

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202292108** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.06.06

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

(22) Дата подачи заявки
2021.04.06

(54) ИНАКТИВИРОВАННАЯ ВАКЦИНА ПРОТИВ ВИРУСА SARS-CoV-2

(31) 20168324.0; 20202118.4; 20211853.5;
21154647.8; PCT/US21/20313;
21160913.6

(71) Заявитель:
ВАЛЬНЕВА АУСТРИЯ ГМБХ (АТ)

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

(72) Изобретатель:
**Майнке Андреас, Мёлен Михаэль,
Шлегль Роберт, Хайндль-Врусс
Юрген (АТ)**

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

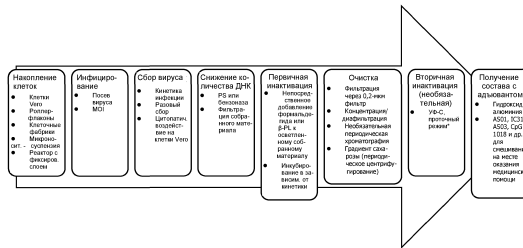
(86) PCT/EP2021/058974

(87) WO 2021/204825 2021.10.14

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(88) 2021.11.18

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



202292108
A1

202292108
A1

ИНАКТИВИРОВАННАЯ ВАКЦИНА ПРОТИВ ВИРУСА SARS-COV-2

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

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

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

SARS-CoV-2 (далее “вирус”) впервые был обнаружен в Китае примерно в ноябре 2019 г. С тех
10 пор этот вирус вызвал глобальную пандемию. Его природным резервуаром являются летучие мыши, вирус принадлежит к семейству Coronaviridae, роду Betacoronavirus (betaCoV). Вирус содержит оцРНК-геном размером 29903 п.о. (Wuhan-Hu-1: эталонная последовательность в GenBank: NC_045512.2), кодирующий 9860 аминокислот, 25 неструктурных и 4 структурных
15 белка: шипов (S, спайк-белка), оболочки (E), мембраны (M), нуклеокапсида (N). Вирус характеризуется диаметром переменного размера от 60 до 140 нм. У вируса есть оболочка, он чувствителен к УФ, нагреванию и липидным растворителям. Он характеризуется 89% идентичностью нуклеотидной последовательности с SARS-подобным вирусом CoVZXC21 летучих мышей и 81% идентичностью нуклеотидной последовательности с SARS-CoV человека. Доказано, что данный вирус распространяется при выделении мелких капелек, содержащих
20 вирус, в воздух при кашле инфицированного человека. Это может привести к заражению 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 симптомы инфекции вирусом SARS-CoV-2 могут быть легкими и обычно включают лихорадку и кашель, она также
25 может быть бессимптомной или, в другой крайности, привести к летальному исходу. Основные симптомы обычно представляют собой высокую температуру, кашель и затруднение дыхания. В настоящее время не существует специфического лечения или вакцины против этого вируса, а превентивные меры включают лишь соблюдение социальной дистанции. SARS-CoV-2 представляет собой существенную угрозу с точки зрения общественного здравоохранения. 16
30 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, приведшего в конечном итоге к разрушению системы здравоохранения и сотням тысяч смертельных случаев только в Великобритании. Они
35 заявили, что только соблюдение социальной дистанции в масштабах всего населения дает шанс на снижение эффектов до управляемого уровня. Эти меры необходимо соблюдать, пока не появится вакцина. Эта рекомендация может означать карантин продолжительностью по

меньшей мере 18 месяцев для большей части населения. Они пришли к выводу 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; Brazilian_P.1; и калифорнийские варианты B.1.427 и B.1.429; см. также диаграмму 2), что может привести к дальнейшему ухудшению ситуации, и проблема их появления также требует решения.

10 СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Соответственно, в настоящем изобретении предложена инактивированная вакцина против SARS-CoV-2. Хотя группы исследователей во всем мире уже приложили значительные усилия для разработки вакцины против SARS-CoV-2, большинство подходов были сосредоточены на субъединичных вакцинах (например, кодирующих S-белок SARS-CoV-2 или его фрагменты), живых ослабленных вакцинах или рекомбинантных ДНК- или РНК-вакцинах, кодирующих вирусные белки. Однако интерес к подходам к цельновирионной инактивированной вакцине был незначительным, и эффективная инактивированная вакцина против SARS-CoV-2 еще не полностью разработана. При рассмотрении подхода на основе инактивированной вакцины применение типичных инактивирующих агентов (например, формальдегида) и адъювантов (например, алюминий-содержащих) в стандартных условиях может быть связано с недостатками, которые затрудняют разработку эффективной вакцины-кандидата. Кроме того, существует риск того, что такая вакцина-кандидат может привести к антитело-зависимому усугублению (ADE) заболевания SARS-CoV-2 и/или иммунопатологии типа Th2, возможно, в результате реакции гиперчувствительности на компоненты SARS-CoV-2. Настоящее изобретение направлено на решение этих проблем и, таким образом, получение безопасной и эффективной цельновирионной инактивированной вакцины против SARS-CoV-2, позволяющей преодолеть недостатки известного уровня техники.

Таким образом, в одном аспекте настоящего изобретения предложена вакцина против SARS-CoV-2, содержащая частицу SARS-CoV-2, инактивированную бета-пропиолактоном; причем указанная вакцина способна приводить к образованию нейтрализующих антител против нативных частиц SARS-CoV-2 у субъекта-человека. В вакцине предпочтительно сохраняется нативная конформация поверхности частицы SARS-CoV-2.

В еще одном аспекте настоящего изобретения предложена вакцина против SARS-CoV-2, содержащая инактивированную частицу SARS-CoV-2; причем нативная конформация поверхности частицы SARS-CoV-2 сохраняется в вакцине, так что указанная вакцина способна приводить к образованию нейтрализующих антител против нативных частиц SARS-CoV-2 и/или
5 другим иммунологическим реакциям у субъекта-человека, которые могут частично или полностью защитить более 50%, предпочтительно более 60%, более 70%, более 80%, более 90% указанных вакцинированных субъектов-людей.

В частности, настоящее изобретение направлено на получение оптимально инактивированных
10 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 и других этапов изготовления вакцины, в том числе выбора подходящего адьюванта, можно получить новую вакцинную композицию, сохраняющую нативную
15 конформацию поверхности частиц SARS-CoV-2 и снижающую риск негативных эффектов, например, ADE и иммунопатологии. Такие вакцинные композиции подробно описаны ниже.

В дополнительном частном варианте реализации настоящее изобретение направлено на получение оптимальной комбинации оптимально инактивированных различных частиц SARS-
20 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 оптимальной комбинации различных и оптимально инактивированных частиц SARS-CoV-2 можно получить улучшенную вакцинную композицию, позволяющую получать нейтрализующие антитела против нативных
25 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.

Каждое из ограничений настоящего изобретения может охватывать различные варианты
30 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 следующем описании или показанными на чертежах. Настоящее изобретение может включать

другие варианты реализации и может быть реализовано или осуществлено различными способами.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

5 Прилагаемые чертежи не подразумевают изображения в масштабе. Фигуры носят исключительно иллюстративный характер и не требуются для реализации настоящего изобретения. Для ясности следует учитывать, что не все соединения могут быть маркированы на каждом чертеже. На чертежах:

10 **Фигура 1.** Процесс получения инактивированной вакцины против SARS-CoV-2 согласно 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 адьювантом.

15 **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. Учетные номера и происхождение полных геномных последовательностей SARS-CoV-2
20 приведены в табличной форме с учетными номерами соответствующего полипротеинаorf1ab и S-белка, при их наличии (- или пустое поле = недоступно).

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

25

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).

30

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

35

Фигура 6. 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.

5

Фигура 7. 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, восстановительные условия) и мономерный вирус (>95%) согласно эксклюзионной ВЭЖХ.

10 Различия во времени удерживания обусловлены различным размером вирусных частиц (JEV (IXIARO) - примерно 50 нм, SARS-CoV2 - примерно 100 нм).

Фигура 8. 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 Th1-стимулирующего адъюванта на дозу, добавленных непосредственно перед введением), и группа плацебо (DPBS). Штамм SARS-CoV-2, использованный для стимуляции, представляет собой BetaCoV/France/IDF/0372/2020 (Maisonmase 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 (твёрдофазный ИФА, иммунофлуоресцентный анализ) 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

20

25

Фигура 9. 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 К417 и Е484, представляющие собой положения аминокислот в S-белке, обнаружены только в южноафриканской и бразильской линиях.

30

Фигура 10. Электрофорез в ДСН-ПААГ с окрашиванием серебром двух образцов вакцин-кандидатов против SARS-CoV-2 в соответствии с **примером 1** (биореактор iCELLIS 500,

35

осаждение протаминсульфатом, инактивация BPL). Полосы можно четко идентифицировать как три основных белка вируса (белок шипов, мембранный белок, нуклеопротеин), а также фоновые белки системы-хозяина.

- 5 **Фигура 11.** Мутации SARS-CoV-2 в белке шипов штамма UK MIG457 (линия B.1.1.7) и штамма SA_P2 (линия B.1.351) из Public Health England (PHE).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

- 10 Варианты реализации настоящего изобретения направлены на вакцину или иммуногенную композицию против SARS-CoV-2, содержащую инактивированные частицы SARS-CoV-2. Обычно инактивированные частицы SARS-CoV-2 представляют собой инактивированные частицы цельного вируса, т.е. инактивированные вирусные частицы, полученные из целых нативных частиц SARS-CoV-2, подвергшихся инаktivации. В настоящем документе “SARS-
15 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 некоторых вариантах реализации настоящего изобретения частицы SARS-CoV-2 инактивируют без существенной модификации структуры их поверхности. Другими словами,
20 инактивированные вирусные частицы сохраняют нативную конформацию поверхности частиц SARS-CoV-2. Как ни странно, обнаружено, что за счет оптимизации процесса инаktivации, например, с использованием бета-пропиолактона, можно в значительной степени нейтрализовать инфицирующую способность нативных частиц SARS-CoV-2 без нежелательного влияния на их антигенные свойства и/или иммуногенность. Таким образом, в
25 одном аспекте настоящего изобретения предложена вакцина на основе инаktivированного вируса (например, вакцина на основе вируса, инаktivированного пропиолактоном), позволяющая получать нейтрализующие антитела и/или протективный иммунитет против инфекции SARS-CoV-2.

- 30 В одном варианте реализации частицы SARS-CoV-2 инаktivировать способом, преимущественной мишенью которого является РНК вируса. Под этим подразумевают, что, например, этап инаktivации модифицирует РНК вируса в большей степени, чем белки вируса. Таким образом, инаktivированные частицы SARS-CoV-2 могут содержать РНК вируса, дефектную по репликации, т.е. РНК вируса модифицируют на этапе инаktivации так, что
35 инаktivированные 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.

5 Способ инактивации предпочтительно сохраняет белки (поверхности) вируса, в отличие от РНК
вируса, например, белки поверхности вируса (например, белок шипов (S-белок)) могут
содержать меньше или более редкие модификации в результате этапа инактивации по
сравнению с РНК вируса. Например, в ходе этапа инактивации может быть модифицирована
10 меньшая доля аминокислотных остатков в белках поверхности вируса (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. Предполагается,
что “модификации” или “модифицированные остатки” относятся к ненативным остаткам, не
15 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 инактивированных частиц SARS-CoV-2 включают
20 алкилированные и/или ацилированные нуклеотидные остатки. В некоторых вариантах
реализации преимущественной мишенью модификаций являются пуриновые основания (в
особенности гуанин), например, инактивированные частицы SARS-CoV-2 содержат один или
более модифицированных (например, алкилированных или ацилированных) остатков гуанина.
В некоторых случаях этап инактивации может привести к перекрестному связыванию РНК
25 вируса с белками вируса, например, через остатки гуанина в РНК вируса. Этап инактивации
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
30 одном варианте реализации инактивирующий агент содержит бета-пропиолактон, т.е. вакцина
содержит вирусные частицы, инактивированные 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, по существу
35 неактивные, но сохраняющие высокие антигенные свойства и иммуногенность против

нейтрализующих эпитопов, присутствующих в нативном SARS-CoV-2. В частности, как ни странно, обнаружено, что бета-пропиолактон можно применять для инактивации частиц SARS-CoV-2 с минимальным количеством модификаций белков. Например, как продемонстрировано ниже в примерах 6 и 7, инактивация частиц SARS-CoV-2 с использованием бета-пропиолактона приводит к значительному снижению количества модификаций в белках вируса по сравнению с инактивацией частиц вируса гриппа бета-пропиолактоном. Таким образом, в частицах SARS-CoV-2, инактивированных бета-пропиолактоном, может сохраняться нативная конформация поверхности вирусных частиц.

В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения РНК вируса инактивируют оптимизированным образом, т.е. инактивируя 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 инактивация за счет BPL не только в достаточной степени инактивирует (но не чрезмерно инактивирует) вирус SARS-CoV-2, но и в достаточной степени инактивирует вирусы, которые могли подвергаться совместному обогащению или совместному культивированию в процессе производства (см., например, экспериментальную часть). Вирусом, который особенно сложно инактивировать и который может подвергаться совместному обогащению и совместному культивированию, является PPV (парвовирус свиней) – см. экспериментальную часть.

Концентрацию бета-пропиолактона на этапе инактивации можно оптимизировать для гарантии полного ингибирования репликации вируса при условии сохранения конформации белков поверхности вируса. Например, концентрация бета-пропиолактона на этапе инактивации может составлять, например, от 0,01 до 1 масс.%, предпочтительно от 0,01 до 0,1 масс.%, более предпочтительно примерно 0,03 масс.%. Обнаружено, что предпочтительное количество BPL для инактивации 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 по меньшей мере 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 от 5 до 24 часов или в течение более длительного периода, например, в

течение 48 часов. Этап инактивации можно выполнять при температуре от примерно 0°C до примерно 25°C, предпочтительно примерно 4°C или примерно 22°C, или, например, от 18 до 24°C. В одном варианте реализации этап инактивации (например, бета-пропиолактоном) выполняют при температуре от 2°C до 8°C в течение 24 часов. После этапа инактивации
5 необязательно и предпочтительно можно выполнять этап гидролиза инактивирующего агента, как известно в данной области техники (который можно выполнять, например, при температуре примерно 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 инактивации может усиливать инактивацию вирусов, но также может повысить риск
10 нежелательных модификаций поверхности вирусных частиц и снизить иммуногенность. Поэтому этап инактивации можно выполнять в течение, например, минимального времени, необходимого для получения полностью инактивированных вирусных частиц. После завершения гидролиза раствор инактивированного вируса в одном варианте реализации немедленно охлаждали до 5±3°C и хранили при этих условиях до подтверждения инактивации
15 в ходе анализа бляшек с использованием большого объема и анализа с последовательными пересевами.

Инактивация частиц SARS-CoV-2 бета-пропиолактоном может преимущественно модифицировать остатки цистеина, метионина и/или гистидина. Таким образом, в некоторых
20 вариантах реализации инактивированные частицы SARS-CoV-2 содержат один или более остатков цистеина, метионина и/или гистидина, модифицированных бета-пропиолактоном. В то же время в 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
25 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
30 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 примерно 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 примерно 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 (детектировать) в вакцине посредством масс-спектрометрии, например, с использованием жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (ЖХ-МС-МС), например, с использованием способа, описанного в примерах 6 и 7. 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 расщепления 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) расщепление трипсином - 1-5%, 2-4% или примерно 3%; (b) расщепление трипсином + PNGазой F - 1-5%, 2-4% или примерно 3%; (c) химотрипсином - 1-10%, 3-8% или примерно 6%; (d) кислотный гидролиз - 1-6%, 2-5% или примерно 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.

20

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 или 27 выравнивают с SEQ ID NO: 3 с помощью такой программы, как NCBI Basic Local Alignment Search Tool (BLAST).

35

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

5

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.

10

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.

15

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 H49, H146, C166, M177, H207, H245, C432, H519, H625, M1029, H1058, H1083, H1088, H1101, H1159 и/или H1271; в качестве альтернативы - H207, H245, C379, M1029 и/или C1032; (ii) в гликопротеине мембраны (М-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 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

25

подразумевается, что процент модифицированных остатков относится к занятости сайта, например, отношению модифицированных и немодифицированных пептидов для одного и того же сайта модификации, нормированному по относительному содержанию белка, как описано ниже в примерах 6 и/или 7.

5

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:

(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

(d) M1029: менее 5%, менее 1% или менее 0,1%; и/или

15 (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

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

20 (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:

25 (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

30 (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%;

35

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 - гемагглютинине (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 УФ-обработки или наоборот, или этап УФ-обработки 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 и сохранения 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.

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 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 предпочтительно включает 5 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.

Подходящие способы мягкой или бережной инактивации описаны ниже в разделе «Примеры».

10 Подробная информация о таких способах также описана в WO 2021/048221, содержание которого полностью 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 необнаружимой. Для определения остаточной 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.

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 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 инактивации. 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 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 инактивации.

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 перекрестную реакцию антител против SARS-CoV-2 между инактивированными и 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. Применение антител из сывороток инфицированных и выздоравливающих пациентов дополнительно пролило свет на важные эпитопы S-белка (Zhang B et al. Mining of epitopes on

spike protein of SARS-CoV-2 from COVID-19 patients. 2020 Cell Research 30:702-704). Недавние исследования также были сосредоточены на структуре белка нуклеокапсида (N-белка) SARS-CoV-2, важность которого как антигена подтверждена в исследованиях с использованием сывороток выздоравливающих пациентов (Zeng W et al. Biochemical characterization of SARS-CoV-2 nucleocapsid protein. 2020 BBRC 527(3): 618–623). Дальнейшие указания в отношении потенциально важных эпитопов SARS-CoV-2 доступно в базе данных COVIEDb, подборке информации из исследований картирования эпитопов коронавируса (<http://biopharm.zju.edu.cn/coviedb/>; Wu J COVIEDb: A Database for Potential Immune Epitopes of Coronavirus. 2020 Front. Pharmacol. 11:572249; doi: 10.3389/fphar.2020.572249).

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/>). 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 или N-белка) за счет перекрестной реакции 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 нейтрализующих эпитопов нативных вирионов SARS-CoV-2.

25

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, приведенную там, или вариантную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере, например, 95% идентичностью последовательности с ним. Например, в одном варианте реализации частица SARS-CoV-2 содержит последовательность РНК, соответствующую последовательности ДНК (i), приведенной в SEQ ID NO: 1 (которая также приведена в эталонной

35

последовательности NCBI NC_045512.2). Под термином “соответствующая” 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

5 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, приведенной в настоящем документе, но могут происходить от нативных вирусных частиц, содержащих такую последовательность.

10 Частицы SARS-CoV-2 также могут содержать варианты известной линии SARS-CoV-2 Wuhan-Hu-1, также называемой эталонной 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 эталонной последовательности NCBI NC_045512.2. Вариантная последовательность предпочтительно кодирует инфекционную

15 частицу SARS-CoV-2, например, нативную (не инактивированную) частицу SARS-CoV-2, содержащую последовательность РНК, способную к упаковке вирулентного вируса SARS-CoV-2.

Кроме того, известные частицы SARS-CoV-2 также могут содержать варианты известной

20 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 эталонной последовательности NCBI MW598408. Вариантная последовательность предпочтительно кодирует инфекционную частицу SARS-CoV-2, например, нативную (не инактивированную)

25 частицу SARS-CoV-2, содержащую последовательность РНК, способную к упаковке вирулентного 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

30 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 эталонной последовательности NCBI MW520923. Вариантная последовательность предпочтительно кодирует инфекционную частицу SARS-CoV-2, например, нативную (не инактивированную) частицу SARS-CoV-2,

35 содержащую последовательность РНК, способную к упаковке вирулентного вируса SARS-CoV-

2. Дополнительные примеры вариантов известной бразильской линии SARS-CoV-2 P.1 приведены на фигуре 2.

5 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% идентичностью последовательности с SEQ ID NO: 22 и/или эталонной 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. 10 Дополнительные примеры вариантов известной британской линии SARS-CoV-2 B.1.1.7 приведены на фигуре 2.

15 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 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. 20 Дополнительные примеры вариантов известных калифорнийских линий SARS-CoV-2 можно найти в GenBank.

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

30 В дополнительных предпочтительных вариантах реализации частица SARS-CoV-2 содержит S-белок южноафриканской линии B1.351, содержащий или состоящий из (i) аминокислотной последовательности, приведенной 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.

35

В дополнительных предпочтительных вариантах реализации частица SARS-CoV-2 содержит S-белок бразильской линии P.1, содержащий или состоящий из (i) аминокислотной последовательности, приведенной 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.

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, приведенной 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.

В дополнительных предпочтительных вариантах реализации частица SARS-CoV-2 содержит S-белок калифорнийской линии B.1.427, содержащий или состоящий из (i) аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO:27, или (ii) аминокислотной последовательности, характеризующейся по меньшей мере 95%, по меньшей мере 97% или по меньшей мере 99% идентичностью с SEQ ID NO: 25.

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

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) эталонной 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 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.

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) эталонной 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 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) 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 с точки зрения сходства между указанными последовательностями, также называемого идентичностью последовательности. Идентичность 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 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 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 примерно 75%, например, по меньшей мере примерно 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 эталонной последовательности, по всей длине эталонной последовательности или по всей длине выравнивания с представляющей интерес эталонной аминокислотной последовательностью. При оценке этим способом полинуклеотиды или белки с еще большим сходством с эталонной последовательностью 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 эталонной последовательности, с которой сравнивают тестируемые последовательности. При использовании алгоритма сравнения последовательностей тестируемые и эталонные последовательности вводят в компьютер, при необходимости обозначают координаты подпоследовательностей, а также параметры программы алгоритма последовательности. Используют параметры программы по умолчанию.
- 10 Одним из примеров пригодного для использования алгоритма является PILEUP. PILEUP использует 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 эталонную последовательность сравнивают с другими тестируемыми последовательностями с целью определения процентной
- 15 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).
- 20 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 с указанной эталонной последовательностью, например, с по меньшей
- 25 мере 50, 100, 150, 250, 500, 1000, 5000 или 10000 нуклеотидов или аминокислотных остатков эталонной последовательности или с полной длиной 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
- 30 98%, по меньшей мере 99% или даже 100% с указанной эталонной последовательностью, например, по отношению с по меньшей мере 50, 100, 150, 250, 500, 1000, 5000 или 10000 нуклеотидов или аминокислотных остатков эталонной последовательности или с полной длиной последовательности.

В некоторых вариантах реализации инактивированные частицы SARS-CoV-2 объединяют с адьювантом в составе вакцины. В некоторых вариантах реализации адьювант представляет собой адьювант, направляющий ответ Th1. Под этим подразумевается, что при введении вакцины субъекту адьювант способствует индукции преимущественно иммунного T-хелперного ответа 1 типа (т.е. Th1) у субъекта (а не ответа Th2-типа). Th1- или Th2-направляющие свойства широко используемых вакцин известны в данной области техники. Как ни странно, обнаружилось, что адьювант, стимулирующий преимущественно ответ Th1, 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 некоторых вариантах реализации адьювант содержит 3-О-дезацил-4'-монофосфориллипид А (MPL), сапонин QS-21, CpG-содержащий олигодезоксинуклеотид (CpG ODN), сквален, DL- α -токоферол, катионный пептид, молекулу дезоксиинозин-содержащей иммуностимулирующей олигодезоксинуклеиновой кислоты (I-ODN) и/или имиквимод. Например, примеры подходящих адьювантов могут содержать: адьювантную систему 01 (AS01), которая представляет собой липосомальный препарат, содержащий 3-О-дезацил-4'-монофосфориллипид А (MPL) и сапонин QS-21; CpG 1018, CpG ODN, содержащий последовательность 5'-TGACTGTGAACGTTTCGAGATGA-3' (SEQ ID NO: 4); адьювантную систему 03 (AS03), содержащую сквален, DL- α -токоферол и полисорбат 80; IC31, содержащий пептид, содержащий последовательность KLKL₅KLK (SEQ ID NO: 5), и I-ODN, содержащий олиго-d(IC)₁₃ (SEQ ID NO: 6); или MF59, эмульсию типа масло-в-воде, содержащую сквален, твин 80 и спан 85.

В еще одном варианте реализации вакцина или адьювант не содержит CpG-содержащего олигонуклеотида (CpG ODN). В еще одном варианте реализации вакцина или адьювант не содержит CpG 1018, т.е. вакцина или адьювант не содержит последовательность 5'-TGACTGTGAACGTTTCGAGATGA-3' (SEQ ID NO: 4).

В некоторых вариантах реализации дозировку адьюванта, стимулирующего ответ Th1, например, AS01, AS03, MF59, имиквимода или CpG, получают эмпирически. В некоторых вариантах реализации дозировку адьюванта, стимулирующего ответ Th1, определяют на основе предыдущих исследований.

В альтернативных вариантах реализации адьювант может содержать соль алюминия, например, оксид алюминия, гидроксид алюминия или фосфат алюминия. Предпочтительная соль

алюминия представляет собой гидроксид алюминия с пониженным содержанием Си, 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 некоторых вариантах реализации алюминий-содержащий адъювант является единственным адъювантом в составе вакцины. 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 алюминий-содержащего адъюванта. В одном варианте реализации содержание алюминий-содержащего адъюванта (Al^{3+}), присутствующего в композиции вакцины против SARS-CoV-2, составляет примерно от 0,1 до 2 мг/мл, примерно от 0,2 до 1,5 мг/мл, примерно от 0,5 до 1,3 мг/мл, в частности, примерно от 0,8 до 1,2 мг/мл, наиболее предпочтительно примерно 1 мг/мл, т.е. 0,5 мг/дозу. Однако применение только алюминий-содержащих адъювантов, как правило, является менее предпочтительным в настоящем изобретении, поскольку они характеризуются тенденцией направлять иммунный ответ преимущественно Th2-типа. Поэтому в вариантах реализации, где вакцина содержит соль алюминия, особенно предпочтительно, чтобы вакцина дополнительно содержала адъювант, направляющий ответ Th1, например, описанный выше.

Таким образом, в одном варианте реализации адъювант может содержать соль алюминия и CpG ODN, например, CpG 1018 (SEQ ID NO: 4). CpG 1018 может адсорбироваться на алюминий-содержащем адъюванте и при использовании в качестве комбинаторного адъюванта индуцирует как Th1-, так и Th2-ответы (Tian. et al. 2017 Oncotarget 8(28) 45951-45964); т.е. более «сбалансированный» иммунный ответ. В частности, показано, что при введении в комбинации с алюминий-содержащим адъювантом CpG увеличивает общую величину иммунного ответа и уменьшает смещение к Th2-ответу, индуцируемому обычными адъювантами, например, алюминий-содержащим адъювантом (X.P. Ioannou et al. CpG-containing oligodeoxynucleotides, in combination with conventional adjuvants, enhance the magnitude and change the bias of the immune responses to a herpesvirus glycoprotein. 2002 Vaccine 21:127–137). Диапазон доз для CpG в комбинации с алюминий-содержащим адъювантом может составлять от 10 мкг до 3 мг.

Обычно адъювант объединяют с инактивированными частицами SARS-CoV-2 во время производства вакцинного продукта, т.е. произведенный вакцинный продукт 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

образом, настоящее изобретение включает как вакцинные продукты, 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 в предотвращении или лечении инфекции SARS-CoV-2.

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 чикунгуния в клетках Vero. Такие этапы, как пересевы, сбор, осаждение, диализ, фильтрация и очистка, 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
5 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
10 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
15 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
20 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
25 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 протамин (например,
30 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 обнаружения методом ВЭЖХ, в частности, ниже предела обнаружения в готовом лекарственном веществе. В некоторых вариантах реализации содержание PS определяют посредством ВЭЖХ или эксклюзионной хроматографии (ЭХ).
35 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. предел количественного определения (ПКО) 3 мкг/мл; предел обнаружения (ПО) 1 мкг/мл). В настоящем изобретении содержание PS в лекарственном веществе SARS-CoV-2 было < ПО. 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 обнаружении 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.

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).

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 предотвращения инфекции SARS-CoV-2 и/или предотвращения 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 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 надежного иммунного ответа у субъектов, особенно восприимчивых или подверженных заболеваемости или смертности за счет SARS-CoV-2, т.е. субъектов с нарушениями иммунитета, беременных или пожилых субъектов. Вакцину против SARS-CoV-2 можно вводить субъекту в разовой дозе или в виде двух или более доз, например, с интервалом примерно 7, 14, 21 или 28 дней.

35

В предпочтительном варианте реализации указанная вакцина при введении субъекту-человеку не вызывает антитело-зависимого усугубления (ADE) заболевания, ассоциированного с SARS-CoV-2 (COVID-19). ADE представляет собой явление, при котором вирус-специфичные антитела (например, полученные с помощью вакцинации) могут усиливать проникновение вируса в клетки-хозяева и/или репликацию вируса. Преимуществом настоящего изобретения является то, что инактивированная вакцина против SARS-CoV-2, описанная в настоящем документе, демонстрирует низкий уровень ADE или его отсутствие у субъектов-людей, и поэтому ее можно использовать для массовой вакцинации. В частности, вакцина, описанная в настоящем документе, сохраняет высококачественные иммуногенные эпитопы, что позволяет получать высокие титры нейтрализующих антител и снижает риск ADE при ее введении субъектам. Риск развития ADE можно оценивать у приматов, не являющихся человеком, как описано в разделе "Примеры" (см. также Luo F, *et al.* (2018), *Virologica Sinica* 33:201-204).

В еще одном предпочтительном варианте реализации указанная вакцина при введении субъекту-человеку не вызывает иммунопатологии. Известно, что при некоторых обстоятельствах вакцина (например, вакцина против SARS-CoV) может приводить, например, к иммунопатологии Th2-типа, например, к реакции гиперчувствительности на компоненты SARS-CoV у животных. В вариантах реализации настоящего изобретения преимущественно стимулируется ответ Th1-типа, например, за счет использования Th1-направляющего адъюванта (например, AS01 или другого адъюванта, описанного в настоящем документе). В частности, предпочтительным является сбалансированный иммунный ответ Th2/Th1-типа, например, вызванный применением Th2-стимулирующего адъюванта, например, алюминий-содержащего адъюванта, в комбинации с Th1-стимулирующим адъювантом. Риск развития иммунопатологии можно оценивать на животных моделях, например, согласно описанию в статье Tseng C.T. *et al.* (2012) PLoS ONE 7(4):e35421. В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения вакцины согласно настоящему изобретению демонстрируют сдвиг иммунного ответа Th2/Th1-типа к иммунному ответу Th1-типа по сравнению с вакциной, использующей алюминий-содержащий адъювант.

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 предотвращение инфекции, иммунный ответ или усиленный иммунный ответ на SARS-

CoV-2, или предотвращение или ослабление симптомов, ассоциированных с заболеванием SARS-CoV-2, но не ограничиваясь ими. Конкретнее, терапевтическое количество вакцины против SARS-CoV-2 согласно настоящему изобретению может составлять общую массу вирусного белка примерно от 0,05 до 50 мкг, более предпочтительно примерно от 0,5 до 10 мкг.

5

В некоторых вариантах реализации терапевтически эффективное количество 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 эффективное количество является достаточным для сероконверсии у субъекта с по меньшей мере 70% вероятностью. В некоторых вариантах реализации терапевтически 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 обнаружения 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.

10

15

20

25

30

35

В одном варианте реализации доза инактивированного вируса SARS-CoV-2 в вакцинной композиции согласно настоящему изобретению составляет примерно от 0,01 до 25 мЕд ОП (миллиединиц оптической плотности \times время в минутах, согласно оценке с помощью ЭХ-ВЭЖХ), примерно от 0,5 до 10 мЕд ОП, более предпочтительно примерно от 0,1 до 5 мЕд ОП, наиболее предпочтительно примерно от 0,25 до 2,5 мЕд ОП. В одном варианте реализации доза составляет примерно от 0,05 до 50 мкг общего белка, согласно измерениям в ходе анализа (μ)ВСА, примерно от 0,1 до 25 мкг, примерно от 0,25 до 12,5 мкг, предпочтительно примерно от 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 примерно 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),

5 который, согласно оценкам, составляет примерно 2 мкг общего белка поверхности/мл и примерно 1 мкг S-белка/мл. В одном варианте реализации доза составляет примерно от 0,025 до 25 мкг S-белка, согласно измерениям посредством твердофазного ИФА, примерно от 0,05 до 12,5 мкг, примерно от 0,125 до 6,25 мкг, предпочтительно примерно от 0,25 до 2,5 мкг S-белка.

В предпочтительном варианте реализации количество антигена в вакцине SARS-CoV-2

10 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

15 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 9). В одном варианте реализации показания твердофазного ИФА представляют собой единицы массы на единицу обнаруженного белка, например, мкг S-белка/мл. В

20 предпочтительном варианте реализации используемый стандарт представляет собой тример белка шипов, и 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

25 примерно от 1 до 100 EA/дозу, предпочтительно примерно от 2 до 75 EA/дозу, более предпочтительно примерно от 3 до 60 EA/дозу, более предпочтительно примерно от 3 до 55 EA/дозу, более предпочтительно примерно от 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

30 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, примерно от 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, примерно 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 ЕА составляет примерно от 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 примерно от $1,5 \times 10^7$ до $1,5 \times 10^9$ вирусных частиц/дозу или примерно от $4,5 \times 10^7$ 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, примерно от $1,5 \times 10^8$ до $7,5 \times 10^8$ вирусных частиц/дозу или примерно от $4,5 \times 10^8$ 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. 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 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 примерно от 10 до 50 мкг HSA/дозу, предпочтительно примерно от 20 до 40 мкг HSA/дозу, более предпочтительно примерно от 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, адъюванты и усилители, описанные выше, для улучшения действия вакцины, консерванты и стабилизаторы для сохранения вакцины в неизменном виде (например, 5 альбумин, например, человеческий сывороточный альбумин (HSA) или рекомбинантный HSA (rHSA), 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 10 SARS-CoV-2. В некоторых вариантах реализации вакцина или композиция способна стимулировать продукцию антител (например, IgG) против S-белка (белка шипов) SARS-CoV-2. 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 15 или пептидов, происходящих от них. 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.

20 Фармацевтические композиции предпочтительно производят в условиях GMP. В фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению обычно используют терапевтически эффективную дозу препарата инактивированной вакцины против SARS-CoV-2. Состав инактивированных частиц SARS-CoV-2 получают в виде фармацевтически приемлемых лекарственных форм с помощью общепринятых способов, известных специалистам в данной 25 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 30 ингредиента, являющееся эффективным с точки зрения достижения желательного фармацевтического ответа для конкретного пациента, композиции и способа введения и не являющееся токсичным для субъекта. Выбранная дозировка зависит от различных фармакокинетических факторов,, включая активность конкретных используемых композиций согласно настоящему изобретению, путь введения, время введения, скорость выведения 35 конкретного используемого соединения, продолжительность лечения, другие лекарственные

средства, соединения и/или материалы, используемые в комбинации с конкретными используемыми композициями, возраст, половую принадлежность, массу, общее состояние здоровья и предыдущую историю болезни субъекта, подвергаемого лечению, и т.п. факторов.

5 Врач, ветеринар или другой обученный специалист-практик может начать вводить инактивированную вакцину против SARS-CoV-2, использованную в фармацевтической композиции, в меньшей дозировке, чем требуется для достижения желательного терапевтического эффекта, и постепенно увеличивать дозировку до достижения желательного
10 эффективные дозы композиций в соответствии с настоящим изобретением для 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
15 требуется титровать для оптимизации безопасности и эффективности. В некоторых вариантах реализации схема введения предусматривает двукратное подкожное или внутримышечное введение дозы инактивированной вакцины против SARS-CoV-2, однократно в день 0 и однократно примерно в день 7. В некоторых вариантах реализации схема введения предусматривает двукратное подкожное введение дозы инактивированной вакцины против
20 SARS-CoV-2, однократно в день 0 и однократно примерно в день 14. В некоторых вариантах реализации схема введения предусматривает двукратное подкожное введение дозы инактивированной вакцины против SARS-CoV-2, однократно в день 0 и однократно примерно в день 28. В некоторых вариантах реализации инактивированную вакцину против SARS-CoV-2 вводят субъекту однократно. В предпочтительном варианте реализации вакцину против SARS-
25 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
30 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 примерно 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, 21, 28, 60 или 90 дней после первой дозы.

5 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
10 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 предотвращения или снижения тяжести инфекции SARS-
15 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
20 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.

25 В некоторых вариантах реализации наборы могут содержать 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 предотвращения, задержки начала или снижения тяжести
30 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
35 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 вкладыше в упаковку (например, листе бумаги, включенном в набор), однако приемлемы также и машинно-читаемые инструкции.

10

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.

15

20

Настоящее изобретение не ограничено в своем применении деталями конструкции и расположением компонентов, изложенными в следующем описании или показанными на чертежах. Настоящее 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", "содержащий", "охватывающий" и их вариантов в настоящем документе предназначено для охвата элементов, перечисленных после этих терминов, и их эквивалентов, а также дополнительных элементов.

25

30

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 выполнялись в соответствии с общепринятыми способами, хорошо известными в данной области техники. Номенклатура и методики, имеющие

35

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, в общем случае представляют собой хорошо известные и широко применяемые в данной области техники номенклатуру и методики.

- 5 Способы и методики, приведенные в настоящем изобретении, в общем случае выполняют в соответствии с общепринятыми 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.
- 10 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 в тексте настоящей заявки, полностью и непосредственным образом включено в
- 15 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
5 процесса, внедренных для очистки вируса Зика и описанных в WO2017/109223A1 (который полностью включен в настоящий документ). Вкратце, неинфекционные агрегаты частиц SARS-CoV-2, белки клеток-хозяев и другие низкомолекулярные примеси удаляли осаждением с протаминсульфатом или обработкой бензоназой, а полученный препарат необязательно подвергали дополнительной очистке центрифугированием в градиенте плотности сахарозы.
10 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
15 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:

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
20 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>)

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

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:
30 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. Мастер- банк вируса SARS-CoV-2 (использованный штамм - 2019-nCoV/Italy-INMI1) для посевов в целях исследования (rMSB) получили на клетках Vero и проверили геномную последовательность секвенированием. Для
5 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) от 0,001 до 1, предпочтительно 0,01, бляшкообразующих единиц (б.е.) на клетку. После адсорбции вируса культуры промывали 2-4 раза PBS, вносили бессывороточную EMEM и инкубировали при 35°C
10 с 5% CO₂ до достижения желательного титра вируса.

Сбор SARS-CoV-2. Культуральную среду собирали на 2, 3, 5 и 7 день и центрифугировали на стандартной центрифуге. Полученную надосадочную жидкость фильтровали, затем подвергали TFF-ультрафильтрации для удаления компонентов культуральной среды и уменьшения объема
15 партии. Снижения содержания ДНК и белка клеток-хозяев, а также неинфекционных агрегатов вируса в концентрированном материале достигали за счет осаждения с протаминсульфатом. К диафильтрованному материалу SARS-CoV-2 добавляли протаминсульфат до конечной номинальной концентрации ~2 мг/мл при перемешивании с последующим инкубированием при 2-8 °C в течение 30 минут. В качестве альтернативы материал SARS-CoV-2 после
20 диафильтрации обрабатывали 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
25 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 осуществляли с использованием химического инактивирующего агента, например, формальдегида (формалина); фермента; бета-пропиолактона; этанола; трифторуксусной
30 кислоты; ацетонитрила; гипохлорита; мочевины; гидрохлорида гуанидина; три-*n*-бутилфосфата; этиленimina или их производных; органического растворителя, необязательно твина, тритона, дезоксихолата натрия или сульфобетина; или их комбинации. Инактивацию особенно предпочтительно выполнять с использованием бета-пропиолактона, который преимущественно специфично действует на РНК вируса, обеспечивая относительное сохранение белков
35 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 инактивируют посредством двух отдельных этапов инактивации, например, обработкой бета-пропиолактоном и УФ-С-облучением.

5

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 $5\pm 2^\circ\text{C}$ 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.

10

15

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**	< ПО.*
коэффициент снижения после гидролиза	4,84 ± 0,39	7,43 ± 0,92	≥6,89 ± 0,23

*ниже предела обнаружения

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

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 log₁₀, 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. Исходя из общего коэффициента снижения 4,84 (300 ppm), 7,43 (500 ppm) и ниже предела обнаружения (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.

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±3°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.

Для стабилизации pH раствора инаktivированного вируса во время гидролиза BPL в концентрированный собранный материал, обработанный протаминсульфатом (PS) и предварительно охлажденный до 5±3°C, добавляли 25 mM HEPES pH 7,4.

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

После завершения гидролиза раствор инаktivированного вируса (IVS) немедленно охлаждали до 5±3°C в холодильнике с контролируемой температурой и хранили там до подтверждения инаktivации 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 инаktivации отслеживали эксклюзионной хроматографией.

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

В дополнительном предпочтительном варианте реализации этап(ы) инаktivации выполняли в особенно мягких условиях для сохранения целостности поверхностных антигенов, особенно целостности S-белка. В одном варианте реализации способ мягкой инаktivации включал
15 приведение жидкой композиции, содержащей частицы SARS-CoV-2, в контакт с химическим агентом, инаktivирующим вирусы (например, любым из вышеперечисленных химических инаktivирующих агентов или их комбинацией, предпочтительно, бета-пропиолактоном), в контейнере, смешивание химического агента, инаktivирующего вирусы, и жидкой композиции, содержащей частицы SARS-CoV-2, в условиях ламинарного, а не турбулентного потока, и
20 инкубирование химического агента, инаktivирующего вирусы, и жидкой композиции, содержащей частицы SARS-CoV-2, в течение времени, достаточного для инаktivации вирусов. Этап мягкой инаktivации необязательно выполняли в гибком пакете-биореакторе. Этап мягкой инаktivации предпочтительно включал пять или менее переворачиваний контейнера во время инаktivации. Смешивание химического агента, инаktivирующего вирусы, и композиции,
25 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
30 периодической адсорбцией (в настоящем документе также называемой периодической хроматографией) с использованием среды для хроматографии Capto™ Core 700 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
35 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). Объединенный отфильтрованный собранный материал доводили до конечной концентрации 25 мМ с использованием трис, 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, предпочтительно 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 1а**.

15

Таблица 1а: 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 торможения/замедление.

25

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. Выявленные таким образом 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.* Получали состав частиц SARS-CoV-2 с алюминий-содержащим адъювантом. К составу также необязательно добавляли Th1-адъювант или представляли его в виде отдельной композиции для смешивания на месте.

10 *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
15 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
20 (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 обнаружения при λ 450 нм (длина волны сравнения 630 нм) с
25 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
30 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.

Эталонные 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)

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

Конъюгат вторичного детектирующего антитела козы против IgG мыши с ПХ

Буфер для иммобилизации: Карбонатный буфер

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

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

10 Процесс продукции позволял получить интактный белок шипов высокой плотности (см. **фигуру 6**). Расчетное содержание составляло примерно от 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
15 IXIARO® (см. **таблицу 1b**). Лекарственное вещество SARS-CoV-2 согласно настоящему изобретению характеризовалось высокой чистотой (>95%), согласно электрофорезу в ДСН-ПААГ (окрашивание серебром, восстановительные условия), и не содержал агрегатов (мономерный вирус (>95%) согласно ЭХ-ВЭЖХ (см. **фигуру 7**).

20 Дальнейшие подтверждающие исследования, направленные на изучение модификаций S-белка после инактивации SARS-CoV-2 бета-пропиолактоном, выполняли посредством масс-спектрометрии триптических гидролизатов S-белка. Модификация аминокислот в важных 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
25 аминокислот с потенциально высокой частотой конверсии в этих эпитопах; лишь несколько аминокислот характеризовались потенциально низкой частотой конверсии.

