

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **039001**

(13) **B9**

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

(15) Информация об исправлении  
**Версия исправления: 1 (W1 B1)  
исправления в формуле: п.6, 14**

(48) Дата публикации исправления  
**2021.12.27, Бюллетень №12'2021**

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2021.11.19**

(21) Номер заявки  
**201792648**

(22) Дата подачи заявки  
**2016.06.10**

(51) Int. Cl. **A61K 39/235** (2006.01)  
**C07K 14/075** (2006.01)  
**C12N 15/861** (2006.01)  
**A61K 39/12** (2006.01)  
**A61K 39/00** (2006.01)

---

**(54) АДЕНОВИРУСНЫЕ ПОЛИНУКЛЕОТИДЫ И ПОЛИПЕПТИДЫ**

---

(31) **1510357.5; PCT/EP2015/063248;  
1514772.1**

(32) **2015.06.12; 2015.06.12; 2015.08.19**

(33) **GB; EP; GB**

(43) **2018.07.31**

(86) **PCT/EP2016/063297**

(87) **WO 2016/198599 2016.12.15**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**ГЛАКСОСМИТКЛАЙН  
БАЙОЛОДЖИКАЛС С.А. (BE)**

(72) Изобретатель:  
**Аммендола Вирджиния, Коллока  
Стефано, Кортезе Риккардо, Грациоли  
Фабьяна, Никозиа Альфредо, Вителли  
Алессандра (BE)**

(74) Представитель:  
**Поликарпов А.В., Соколова М.В.,  
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатъев  
А.В. (RU)**

(56) **WO-A2-2005071093  
WO-A2-2009105084  
WO-A2-2009136977  
WO-A1-2010085984  
WO-A2-2010086189  
WO-A1-2009146902**

**B9**

**039001**

---

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

---

**039001  
B9**

### Область изобретения

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

#### Предшествующий уровень техники

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

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

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

Векторы, композиции и способы по настоящему изобретению могут обладать одной или более улучшенными характеристиками относительно предшествующего уровня техники, включая более высокую продуктивность, улучшенную иммуногенность и повышенную экспрессию трансгена, но не ограничиваясь ими. Векторы по данному изобретению могут найти применение в экспрессии одного или более иммуногенов, полезных для иммунизации человека или не являющегося человеком животного против патогена.

Респираторный синцитиальный вирус (RSV) является высокозаразным патогеном человека, вызывающим инфекции дыхательных путей у людей всех возрастов. На протяжении первого года жизни 50-70% младенцев оказываются инфицированными RSV и, по существу, у всех детей имеется инфекция RSV ко второму дню рождения. Риск тяжелой ассоциированной с RSV инфекции нижних дыхательных путей (LRTI) является наибольшим у младенцев в возрасте младше 6 месяцев и является ведущей причиной госпитализации. Инфекция RSV не обеспечивает полноценный защитный иммунитет. Симптоматические реинфекции RSV часто возникают в более позднем возрасте и продолжают в течение жизни взрослого человека. Как правило, такие реинфекции остаются недиагностированными, поскольку они обычно присутствуют как обыкновенные острые инфекции верхних дыхательных путей. У более уязвимых лиц (например, у взрослых с ослабленным иммунитетом или у пожилых) реинфекции могут также приводить к тяжелому заболеванию.

В настоящее время вакцин против RSV не существует, а лечение заболевания RSV в основном является симптоматическим и поддерживающим. Противовирусное лекарственное средство рибавирин в настоящее время является единственной одобренной антивирусной терапией для лечения RSV, однако его применение ограничивается тяжелыми требующими госпитализации случаями заболевания вследствие существующей неопределенности относительно его эффективности, трудности введения (аэрозоль) и высокой стоимости [American Academy of Pediatrics Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis, 2006]. Специфические в отношении RSV моноклональные антитела (паливизумаб, Synagis™, Medimmune) показаны для предупреждения серьезных требующих госпитализации LRTI, вызванных RSV, у детей с высоким риском заболевания RSV, однако они не показаны или не рекомендованы для общей здоровой популяции детей вследствие высокой стоимости и необходимости повторного введения.

В конце 1960-х инактивированная формалином цельная вакцина из вируса RSV (FI-RSV), протестированная в клинических исследованиях, привела к более тяжелым клиническим симптомам при последующем естественном инфицировании RSV у детей в возрасте младше двух лет [Kim, 1969; Chin, 1969]). Этот опыт привел к усилению опасений в отношении безопасности кандидатных педиатрических вакцин против RSV. С тех пор были проведены и продолжают проводиться исследования нескольких экспериментальных вакцин, включая живые аттенуированные вакцины на основе вирусов, а также вакцины на основе очищенных или рекомбинантных вирусных белков. Однако лицензированной вакцины для предупреждения заболевания RSV по-прежнему не существует.

#### Краткое изложение сущности изобретения

Предложен выделенный полинуклеотид, который кодирует полипептид, выбранный из группы, со-



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

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

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

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

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

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

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

(з) рекомбинантный аденовирус, содержащий полинуклеотид, описанный в (а), (б) или (в) выше.

Также предложен выделенный аденовирусы полипептид, выбранный из группы, состоящей из

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

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

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

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

#### **Краткое описание графических материалов**

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

ChAd3 (SEQ ID NO: 27),

PanAd3 (SEQ ID NO: 28),

ChAd17 (SEQ ID NO: 29),

ChAd19 (SEQ ID NO: 30),

ChAd24 (SEQ ID NO: 31),

ChAd155 (SEQ ID NO: 1),

ChAd11 (SEQ ID NO: 32),

ChAd20 (SEQ ID NO: 33),

ChAd31 (SEQ ID NO: 34),

PanAd1 (SEQ ID NO: 35),

PanAd2 (SEQ ID NO: 36).

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

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

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

Фиг. 5 - схематическое изображение pChAd155/RSV.

Фиг. 6 - схематическое изображение ВАС ChAd155/RSV.

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

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

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

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

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

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

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

Фиг. 14 - схематическое изображение синтетического фрагмента ДНК, использованного для экспрессии антигенов RSV вектором ChAd155-RSV.

Фиг. 15 - титры антитела к белку F, индуцированного ChAd155-RSV и PanAd3-RSV, у мышей BALB/c.

Фиг. 16 - титры RSV в назальных тканях (А) и гомогенатах легких (В), нейтрализующее антитело RSV (С) и показатель патологии (D) после заражения вирусом.

Фиг. 17 - кинетика индуцирования bRSV-специфического IgG (А) и нейтрализующих RSV антител (В). Символы обозначают среднее геометрическое для каждой группы, а планки погрешностей обозначают 95% доверительные интервалы среднего геометрического.

Фиг. 18 - кинетика средних вирусных титров в назофарингеальных мазках, обнаруживаемых до 6 суток после заражения bRSV.

Фиг. 19 - влияние вакцинации на репликацию bRSV в нижних дыхательных путях.

Фиг. 20 - влияние вакцинации на крупные уплотнения легочной ткани через 6 суток после заражения bRSV.

Фиг. 21 - влияние вакцинации на легочный воспалительный ответ через 6 суток после заражения bRSV.

#### Описание последовательностей

- SEQ ID NO: 1 - полипептидная последовательность фибриллы ChAd155,  
 SEQ ID NO: 2 - полинуклеотидная последовательность, кодирующая фибриллу ChAd155,  
 SEQ ID NO: 3 - полипептидная последовательность пентона ChAd155,  
 SEQ ID NO: 4 - полинуклеотидная последовательность, кодирующая пентон ChAd155,  
 SEQ ID NO: 5 - полипептидная последовательность гексона ChAd155,  
 SEQ ID NO: 6 - полинуклеотидная последовательность, кодирующая гексон ChAd155,  
 SEQ ID NO: 7 - полинуклеотидная последовательность, кодирующая ChAd155#1434,  
 SEQ ID NO: 8 - полинуклеотидная последовательность, кодирующая ChAd155#1390,  
 SEQ ID NO: 9 - полинуклеотидная последовательность, кодирующая ChAd155#1375,  
 SEQ ID NO: 10 - полинуклеотидная последовательность, кодирующая ChAd155 дикого типа,  
 SEQ ID NO: 11 - полинуклеотидная последовательность, кодирующая ChAd155/RSV,  
 SEQ ID NO: 12 - полинуклеотидная последовательность, кодирующая промотор CASI,  
 SEQ ID NO: 13 - полинуклеотидная последовательность 1 праймера Ad5orf6,  
 SEQ ID NO: 14 - полинуклеотидная последовательность 2 праймера Ad5orf6,  
 SEQ ID NO: 15 - полинуклеотидная последовательность 1 праймера BAC/CHAd155 ΔE1\_TetO hCMV RpsL-Kana,  
 SEQ ID NO: 16 - полинуклеотидная последовательность 2 праймера BAC/CHAd155 ΔE1\_TetO hCMV RpsL-Kana (#1375),  
 SEQ ID NO: 17 - полинуклеотидная последовательность праймера 1021-FW E4 Del Step 1,  
 SEQ ID NO: 18 - полинуклеотидная последовательность праймера 1022-RW E4 Del Step1,  
 SEQ ID NO: 19 - полинуклеотидная последовательность праймера 1025-FW E4 Del Step2,  
 SEQ ID NO: 20 - полинуклеотидная последовательность праймера 1026-RW E4 Del Step2,  
 SEQ ID NO: 21 - полинуклеотидная последовательность праймера 91-SubMonte FW,  
 SEQ ID NO: 22 - полинуклеотидная последовательность праймера 890-BghPolyA RW,  
 SEQ ID NO: 23 - полинуклеотидная последовательность праймера CMVfor,  
 SEQ ID NO: 24 - полинуклеотидная последовательность праймера CMVrev,  
 SEQ ID NO: 25 - полинуклеотидная последовательность зонда CMVFAM-TAMRA для qPCR,  
 SEQ ID NO: 26 - полинуклеотидная последовательность посттранскрипционного регуляторного элемента вируса гепатита сурков (WPPE),  
 SEQ ID NO: 27 - аминокислотная последовательность белка фибриллы ChAd3,  
 SEQ ID NO: 28 - аминокислотная последовательность белка фибриллы PanAd3,  
 SEQ ID NO: 29 - аминокислотная последовательность белка фибриллы ChAd17,  
 SEQ ID NO: 30 - аминокислотная последовательность белка фибриллы ChAd19,  
 SEQ ID NO: 31 - аминокислотная последовательность белка фибриллы ChAd24,  
 SEQ ID NO: 32 - аминокислотная последовательность белка фибриллы ChAd11,  
 SEQ ID NO: 33 - аминокислотная последовательность белка фибриллы ChAd20,  
 SEQ ID NO: 34 - аминокислотная последовательность белка фибриллы ChAd31,  
 SEQ ID NO: 35 - аминокислотная последовательность белка фибриллы PanAd1,  
 SEQ ID NO: 36 - аминокислотная последовательность белка фибриллы PanAd2,  
 SEQ ID NO: 37 - аминокислотная последовательность RSV FATM-N-M2-1,  
 SEQ ID NO: 38 - полинуклеотидная последовательность HIV Gag.

#### Подробное описание изобретения

Аденовирус.

Аденовирусы имеют характерную морфологию с икосаэдрическим капсидом, содержащим три основных белка: гексон (II), основание пентона (III) и булавовидная фибрилла (IV), а также несколько других минорных белков VI, VIII, IX, IIIa и IVa2. Вирусный геном представлен линейной двуцепочечной

ДНК. Вирусная ДНК находится в тесной связи с высокоосновным белком VII и малым пептидом рХ (ранее обозначавшимся  $\mu$ ). Другой белок, V, упакован в этом комплексе ДНК-белок и обеспечивает структурную связь с капсидом через белок VI. Вирус также содержит кодируемую вирусом протеазу, которая необходима для процессинга некоторых структурных белков для продуцирования зрелого инфекционного вируса.

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

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

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

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

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

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

Несмотря на сходство общей архитектуры фибрилл аденовирусов многих серотипов, их аминокислотные последовательности переменны, что влияет на их функцию, а также на структуру. Например, ряд областей, экспонированных на поверхности шаровидного утолщения фибриллы, представляют легко адаптирующиеся сайты связывания рецепторов. Глобулярная форма шаровидного утолщения фибриллы позволяет рецепторам связываться по бокам или на вершине шаровидного утолщения фибриллы. Эти сайты связывания обычно располагаются в экспонированных на поверхности петлях, соединяющих  $\beta$ -слои, консервативность которых среди аденовирусов человека мала. Экспонированные боковые цепи этих петель обеспечивают разнообразие характеристик поверхности шаровидного утолщения при сохра-

нении третичной и четвертичной структуры. Например, электростатический потенциал и распределения заряда на поверхности шаровидного утолщения могут варьировать благодаря широкому диапазону изоэлектрических точек у последовательностей шаровидного утолщения, от pI приблизительно 9 для Ad 8, Ad 19 и Ad 37 до приблизительно 5 для аденовирусов подгруппы В. Как структурно сложный вирусный лиганд, белок фибриллы позволяет экспонировать разнообразные связывающие поверхности (шаровидное утолщение) в различных ориентациях и на разном удалении (стебель) от вирусного капсида.

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

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

Выравнивание, приведенное на фиг. 1, демонстрирует различия между белками фибрилл обезьяньих аденовирусов группы С. Поразительно, что последовательности фибрилл этих аденовирусов можно упрощенно разделить на группы с длинной фибриллой, как ChAd155, или с короткой фибриллой, как ChAd3. Это различие в длине обусловлено делецией 36 аминокислот в короткой фибрилле приблизительно в положении 321 по сравнению с длинной фибриллой. Кроме того, существует ряд аминокислотных замен, которые различаются между подгруппами с короткой и длинной фибриллами, но согласуются внутри каждой подгруппы. Хотя точная функция этих различий до сих пор не выяснена, с учетом функции и иммуногенности фибриллы, они могут быть существенными. Было показано, что одной из детерминант вирусного тропизма является длина стебля фибриллы. Было показано, что вектор Ad5 с более коротким стеблем менее эффективно связывается с рецептором CAR и имеет более низкую инфицирующую способность (Ambriovic-Ristov A. et al. *Virology.* (2003) 312(2):425-33). Полагают, что данное нарушение является результатом повышенной жесткости более короткой фибриллы, ведущей к менее эффективному присоединению к клеточному рецептору (Wu, E. et al. *J. Virol.* (2003) 77(13): 7225-7235). Эти исследования могут объяснить улучшенные свойства ChAd155, несущего более длинные и более гибкие фибриллы, по сравнению с ранее описанными ChAd3 и PanAd3, имеющими фибриллы с более коротким стеблем.

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

Все три белка капсида предположительно способствуют низкому доминированию серотипа и, следовательно, их можно применять независимо друг от друга или в комбинации для подавления аффинно-

сти аденовируса к уже существующим нейтрализующим антителам, например, для получения рекомбинантного аденовируса со сниженным доминированием серотипа. Такой рекомбинантный аденовирус может быть химерным аденовирусом с белками капсида из различных серотипов по меньшей мере с белком фибриллы из ChAd155.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

и/или

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

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

Предпочтительно функциональное производное полипептида, имеющего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3, имеет аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60,0%, например по меньшей мере на 70,0%, например по меньшей мере на 80,0%, например по меньшей мере на 85,0%, например по меньшей мере на 90,0%, например по меньшей мере на 91,0% идентична, например по меньшей мере на 93,0%, идентична например по меньшей мере на 95,0% идентична, например по меньшей мере на 97,0% идентична, например по меньшей мере на 98,0% идентична, например по меньшей мере на 99,0%, например по меньшей мере на 99,2%, например по меньшей мере на 99,4%, например на 99,5% идентична, например по меньшей мере на 99,6%, например по меньшей мере на 99,7% идентична, например по меньшей мере на 99,8% идентична, например на 99,9% идентична на всем своем протяжении аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 3. Альтернативно, функциональное производное имеет не более 300, более предпочтительно не более 250, более предпочтительно не более 200, более предпочтительно не более 150, более предпочтительно не более 125, более предпочтительно не более 100, более предпочтительно не более 90, более предпочтительно не более 80, более предпочтительно не более 70, более предпочтительно не более 60, более предпочтительно не более 50, более предпочтительно не более 40, более предпочтительно не более 30, более предпочтительно не более 20, более предпочтительно не более 10, более предпочтительно не более 5, более предпочтительно не более 4, более предпочтительно не более 3, более предпочтительно не более 2, более предпочтительно не более 1







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

#### Остовы ChAd155.

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

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

```

LOCUS       ChAd155             37830 bp    DNA         linear       10-JUN-2015
DEFINITION  Chimp adenovirus 155, complete genome.
COMMENT     Annotation according to alignment of ChAd155 against the human
            Adenovirus 2 reference strain NC_001405
            Two putative ORFs in the E3 region added manually
FEATURES             Location/Qualifiers
     source             1..37830
                        /organism="Chimpanzee adenovirus 155"
                        /mol_type="genomic DNA"
                        /acronym="ChAd155"
     repeat_region     1..101
                        /standard_name="ITR"
                        /rpt_type=inverted
     gene              466..1622
                        /gene="E1A"
     TATA_signal       466..471
                        /gene="E1A"
     prim_transcript   497..1622
                        /gene="E1A"

```

## 039001

```

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

```

## 039001

```

CDS      /gene="L1"
         join(8038..8457,9722..9742)
         /gene="L1"
         /product="L1_13.6K"
CDS      complement(join(8637..10640,14209..14217))
         /gene="E2B"
         /product="E2B_pTP"
gene     10671..10832
misc_RNA /gene="VAI"
         10671..10832
         /gene="VAI"
         /product="VAI"
gene     10902..11072
misc_RNA /gene="VAII"
         10902..11072
         /gene="VAII"
         /product="VAII"
CDS      11093..12352
         /gene="L1"
         /product="L1_52K"
CDS      12376..14157
         /gene="L1"
         /product="L1_pIIIa"
polyA_signal 14197..14202
         /gene="L1"
CDS      14254..16035
         /gene="L2"
         /product="L2_penton"
CDS      16050..16646
         /gene="L2"
         /product="L2_pVII"
CDS      16719..17834
         /gene="L2"
         /product="L2_V"
CDS      17859..18104
         /gene="L2"
         /product="L2_pX"
polyA_signal 18143..18148
         /gene="L2"
CDS      18196..18951
         /gene="L3"
         /product="L3_pVI"
CDS      19063..21945
         /gene="L3"
         /product="L3_hexon"
CDS      21975..22604
         /gene="L3"
         /product="L3_protease"
polyA_signal 22630..22635
         /gene="L3"
gene     complement(22632..27523)
         /gene="E2A"
prim_transcript complement(22632..27494)
         /gene="E2A"
gene     complement(22632..26357)
         /gene="E2A-L"
prim_transcript complement(22632..26328)
         /gene="E2A-L"
polyA_signal complement(22649..22654)
         /note="E2A, E2A-L"
CDS      complement(22715..24367)
         /gene="E2A"
         /note="DBP; genus-common; DBP family"
         /codon_start=1
         /product="E2A"
CDS      24405..26915
         /gene="L4"
         /product="L4_100k"

```

## 039001

TATA\_signal complement(26352..26357)  
/gene="E2A-L"  
CDS join(26602..26941,27147..27529)  
/gene="L4"  
/product="L4\_33K"  
CDS 26602..27207  
/gene="L4"  
/product="L4\_22K"  
TATA\_signal complement(27518..27523)  
/note="E2A, E2B; nominal"  
CDS 27604..28287  
/gene="L4"  
/product="L4\_pVIII"  
gene 27969..32686  
/gene="E3B"  
gene 27969..31611  
/gene="E3A"  
TATA\_signal 27969..27974  
/note="E3A, E3B"  
prim\_transcript 27998..32686  
/gene="E3B"  
prim\_transcript 27998..31611  
/gene="E3A"  
CDS 28288..28605  
/gene="E3A"  
/product="E3\_ORF1"  
polyA\_signal 28594..28599  
/gene="L4"  
CDS 29103..29303  
/gene="E3A"  
/product="E3\_ORF2"  
CDS 29300..29797  
/gene="E3A"  
/product="E3\_ORF3"  
CDS 29826..30731  
/gene="E3A"  
/product="E3\_ORF4"  
CDS 30728..31579  
/gene="E3A"  
/product="E3\_ORF5"  
CDS 31283..31579  
/gene="E3A"  
/product="E3\_ORF6"  
polyA\_signal 31578..31584  
/gene="E3A"  
CDS 31591..31863  
/gene="E3B"  
/product="E3\_ORF7"  
CDS 31866..32264  
/gene="E3B"  
/product="E3\_ORF8"  
CDS 32257..32643  
/gene="E3B"  
/product="E3\_ORF9"  
polyA\_signal 32659..32664  
/gene="E3B"  
gene complement(<32678..32838)  
/gene="U"  
CDS complement(<32678..32838)  
/gene="U"  
/note="exon encoding C terminus unidentified;  
genus-common"  
/product="protein U"  
CDS 32849..34585  
/gene="L5"  
/product="L5\_fiber"  
polyA\_signal 34581..34586  
/gene="L5"

```

gene          complement(34611..37520)
              /gene="E4"
prim_transcript complement(34611..37490)
              /gene="E4"
polyA_signal  complement(34625..34630)
              /gene="E4"
CDS           complement(join(34794..35069,35781..35954))
              /gene="E4"
              /product="E4 ORF7"
CDS           complement(35070..35954)
              /gene="E4"
              /product="E4 ORF6"
CDS           complement(35875..36219)
              /gene="E4"
              /product="E4 ORF4"
CDS           complement(36235..36582)
              /gene="E4"
              /product="E4 ORF3"
CDS           complement(36579..36971)
              /gene="E4"
              /product="E4 ORF2"
CDS           complement(37029..37415)
              /gene="E4"
              /product="E4 ORF1"
TATA_signal   complement(37515..37520)
              /gene="E4"
repeat_region 37740..37830
              /standard_name="ITR"
              /rpt_type=inverted

```

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

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

Дополнительные полинуклеотиды и полипептиды ChAd155.

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

- (а) аденовирусный 5'-инвертированный концевой повтор (ITR);
- (б) аденовирусная область E1A или ее фрагмент, выбранный из областей E1A\_280R и E1A\_243R;
- (в) аденовирусная область E1B или IX или ее фрагмент, выбранный из группы, состоящей из областей E1B\_19K, E1B\_55K и IX;
- (г) аденовирусная область E2B или ее фрагмент, выбранный из группы, состоящей из областей E2B\_pTP, E2B\_полимераза и E2B\_IVa2;
- (д) аденовирусная область L1 или ее фрагмент, где указанный фрагмент кодирует аденовирусный белок, выбранный из группы, состоящей из белков L1\_13.6K, L1\_52K и L1\_pIIIa;
- (е) аденовирусная область L2 или область L2, содержащая полинуклеотид, кодирующий белок пентон по изобретению, или ее фрагмент, где указанный фрагмент кодирует аденовирусный белок, выбранный из группы, состоящей из белка L2\_пентон, белка L2\_pVII, белка L2\_V и белка L2\_pX;
- (ж) аденовирусная область L3 или область L3, содержащая полинуклеотид, кодирующий белок гексон по изобретению, или ее фрагмент, где указанный фрагмент кодирует аденовирусный белок, выбранный из группы, состоящей из белка L3\_pVI, белка L3\_гексон и белка L3\_протеаза;
- (з) аденовирусная область E2A;
- (и) аденовирусная область L4 или ее фрагмент, где указанный фрагмент кодирует аденовирусный белок, выбранный из группы, состоящей из белка L4\_100k, белка L4\_33K, белка L4\_22K и белка L4\_VIII;

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

(л) аденовирусная область L5 или область L5, содержащая полинуклеотид, кодирующий полипептид L5\_фибрилла по изобретению;

(м) аденовирусная (такого как Ad5) область E4 или ее фрагмент, выбранный из группы, состоящей из E4 ORF7, E4 ORF6, E4 ORF4, E4 ORF3, E4 ORF2 и E4 ORF1; в частности ORF6 указанной области E4;

(н) аденовирусный 3'-ITR и/или

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

Определения.

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

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

"Рекомбинантный полинуклеотид" включает репликаты исходного рекомбинантного полинуклеотида.

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

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

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

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

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

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

(г) аденовирус, содержащий в составе своего капсида производное белка капсида, сохраняет по су-

шеству такую же или обеспечивает более высокую продуктивность в отношении трансгена по сравнению с аденовирусом, содержащим немодифицированный белок капсида.

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

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

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

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

Сравнение последовательностей.

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

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

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

последовательности имеют идентичность 42,9%).

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

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

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

Векторы и рекомбинантный аденовирус.

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

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

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

Термин "репликативно-компетентный" аденовирус относится к аденовирусу, который может реп-

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

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

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

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

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

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

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

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

ITR и любые другие аденовирусные последовательности, присутствующие в векторе по настоящему изобретению, могут быть получены из многих источников. Разнообразные штаммы аденовирусов предоставляются Американской коллекцией типовых культур, Манассас, Виргиния, или, по запросу, различными коммерческими и академическими организациями. Кроме того, доступ к последовательностям многих таких штаммов предоставляется различными базами данных, включая, например, PubMed и Gen-

Bank. В литературе описаны гомологичные аденовирусные векторы, полученные из других аденовирусов шимпанзе или человека (например, US 5240846). Доступ к последовательностям ДНК аденовирусов нескольких типов предоставляется GenBank, включая тип Ad5 (номер доступа GenBank M73370). Могут быть получены последовательности аденовирусов любых известных серотипов аденовирусов, таких как 2, 3, 4, 7, 12 и 40, также включая любые из идентифицированных к настоящему времени типов аденовирусов человека. Аналогично, в конструкциях векторов по данному изобретению можно также применять аденовирусы, которые, как известно, инфицируют животных, не являющихся человеком (например, обезьян) (например, US 6083716). Вирусные последовательности, вирусы-хелперы (при необходимости) и рекомбинантные вирусные частицы, а также другие компоненты векторов и последовательности, использованные при конструировании векторов, описанных в данном документе, могут быть получены, как описано ниже.

Получение последовательности, вектора и аденовируса.

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

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

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

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

Комплементация репликативно-некомпетентных векторов.

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

### Вирусы-хелперы.

В зависимости от генов аденовируса, содержащихся в вирусных векторах, использованных как носители минигена, можно применять хелперный аденовирус или нереплицирующийся фрагмент вируса, чтобы обеспечить достаточно последовательностей гена аденовируса, необходимых для продукции инфекционной частицы рекомбинантного вируса, содержащего миниген. Пригодные вирусы-хелперы содержат выбранные последовательности генов аденовируса, отсутствующие в конструкции аденовирусного вектора и/или не экспрессирующиеся пакующей клеточной линией, трансфицированной вектором. В одном воплощении хелперный вирус является дефектным по репликации и содержит гены аденовируса в дополнение предпочтительно к одной или более последовательностям по данному описанию. Такой хелперный вирус предпочтительно применяют в комбинации с клеточной линией, экспрессирующей E1 (и возможно дополнительно экспрессирующей E3).

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

### Линии комплементирующих клеток.

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

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

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

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

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

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

Сборка вирусной частицы и трансфекция клеточной линии.

Как правило, при доставке вектора, содержащего миниген, путем трансфекции вектор доставляют в

количестве от приблизительно 5 до приблизительно 100 мкг ДНК, предпочтительно от приблизительно 10 до приблизительно 50 мкг ДНК в от приблизительно  $1 \times 10^4$  клеток до приблизительно  $1 \times 10^{13}$  клеток, предпочтительно в приблизительно  $10^5$  клеток. Однако относительные количества ДНК вектора в клетках-хозяевах можно корректировать с учетом таких факторов, как выбранный вектор, способ доставки и выбранные клетки-хозяева.

Внедрение вектора в клетку-хозяина можно осуществлять любым способом, известным в области техники, включая трансфекцию и инфицирование. Один или более аденовирусных генов могут быть стабильно интегрированы в геном клетки-хозяина, экспрессироваться стабильно в виде эписом или экспрессироваться транзиторно. Все продукты генов могут экспрессироваться транзиторно, в эписоме или стабильно интегрированном виде, или некоторые из продуктов генов могут экспрессироваться стабильно, тогда как другие экспрессируются транзиторно.

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

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

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

#### Трансгены.

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

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

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

Трансген можно применять для лечения, например, генетических дефектов, в качестве противоопу-

холового средства или вакцины, для индуцирования иммунного ответа и/или для профилактической вакцинации. В данном документе индуцирование иммунного ответа относится к способности белка индуцировать Т-клеточный и/или гуморальный иммунный ответ на белок.

Соответственно, в одном воплощении данного изобретения предложен рекомбинантный вектор по данному изобретению, содержащий экспрессионную кассету, содержащую иммуногенный трансген, имеющий происхождение из патогена. В некоторых воплощениях патоген представляет собой респираторный вирус. Таким образом, в данном изобретении предложен рекомбинантный вектор на основе ChAd155, содержащий экспрессионную кассету, содержащую иммуногенный трансген, имеющий происхождение из респираторного синцитиального вируса (RSV) человека. В одном воплощении рекомбинантный аденовирусный вектор на основе ChAd155 по данному изобретению содержит антиген F RSV и антигены M и N RSV. Более конкретно, нуклеиновая кислота кодирует антиген RSV FATM (белок слияния (F) с делецией трансмембранной и цитоплазматической областей) и антигены RSV M2-1 (антитерминация транскрипции) и N (нуклеокапсид). В некоторых воплощениях рекомбинантный вектор содержит нуклеиновокислотную последовательность (например, с экспрессионной кассетой), кодирующую последовательность SEQ ID NO: 37. В одном воплощении рекомбинантный вектор состоит, по существу, из полинуклеотида, имеющего последовательность SEQ ID NO: 11.

Регуляторные элементы.

В дополнение к трансгену вектор также включает стандартные контрольные элементы, которые функционально связаны с трансгеном таким образом, что обеспечивают его транскрипцию, трансляцию и/или экспрессию в клетке, трансфицированной плазмидным вектором или инфицированной вирусом, полученным по изобретению. В данном документе выражение "функционально связанный" охватывает как контролирующие экспрессию последовательности, которые являются смежными с интересующим геном, так и контролирующие экспрессию последовательности, которые контролируют интересующий ген, действуя *in trans* или на расстоянии.

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

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

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

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

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

Индукцибельные промоторы позволяют регулировать экспрессию гена и могут регулироваться посредством экзогенно вносимых соединений, факторов окружающей среды, таких как температура, или наличия определенного физиологического состояния, например острой фазы, конкретного состояния

дифференцировки клетки или только в реплицирующихся клетках. Индуцибельные промоторы и индуцибельные системы доступны из различных коммерческих источников, включая Invitrogen, Clontech и Ariad, но не ограничиваясь ими. Описаны многие другие системы, которые могут быть легко выбраны специалистом в области техники. Например, индуцибельные промоторы включают цинк-индуцируемый промотор металлотионеина овцы (MT) и дексаметазон (Dex)-индуцируемый промотор вируса опухоли молочной железы мыши (MMTV). Другие индуцибельные системы включают систему промотора T7-полимеразы (WO 98/10088); промотор экдизона насекомых (No et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 93:3346-3351 (1996)), тетрациклин-репрессирруемую систему (Gossen et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89:5547-5551 (1992)), тетрациклин-индуцируемую систему (Gossen et al., Science, 378:1766-1769 (1995), см. также Harvey et al., Curr. Opin. Chem. Biol., 2:512-518 (1998)). Другие системы включают димер FK506, VP16 или р65, с использованием кастрадиола, дифенол-муристерона, RU486-индуцируемую систему (Wang et al., Nat. Biotech., 15:239-243 (1997) и Wang et al., Gene Ther., 4:432-441 (1997)) и рапамицин-индуцируемую систему (Magari et al., J. Clin. Invest., 100:2865-2872 (1997)). Эффективность некоторых индуцибельных промоторов увеличивается со временем. В таких случаях можно повысить эффективность таких систем путем встраивания нескольких tandemно расположенных репрессоров, например TetR, связанный с TetR посредством IRES (участок внутренней посадки рибосомы).

В другом воплощении используют нативный для трансгена промотор. Нативный промотор может быть предпочтителен, когда желательно, чтобы экспрессия трансгена имитировала нативную экспрессию. Нативный промотор можно применять, когда экспрессия трансгена должна регулироваться временно или в процессе развития, или тканеспецифичным образом, или в ответ на определенные транскрипционные стимулы. В следующем воплощении для имитации нативной экспрессии можно также применять другие нативные контролирующие экспрессию элементы, такие как энхансерные элементы, сайты полиаденилирования или консенсусные последовательности Козак.

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

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

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

#### Терапия и профилактика.

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

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

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

Данные методики являются наиболее подходящими для доставки генов в терапевтических целях и для иммунизации, включая индуцирование защитного иммунитета.

Иммуногенные трансгены.

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

Соответственно, в одном воплощении настоящего изобретения предложено применение рекомбинантного аденовируса по настоящему изобретению для лечения заболевания, вызванного патогеном. В одном воплощении такое лечение представляет собой профилактику. В одном воплощении данного изобретения предложено применение рекомбинантного аденовируса для выработки иммунного ответа против патогена. В некоторых воплощениях патоген представляет собой респираторный вирус. Таким образом, в данном изобретении предложено применение рекомбинантного вектора на основе ChAd155, содержащего экспрессионную кассету, содержащую иммуногенный трансген, имеющий происхождение из респираторного синцитиального вируса (RSV) человека для лечения или профилактики инфекции RSV. В одном воплощении рекомбинантный аденовирусный вектор на основе ChAd155 по данному изобретению содержит антиген F RSV и антигены M и N RSV. Более конкретно, нуклеиновая кислота кодирует антиген RSV FATM (белок слияния (F) с делецией трансмембранной и цитоплазматической областей) и антигены RSV M2-1 (антитерминация транскрипции) и N (нуклеокапсид). В частности, трансген кодирует антиген RSV, описываемый SEQ ID NO: 37.

В других воплощениях данного изобретения предложено применение рекомбинантного аденовируса по данному изобретению для изготовления лекарственного средства для выработки иммунного ответа против патогена. Таким образом, в данном изобретении предложено применение рекомбинантного аденовирусного вектора на основе ChAd155, содержащего экспрессионную кассету, содержащую иммуногенный трансген, имеющий происхождение из респираторного синцитиального вируса (RSV) человека для изготовления лекарственного средства для лечения или профилактики инфекции RSV. Более конкретно, трансген кодирует антиген RSV FATM (белок слияния (F) с делецией трансмембранной и цитоплазматической областей) и антигены RSV M2-1 (фактор антитерминации транскрипции) и N (нуклеокапсид). В частности, трансген кодирует антиген RSV, описываемый SEQ ID NO: 37, например в одном воплощении трансген содержит полинуклеотид с SEQ ID NO: 11.

В одном воплощении настоящего изобретения предложен способ лечения или предупреждения заболевания, вызванного патогеном, включающий введение эффективного количества рекомбинантного аденовируса по настоящему изобретению, например аденовируса на основе ChAd155, содержащего экспрессионную кассету, содержащую иммуногенный трансген, имеющий происхождение из патогена. В некоторых воплощениях патоген представляет собой респираторный синцитиальный вирус (RSV) человека. В одном воплощении настоящего изобретения предложен способ выработки или усиления иммунного ответа, направленного против респираторного синцитиального вируса (RSV) человека, включающий введение рекомбинантного аденовируса по настоящему изобретению. В частности, способ выработки или усиления иммунного ответа включает введение эффективного количества аденовируса на основе ChAd155, включающего трансген, кодирующий антиген RSV, описываемый SEQ ID NO: 37, например в одном воплощении трансген содержит полинуклеотид с SEQ ID NO: 11.

В одном воплощении настоящего изобретения предложена иммуногенная композиция, содержащая рекомбинантный аденовирус по настоящему изобретению, например аденовирус на основе ChAd155, включающий экспрессионную кассету, содержащую иммуногенный трансген, имеющий происхождение из патогена, например респираторного синцитиального вируса (RSV) человека и фармацевтически приемлемый эксципиент.

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

В одном воплощении иммуногенная композиция, содержащая рекомбинантный аденовирусный вектор на основе ChAd155 по настоящему изобретению, содержит экспрессионную кассету, содержащую трансген, кодирующий антиген F RSV и антигены M и N RSV. Более конкретно, трансген кодирует антиген RSV FATM (белок слияния (F) с делецией трансмембранной и цитоплазматической областей) и анти-

гены RSV M2-1 (фактор антитерминации транскрипции) и N (нуклеокапсид). В частности, трансген кодирует антиген RSV, описываемый SEQ ID NO: 37, например в одном воплощении трансген содержит полинуклеотид с SEQ ID NO: 11. Возможно, вакцина или иммуногенная композиция по изобретению может быть изготовлена так, чтобы содержать другие компоненты, включая, например, адъюванты, стабилизаторы, регуляторы pH, консерванты и т.п. Примеры подходящих адъювантов приведены ниже в разделе "Адъюванты". Такой адъювант можно вводить с примирующей ДНК-вакциной, кодирующей антиген, для усиления антиген-специфичного иммунного ответа по сравнению с иммунным ответом, развивающимся после первичной вакцинации только ДНК-вакциной, кодирующей антиген. Альтернативно, такой адъювант можно вводить с полипептидным антигеном, который вводят в схеме введения, включающей векторы ChAd155 по изобретению (как описано ниже в разделе "Схемы введения").

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

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

Инфекция RSV не обеспечивает полноценный защитный иммунитет. После инфицирования в раннем детском возрасте происходят реинфекции RSV, проявляющиеся клинически, которые продолжаются на протяжении взрослой жизни. Как правило, такие реинфекции остаются недиагностированными, поскольку они обычно протекают как обыкновенные острые инфекции верхних дыхательных путей. У более уязвимых лиц (например, у взрослых с ослабленным иммунитетом или у пожилых) реинфекции могут также приводить к тяжелому заболеванию. Оба компонента иммунной системы (гуморальный и клеточный иммунитет) вовлечены в защиту от тяжелого заболевания [Guvenel, 2014].

Гуморальный иммунный ответ способен нейтрализовать вирус и подавить репликацию вируса, таким образом играя важную роль в защите против инфекции нижних дыхательных путей, вызванной RSV, и тяжелого заболевания [Piedra, 2003]. Продемонстрировано, что профилактическая пассивная иммунизация моноклональными IgG антителами, нейтрализующими RSV (Synagis), в некоторой степени предупреждает заболевание RSV у недоношенных детей и новорожденных с бронхолегочной дисплазией или лежащим в основе сердечно-легочным заболеванием [Cardenas, 2005].

T-клетки также вовлечены в контроль заболевания, вызванного RSV. Летальные инфекции RSV были описаны у пациентов с низким количеством CD8 T-клеток, как в случае тяжелой комбинированной иммунной недостаточности, у реципиентов костного мозга и легочного трансплантата [Hertz, 1989]. Гистопатологические исследования случаев инфекции RSV у новорожденных с летальным исходом показывают, что существует относительная недостаточность CD8 T-клеток в инфильтрате легкого [Welliver, 2007]. Более того, в моделях на животных с RSV присутствие CD8 T-клеток, продуцирующих интерферон гамма (IFN- $\gamma$ ), было ассоциировано с ослабленным ответом Th2 и пониженной эозинофилией [Castilow, 2008; Stevens, 2009].

Полагают, что рекомбинантные векторы, описанные в данном документе, будут высокоэффективны для индуцирования цитолитических T-клеток и антител, направленных на встроенный гетерологичный антигенный белок, экспрессируемый вектором.

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

Описаны две группы штаммов RSV человека, группы A и B, основанные, главным образом, на раз-

личиях антигенности гликопротеина G. В настоящее время выделены различные штаммы RSV, любые из которых являются подходящими, когда речь идет об антигенах иммуногенных комбинаций, описанных в данном документе. Примеры штаммов, обозначенных номерами доступа GenBank и/или EMBL, можно найти в опубликованной заявке на патент US 2010/0203071 (WO 2008114149), включенной в данное описание путем ссылки для изложения нуклеотидных и полипептидных последовательностей белков F и G RSV, подходящих для применения в данном изобретении. В воплощении белок F RSV может представлять собой эктодомен белка F RSV (FATM).

Примеры нуклеиновокислотных и белковых последовательностей белков M и N можно найти, например, в опубликованной заявке на патент US 2014/0141042 (WO 2012/089833), включенной в данное описание для изложения нуклеотидных и полипептидных последовательностей белков M и N RSV, подходящих для применения в данном изобретении.

Предпочтительно для применения в данном изобретении трансгенная нуклеиновая кислота кодирует антиген F RSV и антигены M и N RSV. Более конкретно, нуклеиновая кислота кодирует антиген RSV FATM (белок слияния (F) с делецией трансмембранной и цитоплазматической областей) и антигены RSV M2-1 (фактор антитерминации транскрипции) и N (нуклеокапсид).

Белок слияния (F) с делецией трансмембранной и цитоплазматической областей (F0ΔTM).

Белок F RSV представляет собой основной поверхностный антиген и опосредует вирусное слияние с клетками-мишенями. Белок F представляет собой антиген, являющийся высококонсервативным среди подгрупп и штаммов RSV. Белок F является мишенью для нейтрализующих антител, включая профилактическое нейтрализующее RSV моноклональное антитело Synagis. Делеция трансмембранной области и цитоплазматического хвоста делает возможной секрецию белка FATM. Нейтрализующие антитела, включая Synagis, распознающие растворимую форму белка F, ингибируют инфицирующую способность RSV *in vitro* [Magro, 2010].

Белок нуклеокапсида (N).

Белок N представляет собой внутренний (неэкспонируемый) антиген, являющийся высококонсервативным среди штаммов RSV и известный как источник множества эпитопов, распознаваемых T-клетками [Townsend, 1984].

Белок N является существенным для репликации и транскрипции генома RSV. Основной функцией белка N является инкапсуляция вирусного генома для транскрипции РНК, репликации и упаковки, а также его защита от рибонуклеаз.

Белок антитерминации транскрипции (M2-1).

Белок M2-1 представляет собой фактор антитерминации транскрипции, имеющий важное значение для эффективного синтеза полноразмерных информационных РНК (мРНК), а также для синтеза полицистронных мРНК со сквозным пропитыванием, характерных для несегментированных вирусов с отрицательной цепью РНК. M2-1 представляет собой внутренний (неэкспонируемый) антиген, являющийся высококонсервативным среди штаммов RSV и известный как источник множества эпитопов, распознаваемых T-клетками [Townsend, 1984].

В одном воплощении данного изобретения предложен рекомбинантный вектор на основе ChAd155, содержащий трансген, кодирующий антиген RSV FATM и антигены M2-1 и N RSV, где сайт саморасщепления находится между антигеном RSV FATM и M2-1 RSV, а гибкий линкер расположен между антигенами M2-1 и N RSV. В одном воплощении подходящая трансгенная нуклеиновая кислота кодирует полипептид, представленный SEQ ID NO: 37.

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

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

Ген Gag транслируется в виде полипротеина-предшественника, который расщепляется протеазой с образованием продуктов, включающих белок матрикса (p17), капсид (p24), нуклеокапсид (p9), p6 и два соединительных пептида, p2 и p1, все из которых являются примерами фрагментов Gag.

Ген Gag дает начало белку-предшественнику Gag размером 55 кДа, также обозначаемому как p55, который экспрессируется с не прошедшей сплайсинг вирусной мРНК. В ходе трансляции N конец p55 подвергается миристоилированию, что запускает его ассоциацию с цитоплазматической стороной клеточных мембран. Ассоциированный с мембраной полипротеин Gag захватывает две копии вирусной геномной РНК наряду с другими вирусными и клеточными белками, тем самым запуская процесс отпочковывания вирусной частицы от поверхности инфицированной клетки. После отпочковывания p55 расщепляется протеазой, кодируемой вирусом (продукт гена pol) в ходе процесса созревания вируса, на четыре более мелких белка, обозначаемых как MA (матрикс [p17]), CA (капсид [p24]), NC (нуклеокапсид [p9]) и

рб, все из которых являются примерами фрагментов Gag. В одном воплощении векторы по данному изобретению содержат полипептид Gag SEQ ID NO: 38.

Адьюванты.

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

Одним из подходящих адьювантов является монофосфориллипид А (MPL), в частности 3-де-О-ацелированный монофосфориллипид А (3D-MPL). Химически он часто поставляется в виде смеси 3-де-О-ацелированного монофосфориллипида А с 4, 5 или 6 ацелированными цепями. Его можно очистить и получить способами, изложенными в GB 2122204 В, где также изложено получение дифосфориллипида А и его 3-О-деацелированных вариантов. Описаны другие очищенные и синтетические липополисахариды (патенты US 6005099 и EP 0729473 В1; Hilgers et al., 1986, Int.Arch. Allergy. Immunol., 79(4):392-6; Hilgers et al., 1987, Immunology, 60(1):141-6; и EP 0549074 В1).

Сапонины также представляют собой подходящие адьюванты (см. Lacaille-Dubois, M. and Wagner H., A review of the biological and pharmacological activities of saponins. Phytomedicine vol. 2 pp. 363-386 (1996)). Например, сапонин Quil А (полученный из коры южноамериканского дерева Quillaja Saponaria Molina) и его фракции, описанные в патенте US 5057540 и Kensil, Grit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst., 1996, 12:1-55; и EP 0362279 В1. Очищенные фракции Quil А также известны как иммуностимуляторы, такие как QS21 и QS17; способы их получения описаны в патентах US 5057540 и EP 0362279 В1. В указанных источниках также описан QS7 (негемолитическая фракция Quil-А). Применение QS21 также описано Kensil et al. (1991, J. Immunology, 146: 431-437). Также известны комбинации QS21 с полисорбатом или циклодекстрином (WO 99/10008). Системы адьювантов в виде частиц, содержащие фракции QuilA, такие как QS21 и QS7, описаны в WO 96/33739 и WO 96/11711.

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

Адьюванты, такие как описанные выше, могут быть приготовлены вместе с носителями, такими как липосомы, эмульсии типа "масло в воде" и/или солями металлов (включая соли алюминия, такие как гидрат окиси алюминия). Например, 3D-MPL может быть объединен с гидроксидом алюминия (EP 0689454) или эмульсиями масло в воде (WO 95/17210); QS21 может быть приготовлен вместе с липосомами, содержащими холестерин (WO 96/33739), эмульсиями типа "масло в воде" (WO 95/17210) или квасцами (WO 98/15287); CpG может быть приготовлен вместе с квасцами (Brazolot-Millan, см. выше) или другими катионными носителями.

В данном изобретении можно использовать комбинации адьювантов, в частности комбинацию монофосфориллипида А и производного сапонины (см., например, WO 94/00153; WO 95/17210; WO 96/33739; WO 98/56414; WO 99/12565; WO 99/11241), более конкретно комбинацию QS21 и 3D-MPL, как описано в WO 94/00153, или композицию, где QS21 объединен с липосомами, содержащими холестерин (DQ), как описано в WO 96/33739. Альтернативно, комбинация CpG и сапонины, такого как QS21, представляет собой адьювант, подходящий для применения в данном изобретении. Эффективная адьювантная композиция, включающая QS21, 3D-MPL и токоферол в эмульсии "масло в воде" описана в WO 95/17210 и представляет собой другую композицию для применения в данном изобретении. Сапониновые адьюванты можно готовить в липосомах и комбинировать с иммуностимулирующим олигонуклеотидом. Так, подходящие адьювантные системы включают, например, комбинацию монофосфориллипида А, предпочтительно 3D-MPL, вместе с солью алюминия (например, как описано в WO 00/23105). Дополнительные примеры адьювантов включают QS21 и/или MPL и/или CpG. QS21 может быть объединен с липосомами, содержащими холестерин, как описано в WO 96/33739.

Другие подходящие адьюванты включают алкил-глюкозаминид-фосфаты (AGP), такие, как описан-

ные в WO 9850399 или в US 6303347 (также описывает способы получения AGP), или фармацевтически приемлемые соли AGP, как описано в патенте US 6764840. Некоторые AGP представляют собой агонисты TLR4, а некоторые являются антагонистами TLR4. И те, и другие можно применять в качестве адъювантов.

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

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

#### Схемы введения.

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

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

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

В дополнительном примере схема лечения может включать либо одновременную (такую как совместное введение), либо последовательную (такую как прайм-буст) доставку (1) одного или более аденовирусных векторов ChAd155 и (2) дополнительного компонента, такого как векторы, не являющиеся аденовирусными, невирусные векторы и/или ряд других терапевтически полезных соединений или молекул, таких как антигенные белки, возможно вводимые одновременно с адъювантом. Указанные схемы могут обеспечивать доставку одинаковых или различных терапевтических или иммуногенных молекул. Примеры совместного введения включают гомолатеральное совместное введение и контралатеральное со-

вместное введение (более подробно описанные ниже в разделе "Способы доставки и дозы").

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

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

В другом воплощении схема лечения включает введение иммуногенной композиции беременной матери и последующее введение дополнительной иммуногенной композиции ребенку после рождения, например, через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 месяцев после рождения. Антитела, выработанные в результате иммунизации матери, могут проникать через плаценту и обеспечивать пассивную иммунизацию плода. В одном воплощении иммунизацию матери осуществляют путем введения рекомбинантного белкового антигена, а иммунизацию ребенка путем введения рекомбинантного аденовирусного вектора по данному изобретению. В другом воплощении иммунизацию матери осуществляют путем введения рекомбинантного аденовирусного вектора по данному изобретению, а иммунизацию ребенка путем введения рекомбинантного белкового антигена. В другом воплощении как иммунизацию матери, так и иммунизацию ребенка осуществляют путем введения рекомбинантного аденовирусного вектора по данному изобретению.

Таким образом, в изобретении предложено применение рекомбинантного аденовирусного вектора на основе ChAd155 по данному изобретению для выработки иммунного ответа против RSV у ребенка, в частности у ребенка, рожденного от матери, иммунизированной против RSV во время беременности. Соответственно, в данном изобретении предложено применение рекомбинантного аденовирусного вектора на основе ChAd155, содержащего иммуногенный трансген, имеющий происхождение из респираторного синцитиального вируса (RSV) человека, для изготовления лекарственного средства для выработки иммунного ответа у ребенка. Предпочтительно ребенок рожден от матери, иммунизированной против RSV во время ее беременности.

Более конкретно, трансген кодирует антиген RSV FATM (белок слияния (F) с делецией трансмембранной и цитоплазматической областей) и антигена RSV M2-1 (фактор антитерминации транскрипции) и N (нуклеокапсид). В частности, трансген кодирует антиген RSV, описываемый SEQ ID NO: 37, например, в одном воплощении трансген содержит полинуклеотид SEQ ID NO: 11.

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

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

Предпочтительно бустерную композицию вводят через от приблизительно 2 до приблизительно 27 недель после введения субъекту примиряющей композиции. Введение бустерной композиции осуществляют с использованием эффективного количества бустерной композиции, содержащей или способной доставлять тот же антиген или другой антиген по сравнению с введенным в составе примиряющей вак-

цины. Бустерная композиция может состоять из рекомбинантного вирусного вектора, имеющего происхождение из того же самого вирусного источника или из другого источника. Альтернативно, бустерная композиция может представлять собой композицию, индуцирующую иммунный ответ у хозяина, содержащую тот же антиген, что и кодируемый примирующей вакциной, но в форме белка. Основные требования к бустерной композиции состоят в том, чтобы антиген композиции представлял собой тот же антиген или антиген, перекрестно-реагирующий с антигеном, кодируемым примирующей композицией.

Способы доставки и дозы.

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

В некоторых воплощениях рекомбинантный аденовирус по изобретению вводят субъекту путем внутримышечной инъекции, интравагинальной инъекции, внутривенной инъекции, внутрибрюшинной инъекции, подкожной инъекции, нанесения на кожу, внутрикожного введения, назального введения или перорального введения.

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

Дозы вирусных векторов будут зависеть преимущественно от таких факторов, как состояние, подлежащее лечению, возраст, масса тела и здоровье пациента, и, следовательно, могут варьировать у пациентов.

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

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

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

Как правило, доза для человека будет находиться в объеме от 0,1 до 2 мл. Таким образом, описанная в данном документе композиция может быть приготовлена в объеме, например, 0,1, 0,15, 0,2, 0,5, 1,0,

1,5 или 2,0 мл человеческой дозы для каждого из иммуногенных компонентов в отдельности или для их комбинации.

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

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

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

Далее изобретение будет описано более подробно посредством примеров, которые не являются исчерпывающими.

### Примеры

#### Пример 1. Выделение ChAd155.

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

#### Пример 2. Конструирование вектора ChAd155.

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

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

#### 2.1. Делеция области E1: конструирование ВАС/ChAd155 ΔE1 TetO hCMV RpsL-Kana#1375.

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

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

Клетки BJ5183 котрансформировали путем электропорации очищенной вирусной ДНК ChAd155 и челночным вектором Subgroup C ВАС, разрезанным рестрикционным ферментом IScel и затем выделенным из геля. Гомологичная рекомбинация, происходящая между геном pIX и последовательностями правого ITR (находящимися на концах линейаризованной ДНК челночного вектора Species C ВАС) и гомологичными последовательностями, присутствующими в вирусной ДНК ChAd155, приводила к встраиванию вирусной геномной ДНК ChAd155 в челночный вектор ВАС. При этом область E1 вируса была делетирована и замещена кассетой RpsL-Kana с образованием ВАС/ChAd155 ΔE1/TetO hCMV RpsL-Kana#1375.

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

2.2.1. Делеция области E4 - конструирование pChAd155 ΔE1, E4\_Ad5E4orf6/TetO hCMV RpsL-Kana (#1434).

Для улучшения размножения вектора в остоле вектора осуществили делецию области E4, расположенной между нуклеотидами 34731-37449 (последовательность ChAd155 дикого типа), путем замещения нативной области E4 кодирующей последовательностью Ad5E4orf6 с применением стратегии, включающей несколько стадий клонирования и гомологичной рекомбинации в *E. coli*. Осуществляли полную

делецию кодирующей области E4, при этом нативный промотор E4 и сигнал полиаденилирования сохраняли. Для этого сконструировали челночный вектор, позволяющий осуществить вставку Ad5orf6 путем замены нативной области E4 ChAd155 посредством гомологичной рекомбинации в E.coli BJ5183, как подробно описано ниже.

Конструирование pARS SpeciesC Ad5E4orf6-1.

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

Конструирование pARS SpeciesC Ad5E4orf6-2.

Для делеции области E4 фрагмент ДНК 177 п.н., охватывающий от 34586 п.н. до 34730 п.н. последовательности ChAd155 wt (SEQ ID NO: 10), амплифицировали посредством PCR с использованием плазмиды BAC/ChAd155 ΔE1\_TetO hCMV RpsL-Kana (#1375) в качестве матрицы со следующими олигонуклеотидами: 5'-ATTCAGTGTACAGGCGCGCAAAGCATGACGCTGTTGATTGATTC-3' (SEQ ID NO: 15) и 5'-ACTAGGACTAGTTATAAGCTAGAAATGGGGCTTTGC-3' (SEQ ID NO: 16). PCR-фрагмент разрезали посредством BsrGI и SpeI и клонировали в pARS SubGroupC Ad5orf6-1, разрезанный посредством BsrGI и SpeI, с получением плазмиды pARS SpeciesC Ad5orf6-2 (#1490). На фиг. 4 приведено схематическое изображение указанной челночной плазмиды. В частности, челночная плазида имела следующие характеристики: левый ITR: от 1 до 113 п.н., первые 460 п.н. вида C: от 1 по до 460 п.н., ChAd155 wt (от 34587 п.н. до 34724 п.н. SEQ ID NO: 10): от 516 до 650 п.н., Ad5orf6: от 680 до 1561 п.н., последние 393 п.н. вида C: от 1567 до 1969 п.н., правый ITR: от 1857 до 1969 п.н.

Конструирование pChAd155 ΔE1, E4\_Ad5E4orf6/TetO hCMV RpsL-Kana (#1434).

Полученную плазмиду pARS SubGroupC Ad5orf6-2 затем использовали для замещения области E4 в составе остова ChAd155 на Ad5orf6. Для этого плазмиду BAC/ChAd155 ΔE1\_TetO hCMV RpsL-Kana (#1375) разрезали посредством PacI/PmeI и котрансформировали в клетки BJ5183 разрезанной плазмидой pARS SubGroupC Ad5orf6-2 BsrGI/AscI, для получения преаденоплазмиды pChAd155 ΔE1, E4\_Ad5E4orf6/TetO hCMV RpsL-Kana (#1434).

2.2.2. Встраивание экспрессионной кассеты RSV - конструирование pChAd155ΔE1, E4\_Ad5E4orf6/TetO hCMV RSV.

Антигены вакцины представляют собой полученные с применением компьютерных технологий консенсусные последовательности, полученные при выравнивании последовательностей множества различных изолятов RSV подгруппы А, полученных из базы данных национального центра Биотехнологической информации (NCBI). Для каждого антигена консенсусная белковая последовательность была получена с использованием программы MUSCLE (множественного сравнения последовательностей с использованием log-ожидаания) версии 3.6 путем выравнивания всех неидентичных последовательностей и применения правила большинства. При использовании BLAST полученная консенсусная последовательность белка F отличалась от природного аннотированного варианта embCAA26143.1 только одной аминокислотой. Консенсусный белок N также имел только одну аминокислоту, отличающуюся от аннотированного варианта ID: 1494470, тогда как белок M2-1 был идентичен варианту P04545. Наконец, каждая антигенная последовательность была подвергнута оптимизации кодонов для экспрессии в эукариотических клетках, синтезирована химическим способом и собрана. Конструкция, показанная на фиг. 14 и SEQ ID NO: 37, содержит область 2А вируса ящура, принадлежащего роду афтовировусов (18 аминокислот), между растворимым белком F FΔTM и двумя другими антигенами RSV, которая опосредует процессинг полипротеина благодаря трансляционному эффекту, известному как "рибосомное перепрыгивание" [Donnelly, 2001]. После трансфекции клеток млекопитающих происходит расщепление и растворимый белок F выявляют в супернатанте клеточной культуры. Напротив, слитый белок N-M2-1 экспрессируется и выявляется во внутриклеточной фракции.

Кассету RSV клонировали в линейаризованный преаденоакцепторный вектор посредством гомологичной рекомбинации в E.coli, основанной на гомологии, существующей между промотором HCMV и последовательностями BGH polyA. Плазмиду rvjTetOhCMV-bghpolyA\_RSV разрезали посредством SfiI и SpeI, чтобы вырезать фрагмент 4,65 т.п.н., содержащий промотор HCMV с последовательностью tetO, RSV и BGHpolyA. Полученный фрагмент RSV 4,65 т.п.н. клонировали путем гомологичной рекомбинации в акцепторный вектор pChAd155 ΔE1, E4\_Ad5E4orf6/TetO hCMV RpsL-Kana (#1434), несущий селекционную кассету RpsL-Kana, под контролем HCMV и BGHрА. Акцепторную преаденоплазмиду линейаризовали с помощью рестрикционной эндонуклеазы SnaBI. Полученная конструкция представляла собой вектор pChAd155 ΔE1, E4\_Ad5E4orf6/TetO hCMV RSV (фиг. 5).

2.3. Конструирование вектора BAC посредством рекомбинационной инженерии.

2.3.1. Делеция области E4 - конструирование BAC/ChAd155 ΔE1, E4\_Ad5E4orf6/TetO hCMV RpsL-Kana#1390.

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

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

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

Селекционную кассету Amp-LacZ-SacB амплифицировали посредством PCR, используя приведенные ниже олигонуклеотиды, содержащие последовательности, фланкирующие E4, для обеспечения гомологичной рекомбинации: 1021-FW E4 Del Step1 (5'-ТТААТАGACACAGTAGCTТААТАGACCCAGTAGTGCAAAGCCCAATTCTAGCTTATAACCCCTATTGTTTATTTTCT-3') (SEQ ID NO: 17) и 1022-RW E4 Del Step1 (5'-ATATATACTCTCGGCCTTTTACACTGCGAAGTGTTGGTGCTGGTCTGCGTTGAGAGATCTTTATTTGTTAACTGTТААТТGTC-3') (SEQ ID NO: 18).

Продукт PCR использовали для трансформации компетентных клеток E.Coli SW102, содержащих плазмиду pAdeno BAC/ChAd155 (DE1) tetO hCMV - RpsLKana#1375. Трансформация клеток SW102 позволила встроить селекционную кассету в область E4 ChAd155 посредством гомологичной лямбда ( $\lambda$ ) Red-зависимой рекомбинации, с получением BAC/ChAd155 (DE1) TetOhCMV - RpsLKana #1379 (включающего кассету Amp-LacZ-SacB в результате замены нативной области ChAd155 E4).

Вторая стадия - замещение селекционной кассеты Amp-lacZ-SacB областью Ad5E4orf6.

Затем проводили манипуляции с полученной плазмидой BAC/ChAd155 ( $\Delta$ E1) TetOhCMV - RpsL Kana #1379 (с кассетой Amp-LacZ-SacB вместо области ChAd155 E4) для замещения селекционной кассеты Amp-lacZ-SacB на Ad5orf6 в осто́ве ChAd155. Для этого фрагмент ДНК, содержащий область Ad5orf6, получали посредством PCR, используя олигонуклеотиды 1025-FW E4 Del Step2 (5'-ТТААТАGACACAGTAGCTТААТА-3') (SEQ ID NO: 19) и 1026-RW E4 Del Step2 (5'-GGAAGGGAGTGTCTAGTGTT-3') (SEQ ID NO: 20). Полученный фрагмент ДНК встраивали в компетентные клетки E. coli SW102, содержащие плазмиду pAdeno BAC/ChAd155 ( $\Delta$ E1) TetOhCMV - RpsL Kana #1379, с получением в результате конечной плазмиды BAC/ChAd155 ( $\Delta$ E1, E4 Ad5E4orf6) TetOhCMV - RpsL Kana #1390, содержащей Ad5orf6 вместо нативной области ChAd155 E4.

2.3.2. Встраивание экспрессионной кассеты RSV: конструирование BAC/ChAd155  $\Delta$ E1, E4\_Ad5E4orf6/TetOhCMV RSV #1393.

Трансген RSV клонировали в вектор BAC/ChAd155  $\Delta$ E1, E4\_Ad5E4orf6/TetOhCMV RpsL Kana#1390 путем замещения селекционной кассеты RpsL-Kana. Стратегия конструирования основывалась на двух отдельных стадиях рекомбинационной инженерии в компетентных клетках E.Coli SW102.

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

Селекционную кассету Amp-LacZ-SacB получали из плазмиды BAC/ChAd155 ( $\Delta$ E1) TetO hCMV Amp-LacZ-SacB#1342 посредством PCR с использованием олигонуклеотидов 91-SubMonte FW (5'-CAATGGGCGTGGATAGCGGTTTGAC-3') (SEQ ID NO: 21) и 890-BghPolyA RW (5'-CAGCATGCCTGCTATTGTC-3') (SEQ ID NO: 22). Продуктом трансформировали компетентные клетки E. coli SW102, содержащие плазмиду pAdeno BAC/ChAd155 ( $\Delta$ E1, E4 Ad5E4orf6) TetOhCMV - RpsL Kana#1390, с получением BAC/ChAd155 ( $\Delta$ E1, E4 Ad5E4orf6) TetOhCMV - Amp-LacZ-SacB#1386.

Вторая стадия - замещение селекционной кассеты Amp-lacZ-SacB трансгеном RSV.

Трансген RSV встраивали в плазмиду BAC/ChAd155 ( $\Delta$ E1, E4 Ad5E4orf6) TetOhCMV - Amp-LacZ-SacB#1386 путем замещения селекционной кассеты Amp-lacZ-SacB посредством гомологичной рекомбинации. Для этого плазмиду p $\nu$ JTetOhCMV-bghpolyA\_RSV#1080 (содержащую экспрессионную кассету RSV) разрезали посредством SpeI и SfiI для вырезания фрагмента 4,4 т.п.н., включающего промотор HCMV, RSV и BghpolyA. Полученным фрагментом RSV 4,4 т.п.н. трансформировали компетентные клетки E. coli SW102, содержащие плазмиду BAC/ChAd155 ( $\Delta$ E1, E4 Ad5E4orf6) TetOhCMV - Amp-LacZ-SacB#1386, с получением в результате конечной плазмиды BAC/ChAd155  $\Delta$ E1, E4\_Ad5E4orf6/TetO hCMV RSV#1393. Структура BAC, несущего ChAd155/RSV (SEQ ID NO: 11), показана на фиг. 6. В частности, ChAd155/RSV имел следующие характеристики: левый ITR ChAd вида C: от 1 до 113 п.н., hCMV(tetO): от 467 до 1311 п.н., ген RSV: от 1348 до 4785 п.н., bghpolyA: от 4815 до 5032 п.н., Ad5E4orf6: от 36270 до 37151 п.н., правый ITR ChAd вида C: от 37447 до 37559 п.н.

Пример 3. Получение вектора.

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

3.1. Получение векторов, содержащих трансген HIV Gag.

Векторы, экспрессирующие белок HIV Gag, получали, как описано выше (ChAd155/GAG) или ранее (ChAd3/GAG Colloca et al., Sci. Transl. Med. (2012) 4:115га). ChAd3/GAG и ChAd155/GAG выделяли и амплифицировали в Procell 92 до 3 пассажа (P3); лизаты P3 использовали для инфицирования каждым вектором клеток Procell 92, культивируемых в виде монослоя в 2 T75. В обоих экспериментах с инфици-

рованием применяли множественность заражения (MOI) 100 вч/клетку (вирусных частиц на клетку). Инфицированные клетки собирали, когда становился очевидным полный CPE (цитопатогенный эффект) (через 72 ч после инфицирования) и объединяли; вирусы высвобождали из инфицированных клеток посредством 3 циклов замораживания/оттаивания (-70°/37°C), после чего лизат просветляли путем центрифугирования. Проводили количественный анализ просветленных лизатов при помощи количественной PCR с праймерами и зондом, комплементарным области промотора CMV. Олигонуклеотидные последовательности были следующими: CMVfor 5'-CATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCA-3' (SEQ ID NO: 23), CMVrev 5'-GACTTGGAAATCCCCGTGAGT-3' (SEQ ID NO: 24), зонд CMVFAM-TAMRA 5'-ACATCAATGGGCGTGGATAGCGGTT-3' (SEQ ID NO: 25) (QPCR выполняли с использованием прибора ABI Prism 7900 Sequence detector - Applied Biosystem). Итоговые титры, выраженные в количестве вирусных частиц на единицу объема (вч/мл), измеренные в просветленных лизатах, и специфическая продуктивность, выраженная в вирусных частицах на клетку (вч/клетку), представлены в табл. 1 ниже и проиллюстрированы на фиг. 7.

Таблица 1

Продуктивность вектора из лизатов P3

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

Для подтверждения более высокой продуктивности вектора ChAd155, экспрессирующего трансен HIV Gag, провели второй эксперимент с использованием в качестве посевного материала очищенного вируса. Для этого клетки Procell 92 высаживали во флаконы T25 и инфицировали ChAd3/GAG и ChAd155/GAG при достижении клетками конfluenceности приблизительно 80%, применяя MOI, равную 100 вч/клетку. Инфицированные клетки собирали, когда становился очевидным полный CPE; вирусы высвобождали из инфицированных клеток посредством замораживания/оттаивания и осуществляли просветление посредством центрифугирования. Проводили количественный анализ просветленных лизатов при помощи количественной PCR, используя следующие праймеры и зонд: CMVfor 5'-CATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCA-3' (SEQ ID NO: 23), CMVrev GACTTGGAAATCCCCGTGAGT (SEQ ID NO: 24), зонд CMV FAM-TAMRA 5'-ACATCAATGGGCGTGGATAGCGGTT-3' (SEQ ID NO: 25), комплементарный области промотора CMV (образцы анализировали на приборе ABI Prism 7900 Sequence detector - Applied Biosystem). Итоговые титры, выраженные в количестве вирусных частиц на единицу объема (вч/мл), измеренные в просветленных лизатах, и специфическая продуктивность, выраженная в вирусных частицах на клетку (вч/клетку), представлены в табл. 2 ниже и проиллюстрированы на фиг. 8.

Таблица 2

Продуктивность вектора из очищенных вирусов

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

### 3.2. Получение векторов, содержащих трансен RSV.

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

Таблица 3

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

Пример 4. Уровни экспрессии трансгенов.

#### 4.1. Уровень экспрессии трансгена HIV Gag.

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

#### 4.1. Уровень экспрессии трансгена RSV F.

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

Таблица 4

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

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

Пример 5. Оценка иммунологической активности в экспериментах с иммунизацией мышей.

#### 5.1. Иммуногенность векторов, содержащих трансген HIV Gag.

Иммуногенность вектора ChAd155/GAG оценивали параллельно с вектором ChAd3/GAG на мышах BALB/c (по 5 в группе). Для проведения эксперимента осуществляли внутримышечные инъекции  $10^6$  вирусных частиц.

Т-клеточный ответ оценивали через 3 недели после иммунизации *ex vivo*, используя иммуноферментный спот-анализ IFN- $\gamma$  (ELISpot) с использованием CD8+ Т-клеточного эпитопа GAG, картированного у мышей BALB/c. Результаты показаны на фиг. 12, выраженные как количество IFN- $\gamma$ -секретирующих клеток, образующих пятна (SFC), на миллион спленоцитов. Каждый кружок соответствует ответу одной мыши, а линии соответствуют среднему для каждой дозовой группы. Введенная доза, выраженная как количество вирусных частиц, и частота положительных ответов у мышей на CD8-иммунодоминантный пептид показаны на оси х.

#### 5.2. Иммуногенность векторов, содержащих трансген RSV.

Доклинические исследования для оценки иммуногенности кандидатной вакцины ChAd155-RSV проводили на инбредных мышах BALB/c. Эффективность вакцины также оценивали на хлопковых хомяках после интраназального (и/н) заражения RSV посредством определения вирусной нагрузки в нижних (легкие) или верхних (назальные ткани) дыхательных путях (5.2.2). Наконец, вакцину исследовали у молодых серонегативных телят, которые представляют собой модель, имитирующую естественную инфекцию RSV (5.2.3).

##### 5.2.1. Инбредные мыши.

ChAd155-RSV исследовали на мышах линии BALB/c для оценки его иммунологической активности. Увеличение дозы у инбредных мышей представляет собой стандартное исследование, позволившее ранжировать векторы на основе аденовируса шимпанзе по иммунологической активности у мышей с результатами, которые стабильно подтверждались у разных видов (приматы, не являющиеся человеком, и люди) [Colloca, 2012].

Иммунологическую активность векторов PanAd3/RSV и ChAd155/RSV оценивали на мышах BALB/c. Осуществляли внутримышечные инъекции обоих векторов в дозах  $3 \times 10^6$ ,  $10^7$  и  $10^8$  вч. Через три недели после вакцинации выделяли спленоциты иммунизированных мышей и анализировали посредством IFN- $\gamma$ -ELISpot с использованием в качестве антигенов иммунодоминантных эпитопов пептидов F и M, картированных у мышей BALB/c. С уменьшением дозы уровни иммунных ответов снижались (в соответствии с ожиданиями), однако иммунные ответы были отчетливо выше в группах мышей, иммунизированных вектором ChAd155/RSV, по сравнению с эквивалентными группами мышей, иммунизированных вакциной PanAd3/RSV (фиг. 13). На фиг. 13 символами обозначены результаты для отдельных мышей, выраженные как IFN- $\gamma$  клетки, образующие пятна (SFC)/миллион спленоцитов, рассчитанные как сумма ответов на три иммунодоминантных эпитопа (F<sub>51-66</sub>, F<sub>85-93</sub> и M2-1<sub>282-290</sub>), с поправкой на фон. Горизонтальные линии обозначают среднее количество IFN- $\gamma$  SFC/миллион спленоцитов в каждой дозовой группе. У мышей, иммунизированных ChAd155-RSV, наблюдался дозозависимый Т-клеточный ответ, при этом ответ наблюдался у всех мышей даже при низкой дозе  $3 \times 10^6$  вч. PanAd3-RSV индуцировал сопоставимые ответы при наиболее высокой дозе, тогда как ChAd155-RSV индуцировал более выраженные ответы при двух более низких дозах (фиг. 13).

Во втором исследовании одна группа мышей BALB/c получала ChAd155-RSV, а другая группа получала PanAd3-RSV, в/м (внутримышечно) в однократной дозе  $5 \times 10^8$  вч. Затем у мышей (n равно 5 на группу) брали кровь каждые две недели, начиная с 4 недели после вакцинации и до 10 недели, чтобы отслеживать индуцирование и поддержание антител к белку F. Объединенную сыворотку иммунизированных мышей исследовали иммуноферментным методом (ELISA) на планшетах, покрытых белком F RSV. На фиг. 15 показаны титры иммуноглобулина G (IgG) к белку F RSV, измеренные с помощью ELISA в объединенной сыворотке иммунизированных мышей в различные моменты времени после вакцинации. Серийные разведения объединенной сыворотки наносили на покрытые белком F RSV лунки планшета для ELISA и определяли связывание специфического IgG с использованием антитела козы к IgG мыши, конъюгированного с щелочной фосфатазой (AP), и субстрата р-нитрофенилфосфата (pNPP). Реакцию проводили в течение времени и считывали результаты при 405 нм в установленные моменты времени. Данные представлены как конечные титры, рассчитанные как разведение сыворотки, при котором значение оптической плотности (OD)<sub>405</sub> превышает на три стандартных отклонения (SD) средние показатели, полученные для сыворотки до иммунизации, разведенной 1:100. ChAd155-RSV индуцировал антителый ответ на белок F RSV, который поддерживался на протяжении 10 недель после однократного в/м введения  $5 \times 10^8$  вч, а титры антител на плато были в 1,5 раза выше, чем при индуцировании PanAd3-RSV (фиг. 15).

##### 5.2.2. Хлопковые хомяки.

###### Методика.

Пять групп самок хлопковых хомяков в возрасте 6-8 недель (по 8 на группу) иммунизировали внутримышечным (в/м) путем  $5 \times 10^8$  или  $5 \times 10^7$  вч ChAd155-RSV или PanAd3-RSV (источник ссылки не найден). В контрольной группе вакцинацию не проводили. Через 7 недель после вакцинации осуществляли заражение животных путем интраназальной инокуляции RSV A (штамм Long) в стандартной дозе  $10^5$  pfu. Через 5 суток после заражения животных подвергали эвтаназии, собирали назальные ткани для титрования вируса и выделяли легкие единым блоком и делили на две части для титрования вируса (левые доли) и гистопатологического исследования (правые доли, только группы A, D, E). Титры RSV в назаль-

ной ткани или гомогенатах легких, отобранных через 5 суток после заражения RSV, определяли путем стандартного анализа бляшкообразования на пермиссивных клетках (клетки HEp-2). Срезы легких, фиксированные формалином и залитые парафином (FFPE), окрашивали гематоксилином/эозином. Оценивали четыре параметра воспаления легких: перибронхиолит (PB), периваскулит (PV), интерстициальную пневмонию (IP) и альвеолит (A). Проводили слепую оценку слайдов по шкале тяжести от 0 до 4 и затем значения конвертировали в гистопатологический показатель от 0 до 100%. У животных также брали кровь в сутки 0 и во время заражения для определения титра нейтрализующих RSV антител посредством стандартного анализа бляшкообразования на пермиссивных клетках (клетки Vero). Титры нейтрализующих антител определяли как величину, обратную разведениям сыворотки, при которых 60% вируса было нейтрализовано по сравнению с вирусным контролем.

Таблица 5

Схема дозирования у хлопковых хомяков

Группа	Вакцина	Доза иммунизации
A	Контроль	-
B	PanAd3-RSV в/м	$5 \times 10^8$ вч
C	PanAd3-RSV в/м	$5 \times 10^7$ вч
D	ChAd155-RSV в/м	$5 \times 10^8$ вч
Группа	Вакцина	Доза иммунизации
E	ChAd155-RSV в/м	$5 \times 10^7$ вч

Иммуногенность и результаты исследования эффективности.

