

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202292107** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2023.01.18

(51) Int. Cl. *A61K 39/12* (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.04.06

(54) **ВАКЦИНА ПРОТИВ ВИРУСА SARS-CoV-2 С АДЬЮВАНТОМ CpG**

(31) 62/983,737; 20168324.0; 20202124.2;
20211936.8; 21154645.2; PCT/
US2021/020313; 21160933.4

(32) 2020.03.01; 2020.04.06; 2020.10.15;
2020.12.04; 2021.02.01; 2021.03.01;
2021.03.05

(33) US; EP; EP; EP; EP; US; EP

(86) PCT/IB2021/052858

(87) WO 2021/176434 2021.09.10

(71) Заявитель:
ВАЛЬНЕВА АУСТРИЯ ГМБХ (АТ);
ДИНАВАКС ТЕКНОЛОДЖИС
КОРПОРЕЙШН (US)

(72) Изобретатель:
Майнке Андреас, Мёлен Михаэль,
Райниш Кристоф, Шлегль Роберт,
Таухер Кристиан (АТ), Кэмпбелл
Джон Д., Новак Дэвид, Янссен
Роберт С. (US), Хайндль-Врусс Юрген
(АТ)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) В изобретении описаны вакцины и композиции против SARS-CoV-2 с адьювантом CpG и способы получения и введения указанных вакцин субъектам, нуждающимся в этом.

202292107
A1

202292107

A1

ВАКЦИНА ПРОТИВ ВИРУСА SARS-CoV-2 С АДЬЮВАНТОМ CpG

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к вакцинам и композициям против SARS-CoV-2 с адьювантом CpG и к способам получения таких вакцин и их введения субъектам для получения иммунного ответа против SARS-CoV-2.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

SARS-CoV-2 (далее “вирус”) впервые был обнаружен в Китае около в ноябре 2019 г. С тех пор этот вирус вызвал глобальную пандемию. Его природным резервуаром являются летучие мыши, вирус принадлежит к семейству Coronaviridae family, роду Betacoronavirus (betaCoV). Вирус содержит оцРНК-геном из 29903 п.о. (Wuhan-Hu-1: референсная последовательность в Genbank: NC_045512.2), кодирующий полипротеин из 9860 аминокислот, включающий 25 неструктурных и 4 структурных белка: белки шипов (S), оболочки (E), мембраны (M) и нуклеокапсида (N). Диаметр вирусной частицы переменный, от 60 до 140 нм. Вирус имеет оболочку и чувствителен к УФ, нагреванию и липидным растворителям. Он характеризуется 89% идентичностью нуклеотидной последовательности по отношению к SARS-подобному вирусу CoVZXC21 летучих мышей и 82% идентичностью нуклеотидной последовательности по отношению к SARS-CoV человека (Chan et al. 2020). Доказано, что данный вирус распространяется при выделении мелких капелек, содержащих вирус, в воздух при кашле инфицированного человека. Они могут привести к инфекции при вдыхании или прикосновении к поверхности, на которой они осели, а затем к глазам, носу или рту. Кроме того, возможно существование и других переносчиков, вирус может передаваться при переливании крови, трансплацентарно и половым путем. Хотя инфекция SARS-CoV-2 может привести к развитию лишь легких симптомов, например, лихорадки и кашля, или даже пройти бессимптомно, в то же время она может стать причиной смерти. Основные симптомы обычно представляют собой высокую температуру, кашель и затруднение дыхания. В настоящее время не существует специфического лечения или вакцины против данного вируса, а способы профилактики включают лишь соблюдение социальной дистанции. SARS-CoV-2 представляет собой существенную угрозу с точки зрения общественного здравоохранения. 16 марта 2020 г. оперативная группа по COVID-19 (заболевание, вызываемое SARS-CoV-2) Имперского колледжа опубликовала отчет по оценке всех возможных способов остановки или замедления распространения данного вируса, который в конечном итоге привел к разрушению системы здравоохранения и сотням тысяч смертельных случаев только в Великобритании. В отчете указано, что только соблюдение социальной дистанции в масштабах всего населения дает шанс на снижение эффектов до управляемого уровня, и необходимо соблюдать эти меры, пока не появится вакцина. Эта рекомендация может

означать карантин для большей части населения продолжительностью по меньшей мере 18 месяцев. В отчете сделан вывод о том, что единственный вариант, позволяющий остановить эту пандемию, кроме готовности принести в жертву людей пожилого возраста, - разработка вакцины, пригодной для массового производства. С учетом этой драматической ситуации существует абсолютно неотложная потребность в эффективной вакцине против SARS-CoV-2. Более того, появляются различные «ускользающие» мутанты (например, варианты UK_B.1.1.7; South African_B.1.351; Californian_B.1.427/B.1.429 и Brazilian_P.1, см. также фигуру 2), которые могут привести к дальнейшему ухудшению ситуации, и проблема их развития также требует решения.

10

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Соответственно, в настоящем изобретении предложена инактивированная цельновирионная вакцина против SARS-CoV-2. В настоящее время разрабатываются несколько вакцин против SARS-CoV-2, в том числе векторные вакцины, цельновирионные инактивированные вакцины и вакцины на основе рекомбинантных белков. Хотя мРНК- или ДНК-вакцины или векторные вакцины-кандидаты вызывают Т-клеточный ответ без адъювантов, применение адъювантов может быть важным для увеличения иммуногенности субъединичных и инактивированных вакцин. Кроме того, при ускоренной разработке крупной проблемой является избегание проблем с безопасностью за счет продуманности конструкции вакцины и ее тщательной своевременной оценки. В отношении вакцины против SARS-CoV-2 возникли опасения по поводу ее безопасности в отношении возможного усугубления заболевания, опосредованного иммунными явлениями. Имеются доказательства усугубления заболевания у вакцинированных животных после иммунизации живым вирусом в нескольких исследованиях вакцин-кандидатов против SARS-CoV-1, в том числе цельновирионной инактивированной вакцины-кандидата с алюминий-содержащим адъювантом. У мышей иммунопатологию, вызванную SARS-CoV-1, считали следствием доминантного ответа Th2-типа на вакцинные антигены (Tseng C-T et al. 2012 Immunization with SARS Coronavirus Vaccines Leads to Pulmonary Immunopathology on Challenge with the SARS Virus. PlosOne 7(4):e35421). Она наблюдалась после включения других адъювантов (например, CpG) в вакцину или другие вакцинные составы, заведомо вызывающие иммунный ответ через Th1. При рассмотрении подхода на основе инактивированной вакцины применение типичных инактивирующих агентов (например, формальдегида) при стандартных условиях может быть связано с такими недостатками, как, в частности, разрушение нативных эпитопов, что затрудняет разработку эффективной вакцины-кандидата. Настоящее изобретение направлено на решение этих проблем и, таким образом, получение безопасной и эффективной цельновирионной инактивированной вакцины против SARS-CoV-2, позволяющей преодолеть известные недостатки.

35

Таким образом, в одном аспекте настоящего изобретения предложена инактивированная частица SARS-CoV-2 в комбинации с цитидинфосфогуанозином (CpG) и алюминий-содержащим адъювантом. Как упоминалось выше, выбор подходящего адъюванта или адъювантов для вакцины против SARS-CoV-2 может быть критически важен. Даже хотя применение алюминий-содержащего адъюванта не обязательно приводит к сдвигу к Th2 у человека, считается, что добавление CpG ослабляет возможные проблемы с безопасностью за счет усугубления заболевания, связанного с применением вакцины. Добавление CpG также может существенно снизить дозу антигена, необходимую для достижения сероконверсии у субъекта (т.е. “экономия дозы”), что является еще одним важным соображением в свете неотложной глобальной потребности в вакцине против SARS-CoV-2. Наконец, добавление адъювантов может помочь получить надежный иммунный ответ у субъектов, особенно восприимчивых или подверженных заболеваемости или смертности от SARS-CoV-2, т.е. субъектов с нарушениями иммунитета, беременных или пожилых субъектов. Такие вакцинные композиции подробно описаны ниже.

В предпочтительном аспекте поверхность инактивированной частицы SARS-CoV-2 в вакцине находится в нативной конформации, так что указанная вакцина может приводить к образованию нейтрализующих антител против нативных частиц SARS-CoV-2 у субъекта-человека. В частности, настоящее изобретение направлено на получение оптимально инактивированных частиц SARS-CoV-2, неспособных к репликации и инфицированию клеток человека, но сохраняющих иммуногенные эпитопы белков поверхности вируса и, таким образом, пригодных для индукции протективного иммунитета у вакцинированных субъектов. За счет оптимизации процесса инактивации (например, с использованием бета-пропиолактона) и других этапов продукции вакцины, в том числе выбора подходящего адъюванта, можно получить новую вакцинную композицию, сохраняющую нативную конформацию поверхности частиц SARS-CoV-2 и снижающую риск иммунопатологии или усугубления заболевания, вызванных вакциной. Таким образом, в одном аспекте композиция вакцины против SARS-CoV-2 содержит частицу SARS-CoV-2, инактивированную бета-пропиолактоном, причем указанная вакцина может приводить к получению нейтрализующих антител против нативных частиц SARS-CoV-2 у субъекта-человека, причем вакцина предпочтительно сохраняет нативную конформацию поверхности частицы SARS-CoV-2.

В дополнительном частном аспекте настоящее изобретение направлено на получение оптимальной комбинации оптимально инактивированных, например, инактивированных с использованием бета-пропиолактона) частиц SARS-CoV-2, неспособных к репликации и

- инфицированию клеток человека, но сохраняющих иммуногенные эпитопы белков поверхности вируса и аспекте, таким образом, пригодных для индукции протективного иммунитета у вакцинированных субъектов. За счет оптимальной комбинации инактивированных частиц SARS-CoV-2 с алюминий-содержащим адъювантом и CpG можно получить улучшенную
- 5 вакцинную композицию, позволяющую получать нейтрализующие антитела против нативных частиц SARS-CoV-2 и/или другие иммунологические реакции у субъекта-человека, способные частично или полностью защитить более 50%, предпочтительно более 60%, более 70%, более 80%, более 90% указанных вакцинированных субъектов-людей.
- 10 Каждое из ограничений настоящего изобретения может охватывать различные варианты реализации настоящего изобретения. Таким образом, ожидается, что в каждый аспект настоящего изобретения можно включить каждое из ограничений настоящего изобретения, включающее любой элемент или комбинации элементов. Настоящее изобретение не ограничено в своем применении деталями конструкции и расположением компонентов, изложенными в
- 15 следующем описании или показанными на чертежах. Изобретение может включать другие варианты реализации и может быть реализовано или осуществлено различными способами.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

- Прилагаемые чертежи не подразумевают отображения в масштабе. Фигуры носят
- 20 исключительно иллюстративный характер и не требуются для реализации настоящего изобретения. Для ясности следует учитывать, что не все соединения могут быть маркированы на всех графических материалах. На чертежах:

- Фигура 1.** Процесс получения инактивированной вакцины против SARS-CoV-2 согласно
- 25 настоящему изобретению. Этапы включают накопление клеток-хозяев Vero, инфицирование клеток Vero SARS-CoV-2, сбор вируса, снижение содержания ДНК, первичную инактивацию, очистку, необязательную вторичную инактивацию и получение состава с адъювантом. Можно получить состав вируса с гидроксидом алюминия или без него. Адъювант CpG можно вносить во флакон с вирусом (и, необязательно, алюминий-содержащим адъювантом) или смешать с
- 30 вирусом перед введением.

- Фигура 2.** В ходе пандемии SARS-CoV-2 со всего мира приходили сообщения о геномных последовательностях изолятов SARS-CoV-2, включая последние новые варианты или линии, например, линии UK B.1.1.7, Brazilian P1, Californian B.1.427/B.1.429 и South African B.1.351.
- 35 Учетные номера и происхождение полных геномных последовательностей SARS-CoV-2

приведены в табличной форме с учетными номерами соответствующего полипротеина of1ab и S-белка, при их наличии (- или пустое поле = недоступно).

5 **Фигура 3.** Предпочтительная установка для центрифугирования в градиенте сахарозы, используемая на этапе тонкой очистки вакцины против SARS-CoV-2 согласно настоящему изобретению.

10 **Фигура 4.** Общий IgG в ответ на вакцину против SARS-CoV-2. Антигены оболочки: S1 (A), рецептор-связывающий домен белка шипов (B) и нуклеопротеин (C). Конечный титр: поглощение, в 3 раза превышающее поглощение холостого образца, использовали в качестве порогового значения (пунктирная линия).

15 **Фигура 5.** Титры IgG1 и IgG2a в ответ на вакцину против SARS-CoV-2 с использованием только алюминий-содержащего адъюванта и алюминий-содержащего адъюванта/СрG 1018. Титры антител, специфичных по отношению к белку S1, определяли с помощью твердофазного ИФА. Концентрации определяли путем сравнения со стандартной кривой подкласса мАт.

20 **Фигура 6.** Титры нейтрализующих антител в ответ на вакцину против SARS-CoV-2. Анализируемые образцы сыворотки мыши собирали в день 35. Нейтрализующий ответ в присутствии алюминий-содержащего адъюванта/СрG 1018 наблюдали в ряде образцов плазмы выздоравливающих доноров, положительных по SARS-CoV-2 (NIBSC 20/162; объединенная сыворотка трех доноров).

25 **Фигура 7.** Процесс продукции позволяет получить интактный белок шипов высокой плотности. Показаны электронные микрофотографии инактивированного лекарственного вещества SARS-CoV-2, полученного в соответствии с **примером 1**. Приблизительно $1-1,5 \cdot 10^7$ вирусных частиц на ЕА.

30 **Фигура 8.** Сравнение профилей лекарственного вещества SARS-CoV-2 и JEV, полученных с использованием эксклюзионной хроматографии и электрофореза в ДСН-ПААГ. Высокая степень чистоты (>95%) согласно электрофорезу в ДСН-ПААГ (окрашивание серебром, восстанавливающие условия) и мономерный вирус (>95%) согласно эксклюзионной ВЭЖХ. Различия во времени удерживания обусловлены различным размером вирусных частиц (JEV (IXIARO) - около 50 нм, SARS-CoV2 - около 100 нм).

35

Фигура 9. Схема исследования стимуляции NHP. Три группы по 8 животных; две группы, получавшие дозы вакцины против SARS-CoV-2 (10 ЕА и 40 ЕА, в составе с 0,5 мг/дозу Al^{3+} и 1 мг CpG 1018 на дозу, добавленных непосредственно перед введением), и группа плацебо (DPBS). Штамм SARS-CoV-2, использованный для стимуляции, представляет собой BetaCoV/France/IDF/0372/2020 (Maisonmasse et al., Hydroxychloroquine use against SARS-CoV-2 infection in non-human primates, 2020, Nature 585:584–587). Способы и график тестирования: Гематология в d-28, d0, d7, d14, d21, d28, d35, d47, d49, d50, d51, d54, d62. Ат-ответ (твердофазный ИФА, IFA) в d-28, d0, d14, d21, d28, d35, d47, d54, d62. Т-клеточный ответ (ICS, ELISPOT) в d-28, d0, d14, d21, d28, d35, d47, d54, d62. Цитокиновый ответ (LUMINEX) в d47, d49, d50, d51, d54, d62. SWABS (вирусная нагрузка (ОТ-кПЦР, оценка геномной и субгеномной РНК): мазки из носа и трахеи в d35, d49, d50, d51, d54, d57, d62; ректальные мазки в исходный момент и в d2, d7, d15. Вирусная нагрузка BAL (ОТ-кПЦР, оценка геномной и субгеномной РНК): d50. Эвтаназия: сбор легких, вирусная нагрузка (ОТ-кПЦР, оценка геномной и субгеномной РНК): d54, d62. КТ-сканирование: d35, d50, d57.

15

Фигура 10. Клиническое исследование 1/2 фазы: слепое рандомизированное исследование с увеличением дозы. Популяция исследования: 150 здоровых добровольцев (50 субъектов на группу дозы) в возрасте от 18 до 55 лет. Дозировка: две вакцинации (D1, D22; также называемые D0, D21), низкая (~3 ЕА), средняя (~10 ЕА) и высокая (~40 ЕА) дозы. Путь иммунизации: в/м.

20

Фигура 11. Схема опорного исследования сопоставимости эффективности иммуногенности 3 фазы для получения начальной лицензии Эффективность вакцины определяли, демонстрируя титры нейтрализующих антител при применении вакцины против SARS-CoV-2 согласно настоящему изобретению, не уступающие титрам при применении лицензированной вакцины против COVID-19, для которой установлена эффективность.

25

Фигура 12. Общее представление окончательного процесса производства SARS-CoV-2 — полностью индустриализированный производственный процесс.

30

Фигура 13: Подсчет остатков в областях узнавания 33 нейтрализующих мАт, или, соответственно, кластерах 13, 4, 10, 2, 1, 3. Перечислены остатки в областях узнавания нейтрализующих мАт и/или положения мутаций, определяющих линию, для В.1.1.7, В.1.351 или Р.1 (обозначено как “х”). Например, мутации K417 и E484, представляющие собой положения аминокислот в S-белке, обнаружены только в южноафриканской и бразильской линиях.

35

Фигура 14: Электрофорез в ДСН-ПААГ с окрашиванием серебром двух образцов вакцин-кандидатов против SARS-CoV-2 в соответствии с примером 1 (биореактор iCELLIS 500, осаждение протаминсульфатом, инактивация BPL). Полосы можно четко идентифицировать как три основных белка вируса (белок шипов, мембранный белок, нуклеопротеин), а также фоновые белки системы-хозяина.

Фигура 15: Мутации SARS-CoV-2 в белке шипов штамма UK MIG457 (линия B.1.1.7) и штамма SA_P2 (линия B.1.351) из PHE.

Фигура 16: Иммуногенность вакцины-кандидата у яванских макаков. А) На планшетах иммобилизовали эктодомен белка шипов с доменом тримеризации T4. В) На планшетах иммобилизовали рецептор-связывающий домен (RBD) гликопротеина шипов. С) На планшетах иммобилизовали нуклеопротеин.

Фигура 17: Титры нейтрализующих антител, определенные с использованием SNT. Пунктирная линия представляет собой предел детектирования (ПД, $SNT_{50} = 5$). Для образцов с титром SNT_{50} менее 5 подставляли значение 2,5

Фигура 18: Количество копий геномной РНК SARS-CoV-2, определенное посредством ОТ-кПЦР. А) Мазки из носоглотки. В) Мазки из трахеи. Пунктирные линии представляют собой предел детектирования (ПД = 476 копий РНК/мл) и предела количественного определения (ПКО = 4760 копий РНК/мл). Для образцов с количеством копий РНК/мл менее 476 подставляли значение 238.

Фигура 19: Количество копий субгеномной РНК SARS-CoV-2, определенное посредством ОТ-кПЦР. А) Мазки из носоглотки. В) Мазки из трахеи. Пунктирные линии представляют собой предел детектирования (ПД = 749 копий РНК/мл) и предела количественного определения (ПКО = 7490 копий РНК/мл). Для образцов с количеством копий РНК/мл менее 749 подставляли значение 375.

Фигура 20: Анализ бронхоальвеолярного лаважа посредством ОТ-кПЦР. А) Геномная РНК, для образцов с количеством копий РНК/мл менее 476 (ПД) подставляли значение 238. В) Субгеномная РНК, для образцов с количеством копий РНК/мл менее 749 (ПД) подставляли значение 375. Пунктирные линии представляют собой предел детектирования (ПД) и предела количественного определения (ПКО) для соответствующих анализов.

Фигура 21: Графическое представление GMT для самцов и самок крыс в каждой экспериментальной группе.

Плацебо - квадратные значки (самцы - закрашенные значки, самки - незакрашенные значки), а инактивированная вакцина против SARS-CoV-2 - круглые значки (самцы - закрашенные значки, самки - незакрашенные значки) в ходе исследования. Показатели ошибки представляют собой 95% доверительные интервалы (ДИ). При GMT < 50 подставляли значение 25.

Фигура 22: Графическое представление GMT для каждой экспериментальной группы, данные для самцов и самок объединены. Плацебо - квадратные значки, а инактивированная вакцина против SARS-CoV-2 - круглые значки. Показатели ошибки представляют собой 95% доверительные интервалы (ДИ). При GMT < 50 подставляли значение 25.

Фигура 23: График нейтрализующих антител против SARS-CoV-2 (MNA50) в зависимости от времени для групп дозы в популяции всех анализируемых пациентов без нарушений протокола (N=150). День 1: низкая (N=51), средняя (N=49) и высокая дозы (N=50). День 8: низкая (N=51), средняя (N=49) и высокая дозы (N=50). День 22: низкая (N=50), средняя (N=48) и высокая дозы (N=48). День 36: низкая (N=51), средняя (N=48) и высокая дозы (N=50). На графике показаны GMT и 95% ДИ. Точки разброса представляют собой фактическое распределение титров нейтрализующих антител.

Фигура 24: Обратная интегральная функция распределения титров нейтрализующих антител против SARSCoV-2 (ND50) для 36 дня для групп дозы в популяции всех анализируемых пациентов без нарушений протокола (N=150). Низкая доза (N=51), средняя доза (N=48) и высокая доза (N=50).

Фигура 25: Титр нейтрализующих антител коррелирует с IgG, специфичным по отношению к S-белку. Точечная диаграмма зависимости между титрами нейтрализующих антител ND50 (MNA) и титрами антител IgG (твердофазный ИФА) в популяции всех анализируемых пациентов без нарушений протокола (N=150). Точечная диаграмма демонстрирует корреляцию между результатами твердофазного ИФА (ELU/мл) и MNA (ND50). На графике также представлены коэффициент корреляции Пирсона (r) между твердофазным ИФА (ELU/мл) и MNA (ND50) и значение P для проверки значимости коэффициента корреляции. Красные точечные линии представляют собой предел детектирования твердофазного ИФА (50,3 ELU/мл) и MNA (ND50=58).

Фигура 26: График титров антител IgG, специфичных по отношению к S- белку (твердофазный ИФА) в зависимости от времени для групп дозы в популяции всех анализируемых пациентов без нарушений протокола (N=150). День 1: низкая (N=51), средняя (N=49) и высокая дозы (N=50). День 8: низкая (N=51), средняя (N=49) и высокая дозы (N=50). День 22: низкая (N=51), средняя (N=49) и высокая дозы (N=50). День 36: низкая (N=51), средняя (N=49) и высокая дозы (N=50). На графике показаны GMT и 95% ДИ. Точки разброса представляют собой фактическое распределение титров антител IgG.

Фигура 27: График пятнообразующих единиц ИФН гамма на 2×10^5 МПК по группам дозы и дням оценки для панели 14 белков шипов, полная последовательность (N=150). Сравнение по группам дозы (значение p): день 1 ($p = 0,321$) и день 36 ($p < 0,001$). День 1: низкая (N=46), средняя (N=43) и высокая дозы (N=44). День 36: низкая (N=44), средняя (N=44) и высокая дозы (N=45). На ящичковых диаграммах показаны медианное значение, нижняя квартиль и верхняя квартиль. Горизонтальная линия в каждом ящичке представляет собой медианное значение, а знак плюса (+) представляет собой среднее значение для каждой группы. Точки разброса представляют собой фактическое распределение SFU на $2,5 \times 10^5$ МПК в каждой группе.

Фигура 28: График пятнообразующих единиц ИФН гамма на 2×10^5 МПК по группам дозы и дням оценки для белка мембраны (N=150). Сравнение по группам дозы (значение p): день 1 ($p = 0,704$), день 36 ($p = 0,014$). День 1: низкая (N=46), средняя (N=43) и высокая дозы (N=44). День 36: низкая (N=44), средняя (N=44) и высокая дозы (N=45). На ящичковых диаграммах показаны медианное значение, нижняя квартиль и верхняя квартиль; горизонтальная линия в каждом ящичке представляет собой медианное значение, а знак плюса (+) представляет собой среднее значение для каждой группы. Точки разброса представляют собой фактическое распределение SFU на $2,5 \times 10^5$ МПК в каждой группе.

Фигура 29: График пятнообразующих единиц ИФН гамма на 2×10^5 МПК по группам дозы и дням оценки для нуклеокапсида (N=150). Сравнение по группам дозы (значение p): день 1 ($p = 0,378$), день 36 ($p = 0,008$). День 1: низкая (N=46), средняя (N=43) и высокая дозы (N=44). День 36: низкая (N=44), средняя (N=44) и высокая дозы (N=45). На ящичковых диаграммах показаны медианное значение, нижняя квартиль и верхняя квартиль. Горизонтальная линия в каждом ящичке представляет собой медианное значение, а знак плюса (+) представляет собой среднее значение для каждой группы. Точки разброса представляют собой фактическое распределение SFU на $2,5 \times 10^5$ МПК в каждой группе.

35

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Варианты реализации настоящего изобретения направлены на вакцину или иммуногенную композицию против SARS-CoV-2, содержащую инактивированные частицы SARS-CoV-2 в комбинации с адъювантом CpG. Обычно инактивированные частицы SARS-CoV-2 представляют собой целые инактивированные частицы, т.е. инактивированные вирусные частицы, полученные из целых нативных частиц SARS-CoV-2, которые подвергли инактивации. В настоящем документе “SARS-CoV-2” относится к вирусу SARS-CoV-2, а “частицы SARS-CoV-2” обычно относится к целым вирусным частицам SARS-CoV-2, т.е. вирионам.

В одном варианте реализации инактивированные частицы SARS-CoV-2 объединяют с адъювантом CpG, опосредующим Th1-ответ, предпочтительно CpG 1018. В настоящем документе “CpG” относится к олигонуклеотиду, содержащему мотив цитозинфосфогуанозин (CpG, или CpG-ODN), например, способному действовать как агонист toll-подобного рецептора 9 (TLR9). Мотив CpG относится к неметирированной динуклеотидной последовательности цитозинфосфогуанозин, например, способной связываться с TLR9. Адъюванты, опосредующие Th1-ответ, например, CpG, преимущественно стимулируют индукцию иммунного Т-хелперного ответа 1 типа (т.е. Th1) у иммунизированного субъекта (а не ответа Th2-типа), т.е. “ответа на основе Th1”. Th1- или Th2-опосредующие свойства широко используемых вакцин известны в данной области техники. Как ни странно, обнаружилось, что адъювант, стимулирующий Th1-ответ, например, CpG 1018, может усиливать иммуногенность вакцины и, следовательно, противовирусный ответ, а также снижать риск неблагоприятных эффектов, например, иммунопатологии (которая может быть следствием ответа преимущественно Th2-типа ввиду гиперчувствительности к компонентам вируса). В одном варианте реализации вакцина против SARS-CoV-2 согласно настоящему изобретению также содержит алюминий-содержащий адъювант (квасцы) - Th2-стимулирующий адъювант с известной тенденцией вызывать сдвиг к Th2 у человека. Продукция нейтрализующих антител, которая крайне важна для противовирусного иммунитета, стимулируется строго Th2-стимулирующими адъювантами, например, алюминий-содержащим адъювантом. Кроме того, для противовирусного иммунитета важны клеточные иммунные реакции, которые алюминий-содержащий адъювант стимулирует лишь в слабой степени. При совместной доставке гидроксид алюминия и Th1-стимулирующие адъюванты, например, CpG, могут обеспечивать мощный противовирусный ответ. Вкратце, совместное применение CpG и алюминий-содержащего адъюванта в составе вакцины может обеспечить более сбалансированный иммунный ответ на антигены, включающий как гуморальные, так и клеточные компоненты, и ослабить вредоносные

эффекты по сравнению с применением только алюминий-содержащего адъюванта и получением преимущественно Th2-ответа.

В одном варианте реализации адъювант CpG в составе вакцины согласно настоящему изобретению представляет собой CpG класса А, класса В или класса С (см. таблицу А-1), предпочтительно CpG класса В. Молекулы CpG класса В включают CpG 1018, CpG 1826 и CpG 7909 (SEQ ID No: 4, 7 и 8, соответственно; таблица А-2). Наиболее предпочтителен CpG 1018.

Таблица А-1. Сравнение свойств CpG классов А, В и С (Campbell JD, 2017, in Christopher B. Fox (ed.), *Vaccine Adjuvants: Methods and Protocols*, Methods in Molecular Biology, vol. 1494, DOI 10.1007/978-1-4939-6445-1_2).

Класс	Структурные характеристики	Иммунологические характеристики
CpG-A	Фосфодиэфирный(е) CpG-мотив(ы) Тиофосфатный поли-G на 5' - и 3' -конце Образует агрегаты	Сильная индукция ИФН-α в pDC Умеренное созревание pDC Слабая активация В-клеток
CpG-B	Тиофосфатный остов Высокое содержание Т с CpG-мотивами Мономерный	Сильная активация В-клеток Интенсивное созревание pDC Слабая индукция ИФН-α в pDC
CpG-C	Тиофосфатный остов 5'-TCG, CpG-мотив в центральном палиндроме Образует дуплексы	Хорошая индукция ИФН-α в pDC Хорошее созревание pDC Хорошая активация В-клеток

ИФН - интерферон; pDC - плазмацитоидная дендритная клетка

Таблица А-2. CpG класса В

	Последовательность	SEQ ID NO:
CpG 1018	TGACTGTGAACGTTTCGAGATGA	4
CpG 1826	TCCATGACGTTCCCTGACGTT	7
CpG 7909	TCGTCGTTTTGTCGTTTTGTCGTT	8

CpG 1018 может адсорбироваться на алюминий-содержащем адъюванте и таким образом использоваться в качестве комбинированного адъюванта, индуцирующего как Th1-, так и Th2-ответы (как описано в, например, Tian et al. *Oncotarget*, 2017, Vol. 8, (No. 28), pp: 45951-45964). Таким образом, в одном варианте реализации вакцинальная композиция с адъювантом CpG согласно настоящему изобретению дополнительно содержит алюминий (Al³⁺), предпочтительно в виде соли алюминия, например, оксида алюминия, гидроксида алюминия или фосфата

алюминия, предпочтительно гидроксида алюминия. Предпочтительная соль алюминия представляет собой гидроксид алюминия с пониженным содержанием Cu , например, менее 1,25 миллиардных массовых долей от вакцинной композиции; этот адъювант подробно описан в WO2013/083726 или статье Schlegl et al., *Vaccine* 33 (2015) 5989-5996. В предпочтительном варианте реализации вакцинная композиция содержит как CpG, так и Al^{3+} , т.е. адъювант представляет собой смесь CpG и Al^{3+} , предпочтительно CpG 1018 (SEQ ID NO: 4) и Al^{3+} в виде гидроксида алюминия ($\text{Al}(\text{OH})_3$). Присутствие Al^{3+} может снизить необходимую дозу CpG, т.е. оказывать эффект «экономии дозы». В одном варианте реализации вакцину против SARS-CoV-2 составляют с Al^{3+} и объединяют с отдельным CpG-содержащим раствором непосредственно перед вакцинацией субъекта; т.е. «смешивание на месте оказания медицинской помощи». В предпочтительном варианте реализации оба адъюванта включают в состав вакцины против SARS-CoV-2 согласно настоящему изобретению, т.е. «состав в одном флаконе».

В одном варианте реализации массовое (масс/масс) отношение Al^{3+} :CpG, Al^{3+} предпочтительно в виде отношения $\text{Al}(\text{OH})_3$:CpG 1018 (масс/масс) в составе вакцины для человека составляет около 1:10, около 1:5, около 1:4, около 1:3, около 1:2, около 1:1, около 2:1, около 3:1, около 4:1, около 5:1, около 10:1, предпочтительно от около 1:3 до 3:1, более предпочтительно от около 1:2 до 1:1, наиболее предпочтительно около 1:2, еще предпочтительнее - 1:2. При этом известно, что действие CpG на мышь и человека сильно различается, частично вследствие различных TLR9-рецепторов, по-разному реагирующих на ДНК-последовательности CpG, а также уникального характера распределения экспрессии TLR9 в клетках мыши и человека (Chuang TS et al. 2002 Toll-like receptor 9 mediates CpG-DNA signaling. *J Leukocyte Biol.* (71)538-544). Таким образом, отношение «алюминий-содержащий адъювант:CpG», обеспечивающее оптимальный ответ на любой заданный антиген у человека и мыши, вероятно, должно различаться, возможно, в значительной степени. В настоящем документе масса компонента «алюминий-содержащий адъювант» относится к массе Al^{3+} в растворе, независимо от типа использованной соли алюминия. Например, 0,5 мг Al^{3+} соответствует 1,5 мг гидроксида алюминия. В одном варианте реализации содержание алюминий-содержащего адъюванта (Al^{3+}), присутствующего в композиции вакцины против SARS-CoV-2, составляет от около 0,1 до 2 мг/мл, от около 0,2 и 1,5 мг/мл, от около 0,5 и 1,3 мг/мл, в частности, от около 0,8 до 1,2 мг/мл, наиболее предпочтительно около 1 мг/мл, т.е. 0,5 мг/дозу. В предпочтительном варианте реализации используют относительно большое содержание алюминий-содержащего адъюванта (по сравнению с лицензированными в настоящее время вакцинами с алюминий-содержащим адъювантом) для гарантии полного связывания антигена, а также связывания по меньшей мере части общего CpG в составе. В связи с этим отношение «алюминий-содержащий адъювант:CpG» влияет на количество «свободного» десорбированного CpG, т.е. CpG, не связанного с алюминий-

содержащим адъювантом и/или антигеном в вакцинной композиции. В предпочтительном варианте реализации количество свободного (несвязанного) CpG в составе вакцины составляет более 10%, более 20%, более 30%, более 40%, более 50%, более 60%, более 70%, более 80%, более 90%, более 95%, предпочтительно от около 70% до 95%, наиболее предпочтительно от 5 около 80% до 90%, например, массовых процентов (от общей массы CpG в вакцинной композиции). В частности, отношение «алюминий-содержащий адъювант:CpG» должно поддерживать большую часть CpG в форме «свободного» (десорбированного) CpG; т.е. CpG, не связанного с компонентами вакцины и, таким образом, остающегося в виде депо. В предпочтительном варианте реализации количество свободного CpG по сравнению со 10 связанным CpG составляет более 50%, более 60%, более 70%, более 80%, более 85%, более 90%, предпочтительно более чем от 70% до 90%, в частности, от около 80% до 90%, например, массовых процентов (т.е. массовое количество свободного CpG от общей массы CpG в вакцинной композиции). В одном варианте реализации количество CpG в композиции вакцины против SARS-CoV-2 согласно настоящему изобретению составляет от около 0,25 до 6 мг/мл, от 15 около 0,5 до 3 мг/мл, от около 1 до 3 мг/мл, в частности, от около 1,5 до 2,5 мг/мл, наиболее предпочтительно около 2 мг/мл, т.е. 1 мг/дозу. В особенно предпочтительном варианте реализации композиция вакцины против SARS-CoV-2 согласно настоящему изобретению содержит в качестве адъюванта 1 мг/мл Al^{3+} и 2 мг/мл CpG 1018; т.е. 0,5 мг Al^{3+} и 1 мг/мл CpG 1018 на дозу.

20 В дополнение к отношению «алюминий-содержащий адъювант:CpG», на адсорбцию CpG на Al^{3+} и/или антигене в составе вакцины могут влиять различные буферные системы. Например, применение трис-буферной системы в составе вакцины приводило к снижению количества свободного CpG (т.е. снижению десорбции), в то время как фосфатная буферная система 25 улучшала десорбцию CpG. В конкретном примере в составе с фосфатным буфером, содержавшем 1 мг/мл Al^{3+} (гидроксида алюминия) и 2 мг/мл CpG 1018 (отношение 1:2 масс/масс), содержалось лишь около 10-20% связанного CpG, т.е. около 80-90% свободного CpG. В составе с фосфатным буфером адсорбируется около 0,3 мг CpG на мг Al^{3+} (данные не показаны).

Обычно адъювант объединяют с инактивированными частицами SARS-CoV-2 во время 30 производства продукта-вакцины, т.е. произведенный продукт-вакцина содержит адъювант и продается/распространяется в таком виде. В альтернативных вариантах реализации адъювант можно объединять с инактивированными частицами SARS-CoV-2 в момент применения, например, непосредственно перед клиническим применением вакцины (что иногда называют «смешиванием компонентов вакцины на месте оказания медицинской помощи»). Таким 35 образом, настоящее изобретение включает как продукты-вакцины, содержащие

инактивированные частицы SARS-CoV-2 и адъювант, описанные в настоящем документе, так и наборы, содержащие отдельные компоненты вакцины (например, пригодные для смешивания на месте оказания медицинской помощи), и комбинированное применение отдельных компонентов вакцины при профилактике или лечении инфекции SARS-CoV-2.

5 В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения частицы SARS-CoV-2 инактивируют без существенной модификации структуры их поверхности. Другими словами, инактивированные вирусные частицы сохраняют нативную конформацию поверхности частиц SARS-CoV-2. Как ни странно, обнаружено, что за счет оптимизации процесса инактивации, например, с использованием бета-пропиолактона, можно в значительной степени
10 нейтрализовать, т.е. полностью устранить инфицирующую способность нативных частиц SARS-CoV-2 без нежелательного влияния на их антигенные свойства и/или иммуногенность. Таким образом, в одном аспекте настоящего изобретения предложена вакцина на основе инактивированного вируса (например, вакцина на основе вируса, инактивированного пропиолактоном), позволяющая получать нейтрализующие антитела и/или протективный
15 иммунитет против инфекции SARS-CoV-2.

В одном варианте реализации частицы SARS-CoV-2 инактивируют способом, преимущественной мишенью которого является РНК вируса. Под этим подразумевают, что, например, этап инактивации модифицирует РНК вируса в большей степени, чем белки вируса. Таким образом, инактивированные частицы SARS-CoV-2 могут содержать РНК вируса,
20 дефектную по репликации, т.е. РНК вируса модифицируют на этапе инактивации так, что инактивированные частицы неспособны к репликации. Преимуществом настоящего изобретения является сохранение иммуногенных эпитопов в белках поверхности вируса за счет использования способа инактивации, преимущественной мишенью которого является РНК вируса.

25 Способ инактивации предпочтительно сохраняет белки поверхности вируса, в отличие от РНК вируса, например, белки поверхности вируса (например, белок шипов (S-белок)) могут характеризоваться меньшим количеством или меньшей частотой модификаций в результате этапа инактивации по сравнению с РНК вируса. Например, в ходе этапа инактивации может быть модифицирована меньшая доля аминокислотных остатков в белках поверхности вируса
30 (например, S-белке) по сравнению с долей модифицированных нуклеотидных остатков в РНК вируса. В некоторых вариантах реализации доля модифицированных аминокислотных остатков в белках поверхности вируса (например, S-белке) может быть по меньшей мере на 5%, 10%, 20%, 30%, 50%, 70% или 90% меньше доли модифицированных нуклеотидных остатков в РНК вируса. Подразумевают, что “модификации” или “модифицированные остатки” относятся к ненативным

остаткам, не присутствующим в нативных частицах SARS-CoV-2, например, химическим (ковалентным) модификациям таких остатков, полученным на этапе инактивации.

В одном варианте реализации РНК вируса инактивируют путем алкилирования и/или ацилирования, т.е. модификации в составе инаktivированных частиц SARS-CoV-2 включают алкилированные и/или ацилированные нуклеотидные остатки. В некоторых вариантах реализации преимущественной мишенью модификаций являются пуриновые основания (в особенности гуанин), например, инаktivированные частицы SARS-CoV-2 содержат один или более модифицированных (например, алкилированных или ацилированных) остатков гуанина. В некоторых случаях этап инаktivации может привести к перекрестному связыванию РНК вируса с белками вируса, например, через остатки гуанина в РНК вируса. Этап инаktivации также может внедрять одноцепочечные разрывы или разрывы цепи в РНК вируса, что, например, приводит к фрагментации генома вируса.

Подходящие алкилирующие и/или ацилирующие агенты известны в данной области техники. В одном варианте реализации инаktivированный агент содержит бета-пропиолактон, т.е. вакцина содержит вирусные частицы, инаktivированные бета-пропиолактоном. В любом случае в конкретном варианте реализации обработка бета-пропиолактоном (в настоящем документе также называемым “BPL”) является особенно предпочтительной согласно настоящему изобретению, поскольку она позволяет получить частицы SARS-CoV-2, в значительной степени неактивные, но сохраняющие высокую антигенность и иммуногенность против нейтрализующих эпитопов, присутствующих в нативном SARS-CoV-2. В частности, как ни странно, обнаружено, что бета-пропиолактон можно применять для инаktivации частиц SARS-CoV-2 с минимальным количеством модификаций белков. Например, как продемонстрировано ниже в примерах 7 и 10, инаktivация частиц SARS-CoV-2 с использованием бета-пропиолактона приводит к значительному снижению количества модификаций в белках вируса по сравнению с инаktivацией частиц вируса гриппа бета-пропиолактоном. Таким образом, в частицах SARS-CoV-2, инаktivированных бета-пропиолактоном, может сохраняться нативная конформация поверхности вирусных частиц.

В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения РНК вируса инаktivировать оптимизированным образом, т.е. инаktivировать ее в достаточной степени для того, чтобы она потеряла инфекционную способность, но не чрезмерно, во избежание появления множественных модификаций в различных аминокислотах, в частности, в составе S-белка. В еще более предпочтительном варианте реализации инаktivация за счет BPL не только в достаточной степени инаktivировывает (но не чрезмерно инаktivировывает) вирус SARS-CoV-2, но и в достаточной степени инаktivировывает вирусы, которые могли подвергаться совместному

обогащению или совместному культивированию в процессе производства (см., например, экспериментальную часть). Вирусом, который может подвергаться совместному обогащению или совместному культивированию и который в особенности сложно инактивировать, является PPV (парвовирус свиней) - см. экспериментальную часть. Концентрацию бета-пропиолактона на этапе инаktivации можно оптимизировать для гарантии полного ингибирования репликации вируса при условии сохранения конформации белков поверхности вируса. Например, концентрация бета-пропиолактона на этапе инаktivации может составлять, например, от 0,01 до 1 масс.%, предпочтительно от 0,01 до 0,1 масс.%, более предпочтительно около 0,03 масс.%. Обнаружено, что предпочтительное количество BPL для инаktivации вируса SARS-CoV-2, а также других вирусов/примесей, вызывавших опасения, при сохранении (т.е. отсутствии модификации) большинства аминокислот S-белка (т.е. продемонстрировано, что лишь несколько аминокислот могли подвергаться модификации с низкой вероятностью) составляло 500 ppm (миллионных долей).

В некоторых вариантах реализации нативные частицы SARS-CoV-2 можно приводить в контакт с бета-пропиолактоном по меньшей мере в течение 5 часов, по меньшей мере в течение 10 часов, по меньшей мере в течение 24 часов или по меньшей мере в течение 4 суток, например, в течение 5-24 часов или в течение более длительного периода, например, в течение 48 часов. Этап инаktivации можно выполнять при температуре от около 0°C до около 25°C, предпочтительно около 4°C или около 22°C, или, например, от 18 до 24°C. В одном варианте реализации этап инаktivации (например, бета-пропиолактоном) выполняют при температуре от 2°C до 8°C в течение 24 часов. После этапа инаktivации необязательно и предпочтительно можно выполнять этап гидролиза инаktivированного агента, как известно в данной области техники (который можно выполнять, например, при температуре около 37°C +/- 2°C в течение в общей сложности 2,5 часов +/- 0,5 часов для бета-пропиолактона). Обычно увеличение времени инкубирования и/или температуры на этапе инаktivации может усиливать инаktivацию вирусов, но также могут повысить риск нежелательных модификаций поверхности вирусных частиц и снизить иммуногенность. Поэтому этап инаktivации можно проводить в течение, например, минимального времени, необходимого для получения полностью инаktivированных вирусных частиц. После завершения гидролиза раствор инаktivированного вируса в одном варианте реализации немедленно охлаждали до 5±3°C и хранили при этих условиях до подтверждения инаktivации в ходе анализа бляшек с использованием большого объема и анализа с последовательными пересевами.

Инаktivация частиц SARS-CoV-2 бета-пропиолактоном может преимущественно модифицировать остатки цистеина, метионина и/или гистидина. Таким образом, в некоторых

вариантах реализации инактивированные частицы SARS-CoV-2 содержат один или более остатков цистеина, метионина и/или гистидина, модифицированных бета-пропиолактоном. В то же время вариантах реализации настоящего изобретения частицы SARS-CoV-2, инактивированные бета-пропиолактоном, демонстрируют сравнительно небольшое количество модификаций белка. Так, например, инактивированная частица SARS-CoV-2 в составе вакцины может содержать менее 200, 100, 50, 30, 20, 15, 10, 9, 8, 7 или 6 аминокислотных остатков, модифицированных бета-пропиолактоном. Белок шипов (S-белок) инактивированной частицы SARS-CoV-2 предпочтительно содержит менее 100, 50, 30, 20, 15, 10, 9, 8, 7 или 6 аминокислотных остатков, модифицированных бета-пропиолактоном. Инактивированная частица SARS-CoV-2 или ее белок шипов более предпочтительно содержит 20 или менее, 15 или менее, 10 или менее или 5 или менее аминокислотных остатков, модифицированных бета-пропиолактоном. Инактивированная частица SARS-CoV-2 или ее белок шипов наиболее предпочтительно содержит 1-100, 2-70, 3-50, 4-30, 5-25, 5-20, 10-20 или около 15 аминокислотных остатков, модифицированных бета-пропиолактоном.

В еще одном варианте реализации бета-пропиолактоном модифицированы менее 20%, 15%, 10%, 5% или 4% полипептидов SARS-CoV-2. Например, 0,1-10%, 1-8%, 2-7% или около 3%, 4%, 5% или 6% полипептидов SARS-CoV-2 в частице могут быть модифицированы бета-пропиолактоном. Модификацию остатков и/или полипептидов бета-пропиолактоном можно обнаружить в вакцине посредством масс-спектрометрии, например, с использованием жидкостной хроматографии с tandemной масс-спектрометрией (ЖХ-МС-МС), например, с использованием способа, описанного в примере 7 или примере 10. В таком способе частицы SARS-CoV-2 можно гидролизовать для расщепления белков в полипептидах SARS-CoV-2 на фрагменты для ЖХ-МС-МС анализа. Этап гидролиза можно выполнить с помощью любого подходящего фермента или комбинации ферментов, например, трипсина, химотрипсина и/или PNGазы F (пептид-N-гликозидазы F), или, например, посредством кислотного гидролиза. Доля BPL-модифицированных полипептидов, обнаруживаемых посредством ЖХ-МС-МС после ферментативного или кислотного гидролиза, предпочтительно составляет: (a) гидролиз трипсином - 1-5%, 2-4% или около %; (b) гидролиз трипсином + PNGазой F - 1-5%, 2-4% или около 3%; (c) химотрипсином - 1-10%, 3-8% или около 6%; (d) кислотный гидролиз - 1-6%, 2-5% или около 4%. В данном контексте «модифицированный бета-пропиолактоном» полипептид означает, что указанный полипептид содержит по меньшей мере одну модификацию бета-пропиолактоном, например, по меньшей мере один остаток, модифицированный бета-пропиолактоном.

35

В некоторых вариантах реализации белок шипов (S-белок) инактивированной частицы SARS-CoV-2 содержит модификацию бета-пропиолактоном в одном или более из следующих остатков: 49, 146, 166, 177, 207, 245, 379, 432, 519, 625, 1029, 1032, 1058, 1083, 1088, 1101, 1159 и/или 1271, , например, в SEQ ID NO:3, или в соответствующем положении в SEQ ID NO: 19, 21, 23, 25 или 27. Инактивированная частица SARS-CoV-2 предпочтительно содержит модификацию бета-пропиолактоном в одном или более из следующих остатков: H49, H146, C166, M177, H207, H245, C432, H519, H625, M1029, H1058, H1083, H1088, H1101, H1159 и/или H1271, например, в SEQ ID NO:3, или в соответствующем положении в SEQ ID NO: 19, 21, 23, 25 или 27. В еще одном варианте реализации инактивированная частица SARS-CoV-2 содержит модификацию бета-пропиолактоном в одном или более из следующих остатков: H207, H245, C379, M1029 и/или C1032, например, в SEQ ID NO:3, или в соответствующем положении в SEQ ID NO: 19, 21, 23, 25 или 27. Под «соответствующим положением» подразумевают положение в SEQ ID NO: 19, 21, 23, 25 или 27, выравниваемое с положением H207, H245, C379, M1029 и/или C1032 в SEQ ID NO:3, например, когда SEQ ID NO: 19, 21, 23, 25 и 27 выравнивают с SEQ ID NO:3 с помощью такой программы, как NCBI Basic Local Alignment Search Tool (BLAST).

Например, в некоторых вариантах реализации положения в SEQ ID NO: 19, 21, 23, 25 или 27, соответствующие H207, H245, C379, M1029 и/или C1032 в SEQ ID NO:3, показаны ниже:

Seq ID					
3	H207	H245	C379	M1029	C1032
19	H207	H244	C378	M1028	C1031
21	H207	H245	C379	M1029	C1032
23	H204	H242	C376	M1026	C1029
25	H207	H245	C379	M1029	C1032
27	H207	H245	C379	M1029	C1032

В некоторых вариантах реализации гликопротеин мембраны (М-гликопротеин) инактивированной частицы SARS-CoV-2 содержит модификацию бета-пропиолактоном в одном или более из следующих остатков: 125, 154, 155, 159 и/или 210, предпочтительно, H154, H155, C159 и/или H210, например, в SEQ ID NO: 29.

В некоторых вариантах реализации белок нуклеокапсида (N-белок) инактивированной частицы SARS-CoV-2 содержит модификацию бета-пропиолактоном в M234, например, в SEQ ID NO: 28.

- 5 В некоторых вариантах реализации в инактивированных частицах SARS-CoV-2 модифицированы бета-пропиолактоном менее 30%, 20%, 10%, 5%, 3% или 1% из одного или более из следующих остатков: (i) в белке шипов (S-белке), например, в SEQ ID NO:3, или в соответствующем положении в SEQ ID NO: 19, 21, 23, 25 или 27: остатки 49, 146, 166, 177, 207, 245, 379, 432, 519, 625, 1029, 1032, 1058, 1083, 1088, 1101, 1159 и/или 1271; предпочтительно
- 10 H49, H146, C166, M177, H207, H245, C432, H519, H625, M1029, H1058, H1083, H1088, H1101, H1159 и/или H1271; в альтернативном случае - H207, H245, C379, M1029 и/или C1032; (ii) в гликопротеине мембраны (M-гликопротеине), например, в SEQ ID NO: 29: остатки 125, 154, 155, 159 и/или 210; предпочтительно H154, H155, C159 и/или H210; и/или (iii) M234 белка нуклеокапсида (N-белка), например, в SEQ ID NO: 28. В предпочтительных вариантах
- 15 реализации в инактивированных частицах SARS-CoV-2 модифицированы бета-пропиолактоном менее 30%, 20%, 10%, 5%, 3% или 1% из по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, или каждого из вышеуказанных остатков. В данном абзаце подразумевается, что % модифицированных остатков относится к занятости сайта, например, отношению модифицированных и немодифицированных пептидов для одного и того же сайта модификации,
- 20 нормированному по относительному содержанию белка, как описано ниже в примерах 7 или 10.

В еще одном предпочтительном варианте реализации доля остатков, модифицированных бета-пропиолактоном (т.е. занятость сайта), в следующих положениях в инактивированных частицах SARS-CoV-2 составляет:

- 25 (i) в белке шипов (S-белке) (например, в SEQ ID NO: 3, или в соответствующем положении в SEQ ID NO: 19, 21, 23, 25 или 27):
- (a) H207: менее 30%, предпочтительно от 0,01 до 25%; и/или
 - (b) H245: менее 10%, предпочтительно от 0,1 до 5%; и/или
 - (c) C379: менее 5%, менее 1% или менее 0,1%; и/или
 - 30 (d) M1029: менее 5%, менее 1% или менее 0,1%; и/или
 - (e) C1032: менее 5%, менее 1% или менее 0,1%; и/или
- (ii) в гликопротеине мембраны (M-гликопротеине) (например, в SEQ ID NO: 29):
- (f) H154: менее 5%, менее 1% или менее 0,1%; и/или
 - (g) H155: менее 10%, предпочтительно от 0,1 до 5%; и/или
 - 35 (h) C159: менее 5%, менее 1% или менее 0,1%; и/или
 - (i) H210: менее 20%, предпочтительно от 0,1 до 10%; и/или

(iii) в белке нуклеокапсида (N-белке) (например, в SEQ ID NO: 28):

(j) M234: менее 90%, менее 10% или менее 0,1%.

В еще одном предпочтительном варианте реализации доля остатков, модифицированных бета-пропиолактоном (т.е. занятость сайта), в каждом из следующих положений в белке шипов (S-белке) (например, в SEQ ID NO: 3, или в соответствующем положении в SEQ ID NO: 19, 21, 23, 25 или 27) в инактивированных частицах SARS-CoV-2 составляет:

(a) остатки H49, H146, C166, H207, H519, M1029, H1083, H1088, H1101, H1159 и/или H1271: менее 20%, предпочтительно от 0,01 до 10%, более предпочтительно от 0,1 до 5%; и/или

(b) остатки M177, C432, H625: менее 30%, предпочтительно от 0,1 до 20%, более предпочтительно от 1 до 10%; и/или

(c) остатки H245, H1058: менее 30%, предпочтительно от 0,1 до 20%, более предпочтительно 5-15%;

В некоторых вариантах реализации доля аминокислотных остатков, модифицированных бета-пропиолактоном, в инактивированной частице SARS-CoV-2 (или ее белке шипов (S-белке)) может быть по меньшей мере на 5%, 10%, 20%, 30%, 50%, 70% или 90% ниже доли модифицированных остатков в частице вируса гриппа, инактивированной бета-пропиолактоном (или ее белках - гемагглютанине (HA) или нейраминидазе (NA)), например, частице вируса гриппа, инактивированной в аналогичных условиях по отношению к частице SARS-CoV-2.

В альтернативном варианте реализации РНК вируса можно инактивировать обработкой ультрафиолетом (УФ). УФ-обработку можно применять для преимущественного специфического воздействия на РНК (по сравнению с полипептидами) в вирусных частицах, что приводит, например, к модификации нуклеотидов и/или фрагментации. В некоторых вариантах реализации УФ-обработку можно комбинировать с обработкой бета-пропиолактоном для улучшения инактивации вируса, например, этап обработки бета-пропиолактоном можно выполнять после этапа обработки УФ или наоборот, или этап обработки УФ можно выполнять одновременно с этапом обработки бета-пропиолактоном.

В других вариантах реализации нативные частицы SARS-CoV-2 можно инактивировать формальдегидом. Однако инактивация формальдегидом обычно является менее предпочтительной в настоящем изобретении, поскольку она в меньшей степени подходит для преимущественного специфического воздействия на РНК с сохранением иммуногенных эпитопов в белках поверхности вируса.

Поэтому в предпочтительных вариантах реализации этап(ы) инактивации (особенно при использовании формальдегида, а также при использовании других инактивирующих агентов, например, бета-пропиолактона) выполняют в мягких условиях для сохранения целостности поверхностных антигенов, особенно целостности S-белка.

- 5 В одном варианте реализации такой способ мягкой инактивации включает приведение жидкой композиции, содержащей нативные частицы SARS-CoV-2, в контакт с химическим агентом, инактивирующим вирусы (например, любым из вышеперечисленных химических инактивирующих агентов или их комбинацией, например, формальдегидом или, предпочтительно, бета-пропиолактоном), в контейнере, смешивание химического агента, инактивирующего вирусы, и жидкой композиции, содержащей частицы SARS-CoV-2, в условиях ламинарного, а не турбулентного потока, и инкубирование химического агента, инактивирующего вирусы, и жидкой композиции, содержащей частицы SARS-CoV-2, в течение времени, достаточного для инактивации вирусных частиц. Этап мягкой инактивации необязательно выполняют в гибком пакете-биореакторе. Этап мягкой инактивации
- 10 предпочтительно включает пять или менее переворачиваний контейнера во время инактивации. Смешивание химического агента, инактивирующего вирусы, и композиции, содержащей нативные частицы SARS-CoV-2, предпочтительно включает покачивание, вращение, встряхивание на орбитальном шейкере или колебания в течение не более чем 10 минут с частотой не более 10 об/мин во время инкубирования.
- 15
- 20 Подходящие способы мягкой или бережной инактивации описаны ниже в разделе «Примеры». Подробная информация о таких способах также описана в WO 2021/048221, содержание которого включено в настоящий документ.

Обычно этап инактивации по существу устраняет инфекционную способность инактивированной частицы SARS-CoV-2 по отношению к клеткам млекопитающих (например, человека). Например, инфекционная способность по отношению к клеткам млекопитающих может снижаться по меньшей мере на 99%, 99,99% или 99,9999% по сравнению с нативной частицей SARS-CoV-2, или инфекционная способность инактивированной частицы SARS-CoV-2 по отношению к клеткам человека может быть недетектируемой. Для определения остаточной

25 инфекционной способности и эффективного титра вируса можно применять стандартные анализы, например, анализ бляшек, определение TCID₅₀ (50% инфекционной дозы для тканевой культуры). Например, клетки млекопитающих могут представлять собой клетки MDCK, COS или Vero.

30

В предпочтительных вариантах реализации настоящего изобретения инактивированные вирусные частицы сохраняют нативную конформацию поверхности частиц SARS-CoV-2. Это означает, что, например, в инактивированных вирусных частицах сохраняются один или более, большинство или все иммуногенные (нейтрализующие) эпитопы, так что инактивированные частицы пригодны для получения нейтрализующих антител против нативных частиц SARS-CoV-2 при введении субъекту-человеку. Подразумевается, что “нативная конформация поверхности” относится к конформации поверхности, обнаруживаемой у нативных частиц SARS-CoV-2, т.е. частиц (вирионов) SARS-CoV-2, не подвергавшихся инаktivации. Свойство вакцины или инактивированных частиц SARS-CoV-2 обеспечивать получение нейтрализующих антител у субъекта можно определить с использованием, например, реакции нейтрализации бляшкообразования (PRNT-анализа), например, с использованием образца сыворотки иммунизированного субъекта, как известно в данной области техники.

В предпочтительных вариантах реализации настоящее изобретение включает сохранение нативной конформации (i) белка шипов (S-белка); (ii) белка нуклеокапсида (N-белка); (iii) гликопротеина мембраны (М-гликопротеина); и/или (iv) белка оболочки (Е-белка) в инактивированных вирусных частицах. Инактивированная частица SARS-CoV-2 предпочтительно включает белок шипов (S-белок) в нативной конформации. Таким образом, S- (и/или N-, и/или М-, и/или Е-белок) в инактивированной частице SARS-CoV-2 предпочтительно содержит один или более или все (интактные) иммуногенные (нейтрализующие) эпитопы, присутствующие в нативных частицах SARS-CoV-2. S- (и/или N-, и/или М-, и/или Е-белок) в инактивированных вирусных частицах предпочтительно не является модифицированным или является незначительно модифицированным на этапе инаktivации.

Сохранение конформации поверхности вирусных частиц можно оценивать с помощью стандартных методик. Например, для визуализации поверхности вируса можно использовать такие способы, как рентгеновская кристаллография, МС-анализ (сдвиг массы аминокислоты за счет модификации) и криоэлектронная микроскопия. Вторичную и третичную структуру белков, присутствующих на поверхности вирусных частиц, также можно анализировать с использованием таких способов, как спектроскопия кругового дихроизма (CD) (например, в дальнем (190-250 нм) или ближнем (250-300 нм) УФ-диапазоне). Кроме того, сохранение нативной конформации поверхности можно подтвердить с помощью антител против эпитопов, присутствующих на поверхности нативного вируса, например, в S-белке. Таким образом, для демонстрации сохранения потенциально нейтрализующих эпитопов в вакцине можно использовать реакционную способность антител против SARS-CoV-2 как с инактивированными, так и с нативными вирусными частицами.

Конформация поверхности вирионов SARS-CoV-2 и, в особенности, белка шипов (S-белка) известна и опубликована в нескольких недавних исследованиях. См., например, Shang, J. et al. (Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. Nature <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2179-y> (2020)), где описана кристаллическая структура рецептор-связывающего домена SARS-CoV-2. Кроме того, в статье Walls et al. (Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein, Cell 180, 1–12 (2020), <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058>) представлено подробное описание конформации поверхности S-белка, полученное с помощью крио-ЭМ, и перекрестно нейтрализующие антитела, мишенями которых являются консервативные эпитопы S-белка.

10 Моноклональные антитела против поверхностных эпитопов SARS-CoV-2 (в том числе S-белка) описаны в литературе (например, упомянутой выше), доступны из коммерческих источников и/или могут быть получены с использованием стандартных методик, например, иммунизации экспериментальных животных. Например, на 9 сентября 2020 г., в MyBioSource, Inc., Сан-Диего, штат Калифорния, США, было доступно по меньшей мере 169 различных антител против SARS-CoV-2 (например, № в каталоге MBS8574747, см. www.MyBioSource.com). На ту же дату в Sino Biological US Inc., Уэйн, штат Пенсильвания, США, было доступно 28 различных антител против SARS-CoV-2 (например, № в каталоге 40150-D006, см. <https://www.sinobiological.com/>).
15 Дополнительные подходящие антитела описаны в работе Ou et al. (Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV, Nature Communications (2020) 11:1620; <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15562-9>). В вариантах реализации настоящего изобретения специалист может обнаружить сохранение нативной конформации поверхности SARS-CoV-2 (или, например, его S-белка) за счет связывания таких антител с инактивированными частицами. Другими словами, инактивированные частицы специфично связываются с одним или более из антител против эпитопов поверхности SARS-CoV-2, предпочтительно антителами против S-белка, например, с антителами против
20 25 нейтрализующих эпитопов нативных вирионов SARS-CoV-2.

Частицы SARS-CoV-2 в составе вакцины могут происходить от любого известного штамма SARS-CoV-2 или его вариантов. Например, вирус может представлять собой штамм, заданный на **фигуре 2**, или может содержать нуклеотидную или аминокислотную последовательность, указанную там, или вариантную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере, например, 95% идентичностью последовательности по отношению к ним. Например, в одном варианте реализации частица SARS-CoV-2 содержит последовательность РНК, соответствующую последовательности ДНК, определенной в SEQ ID NO: 1, 9, 12 или 15. В предпочтительном варианте реализации частица SARS-CoV-2 содержит последовательность РНК, соответствующую последовательности ДНК, определенной в SEQ ID NO: 9; т.е. вирусу
30 35

Italy-INMI1 SARS CoV-2. Этот изолят SARS-CoV-2 был первым изолятом, выявленным и изученным в Национальном институте инфекционных заболеваний “Lazzaro Spallanzani” IRCCS, Рим, Италия (Capobianchi MR, et al. Molecular characterization of SARS-CoV-2 from the first case of COVID-19 in Italy. 2020 Clin Microbiol Infect. 2020 Jul; 26(7): 954–956; doi: 10.1016/j.cmi.2020.03.025). Под термином “соответствующую последовательности” следует понимать, что заданная последовательность ДНК эквивалентна последовательности РНК вируса, т.е. представляет собой последовательность ДНК или кДНК, кодирующую РНК вируса или последовательность, комплементарную РНК вируса. В настоящем изобретении процесс инактивации может привести к модификации (например, алкилированию или ацилированию) и/или фрагментации РНК вируса, и следует понимать, что инактивированные вирусные частицы могут не содержать интактной последовательности РНК, заданной в настоящем документе, но могут происходить от нативных вирусных частиц, содержащих такую последовательность.

Частицы SARS-CoV-2 также могут содержать варианты известной линии SARS-CoV-2 Wuhan-Hu-1, также называемой референсной линией, например, последовательности, характеризующиеся по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или по меньшей мере 99% идентичностью последовательности с SEQ ID NO: 1 и/или референсной последовательности NCBI NC_045512.2. Вариантная последовательность предпочтительно кодирует инфекционную частицу SARS-CoV-2, например, нативную (не инактивированную) частицу SARS-CoV-2, содержащую последовательность РНК, способную к упаковке вирусного вируса SARS-CoV-2.

Кроме того, известные частицы SARS-CoV-2 также могут содержать варианты известной южноафриканской линии SARS-CoV-2 B.1.351, например, последовательности, характеризующиеся по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или по меньшей мере 99% идентичностью последовательности с SEQ ID NO: 18 и/или референсной последовательности NCBI MW598408. Вариантная последовательность предпочтительно кодирует инфекционную частицу SARS-CoV-2, например, нативную (не инактивированную) частицу SARS-CoV-2, содержащую последовательность РНК, способную к упаковке вирусного вируса SARS-CoV-2. Дополнительные примеры вариантов известной южноафриканской линии SARS-CoV-2 B.1.351 приведены на фигуре 2.

Кроме того, известные частицы SARS-CoV-2 также могут содержать варианты известной бразильской линии SARS-CoV-2 P.1, например, последовательности, характеризующиеся по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или по меньшей мере 99% идентичностью последовательности с SEQ ID NO: 20 и/или референсной последовательности

NCBI MW520923. Вариантная последовательность предпочтительно кодирует инфекционную частицу SARS-CoV-2, например, нативную (не инактивированную) частицу SARS-CoV-2, содержащую последовательность РНК, способную к упаковке вирулентного вируса SARS-CoV-2. Дополнительные примеры вариантов известной бразильской линии SARS-CoV-2 P.1
5 приведены на фигуре 2.

Кроме того, известные частицы SARS-CoV-2 также могут содержать варианты известной британской линии SARS-CoV-2 B.1.1.7, например, последовательности, характеризующиеся по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или по меньшей мере 99%
10 идентичностью последовательности с SEQ ID NO: 22 и/или референсной последовательности NCBI MW422256. Вариантная последовательность предпочтительно кодирует инфекционную частицу SARS-CoV-2, например, нативную (не инактивированную) частицу SARS-CoV-2, содержащую последовательность РНК, способную к упаковке вирулентного вируса SARS-CoV-2. Дополнительные примеры вариантов известной британской линии SARS-CoV-2 B.1.1.7
15 приведены на фигуре 2.

Кроме того, известные частицы SARS-CoV-2 также могут содержать варианты известных калифорнийских линий SARS-CoV-2 B.1.427 и B.1.429, например, последовательности, характеризующиеся по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или по
20 меньшей мере 99% идентичностью последовательности с SEQ ID NO: 24 и/или SEQ ID NO: 26. Вариантная последовательность предпочтительно кодирует инфекционную частицу SARS-CoV-2, например, нативную (не инактивированную) частицу SARS-CoV-2, содержащую последовательность РНК, способную к упаковке вирулентного вируса SARS-CoV-2. Дополнительные примеры вариантов известных калифорнийских линий SARS-CoV-2 можно
25 найти в Genebank.

Аналогичным образом, в предпочтительных вариантах реализации частица SARS-CoV-2 содержит S-белок уханьской линии, содержащий или состоящий из (i) аминокислотной последовательности, определенной в SEQ ID NO: 3, или (ii) аминокислотной
30 последовательности, характеризующейся по меньшей мере 95%, по меньшей мере 97% или по меньшей мере 99% идентичностью с SEQ ID NO: 3.

В дополнительных предпочтительных вариантах реализации частица SARS-CoV-2 содержит S-белок южноафриканской линии B.1.351, содержащий или состоящий из (i) аминокислотной последовательности, определенной в SEQ ID NO: 19, или (ii) аминокислотной
35 последовательности, определенной в SEQ ID NO: 19, или (ii) аминокислотной

последовательности, характеризующейся по меньшей мере 95%, по меньшей мере 97% или по меньшей мере 99% идентичностью с SEQ ID NO: 19.

5 В дополнительных предпочтительных вариантах реализации частица SARS-CoV-2 содержит S-белок бразильской линии P.1, содержащий или состоящий из (i) аминокислотной последовательности, определенной в SEQ ID NO: 21, или (ii) аминокислотной последовательности, характеризующейся по меньшей мере 95%, по меньшей мере 97% или по меньшей мере 99% идентичностью с SEQ ID NO: 21.

10 В дополнительных предпочтительных вариантах реализации частица SARS-CoV-2 содержит S-белок британской линии B.1.1.7, содержащий или состоящий из (i) аминокислотной последовательности, определенной в SEQ ID NO: 23, или (ii) аминокислотной последовательности, характеризующейся по меньшей мере 95%, по меньшей мере 97% или по меньшей мере 99% идентичностью с SEQ ID NO: 23.

15 В дополнительных предпочтительных вариантах реализации частица SARS-CoV-2 содержит S-белок калифорнийской линии B.1.427, содержащий или состоящий из (i) аминокислотной последовательности, определенной в SEQ ID NO: 25, или (ii) аминокислотной последовательности, характеризующейся по меньшей мере 95%, по меньшей мере 97% или по меньшей мере 99% идентичностью с SEQ ID NO: 25.

20 В дополнительных предпочтительных вариантах реализации частица SARS-CoV-2 содержит S-белок калифорнийской линии B.1.429, содержащий или состоящий из (i) аминокислотной последовательности, определенной в SEQ ID NO: 27, или (ii) аминокислотной последовательности, характеризующейся по меньшей мере 95%, по меньшей мере 97% или по
25 меньшей мере 99% идентичностью с SEQ ID NO: 27.

В некоторых вариантах реализации инактивированные частицы SARS-CoV-2 объединяют с другими инактивированными частицами SARS-CoV-2 в составе вакцины (другой = другая последовательность).

30 В некоторых вариантах реализации комбинация частиц SARS-CoV-2 в составе вакцины содержит или состоит из по меньшей мере двух частиц SARS-CoV-2, выбранных из группы, состоящей из i) референсной линии Wuhan_1, например, SEQ ID NO 1, 9, 12, 15; ii) южноафриканской линии B.1.531, например, SEQ ID NO: 18; бразильской линии P.1, например,
35 SEQ ID NO: 20; британской линии B.1.1.7, например, SEQ ID NO: 22, и калифорнийских линий B.1.427, например, SEQ ID NO: 24, или B.1.429, например, SEQ ID NO: 26. Предпочтительный

вариант реализации представляет собой комбинацию, содержащую i) линию Wuhan_1, например, SEQ ID NO: 9; и ii) южноафриканскую линию B.1.531, например, SEQ ID NO: 18.

5 В дополнительном варианте реализации комбинация частиц SARS-CoV-2 в составе вакцины содержит или состоит из по меньшей мере трех, например, трех частиц SARS-CoV-2, выбранных из группы, состоящей из i) референсной линии Wuhan_1, например, SEQ ID NO 1, 9, 12, 15; ii) южноафриканской линии B.1.531, например, SEQ ID NO: 18; бразильской линии P.1, например, SEQ ID NO: 20; британской линии B.1.1.7, например, SEQ ID NO: 22, и калифорнийских линий B.1.427, например, SEQ ID NO: 24, или B.1.429, например, SEQ ID NO: 26. Предпочтительный
10 вариант реализации такой трехвалентной вакцины представляет собой комбинацию, содержащую i) линию Wuhan_1, например, SEQ ID NO: 9; и ii) южноафриканскую линию B.1.531, например, SEQ ID NO: 18; и iii) британскую линию B.1.1.7, например, SEQ ID NO: 22. Еще один предпочтительный вариант реализации такой трехвалентной вакцины представляет собой комбинацию, содержащую i) линию Wuhan_1, например, SEQ ID NO: 9; и ii)
15 южноафриканскую линию B.1.531, например, SEQ ID NO: 18; и iii) бразильскую линию P.1, например, SEQ ID NO: 20.

Сходство между аминокислотными последовательностями и/или нуклеотидными последовательностями выражают в процентах идентичных совпадений между указанными последовательностями, также называемых идентичностью последовательности. Идентичность
20 последовательности часто измеряют в процентах идентичности, причем чем выше процентное значение, тем более сходны эти две последовательности. Гомологи, ортологи или варианты полинуклеотида или полипептида демонстрируют сравнительно высокую степень идентичности последовательности при выравнивании с использованием стандартных способов.

Способы выравнивания последовательностей для сравнения хорошо известны в данной области
25 техники. Различные программы и алгоритмы выравнивания описаны в: Smith & Waterman, Adv. Appl. Math. 2:482, 1981; Needleman & Wunsch, Mol. Biol. 48:443, 1970; Pearson & Lipman, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:2444, 1988; Higgins & Sharp, Gene, 73:237-44, 1988; Higgins & Sharp, CABIOS 5: 151-3, 1989; Corpet et al., Nuc. Acids Res. 16: 10881-90, 1988; Huang et al. Computer Appls. in the Biosciences 8, 155-65, 1992; и Pearson et al., Meth. Mol. Bio. 24:307-31, 1994. В статье
30 Altschul et al, J. Mol. Biol. 215:403-10, 1990, представлены подробные соображения по способам выравнивания последовательностей и расчета гомологии.

После выравнивания определяют количество совпадений, подсчитывая количество положений, где в обеих последовательностях присутствует идентичный нуклеотид или аминокислотный остаток. Процентную идентичность последовательности определяют, разделив количество

совпадений на длину последовательности, заданную в выявленной последовательности, или на согласованную длину (например, 100 смежных нуклеотидов или аминокислотных остатков из последовательности, заданной в выявленной последовательности), а затем умножив полученное значение на 100. Процентную идентичность последовательности предпочтительно определяют по всей длине последовательности. Например, пептидная последовательность, содержащая 1166 совпадений при выравнивании с тестируемой последовательностью, содержащей 1554 аминокислот, на 75,0 процентов идентична тестируемой последовательности ($1166 \div 1554 * 100 = 75,0$). Значение процентной идентичности последовательности округляют до десятых. Например, 75,11, 75,12, 75,13 и 75,14 округляют до 75,1, в то время как 75,15, 75,16, 75,17, 75,18 и 75,19 округляют до 75,2. Значение длины всегда представляет собой целое число.

Программное обеспечение NCBI Basic Local Alignment Search Tool (BLAST) (Altschul et al., Mol. Biol. 215:403, 1990) доступно из нескольких источников, в том числе из Национального центра биотехнологической информации (NCBI, Вифезда, штат Мэриленд, США) и из сети интернет, например, для использования в связи с программами анализа последовательностей BLASTP, BLASTN, BLASTX, TBLASTN и TBLASTX. Описание способов определения идентичности последовательности с помощью этой программы доступно на веб-сайте NCBI в сети интернет. Алгоритмы BLAST и BLAST 2.0 также описаны в Altschul et al., Nucleic Acids Res. 25:3389-3402, 1977. Программное обеспечение для проведения анализа BLAST общедоступно в Национальном центре биотехнологической информации США (ncbi.nlm.nih.gov). Программа BLASTN (для нуклеотидных последовательностей) использует по умолчанию длину слова (W) 11, количество выравниваний (B) 50, ожидаемое значение (E) 10, M = 5, N = -4, и сравнение обеих цепей. Программа BLASTP (для аминокислотных последовательностей) использует по умолчанию длину слова (W) 3, ожидаемое значение (E) 10 и матрицу оценки BLOSUM62 (см. Henikoff & Henikoff, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89: 10915, 1989).

Гомологи и варианты полинуклеотида или полипептида обычно характеризуются по меньшей мере около 75%, например, по меньшей мере около 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичностью последовательности, рассчитанной на протяжении по меньшей мере 50, 100, 150, 250, 500, 1000, 2000, 5000 или 10000 нуклеотидов или аминокислотных остатков референсной последовательности, по всей длине референсной последовательности или по всей длине выравнивания с представляющей интерес референсной аминокислотной последовательностью. При оценке этим способом полинуклеотиды или белки с еще большим сходством по отношению к референсной последовательности демонстрируют повышенную идентичность последовательности, например, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентичность последовательности. Для сравнения аминокислотных или

нуклеотидных последовательностей одна последовательность обычно выступает в качестве референсной последовательности, с которой сравнивают тестируемые последовательности. При использовании алгоритма сравнения последовательностей тестируемые и референсные последовательности вводят в компьютер, при необходимости обозначают координаты подпоследовательностей, а также параметры программы алгоритма последовательности. Используют параметры программы по умолчанию.

Одним из примеров пригодного для использования алгоритма является PILEUP, использующий упрощенный способ прогрессивного выравнивания согласно Feng & Doolittle, Mol. Evol. 35:351-360, 1987. Используемый способ аналогичен способу, описанному в Higgins & Sharp, CABIOS 5:151-153, 1989. С помощью PILEUP референсную последовательность сравнивают с другими анализируемыми последовательностями с целью определения процентной идентичности последовательностей, используя следующие параметры: вес пробела по умолчанию (3,00), вес длины пробела по умолчанию (0,10) и взвешенные концевые пробелы. PILEUP можно получить из программного пакета для анализа последовательностей GCG, например, версии 7.0 (Devereaux et al., Nuc. Acids Res. 12:387-395, 1984).

В настоящем документе упоминание "по меньшей мере 80% идентичности" относится к по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или даже 100% идентичности по отношению к указанной референсной последовательности, например, по отношению к по меньшей мере 50, 100, 150, 250, 500, 1000, 5000 или 10000 нуклеотидов или аминокислотных остатков референсной последовательности или к полной длине последовательности. В настоящем документе упоминание "по меньшей мере 90% идентичности" относится к по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или даже 100% идентичности по отношению к указанной референсной последовательности, например, по отношению к по меньшей мере 50, 100, 150, 250, 500, 1000, 5000 или 10000 нуклеотидов или аминокислотных остатков референсной последовательности или к полной длине последовательности.

Вакцину против SARS-CoV-2 можно получить способами, включающими этап инактивации нативных частиц SARS-CoV-2, описанный выше. В общем случае можно получить нативные частицы SARS-CoV-2 с использованием стандартных способов культивирования, например, посредством продукции в клетках млекопитающих *in vitro*, предпочтительно с использованием клеток Vero. Например, нативные частицы SARS-CoV-2 можно продуцировать с

использованием способов, аналогичным способам, описанным в, например, WO 2017/109225 и/или WO 2019/057793 (содержание которых полностью включено в настоящий документ), где описаны способы продукции вирусов Зика или чикунгунья в клетках Vero. Такие этапы, как пересевы, сбор, осаждение, диализ, фильтрацию и очистку, описанные в указанных документах, в равной степени применимы к настоящему процессу продукции частиц SARS-CoV-2.

Например, в некоторых вариантах реализации способ может включать очистку инактивированных частиц SARS-CoV-2 одним или более из способов разделения по размеру, например, (i) центрифугированием в градиенте плотности сахарозы, (ii) сбором вирусных частиц с помощью твердофазного матрикса, упакованного в колонку, включающую лиганд-активируемый сердечник и неактивную оболочку, содержащую поры, причем порог молекулярной массы для пор исключает проникновение вирусных частиц в лиганд-активируемый сердечник, а молекулы, не достигающие порога молекулярной массы для пор, могут проникать в лиганд-активируемый сердечник, и/или (iii) периодической или эксклюзионной хроматографией с целью получения очищенных инактивированных частиц SARS-CoV-2. В полученном очищенном препарате вирусных частиц предпочтительно (i) концентрация остаточной ДНК клеток-хозяев составляет менее 100 нг/мл; (ii) концентрация остаточного белка клеток-хозяев составляет менее 1 мкг/мл; и (iii) концентрация остаточных агрегатов инфекционных вирусных частиц составляет менее 1 мкг/мл.

В некоторых вариантах реализации указанный способ может включать этап осаждения собранной культуральной среды, содержащей частицы SARS-CoV-2, таким образом обеспечивая получение нативных частиц SARS-CoV-2 в надосадочной жидкости. Этап осаждения может включать приведение культуральной среды в контакт с протаминсульфатом или бензоназой. При использовании такого этапа можно отделить от осадка как загрязняющую ДНК, происходящую из клеток-хозяев, так и незрелые и неинфекционные по другим причинам вирусные частицы. Кроме того, протаминсульфат очень эффективно отделяется от фракции вируса, например, при использовании центрифугирования в градиенте плотности сахарозы или твердофазного матрикса, упакованного в колонку, включающую лиганд-активируемый сердечник и неактивную оболочку, содержащую поры, причем указанные поры характеризуются порогом молекулярной массы, исключающим проникновение вирусных частиц в лиганд-активируемый сердечник, а молекулы, не достигающие порога молекулярной массы для пор (например, протаминсульфат), могут проникать в лиганд-активируемый сердечник, что позволяет повысить безопасность крупномасштабного производства вакцины.

Таким образом, содержание остаточной ДНК клеток-хозяев в полученном препарате вируса или вакцине может составлять менее 1 мкг/мл, в особенности менее 900, 800, 700, 600, 500, 400, 300

или 200 нг/мл, предпочтительно менее 150 или 100 нг/мл. В предпочтительном варианте реализации содержание остаточной ДНК клеток-хозяев в полученном препарате вируса или вакцине составляет менее 40 пг/мл. В некоторых вариантах реализации содержание остаточного белка клеток-хозяев в полученном препарате вируса или вакцине составляет менее 10 мкг/мл, в особенности менее 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3 или 2 мкг/мл, предпочтительно менее 1 мкг/мл. В предпочтительном варианте реализации содержание остаточного белка клеток-хозяев в полученном препарате вируса или вакцине составляет менее 150 нг/мл. В некоторых вариантах реализации содержание остаточных неинфекционных вирусных частиц в полученном препарате вируса или вакцине составляет менее 10 мкг/мл, в особенности менее 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3 или 2 мкг/мл, предпочтительно менее 1 мкг/мл. В предпочтительном варианте реализации содержание остаточных неинфекционных вирусных частиц в полученном препарате вируса или вакцине составляет менее 100 нг/мл.

В некоторых вариантах реализации вакцина и/или частицы SARS-CoV-2 могут содержать остаточный протамин (например, протаминсульфат), обычно в следовых количествах. В некоторых вариантах реализации содержание остаточного протамина (например, протаминсульфата) в препарате вируса или вакцине составляет менее 2 мкг/мл или 1 мкг/мл, в особенности менее 900, 800, 700, 600, 500, 400, 300 или 200 нг/мл, предпочтительно менее 100 нг/мл, более предпочтительно, ниже предела детектирования ВЭЖХ, в частности, ниже предела детектирования в готовом лекарственном веществе. В некоторых вариантах реализации содержание PS определяют посредством ВЭЖХ или эксклюзионной хроматографии. Например, валидацию ВЭЖХ для определения PS выполняют в объединенных образцах JEV в градиенте сахарозы как обычного анализа высвобождения; этот способ отличается высокой чувствительностью (т.е. предела количественного определения (ПКО) 3 мкг/мл; предел детектирования (ПД) 1 мкг/мл). В настоящем изобретении содержание PS в лекарственном веществе SARS-CoV-2 было < ПД. В одном варианте реализации ВЭЖХ-оценку содержания PS можно выполнить на колонке Superdex Peptide 10/300GL (GE: 17-5176-01) с использованием 30% ацетонитрила, 0,1% трифторуксусной кислоты в качестве растворителя при скорости потока 0,6 мл/мин, температуре 25°C и детектировании при длине волны 214 нм. Более чувствительным способом измерения остаточного протамина в очищенном препарате вируса является масс-спектрометрия (МС). В некоторых вариантах реализации остаточный уровень PS в препарате вируса Зика определяют с помощью МС или другого высокочувствительного способа, например, ядерного магнитного резонанса (ЯМР). При использовании этого способа можно обнаруживать следовые количества остаточного PS, а также фрагментов и/или продуктов распада PS, например, 10^6 , 10^7 или 10^8 молекул на обычный загруженный образец. В некоторых

вариантах реализации уровень PS определяют в лекарственном средстве. В некоторых вариантах реализации уровень PS определяют в лекарственном веществе.

5 Количество инактивирующего агента (например, бета-пропиолактона) в лекарственном средстве или лекарственном веществе (например, вакцинной композиции) предпочтительно является очень низким, например, менее 100 ppm, менее 10 ppm или менее 1 ppm (по массе).

10 Вакцину против SARS-CoV-2 можно вводить субъекту, предпочтительно субъекту-млекопитающему, более предпочтительно субъекту-человеку. Обычно вакцину против SARS-CoV-2 вводят субъекту, подверженному риску инфекции SARS-CoV-2, например, в целях профилактики инфекции SARS-CoV-2 и/или профилактики заболевания, ассоциированного с SARS-CoV-2 (COVID-19). Субъект предпочтительно является (i) субъектом пожилого возраста (например, старше 65 лет, 70 лет или 80 лет) (ii) беременным субъектом (iii) субъектом с нарушениями иммунитета или (iv) ребенком (например, лицом младше 18 лет, 16 лет, 14 лет, 12
15 лет, 10 лет, 8 лет, 6 лет, 4 лет, 2 лет или младше). Преимуществом вакцины против SARS-CoV-2, описанной в настоящем документе, является способность стимулировать получение надежный иммунный ответ у субъектов, особенно восприимчивых или подверженных заболеваемости или смертности от SARS-CoV-2, т.е. субъектов с нарушениями иммунитета, беременных или пожилых субъектов. Вакцину против SARS-CoV-2 можно вводить субъекту в
20 разовой дозе или в виде двух или более доз, например, с интервалом около 7, 14, 21 или 28 дней.

В предпочтительном варианте реализации указанная вакцина при введении субъекту-человеку не вызывает усугубления заболевания, опосредованного вакциной (потенциально за счет антитело-зависимого усиления инфекции). Усугубление заболевания, опосредованное вакциной, характеризуется тем, что вакцина приводит к повышению тяжести заболевания в
25 случае последующего инфицирования субъекта природным вирусом. Преимуществом настоящего изобретения является то, что инактивированная вакцина против SARS-CoV-2, описанная в настоящем документе, не стимулирует усугубления заболевания, опосредованного вакциной, у субъектов-людей, и поэтому ее можно использовать для массовой вакцинации. В частности, вакцина, описанная в настоящем документе, сохраняет высококачественные
30 иммуногенные эпитопы, что позволяет получать высокие титры нейтрализующих антител и снижает риск усугубления заболевания, опосредованного вакциной, после ее введения субъектам. Риск развития усугубления заболевания, опосредованного вакциной, можно оценить у приматов, не являющихся человеком. Руководство по такой оценке приведено в согласованном сводном отчете для собрания CEPI/BC от 12-13 марта 2020: Assessment of risk of disease

enhancement with COVID-19 vaccines (Lambert, P-H, et al. 2020, doi: 10.1016/j.vaccine.2020.05.064).

В еще одном предпочтительном варианте реализации указанная вакцина при введении субъекту-человеку не вызывает иммунопатологии. У мышей иммунопатологию, вызванную вакциной против SARS-CoV-1, считали следствием доминантного ответа Th2-типа на вакцинные антигены (Tseng et al., 2012, supra). В вариантах реализации настоящего изобретения усиливается или стимулируется ответ Th1-типа, например, за счет использования Th1-стимулирующего адъюванта CpG. Риск развития иммунопатологии можно оценивать на животных моделях, например, согласно описанию в статье Tseng C.T. et al. (2012) PLoS ONE 7(4):e35421.

Любую из вакцин или композиций SARS-CoV-2, описанных в настоящем документе, можно вводить субъекту в терапевтически эффективном количестве или в дозе, соответствующей терапевтически эффективному количеству. В настоящем документе “терапевтически эффективное количество” вакцины представляет собой любое количество, приводящее к желательной реакции или исходу у субъекта, например, описанным в настоящем документе, включая профилактику инфекции, иммунный ответ или усиленный иммунный ответ на SARS-CoV-2, или профилактику или ослабление симптомов, ассоциированных с заболеванием SARS-CoV-2, но не ограничиваясь ими.

В некоторых вариантах реализации терапевтически эффективное количество или профилактически эффективное количество (дозировка) вакцины против SARS-CoV-2 или композиции, описанной в настоящем документе, представляет собой количество, достаточное для получения антиген-специфичных антител (например, антител против SARS-CoV-2). В некоторых вариантах реализации терапевтически или профилактически эффективное количество является достаточным для сероконверсии у субъекта с по меньшей мере 70% вероятностью. В некоторых вариантах реализации терапевтически или профилактически эффективное количество является достаточным для сероконверсии у субъекта с по меньшей мере 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или по меньшей мере 99% вероятностью. Наличие или отсутствие сероконверсии у субъекта можно оценивать любым способом, известным в данной области техники, например, посредством получения образца сыворотки у субъекта и выполнения анализа для детектирования антител против SARS-CoV-2. В некоторых вариантах реализации считается, что у субъекта имеет место сероконверсия, если образец сыворотки субъекта содержит количество антител против SARS-CoV-2, превышающее пороговое или заранее определенное исходное значение. Обычно считают, что у субъекта имеет место сероконверсия, если в образце сыворотки субъекта наблюдается по меньшей мере 4-

кратное увеличение уровня антител против SARS-CoV-2 (т.е. IgG-антител против S-белка SARS-CoV-2) по сравнению с образцом сыворотки, ранее полученным у того же субъекта.

В одном варианте реализации доза инактивированного вируса SARS-CoV-2 в составе вакцины согласно настоящему изобретению составляет от около 0,01 до 25 мЕд ОП (миллиединиц оптической плотности \times время в минутах, согласно оценке с помощью ЭХ-ВЭЖХ), от около 0,5 до 10 мЕд ОП, более предпочтительно от около 0,1 до 5 мЕд ОП, наиболее предпочтительно от около 0,25 до 2,5 мЕд ОП. В одном варианте реализации доза составляет от около 0,05 до 50 мкг общего белка, согласно измерениям в ходе анализа (μ)BCA, от около 0,1 до 25 мкг, от около 0,25 до 12,5 мкг, предпочтительно от около 0,5 до 5 мкг общего белка. Доза инактивированного вируса SARS-CoV-2 в составе вакцины в более предпочтительном случае составляет по меньшей мере 2,5 мкг общего белка, по меньшей мере 3,5 мкг общего белка или по меньшей мере 2,5 мкг общего белка, например, вакцинная композиция содержит от 2,5 мкг до 25 мкг, от 3,5 мкг до 10 мкг или от 4 мкг до 6 мкг общего белка/дозу, предпочтительно около 5 мкг общего белка/дозу. В некоторых вариантах реализации дозировку определяют по общему количеству S-белка в инактивированном составе SARS-CoV-2, согласно оценке посредством, например, твердофазного ИФА. Массу антигена также можно определить посредством оценки площади пика при ЭХ-ВЭЖХ на эквивалент дозы (регистрируемой как миллиединицы оптической плотности \times время в минутах; мЕд ОП), который, согласно оценкам, составляет около 2 мкг общего белка поверхности/мл и около 1 мкг S-белка/мл. В одном варианте реализации доза составляет от около 0,025 до 25 мкг S-белка, согласно измерениям посредством твердофазного ИФА, от около 0,05 до 12,5 мкг, от около 0,125 до 6,25 мкг, предпочтительно от около 0,25 до 2,5 мкг S-белка.

В предпочтительном варианте реализации количество антигена в вакцине SARS-CoV-2 определяют посредством твердофазного ИФА. В одном варианте реализации твердофазный ИФА измеряет белок или фрагмент белка SARS-CoV-2, например, белок нуклеокапсида (N), мембраны (M) или шипов (S); т.е. твердофазный ИФА использует иммобилизованное антитело, специфичное по отношению к белку или фрагменту белка SARS-CoV-2. В предпочтительном варианте реализации иммобилизованное антитело специфично по отношению к субъединице S1 белка шипов SARS-CoV-2, например, остаткам 14-685 (или 14-683) последовательности S-белка SEQ ID NO:3, 19, 21, 23, 25 или 27, или рецептор-связывающему домену (RBD), например, остаткам 331-528 (или 319-541) последовательности S-белка SEQ ID NO: 3, 19, 21, 23, 25 или 27 (см. фигуру 13). В одном варианте реализации показания твердофазного ИФА представляют собой единицы массы на единицу детектированного белка, например, мкг S-белка/мл. В предпочтительном варианте реализации используемый стандарт представляет собой тример белка шипов, что приводит к тому, что результаты твердофазного ИФА SARS-CoV-2

регистрируются как “единицы антигена” (EA), соответствующие способности стандартного белка связываться с ACE-2 (определенной производителем).

В одном варианте реализации количество антигена SARS-CoV-2, вводимое субъекту, составляет от около 1 до 100 EA/дозу, предпочтительно от около 2 до 75 EA/дозу, более предпочтительно от около 3 до 60 EA/дозу, более предпочтительно от около 3 до 55 EA/дозу, более предпочтительно от около 3 до 53 EA/дозу. В еще более предпочтительном варианте реализации количество антигена SARS-CoV-2, вводимое субъекту, составляет 3 EA, 10 EA или 40 EA на дозу, наиболее предпочтительно 40 EA на дозу. В дополнительном предпочтительном варианте реализации количество антигена SARS-CoV-2, вводимое субъекту, составляет по меньшей мере 10 EA/дозу, по меньшей мере 20 EA/дозу, по меньшей мере 25 EA/дозу или по меньшей мере 30 EA/дозу, например, от около 10 до 60 EA/дозу, от 20 до 50 EA/дозу, от 25 до 45 EA/дозу или от 30 до 40 EA/дозу, например, около 35 EA/дозу. Количество антигена SARS-CoV-2 (например, в EA/дозу) можно оценивать, например, с помощью твердофазного ИФА SARS-CoV-2, описанного в примере 1. Согласно оценкам, одна EA составляет от около 1 до $1,5 \times 10^7$ вирусных частиц, и значения количества антигена SARS-CoV-2, приведенные выше, можно интерпретировать соответствующим образом. Таким образом, в некоторых вариантах реализации количество антигена SARS-CoV-2, вводимое субъекту, составляет от около $1,5 \times 10^7$ до $1,5 \times 10^9$ вирусных частиц/дозу или от около $4,5 \times 10^7$ до $9,0 \times 10^8$ вирусных частиц/дозу, например, по меньшей мере $1,5 \times 10^8$ вирусных частиц/дозу или по меньшей мере $3,0 \times 10^8$ вирусных частиц/дозу, от около $1,5 \times 10^8$ до $7,5 \times 10^8$ вирусных частиц/дозу или от около $4,5 \times 10^8$ до $6,0 \times 10^8$ вирусных частиц/дозу.

В некоторых вариантах реализации сероконверсию у субъекта оценивают, выполняя реакцию нейтрализации бляшкообразования (PRNT). Вкратце, PRNT используют для определения титра сыворотки, необходимого для снижения количества бляшек SARS-CoV-2 на 50% (PRNT₅₀) по сравнению с контрольной сывороткой/антителом. PRNT₅₀ можно выполнить с использованием монослоев клеток Vero или любого другого типа/линии клеток, которые может инфицировать SARS-CoV-2. Сыворотку субъектов разбавляют и инкубируют с живым, не инактивированным SARS-CoV-2. Смесь сыворотка/вирус можно нанести на клетки Vero и инкубировать в течение некоторого времени. Бляшки, образованные на монослоях клеток Vero, подсчитывают и сравнивают с количеством бляшек, образованных SARS-CoV-2 в отсутствие сыворотки или контрольного антитела. В качестве указаний, при PRNT₅₀ общепринятым доказательством защиты в случае JEV является пороговое количество нейтрализующих антител при разбавлении сыворотки 1:10 (Hombach *et. al.* Vaccine (2005) 23:5205-5211).

В некоторых вариантах реализации можно получить состав частиц SARS-CoV-2 для введения в композиции, например, фармацевтической композиции. В настоящем документе термин “фармацевтическая композиция” означает продукт, полученный в результате смешивания или объединения по меньшей мере одного активного ингредиента, например, инактивированного SARS-CoV-2, и одного или более неактивных ингредиентов, которые могут включать одно или более из фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. Предпочтительным фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом является человеческий сывороточный альбумин (HSA), например, в особенности рекомбинантный HSA (rHSA). В одном варианте реализации вакцина против SARS-CoV-2 согласно настоящему изобретению содержит от около 10 до 50 мкг HSA/дозу, предпочтительно от около 20 до 40 мкг HSA/дозу, более предпочтительно от около 25 до 35 мкг HSA/дозу.

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению, включая вакцины, можно получать способами, широко известными и повседневно используемыми в данной области техники (см., например, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Mack Publishing Co. 20th ed. 2000; и Ingredients of Vaccines – Fact Sheet from the Centers for Disease Control and Prevention, например, используя адъюванты и усилители, описанные выше, для улучшения действия вакцины, консерванты и стабилизаторы для сохранения вакцины в неизменном виде (например, альбумин, фенолы, глицин)). В настоящем документе термин “вакцина” относится к иммуногенной композиции, например, к композиции, способной вызывать иммунный ответ у субъекта (человека) против антигена (например, против антигена SARS-CoV-2). Например, вакцина или композиция может быть способна стимулировать продукцию нейтрализующих антител против SARS-CoV-2, например, согласно анализу, описанному в настоящем документе (например, анализу микронейтрализации). В некоторых вариантах реализации вакцина или композиция способна стимулировать продукцию антител (например, IgG) против S-белка (белка шипов) SARS-CoV-2, например, согласно твердофазному ИФА для детектирования IgG против S-белка, описанному в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации вакцина или композиция может стимулировать Т-клеточный ответ против белков или пептидов SARS-CoV-2, например, Т-клеточный ответ против S-белка, белка мембраны (М-белка) и/или белка нуклеокапсида (N-белка) SARS-CoV-2 или пептидов, происходящих от них, например, согласно анализу ELISPOT, описанному в настоящем документе (например, на основе продукции ИФН- γ). Вакцина или иммуногенная композиция предпочтительно стимулируют получение нейтрализующих антител и Т-клеточный ответ против SARS-CoV-2. Обычно вакцина или иммуногенная композиция способны индуцировать протективный эффект против заболевания, вызванного антигеном, например, протективный эффект против инфекции SARS-CoV-2 (например, симптоматической и/или бессимптомной инфекции) и/или заболевания COVID-19.

Фармацевтические композиции предпочтительно производят в условиях GMP. В фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению обычно используют терапевтически или профилактически эффективную дозу препарата инактивированной вакцины против SARS-CoV-2. Инактивированные частицы SARS-CoV-2 составляют в виде
5 фармацевтически приемлемых лекарственных форм с помощью общепринятых способов, известных специалистам в данной области техники. Схемы приема корректируют для обеспечения оптимального желательного ответа (например, профилактического ответа).

Дозировки активных ингредиентов в фармацевтических композициях в соответствии с настоящим изобретением можно изменять с тем, чтобы получить количество активного
10 ингредиента, являющееся эффективным с точки зрения достижения желательного фармацевтического ответа у конкретного пациента при данной композиции и способе введения и не являющееся токсичным для субъекта. Выбранная дозировка зависит от различных фармакокинетических факторов,, включая активность конкретных используемых композиций согласно настоящему изобретению, пути введения, времени введения, скорости выведения
15 конкретного используемого соединения, продолжительности лечения, других лекарственных средств, соединений и/или материалов, используемых в комбинации с конкретными используемыми композициями, возраста, половой принадлежности, массы, общего состояния здоровья и предыдущей истории болезни субъекта, подвергаемого лечению, и т.п. факторов,.

Врач, ветеринар или другой обученный специалист-практик может начать вводить
20 инактивированную вакцину против SARS-CoV-2, использованную в фармацевтической композиции, в меньшей дозировке, чем требуется для достижения желательного терапевтического или профилактического эффекта, и постепенно увеличивать дозировку до достижения желательного эффекта (например, продукции антител против вируса SARS-CoV-2). В общем случае эффективные дозы композиций в соответствии с настоящим изобретением для
25 профилактической обработки групп населения, описанных в настоящем документе, зависят от многочисленных различных факторов, включая средства введения, целевую область, физиологическое состояние пациента, является ли пациент человеком или животным, другие вводимые лекарственные средства и желательный титр антител против SARS-CoV-2. Дозировки требуется титровать для оптимизации безопасности и эффективности. В некоторых вариантах
30 реализации схема введения предусматривает двукратное подкожное или внутримышечное введение дозы инактивированной вакцины против SARS-CoV-2, однократно в день 0 и однократно около в день 7. В некоторых вариантах реализации схема введения предусматривает двукратное подкожное введение дозы инактивированной вакцины против SARS-CoV-2, однократно в день 0 и однократно около в день 14. В некоторых вариантах реализации схема
35 введения предусматривает двукратное подкожное введение дозы инактивированной вакцины

против SARS-CoV-2, однократно в день 0 и однократно около в день 21. В некоторых вариантах реализации схема введения предусматривает двукратное подкожное введение дозы инактивированной вакцины против SARS-CoV-2, однократно в день 0 и однократно около в день 28. В некоторых вариантах реализации инактивированную вакцину против SARS-CoV-2 вводят субъекту однократно. В предпочтительном варианте реализации вакцину против SARS-CoV-2 вводят субъекту более чем однократно, предпочтительно два раза. В предпочтительном варианте реализации вакцину вводят в день 0 и день 21. В еще одном предпочтительном варианте реализации вакцину вводят в день 0 и день 28.

В дополнительных вариантах реализации вводят первую (примирующую) дозу инактивированной вакцины против SARS-CoV-2, а вторую (стимулирующую) дозу инактивированной вакцины против SARS-CoV-2 вводят по меньшей мере через 28 дней, по меньшей мере через 60 дней, по меньшей мере через 70 дней, по меньшей мере через 80 дней или через 90 дней после первой дозы. Таким образом, в некоторых вариантах реализации вторую дозу инактивированной вакцины против SARS-CoV-2 вводят через 30-120 дней или 1-4 месяца (предпочтительно около через 3 месяца) после первой дозы.

В других вариантах реализации инактивированную вакцину против SARS-CoV-2 вводят только в виде стимулирующей дозы, т.е. вводят первую (примирующую) дозу (другой) вакцины против SARS-CoV-2, а затем вводят вторую (стимулирующую) дозу инактивированной вакцины против SARS-CoV-2, например, по меньшей мере через 7, 14, 28, 60 или 90 дней после первой дозы. Первая (примирующая) доза вакцины против SARS-CoV-2 может содержать любую другую вакцину или иммуногенную композицию, стимулирующую иммунный ответ и/или оказывающую протективный эффект против вируса SARS-CoV-2 у субъектов. Например, первая доза вакцины против SARS-CoV-2 может содержать рекомбинантный вирусный вектор или последовательность мРНК, кодирующую один или более из белков SARS-CoV-2 и/или их фрагментов, например, белок шипов (S-белок) SARS-CoV-2. В качестве альтернативы, первая доза вакцины против SARS-CoV-2 может содержать субъединичную вакцину, например, содержащую один или более из белков SARS-CoV-2 и/или их фрагментов, например, белок шипов (S-белок) SARS-CoV-2 или его фрагмент.

Кроме того, настоящее изобретение включает наборы для применения при профилактическом введении субъекту, например, для профилактики или снижения тяжести инфекции SARS-CoV-2. Такие наборы могут включать один или более контейнеров, содержащих композицию, содержащую инактивированный SARS-CoV-2, например, инактивированную вакцину против SARS-CoV-2. В некоторых вариантах реализации набор может дополнительно включать один или более дополнительных компонентов, содержащих вторую композицию, например, вторую

вакцину, например, вакцину против SARS-CoV-2 второго типа, использующую другую технологию по сравнению с первой дозой. В некоторых вариантах реализации вторая вакцина представляет собой вакцину против арбовируса. В некоторых вариантах реализации вторая вакцина представляет собой вакцину против вируса японского энцефалита, вакцину против вируса Зика, вакцину против вируса денге и/или вакцину против вируса чикунгунья.

В некоторых вариантах реализации наборы содержат инструкции по применению в соответствии с любым из способов, описанных в настоящем документе. Включенные инструкции могут содержать описание введения композиции, содержащей инактивированную вакцину против SARS-CoV-2 для профилактики, задержки начала или снижения тяжести инфекции SARS-CoV-2. Набор может дополнительно содержать описание отбора субъекта, подходящего для введения, на основании выявления подверженности указанного субъекта риску воздействия SARS-CoV-2 или контакта с инфекцией SARS-CoV-2. В других вариантах реализации указанные инструкции содержат описание введения композиции, содержащей инактивированную вакцину против SARS-CoV-2, субъекту, подверженному риску воздействия SARS-CoV-2 или контакта с инфекцией SARS-CoV-2.

Инструкции, имеющие отношение к применению композиции, содержащей инактивированную вакцину против SARS-CoV-2, обычно содержат информацию о дозировке, графике введения и пути введения для предполагаемого лечения. Контейнеры могут представлять собой стандартные дозы, большие упаковки (например, многодозовые упаковки) или дозы, меньшие, чем стандартная доза. Прилагаемые к наборам согласно настоящему изобретению инструкции обычно представляют собой письменные инструкции на этикетке или вкладыш в упаковку (например, лист бумаги, включенный в набор), однако приемлемы также и машинно-читаемые инструкции.

Наборы согласно настоящему изобретению находятся в подходящей упаковке. Подходящие упаковки включают флаконы, бутылки, банки, гибкие упаковки и т.п., но не ограничиваются ими. Кроме того, в настоящем изобретении рассматриваются упаковки для применения в комбинации со специфическими устройствами, например, шприцем или устройством для вливания. В контейнере может быть стерильный порт доступа, например, контейнер может представлять собой флакон, содержащий пробку, прокалываемую иглой для подкожной инъекции. По меньшей мере один агент в составе композиции представляет собой инактивированный SARS-CoV-2, описанный в настоящем документе.

Настоящее изобретение не ограничено в своем применении деталями конструкции и расположением компонентов, изложенными в следующем описании или показанными на

чертежах. Изобретение может включать другие варианты реализации и может быть реализовано или осуществлено различными способами. Кроме того, фразеология и терминология, используемые в настоящем документе, приведены с целью описания и не должны рассматриваться как ограничивающие. Использование терминов "включающий, имеющий, содержащий", "охватывающий" и их вариантов в настоящем документе предназначено для охвата пунктов, перечисленных после этих, и их эквивалентов, а также дополнительных элементов.

Если в настоящем документе отсутствуют иные определения, научные и технические термины, используемые в связи с настоящим изобретением, имеют значения, принятые среди специалистов в данной области техники. Кроме того, если иное не предусмотрено контекстом, употребление терминов в единственном числе включает множественное число, а употребление терминов во множественном числе включает единственное число. Способы и методики, приведенные в настоящем описании, в целом выполняли в соответствии с обычными способами, хорошо известными в данной области техники. Номенклатура и методики, имеющие отношение к области биохимии, энзимологии, молекулярной и клеточной биологии, микробиологии, вирусологии, культивированию клеток или тканей, генетике и химии белков и нуклеиновых кислот, описанные в настоящем документе, представляют собой хорошо известные и широко применяемые в данной области техники номенклатуру и методики. Способы и методики, приведенные в настоящем изобретении, в общем случае выполняют в соответствии с обычными способами, хорошо известными в данной области техники и описанными в различных источниках общего характера и более специализированных источниках, которые цитируются и обсуждаются в настоящем описании, если не указано иное.

Кроме того, настоящее изобретение проиллюстрировано следующими примерами, которые никоим образом не следует рассматривать в качестве ограничивающих. Содержание всех источников (включая ссылки на литературные источники, выпущенные патенты, опубликованные заявки на патент и заявки на патент, совместно находящиеся на рассмотрении), цитируемых на протяжении настоящей заявки, полностью и непосредственным образом включено в настоящий документ посредством ссылки, в частности, для информации, ссылки на которую приведены выше в настоящем документе. Однако цитирование какого-либо источника не следует считать допущением того, что данный источник представляет собой предшествующий уровень техники.

ПРИМЕРЫ

Пример 1. Продукция лекарственного вещества

В качестве основы для продукции SARS-CoV-2 использовали платформу процесса JEV (Srivastava et al., Vaccine 19 (2001) 4557-4565; US 6,309,650B1) с учетом усовершенствований процесса, внедренных для очистки вируса Зика и описанных в WO2017/109223A1 (который полностью включен в настоящий документ). Вкратце, неинфекционные агрегаты частиц SARS-CoV-2, НСР и другие низкомолекулярные примеси удаляли осаждением с протаминсульфатом или обработкой бензоназой, а полученный препарат необязательно подвергали дополнительной очистке центрифугированием в градиенте плотности сахарозы. Схему процесса продукции см. на **фиг. 1**.

Первый изолят SARS-CoV-2 из Италии, выявленный и изученный в Национальном институте инфекционных заболеваний “Lazzaro Spallanzani” IRCCS, Рим, Италия (№ доступа MT066156), , последовательность РНК которого соответствует последовательности ДНК, представленной в SEQ ID NO: 9, использовали во всех примерах, описанных в настоящем документе. Кроме того, из следующих источников можно получить другие новые изоляты SARS-CoV-2.

1. -EVAg (Европейский архив вирусов), например, один из следующих штаммов:

15 BetaCoV/France/IDF0372/2020 (Ref-SKU:014V-03890, <https://www.european-virus-archive.com/virus/human-2019-ncov-0>); 2019-nCoV/Italy-INMI1, (Ref-SKU:008V-03893, SEQ ID NO: 9; <https://www.european-virus-archive.com/virus/human-2019-ncov-strain-2019-ncovitaly-inmi1>); BetaCoV/Netherlands/01, (Ref-SKU: 010V-03903, <https://www.european-virus-archive.com/virus/sars-cov-2-strain-nl2020>)

20 2. -Ресурсы BEI (Научно-исследовательские ресурсы в области биологической защиты и новых инфекций): например, изолят USA-WA1/2020, NIAID, NIH: SARS-родственный коронавирус 2, NR-52281 (номер доступа в GenBank MN985325).

25 3. -PHE (Служба общественного здравоохранения Англии): <https://www.gov.uk/government/collections/contacts-public-health-england-regions-local-centres-and-emergency>: например, изолят UK B.1.1.7 (UK_MIG457: EVAg Ref-SKU: 004V-04032; SEQ ID NO: 22) или южноафриканская линия B.1.531 (SA_P2: EVAg Ref-SKU: 004V-04071; SEQ ID NO: 18)

Накопление и инфицирование клеток SARS-CoV-2 Клетки Vero, использованные в способах, описанных в настоящем документе, представляли собой клетки линии VERO (WHO), полученные из основной коллекции клеток Агентства здравоохранения под номером в каталоге 88020401, и из них получили маточный банк клеток. Банк вируса для посевов в целях исследований (rVSB) SARS-CoV-2 (использованный штамм - 2019-nCoV/Italy-INMI1) получили после двух циклов очистки бляшек на клетках Vero и проверки структуры генома

секвенированием. Для продукции SARS-CoV-2 клетки Vero выращивали на минимальной поддерживающей среде Игла (EMEM), содержащей 10% эмбриональную сыворотку крупного рогатого скота (FBS), монослои инфицировали SARS-CoV-2 при множественности заражения (moi) 0,01 бляшкообразующих единиц (БОЕ) на клетку. В качестве альтернативы, moi могла составлять от 0,001 до 1, предпочтительно от 0,005 до 0,2, предпочтительно 0,01 бляшкообразующих единиц (БОЕ) на клетку. После адсорбции вируса культуры промывали 2-4 раза PBS, вносили бессывороточную среду Opti-Pro и инкубировали при 35°C с 5% CO₂ до достижения желательного титра вируса.

Сбор SARS-CoV-2 Культуральную среду собирали на 3 день и центрифугировали на стандартной центрифуге. Неочищенный собранный материал обрабатывали 0,2 мг/мл протаминсульфата и фильтровали (0,8/0,4 мкм), а затем инкубировали при КТ в течение 15-30 минут. Снижения содержания ДНК и белка клеток-хозяев, а также неинфекционных агрегатов вируса в концентрированном материале достигали за счет осаждения с протаминсульфатом. Осветленный собранный материал концентрировали TFF-ультрафильтрацией для удаления компонентов культуральной среды и уменьшения объема партии. В качестве альтернативы материал SARS-CoV-2 после диафильтрации можно было обработать бензоназой.

Необязательная первичная инактивация Вирус SARS-CoV-2 инактивировали посредством обработки бета-пропиолактоном непосредственно после отделения культуральной среды, содержащей вирус, от клеток Vero, с целью обеспечить безопасность вируса при обработке BSL2. В то же время инактивацию можно выполнить на любой стадии процесса очистки, например, после центрифугирования, до, во время или после обработки протаминсульфатом или бензоназой или до или после центрифугирования в градиенте плотности сахарозы. Инактивацию можно выполнять с использованием химического инактивирующего агента, например, формальдегида (формалина); фермента; бета-пропиолактона; этанола; трифторуксусной кислоты; ацетонитрила; гипохлорита; мочевины; гидрохлорида гуанидина; три-*n*-бутилфосфата; этиленimina или их производных; органического растворителя, необязательно Tween, Triton, дезоксихолата натрия или сульфобетаина; или их комбинации. Инактивацию особенно предпочтительно выполнять с использованием бета-пропиолактона, который преимущественно специфично действует на РНК вируса, обеспечивая относительное сохранение белков поверхности вируса и их иммуногенных эпитопов. Кроме того, инактивации можно достичь за счет изменений pH (очень высоких или очень низких значений pH), термообработки или облучения, например, гамма-облучения или УФ-облучения, предпочтительно УФ-С-облучения. Вирус SARS-CoV-2 необязательно можно инактивировать посредством двух отдельных этапов инактивации, например, обработкой бета-пропиолактоном и УФ-С-облучением.

ОЦЕНКА НАЧАЛЬНОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ BPL ДЛЯ ИНАКТИВАЦИИ ВЫСОКОУСТОЙЧИВОГО МОДЕЛЬНОГО ВИРУСА PPV

Для первоначального подтверждения предложенной авторами настоящего изобретения процедуры инактивации SARS-CoV-2 с использованием BPL выполнили предварительное исследование по оценке кинетики инактивации вируса PPV. Парвовирус свиней (PPV) выбрали в качестве модельного вируса для оценки способности BPL к инактивации вируса в водном растворе из-за его высокой устойчивости к физико-химической инактивации. Выполнили оценку трех начальных концентраций BPL - 300 ppm (1/3333), 500 ppm (1/2000) и 700 ppm (1/1429). В раствор вируса добавляли BPL в указанных концентрациях и инкубировали при 5±2°C в течение 24 часов. Образцы для оценки кинетики отбирали в моменты времени 0,5, 2, 6, 24 ч и после этапа гидролиза BPL и анализировали на предмет остаточной инфекционной способности. Результаты показаны в таблице А.

Таблица А: Сводная информация о титре вируса и коэффициентах снижения при инактивации PPV в зависимости от концентрации BPL [ppm]			
	300	500	700
титр без BPL [TCID ₅₀ /мл]	9,97	10,04	9,98
титр при 24-ч инкубировании [TCID ₅₀ /мл]	6,66	4,98	4,1
титр после гидролиза [TCID ₅₀ /мл]	5,1	2,6 **	< ПД.*
коэффициент снижения после гидролиза	4,84 ± 0,39	7,43 ± 0,92	≥6,89 ± 0,23

*ниже предела детектирования

**Учтите, что предел детектирования для 500 ppm BPL ниже, чем для 700 ppm BPL

15

Наблюдали явное влияние начальной концентрации BPL на эффективность инактивации при коэффициенте снижения от 3,3 до 5,9 log₁₀ после 24-ч инкубирования при 5±2°C (до гидролиза).

Последующий этап гидролиза дополнительно снижал титр в среднем еще на $1,7 \log_{10}$, в то время как контрольный титр оставался постоянным на протяжении всей процедуры. Это указывает на возможность использования этапа гидролиза в качестве дополнительного этапа инактивации для высокоустойчивых вирусов.

- 5 Исходя из общего коэффициента снижения 4,84 (300 ppm), 7,43 (500 ppm) и ниже предела детектирования (700 ppm), использованную обработку BPL считали эффективной для инактивации Parvoviridae при концентрациях > 300 ppm

Таким образом, авторы приняли решение выбрать концентрацию 500 ppm для инактивации вируса SARS-CoV-2 во всех дальнейших исследованиях.

10

Инактивация вируса SARS-CoV-2 с использованием BPL

- На основании имеющихся данных об инактивации модельных вирусов BPL (см. выше раздел об инактивации PPV), концентрацию BPL 500 ppm (1/2000) выбрали для инактивации собранного материала вируса SARS-CoV-2. Поскольку стабильность BPL в растворах сильно зависит от температуры, для гарантии наличия достаточного количества BPL на всем протяжении инактивации выбрали температуру $5 \pm 3^\circ\text{C}$ и время инкубирования 24 часа. После добавления и смешивания BPL с концентрированным собранным материалом раствор для инактивации переносили в свежий контейнер, где происходила инактивация при контролируемых условиях. Этот перенос исключал возможность отсутствия контакта вирусных частиц, оказавшихся в потенциальных мертвых зонах во время первоначального смешивания, с BPL.

20

Для стабилизации pH раствора инактивированного вируса во время гидролиза BPL в концентрированный собранный материал, обработанный протаминсульфатом (PS) и предварительно охлажденный до $5 \pm 3^\circ\text{C}$, добавляли 25 mM HEPES pH 7,4.

25

Для снижения количества остаточного BPL после инактивации раствор нагревали до температуры выше 32°C в течение в общей сложности 2,5 часов $\pm 0,5$ часа в инкубаторе с контролируемой температурой $37 \pm 2^\circ\text{C}$. Общее время этапа гидролиза для данного объема процесса, около равного 1 л, составляло от 5 часов 15 минут до 6 часов 15 минут, включая нагревание и инкубирование при температуре выше 32°C .

30

После завершения гидролиза раствор инактивированного вируса (IVS) немедленно охлаждали до $5 \pm 3^\circ\text{C}$ в холодильнике с контролируемой температурой и хранили там до подтверждения

инактивации в ходе анализа бляшек с использованием большого объема и анализа с последовательными пересевами, что в настоящее время требует в общей сложности 18 суток.

Количество вирусных частиц в ходе процесса инактивации отслеживали эксклюзионной хроматографией.

- 5 Начальные исследования в лабораторном масштабе от 15 мл до 1000 мл указывали на очень быструю кинетику инактивации SARS-CoV-2, причем титр вируса до $8 \log_{10}$ БОЕ/мл снижался до величин ниже предела детектирования в течение 2 часов после добавления BPL. Эти результаты подтвердили при циклах продукции в условиях GMP при конечном объеме инактивации, около равном 1 л.
- 10 В совокупности с данными об инактивации модельных вирусов используемую обработку BPL можно считать эффективной и задающей достаточный запас безопасности для инактивации концентрированного собранного материала SARS-CoV-2.

В дополнительном предпочтительном варианте реализации этап(в) инактивации выполняли в особенно мягких условиях для сохранения целостности поверхностных антигенов, особенно целостности S-белка. В одном варианте реализации способ мягкой инактивации включал приведение жидкой композиции, содержащей частицы SARS-CoV-2, в контакт с химическим агентом, инактивирующим вирусы (например, любым из вышеперечисленных химических инактивирующих агентов или их комбинацией, предпочтительно, бета-пропиолактоном), в контейнере, смешивание химического агента, инактивирующего вирусы, и жидкой композиции, содержащей частицы SARS-CoV-2, в условиях ламинарного, а не турбулентного потока, и инкубирование химического агента, инактивирующего вирусы, и жидкой композиции, содержащей частицы SARS-CoV-2, в течение времени, достаточного для инактивации вирусов. Этап мягкой инактивации необязательно выполняли в гибком пакете-биореакторе. Этап мягкой инактивации предпочтительно включал пять или менее переворачиваний контейнера во время инактивации. Смешивание химического агента, инактивирующего вирусы, и композиции, содержащей частицы SARS-CoV-2, предпочтительно включало покачивание, вращение, встряхивание на орбитальном шейкере или колебания в течение не более чем 10 минут с частотой не более 10 об/мин во время инкубирования.

Очистка SARS-CoV-2 Материал необязательно немедленно подвергали обработке периодической адсорбцией (в настоящем документе также называемой периодической хроматографией) с использованием среды для хроматографии Capto™ Core 700 (CC700) или CC400 в конечной концентрации ~1% CC700 или CC400. Материал инкубировали при 4°C в течение 15 минут при постоянном перемешивании на магнитной мешалке. После инкубирования

твердому материалу CC700 или CC400 (при их использовании) давали осесть под действием силы тяжести в течение 10 минут, а материал SARS-CoV-2 убирали с верхней части раствора во избежание закупорки фильтра частицами CarptoCore. Затем оставшиеся частицы CarptoCore и осадок ДНК удаляли из раствора фильтрацией с использованием 0,2-мкм фильтровальной капсулы Mini Kleenpak EKV (Pall). Отфильтрованный собранный материал доводили до конечной концентрации 25 мМ с помощью триса, рН 7,5, и 10% сахарозы (масс/масс), используя базовые растворы обоих компонентов. Это при необходимости позволяло замораживать концентрированный собранный материал при температуре < -65°C.

Полученный фильтрат дополнительно обрабатывали центрифугированием в градиенте плотности сахарозы (также называемым в настоящем документе периодическим центрифугированием) до достижения конечной концентрации и тонкой очистки материала SARS-CoV-2. Концентрированный собранный материал, обработанный протаминсульфатом (PS) или бензоназой (предпочтительна обработка PS) наслаивали на раствор, состоящий из трех слоев сахарозы с различной плотностью. Объем отдельных слоев для центрифугирования в масштабе 100-мл бутылки показан в **таблице 1**.

Таблица 1: Объемы для центрифугирования в градиенте плотности сахарозы.

Раствор сахарозы (масс/масс)	Объем (мл)
Собранный материал SARS-CoV-2, обработанный PS (10% сахарозы)	40
15% сахарозы	15
35% сахарозы	15
50% сахарозы	20
Общий объем	90

Бутылки с градиентом сахарозы получали, наслаивая отдельные слои сахарозы посредством закачивания растворов в нижнюю часть бутылки, начиная с материала SARS-CoV-2 с наименьшей плотностью сахарозы (10% (масс/масс), а затем внося другие растворы сахарозы в возрастающем порядке. Описанная установка показана на **фигуре 3**. Полученные бутылки с градиентом сахарозы переносили в ротор, предварительно охлажденный до 4°C, и центрифугировали при максимальном ускорении ~11000 RCF при 4 °C в течение по меньшей мере 20 часов, не используя торможение/замедление.

После центрифугирования выполняли сбор последовательных 2-мл фракций градиента сахарозы снизу вверх с помощью перистальтического насоса. Фракции немедленно анализировали электрофорезом в ДСН-ПААГ с окрашиванием серебром для выявления

фракций, содержащих вирус и характеризующихся достаточно высокой чистотой. Таким образом, выявленные фракции объединяли и подвергали дальнейшей обработке. Очищенный SARS-CoV-2 хранили при $< -65^{\circ}\text{C}$ или немедленно включали в состав.

5 *Получение состава SARS-CoV-2 с адъювантом* CpG и, необязательно, адъювант на основе алюминия добавляли к композиции SARS-CoV-2 и/или получали в отдельном флаконе для смешивания на месте оказания медицинской помощи.

Твердофазный ИФА SARS-CoV-2 Содержания инактивированного антигена SARS-CoV-2 (т.е. содержание S1 как основного антигенного белка) в препаратах, описанных в настоящем документе, определяли (количественно) посредством твердофазного ИФА. Твердофазный ИФА SARS-CoV-2, используемый в настоящем документе, представлял собой четырехслойный иммуноферментный анализ с антителом против белка шипов SARS-CoV-2 (AM001414; иммобилизованное антитело), иммобилизованным на титрационном микропланшете, в который добавляли образец SARS-CoV-2. После связывания антигена с иммобилизованным антителом планшет дополнительно обрабатывали первичным антителом (т.е. антителом против белка шипов AbFlex®SARS-COV-2 (rAb) (AM002414)). Затем добавляли вторичное антитело, которое представляло собой антитело, конъюгированное с ферментом (т.е. конъюгат антитела козы против IgG мыши с ПХ). Планшеты промывали между этапами раствором мягкого детергента (PBS-T) для удаления несвязанных белков или антител. Планшет проявляли добавлением субстрата - тетраметилбензидина (ТМВ). Гидролизированный ТМВ образовывал стабильный окрашенный конъюгат, уровень которого был прямо пропорционален концентрации антигена в образце. Количественное определение антигена выполняли посредством спектрофотометрического детектирования при λ 450 нм (длина волны сравнения 630 нм) с использованием стандартной кривой, полученной на автоматическом планшет-ридере, в качестве эталона. Стандарты получали, начиная с рабочего раствора тримера белка шипов, содержащего точно 20 единиц антигена (ЕА)/мл, который в дальнейшем последовательно разбавляли в соотношении 1:2 до следующих концентраций стандарта: 20 ЕА/мл, 10 ЕА/мл, 5 ЕА/мл, 2,5 ЕА/мл, 1,25 ЕА/мл, 0,625 ЕА/мл, 0,3125 ЕА/мл и 0,1263 ЕА/мл. Каждое разведение анализировали в двух повторностях на планшет. “Единица антигена” стандарта - тримера белка шипов, согласно поставщику (R&D Systems), соответствовала его связывающей способности в функциональном твердофазном ИФА с рекомбинантным ACE-2 человека с His-маркером.

Референсные стандарты и антитела:

Иммобилизованное антитело: Антитело против белка шипов SARS-CoV-2 (AM001414)

Тример белка шипов (S1+S2), с His-маркером (SARS-CoV-2) (например, BPS № партии 200826; № в каталоге 100728)

SARS-CoV-2 QC (например, RSQC240920AGR)

Первичное детектирующее антитело AbFlex® против белка шипов SARS-CoV-2 (rAb) (AM002414)

Конъюгат вторичного антитела козы против IgG мыши с ПХ

5 Буфер для иммобилизации: Карбонатный буфер

Буфер для промывки при твердофазном ИФА: PBS + 0,05% Tween-20 (PBS-T).

Буфер для разбавления образцов: PBS-T + 1% БСА.

10 Процесс продукции позволял получить интактный белок шипов высокой плотности (см. **фигуру 7**). Расчетное содержание составляло от около 1 до $1,5 \times 10^7$ вирусных частиц на ЕА. Процесс инактивации бета-пропиолактоном обеспечивал быструю кинетику инактивации и отсутствие обнаруживаемых химических модификаций S-белка. Основные параметры и важные примеси, имеющие отношение к процессу, были аналогичны коммерческому процессу продукции IXIARO® (см. **таблицу 1b**). Лекарственное вещество SARS-CoV-2 согласно настоящему изобретению характеризовалось высокой чистотой (>95%), согласно электрофорезу в ДСН-
15 ПААГ (окрашивание серебром, восстановительные условия), и не содержал агрегатов (мономерный вирус (>95%) согласно ЭХ-ВЭЖХ (см. **фигуру 8**).

Дальнейшие подтверждающие исследования, направленные на изучение модификаций S-белка после инактивации SARS-CoV2 бета-пропиолактоном, выполняли посредством масс-спектрометрии триптических гидролизатов S-белка. Модификация аминокислот в важных
20 эпитопах была минимальной. Начальное выравнивание рецептор связывающих доменов (RBD) в S-белке и интерфейсов и эпитопов hACE2 нескольких известных (перекрестно) нейтрализующих антител (SARS-CoV и SARS-CoV-2) продемонстрировало отсутствие аминокислот с потенциально высокой частотой конверсии в этих эпитопах; лишь несколько аминокислот характеризовались потенциально низкой частотой конверсии.