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 (НСР) (нг/мл)	< 150	< 100
Остаточная ДНК клеток-хозяев (hcДНК) (пг/мл) (ПКО 40 пг/мл)	< ПКО	< ПКО
Мономерный вирус согласно ЭХ-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 м.д, β-пропиолактон)	< ПКО (ПКО 50 ppm, формалин)

Пример 2. Оценка иммуногенности и протективной способности инактивированных композиций вируса SARS-CoV-2 *in vitro* и *in vivo*

- 5 *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 алюминий-содержащим адъювантом (см. таблицу 2). Используя два различных интервала после иммунизации (см. ниже), выполняли сбор крови и получение иммунной сыворотки, при конечном отборе крови
- 10 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 ELISpot ИФН-γ и внутриклеточного окрашивания
- 15 цитокинов (CD4⁺/CD8⁺).

- 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, конечный отбор крови и сбор селезенки - день 35

Таблица 2. Схема экспериментов с различными дозировками, 10 мышей/группу: 3 экспериментальные группы: 0,2 – 2 мкг общего белка; количество экспериментов: 3. В экспериментальных целях Th1-адъювант добавляли непосредственно в состав SARS-CoV-2/алюминий-содержащий адъювант перед иммунизацией мышей.

5

Дозировки инактивированного SARS-CoV-2	Адъюванты (кол-во мышей/группу)				
	без адъюванта	Гидроксид алюминия (50 мкг)	Th1-адъювант (подлежит уточнению)	Гидроксид алюминия (50 мкг) + адъювант Th1 (подлежит уточнению)	
2 мкг	10	10	10	10	
0,8 мкг	10	10	10	10	
0,2 мкг	10	10	10	10	
Плацебо	10	10	10	10	
	40	40	40	40	160

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 примерно 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.

20 **Таблица 3.** Схема графика и экспериментов по долгосрочности, 10 мышей/группу; 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; только с предпочтительной дозой; только подкожный путь; количество экспериментов: 1. В экспериментальных целях Th1-адъювант

добавляли непосредственно в состав SARS-CoV-2/алюминий-содержащий адъювант перед иммунизацией мышей.

Путь	Адъюванты (кол-во мышей/группу)			
	без адъюванта	Алюминий-содержащий адъювант	Алюминий-содержащий адъювант + Th1-адъювант	
Вакцина, п/к	20	20	20	
Плацебо, п/к	20	20	20	
□	40	40	40	120

5 *Протективная эффективность.* Протективную эффективность инактивированного SARS-CoV-2 оценивали с использованием SARS-восприимчивых трансгенных мышей, экспрессирующих гуманизированный белок ACE2 (Jackson Laboratory) (Tseng, C.-T.K. *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, индуцированных вакцинацией, посредством анализа PRNT.

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

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

20 *Протокол эксперимента 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⁺ (алюминий-содержащего конъюгата)/дозу.

5 **Ответ антител на белки SARS-CoV-2.** Иммуный 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)
10 и анализировали сыворотку мыши при начальном разбавлении 1:50 в виде 4-кратных разведений. Для обнаружения использовали вторичное моноклональное антитело (антитело козы против IgG мыши, конъюгированное с ПХ), которое проявляли АВТС и считывали оптическую плотность при 405 нм. На каждом этапе клетки промывали PBS-Т. Конечные титры определяли с использованием порогового значения, заданного как трехкратное значение для
15 холостого образца.

Иммуный ответ в зависимости от подкласса IgG. На планшетах иммобилизовали фрагмент S1 (**фигура 4А**) гликопротеина шипов и анализировали образцы сыворотки, взятые на 35 день. Для обнаружения использовали вторичные антитела, специфичные по отношению к подклассу (IgG1 и IgG2a) и конъюгированные с ПХ. Для получения стандартных кривых (4-
20 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 АВТС и считывали оптическую плотность при длине волны 405 нм. На каждом этапе клетки промывали PBS-Т. Относительная концентрация подкласса IgG показана на **фигуре 5А**, а отношение
25 IgG2a/IgG1 - на **фигуре 5В**.

Наблюдения на основе эксперимента 4743. Инактивированный SARS-CoV-2 в составе с алюминий-содержащим адъювантом индуцировал образование антител против SARS-CoV-2 у мышей, обнаруживаемых посредством твердофазного ИФА, измеряющего антитела против белка S1, рецептор-связывающего домена (RBD) и белка нуклеокапсида (N) (**фиг. 4А-С**).
30 Увеличение иммуногенности наблюдали между процедурами отбора крови в день 28 и день 35. В группах, получавших минимальную дозу (0,3 ЕА), наблюдали наименьшее увеличение титра для S1 и RBD согласно твердофазному ИФА, незначимое по сравнению с плацебо.

Инактивированный SARS-CoV-2 с алюминий-содержащим адъювантом, как и ожидалось, стимулировал иммуный ответ, в большей степени смещенный в сторону Th2 (IgG1) по

сравнению с ответом Th1 (IgG2a), как продемонстрировали посредством количественной оценки подклассов IgG с помощью твердофазного ИФА S1. Измеренное общее количество IgG2a и IgG1 и отношение IgG2a:IgG1 в экспериментальных группах показаны на **фиг. 5А** и **5В**, соответственно. Аналогичным образом, смещения иммунного ответа к Th1 (IgG2a) можно ожидать при добавлении Th1-стимулирующего адъюванта к вакцинной композиции на основе SARS-CoV-2.

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 в дозах для человека (40, 10 и 3 EA).

Кроме того, выполнили исследование по контрольному заражению иммунизированных приматов, не являющихся человеком (NHP) (см. **фигуру 8**), 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 у хомяков.

Цель исследования: Подтверждение представления 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: Сирийские хомяки получали сыворотку субъектов, вакцинированных вакциной-кандидатом против SARS-CoV-2 согласно настоящему изобретению в исследовании фазы I/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 (нейтрализующие) Сбор тканей (легких и верхних дыхательных путей) при некропии для определения вирусной нагрузки и гистологического исследования

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 (ADE) во время

последующей инфекции(инфекций) 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.

5 *Анализы антитело-зависимого усугубления 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
10 иммунными сыворотками и в дальнейшем инфицировали SARS-CoV-2. Клетки оценивали на предмет цитопатического эффекта и/или продукции воспалительных маркеров.

Модели иммунопатологии у мышей. Риск иммунопатологии, усугубляемой вакциной, оценивали при контрольном 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
15 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.

20

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-
25 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 оценивали симптомы и патологию заболевания.

Пример 4. Клиническое исследование 1 фазы

30 *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 адьюванта(ов). Соответственно, в клиническом исследовании 1 фазе протестировали три дозы антигена: высокую, среднюю и низкую, которые выбрали из расчета примерно 3-кратного различия между дозами и интервала, охватывающего примерно

10-кратное различие между высокой и низкой дозами. Диапазон доз частично выбрали для демонстрации потенциального дозосберегающего эффекта Th1-адьюванта.

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 (данные не показаны). Кроме того, предварительные исследования показали, что частота генетической гетерогенности при пересеве вируса являлась низкой, конкретных индивидуальных мутаций не выделено (данные не показаны).

10 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 (см., например, **фиг. 7**). Кроме того, предварительные исследования показали, что частота генетической гетерогенности при пересеве вируса являлась низкой, конкретных индивидуальных мутаций не выделено (данные не показаны).

15 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 \times 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 μ BCA (**таблица 4**). Хотя этот анализ менялся, наблюдали соответствие 1 мЕд ОП \sim 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.

25 **Таблица 4.** Сравнение параметров количественного определения JEV и SARS-CoV-2 и общего белка в группах низкой, средней и высокой дозировки SARS-CoV-2.

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 SARS-CoV-2/дозу в мкг (анализ μ BCA)
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 \sim 92 нм) значительно крупнее частиц Flavivirus (\sim 40 нм), что соответствует примерно в 5 раз большей площади поверхности вируса на частицу, и

ожидалось эквивалентно более высокое содержание антигена. Кроме того, для других вакцинных препаратов на основе инактивированных вирусов, в том числе JEV (IXIARO), TBE (Encerig) и HerA (VAQTA) зарегистрированы дозы антигена в диапазоне от единиц мкг до нг белка. Поскольку все эти вирусы инактивированы формалином, в BPL-инактивированном вирусе 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 против SARS-CoV-2 для исследований 1 фазы (0,5 мл/дозу):

15 -Целевые дозы антигена (инактивированного SARS-CoV-2):

Низкая: 3 ЕА/0,5 мл (6 ЕА/мл)*

Средняя: 10 ЕА/0,5 мл (20 ЕА/мл)

Высокая: 40 ЕА/0,5 мл (80 ЕА/мл)

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

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

-Th1-адъювант

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

-Буфер: Физиологический раствор с фосфатным буфером (PBS)

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

Таблица 5. Экспериментальные группы для исследования 1 фазы инактивированной вакцины против SARS-CoV-2 (низкой, средней и высокой доз, приведенных в **таблице 4**).

Группа	Антиген	Гидроксид алюминия	Th1-адъювант
1	Низкая	-	-
2	Сред.	-	-
3	Высокая	-	-

7	Низкая	+	+
8	Сред.	+	+
9	Высокая	+	+

Пример 5. Тестирование сыворотки вакцинированного организма посредством анализа нейтрализации

5

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>”.

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

Пример 6. Анализ инактивированного SARS-CoV-2 на основе жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (ЖХ-МС-МС)

15

Методология:

20 Два образца разделяли посредством гель-электрофореза в полиакриламидном геле с ДСН, полосы визуализировали путем окрашивания серебром. Полосы вырезали и подвергали расщеплению 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 sabaesus*. 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 обнаружению посредством МС.

25

Результаты:

30 *Идентификация белков:*

Полосы можно было 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 в одном 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 применяемой методологии, 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) ожидалась 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 примерно 3-15%. Показано, что дисульфидные группы в остатках цистеина не вступают в реакцию.

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 3,6 % (см. таблицу 6). Это также подтвердилось при поиске открытых модификаций с использованием FragPipe, который 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 BPL	% модифицированных
---------	---------------------------	-------------------------	--------------------

Образец 1	2894	73	2,5%
Образец 2	3086	110	3,6%

Спектры всех VPL-модифицированных пептидов, зарегистрированных для белков SARS-CoV-2, просматривали вручную и подтвердили наличие 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 за счет VPL никогда не достигала 100%. Авторы настоящего изобретения предварительно оценивали степень модификации конкретного сайта (так называемую занятость сайта) как отношение 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 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 другими сайтами.

Таблица 7. Выявленные VPL-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 обнаружено

*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 ацелирование) в примерно 10% спектров. Эти модификации, по всей вероятности, представляют собой артефакты, привнесенные при окрашивании геля и подготовке образца, поскольку они также встречаются в загрязняющих белках.

Сводная информация:

10 На основании результатов, описанных выше, можно сделать вывод о том, что основные компоненты указанных образцов соответствовали белкам SARS-CoV2. VPL-модификации обнаруживались, но, по-видимому, в небольшом количестве, т.е. в примерно 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 примерно 16% молекул белка шипов по аминокислоте H207, т.е. вероятность модификации H207 составляла примерно 16%). Два образца отличались лишь незначительно, некоторыми фоновыми белками и степенью модификации, причем образец 1 демонстрировали слегка более низкие уровни VPL-модификации. Следует учитывать, что в белке шипов можно было проанализировать лишь примерно 30-40% аминокислот.

20

Заключение:

Эти данные подтверждают представление о том, что подход с использованием мягкой инактивации согласно настоящему изобретению минимизирует модификации в S-белке и, тем самым, в значительной степени сохраняет нативную поверхность S-белка.

25 Для сравнения, выявленные модификации при VPL-инактивации образцов вируса гриппа встречались более часто, т.е. были модифицированы 83 сайта HA и 43 сайта NA для образца одной вакцины против гриппа (NIBRG-121xp) и 99 сайтов HA и 39 сайтов NA для другого образца (NYMC-X181A), 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/ptmic.201300096). Таким образом, VPL-инактивация вируса гриппа могла приводить к многочисленным модификациям белка, включая модификации, влияющие на слияние с мембраной.

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

Методология:

- 5 Дополнительный ЖХ-МС/МС-анализ BPL-инактивированных частиц SARS-CoV-2, описанный в примере 6, выполнили с целью расширения 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
- 10 предыдущего анализа), подвергали расщеплению трипсином или химотрипсином или кислотному гидролизу в геле. Расщепление трипсином выполняли дважды, один раз с предшествующим расщеплением PNGазой F (пептид-N-гликозидазой F) и один раз без нее, с целью выявления пептидов, маскированных гликозилированием.
- 15 Гидролизованые пептиды анализировали ЖХ-МС/МС по существу согласно описанию в примере 6. 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 sabaеus* в комбинации с базой данных
- 20 распространенных лабораторных загрязняющих веществ. Для учета модификаций в данных также выполняли поиск конкретно модификаций за счет β-пропиолактона (BPL), спектры всех 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
- 25 модифицированных и немодифицированных пептидов отдельно для каждого пептида/сайта.

Результаты:

- Общий охват конкретных белков SARS-CoV-2 при использовании комбинации четырех
- 30 способов расщепления (т.е. (i) трипсином (ii) трипсином + PNGазой F (iii) химотрипсином и (iv) кислотного гидролиза) составлял:
- Белок шипов (S-белок) – 91,5%
- Мембранный (M) белок – 60,36%
- Нуклеопротеин (N) – 74,70%

Количество BPL-модифицированных пептидов в инактивированных частицах SARS-CoV-2 для каждого способа расщепления показано ниже в таблице 8:

Таблица 8: 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 6, это подтверждало, что процент BPL-модифицированных пептидов был низким независимо от способа расщепления, например, менее 7%, от 2 до 7% или примерно 2-5% в среднем.

При использовании комбинации четырех вышеописанных способов расщепления 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 9. Средний процент занятости каждого сайта, описанного выше в примере 6, также показан в таблице 9.

Таблица 9. 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 9 можно видеть, что модификации могут подвергаться до примерно 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.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В дополнительных аспектах настоящего изобретения предложены:

5

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

10

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, с по меньшей мере 80%, 85%, 90% или 95% вероятностью.

15

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

20

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

25

- SEQ ID NO: 18 (см. NCBI MW598408), или вариантной нуклеотидной последовательности, по меньшей мере на 85% идентичной SEQ ID NO: 18, и способной 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 способной

30

- SEQ ID NO: 22 (см. NCBI MW422256), или вариантной нуклеотидной последовательности, по меньшей мере на 85% идентичной SEQ ID NO: 22, и способной выполнять упаковку вирулентного SARS-CoV-2; или

- SEQ ID NO: 24 (см. NCBI MW493681), или вариантной нуклеотидной последовательности, по меньшей мере на 85% идентичной SEQ ID NO: 24, и способной выполнять упаковку вирулентного SARS-CoV-2; или
- SEQ ID NO: 26 (см. NCBI MW306426), или вариантной нуклеотидной последовательности, по меньшей мере на 85% идентичной SEQ ID NO: 26, и способной 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

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

A4.1 Вакцина согласно любому из аспектов A1-A4, содержащая вторую частицу SARS-CoV-2, которая отличается от первой частицы SARS-CoV-2 и выбрана из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1, 9, 18, 20, 22, 24 и 26.

A5. Вакцина согласно любому из аспектов A1-A4 и A4.1, характеризующаяся тем, что SARS-CoV-2 инактивируют посредством химической инаktivации, термической инаktivации, pH-инаktivации или УФ-инаktivации или радиационной инаktivации.

5 A6. Вакцина согласно аспекту A5, характеризующаяся тем, что химическая инаktivация включает приведение частиц SARS-CoV-2 в контакт с химическим инаktivующим агентом на более продолжительное время, чем требуется для полной инаktivации SARS-CoV-2, согласно измерениям посредством анализа бляшек, или согласно измерениям посредством анализа бляшек плюс один день.

10

A7. Вакцина согласно аспекту A6, характеризующаяся тем, что химическая инаktivация включает приведение частицы SARS-CoV-2 в контакт с формальдегидом и/или бета-пропиолактоном, предпочтительно бета-пропиолактоном.

15 A8. Вакцина согласно аспекту A7, характеризующаяся тем, что инаktivация 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.

20 A9. Вакцина согласно любому из аспектов A5-A8, характеризующаяся тем, что химическую инаktivацию выполняют при температуре примерно 4°C или примерно 22°C.

A10. Вакцина согласно любому из аспектов A1-A9, дополнительно содержащая адьювант.

25 A11. Вакцина согласно аспекту A10, характеризующаяся тем, что адьювант представляет собой адьювант на основе соли алюминия, в некоторых случаях в комбинации с AS01, AS03, MF59, имиквимодом и/или CpG 1018.

A12. Вакцина согласно аспекту A11, характеризующаяся тем, что адьювант на основе соли алюминия представляет собой гидроксид алюминия или фосфат алюминия.

30

A13. Вакцина по любому из A10-A12, характеризующаяся тем, что указанная вакцина содержит или дополнительно содержит адьювант, содержащий пептид и молекулу дезоксиинозин-содержащего иммуностимулирующего олигодезоксинуклеотида (I-ODN).

A14. Вакцина согласно аспекту A13, характеризующаяся тем, что пептид содержит последовательность KLKL₃KLK (SEQ ID NO: 5) и I-ODN, содержащий олиго-d(IC)₁₃ (SEQ ID NO: 6).

5 A15. Вакцина согласно любому из аспектов A1-A14, дополнительно содержащая одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

10 B1. Набор, содержащий вакцину против SARS-CoV-2 согласно любому из аспектов A1-A15.

B2. Набор согласно аспекту B1, дополнительно содержащий вторую вакцину.

15 B3. Набор согласно аспекту B2, 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.

20 C1. Способ, включающий введение первой дозы терапевтически эффективного количества вакцины против SARS-CoV-2 согласно любому из аспектов A1-A15 субъекту, нуждающемуся в этом.

C2. Способ согласно аспекту C1, дополнительно включающий введение второй дозы терапевтически эффективного количества вакцины против SARS-CoV-2.

25 C3. Способ согласно аспекту C1 или C2, характеризующийся тем, что вторую дозу вакцины против SARS-CoV-2 вводят через примерно 7 дней после первой дозы вакцины против SARS-CoV-2.

30 C4. Способ согласно аспекту C1 или C2, характеризующийся тем, что вторую дозу вакцины против SARS-CoV-2 вводят через примерно 14 дней после первой дозы вакцины против SARS-CoV-2.

C5. Способ согласно аспекту C1 или C2, характеризующийся тем, что вторую дозу вакцины против SARS-CoV-2 вводят через примерно 21 день после первой дозы вакцины против SARS-CoV-2.

5 C6. Способ согласно аспекту C1 или C2, характеризующийся тем, что вторую дозу вакцины против SARS-CoV-2 вводят через примерно 28 дней после первой дозы вакцины против SARS-CoV-2.

10 C7. Способ согласно любому из аспектов C1-C5, характеризующийся тем, что указанное введение приводит к продукции нейтрализующих антител против SARS-CoV-2.

Способ получения вакцины против SARS-CoV-2, включающий

15 (i) пересев SARS-CoV-2 на клетках Vero, за счет чего получают культуральную среду, содержащую SARS-CoV-2;

(ii) сбор культуральной среды с этапа (i);

(iii) осаждение собранной культуральной среды с этапа (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, полученной на этапе (iii), за счет чего получают инактивированный SARS-CoV-2.

D2. Способ согласно аспекту D1, дополнительно включающий концентрирование культуральной среды с этапа (ii), перед этапом (iii).

25 D3. Способ согласно аспекту D1 или D2, характеризующийся тем, что осаждение (iii) включает приведение культуральной среды с этапа (ii), в контакт с протаминсульфатом или бензоназой.

30 D4. Способ согласно любому из аспектов D1-D3, дополнительно включающий (v) диализ инактивированного SARS-CoV-2, полученного на этапе (iv), за счет чего получают диализированный SARS-CoV-2.

D5. Способ согласно аспекту D4, дополнительно включающий этап (vi), включающий фильтрацию диализированного SARS-CoV-2, полученного на этапе (v).

35

D6. Способ согласно любому из аспектов D1-D5, характеризующийся тем, что инактивацию выполняют посредством химической инактивации, термической инактивации, pH-инактивации или УФ-инактивации.

5 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 примерно 4°C или примерно 22°C.

15 D10. Способ согласно аспекту D8 или D9, дополнительно включающий нейтрализацию формальдегида.

D11. Способ согласно аспекту D10, характеризующийся тем, что нейтрализацию выполняют с помощью метабисульфита натрия.

20

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 примерно от 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.

25

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 35°C до 39°C, предпочтительно примерно 37°C.

30

E1. Применение оптимально инаktivированной вакцины против SARS-CoV-2 согласно любому из аспектов A1-A15 для лечения и/или предотвращения инфекции SARS-CoV-2.

E2. Применение согласно аспекту E1, характеризующееся тем, что инактивированную вакцину против SARS-CoV-2 вводят в первой дозе в терапевтически эффективном количестве субъекту, нуждающемуся в этом.

5 E3. Применение согласно аспекту E2, характеризующееся тем, что инактивированную вакцину против SARS-CoV-2 вводят субъекту во второй дозе в терапевтически эффективном количестве.

10 E4. Применение согласно аспекту E3, характеризующееся тем, что вторую дозу инактивированной вакцины против SARS-CoV-2 вводят через примерно 7 дней после первой дозы вакцины против SARS-CoV-2.

15 E5. Применение согласно аспекту E3, характеризующееся тем, что вторую дозу вакцины против SARS-CoV-2 вводят через примерно 14 дней после первой дозы вакцины против SARS-CoV-2.

20 E6. Применение согласно аспекту E3, характеризующееся тем, что вторую дозу вакцины против SARS-CoV-2 вводят через примерно 21 день 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 примерно 28 дней после первой дозы вакцины против SARS-CoV-2.

25 E8. Применение согласно любому из аспектов E1-E6, характеризующееся тем, что указанное введение приводит к продукции нейтрализующих антител против SARS-CoV-2.

30 F1. Фармацевтическая композиция для применения в лечении и предотвращении инфекции SARS-CoV-2, причем указанная фармацевтическая композиция содержит оптимально инактивированную вакцину против SARS-CoV-2 согласно любому из аспектов A1-A15.

35 F2. Фармацевтическая композиция согласно аспекту F1, характеризующаяся тем, что инактивированную вакцину против SARS-CoV-2 вводят в первой дозе в терапевтически эффективном количестве субъекту, нуждающемуся в этом.

F3. Применение согласно аспекту F2, характеризующееся тем, что инактивированную вакцину против SARS-CoV-2 вводят субъекту во второй дозе в терапевтически эффективном количестве.

5

F4. Применение согласно аспекту F3, характеризующееся тем, что вторую дозу инактивированной вакцины против SARS-CoV-2 вводят через примерно 7 дней после первой дозы вакцины против SARS-CoV-2.

10 F5. Применение согласно аспекту F3, характеризующееся тем, что вторую дозу вакцины против SARS-CoV-2 вводят через примерно 14 дней после первой дозы вакцины против SARS-CoV-2.

15 F6. Применение согласно аспекту F3, характеризующееся тем, что вторую дозу вакцины против SARS-CoV-2 вводят через примерно 21 день после первой дозы вакцины против SARS-CoV-2.

20 F7. Применение согласно аспекту F3, характеризующееся тем, что вторую дозу вакцины против SARS-CoV-2 вводят через примерно 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.

25

G1. Вакцина против SARS-CoV-2, содержащая эффективное количество антигена, причем указанное эффективное количество способно вызывать сероконверсию у субъекта, которому вводят указанную вакцину против SARS-CoV-2, с по меньшей мере 70% вероятностью.

30

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, с по меньшей мере 80%, 85%, 90% или 95% вероятностью.

35

- 5 G3. Вакцина против SARS-CoV-2 согласно аспекту G1 или G3, характеризующаяся тем, что указанное эффективное количество составляет примерно от 1 до 100 ЕА/дозу, предпочтительно примерно от 2 до 75 ЕА/дозу, предпочтительно примерно от 3 до 60 ЕА/дозу, более предпочтительно примерно от 3 до 55 ЕА/дозу, более предпочтительно примерно от 3 до 53 ЕА/дозу.
- 10 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.
- 15 H1. Вакцина против SARS-CoV-2, содержащая инактивированную частицу SARS-CoV-2; причем в вакцине сохраняется нативная конформация поверхности частицы SARS-CoV-2, так что указанная вакцина способна приводить к образованию нейтрализующих антител против нативных частиц SARS-CoV-2 у субъекта-человека.
- 20 H2. Вакцина против SARS-CoV-2 согласно аспекту H1, характеризующаяся тем, что РНК вируса в инактивированной частице SARS-CoV-2 дефектна по репликации.
- 25 H3. Вакцина против SARS-CoV-2 согласно аспекту H1 или H2, 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.
- 30 H4. Вакцина против SARS-CoV-2 согласно любому из предшествующих аспектов, характеризующаяся тем, что инактивированная частица SARS-CoV-2 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 примерно от 1 до 48 ч, предпочтительно от 20 до 28 ч, наиболее предпочтительно в течение 24 часов \pm 2 часа (также, например, \pm 1 час или \pm 0,5 часа) при температуре от 2°C до 8°C, с последующим необязательным гидролизом в течение 2,5 часов \pm 0,5 часа при температуре от 35°C до 39°C, предпочтительно, примерно 37°C.

35

- Н5. Вакцина против SARS-CoV-2 согласно любому из предшествующих аспектов, характеризующаяся тем, что инактивированная частица SARS-CoV-2 представляет собой частицу SARS-CoV-2, инактивированную ультрафиолетом (УФ).
- 5 Н6. Вакцина против SARS-CoV-2 согласно любому предшествующему аспекту, 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
- 10 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.
- 15 Н7. Вакцина против SARS-CoV-2 согласно любому из предшествующих аспектов, 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
- 20 конформацией белка шипов (S-белка).
- Н8. Вакцина против SARS-CoV-2 согласно любому из предшествующих аспектов, характеризующаяся тем, что инфекционная способность инактивированной частицы SARS-CoV-2 по отношению к клеткам млекопитающих снижена по меньшей мере на 99%,
- 25 99,99% или 99,9999% по сравнению с нативной частицей SARS-CoV-2, или инфекционная способность инактивированной частицы А SARS-CoV-2 по отношению к клеткам млекопитающих является необнаружимой.
- Н9. Вакцина против SARS-CoV-2 согласно любому из предшествующих аспектов,
- 30 дополнительно содержащая одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, например, человеческий сывороточный альбумин (HSA).
- Н10. Вакцина против SARS-CoV-2 согласно любому из предшествующих аспектов, дополнительно содержащая адъювант.

35

- Н11. Вакцина против SARS-CoV-2 согласно аспекту Н10, характеризующаяся тем, что адъювант содержит гидроксид алюминия или фосфат алюминия.
- 5 Н12. Вакцина против SARS-CoV-2 согласно аспекту Н11, характеризующаяся тем, что гидроксид алюминия или фосфат алюминия является единственным адъювантом в вакцине.
- 10 Н13. Вакцина против SARS-CoV-2 согласно аспекту Н10 или 11, характеризующаяся тем, что адъювант содержит или дополнительно содержит адъювант, направляющий ответ Th1.
- 15 Н14. Вакцина против SARS-CoV-2 согласно аспекту Н13, характеризующаяся тем, что адъювант, направляющий ответ Th1, содержит 3-О-дезацил-4'-монофосфориллипид А (MPL), сапонин QS-21, CpG-содержащий олигодезоксинуклеотид (CpG ODN), сквален, DL- α -токоферол, катионный пептид, дезоксиинозин-содержащую молекулу иммуностимулирующей олигодезоксинуклеиновой кислоты (I-ODN) и/или имиквимод.
- Н15. Вакцина против SARS-CoV-2 согласно аспекту Н10, характеризующаяся тем, что адъювант содержит:
- 20 (i) липосомальный препарат, содержащий 3-О-дезацил-4'-монофосфориллипид А (MPL) и сапонин QS-21, предпочтительно адъювантную систему 01;
- (ii) ODN CpG, содержащий последовательность 5'TGACTGTGAACGTTTCGAGATGA 3' (SEQ ID NO:4), предпочтительно CpG 1018;
- (iii) сквален, DL- α -токоферол и полисорбат 80 (предпочтительно адъювантная система 03);
- (iv) эмульсию масло-в-воде, содержащую сквален, твин-80 и Span 85, предпочтительно MF59;
- 25 (v) пептид с последовательностью KLKL₅KLK (SEQ ID NO: 5) и олиго-d(IC)₁₃ (SEQ ID NO: 6), предпочтительно IC31; или
- (vi) соль алюминия и, необязательно, адъювант, направляющий ответ Th1.
- 30 Н16. Вакцина против SARS-CoV-2 согласно любому из предшествующих аспектов, характеризующаяся тем, что указанная вакцина способна вызывать сероконверсию у субъекта, которому вводят указанную вакцину против SARS-CoV-2, с по меньшей мере 70% вероятностью.
- 35 Н17. Вакцина против SARS-CoV-2 согласно аспекту Н16, характеризующаяся тем, что указанная вакцина против SARS-CoV-2 способна вызывать сероконверсию у субъекта,

которому вводят указанную вакцину против SARS-CoV-2, с по меньшей мере 80%, 85%, 90% или 95% вероятностью.

- 5 Н18. Вакцина против SARS-CoV-2 согласно любому из предшествующих аспектов, характеризующаяся тем, что частица SARS-CoV-2 содержит последовательность РНК (и/или ее фрагменты, необязательно содержащие модифицированные (предпочтительно алкилированные или ацилированные) нуклеотидные остатки), соответствующую последовательности ДНК, (i) приведенной 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.
- 10
- 15 Н19. Вакцина против SARS-CoV-2 согласно любому из предшествующих аспектов, 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) нуклеотидные остатки), соответствующую последовательности ДНК, (i) приведенной 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.
- 20
- 25
- 30 Н20. Вакцина против SARS-CoV-2 согласно любому из предшествующих аспектов, 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) нуклеотидные остатки), соответствующую последовательности ДНК, (i) приведенной 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.
- 35

H21. Вакцина против SARS-CoV-2 согласно любому из предшествующих аспектов, характеризующаяся тем, что указанная вакцина получена или может быть получена из клеток Vero.

5

H22. Вакцина против SARS-CoV-2 согласно любому из предшествующих аспектов, характеризующаяся тем, что при введении субъекту-человеку вакцина (i) не вызывает антитело-зависимого усугубления (ADE) заболевания, ассоциированного с SARS-CoV-2 (COVID-19); и/или (ii) не вызывает иммунопатологии у субъекта.

10

H23. Способ предотвращения 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 согласно любому из предшествующих аспектов.

15

H24. Способ согласно аспекту H23, дополнительно включающий введение второй дозы профилактически или терапевтически эффективного количества вакцины против SARS-CoV-2, причем вторая доза вакцины предпочтительно представляет собой тот же состав, что и первая.

20

H25. Способ согласно аспекту H23 или H24, характеризующийся тем, что указанное профилактически или терапевтически эффективное количество вакцины против SARS-CoV-2 на дозу определено как примерно от 1 до 100 ЕА/дозу, предпочтительно примерно от 2 до 75 ЕА/дозу, предпочтительно примерно от 3 до 60 ЕА/дозу, более предпочтительно примерно от 3 до 55 ЕА/дозу, более предпочтительно примерно от 3 до 53 ЕА/дозу согласно оценке посредством твердофазного ИФА, еще более предпочтительно примерно от 3 до 40 ЕА/дозу, например, 40 ЕА/дозу.

25

H26. Способ согласно аспекту H23 или 24, характеризующийся тем, что указанное профилактически или терапевтически эффективное количество на дозу вакцины против SARS-CoV-2 определено как примерно от 0,05 до 50 мкг общего белка, примерно от 0,1 до 25 мкг, примерно от 0,25 до 12,5 мкг, предпочтительно примерно от 0,5 до 5 мкг общего белка, согласно измерению посредством (μ)BCA.

30

35

- 5 Н27. Способ согласно аспекту Н23 или Н24, характеризующийся тем, что указанное профилактически или терапевтически эффективное количество на дозу вакцины против SARS-CoV-2 определено как примерно от 0,025 до 25 мкг S-белка, примерно от 0,05 до 12,5 мкг, примерно от 0,125 до 6,25 мкг, предпочтительно примерно от 0,25 до 2,5 мкг S-белка, согласно оценке посредством твердофазного ИФА.
- 10 Н28. Способ согласно аспекту Н24, характеризующийся тем, что вторую дозу вакцины против SARS-CoV-2 вводят через примерно 7 дней, примерно 14 дней, примерно 21 день или примерно 28 дней после первой дозы вакцины против SARS-CoV-2, причем вторая доза вакцины предпочтительно представляет собой тот же состав, что и первая.
- 15 Н29. Способ согласно любому из аспектов Н22-Н28, характеризующийся тем, что указанное введение приводит к продукции нейтрализующих антител против SARS-CoV-2.
- 20 Н30. Способ получения вакцины против SARS-CoV-2, включающий
(a) получение нативных частиц SARS-CoV-2,
(b) инактивацию нативных частиц SARS-CoV-2 с получением инаktivированных частиц SARS-CoV-2;
(c) включение инаktivированных частиц SARS-CoV-2 в вакцинную композицию;
причем нативная конформация поверхности частицы SARS-CoV-2 сохраняется на этапе инаktivации, так что указанная вакцина способна приводить к образованию нейтрализующих антител против нативных частиц SARS-CoV-2 у субъекта-человека.
- 25 Н31. Способ согласно аспекту Н30, характеризующийся тем, что вакцинная композиция содержит гидроксид алюминия.
- Н32. Способ согласно аспекту Н31, характеризующийся тем, что вакцина против SARS-CoV-2, содержащая гидроксид алюминия, содержит менее 1,25 миллиардных долей Cu.
- 30 Н33. Способ согласно аспекту Н32, характеризующийся тем, что этап инаktivации преимущественно действует на РНК вируса в частице SARS-CoV-2.
- Н34. Способ согласно аспекту Н30 или Н33, характеризующийся тем, что этап инаktivации 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.

- 5 Н35. Способ согласно любому из аспектов Н30, Н33 или Н34, характеризующийся тем, что этап инактивации включает обработку нативных частиц SARS-CoV-2 бета-пропиолактоном.
- 10 Н36. Способ согласно аспекту Н35, 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 примерно 0,1 масс. %.
- 15 Н37. Способ согласно аспекту Н35 или Н36, характеризующийся тем, что нативные частицы SARS-CoV-2 приводят 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.
- 20 Н38. Способ согласно любому из аспектов Н30 или Н33-Н37, характеризующийся тем, что этап инактивации выполняют при температуре от примерно 0°C до примерно 25°C, предпочтительно примерно 4°C или примерно 22°C.
- 25 Н39. Способ согласно любому из аспектов Н30 или Н33-Н38, характеризующийся тем, что этап инактивации включает обработку нативных частиц SARS-CoV-2 ультрафиолетовым (УФ) излучением.
- 30 Н40. Способ согласно любому из аспектов Н30 или Н33-Н39, характеризующийся тем, что этап (а) включает один или более из следующих этапов:
(i) пересев SARS-CoV-2 на клетках Vero, за счет чего получают культуральную среду, содержащую SARS-CoV-2;
(ii) сбор культуральной среды с этапа (i);
(iii) осаждение собранной культуральной среды с этапа (ii), за счет чего получают нативные частицы SARS-CoV-2 в надосадочной жидкости.
- Н41. Способ согласно аспекту Н40, дополнительно включающий концентрирование культуральной среды с этапа (ii), перед этапом (iii).

- Н42. Способ согласно аспекту Н40 или Н41, характеризующийся тем, что осаждение (iii) включает приведение культуральной среды с этапа (ii), в контакт с протаминсульфатом или бензоназой.
- 5 Н43. Способ согласно любому из аспектов Н30 или Н33-Н42, дополнительно включающий диализ инактивированных частиц SARS-CoV-2, за счет чего получают диализированный SARS-CoV-2.
- 10 Н44. Способ согласно аспекту Н43, дополнительно включающий фильтрацию диализированного SARS-CoV-2.
- 15 Н45. Способ согласно любому из аспектов Н30 или Н33-Н44, 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 Н46. Способ согласно аспекту Н45, характеризующийся тем, что этап инактивации выполняют в гибком пакете-биореакторе.
- 25 Н47. Способ согласно аспекту Н45 или Н46, характеризующийся тем, что этап инактивации включает пять или менее переворачиваний контейнера во время инактивации.
- 30 Н48. Способ согласно любому из аспектов Н45-Н47, характеризующийся тем, что смешивание химического агента, инактивирующего вирусы, и композиции, содержащей нативные частицы SARS-CoV-2, 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.
- Н49. Способ согласно любому из аспектов Н30 или Н33-Н48, дополнительно включающий очистку инактивированных частиц SARS-CoV-2 одним или более способами,

выбранными из (i) периодической хроматографии и/или (ii) центрифугирования в градиенте плотности сахарозы.

- 5 H50. Способ согласно любому из аспектов H30 или H33-H49, характеризующийся тем, что этап (с) включает объединение инактивированных частиц SARS-CoV-2 с адьювантом.
- H51. Способ согласно аспекту H50, характеризующийся тем, что адьювант содержит адьювант, направляющий ответ Th1.
- 10 H52. Способ согласно аспекту H50 или H51, характеризующийся тем, что адьювант содержит 3-О-дезацил-4'-монофосфориллипид А (MPL), сапонин QS-21, CpG-содержащий олигодезоксинуклеотид (CpG ODN), сквален, DL- α -токоферол и/или имиквимод.
- 15 H53. Вакцина против SARS-CoV-2, которая получена или может быть получена способом согласно любому из аспектов H30 или H33-H52.
- H54. Применение вакцины против SARS-CoV-2 согласно любому из аспектов H1-H22 или H53 для лечения или предотвращения инфекции SARS-CoV-2 у субъекта.
- 20 H55. Фармацевтическая композиция для применения в предотвращении или лечении инфекции SARS-CoV-2 у субъекта, причем указанная фармацевтическая композиция представляет собой инактивированную вакцину против SARS-CoV-2, заданную в любом из аспектов H1-H22 или H53, необязательно в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами и/или адьювантами.
- 25 H56. Вакцина против SARS-CoV-2 согласно любому из аспектов H1-H22 или H53 для применения в качестве лекарственного средства.
- 30 H57. Вакцина, способ, применение или фармацевтическая композиция согласно любому из предшествующих аспектов, характеризующиеся 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.
- 35 H58. Вакцина, способ, применение или фармацевтическая композиция согласно любому из предшествующих аспектов для применения в предотвращении 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.