На фиг. 16A и B показаны вирусные титры RSV в назальной ткани и гомогенатах легких, соответственно, полученные в анализе бляшкообразования. Титры RSV в назальной ткани или гомогенатах легких, собранных через 5 суток после заражения RSV, определяли посредством стандартного анализа бляшкообразования на пермиссивных клетках. Данные представлены как бляшкообразующие единицы RSV на 1 г ткани (pfu/g). Внутримышечный ChAd155-RSV в обеих дозах полностью подавлял вирусную репликацию в легких, за исключением одного животного при самой низкой дозе. Инфекция верхних дыхательных путей также существенно подавлялась (в назальной ткани титры RSV были на 1-2 log ниже) дозозависимым образом по сравнению с невакцинированными контрольными животными.

Ранее было показано, что у хлопковых хомяков титр нейтрализующих антител в сыворотке 1:100 или выше придает защиту от репликации вируса в легких [Prince, 1985]. В данном исследовании оба вектора, которые вводили в/м по  $5 \times 10^8$  вч, индуцировали нейтрализующие RSV антитела на уровне защитного порога, при этом титры понижались с уменьшением дозы вакцины (фиг. 16, панель C). Тем не менее, вакцинация предупреждала вирусную репликацию в легких даже если уровни сывороточных антител были ниже 1:100, что предполагало роль других иммунных эффекторных механизмов. Титры нейтрализующих RSV антител выражали как разведение сыворотки, снижающее бляшкообразование на 60% по сравнению с контролем.

Результаты исследования безопасности.

Гистопатологическое исследование легких проводили через 5 суток после инфицирования, чтобы оценить, вызывала ли вакцинация ChAd155-RSV усиленную вакциной патологию. В соответствии с присутствием воспалительных клеток в различных областях легочной структуры оценивали четыре параметра легочного воспаления: перибронхиолит (PB, воспалительная клеточная инфильтрация вокруг бронхиол), периваскулит (PV, воспалительная клеточная инфильтрация вокруг мелких кровеносных сосудов), интерстициальная пневмония (IP, воспалительная клеточная инфильтрация и утолщение стенок альвеол) и альвеолит (A, клетки внутри альвеолярного пространства). Срезы легких, фиксированные формалином и залитые парафином, окрашивали гематоксилином/эозином. Проводили слепую оценку слайдов по шкале тяжести от 0 до 4 и затем значения конвертировали в гистопатологический показатель от 0 до 100%. Пунктирная линия (на уровне 5%) означает пороговый уровень для существенной патологии. Гистопатологические данные для PanAd3-RSV (показаны серым) взяты из предыдущего исследования. Из четырех показателей наличие воспалительного инфильтрата в стенках альвеол (интерстициальная пневмония [IP]) и, более существенно, в альвеолярном пространстве (альвеолит [A]) считали прогностическими признаками усиленного заболевания и патологии в легких [Prince, 2001]. Результаты гистопатологического исследования легких (фиг. 16, панель D) показали, что ChAd155-RSV в/м не индуцирует существенные показатели IP и A. Наблюдаемые низкие уровни IP и A согласовывались с тем, что наблюдалось при острой инфекции RSV и вторичной реинфекции RSV [Boukhvalova, 2013], и были сравнимы со значениями, которые наблюдались при использовании PanAd3-RSV в предыдущих исследованиях.

На фиг. 16 горизонтальные пунктирные линии означают предел обнаружения (LOD) для каждого исследования на панелях A, B и C. На панели D горизонтальная пунктирная линия (на уровне 5%) означает порог существенной патологии.

## 5.2.3. Серонегативные телята.

Коровий RSV (bRSV) вызывает респираторное заболевание у молодых телят, очень схожее с тем, что наблюдается у детей. Кроме того, RSV коров по генетическим и антигенным характеристикам является родственным RSV человека. Модель bRSV у новорожденных телят является релевантной моделью на животных для оценки безопасности вакцин, направленных против RSV человека.

## Методика.

Три группы телят, получавших ограниченное количество молозива, вакцинировали в два приема, с промежутком четыре недели,  $5 \times 10^{10}$  вч ChAd155-RSV или PanAd3-RSV, используемым для сравнения, как показано в табл. 6.

Таблица 6

Схема дозирования у новорожденных телят

Группа	Вакцинация 1	Доза	Вакцинация 2	Доза
A	PanAd3-RSV в/м	$5 \times 10^{10}$ вч	PanAd3-RSV в/м	$5 \times 10^{10}$ вч
B	ChAd155-RSV в/м	$5 \times 10^{10}$ вч	ChAd155-RSV в/м	$5 \times 10^{10}$ вч
C	PanAd3-контроль в/м	$5 \times 10^{10}$ вч	PanAd3-контроль в/м	$5 \times 10^{10}$ вч

Группу С "ложно" вакцинировали векторами на основе аденовируса PanAd3, содержащего посторонние антигены. Через четыре недели после второй вакцинации животным проводили провокацию путем интраназального (10 мл) и интратрахеального (10 мл) введения  $10^4$  pfu bRSV штамма Snook. Через шесть дней после инфицирования, когда репликация вируса достигала пика в легких и назальной ткани, вызывая наибольшие патологические изменения в легких, животных подвергали эвтаназии. В данной модели в результате введения заражающего инокула интраназальным и интратрахеальным способом у зараженных контрольных животных наблюдались единичные клинические признаки, если таковые вообще имели место. Поэтому эффекты вакцинации на заражение bRSV исследовали по назофарингеальной экскреции bRSV, анализу уровней bRSV в гомогенате легких, развитию крупных поражений легочной ткани и анализу лейкоцитов в бронхо-альвеолярном лаваже (BAL). Также исследовали антительный ответ (антитело и нейтрализующие титры), индуцированный после вакцинации и/или заражения.

## Результаты исследования иммуногенности.

Влияние вакцинации на индукцию bRSV-специфических IgG сыворотки.

Кинетика средних значений bRSV-специфического IgG антитела в сыворотке и титров нейтрализующих антител к RSV человека (hRSV) на протяжении вакцинации показана для каждой исследуемой группы на фиг. 17. График демонстрирует среднее геометрическое значение в каждой исследуемой группе. Уровни bRSV-специфического IgG определяли, используя в качестве антигена лизат клеток почки эмбрионов телят (FCK), инфицированных bRSV (штамм Snook) [Taylor, 1995]. Лизат ложно-инфицированных клеток FCK использовали в качестве контрольного антигена.

В начале вакцинации двое из пяти животных в каждой группе, получавшие иммуноген RSV, демонстрировали низкие уровни материнских антител, специфических к bRSV. Тем не менее, у всех животных наблюдали ответ на вакцины и bRSV-специфические антитела достигали высоких уровней ( $\log_{10}$  равен 3-3,5) после бустерной иммунизации (фиг. 17A). У всех телят в контрольной группе были обнаруживаемые bRSV-специфические антитела в начале вакцинации, уровень которых снижался в ходе исследования и не обнаруживался в день заражения. В заключение, PanAd3-RSV и ChAd155-RSV демонстрировали сходную эффективность индуцирования антительных ответов.

Перед вакцинацией не обнаруживали нейтрализующих антител к hRSV. После однократной дозы у всех животных, которых вакцинировали PanAd3-RSV, и у 2 из 5 животных, которых вакцинировали ChAd155-RSV, были поддающиеся измерению нейтрализующие антитела к RSV (фиг. 17B). После второй дозы наблюдали существенное повышение в случае обеих вакцин. Через 1 неделю после заражения не наблюдали дальнейшего усиления hRSV-нейтрализующего ответа.

## Результаты исследования эффективности.

Влияние вакцинации на назофарингеальную экскрецию bRSV.

После заражения bRSV ежедневно брали назофарингеальные мазки и определяли титры bRSV в образцах. Как показано на фиг. 18, титры в контрольной группе повышались с 3 по 6 сутки. Репликация bRSV оказывалась значительно снижена у телят, получавших любую из конструкций RSV аденовекторов.

Влияние вакцинации на репликацию bRSV в нижних дыхательных путях.

Через 6 дней после заражения bRSV в клетках легочного смыва (LWC) и гомогенатах доли легкого (RA, RC и LC) всех контрольных телят, а также в образцах трахеального соскоба (TSc) 5 из 6 контрольных телят (фиг. 19) обнаруживали высокие титры bRSV. Напротив, в образцах TSc у 2 и в образцах LWC у 1 из телят, получавших ChAd155-RSV, bRSV выявляли в низких титрах, а в образцах от всех телят, получавших PanAd3-RSV, он не поддавался выявлению.

Влияние вакцинации на патологию в легких.

Через шесть дней после заражения у 6 из 6 контрольных телят наблюдали обширные крупные уплотнения легочной ткани (фиг. 20). Напротив, у телят, получавших любую из конструкций RSV адено-векторов, не наблюдали крупных уплотнений легочной ткани. На фиг. 21 представлены средние значения процентного содержания  $\pm$  SD лимфоцитов (L), макрофагов (Mo), полиморфноядерных лейкоцитов (PMN) и эозинофилов (Eo) в BAL через 6 суток после заражения bRSV. Приблизительно 70% клеток в BAL у контрольных телят представляли собой PMN. Более низкое процентное содержание PMN обнаруживали в BAL у телят, получавших ChAd155-RSV или PanAd3-RSV, что указывало на уменьшение легочного воспаления. Важно отметить, что в легких телят, получавших ChAd155-RSV или PanAd3-RSV, эозинофилов было очень мало, или они не поддавались выявлению, что позволяло предположить отсутствие вызванного вакциной обострения заболевания.

Заключение.

Вместе взятые результаты, приведенные выше, продемонстрировали, что ChAd155 представляет собой улучшенный аденовирусный вектор по сравнению с векторами ChAd3 и PanAd3. Показано, что продуктивность ChAd155 более высокая, что облегчает процесс получения; ChAd155 обеспечивает более высокий уровень экспрессии трансгена *in vitro*, а также *in vivo*, обеспечивая более сильный Т-клеточный ответ и по меньшей мере настолько же выраженный антительный ответ против экспрессируемых антигенов в моделях на животных. Защитный иммунитет достигается без признаков вызванной вакциной усиленной легочной патологии.

#### Литература

American Academy of Pediatrics Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics*. 2006; 118: 1774-93.

Boukhvalova MS and Blanco JC. The cotton rat *Sigmodon hispidus* model of respiratory syncytial virus infection. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2013; 372: 347-58.

Cardenas S, Auais A and Piedimonte G. Palivizumab in the prophylaxis of

respiratory syncytial virus infection. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2005; 3(5): 719-26.

Castilow EM and Varga SM. Overcoming T cell-mediated immunopathology to achieve safe RSV vaccination. *Future Virol.* 2008; 3(5): 445-454.

Chin J, Magoffin RL, Shearer LA, et al., Field evaluation of a respiratory syncytial virus vaccine and a trivalent parainfluenza virus vaccine in a pediatric population. *Am J Epidemiol.* 1969; 89(4): 449-63.

Colloca S, Barnes E, Folgori A, et al., Vaccine vectors derived from a large collection of simian adenoviruses induce potent cellular immunity across multiple species. *Sci Transl Med.* 2012; 4(115): p. 115ra2.

Donnelly ML, Luke G, Mehrotra A, et al., Analysis of the aphthovirus 2A/2B polyprotein 'cleavage' mechanism indicates not a proteolytic reaction, but a novel translational effect: a putative ribosomal 'skip'. *J Gen Virol.* 2001; 82(Pt 5): 1013-25.

Fallaux, FJ et al, (1998), *Hum Gene Ther*, 9:1909-1917.

Guvanel AK, Chiu C and Openshaw PJ. Current concepts and progress in RSV vaccine development. *Expert Rev Vaccines.* 2014; 13(3): 333-44.

Hertz, MI, Englund JA, Snover D, et al., Respiratory syncytial virus-induced acute lung injury in adult patients with bone marrow transplants: a clinical approach and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 1989; 68(5): 269-81.

Kim HW, Canchola JG, Brandt CD et al., Respiratory syncytial virus disease in infants despite prior administration of antigenic inactivated vaccine. *Am J Epidemiol.* 1969; 89(4): 422-34.

Magro M, Andreu D, Gómez-Puertas P, et al., Neutralization of human respiratory syncytial virus infectivity by antibodies and low-molecular-weight compounds targeted against the fusion glycoprotein. *J Virol.* 2010; 84(16): 7970-82.

Piedra PA, Jewell AM, Cron SG, et al., Correlates of immunity to respiratory syncytial virus (RSV) associated-hospitalization: establishment of minimum protective threshold levels of serum neutralizing antibodies. *Vaccine.* 2003; 21(24): 3479-82.

Prince GA, Curtis SJ, Yim KC, et al., Vaccine-enhanced respiratory syncytial virus disease in cotton rats following immunization with Lot 100 or a newly prepared reference vaccine. *J. Gen. Virol.* 2001; 82: 2881-88.

Prince GA, Horswood RL and Chanock RM. Quantitative aspects of passive immunity to respiratory syncytial virus infection in infant cotton rats. *J Virol.* 1985; 55(3): 517-20.

Stevens WW, Sun J, Castillo JP, et al., Pulmonary eosinophilia is attenuated by early responding CD8(+) memory T cells in a murine model of RSV vaccine-enhanced disease. *Viral Immunol.* 2009; 22(4): 243-51.

Taylor G, Thomas LH, Wyld SG, et al., Role of T-lymphocyte subsets in recovery from respiratory syncytial virus infection in calves. *J Virol.* 1995; 69(11): 6658-64.

Townsend AR and Skehel JJ. The influenza A virus nucleoprotein gene controls the induction of both subtype specific and cross-reactive cytotoxic T cells. *J Exp Med.* 1984; 160(2): 552-63.

Welliver TP, Garofalo RP, Hosakote Y, et al., Severe human lower respiratory tract illness caused by respiratory syncytial virus and influenza virus is characterized by the absence of pulmonary cytotoxic lymphocyte responses. *J Infect Dis.* 2007. 195(8): 1126-36.

## Описание последовательностей

**SEQ ID NO: 1 - Полипептидная последовательность фибриллы ChAd155**

MKRKTSTDESFPVYPYDTESGPPSPVFLTPPFVSPDGFQESPPGVLNLNLAEPV  
 TSHGMLALKMGSLDDAGNLTSQDITTAASPLKKTNTLSLETSSPLTVSTSGAL  
 TVAAAAPLAVAGTSLTMQSEAPLTVQDAKLTATKGPLTVSEGKALQTSAPLTAAD  
 SSTLTVSATPPLSTSNGLGIDMQAPIYTTNGKLGKLNFGAPLHVVDLNLALTVVTGQ  
 GLTINGTALQTRVSGALNYDTSNLELRAAGGMVDANGQLILDVAYPFDAQNNLS  
 LRLGQGPFLVNSAHNLDVNYNRGLYLFSTGNTKKLEVNIKTAKGLIYDDTAIAINAGD  
 GLQFDSGSDTNPLKTKLGLGLDYDSSRAIIAKLGTGLSFDNTGAI TVGNKNDKLT  
 WTPDPSPNCRIYSEKDAKFTLVLTCKGSQVLAASVSVL SVKGS LAPISGTVTSAQIVL  
 RFDENGVLSSSLDPQYWNRYRKGDLTEGTAYTNAVGFMPNLTA YPKTQSQTAKS  
 NIVSQVYVYLNQDKSKPMTLTITLNGTNETGDATVSTYSMSFSWNWNGSNYINETFQT  
 NSFTFSYIAQE

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

ATGAAGCGCACAAAACGCTGACGAGAGCTTCAACCCCGTGTACCCCTATGAC  
 ACGGAAAGCGCCCTCCCTCCGTCCTTTCCTACCCCTCCCTTCGTGTCTCCC  
 GATGGATTCCAAGAAAGTCCCCCGGGTCTGTCTCTGAACCTGGCCGAGCC  
 CCTGGTCACTTCCCACGGCATGCTCGCCCTGAAAATGGGAAGTGGCCTCTCCC  
 TGGACGACGCTGGCAACCTCACCTCTCAAGATATCACACCCTAGCCCTCCC  
 CTCAAAAAACCAAGACCAACCTCAGCCTAGAAACCTCATCCCCCTAACTGTG  
 AGCACCTCAGGCGCCCTCACCGTAGCAGCCGCCGCTCCCCTGGCGGTGGCCG  
 GCACCTCCCTCACCTATGCAATCAGAGGCCCCCTGACAGTACAGGATGCAAAA  
 CTCACCTGGCCACCAAGGCCCCCTGACCGTGTCTGAAGGCAAACTGGCCTT  
 GCAACATCGGCCCGCTGACGGCCGCTGACAGCAGCACCCCTCACAGTCAAGT  
 CCACACCACCCCTTAGCACAAGCAATGGCAGCTTGGGTATTGACATGCAAGCCC  
 CCATTTACACCACCAATGGAAAATAGGACTTAACTTTGGCGTCCCCTGCATG  
 TGGTAGACAGCCTAAATGCACTGACTGTAGTTACTGGCCAAGGTCTTACGATAA  
 ACGGAACAGCCCTACAACTAGAGTCTCAGGTGCCCTCAACTATGACACATCAG  
 GAAACCTAGAATTGAGAGCTGCAGGGGTATGCGAGTTGATGCAAAATGGTCAA  
 CTTATCCTTGATGTAGCTTACCCATTTGATGCACAAAACAATCTCAGCCTTAGGC  
 TTGGACAGGGACCCCTGTTTGTAACTCTGCCACAACCTGGATGTTAACTACAA  
 CAGAGCCTCTACCTGTTTACATCTGGAATACCAAAAAGCTAGAAGTTAAATATC  
 AAAACAGCCAAGGGTCTCATTATGATGACACTGCTATAGCAATCAATGCGGGT  
 GATGGGCTACAGTTTACTCAGGCTCAGATACAAATCCATTAATAAACTAACTTG  
 GATTAGGACTGGATTATGACTCCAGCAGAGCCATAATTGCTAAACTGGGAAGT  
 GCCTAAGCTTTGACAACACAGGTGCCATCACAGTAGGCAACAAAATGATGACA  
 AGCTTACCTTGTTGGACCACACAGACCCATCCCCTAACTGTAGAATCTATTGAG  
 AGAAAGATGCTAAATTCACACTTGTGTTTACTAAATGCGGCAGTCAAGGTGTTGG  
 CCAGCGTTTCTGTTTTATCTGTAAGGTAGCCTTGCGCCATCAGTGGCACAG  
 TAACTAGTGCTCAGATTGCCTCAGATTTGATGAAAATGGAGTTCTACTAAGCAA  
 TTCTTCCCTTGACCCTCAATACTGGAACACAGAAAAGGTGACCTTACAGAGGG  
 CACTGCATATACCAACGCAGTGGGATTTATGCCAACCTCACAGCATACCCAAA  
 AACACAGAGCCAAACTGCTAAAAGCAACATTGTAAGTCAGGTTTACTTGAATGG  
 GGACAAATCAAACCCATGACCCTCACCATACCCTCAATGGAACATAATGAAAC  
 AGGAGATGCCACAGTAAGCACCTACTCCATGTCATTCTCATGGAACGGAATGG  
 AAGTAATTACATTAATGAAACGTTCCAAACCAACTCCTTACCTTCTCCTACATC  
 GCCAAGAA

**SEQ ID NO: 3 - Полипептидная последовательность пентона ChAd155**

MRRAAMYQEGPPPSYESVVGAAAAAPSSPFASQLLEPPYVPPRYLRPTGGRNSIR  
 YSELAPLFDTRVYLVDNKSADVASLNYQNDHSNFLT TVIQNNDYSPSEASTQTINL  
 DDRSHWGGDLKTLHTNMPNVNEFMFTNKF KARVMVSRSHTKEDRVELKYEWVEF  
 ELPEGNYSETMTIDL MNNAIVEHYLKVGRQNGVLESDIGVKFDTRNFRGLDLPVTGL  
 VMPGVYTNFAFHPDIILLPGCGVDFTYSRLSNLLGIRKRQPFQEGFRITYEDLEGNI  
 PALLDVEAYQDSLKENEAGQEDTAPAASAAAEQGEDAADTAAADGAEADPAMVVE  
 APEQEEDMNSAVRGDTFVTRGEEKQAEAEAAAEKQLAAAAAAAALAAAEASE  
 GTKPAKEPVIKPLTEDSKKRSYNLLKSTNTAYRSWYLAYNYGDPSTGVRSWTLLC  
 TPDVTCGSEQVYVWSPDMMQDPVTRSTRQVSNFPVVGAEALLPVHKSFSYNDQAV  
 YSQLIRQFTSLTHVFNRFENQILARPPAPTITTVSENVPALTDHGTLP L RNSIGGVQ  
 RVVTVDARRRTPYVYKALGIVSPRVLSSRTF

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

ATGCGGCGCGCGGCGATGTACCAGGAGGGACCTCCTCCCTTTACGAGAGCGT  
 GGTGGGCGCGGCGGCGGCGGCGCCCTTTCTCCCTTTGCGTGCAGCTGCTG  
 GAGCCGCGGTACGTGCCCTCCGCGCTACCTGCGGCCTACGGGGGGGAGAAACA  
 GCATCCGTTACTCGGAGCTGGCGCCCTGTTGACACACCCGGGTGTACCTG  
 GTGGACAACAAGTCGGCGGACGTGGCCTCCCTGAACTACCAGAACGACCACAG  
 CAATTTTTTGCACACGGTCATCCAGAACAATGACTACAGCCCGAGCGAGGCCAG  
 CACCCAGACCATCAATCTGGATGACCGGTGCGACTGGGGCGGCGACCTGAAAA  
 CCATCTGCACACCAACATGCCAACGTGAACGAGTTCATGTTACCAATAAGT  
 TCAAGGCGCGGGTGTGGTGTGCGCGCTGCGACACCAAGGAAGACCGGGTGA  
 GCTGAAGTACGAGTGGGTGGAGTTCGAGCTGCCAGAGGGCAACTACTCCGAGA  
 CCATGACCATTTGACCTGATGAACAACGCGATCGTGGAGCACTATCTGAAAGTGG  
 GCAGGCAGAACGGGGTCTGGAGAGCGACATCGGGGTCAAGTTCGACACCAG  
 GAACTTCCGCTGGGGTGGACCCCGTGACCGGGTGGTTATGCCGGGGT  
 TACACCAACGAGGCCCTCCATCCCGACATCATCTGCTGCCCGGCTGCGGGT  
 GGACTTCACTTACAGCCGCTGAGCAACCTCCTGGGCATCCGCAAGCGGCAGC  
 CTTCCAGGAGGGCTTCAAGATCACCTACGAGGACCTGGAGGGGGGCAACATC  
 CCCGCGCTCCTCGATGTGGAGGCCTACCAGGATAGCTTGAAGGAAAATGAGGC  
 GGGACAGGAGGATACCGCCCGCCGCTCCGCGCCGCGAGCAGGGCGA  
 GGATGCTGCTGACACCGCGCGCGGACGGGGCAGAGGCCGACCCCGCTATG  
 GTGGTGGAGGCTCCCGAGCAGGAGGAGGACATGAATGACAGTGCGGTGC  
 GAGACACCTTCGTACCCGGGGGAGGAAAAGCAAGCGGAGGCCGAGGCCGC  
 GGCCGAGGAAAAGCAACTGGCGGCAGCAGCGGCGGGCGGGCGTTGGCCGC  
 GGCGGAGGCTGAGTCTGAGGGGACCAAGCCCGCAAGGAGCCCGTATTAA  
 CCCTGACCGAAGATAGCAAGAAGCGCAGTTACAACCTGCTCAAGGACAGCAC  
 CAACACCGCGTACCGCAGCTGGTACCTGGCCTACAACACGGCGACCCGTCGA  
 CGGGGTGCGCTCCTGGACCTGCTGTGCACGCCGACGTGACCTGCGGGT  
 GGAGCAGGTGACTGGTGCCTGCCGACATGATGCAAGACCCCGTACCTTCC  
 GCTCCACGCGGCGAGTCAAGCAACTTCCCGTGGTGGGCGCCGAGCTGCTGCC  
 CGTGCACTCAAGAGCTTCTACAACGACGAGCCGCTACTCCAGCTCATCCG  
 CCAGTTCACCTCTGACCCACGTGTTCAATCGCTTCTGAGAACCAGATTCT  
 GGCGCGCCCGCCGCCCCACCATCACACCGTCAAGTAAAACGTTCTGCTC  
 TCACAGATCACGGGACGCTACCGTGCACCAACAGCATCGGAGGAGTCCAGCGA  
 GTGACCGTTACTGACGCCAGACGCCGACCTGCCCTACGTTTACAAGGCCTT  
 GGGCATAGTCTGCGCGCGTCTTTCCAGCCGCACTTTT

**SEQ ID NO: 5 - Полипептидная последовательность гексона ChAd155**

MATPSMMPQWSYMHISGQDASEYLSPLVQFARATDSYFSLSNKFRNPTVAPTHD  
 VTTDRSQRLLTRFIPVDREDTAYSYKARFTLAVGDNRLVDMASTYFDIRGVLDRGPT  
 FKPYSGTAYNSLAPKGPNSCEWEQEETQTAEAAQDEEEDEAEAEEMPQEEQA  
 PVKTHVYAQAPLSGEEKITDGLQIGTDATATEQKPIYADPTFQPEPQIGESQWNEA  
 DASVAGGRVLKKTTPMKPCYGSYARPTNANGGQVLEKDGGMESQVDMQFFS  
 TSENARNEANNIQPLVLYSEVHMETPDTHISYKPAKSDDNSKVMLGQQSMPNRP  
 NYIGFRDNFIGLMYYNSTGNMGVLAGQASQLNAVVDLQDRNTELSYQLLLDSMGD

RTRYFSMWNQAVDSYDPDVRIIENHGTEDELPNYCFPLGGIGVTDTYQAIKTNNG  
 NGGGNTTWTKDETFADRNEIGVGNNFAMEINLSANLWRNFLYSNVALYLPDKLKYN  
 PSNVEISDNPNYDYMNKRVPGLVDCYINLGARWVSLDYMDNVNPFNHHRNAGL  
 RYRSMLLNGRYVPFHIQVPQKFFAIKNLLLLPGSYTYEWNFRKDVNMVLQSSLGN  
 DLRVDSASIKFESICLYATFFPMAHNTASTLEAMLRNDTNDQSFNDYLSAANMLYPI  
 PANATNVPISSIPSRNWAARFGWAFRLKTKETPSLGSGFDPYYTYSGSIPYLDGTFY  
 LNHTFKKVSVTFDSSVSWPGNDRLLTPNEFEIKRSVDGEGYNVAQCNMTKDWFLIQ  
 MLANYNIGYQGFYIPESYKDRMYSFFRNFPMSRQVVDKTKYQDYQQVGIHQHNN  
 SGFVGYLAPTMREGQAYPANFPYPLIGKTAVDSVTQKKFLCDRTLWRIPFSSNFMS  
 MGALTDLGNLLYANSAHALDMTFEVDPMDEPTLLYVLFVFDVVRVHQPHRGVIE  
 TVYLRTPFSAGNATT

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

ATGGCGACCCATCGATGATGCCGCAGTGGTCTGACATGCACATCTCGGGCCA  
 GGACGCCTCGGAGTACCTGAGCCCCGGGCTGGTGCAGTTCGCCCGCGCCACC  
 GAGAGCTACTTCAGCCTGAGTAACAAGTTTAGGAACCCACGGTGGCGCCAC  
 GCACGATGTGACCACCGACCGGTCTCAGCGCCTGACGCTGCGGTTCCATCCC  
 TGACCCGCGAGGACACCGCTACTCTGTAACAAGCCGCGGTTACCCCTGGCCGT  
 GGGCGACAACCGCGTCTGGACATGGCCTCCACCTACTTTGACATCCGCGGGG  
 TGCTGGACCGGGTCCCACTTTCAAGCCCTACTCTGGCACCGCTACAACCTCC  
 CTGGCCCCAAGGGCGCTCCCAACTCCTGCGAGTGGGAGCAAGAGGAACTCA  
 GGCAGTTGAAGAAGCAGCAGAAGAGGAAGAAGAAGATGCTGACGGTCAAGCTG  
 AGGAAGAGCAAGCAGCTACCAAAAAGACTCATGTATATGCTCAGGCTCCCTTT  
 CTGGCGAAAAATTAGTAAAGATGGTCTGCAAAATAGGAACGGACGCTACAGCTA  
 CAGAACAAAAACCTATTTATGCAGACCCTACATTCCAGCCCGAACCCCAATCG  
 GGGAGTCCAGTGAATGAGGCAGATGCTACAGTCGCCGGCGGTAGAGTGCTA  
 AAGAAATCTACTCCCATGAAACCATGCTATGGTTCCTATGCAAGACCCACAAATG  
 CTAATGGAGGTGAGGGTACTAACGGCAATGCCAGGGACAGCTAGAATCT  
 CAGGTTGAAATGCAATTTCTTTCAACTTCTGAAAACGCCCGTAACGAGGCTAACA  
 ACATTCAGCCCAAATTGGTGTGTATAGTGAGGATGTGCACATGGAGACCCCGG  
 ATACGCACCTTTCTACAAGCCCGCAAAAAGCGATGACAATTCAAAAATCATGCT  
 GGGTCAGCAGTCCATGCCAACAGACCTAATTACATCGGCTTCAGAGACAACCT  
 TATCGGCCCTCATGTATTACAATAGCACTGGCAACATGGGAGTGCTTGCAGGTCA  
 GGCTCTCAGTTGAATGCAAGTGGTGGACTTGAAGACAGAAACACAGAAGTGTG  
 CTACCAGCTTTGCTTGAATCCATGGGTGACAGAACCAGATACTTTCCATGTG  
 GAATCAGGCAGTGGACAGTTATGACCCAGATGTTAGAATTATTGAAAATCATGG  
 AACTGAAGACGAGCTCCCAACTATTGTTTCCCTCTGGGTGGCATAGGGGTAAC  
 TGACACTTACCAGGCTGTTAAAACCAACAATGGCAATAACGGGGGCCAGGTGAC  
 TTGGACAAAAGATGAAACTTTTGCAGATCGCAATGAAATAGGGGTGGGAAACAA  
 TTTTCGCTATGGAGATCAACCTCAGTGCCAACCTGTGGAGAACTTCTGTACTC  
 CAACGTGGCGCTGTACCTACCAGACAAGCTTAAGTACAACCCCTCCAATGTGGA

CATCTCTGACAACCCCAACACCTACGATTACATGAACAAGCGAGTGGTGGCCCC  
 GGGGCTGGTGGACTGCTACATCAACCTGGGCGCGCGCTGGTGCCTGGACTAC  
 ATGGACAACGTCAACCCCTTCAACCACCACCGCAATGCGGGCCTGCGCTACCG  
 CTCATGCTCTGGGCAACGGGCGCTACGTGCCCTTCCACATCCAGGTGCCCC  
 AGAAGTTCTTTGCCATCAAGAACCTCCTCCTCTGCGGGGCTCTACACCTACG  
 AGTGGAACTTCAGGAAGGATGTCAACATGGTCCTCCAGAGCTCTCTGGGTAACG  
 ATCTCAGGGTGGACGGGGCCAGCATCAAGTTCGAGAGCATCTGCCTCTACGCC  
 ACCTTCTTCCCATGGCCACAACACGGCCTCCACGCTCGAGGCCATGCTCAG  
 GAACGACACCAACGACCAAGTCTTCAATGACTACCTCTCCGCGCCCAACATGCT  
 CTACCCATAACCGCCAACGCCACCAACGTCCCATCTCCATCCCCTCGCGCA  
 ACTGGGCGGGCTTCCGCGGCTGGGCTTACCCGCTCAAGACCAAGGAGAC  
 CCCCTCCCTGGGCTCGGGATTGACCCCTACTACACCTACTCGGGTCCATTC  
 CCTACCTGGACGGCACCTTCTACCTCAACCACACTTTCAAGAAGTCTCGGTCA  
 CCTTCGACTCCTCGGTACGCTGGCCGGGCAACGACCGTCTGCTCACCCCAAC  
 GAGTTCCGAGATCAAGCGCTCGGTGACGGGGAGGGCTACAACGTGGCCAGT  
 GCAACATGACCAAGGACTGGTTCCTGGTCCAGATGCTGGCCAATAACAATCG  
 GCTACCAGGGCTTCTACATCCCAGAGAGCTACAAGGACAGGATGTACTCCTTCT  
 TCAGGAACCTCAGCCCATGAGCCGGCAGGTGGTGGACCAGACCAAGTACAAG  
 GACTACCAGGAGGTGGGCATCATCCACCAGCACAACTCGGGCTTCGTGGG  
 CTACCTCGCCCCACCATGCGCGAGGGACAGGCCTACCCCGCCAACCTCCCCT  
 ATCGGCTCATAGGCAAGACCGCGGTGACAGCATCACCCAGAAAAAGTTCTCT  
 GCGACCGCACCTCTGGCGCATCCCCTTCTCCAGCAACTTCATGTCCATGGGT  
 GCGTCTCGGACTGGGCCAGAACTTGCTCTACGCCAACTCCGCCACGCCCT  
 CGACATGACCTTCGAGGTGACCCCATGGACGAGCCACCCCTTCTATGTTCT  
 GTTCAAGTCTTTGACGTGGTCCGGGTCCACCAGCCGACCGCGGCGTACG  
 AGACCGTGTACCTGCGTACGCCCTTCTCGGCCGGCAACGCCACCACC

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

CATCATCAATAATATACCTTATTTTGGATTGAAGCCAATATGATAATGAGATGGG  
 CGGCGCGGGGCGGGGCGGGGCGGGAGGCGGGTTTGGGGGCGGGCCGGC  
 GGGCGGGGCGGTGTGGCGGAAGTGGACTTTGTAAGTGTGGCGGATGTGACTT  
 GCTAGTGCCGGGCGCGGTAAAAGTGACGTTTTCCGTGCGCGACAACGCCCCCG  
 GGAAGTGACATTTTTCCCGCGGTTTTACCGGATGTTGTAGTGAATTTGGGCGT  
 AACCAAGTAAGATTTGGCCATTTTCGCGGAAAACCTGAAACGGGGAAGTGAAT  
 CTGATTAATTTTGCCTTAGTCATACCGCGTAATATTTGTCTAGGGCCGAGGGACT  
 TTGGCCGATTACGTGGAGGACTCGCCAGGTGTTTTTGGAGTGAATTTCCGCG  
 TTCCGGGTCAAAGTCTGCGTTTTATTATTATAGGATATCCATTGCATACGTTGT  
 ATCCATATCATAATATGTACATTTATATTGGCTCATGTCCAACATTACCGCCATGT  
 TGACATTTGATTATTGACTAGTTATTAATAGTAATCAATTACGGGGTCAATTAGTTCA  
 TAGCCCATATAGGAGTTCCGCGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCGCCTGG  
 CTGACCGCCCAACGACCCCGCCATTGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCAT

AGTAACGCCAATAGGGACTTTCCATTGACGTCAATGGGTGGAGTATTTACGGTA  
AACTGCCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTACGCCCCCTAT  
TGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCGCCTGGCATTATGCCCAGTACATGACCTT  
ATGGGACTTTCCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATG  
GTGATGCGGTTTTGGCAGTACATCAATGGGCGTGGATAGCGGTTTGACTCACG  
GGGATTTCCAAGTCTCCACCCCATTGACGTCAATGGGAGTTTGTGTTTGGCACCA  
AAATCAACGGGACTTTCCAAAATGTCGTAACAACCTCCGCCCCATTGACGCCAAAT  
GGGCGGTAGGCGTGTACGGTGGGAGGTCTATATAAGCAGAGCTCTCCCTATCA  
GTGATAGAGATCTCCCTATCAGTGTATAGAGATCGTCGACGAGCTCGTTTAGTGA  
ACCGTCAGATCGCCTGGAGACGCCATCCACGCTGTTTTGACCTCCATAGAAGAC  
ACCGGGACCGATCCAGCCTCCGCGGCCGGGAACGGTGCATTGGAACGCGGAT  
TCCCCGTGCCAAGAGTGAGATCTTCCGTTTATCTAGGTACCGGGCCCCCCTC  
GAGGTGCGACGGTATCGATAAGCTTCACGCTGCCCAAGCACTCAGGGCGCAAG  
GGCTGCTAAAGGAAGCGGAACACGTAGAAAAGCCAGTCCGCAGAAAACGGTGTCT  
ACCCCGGATGAATGTCAGCTACTGGGCTATCTGGACAAGGGAAAACGCCAAGCG  
CAAAGAGAAAAGCAGGTAGCTTGCAGTGGGCTTACATGGCGATAGCTAGACTGG  
GCGTTTTATGGACAGCAAGCGAACCGGAATTGCCAGCTGGGGCGCCCTCTGG  
TAAGGTTGGGAAGCCCTGCAAAGTAAACTGGATGGCTTTCTTGCCGCCAAGGAT  
CTGATGGCGCAGGGGATCAAGATCTAACCCAGGAGCTATTTAATGGCAACAGTTA  
ACCAGCTGGTACGCAAACACGTGCTCGCAAAGTTGCGAAAAGCAACGTGCTCT  
GCCGTGGAAGCATGCCCGCAAAAACGTGGCGTATGTACTCGTGTATATACTACC  
ACTCCTAAAAAACCGAACTCCGCGCTGCGTAAAGTATGCCGTGTTCTGCTGACT  
AACGGTTTTGCAAGTGACTTCCCTACATCGGTGGTGAAGGTCACAACCTGCAGGAG  
CACTCCGTGATCCTGATCCGTGGCGGTGCTGTTAAAGACCTCCCGGGTGTTCG  
TTACCACACCGTACGTGGTGCCTTGACTGCTCCGGCGTTAAAGACCGTAAGCA  
GGCTCGTTCCAAGTATGGCGTGAAGCGTCTAAGGCTTAATGGTAGATCTGATC  
AAGAGACAGGATGACGGTCGTTTCGCATGCTTGAACAAGATGGATTGCACGCA  
GGTCTCCGGCCGCTTGGGTGGAGAGGCTATTCCGGCTATGACTGGGCACAACA  
GACAATCGGCTGCTCTGATGCCCGCTGTTCCGGCTGTCAGCGCAGGGGGCGC  
CCGGTCTTTTTGTCAAGACCGACCTGTCCGGTGCCTGAATGAACTGCAGGAC  
GAGGCAGCGCGGCTATCGTGGCTGGCCACGACGGGCGTTTCTTGCGCAGCTG  
TGCTCGACGTTGCTACTGAAGCGGGAAAGGACTGGCTGCTATTGGGCGAAGTG  
CCGGGGCAGGATCTCCTGTATCTCACCTTGTCTCTGCCGAGAAAATATCCATC  
ATGGCTGATGCAATGCGCGCGCTGCATACGCTTGATCCGGGTACTTGCCATT  
CGACCACCAAGCGAAACATCGCATCGAGCGAGCAGTACTCGGATGGAAGCCG  
GTCTTGTGATCAGGATGATCTGGACGAAGAGCATCAGGGGCTCGCGCCAGCC  
GAACTGTTGCGCCAGGCTCAAGGCGCGCATGCCCGACGCGGAGGATCTCGTCTG  
GACCCATGGCGATGCCTGCTTGCCGAATATCATGGTGGAAAATGGCCGCTTTTC  
TGATTATCGACTGTGGCCGGCTGGGTGTGGCGGACCGCTATCAGGACATAG  
CGTTGGCTACCCGTGATATTGCTGAAGAGCTTGGCGGCGAATGGGCTGACCGC  
TTCTCTGTGCTTACGGTATCGCCGCTCCCGATTCCGACGCGCATCGCTTCTAT  
CGCTTCTTGACGAGTTCTTCTGAGCGGGACTCTGGGGTTGAAAATGACCGAC  
CAAGCGACGCCAACCTGCCATCACGAGATTTGATTCCACCGCCGCTTCTAT

GAAAGGTTGGGCTTCGGAATCGTTTTCCGGGACGCCGGCTGGATGATCCTCCA  
GC CGCGGGGATCTCATGCTGGAGTTCTTCGCCACCCCGGGCTCGATCCCCTCG  
GGGGGAATCAGAATTCAGTCGACAGCGCCGCGATCTGCTGTGCCCTTAGTT  
GCCAGCCATCTGTTGTTTGGCCCTCCCGCGTGCCTTCCTTGACCCTGGAAGGTG  
CCACTCCCCTGCTCCTTCTAATAAAAATGAGGAAATGCATCGCATTGTCTGAG  
TAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAG  
GATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGCTGGGGATGCGGTGGGCTCTATGGCCGA  
TCAGCGATCGCTGAGGTGGGTGAGTGGGCGTGGCCTGGGGTGGTGCATGAAAAT  
ATATAAGTTGGGGTCTTAGGGTCTCTTTATTTGTGTTGCAGAGACCGCCGGAG  
CCATGAGCGGGAGCAGCAGCAGCAGTAGCAGCAGCAGCGCCTTGATGGCAG  
CATCGTGAGCCCTTATTTGACGACGCGGATGCCCACTGGGCCGGGGTGCCTC  
AGAATGTGATGGGCTCCAGCATCGACGCGGACCCGCTGCTGCCCGCAAATTC  
GCCACGCTGACCTATGCGACCGTCCGCGGGGACGCCGTTGGACGCCACCGCCG  
CCGCCGCCGCCACCGCAGCCGCTCGGCCGTGCGCAGCCTGGCCACGGACTT  
TGCATTCCTGGGACCACTGGCGACAGGGGCTACTTCTCGGGCCGCTGCTGCGG  
CGTTCCGCGATGACAAGCTGACCGCCCTGCTGGCGCAGTTGGATGCCTTACT  
CGGGAAGTGGGTGACCTTCTCAGCAGGTCATGGCCCTGCGCCAGCAGGTCTC  
CTCCCTGCAAGCTGGCGGGAATGCTTCTCCACAATGCCGTTAAGATAAATA  
AAACCAGACTCTGTTTGGATTAAGAAAAGTAGCAAGTGCATTGCTCTCTTTATT  
TCATAATTTCCGCGCGCGATAGGCCCTAGACCAGCGTTCTCGGTCGTTGAGG  
GTCCGGTGTATCTTCTCCAGGACGTGGTAGAGGTGGCTCTGGACGTTGAGATA  
CATGGGCATGAGCCCGTCCCGGGGTGGAGGTAGCACCCTGCAGAGCTTCAT  
GCTCCGGGGTGGTGTGTAGATGATCCAGTCGTAGCAGGAGCGCTGGGCATGG  
TGCCATAAAATGCTCTCAGCAGCAGGCCGATGGCCAGGGGGAGGCCCTTGGT  
GTAAGTGTTTACAAAACGGTTAAGTTGGGAAGGGTGCATTGGGGAGAGATGAT  
GTGCATCTTGGACTGTATTTTAGATTGGCGATGTTCCGCCAGATCCCCTCTG  
GGATTCATGTTGTGACAGGACCACCACTACAGTGTATCCGGTGCACCTGGGGAAT  
TTGTCATGCAGCTTAGAGGGAAAAGCGTGGAAGAACTTGGAGACGCCTTTGTG  
GCCTCCAGATTTTCATGCATTCTGTCATGATGATGGCAATGGGCCCGCGGG  
AGGCAGCTTGGGCAAAGATTTCTGGGGTCCGCTGACGTCGTAGTTGTGTTCCA  
GGGTGAGGTCGTCATAGGCCATTTTACAAGCGCGGGCGGAGGGTGCCCGAC  
TGGGGGATGATGGTCCCCTCTGGCCCTGGGGCGTAGTTGCCCTCGCAGATCTG  
CATTTCCAGGCCTTAATCTCGGAGGGGGGAATCATATCCACCTGCGGGGCGA  
TGAAGAAAACGGTTTCCGGAGCCGGGGAGATTAAGTGGGATGAGAGCAGGTTT  
CTAAGCAGCTGTGATTTCCACAACCGGTGGGCCATAAATAACACCTATAACC  
GGTTGCAGCTGGTAGTTTAGAGAGCTGCAGCTGCCGTCGTCCCGGAGGAGGG  
GGGCCACCTCGTTGAGCATGTCCCTGACGCGCATGTTCTCCCCGACCAGATCC  
GCCAGAAGGCGCTCGCCGCCAGGACAGCAGCTCTTGCAAGGAAGCAAAGTT  
TTTCAGCGGCTTGAAGCCGTCCGCCGTGGGCATGTTTTTCAGGGTCTGGCTCA  
GCAGCTCCAGGCGGTCCAGAGCTCGGTGACGTGCTCTACGGCATCTCTATCC  
AGCATATCTCCTCGTTTCGCGGGTTGGGGCGACTTTCGCTGTAGGGCACCAAG  
CGGTGGTCTCCAGCGGGGCCAGAGTCATGTCTTCCATGGGCGCAGGGTCC  
TCGTCAGGGTGGTCTGGGTCACGGTGAAGGGTGCCTCCGGGCTGAGCGCT

TGCCAAGGTGCGCTTGAGGCTGGTTCTGCTGGTGCTGAAGCGCTGCCGGTCTT  
CGCCCTGCGCGTCGGCCAGGTAGCATTGACCATGGTGTATAGTCCAGCCCC  
TCCGCGCGGTGTCCCTTGGCGCGCAGCTTGCCCTTGAGGTGGCGCCGCACG  
AGGGGCAGAGCAGGCTCTTGAGCGCGTAGAGCTTGGGGGCGAGGAAGACCGA  
TTCGGGGGAGTAGGCGTCCGCGCCGCAGACCCCGCACACGGTCTCGCACTCC  
ACCAGCCAGGTGAGCTCGGGGCGCGCCGGTCAAAAACCAGGTTTCCCCCAT  
GCTTTTTGATGCTTTTCTACCTCGGGTCTCCATGAGGTGGTGTCCCCGCTCGG  
TGACGAAGAGGCTGTCCGTGTCTCCGTAGACCGACTTGAAGGGTCTTTTCTCCA  
GGGGGTCCCTCGGTCTTCTCGTAGAGGAACCTCGGACCACTCTGAGACGAAG  
GCCCCGCTCCAGGCCAGGACGAAGGAGGCTATGTGGGAGGGGTAGCGGTCTG  
TGTCCACTAGGGGGTCCACCTTCTCCAAGGTGTGAAGACACATGTCGCTTCTCT  
CGGCGTCCAGGAAGGTGATTGGCTTGTAGGTGTAGGCCACGTGACCGGGGGT  
CCTGACGGGGGGTATAAAAGGGGGTGGGGGCGCGCTCGTCTCACTCTCTT  
CCGCATCGTGTCTGCGAGGGCCAGCTGCTGGGGTGAGTATCCCTCTCGAAG  
CGGGGCATGACCTCCGCGCTGAGGTTGTCAGTTTTCAAAAACGAGGAGGATTT  
GATGTTACCTGTCCGAGGTGATACCTTTGAGGGTACCCGCGTCCATCTGGTC  
AGAAAACACGATCTTTTTATTGTCCAGCTTGGTGGCGAACGACCCGTAGAGGGC  
GTTGGAGAGCAGCTTGGCGATGGAGCGCAGGGTCTGGTTCTTGTCCCTGTCCG  
CGCGCTCCTTGGCCGCGATGTTGAGCTGCACGTACTCGCGCGCAGCGCAGCG  
CCTCTCGGGGAAGACCGGTGGTGCCTCGTGGGCACCAAGCGCACCGCGCCAG  
CCGCGGTTGTGCAGGGTGACCAGGTCCACGCTGGTGGCGACCTCGCCGCGCA  
GGCGCTCGTTGGTCCAGCAGAGACGGCCGCCCTTGGCGGAGCAGAAGGGGGG  
CAGGGGGTCCAGCTGGGTCTCGTCCGGGGGGTCCGCGTCCACGGTAAAACC  
CCGGGGCGCAGGCGCGCTCGAAGTAGTCTATCTTGAACCTTGCATGTCCAG  
CGCTGTCTGCCAGTCCGCGGGCGGCGAGCGCGCTCGTAGGGTTGAGCGG  
CGGGCCCAGGGCATGGGGTGGGTGAGTGCAGGAGCGTACATGCCGAGATG  
TCATAGACGTAGAGGGCTCCCGCAGGACCCGATGTAGGTGGGGTAGCAGC  
GGCCGCGCGGATGCTGGCGCGCACGTAGTCATACAGCTCGTGCAGGGGGC  
GAGGAGGTCGGGGCCAGGTTGGTGCGGGCGGGGCGCTCCGCGCGGAAGAC  
GATCTGCCTGAAGATGGCATGCGAGTTGGAAGAGATGGTGGGGCGCTGGAAGA  
CGTTGAAGCTGGCGTCTGCAGGCCGACGGCGTCCGCGCACGAAGGAGCGTA  
GGAGTCGCGCAGCTTGTGTACCAGCTCGGCGGTGACCTGCACGTGAGCGCG  
CAGTAGTCGAGGGTCTCGCGGATGATGTCATATTTAGCCTGCCCTTCTTTTT  
CACAGCTCGCGTTGAGGACAACTCTTCCGGTCTTTCCAGTACTCTTGGATC  
GGGAAACCGTCCGGTTCCGAACGGTAAGAGCCTAGCATGTAGAAGTGGTTGAC  
GGCCTGGTAGGCGCAGCAGCCCTTCTCCACGGGGAGGGCGTAGGCCTGCGCG  
GCCTTGGGAGCGAGGTGTGGGTGAGGGCGAAGGTGTCCCTGACCATGACTTT  
GAGGTAAGGTTGCTTGAAGTCGGAGTGTGCGCAGCCGCCCGCTCCAGAGC  
GAGAAGTCGGTGCCTTCTTGGAGCGGGGGTGGGCAGAGCGAAGGTGACAT  
CGTTGAAGAGGATTTTCCCGCGCGGGGCATGAAGTTGCGGGTGTGCGGGAAG  
GGCCCCGGCACTTCAAGCGGTTGTTGATGACCTGGCGGCGAGCACGATCTC  
GTCGAAGCCGTTGATGTTGTGGCCACGATGTAGAGTTCCAGGAAGCGGGGCC  
GGCCCTTACGGTGGGCAGCTTCTTAGCTCTTCTGAGGTGAGCTCCTCGGGC

GAGGCGAGGCCGTGCTCGGCCAGGGCCAGTCCGCGAGGTGCGGGTTGTCTC  
TGAGGAAGGACTTCCAGAGGTGCGCGGGCCAGGAGGGTCTGCAGGCCGGTCTCT  
GAAGGTCTGAAGTGGCGGGCCACGGCCATTTTTTGGGGGTGATGCAGTAGA  
AGGTGAGGGGTCTTGCTGCCAGCGGTCCAGTCGAGCTGCAGGGCGAGGTC  
GCGCGCGGGTACCAGGCGCTCGTCCCGCCGAATTCATGACCAGCATG  
AAGGGCACGAGCTGCTTCCGAAGGCCCCATCCAAGTGTAGGTCTCTACATC  
GTAGGTGACAAAGAGGCGCTCCGTGCCAGGATGCGAGCCGATCGGGAAGAAC  
TGGATCTCCCGCCACCAGTTGGAGGAGTGGCTGTTGATGTGGTGGAAAGTAGAA  
GTCCCGTCCCGGGCCGAACACTCGTGTGGCTTTTGTAAAAGCGAGCGCAGT  
ACTGGCAGCGCTGCACGGGCTGTACCTCATGCACGAGATGCACCTTTCGCCCC  
CGCACGAGGAAGCCGAGGGGAAATCTGAGCCCCCGCTGGCTCGCGGCATG  
GCTGGTTCTTCTACTTTGGATGCGTGTCCGTCTCCGTCTGGCTCCTCGAGGG  
GTGTTACGGTGGAGCGGACCACCACGCCGCGGAGCCGCGAGTCCAGATATC  
GGCGCGGGCGGTGCGAGTTTGGATGACGACATCGCGCAGCTGGGAGCTGTCC  
ATGGTCTGGAGCTCCCGCGCGCGGCGGCGAGGTCAGCCGGGAGTTCTTGCAGGT  
TCACCTCGCAGAGTCGGGCCAGGGCGCGGGGCGAGGTCTAGGTGGTACCTGAT  
CTCTAGGGGCGTGTGGTGGCGGCGTGCATGGCTTGACAGGAGCCCGCAGCCC  
CGGGGGCGGACGACGGTGCCTCCGCGGGGTGGTGGTGGTGGTGGCGGTGCAG  
CTCAGAAGCGGTGCCGCGGGCGGGCCCCGGAGGTAGGGGGGGCTCCGGTC  
CCGCGGGCAGGGGCGGCAGCGGCACGTCCGGCTGGAGCGCGGGCAGGAGTT  
GGTGTGTGCCCGGAGGTTGCTGGCGAAGGCGACGACGCGCGGTTGATCTC  
CTGGATCTGGCGCCTCTGCGTGAAGACGACGGGCCCGGTGAGCTTGAACCTGA  
AAGAGAGTTCGACAGAATCAATCTCGGTGTCATTGACCGCGGCTGGCGCAGG  
ATCTCCTGCACGTCTCCCGAGTTGTCTTGGTAGGCGATCTCGGCCATGAATGTC  
TCGATCTTCTCCTGGAGGTCTCCGCGTCCGGCGGCTCCACGGTGGCCGCG  
CAGGTCTGGAGATGCGCCCCATGAGCTGCGAGAAGGCGTTGAGTCCGCCCT  
CGTTCAGACTCGGCTGTAGACCACGCCCCCTGGTCATCGCGGGCGCGCATG  
ACCACCTGCGCGAGGTTGAGCTCCACGTGCCGCGGAAGACGGCGTAGTTGC  
GCAGACGCTGGAAGAGGTAGTTGAGGGTGGTGGCGGTGTGCTCGGCCACGAA  
GAAGTTCATGACCCAGCGGCGCAACGTGGATTCGTTGATGTCCCCAAGGCCT  
CCAGCCGTTCCATGGCCTCGTAGAAGTCCACGGCGAAGTTGAAAACTGGGAG  
TTGCGCGCCGACCGGTCAACTCCTCCTCCAGAAGACGGATGAGCTCGGCGAC  
GGTGTGCGGCACCTCGCGCTCGAAGGCTATGGGGATCTTCTCCTCCGCTAGCA  
TCACCACCTCCTCCTTCTCCTCTTCTGGCACTTCCATGATGGCTTCTCCTC  
TTCGGGGGGTGGCGGGCGGCGGGTGGGGGAGGGGGCGCTTGCGCCGGC  
GGCGGCGCACCGGAGGCGGTCCACGAAGCGCGGATCATCTCCCGCGGC  
GGCGCGCATGGTCTCGGTGACGGCGCGGCGTTCCTCCGGGGGCGCAGTTG  
GAAGACGCCCGGACATCTGGTGTGGGGCGGGTGGCCGTGAGGCAGCGA  
GACGGCGCTGACGATGCATCTCAACAATTGCTGCGTAGGTACGCCCGGAGGG  
ACCTGAGGGAGTCCATATCCACCGGATCCGAAAACCTTTCGAGGAAGGCGTCT  
AACCAGTCCAGTCGCAAGGTAGGCTGAGCACCGTGGCGGGCGGCGGGGGT  
GGGGGGAGTGTCTGGCGGAGGTGCTGCTGATGATGTAATTGAAGTAGGCGGAC  
TTGACACGGCGGATGGTGCAGAGGACCATGCTCTGGGTCCGGCCTGCTG

GATGCGGAGGCGGTCTGGCTATGCCCCAGGCTTCGTTCTGGCATCGGCGCAGG  
TCCTTGTAGTAGTCTTGCATGAGCCTTTCCACCGGCACCTCTTCTCCTTCTCTT  
CTGCTTCTTCCATGTCTGCTTCGGCCCTGGGGCGGCGCCGCGCCCCCTGCC  
CCCATGCGCGTGACCCCGAACCCTTGAGCGGTTGGAGCAGGGCCAGGTCCG  
CGACGACGCGCTCGGCCAGGATGGCCTGCTGCACCTGCGTGAGGGTGTTTG  
GAAGTCATCCAAGTCCACGAAGCGGTGGTAGGCGCCCGTGTGATGGTGTAGG  
TGCAGTTGGCCATGACGGACCAGTTGACGGTCTGGTGGCCCGGTTGCACATC  
TCGGTGTACCTGAGTCGCGAGTAGGCGCGGAGTCAAGACGTAGTCGTTGCA  
AGTCCGCACCAGGTACTGGTAGCCACCAGGAAGTGCGGCGGCGGCTGGCCG  
TAGAGGGGCCAGCGCAGGGTGGCGGGGGCTCCGGGGGCCAGGTCTTCCAGC  
ATGAGGCGGTGGTAGGCTAGATGTACCTGGACATCCAGGTGATACCCGCGGC  
GGTGGTGGAGCGCGCGGGAAGTCGCGCACCCGGTTCCAGATGTTGCGCAGG  
GGCAGAAAGTGCTCCATGGTAGGCGTGCTGTCCAGTCAGACGCGCGCAGTC  
GTTGATACTCTAGACCAGGAAAACGAAAGCCGGTACGCGGGCACTCTTCCGT  
GGTCTGGTGAATAGATCGCAAGGTATCATGGCGGAGGGCCTCGGTTCCGAGCC  
CCGGGTCCGGGCCGACGGTCCGCCATGATCCACGCGGTTACCGCCCGCGTG  
TCGAACCCAGGTGTGCGACGTCAGACAACGGTGGAGTGTCTTTTGGCGTTTT  
TCTGGCCGGGCGCCGCGCCGCGTAAGAGACTAAGCCGCGAAAGCGAAAGCA  
GTAAGTGGCTCGCTCCCGTAGCCGGAGGGATCCTTGCTAAGGGTTGCGTTG  
GGCGAACCCTCGGCTCCGAATCCCGTACTCGGGCCGGCCGGACCCCGGCTAAG  
GTGTTGGATTGGCTCCCCCTCGTATAAAGACCCCGCTTGGCGATTGACTCCG  
GACACGGGGACGAGCCCCCTTTATTTTTGCTTTCCCCAGATGCATCCGGTGCTG  
CGGCAGATGCGCCCCCGCCCCAGCAGCAGCAACACCAGCAAGAGCGGC  
AGCAACAGCAGCGGGAGTCATGCAGGGCCCCCTACCCACCCTCGGCGGGCC  
GGCCACCCTCGGCGTCCGCGGCCGTGTCTGGCGCCTGCGGCGGCGGCGGGGG  
GCCGGCTGACGACCCCGAGGAGCCCCCGCGGCGCAGGGCCAGACACTACCTG  
GACCTGGAGGAGGGCGAGGGCCTGGCGCGGCTGGGGGCGCCGTCTCCCGAG  
CGCCACCCTCGGGTGCAGCTGAAGCGCGACTCGCGCGAGGCGTACGTGCCTC  
GGCAGAACCTGTTCAAGGACCGCGCGGGCGAGGAGCCCAGGAGATGCGGG  
ACAGGAGGTTCAAGCGCAGGGCGGGAGCTGCGGCAGGGGCTGAACCGCGAGC  
GGCTGCTGCGCGAGGAGGACTTTGAGCCCGACGCGCGGACGGGGATCAGCCC  
CGCGCGCGCACGTGGCGGCCCGGACCTGGTGACGGCGTACGAGCAGAC  
GGTGAACCCAGGAGATCAACTTCCAAAAGAGTTTCAACAACCACGTGCGCACGCT  
GGTGGCGCGCAGGAGGTGACCATCGGGCTGATGCACCTGTGGGACTTTGTAA  
GCGCGCTGGTGCAGAACCCCAACAGCAAGCCTTGACGGCGCAGCTGTTCTG  
ATAGTGCAGCACAGCAGGGACAACGAGGCGTTTAGGGACGCGCTGCTGAACAT  
CACCGAGCCCGAGGGTCCGGTGGCTGCTGGACCTGATTAACATCCTGCAGAGCA  
TAGTGGTGCAGGAGCGCAGCCTGAGCCTGGCCGACAAGGTGGCGGCCATCAA  
CTACTCGATGCTGAGCCTGGGCAAGTTTTACGCGCGCAAGATCTACCAGACGC  
CGTACGTGCCATAGACAAGGAGGTGAAGATCGACGGTTTTTACATGCGCATG  
GCGCTGAAGGTGCTCACCTGAGCGACGACCTGGGCGTGTACCGAACGAGC  
GCATCCACAAGGCCGTGAGCGTGAGCCGGCGGCGGAGCTGAGCGACCGCGA  
GCTGATGCACAGCCTGCAGCGGGCGCTGGCGGGCGCCGGCAGCGGCGACAG

GGAGGCGGAGTCTACTTCGATGCGGGGGCGGACCTGCGCTGGGCGCCAGC  
CGGCGGGCCCTGGAGGCCGCGGGGGTCCGCGAGGACTATGACGAGGACGGC  
GAGGAGGATGAGGAGTACGAGCTAGAGGAGGGCGAGTACCTGGACTAAACCG  
CGGGTGGTGTTCGGGTAGATGCAAGACCCGAACGTGGTGGACCCGGCGCTG  
CGGGCGGCTCTGCAGAGCCAGCCGTCCGGCCTTAACTCCTCAGACGACTGGC  
GACAGGTTCATGGACCGCATCATGTGCTGACGGCGCGTAACCCGGACGCGTTC  
CGGCAGCAGCCGAGGCCAACAGGCTCTCCGCCATCCTGGAGGCGGTGGTGC  
CTGGCGCTCGAACCCACGCACGAGAAGGTGCTGGCCATAGTGAACGCGCT  
GGCCGAGAACAGGGCCATCCGCCCGGACGAGGCCGGGCTGGTGTACGACGC  
GCTGCTGCAGCGCTGGCCCGCTACAACAGCGGCAACGTGCAGACCAACTG  
GACCGGCTGGTGGGGGACGTGCGCGAGGCGGTGGCGCAGCGCGAGCGCGCG  
GATCGGCAGGGCAACCTGGGCTCCATGGTGGCGCTGAATGCCTTCTGAGCAC  
GCAGCCGGCCAACGTGCCGCGGGGGCAGGAAGACTACACCAACTTTGTGAGC  
GCGCTGCGGGCTGATGGTACCAGACCCCCAGAGCGAGGTGTACCAGTCGG  
GCCCCGACTACTTCTCCAGACCAGCAGACAGGGCCTGCAGACGGTGAACCTG  
AGCCAGGCTTTCAAGAACCTGCGGGGGCTGTGGGGCGTGAAGGCGCCACCG  
GCGACCCGGGCGACGGTGTCCAGCCTGTGACGCCAACCTCGCGCCTGTGCT  
GCTGCTGATCGCGCCGTTACGGACAGCGGACGCTGTCCCGGGACACCTAC  
CTGGGGCACCTGCTGACCCTGTACCGCAGGCCATCGGGCAGCGCGCAGGTGG  
ACGAGCACACCTTCCAGGAGATCACCAGCGTGAGCCGCGCGCTGGGGCAGGA  
GGACACGAGCAGCCTGGAGGCGACTCTGAACCTGCTGACCAACCGGGCGG  
CAGAAGATTCCCTCGCTGCACAGCCTGACCTCCGAGGAGGAGCGCATTTGCC  
CTACGTGCAGCAGAGCGTGAGCCTGAACCTGATGCGCGACGGGGTGACGCC  
AGCGTGGCGCTGGACATGACCGCGCGCAACATGGAACCGGGCATGTACGCC  
CGCACCGGCCCTTACATCAACCGCCTGATGGACTACCTGCATCGCGCGGGCGCC  
GTGAACCCGAGTACTTTACCAACGCCATCCTGAACCCGCACTGGCTCCCGCC  
GCCCGGGTTTACAGCGGGGGCTTCGAGGTCCCGGAGACCAACGATGGCTTC  
CTGTGGGACGACATGGACGACAGCGTGTCTCCCCGCGGCCGACGGCGCTGG  
CGGAAGCGTCCCTGCTGCTGCCAAGAAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGCGAGTCG  
CCGCCGCGGACGAGCGGCGTGGCTTCTGTCCGAGCTGGGGGCGGCGAGCC  
GCCGCGCGCCCCGGTCCCTGGGCGGCGAGCCCTTTCCGAGCCTGGTGGGGT  
CTCTGCACAGCGAGCGCACACCACCCGCCCTCGGCTGTGGGCGAGGACGAGTA  
CCTGAATAACTCCCTGCTGCAGCCGGTCCGGGAGAAAAACCTGCCTCCCGCCT  
TCCCAACACGGGATAGAGAGCCTGGTGGACAAGATGAGCAGATGGAAGACC  
TATGCGCAGGAGCACAGGGACGCGCCTGCGCTCCGGCCGCCACGCGGCGCC  
AGCGCCACGACCGGACGCGGGGCTGGTGTGGGATGACGAGGACTCCGCGG  
ACGATAGCAGCGTGTGGACCTGGGAGGGAGCGGCAACCCGTTCCGCGACCT  
GCGCCCCGCTGGGGAGGATGTTTTAAAAAAAAAAAAAAAAAAGCAAGAAGCAT  
GATGCAAAAATTAATAAAACTACCAAGGCCATGGCGACCGAGCGTTGGTTTC  
TTGTGTTCCCTTCAAGTATGCGGCGCGGCGATGTACCAGGAGGGACCTCCTC  
CCTTTACGAGAGCGTGGTGGGCGGCGGCGGCGGCGGCGCCTTCTCCTCCTT  
TGCGTGCAGCTGCTGGAGCCGCGTACGTGCCTCCGCGCTACCTGCGGCT  
ACGGGGGGGAGAAACAGCATCCGTTACTCGGAGCTGGCGCCCTGTTGACAC

CACCCGGGTGTACCTGGTGGACAACAAGTCGGCGGACGTGGCCTCCCTGAACT  
ACCAGAACGACCACAGCAATTTTTGACCACGGTCATCCAGAACAATGACTACA  
GCCCCGAGCGAGGCCAGCACCCAGACCATCAATCTGGATGACCGGTGCGACTG  
GGGCGGCGACCTGAAAACCATCTGCACACCAACATGCCAACGTGAACGAGT  
TCATGTTACCAATAAGTTCAAGGCGCGGGTGATGGTGTGCGCTCGCACACC  
AAGGAAGACCGGGTGGAGCTGAAGTACGAGTGGGTGGAGTTCGAGCTGCCAG  
AGGGCAACTACTCCGAGACCATGACCATTGACCTGATGAACAACGCGATCGTG  
GAGCACTATCTGAAAGTGGGCAGGCAGAACGGGGTCTGGAGAGCGACATCG  
GGGTCAAGTTCGACACCAGGAACCTCCGCCTGGGGCTGGACCCCGTGACCGG  
GCTGTTATGCCCGGGGTGTACACCAACGAGGCCTTCCATCCCGACATCATCC  
TGCTGCCCGGCTGCGGGGTGGACTTCACTTACAGCCGCCTGAGCAACCTCCTG  
GGCATCCGCAAGCGGCAGCCCTCCAGGAGGGCTTCAGGATCACCTACGAGGA  
CCTGGAGGGGGGCAACATCCCGCGCTCCTCGATGTGGAGGCCTACCAGGAT  
AGCTTGAAGGAAAATGAGGCGGGACAGGAGGATACCGCCCCGCGCCTCCG  
CCGCGCCGAGCAGGGCGAGGATGCTGCTGACACCGCGCCGCGGACGGGG  
CAGAGGCCGACCCGCTATGGTGGTGGAGGCTCCCGAGCAGGAGGAGGACAT  
GAATGACAGTGCGGTGC CGGAGACACCTTCTGTCACCCGGGGGAGGAAAAG  
CAAGCGGAGGCCGAGGCCGCGGCCGAGGAAAAGCAACTGGCGGCAGCAGCG  
GCGGCGCGGGCGTTGGCCGCGCGGAGGCTGAGTCTGAGGGGACCAAGCCC  
GCCAAGGAGCCCCTGATTAAGCCCCTGACCGAAGATAGCAAGAAGCGCAGTTA  
CAACTGCTCAAGGACAGCACCAACACCCGCTACCGCAGCTGGTACCTGGCCT  
ACAACTACGGCGACCCGTCGACGGGGTGCCTCCTGGACCCCTGCTGTGCAC  
GCCGGACGTGACCTGCGGCTCGGAGCAGGTGACTGGTGCCTGCCGACATG  
ATGCAAGACCCCGTACCTTCCGCTCCACGCGGCAGGTACGCAACTTCCCGT  
GGTGGCGCGGAGCTGCTGCCCGTCACTCCAAGAGCTTCTACAACGACCAGG  
CCGTCTACTCCAGCTCATCCGCCAGTTCACCTCTGACCCACGTGTTCAATC  
GCTTTCCTGAGAACCAGATTCTGGCGCGCCCGCCCGCCACCATCACACC  
GTCAGTGAAAACGTTCTGCTCTCACAGATCACGGGACGCTACCGCTGCGCAA  
CAGCATCGGAGGAGTCCAGCGAGTGACCGTTACTGACGCCAGACGCCGACCT  
GCCCTACGTTTACAAGGCCTTGGGCATAGTCTCGCCGCGCTCCTTCCAGC  
CGCACTTTTTGAGCAACACCACCATCATGTCCATCCTGATCTCACCCAGCAATA  
CTCCGGCTGGGGACTGCTGCGCGCGCCAGCAAGATGTTCCGGAGGGGCGAGG  
AAGCGTTCGAGCAGCACCCGTCGCGGTGCGCGGGCACTTCCGCGCCCCCT  
GGGGAGCGCACAAACGCGGCCGCGCGGGGCGCACACCCTGGACGACGCCA  
TCGACTCGGTGGTGGAGCAGGCGGCAACTACAGGCCCGCGGTCTCTACCGT  
GGACGCGGCCATCCAGACCGTGGTGC GGGGCGCGCGGGCGGTACGCCAAGCT  
GAAGAGCCGCGGAAAGCGCGTGGCCCGCGCCACCGCCGCGGACCCGGGGC  
CGCCGCAAACGCGCCGCGCGCCCTGCTTCGCCGGGCAAGCGCACGGG  
CCGCGCGCGCCATGAGGGCCGCGCGCCGCTTGGCCGCGGCATCACCGC  
CGCCACCATGGCCCCCGTACCCGAAGACGCGCGGCCGCGCGCGCGCGC  
CGCCATCAGTGACATGGCCAGCAGGCGCCGGGGCAACGTGACTGGGTGCGC  
GACTCGGTGACCGGCACGCGCTGCCCGTGCCTTCCGCCCCCGCGGACTT  
GAGATGATGTAAAAACAACACTGAGTCTCCTGCTGTTGTGTATCCAGCG

GCGGCGGCGCGCGCAGCGTCATGTCCAAGCGCAAATCAAAGAAGAGATGCT  
CAGGTGCTGCGCCGGAGATCTATGGGCCCCCGAAGAAGGAAGAGCAGGATT  
CGAAGCCCCGAAGATAAAGCGGGTCAAAAAGAAAAGAAAGATGATGACGAT  
GCCGATGGGGAGGTGGAGTTCCTGCGCGCCACGGCGCCAGGGCGCCGGTG  
CAGTGAAGGGCGGCGCGTAAAGCGCGTCTGCGCCCCGGCACCGCGGTG  
GTCTTACGCCCGGCGAGCGCTCCACCCGGACTTTCAAGCGCGTCTATGACGA  
GGTGTACGGCGACGAAGACCTGCTGGAGCAGGCCAACGAGCGCTTCGGAGAG  
TTTGCTTACGGGAAGCGTCAGCGGGCGCTGGGGAAGGAGGACCTGCTGGCGC  
TGCCGCTGGACCAGGGCAACCCCAACCCCAAGTCTGAAGCCCGTGACCCTGCA  
GCAGGTGCTGCCGAGCAGCGCACCCCTCGAGGCGAAGCGGGGTCTGAAGCGC  
GAGGGCGGCGACCTGGCGCCACCGTGCAGCTCATGGTGCCCAAGCGGCAGA  
GGCTGGAGGATGTGCTGGAGAAAATGAAAGTAGACCCCGGTCTGCAGCCGGAC  
ATCAGGGTCCGCCCATCAAGCAGGTGGCGCCGGCCTCGGCGTGCAGACCG  
TGGACGTGGTCATCCCCACCGGCAACTCCCCGCGCCGCCACCACTACCGCT  
GCCTCCACGGACATGGAGACACAGACCGATCCCGCCGACCCGACCCGCGAG  
CCGCCGCGCGACCTCCTCGGCGGAGGTGCAGACGGACCCCTGGCTGCCGCC  
GGCGATGTCAGCTCCCCGCGCGCTCGCGGGCGCAGGAAGTACGGCGCCGC  
CAACGCGCTCCTGCCGAGTACGCCCTTGATCCTTCCATCGCGCCACCCCG  
GCTACCGAGGTATACCTACCGCCCGCAAGAGCCAAGGGTTCCACCCGCCGT  
CCCCGCGACGCGCCGCCACCACCCGCGCCGCCCGCCGCGCAGACGCCAG  
CCCGCACTGGCTCCAGTCTCCGTGAGGAAAAGTGGCGCGCAGCGACACACC  
TGGTGTGCCAGGGCGCGTACCACCCAGCATCGTTTAAAGCCTGTTGTG  
GTTCTTGACAGATATGGCCCTCACTTCCGCTCGTTTTCCGGTGCCGGGATAC  
CGAGGAGGAAGATCGCGCCGAGGAGGGTCTGGCCGGCCGCGCCCTGAGC  
GGAGGCAGCCGCCGCGCACCGGCGGCGACGCGCCACCAGCCGACGCATG  
CGCGCGGGGTGCTGCCCTGTTAATCCCCCTGATCGCCGCGGCGATCGGCG  
CCGTGCCCGGGATCGCCTCCGTGGCCTTGCAAGCGTCCCAGAGGCATTGACAG  
ACTTGCAAATATGGAACAAAAACCCCAATAAAAAAGTCTAGACTCT  
CACGCTCGCTTGGTCTGTGACTATTTGTAGAATGGAAGACATCAACTTTGCGT  
CGCTGGCCCCGCTCACGGCTCGCGCCGTTCTGGGACACTGGAACGATATC  
GGCACAGCAACATGAGCGGTGGCGCCTTCACTTGGGGCTCTCTGTGGAGCG  
GCATTAAGATATCGGGTCTGCCGTTAAAAATTACGGCTCCCGGGCCTGGAACA  
GCAGCACGGGCCAGATGTTGAGAGACAAGTTGAAAGAGCAGAACTTCCAGCAG  
AAGGTGGTGGAGGGCCTGGCCTCCGGCATCAACGGGGTGGTGGACCTGGCCA  
ACCAGGCCGTGCAGAATAAGATCAACAGCAGACTGGACCCCGGCGCCGGT  
GGAGGAGGTGCCCGCGCTGGAGACGGTGTCCCCGATGGGCGTGGCGA  
GAAGCGCCCGCGCCGATAGGGAAGAGACCACTCTGGTCACGCAGACCGAT  
GAGCCGCCCCGTATGAGGAGGCCCTGAAGCAAGGTCTGCCACCCACGCGC  
CCATCGCGCCATGGCCACCGGGTGGTGGGCCGCCACCCCCGCCACGCT  
GGACTTGCCTCCGCCCGGATGTGCCGACGAGCAGAAGCGGCGCACAGCCG  
GGCCCGCCCGACCGCCTCCGTTCTCCGCCGGTCTCTGCGCCGCGCGG  
CCAGCGCCCCCGGGGGGTCCGAGGCACGGCAACTGGCAGAGCACGC  
TGAACAGCATCGTGGGTCTGGGGTGCGGTCCGTGAAGCGCCCGGATGCTA