25 **Таблица 1b.** Сравнение основных параметров и важных примесей, имеющих отношение к процессу продукции лекарственного вещества SARS-CoV-2 и лекарственного вещества IXIARO®.

	SARS-CoV-2	IXIARO
Выход вируса при сборе (\log_{10} БОЕ/мл)	> 7,8	> 7,3
Остаточный белок клеток-хозяев (НСП) (нг/мл)	< 150	< 100

Остаточная ДНК клеток-хозяев (нсДНК) (пг/мл) (ПКО 40 пг/мл)	< ПКО	< ПКО
Мономерный вирус согласно SEC-MALLS (%)	> 95	> 95
Остаточный протаминсульфат* (мкг/мл) (ПКО 2 мкг/мл)	< ПКО	< ПКО
Эндотоксины (ЭЕ/мл)	< 0,05	< 0,05
Остаточный инактивирующий реагент	< ПКО (ПКО 1 ppm, β-пропиолактон)	< ПКО (ПКО 50 ppm, формалин)

Пример 2. Оценка иммуногенности и протективной эффективности инактивированного вируса CoV-2 и адьювантных/дозосберегающих эффектов CpG *in vitro* и *in vivo*

Иммуногенность Перед иммунизацией взяли образцы крови у экспериментальных групп по 10 мышей BALB/c и получили образцы сыворотки до иммунизации. Мышам подкожно вводили титрованные дозы инактивированного SARS-CoV-2 в составе с адьювантом на основе алюминия или адьювантом на основе алюминия и CpG 1018 (см. таблицу 2). Используя два различных интервала после иммунизации (см. ниже), выполняли сбор крови и получение иммунной сыворотки, при конечном отборе крови извлекали селезенку. Все эксперименты на животных выполняли в соответствии с законодательством Австрии (BGB1 Nr. 501/1989) и утверждали в “Magistratsabteilung 58”. В сыворотке оценивали содержание общего IgG и его подклассов (IgG1/IgG2a) посредством твердофазного ИФА, а также нейтрализующих антител посредством PRNT. Дополнительно оценивали Th1/Th2-ответы посредством ИФН-γ ELISpot и внутриклеточного окрашивания цитокинов (CD4⁺/CD8⁺).

15 - График 1: Иммунизация - день 0/день 7, промежуточный отбор крови - день 14, конечный отбор крови и сбор селезенки - день 28

- График 2: Иммунизация - день 0/день 21, промежуточный отбор крови - день 14/день 28 и конечный отбор крови и сбор селезенки - день 35

20 **Таблица 2.** Схема экспериментов с дозировками, 10 мышей/группу: 3 группы дозировок, первый набор экспериментов (А) с повышенными дозировками в диапазоне 0,1-1 мЕд ОП, второй набор

экспериментов (В) с пониженными дозировками в диапазоне 0,05-0,5 мЕд ОП. (Согласно оценкам, содержание общего вирусного белка/мЕд ОП составляло около 2 мкг/мл).

Дозировки инактивированного SARS-CoV-2 (А/В)	Адьюванты (кол-во мышей/группу)	
	Гидроксид алюминия (50 мкг)	Гидроксид алюминия (50 мкг)/СрG 1018 (10 мкг)
(1/0,5 мЕд ОП*)	10	10
(0,5/0,2 мЕд ОП)	10	10
(0,1/0,05 мЕд ОП)	10	10
Плацебо	10	10

* мЕд ОП - площадь пика при ЭХ-ВЭЖХ на эквивалент дозы (регистрируется в миллиединицах оптической плотности x время в минутах; мЕд ОП)

5

Реакция нейтрализации бляшкообразования (PRNT) В каждую лунку двенадцатилуночного планшета для тканевых культур засеивали клетки Vero и инкубировали при 35°C с 5% CO₂ в течение трех дней. Анализировали последовательные разведения объединенной сыворотки из каждой экспериментальной группы, инактивированной нагреванием. Каждый препарат сыворотки инкубировали с около 50-80 БОЕ SARS-CoV-2 при 35°C с 5% CO₂ в течение 1 часа. Культуральную среду клеток Vero аспирировали, и в каждую лунку добавляли смесь SARS-CoV-2/сыворотки. Планшеты аккуратно встряхивали, а затем инкубировали в течение 2 часов при 35°C с 5% CO₂. В каждую лунку добавляли 1 мл 2% раствора метилцеллюлозы, содержащего ЕМЕМ и питательные вещества, а затем планшеты инкубировали в течение 4 суток при 35°C с 5% CO₂. Затем клетки окрашивали в течение 1 часа кристалл-виолетом/5% формальдегидом и трижды промывали деионизованной водой. Планшеты высушивали на воздухе и вручную подсчитывали количество бляшек в каждой лунке. В качестве альтернативы можно применять другие способы, например, TCID₅₀.

10

15

Таблица 3. Схема графика и экспериментов по долгосрочности. График иммунизации аналогичен приведенному для **таблицы 2**, однако с добавлением промежуточных отборов крови через 2, 6, 10, 14, 18 и 22 недели после второй иммунизации; конечный отбор крови через 26 недель после второй иммунизации.

20

	Адьюванты (кол-во мышей/группу)	
	Гидроксид алюминия (50 мкг/мл)	Гидроксид алюминия (50 мкг/мл)/ СрG 1018 (10 мкг/мл)
Вакцина (высокая доза), п/к	20	20

Плацебо, п/к	10	10
--------------	----	----

Протективная эффективность Протективную эффективность инактивированного SARS-CoV-2 оценивали с использованием SARS-восприимчивых трансгенных мышей, экспрессирующих гуманизированный белок ACE2 (Jackson Laboratory) (Tseng, С.-Т.К. *et al.*, Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection of Mice Transgenic for the Human Angiotensin-Converting Enzyme 2 Virus Receptor (2007) *J of Virol* 81:1162-1173) или модели NHP, разработанной для инфекции SARS-CoV-2. Группы животных подкожно (п/к) иммунизировали различными дозировками инактивированного SARS-CoV-2 с адъювантом или без него, или PBS в качестве отрицательного контроля. Через три недели после введения последней дозы выполняли контрольное заражение животных SARS-CoV-2 и отслеживали ход заболевания и выживаемость. Кроме того, получали образцы сыворотки для определения титра нейтрализующих антител, продуцированных за счет вакцинации, посредством анализа PRNT.

Таблица 3А. Схема эксперимента 4743 с введением дозировок SARS-CoV-2, определенных с помощью твердофазного ИФА.

Материал	SGP rVSB 15
Буфер	PBS
ЕА/мышь	3,0
	1,2
	0,3
Al ³⁺ /мышь	17 мкг
СрG 1018/мышь	10 мкг
Иммунизация	D0/D21
Отбор крови	D28/D35

Протокол эксперимент 4743 Самок мышей BALB/c (10 мышей/группу) двукратно п/к иммунизировали (100 мкл) в 0 и 21 дни дозами и адъювантами, приведенными в **таблице 3А**. В эксперименте регистрировали общий IgG и его подклассы (IgG1/IgG2a) и нейтрализацию вируса (PRNT). Вакцинный состав, использованный в эксперименте 4743: очищенный инактивированный SARS-CoV-2, полученный из банка вируса для посевов в целях исследования (rVSB), в составе с PBS и 17 мкг Al³⁺ (адъювант на основе алюминия)/дозу и 10 мкг/дозу СрG 1018.

25 Ответ антител на белки SARS-CoV-2 Иммунный ответ у мышей на различные дозы и составы адъювантов оценивали посредством твердофазного ИФА общего IgG (**фигура 4**). На планшетах иммобилизовали фрагмент S1 (**фигура 4А**) или рецептор связывающий домен (RBD) (**фигура 4В**) гликопротеина шипов, или нуклеопротеин (**фигура 4С**). Анализировали сыворотку, собранную в день 28 и 35. На планшетах иммобилизовали 2 мкг/мл антигена (S1, RBD и N-белок)

и анализировали сыворотку мыши при начальном разбавлении 1:50 в виде 4-кратных разведений. Для детектирования использовали вторичное моноклональное антитело (антитело козы против IgG мыши, конъюгированное с ПХ), которое проявляли ABTS и считывали поглощение при 405 нм. На каждом этапе клетки промывали PBS-T. Конечные титры определяли с использованием порогового значения, заданного как трехкратное значение для холостого образца.

Иммунный ответ в зависимости от подкласса IgG На планшетах иммобилизовали фрагмент S1 (фигура 4А) гликопротеина шипов и анализировали образцы сыворотки, взятые на 35 день. Для детектирования использовали вторичные антитела, специфичные по отношению к подклассу (IgG1 и IgG2a) и конъюгированные с ПХ. Для получения стандартных кривых (4-параметрическая регрессия) для определения количества различных подклассов IgG (IgG1 и IgG2a) использовали моноклональные антитела различных подклассов (клон мАт IgG1 43 и клон мАт IgG2a CR3022). Связанные вторичные мАт, конъюгированные с ПХ, проявляли ABTS и считывали при длине волны 405 нм. На каждом этапе клетки промывали PBS-T. Относительная концентрация подкласса IgG показана на **фигуре 5А**, а отношение IgG2a/IgG1 - на **фигуре 5В**.

Наблюдения на основе эксперимента 4743 Инактивированный SARS-CoV-2 в составе с адъювантом на основе алюминия и CpG 1018 вызывал продукцию антител против SARS-CoV-2 у мышей, обнаруживаемую посредством твердофазного ИФА, измеряющего антитела против белка S1, рецептор-связывающего домена (RBD) и белка нуклеокапсида (N) (**фиг. 4А-С**). Увеличение иммуногенности наблюдали между процедурами отбора крови в день 28 и день 35. Значительное увеличение иммуногенности, т.е. дозосберегающий эффект наблюдали для S1 и RBD в присутствии CpG 1018. В группах, получавших минимальные дозы (0,3 ЕА), наблюдали наименьшее увеличение титра согласно твердофазному ИФА, незначимое по сравнению с плацебо, для нуклеопротеина, S1 и RBD.

Добавление CpG 1018 к инактивированному SARS-CoV-2 с адъювантом на основе алюминия стимулировало существенный сдвиг иммунного ответа к Th1 (IgG2a) по сравнению с Th2 (IgG1), как продемонстрировали посредством количественной оценки подклассов IgG посредством твердофазного ИФА S1. Измеренное количество IgG2a и IgG1 и отношение IgG2a:IgG1 в экспериментальных группах показаны на **фиг. 5А** и **5В**, соответственно. В присутствии CpG 1018 наблюдали значительный сдвиг иммунного ответа к Th1 (IgG2a). В присутствии CpG 1018 наблюдали более сильную индукцию IgG2a по сравнению с IgG1. В группах, получавших только адъювант на основе алюминия, наблюдали более сильную индукцию IgG1 по сравнению с IgG2a.

Наконец, нейтрализующий ответ в присутствии алюминий-содержащего адъюванта/СрG в группе, иммунизированной максимальной дозой SARS-CoV-2, имел место в ряде образцов плазмы выздоравливающих доноров, положительных по SARS-CoV-2 (NIBSC 20/162; объединенный образец трех доноров) (см. **фиг. 6**).

5 Дальнейшие эксперименты по иммунизации выполняли на мышах с использованием материала, полученного согласно GMP, в низких дозах (3, 1,2 и 0,3 EA) в качестве мостика между исследовательским и GMP-материалом, а также анализа GMP-материала у мышей при дозах для человека (540, 10 и 3 EA).

10 Кроме того, выполнили исследование по контрольному заражению иммунизированных приматов, не являющихся человеком (NHP) (см. **фигуру 9**), и исследование пассивного переноса у хомяков с использованием сыворотки субъектов-людей, вакцинированных вакциной-кандидатом против SARS-CoV-2 согласно настоящему изобретению (см. **таблицу 1с**).

Таблица 1с. Исследование пассивного переноса вакцины-кандидата против SARS-CoV-2 согласно настоящему изобретению на хомяках.

Цель исследования: Подтверждение концепции о том, что вакцина-кандидат против SARS-CoV-2 согласно настоящему изобретению индуцировала продукцию нейтрализующих антител, обеспечивая защиту от заражения SARS-CoV-2 у модельных животных
Схема исследования: Сирийский хомяки получали сыворотку субъектов, вакцинированных вакциной-кандидатом против SARS-CoV-2 согласно настоящему изобретению в исследовании фазы 1/2 (см. пример 4 ниже).
Затем хомяков подвергали контрольному заражению SARS-CoV-2, Victoria/1/2020 интраназально.
10-суточное последующее наблюдение включало: Клинические наблюдения и ежедневную регистрацию массы тела Определение выделения вируса/вирусной нагрузки посредством ОТ-кПЦР Циркулирующие антитела до заражения (нейтрализация) Сбор тканей (легких и верхних дыхательных путей) при некропии для определения вирусной нагрузки и гистологического исследования

15

Пример 3. Тестирование вакцины против SARS-CoV-2 на предмет антитело-зависимого усугубления (ADE) заболевания и иммунопатологии

Несмотря на недостаточное понимание механизма, антитела, продуцируемые в ответ на инфекцию коронавируса или вакцинацию, имевшие место ранее, могут повышать риск 1) иммунопатологии и/или 2) антитело-зависимого усугубления заболевания во время последующей инфекции коронавируса. Поэтому любая стимуляция синтеза антител против SARS-CoV-2 несет гипотетический риск. В связи с этим применяют несколько подходов для обеспечения безопасности текущей вакцины.

20

Анализы антитело-зависимого усугубления заболевания *in vitro* Иммунную сыворотку мышей, вакцинированных инактивированным SARS-CoV-2, оценивали на предмет признаков усугубления заболевания *in vitro*. Такие анализы описаны, например, в статье Wang, S.-F., *et al.* 2014 (Antibody-dependent SARS coronavirus infection is mediated by antibodies against spike proteins (2014) *BBRC* 451:208-214). Вкратце, восприимчивые клетки или линии клеток инкубировали с иммунными сыворотками и в дальнейшем инфицировали SARS-CoV-2. Клетки оценивали на предмет цитопатического эффекта и продукции воспалительных маркеров.

10 *Модели иммунопатологии у мышей* Риск иммунопатологии, усиливаемой вакциной, оценивали при заражении на модели мыши BALB/c, как описано в статье Tseng C.T. *et al.* (Immunization with SARS Coronavirus Vaccines Leads to Pulmonary Immunopathology on Challenge with the SARS Virus (2012) *PLoS ONE* 7(4):e35421). Вкратце, мышей дважды иммунизировали инактивированным SARS-CoV-2 с интервалом две недели в составе, описанном в настоящем документе, а затем выполняли контрольное заражение SARS-CoV-2. Анализировали титры SARS-CoV-2 и инфильтрацию легких иммунными клетками.

15 *Модель ADE у приматов, не являющихся человеком* Риск развития ADE у приматов, не являющихся человеком, оценивали, как описано в статье Luo F, *et al.* (Evaluation of Antibody-Dependent Enhancement of SARS-CoV Infection in Rhesus Macaques Immunized with an Inactivated SARS-CoV Vaccine (2018) *Virologica Sinica* 33:201-204). Вкратце, NHP иммунизировали инактивированным SARS-CoV-2, а затем выполняли контрольное заражение SARS-CoV-2 и
20 оценивали симптомы и патологию заболевания.

Пример 4. Клиническое исследование 1 фазы

Получение состава инактивированного SARS-CoV-2 для исследования 1 фазы Целью исследования 1 фазы являлась оценка безопасности вакцины наряду с ее иммуногенностью и определение оптимальной дозы и адъюванта у здоровых субъектов-людей. Соответственно, в
25 клинической фазе 1 протестировали три дозы антигена: высокую, среднюю и низкую, которые выбрали из расчета около 3-кратного различия между дозами и интервала, охватывающего около 10-кратное различие между высокой и низкой дозами (например, 0,5, 2 и 5 мкг/дозу или 3, 10 и 40 ЕА/дозу). В исследование зачислили около 150 здоровых добровольцев (153,) по 50
30 субъектов на группу дозы в возрасте от 18 до 55 лет (см. **фигуру 10**). Диапазон доз частично выбрали для демонстрации потенциального дозосберегающего эффекта CpG. Как ранее сообщалось в литературе, в присутствии CpG можно ожидать 2-3-кратного снижения требуемого количества антигена. Эти три дозировки тестировали без антигена и с 1 мг CpG плюс 0,5 мг алюминий-содержащего адъюванта (Al³⁺). В настоящее время завершена 1-я вакцинация,

ождается 2-я вакцинация. DSMB провела два совещания, причем первое совещание провели после получения начальных данных о безопасности у индикаторных субъектов (N=15), проблем с безопасностью выявлено не было, и, таким образом, запустили слепую рандомизированную фазу исследования. 2 совещание DSMB провела по поводу промежуточного обзора безопасности после завершения первой вакцинации (N=153), проблем с безопасностью выявлено не было. Получения первых данных (36 день исследования безопасности и иммуногенности) в качестве основы для принятия решения о дозе для 3 фазы ожидали к апрелю 2021 г. (см. пример 5).

Вирус SARS-CoV-2, очищенный в настоящем исследовании, характеризовался высокой чистотой > 90%, согласно оценке посредством электрофореза в ДСН-ПААГ, ЭХ-ВЭЖХ и/или твердофазного ИФА SARS-CoV-2 (фигура 8). Кроме того, предварительные исследования показали, что частота генетической гетерогенности при пересеве вируса являлась низкой, конкретных индивидуальных мутаций не выделено (данные не показаны).

Для установления диапазона доз вирус SARS-CoV-2 сравнивали с JEV, специфично оценивая площадь пика при ЭХ-ВЭЖХ на эквивалент дозы (регистрируемую в миллиединицах оптической плотности x время в минутах; мЕд ОП), общее количество инактивированных вирусных частиц на дозу и общий эквивалент поверхности вируса на дозу (см. таблицу 4). Эта оценка была основана на допущении аналогичной плотности поверхностного антигена для S-белка (белок шипов; SARS-CoV-2) и E-белка (белок оболочки; JEV). Общий белок определяли с помощью анализа μBCA (таблица 4). Хотя этот анализ менялся, наблюдали соответствие 1 мЕд ОП ~2 мкг общего белка на мл. Кроме того, выполнили еще одно определение с использованием оптимизированного твердофазного ИФА S-белка SARS-CoV-2, описанного в примере 1.

Таблица 4. Сравнение параметров количественного определения JEV и SARS-CoV-2 и приближенная оценка общего белка в группах низкой, средней и высокой дозировки SARS-CoV-2 для клинических исследований 1 фазы.

Доза	Эквивалент площади пика при ЭХ-ВЭЖХ для CoV/JEV	Отношение эквивалентов общего количества частиц CoV/JEV	Отношение эквивалентов поверхностного антигена CoV/JEV	Расчетное количество общего белка/дозу в мкг (анализ μBCA)
Низкая	0,25	0,015	0,070	0,5
Средняя	1	0,058	0,288	2
Высокая	2,5	0,145	0,719	5

Частицы вируса SARS-CoV-2 (диаметр ~92 нм) значительно крупнее частиц Flavivirus (~40 нм), что соответствует около в 5 раз большей площади поверхности вируса на частицу, и ожидалось эквивалентно более высокое содержание антигена. Кроме того, для других препаратов вакцин на основе инактивированных вирусов, в том числе JEV (IXIARO), TBE (Encerpur) и HerA (VAQTA) зарегистрирована доза антигена в диапазоне от единиц мкг до нг белка. Поскольку все эти вирусы инактивированы формалином, в BPL-инактивированного вируса SARS-CoV-2 согласно настоящему изобретению белки-антигены поверхности сохранены лучше, т.е. антиген является более качественным и требуется более низкая доза общего белка.

Для введения в клиническую практику разработали дополнительный анализ для определения антигена (твердофазный ИФА SARS-CoV-2, описанный в примере 1) и с помощью этого анализа определили дозы состава вакцины для перехода к исследованиям 1 фазы. Экспериментальные группы для исследования 1 фазы заданы в **таблице 5**.

Состав вакцины SARS-CoV-2 для исследований 1 фазы (0,5 мл/дозу):

-Целевые дозы антигена (инактивированный SARS-CoV-2) (одна доза = 0,5 мл):

15 Низкая: около 3 ЕА/0,5 мл*

Средняя: около 10 ЕА/0,5 мл)*

Высокая: около 40 ЕА/0,5 мл*

*дозы определяли посредством твердофазного ИФА SARS-CoV-2, описанного в примере 1

-Гидроксид алюминия (Al³⁺): 0,5 мг/дозу (1 мг/мл)

20 -СрG 1018: 1 мг/дозу (2 мг/мл)

-Рекомбинантный человеческий сывороточный альбумин (rHSA): ~25 мкг/дозу (~50 мкг/мл)

-Буфер: Физиологический раствор с фосфатным буфером (PBS)

В некоторых случаях у вакцинированных субъектов выполняли контрольное заражение инфекционной дозой живого вируса SARS-CoV-2 (азиатской или европейской линии).

25

Таблица 5. Экспериментальные группы для исследования 1 фазы инактивированной вакцины против SARS-CoV-2 (низкой, средней и высокой доз, заданных выше). Вводили две дозы (в день 0 и день 21).

Группа	Антиген	Гидроксид алюминия	СрG 1018
1	Низкая	-	-
2	Сред.	-	-
3	Высокая	-	-

4	Низкий	+	+
5	Сред.	+	+
6	Высокая	+	+

Пример 5. Клиническое исследование 3 фазы

Надежным клиническим параметром являлось появление нейтрализующих антител:

- 5 • Появляющиеся клинические признаки, указывающие на образование нейтрализующих антител, ассоциированы с защитой от COVID-19
- Показано, что защита от умеренного или тяжелого заболевания COVID-19 совпала с появлением определенного уровня нейтрализующих антител против SARS-CoV-2 (полевое исследование эффективности мРНК-вакцины производства Pfizer/Biontech)
- 10 • В исследовании 3 фазы, выполненном Национальным институтом аллергических и инфекционных заболеваний (NIAID) Национального института здравоохранения, показано, что моноклональное антитело (бамланивимаб) предотвращало развитие симптоматического COVID-19 у субъектов на 80%.
- Показано, что введение моноклонального антитела хомякам или приматам, не являющимся человеком защищало этих модельных животных от заболевания, вызванного COVID-19.
- 15 • Показано, что адоптивный перенос очищенного IgG от выздоравливающих макаков-резусов (*Macaca mulatta*) защищал наивных макаков-реципиентов от заражения SARS-CoV-2 в зависимости от дозы

20

План исследования 3 фазы по доказательству отсутствия превосходства препарата сравнения над исследуемым препаратом (фигура 11)

- Рандомизированное слепое для наблюдателя контролируемое исследование по доказательству отсутствия превосходства препарата сравнения над исследуемым препаратом с целью сравнения иммуногенности инактивированной вакцины против SARS-CoV-2 согласно настоящему изобретению*** с [активный препарат сравнения, например, AZD1222 или BNT162b2, предстоит определить]
- 25 • Дозировка: две в/м вакцинации в течение 1 месяца; уровень дозы выбрали на основе исследований 1/2 фазы
- 30 • Популяция исследования: 4000* здоровых добровольцев в возрасте 18 лет и старше, рандомизированные в соотношении 3:1 для получения инактивированной вакцины против SARS-CoV-2 согласно настоящему изобретению или [активного препарата

сравнения] с целью получения базы данных по безопасности для начального лицензирования

- Субпопуляция для исследования иммуногенности из около 600 участников**, серонегативных по отношению к SARS-CoV-2 по результатам анализа при скрининге; распределение 1:1 для получения инактивированной вакцины против SARS-CoV-2 согласно настоящему изобретению или [активного препарата сравнения]
- Основной конечный показатель:
 - Иммунный ответ через 4 недели после завершения графика иммунизации с использованием 2 доз, не уступающий референсу, согласно определению посредством GMT SARS-CoV-2-специфичных нейтрализующих антител или частоты сероконверсии

* Размер выборки 3000 субъектов, вакцинированных инактивированной вакцины против SARS-CoV-2, позволит обнаружить в данном исследовании по меньшей мере 1 редкое событие (частота встречаемости 1/1000) с вероятностью 94%.

** Размер выборки следует подтвердить по появлению результатов об иммуногенности из исследования 1/2 фазы

***См. **фигуру 12**. Материал клинического исследования фазы сопоставим с материалом клинического исследования 1 фазы (см. пример 1)

Пример 6. Тестирование сыворотки вакцинированного организма посредством анализа нейтрализации

Сыворотку вакцинированных мышей, хомяков, приматов, не являющихся человеком, или людей можно анализировать посредством анализа нейтрализации, например, описанного в “Szurgot, I., Hanke, L., Sheward, D.J. et al. DNA-launched RNA replicon vaccines induce potent anti-SARS-CoV-2 immune responses in mice. *Sci Rep* 11, 3125 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82498-5>”.

Результаты анализа показывают, насколько эффективно сыворотка вакцинированных субъектов может нейтрализовать новые варианты и, таким образом, является критерием конструирования вакцины.

Пример 7. Анализ инактивированного SARS-CoV-2 на основе жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (ЖХ-МС/МС)

Методология:

Два образца BPL-инактивированных частиц SARS-CoV-2 разделяли посредством геле-электрофореза в полиакриламидном геле с ДСН, полосы визуализировали путем окрашивания серебром. Полосы вырезали и подвергали гидролизу трипсином в геле, полученные пептиды анализировали наножидкостной хроматографией, сопряженной с точным масс-спектрометром высокого разрешения. Пептиды идентифицировали по необработанным спектрам с использованием пакета программного обеспечения MaxQuant и баз данных UniProt для SARS-CoV-2 и *Chlorocebus sabaeus*. Для учета модификаций в данных выполняли повторный поиск конкретно модификаций β -пропиолактона, полученные результаты подтверждали поиском по второму независимому алгоритму (Sequest в пакете Proteome Discoverer). Кроме того, в данных выполняли поиск пакетом FragPipe для учета дополнительных неизвестных модификаций, поддающихся детектированию методом МС.

Результаты:

Идентификация белков:

Полосы можно четко идентифицировать как три основных белка вируса (белок шипов, мембранный белок, нуклеопротеин), а также фоновые белки системы-хозяина (см. фигуру 10). Кроме того, можно было обнаружить следы ORF9b SARS-CoV-2 и полипротеина репликазы, однако эти белки, вероятно, не полностью разделялись в геле из-за их размера. Картина разделения в геле была очень сходна для обоих образцов, за исключением полосы белка хозяина (полоса 2.3), слегка отличающейся картины для S-белка (полосы 2.10-2.13) и ожидаемой четкой полосы сывороточного альбумина с одним из образцов (образец 2). Кроме того, в фоне обоих образцов обнаружен ряд типичных лабораторных загрязняющих веществ человеческого происхождения (например, кератинов). Процессинг белка шипов (от полноразмерного до S1, S2 и S2') сложно анализировать с помощью применяемых способов, однако в данной картине они, по всей вероятности, присутствуют в полосах 9-13 в обоих образцах.

Анализ модификаций:

На основании публикации Uittenbogaard et al. (Reactions of β -Propiolactone with Nucleobase Analogues, Nucleosides, and Peptides, Protein Structure and Folding| Volume 286, ISSUE 42, P36198-36214, October 21, 2011) модификации за счет β -пропиолактона (BPL) ожидалось в остатках цистеина, метионина и гистидина. Uittenbogaard et al. исследовали аминокислоты, подвергающиеся модификациям за счет бета-пропиолактона, а также тип этих модификаций, например, ацилирование, алкилирование. Они показали, что BPL может реагировать с 9 различными аминокислотами (C, H, M, D, E, Y, K, E, S) в зависимости от фактического pH. В их исследованиях максимальную частоту преобразования в диапазоне pH от 7 до 9, имеющем отношение к данному исследованию, наблюдали для остатков цистеина (>95%), гистидина (15-

25%) и метионина (36%). Частота преобразования для аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты и тирозина была значительно ниже и находилась в диапазоне около 3-15%. Показано, что дисульфидные группы в остатках цистеина не вступают в реакцию.

5 В BPL-инактивированных частицах SARS-CoV-2 BPL-модификации обнаруживались (в основном в форме +72 Да), но их относительное количество было низким. Из 2894 (образец 1) и 3086 (образец 2) выявленных спектров белков SARS-CoV-2 лишь 73 и 110, соответственно, несли BPL-модификацию, что составляло от 2,5 до 3,65 % (см. таблицу 6). Это также подтвердилось при поиске открытых модификаций с использованием FragPipe, который
10 продемонстрировал наличие аналогично низкой доли спектров с различиями массы, соответствующими BPL-модификации.

Таблица 6. Количество выявленных спектров пептидов SARS-CoV-2

Образец	Общее количество спектров	Количество спектров с BPL	% модифицированных
Образец 1	2894	73	2,5%
Образец 2	3086	110	3,6%

15 Спектры всех BPL-модифицированных пептидов, зарегистрированных для белков SARS-CoV-2, просматривали вручную и подтвердили от 6 до 8 сайтов для образцов 1 и 2, соответственно (см. таблицу 6). Для всех указанных подтвержденных сайтов также выявили немодифицированные пептиды, что указывало на то, что модификация BPL никогда не достигала 100%. Авторы изобретения предварительно оценивали степень модификации конкретного сайта (так называемую занятость сайта) как отношению модифицированных и немодифицированных пептидов для одного и того же сайта модификации, нормированное по относительному содержанию белка для каждой полосы. Затем максимальную занятость для каждого сайта выбрали в качестве консервативной меры степени модификации. Как показано в
20 Таблице 7, занятость для выявленных сайтов в целом была значительно ниже, что согласовывалось с общим количеством выявленных спектров. Единственное исключение - M234 в составе нуклеопротеина - тщательно интерпретировали, поскольку данная конкретная пептидная последовательность характеризовалась проблемными особенностями, вероятно, снижавшими точность и надежность оценки для данного конкретного пептида по сравнению с
25 другими сайтами.
30

Таблица 7. Выявленные BPL-модифицированные сайты и их занятость

Белок	Положение сайта	% занятости, образец 1	% занятости, образец 2
Белок шипов	H207	< 0,1%	16%
Белок шипов	H245	1%	3%
Белок шипов	C379	< 0,1%	н.о.
Белок шипов	M1029	< 0,1%	< 0,1%
Белок шипов	C1032	< 0,1%	н.о.
Белок мембраны	H154	< 0,1%	< 0,1%
Белок мембраны	H155	1%	1%
Белок мембраны	C159	н.о.	< 0,1%
Белок мембраны	H210	5%	6%
Нуклеопротеин	M234	< 0,1%	88%*

н.к. - не оценивали количественно, н.о. - не детектировано

*количественное определение дало неопределенный результат из-за отсутствия расщепления и окисления

- 5 Кроме ожидаемых модификаций, поиск в FragPipe выявил еще две модификации (по всей вероятности, ацетальдегидом и ацетилирование) в около 10% спектров. Эти модификации, по всей вероятности, представляют собой артефакты, привнесенные при окрашивании геля и подготовке образца, поскольку они также встречаются в загрязняющих белках.
- 10 Сводная информация
- На основании результатов, описанных выше, можно сделать вывод о том, что основные компоненты указанных образцов соответствовали белкам SARS-CoV2. BPL-модификации обнаруживались, но, по-видимому, в небольшом количестве, т.е. около 3% от общего протеома SARS-CoV-2 (т.е. всех выявленных белков SARS-CoV-2). Модификации обнаружили лишь в 5 аминокислотах S-белка, и лишь в небольшом количестве проанализированных молекул S-белка (например, в около 16% молекул белка шипов по аминокислоте H207, т.е. вероятность модификации H207 составляла около 16%). Два образца отличались лишь незначительно, некоторыми фоновыми белками и степенью модификации, причем образец 1 демонстрировали слегка более низкие уровни BPL-модификации. Следует учитывать, что в белке шипов можно было проанализировать лишь около 30-40% аминокислот.
- 20

Заключение:

Эти данные подтверждают представление о том, что подход к мягкой инактивации согласно настоящему изобретению минимизирует модификации в S-белке и, тем самым, по большей степени сохраняет нативную поверхность S-белка. Для сравнения, выявленные модификации при BPL-инактивации образцов вируса гриппа встречались более часто, т.е. 83 сайтов HA и 43 сайтов NA для образца одной вакцины против гриппа (NIBRG-121xp) и 99 сайтов HA и 39 сайтов NA для другого образца (NYMC-X181A) были модифицированы, где HA и NA представляют собой два основных гликопротеина мембраны, т.е. основные иммуногены вируса гриппа (She Yi-Min et al., Surface modifications of influenza proteins upon virus inactivation by beta-propiolactone; *Proteomics* 2013, 13, 3537–3547, DOI 10.1002/pmic.201300096). Таким образом, BPL-инактивация вируса гриппа могла приводить к многочисленным модификациям белка, включая модификации, влияющие на слияние с мембраной.

Пример 8. Иммуногенность, ответ с образованием нейтрализующих антител и протективный эффект у приматов, не являющихся человеком

В данном исследовании приматов, не являющихся человеком (яванских макаков), иммунизировали средней или высокой дозой инактивированной вакцины против SARS-CoV-2, как описано выше (см., например, пример 4). Определяли иммуногенность, ответ с образованием нейтрализующих антител и протективный эффект (см., например, примеры 2 и 6).

Иммунный ответ на основе общего IgG у яванских макаков

Иммунный ответ у яванских макаков на две дозы (среднюю и высокую) оценивали посредством твердофазного ИФА общего IgG. На планшетах иммобилизовали растворимый эктодомен белка шипов с доменом тримеризации T4 (A) или рецептор связывающий домен (RBD) (B) гликопротеина шипов или нуклеопротеина (C). Анализировали сыворотку, собранную в исходный момент (день -1) и в день 0, 14, 21, 28, 35 и 47/49. Количество единиц антител (EA) определяли путем аппроксимации относительной люминесценции по соответствующим стандартным кривым с известной концентрацией IgG в EA/мл.

Результаты показаны на фигуре 16. Инактивированная вакцина против SARS-CoV-2 обладала высокой иммуногенностью для яванских макаков, плато иммунного ответа достигалось уже через одну неделю после второй иммунизации. Между высокой и средней дозами отсутствовали значимые различия иммунного ответа

Иммунный ответ на основе нейтрализующих антител у яванских макаков

Наличие функциональных антител в иммунной сыворотке макаков после иммунизации инактивированной вакциной против SARS-CoV-2 оценивали в ходе реакции сывороточной нейтрализации. Последовательные разведения сыворотки (в дни 0, 14, 21, 28, 35 и 47/49) инкубировали с SARS-CoV-2 (штаммом SARS-CoV-2 Slovakia/SK-BMC5/2020), причем антитела, специфичные по отношению к белку шипов, связывались с вирусом, тем самым блокируя присоединение вируса к рецептору ACE2 на поверхности клеток-мишеней и предотвращая проникновение в клетку. 50% конечные титры (SNT₅₀) определяли способом Спирмена-Карбера.

10

Результаты показаны на фигуре 17. Как и для титров общего IgG, плато достигалось как для средней, так и для высокой доз через одну неделю (день 28) после второй иммунизации. По-видимому, имело место различие между высокой и средней дозами в дни 28 и 35, однако это различие не было статистически значимым.

15

Колонизация вируса у яванских макаков

Через четыре недели после второй иммунизации макаков интраназально (0,25 мл в ноздрю) и интратрахеально (4,5 мл) заражали 1×10^5 БОЕ SARS-CoV-2 (штамма SARS-CoV-2 BetaCoV/France/IDF/0372/2020 SARS-CoV-2). Мазки из носоглотки и трахеи собирали перед заражением (день 35) и в дни 1, 2, 3, 4, 7, 11 и 15 дня после инфицирования. Бронхоальвеолярный лаваж (BAL) собирали на 3 день после инфицирования. Мазки и BAL анализировали посредством ОТ-кПЦР (геномной и субгеномной РНК) на предмет наличия SARS-CoV-2.

25

Результаты показаны на фигурах 18-20. Яванские макаки, иммунизированные инактивированной вакциной против SARS-CoV-2, были защищены от комбинированного интраназального и трахеального заражения SARS-CoV-2. Геномная РНК SARS-CoV-2 могла временно обнаруживаться в мазках из носоглотки и трахеи (но не в BAL) иммунизированных макаков на 2 день после инфицирования на крайне низком уровне. Субгеномная РНК SARS-CoV-2 совершенно не обнаруживалась ни в мазках из носоглотки и трахеи, ни в BAL. Субгеномная РНК является индикатором вируса, реплицирующейся в организме хозяина. Различия между высокой и средней дозами инактивированной вакцины против SARS-CoV-2 в отношении наблюдаемого уровня защиты не обнаружены.

35

Пример 9. Иммуногенность инактивированной вакцины против SARS-CoV-2 у крыс

Данное исследование относится к профилактической очищенной инактивированной вакцине против SARS-CoV-2 для профилактики COVID-19, вызванного SARS-CoV-2. SARS-CoV-2 размножали в клетках Vero и инактивировали β-пропиолактоном. В данном примере выполнили исследование повторных доз и местной переносимости у самок и самцов крыс с целью оценки потенциальной системной токсичности и местной переносимости инактивированной вакцины против SARS-CoV-2.

Дозу для человека, равную 53 единицам антигена (EA)/0,5 мл, составили с солью алюминия (Alhydrogel) и CpG 1018. Крысам выполняли внутримышечные инъекции (2 области×0,2 мл, 42 EA) в три приема с 2-недельным интервалом в течение 29 дней. Отбор крови выполняли посредством венепункции из яремной (или другой подходящей) вены на 8 день, 15 день и 22 день, а также на 51 день.

Образцы сыворотки животных, предназначенных для фазы восстановления в исследовании, анализировали с целью оценки иммуногенности вакцины и отслеживания иммунного ответа с ходом времени.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

20 ОБОРУДОВАНИЕ

Многопланшетный аппарат для промывки BioTek ELx405 Select CW с Bio-Stack.

Многопланшетный ридер BioTek Synergy 2, использующий программное обеспечение Microplate Gen5 (версия 3.10.06) для регистрации и оценки данных.

GraphPad Prism (версии 8.4.3) использовали для построения графиков и визуализации данных.

25

МАТЕРИАЛЫ И РЕАГЕНТЫ

Плоскодонные 96-луночные титрационные микропланшеты Nunc MaxiSorp® (Thermo Scientific, #439454) 96-луночные полистироловые плоскодонные прозрачные микропланшеты (Greiner Bio-One International, #655161) физиологический раствор с фосфатным буфером по Дульбекко (DPBS) 1× (Gibco, #14190-094) физиологический раствор с фосфатным буфером по Дульбекко (DPBS) 10× (Gibco, #14200-067)

30

Бычий сывороточный альбумин (BCA), фракция V (biomol, #01400.100)

Tween 20 (Sigma-Aldrich, #P7949-500ml)

Антитело козы против IgG крысы, конъюгированное с ПХ (Southern Biotech, #3030-05)

35

ABTS [2,2' азино-бис(3-этилбензотиазолин-6-сульфоновая кислота)] (Sigma-Aldrich, #A3219-100 мл) Додецилсульфат натрия (ДСН) (Sigma-Aldrich, #71729)

Белок шипов S1, 78 кДа (Aviva, #OPAN06665-100UG)

Биологический материал

5 Отбор образцов сыворотки крысы выполняли в дни исследования 8, 15, 22 и 51 у двух групп в исследовании восстановления (таблица 8), замораживали в испытательном центре, выполняли их доставку на сухом льду и хранили при -80°C до анализа.

Таблица 8: Схема эксперимента, группы исследования восстановления

Лечение	Уровень дозировки (ЕА/дозу)	Объем дозы (мл)*	Количество животных	
			Самцы	Самки
0,9% хлорид натрия	0	0,4	5	5
Вакцина	42	0,4	5	5

* Одна инъекция в каждую заднюю конечность (2×0,2 мл) при каждом введении дозы

10

МЕТОДИКА

Твердофазный ИФА

15 Ответ на основе антител в сыворотке, специфичный по отношению к вакцине, определяли с использованием протокола твердофазного ИФА, описанного ниже.

20 На планшетах для твердофазного ИФА (Maxisorp, Nunc) иммобилизовали 100 нг белка шипов S1 в PBS и инкубировали при 4°C в течение ночи. Планшеты блокировали 5% БСА, 0,05% Tween-20, PBS в течение 1–2 часов при КТ. Планшеты промывали PBS/0,1Т (PBS с 0,1% Tween-20). Сыворотку отдельных крыс (пять на планшет) разбавляли блокирующим буфером (пятикратное разбавление), добавляли в 96-луночные планшеты и анализировали в двух повторностях посредством инкубирования в течение 1 часа при КТ. Затем планшеты промывали PBS/0,1Т. Вторичное антитело (антитело козы против IgG крысы-ПХ, Southern Biotech) разбавляли в соотношении 1:4000 блокирующим буфером, добавляли в 96-луночные планшеты

25 и инкубировали в течение 1 часа при КТ. Планшеты промывали PBS/0,1Т и добавляли ABTS (Sigma-Aldrich) в качестве субстрата. После инкубирования в течение 30 мин реакцию останавливали добавлением 1% ДСН и считывали поглощение при 405 нм. Определяли полумаксимальный титр (величину, обратную разбавлению, соответствовавшую среднему поглощению между максимальным и минимальным разбавлением).

30

Судьба образца

После завершения анализа и приемки результатов оставшийся образец выбрасывали.

РЕЗУЛЬТАТЫ

- 5 Образцы сыворотки, полученные в двух группах исследования в различные моменты времени, анализировали посредством твердофазного ИФА. Геометрические средние титры для самцов и самок крыс из каждой группы для различных моментов времени показаны ниже в таблице 9.

10 **Таблица 9:** Геометрические средние полумаксимальные титры для каждой группы с разделением на самцов и самок крыс

Группа	Пол	День исследования			
		8	15	22	51
0,9% хлорид натрия	Самцы	< 50	< 50	< 50	< 50
	Самки	< 50	< 50	< 50	< 50
Вакцина	Самцы	< 50	253	6983	11431
	Самки	< 50	127	19680	12279

- 15 Сыворотка крыс из группы плацебо (0,9% хлорид натрия) не демонстрировала реакционной способности (полумаксимальный титр < 50) в любой момент времени при анализе посредством твердофазного ИФА (см. таблицу 9 выше).

- 20 Крысы в группе, вакцинированной инактивированной вакциной против SARS-CoV-2, демонстрировали слабый ответ после первой иммунизации, однако он был ниже измеримого полумаксимального титра (данные не показаны). Через неделю после второй иммунизации (день 22) достигалось плато иммунного ответа (см. выше таблицу 9, фигуру 21 и фигуру 22). Слегка более высокий иммунный ответ наблюдали у самок крыс в дни исследования 15 и 22 (см. выше таблицу 9, фигуру 21). Однако это различие не было статистически значимым.

ОБСУЖДЕНИЕ

- 25 В данном исследовании продемонстрировали высокую иммуногенность инактивированной вакцины против SARS-CoV-2 у всех крыс. Однако после одиночной иммунизации наблюдали слабый иммунный ответ. Последующая иммунизация приводила к постоянному увеличению титров антител против белка шипов S1. Плато достигалось после второй иммунизации, что 30 указывало на возможную достаточность двухдозовой схемы для достижения высоких титров

антител по меньшей мере у крыс. Третья иммунизация не приводила к дальнейшему увеличению титра антител. У животных наблюдали обычную кинетику дозы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- 5 Анализ, описанный в данном отчете, указывает, что инактивированная вакцина против SARS-CoV-2 характеризовалась высокой иммуногенностью у крыс и индуцировала образование высокого титра антител у крыс.

10 **Пример 10. Дополнительный анализ инактивированного SARS-CoV-2 на основе жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (ЖХ-МС/МС)**

Методология:

- 15 Дополнительный ЖХ-МС/МС-анализ BPL-инактивированных частиц SARS-CoV-2, описанный в примере 7, выполнили с целью увеличения охвата белков. Пять аликвот образца BPL-инактивированного SARS-CoV-2 разделяли посредством электрофореза в ДСН-ПААГ, полосы визуализировали окрашиванием серебром для визуализации или окрашиванием кумасси для обработки. Полосы, окрашенные кумасси, соответствовавшие белку шипов (на основании предыдущего анализа), подвергали гидролизу трипсином или химотрипсином или кислотному гидролизу в геле. Гидролиз трипсином выполняли дважды, один раз с предшествующим гидролизом PNGазой F (пептид-N-гликозидазой F) и один раз без нее, с целью выявления пептидов, маскированных гликозилированием.

- 25 Гидролизованые пептиды анализировали ЖХ-МС/МС по существу согласно описанию в примере 7. В частности, полученные пептиды анализировали наножидкостной хроматографией, сопряженной с точным масс-спектрометром высокого разрешения. Пептиды идентифицировали по необработанным спектрам с использованием пакета программного обеспечения MaxQuant и баз данных UniProt для SARS-CoV-2 и *Chlorocebus sabaesus* в комбинации с базой данных распространенных лабораторных загрязняющих веществ. Для учета модификаций в данных также выполняли поиск конкретно модификаций за счет β-пропиолактона (BPL), спектры всех
- 30 BPL-модифицированных пептидов белка шипов SARS-CoV-2 подвергали валидации вручную. Степень модификации в целом оценивали как процент BPL-модифицированных выявленных спектров, а на уровне сайта - посредством расчета занятости сайтов по отношению модифицированных и немодифицированных пептидов отдельно для каждого пептида/сайта.

- 35 Результаты:

Общий охват конкретных белков SARS-CoV-2 при использовании комбинации четырех способов гидролиза (т.е. (i) трипсином (ii) трипсином + PNGазой F (iii) химотрипсином и (iv) кислотного гидролиза) составлял:

Белок шипов (S-белок) – 91,5%

5 Мембранный (M) белок – 60,36%

Нуклеопротеин (N) – 74,70%

Количество BPL-модифицированных пептидов в инактивированных частицах SARS-CoV-2 для каждого способа гидролиза показано ниже в таблице 10:

10

Таблица 10: Количество выявленных спектров пептидов SARS-CoV-2 по всем проанализированным полосам

Образец	Всего	BPL-модифицированные	% BPL-модифицированных
Трипсин	3148	97	3,1%
Трипсин + PNGаза F	2354	61	2,6%
Химотрипсин	2753	174	6,3%
Кислотный гидролиз	939	33	3,5%
Всего	9194	365	4,0%

Как показано в примере 7, это подтверждало, что процент BPL-модифицированных пептидов был низким независимо от способа гидролиза, например, менее 7%, от 2 до 7% или около 2-5% в среднем.

15

При использовании комбинации четырех вышеописанных способов гидролиза достигался больший охват аминокислотных остатков в белках SARS-CoV-2. Соответственно, обнаружили BPL-модификации в положениях в белках шипов (S) и мембраны (M), показанных ниже в таблице 11. Средний % занятости каждого сайта, описанного выше в примере 7, также показан в таблице 11.

20

Таблица 11. Выявленные BPL-модифицированные сайты в S-белке и их занятость

Белок	Положение сайта	% занятости
Белок шипов	H49	1%

Белок шипов	H146	2%
Белок шипов	C166	1%
Белок шипов	M177	6%
Белок шипов	H207	1%
Белок шипов	H245	13%
Белок шипов	C432	8%
Белок шипов	H519	2%
Белок шипов	H625	7%
Белок шипов	M1029	2%
Белок шипов	H1058	11%
Белок шипов	H1083	3%
Белок шипов	H1088	4%
Белок шипов	H1101	1%
Белок шипов	H1159	4%
Белок шипов	H1271	1%
Белок мембраны	H125	< 10%
Белок мембраны	H154	< 10%
Белок мембраны	H155	< 10%
Белок мембраны	H210	< 10%

Из данных в таблице 11 можно видеть, что модификации могут подвергаться до около 16 остатков в белке шипов (S-белке) и до 4 остатков в белке мембраны (M-белке). Занятость каждого сайта была низкой, например, менее 20%, обычно менее 10%. Таким образом, в 5 инактивированных частицах SARS-CoV-2 продемонстрирована низкая степень BPL-модификации.

Пример 11. Рандомизированное исследование I/II фазы по поиску дозы в целях оценки безопасности, переносимости и иммуногенности вакцины-кандидата против COVID-19 на основе инактивированного вируса SARS-CoV-2 с адьювантом у здоровых субъектов

Выполнили клиническое исследование I/II фазы на основе методологии, приведенной выше в примере 4. Композиция продукта по существу соответствовала описанию в примерах 1 и 4 выше. Исследовали три уровня дозы (низкий, средний и высокий), описанные ниже в таблице 12. 15 Уровень доз (в ЕА/дозц) можно было определить посредством твердофазного ИФА SARS-CoV-

2, описанного в примере 1. Для всех уровней дозы адъювант содержал 0,5 мг гидроксида алюминия/дозу и 1 мг CpG 1018/дозу.

Таблица 12. Композиция продукта - 0,5 мл/дозу

Действующее вещество		Измеренное твердофазным ИФА количество единиц антигена на дозу в готовом продукте
Инактивированный вирус SARS-CoV-2	Низкая доза	3 ЕА
	Средняя доза	7 ЕА
	Высокая доза	35 ЕА
Вспомогательные вещества и компоненты буфера		
Гидроксид алюминия	Все уровни дозы	0,5 мг/дозу
CpG 1018	Все уровни дозы	1 мг/дозу
Физиологический раствор с фосфатным буфером по Дульбекко (DPBS)/физиологический раствор с трис-буфером ¹)		
гНА	Все уровни дозы	≤ 25 мкг/дозу

5

¹ Состав DPBS: 200 мг/мл KCl (2,68 мМ), 200 мг/мл K₂HPO₄ (1,47 мМ), 8000 мг/мл NaCl (136,9 мМ), 2160 мг/мл Na₂HPO₄*7H₂O (8,06 мМ); физиологический раствор с трис-буфером: 20 мМ трис, 100 мМ NaCl, pH 7,5.

10 Схема исследования

Настоящее исследование представляет собой рандомизированное многоцентровое исследование с увеличением дозы в трех группах, получающих различные дозы. Каждому субъекту вводили две дозы с интервалом 21 день (в 1 и 22 дни). Исследуемая популяция составляла около 150 здоровых добровольцев в возрасте от 18 до 55 лет. Исследование выполняли в виде двух частей.

15 Часть А (охватывающая последующее наблюдение с 1 по 36 день) и часть В (охватывающая последующее наблюдение с 37 по 208 день). Исследование выполняли в 4 центрах в Великобритании - в Бирмингеме, Бристоле, Ньюкасле, Саутгемптоне. Способ иммунизации представлял собой внутримышечную (в/м) инъекцию.

20 Цели

Основная цель:

Основная цель настоящего исследования - выполнить оценку безопасности, переносимости и иммуногенности инактивированной вакцины-кандидата против SARS-CoV-2 с адъювантом в

период до 14 дней после завершения двухдозовой (в 1 и 22 дни) схемы вакцинации у здоровых взрослых субъектов в возрасте от 18 до 55 лет.

Второстепенные цели:

- 5 Определить оптимальный уровень дозы инактивированной вакцины-кандидата против SARS-CoV-2 с адъювантом у здоровых взрослых субъектов в возрасте от 18 до 55 лет.
Выполнить оценку безопасности, переносимости и иммуногенности инактивированной вакцины-кандидата против SARS-CoV-2 с адъювантом в период до 6 месяцев после последней вакцинации у здоровых взрослых субъектов в возрасте от 18 до 55 лет.

10 Таблица 13. Конечные показатели исследования

Основные конечные показатели	Второстепенные конечные показатели
БЕЗОПАСНОСТЬ + Частота и тяжесть нежелательных явлений (НЯ), зафиксированных в процессе направленного опроса (местных и системных реакций), в течение 7 дней после любой вакцинации.	БЕЗОПАСНОСТЬ + Частота и тяжесть любого незапрашиваемого НЯ до 36 дня. + Частота и тяжесть любого НЯ, связанного с применением вакцины, до 36 дня. + Частота и тяжесть любого НЯ до 208 дня. + Частота и тяжесть любого НЯ, связанного с применением вакцины, до 208 дня. + Частота и тяжесть любого СНЯ до 36 дня. + Частота и тяжесть любого НЯОЗ до 36 дня. + Частота и тяжесть любого СНЯ до 208 дня. + Частота и тяжесть НЯОЗ до 208 дня.
ИММУНОГЕННОСТЬ + Геометрический средний титр (GMT) нейтрализующих антител против SARS-CoV-2, согласно анализу микронейтрализации вируса дикого типа на 36 день.	ИММУНОГЕННОСТЬ + Иммунный ответ, согласно измерениям титра нейтрализующих антител против SARS-CoV-2 на 8, 22, 106 и 208 дни. + Доля субъектов с сероконверсией, определяемой по нейтрализующим антителам, на 8, 22, 36, 106 и 208 дни. + Кратное увеличение титра нейтрализующих антител против SARS-CoV-2 на 8, 22, 36, 106 и 208 день по сравнению с исходным уровнем. + GMT для IgG-антител против SARS-CoV-2,

	<p>согласно определению IgG S-твердофазным ИФА на 1, 8, 22, 36, 106 и 208 дни.</p> <p>+ Доля субъектов с сероконверсией, определяемой по IgG-антителам против SARS-CoV-2 согласно твердофазному ИФА, на 8, 22, 36, 106 и 208 дни.</p>
--	---

Результаты - безопасность и переносимость

Основной конечный показатель:

- 5 Частота и тяжесть нежелательных явлений (НЯ), зафиксированных в процессе направленного опроса (местных и системных реакций), в течение 7 дней после каждой вакцинации. Реакции в месте инъекции, зафиксированные в процессе направленного опроса, включали боль в области инъекции, зуд, болезненность, покраснение и отек/уплотнение. Системные реакции, зафиксированные в процессе направленного опроса, включали лихорадку/повышенную
- 10 температуру тела, утомляемость, головную боль, тошноту/рвоту, боль в мышцах.

В общей сложности 81,7% участников сообщали о по меньшей мере одной реакции, зафиксированной в процессе направленного опроса, в течение 7 дней после любой вакцинации.

15 > 47,7% (после первой вакцинации) и 51,3% (после второй вакцинации) участников испытывали реакцию в месте инъекции, зафиксированную в процессе направленного опроса.

> 52,3% (после первой вакцинации) и 52,0% (после второй вакцинации) участников испытывали системную реакцию, зафиксированную в процессе направленного опроса.

+ Все НЯ, зафиксированные в процессе направленного опроса, во всех группах дозы оценивали как легкие или умеренные, за исключением 3 явлений, зарегистрированных 2 участниками, которые испытали тяжелые (3 степени) нежелательные явления, зафиксированные в процессе направленного опроса (один субъект: сильная головная боль и утомляемость; один субъект: тяжелая утомляемость). Оба участника находились в группе, получавшей высокую дозу.

20

+ Большинство НЯ, зафиксированных в процессе направленного опроса, прошли в течение 7 дней после вакцинации.

25

Местные НЯ, зафиксированные в процессе направленного опроса:

+ При всех уровнях дозы 66,7% вакцинированных сообщили о по меньшей мере одной реакции в месте инъекции, зафиксированной в процессе направленного опроса (статистически значимые

различия отсутствовали; общее значение p 0,631), причем 68,6% имели место в группе низкой дозы, 60,8% - средней дозы и 70,6% - высокой дозы

- + Наиболее распространенной реакцией в месте инъекции после любой вакцинации являлась болезненность, проявлявшаяся у 58,2% во всех группах дозы, и боль в месте инъекции у 41,8% во всех группах дозы.

Системные НЯ, зафиксированные в процессе направленного опроса:

- + При всех уровнях дозы 69,3% вакцинированных сообщили о по меньшей мере одной системной реакции, зафиксированной в процессе направленного опроса (статистически значимые различия между группами отсутствовали; общее значение p 0,507); частота вакцинированных с симптомами, зафиксированными в процессе направленного опроса, составляла 72,5% как при низкой, так и при высокой дозе, и 62,7% - в группе средней дозы.
- + В целом наиболее часто регистрируемые системные нежелательные явления, зафиксированные в процессе направленного опроса после вакцинации, включали головную боль (46,4%), утомляемость (39,2%) и боль в мышцах (32,7%).

Незапрашиваемые НЯ:

- + В целом 39,2% участников сообщили о по меньшей мере одном незапрашиваемом нежелательном явлении. Статистически значимых различий между группами дозы не наблюдали.
- + Все незапрашиваемые нежелательные явления являлись легкими и умеренными.
- + 2 случая COVID-19 были подтверждены ПЦР до 36 дня. Один легкий случай произошел у участника в группе средней дозы через 16 дней после первой вакцинации. Умеренный случай COVID-19 был подтвержден ПЦР у участника в группе низкой дозы через 4 дня после второй вакцинации.
- + До 36 дня частота незапрашиваемых нежелательных явлений, считающихся связанными с лечением, составляла 17,6% (27/153), причем 23,5% наблюдали в группе низкой дозы, 13,7% - в группе средней дозы и 15,7% - в группе высокой дозы.
- + Зарегистрировано одно нежелательное явление особого значения (термин для явления: обморожение); которое исследователь считал легким и не связанным с исследуемой вакциной.
- + НЯОЗ регистрировали как серьезное нежелательное явление согласно протоколу (важное с медицинской точки зрения состояние); о других серьезных нежелательных явлениях не сообщалось.

- 35 Выводы - безопасность и переносимость

+ Вакцина-кандидат в целом была безопасна и хорошо переносилась во всех протестированных группах дозы, независимый совет по мониторингу данных безопасности не выявил проблем с безопасностью.

5 + Статистически значимые различия между группами дозы, а также различия между первой и второй вакцинациями с точки зрения реактогенности отсутствовали.

+ Большинство нежелательных явлений (НЯ) были легкими или умеренными, лишь два субъекта сообщили о тяжелых НЯ, зафиксированных в процессе направленного опроса (головной боли и утомляемости).

+ Все НЯ, зафиксированные в процессе направленного опроса, быстро прошли.

10 + Лишь 17,6% незапрашиваемых нежелательных явлений до 36 дня считались связанными с вакциной, ни одного тяжелого незапрашиваемого НЯ не зарегистрировало.

+ Серьезные НЯ, связанные с лечением, отсутствовали.

Результаты - иммуногенность

15

Нейтрализующие антитела согласно измерению при MNA50

Нейтрализующие антитела измеряли посредством анализа микронейтрализации (MNA50). Клетки Vero/E6 высевали при $2,5 \times 10^5$ клеток/мл в объеме 100 мкл/лунку в титрационный микропланшет и инкубировали в течение ночи при 37°C. Образцы сыворотки субъектов инактивировали нагреванием при 56°C в течение 30 минут. Планшет для нейтрализации, содержащий вирус и образцы сыворотки, готовили при 37°C в течение 1-1,5 часов. Затем нейтрализованный вирус переносили к клеткам Vero/E6 в титрационном микропланшете и инкубировали при 37°C в течение 1-1,5 часов. Клетки наслаивали в 2% СМС в 2xMEM и инкубировали при 37°C в течение 22-26 часов. Клетки фиксировали 0% формалином при 25 комнатной температуре в течение > 8 часов. Затем визуализировали бляшки с использованием антитела против RBD шипов SARS-CoV-2, обнаруживали с использованием вторичного антитела и ПХ-полимера. Подсчитывали значение БОЕ/лунку и использовали его для расчета ND₅₀.

30 + Наблюдали четкую зависимость ответа от дозы, причем максимальный средний геометрический титр (GMT) нейтрализующих антител получили в группе высокой дозы как в 22 (GMT 46,5; 95% ДИ: 38,79, 55,66), так и в 36 день (GMT 530,4; 95% ДИ: 421,49, 667,52) – см. фигуру 23.

35 + В 36 день GMT в группе высокой дозы статистически значимо превышал аналогичный показатель в каждой из других групп дозы. GMT в группе низкой дозы составлял 161,1 (95% ДИ: 121,35, 213,82), а в группе средней дозы - 222,3 (95% ДИ: 171,84, 287,67)

+ Кратность увеличения GMT нейтрализующих антител в 36 день составляла 5,55 (95% ДИ: 4,18, 7,37) в группе низкой дозы, 7,22 (95% ДИ: 5,64, 9,25) в группе средней дозы и 17,68 (95% ДИ: 14,04, 22,26) в группе высокой дозы.

5 + В 22 день пред второй вакцинацией в рамках исследования количество участников с сероконверсией согласно нейтрализующим антителам (заданной как ≥ 4 -кратное увеличение по сравнению с исходным уровнем) составило 10,0% (5/50 участников)

10 + В 36 день у 90,0% (95% ДИ: 0,78, 0,97) участников в группе высокой дозы имела место сероконверсия, что статистически значимо превышало аналогичный показатель в группе низкой дозы (51,0%; 95% ДИ: 0,37, 0,65) и в группе средней дозы (73,5%; 95% ДИ: 0,59, 0,85) – см. фигуру 24.

15 *Антитела, связывающие S-белок, согласно измерениям посредством твердофазного ИФА IgG*
Антитела, связывающие S-белок, обнаруживали посредством твердофазного ИФА IgG против белка шипов SARS-CoV-2. На планшете для твердофазного ИФА иммобилизовали белок шипов (Wuhan). Антитела против S-белка в образце сыворотки связывались с иммобилизованным антигеном белка шипов, и их обнаруживали с использованием вторичного (конъюгированного с пероксидазой) антитела против IgG человека. Результаты представлены в виде лабораторных единиц твердофазного ИФА на мл (ELU/мл). Доступную для приобретения сыворотку человека, прошедшую скрининг на предмет высоких существующих титров антитела против S-белка, использовали в качестве контроля.

20 + Титры IgG-антител против S-белка коррелировали с титрами нейтрализующих антител ($r=0,79$, $p < 0,001$) - см. фигуру 25.

25 + Аналогично титру нейтрализующих антител, наблюдали четкую зависимость ответа от дозы, причем максимальный средний GMT нейтрализующих антител получили в группе высокой дозы как в 22 (GMT 30,0 (95% ДИ: 26,92, 33,48)), так и в 36 день (GMT 2147,9 (95% ДИ: 1705,98, 2704,22)) – см. фигуру 26.

30 + В 36 день GMT в группе высокой дозы статистически значимо превышал аналогичный показатель в каждой из других групп дозы. GMT в группе низкой дозы составлял 325,1 (95% ДИ: 245,45, 430,46), а в группе средней дозы - 691,6 (95% ДИ: 494,91, 966,52)

+ GMFR для антител, связывающих S-белок, в 36 день составляла 12,69 (95% ДИ: 9,54, 16,88) в группе низкой дозы, 26,16 (95% ДИ: 18,73, 36,53) в группе средней дозы и 85,91 (95% ДИ: 68,24, 108,17) в группе высокой дозы.

35 + В 36 день сероконверсия имела место у 100,0% (95% ДИ: 0,93, 1,00) участников в группе высокой дозы и у 89,3% (95% ДИ: 0,78, 0,97) в группе средней дозы, а также у 84,3% (95% ДИ:

0,71, 0,93) ($p=0,053$ по сравнению с группой высокой дозы) в группе низкой дозы ($p=0,017$ по сравнению с группой высокой дозы).

Клеточный ответ

5 Исследовательские конечные показатели позволяли оценить, согласно анализу ELISpot с ИФН-гамма, Т-клеточный ответ против S-белка, белка мембраны и белка нуклеокапсида. Выделенные МПК (свежие) стимулировали пептидами S-, M- и N-белков SARS-CoV-2. Продукцию интерферона-гамма Т-клетками обнаруживали с использованием антитела против ИФН γ и визуализировали с использованием меченого вторичного антитела. При этом образовывались

10 пятна там, где активированные Т-клетки высвобождали интерферон-гамма. Использовали нулевой контроль и контроль с фитогемагглютинином (ФГА). Использовали порог реакционной способности, составлявший 6 пятен, т.е. образец считали реакционноспособным по отношению к отдельной панели для стимуляции (объединенные пептиды) при нормированном количестве пятен (за вычетом количества в нулевом контроле) на $2,10 \times 10^5$ МПК ≥ 6 .

15

В 36 день в группе высокой дозы 76% участников исследования (34/45) характеризовались реакционной способностью по отношению к объединенным пептидам, охватывающим полноразмерный S-белок (см. фигуру 27), 36% (16/45) - по отношению к M-белку (см. фигуру 28) и 49% (22/45) - по отношению к N-белку (см. фигуру 29).

20

Заключение - иммуногенность

+ Вакцина-кандидат характеризовалась высокой иммуногенностью, причем у более чем 90% всех участников исследования развивался значительный уровень антител против белка шипов вируса SARS-CoV-2 во всех протестированных группах дозы.

25 + Частота сероконверсии (SCR) в отношении IgG-антител, связывающих S-белок, составила 89,8% в группе средней дозы и 100% в группе высокой дозы.

+ Через две недели после завершения двухдозовой схемы кратность увеличения геометрического среднего (GMFR) по сравнению с исходным уровнем составила 26 в группе средней дозы и 86 в группе высокой дозы.

30 + Следует отметить, что ответ на основе IgG-антител хорошо коррелировал с титрами нейтрализующих антител (MNA50) ($r=0,79$, $p < 0,001$).

+ Вакцина-кандидат индуцировала ответ в зависимости от дозы, причем средний геометрический титр (GMTs) как IgG, так и нейтрализующих антител был статистически значимо выше в группе высокой дозы по сравнению с группами низкой и средней дозы.

+ В группе высокой дозы GMT нейтрализующих антител, измеренный через 2 недели после завершения 2-дозовой схемы, соответствовал уровням в панели образцов сыворотки выздоровевших субъектов или превышал его (GMT 530,4 (95% ДИ: 421,49, 667,52)).

5 + При отношении $GMT \geq 1$ для вакцины по сравнению с сывороткой выздоровевших субъектов зарегистрирована эффективность вакцины более 80% по сравнению с другими вакцинами*).

*)Earle et al. MedRxiv, March 2021, <https://doi.org/10.1101/2021.03.17.20200246>; Khoury et al. MedRxiv, March 2021, <https://doi.org/10.1101/2021.03.09.21252641>

10 + Вакцина-кандидат индуцировала широкий Т-клеточный ответ у всех участников, причем Т-клетки, продуцирующие ИФН-гамма специфично по отношению к S-белку, М- и N-белку обнаружили у 75,6 %, 35,6% и 48,9% участников исследования, соответственно.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В дополнительных аспектах настоящего изобретения предложены:

15 A1. Вакцина против SARS-CoV-2, содержащая оптимально (т.е. с сохранением нативной поверхности S-белка) инактивированные частицы SARS-CoV-2, причем указанная частица SARS-CoV-2 способна вызывать сероконверсию у субъекта, которому вводят указанную вакцину против SARS-CoV-2, по меньшей мере с 70% вероятностью.

20 A2. Вакцина против SARS-CoV-2 согласно аспекту A1, характеризующаяся тем, что указанная частица SARS-CoV-2 способна вызывать сероконверсию у субъекта, которому вводят указанную вакцину против SARS-CoV-2, по меньшей мере с 80%, 85%, 90% или 95% вероятностью.

25 A3. Вакцина согласно аспекту A1 или A2, характеризующаяся тем, что указанная частица SARS-CoV-2 содержит РНК-геном, соответствующий последовательности ДНК, представленной в любой из нуклеотидных последовательностей

- SEQ ID NO: 1 (см. Genbank NC_045512.2), или вариантной нуклеотидной последовательности, по меньшей мере на 85% идентичной SEQ ID NO: 1, и способна выполнять упаковку вирулентного SARS-CoV-2; или
- SEQ ID NO: 9 (см. NCBI MT066156), или вариантной нуклеотидной последовательности, по меньшей мере на 85% идентичной SEQ ID NO: 1, и способна выполнять упаковку вирулентного SARS-CoV-2; или
- SEQ ID NO: 18 (см. NCBI MW598408), или вариантной нуклеотидной последовательности, по меньшей мере на 85% идентичной SEQ ID NO: 18, и способна выполнять упаковку вирулентного SARS-CoV-2; или

- SEQ ID NO: 20 (см. NCBI MW520923), или вариантной нуклеотидной последовательности, по меньшей мере на 85% идентичной SEQ ID NO: 20, и способна выполнять упаковку вирулентного SARS-CoV-2; или
- 5 • SEQ ID NO: 22 (см. NCBI MW422256), или вариантной нуклеотидной последовательности, по меньшей мере на 85% идентичной SEQ ID NO: 22, и способна выполнять упаковку вирулентного SARS-CoV-2; или
- SEQ ID NO: 22 (см. NCBI MW422256), или вариантной нуклеотидной последовательности, по меньшей мере на 85% идентичной SEQ ID NO: 24, и способна выполнять упаковку вирулентного SARS-CoV-2; или
- 10 • SEQ ID NO: 22 (см. NCBI MW422256), или вариантной нуклеотидной последовательности, по меньшей мере на 85% идентичной SEQ ID NO: 26, и способна выполнять упаковку вирулентного SARS-CoV-2.

A4. Вакцина согласно любому из аспектов A1-A3, характеризующаяся тем, что указанная частица SARS-CoV-2 содержит S-белок, заданный аминокислотной последовательностью

- 15 • SEQ ID NO: 3, или вариантной аминокислотной последовательностью, по меньшей мере на 95% идентичной SEQ ID NO: 3, и способна выполнять упаковку вирулентного SARS-CoV-2; или
- SEQ ID NO: 11, или вариантной аминокислотной последовательностью, по меньшей мере на 95% идентичной SEQ ID NO: 3, и способна выполнять упаковку вирулентного
- 20 SARS-CoV-2; или
- SEQ ID NO: 19, или вариантной аминокислотной последовательностью, по меньшей мере на 95% идентичной SEQ ID NO: 3, и способна выполнять упаковку вирулентного SARS-CoV-2; или
- SEQ ID NO: 21, или вариантной аминокислотной последовательностью, по меньшей мере на 95% идентичной SEQ ID NO: 3, и способна выполнять упаковку вирулентного
- 25 SARS-CoV-2; или
- SEQ ID NO: 23, или вариантной аминокислотной последовательностью, по меньшей мере на 95% идентичной SEQ ID NO: 3, и способна выполнять упаковку вирулентного SARS-CoV-2; или
- 30 • SEQ ID NO: 25, или вариантной аминокислотной последовательностью, по меньшей мере на 95% идентичной SEQ ID NO: 3, и способна выполнять упаковку вирулентного SARS-CoV-2; или
- SEQ ID NO: 27, или вариантной аминокислотной последовательностью, по меньшей мере на 95% идентичной SEQ ID NO: 3, и способна выполнять упаковку вирулентного
- 35 SARS-CoV-2.

- 5 A5. Вакцина против SARS-CoV-2 согласно любому из аспектов A1-A4, характеризующаяся тем, что указанная частица SARS-CoV-2 содержит полипротеин, выбранный из аминокислотных последовательностей, представленных любой из SEQ ID NO: 2, 10, 13 или 16, предпочтительно SEQ ID NO: 10, или вариантной аминокислотной последовательностью, по меньшей мере на 95% идентичной любой из SEQ ID NO: 2, 10, 13 или 16, предпочтительно SEQ ID NO: 10, и способна выполнять упаковку вирулентного SARS-CoV-2.
- 10 A6. Вакцина против SARS-CoV-2 согласно любому из аспектов A1- A5, характеризующаяся тем, что SARS-CoV-2 инактивируют посредством химической инактивации, термической инактивации, pH-инактивации, УФ-инактивации или радиационной инактивации.
- 15 A7. Вакцина против SARS-CoV-2 согласно аспекту A6, характеризующаяся тем, что химическая инактивация включает приведение частиц SARS-CoV-2 в контакт с химическим инактивирующим агентом на более продолжительное время, чем требуется для полной инактивации SARS-CoV-2, согласно измерениям посредством анализа бляшек, или согласно измерениям посредством анализа бляшек плюс один день.
- A8. Вакцина против SARS-CoV-2 согласно аспекту A7, характеризующаяся тем, что химическая инактивация включает приведение частицы SARS-CoV-2 в контакт с формальдегидом и/или бета-пропиолактоном, предпочтительно бета-пропиолактоном.
- 20 A9. Вакцина против SARS-CoV-2 согласно аспекту A8, характеризующаяся тем, что инактивация формальдегидом и/или бета-пропиолактоном включает приведение частицы SARS-CoV-2 в контакт с формальдегидом и/или бета-пропиолактоном на время от 2 до 10 дней.
- 25 A10. Вакцина против SARS-CoV-2 согласно любому из аспектов A6-A9, характеризующаяся тем, что химическую инактивацию выполняют при температуре около 4°C или около 22°C.
- A11. Вакцина против SARS-CoV-2 согласно любому из аспектов A1-A10, дополнительно содержащая адъювант.
- 30 A12. Вакцина против SARS-CoV-2 согласно аспекту A11, характеризующаяся тем, что адъювант представляет собой CpG, предпочтительно CpG 1018, а также необязательно содержит адъювант на основе соли алюминия.

- A13. Вакцина против SARS-CoV-2 согласно аспекту A12, характеризующаяся тем, что адъювант на основе соли алюминия представляет собой гидроксид алюминия или фосфат алюминия.
- 5 A14. Вакцина против SARS-CoV-2 согласно аспекту A13, характеризующаяся тем, что гидроксид алюминия содержит менее 1,25 ppb (миллиардных долей) Си.
- 10 A15. Вакцина против SARS-CoV-2 согласно любому из аспектов A12-A14, характеризующаяся тем, что отношение «алюминий-содержащий адъювант:СрG» (масс/масс) составляет около 1:10, около 1:5, около 1:4, около 1:3, около 1:2, около 1:1, около 2:1, около 3:1, около 4:1, около 5:1, около 10:1, предпочтительно от около 1:3 до 3:1, более предпочтительно от около 1:2 до 1:1, наиболее предпочтительно около 1:2.
- 15 A16. Вакцина против SARS-CoV-2 согласно любому из аспектов A12-A14, характеризующаяся тем, что количество свободного (несвязанного) СрG в составе вакцины составляет более 10%, более 20%, более 30%, более 40%, более 50%, более 60%, более 70%, более 80%, более 90%, более 95%, предпочтительно от около 70% до 95%, наиболее предпочтительно от около 80% до 90%.
- A17. Вакцина против SARS-CoV-2 согласно любому из аспектов A1-A16, характеризующаяся тем, что вакцинная композиция содержит по меньшей мере один буфер, предпочтительно фосфатный буфер.
- 20 A18. Вакцина против SARS-CoV-2 согласно любому из A11-A13, характеризующаяся тем, что указанная вакцина содержит или дополнительно содержит адъювант, содержащий пептид и молекулу дезоксиинозин-содержащего иммуностимулирующего олигодезоксинуклеотида (I-ODN).
- 25 A19. Вакцина против SARS-CoV-2 согласно аспекту A18, характеризующаяся тем, что пептид содержит последовательность KLKL₅KLK (SEQ ID NO: 5) и I-ODN, содержащий олиго-d(IC)₁₃ (SEQ ID NO: 6).
- A20. Вакцина против SARS-CoV-2 согласно любому из аспектов A1-A19, дополнительно содержащая одно или более из фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.
- 30 B1. Набор, содержащий вакцину против SARS-CoV-2 согласно любому из аспектов A1-A15.
- B2. Набор согласно аспекту B1, дополнительно содержащий вторую вакцину.

В3. Набор согласно аспекту В2, характеризующийся тем, что вторая вакцина представляет собой еще одну вакцину против вируса SARS-CoV-2 (например, основанную на другой технологии, например, мРНК или аденовирусном векторе), вакцину против вируса гриппа или вакцину против вируса чикунгунья.

5

С1. Способ, включающий введение первой дозы профилактически или терапевтически эффективного количества вакцины против SARS-CoV-2 согласно любому из аспектов А1-А15 субъекту, нуждающемуся в этом.

10

С2. Способ согласно аспекту С1, дополнительно включающий введение второй дозы профилактически или терапевтически эффективного количества вакцины против SARS-CoV-2.

С3. Способ согласно аспекту С1 или С2, характеризующийся тем, что вторую дозу вакцины против SARS-CoV-2 вводят через около 7 дней после первой дозы вакцины против SARS-CoV-2.

15

С4. Способ согласно аспекту С1 или С2, характеризующийся тем, что вторую дозу вакцины против SARS-CoV-2 вводят через около 14 дней после первой дозы вакцины против SARS-CoV-2.

20

С5. Способ согласно аспекту С1 или С2, характеризующийся тем, что вторую дозу вакцины против SARS-CoV-2 вводят через около 21 день после первой дозы вакцины против SARS-CoV-2.

С6. Способ согласно аспекту С1 или С2, характеризующийся тем, что вторую дозу вакцины против SARS-CoV-2 вводят через около 28 дней после первой дозы вакцины против SARS-CoV-2.

25

С7. Способ согласно любому из аспектов С1-С6, характеризующийся тем, что указанное введение приводит к продукции нейтрализующих антител против SARS-CoV-2.

С8. Способ согласно любому из аспектов С1-С7, характеризующийся тем, что профилактически или терапевтически эффективное количество вакцины против SARS-CoV-2 определено как от около 0,01 до 25 мЕд ОП (миллиединиц оптической плотности \times время в минутах), предпочтительно от около 0,05 до 10 мЕд ОП, более предпочтительно

от около 0,1 до 5 мЕд ОП, наиболее предпочтительно от около 0,25 до 2,5 мЕд ОП, согласно оценке методом ЭХ-ВЭЖХ.

- 5 С9. Способ согласно любому из аспектов С1-С7, характеризующийся тем, что профилактически или терапевтически эффективное количество вакцины против SARS-CoV-2 определено как от около 0,05 до 50 мкг общего белка, от около 0,1 до 25 мкг, от около 0,25 до 12,5 мкг, предпочтительно от около 0,5 до 5 мкг общего белка, согласно измерению посредством (μ)ВСА.
- 10 С10. Способ согласно любому из аспектов С1-С7, характеризующийся тем, что профилактически или терапевтически эффективное количество вакцины против SARS-CoV-2 определено как от около 0,025 до 25 мкг S-белка, от около 0,05 до 12,5 мкг, от около 0,125 до 6,25 мкг, предпочтительно от около 0,25 до 2,5 мкг S-белка, согласно оценке посредством твердофазного ИФА.
- 15 D1. Способ получения вакцины против SARS-CoV-2, включающий
- (i) посев SARS-CoV-2 на клетки Vero с получением в результате этого культуральной среды, содержащей SARS-CoV-2;
- (ii) сбор культуральной среды, полученной на этапе (i);
- (iii) осаждение собранной культуральной среды, полученной на этапе (ii), за счет чего получают надосадочную жидкость с SARS-CoV-2; и
- 20 (iv) оптимальную инактивацию SARS-CoV-2 в надосадочной жидкости с SARS-CoV-2, полученном на этапе (iii), за счет чего получают инактивированный SARS-CoV-2.
- D2. Способ согласно аспекту D1, дополнительно включающий концентрирование культуральной среды, полученной на этапе (ii), перед этапом (iii).
- 25 D3. Способ согласно аспекту D1 или D2, характеризующийся тем, что осаждение (iii) включает приведение культуральной среды, полученной на этапе (ii), в контакт с протаминсульфатом или бензоназой.
- D4. Способ согласно любому из аспектов D1-D3, дополнительно включающий (v) диализ инактивированного SARS-CoV-2, полученного на этапе (iv) с получением в результате этого диализованного SARS-CoV-2.

- D5. Способ согласно аспекту D4, дополнительно включающий (vi) фильтрацию диализованного SARS-CoV-2, полученного на этапе (v).
- 5 D6. Способ согласно любому из аспектов D1-D5, характеризующийся тем, что инактивацию выполняют посредством химической инактивации, термической инактивации, pH-инактивации или УФ-инактивации.
- D7. Способ согласно аспекту D6, характеризующийся тем, что химическая инактивация включает приведение частицы SARS-CoV-2 в контакт с химическим инактивирующим агентом в течение по меньшей мере 4 дней
- 10 D8. Способ согласно аспекту D6 или D7, характеризующийся тем, что химический инактивирующий агент содержит формальдегид.
- D9. Способ согласно любому из аспектов D6-D8, характеризующийся тем, что химическую инактивацию выполняют при температуре около 4°C или около 22°C.
- D10. Способ согласно аспекту D8 или D9, дополнительно включающий нейтрализацию формальдегида.
- 15 D11. Способ согласно аспекту D10, характеризующийся тем, что нейтрализацию выполняют с помощью метабисульфита натрия.
- D12. Способ согласно любому из аспектов D1-D11, характеризующийся тем, что химическую инактивацию выполняют с помощью BPL, предпочтительно в концентрации от 300 до 700 ppm, более предпочтительно 500 ppm, и в течение от около 1 до 48 ч, предпочтительно от 20 до 28 ч, наиболее предпочтительно в течение 24 часов \pm 2 часов (также, например, \pm 1 час или \pm 0,5 часа) при температуре от 2°C до 8°C.
- 20 D13. Способ согласно аспекту D10, характеризующийся тем, что после химической инактивации выполняют этап гидролиза в течение 2,5 часов \pm 0,5 часа при температуре от 25 35°C до 39°C, предпочтительно около 37°C.
- E1. Применение оптимально инактивированной вакцины против SARS-CoV-2 согласно любому из аспектов A1-A15 для лечения и профилактики инфекции SARS-CoV-2.

- 5 E2. Применение согласно аспекту E1, характеризующееся тем, что инактивированную вакцину против SARS-CoV-2 вводят в первой дозе терапевтически эффективного количества субъекту, нуждающемуся в этом.
- 5 E3. Применение согласно аспекту E2, характеризующееся тем, что инактивированную вакцину против SARS-CoV-2 вводят субъекту во второй дозе терапевтически эффективного количества.
- E4. Применение согласно аспекту E3, характеризующееся тем, что вторую дозу инактивированной вакцины против SARS-CoV-2 вводят через около 7 дней после первой дозы вакцины против SARS-CoV-2.
- 10 E5. Применение согласно аспекту E3, характеризующееся тем, что вторую дозу вакцины против SARS-CoV-2 вводят через около 14 дней после первой дозы вакцины против SARS-CoV-2.
- 15 E6. Применение согласно аспекту E3, характеризующееся тем, что вторую дозу вакцины против SARS-CoV-2 вводят через около 21 дней после первой дозы вакцины против SARS-CoV-2.
- E7. Применение согласно аспекту E3, характеризующееся тем, что вторую дозу вакцины против SARS-CoV-2 вводят через около 28 дней после первой дозы вакцины против SARS-CoV-2.
- 20 E8. Применение согласно любому из аспектов E1-E6, характеризующееся тем, что указанное введение приводит к продукции нейтрализующих антител против SARS-CoV-2.
- F1. Фармацевтическая композиция для применения при лечении и профилактике инфекции SARS-CoV-2, причем указанная фармацевтическая композиция содержит оптимально инактивированную вакцину против SARS-CoV-2 согласно любому из аспектов A1-A15.
- 25 F2. фармацевтическая композиция согласно аспекту F1, характеризующаяся тем, что инактивированную вакцину против SARS-CoV-2 вводят в первой дозе терапевтически эффективного количества субъекту, нуждающемуся в этом.
- 30 F3. Применение согласно аспекту F2, характеризующееся тем, что инактивированную вакцину против SARS-CoV-2 вводят субъекту во второй дозе терапевтически эффективного количества.

- F4. Применение согласно аспекту F3, характеризующееся тем, что вторую дозу инактивированной вакцины против SARS-CoV-2 вводят через около 7 дней после первой дозы вакцины против SARS-CoV-2.
- 5 F5. Применение согласно аспекту F3, характеризующееся тем, что вторую дозу вакцины против SARS-CoV-2 вводят через около 14 дней после первой дозы вакцины против SARS-CoV-2.
- F6. Применение согласно аспекту F3, характеризующееся тем, что вторую дозу вакцины против SARS-CoV-2 вводят через около 21 дней после первой дозы вакцины против SARS-CoV-2.
- 10 F7. Применение согласно аспекту F3, характеризующееся тем, что вторую дозу вакцины против SARS-CoV-2 вводят через около 28 дней после первой дозы вакцины против SARS-CoV-2.
- F8. Применение согласно любому из аспектов F1-F6, характеризующееся тем, что указанное введение приводит к продукции нейтрализующих антител против SARS-CoV-2.
- 15 G1. Вакцина против SARS-CoV-2, содержащая эффективное количество антигена, причем указанное эффективное количество способно вызывать сероконверсию а субъекта, которому вводят указанную вакцину против SARS-CoV-2, по меньшей мере с 70% вероятностью.
- 20 G2. Вакцина против SARS-CoV-2 согласно аспекту G1, характеризующаяся тем, что указанное эффективное количество способно вызывать сероконверсию у субъекта, которому вводят указанную вакцину против SARS-CoV-2, по меньшей мере с 80%, 85%, 90% или 95% вероятностью.
- 25 G3. Вакцина против SARS-CoV-2 согласно аспекту G1 или G3, характеризующаяся тем, что указанное эффективное количество составляет от около 1 до 100 ЕА/дозу, предпочтительно от около 2 до 75 ЕА/дозу, предпочтительно от около 3 до 60 ЕА/дозу, более предпочтительно от около 3 до 55 ЕА/дозу, более предпочтительно от около 3 до 53 ЕА/дозу.
- 30 G4. Вакцина против SARS-CoV-2 согласно аспекту G3, характеризующаяся тем, что указанное эффективное количество определяют посредством твердофазного ИФА, причем единицы

антигена (ЕА) соответствуют ACE-2-связывающей способности белка шипов, использованного в качестве стандарта.

- 5 Н1. Иммуногенная композиция для стимуляции иммунного ответа против коронавируса тяжелого острого респираторного синдрома-2 (SARS-CoV-2), содержащая антиген SARS-CoV-2 и агонист Toll-подобного рецептора 9 (TLR9), причем антиген SARS-CoV-2 представляет собой инактивированный цельный SARS-CoV-2, агонист TLR9 представляет собой олигонуклеотид длиной от 10 до 35 нуклеотидов, содержащий неметилированный мотив цитидинфосфогуанозин (CpG), и антиген SARS-CoV-2 и олигонуклеотид
- 10 присутствуют в иммуногенной композиции в количествах, эффективно стимулирующих иммунный ответ против антигена SARS-CoV-2 у субъекта-млекопитающего.
- Н2. Композиция согласно аспекту Н1, характеризующаяся тем, что олигонуклеотид содержит последовательность 5'-AACGTTTCGAG-3' (SEQ ID NO:30).
- Н3. Композиция согласно аспекту Н1, характеризующаяся тем, что олигонуклеотид содержит
- 15 последовательность 5'-TGACTGTGAA CGTTCGAGATGA-3' (SEQ ID NO: 4).
- Н4. Композиция по любому из аспектов Н1-3, характеризующаяся тем, что олигонуклеотид содержит модифицированный нуклеозид, причем указанный модифицированный нуклеозид необязательно выбран из группы, состоящей из 2'-дезоксидезокси-7-дезагуанозина, 2'-дезоксидезокси-6-тиогуанозина, арабиногуанозина, 2'-дезоксидезокси-2'-замещенного арабиногуанозина и 2'-О-замещенного арабиногуанозина.
- 20
- Н5. Композиция согласно аспекту Н4 характеризующаяся тем, что олигонуклеотид содержит последовательность 5'-TCG₁AACG₁TTCG₁-3' (SEQ ID NO: 31), где G₁ представляет собой 2'-дезоксидезокси-7-дезагуанозин, причем указанный олигонуклеотид необязательно содержит последовательность 5'-TCG₁AACG₁TTCG₁-X-G₁CTTG₁CAAG₁CT-5' (SEQ ID NO: 32), и
- 25 G₁ представляет собой 2'-дезоксидезокси-7-дезагуанозин, а X представляет собой глицерин (5'-SEQ ID NO: 31-3'-X-3'-SEQ ID NO: 31-5').
- Н6. Композиция согласно любому из аспектов Н1-5, характеризующаяся тем, что олигонуклеотид содержит по меньшей мере одну тиофосфатную связь, или все нуклеотидные связи представляют собой тиофосфатные связи.
- 30 Н7. Композиция согласно любому из аспектов Н1-6, характеризующаяся тем, что олигонуклеотид представляет собой одноцепочечный олигонуклеотид.

- Н8. Композиция согласно любому из аспектов Н1-7, характеризующаяся тем, что доза иммуногенной композиции объемом 0,5 мл содержит от около 750 до около 3000 мкг олигонуклеотида, или указанная иммуногенная композиция содержит около 750 мкг, около 1000 мкг, около 1500 мкг или около 3000 мкг олигонуклеотида.
- 5 Н9. Композиция согласно любому из аспектов Н1-8, характеризующаяся тем, что антиген SARS-CoV-2 размножают *in vitro* в клетках млекопитающих.
- Н10. Композиция согласно любому из аспектов Н1-9, характеризующаяся тем, что антиген SARS-CoV-2 инактивируют обработкой одним или обоими из формалина и ультрафиолетового излучения.
- 10 Н11. Композиция согласно любому из аспектов Н1-9, характеризующаяся тем, что SARS-CoV-2 инактивируют обработкой бета-пропиолактоном.
- Н12. Композиция согласно любому из аспектов Н1-11, характеризующаяся тем, что SARS-CoV-2 содержит комбинацию по меньшей мере двух различных штаммов вируса из двух различных клад или линий вируса.
- 15 Н13. Композиция согласно любому из аспектов Н1-12, характеризующаяся тем, что доза иммуногенной композиции объемом 0,5 мл содержит от около 0,025 до около 25 мкг белка шипов (S-белка) SARS-CoV-2 или от около 0,25 до около 25 мкг S-белка.
- Н14. Композиция согласно любому из аспектов Н1-13, дополнительно содержащая адъювант на основе соли алюминия.
- 20 Н15. Композиция согласно аспекту Н14, характеризующаяся тем, что адъювант на основе соли алюминия содержит одно или более соединений из группы, состоящей из аморфного гидроксифосфата-сульфата алюминия, гидроксида алюминия, фосфата алюминия и сульфата калия-алюминия
- Н16. Композиция согласно аспекту Н14, характеризующаяся тем, что адъювант на основе соли алюминия содержит гидроксид алюминия.
- 25 Н17. Композиция согласно любому из аспектов Н14-16, характеризующаяся тем, что доза иммуногенной композиции объемом 0,5 мл содержит от около 0,05 до около 0,50 мг Al³⁺, или от около 0,075 до около 0,175 мг Al³⁺, или от около 0,25 до около 0,50 мг Al³⁺, или около 0,375 мг Al³⁺.

- H18. Композиция согласно любому из аспектов H1-17, характеризующаяся тем, что субъект-млекопитающее представляет собой субъекта-человека.
- H19. Набор, содержащий:
- i) иммуногенную композицию согласно любому из аспектов H1-18 и
 - 5 ii) инструкции по введению композиции для стимуляции иммунного ответа против антигена SARS-CoV-2 у субъекта-млекопитающего.
- H20. Набор согласно аспекту H19, дополнительно содержащий iii) шприц и иглу для внутримышечной инъекции иммуногенной композиции.
- 10 H21. Способ стимуляции иммунного ответа против коронавируса тяжелого острого респираторного синдрома-2 (SARS-CoV-2) у субъекта-млекопитающего, включающий введение в иммуногенной композиции согласно любому из аспектов H1-18 субъекту-млекопитающему так, что это приводит к стимуляции иммунного ответа против антигена SARS-CoV-2 у субъекта-млекопитающего.
- 15 H22. Способ согласно аспекту H21, характеризующийся тем, что субъект-млекопитающее представляет собой субъекта-человека, и/или иммуногенную композицию вводят посредством внутримышечной инъекции.
- 20 H23. Применение иммуногенной композиции согласно любому из аспектов H1-18 для стимуляции иммунного ответа против коронавируса тяжелого острого респираторного синдрома-2 (SARS-CoV-2) у субъекта-млекопитающего, причем указанный способ включает введение эффективного количества иммуногенной композиции субъекту.
- H24. Применение иммуногенной композиции согласно любому из аспектов H1-18 для защиты субъекта-млекопитающего от инфекции коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома-2 (SARS-CoV-2), причем указанный способ включает введение эффективного количества иммуногенной композиции субъекту.
- 25 H25. Применение иммуногенной композиции согласно любому из аспектов H1-18 для предотвращения развития заболевания COVID-19 у субъекта-млекопитающего, причем указанный способ включает введение эффективного количества иммуногенной композиции субъекту.

H26. Применение согласно любому из аспектов H23-25, характеризующееся тем, что субъект-млекопитающее представляет собой субъекта-человека, и/или иммуногенную композицию вводят посредством внутримышечной инъекции.

5 В некоторых конкретных вариантах реализации предложен аспект настоящего изобретения, описанный в настоящем документе (например, один или более из вышеприведенных аспектов А-Н, или описанный в прилагаемой формуле изобретения), исключая один или более из следующих аспектов (обозначенных буквой X):

10 X1. Иммуногенная композиция для стимуляции иммунного ответа против коронавируса тяжелого острого респираторного синдрома-2 (SARS-CoV-2), содержащая антиген SARS-CoV-2 и агонист Toll-подобного рецептора 9 (TLR9), причем агонист TLR9 представляет собой олигонуклеотид длиной от 10 до 35 нуклеотидов, содержащий неметилированный мотив цитидинфосфогуанозин (CpG), и антиген SARS-CoV-2 и олигонуклеотид присутствуют в иммуногенной композиции в количествах, эффективно стимулирующих
15 иммунный ответ против антигена SARS-CoV-2 у субъекта-млекопитающего.

X2. Композиция согласно аспекту X1, характеризующаяся тем, что олигонуклеотид содержит последовательность 5'-AACGTTTCGAG-3' (SEQ ID NO: 30).

X3. Композиция согласно аспекту X1, характеризующаяся тем, что олигонуклеотид содержит последовательность 5'-TGACTGTGAACGTTTCGAGATGA-3' (SEQ ID NO: 4).

20 X4. Композиция согласно аспекту X1, характеризующаяся тем, что олигонуклеотид содержит модифицированный нуклеозид, причем указанный модифицированный нуклеозид необязательно выбран из группы, состоящей из 2'-дезоксидезокси-7-дезагуанозина, 2'-дезоксидезокси-6-тиогуанозина, арабиногуанозина, 2'-дезоксидезокси-2'-замещенного арабиногуанозина и 2'-О-замещенного арабиногуанозина.

25 X5. Композиция согласно аспекту H4, характеризующаяся тем, что олигонуклеотид содержит последовательность 5'-TCG₁AACG₁TTCG₁-3' (SEQ ID NO: 31), где G₁ представляет собой 2'-дезоксидезокси-7-дезагуанозин, причем указанный олигонуклеотид необязательно содержит последовательность 5'-TCG₁AACG₁TTCG₁-X-G₁CTTG₁CAAG₁CT-5' (SEQ ID NO: 32), и G₁ представляет собой 2'-дезоксидезокси-7-дезагуанозин, а X представляет собой глицерин (5'-
30 SEQ ID NO: 31-3'-X-3'-SEQ ID NO: 31-5').

- X6. Композиция согласно любому из аспектов X1-5, характеризующаяся тем, что олигонуклеотид содержит по меньшей мере одну тиофосфатную связь, возможно, все нуклеотидные связи представляют собой тиофосфатные связи.
- 5 X7. Композиция согласно любому из аспектов X1-6, характеризующаяся тем, что олигонуклеотид представляет собой одноцепочечный олигонуклеотид.
- X8. Композиция согласно любому из аспектов X1-7, характеризующаяся тем, что доза иммуногенной композиции объемом 0,5 мл содержит от около 750 до около 3000 мкг олигонуклеотида, или указанная иммуногенная композиция необязательно содержит около 750 мкг, около 1500 мкг или около 3000 мкг олигонуклеотида.
- 10 X9. Композиция согласно любому из аспектов X1-8, характеризующаяся тем, что антиген SARS-CoV-2 представляет собой инактивированный цельный SARS-CoV-2.
- X10. Композиция согласно аспекту X9, характеризующаяся тем, что SARS-CoV-2 инактивируют обработкой одним или обоими из формалина и ультрафиолетового излучения.
- 15 X11. Композиция согласно любому из аспектов X1-8, характеризующаяся тем, что антиген SARS-CoV-2 содержит рецептор-связывающий домен (RBD) белка шипов (S-белка) SARS-CoV-2.
- X12. Композиция согласно аспекту X11, характеризующаяся тем, что антиген SARS-CoV-2 содержит укороченный рекомбинантный S-белок без сигнального пептида, трансмембранного и цитоплазматического доменов полноразмерного S-белка.
- 20 X13. Композиция согласно аспекту X11 или X12, характеризующаяся тем, что антиген SARS-CoV-2 дополнительно содержит один или более из белка мембраны (M-белка), белка нуклеокапсида (N-белка) и белка оболочки (E-белка) SARS-CoV-2.
- X14. Композиция согласно любому из аспектов X1-13, дополнительно содержащая адъювант на основе соли алюминия.
- 25 X15. Композиция согласно аспекту X14, характеризующаяся тем, что адъювант на основе соли алюминия содержит одно или более соединений из группы, состоящей из аморфного гидроксифосфата-сульфата алюминия, гидроксида алюминия, фосфата алюминия и сульфата калия-алюминия

X16. Композиция согласно аспекту X14, характеризующаяся тем, что адъювант на основе соли алюминия содержит гидроксид алюминия.

X17. Композиция согласно любому из аспектов X14-16, характеризующаяся тем, что доза иммуногенной композиции объемом 0,5 мл содержит от около 0,25 до около 0,50 мг Al³⁺.

5 X18. Композиция согласно любому из аспектов X1-17, характеризующаяся тем, что субъект-млекопитающее представляет собой субъекта-человека.

X19. Набор, содержащий:

i) иммуногенную композицию согласно любому из аспектов X1-18 и

10 ii) инструкции по введению композиции для стимуляции иммунного ответа против антигена SARS-CoV-2 у субъекта-млекопитающего.

X20. Набор согласно аспекту X19, дополнительно содержащий iii) шприц и иглу для внутримышечной инъекции иммуногенной композиции.

15 X21. Способ стимуляции иммунного ответа против коронавируса тяжелого острого респираторного синдрома-2 (SARS-CoV-2) у субъекта-млекопитающего, включающий введение в иммуногенной композиции согласно любому из аспектов X1-18 субъекту-млекопитающему так, что это приводит к стимуляции иммунного ответа против антигена SARS-CoV-2 у субъекта-млекопитающего.

X22. Способ согласно аспекту X21, характеризующийся тем, что иммуногенную композицию вводят посредством внутримышечной инъекции.

20 Настоящая заявка испрашивает приоритет US 62/983737 (1 марта 2020 г.), EP20168324.0 (6 апреля 2020 г.), EP20202124.2 (15 октября 2020 г.), EP 20211936.8 (4 декабря 2020 г.) EP21154645.2 (1 февраля 2021 г.), PCT/US21/20313 (1 марта 2021 г.) и EP21160933.4 (5 марта 2021 г.), содержание которых включено в настоящий документ посредством ссылки. Все публикации, упомянутые в вышеприведенном описании, включены в настоящий документ
25 посредством ссылок. Различные модификации и изменения описанных вариантов реализации настоящего изобретению очевидны для специалистов в данной области без выхода из рамок настоящего изобретения. Хотя настоящее изобретение описано применительно к конкретным предпочтительным вариантам реализации, следует понимать, что настоящее изобретение не должно чрезмерно ограничиваться такими конкретными вариантами реализации. Фактически,
30 различные модификации описанных способов осуществления изобретения, очевидные для

специалистов в данной области техники, следует рассматривать как находящиеся в рамках следующей формулы изобретения.

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ

SEQ ID NO: 1

Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2 (SARS-CoV-2), изолят Wuhan-Hu-1, полный геном (GenBank: MN908947; Wu, F., et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China (2020) *Nature* 579:265-269)

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60

ATTAAGGTTTATACCTTCCCAGGTAACAAACCAACCAACTTTCGATCTCTTGTAGATCTGTCTCTAAACGAACTTTAAAATCTGTGTGG
CTGCACTCGGCTGCATGCTTAGTGCACCTCACGCAGTATAATTAATAACTAATTAAGTCTGTTGACAGGACACGAGTAACTCGTCTATCTT
CTGCAGGCTGCTTACGGTTTCGTCCTGTTGCAGCCGATCATCAGCACATCTAGGTTTCGTCGGGTGTGACCGAAAGGTAAGATGGAG
AGCCTTGTCCCTGTTTCAACGAGAAAAACACAGTCCAACCTCAGTTTGCCTGTTTTACAGGTTTCGCGACGTGCTCGTACGTGGCTTTGGA
GACTCCGTGGAGGAGTCTTATCAGAGGCACGTCAACATCTTAAAGATGGCACTTGTGGCTTAGTAGAAGTTGAAAAAGGCGTTTTGCC
TCAACTTGAACAGCCCTATGTGTTTCATCAAACGTTTCGGATGCTCGAACTGCACCTCATGGTCATGTTATGGTTGAGCTGGTAGCAGAACT
CGAAGGCATTAGTACGGTCTAGTGGTGAGACACTTGGTGTCTTGTCCCTCATGTGGGCGAAATACCAGTGGCTTACCGCAAGGTTTC
TTCTTCGTAAGAACGGTAATAAAGGAGCTGGTGGCCATAGTTACGGCGCCGATCTAAAGTCATTTGACTTAGGCGACGAGCTTGGCACT
GATCCTTATGAAGATTTTCAAGAAAACCTGGAACACTAAACATAGCAGTGGTGTACCCGTAACCTCATGCGTGTAGCTTAAACGAGGGGC
15 ATACTCGCTATGTCGATAACAACTTCTGTGGCCCTGATGGCTACCTCTTGTAGTGCATTAAGACCTTCTAGCAGCTGCTGGTAAAGC
TTTATGCACTTTGTCCGAACAACTGGACTTTATTGACACTAAGAGGGGTGTACTGCTGCCGTGAACATGAGCATGAAATTTGCTTGGTA
CACGGAACGTTTCTGAAAAGAGCTATGAATGCAGACACTTTTGAATTAATTTGGCAAAGAAATTTGACACCTCAATGGGGAATGTC
CAATTTTGTATTTCCCTTAAATCCATAATCAAGACTATCAACCAAGGTTGAAAAGAAAAGCTTGATGGCTTTATGGGTAGAACTT
GACTGTCTATCCAGTTGCGTCAACAAATGAATGCAACAAATGTGCCTTTCAACTCTCATGAAGTGTGATCATTGTGGTAAACTTCATG
20 GCAGACGGGCGATTTTGTAAAGCCACTTGCGAATTTTGTGGCACTGAGAATTTGACTAAAGAAGGTGCCACTACTTGTGGTTACTTACC
CCAAAATGCTGTTGTTAAAATTTATTGTCCAGCATGTCACAATCAGAAGTAGGACCTGAGCATAGCTTGCCTGCAATACCATAATGAATC
TGGCTTGAACCACTTCTCGTAAGGGTGGTGCACACTATTGCCTTTGGAGGCTGTGTGTTCTTATGTTGGTTGCCATAACAAGTGTGC
CTATTGGGTTCCACGTGCTAGCGCTAACATAGGTTGAACCATACAGGTGTTGTTGGAGAAGGTTCCGAAGGTTAATGACAACCTTCT
TGAAACTCCAAAAGAGAAAGTCAACATCAATATTGTTGGTACTTAAACTTAATGAAGAGATCGCCATTATTTGGCATCTTTTTCT
25 GCTTCCACAAGTGCTTTTGTGAAAAGTGTGAAAGGTTTGGATTATAAGCATTCAACAAATTTGTTGAATCCTGTGGTAAATTTAAAGTT
ACAAAAGGAAAAGCTAAAAAGGTGCCTGGAATATTGGTGAACAGAAATCAATACTGAGTCCTTTTATGCATTTGCATCAGAGGCTGC
TCGTGTTGTACGATCAATTTCTCCCGCACTTGAACCTGCTCAAAATCTGTGCGTGTTTACAGAAGGCCGTATAACAATACTAGAT
GGAATTTACAGTATTCAGTGCAGTCACTGATGCTATGATGTTACATCTGATTTGGCTACTAACAATCTAGTTGTAATGGCCTACATTA
CAGGTGGTGTGTTTTCAGTTGACTGCGAGTGGCTAAGTCAACTTTGGCACTGTTTATGAAAACTCAACCCGCTCTTATTGGCTTGA
30 AGAAGTTTAAAGGAAGGTGTAGAGTTTCTTAGAGACGGTTGGAAATTTAAATTTATCTCAACCTGCTGCTGCTGCGTGTG
GACAAATTTGACCTGTGCAAAAGGAAATTAAGGAGAGTGTTCAGACATTTCTTAAAGCTTGTAAATAAATTTTGGCTTTGTGTGCTGACT
CTATCATTATTGGTGGAGCTAAACTTAAAGCCTTGAATTTAGGTGAAACATTTGTCACGCACTCAAGGGATTGTACAGAAAGTGTGTTA
AATCCAGAGAAGAACTGGCCTACTCATGCCTCTAAAAGCCCAAAAGAAATTTATCTTCTAGAGGGAGAAACACTTCCACAGAAGTG
35 TTAACAGAGGAAGTTGCTTGAACCTGGTATTACAACCTTAGAACCACTACTAGTGAAGCTGTTGAAGCTCCATTGGTTGGTACA
CCAGTTTGTATTAACGGGCTTATGTTGCTCGAAATCAAAGACACAGAAAAGTACTGTGCCCTTGCACCTAATATGATGGTAAACAACAT
ACCTTACACTCAAAGGCGGTGCACCAACAAAGGTTACTTTTGGTGTGACTGTGATAGAAGTGAAGGTTACAAGAGTGTGAATAT
CACTTTTGAACCTGATGAAAGGATTGATAAAGTACTTAATGAGAAGTGTCTGCTATACAGTTGAACTCGGTACAGAAGTAAATGAGTT
CGCCTGTGTTGTGGCAGATGCTGTCATAAAAACTTGAACCACTGATCTGAATTAACCACTGGGCATTGATTTAGATGAGTGGAG
TATGGCTACATACTACTTATTTGATGAGTCTGGTGTGAGTTAAATTTGGCTTACATATGATTTGTTCTTCTACCCTCCAGATGAGGATGAA
40 GAAGAAGGTGATTGTGAAGAAGAAGATTTGAGCCATCAACTCAATATGAGTATGGTACTGAAGATGATTACCAAGGTAACCTTTGG
AATTTGGTGGCACTTCTGCTGCTTCAACCTGAAGAAGCAAGAAGAAGATTTGTTAGATGATGATAGTCAACAACTGTTGGTCAA
CAAGACGGCAGTGAAGCAACTCAGACAATACTTCAACAAATTTGAGGTTCAACCTCAATTAGAGTGAAGTGAAGTCAACAACTGTTGTT
TCAGACTATTGAAGTGAATAGTTTTAGTGGTTATTTAAAACCTACTGACAATGTATACATTAATAAAGTGCAGCAACTTGTGAAGAAGCTAA
AAAGGTAACCAACAGTGGTTGTTAATGCAGCAATGTTTACCTTAAACATGGAGGAGGTGTTGCAGGAGCCTTAAATAAGGCTACTA
45 ACAATGCCATGCAAGTTGAATCTGATGATTACATAGTACTAATGGACCACTTAAAGTGGGTGGTAGTTGTGTTTTAAGCGGACACAATC
TTGCTAAACACTGTCTTATGTTGTCGGCCAAATGTTAACAAGGTGAAGACATTTCAACTTCTTAAAGAGTGTCTTGAATAATTTAATCA
GCACGAAGTTCTACTTGCACCATATTATCAGCTGGTATTTTGGTGTGACCTTATACATTTTAAAGAGTTTGTGTAGATACTGTTGCGA
CAAATGTCTACTTAGTGTCTTTGATAAAAATCTCTATGACAACTTGTTCAGCTTTTGGAAATGAAGAGTGAAGAAGCAAGTTGAAC
50 AAAAGATCGCTGAGATTCCTAAAGAGGAAAGTTAAGCCATTTATAACTGAAAGTAAACCTTCAAGTTGAACAGAGAAAACAAGATGATAAG
AAAATCAAAGCTTGTGTTGAAGAAGTTACAACAACCTTGAAGAAACTAAGTTCCTCACAGAAAACCTTGTACTTTATATTGACATTAAT
GGCAATCTTCCAGATTTCTGCCACTTGTAGTGACATTGACATCACTTTCTTAAAGAAAGATGCTCCATATATAGTGGGTGATGTTG
TTCAAGAGGGTGTTTAACTGCTGTGGTTATACCTACTAAAAGGCTGGTGGCACTACTGAAATGCTAGCGAAAGCTTTGAGAAAAGTG
CCAACAGACAATTATATAACCACTTACCCGGTCAAGGTTTAAATGGTTACACTGTAGAGGAGGCAAGACAGTGTCTTAAAAAGTGTAA
AAGTGCCTTTTACACTTACTTATCTCTAATGAGAGCAAGAAATCTTGGAACTGTTTCTTGGAAATTTGCGAGAAATGCTTGCAC
55 CATGCAGAAGAAACACGCAAAATTAATGCCTGTCTGTGTGAAAACCTAAAGCCATAGTTTCAACTATACAGCGTAAATATAAGGGTATTAA
AATACAAGAGGGTGTGGTTGATTATGGTGTGCTAGATTTTACTTTTACACCAGTAAACAACCTGTAGCGTCACTTATCAACACACTTAAACGA
TCTAAATGAACTCTTGTACAATGCCACTTGGCTATGTAACACATGGCTTAAATTTGGAAGAAGTGTGCTCGGTATATGAGATCTCTCAA
AGTGCCAGCTACAGTTTCTGTTTCTCACCTGATGCTGTTACAGCGTATAATGGTTATCTTACTTCTTCTTAAACACCTGAAGAACATT
TTATTGAAACCATCTCACTGCTGGTCTATAAAGATTGGTCTTCTGGACAATCTACACAACCTAGGTATAGAATTTCTTAAAGAGAGG
60 TGATAAAGTGTATATTACACTAGTAATCTACCACATTTCCACCTAGATGGTGAAGTTATCACCTTTGACAATCTTAAAGACACTTCTTTCTT
TGAGAGAAGTGAGGACTATTAAGGTGTTTACAACAGTAGACAACATTAACCTCCACACGCAAGTTGTGGACATGTCAATGACATATGGA

CAACAGTTTGGTCCAACCTATTTGGATGGAGCTGATGTTACTAAAATAAAACCTCATAATTCACATGAAGGTAAAACATTTTATGTTTTAC
CTAATGATGACTCTACGTGTTGAGGCTTTTGGTACTACCACACAACCTGATCCTAGTTTTCTGGGTAGGTACATGTCAGCATTAAATCA
CACTAAAAAGTGGAAATACCCACAAGTTAATGGTTAACTTCTATTAATGGGCAGATAACAACCTGTTATCTTGCCACTGCATTGTTAAACA
5 CTCCAACAAATAGAGTTGAAGTTAATCCACCTGCTCTACAAGATGCTTATTACAGAGCAAGGGCTGGTGAAGCTGCTAACTTTTGTGCA
CTTATCTTAGCCTACTGTAATAAGACAGTAGGTGAGTTAGGTGATGTTAGAGAAAACATGAGTTACTGTTTCAACATGCCAATTTAGAT
TCTTGCAAAAAGAGTCTTGAACGTGGTGTGTAACCTTGTGGACAACAGCAGACAACCCCTTAAGGGGTGAGAAGCTGTTATGTACATGGG
CACACTTTCTTATGAACAATTTAAGAAAGGTGTTACAGATACCTTGTACGTGGTAAACAAGCTACAAAATATCTAGTACAACAGGAGTC
10 ACCTTTTGTATGATGTCAGCACCACCTGCTCAGTATGAACCTAAGCATGGTACATTTACTTGTGCTAGTGAGTACACTGTTAATTACCAG
TGTGGTCACTATAACATATAACTTCTAAAGAACTTTGTATTGCATAGACGGTGTCTTACTTACAAAGTCTCAGAATACAAAGGTCCTA
TTACGGATGTTTTCTACAAAGAAAACAGTTACACAACAACCATAAAACCAGTTACTTATAAATGGATGGTGTGTTTGTACAGAAATTG
ACCCTAAGTTGGACAATTATTATAAGAAAGACAATCTTATTTACAGAGCAACCAATTGATCTTGTACCAAACCAACCATATCCAAACGC
AAGCTTCGATAATTTAAGTTTGTATGTGATAATCAAAATTTGCTGATGATTTAAACCAGTTAACTGGTTATAAGAAACCTGCTTCAAGA
GAGCTTAAAGTTACATTTTCCCTGACTTAAATGGTGATGTGGTGGCTATTGATTATAAACACTACACACCCCTTTTTAAGAAAGGAGCTA
15 AATTGTTACATAAACCTATTGTTTGGCATGTTAAACAATGCAACTAATAAAGCCACGTATAAACCAAATACCTGGTGTATACGTTGCTTTG
GAGCACAAAACAGTTGAAACATCAAAATCGTTTGTATGACTGAAGTCAGAGGACGCGCAGGGAATGGATAATCTTGCCTGCGAAGAT
CTAAAACAGTCTCTGAAGAAGTAGTGAAAACTACCATACAGAAAGACGTTCTTGAGTGAATGTGAAAACCTACCGAAGTTGTAGG
AGACATTATACTTAAACCAGCAAATAATAGTTTAAAAATACAGAAGAGGTTGCCACACAGATCTAATGGCTGCTTATGTAGACAATTC
TAGTCTTACTATTAAGAAACCTAATGAATTATCTAGAGTATTAGTTTGAACCCCTTGTACTCATGGTTAGCTGCTGTTAATAGTATG
20 CCTTGGGATACTATAGCTAATTATGCTAAGCCTTTTCTTAACAAAGTTGTAGTACAACCTACTAACATAGTTACACGGTGTAAACCGTG
TTTGTACTAATTATATGCCTATTTCTTACTTTATTGCTACAATTGTACTTTTACTAGAAGTACAAAATCTAGAATTAAGCATCTATGC
CGACTACTATAGCAAAGAATACTGTTAAGAGTGTGCGTAAATTTTGTCTAGAGGCTTCAATTAATTTTGAAGTCACCTAATTTTTCTAA
ACTGATAAATATTATAATTTGGTTTTACTATTAAGTGTGCTAGGTTCTTAACTACTCAACCGCTGCTTAGGTGTTTTAATGTCTAA
TTTAGGCATGCCTTCTACTGTACTGTTACAGAGAAGGCTATTTGAACTACTAATGTCACTATTGCAACCTACTGTACTGGTCTATAC
25 CTTGTAGTGTGTTGCTTAGTGGTTAGATTCTTAGACACCTATCCTTCTTGAAGAACTATACAAATACCATTTTCATCTTTAATGGGATT
TAACTGCTTTTGGCTTAGTTCAGAGTGGTTTTGGCATATATTCTTTCACTAGGTTTTCTATGACTTGGATTGGCTGCAATCATGCAA
TTGTTTTCACTATTTGCGAGTACATTTTATTAGTAATCTTGGCTTATGTGGTTAATAATTAATCTTGTACAAATGGCCCCGATTTACGCT
ATGGTTAGAATGTACATCTTCTTGCATCAATTTTATATGTATGGAAAAGTTATGTGCATGTTGTAGACGGTGTAAATTCATCACTTGTAT
GATGTGTTACAAACGTAATAGAGCAACAAGAGTCGAATGTACAACCTATTGTTAATGGTGTAGAAGGTCCTTTTATGTCTATGCTAATGG
30 AGGTAAAGGCTTTTCAAACCTACACAATTGGAATGTGTTAATGTGATACATCTGTGCTGGTAGTACATTTTATAGTGAAGTTG
GAGAGACTTGTCACTACAGTTTAAAGACCAATAAATCTACTGACAGTCTTCTTACATCGTTGATAGTGTACAGTTGAAGAATGGTTC
CATCCATCTTACTTTGATAAAGCTGGTCAAAGACTTATGAAAGACATTCTCTCTCATTTTTGTTAACTTAGACAACCTGAGAGCTAAT
AACACTAAAGGTTCAATGCCTATTAATGTTATAGTTTTGATGGTAAATCAAATGTGAAGAATCATCTGCAAAATCAGCGTCTGTTTACT
ACAGTCAGCTTATGTGCAACCTATACTGTTACTAGATCAGGCATTAGTGTCTGATGTTGGTGTAGTGCAGGAGTGCAGTTAAAATGT
35 TTGATGCTTACGTTAATACGTTTTTCACTAATTTAACGTACCAATGGAAAACTCAAACACTAGTTGCAACTGCAGAAGCTGAACTTGC
AAAGAATGTGCTTAGACAATGTCTTATCTACTTTTATTTACAGCAGCTCGGCAAGGGTTTGTGATTAGATGTAGAAAACCTAAAGATGT
GTTGAATGTCTTAAATTTGCATCAATCTGACATAGAAGTTACTGGCGATAGTTGTAATAACTATATGCTCACCTATAACAAAGTTGAAA
ACATGACACCCCGTGACCTTGGTGTGATTGACTGTAGTGCAGCATATTAATGCGCAGGTAGCAAAAAGTACAACATTGCTTTGA
TATGGAACGTTAAAGATTTATGTCATTTGTCTGAACAACCTACGAAAACAAATACGTAAGTGTGCTAAAAAGAATAACTTACCTTTAAGT
40 TGACATGTGCAACTACTAGACAAGTTGTTAATGTTGAACAACAAGATAGCACTTAAAGGGTGGTAAAATGTTAATAATGGTTGAAG
CAGTTAATTAAGTTACACTTGTGTTCTTTTTGTTGCTGCTATTTTCTATTTAATAACACCTGTTGATGTCATGTCTAAACATACTGACTTT
TCAAGTAAATCATAGGATACAAGGCTATTGATGGTGGTCACTCGTACATAGCATCTACAGATACTGTTTTGTTTAAACAACATGCT
GATTTTGACACATGGTTTAGCCAGCGTGGTGTAGTTATACTAATGACAAAAGCTTGGCCATTGATTGCTGAGTCATAAAGAGAAGT
GGTTTTGCTGCTGCTGTTTGCCTGGCAGCATATTACGCACAACCTAATGGTACTTTTTGCAATTTTACTAGAGTTTTAGTGCAGTT
45 GGTAACATCTGTTACACACCATCAAACCTATAGAGTACTGACTTGGCAACATCAGCTTGTGTTTTGGCTGCTGAATGTACAATTTTTA
AAGATGCTTCTGGTAAGCCAGTACCATATTGTTATGATACCAATGTACTAGAAGTTCTGTTGCTTATGAAAGTTTACGCCCTGACACAC
GTTATGTGCTCATGGATGGCTTATTATTCAATTTCTAACACCTACCTTGAAGGTTCTGTTAGAGTGGTAACAACCTTTTATTCTGAGTA
CTGTAGGCACGGCACTTGTGAAAGATCAGAAGCTGGTGTGTTGTATCTACTAGTGGTATAGTGGTACTTAAACAATGATTATTACAGAT
CTTTACCAGGAGTTTTCTGTGGTGTAGATGCTGTAATTTACTTACTAATATGTTTACACCACTAATTCAACCTATTGGTGTCTGGACATA
50 TCAGCATCTATAGTAGCTGGTGGTATTGTAGCTATCGTAGTAACATGCCTTGCCTACTATTTTATGAGGTTTAGAAGAGCTTTTGGTGAAT
ACAGTCATGTAGTTGCCTTAAACTTTACTTACTTATCCTTATGTCATTCAGTGTACTCTGTTTAAACACAGTTTACTCATTCTTACCTGGTGT
ATTCTGTTATTTACTTGTACTTGACATTTTATCTTACTAATGATGTTTCTTTTTAGCACATATTCAGTGGATGGTTATGTTACACCTTTAG
TACTTTTCTGGATAACAATGCTTATATCATTGTATTTCCCAAAAGCATTTCTATTGGTTCTTTAGTAATACCTAAAGAGACGTTAGTGC
TTTTAATGGTGTCTTCTTATGCTATTTGAAGAAGCTGCGCTGTGCACCTTTTTGTTAAATAAAGAAATGTATCTAAAGTTGCGTATGATG
55 TGCTATTACCTTCTACGCAATATAATAGATACTTAGCTCTTTATAAATAGTACAAGTATTTAGTGGAGCAATGGATAACAACCTAGCTACAG
AGAAGCTGCTTGTGCTATCTCGAAAGGCTCTCAATGACTTCAAGTAACTCAGGTTCTGATGTTCTTTACCAACCAACCAAAACCTCTATC
ACCTCAGCTGTTTTGCAAGTGGTTTTAGAAAAATGGCATTCCCATCTGGTAAAGTTGAGGTTGTATGGTACAAGTAACTTGTGGTACA
ACTACACTTAAACGGTCTTTGGCTTGTGACGTAGTTTACTGTCCAAGACATGTGATCTGCACCTCTGAAGACATGCTTAAACCTAATTATG
AAGATTTACTCATTGTAAGTCTAATCATAATTTCTTGGTACAGGCTGGTAAATGTTCAACTCAGGGTATTGGACATTCTATGCAAAATTG
60 TGTACTTAAAGCTTAAAGTTGATACAGCCAATCCTAAGACACCTAAGTATAAGTTTGTTCGATTTCAACCAGGACAGACTTTTTAGTGTTA
GCTTGTACAATGGTTCAACCTCTGGTGTTTACCAATGTGCTATGAGGCCAAATTTCACTATTAAGGGTTCACTTAAATGGTTCATGTG
GTAGTGTGGTTTTAACAATAGATTATGACTGTGCTCTTTTTGTTACATGCACCATATGGAATACCAACTGGAGTTTATGCTGGCACAGA
CTTAGAAGGTAACCTTTATGACCTTTTGTGACAGGCAACAGCACAAGCAGCTGGTACGGACACAACCTATTACAGTTAATGTTTTAGC