5 Настоящая заявка испрашивает приоритет EP20168324.0 (6 апреля 2020 г.), EP 20202118.4 (15 октября 2020 г.), EP 20211853.5 (4 декабря 2020 г.) EP21154647.8 (1 февраля 2021 г.), PCT/US2021/20313 (1 марта 2021 г.) и EP 21160913.6 (5 марта 2021 г.), содержание которых включено в настоящий документ посредством ссылки. Все публикации, упомянутые в вышеприведенном описании, включены в настоящий документ посредством ссылок. Различные модификации и изменения описанных вариантов реализации настоящего изобретению очевидны для специалистов в данной области техники 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, различные модификации описанных способов реализации настоящего 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

ATTAAAGGTTTATACSTTCCCAGGTAACAAACCAACCAACTTTTCGATCTCTTGTAGATCTGTTCTCTAAACGAACTTTAAAA
TCTGTGTGGCTGTCACTCGGCTGCATGCTTAGTGCACCTCACGCAGTATAATTAATAACTAATTAAGTGTGCGTTGACAGGACA
CGAGTAACTCGTCTATCTTCTGCAGGCTGCTTACGGTTTCGTCCTGTTGCAGCCGATCATCAGCACATCTAGGTTTCGTCC
GGGTGTGACCGAAAGGTAAGATGGAGAGCCTTGTCCCTGGTTTCAACGAGAAAACACACGTCCAACCTCAGTTTGCCTGTT
TTACAGGTTTCGCGACGTGCTCGTACGTGGCTTTGGAGACTCCGTGGAGGAGTCTTATCAGAGGCACGTCAACATCTTAA
AGATGGCACTTGTGGCTTAGTAGAAGTTGAAAAAGGCGTTTTGCCTCAACTTGAACAGCCCTATGTGTTCACTAAACGTTT
GGATGCTCGAACTGCACCTCATGGTCATGTTATGGTTGAGCTGGTAGCAGAACTCGAAGGCATTAGTACGGTTCGTAGTG
GTGAGACACTTGGTGCCTTGTCCCTCATGTGGGCGAAATACCAGTGGCTTACCAGCAAGGTTCTTCTCGTAAGAACGGTA
ATAAAGGAGCTGGTGGCCATAGTTACGGCCGCGATCTAAAGTCACTTACTAGGCGACGAGCTTGGCACTGATCCTTAT
GAAGATTTTCAAGAAAACCTGGAACACTAAACATAGCAGTGGTGTACCCGTGAACTCATGCGTGAGCTTAAACGGAGGGG
CATACTCGCTATGTCGATAACAACTTCTGTGGCCCTGATGGCTACCCTTGTAGTGCATTAAGACCTTCTAGCACGTGC
TGGTAAAGCTTCATGCACTTTGTCCGAAACACTGGACTTATTGACACTAAGAGGGGTGTATACTGCTGCCGTGAACATGA
GCATGAAATTTGCTTGGTACACGGAACGTTCTGAAAAGAGCTATGAATTGCAGACACCTTTTGAATTAATTTGGCAAAGA
AATTTGACACCTTCAATGGGGAATGTCCAAATTTTGTATTTCCCTTAAATCCATAATCAAGACTATTCAACCAAGGGTTGA
20 AAAGAAAAAGCTTGATGGCTTATGGGTAGAATTCGATCTGTCTATCCAGTTGCGTCACCAAATGAATGCAACCAAATGT
GCCTTTCAACTCTCATGAAGTGTGATCATTGTGGTGAACCTTATGGCAGACGGGCGATTTTGTAAAGCCACTTGCGAAT
TTTGTGGCACTGAGAAATTTGACTAAAGAAGGTGCCACTACTTGTGGTACTTACCCCAAAATGCTGTTGTTAAAAATTTATTG
TCCAGCATGTCACAATTCAGAAAGTAGGACCTGAGCATAGTCTTGCCGAATACCATAATGAATCTGGCTGAAAACCACTTCT
25 TCGTAAGGGTGGTGCCTACTTGCCTTTGGAGGCTGTGTGTTCTTATGTTGGTTGCCATAACAAGTGTGCCTATTGGGT
TCCACGTGCTAGCGCTAACATAGGTTGTAACCATACAGGTGTTGTTGGAGAAGGTTCCGAAGTCTTAAAGACAACCTTCT
TGAAATACTCCAAAAAGAGAAAAGTCAACATCAATATTGTTGGTACTTAACTTAAATGAAGAGATCGCCATTATTTTGGC
ATCTTTTTCTGCTCCACAAGTGTCTTTGTGGAACTGTGAAAGGTTTGGATTATAAAGCATTCAAACAATTTGTTGAATCC
TGTGGTAAATTTAAAGTTACAAAAGGAAAAGCTAAAAAGGTGCCTGGAATATTGGTGAACAGAAATCAATACTGAGTCC
30 TCTTTATGCATTTGCATCAGAGGCTGCTCGTGTGTACGATCAATTTTCTCCCGCACTCTGAAACTGCTCAAAATTTCTGTGC
GTGTTTTACAGAAGGCCGCTATAACAATACTAGATGGAATTCACAGTATTCACTGAGACTCATTGATGCTATGATGTTCA
CATCTGATTTGGCTACTAACAATCTAGTTGTAATGGCTACATTACAGGTGGTGTGTTGTTGAGTTGACTTCGCAGTGGCTAA
CTAACATCTTTGGCACTGTTTATGAAAACTCAAACCCGCTCTGATTGGCTTGAAGAGAAGTTAAGGAAGGTGTAGAGT
TTCTTAGAGACGGTTGGGAAATTTGTTAAATTTATCTCAACCTGTGCTTGTGAAATTTGCGGTGGACAAATTTGCACCTGTG
35 CAAAGGAAATTAAGGAGAGTGTTCAGACATTTTAAAGCTTGTAAATAAATTTTTGGCTTTGTGTGCTGACTCTATCATTAT
TGGTGGAGCTAACTTAAAGCCTTGAATTTAGGTGAAACATTTGTCACGCACTCAAAGGGATTGTACAGAAAGTGTGTTA
AATCCAGAGAGAAAGAACTGGCCTACTCATGCCTTAAAGCCCCAAAAGAAATTTCTTCTTAGAGGGAGAAACACTTCCCA
CAGAAGTGTAAACAGAGGAAAGTTGCTTGAAACTGGTATTTACAACCATAGAACAACTACTAGTGAAGCTGTTGAA
GCTCCATTGGTTGGTACACCAAGTTTGTATTAACGGGCTTATGTTGCTCGAAATCAAAGACACAGAAAAGTACTGTGCCCTT
40 GCACCTAATATGATGGTAAACAAACAATACCTTCACTCAAAGGCGGTGCACCAACAAGGTTACTTTTGGTGTGACACT
GTGATAGAAGTGAAGGTTACAAGAGTGTGAATATCACTTTTGAACCTGATGAAAGGATTGATAAAGTACTTAATGAGAA
GTGCTCTGCCTATACAGTTGAACTCGGTACAGAAGTAAATGAGTTGCGCTGTGTTGTGGCAGATGCTGTCATAAAAACTTT
GCAACCAGTATCTGAATTACTTACCACTGGGCATTGATTTAGATGAGTGGAGTATGGCTACATACTACTTATTTGATGA
GTCTGGTGTGATTTAAATTTGGCTTACATATGATTTGTTCTTTACCTCCAGATGAGGATGAAGAAGAAGGTGATTGTGA
45 AGAAGAAGAGTTTGTAGCCATCACTCAATATGAGTATGGTACTGAAGATGATTACCAAGGTAAACCTTTGGAATTTGGTG
CCACTTCTGCTGCTTCAACCTGAAGAAGAGCAAGAAGAAGATTGGTTAGATGATGATAGTCAACAACTGTTGGTCAA
CAAGACGGCAGTGAGGACAATCAGACAATACTATTCAAACAATTTGTTGAGGTTCAACCTCAATTAGAGATGGAACCTTAC
ACCAGTTGTTGAGACTATTGAAGTGAATAGTTTTAGTGGTTATTTAAAACCTTACTGACAATGTATACATTTAAAAATGCAGA
CATTGTGGAAGAAGCTAAAAAGGTAAAAACCAACAGTGGTTGTTAATGCAGCCAATGTTTACCTTAAACATGGAGGAGGT
50 GTTGACAGGAGCCTTAAATAAGGCTACTAACAATGCCATGCAAGTTGAATCTGATGATTACATAGCTACTAATGGACCACTT
AAAGTGGGTGGTAGTTGTGTTTTAAGCGGACACAATCTTGCTAAACACTGTCTTCATGTTGTCGGCCCAATGTTAACAAA
GGTGAAGACATTCAACTTCTAAGAGTGTATGAAAATTTAATCAGCACGAAGTTCTACTTGCAACATTATTATCAGCTG
GTATTTTTGGTGTGCTGACCCTATACATTTAAGAGTTTGTGTAGATACTGTTGCGACAAATGTCTACTTAGCTGTCTTTGAT
AAAAATCTCTATGACAACTTGTTCAGCTTTTTGAAATGAAGAGTGAAGAAGCAAGTTGAACAAAAGATCGCTGAGAT
TCCTAAAGAGGAAGTTAAGCCATTTATAACTGAAAGTAAACCTTCAGTTGAACAGAGAAAACAAGATGATAAGAAAATCA

AAGCTTGTGTTGAAGAAGTTACAACAACCTCTGGAAGAACTAAGTTCCTCACAGAAAACCTGTTACTTTATATTGACATTA
ATGGCAATCTTCATCCAGATTCTGCCACTCTGTTAGTGACATTGACATCACITTTCTTAAAGAAAAGATGCTCCATATATAGT
GGGTGATGTTGTTCAAGAGGGTGTTTAACTGCTGTGTTATACCTACTAAAAAGGCTGGTGGCACTACTGAAATGCTAG
CGAAAAGCTTTGAGAAAAGTGCCAACAGACAATTATATAACCACTTACCCGGGTCAGGGTTAAATGGTTACTGTAGAG
5 GAGGCAAAGACAGTGCTTAAAAAGTGTAAGAGTGCCTTTTACATTCTACCATCTATTATCTCTAATGAGAAGCAAGAAATT
CTTGGAACCTGTTTCTTGGAATTTGCGAGAAAATGCTTGACATGCAGAAGAAAACACGCAAATTAATGCCTGTCTGTGGA
AACTAAAGCCATAGTTTCACTATACAGCGTAAATATAAGGGTATTAATAACAAGAGGGTGTGGTTGATTATGGTGCTA
GATTTTACTTTTACACCAGTAAAAACAACCTGTAGCGTCACTTATCAACACACTTAACGATCTAAATGAAACTCTTGTTACAAT
10 GCCACTTGGCTATGTAACACATGGCTTAAATTTGGAAGAAGCTGCTCGGTATATGAGATCTCTCAAAGTGCCAGCTACAGT
TTCTGTTTCTTCACCTGATGCTGTTACAGCGTATAATGGTTATCTTACTTCTTCTTCTTAAAACACCTGAAGAACATTTTATTG
AAACCATCTCACTTGTGTTCTATAAAGATTGGTCTATTCTGGACAATCTACACAACCTAGGTATAGAATTTCTTAAGAG
AGGTGATAAAAAGTGATATTACACTAGTAATCCTACCACATTCACCTAGATGGTGAAGTTATCACCTTTGACAATCTTAAG
ACACTTCTTTCTTTGAGAGAAGTGAGGACTATTAAGGTGTTTACAACAGTAGACAACATTAACCTCCACACGCAAGTTGTG
15 GACATGTCAATGACATATGGACAACAGTTTGGTCCAACCTATTTGGATGGAGCTGATGTTACTAAAATAAAAACCTCATAAT
TCACATGAAGGTAACAACTTTATGTTTTACCTAATGATGACACTCTACGTGTTGAGGCTTTTGAGTACTACCACACAACCTG
ATCCTAGTTTTCTGGGTAGGTACATGTCAGCATTAAATCACACTAAAAAGTGGAATAACCCACAAGTTAATGGTTTAACTT
CTATTAATGGGCAGATAACAACCTGTTATCTTGCCACTGCATTGTTAACTCCAACAAATAGAGTTGAAGTTTAAATCCACC
TGCTCTACAAGATGCTTATTACAGAGCAAGGGCTGGTGAAGCTGCTAACTTTTGTGCACTTATCTTAGCCTACTGTAATAA
20 GACAGTAGGTGAGTTAGGTGATGTTAGAGAAAACATGAGTTACTTGTTCACATGCCAATTTAGATTCTTGCAAAAAGAG
TCTTGAACGTGGTGTGTAACACTTGTGGACAACAGCAGACAACCTTAAGGGTGTAGAAGCTGTTATGTACATGGGCACA
CTTTCTTATGAACAATTTAAGAAAAGGTGTTTACAGATACCTGTACGTGGTAAACAAGCTACAAAATATCTAGTACAACAG
GAGTACCTTTTGTATGATGTCAGCACCACCTGCTCAGTATGAACTTAAGCATGGTACATTTACTTGTGCTAGTGAGTACA
CTGGAATTACCAGTGTGGTCACTATAACATATAACTTCTAAAGAAAACCTTGTATTGCATAGACGGTGTCTTACTTACAAA
25 GTCCTCAGAATACAAAAGTCTTATTACGGATGTTTTCTACAAAAGAAAACAGTTACACAACAACCATAAAACAGTTACTTA
TAAATTTGGATGGTGTGTTTGTACAGAAAATTGACCCTAAGTTGGACAATTATTATAAGAAAAGACAATTCTTATTTACAGA
GCAACCAATTGATCTGTACCAACCAACCATATCCAAACGCAAGCTTCGATAATTTAAGTTGTATGTGATAATATCAAA
TTTGCTGATGATTTAAACCAGTTAACTGGTTATAAGAAAACCTGCTTCAAGAGAGCTTAAAGTTACATTTTCCCTGACTTAA
30 ATGGTGATGTGGTGGCTATTGATTATAAACACTACACACCCTCTTTAAGAAAAGGAGCTAAATTTGACATAAACCTATTG
TTTGGCATGTTAAACATGCAACTATAAAGCCACGTATAAACCAATACCTGGTGTATACGTTGTCTTTGGAGCACAAAAC
CAGTTGAAACATCAAAATCGTTTGTACTGAAGTCAGAGGACGCGCAGGGAATGGATAATCTTGCTGCGAAGATCTA
AAACCAGTCTCTGAAGAAGTAGTGAAAATCCTACCATACAGAAAGACGTTCTTGAGTGAATGTGAAAACCTACCGAAGT
TGTAGGAGACATTACTTAAACCAGCAAATAATAGTTTTAAAAATTACAGAAGAGGTTGGCCACACAGATCTAATGGCTG
35 CTTATGTAGACAATTCTAGTCTTACTATTAAGAAAACCTAATGAATTATCTAGAGTATTAGGTTTGAACCCCTTGCTACTCA
TGGTTTAGCTGCTGTTAATAGTGTCCCTGGGATACTATAGCTAATTATGCTAAGCCTTTTCTTAAACAAAGTTGTTAGTACA
ACTACTAACATAGTTACACGGTGTAAACCCTGTTTGTACTAATTATATGCCTTATTTCTTACTTATTGCTACAATTGTG
TACTTTTACTAGAAGTACAAATCTAGAATTAAGCATCTATGCCGACTACTATAGCAAAGAATACTGTTAAGAGTGTCCGG
TAAATTTGTCTAGAGGCTTCATTTAATTTGAAGTCACCTAATTTTCTAACTGATAAATATTATAATTTGGTTTTTACT
40 ATTAAGTGTTCCTAGGTTCTTAACTACTCAACCGCTGCTTGTAGGTGTTTAAATGTCTAATTTAGGCATGCCTTCTACT
GTACTGGTTACAGAGAAGGCTATTTGAACTCTACTAATGTCACTATTGCAACCTACTGTACTGGTTCTATACCTGTAGTGT
TTGTCTTAGTGGTTAGATTCTTTAGACACCTATCCTTCTTTAGAAACTATACAAATACCATTTTCTTTTAAATGGGATTT
AACTGCTTTTGGCTTAGTTGCAGAGTGGTTTTTGGCATATATTCTTTTCACTAGGTTTTTCTATGTACTTGGATTGGCTGCAA
TCATGCAATGTTTTTCACTATTTTGCAGTACATTTTATTAGTAATCTTGGCTTATGTGGTTAATAATTAATCTGTACAA
45 ATGGCCCCGATTTCACTATGGTTAGAATGTACATCTTCTTGCATCATTTTATTATGTATGGAAAAGTTATGTGCATGTTG
TAGACGGTTGTAATTCATCAACTGTATGATGTTTACAAACGTAATAGAGCAACAAGAGTGAATGTACAACCTATTGTTA
ATGGTGTTAGAAGTCTTTTATGTCTATGCTAATGGAGGTAAGGCTTTTGCAAAACCTACACAATTGGAATTGTGTTAATT
GTGATACATTCTGTGCTGGTAGTACATTTATTAGTGTGAAGTTGCGAGAGACTTGTCACTACAGTTTAAAAGACCAATAA
ATCCTACTGACCAGTCTTCTTACATCGTTGATAGTGTACAGTGAAGAATGGTTCCATCCATCTTACTTTGATAAAGCTGG
TCAAAAAGACTTATGAAAGACATTCTCTCTCATTTTGTAACTTAGACAACCTGAGAGCTAATAACACTAAAAGTTCATTG
50 CCTATTAATGTTATAGTTTTTGTAGTAAATCAAAATGTGAAGAATCATCTGCAAAATCAGCGTCTGTTTACTACAGTCAGC
TTATGTGTCAACCTATACTGTTACTAGATCAGGCATTAGTGTCTGATGTTGGTGATAGTGGGAAGTTGCAGTTAAAATGT
TTGATGCTTACGTTAATACGTTTTTCACTAATTTTAACTACCAATGGAAAAACTCAAAAACCTAGTTGCAACTGCAGAAGC
TGAACCTGCAAGAATGTGTCCTTAGACAATGTCTTATCTACTTTTATTTTACAGCAGCTCGGCAAGGGTTTGTGATTAGAT
GTAGAAAATAAAGATGTTGTTGAATGTCTTAAATGTACATCAATCTGACATAGAAGTTACTGGCGATAGTTGTAATAAC
TATATGCTCACCTATAACAAAGTTGAAAACATGACACCCCGTACCTTGGTGTGATTGACTGTAGTGCAGTCATATT
55 AATGCGCAGGTAGCAAAAAGTCAACAACATTGCTTTGATATGGAACGTTAAAGATTTTATGTCATTGTCTGAACAACCTACGA

AAACAAATACGTAGTGCTGCTAAAAAGAATAAECTTACCTTTTAAAGTTGACATGTGCAACTACTAGACAAGTTGTTAATGTT
GTAACAACAAAGATAGCACTTAAGGGTGGTAAAATTGTTAATAATTGTTTGAAGCAGTTAATTAAGTTACACTTGTGTTT
CTTTTTGTTGCTGCTATTTTCTATTTAATAACACCTGTTTCATGTCATGTCTAACATACTGACTTTTCAAGTGAAATCATAGG
5 ATACAAGGCTATTGATGGTGGTGTCACTCGTGACATAGCATCTACAGATACTTGTGTTTGTAAACAACATGCTGATTTTGA
CACATGGTTTAGCCAGCGTGGTGGTAGTTATACTAATGACAAAGCTTGCCCATGATTGCTGCAGTCATAACAAGAGAAG
TGGTTTTTGTGCTGCTGTTTGCCTGGCAGCATATTACGCACAACCTAATGGTGACTTTTTGCAATTTCTTACCTAGAGTTTT
TAGTGAGTTGGTAACATCTGTTACACACCATCAAACTTATAGAGTACACTGACTTTGCAACATCAGCTTGTGTTTTGGCT
GCTGAATGTACAATTTTTAAAGATGCTTCTGGTAAGCCAGTACCATATTGTTATGATACCAATGTACTAGAAGGTTCTGTTG
10 CTTATGAAAGTTTACGCCCTGACACACGTTATGTGCTCATGGATGGCTCTATTATTCAATTTCTAACACCTACCTTGAAGG
TTCTGTTAGAGTGGTAACAACCTTTGATTCTGAGTACTGTAGGCACGGCAGTTGTGAAAGATCAGAAGCTGGTGTGTTGTG
ATCTACTAGTGGTAGATGGTACTTAAACAATGATTATTACAGATCTTACCAGGAGTTTTCTGTGGTGTAGATGCTGTAAA
TTACTTACTAATATGTTTACACCACTAATTCAACCTATTGGTGCTTTGACATATCAGCATCTATAGTAGCTGGTGGTATT
GTAGCTATCGTAGTAACATGCCTTGCCTACTATTTTATGAGGTTTAGAAGAGCTTTTGGTGAATACAGTCATGTAGTTGCC
15 TTAATACTTTACTATTCCTTATGTCATTCACTGTACTCTGTTTAAACACCAGTTTACTCATTCTTACCTGGTGTATTCTGTTAT
TTACTTGTACTTGCATTTTATCTTACTAATGATGTTTCTTTTTTAGCACATATTCAGTGGATGGTTATGTTACACCTTTAGT
ACCTTTCTGGATAACAATTGCTTATATCATTGTATTCCACAAAGCATTCTATTGGTTCTTTAGTAATTACCTAAAGAGAC
GTGTAGTCTTAAATGGTGTTCCTTTAGTACTTTTGAAGAAGCTGCGCTGTGCACCTTTTTGTTAAATAAAGAAATGTATCT
AAAGTTGCGTAGTGATGTGCTATTACCTTACGCAATAAATAGATACTTAGCTCTTTATAATAAGTACAAGTATTTTAGT
20 GGAGCAATGGATAACAACCTAGCTACAGAGAAGCTGCTTGTGTCATCTCGCAAAGGCTCTCAATGACTTCAGTAACTCAGG
TTCTGATGTTCTTTACCAACCACCACAAACCTCTATCACCTCAGCTGTTTTGAGAGTGGTTTTAGAAAAATGGCATTCCCA
TCTGGTAAAGTTGAGGGTTGTATGGTACAAGTAACTTGGGTACAACCTACACTTAAACGGTCTTTGGCTTGTGACGTAGTT
TACTGTCCAAGACATGTGATCTGCACCTCTGAAGACATGCTTAAACCCTAATTATGAAGATTTACTCATTGTAAGTCTAATC
ATAATTTCTTGGTACAGGCTGGTAAATGTTCAACTCAGGGTATTGGACATTCTATGCAAAATGTGACTTAAAGCTTAAAGG
25 TTGATACAGCCAATCCTAAGACACCTAAGTATAAGTTTGTTCGATTCAACCAGGACAGACTTTTTAGTGTAGCTTGTTA
CAATGGTTCACCATCTGGTGTTTACCAATGTGCTATGAGGCCAATTTCACTATTAAGGGTTCATTCTTAAATGGTTCATGT
GGTAGTGTGGTTTTAACATAGATTATGACTGTGTCTTTTTGTTACATGCACCATATGGAATTACCAACTGGAGTTCATG
CTGGCACAGACTTAGAAGGTAACCTTTATGGACCTTTGTTGACAGGCAAACAGCACAAGCAGCTGGTACGGACACAAC
ATTACAGTTAATGTTTTAGCTTGGTTGTACGCTGCTTTATAAATGGAGACAGGTGGTTTCTCAATCGATTTACCACAACCT
30 TTAATGACTTTAACCTTGTGGCTATGAAGTACAATTATGAACCTTAACACAAGACCATGTTGACATACTAGGACCTCTTTC
TGCTCAAACCTGGAATGCGGTTTTAGATATGTGTGCTTATTAAGAATTACTGCAAAATGGTATGAATGGACGTACCAT
ATTGGGTAGTGCTTTATTAGAAGATGAATTTACACCTTTGATGTTGTTAGACAATGCTCAGGTGTTACTTTCCAAAGTGCA
GTGAAAAGAACAATCAAGGGTACACACCACTGGTTGTTACTCACAATTTTACTTCACTTTTATGTTTTAGTCCAGAGTACTC
AATGGTCTTTGTTCTTTTTTTGTATGAAAATGCCTTTTACCTTTGCTATGGGTATTATTGCTATGTCTGCTTTTGAATGA
35 TGTTTTGCAACATAAGCATGCATTTCTCTGTTTGTGTTTGTACCTTCTTGGCCACTGTAGCTTATTTAATATGGTCTATA
TGCCTGCTAGTTGGGTGATGCGTATTATGACATGGTTGGATATGGTTGATACTAGTTTGTCTGGTTTTAAGCTAAAAGACT
GTGTTATGTATGCATCAGCTGTAGTGTACTAACTTATGACAGCAAGAAGTGTGATGATGATGGTGTAGGAGAGTG
TGGACACTTATGAATGTCTTGACACTCGTTTATAAAGTTTATTATGGTAATGCTTTAGATCAAGCCATTTCCATGTGGGCTC
TTATAATCTCTGTTACTTCTAACTACTCAGGTGTAGTTACAACCTGTCATGTTTTTGGCCAGAGGTATTGTTTTATGTGTGTT
GAGTATTGCCCTATTTCTTACAACTGGTAATACACTTCAAGTGTATAATGCTAGTTTATTGTTTCTTAGGCTATTTTTGTACT
40 TGTTACTTTGGCCTCTTTTGTACTCAACCGCTACTTTAGACTGACTCTGGTGTGTTATGATTACTTAGTTTCTACACAGGA
GTTTAGATATATGAATTCACAGGGACTACTCCCACCAAGAATAGCATAGATGCCTTCAAACCTCAACATTAATTTGTTGGG
TGTTGGTGGCAAACCTTGATCAAAGTAGCCACTGTACAGTCTAAAATGTCAGATGTAAAGTGACATCAGTAGTCTTACT
CTCAGTTTTGCAACAACCTCAGAGTAGAATCATCATCTAAATGTGGGCTCAATGTGTCCAGTTACACAATGACATTCTCTTA
GCTAAAGATACTACTGAAGCCTTTGAAAAAATGGTTTCACTACTTTCTGTTTTGCTTTCCATGCAGGGTGTGTAGACATAA
45 ACAAGCTTTGTGAAGAAATGCTGGACAACAGGGCAACCTTACAAGCTATAGCCTCAGAGTTTAGTTCCCTTCCATCATATG
CAGCTTTTGTACTGCTCAAGAAGCTTATGAGCAGGCTGTTGCTAATGGTGATTCTGAAGTTGTTCTTAAAAAGTTGAAGA
AGTCTTTGAATGTGGCTAAATCTGAATTTGACCGTGATGCAGCCATGCAACGTAAGTTGGAAAAAGATGGCTGATCAAGCT
ATGACCCAAATGTATAAACAGGCTAGATCTGAGGACAAGAGGGCAAAAAGTTACTAGTGTATGCAGACAATGCTTTTAC
TATGCTTAGAAAAGTTGGATAATGATGCACTCAACAACATTATCAACAATGCAAGAGATGGTTGTGTTCCCTTGAACATAAT
50 ACCTCTTACAACAGCAGCCAAAATAATGGTTGTCATACCAGACTATAACACATATAAAAAATACGTGTGATGGTACAACATT
TACTTATGCATCAGCATTGTGGGAAATCCAACAGGTTGTAGATGCAGATAGTAAAATTTTCAACTTGTGAAATTAGTAT
GGACAATTCACCTAATTTAGCATGGCCTCTTATTGTAACAGCTTTAAGGGCCAATTCTGCTGTCAAATTACAGAATAATGA
GCTTAGTCTGTTGCACTACGACAGATGTCTTGTGCTGCCGGTACTACACAACCTGCTTGCAGTGTGACAATGCGTTAGC
TTACTACAACACAACAAAGGGAGGTAGGTTTGTACTTGCAGTGTATCCGATTTACAGGATTTGAAATGGGCTAGATCCC
55 TAAGAGTGATGGAACCTGGTACTATCTATACAGAACTGGAACCACCTTGTAGGTTTGTACAGACACACCTAAAGGTCTAA

AGTGAAGTATTTATACTTTATTAAGGATTAACAACCTAAATAGAGGTATGGTACTTGGTAGTTAGCTGCCACAGTACG
TCTACAAGCTGGTAATGCAACAGAAGTGCCTGCCAATTCACTGTATTATCTTTCTGTGCTTTTGTGTAGATGCTGCTAAA
GCTTACAAAGATTATCTAGCTAGTGGGGGACAACCAATCACTAATTGTGTTAAGATGTTGTGTACACACTGGTACTGGT
5 CAGGCAATAACAGTTACACCGGAAGCCAATATGGATCAAGAATCCTTTGGTGGTGCATCGTGTGTCTGACTGCCGTTG
CACATAGATCATCCAAATCCTAAAGGATTTTGTGACTTAAAAGGTAAGTATGTACAAATACCTACAACCTGTGCTAATGAC
CCTGTGGGTTTTACTTAAAAACAGTCTGTACCGTCTGCGGTATGTGGAAAGGTTATGGCTGTAGTTGTGATCAACTC
CGCGAACCCATGCTTCAGTCAGCTGATGCACAATCGTTTTTAAACGGGTTTGGGTGTAAGTGCAGCCCGTCTTACACCGT
GCGGCACAGGCACTAGTACTGATGTCGTATACAGGGCTTTTACATCTACAATGATAAAGTAGCTGGTTTTGCTAAATTCC
TAAAACTAATTGTTGTCGCTTCCAAGAAAAGGACGAAGATGACAATTAATTGATTCTTACTTTGTAGTTAAGAGACACA
10 CTTTCTCTAACTACCAACATGAAGAAAACAATTTATAATTTACTTAAGGATTGTCCAGCTGTTGCTAAACATGACTTCTTAA
GTTTAGAATAGACGGTGACATGGTACCACATATATCACGTCAACGCTTACTAAATACACAATGGCAGACCTCGTCTATGC
TTTAAAGGCATTTTGTGAAAGGTAATTGTGACACATTAAGAAAATACTTGTACATACAATTGTTGTGATGATGATTATTC
AATAAAAAGGACTGGTATGATTTTGTAGAAAACCCAGATATATTACGCGTATACGCCAACTTAGGTGAACGTGTACGCCA
15 AGCTTTGTTAAAAACAGTACAATTCTGTGATGCCATGCGAAATGCTGGTATTGTTGGTGTACTGACATTAGATAATCAAGA
TCTCAATGGTAACTGGTATGATTTCCGGTGATTTTCATACAAACCACGCCAGGTAGTGGAGTTCCTGTTGTAGATTCTTATTAT
TCATTGTTAATGCCTATATTAACCTTGACCAGGGCTTTAACTGCAGAGTCACATGTTGACTGACTTAAACAAAGCCTTACA
TTAAGTGGGATTTGTTAAAAATGACTTCACGGAAGAGAGGTTAAAACCTTTGACCGTATTTTAAATATTGGGATCAGA
20 CATACCACCCAAATTTGTGTTAACTGTTGGATGACAGATGCATTCTGCATTGTGCAAACCTTAAATGTTTTATTCTCTACAGT
GTTCCACCTACAAGTTTTGGACCACTAGTGAGAAAAATATTTGTTGATGGTGTCCATTTGAGTTTCAACTGGATACCAC
TTCAGAGAGCTAGGTGTTGTACATAATCAGGATGTAACTTACATAGCTCTAGACTTAGTTTTAAGGAATTACTTGTGTAT
GCTGCTGACCCTGCTATGCACGCTGCTTCTGGTAATCTATTACTAGATAAACGCCTACGCTTTTACAGTACTGCACTTA
CTAACAATGTTGCTTTTCAAACCTGTCAAACCCGTAATTTTAAACAAAGACTTCTATGACTTTGCTGTGCTAAGGGTTTTCTT
AAGGAAGGAAGTTCTGTTGAATTAACACTTCTTCTTCTCAGGATGGTAATGCTGCTATCAGCGATTATGACTACTAT
25 CGTTATAATCTACCAACAATGTGTGATATCAGACAACCTACTATTTGTAGTTGAAGTTGTTGATAAGTACTTTGATTGTTACG
ATGGTGGCTGTATTAATGCTAACCAAGTCATCGTCAACAACCTAGACAAATCAGCTGGTTTTCCATTTAATAAATGGGGTA
AGGCTAGACTTTTATTATGATTCAATGAGTTATGAGGATCAAGATGCACTTTTCGCATATACAAAACGTAATGTCATCCCTAC
TATAACTCAAATGAATCTAAGTATGCCATTAGTCAAAGAAATAGAGCTCGCACCGTAGCTGGTGTCTCTATCTGTAGTAC
TATGACCAATAGACAGTTTCATCAAAAATTATTGAAATCAATAGCCGCCACTAGAGGAGCTACTGTAGTAATTGGAACAA
30 GCAAATCTATGGTGGTTGGCACAACATGTTAAAACTGTTTATAGTGATGTAGAAAACCCCTCACCTTATGGGTTGGGATT
ATCCTAAATGTGATAGAGCCATGCCTAACATGCTTAGAATTATGGCCTCACTTGTCTTGCTCGCAAACATACAACGTGTTG
TAGCTTGTACACCGTTTTCTATAGATTAGCTAATGAGTGTGCTCAAGTATTGAGTGAATGGTCATGTGTGGCGGTTCACT
ATATGTTAAACCAGGTGGAACCTCATCAGGAGATGCCACAACCTGCTTATGCTAATAGTGTTTTTAACATTTGTCAAGCTGT
CACGGCCAATGTTAATGCACTTTTATCTACTGATGGTAACAAAATTGCCGATAAGTATGTCGCAATTTACAACACAGACTT
35 TATGAGTGTCTCTATAGAAATAGAGATGTTGACACAGACTTTGTGAATGAGTTTTACGCATATTTGCGTAAACATTTCTCAA
TGATGATACTCTCTGACGATGCTGTTGTGTTTTCAATAGCACTTATGCATCTCAAGGTCTAGTGGCTAGCATAAAGAACT
TTAAGTCAGTCTTTATTATCAAAACAATGTTTTATGTCTGAAGCAAATGTTGGACTGAGACTGACCTTACTAAAGGACC
TCATGAAATTTGCTCTCAACATACAATGCTAGTTAAACAGGGTGATGATTATGTGTACCTTCTTACCCAGATCCATCAAGA
ATCCTAGGGGCCGGCTGTTTTGTAGATGATATCGTAAAAACAGATGGTACACTTATGATTGAACGGTTCGTGCTTTAGCT
40 ATAGATGCTTACCCACTTACTAAACATCCTAATCAGGAGTATGCTGATGTCTTTCATTTGTACTTACAATACATAAGAAAGC
TACATGATGAGTTAACAGGACACATGTTAGACATGATTCTGTTATGCTTACTAATGATAACACTTCAAGGTAATGGGAAC
CTGAGTTTTATGAGGCTATGTACACACCCGCATACAGTCTTACAGGCTGTTGGGGCTTGTGTTCTTTGCAATTCACAGACTTC
ATTAAGATGTGGTGTGTCATACGTAGACCAATCTTATGTTGTAATGCTGTTACGACCATGTCATATCAACATCACATAAA
TTAGTCTTGTCTGTTAATCCGATGTTTTGCAATGCTCCAGGTTGTGATGTCACAGATGTGACTCAACTTACTTAGGAGGTA
45 TGAGCTATTATTGTAATCACATAAAACCACCCATTAGTTTTCCATTGTGTGCTAATGGACAAGTTTTGGTTTATATAAAAA
TACATGTGTTGGTAGCGATAATGTTACTGACTTTAATGCAATTGCAACATGTGACTGGACAAATGCTGGTGATTACATTTT
AGCTAACACCTGTACTGAAAGACTCAAGCTTTTTGCGAGCAGAAACGCTCAAAGCTACTGAGGAGACATTTAACTGTCTTA
TGGTATTGCTACTGTACGTGAAAGTGTCTGCTGACAGAGAATTACATCTTTCATGGGAAGTTGGTAAACCTAGACCACCACT
TAACCGAAATATGCTTTACTGGTTATCGTGTAACTAAAAACAGTAAAGTACAAATAGGAGAGTACACCTTTGAAAAAGG
TGACTATGGTGTGCTGTTGTTTACCGAGGTACAACAACCTTACAATTAATGTTGGTGATTATTTTGTGCTGACATCACAT
50 ACAGTAATGCCATTAAGTGCACCTACACTAGTGCCACAAGAGCACTATGTTAGAATTACTGGCTTATACCCAACACTCAAT
ATCTCAGATGAGTTTTCTAGCAATGTTGCAAATTAACAAGGTTGGTATGCAAAAAGTATTCTACACTCCAGGGACCACCT
GGTACTGGTAAGAGTCATTTTGTATTGGCCTAGCTCTCTACTACCCTTCTGCTCGCATAGTGTATACAGCTTGTCTCATG
CCGCTGTTGATGCACTATGTGAGAAGGCATTAATAATTTGCTTATAGATAAATGTAGTAGAATTATACCTGCACGTGCTC
GTGTAGAGTGTGTTGATAAATCAAAGTGAATTCACATTAGAACAGTATGTCTTTTGTACTGTAAATGCATTGCCTGAGA
55 CGACAGCAGATATAGTTGCTTTGATGAAATTTCAATGGCCACAATTAATGATTTGAGTGTGCAATGCCAGATTACGTG

CTAAGCACTATGTGTACATTGGCGACCCTGCTCAATTACCTGCACCACGCACATTGCTAACTAAGGGCACACTAGAACCAG
AATATTTCAATTCAGTGTGTAGACTTATGAAAATAAGGTCAGACATGTTCTCGGAACTTGTGGCGTTGTCCTGCTG
AAATTGTTGACACTGTGAGTGCTTTGGTTTATGATAATAAGCTTAAAGCACATAAAGACAAATCAGCTCAATGCTTTAAAA
5 TGTTTTATAAGGGTGTATACACGCATGATGTTTCATCTGCAATTAACAGGCCACAAATAGGGCGTGGTAAGAGAATTCCTTA
CACGTAACCCCTGCTTGAGAAAAGCTGTCTTTATTTACCTTATAATTCACAGAATGCTGTAGCCTCAAAGATTTTGGGACT
ACCAACTCAAACCTGTTGATTCATCACAGGGCTCAGAATATGACTATGTCATATTCCTCAAACCACTGAAACAGCTCACTCT
TGTAATGTAAACAGATTTAATGTTGCTATTACCAGAGCAAAGTAGGCATACTTTGCATAATGTCTGATAGAGACCTTTAT
GACAAAGTTGCAATTTACAAGTCTTGAAATTCACGTAGGAATGTGGCAACTTTACAAGCTGAAAATGTAACAGGACTCTTT
10 AAAGATTGTAGTAAGGTAATCACTGGGTTACATCCTACACAGGCACCTACACACCTCAGTGTGGACTAAATTCAAAACCT
GAAGGTTTATGTGTTGACATACCTGGCATACTAAGGACATGACCTATAGAAGACTCATCTCTATGATGGGTTTTAAAATG
AATTATCAAGTTAATGTTTACCCTAACATGTTTATCACCCGCGAAGAAGCTATAAGACATGTACGTGCATGGATTGGCTTC
GATGTCGAGGGGTGTCATGCTACTAGAGAAGCTGTTGGTACCAATTTACCTTTACAGCTAGGTTTTCTACAGGTGTTAAC
CTAGTTGCTGTACCTACAGGTTATGTTGATACACCTAATAATACAGATTTTTCCAGAGTTAGTGCTAAACCACCGCTGGA
15 GATCAATTTAAACACCTCATACCACTTATGTACAAAAGGACTTCCTTGAATGTAGTGCATATAAAGATTGTACAAATGTTA
AGTGACACACTTAAAAATCTCTGACAGAGTCGATTTTGTCTTATGGGCACATGGCTTTGAGTTGACATCTATGAAGTATT
TTGTGAAAATAGGACCTGAGCGCACCTGTTGCTATGTGATAGACGTGCCACATGCTTTTCCACTGCTTCAGACACTTATG
CCTGTTGGCATCATTCTATTGGATTTGATTACGTCTATAATCCGTTTATGATTGATGTTCAACAATGGGGTTTTACAGGTAA
CCTACAAAGCAACCATGATCTGTATTGTCAAGTCCATGTAATGCACATGTAGCTAGTTGTGATGCAATCATGACTAGGTG
20 TCTAGCTGTCCAGAGTGCTTTGTTAAGCGTGTGACTGGACTATTGAATATCCTATAATTGGTGATGAACTGAAGATTAA
TGCGGCTTGTAGAAAGGTTCAACACATGGTTGTTAAAGCTGCATTATTAGCAGACAAATCCCAGTCTTCACGACATTGG
TAACCCTAAAGCTATTAAGTGTGTACCTCAAGCTGATGTAGAATGGAAGTTCTATGATGCACAGCCTGTAGTGACAAAGC
TTATAAAATAGAAGAATTATTCTATTCTTATGCCACACATTCTGACAAATTCACAGATGGTGTATGCCTATTTTGAATTGC
AATGTCGATAGATATCCTGCTAATTCATTGTTGTAGATTTGACTAGAGTGCTATCTAACCTTAACTTGCCTGGTTGTG
25 ATGGTGGCAGTTTGTATGTAATAAACATGCATTCCACACACCAGCTTTTGATAAAAGTGCTTTTGTAAATTTAAACAATT
ACCATTTTTCTATTACTCTGACAGTCCATGTGAGTCTCATGAAAACAAGTAGTGTCAGATATAGATTATGTACCACTAAAG
TCTGCTACGTGATAACACGTTGCAATTTAGGTGGTGTGCTGTGTAGACATCATGCTAATGAGTACAGATTGTATCTCGAT
GCTTATAACATGATGATCTCAGCTGGCTTTAGCTTGTGGGTTTACAACAAATTTGATACTTATAACCTCTGGAACACTTTTA
CAAGACTTCAGAGTTAGAAAATGTGGCTTTAATGTTGTAATAAGGGACACTTTGATGGACAACAGGGTGAAGTACCA
30 GTTTCTATCATTAACTGTTTACACAAAAGTTGATGGTGTGATGTAGAATTTTAAAATAAAACAACATTACCTG
TTAATGTAGCATTGAGCTTTGGGCTAAGCGCAACATTAACCAGTACCAGAGGTGAAAATACTCAATAATTTGGGTGTG
GACATTGCTGCTAATACTGTGATCTGGGACTACAAAAGAGATGCTCCAGCACATATCTACTATTGGTGTGTTGTTCTATG
ACTGACATAGCCAAGAAACCAACTGAAACGATTTGTGCACCCTCACTGTCTTTTTGATGGTAGAGTTGATGGTCAAGTA
GACTTATTTAGAAAATGCCCGTAATGGTGTCTTATTACAGAAGGTAGTGTAAAGGTTTACAACCATCTGTAGGTCCCAAA
35 CAAGCTAGTCTTAATGGAGTACATTAATTTGGAGAAGCCGTA AAAACACAGTTCAATTATTATAAGAAAGTTGATGGTGT
GTCCAACAATTACCTGAACTTACTTTACTCAGAGTAGAAATTTACAAGATTTAAACCCAGGAGTCAAATGGAAATTGAT
TTCTTAGAATTAGCTATGGATGAATTCATTGAACGGTATAAATTAGAAGGCTATGCCTTCGAACATATCGTTTATGGAGAT
TTTAGTCATAGTCAGTTAGGTGGTTACATCTACTGATTGGACTAGCTAAACGTTTTAAGGAATCACCTTTTGAATTAGAAG
ATTTTATTCCTATGGACAGTACAGTTAAAAACTATTTTATAACAGATGCGCAAAACAGGTTTCACTAAGTGTGTGTTCTGT
40 TATTGATTTACTTGTGATGATTTTGTGAAATAATAAAATCCCAAGATTTATCTGTAGTTTCTAAGGTTGTCAAAGTGACT
ATTGACTATACAGAAATTTCAATTTATGCTTTGGTGTAAAGATGGCCATGTAGAAAATTTTACCAAAATTAACATCTAGTC
AAGCGTGGCAACCGGGTGTGCTATGCCTAATCTTTACAAAATGCAAAGAATGCTATTAGAAAAGTGTGACCTTCAAAT
ATGGTGATAGTGAACATTACCTAAAGGCATAATGATGAATGTCGCAAAATATACTCAACTGTGTCAATATTTAAACACAT
TAACATTAGCTGTACCCTATAATATGAGAGTTATACATTTTGGTGTGTTCTGATAAAGGAGTTGCACCAAGGTACAGCTG
45 TTTAAGACAGTGGTTGCCTACGGGTACGCTGCTTGTGATTAGATCTTAATGACTTTGTCTCTGATGCAGATTCAACTTT
GATTGGTGATTGTGCAACTGTACATACAGCTAATAAATGGGATCTCATTATTAGTATATGTACGACCCTAAGACTAAAAA
TGTTACAAAAGAAAATGACTCTAAAGAGGGTTTTTCACTTACATTTGTGGTTTTATACAACAAAAGCTAGCTCTTGGAGG
TTCCGTGGCTATAAAGATAACAGAACATCTTGGAAATGCTGATCTTTATAAGCTCATGGGACACTTCGCATGGTGGACAGC
CTTTGTTACTAATGTGAATGCGTCATCATCTGAAGCATTTTAAATGGATGTAATTATCTTGGCAAACACGCAACAAATA
50 GATGGTTATGTCATGCATGCAAATTACATTTTTGGAGGAATACAAATCCAATTCAGTTGTCTTCTATTCTTTATTTGACAT
GAGTAAATTTCCCTTAAATTAAGGGGTAAGTGTGTTATGCTTTAAAAGAAGGTCAAATCAATGATATGATTTTTATCTCT
CTTAGTAAAGGTAGACTTATAATTAGAGAAAACAACAGAGTTGTTATTTCTAGTGTGTTCTTGTAAACAACTAAACGAAC
AATGTTTTTTTTCTTGTTTTATTGCCACTAGTCTCTAGTCAGTGTGTTAATCTTACAACCAAGAACTCAATTACCCCTGCAT
ACACTAATCTTTCACACGTGGTGTATTACCCTGACAAAGTTTTAGATCCTCAGTTTTACATTCAACTCAGGACTTGTTC
TTACCTTTCTTTTCCAATGTTACTTGGTTCCATGCTATACATGTCTCTGGACCAATGGTACTAAGAGGTTTGTAAACCTGT
55 CCTACCATTAATGATGGTGTATTATTTGCTTCCACTGAGAAGTCTAACATAAATAGAGGCTGGATTTTTGGTACTACTTTA