CTGAATAGCTTAGCTAACGTGTTGTATGTGTATGCGCCCTATGTGCGCGCCA  
GAGGAGCTGCTGAGTCGCCGCCGTTTCGCGCGCCACCACCACCGCCACTCCG  
CCCCTCAAGATGGCGACCCCATCGATGATGCCGCAGTGGTGTACATGCACAT  
CTCGGGCCAGGACGCCTCGGAGTACCTGAGCCCCGGGCTGGTGCAGTTCGCC  
CGCGCCACCGAGAGCTACTTCAGCCTGAGTAACAAGTTTAGGAACCCACGGT  
GGCGCCACGCACGATGTGACCACCGACCGGTCTCAGCGCCTGACGCTGCGG  
TTCATTCCCCTGGACCGCGAGGACACCGCGTACTCGTACAAGGCGCGTTAC  
CCTGGCCGTGGGCGACAACCGCGTGTGGACATGGCCTCCACCTACTTTGACA  
TCCGCGGGGTGCTGGACCGGGTCCCACTTTCAAGCCCTACTCTGGCACCGCC  
TACAACCTCCCTGGCCCCAAGGGCGCTCCCAACTCCTGCGAGTGGGAGCAAGA  
GGAAACTCAGGCAGTTGAAGAAGCAGCAGAAGAGGAAGAAGAAGATGCTGACG  
GTCAAGCTGAGGAAGAGCAAGCAGCTACCAAAAAGACTCATGTATATGCTCAGG  
CTCCCCTTTCTGGCGAAAAAATTAGTAAAGATGGTCTGCAAAATAGGAACGGACG  
CTACAGCTACAGAACAACCTATTTATGCAGACCCTACATTCCAGCCCGAAC  
CCCAAATCGGGGAGTCCCAGTGGAATGAGGCAGATGCTACAGTCGCCGCGGT  
AGAGTGCTAAAGAAATCTACTCCCATGAAACCATGCTATGGTTCCATGCAAGAC  
CCACAAATGCTAATGGAGGTCAGGGTGTACTAACGGCAAAATGCCAGGGACAG  
CTAGAATCTCAGGTTGAAATGCAATCTTTTCAACTTCTGAAAACGCCCGTAACG  
AGGCTAACAAACATTCAGCCCAAATTTGGTGTGTATAGTGAGGATGTGCACATGG  
AGACCCCGGATACGCACCTTTTACAAGCCCGCAAAAAGCGATGACAATTCAA  
AAATCATGCTGGGTCAGCAGTCCATGCCAACAGACCTAATTACATCGGCTTCA  
GAGACAACCTTATCGGCCTCATGTATTACAATAGCACTGGCAACATGGGAGTGC  
TTGCAGGTCAGGCCTCTCAGTTGAATGCAGTGGTGGACTTGCAAGACAGAAACA  
CAGAAGTGTCTACCAGCTCTTGCTTGATTCCATGGGTGACAGAACCAGATACT  
TTTCCATGTGGAATCAGGCAGTGGACAGTTATGACCCAGATGTTAGAATTATTGA  
AAATCATGGAACGAAAGACGAGCTCCCCAACTATTGTTTCCCTCTGGGTGGCAT  
AGGGGTAACGACTTACCAGGCTGTTAAAACCAACAATGGCAATAACGGGGG  
CCAGGTGACTTGGACAAAAGATGAAACTTTTGCAGATCGCAATGAAATAGGGGT  
GGGAAACAATTTGCTATGGAGATCAACCTCAGTGCCAACCTGTGGAGAAACTT  
CCTGTACTCCAACGTGGCGCTGTACCTACCAGACAAGCTTAAGTACAACCCCTC  
CAATGTGGACATCTCTGACAACCCCAACACCTACGATTACATGAACAAGCGAGT  
GGTGGCCCCGGGGCTGGTGGACTGCTACATCAACCTGGGCGCGCGCTGGTCCG  
CTGGACTACATGGACAACGTCACCCCTTCAACCACCACCGCAATGCGGGCCT  
GCGCTACCGCTCCATGCTCCTGGGCAACGGGCGCTACGTGCCCTTCCACATCC  
AGGTGCCCCAGAAGTTCTTGGCATCAAGAACCTCCTCCTGCGGGCTCCT  
ACACCTACGAGTGGAACCTCAGGAAGGATGTCAACATGGTCCCTCAGAGCTCTC  
TGGGTAACGATCTCAGGGTGGACGGGGCCAGCATCAAGTTCGAGAGCATCTGC  
CTCTACGCCACCTTCTCCCATGGCCCAACACGGCCTCCACGCTCGAGGC  
CATGCTCAGGAACGACACCAACGACGATCCTTCAATGACTACCTCTCCGCCG  
CAACATGCTCTACCCATACCCGCCAACGCCACCAACGTCCCCATCTCCATCCC  
CTCGCGCAACTGGCGGGCTTCCGCGGCTGGGCTTACCCGCTCAAGACC  
AAGGAGACCCCTCCCTGGGCTCGGGATTGACCCCTACTACACCTACTCGGG  
CTCCATTCCCTACCTGGACGGCACCTTCTACCTCAACCACACTTTCAAGAAGGT

CTCGGTACCTTCGACTCCTCGGTGCTGAGCTGGCCGGGCAACGACCGTCTGCTCA  
CCCCAACGAGTTCGAGATCAAGCGCTCGGTGACGGGGAGGGCTACAACGT  
GGCCAGTGCAACATGACCAAGGACTGGTTCCTGGTCCAGATGCTGGCCAACT  
ACAACATCGGCTACCAGGGCTTCTACATCCAGAGAGCTACAAGGACAGGATGT  
ACTCCTTCTTCAGGAACTTCCAGCCCATGAGCCGGCAGGTGGTGGACCAGACC  
AAGTACAAGGACTACCAGGAGGTGGGCATCATCCACCAGCACAACTCGGG  
CTTCGTGGGCTACCTCGCCCCACCATGCGGAGGGACAGGCCTACCCCGCC  
AACTTCCCTATCCGCTCATAGGCAAGACCGCGGTCGACAGCATCACCAGAAA  
AAGTTCCTCTGCGACCGCACCTCTGGCGCATCCCTTCTCCAGCAACTTCATG  
TCCATGGGTGCGCTCTCGGACCTGGGCCAGAACTTGCTCTACGCCAACTCCGC  
CCACGCCCTCGACATGACCTTCGAGGTGACCCCATGGACGAGCCACCCCTTC  
TCTATGTTCTGTTGAAAGTCTTTGACGTGGTCCGGGTCCACCAGCCGCACCGCG  
GCGTCATCGAGACCGTGTACCTGCGTACGCCCTTCTCGGCCGGCAACGCCACC  
ACCTAAAGAAGCAAGCCGAGTCATCGCCGCTGCATGCCGTGCGGTTCCACC  
GAGCAAGAGCTCAGGGCCATCGTCAGAGACCTGGGATGCGGGCCCTATTTTTT  
GGGCACCTTCGACAAGCGCTTCCCTGGCTTTGTCTCCACACAAGCTGGCCT  
GCGCCATCGTCAACACGGCCGCGCGAGACCGGGGGCGTGCCTGGCTGGC  
CTTCGCCTGGAACCCGCGCTCCAAAACATGCTTCTCTTTGACCCCTTCGGCTT  
TTCGGACCAGCGGCTCAAGCAAATCTACGAGTTCGAGTACGAGGGCTTGTGTC  
GTCGACGCGCCATCGCCTCCTCGCCGACCGCTGCGTCACCCTCGAAAAGTCC  
ACCCAGACCGTGCAGGGGCCCGACTCGGCCGCTGCGGTCTCTTCTGCTGCAT  
GTTTTGTCACGCCCTTTGTGCACTGGCCTCAGAGTCCCATGGACCGCAACCCCA  
CCATGAACCTTGCTGACGGGGTGCCCAACTCCATGCTCCAGAGCCCCAGGTC  
GAGCCACCCCTGCGCCGCAACCAGGAGCAGCTCTACAGCTTCTGGAGCGCCA  
CTGCGCTTACTTCCGCCCCACAGCGCACAGATCAGGAGGGCCACCTCCTTCT  
GCCACTTGCAAGAGATGCAAGAAGGGTAATAACGATGTACACACTTTTTTTCTCA  
ATAAATGGCATCTTTTTATTTATAACAAGCTCTCTGGGGTATTCATTTCCACCACC  
ACCCGCCGTTGTCGCCATCTGGCTCTATTTAGAAATCGAAAGGGTTCTGCCGGG  
AGTGCCTGTCGCCACGGGCAGGACACGTTGCGATACTGGTAGCGGGTGCC  
CCACTTGAACCTCGGGCACCACCAGGCGAGGCAGCTCGGGGAAGTTTTCTGCTCC  
ACAGGCTGCGGGTACGACACCAGCGCTTCATCAGGTGCGGGCGCCGAGATCTT  
GAAGTCGCAGTTGGGGCCGCCGCTGCGCGCGGAGTTGCGGTACACCGGG  
TTGCAGCACTGGAACCAACAGCGCCGGGTGCTTACGCTGGCCAGCACGCT  
GCGGTGCGGAGATCAGCTCGGCGTCCAGGTCTCCGCGTTGCTCAGCGCGAAC  
GGGTCTCTTGGCACTTGCCGCCCCAGGAAGGGCGCGTGCCTCCGGTTTTCG  
AGTTGCAGTCGACGCGCAGCGGGATCAGCAGGTGCCCGTGCCTGGACTCGGC  
GTTGGGGTACAGCGCGCGCATGAAGGCTGTCATCTGGCGGAAGGCCATCTGG  
GCCTTGGCGCCCTCCGAGAAGAATGCCGACGACTTGCCTGAGAACTGGTT  
TGCGGGGACGCTGGCGTCTGTGACGCGAGCAGCGCGCTCGGTGTTGGCGATC  
TGCACCAGTTGCGCCCCACCGTTCTTACGATCTTGGCCTTGGACGATTGC  
TCCTTACGCGCGCTGCCGTTCTCGCTGGTCACATCCATCTCGATCACATGT  
TCCTTGTACCATGCTGCTGCCGTGACAGACTTCAGCTGCGCCCTCCGCTCG  
GTGCAGCGGTGCTGCCACAGCGCGCAGCCCGTGGGCTCGAAAGACTTGTAGG

TCACCTCCGCGAAGGACTGCAGGTACCCTGCAAAAAGCGGCCATCATGGTC  
ACGAAGGTCTTGTTGCTGCTGAAGGTCAGCTGCAGCCCGCGGTGCTCCTCGTT  
CAGCCAGGTCTTGACACGGCCGCCAGCGCCTCCACCTGGTCGGGCAGCATCT  
TGAAGTTACCTTCAGCTCATTCTCCAGTGGTACTTGTCCATCAGCGTGCAGC  
CCGCCTCCATGCCCTTCTCCAGGCCGACACCAGCGGCAGGCTCACGGGGTTC  
TTCACCATCACCGTGGCCGCCGCTCCGCCGCGCTTTCGCTTTCGGCCCCGCT  
GTTCTCTTCTTCTCCTCTCCTCCTCCTCGCCGCCGCCACTCGCAGCCCCCGCAC  
CACGGGGTCTGTTCTCCTGAGGCGCTGCACCTTGCCTTGCCTTGCGCCCT  
GCTTGATGCGCACGGGCGGGTGTGAAGCCACCATCACCAGCGCGCCTCT  
TCTTGCTCGTCTCGCTGTCCAGAATGACCTCCGGGGAGGGGGGTTGGTCAT  
CCTCAGTACCGAGGCACGCTTCTTTTTCTTCTGGGGGCGTTGCCAGCTCCG  
CGGTGCGGCCGCTGCCGAGGTGAAGGCCGAGGCTGGGGCTGCGCGGCA  
CCAGCGCTCCTGCGAGCCGCTCCTCGTCTCCTCGACTCGAGACGGAGGCG  
GGCCCGCTTCTCGGGGGCGCGCGGGGCGGCGGAGGCGGCGGCGGCGACG  
GAGACGGGGACGAGACATCGTCCAGGGTGGTGGACGGCGGGCCGCGCCG  
GTCCGCGCTCGGGGGTGGTCTCGCGCTGGTCTTCCCGACTGGCCATCTCC  
CACTGCTCCTTCTCCTATAGGCAGAAAGAGATCATGGAGTCTCTCATGCGAGTC  
GAGAAGGAGGAGGACAGCCTAACCGCCCCCTCTGAGCCCTCCACCACCGCCG  
CCACCACCGCCAATGCCGCCGCGGACGACGCGCCACCAGACCACCGCCAG  
TACCACCCTCCCAGCGACGCACCCCGCTCGAGAATGAAGTGTGATCGAGC  
AGGACCCGGGTTTTGTGAGCGGAGAGGAGGATGAGGTGGATGAGAAGGAGAA  
GGAGGAGGTGCGCGCTCAGTGCCAAAAGAGGATAAAAAGCAAGACCAGGACG  
ACGCAGATAAGGATGAGACAGCAGTCGGGCGGGGGAACGGAAGCCATGATGC  
TGATGACGGCTACCTAGACGTGGGAGACGACGTGCTGCTTAAAGCACCTGCACC  
GCCAGTGCATCATCGTCTGCGACGCGCTGCAGGAGCGCTGCGAAGTGCCCT  
GGACGTGGCGGAGGTGACGCCGCGCTACGAGCGGCACCTTTCGCGCCGAC  
GTGCCCCCAAGCGCCGGGAGAACGGCACCTGCGAGCCCAACCGCGTCTCA  
ACTTCTACCCGGTCTTCGCGGTACCCGAGGTGCTGGCCACCTACCACATCTTTT  
TCCAAAAGTGAAGATCCCCCTCCTGCGCGCCAACCGCACCCGCGCCGAC  
AAAACCTGACCCTGCGGCAGGGCGCCACATACCTGATATCGCCTCTTGG  
GGAAGTGCCTAAGATCTTCGAGGGTCTCGGTGCGACGAGAAACGGCGGGC  
AACGCTCTGCACGGAGACAGCGAAAACGAGAGTCACTCGGGGGTGTGGTGG  
AGCTCGAGGGCGACAACGCGCGCTGGCCGTAACAAGCGCAGCATAGAGGT  
CACCCACTTTGCTACCCGGCGCTCAACCTGCCCCCAAGGTCATGAGTGTGG  
TCATGGGCGAGCTCATCATGCGCCGCGCCAGCCCTGGCCGCGGATGCAAA  
CTTGCAAGAGTCTCCTCGAGGAAGGCTGCCCGCGGTGAGCAGCAGCAGCTG  
GCGCGCTGGTGGAGACCCGCGACCCGCGCAGCTGGAGGAGCGGCGCAAG  
CTCATGATGGCCGCGGTGCTGGTACCGTGGAGCTCGAGTGTCTGCAGCGCTT  
CTTCGCGGACCCGAGATGCAGCGCAAGCTCGAGGAGACCCTGCACTACACT  
TCCGCCAGGGCTACGTGCGCCAGGCTGCAAGATCTCAACGTGGAGCTCTGC  
AACCTGGTCTCCTACCTGGGCATCCTGCACGAGAACCCTCGGGCAGAACGT  
CCTGCACTCACCCCTCAAAGGGGAGGCGCGCCGCGACTACATCCGCGACTGC  
GCCTACCTTCTCCTGCTACACTGGCAGACGGCCATGGGGTCTGGCAGCA

GTGCTGGAGGAGCGCAACCTCAAGGAGCTGGAAAAGCTCCTCAAGCGCACCC  
TCAGGGACCTCTGGACGGGCTTCAACGAGCGCTCGGTGGCCGCCGCGCTGGC  
GGACATCATCTTTCCCGAGCGCTGCTCAAGACCCTGCAGCAGGGCCTGCCCG  
ACTTCACCAGCCAGAGCATGCTGCAGAACTTCAGGACTTTCATCCTGGAGCGCT  
CGGGCATCCTGCCGGCCACTTGCTGCGCGCTGCCAGCGACTTCGTGCCATC  
AAGTACAGGGAGTGCCCGCCGCGCTCTGGGGCCACTGTACTCTTCCAGCT  
GGCCAACACTCCTCGCTACCCTCGGACCTCATGGAAGACGTGAGCGGGCAGG  
GCCTGCTCGAGTGCCACTGCCGCTGCAACCTCTGCACGCCACCAGCTCTTA  
GTCTGCAACCCGAGCTGCTCAGCGAGAGTCAGATTATCGGTACCTTCGAGCT  
GCAGGGTCCCTCGCTGACGAGAAGTCCGCGGCTCCAGGGCTGAAACTCACTC  
CGGGGCTGTGGACTTCCGCCTACCTACGCAAAATTTGTACTGAGGACTACCAC  
GCCACAGAGATCAGGTTCTACGAAGACCAATCCCGCCCGCCAAAGGCGGAGCT  
CACCGCTGCGTCATCACCCAGGGGCACATCCTGGGCCAATTGCAAGCCATCA  
ACAAAGCCCGCCGAGAGTTCTTGCTGAAAAAGGGTCGGGGGTGTACTGGAC  
CCCCAGTCCGGCGAGGAGCTAAACCCGCTACCCCCGCCGCCGCCAGCAGC  
GGGACTTGCTTCCAGGATGGCACCCAGAAAGAAGCAGCAGCCGCCGCCGCG  
CGCCGACCCATACATGCTTCTGGAGGAAGAGGAGGAGGACTGGGACAGTCA  
GGCAGAGGAGGTTTCGGACGAGGAGCAGGAGGAGATGATGGAAGACTGGGAG  
GAGGACAGCAGCCTAGACGAGGAAGCTTCAGAGGCCGAAGAGGTGGCAGACG  
CAACACCATCGCCCTCGGTGCGACGCCCTCGCCGGGGCCCTGAAATCCTCC  
GAACCCAGCACAGCGCTATAACCTCCGCTCCTCCGGCGCCGCCACCCCG  
CCCGCAGACCAACCGTAGATGGGACACCACAGGAACCGGGGTGCGTAAGTC  
CAAGTGCCCGCCGCCGCCACCCGACGACGAGCAGCAGCAGCAGCCAGGGCTAC  
CGCTCGTGGCGGGCACAAGAAGCCATAGTCGCTGCTTGAAGACTGCG  
GGGGCAACATCTTTCCGCCCGCTTCTGCTATTCCACCACGGGGTCCGCC  
TTTCCCGCAATGTCTGCTACTACCGTCATCTCTACAGCCCTACTGCAGC  
GGCGACCCAGAGGCGGCAGCGGCAGCCACAGCGGCGACCACCCTAGGAAG  
ATATCCTCCGCGGCAAGACAGCGGCAGCAGCGCCAGGAGACCCCGCGCAG  
CAGCGGGCGGAGCGGTGGGCGCACTGCGCCTCTCGCCCAACGAACCCCTC  
GACCCGGGAGCTCAGACACAGGATCTTCCCACTTTGTATGCCATTTCCAACA  
GAGCAGAGGCCAGGAGCAGGAGCTGAAAATAAAAAACAGATCTCTGCGCTCCC  
TCACCCGCAGCTGTCTGTATCACAAAAGCGAAGATCAGCTTCGGCGCAGCTG  
GAGGACGCGGAGGCACTTTCAGCAAATACTGCGCGCTCACTTTAAAGACTA  
GCTCCGCGCCCTTCTCGAATTTAGGCGGGAGAAAACACTACGTCATCGCCGGCCG  
CCGCCAGCCCGCCAGCCGAGATGAGCAAAGAGATTCACGCCATACATGT  
GGAGCTACCAGCCGAGATGGGACTCGCGGGGGAGCGGCCAGGACTACTC  
CACCCGCATGAACTACATGAGCGGGGACCCACATGATCTCACAGGTCAACG  
GGATCCGCGCCAGCGAAACCAAATACTGCTGGAACAGCGGCCATCACCGCC  
ACGCCCCGCCATAATCTCAACCCCCGAAATTGGCCCGCCGCTCGTGTACCA  
GGAAACCCCTCCGCCACCACCTACTACTTCCGCGTGACGCCAGGCCGGAAG  
TCCAGATGACTAACTCAGGGGCGCAGCTCGCGGGCGGCTTTCGTACGGGGC  
GCGGCCGCTCCGACCAGGTATAAGACACCTGATGATCAGAGGCCGAGGTATCC  
AGCTCAACGACGAGTCGGTGAGCTTTCGCTCGGTCTCCGTCCGGACGGAAC



GCCAGCGCTCATGAACTGTTTCGACCTGGAGAATGAGGATGTCCAGCAGAGCTC  
CGCTTGCCCTGACCCAGGAGGCTGTGGAGCCCGTTGCCCTGAAGCAGATCGGTG  
ATTCAATAATTGACTCTTCTTTTGGCACTCCCGAATACCCCTCCCGATTCTACT  
TTCCACATCACGGGTACCAAAGACCCTAACCTCTCTTTTACCTGATGCTGCTG  
CTCTGTATCTCTGTGGTCTCTTCCGCGCTGATGTTACTGGGGATGTTCTGCTGC  
CTGATCTGCCGCAGAAAGAGAAAAGCTCGCTCTCAGGGCCAACCACTGATGCC  
CTTCCCCTACCCCCCGGATTTTGCAGATAACAAGATGAGCTCGCTGCTGACA  
CTAACCGCTTACTAGCCTGCGCTCTAACCCCTTGTGCTTGGCAGCTCGAGATTC  
CACAAATGTCACAGCTGTGGCAGGAGAAAATGTTACTTTCAACTCCACGGCCGAT  
ACCCAGTGGTCGTGGAGTGGCTCAGGTAGCTACTTAACATCTGCAATAGCTCC  
ACTTCCCCCGGCATATCCCCAACCAAGTACCAATGCAATGCCAGCCTGTTACC  
CTCATCAACGCTTCCACCCTGGACAATGGACTCTATGTAGGCTATGTACCCTTT  
GGTGGGCAAGGAAAGACCCACGCTTACAACCTGGAAGTTCGCCAGCCAGAAC  
CACTACCCAAGCTTCTCCACCACCACCACCACCACCACCATCACAGCAGCAG  
CAGCAGCAGCAGCCACAGCAGCAGCAGCAGCAGATTATTGACTTTGGTTTTGGCCA  
GCTCATCTGCCGCTACCCAGGCCATCTACAGCTCTGTGCCCGAAACCACTCAGA  
TCCACCGCCCAGAAACGACCACCGCCACCACCCTACACACCTCCAGCGATCAG  
ATGCCGACCAACATCACCCCTTGGCTCTTCAAATGGGACTTACAAGCCCCACT  
CCAAAACAGTGGATGCCGGCCGAGGTCTCCGCCCTCGTCAATGACTGGGCGG  
GGCTGGGAATGTGGTGGTTCGCCATAGGCATGATGGCGCTCTGCCTGCTTCTG  
CTCTGGCTCATCTGTGCTGCCCTCCACCGCAGGCGAGCCAGACCCCCCATCTATAG  
ACCCATCATTGTCTGAACCCCGATAATGATGGGATCCATAGATTGGATGGCT  
GAAAACCTACTTTTTTTCTTTACAGTATGATAAATTGAGACATGCCTCGCATTTT  
CTTGATCATGTTCTTCTCCACCTTTTCTGGGGTGTCTACGCTGGCCGCTGT  
GTCTCACCTGGAGGTAGACTGCCTCTCACCTTCACTGTCTACCTGCTTTACGG  
ATTGGTACCCTCACTCTCATCTGCAGCCTAATCACAGTAATCATCGCCTTCATC  
CAGTGCATTGATTACATCTGTGTGCGCCTCGCATACTTACAGACACCACCCGAG  
TACCGAGACAGGAACATTGCCCAACTTCTAAGACTGCTCTAATCATGCATAAGA  
CTGTGATCTGCCCTTCTGATCCTCTGCATCCTGCCACCCCTCACCTCCTGCCAGT  
ACACCACAAAATCTCCGCGCAAAAAGACATGCCTCCTGCCGCTTCAACCACTGT  
GGAATATACCCAAATGCTACAACGAAAAGAGCGAGCTCTCCGAAGCTTGGCTGT  
ATGGGGTCATCTGTGCTTAGTTTTCTGCAGCACTGTCTTTGCCCTCATAATCTA  
CCCCACTTTTGATTTGGGATGGAACGCGATCGATGCCATGAATTACCCACCTT  
TCCCGCACCCGAGATAATTCCACTGCGACAAGTTGTACCCGTTGTGCTTAATCA  
ACGCCCCCATCCCCTACGCCCACTGAAATCAGCTACTTTAACCTAACAGGCGG  
AGATGACTGACGCCCTAGATCTAGAAATGGACGGCATCAGTACCGAGCAGCGT  
CTCCTAGAGAGGCGCAGGCAGGCGGCTGAGCAAGAGCGCCTCAATCAGGAGC  
TCCGAGATCTCGTTAACCTGCACCAGTGCAAAAAGAGGCATCTTTTGTCTGGTAA  
AGCAGGCCAAAAGTCACCTACGAGAAGACCGGCAACAGCCACCGCCTCAGTTAC  
AAATTGCCACCCAGCGCCAGAAGCTGGTGTCTATGGTGGGTGAGAATCCCAT  
CACCGTCACCCAGCACTCGGTAGAGACCGAGGGGTGTCTGCACTCCCCCTGTC  
GGGGTCCAGAAGACCTCTGCACCCTGGTAAAGACCCTGTGCGGTCTCAGAGAT  
TTAGTCCCCTTTAACTAATCAAACACTGGAATCAATAAAAAGAATCACTTACTTAA

AATCAGACAGCAGGTCTCTGTCCAGTTTATTCAGCAGCACCTCCTTCCCTCCT  
CCCAACTCTGGTACTCCAAACGCCTTCTGGCGGCAAACCTTCTCCACACCCCTGA  
AGGGAATGTCAGATTCTTGTCTCTGTCCCTCCGCACCCACTATCTTCATGTTGTT  
GCAGATGAAGCGCACCAAACGTCTGACGAGAGCTTCAACCCCGTGTAACCCCT  
ATGACACGGAAAGCGGCCCTCCCTCCGTCCCTTTCTCACCCCTCCCTTCGTGT  
CTCCCGATGGATTCCAAGAAAGTCCCCCGGGGTCTGTCTCTGAACCTGGCC  
GAGCCCTGGTCACTTCCACGGCATGCTCGCCCTGAAAATGGGAAGTGGCCT  
CTCCCTGGACGACGCTGGCAACCTCACCTCTCAAGATATCACACCCGCTAGCC  
CTCCCTCAAAAAACCAAGACCAACCTCAGCCTAGAAACCTCATCCCCCTAA  
CTGTGAGCACCTCAGGCGCCCTCACCGTAGCAGCCGCGCTCCCTGGCGGT  
GGCCGGCACCTCCCTCACCATGCAATCAGAGGCCCCCTGACAGTACAGGATG  
CAAACTCACCTGGCCACCAAAGGCCCCCTGACCGTGTCTGAAGGCAAACTG  
GCCTTGCAAACATCGGCCCGCTGACGGCCGCTGACAGCAGCACCCCTCACAGT  
CAGTGCCACACACCCCTTAGCACAAAGCAATGGCAGCTTGGGTATTGACATGCA  
AGCCCCATTTACACCACCAATGGAAAAGTGGACTTAACTTTGGCGCTCCCT  
GCATGTGGTAGACAGCCTAAATGCACTGACTGTAGTACTGGCCAAGGTCTTAC  
GATAAACGGAAACAGCCCTACAACTAGAGTCTCAGGTGCCCTCAACTATGACAC  
ATCAGGAAACCTAGAATTGAGAGCTGCAGGGGGTATGCGAGTTGATGCAAATG  
GTCAACTTATCCTTGATGTAGCTTACCATTGATGCACAAAACAATCTCAGCCT  
TAGGCTTGGACAGGGACCCCTGTTTGTAACTCTGCCACAACCTTGGATGTTAA  
CTACAACAGAGGCCTTACCTGTTACATCTGAAATACCAAAAAGCTAGAAGTT  
AATATCAAAACAGCCAAGGGTCTCATTATGATGACACTGCTATAGCAATCAATG  
CGGGTGATGGGTACAGTTTACTCAGGCTCAGATACAAATCCATTAATAACTA  
AACTTGGATTAGGACTGGATTATGACTCCAGCAGAGCCATAATTGCTAACTGG  
GAAGTGGCCTAAGCTTTGACAACACAGGTGCCATCACAGTAGGCAACAAAATG  
ATGACAAGCTTACCTTGTGGACCACACCAGACCCATCCCCTAACTGTAGAATCT  
ATTCAGAGAAAGATGCTAAATTCACACTTGTGTTTACTAAATGCGGCAGTCAGT  
GTTGGCCAGCGTTTCTGTTTTATCTGTAAGGTAGCCTTGCGCCATCAGTGG  
CACAGTAACTAGTGCTCAGATTGTCTCAGATTGATGAAAATGGAGTTCTACTA  
AGCAATTTCCCTTGACCCCTCAATACTGGAACACAGAAAAGGTGACCTTACAG  
AGGGCACTGCATATACCAACGCAGTGGGATTTATGCCAACCTCACAGCATAACC  
CAAAAACACAGAGCCAACTGCTAAAAGCAACATTGTAAGTCAGGTTTACTTGAA  
TGGGGACAAATCCAAACCCATGACCCTCACCATACCCTCAATGGAACATAATGA  
AACAGGAGATGCCACAGTAAGCACTTACTCCATGTCATTCTCATGGAACGGAA  
TGGAAGTAATTACATTAATGAAACGTTCAAACCAACTCCTTACCTTCTCCTAC  
ATCGCCCAAGAATAAAAAGCATGACGCTGTTGATTTGATTCAATGTGTTTCTGTT  
TTATTTTCAAGCACAACAAAATCATTCAAGTCATTCTCCATCTTAGCTTAATAGA  
CACAGTAGCTTAATAGACCCAGTAGTGCAAAGCCCCATTCTAGCTTATAACTAGT  
GGAGAAGTACTCGCTACATGGGGGTAGAGTCATAATCGTGCATCAGGATAGG  
GCGGTGGTCTGCAGCAGCGCGGAATAAACTGCTGCCGCCGCGCTCCGTC  
CTGCAGGAATACAACATGGCAGTGGTCTCCTCAGCGATGATTGCGACCGCCG  
CAGCATAAGGCGCCTTGTCTCCGGGCACAGCAGCGCACCCCTGATCTCACTTA  
AATCAGCACAGTAACTGCAGCACAGCACCACAATATTGTTCAAATCCCACAGT

GCAAGGCGCTGTATCCAAAGCTCATGGCGGGGACCACAGAACCACGTGGCCA  
TCATACCACAAGCGCAGGTAGATTAAGTGGCGACCCCTCATAAACACGCTGGAC  
ATAAACATTACCTCTTTTGGCATGTTGTAATTCACCACCTCCCGGTACCATATAA  
ACCTCTGATTAACATGGCGCCATCCACCACCATCCTAAACCAGCTGGCCAAAA  
CCTGCCCGCCGGCTATACACTGCAGGGAACCGGGACTGGAACAATGACAGTGG  
AGAGCCCAGGACTCGTAACCATGGATCATCATGCTCGTCATGATATCAATGTTG  
GCACAACACAGGCACACGTGCATACACTTCCCTCAGGATTACAAGCTCCTCCCGC  
GTTAGAACCATATCCCAGGGAACAACCCATTCTGAATCAGCGTAAATCCCACA  
CTGCAGGGAAGACCTCGCACGTAACCTCACGTTGTGCATTGTCAAAGTGTTACAT  
TCGGGCAGCAGCGGATGATCCTCCAGTATGGTAGCGCGGGTTTCTGTCTCAAA  
AGGAGGTAGACGATCCCTACTGTACGGAGTGCGCCGAGACAACCGAGATCGTG  
TTGGTCTGATGTGCATGCCAAATGGAACGCCGAGCGTAGTCATATTTCTGAAAG  
TCTTAGATCTCTCAACGCAGCACCAGCACCAACACTTCGCAGTGTAAGGCCA  
AGTGCCGAGAGATATATAGGAATAAAAAGTGACGTAAACGGGCAAAGTCCA  
AAAAACGCCCAGAAAAACCGCACGCGAACCTACGCCCCGAAACGAAAGCCAAA  
AAACTAGACTCCCTTCCGGCGTCAACTTCCGCTTTCCACGCTACGTCAC  
TTGCCCCAGTCAAACAACTACATATCCCGAACTTCCAAGTCCGCACGCCAAA  
ACACCGCTACACCTCCCGCCCGCCGGCCCGCCCCAAACCCGCTCCCGC  
CCCGCGCCCCGCCCGCCCGCCCATCTCATTATCATATTGGCTTCAATCCAAA  
ATAAGGTATATTATTGATGATGGTTTAAACGGATCCAATTTTGAAGACGAAAGG  
GCCTCGTGATACGCTATTTTTATAGTTAATGTCATGATAAATGGTTTCTTAG  
ACGTCAGGTGGCACTTTTTCGGGAAATGTGCGCGGAACCCCTATTTGTTATTT  
TTCTAAATACATTCAAATATGTATCCGCTCATGAGACAATAACCTGATAAATGCT  
TCAATAATTTGAAAAAGGAAGAGTATGAGTATTCAACATTTCCGTGTCGCCCTT  
ATTCCCTTTTTTTCGGCATTTCCTTCTGTTTTTGTACCCAGAAACGCTGG  
TGAAAGTAAAAGATGCTGAAGATCAGTTGGGTGCACGAGTGGGTTACATCGAAC  
TGGATCTCAACAGCGGTAAGATCCTTGAGAGTTTTCGCCCCGAGAAGCTTTTC  
CAATGATGAGCACTTTTAAAGTTCTGCTATGTGGCGCGGTATTATCCCGTGTGGA  
CGCCGGGCAAGAGCAACTCGGTCGCCGCATACACTATTCTCAGAATGACTTGG  
TTGAGTACTACCAGTCACAGAAAAGCATCTTACGGATGGCATGACAGTAAGAG  
AATTATGCAGTGCTGCCATAACCATGAGTGATAAACTGCGGCCAACTTACTTCT  
GACAACGATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCGCTTTTTTGCACAACATGGGGG  
ATCATGTAACCTGCCTTGATCGTTGGGAACCGGAGCTGAATGAAGCCATACCAA  
ACGACGAGCGTGACACCACGATGCCTGTAGCAATGGCAACAACGTTGCGCAAA  
CTATTAACCTGGCGAACTACTTACTCTAGCTTCCCGGCAACAATTAATAGACTGGA  
TGGAGCGGATAAAGTTGCAGGACCACTTCTGCGCTCGGCCCTTCCGGCTGGC  
TGGTTTTATTGCTGATAAATCTGGAGCCGGTGAGCGTGGGTCTCGCGGTATCATT  
GCAGCACTGGGGCCAGATGGTAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCTACACGAC  
GGGGAGTCAGGCAACTATGGATGAACGAAATAGACAGATCGCTGAGATAGGTG  
CCTCACTGATTAAGCATTGGTAACTGTCAGACCAAGTTTACTCATATATACTTTA  
GATTGATTTAAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTGATAATCTCATGACCAAAA  
CCCTTAACGTGAGTTTTTCGTTCCACTGAGCGTCAGACCCCGTAGAAAAGATCAA  
AGGATCTTCTGAGATCCTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGCTTGCAAACAAA

AAACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTGTGGCCGGATCAAGAGCTACCAACTCTT  
 TTTCCGAAGGTAAGTGGCTTCAGCAGAGCGCAGATACCAAATACTGTCTTCTA  
 GTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAAGAACTCTGTAGCACCGCCTACATAC  
 CTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCGATAAGTCGTGT  
 CTTACCGGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGCGGTGCGG  
 CTGAACGGGGGTTCTGTCACACAGCCAGCTTGGAGCGAACGACCTACACCG  
 AACTGAGATACCTACAGCGTGAGCTATGAGAAAGCGCCACGCTTCCCGAAGGG  
 AGAAAGCGGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAGGGTCGGAACAGGAGAGCGCA  
 CGAGGGAGCTTCCAGGGGGAACGCCTGGTATCTTTATAGTCCTGTGCGGTTT  
 CGCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTTTTGTGATGCTCGTCAGGGGGGCGGAG  
 CCTATGGAAAACGCCAGCAACCGGCCTTTTTACGGTTCTGGCCTTTTGCTG  
 GCCTTGAAGCTGTCCCTGATGGTCGTCTACCTGCCTGGACAGCATGGCCT  
 GCAACGCGGGCATCCCGATGCCCGGGAAGCGGAGAAGAATCATAATGGGGAA  
 GGCCATCCAGCCTCGCGTCGCAGATCCGAATTCGTTTAAAC

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

CATCATCAATAATATACCTTATTTTGGATTGAAGCCAATATGATAATGAGATGGG  
 CGGCGCGGGGCGGGGCGGGGCGGGAGGCGGGTTTGGGGCGGGCCGGC  
 GGCGGGGGCGGTGTGGCGGAAGTGGACTTTGTAAGTGTGGCGGATGTGACTT  
 GCTAGTGCCGGGCGCGGTAAAGTGAAGTGTTCGGTGCAGCACAACGCCCCCG  
 GGAAGTGACATTTTTCCCGCGGTTTTTACCAGGATGTTGTAGTGAATTTGGGCGT  
 AACCAAGTAAGATTTGGCCATTTTCCGCGGAAAACGAAACGGGGAAGTGAAT  
 CTGATTAATTTTGCCTTAGTCATACCGCGTAATATTTGTCTAGGGCCGAGGGACT  
 TTGGCCGATTACGTGGAGGACTCGCCAGGTGTTTTTGGAGGTGAATTTCCGCG  
 TTCCGGGTCAAAGTCTGCGTTTTATTATTATAGGATATCCATTGCATACGTTGT  
 ATCCATATCATAATATGTACATTTATATTGGTCATGTCCAACATTACCGCCATGT  
 TGACATTGATTATTGACTAGTTATTAATAGTAATCAATTACGGGGTCATTAGTTCA  
 TAGCCCATATATGGAGTTCGCGGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCGCCTGG  
 CTGACCGCCCAACGACCCCGCCATTGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCAT  
 AGTAACGCCAATAGGGACTTTCCATTGACGTCAATGGGTGGAGTATTTACGGTA  
 AACTGCCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTACGCCCCCTAT  
 TGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCGCCTGGCATTATGCCAGTACATGACCTT  
 ATGGGACTTTCCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATG  
 GTGATGCGGTTTTGGCAGTACATCAATGGGCGTGGATAGCGGTTTACTCACG  
 GGGATTTCCAAGTCTCCACCCATTGACGTCAATGGGAGTTTGTGTTGGCACCA  
 AAATCAACGGGACTTTCCAAAATGTCGTAACAACCTCCGCCCATTTGACGCAAT  
 GGGCGGTAGGCGGTACGGTGGAGGTCTATATAAGCAGAGCTCTCCCTATCA  
 GTGATAGAGATCTCCCTATCAGTGATAGAGATCGTCGACGAGCTCGTTTAGTGA  
 ACCGTCAGATCGCCTGGAGACGCCATCCACGCTGTTTTGACCTCCATAGAAGAC  
 ACCGGGACCGATCCAGCCTCCGCGGCCGGGAACGGTGCATTGGAACGCGGAT  
 TCCCGTGCCAAGAGTGAGATCTTCCGTTTATCTAGGTACCGGGCCCCCCTC

GAGGTCGACGGTATCGATAAGCTTCACGCTGCCGCAAGCACTCAGGGCGCAAG  
GGCTGCTAAAGGAAGCGGAACACGTAGAAAGCCAGTCCGCGAGAAACGGTGCTG  
ACCCCGGATGAATGTCAGCTACTGGGCTATCTGGACAAGGGAAAACGCAAGCG  
CAAAGAGAAAAGCAGGTAGCTTGCAGTGGGCTTACATGGCGATAGCTAGACTGG  
GCGGTTTTATGGACAGCAAGCGAACCGGAATTGCCAGCTGGGGCGCCCTCTGG  
TAAGGTTGGGAAGCCCTGCAAAGTAACTGGATGGCTTTCTTCCGCGCAAGGAT  
CTGATGGCGCAGGGGATCAAGATCTAACAGGAGCTATTTAATGGCAACAGTTA  
ACCAGCTGGTACGCAAACCACGTGCTCGCAAAGTTGCGAAAAGCAACGTGCCT  
GCGCTGGAAGCATGCCCGCAAAAACGTGGCGTATGTACTCGTGTATATACTACC  
ACTCCTAAAAAACCGAACTCCGCGCTGCGTAAAGTATGCCGTGTTCTGCTGACT  
AACGGTTTTCGAAGTGACTTCTACATCGGTGGTGAAGGTCACAACCTGCAGGAG  
CACTCCGTGATCCTGATCCGTGGCGGTCTGTAAAGACCTCCCGGGTGTTCG  
TTACCACACCGTACGTGGTGGCTTACTGCTCCGGCGTTAAAGACCGTAAGCA  
GGCTCGTTCCAAGTATGGCGTGAAGCGTCTAAGGCTTAATGGTAGACTGTGATC  
AAGAGACAGGATGACGGTCTTTTCGCATGCTTGAACAAGATGGATTGCACGCA  
GGTTCTCCGGCCGCTTGGGTGGAGAGGCTATTCGGCTATGACTGGGCACAACA  
GACAATCGGCTGCTCTGATGCCGCGTGTTCGGCTGTGAGCGCAGGGGCGC  
CCGGTTCTTTTTGTCAAGACCGACCTGTCCGGTGCCTGAATGAACTGCAGGAC  
GAGCAGCGGGCTATCGTGGCTGGCCACGACGGGCGTTCTTGGCGCAGCG  
TGCTCGACGTTGTACTGAAGCGGGAAGGGACTGGCTGCTATTGGGCGAAGTG  
CCGGGGCAGGATCTCCTGTCATCTCACCTTCTCCTGCCGAGAAAGTATCCATC  
ATGGCTGATGCAATGCCGCGGCTGCATACGCTTGATCCGGCTACCTGCCATT  
CGACCACCAAGCGAAACATCGCATCGAGCGAGCACGTACTCGGATGGAAGCCG  
GTCTTGTGATCAGGATGATCTGGACGAAGAGCATCAGGGGCTCGCGCCAGCC  
GAACTGTTCCGCCAGGCTCAAGGCGCGCATGCCCGACGGCGAGGATCTCGTCT  
GACCCATGGCGATGCCTGCTTCCCGAATATCATGGTGGAAAATGGCCGCTTTTC  
TGGATTCATCGACTGTGGCCGGCTGGGTGTGGCGGACCGCTATCAGGACATAG  
CGTTGGCTACCCGTGATATTGCTGAAGAGCTTGGCGGGCAATGGGCTGACCGC  
TTCCTCGTGCTTTACGGTATCGCCGCTCCCATTGACGAGCATCGCCTTCTAT  
CGCCTTCTTGACGAGTCTTCTGAGCGGGACTCTGGGGTTCGAAATGACCGAC  
CAAGCGACGCCAACCTGCCATCACGAGATTTGATTCCACCGCCGCTTCTAT  
GAAAGGTTGGGCTTCGGAATCGTTTTCCGGGACGCGGGCTGGATGATCCTCCA  
GCGCGGGGATCTCATGCTGGAGTCTTCGCCACCCCGGGCTCGATCCCTCG  
GGGGGAATCAGAATTCAGTCGACAGCGGCCGCGATCTGCTGTGCCTTCTAGTT  
GCCAGCCATCTGTTGTTTGGCCCTCCCCCTGCTTCTTACCCTGGAAGGTG  
CCACTCCCCTGCTCTTCTAATAAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAG  
TAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAG  
GATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGCTGGGGATGCGGTGGGCTCTATGGCCGA  
TCAGCGATCGCTGAGGTGGGTGAGTGGGCGTGGCCTGGGGTGGTTCATGAAAA  
ATATAAGTTGGGGTCTTAGGGTCTCTTTATTTGTGTTGCAGAGACCGCCGGAG  
CCATGAGCGGGAGCAGCAGCAGCAGCAGTAGCAGCAGCGCCTTGGATGGCAG  
CATCGTGAGCCCTATTTGACGACGCGGATGCCCCACTGGGCCGGGTGCGTC  
AGAATGTGATGGGCTCCAGCATCGACGGCCGACCCGTCCTGCCCGAAATTCC

GCCACGCTGACCTATGCGACCGTCGCGGGGACGCCGTTGGACGCCACCGCGG  
CCGCCGCGCCACCGCAGCCGCCCTCGGCCGTGCGCAGCCTGGCCACGGACTT  
TGCAATCCTGGGACCACTGGCGACAGGGGCTACTTCTCGGGCCGCTGCTGCCG  
CCGTTTCGCGATGACAAGCTGACCGCCCTGCTGGCGCAGTTGGATGCGCTTACT  
CGGGAACTGGGTGACCTTTCTCAGCAGGTCATGGCCCTGCGCCAGCAGGTCTC  
CTCCCTGCAAGCTGGCGGGAATGCTTCTCCACAAATGCCGTTTAAAGATAAATA  
AAACCAGACTCTGTTTGGATTAAGAAAAAGTAGCAAGTGCATTGCTCTCTTTATT  
TCATAATTTCCGCGCGCGATAGGCCCTAGACCAGCGTTCTCGGTGCTTGAGG  
GTGCGGTGTATCTTCTCCAGGACGTGGTAGAGGTGGCTCTGGACGTTGAGATA  
CATGGGCATGAGCCCCTCCCGGGGTGGAGGTAGCACCCTGCAGAGCTTCAT  
GCTCCGGGGTGGTGTGTAGATGATCCAGTCGTAGCAGGAGCGCTGGGCATGG  
TGCTAAAAATGCTTTCAGCAGCAGGCCGATGGCCAGGGGGAGGCCCTTGCT  
GTAAGTGTTTACAAAACGGTTAAGTTGGGAAGGGTGCATTGGGGAGAGATGAT  
GTGCATCTTGGACTGTATTTTTAGATTGGCGATGTTTCCGCCCAGATCCCTTCTG  
GGATTCATGTTGTGACAGGACCACAGTACAGTGTATCCGGTGCACCTGGGGAAT  
TTGTCATGCAGCTTAGAGGGAAAAGCGTGAAGAAGTGGAGACGCCCTTTGTG  
GCCTCCAGATTTTCCATGCATTCGTCCATGATGATGGCAATGGGCCCGCGGG  
AGGCAGCTTGGGCAAAGATATTTCTGGGGTCCGTCAGCTCGTAGTTGTGTTCCA  
GGGTGAGGTGTCATAGGCCATTTTTACAAAGCGCGGGCGGAGGGTGCCTGAC  
TGGGGGATGATGGTCCCCTTGGCCCTGGGGCGTAGTTGCCCTCGCAGATCTG  
CATTTCAGGCCCTAATCTCGGAGGGGGGAATCATATCCACCTGCGGGGCGGA  
TGAAAGAAAACGGTTTCCGGAGCCGGGGAGATTAAGTGGGATGAGAGCAGGTTT  
CTAAGCAGCTGTGATTTTCCACAACCGGTGGGCCATAAATAACACCTATAACC  
GGTTGCAGCTGGTAGTTTAGAGAGCTGCAGCTGCCGTGCTCCCGGAGGAGGG  
GGGCCACCTCGTTGAGCATGTCCCTGACGCGCATGTTCTCCCGACAGATCC  
GCCAGAAGGCGCTCGCCGCCAGGGACAGCAGCTTTGCAAGGAAGCAAAGTT  
TTTCAGCGGCTTGAGGCCGTCCGCCGTGGGCATGTTTTTCAGGGTCTGGCTCA  
GCAGCTCCAGGCGGTCCCAGAGCTCGGTGACGTGCTCTACGGCATCTCTATCC  
AGCATATCTCCTCGTTTCGCGGGTTGGGCGGACTTTTCGCTGTAGGGCACCAAG  
CGGTGGTCTGCCAGCGGGGCCAGAGTCATGTCTTCCATGGGCGCAGGGTCC  
TCGTGAGGGTGGTCTGGGTACGGTGAAGGGGTGCGCTCCGGGCTGAGCGCT  
TGCCAAGGTGCGCTTAGGCTGGTTCTGCTGGTGTGAAGCGCTGCCGGTCTT  
CGCCCTGCGCGTCCGCCAGGTAGCATTGACCATGGTGTGATAGTCCAGCCCC  
TCCGCGGCGTGTCCCTTGGCGCGCAGCTTGCCCTTGGAGGTGGCGCCGACG  
AGGGGCAGAGCAGGCTCTTAGCGCGTAGAGCTTGGGGCGGAGGAAGACCGA  
TTCGGGGGAGTAGGCGTCCGCGCCGACACCCCGCACACGGTCTCGCACTCC  
ACCAGCCAGGTGAGCTCGGGGCGCGCCGGGTCAAAAACAGGTTTCCCCCAT  
GCTTTTTGATGCGTTTCTTACCTCGGGTCTCCATGAGGTGGTGTCCCCGCTCGG  
TGACGAAGAGGCTGTCCGTGTCTCCGTAGACCGACTTGAGGGGTCTTTTCTCCA  
GGGGGGTCCCTCGGTCTTCTCGTAGAGGAACTCGGACCACTCTGAGACGAAG  
GCCCGCTCCAGGCCAGGACGAAGGAGGCTATGTGGGAGGGGTAGCGGTGCT  
TGTTCCACTAGGGGGTCCACCTTCTCCAAGGTGTGAAGACACATGTGCGCTTCT  
CGGCGTCCAGGAAGGTGATTGGCTGTAGGTGTAGGCCACGTGACCGGGGGT

CCTGACGGGGGGTATAAAAGGGGGTGGGGGCGCGCTCGTCGTCACCTCTCTT  
CCGCATCGCTGTCTGCGAGGGCCAGCTGCTGGGGTGAGTATCCCTCTCGAAG  
GCGGGCATGACCTCCGCGCTGAGGTTGTCAGTTTCAAAAACGAGGAGGATTT  
GATGTTACCTGTCCCGAGGTGATACCTTTGAGGGTACCCGCGTCCATCTGGTC  
AGAAAACACGATCTTTTTATTGTCCAGCTTGGTGGCGAACGACCCGTAGAGGGC  
GTTGGAGAGCAGCTTGGCGATGGAGCGCAGGGTCTGGTTCTTGTCCCTGTCCG  
CGCGCTCCTTGGCCGCGATGTTGAGCTGCACGTA CTGCGCGCGACGCAGCG  
CCACTCGGGGAAGACGGTGGTGCCTCGTCCGGCACCAGGCGCACGCCAG  
CCGCGGTTGTGCAGGGTGACCAGGTCCACGCTGGTGGCGACCTCGCCGCGCA  
GGCGCTCGTTGGTCCAGCAGAGACGGCCGCCCTTGC CGCAGCAGAAGGGGG  
CAGGGGGTGCAGCTGGGTCTCGTCCGGGGGGTCCGCGTCCACGGTAAAACC  
CCGGGGCGCAGGCGCGCTCGAAGTAGTCTATCTTGAACCTTGCATGTCCAG  
CGCTGTGCCAGTCCGGGGCGCGAGCGCGCGCTCGTAGGGGTTGAGCGG  
CGGGCCCCAGGGCATGGGGTGGGTGAGTGC GGAGGCGTACATGCCGCAGAT  
TCATAGACGTAGAGGGGCTCCCGCAGGACCCCGATGTAGGTGGGGTAGCAGC  
GGCCCGCGGGATGCTGGCGCGCACGTAGTCATACAGCTCGTGCAGGGGGC  
GAGGAGGTCGGGGCCAGGTTGTGCGGGCGGGGCGCTCCGCGCGGAAGAC  
GATCTGCCTGAAGATGGCATGCGAGTTGGAAGAGATGGTGGGGCGCTGGAAGA  
CGTTGAAGCTGGCGTCTGCAGGCCGACGGCGTCCGCGACGAAGGAGCGGTA  
GGAGTCGCGCAGCTTGTGTACCAGCTCGGCGGTGACCTGCACGTCGAGCGCG  
CAGTAGTCGAGGGTCTCGCGGATGATGTCATATTTAGCTGCCCTTCTTTTTC  
CACAGCTCGCGGTTGAGGACAAACTCTTCGCGGTCTTTCCAGTACTCTTGATC  
GGAAACCCTCCGGTTCCGAACGGTAAGAGCCTAGCATGTAGA ACTGGTTGAC  
GGCCTGGTAGGCGCAGCAGCCCTTCTCCACGGGGAGGGCGTAGGCCTGCGCG  
GCCTTGCGGAGCGAGGTGTGGGTCAGGGCGAAGGTGTCCTGACCATGACTTT  
GAGGTA CTGGTGCTTGAAGTCGGAGTCGTCCGACCCGCCCGCTCCAGAGC  
GAGAAGTCGGTGCCTTCTTGGAGCGGGGTTGGGCAGAGCGAAGGTGACAT  
CGTTGAAGAGGATTTTGC CGCGCGGGGCATGAAGTTGCGGGTGATGCGGAAG  
GGCCCCGGCACTTCAGAGCGGTTGTTGATGACCTGGGCGGCGAGCACGATCTC  
GTCGAAGCCGTTGATGTTGTGGCCACGATGTAGAGTTCCAGGAAGCGGGGCC  
GGCCCTTACGGTGGGCAGCTTCTTTAGCTCTTCGTAGGTGAGCTCCTCGGGC  
GAGGCGAGGCCGTGCTCGGCCAGGGCCAGTCCGCGAGGTGCGGGTTGTCTC  
TGAGGAAGGACTTCCAGAGGTGCGGGGCCAGGAGGGTCTGCAGGCGGTCTCT  
GAAGGTCCTGAACTGGCGGCCACGGCCATTTTTTGGGGGTGATGCAGTAGA  
AGGTGAGGGGGTCTTGTGTCAGCGGTCCAGTCGAGCTGCAGGGCGAGGTC  
GCGCGCGGGGTTGACCAGGCGCTCGTCCGCCCCGAATTT CATGACCAGCATG  
AAGGGCACGAGCTGCTTCCGAAGGCCCCATCCAAGTGTAGGTCTCTACATC  
GTAGGTGACAAAGAGGCGCTCCGTGCGAGGATGCGAGCCGATCGGGAAGAAC  
TGGATCTCCCGCCACCAGTTGGAGGAGTGGCTGTTGATGTGGTGGAAAGTAGAA  
GTCCCGTCCCGGGCCGAACACTCGTGCTGGCTTTTGTAAAAGCGAGCGCAGT  
ACTGGCAGCGCTGCACGGGCTGTACCTCATGCACGAGATGCACCTTTTCGCCC  
CGCACGAGGAAGCCGAGGGGAAATCTGAGCCCCCGCTGGCTCGCGGCATG  
GCTGTTCTCTTACTTTGGATGCGTGTCCGTCTCCGTCTGGCTCCTCGAGGG



GGCAGAAAGTGTCCATGGTAGGCGTGTCTGTCCAGTCAGACGCGCGCAGTC  
GTTGATACTCTAGACCAGGGAAAACGAAAGCCGGTACGCGGGCACTCTTCCGT  
GGTCTGGTGAATAGATCGCAAGGGTATCATGGCGGAGGGCCTCGGTTGAGCC  
CCGGGTCGGGGCCGGACGGTCCGCCATGATCCACGCGGTTACCGCCCGCGTG  
TCGAACCCAGGTGTGCGACGTCAGACAACGGTGGAGTGTCTTTTGGCGTTTT  
TCTGGCCGGGCGCCGGCGCCGCTAAGAGACTAAGCCGCGAAAGCGAAAGCA  
GTAAGTGGTCTCGCTCCCCGTAGCCGGAGGGATCCTTGCTAAGGGTTGCGTTGC  
GGCGAACCCCGGTTTCAATCCCGTACTCGGGCCGGCCGACCCCGGGTAAG  
GTGTTGGATTGGCCTCCCCCTCGTATAAAGACCCCGCTTGC GGATTGACTCCG  
GACACGGGGACGAGCCCCCTTTATTTTTGCTTTCCCAGATGCATCCGGTGCTG  
CGGCAGATGCGCCCCCGCCAGCAGCAACAACACCAGCAAGAGCGGC  
AGCAACAGCAGCGGGAGTCATGCAGGGCCCCCTACCCACCCTCGGCGGGCC  
GGCCACCTCGGCGTCCGCGGCCGTGTCTGGCGCCTGCGGCGGCGGGGGG  
GCCGGCTGACGACCCCGAGGAGCCCGCGCGCAGGGCCAGACACTACCTG  
GACCTGGAGGAGGGCGAGGGCCTGGCGCGGCTGGGGGCGCCGTCTCCGAG  
CGCCACCCCGGGTGCAGCTGAAGCGCGACTCGCGCGAGGCGTACGTGCCTC  
GGCAGAACCTGTTCAGGGACCGCGCGGGCGAGGAGCCCGAGGAGATCGGGG  
ACAGGAGGTTACGCGCAGGGCGGGAGCTGCGGCAGGGGCTGAACCGCGAGC  
GGCTGCTGCGCGAGGAGGACTTTGAGCCCGACGCGCGGACGGGGATCAGCC  
CGCGCGCGCACGTGGCGGCCCGGACCTGGTGACGGCGTACGAGCAGAC  
GGTGAACCAGGAGATCAACTTCAAAGAGTTTCAACAACCACGTGCGCAGCT  
GGTGGCGCGCGAGGAGGTGACCATCGGGCTGATGCACCTGTGGGACTTTGTAA  
GCGCGCTGGTGCAACCCCAACAGCAAGCCTCTGACGGCGCAGCTGTTCCGT  
ATAGTGACACAGCAGGACAACGAGGCGTTTAGGGACGCGCTGCTGAACAT  
CACCGAGCCCGAGGGTGGTGGCTGCTGGACCTGATTAACATCCTGCAGAGCA  
TAGTGGTGACAGGCGCAGCCTGAGCCTGGCCGACAAGGTGGCGGCCATCAA  
CTACTCGATGCTGAGCCTGGGCAAGTTTTACGCGCGCAAGATCTACCAGACGC  
CGTACGTGCCATAGACAAGGAGGTGAAGATCGACGGTTTTTACATGCGCATG  
GCGGTGAAGTGCTCACCTGAGCGACGACCTGGGCGTGTACC GCAACGAGC  
GCATCCACAAGGCCGTGAGCGTGAGCCGGCGGCGGAGCTGAGCGACCGCGA  
GCTGATGCACAGCCTGCAGCGGGCGCTGGCGGGCGCCGGCAGCGGCGACAG  
GGAGGCGGAGTCTACTTCGATGCGGGGGCGGACCTGCGCTGGGCGCCAGC  
CGGCGGGCCCTGGAGGCCGCGGGGTCCGCGAGGACTATGACGAGGACGGC  
GAGGAGGATGAGGAGTACGAGCTAGAGGAGGGCGAGTACCTGGACTAAACCG  
CGGGTGGTGTTCGGTAGATGCAAGACCCGAACGTGGTGGACCCGGCGCTG  
CGGGCGGCTCTGCAGAGCCAGCCGTCGGCCTTAACTCCTCAGACGACTGGC  
GACAGGTGATGACCCGCATCATGTGCTGACGGCGCGTAACCCGGACGCGTTT  
CGGCAGCAGCCGAGGCCAACAGGCTCTCCGCCATCCTGGAGGCGGGTGGTGC  
CTGCGCGCTCGAACCCACGCACGAGAAGGTGCTGGCCATAGTGAACGCGCT  
GGCCGAGAACAGGGCCATCCGCCGGACGAGGCCGGGCTGGTGTACGACGC  
GCTGCTGCAGCGCGTGGCCGCTACAACAGCGGCAACGTGCAGACCAACCTG  
GACCGGCTGGTGGGGACGTGCGCGAGGCGGTGGCGCAGCGCGAGCGCGCG  
GATCGGCAGGGCAACCTGGGCTCCATGGTGGCGCTGAATGCCTTCTGAGCAC

GCAGCCGGCCAACGTGCCGCGGGGCGAGGAAGACTACACCAACTTTGTGAGC  
GCGCTGCGGCTGATGGTGACCGAGACCCCCAGAGCGAGGTGTACCAGTCGG  
GCCCCGACTACTTCTCCAGACCAGCAGACAGGGCCTGCAGACGGTGAACCTG  
AGCCAGGCTTTCAAGAACCTGCGGGGGCTGTGGGGCGTGAAGGCCCCACCG  
GCGACCGGGGACGGTGTCCAGCCTGCTGACGCCAACTCGCGCCTGCTGCT  
GCTGCTGATCGCGCCGTTACGAGACAGCGGCAGCGTGTCCCGGGACACCTAC  
CTGGGGCACCTGCTGACCCTGTACCGCCAGGCCATCGGGCAGGCCGAGGTGG  
ACGAGCACACCTTCCAGGAGATCACGAGCGTGAGCCGCGCGCTGGGGCAGGA  
GGACACGAGCAGCCTGGAGGGCACTCTGAACCTGCTGACCAACCGCGCG  
CAGAAGATTCCCTCGCTGCACAGCCTGACCTCCGAGGAGGAGCGCATCTTGGC  
CTACGTGCAGCAGAGCGTGAGCCTGAACCTGATGCGCGACGGGGTGACGCC  
AGCGTGGCGCTGGACATGACCGCGCGCAACATGGAACCGGGCATGTACGCCG  
CGCACCGGCCCTTACATCAACCGCCTGATGGACTACCTGCATCGCGCGGGCC  
GTGAACCCCGAGTACTTTACCAACGCCATCCTGAACCCGCACTGGCTCCCGCC  
GCCCCGGTTCTACAGCGGGGGCTTCGAGGTCCCGGAGACCAACGATGGCTTC  
CTGTGGGACGACATGGACGACAGCGTGTCTCCCGCGGCCGACGGCGCTGG  
CGGAAGCGTCCCTGCTGCGTCCCAAGAAGGAGGAGGAGGAGGAGGCCGAGTCG  
CCGCCGCGGCAGCAGCGCGTGGCTTCTGTGTCGAGCTGGGGGCGGGACGCC  
GCCGCGCGCCCCGGTCCCTGGGCGGCAGCCCTTTCCGAGCCTGGTGGGGT  
CTCTGCACAGCGAGCGCACACCCGCCCTCGGCTGCTGGGCGAGGACGAGTA  
CCTGAATAACTCCCTGCTGCAGCCGGTGCGGGAGAAAAACCTGCCTCCCGCT  
TCCCCAACACGGGATAGAGAGCCTGGTGGACAAGATGACGAGATGGAAGACC  
TATGCGCAGGAGCACAGGGACGCGCCTGCGCTCCGGCCGCCACGCGGGCCG  
AGCGCCACGACCAGCGAGCGGGGGCTGGTGTGGGATGACGAGGACTCCCGCG  
ACGATAGCAGCGTGTGGACCTGGGAGGGAGCGGCAACCCGTTCCGCGACCT  
GCGCCCCGCTGGGAGGATGTTTTAAAAAAAAAAAAAAAAAAGCAAGAAGCAT  
GATGCAAAAATTAATAAACTCACCAAGGCCATGGCGACCAGCGTTGGTTTC  
TTGTGTTCCCTTCAATGATGCGGCGCGCGCGGATGTACCAGGAGGGACCTCCTC  
CCTTTACGAGAGCGTGGTGGGCGCGGCGGCGGCGGCGGCGCCCTTCTTCCCTT  
TGCCTCGCAGCTGCTGGAGCCGCGTACGTGCCTCCGCGCTACCTGCGGCCCT  
ACGGGGGGGAGAAACAGCATCCGTTACTCGGAGCTGGCGCCCCGTTCGACAC  
CACCCGGGTGTACCTGGTGGACAACAAGTCGGCGGACGTGGCCCTCCCTGAACT  
ACCAGAACGACCACAGCAATTTTTGACCACGGTCATCCAGAACAATGACTACA  
GCCCAGCGAGGCCAGCACCCAGACCATCAATCTGGATGACCGGTGCACTG  
GGGCGGCGACCTGAAAACATCCTGCACACCAACATGCCCAACGTGAACGAGT  
TCATGTTACCAATAAGTTCAAGGCGCGGGTGTGGTGTGCGCTCGCACACC  
AAGGAAGACCGGGTGGAGCTGAAGTACGAGTGGGTGGAGTTGAGCTGCCAG  
AGGGCAACTACTCCGAGACCATGACCATTGACCTGATGAACAACGCGATCGTG  
GAGCACTATCTGAAAGTGGGCAGGCAGAACGGGGTCTGGAGAGCGACATCG  
GGGTCAAGTTGACACCAGGAACTTCCGCTGGGGCTGGACCCCGTGACCGG  
GCTGTTATGCCCCGGGTGTACACCAACGAGGCCCTCCATCCCACATCATCC  
TGCTGCCCGGCTGCGGGGTGGACTTCACTTACAGCCGCTGAGCAACCTCCTG  
GGCATCCGCAAGCGGCAGCCCTTCCAGGAGGGCTTCAGGATCACCTACGAGGA

CCTGGAGGGGGGCAACATCCCCGCGCTCCTCGATGTGGAGGCCTACCAGGAT  
AGCTTGAAGGAAAATGAGGCGGGACAGGAGGATACCGCCCCGCGCCTCCG  
CCGCCCGCGAGCAGGGCGAGGATGCTGCTGACACCGCGGCCGCGGACGGGG  
CAGAGGCCGACCCCGCTATGGTGGTGGAGGCTCCCGAGCAGGAGGAGGACAT  
GAATGACAGTGCGGTGC CGGAGACACCTTCGTACCCGGGGGAGGAAAAG  
CAAGCGGAGGCCGAGGCCGCGGCCGAGGAAAAGCAACTGGCGGCAGCAGCG  
GCGGC GCGCGTTGGCCGCGCGGAGGCTGAGTCTGAGGGGACCAAGCCC  
GCCAAGGAGCCCGTATTAAGCCCCGACCGAAGATAGCAAGAAGCGCAGTTA  
CAACCTGCTCAAGGACAGCACCAACACCGCGTACCGCAGCTGGTACCTGGCCT  
ACAACCTACGGCGACCCGTCGACGGGGGTGCGCTCCTGGACCCTGCTGTGCAC  
GCCGGACGTGACCTGCGGCTCGGAGCAGGTGACTGGTCGCTGCCCGACATG  
ATGCAAGACCCCGTGACCTTCCGCTCCACGCGGCAGGTACGCAACTTCCCGGT  
GGTGGGCGCCGAGCTGCTGCCCGTGCACCTCAAGAGCTTCTACAACGACCAGG  
CCGTCTACTCCAGCTCATCCGCCAGTTCACCTCTCTGACCCACGTGTTCAATC  
GCTTTCCTGAGAACCAGATTCTGGCGCGCCCGCCCGCCCCACCATCACCACC  
GTCAGTGAAAACGTTCTGCTCTCACAGATCACGGGACGCTACCGCTGCGCAA  
CAGCATCGGAGGAGTCCAGCGAGTGACCGTTACTGACGCGAGACGCGCCACCT  
GCCCTACGTTTACAAGGCCTTGGGCATAGTCTCGCCGCGCGTCTTTCCAGC  
CGCATTTTTGAGCAACACCACCATCATGTCCATCCTGATCTACCCAGCAATAA  
CTCCGGCTGGGGACTGCTGCGCGCGCCAGCAAGATGTTCCGAGGGGGCGAGG  
AAGCGTTCCGAGCAGCACCCCGTGC GCGTGC GCGGGC ACTTCCGCGCCCCCT  
GGGGAGCGCACAAACGCGGCCGCGCGGGGCGCACCCCGTGACGACGCCA  
TCGACTCGGTGGTGGAGCAGGCGCGCAACTACAGGCCCGCGGTCTCTACCGT  
GGACGCGCCATCCAGACCCTGGTGC GGGGCGCGCGGGTACGCCAAGCT  
GAAGAGCCGCCGGAAGCGCGTGGCCCGCCGCCACCGCCGCGACCCGGGGC  
CGCCGCCAAACGCGCCGCGCGCCCTGCTTCGCCGGGCCAAGCGCACGGG  
CCGCCGCGCCGCCATGAGGGCCGCGCGCCGCTTGGCCGCCGCGATCACCGC  
CGCCACCATGGCCCCCGTACCCGAAGACGCGCGGCCGCGCCGCGCCGCCG  
CGCCATCAGTGACATGGCCAGCAGGCGCCGGGGCAACGTGACTGGGTGCGC  
GACTCGGTGACCGGCACGCGCGTGCCTGCGCTTCCGCCCCCGCGGACTT  
GAGATGATGTAAAAACAACACTGAGTCTCCTGCTGTTGTGTATCCAGCG  
GCGGCGGCGCGCGCAGCGTCATGTCCAAGCGCAAAATCAAAGAAGAGATGCTC  
CAGGTGCTGCGCCGAGATCTATGGGCCCCGAAGAAGGAAGAGCAGGATT  
CGAAGCCCCGAAGATAAAGCGGGTCAAAAAGAAAAGAAAGATGATGACGAT  
GCCGATGGGGAGGTGGAGTTCCTGCGCGCCACGGCGCCAGGCGCCCGGTG  
CAGTGGAAGGGCCGGCGGTAAGCGCGTCTGCGCCCGGCACCGCGGTG  
GTCTTACGCCCGGCGAGCGCTCCACCCGGACTTTCAAGCGCGTCTATGACGA  
GGGTACGGCGACGAAGACCTGCTGGAGCAGGCCAACGAGCGCTTCGGAGAG  
TTTGCTTACGGGAAGCGTCAGCGGGCGCTGGGGAAGGAGACCTGCTGGCGC  
TGCCGCTGGACCAGGGCAACCCACCCAGTCTGAAGCCCGTGACCTGCA  
GCAGGTGCTGCCGAGCAGCGCACCTCCGAGGCGAAGCGGGTCTGAAGCGC  
GAGGGCGGCGACCTGGCGCCACCGTGCAGCTCATGGTGCCCAAGCGGCAGA  
GGCTGGAGGATGTGCTGGAGAAAATGAAAGTAGACCCCGGTCTGCAGCCGGAC

ATCAGGGTCCGCCCATCAAGCAGGTGGCGCCGGGCTCGGGTGCAGACCG  
TGGACGTGGTCATCCCCACCGGCAACTCCCCGCCGCCACCACCTACCGCT  
GCCTCCACGGACATGGAGACACAGACCGATCCCGCCGACCCGACGCCGAG  
CCGCCGCCGACCTCCTCGCGGAGGTGCAGACGGACCCTGGCTGCCGCC  
GGCGATGTCAGCTCCCCGCGCGCTCGCGGGCGCAGGAAGTACGGCGCCG  
CAACGCGCTCTGCCGAGTACGCCTTGCATCCTTCCATCGCGCCACCCCG  
GCTACCGAGGTATACCTACCGCCCGCAAGAGCCAAGGGTTCCACCCGCCG  
CCCCGCCGACGCGCCGCCACCACCCGCCGCCGCCGACGACGCCAG  
CCCGCACTGGCTCCAGTCTCCGTGAGGAAAGTGGCGCGGACGGACACACC  
TGGTGTGCCAGGGCGCGCTACCACCCAGCATCGTTTTAAAGCCTGTTGTG  
GTTCTTGCAGATATGGCCCTCACTTGGCGCTCCGTTTCCCGGTGCCGGGATA  
CGAGGAGGAAGATCGCGCCGACGAGGGGTCTGGCCGCCGCCGCCGCTGAGC  
GGAGGCAGCCGCCGCGCGCACCCGGCGGCGACGCGCCACCAGCCGACGCATG  
CGCGCGGGGTGCTGCCCTGTTAATCCCCCTGATCGCCGCCGATCGGGC  
CCGTGCCCGGGATCGCCTCCGTGGCCTTGAAGCGTCCAGAGGCATTGACAG  
ACTTGCAAATTGCAAATATGAAAAAAAACCCCAATAAAAAAGTCTAGACTCT  
CACGCTCGCTTGGTCTGTGACTATTTGTAGAATGGAAGACATCAACTTTCGT  
CGCTGGCCCCGCGTCACGGCTCGCGCCCGTTCTGGGACACTGGAACGATATC  
GGCACCAGCAACATGAGCGGTGGCGCCTTCAGTTGGGGCTCTGTGGAGCG  
GCATTAAGATATCGGGTCTCCGTTAAAAATTACGGCTCCCGGGCCTGGAACA  
GCAGCACGGGCCAGATGTTGAGAGACAAGTTGAAAGAGCAGAACTCCAGCAG  
AAGGTGGTGGAGGGCCTGGCCTCCGGCATCAACGGGGTGGTGGACCTGGCCA  
ACCAGGCCGTGCGAATAAGATCAACAGCAGACTGGACCCCGGCCGCCGGT  
GGAGGAGTCCCGCCGGCGCTGGAGACGGTGTCCCCGATGGCGTGGCGA  
GAAGCGCCCCGCGCCCGATAGGGAAGAGACCACTCTGGTACGCAGACCCGAT  
GAGCCGCCCCCGTATGAGGAGGCCCTGAAGCAAGGTCTGCCACCACGCGGC  
CCATCGCGCCATGGCCACCGGGTGGTGGCCGCCACCCCGCCACGCT  
GGACTTGCCTCCGCCCGCGATGTGCCGACGAGCAGAAGGCGGCACAGCCG  
GGCCCGCCCGGACCGCCTCCCGTTCTCCGCCGCTCTGCGCCGCGCGG  
CCAGCGCCCCCGCGGGGGGTGCGGAGGCACGGCAACTGGCAGAGCACGC  
TGAACAGCATCGTGGGTCTGGGGTGGCGTCCGTGAAGCGCCCGCGATGCTA  
CTGAATAGCTTAGCTAACGTGTTGTATGTGTATGCGCCCTATGTCGCCGCCA  
GAGGAGCTGCTGAGTCGCCGCCGTTCCGCGCGCCACCACCACCGCCACTCCG  
CCCCTCAAGATGGCGACCCCATCGATGATGCCGACGTGGTGTACATGCACAT  
CTCGGGCCAGGACGCCTCGGAGTACCTGAGCCCCGGCTGGTGCAGTTCCGCC  
CGCGCCACCGAGACTACTTCAGCCTGAGTAACAAGTTTAGGAACCCACGGT  
GGCGCCACGCACGATGTGACCACCGACCGGTCTCAGCGCCTGACGCTGCGG  
TTCATTCCCGTGGACCGCGAGGACACCGCGTACTCGTACAAGGCGCGTTAC  
CCTGGCCGTGGGCGACAACCGCGTGTGGACATGGCCTCCACCTACTTTGACA  
TCCGCGGGGTGCTGGACCGGGTCCCACTTTCAAGCCCTACTCTGGCACCGCC  
TACAACCTCCCTGGCCCCAAGGGCGCTCCCAACTCCTGCGAGTGGGAGCAAGA  
GGAAACTCAGGCAGTTGAAGAAGCAGCAGAAGAGGAAGAAGAAGATGCTGACG  
GTCAAGCTGAGGAAGAGCAAGCAGCTACCAAAAAGACTCATGTATATGCTCAGG