TTGGTTGTACGCTGCTGTTATAAATGGAGACAGGTGGTTTCTCAATCGATTTACCACAACCTCTTAATGACTTTAACCTTGTGGCTATGAAG
TACAATTATGAACCTTAACACAAGACCATGTTGACATACTAGGACCTCTTTCTGCTCAAACCTGGAATTCGCGTTTTAGATATGTGTGCTT
CATTAAAAAAGATTACTGCAAAATGGTATGAATGGACGTACCATATTGGGTAGTGCTTTATTAGAAGATGAATTTACACCTTTTGTATGTTG
TTAGACAATGCTCAGGTGTTACTTTCCAAAGTGCAGTGAAAAGAACAATCAAGGGTACACACCACTGGTTGTTACTCACAATTTTGACTT
5 CACTTTTAGTTTTAGTCCAGAGTACTCAATGGTCTTTGTTCTTTTTTTGTATGAAAATGCCTTTTACCTTTTGTATGGGTATTATTGCTA
TGTCTGCTTTGCAATGATGTTTGTCAAACATAAAGCATGCATTTCTGTTTGTGTTTACCTTCTCTGGCACTGTAGCTTATTTTAATA
TGGTCTATATGCCTGCTAGTTGGGTGATGCGTATTATGACATGGTTGGATATGGTTGATACTAGTTTGTCTGGTTTTAAGCTAAAAAGACT
GTGTTATGTATGCATCAGCTGTAGTGTACTAATCCTTATGACAGCAAGAAGCTGTGTATGATGATGGTGTAGGAGAGTGTGGACACTT
10 ATGAATGTCTTGACACTCGTTTTATAAAGTTTATTATGGTAATGCTTTAGATCAAGCCATTTCCATGTGGGCTTTATAATCTCTGTTACTTC
TAACTACTCAGGTGTAGTTACAACGTGCATGTTTTGGCCAGAGGTATTGTTTTATGTGTGTTGAGTATTGCCTATTTTCTCATAACTG
GTAATACACTTCAGTGTATAATGCTAGTTTATTGTTTCTTAGGCTATTTTTGACTTGTACTTTGGCCTCTTTGTTACTCAACCGCTACT
TTAGACTGACTCTTGGTGTATTGATTACTTAGTTTCTACACAGGAGTTAGATATATGAATTCACAGGGACTACTCCACCCAAGAATAG
CATAGATGCCTTCAAACCTCAACATTAATTTGTTGGGTGTTGGTGGCAAACCTTGTATCAAAGTAGCCACTGTACAGTCTAAAATGTCAGA
15 TGTAAGTGCACATCAGTACTTACTCTCAGTTTTGCAACAACCTCAGAGTAGAATCATCATCTAAATTTGGGGCTCAATGTGTCCAGTTA
CACAATGACATTTCTTAGCTAAAGATACTACTGAAGCCTTTGAAAAATGGTTTCACTACTTTCTGTTTTGCTTTCCATGCAGGGTGTCTG
TAGACATAAACAAAGCTTTGTGAAGAAATGCTGGACAACAGGGCAACCTTACAAGCTATAGCCTCAGAGTTTAGTTCCTTCCATCATATG
CAGCTTTTGTACTGCTCAAGAAGCTTATGAGCAGGCTGTGCTAATGGTGATTCTGAAGTTGTTCTTAAAAAGTTGAAGAAGTCTTTGA
ATGTGGCTAAATCTGAATTTGACCGTGTGACGCCATGCAACCTGAAAGTGAAGAAAGATGGCTGATCAAGCTATGACCCAAATGTATAAA
CAGGCTAGATCTGAGGACAAGAGGGCAAAGTTACTAGTGTATGCAGACAATGCTTTTTCACTATGCTTAGAAAAGTTGGATAATGATGC
20 ACTCAACAACATTATCAACAATGCAAGAGATGGTTGTGTTCCCTTGAACATAATACCTTTACAACAGCAGCCAAACTAATGGTTGCAT
ACCAGACTATAACACATATAAAAATACGTGTGATGGTACAACATTTACTTATGCATCAGCATTGTGGGAAATCCAACAGTTGTAGATGC
AGATAGTAAAATTTGTTCAACTTAGTGAATTAGTATGGACAATCACCTAATTTAGCATGGCCTTTATTGTAACAGCTTAAAGGGCCAAT
TCTGCTGTCAAATACAGAATAATGAGCTTAGTCTGTTGCACTACGACAGATGCTTGTGCTGCCGTAACACAACTGCTTGCAT
25 GATGACAATGCGTTAGCTTACTACAACACAACAAAGGGAGTGGTTTTGACTTGCATGTTATCCGATTTACAGGATTTGAAATGGGC
TAGATTTCCCTAAGAGTGTAGGAACTGGTACTATCTATACAGAAGTGAACCACTTGTAGGTTTTGTTACAGACACACCTAAAGGTCCTAA
AGTGAAGTATTTATACTTTATAAAGGATTAACAACCTAAATAGAGGTATGGTACTTGGTAGTTTAGCTGCCACAGTACGTCTACAAGC
TGGTAATGCAACAGAAGTGCCTGCCAATCAACTGTATTATCTTTCTGTGCTTTTGTGTAGATGCTGCTAAAGCTTACAAGATTATCTA
GCTAGTGGGGGACAACCACTACTAATTTGTGTTAAGATGTTGTGTACACACTGGTACTGGTCAGGCAATAACAGTTACACCGGAAGC
CAATATGGATCAAGAATCTTTGGTGGTGCATCGTGTGTCTGTACTGCCGTTGCCACATAGATCAAAATCCTAAAGGATTTTGTGA
30 CTTAAAAAGGTAAGTATGTACAAATACCTACAACCTTGTGCTAATGACCTGTGGGTTTTACACTTAAAAACACAGCTGTGACCGTCTGCGG
TATGTGAAAGGTTATGGCTGTAGTTGTGATCAACTCCGCAACCCATGCTTCACTCAGCTGATGCACAATCGTTTTTAAACGGTTTTGC
GGTGAAGTGCAGCCGCTTACACCGTGCAGGCAACAGGCACTAGTACTGATGTCGTATACAGGGCTTTTACATCTACAATGATAAAGT
AGCTGGTTTTGCTAAATTTCTAAAACTAATTGTTGTCGCTTCCAAGAAAAGGACGAAGATGACAATTTAATTGATTCTTACTTTGTAGTT
AAGAGACACACTTTCTAACTACCAACATGAAGAAACAATTTATAATTTACTTAAAGGATTGCCAGCTGTTGCTAAACATGACTTCTTTA
35 AGTTTGAATAGACGGTGCATGGTACCACATATATCAGTCAACGCTTACTAAATACACAATGGCAGACCTCGTCTATGCTTTAAGGC
ATTTTGATGAAGGTAATTTGTGACACATTAAGAAACTTGTGCTACATACAATTTGTTGTGATGATGATTATTTCAATAAAAAGGACTGGT
ATGATTTTGTAGAAAACCCAGATATATTACGCGTATACGCCAATTAAGTGAACGTGTACGCCAAGCTTTGTTAAAAACAGTACAATTTCT
GTGATGCCATGCGAAATGCTGGTATTGTTGGTGTACTGACATTAGATAATCAAGATCTCAATGGTAACTGGTATGATTTCCGGTGATTTCA
TACAAAACACGCCAGGTAGTGGAGTTCCTGTTGTAGATTCTTATTATTCAATGTTAATGCCTATATTAACCTTGACCAGGGCTTTAACTGC
40 AGAGTCATGTTGACTGACTTAACAAGCCTTACATTAAGTGGGATTTGTTAAAATATGACTTACGGAAGAGAGGTTAAAACCTTT
TAGCCGTTATTTTAAATTTGGGATCAGACATACCACCCAAATTTGTTAACTGTTTGGATGACAGATGCATTGCAATTTGCAAACTTT
AATGTTTTATTCTCTACAGTGTCCACCTACAAGTTTTGGACCACTAGTGAGAAAAAATTTTGTGATGTTGCTTCTTCTATATGTTTCAAC
TGGATACCCTTACAGAGCTAGGTGTTGTACATAATCAGGATGTAACCTTACATAGCTCTAGACTTAGTTTTAAGGAATTACTTGTGTA
45 TGCTGCTGACCCTGCTATGCAGCTGCTTCTGGTAATCTATTACTAGATAAACGCACTACGTGCTTTTCACTAGCTGCACTTACTAACAAT
GTTGCTTTTCAAACCTGCAAAACCGGTAATTTAACAAGACTTCTAGACTTTGCTGTGCTAAGGGTTTCTTAAAGGAAGGAAGTTCTG
TTGAATTAACAACCTTCTTCTTGTCTCAGGATGGTAATGCTGCTATCAGCGATTATGACTACTATCGTTATAATCTACCAACAATGTGTGA
TATCAGACAACCTACTATTTGTAGTTGAAGTTGTTGATAAGTACTTTGATTGTTACGATGGTGGCTGATTAATGCTAACCAAGTCATCGTC
AACAACCTAGACAAATCAGCTGGTTTTCCATTTAATAAATGGGGTAAGGCTAGACTTTATTATGATTCAATGAGTTATGAGGATCAAGAT
50 GCACTTTTCGCATATACAAAACGTAATGTCATCCCTACTATAACTCAAATGAATCTTAAAGTATGCCATTAGTGCAAAAGAATAGAGCTCGCA
CCGTAGCTGGTGTCTCTATCTGTAGTACTATGACCAATAGACAGTTTTCATCAAAAATATTGAAATCAATAGCCGCCACTAGAGGAGCTA
CTGTAGTAATTTGGAACAAGCAAATCTATGGTGGTTGGCACAACATGTTAAAAACTGTTTATAGTGTATGAGAAAACCTCACCTTATGG
GTTGGGATTAATCTAAATGTATAGAGCCATGCCTAACATGCTTAGAATTTAGCCTCACTTGTCTTGTCTGCAAAACATAACAACGTGTTG
TAGCTTTCACACCGTTTTCTATAGATTAGCTAATGAGTGTGCTCAAGTATTGAGTGAATGGTCATGTGTGGCGGTTCACTATATGTTAA
ACCAGGTGGAACCTCATCAGGAGATGCCACAACCTGCTTATGCTAATAGTGTTTTTAACATTTGTCAAGCTGTACGGCCAATGTTAATGC
55 ACTTTTATCTACTGATGGTAACAAAATTTGCCGATAAGTATGTCGCAATTTACAACACAGACTTTATGAGTGTCTCTATAGAAAATAGAGAT
GTTGACACAGACTTTGTGAATGAGTTTTACGCATATTTGCGTAAACATTTCTCAATGATGATACTCTCTGACGATGCTGTTGTGTGTTTCA
ATAGCACTTATGCATCTCAAGGTCTAGTGGCTAGCATAAAGAAGCTTTAAGTCAAGTCTTTATTATCAAACAATGTTTTATGTCTGAAGC
AAAATGTTGGACTGAGACTGACCTTACTAAAGGACCTCATGAATTTGCTCTCAACATACAATGCTAGTTAAACAGGGGTGATGATTATGT
GTACCTTCTTACCAGATCCATCAAGAATCCTAGGGGCCGCTGTTTTGTAGATGATATCGTAAAAACAGATGGTACACTTATGATTGA
60 ACGGTTCTGTCTTTAGCTATAGATGCTTACCACTTACTAAACATCCTAATCAGGAGTATGCTGATGCTTTCATTTGACTTACAATACA
TAAGAAAAGCTACATGATGAGTTAACAGGACACATGTTAGACATGATTCTGTTATGCTTACTAATGATAACACTTCAAGGATTTGGGAAC
CTGAGTTTTATGAGGCTATGTACACACCGCATACAGTCTTACAGGCTGTTGGGGCTTGTGTTCTTGTCAATTCACAGACTTCATTAAGATG

TGGTGCTTGCATACGTAGACCATTCTTATGTTGTAATGCTGTTACGACCATGTCATATCAACATCACATAAATTAGTCTTGTCTGTTAATC
CGTATGTTTGAATGCTCCAGGTTGTGATGTCACAGATGTGACTCACTTTACTTAGGAGGTATGAGCTATTATTGTAATACATAAAC
CACCCATTAGTTTTCCATTGTGTGCTAATGGACAAGTTTTGGTTTATATAAAAAACATGTGTTGGTAGCGATAATGTTACTGACTTTAA
5 TGCAATTGCAACATGTGACTGGACAAATGCTGGTGATTACATTTTAGCTAACACCTGTACTGAAAGACTCAAGCTTTTTGCAGCAGAAAC
GCTCAAAGCTACTGAGGAGACATTTAACTGTCTTATGGTATTGCTACTGTACGTGAAGTGTCTGTGACAGAGAATTACATCTTTCATG
GGAAGTTGGTAAACCTAGACCACCTTAACCGAAATTATGTCTTTACTGGTTATCGTGTAACTAAAAACAGTAAAGTACAAATAGGAG
AGTACACCTTTGAAAAAGGTGACTATGGTGATGCTGTTGTTTACCGAGGTACAACAACCTACAAATTAATGTTGGTGATTATTTTGTGC
10 TGACATCACATACAGTAATGCCATTAAGTGCACCTACACTAGTGCCACAAGAGCACTATGTTAGAATTACTGGCTTATACCCAACACTCA
ATATCTCAGATGAGTTTTCTAGCAATGTTGCAAATTAACAAAAGTTGGTATGCAAAAAGTATTCTACACTCCAGGGACCACCTGGTACTG
GTAAGAGTCAATTTGCTATTGGCCTAGCTCTACTACCCTTCTGCTCGCATAGTGTATACAGCTTGTCTCATGCCGCTGTTGATGCACTA
TGTGAGAAGGCATTAATAATTTGCCTATAGATAAATGTAGTAGAATTACCTGCACGTGCTCGTGTAGAGTGTGATAAATTCAAA
GTGAATCAACATTAGAACAGTATGTCTTTTGTACTGTAATGCATTGCCTGAGACGACAGCAGATATAGTTGTCTTTGATGAAATTTCA
ATGGCCACAAATTATGATTTGAGTGTGTCAATGCCAGATTACGTGCTAAGCACTATGTGTACATTTGGCGACCCTGCTCAATTACCTGCA
15 CCACGCACATTGCTAACTAAGGGCACACTAGAACCAGAAATTTCAATTCAGTGTGTAGACTTATGAAAACTATAGGTCCAGACATGTTT
CTCGGAACTTGTGCGGCTTGTCTGCTGAAATTGTTGACACTGTGAGTGCTTTGGTTTTATGATAAAGCTTAAAGCACATAAAGACAAA
TCAGCTCAATGCTTTAAAATGTTTTAAGGGTGTATCACGCATGATGTTTCATCTGCAATTAACAGGCCACAAATAGGCGTGGTAAGA
GAATTCCTTACACGTAAACCCTGCTTGGAGAAAAGCTGCTTTATTTACCTATAAATCACAGAATGTGACCTCAAGACTTTTGGGAC
TACCAACTCAAAGTGTGATTCAACAGGGCTCAGAATATGACTATGTCATATTCACTCAAACCACTGAAACAGCTCACTTTGATTAATGT
AAACAGATTTAATGTTGCTATTACCAGAGCAAAAAGTAGGCATACCTTTGCATAATGTCTGATAGAGACCTTTATGACAAGTTGCAATTTAC
20 AAGTCTGAAATTCACGTAGGAATGTGGCAACTTTACAAGCTGAAAATGTAACAGGACTCTTAAAGATTGTAGTAAGGTAATCACTG
GGTTACATCTACACAGGCACCTACACACCTCAGTGTGACACTAAATTCAAAAGTGAAGTTTTATGTGTTGACATACCTGGCATACTA
AGGACATGACCTATAGAAGACTCATCTCTATGATGGGTTTTAAAATGAATTATCAAGTTAATGGTTACCCTAACATGTTTATCACCCGCG
AAGAAGCTATAAGACATGTACGTGCATGGATTGGCTTCGATGTCGAGGGGTGTCATGCTACTAGAGAAGCTGTTGGTACCAATTTACCT
TTACAGCTAGGTTTTCTACAGGTGTTAACCTAGTTGCTGACCTACAGGTTATGTTGATACACCTAATAATACAGATTTTTCCAGAGTTA
25 GTGCTAAACCACCGCCTGGAGATCAATTTAAACACCTCATACCCTTATGTACAAAGGACTTCCTTGAATGTAGTGCCTATAAAGATTG
TACAAATGTTAAGTGACACACTTAAAAATCTCTGACAGAGTCGATTTTGTCTTATGGGCACATGGCTTTGAGTTGACATCTATGAAGT
ATTTTGTGAAAATAGGACCTGAGCGCACCTGTTGTCTATGTGATAGACGTGCCACATGCTTTCCACTGCTTCAGACACTTATGCCTGTTG
GCATCATTCTATTGGATTTGATTACGTCTATAATCCGTTTATGATTGATGTTCAACAATGGGGTTTTACAGGTAACCTACAAGCAACCAT
GATCTGTATTGTCAAGTCCATGGTAATGCACATGTAGCTAGTTGTGATGCAATGACTGACTAGGTGCTACAGTCCACAGAGTCTTTGTT
30 AAGCGTGTGACTGGACTATTGAATATCCTATAAATGGTGATGAACTGAAGATTAATGCGGCTTGTAGAAAAGTTCAACACATGGTGT
AAAGCTGCATTATTAGCAGACAAATCCAGTTCTTACGACATTGGTAACCCTAAAGCTATTAAGTGTGTACCTCAAGCTGATGTAGAA
TGGAAGTTCTATGATGCACAGCCTGTAGTGACAAAGCTTATAAAAATAGAAGAATTATTCTATTCTATGCCACACATTCTGACAAATTC
CAGATGGTGTATGCCTATTTTGGAAATGCAATGTCGATAGATATCCTGCTAATTCATTGTTGTAGATTTGACACTAGAGTGCTATCTAA
CCTAACTTGCCTGGTTGTGATGGTGGCAGTTTGTATGTAATAAACATGCATTCCACACACCAGCTTTTGATAAAAAGTCTTTTGTAAAT
35 TAAAAACAATTACCATTTTTCTATTACTCTGACAGTCCATGTGAGTCTCATGGAAAACAAGTAGTGTACAGATATAGATTATGTACCACTAA
AGTCTGCTACGTGTATAACACGTTGCAATTTAGGTGGTGCTGTCTGTAGACATCATGCTAATGAGTACAGATTGTATCTCGATGCTTATA
ACATGATGATCTCAGCTGGCTTTAGCTTGTGGGTTTTACAACAATTTGATACTTATAACCTCTGGAACACTTTTACAAGACTTCAGAGTTT
AGAAAATGTGGCTTTTAAATGTTGTAATAAGGGACACTTTGATGGACAACAGGGTGAAGTACCAGTTTCTATCATTAAATAACACTGTTTA
CACAAAAGTTGATGGTGTGATGTAGAATTTTAAAAATAAACACATTACCTGTTAATGTAGCATTGAGCTTTGGGCTAAGCGCAA
40 CTTAAACCAGTACCAGAGGTGAAAATACTCAATAATTTGGGTGTGGACATTGCTGCTAATACTGTGATCTGGGACTACAAAAGAGATG
CTCCAGCACATATACTACTATTTGGTGTGTTCTATGACTGACATAGCCAAGAAACCACTGAAACGATTGTCACCACACTGCTCTT
TTTTGATGGTATAGAGTTGATGGTCAAGTAGACTTATTTAGAAAATGCCCGTAAATGGTGTCTTATTACAGAAGGTAGTGTTAAAGGTTTACA
ACCTCTGTAGGTCCCAAACAAGCTAGTCTTAATGGAGTACATTAATGGAGAAGCCGTAAAAAACACAGTTCAATTATTATAAGAAAGT
TGATGGTGTGTTCCAAACAATTACCTGAACTTACTTTACTCAGAGTAGAAAATTTACAAGAATTTAAACCAGGAGTCAAATGGAAATTTGA
45 TTTCTTAGAATTAGCTATGGATGAATTCATTGAACGGTATAAATTTAGAAGGCTATGCCTTCGAACATATCGTTTATGGAGATTTTAGTCAT
AGTCAGTTAGGTGGTTTACATCTACTGATTGGACTAGCTAAACGTTTAAAGGAATCACCTTTTGAATTAGAAGATTTTATCCTATGGACA
GTACAGTAAAAACTATTTTCATAACAGATGCGCAAACAGGTTTCAATGAGTGTGTGTTCTGTTATTGATTTATTACTTGTGATTTTTGT
GAAATAATAAAATCCCAAGATTTATCTGTAGTTTCTAAGGTTGTCAAAGTACTATTGACTATACAGAAATTTCAATTTATGCTTTGGTGTA
AAGATGGCCATGTAGAAACATTTTACCAAATTAACAATCTAGTCAAGCGTGGCAACCGGGTGTGCTATGCCTAATCTTTACAAAATGC
50 AAAGAATGCTATTAGAAAAGTGTGACCTTCAAATTTAGGTGATAGTGCACATTACCTAAAGGCATAATGATGAATGTCGCAAAATAT
ACTCAACTGTGCAATATTTAAACACATTAACATTAGCTGTACCTATAATATGAGAGTTATACATTTTGGTGTGTTCTGATAAAGGAG
TTGCACCAGGTACAGCTGTTTTAAGACAGTGGTGTGCTACGGGTACGCTGCTTGCATTGATTGATCTAATGACTTTGCTCTGATGCAAG
ATTCAACTTTGATTGGTGAATGTGCAACTGTACATACAGTAAATAAATGGGATCTCATTATTAGTGATATGACAGCACTTAAAGCAATAAAA
ATGTTACAAAAGAAAATGACTCTAAAGAGGGTTTTTTCACCTACATTTTGGGTTTTATACAACAAAAGCTAGCTCTTGGAGGTTCCGTGG
55 CTATAAAGATAACAGAACATTCTTGAATGCTGATCTTTAAGCTCATGGGACACTTCGCATGGTGGACAGCCTTTGTTACTAATGTGA
ATGCGTCATCATCTGAAGCATTTTTAATGGATGTAATATCTTGGCAAACCACGCAACAAATAGATGGTTATGTCATGTCATGCAAAAT
ACATATTTTGGAGGAATACAAATCCAATTCAGTTGCTTCTTCTTATTTTACATGAGTAAATTTCCCTTAAATTAAGGGGTACTGCT
GTTATGCTTTAAAAGAAGGTCAAATCAATGATATGATTTTATCTTCTTATAGTAAAGGTAGACTTATAAATAGAGAAAACAACAGAGTT
GTTATTTCTAGTGATGTTCTTGTAAACAATAACGAACAATGTTTGTGTTTTCTGTTTTATTGCCACTAGTCTTAGTCAGTGTGTTAATCT
60 TACAACCAGAACTCAATTAACCCCTGCATACACTAATCTTTCACACGTGGTGTATTACCCTGACAAAAGTTTTAGATCCTCAGTTTTAC
ATTCAACTCAGGACTTGTCTTACCTTTCTTTTCCAATGTTACTTGGTCCATGCTATACATGTCTCTGGGACCAATGGTACTAAGAGGTTT
GATAACCCTGTCTACCATTTAATGATGGTGTATTTTTGCTTCCACTGAGAAGTCTAACATAATAAGAGGCTGGATTTTTGGTACTACTT

TAGATTCTGAAGACCCAGTCCCTACTTATTGTTAATAACGCTACTAATGTTGTTATTAAGTCTGTGAATTTCAATTTTGAATGATCCATTT
TTGGGTGTTTTATTACCACAAAAACAACAAAGTTGGATGGAAAGTGAGTTCAGAGTTTATTCTAGTGCGAATAATTGCACTTTTGAATAT
GTCTCTCAGCCTTTTCTTATGACCTTGAAGGAAAAACAGGGTAATTTCAAAAATCTTAGGGAATTTGTGTTAAGAATATTGATGGTTATT
5 TTAATAATATTCTAAGCACACGCCTATTAATTTAGTGCATGATCCTCCAGGGTTTTTCGGCTTTAGAACCATTGGTAGATTTGCCAAT
AGGTATTAACATCACTAGGTTTCAAACCTTACTTGTCTTACATAGAAGTTATTTGACTCCTGGTATTCTTCTCAGGTTGGACAGCTGGT
GCTGCAGCTTATTATGTGGGTTATCTTCAACCTAGGACTTTTCTATTAATAATAAATGAAATGAAACCATACAGATGCTGTAGACTGTG
CACTTGACCCTCTCTCAGAAAACAAAGTGTACGTTGAAATCCTTCACTGTAGAAAAAGGAATCTATCAAACCTTCAACTTTAGAGTCCAACC
AACAGAATCTATTGTTAGATTTCTAATATTACAACTTGTGCCCTTTTGGTGAAGTTTTTAACGCCACCAGATTTGCATCTGTTTATGCTT
10 GGAACAGGAAGAGAATCAGCAACTGTGTTGCTGATTATTCTGCTATATAAATCCGCATCATTTTCCACTTTAAGTGTATGGAGTGTC
TCCTACTAAATTAATGATCTGCTTTACTAATGTCTATGCAGATTCATTTGTAATTAGAGGTGATGAAGTCAGACAAATCGCTCCAGGG
CAAACCTGGAAAGATTGCTGATTATAAATAAATACCAGATGATTTACAGGCTGCGTTATAGCTTGAATTCTAACAACTTTGATTCTA
AGGTTGGTGGTAATTATAAATACCTGTATAGATTGTTAGGAAAGTCTAATCTCAAACCTTTGAGAGAGATATTTCAACTGAAATCTATCA
GGCCGGTAGCACACCTTGTAAATGGTGTGAAGGTTTTAATTGTTACTTTCCCTTACAATCATATGTTTTCCAACCCACTAATGGTGTGGT
15 TACCAACCATACAGAGTAGTAGTACTTTCTTTGAACTTCTACATGCACCAGCAACTGTTTGTGGACCTAAAAAGTCTACTAATTTGGTTA
AAAACAATGTGTCAATTTCAACTTCAATGGTTAACAGGCACAGGTGTTCTTACTGAGTCTAACAAAAAGTTTCTGCCTTTCCAACAATT
TGGCAGAGACATTGCTGACACTACTGATGCTGTCCGTGATCCACAGACACTTGAGATTCTTGACATTACACCATGTTCTTTGGTGGTGTG
AGTGTATAACACCAGGAACAAATCTTCAACAGGTTGCTGTTCTTATCAGGATGTTAACTGCACAGAAGTCCCTGTTGCTATTTCATG
CAGATCAACTTACTCTACTTTGGCGTGTATTCTACAGGTTCTAATGTTTTCAAACACGTGCAGGCTGTTAATAGGGCTGAACATGT
CAACAACCTCATATGAGTGTGACATACCCATTGGTGCAGGTATATGCGTAGTTATCAGACTCAGACTAATTTCTCCTCGGCGGGCACGTAG
20 TGTAGCTAGTCAATCCATCATTGCCTACACTATGCTACTTGGTGCAGAAAATCAGTTGCTTACTCTAATAACTCTATTGCCATACCCACA
ATTTTACTATTAGTGTACCACAGAAATCTACCAGTGTCTATGACCAAGACATCAGTAGATTGTACAATGTACATTTGTGGTATTCAAC
TGAATGCAGCAATCTTTGTTGCAATATGGCAGTTTTGTACACAATTAACCGTCTTTAACTGGAATAGCTGTTGAACAAGACAAAA
CACCCAAGAAGTTTTGACACAAGTCAAACAATTTACAAAACACCACCAATTAAGATTTGGTGGTTTTAATTTTACACAATATTACCA
GATCCATCAAAAACCAAGCAAGAGGTCATTTATGAAGATCTACTTTTCAAACAAAGTGACACTTGCAGATGCTGGCTTCATCAAACAATAT
25 GGTGATTGCCTTGGTGTATTGCTGCTAGAGACCTCATTGTGCACAAAAGTTTAAACGGCCTTACTGTTTTGCCACCTTGTCTCACAGATG
AAATGATTGCTCAATACACTTCTGCACTGTTAGCGGGTACAATCACTTCTGTTTGGACCTTGGTGCAGGTGCTGCATTACAAATACCATT
TGCTATGCAATGGCTTATAGGTTAATGGTATTGGAGTTACACAGAATGTTCTCTATGAGAACCAAAAAATTGATTGCCAACCAATTTAA
TAGTGCTATTGGCAAAATTAAGACTCACTTTCTCCACAGCAAGTGCACCTGGAAAACCTCAAGATGGTCAACCAAAATGCACAAGC
TTTAAACACGCTTGTAAACAACCTTAGCTCCAATTTGGTGCAATTTCAAGTGTTTAAATGATATCCTTTACAGCTTGGCAAAAGTTGAG
30 TGTGAAGTGCAAATTTGATAGGTTGATCAGAGGCAGACTTCAAAGTTTTGCAGACATATGTGACTCAACAATTAATTAGAGCTGCAGAAAT
CAGAGCTTCTGCTAATCTTGTGCTACTAAAATGTCAGAGTGTGACTTGGACAATCAAAAAGAGTTGATTTTTGTGGAAAGGGCTATCA
TCTTATGCTCTTCCCTCAGTCAGCACCTCATGGTGTAGTCTTCTTGCATGTGACTTATGTCCCTGCACAAGAAAAGAACTTCACAACTGCTC
CTGCCATTTGTCATGATGGAAAAGCACACTTCTCCTGGAAGGTGCTTTGTTTCAAATGGCACACACTGGTTTGTAAACAAAAGGAATT
TTTATGAACCACAAATCATTACTACAGACAACACATTTGTGCTGGTAACTGTGATGTTGTAATAGGAATTGTCAACAACACAGTTTATGA
35 TCCTTTGCAACCTGAATTAGACTCATTCAAGGAGGAGTTAGATAAATTTTTAAGAATCATACATCACCAGATGTTGATTTAGGTGACATC
TCTGGCATTAAATGCTTCAAGTTGTAAACATTTCAAAGAAATTTGACCGCTCAATGAGGTTGCCAAGAAATTAATGAATCTCTCATCGATC
TCCAAGAACCTGGAAAGTATGAGCAGTATATAAAATGGCCATGGTACATTTGGCTAGGTTTTATAGCTGGCTTATTGCCATAGTAATG
GTGACAATTATGCTTTGCTGTATGACCAGTTGCTGTAGTTGTCTCAAGGGCTGTTGTTCTTGTGGATCCTGCTGCAAAATTTGATGAAGAC
GACTCTGAGCCAGTGTCAAAGGAGTCAAATACATTACACATAAACGAACCTTATGGATTTGTTTATGAGAATCTTCACAATTTGGAACCTG
40 TAACTTTGAAGCAAGGTGAAATCAAGGATGCTACTCCTTCAGATTTTGTTCGCGCTACTGCAACGATACCGATACAAGCCTCACTCCCTTT
CGGATGGCTTATTGTTGGCGTTGCACTTCTTGTGTTTTTTCAGAGCGCTTCAAATAACCCATAACCCATAAAGAGATTTGGCAACTGACACT
CTCCAAGGGTGTTCACATTTGTTGCAACTTGTGTTGTTGTAACAGTTTTACTCACACCTTTTGTCTGCTGCTGGCCTTGAAGCCC
CTTTTCTATCTTTATGCTTTAGTCTACTTCTTGCAGAGTATAAACTTTGTAAGAATAAATAAGAGGCTTTGGCTTTGCTGAAAATGCCGT
TCCAAAAACCCATTACTTTATGATGCCAACTATTTTCTTGTGGCATACTAATTGTTACGACTATTGTATACCTTACAATAGTGTAACTTCT
45 TCAATTTGCTACTTCTCAGGTGATGGCACAACAAGTCTATTTCTGAACATGACTACCAGATTGGTGGTTACTGAAAAATGGGAATCT
GGAGTAAAAGACTGTGTTGATTACACAGTACTTCACTTCACTTCACTTCACTTCACTTCACTTCACTTCACTTCACTTCACTTCACTTCACTT
GAACATGTTACCTTCTCATCTACAATAAAATTTGTTGATGAGCCTGAAGAACATGTCCAATTCACACAATCGACGGTTCATCCGGAGTT
GTTAATCCAGTAAATGGAACCAATTTATGATGAACCGACGACACTACTAGCGTGCCTTTGTAAGCACAAAGCTGATGAGTACGAACCTTAT
50 GTACTCATTGCTTTGGAAGAGACAGGTACGTTAATAGTTAATAGCGTACTTCTTTTCTTGTCTTCTGCTGTTTCTGCTGTTTCTGCTGTT
CCATCCTTACTGCGCTTCCGATTGTGTGCGTACTGCTGCAATATTGTTAACGTGAGTCTTGTAAAACCTTCTTTTACGTTTACTCTCGTGT
AAAAATCTGAATCTTCTAGAGTTTCTGATCTTCTGGTCTAAACGAACATAAATATTATAGTTTTTCTGTTTGGAACTTTAATTTTAGCC
ATGGCAGATTTCAAACGGTACTATTACCGTTGAAGAGCTTAAAGACTCTTGAACAATGGAACCTAGTAAATAGGTTTCTATTCCTTACA
TGGATTTGCTTCTACAATTTGCCTATGCCAACAGGAATAGGTTTTGTATATAAATTAAGTTAATTTTCTCCTGCGCTGTTATGGCCAGTAAAC
55 TTTAGCTTGTGTTGCTTGTGCTGCTTTTACAGAATAAATGGATCACCGGTGGAATGCTATCGCAATGGCTTGTCTTGTAGGCTTGTATG
TGGCTCAGCTACTTCTTCTTCTTCTCAGACTGTTTGCAGCTACGCTTCCATGTGGTCACTTCAATCCAGAAACTAACATTTCTTCAACGT
GCCACTCCATGGCACTATTCTGACCAGACCGCTTCTAGAAAGTGAACCTGTAATCGGAGCTGTGATCCTTCTGTTGACATCTTCTGATTGC
TGGACACCATCTAGGACGCTGTGACATCAAGGACCTGCCTAAAGAAATCACTGTTGCTACATCACGAACGCTTCTTATTACAAATTTGGG
AGCTTCGACGCTGTAGCAGGTGACTCAGTTTTGCTGCATACAGTCTGCTACAGGATTGGCAACTATAAATTAACACAGACCATTCCA
GTAGCAGTGACAATATTGCTTTGCTTGTACAGTAAGTACAACAGATGTTTCTCCTGTTGACTTTCAGGTTACTATAGCAGAGATATTAC
60 TAATTTATGAGGACTTTTAAAGTTTCCATTTGGAATCTTGATTACATCATAAACCTCATAATTAATAAATTTTCTTCTGACTGATAACACTC
AATAAATATTCTCAATTAGATGAAGAGCAACCAATGGAGATTGATTAACGAACATGAAAATTTCTTTTCTTGGCACTGATAACACTC
GCTACTTGTGAGCTTATCACTACCAAGAGTGTGTTAGAGGTACAACAGTACTTTTAAAGAACCTTGTCTTCTGGAACATACGAGGGC

AATTCACCATTTCATCCTCTAGCTGATAACAAATTTGCACTGACTTGCTTTAGCACTCAATTTGCTTTTGCTTGCTGACGGCGTAAAACA
CGTCTATCAGTTACGTGCCAGATCAGTTTCACCTAAACTGTTTCATCAGACAAGAGGAAGTTCAAGAACCTTTACTCTCCAATTTTTCTTATT
GTTGCGGCAATAGTGTATAACACTTTGCTTACACTCAAAAGAAAGACAGAATGATTGAACTTTCAATTAATTGACTTCTATTTGTGCTT
TTTAGCCTTTCTGCTATTCCTTGTGTTTAAATTAGCTTATTATCTTTTGGTTCCTACTTGAAGTCAAGATCATAATGAAACTTGTACACGCTA
5 AACGAACATGAAATTTCTGTTTTCTAGGAATCATCACAACTGTAGCTGCATTTACCAAGAATGTAGTTTACAGTCACTGACTCAACAT
CAACCATATGTAGTTGATGACCCGTGCCTATTCCTTCTTAAATGCTATATTCTAAATGGTATATTAGAGTAGGAGCTAGAAAATCAGCACCTTTAAATG
AATTGTGCGTGGATGAGGCTGTTCTAAATCACCCATTTCAGTACATCGATATCGGTAATTATACAGTTTTCTGTTTACCTTTACAATTA
TTGCCAGGAACCTAAATTTGGGTAGTCTTGTAGTGCCTGTTGCTTCTATGAAGACTTTTTAGAGTATCATGACGTTGCTGTTGTTTTAGAT
10 TTCTCTAAACGAACAACTAAATGTCTGATAATGGACCCCAAAATCAGCGAAATGCACCCCGCATTACGTTTGGTGGACCCTCAGATT
CAACTGGCAGTAACAGAATGGAGAACGCAGTGGGGCGCGATCAAAACAACGTCGGCCCAAGGTTTACCAATAATACTGCGTCTTG
GTTCCACCGCTCTCACTCAACATGGCAAGGAAGACCTAAATTCCTCGAGGACAAGGCGTTCCAATTAACACCAATAGCAGTCCAGATGA
CCAAATTTGGCTACTACCGAAGAGCTACCAGACGAATTCGTGGTGGTGCAGGTAATGAAAGATCTCAGTCCAAGATGGTATTTCTACT
ACCTAGGAAGTGGCCAGAAGCTGGACTTCCCTATGGTGTAAACAAGACGGCATCATATGGGTTGCAACTGAGGGAGCCTTGAATAC
15 ACCAAAAGATCACATTGGCACCCGCAATCCTGCTAACAATGTGCAATCGTGTCTACAATTCCTCAAGGAACAACATTGCCAAAAGGCTT
CTACGCAGAAGGGAGCAGAGGGCGGCAAGCCTTCTCTGTTTCTCATCAGTAGTCGCAACAGTTCAAGAAATCAACTCCAGGCA
GCAGTAGGGGAACCTTCTCTGCTAGAATGGCTGGCAATGGCGGTGATGCTGCTTCTGTTTGTGCTGCTTGACAGATTGAACAGCTT
GAGAGCAAAATGTCTGGTAAAGGCCAACACAACAGGCCAACTGTCAGTAAGAAATCTGCTGCTGAGGCTTCTAAGAAGCCTCGGC
AAAACTACTGCACTAAAGCATACAATGTAACACAAGCTTTCCGACAGCTGGTCCAGAACAAACCAAGGAAATTTTGGGGACCA
20 GGAACATAACTCAGACAAGGAAGTATTACAAACATTGGCCGCAAAATTCACAAATTTGCCCCAGCGCTTCAAGCTTCTCGGAATGTCGC
GCATTGGCATGGAAGTACACCTTCCGGAACGTGGTTGACCTACACAGGTGCCATCAAATTTGGATGACAAAGATCCAAATTTCAAAGAT
CAAGTCATTTTGTGTAATAAGCATAATTGACGCATACAAAACATTCACCAACAGAGCCTAAAAGGACAAAAGAAGAAGGCTGATGA
AACTCAAGCCTTACCGCAGAGACAGAAGAAACAGCAACTGTGACTTCTTCTGCTGCAGATTTGGATGATTTCTCAAACAATTGCA
ACAATCCATGAGCAGTGTGACTCAACTCAGGCCTAACTCATGCAGACCACACAAGGCAGATGGGCTATATAAACGTTTTCTGCTTTCC
25 GTTTACGATATATAGTCTACTTGTGCAGAATGAATTCGTAACATACATAGCACAAAGTAGATGTAGTTAACTTTAATCTCACATAGCAA
TCTTTAATCAGTGTGTAACATTAGGGGAGGACTTAAAAGAGCCACCATTTTACCAGAGGCCACGCGGAGTACGATCGAGTGTACAGTG
AACAATGCTAGGGAGAGCTGCCTATATGGAAGAGCCCTAATGTGTAATAATTTTGTAGTAGTGCATCCCCATGTGATTTAATAGCTT
CTTAGGAGAATGACAAAAAATAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

SEQ ID NO: 2

30 Полипротеин orf1ab изолята Wuhan-Hu-1 коронавируса тяжелого острого респираторного синдрома-2
(GenBank: QHD43415)
MESLVPGFNEKTHVQLSLPVLQVRDVLVRGFDGSDVEEVLSEARQHLKDGTCGLVEVEKGVLPQLEQPYVFIKRSRDARTAPHGHVMVELVAELE
GIQYGRSGETLGLVPHVPEIPVAYRKVLLRKNKNGKAGGHSYADLKSFDLGDDELGTDPEYDFQENWNTKHSVGTRELMRELNGGAYTRY
VDNNFCGPDGYPLECIKDLLARAGKASCTLSEQLDFIDTKRGVYCCREHEHEIAWYTERSEKSYELQTPFEIKLAKKFDTFNGECPNFVPLNSIHK
35 TIQPRVEKKKLDGFMGRIRSVYPVSPNECNQMCLSTLMKCDHCGETSWQTDGDFVKATCEFCGTENLTKEGATTCGYLPQNAVVKIYCPACH
NSEVGPESHSLAEYHNESGLKILRKGGRITAFGGCVFSYVGCHNKAYWVPRASANIGCNHTGVVGESEGLNDNLLEILQKEKVNINIVGDFK
LNEEIAIILASFSAFVETVKGLDYKAFKQIVESCNGFKVTKGKAKKAWNIGEQKLSILPLYAFASEAARVRSIFSRTLETAQNSVRVLQKA
AITILDGISQYSRLIDAMMFTSALATNLLVVMAYITGGVVQLTSQWLTNIFGTVEYKLPVLDWLEEKFEKGEVFLRDGWEIFKFIKSTACEIV
GGQIVTCAKEIKESVQTFKLVNFKLALCADSIIGAKLKALNLGETFVTHSKGLYRKCVRKREETGLLMLPKAPKEIIFLEGETLPTVEVTEVVK
40 TGDLQPLEQPTSEAVEAPLVGTPVCINGMLLLEIKDTEKYCALPNMMVTNNTFTLKGAPTKVTFGDDTVIEVQGYKSNITFELDERIDKVL
NEKCSAYTVELGTEVNEFACVADAVIKTLQPVSELLTPLGIDLDEWSMATYYLFDSEGFKLASHMYCSFYPPDEDEEEEGDCEEEFEPSTQYE
YGTEDDYQGGKLEFGATSALQPEEEQEEEDWLDDSDQQTGQDQDGEDNQTITTIQITIVVQPQLEMELTPVVQTIENVNSFGYLKLTNDVVI
KNADIVEEAKVKPTVVVNAANVYLKHGGVAGALNKATNNAMQVESDDYIATNGPLKVGSGVLSGHNLAKHCLHVVPNVNKGEDIQL
LKSAYENFNQHEVLLAPLLSAGIFGADPIHSLRVCDVTRTNVYLAVFDKNLYDKLVSSFLMKSEKQVEQKIAEIPKEEVKPFITESKPSVEQRKQ
45 DDKKIKACVEEVTTLLEETKFLTENLLLYIDINGNLHPDSATLVSDIDITFLKADAPYIVGDVVQEGVLTAVVIPTKAGGTTEMLAKALRKVPTDN
YITTPGQGLNGYVVEEAKTVLKKCSAFYILPSISNEKQELGTVSWNLREMLAHAEETRLKMPVCVETKAIIVSTIQRKYKGIKIQEGVVDYGAR
FYFYTSKTTVASLINTLNDLNETLVTMPLGYVTHGLNLEEAAARYMRSKVPATVSVSSPDAVTAAYNGYLTSSSKTPEEHFIETISLAGSYKDWYS
GQSTQLGIEFLKRGDKSVYYSNPTTFHLDGEVITFDNLKTLSSLREVRTIKVFTTVDNINLHTQVVDMSMTYGGQFGPTYLDGADVTKIKPHNS
50 HEGKTFYVLPNDLRLVEAFEYHHTDPSFLGRYMSALNHTKKWKYPQVNGLSIKWADNNCYLATALLTQQLKFNPPALQDAYRARAG
EAANFCALILAYCNKTVGELGDVRETMSYLFQHANLDSCKRVLNVVCKTCGQQQTLLKGVAVMYMGTLSEYQFKKGVQIPCTCGKQATKYL
VQQESPFVMMSPAPQYELKHGFTFCASEYTGNYQCGHYKHITSKETLYCIDGALLTKSSEYKGPITDVFKENSYTTTIKPVYTKLDGVVCTEID
PKLDNYYKKDNSYFTEQPIDLVPNQYPNASFDNFKFVCDNIKFADDLNLQTLGYKPPASRELKVTFFPDLNGDVVAIDYKHYTPSFKKGAALLHK
PIVWHVNNATNKATYKPNWTCIRCLWSTKPVETSNSFDVLKSEDAQGMNDNLACEDLKPVSEEVENPTIQKDVLECNVKTTEVVGDILKPAN
NSLKITEEVGHTDLMAAYVNDSSLTIKKPNELSRVLGLKTLATHGLAAVNSVPWDTIANYAKPFLNKVVSTTTNIVTRCLNRVCTNYMPYFTLL
55 LQLCTFTRSTNSRIKASMPITIAKNTVKSVGKFCLEASFNYLKSFNKLIINIIWFLLSVCLGSLIYSTAALGVLMSNLGMPYCTGYREGYLNST
NVTIATYCTGSPICSVLSGLDSDTYPSELETIQITISSFFWDLTAFGLVAEWFAYLIFTRFFYVGLGAAIMQLFFSYFAVHFISNSWLMWLIIINLV
QMAPISAMVRYMIFFAFYVYVWKSIVHVVDGNSSTCMCMCYKRNRRATRVECTTIVNGVRRSFYVYANGGKGFCKLHNWNCVNCDFTCAG
STFISDEVARDLSLQFKRPINPTDQSSYIVDSVTVKNGSIHLYFDKAGQKTYERHSLSHFVNLDNLRANNTKGLPINVIVFDGKSKCESSAKSAS
VYYSQLMCQPILLDQALVSDVGDSEAVAVKMFDAVYNTFSSTFNVPMEKLTAVATAEAEALAKNVSLDNLVSTFISAARQGFVSDVETKDV
60 VECLKLSHQSDIEVTGDSNNYMLTYNKVENMTPRDLGACIDCSARHINAQVAKSHNIALIWNVKDFMSLSEQLRQIRSAKKNLPPFKLTC
ATTRQVNVVTTKIALKGGKIVNNWLKQLIKVTLVFLVAEIFYLITPVHVMKHTDFSSEIIGYKAIDGGVTRDIASDTDCFANKHADFDWFS

QRGGSYTDKACPLIAAVITREVGFFVPLPGTILRTTNGDFLHFLPRVFSAVGNICYTPSKLIEYDFATSACVLAEECTIFKSDASGKPVVPCYDT
NVLEGSVAYESLRPDTRYVLMDSGSIQFPNTYLEGSRVWVTTDFSEYCRHGTCESEAGVCVSTSGRWVWLNNDYRSLPGVFCGVDVAVNLLTN
MFTPLIQPIGALDISAVAGGIVAVVTVCLAYYFMFRRAFGEYSHVAVFNTLLFLMSFTVCLTPVYSFLPGVYSVIYLYLTYLNTDVSFLAHIQ
5 WMVMFTPLVPFWITIAIYICISTKHFWFFSNYLKRRVVFNGVFSSTFEEAALCTFLLNKEMYKLRSDVLLPLTQYNYRLLALYNKYKYSFGAMD
TTSYREAAACCHLAKALNDFSNVSGSDVLYQPPQTSITSAVLQSGFRKMAFSPGKVEGCMVQVTCGTTTTLNLGLWLDVVYCPRHVICSTEDMLN
PNYEDLLIRKSNHNFVQAGNVQLRVIGHSMQNCVLLKVDTANPKTPKYKVFRIQPGQTFVSLVACYNQSPSGVYQCAMRPNFTIKGSFLNGS
CGSVGFNIDYDCVSFCYMHMELPTGVHAGTDLEGNFYGPFVDRQTAQAAGDTTITVNVLAWLYAAVINGDRWFLNRFTTTLLNDFNLVA
10 MKYNYEPLTQDHDVILGPLSAQTGIAVLDMCASLKELLQNGMNGRITLGSALLEDEFTPFVVRQCSGVTFQSAVKRTIKGTHHWLLTILTSL
LVLVQSTQWSLFFLYENAFPFAMGIIAMSAFAMMFVKHKAFLCLFLLPLSATVAYFNMVYMPASWVMRIMTWLDMVDTSLSGFKLKD
CVMYASAVVLLILMARTVYDDGARRVWTLMNVLTVYKVVYGNALDQAISMWALISVTSNYSVGVTTVMFLARGIVFMCVEYCPFIFFITGN
TLQCIMLVYCFGLGYFCTCYGFLFCLLNRYFRLLTVGYDYLVSTQEFYRMYNSQGLLPPKNSIDAFKLNKLLGVGGKPCIKVATVQSKMSDVKCTSV
VLLSVLQQLRVESSSKLWAQCQVQLHNDILLAKDTTEAFEKMSVLLSVLLSMQGAVDINKLCEEMLDNRATLQAIASEFSSLPYAAFATAQEAQ
EQAVANGDSEVVLKLLKSLNVAKSEFDRDAAMQRKLEKMAQAMTQMYKQARSEDKRAKVTSAMQTMFLTRKLDNDALNNIINNA
15 RDGCVPLNIPLTTAAKLMVVPIDYNTYKNTCDGTTFTYASALWEIQVVDADSKIVQLSEISMNNSPILAWPLIVTALRANSVAVLQNNELSP
VALRQMSCAAGTTQACTDDNALAYNNTTKGGRFVLLALLSDLQDLKWARFPKSDGTGTIYTELEPPCRFVDTDPKPKVYLYFIKGLNLLNR
GMVLGSLAATVRLQAGNATEVPANSTVLSFCFAVDAKAYKDYLASGGQPITNCVKMLCTHTGTGQAITVPEANMDQESFGGASCLCYC
RCHIDHPNPKGFDLKGKYLQIPTTCANDPVGFTLKNVCTVCGMVKGYGCSQDLREPMLQSDAQSLFRNRVCGVSAARLTPCGTGTSTD
VYRAFDIYNDKVAAGFAKFLKTNCCRFQEKDEDDNLDISYFVVKRHTFSNYQHEETIYNLLKDCPAVAKHDFKFRIDGDMVPHISRQLTKYT
MADLVYALRHFDENCDTLKEILVYNCDDDYFNKKDWYDFVENPDILRVYANLGERVVRQALLKTVQFCDAMRNAGVGLTLDNQDLNG
20 NWYDFGDFIQTPGSGVPVVDVSYLLMPLTLTRALTAESHVDTDLTKPKYKWDLLKYDFTEERLKLDFRYFKYWDQTYHPNCVCLDDRCIL
HCANFNVLFSTVFPPTSFGLPLVRKIFVDGVPFVSTGYHFRELGVVHNQDVLNLSRSLFKELLVYAADPAMHAASGNLLLDKRTTCFVAALT
NNVAFQTVKPGFNKDFYDFAVSKGFFKEGSSVELKHFFFAQDGNAAISDYDYRYNLPMTCDIRQLLFFVEVDKYFDCYDGGCINANQVIV
NNLDKSAGFPFNKWKARLYYDSMSYEDQDALFAYTKRNVITITQMNLYAISAKNRARTVAGVSICTMTNRQFHQKLLKSIATRATGATVV
IGTSKFGYGGWHNMLKTVYSVDVENPHLMGWDPYKCDRAMPNMLRIMASLVLARKHTTCCSLSHRFYRLANCAQVLESMVMCGGSLYVVP
25 GGTSSGDATTAYANSVFNICQAVTANVNALLSTDGNKIADKYVRNLQHRLYECLYRNRDVTDFVNEFYAYLRKHFSMMILSDDAVVCFNST
YASQGLVASIKNFKSVLYYQNNVFMSEAKCWTEETDLTKGPHFCSQHTMLVKQGGDYVYLPYDPSPRILGAGCFVDDIVKTDGTLMIERFVSL
AIDAYPLTKHPNQEYADVHLYLQYIRKLHDELTDGHMLDMYSVMLTNDNTSRYWEPEFYEAMYPTHTVLAQVAGACVLCNSQTSLRGACIRR
PFLCCKCCYDHYVISTSHKLVSNPVYCNAPGCDVTDVTLQYLGMSYCKSHKPPISFPLCANGQVFLYKNTCVGSDNVDFNAIATCDWT
NAGDYILANTCTERLKLFAAETLKATEETFKLSYGIATVRELVSDRELHLSWEVQKRPPLNRNYVFTGYRVTKNSKVQIGEYTFEKGDYGDVAV
30 YRGDTLYKLNVDYFVLTSTHVMPLSAPTLVPQEHYVRITGLYPTLNISDEFSSNVANYQKVGMMQKYSTLQGGPPTGKSHFAIGLALYPSARIV
YTACSHAADVADLCEKALKYLPIDKCSRIIPARARVECFDKFKVNSTLEQYVFTVNALPETTADIVVFDEISMATNYDLSVNVNARLAKHYVYIGD
PAQLPAPRTLLTKGTLEPEYFNSVCRMLMKTIGPDMFLGTCCRCPAEIVDVSALVYDNKLAHKDKSAQCFKMFYKGVITHDVSSAINRPQIGV
VREFLTRNPAWRKAVFISPYNSQNAVASKILGLPTQTVDSQSEYDYVIFTQTTETAHSCNVNRFNVAITRAKVGILCIMSDDRDLYDKLQFTSL
EIPRRNVATLQAVNTGLFKDCKSVITGLHPTQAPTHLSVDTKFKTEGLCVDIPGIPKDMYRRLISMGMFKMNYQVNGYPNMFITREAIRH
35 VRAWIGFDVEGCHATREAVGTNLPLQLGFSTGVNLAIVPTGYVDTPNNTDFSRVSAKPPPGDQFKHLIPLMYKGLPWNVVRKIVQMLSDTL
KNLSDRVVFLVWAHGFELTSMKYFVKIGPERTCCLDRRATCFSTASDYACWVHHSIGFDYVYVNFPMIDVQQWGFNGLQSNHDLVYQVHG
NAHVASCAIMTRCLAVHECFVKRVDWTEIYPIIGDELKINAACRQVQHMVVKAAALLADKFPVLHDIGNPKAICVQPQADVEWKFYDAQPCS
DKAYKIEELFYSYATHSDKFTDGVCLFVWNCVNDRYPANSIVCRFDTRVLSNLLNLPDGGGSLYVKNHAFHTPAFDKSAFVNLKQLPFFYSDSP
CESHGKQVVSIDYVPLKSATCITRCLNCGAVCRHHANEYRLYDAYNMMISAGFSLWVYKQFDYTNLWNTFTRLQSLNVAFNVVKNKGFH
40 DGQQGEVPSIINNTVYTKVDGVDVLFENKTTLPVNVAFELWAKRNIKPVPEVKILNLLGVDAIANTVIWDYKRDAPAHISTIGVCSMTDIAK
KPTETICAPLTVFFDGRVDGQVDFLRNARNGVLITEGVSQKGLQPSVGPQASLNGVTLIGEAVKQFNYKQVQVQQLPETYFTQSRNLQE
FKPRSQMEIDFLELAMDEFIERKLEGYAFEHIVYGDVSHSGLGLHLLIHLAKRKFESPFLEDFIPMDSTVKNYFITDAQTGSSKCVCSVIDLL
DDFVEIISQDLSVSVKVVKTIDYTEISFMLWCKDGHVETFPYKQSSQAVQPGVAMPNLYKMQRMLEKCDLQNYGDSATLPGKIMMNV
AKYTQLCQYLNLTAVPNMRVIFHGAGSDKGVAPGTAVLRQWLPTGTLVDSLDNDFVSDADSTLIGDCATVHTANKWDLIISDMYDPKT
45 KNVTKENDSKEGFFTYICGFIQKQKALGGSVAIKITEHSWNADLYKLMGHFAWWTAFVTNVNASSSEAFLLGKPREQIDGYVMHANYI
FWRNTNPIQLSSYSLFDMKFLKRGTAVMMSLKEGQINDMILSLLSKGRLLIENNRVVISSDVLVNN

SEQ ID NO: 3

50 Гликопротеин поверхности коронавируса тяжелого острого респираторного синдрома-2 (GenBank: QHD43416)
MFVFLVLLPLVSSQCVNLTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSNGTKRFDNPVLPFNDGVYFAS
TEKSNIRGWIFGTTLDSTKQSLIVNATNVVIVKCFEQFCNDPFLGVYHKNKNSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPFMLDLEGGKQGNFK
NLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLALHRSYLPDSSSGWTAGAAAYVGYLQPRFTLLKYNENGT
ITDAVDCALDPLSETKCTLSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLNYSASFSTFKCYG
55 VSPTKLNDLCFTNVYADSVFIRGDEVQRAPGQTKGIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNLLDSKVGNGYNYLYRFRKSNLKPFERDISTEIQAG
STPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVLSFELLHAPATVCGPKASTNLVKNKCVNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQGFGRDI
ADTTDAVRDPQTLLELDITPCSFSGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGNSVVFQTRAGCLIGAEHVNNSYEC
DIPIGAGICASYQTQTNPRRARSVASQSIAYTMSLGAENSVAYSNSIAIPTNFTISVTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECNSLLQYGSF
CTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKVTADAGFIKQYGDCLGDIAARDLCAQKF
60 NGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQAMAYRFNGIGVTVQNVLYENQKLIANQFNQNSAIGKIQDLSSTASALGKLG
DVVNQNAQALNLTLVKQLSSNFGAIVSLLNDILSRDKVEAEVQIDRLITGRLOSLQTYVTVQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLQSKRVDFC

GKGYHLMSPQSAFHGVVFLHVTVYVPAQEKNFHTTAPAICHGDKAHFREGVFSNGTHWFVTQRNFYEPQIITDNTFVSGNCDVVIGIVNN
TVYDPLQPELDSFKEELDKYFNHTSPDVLGDISGINASVUNIQKIEDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEYQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMVT
IMLCMTCSCSCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVLKGVKLHYT

5 SEQ ID NO: 4
CpG 1018
TGA CTGTGAACGTT CGAGATGA

10 SEQ ID NO: 5
Пептид KLK
KLKLLLLLKLK

15 SEQ ID NO: 6
Олиго-d(IC)₁₃ (ODN1a)
ICICICICICICICICICICIC

20 SEQ ID NO: 7
CpG 1826
TCCATGACGTTCTGACGTT

SEQ ID NO: 8
CpG 7909
TCGTCGTTTTGTCGTTTTGTCGTT

25 SEQ ID NO: 9
>hCoV-19/Italy/INMI1-isl/2020|EPI_ISL_410545|2020-01-29 (№ доступа: MT066156)

ATTAAGGTTTATACCTCCACAGGTAACAAACCAACCAACTTTCGATCTCTTGTAGATCTGTTCTCTAAACGAACCTTAAAATCTGTGTGG
CTGTCACTCGGCTGCATGCTTAGTGCACTACGCACTATAATTAATAACTAATTAAGTCTGTTGACAGGACACGAGTAACTCGTCTATCTT
30 CTGCAGGCTGCTTACGGTTTCGTCGGTGTGACGCCGATCATCAGCACATCTAGGTTTCGTCGGGTGTGACCGAAAGGTAAGATGGAG
AGCCTTGTCCCTGGTTCAACGAGAAAACACACGTCACACTCAGTTTGCCTGTTTACAGGTTCCGCGACGTGCTCGTACGTGGCTTTGGA
GACTCCGTGGAGGAGGTTCTATCAGAGGCACGTCAACATCTTAAAGATGGCACTTGTGGCTTAGTAGAAGTTGAAAAGGCGTTTTGCC
TCACTGAACAGCAGCTATGTGTTTCATCAACGTTCCGATGCTCGAAGTGCACCTCATGGTCATGTTATGGTTGAGCTGGTAGCAGA
CGAAGGCATTAGTACGGTACGTAGTGGTGAGACACTTGGTGTCTTCCCTCATGTGGCGAAAATACCACTGGCTTACCGCAAGGTTT
TTCTTCGTAAGAACGGTAATAAAGGAGCTGGTGGCCATAGTTACGGCGCCGATCTAAAGTCATTTGACTTAGCGCAGCAGCTTGGCACT
35 GATCCTTATGAAGATTTCAAGAAAACCTGGAACACTAAACATAGCAGTGGTGTACCCGTGAACCTCATGCGTGAGCTTACGGAGGGGC
ATACACTCGCTATGTCGATAACAACTTCTGTGGCCCTGATGGCTACCCTCTTGAAGTGCATTAAAGACCTTCTAGCAGCTGCTGGTAAAGC
TTCATGCACTTTGCCGAACAACTGGACTTTATTGACACTAAGAGGGGTGTATACTGCTGCCGTGAACATGAGCATGAAATTTGCTTGGTA
CACGGAACGTTCTGAAAAGAGCTATGAATTGCAGACACCTTTTGAATTAATTTGGCAAGAAAATTTGACACCTCAATGGGGAATGTC
CAAATTTTGTATTTCCCTTAAATTCATAATCAAGACTATTCAACCAAGGGTTGAAAAGAAAAGCTTGATGGCTTTATGGGTAGAATTC
40 GATCTGTCTATCCAGTTGCGTACCAAAATGAATGCAACCAATGTGCCTTTCAACTCTCATGAAGTGTGATCATTGTGGTGAACCTTCATG
GCAGACGGGCGATTTTGTAAAGCCACTTGGCAATTTTGTGGCACTGAGAAATTTGACTAAAGAAGGTGCCACTACTTGTGGTACTTACC
CCAAAATGCTGTTGTTAAAATTTATTGTCCAGCATGTCACAATTCAGAAGTAGGACCTGAGCATAGTCTTGCCGAATACCATAATGAATC
TGGCTTGAACCACTTCTCGTAAGGGTGGTGCACATTTGCTTGGAGGCTGTGTCTTCTTATGTTGGTTGCCATAACAAGTGTGC
STATTGGGTTCCACGTGCTAGCGCTAACATAGGTTGTAACCATACAGGTTGTTGGAGAAGGTTCCGAAGGTCTTAATGACACACTTCT
45 TGAATACTCCAAAAGAGAAAAGTCAACATCAATATTGTTGGTACTTTAAACTTAATGAAGAGATCGCCATTATTTGGCATCTTTTTCT
GCTCCACAAGTGCTTTTGTGAAAAGTGTGAAAGGTTGGATTATAAAGCATTCAAACAAATTTGTTGAATCTGTGGTAAATTTAAAGTT
ACAAAAGGAAAAGCTAAAAGGTTGCCTGGAATATTGGTGAACAGAAATCAATACTGAGTCCTTTATGCATTTGCATCAGAGGCTGC
TCGTGTTGTACGATCAATTTTCTCCGCACTCTTGAACCTGCTCAAAATCTGTGCGTGTTTACAGAAGGCCGCTATAACAATACTAGAT
GGAATTTACAGTATTCACTGAGACTCATTGATGCTATGATGTTACATCTGATTTGGCTACTAACAATCTAGTTGTAATGGCCTACATTA
50 CAGGTGTTGTTGTTGACTTCGCACTGAGTAACTAACATCTTTGGCACTGTTTATGAAAACCTCAAACCCGTCCTTGATTTGGCTTGA
AGAGAAGTTAAGGAAGGTGTAGAGTTTCTTAGAGACGGTTGGGAAATTTGTTAAATTTATCTCAACCTGTGCTTGTGAAATTTGTCGGTG
GACAAATTTGTCACCTGTGCTAAGGAAATTAAGGAGAGTGTTCAGACATTTTAAAGCTTGTAAATAAATTTTGGCTTTGTGTGCTGACT
CTATCATTATTGGTGGAGCTAAACTTAAAGCCTTGAATTTAGGTGAAACATTTGTCACGCACTCAAAGGGATTGTACAGAAAAGTGTGTTA
AATCCAGAGAAGAACTGGCCTACTCATGCCTTAAAGCCCCAAAAGAAATTTATCTTCTAGAGGGAGAAAACACTTCCCACAGAAGTG
55 TTAACAGAGGAAGTTGTCTGAAAAGTGTGTTTACAACCTTGAACAACCTACTAGTGAAGCTGTTGAAGCTCCATTTGGTTGGTACA
CAGTTTGTATTAACGGGCTTATGTTGCTCGAAAATCAAAGACACAGAAAAGTACTGTGCCCTTGCACCTAATATGATGTTAACAACAAT
ACCTTCACTCAAAGGCCGTGCACCAACAAGGTTACTTTTGGTGTGACACTGTGATAGAAGTGAAGGTTACAAGAGTGTGAATAT
CACTTTTGAACCTGATGAAAGGATTGATAAAGTACTTAATGAGAAGTGTCTGCTTACAGTTGAACTCGGTACAGAAGTAAATGAGTT
CGCCTGTGTTGTGGCAGATGCTGTCATAAAAACCTTGAACCACTGATCTGAATTAACCACTGGGCATTGATTTAGATGAGTGGAG
60 TATGGCTACATACTACTTATTTGATGAGTCTGGTGAATTTAAATTTGGCTTACATATGATTGTTCTTCTACCCTCCAGATGAGGATGAA

GAAGAAGGTGATTGTGAAGAAGAAGATTTGAGCCATCAACTCAATATGAGTATGGTACTGAAGATGATTACCAAGGTAAACCTTTGG
AATTTGGTGCCACTTCTGCTGCTCTTCAACCTGAAGAAGAGCAAGAAGAAGATTGGTTAGATGATGATAGTCAACAACTGTTGGTCAA
CAAGACGGCAGTGAGGACAATCAGACAACACTATTCAAACAATTGTTGAGGTTCAACCTCAATTAGAGATGGAACCTACACCAGTTGT
5 TCAGACTATTGAAGTGAATAGTTTTAGTGGTTATTTAAAACCTTACTGACAATGTATACATTAATAATGCAGACATTGTGGAAGAAGCTAA
AAAGGTAAAACCAACAGTGGTTGTTAATGCAGCCAATGTTTACCTTAAACATGGAGGAGGTGTTGCAGGAGCCTTAAATAAGGCTACTA
ACAATGCCATGCAAGTTGAATCTGATGATTACATAGCTACTAATGGACCCTTAAAGTGGGTAGTTGTGTTTTAAGCGGACACAATC
TTGCTAAACACTGTCTTCATGTTGTCGGCCAAATGTTAACAAAGGTGAAGACATTCAACTTCTTAAGAGTGCTTATGAAAATTTTAAATCA
GCACGAAGTTCTACTTGACCATTATTATCAGCTGGTATTTTTGGTGCTGACCCTATACATTCTTAAAGAGTTTGTGTAGATACTGTTGCGA
10 CAAATGTCTACTTAGCTGCTTTGATAAAAACTCTATGACAACTTGTTCAGCTTTTTGAAAATGAAGAGTGAAAAGCAAGTTGAAC
AAAAGATCGCTGAGATTCTAAAGAGGAAGTTAAGCCATTTATAACTGAAAGTAAACCTTCAGTTGAACAGAGAAAACAAGATGATAAG
AAAATCAAAGCTTGTGTTGAAGAAGTTACAACAACCTCTGGAAGAACTAAGTTCCTCACAGAAAACCTGTTACTTTATATTGACATTAAT
GGCAATCTTCATCCAGATTCTGCCACTCTGTTAGTGACATTGACATCCTTTCTTAAAGAAAGATGCTCCATATATAGTGGGTGATGTTG
TTCAAGAGGGTGTAAAACTGCTGTGGTTATACCTACTAAAAAGGCTGGTGGCACTACTGAAATGCTAGCGAAAAGCTTTGAGAAAAGTG
15 CCAACAGACAATTATATAACCACTACCCGGGTCAGGGTTTAAATGGTTACTGTAGAGGAGGCAAAGACAGTGCTTAAAAAGTGTA
AAGTGCCTTTTACATTCTACCATCTATTATCTCTAATGAGAAGCAAGAAATCTTGGAACTGTTTCTTGGAAATTTGCGAGAAAATGCTTGCA
CATGCAAGAAGAAACACGCAATTAATGCCTGTCTGTGTGGAACTAAAGCCATAGTTTCAACTATACAGCGTAAATAAAGGGTATTA
AATAACAAGAGGGTGGTGTGATTATGGTGTAGATTTACTTTTACACCAGTAAAAACAACCTGAGCGTCACTTATCAACACTTAAACGA
TCTAAATGAAACTCTTGTACAATGCCACTGGCTATGTAACACATGGCTTAAATTTGGAAGAAGCTGCTCGGTATATGAGATCTCTCAA
20 AGTGCCAGCTACAGTTTCTGTTTCTCACCTGATGCTGTTACAGCGTATAATGTTATCTTACTTCTTCTTAAAAACCTGAAGAACATT
TTATTGAAACCATCTCACTTGTGGTCTATAAAGATTGGTCTATTCTGGACAATCTACACAACCTAGGTATAGAATTTCTTAAAGAGAGG
TGATAAAAGTGTATATTACACTAGTAATCCTACCACATCCACCTAGATGGTGAAGTTATCACCTTTGACAATCTTAAAGACTTCTTTCTT
TGAGAGAAGTGAGGACTATTAAGGTGTTTACAACAGTAGACAACATTAACCTCCACACGCAAGTTGTGGACATGTCAATGACATATGGA
CAACAGTTTGGTCCAACCTTATTTGGATGGAGCTGATGTTACTAAAATAAAACCTCATAATTCACATGAAGTAAAACATTTTATGTTTTAC
25 CTAATGATGACTCTACGTGTTGAGGCTTTGAGTACTACCACACAACCTGATCCTAGTTTTCTGGGTAGGTACATGTCAGCATTAAATCA
CACTAAAAAGTGGAAATACCCACAAGTTAATGGTTTAACTTCTATTAATGGGCAGATAACAACCTGTTATCTTGCCTGCACTTGTAAACA
CTCCAACAATAGAGTTGAAGTTAATCCACCTGCTTACAAGATGCTTATTACAGAGCAAGGGCTGGTGAAGCTGCTAACTTTTGTGCA
CTTATCTTAGCCTACTGTAATAAGACAGTAGGTGAGTTAGGTGATGTTAGAGAAAACAATGAGTTACTTGTTCACATGCCAATTTAGAT
TCTTGCAAAAGAGTCTTGAACGTGGTGTGAAAACCTGTGGACAACAGCAGACAACCTTAAAGGGTGTAGAAGCTGTTATGTACATGGG
30 CACCTTTCTTATGAACAATTAAGAAAAGTGTTCAGATACCTTTGACGTGTGTTAAACAAGCTACAAAATATCTAGTACAACAGGAGTC
ACCTTTTGTATGATGTCAGACCACCTGCTCAGTATGAACTTAAAGCATGGTACATTTACTTGTGCTAGTGAGTACATGTTAATACCAG
TGTGGTCACTATAAACATATAACTTCTAAAGAACTTTGTATTGCATAGACGGTGTCTTACTTACAAGTCTCAGAATACAAAGTCTCTA
TTACGGATGTTTTCTACAAAGAAAACAGTTACACAACAACCATAAAACAGTACTTATAAAATGGATGGTGTGTTGTACAGAAAATTG
ACCCTAAGTTGGACAATTAATAAGAAAGACAATTTCTTATTTACAGAGCAACCAATTGATCTTGTACCAAACCAACCATATCCAACGC
AAGCTTCGATAATTTAAGTTTGTATGTGATAATCAAATTTGCTGATGTTTAAACCAGTTAACTGGTTATAAGAACTGCTTCAAGA
35 GAGCTTAAAGTTACATTTTTCCCTGACTTAAATGGTGATGTGGTGGCTATTGATTATAAACACTACACACCTCTTTAAGAAAGGAGCTA
AATTGTACATAAACCTATTGTTGGCATGTTAACAATGCAACTAATAAAGCCACGTATAAACCAAATACCTGGTGTATACGTTGCTTTG
GAGCACAACCAAGTTGAAACATCAAATTCGTTGATGTAAGTCAAGGACGCGCAGGGAATGGATAATCTTGCCTGCGAAGAT
CTAAAACAGTCTCTGAAGAAGTAGTGAAAATCCTACCATACAGAAAAGACGTTCTTGTAGTGAATGTGAAAACCTACCGAAGTTGTAGG
AGACATTATACTTAAACCAGCAAATAATAGTTTAAAAATACAGAAGAGGTTGGCCACACAGATCTAATGGCTGCTTATGTAGACAATTC
40 TAGTCTTACTATTAAGAAACCTAATGAATATCTAGAGTATTAGGTTTAAAAACCTTGTACTCATGGTTTAGCTGCTGTTAATAGTGTC
CCTTGGGACTATAGCTAATATGCTAAGCCTTTTCTAACAAAGTTGTTAGTACAACACTACTAACAATGTTACAGGTTTAAACCGTG
TTTGTACTAATTATATGCCTTATTTCTTACTTATTGCTACAATTTGTACTTTTACTAGAAGTACAAAATGTAAGTAAAGCATCTATGC
CGACTACTATAGCAAAGAATACTGTTAAGAGTGTGCGTAAATTTGTCTAGAGGCTTCAATTAATTTAAGTCACTAATTTTTCTAA
45 ACTGATAAATATTATAATTTGGTTTTTACTATTAAGTGTGCTTGTCTTAACTACTCAACCGCTGCTTAGGTGTTTTAATGTCTAA
TTTAGGCATGCCTTCTACTGTACTGGTTACAGAGAAGGCTATTTGAACTCTACTAATGTCACTATTGCAACCTACTGTACTGGTCTATAC
CTTGTAGTGTGTTAGTGGTTAGATTCTTAGACACCTATCCTTCTTGAAGAACTATACAAATACCATTTTCACTTTTAAATGGGATT
TAACTGCTTTTGGCTTAGTTCAGAGTGGTTTTGGCATATATTCTTCTACTAGTTTTTCTATGTACTTGGATTGGCTGCAATCATGCAA
TTGTTTTTCAAGTATTTGCAAGTACATTTTATTAGTAATTTCTGGCTATGTGGTTAATAATTAATCTTGTACAAATGGCCCCGATTTCACT
50 ATGGTTAGAATGTACATCTTCTTGCATCAATTTATATGTATGGAAGTTATGTGCATGTTGTAGACGGTGTAAATTCATCAACTTGTAT
GATGTGTTACAAACGTAATAGAGCAACAAGAGTCGAATGTACAACCTATTGTTAATGGTGTGTAAGGTCCTTTATGTCTATGCTAATGG
AGGTAAGGCTTTTCAAACCTACACAATTTGAATTTGTTAATTTGTGATACATTTCTGTGCTGGTAGTACATTTATAGTGTGAAGTTGC
GAGAGACTGTCACTACAGTTTAAAAGACCAATAAATCCTACTGACCAGTCTTCTTACATCGTTGATAGTGTACAGTGAAGAATGGTTC
CATCCATCTTTACTTTGATAAAGCTGTCAAAGACTTATGAAAGACATTTCTCTCTCATTTTTGTTAACTTAGACAACCTGAGAGCTAAT
AACACTAAAGTTTCAATGCTTATTAATGTTATAGTTTTGATGGTAAATCAAATGTGAAGAATCATCTGCAAAATCAGCGTCTGTTTACT
55 ACAGTCAGCTTATGTGCAACCTATACTGTTACTAGATCAGGCATTAGTGTCTGATGTTGGTGTAGTGCAGGAAAGTTGCAGTTAAAATGT
TTGATGCTTACGTTAATACGTTTTTCACTAATTTTAACTACCAATGGAAAACTCAAACACTAGTTGCAACTGCAGAAGCTGAACTTGC
AAAGAATGTGCTTACAGCAATGCTTATCTACTTTTATTTACAGCAGCTCGCAAGGGTTTGTGATTAGATGTAGAAAATAAGATGTT
GTTGAATGCTTAAATTTGCACATCAATCTGACATAGAAGTTACTGGCGATAGTTGTAATAACTATATGCTCACCTATAACAAAGTTGAAA
60 ACATGACACCCGTGACCTTGGTGTGATTGACTGTAGTGCAGTATATTAATGCGCAGGTAGCAAAAAGTCAACATTTGCTTTGA
TATGGAACGTTAAAGATTTATGTCATTTGCTGAAACAACCTACGAAAACAAATACGTAAGTGTGCTGCTAAAAAGAATAACTTACCTTTAAGT
TGACATGTGCAACTACTAGACAAGTTGTTAATGTTGTAACAACAAGATAGCACTTAAAGGGTGGTAAAAATGTTAATAATTTGGTTGAAG
CAGTTAATTAAGTTACACTTGTGTTCTTTTTGTTGCTGCTATTTTCTATTTAATAACACCTGTTTATGCTGCTAACAATACTGACTTT

TCAAGTGAATCATAGGATACAAGGCTATTGATGGTGGTGTCACTCGTGACATAGCATCTACAGATACTTGTTTTGCTAACAAACATGCT
GATTTTGACACATGGTTAGCCAGCGTGGTGGTAGTTATACTAATGACAAAGCTTGCCCATTTGATTGCTGCAGTCATAACAAGAGAAGT
GGGTTTTGTCGTGCTGGTTTGCTGGCAGATATTACGCACAACCTAATGGTGACTTTTTGCAITTTCTACCTAGAGTTTTAGTGCAGTT
GGTAACATCTGTTACACACCATCAAACCTATAGAGTACACTGACTTTGCAACATCAGCTTGTGTTTTGGCTGCTGAATGTACAATTTTA
5 AAGATGCTTCTGGTAAGCCAGTACCATATTGTTATGATACCAATGACTAGAAGGTTCTGTTGCTTATGAAAGTTTACGCCCTGACACAC
GTTATGTGCTCATGGATGGCTCTATTATTTCAATTTCTAACACCTACTTGAAGGTTCTGTTAGAGTGGTAACAACCTTTTGATTCTGAGTA
CTGTAGGCACGGCACTTGTGAAAGATCAGAAGCTGGTGGTTGTGTATCTACTAGTGGTAGATGGGACTTAAACAATGATTATTACAGAT
CTTTACCAGGAGTTTTCTGTGGTGTAGATGCTGTAATTTACTTACTAATATGTTTACACCACTAATTCAACCTATTGGTGGTTGGACATA
10 TCAGCATCTATAGTAGCTGGTGGTATTGTAGCTATCGTAGTAACATGCCTTGCCTACTATTTTATGAGGTTTAGAAGAGCTTTTGGTGAAT
ACAGTCATGTAGTTGCCTTAATACTTTACTATTCTTATGTCACTACTGACTGTTTAAACACCACTTTACTCATTCTACCTGGTGGTT
ATTCTGTTATTTACTTGTACTTGACATTTTATCTTACTAATGATGTTCTTTTTAGCACATATTCAGTGGATGGTTATGTTACACCTTTAG
TACCTTTCTGGATAACAATGCTTATATCATTGTATTTCCACAAAGCATTCTATTGGTCTTTAGTAATTACCTAAAGAGACGTGTAGTC
TTAATGGTGGTTCTTTAGTACTTTTGAAGAAAGCTGCCTGTGCACCTTTTTGTTAAATAAAGAAATGTATCTAAAGTTGCGTAGTGATG
15 TGCTATTACCTTACGCAATATAATAGATACTTAGCTCTTTATAAAGTACAAGTATTTAGTGGAGCAATGGATACAACCTAGCTACAG
AGAAGCTGCTTGTGTCATCTCGCAAAGGCTCTCAATGACTTCAGTAACTCAGGTTCTGATGTTCTTTACCAACCACCACAACCTCTATC
ACCTCAGCTGTTTTGACAGTGGTTTTAGAAAAATGGCATTCCCCTCTGGTAAAGTTGAGGGTTGTATGGTACAAGTAACTTGTGGTACA
ACTACACTTAAACGGTAAAGCTTGGCTTGTAGCAGTAGTTTACTGTCCAAGACATGTATGCTGCACCTCTGAAGACATGCTTAAACCTAATTATG
AAGACTTACTCATTGTAAGCTAATCATAATTTCTGGTACAGGCTGGTAAATGTTCAACTCAGGGTTATGGACATTCTATGCAAAAATG
20 TGTACTTAAGCTTAAAGTTGATACAGCCAATCCTAAGACACCTAAGTATAAGTTTTGTTGCGATTCAACCAGGACAGACTTTTTAGTGTAA
GCTTGTACAATGGTTCACCATCTGGTGTTTACCAATGTGCTATGAGGCCAAATTTACTATTAAGGGTTCATTCTTAATGGTTCATGTG
GTAGTGTGGTTTTAACATAGATTATGACTGTGTCTTTTTGTTACATGCACCATATGGAATTACCAACTGGAGTTTATGCTGGCACAGA
CTTAGAAGGTAACCTTTATGACCTTTTGTGACAGGCAACAGCACAAGCAGCTGGTACGGACACAACCTATTACAGTTAATGTTTTAGC
TTGGTTGTACGCTGCTGTTATAAATGGAGACAGGTGGTTTCTCAATCGATTTACCACAACCTTAAATGACTTTAACCTTGTGGCTATGAAG
25 TACAATTATGAACCTAACACAAGACCATGTTGACATACTAGGACCTCTTCTGCTCAAACCTGGAATGCGGTTTTAGATATGTGTGCTT
CATTAAAAGAATTACTGCAAAATGGTATGAATGGACGTACCATATTGGGTAGTGCTTTATTAGAAGATGAATTTACACCTTTGATGTTG
TTAGACAATGCTCAGGTGTTACTTTCAAAGTGCAGTGAAAAGAACAATCAAGGGTACACACCACTGGTGTACTCACAATTTGACTT
CACTTTTAGTTTTAGTCCAGAGTACTCAATGGTCTTTGTTCTTTTTNTATGAAAATGCCTTTTACCTTTTGCATGGGTATTATTGCTA
TGCTGCTTTGCAATGATGTTGTCAAACATAAGCATGCATTTCTCTGTTTGTGTTTACCTTCTTGGCACTGTAGCTATTTAATA
30 TGGTCTATATGCCTGCTAGTTGGGTGATGCGTATTATGACATGGTTGGATGTTGATACTAGTTTGTCTGTTTTAAGCTAAAAGACT
GTGTTATGTATGCATCAGCTGATGTTACTAATCCTTATGACAGCAAGAAGTGTGTATGATGATGGTGTCTAGGAGAGTGTGGACACTT
ATGAATGCTTGTGACTCGTTTTATAAAGTTTATTATGGTAATGCTTTAGATCAAGCCATTTCCATGTGGGCTCTTATAATCTCTGTTACTTC
TAACTACTCAGGTGTAGTTACAACCTGTCATGTTTTGGCCAGAGGATTGTTTTATGTGTGTTGAGTATTGCCCTATTTTCTCATAACTG
GTAATACACTTCAGTGTATAATGCTAGTTTATTGTTTCTTAGGCTATTTTTGACTTGTACTTTGGCCTCTTTGTTACTCAACCGCTACT
35 TTAGACTGACTCTGGTGTTTATGATTACTTAGTTTCTACACAGGAGTTAGATATATGAATTCACAGGGACTACTCCACCCAA
GAATAGCATAGATGCCTCAAACCTCAACATTAATTTGTTGGGTGTTGGTGGCAAACCTGTATCAAAGTAGCCACTGTACAGTCTAAAAT
GTCAGATGTAAAGTGCACATCAGTAGTCTTACTCTCAGTTTTGCAACAACCTCAGAGTAGAATCATCATCTAAATTTGGGGCTCAATGTGT
CCAGTTACACAATGACATTCTTTAGCTAAAGATACTACTGAAGCCTTTGAAAAAATGGTTTCACTACTTTCTGTTTTGCTTTCCATGCAGG
GTGCTGTAGACATAAAACAAGCTTTGTGAAGAAATGCTGGACAACAGGGCAACCTTACAAGCTATAGCCTCAGAGTTTAGTCCCTCCAT
40 CATATGCAGCTTTGCTACTGCTCAAGAAGCTTATGAGCAGGCTGTTGCTAATGGTGATTCTGAAGTTGTTCTTAAAAAGTTGAAGAAGT
CTTTGAATGGCTAAATCTGAATTTGACCGTGTGACAGCCATGCAACGTAAGTTGAAAAAGATGGCTGATCAAGCTATGACCCAAATG
TATAAACAGGCTAGATCTGAGGACAAGAGGGCAAAAGTTACTAGTGTATGCAGACAATGCTTTTCACTATGCTTAGAAGTTGGATAA
TGATGCACTCAACAACATTAACAACAATGCAAGAGATGGTTGTGTTCCCTTGAACATAAATACCTTACAACAGCAGCCAAACTAATGGT
45 TGTCATAACCAGACTATAACACATATAAAAAATACGTGTGATGGTACAACATTTACTTATGCATCAGCATTGTGGGAAATCCAACAGTTGT
AGATGCAGATAGTAAAAATTGTTCAACTTAGTGAATTAGTATGGACAATTCACCTAATTTAGCATGGCCTCTTATTGTAACAGCTTTAAG
GGCCAATTTCTGCTGTCAAATTACAGAATAATGAGCTTAGTCTGTTGCACTACGACAGATGCTTGTGCTGCCGTTACTACACAACTGC
TTGCACTGATGACAATGCGTTAGCTTACTACAACACAACAAGGGAGGTAGGTTTGTACTTGCATGTTATCCGATTTACAGGATTTGAA
ATGGGCTAGATCCCTAAGAGTGTGGAACCTGTTACTATCTATACAGAAGTGAACCACTTGTAGGTTTGTACAGACACACCTAAAG
50 GTCCTAAAGTGAAGTATTTATACTTTATTAAGGATTAACAACCTAAATAGAGGTATGGTACTTGGTAGTTAGCTGCCACAGTACGTC
TACAAGCTGGTAAATGCAACAGAAGTGCCTGCCAATCAACTGTATTATCTTTCTGTGCTTTTGTGTAGATGCTGCTAAAGCTTACAAGA
TTATCTAGCTAGTGGGGGACAACCAATCACTAATTTGTGTTAAGATGTTGTGTACACACACTGGTACTGGTCAGGCAATAACAGTTACACC
GGAAGCCAATATGGATCAAGAATCCTTTGGTGGTGCATCGTGTGTTGCTGTACTGCCGTTGCCACATAGATCATCCAAATCCTAAAGGATT
TTGTGACTTAAAAGGTAAGTATGTACAAAATACCTACAACCTGTGCTAATGACCTGTGGGTTTTACTTAAAAACACAGCTGTACCGTCT
TGCGGTATGTGGAAGGTTATGGCTGATGTTGTGATCACTCCGGAACCTGCTTCAGTCAGCTGATGCACAATGCTTTTTTAAACGG
55 GTTTTGCGGTGTAAGTGCAGCCGTTTACACCGTGCAGGCAAGGACTAGTACTGATGTCGTATACAGGGCTTTTACATCTACAATGAT
AAAGTAGCTGGTTTTGCTAAAATCCTAAAACTAATGTTGTCGCTTCCAAGAAAAGGACGAAGATGACAATTAATGATTCTTACTTTG
TAGTTAAGAGACACACTTTCTTAACTACCAACATGAAGAAACAATTTATAATTTACTTAAAGGATTGTCCAGCTGTTGCTAAACATGACTT
CTTTAAGTTTGAATAGACGGTGCATGGTACCACATATATCAGTCAACGCTTACTAATAACACAATGGCAGACCTCGTCTATGCTTTA
AGGCATTTTGTAGAAAGGTAATGTGACACATTAAGAAATACTTGTACATACAATGTTGTGATGATGATTATTTCAATAAAAAGGAC
60 TGGTATGATTTGTAGAAAACCCAGATATATTACGCGTATACGCCAACTTAGGTGAACGTGTACGCCAAGCTTTGTTAAAAACAGTACAA
TTCTGTGATGCCATGCGAAATGCTGGTATTGTTGGTGTACTGACATTAAGATAATCAAGATCTCAATGGTAACTGGTATGATTTCCGGTGT
TTCATACAAACCACGCCAGGTAGTGGAGTTCTGTTGTAGATTCTTATTATTCATTGTTAATGCCTATTAACCTTGACCAGGGCTTTAA
CTGCAGAGTCACATGTTGACTGACTTAAACAAGCCTTACATTAAGTGGGATTTGTTAAAAATGACTTCACGGAAGAGAGGTTAAAA

CTCTTTGACCGTTATTTAAATATTGGGATCAGACATACCACCCAAATTGTGTTAACTGTTGGATGACAGATGCATTCTGCATTGTGCAA
ACTTTAATGTTTTATTCTCTACAGTGTCCACCTACAAGTTTTGGACCCTAGTGAGAAAAATTTTGTGATGGTGTCCATTTGTAGTT
TCAACTGGATACCCTCAGAGAGCTAGGTGTTGTACATAATCAGGATGTAACCTACATAGCTCTAGACTTGTGTTAAGGAATTACTT
5 GTGTATGCTGCTGACCCTGCTATGCACGCTGCTTCTGGTAATCTATTAAGATAAACGCACTACGTGCTTTTCAGTAGCTGCCTTACTA
ACAATGTTGCTTTCAAACCTGCAAAACCCGGTAATTTAAACAAAGACTTCTATGACTTTGCTGTGCTAAGGGTTCTTTAAGGAAGGAAG
TTCTGTTGAATTAACACTTCTTTGCTCAGGATGGTAATGCTGCTATCAGCGATTATGACTACTATCGTTATAATCTACCAACAATGT
GTGATATCAGACAACTACTATTTGTAGTTGAAGTTGTGATAAGTACTTTGATTGTTACGATGGTGGCTGTATTAATGCTAACCAAGTCAT
10 CGTCAACAACCTAGACAAATCAGCTGGTTTTCCATTTAATAAATGGGGTAAGGCTAGACTTTATTATGATTCAATGAGTTATGAGGATCA
AGATGCACTTTTCGCATATACAAAACGTAATGTCATCCCTACTATAAATCAAATGAATCTTAAGTATGCCATTAGTGCAAAGAATAGAGCT
CGCACCGTAGCTGGTGTCTCTATCTGTAGTACTATGACCAATAGACAGTTTCATCAAAAATTATTGAAATCAATAGCCGCCACTAGAGGA
GCTACTGTAGTAATTGGAACAAGCAAATCTATGGTGGTTGGCACAACATGTTAAAACTGTTTATAGTGTAGTAAAAACCCTCACCTT
ATGGGTTGGGATTATCCTAAATGTGATAGAGCCATGCCTAACATGCTTAGAATTATGGCCTCACTTGTCTTCTGCTCGCAAACATACAACG
TGTTGTAGCTTGTACACCGTTTCTATAGATTAGCTAATGAGTGTGCTCAAGTATTGAGTGAAATGGTCATGTGTGGCGGTTCACTATAT
15 GTTAAACCAGGTGGAACCTCATCAGGAGATGCCACAACCTGCTTATGCTAATAGTGTTTTTAACATTTGCAAGCTGTCACGGCCAATGTT
AATGCACTTTTATCTACTGATGGTAACAAAATGGCGATAAGTATGTCCGCAATTTACAACACAGACTTATGAGTGTCTCTATAGAAATA
GAGATGTTGACACAGACTTTGTGAATGAGTTTTACGCATATTTGCGTAAACATTTCTCAATGATGATACTCTGACGATGCTGTTGTGTG
TTCAATAGACTTTGATGCATCAAGGTCTAGTGGCTAGCATAAAGAACCTTAAAGTCACTTCTTTATTAATAAAAACAAATGTTTTATGTCTG
AAGCAAAATGCTTGGACTGAGACTGACCTTACTAAAGGACCTCAATGAAATTTGCTCTCAACATAAATGCTAGTTAAACAGGCTGATGATT
20 ATGTGTACCTTCTTACCAGATCCATCAAGAATCCTAGGGGCCGGCTGTTTTGTAGATGATATCGTAAAAACAGATGGTACACTTATGA
TTGAACGGTTCGTGCTTTAGCTATAGATGCTTACCCTACTAAACATCCTAATCAGGAGTATGCTGATGCTTTTCACTTTGACTTACAA
TACATAAGAAAGTACATGATGAGTTAACAGGACACATGTTAGACATGATTCTGTTATGCTTACTAATGATAACACTTCAAGGTATTGG
GAACCTGAGTTTTATGAGGCTATGTACACCCGCATACAGTCTACAGGCTGTTGGGGCTGTGTTCTTGAATTCACAGACTTCATTA
GATGTGGTGTTCATACGTAGACCATTCTATGTTGAAATGCTGTTACGACCATGTCATATCAACATCACATAAATTAGTCTTGTCTGT
25 TAATCCGTATGTTGCAATGCTCCAGGTTGTGATGTCACAGATGTGACTCAACTTACTTAGGAGGTATGAGCTATTATTGAAATCACAT
AAACCACCCATTAGTTTTCCATTGTGTGCTAATGGACAAGTTTTGGTTTTATATAAAAATACATGTGTTGGTAGCGATAATGTTACTGACT
TAAATGCAATGCAACATGTGACTGGACAAATGCTGGTGATTACATTTAGCTAACACCTGACTGAAAGACTCAAGCTTTTTGCAGCAG
AAACGCTCAAAGTACTGAGGAGACATTTAACTGTCTTATGGTATTGCTACTGTACGTGAAGTGCTGTCTGACAGAGAATTACATCTTT
CATGGGAAGTTGGTAAACCTAGACCACCCTAACCCGAAATTTATGCTTTACTGGTTATCGTGAACTAAAAACAGTAAAGTACAAATAG
GAGAGTACACCTTTGAAAAAGGTGACTATGGTGTCTGTTTACCAGAGTACAACAACCTTACAAATTAATGTTGGTGATTATTTTG
30 TGCTGACATCACATACAGTAATGCCATTAAGTGCACTACACTAGTGCCACAAGAGCACTATGTTAGAATTACTGGCTTATACCCAAAC
TCAATATCTCAGATGAGTTTTCTAGCAATGTTGCAAAATTAACAAAAGGTTGGTATGCAAAAGTATTCTACTCCAGGGACCCTGGTA
CTGGTAAGAGTCATTTTGCTATTGGCCTAGCTCTACTACCCTTCTGCTCGCATAGTGTATACAGCTTGTCTCATGCCGCTGTTGATGC
ACTATGTGAGAAGGCATTAATAATTTGCCTATAGATAAATGTAGTAGAATTATACCTGCACGTGCTCGTGTAGAGTGTGTTGATAAAT
CAAAGTGAATTCACATTAGAACAGTATGCTTTTTGACTGTAATGCATTGCCCTGAGACGACAGCAGATATAGTTGCTTTGATGAAAT
35 TTCAATGGCCACAAATATGATTTGAGTGTGCAATGCCAGATTACGTGCTAAGCACTATGTGTACATTGGCAGCCCTGCTCAATTACCT
GCACCACGCACATTGCTAACTAAGGGCACACTAGAACCAGAATATTTCAATTCAGTGTGTAGACTTATGAAAACCTATAGGTCAGACATG
TTCTCGGAACTTGTGCGGCTTGTCTGCTGAAATTTGACACTGTGAGTGCTTTGGTTTTATGATAAAGCTTAAAGCACATAAAGAC
AAATCAGCTCAATGCTTTAAATGTTTTATAAGGGTGTATCACGCATGATGTTTCACTGCAATTAACAGGCCACAAATAGGCGTGGTA
AGAGAATTCCTTACACGTAACCTGCTTGGAGAAAAGCTGTCTTTATTTACCTTATAATTCACAGAATGCTGTAGCCTCAAAGATTTTGG
40 GACTACCAACTCAAACCTGTTGATTCATCACAGGGCTCAGAATATGACTATGTCATATCACTCAAACCCTGAAACAGCTCACTCTGTAA
TGTAACACAGATTAATGTTGCTATTACAGAGCAAAAAGTAGGCATCTTTGCATAATGTCTGATAGAGACTTTTATGACAATGCAAT
TACAAGTCTTGAATTCACAGTAGGAATGTGGCAACTTTACAAGCTGAAAATGTAACAGGACTTTTAAAGATTGTAGTAAGGTAAATCAC
TGGGTTACATCCTACACAGGCACCTACACACCTCAGTGTGACACTAAATCAAACCTGAAGGTTTATGTGTTGACATACCTGGCATAACC
45 TAAGGACATGACCTATAGAAGACTCATCTCTATGATGGGTTTTAAATGAATTAACAGTTAATGGTTACCCTAACATGTTTATACCCCGC
GAAGAAGCTATAAGACATGTACGTGCATGGATTGGCTTCGATGTCGAGGGGTGTCATGCTACTAGAGAAGCTGTTGGTACCAATTTACC
TTTACAGCTAGGTTTTCTACAGGTGTTAACCTAGTTGCTGTACCTACAGGTTATGTTGATACACCTAATAACAGATTTTTCCAGAGTTA
GTGCTAAACCACCGCCTGGAGATCAATTTAAACACCTCATACCCTTATGTACAAAGGACTTCCCTGGAATGTAGTGCATATAAAGATTG
TACAAATGTTAAGTGACACACTTAAAAATCTCTGACAGAGTCTGATTTGTCTTATGGGCACATGGCTTTGAGTTGACATCTATGAAGT
50 ATTTTGTGAAAATAGGACCTGAGCGCACCTGTTGTCTATGTGATAGACGTGCCACATGCTTTTCCACTGCTTACAGACTTATGCCTGTTG
GCATCATTCTATTGGATTGATTACGTCTATAATCCGTTTATGATTGATGTTCAACAATGGGGTTTTACAGGTAACCTACAAAGCAACCAT
GATCTGTATTGTCAAGTCCATGGTAATGCACATGTAGCTAGTTGTGATGCAATCATGACTAGGTGTCTAGCTGTCCACGAGTGTCTTTGTT
AAGCGTGTGACTGGACTATTGAATCCTATAATTTGGTGTGAACTGAAATTAATGCGGCTGTAGAAAAGTTCAACACATGGTTGTT
AAAGCTGCATTATTAGCAGACAAATCCCAGTTCTTACAGACATTTGTAACCCCTAAAGCTATTAAGTGTGTACCTCAAGCTGATGAGAA
55 TGGAAGTCTATGATGCACAGCCTTGTAGTGACAAAGCTTATAAAAATAGAAGAATTATTCTATTCTTATGCCACACATTCTGACAAATTC
CAGATGGTGTATGCCTATTTTGAATGCAATGTCGATAGATATCCTGCTAATTCATTGTTTGTAGATTTGACACTAGAGTGCTATCTAA
CCTTAACTTGCCTGGTTGTGATGGTGGCAGTTTGTATGTAATAAACATGCATTCCACACACCAGCTTTTGATAAAAAGTCTTTTGTAAAT
TTAAAAAATACCATTTTTCTATTACTCTGACAGTCCATGTGAGTCTCATGGAAAAAAGTAGTGTACAGATATAGATTATGTACCACTAA
AGTCTGCTACGTGATAACACGTTGCAATTTAGGTGGTGTCTGTCTGATACATCATGCTAATGAGTACAGATTGTATCTCGATGCTTATA
ACATGATGATCTCAGCTGGCTTTAGCTTGTGGGTTTTACAAACAAATTTGATACTTATAACCTCTGGAACACTTTTACAAGACTTCAGAGTTT
60 AGAAAATGTGGCTTTTAAATGTTGTAATAAAGGGACACTTTGATGGACAACAGGGTGAAGTACCAGTTTCTATCATTAAATAACACTGTTTA
CACAAAAGTTGATGGTGTGATGTAGAATTTTGAATAAACAACATTACCTGTTAATGTAGCATTGAGCTTTGGGCTAAGCGCAA
CATTAAACCAGTACCAGAGGTGAAAATACTCAATAATTTGGGTGTGGACATTGCTGCTAATACTGTGATCTGGGACTACAAAAGAGATG

CTCCAGCACATATATCTACTATTGGTGTGTTGTTCTATGACTGACATAGCCAAGAAACCAACTGAAACGATTTGTGCACCACTCACTGTCTT
TTTTGATGGTAGAGTTGATGGTCAAGTAGACTTATTTAGAAATGCCCGTAAATGGTGTCTTATTACAGAAGGTAGTGTTAAAGGTTTACA
ACCATCTGTAGGTCCCAAAACAAGCTAGTCTTAATGGAGTCACATTAATTGGAGAAGCCGTA AAAACACAGTTCAATTATTATAAGAAAGT
5 TGATGGTGTGTTGCCAACAAATTACCTGAAACTTACTTTACTCAGAGTAGAAATTTACAAGAAATTAACCCAGGAGTCAAATGGAAATTGA
TTTCTTAGAATTAGCTATGGATGAATTCATTGAACGGTATAAATTTAGAAGGCTATGCCTTCGAACATATCGTTTATGGAGATTTTAGTCAT
AGTCAGTTAGGTGTTTTACATCTACTGATTGGACTAGCTAAACGTTTTAAGGAATCACCTTTTGAATTAGAAGATTTTATTCCTATGGACA
GTACAGTTAAAAACTATTTTCATAACAGATGCGCAAACAGGTTTCACTAAGTGTGTGTTCTGTTATTGATTTATTACTTGATGATTTTGT
10 GAAATAATAAAATCCCAAGATTTATCTGTAGTTTCTAAGGTTGTCAAAGTACTATTGACTATACAGAAATTTCAATTTATGCTTTGGTGTA
AAGATGGCCATGTAGAAACATTTTACCCAAAATTACAATCTAGTCAAGCGTGGCAACCGGGTGTGCTATGCCTAATCTTTACAAAATGC
AAAGAATGCTATTAGAAAAGTGTGACCTTCAAATTTAGGTGATAGTGAACATTACCTAAAGGCATAATGATGAATGTCGCAAAATAT
ACTCAACTGTGTCAATATTTAAACACATTAACATTAGCTGTACCTATAATATGAGAGTTATACATTTTGGTGTGTTCTGATAAAGGAG
TTGCACCAGGTACAGCTGTTTTAAGACAGTGGTTCCTACGGGTACGCTGCTTGTGCGATTGATGATGATGATGACGCCCTAAGACTAAAA
15 ATGTTACAAAAGAAAATGACTCTAAAGAGGGTTTTTCACTTACATTTGTGGGTTTATACAACAAAAGCTAGCTCTTGGAGGTTCCGTGG
CTATAAAGATAACAGAACATTTCTTGAATGCTGATCTTTAAGCTCATGGGACTTTCGCATGGTGGACAGCCTTTGTTACTAATGTGA
ATGCGTCATCATCTGAAGCATTTTAAATGGATGTAATATCTTGGCAAACACGCGAACAAAATAGATGGTTATGTCATGCATGCAAAAT
ACATATTTGGAGGAATACAAAATCCAATTCAGTTGCTTCTTCTTCTTATTTGACATGAGTAAATTTCCCTTAAATTAAGGGGTACTGCT
GTTATGCTTTTAAAAGAAAGTCAAAATCAATGATGATTTTATCTTCTTCTTGTAGTAAAGGTAGACTTATAATTAGAGAAAACAACAGAGTT
20 GTTATTTCTAGTGATGTTCTTGTAAACAACCTAAACGAACAATGTTTTGTTTTCTTGTTTTATTGCCACTAGTCTTAGTCAGTGTGTTAATCT
TACAACCAGAACTCAATTACCCCTGCATACACTAATCTTTCACACGTGGTGTATTACCCTGACAAAAGTTTTGAGATCCTCAGTTTTAC
ATTCAACTCAGGACTTGTCTTACCTTTCTTTCCAATGTTACTTGGTTCATGCTATACATGTCTCTGGGACCAATGGTACTAAGAGGTTT
GATAACCTGTCTACCATTTAATGATGGTGTATTTTGTCTCCACTGAGAAGTCTAACATAATAAGAGGCTGGATTTTGGTACTACTT
TAGATTGGAAGACCCAGTCCCTACTTATTGTTAATAACGCTACTAATGTTGTTATTAAGTCTGTGAATTTCAATTTTGAATGATCCATTT
25 TTGGGTGTTTTATTACCACAAAACAACAAAAGTTGGATGGAAGTGAGTTCAGAGTTTATTCTAGTGCGAATAATTGCATTTTGAATAT
GTCTCTCAGCCTTTCTTATGGACCTTGAAGGAAAACAGGGTAAATTTCAAAAATCTTAGGGAATTTGTGTTAAGAATATTGATGGTTATT
TTAAAATATATTCTAAGCACACGCCTATTAATTTAGTGCGTGATCTCCCTCAGGGTTTTTTCGGCTTTAGAACCATTGGTAGATTTGCCAAT
AGGTATTAACATCACTAGGTTTTCAAACCTTACTTGTCTTACATAGAAGTTATTTGACTCCTGGTGATTCTTCTCAGGTTGGACAGCTGGT
GCTGCAGCTTATTATGTGGGTTATCTTCAACCTAGGACTTTCTATTAATAATAATGAAAATGGAACCATTACAGATGCTGTAGACTGTG
30 CACTGACCCTCTCTCAGAAAACAAAGTACGTTGAACTCTTACTGTAGAAAAGGAATCTACAACTCTAACTTTAGACTGCAACCC
AACAGAATCTATTGTTAGATTTCTAAATATTACAAACTGTGCCCTTTTGGTGAAGTTTTTAACGCCACAGATTTGCATCTGTTTATGCTT
GGAACAGGAAGAGAATCAGCAACTGTGTTGCTGATTATTCTGTCTATATAATTCGCATCATTTTCCACTTTTAAAGTGTATGGAGTGT
TCCTACTAAATTAATGATCTCTGCTTACTAATGTCTATGACAGATTCATTTGTAATAGAGGTGATGAAGTCAAGACAAATCGCTCCAGGG
CAAACCTGGAAGATTGCTGATTATAAATTAAATACCAGATGATTTACAGGCTGCGTTATAGCTTGGAAATCTAACAATCTTGATTCTA
35 AGGTTGGTGGTAATTATAATTACCTGTATAGATTGTTAGGAAGTCTAATCTCAAACCTTTTGGAGAGATATTTCAACTGAAATCTATCA
GGCCGGTAGCACACCTTGAATGGTGTGAAGGTTTTAATTGTTACTTTCTTTACAATCATATGGTTTCAACCCACTAATGGTGTGGT
TACCAACCATACAGAGTAGTAGTACTTTCTTTGAACTTCTACATGCACCAGCAACTGTTTGTGGACCTAAAAAGTCTACTAATTTGGTTA
AAAACAATGTGTCAATTTCAACTTCAATGGTTTAAACAGGCACAGGTGTTCTTACTGAGTCTAACAAAAGTTTTCTGCCTTTCAAACAAT
TGGCAGAGACATTGCTGACACTACTGATGCTGTCGTGATCCACAGACACTTGAGATTCTTGACATTACACCATGTTCTTTGGTGGTGT
40 AGTGTATAACACCAGGAACAATACTTCTAACCAGGTTGCTGTTCTTTATCAGGATGTTAACTGCACAGAAGTCCCTGTTGCTATTTCATG
CAGATCAACTACTCCTACTTGGCGTGTATTCTACAGGTTCTAATGTTTTTCAAACACGTGCAGGCTGTTAATAGGGGCTGAACATGT
CAACAACCTCATGAGTGTGACATACCCATGGTGCAGGTATGCGCTAGTTATCAGACTCAGACTAATTTCTCCTCGCGGGCAGCTAG
TGTAGCTAGTCAATCCATCTTGCCTACACTATGTCATTTGGTGCAGAAAATTCAGTTGCTTACTCTAATAACTCTAATTTGCCATACCCACAA
ATTTACTATTAGTGTACCACAGAAATTTACCAGTGTCTATGACCAAGACATCAGTAGATTGTACAATGTACATTTGTGGTGTTCACAC
45 TGAATGCAGCAATCTTTTGTGCAATATGGCAGTTTTGTACACAATTAACCGTGTCTTAACTGGAATAGCTGTTGAACAAGACAAAA
CACCCAAGAAGTTTTTGCACAAGTCAAACAATTTACAAAACACCACCAATTAAGATTTTGGTGGTTTTAATTTTACAAAATATTACCA
GATCCATCAAAACCAAGCAAGAGGTCAATTTATGAAGATCTACTTTTCAACAAGTGACACTTGCAGATGCTGGCTTCATCAACAATAT
GGTATTGCCCTTGGTGTATTTGCTGCTAGAGACCTCATTTGTGCACAAAAGTTTAAACGGCCTTACTGTTTTGCCACCTTTGCTCAGATG
AAATGATTGCTCAATACACTTCTGCACTGTTAGCGGGTACAATCACTTCTGTTTGGACCTTTGGTGCAGGTGCTGCATTACAAAATACCATT
50 TGCTATGCAATGGCTTATAGGTTAATGGTATTGGAGTTACACAGAATGTTCTCTATGAGAACCAAAAAATTGATTGCCAACCAATTTAA
TAGTGCTATTGGCAAAATTAAGACTCACTTTCTTCCACAGCAAGTGCATTTGGAAAATTTCAAGATGTGGTCAACCAAAATGCACAAGC
TTTAAACACGCTTGTAAACAACCTAGCTCCAATTTTGGTGAATTTCAAGTGTTTTAAATGATATCCTTTCACGCTTGCACAAAGTTGAG
GCTGAAGTCAAATTTGATAGGTTGATCAGAGGACACTCAAAGTTTGCAGACATATGTGACTCAACAATTAATTAGAGCTGCAGAAAT
CAGAGCTTCTGCTAATCTTGTGCTACTAAAATGTCAGAGTGTACTTGGACCAATCAAAAAGAGTTGATTTTTTGGGAAAGGGCTATCA
55 TCTTATGCTCTTCCCTCAGTCAGCACCTCATGGTGTAGTCTTCTTGCATGTGACTTATGTCCTGCACAAGAAAAGAATTTCAACAATGCTC
CTGCCATTTGTCATGATGAAAAGCACACTTCTCGTGAAGGTGTCTTTGTTTCAAATGGCACACACTGGTTTGTAAACAAAAGGAATT
TTTATGAACCACAAATCATTACTACAGACAACACATTTGTGTCTGGTAACTGTGATGTTGTAATAGGAATTGTCAACAACACAGTTTATGA
TCCTTTGCAACCTGAATTAGACTCATTCAAGGAGGAGTTAGATAAATTTTTAAGAATCATACATACCAGATGTTGATTTAGGTGACATC
TCTGGCATTAAATGCTTCAGTTGTAACATTTCAAAGAAAATTTGACCGCTCAATGAGGTTGCCAAGAAATTTAAATGAATCTCTCATCGATC
60 TCCAAGAATTTGGAAAGTATGAGCAGTATATAAAATGGCCATGGTACATTTGGCTAGGTTTTATAGCTGGCTGATTGCCATAGTAATG
GTGACAATTATGCTTTGCTGTATGACCAGTTGCTGTAGTTGTCTCAAGGGCTGTTGTTCTTGTGGATCCTGCTGCAAAATTTGATGAAGAC
GACTCTGAGCCAGTGTCAAAGGAGTCAAATACATTACACATAAACGAACCTATGGATTTGTTTATGAGAATCTTCAACAATTTGGAACCTG
TAACCTTTGAAGCAAGGTGAAATCAAGGATGCTACTCCTTCAGATTTTGTTCGCGCTACTGCAACGATACCGATACAAGCCTCACTCCCTT

CGGATGGCTTATTGTTGGCGTTGCACTTCTTGCTGTTTTTCAGAGCGCTTCCAAAATCATAACCCTCAAAAAGAGATGGCAACTAGCACT
 CTCCAAGGGTGTTCACCTTTGTTGCAACTTGCTGTTGTTGTTGTAACAGTTTACTCACACCTTTTGCTCGTTGCTGCTGGCCTTGAAGCCC
 CTTTTCTCTATCTTTATGCTTTAGTCTACTTCTTGCAAGTATAAACTTTGTAAGAATAATAATGAGGCTTTGGCTTTGCTGGAAATGCCGT
 5 TCCAAAAACCATTACTTTATGATGCCAACTATTTCTTTGCTGGCATACTAATTGTTACGACTATTGTATACCTTACAATAGTGTAACTTCT
 TCAATTGTCACTTACTCAGGTGATGGCACAACAAGTCTATTTCTGAACATGACTACCAGATTGGTGGTTATACTGAAAAATGGGAATCT
 GGAGTAAAAGACTGTGTTGATTACACAGTTACTTCACTTCAGACTATTACCAGCTGTACTCAACTCAATTGAGTACAGACACTGGTGT
 GAACATGTTACCTTCTCATCTACAATAAAATTTGTTGATGAGCCTGAAGAACATGTCCAAATTCACACAATCGACGTTTCATCCGGAGTTG
 TTAATCCAGTAATGGAACCAATTTATGATGAACCGACGACGACTACTAGCGTGCCTTTGTAAGCACAAGCTGATGAGTACGAACTTATGT
 10 ACTCATTGCTTTCCGGAAGAGACAGGTACGTTAATAGTTAATAGCGTACTTCTTTTCTGCTTTGCTGGTATTCTTGCTAGTTACTACTAGCC
 ATCCTTACTGCGCTTCGATTGTGCGTACTGCTGCAATATTGTTAACGTGAGTCTGTAAAACCTTCTTTTACGTTTACTCTCGTGTAA
 AAATCTGAATCTTCTAGAGTTCCTGATCTTCTGGTCTAAACGAACTAAATATTATATTAGTTTTCTGTTTGGAACTTTAATTTAGCCAT
 GGCAGATTCACCGTACTATTACCGTTGAAGAGCTTAAAAGCTCCTTGAACAATGGAACCTAGTAATAGGTTTCTATTCTTACATG
 GATTGTCTTCTACAATTTGCCTATGCCAACAGGAATAGTTTTGTATATAAATTAAGTTAATTTCTCTGGCTGTTATGGCCAGTAACTT
 15 TAGCTGTTTTGTGCTTGCTGCTGTTACAGAATAAATGGATCACCGGTGGAATTGCTATCGCAATGGCTTGTCTGTAGGCTTGATGTG
 GCTCAGTACTTCACTGCTTCTTTCAGACTGTTTGCAGTACGCGTCCATGTGGTCAATCCAGAACTAACATTTCTTCAACGTGC
 CACTCCATGGCACTATTCTGACCAGACCGCTTCTAGAAAGTGAACCTCGTAATCGGAGCTGTGATCCTTCGTTGGACATCTTCTGATTGCTG
 GACACCATCTAGGACGCTGTGACATCAAGGACCTGCCTAAAGAACTCACTGTTGCTACATCACGAACGCTTTCTATTACAAATGGGAG
 CTTGCGACGCTGAGCAGGTGACTCAGGTTTTGCTGCATACAGTCTGCTACAGGATTGGCAACTATAAATTAACACAGACACTTCCAGTA
 GCAGTGACAATATTGCTTTGCTTGTACAGTAAGTGACAACAGATGTTTCATCTCGTTGACTTTCAAGTTACTATAGCAGAGATATTACTAA
 20 TTATTATGAGGACTTTAAAGTTCCATTTGGAATCTTGATTACATCATAAACCTCATAATTAATAAATTTATCTAAGTCACTAACTGAGAAT
 AAATATTCTCAATTAGATGAAGAGCAACCAATGGAGATTGATTAACGAACATGAAAATTAATCTTTTCTGGCACTGATAACACTCGCT
 ACTTGTGAGCTTTACTACTACCAAGAGTGTGTTAGAGGTACAACGACTTTTTAAAAGAACCTTGCTTCTTGGAACATACGAGGGCAAT
 TCACCATTTCTCTCTAGCTGATAACAAATTTGCACTGACTTGTCTTACGACTCAATTTGCTTTGCTTGTCTGACGGCGTAAAACAGT
 CTATCAGTTACGTGCCAGATCAGTTTCCACTAACTGTTTATCAGACAAGAGGAAGTTCAAGAACTTACTCTCAATTTTTCTTATTGTTG
 25 CGGCAATAGTGTATAACACTTTGCTTCACTCAAAAGAAAGACAGAAATGATTGAACCTTCATTAATTGACTTCTATTTGTGCTTTTTA
 GCCTTTCTGCTATTCTTGTTTAATTATGCTTATTATCTTTGGTTCTCACTTGAACGATCATAATGAAACTTGTACGCCTAAACG
 AACATGAAATTTCTTGTCTTCTAGGAATCATCAACTGTAGCTGCATTTCCACAAGAATGTAGTTACAGTCATGACTCAACATCAAC
 CATATGTAGTTGATGACCCGTGCTCTATTCACTTCTATTCTAAATGGTATATTAGAGTAGGAGCTAGAAAATCAGCACCTTTAATTGAAT
 GTGCGTGGATGAGGCTGTTTAAATCACCTTCACTGATCATGATCGTAATTAACAGTTTCTGTTTACTTTTACAATTAATTTGCA
 30 CAGGAACCTAAATTTGGGTAGTCTTGTAGTGCCTTGTCTATGAAGACTTTTTAGAGTATCATGACGTTTCGTTGTTTTAGATTCA
 TCTAAACGAACAACTAAATGTCTGATAATTGGACCCAAAATCAGCGAAATGCACCCCGCATTACGTTTGGTGGACCCTCAGATTCAAC
 TGGCAGTAACCAGAATGGAGAACGCAAGTGGGCGCGATCAAAACAACGTCGGCCCAAGTTTTACCAATAATACTGCGTCTTGGTTC
 ACCGCTCTCACTCAACATGGCAAGGAGACCTTAAATCCCTCGAGGACAAGGCGTTCCAATTAACCAATAGCAGTCCAGATGACCA
 AATTGGCTACTACCGAAGAGCTACCAGACGAATTCGTTGGTGGTACGGTAAAATGAAAGATCTCAGTCCAAGATGGTATTTCTACTACC
 35 TAGGAACTGGGCCAGAAGCTGGACTTCCCTATGGTGTCTAACAAAGACGGCATCATATGGGTGCAACTGAGGGAGCCTTGAATACACC
 AAAAGATCACATTTGGCACCCGCAATCTGTAAACAATGCTGCAATCGTGTACAACCTCTCAAGGAACAACATTGCCAAAAGGCTTCTA
 CGCAGAAGGGAGCAGAGGGCGGAGTCAAGCCTTCTCTGTTCTCATCACGTAGTCGCAACAGTTCAAGAAATCAACTCCAGGCAGCA
 GTAGGGGAACTTCTCTGCTAGAATGGCTGGCAATGGCGGTGATGCTGCTTGTCTTGTGCTGCTTACAGATTGAACAGCTTGTAG
 AGCAAAATGTCTGGTAAAGGCCAACACAACAAGGCCAACTGTCACTAAGAAATCTGCTGCTGAGGCTTCTAAGAAGCCTCGGCAAA
 40 AACGTACTGCCACTAAAGCATACAATGTAACAACAAGCTTTCCGCGAGCTGGTCCAGAAACAAACCAAGGAAATTTGGGGACCAGGA
 ACTAATCAGACAAGGAAGTATTACAACATTTGGCCGAAATTCGCAAAATTTGCCCCAGCGCTTCAAGCTTCTCGGAATGTCGGCGCAT
 TGGCATGGAAGTACACCTTCGGGAACGTGGTTGACCTACACAGGTGCCATCAAATTTGGATGACAAAGATCCAAATTTCAAAGATCAAG
 TCATTTTGTGAATAAGCATATTGACGCATACAAAACATTTCCACCAACAGAGCCTAAAAGGACAAAAAGAAGAAGGCTGATGAAACT
 CAAGCCTTACCGCAGAGACAGAAGAACAGCAAATGCTGACTTCTTCTCTGCTGAGATTGGATGATTTCTCAAACAATGCAACAA
 45 TCCATGAGCAGTGTGACTCAACTCAGGCCTAAACTCATGCAGACCACACAAGGCAGATGGGCTATATAACGTTTTGCTTTTCCGTTT
 ACGATATATAGTCTACTTGTGCGAATGAATCTCGTAACTACATAGCACAAGTAGATGTAGTTAACTTAACTCACATAGCAATCTT
 TAATCAGTGTGAACATTAGGGAGGACTTGAAGAGCCACCACATTTTCCCGAGGCCACGGGAGTACGATCGAGTGTACAGTGAAC
 AATGCTAGGGAGAGTGCCTATATGGAAGAGCCCTAATGTGTAATAAATTTAGTAGTGCTATCCCATGTGATTTAATAGCTTCTT
 50 AGGAGAAT

SEQ ID NO: 10

> Полипротеин orf1ab изолята hCoV-19/Italy/INMI1-isl/2020 коронавируса тяжелого острого
 респираторного синдрома-2 (номер доступа в GenBank: QIA98553)
 MESLVPGFNEKTHVQLSLPVLQVRDVLVRGFGDSVEEVLSEARQHLDKDFGLVEVEKGVLPQLEQPYVFIKRSRDARTAPHGHVMVELVAELE
 55 GIQYGRSGETLGLVPHVGEIPVAYRKLNRKNGKAGGHSYDGLKDFLDELGTDPEYDFQENWNTKHSSGVTRMRELNNGGAYTRY
 VDNFFCGPDGYPLECIKDLLARAGKASCTLSEQLDFIDTKRGVYCCREHEHEIAWYTERSEKSYELQTPFEIKLAKKFDTFNGECPNFVPLNSIIK
 TIQPRVEKKLDGFMGRIRSVYPVASPNECNQMCLSTLMKCDHCGETSWQGTGDFVKATCEFCGTENLTKEGATTGCGYLPQNAVVKIYCPACH
 NSEVGPESHSLAEYHNESGLKILRKGGRITAFGGCVFSYVGHCHNKAYWVPRASANIGCNHTGVVGGEGSEGLNDNLLEILQKEKVNINIVGDFK
 LNEEIAIILASFSAFVETVKGLDYKAFKQIVESCNGFVKTKGAKKGAWNIGEQKLSILPLYAFASEAARVRSIFSRTLETAQNSVRVLQKA
 60 AITILDGISQYSRLIDAMMFTSDLATNNLVVMAYITGGVVQLTSQWLTFNIGTVYKLPVLDWLEEKFKEGVEFLRDGWEIVKFIKSTACEIV
 GGQIVTCAKEIKESVQTFKLVNFKLALCADSIIGAKLALNLGETFVTHSKGLYRKCVRKREETGLLMLPKAPKEIFLEGETLPTVEVLTEEVVLK

TGDLQPLEQPTSEAVEAPLVGTPVCINGLMLLEIKDTEKICALAPNMMVTNNTFTLKGGAPTKVTFGDDTVIEVQGYKSVNITFELDERIDKVL
NEKCSAYTVELGTEVNEFACVAVADAVIKTLQPVSELLTPLGIDLDEWSMATYYLFDSEGFKLASHMYCSFYPPDEDEEEGDCEEEEFEPSTQYE
YGTEDDYQGGKPLEFGATSAALQPEEEQEEDWLDSDSQQTVGQDQDGEDNQTITTIQITIVEVQPQLEMELTPVVQTIENVNSFGYLKLTNDVVI
KNADIVEEAKVKPTVVVNAANVYLKHGGGVAGALNKATNNAMQVESDDYIATNGPLKVGSGVLSGHNLAKHCLHVVPNVNKGEDIQL
5 LKSAYENFNQHEVLLAPLLSAGIFGADPIHSLRVCDVTRTNVYLVAFDKNLYDKLVSSFLEMKSEKQVEQKIAEIPKEEVKPFITESKPSVEQRKQ
DDKKIKACVEEVTTTLEETKFLTENLLLYIDINGNLHPDSATLVSDIDITFLKKDAPYIVGDVVQEGVLTAVVIPTKKAGGTTEMLAKALRKYPTDN
YITTYPGQGLNGYVVEEAKTVLKKCSAFYILPSIISNEKQEILGTVSWNLREMLAHAEETRKLMPVCVETKAIVSTIQRKYKGIQEGVVYDYGAR
FYFYTSKTTVASLINTLNDLNETLVTMPLGYVTHGLNLEEAAARYMRSCLKVPATVSVSSPDAVTAYNGYLTSSSKTPEEHFIETISLAGSYKDWYS
10 GQSTQLGIEFLKRGDKSVYYTNPSTFFHLDGEVITFDNLKTLSSLREVRTIKVFTTVDNINLHTQVVDMSMTYGQQFGPTYLDGADVTKIKPHNS
HEGKTFYVLPNDLRLVEAFEYHHTDPSFLGRYMSALNHTKKWKYPQVNGLSIKWADNNCYLATALLTQJIELKFNPPALQDAYRARAG
EAANFCALILAYCNKTVGELGDVRETMSYLFQHANLDSCKRVLNVVCKTCGQQQTLLKGVAVMYMGTLSEYEQFKKGVQIPCTCGKQATKYL
VQQESPVMMMSAPPAQYELKHGTFTCASEYTGNYQCQGHYKHITSKETLYCIDGALLTKSSEYKGPITDVFKENSYTTTIKPVTKLDGVVCTEID
PKLDNYYKKDNSYFTEQPIDLVPNQYPNASFDNFKFVCDNIKFADDLNLQTLGYKPPASRELKVTFFPDNLNGDVVAIDYKHYTPSFKKGAKLLHK
15 PIVWHVNNATNKATYKPNWCIRCLWSTKPVETSNSFDVLKSEDAQGMNDLACEDLKPVSEEVENPTIQKDVLECNVKTTEVVGDIIKLPAN
NSLKITEEVGHTDLMAAYVNDSSLTIKKPNELSRVLGLKTLATHGLAAVNSVPWDTIANAKPFLNKVSTTTNIVTRCLNRVCTNYMPPYFTLL
LQLCTFTRSTNSRIKASMPPTIAKNTVKSQVGFCLSEAFNYLKSFNFKLINIIWFLLSVCLGSLIYSTAALGVLMSNLGMPSYCTGYREGYLNST
NVTIATYCTGSPICSVCLSGDLSLDTYPSLETIQITISSFKWDLTAFGLVAEWFAYILFTRFFYVGLAAIMQLFFSYFAVHFISNSWLMWLIIINLV
QMAPISAMVRMYIFFASFYVWKSYYHVVDGCNSSTCMCMCYKRNRATRVECTTIVNGVRRSFYVANGGKGFCKLHNWNCVNCDDTFCAG
20 STFISDEVARDLSLQKRPINPTDQSSYIVDSVTVKNGSIHLFYDKAGQKTYERHSLSHFVNLDNLNRANNTKGSPLINVIIVFDGSKCEESSAKSAS
VYYSQLMCQPILLDQALVSDVGDSEAVAVKMFDAVYNTFSSTFNVPMEKLTAVATAEAEALAKNVSLDNVLTSTFISAARQGFVDSVDVETKDV
VECLKLSHQSDIEVTGDCSNMYLTYNKVENMTPRDLGACIDCSARHINAQVAKSHNIALIWNVKDFMSSLSEQLRQKIRSAKKNLPPFKLTC
ATTRQVNVVTTKIALKGGKIVNNWKLQIKVTLVFLVAIFYLITPVHVMKSHDTFSSEIIGYKAIDGGVTRDIASDTDFANKHADFDTWFS
QRGGSYTNDKACPLIAAVITREVGFPVPLPGTILRTTNGDFLHFLPRVFSAVGNICYTPSKLIEYDFATSACVLAECTIFKDKASGKPVPCYDT
25 NVLEGSVAYESLRPDTRYVLMDSIIPNTYLEGSRVVTTFDSEYCRHGTCESEAGVCVSTSGRWVWLNNDYRSLPGVFCGVDVAVNLLTN
MFTPLIQPIGALDISAVAGGIVAVVTCLAYFMRFRRAFGEYSHVAFNTLLFLMSFTVCLCLTPVYSFLPGVYSVIYLYLTYLNTDVSFLAHIQ
WMVMFTPLVPFWITAIYIICISTKHFYWFSSNYLKRVRVFNNGVSFSTFEEAALCTFLLNKEMYLKLRSVDVLLPLTQYNRYLALYNKYKFSGAMD
TTSYREAAACCHLAKALNDFNSGSDVLYQPPQTSITSAVLQSGFRKMAFPSSGKVEGCMVQVTCGTTTLNGLWLDVVYCPRHVICTSEDMLN
PNYEDLLIRKSNHNFVLQAGNVQLRVIGHSMQNCVLLKVDANPKTPKYKFVRIQPGQTFSLVACYNPSGVSQCAMRPNFTIKGSFLNGS
CGSVGFNDYDCVFCYMHMELPTGVHAGDTLEGNFYGPVDRQTAQAAGTDTTITVNLAWLYAAVINGDRVFLNRFTHLNDLNFNLVA
30 MKYNYEPLTQDHDVLDLGPLSAQTGIAVLDMCASLKELLQNGMNGRTILGSALEDEFPTFDVVRQCSGVTFQSAVKRTIKGTHHLLTLLTSL
LVLVQSTQWLSLFFXYENAFLPFAMGIIAMSAFAMMFVKHKAFLCLFLLPLSATVAYFNMVYMPASWVMRIMTWLDMVDTLSLGFKLK
CVMYASAVVLLILMARTVYDDGARRVWTLMNVLTLVYKVVYGNALDQAISMWALISVTSNYSGVVTVMFLARGIVFMCVEYCPFIFFITGN
TLQCIMLVYCYFLGYFCTCYGFLFCLLNRYFRLTLGVYDYLSTQEFYRMYNSQGLLPPKNSIDAFKLNKLLGVGGKPCIKVATVQSKMSDVKCTSV
VLLSVLQQLRVESKSLWAQCQVQLHNDILLAKDTEAFEKMSVLLSLLSMQGAVDINKLCEEMLDNRATLQAIASEFSSLPYAAFATAQEAY
35 EQAVANGDSEVVLKLLKSLNVAKSEFDRDAAMQRKLEKMAQAMTQMYQARSEDKRAKVTSAMQTMFLTRKLDNDALNNIINNA
RDGCVPLNIIPLTAAKLMVPIPDYNTYKNTCDGTTFTYASALWEIQVVDADSKIVQLSEISMNPNLAWPLIVTALRANSVAKLQNNELSP
VALRQMCAAGTTQACTDDNALAYNNTTKGGRFVLLALLSDLQDLKWARFPKSDGTGTIYTELEPPCRFVDTDPKPKVYLYFIKGLNLLNR
GMVLGSLAATVRLQAGNATEVPANSTVLSFCFAVDAKAYKDYLASGGQPITNCVKMLCTHTGTGQAITVTPANMDQESFGGASCLCY
RCHIDHPNPKGFCDLKGKVVQIPTTCANDPVGFTLKNVCTVCGMWWKGYGCSQDLREPMLQSADAQSFNLRVCGVSAARLTPCGTGTSTD
40 VYRAFDIYNDKVAGFAKFLKTNCCRFEQKEDDDNLIDSYFVVRKHTFSNYQHEETIYNLLKDCPAVAKHDFKFRIDGDMVPHISRQLTKYT
MADLYALRHDFEGNCDTLEILVYTNCCDDYFNKKDWDYDFVENPDILRYANLGERVRAQLLKTQFCAMRNVAGIVGLTLNDLNG
NWYDFGDFIQTTPGSGVPVVDYSYLLMPLTLTRALTAEHWDTDLTKPYIKWDLKYDFTEERLKLFDRYKWDQTYHPNCVNCDDRCIL
HCANFNVLFSTVFPPTSFGLPVRKIFVDGVPFVSTGYHFRELGVVHNQDVLNLSRSLFKELLVYAADPAMHAASGNLLLDKRTTCFVAALT
NNVAFQTVKPGFNKDFYDFAVSKGFFKEGSSVELKHFFFAQDGNAAISDYDYRYNLPMTCDIRQLLFFVEVVDKYFDCYDGGCINANQVIV
45 NNLDKASAGFPFNKWKARLYDMSYEDQDALFAYTKRNVPTITQMNLYAISAKNRARTVAGVSICSTMTNRQFHQKLLKSIAATRGATVV
IGTSKFYGGWHNMLKTVSDVENPHLMGWDPYKCDRAMPNMLRIMASLVLARKHHTCCSLSHRFYRLANCAQVLSMVMCGGSLYVVP
GGTSSGDATTAYANSVFNICQAVTANVNALLSTDGKNKIADKYVRNLQHRLYECLYRNRDVTDFVNEFYAYLRKHFSMMILSDDAVVCFNST
YASQGLVASIKNFKSVLYYQNNVFMSEAKCWETDLTKGPHFCSQHTMLVKQGGDYVYLPYDPSRILGAGCFVDDIVKTDGTLMIERFVSL
AIDAYPLTKHPNQYADVFLYLQYIRKLHDELTDGHMLDMYSVMLTNDNTSRYWEPEFYEAMYPHTVLAQVAVGACVLCNSQTSRLRGCACIRR
50 PFLCCKCCYDHYVISTSHKLVSVNYPVCNAPGCDVDTVTLQYLGGMSSYCKSHKPPISFPLCANGQVFLYKNTCVGSDNVDTDFNAIATCDWT
NAGDYILANTCTERLKLFAAETLKATEETFKLSYGIATVREVLSDRELHLSWEVGNKPRPLNRNYVFTGYRVTKNSKVQIGEYTFEKGDYGDVAV
YRGTTHYKLVNGDYFVLTSHTVMPLSAPTLVQEHYVITGLYPTLNISDEFSSNVANYQKVGMMQKYSTLQGGPPTGKSHFAIGLALYPSARIV
YTACSAAVDALCEKALKYLPIDKCSRIIPARARVECFDKFKVNSTLEQYVFCVNALPETTADIVVFEISMATNYDLSVNNARLAKHYVYIGD
PAQLPAPRTLLTKGTLEPEYFNSVCRMLMKTIGPDMFLGTCRRCPAEIVDVSALVYDNKLKAHKDKSAQCFCMFKYGVITHDVSSAINRPQIGV
55 VREFLTRNPAWRKAVFISPYNSQNAVASKILGLPTQTVDSQSGSEYDYVIFTQTTETAHSCNVNRFNVAITRAKVGILCIMSDDRDLQKFTSL
EIPRRNVATLQAEVNTGLFKDCSKVITGLHPTQAPTHLSVDTKFKTEGLCVDIPGIPKDMTYRRLISMMGFKMNYQVNGYPNMFITREEAIRH
VRAWIGFDVEGCHATREAVGTNLPLQLGFSTGVNLVAVPTGYVDTPNNTDFSRVSAKPPGDQFKHLIPLMYKGLPWNVRIKIVQMLSDTL
KNLSDRVVFVLAHGFELTSMKYFVKIGPERTCCLDRRATCFSTASDTYACWHHSIGFDYVYVNFPMIDVQQWGTGNLQSNHDLYCQVHG
NAHVASCDAIMTRCLAVHECFVKRVDWTEIYPIIGDELKINAACRQVQHMVVKAAALLADKFPVLHDIGNPKAIKCVPOADVEWKFYDAQPCS
60 DKAYKIEELFYSYATHSDKFTDGVCLFWNCNVDRYPANSIVCRFDTRVLSNLLNLPDGGGSLYVVKHAFHTPAFDKSAFVNLKQLPFFYYSDSP
CESHGKQVVSIDYVPLKSATCITRCLGGAVCRHHANEYRLYLDAYNMMISAGFSLWVYKQFDYTNLWNTFTRLQSLNVAFNVVVKGHF
DGQQGEVPSIINNNTVYTKVDGVDVLEFENKTTLPVNVAFELWAKRNIKPVPEVKILNLLGVDAIANTVIWDYKRDAPAHISTIGVCSMTDIAK