GATTCTGAAGACCCAGTCCCTACTTATTGTTAATAACGCTACTAATGTTGTTATTTAAAGTCTGTGAATTTCAATTTTGTAAATG
ATCCATTTTTGGGTGTTTATTACCACAAAAACAACAAAAGTTGGATGGAAAGTGAGTTCAGAGTTTATTCTAGTGCGAATA
ATTGCACTTTTGAATATGTCTCTCAGCCTTTTCTTATGGACCTTGAAGGAAAACAGGGTAATTTCAAAAATCTTAGGGAATT
5 TGTGTTTAAAGAATATTGATGGTTATTTTAAAATATATTCTAAGCACACGCCTATTAATTTAGTGCCTGTATCTCCCTCAGGGT
TTTTCGGCTTTAGAACCATTGGTAGATTTGCCAATAGGTATTAACATCACTAGGTTTCAAACCTTACTTGCTTTACATAGAA
GTTATTTGACTCCTGGTGATTCTTCTCAGGTTGGACAGCTGGTGTGCAGCTTATTATGTGGGTTATCTTCAACCTAGGAC
TTTTCTATTAATAATAATGAAAATGGAACCATTACAGATGCTGTAGACTGTGCACTTGACCCTCTCTCAGAAACAAAAGTG
TACGTTGAAATCCTTCACTGTAGAAAAAGGAATCTATCAAACCTTCTAAGTTAGAGTCCAACCAACAGAATCTATTGTTAGA
10 TTTCTAATATTACAACTTGTGCCCTTTTGGTGAAGTTTTTAAACGCCACCAGATTTGCATCTGTTTATGCTTGGAAACAGGA
AGAGAATCAGCAACTGTGTTGCTGATTATTCTGTCTATATAATCCGCATCATTTTCCACTTTTAAAGTGTATGGAGTGCT
CCTACTAAATTAATGATCTCTGCTTTACTAATGTCTATGCAGATTCAATTTGTAATTAGAGGTGATGAAGTCAGACAAATCG
CTCCAGGGCAAACCTGGAAAGATTGCTGATTATAAATTATAAATACCAGATGATTTTACAGGCTGCGTTATAGCTTGGAAAT
CTAACAATCTTGATTCTAAGGTTGGTGTAAATTATAATTACCTGTATAGATTGTTAGGAAAGTCAATCTCAAACCTTTTGA
15 GAGAGATATTTCAACTGAAATCTATCAGGCCGTAGCACACCTTGAATGGTGTGAAGGTTTTAATTGTTACTTCTCTTAA
CAATCATATGGTTTCCAACCCACTAATGGTGTGGTTACCAACCATACAGAGTAGTAGTACTTTCTTTGAACTTCTACATG
CACCAGCAACTGTTTGTGGACCTAAAAAGTCTACTAATTTGGTTAAAAACAAATGTGCAATTTCAACTTCAATGGTTTAAAC
AGGCACAGGTGTTCTTACTGAGTCTAACAAAAAGTTTCTGCCTTTCAAACAATTTGGCAGAGACATTGCTGACACTACTGA
TGCTGTCCGTGATCCACAGACACTTGAGATTCTTGACATTACACCATGTTCTTTGGTGGTGTGCAAGTTATAACACCAGGA
20 ACAAATACTTCAACCAGTTGCTGTTCTTATCAGGATGTTAACTGCACAGAAGTCCCTGTTGCTATTATGCAGATCAAC
TTACTCTACTTGGCGTGTATTCTACAGTTCTAATGTTTTTCAAACCGTGCAGGCTGTTAATAGGGGCTGAACATGT
CAACAACCTCATATGAGTGTGACATACCATTGGTGCAGGTATATGCGTAGTTATCAGACTCAGACTAATTTCTCCTCGGCG
GGCACGTAGTGTAGCTAGTCAATCCATCATTGCCTACACTATGTCACCTGGTGCAGAAAATTCAGTTGCTTACTCTAATAAC
TCTATTGCCATACCACAAATTTTACTATTAGTGTACCACAGAAATTTACCAGTGTCTATGACCAAGACATCAGTAGATT
25 GTACAATGTACATTTGTTGGTGAATCAACTGAATGCAGCAATCTTTGTTGCAATATGGCAGTTTTGTACACAATTAACCG
TGCTTTAACTGGAATAGCTGTTGAACAAGACAAAAACACCCAAGAAGTTTTTGCACAAGTCAAACAAATTTACAAAACACC
ACCAATTAAGATTTTGGTGGTTTTAATTTTTCAAAATATTACCAGATCCATCAAACCAAGCAAGAGGTCATTTATTGAA
GATCTACTTTTCAACAAAGTGACACTTGCAGATGCTGGCTTCAACAACATATGGTGAATGCTTGGTGATTTGCTGCTA
GAGACCTCATTTGTGCACAAAAGTTTAAACGGCCTTACTGTTTTGCCACCTTTGCTCACAGATGAAATGATTGCTCAATACAC
TTCTGCACTGTTAGCGGTACAATCACTTCTGGTTGGACCTTTGGTGCAGGTGCTGCATTACAAATACCATTTGCTATGCA
30 AATGGCTTATAGTTTAAATGGTATTGGAGTTACACAGAATGTTCTCTATGAGAACCAAAAATGATTGCCAACCAATTTAA
TAGTGCTATTGGCAAATTCAGACTCACTTTCTCCACAGCAAGTGCACCTGGAAAATTCAGATGTGGTCAACCAAAA
TGCACAAGCTTTAAACACGCTTGTAAACAACTTAGCTCCAATTTGGTGCATTTCAAGTGTTTTAAATGATATCCTTTTAC
GTCTTGACAAAGTTGAGGCTGAAGTGCAAATGATAGTTGATCACAGGCAGACTTCAAAGTTTGCAGACATATGTGACT
CAACAATTAATTAGAGCTGCAGAAATCAGAGCTTCTGCTAATCTTGTGCTACTAAAATGTCAGAGTGTGACTTGGACAA
35 TCAAAAAGAGTTGATTTTTGTGGAAAGGGCTATCATCTTATGTCCTTCCCTCAGTCAGCACCTCATGGTGTAGTCTTCTTGC
ATGTGACTTATGTCCCTGCACAAGAAAAGAACTTCAACTGCTCCTGCCATTTGTCATGATGGAAAAGCACACTTCTCTC
GTGAAGGTGTCTTTGTTTCAAATGGCACACACTGTTTGTAAACAAAGGAATTTTTATGAACCACAAATCATTACTACAG
ACAACACATTTGTGCTGTTAACTGTGATGTTGTAATAGGAATGTCAACAACACAGTTTATGATCCTTTGCAACCTGAATT
AGACTCATTCAAGGAGGAGTTAGATAAATTTTTAAGAATCATACATCACCAGATGTTGATTTAGGTGACATCTCTGGCAT
40 TAATGCTTCAAGTTGAAACATTCAAAAAGAAATGACCGCTCAATGAGGTTGCCAAGAATTTAATGAATCTCTCATCGA
TCTCCAAGAACTTGGAAAAGTATGAGCAGTATATAAATGGCCATGGTACATTTGGCTAGGTTTTATAGCTGGCTTGATTGC
CATAGTAATGGTGACAATTATGCTTTGCTGTATGACCAGTTGCTGTAGTTGTCTCAAGGGCTGTTGTTCTGTGGATCCTGC
TGCAAATTTGATGAAGACGACTCTGAGCCAGTGTCAAAGGAGTCAAATTACATTACACATAAACGAACCTTATGGATTTGT
TTATGAGAATCTTACAATTTGAACTGTAACCTTTGAAGCAAGGTGAAATCAAGGATGCTACTCCTTCAAGATTTTGTTCGCG
45 CTAAGTGAACGATACCGATACAAGCCTCACTCCCTTTGGATGGCTTATTGTTGGCGTTGCACTTCTTGTGTTTTTCAAG
CGCTTCCAAAATCATAACCCTCAAAAAGAGATGGCAACTAGCACTCTCAAAGGGTGTCACTTTGTTTGAACCTTGTGTT
GTTGTTTGAACAGTTTACTCACACCTTTTGTCTGTTGCTGCTGGCCTTGAAGCCCTTTTCTCTATCTTTATGCTTTAGTCTA
CTTCTTGCAGAGTATAAATTTGTAAGAATAATAATGAGGCTTTGGCTTGTGTTGAAATGCCGTTCCAAAAACCCATTA
TATGATGCCAACTATTTTCTTGTGGCATACTAATTGTTACGACTATTGTATACCTTACAATAGTGTAACCTTCTTCAATTTG
50 CATTACTTCAAGGTGATGGCAACAAGTCTATTTCTGAACATGACTACCAGATTGGTGGTTATACTGAAAAATGGGAATC
TGGAGTAAAAGACTGTGTTGTATTACACAGTTACTTCACTTCAAGTATTACCAGCTGACTCAACTCAATTTGAGTACAGAC
ACTGGTGTGAACATGTTACCTTCTTCTACAATAAAAATTTGTTGATGAGCCTGAAGAACATGTCCAAATTCACACAATCG
ACGGTTCATCCGGAGTTGTTAATCCAGTAATGGAACCAATTTATGATGAACCGACGACGACTACTAGCGTGCCTTTGTAAG
CACAAAGCTGATGAGTACGAACTTATGTAATCATTGTTTCCGGAAGAGACAGGTACGTTAATAGTTAATAGCGTACTTCTT
55 TTCTTGTCTTTCGTGGTATTCTTGTAGTTACTAGCCATCCTTACTGCGCTTCGATTGTGTGCGTACTGCTGCAATATTGTT

AACGTGAGTCTTGAAAACTTCTTTTACGTTTACTCTCGTGTTAAAAATCTGAATCTTCTAGAGTTCCTGATCTTCTGGT
CTAAACGAACTAAATATTATATTAGTTTTCTGTTTGGAACTTTAATTTTAGCCATGGCAGATCCAACGGTACTATTACCGT
TGAAGAGCTTAAAAAGCTCCTTGAACAATGGAACCTAGTAATAGGTTTCTATTCTTACATGGATTTGTCTTCTACAATTT
5 GCCTATGCCAACAGGAATAGTTTTGTATATAATTAAGTTAATTTTCTCTGGCTGTTATGGCCAGTAACTTTAGCTTGT
TTGTGCTTGCTGCTGTTTACAGAATAAATTGGATCACCGGTGGAATTGCTATCGCAATGGCTTGTCTTGTAGGCTTGATGT
GGCTCAGTACTTCATTGCTTCTTTCAGACTGTTTGC GCGTACGCGTTCCATGTGGTCATTCAATCCAGAACTAACATTCT
TCTCAACGTGCCACTCCATGGCACTATTCTGACCAGACCGCTTCTAGAAAGTGAACCTCGAATCGGAGCTGTGATCCTTCG
TGGACATCTTCTGATTGCTGGACACCATCTAGGACGCTGTGACATCAAGGACCTGCCTAAAGAAATCACTGTTGCTACATC
10 ACGAACGCTTTCTTATTACAAATTTGGGAGCTTCGACGCGTGTAGCAGGTGACTCAGGTTTTGCTGCATACAGTCGCTACAG
GATTGGCAACTATAAATTAACACAGACCATTCCAGTAGCAGTGACAATATTGCTTTGCTTGTACAGTAAGTGACAACAGA
TGTTTCATCTCGTTGACTTTCAGGTTACTATAGCAGAGATTTACTAATTATTATGAGGACTTTTAAAGTTCCATTTGGAAT
CTTGATTACATCATAAACCTCATAATTAATAAATTTATCTAAGTCACTAAGTGAATAAATATTCTCAATTAGATGAAGAGC
AACCAATGGAGATTGATTAACGAACATGAAAAATTATTCTTTCTTGGCACTGATAACACTCGCTACTTGTGAGCTTTATCA
15 CTACCAAGAGTGTGTTAGAGGTACAACAGTACTTTTAAAAGAACCTTGCTCTTCTGGAACATACGAGGGCAATTCACCATT
TCATCCTCTAGCTGATAACAAAATTTGCACTGACTTGTCTTAGCACTCAATTGCTTTTGTCTTGTCTGACGCGTAAAACAC
GTCTATCAGTTACGTGCCAGATCAGTTTACCTAACTGTTTCATCAGACAAGAGGAAGTTCAAGAACTTTACTCTCAATTT
TTCTTATTGTTGCGCAATAGTGTATAACACTTTGCTTCACTCAAAAGAAAGACAGAAATGATTGAACTTTCATTAATT
GACTTCTATTTGTGCTTTTAGCCTTTCTGCTATTCTTGTGTTTAAATTATGCTTATTACTTTTGGTTCTCACTTGAAGTCAA
20 GATCATAATGAACTTGTACGCGCTAAACGAACATGAAATTTCTGTTTTCTTAGGAATCATCAACTGTAGCTGCATTT
ACCAAGAATGTAGTTTACAGTCATGACTCAACATCAACCATATGTAGTTGATGACCCGTGCTCTTCACTTCTATTCTAA
ATGGTATATTAGAGTAGGAGCTAGAAAATCAGCACCTTAATTGAATTGTGCGTGGATGAGGCTGGTTCTAAATCACCCA
TTCAGTACATCGATATCGTAATTATACAGTTTCTGTTTACCTTTTACAATTAATTGCCAGGAACCTAAATTTGGGTAGTCTT
GTAGTGCGTTGTTCTGTTCTATGAAGACTTTTTAGAGTATCATGACGTTCTGTTGTTTTAGATTTTCACTAAACGAACAAAC
25 TAAAATGTCTGATAATGGACCCAAAATCAGCGAAATGCACCCCGCATTACGTTTGGTGACCCCTCAGATTCAACTGGCA
GTAACCAGAATGGAGAACGCAGTGGGGCGGATCAAAAACAACGTCGGCCCCAAGGTTTACCCAATAATACTGCGTCTTG
GTTACCCGCTCTCACTCAACATGGCAAGGAAGACCTTAAATTCCTCGAGGACAAGGCGTTCCAATTAACACCAATAGCAG
TCCAGATGACCAAATGGCTACTACCGAAGAGCTACCAGACGAATTCGTGGTGGTGACGGTAAAATGAAAGATCTCAGTC
CAAGATGGTATTTCTACTACCTAGGAACTGGGCCAGAAGCTGGACTTCCCTATGGTGCTAACAAAGACGGCATCATATGG
30 GTTGAACCTGAGGGAGCCTTGAATACACAAAAGATCACATTGGCACCCGCAATCCTGCTAACAAATGCTGCAATCGTGCT
ACAACCTTCTCAAGGAACAACATTGCCAAAAGGCTTCTACGCAGAAGGGAGCAGAGGCGGCAGTCAAGCCTCTTCTCGTT
CCTCATCACGTAGTCGCAACAGTTCAAGAAATCAACTCCAGGCAGCAGTAGGGGAACCTTCTCTGCTAGAATGGCTGGC
AATGGCGGTGATGCTGCTTGTCTTGTCTGCTGCTGACAGATTGAACCAGCTTGAGAGCAAATGTCTGGTAAAGGCCA
ACAACAACAAGGCCAAACTGTACTAAGAAATCTGCTGCTGAGGCTTCTAAGAAGCCTCGGCAAAAACGTAAGTCCACTA
35 AAGCATACAATGTAACACAAGCTTTCCGGCAGACGTGGTCCAGAACAACCCAAAGGAAATTTTGGGGACCAGGAACATAATC
AGACAAGGAACTGATTACAAACATTGGCCGCAATTCACAATTTGCCCCAGCGCTTCAAGCGTTCTCGGAATGTCGCGC
ATTGGCATGGAAGTACACCTTTCGGGAACGTGGTTGACCTACACAGGTGCCATCAAATTGGATGACAAAAGATCCAAATTT
CAAAGATCAAGTCAATTTGCTGAATAAGCATATTGACGCATACAAAACATCCACCAACAGAGCCTAAAAAGGACAAAA
AGAAGAAGGCTGATGAACTCAAGCCTTACCGCAGAGACAGAAGAAACAGCAAATGTGACTTCTTCTGCTGCGAGAT
40 TTGGATGATTTCTCAAACAATTGCAACAATCCATGAGCAGTGTGACTCAACTCAGGCCTAAACTCATGCAGACCACACA
AGGCAGATGGGCTATATAACGTTTTCGCTTTTCCGTTTACGATATATAGTCTACTTGTGCGAGAATGAATTCTCGTAACT
ACATAGCACAAAGTAGATGTAGTTAACTTTAATCTCACATAGCAATCTTTAATCAGTGTGTAACATTAGGGAGGACTTGA
GAGCCACCACATTTTACCGAGGCCACGCGGAGTACGATCGAGTGTACAGTGAACAATGCTAGGGAGAGCTGCCTATAT
45 GGAAGAGCCCTAATGTGTAATAATTTTAGTAGTGCTATCCCATGTGATTTAATAGCTTCTTAGGAGAATGACAAAA
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

45

SEQ ID NO: 2

Полипротеин orf1ab изолята Wuhan-Hu-1 коронавируса тяжелого острого респираторного синдрома-2 (GenBank: QHD43415)

50

MESLVPGFNEKTHVQLSLPVLQVRDVLVRGFGDSVEEVLSEARQHLKDGTCGLVEVEKGVLPQLEQPYVFIKRSRDARTAPHGH
VMVELVAELEGIQYGRSGETLGLVLPHVGEIPVAYRKVLLRNKNGKAGGHSYGADLKSFDLDELGTDPEYDFQENWNTKH
SSGVTRMLRELNNGAYTRYVDNFCGPDGYPLECIKDLLARAGKASCTLSEQLDFIDTKRGVYCCREHEHEIAWYTERSEKSYE
LQTPFEIKLAKKFDTFNGECPNFVPLNSIIKTIQPRVEKKLDGFMGRIRSVYPVASPNECNQMCLSTLMKCDHCGETSWQTG
DFVKATCFEFCGTENLTKEGATTCGYLPQNAVVKIYCPACHNSEVGPESHSLAEYHNESGLKTLIRKGGRTIAFGGCVFSYVGGCHNK
CAYWVPRASANIGNHTGVVGESEGLNDNLLEILQKEKVNINIVGDFLNEEIAILSFSASTSAFVETVKGLDYKAFKQIVESC
55 GNFKVTKGKAKKGAWNIGEQKSILSPLYAFASEAARVRSIFSRTLETAQNSVRVLQKAAITLDGISQYSLRLIDAMMFTSDLAT

NNLVVMAYITGGVVQLTSQWLTNIFGTVYEKLPVLDWLEEKFKEGVEFLRDGWEIVKFISTCACEIVGGQIVTCAKEIKESVQT
FFKLVNKFALCADSIIGGAKLKALNLGETFVTHSKGLYRKC VKSREETGLLMLPKAPKEIFLEGETLPTEVLTTEE VVLTGDLQPL
EQPTSEAVEAPLVGTPVCINGLMLLEIKDTEKYCALAPNMMVTNNTFTLKG GAPT KVTFGDDTVIEVQYKSVNITFELDERIDK
VLNEKCSAYTVELGTEVNEFACVVADAVIKTLQPVSELLTPLGIDLDEWSMATYYLFDESGEFKLASHMYCSFYPPDEDEEEGDC
5 EEEFEFSTQYEGTEDDYQGKPLEFGATS AALQPEEEQEEDWLDDDSQQTVGQQDGEDNQTTTIQTIVEVQPQLEMELTP
VVQTEIVNSFSGYLKLTDNVYIKNADIVEEAKKVPTVVVNAANVYLKHGGGVAGALNKATNNAMQVESDDYIATNGPLKVG
GSCVLSGHNLAKHCLHVVGPNVKNKGEDIQLLKSAYENFNQHEVLLAPLLSAGIFGADPIHSLRVCVDTVRTNVYLAVFDKNLYD
KLVSSFLEMKSEKQVEQKIAEIPKEEVKPFITESKPSVEQRKQDDKKIKACVEEVT TTTLEETKFLTENLLYIDINGNLHPDSATLVSD
10 IDITFLKKDAPYIVGDVVQEGVLTAVVIPTKKAGGTTEMLAKALRKVPTDNYITTYPGQGLNGYVVEAKTVLKKCKSAFYILPSIIS
NEKQEILGTVSWNLREMLAHAETRKLMPVCVETKAIVSTIQRKYKGIKIQEGVVDYGARFYFYSKTTVASLINTLNDLNETLVT
MPLGVYVTHGLNLEEAARYMRS LKVPATVSVSSPDAVTAYNGYL TSSSKTPEEHFIETISLAGSYKDWSSYSGQSTQLGIEFLKRGD
KSVYYTNPPTTFHLDGEVITFDNLKTL LSLREVRTIKVFTVDNINLHTQVVDMSMTY GQQFGPTYLDGADVTKIKPHNSHEGKT
FYVLPNDDTL RVEAFEYHHTDPSFLGRYMSALNH TTKWKYPQVNGLTSIKWADNNCYLATALLLTQQIELKFNPPALQDAYYR
15 ARAGEAANFCALILAYCNKTVGELGDVRETMSYLFQHANLDSCKRVLNVVCKTCGQQQTLLKGVEAVMYMG TLSYEQFKKGV
QIPCTCGKQATKYLVQQESPFVMMSAPPAQYELKHGFTFCASEYTGNYQCGHYKHITSKETLYCIDGALLTKSSEYKGPITDVFY
KENSYTTTIKPVTYKLDGVVCTEIDPKLDNYYKKDNSYFTEQPIDLVPNQYPNASFDNFK FVCDNIK FADDLNLQTLGYKPKASRE
LKVTFPPDLNGDVVAIDYKHYTPSFKKGAKLLHKPIVWHVN NATNKATYKPN TW CIRCLWSTKPVETSNSFDVLKSEDAQGM D
NLACEDLKPVSEEVENPTIQKDVLECNVKTTEVVDIILKPANNSLKITEEVGHTDLMAAYVDNSSLTIKKPNELSRVLGLKTLAT
20 HGLA AVNSVPWDTIANYAKPFLNKVSTTTNIVTRCLNRVCTNYMPYFF TLLQLCTFTRSTNSRIKASMPPTIAKNTVKS V GK F
CLEASFNYL KSPNFSKLINIIWFLLSVCLGSLIYSTAALGV LMSNLGMP SYCTGYREGYLNSTNVTIATYCTGSI PCSVCLSGLD SL
DTPSLETIQITISSFKWDLTAFGLVAEWFLAYILFRFFYVLGLAAIMQLFFSYFAVHFISNSWLMWLIINLVQMAPISAMV RMY
IFFASFYVWKS YVHVVDGCNSSTCMMCYKRNRATRVECTTIVNGVRRSFYVYANGGKGFCKLHNWNCVNCDFCAGSTFIS
DEVARDSLQFKRPINPTDQSSYVDSVTVKNGSIHL YFDKAGQKTYERHLSHFVNL DNLRANNTKGLPINVIVFDGKSKCEES
25 SAKSASVYYSQLMCQPILLDQALVSDVGD SAEVAVKMFDAVYNTFSSTFNVPM EKLTLVATAEAE LAKNVSLDNVLSFISAA
RQGFVDS DVETKDVVECLKLSHQSDIEVTG DSCNNYMLTYNKVENMTPRDLGACIDCSARHINAQVAKSHNIALIWNVKDFM
SLSEQLRQKIRSAAKNNLPFKLTCA TRQVNVVTTKIALKGGKIVNWLKQLIKVTLVFLFVA AIFYLITPVHVM SKHTDFSEII
GYKAIDGGVTRDIASDTDFANKHADFD TWF SQRGSYTNDKACPLIAAVITREVG FVVPGLPGTILRTTNGDFLHFLPRVFSAV
GNICYTPSKLIEYDFATSACVLA AECTIFK DASGKVPYCYDTNVLEGSVAYESLRPDTRYV LMDGSIIFPNTYLEGSRVVTTF
30 DSEYCRHGTCERSEAGVCVSTSGRWV LNNDYRSLPGVFCGVDAVNLLTNMFTPLIQIPIGALDISASIVAGGIVAVVTCLAYYF
MRFRRAFGEYSHVAFNTLLFLMSFTV LCLTPVYSFLPGVYSVIYLYLTFYLTNDVSFLAHIQWMVMFTPLVPFWITIA YIICISTK
HFYWFFSNYLKRRVVFNGVSFSTFE EAALCTFLLNKEMYLKLRSDVLLPLTQYNRYLALYNKYK YFSGAMDTTSYREAACCHLAK
ALNDFSNSGSDVLYQPPQTSITSAVLQSGFRKMAFP SGKVEGCMVQVTCGTTTTLNLGLWLDV VYCPRHVICTSEDMLNP NYE
DLLIRKSNHNFLVQAGNVQLRVIGHSMQNCV LKLVDTANPKTPKYKFVRIQPGQTF SVLACYNGSPSGVYQCAMRPNFTIKG
35 SFLNGSCGSGVFNIDYDCVSFCYMHMELPTGVHAGTDLEGNFYGPFVDRQTAQAAGDTTITVNLVLA WLYAAVINGDRWF
LNRFTTTLNDFNLVAMKYNIEPLTQDHVDILGPLSAQTGI AVLDMCASLKELLQNGMNGRTILGSALLEDEFTPF DVVRQCSGV
TFQSAVKRTIKGTHHWLLLTILTSLLVLVQSTQWSLFFLYEN AFLPFAMGIIAMSAFAMMFVKHKHAFCLCLLPLSLATVAYFN
MVYMPASWVMRIMTWLDMVDTSLSGFKLKD CVMYASAVLLILMTARTVYDDGARRVW TLMNVLTLYKVVYGNALDQA
ISMWALIISVTSNYSGVVTTVMFLARGIVFMCVEYCIFFITGNTLQ CIMLVYCFLYGCTCYFGLFCLLNRYFR LTLGVYDYL VST
40 QEFYRMYNSQGLLPPKNSIDAFKLN ILLGVGKPCIKVATVQSKMSDVKCTSVLLSVLQQLRVESSKLWAQCVQLHNDILLA
KDTTEAFEKMSVLLSVLLSMQGA VDINKLCEEMLDNRATLQAIASEFSSLP SYAAFATAQEAYEQAVANGDSEVLLK LKSLN
VAKSEFDRDAAMQRKLEK MADQAMTQMYKQARSEDKRAK VTSAMQTM LFTMLRKLNDALN NIIN NARDGCVPLNIIPLT
TAAKLMVVIPDYN TYKNTCDGTTFTYASALWEIQVVDADSKIVQLSEISMDNSPNLAWPLIVTALRANS AVKLQNNELSPVAL
RQMSCAAGTTQACTDDNALAYYNTTKGGRFV LALLSDQLDKWARFPKSDGTGTIYTELEPPCRFVTDTPKGPKVKYLYFIKG
45 LNNLNRGMVLGSLAATVRLQAGNATEVPANSTVLSFC AFAVDAAKAYKDYLASGGQPITNCVKMLCTHTGTGQAITV TPEAN
MDQESFGGASCCLYCRCHIDHPNPKGFC DLKGYVQIPTTCANDPVGFTLKN TVCTVCGMWKGYGCSCDQLRE PMLQSADA
QSFLNRVCGVSAARLTPCGTGTSTDVVYRAFDIYNDK VAGFAKFLKTNCCRFQEKDEDDNLIDSYFVVKRHTFSNYQHEETIYNL
LKDCPAVAKHDFFKFRIDGDMVPHISRQLTKYTMADLVYALRH FDEGNCDTLKEILVTYNCCDDDYFNKKDWYDFVENPDIL
RVYANLGERVRQALLKTVQFCDAMRNAGIVGLTLDNQDLNGN WYDFGDFIQTTPGSGVPVVD SYSLMPILTLTRALTAES
50 HVDTDLTKPYIKWDLKYDFTEERLKLFD RYFYKWDQTYHPNCVNLDDRCILHCANFN VLFSTVFPPTSFGPLVRKIFVDGVFP
VVSTGYHFRELGVVHNQDVNLHSSR LSFKELLVYAADPAMHAASGNLLLDKRTTCFSVAALTNNVAFQTVKPGNFNKDFYDFA
VSKGFFKEGSSVELKHFFFAQDGNA AISDYDYRYNLP TMC DIRQLLFFVEVVDKYFDCYDGGCINANQVIVN NLDKSAGFPFN
KWGKARLYYDSMSYEDQDALFAYTKRNV IPTITQMN LKYAISAKNRARTVAGV SICSTMTRNQFHQKLLKSIAATR GATVVIGT
SKFYGGWHNMLKTVYSDVENPHLMGWDY PKCDRAMPNMLRIMASLV LARKHTTCCSLSHRFYRLAN ECAQV LSEMVMCG
55 GSLYVKPGGTSSGDATTAYANSVFNICQAVTANVN ALLSTDGNKIADKYVRNLQHRLYECLYRNRD VDTDFVNEFYAYLRKHFS
MMILSDDAVVCFNSTYASQGLVASIKNFKSVLYYQNNVFMSEAKCWTETDLTKGPHEFCSQHTMLVKQGDDYVYLPYPPDPSRI

LGAGCFVDDIVKTDGTLMIERFVSLAIDAYPLTKHPNQEYADVFLYLQYIRKLDHDELGHMLDMYSVMLTNDNTSRYWEPEF
YEAMYPHTVLQAVGACVLCNSQTSRLRCGACIRRPFLCCKCCYDHWISTSHKLVLSVNPYVCNAPGCDVTDVTLQYLGGMSYYC
KSHKPPISFPLCANGQVFLYKNTCVGSDNVDFNAIATCDWNTAGDYILANTCTERLKLFAAETLKATEETFKLSYGIATVREVL
SDRELHLSWEVKGPRPPLNRNYVFTGYRVTKNSKVQIGEYTFEKGDYGDVAVYRGTTTYKLVNGDYFVLTSHVMPLSAPTLPV
5 QEHYVRITGLYPTLNISDEFSSNVANYQKVGMMQKYSTLQGPPGTGKSHFAIGLALYYPSARIVYTACSHAAVDALCEKALKYLPID
KCSRIIPARARVECFDKFVNSTLEQYVFCVNALPETTADIVVFDEISMATNYDLSVNVNARLRKHYVYIGDPAQLPAPRTLLTK
GTLEPEYFNSVCRMLKTIQPDMLFGTCRRCPAEIVDVSALVYDNKLAHKDKSAQCFKMFYKGVITHDVSSAINRPQIGVVREF
LTRNPAWRKAVFISPYNSQNAVASKILGLPTQTVDSQSEYDYVIFTQTETAHSCNVNRFNVAITRAKVGILCIMSDDRDLYDK
LQFTSLEIPRRNVATLQAENVTGLFKDCSKVITGLHPTQAPTHLSVDTKFKTEGLCVDIPGPKDMTYRRLISMMGFKMNYQVN
10 GYPNMFITREEAIRHVRWIGFDVEGCHATREAVGTNLPLQLGFSTGVNLVAVPTGYVDTPNNTDFSRVSAKPPPGDQFKHLI
PLMYKGLPWNVVRIKIVQMLSDTLKNLSRVVFLWAHGFELTSMKYFVKIGPERTCCLDRRATCFSTASDTYACWHHSIGF
DYVYNPFMIDVQQWGFTGNLQSNHDLYCQVHGNAHVASCDAIMTRCLAVHECFVKRVDWTIEYPIIGDELKINAACRKYQH
MVVKAALLADKFPVLHDIGNPKAIKCPQADVEWKFYDAQPCSDKAYKIEELFYSYATHSDKFTDGVCLFWNCNVDRYPANSI
VCRFDTRVLSNLLPGCDGGSLYVNKHAFHTPAFDKSAFVNLKQLPFFYSDSPCESHGKQVSDIDYVPLKSATCITRCNLGGA
15 VCRHHANEYRLYLDAYNMMISAGFSLWVYKQFDTYNLWNTFTRLQSENVAFNVVNGHFDGQQGEVVPVSIINNTVYTKVD
GVDVELFENKTTLPVNAFELWAKRNIKPVPEVKILNNLGVDAANTVIWDYKRDAPAHISTIGVCSMTDIACKPTETICAPLTVF
FDGRVDGQVDLFRNARNGVLITEGSVKGLQPSVGPQASLNGVTLIGEAVKTQFNYYKKVDGVVQQLPETYFTQSRNLQEFKP
RSQMEIDFLELAMDEFIERYKLEGYAFEHIVYGDFSHSQLGGLHLLIGLAKRFKESPFLEDFIPMDSTVKNYFITDAQTGSSKVCV
SVIDLLDDFVEIISQDLSVSKVVKVTIDYTEISFMLWCKDGHVETFPYKLSQAWQPGVAMPNLYKMQRMLLEKCDLQN
20 YGDSATLPKGIMMNVAKYQQLCQYLNLTAVPYNMRVIHFGAGSDKGVAPGTAVLRQWLPTGTLLVDSLDLDFVSDADSTLI
GDCATVHTANKWDLIISDMYDPKTKNVTKENDSKEGFFTYICGFIQQKALGGSSVAIKITEHSWNADLYKLMGHFAWWTAFV
TNVNASSEAFILGCNYLKGPREQIDGYVMHANYIFWRNTNPIQLSSYSLFDMSKFLKLRGTAVMSLKEGQINDMILSLLSKGR
LIIRENNRVVISSDVLVNN

25 SEQ ID NO: 3
Гликопротеин поверхности коронавируса тяжелого острого респираторного синдрома-2 (GenBank:
QHD43416)
MFVFLVLLPLVSSQCVNLTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLP
FNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSTQSLIVNNATNVVIVKCEFCNDPFLGVYHKNKSWMESEFRVYSSANNCTFEY
30 VSQPFLMDLEGGKQGNFKNREFVFNIDGYFKIYKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLALHRSYLTGDS
WTAGAAAYVGYLQPRFTLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTLSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFN
ATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNLDLCTNNAVYADSFVIRGDEVQRQIAPGQTGKIADYNYKLPDD
FTGCVIAWNSNNLDSKVGNNYLYRFRKSNLKPFERDISTEIQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVV
35 LSFELLHAPATVCGPKSTNLVKNKCVNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVI
TPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAEHVNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSP
RRARSVASQSIIAYTMSLGAENSVAYSNNIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALT
GIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSPKSKRSFIEDLLFNKVTADAGFIKQYGDCLGDIARDLCAQKF
NGLTVLPLLTDEMAIQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDLSL
40 STASALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDKVEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLRAAEIRASANLA
ATKMSECVLQSKRVDFCGKGYHLMSPQSAHPGVVFLHVTYVPAQEKNFHTTAPAICHGKAHFPREGVFSNGTHWFVTQ
RNFYEPQIITDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVLGDISGINASVNIQKEIDRLNEVAKN
LNESLIDLQELGKYEYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCCLKGCCSCGSCCKFEDDSEPVLGKVKLHYT

45 SEQ ID NO: 4
CpG 1018
TGA CTGTGAACGTTTCGAGATGA

50 SEQ ID NO: 5
Пептид KLK
KLKLLLLLKLK

55 SEQ ID NO: 6
Олиго-d(I)₁₃ (ODN1a)
ICICICICICICICICICIC

SEQ ID NO: 7
CpG 1826
TCCATGACGTTCTGACGTT

5 SEQ ID NO: 8
CpG 7909
TCGTCGTTTTGTCGTTTTGTCGTT

10 SEQ ID NO: 9
>hCoV-19/Italy/INMI1-isl/2020|EPI_ISL_410545|2020-01-29 (№ доступа: MT066156)
ATTAAAGGTTTATACCTTCCCAGGTAACAAACCAACCAACTTTTCGATCTCTTGTAGATCTGTTCTCTAAACGAACCTTAAAA
TCTGTGTGGCTGCTACTCGGCTGCATGCTTAGTGCACTCACGCAGTATAATTAATAACTAATTAAGTGTGTTGACAGGACA
CGAGTAACCTCGTCTATCTTCTGCAGGCTGCTTACGTTTTCGTCCGTTTGCAGCCGATCATCAGCACATCTAGTTTTCGTCC
GGGTGTGACCGAAAGGTAAGATGGAGAGCCTTGTCCCTGGTTTTCAACGAGAAAACACACGTCCAACCTCAGTTTTGCCTGTT
15 TTACAGGTTCCGCGACGTGCTCGTACGTGGCTTTGGAGACTCCGTGGAGGAGTCTTATCAGAGGCACGTCAACATCTTAA
AGATGGCACTTGTGGCTTAGTAGAAGTTGAAAAAGGCGTTTTGCCTCAACTTGAACAGCCCTATGTGTTCAACAGTTC
GGATGCTCGAACTGCACCTCATGGTCATGTTATGGTTGAGCTGGTAGCAGAACTCGAAGGCATTAGTACGGTCGTAGTG
GTGAGACACTTGGTGTCTTGTCCCTCATGTGGGCGAAATACCAGTGGCTTACCAGCAAGGTTCTTCTCGTAAGAACGGTA
20 ATAAAGGAGCTGGTGGCCATAGTTACGGCGCCGATCTAAAGTCAATTTGACTTAGGCGACGAGCTTGGCACTGATCCTTAT
GAAGATTTTCAAGAAAAGTGAACACTAAACATAGCAGTGGTGTACCCGTGAACCTCATGCGTGAGCTTAAACGGAGGGG
CATACTCGCTATGTCGATAACAACCTTCTGTGGCCCTGATGGCTACCCTCTTGTAGTGCATTAAGACCTTCTAGCACGTGC
TGGTAAAGCTTTCATGCACTTTGTCCGAACAACCTGGACTTTATTGACACTAAGAGGGGTGTATACTGCTCCGTGAACATGA
GCATGAAATTGCTTGGTACACGGAACGTTCTGAAAAGAGCTATGAATTGCAGACACCTTTTGAATTAATTTGGCAAAGA
AATTTGACACCTTCAATGGGGAATGTCCAAATTTTGTATTTCCCTTAAATCCATAATCAAGACTATTCAACCAAGGGTTGA
25 AAAGAAAAAGCTTGTATGGCTTTATGGGTAGAATTCGATCTGTCTATCCAGTTGCGTCAACAAATGAATGCAACCAATGT
GCCTTTCAACTCTCATGAAGTGTGATCATTGTGGTGAACCTTTCATGGCAGACGGGCGATTTTGTAAAGCCACTTGCGAAT
TTTGTGGCACTGAGAAATTTGACTAAAGAAGTGCCACTACTTGTGGTTACTTACCCAAAATGCTGTTGTTAAAAATTTATTG
TCCAGCATGTCACAATTCAGAAGTAGGACCTGAGCATAGTCTTCCGAATACCATAATGAATCTGGCTTGAACCACTTCT
30 TCGTAAGGGTGGTCCGCACTATTGCCTTTGGAGGCTGTGTGTTCTTATGTTGGTTGCCATAACAAGTGTGCCTATTGGGT
TCCACGTGCTAGCGCTAACATAGGTTGAACCATACAGGTGTTGTTGGAGAAGGTTCCGAAGGCTTAAAGGACACCTTCT
TGAAATACTCCAAAAGAGAAAAGTCAACATCAATATTGTTGGTACTTTAACTTAATGAAGAGATCGCCATTATTTTGGC
ATCTTTTTCTGCTCCACAAGTGTCTTTGTGAAAAGTGTGAAAGGTTGGATTATAAGCATTCAAACAATTTGTTGAATCC
TGTGGTAAATTTAAAGTTACAAAAGGAAAAGCTAAAAAGGTGCCTGGAATATTGGTGAACAGAAATCAATACTGAGTCC
35 TCTTTATGCATTTGCATCAGAGGCTGCTCGTGTGTACGATCAATTTCTCCCGCACTCTTGAACCTGCTCAAAATTTCTGTGC
GTGTTTTACAGAAGGCCGCTATAACAATACTAGATGGAATTTCAAGTATTCACTGAGACTCATTGATGCTATGATGTTCA
CATCTGATTTGGCTACTAACAATCTAGTTGTAATGGCTACATTACAGGTGGTGTGTTGTTGAGTTGACTTCCGAGTGGCTAA
CTAACATCTTTGGCACTGTTTATGAAAACTCAAACCCGCTCTTGAATGGCTTGAAGAGAAGTTAAGGAAGGTGTAGAGT
TTCTTAGAGACGGTTGGGAAATTTGTTAAATTTATCTCAACCTGTGCTTGTGAAATTGTCGGTGGACAAATTTGCACCTGTG
CTAAGGAAATTAAGGAGAGTGTTCAGACATTCTTAAAGCTTGAATAAAATTTTGGCTTTGTGTGCTGACTCTATCATTAT
40 TGGTGGAGCTAAACTTAAAGCCTTGAATTTAGGTGAAACATTTGTCACGCACTCAAAGGGATTGTACAGAAAGTGTGTTA
AATCCAGAGAGAAACTGGCCTACTCATGCCTTAAAAGCCCCAAAAGAAATTTCTTCTAGAGGGAGAAACACTTCCCA
CAGAAGTGTAAACAGAGGAAGTTGCTTGAACCTGGTATTGTTACAACCTTGAACAACCTACTAGTGAAGCTGTTGAA
GCTCCATTGGTTGGTACACCAGTTTGTATTAACGGGCTTATGTTGCTCGAAATCAAAGACACAGAAAAGTACTGTGCCCTT
GCACCTAATATGATGGTAAACAAACAATACCTTCACTCAAAGGCGGTGCACCAACAAGGTTACTTTTGGTGTGACT
45 GTGATAGAAGTGAAGGTTACAAGAGTGTGAATATCACTTTTGAACCTGATGAAAGGATTGATAAAGTACTTAATGAGAA
GTGCTCTGCCTATACAGTTGAACTCGGTACAGAAGTAAATGAGTTCGCCTGTGTTGTGGCAGATGCTGTCAAAAACTTT
GCAACAGTATCTGAATTACTTACACCACTGGGCATTGATTTAGATGAGTGGAGTATGGCTACATACTACTTATTTGATGA
GTCTGGTGTGTTTTAAATTTGGCTTACATATGATTGTTCTTCTACCTCCAGATGAGGATGAAGAAGAAGGTGATTGTGA
AGAAGAAGAGTTTGAAGCATCACTCAATATGAGTATGGTACTGAAGATGATTACCAAGGTAAACCTTTGGAATTTGGTG
50 CCACTTCTGCTGCTTCAACCTGAAGAAGAGCAAGAAGAAGATTGGTTAGATGATGATAGTCAACAACTGTTGGTCAA
CAAGACGGCAGTGAGGACAATCAGACAACCTACTTCAAAACAATTTGAGGTTCAACCTCAATTAGAGATGGAACCTTAC
ACCAGTTGTTGAGACTATTGAAGTGAATAGTTTTAGTGGTTATTTAAAACCTTACTGACAATGTATACATTAATAATGCAGA
CATTGTGGAAGAAGCTAAAAAGTAAAAACCAACAGTGGTTGTTAATGCAGCCAATGTTTACCTTAAACATGGAGGAGGT
GTTGCAGGAGCCTTAAATAAGGCTACTAACAATGCCATGCAAGTTGAATCTGATGATTACATAGCTACTAATGGACCACTT
55 AAAGTGGGTGGTAGTTGTGTTTTAAGCGGACACAATCTTGCTAAACACTGTCTTCATGTTGTGGCCCAAATGTTAACAAA