CTCCCTTTCTGGCGAAAAAATTAGTAAAGATGGTCTGCAAATAGGAACGGACG  
CTACAGCTACAGAACAAAAACCTATTTATGCAGACCCTACATTCCAGCCCGAAC  
CCCAAATCGGGGAGTCCCAGTGAATGAGGCAGATGCTACAGTCGCCGGCGGT  
AGAGTGCTAAAGAAATCTACTCCCATGAAACCATGCTATGGTTCCATGCAAGAC  
CCACAAATGCTAATGGAGGTCAGGGTGTACTAACGGCAAATGCCAGGGACAG  
CTAGAATCTCAGGTTGAAATGCAATTTCTTTCAACTTCTGAAAACGCCCGTAACG  
AGGCTAACAAACATTAGCCCAAATTTGGTGTGTATAGTGAGGATGTGCACATGG  
AGACCCGGATACGCACCTTTTACAAGCCCGCAAAAAGCGATGACAATTCAA  
AAATCATGCTGGGTACGACAGTCCATGCCAACAGACCTAATTACATCGGCTTCA  
GAGACAACTTTATCGGCCTCATGTATTACAATAGCACTGGCAACATGGGAGTGC  
TTGCAGGTCAGGCCTCTCAGTTGAATGCAGTGGTGGACTTGCAAGACAGAAACA  
CAGAAGTGTCTACCAGCTCTTGCTTGATTCCATGGGTGACAGAACCAGATACT  
TTTCCATGTGGAATCAGGCAGTGGACAGTTATGACCCAGATGTTAGAATTATTGA  
AAATCATGGAAGTGAAGACGAGCTCCCCAACTATTGTTTCCCTCTGGGTGGCAT  
AGGGGTAAGTACACTTACCAGGCTGTTAAAACCAACAATGGCAATAACGGGGG  
CCAGGTGACTTGGACAAAAGATGAACTTTTGCAGATCGCAATGAAATAGGGGT  
GGGAAACAATTTCCGCTATGGAGATCAACCTCAGTGCCAACCTGTGGAGAACTT  
CCTGTACTCCAACGTGGCGCTGTACCTACCAGACAAGCTTAAAGTACAACCCCTC  
CAATGTGGACATCTCTGACAACCCCAACACCTACGATTACATGAACAAGCGAGT  
GGTGGCCCCGGGGCTGGTGGACTGCTACATCAACCTGGGCGCGCGCTGGTGC  
CTGGACTACATGGACAACGTCAACCCCTTCAACCACCACCGCAATGCGGGCCT  
GCGCTACCCTCATGCTCCTGGGCAACGGGCGCTACGTGCCCTTCCACATCC  
AGGTGCCCCAGAAGTTCTTGGCCATCAAGAACCTCCTCCTCTGCGGGGCTCCT  
ACACCTACGAGTGGAACTTCCAGGAAGGATGTCAACATGGTCCCTCCAGAGCTCTC  
TGGGTAACGATCTCAGGGTGGACGGGGCCAGCATCAAGTTCGAGAGCATCTGC  
CTCTACGCCACCTTCTCCCATGGCCACAACACGGCCTCCACGCTCGAGGC  
CATGCTCAGGAACGACACCAACGACCAAGTCCCTTCAATGACTACCTCTCCGCCG  
CAACATGCTTACCCCATACCCGCAACGCCACCAACGTCCCATCTCCATCCC  
CTCGCGCAACTGGGCGGGCTTCCGCGGCTGGGCCTTACCCGCTCAAGACC  
AAGGAGACCCCTCCCTGGGCTCGGGATTGACCCCTACTACACCTACTCGGG  
CTCCATTCCCTACCTGGACGGCACCTTCTACCTCAACCACTTTCAAGAAGGT  
CTCGGTACCTTCGACTCCTCGGTGAGCTGGCCGGGCAACGACCGTCTGCTCA  
CCCCAACGAGTTCGAGATCAAGCGCTCGGTGACGGGGAGGGCTACAACGT  
GGCCAGTGCAACATGACCAAGGACTGGTTCTGTTCCAGATGCTGGCCAAC  
ACAACATCGGCTACCAGGGCTTCTACATCCCAGAGAGCTACAAGGACAGGATGT  
ACTCCTTCTCAGGAACCTCCAGCCCATGAGCCGGCAGGTGGTGGACAGACC  
AAGTACAAGGACTACCAGGAGGTGGGCATCATCCACCAGCACAACAACCTCGGG  
AACTTCCCTATCCGCTCATAGGCAAGACCGCGGTGACAGCATACCCAGAAA  
AAGTTCTCTGCGACCGCACCTCTGGCGCATCCCCTTCTCCAGCAACTTCATG  
TCCATGGGTGCGCTCTCGGACCTGGGCCAGAACTTGCTTACGCCAACTCCGC  
CCACGCCCTCGACATGACCTTCGAGGTCGACCCCATGGACGAGCCACCCCTC  
TCTATGTTCTGTTGGAAGTCTTGACGTGGTCCGGGTCCACCAGCCGACCGCG

CGGTCATCGAGACCGTGTACCTGCGTACGCCCTTCTCGGCCGGCAACGCCACC  
ACCTAAAGAAGCAAGCCGCAGTCATCGCCGCCTGCATGCCGTCCGGTTCCACC  
GAGCAAGAGCTCAGGGCCATCGTCAGAGACCTGGGATGCGGGCCCTATTTTTT  
GGGCACCTTCGACAAGCGCTTCCCTGGCTTTGTCTCCCCACACAAGCTGGCCT  
GCGCCATCGTCAACACGGCCGGCCGCGAGACCAGGGGGCGTGCCTGGCTGGC  
CTTCGCCTGGAACCCGCGCTCCAAAACATGCTTCTCTTTGACCCCTTCGGCTT  
TTCGGACCAGCGGCTCAAGCAAATCTACGAGTTCGAGTACGAGGGCTTGCTGC  
GTCGCGAGCGCCATCGCCTCCTCGCCCGACCGCTGCGTACCCCTCGAAAAGTCC  
ACCCAGACCGTGCAGGGGCCGACTCGGCCGCCTGCGGTCTTCTGCTGCAT  
GTTTCTGCACGCCTTTGTGCACTGGCCTCAGAGTCCCATGGACCGCAACCCCA  
CCATGAACTTGCTGACGGGGTGCCAACTCCATGCTCCAGAGCCCCAGGTC  
GAGCCACCCTGCGCCGAACCAGGAGCAGCTCTACAGCTTCTGGAGCGCCA  
CTCGCCTTACTTCCGCCGCCACAGCGCACAGATCAGGAGGGCCACCTCCTTCT  
GCCACTTGCAAGAGATGCAAGAAGGGTAATAACGATGTACACACTTTTTTCTCA  
ATAAATGGCATCTTTTTATTTATACAAGCTCTTGGGGTATTCATTTCCACCACC  
ACCCGCCGTTGTGCGCATCTGGCTCTATTTAGAAATCGAAAGGGTTCTGCCGGG  
AGTCGCCGTGCGCCACGGGCAGGGACACGTTGCGATACTGGTAGCGGGTGCC  
CCACTTGAACTCGGGCACCACCAGGCGAGGCAGCTCGGGGAAGTTTTCGCTCC  
ACAGGCTGCGGGTCAGCACACGCGCTTATCAGGTCCGGCGCCGAGATCTT  
GAAGTCGCAGTTGGGGCCGCCGCCCTGCGCGCGCGAGTTGCGGTACACCGGG  
TTGCAGCACTGGAACACCAACAGCGCCGGGTGCTTACGCTGGCCAGCAGCAGT  
GCGGTGCGAGATCAGCTCGGCCTCCAGGTCTCCGCGTTGCTCAGCGCAAC  
GGGGTCATCTTGGGCACTTCCCGCCCCAGGAAGGGCGCGTCCCGGTTTTCG  
AGTTGCAGTCGAGCGCAGCGGGATCAGCAGGTGCCCGTCCCGGACTCGGC  
GTTGGGGTACAGCGCGCGCATGAAGGCCTGCATCTGGCGGAAGGCCATCTGG  
GCCTTGGCGCCCTCCGAGAAGAATGCCGCAGGACTTGCCCGAGAACTGGTT  
TCCGGGGCAGCTGGCGTCTGTGAGGCAGCAGCGCGCTCGGTGTTGGCGATC  
TGCACCACGTTGCGCCCCCACCAGTCTTACGATCTTGGCCTTGGACGATTGC  
TCCTTACGCGCGCTGCCCGTTCTCGCTGGTCACATCCATCTCGATCACATGT  
TCCTTGTACCATGCTGCTGCCGTGACAGACTTACGCTCGCCCTCCGTCTCG  
GTGCAGCGGTGCTGCCACAGCGCGCAGCCCGTGGGCTCGAAAGACTTGTAGG  
TCACCTCCGGAAGGACTGCAGGTACCCCTGCAAAAAGCGGCCCATCATGGTC  
ACGAAGGTCTTGTGTGCTGAAGGTGAGCTGCAGCCCGCGGTCTCCTCGTT  
CAGCCAGGTCTTGCACACGGCCGCCAGCGCCTCCACCTGGTCCGGCAGCATCT  
TGAAGTTCACCTTACGCTCATTCTCCAGTGGTACTTGTCCATCAGCGTGCAGC  
CCGCTCCATGCCCTTCTCCAGGCCGACACCAGCGGCAGGCTCACGGGGTTC  
GTTCTTCTCTTCTCCTCTTCTCTCGCCGCCGCCCACTCGCAGCCCCCGCAC  
CACGGGGTCTGCTTCTGCAAGGCGCTGCACCTTGCCTTGGCGTTGCGCCCT  
GCTTGATGCGCACGGGGGGTGTGAAGCCACCATACCAGCGCGCCTCT  
TCTTGCTGCTCCTCGCTGTCCAGAATGACCTCCGGGGAGGGGGGTTGGTCAT  
CCTCAGTACCGAGGCAGCTTCTTTTTCTTCTGGGGGCGTTCCGACGCTCCG  
CGGCTGCGGCCGTGCCGAGGTGCAAGGCCGAGGGCTGGCGTGCAGCGCA

CCAGCGCTCCTGCGAGCCGTCCTCGTCTCCTCGGACTCGAGACGGAGGCG  
GGCCCGCTTCTCGGGGGCGCGCGGGGGCGCGGAGGCGGGCGGGCGACG  
GAGACGGGGACGAGACATCGTCCAGGGTGGGTGGACGGCGGGCCGCGCCG  
GTCCGCGCTCGGGGGTGGTCTCGCGCTGGTCTCTTCCCGACTGGCCATCTCC  
CACTGCTCTTCTCCTATAGGCAGAAAGAGATCATGGAGTCTCTCATGCGAGTC  
GAGAAGGAGGAGGACAGCCTAACCGCCCCCTCTGAGCCCTCCACCACCGCCG  
CCACCACCGCAATGCCGCGCGGGACGACGCGCCACCGAGACCACCGCCAG  
TACCACCCTCCCAGCGACGCACCCCGCTCGAGAATGAAGTCTGATCGAGC  
AGGACCCGGGTTTTGTGAGCGGAGAGGAGGATGAGGTGGATGAGAAGGAGAA  
GGAGGAGGTGCGCGCTCAGTGCCAAAAGAGGATAAAAAGCAAGACCAGGACG  
ACGCAGATAAGGATGAGACAGCAGTCGGGCGGGGAACGGAAGCCATGATGC  
TGATGACGGCTACCTAGACGTGGGAGACGACGTGCTGCTTAAGCACCTGCACC  
GCCAGTGGCTCATGCTCTGCGACGCGCTGCAGGAGCGCTGCGAAGTGCCCT  
GGACGTGGCGGAGGTGAGCCGCGCTACGAGCGGCACCTTTCGCGCCGAC  
GTGCCCCCAAGCGCCGGGAGAACGGCACCTGCGAGCCCAACCCGCGTCTCA  
ACTTCTACCCGGTCTTCGCGGTACCCGAGGTGCTGGCCACCTACCACATCTTTT  
TCCAAAAGTGAAGATCCCCTCTCTGCGCGCCAACCGCACCCGCGCCGAC  
AAAACCCTGACCCTGCGGCAGGGCGCCACATACCTGATATCGCCTCTCTGGA  
GGAAGTGCCCAAGATCTTCGAGGGTCTCGGTGCGGACGAGAAACGGGCGGG  
AACGCTCTGCACGGAGACAGCGAAAACGAGAGTCACTCGGGGTGCTGGTGG  
AGCTCGAGGGCGACAACGCGCGCTGCGCCGACTCAAGCGCAGCATAGAGGT  
CACCCACTTTGCTACCCGGCGCTCAACCTGCCCCCAAGGTGATGAGTGTGG  
TCATGGGCGAGCTCATGCTGCGCGCGCCAGCCCTGGCCGCGGATGCAAA  
CTTGCAAGAGTCTCCGAGGAAGGCTGCCCCGCGTCAAGCAGCAGCAGCTG  
GCGCGCTGGCTGGAGACCCGCGACCCCGCGCAGCTGGAGGAGCGGCGCAAG  
CTCATGATGGCCGCGGTGCTGCTCACCGTGGAGCTCGAGTGTCTGCAGCGCTT  
CTTCGCGGACCCCGAGATGCAGCGCAAGCTCGAGGAGACCCTGCACTACACCT  
TCCGCCAGGGCTACGTGCGCCAGGCTGCAAGATCTCCAACGTGGAGCTCTGC  
AACCTGGTCTCCTACCTGGGCATCCTGCACGAGAACCGCCTCGGGCAGAACGT  
CCTGCACTCCACCCTCAAAGGGGAGGCGCGCCGCGACTACATCCGCGACTGC  
GCCTACCTTCTCTGCTACACCTGGCAGACGGCCATGGGGGTCTGGCAGCA  
GTGCCTGGAGGAGCGCAACCTCAAGGAGCTGGAAAAGCTCCTCAAGCGCACCC  
TCAGGGACCTCTGGACGGGCTTCAACGAGCGCTCGGTGGCCGCGCGCTGGC  
GGACATCATCTTCCCGAGCGCTGCTCAAGACCCTGCAGCAGGGCCTGCCCG  
ACTTACCAGCCAGAGCATGCTGCAGAACTTCAAGGACTTTCATCTGGAGCGCT  
CGGGCATCCTGCCGGCCACTTGTGCGCGCTGCCAGCGACTTCGTGCCATC  
AAGTACAGGAGTGGCCGCGCGCTCTGGGGCCACTGCTACCTTCCAGCT  
GGCCAACTACCTCGCCTACCACTCGGACCTCATGGAAGACGTGAGCGGGCAGG  
GCCTGCTCGAGTGCCACTGCCGCTGCAACCTCTGCACGCCCCACCGCTCTTA  
GTCTGCAACCCGCGAGCTGCTCAGCGAGAGTCAGATTATCGGTACCTTCGAGCT  
GCAGGGTCCCTCGCCTGACGAGAAGTCCGCGGCTCCAGGGCTGAAACTCACTC  
CGGGCTGTGGACTTCCGCTACCTACGCAAAATTTGACCTGAGGACTACCAC  
GCCACGAGATCAGGTTCTACGAAGACCAATCCCGCCCGCCAAGGCGGAGCT

CACCGCCTGCGTCATCACCCAGGGGCACATCCTGGGCCAATTGCAAGCCATCA  
ACAAAGCCCGCGAGAGTTCTTGTGAAAAAGGGTCGGGGGTGTACCTGGAC  
CCCCAGTCCGGCGAGGAGCTAAACCCGCTACCCCGCCGCCGCCAGCAGC  
GGGACCTTGTTCAGGATGGCACCCAGAAAAGCAGCAGCCGCCGCCGC  
CGCCGAGCCATACATGCTTCTGGAGGAAGAGGAGGAGACTGGGACAGTCA  
GGCAGAGGAGTTTCGGACGAGGAGCAGGAGGAGATGATGGAAGACTGGGAG  
GAGGACAGCAGCCTAGACGAGGAAGCTTCAGAGGCCGAAGAGGTGGCAGACG  
CAACACCATCGCCCTCGGTGCGAGCCCCCTCGCCGGGGCCCTGAAATCTCC  
GAACCCAGCACAGCGCTATAACCTCCGCTCCTCCGGCGCCGGCGCCACCCG  
CCCCGAGACCCAACCGTAGATGGGACACCACAGGAACCGGGGTCGGTAAGTC  
CAAGTGCCCGCCGCCACCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCCAGGGCTAC  
CGCTCGTGGCGCGGCCACAAGAACGCCATAGTCGCCTGCTTGAAGACTGCG  
GGGGCAACATCTCTTCGCCCGCCGCTTCTGCTATTCCACCACGGGGTCGCC  
TTTCCCGCAATGCTCCTGCATTACTACCGTCATCTCTACAGCCCTACTGCAG  
GGCGACCCAGAGCGGCAGCGGCAGCCACAGCGCGGACCACCACCTAGGAAG  
ATATCCTCCGGGCAAGACAGCGGCAGCAGCGGCCAGGAGACCCCGCGCAG  
CAGCGGCGGGAGCGGTGGGCGCACTGCGCCTCTCGCCAAAGAACCCCTCTC  
GACCCGGGAGCTCAGACACAGGATCTTCCCACTTTGTATGCCATCTTCCAACA  
GAGCAGAGGCCAGGAGCAGGAGCTGAAAATAAAAAACAGATCTCTGCGCTCC  
TACCCCGCAGCTGTCTGTATCAAAAAGCGAAGATCAGCTTCGGCGCACGCTG  
GAGGACGCGGAGGCACTCTCAGCAAATACTGCGCGCTCACTCTTAAAGACTA  
GCTCCGCGCCCTTCTCGAATTTAGGCGGGAGAAAACACTCGTCATCGCCGGCCG  
CCGCCAGCCCGCCAGCCGAGATGAGCAAAGAGATTCCCACGCCATACATGT  
GGAGTACCAGCCGAGATGGGACTCGCGCGGGAGCGGCCAGGACTACTC  
CACCCGCATGAACTACATGAGCGCGGGACCCACATGATCTCACAGGTCAACG  
GGATCCGCGCCAGCGAAACCAATACTGCTGGAACAGGCGGCCATCACCGCC  
ACGCCCGCCATAATCTCAACCCCGGAAATTGGCCCGCCGCCCTCGTGTACCA  
GGAAACCCCTCCGCCACCACCGTACTACTTCCGCGTGACGCCAGGCCGAAG  
TCCAGATGACTAACTCAGGGGCGCAGCTCGCGGGCGGCTTTTCGTACGGGGC  
GCGGCCGCTCCGACCAGGTATAAGACACCTGATGATCAGAGGCCGAGGTATCC  
AGCTCAACGACGAGTCGGTGAGCTTTCGCTCGGTCTCCGTCCGGACGGAAC  
TTCCAGCTCGCCGGATCCGGCCGCTTTCGTTACGCCCCGCCAGGCGTACCT  
GACTCTGCAGACCTCGTCTCGGAGCCCCGCTCCGGCGGCATCGGAACCCCTC  
AGTTCGTGGAGGATTCGTGCCCTCGGTCTACTTCAACCCCTTCTCGGGACCTC  
CCGGACGCTACCCCGACCAGTTTATTCCGAACCTTGACGCGGTGAAGGACTCG  
GCGGACGGCTACGACTGAATGTCAGGTGTCGAGGCAGAGCAGCTTCGCTGAG  
ACACCTCGAGCACTGCCCGCCACAAGTGCTTCGCCCGCGGTTCTGTTGAGT  
TCTGCTACTTTAGCTACCCGAGGAGCATAACGAGGGGCCGGCGCACGGCGTC  
CGCTGACCACCCAGGGCGAGTTACCTGTTCCCTCATCCGGGAGTTTACCCT  
CCGTCCCCTGCTAGTGGAGCGGGAGCGGGTCCCTGTGTCTAACTATCGCCT  
GCAACTGCCCTAACCCGGATTACATCAAGATCTTTGCTGTCATCTGTGTGA  
GTTTAATAAACGCTGAGATCAGAATCTACTGGGGCTCCTGTGCCATCCTGTGA  
ACGCCACCGTCTTACCCACCCGACCAGGCCAGGCCGAACCTCACCTGCGGT

CTGCATCGGAGGGCCAAGAAGTACCTCACCTGGTACTTCAACGGCACCCCTTT  
GTGGTTTACAACAGCTTCGACGGGGACGGAGTCTCCCTGAAAGACCAGCTCTC  
CGGTCTCAGCTACTCCATCCACAAGAACACCACCCTCCAACCTTTCCCTCCCTA  
CTGCCGGGAACCTACGAGTGCCTACCGGCCGCTGCACCCACCTCACCCGC  
CTGATCGTAAACCAGAGCTTTCCGGGAACAGATAAATCCCTCTTCCCCAGAACA  
GGAGGTGAGCTCAGGAACTCCCCGGGGACCAGGGCGGAGACGTACCTTCGA  
CCCTTGTGGGGTTAGGATTTTTTATTACCGGGTTGCTGGCTCTTTAATCAAAGT  
TTCTTGAGATTTGTTCTTTCTTCTACGTGTATGAACACCTCAACCTCCAATAAC  
TCTACCCCTTCTTCCGAATCAGGTGACTTCTCTGAAATCGGGCTTGGTGTGCTG  
CTTACTCTGTTGATTTTTTCCCTTATCATACTCAGCCTTCTGTGCCTCAGGCTCG  
CCGCTGCTGCGCACACATCTATATCTACTGCTGGTTGCTCAAGTGCAGGGGTG  
GCCACCCAAGATGAACAGGTACATGGTCTATCGATCCTAGGCCTGCTGGCCC  
TGGCGGCCTGCAGCGCCGCAAAAAAGAGATTACCTTTGAGGAGCCCGCTTGC  
AATGTAACCTTCAAGCCCAGGGTGACCAATGCACCACCCTCGTCAAATGCGTT  
ACCAATCATGAGAGGCTGCGCATCGACTACAAAAACAAAACCTGGCCAGTTTGCG  
GTCTATAGTGTGTTTACGCCCGGAGACCCCTCTAACTACTCTGTCACCGTCTTC  
CAGGGCGGACAGTCTAAGATATTCAATTACTTTCCCTTTTTATGAGTTATGCG  
ATGCGGTATGTACATGTCAAACAGTACAACCTGTGGCCTCCCTCTCCCCAGG  
CGTGTGTGAAAAATACTGGGTCTTACTGCTGTATGGCTTTTCCGAATCACTACGC  
TCGCTCTAATCTGCACGGTGTATACATAAAAATTCAGGCAGAGGCGAATCTTTAT  
CGATGAAAAGAAAATGCCTTGATCGCTAACACCGGCTTTCTATCTGCAGAATGA  
ATGCAATCACCTCCCTACTAATCACCACCACCCTCCTTGGGATTGCCATGGGT  
TGACACGAATCGAAGTGCCAGTGGGGTCCAATGTCACCATGGTGGGCCCCGCC  
GGCAATCCACCCTCATGTGGGAAAAATTTGTCCGCAATCAATGGGTTCAATTTCT  
GCTCTAACCGAATCAGTATCAAGCCCAGAGCCATCTGCGATGGGCAAAATCTAA  
CTCTGATCAATGTGCAAATGATGGATGCTGGGTACTATTACGGGCAGCGGGGA  
GAAATCATTAACTACTGGCGACCCACAAGGACTACATGCTGCATGTAGTCGAG  
GCACTTCCACTACCACCCCACTACCACCTCTCCCACCACCACCACCACTACT  
ACTACTACTACTACTACTACTACTACTACTACTACTACTACTACTACTACTACT  
AAAGCACCATGATTAGCACAAAGCCCCCTCGTGTCACTCCCACGCCGGCGGG  
CCCATCGGTGCGACCTCAGAAACCACCGAGCTTTGCTTCTGCCAATGCACTAAC  
GCCAGCGCTCATGAACTGTTGACCTGGAGAATGAGGATGTCCAGCAGAGCTC  
CGCTTGCTGACCCAGGAGGCTGTGGAGCCGTTGCCCTGAAGCAGATCGGTG  
ATTCAATAATTGACTCTTCTTTTGGCACTCCCGAATACCTCCCGATTCTACT  
TTCCACATCAGGGTACCAAAGACCCTAACCTCTCTTTTACTGATGCTGCTG  
CTCTGTATCTGTGGTCTCTTCCGCGCTGATGTTACTGGGGATGTTCTGCTGC  
CTGATCTGCCGAGAAAAGAGAAAAGCTCGCTCTCAGGGCCAACCACTGATGCC  
CTTCCCCTACCCCGGATTTTGCAGATAACAAGATATGAGCTCGCTGCTGACA  
CTAACCGCTTACTAGCCTGCGCTCTAACCTTGTGCTTGGACTCGAGATTC  
CACAATGTCACAGCTGTGGCAGGAGAAAATGTTACTTTCACTCCACGGCCGAT  
ACCCAGTGGTGTGGAGTGGCTCAGGTAGCTACTTAACTATCTGCAATAGCTCC  
ACTTCCCCGGCATATCCCCAACCAAGTACCAATGCAATGCCAGCCTGTTACCC  
CTCATCAACGCTTCCACCCTGGACAATGGACTCTATGTAGGCTATGTACCCCTT

GGTGGGCAAGGAAAGACCCACGCTTACAACCTGGAAGTTCGCCAGCCAGAAC  
CACTACCCAAGCTTCTCCACCACCACCACCACCACCACCATCACCAGCAGCAG  
CAGCAGCAGCAGCCACAGCAGCAGCAGCAGATTATTGACTTTGGTTTTGGCCA  
GCTCATCTGCCGCTACCCAGGCCATCTACAGCTCTGTGCCGAAACCACTCAGA  
TCCACCGCCCAGAAACGACCACCGCCACCACCCTACACACCTCCAGCGATCAG  
ATGCCGACCAACATCACCCCTTGGCTCTTCAAATGGGACTTACAAGCCCCACT  
CCAAAACCACTGGATGCGGCCGAGGTCTCCGCCCTCGTCAATGACTGGGCGG  
GGCTGGGAATGTGGTGGTTCGCCATAGGCATGATGGCGCTCTGCCTGCTTCTG  
CTCTGGCTCATCTGCTGCCCTCCACCAGCGAGCCAGACCCCCCATCTATAG  
ACCCATCATTGTCCTGAACCCCGATAATGATGGGATCCATAGATTGGATGGCT  
GAAAAACCTACTTTTTTCTTTTACAGTATGATAAATTGAGACATGCCTCGATTTT  
CTTGATCATGTTCTTCTCCACCTTTTCTGGGGTGTCTACGCTGGCCGCTGT  
GTCTCACCTGGAGGTAGACTGCCTCTCACCCCTTCACTGTCTACCTGCTTACGG  
ATTGGTACCCTCACTCTCATCTGCAGCCTAATCACAGTAATCATCGCCTTCATC  
CAGTGCAATTGATTACATCTGTGTGCGCCTCGCATACTTCAGACACCACCCGAG  
TACCAGACAGGAACATTGCCCACTTCTAAGACTGCTCTAATCATGCATAAGA  
CTGTGATCTGCCTTCTGATCCTCTGCATCCTGCCACCCTCACCTCCTGCCAGT  
ACACCACAAAATCTCCGCGCAAAAGACATGCCTCCTGCCGCTTACCCAACTGT  
GGAATATACCCAAATGCTACAACGAAAAGAGCGGAGCTCTCCGAAGCTTGGCTGT  
ATGGGGTCATCTGTCTTAGTTTTCTGCAGCACTGTCTTTGCCCTCATAATCTA  
CCCCACTTTTGATTTGGGATGGAACGCGATCGATGCCATGAATTACCCACCTT  
TCCCGCACCCGAGATAATTCCACTGCGACAAGTTGTACCGGTTGTGTTAATCA  
ACGCCCCCATCCCCACGCCACTGAAATCAGCTACTTTAACCTAACAGGCGG  
AGATGACTGACGCCCTAGATCTAGAAATGGACGGCATCAGTACCGAGCAGCGT  
CTCCTAGAGAGGCGCAGGCAGGCGGCTGAGCAAGAGCGCCTCAATCAGGAGC  
TCCGAGATCTCGTTAACCTGCACCAGTGCAAAAGAGGCATCTTTTGTCTGGTAA  
AGCAGGCCAAAGTCACCTACGAGAAGACCGGCAACAGCCACCGCCTCAGTTAC  
AAATTGCCACCCAGCGCCAGAAGCTGGTGCTCATGGTGGGTGAGAATCCCAT  
CACCGTCACCCAGCACTCGGTAGAGACCGAGGGGTGTCTGCACTCCCCCTGTC  
GGGGTCCAGAAGACCTCTGCACCCTGGTAAAGACCCTGTGCGGTCTCAGAGAT  
TTAGTCCCTTTAACTAATCAAACACTGGAATCAATAAAAAGAATCACTTACTTAA  
AATCAGACAGCAGGTCTCTGTCCAGTTTATTACAGCAGCACCTCCTTCCCCTCCT  
CCCAACTCTGGTACTCCAAACGCCTTCTGGCGGCAAACTTCTCCACACCCTGA  
AGGGAATGTCAGATTCTGTCTCTGTCCCTCCGCACCCACTATCTTCATGTTGTT  
GCAGATGAAGCGCACCAAAACGTCTGACGAGAGCTTCAACCCCGTGTACCCCT  
ATGACACGGAAAGCGGCCCTCCCTCCGTCCCTTTCTCACCCTCCCTTCGTGT  
CTCCCGATGGATTCCAAGAAAGTCCCCCGGGGTCTGTCTCTGAACCTGGCC  
GAGCCCTGGTCACTTCCACGGCATGCTCGCCCTGAAAATGGGAAGTGGCCT  
CTCCCTGGACGACGCTGGCAACCTCACCTCTCAAGATATCACCACCCTAGCC  
CTCCCTCAAAAAACCAAGACCAACCTCAGCCTAGAAACCTCATCCCCCTAA  
CTGTGAGCACCTCAGGCGCCCTCACCCTAGCAGCCGCGCTCCCTGGCGGT  
GGCCGGCACCTCCCTACCATGCAATCAGAGGCCCCCTGACAGTACAGGATG  
CAAAACTCACCTGGCCACCAAGGCCCTGACCGTGTCTGAAGGCAAACCTG

GCCTTGCAAACATCGGCCCGCTGACGGCCGCTGACAGCAGCACCCCTCACAGT  
CAGTGCCACACCACCCCTTAGCACAAGCAATGGCAGCTTGGGTATTGACATGCA  
AGCCCCCATTTACACCACCAATGGAAAAGTAGGACTTAACTTTGGCGCTCCCCT  
GCATGTGGTAGACAGCCTAAATGCACTGACTGTAGTTACTGGCCAAGGTCTTAC  
GATAAACGGAACAGCCCTACAAACTAGAGTCTCAGGTGCCCTCAACTATGACAC  
ATCAGGAAACCTAGAATTGAGAGCTGCAGGGGTATGCGAGTTGATGCAAATG  
GTCAACTTATCCTTGATGTAGCTTACCCATTTGATGCACAAAACAATCTCAGCCT  
TAGGCTTGGACAGGGACCCCTGTTTGTTAACTCTGCCACAACCTGGATGTTAA  
CTACAACAGAGGCCTTACCTGTTCACATCTGGAATACCAAAAAGCTAGAAGTT  
AATATCAAAACAGCCAAGGTCTCATTTATGATGACACTGCTATAGCAATCAATG  
CGGGTGATGGGCTACAGTTTGACTCAGGCTCAGATACAAATCCATTA AAAACTA  
AACTTGGATTAGGACTGGATTATGACTCCAGCAGAGCCATAATTGCTAAACTGG  
GAACTGGCCTAAGCTTTGACAACACAGGTGCCATCACAGTAGGCAACAAAATG  
ATGACAAGCTTACCTGTGGACCACACCAGACCCATCCCCTAACTGTAGAATCT  
ATTCAGAGAAAAGATGCTAAATTCACACTTGTGTTTACTAAATGCGGCAGTCAGT  
GTTGGCCAGCGTTTCTGTTTTATCTGTAAGGTAGCCTTGCGCCCATCAGTGG  
CACAGTAACTAGTCTCAGATTGTCTCAGATTGATGAAAATGGAGTTCTACTA  
AGCAATCTTCCCTTGACCCTCAATACTGGAACACAGAAAAGGTGACCTTACAG  
AGGGCACTGCATATACCAACGCAGTGGGATTTATGCCAACCTCACAGCATAACC  
CAAAAACACAGAGCCAAACTGCTAAAAGCAACATTGTAAGTCAGGTTTACTTGAA  
TGGGGACAAATCCAAACCCATGACCCTCACATTACCCTCAATGGAACATAATGA  
AACAGGAGATGCCACAGTAAGCACTTACTCCATGTATTCTCATGGAACGGAA  
TGGAAGTAATTACATTAATGAAACGTTCCAAACCAACTCCTTACCTTCTCCTAC  
ATCGCCCAAGAATAAAAAGCATGACGCTGTTGATTTGATTCAATGTGTTTCTGTT  
TTATTTTCAAGCACAAACAAATCATTCAAGTCATTCTTCCATCTTAGCTTAATAGA  
CACAGTAGCTTAATAGACCCAGTAGTGCAAAGCCCATCTAGCTTATAACTAGT  
GGAGAAGTACTCGCCTACATGGGGGTAGAGTCATAATCGTGCATCAGGATAGG  
GCGGTGGTGTGTCAGCAGCGCGGAATAAACTGCTGCCGCCGCCGCTCCGTC  
CTGCAGGAATACAACATGGCAGTGGTCTCCTCAGCGATGATTCCGACCCGCCG  
CAGCATAAGGCGCCTGTCTCCGGGCACAGCAGCGCACCCCTGATCTCACTTA  
AATCAGCACAGTAACTGCAGCACAGCACCACAATATTGTTCAAAAATCCACAGT  
GCAAGGCGCTGTATCCAAAGCTCATGGCGGGGACCACAGAACCACGTGGCCA  
TCATACCACAAGCGCAGGTAGATTAAGTGGCGACCCCTCATAAACACGCTGGAC  
ATAAACATTACCTCTTTTGGCATGTTGTAATTCACCACCTCCCGGTACCATATAA  
ACCTCTGATTAACATGGCGCCATCCACCACCTCCTAAACCAGCTGGCCAAAA  
CCTGCCCGCCGGCTATACACTGCAGGGAACCGGGACTGGAACAATGACAGTGG  
AGAGCCCAGGACTCGTAACCATGGATCATCATGCTCGTCATGATATCAATGTTG  
GCACAACACAGGCACACGTGCATACACTTCTCAGGATTACAAGCTCCTCCCGC  
GTTAGAACCATATCCCAGGGAACAACCCATTCTGAATCAGCGTAAATCCCACA  
CTGCAGGGAAGACCTCGCACGTAACCTCACGTTGTGCATTGTCAAAGTGTACAT  
TCGGGCAGCAGCGGATGATCCTCCAGTATGGTAGCGGGGTTTCTGTCTCAA  
AGGAGGTAGACGATCCCTACTGTACGGAGTGCGCCGAGACAACCGAGATCGTG  
TTGGTCGTAGTGCATGCCAAATGGAACGCCGGACGTAGTCATATTTCTGAAG

TCTTAGATCTCTCAACGCAGCACCAGCACCAACACTTCGCAGTGTAAGGCCA  
AGTGCCGAGAGATATATAGGAATAAAAAGTGACGTAAACGGGCAAAGTCCA  
AAAAACGCCAGAAAAACCGCACGCGAACCTACGCCCGAAACGAAAGCCAAA  
AAACACTAGACACTCCCTCCGCGCTCAACTCCGCTTTCCACGCTACGTAC  
TTGCCCCAGTCAAACAACTACATATCCCGAACTTCCAAGTCGCCACGCCAAA  
ACACCGCTACACCTCCCGCCCGCCGCGCCGCCAAACCCGCCTCCCGC  
CCCGCGCCCGCCCGCGCGCCGATCTCATTATCATATTGGCTTCAATCCAAA  
ATAAGGTATATTATTGATGATGGTTAAACGGATCCTTAGAGTCGACCTGCAGG  
CATGCAAGCTTGAGTATTCTATAGTGTACCTAAATAGCTTGGCGTAATCATGGT  
CATAGCTGTTTCTGTGTGAAATTGTTATCCGCTCACAATTCCACACAACATACG  
AGCCGGAAGCATAAAGTAAAGCCTGGGGTGCCTAATGAGTGAGCTAACTCA  
CATTAAATGCGTTGCGCTCACTGCCCGCTTCCAGTCGGGAAACCTGTCTGCC  
AGCTGCATTAATGAATCGGCCAACCGGAACCCCTTGCAGGCCCGCCGGCCGTC  
GACCAATTCTCATGTTTGACAGCTTATCATCGAATTTCTGCCATTATCCGCTTAT  
TATCACTTATTAGGCGTAGCAACCAGGCGTTAAAGGGCACCAATAACTGCCCT  
AAAAAAATTACGCCCGCCCTGCCACTCATCGAGTACTGTTGTAATTCATTAAG  
CATTCTGCCGACATGGAAGCCATCACAACGGCATGATGAACCTGAATCGCCAG  
CGGCATCAGCACCTTGTGCGCTTGCCTATAATATTGCCCATGGTGAAGAACGGG  
GGCGAAGAAGTTGTCCATATTGGCCACGTTTAAATCAAACTGGTGAACCTCAC  
CCAGGATTGGCTGAGACGAAAAACATATTCTCAATAAACCCTTTAGGGAAATA  
GGCCAGGTTTTACCCGTAACACGCCACATCTTGCGAATATATGTGTAGAACTG  
CCGGAATCGTCGTGGTATTCACTCCAGAGCGATGAAAACGTTTCAGTTTGCTC  
ATGGAAGCGGTGTAACAAGGGTGAACACTATCCCATATCACCAGCTCACCGTC  
TTTCATTGCCATACGGAATCCGGATGAGCATTATCAGGCCGGCAAGAATGTG  
AATAAAGGCCGATAAAACTTGTGCTTATTTTTCTTACGGTCTTTAAAAGGCC  
GTAATATCCAGCTGAACGGTCTGGTTATAGGTACATTGAGCAACTGACTGAAAT  
GCCTCAAAATGTTCTTTACGATGCCATTGGGATATATCAACGGTGGTATATCCAG  
TGATTTTTTCTCCATTTTAGCTTCTTAGCTCCTGAAAATCTCGATAACTCAAAA  
AATACGCCCGGTAGTGATCTTATTTTATTATGGTGAAGTTGGAACCTTACGT  
GCCGATCAACGTCTCATTTCGCCAAAAGTTGGCCAGGGCTTCCCGGTATCAA  
CAGGGACACCAGGATTTATTTATTCTGCGAAGTGATCTCCGTCACAGGTATTTA  
TTCGCGATAAGCTCATGGAGCGGCGTAACCGTCGCACAGGAAGACAGAGAAA  
GCGCGGATCTGGGAAGTGACGGACAGAACGGTCAGGACCTGGATTGGGGAGG  
CGGTTGCCCGCTGCTGCTGACGGTGTGACGTTCTGTTCGGTCCACACCA  
CATACGTTCCGCCATTCTATGCGATGCACATGCTGTATGCCGGTATACCGCTG  
AAAGTTCTGCAAAGCTGATGGGACATAAGTCCATCAGTTCAACGGAAGTCTAC  
ACGAAGGTTTTTGCCTGGATGTGGCTGCCCGGCACCGGGTGCAGTTTGGCAT  
GCCGGAGTCTGATGCGGTTGCGATGCTGAAACAATTATCCTGAGAATAAATGCC  
TTGGCCTTTATATGGAAATGTGGAACCTGAGTGGATATGCTGTTTTTGTCTGTAA  
ACAGAGAAGCTGGCTGTTATCCACTGAGAAGCGAACGAAACAGTCGGGAAAT  
CTCCATTATCGTAGAGATCCGCATTATTAATCTCAGGAGCCTGTGTAGCGTTTA  
TAGGAAGTAGTGTCTGTATGATGCCTGCAAGCGGTAAACGAAACGATTTGAA  
TATGCCTTCAGGAACAATAGAAATCTTCGTGCGGTGTACGTTGAAGTGAGCG

GATTATGTCAGCAATGGACAGAACAACCTAATGAACACAGAACCATGATGTGGT  
CTGTCCTTTTACAGCCAGTAGTGCTCGCCGAGTCGAGCGACAGGGCGAAGCC  
CTCGAGTGAGCGAGGAAGCACCAGGGAACAGCACTTATATATTTGCTTACACA  
CGATGCCTGAAAAAATTCCTTGGGGTTATCCACTTATCCACGGGGATATTTTT  
ATAATTATTTTTTATAGTTTTAGATCTTCTTTTTAGAGCGCCTTGTAGGCCTT  
TATCCATGCTGGTTCTAGAGAAGGTGTTGTGACAAATTGCCCTTTCAGTGTGACA  
AATCACCTCAAATGACAGTCCTGTCTGTGACAAATTGCCCTTAACCCTGTGACA  
AATTGCCCTCAGAAGAAGCTGTTTTTACAAAAGTTATCCCTGCTTATTGACTCTT  
TTTTATTTAGTGTGACAATCTAAAAACTTGTACACTTCACATGGATCTGTCAATGG  
CGAAACAGCGGTTATCAATCACAAGAAACGTAATAATAGCCCGGAATCGTCC  
AGTCAAACGACCTCACTGAGGCGGCATATAGTCTCTCCCGGGATCAAAAACGTA  
TGCTGTATCTGTTGACCGATCAGAAAATCTGATGGCACCCCTACAGGAAC  
ATGACGGTATCTGCGAGATCCATGTTGCTAAATATGCTGAAATATTCGGATTGAC  
CTGTGCGGAAGCCAGTAAGGATATACGGCAGGCATTGAAGAGTTTCGCGGGGA  
AGGAAGTGTTTTTATCGCCCTGAAGAGGATGCCGGCGATGAAAAAGGCTATG  
AATCTTTTCTGGTTTATCAAACGTGCGCACAGTCCATCCAGAGGGCTTTACAG  
TGACATATCAACCCATATCTCATTCCCTTCTTTATCGGGTTACAGAAACCGGTTT  
ACGCAGTTTCGGCTTAGTGAACAAAAGAAATCAACCAATCCGATGCCATGCGT  
TTATACGAATCCCTGTGTCAGTATCGTAAGCCGGATGGCTCAGGCATCGTCTCT  
CTGAAAATCGACTGGATCATAGAGCGTTACCAGCTGCCCTCAAAGTTACCAGCGT  
ATGCCTGACTTCCGCCCGCCTTCTGCAGGTCTGTGTTAATGAGATCAACAGC  
AGAACTCCAATGCGCCTCTCATACTTGAAGAAAAGAAAGGCCGCCAGACGACT  
CATATCGTATTTTCTTCCGCGATATCACTTCCATGACGACAGGATAGTCTGAGG  
GTTATCTGTACAGATTTGAGGGTGGTTCGTACATTTGTTCTGACCTACTGAGG  
GTAATTTGTACAGTTTTGCTGTTTCTTCAGCCTGCATGGATTTTCTCATACTTT  
TTGAACTGTAATTTTAAGGAAGCCAAATTTGAGGGCAGTTTGTACAGTTGATT  
TCCTTCTTTCCCTTCGTATGTGACCTGATATCGGGGGTTAGTTGTCATCAT  
TGATGAGGGTTGATTATCACAGTTTATTACTCTGAATTGGCTATCCGCGTGTGA  
CCTCTACCTGGAGTTTTTCCACGGTGGATATTTCTTCTTGGCCTGAGCGTAAG  
AGCTATCTGACAGAACAGTTCTTTTCTTCTCCTCGCCAGTTGCTCGCTATGCT  
CGGTTACACGGCTGCGGCGAGCGCTAGTGATAATAAGTACTGAGGTATGTGC  
TCTTCTATCTCCTTTGTAGTGTGCTTATTTTAAACAACCTTTCGGTTTTTTG  
ATGACTTTGCGATTTTGTGTTGCTTTGCAGTAAATTGCAAGATTTAATAAAAAA  
CGCAAAGCAATGATTAAGGATGTTTCAAGTAAACTCATGGAAACACTTAACCA  
GTGCATAAACGCTGGTCAATGAAATGACGAAGGCTATCGCCATTGCACAGTTTAA  
TGATGACAGCCCGGAAGCGAGGAAAATAACCCGGCGCTGGAGAATAGGTGAAG  
CAGCGGATTTAGTTGGGGTTTCTTCTCAGGCTATCAGAGATGCCGAGAAAGCAG  
GGCGACTACCGCACCCGGATATGGAATTCGAGGACGGGTTGAGCAACGTGTT  
GGTTATACAATTGAACAAATTAATCATATGCGTGATGTGTTTGGTACGCGATTGC  
GACGTGTGAAGACGTATTTCCACCGGTGATCGGGGTTGCTGCCATAAAGGT  
GGCGTTTACAAAACCTCAGTTTCTGTTTCTTCTGCTCAGGATCTGGCTCTGAAG  
GGGCTACGTGTTTTGCTCGTGGAAAGGTAACGACCCCCAGGGAACAGCCTCAAT  
GTATCACGGATGGGTACCAGATCTTCAATTCATGCAGAAGACACTCTCCTGCC

TTTCTATCTTGGGAAAAGGACGATGTCACCTTATGCAATAAAGCCCACTTGCTG  
GCCGGGGCTTGACATTATTCCTTCTGTCTGGCTCTGCACCGTATTGAAACTGA  
GTTAATGGGCAAATTTGATGAAGGTAAGTGCACCGATCCACACCTGATGCT  
CCGACTGGCCATTGAAACTGTTGCTCATGACTATGATGTCATAGTTATTGACAGC  
GCGCCTAACCTGGGTATCGGCACGATTAATGTCGTATGTGCTGCTGATGTGCTG  
ATTGTTCCACGCCTGCTGAGTTGTTTGACTACACCTCCGCACTGCAGTTTTTCG  
ATATGCTTCGTGATCTGCTCAAGAACGTTGATCTTAAAGGGTTCGAGCCTGATGT  
ACGTATTTTGTACCAAAATACAGCAATAGTAATGGCTCTCAGTCCCGTGGATG  
GAGGAGCAAATTCGGGATGCCTGGGGAAGCATGGTCTAAAAAATGTTGTACGT  
GAAACGGATGAAGTTGGTAAAGGTCAGATCCGGATGAGAACTGTTTTTGAACAG  
GCCATTGATCAACGCTCTTCAACTGGTGCCTGGAGAAATGCTCTTTCTATTTGG  
GAACCTGTCTGCAATGAAATTTTCGATCGTCTGATTAAACCACGCTGGGAGATTA  
GATAATGAAGCGTGCCTGCTGTTATTCCAAAACATACGCTCAATACTCAACCGGT  
GAAGATACTTCGTTATCGACACCAGCTGCCCGATGGTGGATTCTTAATTGCG  
CGCGTAGGAGTAATGGCTCGCGGTAATGCCATTACTTTGCCTGTATGTGGTCGG  
GATGTGAAGTTACTCTTGAAGTGTCCGGGGTGATAGTGTGAGAAGACCTCT  
CGGGTATGGTCAGGTAATGAACGTGACCAGGAGCTGCTTACTGAGGACGCACT  
GGATGATCTCATCCCTTCTTTTCTACTGACTGGTCAACAGACACCGGCGTTCCGG  
TCGAAGAGTATCTGGTGTATAGAAATTCGGATGGGAGTCCCGCTCGTAAAGC  
TGCTGCACCTACCGAAAGTGATTATCGTGTCTGGTTGGCGAGCTGGATGATGA  
GCAGATGGCTGCATTATCCAGATTGGGTAACGATTATCGCCCAACAAAGTGCTTA  
TGAACGTGGTCAGCGTTATGCAAGCCGATTGCAGAATGAATTTGCTGGAAATAT  
TTCTGCGCTGGCTGATGCGGAAAATATTTACAGTAAGATTATTACCCGCTGTATC  
AACACCGCCAAATTCCTAAATCAGTTGTTGCTCTTTTTTCTCACCCCGGTGAAC  
TATCTGCCCGGTGAGGTGATGCACCTCAAAAAGCCTTTACAGATAAAGAGGAAT  
TACTTAAGCAGCAGGCATCTAACCTTCATGAGCAGAAAAAAGCTGGGGTGATAT  
TTGAAGCTGAAGAAGTTATCACTCTTTTAACTTCTGTGCTTAAAACGTCATCTGC  
ATCAAGAAGTAGTTAAGCTCACGACATCAGTTTGTCTCTGGAGCGACAGTATT  
GTATAAGGGCGATAAAATGGTGTAACTGGACAGGTCTCGTGTTCACACTGA  
GTGTATAGAGAAAATTGAGGCCATTCTTAAGGAACTTGAAAAGCCAGCACCCCTG  
ATGCGACCACGTTTTAGTCTACGTTTATCTGTCTTTACTTAATGTCTTTGTTACA  
GGCCAGAAAGCATAACTGGCCTGAATATTCTCTGGGCCCACTGTTCCACTTG  
TATCGTCCGTCTGATAATCAGACTGGGACCACGGTCCCACTCGTATCGTCCGGTC  
TGATTATTAGTCTGGGACCACGGTCCCACTCGTATCGTCCGGTCTGATTATTAGT  
TGGGACCACGGTCCCACTCGTATCGTCCGGTCTGATAATCAGACTGGGACCACG  
GTCCCACTCGTATCGTCCGGTCTGATTATTAGTCTGGGACCATGGTCCCACTCGT  
ATCGTCCGGTCTGATTATTAGTCTGGGACCACGGTCCCACTCGTATCGTCCGGTCT  
GATTATTAGTCTGGAACCACGGTCCCACTCGTATCGTCCGGTCTGATTATTAGTCT  
GGGACCACGGTCCCACTCGTATCGTCCGGTCTGATTATTAGTCTGGGACCACGAT  
CCCACTCGTGTGTCGGTCTGATTATCGGTCTGGGACCACGGTCCCACTTGTAT  
TGTCGATCAGACTATCAGCGTGAGACTACGATTCCATCAATGCCTGTCAAGGGC  
AAGTATTGACATGTCGTCTAACCTGTAGAACGGAGTAACCTCGGTGTGCGGTT  
GTATGCCTGCTGTGGATTGCTGCTGTGCTGCTTATCCACAACATTTTGCACA

CGGTTATGTGGACAAAATACCTGGTTACCCAGGCCGTGCCGGCACGTTAACCG  
 GGCTGCATCCGATGCAAGTGTGTCGCTGTGACGAGCTCGCGAGCTCGGACAT  
 GAGGTTGCCCGTATTCAGTGTGCTGATTTGTATTGTCTGAAGTTGTTTTACG  
 TTAAGTTGATGCAGATCAATTAATACGATACCTGCGTCATAATTGATTATTTGACG  
 TGGTTTGATGGCCTCCACGCACGTTGTGATATGTAGATGATAATCATTATCACTT  
 TACGGGTCTTTCCGGTGATCCGACAGGTTACGGGGCGGCGACCTCGCGGGT  
 TTCGCTATTTATGAAAATTTCCGGTTAAGGCGTTTCCGTTCTTCTTCGTCATAA  
 CTTAATGTTTTATTTAAATACCCCTGAAAAGAAAGGAAACGACAGGTGCTGA  
 AAGCGAGCTTTTTGGCCTCTGTGTTTTCTTTCTGTTTTTGTCCGTGGAATGA  
 ACAATGGAAGTCCGAGCTCATCGCTAATAACTTCGTATAGCATAACATTATACGAA  
 GTTATATTCGATGCGGCCGCAAGGGTTCCGCGTCAGCGGGTGTGGCGGGTGT  
 CGGGGCTGGCTTAACTATGCGGCATCAGAGCAGATTGACTGAGAGTGCACCA  
 TATGCGGTGTGAAATACCGCACAGATGCGTAAGGAGAAAATACCGCATCAGGC  
 GCCATTCGCCATTCAGGCTGCGCAACTGTTGGGAAGGGCGATCGGTGCGGGC  
 CTCCTTCGCTATTACGCCAGCTGGCGAAAAGGGGGATGTGCTGCAAGGCGATTAA  
 GTTGGGTAACGCCAGGGTTTTCCAGTCACGACGTTGAAAACGACGGCCAGT  
 GAATTGTAATACGACTCACTATAGGGCGAATTCGAGCTCGGTACCCGGGGATCC  
 TCGTTTAAAC

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

CATCATCAATAATATACSTTATTTGGATTGAAGCCAATATGATAATGAGATGGG  
 CGGCGCGGGGCGGGGCGCGGGGCGGGAGGCGGGTTTGGGGGCGGGCGGC  
 GGGCGGGGCGGTGTGGCGGAAGTGGACTTTGTAAGTGTGGCGGATGTGACTT  
 GCTAGTGCCGGGCGCGGTAAAAGTGACGTTTTCCGTGCGCGACAACGCCCCCG  
 GGAAGTGACATTTTCCCGCGTTTTTACCAGGATGTTGTAGTGAATTTGGGCGT  
 AACCAAGTAAGATTTGGCCATTTTCGCGGAAAACGAAACGGGGAAAGTGAAT  
 CTGATTAATTTGCGTTAGTCATACCGCGTAATATTTGTCTAGGGCCGAGGGACT  
 TTGGCCGATTACGTGGAGGACTCGCCAGGTGTTTTTGGAGGTGAATTTCCGCG  
 TTCCGGGTCAAAGTCTGCGTTTTATTATTATAGGATATCCCATTGCATACGTTGT  
 ATCCATATCATAATATGTACATTTATATTGGCTCATGTCCAACATTACCGCCATGT  
 TGACATTTGATTATTGACTAGTTATTAATAGTAATCAATTACGGGGTCATTAGTTCA  
 TAGCCCATATATGGAGTCCGCGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCGCCTGG  
 CTGACCGCCCAACGACCCCGCCATTGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCAT  
 AGTAACGCCAATAGGGACTTTCCATTGACGTCAATGGGTGGAGTATTTACGGTA  
 AACTGCCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTACGCCCCCTAT  
 TGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCGCCTGGCATTATGCCAGTACATGACCTT  
 ATGGGACTTTCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATG  
 GTGATGCGGTTTTGGCAGTACATCAATGGGCGTGGATAGCGGTTTGAATCACG  
 GGGATTTCCAAGTCTCCACCCATTGACGTCAATGGGAGTTTGTGTTGGCACCA  
 AAATCAACGGGACTTTCCAAAATGTCGTAACAACCTCCGCCCCATTGACGCAAT  
 GGGCGGTAGGCGGTACGGTGGGAGGTCTATATAAGCAGAGCTCTCCCTATCA

GTGATAGAGATCTCCCTATCAGTGATAGAGATCGTCGACGAGCTCGTTTGTGA  
ACCGTCAGATCGCCTGGAGACGCCATCCACGCTGTTTTGACCTCCATAGAAGAC  
ACCGGGACCGATCCAGCCTCCGCGGCCGGGAACGGTGCATTGGAACGCGGAT  
TCCCGTGGCAAGAGTGAGATCTTCGTTTATCTAGGTACCGGGCCCCCCTC  
GAGGTGCACGGTATCGATAAGCTTCACGCTGCCGCAAGCACTCAGGGCGCAAG  
GGCTGCTAAAGGAAGCGGAACACGTAGAAAGCCAGTCCGCAGAAACGGTGTG  
ACCCCGGATGAATGTCAGCTACTGGGCTATCTGGACAAGGGAAAACGCAAGCG  
CAAAGAGAAAGCAGGTAGCTTGCAGTGGGCTTACATGGCGATAGCTAGACTGG  
GCGGTTTTATGGACAGCAAGCGAACCGGAATTGCCAGCTGGGGCGCCCTCTGG  
TAAGGTTGGGAAGCCCTGCAAAAGTAAACTGGATGGCTTTCTTGCCGCCAAGGAT  
CTGATGGCGCAGGGGATCAAGATCTAACCCAGGAGCTATTTAATGGCAACAGTTA  
ACCAGCTGGTACGCAAACCACGTGCTCGCAAAGTTGCGAAAAGCAACGTGCCT  
GCGCTGGAAGCATGCCCGCAAAAACGTGGCGTATGTACTCGTGTATATACTACC  
ACTCCTAAAAAACCGAACTCCGCGCTGCGTAAAGTATGCCGTGTTCTGTCTGACT  
AACGGTTTCGAAGTGACTTCCCTACATCGGTGGTGAAGGTCACAACCTGCAGGAG  
CACTCCGTGATCCTGATCCGTGGCGGTCTGTAAAGACCTCCCGGTGTTCTG  
TTACCACACCGTACGTGGTGCCTTACTGCTCCGGCGTTAAAGACCGTAAGCA  
GGCTCGTTCCAAGTATGGCGTGAAGCGTCTAAGGCTTAATGGTAGATCTGATC  
AAGAGACAGGATGACGGTCGTTTCGCATGCTTGAACAAGATGGATTGCACGCA  
GGTTCTCCGGCCGCTTGGGTGGAGAGGCTATTCGGCTATGACTGGGCACAACA  
GACAATCCGGCTGCTCTGATGCCCGCGTGTTCGGCTGTACGCGCAGGGGGCGC  
CCGGTCTTTTTGTCAAGACCGACCTGTCCGGTGCCTGAATGAACTGCAGGAC  
GAGGCAGCGCGGCTATCGTGGCTGGCCACGACGGGCGTTCCTTGGCAGCTG  
TGCTCGACGTTGTCACTGAAGCGGGAAGGGACTGGCTGCTATTGGGCGAAGTG  
CCGGGGCAGGATCTCCTGTCATCTACCTTGTCTCCTGCCGAGAAAGTATCCATC  
ATGGCTGATGCAATGCGGCGGCTGCATACGCTTGTATCCGGCTACCTGCCATT  
CGACCACCAAGCGAAACATCGCATCGAGCGAGCACGTACTCGGATGGAAGCCG  
GTCTTGTGATCAGGATGATCTGGACGAAGAGCATCAGGGGCTCGCGCCAGCC  
GAACTGTTCCGCGAGGCTCAAGGCGCGCATGCCCGACGGCGAGGATCTCGTCTG  
GACCCATGGCGATGCCGTGCTTGGCGAATATCATGGTGGAAAATGGCCGCTTTTC  
TGGATTCATCGACTGTGGCCGGCTGGGTGTGGCGGACCGCTATCAGGACATAG  
CGTTGGCTACCCGTGATATTGCTGAAGAGCTTGGCGGCGAATGGGCTGACCGC  
TTCCTCGTGCTTACGGTATCGCCGCTCCCGATTGCGAGCGCATCGCCTTCTAT  
CGCCTTCTTGACGAGTTCTTCTGAGCGGGACTCTGGGGTTTCAAATGACCGAC  
CAAGCGACGCCAACCTGCCATCACGAGATTTGATTCCACCGCCGCTTCTAT  
GAAAGTTGGGCTTCGGAATCGTTTTCCGGGACGCGGGCTGGATGATCCTCCA  
GCGCGGGGATCTCATGCTGGAGTTCTTCGCCACCCCGGGCTCGATCCCTCG  
GGGGGAATCAGAATTCAGTCGACAGCGGCCGCGATCTGCTGTGCCCTTCTAGTT  
GCCAGCCATCTGTTGTTTGGCCCTCCCGGTGCCTTCTTGACCCTGGAAGGTG  
CCACTCCCACTGTCTTCTAATAAAAATGAGGAAATTCATCGCATTGTCTGAG  
TAGGTGTCAATCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAG  
GATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGCTGGGGATGCGGTGGGCTCTATGGCCGA  
TCAGCGATCGCTGAGGTGGGTGAGTGGGCGTGGCCTGGGGTGGTTCATGAAAAT

ATATAAGTTGGGGTCTTAGGGTCTCTTTATTTGTGTTGCAGAGACCGCCGGAG  
CCATGAGCGGGAGCAGCAGCAGCAGCAGTAGCAGCAGCGCCTTGGATGGCAG  
CATCGTAGCCCTTATTTGACGACCGGATGCCCCACTGGCCGGGGTGCCTC  
AGAATGTGATGGGCTCCAGCATCGACGGCCGACCCGTCCTGCCCGAAATTC  
GCCACGCTGACCTATGCGACCGTCGCGGGGACGCCGTTGGACGCCACCGCCG  
CCGCCGCCGCCACCGCAGCCGCTCGGCCGTGCGCAGCCTGGCCACGGACTT  
TGCATTCTGGGACCACTGGCGACAGGGGCTACTTCTCGGGCCGCTGCTGCCG  
CCGTTCCGCGATGACAAGCTGACCGCCCTGCTGGCGCAGTTGGATGCGCTTACT  
CGGGAACTGGGTGACCTTTCTCAGCAGGTGATGGCCCTGCGCCAGCAGGTCTC  
CTCCCTGCAAGCTGGCGGGAATGCTTCTCCACAAATGCCGTTAAGATAAATA  
AAACCAGACTCTGTTTGGATTAAGAAAAGTAGCAAGTGCATTGCTCTCTTTATT  
TCATAATTTTCGCGCGCGATAGGCCCTAGACCAGCGTTCTCGGTGCTGAGG  
GTGCGGTGTATCTTCCAGGACGTGGTAGAGGTGGCTCTGGACGTTGAGATA  
CATGGGCATGAGCCCGTCCCGGGGTGGAGGTAGCACCACTGCAGAGCTTCAT  
GCTCCGGGGTGGTGTGTAGATGATCCAGTCGTAGCAGGAGCGCTGGGCATGG  
TGCCTAAAAATGCTTTCAGCAGCAGGCCGATGGCCAGGGGAGGCCCTTGGT  
GTAAGTGTTTACAAAACGGTTAAGTTGGGAAGGGTGCATTGCGGGAGAGATGAT  
GTGCATCTTGGACTGTATTTTTAGATTGGCGATGTTTCCGCCAGATCCCTTCTG  
GGATTCATGTTGTCAGGACCACAGTACAGTGTATCCGGTGCACCTTGGGGAAT  
TTGTGATGCAGCTTAGAGGGAAAAGCGTGAAGAAGTTGGAGACGCTTTTGTG  
GCCTCCAGATTTTCCATGCATTCGTCCATGATGATGGCAATGGGCCCGCGGG  
AGGCAGCTTGGGCAAAGATATTTCTGGGGTCCGCTGACGTCGTAGTTGTGTTCCA  
GGGTGAGGTGTCATAGGCCATTTTACAAAGCGCGGGCGGAGGGTGCCTCCAG  
TGGGGGATGATGGTCCCTCTGGCCCTGGGGCGTAGTTGCCCTCGCAGATCTG  
CATTTCCAGGCCTTAATCTCGGAGGGGGGAATCATATCCACCTGCGGGGCGA  
TGAAGAAAACGGTTTCCGAGCCGGGGAGATTAAGTGGGATGAGAGCAGGTTT  
CTAAGCAGCTGTGATTTTCCACAACCGGTGGGCCATAAATAACACCTATAACC  
GGTTGCAGCTGGTAGTTTAGAGAGCTGCAGCTGCCGTCGTCCCGGAGGAGGG  
GGGCCACCTCGTTGAGCATGTCCCTGACGCGCATGTTCTCCCCGACCAGATCC  
GCCAGAAGGCCTCGCCGCCAGGGACAGCAGCTCTTGAAGGAAGCAAAGTT  
TTTCAGCGGCTTAGAGCCGTCGCCGTCGGGCATGTTTTTCAGGGTCTGGCTCA  
GCAGCTCCAGGCGGTCCAGAGCTCGGTGACGTGCTCTACGGCATCTCTATCC  
AGCATATCTCCTCGTTTCGCGGGTGGGGCGACTTTCGCTGTAGGGCACCAAG  
CGGTGGTCTCCAGCGGGGCCAGAGTCATGTCCTTCCATGGGCGCAGGGTCC  
TCGTGAGGGTGGTCTGGGTACGGTGAAGGGTGCCTCCGGGCTGAGCGCT  
TGCCAAGGTGCGCTTAGAGCTGGTTCTGCTGGTGTGAAGCGCTGCCGGTCTT  
CGCCCTGCGCGTCGGCCAGGTAGCATTGACCATGGTGTGATAGTCCAGCCCC  
TCCGCGGCGTGTCCCTTGGCGCGCAGCTTGCCCTTGGAGGTGGCGCCGCACG  
AGGGGCAGAGCAGGCTCTTGAAGCGGTAGAGCTTGGGGGCGAGGAAGACCGA  
TTCGGGGGAGTAGGCGTCCGCGCCGCAGACCCCGCACACGGTCTCGCACTCC  
ACCAGCCAGGTGAGCTCGGGGCGCGCCGGGTCAAAAACAGGTTTCCCCCAT  
GCTTTTTGATGCGTTTCTTACCTCGGGTCTCCATGAGGTGGTGTCCCGCTCGG  
TGACGAAGAGGCTGTCCGTGCTCCGTAGACCAGCTTGAAGGGTCTTTTCTCCA

GGGGGGTCCCTCGGTCTTCCTCGTAGAGGAACCTGGACCACTCTGAGACGAAG  
GCCCCGCTCCAGGCCAGGACGAAGGAGGCTATGTGGGAGGGGTAGCGGTCTGT  
TGTCCTACTAGGGGGTCCACCTTCTCCAAGGTGTGAAGACACATGTCGCCTTCT  
CGGCGTCCAGGAAGGTGATTGGCTTGTAGGTGTAGGCCACGTGACCGGGGGT  
CCTGACGGGGGGTATAAAAGGGGGTGGGGGCGCGCTCGTCGCTACTCTCTT  
CCGCATCGTGTCTGCGAGGGCCAGCTGCTGGGGTGAATTCCCTCTCGAAG  
GCGGGCATGACCTCCGCGCTGAGGTTGTCAGTTTCCAAAAACGAGGAGGATTT  
GATGTTACCTGTCCCGAGGTGATACCTTTGAGGGTACCCGCGTCCATCTGGTC  
AGAAAACACGATCTTTTTATTGTCCAGCTTGGTGGCGAACGACCCGTAGAGGGC  
GTTGGAGAGCAGCTTGGCGATGGAGCGCAGGGTCTGGTTCTTGTCCCTGTCCG  
CGCGCTCCTTGGCCGCGATGTTGAGCTGCACGTA CTGCGCGCGACGCGACGCG  
CCACTCGGGGAAGACGGTGGTCCGCTCGTCCGGCACCAGGCGCACGCGCCAG  
CCGCGGTTGTGCAGGGTGACAGGTCCACGCTGGTGGCGACCTCGCCGCGCA  
GGCGCTCGTTGGTCCAGCAGAGACGGCCGCCCTTGC GCGAGCAGAAGGGGGG  
CAGGGGGTTCGAGCTGGGTCTCGTCCGGGGGTCCGCGTCCACGGTGAAAAC  
CCGGGGCGCAGGCGCGCTCGAAGTAGTCTATCTTGCAACCTTGCATGTCCAG  
CGCTGCTGCCAGTCCGGGGCGGCGAGCGCGCTCGTAGGGGTTGAGCGG  
CGGGCCCAGGGCATGGGGTGGGTGAGTCCGAGGCGTACATGCCCGAGATG  
TCATAGACGTAGAGGGGCTCCCGCAGGACCCGATGTAGGTGGGGTAGCAGC  
GGCCGCGCGGATGCTGGCGCGCACGTAGTCATACAGCTCGTGCAGGGGGC  
GAGGAGGTCCGGGCCAGGTTGTTGCGGGCGGGGCGCTCCGCGCGGAAGAC  
GATCTGCCTGAAGATGGCATGCGAGTTGGAAGAGATGGTGGGGCGCTGGAAGA  
CGTTGAAGCTGGCGTCTGCAGGCCGACGGCGTCCGCGCACGAAGGAGGCGTA  
GGAGTCGCGCAGCTTGTGTACCAGTCCGCGGTGACCTGCACGTCGAGCGCG  
CAGTAGTCGAGGGTCTCGCGGATGATGTCATATTTAGCCTGCCCTTCTTTTT  
CACAGCTCGCGTTGAGGACAACTTTCGCGGTCTTTCCAGTACTTTGGATC  
GGGAAACCGTCCGGTCCGAACGTAAGAGCCTAGCATGTAGAACTGGTTGAC  
GGCCTGGTAGGCGCAGCAGCCCTTCTCCACGGGGAGGGCGTAGGCCTGCGCG  
GCCTTGGCGAGCGAGGTGTGGGTGAGGGCGAAGGTGTCCCTGACCATGACTTT  
GAGGTA CTGGTGTGAAAGTCGGAGTCTGTCGAGCCGCCCGCTCCAGAGC  
GAGAAGTCGGTGCCTTCTTGGAGCGGGGGTGGGCAGAGCGAAGGTGACAT  
CGTTGAAGAGGATTTTGC CCGCGCGGGGCATGAAGTTGCGGGTGATGCGGAAG  
GGCCCCGGCACTTCAGAGCGGTTGTTGATGACCTGGGCGGCGAGCACGATCTC  
GTCGAAGCCGTTGATGTTGTGGCCACGATGTAGAGTTCCAGGAAGCGGGGCC  
GGCCCTTACGGTGGGCAGCTTCTTTAGCTTCTCGTAGGTGAGCTCCTCGGGC  
GAGGCGAGGCCGTGCTCGGCCAGGGCCAGTCCGCGAGGTGCGGGTTGTCTC  
TGAGGAAGGACTTCCAGAGGTCCGCGGGCCAGGAGGGTCTGCAGGCGGTCTCT  
GAAGGTCCTGAAGTGGCGGCCACGGCCATTTTTTCGGGGTGATGCAGTAGA  
AGGTGAGGGGGTCTTGTGCCAGCGGTCCCAGTTCGAGCTGCAGGGCGAGGT  
GCGCGGGCGGTGACCAGGCGCTCGTCCCGCCGAATTTTCATGACCAGCATG  
AAGGGCACGAGCTGCTTCCGAAGGCCCCATCCAAGTGTAGGTCTCTACATC  
GTAGGTGACAAAGAGGGCGCTCCGTGCGAGGATGCGAGCCGATCGGGAAGAAC  
TGATCTCCCGCCACCAGTTGGAGGAGTGGCTGTTGATGTGGTGAAGTAGAA

GTCCCGTCGCCGGGCCGAACACTCGTGTGGCTTTTGTAAAAGCGAGCGCAGT  
ACTGGCAGCGCTGCACGGGCTGTACCTCATGCACGAGATGCACCTTTTCGCCCC  
CGCACGAGGAAGCCGAGGGGAAATCTGAGCCCCCGCCTGGCTCGCGGCATG  
GCTGGTTCTTCTACTTTGGATGCGTGTCCGTCTCCGTCTGGCTCCTCGAGGG  
GTGTTACGGTGGAGCGGACCACCACGCCGCGGAGCCGAGGTCCAGATATC  
GGCGCGGGCGGTGGGAGTTTGTATGACGACATCGCGCAGCTGGGAGCTGTCC  
ATGGTCTGGAGCTCCCGCGGGCGGGCAGGTAGCCGGGAGTTCTTGCAGGT  
TCACCTCGCAGAGTCGGGCCAGGGCGCGGGCAGGTCTAGGTGGTACCTGAT  
CTCTAGGGGCGTGTTGGTGGCGGCGTCGATGGCTTGCAGGAGCCCGCAGCCC  
CGGGGGGCGACGACGGTGCCCCGCGGGGTGGTGGTGGTGGCGGTGCAG  
CTCAGAAAGCGGTGCCCGGGCGGGCCCCGGAGGTAGGGGGGGCTCCGGTC  
CCGCGGGCAGGGGCGGCAGCGGCACGTCCGGCTGGAGCGCGGGCAGGAGTT  
GGTGTGTGCCCGGAGTTGCTGGCGAAGGCGACGACGCGGGCGTTGATCTC  
CTGGATCTGGCGCCTTGCCTGAAGACGACGGGCCGGTGGAGCTTGAACCTGA  
AAGAGAGTTTCGACAGAATCAATCTCGGTGTCTATTGACCGCGGCTTGGCGCAGG  
ATCTCCTGCACGTCTCCCGAGTTGTCTTGGTAGCGATCTCGCCATGAACTGC  
TCGATCTCTTCTCCTGGAGTCTCCCGCTCCGGCGCGTTCACGGTGGCCCG  
CAGGTGCTTGGAGATGCGCCCCATGAGCTGCGAGAAGGCGTTGAGTCCGCCCT  
CGTCCAGACTCGGCTGTAGACCACGGCCCCCTGGTCATCGCGGGCGCGCATG  
ACCACCTGCGCGAGGTTGAGCTCCACGTGCCGCGGAAGACGGCGTAGTTGC  
GCAGACGCTGGAAGAGGTAGTTGAGGGTGGTGGCGGTGTGCTCGGCCACGAA  
GAAGTTCATGACCCAGCGGGCGAACGTGGATTCTGTTGATGTCCCCCAAGGCC  
CCAGCCGTTCCATGGCCTCGTAGAAGTCCACGGCGAAGTTGAAAACTGGGAG  
TTGCGCGCCGACACGGTCAACTCCTCCTCCAGAAGACGGATGAGCTCGGCGAC  
GGTGTGCGCACCTCGCGCTCGAAGGCTATGGGGATCTTCTCCTCGCTAGCA  
TCACCACCTCCTCCTCCTCCTTCTGGCACTTCCATGATGGCTTCTCCTCCT  
TTCGGGGGGTGGCGGGCGGGCGGTGGGGGAGGGGGCGCTCTGCGCCGGC  
GGCGGGCGACCGGGAGGCGGTCCACGAAGCGCGGATCATCTCCCGCGGC  
GGCGGGCGCATGGTCTCGGTGACGGCGCGGCCGTTCTCCCGGGGCGCAGTTG  
GAAGACGCCCGCGGACATCTGGTGTGGGGCGGGTGGCCGTGAGGCAGCGA  
GACGGCGCTGACGATGCATCTCAACAATTGCTGCGTAGGTACGCCCGCGAGGG  
ACCTGAGGGAGTCCATATCCACGGATCCGAAAACCTTTCGAGGAAGGCGTCT  
AACCAGTCGCAGTCGAAGGTAGCTGAGCACCGTGGCGGGCGGGGGGGT  
GGGGGGAGTGTCTGGCGGAGGTGCTGCTGATGATGTAATTGAAGTAGGCGGAC  
TTGACACGGCGGATGGTGCACAGGAGCACCATGTCTTGGGTCCGGCCTGCTG  
GATGCGGAGGCGGTGGCTATGCCCGAGGCTTCTGTTCTGGCATCGGCGCAGG  
TCCTTGTAGTAGTCTTGCATGAGCCTTCCACCGGCACCTTCTCCTCCTCCT  
CTGCTTCTTCCATGTCTGCTTCCGGCCCTGGGGCGGGCGCGCCCCCTGCC  
CCCATGCGCGTGACCCGAACCCCTGAGCGGTTGGAGCAGGGCCAGGTCCG  
CGACGACGCTCGGCCAGGATGGCCTGCTGCACCTGCGTGAGGGTGGTTTTG  
GAAGTCATCCAAGTCCACGAAGCGGTGGTAGGCGCCCGTGTGATGGTGTAGG  
TGCAGTTGGCCATGACGGACAGTTGACGGTCTGGTGGCCCGGTTGCGACATC  
TCGGTGTACCTGAGTCGCGAGTAGGCGGGGAGTCGAAGACGTAGTCGTTGCA