KPTETICAPLTVFFDGRVDGQVDLFRNARNGVLITEGSVKGLQPSVGPQASLNGVTLIGEAVKTFQFNYYKKVDGVVQQLPETYFTQSRNLQE
FKPRSQMEIDFLELAMDEFIERYKLEGYAFEHIVYGDFSHSQLGGLHLLIQLAKRFKESPFLEDFIPMDSTVKNYFITDAQTGSSKCVCSVIDLLL
DDFVEIISQDLSVSVKVVKTIDYTEISFMLWCKDGHVETFYPLQSSQAWQPGVAMPNLYKMQRMLEKCDLQNYGDSATLPKGIIMMNV
AKYTQLCQYLNTLAVPYNMRVHFHAGSDKGVAPGTAVLRQWLPTGTLVDSLDNDFVSDADSTLIGDCATVHTANKWDLIISDMYDPKT
5 KNVTKENDSKEGFFTYICGFIQKQKALGGSVAIKITEHSWNADLYKLMGHFAWWTAFVTVNASSSEAFILGCNYLGPREQIDGYVMHANYI
FWRNTNPIQLSSYSLFDMSKFPLKLRGTAVMSLKE

SEQ ID NO: 11

>Белок\S_2019-nCoV/Italy-INMI1 (Sprotein_hCoV19ItalyINMI1isl2020)(№ доступа в Genbank: QIA98554)

10 MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVVYDPKVFRRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTFHAIHVSNGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFAS
TEKSNIRGWIFGTTLDSTKQSLIVNNATNVVIVKVEFCQFCNDPFLGVYHKNKNSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPLMDLEKQGNFK
NLREFVFNIDGYFKIYKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLALHRSYLTGPDSSSGWTAGAAAYVGYLQPRFTLLKYNENGT
ITDAVDCALDPLSETKCTLKSTFVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNKRKISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYG
15 VSPTKLNLDLCTNNYADSFVIRGDEVQRAPGQTKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGNNYNYLRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAG
STPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFGLTGTGVLTESNKKFLPFQGFGRDI
ADTTDAVRDPQTEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGNSVFTQTRAGCLIGAEHVNNSEYEC
DIPIGAGICASYQTQNSPRRARSVASQSIAYTMSLGAENSVAYSNNNSIAIPTNFISVTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECNLLLLQYGSF
CTQLNRALGTIATVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSPKSRFSIEDLLFNKVTADAGFIKQYGDCLGDIAARDLIIAQQKF
20 NGLTVLPPLLTDEMIQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAVRFNGIGVTVQNVLYENQKLIANQFNQNSAIGKIQDLSSTASALGKLL
DVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAIVSLLNDILSRDKVEAEVQIDRLITGRQLSQTQYVTLQIRAAEIRASANLAATKMSECVLGGQSKRVDFC
GKGYHLMSPQSAHPGVVFLHVTVVPAQEKNFPTTAPAICHGDKAHFPREGVFSNGTHWVFTQRNFYEPQIITDNTDFVSGNCDVVIGIVNN
TVYDPLQPELDSFKEELDKYFNHTSPVDLGDISGINASVNIQKIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMVT
IMLCMTSCCSCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVKGVKLYHT

25 SEQ ID NO: 12

>hCoV-19/France/IDF0372-isl/2020|EPI_ISL_410720|2020-01-23

ATTAAGGTTTATACCTCCAGGTAACAAACCAACCACTTTCGATCTCTGTAGACTGTCTCTAAACGAACCTTAAAACTGTGTGGG
CTGTCACTCGGCTGCATGCTTAGTGCACTCACGCAGTATAATTAATAACTAATTACTGTCGTTGACAGGACACGAGTAACTCGTCTATCTT
30 CTGCAGGCTGCTACGGTTTCGTCGGTGTGACGCCGATCATCAGCACATCTAGGTTTCGTCGGGTGTGACCGAAAGGTAAGATGGAG
AGCCTTGTCCCTGGTTCAACGAGAAAACACACGTCACACTCAGTTTGCCTGTTTTACAGGTTCCGCGACGTGCTCGTACGTGGCTTTGGA
GACTCCGTGGAGGAGTCTTATCAGAGGCACGTCACACTTAAAGATGGCCTTGTGGCTTAGTAGAAGTTGAAAAAGCGTTTGGCC
TCAACTTGAACAGCCCTATGTGTTCACTCAAACTTCGATGCTCGAAGTGCACCTCATGTTGATGTTGAGTTGAGGTAGCAGAGA
35 CGAAGGCATTACGTACGGTTCGTAGTGTGAGACACTTGGTGTCTTGTCCCTCATGTGGGCGAAATACCAGTTGGCTTACCGCAAGGTTT
TTCTTCGTAAGAACGGTAATAAAGGAGCTGGTGGCCATAGTTACGGCGCCGATCTAAAGTCATTTGACTTAGCGCAGAGCTTGGCACT
GATCCTTATGAAGATTTTCAAGAAAACCTGGAACACTAAACATAGCAGTGGTGTACCCGTGAACTCATGCGTGAGCTTAAACGGAGGGG
ATACACTCGCTATGTCGATAACAACTTCTGTGGCCCTGATGGCTACCCTCTTGAAGTGCATTAAAGACCTTCTAGCACGTGCTGGTAAAGC
40 TTCAATGCACTTTGTCGAACAACTGGACTTTATTGACACTAAGAGGGGTGTATACTGCTGCCGTGAACATGAGCATGAAATTTGCTTGGTA
CACGGAACGTTTCAAAAAGAGCTATGAATGCAGACACCTTTTGAATTAATTTGGCAAGAAATTTGACACCTTCAATGGGGAATGTC
CAAATTTTGTATTTCCCTTAAATTCATAATCAAGACTATTCACCAAGGGTTGAAAAGAAAAAGCTTGATGGCTTTATGGGTAGAATTC
GATCTGTCTATCCAGTTGCGTCACCAATGAATGCAACCAATGTGCCTTTCAACTCTCATGAAGTGTGATCATTGTGGTGAACCTTCATG
45 GCAGACGGGCGATTTTGTAAAGCCACTTGCGAATTTTGTGGCACTGAGAAATTTGACTAAAGAAGGTGCCACTACTTGTGGTTACTTACC
CCAAAATGCTGTTGTTAAAATTTATTGTCCAGCATGTCACAATTCAGAAGTAGGACCTGAGCATAGTCTTGCCGAATACCATAATGAATC
TGGCTTGAACAACTCTTCTGTAAGGGTGGTGCACATTTGCTTTCGAGGCTGTGTTCTTATGTTGGTTGCCATAACAAGTGTGC
50 CTATTTGGGTTCCACGTGCTAGCGCTAACATAGGTTGTAACCATACAGGTGTTGTTGGAGAAGGTTCCGAAGGCTTAAATGACAACTTCT
TGAAATACTCCAAAAGAGAAAAGTCAACATCAATATTGTTGGTACTTTAAACTTAAATGAAGAGATCGCCATTATTTGGCATCTTTTTCT
GCTTCCACAAGTGCTTTTGTGGAACCTGTGAAAGGTTTGGATTATAAAGCATTCAAACAAATTTGTTGAATCTGTGGTAAATTTAAAGTT
ACAAAAGGAAAAGCTAAAAAGGTGCCTGGAATATTGGTGAACAGAAATCAATACTGAGTCCTTTTATGCATTTGCATCAGAGGCTGC
55 TCGTGTGTACGATCAATTTTCTCCGCACTCTTGAACCTGCTCAAAATCTGTGCGTGTTTACAGAAGGCCGCTATAACAATACTAGAT
GGAATTTACAGTATTCAGTACTGAGACTCATTGATGCTATGATGTTACATCTGATTTGGCTACTAACAATCTAGTTGTAATGGCCTACATTA
CAGGTGTTGTTGTTGACTTCGCAAGTGGCTAACATCTTTGGCACTGTTTATGAAAACTCAAACCCGTCCTTGATTTGGCTTGA
60 AGAGAAGTTAAGGAAGGTGTAGAGTTTCTTAGAGACGGTTGGGAAATTTGTTAAATTTATCTCAACCTGTGCTTGTGAAATTTGTCGGTG
GACAAATTTGTCACCTGTGCAAGGAAATTAAGGAGAGTGTTCAGACATTCTTAAAGCTTGTAAATAAATTTTGGCTTGTGTGCTGACT
CTATCATTATTGGTGGAGCTAAACTTAAAGCCTTGAATTTAGGTGAAACATTTGTCACGCACTCAAAGGGATTGTACAGAAAAGTGTGTTA
AATCCAGAGAAGAACTGGCCTACTCATGCTTAAAGCCCCAAAAGAAATATCTTCTTAGAGGGAGAAAACACTTCCCACAGAAGTG
TAAACAGAGAAGTTGCTTGAACCTGCTTAAACACCCATAAGAACAACTACTAGTGAAGCTGTTGAAAGCTCCATTTGTTGTTACA
55 CCAGTTTGTATTAACGGGCTTATGTTGCTGCAAAATCAAAGACACAGAAAAGTACTGTGCCCTTGACCTAATATGATGTTGTAACAACAAT
ACCTTCACTCAAAGGCGGTGCACCAACAAAGGTTACTTTTGGTGTGACTGTGATAGAAGTGAAGGTTACAAGAGTGTGAATAT
CACTTTTGAACCTGATGAAAGGATTGATAAAGTACTTAAAGAGAGTGTCTGCTATACAGTTGAACTCGGTACAGAAGTAAATGAGTT
CGCCTGTGTTGTGGCAGATGCTGTCATAAAAACCTTGAACCCAGTATCTGAATTAACCACTGGGCATTGATTTAGATGAGTGGAG
60 TATGGCTACATACTACTTATTTGATGAGTCTGGTGTGAGTTAAATTTGGCTTACATATGATTTGTTCTTCTACCCTCCAGATGAGGATGAA
GAAGAAGGTGATTGTGAAGAAGAAGGTTTGAAGCCATCAACTCAATATGAGTATGTTACTGAAGATGATTACCAAGGTAACCTTTGG

AATTTGGTGCCACTTCTGCTGCTCTTCAACCTGAAGAAGAGCAAGAAGAAGATTGGTTAGATGATGATAGTCAACAACTGTTGGTCAA
CAAGACGGCAGTGAGGACAATCAGACAACACTATTCAAACAATTGTTGAGGTTCAACCTCAATTAGAGATGGAACCTTACACCAAGTTGT
TCAGACTATTGAAGTGAATAGTTTTAGTGTTATTTAAAACCTTACTGACAATGTATACATTAATAATGCAGACATTGTGGAAGAAGCTAA
5 AAAGGTAACCAACAGTGGTTGTTAATGCAGCCAATGTTACCTAAACATGGAGGAGGTGTTGCAGGAGCCTTAAATAAGGCTACTA
ACAATGCCATGCAAGTTGAATCTGATGATTACATAGCTACTAATGGACCACTTAAAGTGGGTGGTAGTTGTGTTTTAAGCGGACACAATC
TTGCTAAACACTGTCTTCATGTTGTCGGCCCCAAATGTTAACAAAGGTGAAGACATTCACCTTCTTAAGAGTGCTTATGAAAATTTAATCA
GCACGAAGTTCTACTTGACCATTATTATCAGCTGGTATTTTTGGTGCTGACCCATACATTCTTTAAGAGTTTTGTAGATACTGTTGCA
CAAATGTCTACTTAGCTGCTTTGATAAAAACTCTATGACAACTTGTTCAGCTTTTTGAAATGAAGAGTGAAAAGCAAGTTGAAC
10 AAAAGATCGCTGAGATTCCTAAAGAGGAAGTTAAGCCATTTATAACTGAAAGTAAACCTTCAGTTGAACAGAGAAAACAAGATGATAAG
AAAATCAAAGCTTGTTGAAGAAGTTACAACAACCTCTGGAAGAACTAAGTTCCTCACAGAAAACCTGTTACTTTATATTGACATTAAT
GGCAATCTTCATCCAGATTCTGCCACTCTGTTAGTGACATTGACATCACTTTCTTAAGAAAAGATGCTCCATATATAGTGGGTGATGTTG
TTCAAGAGGGTGTGTTAACTGCTGTGGTTATACCTACTAAAAGGCTGGTGGCACTACTGAAATGCTAGCGAAAAGCTTTGAGAAAAGTG
CCAACAGACAATTATATAACCACTTACCCGGGTCAGGTTTTAAATGGTTACACTGTAGAGGAGGCAAAGACAGTGCTTAAAAAGTGTA
15 AAGTGCCTTTTACATTCTACCATCTATTATCTCTAATGAGAAGCAAGAAATCTTGGAACTGTTCTTGAAATTTGCGAGAAAATGCTTGA
CATGCAAGAAGAACACGCAATTAATGCCTGTCTGTGTGAAACTAAAGCCATAGTTTCAACTATACAGCGTAAATATAAGGGTATTAA
AATAACAAGAGGGTGTGGTTGATTATGGTGCTAGATTTTACTTTTACACCAGTAAAACAACTGTAGCGTCACTTATCAACACACTTAACGA
TCTAAATGAACTCTTGTACAATGCCACTGGCTATGTAACAGCATGCTTAAATTTGGAAGAAGCTGCTCGGTATATGAGATCTCTCAA
AGTGCCAGCTACAGTTTTCTGTTTTCCACTGATGCTGTACAGCGTATAATGGTTATCTTACTTCTTCTTCAAAAACACTGAAGAACATT
20 TTATTGAAACCATCTCACTGCTGGTTCCATAAAGATTGGTCCATTCTGGACAATCTACACAACCTAGGTATAGAATTTCTTAAGAGAGG
TGATAAAAAGTGATATTACACTAGTAATCTACCACATTCCACTAGATGGTGAAGTTATCACCTTTGACAATCTTAAGACACTTCTTTCTT
TGAGAGAAGTGAGGACTATTAAGGTGTTTACAACAGTAGACAACATTAACCTCCACACGCAAGTTGTGGACATGTCAATGACATATGGA
CAACAGTTTGGTCCAACCTTATTTGGATGGAGCTGATGTTACTAAAATAAAACCTCATAATTCACATGAAGTAAAACATTTTATGTTTTAC
CTAATGATGACACTCTACGTGTTGAGGCTTTTGGTACTACCACACAACCTGATCCTAGTTTTCTGGGTAGGTACATGTCAGCATTAAATCA
25 CACTAAAAGTGGAAATACCCACAAGTTAATGGTTAACTTCTATTAATGGGCAGATAACAACCTGTTATCTTGCCACTGCATTGTTAAACA
CTCCAACAAATAGAGTTGAAGTTTAAATCCACTGCTCTACAAGATGCTTATTACAGAGCAAGGGCTGGTGAAGCTGCTAACTTTTTGTGCA
CTTATCTTAGCCTACTGTAATAAGACAGTAGGTGAGTTAGGTGATGTTAGAGAAAACATGAGTTACTTGTTCACATGCCAATTTAGAT
TCTTGCAAAAGAGTCTTGAACGTGGTGTGTAACACTGTGGACAACAGCAGACAACCCCTTAAGGGTGTAGAAGCTGTTATGTACATGGG
CACACTTTCTTATGAACAATTAAGAAAAGGTGTTAGTACCTTTGACGTGGTAAACAAGCTACAAAATATCTAGTACAACAGGAGTC
30 ACCTTTTGTATGATGTCAGCACCACTGCTCAGTATGAACCTTAAAGCATTTACTTGTAGTACACTTTACTGCTAGTACACTGGTAATACCAG
TGTGGTCACTATAAACATATAAACCCTTAAAGAAAACCTTGTATTGCATAGACGGTGCTTTACTTACAAAAGTCCAGAAATCAAAGGTCCCTA
TTACGGATGTTTTCTACAAAGAAAACAGTTACACAACAACCATAAAACAGTTACTTATAAATGGATGGTGTGTTGTACAGAAAATTG
ACCCTAAGTTGGACAATTATTATAAGAAAAGACAATCTTATTTTACAGAGCAACCAATTGATCTTGACCAAACCAACCATATCCAAACGC
AAGCTTCGATAATTTAAGTTTGTATGTGATAATCAAAATTTGCTGATGATTTAAACCAGTTAACTGGTTATAAGAAAACCTGCTTCAAGA
35 GAGCTTAAAGTTACATTTTCCCTGACTTAAATGGTGTATGGTGGCTATTGATTATAAACACTACACACCCTCTTTAAGAAAAGGAGCTA
AATTGTTACATAAACCTATTGTTGGCATGTTAACAATGCAACTAATAAAGCCACGTATAAACCAATACCTGGTGTATACGTTGCTTTG
GAGCACAAAACAGTTGAAACATCAAATTCGTTTGTATGACTGAAGTCAGAGGACGCGCAGGGAATGGATAATCTTGCCTGCGAAGAT
CTAAAACAGTCTCTGAAGAAGTAGTGAAAATCCTACCATACAGAAAAGACGTTCTTGAGTGTAAATGTGAAAACCTACCGAAGTTGTAGG
AGACATTATACTTAAACCAGCAAATAATAGTTTAAAAATACAGAAGAGGTTGGCCACACAGATCAATGGCTGCTTATGTAGACAATTC
TAGTCTTACTATTAAGAAAACCTAATGAATATCTAGAGTATTAGGTTTAAAACCTTGTACTCATGGTTTGTAGCTGCTGTTAATAGTGTC
40 CCTTGGGTACTATAGCTAATATGCTAAGCCTTTTCTAACAAAGTTGTTAGTACAACACTAACAATAGTTACACGGTGTTTAAACCCTG
TTGTACTAATTATAGCCTTATTTCTTACTTTATGCTACAAATGTGACTTTTACTAGAAGTACAAATCTAGAATTAAGCATCTATGC
CGACTACTATAGCAAAGAATACTGTTAAGAGTGTGCGTAAATTTGTCTAGAGGCTTCAATTAATTTAAGAGTCACTAATTTTTCTAA
ACTGATAAATATTATAATTTGGTTTTTACTATTAAGTGTGCTTGTAGTTCTTAAATCTACTCAACCGCTGCTTGTAGGTGTTTTAATGTCTAA
45 TTTAGGCATGCCTTCTACTGTACTGGTTACAGAGAAGGCTATTTGAACTCTACTAATGTCACTATTGCAACCTACTGTACTGGTCTATAC
CTTGTAGTGTGTTGCTTAGTGGTTAGATTCTTTAGACACCTATCCTTCTTGAAGAACTATACAAATACCATTTTCTTTAATGGGATT
TAACTGCTTTTGGCTAGTTGCAGAGTGGTTTTGGCATATATTCTTTCACTAGGTTTTCTATGACTTGGATTGGCTGCAATCATGCAA
TTGTTTTTCACTATTTTGCAGTACATTTTATTAGTAATCTTGGCTTATGTGGTTAATAATTAATCTGTACAAATGGCCCCGATTTCACT
ATGGTTAGAATGTACATCTTCTTGCATCAATTTATTATGTATGGAAGGTTATGTGCATGTTGTAGACGGTTGAATTCATCAACTGTAT
50 GATGTGTTACAAACGTAATAGAGCAACAAGAGTGAATGTACAACCTATTGTTAATGGTGTAGAAAGTCTTTTATGCTATGCTAATGG
AGGTAAAGGCTTTTGCAACTACACAATTGGAATTTGTTAATTGTGATACATTCGTGCTGGTAGTACATTTTATAGTGTGAAGTTGC
GAGAGACTTGTCACTACAGTTTAAAAGACCAATAAATCCTACTGACCAGTCTTCTTACATCGTTGATAGTGTACAGTGAAGAATG
GTTCCATCCATCTTACTTTGATAAAGCTGGTCAAAAAGACTTGAAGAGACATTCCTCTCTCATTTTGTAACTTAGACAACCTGAGAGCT
AATAACAATAAAGGTTTCAATGCCTAATTAATGTTATAGTTTTGATGGTAAATCAAATGTGAAGAATCATCTGCAAAATCAGCGTCTGTTT
ACTACAGTCAGCTTATGTGCAACCTATACTGTTACTAGATCAGGCATTAGTGTCTGATGTTGGTGATAGTGCGGAAGTTGCAGTTAAAA
55 TGTTTGTAGCTTACGTTAATACGTTTTTATCAACTTTTAAAGTACCAATGGAAGAACTCAAAAACACTAGTTGCAACTGCAGAAGCTGAACT
TGCAAGAATGTGCTTACGAAATGTCTTATCTACTTTTATTTTCAAGAGCTCGGCAAGGGTTTGTGATTGATGTAGAAAATAAAGA
TGTTGTTGAATGTCTTAAATGTGACATCAATCTGACATAGAAGTTACTGGCGATAGTTGTAATAACTATATGCTCACCTATAACAAAGTT
GAAAACATGACACCCGTCACCTGGTGTGTTGACTGTAGTGCAGCTCATATTAATGCGCAGGTAGCAAAAAGTCACAACATTGC
TTTGATATGGAACGTTAAAGATTTCATGTCATTGTCTGAACAACCTACGAAAACAAATACGTAGTGTGCTAAAAGAATAACTTACCTTTT
60 AAGTTGACATGTGCAACTACTAGACAAGTTGTTAATGTTGTAACAACAAGATAGCACTTAAAGGGTGGTAAAATGTTAATAATTTGGTTG
AAGCAGTTAATTAAGTTACTTGTGTTCTTTTTTGTGCTGCTATTTCTATTAATAACACCTGTTTGTGCTGCTAAAACATACTGAC
TTTTCAAGTGAATCATAGGATACAAGGCTATTGATGGTGGTGTCACTCGTACATAGCATCTACAGATACTGTTTTGCTAACAAACAT

GCTGATTTTGACACATGGTTTAGCCAGCGTGGTGGTAGTTATACTAATGACAAAGCTTGCCATTGATTGCTGCAGTCATAACAAGAGAA
GTGGGTTTTGTCGTGCCTGGTTGCCTGGCAGCATATTACGCACAACCTAATGGTGACTTTTTGCATTTCTACCTAGAGTTTTAGTGCAG
TTGGTAACATCTGTTACACACCATCAAACTTATAGAGTACACTGACTTTGCAACATCAGCTTGTGTTTTGGCTGCTGAATGTACAATTTT
5 TAAAGATGCTTCTGGTAAGCCAGTACCATATTGTTATGATACCAATGTAAGTAAAGGTTCTGTTGCTTATGAAAGTTTACGCCTGACAC
ACGTTATGTGCTCATGGATGGCTCTATTATCAATTTCTAACACCTACCTTGAAGGTTCTGTTAGAGTGGTAAACAACTTTTGATTCTGAG
TACTGTAGGCACGGCCTTGTGAAAGATCAGAAGCTGGTGGTGGTGTATCTACTAGTGGTAGATGGGTACTTAAACAATGATTATTACAG
ATCTTTACCAGGAGTTTTCTGTGGTAGATGCTGTAATTTACTTACTAATATGTTTACACCACTAATTCAACCTATTGGTGCTTTGGACA
10 TATCAGCATCTATAGTAGCTGGTGGTATTGTAGCTATCGTAGTAACATGCCTTGCCTACTATTTTATGAGGTTTAGAAGAGCTTTGGTGA
ATACAGTCATGTAGTTGCCTTAACTTTACTATTCTTATGTCATTCACTGACTCTGTTTAAACACCAGTTTACTCATTCTACCTGGTGT
TTATTCTGTTATTTACTTGTACTTGCATTTTATCTTACTAATGATGTTCTTTTTTAGCACATATTCAAGTGGATGGTTATGTTTACACCTTTA
GTACCTTTCTGGATAACAATTGCTTATATCATTGATTTCCACAAAGCATTCTATTGGTCTTTAGTAATTACCTAAAGAGACGTGTA
GTCTTTAATGGTGTTCCTTTAGTACTTTTGAAGAAGCTGCGCTGTGCACCTTTTGTAAATAAAGAAATGTATCTAAAGTTGCGTAGTG
ATGTGCTATTACCTCTACGCAATATAATAGATACTTACTGCTTTTATAATAAGTACAAGTATTTTAGTGGAGCAATGGATACAACCTAGCTA
15 CAGAGAAGCTGCTTGTGTCATCTCGCAAAGGCTCTCAATGACTTCAGTAACTCAGGTTCTGATGTTCTTTACCAACCACCACAACTCT
ATCACCTCAGCTGTTTTGCAGAGTGGTTTTAGAAAAATGGCATTCCCATCTGGTAAAGTTGAGGGTTGTATGGTACAAGTAACTTGTGGT
ACAACCTACCTTAAACGGTCTTTGGCTTGTGACGTAGTTTACTGTCCAAGACATGTGATCTGCACCTCTGAAGACATGCTTAAACCTAAT
ATGAAGATTTACTCATTGTAAGTCTAATCATAATTTCTGGTACAGGCTGGTAAATGTTCAACTCAGGTTATTGGACATTCTATGCAAAA
TTGTGTACTTAAAGTTGATACAGCCAATCCTAAGACACCTAAGTATAAGTTTGTTCGCATTCAACCCAGGACAGACTTTTTCAGTG
20 TTAGCTTGTACAATGGTTCCACCATCTGGTGGTTTACCAATGTCTATGAGGCCAATTTCACTATTAAAGGTTTCTTAACTTAACTGTT
TGGTAGTGTGGTTTTAACATAGATTATGACTGTGTCTTTTTGTTACATGCACCATATGGAATTACCAACTGGAGTTCATGCTGGCACA
GACTTAGAAGGTAACCTTTATGGACCTTTTGTGACAGGCAACAGCACAAGCAGCTGGTACGGACACAACCTATTACAGTTAATGTTTTA
GCTTGGTTGTACGCTGCTGTTATAAATGGAGACAGGTGGTTTCTCAATCGATTTACCACAACCTTAACTGACTTAACTTGTGGCTATGA
AGTACAATTATGAACCTTAACACAAGACCATGTTGACATACTAGGACCTCTTCTGCTCAAAGTGAATGCGGTTTTAGATATGTGTGC
25 TTCATTAAGAATTACTGCAAAATGGTATGAATGGACGTACCATATTGGGTAGTCTTTATTAGAAGATGAATTTACACCTTTTGTGATGT
GTTAGACAATGCTCAGGTGTTACTTTCCAAAGTGCAGTGAAGAAGCAATCAAGGGTACACACCACTGGTGTACTCACAATTTGACT
TCACTTTAGTTTTAGTCCAGAGTACTCAATGGTCTTTGTTCTTTTTTGTATGAAAATGCCTTTTACCTTTTGTATGGGTATTATTGCT
ATGTCTGCTTTGCAATGATGTTTGTCAAACATAAGCATGCATTTCTCTGTTTGTGTTTTGTTACCTTCTCTTGCCTGTAGCTTATTTAAT
ATGGTCTATATGCCTGCTAGTTGGGTGATGCGTATTATGACATGTTGGATGGTTGATACTAGTTTGTCTGGTTTTAAGCTAAAAGAC
30 TGTATTATGATGCATCAGCTGATGTTACTAATCTTATGACAGCAAGAATGTTGATGATGATGGTCTAGGAGAGTGTGGACACTT
ATGAATGCTCTGACACTCGTTTTATAAAGTTTTATTATGTTAATGCTTTAGATCAAGCCATTTCCATGTGGGCTTTATAATCTCTGTTACTTC
TAACTACTCAGGTGATGTTACAACCTGTCATGTTTTGGCCAGAGGATTGTTTTATGTGTGTTGAGTATTGCCCTATTTTCTTCAACTG
GTAATACACTTCAGTGTATAATGCTAGTTTATTGTTTCTTAGGCTATTTTTGACTTGTACTTTGGCCTCTTTGTTTACTCAACCGCTACT
TTAGACTGACTCTTGGTGTATTGATTACTTACTTCTACACAGGAGTTAGATATATGAATTCACAGGGACTACTCCACCCAAGAATAG
35 CATAGATGCCTTCAAACCTCAACATTAATTTGTTGGGTGTTGGTGGCAAACCTTGTATCAAAGTAGCCACTGTACAGTCTAAAATGTCAGA
TGTAAGTGCACATCAGTACTTACTCTCAGTTTTGCAACAACCTCAGAGTAGAATCATCATCTAAATTTGTTGGGCTCAATGTGCCAGTTA
CACAATGACATTTCTTAGCTAAAGATACTACTGAAGCCTTTGAAAAATGGTTTCACTACTTTCTGTTTTGCTTTCCATGCAGGGTGTG
TAGACATAAACAAGCTTTGTGAAGAAATGCTGGACAACAGGGCAACCTTACAAGCTATAGCCTCAGAGTTTGTGTTCCCTCCATCATATG
CAGCTTTTGTACTGCTCAAGAAGCTTATGAGCAGGCTGTTGCTAATGGTGATTCTGAAGTTGTTCTTAAAAAGTTGAAGAAGTCTTTGA
40 ATGTGGCTAAATCTGAATTTGACCGTGTGACGCCATGCAACGTAAGTTGGAAAAGATGGCTGATCAAGCTATGACCCAAATGTATAAA
CAGGCTAGATCTGAGGACAAGAGGGCAAAAGTTACTAGTGTATGACAGCAATGCTTTTCACTATGCTTAGAAAAGTTGGAAATGATGC
ACTCAACAACATTAACAACATGCAAGAGATGGTTGTTCCCTTGAACATAACTCTTACAACAGCAGCCAACTAAGTTGATGATGC
ACCAGACTATAACATATAAAAAATACGTTGATGTTGATGTTGATGTTTACTTATGTCATCAGCAATTTGGGAAATCCAACAGTTGTAGATGC
AGATAGTAAAAATTGTTCAACTTGTGAAATTAGTATGGACAATTCACCTAATTTAGCATGGCCTCTTATTGTAACAGCTTTAAGGGCCAAT
45 TCTGCTGTCAAATTACAGAATAATGAGCTTAGTCTGTTGCACTACGACAGATGCTTGTGCTGCCGTTACTACACAACTGCTTGCCT
GATGACAATGCGTTAGCTTACTACAACACAACAAAGGGAGGTAGGTTTGTACTTGCCTGTTATCCGATTTACAGGATTTGAAATGGGC
TAGATTCCCTAAGAGTGTGGAACCTGACTATCTATACAGAACCTGGAACCACTTGTAGGTTTGTACAGACACACCTAAAGGCTCTAA
AGTGAAGTATTTATCTTTTAAAGGATTAACAACCTAATAGAGGTATGGTACTTGGTAGTTTGTGCTGCCACAGTACGTCTACAAGC
TGGTAATGCAACAGAAGTGCCTGCCAATCAACTGTATTATCTTTCTGTGCTTTTGTGCTGATGCTGTAAGCTTACAAGATTATCTA
50 GCTAGTGGGGGACAACCAATCACTAATTGTGTTAAGATGTTGTGTACACACTGGTACTGGTCAGGCAATAACAGTTACACCGGAAGC
CAATATGGATCAAGAATCCTTTGGTGGTGCATCGTGTGTTGCTGTACTGCCGTTGCCACATAGATCATCAAATCCTAAAGGATTTTGTGA
CTTAAAAGGTAAGTATGTACAAATACCTACAACCTTGTGCTAATGACCCTGTGGGTTTTACACTTAAAAACACAGTCTGTACCGTCTGCGG
TATGTGAAAGTTATGGCTGTAGTTGTGATCAACTCCGCGAACCCTTACTGATGCTCAGTACAGGCTTTTACAGGCTTTTAAACGGGTTTGC
GGTGAAGTGCAGCCCTTACACCGTGCAGCAGGCACTACTGATGCTGATACAGGGCTTTTACACTTAAACTACAAGTATAAAGT
AGCTGGTTTTGCTAAATTTCTAAAAACTAATTGTTGTCGCTTCAAGAAAAGGACGAAGATGACAATTTAATTGATTCTACTTTGTAGTT
55 AAGAGACACACTTTCTTAACCTACCAACATGAAGAAACAATTTATAATTTACTTAAAGGATTGCCAGCTGTTGCTAAACATGACTTCTTTA
AGTTTAGAATAGACGGTGACATGGTACCACATATATCAGTCAACGCTTACTAATAACACAATGGCAGACCTCGTCTATGCTTTAAGGC
ATTTTGTGAAGGTAATTGTGACACATTAAGAAACTTGTACACATAACAATGTTGTGATGATGATTATTTCAATAAAAAGGACTGGT
ATGATTTTGTAGAAAACCGATATATTACGCGTATACGCCAATAGTGAACGTGTACGCCAAGCTTTGTTAAAACAGTACAATTTCT
GTGATGCCATGCGAAATGCTGGTATTGTTGGTGTACTGACATTAGATAATCAAGATCTCAATGGTAACTGGTATGATTTGGTGTATTCA
60 TACAACACCGCCAGGTAGTGGAGTTCCTGTTGTAGATTTCTATTATTCATTGTTAATGCCTATATTAACCTTGACCAGGGCTTTAACTGC
AGAGTCACATGTTGACACTGACTTAAACAAAGCCTTACATTAAGTGGGATTTGTTAAAATATGACTTCACGGAAGAGAGGTTAAAACCTT
TGACCGTTATTTAAATTTGGGATCAGACATACCACCAAAATGTGTTAACTGTTGGATGACAGATGCATTCTGCATTGTGCAACTTT

AATGTTTTATTCTACAGTGTCCACCTACAAGTTTTGGACCACTAGTGAGAAAAATATTTGTTGATGGTGTCCATTTGTAGTTTCAAC
TGGATACCACTTCAGAGAGCTAGGTGTTGTACATAATCAGGATGTAACCTTACATAGCTCTAGACTTAGTTTTAAGGAATTACTTGTGTA
TGCTGCTGACCTGCTATGCACGCTGCTTCTGGTAATCTATTACTAGATAAACGCCTACGTGCTTTTTCAGTAGCTGCACTTACTAAACAT
5 GTTGCTTTTCAAACGTCAAAACCCGGTAATTTTAAACAAAGACTTCTATGACTTTTCTGTGTCTAAGGGTTTTCTTAAAGGAAGGAAGTTCTG
TTGAATTAACACACTCTTTCTTTGCTCAGGATGGTAATGTCTGCTATCAGCGATTATGACTACTATCGTTATAATCTACCAACAATGTGTGA
TATCAGACAACACTACTTTGTAGTTGAAGTTGTTGATAAGTACTTTGATTGTTACGATGGTGGCTGTATTAATGCTAACCAAGCATCGTC
AACAACTAGACAAATCAGCTGGTTTTCCATTTAATAAAATGGGGTAAGGCTAGACTTTATTATGATTCAATGAGTTATGAGGATCAAGAT
GCACTTTTCGCATATACAAAACGTAATGTCATCCCTACTATAACTCAAATGAATCTTAAGTATGCCATTAGTGCAAAGAATAGAGCTCGCA
10 CCGTAGCTGGTGTCTCTATCTGTAGTACTATGACCAATAGACAGTTTCATCAAAAAATTATTGAAATCAATAGCCGCCACTAGAGGAGCTA
CTGTAGTAATTGGAACAAGCAAATCTATGGTGGTTGGCACAACATGTTAAAAACTGTTTATAGTGATGTAGAAAACCTCACCTTATGG
GTTGGGATTATCTAAATGTGATAGAGCCATGCCTAACATGCTTAGAATTATGGCCTCACTTGTCTTGTCTCGAAACATAACAACGTGTTG
TAGCTTGTACACCGTTTCTATAGATTAGCTAATGAGTGTCTCAAGTATTGAGTGAATGGTCATGTGTGGCGGTTCACTATATGTTAA
ACCAGGTGGAACCTCATCAGGAGATGCCACAACCTGCTTATGCTAATAGTGTTTTTAACATTTGCAAGCTGTCACGGCCAATGTTAATGC
15 ACTTTTATCTACTGATGGTAACAAAATTGCCGATAAGTATGTCCGCAATTTACAACACAGACTTTATGAGTGTCTCTATAGAAATAGAGAT
GTTGACACAGACTTTGTGAATGAGTTTTACGCATATTTGCGTAAACATTTCTCAATGATGATACTCTCTGACGATGCTGTTGTGTGTTTCA
ATAGCACTTATGCATCTCAAGTCTAGTGGCTAGCATAAAGAAGCTTTAAGTCAGTTCTTTATTATCAAAACAATGTTTTATGTCTGAAGC
AAAATGTTGGACTGAGACTGACCTTACTAAGGACCTCATGAATTTTGTCTCAACATAACAATGCTAGTTAAACAGGGTGATGATTATGT
GTACCTTCTTACCAGCCATCAAGAATCCTAGGGCCGGCTGTTTTGTAGATGATATCGTAAAAACAGATGGTCACTTACTTATTGATG
ACGGTTCTGTCTTTAGCTATAGATGCTTACCCACTACTAAACATCCTAATCAGGAGTATGCTGATGTCTTTCATTTGACTTACAATACA
20 TAAGAAAGCTACATGATGAGTTAACAGGACACATGTTAGACATGTATTCTGTTATGCTTACTAATGATAACACTTCAAGGTATTGGGAAC
CTGAGTTTTATGAGGCTATGTACACACCGCATACAGTCTTACAGGCTGTTGGGGCTTGTGTTCTTTGCAATTCACAGACTTCATTAAGATG
TGGTGTGCTGCATACGTAGACCATTCTTATGTTGTAATGCTGTTACGACCATGTATCAACATCACATAAATTAGTCTTGTCTGTTAATC
CGTATGTTTGCATGCTCCAGGTTGTGATGTCACAGATGTGACTCAACTTACTTAGGAGGTATGAGCTATTATTGTAATCACATAAAC
CACCATTAGTTTTCCATTGTGTGCTAATGGACAAGTTTTGGTTTATATAAAAAATACATGTGTTGGTAGCGATAATGTTACTGACTTTAA
25 TGCAATTGCAACATGTGACTGGACAATGCTGGTGATTACATTTTAGCTAACACCTGACTGAAAGACTCAAGCTTTTTGCAGCAGAAAC
GCTCAAAGCTACTGAGGAGACATTTAAACTGTCTTATGGTATTGCTACTGTACGTGAAGTGTCTGTGACAGAGAATTACATCTTTCATG
GGAAGTTGGTAAACCTAGACCACCCTAACCCGAAATATGTCTTACTGGTTATCGTGTAACTAAAAACAGTAAAGTACAAATAGGAG
AGTACACCTTTGAAAAGGTGACTATGGTGTGCTGTTGTTTACCAGGTAACAACACTTACAATTAATGTTGGTGATTATTTTGTGCT
TGACATCACATACAGTAATGCCATTAAGTGCACCTACACTAGTCCACAAGAGCACTATGTTAGAATTACTGGCTTATACCCAACTCA
30 ATATCTCAGATGAGTTTTCTAGCAATGTTGCAAAATATCAAAAGGTTGGTATGCAAAAGTATTCTACACTCCAGGGACCCTGGTACTG
GTAAGAGTCAATTTGCTATTGGCCTAGCTCTACTACCTTCTGCTCGCATAGTGTATACAGCTTCTCTCATGCCCTGTTGATGCACTA
TGTGAGAAGGCATTAATAATTTGCCTATAGATAAATGTAGTAGAATTATACCTGCACGTGCTCGTGTAGAGTGTGTTGATAAATTCAAA
GTGAATTAACATTAGAACAGTATGTCTTTTGTACTGTAATGCATTGCCTGAGACGACAGCAGATATAGTTGTCTTTGATGAAATTTCA
ATGGCCACAAATATGATTTGAGTGTGTCATGCCAGATTACGTGCTAAGCACTATGTGTACATTGGCGACCCTGCTCAATTACCTGCA
35 CCACGCACATTGCTAACTAAGGGCACACTAGAACCAGAATATTTCAATTCAGTGTGTAGACTTATGAAAATATAGGTCAGACATGTTT
CTCGGAACTTGTGCGGCTTGTCTGCTGAAATGTTGACACTGTGAGTGCTTTGGTTTATGATAATAAGCTTAAAGACATAAAGACAAA
TCAGCTCAATGCTTTAAAATGTTTTATAAGGGTGTATCACGCATGATGTTTCATCTGCAATTAACAGGCCACAAATAGGCGTGGTAAGA
GAATTCCTTACACGTAACCCCTGCTTGGAGAAAAGCTGTCTTTATTTACCTTATAAATTCACAGAATGCTGTAGCCTCAAAGATTTGGGAC
TACCAACTCAAAGTGTGATTATCAGAGGGCTCAGAATATGACTATGTCATATTTCACTCAAACCACTGAAACAGCTCACTCTTGTAAATGT
40 AAACAGATTTAATGTTGCTATTACCAGAGCAAAAGTAGGCATACTTTGCATAATGTCTGATAGAGACCTTTATGACAAGTTGCAATTTAC
AAGTCTTGAAATCCACGTAGGAATGTGGCACTTTACAAGCTGAAAATGTAACAGGACTCTTTAAAGATTGTAGTAAGGTAATCAGT
GGTTACATCCTACACAGGCACCTACACACCTCAGTGTGACACTAAATTCAAAACCTGAAGTTTTATGTGTTGACTCACTGGCATACTTA
AGGACATGACCTATAGAAGACTCATCTCTATGATGGGTTTTAAAATGAATTATCAAGTTAATGGTTACCCTAACATGTTTATCACCCGCG
AAGAAGCTATAAGACATGTACGTGCATGGATTGGCTTCGATGTCGAGGGGTGTCATGCTACTAGAGAAGCTGTTGGTACCAATTTACCT
45 TTACAGCTAGGTTTTCTACAGGTGTTAACCTAGTTGCTGTACCTACAGGTTATGTTGATACACCTAATAATACAGATTTTTCCAGAGTTA
GTGCTAAACCACCGCTGGAGATCAATTTAAACACCTCATACCCTTATGTACAAAGGACTTCTTGGAAATGTAGTGCATATAAAGATTG
TACAAATGTTAAGTGACACACTTAAAAATCTCTGACAGAGTCGATTTTGTCTTATGGGCACATGGCTTTGAGTTGACATCTATGAAGT
ATTTTGTGAAAATAGGACCTGAGCGCACCTGTTGTCTATGTGATAGACGTGCCACATGCTTTTCCACTGCTTCAGACACTTATGCCTGTTG
GCATCATTCTATTGGATTGATTACGTCTATAATCCGTTTATGATTGATGTTCAACAATGGGGTTTTACAGGTAACCTACAAAGCAACCAT
50 GATCTGTATTGTCAAGTCCATGGTAATGCACATGTAGCTAGTTGTGATGCAATCATGACTAGGTGTCTAGCTGTCCACGAGTGTCTTTGTT
AAGCGTGTGACTGGACTATTGAATATCCTATAATTTGGTGTGAACTGAAGATTAATGCGGCTGTAGAAAAGTTCAACACATGTTGTT
AAAGCTGCATTATTAGCAGACAAATCCAGTTCTTACAGCTTGGTAACCCATAAGCTATTAAGTGTGACTCAAGCTGATGTAGAA
TGGAAGTTCTATGATGCACAGCCTGTAGTGACAAAGCTTATAAAAATAGAAAGAAATTTCTATTCTTATGCCACACATTCTGACAAATTC
55 CAGATGGTGTATGCTATTTTGGAAATGCAATGTGATAGATATCCTGCTAATTTCCATTGTTTGTAGATTTGACACTAGAGTGCTATCTAA
CCTTAACTTGCCTGGTTGTGATGGTGGCAGTTTGTATGTAATAAACATGCATTCACACACCAGCTTTTGATAAAAAGTGTCTTTGTTAAT
TTAAAAAATACCATTTTTCTATTACTCTGACAGTCCATGTGAGTCTCATGGAAAAAAGTAGTGTGACAGATATAGATTATGTACCACTAA
AGTCTGCTACGTGATAACACGTTGCAATTTAGGTGGTGTCTGTCTGTAGACATCATGCTAATGAGTACAGATTGTATCTCGATGCTTATA
ACATGATGATCTCAGCTGGCTTTAGCTTGTGGGTTTACAACAATTTGATACCTTATAACCTCTGGAACACTTTTACAAGACTTCAGAGTTT
AGAAAATGTGGCTTTAATGTTGTAATAAAGGGACACTTTGATGGACAACAGGGTGAAGTACCAGTTTCTATCATTAAATAACACTGTTTA
60 CACAAAAGTTGATGGTGTGATGTAGAATGTTTAAAAATAAAACAACATTACCTGTTAATGTAGCATTGTAGCTTTGGGCTAAGCGCAA
CATTAAACCAGTACCAGAGGTGAAAATACTCAATAATTTGGGTGTGGACATTGCTGCTAATACTGTGATCTGGGACTACAAAAGAGATG
CTCCAGCACATATATCTACTATTGGTGTGTTGTTCTATGACTGACATAGCCAAGAAACCAACTGAAACGATTTGTGCACCACTCACTGTCTT

TTTTGATGGTAGAGTTGATGGTCAAGTAGACTTATTTAGAAATGCCCGTAAATGGTGTCTTATTACAGAAGGTAGTGTTAAAGGTTTACA
ACCATCTGTAGGTCCCAAACAAGCTAGTCTTAATGGAGTCACATTAATTGGAGAAGCCGTA AAAACACAGTTCAATTATTATAAGAAAGT
TGATGGTGTGGTCCAACAATTACCTGAAACTTACTTTACTCAGAGTAGAAAATTTACAAGAAATTTAAACCCAGGAGTCAAATGGAAATTGA
TTTCTTAGAATTAGCTATGGATGAATTCATTGAACGGTATAAATTTAGAAGGCTATGCCTTCGAACATATCGTTTATGGAGATTTTAGTCAT
5 AGTCAGTTAGGTGGTTTACATCTACTGATTGGACTAGCTAAACGTTTAAAGGAATCACCTTTTGAATTAGAAGATTTTATCCTATGGACA
GTACAGTTAAAAACTATTTTCATAACAGATGCGCAAACAGGTTTCATCTAAGTGTGTGTCTGTTATTGATTTACTTACTGATGATTTTGT
GAAATAATAAAAATCCCAAGATTTATCTGTAGTTTCTAAGGTTGTCAAAGTACTATTGACTATACAGAAAATTTTATTATGCTTTGGTGTA
AAGATGGCCATGTAGAAACATTTTACCCAAAATTACAATCTAGTCAAGCGTGGCAACCCGGGTGTTGCTATGCCTAATCTTTACAAAATGC
10 AAAGAATGCTATTAGAAAAGTGTGACCTTCAAATTTAGGTGATAGTGCAACATTACCTAAAGGCATAATGATGAATGTCGCAAAAAT
ACTCAACTGTGTCAATATTTAAACACATTAACATTAGCTGTACCTATAAATAGAGAGTTATACATTTTGGTGTGGTCTGATAAAGGAG
TTGCACCAGGTACAGCTGTTTAAAGACAGTGGTGCCTACGGGTACGCTGCTTGTGCGATTAGATCTTAATGACTTTGTCTCTGATGCAG
ATTCAACTTTGATTGGTATTGTGCAACTGTACATACAGCTAATAAATGGGATCTCATTATTAGTGATATGTACGACCCTAAGACTAAAA
ATGTTACAAAAGAAAATGACTCTAAAGAGGGTTTTTTCACCTACATTTGTGGGTTTATACAACAAAAGCTAGCTCTTGAGAGGTTCCGTGG
15 CTATAAAGATAACAGAACATTCTTGAATGCTGATCTTTAAGCTCATGGGACTTTCGCATGGTGGACAGCCTTTGTTACTAATGTGA
ATGCGTCATCATCTGAAGCATTTTAAATGGATGTAATATCTTGGCAAACCACGCGAACAAAATAGATGGTTATGTATGCATGCAAAAT
ACATATTTTGGAGGAATACAAATCCAATTCAGTTGTCTTCTTATCTTTATTTGACATGAGTAAATTTCCCTTAAATTAAGGGGTACTGCT
GTTATGTCTTTAAAGAAGGTCAAATCAATGATATGATTTTACTCTTCTTAGTAAAGGTAGACTTATAAATAGAGAAAACAACAGAGTT
GTTATTTCTAGTGATGTTCTTGTAAACAACAAACGAACAATGTTGTTTTCTGTTTTATTGCCACTAGTCTAGTCAGTGTTAAATCT
20 TACAACCAGAACTCAATTTACCCCTGCATACACTAATCTTTCACACGTGGTGTATTACCCTGACAAAAGTTTTTCAGATCCTCAGTTTTAC
ATTCAACTCAGGACTTGTCTTACCTTTCTTTCCAATGTTACTTGGTTCATGCTATACATGTCTCTGGGACCAATGGTACTAAGAGGTTT
GATAACCCTGTCTACCATTTAATGATGGTGTATTTTGTCTCCACTGAGAAGTCTAACATAATAAGAGGCTGGATTTTTGGTACTACTT
TAGATTGGAAGACCCAGTCCCTACTTATTGTTAATAACGCTACTAATGTTGTTATTAAGTCTGTGAATTTCAATTTGTAATGATCCATTT
TTGGGTGTTTATTACCACAAAACAACAAAAGTTGGATGAAAAGTGAAGTTCAGAGTTATTCTAGTGCGAATAATTGCATTTTGAATAT
25 GTCTCTCAGCCTTTCTTATGACCTTGAAGGAAAACAGGGTAAATTTCAAAAATCTTAGGGAATTTGTGTTAAGAATATTGATGGTTATT
TTAAAATATATTCTAAGCACACGCCTATTAATTTAGTGCCTGATCTCCCTCAGGGTTTTTTCGGCTTTAGAACCATTGGTAGATTTGCCAAT
AGGTATTAACATCACTAGGTTTCAAACCTTACTTGTCTTACATAGAAGTTATTTGACTCCTGGTGATTCTTCTCAGGTTGGACAGCTGGT
GCTGCAGCTTATTATGTGGGTTATCTTCAACCTAGGACTTTTCTATTAATAATAATGAAAATGGAACCATTACAGATGCTGTAGACTGTG
CACTTGACCCTCTCAGAAAACAAGTGTACGTTGAACTCTTACTGTAGAAAAGGAATCTATCAAACCTTCAACTTTAGAGTCCAACC
AACAGAATCTATTGTTAGATTTTCTAATATTACAACCTGTGCCCTTTGGTGAAGTTTTAACGCCACAGATTTGATGCTTTTATGCTT
30 GGAACAGGAAGAGAATCAGCAACTGTGTTGCTGATTCTTCTTCTATATAAATCCGCATCATTTCACCTTTTAAAGTGTATGGAGTGTCT
TCCTACTAAATTAATGATCTCTGCTTACTAATGTCTATGCAGATTCATTTGTAATTAAGAGGTGATGAAGTCAAGACAAATCGCTCCAGGG
CAAACCTGGAAGATTGCTGATTATAAATTAAATACCAGATGATTTTACAGGCTGCGTTATAGCTTGAATTTCTAACAATCTTGATTCTA
AGGTTGGTGGTAATTATAATTACCTGTATAGATTGTTTAGGAAGTCTAATCTCAAACCTTTTGGAGAGATATTTCAACTGAAATCTATCA
GGCCGGTAGCACACCTTGAATGGTGTGAAGGTTTTAATTGTTACTTTCTTTACAATCATATGGTTTCAACCCACTAATGGTGTGGT
35 TACCAACCATACAGAGTAGTAGTACTTTCTTTGAACTTCTACATGCACCAGCAACTGTTTGTGGACCTAAAAGTCTACTAATTTGGTTA
AAAACAATGTGTCAATTTCAACTTCAATGGTTTAAACAGGCACAGGTGTTCTTACTGAGTCTAACAAAAGTTTTCTGCCTTTCCAACAAT
TGGCAGAGACATTGCTGACACTACTGATGCTGCCGTGATCCACAGACACTTGAGATTCTTGACATTACACCATGTTCTTTGGTGGTGTCT
AGTGTATAACACCAGGAACAAACTTCTAACCAGGTTGCTGTTCTTTATCAGGATGTTAACTGCACAGAAGTCCCTGTTGCTATTCATG
40 CAGATCAACTTACTCCTACTTGGCGTGTATTCTACAGGTTCTAATGTTTTTCAAACACGTGCAGGCTGTTAATAGGGGCTGAACATGT
CAACAACATATGAGTGTGACATACCCATTGGTGCAGGTATATGCGCTAGTTATCAGACTCAGACTAATTCCTCGCGGGCAGCTAG
TGTAGCTCATCAATCCATCTTGCCTACACTATGTCACCTGGTGCAGAAAATTCAGTTGCTTACTCTAATAACTTATGGCCATCCCAACA
ATTTTACTATTAGTGTACCACAGAAAATCTACCAGTGTCTATGACCAAGACATCAGTAGATTGTACAATTGATACATTTGGTGTATTCAAC
45 TGAATGCAGCAATCTTTTGTGCAATATGGCAGTTTTGTACACAATTAACCGTGCTTTAACTGGAATAGCTGTTGAACAAGACAAAA
CACCCAAGAAGTTTTTGCACAAGTCAAACAATTTACAAAACACCACCAATTAAGATTTTGGTGGTTTTAATTTTCAACAATATTACCA
GATCCATCAAACCAAGCAAGAGGTCATTTATTGAAGATCTACTTTTCAACAAGTGACACTTGCAGATGCTGGCTTCAACAATAT
GGTGAATGCCCTGGTATATTGCTGCTAGAGACCTCATTTGTGCACAAAAGTTAACGGCCTTACTGTTTGCACCTTTGCTCACAGATG
AAATGATTGCTCAATACACTTCTGCACTGTTAGCGGGTACAATCACTTCTGTTGGACCTTTGGTGCAGGTGCTGCATTACAATACCATT
TGCTATGCAAATGGCTTATAGGTTTAAATGGTATTGGAGTTACACAGAATGTTCTCTATGAGAACCAAAAATGATTGCCAACCAATTTAA
50 TAGTGCTATTGGCAAAATTAAGACTCACTTTCTCCACAGCAAGTGCATTTGGAAAATTTCAAGATGTGGTCAACCAAAATGCACAAGC
TTTAAACACGCTTGTAAACAATTTAGCTCCAATTTTGGTGAATTTCAAGTGTTTTAAATGATATCCTTTCACGCTTGCACAAAAGTTGAG
GCTGAAGTGCAAATTTGATAGGTTGATCACAGGCAGACTTCAAAGTTTGCAGACATATGTGACTCAACAATTAATTAGAGCTGCAGAAAT
CAGAGCTTCTGCTAATCTTGTCTACTAAAAATGTCAGAGTGTGCTGACTTGGACAATCAAAAAGAGTTGATTTTGGAAAAGGGCTATCA
CTTTATGTCTTCCCTCAGTGCAGCACTTGGTGTAGTCTTGTGATGCTTATGCTCCCTGCACAAGAAAAGAACTTCAACAATGCTC
55 CTGCCATTTGTGATGATGAAAAGCACACTTCTCCTGTAAGGTGTCTTTGTTTCAAATGGCACACACTGTTTGTAAACAAAAGGAATT
TTTATGAACCACAAATCATTACTACAGACAACACATTTGTGTCTGGTAACTGTGATGTTGTAATAGGAATGTCAACAACACAGTTTATGA
TCCTTTGCAACCTGAATTAGACTCATTCAAGGAGGAGTTAGATAAATTTTTAAGAATCATACATACCAGATGTTGATTTAGGTGACATC
TCTGGCATTAAATGCTTCAAGTTGTAACATTTCAAAAAGAAATGACCGCTCAATGAGGTTGCCAAGAAATTAATGAATCTCTCATCGATC
TCCAAGAATTTGAAAAGTATGAGCAGTATATAAATGGCCATGGTACATTTGGCTAGGTTTTATAGCTGGCTTATTGCCATAGTAATG
60 GTGACAATTATGCTTTGCTGTATGACCAGTTGCTGTAGTTGTCTCAAGGGCTGTTGTTCTTGTGGATCCTGCTGCAAAATTTGATGAAGAC
GACTCTGAGCCAGTGTCAAAGGAGTCAAATACATTACACATAAACGAACCTATGGATTTGTTTATGAGAATCTTCAACAATTTGAACTG
TAACTTTGAAGCAAGGTGAAATCAAGGATGCTACTCCTTCAAGTTTTGTTCCGCTACTGCAACGATACCGATACAAGCCTCACTCCCTT
CGGATGGCTTATTGTTGGCGTTGCATCTTGTGTTTTTTCAGAGCGCTTCAAATCATACCCTCAAAGAGATGGCAACTAGCACT

CTCCAAGGGTGTTCACCTTTGTTGCAACTTGCTGTTGTTGTTTGTAAACAGTTTACTCACACCTTTTGCTCGTTGCTGCTGGCCCTGAAGCCC
CTTTTCTCTATCTTTATGCTTTAGTCTACTTCTTGACAGATATAAACTTTGTAAGAATAAATGAGGCTTTGGCTTTGCTGGAAATGCCGT
TCCAAAAACCCATTACTTTATGATGCCAACTATTTCTTTGCTGGCATACTAATTGTTACGACTATTGTATACCTTACAATAGTGAACCTCT
5 TCAATTGTCATTACTTCAGGTGATGGCACAACAAGTCTATTTCTGAACATGACTACCAGATTGGTGGTTATACTGAAAAATGGGAATCT
GGAGTAAAAGACTGTGTTGATTACACAGTTACTTCACTTCACTGACTATTACCAGCTGTACTCACTCAATTGAGTACAGACACTGGTGT
GAACATGTTACCTTCTCATCTACAATAAAATTTGTTGATGAGCCTGAAGAACATGTCCAATTCACACAATCGACGTTTCATCCGGAGTTG
TTAATCCAGTAATGGAACCAATTTATGATGAACCCGACGACTACTAGCGTGCCTTTGTAAGCACAAAGCTGATGAGTACGAACTTATGT
ACTCATTGTTTCGGAAGAGACAGGTACGTTAATAGTTAATAGCGTACTTCTTTTTCTGCTTTCTGTTGATTCTTGTAGTTACACTAGCC
10 ATCCTTACTGCGCTTCGATTGTGTGCGTACTGCTGCAATATTGTTAACGTGAGTCTTGTAAAACCTTCTTTTACGTTTACTCTCGTGTAA
AAATCTGAATCTTCTAGAGTTCCTGATCTTCTGGTCTAAACGAACTAAATATTATATTAGTTTTCTGTTTGAACCTTAAATTTAGCCAT
GGCAGATTCCAACGCTACTATTACCGTTGAAGAGCTTAAAAAGCTCCTGAACAATGGAACCTAGTAATAGGTTTCTATTCTTACATG
GATTTGCTTCTACAATTTGCTATGCCAACAGGAATAGGTTTTGTATATAATTAAGTTAATTTCTCTGGCTGTTATGGCCAGTAACCT
TAGCTTGTGTTGCTGCTGCTGTTTACAGAATAAATTTGGATCACCGGTGGAAATGCTATCGCAATGGCTTGTCTGTAGGCTTGATGTG
15 GCTCAGCTACTTATTGCTTCTTTCAGACTGTTTGCAGCTACGCGTCCATGTGGTCATTCAATCCAGAACTAACATTTCTTCAACGTGC
CACTCCATGGCACTATTCTGACCAGACCCTTCTAGAAAGTGAACCTGTAATCGGAGCTGTGATCCTTCGTGGACATCTTCGTATTGCTG
GACACCATCTAGGACGCTGTGACATCAAGGACCTGCCTAAAGAAATCACTGTTGCTACATCACGAACGCTTTCTTATTACAAATTTGGGAG
CTTCGACGCTGTAGCAGTACTCAGGTTTTGCTGCATACAGTCTACAGGATTGGCACTATAAAATTAACACAGACCATTCCAGTA
GCAGTGACAATATTGCTTTGCTTGTACAGTAAGTGACAACAGATGTTTCATCTCGTTGACTTTCAAGTTACTATAGCAGAGATTAATCAA
TTATTATGAGGACTTTTAAAGTTTCCATTTGGAATCTTGATTACATCATAAACCTCATAAATTAATAAATTTTATCTAAGCTACTAATGAGAAT
20 AAATATTCTCAATTAGATGAAGAGCAACCAATGGAGATTGATTAACGAACATGAAAATTAATCTTTTCTGGCACTGATAAACAACCTCGCT
ACTTGTGAGCTTTACTACTACCAAGAGTGTGTTAGAGGTACAACAGTACTTTTTAAAGAACCTTGTCTTCTGGAACATACGAGGGCAAT
TCACCATTTATCCTCTAGCTGATAACAAATTTGCACTGACTTGTCTTAGCACTCAATTTGCTTTGCTTGTGCTGACGGCGTAAAACAGT
CTATCAGTTACGTGCCAGATCAGTTTCCACCTAACTGTTTATCAGACAAGAGGAAGTTCAAGAATTTACTCTCAATTTTCTTATTGTTG
CGGCAATAGTGTATAACACTTTGCTTACACTCAAAGAAAGACAGAATGATTGAACCTTTCATTAATTGACTTCTATTTGTGCTTTTTA
25 GCCTTTCTGCTATTCCTGTTTTAATTATGCTTATTATCTTTGTTTCTCACTTGAACCTGCAAGATCATAATGAAACTTGTACGCGCTAAACG
AACATGAAATTTCTGTTTTCTTAGGAATCATCACAACCTGTAGCTGCATTTACCAAGAATGTAGTTACAGTCATGACTCAACATCAAC
CATATGTAGTTGATGACCCGTGCTCTATCACTTCTATTCTAAATGGTATATTAGAGTAGGAGCTAGAAAAATCAGCACCTTAAATGAAT
GTGCGTGGATGAGGCTGGTTCTAAATCACCTTTCAGTACATCGATATCGGTAATTATACAGTTTCTGTTTCACTTTTACAATTAATTGC
CAGGAACCTAAATGGGTAGTCTTGTAGTGCCTTGTGTTGTTGTTTCTAGAGTATCATGACTTTCAGTTCGTTGTTGTTTGTAGATTTCA
30 TCTAAACGAACAACTAAATGTCTGATAATGGACCCAAAATCAGCGAAATGCACCCCGCATTACGTTTGGTGGACCTCAGATTCAAC
TGGCAGTAACCAGAAATGGAGAACGCAAGTGGGCGCGATCAAACAACGTCGGCCCAAGGTTTACCCAATAATACTGCGTCTTGGTTC
ACCGCTCTCACTCAACATGGCAAGGAAGACCTTAAATCCCTCGAGGACAAGGCGTCCAATTAACACCAATAGCAGTCCAGATGACCA
AATTGGCTACTACCGAAGAGCTACCAGACGAATTCGTGGTGGTACGGTAAAATGAAAGATCTCAGTCCAAGATGGTATTTCTACTACC
TAGGAACTGGGCCAGAAGCTGGACTTCCCTATGGTGCTAACAAAGACGGCATCATATGGGTTGCAACTGAGGGAGCCTTGAATACACC
35 AAAAGATCACATTTGGCAGCCGCAATCTGCTAACAAATGCTGCAATCGTGTCTACAACCTTCTCAAGGAACAACATTGCCAAAAGGCTTCTA
CGCAGAAAGGGAGCAGAGGGCGGAGTCAAGCCTTCTGCTTCTCATCACGTAGTCGCAACAGTTCAAGAAATTCAACTCCAGGAGCA
GTAGGGGAACTTCTCTGCTAGAATGGCTGGCAATGGCGGTGATGCTGCTTGTCTTGTGCTGCTTGCAGATTGAACCAAGCTTGG
AGCAAAATGTCTGGTAAAGGCCAACAAACAAGGCCAACTGTCATAAGAAATCTGCTGCTGAGGCTTCAAGAAGCCTCGGCAAA
AACGTACTGCCACTAAAGCATACAATGTAACAAGCTTTGCGCAGACGTTGGTCCAGAACAACCCAAGGAAATTTGGGGACCAGGA
40 ACTAATCAGACAAGGAAGTATTACAACATTTGGCCGCAAAATGCACAATTTGCCCCAGCGCTTCAAGCTTCTCGGAATGTCGCGCAT
TGGCATGGAAGTCAACCTTGGGAACGTGGTTGACCTACACAGGTGCCATCAAATTTGGATGACAAAGATCCAAATTTCAAAGATCAA
TCATTTGCTGAATAAGCATATTGACGCATACAAAACATTTCCACCAACAGAGCTTAAAAAGGACAAAAAGAAAGGCTGATGAACT
CAAGCCTTACCGCAGAGACAGAAGAAACAGCAAATGCTGACTTCTTCTGCTGCAAGATTGGATGATTTCTCAAACAATGCAACAA
45 TCCATGAGCAGTGTGACTCAACTCAGGCCTAAACTCATGACAGCACACAAGGAGATGGGCTATATAACGTTTTCGTTTTCCGTTT
ACGATATATAGTCTACTTGTGCGAATGAATTTCTGTAACATACATAGCACAAGTAGATGTAGTTAACTTTAATCTCACATAGCAATCTT
TAATCAGTGTGAACATTAGGGAGGACTTGAAGAGCCACCACATTTTACCAGGACCACGGGAGTACGATCGAGTGTACAGTGAAC
AATGCTAGGGAGAGTGCCTATATGGAAGAGCCCTAATGTGTAATAATTTTAGTAGTGTATCCCATGTGATTTAATAGCTTCTT
AGGAGAATGACAAAA

50 SEQ ID NO: 13

> Полипротеин orf1ab изолята hCoV-19/France/IDF0372-isl/2020 коронавируса тяжелого острого респираторного синдрома-2

MESLVPGFNEKTHVQLSLPVLQVRDVLVRGFGDSVEEVLSEARQHLKDGTCGLVEVEKGVLPQLEQPYVFIKRS DARTAPHGHVMVELVAELE
GIQYGRSGETLGLVLPVHVGEIPVAYRKVLLRKNNGKAGGHSYGADLKSFDLGDDELGTDPEYDFQENWNTKHSSGVTR ELMRELNGGAYTRY
55 VDNNFCGPDGYPLECIKDLLARAGKASCTLSEQLDFIDTKRGVYCCREHEHEIAWYTERSEKSYELQTPFEIKLAKKFDTFNGECPNFVPLNSIIK
TIQPRVEKKKLDGFMGRIRSVYPVASPNECNQMCLSTLMKCDHCGETSWQTDGDFVKATCEFCGTENLTKEGATTCGYLPQNAVVKIYCPACH
NSEVGPESHSLAEYHNESGLKTLRKGGRTIAFGGCVFSYVVGCHNKCAWVPRASANIGNHTGVVGESEGLNDNLEILQKEKVNINIVGDFK
LNEEIAIILASFSASTSAFVETVKGLDYKAFKQIVESCNGFNKVTGKAKKGAWNIGEQKSILSPLYAFASEAARVRSIFRSRTLETAQNSVRVLQKA
AITILDGISQYSRLIDAMMFTSDLATNNLVVMAYITGGVVQLTSQWLTFNIGTVYKLPVLDWLEEKFKEGVEFLRDGW EIVKFISTCACEIV
60 GGQIVTCAKEIKESVQTFKLVNKFALCADSIIGAKLKALNLGETFVTHSKGLYRKCCKSREETGLLMLPKAPKEIIFLEGETLPTEVLTEEVV LK
TGDLQPLEQPTSEAVEAPLVGTPVCINGLMLEIKDTEKYCALAPNMMVTNNTFTLKGGAPTKVTFGDDTVIEVQGYKSNITFELDERIDKVL

TGGAGAGCCTTGTCCCTGGTTTCAACGAGAAAACACACGTCCAACCTCAGTTTGCCTGTTTTACAGGTTTCGCGACGTGCTCGTACGTGGCT
TTGGAGACTCCGTGGAGGAGGCTTATCAGAGGCACGTCAACATCTTAAAGATGGCACTTGTGGCTTAGTAGAAGTTGAAAAAGGCGT
TTTGCTCAACTTGAACAGCCCTATGTGTTTCATCAAACGTTCCGATGCTCGAACTGCACCTCATGGTATGTTATGGTTGAGCTGGTAGC
5 AGAACTCGAAGGCATTACAGTACGGTGTAGTGGTGAGACACTTGGTGTCTTGTCCCTCATGTGGGCGAAATACCAGTGGCTTACCGCA
AGGTTCTTCTCGTAAAGACGGTAATAAAGGAGCTGGTGCCATAGTTACGGCGCCGATCTAAAGTCAATTTGACTTAGGCGACGAGCTT
GGCACTGATCCTTATGAAGATTTTCAAGAAAACCTGGAACACTAAACATAGCAGTGGTGTACCCCGTGAACCTCATGCGTGAGCTTAAACGG
AGGGGCATACACTCGCTATGTGATAACAACCTTGTGGCCCTGATGGCTACCCTCTGAGTGCATTAAAGACCTTCTAGCACGTGCTGG
TAAAGCTTATGCACTTTGTCCGAACAACCTGGACTTTATTGACACTAAGAGGGGTGTATACTGCTGCCGTGAACATGAGCATGAAATTGC
10 TTGGTACACGGAACGTTCTGAAAAGAGCTATGAATTGCAGACACCTTTTGAATTAATTTGGCAAAGAAATTTGACACCTTCAATGGGG
AATGTCCAATTTTGTATTTCCCTTAAATCCATAATCAAGACTATTCAACCAAGGGTTGAAAAGAAAAAGCTTGATGGCTTTATGGGTA
GAATTCGATCTGTCTATCCAGTTGCGTCACCAATGAATGCAACCAATGTGCCTTTCAACTCTCATGAAGTGTGATCATTGTGGTGAA
CTTCATGGCAGACGGGCGATTTTGTAAAGCCACTTGCGAATTTTGTGGCACTGAGAATTTGACTAAAGAAGGTGCCACTACTTGTGGTT
ACTTACCCCAAATGCTGTTGTTAAATTTATTGTCCAGCATGTCACAATTCAGAAGTAGGACCTGAGCATAGTCTTGCCGAATACCATAA
15 TGAATCTGGCTTGAACCACTTCTCGTAAGGGTGGTGCACACTATTGCCTTTGGAGGCTGTGTGTTCTTATGTTGGTTGCCATAACAA
GTGTGCCTATTGGGTTCCACGTGCTAGCGTAACATAGGTTGTAAACATACAGGTGTTGTTGGAGAAGGTTCCGAAGGCTTAAATGACA
ACCTTCTGAAATACTCCAAAAAGAGAAAGTCAACATCAATATTGTTGGTGACTTTAACTTAAAGAGATCGCCATTATTTGGCATC
TTTTCTGCTCCACAAGTCTTTTGTGGAACCTGTGAAAGGTTGGATTAAAGCATTCAAACAAATTTGTTGAATCCTGTGGTAATTTT
AAAGTTACAAAAGGAAAAGCTAAAAAGGTGCCTGGAATTTGGTGAACAGAAATCAATACTGAGTCCCTTTATGCATTTGCATCAGA
GGCTGCTCGTGTGTACGATCAATTTTCTCCCGCACTTTGAAACTGCTCAAAATCTGTGCGTGTTTTACAGAAGGCCGCTATAACAATA
20 CTAGATGGAATTTACAGTATTCAGTACTGAGACTCATTGATGCTATGATGTTACATCTGATTTGGCTACTAACAATCTAGTTGTAATGGCT
ACATTACAGGTGGTGTGTTTCTGAGTTGACTTCGAGTGGCTAACTAACATCTTTGGCACTGTTTATGAAAACCTCAAACCCGCTCTTGATTG
GCTTGAAGAGAAGTTAAGGAAGGTGTAGAGTTTCTAGAGACGGTTGGGAAATTTGTTAAATTTATCTCAACCTGTGCTTGTGAAA
TTGTGCGTGGACAAATGTCACCTGTGCAAAGGAAATTAAGGAGAGTGTTCAGACATTTTAAAGCTTGAATAAATTTTGGCTTGT
25 GTGCTGACTCTATCATTATTGGTGGAGCTAACTTAAAGCCTTGAATTTAGGTGAAACATTTGTACGCACTCAAAGGATTGTACAGAA
AGTGTGTTAAATCCAGAGAAGAAACTGGCCTACTCATGCTCTAAAAGCCCCAAAAGAAATATCTTCTAGAGGGAGAAACACTTCCCA
CAGAAGTGTTAACAGAGGAAGTTGCTTGAACCTGGTATTACAACCTTAGAACAACCTACTAGTGAAGCTGTTGAAGTCCATTG
GTTGGTACACCAGTTTGTATTAACGGGCTTATGTTGCTCGAAATCAAAGACACAGAAAAGTACTGTGCCCTTGCACCTAATATGATGGTA
ACAAACAATACCTTCACTCAAAGGCGGTGCACCAACAAAGGTTACTTTGGTGTGACTGTGATAGAAGTGAAGGTTACAAGAG
TGTGAATATCACTTTGAACCTGATGAAAGGATTGATAAAGTACTTAAAGAGAAGTGTCTGCTATACAGTTGAACCTGGTACAGAGT
30 AAATGAGTTCGCTGTGTTGTGGCAGATGCTGCATAAAAACCTTTGCAACCAAGTATCTGAATTACTTACCACTGGGCACTTATTAGA
TGAGTGGAGTATGGCTACATACTACTTATTTGATGAGTCTGGTGTGAGTTAAATTTGGCTTACATATGATTGTTCTTTTACCCTCCAGAT
GAGGATGAAGAAGAAGGTGATTGTGAAGAAGAAGTTTGTGAGCCATCAACTCAATATGAGTATGGTACTGAAGATGATTACCAAGGTA
AACCTTTGAAATTTGGTGCCTTCTGCTGCTTCAACCTGAAGAAGAGCAAGAAGAAGATTGGTTAGATGATGATAGTCAACAACT
GTTGGTCAACAAGACGGCAGTGAAGACAATCAGACAACCTACTTCAACAATTTGTTGAGGTTCAACCTCAATTAGAGATGGAACCTTAC
35 ACCAGTTGTCAGACTATTGAAGTGAATAGTTTTAGTGGTTATTTAAAACCTACTGACAATGTATACATTAATAAATGCAGACATTGTGGA
AGAAGCTAAAAAGTAAAACCAACAGTGGTTGTTAATGCAGCAATGTTTACTTAAACATGGAGGAGGTGTTGCAGGAGCCTTAAATA
AGGCTACTAACAATGCCATGCAAGTTGAATCTGATGATTACATAGCTACTAATGGACCACTTAAAGTGGGTGGTAGTTTGTGTTTTAAGCG
GACACAATCTTGCTAAACACTGTCTTATGTTGTCGGCCAAATGTTAACAAGGTGAAGACATTCAACTTCTAAGAGTGTCTATGAAA
ATTTAATCAGCACGAAGTCTACTTGCACCATTATTATCAGCTGGTATTTTTGGTGTGACCCTATACATTCTTAAAGAGTTTGTGTAGAT
40 ACTGTTGCGACAAATGTCTACTTAGCTGTCTTTGATAAAAATCTCTATGACAACTTGTTCGAACTTTTGGAAATGAAGAGTGAAGAAAGC
AAGTTGAACAAAAGATCGCTGAGATTCCTAAAGAGGAAGTTAAGCCATTTAAGTGAAGTAAACCTTCACTTGAACAGAGAAAACAA
AGTATGAAGAAAATCAAAGCTTGTGTTGAAGAAGTTACAACAACCTGGAAGAACTAAGTTCCCTACAGAAAACCTTACTTACTTTATATT
GACATTAATGGCAATCTTATCCAGATTCTGCCACTCTGTTAGTGTGACATTGACATCACTTTCTTAAAGAAAGATGCTCCATATATAGTGG
45 GTGATGTTGTTCAAGAGGGTGTGTTAACTGCTGTGGTTATACCTACTAAAAGGCTGGTGGCACTACTGAAATGTAGCGAAAGCTTTG
AGAAAAGTGCCAACAGACAATTATATAACCACTTACCAGGTCAGGGTTTAAATGGTTACTGTAGAGGAGGCAAAGACAGTGTCTTAA
AAAGTGTAAAAGTGCCTTTTACATTCTACCATCTATTATCTAATGAGAAGCAAGAAATCTTGAAGTGTCTTGGAAATTTGCGAGAA
ATGCTTGCACATGCAGAAGAAACACGCAATTAATGCCTGTCTGTGGAAGTAAAGCCATAGTTTCAACTATACAGCGTAAATATAA
GGGTATTAATAACAAGAGGGTGTGGTTGATTATGGTGCTAGATTTTACTTTTACACCAAGTAAAACAACCTGTAGCGTCACTTATCAACAC
50 ACTTAAACGATCTAAATGAAACTCTGTTACAATGCCACTTGGCTATGTAACACATGGCTTAAATTTGGAAGAAGCTGCTCGGTATATGAG
ATCTCTCAAAGTGCCAGCTACAGTTTCTGTTTCTTACCTGATGCTGTACAGCGTATAATGGTTATCTTACTTCTTCTTAAACACCTG
AAGAACATTTTATTGAAACCTCTCACTTGTGCTTCTATAAAGATTGGTCTATTCTGGACAATCTACACAACCTAGGTATAGAATTTCT
TAAGAGAGGTGATAAAAAGTATATTACACTAGTAATCTTACCACATCCACATGATGGTGAAGTTTACCTTTGACAATCTTAAAGC
ACTTCTTTCTTGGAGAGAAGTGAAGACTTAAAGGTTTAAACAACAGTGAACAACATTAACCTCCACAGCAAGTTGTGGACATGTCAAT
55 GACATATGGACAACAGTTTGGTCCAACTTATTGGATGGAGCTGATGTTACTAAAATAAAAACCTCATAATTACATGAAGGTAAAACATT
TTATGTTTTACCTAATGATGACACTCTACGTGTTGAGGCTTTTGTGACTACCACACAACCTGATCCTAGTTTCTGGGTAGGTACATGTCA
GCATTAATACACTAAAAAGTGGAAATACCACAAGTTAATGGTTTAACTTCTATTAATGGGCAGATAACAACCTGTTATCTTGCCACT
GCATTGTTAACTCCAACAAATAGAGTTGAAGTTAATCCACTGCTCTACAAGATGCTTATTACAGAGCAAGGGCTGGTGAAGCTGCT
AACTTTTGTCACTTATCTTACCTACTGTAATAAGACAGTAGGTGAGTTAGGTGATGTTAGAGAAAACATGAGTTACTTGTTCACAT
60 GCCAATTTAGATTCTTGCAAAGAGTCTTGAACGTGGTGTGTAAGAACTTGTGGACAACAGCAGACAACCCCTTAAAGGGTGTAGAAGCTGT
TATGTACATGGGCACACTTTCTTATGAACAATTAAGAAAGGTGTTTCAAGATACCTTGTACGTGTGGTAAACAAGCTACAAAATATCTAGT
ACAACAGGAGTCACTTTTGTATGATGTCAGCACCACTGCTCAGTATGAACCTAAGCATGGTACATTTACTTGTGCTAGTGTGAGTCACT
GGTAATTACCAGTGTGGTCACTATAACATATAACTTCTAAAGAACTTTGATTGCATAGACGGTGTCTTACTTCAAAGTCCCTAGAAT

ACAAAGTCTATTACGGATGTTTTCTACAAAGAAAACAGTTACACAACAACCATAAAACCAGTACTTATAAATTGGATGGTGTGTTT
GTACAGAAATTGACCCTAAGTTGGACAATTATTATAAGAAAGACAATTCTTATTTACAGAGCAACCAATTGATCTTGTACCAAAACCAAC
CATATCCAAACGCAAGCTTCGATAATTTAAGTTTGTATGTGATAATATCAAATTTGCTGATGATTTAAACCAGTTAACTGGTTATAAGAA
ACCTGCTTCAAGAGAGCTTAAAGTTACATTTTTCCCTGACTTAAATGGTGATGTGGTGGCTATTGATTATAAACTACACACCCTTTTT
5 AAGAAAAGGAGCTAAATTTGTACATAAACCTATTGTTTGGCATGTTAAACAATGCAACTAATAAAGCCACGTATAAACCAAAATCGGTGGT
ATACGTTGTCTTTGGAGCACAAAACCAGTTGAAACATCAAATTCGTTTGTACTGAAGTCAGAGGACGCGCAGGGAATGGATAATCT
TGCCTGCGAAGATCTAAAACCAGTCTCTGAAGAAGTAGTGAAAATCTACCATACAGAAAGACGTTCTTGAGTGTAATGTGAAAAC
CCGAAGTTGTAGGAGACATTATACTTAAACCAGCAAATAATAGTTTAAAAATTACAGAAGAGGTTGGCCACACAGATCTAATGGCTGCT
10 TATGTAGACAATTCTAGTCTTACTATTAAGAAACCTAATGAATTCTAGAGTATTAGGTTTAAAACCCTTGTACTCATGGTTAGCTG
CTGTTAATAGTGTCCCTTGGGATACTATAGCTAATTATGCTAAGCCTTTTCTTAAACAAGTTGTTAGTACAATACTAATAGTTACACG
GTGTTTAAACCGTGTGTTGACTAATTATATGCCTTATTTCTTACTTTATTGCTACAATTGTACTTTTACTAGAAGTACAATTTCTAGAAT
TAAAGCATCTATGCCGACTACTATAGCAAAGAATACTGTTAAGAGTGTGCGTAAATTTTGTCTAGAGGCTTCATTTAATTTTGAAGTCA
CCTAATTTTTCTAAACTGATAAATATTATAAATTTGGTTTTTACTATTAAGTGTGCTTAGGTTCTTTAATCTACTCAACCGCTGCTTTAGG
15 GTTTAATGTCTAATTTAGGCATGCCTTCTACTGTACTGGTTACAGAGAAGGCTATTTGAACTCTACTAATGTCACTATTGCAACCTACTG
TACTGGTCTATACCTTGTAGTGTGTTGCTTACTAGTGGTTAGATTCTTTAGACACCTATCCTTCTTTAGAACTATACAAATTACCATTTCATC
TTTTAAATGGGATTTAACTGCTTTTGGCTTAGTTGCAGAGTGGTTTTGGCATATATTCTTTTACTAGGTTTTTCTATGTACTTGGATTGG
CTGCAATCATGCAATGTTTTGAGTATTTGACGATACATTTTATAGTAATTTCTGGCTTATGTGGTTAATAATTAATCTTGTACAAAT
GCCCCGATTTGAGCTATGGTTAGAATGTACATCTTCTTTCATCACTTTTATTATGTATGGAAAAGTTATGTGCATGTTGTAGACGGTTGTA
20 ATTCATCAACTTGTATGTGTACAAACGTAATAGAGCAACAAGAGTCAATGTACAACCTATTGTTAATGGTGTAGAAAGTCTTTTT
ATGTCTATGCTAATGGAGGTAAGGCTTTTGCAAACTACACAATTGGAATTGTGTTAATTGTGATACATTCTGTGCTGGTAGTACATTTAT
TAGTGATGAAGTTGCGAGAGACTTGTCACTACAGTTTAAAAGACCAATAAATCCTACTGACCAGTCTTCTTACATCGTTGATAGTGTAC
AGTGAAGAATGGTCCATCCATCTTTACTTTGATAAAGCTGGTCAAAAGACTTATGAAAGACATTCTCTCTCATTGTTAACTTAGAC
AACCTGAGAGCTAATAACACTAAAGGTTTATTGCCTATTAATGTTATAGTTTTGATGGTAAATCAAAATGTGAAGAATCATCTGCAAAA
25 TCAGCGTCTGTTACTACAGTCACTTATGTGTCAACCTATACTGTTACTAGATCAGGCATTAGTGTCTGATGTTGGTATAGTGCAGGAA
GTTGCAAGTAAATGTTTGTAGTCTACGTTAATACGTTTTTCACTCAACTTTAACGTACCAATGGAAAACTCAAAACACTAGTTGCAACTG
CAGAAGCTGAACTGCAAGAATGTGCTTACAGCAATGCTTATCTACTTTTATTTTCAAGCAGCTCGGCAAGGGTTTGTGATTAGATGT
AGAACTAAAGATGTTGTTGAATGTCTTAAATGTCAATCACTGACATAGAAGTACTGGCGATAGTTGTAATAACTATATGCTCAC
CTATAACAAAGTTGAAAACATGACACCCCGTGACCTTGGTGTGTTGATTGACTGTAGTGCAGCTCATATTAATGCGCAGGTAGCAAAAA
30 GTACACAACATGCTTTGATATGGAACGTTAAAGATTTTATGTCATTTGCTGAACAACACTGCAAAACAAATAGTGTCTGCTGCTAAAA
ATAACTACCTTTTAAAGTTGACATGTGCAACTACTAGACAAGTTGTTAATGTTGTAACAACAAGATAGCACTTAAAGGGTGTAAAAATTG
TTAATAATTGGTTGAAGCAGTTAATTAAGTTACACTTGTGTTCTTTTTTGTGCTGCTATTTTCTATTTAATAACACCTGTTTATGTCATGT
CTAAACATACTGACTTTTCAAGTGAATCATAGGATAACAAGGCTATTGATGGTGGTGTCACTCGTGACATAGCATCTACAGATACTTGT
TTGCTAACAAACATGCTGATTTTACACATGGTTTAGCCAGCGTGGTGGTAGTTATACTAATGACAAAAGCTTGCCATTGATTGCTGCAG
35 TCATAACAAGAGAAGTGGGTTTTGCTGTCCTGGTTTGCCTGGCAGATATTACGCACAATAATGGTGACTTTTTGCATTTCTTACCTAG
AGTTTTTAGTGCAGTTGTTAACATCTGTTACACACCATCAAACTTATAGAGTACACTGACTTTGCAACATCAGCTTGTGTTTTGGCTGCT
GAATGTACAATTTTTAAAGATGCTTCTGGTAAGCCAGTACCATATTGTTATGATACCAATGACTAGAAGTTCTGTTGCTTATGAAAGTT
TACGCCCTGACACACGTTATGTGCTCATGGATGGCTTATTATCAATTTCTAACACCTACCTGAAGGTTCTGTTAGAGTGGTAACAAC
TTTTGATTCTGAGTACTGTAGGCACGGCACTTGTGAAAGATCAGAAGCTGGTGTGTTGTGATCTACTAGTGGTAGATGGGTACTTAAACA
40 TGATTATTACAGATCTTTACCAGGAGTTTTCTGTGGTGTAGATGCTGTAAATTTACTTACTAATATGTTTACACCACTAATCAACCTATTG
GTGCTTTGGACATATCAGCATCTATAGTAGCTGGTGGTATTGTAGCTATCGTAGTAACATGCCTTGCCTACTATTTTATGAGGTTTAGAAG
AGCTTTTGGTGAATACAGTCTAGTTGCTTTAATACTTTACTATTTCTTATGCTACTGTACTTCACTGTAATTTAACACCACTTACTACT
CTTACTTGGTGTGTTTTTCTGTTATTTACTTGTACTTACATTTTACTTACTAATGATGTTTTCTTTTTTAGCACATATTCAGTGGATTGTTAT
45 GTTACACCTTTAGTACCTTTCTGGATAACAATTGCTTATATCATTGTTATTTCCACAAGCATTCTATTGGTCTTTAGTAATTACCTAAA
GAGACGTGTAGTCTTTAATGGTGTGTTTCTTTAGTACTTTTGAAGAAGCTGCGCTGTGCACCTTTTTGTTAAATAAAGAAATGTATCTAAAG
TTGCGTAGTGTGCTATTACCTTACGCAATAATAAGATACTTAGCTCTTATAATAAGTACAAGTATTTTAGTGGAGCAATGGATA
CAACTAGTACAGAGAAGCTGCTTGTGTCATCTCGCAAAGGCTCTCAATGACTTCAGTAACTCAGGTTCTGATGTTCTTTACCAACCACC
ACAACTCTATCACCTCAGCTGTTTTGCAAGAGTGGTTTTAGAAAAATGGCATTCCCATCTGGTAAAGTTGAGGGTTGTATGGTACAAGT
50 AACTTGTGGTACAACCTAACCTTAAACGGTCTTTGGCTTGTGACGTAGTTTACTGTCCAAGACATGTGATCTGCACCTCTGAAGACATGCTT
AACCCATAATTGAAGATTTACTCATTCGTAAGTCTAATCATAATTTCTTGGTACAGGCTGGTAATGTTCAACTCAGGGTTATTGGACATT
CTATGCAAAATTTGTGACTTAAAGCTTAAAGTTGATACAGCCAATCCTAAGACACCTAAGTATAAGTTTGTTCGCATTCAACCAGGACAGA
CTTTTTCAGTGTAGCTTGTACAATGGTCCACCATCTGGTGTGTTACCAATGTGCTATGAGGCCCCAATTTCACTATTAAGGGTTTATTCTT
AATGGTTGATGTTGTTGTTGTTTAAACATAGATTGACTGTGCTCTTTTTGTTACATGACCATATGGAATTTACCACTGAGGTTTAC
ATGCTGGCACAGACTTAGAAGGTAACTTTTATGACCTTTTTGTGACAGGCAACAGCACAAGCAGCTGGTACGGAACAACACTATTACA
55 GTTAATGTTTTAGCTTGGTTGTACGCTGCTGTTATAAATGGAGACAGGTTGGTTTTCTCAATCGATTTACCACAACCTTAAATGACTTTAAC
TTGTGGCTATGAAGTACAATTATGAACCTTAACACAAGACCATGTTGACATACTAGGACCTCTTCTGCTCAAACCTGGAATGGCGTTTT
AGATATGTGTGCTTCAATAAAGAATTACTGCAAAATGGTATGAATGGACGTACCATTGGGTTAGTGTCTTTATTAGAAGATGAATTTAC
ACCTTTTGTGTTGTTAGACAATGCTCAGGTGTTACTTTCAAAGTGCAGTAAAAGAACAATCAAGGGTACACACCCTGGTTGTTACT
CACAATTTGACTTCACTTTTAGTTTTAGTCCAGAGTACTCAATGGTCTTTGTTCTTTTTTTGTATGAAAATGCCTTTTTACCTTTTGTATG
60 GGTATTATTGCTATGCTGCTTTTGCATGATGTTTGTCAAACATAAGCATGCATTTCTCTGTTTGTGTTTGTACCTTCTCTTGGCACTGTA
GCTTATTTAATATGGTCTATATGCCTGCTAGTTGGGTGATGCGTATTATGACATGGTTGGATATGGTTGATACTAGTTTGTCTGGTTTTA
AGCTAAAAGACTGTGTTATGATGTCATCAGCTGATGTTACTAATCCTTATGACAGCAAGAAGTGTGATGATGATGGTGTCTAGGAGA
GTGTGGACACTTATGAATGTCTTACACTGTTTTATAAGTTTATTATGGTAATGCTTTAGATCAAGCCATTTCCATGTGGGCTTTATAA

TCTCTGTTACTTCTAACTACTCAGGTGTAGTTACAACCTGTCATGTTTTGGCCAGAGGTATTGTTTTATGTGTGTTGAGTATTGCCCTATT
TTCTTCATAACTGGTAATACACTTCAAGTGTATAATGCTAGTTTATTGTTTCTTAGGCTATTTTTGACTTGTTACTTTGGCCTTTTTGTTTAC
TCAACCGCTACTTTAGACTGACTCTTGGTGTATGATTACTTAGTTTCTACACAGGAGTTAGATATATGAATTCACAGGGACTACTCCC
5 ACCCAAGAATAGCATAGATGCCTTCAAACCTCAACATTAATGTTGGGTGTTGGTGGCAAACCTTGTATCAAAGTAGCCACTGTACAGTC
TAAATGTCCAGATGAAAGTGCACATCAGTAGTCTTACTCTCAGTTTTGCAACAACCTCAGAGTAGAATCATCATCTAAATGTGGGCTCA
ATGTGTCCAGTTACACAATGACATTCTCTTAGCTAAAGATACTACTGAAGCCTTTGAAAAAATGGTTTCACTACTTTCTGTTTTGCTTTCCA
10 TGCAGGGTGTGTAGACATAAACAAGCTTTGTGAAGAAATGCTGGACAACAGGGCAACCTTACAAGCTATAGCCTCAGAGTTTAGTTCC
CTTCCATCATATGCAGCTTTTGTACTGCTCAAGAAGCTTATGAGCAGGCTGTTGCTAATGGTGATTCTGAAGTGTCTTAAAAAGTTGA
AGAAGTCTTTGAATGTGGCTAAATCTGAATTTGACCGTGATGCGCCATGCAACGTAAGTTGGAAAAGATGGCTGATCAAGCTATGACC
15 CAAATGTATAAACAGGCTAGATCTGAGGACAAGAGGGCAAAGTTACTAGTGCTATGCAGACAATGCTTTTCACTATGCTTAGAAAAGTT
GGATAATGATGCACTCAACAACATTATCAACAATGCAAGAGATGTTGTGTTCCCTTGAACATAATACCTTTACAACAGCAGCCAACT
AATGGTTGTCATACCAGACTATAACACATATAAAAAACGTTGATGGTACAACATTTACTTATGCATCAGCATTGTGGGAAATCCAACA
GGTTGTAGATGCAGATAGTAAAATTGTTCAACTTAGTGAATAGTATGGACAATTCACCTAATTTAGCATGGCTCTTATTGTAACAGC
20 TTTAAGGGCAATTCTGCTGTCAAATTACAGAATAATGAGCTTAGTCTGTTGCACTACGACAGATGCTTGTGCTGCCGGTACTACACA
AACTGCTTGCCTGATGACAATGCGTTAGCTTACTACAACACAACAAAGGGAGGTAGGTTTGTACTTGCCTGTTATCCGATTTACAGGA
TTTGAATGGGCTAGATCCCTAAGAGTGTGGAAGTACTACTATACAGAAGTGAACCACTTGTAGGTTTGTACAGACACACC
TAAAGTCTAAAGTGAAGTATTTATACTTTATTAAGGATTAACAACCTAAATAGAGGTATGGTACTTGGTAGTTTAGCTGCCACAGT
25 ACGTCTACAAGCTGGTAATGCAACAGAAGTGCCTGCCAATCAACTGTATTACTTTCTGTGCTTTTGTAGATGCTGCTAAAGCTTAC
AAAGATTATCTAGCTAGTGGGGGACAACCAATCACTAATTGTTGAAGATGTTGTGTACACACTGGTACTGGTCAGGCAATAACAGT
TACACCGGAAGCCAATATGGATCAAGAATCCTTGGTGGTGCATCGTGTGCTGTACTGCCGTTGCCACATAGATCATCCAATCCTAA
AGGATTTTGTGACTTAAAAGGTAAGTATGTACAAATACCTACAACCTGTGCTAATGACCCTGTGGGTTTTACACTTAAAAACACAGTCTG
TACCGTCTGCGGTATGTGAAAAGGTTATGGCTGTAGTTGTGATCAACTCCGCAACCCATGCTTCAGTCAGCTGATGCACAATCGTTTT
AAACGGGTTTGGGTGTAAGTGCAGCCGCTTACACCGTGCAGGCAAGCACTAGTACTGATGTCGTATACAGGGCTTTGACATCTA
30 CAATGATAAAGTAGCTGGTTTTGCTAAATTCCTAAAACTAATTGTTGCGCTTCCAAGAAAAGGCGAAGATGACAATTAATTTGATTC
TTACTTTGTAGTTAAGAGACACACTTTCTCTAACTACCAACATGAAGAAACAATTTATAATTTACTTAAGGATTGTCCAGCTGTTGCTAAA
CATGACTTCTTAAAGTTTAGAATAGACGGTGACATGGTACCACATATACACGTCAACGCTTACTAAATACACAATGGCAGACCTCGTCT
ATGCTTTAAGGCATTTTGTAGAAAGTAAATGTGACACATTAAGAAACTTGTGCACATACAATGTTGTGATGATGATTATTTCAATAA
AAAGGACTGGTATGATTTGTAGAAAACCCAGATATATTACCGGTATACGCCAATAGGTGAACGTGTACGCCAAGCTTTGTTAAAAAC
35 AGTACAATTTGTGATGCCATCGAAATGCTGTTGTTGGTGTACTGACATAGATAATCAAGATCTCAATGGTAACTGGTATGATGATT
CGGTGATTTTACATAAAACCCAGCCAGGTAGTGGAGTTCCTGTTGTAGATTTCTTATTATTCAATGTTAATGCCTATTAACCTTGACCAGG
GCTTTAACTGCAGAGTACATGTTGACACTGACTTAAACAAGCCTTACATTAAGTGGGATTTGTTAAAAATGACTTCACGGAAGAGAGG
TTAAAACTCTTTGACCCTTATTTAAATATTGGGATCAGACATACCACCCAAATGTGTTAACTGTTGGATGACAGATGCATTCTGCATT
GTGCAAACTTAAATGTTTTATTCTCTACAGTGTCCCACTTACAAGTTTTGGACCACTAGTGAGAAAAATATTTGTTGATGGTGTCCATTT
GTAGTTTCACTGGATACCCTCAGAGAGCTAGGTGTTGTACATAATCAGGATGTAACCTACATAGCTCTAGACTTAGTTTAAAGGAA
40 TTACTTGTGTATGCTGCTGACCCTGCTATGCAGCTGCTTCTGGTAACTATTACTAGATAAACGCCTACGCTTTTTCAGTAGCTGCAC
TTACTAACAATGTTGCTTTTCAAACCTGCAACCCGGTAAATTTAACAAGACTTCTATGACTTTGCTGTGCTAAGGGTTTCTTAAAGGA
AGGAAGTTCTGTTGAATTAACACTTCTTCTTTGCTCAGGATGGTAAATGCTGCTATCAGCGATTATGACTACTATCGTTATAATCTACCA
ACAATGTGTGATATCAGACAACCTACTATTTGTAGTTGAAGTGTGATAAGTACTTTGATTGTTACGATGGTGGCTGTATTAATGCTAACC
AAGTCATCGTCAACAACCTAGACAACCTCAGCTGGTTTTCCATTTAATAAATGGGGTAAGGCTAGACTTTTATGATTCAATGAGTTATG
45 AGGATCAAGATGCACTTTTCGCATATACAAAACGTAATGTCATCCCTACTATAACTCAAATGAATCTTAAGTATGCCATTAGTGCAAGA
ATAGAGCTCGCACCGTAGCTGGTCTCTATCTGTAGTACTAGACCAATAGACAGTTTTCATCAAAAATTTGAAATCAATGCAAGCCGCA
CTAGAGGAGCTACTGTAGTAAATGGAACAAGCAATCTATGGTGGTTGGCACAACATGTTAAAAACTGTTTATAGTGTAGTAAAGAAC
CCTCACCTTATGGGTTGGGATTATCCTAAATGTGATAGAGCCATGCCTAACATGCTTAGAATTATGGCCTCACTTGTCTTCTGCTCGAAAC
ATACAACGTGTTGTAGCTTGTACACCGTTTCTATAGATTAGCTAATGAGTGTGCTCAAGTATTGAGTGAAATGGTATGTTGGCGGTT
48 CACTATATGTTAAACAGGTGGAACCTCATCAGGAGATGCCACAACCTGCTTATGCTAATAGTGTTTTTAACATTTGCAAGCTGTACCGG
CCAATGTTAATGCACTTTTATCTACTGATGGTAACAAAATGCCGATAAGTATGTCGCAATTTACAACACAGACTTTATGAGTGTCTCTA
TAGAAATAGAGATGTTGACACAGACTTGTGAATGAGTTTTACGCATATTTGCGTAAACATTTCTCAATGATGATACTCTGACGATGCT
50 GTTGTGTGTTTCAATAGCACTTATGCATCTCAAGGTCTAGTGGCTAGCATAAAGAACTTTAAGTCAAGTCTTTATTTATCAAAAATGTTT
TTATGTCTGAAGCAAAATGTTGGACTGAGACTGACCTTAAAGGACCTCATGAATTTGCTCTCAACATACAATGCTAGTTAAACAGG
GTGATGATTATGTGTACCTTCTTACCAGATCCATCAAGAATCCTAGGGGCGGCTGTTTTGTAGATGATATCGTAAAAACAGATGGTA
CACTTATGATTGAACGGTTCTGTCTTTAGCTATAGATGCTTACCCTACTAAACATCCTAATCAGGAGTATGCTGATGCTTTTCAATTTG
TACTTACAATACATAAGAAAGCTACATGATGAGTTAACAGGACACATGTTAGACATGATTTCTGTTATGCTTACTAATGATAACACTTCAA
GGATTGGGAACCTGAGTTTATGAGGCTATGTACACACCCGATACAGTCTTACAGGCTGTTGGGGCTGTGTTCTTTGCAATTCACAGA
55 CTTCAATGAAGTGTGGTCTTGCATACGTAGACCATTCTTATGTTGTAATGCTGTTACGACCATGTATATCAACATACATAAATAGT
CTTGTCTGTTAATCCGTATGTTTGAATGCTCCAGGTTGTGATGTACAGATGTGACTCAACTTACTTAGGAGGTATGAGCTATTATTGT
AAATCACATAAACCACCCATTAGTTTTCCATTTGTGTGCTAATGGACAAGTTTTGGTTTTATATAAAAATACATGTGTTGGTAGCGATAATG
TTACTGACTTTAATGCAATTGCAACATGTGACTGGACAAATGCTGGTATTACATTTAGCTAACACCTGACTGAAAGACTCAAGCTTTT
TGCAGCAGAAACGCTCAAAGCTACTGAGGAGACATTTAAACTGTCTTATGGTATTGCTACTGTACGTGAAGTGTCTGACAGAGAAT
60 TACATCTTTTATGGGAAGTTGGTAAACCTAGACCACCTTAAACGAAATATGTCCTTACTGTTATCGTGAACCTAAAAACAGTAAAGT
ACAAATAGGAGAGTACACCTTTGAAAAAGGTGACTATGGTGTGCTGTTTACCGAGGTACAACAACCTTACAAATTAATGTTGGTG
ATTATTTGTGCTGACATACATACAGTAATGCCATTAAGTGCACCTACACTAGTGCACAAGAGCACTATGTTAGAATTAAGTGGCTTATA
CCCAACACTCAATATCTCAGATGAGTTTTCTAGCAATGTTGCAAAATATCAAAAGGTTGGTATGCAAAAAGTATTCTACTCCAGGGACC

ACCTGGTACTGGTAAGAGTCATTTTGCTATTGGCCTAGCTCTCTACTACCCTTCTGCTCGCATAGTGTATACAGCTTGCTCTCATGCCGCT
GTTGATGCACTATGTGAGAAGGCATTTAAAATATTTGCCTATAGATAAATGTAGTAGAATTATACCTGCACGTGCTCGTGTAGAGTGT
GATAAATTCAAAGTGAATTCACATTAGAACAGTATGTCTTTTGTACTGTAAATGCATTGCCTGAGACGACAGCAGATATAGTTGTCTTT
5 GATGAAATTTCAATGGCCACAAATTATGATTTGAGTGTGTCAATGCCAGATTACGTGCTAAGCACTATGTGTACATTGGCGACCCTGCT
CAATTACCTGCACCACGCACATTGTCTAACTAAGGGCACACTAGAACCAGAATATTTCAATTCAGTGTGTAGACTTATGAAAACATAGGT
CCAGACATGTTCTCGGAACTTGTCTGGCGTTGCTCTGTGAAATTTGTGACACTGTGAGTGCCTTTGGTTTTATGATAATAAGCTTAAAGCA
CATAAAGACAAAATCAGCTCAATGCTTTAAAATGTTTTATAAGGGTGTTATCACGCATGATGTTTCATCTGCAATTAACAGGCCACAAATA
GGCGTGGTAAGAGAATTCCTTACACGTAACCTGCTTGGAGAAAAGCTGTCTTTATTTACCTTATAAATCACAGAATGCTGTAGCCTCA
10 AAGATTTTGGGACTACCAACTCAAAGTGTGATTCATCACAGGGCTCAGAATATGACTATGTCATATTCCTCAAACCACTGAAACAGCT
CACTCTTGAATGTAAACAGATTTAATGTTGCTATTACCAGAGCAAAAGTAGGCATACTTTGCATAATGTCTGATAGAGACCTTTATGACA
AGTTGCAATTTACAAGTCTTGAATCCACGTAGGAATGTGGCAACTTTACAAGCTGAAAATGTAACAGGACTCTTAAAGATTGTAGTA
AGGTAATCACTGGGTTACATCCTACACAGGCACCTACACACCTCAGTGTGACACTAAATTCAAAACCTGAAGGTTTTATGTGTTGACATAC
CTGGCATACTAAGGACATGACCTATAGAAGACTCATCTCTATGATGGTTTTAAAATGAATATCAAGTTAATGGTTACCCTAACATGTT
15 TATCACCCGCGAAGAAGCTATAAGACATGTACGTGCATGGATTGGCTTCGATGTGCGAGGGGTGCTATGCTACTAGAGAAGCTGTTGGTA
CCAATTTACCTTTACAGCTAGGTTTTCTACAGGTGTTAACCTAGTTGCTGTACCTACAGGTTATGTTGATACACCTAATAATACAGATTTT
TCCAGAGTTAGTGCTAAACCACCGCCTGGAGATCAATTTAAACACCTCATACCCTTATGTACAAAAGGACTTCCTTGGAAATGTAGTGCCT
ATAAAGATTGTACAAATGTTAAGTGACACACTTAAAAATCTCTCTGACAGATCGTATTTGCTTATGGGCACATGGCTTTGAGTTGACA
TCTATGAAGTATTTTGTGAAAATAGGACCTGAGCGCACCTGTTGCTATGTGATAGACGTGCCACATGCTTTTCCACTGCTCAGACACTT
20 ATGCCTGTTGGCATCATTCTATTGGATTTGATTACGTCTATAATCCGTTTTATGATTGATGTTCAACAATGGGGTTTTACAGGTAACCTACA
AAGCAACCATGATCTGTATTGTCAAGTCCATGGTAATGCACATGTAGCTAGTTGTGATGCAATCATGACTAGGTGCTAGCTGTCCACGA
GTGCTTTGTTAAGCGTGTGACTGGACTATTGAATATCCTATAATTGGTGATGAACTGAAGATTAATGCGGCTGTAGAAAAGTTCAACA
CATGGTTGTTAAAGCTGCATTATTAGCAGACAAAATCCCAGTCTTACGACATTGGTAACCCTAAAGCTATTAAGTGTGTACCTCAAGCT
GATGTAGAATGGAAGTCTATGATGCACAGCCTGTAGTGACAAAGCTTATAAAAATAGAAGAATTATTCTATTCTTATGCCACACATTCT
25 GACAAATTCACAGATGGTGTATGCCTATTTTGAATTGCAATGTCGATTAGATATCCTGCTAATCCATTGTTTGTAGATTTGACACTAGAG
TGCTATCTAACCTTAACTGCTGTTGTGATGGTGGCAGTTTGTATGTAATAAACATGCATTCCACACACCAGCTTTTGATAAAAAGTGC
TTTTGTTAATTTAAAACAATTACCATTTTTCTATTACTCTGACAGTCCATGTGAGTCTCATGGAAAACAAGTAGTGTGAGATATAGATTAT
GTACCCTAAAGTCTGCTACGTGTATAACACGTTGCAATTTAGGTGGTGTCTGTCTGTAGACATCATGCTAATGAGTACAGATTGTATCTC
GATGCTTATAACATGATGATCTCAGCTGGCTTTAGCTTGTGGTTTACAACAATTTGATACTTATAACCTCTGGAACACTTTTACAAGAC
30 TTCAGAGTTAGAAAATGTGGCTTTTAAATGTTGTTAATAAAGGGACACTTTGATGGACAACAGGGTGAAGTACCAGTTCTATCATTAA
ACACTGTTTACACAAAAGTTGATGGTGTGATGTAGAATTTTAAAAATAAAAACAACATTACCTGTTAATGTAGCATTGTAGCTTTGGG
CTAAGCGCAACATTAACCAGTACCAGAGGTGAAAATACTCAATAATTTGGGTGTGGACATTGCTGCTAATACTGTGATCTGGGACTAC
AAAAGAGATGCTCCAGCACATATATCTACTATTGGTGTGTTGTTCTATGACTGACATAGCCAAGAAACCAACTGAAACGATTTGTGCCA
CTCACTGTCTTTTTGATGGTAGAGTTGATGGTCAAGTAGACTTATTTAGAAATGCCGTAATGGTGTCTTATTACAGAAGGTAGTGTTA
35 AAGGTTTACAACCATCTGTAGGTCCCAACAAGCTAGTCTTAAATGGAGTCACTTAATTTGGAGAAGCCGTAACAAACAGTTCAATTAT
ATAAGAAAGTTGATGGTGTGTTGCCAACATTAACCTGAACTTACTTTACTCAGAGTAGAAAATTTACAAGAATTTAAACCCAGGAGTCAAA
TGGAATTTGATTTCTAGAAATAGCTATGGATGAATTCATTGAACGGTATAAATTAGAAGGCTATGCCTCGAACATATCGTTTTATGGAG
ATTTAGTCATAGTCAGTTAGGTGGTTTACATCTACTGATTGGACTAGCTAAACGTTTTAAGGAATCACCTTTTGAATTAGAAGATTTTAT
TCCTATGGACAGTACAGTTAAAACTATTTTATAACAGATGCGCAAACAGGTTTCACTAAGTGTGTGTGTTCTGTTATTGATTTTACTT
40 GATGATTTTGTGAAATAATAAAATCCCAAGATTTATCTGTAGTTTCTAAGGTTGTCAAAGTACTATTGACTATACAGAAATTTCAATTA
TGCTTTGGTGTAAAGATGGCCATGTAGAAACATTTTACCAAAATTAACAATCTAGTCAAGCGTGGCAACCGGGTGTGCTATGCCTAATC
TTTCAAAAATGCAAAGATGCTATTAGAAAAGTGTGACCTTCAAATTTAGGTGATAGTGAACATTAACCTAAAGGCATAATGATGAAT
TTCGCAAAAATATACTCAACTGTGCAATTTTAAACACATTAACATTAAGTGTACCTATAAATATGAGAGTTATACATTTTGGTGTGCTGTT
45 CTGATAAAGGAGTTGCACCAGGTACAGCTGTTTTAAGACAGTGGTTGCCTACGGGTACGCTGCTTGTGCGATTGAGATCTTAACTGTTG
TCTCTGATGCAGATTCAACTTTGATTGGTGTATTGTGCACTGTACATACAGCTAATAAATGGGATCTCATTATTAGTGATATGTACGACCC
TAAGACTAAAAATGTTACAAAAGAAAATGACTCTAAGAGGGTTTTTCACTTACATTTGTGGGTTTATACAACAAAAGCTAGCTCTTGG
AGGTTCCGTGGCTATAAAGATAACAGAACATTTTGGAAATGCTGATCTTTATAAGCTCATGGGACACTTCGCATGGTGGACAGCCTTTGT
TACTAATGTGAATGCGTCATCATCTGAAGCATTTTAAATTTGGATGAATTAATCTTGGCAAACACGCGAACAAATAGATGGTTATGTCAT
50 GCATGCAAAATACATATTTTGGAGGAATACAAATCCAATTCAGTTGTCTTCTTATTTGACATGAGTAAATTTCCCTTAAATTA
GGGGTACTGCTGTTATGTCTTTAAAAGAAGGTCAAATCAATGATATGATTTTATCTCTTCTAGTAAAGGTAGACTTATAATTAGAGAAA
ACAACAGAGTTGTTATTTCTAGTGATGTTCTTGTAAACAACTAAACGAACAATGTTTGTGTTTTCTGTTTTATTGCCACTAGTCTCTAGTCA
GTGTGTTAATCTTACAACCAGAACTCAATTAACCCCTGCATACACTAATCTTTCACACGTGGTGTGTTATTACCCTGACAAAAGTTTTAGAT
CCTCAGTTTACATCAACTCAGGACTTGTCTTACCTTTCTTTCCAATGTTACTTGGTTCCATGCTATACATGCTCTGGGACCAATGGTA
CTAAGAGGTTTGTAAACCTGTCTACCTTAAATGATGTTGTTTTTTGCTTCCACTGAGAAGTCAACATAAATAAGAGGCTGGATTTT
55 TGGTACTACTTTAGATTGCAAGACCCAGTCCCTACTTATTGTTAATAACGCTACTAATGTTGTTATTAAGTCTGTGAATTTCAATTTTGT
ATGATCCATTTTGGGTGTTTATTACCACAAAAACAACAAAAGTTGGATGGAAAGTGAAGTTCAGAGTTTATTCTAGTGCGAATAATTGCA
CTTTTGAATATGTCTCTCAGCCTTTTCTTATGGACCTTGAAGGAAAACAGGGTAATTTCAAAAATCTTAGGGAATTTGTGTTAAGAATAT
TGATGGTTATTTAAAATATATTCTAAGCACACGCCTATTAATTTAGTGGTGTATCTCCCTCAGGGTTTTCGGCTTGAACCATTTGGTA
GATTTGCCAATAGGTATTAACATCACTAGGTTTCAAACCTTACTTGTCTTACATAGAAGTTATTTGACTCCTGGTATTCTTCTCAGGTTG
60 GACAGCTGGTGTGACAGCTTATTATGTGGGTTATCTTCAACCTAGGACTTTTCTATTAATAATAATGAAAATGGAACCAATTACAGATGC
TGTAGACTGTGCACTTACCCTCTCTCAGAAAACAAGGTGACGTTGAAATCCTTCACTGTAGAAAAGGAATCTATCAAACTTCAACTT
AGAGKCAACCAACAGAATCTATTGTTAGATTTCTAATATTACAACCTGTGCCCTTTTGGTGAAGTTTTTAAACGCCACCAGATTTGCAT
CTGTTTATGCTTGGAACAGGAAGAGAATCAGCAACTGTGTTGCTGATTATTCTGCTCTATAAATCCGCATCATTTTCCACTTTTAAAGTGT

TATGGAGTGTCTCCTACTAAATTAATGATCTCTGCTTTACTAATGTCTATGCAGATTCATTTGTAATTAGAGGTGATGAAGTCAGACAAA
TCGCTCCAGGGCAAACCTGGAAGATTGCTGATTATAATTATAAATACAGATGATTTTACAGGCTGCGTTATAGCTTGAATTCTAACA
ATCTTGATTCTAAGGTTGGTGGTAATTATAATTACCTGTATAGATTGTTTAGGAAGTCTAATCTCAAACCTTTGAGAGAGATATTCAAC
5 TGAATCTATCAGGCCGGTAGCACACCTTGAATGGTGTGAAGGTTTTAATTGTTACTTTCTTTACAATCATATGGTTTCCAACCCACT
AATGGTGTGGTTACCAACCATACAGAGTAGTAGTACTTTCTTTGAACTTCTACATGCACCAGCAACTGTTTGTGGACCTAAAAAGTCTA
CTAATTTGGTTAAAAACAAATGTGTCAATTTCAACTTCAATGGTTTAAACAGGCACAGGTGTTCTTACTGAGTCTAACAAAAAGTTTCTGCC
TTTCCAACAATTTGGCAGAGACATTGCTGACACTACTGATGCTGCTCGGTATCCAGACACTTGAGATTCTTGACATTACACCATGTTCT
TTTGGTGGTGTGAGTGTATAACACCAGGAACAAATACTTCTAACAGGTTGCTGTTCTTTATCAGGTTGTTAACTGCACAGAAGTCCCT
10 GTTGCTATTGATGCAGATCAACTTACTCCTACTTGGCGTGTATTCTACAGGTTCTAATGTTTTTCAAACACGTGCAGGCTGTTAATAGG
GGCTGAACATGTCAACAACCTCATAGAGTGTGACATACCATTGGTGCAGGTATATGCGCTAGTTATCAGACTCAGACTAATTCTCCTCG
GCGGGCAGTAGTGTAGCTAGTCAATCCATCATTGCCTACACTATGCACTTGGTGCAGAAAATTGAGTTGCTTACTCTRATAACTCTATT
GCCATACCCACAAATTTTACTATTAGTGTACCACAGAAATTCTACCAGTGTCTATGACCAAGACATCAGTAGATTGTACAATGTACATTT
GTGGTATTCAACTGAATGCAGCAATCTTTGTTGCAATATGGCAGTTTTGTACACAATTAACCCGTGCTTAACTGGAATAGCTGTTGA
15 ACAAGACAAAAACACCAAGAAGTTTTGCACAAGTCAAACAAATTTACAAAAACCCCAATTAAGATTTTGGTGGTTTTAATTTTTCA
CAAATATTACCAGATCCATCAAAACCAAGCAAGAGGTCATTTATTGAAGATCTACTTTTCAAACAAAGTGACACTTGCAGATGCTGGCTTC
ATCAAAACATATGGTATTGCTTGGTGTATTGCTGCTAGAGACCTCATTTGTGCACAAAAGTTTAAACGGCCTTACTGTTTTGCCACCTT
TGCTACAGATGAAATGATTGCTCAATACACTTCTGCACCTGTAGCGGGTCAACTCCTTCTGGTTGGACCTTTGGTGCAGGTGCTGCAT
TACAAATACCATTTGCTATGCAAAATGGCTTATAGTTTTAATGGTATTGGAGTTACACAGAATGTTCTCTATGAGAACCACAAATTTGATG
CCAACCAATTTAATAGTGTCTATTGGCAAATTTCAAGACTCACTTTCTCCACAGCAAGTGCATTTGAAAACTTCAAGATGGTCAACC
20 AAAATGCACAAGCTTTAAACACGCTTGTAAACAACCTTAGCTCCAATTTGGTGCATTTCAAGTGTTTAATGATATCCTTTCACGTCTT
GACAAAGTTGAGGCTGAAGTGCAAATTTGATAGGTTGATCACAGGCAGACTTCAAAGTTTGCAGACATATGTGACTCAACAATTAATTAG
AGCTGCAGAAATCAGAGTTTCTGCTAATCTTGTCTACTAAAATGTCAGAGTGTGACTTGGACAATCAAAAAGAGTTGATTTTTGTGG
AAAGGGCTATCATCTTATGCTTCCCTCAGTCAGCACCTCATGGTGTAGTCTTCTTGCATGTGACTTATGTCCTGCACAAGAAAAGAAC
25 TTCACAACTGCTCCTGCCATTTGTCATGATGGAAGCAGCACCTTCTCCTGTAAGGTGTCTTTGTTTCAAATGGCACACACTGGTTTTGTA
CACAAAGGAATTTTATGAACCACAAATCATTACTACAGACAACACATTTGTGTCTGGTAACTGTGATGTTGAATAGGAATTGTCAACA
ACACAGTTTATGATCCTTGGCAACCTGAATTAGACTCATTCAAGGAGGAGTTAGATAAATATTTAAGAATCATACATCACCAGATGTTG
ATTTAGGTGACATCTCTGGCATTAAATGCTTCAGTTGTAACATTTCAAAGAATTTGACCGCCTCAATGAGTTGCCAAGAATTTAAATG
AATCTCTCATCGATCTCAAGAACCTTGGAAAGTATGAGCAGTATATAAAATGGCCATGGTACATTTGGCTAGGTTTTATAGCTGGCTTGA
30 TTGCCATAGTAATGGTGACAATTTGCTTTGCTGTATGACCAGTTGCTGTAGTTGTCTCAAGGGCTGTTGTTCTTGTGGATCCTGTGCAA
ATTTGATGAAGACACTCTGAGCCAGTGTCAAAGGAGTCAAATTTACATTACACATAAACGAACCTTATGGATTTGTTTATGAGAATCTTC
ACAATTTGGAAGTGAACCTTTGAAGCAAGGTGAAATCAAGGATGCTACTCCTCAGATTTTGTTCGCGCTACTGCAACGATACCGATACAA
GCCTCACTCCCTTTCGGATGGCTTATTGTTGGCGTTCACCTTCTGCTTTTTTTCAGAGCGCTTCCAAAATCATAACCTCAAAAAGAGAT
GGCAACTAGCACTCTCCAAGGGTTCACCTTGTGTTGCAACTTGTGTTGTTGTTGTAACAGTTTACTCACACCTTTTCTCGTTGCTGCT
35 GGCCTTGAAGCCCTTTCTCTATCTTTATGCTTTAGTCTACTTCTTGCAGAGTATAAACTTTGTAAGAATAATAATGAGGCTTTGGCTTTG
CTGGAATGCCGTTCCAAAACCCATTACTTTATGATGCCAACTATTTCTTGTGCTGGCATACTAATTGTTACGACTATTGTATACCTTACA
ATAGTGAACCTTCTCAATTTGATCATTACTTCAAGGTGATGGCACAACAAGTCTATTTCTGAACATGACTACCAGATTGGTGGTTATACTGA
AAAATGGGAATCTGGAGTAAAAGACTGTGTTGTATTACACAGTTACTTCACTTCAAGACTATTACCAGCTGACTCAACTCAATTGAGTAC
AGACTGTTGTTGAACATGTTACCTTCTCATCTACAATAAAATTTGTTGATGAGCCTGAAGAACATGTCCAAATTCACACAATCGACGG
40 TTCATCCGGAGTTGTTAATCCAGTAATGGAACCAATTTATGATGAACCGACGACGACTACTAGCGTGCCTTTGTAAGCACAAAGCTGATGA
GTACGAACCTTATGACTACTTCGTTTCGGAAGAGMCAGGTACGTTAATAGTTAATAGCGTACTTCTTTCTTGTCTTTCGTTGATTTCTTG
CTAGTTACACTAGCCACTTCTACTGCGCTTTCGATTGTGCGTACTGTCGCAATTTGTTAACGTGACTTGTAAAACCTTCTTTTTCGCA
TTACTCTCGTGTAAAAAATGAAATTTCTAGAGTTCTGATCTTCTGGTCTAAACGAACCTAAATATTATTAGTTTCTTGTCTTGTGAACT
TTAATTTTAGCCATGGCAGATTTCAACGGTACTATTACGTTGAAGAGCTTAAAAAGCTCCTTGAACAATGGAACCTAGTAATAGGTTTC
45 CTATTCCTTACATGGATTTGCTTCTACAATTTGCCATGCCAACAGGAATAGGTTTTGTATATAATTAAGTTAATTTCTCTGGCTGTT
ATGGCCAGTAACCTTAGCTTGTGTTGCTTGTGCTGTTTACAGAATAAATTTGATCACCGGTGGAATTTGCTATCGCAATGGCTTGTCTT
GTAGGCTTGTATGGCTCAGCTACTTCACTTCTTTCAGACTGTTTGCAGCTACGCTTCCATGTGGTCATTCAATCCAGAACTAACA
TTCTTCAACGTGCCACTCCATGGCACTATTCTGACCAGACCGCTTCTAGAAAGTGAACCTGTAATCGGAGCTGTGATCCTTCTGTTGAC
ATCTTCGATTTGCTGGACACCATCTAGGACGCTGTGACATCAAGGACCTGCCTAAAGAAATCACTGTTGCTACATCACGAATGCTTTCTTA
50 TTACAAATTTGGGAGCTTCGCAGCGTGTAGCAGGTGACTCAGTTTTGCTGCATACAGTTCGCTACAGGATTGGCAACTATAAATTAACA
CAGACCATTCCAGTAGCAGTGACAATTTGCTTGTACAGTAAGTGACAACAGATGTTTCATCTCGTTGACTTTTCAAGTTACTATAG
CAGAGATATTACTAATTTATGAGGACTTTTAAAGTTTCCATTTTGAATCTTGATTACATCATAAACCTCATAATTAATAATTTATCTAAG
TCACTAAGTGAATAAATTTCTCAATTAGATGAAGAGCAACCAATGAGATGATTAAACGAACATAAAAAATTTCTTCTTGGCA
CTGATAAACACTCGCTACTTGTGAGCTTTACTACTACCAAGAGTGTGTTAGAGGTTACAACAGTACTTTAAAGAACCTTGTCTTCTGGAA
55 CATACGAGGGCAATTTACCATTTCTCCTTAGCTGATAACAAATTTGCACTGACTTGTCTTGTAGCACTAAATTTGCTTTGCTTGTCTGAC
GGCGTAAAAACAGTCTATCAGTTACGTGCCAGATCAGTTTCACTAACTGTTTATCAGACAAGAGGAAGTTCAAGAACCTTACTCTCCA
ATTTTTCTTATTGTTGCGGCAATAGTGTATAACACTTTGCTTCACTCAAAGAAAGACAGAATGATTGAACCTTCTTAAATTTGACTTCT
TATTTGTGCTTTTAGCCTTCTGCTATTCCTTGTTTAATTTATGCTTATTATCTTTTGGTCTCACTTGAACCTGCAAGATCATAATGAACTT
GTCACGCCATAACGAACATGAAATTTCTGTTTTCTTAGGAATCATCACAACCTGTAGCTGCATTTACCAAGAATGTAGTTTACAGTCATG
60 TACTCAACATCAACCATATGATGATTGATGACCCGTGCTCTATTCACTTCTATTCTAAATGGTATATTAGAGTAGGAGCTAGAAAATCAGCA
CCTTAATTTGAATTTGTCGTGGATGAGGCTGGTTCTAAATACCCATTCACTACATCGATATCGGTAATTAACAGTTTCTGTTTACCTTT
TACAATTAATTTGCCAGGAACCTAAATTTGGGTAGTCTTGTAGTGCCTTGTCTTCTATGAAGACTTTTTAGAGTATCATGACGTTCTGTT
GTTTTAGATTTCTAAACGAACAACTAAATGTCTGATAATGGACCCAAAAATCAGCGAATGCACCCCGCATTACGTTTGGTGGAC