GGTGAAGACATTCAACTTCTTAAGAGTGCTTATGAAAATTTAATCAGCACGAAGTTCTACTTGACCATTATTATCAGCTG
GTATTTTTGGTGCTGACCCTATACATTCTTAAGAGTTTGTGTAGATACTGTTCCGACAAATGTCTACTTAGCTGTCTTTGAT
AAAAATCTCTATGACAAACTGTTTCAAGCTTTTTGGAAATGAAGAGTGAAAAGCAAGTTGAACAAAAGATCGCTGAGAT
5 TCCTAAAGAGGAAGTTAAGCCATTTATAACTGAAAGTAAACCTTCAGTTGAACAGAGAAAAACAAGATGATAAGAAAATCA
AAGCTTGTGTTGAAGAAGTTACAACAACCTCTGGAAGAAAATAAGTTCCCTCACAGAAAACCTGTTACTTTATATTGACATTA
ATGGCAATCTTCATCCAGATTCTGCCACTCTGTTAGTGACATTGACATCACTTTCTAAAGAAAAGATGCTCCATATATAGT
GGGTGATGTTGTTCAAGAGGGTGTAAAACTGCTGTGTTATACCTACTAAAAAGGCTGGTGGCACTACTGAAATGCTAG
CGAAAGCTTTGAGAAAAGTGCCAACAGACAATTATATAACCACTTACCCGGGTCAGGGTTAAATGGTTACACTGTAGAG
10 GAGGCAAAGACAGTGCTTAAAAAGTGTAAGAGTGCCTTTTACATTCTACCATCTATTATCTCTAATGAGAAGCAAGAAATT
CTTGGAAGCTGTTCTTGGAATTTGCGAGAAAATGCTTGCACATGCAGAAGAAAACACGCAAATTAATGCCTGTCTGTGGA
AACTAAAGCCATAGTTTCAACTATACAGCGTAAATATAAGGGTATTAATAACAAGAGGGTGTGGTTGATTATGGTGCTA
GATTTTACTTTTACACCAGTAAAACAACCTGTAGCGTCACTTATCAACACACTTAACGATCTAAATGAAACTCTTGTTACAAT
GCCACTTGGCTATGTAACACATGGCTTAAATTTGGAAGAAGCTGCTCGGTATATGAGATCTCTCAAAGTGCCAGCTACAGT
15 TTCTGTTTCTCACCTGATGCTGTTACAGCGTATAATGGTTATCTTACTTCTTCTTCAAACACCTGAAGAACATTTTATTG
AAACCATCTCACTTGTCTGGTTCTATAAAGATTGGTCTATTCTGGACAATCTACACAACCTAGGTATAGAATTTCTTAAGAG
AGGTGATAAAAAGTGTATATTACACTAGTAATCCTACCACATTCACCTAGATGGTGAAGTTATCACCTTTGACAATCTTAAG
ACACTTCTTTCTTTGAGAGAAGTGAGGACTATTAAGGTGTTTACAACAGTAGACAACATTAACCTCCACACGCAAGTTGTG
GACATGTCAATGACATATGGACAACAGTTTGGTCCAACCTTATTTGGATGGAGCTGATGTTACTAAAATAAAACCTCATAAT
20 TCACATGAAGGTAACAACTTTATGTTTTACCTAATGATGACACTCTACGTGTTGAGGCTTTTGAGTACTACCACACAACCTG
ATCCTAGTTTTCTGGGTAGGTACATGTCAGCATTAAATCACACTAAAAGTGGAATAACCCACAAGTTAATGGTTTAACTT
CTATTAATGGGCAGATAACAACCTGTTATCTTGCCACTGCATTGTTAACTCCAACAAATAGAGTTGAAGTTTAACTCCACC
TGCTCTACAAGATGCTTATTACAGAGCAAGGGCTGGTGAAGCTGCTAACTTTTGTGCACTTATCTTAGCCTACTGTAATAA
GACAGTAGGTGAGTTAGGTGATGTTAGAGAAAACATGAGTTACTTGTTCACATGCCAATTTAGATTCTTGCAAAAGAG
TCTTGAACGTGGTGTGTAACACTTGTGGACAACAGCAGACAACCCTTAAAGGGTGTAGAAGCTGTTATGTACATGGGCACA
25 CTTTCTATGAACAATTAAGAAAGGTGTTTACAGATACCTGTACGTGGTAAACAAGCTACAAAATCTAGTACAACAG
GAGTACCTTTTGTATGATGTCAGCACCACCTGCTCAGTATGAACTTAAAGCATGGTACATTTACTTGTGCTAGTGAGTACA
CTGGTAATTACCAGTGTGGTCACTATAACATATAACTTCTAAAGAAAACCTTGTATTGCATAGACGGTGTCTTACTTACAAA
GTCCTCAGAATACAAAAGTCTATTACGGATGTTTTCTACAAAGAAAACAGTTACACAACAACCATAAAACAGTTACTTA
TAAATTTGGATGGTGTGTTTGTACAGAAATTGACCCTAAGTTGGACAATTAATAAGAAAGACAATCTTATTTACAGAGA
30 GCAACCAATTGATCTGTACCAACCAACCATATCCAAACGCAAGCTTCGATAATTTAAGTTTGTATGTGATAATATCAAA
TTTGCTGATGATTTAAACCAGTTAACTGGTTATAAGAAACCTGCTTCAAGAGAGCTTAAAGTTACATTTTTCCCTGACTTAA
ATGGTGATGTGGTGGCTATTGATTATAAACACTACACACCCTTTTTAAGAAAAGGAGCTAAATTTGATACATAACCTATTG
TTTGGCATGTTAAACATGCAACTATAAAGCCACGTATAAACCAATACCTGGTGTATACGTTGTCTTTGGAGCACAAAAC
CAGTTGAAACATCAAATTCGTTTGTACTGAAGTCAGAGGACGCGCAGGGAATGGATAATCTGCCTGCGAAGATCTA
35 AAACCACTCTGAAGAAGTAGTGGAAAATCCTACCATACAGAAAGACGTTCTTGAGTGAATGTGAAAACCTACCGAAGT
TGTAGGAGACATTACTTAAACCAGCAAATAATAGTTTAAAAATTACAGAAGAGGTTGGCCACACAGATCTAATGGCTG
CTTATGTAGACAATTCTAGTCTTACTATTAAGAAACCTAATGAATTATCTAGAGTATTAGGTTTAAAACCTTGTACTCA
TGGTTTAGCTGCTGTTAATAGTGTCCCTGGGATACTATAGCTAATTATGCTAAGCCTTTTCTTAAACAAAGTTGTTAGTACA
ACTACTAACATAGTTACACGGTGTAAACCGTGTGTTACTAATTATATGCCTTATTTCTTACTTTATTGCTACAATTGTG
40 TACTTTTACTAGAAGTACAAATCTAGAATTAAGCATCTATGCCGACTACTATAGCAAAGAATACTGTTAAGAGTGTCCGG
TAAATTTGTCTAGAGGCTTCATTTAATTTGAAGTCACCTAATTTTTCTAAACTGATAAATATTATAATTTGGTTTTTACT
ATTAAGTGTGCTAGGTTCTTAACTACTCAACCGTGTCTTAGGTTTAAATGTCTAATTTAGGCATGCCTTCTTACT
GTACTGGTTACAGAGAAGGCTATTTGAACTACTAATGTCACTATTGCAACCTACTGTACTGGTTCTATACCTTGTAGTGT
TTGTCTTAGTGGTTTGAATCTTTAGACACCTATCCTTCTTAGAAACTATACAAATACCATTTTACTTTTAAATGGGATTT
45 AACTGCTTTTGGCTTAGTTGCAGAGTGGTTTTGGCATATATTCTTTTCACTAGTTTTTCTATGACTTGGATTGGCTGCAA
TCATGCAATGTTTTTCAAGCTATTTTGCAGTACATTTTATTAGTAATCTTGGCTTATGTGGTTAATAATTAATCTGTACAA
ATGGCCCCGATTCAGCTATGGTTAGAATGTACATCTTCTTGCATCATTTTATTATGTATGGAAAAGTTATGTGCATGTTG
TAGACGGTTGAATTCATCAACTGTATGATGTTTACAACGTAATAGAGCAACAAGAGTCAATGTACAACCTATTGTTA
ATGGTGTTAGAAGTCTTTTATGTCTATGCTAATGGAGTAAAGGCTTTTGCAACTACACAATTGGAATTTGTTAATTT
50 GTGATACATTCTGTGCTGGTAGTACATTTATTAGTGTGAAAGTTGCGAGAGACTTGTCACTACAGTTTAAAAGACCAATAA
ATCCTACTGACCAGTCTTCTTACATCGTTGATAGTGTACAGTGAAGAATGGTTCCATCCATCTTACTTTGATAAAGCTGG
TCAAAAAGACTTATGAAAGACATTCTCTCTCATTTTGTAACTTAGACAACCTGAGAGCTAATAACACTAAAAGTTTATTG
CCTATTAATGTTATAGTTTTTGTAGTAAATCAAAAATGTGAAGAATCATCTGCAAAAATCAGCGTCTGTTTACTACAGTCAGC
TTATGTGTCAACCTATACTGTTACTAGATCAGGCATTAGTGTCTGATGTTGGTGTAGTGCAGGAAAGTTGAGTTAAAATGT
55 TTGATGCTTACGTTAATACGTTTTTCACTAATTTTAACTGCAACCTGGAATAACTCAAAAACACTAGTTGCAACTGCAGAAGC

TGAACCTGCAAAGAATGTGTCCTTAGACAATGTCTTATCTACTTTTATTTTCAGCAGCTCGGCAAGGGTTTGTGATTGAGAT
 GTAGAAACTAAAGATGTTGTTGAATGTCTTAAATTGTCACATCAATCTGACATAGAAGTTACTGGCGATAGTTGTAATAAC
 TATATGCTCACCTATAACAAAGTTGAAAACATGACACCCCGTGACCTTGGTGCTTGTATTGACTGTAGTGCGCGTCATATT
 AATGCGCAGGTAGCAAAAAGTCAACAATTGCTTTGATATGGAACGTTAAAGATTTTCATGTCATTGTCTGAACAACCTACGA
 5 AAACAAATACGTAGTGCTGCTAAAAAGAATAACTTACCTTTTAAAGTTGACATGTGCAACTACTAGACAAGTTGTTAATGTT
 GTAACAACAAAGATAGCACTTAAAGGGTGGTAAAATTGTTAATAATTGTTGAAAGCAGTTAATTAAGTTACACTTGTGTTCC
 CTTTTTGTGCTGCTATTTTCTATTTAATAACCTGTTTCATGTCATGTCTAAACATACTGACTTTTCAAGTGAAATCATAGG
 ATACAAGGCTATTGATGGTGGTGTCACTCGTGACATAGCATCTACAGATACTTGTGTTTGGTAAACAACATGCTGATTTTGA
 CACATGGTTTAGCCAGCGTGGTGGTAGTTATACTAATGACAAAGCTTGGCCATTGATTGCTGCAGTCATAACAAGAGAAG
 10 TGGGTTTTGTCGTGCCTGGTTTGCCTGGCAGCATATTACGCACAACCTAATGGTGACTTTTGGCATTCTTACCTAGAGTTTT
 TAGTGAGTTGGTAAACATCTGTTACACACCATCAAACTTATAGAGTACACTGACTTTGCAACATCAGCTTGTGTTTTGGCT
 GCTGAATGTACAATTTTTAAAGATGCTTCTGGTAAGCCAGTACCATATTGTTATGATACCAATGTACTAGAAGGTTCTGTGG
 CTTATGAAAGTTTACGCCCTGACACACGTTATGTGCTCATGGATGGCTCTATTATTCAATTTCTAACACCTACCTTGAAGG
 TTCTGTTAGAGTGGTAAACAACCTTTGATTCTGAGTACTGTAGGCACGGCCTTGTGAAAGATCAGAAGCTGGTGTGTTGT
 15 ATCTACTAGTGGTAGATGGGTACTTAAACAATGATTATTACAGATCTTTACCAGGAGTTTTCTGTGGTGTAGATGCTGTAAA
 TTTACTTACTAATATGTTTACACCACTAATTCAACCTATTGGTGTCTTTGGACATATCAGCATCTATAGTAGCTGGTGGTATT
 GTAGCTATCGTAGTAACATGCCTTGCCTACTATTTTATGAGGTTTAGAAGAGCTTTTGGTGAATACAGTCATGTAGTTGCC
 TTAATACTTTACTATTCCTTATGTCATTCACTGTACTCTGTTTAAACACCAGTTTACTCATTCTTACCTGGTGTATTCTGTTAT
 TTACTTGTACTTGCATTTTATCTTACTAATGATGTTCTTTTTTAGCACATATTCAGTGGATGGTTATGTTCCACACCTTTAGT
 20 ACCTTTCTGGATAACAATTGCTTATATCATTGTATTCCACAAAGCATTCTATTGGTCTTTAGTAATTACCTAAAGAGAC
 GTGAGTCTTTAATGGTGTCTTCTTTAGTACTTTTGAAGAAGCTGCGCTGTGCACCTTTTTGTTAAATAAAGAAATGTATCT
 AAAGTTGCGTAGTGATGTGCTATTACCTTACGCAATATAATAGATACTTAGCTCTTATAATAAGTACAAGTATTTTAGT
 GGAGCAATGGATACAACTAGCTACAGAGAAGCTGCTTGTGTCATCTCGCAAAGGCTCTCAATGACTTCAGTAACTCAGG
 TTCTGATGTTCTTTACCAACCACCACAAACCTCTATCACCTCAGCTGTTTTGCAGAGTGGTTTTAGAAAAATGGCATTCCCA
 25 TCTGGTAAAGTTGAGGGTTGATGGTACAAGTAACTTGGGTACAACCTACACTTAAACGGTCTTTGGCTTGATGACGTAGTT
 TACTGTCCAAGACATGTGATCTGCACCTCTGAAGACATGCTTAAACCCTAATTATGAAGATTTACTCATTGTAAGTCTAATC
 ATAATTTCTGGTACAGGCTGGTAATGTTCAACTCAGGGTATTGGACATCTATGCAAAATTTGTGACTTAAAGCTTAAAGG
 TTGATACAGCCAATCCTAAGACACCTAAGTATAAGTTTGTTCGATTCAACCAGGACAGACTTTTTAGTGTAGCTTGTGTA
 CAATGGTTCACCATCTGGTGTTTACCAATGTGCTATGAGGCCAATTTCACTATTAAGGGTTCATTCTTAATGGTTCATGT
 30 GGTAGTGTGGTTTTAACATAGATTGACTGTGTCTTTTTGTTACATGCACCATATGGAATTACCAACTGGAGTTCATG
 CTGGCACAGACTTAGAAGGTAACCTTTTATGGACCTTTTGTGACAGGCAAACAGCACAAGCAGCTGGTACGGACACAAC
 ATTACAGTTAATGTTTTAGCTTGGTTGTACGCTGCTGTTATAAATGGAGACAGGTGGTTTCTCAATCGATTTACCACAAC
 TTAATGACTTTAACCTTGTGGCTATGAAGTACAATTATGAACCTTAAACACAAGACCATGTTGACATACTAGGACCTTTTC
 TGCTCAAACCTGGAATTTGCCGTTTTAGATATGTGTGCTTATTAAGAATTACTGCAAAATGGTATGAATGGACGTACCAT
 35 ATGGGGTAGTGCTTATTAGAAGATGAATTTACACCTTTGATGTTGTTAGACAATGCTCAGGTGTTACTTTCCAAAGTGCA
 GTGAAAAGAACAATCAAGGGTACACACCACTGGTGTACTCACAATTTTGAATTCATTTTAGTTTTAGTCCAGAGTACTC
 AATGGTCTTTGTTCTTTTTNTATGAAAATGCCTTTTACCTTTGCTATGGGTATTATTGCTATGTCTGCTTTTGAATGA
 TGTTTGTCAAACATAAGCATGCATTTCTGTTTGTGTTTGTACCTTCTTGGCCACTGTAGCTTATTTAATATGGTCTATA
 TGCCTGCTAGTTGGGTGATGCGTATTATGACATGGTTGGATATGGTTGATACTAGTTGTCTGGTTTTAAGCTAAAAGACT
 40 GTGTTATGTATGCATCAGCTGTAGTGTACTAATCCTTATGACAGCAAGAACTGTGTATGATGATGGTGTAGGAGAGTG
 TGGACACTTATGAATGTCTTGACACTCGTTTTATAAAGTTTTATTATGGTAATGCTTTAGATCAAGCCATTTCCATGTGGGCTC
 TTATAATCTCTGTTACTTCTAACTACTCAGGTGTAGTTACAACCTGTATGTTTTTGGCCAGAGGTATTGTTTTATGTGTGT
 GAGTATTGCCCTATTTTCTCATAACTGGTAATACACTTCACTGTATAATGCTAGTTTATTGTTTCTTAGGCTATTTTTGTACT
 45 TGTTACTTTGGCCTCTTTTGTACTCAACCGCTACTTTAGACTGACTCTTGGTGTGTTATGATTACTTAGTTTCTACACAGGA
 GTTTAGATATATGAATTCACAGGGACTACTCCCACCAAGAATAGCATAGATGCCTTCAAACCTCAACATTAATTTGTTGGG
 TGTTGGTGGCAAACCTTGTATCAAAGTAGCCACTGTACAGTCTAAAATGTCAGATGTAAAGTGACATCAGTAGTCTTACT
 CTCAGTTTTGCAACAACCTCAGAGTAGAATCATCATCTAAATTTGGGGCTCAATGTGTCCAGTTACACAATGACATTTCTT
 GCTAAAGATACTACTGAAGCCTTTGAAAAATGGTTTCACTACTTTCTGTTTTGCTTTCCATGCAGGGTGTGTAGACATAA
 50 ACAAGCTTTGTGAAGAAATGCTGGACAACAGGGCAACCTTACAAGCTATAGCCTCAGAGTTTGTTCCTTCCATCATATG
 CAGCTTTTGTACTGCTCAAGAAGCTTATGAGCAGGCTGTTGCTAATGGTATTCTGAAGTTGTTCTTAAAAAGTTGAAGA
 AGTCTTTGAATGTGGCTAAATCTGAATTTGACCGTGATGCAGCCATGCAACGTAAGTTGGAAAAAGATGGCTGATCAAGCT
 ATGACCCAAATGTATAAACAGGCTAGATCTGAGGACAAGAGGGCAAAGTTACTAGTGTATGCAGACAATGCTTTTTCAC
 TATGCTTAGAAAAGTTGGATAATGATGCACTCAACAACATTATCAACAATGCAAGAGATGTTTGTGTTCCCTTGAACATAAT
 55 ACCTCTTACAACAGCAGCCAAACTAATGGTTGTACACAGACTATAACACATATAAAAAATACGTGTGATGGTACAACATT
 TACTTATGCATCAGCATTGTGGGAAATCCAACAGGTTGTAGATGCAGATAGTAAAATTGTTCAACTTAGTGAAATTAGTAT

GGACAATTCACCTAATTTAGCATGGCCTCTTATTGTAAACAGCTTTAAGGGCCAATTCTGCTGTCAAATTACAGAATAATGA
GCTTAGTCTGTTGCACTACGACAGATGTCTTGTGCTGCCGTTACTACAAAAGTCTTGCCTGATGACAATGCGTTAGC
TTACTACAACACAACAAAGGGAGGTAGGTTTGTACTTGCCTGTTATCCGATTTACAGGATTTGAAATGGGCTAGATTCCC
5 TAAGAGTGATGGAAGTGGTACTATCTATACAGAAGTGAACACCTTGTAGGTTTGTACAGACACACCTAAAGGTCTAA
AGTGAAGTATTTATACTTTATTAAGGATTAACAACCTAAATAGAGGTATGGTACTTGGTAGTTTAGCTGCCACAGTACG
TCTACAAGCTGGTAATGCAACAGAAAGTGCCTGCCAATCACTGTATTATCTTCTGTGCTTTTGTGTAGATGCTGCTAAA
10 GCTTACAAAGATTATCTAGCTAGTGGGGGACAACCAATCACTAATTGTGTTAAGATGTTGTGTACACACACTGGTACTGGT
CAGGCAATAACAGTTACACCGGAAGCCAATATGGATCAAGAATCCTTTGGTGGTGCATCGTGTGTCTGTACTGCCGTTGC
CACATAGATCATCAAATCCTAAAGGATTTTGTGACTTAAAAGGTAAGTATGTACAAATACCTACAACCTTGTGCTAATGAC
15 CCTGTGGGTTTTACTTAAAAACAGTCTGTACCGTCTGCGGTATGTGAAAGGTTATGGCTGTAGTTGTGATCAACTC
CGCAACCCATGCTTCAGTCAGCTGATGCACAATCGTTTTTAAACGGGTTTGGGTGTAAAGTGCAGCCCGTCTTACACCGT
GCGGCACAGGCACTAGTACTGATGTCGTATACAGGGCTTTTACATCTACAATGATAAAGTAGCTGGTTTTGCTAAATTCC
TAAAACTAATTGTTGTCGCTTCAAAGAAAAGGACGAAGATGACAATTAATTGATTCTTACTTTGTAGTTAAGAGACACA
20 CTTTCTCTAACTACCAACATGAAGAAAACAATTTATAATTTACTTAAGGATTGTCCAGCTGTTGCTAAACATGACTTCTTTAA
GTTTAGAATAGACGGTGACATGGTACCACATATATCACGTCAACGCTTACTAAATACACAATGGCAGACCTCGTCTATGC
TTTAAGGCATTTTGTGATGAAGTAATTGTGACACATTAAGAAAATACTTGTACATACAATTGTTGTGATGATGATTATTT
AATAAAAAGGACTGGTATGATTTTGTAGAAAACCCAGATATATTACGCGTATACGCCAAGTGGTGAACGTGTACGCCA
AGCTTTGTTAAAAACAGTACAATTCTGTGATGCCATGCGAAATGCTGGTATTGTTGGTGTACTGACATTAGATAATCAAGA
TCTCAATGGTAACTGGTATGATTTCCGGTATTTACATAAAAACCCAGGAGTGGAGTTCCTGTTGTAGATTCTTATTAT
25 TCATTGTTAATGCCTATATTAACCTTGACCAGGGCTTTAACTGCAGAGTACATGTTGACACTGACTTAAACAAAGCCTTACA
TTAAGTGGGATTTGTTAAAATATGACTTCACGGAAGAGAGGTTAAAACCTTTGACCCTTATTTTAAATATTGGGATCAGA
CATACCACCCAAATTTGTGTTAACTGTTGGATGACAGATGCATTCTGCATTGTGCAAACCTTAAATGTTTTATTCTACAGT
GTTCCACCTACAAGTTTTGGACCACTAGTGAGAAAATATTTGTTGATGGTGTCCATTTGTAGTTTCAACTGGATACCAC
TTCAGAGAGCTAGGTGTTGTACATAATCAGGATGTAACCTTACATAGCTCTAGACTTAGTTTTAAGGAATTACTTGTGTAT
30 GCTGCTGACCCTGCTATGCACGCTGCTTCTGGTAATCTATTACTAGATAAACGCCTACGCTTTTCCAGTAGCTGCACTTA
CTAACAATGTTGCTTTTCAAACCTGTCAAACCCGTAATTTTAAACAAAGACTTCTATGACTTTGCTGTGTCTAAGGGTTTCTTT
AAGGAAGGAAGTTCTGTTGAATTAACACTTCTTCTTGGCTCAGGATGGTAATGCTGCTATCAGCGATTATGACTACTAT
CGTTATAATCTACCAACAATGTGTGATATCAGACAACCTACTATTTGTAGTTGAAGTTGTTGATAAGTACTTTGATTGTTACG
ATGGTGGCTGTATTAATGCTAACCAAGTCATCGTCAACAACCTAGACAAATCAGCTGGTTTTCCATTTAATAAATGGGGTA
35 AGGCTAGACTTTATTATGATTCAATGAGTTATGAGGATCAAGATGCACTTTTCGCATATACAAAACGTAATGTCATCCCTAC
TATAACTCAAATGAATCTAAGTATGCCATTAGTCAAAGAATAGAGCTCGCACCGTAGCTGGTGTCTCTATCTGTAGTAC
TATGACCAATAGACAGTTTCATCAAAAATTTGAAATCAATAGCCGCCACTAGAGGAGCTACTGTAGTAATTGGAACAA
GCAAATCTATGGTGGTTGGCACAACATGTTAAAACCTGTTTATAGTGATGTAGAAAACCCCTCACCTTATGGGTTGGGATT
ATCCTAAATGTGATAGAGCCATGCCTAACATGCTTAGAATTATGGCCTCACTTGTCTTGTCTCGCAAACATACAACGTGTTG
40 TAGCTTGTACACCGTTTCTATAGATTAGCTAATGAGTGTGCTCAAGTATTGAGTGAATGGTCATGTGTGGCGGTTCACT
ATATGTTAAACCAGGTGGAACCTCATCAGGAGATGCCACAACCTGCTTATGCTAATAGTGTTTTTAACATTTGTCAAGCTGT
CACGGCCAATGTTAATGCACTTTTACTACTGATGGTAACAAAATGGCCGATAAGTATGTCCGCAATTTACAACACAGACTT
TATGAGTGTCTCTATAGAAATAGAGATGTTGACACAGACTTTGTGAATGAGTTTTACGCATATTTGCGTAAACATTTCTCAA
TGATGATACTCTGACGATGCTGTTGTGTTTTCAATAGCACTTATGCATCTCAAGTCTAGTGGCTAGCATAAAGAACT
45 TTAAGTCAAGTCTTTATTATCAAAAACAATGTTTTATGTCTGAAGCAAAATGTTGGACTGAGACTGACCTTACTAAAGGACC
TCATGAAATTTGCTCTCAACATACAATGCTAGTTAAACAGGGTATGATTATGTGTACCTTCTTACCCAGATCCATCAAGA
ATCCTAGGGGCCGGCTGTTTTGTAGATGATATCGTAAAACAGATGGTACACTTATGATTGAACGGTTCGTGCTTTAGCT
ATAGATGCTTACCCACTTACTAAACATCCTAATCAGGAGTATGCTGATGCTTTTCAATTTGTACTTACAATACATAAGAAAAGC
TACATGATGAGTTAACAGGACACATGTTAGACATGTAATCTGTTATGCTTACTAATGATAACACTTCAAGGTATTGGGAAC
50 CTGAGTTTTATGAGGCTATGTACACACCCGCATACAGTCTTACAGGCTGTTGGGGCTTGTGTTCTTTGCAATTCACAGACTTC
ATTAAGATGTGGTCTTGCATACGTAGACCATTCTTATGTTGTAATGCTGTTACGACCATGTCATATCAACATCACATAAA
TTAGTCTTGTCTGTTAATCCGTATGTTTGAATGCTCCAGGTTGTGATGTCACAGATGTGACTCAACTTTACTTAGGAGGTA
TGAGCTATTATTGTAATCACATAAAACCCATTAGTTTTCCATTGTGTGCTAATGGACAAGTTTTGGTTTATAAAAAA
TACATGTGTTGGTAGCGATAATGTTACTGACTTTAATGCAATTGCAACATGTGACTGGACAAATGCTGGTGATTACATTTT
55 AGCTAACACCTGACTGAAAAGACTCAAGCTTTTTGACAGCAGAAACGCTCAAAGCTACTGAGGAGACATTTAACTGTCTTA
TGGTATTGCTACTGTACGTGAAGTGTCTGTGACAGAGAATTACATCTTTCATGGGAAGTTGGTAAACCTAGACCACCACT
TAACCGAAATTTATGCTTTACTGTTATCGTGTAACTAAAACAGTAAAGTACAAATAGGAGAGTACACCTTTGAAAAGG
TGACTATGGTGTGCTGTTGTTTACCGAGGTACAACAACCTTACAAATTAATGTTGGTGATTATTTGTGCTGACATCACAT
ACAGTAATGCCATTAAGTGCACCTACACTAGTCCACAAGAGCACTATGTTAGAATTACTGGCTTATACCCAACACTCAAT
ATCTCAGATGAGTTTTCTAGCAATGTTGCAAATTTCAAAGGTTGGTATGCAAAAAGTATTCTACACTCCAGGGACCACCT

GGTACTGGTAAGAGTCATTTTGCTATTGGCCTAGCTCTCTACTACCCTTCTGCTCGCATAGTGTATACAGCTTGCTCTCATG
CCGCTGTTGATGCACTATGTGAGAAGGCATTAATAATTTGCCTATAGATAAATGTAGTAGAATTATACCTGCACGTGCTC
GTGTAGAGTGTGTTTGTATAAATCAAAGTGAATTCACATTAGAACAGTATGTCTTTTGTACTGTAAATGCATTGCCTGAGA
5 CGACAGCAGATATAGTTGCTTTGATGAAATTTCAATGGCCACAAATTATGATTTGAGTGTGTCAATGCCAGATTACGTG
CTAAGCACTATGTGTACATTGGCGACCCTGCTCAATTACCTGCACCAACGCACATTGCTAACTAAGGGCACACTAGAACCAG
AATATTTCAATTCAGTGTGTAGACTTATGAAAATAAGTCCAGACATGTTCCCTCGGAACCTGTGCGGCGTTGCTCTGCTG
AAATTGTTGACACTGTGAGTGTCTTTGGTTTATGATAATAAGCTTAAAGCACATAAAGACAAATCAGCTCAATGCTTTAAAA
TGTTTTATAAGGGTGTATACAGCATGATGTTTCATCTGCAATTAACAGGCCACAAATAGGCGTGGTAAGAGAATTCCCTA
CACGTAACCCTGCTTGGAGAAAAGCTGTCTTTATTTACCTTATAAATCACAGAATGCTGTAGCCTCAAAGATTTTGGGACT
10 ACCAACTCAAACCTGTTGATTCATCACAGGGCTCAGAATATGACTATGTCAATTCCTCAAACCACTGAAACAGCTCACTCT
TGTAATGTAAACAGATTTAATGTTGCTATTACCAGAGCAAAAGTAGGCATACTTTGCATAATGTCTGTAGAGACCTTTAT
GACAAAGTTGCAATTTACAAGTCTTAAAATTCACGTAGGAATGTGGCAACTTTACAAGCTGAAAATGTAACAGGACTCTTT
AAAGATTGTAGTAAGGTAATCACTGGGTTACATCCTACACAGGCACCTACACACCTCAGTGTGACACTAAATCAAACCT
GAAGGTTTATGTGTTGACATACTGGCATACTAAGGACATGACCTATAGAAGACTCATCTCTATGATGGGTTTTAAAATG
15 AATTATCAAGTTAATGGTTACCCTAACATGTTTATCACCCGCGAAGAAGCTATAAGACATGTACGTGCATGGATTGGCTTC
GATGTCGAGGGGTGTCATGCTACTAGAGAAGCTGTTGGTACCAATTTACCTTTACAGCTAGGTTTTCTACAGGTGTTAAC
CTAGTTGCTGTACCTACAGGTTATGTTGATACACCTAATAATACAGATTTTTCCAGAGTTAGTGCTAAACCACCGCTGGA
GATCAATTTAAACACCTCATAACACTTATGTACAAAGACTTCCTTGAATGTAGTGCATATAAAGATTGTACAAATGTTA
AGTGACACACTTAAAAATCTCTGACAGAGTCGATTTTGTCTTATGGGCACATGGCTTTGAGTTGACATCTATGAAGTATT
20 TTGTGAAAATAGGACCTGAGCGCACCTGTTGCTATGTGATAGACGTGCCACATGCTTTTCCACTGCTTCAGACACTTATG
CCTGTTGGCATTCTATTGGATTGATTACGTCTATAATCCGTTTATGATTGATGTTCAACAATGGGGTTTTACAGGTAA
CCTACAAAGCAACCATGATCTGTATTGTCAAGTCCATGGTAATGCACATGTAGCTAGTTGTGATGCAATCATGACTAGGTG
TCTAGCTGTCCAGAGTGCTTTGTTAAGCGTGTGACTGGACTATTGAATATCCTATAATTGGTGATGAACTGAAGATTAA
TGCGGCTTGAGAAAGGTTCAACACATGGTTGTTAAAGCTGCATTATTAGCAGACAAATCCCAGTCTTCACGACATTGG
25 TAACCCTAAAGCTATTAAGTGTACTCAAGCTGATGTAGAATGGAAGTTCTATGATGCACAGCCTGTAGTGACAAAGC
TTATAAAATAGAAGAATTATTCTATTCTATGCCACACATTCTGACAAATTCACAGATGGTGTATGCCTATTTTGGAAATGC
AATGTCGATAGATATCCTGCTAATTCATTGTTGTAGATTTGACTAGAGTGTCTATCTAACCTTAACTTGCCTGGTTGTG
ATGGTGGCAGTTTGTATGTAATAAACATGCATTCCACACACCAGCTTTTGATAAAAGTGCTTTTGTAAATTTAAACAATT
ACCATTTTTCTATTACTCTGACAGTCCATGTGAGTCTCATGAAAAACAAGTAGTGTGATGATAGATTATGTACCACTAAAG
30 TCTGCTACGTGATAACACGTTGCAATTTAGGTGGTGTGCTGTGATAGACATCATGCTAATGAGTACAGATTGTATCTCGAT
GCTTATAACATGATGATCTCAGCTGGCTTTAGCTTGTGGGTTTACAACAATTTGATACTTATAACCTCTGGAACACTTTTA
CAAGACTTCAGAGTTTAGAAAATGTGGCTTTAATGTTGTAATAAGGGACACTTTGATGGACAACAGGGTGAAGTACCA
GTTTCTATCATTAAACTGTTTACACAAAAGTTGATGGTGTGATGTAGAATTGTTTAAAATAAAACAACATTACCTG
TTAATGTAGCATTGAGCTTTGGGCTAAGCGCAACATTAACAGTACCAGAGGTGAAAATACTCAATAATTTGGGTGTG
35 GACATTGCTGCTAATACTGTGATCTGGGACTACAAAAGAGATGCTCCAGCACATATCTACTATTGGTGTGTTGTTCTATG
ACTGACATAGCCAAGAAACCAACTGAAACGATTTGTGCACCCTCACTGTCTTTTTGATGGTAGAGTTGATGGTCAAGTA
GACTTATTTAGAAAATGCCCGTAATGGTGTCTTATTACAGAAGGTAGTGTAAAAGGTTTACAACCATCTGTAGGTCCCAAA
CAAGCTAGTCTTAATGGAGTCACATTAATTGGAGAAGCCGTAACAAACACAGTTCAATTATTATAAGAAAGTTGATGGTGT
GTCCAACAATTACCTGAACTTACTTTACTCAGAGTAGAAATTTACAAGAAATTTAAACCCAGGAGTCAAATGGAAATGAT
40 TTCTTAGAATTAGCTATGGATGAATTCATTGAACGGTATAAATTAGAAGGCTATGCCTTGAACATATCGTTTATGGAGAT
TTTAGTCATAGTCAGTTAGGTGGTTTACATCTACTGATTGGACTAGCTAAACGTTTTAAGGAATCACCTTTTGAATTAGAAG
ATTTTATCTATGGACAGTACAGTTAAAAACTATTTACATAACAGATGCGCAAACAGGTTTCTAAGTGTGTGTTCTGT
TATTGATTTATTACTTGTGATTTTGTGAAAATAAAAAATCCCAAGATTTATCTGTAGTTTCTAAGGTTGTCAAAGTGACT
ATTGACTATACAGAAATTTCAATTTATGCTTTGGTGTAAGATGGCCATGTAGAAAACATTTTACCCAAAATTACAATCTAGTC
45 AAGCGTGGCAACCGGGTGTGCTATGCCTAATCTTTACAAAATGCAAAGAATGCTATTAGAAAAGTGTGACCTTCAAAT
ATGGTGATAGTGCAACATTACCTAAAGGCATAATGATGAATGTCGCAAAATATACTCAACTGTGTCAATTTTAAACACAT
TAACATTAGCTGTACCCTATAATATGAGAGTTATACATTTTGGTGTGTTCTGATAAAGGAGTTGCACCAGGTACAGCTG
TTTTAAGACAGTGGTTGCCTACGGGTACGCTGCTTGTGATTGATCTTAATGACTTTGTCTCTGATGCAGATTCAACTTT
GATTGGTGTATTGTGCACTGTACATACAGCTAATAAATGGGATCTCATTATTAGTGTATGTACGACCCTAAGACTAAAAA
50 TGTTACAAAAGAAAATGACTCTAAAGAGGGTTTTTCACTTACATTTGTGGGTTTATACAACAAAAGCTAGCTCTGGAGG
TTCCGTGGCTATAAAGATAACAGAACATTTTGAATGCTGATCTTTATAAGCTCATGGGACACTTCGCATGGTGGACAGC
CTTTGTTACTAATGTGAATGCGTCATCATCTGAAACATTTTAAATGGATGTAATTATCTGGCAAACACGCAACAAATA
GATGGTTATGTGCATGCATGCAAAATTACATATTTGGAGGAATACAAATCCAATTCAGTTGTCTTCTATTCTTTATTTGACAT
GAGTAAATTTCCCTTAAATTAAGGGTACTGCTGTTATGTCTTTAAAAGAAGGTCAAATCAATGATATGATTTTATCTCTT
55 CTTAGTAAAGGTAGACTTATAATTAGAGAAAACAACAGAGTTGTTATTTCTAGTGATGTTCTTGTAACTAAACGAAC

AATGTTTGTCTTTCTTGTCTTATTGCCACTAGTCTCTAGTCAGTGTGTTAATCTTACAACCAAGAACTCAATTACCCCTGCAT
ACACTAATCTTTACACCGTGGTGTCTTATTACCCTGACAAAGTTTTCAGATCCTCAGTTTTACATTCAACTCAGGACTTGTTC
TTACCTTTCTTTTCCAATGTTACTTGGTTCATGCTATACATGTCTCTGGGACCAATGGTACTAAGAGGTTTGATAACCCTGT
5 CCTACCATTTAATGATGGTGTCTTATTTTGTCTTCCACTGAGAAGTCAACATAATAAGAGGCTGGATTTTTGGTACTACTTTA
GATTCGAAGACCCAGTCCCTACTTATTGTTAATAACGCTACTAATGTTGTTATTAAGTCTGTGAATTTCAATTTTGTAAATG
ATCCATTTTTGGGTGTCTTATTACCACAAAAACAACAAAAGTTGGATGGAAAGTGAGTTCAGAGTTTATTCTAGTGCGAATA
ATTGCACTTTTGAATATGTCTCTCAGCCTTTTCTATGGACCTTGAAGGAAAACAGGGTAATTTCAAAAATCTTAGGGAATT
TGTGTTTAAAGAATATTGATGGTTATTTTAAAAATATATTCTAAGCACACGCCTATTAATTTAGTGCCTGATCTCCCTCAGGGT
10 TTTTCCGGCTTTAGAACCATTGGTAGATTTGCCAATAGGTATTAACATCACTAGGTTTCAAACCTTACTTGTCTTACATAGAA
GTTATTTGACTCCTGGTGAATCTTCTCAGGTTGGACAGCTGGTGTGCAGCTTATTATGTGGGTTATCTTCAACCTAGGAC
TTTTCTATTAATAATAATGAAAATGGAACCATTACAGATGCTGTAGACTGTGCCTTACCCTCTCTCAGAAAACAAAGTG
TACGTTGAAATCCTTCACTGTAGAAAAAGGAATCTATCAAACCTTCAACTTTAGAGTCCAACCAACAGAATCTATTGTTAGA
TTTCTAATATTACAACTTGTGCCCTTTTGGTGAAGTTTTAACGCCACCAGATTTGCATCTGTTTATGCTTGGAAACAGGA
15 AGAGAATCAGCAACTGTGTTGCTGATTATTCTGTCCTATATAATTCCGCATCATTTTCCACTTTTAAAGTGTATGGAGTGTCT
CCTACTAAATTAATGATCTCTGCTTTACTAATGTCTATGCAGATTCAATTTGTAATTAGAGGTGATGAAGTCAGACAAATCG
CTCCAGGGCAAACCTGGAAAGATTGCTGATTATAATTATAAATTACCAGATGATTTTACAGGCTGCGTTATAGCTTGGAAAT
CTAACAATCTTGATTCTAAGGTTGGTGGTAATTATAATTACCTGTATAGATTGTTTAAAGTCTAATCTCAAACCTTTTGA
GAGAGATTTTTCAACTGAAATCTATCAGGCCGTAGCACACCTTGAATGGTGTGAAGGTTTTAATTGTTACTTCTCTTTA
20 CAATCATATGGTTTCCAACCCACTAATGGTGTGGTTACCAACCATACAGAGTAGTAGTACTTTCTTTGAACTTCTACATG
CACCAGCAACTGTTTGGGACCTAAAAAGTCTACTAATTTGGTAAAAACAAATGTGTCAATTTCAACTTCAATGGTTTAAAC
AGGCACAGGTGTTCTTACTGAGTCTAACAAAAAGTTTCTGCCTTTCCAACAATTTGGCAGAGACATTGCTGACACTACTGA
TGCTGTCCGTGATCCACAGACACTGAGATTCTGACATTACACCATGTTCTTTTGGTGGTGTGTCAGTGTATAACACCAGGA
ACAAATACTTCAACCAGTTGCTGTTCTTATCAGGATGTTAACTGCACAGAAGTCCCTGTTGCTATTATGCAGATCAAC
25 TACTCTACTTGGCGTGTATTCTACAGGTTCTAATGTTTTTCAAACCGTGCAGGCTGTTAATAGGGGCTGAACATGT
CAACAACCTCATATGAGTGTGACATACCATTGGTGCAGGTATATGCCTAGTTATCAGACTCAGACTAATTCCTCGGCG
GGCACGTAGTGTAGCTAGTCAATCCATCATTGCCTACACTATGTCCTTGGTGCAGAAAATTCAAGTTGCTTACTCTAATAAC
TCTATTGCCATACCCACAAATTTTACTATTAGTGTACCACAGAAATTCTACCAGTGTCTATGACCAAGACATCAGTAGATT
GTACAATGTACATTTTGGTGTCAACTGAATGCAGCAATCTTTTGTGCAATATGGCAGTTTTTGTACACAATTAACCG
30 TGCTTTAACTGGAATAGCTGTTGAACAAGACAAAAACACCAAGAAGTTTTTGCACAAGTCAAACAAATTTACAAAACACC
ACCAATTAAGATTTTGGTGTCTTAAATTTTACAAATATTACCAGATCCATCAAACCAAGCAAGAGGTCAATTTATTGAA
GATCTACTTTTCAACAAAGTGACACTTGCAGATGCTGGCTTCAACAATATGGTATTGCCTTGGTGTATTTGCTGCTA
GAGACCTCATTTGTGCACAAAAGTTTAAACGGCCTTACTGTTTTGCCACCTTTGCTCACAGATGAAATGATTGCTCAATACAC
TTCTGCACTGTTAGCGGGTACAATCACTTCTGGTGGACCTTTGGTGCAGGTGCTGCATTACAAATACCATTTGCTATGCA
35 AATGGCTTATAGGTTAATGGTATTGGAGTTACACAGAATGTTCTCTATGAGAACCAAAAATTGATTGCCAACCAATTTAA
TAGTGCTATTGGCAAAATCAAGACTCACTTCTTCCACAGCAAGTGCCTTGGAAAATTCAAGATGTGGTCAACCAAAA
TGCACAAGCTTTAAACACGCTTGTAAACAACCTAGCTCCAATTTTGGTGCATTTCAAGTGTTTTAAATGATATCTTTTAC
GTCTTGACAAAGTTGAGGCTGAAGTGCAATTTGATAGGTTGATCACAGGCAGACTTCAAAGTTTGAGACATATGTGACT
CAACAATTAATTAGAGCTGCAGAAATCAGAGCTTCTGCTAATCTTGTGCTACTAAAATGTCAGAGTGTGTACTTGGACAA
40 TCAAAAAGAGTTGATTTTTTGGGAAAGGGCTATCATCTTATGTCCTTCCCTCAGTCAGCACCTCATGGTGTAGTCTTCTTGC
ATGTGACTTATGTCCTGCACAAGAAAAGAACTTCAACTGCTCCTGCCATTTGTGATGATGGAAAAGCACACTTCTCTC
GTGAAGGTGCTTTGTTTCAATGGCACACACTGGTTTGAACACAAAGGAATTTTTATGAACCACAAATCATTACTACAG
ACAACACATTTGTGCTGGTAACTGTGATGTTGTAATAGGAATTGTCAACAACACAGTTTATGATCCTTTGCAACCTGAATT
AGACTCATTCAAGGAGGAGTTAGATAAATATTTAAGAATCATAACACCAGATGTTGATTTAGGTGACATCTCTGGCAT
45 TAATGCTCAGTTGTAACATTCAAAAAGAAATGACCGCTCAATGAGGTTGCCAAGAATTTAAATGAATCTCTCATCGA
TCTCCAAGAACTTGGAAAGTATGAGCAGTATATAAATGGCCATGGTACATTTGGCTAGGTTTTATAGCTGGCTTATTGCT
CATAGTAATGGTGAACAATATGCTTTGCTGTATGACCAGTTGCTGTAGTTGCTCAAGGGGCTGTTGTTCTTGTGGATCCTGC
TGCAAAATTTGATGAAGACGACTCTGAGCCAGTGTCAAAGGAGTCAAATTACATTACACATAAACGAACCTTATGGATTTGT
TTATGAGAATCTTCACAATTTGAACTGTAACTTTGAAGCAAGGTGAAATCAAGGATGCTACTCCTTCAAGATTTTGTTCGCG
50 CTAAGTCAACGATACCGATACAAGCCTCACTCCCTTTCGATGGCTTATTGTTGGCGTTGCCTTCTTGTGTTTTTTCAGAG
CGCTTCCAAAATCATAACCCTCAAAAAGAGATGGCAACTAGCACTCTCCAAGGGTGTCACTTTGTTTGAACCTTGTCTGTT
GTTGTTTGAACAGTTTACTCACACCTTTTGTCTGTTGCTGCTGGCCTTGAAGCCCTTTTCTCTATCTTTATGCTTTAGTCTA
CTTCTTGCAGAGTATAAATTTGTAAGAATAATAATGAGGCTTTGGCTTTGCTGGAAATGCCGTTCCAAAAACCCATTACTT
TATGATGCCAACTATTTTCTTGTGGCATACTAATTTGTTACGACTATTGTATACCTTACAATAGTGAACCTTCTTCAATTTGT
55 CATTACTCAGGTGATGGCACAACAAGTCTATTTCTGAACATGACTACCAGATTTGGTGGTTATACTGAAAAATGGGAATC
TGGAGTAAAAAGACTGTGTTGATTACACAGTTACTTCACTTCAAGACTATTACCAGCTGACTCAACTCAATTGAGTACAGAC