AGTCCGCACCAGGTAAGTGGTAGCCACCAGGAAGTGCGGCGGCGGCTGGCGG  
TAGAGGGGGCCAGCGCAGGGTGGCGGGGGCTCCGGGGGCCAGGTCTTCCAGC  
ATGAGGCGGTGGTAGGCGTAGATGTACCTGGACATCCAGGTGATACCCGCGGC  
GGTGGTGGAGGCGCGGGGAAGTCGCGCACCCGGTTCAGATGTTGCGCAGG  
GGCAGAAAGTCTCCATGGTAGGCGTCTCTGTCCAGTCAGACGCGCGCAGTC  
GTTGATACTCTAGACCAGGGAAAACGAAAGCCGGTCAGCGGGCACTCTTCCGT  
GGTCTGGTGAATAGATCGCAAGGGTATCATGGCGGAGGGCCCTCGGTTCCGAGCC  
CCGGGTCCGGGCCGGACGGTCCGCCATGATCCACGCGGTTACCGCCCGCGTG  
TCGAACCCAGGTGTGCGACGTGACACAACGGTGGAGTGTTCCTTTTGGCGTTTT  
TCTGGCCGGGCGCCGGCGCGCGTAAGAGACTAAGCCGCGAAAGCGAAAGCA  
GTAAGTGGCTCGCTCCCCGTAGCCGGAGGGATCCTTGCTAAGGGTTGCGTTGC  
GGCGAACCCCGGTTTCAATCCCGTACTCGGGCCGGCCGACCCCGCGGCTAAG  
GTGTTGGATTGGCCTCCCTCTGATAAAGACCCCGTGGCGGATTGACTCCG  
GACACGGGGACGAGCCCTTTATTTTTGCTTTCCAGATGCATCCGGTCTG  
CGGCAGATGCGCCCCCGCCAGCAGCAGCAACAACACCAGCAAGAGCGGC  
AGCAACAGCAGCGGGAGTCATGCAGGGCCCTCACCCACCTCGGCGGGCC  
GGCCACCTCGGCTCCGCGGCCGTGTCTGGCGCCTGCGGCGGCGGCGGGGG  
GCCGGCTGACGACCCGAGGAGCCCGCGGCGCAGGGCCAGACACTACCTG  
GACCTGGAGGAGGGCGAGGGCTGGCGCGGCTGGGGGCGCGTCTCCCGAG  
CGCCACCCCGGGTGCAGCTGAAGCGCGACTGCGCGAGGGCTACGTGCTC  
GGCAGAACCTTTCAGGGACCGCGGGCGAGGAGCCGAGGAGATGCGGG  
ACAGGAGGTTGAGCGCAGGGCGGGAGCTGCGCGAGGGGCTGAACCGCGAGC  
GGCTGCTGCGGAGGAGGACTTTGAGCCCGACGCGCGGACGGGGATCAGCCC  
CGCGCGCGCACGTGGCGGCCCGACCTGGTGACGGCGTACGAGCAGAC  
GGTGAACCAAGGAGATCAACTTCCAAAAGAGTTTTCAACAACCCAGTGCACGCT  
GGTGGCGCGGAGGAGGTGACCATCGGGCTGATGCACCTGTGGGACTTTGTAA  
GCGCGCTGGTGCAGAACCCCAACAGCAAGCCTCTGACGGCGCAGCTGTTCCCTG  
ATAGTGCAGCACAGCAGGACAACGAGGCGTTTAGGGACCGCTGCTGAACAT  
CACCGAGCCCGAGGGTGGTGGCTGCTGGACCTGATTAACATCCTGCAGAGCA  
TAGTGGTGCAGGAGCGCAGCCTGAGCCTGGCCGACAAGGTGGCGGCCATCAA  
CTACTCGATGCTGAGCCTGGCAAGTTTTACGCGCGCAAGATCTACCAGACGC  
CGTACGTGCCATAGACAAGGAGGTGAAGATCGACGGTTTTTACATGCGCATG  
GCCGTGAAGGTGCTCACCTGAGCGACGACCTGGGCGTGTACCGCAACGAGC  
GCATCCACAAGGCCGTGAGCGTGAGCCGGCGGCGCGAGCTGAGCGACCGCGA  
GCTGATGCACAGCCTGCAGCGGGCGCTGGCGGGCGCCGGCAGCGGCGACAG  
GGAGGCGGAGTCTACTTCGATGCGGGGGCGGACCTGCGCTGGGCGCCAGC  
CGGCGGGCCCTGGAGGCCGCGGGGTCCGCGAGGACTATGACGAGGACGGC  
GAGGAGGATGAGGAGTACGAGCTAGAGGAGGGCGAGTACCTGGACTAAACCG  
CGGGTGGTGTTCGGTATAGTCAAGACCCGAACGTGGTGGACCCGGCGCTG  
CGGGCGGCTCTGCAGAGCCAGCCGTCCGGCCTTAACCTCTCAGACGACTGGC  
GACAGGTCATGGACCGCATCATGTGCTGACGGCGCGTAACCCGGACGCGTTC  
CGGCAGCAGCCGACGGCCAACAGGCTCTCCGCCATCCTGGAGGCGGTGGTGC  
CTGCGCGCTCGAACCCACGCACGAGAAGGTGCTGGCCATAGTGAACGCGCT

GGCCGAGAACAGGGCCATCCGCCCGGACGAGGCCGGGCTGGTGTACGACGC  
GCTGCTGCAGCGCTGGCCCGCTACAACAGCGGCAACGTGCAGACCAACCTG  
GACCCGGCTGGTGGGGGACGTGCGCGAGGCGGTGGCGCAGCGCGAGCGCGCG  
GATCGGCAGGGCAACCTGGGCTCCATGGTGGCGCTGAATGCCTTCTGAGCAC  
GCAGCCGGCCAACGTGCCGCGGGGGCAGGAAGACTACACCAACTTTGTGAGC  
GCGTGC GGCTGATGGTGACCGAGACCCCCAGAGCGAGGTGTACCAGTCCG  
GCCCGACTACTTCTCCAGACCAGCAGACAGGGCCTGCAGACGGTGAACCTG  
AGCCAGGCTTTCAAGAACCTGCGGGGGCTGTGGGGCGTGAAGGCGCCACCG  
GCGACCGGGGCGACGGTGTCCAGCCTGCTGACGCCAACTCGCGCCTGCTGCT  
GCTGCTGATCGCGCCGTTACGCGACAGCGGACGCGTGTCCCGGGACACCTAC  
CTGGGGCACCTGTGACCCTGTACCGCGAGGCCATCGGGCAGGCGCAGGTGG  
ACGAGCACACCTTCCAGGAGATCACCAGCGTGAGCCGCGCGCTGGGGCAGGA  
GGACACGAGCAGCCTGGAGGCGACTCTGAATACCTGCTGACCAACCGGCGG  
CAGAAGATTCCCTCGTGCACAGCCTGACCTCCGAGGAGGAGCGCATCTTGCG  
CTACGTGCAGCAGAGCGTGAGCCTGAACCTGATGCGCGACGGGGTGACGCTAC  
AGCGTGGCGCTGGACATGACCGCGCGCAACATGGAACCGGGCATGTACGCCG  
CGCACCGGCCCTTACATCAACCGCCTGATGGACTACCTGCATCGCGCGGGCC  
GTGAACCCCGAGTACTTTACCAACGCCATCCTGAACCCGCACTGGCTCCCGCC  
GCCCGGGTTCTACAGCGGGGGCTTCGAGGTCCCGGAGACCAACGATGGCTTC  
CTGTGGGACGACATGGACGACAGCGTGTCTCCCGCGGCCCGCAGGCGCTGG  
CGGAAGCGTCCCTGCTGCGTCCCAAGAAGGAGGAGGAGGAGGAGGCGGAGTCG  
CCGCCGCGGCAGCAGCGCGCTGGCTTCTGTGTCGAGCTGGGGGCGGCAGCC  
GCCGCGCGCCCGGGTCCCTGGGCGGCAGCCCTTTCCGAGCCTGGTGGGGT  
CTCTGCACAGCGAGCGCACCCCGCCCTCGCTGCTGGGCGAGGACGAGTA  
CCTGAATAACTCCCTGCTGCAGCCGGTGCGGGAGAAAAACCTGCCTCCCGCCT  
TCCCCAACACGGGATAGAGAGCCTGGTGGACAAGATGAGCAGATGGAAGACC  
TATGCGCAGGAGCACAGGGACGCGCCTGCGCTCCGGCCGCCACGCGGCGCC  
AGCGCCACGACCGGCAGCGGGGGCTGGTGTGGGATGACGAGGACTCCGCGG  
ACGATAGCAGCGTGTGACCTGGGAGGGAGCGGCAACCCGTTCCGCGCACCT  
GCGCCCCCGCCTGGGGAGGATGTTTTAAAAAAAAAAAAAAAAAAGCAAGAGCAT  
GATGCAAAAATTAATAAAACTCACCAAGGCCATGGCGACCGAGCGTTGGTTTC  
TTGTGTTCCCTTTCAGTATGCGGCGCGCGGCGATGTACCAGGAGGGACCTCCTC  
CCTCTTACGAGAGCGTGGTGGGCGCGGCGGCGGCGGCCCTCTTCTCCCTT  
TGCGTGCAGCTGCTGGAGCCCGCTACGTGCCTCCGCGCTACCTGCGGCCT  
ACGGGGGGGAGAAACAGCATCCGTTACTCGGAGCTGGCGCCCTGTTTGACAC  
CACCCGGGTGTACCTGGTGGACAACAAGTCGGCGGACGTGGCCTCCCTGAACT  
ACCAGAACGACCACAGCAATTTTTGACCACGGTCATCCAGAACAATGACTACA  
GCCCAGCGAGGCCAGCACCCAGACCATCAATCTGGATGACCGGTGCGACTG  
GGGCGGCGACCTGAAAACCATCCTGCACACCAACATGCCAACGTGAACGAGT  
TCATGTTACCAATAAGTTCAAGGCGCGGGTGTGGTGTGCGCTCGCACACC  
AAGGAAGACCGGGTGGAGCTGAAGTACGAGTGGGTGGAGTTGAGCTGCCAG  
AGGGCAACTACTCCGAGACCATGACCATTTGACCTGATGAACAACGCGATCGTG  
GAGCACTATCTGAAAGTGGGCGAGGCAGAACGGGGTCTGGAGAGCGACATCG

GGGTCAAGTTCGACACCAGAACTTCCGCCTGGGGCTGGACCCCGTGACCGG  
GCTGTTATGCCCGGGGTGTACACCAACGAGGCCCTTCCATCCCACATCATCC  
GGCATCCGCAAGCGGCAGCCCTTCCAGGAGGGCTTCAGGATCACCTACGAGGA  
CCTGGAGGGGGGCAACATCCCCGCGCTCCTCGATGTGGAGGCCTACCAGGAT  
AGCTTGAAGGAAAATGAGGCGGGACAGGAGGATACCGCCCCCGCGCTCCG  
CCGCGCCGAGCAGGGCGAGGATGCTGCTGACACCGCGGCCCGGACGGGG  
CAGAGGCCGACCCCGCTATGGTGGTGGAGGCTCCCGAGCAGGAGGAGGACAT  
GAATGACAGTGCGGTGCAGCGAGACACCTTCGTACCCCGGGGGAGGAAAAG  
CAAGCGGAGGCCGAGGCCGCGGCCGAGGAAAAGCAACTGGCGGCAGCAGCG  
GCGGGCGGGCGTTGGCCGCGGGGAGGCTGAGTCTGAGGGGACCAAGCCC  
GCCAAGGAGCCCGTGATTAAGCCCTGACCGAAGATAGCAAGAAGCGCAGTTA  
CAACTGCTCAAGGACAGCACCAACACCGCGTACCGCAGCTGGTACCTGGCCT  
ACAACTACGGCGACCCGTGACGGGGGTGCGCTCCTGGACCTGTGTGCAG  
GCCGGACGTGACCTGCGGCTCGAGCAGGTGTAAGTGGTGGTGGTGGTGGTGG  
ATGCAAGACCCCGTACCTTCCGCTCCACGCGGCAGGTGAGCAACTTCCCGGT  
GGTGGGCGCCGAGCTGCTGCCCGTGCACCTCAAGAGCTTCTACAACGACCAAG  
CCGTCTACTCCAGCTCATCCGCCAGTTCACCTCTCTGACCCACGTGTTCAATC  
GCTTTCGAGAACCAGATTCTGGCGCGCCCGCCCGCCCCACCATCACCAAC  
GTCAGTGAACGTTCTGCTCTCACAGATCACGGGACGCTACCGTGCAGCA  
CAGCATCGGAGGAGTCCAGCGAGTGACCGTTACTGACGCCAGACGCCGCACCT  
GCCCTACGTTTACAAGGCCCTGGGCATAGTCTCGCCGCGCGTCTTTCAGC  
CGCACTTTTTGAGCAACACCACCATCATGTCCATCCTGATCTACCCAGCAATAA  
CTCCGGCTGGGGACTGCTGCGCGCGCCAGCAAGATGTTCCGAGGGGGCAGG  
AAGCGTTCGAGCAGCACCCCGTGCAGTGCAGCGGCACTTCCGCGCCCTT  
GGGGAGCGCACAAACCGCGCCGCGCGGGGCGCACCAACCGTGACGACGCCA  
TCGACTCGGTGGTGGAGCAGGCGCGCAACTACAGGCCCGCGGTCTCTACCGT  
GGACGCGGCCATCCAGACCGTGGTGCAGGGCGCGCGCGGTACGCCAAGCT  
GAAGAGCCGCGGAAGCGCGTGGCCCGCCCGCCACCGCCGCGGACCCGGGGC  
CGCCGCCAAACCGCGCCCGCCCGCCCTGCTTCCCGGGCCAAGCGCACGGG  
CCGCGCGCCGCCATGAGGGCCGCGCGCGCTTGGCCGCGGCATCACCGC  
CGCCACCATGGCCCCCGTACCCGAAGACGCGCGGCCCGCCGCGCCGCGC  
CGCCATCAGTGACATGGCCAGCAGGCGCCGGGGCAACGTGACTGGGTGCGC  
GACTCGGTGACCGGCACGCGCTGCCCGTGCCTTCCGCCCCCGCGGACTT  
GAGATGATGTAAAAACAACACTGAGTCTCCTGCTGTTGTGTATCCAGCG  
GCGGGCGCGCGCAGCGTCATGTCCAAGCGCAAAATCAAAGAAGAGATGCTC  
CAGGTGCTGCGCGCGGAGATCTATGGGCCCCGAAGAAGGAAGAGCAGGATT  
CGAAGCCCCGCAAGATAAAGCGGGTAAAAAGAAAAGAAAGATGATGACGAT  
GCCGATGGGGAGGTGGAGTTCCTGCGCGCCACGGCGCCAGCGCCCGGTG  
CAGTGAAGGGCCGCGCGTAAAGCGCTCCTGCGCCCCGGCACCGCGGTG  
GTCTTACGCCCGCGAGCGCTCCACCCGACTTTCAAGCGCTCTATGACGA  
GGTGTACGGCGACGAAGACCTGCTGGAGCAGGCCAACGAGCGTTCGGAGAG  
TTTGCTTACGGGAAGCGTCAGCGGGCGCTGGGGAAGGAGGACCTGCTGGCGC

TGCCGCTGGACCAGGGCAACCCACCCCCAGTCTGAAGCCCGTGACCCTGCA  
GCAGGTGCTGCCGAGCAGCGCACCCCTCCGAGGCGAAGCGGGTCTGAAGCGC  
GAGGGCGGGACCTGGCGCCACCGTGCAGCTCATGGTGCCCAAGCGGCAGA  
GGCTGGAGGATGTGCTGGAGAAAATGAAAGTAGACCCCGGTCTGCAGCCGGAC  
ATCAGGGTCCGCCCATCAAGCAGGTGGCGCCGGGCCCTCGGCGTGACAGCCG  
TGGAGTGGTCATCCCCACGGCAACTCCCCGCGCGCCGCCACCACTACCGT  
GCCTCCACGGACATGGAGACACAGACCATCCCGCCGCAGCCGCAGCCGCAG  
CCGCCGCCGCGACCTCCTCGGCGGAGGTGCAGACGGACCCCTGGCTGCCGCC  
GGCGATGTCAGCTCCCCGCGCGCGTCCGCGGGCGCAGGAAGTACGGCGCCGC  
CAACGCGCTCCTGCCGAGTACGCCTTGATCCTTCCATCGCGCCACCCCG  
GCTACCGAGGCTATACCTACCGCCCGGAAGAGCCAAGGGTTCACCCGCCGT  
CCCCGCCGACGCGCCGCCGCCACCCCGCCGCCGCCGCCGCGCAGACGCCAG  
CCCGCACTGGTCCAGTCTCCGTGAGGAAAGTGGCGCGCGACGGACACACCC  
TGGTGTGCCAGGGCGCGCTACCACCCAGCATCGTTTAAAAGCCTGTTGTG  
GTTCTTGAGATATGGCCCTCACTTGCCGCTCCGTTTCCCGGTGCCGGGATA  
CGAGGAGGAAGATCGCGCCGCAGGAGGGTCTGGCCGGCCGCCGCTGAGC  
GGAGGCAGCCGCCGCGCACCCGGCGCGACGCGCCACCAGCCGACGCATG  
CGCGGGGGGTGCTGCCCTGTTAATCCCCCTGATCGCCGCGGGCATCGGCG  
CCGTGCCCGGGATCGCCTCCGTGGCCTTGCAAGCGTCCCAGAGGCATTGACAG  
ACTTGCAAACCTTGCAAATATGGAAAAAAAACCCCAATAAAAAAGTCTAGACTCT  
CACGCTCGCTTGGTCTGTGACTATTTGTAGAATGGAAGACATCAACTTTGCGT  
CGCTGGCCCCCGCTCACGGCTCGCGCCCGTTCTGGGACACTGGAACGATATC  
GGCACCAAGCAATGAGCGGTGGCGCCTTCAAGTTGGGGCTCTCTGTGGAGCG  
GCATTAAGATATCGGGTCTGCCGTTAAAAATTACGGCTCCCGGGCCTGGAACA  
GCAGCACGGGCCAGATGTTGAGAGACAAGTTGAAAGAGCAGAACTTCCAGCAG  
AAGGTGGTGGAGGGCCTGGCCTCCGGCATCAACGGGGTGGTGGACCTGGCCA  
ACCAGGCCGTGCAAGAATAAGATCAACAGCAGACTGGACCCCGGGCCGCCGCT  
GGAGGAGGTGCCGCCGGCGCTGGAGACGGTGTCCCCGATGGGCGTGGCGA  
GAAGCGCCCGCGCCGATAGGGAAGAGACCACTCTGGTCACGCAGACCGAT  
GAGCCGCCCCCGTATGAGGAGGCCCTGAAGCAAGGTCTGCCACACGCGGC  
CCATCGCGCCATGGCCACCGGGTGGTGGGCCGCCACACCCCGCCACGCT  
GGACTTGCTCGCCCGCCGATGTGCCGCAGCAGCAGAAGGCGGCACAGCCG  
GGCCCGCCCGCGACCGCTCCCGTTCTCGCCGGTCTCTGCGCCCGCGCG  
CCAGCGCCCCCGCGGGGGTCCGCGAGGCACGGCAACTGGCAGAGCACGC  
TGAACAGCATCGTGGTCTGGGGTGGCGTCCGTGAAGCGCCCGCCGATGCTA  
CTGAATAGCTTAGCTAACGTGTTGTATGTGTATGCGCCCTATGTCGCCGCCA  
GAGGAGCTGCTGAGTCGCCCGCTTCCGCGCGCCACCACCACCGCCACTCCG  
CCCCCAAGATGGCGACCCATCGATGATGCCGCAAGTGGTGTACATGCACAT  
CTCGGGCCAGGACGCTCGGAGTACCTGAGCCCCGGGCTGGTGCAGTTCCGC  
CGCGCCACCGAGAGCTACTTCAGCCTGAGTACAAGTTTAGGAACCCACGGT  
GGCGCCACGCACGATGTGACCACCGACCGGTCTCAGCGCCTGACGCTGCGG  
TTCATTCCTGGACCGGAGGACACCGGCTACTCGTACAAGGCGCGGTTAC  
CCTGCCGTGGGGCACAACCGCTGCTGGACATGGCCTCCACCTACTTTGACA

TCCGCGGGGTGCTGGACCGGGTCCCACTTTCAAGCCCTACTCTGGCACC GCC  
TACAACTCCCTGGCCCCAAGGGCGCTCCCAACTCCTGCGAGTGGGAGCAAGA  
GGAAACTCAGGCAGTTGAAGAAGCAGCAGAAGAGGAAGAAGAAGATGCTGACG  
GTCAAGCTGAGGAAGAGCAAGCAGCTACCAAAAAGACTCATGTATATGCTCAGG  
CTCCCTTTCTGGCGAAAAAATTAGTAAAGATGGTCTGCAAAATAGGAACGGACG  
CTACAGCTACAGAACAAAAACCTATTTATGCAGACCCTACATTCCAGCCGAAC  
CCCAAATCGGGGAGTCCCACTGGAATGAGGCAGATGCTACAGTCGCCGGCGGT  
AGAGTGCTAAAGAAATCTACTCCCATGAAACCATGCTATGGTTCCATGCAAGAC  
CCACAAATGCTAATGGAGGTCAGGGTGTACTAACGGCAAATGCCAGGGACAG  
CTAGAATCTCAGGTTGAAATGCAATTCTTTCACTTCTGAAAACGCCCGTAACG  
AGGCTAACAAACATTAGCCCAAATTGGTGTGTATAGTGAGGATGTGCACATGG  
AGACCCCGGATACGCACCTTTCTTACAAGCCCGCAAAAAGCGATGACAATTCAA  
AAATCATGCTGGGTGAGCAGTCCATGCCAACAGACCTAATTACATCGGCTTCA  
GAGACAACCTTTATCGGCCTCATGTATTACAATAGCACTGGCAACATGGGAGTGC  
TTGCAGGTCAGGCCTCTCAGTTGAATGCAGTGGTGGACTTGCAAGACAGAAACA  
CAGAAGTGTCTACCAGCTCTTGCTTGATTCCATGGGTGACAGAACCAGATACT  
TTTCCATGTGGAATCAGGCAGTGGACAGTTATGACCCAGATGTTAGAATTATTGA  
AAATCATGGAAGTGAAGACGAGCTCCCAACTATTGTTTCCCTCTGGGTGGCAT  
AGGGGTAAGTACACTTACCAGGCTGTTAAAACCAACAATGGCAATAACGGGGG  
CCAGGTGACTTGGACAAAAGATGAAACTTTTGCAGATCGCAATGAAATAGGGGT  
GGGAAACAATTTGCTATGGAGATCAACCTCAGTGCCAACCTGTGGAGAACTT  
CCTGTACTCCAACGTGGCGCTGTACCTACCAGACAAGCTTAAGTACAACCCCTC  
CAATGTGGACATCTCTGACAAACCCCAACACCTACGATTACATGAACAGCGAGT  
GGTGGCCCCGGGGCTGGTGGACTGCTACATCAACCTGGGCGCGCGCTGGTGC  
CTGGACTACATGGACAACGTCAACCCCTTCAACCACCACCGCAATGCGGGCCT  
GCGCTACCCTCCATGCTCCTGGGCAACGGGCGCTACGTGCCCTTCCACATCC  
AGGTGCCCCAGAAGTTCTTTGCCATCAAGAACCTCCTCCTCTGCCGGGCTCCT  
ACACCTACGAGTGGAACTTACAGGAAGGATGTCAACATGGTCCCTCCAGAGCTCTC  
TGGGTAACGATCTCAGGGTGGACGGGGCCAGCATCAAGTTCGAGAGCATCTGC  
CTCTACGCCACCTTCTTCCCCTATGGCCACAACACGGCCTCCACGCTCGAGGC  
CATGCTCAGGAACGACACCAACGACCAGTCTTCAATGACTACCTCTCCGGCGC  
CAACATGCTCTACCCCATACCCGCAACGCCACCAACGTCCCCATCTCCATCCC  
CTCGCGCAACTGGGCGGCTTCCGCGGCTGGGCCTTCAACCCGCTCAAGACC  
AAGGAGACCCCTCCCTGGGCTCGGGATTGACCCCTACTACACCTACTCGGG  
CTCCATTCCCTACCTGGACGGCACCTTCTACCTCAACCACACTTTCAAGAAGGT  
CTCGGTACCTTCCACTCCTCGGTGAGCTGGCCGGGCAACGACCGTCTGCTCA  
CCCCAACGAGTTCGAGATCAAGCGCTCGGTGACGGGGAGGGGTACAACGT  
GGCCAGTGAACATGACCAAGGACTGGTTCCTGGTCCAGATGCTGGCCAACT  
ACAACATCGGCTACCAGGGCTTCTACATCCCAGAGAGCTACAAGGACAGGATGT  
ACTCCTTCTCAGGAACCTCAGCCCATGAGCCGGCAGGTGGTGGACCAGACC  
AAGTACAAGGACTACCAGGAGGTGGGCATCATCCACCAGCACAACTCGGG  
CTTCGTGGGCTACCTCGCCCCCACCATGCGCGAGGGACAGGCCTACCCCGCC  
AACTTCCCTATCCGCTCATAGGCAAGACCGCGGTGACAGCATCACCCAGAAA

AAGTTCCTCTGCGACCGCACCTCTGGCGCATCCCCTTCTCCAGCAACTTCATG  
TCCATGGGTGCGCTCTCGGACCTGGGCCAGAACTTGCTCTACGCCAACTCCGC  
CCACGCCCTCGACATGACCTTCGAGGTGACCCCATGGACGAGCCACCCCTTC  
TCTATGTTCTGTTTCGAAGTCTTTGACGTGGTCCGGGTCCACCAGCCGACCGCG  
GCGTCATCGAGACCGTGTACCTGCGTACGCCCTTCTCGGCCGGCAACGCCACC  
ACCTAAAGAAGCAAGCCGAGTCATCGCCGCCTGCATGCCGTGGGTTCACC  
GAGCAAGAGCTCAGGGCCATCGTCAGAGACCTGGGATGCGGGCCCTATTTTT  
GGGCACCTTCGACAAGCGCTTCCCTGGCTTTGTCTCCCCACACAAGTGGCCT  
GCGCCATCGTCAACACGGCCGGCCGCGAGACCGGGGGCGTGCACTGGCTGGC  
CTTCGCTGGAACCCGCGCTCCAAAACATGCTTCTCTTTGACCCCTTCGGCTT  
TTCGGACGAGCGCTCAAGCAAATCTACGAGTTCCAGTACGAGGGCTTGCTGC  
GTCGACGCGCCATCGCCTCTCGCCGACCGCTGCGTCACCCCTCGAAAAGTCC  
ACCCAGACCGTGCAGGGGCCGACTCGGCCGCTGCGGTCTCTTCTGCTGCT  
GTTTCTGCACGCCCTTTGTGCACTGGCCTCAGAGTCCCATGGACCGCAACCCCA  
CCATGAAC TTGCTGACGGGGTGCCCAACTCCATGCTCCAGAGCCCCAGGTC  
GAGCCACCCCTGCGCCGCAACCAGGAGCAGCTTACAGCTTCTGAGCGGCCA  
CTCGCCTTACTTCCGCCGCCACAGCGCACAGATCAGGAGGGCCACCTCCTTCT  
GCCACTTGCAAGAGATGCAAGAAGGGTAATAACGATGTACACACTTTTTTTCTCA  
ATAAATGGCATCTTTTTATTTATAAAGCTCTCTGGGGTATTTCATTTCCACCACC  
ACCCGCCGTTGCGCCATCTGGCTCTATTTAGAAATCGAAAGGGTTCTGCCGGG  
AGTCCCGTGCGCCACGGGCAGGGACACGTTGCGATACTGGTAGCGGGTGC  
CCACTTGAAC TCGGGCACCACCAGGCGAGGCAGTCCGGGAAGTTTTCGCTCC  
ACAGGCTGCGGGTCAGCACACGCGCTTCATCAGGTGCGGGCGCCGAGATCTT  
GAAGTCGAGTTGGGGCCGCCCTGCGCGCGGAGTTGCGGTACACCGGG  
TTGCAGCACTGGAACACCAACAGCGCCGGGTGCTTACGCTGGCCAGCACGCT  
GCGGTGCGAGATCAGCTCGGCCTCAGGTCTCCGCGTTGCTCAGCGCGAAC  
GGGGTCATCTTGGGCACTTGCCGCCCCAGGAAGGGCGCGTGCCCGGTTTTCG  
AGTTGCAGTCGACGCGCAGCGGGATCAGCAGGTGCCCGTCCCGGACTCGGC  
GTTGGGGTACAGCGCGCATGAAGGCCTGCATCTGGCGGAAGGCCATCTGG  
GCCTTGGCGCCCTCCGAGAAGAATGCCGCGAGGACTTGCCCGAGAAGTGGTT  
TGCGGGGCGAGCTGGCGCTGTCAGGCAGCAGCGCGCTCGGTGTTGGCGATC  
TGCACCAGTTGCGCCCCACCGGTTCTTACGATCTTGGCCTTGACGATTGC  
TCCTTCAGCGCGCTGCCCGTTCTCGCTGGTCACATCCATCTCGATCACATGT  
TCCTTGTTACCATGCTGCTGCCGTGCAGACACTTACGCTCGCCCTCCGTCTCG  
GTGCAGCGGTGCTGCCACAGCGCGCAGCCCGTGGGCTCGAAAGACTTGTAGG  
TCACCTCCGCGAAGGACTGCAGGTACCCCTGCAAAAAGCGGCCATCATGGTC  
ACGAAGTCTTGTGCTGCTGAAGGTGAGTGCAGCCCGCGGTGCTCCTCGTT  
CAGCCAGGTCTTGCACACGGCCGCCAGCGCCTCCACCTGGTCGGGCAGCATCT  
TGAAGTTCACCTTCAGCTCATTCTCCAGTGGTACTTGTCCATCAGCGTGC  
CCGCTCCATGCCCTTCTCCAGGCCGACACCAGCGGCAGGCTCACGGGGTTC  
TTCACCATCACCGTGGCCGCCGCTCCGCGCGCTTTCGCTTTCGCCCCGCT  
GTTCTTCTCTTCTCTCTTCTCTCGCCGCCGCCACTGCGAGCCCCCGCAC  
CACGGGGTCTCTTCTGCGAGCGCTGCACCTTGCCTTGCCTTGCCTTGC

GCTTGATGCGCACGGGCGGGTTGCTGAAGCCCACCATCACCAGCGCGCCTCT  
TCTTGCTCGTCCTCGCTGTCCAGAATGACCTCCGGGGAGGGGGTTGGTCAT  
CCTCAGTACCGAGGCACGCTTCTTTTCTTCTGGGGGCTTCGCCAGCTCCG  
CGGCTGCGGGCGCTGCCGAGGTCGAAGGCCGAGGGCTGGGCGTGCGCGGCA  
CCAGCGCGTCTGCGAGCCGTCTCGTCTCCTCGGACTCGAGACGGAGGCG  
GGCCCGCTTCTCGGGGGCGCGGGGGCGGGGAGGCGGGCGGGCGGACG  
GAGACGGGGACGAGACATCGTCCAGGGTGGGTGGACGGCGGGCCGCGCCG  
GTCCGCGCTCGGGGTGGTCTCGCGCTGGTCTTCCCGACTGGCCATCTCC  
CACTGCTCCTTCTCCTATAGGCAGAAAGAGATCATGGAGTCTCTCATGCGAGTC  
GAGAAGGAGGAGGACAGCCTAACCGCCCCCTCTGAGCCCTCCACCACCGCCG  
CCACCACCGCAATGCCGCCGCGGACGACGCGCCCACCGAGACCACCGCCAG  
TACCACCTCCCCAGCGACGCACCCCGCTCGAGAATGAAGTGCTGATCGAGC  
AGGACCCGGGTTTTGTGAGCGGAGAGGAGGATGAGTGGATGAGAAGGAGAA  
GGAGGAGGTCCGCCCTCAGTGCCAAAAGAGGATAAAAAGCAAGACCAGGACG  
ACGCAGATAAGGATGAGACAGCAGTCGGGCGGGGGAACGGAAGCCATGATGC  
TGATGACGGCTACCTAGACGTGGGAGACGACGTGCTGCTTAAGCACCTGCACC  
GCCAGTGCCTCATGCTGCGACGCGTGCAGGAGCGCTGCGAAGTGCCCT  
GGACGTGGCGGAGGTACGCCGCGCCTACGAGCGGCACCTTTCGCGCCGCAC  
GTGCCCCCAAGCGCCGGGAGAACGGCACCTGCGAGCCCAACCCGCGTCTCA  
ACTTCTACCCGGTCTTCGCGGTACCCGAGGTGCTGGCCACTACCACATCTTTT  
TCCAAAAGTGAAGATCCCCCTCTCCTGCCGCGCAACCGCACCCGCGCCGAC  
AAAACCTGACCCTGCGGCAGGGCGCCACATACCTGATATCGCCTCTCTGGA  
GGAAGTGCCCAAGATCTTCGAGGGTCTCGGTCCGACGAGAACGGGCGGGC  
AACGCTCTGCACGGAGACAGCGAAAACGAGAGTCACTCGGGGGTGGTGGTGG  
AGCTCGAGGGCGACAACGCGCGCCTGGCCGTAICTAAGCGCAGCATAGAGGT  
CACCCACTTTGCCTACCCGCGCTCAACCTGCCCCCAAGGTCATGAGTGTGG  
TCATGGGCGAGCTCATCATGCGCCGCGCCAGCCCTGGCCGCGGATGCAAA  
CTTGCAAGAGTCTCCGAGGAAGGCCTGCCCGCGGTGAGCGACGAGCAGCTG  
GCGCGCTGGTGGAGACCCGCGACCCCGCGCAGCTGGAGGAGCGGCGCAAG  
CTCATGATGGCCGCGGTGCTGGTACCCTGGAGCTCGAGTGTCTGCAGCGCTT  
CTTCGCGGACCCGAGATGCAGCGCAAGCTCGAGGAGACCTGCACTACACCT  
TCCGCCAGGGCTACGTGCCCGAGGCCTGCAAGATCTCCAACGTGGAGCTCTGC  
AACCTGGTCTCCTACCTGGGCATCCTGCACGAGAACCGCCTCGGGCAGAACGT  
CCTGCACTCCACCCTCAAAGGGGAGCGCGCCGCGACTACATCCGCGACTGC  
GCCTACCTTCTCTGCTACACCTGGCAGACGGCCATGGGGTCTGGCAGCA  
GTGCTGGAGGAGCGCAACCTCAAGGAGCTGGAAGGCTCCTCAAGCGCACCC  
TCAGGGACCTCTGGACGGCTTCAACGAGCGCTCGGTGGCCGCGCGCTGGC  
GGACATCATCTTCCCGAGCGCCTGCTCAAGACCCTGCAGCAGGGCCTGCCCG  
ACTTACCAGCCAGAGCATGCTGCAGAACTTCAGGACTTTTCATCCTGGAGCGCT  
CGGGCATCTGCCGGCCACTTGGTGCAGCGCTGCCAGCGACTTCGTGCCCATC  
AAGTACAGGAGTGCCCGCGCGCTCTGGGGCACTGTACCTCTTCCAGCT  
GGCCAACCTACCTCGCCTACCACTCGGACCTCATGGAAGACGTGAGCGGCGAGG  
GCCTGCTCGAGTGCCACTGCCGCTGCAACCTCTGCACGCCCCACCGCTCTCTA

GTCTGCAACCCGCAGCTGCTCAGCGAGAGTCAGATTATCGGTACCTTCGAGCT  
GCAGGGTCCCTCGCCTGACGAGAAGTCCGCGGCTCCAGGGCTGAAACTCACTC  
CGGGGCTGTGGACTTCCGCCTACCTACGCAAATTTGTACTGAGGACTACCAC  
GCCACGAGATCAGGTTCTACGAAGACCAATCCCGCCGCCAAGGCGGAGCT  
CACCGCCTGCGTCATCACCCAGGGGCACATCCTGGGCCAATTGCAAGCCATCA  
ACAAAGCCCGCCGAGAGTTCCTTGTGAAAAAGGGTCGGGGGGTGTACCTGGAC  
CCCCAGTCCGGCGAGGAGCTAAACCCGCTACCCCGCCGCCGCCCCAGCAGC  
GGGACCTTGCTTCCAGGATGGCACCCAGAAAGAAGCAGCAGCCGCCGCCGC  
CGCCGCAGCCATACATGCTTCTGGAGGAAGAGGAGGAGGACTGGGACAGTCA  
GGCAGAGGAGGTTTCGGACGAGGAGCAGGAGGAGATGATGGAAGACTGGGAG  
GAGGACAGCAGCCTAGACGAGGAAGCTTCAGAGGCCGAAGAGGTGGCAGACG  
CAACACCATCGCCCTCGGTGCGAGCCCCCTCGCCGGGGCCCTGAAATCCTCC  
GAACCCAGCACCCAGCGCTATAACCTCCGCTCCTCCGGCGCCGGCGCCACCCG  
CCCGCAGACCCAAACCGTAGATGGGACACCACAGGAACCGGGGTCCGTAAGT  
CAAGTGCCCGCCGCCACCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGGCTAC  
CGCTCGTGGCGGGGCACAAGAAGCCATAGTCGCCTGCTTGAAGACTGCG  
GGGGCAACATCTTTTCGCCCGCCGCTTCTGCTATTCCACCACGGGGTCCGC  
TTTCCCCGCAATGCTCTGCATTACTACCGTCATCTCTACAGCCCCCTACTGCAGC  
GGCGACCCAGAGCGGCAGCGGCAGCCACAGCGCGGACCACACCTAGGAAG  
ATATCCTCGCGGGCAAGACAGCGGCAGCAGCGGCCAGGAGACCCCGCGCAG  
CAGCGGCGGGAGCGGTGGGCGCACTGCGCCTCTCGCCAAACGAACCCCTCTC  
GACCCGGGAGCTCAGACACAGGATCTTCCCACTTTGTATGCCATCTTCCAACA  
GAGCAGAGGCCAGGAGCAGGAGCTGAAATAAAAAACAGATCTCTGCGCTCCC  
TCACCCGAGCTGTCTGTATCACAAAAGCGAAGATCAGCTTCGGCGCAGCTG  
GAGGACGCGGAGGCACTTTCAGCAAATACTGCGCGCTCACTCTTAAAGACTA  
GCTCCGCGCCCTTCTCGAATTTAGGCGGGAGAAAACACGTCATCGCCGGCCG  
CCGCCAGCCCGCCAGCCGAGATGAGCAAAGAGATTTCCACGCCATACATGT  
GGAGCTACCAGCCGAGATGGGACTCGCGGCGGGAGCGGCCAGGACTACTC  
CACCCGCATGAACTACATGAGCGCGGGACCCACATGATCTCACAGGTCAACG  
GGATCCGCGCCAGCGAAACCAAATACTGCTGGAACAGGCGGCCATCACCGCC  
ACGCCCCGCCATAATCTCAACCCCCGAAATTGGCCCCGCCGCCCTCGTGTACCA  
GGAAACCCCTCCGCCACCACCGTACTACTTCCGCGTGACGCCAGGCCGAAG  
TCCAGATGACTAACTCAGGGGCGCAGCTCGCGGGCGGCTTTTCGTCACGGGGC  
GCGGCCGCTCCGACCAGGTATAAGACACCTGATGATCAGAGGCCGAGGTATCC  
AGCTCAACGACGAGTCGGTGAGCTCTTCGCTCGGTCTCCGTCCGGACGGAAT  
TTCCAGCTCGCCGGATCCGGCCGCTCTTCGTTACGCCCCGCCAGGCGTACCT  
GACTCTGCAGACCTCGTCTCGGAGCCCCGCTCCGGCGGCATCGGAACCTCC  
AGTTCTGTGAGGAGTTCTGTCCTCGGTCTACTTCAACCCCTTCTCGGGACCTC  
CCGGACGCTACCCGACCAGTTCATTCCGAACCTTTGACCGGGTGAAGGACTCG  
GCGGACGGCTACGACTGAATGTCAGGTGTCGAGGCAGAGCAGCTTCGCCTGAG  
ACACCTCGAGCACTGCCGCCACAAAGTCTTCGCCCGCGGTTCTGGTGAGT  
TCTGCTACTTTAGCTACCCGAGGAGCATAACGAGGGGCCGGCGCACGGCGTC  
CGCCTGACCACCCAGGGCGAGTTACCTGTTCCCTCATCCGGGAGTTACCCT

CCGTCCCCTGCTAGTGGAGCGGGAGCGGGTCCCTGTGTCCTAACTATCGCCT  
GCAACTGCCCTAACCCCTGGATTACATCAAGATCTTTGCTGTCATCTCTGTGCTGA  
GTTTAATAAACGCTGAGATCAGAATCTACTGGGGCTCCTGTGCCATCCTGTGA  
ACGCCACCGTCTTACCCACCCCGACCAGGCCAGGCGAACCTCACCTGCCGT  
CTGCATCGGAGGGCCAAGAAGTACCTCACCTGGTACTTCAACGGCACCCCTTT  
GTGGTTTACAACAGCTTCGACGGGGACGGAGTCTCCCTGAAAGACCAGCTCTC  
CGGTCTCAGCTACTCCATCCACAAGAACCACCCCTCCAACCTTTCCCTCCCTA  
CCTGCCGGGAACCTACGAGTGCCTCACCGGCCGCTGCACCCACCTCACCCGC  
CTGATCGTAAACCAGAGCTTTCCGGGAACAGATAACTCCCTTTCCCCAGAACA  
GGAGGTGAGCTCAGGAACTCCCGGGGACCAGGGCGGAGACGTACCTTCGA  
CCCTTGTTGGGTTAGGATTTTTTATTACCGGGTGTGGCTCTTTTAAATCAAAGT  
TTCCTTGAGATTTGTTCTTTCCCTTCTACGTGTATGAACACCTCAACCTCCAATAAC  
TCTACCCCTTCTTCGGAATCAGGTGACTTCTCTGAAATCGGGCTTGGTGTGCTG  
CTTACTCTGTTGATTTTTTCTTATCATACTCAGCCTTCTGTGCCTCAGGCTCG  
CCGCCTGCTGCGCACACATCTATCTACTGCTGGTTGCTCAAGTGCAGGGGTC  
GCCACCCAAGATGAACAGGTACATGGTCTATCGATCCTAGGCCTGCTGGCCC  
TGGCGGCCTGCAGCGCCGCCAAAAAAGAGATTACCTTTGAGGAGCCCGCTTGC  
AATGTAACCTTCAAGCCCGAGGGTGACCAATGCACCACTCCTCGTCAAATGCCGT  
ACCAATCATGAGAGGCTGCGCATCGACTACAAAAAAAACCTGGCCAGTTTGGC  
GTCTATAGTGTGTTTACGCCCGGAGACCCCTCTAACTACTGTCCACCGTCTTC  
CAGGGCGGACAGTCTAAGATATTCAATTACACTTTCCCTTTTTATGAGTTATGCG  
ATGCGGTGATGTACATGTCAAAACAGTACAACCTGTGGCCTCCCTCTCCCCAGG  
CGTGTGTGAAAATACTGGGTCTTACTGCTGTATGGCTTTCGCAATCACTACGC  
TCGCTCTAATCTGCACGGTGTATACATAAAATTCAGGCAGAGGCGAATCTTTAT  
CGATGAAAAGAAAATGCCTTGATCGCTAACACCGGCTTTCTATCTGCAGAATGA  
ATGCAATCACCTCCCTACTAATCACCACCACCCCTCCTTGCGATTGCCCATGGGT  
TGACACGAATCGAAGTGCCAGTGGGGTCCAATGTCACCATGGTGGGCCCGCC  
GGCAATTCACCCCTCATGTGGGAAAATTTGTCCGCAATCAATGGGTTCAATTTCT  
GCTCTAACCGAATCAGTATCAAGCCAGAGCCATCTGCGATGGGCAAAATCTAA  
CTCTGATCAATGTGCAATGATGGATGCTGGGTACTATTACGGGCAGCGGGGA  
GAAATCATTAACTTGGCGACCCACAAAGGACTACATGCTGCATGTAGTCGAG  
GCACTTCCCACTACCACCCCACTACCACCTCTCCACCACCACCACCACTACT  
ACTACTACTACTACTACTACTACTACTACTACTACTACTACTACTACTACTACT  
AAAGCACCATGATTAGCACAAAGCCCCCTCGTGCTCACTCCCACGCCGGCGGG  
CCCATCGGTGCGACCTCAGAAACCACCGAGCTTTGCTTCTGCCAATGCACTAAC  
GCCAGCGCTCATGAAGTTCGACCTGGAGAATGAGGATGTCCAGCAGAGCTC  
CGCTTGCCTGACCCAGGAGGCTGTGGAGCCCGTTGCCCTGAAGCAGATCGGTG  
ATTCAATAATTGACTCTTCTTTTGGCACTCCCGAATACCCTCCCATTCTACT  
TTCCACATCACGGGTACCAAAGACCCTAACCTCTCTTTTACCTGATGCTGCTG  
CTCTGTATCTCTGTGGTCTTCCGCGCTGATGTTACTGGGGATGTTCTGCTGC  
CTGATCTGCCGCAGAAAAGAGAAAAGCTCGCTCTCAGGGCCAACCACTGATGCC  
CTTCCCTACCCCGGATTTTGCAGATAACAAGATATGAGCTCGCTGCTGACA  
CTAACCGCTTACTAGCCTGCGCTCTAACCCCTTGTGCTTGGACTCGAGATTC

CACAATGTCACAGCTGTGGCAGGAGAAAATGTTACTTTCAACTCCACGGCCGAT  
ACCCAGTGGTCGTGGAGTGGCTCAGGTAGCTACTTAACTATCTGCAATAGCTCC  
ACTTCCCCCGGCATATCCCCAACCAAGTACCAATGCAATGCCAGCCTGTTACC  
CTCATCAACGCTTCCACCCTGGACAATGGACTCTATGTAGGCTATGTACCCTTT  
GGTGGGCAAGGAAAGACCCACGCTTACAACCTGGAAGTTCGCCAGCCAGAAC  
CACTACCCAAGCTTCTCCACCACCACCACCACCACCACCATCACCAGCAGCAG  
CAGCAGCAGCAGCCACAGCAGCAGCAGCAGATTATTGACTTTGGTTTTGGCCA  
GCTCATCTGCCGCTACCCAGGCCATCTACAGCTCTGTGCCCGAAACCACTCAGA  
TCCACCGCCAGAAACGACCACCGCCACCACCCTACACACCTCCAGCGATCAG  
ATGCCGACCAACATCACCCCTTGGCTCTTCAAATGGGACTTACAAGCCCACT  
CCAAAACCAAGTGGATGCGGCCGAGGTCTCCGCCCTCGTCAATGACTGGGCGG  
GGCTGGGAATGTGGTGGTTCGCCATAGGCATGATGGCGCTCTGCCTGCTTCTG  
CTCTGGCTCATCTGCTGCCTCCACCGCAGGCGAGCCAGACCCCCCATCTATAG  
ACCCATCATTGTCTGAACCCGATAATGATGGGATCCATAGATTGGATGGCCT  
GAAAAACCTACTTTTTTCTTTTACAGTATGATAAATTGAGACATGCCTCGCATTTT  
CTGTACATGTTCTTCTCCACCTTTTCTGGGGTGTCTACGCTGGCCGCTGT  
GTCTCACCTGGAGGTAGACTGCCTCTCACCTTCACTGTCTACCTGCTTTACGG  
ATTGGTCACCTCACTCTCATCTGCAGCCTAATCACAGTAATCATCGCCTTCATC  
CAGTGCATTGATTACATCTGTGTGCCCTCGCATACTTACAGACACCACCCGAG  
TACCGAGACAGGAACATTGCCCAACTTCTAAGACTGCTCTAATCATGCATAAGA  
CTGTGATCTGCCCTTCTGATCCTCTGCATCCTGCCACCCCTCACCTCCTGCCAGT  
ACACCACAAAATCTCCGCGCAAAAGACATGCCTCCTGCCGCTTACCCAACTGT  
GGAATATACCCAAATGCTACAAAGAAAAGAGCGAGCTCTCCGAAGCTTGGCTGT  
ATGGGGTCACTGTGTCTTAGTTTTCTGCAGCACTGTCTTTGCCCTCATAATCTA  
CCCCTACTTTGATTTGGGATGGAACGCGATCGATGCCATGAATTACCCACCTT  
TCCCGCACCCGAGATAATTCCACTGCGACAAGTTGTACCCGTTGTCTGTTAATCA  
ACGCCCCCATCCCTACGCCACTGAAATCAGCTACTTTAACCTAACAGGCGG  
AGATGACTGACGCCCTAGATCTAGAAATGGACGGCATCAGTACCGAGCAGCGT  
CTCCTAGAGAGGGCGCAGGCAGGCGGCTGAGCAAGAGCGCCTCAATCAGGAGC  
TCCGAGATCTCGTTAACCTGCACCAGTGCAAAAGAGGCATCTTTTGTCTGGTAA  
AGCAGGCCAAAAGTCACCTACGAGAAGACCGGCAACAGCCACCGCCTCAGTTAC  
AAATTGCCACCCAGCGCCAGAAGCTGGTGTCTATGGTGGGTGAGAATCCCAT  
CACCGTCACCCAGCACTCGGTAGAGACCGAGGGGTGTCTGCACTCCCCCTGTC  
GGGTCCAGAAGACCTCTGCACCCTGGTAAAGACCTGTGCGGTCTCAGAGAT  
TTAGTCCCCTTTAACTAATCAAACACTGGAATCAATAAAAAGAATCACTTACTTAA  
AATCAGACAGCAGGTCTGTCCAGTTTATTAGCAGCACCTCCTTCCCCTCCT  
CCCAACTCTGGTACTCCAAACGCCTTCTGGCGGCAAACTTCTCCACACCCCTGA  
AGGGAATGTCAGATTCTTGTCTCTGCCCTCCGCACCCACTATCTTCATGTTGTT  
GCAGATGAAGCGCACAAAACGTCTGACGAGAGCTTCAACCCCGTGTACCCCT  
ATGACACGGAAAGCGGCCCTCCCTCCGTCCTTCTCACCCCTCCCTTCCGTGT  
CTCCCGATGGATTCCAAGAAAGTCCCCCGGGTCTGTCTCTGAACCTGGCC  
GAGCCCCGTGGTCACTTCCACGGCATGCTCGCCCTGAAAATGGGAAGTGGCCT  
CTCCCTGGACGACGCTGGCAACCTCACCTCTCAAGATATCACCACCGCTAGCC

CTCCCCTCAAAAAACCAAGACCAACCTCAGCCTAGAACCTCATCCCCCTAA  
CTGTGAGCACCTCAGGCGCCCTCACCGTAGCAGCCGCGCTCCCCTGGCGGT  
GGCCGGCACCTCCCTCACCATGCAATCAGAGGCCCCCTGACAGTACAGGATG  
CAAACTCACCCTGGCCACCAAGGCCCCCTGACCGTGTCTGAAGGCAAACTG  
GCCTTGCAAACATCGGCCCGCTGACGGCCGCTGACAGCAGCACCTCACAGT  
CAGTGCCACACCACCCTTAGCACAAGCAATGGCAGCTTGGGTATTGACATGCA  
AGCCCCATTTACACCACCAATGGAAAAGTACTAGGACTTAACCTTTGGCGCTCCCCT  
GCATGTGGTAGACAGCCTAAATGCACTGACTGTAGTTACTGGCCAAGGTCTTAC  
GATAAACGGAACAGCCCTACAACTAGAGTCTCAGGTGCCCTCAACTATGACAC  
ATCAGGAAACCTAGAATTGAGAGCTGCAGGGGGTATGCGAGTTGATGCAAATG  
GTCAACTTATCCTTGATGTAGCTTACCCATTTGATGCACAAAACAATCTCAGCCT  
TAGGCTTGACAGGGACCCCTGTTTGTAACTCTGCCACAACCTTGGATGTTAA  
CTACAACAGAGGCCTCTACCTGTTACATCTGGAATACCAAAAAGCTAGAAGT  
AATATCAAAACAGCCAAGGTCTCATTTATGATGACACTGCTATAGCAATCAATG  
CGGGTGTGGCTACAGTTTACTCAGGCTCAGATACAAATCCATTA AAAACTA  
AACTTGGATTAGGACTGGATTATGACTCCAGCAGAGCCATAATTGCTAAACTGG  
GAACTGGCCTAAGCTTTGACAACACAGGTGCCATCACAGTAGGCAACAAAATG  
ATGACAAGCTTACCTTGTGGACCACACCAGACCCATCCCCTAACTGTAGAATCT  
ATTCAGAGAAAGATGCTAAATTCACACTTGT TTTGACTAAATGCGGCAGTCAGGT  
GTTGGCCAGCGTTTCTGTTTATCTGTAAAAGGTAGCCTTGCGCCATCAGTGG  
CACAGTAACTAGTGCTCAGATTGTCCTCAGATTTGATGAAAATGGAGTTCTACTA  
AGCAATTTCCCTTGACCCTCAATACTGGAACACAGAAAAGGTGACCTTACAG  
AGGGCACTGCATATACCAACGCAGTGGGATTTATGCCAACCTCACAGCATACC  
CAAAAACACAGAGCCAACTGCTAAAAGCAACATTGTAAGTCAGGTTTACTTGAA  
TGGGGACAAATCCAACCCATGACCCTCACCATTACCCTCAATGGAACATAATGA  
AACAGGAGATGCCACAGTAAGCACTTACTCCATGTCATTCTCATGGAAGTGGAA  
TGGAAGTAATTACATTAATGAAACGTTCCAAACCAACTCCTTACCTTCTCTAC  
ATCGCCCAAGAATAAAAAGCATGACGCTGTTGATTTGATTCAATGTGTTTCTGTT  
TTATTTTCAAGCACAAACAAAATCATTCAAGTCATTCTTCCATCTTAGCTTAATAGA  
CACAGTAGCTTAATAGACCCAGTAGTGCAAAGCCCCATTCTAGCTTATAGATCA  
GACAGTGATAATTAACCACCACCACCACCATACCTTTTGATTGAGGAAATCATGA  
TCATCACAGGATCCTAGTCTTACAGCGCCGCCCTCCCCTCCAAGACACAGAATA  
CACAGTCTCTCCCCCGACTGGCTTTAATAACACCATCTGGTTGGTACAGAA  
CATGTTCTTAGGGTTATATTCCACACGGTCTCCTGCCGCGCCAGGCGCTCGTC  
GGTGATGTTGATAAACTCTCCCGCAGCTCGCTCAAGTTCACGTCGCTGTCCAG  
CGGCTGAACCTCCGGCTGACGCGATAACTGTGCGACCGGCTGTGGACGAAC  
GGAGGCCGCGCCTACAAGGGGGTAGAGTCATAATCCTCGGTGAGGATAGGGC  
GGTGATGCAGCAGCAGCGAGCGAAACATCTGCTGCCGCGCCGCTCCGTCCG  
GCAGGAAAACAACACGCGGTGGTCTCCTCCGCGATAATCCGACCCGCCCGCA  
GCATCAGCTTCTCTGTTCTCCGCGCGCAGCACCTCACCTTATCTCGCTCAAA  
CGGCGCAGTAGGTACAGCACAGCACACGATGTTATTCATGATCCACAGTGCA  
GGCGCTGTATCAAAGCTCATGCCGGGAACCAACCGCCCCACGTGGCCATCG  
TACCACAAGCGCACGTAATCAAGTGTGACCCCTCATGAACGCGCTGGACACA

AACATTACTTCCTTGGGCATGTTGTAATTCACCACCTCCCGGTACCAGATAAACCT  
TCTGGTTGAACAGGGCACCTTCCACCACCATCCTGAACCAAGAGGCCAGAACCT  
GCCACCAGGCTATGCACTGCAGGGAACCCGGGTTGGAACAATGACAATGCAGA  
CTCCAAGGCTCGTAACCGTGGATCATCCGGCTGCTGAAGGCATCGATGTTGGC  
ACAACACAGACACAGTGCATGCACTTTCTCATGATTAGCAGCTCTTCCCTCGT  
CAGGATCATATCCAAGGAATAACCCATTCTTGAATCAACGTAAAACCCACACAG  
CAGGGAAGGCCTCGCACATAACTCACGTTGTGCATGGTCAGCGTGTTCATTCC  
GGAAACAGCGGATGATCCTCCAGTATCGAGGCGGGGTCTCCTTCTCACAGGG  
AGGTAAAGGGTCCCTGCTGTACGACTGCGCCGGGACGACCGAGATCGTGTG  
AGCGTAGTGCATGGAAAAGGGAACGCCGGACGTGGTCATACTTCTTGAAGCA  
GAACCAGGTTGCGCGGTGGCAGGCCTCCTTGCCTGCTGCGGTCTCGCCGTCTAG  
CTCGCTCCGTGTGATAGTTGTAGTACAGCCACTCCCGCAGAGCGTCGAGGGCG  
ACCCTGGCTTCCGGATCTATGTAGACTCCGTCTTGACCCGCGGCCCTGATAATA  
TCCACCACCGTAGAATAAGCAACACCCAGCCAAGCAATACACTCGCTCTGCGAG  
CGGCAGACAGGAGGAGCGGGCAGAGATGGGAGAACCATGATAAAAACTTTTT  
TTAAAGAATATTTTCAATTCTTCAAAGTAAGATCTATCAAGTGGCAGCGCTCC  
CCTCCACTGGCGCGGTCAAACCTTACGGCCAAAGCACAGACAACGGCATTCTTA  
AGATGTTCCCTAATGGCGTCCAAAAGACACACCCGCTCTCAAGTTCAGTAAACT  
ATGAATGAAAACCCATCCGGCTGATTTTCCAATATAGACGCGCCGGCAGCGTCC  
ACCAAACCCAGATAATTTTCTTCTCCAGCGGTTTACGATCTGTCTAAGCAAAT  
CCCTTATATCAAGTCCGACCATGCCAAAAATCTGCTCAAGAGCGCCCTCCACCT  
TCATGTACAAGCAGCGCATCATGATTGCAAAAAATTCAGGTTCTTCAAGACCTGT  
ATAAGATTCAAATGGGAACATTAACAAAAATTCCTCTGTGCGCAGATCCCTTC  
GCAGGGCAAGCTGAACATAATCAGACAGGTCCGAACGGACCAGTGAAGCCAAA  
TCCCCACCAGGAACCGATCCAGAGACCCTATACTGATTATGACGCGCATACT  
GGGGCTATGCTGACCAGCGTAGCGCCGATGTAGGCGTGTGCATGGGCGGGC  
AGATAAAATGCAAAGTGTGGTTAAAAAATCAGGCAAAGCCTCGCGCAAAAAAG  
CTAACACATCATAATCATGCTCATGCAGGTAGTTGCAGGTAAGCTCAGGAACCA  
AAACGGAATAACACACGATTTTCTCTCAACATGACTTCGCGGATACTGCGTAA  
AACAAAAAATTATAAATAAAAAAATTAATTAATAACTTAAACATTGGAAGCCTGT  
TCACAACAGGAAAAACCACTTTAATCAACATAAGACGGGCCACGGGCATGCCGG  
CATAGCCGTAAAAAATTGGTCCCGTGATTAACAAGTACCACAGACAGCTCCC  
CGGTCATGTGCGGGGTATCATGTGAGACTCTGTATACACGTCTGGATTGTGAA  
CATCAGACAAACAAAGAAATCGAGCCACGTAGCCGGAGGTATAATCACCCGCA  
GGCGGAGGTACAGCAAAACGACCCCATAGGAGGAATCACAAAATTAGTAGGA  
GAAAAAATACATAAACACCAGAAAAACCTGTTGCTGAGGCAAAATAGCGCCC  
TCCGATCCAAAACAATAAAGCGCTTCCACAGGAGCAGCCATAACAAAGACC  
CGAGTCTTACCAGTAAAAGAAAAAGATCTCTCAACGCAGCACCAGCACCAACA  
CTTCGCAGTGTAAAAGGCCAAGTGCCGAGAGAGTATATATAGGAATAAAAAAGTG  
ACGTAAACGGGCAAAGTCCAAAAACGCCAGAAAAACCGCACGCGAACCTAC  
GCCCCGAAACGAAAGCCAAAAAACACTAGACACTCCCTTCCGGCGTCAACTTCC  
GCTTTCCACGCTACGTCACTTGCCCCAGTCAAACAACTACATATCCCGAAGTT  
CCAAGTCGCCACGCCAAAAACACCGCTACACTCCCGCCCGCCGGCCCGC

CCCCAAACCCGCCTCCCGCCCCGCGCCCCGCCCCGCGCCGCCATCTCATTAT  
CATATTGGCTTCAATCCAAAATAAGGTATATTATTGATGATGGTTTAAACGGATC  
CTCTAGAGTCGACCTGCAGGCATGCAAGCTTGAGTATTCTATAGTGCACCTAA  
ATAGCTTGGCGTAATCATGGTCATAGCTGTTTCCGTGTGTGAAATTGTTATCCGCT  
CACAAATTCACACAACATACGAGCCGGAAGCATAAAGTGTAAGCCTGGGGTGC  
CTAATGAGTGAGCTAACTCACATTAATTGCGTTGCGCTCACTGCCCGCTTTCCA  
GTCGGGAAACCTGTCTGTCAGCTGCATTAATGAATCGGCCAACGCGAACCC  
TTGCGGCCGCCCGGGCCGTCGACCAATTCTCATGTTTGACAGCTTATCATCGAA  
TTTCTGCCATTTCACGCTTATTATCACTTATTACAGGCGTAGCAACCAGGCGTTT  
AAGGGCACCAATAACTGCCTTAAAAAATTACGCCCGCCCTGCCACTCATCGC  
AGTACTGTTGTAATTCATTAAGCATTCTGCCGACATGGAAGCCATCACAACGG  
CATGATGAACCTGAATCGCCAGCGGCATCAGCACCTTGTGCGCTTGCCTATAT  
ATTTGCCCATGGTGAAACCGGGGCGAAGAAGTTGCCATATTGGCCACGTTTA  
AATCAAACTGGTGAACTCACCCAGGGATTGGCTGAGACGAAAAACATATTCT  
CAATAAACCCCTTGGGAAATAGGCCAGGTTTTACCCTAACACGCCACATCTT  
GCGAATATATGTGTAGAACTGCCGAAATCGTCTGGTATTCACTCCAGAGCG  
ATGAAAACGTTTACGTTTGCATGGAACCGGTGAACAGGGTGAACACTAT  
CCCATATCACCAGCTCACCGTCTTTCATTGCCATACGGAATTCGGATGAGCAT  
TCATCAGGCGGGCAAGAATGTGAATAAAGGCCGATAAACTTGTGCTTATTTTT  
CTTACGGTCTTTAAAAAGGCCGTAATATCCAGCTGAACGGTCTGGTTATAGGTA  
CATTGAGCAACTGACTGAAATGCCTCAAAATGTTCTTTACGATGCCATTGGGATA  
TATCAACGGTGGTATATCCAGTGATTTTTTTCTCCATTTTAGCTTCTTAGCTCT  
GAAAATCTCGATAACTCAAAAAATACGCCCGGTAGTGATCTTATTTTATTATGGT  
GAAAGTTGGAACCTTTACGTGCCGATCAACGTCTCATTTTCCGCAAAAGTTGG  
CCCAGGGCTTCCCGGTATCAACAGGGACACCAGGATTTATTTATTCTGCGAAGT  
GATCTTCCGTCACAGGTATTTATTCGCGATAAGCTCATGGAGCGGCGTAACCGT  
CGCACAGGAAGGACAGAGAAAGCGCGGATCTGGGAAGTGACGGACAGAACGG  
TCAGGACCTGGATTGGGGAGGCGGTTGCCGCGCTGCTGCTGACGGTGTGAC  
GTTCTCTGTTCCGGTCACACCACATACGTTCCGCCATTCTATGCGATGCACAT  
GCTGTATGCCGGTATACCGCTGAAAGTTCTGCAAAGCCTGATGGGACATAAGTC  
CATCAGTTCAACGGAAGTCTACACGAAGGTTTTTGCCTGGATGTGGCTGCCCG  
GCACCGGTGCAGTTTGGATGCCGGAGTCTGATGCGGTTGCGATGCTGAAAC  
AATTATCCTGAGAATAAATGCCTTGGCTTTATATGGAATGTGGAAGTGAAGTGG  
ATATGCTGTTTTTGTCTGTTAAACAGAGAAGCTGGCTGTTATCCACTGAGAAGCG  
AACGAAACAGTCGGGAAAATCTCCATTATCGTAGAGATCCGCATTATTAATCTC  
AGGAGCCTGTGTAGCGTTTATAGGAAGTAGTGTCTGTCATGATGCCTGCAAGC  
GGTAACGAAAACGATTTGAATATGCCTTCAGGAACAATAGAAATCTTCGTGCGG  
TGTTACGTTGAAGTGGAGCGGATTATGTCAGCAATGGACAGAACACCTAATGA  
ACACAGAACCATGATGTGGTCTGTCTTTTACAGCCAGTAGTGCTCGCCGAGT  
CGAGCGACAGGGCGAAGCCCTCGAGTGAGCGAGGAAGCACCCAGGGAACAGCA  
CTTATATATTCTGCTTACACACGATGCCTGAAAAAACTTCCCTTGGGGTTATCCA  
CTTATCCACGGGATATTTTTATAATTATTTTTTTTATAGTTTTTAGATCTTCTTTT  
TAGAGCGCCTTGTAGGCCTTATCCATGCTGGTTCTAGAGAAGGTGTTGTGACA

AATTGCCCTTTCAGTGTGACAAATCACCTCAAATGACAGTCCTGTCTGTGACAA  
ATTGCCCTTAACCCGTGTGACAAATGGCCCTCAGAAGAAGCTGTTTTTCACAAAG  
TTATCCCTGCTTATTGACTCTTTTTTATTTAGTGTGACAAATCAAAAACCTGTCAC  
ACTTCACATGGATCTGTCTATGGCGGAAACAGCGGTTATCAATCACAAGAAACGT  
AAAAATAGCCCGCAATCGTCCAGTCAAACGACCTCACTGAGGCGGCATATAGT  
CTCTCCCGGGATCAAAAACGTATGCTGTATCTGTTTCGTTGACCAGATCAGAAAAT  
CTGATGGCACCCCTACAGGAACATGACGGTATCTGCGAGATCCATGTTGCTAAAT  
ATGCTGAAATATTCCGATTGACCTCTGCGGAAGCCAGTAAGGATATACGGCAGG  
CATTGAAGAGTTTCGCGGGGAAGGAAGTGGTTTTTATCGCCCTGAAGAGGATG  
CCGGCGATGAAAAAGGCTATGAATCTTTTCTTGGTTTATCAAACGTGCGCACA  
GTCCATCCAGAGGGCTTTACAGTGTACATATCAACCCATATCTCATTCCCTTCTT  
TATCGGGTTACAGAACCGGTTTACGCAGTTTCGGCTTAGTGAAACAAAAGAAAT  
CACCAATCCGTATGCCATGCGTTTATACGAATCCCTGTGTCAGTATCGTAAGCC  
GGATGGCTCAGGCATCGTCTCTGAAAATCGACTGGATCATAGAGCGTTACCA  
GCTGCCTCAAAGTTACCAGCGTATGCCCTGACTTCCGCCCGCGCTTCCCTGCAGG  
TCTGTGTTAATGAGATCAACAGCAGAACTCCAATGCGCCTCTCATACTTTGAGAA  
AAAGAAAGGCCCGCAGACGACTCATATCGTATTTTCTTCCGCGATATCACTTC  
CATGACGACAGGATAGTCTGAGGGTTATCTGTACAGATTTGAGGGTGGTTCGT  
CACATTTGTTCTGACCTACTGAGGGTAATTTGTCACAGTTTTGCTGTTTCTTCA  
GCCTGCATGGATTTTCTACTTTTTGAACTGTAATTTTAAAGGAAGCCAAATTT  
GAGGGCAGTTTGTACAGTTGATTTCTTCTTTCCCTTCGTATGTGACCTGA  
TATCGGGGGTAGTTCGTATCATTGATGAGGGTTGATTATCACAGTTTATTACT  
CTGAATTGGCTATCCGCGTGTGTACCTTACCTGGAGTTTTTCCACGGTGGAT  
ATTTCTTCTTGCCTGAGCGTAAGAGCTATCTGACAGAACAGTTCTTCTTGTCTT  
CCTGCCAGTTCGCTCGCTATGCTCGGTTACACGGCTGCGGCGAGCGCTAGTG  
ATAATAAGTGACTGAGGTATGTGCTCTTCTTATCTCCTTTTGTAGTGTGCTCTTA  
TTTTAAACAACTTTGGGTTTTTGTGACTTTGCGATTTTGTGTTGCTTTGCAG  
TAAATTGCAAGATTTAATAAAAAACGCAAGCAATGATTAAGGATGTTTCAGAA  
TGAAACTCATGAAACACTTAACCAGTGCATAAACGCTGGTTCATGAAATGACGA  
AGGCTATCGCCATTGCACAGTTAATGATGACAGCCCGGAAGCGAGGAAAATAA  
CCCGGCGCTGGAGAATAGGTGAAGCAGCGGATTTAGTTGGGGTTTTCTTCTCAG  
GCTATCAGAGATGCCGAGAAAGCAGGGCGACTACCGCACCCGGATATGAAAT  
TCGAGGACGGGTTGAGCAACGTGTTGGTTATACAATTGAACAAATTAATCATATG  
CGTGATGTGTTTGGTACGCGATTGCGACGTGCTGAAGACGTATTTCCACCGGTG  
ATCGGGGTTGCTGCCATAAAGGTGGCGTTTACAAAACCTCAGTTTCTGTTTCAT  
CTTGCTCAGGATCTGGCTCTGAAGGGGCTACGTGTTTTGCTCGTGAAGGTAAC  
GACCCCAAGGAAACAGCCTCAATGTATCACGGATGGGTACCAGATCTTCATATT  
CATGCAGAAGACACTCTCCTGCCTTTCTATCTTGGGGAAAAGGACGATGTCCT  
TATGCAATAAAGCCCACTTGTGCGCCGGGGCTTGACATTATCTTCTTCTGCTG  
GCTCTGCACCGTATTGAAACTGAGTTAATGGGCAAAATTTGATGAAGGTAACCTG  
CCCACCGATCCACACCTGATGCTCCGACTGGCCATTGAAACTGTTGCTCATGAC  
TATGATGCATAGTTATTGACAGCGCGCTAACCTGGGTATCGGCAGGATTAAT  
GTCGTATGTGCTGCTGATGTGCTGATTGTTCCACGCCTGCTGAGTTGTTGAC

039001

TACACCTCCGCACTGCAGTTTTTCGATATGCTTCGTGATCTGCTCAAGAACGTTG  
ATCTTAAAGGGTTCGAGCCTGATGTACGTATTTTGCTTACCAAATACAGCAATAG  
TAATGGCTCTCAGTCCCCGTGGATGGAGGAGCAAATTCGGGATGCCTGGGGAA  
GCATGGTTCTAAAAAATGTTGTACGTGAAACGGATGAAGTTGGTAAAGGTCAGA  
TCCGGATGAGAACTGTTTTGAACAGGCCATTGATCAACGCTCTTCAACTGGTG  
CCTGGAGAAATGCTCTTTCTATTTGGGAACCTGTCTGCAATGAAATTTTCGATCG  
TCTGATTAACCACGCTGGGAGATTAGATAATGAAGCGTGCCTGTTATTTCCA  
AAACATACGCTCAATACTCAACCGGTTGAAGATACTTGGTATCGACACCAGCTG  
CCCCGATGGTGGATTCTGTTAATTGCGCGCGTAGGAGTAATGGCTCGCGGTAAT  
GCCATTACTTTGCCGTATGTGGTCGGGATGTGAAGTTTACTCTTGAAGTGCTC  
CGGGGTGATAGTGTGAGAAGACCTCTCGGGTATGGTCAGGTAATGAACGTGA  
CCAGGAGCTGCTTACTGAGGACGCACTGGATGATCTCATCCCTTCTTTTCTACT  
GACTGGTCAACAGACACCGGCTTCGGTCGAAGAGTATCTGGTGTACATAGAAAT  
TGCCGATGGGAGTCGCCGTCGTAAGCTGCTGCACCTTACCGAAAGTGATTATCG  
TGTTCTGGTTGGCGAGCTGGATGATGAGCAGATGGCTGCATTATCCAGATTGGG  
TAACGATTATCGCCCAACAAGTGCTTATGAACGTGGTCAGCGTTATGCAAGCCG  
ATTGCAGAATGAATTTGCTGGAAATTTCTGCGCTGGCTGATGCGGAAAATATT  
TCACGTAAGATTATTACCCGCTGTATCAACACCGCCAAATTCCTAAATCAGTTG  
TTGCTCTTTTTCTCACCCCGGTGAATCTGCCCCGTGAGGTGATGCACTTCA  
AAAAGCCTTTACAGATAAAGAGGAATTACTTAAGCAGCAGGCATCTAACCTTCAT  
GAGCAGAAAAAAGCTGGGGTGATATTTGAAGCTGAAGAAGTTATCACTCTTTTAA  
CTTCTGTGCTTAAACGTCATCTGCATCAAGAACTAGTTTAAAGCTCACGACATCA  
GTTTGTCTGGAGCGACAGTATTGTATAAGGGCGATAAAATGGTGTAACTTA  
GGACAGGTCTCGTGTCCAACTGAGTGTATAGAGAAAATTGAGGCCATTCTTAA  
GGAAGCTTAAAAGCCAGCACCCCTGATGCGACCACGTTTTAGTCTACGTTTATCT  
GTCTTACTTAAATGTCCTTTGTACAGGCCAGAAAACATAACTGGCCTGAATATT  
CTCTCTGGGCCACTGTTCCACTTGTATCGTCGGTCTGATAATCAGACTGGGAC  
CACGGTCCCACTCGTATCGTCGGTCTGATTATTAGTCTGGGACCACGGTCCCACT  
TCGTATCGTCGGTCTGATTATTAGTCTGGGACCACGGTCCCACTCGTATCGTCG  
GTCTGATAATCAGACTGGGACCACGGTCCCACTCGTATCGTCGGTCTGATTATT  
AGTCTGGGACCATGGTCCCACTCGTATCGTCGGTCTGATTATTAGTCTGGGACC  
ACGGTCCCACTCGTATCGTCGGTCTGATTATTAGTCTGGGACCACGGTCCCACT  
CGTATCGTCGGTCTGATTATTAGTCTGGGACCACGGTCCCACTCGTATCGTCGG  
TCTGATTATTAGTCTGGGACCACGATCCCACTCGTGTGTCGGTCTGATTATCG  
GTCTGGGACCACGGTCCCACTTGTATTGTGATCAGACTATCAGCGTGAGACTA  
CGATTCCATCAATGCCTGTCAAGGGCAAGTATTGACATGTCGTCGTAACCTGTA  
GAACGGAGTAACTCGGTGTGCGGTTGTATGCCTGCTGTGGATTGCTGCTGTG  
TCCTGCTTATCCACAACATTTTGCACGCGTTATGTGGACAAAATACCTGGTTAC  
CCAGGCCGTGCCGACGTTAACCGGGCTGCATCCGATGCAAGTGTGTCGCTG  
TCGACGAGCTCGCGAGCTCGGACATGAGGTTGCCCGTATTCAAGTGTGCTGTA  
TTTGTATTGCTGAAGTTGTTTTACGTTAAGTTGATGCAGATCAATTAATACGAT  
ACCTGCGTCATAATTGATTATTTGACGTGGTTTGTGGCCTCCACGCACGTTGT  
GATATGTAGATGATAATCATTATCACTTTACGGGTCTTTCCGGTGATCCGACAG

GTTACGGGGCGGGACCTCGCGGGTTTTTCGCTATTTATGAAAATTTTCCGGTTT  
 AAGGCGTTTCCGTTCTTCTTCGTCACTAATGTTTTATTTAAAATACCCTCT  
 GAAAAGAAAGGAAACGACAGGTGCTGAAAGCGAGCTTTTTGGCCTCTGTCGTTT  
 CCTTCTCTGTTTTGTCCGTGGAATGAACAATGGAAGTCCGAGCTCATCGTAA  
 TAACTTCGTATAGCATACATTATACGAAGTTATATTCGATGCGGCCGCAAGGGT  
 TCGCGTCAGCGGGTGTGGCGGGTGTGGGGCTGGCTTAACTATGCGGCATCA  
 GAGCAGATTGACTGAGAGTGCACCATATGCGGTGTGAAATACCGCACAGATGC  
 GTAAGGAGAAAATACCGCATCAGGCGCCATTGCCATTAGGCTGCGCACTG  
 TTGGGAAGGGCGATCGGTGCGGGCCTTTCGCTATTACGCCAGCTGGCGAAAG  
 GGGGATGTGCTGCAAGGCGATTAAGTTGGTAACGCCAGGGTTTTCCAGTCA  
 CGACGTTGTA AACGACGCGCCAGTGAATTGTAATACGACTCACTATAGGGCGAA  
 TTCGAGCTCGGTACCCGGGGATCCTCGTTAAAC