CCTCAGATTCAACTGGCAGTAACCCAGAATGGAGAACGCAGTGGGGCGCGATCAAAACAACGTCGGCCCCAAGGTTTACCCAATAACT
GCGTCTTGTTTCAACCGTCTCACTCAACATGGCAAGGACCTTAAATTCCTCGAGGACAAGGCGTTCCAATTAACACCAATAGCAGT
CCAGATGACCAAATGGCTACTACCGAAGAGCTACCAGACGAATTCGTGGTGGTGACGGTAAAATGAAAGATCTCAGTCCAAGATGGT
ATTTCTACTACCTAGGAACTGGGCCAGAAGCTGGACTTCCCTATGGTGTAAACAAAGACGGCATCATATGGGTTGCAACTGAGGGAGCC
5 TTGAATACACCAAAAGATCACATTGGCACC CGCAATCTGCTAACAATGCTGCAATCGTGTCTACAACCTTCTCAAGGAACAACATTGCCA
AAAGGCTTCTACGCAGAAGGGAGCAGAGGGCGGCAAGCCCTTCTCGTTCTCATCACGTAGTCGCAACAGTTCAAGAAATTCAC
TCCAGGCAGCAGTAAACGAACTTCTCTGCTAGAATGGCTGGCAATGGCGGTGATGCTGCTCTTGGCTTTGCTGCTTGCAGATTGAA
CCAGCTTGAGAGCAAAATGTCTGGTAAAGGCCAACAAACAAGGCCAAACTGTCACTAAGAAATCTGCTGCTGAGGCTTCAAGAAGC
10 CTCGGCAAAAACGTACTGCCACTAAAGCATAACAATGTAACACAAGCTTTCGGCAGACGTGGTCCAGAACAACCCAAAGGAAATTTGGG
GACCAGGAACTAATCAGACAAGGAACTGATTACAAACATTGGCCGCAATTCACAAATTTGCCCCAGCGCTTACAGCTTCTCGGAAT
GTCGCGCATTGGCATGGAAGTACACCTTCGGGAACGTGGTTGACTACACAGGTGCCATCAAATGGATGACAAAGATCCAAATTTCA
AAGATCAAGTCATTTTGTGAATAAGCATATTGACGCATACAAAACATTTCCACCAACAGAGCCTAAAAGGACAAAAGAAGAAGGCT
GATGAAACTCAAGCCTTACCGCAGAGACAGAAGAAACAGCAAACCTGTACTTCTTCTGCTGACAGATTTGGATGATTTCTCAAACAA
15 TTGCAACAATCCATGAGCAGTGTGACTCAACTCAGGCCTAACTCATGCAGACCACAAAGGCAGATGGGCTATATAAACGTTTTGCT
TTTCCGTTTACGATATATAGTCTACTTGTGAGAATGAATTCGTAACACTACATAGCACAAGTAGATGTAGTTAACTTTAATCTCACATA
GCAATCTTAAATCAGTGTGAACATTAGGGAGGACTTGAAAGAGCCACCACATTTTACCGAGGCCACGCGGAGTACGATCGAGTGTAC
AGTGAACAATGCTAGGGAGAGCTGCTATATGGAAGAGCCCTAATGTGTAATAAATTTAGTAGTGCTATCCCATGTGATTTAATA
GCTTCTTAGGAGNATGACANNNNNNNNNNNNNNNN

20 SEQ ID NO: 16

> Полипротеин orf1ab изолята hCoV-19/Austria/CeMM0360/2020 коронавируса тяжелого острого респираторного синдрома-2

MESLVPGFNEKTHVQLSLPVLQVRDVLVRGFGDSVEEVLEARQHLDGTCGLVEVEKGVLPQLEQPYVFIKRS DARTAPHGHVMVELVAELE
GIQYGRSGETLGLVPHVGEIPVAYRKVLLRKNKNGKAGGHSYGADLKSFDLDELGTDPEYDFQENWNTKHSSGVTRELMRELNGGAYTRY
25 VDNNFCGPDGYPLECIKDLLARAGKASCTLSEQLDFIDTKRGVYCCREHEHEIAWYTERSEKSYELQTPFEIKLAKKFDTFNGECPNFVPLNSIIK
TIQPRVEKKKLDGFMGRIRSVYPVAPNECNQMCLSTLMKCDHCGETSWQTDGDFVKATCFEGCTENLTKEGATTCGYLPQNAVVKIYCPACH
NSEVGPESHSLAEYHNESGLKILRKGGRITAFGGCVFSYVGNKCAWVPRASANIGNHTGVVGESEGLNDLLEILQKEKVNINIVGDFK
LNEEIIILASFASSTAFVETVKGLDYKAFKQIVESCNGFKVTKGKAKGAWNIGEQKSILSPLYAFASEAARVRSIFSRLETAQNSVRVLQKA
AITLDGISQYSLRLIDAMMFTSDLATNLLVVMAYITGGVVQLTSQWLNTNIFGTVYKLPVLDWLEEKFKEGVEFLRDGWEIFKISTCACEIV
30 GGQIVTCAKEIKESVQTFKLVNKLALCADSIIGAKLKNLGETFVTHSKGLYRKCCKSREETGLLMLPKAPKEIIFLEGETLPTVEVLTEEVVVK
TGDLQPLEQPTSEAVEAPLVGTPVINCINGLMLLEIKDTEKICALPNMMVTNNTFTLKGGAAPTQVTFGDDTVIEVQGYKSVNITFELDERIDKVL
NEKCSAYTVELGTEVNEFACVAVADAVIKTLQPVSELLTPLGIDLDEWSMATYYLFDSEGEFKLASHMYCSFYPPDEDEEEGDCEEEEFEPSTQYE
YGTEDDYQKPLEFGATSAAALQPEEEQEEDDSSQQTGVQQDGSSEDNQTTTIQTIIVEVQPQLEMELTPVQVQIEVNSVFSYGLKLDNVIY
KNADIVEEAKVKPTVVVNAANVYLKHGGGVAGALNKATNNAMQVESDDYIATNGPLKVGGSVLSGHNLAHCLHVVAGPNVKNKGEDIQ
35 LKSAYENFNQHEVLLAPLSAGIFGADPIHSLRVCVDTVRNVLAVFDKNLYDKLVSSFLEMKSEKQVEQKIAEIPKEEVKPFITESKPSVEQRKQ
DDKKIKACVEEVTTLLETKFLTENLLYIDINGNLHPDSATLVSDIDITFLKADAPYIVGDVVQEGVLTAVVIPTKAGGTTEMLAKALRKPVDN
YITTPGQGLNGYTVEEAKTVLKKCSAFYILPSIISNEKQEILGTVSWNLREMLAHAETRLKMPVCVETKAIVSTIQRKYKGIQEGVVDYGAR
FYFYSKTTVASLINTLNDLNETLVTMPLGYVTHGLNLEEAARYMRSLKVPATVSVSSPDAVTAYNGYLTSSSKTPEEHFIETISLAGSYKDWYSY
40 GQSTQLGIEFLKRGDKSVYYTNPFTFHLGDEVITFDNLKTLSSLREVRTIKVFTTVDNINLHTQVWDMSMYTGQQFGPTYLDGADVTKIKPHNS
HEGKTFYVLPNDLRLVEAFEYHTTDPFSLGRYMSALNHTKWKYPQVNGLTSIKWADNNCYLATALLTQQLIEKFNPPALQDAYRARAG
EAANFCALILAYCNKTVGELGDVRETMSYLFQHANLDSCKRVLNVVCKTCGQQQTTLKGVEAVMYMGTLSEYQFKKGVPQIPCTCGKQATKYL
VQQESPVMMSAPPAQYELKHGTFTCASEYTGNYQCQGHYKHITSKETLYCIDGALLTKSSEYKGPITDVFYKENSYTTTIKPVYTKLDGVCVTEID
PKLDNYYKKNDSYFTEQPIDLVPNQYPNASFDNFKVCDNIKFAADDLNLQTLGYKPPASRELKVTFFPDLNGDVVAIDYKHYTPSFKKGAKLLHK
PIVWHVNNATNKATYKPNWTCIRCLWSTKPVETSNSFDVLSKEDAQGMNDLACEDLKPVSEEVENPTIQKDVLECNVKTTEVVDIILKIPAN
45 NSLKITEVGHHTDLMAAYVDNSSLTIKPNELSRVLGLKTLATHGLAAQVNSVPWDTIANYAKPFLNKVSTTTNIVTRCLNRVTNYMPYFTLL
LQLCTFTRSTNSRIKASMPPTIAKNTVKSVGKFCLEASFNYLKSFPNFKLINIIWFLLLSVCLGSLIYSTAALGVLMSNLGMPYCYTGREGYLNST
NVTIATYCTGSPICSVLGLDLSLDTYPSLETIQTISSFKWDLTAFGLVAEWFVLAIFLFRFFVYVGLAAIMQLFFSYFAVHFISNSWLMWLIINLV
QMAPISAMVRMYIFFASFYVWKSYYHVVDGCSNSTCMMCYKRNRRATRECTTIVNGVRRSFYVYANGGKGFCKLHNWNCVNCDFCAG
50 STFISDEVARDLSLQKRPINPTDQSSYIVDSVTVKNGSIHLYFDKAGQKTYERHLSHFVNLNLRANNTKGSPLINVIVFDGKSKCEESSAKSAS
VYYSQLMCQPILLLDQALVSDVGSAEVAVKMFDAYVNTFSSTFNVPMEKLTLVATAEAEELAKNVSLDNVLSFISAARQGFVSDVETKDV
VECLKLSHQSDIEVTGDSNNYMLTYNKVENMTPRDLGACIDCSARHINAQVAKSHNIALIWNVVKDFMSLSEQLRQKIRSAKKNLNPFLKTC
ATTRQVVNVVTTKIALKGGKIVNWLKQLIKVTLVFLVAEIFYLTIPVHVMSKHTDFSSEIIGYKIDGGVTRDIASDTDCFANKHADFDWF
QRGGSYNDKACPLIAAVITREVGFFVPLPGTILRTTNGDFLHFLPRVFSAVGNICYTPSKLIEYDFATSACVLAEECTIFKIDASGKPVYCYDT
NVLEGSVAYESLRPDTRYVLMDSIIQFPNTYLEGSRVVTTFDSEYCRHGTCESEAGVCVSTSGRWVNLNDYRSLPGVFCGVDVAVNLLTN
55 MFTPLIQPIGALDISAVAGGIVAVVTCLAYFMRFRRAFGEYSHVAFNLTLLFMSFTVLCVLPVYSFLPGVYSVIYLYLTFYLTNDVSLAHIQ
WMVMFTPLVPFWITAIYICISTKHFWFFSNYLKRRVVFNGVSFSTFEEAALCTVLEKNEMYLKLRSDVLLPLTQYNYRILALYKHYKFFSAGMD
TTSYREAAACHLAKALNDFNSGSDVLYQPPQTSITSVAVLQSGFRKMAFPSPGKVEGCMVQVTCGTTLLNGLWLDVYVCPRHVICTSEDMLN
PNYEDLLIRKSNHNLVQAGNVQLRVIGHSMQNCVLLKVDANPKTPKYKVFRIQPGQTFSVLACYNGSPSGVYQCAMRPNFTIKGSFLNGS
CGSVGFNIDYDCVFCYMHMELPTGVHAGTDLEGNFYGPVDRQTAQAAGDTTITVNVLAWLYAAVINGDRWFLNRFTTLLNDFNLVA
60 MKYNYEPLTQDHVDILGPLSAQTGIAVLDMCASLKELLQNGMNGRTILGSALLEDEFTPFDDVVRQCSGVTFQSAVKRTIKGTHHLLTILTS
LVLVQSTQWSLFFLYENAFPLPFAMGIIAMSAFAMMFVKHKAFLCLFLLPLATVAYFNMVMPASWVMRIMTWLDMVDTLSLGFKLK

CVMYASAVVLLILMTARTVYDDGARRVWTLMNVLTLVYKVVYGNALDQAISMWALIISVTSNYSVGVVTTVMFLARGIVFMCVEYCPITFITGN
TLQCIMLVYCYFLGYFCTCYFGLFCLLNRYFRLTLGVYDYLVSTQEFRYMNSQGLLPPKNSIDAFKLNKLLGVGGKPCIKVATVQSKMSDVKCTSV
VLLSVLQQLRVESKSLWAQCQVLHNDILLAKDTEAFEKMSVLLSLLSMQGAVDINKLCEEMLDNRATLQAIASEFSSLPYAAAFATAQEAY
EQAVANGDSEVVLKLLKSLNVAKSEFDRDAAMQRKLEKMAQMTQMYKQARSEDKRAKVTSAMQTMFTMLRKLNDALNNIINNA
5 RDGCVPLNIPLTTAAKLMVVIPDYNTYKNTCDGTTFTYASALWEIQVVDADSKIVQLSEISMNPNLAWPLIVTALRANSVAVKLNNELESP
VALRQMSCAAGTTQACTDDNALAYYNTTKGGRFVLALLSDLQDLKWARFPKSDGTGTIYTELEPPCRFVTDTPKGPVKVLYFIKGLNNLNR
GMVLGSLAATVRLQAGNATEVPANSTVLSFCFAFVDAAKAYKDYLASGGQPITNCVKMLCTHTGTGQAITVTPKANMDQESFGGASCLLYC
RCHIDHPNPKGFCDLKGKYVQIPTTCANDPVGFTLKNTVCTVCGMWKGYGCSCDQLREPMQLQSADAQSFLNGFAV

10 SEQ ID NO: 17

>SARS-CoV-2_S_MedUniWien (Sprotein_hCoV19AustriaCeMM03602020)

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTFWHAIHVSNGTKRFDNPVLPFNDGVYFAS
TEKSNIRGWIFGTTLDSTQSLIVNNATNVVIKVEFCQFCNDPFLGVYHKNKNSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPLMDLEKQGNFK
NLREFVFNKIDGYFKIYKHTPINLVRDLPGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLALHRSYLTGDSGGWTAGAAAYVGYLQPRFTLLKYNENGT
15 ITDAVDCALDPLSETKCTLSFTVEKGIYQTSNFRXQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYG
VSPTKLNLDLCTFNVYADSFVIRGDEVQRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNLDLSDKVGNNYNYLRLFRKSNLKPFFERDISTEIQAG
STPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQGFGRDI
ADTTDAVRDPQTEILDITPCSFQGGVSVITPGTNTSNQAVLYQGVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSEYEC
DIPGAGICASYQTQNSPRRARSVASQSIAYTMSLGAENSVAYSXNSIAIPTNFTISVTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECNLLLQYGSFC
20 TQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSPKSKRSFIEDLLFNKVTLADAGFIKYGDCGLGDIARDLCAQKFN
GLTVLPLLLTDEMIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQPMAYRFNGIGVTVQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDLSSTASALGKLD
VVNQNAQALNTLVKQLSNFGAISSVLDNLSRLDKVEAEVQIDRLITGRQLSQTQYVTVQLIRAAEIRVSANLAATKMSECVLQSKRVDFCGK
GYHLMSPQSAHPGVVFLHVTYVPAQEKNFHTAPAICHGKAHFPREGVFSNGTHWFVTQRNFYEPQIITDNTFVSGNCDVVIGVNNVT
YDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVLGDISGINASVNNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMTIM
25 LCCMTSCCCLKGCSCGSCCKFDEDDSEPVKGVKLYHT

SEQ ID NO: 18

>Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2, изолят SARS-CoV-2/human/England/ex-
SA/2021, EVAg Ref-SKU:004V-04071 (SA_P2), полный геном. Южноафриканская линия B.1.351

30 ATTAAGGTTTATACCTTCCCAGGTAACAAACCAACCACTTTCGATCTCTGTAGATCTGTTCTCTAAACGAACTTTAAAT
CTGTGTGGCTGCACTCGGCTGCATGCTTAGTGCACTCACGCAGTATAATTAATAACTAATTACTGTCGTTGACAGGACAC
GAGTAACTCTTCTATCTTCTGCAGGCTGCTTACGGTTTCGTCCTGTTGCGACCCGATCATCAGCACATCTAGGTTTTGTCCG
GGTGTGACCGAAAGGTAAGATGGAGAGCCTTGTCCCTGGTTTCAACGAGAAAAACACACGTCCTCAACTCAGTTTGCCTGTTTT
ACAGGTTCCGACGCTGCTCGTACGTGGCTTTGGAGACTCCGTTGGAGGAGGTCTTATCAGAGGCACGTCACATCTTAAAG
35 ATGGCACTTGTGGCTTAGTAGAAGTTGAAAAAGGCGTTTTGCCTCAACTTGAACAGCCCTATGTGTTTCATCAACCGTTCCG
ATGCTCGAACTGCACCTCATGGTCATGTTATGGTTGAGCTGGTAGCAGAACTCGAAGGCATTAGTACGGTCTGATGGT
GAGACTTGGTGTCTTGTCCCTCATGTGGGCGAAATACCAGTGGCTTACCAGCAAGGTTCTTCTCGTAAGAACGGTAAT
AAAGGAGCTGGTGGCCATAGTTACGGCGCCGATCTAAAGTCATTTGACTTAGGCGACGAGCTTGGCACTGATCCTTATGA
AGATTTTCAAGAAAAGTGAACACTAAACATAGCAGTGGTGTACCCGTAAGTTCATGCGTGAGCTTAAACGGAGGGGCAT
40 AACTCGCTATGTCGATAACAACCTTGTGGCCCTGATGGCTACCCTTGTAGTGCATTAAGACCTTCTAGCACGTGCTGG
TAAAGCTTATGCACTTTGTCCGAACAACCTGGACTTTATTGACTAAGAGGGGTGTATACTGCTGCCGTGAACATGAGCA
TGAAATTGCTTGGTACACGGAACGTTCTGAAAAGAGCTATGAATTGCAGACACCTTTTGAATTAATTGGCAAAGAAAT
TGACATCTCAATGGGGAATGTCCAAATTTGTATTTCCCTTAAATCCATAATCAAGACTATCAACCAAGGGTTGAAAAG
45 AAAAGCTTGTGGCTTTATGGGTAGAAATTCGATCTGTCTATCCAGTTGCGTCACCAATGAATGCAACCAATGTGCCTT
CAACTCTCATGAAGTGTGATCATTGTGGTGAACCTTATGGCAGACGGGCGATTTTGTAAAGCCACTTGGCAATTTTGTG
GCACTGAGAATTTGACTAAAGAAGGTGCCACTACTTGTGGTTACTTACCCAAAATGCTGTTGTTAAATTTATTTGTCAGC
ATGTCACAATTCAGAAGTAGGACCTGAGCATAGTCTTGGCGAATACCATAATGAATCTGGCTTGAACCACTTCTTCGTAA
GGGTGGTCCGCACTATTGCCTTTGGAGGCTGTGTGTTCTTATGTTGGTTGCCATAACAAGTGTGCCTATTGGGTTCCACGT
50 GCTAGCGCTAACATAGGTTGTAACCATAACAGGTGTTGTTGGAGAAGGTTCCGAAGGTTAATGACAACCTTCTTGAATA
CTCCAAAAGAGAAAGTCAACATCAATATTGTTGGTGAATTAACCTAATGAAGAGATCGCCATTATTTGGCATCTTTT
CTGCTTCCACAAGTCTTTGTGGAAACTGTGAAAGGTTTGGATTATAAAGCAATCAACAAATGTTGAATCCTGTGGTA
ATTTTAAAGTTACAAAAGGAAAAGCTAAAAAGGTGCCTGGAATATTGGTGAACAGAAATCAATACTGAGTCTCTTTATG
CATTTGCATCAGAGGCTGCTCGTGTGTACGATCAATTTCTCCGCACTTGTAAACTGCTCAAAATCTGTGCGTGTTTTA
CAGAAGGCCGCTATAACAATACTAGATGGAATTCACAGTATCACTGAGACTCATTGATGCTATGATGTTACATCTGATT
55 TGGCTACTAACAATCTAGTTGTAATGGCTACATTACAGGTGGTGTGTTGTTGAGTTGACTTCGCAGTGGCTAACTAACATCTT
TGGCACTGTTTATGAAAAGTCAAAACCGTCTTGTGTTGAGGAGAAAGTTAAGGAAGGTGTAGAGTTTCTTAGAGA
CGGTTGGGAAATGTTAAATTTATCTCAACCTGTGCTTGTGAAATGTGCGTGGACAAATGTACCTGTGCAAAGGAAAT

TAAGGAGAGTGTTGAGACATTCTTTAAGCTTGAAATAAAATTTTGGCTTTGTGTGCTGACTCTATCATTATTGGTGGAGCT
AAACTTAAAGCCTTGAATTTAGGTGAAACATTTGTCACGCACTCAAAGGGATTGTACAGAAAAGTGTGTTAAATCCAGAGAA
GAACTGGCCTACTCATGCCTCTAAAAGCCCCAAAAGAAATTATCTTCTAGAGGGAGAAAACACTTCCCACAGAAGTGTTA
ACAGAGGAAGTTGCTTGAAGAACTGGTGATTTACAACCATTAGAACAACCTACTAGTGAAGCTGTTGAAGCTCCATTGGTT
5 GGTACACCAGTTTGTATTAACGGGCTTATGTTGCTCGAAATCAAAGACACAGAAAAGTACTGTGCCCTTGCACCTAATATG
ATGGTAACTAACAATACCTTCACTCAAAGGCGGTGCACCAACAAAGGTTACTTTTGGTGATGACACTGTGATAGAAGTG
CAAGGTTACAAGAGTGTGAATATCACTTTGAACTTGATGAAAGGATTGATAAAGTACTTAATGAGAAGTGCTCTGCCTAT
ACAGTTGAACTCGGTACAGAAGTAAATGAGTTCGCTGTGTTGTGGCAGATGCTGTCATAAAAACTTTGCAACCAGTATCT
GAATTACTTACACCCTGGGCATTGATTTAGATGAGTGGAGTATGGCTACATACTACTTATTTGATGAGTCTGGTGAGTTTA
10 AATTGGCTTACATATGTATTGTTCTTTTTACCCTCCAGATGAGGATGAAGAAGAAGGTGATTGTGAAGAAGAAGAGTTTG
AGCCATCAACTCAATATGAGTATGGTACTGAAGATGATTACCAAGTAAACCTTTGGAATTTGGTGCCACTTCTGCTGCTCT
TCAACCTGAAGAAGAGCAAGAAGAAGATTGGTTAGATGATGATAGTCAACAACTGTTGGTCAACAAGACGGCAGTGAG
GACAATCAGACAATACTATTCAAACAATTGTTGAGGTTCAACCTCAATTAGAGATGGAACCTTACACCAGTTGTTCCAGACTA
TTGAAGTGAATAGTTTTAGTGGTTATTTAAAACCTACTGACAATGTATACATTAATAAATGCAGACATTGTGGAAGAAGCTA
15 AAAAGGTAACCAACAGTGGTTGTTAATGCAGCCAATGTTTACCTTAAACATGGAGGAGGTGTTGCAGGAGCCTTAAAT
AAGGCTACTAACAATGCCATGCAAGTTGAATCTGATGATTACATAGCTACTAATGGACCACTTAAAGTGGGTGGTAGTTGT
GTTTTAAGCGGACACAATCTTGCTAAACACTGTCTCATGTTGTCGGCCAAATGTTAACAAAGGTGAAGACATTCAACTTC
TTAAGAGTGCTTATGAAAATTTAATCAGCACGAAGTCTACTTGCACCATTATTATCAGCTGGTATTTTTGGTGCTGACCCT
ATACATCTTTAAGAGTTTGTGTAGATACTGTTGCGACAAATGTCTACTTAGCTGTCTTTGATAAAAAATCTCTATGACAACT
20 TGTTTTCAAGCTTTTTGGAATGAAGAGTGAAAAGCAAGTTGAACAAAAGATCGCTGAGATTCTAAAGAGGAAGTTAAGC
CATTTATAACTGAAAGTAAACCTCAGTTGAACAGAGAAAACAAGATGATAAGAAAATCAAAGCTTGTGTTGAAGAAGTT
ACAACAACCTCTGGAAGAACTAAGTTCCTCACAGAAAACCTGTTACTTTATATTGACATTAATGGCAATCTTCATCCAGATT
CTGCCACTCTGTTAGTGACATTGACATCACTTTCTTAAAGAAAGATGCTCCATATATAGTGGGTGATGTTGTTCAAGAGGG
TGTTTTAACTGCTGTGGTTATACCTACTAAAAGGCTGGTGGCACTACTGAAATGTTAGCGAAAGCTTTGAGAAAAGTGCC
25 AACAGACAATTATATAACCCTTACCCGGGTCAGGGTTTTAAATGTTTACACTGTAGAGGAGGCAAAGACAGTGCTTAAAA
AGTGTAAGAGTGCCTTTTACATTCTACCATCTATTATCTCTAATGAGAAGCAAGAAATCTTGAAGCTGTTTCTTGAATTTG
CGAGAAAATGCTTGCACATGCAGAAGAAAACCGCAAATTAATGCCTGTCTGTGTGAAAATAAGCCATAGTTTCAACTATA
CAGCGTAAATATAAGGGTATTAATAACAAGAGGGTGTGGTTGATTATGGTGCTAGATTTTACTTTTACACCAGTAAAAACA
ACTGTAGCGTCACTTATCAACACACTTAAACGATCTAAATGAACTCTTGTACAATGCCACTTGGCTATGTAACACATGGCT
30 TAAATTTGGAAGAAGCTGCTCGGTATATGAGATCTCTCAAAGTGCCAGCTACAGTTTCTGTTTCTTCCACTGATGCTGTTAC
AGCGTATAATGGTTATCTTACTTCTTCTTCTAAAACACCTGAAGAACATTTTATTGAAACCATCTCACTTGGTGGTCCCTATA
AAGATTGGTCTATTCTGGACAATCTACACAACCTAGGTATAGAATTTCTTAAAGAGAGGTGATAAAAAGTATATTACACTA
GTAATCTACCACATTCCACTAGATGGTGAAGTTATCACCTTTGACAATCTTAAAGACACTTCTTTCTTTGAGAGAAGTGAG
GACTATTAAGGTGTTTACAACAGTAGACAACATTAACCTCCACAGCAAGTTGTGGACATGTCAATGACATATGGACAACA
35 GTTTGGTCCAACCTATTTGGATGGAGCTGATGTTACTAAAATAAAACCTCATAATTACATGAAGGTAACAACTTTTATGTT
TTACCTAATGATGACACTCTACGTGTTGAGGCTTTTGTGACTACCACACAACCTGATCCTAGTTTTCTGGGTAGGTACATGT
CAGCATTAAATCACACTAAAATTTGAAAATACCCACAAGTTAATGGTTAACTTCTATTAATGGGCAGATAACAACCTGTTA
TCTTGCCACTGCATTGTTAACTCCAACAATAAGAGTTGAAGTTAATCCACCTGCTCTACAAGATGCTTATTACAGAGCA
40 AGGGCTGGTGAAGCTGCTAACTTTTGTCACTTATCTTAGCCTACTGTAATAAGACAGTAGGTGAGTTAGGTGATGTTAGA
GAAACAATGAGTTACTTGTTCACATGCCAATTTAGATTCTTGCAAAAAGAGTCTTGAACGTGGTGTGAAAACCTTGTGGA
CAACAGCAGACAACCCTTAAAGGGTGTAGAAGCTGTTATGTACATGGGCACACTTTCTTATGAACAATTTAAGAAAGGTGTT
CAGATACCTTGTACGTGTGGTAAACAAGCTACAAAATATCTAGTACAACAGGAGTCACCTTTTGTATGATGTCAGCACC
CCTGCTCAGTATGAACTTAAAGCATGGTACATTTACTTGTGCTAGTGAGTACACTGGTAATTACCAGTGTGGTCACTATAAAC
45 ATATAACTTCAAAGAAAACCTTGTATTGCATAGACGGTGTCTTACTTACAAAGTCTCAGAATACAAAGGTCTATTACGGA
TGTTTTCTACAAAGAAAACAGTTACACAACAACCATAAAAACAGTACTTATAAATGGATGGTGTGTTGTTGTACAGAAAT
GACCCTAAGTTGGACAATTTATAAGAAAAGACAATCTTATTTACAGAGCAACCAATTGATCTTGTACCAACCAACCAT
ATCAAACGCAAGCTTCGATAATTTAAGTTTGTATGTGATAATACAAATTTGCTGATGATTTAAACCAGTTAACTGGTTA
CAAGAAAACCTGCTTCAAGAGAGCTTAAAGTTACATTTTCCCTGACTTAAATGGTGTGATGTTGGTGGCTATTGATTATAAAC
50 TACACACCCTCTTTAAGAAAAGGAGCTAAATTTGTTACATAAACCTATTGTTTGGCATGTTAAACAATGCAACTAATAAAGCCA
CGTATAAACCAATACCTGGTGTATACGTTGCTTTGGAGCACAAAACAGTTGAAACATCAAATTCGTTTGTGACTGAA
GTCAGAGGACGCGCAGGGAATGGATAATCTGCTGCGAAGATCTAAAACAGTCTCTGAAGAAGTAGTGGAAAATCCTA
CCATACAGAAAGACGTTCTTGAGTGAATGTGAAAACCTGCAAGTTGTAGGAGACATTATACTTAAACCAGCAAATAATA
GTTTAAAATTTACAGAAGAGGTTGGCCACACAGATCTAATGGCTGCTTATGTAGACAATCTAGTCTTACTATTAAGAAAC
55 CTAATGAATTTCTAGAGTATTAGGTTTGAACCCCTGCTACTCATGGTTTAGCTGCTGTTAATAGTGTCCCTGGGATAC
TATAGCTAATTATGCTAAGCCTTTTCTTAAACAAGTTGTTAGTACAACCTACTAACATAGTTACACGGTGTTTAAACCGTGT

GTACTAATTATATGCCTTATTTCTTTACTTTATTGCTACAATTGTGTACTTTTACTAGAAGTACAAATTCTAGAATTAAGCAT
CTATGCCGACTACTATAGCAAAGAATACTGTTAAGAGTGTGCGTAAATTTTGTCTAGAGGCTTCATTTAATTATTTGAAGTC
ACCTAATTTTTCTAAACTGATAAATATTATAATTTGGTTTTTACTATTAAGTGTTCCTAGGTTCTTTAATMTACTCAACCG
CTGCTTTAGGTGTTTTAATGTCTAATTTAGGCATGCCTTCTACTGTACTGGTTACAGAGAAGGCTATTTGAACTCTACTAAT
5 GTCACTATTGCAACCTACTGTACTGGTTCTATACCTGTAGTGTGGTCTAGTGGTTAGATTCTTTAGACACCTATCCTTCT
TTAGAAACTATACAAATTACCATTTTCATCTTTAAATGGGATTTAACTGCTTTTGGCTTAGTTGCAGAGTGGTTTTTGGCATA
TATTTCTTTCACTAGGTTTTCTATGTACTTGGATTGGCTGCAATCATGCAATTGTTTTTCAGCTATTTTGCAGTACATTTTAT
TAGTAATCTTGGCTTATGTGGTTAATAATTAATCTGTACAAATGGCCCCGATTTTCAGCTATGGTTAGAATGTACATCTTCT
TTGCATCATTTTTATTATGTATGGAAAAGTTATGTGCATGTTGTAGACGGTTGTAATTCATCAACTTGTATGATGTGTTACAA
10 ACGTAATAGAGCAACAAGAGTCGAATGTACAACCTATTGTTAATGGTGTAGAAGGTCCTTTTATGTCTATGCTAATGGAGG
TAAAGGCTTTTGCAAACTACACAATTGGAATTGTGTTAATTGTGATACATTCTGTGCTGGTAGTACATTTATTAGTGATGAA
GTTGCGAGAGACTTGTCACTACAGTTTAAAAGACCAATAAATCCTACTGACCAGTCTTCTACATCGTTGATAGTGTACAG
TGAAGAATGGTCCATCCATCTTTACTTTGATAAAGCTGGTCAAAGACTTATGAAAGACATTCTCTCTCATTTTGTAAAC
TTAGACAACCTGAGAGCTAATAACACTAAAGGTTTCATTGCCTATTAATGTTATAGTTTTTGTAGGTAATCAAAATGTGAAG
15 AATCATCTGCAAAATCAGCGTCTGTTTACTACAGTCAGCTTATGTGTCAACCTATACTGTTACTAGATCAGGCATTAGTGTCT
TGATGTTGGTGATAGTGCAGGAAAGTTCAGTTAAAATGTTTGTGCTTACGTTAATACGTTTTTCATCAACTTTAACGTACCA
ATGGAAAAACTCAAAACACTAGTTGCAACTGCAGAAGCTGAACTTGCAAAGAATGTGTCCTTAGACAATGTCTTATCTACT
TTTATTTTCACTAGGTTTGGCAAGGGTTTGTGATTGAGTGTAGAAAATAAGATGTTGTTGAATGTCTTAAATGTGACATC
AATCTGACATAGAAGTTACTGGCGATAGTTGTAATAACTATATGCTCACCTATAACAAAGTTGAAAACATGACACCCCGTG
20 ACCTGGTGCTTGTATTGACTGTAGTGCAGTCAATTAATGCGCAGGTAGCAAAAAGTCAACAATTGCTTGTATGGA
ACGTTAAAGATTTTCATGTCATTGTCTGAACAACACTACGAAAACAAATACGTAGTGTGCTAAAAGAATAACTTACCTTTTAA
GTTGACATGTGCAACTACTAGACAAGTTGTTAATGTTGTAACAACAAAGATAGCACTTAAAGGTTGTTAAAATGTTAATAA
TTGGTTGAAGCAGTTAATTAAGTTACACTTGTGTTCTTTTTGTTGCTGCTATTTTCTATTTAATAACACCTGTTTCATGTCAT
GTCTAAACATACTGACTTTTCAAGTGAATCATAGGATACAAGGCTATTGATGGTGGTGTCACTCGTGACATAGCATCTAC
25 AGATACTGTTTTGCTAACAAACATGCTGATTTTGCACATGGTTTACCGACGCTGGTGGTAGTTATACTAATGACAAAGCT
TGCCCATGATTGCTGCAGTCATAACAAGAGAAGTGGTTTTGTCGTGCTGGTTTGCCTGGCAGCATATTACGCACAACCT
AATGGTGACTTTTTGCATTTCTTACCTAGAGTTTTTGTAGTGCAGTTGGTAACATCTGTTACACACCATCAAAACTTATAGAGTA
CACTGACTTTTGCACATCAGCTTGTGTTTTGGCTGCTGAATGTACAATTTTTAAGATGCTTCTGGTAAGCCAGTACCATAT
TGTTATGATACCAATGTACTAGAAGGTTCTGTTGCTTATGAAAGTTTACGCCCTGACACACGTTATGTGCTCATGGATGGCT
30 CTATTATTTCAATTTCTAACACCTACCTTGAAGGTTCTGTTAGAGTGGTAACAACCTTTTATTCTGAGTACTGTAGGCACGG
CACTTGTGAAAGATCAGAAGCTGGTGTGTTGTATCTACTAGTGGTAGATGGTACTTAAACATGATTATTACAGATCTTTA
CCAGGAGTTTTCTGTTGTAGATGCTGTAATTTTACTAATATGTTTACACCACTAATTCAACCTATTGGTGCTTTGGA
CATATCAGCATCTATAGTAGCTGGTGGTATTGTAGCTATCGTAGTAACATGCCTTGCCTACTATTTTATGAGGTTTGAAGA
GCTTTTGGTGAATACAGTCATGTAGTTGCCTTAACTTTACTATTCTTATGTCATTCAGTACTCTGTTTAAACACCAGTT
35 TACTCATTCTTACCTGGTGTATTTCTGTTATTTACTTGTACTTGTACTTATCTTACTAATGATGTTTCTTTTTTAGCACATA
TTCAGTGGATGGTTATGTTTACACCTTTAGTACCTTTCTGGATAACAATTGCTTATATCATTTGTATTTCCACAAAGCATTCT
ATTGGTTCTTTAGTAATTACCTAAAGAGACGTGTAGTCTTTAATGGTGTTCCTTTAGTACTTTTGAAGAAAGCTGCGCTGTG
CACCTTTTTGTTAAATAAAGAAATGTATCTAAAGTTGCGTAGTGTGCTATTACCTTACGCAATATAATAGATACTTA
GCTCTTTAATAAAGTACAAGTATTTTGTAGGAGCAATGGATACAACCTAGCTACAGAGAAGCTGCTTGTGTCATCTCGCA
40 AAGGCTCTCAATGACTTCAGTAACTCAGGTTCTGATGTTCTTTACCAACCACCAAACTCTATCACCTCAGCTGTTTTGCA
GAGTGGTTTTAGAAAAATGGCATTCCCATCTGGTAAAGTTGAGGGTTGTATGGTACAAGTAACTTGTGGTACAACCTACACT
TAACGGTCTTTGGCTTGTAGTGTACTGTCCAAGACATGTGATCTGCACCTCTGAAGACATGCTTAAACCCTAATTAT
GAAGATTTACTCATTGTAAGTCTAATCATAATTTCTGGTACAGGCTGGTAATGTTCAACTCAGGGTTATTGGACATTCTA
TGCAAAATTTGTACTTAAAGCTTAGGGTTGATACAGCCAATCCTAAGACACCTAAGTATAAGTTTGTTCGCATTCAACCAG
45 GACAGACTTTTTAGTGTAGCTTGTACAATGGTTCCACCTCTGGTGTTTACCAATGTGCTATGAGGCCCAATTTCACTATT
AAGGGTTCATTCCTAATGGTTCATGTGGTAGTGTGGTTTTAACATAGATTATGACTGTGTCTTTTTTCTTACATGCACCA
TATGGAATTACCAACTGGAGTTCATGCTGGCACAGACTTAGAAGGTAACCTTTTATGGACCTTTTGTGACAGGCAAAACAGC
ACAAGCAGCTGGTACGGACACAACCTATTACAGTTAATGTTTTAGCTTGGTTGTACGCTGCTGTTATAAATGGAGACAGGTG
GTTTCTCAATCGATTTACCACAACCTTAAATGACTTTAACCTTGTGGCTATGAAGTACAATTATGAACYTCAACACAAGACC
50 ATGTTGACATACTAGGACCTCTTTCTGCTCAAACTGGAATTGCCGTTTTAGATATGTGTGCTTCATTTAAAAGAATTACTGCA
AAATGGTATGAATGGACGTACCATATTGGGTAGTGTCTTATTAGAAGATGAATTTACACCTTTTGTGTTGTTAGACAATG
CTCAGGTGTTACTTTCAAAGTGCAGTGAAGAACAATCAAGGGTACACACCCTGGTGTACTCACAATTTTACTTCA
CTTTAGTTTTAGTCCAGAGTACTCAATGGTCTTTGTTCTTTTTTTGATGAAAATGCCTTTTTACCTTTTGTATGGGTATT
ATTGCTATGTCTGCTTTTGAATGATGTTTGTCAAACATAAGCATGCATTTCTCTGTTTGTGTTTGTACCTTCTTGGCACT
55 GTAGCTTATTTAATATGGTCTATATGCCTGCTAGTTGGGTGATGCGTATTATGACATGGTTGGATATGGTTGATACTAGTT

TGNNNNNNAAGCTAAAAGACTGTGTTATGTATGCATCAGCTGTAGTGTTACTAATCCTTATGACAGCAAGAACTGTGTAT
GATGATGGTGCTAGGAGAGTGTGGACACTTATGAATGTCTTGACACTCGTTTATAAAGTTTATTATGGTAATGCTTTAGAT
CAAGCCATTTCCATGTGGGCTCTTATAATCTCTGTTACTTCTAACTACTCAGGTGTAGTTACAACCTGCATGTTTTTGGCCAG
AGGTATTGTTTTTATGTGTGTTGAGTATTGCCCTATTTTCTTCATAACTGGTAATACACTTCAGTGTATAATGCTAGTTTATT
5 GTTTCTTAGGCTATTTTTGTACTIONTACTTTGGCCTCTTTGTTACTCAACCGCTACTTTAGACTGACTCTTGGTGTATG
ATTACTTAGTTTCTACACAGGAGTTAGATATATGAATCACAGGGACTAYTCCCACCCAAGAATGCATAGATGCCTTCAA
ACTCAACATTAAATTGTTGGGTGTTGGTGGCAAACCTGTATCAAAGTAGCCACTGTACAGTCTAAAATGCAGATGTAAA
GTGCACATCAGTAGTCTTACTCTCAGTTTTGCAACAACCTCAGAGTAGAATCATCATCTAAATGTGGGCTCAATGTGCCAG
10 TTACACAATGACATTCTTAGCTAAAGATACTACTGAAGCCTTTGAAAAAATGGTTTCACTACTTTCTGTTTTGCTTTCCAT
GCAGGGTGCTGTAGACATAAAACAAGCTTTGTGAAGAAATGCTGGACAACAGGGCAACCTTACAAGCTATAGCCTCAGAGT
TTAGTTCCCTTCCATCATATGCAGCTTTTGTACTGCTCAAGAAGCTTATGAGCAGGCTGTTGCTAATGGTGATTCTGAAGT
TGTTCTTAAAAAGTTGAAGAAGTCTTTGAATGTGGCTAAATCTGAATTTGACCGTGATGCAGCCATGCAACGTAAGTTGGA
AAAGATGGCTGATCAAGCTATGACCCAAATGTATAACAGGCTAGATCTGAGGACAAGAGGGCAAAAGTTACTAGTGCTA
15 TGCAGACAATGCTTTTCACTATGCTTAGAAAGTTGGATAATGATGCACTCAACAACATTATCAACAATGCAAGAGATGGTT
GTGTTCCCTTGAACATAATACCTCTTACAACAGCAGCCAACTAATGGTTGCATACCAGACTATAACACATATAAAAAATAC
GTGTGATGGTACAACATTTACTTATGCATCAGCATTGTGGGAAATCCAACAGGTTGTAGATGCAGATAGTAAAATTGTTCA
ACTTAGTGAAATTAGTATGGACAATCACCTAATTTAGCATGGCCTCTTATTGTAACAGCTTTAAGGGCAATTTCTGCTGTC
AAATTACAGAATAATGAGCTTAGTCTGTTGCACTACGACAGATGTCTTGCTGCCGGTACTACACAACTGCTTGCCT
GATGACAATGCGTTAGCTTACTACAACACAACAAAGGGAGGTAGGTTTGTACTTGCCTGTTATCCGATTTACAGGATTTG
20 AAATGGGCTAGATCCCTAAGAGTGATGGAACCTGGTACTATCTATACAGAACCTGGAACCACCTGTAGGTTTGTACAGAC
ACACCTAAAGGCTCTAAAGTGAAGTATTATACTTTATTAAGGATTAACAACCTAAATAGAGGTATGGTACTTGGTAGT
TTAGCTGCCACAGTACGTCTACAAGCTGGTAATGCAACAGAAGTGCCTGCCAATCAACTGTATTATCTTTCTGTGCTTTTG
CTGTAGATGCTGCTAAAGCTTACAAGATTATCTAGCTAGTGGGGGACAACCAATCACTAATTGTGTTAAGATGTTGTGTA
CACACACTGGTACTGGTCAAGCAATAACAGTTACACCGGAAGCCAATATGGATCAAGAATCCTTTGGTGGTGCATCGTGT
25 GTCTGTACTGCCGTTGCCACATAGATCATCAAATCCTAAAGGATTTTGTGACTTAAAGGTAAGTATGTACAAATACCTAC
AACTTGTGCTAATGACCCTGTGGGTTTTACACTTAAAAACACAGTCTGTACCGTCTGCGGTATGTGAAAAGTTATGGCTG
TAGTTGTGATCAACTCCGCGAACCCATGCTTCAGTCAGCTGATGCACAATCGTTTTTAAACGGGTTTGCGGTGAAGTGCA
GCCCGTCTTACACCGTGCAGGACAGGCACTAGTACTGATGTCGTATACAGGGCTTTTGACATCTACAATGATAAAGTAGCT
GGTTTTGCTAAATTCCTAAAACTAATTGTTGTCGCTTCCAAGAAAAGGACGAAGATGACAATTAATTGATTCTTACTTTG
30 TAGTTAAGAGACACACTTTCTCTAACTACCAACATGAAGAAAACAATTTATAATTTACTTAAGGATTGTCCAGCTGTTGCTAA
ACATGACTTCTTTAAGTTTGAATAGACGGTGACATGGTACCACATATATCACGTCAACGCTTACTAAATACACAATGGCA
GACCTCGTCTATGCTTTAAGGCATTTTATGTAAGGTAATTTGTGACACATTAAGAAAATACTTGTACATACAATGTTGTG
ATGATGATTATTTCAATAAAAAGGACTGGTATGATTTTGTAGAAAACCCAGATATATTACGCGTATACGCCAATTTAGGTG
AACGTGTACGCCAAGCTTTGTTAAAAACAGTACAATTTCTGTGATGCCATGCGAAATGCTGGTATTGTTGGTGTACTGACAT
35 TAGATAATCAAGATCTCAATGGTAACTGGTATGATTTCCGGTGATTTTCATACAAACCACGCCAGGTAGTGGAGTTCCTGTTG
TAGATTCTTATTATTCATTGTTAATGCCTATATTAACCTTGACCAGGGCTTAACTGCAGAGTCACATGTTGACACTGACTTA
ACAAAGCCTTACATTAAGTGGGATTTGTTAAAATATGACTTCACGGAAGAGAGGTTAAAACCTTTGACCGTTATTTTAAAT
ATTGGGATCAGACATACCACCAAATTTGTGTTAACTGTTTGGATGACAGATGCATTCTGCATTGTGCAAACTTTAATGTTTT
ATTCTACAGTGTCCCACTTACAAGTTTTGGACCACTAGTGAGAAAAATATTTGTTGATGGTGTCCATTTGTAGTTTCAA
40 CTGGATACCCTTACAGAGAGCTAGGTGTTGTACATAATCAGGATGTAACTTACATAGCTCTAGACTTAGTTTTAAGGAAT
TACTTGTGATGCTGCTGACCCTGCTATGCACGCTGCTTCTGGTAATCTATTACTAGATAAACGCCTACGTGCTTTTCACT
AGCTGCCTTACTAACAATGTTGCTTTTCAAACCTGTCAAACCCGGTAATTTTAAACAAGACTTCTATGACTTTGCTGTGCTA
AGGGTTTCTTTAAGGAAGGAAGTCTGTTGAATTAACACTTCTTCTTGTGCTCAGGATGGTAATGCTGCTATCAGCGATTA
TGACTACTATCGTTATAATCTACCAACAATGTGTGATATCAGACAACCTACTATTTGTAGTTGAAGTTGTTGATAAGTACTTT
45 GATTGTTACGATGGTGGCTGATTAATGCTAACCAAGTCATCGTCAACAACCTAGACAAATCAGCTGGTTTTCCATTTAATA
AATGGGGTAAGGCTAGACTTTATTGATTCAATGAGTTATGAGGATCAAGATGCCTTTTTCGATATACAAAACGTAATG
TCATCCCTACTATAACTCAAATGAATCTTAAGTATGCCATTAGTGCAAAGAATAGAGCTCGCACCGTAGCTGGTGTCTCTAT
CTGTAGTACTATGACCAATAGACAGTTTCATCAAAAATTATTGAAATCAATAGCCGCCACTAGAGGAGCTACTGTAGTAAT
50 TTGGGATTATCCTAAATGTGATAGAGCCATGCCTAACATGCTTAGAATTATGGCCTCACTTGTCTTGTGCTCGCAAACATACA
ACGTGTTGTAGCTTGTACACCGTTTTCTATAGATTAGCTAATGAGTGTGCTCAAGTATTGAGTGAAATGGTCATGTGTGGC
GGTTCACTATATGTTAAACCAGGTGGAACCTCATCAGGAGATGCCACAACCTGCTTATGCTAATAGTGTTTTTAACATTTGTC
AAGCTGTCACGGCCAATGTTAATGCACTTTTATCTACTGATGGTAACAAAATTGCCGATAAGTATGTCGCAATTTACAAC
ACAGACTTTATGAGTGTCTCTATAGAAATAGAGATGTTGACACAGACTTTGTGAATGAGTTTTACGCATATTTGCGTAAAC
55 ATTTCTCAATGATGATACTCTGACGATGCTGTTGTGTTTTCAATAGCACTTATGCATCTCAAGGTCTAGTGGCTAGCAT

AAAGAACTTTAAGTCAGTTCTTTATTATCAAAACAATGTTTTATGTCTGAAGCAAAATGTTGGACTGAGACTGACCTTACT
AAAGGACCTCATGAATTTTGGCTCTCAACATACAATGCTAGTTAAACAGGGTGATGATTATGTGTACCTTCCCTACCCAGATC
CATCAAGAATCTAGGGGCCGGCTGTTTTGTAGATGATATCGTAAAAACAGATGGTACACTTATGATTGAACGGTTCGTGT
CTTTAGCTATAGATGCTTACCCACTTACTAAACATCCTAATCAGGAGTATGCTGATGTCTTTCATTTGACTTACAATACATA
5 AGAAAGCTACATGATGAGTTAACAGGACACATGTTAGACATGTATTCTGTTATGCTTACTAATGATAACACTTCAAGGTATT
GGGAACCTGAGTTTTATGAGGCTATGTACACACCGCATACAGTCTTACAGGCTGTTGGGGCTTGTTTCTTTCGAATTCAC
AGACTTCATTAAGATGTGGTCTTGCATACGTAGACCATTCTTATGTTGTAATGCTGTTACGACCATGTCATATCAACATC
ACATAAATTAGTCTTGTCTGTTAATCCGTATGTTGCAATGCTTCAGGTTGTGATGTCACAGATGTGACTCAACTTTACTTAG
10 GAGGTATGAGCTATTATTGTAATCACATAAACCACCCATTAGTTTTCCATTGTGTGCTAATGGACAAGTTTTTGGTTTATAT
AAAAATACATGTGTTGGTAGCGATAATGTTACTGACTTAAATGCAATTGCAACATGTGACTGGACAAATGCTGGTGATTAC
ATTTTAGCTAACACCTGTACTGAAAGACTCAAGCTTTTTGCAGCAGAAACGCTCAAAGCTACTGAGGAGACATTTAACTG
TCTTATGGTATTGCTACTGTACGTGAAGTGTCTGTGACAGAGAATTACATCTTTCATGGGAAGTTGGTAAACCTAGACCA
CCACTTAACCGAAATTATGCTTTACTGGTTATCGTGTAACTAAAAACAGTAAAGTACAAATAGGAGAGTACACCTTTGAA
15 AAAGGTGACTATGGTGATGCTGTTGTTTACCAGGTACAACAATTACAAATTAATGTTGGTGATTATTTGTGCTGACAT
CACATACAGTAATGCCATTAAGTGCACCTACACTAGTGCCACAAGAGCACTATGTTAGAATTACTGGCTTATACCCAACACT
CAATATCTCAGATGAGTTTTCTAGCAATGTTGCAAAATTACAAAAGTTGGTATGCAAAAGTATTCTACTCCAGGGACCA
CCTGGTACTGGTAAAGTCAATTTGCTATTGGCCTAGCTCTACTACCCTTCTGCTCGCATAGTGTATACAGCTTGCTCTCA
TGCCGCTGTTGATGCACTATGTGAGAAGGCATTAATAATTTGCCTATAGATAAATGTAGTAGAATTATACCTGCACGTGC
20 TCGTGTAGAGTGTGTTGATAAATCAAAGTGAATTC AACATTAGAACAGTATGTCTTTGACTGTAAATGCATTGCCTGAG
ACGACAGCAGATATAGTTGCTTTGATGAAATTTCAATGGCCACAAATTATGATTTGAGTGTGCAATGCCAGATTACGT
GCTAAGCACTATGTGTACATTGGCGACCTGCTCAATTACCTGCACCACGCACATTGCTAATAAGGGCACACTAGAACCA
GAATATTTCAATTCAGTGTGTAGACTTATGAAAATAGGTCCAGACATGTTCTCGGAACCTGTCGGCGTTGCTCTGCTG
AAATTGTTGACACTGTGAGTGCTTTGGTTTATGATAATAAGCTTAAAGCACATAAAGACAAATCAGCTCAATGCTTTAAAAT
25 GTTTTATAAGGGTGTATCACGCATGATGTTTCTGCAATTAACAGGCCACAAATAGGCGTGGTAAGAGAATTCCTTAC
ACGTAACCCTGCTTGGAGAAAAGCTGTCTTTATTTACCTTATAATTCACAGAATGCTGTAGCCTCAAAGATTTTGGGACTA
CCAACCTCAAACCTGTTGATTATCACAGGGCTCAGAATATGACTATGTCATATTCACTCAAACCACTGAAACAGCTCACTCTT
GTAATGTAACAGATTTAATGTTGCTATTACCAGAGCAAAAGTAGGCATACTTGCATAATGTCTGATAGAGACCTTTATG
ACAAGTTGCAATTTACAAGTCTTGAATCCACGTAGGAATGTGGCAACTTTACAAGCTGAAAATGTAACAGGACTCTTTA
AAGATTGTAGTAAGGTAATCACTGGGTTACATCCTACACAGGCACCTACACACCTCAGTGTGACACTAAATTCAAAACCTG
30 AAGTTTTATGTGTTGACATACCTGGCATACTAAGGACATGACCTATAGAAGACTCATCTCTATGATGGGTTTTAAAATGA
ATTATCAAGTTAATGGTTACCCTAACATGTTTATCACCCGCGAAGAAGCTATAAGACATGTACGTGCATGGATTGGCTTCG
ATGTCGAGGGGTGTCATGCTACTAGAGAAGCTGTTGGTACCAATTTACCTTACAGCTAGTTTTTCTACAGGTGTTAACCT
AGTTGCTGTACCTACAGGTTATGTTGATACACCTAATAATACAGATTTTTCCAGAGTTAGTGCTAAACCACCGCCTGGAGAT
CAATTTAAACACCTCATACCACTTATGTACAAAGGACTTCTTGGAAATGTAGTGCATATAAAGATTGTACAAATGTTAAGTG
35 ACACACTTAAAAATCTCTCTGACAGAGTCGTATTTGCTTATGGGCACATGGCTTTGAGTTGACATCTATGAAGTATTTTGT
GAAAATAGGACCTGAGCGCACCTGTTGTCTATGTGATAGACGTGCCACATGCTTTTCCACTGCTTCAGACACTTATGCCTGT
TGGCATCATTCTATTGGATTTGATTACGTCTAATAATCCGTTTATGATTGATGTTCAACAATGGGGTTTTACAGGTAACCTACA
AAGCAACCATGATCTGATTGTCAAGTCCATGGTAATGCACATGTAGCTAGTTGTGATGCAATCATGACTAGGTGTCTAGC
40 TGTCCACGAGTGCTTTGTTAAGCGTGTGACTGGACTATTGAATATCCTATAAATGGTGATGAACTGAAGATTAATGCGGC
TTGTAGAAAGTTCAACACATGGTTGTTAAAGCTGCATTATTAGCAGACAAATCCCAGTCTTCACGACATTGGTAACCC
TAAAGCTATTAAGTGTGTACCTCAAGCTGATGTAGAATGGAAGTTCTATGATGCACAGCCTGTAGTGACAAAGCTTATAA
AATAGAAGAATTATTCTATTCTATGCCACACATTCTGACAAATTCACAGATGGTGTATGCCTATTTTGAATGCAATGTC
GATAGATACCTGCTAATCCATTGTTGTAGATTTGACACTAGAGTGCTATCTAACCTTAACTTGCCTGGTTGTGATGGTG
45 GCAGTTTGTATGAAAATAACATGCATTCCACACACCAGCTTTTGATAAAAAGTGCTTTTGTAAATTTAAAACAATTACCATTT
TTCTATTACTCTGACAGTCCATGTGAGTCTCATGGAAAACAAGTAGTGTGATGATATAGATTATGTACCACTAAAGTCTGCTA
CGTGTATAACACGTTGCAATTTAGGTGGTGTCTGTGTAGACATCATGCTAATGAGTACAGATTGTATCTCGATGCTTATAA
CATGATGATCTCAGCTGGCTTTAGCTTGTGGGTTTACAAAATTTGATACTTATAACCTCTGGAACACTTTTACAAGACTTC
AGAGTTTAAAAATGTGGCTTTAATGTTGTAATAAGGGACACTTTGATGGACAACAGGGTGAAGTACCAGTTTCTATCA
50 TTAATAACACTGTTTACACAAAAGTTGATGGTGTGATGTAGAATTGTTTAAAAATAAAAACAACATTACCTGTTAATGTAGC
ATTTGAGCTTTGGGCTAAGCGCAACATTAACCAGTACCAGAGGTGAAAATACTCAATAATTTGGGTGTGGACATTGCTGC
TAATACTGTGATCTGGGACTACAAAAGAGATGCTCCAGCACATATATCTACTATTGGTGTGTTGTTCTATGACTGACATAGCC
AAGAAACCAACTGAAACGATTTGTGCACCACTCACTGTCTTTTTGATGGTAGAGTTGATGGTCAAGTACACTTATTTAGA
AATGCCCGTAATGGTGTCTTATTACAGAAGGTAGTGTAAAGGTTTACAACCATCTGTAGGTCCCAAACAAGCTAGTCTT
AATGGAGTACATTAATTGGAGAAGCCGTAAAAACACAGTTCAATTATTATAAGAAAGTTGATGGTGTGTTGCCAACAAATTA
55 CCTGAAACTTACTTTACTCAGAGTAGAAAATTTACAAGAATTTAAACCCAGGAGTCAAATGGAAATTGATTCTTAGAATTAG

CTATGGATGAATTCATTGAACGGTATAAATTAGAAGGCTATGCCTTCGAACATATCGTTTATGGAGATTTAGTCATAGTCA
GTTAGGTGGTTTACATCTACTGATTGGACTAGCTAAACGTTTAAAGGAATCACCTTTTGAATTAGAAGATTTTATTCTATG
GACAGTACAGTTAAAACTATTTTCATAACAGATGCGCAAACAGGTTTCATCTAAGTGTGTGTGTTCTGTTATTGATTTATTAC
TTGATGATTTTGTGAAATAATAAAATCCCAAGATTTATCTGTAGTTTCTAAGGTTGTCAAAGTGACTATTGACTATACAGA
5 AATTTCAATTTATGCTTTGGTGTAAAGATGGCCATGTAGAAACATTTTACCCAAAATTACAATCTAGTCAAGCGTGGCAACCG
GGTGTGCTATGCCTAATCTTACAAAATGCAAAGAATGCTATTAGAAAAGTGTGACCTTCAAATTATGGTGATAGTGCA
ACATTACCTAAAGGCATAATGATGAATGTCGCAAATATACTCAACTGTGTCAATATTTAAACACATTAACATTAGCTGTAC
CCTATAATATGAGAGTTATACATTTTGGTGTGTTCTGATAAAGGAGTTGCACCAGGTACAGCTGTTTTAAGACAGTGGT
10 TGCCTACGGGTACGCTGCTTGTGATTGATCTTAATGACTTTGTCTCTGATGCAGATTCAACTTTGATTGGTGATTGTGC
AACTGTACATACAGCTAATAAATGGGATCTCATTATTAGTGATATGTACGACCCTAAGACTAAAAATGTTACAAAAGAAAA
TGACTCTAAAGAGGGTTTTTCACTTACATTTGTGGGTTTATACAACAAAAGCTAGCTCTTGAGGTTCCGTGGCTATAAAG
ATAACAGAACATTCTTGAATGCTGATCTTTATAAGCTCATGGGACACTTCGCATGGTGGACAGCCTTTGTTACTAATGTGA
ATGCGTCATCATCTGAAGCATTTTTAATTGGATGAATTATCTTGGCAAACCACGCGAACAAATAGATGGTTATGTCATGCA
TGCAAATTACATATTTGGAGGAATACAAATCCAATTCAGTTGTCTTCTATTCTTTATTTGACATGAGTAAATTTCCCTTA
15 AATTAAGGGTACTGCTGTTATGTCTTTAAAAGAAGGTCAAATCAATGATATGATTTTATCTCTTCTAGTAAAGGTAGACT
TATAATTAGAGAAAACAACAGAGTTGTTATTTCTAGTGATGTTCTTGTAACTAAACGAACAATGTTGTTTTCTGTT
TTATTGCCACTAGTCTCTAGTCAGTGTGTTAATCTTACAACCAGAACTCAATTACCCCTGCATACACTAATTCTTTCACACG
TGGTGTATTACCCTGACAAAGTTTTAGATCCTCAGTTTTACATTCAACTCAGGACTTGTCTTACCTTTCTTTCCAATGT
TACTTGGTTCATGCTATACATGTCTCTGGGACCAATGGTACTAAGAGGTTTGCTAACCTGTCTACCATTAATGATGGT
20 GTTTATTTGCTTCCACTGAGAAGTCTAACATAATAAGAGGCTGGATTTTTGGTACTACTTTAGATTGAAGACCCAGTCCC
TACTTATTGTTAATAACGCTACTAATGTTGTTATTAAGTCTGTGAATTTCAATTTGTAATGATCCATTTTTGGGTGTTTATT
ACCACAAAACAACAAAAGTTGGATGGAAAGTGAGTTTACAGGTTTATTCTAGTGCGAATAATTGCACTTTTGAATATGCT
CTCAGCCTTTTCTATGGACCTTGAAGGAAAACAGGGTAATTTCAAATCTTAGGGAATTTGTGTTAAGAATATTGATG
GTTATTTAAAATATATTCTAAGCACACGCCTATTAATTTAGTGCGTGGTCTCCCTCAGGGTTTTCGGCTTTAGAACCATTG
25 GTAGATTTGCCAATAGGTATTAACATCACTAGGTTTCAAANNNNNCTTACATAGAAGTTATTTGACTCCTGGTGATTCTT
CTCAGGTTGGACAGCTGGTGTGAGCTTATTATGTGGGTTATCTTCAACCTAGGACTTTTCTATTAATAATAATGAAA
ATGGAACCATTACAGATGCTGTAGACTGTGCACTTGACCCTCTCAGAAACAAAGTGTACGTTGAAATCCTTCACTGTAG
AAAAAGGAATCTATCAAATTTCAACTTTAGAGTCCAACCAACAGAATCTATTGTTAGATTTCTAATATTACAACTTGTG
CCTTTTGGTGAAGTTTTTAAACGCCACCAGATTTGCATCTGTTTATGCTTGGAACAGGAAGAGAATCAGCAACTGTGTTGCT
30 GATTATTCTGCTATATAAATCCGCATCATTTCCTTTTTAAGTGTATGGAGTGTCTCCTACTAAATTAATGATCTCTGC
TTTACTAATGTCTATGCAGATTCATTTGTAATTAGAGGTGATGAAGTCAGACAAATCGCTCCAGGGCAAACCTGGAAATATT
GCTGATTATAAATTATAAATTACCAGATGATTTTACAGGCTGCGTTATAGCTTGGAAATTCTACAATCTTGATTCTAAGGTTG
GTGGTAATTATAAATACCTGTATAGATTGTTAGGAAGTCTAATCTCAAACCTTTGAGAGAGATAATTTCAACTGAAATCTA
TCAGGCCGGTAGCACACCTTGAATGGTGTAAAGGTTTTAATTGTTACTTTCCTTACAATCATATGGTTTTCAACCCACTT
35 ATGGTGTGGTTACCAACCATAACAGAGTAGTAGTACTTTCTTTGAACCTTCTACATGCACCAGCAACTGTTTGTGGACCTAA
AAAGTCTACTAATTTGGTTAAAAACAAATGTGTCAATTTCAACTTCAATGGTTTAAACAGGCACAGGTGTTCTTACTGAGTCT
AACAAAAAGTTTCTGCCTTCCAACAATTTGGCAGAGACATTGCTGACACTACTGATGCTGTCCGTGATCCACAGACACTTG
AGATTCTTGACATTACCCATGTTCTTTGGTGGTGTGAGTGTATAACACCAGGAACAAATACTTCTAACCAGTTGCTGT
TCTTTATCAGGGTGTAACTGCACAGAAGTCCCTGTTGCTATTCATGCAGATCAACTTACTCCTACTTGGCGTGTATTCTA
40 CAGGTTCTAATGTTTTTCAAACACGTGCAGGCTGTTAATAGGGGCTGAACATGTCAACAACCTCATATGAGTGTGACATAC
CCATTGGTGCAGGTATATGCGCTAGTTATCAGACTCAGACTAATTCTCCTCGGCGGGCAGTGTAGTGTAGCTAGTCAATCCA
TCATTGCCCTACACTATGCACTTGGTGTAGAAAATTCAGTTGCTTACTCTAATAACTCTATTGCCATACCCACAAATTTACT
ATTAGTGTACCACAGAAATTCTACCAGTGTCTATGACCAAGACATCAGTAGATTGTACAATGTACATTTGTGGTGATTCAA
CTGAATGCAGCAATCTTTTGTGCAATATGGCAGTTTTGTACACAATTAACCGTGCCTTAACTGGAATAGCTGTTGAACA
45 AGACAAAAACCCCAAGAAGTTTTTGCACAAGTCAAACAAATTTACAAAACACCACCAATTAAGATTTTGGTGGTTTTAA
TTTTTCAAAATATTACCAGATCCATCAAACCAAGCAAGAGGTCATTTATTGAAGATCTACTTTTCAACAAAAGTGACACTT
GCAGATGCTGGCTTCATCAAACAATATGGTGATTGCCTTGGTGTATTGCTGCTAGAGACCTCATTGTGCACAAAAGTTT
AACGGCCTTACTGTTTTGCCACCTTTGCTCACAGATGAAATGATTGCTCAATACACTTCTGCACTGTTAGCGGGTACAATCA
CTTCTGGTTGGACCTTTGGTGCAGGTGCTGCATTACAAATACCATTTGCTATGCAATGGCTTATAGGTTAATGGTATTGG
50 AGTTACACAGAATGTTCTCTATGAGAACCAAAAATGATTGCCAACCAATTAATAGTGCTATTGGCAAAAATTCAAGACTCA
CTTCTTCCACAGCAAGTGCACTTGGAAAACCTTCAAGATGTGGTCAACCAAAATGCACAAGCTTTAAACACGCTTGTAAAC
AACTTAGCTCCAATTTGGTGAATTTCAAGTGTTTAAATGATATCCTTTCACGTCTTGACAAAAGTTGAGGCTGAAGTGCA
AATTGATAGGTTGATCACAGGCAGACTTCAAAGTTTGCAGACATATGTGACTCAACAATTAATTAGAGCTGCAGAAATCAG
AGCTTCTGCTAATCTTGTCTACTAAAATGTCAGAGTGTGACTTGGACAATCAAAAAGAGTTGATTTTTGTGGAAAGGG
55 CTATCATCTTATGCTCTCCCTCAGTCAGCACCTCATGGTGTAGTCTTCTTGCATGTGACTTATGTCCCTGCACAAGAAAAGA

ACTTCACAACCTGCTCCTGCCATTTGTCATGATGGAAAAGCACACTTTCCTCGTGAAGGTGTCTTTGTTTCAAATGGCACACA
CTGGTTTGTAAACACAAAGGAATTTTATGAACCACAAATCATTACTACAGACAACACATTTGTGTCTGGTAACTGTGATGTT
GTAATAGGAATTGTCAACAACACAGTTTATGATCCTTTGCAACCTGAATTAGACTCATTCAAGGAGGAGTTAGATAAATAT
TTAAGAATCATAACATCACCAGATGTTGATTTAGGTGACATCTCTGGCATTAAATGCTTCAGTTGTAACATTCAAAAAGAAA
5 TTGACCGCTCAATGAGGTTGCCAAGAATTTAAATGAATCTCTCATCGATCTCCAAGAAGTTGAAAGTATGAGCAGTATA
TAAAATGGCCATGGTACATTTGGCTAGGTTTTATAGCTGGCTTGATTGCCATAGTAATGGTGACAATTATGCTTTGCTGTAT
GACCAGTTGCTGTAGTTGTCTCAAGGGCTGTTGTTCTGTGGATCCTGCTGCAAATTTGATGAAGACGACTCTGAGCCAGT
GCTCAAAGGAGTCAAATTACATTACACATAAACGAACCTTATGGATTTGTTTATGAGAATCTTCACAATTGGAAGTAACTT
10 TGAAGCAAGGTGAAATCAAGGATGCTACTCCTCAGATTTTGTTCGCGCTACTGCAACGATACCGATAACAAGCCTCACTCC
CTTTCGGATGGCTTATTGTTGGCGTTGCACCTTCTGCTGTTTTTCATAGCGCTTCCAAAATCATAACCTCAAAAAGAGATG
GCAACTAGCACTCTCCAAGGGTGTTCACCTTGTGCAACTTGTGTTGTTGTTTGTAAACAGTTTACTCACACCTTTTGTCTCG
TTGCTGCTGGCCTTGAAGCCCTTTTCTCTATCTTTATGCTTTAGTCTACTTCTGCAAGTATAAACTTTGTAAGAATAATA
ATGAGGCTTTGGCTTTGCTGGAAATGCCGTTCCAAAACCCATTACTTTATGATGCCAACTATTTTCTTTGCTGGCATACTAA
15 TTGTTACGACTATTGTATACCTTACAATAGTGAACCTTCTCAATTGTCATTACTTTAGGTGATGGCACAACAAGTCTATTT
CTGAACATGACTACCAGATTGGTGGTTATACTGAAAAATGGGAATCTGGAGTAAAAGACTGTGTTGTATTACACAGTTACT
TCACCTCAGACTATTACCAGCTGTAACCAATTGAGTACAGACACTGGTGTGAAATGTTACCTTCTCATCTACAAT
AAAATTGTTGATGAGCCTGAAGAACATGTCCAAATTCACACAATCGACGGTTCATCCGGAGTTGTTAATCCAGTAATGGAA
CCAATTTATGATGAACCGACGACGACTACTAGCGTGCCTTTGTAAGCACAAGCTGATGAGTACGAACCTTATGTAACCTATT
20 GTTTCGGAAGAGACAGGTACGTTAATAGTTAATAGCGTACTTCTTTTCTGCTTTCGTGGTATTCTTGTAGTTACACTAGC
CATCCTTACTGCGCTTCGATTGTGTGCGTACTGCTGCAATATTGTTAACGTGAGTCTTGTAAAACCTTCTTTTACGTTTACT
CTCGTGTAAAATCTGAATCTTCTAGAGTCTTGTATCTTCTGGTCTAAACGAACCTAAATATTATATTAGTTTTTCTGTTTGG
AACTTTAATTTTAGCCATGGCAGATTCCAACGGTACTATTACCGTTGAAGAGCTTAAAAGCTCCTTGAACAATGGAACCTA
GTAATAGGTTTCTATTCTTACATGGATTTGTCTTCTACAATTTGCCTATGCCAACAGGAATAGGTTTTTGTATATAATTA
GTTAATTTTCTCTGGCTGTTATGGCCAGTAACTTTAGCTTGTGTTTGTGCTTGTGCTGTTTACAGAATAAATGGATCACCG
25 GTGGAATTGCTATCGCAATGGCTTGTCTTGTAGGCTTGTATGTGGCTCAGCTACTTCATTGCTTCTTTCAGACTGTTTGC
TACGCGTTCATGTGGTCATTCAATCCAGAACTAACATTCTTCTCAACGTGCCACTCCATGGCACTATTCTGACCAGACCG
CTTCTAGAAAAGTGAACCTGTAATCGGAGCTGTGATCCTTCTGTTGACATCTTCTGATTGCTGGACACCATCTAGGACGCTGT
GACATCAAGGACCTGCCTAAAGAAATCACTGTTGCTACATCAGAACGCTTCTTATTACAAATTTGGGAGCTTCGACGCGT
GTAGCAGGTGACTCAGGTTTTGCTGCATACAGTTCGCTACAGGATTGGCAACTATAAATTAACACAGACCATTCCAGTACG
30 AGTGACAATATTGCTTTGCTTGTACAGTAAGCGACAACAGATGTTTCATCTCGTTGACTTTCAGGTTACTATAGCAGAGATA
TTACTAATTTATTATGAGGACTTTTAAAGTTTTCCATTTGGAATCTTATTACATCATAAACCTCATAATTAATAAATTTATCTAA
GTCACCTAAGTGAAGAATAAATATTCTCAATTAGATGAAGAGCAACCAATGGAGATTGATTAACGAACATGAAAATTTATCT
TTTCTTGGCACTGATAAAGCTCGCTACTTGTGAGCTTTATCACTACCAAGAGTGTGTTAGAGGTACAACAGTACTTTTAAAA
GAACCTTGTCTTCTGGAACATACGAGGGCAATTCACCATTTATCCTCTAGCTGATAACAAATTTGCACTGACTTGTCTTAA
35 GCACTCAATTTGCTTTTGTCTTGTCTGACGGCGTAAAACACGCTCTATCAGTTACGTGCCAGATCAGTTTACCTAACTGTT
ATCAGACAAGAGGAAGTTCAAGAACTTTACTCTCAATTTTTCTTATTGTTGCGGCAATAGTGTATAACACTTTGCTTAC
ACTCAAAAGAAAGACAGAATGATTGAACTTTCAATTAATTGACTTCTATTTGTGCTTTTAGCCTTTCTGCTATTCTTGT
ATTATGCTTATTATCTTTGGTTCTACTTGAAGTCAAGATCATAATGAACTTGTACGCCTAAACGAACATGAAATTTCT
TGTTTTCTTAGGAATCATCAACTGTAGCTGCATTTACCAAGAATGTAGTTTACAGTCATGTAACATCAACCATAT
40 GTAGTTGATGACCCGTGCTCTATTCACTTCTATTCTAAATGGTATATTAGAGTAGGAGCTAGAAAAACAGCACCTTAATTG
AATTGTGCGTGGATGAGGCTGGTTCTAAATCACCCATTGATACATCGATATCGGTAATTATACAGTTTCTGTTACCTTT
ACAATTAATTGCCAGGAACCTAAATGGGTAGTCTTGTAGTGCCTTGTGTTCTATGAAGACTTTTTAGAGTATCATGACG
TTCGTGTTGTTTTAGATTTTATCTAAACGAACAACTAAAATGTCTGATAATGGACCCCAAAATCAGCGAAATGCACCCCGC
ATTACGTTTGGTGGACCTCAGATTCAACTGGCAGTAAACAGAAATGGAGAACGCAGTGGGGCGCGATCAAAACAACGTGC
45 GCCCAAGGTTTACCAATAACTGCGTCTTGGTTACCGCTCTCACTCAACATGGCAAGGAAGACCTTAAATCCCTCGA
GGACAAGGCTTCCAATTAACCAATAGCAGTCCAGATGACCAAATTTGGCTACTACCGAAGAGCTACCAGACGAATTCG
TGGTGGTACGGTAAAATGAAAGATCTCAGTCCAAGATGGTATTTCTACTACCTAGGAAGTGGGCCAGAAGCTGGACTT
CCCTATGGTGCTAACAAAGACGGCATCATATGGGTTGCAACTGAGGGAGCCTTGAATACACCAAAGATCATTGGCAC
CCGCAATCTGCTAACAAATGCTGCAATCGTGCTACAATTCCTCAAGGAACAACATTGCCAAAAGGCTTCTACGCAAGG
50 GAGCAGAGGGCGGAGTCAAGCCTTCTCTGTTCTCATCAGTATGTCGCAACAGTTCAAGAAATCAACTCCAGGCAGCAG
TAGGGGAATTTCTCTGCTAGAAATGGCTGGCAATGGCGGTGATGCTGCTTGTCTTGTGCTGCTTGTGCTGCTTGTGCTG
GCTTGTGAGAGCAAAATGTCTGGTAAAGGCCAACAAACAAGGCCAAACTGTCACTAAGAAATCTGCTGCTGAGGCTTCTA
AGAAGCCTCGGCAAAAACGTAAGTCCACTAAAGCATACAATGTAACACAAGCTTTCCGGCAGACGTGGTCCAGAACAACCC
CAAGGAAATTTTGGGGACCAGGAATAATCAGACAAGGAAGTATTACAAACATTTGGCCGCAAAATGCACAATTTGCCCC
55 CAGCGCTTACGCGTTCTTCCGAATGTCGCGCATTGGCATGGAAGTACACCTTCCGGAAAGTGGTTGACCTACACAGGTG

CTACTAACAATCTAGTTGTAATGGCCTACATTACAGGTGGTGTGTTTCAGTTGACTTCGCAGTGGCTAACTAACATCTTT
GGCACTGTTTATGAAAACTCAAACCCGTCCTTGATTGGCTTGAAGAGAAGTTTAAAGGAAGGTGTAGAGTTTCTTAGAGA
CGTTGGGAAATTGTTAAATTTATCTCAACCTGTGCTTGTGAAATTGTCGGTGGACAAATTGTCACCTGTGCAAAGGAAA
TTAAGGAGAGTGTTCAGACATTCTTAAAGCTTGAAATAAATTTTTGGCTTTGTGTGCTGACTCTATCATTATTGGTGA
5 GCTAAACTTAAAGCCTTGAATTTAGGTGAAACATTTGTACGCACTCAAAGGGATTGTACAGAAAGTGTGTTAAATCCAG
AGAAGAACTGGCCTACTCATGCCTCTAAAAGCCCCAAAAGAAATTATCTTCTAGAGGGAGAAACACTTCCCACAGAAG
TGTTAACAGAGGAAGTTGCTTGAAGCTGTTGATTTACAACCATTAGAACAACCTACTAGTGAAGCTGTTGAAGCTCCA
TTGTTGGTACACCAGTTTGATTAACGGGCTTATGTTGCTCGAAATCAAAGACACAGAAAAGTACTGTGCCCTTGACC
10 TAATATGATGGTAAACAAACAATACCTTCACTCAAAGGCGGTGCACCAACAAAGGTTACTTTTGGTGATGATACTGTGA
TAGAAGTGAAGGTTACAAGAGTGTGAATATCACTTTTGAACCTGATGAAAGGATTGATAAAGTACTTAATGAGAAGTGC
TCTGCCTATACAGTTGAACTCGGTACAGAAGTAAATGAGTTCGCCTGTGTTGTGGCAGATGCTGTCATAAAAACTTTGCA
ACCAGTATCTGAATTACTTACACCCTGGGCATTGATTTAGATGAGTGGAGTATGGCTACATACTACTTATTTGATGAGT
CTGGTGAATTTAAATTGGCTTACATATGATTTGTTCTTTTACCCTCCAGATGAGGATGAAGAAGAAGGTGATTGTGAA
15 GAAGAAGAGTTGAGCCATCAACTCAATATGAGTATGGTACTGAAGATGATTACCAAGGTAAACCTTTGGAATTTGGTGC
CACTTCTGCTGCTCTTCAACCTGAAGAAGAGCAAGAAGAAGATTGGTTAGATGATGATAGTCAACAACTGTTGGTCAAC
AAGACGGCAGTGAGGACAATCAGACAATACTATTCAAACAATTGTTGAGGTTCAACCTCAATTAGAGATGGAACCTTACA
CCAGTTGTTGAGACTATTGAAGTGAATAGTTTTAGTGGTTATTTAAACTTACTGACAATGTATACATTAATAAATGCAGA
CATTGTGGAAGAAGCTAAAAAGGTAAAACCAACAGTGGTTGTTAATGCAGCCAATGTTTACCTTAAACATGGAGGAGGTG
20 TTGCAGGAGCCTTAAATAAGGCTACTAACAATGCCATGCAAGTTGAATCTGATGATTACATAGCTACTAATGGACCACTT
AAAGTGGGTGGTAGTTGTGTTTTAAGCGGACACAATCTTGCTAAACACTGTCTTCATGTTGTCGGCCAAATGTTAACAA
AGGTGAAGACATTCAACTTCTAAGAGTGCTTATGAAAATTTAATCAGCACGAAGTTCTACTTGCACCATTATTATCAG
CTGGTATTTTTGGTGTGACCCTATACATTCTTAAAGAGTTTGTGTAGATACTGTTGCGACAAATGTCTACTTAGCTGTC
TTTGATAAAAAATCTCTATGACAACTTGTTTTAAAGCTTTTTGGAAATGAAGAGTGAAGAAGCAAGTTGAACAAAAGATCGC
25 TGAGATTCTAAAGAGGAAGTTAAGCCATTTATAACTGAAAGTAAACCTTCAGTTGAACAGAGAAAACAAGATGATAAGA
AAATCAAAGCTTGTGTTGAAGAAGTTACAACAATCTGGAAGAACTAAGTTCCTCACAGAAAATTTGTTACTTTATATT
GACATTAATGGCAATCTTCATCCAGATTCTGCCACTCTTGTAGTACATTGACATCACTTTCTTAAAGAAAAGATGCTCC
ATATATAGTGGGTGATGTTGTTCAAGAGGGTGTTTTAACTGCTGTGGTTATACCTACTAAAAAGGCTGGTGGCACTACTG
AAATGCTAGCGAAAGCTTTGAGAAAAGTGCCAACAGACAATTATATAACCACTTACCCGGGTGAGGGTTTAAATGGTTAC
30 ACTGTAGAGGAGGCAAAGACAGTGTAAAAAGTGTAAAAGTGCCTTTTACATTCTACCATCTATTATCTCTAATGAGAA
GCAAGAAATTTCTGGAAGTGTCTTCTTGAATTTGCGAGAAATGCTTGCACATGCAGAAGAAACACGCAAATTAATGCCTG
TCTGTGTGGAAGTAAAGCCATAGTTTCAACTATACAGCGTAAATATAAGGGTATTAATAACAAGAGGGTGTGGTTGAT
TATGGTGTAGATTTTACTTTTACACCAGTAAAAACAATGTAGCGTCACTTATCAACACACTTAAACGATCTAAATGAAAC
TCTTGTACAATGCCACTTGGCTATGTAACACATGGCTTAAATTTGGAAGAAGCTGCTCGGTATATGAGATCTCTCAAAG
35 TGCCAGCTACAGTTTCTGTTTCTTACCTGATGCTGTTACAGCGTATAATGGTTATCTTACTTCTTCTTAAAAACACT
GAAGAATTTTATTGAAACCTCTCACTTGGTCTGTTTCTATAAAGATTGGTCTTATTCTGGACAATCTACACAATAGG
TATAGAATTTCTAAGAGAGGTGATAAAAGTGTATATTACTAGTAAATCTACCACATTCCACCTAGATGGTGAAGTTA
TCACCTTTGACAATCTAAGACACTTCTTCTTGGAGAGAAGTGAGGACTATTAAGGTGTTTACAACAGTAGACAACATT
AACCTCCACACGCAAGTTGTGGACATGCAATGACATATGGACAACAGTTTGGTCCAATTAATTTGGATGGAGCTGATGT
40 TACTAAAATAAAACCTCATAATTCACATGAAGGTAAAACATTTTATGTTTTACCTAATGATGACACTCTACGTGTTGAGG
CTTTGAGTACTACCACACAATGATCCTAGTTTTCTGGGTAGGTACATGTCAGCATTAAATCACTAAAAAGTGGAAA
TACCACAAGTTAATGGTTTAACTTCTATTAATGGGCAGATAACAACCTGTTATCTTGCCACTGCATTGTTAACTCCA
ACAAATAGAGTTGAAGTTAATCCACTGCTCTACAAGATGCTTATTACAGAGCAAGGGCTGGTGAAGCTGCTAACTTTT
GTGCACTTATCTTAGCCTACTGTAATAAGACAGTAGGTGAGTTAGGTGATGTTAGAGAAAACAATGAGTTACTTGTTTCAA
45 CATGCCAATTTAGATTCTTGCAAAAAGAGTCTTGAACGTGGTGTGAAAACCTTGTGGACAACAGCAGACAACCCTAAGGG
TGTAAGAAGCTGTTATGTACATGGGCACACTTTCTTATGAACAATTTAAGAAAGGTGTTTACAGATACCTGTACGTGTGGTA
AAACAGCTACACAATATCTAGTACAACAGGAGTCACTTTTGTATGATGTCAGCACCACCTGCTCAGTATGAACTTAAAG
CATGGTACATTTACTTGTGCTAGTGAGTACACTGGTAATTACCAGTGTGGTCACTATAAACATATAACTTCTAAAGAAAC
TTTGTATTGCATAGACGGTGTCTTACTTACAAAGTCTCAGAATACAAAGTCTTATTACGGATGTTTTCTACAAAGAAA
50 ACAGTTACACAACAACCATAAAACCAGTTACTTATAAATTTGGATGGTGTGTTTGTACAGAAATTGACCCTAAGTTGGAC
AATTATTATAAGAAAGACAATTTATTTTACAGAGCAACCAATTGATCTTGTACCAAAACCAACCATATCCAAACGCAAG
CTTCGATAATTTTAAAGTTTGTATGTGATAATCAAATTTGCTGATGATTTAAACCAGTTAACTGGTTATAAGAAACCTG
CTTCAAGAGAGCTTAAAGTTACATTTTCCCTGACTTAAATGGTGTGTTGGTGGCTATTGATTATAAACACTACACACC
TCTTTTAAAGAAAGGAGCTAAATTTTACATAAACCTATTGTTTGGCATGTTAACAATGCAACTAATAAAGCCACGTATAA
55 ACCAAATACCTGGTGTATACGTTGTCTTGGAGCACAAAACCGGTTGAAACATCAAATTCGTTTGTATGACTGAAGTCAG
AGGACGCGCAGGAATGGATAATCTTGCTGCGAAGATCTAAAACAGTCTCTGAAGAAGTAGTGGAAAATCCTACCATA

CAGAAAGACGTTCTTGAGTGTAATGTGAAAACCTACCGAAGTTGTAGGAGACATTATACTTAAACCAGCAAATAATAGTT
AAAAATTACAGAAGAGGTTGGCCACACAGATCTAATGGCTGCTTATGTAGACAATTCTAGTCTTACTATTAAGAAACCTA
ATGAATTATCTAGAGTGTTAGGTTTAAAAACCTTGCTACTCATGGTTTAGCTGCTGTTAATAGTGTCCCTGGGATACT
ATAGCTAATTATGCTAAGCCTTTTCTTAAACAAAGTTGTTAGTACAACCTACTAACATAGTTACACGGTGTTAAACCGTGT
5 TTGACTAATTATATGCCTTATTTCTTACTTTATTGCTACAATTGTGACTTTTACTAGAAGTACAAATTCTAGAATTA
AAGCATCTATGCCGACTACTATAGCAAAGAATACTGTTAAGAGTGTGGTAAATTTTGTCTAGAGGCTTCATTTAATTAT
TTGAAGTCACCTAATTTTCTAAACTGATAAATATTATAATTTGGTTTTACTATTAAGTGTTCCTAGGTTCTTTAAT
CTACTCAACCGCTGCTTAGGTGTTTTAATGTCTAATTTAGGCATGCCTTCTACTGTACTGGTTACAGAGAAGGCTATT
TGAAGTCTACTAATGCTACTATTGCAACCTACTGTACTGGTTCTATACCTTGTAGTGTGGTCTTACTAGTGGTTAGATTCT
10 TTAGACACCTATCCTTCTTAGAACTATACAAATTACCATTTTCTCTTTTAAATGGGATTTAACTGCTTTTGGCTTAGT
TGCAGAGTGGTTTTGGCATATATTCTTTTCACTAGGTTTTCTATGTACTTGGATTGGCTGCAATCATGCAATTGTTTT
TCAGCTATTTTGCAGTACATTTTATTAGTAATTTGGCTTATGTGGTTAATAATTAATCTTGTACAAATGGCCCCGATT
TCAGCTATGGTTAGAATGTACATCTTCTTGCATCATTTTATTATGTATGGAAAAGTTATGTGCATGTTGTAGACGGTTG
TAATTCATCAACTTGTATGATGTGTTACAAACGTAATAGAGCAACAAGAGTGAATGTACAACCTATTGTTAATGGTGTTA
15 GAAGGTCCTTTTATGTCTATGCTAATGGAGGTAAAGGCTTTTGCAACTACACAATTGGAATTGTGTTAATTGTGATACA
TTCTGTGCTGGTAGTACATTTATTAGTGTGAAGTTGCGAGAGACTTGTACTACAGTTTAAAAGACCAATAAATCCTAC
TGACCAGTCTTCTACATCGTTGATAGTGTACAGTGAAGAATGGTCCATCCATCTTACTTTGATAAAGCTGGTCAAA
AGACTTATGAAAGACATTCTCTCTCATTTTGTAACTTAGACAACCTGAGAGCTAATAACACTAAAGGTTCTTGCCT
ATTAATGTTATAGTTTTGATGGTAAATCAAAATGTGAAGAATCATCTGCAAAATCAGCGTCTGTTTACTACAGTCACT
20 TATGTGTCAACCTATACTGTTACTAGATCAGGCATTAGTGTCTGATGTTGGTGATAGTGCAGGAAAGTTGCAGTTAAAATGT
TTGATGCTTACGTTAATACGTTTTTCACTAACTTTAACGTACCAATGGAAAACTCAAAACTAGTTGCAACTGCAGAA
GCTGAAGTGGCAAGAATGTGTCCTTAGACAATGTCTTATCTACTTTTATTTTCAAGCAGCTCGGCAAGGGTTTGTGATTC
AGATGTAGAACTAAAGATGTTGTTGAATGTCTTAAATTGTCACATCAATCTGACATAGAAGTTACTGGCGATAGTTGTA
ATAACTATATGCTCACCTATAACAAAGTTGAAAACATGACACCCCGTGACCTTGGTGCTTGTATTGACTGTAGTGCAGCT
25 CATATTAATGCGCAGGTAGCAAAAAGTCACAACATTGCTTTGATATGGAACGTTAAAGATTTTATGTCATTGTCTGAACA
ACTACGAAAACAAATACGTAGTGTGCTAAAAAGAATAAATTACCTTTAAGTTGACATGTGCAACTACTAGACAAGTTG
TTAATGTTGTAACAACAAAGATAGCACTTAAAGGGTGGTAAAATTGTTAATAATTGGTTGAAGCAGTTAATTAAGTTACA
CTTGTGTTCTTTTTGTTGCTGCTATTTTCTATTTAATAACCTGTTTATGTCATGTCTAAACATACTGACTTTTCAAG
TGAAATCATAGGATACAAGGCTATTGATGGTGGTGTACTCGTGACATAGCATCTACAGATACTTGTTTTGTAAACAAAC
30 ATGCTGATTTTACACATGGTTTAGCCAGCGTGGTGGTAGTTATACTAATGACAAAGCTTGCCATTGATTGCTGCAGTC
ATAACAAGAGAAGTGGGTTTTGTCGTGCCTGGTTTGCCTGGCAGATATTACGCACAACCTAATGGTGACTTTTTGCATTT
CTTACCTAGAGTTTTTGTGCTGCTGAATGTACAATTTTAAAGATGCTTCTGGTAAAGCCAGTACCATTGTTATGATACCAAT
CAGCTTGTGTTTTGGCTGCTGAATGTACAATTTTAAAGATGCTTCTGGTAAAGCCAGTACCATTGTTATGATACCAAT
GTACTAGAAGGTTCTGTTGCTTATGAAAATTTACGCCCTGACACACGTTATGTGCTCATGGATGGCTCTATTATTCAATT
35 TCCTAACACCTACCTTGAAGGTTCTGTTAGAGTGGTAAACAATTTGATTCTGAGTACTGTAGGCACGGCACTTGTGAAA
GATCAGAAGCTGGTGTGTTGTATCTACTAGTGGTAGATGGGTAACCAATGATTATTACAGATCTTTACCAGGAGTT
TTCTGTGGTGTAGATGCTGTAATTTACTTACTAATATGTTTACCCACTAATCAACCTATTGGTGCTTTGGACATATC
AGCATCTATAGTACTGGTGGTATTGTAGCTATCGTAGTAACATGCCTTGCCTACTATTTATGAGGTTTAGAAGAGCTT
TTGGTGAATACAGTCATGTAGTTGCCTTAAACTTTACTATTCTTATGTCATTCACTGTACTCTGTTTAAACCCAGTT
40 TACTCATTCTTACCTGGTGTATTTCTGTTATTTACTTGTACTTGCATTTTATCTTACTAATGATGTTTCTTTTTAGC
ACATATTCAGTGGATGGTTATGTTACACCTTTAGTACCTTCTGGATAACAATTGCTTATATCATTGTATTTCCACAA
AGCATTCTATTGGTCTTTAGTAATTACCTAAAGAGACGTGTAGTCTTAAATGGTGTTCCTTTAGTACTTTTGAAGAA
GCTGCGCTGTGCACCTTTTGTAAATAAAGAAATGTATCTAAAGTTGCGTAGTGATGTGCTATTACCTCTTACGCAATA
TAATAGATACTTAGCTCTTATAATAAGTACAAGTATTTTAGTGGAGCAATGGATAACAACCTAGCTACAGAGAAGCTGCTT
45 GTTGTCTCTCGAAAGGCTCTCAATGACTTCAGTAACTCAGGTTCTGATGTTCTTTACCAACCACCACAAACCTCTATC
ACCTCAGCTGTTTTGCAGAGTGGTTTTAGAAAAATGGCATTCCCATCTGGTAAAGTTGAGGGTTGTATGGTACAAGTAAC
TTGTGGTACAACCTACACTTAAACGGTCTTTGGCTTGTGACGTAGTTTACTGTCCAAGACATGTGATCTGCACCTCTGAAG
ACATGCTTAAACCTAATTATGAAGATTTACTCATTGTAAGTCTAATCATAATTTCTTGGTACAGGCTGGTAATGTTCAA
CTCAGGGTATTGGACATTCTATGCAAAATTTGTGACTTAAAGCTTAAAGGTTGATACAGCCAATCCTAAGACACCTAAGTA
50 TAAGTTTGTTCGATTCAACCAGGACAGACTTTTTCAGTGTAGCTTGTACAATGGTTACCCATCTGGTGTTTACCAAT
GTGCTATGAGGCCAATTTCACTATTAAGGGTCAATCCTTAAATGGTTCATGTGGTAGTGTGGTTTTAACATAGATTAT
GACTGTGCTCTTTTTGTTACATGCACCATATGGAATTACCAACTGGAGTTCATGCTGGCACAGACTTAGAAGGTAACCT
TTATGGACCTTTTGTGACAGGCAACAGCACAAGCAGCTGGTACGGACACAACCTATTACAGTTAATGTTTTAGCTTGGT
TGTACGCTGCTGTTATAAATGGAGACAGGTGGTTTCTCAATCGATTTACCACAACCTTAAATGACTTTAACCTTGTGGCT
55 ATGAAGTACAATTATGAACCTCTAACACAAGACCATGTTGACATACTAGGACCTCTTCTGCTCAAACTGGAATTGTGCT

TTAGATATGTGTGCTTCATTAAGAATTACTGCAAATGGTATGAATGGACGTACCATATTGGGTAGTGCTTTATTAG
AAGATGAATTTACACCTTTTGATGTTGTTAGACAATGCTCAGGTGTTACTTTCAAAGTGCAAGTAAAAGAACAATCAAG
GGTACACACCACTGGTTGTTACTACAATTTGACTTCACCTTTAGTTTTAGTCCAGAGTACTCAATGGTCTTTGTTCTT
TTTTTTGTATGAAAATGCCTTTTACCTTTTGCTATGGGTATTATTGCTATGTCTGCTTTTGAATGATGTTTGCAAAAC
5 ATAAGCATGCATTTCTCTGTTTGTGTTTGTACCTTCTCTGGCACTGTAGCTTATTTAATATGGTCTATATGCCTGCT
AGTTGGGTGATGCGTATTATGACATGGTTGGATATGGTTGATACTAGTTTGAAGCTAAAAGACTGTGTTATGTATGCATC
AGCTGTAGTGTACTAATCCTTATGACAGCAAGAAGTGTGTATGATGATGGTGTAGGAGAGTGTGGACACTTATGAATG
TCTTGACACTCGTTTATAAAGTTTATTATGGTAATGCTTATAGCAAGCCATTTCCATGTGGGCTCTTATAATCTCTGTT
10 ACTTCTAACTACTCAGGTGTAGTTACAACGTATGTTTTGGCCAGAGGTATTGTTTTATGTGTGTTGAGTATTGCC
TATTTTCTTCATAACTGGTAATACACTTCAGTGTATAATGCTAGTTTATTGTTTCTAGGCTATTTTTGACTTGTTACT
TTGGCCTCTTTGTTACTCAACCGCTACTTTAGACTGACTCTTGGTGTATGATTACTTAGTTTCTACACAGGAGTTT
AGATATATGAATTCACAGGGACTACTCCACCCAAGAATAGCATAGATGCCTTCAAACCTCAACATTAATTTGTTGGGTGT
TGGTGGCAAACCTGTATCAAAGTAGCCACTGTACAGTCTAAAATGTCAGATGTAAAGTGCACATCAGTAGTCTTACTCT
15 CAGTTTTGCAACAACCTCAGAGTAGAATCATCATCTAAATTGTGGGCTCAATGTGTCCAGTTACACAATGACATTCTCTTA
GCTAAAGATACTACTGAAGCCTTTGAAAAATGGTTTCACTACTTTCTGTTTTGCTTTCCATGCAGGGTGTGTAGACAT
AAACAAGCTTTGTGAAGAAATGCTGGACAACAGGGCAACCTTACAAGCTATAGCCTCAGAGTTTAGTTCCCTTCCATCAT
ATGCAGCTTTTGTACTGCTCAAGAAGCTTATGAGCAGGCTGTTGCTAATGGTGATTCTGAAGTTGTTCTTAAAAAGTTG
AAGAAGTCTTTGAATGTGGCTAAATCTGAATTTGACCGTGATGCAGCCATGCAACGTAAGTTGAAAAAGATGGCTGATCA
20 AGCTATGACCCAAATGTATAACAGGCTAGACTGAGGACAAGAGGGCAAAGTTACTAGTGTATGCAGACAATGCTTT
TCACTATGCTTAGAAAGTTGGATAATGATGCACTCAACAACATTATCAACAATGCAAGAGATGGTTGTGTTCCCTTGAAC
ATAATACCTTACAACAGCAGCCAACTAATGGTTGCATACCAGACTATAACACATATAAAAAATACGTGTGATGGTAC
AACATTTACTTATGCATCAGCATTGTGGGAAATCCAACAGTTGTAGATGCAGATAGTAAAATTGTTCAACTTAGTGA
TTAGTATGGACAATTCACCTAATTTAGCATGGCCTTATTGTAACAGCTTTAAGGGCCAATTCTGCTGTCAAATTACAG
25 AATAATGAGCTTAGTCCTGTTGCACTACGACAGATGTCTTGTGCTGCCGTAACACAACTGCTTGCATGATGACAA
TGCGTTAGCTTATTACAACACAACAAAGGGAGGTAGTTTGTACTTGCATGTTATCCGATTTACAGGATTTGAAATGGG
CTAGATCCCTAAGAGTGTGAACTGGTACTATCTATACAGAACTGGAACCACCTGTAGGTTTGTACAGACACACCT
AAAGGTCCTAAAGTGAAGTATTATACCTTTATTAAGGATTAAACAACCTAAATAGAGGTATGGTACTTGGTGTAGTTAGC
TGCCACAGTACGCTACAAGCTGGTAATGCAACAGAAGTGCCTGCCAATTCAACTGTATTATCTTTCTGTGCTTTTGTG
TAGATGCTGCTAAAGCTTACAAGATTATCTAGCTAGTGGGGGACAACCAATCACTAATTGTGTTAAGATGTTGTGTACA
30 CACACTGGTACTGGTCAAGCAATAACAGTTACACCGGAAGCCAATATGGATCAAGAATCCTTTGGTGGTGCATCGTGTG
TCTGTACTGCCGTTGCCACATAGATCATCCAATCCTAAAGGATTTTGTGACTTAAAAGGTAAGTATGTACAATACCTA
CAACTTGTGCTAATGACCCTGTGGGTTTTACTTAAAAACACAGTCTGTACCGTCTGCCGATGTGGAAGGTTATGGC
TGTAAGTTGTGATCAACTCCGCGAACCCATGCTTCAGTCACTGATGCACAATCGTTTTTAAACGGGTTTGCAGGTAAGT
GCAGCCCGTCTTACACCGTGCAGGACAGGCACTAGTACTGATGTCGTATACAGGGCTTTTGCATCTACAATGATAAAGT
35 AGCTGGTTTTGCTAAATCCTAAAACTAATTGTTGCTTCCAAGAAAAGGACGAAGATGACAATTTAATTGATTCTT
ACTTTGTAGTTAAGAGACACACTTTCTCTAACTACCAACATGAAGAAACAAATTTATAATTTACTTAAAGGATTGTCCAGCT
GTTGCTAAACATGACTTCTTTAAGTTTAGAATAGACGGTGACATGGTACCACATATATCACGTCAACGCTTACTAAATA
ACAATTTGTGATGATGATTATTTCAATAAAAAGGACTGGTATGATTTGTAGAAAACCCAGATATATTACGCGTATAC
40 GCCAACTTAGGTGAACGTGTACGCCAAGCTTTGTTAAAAACAGTACAATCTGTGATGCCATGCGAAATGCTGGTATTGT
TGGTGTACTGACATTAGATAATCAAGATCTCAATGGTAACTGGTATGATTTCCGGTGAATTCATACAAAACCCAGGTA
GTGGAGTTCCTGTTGTAGATTCTTATTATTCATTGTTAATGCCTATATTAACCTTGACCAGGGCTTAACTGCAGAGTCA
CATGTTGACACTGACTTAAACAAAGCCTTACATTAAGTGGGATTTGTTAAAAATGACTTCACGGAAGAGAGGTTAAAACT
45 CTTTGACCGTATTTTAAATATTGGGATCAGACATACCACCAAAATTGTGTTAACTGTTTGGATGACAGATGCATTCTGC
ATTGTGCAAACCTTAAATGTTTTATTCTACAGTGTCCCACTTACAAGTTTTGGACCACTAGTGAGAAAAATATTTGTT
GATGGTGTCCATTTGTAGTTTCACTGGATACCCTTCAGAGAGCTAGGTGTTGTACATAATCAGGATGTAACCTTACA
TAGCTCTAGACTTAGTTTTAAGGAATTAAGTGTATGCTGCTGACCTGCTATGCACGCTGCTTCTGGTAATCTATTAC
TAGATAAACGCACTACGTGCTTTTCACTAGCTGCACTTACTAACAATGTTGCTTTTCAAACCTGTCAAACCCGGTAATTTT
AACAAAGACTTCTATGACTTTGCTGTGCTAAGGGTTTCTTAAAGGAAGGAAGTTCTGTTGAATTTAAACACTTCTTCTT
50 TGCTCAGGATGGTAATGCTGCTATCAGCGATTATGACTACTATCGTTATAATCTACCAACAATGTGTGATATCAGACAAC
TACTATTTGTAGTTGAAGTTGTTGATAAGTACTTTGATTGTTACGATGGTGGCTGATTAATGCTAACCAAGTCAATCGTC
AACAACTAGACAAATCAGCTGGTTTTCCATTTAATAAATGGGGTAAGGCTAGACTTTATTATGATTCAATGAGTTATGA
GGATCAAGATGCACTTTTCGCATATACAAAACGTAATGTCATCCCTACTATAACTCAAATGAATCTTAAAGTATGCCATTA
55 GTGCAAAGAATAGAGCTCGCACCGTAGCTGGTGTCTATCTGTAGTACTATGACCAATAGACAGTTTATCAAAAAATTA
TTGAAATCAATAGCCGCCACTAGAGGAGCTACTGTAGTAATTGGAACAAGCAAATTTCTATGGTGGTTGGCAACATGTT

AAAACTGTTTATAGTGATGTAGAAAACCTCACCTTATGGGTTGGGATTATCCTAAATGTGATAGAGCCATGCCTAACA
TGCTTAGAATTATGGCCTCACTTGTCTTCTGCTCGAAACATACAACGTGTTGTAGCTTGTACACCGTTTCTATAGATTA
GCTAATGAGTGTGCTCAAGTATTGAGTAAAATGGTCATGTGTGGCGGTTCACTATATGTTAAACCAGGTGGAACCTCATC
AGGAGATGCCACAACCTGCTTATGCTAATAGTGTGTTTAAACATTTGTCAAGCTGTCACGGCCAATGTTAATGCACTTTTAT
5 CTACTGATGGTAACAAAATTGCCGATAAGTATGTCCGCAATTTACAACACAGACTTTATGAGTGTCTCTATAGAAATAGA
GATGTTGACACAGACTTTGTGAATGAGTTTTACGCATATTTGCGTAAACATTTCTCAATGATGATACTCTCTGACGATGC
TGTTGTGTTTTCAATAGCACTTATGCATCTCAAGGTCTAGTGGCTAGCATAAAGAACCTTAAAGTCAGTCTTTATTATC
AAAACAATGTTTTATGTCTGAAGCAAAATGTTGGACTGAGACTGACCTTACTAAAGGACCTCATGAATTTTGTCTCAA
10 CATACAATGCTAGTTAAACAGGGTGATGATTATGTGTACCTTCTTACCAGATCCATCAAGAATCCTAGGGGCCGGCTG
TTTTGTAGATGATATCGTAAAAACAGATGGTACACTTATGATTGAACGGTTCGTGCTTTAGCTATAGATGCTTACCAC
TACTAAACATCCTAATCAGGAGTATGCTGATGCTTTTCAATTTGACTTACAATACATAAGAAAGCTACATGATGAGTTA
ACAGGACACATGTTAGACATGATTCTGTTATGCTTACTAATGATAACACTTCAAGGTATTGGGAACCTGAGTTTTATGA
GGCTATGTACACACCGCATACAGTCTTACAGGCTGTTGGGGCTTGTTCTTTGCAATTCACAGACTTCATTAAGATGTG
15 GTGCTTGACATACGTAGACCATTCTTATGTTGAAATGCTGTTACGACCATGTCATATCAACATCACATAAATTAGTCTTG
TCTGTTAATCCGTATGTTTGAATGCTCCAGGTTGTGATGTCACAGATGTGACTCAACTTACTTAGGAGGTATGAGCTA
TTATTGTTAAATCACATAAACCACCCATTAGTTTTCCATTGTGTGCTAATGGACAAGTTTTGGTTTATATAAAAATACAT
GTGTTGGTAGCGATAATGTTACTGACTTTAATGCAATTGCAACATGTGACTGGACAAATGCTGGTGATTACATTTTAGCT
AACACCTGTACTGAAAAGACTCAAGCTTTTTGCAGCAGAAACGCTCAAAGCTACTGAGGAGACATTTAAACTGTCTTATGG
20 TATTGCTACTGTACGTGAAGTGCTGTCTGACAGAGAATTACATCTTTCATGGGAAGTTGGTAAACCTAGACCACCACTTA
ACCGAAATTATGTCTTACTGTTTATCGTGTAACTAAAAACAGTAAAGTACAAATAGGAGAGTACACCTTTGAAAAAGGT
GACTATGGTGATGCTGTTGTTTACCAGGTTACAACAACCTACAAATTAATGTTGGTGATTATTTTGTGCTGACATCACA
TACAGTAATGCCATTAAGTGCACCTACACTAGTGCCACAAGAGCACTATGTTAGAATTACTGGCTTATACCCAACACTCA
ATATCTCAGATGAGTTTTCTAGCAATGTTGCAAATTATCAAAGGTTGGTATGCAAAAAGTATTCTACACTCCAGGGACCA
25 CCTGGTACTGGTAAAGTCAATTTGCTATTGGCCTAGCTCTACTACCTTCTGCTCGCATAGTGTATACAGCTTGCTC
TCATGCCGCTGTTGATGCACTATGTGAGAAGGCATTAATATTTGCTATAGATAAATGTAGTAGAATTATACCTGCAC
GTGCTCGTAGATTGTTTTGATAAATTCAAAGTGAATTCAACATTAGAACAGTATGTCTTTTGTACTGTAATGCATTG
CCTGAGACGACAGCAGATATAGTTGTCTTGTGATAAATTTCAATGGCCACAAATTATGATTTGAGTGTGTAATGCCAG
ATTACGTGCTAAGCACTATGTGTACATTGGCGACCCTGCTCAATTACCTGCACCACGCACATTGCTAATAAGGGCACAC
TAGAACCGAATATTTCAATTCAGTGTGTAGACTTATGAAAACCTATAGGTCCAGACATGTTCTCGGAACTTGTCCGGCGT
30 TGTCTGCTGAAATTTGTTGACACTGTGAGTGCTTTGGTTTATGATAATAAGCTTAAAGCACATAAAGACAAATCAGCTCA
ATGCTTTAAAATGTTTTATAAGGGTGTATCACGCATGATGTTTCATCTGCAATTAACAGGCCACAAATAGGCGTGGTAA
GAGAATTCCTTACAGTAACCCTGCTTGGAGAAAAGCTGTCTTTATTTACCTTATAATTCACAGAATGCTGTAGCCTCA
AAGATTTTGGGACTACCAACTCAAACCTGTTGATTTCACAGGGCTCAGAATATGACTATGTCATATTCACTCAAACCAC
TGAAACAGCTCACTCTTGTAATGTAACAGATTTAATGTTGCTATTACCAGAGCAAAAAGTAGGCATACCTTGCATAATGT
35 CTGATAGAGACCTTTATGACAAGTTGCAATTTACAAGTCTTCAAATTCACGTAGGAATGTGGCAACTTTACAAGCTGAA
AATGTAACAGGACTCTTAAAGATTGTAGTAAGGTAATCACTGGGTTACATCCTACACAGGCACCTACACACCTCAGTGT
TGACACTAAATCAAACCTGAAGGTTTATGTGTTGACATACCTGGCATACTAAGGACATGACCTATAGAAGACTCATCT
CTATGATGGGTTTTAAAATGAATTATCAAGTTAATGTTACCCTAACATGTTTATCACCCGGAAGAAGCTATAAGACAT
GTACGTGCATGGATTGGCTTCGATGTCGAGGGGTGCATGCTACTAGAGAAGCTGTTGGTACCAATTTACCTTACAGCT
40 AGGTTTTTCTACAGGTGTTAACCTAGTTGCTGTACCTACAGGTTATGTTGATACACCTAATAATACAGATTTTCCAGAG
TTAGTGCTAAACCACCGCCTGGAGATCAATTTAAACACCTCATACCCTTATGTACAAAGGACTTCTTGGAAATGTAGTG
CGTATAAAGATTGTACAAATGTTAAGTGACACACTTAAAAATCTCTGACAGAGTCGATTTTGTCTTATGGGCACATGG
CTTTGAGTTGACATCTATGAAGTATTTGTGAAAATAGGACCTGAGCGCACCTGTTGTCTATGTGATAGACGTGCCACAT
GCTTTTCCACTGCTTCAGACACTTATGCCTGTTGGCATCATTCTATTGGATTTGATTACGTCTATAATCCGTTTATGATT
45 GATGTTCAACAATGGGGTTTTACAGGTAACCTACAAAGCAACCATGATCTGTATTGTCAAGTCCATGGTAATGCACATGT
AGCTAGTTGTGATGCAATCATGACTAGGTGTCTAGCTGTCCACGAGTGCTTTGTTAAGCGTGTGACTGGACTATTGAAT
ATCCTATAATTGGTGATGAACTGAAGATTAATGCGGCTGTGAGAAAGTTCAACACATGGTTGTTAAAGCTGCATTATTA
GCAGACAAATCCCAGTCTTTCACGACATTGGTAACCTTAAAGCTATTAAGTGTGTACCTCAAGCTGATGTAGAATGGAA
50 GTTCTATGATGCACAGCCTTGTAGTGACAAAGCTTATAAAAATAGAAGAATTATTCTATTCTTATGCCACACATTCTGACA
AATTCACAGATGGTGTATGCCTATTTTGGAAATTGCAATGTCGATAGATATCCTGCTAATTCATTGTTTGTAGATTTGAC
ACTAGAGTGCTATCAACCTTAACTTGCCTGGTTGTGATGGTGGCAGTTTGTATGTAAATAAACATGCATTCCACACACC
AGCTTTTGATAAAAAGTGCTTTTGTAAATTTAAAAAATTACCATTTTCTATTACTCTGACAGTCCATGTGAGTCTCATG
GAAAAAAGTAGTGTGAGATATAGATTATGTACCACTAAAGTCTGCTACGTGATAAACCGTTGCAATTTAGGTGGTGTCT
55 GTCTGTAGACATCATGCTAATGAGTACAGATTGTATCTCGATGCTTATAACATGATGATCTCAGCTGGCTTTAGCTTGTG
GGTTTACAAACAATTTGATACTTATAACCTCTGGAACACTTTTACAAGACTTCAGAGTTTAGAAAATGTGGCTTTAATG

TTGTAATAAGGGACACTTTGATGGACAACAGGGTGAAGTACCAGTTTCTATCATTAACTGTTTACACAAAAGTT
GATGGTGTGATGTAGAATTGTTTAAAAATAAAACAACATTACCTGTTAATGTAGCATTGAGCTTTGGGCTAAGCGCAA
CATTAAACCAGTACCAGAGGTGAAAATACTCAATAATTTGGGTGTGGACATTGCTGCTAATACTGTGATCTGGGACTACA
AAAGAGATGCTCCAGCACATATATCTACTATTGGTGTGTTCTATGACTGACATAGCCAAGAAACCAACTGAAACGATT
5 TGTGCACCACTACTGTCTTTTTGATGGTAGAGTTGATGGTCAAGTAGACTTATTTAGAAAATGCCGTAATGGTGTCT
TATTACAGAAGGTAGTGTAAAGGTTTACAACCATCTGTAGTCCCAAACAAGCTAGTCTAATGGAGTCACATTAATTG
GAGAAGCCGTAAAAACACAGTTCAATTATTATAAGAAAGTTGATGGTGTGCAACAATTACCTGAAACTACTTTACT
CAGAGTAGAAATTTACAAGAATTTAAACCCAGGAGTCAAATGAAAATTGATTTCTTAGAATTAGCTATGGATGAATTCAT
10 TGAACGGTATAAATTAGAAGGCTATGCCTTCGAACATATCGTTTATGGAGATTTTAGTCATAGTCAGTTAGGTGGTTTAC
ATCTACTGATTGGACTAGCTAAACGTTTTAAGGAATCACCTTTTGAATTAGAAGATTTTATTCTATGGACAGTACAGTT
AAAACTATTTACATAACAGATGCGCAAACAGGTTTCATCTAAGTGTGTGTTCTGTTATTGATTATTACTTGTATGATT
TGTTGAAATAATAAAATCCCAAGATTTATCTGTAGTTTCTAAGGTTGCAAAGTACTATTGACTATACAGAAATTTTAT
TTATGCTTTGGTGTAAGATGGCCATGTAGAAACATTTTACCAAATTTACAATCTAGTCAAGCGTGGCAACCGGGTGT
15 GCTATGCCTAATCTTTACAAAATGCAAAGAATGCTATTAGAAAAGTGTGACCTTCAAATTTAGGTGATAGTGAACATT
ACCTAAAGGCATAATGATGAATGTCGCAAATATACTCAACTGTGCAATTTTAAACACATTAACATTAGCTGTACCCT
ATAATATGAGAGTTATACATTTTGGTGCTGGTTCTGATAAAGGAGTTGCACCAGGTACAGCTGTTTTAAGACAGTGGTTG
CCTACGGGTACGCTGCTTGTGATTAGATCTTAATGACTTTGTCTCTGATGCAGATTCAACTTTGATTGGTGATTGTGC
AACTGTACATACAGCTAATAAATGGGATCTCATTATTAGTGATATGTACGACCCTAAGACTAAAAATGTTACAAAAGAAA
20 ATGACTCTAAAGAGGGTTTTTCACTTACATTTGTGGGTTTATACAACAAAAGCTAGCTCTTGGAGTTCCGTGGCTATA
AAGATAACAGAACATTCTTGAATGCTGATCTTTATAAGCTCATGGGACACTTCGCATGGTGGACAGCTTTGTTACTAA
TGTGAATGCGTCATCATCTGAAGCATTTTTAATTGGATGTAATTATCTTGGCAAACACGCGAACAATAAGATGGTTATG
TCATGCATGCAAATTACATTTTTGGAGGAATACAAATCCAATTCAGTTGTCTTCTATTCTTTATTTGACATGAGTAAA
TTCCCTTAAATTAAGGGGACTGCTGTTATGTCTTTAAAAGAAGTCAAATCAATGATATGATTTTATCTCTCTTAG
25 TAAAGGTAGACTTATAATTAGAGAAAACAACAGAGTTGTTATTTCTAGTGATGTTCTTGTAACTAAACGAACAATG
TTGTTTTTCTGTTTTATTGCCACTAGTCTCTAGTCAGTGTGTTAATTTTACAAACAGAACTCAATTACCCTCTGCATA
CACTAATCTTTACACGTGGTGTATTACCCTGACAAAGTTTTAGATCCTCAGTTTTACATTCAACTCAGGACTTGT
TCTTACCTTTCTTTCCAATGTTACTTGGTTCCATGCTATACATGTCTCTGGGACCAATGGTACTAAGAGGTTTGATAAC
CCTGTCTACCATTTAATGATGGTGTATTGTTGCTTCCACTGAGAAGTCTAACATAATAAGAGGCTGGATTTTTGGTAC
TACTTTAGATTGCAAGACCCAGTCCCTACTTATTGTTAATAACGCTACTAATGTTGTTATTAAGTCTGTGAATTTCAAT
30 TTTGTAATTATCCATTTTTGGGTGTTTATTACCACAAAAACAACAAAAGTTGGATGGAAAGTGAGTTCAGAGTTTATTCT
AGTGCGAATAATTGCACTTTTGAATATGTCTCTCAGCCTTTCTTATGGACCTTGAAGGAAAACAGGGTAATTTCAAAAA
TCTTAGTGAATTTGTGTTAAGAATATTGATGGTTATTTTAAAATATATTCTAAGCACACGCCTATTAATTTAGTGCGTG
ATCTCCCTCAGGGTTTTTCGGCTTTAGAACCATTGGTAGATTTGCCAATAGGTATTAACATCACTAGGTTTCAAACCTTA
CTTGCTTTACATAGAAGTTATTGACTCCTGGTGATTCTTCTCAGGTTGGACAGCTGGTGTGACGCTTATTATGTGGG
35 TTATCTTCAACCTAGGACTTTTCTATTAATAATAATGAAAATGGAACCATTACAGATGCTGTAGACTGTGCACCTTGACC
CTCTCTCAGAAACAAAGTGTACGTTGAAATCCTTCACTGTAGAAAAGGAATCTATCAAACCTTCAACTTTAGAGTCCAA
CCAACAGAATCTATTGTTAGATTTCTAATAATTACAACTTGTGCCCTTTGGTGAAGTTTTAACGCCACCAGATTTGC
ATCTGTTTATGCTTGGAACAGGAAGAGAATCAGCAACTGTGTTGCTGATTATTCTGTCTATATAATTCCGCATCATT
CCACTTTAAGTGTTATGGAGTGTCTCTACTAAATTAATGATCTCTGCTTACTAATGTCTATGCAGATTCATTTGTA
40 ATTAGAGGTGATGAAGTCAGACAAATCGCTCCAGGGCAAACCTGGAACGATTGCTGATTATAATTATAAATACCAGATGA
TTTTACAGGCTGCGTTATAGCTTGAATCTAACAATCTTGATTCTAAGGTTGGTGGTAATTATAAATACCAGATGA
TGTTTAGGAAGTCTAATCTCAAACCTTTTGGAGAGATATTTCAACTGAAATCTATCAGGCCGGTAGCACACCTTGTAA
GGTGTAAAGGTTTTAATTGTTACTTTCTTTACAATCATATGGTTTCCAACCACTTATGGTGTGGTTACCAACCATA
CAGAGTAGTAGTACTTTCTTTGAACTTCTACATGCACCAGCAACTGTTTGTGGACCTAAAAAGTCTACTAATTTGGTTA
45 AAAACAAATGTGTCAATTTCAACTTCAATGGTTTAAACAGGCACAGGTGTTCTTACTGAGTCTAACAAAAAGTTTCTGCCT
TTCCAACAATTTGGCAGAGACATTGCTGACACTACTGATGCTGTCCGTGATCCACAGACACTTGAGATTCTTGACATTAC
ACCATGTTCTTTGGTGGTGTGAGTGTATAACACCAGGAACAAATACTTCAATCAGGTTGCTGTTCTTTATCAGGGTG
TAACTGCACAGAAGTCCCTGTTGCTATTATGCAGATCAACTTACTCTACTTGGCGTGTTTATTCTACAGGTTCTAAT
GTTTTTCAAACACGTGCAGGCTGTTAATAGGGGCTGAATATGTCAACAACCTCATATGAGTGTGACATACCCATTGGTGC
50 AGGTATATGCGCTAGTTATCAGACTCAGACTAATTTCTCCTCGGCGGGCACGTAGTGTAGCTAGTCAATCCATCATTGCCT
ACACTATGTCACTTGGTGCAGAAAATTCAGTTGCTTACTCTAATAACTCTATTGCCATACCCACAAATTTACTATTAGT
GTTACCACAGAAATTTACCAGTGTCTATGACCAAGACATCAGTAGATTGTACAATGTACATTTGTGGTGATTCAACTGA
ATGCAGCAATCTTTTGTGCAATATGGCAGTTTTGTACACAATTAACCGTGCTTAACTGGAATAGCTGTTGAACAAG
ACAAAAACCCAAAGAAGTTTTTGCAAGTCAAACAAATTTACAAAAACCACCAATTAAGATTTTGGTGGTTTTAAT
55 TTTTCACAATATTACCAGATCCATCAAACCAAGCAAGAGGTCATTTATTGAAGATCTACTTTTCAACAAAGTGACACT