ACTGGTGTGAACATGTTACCTTCTTCATCTACAATAAAATTGTTGATGAGCCTGAAGAACATGTCCAAATTCACACAATCG
 ACGTTTCATCCGGAGTTGTTAATCCAGTAATGGAACCAATTTATGATGAACCGACGACGACTACTAGCGTGCCTTTGTAAG
 CACAAGCTGATGAGTACGAACTTATGTACTCATTGTTTTCGGAAGAGACAGGTACGTTAATAGTTAATAGCGTACTTCTTT
 TTCTTGCTTTGCTGGTATTCTTGCTAGTTACACTAGCCATCCTTACTGCGCTTCGATTGTGTGCGTACTGCTGCAATATTGTT
 5 AACGTGAGTCTTGTAAAACCTTCTTTTACGTTTACTCTCGTGTTAAAAATCTGAATTCTTCTAGAGTTCCTGATCTTCTGGT
 CTAACGAACTAAATATTATATTAGTTTTCTGTTTGGAACTTTAATTTTAGCCATGGCAGATTCCAACGGTACTATTACCGT
 TGAAGAGCTTAAAAAGCTCCTTGAACAATGGAACCTAGTAATAGGTTTCTATTCTTACATGGATTTGTCTTCTACAATTT
 GCCTATGCCAACAGGAATAGTTTTGTATATAATTAAGTTAATTTTCTCTGGCTGTTATGGCCAGTAACTTTAGCTTGT
 TTGTGCTTGTGCTGTTTACAGAATAAATTGGATCACCGGTGGAATTGCTATCGCAATGGCTTGTCTTGTAGGCTTGATGT
 10 GGCTCAGTACTTCATTGCTTCTTTAGACTGTTTGCAGCTACGCGTTCATGTGGTCATTCAATCCAGAACTAACATTCT
 TCTCAACGTGCCACTCCATGGCACTATTCTGACCAGACCGCTTCTAGAAAAGTGAACCTCGAATCGGAGCTGTGATCCTTCG
 TGGACATCTTGTATTGCTGGACACCATCTAGGACGCTGTGACATCAAGGACCTGCCTAAAGAAATCACTGTTGCTACATC
 ACGAACGCTTTCTATTACAAATTTGGGAGCTTCGCAGCGTGTAGCAGGTGACTCAGGTTTTGCTGCATACAGTCGCTACAG
 GATTGGCAACTATAAATTAACACAGACCATTCCAGTAGCAGTGACAATATTGCTTTGCTTGTACAGTAAGTGACAACAGA
 15 TGTTTTCATCTCGTTGACTTTTACGTTTACTATAGCAGAGATATTACTAATTATTATGAGGACTTTTAAAGTTCCATTTGGAAT
 CTTGATTACATCATAAACCTCATAATTAATAAATTTATCTAAGTCACTAACTGAGAATAAATATTCTCAATTAGATGAAGAGC
 AACCAATGGAGATTGATTAACGAACATGAAAATTTCTTTTCTGGCACTGATAACACTCGTACTTGTGAGCTTTATCA
 CTACCAAGAGTGTGTTAGAGGTACAACAGTACTTTTAAAAGAACCTTGCTCTTCTGGAACATACGAGGGCAATTCACCATT
 TCATCCTCTAGCTGATAACAAATTTGCACTGACTTGCTTGTGACTCAATTTGCTTTTGTCTTGTGCTGACGGCGTAAAACAC
 20 GTCTATCAGTTACGTGCCAGATCAGTTTACCTAACTGTTTATCAGACAAGAGGAAGTTCAAGAACTTACTCTCCAATTT
 TTCTTATTGTTGCGCAATAGTGTATAACACTTTGCTTCACTCAAAGAAAGACAGAATGATTGAACTTTCATTAATT
 GACTTCTATTTGTGCTTTTAGCCTTTCTGCTATTCTTGTTTAATTATGCTTATTATCTTTTGGTTCTCACTTGAAGTCAA
 GATCATAATGAACTTGTACGCCTAAACGAACATGAAATTTCTGTTTTCTTAGGAATCATCAACTGTAGCTGCATTC
 ACCAAGAATGTAGTTTACAGTCACTCAACATCAACCATATGTAGTTGATGACCCGTGCCTATTCACTTCTATTCTAA
 25 ATGGTATATTAGAGTAGGAGCTAGAAAATCAGCACCTTAATTGAATTGTGCGTGGATGAGGCTGGTTCAATCACC
 TTCAGTACATCGATATCGTAATTATACAGTTTCTGTTTACCTTTACAATTAATTGCCAGGAACCTAAATGGGTAGTCTT
 GTAGTGCCTTGTCTTATGAAGACTTTTTAGAGTATCATGACGTTCTGTTGTTTGTAGATTTTCACTAAACGAACAAAC
 TAAAATGTCTGATAATGGACCCAAAAATCAGCGAAATGCACCCCGCATTACGTTTGGTGGAACCTCAGATCAACTGGCA
 GTAACCAGAATGGAGAACGCAGTGGGGCGCGATCAAACAACGTGCGCCCAAGGTTTACCAATAATACTGCGTCTTG
 30 GTTACCCTCTCACTCAACATGGCAAGGAAGACCTTAAATCCCTCGAGGACAAGGCGTTCCAATTAACACCAATAGCAG
 TCCAGATGACCAAATGGCTACTACCGAAGAGCTACCAGACGAATTCGTGGTGGTGACGGTAAAATGAAAGATCTCAGTC
 CAAGATGGTATTTCTACTACCTAGGAACTGGGCCAGAAGCTGGACTTCCCTATGGTGCTAACAAAGACGGCATCATATGG
 GTTGAACCTGAGGGAGCCTTGAATACACCAAAGATCACATTGGCACCCGCAATCCTGCTAACAAATGCTGCAATCGTGCT
 ACAACTTCTCAAGGAACAACATTGCCAAAAGGCTTCTACGCAGAAGGGAGCAGAGGCGGCAGTCAAGCCTTCTCTGTT
 35 CCTCATCACGTAGTCGCAACAGTTCAAGAAATTAACCTCCAGGCAGCAGTAGGGGAAGTCTCCTGCTAGAATGGCTGGC
 AATGGCGGTGATGCTGCTTGTGTTGCTGCTGCTGACAGATTGAACCAGCTTGTAGAGCAAATGTCTGGTAAAGGCCA
 ACAACAACAAGGCCAACTGTACTAAGAAATCTGCTGCTGAGGCTTCTAAGAAAGCCTCGGCAAAAACGTAAGTCCACTA
 AAGCATACAATGTAACACAAGCTTTGCGCAGACGTGGTCCAGAACAACCAAGGAAATTTGGGGACCAGGAACATAATC
 AGACAAGGAAGTATTACAACATTGGCCGCAATTGCACAATTTGCCCCAGCGCTTCAAGGTTCTTCCGGAATGTGCGCG
 40 ATTGGCATGGAAGTACACCTTCGGAACGTGGTTGACCTACACAGGTGCCATCAAATGGATGACAAAAGATCCAAATTT
 CAAAGATCAAGTCAATTTGCTGAATAAGCATATTGACGCATACAAAACATTCACCAACAGAGCCTAAAAAGGACAAAA
 AGAAGAAGGCTGATGAACTCAAGCCTTACCGCAGAGACAGAAGAAACAGCAAATGTGACTTCTTCTGCTGCGAGAT
 TTGGATGATTTCTCAAACAATTGCAACAATCCATGAGCAGTGTGACTCAACTCAGGCCTAAACTCATGCAGACCACACA
 45 AGGCAGATGGGCTATATAAACGTTTTGCTTTTCCGTTTACGATATATAGTCTACTTGTGCGAGAATGAATTTCTGTAAC
 ACATAGCACAAAGTAGATGTAGTTAATCTCACATAGCAATCTTAAATCAGTGTGTAACATTAGGGAGGACTTGA
 GAGCCACCACATTTTACCGAGGCCACGCGGAGTACGATCGAGTGTACAGTGAACAATGCTAGGGAGAGCTGCCTATAT
 GGAAGAGCCCTAATGTGTAATAATTTAGTAGTGCTATCCCATGTGATTTAATAGCTTCTTAGGAGAAT

SEQ ID NO: 10

50 > Полипротеин orf1ab изолята hCoV-19/Italy/INMI1-isl/2020 коронавируса тяжелого острого
 респираторного синдрома-2 (номер доступа в GenBank: QJA98553)
 MESLVPGFNEKTHVQLSLPVLQVRDVLVRFVGFDSVEEVLSEARQHLKDGTCGLVEVEKGVLPQLEQPYVFIKRS DARTAPHGH
 VMVELVAELEGIQYGRSGETLGLVLPVHVEIPVAYRKVLLRKNKNGAGGHSYGADLKSFDLDELGTDYPYDFQENWNTKH
 SSGVTRELMRELNGGAYTRYVDNFCGPDGYPLECIKDLLARAGKASCTLSEQLDFIDTKRGVYCCREHEHEIAWYTERSEKSYE
 55 LQTPFEIKLAKKFDTFNGECPNFVFPPLNSIIKTIQPRVEKKLDGFMGRIRSVYPVSPNECNQMCLSTLMKCDHCGETSWQGTG

DFVKATCEFCGTENLTKEGATTCGYLPQNAVWKIYCPACHNSEVGPESHSLAEYHNESGLKTLIRKGGRTIAFGGCVFSYVVGCHNK
 CAYWVPRASANIGNHTGVVGESEGLNDNLEILQKEKVNINIVGDFKLNEEIAILASFSASTSAFVETVKGLDYKAFKQIVESC
 GNFKVTKGKAKKGAWNIGEQQSILSPLYAFASEAARVRSIFSRTLETAQNSVRVLQKAAITILDGISQYSRLRIDAMMFTSDLAT
 5 NNLVVMAYITGGVVQLTSQWLTNIFGTVYKLPVLDWLEEKFEKGEVFLRDGWEIVKFISTCACEIVGGQIVTCAKEIKESVQT
 FFKLVNKFALCADSIIGGAKLKALNLGETFVTHSKGLYRKCCKSREETGLLMLPKAPKEIFLEGETLPTEVLTTEEVLVKTGDLQPL
 EQPTSEAVEAPLVGTPVCINGLMLLEIKDTEKYCALAPNMMVTNNTFTLKGKAPTKVTFGDDTVIEVQGYKSVNITFELDERIDK
 VLNEKCSAYTVELGTEVNEFACVVADAVIKTLQPVSELLTPLGIDLDEWSMATYYLFDSEGEFKLASHMYCSFYPPDEDEEEDGC
 EEEFEPSTQYEGTEDDYQGKPLEFGATSALQPEEEQEDWLDDDSQQTVGQQDGEDNQTTTIQTIVEVQPQLEMELTP
 10 VVQTEIVNSFSGYLKLTNDVYIKNADIVEEAKKVKPTVVVNAANVYLKHGGGVAGALNKATNNAMQVESDDYIATNGPLKVG
 GSCVLSGHNLAHKLHVVGPNVNGKEDIQLLKSAYENFNQHEVLLAPLLSAGIFGADPIHSLRVCVDTVRTNVYLAVFDKNLYD
 KLVSSFLEMKSEKQVEQKIAEIPKEEVKPFITESKPSVEQRKQDDKKIKACVEEVTTTLEETKFLTENLLLYIDINGNLHPDSATLVSD
 IDITFLKKDAPYIVGDVVQEGVLTAVVIPTKAGGTTTEMLAKALRKVPTDNYITTYPGQGLNGYTVEEAKTVLKKCKSAFYILPSIS
 NEKQEILGTVSWNLREMLAHAEEETRLMPVCVETKAIVSTIQRKYKGIKIQEGVVDYGARFYFYTSTKTTVASLINTLNDLNETLVT
 15 MPLGVVTHGLNLEEAARYMRSKVPATVSVSSPDAVTAYNGYLTSSTKPEEHFIETISLAGSYKDWSSYSGQSTQLGIEFLKRGD
 KSVYYTSPNTTFHLDGEVITFDNLKTLSSLREVRTIKVFTVDNINLHTQVVDMSMTYGGQFGPTYLGDADVTKIKPHNSHEGKT
 FYVLPNDLTVLVEAFEYHTTDPDFLGRYMSALNHTKKWKYPQVNGLTSIKWADNNCYLATALLTLQQLIELKFNPPALQDAYYR
 ARAGEANFCALILAYCNKTVGELGDVRETMYSYLFQHANLDSCKRVLNVVCKTCGQQQTTLKGVEAVMYMGTLSEYEQFKKGV
 QIPCTCGKQATKYLVQESPFVMMSAPPAQYELKHGFTFCASEYTGNYQCGHYKHITSKETLYCIDGALLTKSSEYKGPITDVFY
 KENSYTTTIKPVTYKLDGVVCTEIDPKLDNYYKKDINSYFTEQPIDLVPNQYPNASFDNFVCDNIKFAADDLNLQTLGYKPKASRE
 20 LKVTFFPDLNGDVVAIDYKHYTPSFKKGAKLLHKPIVWHVNNATNKATYKPNWTCIRCLWSTKPVETSNSFDVLKSEDAQGM
 NLACEDLKVSEEVENPTIQKDVLECNVKTTEVVDIILKPANNSLKITEEVGHTDLMAAYVDNSLTIKKNELSRVLGLKTLAT
 HGLAANVSPWDTIANYAKPFLNKVVSTTTNIVTRCLNRVCTNYMPYFFTLQLCTFTRSTNSRIKASMPPTIAKNTVKSVMGK
 CLEASFNYLKSFPNFKLINIIWFLLSVCLGSLIYSTAALGVLMNSLGMPSYCTGYREGYLNSTNVTIATYCTGSPICSVCLSGLDL
 DTYPSLETIQITISSFKWDLTAFGLVAEWFLAYILFRFFVYVGLAAIMQLFFSYFAVHFISNSWLMWLIINLVQMAPISAMVVMY
 25 IFFASFYVWKSYPVHVDGCVSSTCMCYKRNRATRVECTTIVNGVRRSFYVYANGGKGFCKLHNWNCVNCDFCAGSTFIS
 DEWARDLSLQFKRPINPTDQSSYIVDSVTVKNCSIHLVDFKAGQKTYERHLSHFVNLNLRANNTKGLPINVIVFDGKSKCEES
 SAKSASVYYSQLMCQPILLDQALVSDVGDSEAEVAVKMFDAYVNTFSSTFNVPMEKLTLVATAEAEAKNVSLDNVLSFISAA
 RQGFVDSVETKDVVECLKLSHQSDIEVTGDCSNMYMLTYNKVENMTPRDLGACIDCSARHINAQVAKSHNIALIWNVKDFM
 SLSEQLRKQIRSAAKNNLPFKLTCATTRQVNVVTTKIALKGGKIVNWLKQLIKVTLVFLVAAIFYLITPVHVMKHTDFSEII
 30 GYKIDGGVTRDIASDTFCANKHADFDWFSQRGGSYNDKACPLIAAVITREVGFFVPLPGTLRTTNGDFLHFLPRVFSAV
 GNICYTPSKLIEYDFATSACVLAEECTIFKDasGKVPYCYDTNVLEGSVAYESLRPDTRYVLMDSIIQFPNTYLEGSVRVTTT
 DSEYCRHGTCEERSEAGVCVSTSGRWVNLNDYYRSLPGVFCGVDAVNLNTMFTPLIQPIGALDISASIVAGGIVAVVTCLAYYF
 MRFRRAFGEYSHVAFNTLLFLMSFTVCLTPVYSFLPGVSVIYLYLTYLNDVSLAHIQWMMVMTPLVPFWITAIYIICISTK
 HFYWFNSYLNKRRVVFNGVSFSTFEEAALCTFLLNKEMYLKRSVLLPLTQYNRYLALYNKYKFSYGAMDTTSYREAACCHLAK
 35 ALNDFSNSGSDVLYQPPQTSITSAVLQSGFRKMAFPGSKVEGCMVQVTCGTTTTLNLGLWLDVVCPRHVICTSEDMLNPNYE
 DLLIRKSNHNFLVQAGNVQLRVIGHSMQNCVLLKLVDTANPKTPKYKRVRIQPGQTFSVLACYNGSPSGVYQCAMRPNFTIKG
 SFLNGSCGSGVFNIDYDCVSFCYMHMELPTGVHAGTDLEGNFYGPFVDRQTAQAAGDTTITVNLVLAWLYAAVINGDRWF
 LNRFTTLNDFNLVAMKYNIEPLTQDHVDILGPLSAQTGIAVLDMCASLKELLQNGMNGRTILGSALLEDEFTPFVVRQCSGV
 TFQSAVKRTIKGTHHLLLTLTSLLVLVQSTQWSLFFXYENAFPLFAMGIIAMSAFAMMFVKHKAFLCLFLLPSLATVAYFN
 40 MVYMPASWVMRIMTWLDMVDTSLSGFKLKDCVMYASAVLLILMTARTVYDDGARRVWTLMINVLTLYKYVYGNALDQA
 ISMWALISVTSNYSGVVTTVMFLARGIVMCEVEYCIPIFITGNTLQCIMLVYCFGLGYFCTCYGLFCLLNRYFRLLTGVYDYLVT
 QEFRYMINSQGLLPKNSIDAFKLNKLLGVGGKPCIKVATVQSKMSDVKCTSVLLSVLQQLRVESKSLWAQCQVQLHNDILLA
 KDTTEAFEKMSVLLSVLLSMQGAVDINKLCEEMLDNRATLQAIASEFSSLPYAAFATAQEAYEQAVANGDSEVLLKLLKSLN
 VAKSEFDRDAAMQRKLEKMAQAMTQMYKQARSEDKRAKVTSAMQTMFTMLRKLNDALNIIINNARDGCVPLNIIPLT
 45 TAAKLMVVIPDYNTYKNTCDGTTFTYASALWEIQVVDADSKIVQLSEISMNPNLAWPLIVTALRANSVKKLQNNELSPVAL
 RQMSCAAGTTQACTDDNALAYYNTTKGGRFVLLALLSDLDLKWARFPKSDGTGTIYTELEPPCRFVTDTPKGPKVKYLYFIKG
 LNNLNRGMVLGSLAATVRLQAGNATEVPANSTVLSFCFAVDAKAYKYDYLASGGQPITNCVKMLCTHTGTGQAITVTPEAN
 MDQESFGGASCCLYCRCHIDHPNPKGFCDLKGYVQIPTTCANDPVGFTLKNVCTVCGMWKGYGCSCDQLREPMLQSADA
 QSFLNRVCGVSAARLPCGTGTSTDVVYRAFDIYNDKVGAFKFLKTNCCRFQEKDEDDNLIDSYFVVKRHTFSNYQHEETIYNL
 50 LKDCPAVAKHDFFKFRIDGDMVPHISRQLTKYTMADLVYALRHDFEGNCDTLKEILVTYNCCDDDYFNKKDWDYDFVENPDIL
 RVYANLGERVRQALLKTVQFCDAMRNAGIVGLTLDNQDLNGNWDYDFGDFIQTTPGSGVPVVDSSYSLMIPILTTRALTAES
 HVDTDLTKPYIKWDLKYDFTEERLKLDFRYKYWDQTYHPNCVNCDDRILHCANFNVLFSTVFPPTSFGLVLRKIFVDGVPF
 VVSTGYHFRELGVVHNQDVNLHSSRLSFKELLYAADPAMHAASGNLLLDKRTTCSVAALTNNVAFQTVKPGNFNKDFYDFA
 VSKGFFKEGSSVELKHFFFAQDGNAAISDYDYRYNLPTMCDIRQLLFVVEVDKYFDCYDGGCINANQVIVNNLDKSAGFPFN
 55 KWGKARLYYDSMSYEDQDALFAYTKRNVIPITITQMINLKYAISAKNRARTVAGVSICTMTNRQFHQKLLKSIAATRATVIGT

SKFYGGWHNMLKTVYSDVENPHLMGWDYPKCDRAMPNMLRIMASLVLARKHTTCCSLSHRFYRLANECAQVLSEMVMCG
GSLYVKPGGTSSGDATTAYANSVFNICQAVTANVNALLSTDGNKIADKYVRNLQHRLYECLYRNRDVTDFVNEFYAYLRKHFS
MMILSDDAVVCFNSTYASQGLVASIKNFKSVLYYQNNVFMSEAKCWTETDLTKGPHFCSQHTMLVKQGDDYVLPYPDPSPRI
5 LGAGCFVDDIVKTDGTLMIERFVSLAIDAYPLTKHPNQEYADVFLHYLQYIRKLDHDELTDGHMLDMYSVMLTNDNTSRYWEPEF
YEAMYPHTVTLQAVGACVLCNSQTSRLRCGACIRRPFLCKCCYDHWISTSHKLVLSVNPYVCNAPGCDVTDVTLQYLGGMSYYC
KSHKPPISFPLCANGQVFLYKNTCVGSDNVDFNAIATCDWNTAGDYILANTCTERLKLFAAETLKATEETFKLSYGIATVREVL
SDRELHLSWEVGKPRPPLNRNYVFTGYRVTKNSKVQIGEYTFEKGDYGDVAVYRGTTTYKLVNGDYFVLTSTVMPLSAPTLPV
QEHYVVRITGLYPTLNISDEFSSNVANYQKVGMMQKYSTLQGPPTGKSHFAIGLALYYPSARIVYTACSHAAVDALCEKALKYLPID
10 KCSRIIPARARVECFDKFKVNSTLEQYVFCTVNALPETTADIVVFDEISMATNYDLSVVNARLRKHYVYIGDPAQLPAPRTLLTK
GTLEPEYFNVSICRLMKITIGPDMFLGTCCRCPAEIVDVSALVYDNLKKAHKDKSAQCFKMFYKGVITHDVSSAINRPQIGVVREF
LTRNPAWRKAVFISPYNSQNAVASKILGLPTQTVDSQSEYDYVIFTQTETAHSCNVNRFNVAITRAKVGILCIMSDRDLYDK
LQFTSLEIPRRNVATLQAENVTLGFKDCSKVITGLHPTQAPTHLSVDTKFKTEGLCVDIPGPKDMTYRRLISMGMFKMNYQVN
GYPNMFITREEAIRHVRWIGFDVEGCHATREAVGTNLPLQLGFSTGVNLVAVPTGYVDTPNNTDFSRVSAKPPPGDQFKHLI
15 PLMYKGLPWVNVRIKIVQMLSDTLKNLSRVVFLWAHGFELTSMKYFVKIGPERTCCLDRRATCFSTASDTYACWHHSIGF
DYVYNPFMIDVQQWGFTGNLQSNHDLYCQVHGNHVAASCDAIMTRCLAVHECFVKRVDWTIEYPIIGDELKINAACRKYQH
MVKKAALLADKFPVLHDIGNPKAIKCVPAQADVEWKFYDAQPCSDKAYKIEELFYSYATHSDKFTDGVCLFWNCNVDRYPANSI
VCRFDTRVLSNLSLPGCDGGSLYVKNHAFHTPAFDKSAFVNLKQLPFFYSDSPCESHGKQVSDIDYVPLKSATCITRNLGGA
VCRHHANEYRLYLDAYNMMISAGFSLWVYKQFDYTNLWNTFTRLQSLNVAFNVVNGHFDGQQGEVPSIINNTVYTKVD
20 GVDVELFENKTTLPVNAVAFELWAKRNIKPVPEVKILNNGVDIAANTVIWDYKRDAHAHISTIGVCSMTDIACKPTETICAPLTVF
FDGRVDGQVDFLRNARNGVLITEGSKGLQPSVGPQASLNGVTLIGEAVKQFNYYKVDGVVQQLPETYFTQSRNLQEFKP
RSQMEIDFLELAMDEFIERYKLEGYAFEHIVYGDVSHSQLGGLHLLIGLAKRFKESPFLEDFIPMDSTVKNYFITDAQTGSSKQVC
SVIDLLDDFVEIISQDLSVSKVVKVTDIDYTEISFMLWCKDGHVETFYPKLQSSQAWQPGVAMPNLYKMQRMILLEKCDLQN
YGD SATLPKGIMMNVAKYQQLCQYLNTLAVPYNMIRVIHFGAGSDKGVAPGTAVLRQWLPTGTLLVSDLNDFVSDADSTLI
25 GDCATVHTANKWDLIISDMDPKTKNVTKENDSKEGFFTYICGFIQQLALGGVAIKITEHSWNADLYKLMGHFAWWTAFV
TNVNASSEAFILGICNYLKGPREQIDGYVMHANYIFWRNTNPIQLSSYSLFDMSKFPLKLRGTAVMSLKE

SEQ ID NO: 11

>Белок\S_2019-nCoV/Italy-INMI1 (Sprotein_hCoV19ItalyINMI1isl2020)(№ доступа в Genbank: QIA98554)
MFVFLVLLPLVSSQCVNLTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLP
30 FNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSTKQSLIVNNAATNVVIVKCEFCNDPFLGVYHKNKSWMESEFRVYSSANNCTFEY
VSQPFLMDLEGGKQGNFKNREFVFNIDGYFKIYKHTPINLVRDLPQGSALEPLVDLPIGINITRFQTLALHRSYLTGPDSSG
WTAGAAAYVGYLQPRFLFKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTLSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFN
ATRFASVYAWNRKRISNCVADYSLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNLDLFTNVAADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADYNYKLPDD
35 FTGCVIAWNSNNDLSDKVGNYNYLRLFRKSNLKPFERDISTEIQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVV
LSFELLHAPATVCGPKSTNLVKNKCVNFNENGLTGTGVLTESNKKFLPFQFGRDIADTTDAVRDPQTLILDITPCSFGGVSVI
TPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAEHVNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSP
RRARSVASQSIIAYTMSLGAENSVAYSNNSIAIPTNFTISVTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECNSLLLQYGSFCTQLNRALT
GIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSPKSKRSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKF
40 NGLTVLPLLTDEMAIQYSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQAMAYRFNGIGVTVQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLS
STASALGKLQDVVNQNAQALNLTLVKQLSSNFGAISSVLDILSRLDKVEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLA
ATKMSECVLGGSKRVDFCGKGYHLMSPQSAFHGTVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHHDGKAHFPREGVFSNGTHWFVTQ
RNFYEPQIITDNTFVSGNCDVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVLGDISGINASVNIQKEIDRLNEVAKN
45 LNESLIDLQELGKYEYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMTIMLCCMTSCCCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVKGVKLYHT

SEQ ID NO: 12

>hCoV-19/France/IDF0372-isl/2020|EPI_ISL_410720|2020-01-23
ATTAAAGGTTTATACCTTCCCAGGTAACAAACCAACCACTTTCGATCTCTGTAGATCTGTTCTCTAAACGAACCTTAAAA
TCTGTGTGGCTGTCACTCGGCTGCATGCTTAGTGCACCTCACGCAGTATAATTAATAACTAATTAAGTGTCTGTTGACAGGACA
CGAGTAACTCGTCTATCTTCTGCAGGCTGCTTACGGTTTCGTCCGTGTTGCAGCCGATCATCAGCACATCTAGGTTTCGTCC
50 GGGTGTGACCGAAAGGTAAGATGGAGAGCCTGTCCCTGGTTTCAACGAGAAAAACACACGTCCAACCTAGTTTGCCTGTT
TTACAGGTTCCGCGACGTGCTCGTACGTGGCTTTGGAGACTCCGTGGAGGAGGTCTTATCAGAGGCACGTCAACATCTTAA
AGATGGCACTTGTGGCTTAGTAGAAGTTGAAAAAGGCGTTTTGCCTCAACTTGAACAGCCCTATGTGTTTCATCAACGTTCC
GGATGCTCGAACTGCACCTCATGGTCATGTTATGGTTGAGCTGGTAGCAGAACTCGAAGGCATTAGTACGGTCTGATG
GTGAGACACTTGGTGTCTTGTCCCTCATGTGGCGGAAATACCAAGTGGCTTACCGCAAGGTTCTTCTCGTAAGAACGGTA
55 ATAAAGGAGCTGGTGGCCATAGTTACGGCGCCGATCTAAAGTCAATTTGACTTAGGCGACGAGCTGGCACTGATCCTTAT

GAAGATTTTCAAGAAAAGTGGAACTAAACATAGCAGTGGTGTACCCGTGAACTCATGCGTGAGCTTAACGGAGGGG
CATACACTCGCTATGTCGATAACAACTTCTGTGGCCCTGATGGCTACCCCTTGAGTGCATTAAAGACCTTCTAGCACGTGC
TGGTAAAGCTTCATGCACTTTGTCCGAACAACTGGACTTTATTGACACTAAGAGGGGTGTATACTGCTGCCGTGAACATGA
5 GCATGAAATTGCTTGGTACACGGAACGTTCTGAAAAGAGCTATGAATTGCAGACACCTTTTGAAAATTAATTGGCAAAGA
AATTTGACACCTTCAATGGGGAATGTCCAAATTTTGTATTTCCCTTAAATCCATAATCAAGACTATTCAACCAAGGGTTGA
AAAGAAAAAGCTTGATGGCTTTATGGGTAGAATTGCATCTGTCTATCCAGTTGCGTCACCAAATGAATGCAACCAAATGT
GCCTTTCAACTCTCATGAAGTGTGATCATTGTGGTAAACTTCATGGCAGACGGGCGATTTTGTAAAGCCACTGCGAAT
TTTGTGGCACTGAGAAATTTGACTAAAGAAGGTGCCACTACTGTGGTACTTACCCCAAATGCTGTTGTTAAAATTTATTG
10 TCCAGCATGTACAATTGAGAAGTAGGACCTGAGCATAGTCTTGCCGAATAACATAATGAATCTGGCTTGAAAACCATTCT
TCGTAAGGGTGGTCGCACTATTGCCTTTGGAGGCTGTGTGTTCTTATGTTGGTTGCCATAACAAGTGTGCCTATTGGGT
TCCACGTGCTAGCGCTAACATAGGTTGAACCATACAGGTGTTGTTGGAGAAGGTTCCGAAGGCTTAAATGACAACCTTCT
TGAAATACTCCAAAAGAGAAAAGTCAACATCAATATTGTTGGTACTTTAACTTAAATGAAGAGATCGCCATTATTTTGGC
ATCTTTTCTGCTTCCACAAGTCTTTTGTGGAACTGTGAAAGGTTGGATTATAAAGCATTCAAACAAATTTGTTGAATCC
15 TGTGGTAATTTAAAGTTACAAAAGGAAAAGCTAAAAAGGTGCCTGGAATATTGGTGAACAGAAATCAACTACTGAGTCC
TCTTTATGCAATTCATCAGAGGCTGCTCGTGTGTACGATCAATTTTCTCCGCACTCTTAAAAGTCTCAAATTTCTGTGC
GTGTTTTACAGAAGGCCGCTATAACAATACTAGATGGAATTTACAGTATTCCTGAGACTCATTGATGCTATGATGTTCA
CATCTGATTTGGCTACTAACAATCTAGTTGTAATGGCTACATTACAGTGGTGTGTTGTTGAGTTGACTTCGCAGTGGCTAA
CTAACATCTTTGGCACTGTTTATGAAAACTCAAACCCGCTCTTGATTGGCTTGAAGAGAAGTTAAAGGAAGGTGTAGAGT
20 TTCTTAGAGACGGTTGGGAAATTTGTTAAATTTATCTCAACCTGTGCTTGTGAAATTGTCGGTGGACAAATGTCACCTGTG
CAAAGGAAATTAAGGAGAGTGTTCAGACATTCTTAAAGCTTGTAAATAAATTTTTGGCTTTGTGTGCTGACTCTACATTAT
TGGTGGAGCTAAACTTAAAGCCTTGAATTTAGGTGAAACATTTGTCACGCACTCAAAGGGATTGTACAGAAAGTGTGTTA
AATCCAGAGAAGAACTGGCCTACTCATGCCTCTAAAAGCCCCAAAAGAAATTATCTTCTTAGAGGGAGAAACACTTCCCA
CAGAAGTGTAAACAGAGGAAGTTGCTTAAAAGCTGGTATTTACAACCATTAGAACAACCTACTAGTGAAGCTGTTGAA
25 GCTCCATTGGTTGTACACCAGTTTGTATTAACGGCTTATGTTGCTCGAAATCAAAGACACAGAAAAGTACTGTGCCCTT
GCACCTAATATGATGGTAACAAACAATACCTTCACTCAAAGGCGGTGCACCAACAAGGTTACTTTTGGTGATGACACT
GTGATAGAAGTGAAGGTTACAAGAGTGTGAATATCACTTTGAACTTGATGAAAGGATTGATAAAGTACTTAATGAGAA
GTGCTCTGCCTATACAGTTGAACTCGGTACAGAAGTAAATGAGTTCGCTGTGTTGTTGGCAGATGCTGTCATAAAAACCTT
GCAACCAGTATCTGAATTACTTACACCCTGGCATTGATTTAGATGAGTGGAGTATGGCTACATACTACTTATTTGATGA
30 GTCTGGTGAAGTTAAATTTGGCTTACATATGATTGTTCTTCTACCTCCAGATGAGGATGAAGAAGAAGGTGATTGTGA
AGAAGAAGAGTTTGAAGCATCAACTCAATATGAGTATGGTACTGAAGATGATTACCAAGGTAAACCTTTGGAATTTGGTG
CCACTTCTGCTCTTCAACCTGAAGAAGAGCAAGAAGAAGATTGGTTAGATGATGATAGTCAACAACTGTTGGTCAA
CAAGACGGCAGTGAAGACAATCAGACAACCTACTTCAAACAATTTGAGGTTCAACCTCAATTAGAGATGGAACCTTAC
ACCAGTTGTTGACTATTGAAGTGAATAGTTTTAGTGGTATTTAAAACCTTACTGACAATGTATACATTAATAAATGCAGA
35 CATTGTGGAAGAAGCTAAAAAGGTAAAACCAACAGTGGTGTAAATGCAGCCAATGTTTACCTTAAACATGGAGGAGGT
GTTGCAGGAGCCTTAAATAAGGCTACTAACAATGCCATGCAAGTTGAATCTGATGATTACATAGCTACTAATGGACCACTT
AAAGTGGGTGGTAGTTGTGTTTTAAGCGGACACAATCTTGTAAACACTGTCTTCATGTTGTCGGCCCAAATGTTAAACAA
GGTGAAGACATTCAACTTCTTAAAGAGTGTCTATGAAAATTTAATCAGCACGAAGTTCTACTGCACTTATTATCAGCTG
GTATTTTTGGTGTGACTACCCTATACATTCTTAAAGAGTTGTGTAGATACTGTTGCAACAATGTCTACTTAGCTGTCTTTGAT
40 AAAAACTCTATGACAACTTGTTCAGCTTTTGGAAATGAAGAGTGAAGCAAGTTGAACAAAAGATCGCTGAGAT
TCCTAAAGAGGAAGTTAAGCCATTTATAACTGAAAGTAAACCTTCAAGTTGAACAGAGAAAACAAGATGATAAGAAAATCA
AAGCTTGTGTTGAAGAAGTTACAACAACCTGGAAGAAAATAAGTTCCTCACAGAAAACCTGTTACTTTATATTGACATTA
ATGGCAATCTTCATCCAGATTCTGCCACTTGTGTTAGTACATTGACATCACTTTCTTAAAGAAAGATGCTCCATATATAGT
GGGTGATGTTGTTCAAGAGGGTGTTTAACTGCTGTGTTATACCTACTAAAAGGGTGGTGGCACTACTGAAATGCTAG
45 CGAAAAGCTTTGAGAAAAGTGCCAACAGACAATTATATAACCACTTACCCGGGTCAGGGTTAAATGGTTACTGTTAGAG
GAGGCAAAGACAGTGTCTAAAAGGTGAAAAGTGCCTTTTACA TCTACCATCTATTATCTCTAATGAGAAGCAAGAAAT
CTTGGAACTGTTCTTGGAAATTTGCGAGAAATGCTTGCACATGCAGAAGAAAACAGCAAATTAATGCCTGTCTGTGGA
AACTAAAGCCATAGTTTCAACTATACAGCGTAAATATAAGGGTATTAATAACAAGAGGGTGTGGTTGATTAGGTGCTA
GATTTTACTTTTACACCAGTAAAACAACCTGTAGCGTCACTTATCAACACACTTAAACGATCTAAATGAAACTCTTGTACAAT
50 GCCACTTGGCTATGTAACACATGGCTTAAATTTGGAAGAAGCTGCTCGGTATATGAGATCTCTCAAAGTGCCAGCTACAGT
TTCTGTTTCTTCACTGATGCTGTTACAGCGTATAATGGTTATCTTACTTCTTCTTAAAACACTGAAAGAATTTTATTG
AAACCATCTCACTTGTGTTCTATAAAGATTGGTCTATTCTGGACAATCTACACAACCTAGGTATAGAATTTCTTAAAGAG
AGGTGATAAAAAGTGTATATTACACTAGTAATCCTACCACATTCCACCTAGATGGTGAAGTTATCACCTTTGACAACTTAAAG
ACACTTCTTTCTTGGAGAGAAGTGAAGGACTATTAAGGTGTTTACAACAGTAGACAACATTAACCTCCACAGCAAGTTGTG
GACATGTCAATGACATATGGACAACAGTTTGGTCCAACCTATTTGGATGGAGCTGATGTTACTAAAATAAAAACCTCATAAT
55 TCACATGAAGGTAAAACATTTTATGTTTTACCTAATGATGACACTCTACGTGTTGAGGCTTTTGTACTACCACACAACCTG

ATCCTAGTTTTCTGGGTAGGTACATGTCAGCATTAAATCACACTAAAAAGTGGAAATACCCACAAGTTAATGGTTAACTT
CTATTAATGGGGCAGATAAACTGTTATCTTGCCACTGCATTGTTAACTCCAACAAATAGAGTTGAAGTTAATCCACC
TGCTCTACAAGATGCTTATTACAGAGCAAGGGCTGGTGAAGCTGCTAACTTTGTGCACTTATCTTAGCCTACTGTAATAA
5 GACAGTAGGTGAGTTAGGTGATGTTAGAGAAAATGAGTTACTTGTTCACATGCCAATTTAGATTCTTGCAAAAAGAG
TCTTGAACGTGGTGTGTAAACTTGTGGACAACAGCAGACAACCCTTAAGGGTGTAGAAGCTGTTATGTACATGGGCACA
CTTTCTTATGAACAATTTAAGAAAGGTGTTTACAGATACCTTGTACGTGTGGTAAACAAGCTACAAAATATCTAGTACAACAG
GAGTCACCTTTTGTATGATGTCAGCACCACCTGCTCAGTATGAACCTAAGCATGGTACATTTACTTGTGCTAGTGAGTACA
CTGGTAATTACCAGTGTGGTCACTATAAACATATAACTTCTAAAGAACTTTGTATTGCATAGACGGTGCTTTACTTACAAA
10 GTCCCTCAGAATACAAAGTCCCTATTACGGATGTTTTCTACAAAGAAAACAGTTACACAACAACCATAAAACCAGTTACTTA
TAAATTGGATGGTGTGTTTTGTACAGAAAATTGACCCTAAGTTGGACAATTAATAAGAAAGACAATTTATTTTACAGA
GCAACCAATTGATCTTGTAACCAACCAACCATATCCAAACGCAAGCTTCGATAATTTTAAAGTTTGTATGTGATAATATCAAA
TTTGCTGATGATTTAAACCAGTTAACTGGTTATAAGAAACCTGCTTCAAGAGAGCTTAAAGTTACATTTTCCCTGACTTAA
ATGGTGTATGGTGGCTATTGATTATAAACACTACACACCCTCTTTAAGAAAAGGAGCTAAATTGTTACATAAACCTATTG
15 TTTGGCATGTTAAACAATGCAACTATAAAGCCACGTATAAACCAATACCTGGTGTATACGTTGCTTTGGAGCACAAAAC
CAGTTGAAACATCAAAATCGTTTGTACTGAAGTCAAGGACGCGCAGGGAATGGATAATCTTGCCTGCGAAGATCTA
AAACCAGTCTCTGAAGAGTAGTGGAAAATCCTACCATAACAGAAAGACGTTCTTGTAGTGAATGTGAAAACCTACCGAAGT
TGTAGGAGACATTACTTAAACCAGCAAATAATAGTTTAAAAATTACAGAAGAGGTTGGCCACACAGATCTAATGGCTG
CTTATGTAGACAATTCTAGTCTTACTATAAAGAAACCTAATGAATTATCTAGAGTATTAGTTTAAAACCTTGCTACTCA
20 TGGTTTAGCTGCTTAAATAGTGCCTTTGGGATACTATAGCTAATTATGCTAAGCCTTTTCTTAAACAAAGTTGTTAGTACA
ACTACTAACATAGTTACACGGTGTAAACCGTGTGTTGACTAATTATATGCCTTATTTCTTACTTTATTGCTACAATTGTG
TACTTTTACTAGAAGTACAAATCTAGAATTAAGCATCTATGCCGACTACTATAGCAAAGAATACTGTTAAGAGTGTCCG
TAAATTTGTCTAGAGGCTTCATTTAATTTTGAAGTCACCTAATTTTCTAAACTGATAAATATTATAAATTTGGTTTTACT
ATTAAGTGTTCCTAGGTTCTTAACTACTCAACCGTCTTTAGGTGTTTTAATGTCTAATTTAGGCATGCCTTCTACT
25 GACTGGTTACAGAGAAGGCTATTTGAACCTACTAATGTCACTATTGCAACCTACTGTACTGGTCTATACCTGTAGTGT
TTGTCTTAGTGGTTAGATTCTTTAGACACCTATCCTCTTTAGAACTATACAAATTACCATTTTCATCTTTAAATGGGATTT
AACTGCTTTTGGCTTAGTTGCAGAGTGGTTTTGGCATATATTCTTTCACTAGGTTTTCTATGTACTTGGATTGGCTGCAA
TCATGCAATTGTTTTTCACTATTTTGCAGTACATTTTATTAGTAATCTTGGCTTATGTGGTTAATAATTAATCTGTACAA
ATGGCCCCGATTCAGCTATGGTTAGAATGTACATCTCTTGCATCATTTTATTATGTATGGAAAAGTTATGTGCATGTTG
30 TAGACGGTTGTAATTCATCAACTGTATGATGTTACAAACGTAATAGAGCAACAAGAGTCGAATGTACAACCTATTGTTA
ATGGTGTAGAAGTCCTTTTATGTCTATGCTAATGGAGGTTAAAGGCTTTTGCAAAACACTACACAATTGGAATTGTGTTAAT
GTGATACATTCTGTGCTGGTAGTACATTTATTAGTGTGAAAGTTCGAGAGACTGTCACTACAGTTAAAAGACCAATAA
ATCCTACTGACCAGTCTTCTACATCGTTGATAGTGTACAGTGAAGAATGGTTCCATCCATCTTACTTTGATAAAGCTGG
TCAAAAGACTTATGAAAGACATTCTCTCTCATTGTTAACTTAGACAACCTGAGAGCTAATAACACTAAAGGTTCAATG
35 CCTATTAATGTTATAGTTTTGATGGTAAATCAAAATGTGAAGAATCATCTGCAAAATCAGCGTCTGTTTACTACAGTCAGC
TTATGTGTCAACCTATACTGTTACTAGATCAGGCATTAGTGTCTGATGTTGGTGTAGTGCGGAAGTTGCAGTTAAATGT
TTGATGCTTACGTTAATACGTTTTTCACTACTTTAACGTACCAATGGAAAACTCAAAACACTAGTTGCAACTGCAGAAGC
TGAACCTGCAAAGAATGTGTCCTTAGACAATGTCTTATCTACTTTTATTTTCAAGAGCTCGGCAAGGGTTTTGTTGATTAGAT
GTAGAAAATAAAGATGTTGTTGAATGTCTTAAATGTCACATCAATCTGACATAGAAGTTACTGGCGATAGTTGTAATAAC
40 TATATGCTCACCTATAACAAAGTTGAAAACATGACACCCCGTACCTTGGTGCTTGTATTGACTGTAGTGCAGTCATATT
AATGCGCAGGTAGCAAAAAGTCACAACATTGCTTTGATATGGAACGTTAAAGATTTTATGTCATTGTCTGAAACAACCTACGA
AAACAATAACGTAGTGTCTTAAAAAGAATAAATTACCTTTTAAAGTTGACATGTGCAACTACTAGACAAGTTGTTAATGTT
GTAACAACAAAGATAGCACTTAAAGGGTGGTAAATTTGTTAATAATTGGTTGAAGCAGTTAATTAAGTTACTTGTGTTCT
CTTTTTGTTGCTGCTATTTTCTATTTAATAACCTGTTTATGTCATGTCTAACATACTGACTTTTCAAGTGAATCATAGG
45 ATACAAGGCTATTGATGGTGGTGTCACTCGTACATAGCATCTACAGATACTGTTTTGCTAACAAACATGCTGATTTTGA
CACATGGTTTAGCCAGCGTGGTGGTAGTTATACTAATGACAAAGCTTGCCATTGATTGCTGCAGTCATAACAAGAGAAG
TGGGTTTTGTCGTGCTGGTTTGGCTGGCACGATATTACGCACAACCTAATGGTACTTTTTGCATTTCTTACCTAGAGTTTT
TAGTGAGTTGGTAACATCTGTTACACACCATCAAACTTATAGAGTACTGACTTTGCAACATCAGCTTGTGTTTTGGCT
GCTGAATGTACAATTTTTAAAGATGCTTCTGGTAAGCCAGTACCATAATTGTTATGATACCAATGTACTAGAAGGTTCTGTTG
CTTATGAAAGTTTACGCCCTGACACACGTTATGTGCTCATGGATGGCTCTATTTCAATTTCTAACACCTACCTGAAGG
50 TTCTGTTAGAGTGGTAAACAATTTTATTCTGAGTACTGTAGGCACGGCACTTGTGAAAGATCAGAAGCTGGTGTGTTGT
ATCTACTAGTGGTAGATGGGTAACCAATGATTATACAGATCTTACCAGGAGTTTTCTGTGGTGTAGATGCTGTAAA
TTTACTTACTAATATGTTTACACCACTAATTCAACCTATTGGTGCTTTGGACATATCAGCATCTATAGTAGCTGGTGGTATT
GTAGCTATCGTAGTAACATGCCTTGCCTACTATTTATGAGGTTTGAAGAGCTTTTGGTGAATACAGTCATGTAGTTGCC
TTAATACTTTACTATTCCTTATGTCATTCAGTACTCTGTTTAAACACCAGTTTACTCATTCTTACCTGGTGTATTCTGTTAT
55 TTACTTGTACTTGCATTTTACTTACTAATGATGTTTCTTTTTAGCACATATTCAGTGGATGGTTATGTTACACCTTTAGT