**SEQ ID NO: 10 - Полинуклеотидная последовательность, кодирующая  
 ChAd155 дикого типа**

CATCATCAATAATATACCTTATTTGGATTGAAGCCAATATGATAATGAGATGGG  
 CGGCGCGGGGCGGGAGGCGGGTCCGGGGCGGGCCGGCGGGGCGGGCGGT  
 GTGGCGGAAGTGGACTTTGTAAGTGTGGCGGATGTACTTGCTAGTCCGGGGC  
 GCGGTAAAAGTGAAGTTTTCCGTGCGCGACAAACGCCACGGGAAGTGACATTT  
 TTCCCGCGTTTTTACCGGATGTTGTAGTGAATTTGGGCGTAACCAAGTAAGATT  
 TGGCCATTTTCGCGGAAAACGAAACGGGGAAGTGAATCTGATTAATTTCCG  
 GTTAGTCATACCGCGTAATTTTGTGAGGGCCGAGGGACTTTGGCCGATTACG  
 TGGAGGACTCGCCAGGTGTTTTTGGGTGAATTTCCGCGTTCCGGGTCAAAG  
 TCTCCGTTTTATTATATAGTCAGCTGACGCGGAGTGTATTTATACCCTCTGATC  
 TCGTCAAGTGGCCACTCTTGAGTGCCAGCGAGTAGAGTTTTCTCTCTGCCGCT  
 CTCCGCTCCGCTCCGCTCGGCTCTGACACCGGGGAAAAAATGAGACATTTAC  
 CTACGATGGCGGTGTGCTCACC GGCCAGCTGGCTGCTGAAGTCTGGACACCC  
 TGATCGAGGAGGATTGGCCGATAATTATCCTCCCTCGACTCCTTTTGAGCCAC  
 CTACACTTCACGAACTCTACGATCTGGATGTGGTGGGGCCAGCGATCCGAAC  
 GAGCAGGCGGTTTTCCAGTTTTTTCCAGAGTCCATGTTGTTGGCCAGCCAGGAG  
 GGGGTGCAACTTGAGACCCCTCCTCCGATCGTGGATCCCCCGATCCGCCGCA  
 GCTGACTAGGCAGCCCGAGCGCTGTGCGGGACCTGAGACTATGCCCCAGCTG  
 CTACCTGAGGTGATCGATCTCACCTGTAATGAGTCTGGTTTTCCACCCAGCGAG  
 GATGAGGACGAAGAGGGTGAGCAGTTTGTGTTAGATTCTGTGGAACAACCCGG  
 GCGAGGATGCAGGTCTTGTCAATATCACCGGAAAAACACAGGAGACTCCCAGAT  
 TATGTGTTCTCTGTGTTATATGAAGATGACCTGTATGTTTTTTACAGTAAGTTTA  
 TCATCTGTGGGCAGGTGGGCTATAGTGTGGGTGGTGGTCTTTGGGGGTTTTTTT  
 AATATATGTCAGGGTTATGCTGAAGACTTTTTTATTGTGATTTTTAAAGTCCAG  
 TGCTGAGCCCGAGCAAGAACCTGAACCGGAGCCTGAGCCTTCTCGCCCCAGG  
 AGAAAGCCTGTAATCTTAACTAGACCAGCGCACCGGTAGCGAGAGGCCTCAG  
 CAGCGCGGAGACCACCGACTCCGGTGCTTCTCATACCCCCGGAGATTACCC  
 CCCTGGTGCCCTGTGTCCTTAAGCCCGTTGCCGTGAGAGTCAGTGGGCGG

CGGTCTGCTGTGGAGTGCATTGAGGACTTGCTTTTTGATTACAGGAACCTTTG  
GACTTGAGCTTGA AACGCCCCAGGCATTA AACCTGGTCACCTGGACTGAATGAG  
TTGACGCCTATGTTTGC TTTTGAATGACTTAATGTGTATAGATAATAAAGAGTGA  
GATAATGTTTTAATTGCATGGTGTGTTTAACTTGGCGGAGTCTGCTGGGTATAT  
AAGCTTCCCTGGGCTAAACTTGGTTACACTTGACCTCATGGAGGCCTGGGAGTG  
TTTGGAGAACTTTCGCCGAGTTCGTGCCTTGCTGGACGAGAGCTCTAACATAC  
CTCTTGGTGGTGGAGGTATTTGTGGGGCTCTCCCCAGGGCAAGTTAGTTTGTAG  
AATCAAGGAGGATTACAAGTGGGAATTTGAAGAGCTTTTGAATCCTGTGGTGA  
GCTATTGGATTCTTTGAATCTAGGCCACCAGGCTCTCTTCCAGGAGAAGGTCAT  
CAGGACTTTGGATTTTTCCACACCGGGGCGCATTGCAGCCGCGGTTGCTTTTCT  
AGCTTTTTTGAAGGATAGATGGAGCGAAGAGACCCACTTGAGTTCGGGCTACGT  
CCTGGATTTTTCGGCCATGCAACTGTGGAGAGCATGGATCAGACACAAGAACAG  
GCTGCAACTGTTGTCTCCGTCCGCCGTTGCTGATTCCGGCGGAGGAGCAAC  
AGGCCGGGTCAGAGACCGGGCCGCTCGGGATCCGGAGGAGAGGGCACCGA  
GGCCGGGCGAGAGGAGCGCGCTGAACCTGGGAACCGGGCTGAGCGGCCATC  
CACATCGGGAGTGAATGTCGGGCAGGTGGTGGATCTTTTTCCAGAACTGCGGC  
GGATTTTACTATTAGGGAGGATGGCAATTTGTTAAGGGTCTTAAGAGGGAGA  
GGGGGGCTTCTGAGCATAACGAGGAGGCCAGTAATTTAGCTTTTAGCTTGATGA  
CCAGACACCGTCCAGAGTGCATCACTTTTCAGCAGATTAAGGACAATTTGTCCA  
ATGAGTTGGATCTGTTGGGTCAAGTATAGCATAGAGCAGCTGACCACTTACT  
GGCTGCAGCCGGGTGATGATCTGGAGGAAGCTATTAGGGTGTATGCTAAGGTG  
GCCCTGCGGCCGATTGCAAGTACAAGCTCAAGGGGCTGGTGAATATCAGGAA  
TTGTTGTACATTTCTGGCAACGGGGCGGAGGTGGAGATAGAGACCGAAGACA  
GGGTGGCTTTCAGATGCAGCATGATGAATATGTGGCCGGGGGTGCTGGGCATG  
GACGGGGTGGTGATTATGAATGTGAGGTTACGGGGCCCAACTTTAACGGCAC  
GGTGTTTTTGGGAACACCAACCTGGTCTGCACGGGGTGAGCTTCTATGGGT  
TTAACACACCTGTGTGGAGGCTGGACCATGTGAAGGTCCGCGGTTGCGCC  
TTTTATGGATGTTGGAAGGCCATAGTGAGCCGCCCTAAGAGCAGGAGTTCATT  
AAGAAATGCTTGTGAGAGGTGCACCTTGGGGATCCTGGCCGAGGGCAACTG  
CAGGGTGCGCCACAATGTGGCTCCGAGTGCGGTTGCTTCATGCTAGTCAAGA  
GCGTGGCGGTAATCAAGCATAATATGGTGTGCGGCAACAGCGAGGACAAGGCC  
TCACAGATGCTGACCTGCACGGATGGCAACTGCCACTTGCTGAAGACCATCCAT  
GTAACCAGCCACAGCCGGAAGGCCCTGGCCCGTGTTCGAGCACAACCTTGCTGAC  
CCGCTGCTCCTTGATCTGGGCAACAGGCGGGGGGTGTTCTGCCCTATCAAT  
GCAACTTTAGTCACACCAAGATCTTGCTAGAGCCCAGAGCATGTCCAAGGTGA  
ACTTGAACGGGGTGTGACATGACCATGAAGATCTGGAAGGTGCTGAGGTAC  
GACGAGACCAGGTCCCGGTGCAGACCCTGCGAGTGGGGGCAAGCATATGA  
GGAACCAGCCCGTGTGCTGGATGTGACCGAGGAGCTGAGGACAGACCACTTG  
GTTCTGGCCTGCACCAGGGCCGAGTTTGGTTCTAGCGATGAAGACACAGATTG  
AGGTGGGTGAGTGGCGTGGCCTGGGGTGGTCATGAAAATATATAAGTTGGGG  
GTCTTAGGGTCTCTTTATTTGTTGTCAGAGACCGCCGGAGCCATGAGCGGGA  
GCAGCAGCAGCAGCAGTAGCAGCAGCGCCTGGATGGCAGCATCGTGAGCCC  
TTATTTGACGACCGGATGCCCACTGGGCCGGGGTGCGTCAGAATGTGATGG

GCTCCAGCATCGACGGCCGACCCGTCCTGCCCGCAAATTCGCCACGCTGACC  
TATGCGACCGTTCGCGGGGACGCCGTTGGACGCCACCGCCGCCCGCCGCCA  
CCGACCGCCCTCGGCCGTGCGCAGCCTGGCCACGGACTTTCATTCTGGG  
ACCACTGGCGACAGGGGCTACTTCTCGGGCCGCTGCTGCCGCCGTTTCGCAT  
GACAAGCTGACCGCCCTGCTGGCGCAGTTGGATGCGCTTACTCGGGAAGTGG  
TGACCTTCTCAGCAGGTCATGGCCCTGCGCCAGCAGGTCCTCCCTGCAAG  
CTGGCGGGAATGCTTCTCCACAAATGCCGTTTAAGATAAATAAAACCAGACTC  
TGTTTGGATTAAGAAAAGTAGCAAGTGCATTGCTCTCTTTATTTATAATTTTCC  
GCGCGCGATAGGCCCTAGACCAGCGTTCTCGGTCTGTTGAGGGTGCGGTGTATC  
TTCTCCAGGACGTGGTAGAGGTGGCTCTGGACGTTGAGATACATGGGCATGAG  
CCCGTCCCAGGGGTGGAGGTAGCACCCTGCAGAGCTTCATGCTCCGGGGTG  
GTGTTGATGATGATCCAGTCGTAGCAGGAGCGCTGGGCATGGTGCCTAAAAAT  
GTCCTTCAGCAGCAGGCCGATGGCCAGGGGGAGGCCCTTGGTGTAAGTGTTTA  
AAAACCGTTAAGTTGGGAAGGGTGCATTGCGGAGAGATGATGTGCATCTTG  
GACTGTATTTTTAGATTGGCGATGTTTTCCGCCAGATCCCTTCTGGGATTCATGT  
TGTGCAGGACCACAGTACAGTGTATCCGGTGCACCTGGGGAATTTGTCATGCA  
GCTTAGAGGGAAAAGCGTGAAGAAGTGGAGACGCCCTTTGTGGCCTCCAGAA  
TTTTCCATGCATTCGTCCATGATGATGGCAATGGGCCCGCGGGAGGCAGCTTG  
GGCAAAGATATTTCTGGGGTCTGACGTCGTAGTTGTGTTCCAGGGTGAGGT  
CGTCATAGGCCATTTTTACAAGCGCGGGCGAGGGTGCCCGACTGGGGGATG  
ATGGTCCCCTCTGGCCCTGGGGCGTAGTTGCCCTCGCAGATCTGCATTTCCCA  
GGCCTTAATCTCGGAGGGGGGAATCATATCCACCTGCGGGGCATGAAGAAAA  
CGTTTTCCGGAGCCGGGGAGATTAAGTGGGATGAGAGCAGGTTTTCTAAGCAGC  
TGTGATTTTCCACAACCGGTGGGCCATAAATAACACCTATAACCGGTTGCAGC  
TGGTAGTTTTAGAGAGCTGCAGCTGCCGTCGTCCCGGAGGAGGGGGGCCACCT  
CGTTGAGCATGTCCCTGACGCGCATGTTCTCCCCGACCAGATCCGCCAGAAGG  
CGCTCGCCGCCAGGGACAGCAGCTTTGCAAGGAAGCAAAGTTTTTCAGCGG  
CTTGAGGCCGTCCGCCGTGGGCATGTTTTAGGGTCTGGCTCAGCAGCTCCA  
GGCGGTCCCAGAGCTCGGTGACGTGCTCTACGGCATCTCTATCCAGCATATCT  
CCTCGTTTTCGCGGGTTGGGGCGACTTTCGCTGTAGGGCACCAAGCGGTGGTCC  
TCCAGCGGGGCCAGATCATGTCCTTCCATGGGCGCAGGGTCTCTGTCAGGGT  
GGTCTGGGTACAGGTGAAGGGGTGCGCTCCGGGCTGAGCGCTTGCCAAGGTG  
CGCTTGAGGCTGGTTCTGCTGGTGTGAAGCGCTGCCGGTCTTCGCCCTGCGC  
GTCGGCCAGGTAGCATTGACCATGGTGTGTCATAGTCCAGCCCTCCGCGGCGT  
GTCCCTTGGCGCGCAGCTTGCCCTTGGAGGTGGCGCCGCACGAGGGGCAGAG  
CAGGCTCTTGAGCGCGTAGAGCTTGGGGCGAGGAAGACCGATTCCGGGGGAG  
TAGGCGTCCGCGCCGACACCCCGCACACGGTCTCGCACTCCACCAGCCAGG  
TGAGCTCGGGGCGCGCCGGGTCAAACCAAGTTTTCCCCATGCTTTTTGATG  
CGTTTACCTCGGGTCTCCATGAGGTGGTGTCCCCGCTCGGTGACGAAGAG  
GCTGTCCGTGTCTCCGTAGACCGACTTGAGGGTCTTTTTCTCCAGGGGGTCC  
CTCGGTCTTCTCGTAGAGGAACTCGGACCACTCTGAGACGAAGGCCCGCGTC  
CAGGCCAGGACGAAGGAGGCTATGTGGGAGGGGTAGCGGTCTGTTGCCACTA  
GGGGTCCACCTTCTCAAGGTGTGAAGACACATGTCGCCTTCTCGGCGTCC

AGGAAGGTGATTGGCTTGTAGGTGTAGGCCACGTGACCGGGGGTTCTTGACGG  
GGGGGTATAAAAGGGGGTGGGGGCGCGCTCGTCTCACTCTCTCCGCATCG  
CTGTCTGCGAGGGCCAGCTGCTGGGGTGAATTCCTCTCGAAGGCGGGCAT  
GACCTCCGCGCTGAGGTTGTCAGTTTCCAAAACGAGGAGGATTTGATGTTTAC  
CTGTCCCGAGGTGATACCTTTGAGGGTACCCGCGTCCATCTGGTCAGAAAAC  
GATCTTTTTATTGTCCAGCTTGGTGGCGAACGACCCGTAGAGGGCGTTGGAGA  
GCAGCTTGGCGATGGAGCGCAGGGTCTGGTTCTTGTCCCTGTGCGGCGCGTCC  
TTGGCCCGCATGTTGAGCTGCACGTACTCGCGCGCGACGCAGCCACTCGG  
GGAAGACGGTGGTGCCTCGTGGGCACGAGCGCACGCGCCAGCCGCGGTT  
GTGCAGGGTGACCAGGTCCACGCTGGTGGCGACCTCGCCGCGCAGGCCTCG  
TTGGTCCAGCAGAGACGGCCGCCCTTGCGCGAGCAGAAGGGGGGCGAGGGGT  
CGAGCTGGGTCTCGTCCGGGGGTCCGCGTCCACGGTAAAACCCCGGGGCG  
CAGGCGCGCTCGAAGTAGTCTATCTTGAACCTTGCATGTCCAGCGCTGT  
GCCAGTCGCGGGCGGCGAGCGCGCTCGTAGGGTTGAGCGCGGGCCCC  
AGGGCATGGGGTGGGTGAGTCCGGAGGCGTACATGCCGCGAGATGTCATAGAC  
GTAGAGGGGCTCCCGCAGGACCCCGATGTAGGTGGGGTAGCAGCGGGCCCG  
CGGATGCTGGCGCGCACGTAGTCATACAGCTCGTGCAGGGGGCGAGGAGGT  
CGGGGCCAGGTTGGTGGGGCGGGGCGCTCCGCGCGGAAGACGATCTGCC  
TGAAGATGGCATGCGAGTTGGAAGAGATGGTGGGGCGCTGGAAGACGTTGAG  
CTGGCGTCTGCAGGCCGACGGCGTCCGCGCACGAAGGAGGCGTAGGAGTCGC  
GCAGCTTGTGTACCAGCTCGGCGGTGACCTGCACGTCGAGCGCGCAGTAGTCG  
AGGGTCTCGCGGATGATGTCATATTTAGCTGCCCTTCTTTTTCCACAGCTCG  
CGGTTGAGGACAACTCTTCGCGGCTTTCCAGTACTCTTGGATCGGGAAACCG  
TCCGGTCCGAACGGTAAGAGCCTAGCATGTAGAAGTGGTTGACGGCCTGGTA  
GGCGCAGCAGCCCTTCTCCACGGGGAGGGCGTAGGCCTGCGCGGCCTTGCGG  
AGCGAGGTGTGGTCCAGGGCGAAGGTGTCCCTGACCATGACTTTGAGGTA  
GTGCTTGAAGTCGGAGTCGTGCGAGCCGCCCGCTCCAGAGCGAGAAGTCG  
GTGCGCTTCTTGGAGCGGGGTTGGGCAGAGCGAAGGTGACATCGTTGAAGA  
GGATTTTGGCCGCGGGGGCATGAAGTTGCGGGTGTGCGGAAGGGCCCCGG  
CACTTCAGAGCGGTTGTTGATGACCTGGGCGGCGAGCACGATCTCGTCAAGC  
CGTTGATGTTGTGGCCACGATGTAGAGTTCCAGGAACGGGGCCGGCCCTTT  
ACGGTGGGCAGCTTCTTAGCTCTTCTGAGGTGAGCTCCTCGGGCGAGGCGAG  
GCCGTGCTCGGCCAGGGCCAGTCCGCGAGGTGCGGGTTGTCTCTGAGGAAG  
GACTTCCAGAGGTGCGGGCCAGGAGGGTCTGCAGGCGGTCTCTGAAGGTCC  
TGAAGTGGCGGCCACGGCCATTTTTCGGGGGTGTGTCAGTAGAAGGTGAGG  
GGTCTTGTGTCAGCGGTCCAGTCGAGCTGCAGGGCGAGGTGCGCGCGCGG  
CGGTGACCAGGCGCTCGTCCGCCCCGAATTTGATGACCAGCATGAAGGGCAG  
AGCTGCTTCCGAAGGCCCCATCCAAGTGTAGGTCTTACATCGTAGGTGACA  
AAGAGGCGCTCCGTGCGAGGATGCGAGCCGATCGGGAAGAAGTGGATCTCC  
GCCACAGTTGGAGGAGTGGCTGTTGATGTGGTGGAAAGTAGAAGTCCCGTCCG  
CGGGCCGAACACTCGTGTGGCTTTTGTAAAAGCGAGCGCAGTACTGGCAGCG  
CTGCACGGGCTGTACCTCATGCACGAGATGCACCTTTCCGCGCGCAGAGGA  
AGCCGAGGGGAAATCTGAGCCCCCGCTGGCTCGCGGCATGGCTGGTTCTCT

TCTACTTTGGATGCGTGTCCGTCTCCGTCTGGCTCCTCGAGGGGTGTTACGGTG  
GAGCGGACCACCACGCCGCGCAGCCGCAGGTCCAGATATCGGCGCGCGGC  
GGTCCGAGTTTGTATGACGACATCGCGCAGCTGGGAGCTGTCCATGGTCTGGAG  
CTCCCGCGGCGGCGGCAGGTCAGCCGGGAGTTCTTGCAGGTTACCTCGCAG  
AGTCGGGCCAGGGCGCGGGGCAGGCTAGGTGGTACCTGATCTCTAGGGGCG  
TGTTGGTGGCGGCTCGATGGCTTGCAGGAGCCCGCAGCCCCGGGGGGCGAC  
GACGGTGCCTCGCGGGTGGTGGTGGTGGCGGTGCAGCTCAGAAGCGGT  
GCCGCGGGCGGGCCCCGGAGGTAGGGGGGGCTCCGGTCCCGCGGGCAGG  
GGCGGCAGCGGCACGTGCGCGTGGAGCGCGGGCAGGAGTTGGTGTGTGCC  
CGGAGTTGCTGGCGAAGGCGACGACGCGGCGTTGATCTCCTGGATCTGGC  
GCCTCTGCGTGAAGACGACGGCCCCGGTGGAGCTTGAACCTGAAAGAGAGTTCC  
ACAGAATCAATCTCGGTGTCATTGACCGCGGCGCTGGCGCAGGATCTCCTGCAC  
GTCTCCCGAGTTGCTTGGTAGGCGATCTCGGCCATGAACTGCTCGATCTCTTC  
CTCCTGGAGGTCTCCGCGTCCGGCGCGTTCACGGTGGCCGCCAGGTCGTTG  
GAGATGCGCCCCATGAGCTGCGAGAAGGCGTTGAGTCCGCCCTCGTTCCAGAC  
TCGGCTGTAGACCACGCCCCCTGGTCATCGCGGGCGCGCATGACCACCTGC  
GCGAGTTGAGCTCCACGTGCCGCGCAAGACGGCGTAGTTGCGCAGACGCT  
GGAAGAGGTAGTTGAGGGTGGTGGCGGTGTCTCGGCCACGAAGAAGTTCATG  
ACCCAGCGGCGCAACGTGGATTGTTGATGTCCCCAAGGCTCCAGCGGCTC  
CATGGCCTCGTAGAAGTCCACGGCGAAGTTGAAAACTGGGAGTTCCGCGCCG  
ACACGGTCAACTCCTCCTCCAGAAGACGGATGAGCTCGGCGACGGTGTGCGGC  
ACCTCGCGCTCGAAGGCTATGGGGATCTTCTCCTCCGCTAGCATACCACCTCC  
TCCTTCTCCTCTTCTGGCACTTCCATGATGGCTTCTCCTCTTCTGGGGGGT  
GGCGGCGCGGCGGTGGGGGAGGGGGCGCTCTGCGCCGGCGGCGGCGCGC  
CGGGAGCGGTTCCACGAAGCGCGCATCATCTCCCCGCGGCGGCGGCGCATG  
GTCTCGGTGACGGCGGCGGCTTCTCCCCGGGGCGCAGTTGGAAGACGCGGC  
CGGACATCTGGTGTGGGGCGGTTGGCCGTGAGGCAGCGAGACGGCGCTGAC  
GATGCATCTCAACAATTGCTGCGTAGGTACGCCGCCGAGGGACCTGAGGGAGT  
CCATATCCACCGGATCCGAAAACCTTTCGAGGAAGGCGTCTAACCAGTCGCAGT  
CGCAAGGTAGGCTGAGCACCTGGCGGGCGGCGGGGGTGGGGGGAGTGTCT  
TGGCGGAGGTGCTGCTGATGATGTAATTGAAGTAGGCGGACTTGACACGGCGG  
ATGTCGACAGGAGCACCATGTCCTTGGGTCCGGCTGCTGGATGCGGAGGC  
GGTCGGCTATGCCCCAGGCTTCTGTTCTGGCATCGGCGCAGGTCCTTGTAGTAG  
TCTTGCATGAGCCTTCCACCGGCACCTTCTCCTTCTCTTCTGCTTCTTCCA  
TGTCTGCTTCCGGCCCTGGGGCGGCGCCGCGCCCCCTGCCCCCATGCGCGT  
GACCCCGAACCCCTGAGCGGTTGGAGCAGGGCCAGGTCGGCGACGACGCGC  
TCGGCCAGGATGGCTGCTGCACCTGCGTGGGGTGGTTTGAAGTCATCCAA  
GTCCACGAAGCGGTGGTAGGCGCCCGTGTGATGGTGTAGGTGCAGTTGGCCA  
TGACGGACCAGTTGACGGTCTGGTGGCCCCGGTTGCGACATCTCGGTGTACCTG  
AGTCGCGAGTAGGCGCGGGAGTCAAGACGTAGTCTTGAAGTCCGACCA  
GGTACTGGTAGCCACCAGGAAGTGGCGGCGGCTGGCGGTAGAGGGGCCA  
GCGCAGGGTGGCGGGGGCTCCGGGGGCCAGGCTTCCAGCATGAGGCGGTG  
GTAGCGTAGATGTACCTGGACATCCAGGTGATACCGCGCGCGGTGGTGGAG

GCGCGGGGAAGTCGCGCACCCGGTTCCAGATGTTGCGCAGGGGCAGAAAGT  
GCTCCATGGTAGGCGTGCTCTGTCCAGTCAGACGCGCGCAGTCGTTGATACTC  
TAGACCAGGGAAAACGAAAGCCGGTCAGCGGGCACTCTTCCGTGGTCTGGTGA  
ATAGATCGCAAGGGTATCATGGCGGAGGGCCTCGGTTTCAGCCCCGGGTCCG  
GGCCGACGGTCCGCCATGATCCACGCGGTTACCGCCCGCGTGTGAACCCA  
GGTGTGCGACGTCAGACAACGGTGGAGTGTTCCTTTTGGCGTTTTCTGGCCG  
GGCGCCGGCGCCCGTAAGAGACTAAGCCGCGAAAGCGAAAGCAGTAAGTGG  
CTCGTCCCCGTAGCCGGAGGGATCCTTGCTAAGGGTTGCGTTGCGGCGAACC  
CCGGTTCGAATCCCGTACTCGGGCCGGCCGGACCCGCGGCTAAGGTGTTGGA  
TTGGCTCCCCCTCGTATAAAGACCCCGCTTGC GGATTGACTCCGGACACGGG  
GACGAGCCCCTTTTATTTTTGCTTTCCCGAGATGCATCCGGTGTGCGGCAGAT  
GCGCCCCCGCCCGAGCAGCAGCAACAACACCAGCAAGAGCGGCAGCAACAG  
CAGCGGGAGTCATGCAGGGCCCCCTCACCCACCCTCGGCGGGCCGGCCACCT  
CGCGTCCGCGGGCGTGTCTGGCGCTGCGCGGGCGGGGGGGGGCGCGCTG  
ACGACCCCGAGGAGCCCCCGCGCGCAGGGCCAGACACTACCTGGACCTGGA  
GGAGGGCGAGGGCTGGCGCGGCTGGGGCGCCGTCTCCCGAGCGCCACCC  
GCGGTGACAGTGAAGCGCGACTCGCGCGAGGCGTACGTGCCTCGCAGAAC  
CTGTTACAGGACCGCGCGGGCGAGGAGCCGAGGAGATGCGGGACAGGAGG  
TTCAGCGCAGGGCGGGAGCTGCGGCAGGGGCTGAACCGGAGCGGCTGCTG  
CAGGAGGAGACTTTGAGCCCGACGCGCGGACGGGGATCAGCCCCGCGCGC  
GCGCACGTGGCGGCCCGACCTGGTGACGGCGTACGAGCAGACGGTGAACC  
AGGAGATCAACTTCCAAAAGAGTTTCAACAACCACGTGCGCACGCTGTTGGCG  
CGCGAGGAGGTGACCATCGGGCTGATGCACCTGTGGGACTTTGTAAGCGCGCT  
GGTGCAGAACCCCAACAGCAAGCCTCTGACGGCGCAGCTGTTCTGATAGTGA  
AGCACAGCAGGGACAACGAGGCGTTTAGGGACGCGCTGCTGAACATACCGAG  
CCCAGGGTCCGTGGCTGCTGGACCTGATTAACATCCTGCAGAGCATAAGTGGT  
GCAGGAGCGCAGCCTGAGCCTGGCCGACAAGGTGGCGGCCATCAACTACTCG  
ATGCTGAGCCTGGGCAAGTTTTACGCGCGCAAGATCTACCAGACGCCGTACGT  
GCCATAGACAAGGAGGTGAAGATCGACGGTTTTTACATGCGCATGGCGCTGA  
AGGTGCTCACCTGAGCGACGACCTGGGCGTGTACCGCAACGAGCGCATCCAC  
AAGGCCGTGAGCGTGAGCCGGCGGCGGAGCTGAGCGACCGGAGCTGATGC  
ACAGCCTGCAGCGGGCGCTGGCGGGCGCCGCGCAGCGGCGACAGGGAGGCGG  
AGTCCTACTTCGATGCGGGGGCGGACCTGCGCTGGGCGCCAGCCGGCGGGC  
CCTGGAGGCCGCGGGGTCGCGGAGGACTATGACGAGGACGGCGAGGAGGA  
TGAGGAGTACGAGCTAGAGGAGGGCGAGTACCTGGAATAAACCGCGGGTGGT  
GTTTCCGGTAGATGCAAGACCCGAACGTGGTGGACCCGGCGCTGCGGGCGGC  
TCTGCAGAGCCAGCCGTCCGGCCTTAACCTCCTCAGACGACTGGCGACAGGTCA  
TGGACCGCATCATGTCGCTGACGGCGGTAACCCGGACGCGTTCCGGCAGCA  
CCCGCAGGCCAACAGGCTCTCCGCCATCCTGGAGCGGTTGGTGCCTGCGCGC  
TCGAACCCACGCACGAGAAGGTGCTGGCCATAGTGAACGCGCTGGCCGAGAA  
CAGGGCCATCCGCCGGACGAGGCCGGGCTGGTGTACGACGCGCTGCTGCAG  
CGCGTGGCCCGCTACAACAGCGGCAACGTGCAGACCAACCTGGACCGGCTGG  
TGGGGGACGTGCGCGAGGCGGTGGCGCAGCGCGAGCGCGGGATCGGCAGG

GCAACCTGGGCTCCATGGTGGCGCTGAATGCCTTCTGAGCACGCAGCCGGCC  
AACGTGCCCGGGGGCAGGAAGACTACACCAACTTTGTGAGCGCGCTGCCGGC  
TGATGGTGACCGAGACCCCCAGAGCGAGGTGTACCAAGTCGGGCCCGGACTA  
CTTCTTCCAGACCAGCAGACAGGGCCTGCAGACGGTGAACCTGAGCCAGGCTT  
TCAAGAACCTGCGGGGGCTGTGGGGCGTGAAGGCGCCACCGGCGACCGGG  
CGACGGTGTCCAGCCTGTGACGCCAACTCGCGCCTGCTGCTGCTGCTGATC  
GCGCCGTTACGGACAGCGGCAGCGTGTCCCGGGACACCTACCTGGGGCACC  
TGCTGACCCTGTACCGGAGGCCATCGGGCAGGCGCAGGTGGACGAGCACAC  
CTTCCAGGAGATCACCAAGCTGAGCCGCGCGCTGGGGCAGGAGGACACGAGC  
AGCCTGGAGGCGACTCTGAACCTACCTGCTGACCAACCGGCGGCAGAAGATTCC  
CTCGCTGCACAGCCTGACCTCCGAGGAGGAGCGCATCTTGGCTACGTGCAGC  
AGAGCGTGAGCCTGAACCTGATGCGCGACGGGGTGACGCCAGCGTGGCGCT  
GGACATGACCGCGCAACATGGAACCGGGCATGTACGCCGCGCACCGGCCT  
TACATCAACCGCCTGATGGACTACCTGCATCGCGGGCGCCGTGAACCCGCA  
GTACTTTACCAACGCCATCCTGAACCCGCACTGGCTCCCGCCCGCGGGTTCT  
ACAGCGGGGGCTTCGAGGTCCCGGAGACCAACGATGGCTTCTGTGGGACGA  
CATGGACGACAGCGTGTCTCCCGCGGCCCGCAGGGCTGGCGGAAGCGTCC  
CTGCTGCGTCCCAAGAAGGAGGAGGAGGAGGAGGCGAGTCCCGCGCGCGGCA  
GCAGCGGCTGGCTTCTGTCCGAGCTGGGGCGGCAGCCGCGCGCGGCC  
CCGGGTCCCTGGGCGGCAGCCCTTTCCGAGCCTGTTGGGGTCTCTGCACAG  
CGAGCGCACCCCGCCCTCGGCTGCTGGGCGAGGACGAGTACCTGAATAACT  
CCCTGCTGCAGCCGGTGGGGAGAAAACTGCCTCCCGCCTTCCCAACAAC  
GGGATAGAGAGCCTGGTGGACAAGATGAGCAGATGGAAGACCTATGCCGAGGA  
GCACAGGGACGCGCCTGCGCTCCGGCCGCCACGCGGGCGCCAGCGCCACGA  
CCGGCAGCGGGGGCTGGTGTGGGATGACGAGGACTCCGCGGACGATAGCAGC  
GTGCTGGACCTGGGAGGGAGCGGCAACCCGTTCCGCGACCTGCGCCCGCGCC  
TGGGGAGGATGTTTTAAAAAAAAAAAAAAAAAGCAAGAAGCATGATGCAAAAATT  
AAATAAACTCACCAAGGCCATGGCGACCGAGCGTTGGTTTCTGTGTTCCCTT  
CAGTATGCGGCGCGCGGCGATGTACCAGGAGGGACCTCCTCCCTCTTACGAGA  
GCGTGGTGGGCGCGGCGGCGGCGGCCCTTCTCCCTTTGCGTCGAGCT  
GCTGGAGCCCGGTACGTGCTCCGCGCTACCTGCGGCCCTACGGGGGGGAGA  
AACAGCATCCGTTACTCGGAGCTGGCGCCCTGTTCCGACACCACCGGGTGTA  
CCTGGTGGACAACAAGTGGCGGACGTGGCCTCCCTGAACCTACCAGAAGCACC  
ACAGCAATTTTTGACCACGGTCATCCAGAACAATGACTACAGCCCGAGCGAGG  
CCAGCACCCAGACCATCAATCTGGATGACCGGTCGCACTGGGGCGGCGACCTG  
AAAACCATCCTGCACACCAACATGCCCAACGTGAACGAGTTTATGTTACCAAT  
AAGTTCAAGGCGCGGGTGTGTTGTCGCGCTCGCACACCAAGGAAGACCGGG  
TGGAGCTGAAGTACGAGTGGGTGGAGTTCGAGCTGCCAGAGGGCAACTACTCC  
GAGACCATGACCATTGACCTGATGAACAACGCGATCGTGGAGCACTATCTGAAA  
GTGGGCAGGCAGAACGGGGTCTGGAGAGCGACATCGGGGTCAAGTTCGACA  
CCAGGAACCTCCGCTGGGGCTGGACCCCGTGACCGGGCTGGTTATGCCCGG  
GGTGTACCAACGAGGCCCTTCCATCCCGACATCATCCTGCTGCCCGGCTGCG  
GGGTGGACTTCACTTACAGCCGCTGAGCAACCTCCTGGGCATCCGCAAGCGG

CAGCCCTTCCAGGAGGGCTTCAGGATCACCTACGAGGACCTGGAGGGGGCA  
ACATCCCCGCGCTCCTCGATGTGGAGGCCTACCAGGATAGCTTGAAGGAAAT  
GAGGCGGGACAGGAGGATACCGCCCCGCGCCTCCGCGCCGCGGAGCAG  
GGCGAGGATGCTGCTGACACCGCGGCCGCGGACGGGGCAGAGGCCGACCCC  
GCTATGGTGGTGGAGGCTCCCGAGCAGGAGGAGACATGAATGACAGTGC GG  
TGCGCGGAGACACCTTCGTACCCGGGGGAGGAAAAGCAAGCGGAGCCGA  
GGCCGCGGCCGAGGAAAAGCAACTGGCGGCAGCAGCGGCGGCGCGCGTT  
GGCCGCGGCCGAGGCTGAGTCTGAGGGGACCAAGCCCGCCAAGGAGCCCGT  
GATTAAGCCCTGACCGAAGATAGCAAGAAGCGCAGTTACAACCTGCTCAAGGA  
CAGCACCAACACCGCGTACCGCAGCTGGTACCTGGCCTACAACACGCGCACC  
CGTCGACGGGGGTGCGCTCCTGGACCCTGCTGTGCACGCCGGACGTGACCTG  
CGGCTCGGAGCAGGTGACTGGTCGCTGCCGACATGATGCAAGACCCCGTGA  
CCTTCCGCTCCACGCGGCAGGTCAGCAACTTCCCGGTGGTGGGCGCCGAGCT  
GTGCCCCGTGCACTCCAAGAGCTTCTACAACGACCAGGCCGTCTACTCCAGC  
TCATCCGCCAGTTACCTCTCTGACCCACGTGTTCAATCGCTTTCCCTGAGAACC  
AGATTCTGGCGCGCCCGCCGCCCCACCATCACACCGTCAAGTGAACCGTT  
CCTGCTCTCACAGATCACGGGACGCTACCGCTGCGCAACAGCATCGGAGGAGT  
CCAGCGAGTGACCGTTACTGACGCCAGACGCCGACCTGCCCTACGTTTACA  
AGGCTTGGGCATAGTCTCGCCGCGCTCCTTTCCAGCCGCACTTTTTGAGCAA  
CACCACATCATGTCCATCCTGATCTACCCAGCAATAACTCCGGCTGGGGACT  
GCTGCGCGGCCAGCAAGATGTTCCGAGGGGCGAGGAAGCGTTCCGAGCAG  
CACCCCGTGC CGTGC CGGGCACTTCCGCGCCCCCTGGGAGCGCACAAAC  
GGCGCCGCGCGGGGGCGCACACCGTGGACGACGCCATCGACTCGGTGGTGG  
AGCAGGCGCGCAACTACAGGCCCGCGGTCTCTACCGTGGACGCGGCCATCCA  
GACCGTGGTGC GGCGCGCGGGTACGCCAAGCTGAAGAGCCGCGCGGAA  
GCGCGTGGCCCGCGCCACCGCCGCCGACCCGGGGCGCGCCGCAAAACGCGC  
CGCCGCGGCCCTGCTTCGCCGGCCAAGCGCACGGGCGCGCGCGCCAT  
GAGGGCCGCGCGCCCTTGGCCGCGGCATACCGCCGCCACCATGGCCCCC  
CGTACCCGAAGACGCGCGGCCCGCCGCCCGCCGCCCGCCATCAGTGACATGG  
CCAGCAGGCGCCGGGGCAACGTGACTGGGTGCGCGACTCGGTGACCGGCAC  
GCGCGTGGCCGTGCGCTTCCGCCCCCGCGGACTTGAGATGATGTGAAAAAAC  
AACTGAGTCTCCTGCTGTTGTGTATCCCAGCGCGCGCGCGCGCAGC  
GTCATGTCCAAGCGCAAAATCAAAGAAGAGATGCTCCAGGTCGTGCGCCGGA  
GATCTATGGGCCCCCGAAGAAGGAAGAGCAGGATTCGAAGCCCGCAAGATAA  
AGCGGGTCAAAAAGAAAAAGAAAGATGATGACGATGCCGATGGGGAGGTGGAG  
TTCCTGCGCGCCACGGCGCCAGGCGCCCGGTGCAGTGGAAAGGGCCGCGCGC  
GTAAAGCGCTCCTGCGCCCCGGCACCGCGGTGGTCTTACGCCCGCGGAGC  
GCTCCACCCGACTTTCAAGCGCTCTATGACGAGGTGTACGGCGACGAAGAC  
CTGCTGGAGCAGGCCAACGAGCGCTTCGGAGAGTTTGCTTACGGGAAGCGTCA  
GCGGGCGCTGGGGAAGGAGGACCTGCTGGCGCTGCCGCTGGACCAGGGCAA  
CCCCACCCAGTCTGAAGCCCGTACCCTGCAGCAGGTGCTGCCGAGCAGC  
GCACCTCCGAGGCGAAGCGGGTCTGAAGCGCGAGGGCGCGGACCTGGCG  
CCCACCGTGCAGCTCATGGTGCCCAAGCGGCAGAGGCTGGAGGATGTGCTGG

AGAAAATGAAAGTAGACCCCGGTCTGCAGCCGGACATCAGGGTCCGCCCATC  
AAGCAGGTGGCGCCGGGCCCTCGGGCTGCAGACCGTGGACGTGGTCATCCCCA  
CCGGCAACTCCCCCGCCGCCACCACTACCGCTGCCTCCACGGACATGGA  
GACACAGACCGATCCCGCCGCGAGCCGACCCGCGAGCCGCCGCCGCCGACCTCC  
TCGGCGGAGGTGCAGACGGACCCCTGGCTGCCGCCGGCGATGTCAGCTCCCC  
GCGCGCTCGCGGGCGCAGGAAGTACGGCGCCGCCAACGCGCTCCTGCCCG  
AGTACGCCTTGATCCTTCCATCGCGCCACCCCGGCTACCGAGGCTATACC  
TACCGCCCGGAAGAGCCAAGGGTTCACCCGCGTCCCCGCCGACGCGCCG  
CCGCCACCACCCGCCGCCGCCGCCGACGCGCAGCCGCGACTGGCTCCAGT  
CTCCGTGAGGAAAGTGGCGCGACGGACACACCCTGGTGTGCCAGGGCG  
CGCTACCACCCAGCATCGTTTAAAAGCCTGTTGTGGTCTTGCAGATATGGCC  
CTCACTTGCCGCTCCGTTTCCCGGTGCCGGGATACCGAGGAGGAAGATCGCG  
CCGCAGGAGGGTCTGGCCGGCCGCCCTGAGCGGAGGCAGCCGCCGCGC  
GCACCGGCGGCGACGCGCCACCAGCCGACGCATGCGCGCGGGGTGCTGCC  
CCTGTTAATCCCCCTGATCGCGCGGCGATCGCGCCGTGCCCGGGATCGCCT  
CCGTGGCCTTGCAAGCGTCCAGAGGCATTGACAGACTTGCAAACCTTGCAAATA  
TGAAAAAAAACCCCAATAAAAAAGTCTAGACTCTCACGCTCGCTTGGTCTGT  
GACTATTTGTAGAATGGAAGACATCAACTTTGCGTCGCTGGCCCCGCGTCAGC  
GCTCGCGCCCGTTCCCTGGGACACTGGAACGATATCGGCACCAGCAACATGACC  
GGTGGCGCCTTCAGTTGGGGCTCTCTGTGGAGCGGCATTAAGTATCGGGTC  
TGCCGTTAAAAATTACGGCTCCCGGGCTGGAACAGCAGCACGGGCCAGATGT  
TGAGAGACAAGTTGAAAGAGCAGAATTCACGACAGAAGGTGGTGGAGGGCCTG  
GCCTCCGGCATCAACGGGGTGGTGGACCTGGCCAACAGGCCGTGCAGAATA  
AGATCAACAGCAGACTGGACCCCGCCCGCCGGTGGAGGAGGTGCCGCCGGC  
GCTGGAGACGGTGTCCCCGATGGGCGTGGCGAGAAGCGCCCGCGCCCGAT  
AGGGAAGAGACCACTTGGTCACGCAGACCGATGAGCCGCCCCCGTATGAGGA  
GGCCCTGAAGCAAGTCTGCCACACGCGGCCATCGCGCCATGGCCACC  
GGGGTGGTGGCCGCCACACCCCGCCACGCTGGACTTGCCTCCGCCCGCCG  
ATGTGCCGACGAGCAGAAGGCGGCACAGCCGGGCCCGCCCGCGACCGCCTC  
CCGTTCTCCGCCGGTCTCTGCGCCGCGGCCAGCGGCCCGCCCGGGGG  
GGTCCGAGGCACGGCACTGGCAGAGCACGCTGAACAGCATCGTGGGTCTG  
GGGGTCCGGTCCGTGAAGCGCCGCCGATGCTACTGAATAGCTTAGCTAACGTG  
TTGTATGTGTATGCGCCCTATGTCGCCGCCAGAGGAGCTGCTGAGTCGCCG  
CCGTTCCGCGGCCACCACCACCGCCACTCCGCCCTCAAGATGGCGACCCCA  
TCGATGATGCCGAGTGGTCTACATGCACATCTCGGGCCAGGACGCCTCGGA  
GTACCTGAGCCCCGGGTGGTGCAGTTCGCCCGCGCCACCAGAGCTACTTCA  
GCCTGAGTAAAGTTTAGGAACCCACGGTGGCGCCACGCACGATGTGACC  
ACCGACCGTCTCAGCGCCTGACGCTGCGGTTCAATCCCGTGGACCGCGAGGA  
CACCGCTACTCGTACAAGGCGCGTTACCCCTGGCCGTGGGCGACAACCGC  
GTGCTGGACATGGCCTCCACCTACTTTGACATCCGCGGGGTGCTGGACCGGG  
TCCCACCTTCAAGCCCTACTCTGGCACCGCCTACAACCTCCCTGGCCCCAAGG  
GCGCTCCCAACTCCTGCGAGTGGGAGCAAGAGAACTCAGGCAGTTGAAGAA  
GCAGCAGAAGAGGAAGAAGAAGATGCTGACGGTCAAGCTGAGGAAGAGCAAGC

AGCTACCAAAAAGACTCATGTATATGCTCAGGCTCCCCTTTCTGGCGAAAAAATT  
AGTAAAGATGGTCTGCAAATAGGAACGGACGCTACAGCTACAGAACAAAAACCT  
ATTTATGCAGACCCTACATTCCAGCCCGAACCCCAAATCGGGGAGTCCCAGTGG  
AATGAGGCAGATGCTACAGTCGCCGGCGGTAGAGTGCTAAAGAAATCTACTCC  
CATGAAACCATGCTATGGTTCCTATGCAAGACCACAAAATGCTAATGGAGGTCA  
GGGTGTAATAACGGCAAATGCCAGGGACAGCTAGAATCTCAGGTTGAAATGC  
AATTCCTTTCAACTTCTGAAAACGCCCGTAACGAGGCTAACAAATTCAGCCCAA  
ATTGGTGTGTATAGTGAGGATGTGCACATGGAGACCCCGGATACGCACCTTTC  
TTACAAGCCCGCAAAAAGCGATGACAATTCAAAATCATGCTGGGTCAGCAGTC  
CATGCCCAACAGACCTAATTACATCGGCTTCAGAGACAACCTTTATCGGCCTCAT  
GTATTACAATAGCACTGGCAACATGGGAGTGCTTGCAGGTCAGGCCTCTCAGTT  
GAATGCAGTGGTGGACTTGCAAGACAGAAAACAGAACTGTCTACCAGCTCTT  
GCTTGATTCCATGGGTGACAGAACAGATACTTTTCCATGTGGAATCAGGCAGT  
GGACAGTTATGACCAGATGTTAGAATTATTGAAAATCATGGAATGAAGACCA  
GCTCCCCAACTATTGTTTCCCTCTGGGTGGCATAGGGGTAAGTACACTTACCA  
GGCTGTAAAACCAACAATGGCAATAACGGGGGCCAGGTGACTTGGACAAAAG  
ATGAAACTTTTGCAGATCGCAATGAAATAGGGGTGGGAAACAATTTCCGCTATGG  
AGATCAACCTCAGTGCCAACCTGTGGAGAACTTCTGTACTCCAACGTGGCGC  
TGTACTACCAGACAAGCTTAAGTACAACCCCTCCAATGTGGACATCTCTGACA  
ACCCCAACCTACGATTACATGAACAAGCGAGTGGTGGCCCCGGGGCTGGTG  
GACTGCTACATCAACCTGGGCGCGCTGGTCTGGACTACATGGACAACGT  
CAACCCCTTCAACCACCACCGCAATGCCGGCTGCGCTACCGCTCCATGCTCC  
TGGGCAACGGGCGCTACGTGCCCTTCCACATCCAGGTGCCCCAGAAGTTCTTT  
GCCATCAAGAACCTCCTCCTCCTGCCGGCTCTACACCTACGAGTGGAACTTC  
AGGAAGGATGTCAACATGGTCTCCAGAGCTCTCTGGTAACGATCTCAGGGT  
GGACGGGGCCAGCATCAAGTTCGAGAGCATCTGCCTCTACGCCACCTTCTTCC  
CCATGGCCCAACACGGCTCCACGCTCGAGGCCATGCTCAGGAACGACACC  
AACGACCAGTCTTCAATGACTACCTCTCCGCCGCCAACATGCTCTACCCATA  
CCCGCCAACGCCACCAACGTCCCCATCTCCATCCCCTCGCGCAACTGGGCGGC  
CTTCCGCGGGTGGGCCTTACCCGCCCTCAAGACCAAGGAGACCCCTCCCTGG  
GCTCGGGATTGACCCCTACTACACCTACTCGGGCTCCATTCCCTACCTGGACG  
GCACCTTCTACCTCAACCACACTTTCAAGAAGTCTCGGTACCTTCGACTCCT  
CGGTGAGTGGCCGGCAACGACCGTCTGCTACCCCCAACGAGTTGAGATC  
AAGCGCTCGGTGACGGGGAGGGCTACAACGTGGCCAGTGCAACATGACCA  
AGGACTGGTTCCTGGTCCAGATGCTGGCCAACTACAACATCGGCTACCAGGC  
TTCTACATCCCAGAGAGCTACAAGGACAGGATGTACTCCTTCTCAGGAATTC  
CAGCCCATGAGCCGGCAGGTGGTGGACCAGACCAAGTACAAGGACTACCAGGA  
GGTGGGCATCATCCACCAGCACAACAACCTCGGGCTTCGTGGGTACCTCGCCC  
CCACCATGCGCGAGGGACAGGCCTACCCGCCAACTTCCCTATCCGCTCATA  
GGCAAGACCGCGTGCACAGCATCACCCAGAAAAGTTCTCTGCGACCGCAC  
CCTCTGGCGCATCCCCTTCTCCAGCAACTTCATGTCCATGGGTGCGCTCTCGGA  
CCTGGGCGCAGAACTTGCTCTACGCCAACTCCGCCACGCCCTCGACATGACCT  
TCGAGGTGACCCCATGGACGAGCCCACTTCTCTATGTTCTGTTCTGAAGTCT

TTGACGTGGTCCGGGTCCACCAGCCGCACCGCGGCGTCATCGAGACCGTGTAC  
CTGCGTACGCCCTTCTCGGCCGGCAACGCCACCACCTAAAGAAGCAAGCCGCA  
GTCATCGCCGCCTGCATGCCGTGGGTTCCACCGAGCAAGAGCTCAGGGCCAT  
CGTCAGAGACCTGGGATGCGGGCCCTATTTTTGGGCACCTTCGACAAGCGCT  
TCCCTGGCTTTGTCTCCCCACACAAGCTGGCCTGCGCCATCGTCAACACGGCC  
GGCCGCGAGACCGGGGGCGTGCCTGGCTGGCCTTCGCCTGGAACCCGCGCT  
CCAAAACATGCTTCCTCTTTGACCCCTTCGGCTTTTCGGACGAGCGGCTCAAGC  
AAATCTACGAGTTGAGTACGAGGGCTTGTGCGTGCAGCGCCATCGCCTCC  
TCGCCCCGACCGCTGCGTCAACCCTCGAAAAGTCCACCAGACCGTGCAGGGGC  
CCGACTCGGCCGCTGCGGTCTCTTCTGCTGCATGTTTCTGCACGCCTTTGTGC  
ACTGGCCTCAGAGTCCCATGGACCGCAACCCACCATGAACTTGCTGACGGGG  
GTGCCAACTCCATGCTCCAGAGCCCCAGGTGAGCCACCCTGCGCCGCAA  
CCAGGAGCAGCTCTACAGCTTCTGGAGCGCCACTCGCCTTACTTCCGCCGCC  
ACAGCGCACAGATCAGGAGGGCCACCTCCTTCCGACTTGCAAGAGATGCCAA  
GAAGGGTAATAACGATGTACACACTTTTTTTCTCAATAAATGGCATCTTTTTATT  
ATACAAGCTCTCTGGGGTATTCATTTCCACCACCACCCGCCGTTGTCGCCATC  
TGGCTCTATTTAGAAATCGAAAGGGTCTGCCGGGAGTGCCTGCGCCACGG  
GCAGGGACACGTTGCGATACTGGTAGCGGGTGCCTTGAACCTCGGGCACC  
ACCAGGCGAGGCAGCTCGGGGAAGTTTTGCTCCACAGGCTGCGGGTCAGCA  
CCAGCGCTTCATCAGGTGCGGGCGCCGAGATCTTGAAGTCCGAGTTGGGGCC  
GCCGCCCTGCGCGCGGAGTTGCGGTACACCGGGTTGCAGCACTGGAACACC  
AACAGCGCCGGGTGCTTACGCTGGCCAGCAGCTGCGGTGCGGAGATCAGCT  
CGCGCTCAGGTCTCCGCTTGTCTAGCGCGAAGCGGGTTCATTTGGGCACT  
TGCCGCCCCAGGAAGGGCGCGTGCCTCGGTTTCGAGTTGCAGTGCAGCGCA  
GCGGGATCAGCAGGTGCCCGTGCCTGGACTCGGCGTTGGGGTACAGCGCGCG  
CATGAAGGCCTGCATCTGGCGGAAGGCCATCTGGGCCTTGGCGCCCTCCGAGA  
AGAACATGCCGAGGACTTGCCCGAGAAGTGGTTTGGGGGCAGCTGGCGTC  
GTGCAGGCAGCAGCGCGCGTGGTGGCGATCTGCACCACGTTGCGCCCC  
CACCGGTTCTTACGATCTTGGCCTTGGACGATTGCTCCTTCAGCGCGCGCTGC  
CCGTTCTCGCTGGTCACATCCATCTCGATCACATGTTCTTGTTCACCATGCTGC  
TGCCGTGCAGACACTTACGCTCGCCCTCCGTCTCGGTGCAGCGGTGCTGCCAC  
AGCGCGCAGCCCGTGGGCTCGAAAGACTTGTAGGTACCTCCGCGAAGGACTG  
CAGGTACCCCTGCAAAAAGCGGCCCATCATGGTCACGAAGGTCTTGTGCTGCT  
GAAGGTCAGCTGCAGCCCGGTTGCTCCTCGTTACGCCAGGTCTTGCACACGG  
CCGCCAGCGCTCCACCTGGTCGGGCAGCATCTTGAAGTTACCTTACGCTCA  
TTCTCCACGTGGTACTTGTCCATCAGCGTGCAGCGCCGCTCCATGCCCTTCTCC  
CAGGCCGACACCAGCGGCAGGCTCACGGGGTTCTTACCATCACCGTGGCCG  
CCGCTCCGCCGCGCTTTGCTTTCCGCCCGCTGTTCTTCTTCTTCTTCTCT  
CTTCTCGCCGCGCCACTCGCAGCCCCCGCACCCAGGGGTGCTTCTCTGCT  
AGGCGCTGCACCTTGGCTTGGCGTTGGCGCCCTGCTTGTGCGCACGGGGC  
GGTTGCTGAAGCCCACCATCACAGCGCGGCTTCTTGTGCTCGTCTCGCTG  
TCCAGAATGACCTCCGGGAGGGGGGTTGGTCATCCTCAGTACCGAGGCAC  
GCTTCTTTTTCTTCTGGGGGCTTCCGACGCTCCGCGGCTGCGGCCGCTGCC

GAGGTGGAAGGCCGAGGGCTGGGCGTGCGCGGCACCAGCGCGTCTCGCAG  
CCGTCTCTGCTCTCGGACTCGAGACGGAGGCCGGCCCGCTTCTCGGGG  
GCGCGCGGGGCGGGGAGGCGGCGGGCGGCGACGGAGACGGGGACGAGACA  
TCGTCCAGGGTGGGTGGACGGCGGGCCGCGCCGCTCCGCGCTCGGGGGTG  
GTCTCGCGCTGGTCTTCCCGACTGGCCATCTCCCACTGCTCCTTCTCTAT  
AGGCAGAAAGAGATCATGGAGTCTCTCATGCGAGTCGAGAAGGAGGAGACAG  
CCTAACCGCCCTCTGAGCCCTCCACCACCGCCGCCACCACCGCAATGCCG  
CCGCGGACGACGCGCCACCGAGACCACCGCCAGTACCACCTCCCCAGCGA  
CGCACCCCGCTCGAGAATGAAGTGCTGATCGAGCAGGACCCGGGTTTTGTGA  
GCGGAGAGGAGGATGAGGTGGATGAGAAGGAGAAGGAGGAGGTGCGCCGCTC  
AGTGCCAAAAGAGGATAAAAAGCAAGACCAGGACGACGCAGATAAGGATGAGA  
CAGCAGTCGGGCGGGGAACGGGAAGCCATGATGCTGATGACGGCTACCTAGA  
CGTGGGAGACGACGTGCTGCTTAAGCACCTGCACCGCCAGTGCCTCATCGTCT  
GCGACGCGCTGCAGGAGCGCTGCGAAGTGCCCTGGACGTGGCGGAGGTCAG  
CCGCGCCTACGAGCGGCACCTTTCGCGCCGACGTGCCCCCAAGCGCCGG  
GAGAACGGCACCTGCGAGCCCAACCCGCGTCTCAACTTCTACCCGGTCTTCGC  
GGTACCCGAGGTGCTGGCCACCTACCACATCTTTTTCCAAAAGTCAAGATCCC  
CCTCTCTGCCGCGCCAAACCGCACCCGCGCCGACAAAACCTGACCCTGCGG  
CAGGGCGCCACATACTGATATCGCCTCTCTGGAGGAAGTGCCCAAGATCTT  
CGAGGGTCTCGGTGCGGACGAGAAAACGGCGGGCAACGCTCTGCACGGAGAC  
AGCGAAAACGAGAGTCACTCGGGGGTGTGGTGGAGCTCGAGGGCGACAACG  
CGCGCTGGCCGACTCAAGCGCAGCATAGAGGTCACCCACTTTGCCACCCG  
GCGCTCAACCTGCCCCCAAGGTCATGAGTGTGGTATGGGCGAGCTCATCAT  
GCGCCGCGCCAGCCCTGGCCGCGGATGCAAACTTGCAAGAGTCTCCGAG  
GAAGGCCTGCCCGCGGTGAGCGACGAGCAGCTGGCGCGCTGGCTGGAGACCC  
GCGACCCCGCGCAGCTGGAGGAGCGGCGCAAGCTCATGATGGCCGCGGTGCT  
GGTACCGTGGAGCTCGAGTGTCTGCAGCGCTTCTTCGCGGACCCCGAGATGC  
AGCGCAAGCTCGAGGAGACCCTGCACTACACCTTCCGCCAGGGCTACGTGCGC  
CAGGCCTGCAAGATCTCAACGTGGAGCTCTGCAACCTGGTCTCCTACCTGGG  
CATCCTGCACGAGAACCCTCGGGCAGAACGTCCTGCACTCCACCCTCAAAG  
GGGAGGCGCGCCGACTACATCCGCGACTGCGCCTACCTTCTCTCTGCTAC  
ACCTGGCAGACGGCCATGGGGGTCTGGCAGCAGTGCCTGGAGGAGCGCAACC  
TCAAGGAGCTGAAAAGCTCCTCAAGCGCACCCCTCAGGGACCTCTGGACGGGC  
CTGCTCAAGACCCTGCAGCAGGGCCTGCCCGACTTACCAGCCAGAGCATGC  
TGCAGAACTTCAAGACTTTCATCCTGGAGCGCTCGGGCATCCTGCCGGCCACT  
TGCTGCGCGCTGCCAGCGACTTCTGTGCCATCAAGTACAGGGAGTGCCTGGC  
GCCGCTCTGGGGCCACTGCTACCTTCTCCAGCTGGCCAACTACCTCGCCTACC  
ACTCGGACCTCATGGAAGACGTGAGCGGCGAGGGCCTGCTCGAGTGCCACTG  
CCGCTGCAACCTCTGCACGCCCCACCCTCTCTAGTCTGCAACCCGACAGCTGC  
TCAGCGAGAGTCAGATTATCGGTACCTTCGAGCTGCAGGGTCCCTCGCCTGAC  
GAGAAGTCCGCGGCTCCAGGGCTGAAACTCACTCCGGGGCTGTGGACTTCCCG  
CTACCTACGCAAATTTGTACCTGAGGACTACCACGCCACGAGATCAGGTTCTA

CGAAGACCAATCCCGCCCGCCCAAGCGGAGCTACCGCCTGCGTCATCACCC  
AGGGGCACATCCTGGGCCAATTGCAAGCCATCAACAAAGCCCGCCGAGAGTTC  
TTGCTGAAAAAGGGTCGGGGGGTACTTGGACCCCCAGTCCGGCGAGGAGC  
TAAACCCGCTACCCCGCCGCGCCCGCCAGCAGCGGGACCTTGCTTCCAGGAT  
GGCACCCAGAAAGAAGCAGCAGCGCCGCGCCGCGCCGAGCCATACATGCTT  
CTGGAGGAAGAGGAGGAGGACTGGGACAGTCAGGCAGAGGAGGTTTCGGACG  
AGGAGCAGGAGGAGATGATGGAAGACTGGGAGGAGGACAGCAGCCTAGACGA  
GGAAGCTTCAGAGGCCGAAGAGGTGGCAGACGCAACACCATCGCCCTCGGTC  
GCAGCCCCCTCGCCGGGGCCCTGAAATCCTCCGAACCCAGCACCAGCGCTAT  
AACCTCCGCTCCTCCGGCGCCGCGCCACCCGCCGAGACCCAAACCGTAGA  
TGGGACACCACAGGAACCGGGGTGCGTAAGTCCAAGTGCCCGCCGCGCCAC  
CGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCGCCAGGGGTACCCTCGTGGCGCGGGGACAA  
GAACGCCATAGTCGCTGCTTGAAGACTGCGGGGGCAACATCTCTTTCGCCC  
GCCGCTTCCCTGCTATTCCACCACGGGGTCCGCTTTTCCCGCAATGTCCTGCATT  
ACTACCGTCATCTCTACAGCCCTACTGCAGCGGGGACCCAGAGGCGGCGAGCG  
GCAGCCACAGCGGCGACCACCACCTAGGAAGATATCCTCCGCGGGCAAGACA  
GCGGCAGCAGCGGCCAGGAGACCCGCGGCAGCAGCGGCGGGAGCGGTGGGC  
GCACTGCGCCTCTCGCCCAACGAACCCCTCTCGACCCGGGAGCTCAGACACAG  
GATCTTCCCACTTTGTATGCCATCTTCCAACAGAGCAGAGGCCAGGAGCAGGA  
GCTGAAAATAAAAAACAGATCTCTGCGCTCCCTCACCCGCAGCTGTCTGTATCA  
CAAAAGCGAAGATCAGCTTCGGCGCACGCTGGAGGACGCGGAGGCACTCTTCA  
GCAAATACTGCGCGCTCACTCTTAAAGACTAGCTCCGCGCCCTTCTCGAATTTA  
GGCGGGAGAAAACACTCATCGCCGGCCGCGCCAGCCCGCCAGCCGAGCGGAG  
ATGAGCAAAGAGATTCCACGCCATACATGTGGAGCTACCAGCCGCAGATGGG  
ACTCGCGGGCGGAGCGGCCAGGACTACTCCACCCGCATGAACTACATGAGC  
GCGGGACCCACATGATCTCACAGGTCAACGGGATCCGCGCCAGCGAAACCA  
AATACTGCTGGAACAGGCGGCCATCACCGCCACGCCCCGCCATAATCTCAACC  
CCCGAAATTGGCCCGCCGCCCTCGTGTACCAGGAAACCCCTCCGCCACCACC  
GTACTACTTCCGCGTGACGCCAGGCCGAAGTCCAGATGACTAACTCAGGGGC  
GCAGCTCGCGGGCGGCTTTCTGTCACGGGGCGCGGCCGCTCCGACCAGGTATA  
AGACACCTGATGATCAGAGGCCGAGGTATCCAGCTCAACGACGAGTCGGTGAG  
CTCTTCGCTCGGTCTCCGTCCGACGGAACCTTCCAGCTCGCCGGATCCGGCC  
GCTCTTCGTTACGCCCGCCAGGCGTACCTGACTCTGCAGACCTCGTCTCCG  
GAGCCCCGCTCCGGCGGCATCGGAACCTCCAGTTCGTGGAGGAGTTCGTGC  
CCTCGGTCTACTTCAACCCCTTCTCGGACCTCCCGGACGCTACCCCGACCAG  
TTCATTCGAACTTTGACGCGGTGAAGGACTCGGCGGACGGCTACGACTGAAT  
GTCAGGTGTCGAGGCAGAGCAGCTTCGCTGAGACACCTCGAGCACTGCCGCC  
GCCACAAGTGCTTCGCCCGCGGTTCTGGTGAGTTCTGCTACTTTCAGCTACCCG  
AGGAGCATAACGAGGGGCCGCGCACGGCGTCCGCCTGACCACCCAGGGCGA  
GGTTACCTGTTCCCTCATCCGGGAGTTTACCCTCCGTCCCCTGCTAGTGGAGCG  
GGAGCGGGTCCCTGTGTCTAACTATCGCCTGCAACTGCCCTAACCCCTGGAT  
TACATCAAGATCTTTGCTGTCATCTCTGTGCTGAGTTTAAACCGCTGAGATCA  
GAATCTACTGGGGCTCCTGTGCGCATCCTGTGAACGCCACCGTCTTACCCACC

CCGACCAGGCCAGGCCAACCTCACCTGCGGTCTGCATCGGAGGGCCAAGAA  
GTACCTCACCTGGTACTTCAACGGCACCCCTTTGTGGTTTACAACAGCTTCGA  
CGGGGACGGAGTCTCCCTGAAAGACCAGCTCTCCGGTCTCAGCTACTCCATCC  
ACAAGAACCACCCTCCAACCTTCCCTCCCTACCTGCCGGGAACCTACGAGT  
GCCTCACCGGCCGCTGCACCCACCTCACCCGCCTGATCGTAAACCAGAGCTTT  
CCGGGAACAGATAACTCCCTCTTCCCAGAACAGGAGGTGAGCTCAGGAACT  
CCCCGGGGACCAGGGCGGAGACGTACCTTCGACCCTTGTGGGGTTAGGATTTT  
TTATTACCGGGTTGCTGGCTCTTTAATCAAAGTTTCCTTGAGATTTGTTCTTTCC  
TTCTACGTGTATGAACACCTCAACCTCCAATAACTCTACCCTTTCCTCGGAATCA  
GGTGACTTCTCTGAAATCGGGCTTGGTGTGCTGCTTACTCTGTTGATTTTTTTCC  
TTATCATACTCAGCCTTCTGTGCCTCAGGCTCGCCGCCTGCTGCGCACACATCT  
ATATCTACTGCTGGTTGCTCAAGTGCAGGGGTGCCACCCAAGATGAACAGGTA  
CATGGTCTATCGATCCTAGGCCTGCTGGCCCTGGCGGCCTGCAGCGCCGCCA  
AAAAAGAGATTACCTTTGAGGAGCCCGCTTGAATGTAACTTTCAAGCCCGAGG  
GTGACCAATGCACCACCCTCGTCAAATGCGTTACCAATCATGAGAGGCTGCGCA  
TCGACTACAAAAACAAAATGGCCAGTTTGGGTCTATAGTGTGTTTACGCCCG  
GAGACCCCTCTAACTACTCTGTACCCGCTTCCAGGGCGGACAGCTAAAGATAT  
TCAATTACACTTTCCCTTTTTATGAGTTATGCGATGCGGTCTGATACATGTAAAA  
CAGTACAACCTGTGGCTCCCTCTCCCAGCGGTGTGGAAAATACTGGGTCT  
TACTGCTGTATGGCTTTCGAATCACTACGCTCGCTCTAATCTGCACGGTGCTAT  
ACATAAAATTCAGGCAGAGGCCAATCTTTATCGATGAAAAGAAAATGCCTTGATC  
GCTAACACCGGCTTTCTATCTGCAGAATGAATGCAATCACCTCCCTACTAATCAC  
CACCACCCTCCTTGGCATTGCCATGGGTTGACACGAATCGAAGTGCCAGTGG  
GGTCAAATGTCACCATGGTGGGCCCGCCGGCAATCCACCCTCATGTGGGAA  
AAATTTGTCCGCAATCAATGGGTTCAATTTCTGCTCTAACCGAATCAGTATCAAGC  
CCAGAGCCATCTGCGATGGGCAAAATCTAACTCTGATCAATGTCAAATGATGG  
ATGCTGGGTACTATTACGGGCAGCGGGGAGAAATCATTAACTGCGCAGCCCC  
ACAAGGACTACATGCTGCATGTAGTCGAGGCACCTCCCACTACCACCCCACTA  
CCACCTCTCCACCACCACCACCTACTACTACTACTACTACTACTACTACTACT  
TACCACTACCGCTGCCCGCCATACCCGCAAAAGCACCATGATTAGCACAAAGCC  
CCCTCGTGCTCACTCCACGCCGGCGGGCCCATCGGTGCGACCTCAGAAACCA  
CCGAGCTTTGCTTCTGCCAATGCACTAACGCCAGCGCTCATGAACTGTTGACCC  
TGGAGAATGAGGATGTCCAGCAGAGCTCCGCTTGCCTGACCCAGGAGGCTGTG  
GAGCCCGTTGCCCTGAAGCAGATCGGTGATTCAATAATTGACTCTTCTTCTTTTG  
CCACTCCCGAATACCCTCCCGATTCTACTTTCCACATCACGGGTACCAAAGACC  
CTAACCTCTCTTCTACCTGATGCTGCTGCTCTGTATCTCTGTGGTCTTCCGC  
GCTGATGTTACTGGGGATGTTCTGCTGCCTGATCTGCCGAGAAAGAGAAAAGC  
TCGCTCTCAGGGCCAACCACTGATGCCCTTCCCTACCCCGGATTTTGCAGA  
TAACAAGATATGAGCTCGCTGCTGACACTAACCGCTTTACTAGCCTGCGCTCTA  
ACCTTTGTCGCTTGCAGCTCGAGATTCCACAATGTCACAGCTGTGGCAGGAGAA  
AATGTTACTTTCAACTCCACGGCCGATACCCAGTGGTCTGGAGTGGCTCAGGT  
AGCTACTTAACTATCTGCAATAGCTCCACTTCCCGGCATATCCCAACCAAGT  
ACCAATGCAATGCCAGCCTGTTACCCTCATCAACGCTTCCACCCTGGACAATG

GACTCTATGTAGGCTATGTACCCTTTGGTGGGCAAGGAAAGACCCACGCTTACA  
ACCTGGAAGTTCGCCAGCCAGAACCACTACCCAAGCTTCTCCCACCACCACCA  
CCACCACCACCATCACCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCCACAGCAGCAGCAG  
CAGATTATTGACTTTGGTTTTGGCCAGCTCATCTGCCGCTACCCAGGCCATCTA  
CAGCTCTGTGCCCGAAACCACTCAGATCCACCGCCAGAAACGACCACCGCCA  
CCACCCTACACACCTCCAGCGATCAGATGCCGACCAACATCACCCCTTGGCTC  
TTCAAATGGGACTTACAAGCCCCACTCCAAAACAGTGGATGCGGCCGAGGCTC  
CCGCCCTCGTCAATGACTGGCGGGGCTGGGAATGGTGGTTCGCCATAGG  
CATGATGGCGCTCTGCCCTGCTTCTGCTCTGCTCATCTGCTGCCTCCACCGCAG  
GCGAGCCAGACCCCCATCTATAGACCCATCATTGTCCTGAACCCCGATAATGA  
TGGGATCCATAGATTGGATGGCCTGAAAAACCTACTTTTTCTTTTACAGTATGA  
TAAATTGAGACATGCCCTCGCATTTTTCTGTACATGTTCTTCTCCCACCTTTTCTG  
GGGTGTTCTACGCTGGCCGCTGTGTCTCACCTGGAGGTAGACTGCCTCTCACC  
CTTCACTGTCTACCTGCTTTACGGATTGGTCACCCCTCACTCTCATCTGCAGCCTA  
ATCACAGTAATCATCGCCTTCATCCAGTGCATTGATTACATCTGTGTGCGCCTCG  
CATACTTCAGACACCACCCGAGTACCGAGACAGGAACATTGCCCAACTTCTAA  
GACTGCTCTAATCATGCATAAGACTGTGATCTGCCTTCTGATCCTCTGCATCCTG  
CCCACCCTCACCTCCTGCCAGTACACCACAAAATCTCCGCGCAAAGACATGCC  
TCCTGCCGCTTACCCCAACTGTGGAATATACCCAAATGCTACAACGAAAAGAGC  
GAGCTCTCCGAAGCTTGGCTGTATGGGGTCATCTGTGTCTTAGTTTTCTGCAGC  
ACTGTCTTTGCCCTCATAATCTACCCCTACTTTGATTTGGGATGGAACGCGATCG  
ATGCCATGAATTACCCACCTTTCCCGCACCCGAGATAATTCACCTGCGACAAG  
TTGTACCCGTTGTGCTTAATCAACGCCCCCATCCCCTACGCCCACTGAAATCA  
GCTACTTTAACCTAACAGGCGGAGATGACTGACGCCCTAGATCTAGAAAATGGAC  
GGCATCAGTACCGAGCAGCGTCTCCTAGAGAGGCGCAGGCAGGCGGCTGAGC  
AAGAGCGCCTCAATCAGGAGCTCCGAGATCTCGTTAACCTGCACCAGTGCAAAA  
GAGGCATCTTTTGTCTGGTAAAGCAGGCCAAAGTCACCTACGAGAAGACCGGC  
AACAGCCACCGCCTCAGTTACAAATTGCCACCCAGCGCCAGAAGCTGGTGTCT  
CATGGTGGGTGAGAATCCATCACCGTCACCCAGCACTCGGTAGAGACCGAGG  
GGTGTCTGCACTCCCCCTGTGCGGGTCCAGAAGACCTCTGCACCCTGGTAAAG  
ACCCTGTGCGGTCTCAGAGATTTAGTCCCCTTTAACTAATCAAACACTGGAATCA  
ATAAAAAGAATCACTTACTTAAAATCAGACAGCAGGTCTCTGTCCAGTTTATTCA  
GCAGCACCTCCTTCCCCTCCTCCCAACTCTGGTACTCCAAACGCCTTCTGGCGG  
CAAACCTTCTCCACACCCTGAAGGGAATGTCAGATTCTTGCTCCTGTCCCTCCG  
CACCCACTATCTTCATGTTGTTGCAGATGAAGCGCACCAAACGTCTGACGAGA  
GCTTCAACCCCGTGTACCCTATGACACGGAAGCGGCCCTCCCTCCGTCCCT  
TTCTCACCCCTCCCTTCGTGTCTCCCGATGGATTCCAAGAAAGTCCCCCGGG  
GTCCTGTCTCTGAACCTGGCCGAGCCCCTGGTCACTTCCACGGCATGCTCGC  
CCTGAAAATGGGAAGTGGCCTCTCCTTGACGACGCTGGCAACCTCACCTCTC  
AAGATATCACACCGCTAGCCCTCCCTCAAAAAAACCAAGACCAACCTCAGCC  
TAGAAACCTCATCCCCCTAACTGTGAGCACCTCAGGCGCCCTCACCGTAGCA  
GCCGCCGCTCCCTGGCGGTGGCCGGCACCTCCCTCACCATGCAATCAGAGG  
CCCCCTGACAGTACAGGATGCAAAACTCACCTGGCCACCAAAGGCCCTG