TGCAGATGCTGGCTTCATCAAACAATATGGTGATTGCCTTGGTGATATTGCTGCTAGAGACCTCATTTGTGCACAAAAGT
TTAACGGCCTTACTGTTTTGCCACCTTTGCTCACAGATGAAATGATTGCTCAATACACTTCTGCACTGTTAGCGGGTACA
ATCACTTCTGTTGGACCTTTGGTGCAGGTGCTGCATTACAAATACCATTTGCTATGCAAATGGCTTATAGGTTAATGG
TATTGGAGTTACACAGAATGTTCTCTATGAGAACCAAAAAATTGATTGCCAACCAATTAATAGTGCTATTGGCAAAATC
5 AAGACTCACTTCTCCACAGCAAGTGCCTTGGAAAACCTCAAGATGTGGTCAACCAAAATGCACAAGCTTTAAACACG
CTTGTTAAACAACCTTAGCTCCAATTTTGGTGCATTTCAAGTGTTTAAATGATATCCTTTCACGTCTTGACAAAAGTTGA
GGCTGAAGTGCAAATTGATAGGTTGATCACAGGCAGACTTCAAAGTTTGCAGACATATGTGACTCAACAATTAATTAGAG
CTGCAGAAATCAGAGCTTCTGCTAATCTTGTCTATTAAAATGTCAGAGTGTGACTTGGACAATCAAAAAGAGTTGAT
10 TTTTGTGAAAAGGGCTATCATCTTATGTCCTCCCTCAGTCAGCACCTCATGGTGTAGTCTTCTTGCATGTGACTTATGT
CCCTGCACAAGAAAAGAACTTCACAACCTGCTCCTGCCATTTGTCATGATGGAAAAGCACACTTTCCTCGTGAAGGTGTCT
TTGTTTCAAATGGCACACACTGGTTTGAACACAAAGGAATTTTATGAACCACAAATCATTACTACAGACAACACATTT
GTGTCTGGTAACTGTGATGTTGTAATAGGAATTGTCAACAACACAGTTTATGATCCTTTGCAACCTGAATTAGACTCATT
CAAGGAGGAGTTAGATAAATATTTAAGAATCATACATCACCAGATGTTGATTTAGGTGACATCTCTGGCATTAAATGCTT
CATTGTAAAACATTCAAAAAGAAATTGACCGCTCAATGAGGTTGCCAAGAATTTAAATGAATCTCTCATCGATCTCCAA
15 GAACCTGGAAAGTATGAGCAGTATATAAAATGGCCATGGTACATTTGGCTAGGTTTTATAGCTGGCTTGATTGCCATAGT
AATGGTGACAATTATGCTTTGCTGTATGACCAGTTGCTGTAGTTGTCTCAAGGGCTGTTGTTCTTGTGGATCCTGCTGCA
AATTTGATGAAGACGACTCTGAGCCAGTGTCAAAGGAGTCAAATTACATTACACATAAACGAACTTATGGATTTGTTA
TGAGAATCTTACAATTGAACTGTAACCTTTGAAGCAAGGTGAAATCAAGGATGCTACTCCTTCAGATTTTGTTCGCGCT
ACTGCAACGATACCGATAACAAGCCTCACTCCCTTCGGATGGCTTATTGTTGGCGTTGCACTTCTTGTGTTTTTCAGAG
20 CGCTTCCAAAATCATAACCCTCAAAAAGAGATGGCAACTAGCACTCTCCAAGGGTGTCACTTTGTTTGAACCTTGCTGT
TGTTGTTTGAACAGTTTACTCACACCTTTTGTCTGTTGCTGCTGGCCTTGAAGCCCTTTTCTCTATCTTTATGCTTTA
GTCTACTTCTTGCAAGATATAAACTTTGAAGAATAATAATGAGGCTTTGGCTTTGCTGGAAATGCCGTTCCAAAACCC
ATTACTTTATGATGCCAACTATTTTCTTGTGGCATACTAATTGTTACGACTATTGTATACCTTACAATAGTGTAACCT
CTTCAATTGTCATTACTTCAGGTGATGGCACAACAAGTCTATTTCTGAACATGACTACCAGATTGGTGGTTATACTGAA
25 AAATGGGAATCTGGAGTAAAAGACTGTGTTGTATTACACAGTACTTCACTTCAGACTATTACCAGCTGACTCAACTCA
ATTGAGTACAGACTGGTGTGAACATGTTACCTTCTCATCTACAATAAAAATTGTTGATGAGCCTGAAGAACATGTCC
AAATTCACACAATCGACGGTTCACCCGGAGTTGTTAATCCAGTAATGGAACCAATTTATGATGAACCGACGACGACTACT
AGCGTGCCTTTGTAAGCACAAGCTGATGAGTACGAACTTATGTACTCATTCTGTTTCGGAAGAGACAGGTACGTTAATAGT
TAATAGCGTACTTCTTTTTCTGCTTTCGTGGTATTCTTGTAGTTACTAGCCATCCTTACTGCGCTTCGATTGTGTG
30 CGTACTGCTGCAATATTGTTAACGTGAGTCTTGTAAAACCTTCTTTTTACGTTTACTCTCGTGTAAAATCTGAATTCT
TCTAGAGTTCCTGATCTTCTGGTCTAAACGAACCTAAATATTATATTAGTTTTCTGTTTGGAACTTTAATTTTAGCCATG
GCAGATTCACCGTACTATTACCGTTGAAGAGCTTAAAAGCTCCTTGAACAATGGAACCTAGTAATAGGTTTCTATT
CCTTACATGGATTTGCTTCTACAATTTGCCTATGCCAACAGGAATAGGTTTTGTATATAATTAAGTTAATTTTCTCT
GGCTGTTATGGCCAGTAACTTTAGCTTTTGTGCTTGTGCTGTTTACAGAATAAATTGGATCACCGGTGGAATTGCT
35 ATCGCAATGGCTTGTCTTGTAGGCTTGTGGCTCAGCTACTTCATTGCTTCTTTCAGACTGTTTGCAGCTACGCGTTC
CATGTGGTCATTCAATCCAGAACTAACATTCTTCAACGTGCCACTCCATGGCACTATTCTGACCAGACCGCTTCTAG
AAAGTGAACCTCGTAATCGGAGCTGTGATCCTTCGTGGACATCTTCGATTGCTGGACACCATCTAGGACGCTGTGACATC
AAGGACCTGCCTAAAGAAATCACTGTTGTACATCACGAACGCTTCTTATTACAAATTGGGAGCTTCGACGCGTGTAGC
AGGTGACTCAGTTTTGCTGCATACAGTGCCTACAGGATTGGCAACTATAAATTAACACAGACCATTCCAGTAGCAGTG
40 ACAATATTGCTTTGCTGTACAGTAAGTGACAACAGATGTTTTCATCTCGTTGACTTTCAGGTTACTATAGCAGAGATATT
ACTAATTATTATGAGGACTTTTAAAGTTTCCATTTGGAATCTTGATTACATCATAAACCTCATAAATTAATAATTTATCTA
AGTCACTAACTGAGAATAAATATTCTCAATTAGATGAAGAGCAACCAATGGAGATTGATTAACGAACATGAAAATTTATT
CTTTCTTGGCACTGATAACACTCGCTACTTGTGAGCTTATCACTACCAAGAGTGTGTTAGAGGTACAACAGTACTTTT
AAAAGAACCTTGTCTTCTGGAACATACGAGGGCAATTCACCATTTTCATCTCTAGCTGATAACAAATTTGCACTGACTT
45 GCTTTAGCACTCAATTTGCTTTTGTCTGCTGACGGCGTAAAACACGTCTATCAGTTACGTGCCAGATCAGTTTACCT
AACTGTTTATCAGACAAGAGGAAGTTCAAGAATTTACTCTCAATTTTCTTATTGTTGCGGCAATAGTGTATAAC
ACTTTGCTTACACTCAAAAGAAAGACAGAATGATTGAACTTTCATTAATTGACTTCTATTTGTGCTTTTTAGCCTTTCT
GCTATTCCTGTTTTAATTATGCTTATTATCTTTGGTTCTCACTTGAACCTGCAAGATCATAATGAACTTGTACAGCCT
AAACGAACATGAAATTTCTGTTTTCTTAGGAATCATCACAACCTGTAGCTGCATTTACCAAGAATGTAGTTTACAGTCA
50 TGACTCAACATCAACCATATGTAGTTGATGACCCGTGCTTATCACTTCTATTCTAAATGGTATATTAGAGTAGGAGC
TAGAAAATCAGCACCTTAATTGAATTGTGCGTGGATGAGGCTGGTTCTAAATCACCCATTAGTACATCGATATCGGTA
ATTATACAGTTTCTGTTTACCTTTTACAATTAATTGCCAGAAACCTAAATTTGGGTAGTCTTGTAGTGCGTTGTTGCTT
TATGAAGACTTTTTAGAGTATCATGACGTTCTGTTGTTTTAGATTTTCATCTAAACGAACAAACAACTAAAATGTCTGA
TAATGGACCCCAAAATCAGCGAAATGCACCCCGCATTACGTTTGGTGGACCTCAGATTCAACTGGCAGTAACCAGAATG
55 GAGAACGCAAGTGGGGCGGATCAAAACAACGTGCGCCCAAGGTTTACCAATAATACTGCGTCTTGGTTACCGCTCTC

ACTCAACATGGCAAGGAAGACCTTAAATTCCTCGAGGACAAGGCGTTCCAATTAACACCAATAGCAGTCGAGATGACCA
AATTGGCTACTACCGAAGAGCTACCAGACGAATTCGTGGTGGTGACGGTAAAATGAAAGATCTCAGTCCAAGATGGTATT
TCTACTACCTAGGAAGCTGGGCCAGAAGCTGGACTTCCCTATGGTGTAAACAAAGACGGCATCATATGGGTTGCAACTGAG
5 GGAGCCTTGAATACACAAAAGATCACATTGGCACCCGCAATCCTGCTAACAATGCTGCAATCGTGTACAACCTCCTCA
AGGAACAACATTGCCAAAAGGCTTCTACGCAGAAGGGAGCAGAGGCGGCAGTCAAGCCTCTTCTCGTTCCTCATCACGTA
GTCGCAACAGTTCAAGAAATCAACTCCAGGCAGCTCTAACGAACTTCTCCTGCTAGAATGGCTGGCAATGGCGGTGAT
GCTGCTCTTGTCTTGTCTGCTTACAGATTGAACCAGCTTGAGAGCAAAATGTCTGGTAAAGGCCAACACAACAAGG
CCAACTGTCACTAAGAAATCTGCTGCTGAGGCTTCTAAGAAGCCTCGCAAAAACGTAAGTCCACTAAAGCATAACAATG
10 TAACACAAGCTTTCGGCAGACGTGGTCCAGAACAAACCAAGGAAATTTGGGGACCAGGAACTAATCAGACAAGGAACT
GATTACAACATTGGCCGCAATTGCACAATTTGCCCCAGCGCTTTCAGCGTCTTTCGGAATGTCGCGCATTGGCATGGA
AGTCACACCTTCGGGAACGTGGTTGACCTACACAGGTGCCATCAAATTTGGATGACAAAGATCCAAATTTCAAAGATCAAG
TCATTTTGTGAATAAGCATATTGACGCATACAAAACATTTCCACCAACAGAGCCTAAAAAGGACAAAAGAAGAAGGCT
GATGAAACTCAAGCCTTACCGCAGAGACAGAAGAACAGCAAAGTGTGACTCTTCTCCTGCTGCAGATTTGGATGATTT
CTCCAAACAATTGCAACAATCCATGAGCAGTGTGACTCAACTCAGGCCTAACTCATGCAGACCACACAAGGCAGATGG
15 GCTATATAAACGTTTTCGCTTTCCGTTTACGATATATAGTCTACTCTTGTGAGAATGAATTCTCGTAACTACATAGCA
CAAGTAGATGTAGTTAACTTTAATCTCACATAGCAATCTTTAATCAGTGTGTAACATTAGGGAGGACTTGAAAGAGCCAC
CACATTTTACCGAGGCCACGCGGAGTACGATCGAGTGTACAGTGAACAATGCTAGGGAGAGCTGCCTATATGGAAGAGC
CCTAATGTGTAATAATTTAGTAGTGCTAACCCATGTGATTTAATAGCTTCTTA

20 SEQ ID NO: 21

>Гликопротеин поверхности QX12069.1, из генома под номером доступа MW520923
MFVFLVLLPLVSSQCVNFTNRTQLPSAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLP
FNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSTQSLLVNATNVVIVKCEQFCNYPFLGVYHKNKSWMESEFRVYSSANNCTFEY
25 VSQPFLMDLEKQGNFKNLSEFVKIDGYFKIYKHTPINLVRDLQGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLALHRSYLTPGDSSSG
WTAGAAAYVGYLQPRFTLLKYNENGTITDAVDCALDPLSEKTKLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFN
ATRFASVYAWNRKRISNCVADYVLYNSASFSTFKCYGVSPKLNLDLFTNVYADSFVIRGDEVQRQIAPGQGTIADYNYKLPDD
FTGCVIAWNSNLDLQVGNVNYLYRFLFRKSNLKPFRDISTEIYQAGSTPCNGVKGFNCYFPLQSYGFQPTYGVGYQPYRVVVL
SFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQGFGRDIADTTDAVRDPQTLILDITPCSFGGVSVIT
PGTNTSNQVAVLYQVNVCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGNSVNFQTRAGCLIGAEYVNNSECDIPIGAGICASYQTQTNPRR
30 ARSVASQSIAYTMSLGAENSVAYSNNIAIPTNFTISVTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECNLLLQYGSFCTQLNRALTGIA
VEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLCAQKFNGL
TVLPPLLTDEMIQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTVQNVLYENQKLIANQFNIAIGKIQDLSSTAS
ALGKLDVNVQNAQALNTLVKQLSSNFGAIVSNDILSRDLKVEAEVQIDRLITGRQLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAAIKM
SECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSPQSAFHGVVFLHVTYVPAQEKNFHTTAPAICHDKAHFPREGVVFVSNGTHWFVTQRNFYE
35 PQIITDNTFVSGNCDVVIGVNNVTYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVLGDISGINASFVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLID
LQELGKYEYQIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVKGVKLVHYT

SEQ ID NO: 22

>Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2, изолят SARS-CoV-
2/human/England/MIG457/2020, EVAg Ref-SKU:004V-04032, полный геном. Линия UK B 1.1.7
ATTAAGGTTTATACCTCCCAGGTAACAAACCAACCAACTTTTCGATCTCTTGTAGATCTGTTCTCTAAACGAACCTTAAAAAT
CTGTGTGGCTGTCACTCGGCTGCATGCTTAGTGCACCTCACGCAGTATAATTAATAACTAATTACTGTGCTTGACAGGACAC
40 GAGTAACTCGTCTATCTTCTGCAGGCTGCTTACGGTTTCGTCCTGTTTCAACGAGAAAACACACGTCCAACCTCAGTTTGCCTGTTTT
GGTGTGACCGAAAGGTAAGATGGAGAGCCTTGTCCCTGGTTTCAACGAGAAAACACACGTCCAACCTCAGTTTGCCTGTTTT
45 ACAGGTTTCGCGACGTGCTCGTACGTGGCTTTGGAGACTCCGTGGAGGAGGTCTTATCAGAGGCACGTCAACATCTTAAAG
ATGGCACTTGTGGCTTAGTAGAAGTTGAAAAGGCGTTTTGCCTCAACTTGAACAGCCCTATGTGTTTCATCAAACGTTCCGG
ATGCTCGAAGTGCACCTCATGGTCATGTTATGGTTGAGCTGGTAGCAGAACTCGAAGGCATTACAGTACGGTCTGATGGT
GAGACACTTGGTGTCTTGTCCCTCATGTGGGCGAAATACCAGTGGCTTACCGCAAGGTTCTTCTCGTAAAGAACGGTAAT
AAAGGAGCTGGTGGCCATAGTTACGGCGCCGATCTAAAGTCATTTGACTTAGGCGACGAGCTTGGCACTGATCCTTATGA
50 AGATTTTCAAGAAAACCTGGAACACTAAACATAGCAGTGGTGTACCCGTGAACTCATGCGTGAGCTTAAACGGAGGGGCAT
ACACTCGCTATGTGATAACAACCTTCTGTGGCCCTGATGGCTACCCTCTTGTAGTGCATTAAGACCTTCTAGCACGTGCTGG
TAAAGCTTATGCACTTTGTCTGAACAACCTGGACTTTATTGACACTAAGAGGGGTGTATACTGCTGCCGTGAACATGAGCA
TGAAATTGCTTGGTACACGGAACGTTCTGAAAAGAGCTATGAATTGCAGACACCTTTTGAATTAATTTGGCAAAGAAAT
TGACACCTTCAATGGGGAATGTCCAAATTTGTATTTCCCTTAAATTCATAATCAAGACTATTCAACCAAGGGTTGAAAAG
55 AAAAGCTTGATGGCTTTATGGGTAGAATTCGATCTGTCTATCCAGTTGCGTACCAAATGAATGCAACCAAATGTGCCTT

CAACTCTCATGAAGTGTGATCATTGTGGTGAACTTCATGGCAGACGGGCGATTTTGTAAAGCCACTTGCGAATTTTGTG
GCACTGAGAATTTGACTAAAGAAGGTGCCACTACTTGTGGTTACTTACCCCAAATGCTGTTGTTAAAATTTATTGTCCAGC
ATGTCACAATTCAGAAGTAGGACCTGAGCATAGTCTTGCCGAATACCATAATGAATCTGGCTTGAAAACCATTCTTCGTAA
GGTGGTTCGCACTATTGCCTTTGGAGGCTGTGTGTTCTTATGTTGGTTGCCATAACAAGTGTGCCTATTGGGTTCCACGT
5 GCTAGCGCTAACATAGTTGTAACCATAACAGGTGTTGTTGGAGAAGGTTCCGAAGGTCTTAATGACAACCTTCTGAAATA
CTCCAAAAGAGAAAAGTCAACATCAATATTGTTGGTGACTTTAACTTAATGAAGAGATCGCCATTATTTGGCATCTTTT
CTGCTTCCACAAGTGTCTTTGTGAAACTGTGAAAGGTTGGATTATAAAGCATTCAAACAAATTGTTGAATCCTGTGGTA
ATTTTAAAGTTACAAAAGGAAAAGCTAAAAAGGTGCCTGGAATATTGGTGAACAGAAATCAATACTGAGTCTCTTTATG
CATTGTCATCAGAGGCTGCTCGTGTGTACGATCAATTTCTCCCGCACTCTTGAAACTGCTCAAAATCTGTGCGTGTTTTA
10 CAGAAGGCCGCTATAACAATACTAGATGGAATTTACAGTATTCCTGAGACTCATTGATGCTATGATGTTACATCTGATT
TGGCTACTAACAACTAGTTGTAATGGCTACATTACAGGTGGTGTGTTGTTGTTGACTTCCGAGTGGCTAACTAACATCTT
TGGCACTGTTTATGAAAACTCAAACCGTCTTGATTGGCTGAAGAGAAGTTAAGGAAGGTGTAGAGTTTCTTAGAGA
CGGTTGGGAAATTGTTAAATTTATCTAACCTGTGCTTGTGAAATTGTCGGTGGACAAATTGCACCTGTGCAAAGGAAAT
TAAGGAGAGTGTTCAGACATTCTTAAAGCTGTAATAAAATTTTGGCTTGTGTGCTGACTCTATCATTATTGGTGGAGCT
15 AAACCTAAAGCCTTGAATTTAGGTGAAACATTTGCACGCACTCAAAGGGATTGTACAGAAAAGTGTGTTAAATCCAGAGAA
GAAACTGGCCTACTCATGCCTCTAAAAGCCCCAAAAGAAATTTCTTCTTAGAGGGAGAAAACACTTCCCACAGAAGTGTTA
ACAGAGGAAGTTGTCTGAAAACTGGTGATTACAACCATTAGAACAACCTACTAGTGAAGCTGTTGAAGCTCCATTGGTT
GGTACACCAGTTGTATTAACGGGCTTATGTTGCTCGAAATCAAAGACACAGAAAAGTACTGTGCCCTTGCACCTAATATG
ATGGTAACAAACAATACCTTCACTCAAAGGCGGTGCACCAACAAAGGTTACTTTTGGTGATGACTGTGATAGAAGTG
20 CAAGGTTACAAGAGTGTGAATACCTTTGAACTTGATGAAAGGATTGATAAAGTACTTAATGAGAAGTGTCTGCCTAT
ACAGTTGAACTCGGTACAGAAGTAAATGAGTTCGCTGTGTTGTTGGCAGATGCTGTCATAAAAACTTTGCAACCAGTATCT
GAATTACTTACACCCTGGGCATTGATTTAGATGAGTGGAGTATGGCTACATACTACTTATTTGATGAGTCTGGTGAAGTTA
AATTGGCTTACATATGATTGTTCTTTTACCCTCCAGATGAGGATGAAGAAGAAGGTGATTGTGAAGAAGAAGAGTTTG
AGCCATCAACTCAATATGAGTATGGTACTGAAGATGATTACCAAGTAAACCTTTGGAATTTGGTGCACCTTCTGCTGCTCT
25 TCAACCTGAAGAAGAGCAAGAAGAAGATTGGTTAGATGATGATAGTCAACAAACTGTTGGTCAACAAGACGGCAGTGAG
GACAATCAGACAACCTATTATTCAAACAATTGTTGAGGTTCAACCTCAATTAGAGATGGAACCTACACCAGTTGTTCCAGACTA
TTGAAGTGAATAGTTTTAGTGGTTATTTAAAACCTACTGACAATGTATACATTAATAAATGCAGACATTGTGGAAGAAGCTA
AAAAGGTAACCAACAGTGGTTGTTAATGCAGCCAAATGTTTACCTTAAACATGGAGGAGGTGTTGCAGGAGCCTTAAAT
AAGGCTACTAACAATGCCATGCAAGTTGAATCTGATGATTACATAGCTACTAATGGACCACTTAAAGTGGGTGGTAGTTGT
30 GTTTTAAAGCGGACACAATCTTGCTAAACACTGTCTTCATGTTGTCGGCCAAATGTTAACAAGGTGAAGACATTCAACTTC
TTAAGAGTGTCTATGAAAATTTAATCAGCACGAAGTTCTACTTGCACCATTATTATCAGCTGGTATTTTTGGTGCTGACCCT
ATACATTCTTAAAGAGTTTGTGTAGATACTGTTGCGACAAATGTCTACTTAGCTGTCTTTGATAAAAACTCTATGACAACT
TGTTTCAAGCTTTTTGGAAATGAAGAGTGAAGAGTGAAGAGCAAGTTGAACAAAAGATCGCTGAGATTCTAAAGAGGAAGTTAAGC
CATTATAACTGAAAGTAAACCTCAGTTGAACAGAGAAAACAAGATGATAAGAAAATCAAAGCTTGTGTTGAAGAAGTT
35 ACAACAACCTGGAAGAACTAAGTTCCTCACAGAAAACCTGTTACTTTATATTGACATTAATGGCAATCTTCATCCAGATT
CTGCCACTCTGTTAGTGACATTGACATCACTTTCTTAAAGAAAGATGCTCCATATATAGTGGGTGATGTTGTTCAAGAGGG
TGTTTTAACTGCTGTGGTTATACCTACTAAAAAGGCTGGTGGCACTACTGAAATGCTAGCGAAAGCTTTGAGAAAAGTGCC
AACAGACAATTATAACCCTTACCCGGGTGAGGTTTAAATGGTTACTGTAGAGGAGGCAAAGACAGTGTCTAAAA
AGTGTAAGAGTGCCTTTTACATTCTACCATCTATTATCTCTAATGAGAAGCAAGAAATCTTGGAACTGTTTCTTGGAAATTTG
40 CGAGAAATGCTTGCACATGCAGAAGAAACACGCAATTAATGCCTGTCTGTGTGGAACTAAAGCCATAGTTTCAACTATA
CAGCGTAAATATAAGGGTATTAAAATAACAAGAGGGTGTGGTTGATTATGGTGCTAGATTTTACTTTTACACCAGTAAACA
ACTGTAGCGTCACTTATCAACACACTTAAACGATCAATGAAACTCTGTTACAATGCCACTTGGCTATGTAACACATGGCT
TAAATTTGGAAGAAGCTGCTCGGTATATGAGATCTCTCAAAGTGCCAGCTACAGTTTCTGTTTCTTACCTGATGCTGTTAC
45 AGCGTATAATGGTTATCTTACTTCTTCTTAAAACCTGAAGAACATTTTATTGAAACCATCTCACTTGTGTTCCCTATA
AAGATTGGTCTATTCTGGACAATCTACACAACCTAGGTATAGAATTTCTTAAAGAGAGGTGATAAAAGTGTATATTACACTA
GTAATCCTACCACATTCCACCTAGATGGTGAAGTTATCACCTTGGACAATCTTAAAGACACTTCTTCTTGGAGAGAAGTGAG
GACTATTAAGGTGTTTACAACAGTAGACAACATTAATCTCCACACGCAAGTTGTGGACATGTCAATGACATATGGACAACA
GTTTGGTCCAACCTATTGGATGGAGCTGATGTTACTAAAATAAAACCTCATAATTCACATGAAGGTAACAACTTTTATGTT
50 TTACCTAATGATGACTCTACGTGTTGAGGCTTTTGGTACTACCACAACTGATCCTAGTTTCTGGGTAGGTACATGT
CAGCATTAAATCACACTAAAAGTGGAAATACCCACAAGTTAATGGTTAACTTCTATTAATGGGCAGATAACAACCTGTT
ATCTTGCCACTGCATTGTTAACTCCAACAAATAGAGTTGAAGTTAATCCACCTGCTTACAAGATGCTTATTACAGAGC
AAGGGCTGGTGAAGCTGATAACTTTTGTGCACTTATCTTAGCCTACTGTAATAAGACAGTAGGTGAGTTAGGTGATGTTAG
AGAAAATGAGTTACTGTTTCAACATGCCAATTTAGATTCTTGCAAAAGAGTCTTGAACGTGGTGTGTAACAACTTGTGG
55 ACAACAGCAGACAACCCTAAGGGTGTAGAAGCTGTTATGTACATGGGCACACTTCTTATGAACAATTTAAGAAAGGTGT
TCAGATACCTGTACGTGTGGTAAACAAGCTACAAAATATCTAGTACAACAGGAGTACCTTTTGTATGATGTCAGCACCA

CCTGCTCAGTATGAACTTAAGCATGGTACATTTACTTGTGCTAGTGAGTACACTGGTAATTACCAGTGTGGTCACTATAAAC
ATATAACTTCTAAAGAAAACCTTTGTATTGCATAGACGGTCTTTACTTACAAAAGTCCCTCAGAATACAAAGGTCCTATTACGGA
TGTTTTCTACAAAGAAAACAGTTACACAACAACCATAAAACCAGTACTTATAAATTGGATGGTGTGTTGTACAGAAATT
GACCCTAAGTTGGACAATTATTATAAGAAAAGACAATTCTATTTTACAGAGCAACCAATTGATCTTGTACCAAACCAACCAT
5 ATCCAAACGCAAGCTTCGATAATTTAAGTTTGTATGTGATAATATCAAATTTGCTGATGATTTAAACCAGTTAACTGGTTA
TAAGAAAACCTGCTTCAAGAGAGCTTAAAGTTACATTTTCCCTGACTTAAATGGTGTATGGTGGCTATTGATTATAAACAC
TACACACCCTCTTTAAGAAAAGGAGCTAAATTGTTACATAAACCTATTGTTTGGCATGTTAAACAATGCAACTAATAAAGCCA
CGTATAAACCAAATACCTGGTGTATACGTTGTCTTTGGAGCACAAAACCAGTTGAAACATCAAATTCGTTTGATGTACTGAA
10 GTCAGAGGACGCGCAGGGAATGGATAATCTTGCTGCGAAGATCTAAAACCAGTCTCTGAAGAAGTAGTGGAAAATCCTA
CCATACAGAAAGACGTTCTTGAGTGAATGTGAAAACCTACCGAAGTTGTAGGAGACATTATACTTAAACCAGCAAATAATA
GTTTAAAAATTACAGAAGAGGTTGGCCACACAGATCTAATGGCTGCTTATGTAGACAATTCTAGTCTTACTATTAAGAAAC
CTAATGAATTATCTAGAGTATTAGGTTTAAAACCTTGTACTCATGGTTAGCTGCTGTTAATAGTGTCCCTTGGGATAC
TATAGCTAATTATGCTAAGCCTTTTCTAACAAAGTTGTTAGTACAATACTAACATAGTTACACGGTGTTTAAACCGTGT
15 GTACTAATTATATGCCTTATTTCTTACTTTATTGCTACAATTGTGACTTTTACTAGAAGTACAAATTCTAGAATTAAGCAT
CTATGCCGACTACTATAGCAAAGAATACTGTTAAGAGTGTGGTAAATTTTGTCTAGAGGCTTCAATTAATTTTGAAGTC
ACCTAATTTTTCTAAACTGATAAATATTACAATTTGGTTTTTACTATTAAGTGTGGCTAGGTTCTTAACTACTCAACCGC
TGCTTTAGGTGTTTTAATGTCTAATTTAGGCATGCCTTCTACTGTACTGGTTACAGAGAAGGCTATTTGAACTCTACTAATG
TCACTATTGCAACCTACTGTACTGGTTCTATACCTTGTAGTGTGGTCTAGTGGTTAGATTCTTTAGACACCTATCCTTCTT
20 TAGAAACTATACAAATTACCATTTTCTATCTTTAAATGGGATTTAACTGCTTTTGGCTTAGTTGCAGAGTGGTTTTTGGC
ATTCTTTTCACTAGGTTTTTCTATGACTTGGATTGGCTGCAATCATGCAATTTGTTTTTTCAGCTATTTTGCAGTACATTTT
AGTAATTCTTGGCTTATGTGGTTAATAATTAATCTTGTACAAATGGCCCGATTTTCAGCTATGGTTAGAATGTACATCTTCT
TGCATCATTTTATTATGTATGGAAAAGTTATGTGCATGTTGTAGACGGTTGAATTCATCAACTTGTATGATGTGTACAAA
CGTAATAGAGCAACAAGAGTGAATGTACAATACTTGTAAATGGTGTAGAAAGTCTTTTATGTCTATGCTAATGGAGGT
25 AAAGGCTTTTGCAAACTACACAATTGGAATTGTGTTAATTGTGATACATCTGTGCTGGTAGTACATTTATTAGTGTGAAG
TTGCGAGAGACTTGTCACTACAGTTTAAAAGACCAATAAATCCTACTGACCAGTCTTCTTACATCGTTGATAGTGTACAGT
GAAGAATGGTCCATCCATCTTTACTTTGATAAAGCTGGTCAAAGACTTATGAAAGACATTCTCTCTCATTTTGTAACT
TAGACAACCTGAGAGCTAATAACACTAAAGGTTTCAATGCCTATTAATGTTATAGTTTTTGTAGTAAATCAAATGTGAAG
AATCATCTGCAAATCAGCGTCTGTTTACTACAGTCAGCTTATGTGTCAACCTATACTGTTACTAGATCAGGCATTAGTGT
30 TGATGTTGGTGATAGTGCGGAAGTTGCAGTTAAAATGTTTGTGCTTACGTTAATACGTTTTTCACTTTTAACTGACCA
ATGGAAAAACTCAAACACTAGTTGCAACTGCAGAAGCTGAACTTGCAAAGAATGTGCTTACAGCAATGTCTTATCTACT
TTTATTTTCAAGCAGCTCGGCAAGGTTTTGTTGATTGAGTGTAGAAAATAAAGATGTTGTTGAATGTCTTAAATTGTCACAT
AATCTGACATAGAAGTTACTGGCGATAGTTGTAATAACTATATGCTCACCTATAACAAAGTTGAAAACATGACACCCCGT
ACCTTGGTGTGTTGATTGACTGTAGTGCAGCATATTAATGCGCAGGTAGCAAAAAGTCAACAACATTGCTTTGATATGGA
35 ACGTTAAAGATTTTCAATGCTGTTGCTGAACAACCTACGAAAACAAATACGTAGTGTGCTAAAAAGAATAACTTACCTTTTAA
GTTGACATGTGCAACTACTAGACAAGTTGTTAATGTTGTAACAACAAGATAGCACTTAAAGGTTGGTAAAATTGTTAATAA
TTGGTTGAAGCAGTTAATTAAGTTACTTGTGTTCTTTTGTGCTGCTATTTTCTATTTAATAACACTGTTTCAATGTCAT
GTCTAAACATACTGACTTTTCAAGTGAATCATAGGATACAAGGCTATTGATGGTGGTGTCACTCGTGACATAGCATCTAC
AGATACTTGTGTTTGTAAACAACATGCTGATTTTGTACACATGGTTAGCCAGCGTGGTGGTAGTTATACTAATGACAAAAGT
40 TGCCCATTTGATTGCTGCAGTCATAACAAGAGAAGTGGTTTTTGTGCTGCTGGTTTGGCTGGCAGCATATTACGCACA
AATGGTGACTTTTTGCATTTTACCTAGAGTTTTTGTAGTGCAGTTGGTAAACATCTGTTACACACCATCAAACCTTATAGAGT
CACTGACTTTGCAACATCAGCTTGTGTTTTGGCTGCTGAATGTACAATTTTAAAGATGCTTCTGGTAAGCCAGTACCATAT
TGTTATGATACCAATGTACTAGAAGTTCTGTTGCTTATGAAAGTTTACGCCCTGACACACGTTATGTGCTCATGGATGGCT
CTATTATTCAATTTCTAACACCTACCTGAAGGTTCTGTTAGAGTGGTAAACAACCTTTTATTCTGAGTACTGTAGGCACGG
45 CACTTGTGAAAGATCAGAAGCTGGTGTGTTGTATCTACTAGTGGTAGATGGTACTTAAACAATGATTATTACAGATCTTTA
CCAGGAGTTTTCTGTGGTGTAGATGCTGTAAATTTACTTACTAATATGTTTACACCACTAATTCAACCTATTGGTGTCTTTGGA
CATATCAGCATCTATAGTAGCTGGTGGTATTGTAGCTATCGTAGTAACATGCCTTGCCTACTATTTTATGAGGTTTGAAGA
GCTTTTGGTGAATACAGTCATGTAGTTGCCTTAACTTTACTTACTTCTTATGTCATTCAGTACTGTTTAAACACAGTT
TACTCATTCTTACCTGGTGTTTATTTCTGTTATTTACTTGTACTTGTACTTTTACTTAAATGATGTTTCTTTTTTATGACATA
50 TTCAGTGGATGGTTATGTTTACACCTTTAGTACCTTTCTGGATAACAATTTGCTTATATCATTTGATTTTCCACAAAAGC
ATTGTTCTTTAGTAATTACCTAAAGAGACGTGTAGTCTTAAATGGTGTGTTTCTTTAGTACTTTTGAAGAAGCTGCGCTGTG
CACCTTTTTGTTAAATAAAGAAAATGTATCTAAAGTTGCGTAGTGATGTGCTATTACCTTACGCAATATAATAGATACTTA
GCTCTTTAATAAAGTACAAGTATTTTGTAGTGGAGCAATGGATACAATACTAGCTACAGAGAAGCTGCTTGTGTCATCTCGCA
AAGGCTCTCAATGACTTCAAGTAACTCAGGTTCTGATGTTCTTTACCAACCACCACAACTCTATCACCTCAGCTGTTTTGCA
55 GAGTGGTTTTAGAAAAATGGCATTCCCATCTGGTAAAGTTGAGGGTTGTATGGTACAAGTAACTTGTGGTACAATACTACT
TAACGGTCTTTGGCTTGTATGACGTAGTTTACTGTCCAAGACATGTGATCTGCACCTCTGAAGACATGCTTAAACCTAATTAT

GAAGATTTACTCATTTCGTAAGTCTAATCATAATTTCTTGGTACAGGCTGGTAATGTTCAACTCAGGGTTATTGGACATTCTA
TGCAAAATTGTGTAAGCTTAAGGTTGATACAGCCAATCCTAAGACACCTAAGTATAAGTTTTGTTTCGATTCAACCAGG
ACAGACTTTTTAGTGTAGCTTGTACAATGGTTCACCATCTGGTGTACCAATGTGCTATGAGGCCAAATTTCACTATTA
AGGGTTCATTCTTAATGGTTCATGTGGTAGTGTGGTTTTAACATAGATTATGACTGTGTCTTTTTTTGTACATGCACCAT
5 ATGGAATTACCAACTGGAGTTCATGCTGGCACAGACTTAGAAGGTAACTTTTATGGACCTTTTGTGACAGGCAACAGCA
CAAGCAGCTGGTACGGACACAACCTATTACAGTTAATGTTTTAGCTTGGTGTACGCTGCTGTTATAAATGGAGACAGGTGG
TTTCTCAATCGATTTACCACAACCTTAATGACTTTAACCTTGTGGCTATGAAGTACAATTATGAACCTTAACACAAGACCA
TGTTGACATACTAGGACCTTTTCTGCTCAAACCTGGAATTGCCGTTTTAGATATGTGTGCTTCATTAAGAAATTACTGCAA
AATGGTATGAATGGACGTACCATATTGGGTAGTGTCTTATTAGAAGATGAATTTACACCTTTTGTGTTGTTAGACAATGCT
10 CAGGTGTTACTTTCCAAAGTGCAGTAAAAGAACAATCAAGGGTACACACCACTGGTGTACTACAATTTTACTTCACT
TTTAGTTTTAGTCCAGAGTACTCAATGGTCTTTGTTCTTTTTTTGTATGAAAATGCCTTTTTACCTTTTGTATGGGTATTAT
TGCTATGTCTGCTTTTGAATGATGTTTGTCAAACATAAGCATGCATTTCTCTGTTTTTTTTGTTACCTTCTCTGGCACTGT
AGCTTATTTAATATGGTCTATATGCCTGCTAGTTGGGTGATGCGTATTATGACATGGTGGATATGGTGTACTAGTTTG
AAGCTAAAAGACTGTGTTATGTATGCATCAGCTGTAGTGTACTAATCCTTATGACAGCAAGAAGTGTGTATGATGATGGT
15 GCTAGGAGAGTGTGGACACTTATGAATGTCTTGACACTCGTTTTATAAGTTTTATTATGGTAATGCTTTAGATCAAGCCATTT
CCATGTGGGCTCTTATAATCTCTGTTACTTCTAACTACTCAGGTGTAGTTACAACCTGTCATGTTTTTGGCCAGAGGTATTGTT
TTTATGTGTGTTGAGTATTGCCCTATTTTCTTCAACTGGTAATACACTTCAGTGTATAATGCTAGTTTATTGTTTCTTAGGC
TATTTTTGACTTGTACTTTGGCCTTTTTGTTTACTCAACCGCTACTTTAGACTGACTCTTGGTGTATTGATTACTTAGTTT
CTACACAGGAGTTTAGATATATGAATTCACAGGGACTACTCCACCCAAGAATAGCATAGATGCCTTCAAACCTCAACATTA
20 AATTGTTGGGTGTTGGTGGCAAACTTGTATCAAAGTAGCCACTGTACAGTCTAAAATGTCAGATGTAAAGTGCACATCAR
TAGTCTTACTCTCAGTTTTGCAACAACCTCAGAGTAGAATCATCATCTAAATTGTGGGCTCAATGTGTCCAGTTACACAATGA
CATTCTTAGCTAAAGATACTACTGAAGCCTTTGAAAAAATGGTTTCACTACTTTCTGTTTTGCTTCCATGCAGGGTGTCTG
TAGACATAAACAAGCTTTGTGAAGAAATGCTGGACAACAGGGCAACCTTACAAGCTATAGCCTCAGAGTTTAGTCCCTTC
25 CATCATATGCAGCTTTTGTACTGCTCAAGAAGCTTATGAGCAGGCTGTTGCTAATGGTGAATTCTGAAGTTGTTCTTAAAAA
GTTGAAGAAGTCTTTGAATGTGGCTAAATCTGAATTTGACCGTGATGCAGCCATGCAACGTAAAGTTGGAAAAGATGGCTG
ATCAAGCTATGACCCAAATGTATAAACAGGCTAGATCTGAGGACAAGAGGGCAAAGTTACTAGTGCTATGCAGACAATG
CTTTTCACTATGCTTAGAAAGTTGGATAATGATGCACTCAACAACATTATCAACAATGCAAGAGATGGTTGTGTTCCCTTGA
ACATAATACCTTACAACAGCAGCCAACTAATGGTTGCATACCAGACTATAACACATATAAAAAATACGTGTGATGGTA
CAACATTTACTTATGCATCAGCATTGTGGGAAATCCAACAGTTGTAGATGCAGATAGTAAAATTGTTCAACTTAGTGAAA
30 TTAGTATGGACAATTCACCTAATTTAGCATGGCCTCTTATTGTAACAGCTTTAAGGGCCAATTCGCTGTCAAATTACAGAA
TAATGAGCTTAGTCTGTTGCACTACGACAGATGTCTGTGCTGCCGTAACACAACTGCTTGCATGATGACAATGC
GTTAGCTTACTACAACACAACAAGGGAGGTAGGTTTGTACTTGCATGTTATCCGATTTACAGGATTTGAAATGGCTAG
ATTCCCTAAGAGTGTGGAAGTGGTACTATCTATACAGAAGTGAACCACTTGTAGGTTTGTACAGACACACCTAAAGG
TCCTAAAGTGAAGTATTTATACTTTATTAAGGATTAACAACCTAAATAGAGGTATGGTACTTGGTAGTTTAGCTGCCACA
35 GTACGTCTACAAGCTGGTAATGCAACAGAAGTGCCTGCCAATTCAACTGTATTATCTTTCTGTGCTTTTGTGATGCTG
CTAAAGCTTACAAAGATTATCTAGCTAGTGGGGGACAACCAATCACTAATTGTGTTAAGATGTTGTGTACACACACTGGTA
CTGGTCAGGCAATAACAGTTACACCGGAAGCCAATATGGATCAAGAATCCTTTGGTGGTGCATCGTGTGTCTGTACTGCC
GTTGCCACATAGATCATCAAATCTAAAGGATTTTGTGACTTAAAAGGTAAGTATGTACAAATACCTACAACCTTGTGCTAA
TGACCCGTGTTGGTTTTACTTAAAAACACAGTCTGTACCGTCTGCGGTATGTGGAAAGTTATGGCTGTAGTTGTGATCA
40 ACTCCGCAACCCATGCTTCAGTCAGCTGATGCACAATCGTTTTAAACGGGTTTGCCTGTAAGTGCAGCCGCTTACA
CCGTGCGGCACAGGCACTAGTACTGATGTGCTATACAGGGCTTTTACATCTACAATGATAAAGTAGCTGGTTTTGCTAAA
TTCTAAAAACTAATTGTTGTCGTTCCAAGAAAAGGACGAAGATGACAATTTAATTGATTCTACTTTGTAGTTAAGAGAC
ACACTTCTCTAACTACCAACATGAAGAAACAATTTATAATTTACTTAAAGGATTGTCCAGCTGTTGCTAAAACATGACTTCTTT
AAGTTTAGAATAGACGGTGACATGGTACCACATATATCACGTCAACGTCTTACTAAATACACAATGGCAGACCTCGTCTAT
45 GCTTTAAGGCATTTTGTGAAGGTAATTGTGACACATTAAGAAATACTTGTACATACAATTTGTTGTGATGATGATTATT
TCAATAAAAAGGACTGGTATGATTTTGTAGAAAACCCAGATATATTACGCGTATACGCCAATTTAGGTGAACGTGTACGCC
AAGCTTTGTTAAAAACAGTACAATCTGTGATGCCATGCGAAATGCTGGTATTGTTGGTGTACTGACATTAGATAATCAAG
ATCTCAATGGTAACTGGTATGATTTTGGTGTATTCATACAAACCAGCCAGGTAGTGGAGTTTCTGTTGTAGATTCTTATTA
50 TTCAATGTTAATGCCTATATTAACCTTGACCAGGGCTTTAACTGCAGAGTACATGTTGACACTGACTTAAACAAAGCCTTAC
ATTAAGTGGGATTTGTTAAAATATGACTTCACGGAAGAGAGGTTAAAACCTTTTGGACCGTATTTTAAATATTGGGATCAG
ACATAACCACCAAAATTGTGTTAACTGTTTGGATGACAGATGCATTCTGCATTGTGCAAACCTTAAATGTTTTATTCTCTACAGT
GTTCCCACTTACAAGTTTTGGACCACTAGTGAGAAAAATATTTGTTGATGGTGTCCATTTGTAGTTTCAACTGGATACCAC
TTCAGAGAGCTAGGTGTTGTACATAATCAGGATGTAACTTACATAGCTCTAGACTTAGTTTTAAGGAATTACTTGTGTATG
55 CTGCTGACCTGCTATGCACGCTGCTTCTGGTAATCTATTACTAGATAAACGCACTACGTGCTTTTCACTAGCTGCACTTACT
AACAAATGTTGCTTTTCAAACCTGTCAAACCTGGTAATTTTAAACAAAGACTTCTATGACTTTTGTGTGCTAAGGGTTTTCTTAA

GGAAGGAAGTCTGTTGAATTA AACACTTCTTCTTTGCTCAGGATGGTAATGCTGCTATCAGCGATTATGACTACTATCGT
TATAATCTACCAACAATGTGTGATATCAGACA ACTACTATTTGTAGTTGAAGTTGTTGATAAGTACTTTGATTGTTACGATG
GTGGCTGTATTAATGCTAACCAAGTCATCGTCAACAACCTAGACAAATCAGCTGGTTTTCCATTTAATAAATGGGGTAAGG
CTAGACTTTATTATGATTCAATGAGTTATGAGGATCAAGATGCACTTTTCGCATATACAAAACGTAATGTCATCCCTACTAT
5 AACTCAAATGAATCTTAAGTATGCCATTAGTGCAAAGAATAGAGCTCGCACCGTAGCTGGTGTCTCTATCTGTAGTACTAT
GACCAATAGACAGTTTCATCAAAAATTATTGAAATCAATAGCCGCCACTAGAGGAGCTACTGTAGTAATTGGAACAAGCAA
ATTCTATGGTGGTTGGCACAACATGTTAAAACTGTTTATAGTGATGTAGAAAACCCCTCATCTTATGGGTTGGGATTATCCT
AAATGTGATAGAGCCATGCCTAACATGCTTAGAATTATGGCCTCACTTGTTCTTGCTCGCAAACATACAACGTGTTGTAGCT
10 TGTACACCGTTTTCTATAGATTAGCTAATGAGTGTGCTCAAGTATTGAGTGAAATGGTCATGTGTGGCGGTTCACTATATGT
TAAACCAGGTGGAACCTCATCAGGAGATGCCACA ACTGCTTATGCTAATAGTGTTTTTAACATTTGTCAAGCTGTCACGGC
CAATGTTAATGCACTTTTTATCTACTGATGGTAA CAAAATTGCCGATAAGTATGTCCGCAATTTACAACACAGACTTTATGAG
TGTCTCTATAGAAAATAGAGATGTTGACACAGACTTTGTGAATGAGTTTTACGCATATTTGCGTAAACATTTCTCAATGATGA
TACTCTGACGATGCTGTTGTGTTTTCAATAGCACTTATGCATCTCAAGGTCTAGTGGCTAGCATAAAGA ACTTTAAGTC
15 AGTTCTTTATTATCAAAAACATGTTTTTATGTCTGAAGCAAAAATGTTGGACTGAGACTGACCTTACTAAAGGACCTCATGAA
TTTTGCTCTCAACATACAATGCTAGTTAAACAGGGTGATGATTATGTGTACCTTCCTTACCAGATCCATCAAGAATCCTAG
GGGCCGGCTGTTTTGTAGATGATATCGTAAAAACAGATGGTACACTTATGATTGAACGGTTCGTGCTTTAGCTATAGATG
CTTACCCTTACTAAACATCCTAATCAGGAGTATGCTGATGTCTTTCA TTTGTA CTTACAATACATAAGAAAGCTACATGAT
GAGTTAACAGGACACATGTTAGACATGTATTCTGTTATGCTTACTAATGATAACACCTCAAGGTATTGGGAACCTGAGTTTT
20 ATGAGGCTATGTACACACCGCATACAGTCTTACAGGCTGTTGGGGCTTGTTCTTTGCAATTCACAGACTTCATTAAGATG
TGGTGCTTGACATACGTAGACCATTCTTATGTTGTAAATGCTGTTACGACCATGTCATATCAACATCACATAAATTAGTCTTGT
CTGTTAATCCGTATGTTTGCAATGCTCCAGGTTGTGATGTCACAGATGTGACTCAACTTACTTAGGAGGTATGAGCTATTA
TTGTAAATCACATAAACCACCCATTAGTTTTCCATTGTGTGCTAATGGACAAGTTTTGGTTTATATAAAAAATACATGTGTTG
GTAGCGATAATGTTACTGACTTTAATGCAATTGCAACATGTGACTGGACA AATGCTGGTGATTACATTTTAGCTAACACCTG
25 TACTGAAAGACTCAAGCTTTTTGCAGCAGAAAACGCTCAAAGCTACTGAGGAGACATTTAAACTGTCTTATGGTATTGCTAC
TGTACGTGAAGTGCTGTCTGACAGAGAATTACATCTTT CATGGGAAGTTGGTAAACCTAGACCACCACTTAACCGAAATTA
TGTCTTTACTGGTTATCGTGTAACTAAAAACAGTAAAGTACAAATAGGAGAGTACACCTTTGAAAAAGGTGACTATGGTGA
TGCTGTTGTTTACCAGGTACAACA ACTTACAAATTAATGTTGGTGATTATTTTGTGCTGACATCACATACAGTAATGCCA
TTAAGTGACCTACACTAGTGCCACAAGAGCACTATGTTAGAATTACTGGCTTATACCCAACACTCAATATCTCAGATGAG
TTTTCTAGCAATGTTGCAAAATTA TCAAAAGGTTGGTATGCAAAAAGTATTCTACACTCCAGGGACCACTGGTACTGGTAAG
30 AGTCATTTTGTCTATTGGCCTAGCTCTCTACTACCCTTCTGCTCGCATAGTGTATACAGCTTGCTCTCATGCCGCTGTTGATGC
ACTATGTGAGAAGGCATTAATAATTTGCCTATAGATAAATGTAGTAGAATTATACCTGCACGTGCTCGTGTAGAGTGTTT
TGATAAATTCAAAGTGAATTC AACATTAGAACAGTATGTCTTTGTA CTGTAAATGCATTGCCTGAGACGACAGCAGATAT
AGTTGCTTTGATGAAATTTCAATGCCACA AATTATGATTTGAGTGTGTCAATGCCAGATTACGTGCTAAGCACTATGTG
TACATTGGCGACCCTGCTCAATTACCTGCACCACGCACATTGCTA ACTAAGGGCACACTAGAACCAGAATATTTCAATTCAG
35 TGTGTAGACTTATGAAAAC TATAGGTCCAGACATGTTCCCTCGGAACTTGTCGGCGTTGCTCCTGCTGAAATTTGTTGACACTGT
GAGTGCTTTGGTTTATGATAATAGGCTTAAAGCACATAAAGACAAAATCAGCTCAATGCTTTAAAATGTTTTATAAGGGTGT
TATCACGCATGATGTTTCATCTGCAATTAACAGGCCACA AATAGGCGTGGTAAGAGAATTCCTTACACGTAACCCCTGCTTG
GAGAAAAGCTGTCTTTATTTACCTTATAATTACAGAATGCTGTAGCTCAAAGATTTTGGGACTACCAACTCAA ACTGTT
GATTCATCACAGGGCTCAGAATATGACTATGTCATATTC ACTCAAACCACTGAAACAGCTCACTCTTGTAAATGTAACAGAT
40 TTAATGTTGCTATTACCAGAGCAAAAGTAGGCATACTTTGCATAATGTCTGATAGAGACCTTTATGACAAGTTGCAATTTAC
AAGTCTTGAAATTCACGTAGGAATGTGGCAACTTTACAAGCTGAAAATGTAACAGGACTCTTTAAAGATTGTAGTAAGGT
AATCACTGGGTTACATCCTACACAGGCACCTACACACCTCAGTGTGACACTAAATTCAAA ACTGAAGGTTTATGTGTTGAC
ATACCTGGCATACTAAGGACATGACCTATAGAAGACTCATCTATGATGGGTTTTAAAATGAATTATCAAGTTAATGGTT
ACCCTAACATGTTTATCACCCGGAAGAAGCTATAAGACATGTACGTGCATGGATTGGCTTCGATGTCGAGGGGTGTCATG
45 CTACTAGAGAAGCTGTTGGTACCAATTTACCTTTACAGCTAGGTTTTTCTACAGGTGTTAACCTAGTTGCTGTACCTACAGG
TTATGTTGATACACCTAATAATACAGATTTTTCCAGAGTTAGTGCTAAACCACCGCTGGAGATCAATTTAAACACCTCATA
CCACTTATGTACAAAGGACTTCTTGG AATGTAGTGCGTATAAAGATTGTACAAATGTTAAGTGACACACTTAAAAATCTCT
CTGACAGAGTCGATTTGTCTTATGGGCACATGGCTTTGAGTTGACATCTATGAAGTATTTTGTGAAAATAGGACCTGAGC
50 GCACCTGTTGTCTATGTGATAGACGTGCCACATGCTTTTCCACTGCTTCAGACACTTATGCCTGTTGGCATCATTCTATTGGA
TTTGATTACGTCTATAATCCGTTTATGATTGATGTTCAACAATGGGGTTTTACAGGTAACCTACAAAGCAACCATGATCTGT
ATTGTCAAGTCCATGGTAATGCACATGTAGCTAGTTGTGATGCAATCATGACTAGGTGTCTAGCTGTCCACGAGTGCTTTG
TTAAGCGTGTGACTGGACTATTGAATATCCTATAATTGGTGATGAACTGAAGATTAATGCGGCTGTAGAAAAGGTTCAAC
ACATGGTTGTTAAAGCTGCATTATTAGCAGACAAATCCCAGTCTTTCACGACATTGGTAACCTTAAAGCTATTAAGTGTGT
55 ACCTCAAGCTGATGTAGGATGGAAGTTCTATGATGCACAGCCTGTAGTGACAAAAGCTTATAAAAATAGAAGAATTATCTA
TTCTTATGCCACACATCTGACAAAATTCACAGATGGTGTATGCCTATTTTGG AATTGCAATGTGCGATAGATATCCTGCTAAT

CCATTGTTTGTAGATTTGACACTAGAGTGCTATCTAACCTTAACTTGCCTGGTTGTGATGGTGGCAGTTTGTATGTAATAA
ACATGCATTCCACACACCAGCTTTTGATAAAAAGTGCTTTTGTAAATTTAAAACAATTACCATTTTTCTACTCTGACAGTCC
ATGTGAGTCTCATGGAAAACAAGTAGTGTCAGATATAGATTATGTACCACTAAAGTCTGCTACGTGTATAACACGTTGCAA
TTTAGGTGGTGTCTGTCTGTAGACATCATGCTAATGAGTACAGATTGTATCTCGATGCTTATAACATGATGATCTCAGCTGGC
5 TTTAGCTTGTGGGTTTACAAACAATTTGATACTTATAACCTCTGGAACACTTTTACAAGACTTCAGAGTTTAGAAAATGTGG
CTTTAATGTTGTAATAAAGGGACACTTTGATGGACAACAGGGTGAAGTACCAGTTTCTATCATTAAATAACTGTTTACAC
AAAAGTTGATGGTGTGATGTAGAATTGTTTAAAATAAAAACAACATTACCTGTTAATGTAGCATTGAGCTTTGGGCTAA
GCGCAACATTAACCAGTACCAGAGGTGAAAATACTCAATAATTTGGGTGTGGATATTGCTGCTAATACTGTGATCTGGGA
10 CTACAAAAGAGATGCTCCAGCACATATCTACTATTGGTGTGTTGTTCTATGACTGACATAGCCAAGAAACCAACTGAAAC
GATTTGTGCACCCTACTGTCTTTTTGATGGTAGAGTTGATGGTCAAGTAGACTTATTTAGAAAATGCCCGTAATGGTGT
CTTATTACAGAAGGTAGTGTTAAAGGTTTACAACCATCTGTAGGTCCCAAACAAGCTAGTCTTAATGGAGTCACATTAAT
GGAGAAGCCGTAAAAACACAGTTCAATTATTATAAGAAAGTTGATGGTGTGTTCCAACAATTACCTGAAACTTACTTTACTC
AGAGTAGAAAATTTACAAGAATTTAAACCCAGGAGTCAAATGGAAATTTGATTTCTTAGAATTAGCTATGGATGAATCATTG
AACGGTATAAATTAGAAGGCTATGCCTTCGAACATATCGTTTATGGAGATTTTAGTCATAGTCAGTTAGGTGGTTTACATCT
15 ACTGATTGGACTAGCTAAACGTTTTAAGGAATCACCTTTGAATTAGAAGATTTTATCCTATGGACAGTACAGTAAAAAC
TATTTACATAACAGATGCGCAAACAGGTTTCACTAAGTGTGTGTTCTGTTATTGATTTACTTGTATGATTTTGTGAAAT
AATAAAATCCCAAGATTTATCTGTAGTTTCTAAGGTTGTCAAAGTACTATTGACTATACAGAAAATTTCAATTTATGCTTTGTG
TAAAGATGGCCATGTAGAAACATTTTACCCAAAATTACAATCTAGTCAAGCGTGGCAACCGGGTGTGCTATGCCTAATCT
20 TTACAAAATGCAAAGAATGCTATTAGAAAAGTGTGACCTTCAAATTTATGGTGATAGTGCAACATTACCTAAAGGCATAAT
GATGAATGTCGCAAAATATACTCAACTGTGTCAATATTTAAACACATTAACATTAGCTGTACCCTATAATATGAGAGTTATA
CATTTTGGTGCTGGTTCTGATAAAGGAGTTGACCAGGTACAGCTGTTTTAAGACAGTGGTTGCCTACGGGTACGCTGCTT
GTCGATTAGATCTTAATGACTTTGTCTCTGATGCAGATTCAACTTTGATTGGTGATTGTGCAACTGTACATACAGCTAATA
AATGGGATCTCATTATTAGTGATATGTACGACCCTAAGACTAAAAATGTTACAAAAGAAAATGACTCTAAAGAGGGTTTTT
25 TCACCTACATTTGTGGGTTTTATAACAACAAAGCTAGCTCTTGGAGGTTCCGTGGCTATAAAGATAACAGAACATTCTTGGGA
ATGCTGATCTTTATAAGCTCATGGGACACTTCGCATGGTGGACAGCCTTTGTTACTAATGTGAATGCGTCATCATCTGAAGC
ATTTTTAATTGGATGTAATTATCTTGGCAAACCACGCGAAACAAATAGATGGTTATGTCATGCATGCAAATTACATATTTTGG
AGGAATACAAATCCAATTCAGTTGTCTTCTATTCTTTATTTGACATGAGTAAATTTCCCTTAAATTAAGGGTACTGCTGT
TATGCTTTTAAAAGAAGGTCAAATCAATGATATGATTTTATCTTCTTAGTAAAGGTAGACTTATAATTAGAGAAAACAAC
30 AGAGTTGTTATTTCTAGTGATGTTCTTGTAAACAATAAAGCAACAATGTTTGTGTTTTCTGTTTTATTGCCACTAGTCTCTAG
TCAGTGTGTTAATCTTACAACCAAGAACTCAATTACCCCTGCATACACTAATTCTTTCACACGTGGTGTATTACCTTGACA
AAGTTTTAGATCCTCAGTTTTACATTCAACTCAGGACTTGTCTTACCTTTCTTTTCCAATGTTACTTGGTTCCATGCTATCT
CTGGGACCAATGGTACTAAGAGGTTTATAACCCTGCTCTACCATTAAATGATGGTGTTTATTTTCTTCCACTGAGAAGTC
TAACATAATAAGAGGCTGGATTTTTGGTACTACTTTAGATTGCAAGACCCAGTCCCTACTTATTGTTAATAACGCTACTAAT
35 GTTGTATTAAAGTCTGTGAATTTCAATTTGTAATGATCCATTTTGGGTGTTTACCACAAAAACAACAAAAGTTGGATGG
AAAGTGAGTTTCAAGTCTTATTCTAGTGCGAATAATTGCACCTTTGAATATGTCTCTCAGCCTTTTCTTATGGACCTTGAAGG
AAAACAGGGTAATTTCAAAAATCTTAGGGAATTTGTGTTAAGAATATTGATGGTTATTTTAAAATATATTCTAAGCACACG
CCTATTAATTTAGTGCGTGATCTCCCTCAGGGTTTTTCCGGCTTTAGAACCATTGGTAGATTGGCAAATAGGTATTAACATCAC
TAGGTTTCAAACCTTACTTGTCTTACATAGAAAGTTATTTGACTCCTGGTGATTCTTCTCAGGTTGGACAGCTGGTGTGCA
40 GCTTATTATGTGGGTTATCTTCAACCTAGGACTTTTCTATTAATAATAATGAAAATGGAACCATTACAGATGCTGTAGACT
GTGCACTTGACCCTCTCAGAAAACAAAGTGTACGTTGAAATCCTTCACTGTAGAAAAGGAATCTATCAAACCTTCTAACTT
TAGAGTCCAACCAACAGAATCTATTGTTAGATTTCTAATATTACAACTTGTGCCCTTTTGGTGAAGTTTTTAAACGCCACCA
GATTTGCATCTGTTTATGCTTGGAAACAGGAAGAGAATCAGCAACTGTGTTGCTGATTATTCTGCTATATAAATCCGCATC
ATTTCCACTTTTAAAGTGTATGGAGTGTCTCCTACTAAATTAATGATCTCTGCTTACTAATGTCTATGCAGATTCAATTTGT
45 AATTAGAGGTGATGAAGTCAGACAAATCGCTCCAGGGCAAACCTGGAAAGATTGCTGATTATAATTATAAATACCAGATG
GTTTAGGAAGTCTAATCTCAAACCTTTTGGAGAGAGATTTTCAACTGAAATCTATCAGGCCGGTAGCACACCTTGTAAATGG
TGTTGAAGGTTTTAATTGTTACTTTCTTTACAATCATATGGTTTCCAACCCACTTATGGTGTGGTTACCAACCATACAGAG
TAGTAGACTTTTCTTTGAACTTCTACATGCACCAGCAACTGTTTGTGGACCTAAAAAGTCTACTAATTTGGTTAAAAACAA
50 ATGTGTCAATTTCAACTTCAATGGTTTAAACAGGCACAGGTGTTCTTACTGAGTCTAACAAAAAGTTTCTGCCTTTCCAACAA
TTTGGCAGAGACATTGATGACACTACTGATGCTGTCCGTGATCCACAGACACTTGGAGATTCTTACATTACACCATGTTCTT
TTGGTGGTGTGAGTGTATAACACCAGGAACAAATACTTCTAACCAGGTTGCTGTTCTTTATCAGGGTGTAACTGCACAG
AAGTCCCTGTTGCTATTATGCAGATCAACTTACTCCTACTTGGCGTGTTTATTTCTACAGGTTCTAATGTTTTTCAAACACGT
GCAGGCTGTTTAAATAGGGGCTGAACATGTCAACAACTCATATGAGTGTGACATACCAATGGTGCAGGTATATGCGCTAGT
55 TATCAGACTCAGACTAATTTCTCATCGGCGGGCACGTAGTGTAGCTAGTCAATCCATCATTGCCTACACTATGTCACTTGGT
CAGAAAATTCAGTTGCTTACTCTAATAACTCTATTGCCATACCATAAATTTACTATTAGTGTACCACAGAAATTTCTACCA

GTGTCTATGACCAAGACATCAGTAGATTGTACAATGTACATTTGGTGGATTCAACTGAATGCAGCAATCTTTTGTGCAAT
ATGGCAGTTTTTGTACACAATTAACCGTGCTTTAACTGGAATAGCTGTTGAACAAGACAAAAACACCAAGAAGTTTTTG
CACAAGTCAAACAAATTTACAAAACACCACCAATTAAGATTTTGGTGGTTTTAATTTTACAAATATTACCAGATCCATCA
AAACCAAGCAAGAGGTCATTTATTGAAGATCTACTTTCAACAAAGTGACACTTGCAGATGCTGGCTTCATCAAACAATAT
5 GGTGATTGCCTTGGTGATATTGCTGCTAGAGACCTCATTTGTGCACAAAAGTTAACGGCCTTACTGTTTTGCCACCTTTGC
TCACAGATGAAATGATTGCTCAATACACTTCTGCACTGTTAGCGGGTACAATCACTTCTGGTTGGACCTTTGGTGCAGGTG
CTGCATTACAAATACCATTGCTATGCAAATGGCTTATAGGTTAATGGTATTGGAGTTACACAGAATGTTCTCTATGAGAA
CCAAAAATTGATTGCCAACCAATTAATAGTGCTATTGGCAAATTCAGACTCACTTCTCCACAGCAAGTGCCTTGGAA
AACTTCAAGATGTGGTCAACCAAAATGCACAAGCTTTAAACACGCTTGTAAACAACCTTAGCTCCAATTTTGGTGCATTT
10 CAAGTGTTTAAATGATATCCTTGCACGTCTTGACAAAGTTGAGGCTGAAGTGCAAATTGATAGGTTGATCACAGGCAGAC
TTCAAAGTTTGCAGACATATGTGACTCAACAATTAATTAGAGCTGCAGAAATCAGAGCTTCTGCTAATCTTGCTGCTACTAA
AATGTCAGAGTGTGACTTGGACAATCAAAAAGAGTTGATTTTTGTGGAAAGGGCTATCATCTTATGCTTCCCTCAGTCA
GCACCTCATGGTGTAGTCTTCTGCTGACTTATGCTCCTGCACAAGAAAAGAACTTCACAACTGCTCCTGCCATTTGCT
ATGATGGAAAAGCACACTTCTCCTGGAAGGTGCTTTGTTCAAATGGCACACACTGGTTTGAACACAAAAGGAATTTTTA
15 TGAACCACAAATCATTACTACACACAACACATTTGTGCTGGTAACTGTGATGTTGTAATAGGAATTGTCAACAACACAGTT
TATGATCCTTTGCAACCTGAATTAGACTCATTCAAGGAGGAGTTAGATAAATATTTAAGAATCATAACACCAGATGTTG
ATTTAGGTGACATCTCTGGCATTAAATGCTTCAAGTTGAAACATTCAAAAAGAAATTGACCGCTCAATGAGGTTGCCAAGA
ATTTAAATGAATCTCTCATCGATCTCCAAGAACTGGAAAGTATGAGCAGTATATAAAATGGCCATGGTACATTTGGCTAG
GTTTTATAGCTGGCTTGAATTGCCATAGTAATGGTGACAATTATGCTTTGCTGTATGACCAGTTGCTGTAGTTGTCTCAAGGG
20 CTGTTGTTCTTGTTGATCTGCTGCAAATTTGATGAAGACGACTCTGAGCCAGTCTCAAAGGAGTCAAATTACATTACAC
ATAAACGAACTTATGGATTTGTTATGAGAATCTTCACAATTTGAACTGTAACCTTGAAGCAAGGTGAAATCAAGGATGCT
ACTCCTCAGATTTTGTTCGCGCTACTGCAACGATACCGATACAAGCCTCACTCCCTTTCGGATGGCTTATTGTTGGCGTTGC
ACTTCTGCTGTTTTTTCAGAGCGCTTCCAAAATCATAACCCTCAAAAAGAGATGGCAACTAGCACTCTCCAAGGGTGTTCAC
TTTGTGTTGCAACTTGTGTTGTTGTTGTAACAGTTTACTCACACCTTTTGTCTGTTGCTGCTGGCCTTGAAGCCCTTTTCTC
25 TATCTTTATGCTTTAGTCTACTTCTGCAAGATATAAATTTGTAAGAATAAATGAGGCTTTGGCTTTGCTGGAAATGCC
GTTCCAAAAACCATTACTTTATGATGCCAACTATTTCTTTGCTGGCATACTAATTGTTACGACTATTGTATACCTTACAATA
GTGTAACCTTCTCAATTGCTACTTCAAGGTGATGGCACAACAAGTCTATTTCTGAACATGACTACCAGATTGGTGGTTA
TACTGAAAAATGGGAATCTGGAGTAAAAGACTGTGTTGTATTACACAGTTACTTCACTTCAAGACTATTACCAGCTGTACTCA
ACTCAATTGAGTACAGACACTGGTGTGAACATGTTACCTTCTTCACTACAATAAAATTTGTTGATGAGCCTGAAGAACATG
30 TCCAAATTCACACAATCGACGGTTCATCCGGAGTTGTTAATCCAGTAATGGAACCAATTTATGATGAACCGACGACGACTA
CTAGCGTGCCTTTGTAAGCACAAGCTGATGAGTACGAACCTATGTAACCTTCTGTTTCGGAAGAGACAGGTACGTTAATAG
TTAATAGCGTACTTCTTTTTCTGCTTTCGTTGTTTCTGCTAGTTACACTAGCCATCCTTACTGCGCTTCGATTGTGTGCGT
ACTGCTGCAATATTGTTAACGTGAGTCTTGTAAAACCTTCTTTTTACGTTTACTCTGTTAAAAATCTGAATCTTCTAGA
GTTCTGATCTTCTGGTCTAAACGAACTAAATATTATATTAGTTTTTCTGTTTGAACCTTAAATTTAGCCATGGCAGATTCC
35 AACGGTACTATTACCGTTGAAGAGCTTAAAAGCTCCTGAAACAATGGAACCTAGTAATAGGTTTCTATTCTTACATGGA
TTTGTCTTCTACAATTTGCCTATGCCAACAGGAATAGGTTTTGTATATAAATTAAGTTAATTTTCTCTGGCTGTTATGGCCA
GTAACCTTAGCTTGTGTTGCTGCTGTTTACAGAATAAATTTGATCACCAGTGGAAATGCTATCGCAATGGCTTGTGTC
TTGTAGGCTTGTGTTGCTCAGCTACTTCACTTCTTTCAGACTGTTTGCAGCTACGCTTCCATGTGGTCACTCAATCCA
GAAACTAACATCTTCTCAACGTGCCACTCCATGGCACTATTCTGACCAGACCGCTTCTAGAAAAGTGAACCTGTAATCGGAG
40 CTGTGATCCTTCGTGGACATCTTCGATTGCTGGACACCATCTAGGACGCTGTGACATCAAGGACCTGCCTAAAGAAATCA
CTGTTGCTACATCACGAACGCTTCTTATTACAAATTTGGGAGCTTCGACGCTGTAGCAGGTGACTCAGTTTTGCTGCAT
ACAGTCGCTACAGGATTGGCAACTATAAATTAACACAGACCATCCAGTAGCAGTGACAATATTGCTTTGCTTGTACAGT
AAGTGACAACAGATGTTTCTCCTGTTGACTTTCAGTTACTATAGCAGAGATATTACTAATTATTATGAGGACTTTTAAAG
TTTCCATTTGGAATCTTGATTACATCATAAACCTCATAATTAATAAATTTATCTAAGTCACTAACTGAGAATAAATATTCTCAA
45 TTAGATGAAGAGCAACCAATGGAGATTGATTAACGAACATGAAAATTTCTTTTCTTGGCACTGATAACACTCGCTACTT
GTGAGCTTTACTACCAAGAGTGTGTTAGAGGTACAACAGTACTTTTAAAGAACCTTGTCTTCTGGAACATACGAGG
GCAATTCACATTTCTCCTAGCTGATAACAAATTTGCACTGACTTGTGTTAGCACTCAATTTGCTTTGCTTGTCTGAC
GGCGTAAAACACGTCTATCAGTTACGTGCCAGATCAGTTTCACTAACTGTTTCACTCAGACAAGAGGAAGTTCAAGAACTT
TACTCTCCAATTTTCTTATTGTTGCGGCAATAGTGTATAACACTTTGCTTCACTCAAAGAAAGACAGAATGATTGAA
50 CTTTCAATTAATTGACTTCTATTTGTCTTTTAGCCTTTCTGCTATTCTTGTTTAATTATGCTTATTATCTTTGGTTCTCACT
TGAAGTGAAGATCATAATGAACTTGTACGCCTAAACGAACATGAAATTTCTGTTTTCTTAGGAATCATCACAACCTGTA
GCTGCATTTACCAAGAATGTAGTTACAGTCACTTAAACATCAACCATATGTAGTTGATGACCCGTGCTCTATTCACTT
CTATTCTAAATGGTATATTAGAGTAGGAGCTATAAATCAGCACCTTAAATTGAATTGTGCGTGGATGAGGCTGGTTCTAA
ATCACCCATTCAAGTGCATCGATATCGGTAATTATACAGTTTCTGTTTACCTTTTACAATTAATTGCCAGGAACCTAAATTGG
55 GTAGTCTGTAGTGCCTGTTCTATGAAGACTTTTTAGAGTATCATGACGTTGCTGTTGTTTATGATTTTCACTAAACG

AACAACTAAATGTCTCTAAATGGACCCCAAATCAGCGAAATGCACCCCGCATTACGTTTGGTGGACCCTCAGATTCAAC
TGGCAGTAACCAGAATGGAGAACGCAGTGGGGCGCGATCAAAACAACGTCGGCCCAAGGTTTACCAATAATACTGCGT
CTTGGTTCACCGCTCTCACTCAACATGGCAAGGAAGACCTTAAATCCCTCGAGGACAAGGCGTTCCAATTAACACCAATA
GCAGTCCAGATGACCAAATTGGCTACTACCGAAGAGCTACCAGACGAATTCGTGGTGGTGACGGTAAAATGAAAGATCTC
5 AGTCCAAGATGGTATTTCTACTACCTAGGAACTGGGCCAGAAGCTGGACTTCCTATGGTGCTAACAAAGACGGCATCATA
TGGGTTGCAACTGAGGGAGCCTTGAATACACCAAAGATCATTGGCACCCGCAATCCTGCTAACAAATGCTGCAATCGT
CTACAACCTCCTCAAGGAACAACATTGCCAAAAGGCTTCTACGCAGAAGGGAGCAGAGGGCGGAGTCAAGCCTCTTCTCG
TTCCTCATCAGTAGTCGCAACAGTTCAAGAAATCAACTCCAGGCAGCAGTAAACGAACCTTCTCCTGCTAGAATGGCTGG
CAATGGCGGTGATGCTGCTCTTGTCTTGTGCTGCTTACAGATTGAACCAGCTTGAGAGCAAAATGTTTGGTAAAGGCCA
10 ACAACAACAAGGCCAACTGTACTAAGAAATCTGCTGCTGAGGCTTCTAAGAAGCCTCGGCAAAAACGTACTGCCACTA
AAGCATAAATGTAACACAAGCTTTCGGCAGACGTGGTCCAGAACAACCCAAAGGAAATTTGGGGACCAGGAATAATC
AGACAAGGAAGTATTACAAACATTGGCCGCAATTCACAATTTGCCCCAGCGCTTCAGCGTCTTCGGAATGTCGCGC
ATTGGCATGGAAGTACACCTTCGGGAACGTGGTTGACCTACACAGGTGCCATCAAATTGGATGACAAAGATCCAAATTC
AAAGATCAAGTCATTTTGTGAATAAGCATATTGACGCATACAAAACATTCCACCAACAGAGCCTAAAAAGGACAAAAAG
15 AAGAAGGCTGATGAACTCAAGCCTTACCGCAGAGACAGAAGAAACAGCAAACTGTGACTCTTCTCCTGCTGCAGATTT
GGATGATTTCTCAAACAATTGCAACAATCCATGAGCAGTGTGACTCAACTCAGGCCTAAACTCATGCAGACCACACAAG
GCAGATGGGCTATATAACGTTTTTCGCTTTTCCGTTTACGATATATAGTCTACTCTTGTGCAGAATGAATTCTCGTAACTACA
TAGACAAGTAGATGTAGTTAACTTAATCTCACATAGCAATCTTAATCAGTGTGTAACATTAGGGAGGACTTGAAAGAG
CCACCACATTTTACCGAGGCCACGCGGAGTACGATCGAGTGTACAGTGAACAATGCTAGGGAGAGCTGCCTATATGGAA
20 GAGCCCTAATGTGTAATAATTTAGTAGTGCTATCCCATGTGATTTAATAGCTTCTAGGAGAATGNNNNNNNNN
NNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNN

SEQ ID NO: 23

25 > MIG457_gp02 QQH18545.1 гликопротеин поверхности, из генома UK_MIG457 под номером доступа
MW422256
MFVFLVLLPLVSSQCVNLTRTQLPPAYTNSFRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTFHAIISGNTGTRKFDNPVLPFN
DGVYFASTEKSNIRGWIFGTTLDSTKQSLIVNNATNVVIVKVFQFCNDPFLGVYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
PFLMDLEGGKQGNFKNREFVFNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLALHRSYLTGPDSSSGWTA
30 GAAAYVYGLQPRFTLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRF
ASVYAWNRRKISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPKLNLDLCTNVYADSFVIRGDEVQRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGC
VIAWNSNNLDSKVGNYNYLYRFRKSNLKPFRDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTYGVGYQPYRVVLSFEL
LHAPATVCGPKSTNLVKNKCVNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQFGRDIDDDTDAVRDPQTLLELDITPCSFGGVSVITPGT
NTSNQVAVLYQGVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSEYCDIPIGAGICASYQTQTNSHRRAR
35 SVASQSIAYTMSLGAENSVAYSNSIAIPINFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVE
QDKNTQEVFAQVKQYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSPKSRSFIEDLLFNKVTLDAGFIKQYGDCLGDIARDLCAQKFNGLTV
LPPLTDEMIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNIGVTVQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDLSSTASAL
GKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILARLDKVEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQLLIRAAEIRASANLAATKMS
ECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSPQSAHPGVVFLHVTVPAQEKNFTTAPAICHDKAHFHPREGVFSVNGTHWFVTVQRNFYEP
40 QIITHTNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFNHTSPDVLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLID
LQELGKYEYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCCLKGCSCGSCCKFDEDDSEPVKGVKLVHYT

SEQ ID NO: 24

45 >MW493681.1 Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2, изолят SARS-CoV-
2/human/USA/NMDOH-2021013232/2021, полный геном. [Коронавирус тяжелого острого респираторного
синдрома-2 (SARS-CoV-2)], калифорнийская линия B.1.427
AAGGTTTATACCTTCCCAGGTAACAAACCAACCACTTTCGATCTCTGTAGATCTGTTCTCTAAACGAACCTTAAAATCTGT
GTGGCTGTCACTCGGCTGCATGCTTAGTGCACTCACGCAGTATAATTAATAACTAATTAAGTGTGCTTGGACAGGACACGAGT
AACTCGTCTATCTTCTGCAAGGCTGCTTACGGTTTCGTCCTGTTGACGCCGATCATCAGCACATCTAGGTTTTGTCCGGGTG
50 TGACCGAAAGGTAAGATGGAGAGCCTTGTCCCTGGTTTCAACGAGAAAACACACGTCCAACCTCAGTTTGCCTGTTTTACAG
GTTCCGCGACGTGCTCGTACGTGGCTTTGGAGACTCCGTGGAGGAGGTCTTATCAGAGGCACGTCAACATCTAAAGATGG
CACTTGTGGCTTAGTAGAAGTTGAAAAAGGCGTTTTGCCTCAACTTGAACAGCCCTATGTGTTTCATCAACGTTCCGGATGC
TCGAACTGCACCTCATGGTCATGTTATGGTTGAGCTGGTAGCAGAACTCGAAGGCATTAGTACGGTTCGTAGTGGTGAGA
CACTTGGTGTCTTGTCCCTCATGTGGCGGAAATACCAAGTGGCTTACCGCAAGGTTCTTCTCGTAAAGACGGTAATAAAG
55 GAGCTGGTGGCCATAGTTACGGCGCCGATCTAAAGTCATTTGACTTAGGCGACGAGCTTGGCACTGATCCTTATGAAGATT

TTCAAGAAAACCTGGAACACTAAACATAGCAGTGGTGTACCCGTGAACTCATGCGTGAGCTTAACGGAGGGGCATACACT
CGCTATGTCGATAACAACCTTCTGTGCCCTGATGGCTACCCTCTTGAGTGCATTAAGACCTTCTAGCACGTGCTGGTAAA
GCTTCATGCACTTTGTCCGAACAACTGGACTTTATTGACACTAAGAGGGGTGTATACTGCTGCCGTGAACATGAGCATGAA
ATTGCTTGGTACACGGAACGTTCTGAAAAGAGCTATGAATTGCAGACACCTTTTGAATTAATTGGCAAAGAAATTT
5 GACATCTTCAATGGGGAATGTCCAAATTTGTATTTCCCTTAAATTCATAATCAAGACTATTCAACCAAGGGTTGAAAAGA
AAAAGCTTGATGGCTTTATGGGTAGAATTCGATCTGTCTATCCAGTTGCGTCACCAAATGAATGCAACCAAATGTGCCTTC
AACTCTCATGAAGTGTGATCATTGTGGTGAACCTTCATGGCAGACGGGCGATTTTGTAAAGCCACTTGCGAATTTTGTGG
CACTGAGAATTTGACTAAAGAAGGTGCCACTACTTGTGGTACTTACCCCAAAATGCTGTTGTTAAAATTTATTGTCCAGCA
10 TGTCACAATTCAGAAGTAGGACCTGAGCATAGTCTTGCCGAATACCATAATGAATCTGGCTTGAAAACCATCTTCGTAAG
GGTGGTGCCTACTTGCCTTTGGAGGCTGTGTGTTCTTATGTTGGTTGCCATAACAAGTGTGCCTATTGGGTTCCACGTG
CTAGCGCTAACATAGGTTGTAACCATACAGGTGTTGTTGGAGAAGGTTCCGAAGGCTTAATGACAACCTTCTTGAATAC
TCCAAAAGAGAAAAGTCAACATCAATATTGTTGGTGACTTTAACTTAATGAAGAGATCGCCATTATTTGGCATCTTTTTC
TGCTTCCACAAGTGCTTTTGTGAAAAGTGTGAAAGTTTGGATTATAAAGCATTCAAACAAATTGTTGAATCCTGTGGTAAT
15 TTTAAAGTTACAAAAGGAAAAGCTAAAAAGGTGCCTGGAATATTGGTGAACAGAAATCAATACTGAGTCTCTTTATGCA
TTTGCATCAGAGGCTGCTCGTGTGTACGATCAATTTCTCCCGCACTTGAACCTGCTCAAATTTCTGTGCGTGTTTTACA
GAAGGCCGCTATAACAATACTAGATGGAATTTACAGTATTCAGTACTGAGACTCATTGATGCTATGATGTTACATCTGATTT
GGCTACTAACAATCTAGTTGTAATGGCCTACATTACAGGTGGTGTGTTGAGTTGACTTCGCAGTGGCTAACTAACATCTTT
GGCACTGTTTATGAAAACTCAAACCCGTCCTTGATTGGCTTGAAGAGAAGTTTAAAGGAAGGTGTAGAGTTTCTTAGAGAC
20 GGTTGGGAAATTGTTAAATTTATCTCAACCTGTGCTTGTGAAATTGTCGGTGGACAAATTGTCACCTGTGCAAAGGAAATT
AAGGAGAGTGTTCAGACATCTTTAAGCTTGAAATAAATTTTTGGCTTGTGTGCTGACTCTATCATTATTGGTGGAGCTA
AACTTAAAGCCTTGAATTTAGGTGAAACATTTGTCACGCACTCAAAGGGATTGTACAGAAAAGTGTGTTAAATCCAGAGAAG
AACTGGCCTACTCATGCCTCTAAAAGCCCCAAAAGAAATTTACTTCTTAGAGGGAGAAACACTTCCACAGAAAGTGTAA
CAGAGGAAGTTGTCTTGAAAAAGTGGTATTACAACCATTAGAACAACCTACTAGTGAAGCTGTTGAAGCTCCATTGGTTG
25 GTACACCAGTTTGTATTAACGGGCTTATGTTGCTCGAAATCAAAGACACAGAAAAGTACTGTGCCCTGCACCTAATATGA
TGGTAAACAAACAATACCTTCACTCAAAGGCGGTGCACCAACAAGGTTACTTTTGGTGATGACTGTGATAGAAGTGC
AAGGTTACAAGAGTGTGAATATCACTTTTGAACCTGATGAAAGGATTGATAAAGTACTTAATGAGAAGTGTCTGCCTATA
CAGTTGAACTCGGTACAGAAGTAAATGAGTTCGCTGTGTTGTGGCAGATGCTGTCATAAAAACCTTGAACCAAGTATCTG
AATTACTTACACCCTGGGCATTGATTTAGATGAGTGGAGTATGGCTACATACTACTTATTTGATGAGTCTGGTGGATTTAA
ATTGGCTTACATATGATTTGTTCTTTTACCCTCCAGATGAGGATGAAGAAGAAGGTGATTGTGAAGAAGAAGAGTTTGA
30 GCCATCAACTCAATATGAGTATGGTACTGAAGATGATTACCAAGGTAAACCTTTGGAATTTGGTGCCACTTCTGCTGCTCTT
CAACCTGAAGAAGAGCAAGAAGAAGATTGGTTAGATGATGATAGTCAACAACTGTTGGTCAACAAGACGGCAGTGAAGG
ACAATCAGACAACCTACTATTCAAACAATTGTTGAGGTTCAACCTCAATTAGAGATGGAACCTTACACCAGTTGTTGAGACTAT
TGAAGTGAATAGTTTTAGTGGTTATTTAAAACCTTACTGACAATGTATACATTAATAAATGCAGACATTGTGGAAGAAGCTAA
AAAGGTAACAACCAACAGTGGTTGTTAATGCAGCCAATGTTACCTTAAACATGGAGGAGGTGTTGCAGGAGCCTTAAATA
35 AGGCTACTAACAATGCCATGCAAGTTGAATCTGATGATTACATAGCTACTAATGGACCACTTAAAGTGGGTGGTAGTTGT
GTTTTAAGCGGACACAATCTTGTAAACACTGTCTTATGTTGTCGGCCAAATGTTAACAAAGGTGAAGACATTCAACTTC
TTAAGAGTGCCTATGAAAATTTAATCAGCACGAAGTTCTACTTGCACCATTATTATCAGCTGGTATTTTTGGTGCTGACCCT
ATACATTTTAAAGAGTTTGTGTAGATACTGTTGCACAAATGTCTACTTAGCTGTCTTTGATAAAAATCTCTATGACAACT
40 TGTTTCAAGCTTTTTGGAAATGAAGAGTGAAGGCAAGTTGAACAAAAGATCGCTGAGATTCTAAAGAGGAAGTTAAGC
CATTATAACTGAAAGTAAACCTCAGTTGAACAGAGAAAACAAGATGATAAGAAAATCAAAGCTTGTGTTGAAGAAGTT
ACAACAACCTGGAAGAACTAAGTTCCTCACAGAAAACCTGTTACTTTATATTGACATTAATGGCAATCTTCATCCAGATT
CTGCCACTCTTGTAGTGACATTGACATCACTTTCTTAAAGAAAGATGCTCCATATATAGTGGGTGATGTTGTTCAAGAGGG
TGTTTTAACTGCTGTGGTTATACCTACTAAAAAGGCTGGTGGCACTACTGAAATGCTAGCGAAAGCTTTGAGAAAAGTGCC
45 AACAGACAATTATATAACCCTTACCCGGGTCAGGGTTTAAATGGTTACACTGTAGAGGAGGCAAAGACAGTGTCTAAAA
AGTGTAAGAGTGCCTTTTACATTTCTACCCTATTATCTCTAATGAGAAGCAAGAAATTTCTTGGAACTGTTTCTTGGAAATTTG
CGAGAAATGCTTGCACATGCAGAAGAAACACGCAATTAATGCCTGTCTGTGTGGAACTAAAGCCATAGTTTCAACTATA
CAGCGTAAATATAAGGGTATTAATAACAAGAGGGTGTGGTTGATTATGGTGCTAGATTTTACTTTTACACCAGTAAAAACA
ACTGTAGCGTCACTTATCAACACACTTAAACGATCTAAATGAACTCTTGTTACAATGCCACTTGGCTATGTAACACATGGCT
50 TAAATTTGGAAGAAGCTGCTCGGTATATGAGATCTCTCAAAGTGCCAGCTACAGTTTCTGTTTCTTCACTGATGCTGTTAC
AGCGTATAATGGTTATCTTACTTCTTCTTAAAACCTGAAAGAACATTTTATTGAAACCATCTCACTTGTGCTGGTTCCCTATA
AAGATTGGTCTATTCTGGACAATCTACACAACCTAGGTATAGAATTTCTTAAAGAGAGGTGATAAAAAGTGTATATTACACTA
GTAATCTACCACATTCCACCTAGATGGTGAAGTTATCACCTTGGACAATCTTAAAGACACTTCTTTCTTGGAGAGAAGTGAG
GACTATTAAGGTGTTTACAACAGTAGACAACATTAACCTCCACACGCAAGTTGTGGACATGCAATGACATATGGACAACA
55 GTTTGGTCCAACCTATTGGATGGAGCTGATGTTACTAAAATAAAAACCTCATAATTACATGAAGGTAACAACATTTTATGTT
TTACCTAATGATGACTCTACGTGTTGAGGCTTTTGGTACTACCACAACTGATCCTAGTTTTCTGGGTAGGTACATGT

CAGCATTAAATCACACTAAAAAGTGGAAATACCCACAAGTTAATGGTTAACTTCTATTAATGGGCAGATAACAACCTGTT
ATCTTGCCACTGCATTGTTAACTCCAACAAATAGAGTTGAAGTTAATCCACCTGCTCTACAAGATGCTTATTACAGAGC
AAGGGCTGGTGAAGCTGCTAACTTTTGTGCACTTATCTTAGCCTACTGTAATAAGACAGTAGGTGAGTTAGGTGATGTTAG
AGAAACAATGAGTTACTTGTTCACATGCCAATTTAGATTCTTGCAAAAGAGTCTTGAACGTGGTGTGAAAACCTTGTGG
5 ACAACAGCAGACAACCCTTAAGGGTGTAGAAGCTGTTATGTACATGGGCACACTTTCTTATGAACAATTTAAGAAAGGTGT
TCAGATACCTTGACGTGTGGTAAACAAGCTACAAAATATCTAGTACAACAGGAGTCACCTTTTGTATGATGTCAGCACCA
CCTGCTCAGTATGAACTTAAGCATGGTACATTTACTTGTGCTAGTGAGTACACTGGTAATTACCAGTGTGGTCACTATAAAC
ATATAACTTCTAAAGAAAACCTTGTATTGCATAGACGGTCTTTACTTACAAAGTCTCAGAATACAAAGGTCTATTACGGA
10 TGTTTTCTACAAAGAAAACAGTTACACAACAACCATAAAAACAGTACTTATAAATTGGATGGTGTGTTTGTACAGAAATT
GACCCTAAGTTGGACAATTATTATAAGAAAAGACAATTTCTATTTTACAGAGCAACCAATTGATCTTGTACCAACCAACCAT
ATCCAAACGCAAGCTTCGATAATTTAAGTTTGTATGTGATAATATCAAATTTGCTGATGATTTAAACCAGTTAACTGGTTA
TAAGAAACCTGCTTCAAGAGAGCTTAAAGTTACATTTTTCCCTGACTTAAATGGTGTGTTGGTGGCTATTGATTATAAACAC
TACACACCCTCTTTAAGAAAAGGAGCTAAATTGTTACATAAACCTATTGTTTGGCATGTTAAACAATGCAACTAATAAAGCCA
15 CGTATAAACCAATACCTGGTGTATACGTTGTCTTTGGAGCACAAAACAGTTGAAACATCAAATTCGTTTGATGTACTGAA
GTCAGAGGACGCGCAGGGAATGGATAATCTGTCTGCGAAGATCTAAAACAGTCTCTGAAGAAGTAGTGGAAAATCCTA
CCATACAGAAAGACGTTCTTGAGTGTAAATGTGAAAACCTACCGAAGTTGAGGAGACATTATACTTAAACCAGCAAATAATA
GTTTAAAAATTACAGAAGAGGTTGGCCACACAGATCTAATGGCTGCTTATGTAGACAATTCTAGTCTTACTATTAAGAAAC
CTAATGAATTATCTAGAGTATTAGTTTGAAGAACCTTGTACTCATGGTTTAGCTGCTGTTAATAGTGTCCCTGGGATAC
20 TATAGCTAATTATGCTAAGCCTTTTCTTAAACAAAGTTGTTAGTACAACCTACTAACATAGTTACACGGTGTTTAAACCGTGT
GTTACTAATTATATGCCTTATTTCTTACTTTATTGCTACAATTGTGACTTTTACTAGAAGTACAAATTCTAGAATTAAGCAT
CTATGCCGACTACTATAGCAAAGAATACTGTTAAGAGTGTGCGTAAATTTTGTCTAGAGGCTTCATTTAATTATTTGAAGTC
ACCTAATTTTTCTAACTGATAAATATTATAATTTGGTTTTACTATTAAGTGTTCCTAGGTTCTTTAATCTACTCAACCGC
TGCTTTAGGTGTTTTAATGTCTAATTTAGGCATGCCTTCTACTGTACTGGTTACAGAGAAGGCTATTTGAACTCTACTAATG
25 TCACTATTGCAACCTACTGTACTGGTTCTATACCTTGTAGTGTGTTGCTTACTAGTGGTTAGATTCTTTAGACACCTATCCTTCT
TAGAAACTATACAAATTACCATTTTCTATCTTTAAATGGGATTTAACTGCTTTTGGCTTAGTTGCAGAGTGGTTTTGGCATAT
ATCTTTTTCACTAGGTTTTTCTATGTACTTGGATTGGCTGCAATCATGCAATTTGTTTTTCACTATTTTGCAGTACATTTTATT
AGTAATCTTGGCTTATGTGGTTAATAATTAATCTTGTACAAATGGCCCGATTTCAGCTATGGTTAGAATGTACATCTTCT
TTGCATCATTTTATTATGTATGGAAAAGTTATGTGCATGTTGTAGACGGTTGTAATTCATCAACTGTATGATGTGTTACAA
30 ACGTAATAGAGCAACAAGAGTGAATGTACAACCTATTGTTAATGGTGTGAGAAGGTCCTTTTATGTCTATGCTAATGGAGG
TAAAGGCTTTTGCAAAACCTACACAATTGGAATTGTGTTAATTGTGATACATTCTGTGCTGGTAGTACATTTATTAGTGATGAA
GTTGCGAGAGACTTGTACTACAGTTTAAAGACCAATAAATCTACTGACCAGTCTTCTTACATCGTTGATAGTGTACAG
TGAAGAATGGTTCATCCATCTTTACTTTGATAAAGCTGGTCAAAGACTTATGAAAGACATTCTCTCTCATTTTTGTTAAC
TTAGACAACCTGAGAGCTAATAACACTAAAGGTTTATTGCTATTAATGTTATAGTTTTTGTATGGTAAATCAAAATGTGAAG
35 AATCATCTGCAAAATCAGCGTCTGTTTACTACAGTCAGCTTATGTGTCAACCTATACTGTTACTAGATCAGGCATTAGTGT
TGATGTTGGTGTAGTGCAGGAGTTGCAGTTAAATGTTTGTGCTTACGTTAATACGTTTTTCACTCAACTTTTAAACGTACCA
ATGGAAAACTCAAAACCTAGTTGCAACTGCAGAAGCTGAACTTCAAAGAATGTGTCCTTAGACAATGTCTTATCTACT
TTATTTTCAAGCAGCTCGGCAAGGTTTGTGATTTCAGATGTAGAAAATAAAGATGTTGTTGAATGTCTTAAATTGTACATC
AATCTGACATAGAAGTTACTGGCGATAGTTGAATAACTATATGCTCACCTATAACAAAGTTGAAAACATGACACCCCGTG
40 ACCTTGGTGTGTTGATTGACTGTAGTGCAGCATATTAATGCGCAGGTAGCAAAAAGTCAACAACATTGCTTTGATATGGA
ACGTTAAAGATTTTATGTCATTGTCTGAACAACCTACGAAAACAAATACGTAGTGTGCTAAAAAGAATAACTTACCTTTTAA
GTTGACATGTGCAACTACTAGACAAGTTGTTAATGTTGTAACAACAAGATAGCACTTAAAGGGTGGTAAAATTGTTAATAA
TTGGTTGAAGCAGTTAATTAAGTTACTTGTGTTCTTTTGTGCTGCTATTTTCTATTTAATAACCTGTTTATGTCAT
45 GTCTAAACATACTGACTTTTCAAGTGAATCATAGGATACAAGGCTATTGATGGTGGTGTCACTCGTGACATAGCATCTAC
AGATACTTGTGTTTGTAAACAACATGCTGATTTTACACATGGTTTACCCAGCGTGGTGGTGTAGTTATACTAATGACAAAGCT
TGCCCATTTGATTGCTGCAGTCATAACAAGAGAAGTGGGTTTTGTCGTGCTGGTTTGGCTGGCAGCATATTACGCACAACCT
AATGGTACTTTTTGCATTTCTTACCTAGAGTTTTTGTGAGTGGTAAACATCTGTTACACACCATCAAACTTATAGAGTA
CACTGACTTTTGCACATCAGCTTGTGTTTTGGCTGCTGAATGTACAATTTTTAAGATGCTTCTGGTAAGCCAGTACCATAT
50 TGTTATGATACCAATGTACTAGAAGTTCTGTTGCTTATGAAAGTTTACGCCCTGACACACGTTATGTGCTCATGGATGGCT
CTATTATTCAATTTCTAACACCTACCTGAAAGGTTCTGTTAGAGTGGTAAACAACCTTTTATTCTGAGTACTGTAGGCACGG
CACTTGTGAAAGATCAGAAGCTGGTGTGTTGTATCTACTAGTGGTAGATGGGACTTAAACAATGATTATTACAGATCTTTA
CCAGGAGTTTTCTGTTGGTGTAGATGCTGTAAATTTACTTACTAATATGTTTACACCACTAATTCAACCTATTGGTGTCTTGA
CATATCAGCATCTATAGTAGCTGGTGGTATTGTAGCTATCGTAGTAACATGCCTTGCCTACTATTTTATGAGGTTTGAAGA
GCTTTTGGTGAATACAGTCATGTAGTTGCCTTAACTTTACTTACTTATGTCATTTACTGACTCTGTTTAAACCCAGTT
55 TACTCATTCTTACCTGGTGTGTTAATCTGTTAATTTACTTGTACTTGCATTTTATCTTACTAATGATGTTTCTTTTTAGCACATA
TTCAGTGGATGGTTATGTTACACCTTTAGTACCTTTCTGGATAACAATTGCTTATATCATTTGTATTTCCACAAAGCATTCT

ATTGGTCTTTACTAATTACCTAAAGAGACGTGTAGTCTTTAATGGTGTTCCTTTAGTACTTTTGAAGAAGCTGCGCTGTG
CACCTTTTTGTTAAATAAAGAAATGTATCTAAAGTTGCGTAGTGATGTGCTATTACCTTTACGCAATATAATAGATACTTA
GCTCTTTATAATAAGTACAAGTATTTTAGTGGAGCAATGGATACAACTAGCTACAGAGAAGCTGCTTGTTCATCTCGCA
AAGGCTCTCAATGACTTCAGTAACTCAGGTTCTGATGTTCTTTACCAACCACCACAAACCTCTATCACCTCAGCTGTTTTGCA
5 GAGTGGTTTTAGAAAAATGGCATTCCCATCTGGTAAAGTTGAGGGTGTATGGTACAAGTAACTTGTTGTTACAACACTACT
TAACGGTCTTTGGCTTGATGACGTAGTTACTGTCCAAGACATGTGATCTGCACCTCTGAAGACATGCTTAACCCTAATTAT
GAAGATTTACTCATTTCGTAAGTCTAATCATAATTTCTGGTACAGGCTGTAATGTTCAACTCAGGGTTATTGGACATTCTA
TGCAAAATTGTGACTTAAGCTTAAGGTTGATACAGCCAATCCTAAGACACCTAAGTATAAGTTTTGTTGCGATTCAACCAGG
10 ACAGACTTTTTCAGTGTTAGCTTGTACAATGGTTCACCATCTGGTGTTCACCAATGTGCTATGAGGCCCAATTTCACTATTA
AGGGTTCATTCTTAATGGTTCATGTGGTAGTGTGGTTTTAACATAGATTATGACTGTGTCTTTTTGTTACATGCACCAT
ATGGAATTACCAACTGGAGTTCATGCTGGCACAGACTTAGAAGGTAACTTTTATGGACTTTTGTTGACAGGCCAAACAGCA
CAAGCAGCTGGTACGGACACAACCTATTACAGTTAATGTTTTAGCTTGGTGTACGCTGCTGTTATAAATGGAGACAGGTGG
TTTCTCAATCGATTTACCACAACCTTAATGACTTTAACCTTGTGGCTATGAAGTACAATTATGAACCTCTAACACAAGACCA
15 TGTTGACATACTAGGACCTTTCTGCTCAAACCTGGAATTGCCGTTTTAGATATGTGTGCTTCATTAAGAATTACTGCAA
AATGGTATGAATGGACGTACCATATTGGGTAGTCTTTATTAGAAGATGAATTTACACCTTTTGATGTTGTTAGACAATGCT
CAGGTGTTACTTTCCAAAGTGCAGTGAAGAACAATCAAGGGTACACACCACTGGTGTACTCACAATTTGACTTCACT
TTTAGTTTTAGTCCAGAGTACTCAATGGTCTTTGTTCTTTTTTGTATGAAAATGCCTTTTTACCTTTGCTATGGGTATTAT
TGCTATGTCTGCTTTGCAATGATGTTGTCAAACATAAGCATGCATTTCTCTGTTTGTGTTTTGTTACCTTCTCTGCCACTG
20 TAGCTTATTTAATATGGTCTATATGCCTGCTAGTTGGGTGATGCGTATTATGACATGGTTGGATATGGTTGATACTAGTTT
GTCTGGTTTTAAGCTAAAAGACTGTGTTATGTATGCATCAGCTGTAGTGTACTAATCCTATGACAGCAAGAAGTGTGTAT
GATGATGGTGTAGGAGAGTGTGGACACTTATGAATGCTTGACACTCGTTTATAAAGTTATTATGGTAATGCTTTAGAT
CAAGCCATTTCCATGTGGGCTCTTATAATCTGTTACTTCTAACTACTCAGGTGTAGTTACAACCTGCATGTTTTGGCCAA
AGGTATTGTTTTATGTGTGTTGAGTATTGCCCTATTTCTCATAACTGTAATACACTTCAGTGTATAATGCTAGTTTATT
25 GTTTCTTAGGCTATTTTTGACTTGTACTTTGGCCTCTTTGTTACTCAACCGCTACTTTAGACTGACTCTTGGTGTGTTATG
ATTACTTAGTTTCTACACAGGAGTTAGATATATGAATTCACAGGGACTACTCCCACCAAGAATAGCATAGATGCCTTCAA
ACTCAACATTAATTTGTTGGGTGTTGGTGGCAAACCTGTATCAAAGTAGCCACTGTACAGTCTAAAATGTACAGATGTAAA
GTGCACATCAGTAGTCTTACTCTCAGTTTTGCAACAACCTCAGAGTAGAATCATCATCTAAATTTGTTGGGCTCAATGTGCCAG
TTACACAATGACATTCTTTAGCTAAAGATACTACTGAAGCCTTTGAAAAAATGGTTTACTACTTTCTGTTTTGCTTTCCAT
GCAGGGTGTCTGATACATAAACAAGCTTTGTGAAGAAATGCTGGACAACAGGGCAACCTTACAAGCTATAGCCTCAGAGT
30 TTAGTTCCTTCCATCATATGCAGCTTTTGTACTGCTCAAGAAGCTTATGAGCAGGCTGTTGCTAATGGTGATTCTGAAGT
TGTTCTTAAAAAGTTGAAGAAGTCTTTGAATGTGGCTAAATCTGAATTTGACCGTGATGCAGCCATGCAACGTAAGTTGGA
AAAGATGGCTGATCAAGCTATGACCCAAATGTATAAACAGGCTAGATCTGAGGACAAGAGGGCAAAAGTTACTAGTGCTA
TGCAGACAATGCTTTTCACTATGCTTAGAAAAGTTGGATAATGATGCACTCAACAACATTATCAACAATGCAAGAGATGGTT
GTGTTCCCTTGAACATAATACCTCTTACAACAGCAGCCAAATTAATGGTTGCATACCAGACTATAACACATATAAAAATAC
35 GTGTGATGGTACAACATTTACTTATGCATCAGCATTGTGGGAAATCCAACAGGTTGTAGATGCAGATAGTAAAATTGTTCA
ACTTAGTGAATTAGTATGGACAATCACCTAATTTAGCATGGCCTCTTATTGTAACAGCTTTAAGGGCCAATTTGCTGTGTC
AAATTACAGAATAATGAGCTTAGTCTGTTGCACTACGACAGATGCTTGTGCTGCCGTTACTACAAAACCTGCTTGCCT
GATGACAATGCGTTAGCTTACTACAACACAACAAGGGAGGTAGGTTTGTACTTGCCTGTTATCCGATTTACAGGATTTG
AAATGGGCTAGATTCCTAAGAGTGTGGAAGTACTATCTATACAGAAGTGAACCACTAATAGAGGTATGGTACTTGGTAGT
40 ACACCTAAAGGCTCAAAGTGAAGTATTTATACTTTATTAAGGATTAACAACCTAATAGAGGTATGGTACTTGGTAGT
TTAGCTGCCACAGTACGTCTACAAGCTGGTAATGCAACAGAAGTGCCTGCCAATCAACTGATTATCTTTCTGTGCTTTTG
CTGTAGATGCTGCTAAAGCTTACAAGATTATCTAGCTAGTGGGGGACAACCAATCACTAATTTGTGTTAAGATGTTGTGTA
CACACTGGTACTGGTCAAGCAATAACAGTTACACCGGAAGCCAATATGGATCAAGAATCCTTTGGTGGTGCATCGTGT
GTCTGTACTGCCGTTGCCACATAGATCATCAAATCCTAAAGGATTTGTGACTTAAAAGGTAAGTATGTACAAATACCTAC
45 AACTTGTGCTAATGACCCTGTGGGTTTTACACTTAAAAACACAGTCTGTACCGTCTGCCGATGTGGAAAAGTTATGGCTG
TAGTTGTGATCAACTCCGCGAACCCATGCTTCAGTCAGCTGATGCACAATCGTTTTAAACGGGTTTGGCGGTGTAAGTGCA
GCCCGTCTTACACCGTGCAGGACAGGCACTAGTACTGATGTCGTATACAGGGCTTTTGACATCTACAATGATAAAGTAGCT
GGTTTTGCTAAAATCCTAAAACTAATTGTTGCTGCTTCCAAGAAAAGGACGAAGATGACAATTTAATTGATTCTTACTTTG
TAGTTAAGAGACACACTTTCTCTAACTACCAACATGAAGAAAACAATTTATAATTTACTTAAAGATTGTCCAGCTGTTGCTAA
50 ACATGACTTCTTAAAGTTTAGAATAGACGGTGCATGGTACCACATATATCACGTCAACGCTTACTAAATACACAATGGCA
GACCTCGTCTATGCTTTAAGGCATTTTGTGAAGGTAATTGTGACACATTAAGAAGAAATACTTGTACATACAATGTTGTG
ATGATGATTTTCAATAAAAAGGACTGGTATGATTTGTAGAAAACCCAGATATATTACGCGTATACGCCAACTTAGGTG
AACGTGTACGCCAAGCTTTGTTAAAAACAGTACAATCTGTGATGCCATGCGAAATGCTGGTATTGTTGGTGTACTGACAT
TAGATAATCAAGATCTCAATGGTAACTGGTATGATTTGCGTGATTTCATACAAACCACGCCAGGTAGTGGAGTTCCTGTTG
55 TAGATTCTTATTATTCAATTGTTAATGCCATATTAACCTTGACCAGGGCTTAACTGCAGAGTCACATGTTGACACTGACTTA

ACAAAGCCTTACATTAAGTGGGATTTGTTAAAATATGACTTCACGGAAGAGAGGTTAAAACCTTTGACCGTTATTTAAAT
ATTGGGATCAGACATACCACCCAAATTGTGTTAACTGTTTGGATGACAGATGCATTCTGCATTGTGCAAACCTTAAATGTTTT
ATTCTCTACAGTGTCCCACTTACAAGTTTTGGACCACTAGTGAGAAAAATATTTGTTGATGGTGTCCATTTGTAGTTTCAA
5 CTGGATACCCTTACAGAGAGCTAGGTGTTGTACATAATCAGGATGTAACTTACATAGCTCTAGACTTAGTTTTAAGGAAT
TACTTGTGTATGCTGCTGACCCTGCTATGCACGCTGCTTCTGGTAATCTATTACTAGATAAACGCCTACGTGCTTTTCAGTA
GCTGCACTTACTAACAATGTTGCTTTTCAAACCTGTCAAACCCGGTAATTTAAACAAAGACTTCTATGACTTTGCTGTGTCTAA
GGGTTTCTTAAAGGAAGGAAGTTCTGTTGAATTAACACACTTCTTCTTGTCTCAGGATGGTAATGCTGCTATCAGCGATTAT
GACTACTATCGTTATAATCTACCAACAATGTGTGATATCAGACAACCTACTATTTGTAGTTGAAGTTGTTGATAAGTACTTTG
10 ATTGTTACGATGGTGGCTGTATTAATGCTAACCAAGTCATCGTCAACAACCTAGACAAATCAGCTGGTTTTCCATTTAATAA
ATGGGGTAAGGCTAGACTTTATTATGATTCAATGAGTTATGAGGATCAAGATGCACTTTTCGCATATACAAAACGTAATGT
CATCCCTACTATAACTCAAATGAATCTTAAGTATGCCATTAGTCAAAGAATAGAGCTCGCACCGTAGCTGGTGTCTCTATC
TGTAGTACTATGACCAATAGACAGTTTCATCAAAAATTATTGAAATCAATAGCCGCCACTAGAGGAGCTACTGTAGTAATT
GGAAACAAGCAAATCTATGGTGGTTGGCACAACATGTTAAAAACTGTTTATAGTGATGTAGAAAACCTCACCTTATGGGT
15 TGGGATTATCCTAAATGTGATAGAGCCATGCCTAACATGCTTAGAATTATGGCCTCACTTGTCTTGTCTCGCAAACATACAA
CGTGTGTAGCTTGTACACCCGTTTCTATAGATTAGCTAATGAGTGTGCTCAAGTATTGAGTGAATGGTCATGTGTGGCG
GTTCACTATATGTTAAACCAGGTGGAACCTCATCAGGAGATGCCACAACCTGCTTATGCTAATAGTGTTTTTAACATTTGTCA
AGCTGTCACGGCCAATGTTAATGCACTTTTATCTACTGATGGTAACAAAATTGCCGATAAGTATGTCCGCAATTTACAACAC
AGACTTTATGAGTGTCTCTATAGAAATAGAGATGTTGACACAGACTTTGTGAATGAGTTTTACGCATATTTGCGTAAACATT
TCTCAATGATGATACTCTGACGATGCTGTTGTGTGTTTCAATAGCACTTATGCATCTCAAGGTCTAGTGGCTAGCATAAA
20 GAACTTTAAGTCAGTCTTTATTATCAAAAACATGTTTTATGTCTGAAGCAAATGTTGGACTGAGACTGACCTTACTAAA
GGACCTCATGAATTTTGTCTCAACATACAATGCTAGTTAAACAGGGTGATGATTATGTGTACCTTCTTACCAGATCCAT
CAAGAATCTAGGGGCCGGCTGTTTTGTAGATGATATCGTAAAAACAGATGGTACACTTATGATTGAACGGTTCGTGTCTT
TAGCTATAGATGCTTACCCTACTAAACATCCTAATCAGGAGTATGCTGATGTCTTTCATTTGACTTACAATACATAAGA
AAGCTACATGATGAGTTAACAGGACACATGTTAGACATGATTCTGTTATGCTTACTAATGATAACACTTCAAGGTATTGG
25 GAACTGAGTTTTATGAGGCTATGTACACACCGCATACAGTCTTACAGGCTGTTGGGGCTTGTGTTCTTTGCAATTCACAGA
CTTCATTAAGATGTGGTGTCTGCATACGTAGACCATTCTTATGTTGTAAATGCTGTTACGACCATGTCATATCAACATCACAT
AAATTAGTCTTGTCTGTTAATCCGTATGTTTGAATGCTCTAGGTTGTGATGTCACAGATGTGACTCAACTTACTTAGGAG
GTATGAGCTATTATTGAAATCACATAAACACCCATTAGTTTTCCATTGTGTGCTAATGGACAAGTTTTTGGTTTATATAAA
AATACATGTGTTGGTAGCGATAATGTTACTGACTTTAATGCAATTGCAACATGTGACTGGACAATGCTGGTGATTACATTT
30 TAGCTAACACCTGTACTGAAAGACTCAAGCTTTTTGCGCAGAAAACGCTCAAAGCTACTGAGGAGACATTTAAACTGTCTT
ATGGTATTGCTACTGTACGTGAAGTGTCTGTCTGACAGAGAATTACATCTTTCATGGGAAGTTGGTAAACCTAGACCACCAC
TTAACCGAAAATTATGCTTTTACTGGTTATCGTGTAACATAAAAACAGTAAAGTACAAAATAGGAGAGTACACCTTTGAAAAAG
GTGACTATGGTGTGCTGTTGTTTACCGAGGTACAACAACCTACAAATTAATGTTGGTGATTATTTTGTGCTGACATCACA
TACAGTAATGCCATTAAGTGCACCTACACTAGTGCCACAAGCACTATGTTAGAATTACTGGCTTATACCCAACACTCAAT
35 ATCTCATATGAGTTTTCTAGCAATGTTGCAAATTATCAAAAAGTTGGTATGCAAAAAGTATTCTCACTCCAGGGACCACCTG
GTACTGGTAAGAGTCATTTTGCTATTGGCCTAGCTCTACTACCCTTCTGCTCGCATAGTGTATACAGCTTGTCTCATGCC
GCTGTTGATGCACTATGTGAGAAGGCATTAATAATTTGCCTATAGATAAATGTAGTAGAATTATACCTGCACGTGCTCGT
GTAGAGTGTGTTGATAAATCAAAGTGAATTAACATTAGAACAGTATGTCTTTTGTACTGTAAATGCATTGCCTGAGACGA
CAGCAGATATAGTTGCTTTTGTGATAAATTTCAATGGCCACAAATTATGATTTGAGTGTGTCATGCCAGATTACGTGCTAA
40 GCACTATGTGTACATTGGCGACCCTGCTCAATTACCTGCACCACGCACATTGCTAACTAAGGGCACACTAGAACCAGAATA
TTTCAATTCAGTGTGTAGACTTATGAAAACCTATAGTCCAGACATGTTCTCGAACTTGTGCGGTTGTCTGCTGAAATT
GTTGACACTGTGAGTGTCTTTGGTTTATGATAATAAGCTTAAAGCACATAAAGACAAAATCAGCTCAATGCTTTAAATGTTTT
ATAAGGGTGTATCACGCATGATGTTTCATCTGCAATTAACAGGCCACAAATAGGCGTGGTAAGAGAATTCCTTACACGTA
ACCCTGCTTGGAGAAAAGCTGTCTTTATTTACCTTATAATTCACAGAATGCTGTAGCCTCAAAGATTTTGGGACTACCAAC
45 TCAAACCTGTTGATTCATCACAGGGCTCAGAATATGACTATGTCATATCACTCAAACCACTGAAAACAGCTCACTCTTGAAT
GTAAACAGATTTAATGTTGCTATTACCAGAGCAAAGTAGGCATACTTGCATAATGTCTGATAGAGACCTTTATGACAAG
TTGCAATTTACAAGTCTTGAATTCACGTAGGAATGTGGCAACTTTACAAGCTGAAAATGTAACAGGACTCTTTAAAGATT
GTAGTAAGGTAATCACTGGGTTACATCTACACAGGCACCTACACACCTCAGTGTGACACTAAATTCAAAACCTGAAGGTT
TATGTGTTGACATACCTGGCATACTAAGGACATGACCTATAGAAGACTCATCTCTATGATGGGTTTTAAATGAATTTACA
50 AGTTAATGGTTACCCTAACATGTTTATCACCCGCGAAGAAGCTATAAGACATGTACGTGCATGGATTGGCTTCGATGTCGA
GGGGTGTGCTACTAGAGAAGCTGTTGGTACCAATTTACCTTTACAGCTAGGTTTTTCTACAGGTGTTAACTAGTTGCT
GTACCTACAGGTTATGTTGATACACCTAATAATACAGATTTTTCCAGAGTTAGTGCTAAACCACCGCTGGAGATCAATTTA
AACACCTCATACCCTTATGTACAAAGGACTTCTTGAATGTAGTGCGTATAAAGATTGTACAAATGTTAAGTGACACACT
TAAAAATCTCTGACAGAGTCTGATTTGTCTTATGGGCACATGGCTTGTAGTTGACATCTATGAAGTATTTTGTGAAAATA
55 GGACCTGAGCGCACCTGTTGTCTATGTGATAGACGTGCCACATGCTTTTCACTGCTTACAGACTTATGCCTGTTGGCATC

ATTCTATTGGATTTGATTACGTCTATAATCCGTTTATGATTGATGTTCAACAATGGGGTTTTACAGGTAACCTACAAAGCAA
CCATGATCTGTATTGTCAAGTCCATGGTAATGCACATGTAGCTAGTTGTGATGCAATCATGACTAGGTGTCTAGCTGTCCAC
GAGTGCTTTGTTAAGCGTGTGACTGGACTATTGAATATCCTATAATTGGTGATGAACTGAAGATTAATGCGGCTTGTAGA
AAGGTTCAACACATGGTTGTTAAAGCTGCATTATTAGCAGACAAATCCCAGTCTTCCACGACATTGGTAACCCTAAAGCTA
5 TTAAGTGTGTACCTCAAGCTGATGTAGAATGGAAGTCTATGATGCACAGCCTTGTAGTGACAAAGCTTATAAAAATAGAAG
AATTATTCTATTCTTATGCCACACATTCTGACAAATTCACAGATGGTGTATGCCTATTTTGAATTGCAATGTCGATAGATAT
CCTGCTAATTCCATTGTTGTAGATTTGACACTAGAGTGCTATCTAACCTTAACTTGCCTGGTGTGATGGTGGCAGTTTGT
ATGTAAATAAACATGCATTCCACACACCAGCTTTTGATAAAAAGTGCTTTTGTAAATTTAAAACAATTACCATTTTTCTATTAC
10 TCTGACAGTCCATGTGAGTCTCATGAAAAACAAGTAGTGTGATAGATTATGTACCACTAAAGTCTGCTACGTGTATA
ACACGTTGCAATTTAGGTGGTGTCTGTCTGACATCATGCTAATGAGTACAGATTGTATCTCGATGCTTATAACATGATG
ATCTCAGCTGGCTTTAGCTTGTGGGTTTACAACAATTTGATACTTATAACCTCTGGAACACTTTTACAAGACTTCAGAGTTT
AGAAAATGTGGCTTTTAAATGTTGTAATAAGGGACACTTTGATGGACAACAGGGTGAAGTACCAGTTTCTATCATTAAATA
CACTGTTTACACAAAAGTTGATGGTGTGATGTAGAATTGTTTAAAATAAAAACAACATTACCTGTTAATGTAGCATTGAG
CTTTGGGCTAAGCGCAACATTAACCAGTACCAGAGGTGAAAATACTCAATAATTTGGGTGTGGACATTGCTGCTAATACT
15 GTGATCTGGGACTACAAAAGAGATGCTCCAGCACATATCTACTATTGGTGTGTTTCTATGACTGACATAGCCAAGAAA
CCAAGTAAACGATTTGTGCACCACTACTGTCTTTTTGATGGTAGAGTTGATGGTCAAGTAGACTTATTTAGAAAATGCC
GTAATGGTGTCTTATTACAGAAGGTAGTGTAAAGGTTTACAACCATCTGTAGGTCCTCAACAAGCTAGTCTTAATGGAG
TCACATTAATTGGAGAAGCCGTAATAAACACAGTTCAATTATTATAAGAAAGTTGATGGTGTGTTCCAACAATTACCTGAAA
CTTACTTTACTCAGAGTAGAAAATTTACAAGAATTTAAACCCAGGAGTCAAATGGAAATTTGATTTCTTAGAATTAGCTATGGA
20 TGAATTCATTGAACGGTATAAATTAGAAGGCTATGCCTTCGAACATATCGTTTATGGAGATTTTAGTCATAGTCAGTTAGGT
GGTTTACATCTACTGATTGGACTAGCTAAACGTTTTAAGGAATCACTTTTGAATTAGAAGATTTTATCCATAGGACAGTA
CAGTTAAAACACTATTTATAACAGATGCGCAACAGGTTCTAAGTGTGTGTTCTGTTATTGATTTATTACTTGATGA
TTTTGTTGAAATAATAAAATCCCAAGATTTATCTGTAGTTTCTAAGGTTGTCAAAGTGACTATTGACTATACAGAAAATTTCTAT
TTATGCTTTGGTGTAAAGATGGCCATGTAGAAAATTTTACCCAAAATTAACAATCTAGTCAAGCGTGGCAACCGGGTGTG
25 CTATGCCTAATCTTTACAAAATGCAAAGAATGCTATTAGAAAAGTGTGACCTTCAAATATGGTGATAGTGCAACATTACC
TAAAGGCATAATGATGAATGTGCAAAAATACTCAACTGTGCTCAATATTTAAACACATTAACATTAGCTGTACCCTATAAT
ATGAGAGTTATACATTTTGGTGCTGGTTCTGATAAAGGAGTTGCACCAGGTACAGCTGTTTAAAGACAGTGGTTGCCTACG
GGTACGCTGCTGTGATTGAGTCTTAATGACTTTGTCTCTGATGCAGATTCAACTTTGATTGGTATTGTGCAACTGTAC
ATACAGCTAATAAATGGGATCTCATTATTAGTGATATGTACGACCCTAAGACTAAAAATGTTACAAAAGAAAATGACTCTA
30 AAGAGGGTTTTTCACTTACATTTGTGGGTTTATAACAACAAAAGCTAGCTCTTGGAGGTTCCGTGGCTATAAAGATAACAG
AACATTCTTGAATGCTGATCTTTATAAGCTCATGGGACACTTCGCATGGTGGACAGCCTTTGTTACTAATGTGAATGCGTC
ATCATCTGAAGCATTTTTAATTGGATGTAATTATCTTGGCAAACCGCAACAATAAGATGGTTATGTCATGCATGCAAAAT
TACATATTTTGGAGGAATACAAATCCAATTCAGTTGTCTTCTTATTTGACATGAGTAAATTTCCCTTAAATTAAG
GGTACTGCTGTTATGCTTTAAAAGAAAGTCAAATCAATGATATGATTTTATCTCTTCTAGTAAAGGTAGACTTATAATT
35 AGAGAAAACAACAGAGTTGTTATTTCTAGTGATGTTCTGTAAACAACAACTAAACGAACAATGTTTGTGTTTTCTGTTTTATTGC
CACTAGTCTTATTAGTGTGTTAATCTTACAACCAGAACTCAATTACCCCTGCATACACTAATTTTCCACACGTGGTGT
TATTACCCTGACAAAGTTTTCAGATCCTCAGTTTACATTCAACTCAGGACTTGTCTTACCTTTCTTTCCAATGTTACTTGG
TTCCATGCTATACATGTCTCTGGGACCAATGGTACTAAGAGGTTTGTAAACCTGTCTACCATTAATGATGGTGTGTTATT
TGCTTCCACTGAGAAGTCTAACATAATAAGAGGCTGGATTTTTGGTACTACTTTAGATTTCGAAGACCCAGTCCCTACTTATT
40 GTTAATAACGCTACTAATGTTGTTATTAAGTCTGTGAATTTCAATTTGTAATGATCCATTTTGGGTGTTTATTACCACAA
AAACAACAAAAGTTGATGGAAAGTGAGTTCAGAGTTTATTCTAGTGCGAATAATTGCACTTTTGAATATGTCTCTCAGCCT
TTTCTTATGGACCTTGAAGGAAAACAGGGTAATTTCAAAAATCTTAGGGAATTTGTGTTAAGAATATTGATGGTTATTTTA
AAATATATTCTAAGCACACGCCTATTAATTTAGTGCGTGATCTCCCTCAGGGTTTTTGGCTTTAGAACCATTGGTAGATT
45 GCCAATAGGTATTAACATCACTAGGTTTCAAACCTTACTTGTCTTACATAGAAGTTATTTGACTCCTGGTGATTCTTCTCAG
GTTGGACAGCTGGTGTGCTGACGTTATTATGTGGGTTATCTTCAACCTAGGACTTTTCTATTAATAATAATGAAAATGGAAC
CATTACAGATGCTGTAGACTGTGCACTTGACCCTCTCTCAGAAACAAAGTGTACGTTGAAATCCTTCACTGTAGAAAAGG
AATCTATCAAACCTTAACTTTAGAGTCCAACCAACAGAATCTATTGTTAGATTTCCTAATATTACAAACTTGTGCCCTTTG
GTGAAGTTTTTAACGCCACCAGATTTGCATCTGTTTATGCTTGGAAACAGGAAGAGAATCAGCAACTGTGTTGCTGATTATC
50 TGTCTATATAAATCCGCATATTTTCACTTTAAGTGTTATGGAGTGTCTCCTACTAAATTAATGATCTCTGCTTACTAA
TAATTATAAATACCAGATGATTTTACAGGCTGCGTTATAGCTTGGAAATTTCAACAATCTTGAATTTAAGGTTGGTGGTAAT
TATAATTACCGGTATAGATTGTTTAGGAAGTCTAATCTCAAACCTTTGAGAGAGATATTTCAACTGAAATCTATCAGGCCG
GTAGCACACCTTGAATGGTGTGAAAGGTTTTAATTGTTACTTTCTTTACAATCATATGGTTTTCAACCCACTAATGGTGT
GGTTACCAACCATACAGAGTAGTAGTACTTTCTTTGAACTTCTACATGCACCAGCAACTGTTTGTGGACCTAAAAAGTCTA
55 CTAATTTGGTTAAAAACAATGTGTCAATTTCAACTTCAATGGTTTAAACAGGCACAGGTGTTCTTACTGAGTCTAACAAAA

GTTTCTGCCTTTCCAACAATTTGGCAGAGACATTGCTGACACTACTGATGCTGTCCGTGATCCACAGACACTTGAGATTCTT
GACATTACACCATGTTCTTTTGGTGGTGTGAGTGTATAACACCAGGAACAAACTTCTAACCAGTTGCTGTTCTTTATC
AGGGTGTAACTGCACAGAAGTCCCTGTTGCTATTCATGCAGATCAACTTACTCTACTTGGCGTGTATTATTCTACAGGTT
5 TAATGTTTTTCAAACACGTGCAGGCTGTTAATAGGGGCTGAACATGTCAACAACACTCATATGAGTGTGACATACCCATTGG
TGCAGGTATATGCGCTAGTTATCAGACTCAGACTAATCTCCTCGGCGGGCAGTAGTGTAGCTAGTCAATCCATCATTGC
CTACACTATGCACTTGGTGCAGAAAATTCAGTTGCTTACTCTAATAACTCTATTGCCATACCCACAAAATTTACTATTAGTG
TTACCACAGAAAATCTACCAGTGTCTATGACCAAGACATCAGTAGATTGTACAATGTACATTTGGTGGATTCAACTGAATG
CAGCAATCTTTTGTGCAATATGGCAGTTTTTGTACACAATTAACCGTGTCTTAACTGGAATAGCTGTTGAACAAGACAAA
10 AACACCCAAGAAGTTTTTGCACAAGTCAAACAAATTTACAAAACACCACCAATTAAGATTTTTGGTGGTTTTAATTTTTAC
AAATATTACCAGATCCATCAAACCAAGCAAGAGGTCAATTTATTGAAGATCTACTTTTCAACAAAGTGCACTTGCAGATG
CTGGCTTCATCAAACAATATGGTGATTGCCTTGGTGATATTGCTGCTAGAGACCTCATTGTGCACAAAAGTTTAAACGGCCT
TACTGTTTTGCCACCTTTGCTCACAGATGAAATGATTGCTCAATACACTTCTGCACTGTTAGCGGGTACAATCACTTCTGGTT
GGACCTTTGGTGCAGGTGCTGCATTACAAATACCATTTGCTATGCAATGGCTTATAGGTTAATGGTATTGGAGTTACAC
15 AGAATGTTCTCTATGAGAACCAAAAATGATTGCCAACCAATTTAATAGTGCTATTGGCAAAAATCAAGACTCACTTCTTC
CACAGCAAGTGCACTTGGAAAACCTCAAGATGTGGTCAACCAAAAATGCACAAGCTTTAAACACGCTTGTTAAACAACCTTAG
CTCCAATTTTTGGTGCAATTTCAAGTGTAAAAATGATATCCTTTACGCTTGTACAAAAGTTGAGGCTGAAGTGCAAAATGAT
AGGTTGATCACAGGCAGACTTCAAAGTTTGCAGACATATGTGACTCAACAATTAATTAGAGCTGCAGAAATCAGAGCTTCT
GCTAATCTTGCTGCTACTAAAATGTGAGAGTGTGACTTGGACAATCAAAAAGAGTTGATTTTTGTGGAAAGGGCTATCAT
20 CTTATGTCCTTCCCTCAGTCAGCACCTCATGGTGTAGTCTTCTTGCATGTGACTTATGTCCCTGCACAAGAAAAGAACCTCAC
AACTGCTCCTGCCATTTGTCATGATGGAAAAGCACACTTTCTCGTGAAGGTGTCTTTGTTTCAAATGGCACACACTGGTTT
GTAACACAAAGGAATTTTTATGAACCACAAATCATTACTACAGACAACACATTTGTGTCTGGTAACTGTGATGTTGTAATAG
GAATTGTCAACAACACAGTTTATGATCCTTTGCAACCTGAATTAGACTCATTCAAGGAGGAGTTAGATAAATATTTAAGAA
TCATACATCACAGATGTTGATTTAGGTGACATCTCTGGCATTAAATGCTTCAGTTGTAACATTCAAAAAGAAATGACCGC
25 CTCAATGAGGTTGCCAAGAATTTAAATGAATCTCTCATCGATCTCCAAGAACTTGGAAAAGTATGAGCAGTATATAAAATGG
CCATGGTACATTTGGCTAGGTTTTATAGCTGGCTTATTGCCATAGTAATGGTGACAATTATGCTTTGCTGTATGACCAGTT
GCTGTAGTTGTCTCAAGGGCTGTTGTTCTTGTGGATCTGCTGCAAATTTGATGAAGACGACTCTGAGCCAGTGCTCAAAG
GAGTCAAATTACATTACACATAAACGAACTTATGGATTTGTTTATGAGAATCTTACAATTGGAAGTGTAACTTTGAAGCAA
GGTGAATCAAGGATGCTACTCCTCAGATTTTGTTCGCGCTACTGCAACGATACCGATAACAAGCCTCACTCCCTTTCCGGAT
30 GGCTTATTGTTGGCGTTGCACCTTCTGCTGTTTTTTCATAGCGCTTCCAAAATCATAACCCTCAAAAAGAGATGGCAACTAGC
ACTCTCCAAGGGTGTTCACCTTTGTTGCAACTTGTCTGTTGTTGTTGTAACAGTTTACTCACACCTTTTGTCTGTTGCTGCTG
GCCTTGAAGCCCTTTTCTCTATCTTTATGCTTTAGTCTACTTCTTGCAGAGTATAAACTTTGTAAGAATAAATGAGGCTT
TGGCTTTGCTGGAATGCCGTTCCAAAACCCATTACTTTATGATGCCAACTATTTCTTTGCTGGCATACTAATTGTTACGA
CTATTGTATACTTACAATAGTGAACTTCTTCAATTGTCAATTACTCAGGTGATGGCACAACAAGTCTTATTCTGAACATG
ACTACCAGATTGGTGGTTATACTGAAAAATGGGAATCTGGAGTAAAAGACTGTGTTGTATTACACAGTTACTTCACTTCAG
35 ACTATTACCAGCTGTACTCAACTCAATTGAGTACAGACACTGGTGTGTAACATGTTACCTTCTTCACTACAATAAAATGTT
GATGAGCCTGAAGAACATGTCAAATTCACACAATCGACGGTTCATCCGGAGTTGTTAATCCAGTAATGGAACCAATTTAT
GATGAACCGACGACGACTACTAGCGTGCCTTTGTAAGCACAAGCTGATGAGTACGAACTTATGTACTCATTGTTTCGGAA
GAGACAGGTACGTTAATAGTTAATAGCGTACTCTTTTTCTTGTCTTTCGTTGATTTCTTGTACTAGTACTAGCCATCCTTAC
TGCGCTTCGATTGTGTGCGTACTGCTGCAATATTGTTAACGTGAGTCTTGTAAAACCTTCTTTTACGTTTACTCTCGTGTTA
40 AAAATCTGAATCTTCTAGAGTTCCTGATCTTCTGGTCTAACGAACTAAATATTATATTAGTTTTTCTGTTTGGAACTTTAAT
TTTAGCCATGGTAGATTCCAACGGTACTATTACCGTTGAAGAGCTTAAAAGCTCCTTGAACAATGGAACCTAGTAATAGG
TTTCTATTCTTACATGGATTTGCTTCTACAATTTGCCTATGCCAACAGGAATAGGTTTTTGTATATAATTAAGTTAATTTT
TCTCTGGCTGTTATGGCCAGTAACTTTAGCTTGTGTTGTGCTTGTGCTGTTTACAGAATAAATGGATCACCGGTGGAATT
GCTATCGCAATGGCTTGTCTTGTAGGCTTGTGTTGCTCAGTACTTCTTATTGCTTCTTTCAGACTGTTTGCAGCTACGCGT
45 CCATGTGGTCATTCAATCCAGAACTAACATTTCTTCAACGTGCCACTCCATGGCACTATTCTGACCAGACCGCTTCTAGA
AAGTGAACCTCGAATCGGAGCTGTGATCCTTCTGTTGACATCTTCTGATTGCTGGACACCATCTAGGACGCTGTGACATCAA
GGACCTGCCTAAAGAAATCACTGTTGCTACATCACGAACGCTTTCTTATTACAAATTTGGGAGCTTCGCAGCGTGTAGCAGG
TGACTCAGGTTTTGCTGCATACAGTCGCTACAGGATTGGCAACTATAAATTAACACAGACCATTCCAGTAGCAGTGACAA
TATTGCTTTGCTTGTACAGTAAGTGACAACAGATGTTTCATCTCGTTGACTTTTCAAGTTACTATAGCAGAGATATTACTAAT
50 ATTATGAGGACTTTTAAAGTTTTCAATTTGGAATCTTGATTACATCATAAACCTCATAATTAATAAATTTATCTAAGTCACTAAC
TGAGAATAAATATTCTCAATTAGATGAAGAGCAACCAATGGAGATTGATTAACGAACATGAAAATTTATTCTTTTCTTGGC
ACTGATAACACTCGCTACTTGTGAGCTTTATCACTACCAAGAGTGTGTTAGAGGTACAACAGTACTTTTAAAAGAACCTTGC
TCTTCTGGAACATACGAGGGCAATTCACATTTCTCTAGCTGATAACAAATTTGCACTGACTTGTCTTAGCACTCAATTT
TGCTTTTGTCTGCTGACGGCGTAAAACACGTCTATCAGTTACGTGCCAGATCAGTTTACCTAAACTGTTTCACTAGACAA
55 GAGGAAGTTCAAGAACCTTACTCTCAATTTTTCTTATTGTTGCGGCAATAGTGTATAACACTTTGCTTCACTCAAAAAG