ACCTTTCTGGATAACAATTGCTTATATCATTTGTATTCCACAAAGCATTCTATTGGTTCCTTAGTAATTACCTAAAGAGAC
 GTGTAGTCTTTAATGGTGTTCCTTTAGTACTTTTGAAGAAGCTGCGCTGTGCACCTTTTTGTTAAATAAAGAAATGTATCT
 AAAGTTGCGTAGTGATGTGCTATTACCTTACGCAATATAATAGATACTTAGCTCTTTATAATAAGTACAAGTATTTTAGT
 GGAGCAATGGATACAAGCTACAGAGAAGCTGCTTGTGTCATCTCGCAAAGGCTCTCAATGACTTCAGTAACTCAGG
 5 TTCTGATGTTCTTTACCAACCACCACAAACCTCTATCACCTCAGCTGTTTTGAGAGTGGTTTTAGAAAAATGGCATTCCCA
 TCTGGTAAAGTTGAGGGTTGTATGGTACAAGTAACTTGTGGTACAACCTACACTTAACGGTCTTTGGCTTGATGACGTAGTT
 TACTGTCCAAGACATGTGATCTGCACCTCTGAAGACATGCTTAACCCCTAATTATGAAGATTTACTCATTGTAAGTCTAATC
 ATAATTTCTTGGTACAGGCTGGTAATGTTCAACTCAGGGTTATTGGACATTCTATGCAAAATTTGTGACTTAAGCTTAAGG
 10 TTGATACAGCCAATCCTAAGACACCTAAGTATAAGTTTGTTCGCATTCAACCAGGACAGACTTTTTAGTGTAGCTTGTTA
 CAATGGTTCACCATCTGGTGTTTACCAATGTGCTATGAGGCCAATTTCACTATTAAGGGTTCATTCTTAATGGTTCATGT
 GGTAGTGTGGTTTTAACATAGATTATGACTGTGTCTTTTTGTTACATGCACCATATGGAATTACCAACTGGAGTTCATG
 CTGGCACAGACTTAGAAGGTAACCTTTTATGGACCTTTTGTGACAGGCCAAACAGCACAGCAGCTGGTACGGACACAAC
 ATTACAGTTAATGTTTTAGCTTGGTGTACGCTGCTGTTATAAATGGAGACAGGTGGTTTTCTCAATCGATTTACCACAAC
 15 TTAATGACTTTAACCTTGTGGCTATGAAGTACAATTATGAACCTTAACACAAGACCATGTTGACATACTAGGACCTCTTC
 TGCTCAAACCTGGAATGCGGTTTTAGATATGTGTGCTTCATTAAGAAGTACTGCAAAATGGTATGAATGGACGTACCAT
 ATGGGTAGTGCTTTATTAGAAGATGAATTTACACCTTTGATGTTGTAGACAATGCTCAGGTGTTACTTTCCAAAGTGCA
 GTGAAAAGAACAATCAAGGGTACACACCACTGGTGTACTCACAATTTGACTTCACCTTTAGTTTTAGTCCAGAGTACTC
 AATGGTCTTTGTTCTTTTTTTGTATGAAAATGCCTTTTACCTTTGCTATGGGTATTATTGCTATGTCTGCTTTTGAATGA
 20 TGTTTTGCAACATAAGCATGCATTTCTCTGTTTTTTTTGTTACCTTCTCTGCCACTGTAGCTTATTTAATATGGTCTATA
 TGCTGCTAGTTGGGTGATGCGTATTATGACATGGTGGATATGGTTGATACTAGTTTGTCTGGTTTTAAGCTAAAAGACT
 GTGTTATGTATGCATCAGCTGTAGTGTACTAATCCTTATGACAGCAAGAACTGTGTATGATGATGGTGTAGGAGAGTG
 TGGACACTTATGAATGCTTGACACTCGTTTTATAAAGTTTATTATGGTAATGCTTTAGATCAAGCCATTTCCATGTGGGCTC
 TTATAATCTCTGTTACTTCTAACTACTCAGGTGTAGTTACAACCTGTCATGTTTTGGCCAGAGGTATTGTTTTATGTGTGT
 25 GAGTATTGCCCTATTTTCTCATAACTGGAATAACACTCAGTGTATAATGCTAGTTTATTGTTTCTTAGGCTATTTTTGACT
 TGTTACTTTGGCCTCTTTGTTTACTCAACCGCTACTTTAGACTGACTCTTGGTGTATGATTACTTAGTTTCTACACAGGA
 GTTTAGATATATGAATCACAGGGACTACTCCACCCAAGAATAGCATAGATGCCTTCAAACCTCAACATTAATTTGTTGGG
 TGTTGGTGGCAAACCTTGATCAAAGTAGCCACTGTACAGTCTAAAATGTCAGATGTAAAGTGCACATCAGTAGTCTTACT
 CTCAGTTTTGCAACAACCTCAGAGTAGAATCATCATCTAAATTTGGGGCTCAATGTGTCCAGTTACACAATGACATTTCTTA
 30 GCTAAAGATACTACTGAAGCCTTTGAAAAATGGTTTCACTACTTTCTGTTTTGCTTTCCATGCAGGGTGTGTAGACATAA
 ACAAGCTTTGTGAAGAAATGCTGGACAACAGGGCAACCTTACAAGCTATAGCCTCAGAGTTTGTTCCTTCCATCATATG
 CAGCTTTTGTACTGCTCAAGAAGCTTATGAGCAGGCTGTGCTAATGGTATTCTGAAGTTGTTCTTAAGAAAGTTGAAGA
 AGTCTTTGAATGTGGCTAAATCTGAATTTGACCGTGATGCAGCCATGCAACGTAAGTTGGAAAAGATGGCTGATCAAGCT
 ATGACCCAAATGTATAACAGGCTAGATCTGAGGACAAGAGGGCAAAGTTACTAGTGTATGCAGACAATGCTTTTCAC
 35 TATGCTTAGAAAGTTGATAATGATGCACTCAACAACATTATCAACAATGCAAGAGATGGTTGTGTTCCCTTGAACATAAT
 ACCTCTTACAACAGCAGCCAACTAATGGTGTGCATACCAGACTATAACACATATAAAAATACGTGTGATGGTACAACATT
 TACTTATGCATCAGCATTGTGGGAAATCCAACAGGTTGTAGATGCAGATAGTAAAATGTTCAACTTGTGAAATAGTAT
 GGACAATTCACCTAATTTAGCATGGCCTTTATTGTAACAGCTTTAAGGGCCAATTTCTGCTGTCAAATACAGAATAATGA
 40 GCTTAGTCTGTTGCACTACGACAGATGTCTTGCTGCCGTACTACACAACCTGCTTGCAGTGTGACAATGCGTTAGC
 TTACTACAACACAACAAAGGGAGGTAGGTTTGTACTTGCAGTGTATCCGATTTACAGGATTTGAAATGGGCTAGATTCCC
 TAAGAGTGATGGAAGTGGTACTATCTATACAGAAGTGAACCACTTGTAGGTTTGTACAGACACACCTAAAGGCTCTAA
 AGTGAAGTATTTATACTTTATTAAGGATTAACAACCTAAATAGAGGTATGGTACTTGGTAGTTTGTGCTGACAGTACG
 TCTACAAGCTGGTAATGCAACAGAAAGTGCCTGCCAATCAACTGTATTATCTTTCTGTGCTTTTGTGTAGATGCTGCTAAA
 45 GCTTACAAAGATTATCTAGCTAGTGGGGGACAACCAATCACTAATTGTGTTAAGATGTTGTGTACACACACTGGTACTGGT
 CAGGCAATAACAGTTACACCGGAAGCCAATATGGATCAAGAATCCTTTGGTGGTGCATCGTGTGTGCTGACTGCCGTTGC
 CACATAGATCATCAAATCCTAAAGGATTTTGTGACTTAAAAGGTAAGTATGTACAAATACCTACAACCTTGTGCTAATGAC
 CCTGTGGGTTTTACTTTAAAACACAGTCTGTACCGTCTGCGGTATGTGGAAAGTTTATGGCTGTAGTTGTGATCAACTC
 CGCGAACCCATGCTTCAGTCAGCTGATGCACAATCGTTTTTAAACGGGTTTGCAGGTGTAAGTGCAGCCCGTCTTACACCGT
 50 GCGGCACAGGCACTAGTACTGATGTCGTATACAGGGCTTTTACATCTACAATGATAAAGTAGCTGGTTTTGCTAAATTC
 TAAAAACTAATTGTTGTCGCTTCAAAGAAAAGGACGAAGATGACAATTAATTGATTTCTACTTTGTAGTTAAGAGACACA
 CTTTCTCTAACTACCAACATGAAGAAAACAATTTATAATTTACTTAAGGATTGTCCAGCTGTTGCTAAACATGACTTCTTTAA
 GTTTAGAATAGACGGTGACATGGTACCACATATATCACGTCAACGTCTTACTAAATACACAATGGCAGACCTCGTCTATGC
 TTTAAGGCATTTTGTGATGAAGTAATTTGTGACACATTAAGAAATACTTGTACATACAATTTGTGTGATGATGATTATTC
 AATAAAAAGGACTGGTATGATTTTGTAGAAAACCCAGATATATTACCGGTATACGCCAACTTAGGTGAACGTGTACGCCA
 55 AGCTTTGTTAAAACAGTACAATTTCTGTGATGCCATGCCAAATGCTGGTATTGTTGGTGTACTGACATTAGATAATCAAGA
 TCTCAATGGTAACTGGTATGATTTCCGGTGATTTTATACAAAACCCAGGAGTGGAGTTCCTGTTGTAGATTCTTATTAT

TCATTGTTAATGCCTATATTAACCTTGACCAGGGCTTAACTGCAGAGTCACATGTTGACACTGACTTAACAAAGCCTTACA
TTAAGTGGGATTTGTTAAAATATGACTTCACGGAAGAGAGGTTAAAACCTTTGACCCTATTTTAAAATATTGGGATCAGA
CATACCACCCAAATTGTGTTAACTGTTTGGATGACAGATGCATTCTGCATTGTGCAAACCTTAAATGTTTTATTCTCTACAGT
5 GTTCCACCTACAAGTTTTGGACCACTAGTGAGAAAAATATTTGTTGATGGTGTCCATTTGAGTTTCAACTGGATACCAC
TTCAGAGAGCTAGGTGTTGTACATAATCAGGATGTAACTTACATAGCTCTAGACTTAGTTTTAAGGAATTACTTGTGTAT
GCTGCTGACCCTGCTATGCACGCTGCTTCTGGTAATCTATTACTAGATAAACGCACTACGTGCTTTTCAGTAGCTGCACTTA
CTAACAAATGTTGCTTTTCAAACCTGTCAAACCCGTAATTTTAAACAAAGACTTCTATGACTTTGCTGTGTCTAAGGGTTTTCTT
AAGGAAGGAAGTTCTGTTGAATTAACAACTTCTTCTTTGCTCAGGATGGTAATGCTGCTATCAGCGATTATGACTACTAT
CGTTATAATCTACCAACAATGTGTGATATCAGACAACACTACTATTTGTAGTTGAAGTTGTTGATAAGTACTTTGATTGTTACG
10 ATGGTGGCTGTATTAATGCTAACCAAGTCATCGTCAACAACCTAGACAAATCAGCTGGTTTTCCATTTAATAAATGGGGTA
AGGCTAGACTTTATTATGATTCAATGAGTTATGAGGATCAAGATGCACTTTTCGCATATACAAAACGTAATGTCATCCCTAC
TATAACTCAAATGAATCTTAAGTATGCCATTAGTGCAAAGAATAGAGCTCGCACCGTAGCTGGTGTCTCTATCTGTAGTAC
TATGACCAATAGACAGTTTCATCAAAAATTATTGAAATCAATAGCCGCCACTAGAGGAGCTACTGTAGTAATTGGAACAA
GCAAATCTATGGTGGTTGGCACAAATGTTAAAACCTGTTTATAGTGATGTAGAAAACCTCACCTTATGGGTTGGGATT
15 ATCCTAAATGTGATAGAGCCATGCCTAACATGCTTAGAATTATGGCCTCACTTGTCTTCTGCTCGAAACATACAACGTGTTG
TAGCTTGTACACCGTTTTCTATAGATTAGCTAATGAGTGTGCTCAAGTATTGAGTGAAATGGTCATGTGTGGCGGTTCACT
ATATGTTAAACCAGGTGGAACTCATCAGGAGATGCCACAACCTGCTTATGCTAATAGTGTTTTTAACATTTGTCAAGCTGT
CACGGCCAATGTTAATGCACTTTTACTACTGATGGTAACAAAATTGCCGATAAGTATGTCCGCAATTTACAACACAGACTT
TATGAGTGTCTCTATAGAAATAGAGATGTTGACACAGACTTTGTGAATGAGTTTTACGCATATTTGCGTAAACATTTCTCAA
20 TGATGATACTCTCTGACGATGCTGTTGTGTGTTCAATAGCACTTATGCATCTCAAGGTCTAGTGGCTAGCATAAAGAACT
TTAAGTCAGTCTTTATTATCAAAAACAATGTTTTATGTCTGAAGCAAAAATGTTGGACTGAGACTGACCTTACTAAAGGACC
TCATGAATTTTGTCTCAACATACAATGCTAGTTAAACAGGGTGATGATTATGTGTACCTTCTTACCAGATCCATCAAGA
ATCCTAGGGGCCGGCTGTTTTGTAGATGATATCGTAAAAACAGATGGTACACTTATGATTGAACGGTTCGTGTCTTTAGCT
ATAGATGCTTACCCTTACTAAACATCCTAATCAGGAGTATGCTGATGCTTTTCATTTGACTTACAATACATAAGAAAAGC
25 TACATGATGAGTTAAACAGGACACATGTTAGACATGATTCTGTTATGCTTACTAATGATAACACTTCAAGGTATTGGGAAC
CTGAGTTTTATGAGGCTATGTACACACCGCATACAGTCTTACAGGCTGTTGGGGCTTGTGTTCTTTGCAATTCACAGACTTC
ATTAAGATGTGGTCTTGATACGTAGACCATTCTTATGTTGTAATGCTGTTACGACCATGTATATCAACATCACATAAA
TTAGTCTGTCTGTTAATCCGTATGTTTGAATGCTCCAGGTGTTGATGTCACAGATGTGACTCAACTTACTTAGGAGGTA
TGAGCTATTATTGTAATCACATAAAACCACCCATTAGTTTTCCATTGTGTGCTAATGGACAAGTTTTGGTTTTATAAAAA
30 TACATGTGTTGGTAGCGATAATGTTACTGACTTTAATGCAATTGCAACATGTGACTGGACAAATGCTGGTGATTACATTTT
AGCTAACACCTGTACTGAAAGACTCAAGCTTTTTGCAGCAGAAACGCTCAAAGCTACTGAGGAGACATTTAACTGTCTTA
TGGTATTGCTACTGTACGTGAAGTGTCTGTCTGACAGAGAATTACATCTTCATGGGAAGTTGGTAAACCTAGACCACCT
TAACCGAAATTATGCTTTACTGTTTATCGTGTAACTAAAAACAGTAAAGTACAAATAGGAGAGTACACCTTTGAAAAAGG
TGACTATGGTGATGCTGTTGTTTACCGAGGTACAACAACCTTACAATTAATGTTGGTGATTATTTTGTGCTGACATCATAT
35 ACAGTAATGCCATTAAGTGCACCTACTAGTGCACAAGAGCACTATGTTAGAATTACTGGCTTATACCCAACACTCAAT
ATCTCAGATGAGTTTTCTAGCAATGTTGCAAATTATCAAAGGTTGGTATGCAAAAAGTATTCTACTCCAGGGACCACCT
GGTACTGGTAAGAGTCATTTTGCTATTGGCTAGCTCTACTACCCTTCTGCTCGCATAGTGTATACAGCTTGTCTCATG
CCGCTGTTGATGCACTATGTGAGAAGGCATTAATAATTTGCCTATAGATAAATGTAGTAGAATTATACCTGCACGTGCTC
GTGTAGAGTGTGTTGATAAATCAAAGTGAATTCACATTAGAACAGTATGTCTTTTGTACTGTAAATGCATTGCCTGAGA
40 CGACAGCAGATATAGTTGCTTTGATGAAATTTCAATGGCCACAAATTAATGATTGAGTGTGTCAATGCCAGATTACGTG
CTAAGCACTATGTGACATTGGCGACCCTGCTCAATTACCTGCACCACGCACATTGCTAACTAAGGGCACACTAGAACCAG
AATATTTCAATTCAGTGTGTAGACTTATGAAAACCTAGGTCCAGACATGTTCTCGGAACCTGTGCGGCTGTCTCTGCTG
AAATTGTTGACACTGTGAGTGTCTTTGTTTATGATAATAAGCTTAAAGCACATAAAGACAAATCAGCTCAATGCTTTAAAA
TGTTTTATAAGGGTGTATCACGCATGATGTTTCATCTGCAATTAACAGGCCACAAATAGGCGTGGTAAGAGAATTCCTTA
45 CACGTAACCCTGCTTGAGAAAAGCTGTCTTTATTTACCTTATAAATTCACAGAATGCTGTAGCCTCAAAGATTTTGGGACT
ACCAACTCAAACCTGTTGATTCATCACAGGGCTCAGAATATGACTATGTCATATTTACTCAAACACTGAAACAGCTCACTCT
TGTAATGTAAACAGATTTAATGTTGCTATTACCAGAGCAAAGTAGGCATACTTTGCATAATGTCTGATAGAGACCTTTAT
GACAAGTTGCAATTTACAAGTCTTGAATTTCCACGTAGGAATGTGGCAACTTTACAAGCTGAAAATGTAACAGGACTCTTT
AAAGATTGTAGTAAGGTAATCACTGGGTTACATCCTACACAGGCACCTACACACCTCAGTGTGACACTAAATCAAACCT
50 GAAGGTTTATGTGTTGACATACTGGCATACTAAGGACATGACCTATAGAAGACTCATCTCTATGATGGGTTTTAAAATG
AATTATCAAGTTAATGTTACCCTAACATGTTTATCACCCGCGAAGAAGCTATAAGACATGTACGTGCATGGATTGGCTTC
GATGTCGAGGGGTGTCATGCTACTAGAGAAGCTGTTGGTACCAATTTACCTTTACAGCTAGTTTTTCTACAGGTGTTAAC
CTAGTTGCTGTACTACAGGTTATGTTGATACACCTAATAATACAGATTTTTCCAGAGTTAGTGCTAAACCACCGCTGGA
GATCAATTTAAACACCTCATACCCTTATGTACAAAAGACTTCTTGGAAATGTAGTGCATATAAAGATTGTACAAATGTTA
55 AGTGACACACTTAAAAATCTCTCTGACAGAGTCGATTTTGTCTTATGGGCACATGGCTTTGAGTTGACATCTATGAAGTATT

TTGTGAAAATAGGACCTGAGCGCACCTGTTGTCTATGTGATAGACGTGCCACATGCTTTTCCACTGCTTCAGACACTTATG
CCTGTTGGCATCATTCTATTGGATTTGATTACGTCTATAATCCGTTTATGATTGATGTTCAACAATGGGGTTTTACAGGTAA
CCTACAAAGCAACCATGATCTGTATTGTCAAGTCCATGGTAATGCACATGTAGCTAGTTGTGATGCAATCATGACTAGGTG
5 TCTAGCTGTCCACGAGTGCTTTGTTAAGCGTGTGACTGGACTATTGAATATCCTATAAATTGGTGATGAACTGAAGATTAA
TGCGGCTGTAGAAAAGGTTCAACACATGGTTGTTAAAGCTGCATTATTAGCAGACAAATTTCCAGTCTTCCACGACATTGG
TAACCCTAAAGCTATTAAGTGTGTACCTCAAGCTGATGTAGAATGGAAGTTCTATGATGCACAGCCTGTAGTGACAAAAGC
TTATAAAATAGAAGAATTATTCTATTCTTATGCCACACATTCTGACAAATTCACAGATGGTGTATGCCTATTTTGGAAATTGC
AATGTCGATAGATATCCTGCTAATTCCATTGTTGTAGATTTGACACTAGAGTGCTATCTAACCTTAACTTGCCTGGTTGTG
10 ATGGTGGCAGTTTGTATGTAAATAAACATGCATTCCACACACCAGCTTTTGATAAAAAGTGCTTTTGTAAATTTAAACAATT
ACCATTTTTCTATTACTCTGACAGTCCATGTGAGTCTCATGGAAAACAAGTAGTGTGATATAGATTATGTACCACTAAAG
TCTGCTACGTGTATAACACGTTGCAATTTAGGTGGTGTCTGTCTGTAGACATCATGCTAATGAGTACAGATTGTATCTCGAT
GCTTATAACATGATGATCTCAGCTGGCTTTAGCTTGTGGGTTTACAAACAATTTGATACTTATAACCTCTGGAACACTTTTA
CAAGACTTCAGAGTTTAGAAAATGTGGCTTTAATGTTGTAATAAGGGACACTTTGATGGACAACAGGGTGAAGTACCA
15 GTTTCTATCATTAACTACTGTTTACACAAAAGTTGATGGTGTGATGTAGAATTGTTTAAAATAAAACAACATTACCTG
TTAATGTAGCATTGAGCTTTGGGCTAAGCGCAACATTAACCAGTACCAGAGGTGAAAATACTCAATAATTTGGGTGTG
GACATTGCTGCTAACTGTGATCTGGGACTACAAAAGAGATGCTCCAGCACATATATCTACTATTGGTGTGTTGTTCTATG
ACTGACATAGCCAAGAAACCAACTGAAACGATTTGTGCACCCTACTGTCTTTTTGATGGTAGAGTTGATGGTCAAGTA
GACTTATTTAGAAATGCCCGTAATGGTGTCTTATTACAGAAGGTAGTGTAAAGGTTTACAACCATCTGTAGGTCCAAA
20 CAAGCTAGTCTTAATGGAGTCACATTAATTGGAGAAGCCGTAACAAACACAGTTCAATTATTATAAGAAAGTTGATGGTGT
GTCCAACAATTACTGAACTTACTTTACTCAGAGTAGAAATTTACAAGAAATTAACCCAGGAGTCAATGGAAATTGAT
TTCTTAGAATTAGCTATGGATGAATTCATTGAACGGTATAAATTAGAAGGCTATGCCTTGAACATATCGTTTATGGAGAT
TTTAGTCATAGTCAGTTAGGTGGTTACATCTACTGATTGGACTAGCTAAACGTTTTAAGGAATCACCTTTGAATTAGAAG
ATTTTATCCTATGGACAGTACAGTTAAAACTATTTACATAACAGATGCGCAAACAGGTTTCAATGAGTGTGTGTTCTGT
25 TATTGATTTACTTGTGATGATTTTGTGAAATAATAAAATCCCAAGATTTATCTGTAGTTTCAAGGTTGCAAAAGTGACT
ATTGACTATACAGAAATTTCAATATGCTTTGGTGTAAAGATGGCCATGTAGAAAACATTTTACCCAAAATTACAATCTAGTC
AAGCGTGCAACCGGGTGTGCTATGCCTAATCTTTACAAAATGCAAAGAATGCTATTAGAAAAGTGTGACCTTCAAAT
ATGGTGATAGTGCAACATTACCTAAAGGCATAATGATGAATGTCGCAAAATATACTCAACTGTGTCAATATTTAAACACAT
TAACATTAGCTGTACCCTATAATATGAGAGTTATACATTTTGGTGTGTTCTGATAAAGGAGTTGCACCAGGTACAGCTG
30 TTTAAGACAGTGGTTGCCTACGGGTACGCTGCTTGTGATTGATCTTAATGACTTTGCTCTGATGCAGATTCACTTT
GATTGGTGATTGTGCAACTGTACATACAGCTAATAAATGGGATCTCATTATTAGTGATATGTACGACCCTAAGACTAAAA
TGTTACAAAAGAAAATGACTCTAAAGAGGGTTTTTCACTTACATTTGTGGGTTTATACAACAAAAGCTAGCTCTTGGAGG
TTCCGTGGCTATAAAGATAACAGAACATTCTTGAATGCTGATCTTTATAAGCTCATGGGACACTTCGCATGGTGGACAGC
CTTGTACTAATGTGAATGCGTCATCATCTGAAGCATTTTAATTGGATGTAATTATCTTGGCAAACCACGGAACAAATA
35 GATGGTTATGTCATGCATGCAAATTACATATTTGGAGGAATACAAATCCAATTCAGTTGCTTCTCTATTCTTTATTTGACAT
GAGTAAATTTCCCTTAAATTAAGGGGTACTGCTGTTATGTCTTTAAAAGAAGGTCAAATCAATGATATGATTTTATCTCTT
CTTAGTAAAGGTAGACTTATAATTAGAGAAAACAACAGAGTTGTTATTTCTAGTGATGTTCTTGTAAACAATAAACGAAC
AATGTTTGTCTTTCTGTTTTATTGCCACTAGTCTCTAGTCAGTGTGTTAATCTTACAACCAAGAACTCAATACCCCTGCAT
ACACTAATCTTTCACACGTGGTGTATTACCCTGACAAAGTTTTCAGATCCTCAGTTTTACATTCAACTCAGGACTTGTC
TTACCTTTCTTTCCAATGTTACTTGGTTCCATGCTATACATGTCTCTGGGACCAATGGTACTAAGAGGTTTGATAACCCTGT
40 CCTACCATTTAATGATGGTGTGTTTTTTGCTTCCACTGAGAAGTCTAACATAATAAGAGGCTGGATTTTGGTACTACTTTA
GATTCGAAGACCCAGTCCCTACTTATTGTTAATAACGCTACTAATGTTGTTAATAAAGTCTGTGAATTTCAATTTTGAATG
ATCCATTTTGGGTGTTTATTACCACAAAAACAACAAAAGTTGGATGGAAAGTGAGTTCAGAGTTTATTCTAGTGCGAATA
ATTGCACTTTTGAATATGTCTCTCAGCCTTTTCTTATGGACCTGAAGGAAAACAGGGTAAATTCAAAAATCTTAGGGAATT
45 TGTGTTAAGAATATTGATGGTTATTTAAAATATATTCTAAGCACACGCCTATTAATTTAGTGCCTGATCTCCCTCAGGGT
TTTTCGGCTTAGAACCATTGGTAGATTTGCCAATAGGTATTAACATCACTAGGTTTCAAACCTTACTTGTCTTACATAGAA
GTTATTTGACTCCTGGTGATTCTTCTCAGGTTGGACAGCTGGTGTGCTGACGCTTATTATGTGGGTTATCTTCAACCTAGGAC
TTTTCTATTAATAATAATGAAAATGGAACCATTACAGATGCTGTAGACTGTGCACTTGACCCTCTCTCAGAAAACAAAGTG
TACGTTGAAATCCTTCACTGTAGAAAAAGGAATCTACAACTTCTAACTTTAGAGTCCAACCAACAGAATCTATTGTTAGA
50 TTTCTAATATTACAACTGTGCCCCTTTGGTGAAGTTTTAACGCCACCAGATTTGCATCTGTTTATGCTTGGAAACAGGA
AGAGAATCAGCAACTGTGTTGCTGATTATCTTCTATATAATTCCGCATCATTTTCCACTTTTAAAGTGTATGGAGTGTCT
CCTACTAAATTAATGATCTCTGCTTACTAATGTCTATGCAGATTCATTTGTAATTAGAGGTGATGAAGTCAACAAATCG
CTCCAGGGCAAACCTGGAAAGATTGCTGATTATAATTATAAATTACCAGATGATTTTACAGGCTGCGTTATAGCTTGGAAAT
CTAACAATCTTGATTCTAAGGTTGGTGGTAATTATAATTACCTGTATAGATTTTAGGAAGTCAATCTCAAACCTTTTGA
55 GAGAGATATTTCAACTGAAATCTATCAGGCCGTAGCACACCTGTAATGGTGTGAAAGGTTTTAATGTTACTTTCTTTA
CAATCATATGGTTTCAACCCACTAATGGTGTGGTTACCAACCATACAGAGTAGTAGTACTTTCTTTTGAACCTTCTACATG

CACCAGCAACTGTTTGTGGACCTAAAAAGTCTACTAATTTGGTTAAAAACAAAATGTGTCAATTTCAACTTCAATGGTTTAAAC
AGGCACAGGTGTTCTTACTGAGTCTAACAAAAAGTTTCTGCCCTTCCAACAATTTGGCAGAGACATTGCTGACACTACTGA
TGCTGTCCGTGATCCACAGACACTTGAGATTCTTGACATTACACCATGTTCTTTTGGTGGTGTGACAGTGTATAACACCAGGA
5 ACAAATACTTCTAACAGGTTGCTGTTCTTATCAGGATGTTAACTGCACAGAAGTCCCTGTTGCTATTCATGCAGATCAAC
TACTCTACTTGGCGTGTATTATTCTACAGTTCTAATGTTTTTCAAACACGTGCAGGCTGTTAATAGGGGCTGAACATGT
CAACAACATCATGAGTGTGACATACCCATTGGTGCAGGTATATGCGCTAGTTATCAGACTCAGACTAATTCTCCTCGGCG
GGCACGTAGTGTAGCTAGTCAATCCATCATTGCCTACACTATGTCACCTGGTGCAGAAAATTGAGTTGCTTACTCTAATAAC
TCTATTGCCATACCCACAAATTTTACTATTAGTGTACCACAGAAAATTCTACCAGTGTCTATGACCAAGACATCAGTAGATT
10 GTACAATGTACATTTGTGGTGAATCAACTGAATGCAGCAATCTTTTGTGCAATATGGCAGTTTTTGTACACAATTAACCGG
TGCTTTAACTGGAATAGCTGTTGAACAAGACAAAAACACCAAGAAGTTTTTGCACAAGTCAAACAAATTTACAAAACACC
ACCAATTAAGATTTTGGTGGTTTTAATTTTTTCAAAATATTACCAGATCCATCAAACCAAGCAAGAGGTCAATTTATTGAA
GATCTACTTTTCAACAAAGTGACACTTGCAGATGCTGGCTTCATCAAACAATATGGTGAATTGCCTTGGTGATATTGCTGCTA
GAGACCTCATTTGTGCACAAAAGTTTAAACGGCCTTACTGTTTTGCCACCTTTGCTCACAGATGAAATGATTGCTCAATACAC
15 TTCTGCACTGTTAGCGGGTACAATCACTTCTGGTTGGACCTTTGGTGCAGGTGCTGCATTACAAATACCATTGCTATGCA
AATGGCTTATAGGTTTAAATGGTATTGGAGTTACACAGAATGTTCTCTATGAGAACCAAAAATTGATTGCCAACCAATTTAA
TAGTGCTATTGGCAAAATCAAGACTCACTTCTTCCACAGCAAGTGCACCTGGAAAATTCAAGATGTGGTCAACCAAAA
TGCACAAGCTTTAAACACGCTTGTAAACAACCTTAGCTCCAATTTTGGTGCATTTCAAGTGTTTAAATGATATCCTTTTAC
GCTTTGACAAAGTTGAGGCTGAAGTGCAAAATGATAGGTTGATCACAGGCAGACTTCAAAGTTTGCAGACATATGTGACT
20 CAACAATTAATTAGAGCTGCAGAAATCAGAGCTTCTGCTAATCTTGTGCTACTAAAATGTCAGAGTGTGACTTGGACAA
TCAAAAAGAGTTGATTTTTGTGGAAAGGGCTATCATCTTATGTCCTTCCCTCAGTCAGCACCTCATGGTGTAGTCTTCTTGC
ATGTGACTTATGTCCTGCACAAGAAAAGAACTTCACAACTGCTCCTGCCATTTGTCATGATGGAAAAGCACACTTCTCCTC
GTGAAGGTGCTTTGTTTCAAATGGCACACACTGGTTTGAACACAAAGGAATTTTTATGAACCACAAATCATTACTACAG
ACAACACATTTGTGCTGTTAACTGTGATGTTGTAATAGGAATTGCAACAACACAGTTTATGATCCTTTGCAACCTGAATT
25 AGACTCATTCAAGGAGGAGTTAGATAAATATTTAAGAATCATAACATCACCAGATGTTGATTTAGGTGACATCTCTGGCAT
TAATGCTCAGTTGTAACATTCAAAAAGAAATTGACCGCTCAATGAGGTTGCCAAGAAATTTAAATGAATCTCTCATCGA
TCTCCAAGAACTGGAAAGTATGAGCAGTATATAAAATGGCCATGGTACATTTGGCTAGGTTTTATAGCTGGCTTGATTGC
CATAGTAATGGTGACAATATGCTTTGCTGTATGACCAGTTGCTGTAGTTGTCTCAAGGGCTGTTGTTCTGTGGATCCTGC
TGCAAATTTGATGAAGACGACTCTGAGCCAGTCTCAAAGGAGTCAAATTACATTACACATAAACGAACCTTATGGATTTGT
30 TTATGAGAATCTTCACAATTGGAAGTGAACCTTTGAAGCAAGGTGAAATCAAGGATGCTACTCCTCAGATTTTTGTTGCGG
CTACTGCAACGATACCGATACAAGCCTCACTCCCTTTCGGATGGCTTATTGTTGGCGTTGCACTTCTGCTGTTTTTTCAGAG
CGCTTCCAAAATCATAACCCTCAAAAAGAGATGGCAACTAGCACTCTCAAAGGGTGTCACTTTGTTTGAACCTGCTGTT
GTTGTTTGAACAGTTTACTCACACCTTTTCTGCTGTTGCTGCTGGCCTTGAAGCCCCTTTCTCTATCTTTATGCTTTAGTCTA
CTTCTTGCAAGATATAAATTTGTAAGAATAATAATGAGGCTTTGGCTTTGCTGGAAATGCCGTTCCAAAACCCATTACTT
35 TATGATGCCAATATTTTCTTGTGGCATACTAATTGTTACGACTATTGTATACCTTACAATAGTGAACCTTCTCAATTGT
CATTACTCAGGTGATGGCACAACAAGTCTAATTTCTGAACATGACTACCAGATTGGTGGTTATACTGAAAAATGGGAATC
TGGAGTAAAAGACTGTGTTGTATTACACAGTTACTTCACTTCACTTCACTTCACTTCACTTCACTTCACTTCACTTCACTT
ACTGGTGTGAACATGTTACCTTCTTCACTACAATAAAATGTTGATGAGCCTGAAGAATGTTCAAAATTCACACAATCG
ACGTTTCACTCCGGAGTTGTTAATCCAGTAATGGAACCAATTTATGATGAACCGACGACGACTACTAGCGTGCCTTTGTAAG
40 CACAAGCTGATGAGTACGAACCTTATGTAACCTTCTTCACTACAATAAAATGTTGATGAGCCTGAAGAATGTTCAAAATTCACACAATCG
TTCTTGTCTTTCGTTGATTCTTGTAGTTACACTAGCCATCCTTACTGCGCTTCGATTGTGTGCGTACTGCTGCAATATTGTT
AACGTGAGTCTTGTAAAACCTTCTTTTTACGTTTACTCTCGTGTAAAATCTGAATCTTCTAGAGTTCCTGATCTTCTGGT
CTAAACGAACATAAATATTATATTAGTTTTTCTGTTTGGAACTTTAATTTTAGCCATGGCAGATTCCAACGGTACTATTACCGT
45 TGAAGAGCTTAAAAGCTCCTTGAACAATGGAACCTAGTAATAGGTTTCTATTCTTACATGGATTTGTCTTCTACAATTT
GCCTATGCCAACAGGAATAGGTTTTGTATATAATTAAGTTAATTTTCTCTGGCTGTTATGGCCAGTAACTTTAGCTTGT
TTGTGCTTGTGCTGTTTACAGAATAAATGGATCACCGGTGGAATTGCTATCGCAATGGCTTGTCTTGTAGGCTTGATGT
GGCTCAGCTACTTCACTTCTTTCAGACTGTTTGCAGTACGCGTTCCATGTGGTCATTCAATCCAGAAAATAACATTCT
TCTCAACGTGCCACTCCATGGCACTATTCTGACCAGACCGCTTCTAGAAAAGTGAACCTCGAATCGGAGCTGTGATCCTTCCG
TGGACATCTTCTGATTGCTGGACACCATCTAGGACGCTGTGACATCAAGGACCTGCCAAAAGAAATCACTGTTGCTACATC
50 ACGAACGCTTCTTATTACAAATTTGGGAGCTTGCAGCGTGTAGCAGGTGACTCAGGTTTTGCTGCATACAGTGCCTACAG
GATTGGCAACTATAAATTAACACAGACCATTCCAGTAGCAGTGACAATATTGCTTTGCTTGTACAGTAAGTGACAACAGA
TGTTTCATCTCGTTGACTTTCAGGTTACTATAGCAGAGATATTACTAATTATTATGAGGACTTTTAAAGTTTCCATTTGGAAT
CTTGATTACATCATAAACCTCATAATTAATAAATTTTCTAAGTCACTAACTGAGAATAAATATTCTCAATTAGATGAAGAGC
AACCAATGGAGATTGATTAACGAACATGAAAATTTATTCTTTTCTGGCACTGATAACACTCGTACTTGTGAGCTTTATCA
55 CTACCAAGAGTGTGTTAGAGGTACAACAGTACTTTTAAAAGAACCTTGTCTTCTGGAACATACGAGGGCAATTCACCATT
TCATCCTCTAGCTGATAACAAATTTGCACTGACTTGTCTTGTAGCACTCAATTTGCTTTTGTCTGCTGACGCGTAAAAAC