ACCGTGTCTGAAGGCAAACCTGGCCTTGCAAACATCGGCCCCGCTGACGGCCGC  
TGACAGCAGCACCCCTCACAGTCAGTGCCACACCACCCCTTAGCACAAAGCAATG  
GCAGCTTGGGTATTGACATGCAAGCCCCATTTACACCACCAATGAAAACTAG  
GACTTAACTTTGGCGCTCCCTGCATGTGGTAGACAGCCTAAATGCACTGACTG  
TAGTTACTGGCCAAGGTCTTACGATAAACGGAACAGCCCTACAACTAGAGTCT  
CAGGTGCCCTCAACTATGACACATCAGGAAACCTAGAATTGAGAGCTGCAGGG  
GGTATGCGAGTTGATGCAAATGGTCAACTTATCCTTGATGTAGCTTACCCATTTG  
ATGCACAAAACAATCTCAGCCTTAGGCTTGGACAGGGACCCCTGTTTGTAACT  
CTGCCACAACCTTGGATGTTAACTACAACAGAGGCCCTTACCTGTTTACATCTG  
GAAATACAAAAAGCTAGAAGTTAATATCAAAAACAGCCAAGGGTCTCATTATGA  
TGACACTGCTATAGCAATCAATGCGGGTATGGGCTACAGTTTGACTCAGGCTC  
AGATACAAATCCATTA AAAAATAA AACTTGGATTAGGACTGGATTATGACTCCAGC  
AGAGCCATAATTGCTAAACTGGGAACTGGCCTAAGCTTTGACAACACAGGTGCC  
ATCACAGTAGGCAACAAAAATGATGACAAGCTTACCTTGTGGACCACACCAGAC  
CCATCCCTAACTGTAGAATCTATTAGAGAAAAGATGCTAAATTCACACTTGT  
TGACTAAATGCGGCAGTCAGGTGTTGCCAGCGTTTCTGTTTTATCTGTA AAAAG  
GTAGCCTTGCGCCCATCAGTGGCACAGTAAGTGTGCTCAGATTGCTCCTCAGAT  
TTGATGAAAATGGAGTTCTACTAAGCAATTCCTCCCTTGACCCTCAATACTGGAA  
CTACAGAAAAGGTGACCTTACAGAGGGCACTGCATATACCAACGCAGTGGGATT  
TATGCCCAACCTCACAGCATACCCAAAAACACAGAGCCAAACTGCTAAAAGCAA  
CATTGTAAGTCAGGTTTACTTGAATGGGGACAAATCCAAACCCATGACCCTCAC  
CATTACCCTCAATGGAACATAATGAAACAGGAGATGCCACAGTAAGCACTTACTC  
CATGTCATTCTCATGGAACGGAAATGGAAGTAATTACATTAATGAAACGTTCCAA  
ACCAACTCCTTCACCTTCTCCTACATCGCCCAAGAATAAAAAGCATGACGCTGTT  
GATTTGATTCAATGTGTTTCTGTTTTATTTTCAAGCACAAACAAATCATTCAAGTC  
ATTCTCCATCTTAGCTTAATAGACACAGTAGCTTAATAGACCCAGTAGTGCAAA  
GCCCCATTCTAGCTTATAGATCAGACAGTGATAATTAACCACCACCACCACCATA  
CCTTTTGATTACAGGAAATCATGATCATCACAGGATCCTAGTCTTCAGGCCGCC  
CCTCCCTCCCAAGACACAGAATACACAGTCCTCTCCCCCGACTGGCTTTAAAT  
AACACCATCTGGTTGGTCACAGACATGTTCTTAGGGGTTATATTCCACACGGTCT  
CCTGCCGCGCCAGGCGCTCGTCGGTGATGTTGATAAACTCTCCCGGCAGCTCG  
CTCAAGTTCACGTCGCTGTCCAGCGGCTGAACCTCCGGCTGACGCGATAACTG  
TGCGACCCGGCTGCTGGACGAACGGAGGCCGCGCTACAAAGGGGTAGAGTCA  
TAATCCTCGGTCAGGATAGGGCGGTGATGCAGCAGCAGCGAGCGAAACATCTG  
CTGCCGCCCGCTCCGTCCGGCAGGAAAACAACACGCGGTGGTCTCCTCC  
GCGATAATCCGCACCGCCCGCAGCATCAGCTTCTCGTTCTCCGCGCGCAGCA  
CCTCACCTTATCTCGCTCAAATCGGCGCAGTAGGTACAGCACAGCACCACGAT  
GTTATTCATGATCCACAGTGCAGGGCGCTGTATCCAAAGCTCATGCCGGGAAC  
CACCGCCCCACGTGGCCATCGTACCACAAGCGCACGTAATCAAGTGTCGAC  
CCCTCATGAACGCGCTGGACACAAAACATTACTTCTTGGGCATGTTGTAATTCA  
CCACCTCCCGGTACCAGATAAACCTCTGGTTGAACAGGGCACCTTCCACCACCA  
TCCTGAACCAAGAGGCCAGAACCTGCCACC GGCTATGCACTGCAGGGAAACCC  
GGGTTGGAACAATGACAATGCAGACTCCAAGGCTCGTAACCGTGGATCATCCG

GCTGCTGAAGGCATCGATGTTGGCACAACACAGACACACGTGCATGCACTTCT  
CATGATTAGCAGCTCTTCCCTCGTCAGGATCATATCCCAGGAATAACCCATTCT  
TGAATCAACGTAACCCACACAGCAGGGAAGGCCTCGCACATAACTCACGTTG  
TGCATGGTCAGCGTGTTCATTCCGGAAACAGCGGATGATCCTCCAGTATCGAG  
GCGCGGGTCTCCTTCTCACAGGGAGGTAAGGGTCCCTGCTGTACGGACTGCG  
CCGGACGACCGAGATCGTGTGAGCGTAGTGCATGGAAAAGGGAACGCCG  
GACGTGGTCATACTTCTTGAAGCAGAACCAGGTTCCGCGCTGGCAGGCCTCCT  
TGCGTCTGCGGTCTCGCCGTCTAGCTCGCTCCGTGTGATAGTTGTAGTACAGCC  
ACTCCCGCAGAGCGTCGAGGCGCACCCCTGGCTTCCGGATCTATGTAGACTCCG  
TCTTGCACCGCGGCCCTGATAATATCCACCACCGTAGAATAAGCAACACCCAGC  
CAAGCAATACACTCGCTCTGCGAGCGGCAGACAGGAGGAGCGGGCAGAGATG  
GGAGAACCATGATAAAAACTTTTTTAAAGAATATTTTCCAATTTCTCGAAAGTA  
AGATCTATCAAGTGGCAGCGCTCCCTCCACTGGCGCGGTCAAACCTACGGC  
CAAAGCACAGACAACGGCATTCTAAGATGTTCCCTTAATGGCGTCCAAAAGACA  
CACCGCTCTCAAGTTCAGATAAACTATGAATGAAAACCCATCCGGCTGATTTTCC  
AATATAGACGCGCCGGCAGCGTCCACCAAACCCAGATAATTTTCTTCTCCAG  
CGGTTTACGATCTGTCTAAGCAAATCCCTTATATCAAGTCCGACCATGCCAAAA  
TCTGCTCAAAGAGCGCCCTCCACCTTCATGTACAAGCAGCGCATCATGATTGCAA  
AAATTCAGGTTCTTCAGAGACCTGTATAAGATTCAAATGGGAACATTAACAAAA  
ATTCCTCTGTGCGCAGATCCCTTCGCAGGGCAAGCTGAACATAATCAGACAGG  
TCCGAACGGACAGTGAGGCCAAATCCCACCAAGGAACCCAGATCCAGAGACCC  
TATACTGATTATGACGCGCATACTCGGGGCTATGCTGACCAGCGTAGCGCCGAT  
GTAGGCGTGTGCATGGGCGGGCAGATAAAATGCAAAGTGTGGTTAAAAAAT  
CAGGCAAAGCCTCGCGCAAAAAAGCTAACACATCATAATCATGCTCATGCAGGT  
AGTTGCAGGTAAGCTCAGGAACCAAACGGAATAACACACGATTTTCTCTCAA  
ACATGACTTCGCGGATACTGCGTAAAACAAAAATTATAAATAAAAAATTAATTAA  
ATAACTTAAACATTGGAAGCCTGTCTCACAACAGGAAAAACCACTTTAATCAACA  
TAAGACGGGCCACGGGCATGCCGGCATAGCCGTAAAAAAATTTGGTCCCCGTGA  
TCTGTATACACGTCTGGATTGTGAACATCAGACAAACAAAGAAATCGAGCCACG  
TAGCCCGGAGGTATAATCACCCGCAGGCGGAGGTACAGCAAAACGACCCCAT  
AGGAGGAATCAGAAAATTAGTAGGAGAAAAAATACATAAACACCAGAAAAACC  
CTGTTGCTGAGGCAAAATAGCGCCCTCCCGATCCAAAACAACATAAAGCGCTTC  
CACAGGAGCAGCCATAACAAAGACCCGAGTCTTACCAGTAAAAGAAAAAAGATC  
TCTCAACGCAGCACCAGCACCAACACTTCGCAGTGTAAAAGGCCAAGTGCCGA  
GAGAGTATATAGGAATAAAAAAGTACGTAACCGGGCAAAGTCCAAAAACGC  
CCAGAAAAACCGCACGCGAACCTACGCCCCGAAACGAAAGCCAAAAACACTA  
GACACTCCCTTCCGGCGTCAACTTCCGCTTTCCACGCTACGTCACTTCCCCCG  
GTCAAACAACTACATATCCCGAACTTCAAAGTCGCCACGCCCAAAACACCGCC  
TACACTCCCCGCCCGCCGCCCCGCCCGGACCCCGCTCCCGCCCCGCGCC  
GCCCATCTCATTATCATATTGGCTTCAATCCAAAATAAGGTATATTATTGATGATG

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

CATCATCAATAATATACCTTATTTGGATTGAAGCCAATATGATAATGAGATGGG  
CGGCGCGGGGCGGGGCGGGGCGGGAGGCGGGTTTGGGGGCGGGCCGGC  
GGGCGGGGCGGTGTGGCGGAAGTGGACTTTGTAAGTGTGGCGGATGTGACTT  
GCTAGTGCCGGGCGCGGTAAAAGTACGTTTTCCGTGCGCGACAACGCCCCCG  
GGAAGTGACATTTTTCCCGCGTTTTTACC GGATGTTGTAGTGAATTTGGCGT  
AACCAAGTAAGATTTGGCCATTTTCGCGGAAAACGAAACGGGGAAGTGAAT  
CTGATTAATTTGCGTTAGTCATACCGCGTAATATTTGTCTAGGGCCGAGGGACT  
TTGGCCGATTACGTGGAGGACTCGCCAGGTGTTTTTGGAGTGAATTTCCGCG  
TTCCGGGTCAAAGTCTGCGTTTTATTATTATAGGATATCCCATTGCATACGTTGT  
ATCCATATCATAATATGTACATTTATATTGGCTCATGTCCAACATTACCGCCATGT  
TGACATTGATTATTGACTAGTTATTAATAGTAATCAATTACGGGGTCAATAGTTCA  
TAGCCCATATATGGAGTTCGCGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCGCTGG  
CTGACCGCCCAACGACCCCGCCATTGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCAT  
AGTAACGCCAATAGGGACTTTCATTGACGTCAATGGGTGGAGTATTTACGGTA  
AACTGCCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTACGCCCCCTAT  
TGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCGCTGGCATTATGCCCAGTACATGACCTT  
ATGGGACTTTCCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATG  
GTGATGCGGTTTTGGCAGTACATCAATGGGCGTGGATAGCGGTTTGACTCACG  
GGGATTTCCAAGTCTCCACCCATTGACGTCAATGGGAGTTTTGTTTTGGACCA  
AAATCAACGGGACTTTCAAAATGTCGTAACAACTCCGCCCAATTGACGCAAAT  
GGCGGTAGGCGGTACGGTGGGAGGTCTATATAAGCAGAGCTCTCCCTATCA  
GTGATAGAGATCTCCCTATCAGTGATAGAGATCGTCGACGAGCTCGTTTAGTGA  
ACCGTCAGATCGCCTGGAGACGCCATCCACGCTGTTTTGACCTCCATAGAAGAC  
ACCGGGACCGATCCAGCTCCGCGGCCGGGAACGGTGCATTGGAACGCGGAT  
TCCCCGTGCCAAGAGTGAGATCTTCCGTTTATCTAGGTACCAGATATCGCCACC  
ATGGAAC TGTGATCCTGAAGGCCAACGCCATCACCACCATCCTGACCGCGT  
GACCTTCTGCTTCGCCAGCGGCCAGAACATCACCGAGGAATTCTACCAGAGCA  
CCTGTAGCGCGTGAGCAAGGGCTACCTGAGCGCCCTGAGAACCGGCTGGTA  
CACCAGCGTGATCACCATCGAGCTGAGCAACATCAAAGAAAACAAAGTGCAACG  
GCACCGACGCCAAAGTGAAGCTGATCAAGCAGGAACGGACAAGTACAAGAAC  
GCCGTGACCGAGCTGCAGCTGCTGATGCAGAGCACCCCGCCACCAACAACC  
GGCCAGACGGGAGCTGCCCGGTTTCATGAACTACACCTGAACAACGCCAAA  
AAGACCAACGTGACCTGAGCAAGAAGCGGAAGCGGCGGTTCTGGGCTTTCT  
GCTGGGCGTGGGAGCGCCATTGCCAGCGCGTGGCCGTGCTAAGGTGCTG  
CACCTGGAAGGCGAAGTGAACAAGATCAAGAGCGCCCTGCTGAGCACCACAAC  
GGCCGTGGTGTCCCTGAGCAACGGCGTGAGCGTGTGACCAGCAAGGTGCTG  
GATCTGAAGAACTACATCGACAAGCAGCTGCTGCCCATCGTGAACAAGCAGAG  
CTGCAGCATCAGCAACATCGAGACAGTGATCGAGTTCAGCAGAGAAGAACAACC  
GGCTGCTGGAATCACCGGGAGTTCAGCGTGAACGCCGGCGTGACCACCCCT  
GTGTCCACTACATGCTGACCAACAGCGAGCTGCTGAGCCTGATCAACGACAT

GCCCATCACCAACGACCAGAAAAAGCTGATGAGCAACAACGTGCAGATCGTGC  
GGCAGCAGAGCTACTCCATCATGTCCATCATCAAAGAAGAGGTGCTGGCCTAC  
GTGGTGCAGCTGCCCTGTACGGCGTGATCGACACCCCTGCTGGAAGCTGCA  
CACAGCCCCCTGTGCACCACCAACACCAAAGAGGGCAGCAACATCTGCCTGA  
CCCGGACCGACAGAGGCTGGTACTGCGACAACGCCGGCAGCGTGTATTCTTT  
CCACAGGCCGAGACATGCAAGGTGCAGAGCAACCGGGTGTCTGCGACACCAT  
GAACAGCCTGACCCTGCCCTCCGAAGTGAACCTGTGCAACGTGGACATCTTCAA  
CCCCAAGTACGACTGCAAGATCATGACCTCCAAGACCGAGCTGTCCAGCTCCG  
TGATCACCTCCCTGGGCGCCATCGTGTCTGTACGGCAAGACCAAGTGCACC  
GCCAGCAACAAGAACCAGGGGCATCATCAAGACCTTCAGCAACGGCTGCCACTA  
CGTGTCCAACAAGGGGTGGACACCGTGTCCGTGGGCAACACCCCTGTACTACG  
TGAACAAACAGGAAGGCAAGAGCCTGTACGTGAAGGGCAGGCCATCATCAAC  
TTCTACGACCCCTGTGTTCCTCCAGCGACGAGTTCCAGCCAGCATCAGCCA  
GGTGAACGAGAAGATCAACCAGAGCCTGGCCTTCATCCGGAAGTCCGACGAGC  
TGCTGCACAATGTGAATGCCGGCAAGTCCACCACCAACCGGAAGCGGAGAGCC  
CCTGTGAAGCAGACCCTGAACTTCGACCTGTGAAGCTGGCCGGCAGCTGGA  
GAGCAATCCCGCCCTATGGCCCTGAGCAAAGTGAACCTGAACGATACTACTGA  
ACAAGGACCAGCTGCTGTCCAGCAGCAAGTACACCATCCAGCGGAGCACCAGCC  
GACAGCATCGATACCCCCAATACGACGTGCAGAAGCACATCAACAAGCTGTG  
CGGATGCTGCTGATCACAGAGGACGCCAACCACAAGTTACCCGGCCTGATCG  
GCATGCTGTACGCCATGAGCCGGCTGGGCCGGGAGGACACCATCAAGATCCTG  
CGGGACGCCGGCTACCACGTGAAGGCAATGGCGTGGACGTGACCACACACC  
GGCAGGACATCAACGGCAAAGAAATGAAGTTCGAGGTGCTGACCCTGGCCAGC  
CTGACCACCGAGATCCAGATCAATATCGAGATCGAGAGCCGGAAGTCTACAA  
GAAAATGCTGAAAGAAATGGGCGAGGTGGCCCCGAGTACAGACACGACAGCC  
CCGACTGCCGGCATGATCATCCTGTGTATCGCCGCCCTGGTGATCACAAGCTG  
GCCGCTGGCGACAGATCTGGCCTGACAGCCGTGATCAGACGGGCCAACAATGT  
GCTGAAGAACGAGATGAAGCGGTACAAGGGCCTGCTGCCAAGGACATTGCCA  
ACAGCTTCTACGAGGTGTTCCGAGAAGTACCCCACTTCATCGACGTGTTCTGTC  
ACTTCGGCATTGCCAGAGCAGCACCAGAGGGCGCTCCAGAGTGGAGGGCAT  
CTTCGCCGGCCTGTTTATGAACGCCTACGGCGCTGGCCAGGTGATGCTGAGAT  
GGGGCGTGCTGGCCAAGAGCGTGAAGAACATCATGTGGGCCACGCCAGCGT  
GCAGGCCGAGATGGAACAGGTGGTGGAGGTGTACGAGTACGCCCAGAAGCTG  
GGCGGAGAGGCCGGCTTCTACCACATCCTGAACAACCTAAGGCCTCCCTGCT  
GTCCCTGACCCAGTTCCTCCACTTCTCCAGCGTGGTGTGGGAAATGCCGCCG  
GACTGGGCATCATGGGCGAGTACCGGGCACCCCAAGAAACCAGGACCTGTA  
CGACGCCGCCAAGGCCTACGCCGAGCAGCTGAAAGAAAACGGCGTGATCAACT  
ACAGCGTGCTGGACCTGACCGCTGAGGAACTGGAAGCCATCAAGCACCAGCTG  
AACCCCAAGGACAACGACGTGGAGCTGGAGGCGGAGGATCTGGCGGCGGAG  
GCATGAGCAGACGGAACCCCTGCAAGTTCGAGATCCGGGGCCACTGCCTGAAC  
GGCAAGCGGTGCCACTTCAGCCACAACCTTTCGAGTGGCCCCCTCATGCTCT  
GCTGGTGCGGCAGAACTTCATGCTGAACCGGATCCTGAAGTCCATGGACAAGA  
GCATCGACACCCTGAGCGAGATCAGCGGAGCCGCCGAGCTGGACAGAACCGA

GGAATATGCCCTGGGCGTGGTGGGAGTGCTGGAAAGCTACATCGGCTCCATCA  
ACAACATCACAAAGCAGAGCGCCTGCGTGGCCATGAGCAAGCTGCTGACAGAG  
CTGAACAGCAGCAGACATCAAGAAGCTGAGGGACAACGAGGAACTGAACAGCCC  
CAAGATCCGGGTGTACAACACCGTGATCAGCTACATTGAGAGCAACCGCAAGAA  
CAACAAGCAGACCATCCATCTGCTGAAGCGGCTGCCCGCCGACGTGCTGAAAA  
AGACCATCAAGAACACCCTGGACATCCACAAGTCCATCACCATCAACAATCCCA  
AAGAAAGCACCGTGTCTGACACCAACGATCAGCCAAAGAACAACGACACCCT  
GATGAGCGGGCCGATCTGCTGTGCCTTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGC  
CCCTCCCCCGTGCCTTCCCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCCTGCTCTTCC  
TAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGG  
GGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAG  
GCATGCTGGGATGCGGTGGGCTCTATGGCCGATCAGCGATCCTGAGGTGG  
GTGAGTGGGCGTGGCCTGGGGTGGTCATGAAAATATAAAGTTGGGGGTCTTA  
GGGTCTCTTTATTTGTGTTGCAGAGACCGCCGAGCCATGAGCGGGAGCAGCA  
GCAGCAGCAGTAGCAGCAGCGCCTTGATGGCAGCATCGTGAGCCCTTATTTG  
ACGACGCGGATGCCCACTGGGCCGGGGTGCCTCAGAATGTGATGGGCTCCA  
GCATCGACGCGCGACCCGCTGCTGCCCGCAAATTCGCCACGCTGACCTATGCG  
ACCGTGCGGGGAGCGCCGTTGGACGCCACCGCCGCCGCCGCCGCCACCGCA  
GCCGCTCGGCCGTGCGCAGCCTGGCCACGGACTTTGCATTCTGGGACCACT  
GGCGACAGGGGCTACTTCTCGGGCCGCTGCTGCCCGCGTTCCGCGATGACAAG  
CTGACCGCCCTGCTGGCCGAGTTGGATGCGCTTACTCGGGAAGTGGGTGACCT  
TTCTCAGCAGGTGATGCCCTGCGCCAGCAGGTCTCCTCCCTGCAAGCTGGCG  
GGAATGCTTCTCCACAAATGCCGTTAAGATAAATAAAACCAGACTCTGTTTTGG  
ATTAAGAAAAGTAGCAAGTGCATTGCTCTCTTTATTTTATAATTTTCCGCGCGC  
GATAGGCCCTAGACCAGCGTTCTCGGTGTTGAGGGTGCCTGTATCTTCTCC  
AGGACGTGGTAGAGGTGGCTCTGGACGTTGAGATACATGGGCATGAGCCCGTC  
CCGGGGGTGGAGTAGCACCCTGCAGAGCTTCTGCTCCGGGGTGGTGTGTTG  
AGATGATCCAGTCTGATGAGCAGGAGCCTGGGCATGGTGCCTAAAAATGCTCTCA  
GCAGCAGGCCGATGGCCAGGGGGAGGCCCTTGGTGTAAAGTGTTCAAAAACGG  
TTAAGTTGGGAAGGGTGCATTGGGGAGAGATGATGTGCATCTTGGACTGTATT  
TTTAGATTGGCGATGTTTCCGCCAGATCCCTTCTGGGATTGATGTTGTGCAGG  
ACCACCAGTACAGTGTATCCGGTGCCTTGGGAATTTGTCATGCAGCTTAGAG  
GGAAAAGCGTGAAGAACTTGGAGACGCCCTTGTGGCCTCCAGATTTTCCATG  
CATTCGTCCATGATGATGGCAATGGGCCCGCGGGAGGCAGCTTGGGCAAGAT  
ATTTCTGGGGTGCCTGACGTCGTAGTTGTGTTCCAGGGTGGAGTGCATAGG  
CCATTTTTACAAGCGCGGGCGAGGGTGCCTGACTGGGGGATGATGGTCCCG  
TCTGGCCCTGGGGCGTAGTTGCCCTCGCAGATCTGCATTTCCAGGCCTTAATC  
TCGGAGGGGGGAATCATATCCACCTGCGGGGCGATGAAGAAAACGGTTTCCGG  
AGCCGGGGAGATTAAGTGGGATGAGAGCAGGTTTCTAAGCAGCTGTGATTTCC  
ACAACCGGTGGGCCATAAATAACACCTATAACCGGTTGCAGCTGGTAGTTAG  
AGAGCTGCAGCTGCCGTGTCGCCGAGGAGGGGGGCCACCTCGTTGAGCATG  
TCCCTGACGCGCATGTTCTCCCGACCAGATCCGCCAGAAGCGCTCGCCGCC  
CAGGGACAGCAGCTCTTGAAGGAAGCAAAGTTTTTCAGCGGCTTGGAGCCGT

CCGCCGTGGGCATGTTTTTCAGGGTCTGGCTCAGCAGCTCCAGGCGGTCCAG  
AGCTCGGTGACGTGCTCTACGGCATCTCTATCCAGCATATCTCCTCGTTTCGCG  
GGTTGGGGCGACTTTCGCTGTAGGGCACCAAGCGGTGGTCTGTCAGCGGGGC  
CAGAGTCATGTCCTTCCATGGGCGCAGGGTCTCGTCAGGGTGGTCTGGGTCA  
CGGTGAAGGGGTGCGCTCCGGGCTGAGCGCTTGCCAAGGTGCGCTTGAGGCT  
GGTTCGTGTTGCTGAAGCGCTGCCGGTCTTCGCCCTGCGCGTCCGGCCAGGT  
AGCATTTGACCATGGTGTATAGTCCAGCCCTCCGCGGCGTGTCCCTTGGCG  
CGCAGCTTGCCCTTGAGGTGGCGCCGCACGAGGGGCAGAGCAGGCTTGA  
GCGCGTAGAGCTTGGGGGCGAGGAAGACCGATTTCGGGGGAGTAGGCGTCCGC  
GCCGCAGACCCCGCACACGGTCTCGCACTCCACCAGCCAGGTGAGCTCGGGG  
CGCGCCGGGTCAAAAACCAGGTTTCCCCCATGCTTTTTGATGCGTTTCTTACCT  
CGGGTCTCCATGAGGTGGTGTCCCGCTCGGTGACGAAGAGGCTGTCCGTGTCT  
TCCGTAGACCGACTTGAGGGGTCTTTTCTCCAGGGGGTCCCTCGGTCTTCT  
CGTAGAGGAACTCGGACCACTCTGAGACGAAGGCCCGCTCCAGGCCAGGAC  
GAAGGAGGCTATGTTGGAGGGGTAGCGGTGCTTGTCCACTAGGGGGTCCACC  
TTCTCCAAGGTGTGAAGACACATGTCGCCCTTCTCGGCGTCCAGGAAGGTGATT  
GGCTTGTAGGTGTAGGCCACGTGACCGGGGGTTCCTGACGGGGGGGTATAAAA  
GGGGGTGGGGGCGCGCTCGTCGCTCACTCTTCCGCATCGTGTCTGCGAGG  
GCCAGCTGCTGGGGTGAGTATCCCTCTCGAAGGCGGGCATGACCTCCGCGT  
GAGGTTGTCAGTTTCAAAAACGAGGAGGATTTGATGTTACCTGTCCCGAGGT  
GATACCTTTGAGGGTACCCGCTCCATCTGGTCAGAAAACACGATCTTTTTATTG  
TCCAGCTTGGTGGCGAACGACCCGTAGAGGGCGTTGAGAGCAGCTTGGCGAT  
GGAGCGCAGGGTCTGGTCTTGTCCCTGTCCGGCGCGCTCCTTGGCCGCGATGT  
TGAGCTGCACGTACTCGCGCGGACGCAGCGCCACTCGGGGAAGACGGTGGT  
GCGCTCGTCCGGCACAGGCGCACGCGCCAGCCGCGGTTGTGAGGGTGACC  
AGGTCCACGCTGGTGGCGACCTCGCCGCGCAGGCGCTCGTTGGTCCAGCAGA  
GACGGCCGCCCTTGCAGCAGCAGAAGGGGGGCAGGGGGTCCAGCTGGGTCT  
CGTCCGGGGGGTCCGCGTCCACGGTGA AAAACCCCGGGGCGCAGGCGCGCGT  
CGAAGTAGTATCTTGCAACCTTGCATGTCCAGCGCCTGTGCCAGTCCGCG  
GCGGGCAGCGCGCGCTCGTAGGGGTTGAGCGGGCGGGCCCAAGGGCATGGGG  
TGGGTGAGTGGGAGGCGTACATGCCGAGATGTCATAGACGTAGAGGGGCTC  
CCGCAGGACCCCGATGTAGGTGGGGTAGCAGCGGCCCGCCGCGATGCTGGCG  
CGCACGTAGTCATACAGCTCGTGGCAGGGGGGCGAGGAGGTCCGGGGCCAGGT  
TGGTGGGGGCGGGGCGCTCCGCGCGGAAGACGATCTGCCTGAAGATGGCATG  
CGAGTTGGAAGAGATGGTGGGCGCGCTGGAAGACGTTGAAGCTGGCGTCTGTC  
AGGCCGACGGCGTCCGCGCACGAAGGAGGCGTAGGAGTCCGCGCAGCTTGTGTA  
CCAGCTCGGGCGGTGACCTGCACGTGAGCGCGCAGTAGTCCAGGGTCTCGCG  
GATGATGTCATATTTAGCCTGCCCTTCTTTTTCCACAGCTCGCGGTTGAGGAC  
AACTCTTCGCGGTCTTTCCAGTACTCTTGATCGGGAAACCGTCCGGTTCCGA  
ACGGTAAGAGCCTAGCATGTAGAAGTGGTTGACGGCCTGTTAGGCGCAGCAGC  
CCTTCTCCACGGGGAGGGCGTAGGCCTGCGCGGCTTCCGGAGCGAGGTGTG  
GGTCAGGGCGAAGGTGTCCCTGACCATGACTTTGAGGTAAGTGGTGTGAAAGT  
CGGAGTCTGCGCAGCCGCCCGCTCCAGAGCGAGAAGTCCGGTGGCTTCTT

GGAGCGGGGGTTGGGCAGAGCGAAGGTGACATCGTTGAAGAGGATTTGCC  
GCCGCGGGGCATGAAGTTGCGGGTGATGCGGAAGGGCCCCGGCACTTCAGAGC  
GGTTGTTGATGACCTGGGCGGCGAGCACGATCTCGTGAAGCCGTTGATGTTG  
TGGCCACGATGTAGAGTTCAGGAAGCGGGGCCGGCCCTTTACGGTGGGCA  
GCTTCTTAGCTCTTCGTAGGTGAGCTCCTCGGGCGAGGCGAGGCCGTGCTCG  
GCCAGGGCCCAGTCCGCGAGGTGCGGGTGTCTCTGAGGAAGGACTTCCAGA  
GGTCCGCGGGCCAGGAGGGTCTGCAAGGCGGTCTCTGAAGGTCTGAACTGGCG  
GCCACGGCCATTTTTCGGGGTGATGCAGTAGAAGGTGAGGGGGTCTTGCT  
GCCAGCGGTCCAGTCGAGCTGCAGGGCGAGGTGCGCGCGGGCGGTGACCA  
GGCGCTCGTCGCCCCGAATTCATGACCAGCATGAAGGGCACGAGCTGCTTT  
CCGAAGGCCCCATCCAAGTGTAGGTCTCTACATCGTAGGTGACAAAGAGGCG  
CTCCGTGCGAGGATGCGAGCCGATCGGGAGAAGTGGATCTCCCGCCACCAGT  
TGGAGGAGTGGCTGTTGATGTGGTGAAGTAGAAGTCCCGTCGCCGGGCCGAA  
CACTCGTGTGGCTTTTGTAAAAGCGAGCGCAGTACTGGCAGCGCTGCACGGG  
CTGTACCTCATGCACGAGATGCACCTTTGCGCCGCGCACGAGGAAGCCGAGGG  
GAAATCTGAGCCCCCGCTGGCTCGCGGCATGGCTGGTTCTTCTACTTTG  
GATGCGTGTCCGTCTCCGTCTGGCTCCTCGAGGGGTGTTACGGTGGAGCGGAC  
CACCACGCCGCGGAGCCGAGTCCAGATATCGGCGCGCGGGCGGTGCGAGT  
TTGATGACGACATCGCGCAGCTGGGAGCTGTCCATGGTCTGGAGCTCCCGCG  
CGCGGCAGGTACCCGGGAGTTCTTGCAGGTTCACTCGCAGAGTCGGGCC  
AGGGCGCGGGCAGGTCTAGGTGGTACCTGATCTCTAGGGCGTGTGGTGG  
CGGCTCGATGGCTTGCAGGAGCCCGCAGCCCCGGGGGGCGACGACGGTGC  
CCCGCGGGGTGGTGGTGGTGGTGGCGGTGCAGCTCAGAAGCGGTGCCGCGG  
GCGGGCCCCGGAGGTAGGGGGGGCTCCGGTCCCGCGGGCAGGGGGCGCA  
GCGGCACGTCCGGCTGGAGCGCGGGCAGGAGTTGGTGTGTGCCCGGAGGTT  
GCTGGCGAAGGGCACGACGCGGGGTTGATCTCCTGGATCTGGCGCCTCTGC  
GTGAAGACGACGGGCCCGGTGAGCTTGAACCTGAAAGAGAGTTCGACAGAATC  
AATCTCGGTGTCTATTGACCGCGGCTGGCGCAGGATCTCCTGCACGTCTCCCG  
AGTTGTCTTGGTAGGCGATCTCGGCCATGAACTGCTCGATCTTCTCCTCTGGA  
GGTCTCCGCGTCCGGCGCGTTCACGGTGGCCGCCAGGTGCTTGGAGATGCG  
CCCCATGAGCTGCGAGAAGGCGTTGAGTCCGCCCTCGTTCCAGACTCGGCTGT  
AGACCACGCCCCCTGGTCATCGCGGGCGCGCATGACCACCTGCGCGAGGTT  
GAGCTCCACGTGCCGCGCAAGACGGCGTAGTTGCGCGACGCTGGAAGAGG  
TAGTTGAGGGTGGTGGCGGTGTGCTCGGCCACGAAGAAGTTCATGACCCAGCG  
GCGCAACGTGGATTGTTGATGTCCCCAAGGCTCCAGCCGTTCCATGGCCT  
CGTAGAAGTCCACGGCGAAGTTGAAAACTGGGAGTTGCGCGCCGACACGGTC  
AACTCCTCCTCAGAAGACGGATGAGCTCGGCGACGGTGTGCGCACCTCGCG  
CTCGAAGGCTATGGGGATCTTCTCCTCCGCTAGCATCACCACTCCTCCTTCT  
CTCCTTCTTGGCACTTCCATGATGGCTTCTCCTCCTTCCGGGGGGTGGCGGGC  
GCGGCGGTGGGGGAGGGGGCGCTCTGCGCCGGCGGGCGGCACCGGGAGG  
CGGTCCACGAAGCGCGCATCTCCTCCGCGGGCGGGCGCATGGTCTCGG  
TGACGGCGGGCGGTTCTCCCGGGGGCGAGTTGGAAGACGCCGCGGACAT  
CTGGTGTGGGGCGGGTGGCCGTGAGGCAGCGAGACGGCGCTGACGATGCAT

CTCAACAATTGCTGCGTAGGTACGCCGCCGAGGGACCTGAGGGAGTCCATATC  
CACCGGATCCGAAAACCTTTTCGAGGAAGGCGTCTAACCAGTCGCAGTCGCAAG  
GTAGGCTGAGCACCGTGGCGGGCGGGGGGTGGGGGAGTGTCTGGCGG  
AGGTGCTGCTGATGATGTAATTGAAGTAGGCGGACTTGACACGGCGGATGGTC  
GACAGGAGCACCATGTCTTGGGTCCGGCCTGCTGGATGCGGAGGCGGTGCG  
CTATGCCCCAGGCTTCGTTCTGGCATCGGCGCAGGTCCCTTGTAGTAGTCTTGCA  
TGAGCCTTTCCACCGGCACCTCTTCTCCTTCTTCTGTTCTTCCATGTCTGC  
TTCGGCCCTGGGGCGGCGCCGCCCCCTGCCCCCATGCGCGTGACCCCG  
AACCCCTGAGCGGTTGGAGCAGGGCCAGGTCGGCGACGACGCGCTCGGCCA  
GGATGGCCTGCTGCACCTGCGTGAGGGTGGTTTGGAAATCATCCAAGTCCACG  
AAGCGGTGGTAGGCGCCCGTGTGATGGTGTAGGTGCAGTTGGCCATGACGGA  
CCAGTTGACGGTCTGGTGGCCCGGTTGCGACATCTCGGTGTACCTGAGTCGCG  
AGTAGGCGCGGAGTCAAGACGTAGTCGTTGCAAGTCCGCACCAGGTAAGTGG  
TAGCCACCAAGGAAGTGGCGGCGGCTGGCGGTAGAGGGGCCAGCGCAGG  
GTGGCGGGGGCTCCGGGGCCAGGTCTTCCAGCATGAGGCGGTGGTAGGCGT  
AGATGTACCTGGACATCCAGGTGATACCCGCGCGGTGGTGGAGGCGCGCGG  
GAAGTCGCGCACCCGGTTCCAGATGTTGCGCAGGGGCGAAAGTCTCCATGG  
TAGGCGTGCTGTCCAGTCAGACGCGCGCAGTCGTTGATACTCTAGACCAGG  
GAAAACGAAAGCCGGTCAGCGGGCACTTCCGTGGTCTGGTGAATAGATCGC  
AAGGGTATCATGGCGGAGGGCTCGGTTTCGAGCCCCGGTCCGGGCCGAGC  
GTCCGCCATGATCCACGCGGTTACCGCCCGCGTGTGCAACCCAGGTGTGCGAC  
GTACAGACAACGGTGGAGTGTTCCTTTTGGCGTTTTTCTGGCCGGCGCCGGCG  
CCGCGTAAGAGACTAAGCCGCGAAAGCGAAAGCAGTAAGTGGCTCGCTCCCCG  
TAGCCGGAGGGATCCTTGTCTAAGGGTTGCGTTGCGGCGAACCCGGTTGAA  
CCCCTACTCGGGCCGGCCGACCCGCGGCTAAGGTGTTGGATTGGCCTCCCC  
CTCGTATAAAGACCCCGCTTGGCGATTGACTCCGGACACGGGGACGAGCCCT  
TTATTTTTGCTTTCCAGATGCATCCGGTGTGCGGCAGATGCGCCCCCGC  
CCCAGCAGCAGCAACAACACCAGCAAGAGCGGCAGCAACAGCAGCGGGAGTC  
ATGACGGGCCCCCTCACCCACCCTCGGCGGGCCGGCCACCTCGGCGTCCGCG  
GCCGTGTCTGGCGCCTGCGGCGGCGGCGGGGGGCGGCTGACGACCCCGAG  
GAGCCCCGCGGCGCAGGGCCAGACACTACCTGGACCTGGAGGAGGGCGAG  
GGCCTGGCGCGGCTGGGGGCGCGTCTCCCGAGCGCCACCCGCGGTGCGAG  
CTGAAGCGCGACTCGCGCGAGGCGTACGTGCCTCGGCAGAACCTGTTAGGG  
ACCGCGCGGGCGAGGAGCCCGAGGAGATGCGGGACAGGAGGTTGAGCGCAG  
GGCGGGAGCTGCGGCAGGGGCTGAACCGCGAGCGGCTGCTGCGCGAGGAGG  
ACTTTGAGCCCAGCGCGGACGGGGATCAGCCCCGCGCGCGCACGTGGC  
GGCCGCGACCTGGTACGGCGTACGAGCAGCGGTGAACAGGAGATCAAC  
TTCCAAAAGAGTTTCAACAACCACGTGCGCACGCTGGTGGCGCGCAGGAGGT  
GACCATCGGGCTGATGCACCTGTGGGACTTTGTAAGCGCGCTGGTGCAGAACC  
CCAACAGCAAGCCTCTGACGGCGCAGCTGTTCTGATAGTGCAGCACAGCAGG  
GACAACGAGGCGTTAGGGACGCGCTGCTGAACATCACCGAGCCCGAGGGTC  
GGTGGCTGCTGGACCTGATTAACATCCTGCAGAGCATAGTGGTGCAGGAGCGC  
AGCCTGAGCCTGGCCGACAAGGTGGCGGCCATCAACTACTCGATGCTGAGCCT

GGGCAAGTTTTACGCGCGCAAGATCTACCAGACGCCGTACGTGCCCATAGACA  
AGGAGGTGAAGATCGACGGTTTTTACATGCGCATGGCGCTGAAGGTGCTCACC  
CTGAGCGACGACCTGGGCGTGTACCGAACGAGCGCATCCACAAGGCCGTGA  
GCGTGAGCCGGCGGCGGAGCTGAGCGACCGCGAGCTGATGCACAGCCTGCA  
GCGGGCGCTGGCGGGCGCCGGCAGCGGCGACAGGGAGGCGGAGTCTACTT  
CGATGCGGGGGCGGACCTGCGCTGGGCGCCAGCCGGCGGGCCCTGGAGGC  
CGCGGGGGTCCGCGAGGACTATGACGAGGACGGCGAGGAGGATGAGGAGTAC  
GAGCTAGAGGAGGGCGAGTACCTGACTAAACCGCGGGTGGTGTTCGGGTAG  
ATGCAAGACCCGAACGTGGTGGACCCGGCGCTGCGGGCGGCTCTGCAGAGCC  
AGCCGTCCGGCCTTAACTCCTCAGACGACTGGCGACAGGTCATGGACCGCATC  
ATGTCGCTGACGGCGCGTAACCCGGACGCGTTCCGGCAGCAGCCGAGGCCA  
ACAGGCTCTCCGCCATCCTGGAGGCGGTGGTGCCTGCGCGCTGCAACCCAC  
GCACGAGAAGGTGCTGGCCATAGTGAACGCGCTGGCCGAGAACAGGGCCATC  
CGCCCGGACGAGGCCGGGCTGGTGTACGACGCGCTGCTGCAGCGCGTGGCC  
CGCTACAACAGCGGCAACGTGCAGACCAACCTGGACCGGCTGGTGGGGGACG  
TGC GCGAGGCGGTGGCGCAGCGCAGCGCGCGGATCGGCAGGGCAACCTGG  
GCTCCATGGTGGCGCTGAATGCCTTCTGAGCACGCAGCCGGCCAACGTGCCG  
CGGGGGCAGGAAGACTACACCACTTTGTGAGCGCGCTGCGGCTGATGGTGAC  
CGAGACCCCCAGAGCGAGGTGTACCAGTCGGGCCCGGACTACTTCTCCAGA  
CCAGCAGACAGGGCCTGCAGACGGTGAACCTGAGCCAGGCTTTCAAGAACCTG  
CGGGGGCTGTGGGGCGTGAAGGCGCCACC GGCGACCGGGCGACGGTGTCC  
AGCCTGCTGACGCCCAACTCGCGCCTGCTGCTGCTGCTGATCGCGCCGTTAC  
GGACAGCGGCAGCGTGTCCCGGGACACCTACCTGGGGCACCTGCTGACCCTG  
TACCGCGAGGCCATCGGGCAGGCGCAGGTGGACGAGCACACCTTCCAGGAGA  
TCACCAGCGTGAGCCGCGCGCTGGGGCAGGAGACACGAGCAGCCTGGAGGC  
GACTCTGAACTACCTGCTGACCAACCGGGCGCAGAAGATTCCCTCGCTGCACA  
GCCTGACCTCCGAGGAGGAGCGCATCTTGCCTACGTGCAGCAGAGCGTGAG  
CCTGAACCTGATGCGCGACGGGGTACGCCAGCGTGGCGCTGGACATGACC  
GCGCGCAACATGGAACCGGGCATGTACGCCGCGCACCGGCCCTTACATCAACCC  
CCTGATGGACTACCTGCATCGCGCGGGCGGCGTGAACCCCGAGTACTTTACCA  
ACGCCATCCTGAACCCGCACTGGCTCCCGCCGCGGGTTCTACAGCGGGGG  
CTTCGAGGTCCCGGAGACCAACGATGGCTTCTGTGGGACGACATGGACGACA  
GCGTGTCTCCCGCGGGCCGAGGCGCTGGCGGAAGCGTCCCTGCTGCGTCC  
CAAGAAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGTCCCGCCGCGGCGAGCAGCGGCGT  
GGCTTCTGTGCGAGCTGGGGGCGGAGCCGCGCGCGCCCGGGTCCCTG  
GGCGGACGCCCTTCCGAGCCTGGTGGGTCTCTGCACAGCGAGCGCACCA  
CCCGCCCTCGGCTGCTGGGCGAGGACGAGTACCTGAATAACTCCCTGCTGCAG  
CCGGTGCGGGAGAAAAACCTGCCTCCCGCCTTCCCAACAACGGGATAGAGAG  
CCTGGTGGACAAGATGAGCAGATGGAAGACCTATGCGCAGGAGCACAGGGAC  
GCGCCTGCGCTCCGGCGGCCACGCGGCGCCAGCGCCACGACCGGCAGCGG  
GGGCTGGTGTGGGATGACGAGGACTCCGCGGACGATAGCAGCGTGTGGACC  
TGGGAGGGAGCGGCAACCCGTTGCGCACCTGCGCCCCCGCTGGGGAGGAT  
GTTTTAAAAAAAAAAAAAAAAAGCAAGAAGCATGATGCAAAAATTAATAAAACTC

ACCAAGGCCATGGCGACCGAGCGTTGGTTTCTTGTGTTCCCTTCAGTATGCGGC  
GCGCGGCGATGACCAGGAGGGACCTCCTCCCTTTACGAGAGCGTGGTGGG  
CGCGCGGGCGGGCGCCCTTCTCCCTTTGCGTGCAGCTGCTGGAGCCG  
CCGTACGTGCCTCCGCGCTACCTGCGGCCTACGGGGGGAGAAACAGCATCC  
GTTACTCGGAGCTGGCGCCCCTGTTGACACCACCCGGGTGTACCTGGTGGAC  
AACAAGTCGGCGGACGTGGCCTCCCTGAACACCAGAACGACCACAGCAATTTT  
TTGACCACGGTCATCCAGAACAATGACTACAGCCCGAGCGAGGCCAGCACCCA  
GACCATCAATCTGGATGACCGGTGCGACTGGGGCGGCGACCTGAAAACCATCC  
TGCACACCAACATGCCCAACGTGAACGAGTTCATGTTACCAATAAGTTCAAGG  
CGCGGGTGATGGTGTGCGCTCGCACACCAAGGAAGACCGGGTGGAGCTGAA  
GTACGAGTGGGTGGAGTTCGAGCTGCCAGAGGGCAACTACTCCGAGACCATGA  
CCATTGACCTGATGAACAACGCGATCGTGGAGCACTATCTGAAAGTGGGCAGG  
CAGAACGGGGTCTGGAGAGCGACATCGGGGTCAAGTTCGACACCAGAACTT  
CCGCTGGGGTGGACCCCTGACCGGGTGGTTATGCCCGGGGTGTACACC  
AACGAGGCTTCCATCCCGACATCATCCTGCTGCCCGCTGCGGGGTGGACTT  
CACTTACAGCCGCTGAGCAACCTCCTGGGCATCCGCAAGCGGCAGCCCTTCC  
AGGAGGGCTTACAGGATCACCTACGAGGACCTGGAGGGGGGCAACATCCCCGC  
GCTCCTCGATGTGGAGGCTACCAAGGATAGCTTGAAGGAAAATGAGGCGGGAC  
AGGAGGATACGCCCCCGCGCTCCGCGCCGCGGAGCAGGGCGAGGATG  
CTGCTGACACCAGCGGCCCGCGGACGGGGCAGAGGCCGACCCCGCTATGGTGGT  
GGAGGCTCCCGAGCAGGAGGAGGACATGAATGACAGTGCGGTGCAGCGGAGAC  
ACCTTCTGTCACCCGGGGGAGGAAAAGCAAGCGGAGGCCGAGGCCGCGGCC  
GAGGAAAAGCAACTGGCGGCAGCAGCGCGCGGGCGGGCGTTGGCCGCGGGC  
GAGGCTGAGTCTGAGGGGACCAAGCCCGCAAGGAGCCCGTGATTAAGCCCC  
TGACCGAAGATAGCAAGAAGCGCAGTTACAACCTGCTCAAGGACAGCACCAAC  
ACCGCGTACCGCAGCTGGTACCTGGCCTACAACACTACGGCGACCCGTCGACGG  
GGGTGCGCTCCTGGACCCTGCTGTGCACGCCGACGTGACCTGCGGCTCGGA  
GCAGGTGACTGGTGCCTGCCCGACATGATGCAAGACCCCGTGACCTTCCGCT  
CCACGCGGCAGGTCAGCAACTTCCCGGTGGTGGGGCGCCGAGCTGCTGCCCGT  
GCACTCCAAGAGCTTCTACAACGACCAGGCCGTCTACTCCCAGCTCATCCGCCA  
GTTACCTCTCTGACCCACGTGTTCAATCGCTTTCTGAGAACCAGATTCTGGC  
GCGCCCGCCCGCCCCACCATCACACCGTCAGTAAAACGTTCTGCTCTCA  
CAGATCACGGGACGCTACCGCTGCGCAACAGCATCGGAGGAGTCCAGCGAGT  
GACCGTTACTGACGCCAGACGCCGACCTGCCCTACGTTTACAAGGCTTGG  
GCATAGTCTCGCCGCGCTCCTTTCCAGCCGCACTTTTTGAGCAACACCACCAT  
CATGTCCATCCTGATCTCACCCAGCAATAACTCCGGCTGGGGACTGCTGCGCG  
CGCCAGCAAGATGTTGAGGGGGCAGGAAGCGTTCGAGCAGCACCCCGT  
GCGCGTGCAGCGGCACTTCCGCGCCCCCTGGGGAGCGCACAAACGCGGCCG  
CGCGGGGCGCACACCGTGGACGACGCCATCGACTCGGTGGTGGAGCAGGGC  
CGCAACTACAGGCCCGCGGTCTCTACCGTGGACGCGGCCATCCAGACCCTGGT  
GCGGGGCGCGCGGCGGTACGCCAAGCTGAAGAGCCCGCGGAAGCGCGTGGC  
CCGCGCCACCGCGCCGACCCGGGGCGCGCCAAACGCGCCGCGCGCGG  
CCTGCTTCGCCGGGCCAAGCGCACGGGCCGCGCGCCCATGAGGGCCG

GCGCCGCTTGCCGCGGCATCACCGCCGCCACCATGGCCCCCGTACCCGA  
AGACGCGCGGGCCGCCGCCGCCGCCGCCATCAGTGACATGGCCAGCAGGC  
GCCGGGGCAACGTGTACTGGGTGCGGACTCGGTGACCGGCACGCGGTGCC  
CGTGCGCTTCGCCCCCGCGGACTTGAGATGATGTGAAAAAACAACTGAG  
TCTCCTGCTGTTGTGTATCCCAGCGCGCGGGCGCGCGCAGCGTCATGTCC  
AAGCGCAAATCAAGAAGAGATGCTCCAGGTCGTGCGCCGGAGATCTATGG  
GCCCCGAAGAAGGAAGAGCAGGATTCGAAGCCCCGAAGATAAAGCGGGTCA  
AAAAGAAAAAGAAAGATGATGACGATGCCGATGGGGAGGTGGAGTTCCTGCGC  
GCCACGGCGCCAGGCGCCCGGTGCAGTGGAAAGGCCGGCGCGTAAAGCGC  
GTCTGCGCCCCGGCACCGCGGTGGTCTTACGCCCGCGGAGCGCTCCACCC  
GGACTTCAAGCGCGTCTATGACGAGGTGTACGGCGACGAAGACCTGCTGGAG  
CAGGCCAACGAGCGCTTCGGAGAGTTTGTTCACGGGAAGCGTCAGCGGGCGC  
TGGGGAAGGAGGACCTGCTGGCGCTGCCGCTGGACCAGGGCAACCCACCCC  
CAGTCTGAAGCCCGTACCCTGCAGCAGGTGCTGCCGAGCAGCGCACCCCTCC  
GAGGCGAAGCGGGTCTGAAGCGCGAGGGCGCGCAGCTGGCGCCACCGTG  
CAGCTCATGGTGCCCAAGCGGCAGAGGCTGGAGGATGTGCTGGAGAAAATGAA  
AGTAGACCCCGGTCTGCAGCCGGACATCAGGGTCCGCCCATCAAGCAGGTG  
GCGCCGGGCCTCGGCGTGCAGACCGTGGACGTGGTCATCCCCACCGGCACT  
CCCCCGCCGCGCCACCACTACCGCTGCCCTCACGGACATGGAGACACAGAC  
CGATCCCGCCGAGCCGACGCCGAGCCGCCCGCGCAGCTCCTCGCGGA  
GGTGCAGACGGACCCCTGGCTGCCGCCGGCGATGTCAGCTCCCCGCGCGGT  
CGCGGGCGCAGGAAGTACGGCGCCGCCAACCGCGCTCCTGCCCGAGTACGCT  
TGCATCCTTCCATCGCGCCCAACCCCGGCTACCGAGGCTATACCTACCGCCCG  
CGAAGAGCCAAAGGTTCCACCCGCCGTCCCGCCGACGCGCCGCCGCCACCA  
CCCGCCCGCCGCGCCGAGACGCCAGCCCGCACTGGCTCCAGTCTCCGTGAG  
GAAAGTGGCGCGGACGGACACACCCTGGTGTGCCAGGGCGCGCTACCAC  
CCCAGCATCGTTTAAAAGCCTGTTGTGGTCTTGCAGATATGGCCCTCACTTGC  
CGCTCCGTTTCCCGTGCCGGGATACCGAGGAGGAAGATCGCGCCGAGGA  
GGGGTCTGGCCGGCCGCGGCCCTGAGCGGAGGCAGCCGCGCGCGCACCGGC  
GGCGACGCGCCACCAGCCGACGCATGCGCGCGGGGTGCTGCCCTGTTAAT  
CCCCCTGATCGCCGCGGCGATCGGCGCCGTGCCCGGGATCGCCTCCGTGGCC  
TTGCAAGCGTCCCAGAGGCATTGACAGACTTGCAAATTGCAAATATGGAAAA  
AAAACCCCAATAAAAAAGTCTAGACTCTCACGCTCGCTTGGTCTGTGACTATT  
TGTAAGTGAAGACATCAACTTTGCGTCCGTGGCCCCGCGTACGGCTCGCG  
CCCGTTCTGGGACACTGGAACGATATCGGCACCAGCAACATGAGCGGTGGCG  
CCTTCAGTTGGGGCTCTGTGGAGCGGCATTAAGTATCGGGTCTGCCGTTA  
AAAATTACGGCTCCCGGGCTGGAACAGCAGCACGGGCCAGATGTTGAGAGAC  
AAGTTGAAAGAGCAGAACTTCCAGCAGAAGGTGGTGGAGGGCTGGCTCCGG  
CATCAACGGGGTGGTGGACCTGGCCAACCAGGCCGTGCAGAATAAGATCAACA  
GCAGACTGGACCCCCGGCCGCCGGTGGAGAGGTGCCGCCGCGCTGGAGA  
CGGTGTCCCCGATGGGCGTGGCGAGAAGCGCCCGCGGCCGATAGGGAAGA  
GACCACTCTGGTACGCGACCGATGAGCCGCCCCCGTATGAGGAGGCCCTGA  
AGCAAGGTCTGCCACACGCGGCCATCGCGCCATGGCCACCGGGGTGGT

GGGCCGCCACACCCCGCCACGCTGGACTTGCCCTCCGCCCGCCGATGTGCCG  
CAGCAGCAGAAGGCGGCACAGCCGGGCCCGCCCGCAGCCGCTCCCGTTCT  
CCGCCGGTCTCTGCGCCGCGGGCCAGCGGCCCGCCGGGGGGGTGCGA  
GGCACGGCAACTGGCAGAGCACGCTGAACAGCATCGTGGGTCTGGGGTGCG  
GTCCGTGAAGCGCCGCGATGCTACTGAATAGCTTAGCTAACGTGTTGTATGTG  
TGATGCGCCCTATGTGCGCCGAGAGGAGCTGCTGAGTCCGCCCGTTCGCG  
CGCCACCACCACCGCCACTCCGCCCTCAAGATGGCGACCCCATCGATGATG  
CCGCAGTGGTCGTACATGCACATCTCGGGCCAGGACGCCTCGGAGTACCTGAG  
CCCCGGGCTGGTGCAGTTCGCCCGGCCACCGAGAGCTACTTCAGCCTGAGTA  
ACAAGTTTAGGAACCCACGGTGGCGCCACGCACGATGTGACCACCGACCGG  
TCTCAGCGCCTGACGCTCGGTTTATTCCCGTGGACCGCGAGGACACCGCGTA  
CTCGTACAAGGCGCGTTTACCCTGGCCGTGGGCGACAACCGCGTGTGGAC  
ATGGCCTCCACCTACTTTGACATCCGCGGGGTGCTGGACCGGGGTCCACTTT  
CAAGCCCTACTCTGGCACCGCCTACAACCTCCCTGGCCCCAAGGGCGCTCCGA  
ACTCCTGCGAGTGGGAGCAAGAGGAACTCAGGCAGTTGAAGAAGCAGCAGAA  
GAGGAAGAAGAAGATGCTGACGGTCAAGCTGAGGAAGAGCAAGCAGCTACCAA  
AAAGACTCATGTATATGCTCAGGCTCCCTTTCTGGCGAAAAAATTAGTAAAGAT  
GGTCTGCAATAGGAACGGACGCTACAGCTACAGAACAAAACTATTTATGCA  
GACCCTACATTCAGCCCGAACCCAAATCGGGGAGTCCCAGTGAATGAGGC  
AGATGCTACAGTCGCCGCGGTAGAGTGTAAAGAAATCTACTCCCATGAAACC  
ATGCTATGGTTCCTATGCAAGACCCACAAATGCTAATGGAGGTCAGGGTGTACT  
AACGGCAAATGCCAGGGACAGCTAGAATCTCAGGTTGAAATGCAATTCCTTTT  
AATTCTGAAAACGCCGTAACGAGGCTAACAACTTCAGCCCAAATGGTGTCT  
GTATAGTGAGGATGTGCACATGGAGACCCGGATACGCACCTTTCTTACAAGCC  
CGAAAAAGCGATGACAATTCAAAAATCATGCTGGGTGAGCAGTCCATGCCCAA  
CAGACCTAATTACATCGGCTTCAGAGACAACCTTATCGGCCTCATGTATTACAT  
AGCACTGGCAACATGGGAGTGTTCAGGTCAGGCCTCTCAGTTGAATGCAGT  
GGTGGACTTGCAAGACAGAAACACAGAAGTGTCTACAGCTCTTGCTTGATTC  
CATGGGTGACAGAACCAGATACTTTTCCATGTGGAATCAGGCAGTGGACAGTTA  
TGACCCAGATGTTAGAATTATTGAAAATCATGGAAGTGAAGACGAGCTCCCAA  
CTATTGTTTCCCTCTGGGTGGCATAGGGGTAAGTGAACCTTACCAGGCTGTTAA  
AACCAACAATGGCAATAACGGGGGCCAGGTGACTTGGACAAAAGATGAACTTT  
TGAGATCGCAATGAAATAGGGGTGGGAAACAATTCGCTATGGAGATCAACCT  
CAGTGCCAACCTGTGGAGAACTTCTGTACTCCAACGTGGCGCTGTACCTACC  
AGACAAGCTTAAGTACAACCCCTCCAATGTGGACATCTCTGACAACCCCAACAC  
CTACGATTACATGAACAAGCGAGTGGTGGCCCCGGGGCTGGTGGACTGTACA  
TCAACCTGGGCGCGCTGGTGGTGGACTACATGGACAACGTCAACCCCTTC  
AACCACCACGCAATGCGGGCTGCGCTACCGCTCCATGCTCTGGGCAACGG  
GCGTACGTGCCCTTCCACATCCAGGTGCCCCAGAAGTTCTTTGCCATCAAGAA  
CCTCCTCCTCTGCCGGGCTCCTACACCTACGAGTGAAGTTCAGGAAGGATG  
TCAACATGGTCTCCAGAGCTCTCTGGTAACGATCTCAGGGTGGACGGGGCC  
AGCATCAAGTTCGAGAGCATCTGCCTCTACGCCACCTTCTTCCCATGGCCAC  
AACACGGCCTCCACGCTCGAGGCCATGCTCAGGAACGACACCAACGACCAGTC

CTTCAATGACTACCTCTCCGCCGCCAACATGCTCTACCCCATACCCGCCAACGC  
CACCAACGTCCCCATCTCCATCCCCTCGCGCAACTGGGCGGCCTTCCGCGGGT  
GGGCCTTACCCGCCTCAAGACCAAGGAGACCCCTCCCTGGGCTCGGGATT  
GACCCCTACTACACCTACTCGGGCTCCATTCCCTACCTGGACGGCACCTTAC  
CTCAACCACACTTTCAAGAAGGTCTCGGTACCTTCGACTCCTCGGTGAGTGG  
CCGGGCAACGACCGTCTGCTCACCCCAACGAGTTTCGAGATCAAGCGCTCGGT  
CGACGGGGAGGGCTACAACGTGGCCAGTGCAACATGACCAAGGACTGGTTCC  
TGGTCCAGATGCTGGCCAACATAACATCGGCTACCAGGGTCTACATCCCAG  
AGAGCTACAAGGACAGGATGTAATCCTTCTCAGGAACTTCAGCCCATGAGCC  
GGCAGGTGGTGGACCAGACCAAGTACAAGGACTACCAGGAGGTGGGCATCATC  
CACCAGCACAACTCGGGTTCGTGGGTACCTCGCCCCACCATGCGCGA  
GGGACAGGCCTACCCGCCAACTTCCCCTATCCGCTCATAGGCAAGACCGCGG  
TCGACAGCATCACCCAGAAAAAGTTCTCTGCGACCGCACCTCTGGCGCATC  
CCCTTCTCAGCAACTTTCATGTCCATGGGTGCGCTCTCGGACCTGGGCCAGAA  
CTTGCTCTACGCCAACTCCGCCACGCCCTCGACATGACCTTCGAGGTGAGC  
CCATGGACGAGCCACCTTCTCTATGTTCTGTTTGAAGTCTTTGACGTGGTCC  
GGGTCCACCAGCCGACCGCGGCGTATCGAGACCGTGTACCTGCGTACGCC  
CTTCTCGGCCGGCAACGCCACCACCTAAAGAAGCAAGCCGCAAGTATCGCCG  
CTGCATGCCGTGCGGTTCCACCAGCAAGAGCTCAGGGCCATCGTCAGAGACC  
TGGGATGCGGGCCCTATTTTTGGGCACCTTCGACAAGCGCTTCCCTGGCTTTG  
TCTCCCCACACAAGCTGGCCTGCGCCATCGTCAACACGGCCGGCCGCGAGACC  
GGGGCGTGCCTGGCTGGCCTTTCGCTGGAACCCGCGCTCCAAAACATGCTT  
CCTCTTTGACCCCTTCGGCTTTTCGACACAGCGGCTCAAGCAAATCTACGAGTT  
CGAGTACGAGGGCTTGTGCGTGCAGCGCCATCGCCTCCTCGCCGACCGC  
TGCGTACCCTCGAAAAGTCCACCAGACCGTGCAGGGGCCGACTCGGCCG  
CCTGCGGTCTTCTGCTGCAATGTTTCTGCACGCCCTTGTGCACTGGCCTCAGA  
GTCCCATGGACCGCAACCCACCATGAATTGCTGACGGGGTGGCCAACTCC  
ATGCTCCAGAGCCCCAGGTCGAGCCACCCTGCGCCGCAACAGGAGCAGC  
TCTACAGCTTCTGGAGCGCCACTCGCCTTACTTCCGCCGCCACAGCGCACAG  
ATCAGGAGGGCCACCTCCTTCTGCCACTTGAAGAGATGCAAGAAGGGTAATAA  
CGATGTACACACTTTTTTCTCAATAATGGCATTTTTTATTTATACAAGCTCTC  
TGGGGTATTCAATTTCCACCACCACCCGCGGTTGTCGCCATCTGGCTCTATTTA  
GAAATCGAAAGGGTTCTGCCGGGAGTCGCCGTGCGCCACGGGCAGGGACACG  
TTGCGATACTGGTAGCGGGTGCCTTGAACCTCGGGCACCACCAGGCGAGG  
CAGCTCGGGGAAGTTTTGCTCCACAGGCTGCGGGTACGACCAGCGGTTCA  
TCAGGTCGGGCGCCGAGATCTTGAAGTCGAGTTGGGGCCGCCCTGCGC  
GCGCGAGTTGCGGTACACCGGTTGACGACTGGAACACCAACAGCGCCGGG  
TGCTTACGCTGGCCAGCACGCTGCGGTGAGATCAGCTCGGCGTCCAGGTC  
CTCCGCGTTGCTCAGCGCAACGGGTCATCTTGGGCACTTGCCTCCAGGA  
AGGGCGGTGCCCGGTTTTGAGTTGCAGTCGAGCGCAGCGGATCAGCAG  
GTGCCCGTGCCTGGACTCGGCTTGGGTACAGCGCGCATGAAGGCCTGC  
ATCTGGCGGAAGGCCATCTGGGCTTGGCGCCCTCCGAGAAGAACATGCCGCA  
GGACTTGCCGAGAAGTGGTTTGGGGGAGCTGGCGTCTGCAGGCAGCAG

CGCGCGTCGGTGTGGCGATCTGCACCACGTTGCGCCCCACCGTTCTTAC  
GATCTTGGCCTTGGACGATTGCTCCTTCAGCGCGCGCTGCCGTTCTCGCTGG  
TCACATCCATCTCGATCACATGTTCTTGTTCACCATGCTGCTGCCGTGCAGAC  
ACTTCAGCTCGCCCTCCGTCTCGGTGCAGCGGTGCTGCCACAGCGCGCAGCC  
GTGGGCTCGAAAGACTTGTAGGTCACCTCCGCGAAGGACTGCAGGTACCCCTG  
CAAAAAGCGGCCATCATGGTCACGAAGTCTTGTGCTGCTGAAGTCAAGT  
GCAGCCCGCGGTGCTCCTCGTTAGCCAGGTCTTGCACACGGCCGCCAGCGC  
CTCCACCTGGTCGGGCAGCATCTTGAAGTTCACCTTCAGCTCATTCTCCACGTG  
GTACTTGTCCATCAGCGTGCAGCGCCCTCCATGCCCTTCTCCAGGCCGACA  
CCAGCGGCAGGCTCACGGGGTTCTTACCATCACCGTGGCCGCCGCTCCGC  
CGCGCTTTCGCTTTCGCCCCGCTGTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTCGCC  
GCCGCCACTCGCAGCCCCGCACCACGGGGTCTGCTTCTTCTGAGGCCGCTGC  
ACCTTGCCTTGCCTTGCGCCCTGCTTGATGCGCACGGGGCGGGTGTGAA  
GCCACCATCACCAGCGCGCCTCTTCTTGTCTCGTCTCGCTGTCCAGAATGA  
CCTCCGGGGAGGGGGGGTGGTATCCTCAGTACCGAGGCACGCTTCTTTTTC  
TTCCTGGGGCGTTGCCAGCTCCGCGGCTGCGGCCGCTGCCGAGGTGGAAG  
GCCGAGGGCTGGGCGTGCAGCGCACAGCGCTCTGCGAGCCGCTCCTCGTC  
CTCCTCGACTCGAGACGGAGGCGGGCCCGTCTTTCGGGGGCGCGGGGG  
CGGCGGAGGCGGGCGGGCGGACGGAGACGGGGACGAGACATCGTCCAGGGT  
GGTGGACGGCGGGCCGCGCGGTCCGCGCTCGGGGGTGGTCTCGCGCTG  
GTCCTTTCGACTGGCCATCTCCACTGCTCCTTCTCCTATAGGCAGAAAGA  
GATCATGGAGTCTCTCATGCGAGTCGAGAAGGAGGAGGACAGCCTAACCGCCC  
CCTCTGAGCCCTCCACCACCGCCGCCACCACCGCCAATGCCGCCGCGGACGA  
CGCGCCACCAGACCACCAGTACCACCTCCCCAGCGACGCACCCCG  
CTCGAGAATGAAGTGTGATCGAGCAGGACCCGGGTTTTGTGAGCGGAGAGGA  
GGATGAGGTGGATGAGAAGGAGAAGGAGGAGGTCGCCGCTCAGTGCCAAAA  
GAGGATAAAAAGCAAGACCAGGACGACGCAGATAAGGATGAGACAGCAGTCGG  
GCGGGGAACGGAAGCCATGATGCTGATGACGGCTACCTAGACGTGGGAGAC  
GACGTGCTGCTTAAGCACCTGCACCGCCAGTGCCTCATGCTGCGACGCCT  
GCAGGAGCGCTGCGAAGTGCCCTGGACGTGGCGGAGGTACGCCGCGCCTAC  
GAGCGGCACCTTTCGCGCCGACGTGCCCCCAAGCGCCGGGAGAACGGCA  
CCTGCGAGCCAACCCGCTCTCAACTTCTACCCGGTCTTCGCGGTACCCGAG  
GTGCTGGCCACCTACCACATCTTTTCCAAAAGTCAAGATCCCCCTCTCTG  
CGGCCAACCGCACCCGCGCCGACAAAACCTGACCCTGCGGCAGGGCGCCC  
ACATACCTGATATCGCCTCTCTGGAGGAAGTGCCCAAGATCTTCGAGGGTCTCG  
GTCGCGACGAGAAACGGCGGCGAACGCTCTGCACGGAGACAGCGAAAACGA  
GAGTCACTCGGGGGTGTGGTGGAGCTCAGGGCGACAACGCGCGCCTGGCC  
GTACTCAAGCGCAGCATAAGGTCACCCACTTTGCCTACCCGGCGCTCAACCT  
GCCCCCAAGGTCATGAGTGTGGTTCATGGGCGAGCTCATCATGCGCCGCGCCC  
AGCCCTGGCCGCGGATGCAAACTTGAAGAGTCTCCGAGGAAGGCCTGCC  
GCGGTACGCGACGAGCAGCTGGCGCGCTGGCTGGAGACCCGCGACCCCGCG  
CAGCTGGAGGAGCGGCGAAGCTCATGATGGCCGCGGTGCTGGTACCGTGG  
AGCTCGAGTGTCTGCAGCGCTTCTTCCGGACCCCGAGATGCAGCGCAAGCTC

GAGGAGACCCTGCACTACACCTTCCGCCAGGGCTACGTGCGCCAGGCCTGCAA  
GATCTCCAACGTGGAGCTCTGCAACCTGGTCTCTACCTGGGCATCCTGCACG  
AGAACCCTCGGGCAGAACGTCTGCACTCCACCCTCAAAGGGGAGGCGCG  
CCGCGACTACATCCGCGACTGCGCCTACCTCTTCTCTGCTACACCTGGCAGA  
CGGCCATGGGGTCTGGCAGCAGTGCCTGGAGGAGCGCAACCTCAAGGAGCT  
GGAAAAGCTCCTCAAGCGCACCTCAGGGACCTCTGGACGGGCTTCAACGAGC  
GCTCGGTGGCCGCGCGCTGGCGGACATCATCTTTCCCGAGCGCCTGCTCAAG  
ACCCTGCAGCAGGGCCTGCCGACTTACCAGCCAGAGCATGCTGCAGAACTT  
CAGGACTTTCATCCTGGAGCGCTCGGCATCCTGCCGGCCACTTGTGCGCGC  
TGCCAGCGACTTCGTGCCATCAAGTACAGGGAGTGCCCGCCGCGCTCTGG  
GGCCACTGCTACCTCTCCAGCTGGCCAACTACCTCGCCTACCACTCGGACCTC  
ATGGAAGACGTGAGCGGGCAGGGCCTGCTCGAGTGCCACTGCCGCTGCAACC  
TCTGCACGCCCCACCGCTCTCTAGTCTGCAACCCGCGAGCTGCTCAGCGAGGT  
CAGATTATCGGTACCTTCGAGCTGCAGGGTCCCTCGCCTGACGAGAAGTCCGC  
GGCTCCAGGGCTGAAACTCACTCCGGGGCTGTGGACTTCCGCTACCTACGCA  
AATTTGTACCTGAGGACTACCACGCCACGAGATCAGGTTCTACGAAGACCAAT  
CCCGCCCGCCAAAGCGGAGCTCACCCTGCGTCATCACCAGGGGCACAT  
CCTGGGCAATTGCAAGCCATCAACAAAGCCCGCCGAGAGTTCTTGCTGAAAAA  
GGGTGCGGGGGTGTACCTGGACCCCCAGTCCGGCGAGGAGCTAAACCCGTA  
CCCCCGCCGCCCGCCAGCAGCGGGACCTTGTCTCCAGGATGGCACCAGCA  
AAGAAGCAGCAGCCGCCCGCCGCGCGCAGCCATACATGCTTCTGGAGGAAG  
AGGAGGAGGACTGGGACAGTCAGGCAGAGGAGGTTTGGGACGAGGAGCAGGA  
GGAGATGATGGAAGACTGGGAGGAGCAGCAGCCTAGACGAGGAAGCTTCA  
GAGGCCGAAGAGGTGGCAGACGCAACACCATCGCCCTCGGTGCGAGCCCT  
CGCCGGGGCCCTGAAATCTCCGAACCCAGCACCAGCGCTATAACCTCCGCT  
CCTCCGGCGCCCGCCACCCCGCCGCGCAGACCAACCGTAGATGGGACACCA  
CAGGAACCGGGGTGCGTAAGTCCAAGTCCCGCCCGCCACCGCAGCAGCA  
GCAGCAGCAGCGCCAGGGCTACCGCTCGTGGCGCGGGCACAAGAAGCCATA  
GTCGCCTGCTTGAAGACTGCGGGGGCAACATCTTTCCGCCCGCCGCTTCT  
GCTATTCACCACGGGGTCCGCTTTCCCGCAATGCTCTGCATTACTACCGTCA  
TCTCTACAGCCCCTACTGCAGCGGCACCCAGAGGGCGCAGCGGCAGCCACA  
GCGGCGACCACACCTAGGAAGATATCCTCCGCGGGCAAGACAGCGGCAGCA  
GCGGCCAGGAGACCCGCGCAGCAGCGCGGGAGCGGTGGGCGCACTGCGC  
CTCTCGCCAAACGAACCCCTCTCGACCCGGGAGCTCAGACACAGGATCTTCCC  
CACTTTGTATGCCATCTTCCAACAGAGCAGAGGCCAGGAGCAGGAGCTGAAAAT  
AAAAACAGATCTCTGCGCTCCCTCACCCGAGCTGTCTGTATCACAAAAGCGA  
AGATCAGCTTCGGCGCACGCTGGAGGACGCGGAGGCACTTTCAGCAAATACT  
GCGCGCTCACTCTTAAAGACTAGCTCCGCGCCCTTCTCGAATTTAGGCGGGAG  
AAAACACGTATCGCCGGCCGCCGCCAGCCCGCCAGCCGAGATGAGCAAA  
GAGATTCACGCCATACATGTGGAGCTACCAGCCGAGATGGGACTCGCGGC  
GGGAGCGGGCCAGGACTACTCCACCCGATGAACTACATGAGCGCGGACCC  
CACATGATCTCACAGGTCAACGGGATCCGCGCCAGCGAAACCAATACTGCT  
GGAACAGGCGGCATCACCGCCACGCCCCGCATAATCTCAACCCCGAAATT

GGCCGCGCCCTCGTGTACCAGGAAACCCCTCGGCCACCACCGTACTACTT  
CCGCGTGACGCCAGGCCGAAGTCCAGATGACTAACTCAGGGGCGCAGCTCG  
CGGGCGGCTTTTCGTACGGGGCGCGGCCGCTCCGACCAGGTATAAGACACCT  
GATGATCAGAGGCCGAGGTATCCAGCTCAACGACGAGTCGGTGAGCTCTTCGC  
TCGGTCTCCGTCCGGACGGAACTTCCAGCTCGCCGGATCCGGCCGCTCTTCG  
TTCACGCCCCGCCAGGCGTACCTGACTCTGCAGACCTCGTCTCGGAGCCCCG  
CTCCGGCGGCATCGGAACCCTCCAGTTTCGTGGAGGATTCGTGCCCTCGGTCT  
ACTTCAACCCCTTCTCGGGACCTCCCGGACGCTACCCCGACCAGTTCATTCCGA  
ACTTTGACGCGGTGAAGGACTCGGCCGACGGCTACGACTGAATGTCAGGTGTC  
GAGGCAGAGCAGCTTCGCCTGAGACACCTCGAGCACTGCCGCCGCCACAAGT  
GCTTCGCCCCGGTTCTGGTGAGTTCTGCTACTTTTCAGCTACCCGAGGAGCATA  
CCGAGGGGGCCGGCGACGGCGTCCGCCTGACCACCCAGGGCGAGGTTACCTG  
TTCCCTCATCCGGGAGTTTACCCTCCGTCCCTGCTAGTGGAGCGGGAGCGGG  
GTCCTGTGTCCTAACTATCGCCTGCAACTGCCCTAACCTGGATTACATCAAG  
ATCTTTGCTGTCTCTGTGCTGAGTTTAAATAACGCTGAGATCAGAATCTACT  
GGGGTCTCTGTGCCATCTGTGAACGCCACCGTCTTACCCACCCGACCAG  
GCCAGGCCAACCTCACCTGCGGTCTGCATCGGAGGGCCAAAGAAGTACCTCAC  
CTGGTACTTCAACGGCACCCCTTTGTGGTTTACAACAGCTTCGACGGGGACG  
GAGTCTCCCTGAAAGACCAGCTCTCCGGTCTCAGCTACTCCATCCACAAGAACA  
CCACCCTCAACTCTTCCCTCCCTACCTGCCGGGAACCTACGAGTGCCTGACC  
GGCCGCTGCACCCACCTACCCGCCTGATCGTAAACCAGAGCTTTCCGGGAAC  
AGATAACTCCCTCTTCCCCAGAACAGGAGGTGAGCTCAGGAAACTCCCCGGGG  
ACCAGGGCGGAGAGCTACCTTCCACCCTTGTGGGGTTAGGATTTTTTATTACCG  
GGTTGCTGGCTCTTTTAAATCAAAGTTTCTTGAGATTTGTTCTTTCTTCTACTG  
TATGAACACCTCAACCTCCAATAACTCTACCCTTTCTTCGGAATCAGGTGACTTC  
TCTGAAATCGGGCTTGGTGTGCTGCTTACTCTGTTGATTTTTTCTTATCATACT  
CAGCCTTCTGTGCCTCAGGCTCGCCGCCTGCTGCGCACACATCTATATCTACTG  
CTGGTTGCTCAAGTGCAGGGTCCGCCACCAAGATGAACAGGTACATGGTCCCT  
ATCGATCCTAGGCCTGCTGGCCCTGGCGGCCTGCAGCGCCGCCAAAAAGAGA  
TTACCTTTGAGGAGCCCGCTTGAATGTAACTTTCAAGCCGAGGGTGACCAAT  
GCACCACCTCGTCAAATGCGTTACCAATCATGAGAGGCTGCGCATCGACTACA  
AAAACAAAACCTGGCCAGTTTTCGGGTCTATAGTGTGTTTACGCCCGGAGACCCCT  
CTAACTACTCTGTACCCGTCTTCCAGGGCGGACAGTCTAAGATATTCAATTACAC  
TTTCCCTTTTTATGAGTTATGCGATGCGGTGATGATCATGTCAAACAGTACAAC  
CTGTGGCCTCCCTCTCCCCAGGCGTGTGTGAAAATACTGGGTCTTACTGCTGT  
ATGGCTTTGCAATCACTACGCTCGCTCTAATCTGCACGGTGTATACATAAAAT  
TCAGGCAGAGCGAATCTTTATCGATGAAAAGAAAATGCCTTGATCGCTAACAC  
CGGCTTTCTATCTGCAGAATGAATGCAATCACCTCCCTACTAATCACCACCACCC  
TCCTTGCGATTGCCATGGGTTGACACGAATCGAAGTGCCAGTGGGGTCCAAT  
GTCACCATGGTGGGCCCGCCGGCAATTCCACCCTCATGTGGGAAAAATTTGT  
CCGCAATCAATGGGTTCAATTTCTGCTCTAACCGAATCAGTATCAAGCCAGAGC  
CATCTGCGATGGGCAAAATCTAACTCTGATCAATGTGCAAATGATGGATGCTGG  
GTACTATTACGGGCAGCGGGGAGAAATCATTAACTGCGGACCCACAAGGA