AAAGACAGAATGATTGAACTTTTCATTAATTGACTTCTATTTGTGCTTTTTAGCCTTTCTGCTATTCTTGTTTAATTATGCTT
ATTATCTTTGGTTCTCACTTGAAGTCAAGATCATAATGAACTTGTACGCCTAAACGAACATGAAATTTCTTGTTTTCTT
AGGAATCATCACAAGTGTAGCTGCATTTACCAAGAATGTAGTTACAGTCATGTAACATCAACCATATGTAGTTGAT
GACCCGTGTCCTATTCACTTCTATTCTAAATGGTATATTAGAGTAGGAGCTAGAAAATCAGCACCTTAATTGAATTGTGCG
5 TGGATGAGGCTGGTTCTAAATCACCCATTAGTACATCGATATCGGTAATTATACAGTTTCTGTTACCTTTTACAATTAAT
TGCCAGGAACCTAAATGGGTAGTCTTGTAGTGCCTTGTCTATGAAGACTTTTTAGAGTATCATGACGTTCTGTTG
TTTTAGATTTTCATCTAAACGAACAACTATAATGTCTGATAATGGACCCAAAATCAGCGAAATGCACCCCGCATTACGTTT
GGTGGACCCTCAGATTCAACTGGCAGTAACCAGAATGGAGAACGCAGTGGGGCGCGATCAAAAACACGTCGGCCCAAG
10 GTTTACCAATAATACTGCGTCTTGGTTACCCTCTCACTCAACATGGCAAGGAAGACCTTAAATTCCTCGAGGACAAG
GCGTTCCAATTAACCAATAGCAGTCCAGATGACCAATGGCTACTACCGAAGAGCTACCAGACGAATTCGTGGTGGT
GACGGTAAAATGAAAGATCTCAGTCCAAGATGGTATTTCTACTACCTAGGAACTGGCCAGAAGCTGGACTTCCCTATGGT
GCTAACAAAGACGGCATCATATGGGTTGCAACTGAGGGAGCCTTGAATACACCAAAAAGATCATTGGCACCCGCAATCC
TGCTAACAAATGCTGCAATCGTGCTACAACCTCCTCAAGGAACAACATTGCCAAAAGGCTTCTACGCAGAAGGGAGCAGAG
15 GCGGCAGTCAAGCCTTCTCGTTCCTCATCACGTAGTCGCAACAGTTCAGAAAATCAACTCCAGGCAGCAGTAGGGGAA
TTTCTCCTGCTAGAATGGCTGGCAATGGCGGTGATGCTGCTCTTGTCTGCTGCTGTTGACAGATTGAACCAGCTTGAGA
GCAAAATGTCTGGTAAAGGCCAACACAACAAGGCCAACTGTACTAAGAAATCTGCTGCTGAGGCTTCTAAGAAGCCT
CGGCAAAAACGTAAGCATAACAATGTAACACAAGCTTTCGGCAGACGTGGTCCAGAACAACCCAAAGG
AAATTTTGGGGACCAGGAATAATCAGACAAGGAAGTATTACAAACATTGGCCGCAAATTGCACAATTTGCCCCAGCG
20 CTTCAGCGTCTTCGGAATGTCGCGCATTGGCATGGAAGTACACCTTCGGGAACGTGGTTGACCTACACAGGTGCCATCA
AATTGGATGACAAAGATCCAAATTTCAAAGTCAAGTCAATTTGCTGAATAAGCATAATTGACGCATACAAAACATTTCCACC
AACAGAGCCTAAAAGGACAAAAGAAGAAGGCTGATGAAACTCAAGCCTTACCGCAGAGACAGAAAGAACAGCAAAT
GTGACTCTTCTCCTGCTGCGAGATTTGGATGATTTCTCAAACAATTGCAACAATCCATGAGCAGTGTGACTCAACTCAGG
CCTAAACTCATGCAGACCACACAAGGCAGATGGGCTATATAACGTTTTTCGTTTTCCGTTTACGATATATAGTCTACTCTT
25 GTGCAGAATGAATTCTCGTAACTACATAGCACAAAGTAGATGTAGTTAACTTTAATCTCACATAGCAATCTTTAATCAGTGTG
TAACATTAGGGAGGACTTGAAGAGCCACCACATTTTACCAGGGCCACGCGGAGTACGATCGAGTGTACAGTGAACAAT
GCTAGGGAGAGCTGCCTATATGGAAGAGCCCTAATGTGTAAAATTAATTTTAGTAGTGCTATCC

SEQ ID NO: 25

>QQV21856.1: S-белок поверхности

MFVFLVLLPLVSIQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVVYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTFWFHAIHVSNGTKRFDNPVLPF
NDGVYFASTEKSNIRGWIFGTTLDSTQSLIVNATNVVIVKCEFCNDPFLGVVYHKNKSCMESEFRVYSSANNCTFEYVS
QPFLMDLEGGKQGNFKNREFVFNIDGYFKIYKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLALHRSYLPDSSSGWT
AGAAAYVYGLQPRFTLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATR
FASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPKLNLDLCTNVYADSFVIRGDEVQRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTG
35 CVAIWNNSNLDKSVGGNYRYRFLFRKSNLKPFERDISTEIQAGSTPCNGVEGFNCFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVLSF
ELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFLGTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDPQTLLEILDITPCSFGGVSVITPG
TNTSNQVAVLYQGVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGNSVVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRAR
SVASQSIAYTMSLGAENSVAYSNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVE
QDKNTQEVFAQVKQYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPKSPKRSFIEDLLFNKVTLDAGFIKQYGDCLGDIAARDLCAQKFNGLTV
40 LPPLTDEMIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAAALQIPFAMQMAYRFNIGIVTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSTASAL
GKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAIVSSVNDILSRDLKVEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSE
CVLQSKRVDFCGKGYHLMSPQSAFHGVVFLHVTYVPAQEKNTTAPAICHGDKAHFPREGVVFVSNGTHWVFTQRNFYEPQ
IITDNTFVSGNCDVIVGNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDL
45 QELGKYEYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCCLKGCSCGSCCKFDEDDSEPVLKGVKLVHT

SEQ ID NO: 26

>MW306426.1 Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2, изолят SARS-CoV-2/human/USA/CA-CZB-12872/2020, полный геном. [Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2 (SARS-CoV-2)]. Калифорнийская линия В.1.429

ACTTTCGATCTCTTGTAGATCTGTTCTTAAACGAACCTTAAAATCTGTGTGGCTGTAACCTCGGCTGCATGCTTAGTGCACTC
ACGAGTATAATTAATAACTAATTAAGTGTGCTTACAGGACACGAGTAACTCGTCTATCTTCTGAGGCTGCTTACGGTTTC
GTCCGTGTTGACGCGATCATCAGCACATCTAGGTTTTGTCCGGGTGTGACCGAAAGGTAAGATGGAGAGCCTTGCCCT
GGTTTCAACGAGAAAACACAGTCCAACCTCAGTTTGCCTGTTTTACAGGTTTCGCGACGTGCTCGTACGTGGCTTTGGAGAC
TCCGTGGAGGAGGTCTTATCAGAGGCACGTCAACATCTTAAAGATGGCACTTGTGGCTTAGTAGAAGTTGAAAAAGGCGT
55 TTTGCCTCAACTGAAACAGCCCTATGTGTTTCATCAAACGTTCCGGATGCTCGAACTGCACCTCATGGTCATGTTATGGTTGAG

CTGGTAGCAGAACTCGAAGGCATTAGTACGGTCGTAGTGGTGAGACACTTGGTGTCTTGTCCCTCATGTGGGCGAAAT
ACCAGTGGCTTACCGCAAGGTTCTTCTTCGTAAGAACGGTAATAAAGGAGCTGGTGCCATAGTTACGCGCCGATCTAA
AGTCATTTGACTTAGGCGACGAGCTTGGCACTGATCCTTATGAAGATTTTCAAGAAAAGTGAACACTAAACATAGCAGTG
GTGTTACCCGTGAACTCATGCGTGAGCTTAAACGGAGGGGCATACACTCGCTATGTCGATAACAACTTCTGTGGCCCTGATG
5 GCTACCCTCTTGAGTGCATTAAGACCTTCTAGCACGTGCTGGTAAAGCTTATGCACCTTGTCCGAACAAGTGGACTTTAT
TGACACTAAGAGGGGTGATACTGCTGCCGTGAACATGAGCATGAAATTGCTTGGTACACGGAACGTTCTGAAAAGAGCT
ATGAATTGCAGACACCTTTTGAATTAATTGGCAAAGAAATTTGACATCTCAATGGGGAATGTCCAAATTTGTATTCC
CTTAAATCCATAATCAAGACTATTCAACCAAGGGTTGAAAAGAAAAGCTTGTATGGCTTTATGGGTAGAATTCGATCTGT
10 CTATCCAGTTGCGTACCAAATGAATGCAACCAATGTGCCTTTCAACTCTCATGAAGTGTGATCATTGTGGTAAAACCTCA
TGGCAGACGGGCGATTTTGTAAAGCCACTTGCGAATTTTGTGGCACTGAGAATTTGACTAAAAGAAAGTGGCACTACTTGT
GGTTACTTACCCAAAATGCTGTTGTTAAAATTTATTGTCCAGCATGTCACAATTCAGAAGTAGGACCTGAGCATAGTCTTG
CCGAATACCATAATGAATCTGGCTTAAAACCACTTCTCGTAAGGGTGGTGCCTACTTGCCTTTGGAGGCTGTGTGTTCTC
TTATGTTGGTTGCCATAACAAGTGTGCCTATTGGGTTCCACGTGCTAGCGCTAACATAGGTTGAACCATACAGGTGTTGTT
GGAGAAGGTTCCGAAGGTCTTAATGACAACCTTCTGAAATACTCCAAAAGAGAAAGTCAACATCAATATTGTTGGTGAC
15 TTTAACTTAATGAAGAGATCGCCATTATTTGGCATCTTTTTCTGCTTCCACAAGTGTCTTTGTGGAACTGTGAAAGGTTT
GGATTATAAAGCATTCAAACAAATGTTGAATCCTGTGGTAAATTTAAAGTTACAAAAGGAAAAGCTAAAAGGTTGCCTG
GAATATTGGTGAACAGAAATCAATACTGAGTCTCTTTATGCATTTGCATCAGAGGCTGCTCGTGTGTACGATCAATTTTC
TCCCGCACTTGAACCTGCTCAAAATCTGTGCGTGTTTTACAGAAGGCCGCTATAACAATACTAGATGGAATTTACAGT
20 ATTCAGTACTGAGACTCATTGATGCTATGATGTTACATCTGATTTGGCTACTAACAATCTAGTTGTAATGGCCTACATTACAGG
TGGTGTGTTTCAGTTGACTTCGCACTGAGTAACTAACATCTTTGGCACTGTTTATGAAAACTCAAACCCGCTCTTGATTGG
CTTGAAGAGAAGTTAAGGAAGGTGTAGAGTTTCTTAGAGACGGTTGGGAAATTTGTTAAATTTATCTCAACCTGTGCTTGT
GAAATTGTCGGTGGACAAATGTACCTGTGCAAGGAAATTAAGGAGAGTGTTCAGACATTCTTAAAGCTTGAAATAAA
TTTTGGCTTTGTGTGCTGACTCTATCATTATTGGTGGAGCTAAACTTAAAGCCTTGAATTTAGGTGAAACATTTGTTACGC
25 ACTCAAAGGGATTGTACAGAAAGTGTGTTAAATCCAGAGAAGAAAAGTGGCCTACTCATGCCTCTAAAAGCCCCAAAAGAA
ATTATCTTCTTAGAGGGAGAAACACTTCCACAGAAGTGTAAACAGAGGAAGTTGTCTTAAAAGTGGTGAATTTACAACCA
TTAGAACAACCTACTAGTGAAGCTGTTGAAGCTCCACTGGTGGTACACCAGTTTGTATTAACGGGCTTATGTTGCTCGAA
ATCAAAGACACAGAAAAGTACTGTGCCCTTGACCTAATATGATGGTAAACAAACAATACCTTACACTCAAAGCGGGTGA
CCAACAAAGGTTACTTTTGGTGTGACTGTGATAGAAGTGAAGGTTACAAGAGTGTGAATATCACTTTTGAACCTGAT
GAAAGGATTGATAAAGTACTTAATGAGAAGTGTCTGCTTATACAGTTGAACTCGGTACAGAAGTAAATGAGTTTCGCTGT
30 GTTGTGGCAGATGCTGTCAAAAAGTGTGCAACCAAGTATCTGAATTACTTACACCCTGGGCATTGATTTAGATGAGTGG
AGTATGGCTACATACTACTTATTTGATGAGTCTGGTGAAGTTAAATGGCTTACATATGTATTGTTCTTTTACCCTCCAGA
TGAGGATGAAGAAGAAGGTGATTGTGAAGAAGAAGGTTTGAAGCATCAACTCAATATGAGTATGGTACTGAAGATGAT
TACCAAGGTAACCTTTGGAATTTGGTGCCACTTCTGCTGCTTCAACCTGAAGAAGAGCAAGAAGAAGATTGGTTAGAT
GATGATAGTCAACAACTGTTGGTCAACAAGACGGCAGTGAAGGACAATCAGACAACCTACTATTCAAACAATTTGTTGAGGT
35 TCAACCTCAATTAGAGATGGAACCTTACACCAGTTGTTGACTATTGAAGTGAATAGTTTTAGTGGTTATTTAAAACCTACT
GACAATGTATACATTAATAATGCAGACATTGTGGAAGAAGCTAAAAGGTAACCAACAGTGGTTGTTAATGCAGCCAA
TGTTTACCTTAAACATGGAGGAGGTGTTGCAGGAGCCTTAAATAAGGCTACTAACAATGCCATGCAAGTTGAATCTGATGA
TTACATAGCTACTAATGGACCACTTAAAGTGGGTGGTGTGTTTAAAGCGGACACAATCTTGTAAACACTGTCTTCAT
GTTGTGCGCCAAATGTTAACAAGGTGAAGACATTCAACTTCTAAGAGTGTCTTATGAAAATTTAATCAGCACGAAGTT
40 CTACTTGACCAATTATTACAGCTGGTATTTTTGGTGTGACCCTATACATCTTTAAGAGTTTGTGTAGATACTGTTGCGAC
AAATGTCTACTTAGCTGTCTTTGATAAAAATCTCTATGACAACTTGTTCGAACTTTTGGAAATGAAGAGTAAAAGCAA
GTTGAACAAAAGATCGCTGAGATTCTAAAGAGGAAGTTAAGCCATTTATAACTGAAAGTAAACCTTCAAGTTGAACAGAG
AAAACAAGATGATAAGAAAATCAAAGCTTGTGTTGAAGAAGTTACAACAACCTCTGGAAGAACTAAGTTCTCACAGAAA
ACTTGTACTTTATATTGACATTAATGGCAATCTTATCCAGATTCTGCCACTTGTGTTAGTGACATTGACATCACTTTCTAA
45 AGAAAGATGCTCCATATATAGTGGGTGATGTTGTTCAAGAGGGTGTTTAACTGCTGTGGTTATACCTACTAAAAGGCTG
GTGGCACTACTGAAATGCTAGCGAAAGCTTTGAGAAAAGTGCCAACAGACAATTATATAACCACTTACCCGGGTGAGGGT
TTAAATGGTTACTGTAGAGGAGGCAAAGACAGTGTCTAAAAGTGTAAAAGTGCCTTTTACATTCTACCATCTATTATCT
CTAATGAGAAGCAAGAAATCTTGGAACTGTTTCTTGGAAATTTGCGAGAAATGCTTGCATGCAGAAAGAAACACGCAAA
50 TTAATGCCTGTCTGTGTGAAACTAAAAGCCATAGTTTCAACTATACAGCGTAAATATAAGGGTATTAATAACAAGAGGGT
GTGGTTGATTATGGTGTAGATTTTACTTTTACACCAGTAAAACAACCTGTAGCGTCACTTATCAACACACTTAAACGATCTAA
ATGAAACTCTTGTACAATGCCACTTGGCTATGTAACACATGGCTTAAATTTGGAAGAAGCTGCTCGGTATATGAGATCTCT
CAAAGTGCCAGCTACAGTTTCTGTTTCTTACCTGATGCTGTTACAGCGTATAATGGTTATCTTACTTCTTCTAAAACAC
CTGAAGAACATTTTATTGAAACCATCTCACTTGTGTTTCTATAAAGATTGGTCTATTCTGGACAATCTACACAACCTAGG
55 TATAGAATTTCTAAGAGAGGTGATAAAGTGTATATTACACTAGTAATCCTACCACATTCCACCTAGATGGTGAAGTTATC
ACCTTTGACAATCTAAGACACTTCTTTCTTTGAGAGAAGTGAGGACTATTAAGGTGTTTACAACAGTAGACAACATTAACC

TCCACACGCAAGTTGTGGACATGTCAATGACATATGGACAACAGTTTGGTCCAACCTATTTGGATGGAGCTGATGTTACTA
AAATAAAACCTCATAATTCACATGAAGGTA AAAACATTTTATGTTTTACCTAATGATGACACTCTACGTGTTGAGGCTTTTGA
GTACTACCACACA ACTGATCCTAGTTTTCTGGGTAGGTACATGTCAGCATTAAATCACACTAAAAAGTGAAATACCCACA
AGTTAATGGTTAACTTCTATTAATGGGCAGATAACAACCTGTTATCTTGCCACTGCATTGTTAACACTCCAACAAATAGAG
5 TTGAAGTTAATCCACCTGCTCTACAAGATGCTTATTACAGAGCAAGGGCTGGTGAAGCTGCTAACTTTTGTCACTTATCT
TAGCCTACTGTAATAAGACAGTAGGTGAGTTAGGTGATGTTAGAGAAACAATGAGTTACTTGTTC AACATGCCAATTTAG
ATTCTTGCAAAAGAGTCTTGAACGTGGTGTGTA AAACTTGTGGACAACAGCAGACAACCCTTAAGGGTGTAGAAGCTGTT
ATGTACATGGGCACACTTTCTTATGAACAATTAAGAAAGGTGTT CAGATACCTTGTACGTGTGGTAAACAAGCTACAAAA
10 TATCTAGTACAACAGGAGTCACCTTTTGTATGATGTCAGCACCACCTGCTCAGTATGAACTTAAGCATGGTACATTTACTT
GTGCTAGTGAGTACACTGGTAATTACCAGTGTGGTCACTATAAACATATAACTTCTAAAGAAACTTTGTATTGCATAGACG
GTGCTTTACTTACAAAGTCTCAGAATACAAAGTCTTATTACGGATGTTTTCTACAAAGAAAACAGTTACACAACAACCAT
AAAACCAGTTACTTATAAATGGATGGTGTGTTTGTACAGAAATTGACCCTAAGTTGGACAATTATTATAAGAAAGACAA
TTCTTATTTACAGAGCAACCAATTGATCTGTACCAAACCAACCATATCCAAACGCAAGCTTCGATAATTTTAAGTTTGT
15 TGTGATAATATCAAATTTGCTGATGATTTAAACCAGTTAACTGGTTATAAGAAACCTGCTCAAGAGAGCTTAAAGTTACAT
TTTTCCCTGACTTAAATGGTGATGTGGTGGCTATTGATTATAAACACTACACACCCTTTTTAAGAAAGGAGCTAAATTTGTT
ACATAAACCTATTGTTTGGCATGTTAACAATGCAACTAATAAAGCCACGTATAAACCAAATACCTGGTGTATACGTTGTCTT
TGGAGCACAAAACCAGTTGAAACATCAAATTCGTTTGTACTGAAGTCAGAGGACGCGCAGGGAATGGATAATCTTGC
20 CTGCGAAGATCTAAAACCAGTCTCTGAAGAAAGTAGTGGAAAATCTACCATACAGAAAGACGTTCTTGAGTGTAATGTGA
AAACTACCGAAGTTGTAGGAGACATTACTTAAACCAGCAAATAATAGTTTAAAAATTACAGAAGAGGTTGGCCACACA
GATCTAATGGCTGCTTATGTAGACAATTCTAGTCTTACTATTAAGAAACCTAATGAATTATCTAGAGTATTAGGTTTGA
CCCTTGCTACTCATGGTTAGCTGCTGTTAATAGTGCCCTGGGATACTATAGCTAATTATGCTAAGCCTTTTCTTAACAAA
GTTGTTAGTACA ACTACTAACATAGTTACACGGTGT TAAACCGTGT TGTACTAATTATATGCCTATTTCTTACTTTATTG
CTACAATTGTGACTTTTACTAGAAGTACAAATCTAGAATTAAGCATCTATGCCGACTACTATAGCAAAGAATACTGTTA
25 AGAGTGTGCGTAAATTTGTCTAGAGGCTTCATTTAATTATTTGAAGTCACCTAATTTTTCTAAACTGATAAATATTATAATT
TGGTTTTTACTATTAAGTGT TGCCTAGGTTCTTAACTACTCAACCGCTGCTTTAGGTGTTTTAATGTCTAATTTAGGCAT
GCCTTCTTACTGTACTGGTTACAGAGAAGGCTATTTGAACTCTACTAATGTCACTATTGCAACCTACTGTACTGGTCTATAC
CTTGTAGTGT TGTCTTGTAGTTTCTTGTAGACACCTATCCTTCTTGTAGAACTATACAAATTACCATTTTCTTCTTTA
AATGGGATTTAACTGCTTTTGGCTTAGTTGCAGAGTGGTTTTTGGCATATATTCTTTTCACTAGGTTTTTCTATGTACTTGG
30 TTGGCTGCAATCATGCAATGTTTTTTCAGCTATTTTGCAGTACATTTTATTAGTAATTCCTGGCTTATGTGGTTAATAATTAAT
CTTGACAAATGGCCCGATTTTCAGCTATGGTTAGAATGTACATCTTCTTTCATCATTTTATTATGTATGGAAAAGTTATGT
GCATGTTGTAGACGGTTGTAATTCATCAACTGTATGATGTTACAAACGTAATAGAGCAACAAGAGTCAATGTACAAC
TATTGTTAATGGTGT TAGAAGGTCCTTTTATGTCTATGCTAATGGAGGTAAAGGCTTTTGCAAACTACACAATTGGAATTGT
GTTAATTGTGATACATTCTGTGCTGGTAGTACATTTATTAGTGATGAAGTTGCGAGAGACTTGTCACTACAGTTTAAAAGAC
35 CAATAAATCCTACTGACCAGTCTTCTTACATCGTTGATAGTGTACAGTGAAGAATGGTTCCATCCATCTTTACTTTGATAAA
GCTGGTCAAAGACTTATGAAAGACATTCTCTCTCATTTTGTAACTTAGACAACCTGAGAGCTAATAAACAATAAAGGTT
CATTGCCTATTAATGTTATAGTTTTTGTAGGTAATCAAATGTGAAGAATCATCTGCAAAATCAGCGTCTGTTTACTACAG
TCAGCTTATGTGTCAACCTATACTGTTACTAGATCAGGCATTAGTGTCTGATGTTGGTGATAGTGCGGAAGTTGCAGTTAA
AATGTTGATGCTTACGTTAATACGTTTTTTCATCAACTTTAACGTACCAATGGAAAACTCAAACACTAGTTGCAACTGCA
40 GAAGCTGAACTTGC AAAGAATGTGTCCTTAGACAATGTCTTATCTACTTTTATTTT CAGCAGCTCGGCAAGGGTTTGTGATT
CAGATGTAGAAACTAAAGATGTTGTTGAATGTCTTAAATTGTACATCAATCTGACATAGAAGTTACTGGCGATAGTTGTA
ATAACTATATGCTCACCTATAACAAAGTTGAAAACATGACACCCCGTACCTTGGTGCTTGTATTGACTGTAGTGCGCGTCA
TATTAATGCGCAGGTAGCAAAAAGTCAACAACATTGCTTTGATATGGAACGTTAAAGATTTTATGTCATTGTCTGAACA
CGAAAACAAATACGTAGTGCTGCTAAAAAGAATAACTTACCTTTAAGTTGACATGTGCAACTACTAGACAAGTTGTTAAT
45 GTTGTAAACAACAAAGATAGCACTTAAGGGTGGTAAAAATTGTTAATAATTGGTTGAAGCAGTTAATTAAGTTACACTTGTG
TTCTTTTTTGTGCTGCTATTTTCTATTTAATAACACCTGTTTATGTCATGTCTAAACATACTGACTTTTCAAGTGAAATCATA
GGATACAAGGCTATTGATGGTGGTGTCACTCGTGACATAGCATCTACAGATACTTGT TTTGCTAACAACATGCTGATTTT
ACACATGGTTTAGCCAGCGTGGTGGTAGTTATACTAATGACAAAGCTTGGCCATTGATTGCTGCAGTCATAACAAGAGAAG
TGGGTTTTTGTGCTGCTGGTTTGGCTGGCAGCATATTACGCACA ACTAATGGTGACTTTTTGCAATTTCTTACCTAGAGTTTT
50 AGTGCAGTTGGTAATATCTGTTACACACCATCAAACCTTATAGAGTACACTGACTTTGCAACATCAGCTTGTGTTTTGGCTG
CTGAATGTACAATTTTTAAGATGCTTCTGGTAAGCCAGTACCATATTGTTATGATACCAATGTACTAGAAGGTTCTGTTGC
TTATGAAAGTTTACGCCCTGACACACGTTATGTGCTCATGGATGGCTCTATTATTCAATTTCTTAAACCTACCTTGAAGGTT
CTGTTAGAGTGGTAACAACCTTTTATTCTGAGTACTGTAGGCACGGCACTTGTGAAAGATCAGAAGCTGGTGT TTTGTGAT
55 CTACTAGTGGTAGATGGGTACTTAAACAATGATTATTACAGATCTTACCAGGAGTTTTCTGTGGTGTAGATGCTGTAAATTT
ACTTACTAATATGTTTACACCACTAATCAACCTATTGGTGCTTTGGACATATCAGCATCTATAGTAGCTGGTGGTATTGTA
GCTATCGTAGTAACATGCCTTGCCTACTATTTTATGAGGTTTAGAAGAGCTTTTGGTGAATACAGTCATGTAGTTGCCTTTA

ATACTTTACTATTCCCTTATGTCATTCACTGACTCTGTTAACACCAGTTTACTCATTCTTACCTGGTGTATTCTGTTATTTA
CTTGACTTGACATTTTATCTTACTAATGATGTTTCTTTTTAGCACATATTCAGTGGATGGTTATGTTACACCTTTAGTACC
TTTCTGGATAACAATTGCTTATATCATTGTATTTCCACAAAGCATTCTATTGGTTCTTTAGTAATTACCTAAAGAGACGTG
TAGTCTTTAATGGTGTTCCTTTAGTACTTTTGAAGAAGCTGCGCTGTGCACCTTTTTGTTAAATAAAGAAATGTATCTAAAG
5 TTGCGTAGTGATGTGCTATTACCTCTTACGCAATATAATAGATACTTAGCTCTTATAATAAGTACAAGTATTTAGTGGAG
CAATGGATACAACTAGCTACAGAGAAGCTGCTTGTGTCATCTCGCAAAGGCTCTCAATGACTTCAGTAACTCAGGTTCTG
ATGTTCTTTACCAACCACCACAAACCTCTATCACCTCAGCTGTTTTGCAGAGTGGTTTTAGAAAAATGGCATTCCCATCTGGT
AAAGTTGAGGGTGTATGGTACAAGTAACTGTGGTACAACCTACACTTAACGGTCTTTGGCTTGATGACGTAGTTTACTGT
CCAAGACATGTGATCTGCACCTCTGAAGACATGCTTAACCCTAATTATGAAGATTTACTCATTGTAAGTCTAATCATAATTT
10 CTTGGTACAGGCTGGAATGTTCAACTCAGGGTTATTGGACATTCTATGCAAAATTTGTTACTTAAGCTTAAGGTTGATACA
GCCAATCCTAAGACACCTAAGTATAAGTTTGTTCGCATTCAACCAGGACAGACTTTTTCAGTGTAGCTTGTACAATGGTT
CACCATCTGGTGTTTACCAATGTGCTATGAGGCCCAATTTCACTATTAAGGGTTTATTCTTAATGGTTTATGTTGTTAGTGT
TGGTTTTAACATAGATTATGACTGTGTCTTTTTGTTACATGCACCATATGGAATTAACCACTGGAGTTCATGCTGGCACA
GACTTAGAAGGTAACTTTTATGGACCTTTTGTGACAGGCAACAGCACAAGCAGCTGGTACGGACACAACCTATTACAGTT
15 AATGTTTTAGCTTGGTTGTACGCTGCTGTTATAAATGGAGACAGGTGGTTTCTCAATCGATTTACCACAACCTTAAATGACT
TTAACCTTGTGGCTATGAAGTACAATTATGAACCTTAACACAAGACCATGTTGACATACTAGGACCTCTTTCTGCTCAAAC
TGGAATTGCCGTTTTAGATATGTGTGCTTCATTAAGAATTACTGCAAAATGGTATGAATGGACGTACCATATTGGGTAG
TGCTTTATTAGAAGATGAATTTACACCTTTTGTGTTGTTAGACAATGCTCAGGTGTTACTTTCAAAGTGCAGTGAAAAGA
ACAATCAAGGGTACACACCCTGGTTGTTACTCACAATTTGACTTCACTTTTAGTTTTAGTCCAGAGTACTCAATGGTCTTT
20 GTTCTTTTTTTGTATGAAAATGCCTTTTTACCTTTTGTATGGGTATTATTGCTATGTCTGCTTTTGAATGATGTTTGTCAA
ACATAAGCATGCATTTCTCTGTTTTGTTTTGTACCTTCTCTGCCACTGTAGCTTATTTAATATGGTCTATATGCCTGCTAG
TTGGGTGATGCGTATTATGACATGGTTGGATATGGTTGATACTAGTTTGTCTGGTTTTAAGCTAAAAGACTGTGTTATGTAT
GCATCAGCTGTAGTGTACTAATCCTTATGACAGCAAGAAGTGTGTATGATGATGGTGTAGGAGAGTGTGGACACTTATG
AATGTCTTGACACTCGTTTATAAAGTTTATTATGGTAATGCTTTAGATCAAGCCATTTCCATGTGGGCTTTATAATCTCTGT
25 TACTTCTAACTACTCAGGTGTAGTTACAACCTGTCATGTTTTGGCCAGAGGTATTGTTTTATGTGTGTTGAGTATTGCCCTA
TTTTCTTATAACTGGTAATACACTTCAGTGTATAATGCTAGTTTATTGTTTCTTAGGCTATTTTTGACTTGTACTTTGGCC
TCTTTTGTACTCAACCGCTACTTTAGACTGACTCTTGGTGTATGATTACTTAGTTTCTACACAGGAGTTTAGATATATG
AATTCACAGGGACTACTCCCACCAAGAATAGCATAGATGCCTTCAAACCTAACATTAATTTGTTGGGTGTTGGTGGCAAA
CCTTGTATCAAAGTAGCCACTGTACAGTCTAAAATGTCAGATGTAAAGTGCACATCAGTAGTCTTACTCTCAGTTTTGCAAC
30 AACTCAGAGTAGAATCATCATCTAAATTTGGGGCTCAATGTGTCAGTTACACAATGACATTCTCTTAGCTAAAGATACTAC
TGAAGCCTTTGAAAAAATGGTTTCACTACTTTCTGTTTTGCTTTCCATGCAGGGTGTGTAGACATAAACAAGCTTTGTGAA
GAAATGCTGGACAACAGGGCAACCTTACAAGCTATAGCTTCAGAGTTTAGTCCCTCCATCATATGCAGCTTTTGTACTG
CTCAAGAAGCTTATGAGCAGGCTGTTGCTAATGGTATTCTGAAGTTGTTCTTAAAAAGTTGAAGAAGTCTTTGAATGTGG
CTAAATCTGAATTTGACCGTGTAGCAGCCATGCAACGTAAGTTGAAAAAGATGGCTGATCAAGCTATGACCCAAATGTATA
35 AACAGGCTAGACTGAGGACAAGAGGGCAAAAGTACTAGTGCTATGCAGACAATGCTTTTCACTATGCTTAGAAAAGTTG
GATAATGATGCACTCAACAACATTATCAACAATGCAAGAGATGGTTGTGTTCCCTTGAACATAATACCTTTACAACAGCA
GCCAAACTAATGGTTGTACATACCAGACTATAACACATATAAAAATACGTGTGATGGTACAACATTTACTTATGCATCAGCAT
TGTGGGAAATCCAACAGGTTGTAGATGCAGATAGTAAAATTTGTTCAACTTAGTGAATTAGTATGGACAATTCACCTAATT
TAGCATGGCCTCTTATTGTAACAGCTTTAAGGGCAATTTCTGCTGTCAAATACAGAATAATGAGCTTAGTCTGTTGCACT
40 ACGACAGATGTCTGTGCTGCCGTAACACAACTGCTGCACTGATGACAATGCGTTAGCTTACTACAACACAACAAA
GGGAGGTAGGTTTGTACTTGCCTGTTATCCGATTTACAGGATTTGAAATGGGCTAGATCCCTAAGAGTGTGGAATG
GTACTGTCTATACAGAAGTGAACCACTTGTAGGTTTGTACAGACACACCTAAAGGTCTAAAGTGAAGTATTTATACTT
TATTAAGGATTAACAACCTAATAGAGGTATGGTACTTGGTAGTTTAGCTGCCACAGTACGTCTACAAGCTGGTAATGC
AACAGAAGTGCCTGCCAATCAACTGTATTATCTTTCTGTGCTTTTGTGTAGATGCTGCTAAAGCTTACAAGATTATCTA
45 GCTAGTGGGGGACAACCAATCACTAATTGTGTTAAGATGTTGTGTACACACTGGTACTGGTCAGGCAATAACAGTTACA
CCGGAAGCCAATATGGATCAAGAATCCTTTGGTGGTGCATCGTGTGTCTGTACTGCCGTTGCCACATAGATCATCCAAT
CCTAAAGGATTTTGTGACTTAAAAGGTAAGTATGTACAAATACCTACAACCTTGTGCTAATGACCCTGTGGGTTTTACACTTA
AAAACACAGTCTGTACCGTCTGCGGTATGTGGAAAGGTTATGGCTGTAGTTGTGATCAACTCCGCGAACCCATGCTTCACT
50 CAGCTGATGCACAATCGTTTTTAAACGGGTTTGCAGGTTAAGTGCAGCCCGTCTTACACCGTGCAGGACAGGCACTAGTAC
TGATGTGCTATACAGGGCTTTTACATCTACAATGATAAAGTAGCTGGTTTTGCTAAATTTCTAAAAACTAATTGTTGTGCGC
TTCCAAGAAAAGGACGAAGATGACAATTTAATTGATTCTTACTTTGTAGTTAAGAGACACACTTTCTTAACTACCAACATG
AAGAAAACATTTATAATTTACTTAAGGATTGTCCAGCTGTTGCTAAACATGACTTCTTAAAGTTTAGAATAGACGGTGCAT
GGTACCACATATATCACGTCAACGTCTTAAATACACAATGGCAGACCTCGTCTATGCTTAAAGGCATTTTGTGAAAGT
55 AATTGTGACACATTAAGAAATACTTGTACATACAATTGTTGTGATGATGATTATTTCAATAAAAAGGACTGGTATGATT
TTGTAGAAAACCCAGATATATTACGCGTATACGCCAAGCTTAGGTGAACGTGTACGCCAAGCTTTGTTAAAAACAGTACAAT

TCTGTGATGCCATGCGAAATGCTGGTATTGTTGGTGTACTGACATTAGATAATCAAGATCTCAATGGTAACTGGTATGATTT
CGGTGATTTTCATACAAACCACGCCAGGTAGTGGAGTTCCTGTTGATGATTCTTATTATTATTGTTAATGCCTATATTAACC
TTGACCAGGGCTTTAACTGCAGAGTCACATGTTGACACTGACTTAAACAAAGCCTTACATTAAGTGGGATTTGTTAAAATAT
GACTTCACGGAAGAGAGGTTAAAACCTCTTGACCGTATTTTAAATATTGGGATCAGACATAACCACCCAAATTGTGTTAACT
5 GTTTGGATGACAGATGCATTCTGCATTGTGCAAACCTTAATGTTTTATTCTCTACAGTGTCCCACTTACAAGTTTTGGACCA
CTAGTGAGAAAAATATTTGTTGATGGTGTCCATTTGAGTTTCAACTGGATAACCACTTCAGAGAGCTAGGTGTTGTACATA
ATCAGGATGTAACCTACATAGCTCTAGACTTAGTTTTAAGGAATTACTGTGTATGCTGCTGACCCTGCTATGCACGCTGC
TTCTGGTAATCTATTACTAGATAAACGCACACTACGTGCTTTTCAGTAGCTGCACTTACTAACAATGTTGCTTTTCAAACGTCA
AACCCGGTAATTTAAACAAAGACTTCTATGACTTTGCTGTGCTAAGGGTTTCTTAAAGGAAGGAAGTTCTGTTGAATTA
10 ACACCTTCTTTGCTCAGGATGGTAATGCTGCTATCAGCGATTATGACTACTATCGTTATAATCTACCAACAATGTGTGATA
TCAGACAACCTACTATTTGTAGTTGAAGTTGTTGATAAGTACTTTGATTGTTACGATGGTGGCTGTATTAATGCTAACCAAGT
CATCGTCAACAACCTAGACAAATCAGCTGGTTTTCCATTTAATAAATGGGGTAAGGCTAGACTTTATTATGATTCAATGAGT
TATGAGGATCAAGATGCACTTTTCGCATATACAAAACGTAATGTCATCCCTACTATAACTCAAATGAATCTTAAAGTATGCCA
TTAGTGCAAAGAATAGAGCTCGCACCGTAGCTGGTGTCTCTATCTGTAGTACTATGACCAATAGACAGTTTCATCAAAAAT
15 TATTGAAATCAATAGCCGCCACTAGAGGAGCTACTGTAGTAATTGGAACAAGCAAATCTATGGTGGTTGGCACAACATGT
TAAAAACTGTTTATAGTGATGTAGAAAACCTCACCTTATGGGTTGGGATTATCCTAAATGTGATAGAGCCATGCCTAACA
TGCTTAGAATTATGGCCTCACTTGTCTTGTCTCGCAAACATACAACGTGTTGTAGCTTGTACACCGTTTCTATAGATTAGCT
AATGAGTGTGCTCAAGTATTGAGTGAATGGTCATGTGTGGCGTTCACTATATGTTAAACCAGGTGGAACCTCATCAGG
AGATGCCACAACCTGCTTATGCTAATAGTGTTTTTAACATTTGTCAAGCTGTCACGGCCAATGTTAATGCACTTTTATCTACTG
20 ATGGTAACAAAATTGCCGATAAGTATGTCGCAATTTACAACACAGACTTTATGAGTGTCTCTATAGAAAATAGAGATGTTG
ACACAGACTTTGTGAATGAGTTTTACGCATATTTGCGTAAACATTTCTCAATGATGATACTCTCTGACGATGCTGTTGTGTG
TTCAATAGCACTTATGCATCTCAAGGTCTAGTGGCTAGCATAAAGAACCTTAAAGTCAGTTCTTTATTATCAAAAATGTTT
TTATGTCTGAAGCAAAATGTTGGACTGAGACTGACCTTACTAAAGGACCTCATGAATTTTGTCTCTCAACATACAATGCTAGT
TAAACAGGGTGATGATTATGTGTACCTTCTTACCCAGATCCATCAAGAATCCTAGGGGCCGGCTGTTTTGTAGATGATAT
25 CGTAAAAACAGATGGTACACTTATGATTGAACGGTTCGTGTCTTTAGCTATAGATGCTTACCCACTTACTAAACATCCTAAT
CAGGAGTATGCTGATGCTTTTCACTTTGACTTACAATACATAAGAAAGCTACATGATGAGTTAACAGGACACATGTTAGAC
ATGTATTCTGTTATGCTTACTAATGATAACACTTCAAGGTATTGGGAACCTGAGTTTTATGAGGCTATGTACACCCGCATA
CAGTCTTACAGGCTGTTGGGGCTTGTGTTCTTTGCAATTCACAGACTTCATTAAGATGTGGTGTCTGCATACGTAGACCATT
CTTATGTTGTAAATGCTGTTACGACCATGTCATATCAACATCACATAAATTAGTCTTGTCTGTTAATCCGTATGTTTGCAATG
30 CTCCAGGTTGTGATGTCACAGATGTGACTCAACTTTACTTAGGAGGTATGAGCTATTATTGTAATCACATAAACCACCCAT
TAGTTTTCCATTGTGTGCTAATGGACAAGTTTTGGTTTATATAAAAATACATGTGTTGGTAGCGATAATGTTACTGACTTTA
ATGCAATTGCAACATGTGACTGGACAATGCTGGTGATTACATTTTAGCTAACACCTGACTGAAAGACTCAAGCTTTTTGC
AGCAGAAACGCTCAAAGCTACTGAGGAGACATTTAAACTGTCTTATGGTATTGCTACTGTACGTGAAGTGTCTGTGACAG
AGAATTACATCTTTTATGGAAGTTGGTAAACCTAGACCACCTTAAACGAAATTATGTCTTACTGGTTATCGTGTAACT
35 AAAAAACAGTAAAGTACAAATAGGAGAGTACACCTTTGAAAAAGGTGACTATGGTGATGCTGTTGTTTACCGAGGTACAAC
AACTTACAAAATAAATGTTGGTGATTATTTTGTGCTGACATCACATACAGTAATGCCATTAAGTGCACCTACACTAGTGCCA
CAAGAGCACTATGTTAGAATTACTGGCTTATACCCAACACTCAATATCTCATATGAGTTTTCTAGCAATGTTGCAAATTATC
AAAAGTTGGTATGCAAAAGTATTCTACACTCCAGGGACCACCTGGTACTGGTAAGAGTCATTTTGCTATTGGCCTAGCTC
TCTACTACCTTCTGCTCGCATAGTGTATACAGCTTGTCTCATGCCGCTGTTGATGCACTATGTGAGAAGGCATTAATA
40 TTTGCCTATAGATAAATGTAGTAGAATTATACCTGCACGTGCTCGTGTAGAGTGTGTTGATAAATCAAAGTGAATTAACA
TTAGAACAGTATGCTTTTGTACTGTAATGCATTGCCTGAGACGACAGCAGATATAGTTGTCTTTGATGAAATTTCAATGG
CCACAAATTATGATTTGAGTGTGTCAATGCCAGATTACGTGCTAAGCACTATGTGTACATTGGCGACCCTGCTCAATTACC
TGCACCACGCACATTGCTAACTAAGGGCACACTAGAACCAGAATATTTCAATTCAGTGTGTAGACTTATGAAAATATAGG
TCCAGACATGTTCTCGGAACCTGTCGGCGTTGTCTGCTGAAATTGTTGACACTGTGAGTGTCTTGGTTTATGATAATAAG
45 CTTAAAGCACATAAAGACAAATCAGCTCAATGCTTTAAAATGTTTTATAAGGGTGTTATCACGCATGATGTTTCTATCTGCAA
TTAACAGGCCACAAATAGGCGTGGTAAGAGAATTCCTTACACGTAACCCTGCTTGGAGAAAAGCTGTCTTTATTTACCTT
ATAATTCACAGAATGCTGTAGCCTCAAAGATTTTGGGACTACCAACTCAAACCTGTTGATTATCACAGGGCTCAGAATATG
ACTATGTCATATTCACTCAAACACTGAAACAGCTCACTCTTGAATGTAAACAGATTTAATGTTGCTATTACCAGAGCAAA
AGTAGGCATACTTTGCATAATGTCTGATAGAGACCTTTATGACAAGTTGCAATTTACAAGTCTTGAATCCACGTAGGAAT
50 GTGGCAACTTTACAAGCTGAAAATGTAACAGGACTCTTAAAGATTGTAGTAAGGTAATCACTGGGTTACATCCTACACAG
GCACCTACACACCTCAGTGTGACACTAAATCAAACCTGAAGGTTTATGTGTTGACATACTGGCATACTAAGGACATG
ACCTATAGAAGACTCATCTCTATGATGGGTTTTAAAATGAATTATCAAGTTAATGGTTACCCTAACATGTTTATCACCCGCG
AAGAAGCTATAAGACATGACGTGCATGGATTGGCTTCGATGTCGAGGGGTGTCATGCTACTAGAGAAGCTGTTGGTACC
AATTTACCTTTACAGCTAGTTTTTCTACAGGTGTTAACCTAGTTGCTGTACCTACAGGTTATGTTGATACACCTAATAATAC
55 AGATTTTTCCAGAGTATGTGCTAAACCACCGCTGGAGATCAATTTAAACACCTCATACCCTTATGTACAAAGGACTTCT

TGGAATGTAGTGCGTATAAAGATTGTACAAATGTTAAGTGACACACTTAAAAATCTCTCTGACAGAGTCGTATTTGTCTTAT
GGGCACATGGCTTTGAGTTGACATCTATGAAGTATTTTGTGAAAATAGGACCTGAGCGCACCTGTTGTCTATGTGATAGAC
GTGCCACATGCTTTTCCACTGCTTCAGACACTTATGCCTGTTGGCATCATTCTATTGGATTTGATTACGTCTATAAATCCGTTT
ATGATTGATGTTCAACAATGGGGTTTTACAGGTAACCTACAAAGCAACCATGATCTGTATTGTCAAGTCCATGGTAATGCA
5 CATGTAGCTAGTTGTGATGCAATCATGACTAGGTGTCTAGCTGTCCACGAGTGCTTTGTTAAGCGTGTGACTGGACTATT
GAATATCCTATAAATTGGTGATGAACTGAAGATTAATGCGGCTGTGAAAAGGTTCAACACATGGTTGTTAAAGCTGCATTA
TTAGCAGACAAAATCCCAGTTCTTCACGACATTGGTAACCCTAAAGCTATTAAGTGTGTACCTCAAGCTGATGTAGAATGG
AAGTTCTATGATGCACAGCCTTGTAGTGACAAAGCTTATAAAAATAGAAGAATTATCTATTCTTATGCCACACATTCTGACA
AATTCACAGATGGTGTATGCCTATTTTGAATTGCAATGTCGATAGATATCCTGCTAATTCATTGTTTGTAGATTTGACACT
10 AGAGTGCTATCTAACCTTAACTGCCTGGTTGTGATGGTGGCAGTTTGTATGTAAATAAACATGCATTCCACACACCAGCTT
TTGATAAAAGTGCTTTTGTAAATTTAAAACAATTACATTTTTCTATTACTCTGACAGTCCATGTGAGTCTCATGGAAAAACA
GTAGTGTGAGATATAGATTATGTACCACTAAAGTCTGCTACGTGTATAACACGTTGCAATTTAGGTGGTGTCTGTGTAGA
CATCATGCTAATGAGTACAGATTGTATCTCGATGCTTAAACATGATGATCTCAGCTGGCTTTAGCTTGTGGGTTTACAAC
AATTTGATACTTATAACCTCTGGAACACTTTTACAAGACTTCAGAGTTTAAAAATGTGGCTTTTAAATGTTGTAAATAAGGG
15 ACACTTTGATGGACAACAGGGTGAAGTACCAGTTTCTATCATTAAATAACACTGTTTACACAAAAGTTGATGGTGTGATGT
AGAATTGTTTAAAAATAAACAAACATTACCTGTTAATGTAGCATTGAGCTTTGGGCTAAGCGCAACATTAAACCAGTACC
AGAGGTGAAAATACTCAATAATTTGGGTGTGGACATTGCTGCTAATACTGTGATCTGGGACTACAAAAGAGATGCTCCAG
CACATATATCTACTATTGGTGTTTGTCTATGACTGACATAGCCAAGAAAACCAACTGAAACGATTTGTGCACCACTACTGT
CTTTTTTGTAGGTAGAGTTGATGGTCAAGTAGACTTATTTAGAAAATGCCCGTAATGGTGTCTTATTACAGAAGGTAGTGT
20 AAAGGTTTACAACCATCTGTAGGTCCCAAAACAAGCTAGTCTTAAATGGAGTCACATTAATTGGAGAAGCCGTA AAAACACAG
TTCAATTATTATAAGAAAGTTGATGGTGTGTCCAACAATTACCTGAAACTTACTTACTCAGAGTAGAAAATTACAAGAAT
TTAAACCCAGGAGTCAAATGGAAATTGATTTCTTAGAATTAGCTATGGATGAATTCATTGAACGGTATAAATTAGAAGCT
ATGCCTTCGAACATATCGTTTATGGAGATTTTAGTCATAGTCAGTTAGGTGGTTTACATCTACTGATTGGACTAGCTAAACG
TTTTAAGGAATCACTTTTGAATTAGAAGATTTTATTCTATGGACAGTACAGTTAAAAACTATTTTCATAACAGATGCGCAA
25 ACAGGTTCTAAGTGTGTGTCTGTTATTGATTTATTACTTGTGATTTTTGTTGAAATAATAAAAATCCCAAGATTTATC
TGATGTTTCTAAGGTTGTCAAAGTGACTATTGACTATACAGAAAATTTCAATTTATGCTTTGGTGTAAAGATGGCCATGTAGAA
ACATTTTACCCAAAATTACAATCTAGTCAAGCGTGGCAACCGGGTGTGCTATGCCTAATCTTTACAAAATGCAAAGAATGC
TATTAGAAAAGTGTGACCTTCAAATTTATGGTGATAGTGCAACATTACCTAAAGGCATAATGATGAATGTCGCAAAAATATA
CTCAACTGTGTCAATATTTAAACACATTAACATTAGCTGTACCCTATAATATGAGAGTTATACATTTTGGTGTCTGTTCTGAT
30 AAAGGAGTTGCACCAGGTACAGCTGTTTTAAGACAGTGGTTGCCTACGGGTACGCTGCTTGTGCGATTTCAGATCTTAATGAC
TTTGTCTCTGATGCAGATTCACTTTGATTGGTGATTGTGCAACTGTACATACAGCTAATAAATGGGATCTCATTATTAGTG
ATATGTACGACCCTAAGACTAAAAATGTTACAAAAGAAAATGACTCTAAAGAGGGTTTTTTCACTTACATTTGTGGGTTTAT
ACAACAAAAGCTAGCTCTTGAGAGTCCGTTGGCTATAAAGATAACAGAACATTCTTGAATGCTGATCTTTATAAGCTCAT
GGGACACTTCGCATGGTGGACAGCCTTTGTTACTAATGTGAATGCGTCATCATCTGAAGCATTTTTAATTGGATGTAATTAT
35 CTTGGCAAACCACGCGAACAAATAGATGGTTATGTCATGCATGCAAATTACATATTTTGGAGGAATACAAATCCAATTCAG
TTGTCTTCTATTCTTTATTTGACATGAGTAAATTTCCCTTAAATTAAGGGTACTGCTGTTATGTCTTTAAAAGAAGGTCA
AATCAATGATATGATTTTATCTCTTAGTAAAGGTAGACTTATAATTAGAGAAAACAACAGAGTTGTTATTTCTAGTGAT
GTTCTGTTAACAATAACGAACAATGTTTGTCTTTCTGTTTATTGCCACTAGTCTCTATTTCAGTGTGTTAATCTTACAAC
CAGAACTCAATTACCCCTGCATACACTAATCTTTACACAGTGGTGTATTACCCTGACAAAGTTTTCAGATCCTCAGTTT
40 TACATTCAACTCAGGACTTGTCTTACCTTTCTTTCCAATGTTACTTGGTCCATGCTATACATGTCTCTGGGACCAATGGT
ACTAAGAGGTTTGATAACCCTGCCTACCATTAATGATGGTGTATTATTTGCTCCACTGAGAAGTCTAACATAATAAGAG
GCTGGATTTTTGGTACTACTTTAGATTTCGAAGACCCAGTCCCTACTTATTGTTAATAACGCTACTAATGTTGTTATTTAAAGTC
TGTGAATTTCAATTTTGAATGATCCATTTTTGGGTGTTATTACCACAAAAACAACAAAAGTTGTATGAAAAGTGAGTTCA
GAGTTTATTCTAGTGCGAATAATTGCATTTTTGAATATGTCTCTCAGCCTTTCTTATGGACCTTGAAGGAAAACAGGGTAA
45 TTTCAAAAATCTTAGGGAAATTTGTGTTAAGAATATTGATGGTATTTTTAAAATATATTCTAAGCACACGCCTATTAATTTAG
TGCGTGATCTCCCTCAGGGTTTTTGGGCTTTAGAACCATTGGTAGATTTGCCAATAGGTATTAACATCACTAGGTTTCAAC
TTTACTTGTCTTACATAGAAGTTATTTGACTCCTGGTGATTCTTCTCAGGTTGGACAGCTGGTGTGTCAGCTTATTATGTGG
GTTATCTTCAACCTAGGACTTTTTCTATTAATAATAATGAAAATGGAACCATTACAGATGCTGTAGACTGTGCACCTTGACCC
TCTCTCAGAAAACAAAGTGTACGTTGAAATCCTTCACTGTAGAAAAGGAATCTATCAAACCTTCTAATTTAGAGTCCAACCA
50 ACAGAATCTATTGTTAGATTTCTAATATTACAACTTGTGCCCTTTTGGTGAAGTTTTTAAACGCCACCAGATTTGCATCTGT
TTATGCTTGGAAACAGGAAGAGAATCAGCAACTGTGTTGCTGATTATTCTGTCTATATAATTCCGCATCATTTTCCACTTTTA
AGTGTTATGGAGTGTCTCTACTAAATTAATGATCTCTGCTTACTAATGTCTATGCAGATTCATTTGTAATTAGAGGTGAT
GAAGTCAGACAAATCGCTCCAGGGCAAACCTGGAAGATTGCTGATTATAATTATAAATTACCAGATGATTTTACAGGCTGC
GTTATAGCTTGGAAATCTAACAATCTTGAATCTAAGGTTGGTGGTAATTATAAATTACCAGATGATTTTACAGGCTGCTA
55 ATCTCAAACCTTTTGGAGAGATATTTCAACTGAAATCTATCAGGCCGGTAGCACACCTGTAATGGTGTGAAAGGTTTTAA

TTGTTACTTTCTTTACAATCATATGGTTTCCAACCCACTAATGGTGTGGTTACCAACCATACAGAGTAGTAGTACTTTCTT
TTGAACTTCTACATGCACCAGCAACTGTTTGTGGACCTAAAAAGTCTACTAATTTGGTTAAAAACAAATGTGTCAATTTCAA
CTTCAATGGTTTAAACAGGCACAGGTGTTCTTACTGAGTCTAACAAAAAGTTTCTGCCTTCCAACAATTTGGCAGAGACATT
GCTGACACTACTGATGCTGTCCGTGATCCACAGACACTTGAGATTCTTGACATTACACCATGTTCTTTTGGTGGTGCAGTG
5 TTATAACACCAGGAACAAATACTTCTAACCAGGTGCTGTTCTTATCAGGGTGTAACTGCACAGAAGTCCCTGTTGCTAT
TCATGCAGATCAACTTACTCTACTTGGCGTGTATTCTACAGGTCTAATGTTTTTCAAACACGTGCAGGCTGTTAATAG
GGGCTGAACATGTCAACAACCTCATATGAGTGTGACATACCCATTGGTGCAGGTATATGCGCTAGTTATCAGACTCAGACTA
ATTCTCCTCGGCGGCACGTAGTGTAGCTAGTCAATCCATCATTGCCTACACTATGTCACCTGGTGCAGAAAATTCAGTTGC
10 TTAICTAATAACTCTATTGCCATACCCACAAATTTACTATTAGTGTACCACAGAAATCTACCAGTGTCTATGACCAAGA
CATCAGTAGATTGTACAATGTACATTTGTGGTGATTCAACTGAATGCAGCAATCTTTTGTGCAATATGGCAGTTTTTGTAC
ACAATTAACCGTGCTTTAACTGGAATAGCTGTTGAACAAGACAAAAACCCCAAGAAGTTTTTGCACAAGTCAAACAAAT
TTACAAAACACCACCAATTAAGATTTTGGTGGTTTTAATTTTTACAAATAATTACCAGATCCATCAAAAACCAAGCAAGAGG
TCATTTATTGAAGATCTACTTTTCAACAAAAGTGACACTTGCAGATGCTGGCTTCATCAAAACAATATGGTGATTGCCTTGGTG
15 ATATTGCTGCTAGAGACCTCATTGTGCACAAAAGTTAACGGCCTTACTGTTTTGCCACCTTGTCTCACAGATGAAATGAT
TGCTCAATACACTTCTGCACTGTTAGCGGGTACAATCACTTCTGGTTGGACCTTGGTGCAGGTGCTGCATTACAAATACCA
TTTGCTATGCAAATGGCTTATAGGTTTAAATGGTATTGGAGTTACACAGAATGTTCTCTATGAGAACCAAAAATGATTGCCA
ACCAATTAATAGCGCTATTGGCAAAAATCAAGACTCACTTCTCCACAGCAAGTGCACCTGGAAAACCTCAAGATGTGGT
CAACCAAAATGCACAAGCTTTAAACACGCTTGTAAACAACCTTAGCTCCAATTTTGGTGCAATTTCAAGTGTTTAAATGAT
20 ATCCTTTCAGCTTGTACAAAAGTTGAGGCTGAAGTGCAAATTGATAGGTTGATCACAGGCAGACTTCAAAGTTTGCAGACA
TATGTGACTCAACAATTAATTAGAGCTGCAGAAATCAGAGCTTCTGCTAATCTTGCTGCTACTAAAATGTCAGAGTGTGTAC
TTGGACAATCAAAAAGAGTTGATTTTTGTGGAAAGGGCTATCATCTTATGTCCTTCCCTCAGTCAGCACCTCATGGTGTAGT
CTTCTTGCATGTGACTTATGTCCTGCACAAGAAAAGAACTTCAACAACCTGCTCCTGCCATTTGTCATGATGGAAAAGCACAC
TTTCTCGTGAAGGTGTCTTTGTTTCAAATGGCACACACTGGTTTGTAAACAAAAGGAATTTTTATGAACCACAAATCATT
25 CTACAGACAACACATTTGTGTCTGGTAACTGTGATGTTGTAATAGGAATTGTCAACAACACAGTTTATGATCCTTTGCAACC
TGAATTAGACTCATTCAAGGAGGAGTTAGATAAATATTTTAAAGATCATACATCACCAGATGTTGATTAGGTGACATCTCT
GGCATTAAATGCTTCAGTTGTAACATTTCAAAAAGAAATGACCGCTCAATGAGGTTGCCAAGAATTTAAATGAATCTCTC
ATCGATCTCCAAGAAGTTGGAAAGTATGAGCAGTATATAAAATGGCCATGGTACATTTGGCTAGGTTTTATAGCTGGCTTG
ATTGCCATAGTAATGGTGACAATTATGCTTGTGTATGACCAGTTGCTGTAGTTGTCTCAAGGGCTGTTGTTCTTGTGGAT
30 CCTGCTGCAAATTTGATGAAGACGACTCTGAGCCAGTGTCAAAGGAGTCAAATTACATTACATAAACGAACCTTATGGA
TTTGTTTATGAGAATCTTCACAATTGGAAGTGAACCTTGAAGCAAGGTGAAATCAAGGATGCTACTCCTCAGATTTTGT
CGCGCTACTGCAACGATACCGATAACAAGCCTCACTCCCTTTCGGATGGCTTATTGTTGGCGTTGCACTTCTGCTGTTTTCA
TAGCGCTTCAAAAATCATAACCCCTCAAAAAGAGATGGCAACTAGCACTCTCCAAGGGTGTTCATTTGTTTGAACCTGCTG
TTGTTGTTTGAACAGTTTACTCACACCTTTTCTGCTGTTGCTGTTGGCCTTGAAGCCCCTTTCTCTATCTTTATGCTTTAGTC
35 TACTTCTGCAGAGTATAAECTTTGTAAGAATAAATGAGGCTTTGGCTTGTGCTGGAATGCCGTTCAAAAACCCATTAC
TTTATGATGCCAACTATTTTCTTGTGGCATACTAATTGTTACGACTATTGTATACCTTACAATAGTGAACCTTCTCAATTG
TCATTACTTCAGGTGATGGCACAACAAGTCCATTTCTGAACATGACTACCAGATTGGTGGTTACTGAAAAATGGGAAT
CTGGAGTAAAAGACTGTGTTGTATTACACAGTACTTCACTTTCAGACTATTACCAGCTGACTCAACTCAATTGAGTACAGA
CACTGGTGTGAACATGTTACCTTCTCATCTACAATAAAATGTTGATGAGCCTGAAGAACATGTCCAAATTCACACAATC
40 GACGGTTCATCCGAGTTGTTAATCCAGTAATGGAACCAATTTATGATGAACCGACGACGACTACTAGCGTGCCTTTGTAA
GCACAAGCTGATGAGTACGAACTTATGTACTCATTGTTTCGGAAGAGACAGGTACGTTAATAGTTAATAGCGTACTTCTT
TTTCTTGTCTTTCGTGGTATTCTTGCTAGTTACTAGCCATCCTTACTGCGCTTCGATTGTGTGCGTACTGCTGCAATATTGTT
AACGTGAGTCTGTAAAACCTTCTTTTACGTTTACTCTCGTGTAAAAATCTGAATCTTCTAGAGTTCCTGATCTTCTGGTC
TAAACGAACATAAATATTATAGTTTTCTGTTTGGAACTTAAATTTTAGCCATGGCAGATTCCAACGGTACTATTACCGTT
45 GAAGAGCTTAAAAGCTCCTTGAACAATGGAACCTAGTAATAGGTTTCTTCTGGCTGTTATGGCCAGTAACTTTAGCTTGT
GTGCTTGTGCTGTTTACAGAATAAATGGATCACCAGTGGAAATGCTATCGCAATGGCTTGTCTTGTAGGCTTGTATGTTG
CTCAGCTACTTCAATGCTTCTTTCAGACTGTTTGCAGCTACGCTTCCATGTGGTCAATCCAGAACTAACATCTTCT
CAACGTGCCACTCCATGGCACTATTCTGACCAGACCGCTTCTAGAAAAGTGAACCTCGTAATCGGAGCTGTGATCCTTCTGTTG
50 ACATCTTCGTATTGCTGGACACCATCTAGGACGCTGTGACATCAAGGACCTGCCTAAAGAAATCACTGTTGCTACATCAG
AACGCTTCTTATTACAAATTTGGGAGCTTTCGACGCTGTAGCAGGTGACTCAGGTTTTGCTGCATACAGTACAGGAT
TGGCAACTATAAATTAACACAGACCAATCCAGTAGCAGTGACAATATTGCTTTGCTTGTACAGTAAAGTGAACAACAGATGT
TTCATCTCGTTGACTTTCAGGTTACTATAGCAGAGATATTACTAATTAATTATGAGGACTTTTAAAGTTTCCATTTGGAATCTT
GATTACATCATAAACCTCATAATTAATAAATTTATCTAAGTCACTAACTGAGAATAAATATTCTCAATAGATGAAGAGCAAC
55 CAATGGAGATTGATTAACGAACATGAAAATTAATCTTTTCTTGGCACTGATAACACTCGCTACTTGTGAGCTTTATCACTA
CCAAGAGTGTGTTAGAGGTACAACAGTACTTTTAAAGAACCTTGTCTTCTGGAACATACGAGGGCAATTCACCAATTTCA

TCCTCTAGCTGATAACAAATTTGCACTGACTTGCTTTAGCACTCAATTTGCTTTTGCTTGCTGACGGCGTAAAACACGTCT
ATCAGTTACGTGCCAGATCAGTTTCACCTAAACTGTTTCATCAGACAAGAGGAAGTTCAAGAACTTTACTCTCCAATTTTTCTT
ATTGTTGCGCAATAGTGTATAAACACTTTGCTTCACACTCAAAAGAAAGACAGAATGATTGAACCTTCATTAATTGACTT
CTATTTGTGCTTTTTAGCCTTTCTGCTATTCTTTGTTTTAATTATGCTTATTATCTTTTGTTTCTCACTTGAAGTCAAGATCAT
5 AATGAAACTTGTACGCCTAACTAACATGAAATTTCTGTTTTCTAGGAATCATCACAAGTGTAGCTGCATTTACCAAG
AATGTAGTTTACAGTCATGTAACATCAACCATATGTAGTTGATGACCCGTGCCTATTCATTCTATTCTAAATGGTAT
ATTAGAGTAGGAGCTAGAAAATCAGCACCTTAATTGAATTGTGCGTGGATGAGGCTGTTTCTAAATCACCCATTGAGTAC
ATCGATATCGGTAATTATACAGTTTCTGTTTACCTTTACAATTAATTGCCAGGAACCTAAATGGGTAGTCTTGTAGTGC
10 GTTGTTCGTTCTATGAAGACTTTTTAGAGTATCATGACGTTTCGTGTTGTTTTAGATTTTCATCTAAACGAACAACTATAATGT
CTGATAATGGACCCAAAATCAGCGAAATGCACCCCGCATTACGTTTGGTGGACCCTCAGATTCAACTGGCAGTAACCAGA
ATGGAGAACGCAGTGGGGCGCGATCAAAACAACGTCGGCCCAAGGTTTACCAATAATACTGCGTCTTGGTTCACCGCT
CTCACTCAACATGGCAAGGAAGACCTTAATTTCCCTCGAGGACAAGGCGTTCCAATTAACACCAATAGCAGTCCAGATGAC
CAAATGGCTACTACCGAAGAGCTACCAGACGAATTCGTGGTGGTACGGTAAAATGAAAGATCTCAGTCCAAGATGGT
15 ATTTCTACTACCTAGGAAGTGGGCCAGAAGCTGGACTTCCCTATGGTGCTAACAAAGACGGCATCATATGGGTTGCAACTG
AGGGAGCCTTGAATACACCAAAAAGATCACATTGGCACCCGCAATCCTGCTAACAAATGCTGCAATCGTGTACAACCTTCTC
AAGGAACAACATTGGCCAAAAGGCTTCTACGCAGAAGGGAGCAGAGGCGGCAGTCAAGCCTCTTCTCGTTTCTCATCACGT
AGTCGCAACAGTTCAAGAAATCAACTCCAGGCAGCAGTAGGGGAATTTCTCCTGCTAGAATGGCTGCAATGGCGGTGA
TGCTGCTCTTGTCTTGTGCTGCTGTTGACAGATTGAACCAGCTTGAAGAGCAAAATGTCTGGTAAAGGCCAACAACAAGG
20 CCAAATGCTACTAAGAAATCTGCTGCTGAGGCTTCTAAGAAGCCTCGGCAAAAACGTAAGTCCACTAAAGCATACAATGT
AACACAAGCTTTCGGCAGACGTGGTCCAGAACAACCCAAAGGAAATTTGGGGACCAGGAATAATCAGACAAGGAACT
GATTACAAACATTGGCCGCAAATTCACAATTTGCCCCAGCGCTTTCAGCGTCTTCGGAATGTCGCGCATTGGCATGGAA
GTCACACCTTCGGGAACGTGGTTGACCTACACAGGTGCCATCAAATTTGGATGACAAAGATCCAAATTTCAAAGATCAAGT
ATTTGCTGAATAAGCATATTGACGCATACAAAACATTTCCACCAACAGAGCCTAAAAAGGACAAAAGAAGAAGGCTGA
TGAAACTCAAGCCTTACCGCAGAGACAGAAGAAACAGCAAATGTAAGTCTTCTCCTGCTGAGATTTGGATGATTTCTC
25 CAAACAATTGCAACAATCCATGAGCAGTGTGACTCAACTCAGGCCTAAACTCATGCAGACCACACAAGGCAGATGGGCT
ATATAACGTTTTTCGTTTTTCGTTTACGATATATAGTCTACTCTTGTGCAAGTGAATTCTCGTAACTACATAGCACAAAGT
GATGTAGTTAACTTAAATCTCACATAGCAATCTTAAATCAGTGTGAACATTAGGGAGGACTTGAAAGAGCCACCACATTTT
CACCGAGGCCACGCGGAGTACGATCGAGTGTACAGTGAACAATGCTAGGGAGAGCTGCCTATATGGAAGAGCCCTAATG
TGATAAATTAATTTTAGTAGTGCTATCCCATGTGATTTAATAGC

30

SEQ ID NO: 27

> QPJ72086.1. Гликопротеин S-белка поверхности

MFVFLVLLPLVSIQCVNLTRTQLPPAYTNSFTRGVVYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTFWHAIHVSNGTKFRDNPVLPF
NDGVYFASTEKSNIRGWIFGTTLDKSTQSLLVNATNVVIVKCEFCQFNDPFLGVYHKNKSCMESEFRVYSSANNCTFEYVS
35 QPFLMDLEGKQGNFKNREFVFNIDGYFKIYKHTPINLVRDLPPQGSALPLVDLPIGINITRFQTLALHRSYLPDSSSGWT
AGAAAYVGYLQPRFTLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATR
FASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNLDLCTFNVYADSFVIRGDEVQRQIAPGQTGKIADYNYKLPDFTG
CVIAWNSNNLDSKVGNGYNYRYRFLFRKSNLKPFRDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVLSF
ELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDPQTLILDITPCSFGGVSVITPG
40 TNTSNQVAVLYQGVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGNSVVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRAR
SVASQSIAYTMSLGAENSVAYSNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVE
QDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSPKPSKRSFIEDLLFNKVTLDAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTV
LPPLTDEMIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNNSAIGKIQDSLSTASAL
GKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVNDILSRLDKVEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSE
45 CVLQSKRVDFCGKGYHLSFPQSAPHGVVFLHVTVYVPAQEKNFTTAPAICHGDKAHFPREGVVFVSNHGWVFTQRNFYEPQ
IITDNTFVSGNCDVVIGVNNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDL
QELGKYEYQIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCCLKCCSCGSCCKFDEDDSEPVKGVKLVHYT

50 SEQ ID NO: 28

> фосфопротеин нуклеокапсида [коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2] (№ доступа: QIA98561)

MSDNGPQNRNAPRITFGGPSDSTGSNQNNGERSGARSQRRPQGLPNNTASWFTALTQHGKEDLKFRGQGVPIINTNSSP
DDQIGYYRRATRIRGGDGKMKDLSRWYFYLLGTGPEAGLPYGANKDGIWVATEGALNTPKDHIGTRNPANNAIIVLQLP
QGTTLPKGFYAEGRGGSQASSRSSRSRNSRNSTPGSSRGTSPARMAGNGGDAALALLLDRLNQLSKMSGKGGQQQG
55 QTVTKSAEASKKPRQKRTATKAYNVTAQFGRRGPEQTQGNFGDQELIRQGTQDYKHWPQIAQFAPSASAFFGMSRIGMEV

TPSGTWLTYTGAIKLDDKDPNFKDQVILLNKHIDAYKTFPPTEPKDKKKKADETQALPQRQKKQQTVTLPAADLDDFSKQLQ
QSMSSADSTQA

SEQ ID NO: 29

5 > мембранный гликопротеин [коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2] (№ доступа:
QIA98557)

MADSNGTITVEELKKLLEQWNLVIGFLFTWICLLQFAYANRRNRFYIIKLIFLWLLWPVTLACFVLAAYRINWITGGIAIAMACL
VGLMWLSYFIASFRLFARTRSMWSFNPETNILLNVPLHGTILTRPILLESELVIGAVILRGHLRIAGHHLGRCDIKDLPKEITVATSRT
LSYYKLGASQRVAGD SGFAAYSRYRIGNYKLNTDHSSSSDNIALLVQ

10

SEQ ID NO: 30

>олигонуклеотид-агонист TLR9

AACGTTCGAG

15 SEQ ID NO: 31

>модифицированный олигонуклеотид с 2'-дезоксигуанином

TCG₁AACG₁TTCG₁

где G₁ представляет собой 2'-дезоксигуанин

20 SEQ ID NO: 32

>модифицированный олигонуклеотид с 2'-дезоксигуанином и глицерином

TCG₁AACG₁TTCG₁XG₁CTTG₁CAAG₁CT

где G₁ представляет собой 2'-дезоксигуанин, а X представляет собой глицерин

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Вакцина против SARS-CoV-2, содержащая i) инактивированную частицу SARS-CoV-2; ii) CpG-содержащий олигодезоксинуклеотид (CpG-ODN); и iii) алюминий-содержащий адъювант.
- 5 2. Вакцина против SARS-CoV-2 по п. 1, характеризующаяся тем, что указанный CpG-ODN представляет собой CpG 1018, определенный в SEQ ID NO: 4, а указанный алюминий-содержащий адъювант представляет собой гидроксид алюминия.
- 10 3. Вакцина против SARS-CoV-2 по любому из предшествующих пунктов, характеризующаяся тем, что отношение «алюминий-содержащий адъювант (Al^{3+}):CpG» (масс/масс) в составе вакцины составляет около 1:10, около 1:5, около 1:4, около 1:3, около 1:2, около 1:1, около 2:1, около 3:1, около 4:1, около 5:1, около 10:1, предпочтительно от около 1:3 до 3:1, более предпочтительно от около 1:2 до 1:1.
- 15 4. Вакцина против SARS-CoV-2 по любому из предшествующих пунктов, характеризующаяся тем, что отношение «алюминий-содержащий адъювант:CpG» (масс/масс) в составе вакцины составляет около 1:2.
- 20 5. Вакцина против SARS-CoV-2 по любому из предшествующих пунктов, характеризующаяся тем, что содержание алюминий-содержащего адъюванта в вакцине составляет от около 0,1 до 2 мг/мл, от около 0,2 до 1,5 мг/мл, от около 0,5 до 1,3 мг/мл, в частности, от около 0,8 до 1,2 мг/мл, наиболее предпочтительно около 1 мг/мл, т.е. 0,5 мг/дозу при доставке вакцины в объеме 0,5 мл.
- 25 6. Вакцина против SARS-CoV-2 по любому из предшествующих пунктов, характеризующаяся тем, что содержание CpG в вакцине составляет от около 0,25 до 6 мг/мл, от около 0,5 до 3 мг/мл, от около 1 до 3 мг/мл, в частности, от около 1,5 до 2,5 мг/мл, наиболее предпочтительно около 2 мг/мл, т.е. 1 мг/дозу при доставке вакцины в объеме 0,5 мл.
- 30 7. Вакцина против SARS-CoV-2 по любому из предшествующих пунктов, характеризующаяся тем, что количество инактивированного вируса SARS-CoV-2 на дозу вакцины составляет от около 0,01 до 25 мЕд ОП (миллиединиц оптической плотности \times время в минутах), предпочтительно от около 0,05 до 10 мЕд ОП, более предпочтительно от около 0,1 до 5 мЕд ОП, наиболее предпочтительно от около 0,25 до 2,5 мЕд ОП согласно оценке методом ЭХ-ВЭЖХ, при доставке вакцины в объеме 0,5 мл.

8. Вакцина против SARS-CoV-2 по любому из предыдущих пунктов, характеризующаяся тем, что количество свободного (несвязанного) CpG в составе вакцины составляет более 10%, более 20%, более 30%, более 40%, более 50%, более 60%, более 70%, более 80%, более 90%, более 95%, предпочтительно от около 70% до 95%, наиболее предпочтительно от около 80% до 90% (масс/масс) от общего количества CpG в вакцинной композиции.
5
9. Вакцина против SARS-CoV-2 по любому из предшествующих пунктов, характеризующаяся тем, что вакцинная композиция содержит по меньшей мере один буфер, предпочтительно фосфатный буфер.
10. Вакцина против SARS-CoV-2 по любому из пп. 2-9, характеризующаяся тем, что указанная вакцина, содержащая гидроксид алюминия, содержит менее 1,25 ppb Cu.
10
11. Вакцина против SARS-CoV-2 по любому из предшествующих пунктов, характеризующаяся тем, что РНК вируса в инактивированной частице SARS-CoV-2 дефектна по репликации.
12. Вакцина против SARS-CoV-2 по любому из предшествующих пунктов, характеризующаяся тем, что РНК вируса в инактивированной частице SARS-CoV-2 (i) алкилирована и/или ацилирована, (ii) содержит один или более модифицированных пуриновых остатков (предпочтительно гуанина) или разрывов цепи и/или (iii) перекрестно связана с одним или более белками вируса.
15
13. Вакцина против SARS-CoV-2 по любому из предшествующих пунктов, характеризующаяся тем, что вирусная частица представляет собой частицу SARS-CoV-2, инактивированную бета-пропиолактоном, предпочтительно в концентрации от 300 до 700 ppm, более предпочтительно 500 ppm, и инактивирована в течение от около 1 до 48 ч, предпочтительно от 20 до 28 ч, наиболее предпочтительно, 24 ч.
20
14. Вакцина против SARS-CoV-2 по любому из предшествующих пунктов, характеризующаяся тем, что вирусная частица представляет собой частицу SARS-CoV-2, инактивированную ультрафиолетом (УФ).
25
15. Вакцина против SARS-CoV-2 по любому из предшествующих пунктов, характеризующаяся тем, что белки поверхности инактивированной частицы SARS-CoV-2 содержат пониженное количество модификаций по сравнению с РНК вируса в инактивированной частице SARS-CoV-2, причем белки поверхности предпочтительно содержат пониженную долю модифицированных остатков по сравнению с РНК вируса в
30

инактивированной частице SARS-CoV-2; причем указанные модификации представляют собой модификации относительно нативных частиц SARS-CoV-2, причем указанные модификации предпочтительно включают алкилированные и/или ацилированные нуклеотиды или аминокислотные остатки.

- 5 16. Вакцина против SARS-CoV-2 по любому из предшествующих пунктов, характеризующаяся тем, что инактивированная частица SARS-CoV-2 характеризуется нативной конформацией (i) белка шипов (S-белка); (ii) белка нуклеокапсида (N-белка); (iii) гликопротеина мембраны (М-гликопротеина); и/или (iv) белка оболочки (Е-белка); причем инактивированная частица SARS-CoV-2 предпочтительно характеризуется нативной
- 10 конформацией белка шипов (S-белка).
17. Вакцина против SARS-CoV-2 по любому из предшествующих пунктов, характеризующаяся тем, что инактивированная частица SARS-CoV-2 содержит один или более остатков цистеина, метионина и/или гистидина, модифицированных бета-пропиолактоном.
- 15 18. Вакцина против SARS-CoV-2 по любому из предшествующих пунктов, характеризующаяся тем, что инактивированная частица SARS-CoV-2 содержит менее 200, 100, 50, 30, 20, 15, 10, 9, 8, 7 или 6 аминокислотных остатков, модифицированных бета-пропиолактоном; причем белок шипов (S-белок) инактивированной частицы SARS-CoV-2 предпочтительно содержит менее 100, 50, 30, 20, 15, 10, 9, 8, 7 или 6 аминокислотных
- 20 остатков, модифицированных бета-пропиолактоном; причем, более предпочтительно, инактивированная частица SARS-CoV-2 или ее белок шипов содержит 20 или менее аминокислотных остатков, модифицированных бета-пропиолактоном; причем наиболее предпочтительно, инактивированная частица SARS-CoV-2 или ее белок шипов содержит от 1 до 100, от 2 до 50, от 3 до 30, от 10 до 20 или около 15 аминокислотных остатков,
- 25 модифицированных бета-пропиолактоном.
19. Вакцина против SARS-CoV-2 по любому из предшествующих пунктов, характеризующаяся тем, что менее 20%, 15%, 10%, 5% или 4% полипептидов SARS-CoV-2 в частице модифицированы бета-пропиолактоном, причем предпочтительно от 0,1 до 10%, более предпочтительно от 1 до 5%, более предпочтительно от 2 до 8% или около 3-
- 30 6% полипептидов SARS-CoV-2 в частице содержат по меньшей мере одну модификацию бета-пропиолактоном; предпочтительно, согласно детектированию в вакцине методом масс-спектропии, необязательно после ферментативного гидролиза трипсином, химотрипсином и/или PNGазой F или кислотного гидролиза.

20. Вакцина против SARS-CoV-2 по любому из предшествующих пунктов, характеризующаяся тем, что:

(i) белок шипов (S-белок) инактивированной частицы SARS-CoV-2 содержит модификацию бета-пропиолактоном в одном или более из следующих остатков: 49, 146, 166, 177, 207, 245, 379, 432, 519, 625, 1029, 1032, 1058, 1083, 1088, 1101, 1159 и/или 1271; предпочтительно H49, H146, C166, M177, H207, H245, C432, H519, H625, M1029, H1058, H1083, H1088, H1101, H1159 и/или H1271; или H207, H245, C379, M1029 и/или C1032, например, в SEQ ID NO:3, или в соответствующем положении в SEQ ID NO: 19, 21, 23, 25 или 27; и/или

10 (ii) гликопротеин мембраны (М-гликопротеин) инактивированной частицы SARS-CoV-2 содержит модификацию бета-пропиолактоном в одном или более из следующих остатков: 125, 154, 155, 159 и/или 210, предпочтительно, H154, H155, C159 и/или H210, например, в SEQ ID NO: 29;

15 (iii) белок нуклеокапсида (N-белок) инактивированной частицы SARS-CoV-2 содержит модификацию бета-пропиолактоном в M234, например, в SEQ ID NO: 28.

21. Вакцина против SARS-CoV-2 по любому из предшествующих пунктов, характеризующаяся тем, что в инактивированных частицах SARS-CoV-2 модифицированы бета-пропиолактоном менее 30%, 20%, 10%, 5%, 3% или 1% из одного или более из следующих остатков, предпочтительно по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или все из следующих остатков:

25 (i) в белке шипов (S-белке) - остатки 49, 146, 166, 177, 207, 245, 379, 432, 519, 625, 1029, 1032, 1058, 1083, 1088, 1101, 1159 и/или 1271; предпочтительно H49, H146, C166, M177, H207, H245, C432, H519, H625, M1029, H1058, H1083, H1088, H1101, H1159 и/или H1271; или H207, H245, C379, M1029 и/или C1032; например, в SEQ ID NO: 3, или в соответствующем положении в SEQ ID NO: 19, 21, 23, 25 или 27; и/или (ii) в гликопротеина мембраны (М-гликопротеине) - остатки 125, 154, 155, 159 и/или 210; предпочтительно H154, H155, C159 и/или H210; например, в SEQ ID NO: 29; и/или (iii) M234 белка нуклеокапсида (N-белка), например, в SEQ ID NO: 28.

30 22. Вакцина против SARS-CoV-2 по любому из предшествующих пунктов, характеризующаяся тем, что доля остатков, модифицированных бета-пропиолактоном, в каждом из следующих положений в инактивированных частицах SARS-CoV-2 составляет:

(i) в белке шипов (S-белке) (например, в SEQ ID NO: 3, или в соответствующем положении в SEQ ID NO: 19, 21, 23, 25 или 27):

(a) остатки H49, H146, C166, H207, H519, M1029, H1083, H1088, H1101, H1159 и/или H1271: менее 20%, предпочтительно от 0,01 до 10%, более предпочтительно от 0,1 до 5%; и/или

(b) остатки M177, C432, H625: менее 30%, предпочтительно от 0,1 до 20%, более предпочтительно от 1 до 10%; и/или

(c) остатки H245, H1058: менее 30%, предпочтительно от 0,1 до 20%, более предпочтительно 5-15%;

10 (ii) в гликопротеине мембраны (M-гликопротеине) (например, в SEQ ID NO: 29):

(f) H154: менее 5%, менее 1% или менее 0,1%; и/или

(g) H155: менее 10%, предпочтительно от 0,1 до 5%; и/или

(h) C159: менее 5%, менее 1% или менее 0,1%; и/или

(i) H210: менее 20%, предпочтительно от 0,1 до 10%; и/или

15 (iii) в белке нуклеокапсида (N-белке) (например, в SEQ ID NO: 28):

(j) M234: менее 90%, менее 10% или менее 0,1%.

20 23. Вакцина против SARS-CoV-2 по любому из предшествующих пунктов, характеризующаяся тем, что инфекционная способность инактивированной частицы SARS-CoV-2 по отношению к клеткам млекопитающих снижена по меньшей мере на 99%, 99,99% или 99,9999% по сравнению с нативной частицей SARS-CoV-2, или инфекционная способность инактивированной частицы SARS-CoV-2 по отношению к клеткам млекопитающих является недетектируемой.

24. Вакцина против SARS-CoV-2 по любому из предшествующих пунктов, дополнительно содержащая одно или более из фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

25 25. Вакцина против SARS-CoV-2 по любому из предшествующих пунктов, характеризующаяся тем, что частица SARS-CoV-2 содержит последовательность РНК (и/или ее фрагменты, необязательно содержащие модифицированные (предпочтительно алкилированные или ацилированные) нуклеотиды), соответствующую

последовательности ДНК, (i) определенной в SEQ ID NO: 9, или (ii) характеризующейся по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или по меньшей мере 99% идентичностью последовательности с SEQ ID NO: 9; причем нативная (не инактивированная) частица SARS-CoV-2, содержащая указанную последовательность РНК, предпочтительно способна к упаковке вирулентного вируса SARS-CoV-2.

26. Вакцина против SARS-CoV-2 по любому из предшествующих пунктов, характеризующаяся тем, что указанная вакцина содержит дополнительную частицу SARS-CoV-2, содержащую последовательность РНК (и/или ее фрагменты, необязательно содержащие модифицированные (предпочтительно алкилированные или ацилированные) нуклеотиды), соответствующую последовательности ДНК, (i) определенной в SEQ ID NO: 18, или (ii) характеризующейся по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или по меньшей мере 99% идентичностью последовательности с SEQ ID NO: 18; причем нативная (не инактивированная) частица SARS-CoV-2, содержащая указанную последовательность РНК, предпочтительно способна к упаковке вирулентного вируса SARS-CoV-2.

27. Вакцина против SARS-CoV-2 по любому из предшествующих пунктов, характеризующаяся тем, что указанная вакцина содержит дополнительную частицу SARS-CoV-2, содержащую последовательность РНК (и/или ее фрагменты, необязательно содержащие модифицированные (предпочтительно алкилированные или ацилированные) нуклеотиды), соответствующую последовательности ДНК, (i) определенной в SEQ ID NO: 22, или (ii) характеризующейся по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или по меньшей мере 99% идентичностью последовательности с SEQ ID NO: 22; причем нативная (не инактивированная) частица SARS-CoV-2, содержащая указанную последовательность РНК, предпочтительно способна к упаковке вирулентного вируса SARS-CoV-2.

28. Вакцина против SARS-CoV-2 по любому из предшествующих пунктов, характеризующаяся тем, что указанный CpG-ODN представляет собой CpG 1018, содержащий последовательность 5' TGACTGTGAACGTTTCGAGATGA 3', заданную в SEQ ID NO: 4.

29. Вакцина против SARS-CoV-2 по любому из предшествующих пунктов, характеризующаяся тем, что алюминий-содержащий адъювант содержит гидроксид алюминия.

30. Вакцина против SARS-CoV-2 по любому из предшествующих пунктов, характеризующаяся тем, что указанная вакцина способна вызывать сероконверсию у субъекта, которому вводят указанную вакцину против SARS-CoV, по меньшей мере с 70% вероятностью.
- 5 31. Вакцина против SARS-CoV-2 по любому из предшествующих пунктов, характеризующаяся тем, что указанная вакцина способна вызывать сероконверсию субъекта, которому вводят указанную вакцину против SARS-CoV, по меньшей мере с 90% вероятностью.
- 10 32. Вакцина против SARS-CoV-2 согласно п. 30, характеризующаяся тем, что указанная вакцина против SARS-CoV-2 способна вызывать сероконверсию у субъекта, которому вводят указанную вакцину против SARS-CoV-2, по меньшей мере с 80%, 85%, 90% или 95% вероятностью.
- 15 33. Вакцина против SARS-CoV-2 по любому из предшествующих пунктов, характеризующаяся тем, что указанную вакцину получают или можно получать из клеток Vero.
34. Вакцина против SARS-CoV-2 по любому из предшествующих пунктов, характеризующаяся тем, что введение указанной вакцины субъекту-человеку (i) не вызывает антитело-зависимого усугубления (ADE) заболевания, ассоциированного с SARS-CoV-2 (COVID-19), и/или (ii) не вызывает иммунопатологии у субъекта.
- 20 35. Способ профилактики или лечения инфекции SARS-CoV-2 и/или заболевания, ассоциированного с SARS-CoV-2 (COVID-19), у субъекта-человека, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту профилактически или терапевтически эффективного количества вакцины против SARS-CoV-2 по любому из предшествующих пунктов.
- 25 36. Способ по п. 35, дополнительно включающий введение второй дозы профилактически или терапевтически эффективного количества вакцины против SARS-CoV-2, причем вторая доза вакцины предпочтительно находится в таком же составе, как и первая.
- 30 37. Способ по п. 35 или 36, характеризующийся тем, что указанное профилактически или терапевтически эффективное количество вакцины против SARS-CoV-2 на дозу определено как от около 1 до 100 ЕА/дозу, предпочтительно от около 2 до 75 ЕА/дозу, предпочтительно от около 3 до 60 ЕА/дозу, более предпочтительно от около 3 до 55

ЕА/дозу, более предпочтительно от около 3 до 53 ЕА/дозу согласно оценке посредством твердофазного ИФА, еще более предпочтительно от около 3 до 40 ЕА/дозу, более предпочтительно от около 10 до 60 ЕА/дозу, от 20 до 50 ЕА/дозу, от 25 до 45 ЕА/дозу или от 30 до 40 ЕА/дозу, например, 35 ЕА/дозу или 40 ЕА/дозу.

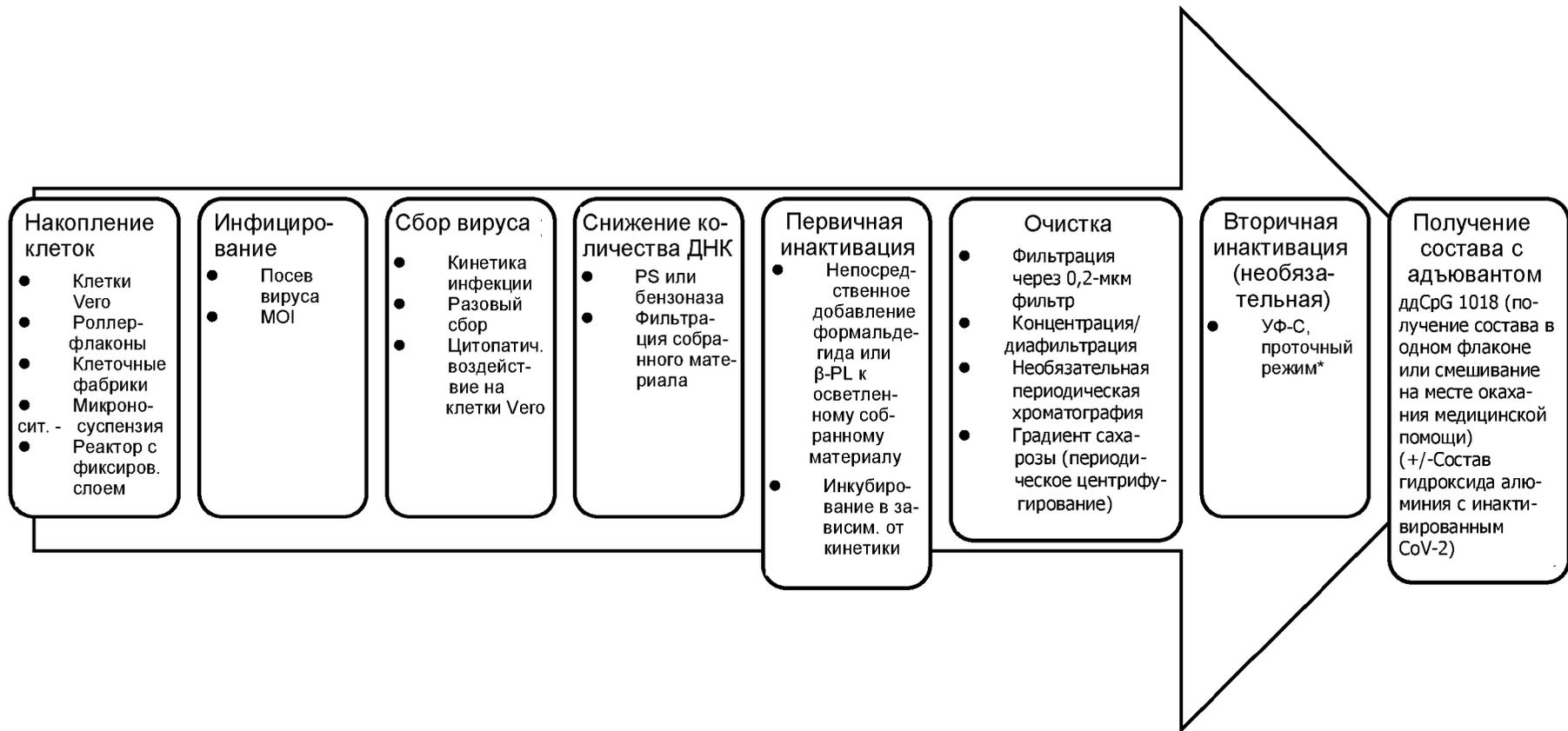
- 5 38. Способ по любому из пп. 35-37, характеризующийся тем, что профилактически или терапевтически эффективное количество вакцины против SARS-CoV-2 на дозу определено как от около 0,05 до 50 мкг общего белка, от около 0,1 до 25 мкг, от около 0,25 до 12,5 мкг, предпочтительно, от около 0,5 до 5 мкг общего белка, более предпочтительно по меньшей мере 2,5 мкг общего белка, по меньшей мере 3,5 мкг общего белка или по
- 10 по меньшей мере 2,5 мкг общего белка, еще более предпочтительно от 2,5 мкг до 25 мкг, от 3,5 мкг до 10 мкг или от 4 мкг до 6 мкг общего белка/дозу, наиболее предпочтительно около 5 мкг общего белка/дозу, например, согласно измерениям посредством (μ)BCA.
39. Способ по любому из пп. 35-38, характеризующийся тем, что указанное профилактически или терапевтически эффективное количество вакцины против SARS-CoV-2 определено
- 15 как от около 0,025 до 25 мкг S-белка, от около 0,05 до 12,5 мкг, от около 0,125 до 6,25 мкг, предпочтительно от около 0,25 до 2,5 мкг S-белка, согласно оценке посредством твердофазного ИФА.
40. Способ по любому из пп. 35-39, характеризующийся тем, что вторую дозу вакцины против SARS-CoV-2 вводят через около 7 дней, около через 14 дней, около через 21 день или
- 20 около через 28 дней после первой дозы вакцины против SARS-CoV-2, предпочтительно через около 21 день.
41. Способ по любому из пп. 35-40, характеризующийся тем, что указанное введение приводит к продукции нейтрализующих антител против SARS-CoV-2.
42. Способ получения вакцины против SARS-CoV-2, включающий:
- 25 (a) получение нативных частиц SARS-CoV-2,
- (b) инактивацию нативных частиц SARS-CoV-2 с получением инактивированных частиц SARS-CoV-2;
- (c) включение инактивированных частиц SARS-CoV-2 в вакцинную композицию, содержащую CpG-содержащий олигонуклеотид (CpG ODN) и алюминий-содержащий
- 30 адъювант.

43. Способ по п. 42, характеризующийся тем, что указанный CpG-ODN представляет собой CpG 1018, а алюминий-содержащий адъювант представляет собой гидроксид алюминия.
44. Способ по п. 43, характеризующийся тем, что вакцина против SARS-CoV-2, содержащая гидроксид алюминия, содержит менее 1,25 ppb Cu.
- 5 45. Способ по любому из пп. 42-44, характеризующийся тем, что нативная конформация поверхности частицы SARS-CoV-2 сохраняется на этапе инактивации, так что указанная вакцина может приводить к образованию нейтрализующих антител против нативных частиц SARS-CoV-2 у субъекта-человека.
- 10 46. Способ по п. 45, характеризующийся тем, что этап инактивации преимущественно действует на РНК вируса в инаktivированной частице SARS-CoV-2.
47. Способ по любому из пп. 42-446, характеризующийся тем, что этап инактивации включает (i) алкилирование и/или ацилирование РНК вируса, (ii) модификацию пуриновых остатков (предпочтительно гуанина) или внесение разрывов цепи в РНК вируса и/или (iii) перекрестное связывание РНК вируса с одним или более белками вируса.
- 15 48. Способ по любому из пп. 42-47, характеризующийся тем, что этап инактивации включает обработку нативных частиц SARS-CoV-2 бета-пропиолактоном.
- 20 49. Способ по п. 48, характеризующийся тем, что концентрация бета-пропиолактона на этапе инактивации составляет от 0,01 до 1 масс.%, предпочтительно от 0,05 до 0,5 масс.%, более предпочтительно около 0,1 масс.%, еще более предпочтительно от 300 до 700 ppm, наиболее предпочтительно около 500 ppm, при температуре от 2°C до 8°C в течение по меньшей мере 5 часов, по меньшей мере 10 часов, по меньшей мере 24 часа, с последующим необязательным гидролизом в течение 2,5 часов \pm 0,5 часа при температуре от 35°C до 39°C, предпочтительно около 37°C.
- 25 50. Способ по п. 48 или 49, характеризующийся тем, что нативные частицы SARS-CoV-2 приводят в контакт с бета-пропиолактоном по меньшей мере на 5 часов, по меньшей мере на 10 часов, по меньшей мере на 24 часа.
51. Способ согласно любому из пп. 42-50, характеризующийся тем, что этап инактивации выполняют при температуре от около 0°C до около 25°C, предпочтительно около 4°C или около 8°C.

52. Способ по любому из пп. 42-51, характеризующийся тем, что этап инактивации включает обработку нативных частиц SARS-CoV-2 ультрафиолетовым (УФ) излучением.
53. Способ по любому из пп. 42- 52, характеризующийся тем, что этап (а) включает один или более из следующих этапов:
- 5 (i) посев SARS-CoV-2 на клетки Vero с получением в результате этого культуральной среды, содержащей SARS-CoV-2;
- (ii) сбор культуральной среды, полученной на этапе (i);
- (iii) осаждение собранной культуральной среды, полученной на этапе (ii), за счет чего получают нативные частицы SARS-CoV-2 в надосадочной жидкости.
- 10 54. Способ по п. 53, дополнительно включающий концентрирование культуральной среды, полученной на этапе (ii), перед этапом (iii).
55. Способ по п. 53 или 54, характеризующийся тем, что этап осаждения (iii) включает приведение культуральной среды, полученной на этапе (ii), в контакт с протаминсульфатом или бензоназой.
- 15 56. Способ по любому из пп. 42-55, дополнительно включающий диализ инактивированных частиц SARS-CoV-2 с получением в результате этого диализованного SARS-CoV-2.
57. Способ по п. 56, дополнительно включающий фильтрацию диализованного SARS-CoV-2.
58. Способ по любому из пп. 42-57, характеризующийся тем, что этап инактивации включает приведение жидкой композиции, содержащей нативные частицы SARS-CoV-2, в контакт с химическим агентом, инактивирующим вирусы, в контейнере, смешивание химического агента, инактивирующего вирусы, и жидкой композиции, содержащей частицы SARS-CoV-2, в условиях ламинарного, а не турбулентного потока, и инкубирование химического агента, инактивирующего вирусы, и жидкой композиции, содержащей частицы SARS-CoV-2, в течение времени, достаточного для инактивации вирусных частиц.
- 20
59. Способ по п. 58, характеризующийся тем, что этап инактивации выполняют в гибком биореакторном пакете.
- 25
60. Способ по п. 58 или 59, характеризующийся тем, что этап инактивации включает пять или менее переворачиваний контейнера во время инактивации.

- 5 61. Способ по любому из пп. 58-60, характеризующийся тем, что смешивание химического агента, инактивирующего вирусы, и композиции, содержащей нативные частицы SARS-CoV-2, предпочтительно включает покачивание, вращение, встряхивание на орбитальном шейкере или колебания в течение не более чем 10 минут с частотой не более 10 об/мин во время инкубирования.
62. Способ по любому из пп. 42-61, дополнительно включающий очистку инактивированных частиц SARS-CoV-2 одним или более методами, выбранными из (i) периодической хроматографии и/или (ii) центрифугирования в градиенте плотности сахарозы.
- 10 63. Способ по любому из пп. 42-62, характеризующийся тем, что указанная частица SARS-CoV-2 содержит последовательность РНК, соответствующую последовательности ДНК, определенной в SEQ ID NO: 9, или (ii) характеризующейся по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или по меньшей мере 99% идентичностью последовательности с SEQ ID NO: 9; причем нативная (не инактивированная) частица SARS-CoV-2, содержащая указанную последовательность РНК, предпочтительно способна к упаковке вирулентного вируса SARS-CoV-2.
- 15 64. Способ по любому из пп. 42-63, характеризующийся тем, что указанный вирус SARS-CoV-2 содержит S-белок, содержащий или состоящий из (i) аминокислотной последовательности, определенной в SEQ ID NO: 11, или (ii) аминокислотной последовательности, характеризующейся по меньшей мере 95%, по меньшей мере 97% или по меньшей мере 99% идентичностью с SEQ ID NO: 11.
- 20 65. Способ по любому из пп. 42-64, характеризующийся тем, что указанный вирус SARS-CoV-2 содержит полипротеин, содержащий или состоящий из (i) аминокислотной последовательности, определенной в SEQ ID NO: 10, или (ii) аминокислотной последовательности, характеризующейся по меньшей мере 95%, по меньшей мере 97% или по меньшей мере 99% идентичностью с SEQ ID NO: 10.
- 25 66. Вакцина против SARS-CoV-2, которую получили или можно получать способом по любому из пп. 42-65.
67. Применение вакцины против SARS-CoV-2 по любому из пп. 1-34 или 66 для лечения или профилактики инфекции SARS-CoV-2 у субъекта.
- 30 68. Вакцина против SARS-CoV-2 по любому из пп. 1-34 или 66 для применения в качестве лекарственного средства.

69. Фармацевтическая композиция для применения при профилактике или лечении инфекции SARS-CoV-2 у субъекта, причем указанная фармацевтическая композиция представляет собой вакцину по любому из пп. 1-34 или 66, необязательно в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами.
- 5 70. Вакцина, способ, применение или фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающиеся тем, что субъект является (i) субъектом пожилого возраста, предпочтительно субъектом в возрасте более 65, более 70 или более 80 лет; (ii) субъектом с нарушениями иммунитета; или (iii) беременным субъектом.
- 10 71. Вакцина, способ, применение или фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов для применения при профилактике или лечении инфекции SARS-CoV-2 без индукции (i) антитело-зависимого усугубления (ADE) заболевания, ассоциированного с SARS-CoV-2 (COVID-19); и/или (ii) иммунопатологии у субъекта.



ФИГ. 1

Изолят	Номер доступа в GenBank**			Местоположение
	Геном	полипротеинorf1ab	S-белок	
Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2*	MN908947 (SEQ ID NO: 1)	QHD43415(SEQ ID NO: 2)	QHD43416 (SEQ ID NO: 3)	Китай
SARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020	LC528232	BCA87360	BCA87361	Япония
SARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-027	LC528233	BCA87370	BCA87371	Япония
TKYE6182_2020	LC529905	BCB15089	BCB15090	Япония
От пациента во время вспышки в Ухане 25.12.2019 г.	LR757995	-	-	Китай: Ухань
От пациента во время вспышки в Ухане 01.01.2020 г.	LR757996	-	-	Китай: Ухань
От пациента во время вспышки в Ухане 26.12.2019 г.	LR757998	-	-	Китай: Ухань
2019-nCoV_HKU-SZ-002a_2020	MN938384	QHN73794	QHN73795	Китай: Шэньчжэнь
2019-nCoV_HKU-SZ-005b_2020	MN975262	QHN73809	QHN73810	Китай
2019-nCoV/USA-WA1/2020	MN985325	QHO60603	QHO60594	США: штат Вашингтон
2019-nCoV_WHU01	MN988668	QHO62106	QHO62107	Китай
2019-nCoV_WHU02	MN988669	QHO62111	QHO62112	Китай
2019-nCoV/USA-IL1/2020	MN988713	QHO62876	QHO62877	США: штат Иллинойс
2019-nCoV/USA-CA1/2020	MN994467	QHQ71962	QHQ71963	США: штат Калифорния
2019-nCoV/USA-CA2/2020	MN994468	QHQ71972	QHQ71973	США: штат Калифорния
WIV02	MN996527	QHR63249	QHR63250	Китай: Ухань
WIV04	MN996528	QHR63259	QHR63260	Китай: Ухань
WIV05	MN996529	QHR63269	QHR63270	Китай: Ухань
WIV06	MN996530	QHR63279	QHR63280	Китай: Ухань
WIV07	MN996531	QHR63289	QHR63290	Китай: Ухань
2019-nCoV/USA-AZ1/2020	MN997409	QHQ82463	QHQ82464	США: штат Аризона
AustraliaA/IC01/2020	MT007544	QHR84448	QHR84449	Австралия: Виктория
SARS-CoV-2/29/human/2020/IND	MT012098	QHS34545	QHS34546	Индия: штат Керала

ФИГ. 2

Изолят	Номер доступа в GenBank**			Местоположение
	Геном	полипротеинorf1ab	S-белок	
BetaCoV/Wuhan/IPBCAMS-WH-01/2019	MT019529	QHU36823	QHU36824	Китай: Ухань
BetaCoV/Wuhan/IPBCAMS-WH-02/2019	MT019530	QHU36833	QHU36834	Китай: Ухань
BetaCoV/Wuhan/IPBCAMS-WH-03/2019	MT019531	QHU36843	QHU36844	Китай: Ухань
BetaCoV/Wuhan/IPBCAMS-WH-04/2019	MT019532	QHU36853	QHU36854	Китай: Ухань
BetaCoV/Wuhan/IPBCAMS-WH-05/2020	MT019533	QHU36863	QHU36864	Китай: Ухань
2019-nCoV/USA-WA1-A12/2020	MT020880	QHU79193	QHU79194	США: штат Вашингтон
2019-nCoV/USA-WA1-F6/2020	MT020881	QHU79203	QHU79204	США: штат Вашингтон
2019-nCoV/USA-CA3/2020	MT027062	QHW06038	QHW06039	США: штат Калифорния
2019-nCoV/USA-CA4/2020	MT027063	QHW06048	QHW06049	США: штат Калифорния
2019-nCoV/USA-CA5/2020	MT027064	QHW06058	QHW06059	США: штат Калифорния
HZ-1	MT039873	QHZ00357	QHZ00358	Китай: Ханчжоу
2019-nCoV/USA-WI1/2020	MT039887	QHZ00388	QHZ00389	США: штат Висконсин
2019-nCoV/USA-MA1/2020	MT039888	QHZ00398	QHZ00399	США: штат Массачусетс
SNU01	MT029890	QHZ00378	QHZ00379	Южная Корея
2019-nCoV/USA-CA6/2020	MT044258	QHZ87591	QHZ87592	США: штат Калифорния
SARS-CoV-2/Yunnan-01/human/2020/CHN	MT049951	QIA20042	QIA20043	Китай: Юньнань
SARS-CoV-2/166/human/2020/IND	MT050493	QIA98582	QIA98583	Индия: штат Керала
SARS-CoV-2/INMI1/human/2020/ITA	MT066156	QIA98553	QIA98554	Италия
SARS-CoV-2/NTU01/2020/TWN	MT066175	QIA98595	QIA98596	Тайвань
SARS-CoV-2/NTU02/2020/TWN	MT066176	QIA98605	QIA98606	Тайвань
SARS-CoV-2/01/human/2020/SWE	MT093571	QIC53203	QIC53204	Швеция
SARS-CoV-2/WH-09/human/2020/CHN	MT093631	QIC53222	QIC53213	Китай
2019-nCoV/USA-CA7/2020	MT106052	QID21047	QID21048	США: штат Калифорния

ФИГ. 2 (продолжение)

Изолят	Номер доступа в GenBank**			Местоположение
	Геном	полипротеинorf1ab	S-белок	
2019-nCoV/USA-CA8/2020	MT106053	QID21057	QID21058	США: штат Калифорния
2019-nCoV/USA-TX1/2020	MT106054	QID21067	QID21068	США: штат Техас
2019-nCoV/USA-CA9/2020	MT118835	QID98793	QID98794	США: штат Калифорния
SARS-CoV-2/SH01/human/2020/CHN	MT121215	QII57165	QII57161	Китай: Шанхай
SARS-CoV-2/IQTC01/human/2020/CHN	MT123290	QIE07450	QIE07451	Китай: Гуанчжоу
SARS-CoV-2/IQTC02/human/2020/CHN	MT123291	QIE07460	QIE07461	Китай: Гуанчжоу
SARS-CoV-2/IQTC04/human/2020/CHN	MT123292	QIE07470	QIE07471	Китай: Гуанчжоу
SARS-CoV-2/IQTC03/human/2020/CHN	MT123293	QIE07480	QIE07481	Китай: Гуанчжоу
SARS-CoV-2/SP02/human/2020/BRA	MT126808	QIG55993	QIG55994	Бразилия
SARS-CoV-2/105/human/2020/CHN	MT135041	QIH45022	QIH45023	Китай: Пекин
SARS-CoV-2/231/human/2020/CHN	MT135042	QIH45032	QIH45033	Китай: Пекин
SARS-CoV-2/233/human/2020/CHN	MT135043	QIH45042	QIH45043	Китай: Пекин
SARS-CoV-2/235/human/2020/CHN	MT135044	QIH45052	QIH45053	Китай: Пекин
SARS-CoV-2/WA2/human/2020/USA	MT152824	QIH55220	QIH55221	США: штат Вашингтон
2019-nCoV/USA-CruiseA-7/2020	MT159705	QII57167	QII57168	США
2019-nCoV/USA-CruiseA-8/2020	MT159706	QII57177	QII57178	США
2019-nCoV/USA-CruiseA-10/2020	MT159707	QII57187	QII57188	США
2019-nCoV/USA-CruiseA-11/2020	MT159708	QII57197	QII57198	США
2019-nCoV/USA-CruiseA-12/2020	MT159709	QII57207	QII57208	США
2019-nCoV/USA-CruiseA-9/2020	MT159710	QII57217	QII57218	США
2019-nCoV/USA-CruiseA-13/2020	MT159711	QII57227	QII57228	США
2019-nCoV/USA-CruiseA-14/2020	MT159712	QII57237	QII57238	США
2019-nCoV/USA-CruiseA-15/2020	MT159713	QII57247	QII57248	США

ФИГ. 2 (продолжение)

Изолят	Номер доступа в GenBank**			Местоположение
	Геном	полипротеинorf1ab	S-белок	
2019-nCoV/USA-CruiseA-16/2020	MT159714	QII57257	QII57258	США
2019-nCoV/USA-CruiseA-17/2020	MT159715	QII57267	QII57268	США
2019-nCoV/USA-CruiseA-18/2020	MT159716	QII57277	QII57278	США
2019-nCoV/USA-CruiseA-1/2020	MT159717	QII57287	QII57288	США
2019-nCoV/USA-CruiseA-2/2020	MT159718	QII57297	QII57297	США
2019-nCoV/USA-CruiseA-3/2020	MT159719	QII57307	QII57308	США
2019-nCoV/USA-CruiseA-4/2020	MT159720	QII57317	QII57318	США
2019-nCoV/USA-CruiseA-5/2020	MT159721	QII57327	QII57328	США
2019-nCoV/USA-CruiseA-6/2020	MT159722	QII57337	QII57338	США
SARS-CoV-2/WA3-UW1/human/2020/USA	MT163716	QII87780	QII87781	США: штат Вашингтон
SARS-CoV-2/WA4-UW2/human/2020/USA	MT163717	QII87792	QII87793	США: штат Вашингтон
SARS-CoV-2/WA6-UW3/human/2020/USA	MT163718	QII87804	QII87805	США: штат Вашингтон
SARS-CoV-2/WA7-UW4/human/2020/USA	MT163719	QII87816	QII87817	США: штат Вашингтон
2019-nCoV/USA-CruiseA-19/2020	MT184907	QIJ96462	QIJ96463	США
2019-nCoV/USA-CruiseA-21/2020	MT184908	QIJ96472	QIJ96473	США
2019-nCoV/USA-CruiseA-22/2020	MT184909	QIJ96482	QIJ96483	США
2019-nCoV/USA-CruiseA-23/2020	MT184910	QIJ96492	QIJ96493	США
2019-nCoV/USA-CruiseA-24/2020	MT184911	QIJ96502	QIJ96503	США
2019-nCoV/USA-CruiseA-25/2020	MT184912	QIJ96512	QIJ96513	США
2019-nCoV/USA-CruiseA-26/2020	MT184913	QIJ96522	QIJ96523	США
USA/MN3-MDH3/2020	MT188339	QIK02943	QIK02944	США: штат Миннесота
USA/MN2-MDH2/2020	MT188340	QIK02953	QIK02954	США: штат Миннесота
USA/MN1-MDH1/2020	MT188341	QIK02963	QIK02964	США: штат Миннесота

ФИГ. 2 (продолжение)

Изолят	Номер доступа в GenBank**			Местоположение
	Геном	полипротеинorf1ab	S-белок	
SARS-CoV-2/CGMH-CGU-01/human/2020/TWN	MT192759	QIK50416	QIK50417	Тайвань
SARS-CoV-2/PC00101P/human/2020/USA	MT192765	QIK50426	QIK50427	США: штат Калифорния
SARS-CoV-2/nCoV-19-01S/human/2020/VNM	MT192772	QIK50437	QIK50438	Вьетнам: Хошимин
SARS-CoV-2/nCoV-19-02S/human/2020/VNM	MT192773	QIK50447	QIK50448	Вьетнам: Хошимин
SARS-CoV-2/KMS1/human/2020/CHN	MT226610	QIO04366	QIO04367	Китай
SARS-CoV-2/Valencia5/human/2020/ESP	MT233519	QIQ08789	QIQ08790	Испания: Валенсия
SARS-CoV-2/Valencia7/human/2020/ESP	MT233522	QIQ08819	QIQ08820	Испания: Валенсия
SARS-CoV-2/Valencia8/human/2020/ESP	MT233523	QIQ08829	QIQ08830	Испания: Валенсия
SARS-CoV-2/Gilgit1/human/2020/PAK	MT240479	QIQ22758	QIQ22759	Пакистан: Гилгит
SARS-CoV-2/WA-UW192/human/2020/USA	MT246449	QIQ49761	QIQ49762	США: штат Вашингтон
SARS-CoV-2/WA-UW193/human/2020/USA	MT246450	QIQ49771	QIQ49772	США: штат Вашингтон
SARS-CoV-2/WA-UW194/human/2020/USA	MT246451	QIQ49781	QIQ49782	США: штат Вашингтон
SARS-CoV-2/WA-UW195/human/2020/USA	MT246452	QIQ49791	QIQ49792	США: штат Вашингтон
SARS-CoV-2/WA-UW196/human/2020/USA	MT246453	QIQ49801	QIQ49802	США: штат Вашингтон
SARS-CoV-2/WA-UW197/human/2020/USA	MT246454	QIQ49811	QIQ49812	США: штат Вашингтон
SARS-CoV-2/WA-UW198/human/2020/USA	MT246455	QIQ49821	QIQ49822	США: штат Вашингтон
SARS-CoV-2/WA-UW199/human/2020/USA	MT246456	QIQ49831	QIQ49832	США: штат Вашингтон
SARS-CoV-2/WA-UW200/human/2020/USA	MT246457	QIQ49841	QIQ49842	США: штат Вашингтон
SARS-CoV-2/WA-UW201/human/2020/USA	MT246458	QIQ49851	QIQ49852	США: штат Вашингтон
SARS-CoV-2/WA-UW202/human/2020/USA	MT246459	QIQ49861	QIQ49862	США: штат Вашингтон
SARS-CoV-2/WA-UW203/human/2020/USA	MT246460	QIQ49871	QIQ49872	США: штат Вашингтон
SARS-CoV-2/WA-UW204/human/2020/USA	MT246461	QIQ49881	QIQ49882	США: штат Вашингтон
SARS-CoV-2/WA-UW205/human/2020/USA	MT246462	QIQ49891	QIQ49892	США: штат Вашингтон

ФИГ. 2 (продолжение)

Изолят	Номер доступа в GenBank**			Местоположение
	Геном	полипротеинorf1ab	S-белок	
SARS-CoV-2/WA-UW207/human/2020/USA	MT246464	QIQ49911	QIQ49912	США: штат Вашингтон
SARS-CoV-2/WA-UW209/human/2020/USA	MT246466	QIQ49931	QIQ49932	США: штат Вашингтон
SARS-CoV-2/WA-UW210/human/2020/USA	MT246467	QIQ49941	QIQ49942	США: штат Вашингтон
SARS-CoV-2/WA-UW211/human/2020/USA	MT246468	QIQ49951	QIQ49952	США: штат Вашингтон
SARS-CoV-2/WA-UW212/human/2020/USA	MT246469	QIQ49961	QIQ49962	США: штат Вашингтон
SARS-CoV-2/WA-UW213/human/2020/USA	MT246470	QIQ49971	QIQ49972	США: штат Вашингтон
SARS-CoV-2/WA-UW214/human/2020/USA	MT246471	QIQ49981	QIQ49982	США: штат Вашингтон
SARS-CoV-2/WA-UW215/human/2020/USA	MT246472	QIQ49991	QIQ49992	США: штат Вашингтон
SARS-CoV-2/WA-UW216/human/2020/USA	MT246473	QIQ50001	QIQ50002	США: штат Вашингтон
SARS-CoV-2/WA-UW217/human/2020/USA	MT246474	QIQ50011	QIQ50012	США: штат Вашингтон
SARS-CoV-2/WA-UW218/human/2020/USA	MT246475	QIQ50021	QIQ50022	США: штат Вашингтон
SARS-CoV-2/WA-UW219/human/2020/USA	MT246476	QIQ50031	QIQ50032	США: штат Вашингтон
SARS-CoV-2/WA-UW220/human/2020/USA	MT246477	QIQ50041	QIQ50042	США: штат Вашингтон
SARS-CoV-2/WA-UW221/human/2020/USA	MT246478	QIQ50051	QIQ50052	США: штат Вашингтон
SARS-CoV-2/WA-UW222/human/2020/USA	MT246479	QIQ50061	QIQ50062	США: штат Вашингтон
SARS-CoV-2/WA-UW223/human/2020/USA	MT246480	QIQ50071	QIQ50072	США: штат Вашингтон
SARS-CoV-2/WA-UW224/human/2020/USA	MT246481	QIQ50081	QIQ50082	США: штат Вашингтон
SARS-CoV-2/WA-UW225/human/2020/USA	MT246482	QIQ50091	QIQ50092	США: штат Вашингтон
SARS-CoV-2/WA-UW227/human/2020/USA	MT246484	QIQ50111	QIQ50112	США: штат Вашингтон
SARS-CoV-2/WA-UW228/human/2020/USA	MT246485	QIQ50121	QIQ50122	США: штат Вашингтон
SARS-CoV-2/WA-UW229/human/2020/USA	MT246486	QIQ50131	QIQ50132	США: штат Вашингтон
SARS-CoV-2/WA-UW230/human/2020/USA	MT246487	QIQ50141	QIQ50142	США: штат Вашингтон
SARS-CoV-2/WA-UW231/human/2020/USA	MT246488	QIQ50151	QIQ50152	США: штат Вашингтон

ФИГ. 2 (продолжение)

Изолят	Номер доступа в GenBank**			Местоположение
	Геном	полипротеин of1ab	S-белок	
SARS-CoV-2/WA-UW232/human/2020/USA	MT246489	QIQ50161	QIQ50162	США: штат Вашингтон
SARS-CoV-2/WA-UW233/human/2020/USA	MT246490	QIQ50171	QIQ50172	США: штат Вашингтон
SARS-CoV-2/WA-UW236/human/2020/USA	MT251972	QIQ68463	QIQ68464	США: штат Вашингтон
SARS-CoV-2/WA-UW237/human/2020/USA	MT251973	QIQ68473	QIQ68474	США: штат Вашингтон
SARS-CoV-2/WA-UW238/human/2020/USA	MT251974	QIQ68483	QIQ68484	США: штат Вашингтон
SARS-CoV-2/WA-UW239/human/2020/USA	MT251975	QIQ68493	QIQ68494	США: штат Вашингтон
SARS-CoV-2/WA-UW240/human/2020/USA	MT251976	QIQ68503	QIQ68504	США: штат Вашингтон
SARS-CoV-2/WA-UW234/human/2020/USA	MT251977	QIQ68513	QIQ68514	США: штат Вашингтон
SARS-CoV-2/WA-UW235/human/2020/USA	MT251978	QIQ68523	QIQ68524	США: штат Вашингтон
SARS-CoV-2/WA-UW241/human/2020/USA	MT251979	QIQ68533	QIQ68534	США: штат Вашингтон
SARS-CoV-2/WA-UW242/human/2020/USA	MT251980	QIQ68543	QIQ68544	США: штат Вашингтон
SARS-CoV-2/HZ-162/human/2020/CHN	MT253696	QIQ68553	QIQ68554	Китай: Ханчжоу
SARS-CoV-2/HZ-178/human/2020/CHN	MT253697	QIQ68563	QIQ68564	Китай: Ханчжоу
SARS-CoV-2/HZ-185/human/2020/CHN	MT253698	QIQ68573	QIQ68574	Китай: Ханчжоу
SARS-CoV-2/HZ-477/human/2020/CHN	MT253699	QIQ68583	QIQ68584	Китай: Ханчжоу
SARS-CoV-2/HZ-481/human/2020/CHN	MT253700	QIQ68593	QIQ68594	Китай: Ханчжоу
SARS-CoV-2/HZ-48/human/2020/CHN	MT253701	QIQ68603	QIQ68604	Китай: Ханчжоу
SARS-CoV-2/HZ-49/human/2020/CHN	MT253702	QIQ68613	QIQ68614	Китай: Ханчжоу
SARS-CoV-2/HZ-551/human/2020/CHN	MT253703	QIQ68623	QIQ68624	Китай: Ханчжоу
SARS-CoV-2/HZ-576/human/2020/CHN	MT253704	QIQ68633	QIQ68634	Китай: Ханчжоу
SARS-CoV-2/HZ-60/human/2020/CHN	MT253705	QIQ68643	QIQ68644	Китай: Ханчжоу
SARS-CoV-2/HZ-62/human/2020/CHN	MT253706	QIQ68653	QIQ68654	Китай: Ханчжоу
SARS-CoV-2/HZ-638/human/2020/CHN	T253707	QIQ68663	QIQ68664	Китай: Ханчжоу

ФИГ. 2 (продолжение)

Изолят	Номер доступа в GenBank**			Местоположение
	Геном	полипротеинorf1ab	S-белок	
SARS-CoV-2/HZ-79/human/2020/CHN	MT253708	QIQ68673	QIQ68674	Китай: Ханчжоу
SARS-CoV-2/HZ-90/human/2020/CHN	MT253709	QIQ68683	QIQ68684	Китай: Ханчжоу
SARS-CoV-2/HZ-91/human/2020/CHN	MT253710	QIQ68693	QIQ68694	Китай: Ханчжоу
Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2, изолят SARS-CoV-2/human/England/ex-SA/2021, EVAg Ref-SKU:004V-04071 (SA_P2), полный геном. Южноафриканская линия B.1.351	SA_P2_t0.9_q20 (SEQ ID NO: 18)		SA_P2_gp92 (SEQ ID NO: 19)	Великобритания
Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2, изолят SARS-CoV-2/human/GHA/n-mimr-SARS-CoV-2-TRA-143/2021, полный геном. Южноафриканская линия B.1.351	MW598408.1		QRN78215.1	Гана
Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2, изолят SARS-CoV-2/human/GHA/n-mimr-SARS-CoV-2-TRA-186/2021, полный геном. Южноафриканская линия B.1.351	MW598413.1		QRN78275.1	Гана
Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2, изолят SARS-CoV-2/human/GHA/n-mimr-SARS-CoV-2-TRA-201/2021, полный геном. Южноафриканская линия B.1.351	MW598419.1		QRN78347.1	Гана

ФИГ. 2 (продолжение)

Изолят	Номер доступа в GenBank**			Местоположение
	Геном	полипротеинorf1ab	S-белок	
Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2, изолят SARS-CoV-2/human/USA/MA-Broad_CR- SP-00844/2021, полный геном. Южноафриканская линия B.1.351	MW617734.1		QRU93410.1	США
Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2, изолят SARS-CoV-2/human/USA/MD-MDH-0862/2021, полный геном. Южноафриканская линия B.1.351	MW621453.1		QRV12312.1	США
Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2, изолят SARS-CoV-2/human/USA/SC-COV-ID21-0037/2021 ген полипротеина ORF1ab (ORF1ab), полная кодирующая последовательность; белок полипротеина ORF1a (ORF1ab), частичная кодирующая последовательность; гены гликопротеина поверхности (S), белка ORF3a (ORF3a), и белка оболочки (E), полная кодирующая последовательность; гены гликопротеина мембраны (M) и ORF7b (ORF7b), частичная кодирующая последовательность; и гены белка ORF8 (ORF8), фосфопротеина нуклеокапсида (N) и белка ORF10 (ORF10), полная кодирующая последовательность. Южноафриканская линия B.1.351	MW517347.1		QQW56090.1	США

ФИГ. 2 (продолжение)

Изолят	Номер доступа в GenBank**			Местоположение
	Геном	полипротеин orf1ab	S-белок	
Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2, изолят SARS-CoV-2/human/USA/SC-CDC-LC0003421/2021 ген полипротеина ORF1ab (ORF1ab), полная кодирующая последовательность; белок полипротеина ORF1a (ORF1ab), частичная кодирующая последовательность; гены гликопротеина поверхности (S), белка ORF3a (ORF3a), белка оболочки (E), гликопротеина мембраны (M), белка ORF6 (ORF6) и белка ORF7a (ORF7a), полная кодирующая последовательность; гены белка ORF7b (ORF7b) и фосфопротеина нуклеокапсида (N), частичная кодирующая последовательность; и ген белка ORF10 (ORF10), полная кодирующая последовательность. Южноафриканская линия B.1.351	MW548962.1		QRA20125.1	США
Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2, изолят SARS-CoV-2/human/GHA/WACCBIP_nCoV_GS73/2021 гены полипротеина ORF1ab (ORF1ab), полипротеина ORF1a (ORF1ab), гликопротеина поверхности (S), белка ORF3a (ORF3a), белка оболочки (E), гликопротеина мембраны (M), белка ORF6 (ORF6), белка ORF7a (ORF7a), белка ORF7b (ORF7b), белка ORF8 (ORF8), фосфопротеина нуклеокапсида (N) и белка ORF10 (ORF10), полная кодирующая последовательность. Южноафриканская линия B.1.351	MW571126.1		QRG27673.1	Гана

ФИГ. 2 (продолжение)

Изолят	Номер доступа в GenBank**			Местоположение
	Геном	полипротеинorf1ab	S-белок	
Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2, изолят SARS-CoV-2/human/USA/MD-MDH-0830/2021 гены полипротеина ORF1ab (ORF1ab), полипротеина ORF1a (ORF1ab), гликопротеина поверхности (S), белка ORF3a (ORF3a), белка оболочки (E), гликопротеина мембраны (M), белка ORF6 (ORF6), белка ORF7a (ORF7a), белка ORF7b (ORF7b), белка ORF8 (ORF8), фосфопротеина нуклеокапсида (N) и белка ORF10 (ORF10), полная кодирующая последовательность. Южноафриканская линия B.1.351	MW580573.1		QRI43422.1	США
Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2, изолят SARS-CoV-2/human/USA/MD-MDH-0831/2021, полный геном. Южноафриканская линия B.1.351	MW580574.1		QRI43434.1	США
Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2, изолят SARS-CoV-2/human/USA/MD-MDH-0833/2021, полный геном. Южноафриканская линия B.1.351	MW580576.1		QRI43458.1	США
Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2, изолят SARS-CoV-2/human/USA/MN-MDH-2399/2021, полный геном. Brazilian P1 lineage	MW520923.1 (SEQ ID NO: 20)		QQX12069.1 (SEQ ID NO: 21)	США

ФИГ. 2 (продолжение)

Изолят	Номер доступа в GenBank**			Местоположение
	Геном	полипротеинorf1ab	S-белок	
Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2, изолят SARS-CoV-2/human/USA/MN-MDH-2575/2021, полный геном. Бразильская линия P1	MW558281.1		QRD95445.1	США
Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2, изолят SARS-CoV-2/human/USA/OK-USA- SAM-S0004/2021 гены полипротеина ORF1ab (ORF1ab), полипротеина ORF1a (ORF1ab), гликопротеина поверхности (S), белка ORF3a (ORF3a), белка оболочки (E), гликопротеина мембраны (M), белка ORF6 (ORF6), белка ORF7a (ORF7a), белка ORF7b (ORF7b), белка ORF8 (ORF8), фосфопротеина нуклеокапсида (N) и белка ORF10 (ORF10), полная кодирующая последовательность. Бразильская линия P1	MW559120.1		QRE01802.1	США
Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2, изолят SARS-CoV-2/human/USA/MD-MDH-0841/2021, полный геном. Бразильская линия P1	MW621433.1		QRV12072.1	США

ФИГ. 2 (продолжение)

Изолят	Номер доступа в GenBank**			Местоположение
	Геном	полипротеин of1ab	S-белок	
Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2, изолят SARS-CoV-2/human/England/MIG457/2020, EVAg Ref-SKU:004V-04032, полный геном. Британская линия B 1.1.7	UK_MIG457 (SEQ ID NO: 22)		MIG457_gp02 (SEQ ID NO: 23)	Великобритания
Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2, изолят SARS-CoV-2/human/USA/CO-CD-PHE-2100156850/2020, полный геном. Британская линия B 1.1.7	MW422256.1		QQH18545.1	США
Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2, изолят SARS-CoV-2/human/DOM/-CDC-9KZX-8454/2020, полный геном. Британская линия B 1.1.7	MW494127.1		QQV26699.1	Доминиканская Республика
Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2, изолят SARS-CoV-2/human/USA/- CA-CDC-STM-A100427/2021, полный геном. Британская линия B 1.1.7	MW519625.1		QQX03098.1	США
Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2, изолят SARS-CoV-2/human/USA/MN-MDH-2415/2021, полный геном. Британская линия B 1.1.7	MW520939.1		QQX12261.1	США

ФИГ. 2 (продолжение)

Изолят	Номер доступа в GenBank**			Местоположение
	Геном	полипротеин of1ab	S-белок	
Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2, изолят SARS-CoV-2/human /USA/MN-MDH-2416/2021, полный геном. Британская линия В 1.1.7	MW520940.1		QQX12273.1	США
Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2, изолят SARS-CoV-2/human/USA/-CA-CDC-STM-A100377/2021, полный геном. Британская линия В 1.1.7	MW523787.1		QQX30401.1	США
Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2, изолят SARS-CoV-2/human/USA/- FL-CDC-STM-0000013-F08/2021, полный геном. Британская линия В 1.1.7	MW524888.1		QQX33678.1	США
Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2, изолят SARS-CoV-2/human/USA/- CA-CDC-STM-0000025-C04/2021, полный геном. Британская линия В 1.1.7	MW525027.1		QQX35346.1	США
Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2, изолят SARS-CoV-2/human /USA/MI-CDC-STM-0000013-E10/2021, полный геном. Британская линия В 1.1.7	MW525061.1		QQX35754.1	США

ФИГ. 2 (продолжение)

Изолят	Номер доступа в GenBank**			Местоположение
	Геном	полипротеин of1ab	S-белок	
Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2, изолят SARS-CoV-2/human/USA/MN-CDC-STM-0000013-A10/2021, полный геном. Британская линия B 1.1.7	MW525074.1		QQX35910.1	США
Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2, изолят SARS-CoV-2/human/BGD/G039392/2021, полный геном. Британская линия B 1.1.7	MW531680.1		QQX99439.1	Бангладеш
Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2, изолят SARS-CoV-2/human/USA/MN-MDH-2501/2021, полный геном. Британская линия B 1.1.7	MW549866.1		QRA60361.1	США
Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2, изолят SARS-CoV-2/human/USA/-CA-QDX-4373/2021, полный геном. Британская линия B 1.1.7	MW560781.1		QRF69855.1	США
Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2, изолят SARS-CoV-2/human/USA/MD-MDH-0745/2021, полный геном. Британская линия B 1.1.7	MW565850.1		QRG21605.1	США

ФИГ. 2 (продолжение)

Изолят	Номер доступа в GenBank**			Местоположение
	Геном	полипротеин of1ab	S-белок	
Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2, изолят SARS-CoV-2/human/USA/MDH-0749/2021, полный геном. Британская линия B 1.1.7	MW565853.1		QRG21641.1	США
Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2, изолят SARS-CoV-2/human/USA/MDH-0750/2021, полный геном. Британская линия B 1.1.7	MW565854.1		QRG21653.1	США
Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2, изолят SARS-CoV-2/human/USA/MDH-0751/2021, полный геном. Британская линия B 1.1.7	MW565855.1		QRG21665.1	США
Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2, изолят SARS-CoV-2/human/USA/MDH-0814/2021, полный геном. Британская линия B 1.1.7	MW580558.1		QRI43243.1	США
Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2, изолят SARS-CoV-2/human/USA/MDH-0815/2021, полный геном. Британская линия B 1.1.7	MW580559.1		QRI43255.1	США

ФИГ. 2 (продолжение)

Изолят	Номер доступа в GenBank**			Местоположение
	Геном	полипротеинorf1ab	S-белок	
Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2, изолят SARS-CoV-2/human/USA/MD-MDH-0817/2021, полный геном. Британская линия B 1.1.7	MW580561.1		QRI43279.1	США
Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2, изолят SARS-CoV-2/human/USA/OH-UHHL-2/2020, полный геном. Британская линия B 1.1.7	MW584988.1		QRJ69803.1	США
Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2, изолят SARS-CoV-2/human/USA/CA-CDC-STM-000002976/2021, полный геном. Британская линия B 1.1.7	MW586592.1		QRK23526.1	США
Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2, изолят SARS-CoV-2/human/USA/CA-CDC-STM-000002933/2021, полный геном. Британская линия B 1.1.7	MW586593.1		QRK23538.1	США
Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2, изолят SARS-CoV-2/human/USA/NC-CDC-STM-000002954/2021, полный геном. Британская линия B 1.1.7	MW586597.1		QRK23586.1	США

ФИГ. 2 (продолжение)

Изолят	Номер доступа в GenBank**			Местоположение
	Геном	полипротеинorf1ab	S-белок	
Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2, изолят SARS-CoV-2/human/USA/FL-CDC-STM-000003054/2021, полный геном. Британская линия В 1.1.7	MW586603.1		QRK23658.1	США
Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2, изолят SARS-CoV-2/human/USA/FL-CDC-STM-000003073/2021, полный геном. Британская линия В 1.1.7	MW586613.1		QRK23778.1	США
Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2, изолят SARS-CoV-2/human/USA/NJ-CDC-STM-000003010/2021, полный геном. Британская линия В 1.1.7	MW586623.1		QRK23898.1	США
Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2, изолят SARS-CoV-2/human/USA/FL-CDC-STM-000003618/2021, полный геном. Британская линия В 1.1.7	MW586670.1		QRK24462.1	США
Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2, изолят SARS-CoV-2/human/USA/FL-CDC-STM-000003556/2021, полный геном. Британская линия В 1.1.7	MW586671.1		QRK24474.1	США

ФИГ. 2 (продолжение)

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ (ПРАВИЛО 26)

Изолят	Номер доступа в GenBank**			Местоположение
	Геном	полипротеин of1ab	S-белок	
Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2, изолят SARS-CoV-2/human/USA/-FL-CDC-STM-000003509/2021, полный геном. Британская линия B 1.1.7	MW586673.1		QRK24498.1	США
Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2, изолят SARS-CoV-2/human/USA/-FL-CDC-STM-000003537/2021, полный геном. Британская линия B 1.1.7	MW586679.1		QRK24570.1	США
Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2, изолят SARS-CoV-2/human/USA/-FL-CDC-STM-000003592/2021, полный геном. Британская линия B 1.1.7	MW586680.1		QRK24582.1	США
Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2, изолят SARS-CoV-2/human/USA/-FL-CDC-STM-000003574/2021, полный геном. Британская линия B 1.1.7	MW586681.1		QRK24594.1	США
Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2, изолят SARS-CoV-2/human/USA/-CA-LACPHL-AF00368/2021, полный геном. Британская линия B 1.1.7	MW587778.1		QRL06527.1	США

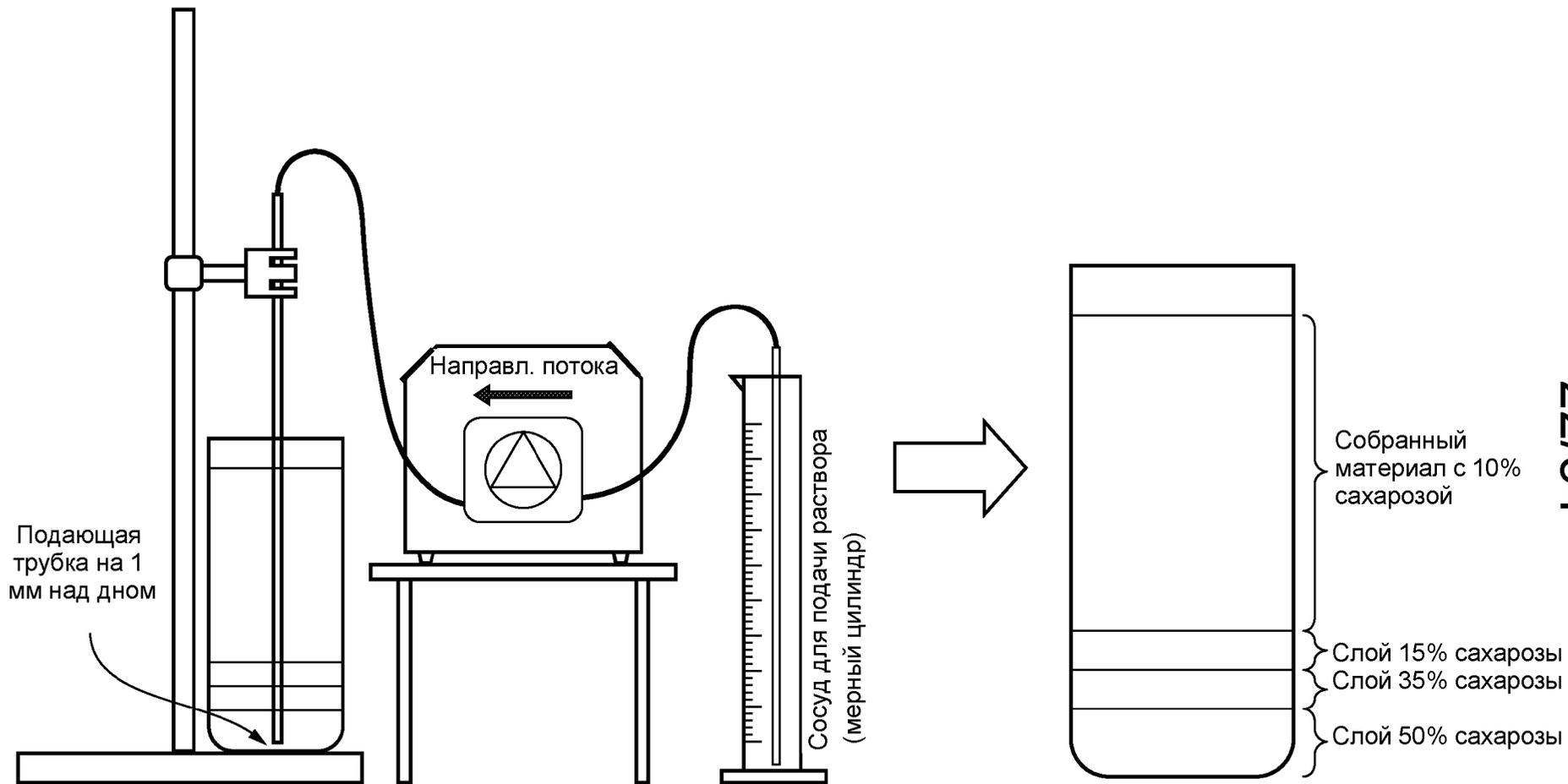
ФИГ. 2 (продолжение)

Изолят	Номер доступа в GenBank**			Местоположение
	Геном	полипротеин of1ab	S-белок	
Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2, изолят SARS-CoV-2/human/USA/N-MDOH-2021013232/2021, полный геном. [Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2 (SARS-CoV-2)]. Калифорнийская линия В.1.427	MW493681.1 (SEQ ID NO: 24)		QQV21856.1 (SEQ ID NO: 25)	США
Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2, изолят SARS-CoV-2/human/USA/-CA-CZB-12872/2020, полный геном. [Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2 (SARS-CoV-2)] калифорнийская линия В.1.429	MW306426.1 (SEQ ID NO: 26)		QPJ72086.1 (SEQ ID NO:L27)	США

Wu, F., et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China (2020) Nature 579:265-269.