GCCACCGCCTCAGTTACAAATTGCCACCCAGCGCCAGAAGCTGGTGCTCATG  
GTGGGTGAGAAATCCCATCACCGTCACCCAGCACTCGGTAGAGACCGAGGGGTG  
TCTGCACTCCCCCTGTCGGGGTCCAGAAGACCTCTGCACCCTGGTAAAGACCC  
TGTGCGGTCTCAGAGATTTAGTCCCCTTAACTAATCAAACACTGGAATCAATAA  
AAAGAATCACTTACTTAAATCAGACAGCAGGTCTCTGTCCAGTTTATTCAGCAG  
CACCTCCTTCCCCTCTCCAACTCTGGTACTCCAAACGCCTTCTGGCGGCAAA  
CTTCTCCACACCCCTGAAGGGAATGTCAGATTCTTGCTCCTGTCCCTCCGCACC  
CACTATCTTCATGTTGTTGCAGATGAAGCGCACAAAACGTCTGACGAGAGCTT  
CAACCCCGTACCCCTATGACACGGAAAGCGGCCCTCCCTCCGTCCCTTTCT  
CACCCCTCCCTTCGTGTCTCCCGATGGATTCCAAGAAAGTCCCCCGGGGTCC  
TGTCTCTGAACCTGGCCGAGCCCTGGTCACTTCCCACGGCATGCTCGCCCTG  
AAAATGGGAAGTGGCCTCTCCCTGGACGACGCTGGCAACCTCACCTCTCAAGA  
TATCACACCGCTAGCCCTCCCCTCAAAAAACCAAGACCAACCTCAGCCTAGA  
AACCTCATCCCCCTAACTGTGAGCACCTCAGGCGCCCTCACCGTAGCAGCCG  
CCGCTCCCCTGGCGGTGGCCGGCACCTCCCTCACCATGCAATCAGAGGCCCC  
CCTGACAGTACAGGATGCAAACTCACCCCTGGCCACCAAGGCCCCCTGACCG  
TGTCTGAAGCAAACCTGGCCTTGCAACATCGGCCCCGCTGACGGCCGCTGAC  
AGCAGCACCCCTCACAGTCAGTGCCACACCACCCCTTAGCACAAGCAATGGCAG  
CTTGGGTATTGACATGCAAGCCCCATTTACACCACCAATGGAAAAC TAGGACT  
TAACTTTGGCGCTCCCTGCATGTGGTAGACAGCCTAAATGCACTGACTGTAGT  
TACTGGCCAAGGTCTTACGATAAACGGAACAGCCCTACAAACTAGAGTCTCAGG  
TGCCCTCAACTATGACACATCAGGAAACCTAGAATTGAGAGCTGCAGGGGGTAT  
GCGAGTTGATGCAAAATGGTCAACTTATCCTTGATGTAGCTTACCCATTTGATGCA  
CAAAACAATCTCAGCCTTAGGCTTGACAGGGACCCCTGTTTGTAACTCTGCC  
CACAACCTGGATGTTAACTACAACAGAGGCCCTTACCTGTTACATCTGGAAATA  
CCAAAAAGCTAGAAGTTAATATCAAAACAGCCAAAGGTCTCATTTATGATGACAC  
TGCTATAGCAATCAATGCGGGTATGGGCTACAGTTTGACTCAGGCTCAGATAC  
AAATCCATTA AAAACTAACTTGGATTAGGACTGGATTATGACTCCAGCAGAGCC  
ATAATTGCTAAACTGGGAACCTGGCCTAAGCTTTGACAACACAGGTGCCATCACA  
GTAGGCAACAAAAATGATGACAAGCTTACCTTGTGGACCACACCAGACCCATCC  
CCTAACTGTAGAATCTATTAGAGAAAGATGCTAAATTCACACTTGTTTTGACTAA  
ATGCGGCAGTCAGGTGTTGGCCAGCGTTTCTGTTTTATCTGTAAGGTAGCCT  
TGCGCCCATCAGTGGCACAGTAACTAGTGCTCAGATTGCTCAGATTTGATGA  
AAATGGAGTTCTACTAAGCAATTCTCCCTTGACCCTCAATACTGGAACACAGA  
AAAGGTGACCTTACAGAGGGCACTGCATATACCAACGCAGTGGGATTTATGCC  
AACCTCACAGCATACCAAAAAACACAGAGCCAAACTGCTAAAAGCAACATTGTA  
AGTCAGGTTTACTTGAATGGGGACAAATCCAAACCCATGACCCTCACCATTACC  
CTCAATGGAAC TAATGAAACAGGAGATGCCACAGTAAGCACTTACTCCATGTCA  
TTCTCATGGAAC TGGAATGGAAGTAATTACATTAATGAAACGTTCCAAACCAACT  
CCTTCACCTTCTCCTACATCGCCCAAGAATAAAAAGCATGACGCTGTTGATTTGA  
TTCAATGTGTTTCTGTTTTATTTCAAGCACACAAAATCATTCAAGTCATTCTTC  
CATCTTAGCTTAATAGACACAGTAGCTTAATAGACCCAGTAGTGCAAAGCCCCAT  
TCTAGCTTATACTAGTGGAGAAGTACTCGCCTACATGGGGGTAGAGTCATAAT

CGTGCATCAGGATAGGGCGGTGGTGTGCAGCAGCGCGGAATAAACTGTGCTG  
CGCCGCGCTCCGTCCTGCAGGAATACAACATGGCAGTGGTCTCCTCAGCGAT  
GATTCGCACCGCCCGCAGCATAAGGCGCCTTGTCTCCGGGCACAGCAGCGCA  
CCCTGATCTCACTTAAATCAGCACAGTAACATGCAGCACAGCACACAATATTGTT  
CAAAATCCACAGTGCAAGGCGCTGTATCCAAAGCTCATGGCGGGGACCACAG  
AACCCACGTGGCCATCATAACCACAAGCGCAGGTAGATTAAGTGGCGACCCCTC  
ATAAACACGCTGGACATAAACATTACCTCTTTTGGCATGTTGTAATTCACCACCT  
CCCGGTACCATATAAACCTCTGATTAACATGGCGCCATCCACCACCATCCTAA  
ACCAAGCTGGCCAAAACCTGCCCGCGGCTATACACTGCAGGGAACCGGGACTG  
GAACAATGACAGTGGAGAGCCCAGGACTCGTAACCATGGATCATCATGCTCGTG  
ATGATATCAATGTTGGCACAACACAGGCACACGTGCATACACTTCTCAGGATT  
ACAAGCTCTCCCGCGTTAGAACCATATCCAGGGAACAACCCATTCTGAATC  
AGCGTAAATCCCACTGCAGGGAAGACCTCGCACGTAACCTCACGTTGTGCATT  
GTCAAAGTGTACATTCCGGGCAGCAGCGGATGATCCTCCAGTATGGTAGCGCG  
GGTTTCTGTCTCAAAGGAGGTAGACGATCCCTACTGTACGGAGTGCGCCGAG  
ACAACCGAGATCGTGTGGTCTAGTGTGCATGCCAAATGGAACGCCGGACGTA  
GTCATATTTCTGAAGTCTTAGATCTCTCAACGCAGCACAGCACCAACTTCG  
CAGTGTAAGGCCAAAGTGCCGAGAGAGTATATAGGAATAAAAGTGACGTA  
AACGGGCAAAGTCAAAAAACGCCAGAAAAACCGCACGCGAACCTACGCCCC  
GAAACGAAAGCCAAAAACACTAGACACTCCCTTCCGGCGTCAACTTCCGCTTT  
CCCACGCTACGTCACTTGCCCCAGTCAAACAACTACATATCCCGAACTTCCAA  
GTCCGCACGCCAAAACACCGCCTACACCTCCCGCCCCGCGCCCGCCCCC  
AAACCCGCCTCCCGCCCCGCGCCCCGCGCCCGCCATCTCATTATCATA  
TTGGCTTCAATCCAAAATAAGGTATATTATTGATGATG

**SEQ ID NO: 12 - Полинуклеотидная последовательность, кодирующая промотор CASI**

GGAGTTCGCGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCGCTGGCTGACCGCCCA  
ACGACCCCCGCCATTGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAA  
TAGGGACTTTCCATTGACGTCAATGGGTGGAGATTTACGGTAAACTGCCCACT  
TGGCAGTACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTACGCCCCCTATTGACGTCAATG  
ACGGTAAATGGCCCGCTGGCATTATGCCAGTACATGACCTTATGGGACTTTC  
CTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATGGTCGAGGTGA  
GCCCCACGTTCTGCTTCACTCTCCCATCTCCCCCCTCCCCACCCCAATTT  
TGTATTTATTTATTTTAAATTATTTTGTGCAGCGATGGGGGCGGGGGGGGGG  
GGGGCGCGCCAGGCGGGGCGGGGCGGGGCGAGGGGCGGGGCGGGGCGG  
AGCGGAGAGGTGCGGCGGCAGCCAATCAGAGCGGCGCGCTCCGAAAGTTTC  
CTTTTATGGCGAGGCGCGGCGGGCGGCGGCGGCTATAAAAAGCGAAGCGCTCC  
CTATCAGTGATAGAGATCTCCCTATCAGTGATAGAGATCGTCGACGAGCTCGCG  
GCGGGCGGGAGTCGCTGCGCGCTGCCTTCGCCCCGTGCCCGCTCCGCGGCC  
GCCTCGCGCCGCCCGCCCCGGCTCTGACTGACCGCGTTACTAAAACAGGTAAG  
TCCGGCTCCGCGCGGGTTTTGGCGCCTCCGCGGGGCGCCCCCTCCTCAC

039001

GGCGAGCGCTGCCACGTCAGACGAAGGGCGCAGCGAGCGTCCTGATCCTTCC  
GCCC GGACGCTCAGGACAGCGGCCCGCTGCTCATAAGACTCGGCCTTAGAACC  
CCAGTATCAGCAGAAGGACATTTTAGGACGGGACTTGGGTGACTCTAGGGCAC  
TGGTTTTCTTTCCAGAGAGCGGAACAGGCGAGGAAAAGTAGTCCCTTCTCGGC  
GATTCTGCGGAGGGATCTCCGTGGGGCGGTGAACGCCGATGATGCCTCTACTA  
ACCATGTTTCATGTTTTCTTTTTTTTCTACAGGTCCTGGGTGACGAACAG

**SEQ ID NO: 13 - Полинуклеотидная последовательность 1 праймера Ad5orf6**

ATACGGACTAGTGGAGAAGTACTCGCCTACATG

**SEQ ID NO: 14 - Полинуклеотидная последовательность 2 праймера Ad5orf6**

ATACGGAAGATCTAAGACTTCAGGAAATATGACTAC

**SEQ ID NO: 15 - Полинуклеотидная последовательность 1 праймера BAC/CHAd155 ΔE1\_TetO hCMV RpsL-Kana**

ATTCA GTGTACAGGCGCGCCAAAGCATGACGCTGTTGATTTGATTC

**SEQ ID NO: 16 - Полинуклеотидная последовательность 2 праймера BAC/CHAd155 ΔE1\_TetO hCMV RpsL-Kana (#1375)**

ACTAGGACTAGTTATAAGCTAGAATGGGGCTTTGC

**SEQ ID NO: 17 - Полинуклеотидная последовательность праймера 1021-FW E4 Del Step1**

TTAATAGACACAGTAGCTTAATAGACCCAGTAGTGCAAAGCCCATCTAGCTTA  
TAACCCCTATTTGTTTATTTTTCT

**SEQ ID NO: 18 - Полинуклеотидная последовательность праймера 1022-RW E4 Del Step1**

ATATATACTCTCTCGGCACTTGGCCTTTTACACTGCGAAGTGTTGGTGCTGGTG  
CTGCGTTGAGAGATCTTTATTTGTTAACTGTTAATTGTC

**SEQ ID NO: 19 - Полинуклеотидная последовательность праймера 1025-FW E4 Del Step2**

TTAATAGACACAGTAGCTTAATA

**SEQ ID NO: 20 - Полинуклеотидная последовательность праймера 1026-RW E4 Del Step2**

GGAAGGGAGTGTCTAGTGTT

**SEQ ID NO: 21 - Полинуклеотидная последовательность праймера 91-SubMonte FW**

CAATGGGCGTGGATAGCGGTTTGAC

**SEQ ID NO: 22 - Полинуклеотидная последовательность праймера 90-BghPolyA RW**

CAGCATGCCTGCTATTGTC

**SEQ ID NO: 23 - Полинуклеотидная последовательность праймера CMVfor**

CATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCA

**SEQ ID NO: 24 - Полинуклеотидная последовательность праймера CMVrev**

GACTTGAAATCCCCGTGAGT

**SEQ ID NO: 25 - Полинуклеотидная последовательность зонда CMVFAM-TAMRA для qPCR**

ACATCAATGGGCGTGGATAGCGGTT

**SEQ ID NO: 26 - Полинуклеотидная последовательность посттранскрипционного регуляторного элемента вируса гепатита сурков (WPRE)**

TAATCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAACTATG  
TTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATT  
GCTCCCGTATGGCTTTCATTTTCTCCTCCTTGATAAATCCTGGTTGCTGTCTC  
TTTATGAGGAGTTGTGGCCCGTTGTCAGGCAACGTGGCGTGGTGTGCACTGTG  
TTTGCTGACGCAACCCCACTGGTTGGGGCATTGCCACCACCTGTCAGCTCCTT  
TCCGGGACTTTCGCTTCCCCCTCCCTATTGCCACGGCGGAACTCATCGCCGC  
CTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATTCCG  
TGGTGTGTCGGGGAAATCATCGTCTTTCCTTGGCTGCTCGCCTGTGTTGCCA  
CCTGGATTCTGCGCGGGACGTCCTTCTGTACGTCCTTCCGGCCCTCAATCCA  
GCGGACCTTCCCTCCCGGGCTGCTGCCGGCTGCGGGCTTCCGCGTCT  
TCGCTTCCGCCCTCAGACGAGTCGGATCTCCCTTTGGGCCGCTCCCCGCT

**SEQ ID NO: 27 - Аминокислотная последовательность белка фибриллы ChAd3**

MKRKTSTDESFNPVYPYDTESGPPSVFPLTPPFVSPDGFQESPPGVLSLNLAEPLV  
 TSHGMLALKMGSGLSLDDAGNLTSDITTASPPLKKTNTLSLETSSPLTVSTSGAL  
 TVAAAAPLAVAGTSLTMQSEAPLTVQDAKLTATKGPLTVSEGKALQTSAPLTAAD  
 SSTLTVSATPPINVS SSGSLGLDMEDPMYTHDGKLGIRIGGPLRVVDSLHTLVVVTGN  
 GLTVDNALQTRVTGALGYDTSGNLQLRAAGGMRIDANGQLILNVAYPFDAQNNLS  
 LRLGQGPLYINTDHNLDLNLCNRGLTTTTNNTKKLETKISSGLDYDTNGAVIILGTG  
 LSF DNTGALTVGNTGDDKLTWTTDPDPSPCRIHSDKDCKFTLVLTCKGSGILASVA  
 ALAVSGNLASITGTVASVTIFLRFDQNGVLMENSSLDKQYWNFRNGNSTNAAPYTN  
 AVGFMPNLAAYPKTQSQTAKNNIVSQVYLNKD KSKPMTLITLNGTNESESSETSQVS  
 HYSMSFTWAWESGQYATETFATNSFTFSYIAEQ

**SEQ ID NO: 28 - Аминокислотная последовательность белка фибриллы  
 PanAd3**

MKRAKTSDETFNPVYPYDTEGPPSVFPLTPPFVSPDGFQESPPGVLSLRLSEPLV  
 TSHGMLALKMGNGLSLDDAGNLTSDQDVTTPPLKKTNTLSLQTSAPLTVSSGSL  
 TVAAAAPLAVAGTSLTMQSQAPLTVQDAKLGATQGPLTVSEGKLTQTSAPLTAAD  
 SSTLTVGTTPIISVSSGSLGLDMEDPMYTHDGKLGIRIGGPLQVVDLHTLVVVTGN  
 GITVANNALQTKVAGALGYDSSGNLELRAAGGMRINTGGQLILDVAYPFDAQNNLSL  
 RLGQGPLYVNTDHNLDLNLCNRGLTTTTSSNTTKLETKIDSGLDYNANGAIIAKLGTGL  
 TFDNTGAI TVGNTGDDKLTWTTDPDPSPCRIHADKDKFTLVLTCKGSGILASVAALA  
 VSGNLSSMTGTVSSVTIFLRFDQNGVLMENSSLDKEYWNFRNGNSTNATPYTNAV  
 GFMPNLSAYPKTQSQTAKNNIVSEVYLHGDKSKPMTLITLNGTNESESSETSQVSHYS  
 MSFTWSWDSGKYATETFATNSFTFSYIAEQ

**SEQ ID NO: 29 - Аминокислотная последовательность белка фибриллы  
 ChAd17**

MKRTKTSDESFNPVYPYDTESGPPSVFPLTPPFVSPDGFQESPPGVLSLNLAEPLV  
 TSHGMLALKMGSGLSLDDAGNLTSDITSTTPPLKKTNTLSLETSSPLTVSTSGAL  
 TVAAAAPLAVAGTSLTMQSEAPLAVQDAKLTATKGPLTVSEGKALQTSAPLTAAD  
 SSTLTVSSTPPISVSSGSLGLDMEDPMYTHDGKLGIRIGGPLRVVDSLHTLVVVTGN  
 GLTVDNALQTRVTGALGYDTSGNLQLRAAGGMRIDANGQLILDVAYPFDAQNNLS  
 LRLGQGPLYVNTDHNLDLNLCNRGLTTTTNNTKKLETKISSGLDYDTNGAVIILGTG  
 LSF DNTGALTVGNTGDDKLTWTTDPDPSPCRIHSDKDCKFTLVLTCKGSGILASVA  
 ALAVSGNLASITGTVASVTIFLRFDQNGVLMENSSLDKQYWNFRNGNSTNAAPYTN  
 AVGFMPNLAAYPKTQSQTAKNNIVSQVYLNKD KSKPMTLITLNGTNESESSETSQVS  
 HYSMSFTWAWESGQYATETFATNSFTFSYIAEQ

**SEQ ID NO: 30 - Аминокислотная последовательность белка фибриллы  
 ChAd19**

MKRTKTSKDSFNPVYPYDTEGPPSVFPLTPPFVSPDGFQESPPGVLSLNLAEPLV  
 TSHGMLALKMGSGLSLDDAGNLTSDQDVTTPPLKKTNTLSLETSSPLTVSTSGAL  
 TLAAAAPLAVAGTSLTMQSEAPLTVQDAKLTATKGPLTVSEGKALQTSAPLTAAD

SSTLTVSATPPISVSSGSLGLDMEDPMYTHDGKLGIRIGGPLRVVDSLHTLTVVTGN  
 GIAVDNNALQTRVTGALGYDTSGNLQLRAAGGMRIDANGQLILDVAYPFDAQNNLS  
 LRLGQGPLYVNTDHNLDLNCNRGLTTTTNNTKKLETKIGSGLDYDTNGAVIILGTG  
 VSFSTGALSVGNTGDDKLTWTTTPDPSPCRIHSDKDCKFTLVLTCKGSQILASVA  
 ALAVSGNLASITGTVSSVTIFLRFQDQNGVLMENSSLDKQYWNFRNGNSTNATPYTN  
 AVGFMPNLAAYPKTQSQTAKNIVSQVYLNQDKSKPMTLITLNGTNESESQVSV  
 HYSMSFTWAWESGQYATETFATNSFTFSYIAEQ

**SEQ ID NO: 31 - Аминокислотная последовательность белка фибриллы  
 ChAd24**

MKRTKTSDESNPVPYDTEGPPSVPFLTPPFVSPDGFQESPPGVLSLNLAEPLV  
 TSHGMLALKMGSGLSLDDAGNLTSDQVTTTTPLKKTNTLSLETSAPLTVSTSGAL  
 TLAAPLAVAGTSLTMQSEAPLTVQDAKLTATKGPLTVSEGKALQTSAPLTAAD  
 SSTLTVSATPPINVSAGSLGLDMENPMYTHDGKLGIRIGGPLRVVDSLHTLTVVTGN  
 GIAVDNNALQTRVTGALGYDTSGNLQLRAAGGMRIDANGQLILDVAYPFDAQNNLS  
 LRLGQGPLYVNTDHNLDLNCNRGLTTTTNNTKKLETKIGSGLDYDTNGAVIILGTG  
 VSFSTGALSVGNTGDDKLTWTTTPDPSPCRIHSDKDCKFTLVLTCKGSQILASVA  
 ALAVSGNLASITGTVSSVTIFLRFQDQNGVLMENSSLDKQYWNFRNGNSTNATPYTN  
 AVGFMPNLAAYPKTQSQTAKNIVSQVYLNQDKSKPMILTITLNGTNESESQVSVH  
 YSMSFTWAWESGQYATETFATNSFTFSYIAEQ

**SEQ ID NO: 32 - Аминокислотная последовательность белка фибриллы  
 ChAd11**

MKRTKTSDESNPVPYDTEGPPSVPFLTPPFVSPDGFQESPPGVLSLNLAEPLV  
 TSHGMLALKMGSGLSLDDAGNLTSDQVTTTTPLKKTNTLSLETSAPLTVSTSGAL  
 TLAAPLAVAGTSLTMQSEAPLTVQDAKLTATKGPLTVSEGKALQTSAPLTAAD  
 SSTLTVSATPPLSTSNGLGIDMQAPIYTTNGKLGKLNFGAPLHVVDLNLTVVTGQG  
 LTINGTALQTRVSGALNYDSSGNLELRAAGGMRVDANGKILILDVAYPFDAQNNLSL  
 RLGQGPLFVNSAHNLDVNYNRGLYFTSGNTKKLEVNIKTAKGLIYDDTAIAINPGDG  
 LEFGSGSDTNPLKTKLGLGLEYSRAIIAKLGTGLSFDNTGAVTVGNKNDKLTWLT  
 TPDPSPCRIYSEKDAKFTLVLTCKGSQVLAASVLSVKGSLAPISGTVTSAQILRFD  
 ENGVLLSNSSLDQYWNRYRKGDLTEGTAYTNAVGFMPNLTAAYPKTQSQTAKNIVS  
 QVYLNQDKSKPMTLITLNGTNETGDATVSTYSMSFSWNWNGSNYINETFQTNST  
 FSYIAEQ

**SEQ ID NO: 33 - Аминокислотная последовательность белка фибриллы  
 ChAd20**

MKRTKTSDESNPVPYDTEGPPSVPFLTPPFVSPDGFQESPPGVLSLNLAEPLV  
 TSHGMLALKMGSGLSLDDAGNLTSDITASPPLKKTNTLSLETSSPLTVSTSGAL  
 TVAAAPLAVAGTSLTMQSEAPLTVQDAKLTATKGPLTVSEGKALQTSAPLTAAD  
 SSTLTVSATPPLSTSNGLGIDMQAPIYTTNGKLGKLNFGAPLHVVDLNLTVVTGQG  
 GLTINGTALQTRVSGALNYDTSNLELRAAGGMRVDANGQLILDVAYPFDAQNNLS

LRLGQGPLFVNSAHNLDVNYNRGLYLFTSGNTKKLEVNIKTAKGLIYDDTAIAINAGD  
 GLQFDGSDTNPLKTKLGLGLDYDSSRAIIAKLGTGLSFDNTGAI TVGNKNDKLT  
 WTPDPSPNCRIYSEKDAKFTLVLT KCGSQVLASVSVL SVKGLAPISGTVTSAQIVL  
 RFDENGVL LSNSSLD PQYWN YRKGD LTEGTAYTNAVGFMPNL TAYPKTQSQTAKS  
 NIVSQVYLN GDKSKPMTL TITLNGTNETGDATVSTYSMSFSWNWNGSNYINETFQT  
 NSFTFSYIAQE

**SEQ ID NO: 34 - Аминокислотная последовательность белка фибриллы  
 ChAd31**

MKRKTSDSEFNVPVYDTEGPPSVFPLTPPFVSPDGFQESPPGVLSLNLAEPLV  
 TSHGMLALKMGSGLSDDAGNLTSDITTA SPPLKKTKNLSLETSSPLTVSTSGAL  
 TVAAAAPLAVAGTSLTMQSEAPLTVQDAKLT LATKGPLTVSEGKALQTSAPLTAAD  
 SSTLTVSATPPLSTSNGLSGLIDMQAPIYTTNGKLG LNF GAPLHVVDL NALT VVTGQ  
 GLTINGTALQTRVSGALNYDTSGNLELRAAGGM RVDANGQLILDVAYPFDAQNNLS  
 LRLGQGPLFVNSAHNLDVNYNRGLYLFTSGNTKKLEVNIKTAKGLIYDDTAIAINAGD  
 GLQFDGSDTNPLKTKLGLGLDYDSSRAIIAKLGTGLSFDNTGAI TVGNKNDKLT  
 WTPDPSPNCRIYSEKDAKFTLVLT KCGSQVLASVSVL SVKGLAPISGTVTSAQIVL  
 RFDENGVL LSNSSLD PQYWN YRKGD LTEGTAYTNAVGFMPNL TAYPKTQSQTAKS  
 NIVSQVYLN GDKSKPMTL TITLNGTNETGDATVSTYSMSFSWNWNGSNYINETFQT  
 NSFTFSYIAQE

**SEQ ID NO: 35 - Аминокислотная последовательность белка фибриллы  
 PanAd1**

MKRAKTSDETFNPVYDTEGPPSVFPLTPPFVSPDGFQESPPGVLSLRLSEPLV  
 TSHGMLALKMGNLSLDDAGNLTSDVTTVTPPLKKTKNLSLQTSAPLTVSSGSL  
 TVAAAAPLAVAGTSLTMQSQAPLTVQDAKLG LATQGPLTVSEGKLT LQTSAPLTAAD  
 SSTLTVSATPPLSTSNGLSIDMQAPIYTTNGK LALNIGAPLHVVDL NALT VVTGQ  
 LTINGRALQTRVTGALS YDTEGNIQLQAGGGMRIDNNGQLILNVAYPFDAQNNLSLR  
 LGQGPLIVNSAHNLDLNLNRGLYLFTSGNTKKLEVNIKTAKGLFYDGT AIAINAGDGL  
 QFGSGSDTNPLQTKLGLGLE YDSNKAIITKLG TGLSFDNTGAI TVGNKNDKLT LW  
 TPDPSPNCRINSEKDAKLT LVLTKCGSQVLASVSVL SVKGLAPISGTVTSAQIVLRF  
 DENGVL LSNSSLD PQYWN YRKGD STEGTAYTNAVGFMPNL TAYPKTQSQTAKSNI  
 VSQVYLN GDKTKPMTL TITLNGTNETGDATVSTYSMSFSWNWNGSNYINDTFQTNS  
 FTFSYIAQE

**SEQ ID NO: 36 - Аминокислотная последовательность белка фибриллы  
 PanAd2**

MKRAKTSDETFNPVYDTEGPPSVFPLTPPFVSPDGFQESPPGVLSLRLSEPLV  
 TSHGMLALKMGNLSLDDAGNLTSDVTTVTPPLKKTKNLSLQTSAPLTVSSGSL  
 TVAAAAPLAVAGTSLTMQSQAPLTVQDAKLG LATQGPLTVSEGKLT LQTSAPLTAAD  
 SSTLTVSATPPLSTSNGLSIDMQAPIYTTNGK LALNIGAPLHVVDL NALT VVTGQ  
 LTINGRALQTRVTGALS YDTEGNIQLQAGGGMRIDNNGQLILNVAYPFDAQNNLSLR

LGQGPLVNSAHNLDLNLNRGLYLFTSGNTKKLEVNIKTAKGLFYDGTAIINAGDGL  
QFGSGSDTNPLQTKLGLGLEYSNKAIITKLTGLSFDNTGAI TVGNKNDKLTWLT  
TPDPSNCRINSEKDAKLTVLTKCGSQVLASVSVL SVKGLAPISGTVTSAQIVLRF  
DENGVLLSNSSLDPQYWNRYRKG DSTEGTAYTNAVGFMPNLTAYPKTQSQTAKSNI  
VSQVYLNQDKTKPMTLITLNGTNETGDATVSTYSMSFSWNWNGSNYINDTFQTN  
FTFSYIAQE

**SEQ ID NO: 37 - Аминокислотная последовательность RSV F $\Delta$ TM-N-M2-1**

MELLILKANAITILTAVTFCFASGQNITEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITIE  
LSNIKENKCNQDQAVKLIKQELDKYKNAVTELQLLMQSTPATNNRARRRELPRFMNY  
TLNNAKKTNVTL SKKRKRRLGFLLVGSAIASGVAVSKVLHLEGEVNIKISALLSTN  
KAVVSLNNGVSVLTSKVLDLKNIYDKQLLPVNVKQSCSISNIETVIEFQQKNNRLLIEITR  
EFSVNAGVTPVSTYMLTNSSELLNDMPITNDQKKLMSNNVQIVRQQSYSIMSIIKE  
EVLAYVVLPLYGVIDTPCWKLHTSPLCTTNTKEGNI CLRTRDRGWYCDNAGSVS  
FFPQAETCKVQSNRVFCDTMNSLTLPSEVNL CNVDIFNPKYDCKIMTSKTDVSSSVI  
TSLGAIVSCYGKTKCTASNKNRGIKTF SNGCDYVSNKGVDTVSVGNTLYVNVKQEG  
KS LYVKGEPIIFDYDPLVFPSEFDASISQVNEKINQSLAFIRKSD ELLHNVNAGKSTT  
NRKRRAPVKQTLNFDLLKLAGDVESNPGPMALSKVKNLNDTLNKDQLLSSSKYTIQR  
STGDSIDTPNYDVQKHINKLCGMILLIT EDANHKFTGLIGMLYAMSRLGREDTIKLRD  
AGYHVKANGVDVTTTHRQDINGKEMKFEVLTASLTTEIQINIEIESRKS YKKMLKEMG  
EVAPEYRHDSPDCGMILCIAALVITKLAAGDRSGLTAVIRRANNV LKNEMKRYKGLL  
PKDIANS  
FYEVFEKYPHFIDVVFHFGIAQSSTRGGSRV EGFAGLFMNAYGAGQVMLRWGVLA  
KSVKNIMLGHASVQAEME QVVEVYEAQKLGGEAGFYHILNPKASLLSLTQFPHF  
SSVVLGNAAGLGIMGEYRGT PRNQDLYDAAKAYAEQLKENGVINYSVLDLTAE E  
AIKHQLNPKDNDVELGGGGSGGGGMSRRNPCKFEIRGHCLNGKRCHFSHNYFEW  
PPHALLVRQNFMLNRILKSMKSIDTLSEISGAELDRTEEYALGVVGVLESYIGSIN  
NITKQSACVAMSKLLTELNSDDIKLRDNEELNSPKIRVYNTVISYIESNRKNNKQTIH  
LLKRLPADVLKKTIKNTLDIHK SITINNPKESTVSDTNDHAKNNDTT

**SEQ ID NO: 38 - Полинуклеотидная последовательность HIV Gag**

ATGGGTGCTAGGGCTTCTGTGCTGTCTGGTGGTGAGCTGGACAAGTGGGAGAA  
GATCAGGCTGAGGCCTGGTGGCAAGAAGAAGTACAAGCTAAAGCACATTGTGT  
GGCCCTCCAGGGAGCTGGAGAGGTTTGGCTGTGAACCCCTGGCCCTGCTGGAGAC  
CTCTGAGGGGTGCAGGCAGATCCTGGGCCAGCTCCAGCCCTCCCTGCAACACAG  
GCTCTGAGGAGCTGAGGTCCCTGTACAACACAGTGGCTACCCTGTACTGTGTG  
CACCAGAAGATTGATGTGAAGGACACCAAGGAGGCCCTGGAGAAGATTGAGGA  
GGAGCAGAACAAGTCCAAGAAGAAGGCCCAGCAGGCTGCTGTGGCACAGGC  
AACTCCAGCCAGGTGTCCAGAACTACCCCATTTGTGCAAGAACCTCCAGGGCCA  
GATGGTGCACAGGCCATCTCCCCCGGACCCCTGAATGCCTGGTGAAGGTGG  
TGGAGGAGAGGGCCTTCTCCCTGAGGTGATCCCATGTTCTCTGCCCTGTCTGA  
GGGTGCCACCCCCAGGACCTGAACACCATGCTGAACACAGTGGGGGGCCAT  
CAGGCTGCCATGCAGATGCTGAAGGAGACCATCAATGAGGAGGCTGCTGAGTG  
GGACAGGCTGCATCCTGTGCACGCTGGCCCATTTGCCCCGCCAGATGAGG  
GAGCCAGGGGCTCTGACATTGCTGGCACCACTCCACCCTCCAGGAGCAGAT  
TGGCTGGATGACCAACAACCCCCCATCCCTGTGGGGGAAATCTACAAGAGGT  
GGATCATCCTGGGCCTGAACAAGATTGTGAGGATGACTCCCCACCTCCATCC  
TGGACATCAGGCAGGCCCCCAAGGAGCCCTCAGGGACTATGTGGACAGGTTT  
TACAAGACCTGAGGGCTGAGCAGGCCTCCAGGAGGTGAAGAAGTGGATGAC  
AGAGACCCTGTGGTGCAGAATGCCAACCCCTGACTGCAAGACCATCCTGAAGG  
CCCTGGGCCCTGTGCCACCCTGGAGGAGATGATGACAGCCTGCCAGGGGT  
GGGGGGCCCTGGTACAAGGCCAGGCTGCTGGCTGAGGCCATGTCCAGGTG  
ACCAACTCCGCCACCATCATGATGCAGAGGGGCAACTTCAGGAACCAAGAGAA  
GACAGTGAAGTGCTTCAACTGTGGCAAGGTGGCCACATTGCCAAGAAGTGT  
GGCCCCAGGAAGAAGGGCTGTGGAAGTGTGGCAAGGAGGGCCACACAGAT  
GAAGGACTGCAATGAGAGGCAGGCCAACTTCCTGGGCAAAATCTGGCCCTCCC  
ACAAGGGCAGGCCTGGCAACTTCCTCCAGTCCAGGCCTGAGCCACAGCCCT  
CCCGAGGAGTCCCTCAGGTTTGGGGAGGAGAAGACCACCCCCAGCCAGAAGCA  
GGAGCCATTGACAAGGAGCTGTACCCCTGGCCCTCCCTGAGGTCCCTGTTT  
GCAACGACCCCTCCAGTAA

**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. Рекомбинантный вектор, экспрессирующий антигены респираторного синцитиального вируса (RSV), содержащий полинуклеотид, выбранный из группы, состоящей из

(а) полинуклеотида, кодирующего полипептид фибриллы, имеющий происхождение из аденовируса шимпанзе ChAd155 и имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1,

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

(в) полинуклеотида, кодирующего полипептид пентона, имеющий происхождение из аденовируса шимпанзе ChAd155 и имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3,

где рекомбинантный вектор содержит нуклеиновокислотную последовательность, кодирующую ге-

терологичный антигенный белок, где нуклеиновокислотная последовательность функционально связана с одной или более чем одной последовательностью, направляющей экспрессию указанного гетерологичного антигенного белка в клетке-хозяине, где гетерологичный антигенный белок выбран из RSV антигенов (1) белка слияния (F), (2) белка присоединения (G), (3) белка матрикса (M2) и (4) нуклеопротеина (N) респираторного синцитиального вируса (RSV).

2. Рекомбинантный аденовирус, экспрессирующий антигены респираторного синцитиального вируса (RSV), содержащий по меньшей мере один полинуклеотид и кодируемый им полипептид, выбранные из группы, состоящей из

(а) полинуклеотида, кодирующего полипептид фибриллы, имеющий происхождение из аденовируса шимпанзе ChAd155 и имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, и кодируемого им полипептида фибриллы, имеющего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1;

(б) полинуклеотида, кодирующего функциональное производное полипептида фибриллы, как он определен в (а), где функциональное производное имеет аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80% идентична на всем своем протяжении аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 1, и кодируемого им функционального производного полипептида фибриллы, имеющего аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80% идентична на всем своем протяжении аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 1; и

(в) полинуклеотида, кодирующего полипептид пентона, имеющий происхождение из аденовируса шимпанзе ChAd155 и имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3, и кодируемого им полипептида пентона, имеющего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3;

где рекомбинантный аденовирус содержит нуклеиновокислотную последовательность, кодирующую гетерологичный антигенный белок, где нуклеиновокислотная последовательность функционально связана с одной или более чем одной последовательностью, направляющей экспрессию указанного гетерологичного антигенного белка в клетке-хозяине, где гетерологичный антигенный белок представляет собой антигенный белок или его фрагмент, имеющий происхождение из RSV, и выбран из (1) белка слияния (F), (2) белка присоединения (G), (3) белка матрикса (M2) и (4) нуклеопротеина (N) респираторного синцитиального вируса (RSV).

3. Иммуногенная композиция для индуцирования иммунного ответа против RSV, содержащая по меньшей мере одно из следующего:

- а) рекомбинантный вектор по п.1 и
- б) рекомбинантный аденовирус по п.2, и фармацевтически приемлемый эксципиент.

4. Рекомбинантный вектор по п.1, где полинуклеотид кодирует полипептид белка фибриллы аденовируса шимпанзе ChAd155, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1.

5. Рекомбинантный вектор по п.4, где полинуклеотид имеет последовательность SEQ ID NO: 2.

6. Рекомбинантный вектор по любому из пп.1, 4 и 5, где полинуклеотид дополнительно содержит по меньшей мере одно из следующего:

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

(б) аденовирусная область E1A или ее фрагмент, выбранный из областей E1A\_280R и E1A\_243R;

(в) аденовирусная область E1B или IX или ее фрагмент, выбранный из группы, состоящей из областей E1B\_19K, E1B\_55K или IX;

(г) аденовирусная область E2B или ее фрагмент, выбранный из группы, состоящей из областей E2B\_pTP, E2B\_полимераза и E2B\_IVa2;

(д) аденовирусная область L1 или ее фрагмент, где указанный фрагмент кодирует аденовирусный белок, выбранный из группы, состоящей из белков L1\_13.6k, L1\_52k и L1\_IIIa;

(е) аденовирусная область L2 или ее фрагмент, где указанный фрагмент кодирует аденовирусный белок, выбранный из группы, состоящей из белка L2\_пентон, L2\_pVII, L2\_V и белка L2\_pX;

(ж) аденовирусная область L3 или ее фрагмент, где указанный фрагмент кодирует аденовирусный белок, выбранный из группы, состоящей из белка L3\_pVI, белка L3\_гексон и L3\_протеазы;

(з) аденовирусная область E2A;

(и) аденовирусная область L4 или ее фрагмент, где указанный фрагмент кодирует аденовирусный белок, выбранный из группы, состоящей из белка L4\_100k, белка L4\_33k и белка L4\_VIII;

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

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

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

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

(о) аденовирусная область VAI или VAII RNA, предпочтительно область VAI или VAII RNA адено-

вируса, отличного от ChAd155, более предпочтительно Ad5.

7. Рекомбинантный вектор по любому из пп.1 и 4-6, где полинуклеотид содержит или состоит из полинуклеотида, который идентичен на всем своем протяжении эталонной последовательности, по существу, состоящей из SEQ ID NO: 7, 8 или 9.

8. Рекомбинантный аденовирус по п.2, где нуклеиновокислотная последовательность, кодирующая гетерологичный антигенный белок, кодирует антиген FATM RSV, антиген M2-1 RSV и антиген N RSV.

9. Рекомбинантный аденовирус по п.2 или 8, где нуклеиновокислотная последовательность, кодирующая гетерологичный антигенный белок, кодирует последовательность SEQ ID NO: 37.

10. Рекомбинантный аденовирус по любому из пп.2, 8 и 9, где рекомбинантный аденовирус является репликативно-некомпетентным.

11. Рекомбинантный аденовирус по любому из пп.2 и 8-10, где аденовирус способен инфицировать клетку млекопитающего.

12. Иммуногенная композиция по п.3, содержащая адъювант, выбранный из перечня, состоящего из: неорганических адъювантов (например, неорганических солей металлов, таких как фосфат алюминия или гидрат окиси алюминия), органических адъювантов (например, сапонинов, таких как QS21 или сквален), адъювантов на основе масел (например, полного адъюванта Фрейнда и неполного адъюванта Фрейнда), цитокинов (например, IL-1 $\beta$  (интерлейкин 1 $\beta$ ), IL-2, IL-7, IL-12, IL-18, GM-CFS и INF- $\gamma$  (интерферон  $\gamma$ )), адъювантов в виде частиц (например, иммуностимулирующих комплексов (ISCOMS), липосом или биodeградируемых микросфер), вирусом, бактериальных адъювантов (например, монофосфорилилипида A, такого как 3-де-О-ацилированный монофосфорилилипид A (3D-MPL) или мурамилпептидов), синтетических адъювантов (например, неионных блок-сополимеров, аналогов мурамилпептидов или синтетического липида A), синтетических полинуклеотидных адъювантов (например, полиаргинина или полилизина) и иммуностимулирующих олигонуклеотидов, содержащих неметилованные динуклеотиды CpG ("CpG").

13. Иммуногенная композиция по п.12, где адъювант представляет собой 3D-MPL и/или QS21.

14. Рекомбинантный вектор по любому из пп.1 и 4-7, где нуклеиновокислотная последовательность, кодирующая гетерологичный антигенный белок, кодирует антиген FATM RSV, антиген M2-1 RSV и антиген N RSV.

15. Рекомбинантный вектор по п.14, где нуклеиновокислотная последовательность, кодирующая гетерологичный антигенный белок, кодирует последовательность SEQ ID NO: 37.

16. Применение рекомбинантного вектора по любому из пп.1, 4-7 и 14-15 в качестве лекарственного средства для лечения или профилактики инфекции респираторным синцитиальным вирусом (RSV) или заболевания, вызванного инфекцией RSV.

17. Применение рекомбинантного аденовируса по любому из пп.2 и 8-11 в качестве лекарственного средства для лечения или профилактики инфекции RSV или заболевания, вызванного инфекцией RSV.

18. Применение иммуногенной композиции по любому из пп.3 и 12, 13 в качестве лекарственного средства для лечения или профилактики инфекции RSV или заболевания, вызванного инфекцией RSV.

19. Применение рекомбинантного вектора по любому из пп.1, 4-7 и 14, 15 в качестве вакцины против инфекции RSV.

20. Применение рекомбинантного аденовируса по любому из пп.2 и 8-11 в качестве вакцины против инфекции RSV.

21. Применение иммуногенной композиции по любому из пп.3 и 12, 13 в качестве вакцины против инфекции RSV.

22. Применение рекомбинантного вектора по любому из пп.1, 4-7 и 14, 15 в изготовлении лекарственного средства для лечения или профилактики заболевания, вызванного инфекцией RSV.

23. Применение рекомбинантного аденовируса по любому из пп.2 и 8-11 в изготовлении лекарственного средства для лечения или профилактики заболевания, вызванного инфекцией RSV.

24. Применение иммуногенной композиции по любому из пп.3 и 12, 13 в изготовлении лекарственного средства для лечения или профилактики заболевания, вызванного инфекцией RSV.

25. Способ индуцирования иммунного ответа, направленного против респираторного синцитиального вируса (RSV), у субъекта, включающий введение субъекту рекомбинантного вектора, рекомбинантного аденовируса или композиции по любому из пп.1-15.

26. Выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептиды, имеющие происхождение из аденовируса шимпанзе ChAd155, и гетерологичный антигенный белок, включающий антигены RSV, содержащий или состоящий из последовательности SEQ ID NO: 11.

ChAd3 (1) MKRRTKTSDEKFNVPVYDTESGPPSVFPLTPFFVSPDGFQESPPGVLSLRLAEPLVTSHGMLALKMGSGLSLDDAGNLTSDQVTPFAEPLPKKTKTNLSLQ  
PanAd3 (1) MKRRTKTSDEKFNVPVYDTESGPPSVFPLTPFFVSPDGFQESPPGVLSLRLAEPLVTSHGMLALKMGSGLSLDDAGNLTSDQVTPFAEPLPKKTKTNLSLQ  
ChAd17 (1) MKRRTKTSDEKFNVPVYDTESGPPSVFPLTPFFVSPDGFQESPPGVLSLRLAEPLVTSHGMLALKMGSGLSLDDAGNLTSDQVTPFAEPLPKKTKTNLSLQ  
ChAd19 (1) MKRRTKTSDEKFNVPVYDTESGPPSVFPLTPFFVSPDGFQESPPGVLSLRLAEPLVTSHGMLALKMGSGLSLDDAGNLTSDQVTPFAEPLPKKTKTNLSLQ  
ChAd24 (1) MKRRTKTSDEKFNVPVYDTESGPPSVFPLTPFFVSPDGFQESPPGVLSLRLAEPLVTSHGMLALKMGSGLSLDDAGNLTSDQVTPFAEPLPKKTKTNLSLQ  
ChAd155 (1) MKRRTKTSDEKFNVPVYDTESGPPSVFPLTPFFVSPDGFQESPPGVLSLRLAEPLVTSHGMLALKMGSGLSLDDAGNLTSDQVTPFAEPLPKKTKTNLSLQ  
ChAd11 (1) MKRRTKTSDEKFNVPVYDTESGPPSVFPLTPFFVSPDGFQESPPGVLSLRLAEPLVTSHGMLALKMGSGLSLDDAGNLTSDQVTPFAEPLPKKTKTNLSLQ  
ChAd20 (1) MKRRTKTSDEKFNVPVYDTESGPPSVFPLTPFFVSPDGFQESPPGVLSLRLAEPLVTSHGMLALKMGSGLSLDDAGNLTSDQVTPFAEPLPKKTKTNLSLQ  
PanAd1 (1) MKRRTKTSDEKFNVPVYDTESGPPSVFPLTPFFVSPDGFQESPPGVLSLRLAEPLVTSHGMLALKMGSGLSLDDAGNLTSDQVTPFAEPLPKKTKTNLSLQ  
PanAd2 (1) MKRRTKTSDEKFNVPVYDTESGPPSVFPLTPFFVSPDGFQESPPGVLSLRLAEPLVTSHGMLALKMGSGLSLDDAGNLTSDQVTPFAEPLPKKTKTNLSLQ

ChAd3 (101) TSGPLTVS-SGSLTAAAPLAVAGTSLTMSQAPLTVQDAKLGATGGLTVSEGKILQTSAPLTAADSSLTITGTPFPPVSSGSLDMDHDPVTH  
PanAd3 (101) TSGPLTVS-SGSLTAAAPLAVAGTSLTMSQAPLTVQDAKLGATGGLTVSEGKILQTSAPLTAADSSLTITGTPFPPVSSGSLDMDHDPVTH  
ChAd17 (101) TSGPLTVS-SGSLTAAAPLAVAGTSLTMSQAPLTVQDAKLGATGGLTVSEGKILQTSAPLTAADSSLTITGTPFPPVSSGSLDMDHDPVTH  
ChAd19 (101) TSGPLTVS-SGSLTAAAPLAVAGTSLTMSQAPLTVQDAKLGATGGLTVSEGKILQTSAPLTAADSSLTITGTPFPPVSSGSLDMDHDPVTH  
ChAd24 (101) TSGPLTVS-SGSLTAAAPLAVAGTSLTMSQAPLTVQDAKLGATGGLTVSEGKILQTSAPLTAADSSLTITGTPFPPVSSGSLDMDHDPVTH  
ChAd155 (101) TSGPLTVS-SGSLTAAAPLAVAGTSLTMSQAPLTVQDAKLGATGGLTVSEGKILQTSAPLTAADSSLTITGTPFPPVSSGSLDMDHDPVTH  
ChAd11 (101) TSGPLTVS-SGSLTAAAPLAVAGTSLTMSQAPLTVQDAKLGATGGLTVSEGKILQTSAPLTAADSSLTITGTPFPPVSSGSLDMDHDPVTH  
ChAd20 (101) TSGPLTVS-SGSLTAAAPLAVAGTSLTMSQAPLTVQDAKLGATGGLTVSEGKILQTSAPLTAADSSLTITGTPFPPVSSGSLDMDHDPVTH  
ChAd31 (101) TSGPLTVS-SGSLTAAAPLAVAGTSLTMSQAPLTVQDAKLGATGGLTVSEGKILQTSAPLTAADSSLTITGTPFPPVSSGSLDMDHDPVTH  
PanAd1 (101) TSGPLTVS-SGSLTAAAPLAVAGTSLTMSQAPLTVQDAKLGATGGLTVSEGKILQTSAPLTAADSSLTITGTPFPPVSSGSLDMDHDPVTH  
PanAd2 (101) TSGPLTVS-SGSLTAAAPLAVAGTSLTMSQAPLTVQDAKLGATGGLTVSEGKILQTSAPLTAADSSLTITGTPFPPVSSGSLDMDHDPVTH

Фиг. 1А

ChAd3 (201) DSKLQKRTGKPLRVVDSLHTLVVVTGCGCAGLQVQDNNALQTVAGALGYDQGNLQELRAAGGMRGKGLLILNVAYPFDAQNNLSLRLQGQPLVNDHNLND  
PanAd3 (200) DSKLQKRTGKPLRVVDSLHTLVVVTGCGCAGLQVQDNNALQTVAGALGYDQGNLQELRAAGGMRGKGLLILNVAYPFDAQNNLSLRLQGQPLVNDHNLND  
ChAd17 (201) DSKLQKRTGKPLRVVDSLHTLVVVTGCGCAGLQVQDNNALQTVAGALGYDQGNLQELRAAGGMRGKGLLILNVAYPFDAQNNLSLRLQGQPLVNDHNLND  
ChAd19 (201) DSKLQKRTGKPLRVVDSLHTLVVVTGCGCAGLQVQDNNALQTVAGALGYDQGNLQELRAAGGMRGKGLLILNVAYPFDAQNNLSLRLQGQPLVNDHNLND  
ChAd24 (201) DSKLQKRTGKPLRVVDSLHTLVVVTGCGCAGLQVQDNNALQTVAGALGYDQGNLQELRAAGGMRGKGLLILNVAYPFDAQNNLSLRLQGQPLVNDHNLND  
ChAd155 (201) DSKLQKRTGKPLRVVDSLHTLVVVTGCGCAGLQVQDNNALQTVAGALGYDQGNLQELRAAGGMRGKGLLILNVAYPFDAQNNLSLRLQGQPLVNDHNLND  
ChAd11 (201) DSKLQKRTGKPLRVVDSLHTLVVVTGCGCAGLQVQDNNALQTVAGALGYDQGNLQELRAAGGMRGKGLLILNVAYPFDAQNNLSLRLQGQPLVNDHNLND  
ChAd20 (201) DSKLQKRTGKPLRVVDSLHTLVVVTGCGCAGLQVQDNNALQTVAGALGYDQGNLQELRAAGGMRGKGLLILNVAYPFDAQNNLSLRLQGQPLVNDHNLND  
ChAd31 (201) DSKLQKRTGKPLRVVDSLHTLVVVTGCGCAGLQVQDNNALQTVAGALGYDQGNLQELRAAGGMRGKGLLILNVAYPFDAQNNLSLRLQGQPLVNDHNLND  
PanAd1 (200) DSKLQKRTGKPLRVVDSLHTLVVVTGCGCAGLQVQDNNALQTVAGALGYDQGNLQELRAAGGMRGKGLLILNVAYPFDAQNNLSLRLQGQPLVNDHNLND  
PanAd2 (200) DSKLQKRTGKPLRVVDSLHTLVVVTGCGCAGLQVQDNNALQTVAGALGYDQGNLQELRAAGGMRGKGLLILNVAYPFDAQNNLSLRLQGQPLVNDHNLND

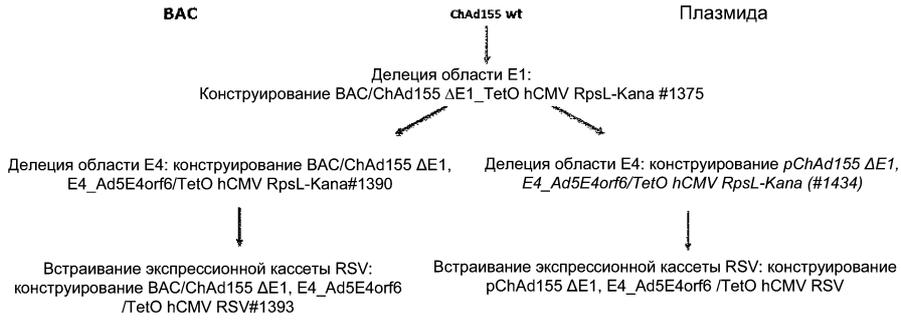
ChAd3 (301) MNCNRLGTTTTNNITKLEL-----KSSGLDYVYNGALIIKLGTCGSDFTGAGVGNIGDDKLTLTWT  
PanAd3 (300) MNCNRLGTTTTNNITKLEL-----KSSGLDYVYNGALIIKLGTCGSDFTGAGVGNIGDDKLTLTWT  
ChAd17 (301) MNCNRLGTTTTNNITKLEL-----KSSGLDYVYNGALIIKLGTCGSDFTGAGVGNIGDDKLTLTWT  
ChAd19 (301) MNCNRLGTTTTNNITKLEL-----KSSGLDYVYNGALIIKLGTCGSDFTGAGVGNIGDDKLTLTWT  
ChAd24 (301) MNCNRLGTTTTNNITKLEL-----KSSGLDYVYNGALIIKLGTCGSDFTGAGVGNIGDDKLTLTWT  
ChAd155 (301) MNYNRGLYETGNTKLEKPKMILITLNGTNESETQVSHYSMSFNWAWESGQYATFTFATNSFTFSYIAEQ  
ChAd11 (301) MNYNRGLYETGNTKLEKPKMILITLNGTNESETQVSHYSMSFNWAWESGQYATFTFATNSFTFSYIAEQ  
ChAd20 (301) MNYNRGLYETGNTKLEKPKMILITLNGTNESETQVSHYSMSFNWAWESGQYATFTFATNSFTFSYIAEQ  
ChAd31 (301) MNYNRGLYETGNTKLEKPKMILITLNGTNESETQVSHYSMSFNWAWESGQYATFTFATNSFTFSYIAEQ  
PanAd1 (300) MNYNRGLYETGNTKLEKPKMILITLNGTNESETQVSHYSMSFNWAWESGQYATFTFATNSFTFSYIAEQ  
PanAd2 (300) MNYNRGLYETGNTKLEKPKMILITLNGTNESETQVSHYSMSFNWAWESGQYATFTFATNSFTFSYIAEQ

Фиг. 1В

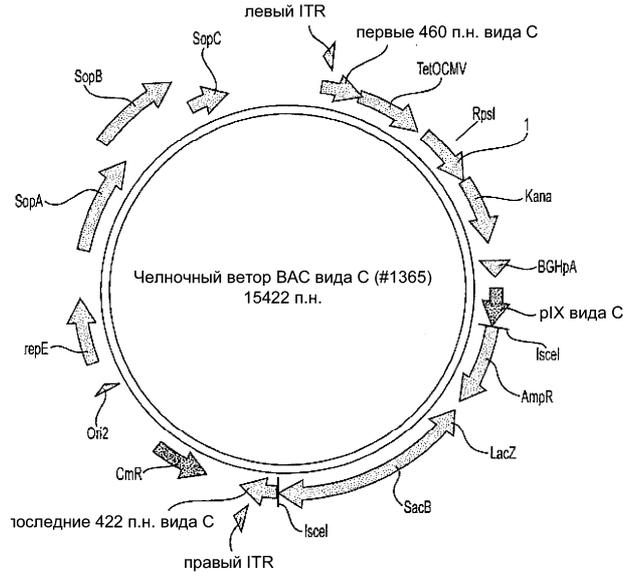
ChAd3 (365) TPDPSPNCRIKDKCKRTLVLTCKGSOGLASVVALVSGNLSGSGTVASVTIFLRFDQNGVLENSSLDRQYWNRNKGNSTNAPYTNVAVGMPNLA  
PanAd3 (364) TPDPSPNCRIKDKCKRTLVLTCKGSOGLASVVALVSGNLSGSGTVASVTIFLRFDQNGVLENSSLDRQYWNRNKGNSTNAPYTNVAVGMPNLA  
ChAd17 (365) TPDPSPNCRIKDKCKRTLVLTCKGSOGLASVVALVSGNLSGSGTVASVTIFLRFDQNGVLENSSLDRQYWNRNKGNSTNAPYTNVAVGMPNLA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

ChAd3 (465) YPKTQSQAKNNIVSYVYLKGDKPKMILITLNGTNESETQVSHYSMSFNWAWESGQYATFTFATNSFTFSYIAEQ  
PanAd3 (464) YPKTQSQAKNNIVSYVYLKGDKPKMILITLNGTNESETQVSHYSMSFNWAWESGQYATFTFATNSFTFSYIAEQ  
ChAd17 (465) YPKTQSQAKNNIVSYVYLKGDKPKMILITLNGTNESETQVSHYSMSFNWAWESGQYATFTFATNSFTFSYIAEQ  
ChAd19 (465) YPKTQSQAKNNIVSYVYLKGDKPKMILITLNGTNESETQVSHYSMSFNWAWESGQYATFTFATNSFTFSYIAEQ  
ChAd24 (465) YPKTQSQAKNNIVSYVYLKGDKPKMILITLNGTNESETQVSHYSMSFNWAWESGQYATFTFATNSFTFSYIAEQ  
ChAd155 (501) YPKTQSQAKNNIVSYVYLKGDKPKMILITLNGTNESETQVSHYSMSFNWAWESGQYATFTFATNSFTFSYIAEQ  
ChAd11 (501) YPKTQSQAKNNIVSYVYLKGDKPKMILITLNGTNESETQVSHYSMSFNWAWESGQYATFTFATNSFTFSYIAEQ  
ChAd20 (501) YPKTQSQAKNNIVSYVYLKGDKPKMILITLNGTNESETQVSHYSMSFNWAWESGQYATFTFATNSFTFSYIAEQ  
ChAd31 (501) YPKTQSQAKNNIVSYVYLKGDKPKMILITLNGTNESETQVSHYSMSFNWAWESGQYATFTFATNSFTFSYIAEQ  
PanAd1 (500) YPKTQSQAKNNIVSYVYLKGDKPKMILITLNGTNESETQVSHYSMSFNWAWESGQYATFTFATNSFTFSYIAEQ  
PanAd2 (500) YPKTQSQAKNNIVSYVYLKGDKPKMILITLNGTNESETQVSHYSMSFNWAWESGQYATFTFATNSFTFSYIAEQ

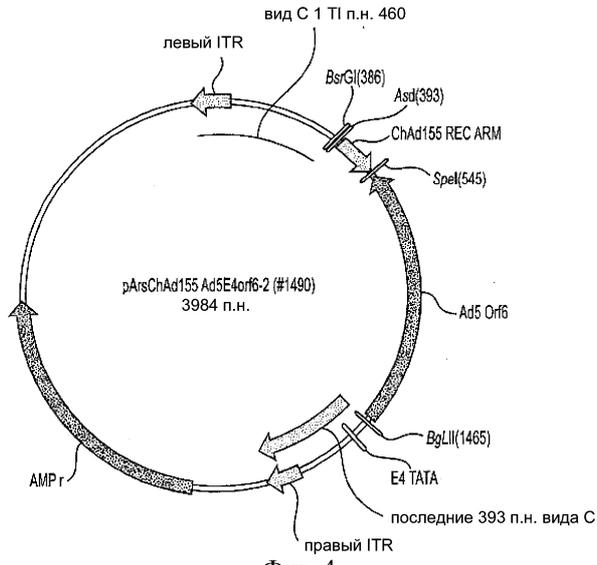
Фиг. 1С



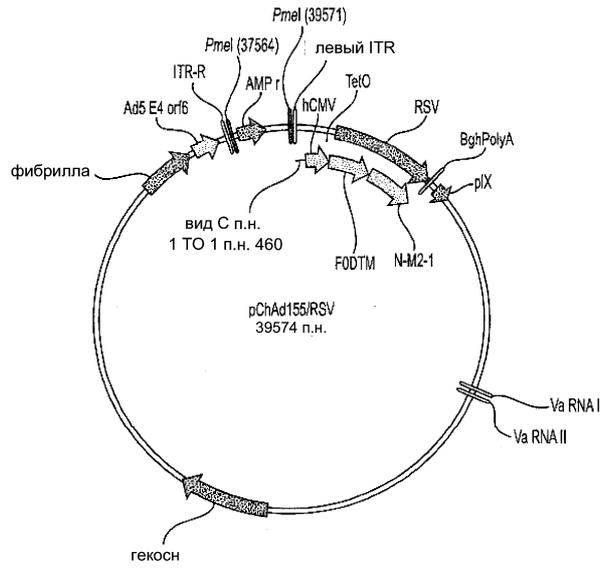
Фиг. 2



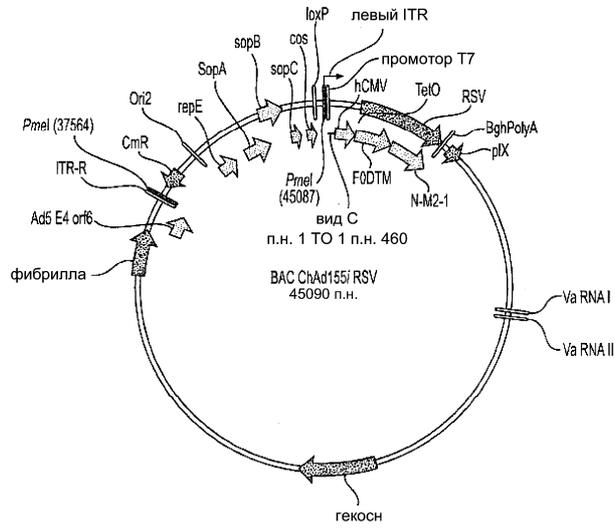
Фиг. 3



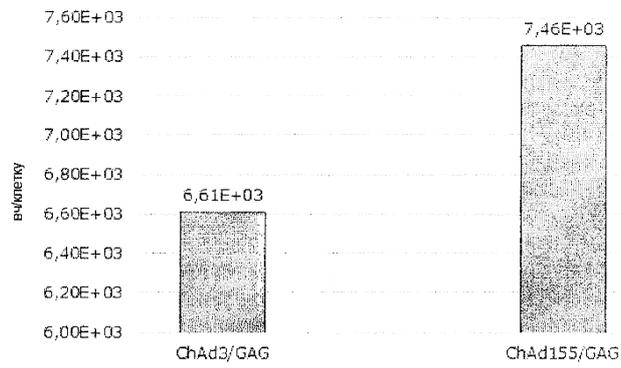
Фиг. 4



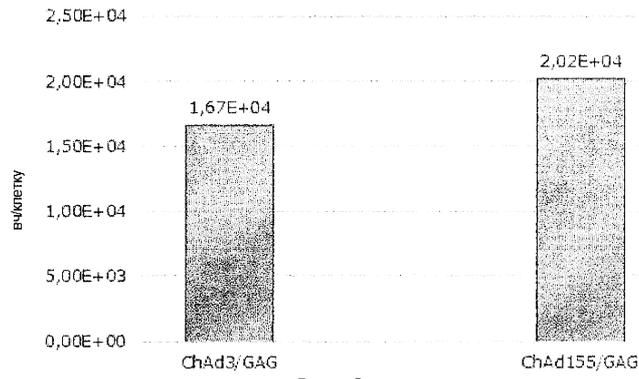
Фиг. 5



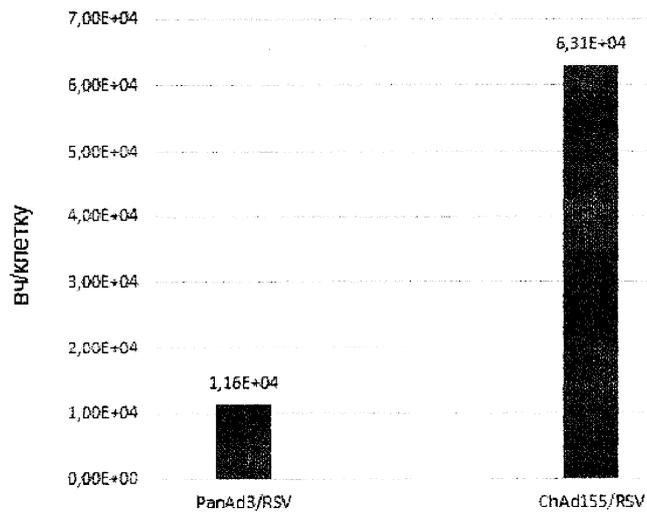
Фиг. 6



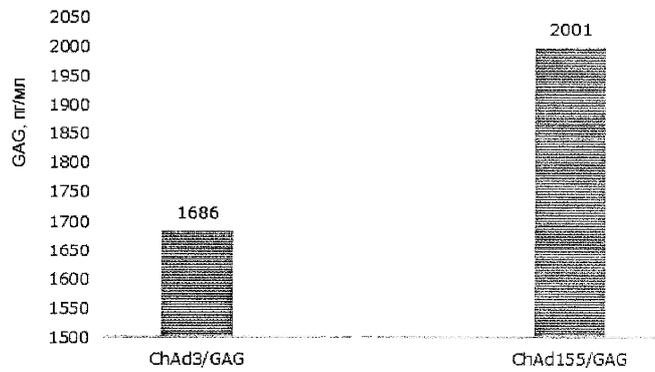
Фиг. 7



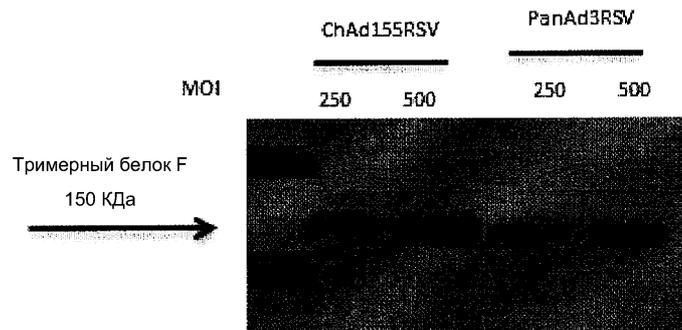
Фиг. 8



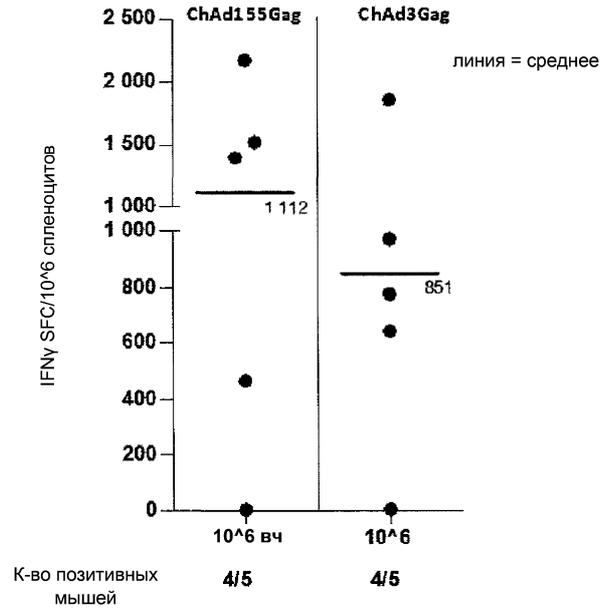
Фиг. 9



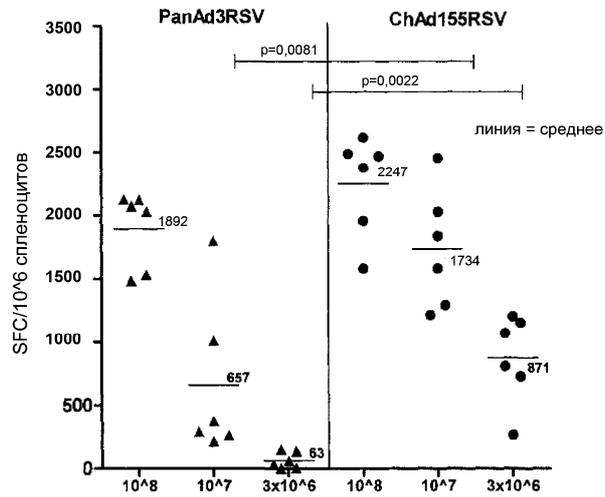
Фиг. 10



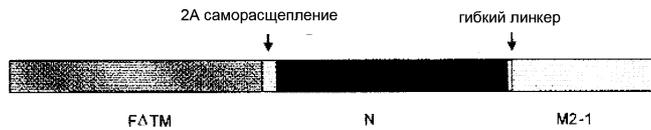
Фиг. 11



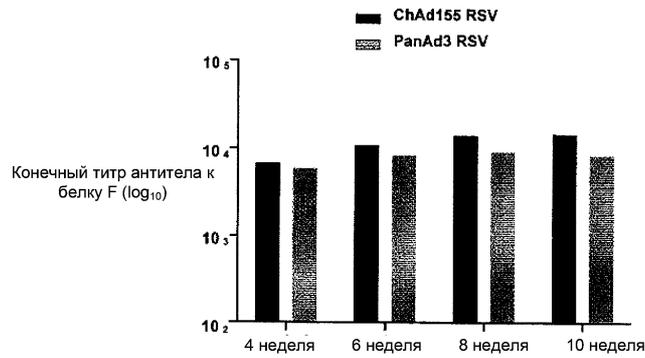
Фиг. 12



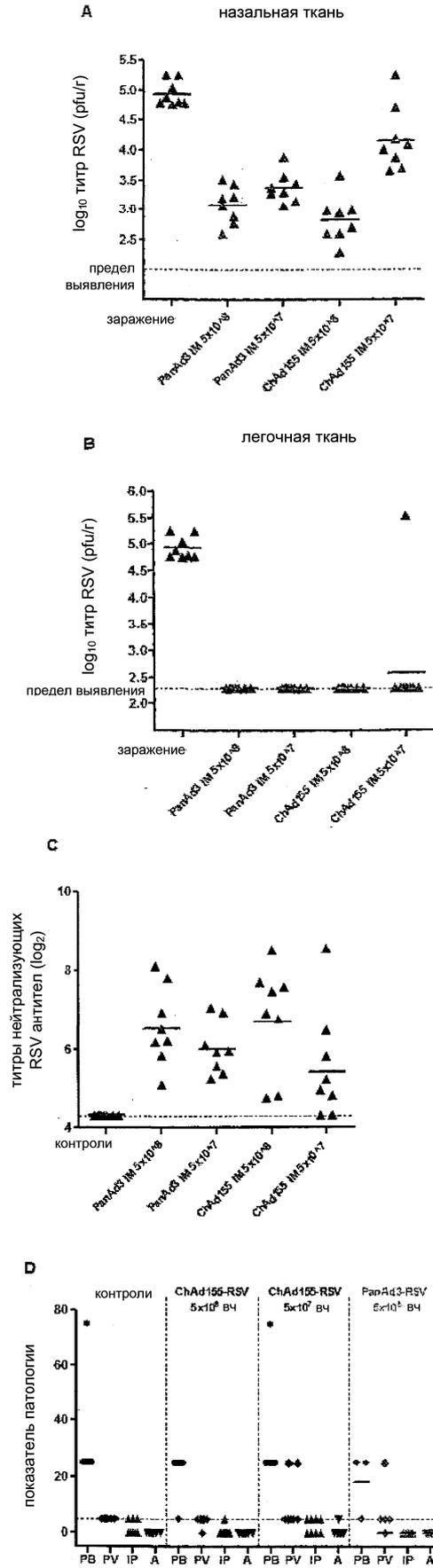
Фиг. 13



Фиг. 14

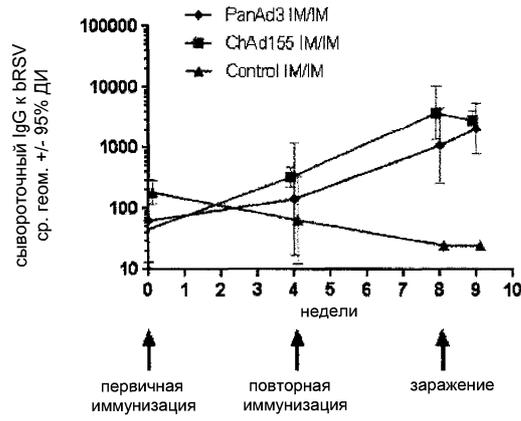


Фиг. 15

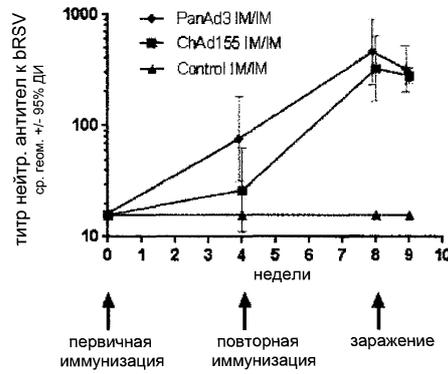


Фиг. 16

A)

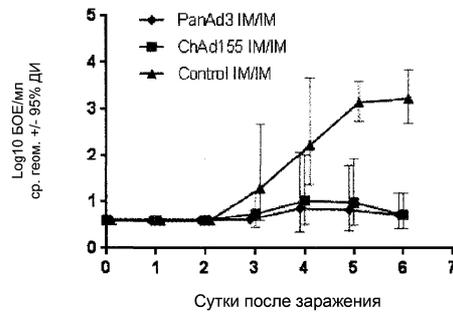


B)

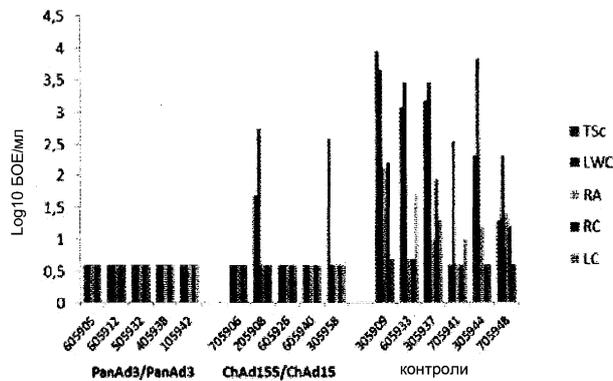


IM: внутримышечно

Фиг. 17



Фиг. 18



TSc: клетки трахеального сосуда; LWC: клетки легочного смыва; RA: клетки верхушечного сегмента правого легкого; RC: клетки сердечного сегмента правого легкого; LC: клетки сердечного сегмента левого легкого

Фиг. 19