**Все геномные последовательности представляют собой последовательности оцРНК, в которых тимин (т.е. t или T) заменен на урацил (поскольку это РНК) для упрощения представления (последовательности ДНК и РНК не отличаются). Информация об оцРНК находится в строке заголовка записи Genebank.

ФИГ. 2 (продолжение)

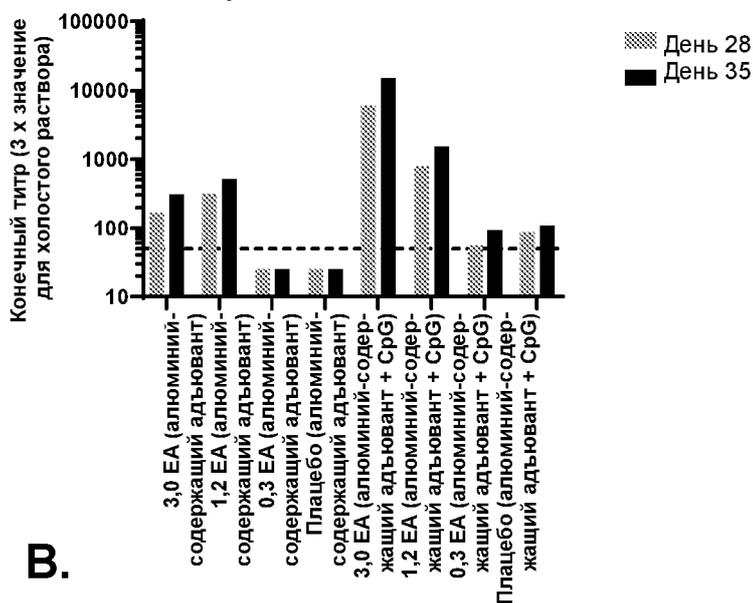


ФИГ. 3

22/54

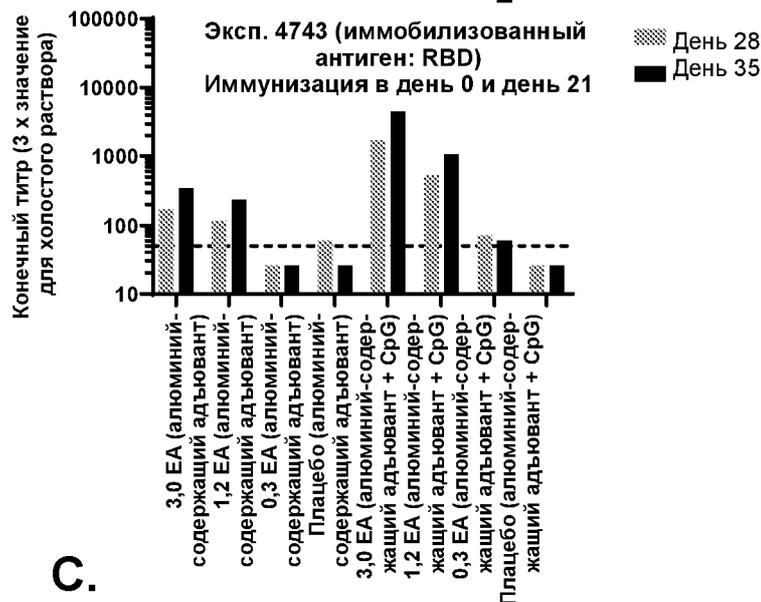
A.

Эксп. 4743 (иммобилизованный антиген: S1)
Иммунизация в день 0 и день 21



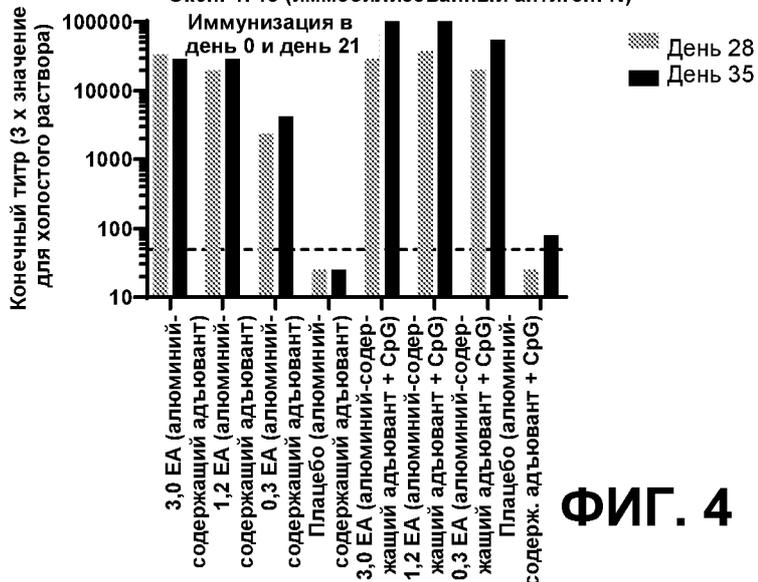
B.

Эксп. 4743 (иммобилизованный антиген: RBD)
Иммунизация в день 0 и день 21



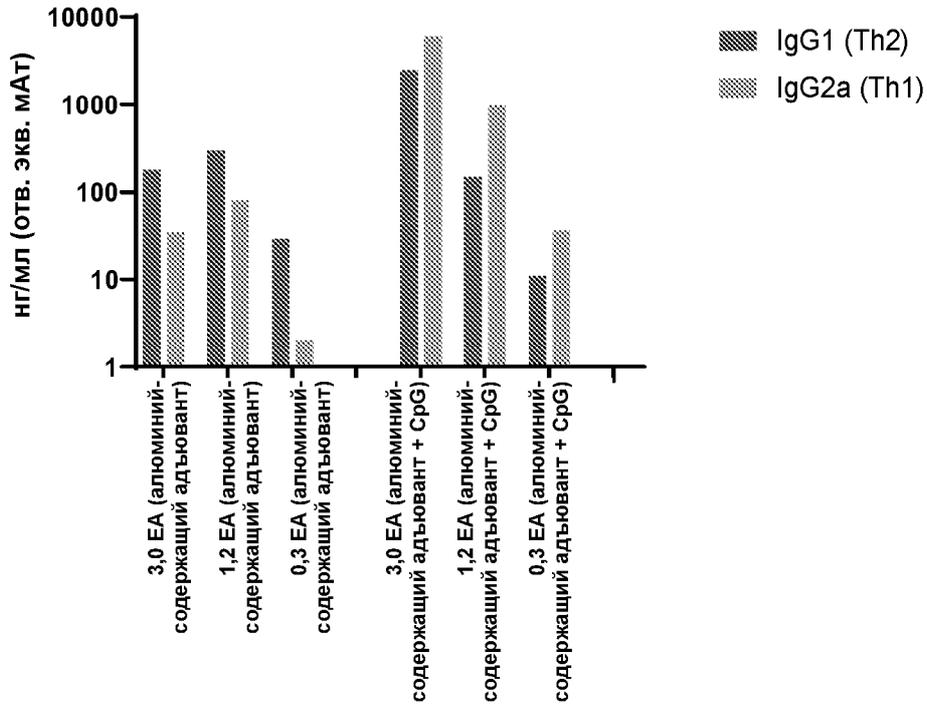
C.

Эксп. 4743 (иммобилизованный антиген: N)
Иммунизация в день 0 и день 21

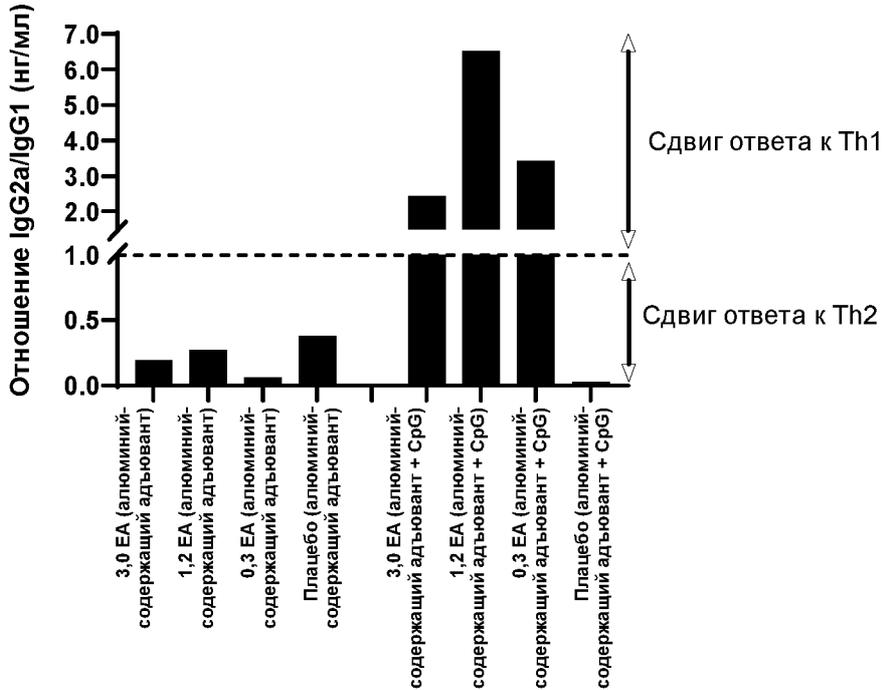


ФИГ. 4

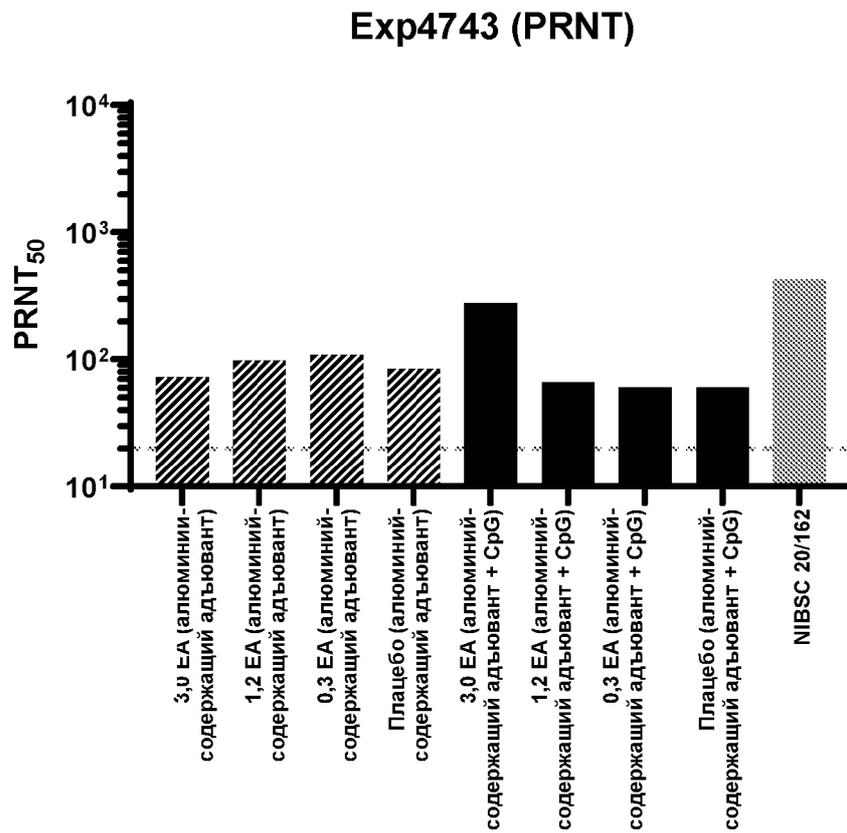
А. Эксп. 4743 подкласс - твердофазный ИФА



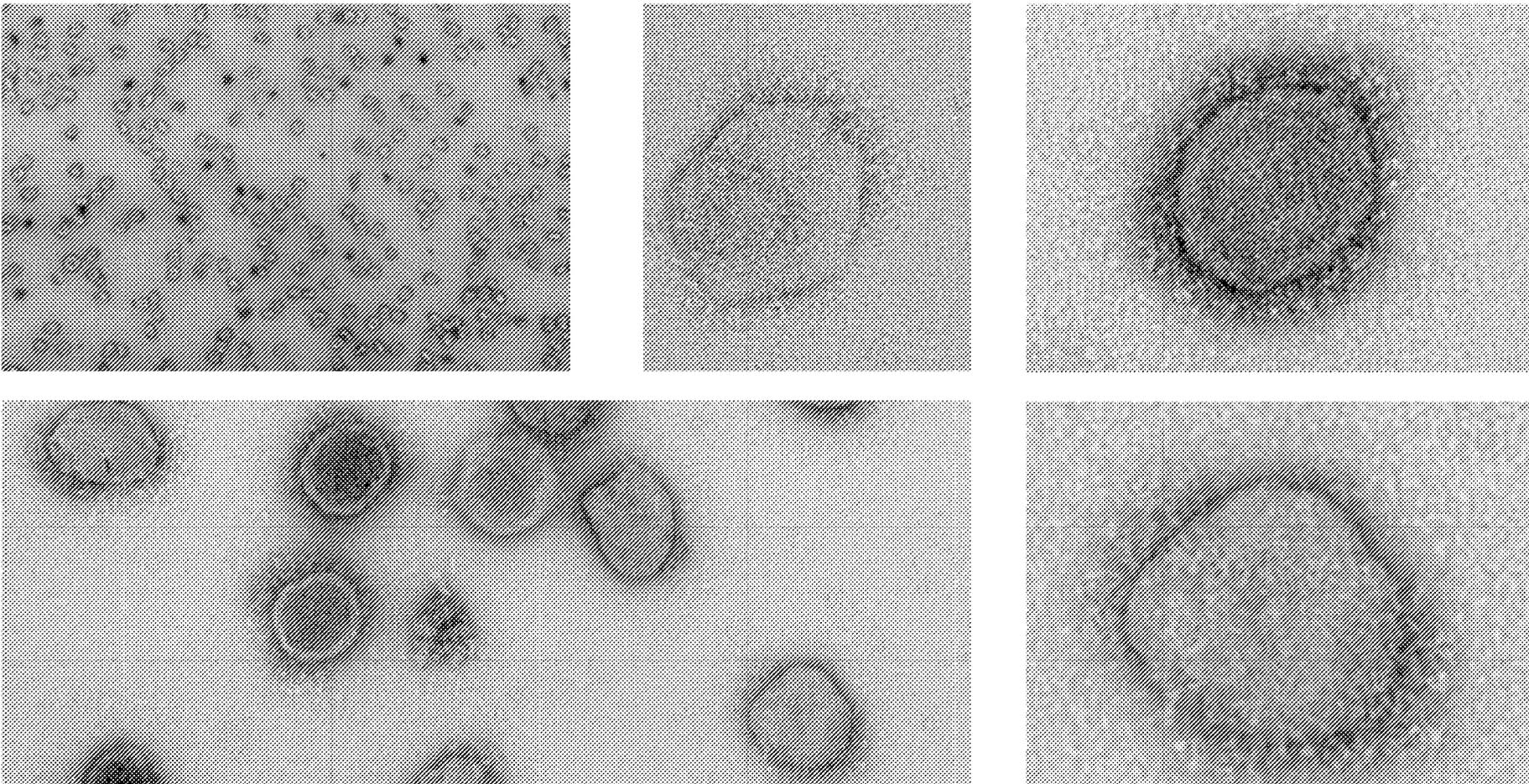
Б. Эксп. 4743 - ответ Th1/Th2



ФИГ. 5



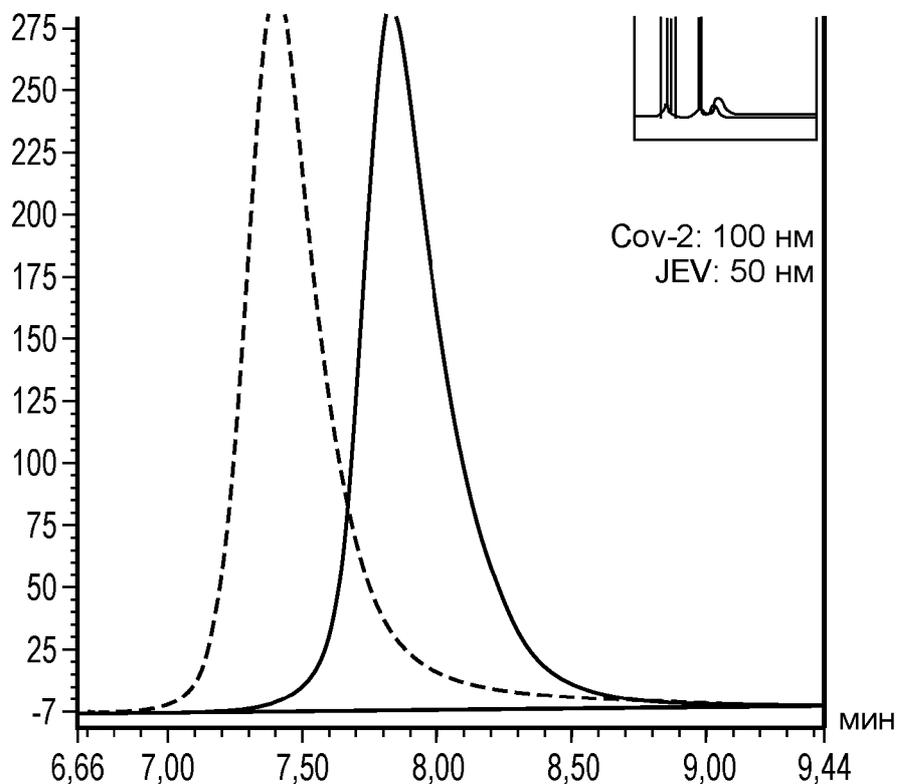
ФИГ. 6



ФИГ. 7

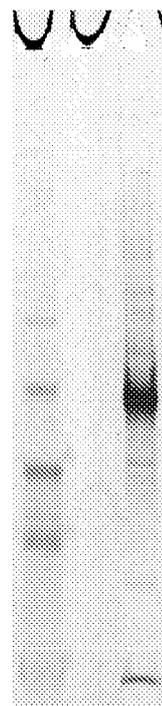
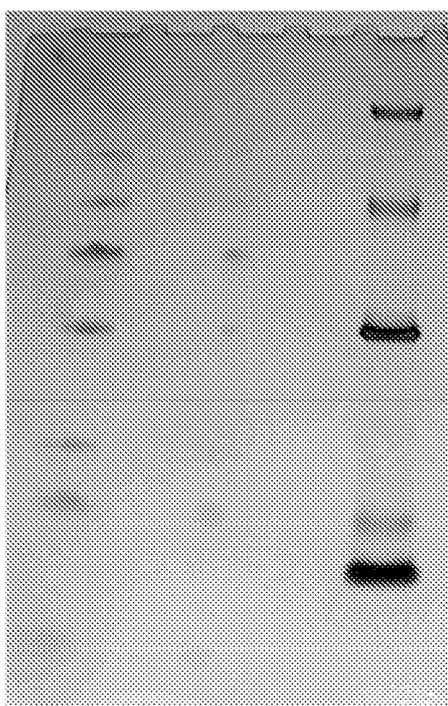
27/54

Эксклюзионная ВЭЖХ

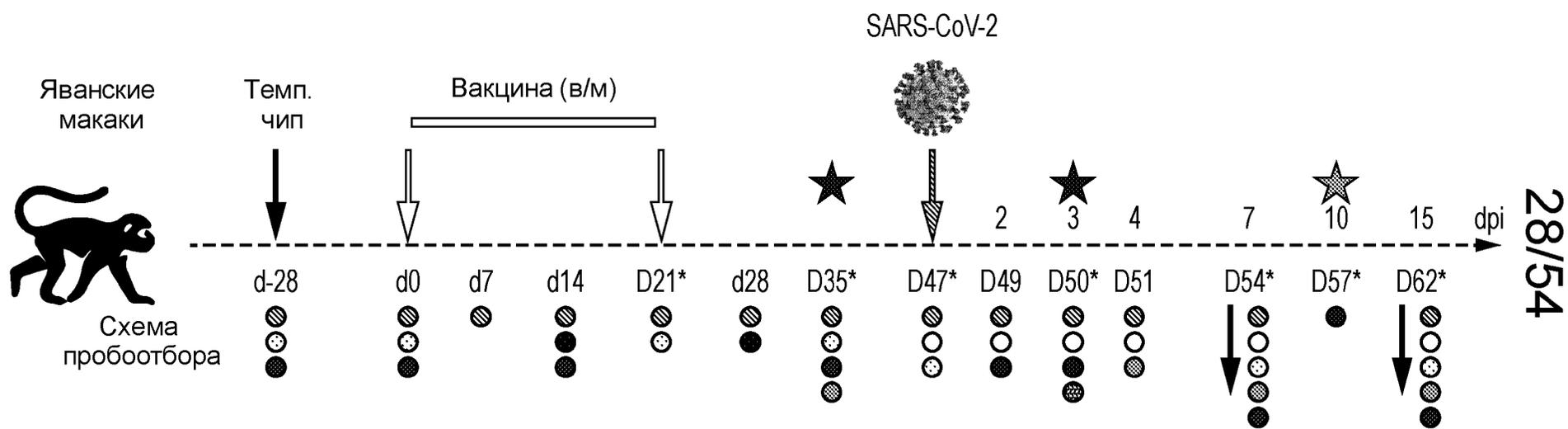


Действующее вещество SARS-CoV-2

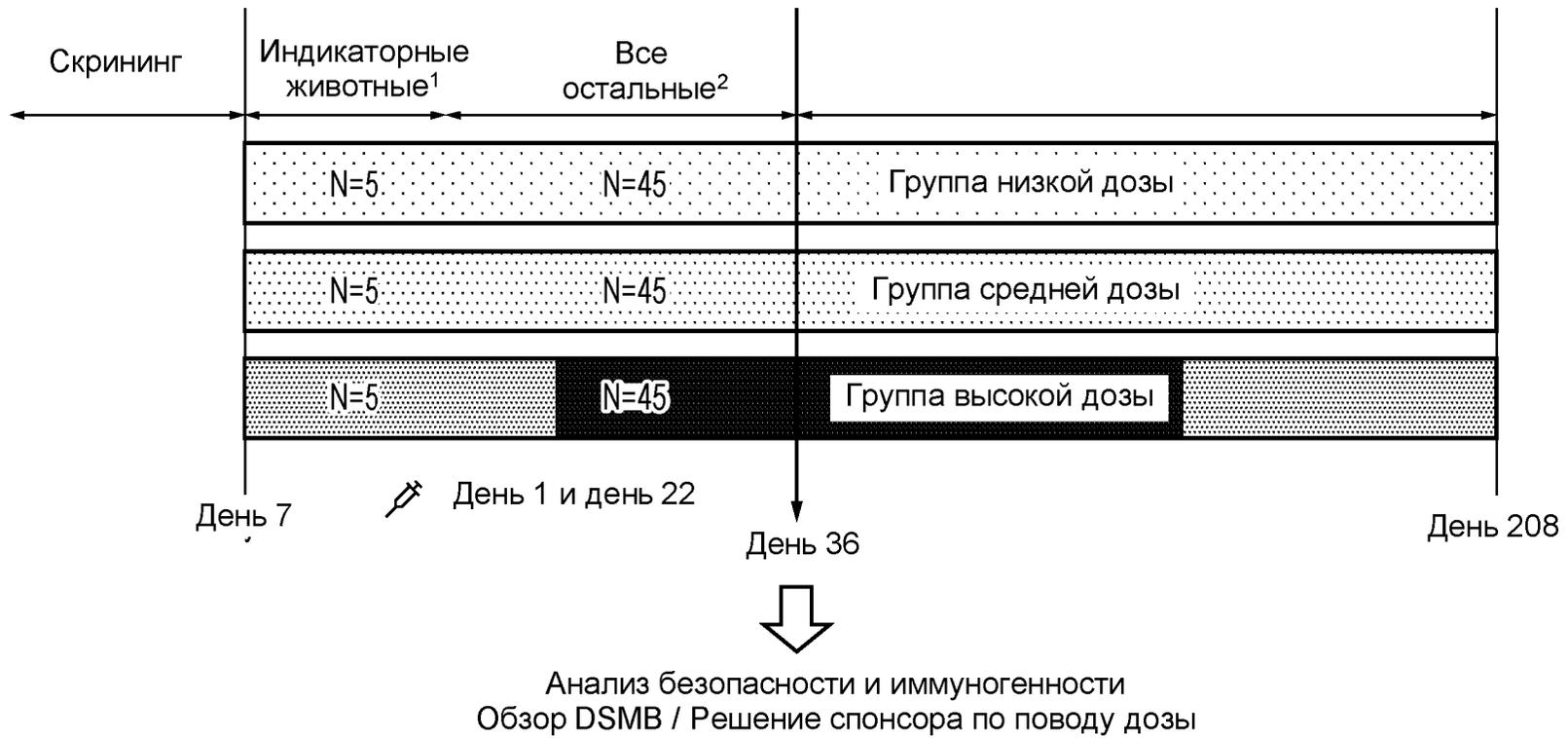
Действующее вещество JEV



ФИГ. 8



ФИГ. 9

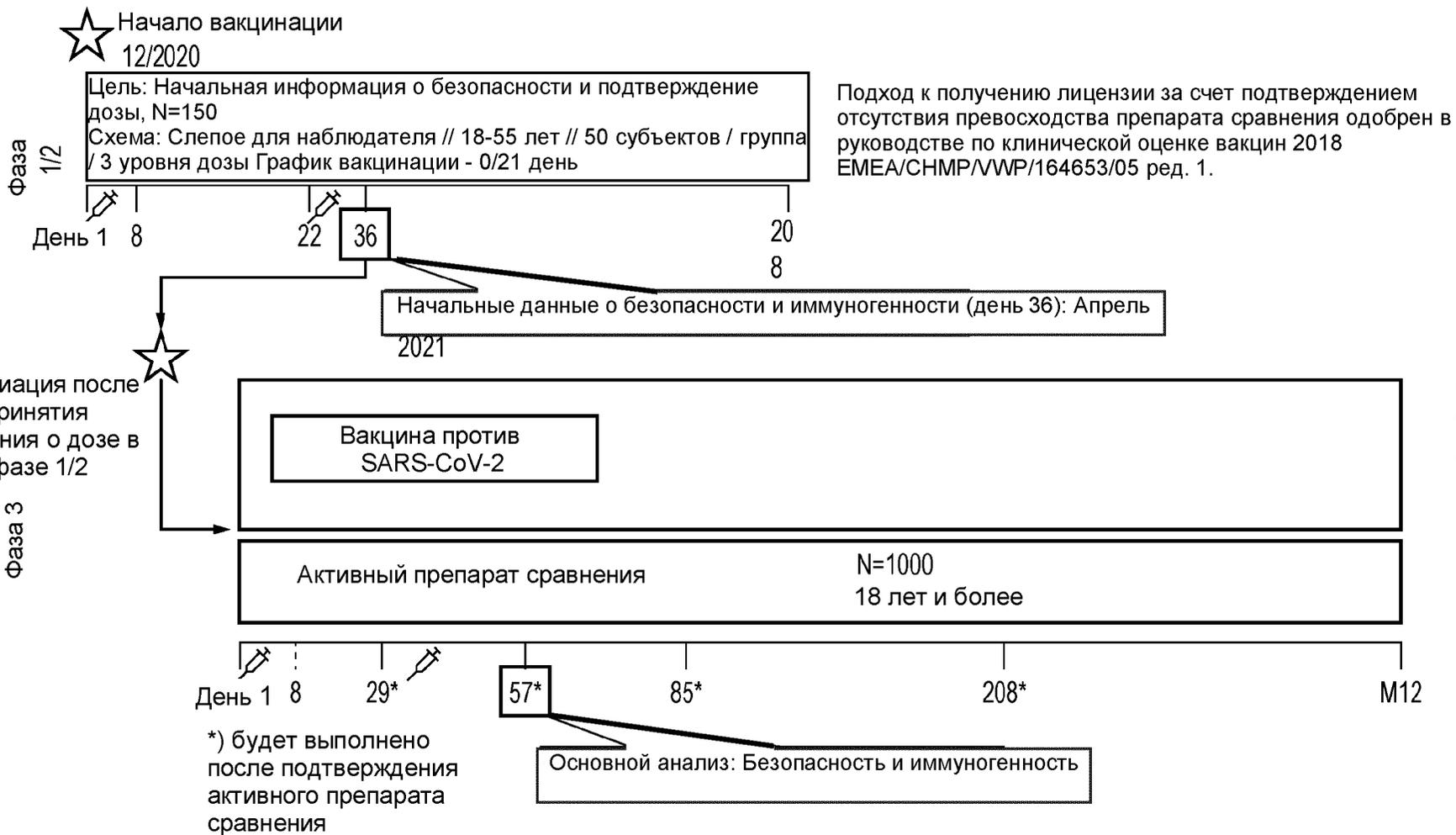


29/54

¹Открытая схема с увеличением дозы

²Рандомизированная слепая схема

ФИГ. 10



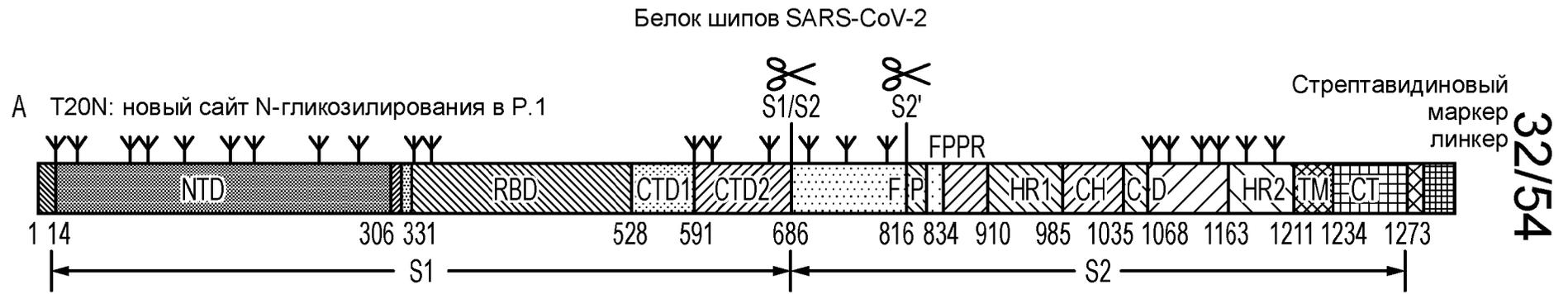
30/54

ФИГ. 11

<p>A Двухступенчатая система банков вируса для посевов и клеток с использ. маточного и рабочего банков</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Коммерчески одобренные банки клеток Vero от платформы, вируса для посевов изучены и стабильны
<p>B Обучение посеву клеток Vero и размножение клеток</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Эффективный процесс в биореакторе с использованием бессывороточных сред ■ Сходство с одобренным коммерческим производственным процессом IXIARO
<p>C Инфицирование и сбор</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Размножение вируса и разовый сбор с очень высоким выходом
<p>D Инактивация</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Процесс инактивации с использованием бета-пропиолактона ■ Быстрая кинетика инактивации и лишь незначительные модификации за счет бета-пропиолактона
<p>E Последующая очистка</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Осаждения ДНК и очистка посредством одиночного этапа хроматографии
<p>F Лекарственное вещество / Нефасованное лекарственное средство</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Разбавление до получения нефасованного ЛС, включая фильтрацию через 0,2-мкм фильтр ■ Добавление гидроксида алюминия и CpG 1018
<p>G Упаковка и окончательная обработка лекарственного средства</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Упаковка в многодозовые флаконы ■ Хранение лекарственного средства при 2°-8°C, целевой срок хранения > 18 месяцев

Эффективный производственный процесс позволяет выполнять крупномасштабное производство инактивированной вакцины против SARS CoV-2 высокой чистоты

ФИГ. 12



ФИГ. 13

				Всего	Кластер						
				33	13	4	10	2	1	3	
В.1.1.7	В.1.351	Р.1	Домен	Вес	A	B	C	D	E	N	Эталон. АК
	x	x	S-NTD	0	0	0	0	0	0	0	L18
		x	S-NTD	0	0	0	0	0	0	0	T20
		x	S-NTD	0	0	0	0	0	0	0	P26
x			S-NTD	0	0	0	0	0	0	0	H69
x			S-NTD	0	0	0	0	0	0	0	V70
	x		S-NTD	0	0	0	0	0	0	0	D80
			S-NTD	1	0	0	0	0	0	1	A123
		x	S-NTD	0	0	0	0	0	0	0	D138
			S-NTD	1	0	0	0	0	0	1	F140
			S-NTD	1	0	0	0	0	0	1	G142
x			S-NTD	3	0	0	0	0	0	3	Y144
x			S-NTD	1	0	0	0	0	0	1	Y145
			S-NTD	1	0	0	0	0	0	1	H146
			S-NTD	1	0	0	0	0	0	1	K147
			S-NTD	1	0	0	0	0	0	1	K150
			S-NTD	1	0	0	0	0	0	1	W152
			S-NTD	1	0	0	0	0	0	1	F157
			S-NTD	1	0	0	0	0	0	1	R158
			S-NTD	1	0	0	0	0	0	1	N164
		x	S-NTD	0	0	0	0	0	0	0	R190
	x	x	S-NTD	0	0	0	0	0	0	0	D215
	x		S-NTD	0	0	0	0	0	0	0	L242
	x		S-NTD	0	0	0	0	0	0	0	A243
	x		S-NTD	0	0	0	0	0	0	0	L244
			S-NTD	1	0	0	0	0	0	1	H245
	x		S-NTD	1	0	0	0	0	0	1	R246
			S-NTD	1	0	0	0	0	0	1	S247
			S-NTD	1	0	0	0	0	0	1	Y248
			S-NTD	1	0	0	0	0	0	1	L249
			S-RBD	1	0	0	0	0	1	0	N334
			S-RBD	1	0	0	0	0	1	0	L335
			S-RBD	1	0	0	0	0	1	0	P337

Перечислены остатки в областях узнавания нейтрализующих мАт и/или положения мутаций, определяющих линию, для В.1.1.7, В.1.351 или Р.1 (обозначено как "x")

ФИГ. 13 (продолжение)

				Всего	Кластер						
				33	13	4	10	2	1	3	
В.1.1.7	В.1.351	Р.1	Домен	Вес	A	B	C	D	E	N	Эталон. АК
			S-RBD	1	0	0	0	0	1	0	G339
			S-RBD	1	0	0	0	0	1	0	E340
			S-RBD	1	0	0	0	0	1	0	N343
			S-RBD	0	0	0	0	0	0	0	A344
			S-RBD	3	0	0	1	1	1	0	T345
			S-RBD	6	0	0	4	1	1	0	R346
			S-RBD	1	0	0	1	0	0	0	F347
			S-RBD	0	0	0	0	0	0	0	A348
			S-RBD	1	0	0	1	0	0	0	S349
			S-RBD	1	0	0	1	0	0	0	Y351
			S-RBD	0	0	0	0	0	0	0	A352
			S-RBD	1	0	0	0	0	1	0	K356
			S-RBD	1	0	0	0	0	1	0	R357
			S-RBD	1	0	0	0	0	1	0	S359
			S-RBD	1	0	0	0	0	1	0	N360
			S-RBD	1	0	0	0	0	1	0	C361
			S-RBD	4	0	4	0	0	0	0	Y369
			S-RBD	2	0	2	0	0	0	0	N370
			S-RBD	1	0	1	0	0	0	0	S371
			S-RBD	2	0	2	0	0	0	0	A372
			S-RBD	1	0	1	0	0	0	0	S373
			S-RBD	2	0	2	0	0	0	0	F374
			S-RBD	3	0	3	0	0	0	0	S375
			S-RBD	2	0	2	0	0	0	0	T376
			S-RBD	4	0	4	0	0	0	0	F377
			S-RBD	4	0	4	0	0	0	0	K378
			S-RBD	4	0	4	0	0	0	0	C379
			S-RBD	3	0	3	0	0	0	0	Y380
			S-RBD	2	0	2	0	0	0	0	G381
			S-RBD	2	0	2	0	0	0	0	V382
			S-RBD	4	0	4	0	0	0	0	S383

Перечислены остатки в областях узнавания нейтрализующих мАт и/или положения мутаций, определяющих линию, для В.1.1.7, В.1.351 или Р.1 (обозначено как "x")

ФИГ. 13 (продолжение)

			Всего	Кластер							
			33	13	4	10	2	1	3		
В.1.1.7	В.1.351	Р.1	Домен	Вес	A	B	C	D	E	N	Эталон. АК
			S-RBD	4	0	4	0	0	0	0	P384
			S-RBD	4	0	4	0	0	0	0	T385
			S-RBD	2	0	2	0	0	0	0	K386
			S-RBD	1	0	1	0	0	0	0	N388
			S-RBD	1	0	1	0	0	0	0	L390
			S-RBD	2	0	2	0	0	0	0	F392
			S-RBD	10	10	0	0	0	0	0	R403
			S-RBD	7	6	1	0	0	0	0	D405
			S-RBD	1	1	0	0	0	0	0	E406
			S-RBD	1	0	1	0	0	0	0	V407
			S-RBD	5	3	2	0	0	0	0	R408
			S-RBD	2	2	0	0	0	0	0	Q409
			S-RBD	1	0	1	0	0	0	0	A411
			S-RBD	3	0	3	0	0	0	0	P412
			S-RBD	2	0	2	0	0	0	0	G413
			S-RBD	3	0	3	0	0	0	0	Q414
			S-RBD	11	11	0	0	0	0	0	T415
			S-RBD	11	11	0	0	0	0	0	G416
	x	x	S-RBD	11	10	0	1	0	0	0	K417
			S-RBD	10	10	0	0	0	0	0	D420
			S-RBD	11	11	0	0	0	0	0	Y421
			S-RBD	2	0	2	0	0	0	0	D427
			S-RBD	2	0	2	0	0	0	0	D428
			S-RBD	2	0	2	0	0	0	0	F429
			S-RBD	1	0	1	0	0	0	0	T430
			S-RBD	1	0	1	0	0	0	0	N437
			S-RBD	1	0	0	1	1	0	0	S438
			S-RBD	1	0	0	1	1	0	0	N439
			S-RBD	2	0	0	1	1	0	0	N440
			S-RBD	4	0	0	1	1	1	0	L441
			S-RBD	1	0	0	0	0	0	0	D442

Перечислены остатки в областях узнавания нейтрализующих мАт и/или положения мутаций, определяющих линию, для В.1.1.7, В.1.351 или Р.1 (обозначено как "x")

ФИГ. 13 (продолжение)

				Всего	Кластер						Эталон. АК
					33	13	4	10	2	1	
В.1.1.7	В.1.351	Р.1	Домен	Вес	A	B	C	D	E	N	
			S-RBD	4	0	0	4	0	0	0	K444
			S-RBD	2	1	0	1	0	0	0	V445
			S-RBD	9	2	0	7	0	0	0	G446
			S-RBD	2	0	0	2	0	0	0	G447
			S-RBD	4	0	0	4	0	0	0	N448
			S-RBD	11	2	0	8	1	0	0	Y449
			S-RBD	4	0	0	4	0	0	0	N450
			S-RBD	1	0	0	1	0	0	0	Y451
			S-RBD	4	0	0	4	0	0	0	L452
			S-RBD	12	10	0	1	1	0	0	Y453
			S-RBD	15	12	0	2	1	0	0	L455
			S-RBD	15	12	0	2	1	0	0	F456
			S-RBD	11	11	0	0	0	0	0	R457
			S-RBD	11	11	0	0	0	0	0	K458
			S-RBD	4	4	0	0	0	0	0	S459
			S-RBD	11	11	0	0	0	0	0	N460
			S-RBD	0	0	0	0	0	0	0	I468
			S-RBD	1	0	0	1	0	0	0	T470
			S-RBD	0	0	0	0	0	0	0	I472
			S-RBD	12	11	0	1	0	0	0	Y473
			S-RBD	7	7	0	0	0	0	0	Q474
			S-RBD	14	12	0	2	0	0	0	A475
			S-RBD	13	12	0	1	0	0	0	G476
			S-RBD	12	11	0	1	0	0	0	S477
			S-RBD	2	2	0	0	0	0	0	T478
			S-RBD	2	0	0	2	0	0	0	N481
			S-RBD	2	0	0	2	0	0	0	G482
			S-RBD	4	0	0	4	0	0	0	V483
	X	X	S-RBD	9	0	0	8	1	0	0	E484
			S-RBD	9	1	0	7	1	0	0	G485
			S-RBD	18	12	0	5	1	0	0	F486

Перечислены остатки в областях узнавания нейтрализующих мАТ и/или положения мутаций, определяющих линию, для В.1.1.7, В.1.351 или Р.1 (обозначено как "X")

ФИГ. 13 (продолжение)

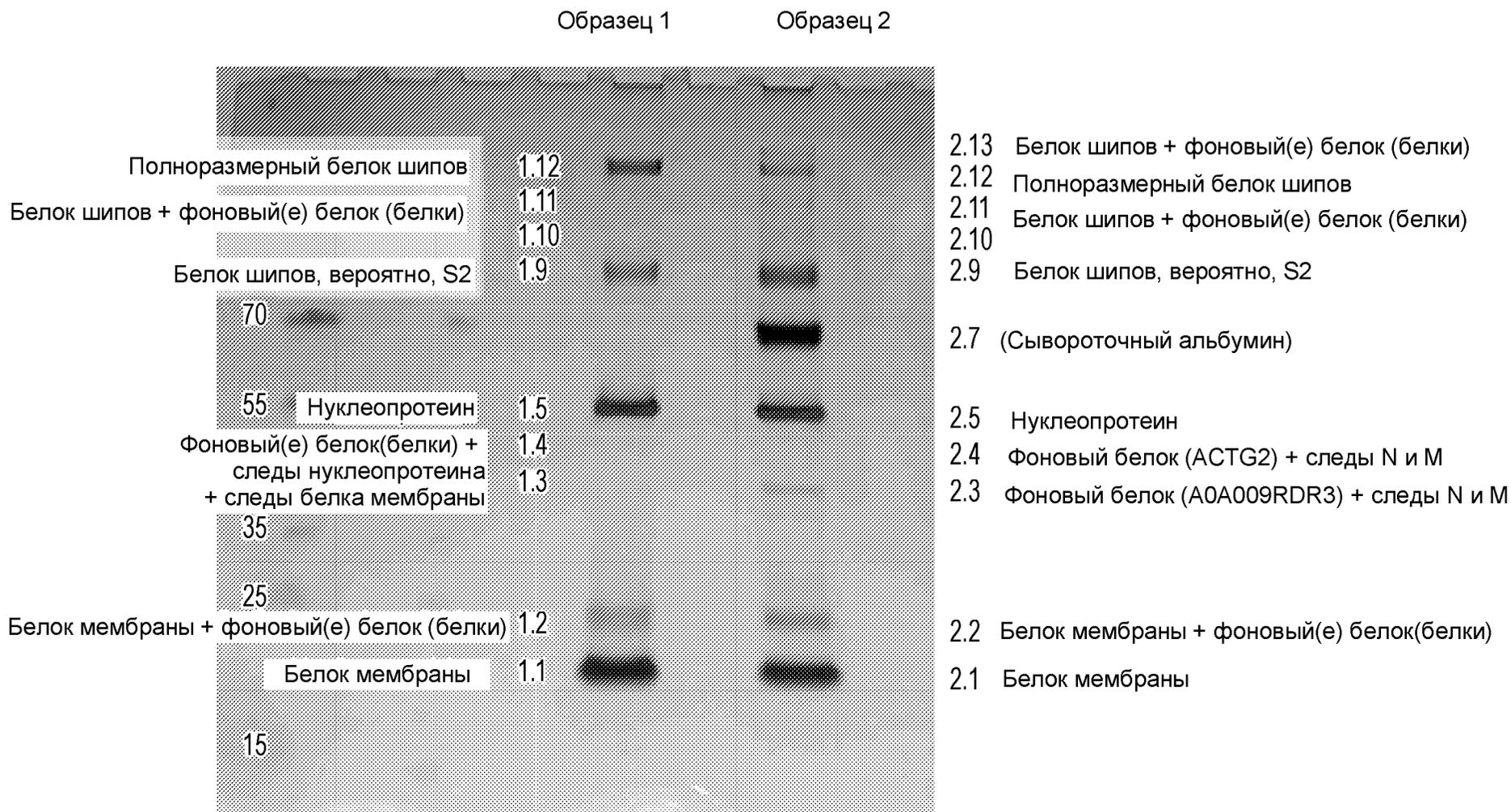
ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ (ПРАВИЛО 26)

				Всего	Кластер						
				33	13	4	10	2	1	3	
В.1.1.7	В.1.351	Р.1	Домен	Вес	A	B	C	D	E	N	Эталон. АК
			S-RBD	16	13	0	3	0	0	0	N487
			S-RBD	2	0	0	2	0	0	0	C488
			S-RBD	17	12	0	4	1	0	0	Y489
			S-RBD	8	1	0	6	1	0	0	F490
			S-RBD	3	0	0	2	1	0	0	L492
			S-RBD	15	10	0	4	1	0	0	Q493
			S-RBD	10	4	0	5	1	0	0	S494
			S-RBD	9	9	0	0	0	0	0	Y495
			S-RBD	7	6	0	1	0	0	0	G496
			S-RBD	10	7	0	3	1	0	0	Q498
			S-RBD	3	1	0	1	1	0	0	P499
			S-RBD	9	8	0	1	0	0	0	T500
x	x	x	S-RBD	13	12	0	1	0	0	0	N501
			S-RBD	10	10	0	0	0	0	0	G502
			S-RBD	3	2	1	0	0	0	0	V503
			S-RBD	14	13	0	1	0	0	0	Y505
			S-RBD	1	0	0	1	0	0	0	R509
			S-RBD	0	0	0	0	0	0	0	F515
			S-RBD	0	0	0	0	0	0	0	E516
			S-RBD	2	0	2	0	0	0	0	L517
x			S-CDT1	0	0	0	0	0	0	0	A570
x	x	x	S-CDT2	0	0	0	0	0	0	0	D614
		x	S-CDT2	0	0	0	0	0	0	0	H655
x			S-nearCLY	0	0	0	0	0	0	0	P681
	x		S-S2	0	0	0	0	0	0	0	A701
x			S-S2	0	0	0	0	0	0	0	T716
x			S-HR1	0	0	0	0	0	0	0	S982
		x	S-CH	0	0	0	0	0	0	0	T1027
x			S-CD	0	0	0	0	0	0	0	D1118
		x	S-HR2	0	0	0	0	0	0	0	V1176

Перечислены остатки в областях узнавания нейтрализующих мАт и/или положения мутаций, определяющих линию, для В.1.1.7, В.1.351 или Р.1 (обозначено как "x")

ФИГ. 13 (продолжение)

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ (ПРАВИЛО 26)

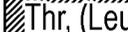
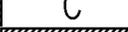


ФИГ. 14

UK	UK_MIG457 изолят nCoV19 человека/England/MIG457/2020 (линия B.1.1.7), EVAg Ref-SKU: 004V-04032
SA	Изолят nCoV19 человека/England ex-SA/2021 (линия B.1.351), EVAg Ref-SKU: 004V-04071, (SA_P2)

 нет изменений по сравнению с Wuhan-1
 изменения по сравнению с Wuhan-1

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ (ПРАВИЛО 26)

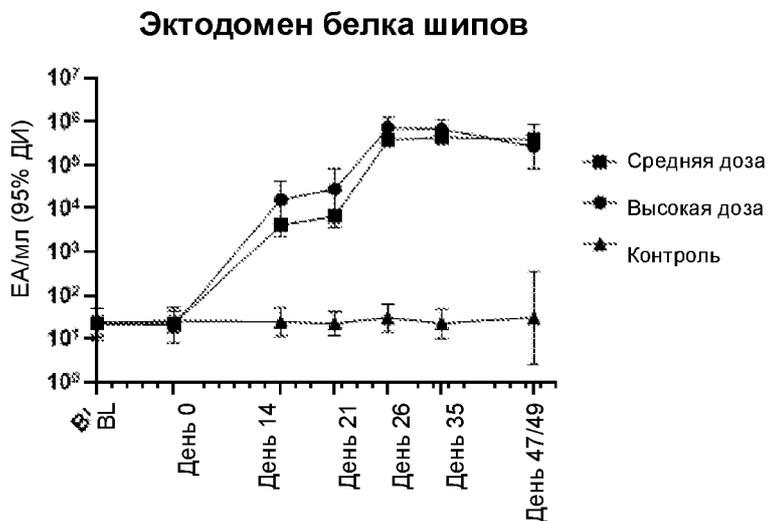
Ген	Нуклеотид			Аминокислоты				
	Положение нуклеотида	CHN Wuhan	UK MIG457	SA SA P2	Положение АК	CHN Wuhan	UK B.1.1.7 MIG457	SA B.1.315 SA P2
S (21563..25384)	21614-21616	CTT	CTT	CTT	18	Leu	Leu	Leu
	21765-21770	aTACATGtc	удалено (восстановлен Ile)		69-70 удал.	His-Val	(удалено)	His-Val
	21801	A	A	 C	80	Asp	Asp	 Ala
	21991 или 21994	TTA	удалено	TTA	144 или 145	Tyr	(удалено)	Tyr
	22206	A	A	 G	215	Asp	Asp	 Gly
	22282-22291	aCTTTACTTGct	(тот же)	 NNNNNN	240,241-243	Thr-Leu-Leu-Ala	Thr-Leu-Leu-Ala	 Thr, (Leu-Leu-Ala)del
	22298-22300	AGA	AGA	AGA	246	Arg	Arg	Arg
	22661	G	G	G	367	Val	Val	Val
	22813	G	G	 T	417	Lys	Lys	 Asn
	23012	G	G	 A	484	Glu	Glu	 Lys
	23063	A	 T	 T	501	Asn	 Tyr	 Tyr
	23271	C	 A	 C	570	Ala	 Asp	 Ala
	23403	A	 G	 G	614	Asp	 Gly	 Gly
	23604	C	 A	 C	681	Pro	 His	 Pro
	23664	C	C	 T	701	Ala	Ala	 Val
	23687	A	A	A	709	Asn	Asn	Asn
	23709	C	T	C	716	Thr	 Ile	Thr
	24506	T	 G	T	982	Ser	 Ala	Ser
	24621	C	C	C	1020	Ala	Ala	Ala
	24914	G	 C		1118	Ala	 His	Ala

39/54

ФИГ. 15

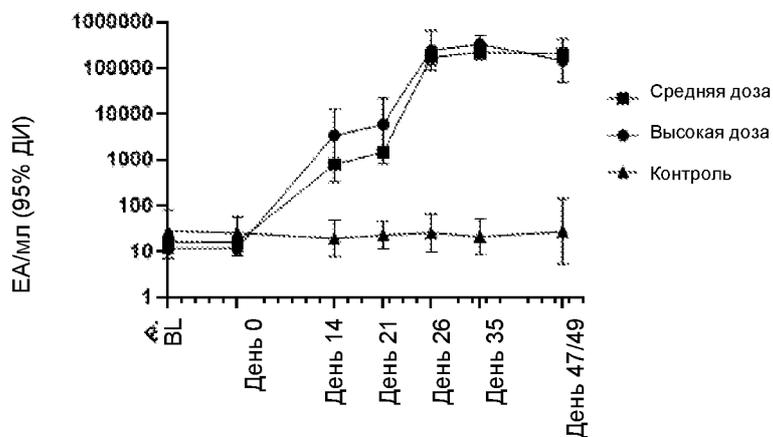
40/54

A



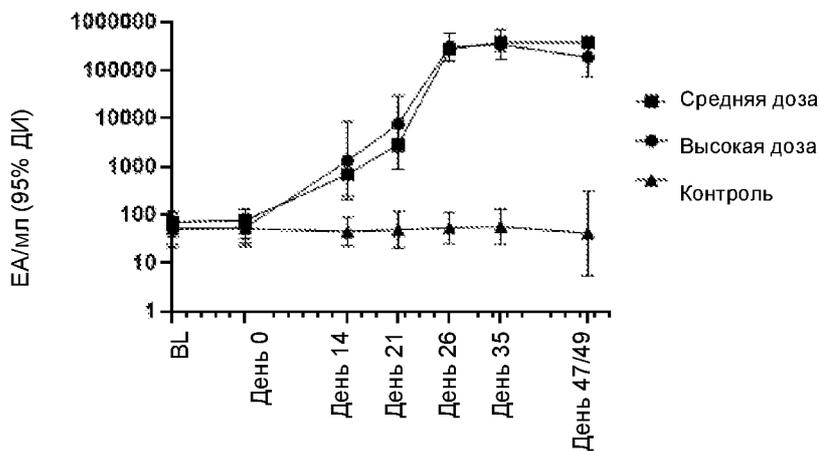
B

Рецептор-связывающий домен белка шипов

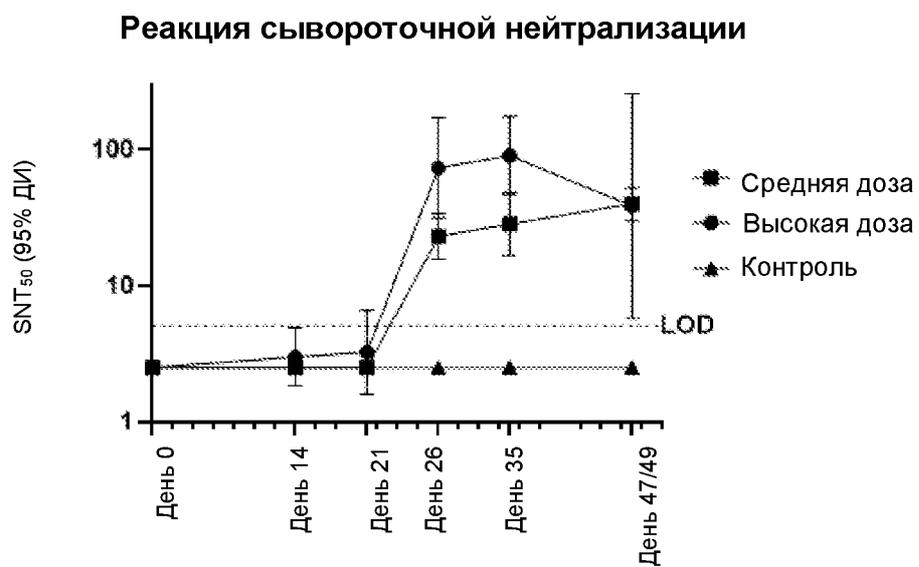


C

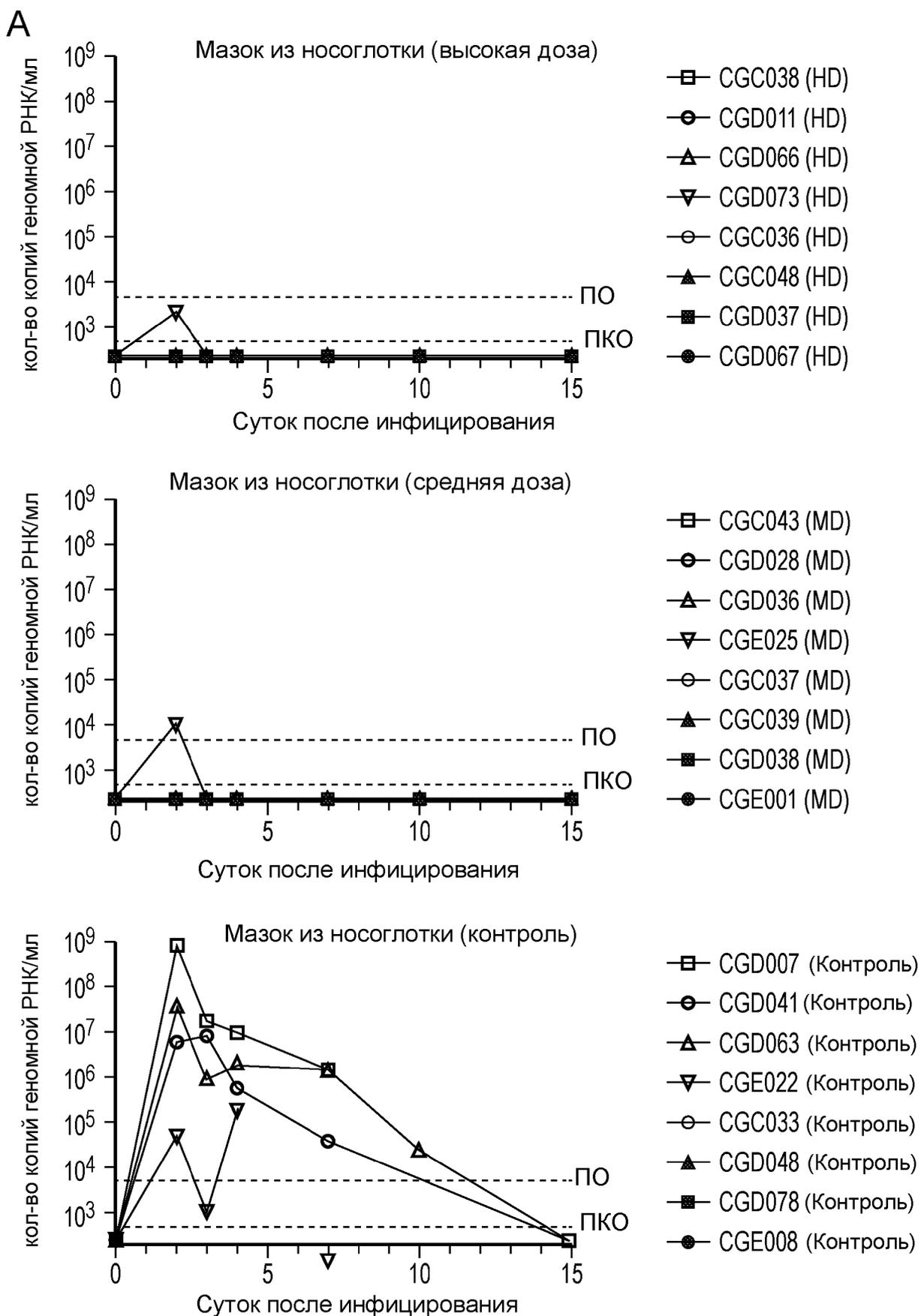
Нуклеопротеин



ФИГ. 16

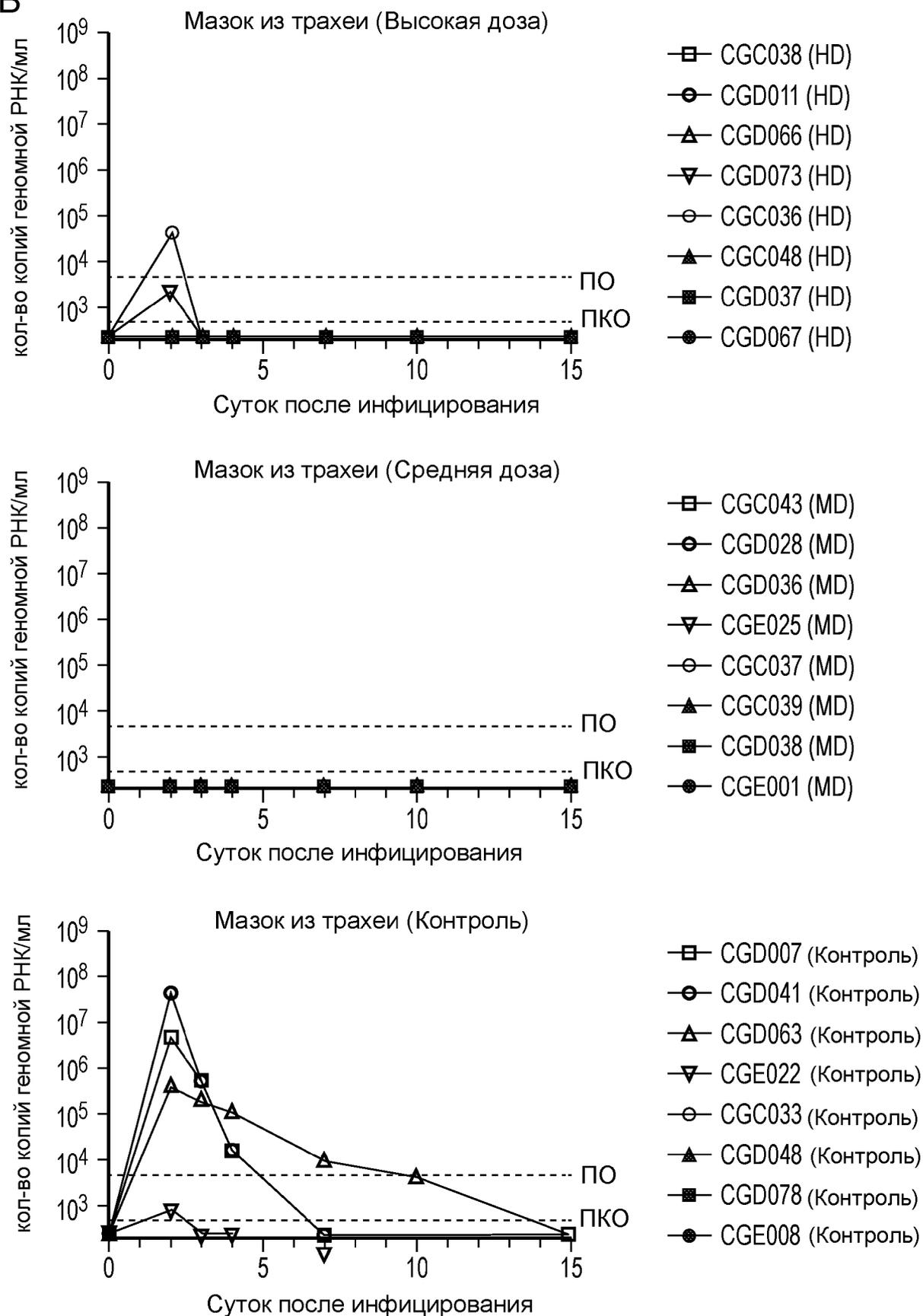


ФИГ. 17

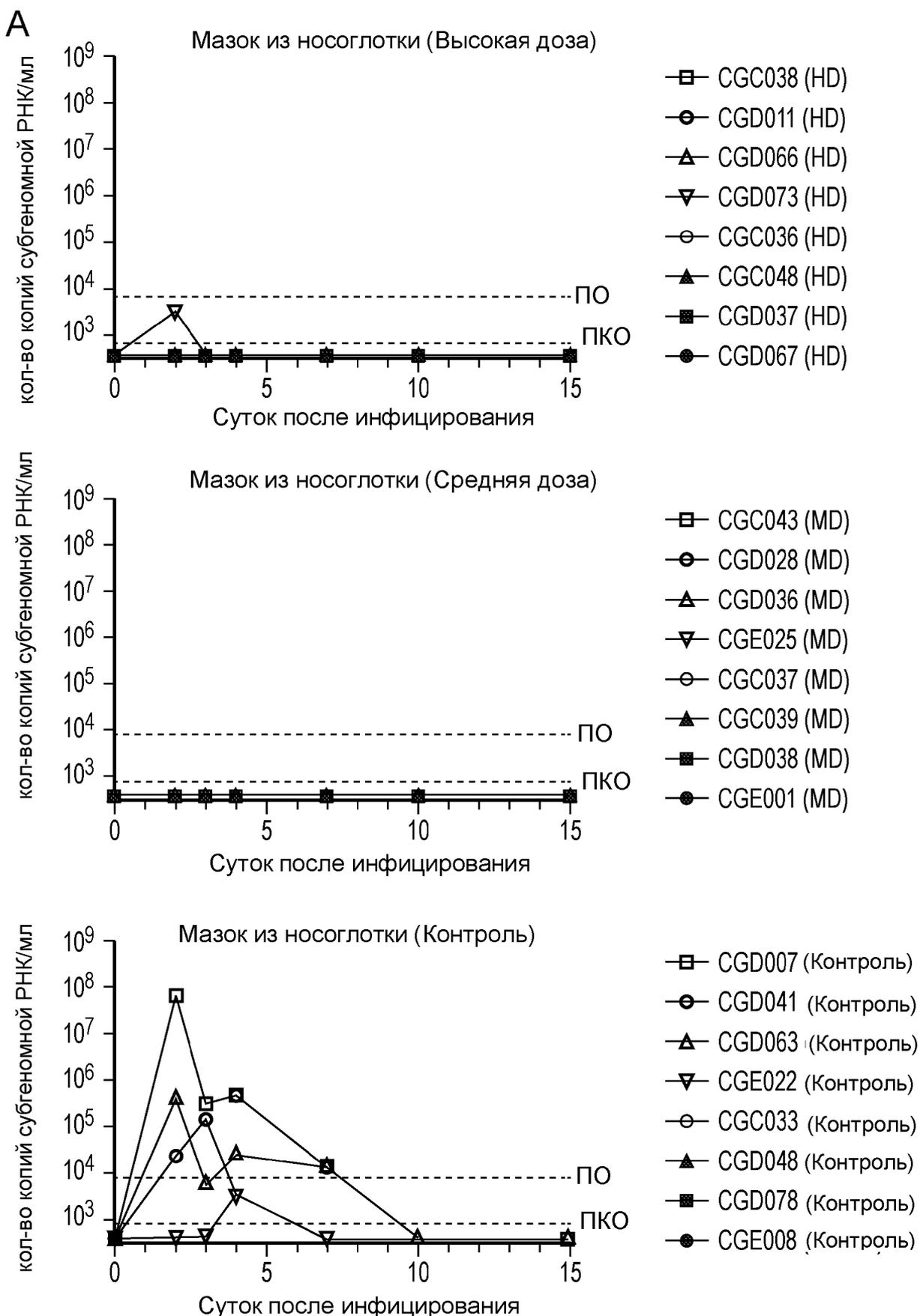


ФИГ. 18

В



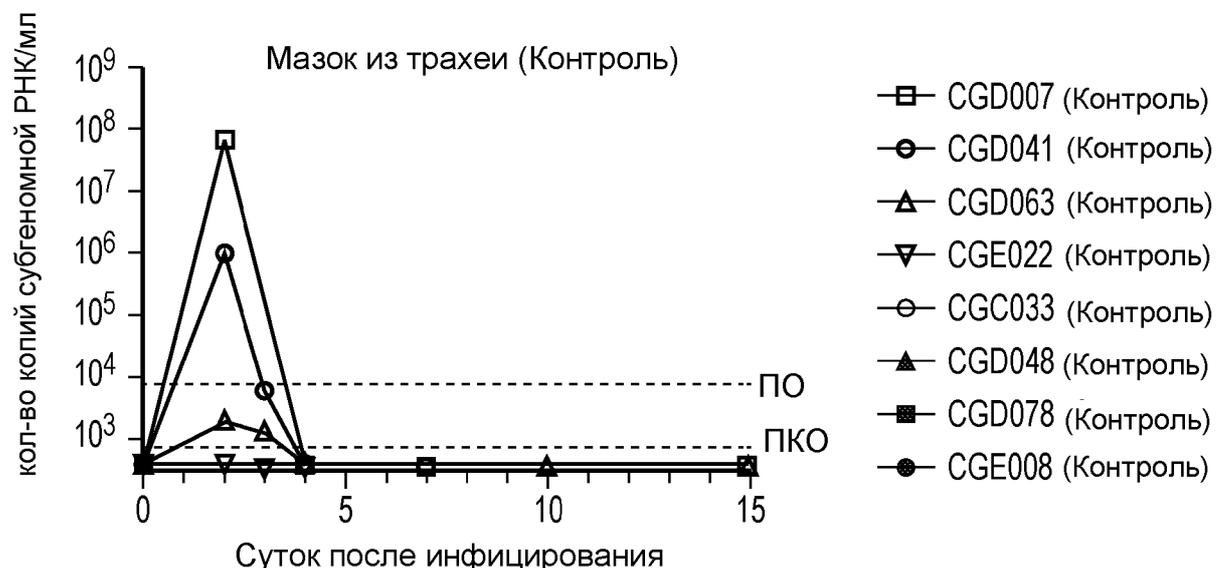
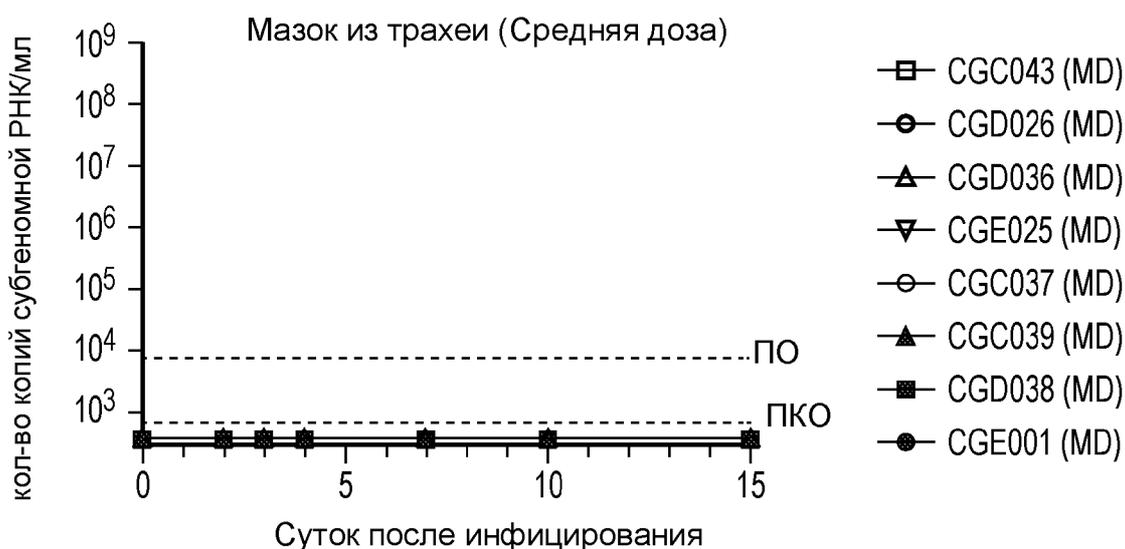
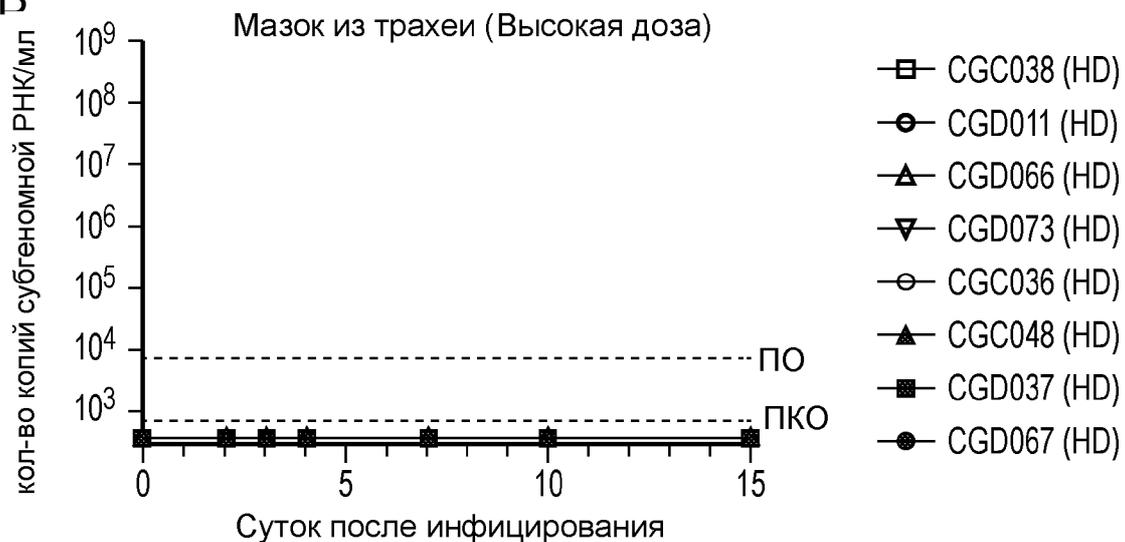
ФИГ. 18 (Продолжение)



ФИГ. 19

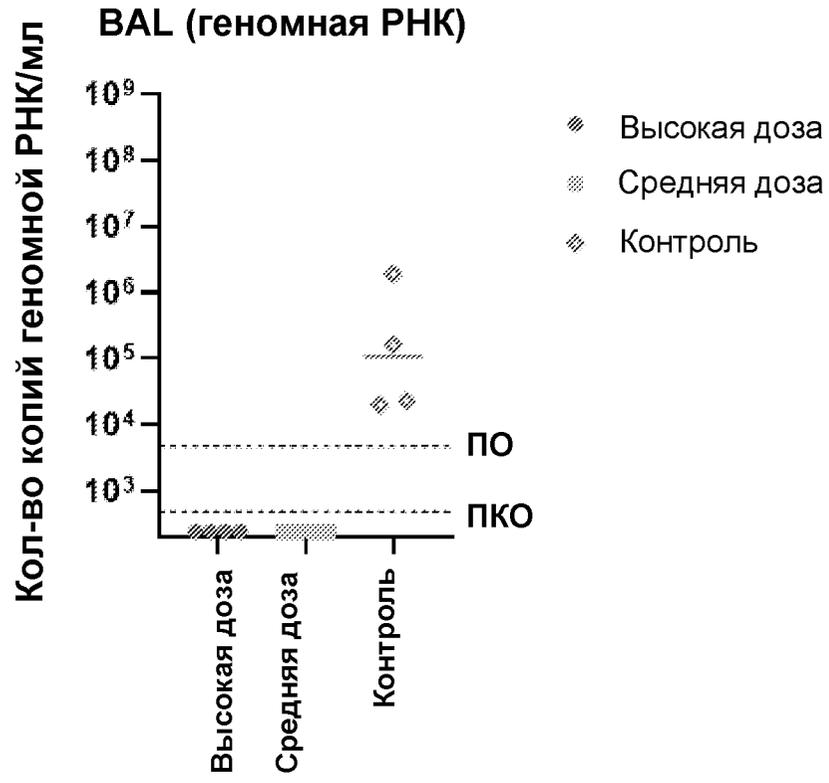
ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ (ПРАВИЛО 26)

В

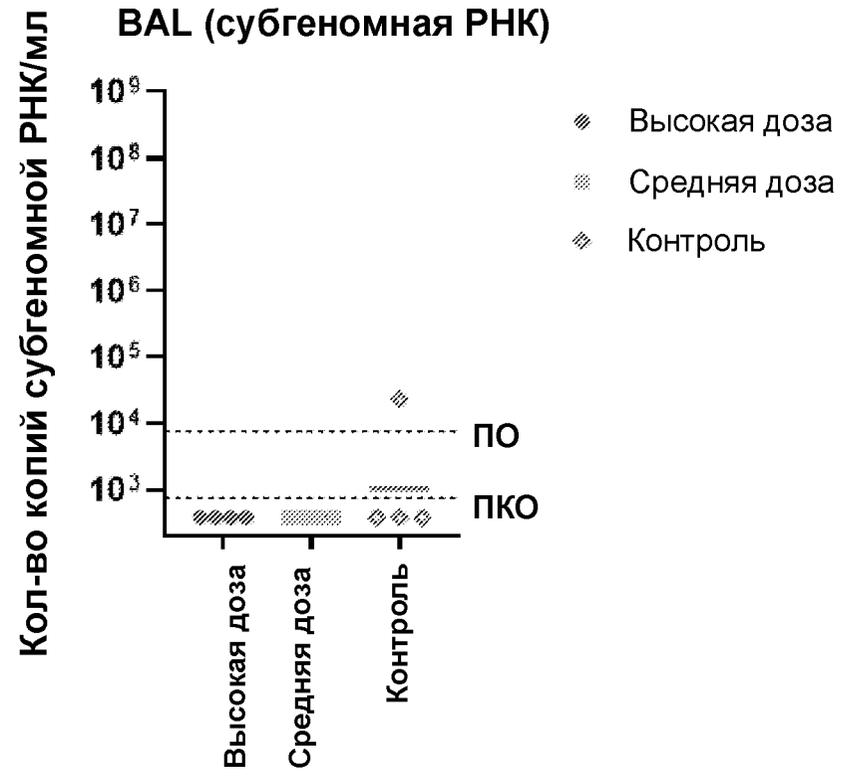


ФИГ. 19 (Продолжение)

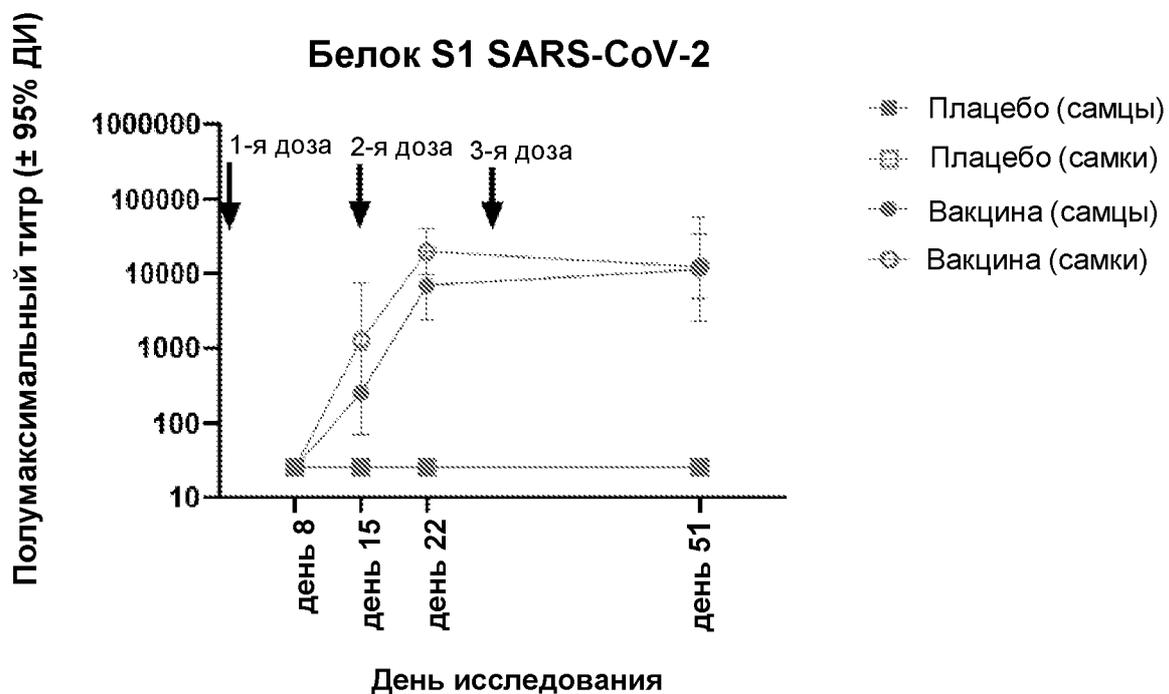
А



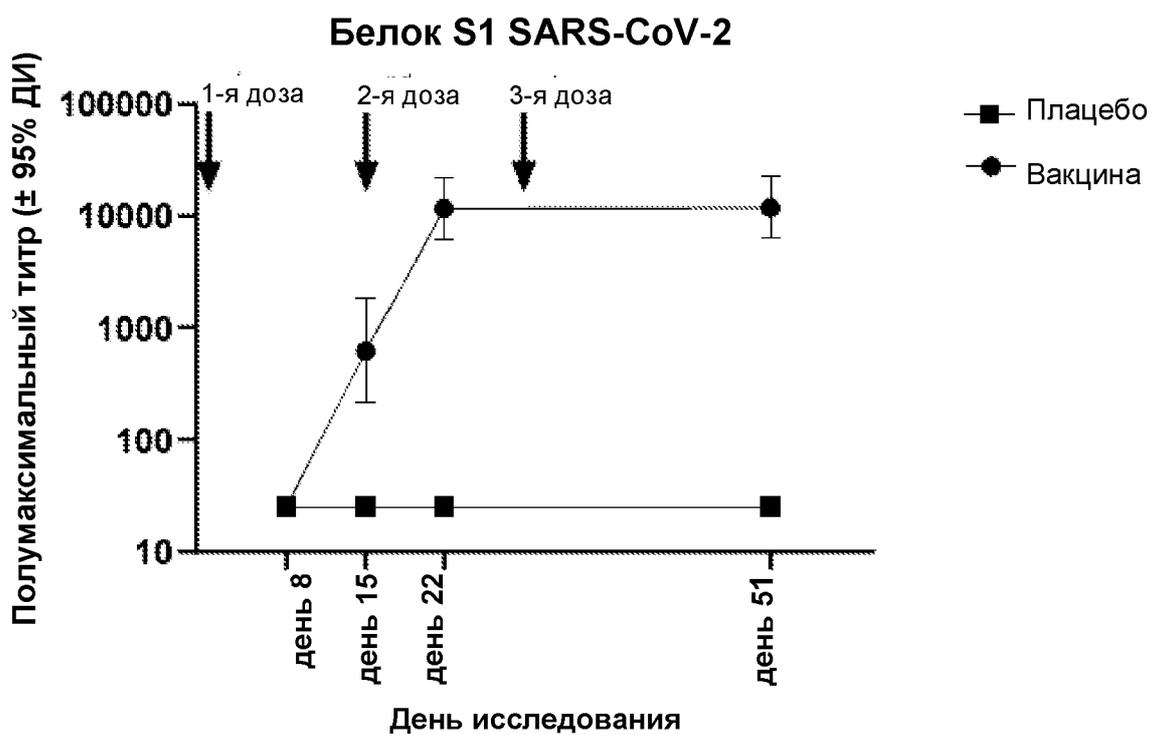
В



ФИГ. 20

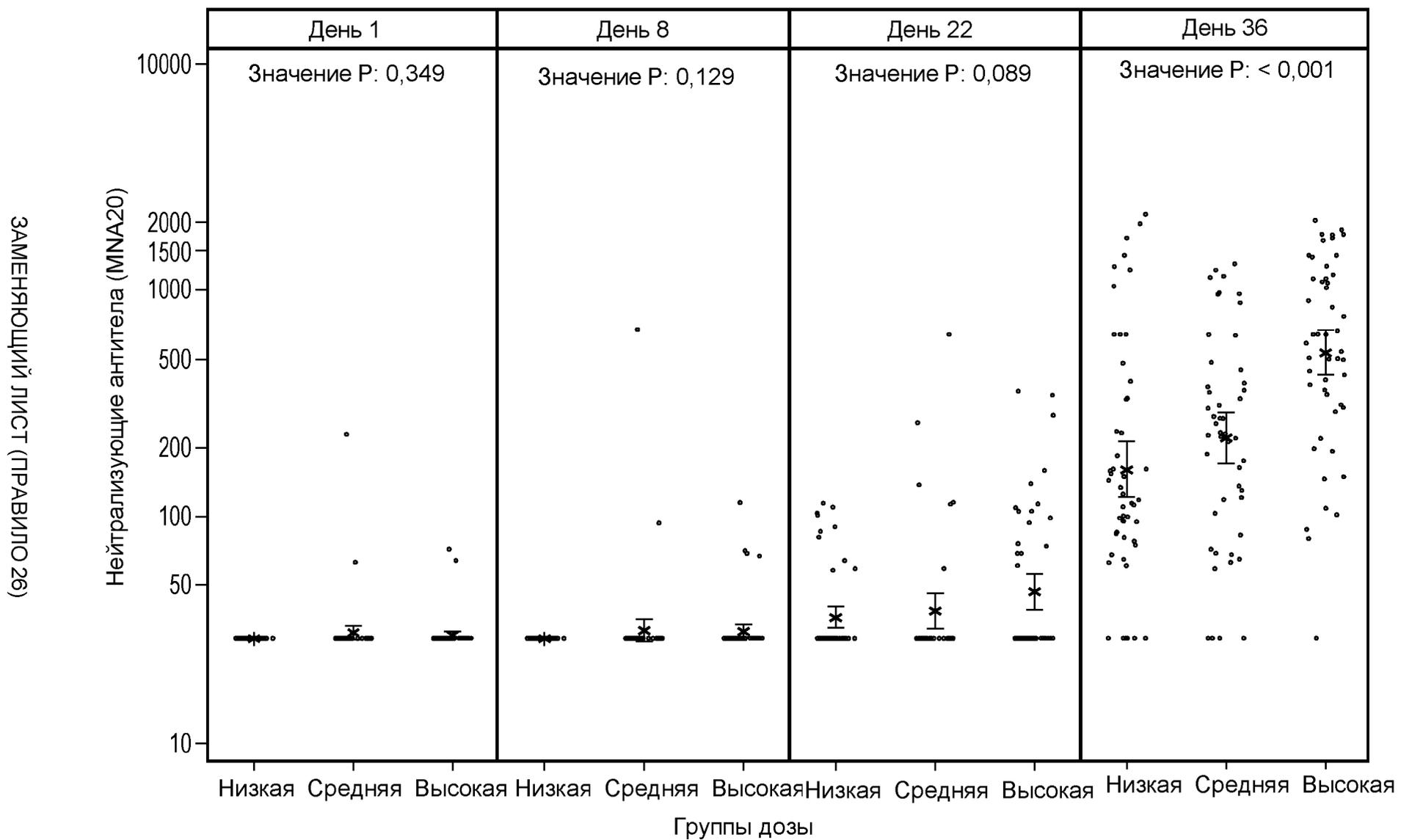


ФИГ. 21



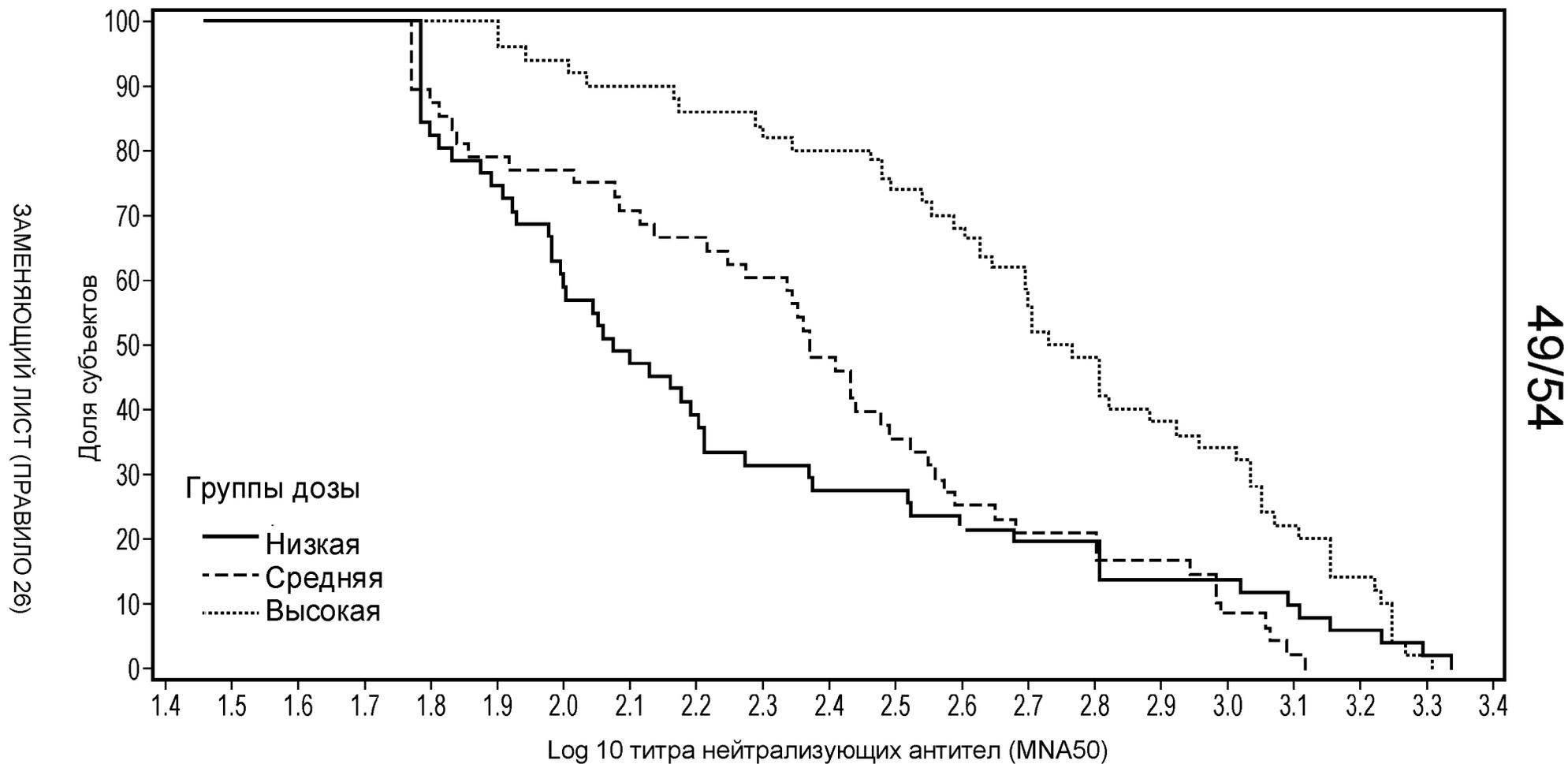
ФИГ. 22

График нейтрализующих антител против SARS-CoV-2 (ND50) в зависимости от времени для групп дозы в популяции всех анализируемых субъектов без нарушений протокола (N=150)



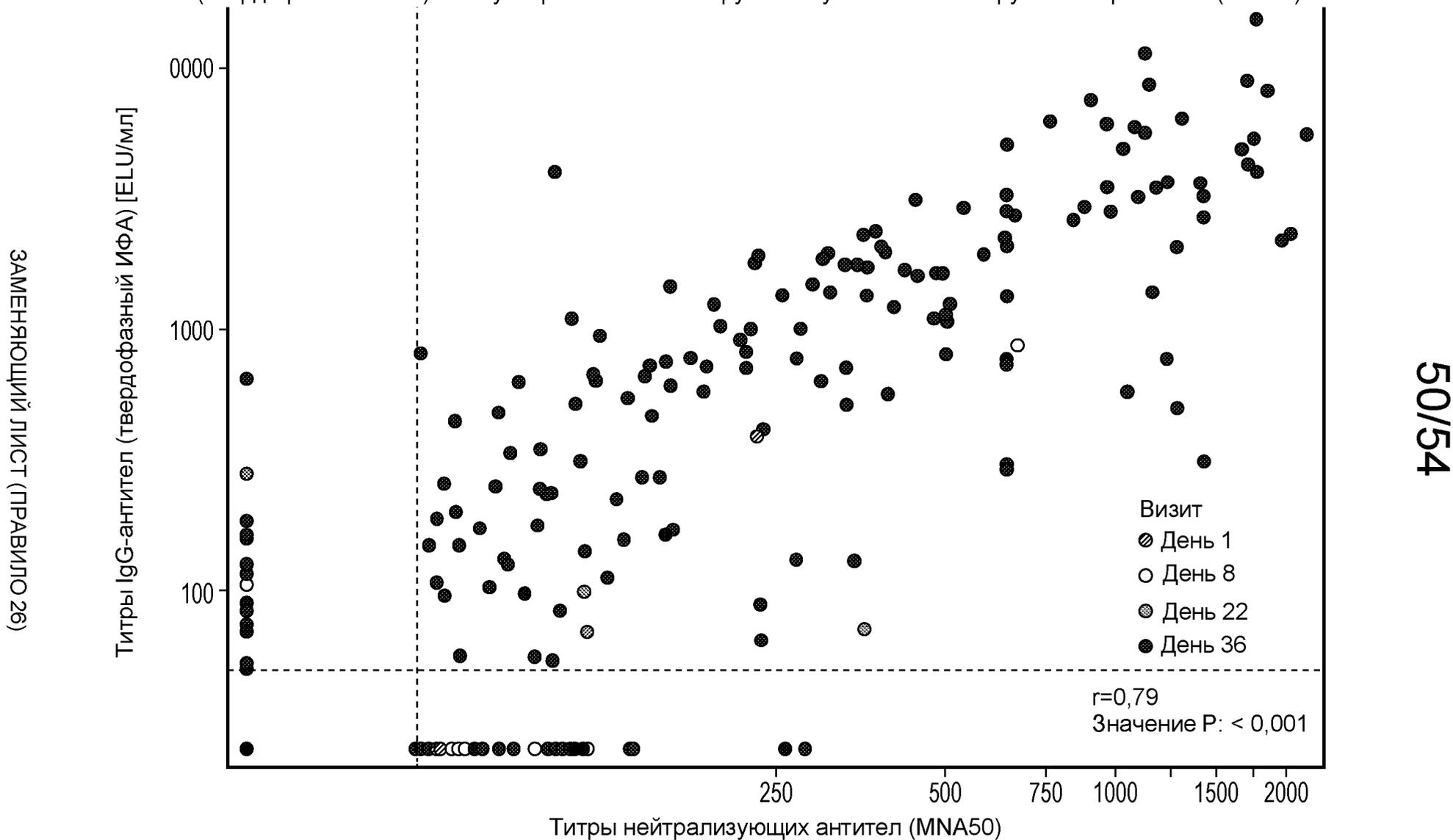
ФИГ. 23

Обратная интегральная функция распределения титров нейтрализующих антител против SARS-CoV-2 (ND50) для 36 дня для групп дозы в популяции всех анализируемых субъектов без нарушений протокола (N=150)



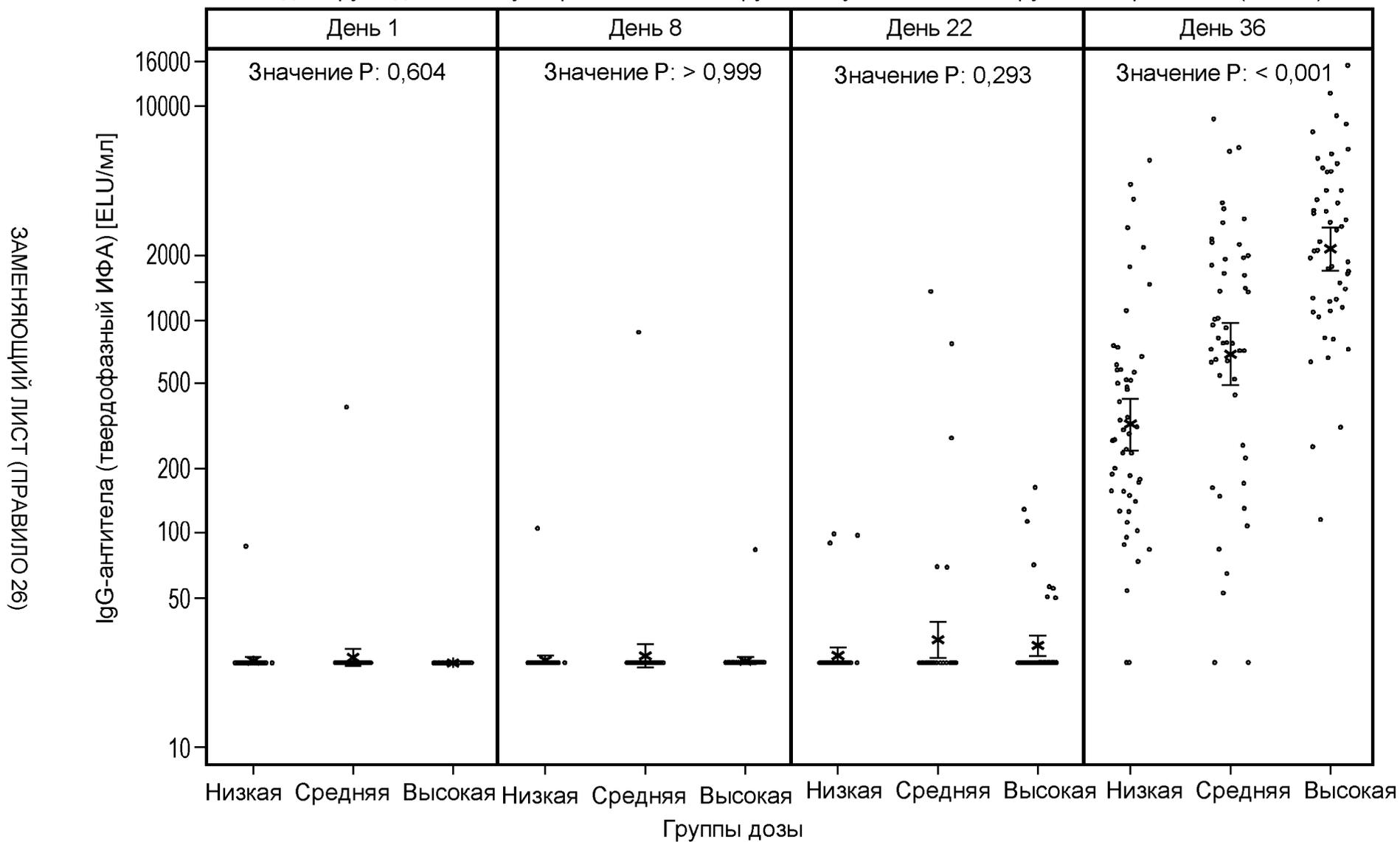
ФИГ. 24

Точечная диаграмма зависимости между титрами нейтрализующих антител ND50 (MNA) и титрами антител IgG (твердофазный ИФА) в популяции всех анализируемых субъектов без нарушений протокола (N=150)



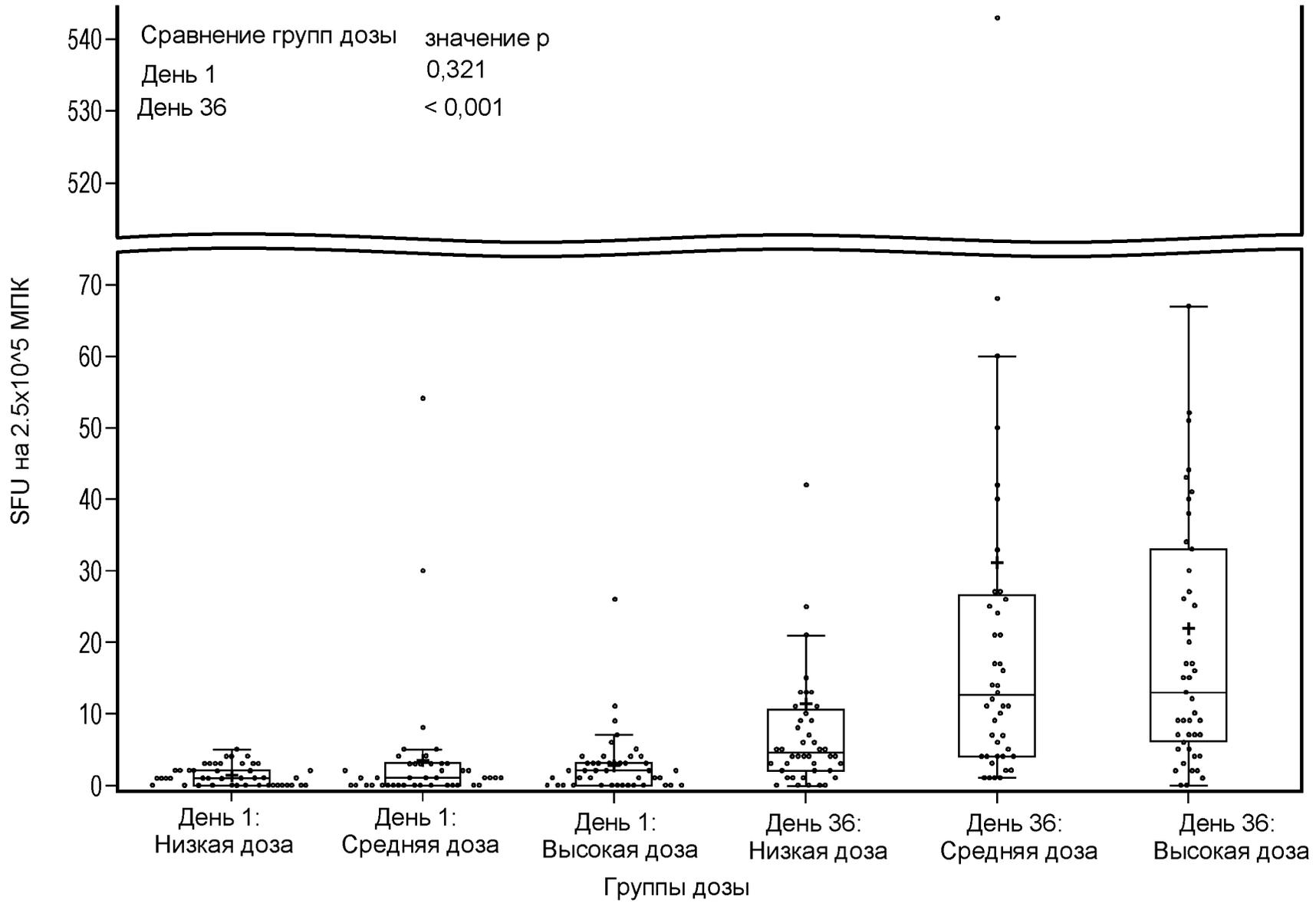
ФИГ. 25

График титров IgG-антител, специфичных по отношению к S-белку (твердофазный ИФА) в зависимости от времени для групп дозы в популяции всех анализируемых субъектов без нарушений протокола (N=150)

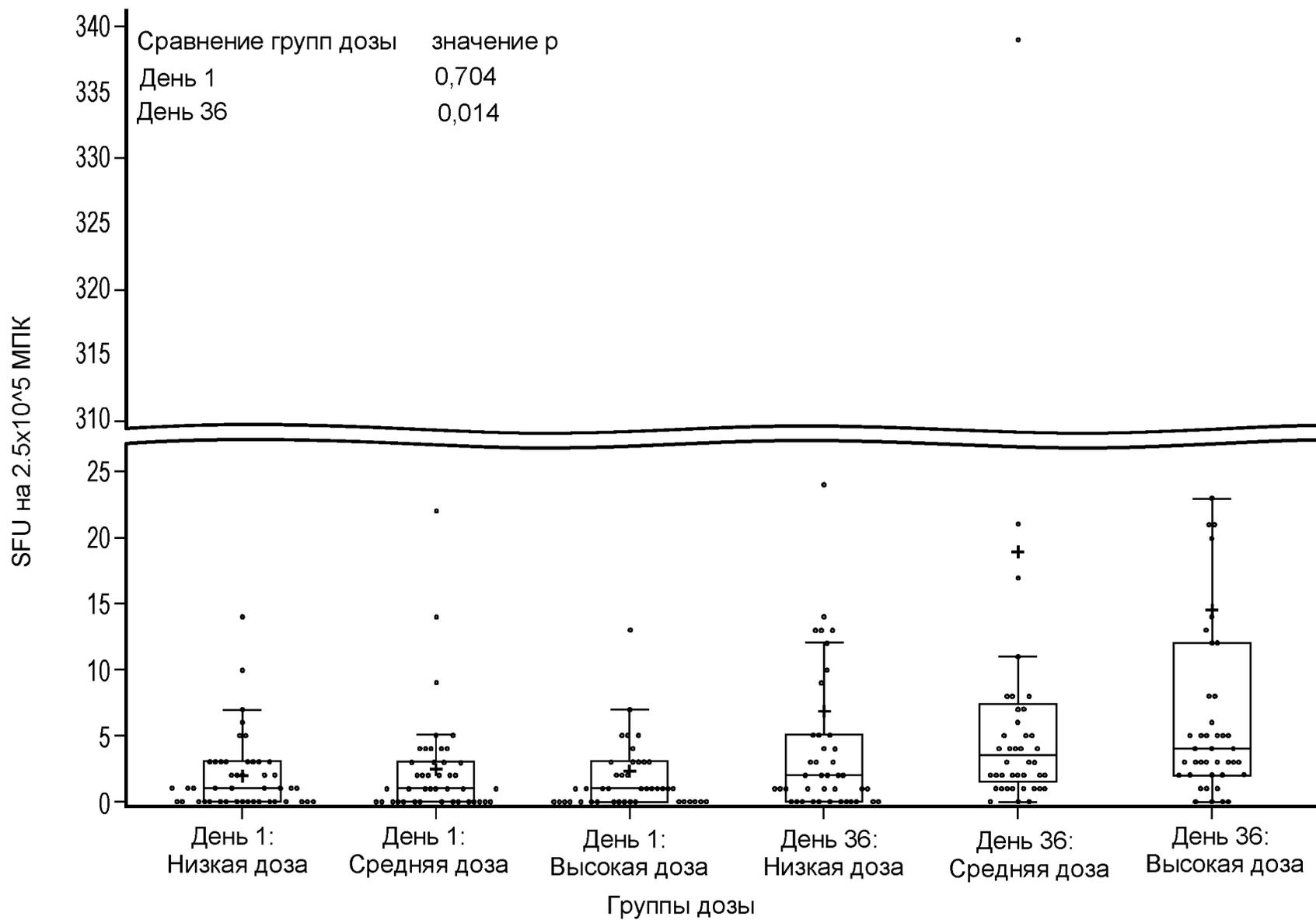


51/54

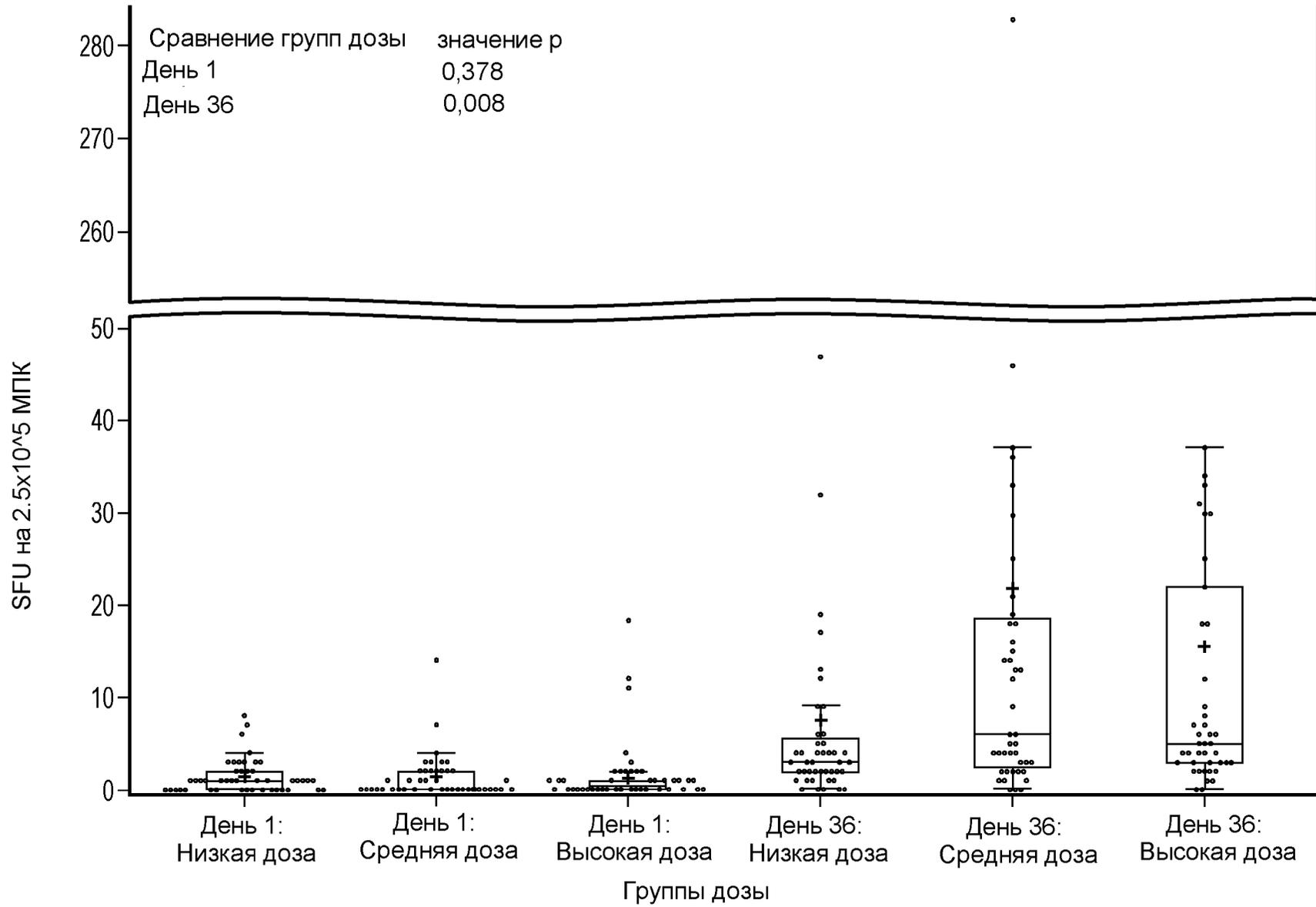
ФИГ. 26



ФИГ. 27



ФИГ. 28



ФИГ. 29