GTCTATCAGTTACGTGCCAGATCAGTTTCACCTAAACTGTTTCATCAGACAAGAGGAAGTTCAAGAACTTTACTCTCCAATTT
TTCTTATTGTTGCGGCAATAGTGTTTATAACACTTTGCTTCACACTCAAAAGAAAGACAGAATGATTGAACTTTCATTAATT
GACTTCTATTTGTGCTTTTTAGCCTTCTGCTATTCTTGTTTTAAATTAGCTTATTATCTTTTGGTTCTCACTTGAAGTCAA
5 GATCATAATGAACTTGTACGCCTAACGAACATGAAATTTCTGTTTTCTAGGAATCATCAAACTGTAGCTGCATTTCC
ACCAAGAATGTAGTTTACAGTCATGTAACATCAACCATATGTAGTTGATGACCCGTGTCTTATTCACTTCTATTCTAA
ATGGTATATTAGAGTAGGAGCTAGAAAATCAGCACCTTAAATTGAATTGTGCGTGGATGAGGCTGGTTCTAAATCACCCA
TTCAGTACATCGATATCGGTAATTATAAGTTTCTGTTTACCTTTTACAATTAATTGCCAGGAACCTAAATGGGTAGTCTT
GTAGTGCGTTGTTGTTCTATGAAGACTTTTTAGAGTATCATGACGTTCTGTTGTTTTAGATTTCACTAAACGAACAAAC
TAAATGTCTGATAATGGACCCCAAAATCAGCGAAATGCACCCCGCATTACGTTTGGTGGACCCTCAGATTCAACTGGCA
10 GTAACCAGAATGGAGAACGCAGTGGGGCGCGATCAAAACAACGTCGGCCCAAGGTTTACCCAATAATACTGCGTCTTG
GTTCCACCGCTCTCACTCAACATGGCAAGGAAGACCTTAAATTCCTCGAGGACAAGGCGTTCCAATTAACACCAATAGCAG
TCCAGATGACCAAAATGGCTACTACCGAAGAGCTACCAAGACGAATTCGTGGTGGTACGGTAAAATGAAAGATCTCAGTC
CAAGATGGTATTTCTACTACCTAGGAACTGGGCCAGAAGCTGGACTTCCCTATGGTGCTAACAAAGACGGCATCATATGG
GTTGCAACTGAGGGAGCCTTGAATACACAAAAGATCACATTGGCACCCGCAATCCTGCTAACAAATGCTGCAATCGTGCT
15 ACAACTTCTCAAGGAACAACATTGCCAAAAGGCTTCTACGCAGAAGGGAGCAGAGGCGGCAGTCAAGCCTTCTCTCGTT
CCTCATCAGTAGTCGCAACAGTTCAAGAAATCAACTCCAGGCAGCAGTAGGGGAACTTCTCCTGCTAGAATGGCTGGC
AATGGCGGTGATGCTGCTTGTCTTGTCTGCTGCTGACAGATTGAACCAGCTTGAGAGCAAAATGTCTGGTAAAGGCCA
ACAACAACAAGGCCAAACTGTACTAAGAAATCTGCTGCTGAGGCTTCTAAGAAAGCCTCGGCAAAAACGTAAGTCCACTA
AAGCATAAATGTAACACAAGCTTTTCGGCAGACGTGGTCCAGAACAACCCAAGGAAATTTTGGGGACCAGGAACTAATC
20 AGACAAGGAACTGATTACAAACATTGGCCGCAATTCACAATTTGCCCCAGCGCTTACGCGTTCTCGGAATGTCGCGC
ATTGGCATGGAAGTACACCTTCGGGAACGTGGTTGACCTACACAGGTGCCATCAAATTGGATGACAAAGATCCAAATTT
CAAAGATCAAGTCAATTTGCTGAATAAGCATATTGACGCATACAAAACATTCACCAACAGAGCCTAAAAAGGACAAAA
AGAAGAAGGCTGATGAACTCAAGCCTTACCGCAGAGACAGAAGAAACAGCAAAGTGTACTTCTCTCTGCTGCAGAT
TTGGATGATTTCTCAAACAATTGCAACAATCCATGAGCAGTGTGACTCAACTCAGGCCTAAACTCATGCAGACCACACA
25 AGGCAGATGGGCTATATAACGTTTTTCGCTTTTCCGTTTACGATATATAGTCTACTTGTGCAGAATGAATCTCGTAACT
ACATAGCACAAAGTAGATGTAGTTAACTTAACTCACATAGCAATCTTAAATCAGTGTGTAACATTAGGGAGGACTTGAAA
GAGCCACCACATTTTACCGAGGCCACGCGGAGTACGATCGAGTGTACAGTGAACAATGCTAGGGAGAGCTGCCTATAT
GGAAGAGCCCTAATGTGAAAAATAATTTAGTAGTGCTATCCCATGTGATTTAATAGCTTCTAGGAGAATGACAAAA

30 SEQ ID NO: 13

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

MESLVPGFNEKTHVQLSLPVLQVRDVLVRGFGDSVEEVLSEARQHLDKGTGCLVEVEKGVLPQLEQPVYFIKRS DARTAPHGH
VMVELVAELEGIQYGRSGETLGVLPVHVEIPVAYRKVLLRNKNGKAGGHSYGADLKSFDLGDELGTDPEYDFQENWNTKH
35 SSGVTRELMRELNGGAYTRYVDNFCGPDGYPLECIKDLLARAGKASCTLSEQLDFIDTKRGVYCCREHEHEIAWYTERSEKSYE
LQTPFEIKLAKKFDTFNGECPNFVPLNSIIKTIQPRVEKKKLDGFMGRIRSVYPVASPNECNQMCLSTLMKCDHCGETS WQTG
DFVKATCEFCGTENLTKEGATTCGYLPQNAVVKIYCPACHNSEVGPESHSLAEYHNESGLKILRKGGRTIAFGGCVFSYV GCHNK
CAYWVPRASANIGNHTGVVGESEGLNDNLEILQKEKVNINIVGDFKLNEEIAILASFSASTSAFVETVKGLDYKAFKQIVESC
GNFKVTKGKAKKGAWNIGEQQSILSPLYAFASEAARVRSIFSRTLETAQNSVRVLQKAAITILDGISQYSLRLIDAMMFTSDLAT
40 NNLVVMAYITGGVVQLTSQWLTNIFGTVYEKLPVLDWLEEKFEKGEVFLRDGWEIVKFISTCACEIVGGQIVTCAKEIKESVQT
FFKLVNKFALCADSIIIGGAKLALNLGETFVTHSKGLYRKC VKSREETGLLMLPKAPKEIIFLEGETLPTEVLTEEVLKTDGLQPL
EQPTSEAVEAPLVGTPVCINGLMLLEIKDTEKYCALAPNMMVTNNTFLKGGAPTKVTFGDDTVIEVQGYKSVNITFELDERIDK
VLNEKCSAYTVELGTEVNEFACVVADAVIKTLQPVSELLTPLGIDLDEWSMATYYLFDSEGEFKLASHMYCSFYPPDEDEEEGDC
45 EEEFEPSTQYEGTEDDYQGKPLEFGATSAAALQPEEEQEEDWLDDDSQQTVGQQDGS EDNQTTTIQTIVEVQPQLEMELTP
VVQTIEVNSFSGYLKLTDNVYIKNADIVEEAKKVPTVVVNAANVYLKHGGGVAGALNKATNNAMQVESDDYIATNGLPKVG
GSCVLSGHNLA KHCHLVVGNPNVNGEDIQLLKSAYENFNQHEVLLAPLLSAGIFGADPIHSLRVCVDTVRTNVYLVAFDKNLYD
KLVSSFLEMKSEKQVEQKIAEIPKEEVKPFITESKPSVEQRKQDDKIKACVEEVTTLLEETKFLTENLLYIDINGNLHPDSATLVSD
IDITFLKKDAPYIVGDVVQEGVLTAVVIPTKKA GGTTEMLAKALRKVPTDNYITTYPGQGLNGYTVEEAKTVLKKCKSAFYILPSIIS
NEKQEILGTVSWNLREMLAHAETRKLMPVCVETKAI VSTIQRKYKGIQIEGVVDYGARFYFYSKTTVASLINTLNDLNETLVT
50 MPLGYVTHGLNLEEAARYMRSLKVPATVSVSSPDAVTAYNGYLTSSSKTPEEHFIETISLAGSYKDWSSYSGQSTQLGIEFLKRGD
KSVYYTNSPTTFHLDGEVITFDNLKTLLSREVRTIKVFTVDNINLHTQVVDMSMTYGGQFGPTYLDGADVTKIKPHNSHEGKT
FYVLPNDLDRVEAFEYHHTDPSFLGRYMSALNHTKKWKYPQVNGLTSIKWADNNCYLATALTLQIQLKFNPPALQDAYYR
ARAGEAANFCALILAYCNKTVGELGDVRETMSYLFQHANLDSCKRVLNVVCKTCGQQQTTLKGV EAVMYMGTLSEYQFKKGV
QIPCTCGKQATKYLVQQESPFVMMSAPPAQYELKHGFTFCASEYTGNYQCGHYKHITSKETLYCIDGALLTKSSEYKGPITDVFY
55 KENSYTTTIKPVYKLDGVVCTEIDPKLDNYYKKNDSYFTEQPIDLVPNQYPNASFDNFKFVCDNIKFADDLNLQTYKPKPASRE

LKVTFPDLNGDVVAIDYKHYTPSFKKGAKLLHKPIVWHVNNATNKATYKPNWTCIRCLWSTKPVETSNSFDVLKSEDAQGM
NLACEDLKPVSEEVVENPTIQKDVLECNVKTTEVVGDIILKANNLSLKITEEVGHTDLMMAAYVDNSSLTIKKNELSRVGLGLKTLAT
HGLAAVNSVPWDTIANYAKPFLNKVVSTTTNIVTRCLNRVCTNYMPYFFTLQLCTFTRSTNSRIKASMPPTIAKNTVKS
5 CLEASFNYLKNPNSFKLINIIWFLLLSVCLGSLIYSTAALGVLMNSLGMPSYCTGYREGYLNSTNVTIATYCTGSIPCS
DTPSPLETIQITISSFKWDLTAFGLVAEWFLAYILFRFFVYVGLAAIMQLFFSYFAVHFISNSWLMWLIINLVQMAPISAMV
10 IFFASFYVWKSYPVHVVDGCSNSTCMMCYKRNRRATRVECTTIVNGVRRSFYVYANGGKGFCKLHNWNCVNDTFCAGSTFIS
DEVARDLSLQFKRPINPTDQSSYIVDSVTVKNGSIHLYFDKAGQKTYERHLSHFVNLNLRANNTKGLSPINVIVFDGKSKCEES
SAKSASVYYSQMLMCQPILLDQALVSDVGDSDAEVAVKMFDAVYVNTFSSTFNVPMEKLTAVATAEAEALAKNVSLDNVSTFISAA
RQGFVDSVETKDVVECLKLSHQSDIEVTGDCSNMYMLTYNKVENMTPRDLGACIDCSARHINAQVAKSHNIALIWNVVKDFM
15 SLSEQLRKQIRSAAKNNLPFKLTCAATTRQVNVVTTKIALKGGKIVNWLKQLIKVTLVFLVAAIFYLITPVHVMKHTDFSS
GYKAIDGGVTRDIASDTDFANKHADFDWFSQRGGSYVNDKACPLIAAVITREVGFFVPLPGTILRTTNGDFLHFLPRVFS
GNICYTPSKLIEYDFATSACVLAEECTIFKIDASGKPVYCYDTNVLEGSVAYESLRPDTRYVLMDSIIQFPNTYLEGSRVVT
DSEYCRHGTCESEAGVCVSTSGRWVLLNNDYRSLPGVFCGVDAVNLLTNMFTPLIQPIGALDISASIVAGGIVAVVTCLAY
10 MRFRRAFGEYSHVAFNTLLFLMSFTVCLTPVYSFLPGVYSVIYLYLTYLTDVDFLAHIQWVMVMTPLVPFWITIAIIC
HFYWFSSNYLKRRVVFNGVSFSTFEAAALCTFLLNKEMYLKLRSVLLPLTQYNYRLALYNYKYFSGAMDTSYREAAACCH
ALNDFSNSGSDVLYQPPQTSITSAVLQSGFRKMAFSPGKVEGCMVQVTCGTTTLNGLWLDDVVYCPRHVICTSEDMLNPN
15 DLLIRKSNHNFLVQAGNVQLRVIGHSMQNCVLLKVDVTANPKTPKYKRVRIQPGQTFVSLACYNGSPSGVYQCAMRPNFTI
SFLNGSCGSVGNIDYDCVSFCYMHMELPTGVHAGTDLEGNFYGPFVDRQTAQAAGTDTTITVNVLAWLYAAVINGDRWF
LNRFTTLLNDFNLVAMKYNIEPLTQDHVDILGPLSAQTGIAVLDMCASLKELLQNGMNGRTILGSALLEDEFTPFVVRQCSG
20 TFQSAVKRTIKGTHHLLTILTSLLVLVQSTQWSLFFLYENAFLPFAMGIIAMSAFAMMFVKHKAFLCLFLLPLSATVAYFN
MVYMPASWVMRIMTWLDMVDTLSLGFKLKDCVMYASAVLLILMTARTVYDDGARRVWTLMNVLTLVYKVVYGNALDQA
ISMWALIISVTSNYSVVTVMFLARGIVFMCVEYCPFFITGNTLQCMILVYCFGLYFCTCYFGLFCLLNRYFRLLTGVYDYL
QEFMYMNSQGLLPPKNSIDAFKLNKLLGVGGKPCIKVATVQSKMSDVKCTSVLLSVLQQLRVESSEKLAQCVQLHNDILLA
25 KDTTEAFEKMSVLLSVLLSMQGAVDINKLCEEMLDNRATLQAIASEFSSLPYAAAFATAQEAQEYQAVANGDSEVLLKLLKSLN
VAKSEFDRDAAMQRKLEKMAQAMTQMYQARSEDKRAKVTSAMQTMFTMLRKLNDALNIIINNARDGCVPLNIIPLT
TAAKLMVVIPDYNTRYKNTCDGTTFTYASALWEIQVVDADSKIVQLSEISMDNSPNLAWPLIVTALRANSVVKLQNNELSP
RQMSCAAGTTQACTDDNALAYYNTTKGGRFVLLALLSDQLKWARFPKSDGTGTIYTELEPPCRFVTDTPKPKVKYLYFIK
30 LNNLNRGMVLGSLAATVRLQAGNATEVPANSTVLSFCFAVDAAKAYKDYLASGGQPITNCVKMLCTHTGTGQAITVPEAN
MDQESFGGASCCLYCRCHIDHPNPKGFCDLKGKYVQIPTTCANDPVGFTLKNVCTVCGMWWKGYGCSCDQLREPLQSDA
QSFLNGFAV

SEQ ID NO: 14

>Белок\S_Human\2019-nCoV (Sprotein_hCoV19FranceIDF0372isI2020)

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLP
35 FNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSTQSLIVNNATNVVIVKCEFCQFCNDPFLGVYVYHKNKSWMESEFRVYSSANNCTFEY
VSQPFLMDLEGGKQGNFKNLREFVFNIDGYFKIYKHTPINLVRDLPPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLALHRSYLT
WTAGAAAYVGYLQPRFTLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTLSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFN
40 ATRFASVYAWNRKRISNCVADYSFLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNLCFTNVYADSFVIRGDEVQRVAPGQTKIADYNYKLPDD
FTGCVIAWNSNNLDSKVGNYNYLRLFRKSNLKPFERDISTEIQAGSTPCNGVEGFNCFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVV
LSFELLHAPATVCGPKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQGFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSF
45 TPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAEHVNSYECDIPIGAGICASYQTQ
RRARSVASQSIIAYTMSLGAENSVAYSNSIAIPTNFTISVTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECNSLLQYGSFCTQLNRALT
GIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSPKSKRSFIEDLLFNKVTLDAGFIKQYGDCLGDIAARDL
50 NGLTVLPLLTDEMIQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQAMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQD
STASALGKLQDVVNQNAQALNLTVKQLSSNFGAISSVLDILSRLDKVEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRAS
ATKMSECVLQSKRVDFCGKGYHLMSPQSAHPGVVFLHVTYVPAQEKNFHTTAPAICHGDKAHFPREGVFSNGTHWVFTQ
55 RNFYEPQIITDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDQYFKNHTSPDVLGDISGINASVNIQKEIDRLNEVAK
LNESLIDLQELGKYEYQIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMTIMLCCMTSCCCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVLKGVKLYHT

SEQ ID NO: 15

>hCoV-19/Austria/CeMM0360/2020|EPI_ISL_438123|2020-04-05

NN
TAAATCTGTGTGGCTGTCACTCGGCTGCATGCTTAGTGCACTCACGCAGTATAATTAATAACTAATTACTGCGTTGACA
55 GGACACGAGTAACTCGTCTATCTTCTGAGGCTGCTTACGGTTTCGTCCTGTTGCAGCCGATCATCAGCACATCTAGGTT
TTGTCGGGTGTGACCGAAAAGGTAAGATGGAGAGCCTGTCCCTGTTTCAACGAGAAAAACACACGTCCAACCTCAGTTTG

CCTGTTTTACAGTTTCGCGACGTGCTCGTACGTGGCTTTGGAGACTCCGTGGAGGAGGTCTTATCAGAGGCACGTCAACA
TCTTAAAGATGGCACTTGTGGCTTAGTAGAAGTTGAAAAAGGCGTTTTGCCTCAACTTGAACAGCCCTATGTGTTATCAA
ACGTTTCGGATGCTCGAACTGCACCTCATGGTCATGTTATGTTGAGCTGGTAGCAGAACTCGAAGGCATTACGTACGGTC
GTAGTGGTGAGACACTTGGTGTCTTGTCCCTCATGTGGGCGAAATACCAAGTGGCTTACCGCAAGTTCTTCTTCGTAAGA
5 ACGGTAATAAAGGAGCTGGTGGCCATAGTTACGGCGCCGATCTAAAGTCATTTGACTTAGGCGACGAGCTTGGCACTGAT
CCTTATGAAGATTTTCAAGAAAACCTGGAACACTAAACATAGCAGTGGTGTACCCGTGAACTCATGCGTGAGCTTAACGG
AGGGGCATACACTCGCTATGTGCATAACAACCTCTGTGGCCCTGATGGCTACCCTCTGAGTGCATTAAGACCTTCTAGC
ACGTGCTGGTAAAGCTTCATGCACCTTTGTCCGAACAACCTGGACTTTATTGACACTAAGAGGGGTGTATACTGCTGCCGTGA
ACATGAGCATGAAATTGCTTGGTACACGGAACGTTCTGAAAAGAGCTATGAATTGCAGACACCTTTTGAAATTAATTTGG
10 CAAAGAAATTTGACACCTTCAATGGGGAATGTCAAATTTTGTATTTCCCTTAAATCCATAATCAAGACTATTCAACCAAG
GGTTGAAAAGAAAAAGCTTGTATGGCTTTATGGGTAGAATTCGATCTGTCTATCCAGTTGCGTCACCAAATGAATGCAACC
AAATGTGCCTTTCAACTCTCATGAAGTGTGATCATTGTGGTGAACCTCATGGCAGACGGGCGATTTTGTAAAGCCACTT
GCGAATTTTGTGGCACTGAGAATTTGACTAAAGAAGGTGCCACTACTTGTGGTACTTACCCCAAATGCTGTTGTTAAAA
TTTATTGTCCAGCATGTCACAATCAGAAGTAGGACCTGAGCATAGTCTTGCCGAATACCATAATGAATCTGGCTTAAAA
15 CCATTCTCGTAAGGGTGGTCGCACTATTGCCTTTGGAGGCTGTGTGTTCTTATGTTGGTTGCCATAACAAGTGTGCCTA
TTGGGTTCCACGTGCTAGCGCTAACATAGGTTGTAACCATACAGGTGTTGTTGGAGAAGGTTCCGAAGGTCTTAATGACA
ACCTTCTTGAATACTCCAAAAAGAGAAAAGTCAACATCAATATTGTTGGTACTTTAACTTAATGAAGAGATCGCCATTA
TTTTGGCATCTTTTCTGCTTCCACAAGTGCTTTTGTGGAACTGTGAAAGGTTTGGATTATAAAGCATTCAAACAAATGT
TGAATCCTGTGTAATTTTAAAGTTACAAAAGGAAAAGCTAAAAAAGGTGCCTGGAATATTGGTGAACGAAATCAATAC
20 TGAGTCTCTTATGCATTTGCATCAGAGGCTGCTCGTGTGTACGATCAATTTTCTCCGCACTCTTGAAGTGTCTCAAAA
TTCTGTGCGTGTTTACAGAAGGCCGCTATAACAATACTAGATGGAATTTACAGTATTCACTGAGACTCATTGATGCTAT
GATGTTACATCTGATTTGGCTACTAACAATCTAGTTGAATGGCCTACATTACAGGTGGTGTGTTGTTGAGTGTGCTGCGAG
TGGCTAACTAACATCTTTGGCACTGTTTATGAAAACCTCAAACCCGCTCTTGAATGGCTTGAAGAGAAGTTTAAAGGAAGGT
GTAGAGTTTCTTAGAGACGTTGGGAAATTTAAATTTATCTCAACCTGTGCTTGTGAAATTTGCGTGGACAAATTTGTC
25 ACCTGTGCAAAGGAAATTAAGGAGAGTGTTCAGACATTCTTAAAGCTTGTAAATAAATTTTGGCTTTGTGTGCTGACTCT
ATCATTATTGGTGGAGCTAAACTTAAAGCCTTGAATTTAGGTGAAACATTTGTCACGCACTCAAAGGGATTGTACAGAAA
GTGTGTTAAATCCAGAGAAGAACTGGCCTACTCATGCCTCTAAAAGCCCCAAAAGAAATTTCTTCTTAGAGGGAGAAA
CACTTCCACAGAAGTGTAAACAGAGGAAGTTGCTTGAACCTGGTGAATTTACAACCATTAGAACAACCTACTAGTGAA
GCTGTTGAAGCTCCATTGGTTGGTACACCAGTTTGTATTAACGGGCTTATGTTGCTCGAAATCAAAAGACACAGAAAAGTAC
30 TGTGCCCTTGACCTAATATGATGGTAACAACAATACCTTCACTCAAAGGCGGTGCACCAACAAGGTTACTTTTGGT
GATGACACTGTGATAGAAGTCAAGGTTACAAGAGTGTGAATATCACTTTGAACTTGAATGAAAGGATTGATAAAGTACT
TAATGAGAAGTGTCTGCCTATACAGTTGAACTCGGTACAGAAGTAAATGAGTTCGCCTGTGTTGTGGCAGATGCTGTCA
TAAAACTTTGCAACCAGTATCTGAATTACTTACACCCTGGGCATTGATTTAGATGAGTGGAGTATGGCTACATACTACT
TATTTGATGAGTCTGGTGAAGTTTAAATTTGGCTTACATATGATTTGTTCTTTTTACCCTCCAGATGAGGATGAAGAAGAAG
35 GTGATTGTGAAGAAGAAGAGTTTGAAGCCATCAACTCAATATGAGTATGGTACTGAAGATGATTACCAAGGTAAACCTTTG
GAATTTGGTGCCACTTCTGCTGCTTCAACCTGAAGAAGAGCAAGAAGAAGATTGGTTAGATGATGATAGTCAACAAAC
TGTTGGTCAACAAGACGGCAGTGAGGACAATCAGACAATACTATTCAAACAATTGTTGAGGTTCAACCTCAATTAGAGA
TGGAACCTTACACCAGTTGTTGAGACTATTGAAGTGAATAGTTTTAGTGGTTATTTAAACTTACTGACAATGTATACATTA
AAATGCAGACATTGTGGAAGAAGCTAAAAAGGTAAAACCAACAGTGGTTGTTAATGCAGCCAATGTTTACCTTAAACATG
40 GAGGAGGTGTTGCAGGAGCCTTAAATAAGGCTACTAACAATGCCATGCAAGTTGAATCTGATGATTACATAGCTACTAAT
GGACCACTTAAAGTGGGTGGTGTGTTTAAAGCGGACACAATCTTGTCTAAACACTGTCTTCTGTTGTCGGCCAAAT
GTTAACAAGGTGAAGACATTCAACTTCTTAAAGAGTGTCTTATGAAAATTTAATCAGCACGAAGTTCTACTTGCACCATTAT
TATCAGCTGGTATTTTTGGTGTGCTGACCCTATACATTCTTAAAGAGTGTGTTAGATACTGTTGCGCACAAATGTCTACTTAGC
45 TGTCTTTGATAAAAAATCTCTATGACAACTGTTTCAAGCTTTTTGGAATGAAGAGTGAAGCAAGTTGAACAAAAGAT
CGCTGAGATTCTAAAGAGGAAGTTAAGCCATTTATAACTGAAAGTAAACCTCAGTTGAACAGAGAAAACAAGATGATA
AGAAAATCAAAGCTTGTGTTGAAGAAGTTACAACAACCTGGAAGAACTAAGTTCTCACAGAAAACCTGTTACTTTATA
TTGACATTAATGGCAATCTTCCATCCAGATTCTGCCACTCTGTTAGTGACATTGACATCACTTCTTAAAGAAAGATGCTCC
ATATATAGTGGGTGATGTTGTTCAAGAGGGTGTTTAACTGCTGTGTTATACCTACTAAAAGGCTGGTGGCACTACTG
AAATGCTAGCGAAAGCTTTGAGAAAAGTCCAACAGACAATTATATAACCACTTACCCGGGTGAGGGTTTAAATGGTTAC
50 ACTGTAGAGGAGGCAAAGACAGTGTAAAAAGTGTAAAAGTGCCTTTTACATTCTACCCTATTATCTCTAATGAGAAG
CAAGAAATCTTGGAACTGTTTCTTGAATTTGCGAGAAATGCTTGCACATGCAGAAGAAAACAGCAAATTAATGCCTGTCT
TGTGTGGAACCTAAAGCCATAGTTTCAACTATACAGCGTAAATATAAGGGTATTAATAACAAGAGGGTGTGGTTGATTA
TGGTGCTAGATTTTACTTTTACACCAGTAAAACAACCTGTAGCGTCACTTATCAACACACTTAAACGATCTAAATGAAACTCTT
GTTACAATGCCACTTGGCTATGTAACACATGGCTTAAATTTGGAAGAAGCTGCTCGGTATATGAGATCTCTCAAAGTGCCA
55 GCTACAGTTTCTGTTTCTTACCTGATGCTGTTACAGCGTATAATGGTTATCTTACTTCTTCTTAAAAACCTGAAGAACA

TTTTATTGAAACCATCTCACTTGCTGGTTCCTATAAAGATTGGTCCTATTCTGGACAATCTACACAACCTAGGTATAGAATTC
TTAAGAGAGGTGATAAAAGTGTATATTACACTAGTAATCCTACCACATTCCACCTAGATGGTGAAGTTATCACCTTTGACA
ATCTTAAGACACTTCTTTCTTTGAGAGAAGTGAGGACTATTAAGGTGTTTACAACAGTAGACAACATTAACCTCCACACGC
AAGTTGTGGACATGTCAATGACATATGGACAACAGTTTGGTCCAATTATTTGGATGGAGCTGATGTTACTAAAATAAAAC
5 CTCATAATTCACATGAAGGTAACATTTTATGTTTTACCTAATGATGACACTCTACGTGTTGAGGCTTTTGAGTACTACCA
CACAACCTGATCCTAGTTTTCTGGGTAGGTACATGTCAGCATTAAATCACAATAAAAGTGGAAATACCCACAAGTTAATGG
TTAACTTCTATTAATGGGCAGATAACAACCTGTTATCTTGCCAATGCAATTGTTAACTCCAACAATAGAGTTGAAGTT
AATCCACCTGCTCTACAAGATGCTTATTACAGAGCAAGGGCTGGTGAAGCTGCTAACTTTTGTGCACTTATCTTAGCCTACT
10 GTAATAAGACAGTAGGTGAGTTAGGTGATGTTAGAGAAACAATGAGTTACTTGTTCACATGCCAATTTAGATTCTTGCA
AAAGAGTCTTGAACGTGGTGTGTAACCTGTTGGACAACAGCAGACAACCTTAAGGGTGTAGAAGCTGTTATGTACATG
GGCACAACCTTCTTATGAACAATTTAAGAAAGGTGTTTACAGATACCTTGTACGTGTTGTAACAAGCTACAAAATATCTAGTA
CAACAGGAGTCACTTTTGTATGATGTCAGCACCCTGCTCAGTATGAACTTAAGCATGGTACATTTACTTGTGCTAGTG
AGTACACTGGTAATTACCAGTGTGGTCACTATAAACATATAACTTCTAAAGAAAACCTTTGTATTGCATAGACGGTGTCTTACT
15 TACAAAGTCCAGAAATACAAAGGTCCTATTACGGATGTTTTCTACAAAGAAAACAGTTACACAACAACCATAAAACAGT
TACTTATAAATGGATGGTGTGTTTGTACAGAAATTGACCCTAAGTTGGACAATTATTATAAGAAAGACAATTCTTATTTT
ACAGAGCAACCAATTGATCTGTACCAACCAACCATATCCAACCGCAAGCTTCGATAATTTTAAAGTTGTATGTGATAAT
ATCAAATTTGCTGATGATTTAAACCAGTTAACTGGTTATAAGAAACCTGCTTCAAGAGAGCTTAAAGTTACATTTTCCCTG
ACTTAAATGGTGTGTTGGTGGCTATTGATTATAAACACTACACACCCTTTTAAAGAAAGGAGCTAAATGTTACATAAAC
20 CTATTGTTTGGCATGTTAACAATGCAACTAATAAAGCCACGTATAAACCAAAATACCTGGTGTATACGTTGCTTTGGAGCA
CAAAACCAGTTGAAACATCAAATTCGTTTGTATGACTGAAGTCAGAGGACGCGCAGGGAATGGATAATCTTGCTGCGAA
GATCTAAAACCAGTCTCTGAAGAAGTAGTGAAAAATCCTACCATACAGAAAGACGTTCTTGTAGTGAATGTGAAAACCTAC
CGAAGTTGTAGGAGACATTACTTAAACCAGCAAATAATAGTTTAAAAATTACAGAAGAGTTGGCCACACAGATCTAA
TGGCTGCTTATGTAGACAATTCTAGTCTTACTATTAAGAAACCTAATGAATTATCTAGAGTATTAGGTTTAAAAACCTTGC
25 TACTCATGGTTTGTAGTCTGTTAATAGTGTCCCTGGGATACTATAGCTAATTATGCTAAGCCTTTTCTTAAACAAAGTTGT
AGTACAACACTAACAATAGTTACACGGTGTAAACCGTGTGTTGACTAATTATATGCCTATTTCTTACTTTATTGCTACA
ATTGTGACTTTTACTAGAAGTACAAATCTAGAATTAAGCATCTATGCCGACTACTATAGCAAAGAATACTGTTAAGAG
TGTCGGTAAATTTGTCTAGAGGCTTCATTTAATTTTGAAGTCACCTAATTTTCTAACTGATAAATATTATAATTTGGT
TTTTACTATTAAGTGTTCCTAGGTTCTTAACTACTCAACCGCTGCTTAGGTGTTTTAATGTCTAATTTAGGCATGCCT
30 TCTTACTGACTGGTTACAGAGAAGGCTATTTGAACCTACTAATGTCACTATTGCAACCTACTGACTGGTTCTATACCTT
GTAGTGTGTTGCTTGTAGTGGTTAGATTCTTGTAGACCTATCCTTCTTGTAGAACTATACAAATACCATTCATCTTTAAAT
GGGATTTAACTGCTTTTGGCTTAGTTGCAGAGTGGTTTTGGCATATATCTTTTCACTAGGTTTTCTATGACTTGGATTG
GCTGCAATCATGCAATGTTTTTCAGCTATTTTGCAGTACATTTTATTAGTAATCTTGGCTTATGTGGTTAATAATTAATCT
TGTACAAATGGCCCGATTCAGCTATGGTTAGAATGTACATCTTCTTGTATCATTTTTATTATGTATGGAAAAGTTATGTG
35 CATGTTGTAGACGGTTGAATTCATCAACTTGTATGATGTTTACAAACGTAATAGAGCAACAAGAGTCGAATGTACAAC
ATTGTTAATGGTGTAGAAAGGTCCTTTTATGTCTATGCTAATGGAGGTAAGGCTTTTGCAAACTACACAATTGGAATTGT
GTTAATTGTGATACATTCTGTGCTGGTAGTACATTTATTAGTGTGAAGTTGCGAGAGACTTGTCACTACAGTTTAAAAAGA
CCAATAAATCCTACTGACCAGTCTTCTTACATCGTTGATAGTGTACAGTGAAGAATGGTCCATCCATCTTACTTTGATA
AAGCTGGTCAAAGACTTATGAAAGACATTCTCTCTCATTTTGTAACTTAGACAACCTGAGAGCTAATAACACTAAAG
40 GTTCATTGCTTATTAATGTTATAGTTTTGATGGTAAATCAAATGTGAAGAATCATCTGCAAAATCAGCGTCTGTTACTA
CAGTCAGCTTATGTGTCAACCTATACTGTTACTAGATCAGGCATTAGTGTCTGATGTTGGTGTAGTGCAGGAAAGTTGCAGT
TAAATGTTTGTGCTTACGTTAATACGTTTTTATCACTTTTAAACGTACCAATGGAAAAACTCAAAACACTAGTTGCAACT
GCAGAAGCTGAACTTGCAAAGAATGTGTCCTTAGACAATGTCTTATCTACTTTTATTTTACAGCAGCTCGGCAAGGGTTTGT
45 GATTTCAGATGTAGAAACTAAAGATGTTGTTGAATGTCTTAAATGTACATCAATCTGACATAGAAGTTACTGGCGATAGT
TGTAATAACTATATGCTCACCTATAACAAAGTTGAAAAACATGACACCCCGTACCTTGGTGTGTTGATTGACTGTAGTGCG
CGTCATATTAATGCGCAGGTAGCAAAAAGTCACAACATTGCTTTGATATGGAACGTTAAAGATTTTATGTCATTGTCTGAA
CAACTACGAAAACAAATACGTAGTGTGCTAAAAAGAATAACTTACCTTTTAAAGTTGACATGTGCAACTACTAGACAAGTT
GTTAATGTTGTAACAACAAAGATAGCACTTAAGGGTGGTAAAAATGTTAATAATTGGTTGAAGCAGTTAATTAAGTTACA
50 CTTGTGTTCTTTTTGTTGCTGCTATTTTCTATTTAATAACACCTGTTTATGTCATGTCTAAACATACTGACTTTTCAAGTGAA
ATCATAGGATACAAGGCTATTGATGGTGGTGTCACTCGTACATAGCATCTACAGATACTGTTTTGCTAACAACATGCT
GATTTTGTACACATGGTTTGTAGCCAGCGTGGTGGTAGTTATACTAATGACAAAGCTTGCCTTATTGCTGCGAGTCATAACA
AGAGAAGTGGGTTTTGTCGTGCTGGTTTGCCTGGCACGATATTACGCACAACCTAATGGTACTTTTTGCATTTCTTACCTA
GAGTTTTTGTGCAAGTTGTAACATCTGTTACACACCATCAAAACCTTATAGAGTACACTGACTTTGCAACATCAGCTTGTGT
TTGGCTGCTGAATGTACAATTTTTAAAGATGCTTCTGGTAAGCCAGTACCATATTGTTATGATACCAATGTACTAGAAGGT
55 TCTGTTGCTTATGAAAGTTTACGCCCTGACACACGTTATGTGCTCATGGATGGCTCTATTATTCAATTTCTAACACCTACCT
TGAAGGTTCTGTTAGAGTGGTAACAACCTTTGATTCTGAGTACTGTAGGCACGGCACTTGTGAAAGATCAGAAGCTGGTG

TTTGTGTATCTACTAGTGGTAGATGGGTACTIONAACAATGATTATTACAGATCTTTACCAGGAGTTTTCTGTGGTGTAGATGC
TGTAATTTACTTACTAATATGTTTACACCACTAATCAACCTATTGGTGCTTTGGACATATCAGCATCTATAGTAGCTGGT
GGTATTGTAGCTATCGTAGTAACATGCCTTGCTACTATTTTTATGAGGTTTAGAAGAGCTTTTGGTGAATACAGTCATGTA
5 GTTGCCTTAATACTTTACTATTCCCTTATGTCATTCACTGTACTCTGTTTAAACACCAGTTTACTCATTCTTACCTGGTGTATT
CTGTTATTTACTTGTACTTGACATTTTATCTTACTAATGATGTTCTTTTTTAGCACATATTCAGTGGATGGTTATGTTACAC
CTTTAGTACCTTTCTGGATAACAATTGCTTATATCATTGTATTCCACAAAGCATTCTATTGGTCTTTAGTAATTACCTAA
AGAGACGTGTAGTCTTAAATGGTGTTCCTTTAGTACTTTGAAGAAGCTGCGCTGTGCACCTTTTGTAAATAAAGAAAT
GTATCTAAAGTTGCGTAGTGATGTGCTATTACCTCTTACGCAATATAATAGATACTTAGCTCTTTATAATAAGTACAAGTAT
10 TTTAGTGGAGCAATGGATACAACACTAGCTACAGAGAAGCTGCTTGTGTCATCTCGCAAAGGCTCTCAATGACTTCAGTAAC
TCAGGTTCTGATGTTCTTTACCAACCACCACAAACCTCTATCACCTCAGCTGTTTTGCAGAGTGGTTTTAGAAAAATGGCAT
TCCCATCTGGTAAAGTTGAGGGTGTATGGTACAAGTAACCTGTGGTACAACACTACTTAAACGGTCTTTGGCTTGATGACG
TAGTTTACTGTCCAAGACATGTGATCTGCACCTCTGAAGACATGCTTAAACCTAATTATGAAGATTTACTCATTGTAAGTC
TAATCATAATTTCTGGTACAGGCTGGTAATGTTCAACTCAGGGTATTGGACATTCTATGCAAAATTGTGTACTTAAAGCTT
15 AAGTTGATACAGCCAATCTAAGACACCTAAGTATAAGTTTGTTCGCATTCAACCAGGACAGACTTTTTAGTGTAGCT
TGTTACAATGGTTCACCATCTGGTGTTCACCAATGTGCTATGAGGCCAATTTCACTATTAAGGGTTCATTCTTAATGGTT
CATGTGGTAGTGTGGTTTTAACATAGATTATGACTGTGCTCTTTTTGTTACATGCACCATATGGAATTACCAACTGGAGT
TCATGCTGGCACAGACTTAGAAGGTAACTTTTATGGACCTTTTGTGACAGGCAAACAGCACAAGCAGCTGGTACGGACA
CAACTATTACAGTTAATGTTTTAGCTTGGTTGACGCTGCTGTTATAAATGGAGACAGGTGGTTTTCTAATCGATTTACCAC
20 AACTCTTAATGACTTTAACCTTGTGGCTATGAAGTACAATTATGAACCTTAACACAAGACCATGTTGACATACTAGGACCT
CTTTCTGCTCAAACCTGGAATTGCCGTTTTAGATATGTGTGCTTATTAAGAATTACTGCAAATGGTATGAATGGACGT
ACCATATTGGGTAGTGCTTTATTAGAAGATGAATTTACACCTTTGATGTTGTTAGACAATGCTCAGGTGTTACTTTCCAAA
GTGCAGTGAAGAACAATCAAGGGTACACACCCTGGTTTACTCACAATTTGACTTCACTTTTAGTTTTAGTCCAGA
GTAATCAATGGTCTTTGTTCTTTTTTGTATGAAAATGCCTTTTTACCTTTGCTATGGGTATTATGCTATGTCTGCTTTTG
25 CAATGATGTTTGTCAAACATAAGCATGCATTTCTCTGTTTGTGTTTACCTTCTTGGCCTGTAGCTTATTTAATATGG
TCTATATGCCTGCTAGTTGGGTGATGCGTATTATGACATGGTTGGATATGGTTGATACTAGTTGTCTGGTTTTAAGCTAA
AAGACTGTGTTATGTATGCATCAGCTGATGTTACTAATCCTTATGACAGCAAGAAGTGTGTATGATGATGGTGTAGGA
GAGTGTGGACACTTATGAATGTCTTGACACTCGTTTATAAAGTTTATTATGGAATGCTTTAGATCAAGCCATTTCCATGTG
GGCTCTATAATCTCTGTTACTTCTAACTACTCAGGTGTAGTTACAACACTGCATGTTTTGGCCAGAGGATTGTTTTATGT
GTGTTGAGTATTGCCCTATTTCTTATAACTGGTAATACACTCAGTGTATAATGCTAGTTTATTGTTTCTTAGGCTATTTTT
30 GACTTGTACTTTGGCCTTTTTGTTTACTCAACCGCTACTTTAGACTGACTCTTGGTGTATGATTACTTAGTTTCTACAC
AGGAGTTTAGATATATGAATTCACAGGGACTACTCCCACCAAGAATAGCATAGATGCCTTCAAACCTCAACATAAATTGT
TGGGTGTTGGTGGCAAACCTTGTATCAAAGTAGCCACTGTACAGTCTAAAATGTCAGATGTAAAGTGCACATCAGTAGTC
TTACTCTCAGTTTTGCAACAACCTCAGAGTAGAATCATCATCTAAATTGTTGGCTCAATGTGTCCAGTTACACAATGACATTC
35 TCTTAGCTAAAGATACTACTGAAGCCTTTGAAAAAATGGTTTCACTACTTTCTGTTTTGCTTTCCATGCAGGGTGTCTGTA
GATAAACAAGCTTTGTGAAGAAATGCTGGACAACAGGGCAACCTTACAAGCTATAGCCTCAGAGTTTAGTCCCTTCCATC
ATATGCAGCTTTTGTACTGCTCAAGAAGCTTATGAGCAGGCTGTTGCTAATGGTGATTCTGAAGTTGTTCTTAAAAAGTT
GAAGAAGTCTTTGAATGTGGCTAAATCTGAATTTGACCGTGTGACAGCCATGCAACGTAAGTTGGAAAAGATGGCTGATC
AAGCTATGACCCAAATGTATAAACAGGCTAGATCTGAGGACAAGAGGGCAAAGTTACTAGTGTATGCAGACAATGCTT
40 TTCATATGCTTAGAAAATTGGATAATGATGCACTCAACAACATTATCAACAATGCAAGAGATGGTTGTGTTCCCTTGAAC
ATAATACCTCTTACAAAGCAGCAAACTAATGGTTGTCATACCAGACTATAACACATATAAAAAATACGTGTGATGGTACA
ACATTTACTTATGCATCAGCATTGTGGGAAATCCAACAGGTTGTAGATGCAGATAGTAAAATTGTTCAACTTAGTGAAT
AGTATGGACAATCACCTAATTTAGCATGGCCTCTATTGTAACAGCTTTAAGGGCAAATCTGCTGTCAAATACAGAATA
ATGAGCTTAGTCTGTTGCACTACGACAGATGTCTGTGCTGCCGTAACACAAACTGCTTGCCTGATGACAATGCGT
45 TAGCTTACTACAACACAACAAAGGGAGGTAGGTTTGTACTTGCCTGTTATCCGATTTACAGGATTTGAAATGGGCTAGAT
TCCCTAAGAGTGATGGAACCTGACTATCTATACAGAAGTGAACCACTTGTAGGTTTGTACAGACACACCTAAAGGTC
CTAAAGTGAAGTATTTATACTTTATTAAGGATTAACAACCTAATAGAGGTATGGTACTTGGTAGTTTAGCTGCCACAG
TACGTCTACAAGCTGGTAATGCAACAGAAGTGCCTGCCAATCAACTGTATTATCTTTCTGTGCTTTTGTGTAGATGCTGC
TAAAGCTTACAAGATTATCTAGCTAGTGGGGGACAACCAATCACTAATTTGTGTTAAGATGTTGTGTACACACTGGTAC
50 TGGTCAAGCAATAACAGTTACACCGGAAGCCAATATGGATCAAGAATCCTTTGGTGGTGCATCGTGTGCTGTACTGCC
GTTGCCACATAGATCATCCAAATCTAAAGGATTTTGTGACTTAAAGGTAAGTATGTACAAATACCTACAACCTGTGCTA
ATGACCCTGTGGGTTTTACACTTAAAAACACAGTCTGTACCGTCTGCGGTATGTGAAAAGGTTATGGCTGTAGTTGTGATC
AACTCCGCGAACCCATGCTTCAGTCAGCTGATGCACAATCGTTTTTAAACGGGTTTGCAGGTTAAGTGCAGCCCGTCTTAC
ACCGTGCAGGACAGGCACTAGTACTGATGTCGTATACAGGGCTTTTGCATCTACAATGATAAAGTAGCTGGTTTTGCTAA
55 ATTCCTAAAACTAATTTGTTGCTGCTTCCAAGAAAAAGGACGAAGATGACAATTTAATTGATTCTTACTTTGTAGTTAAGAG
ACACACTTCTCTAACTACCAACATGAAAGAAACAATTTATAATTTACTTAAAGGATTGTCCAGCTGTTGCTAAACATGACTTC

TTAAGTTTAGAATAGACGGTGACATGGTACCACATATATCACGTCAACGTCTTACTAAATACACAATGGCAGACCTCGTC
TATGCTTTAAGGCATTTTGTATGAAGGTAATTGTGACACATTAAGAAACTTGTACACATACAATTGTTGTGATGATGAT
TATTTCAATAAAAAGGACTGGTATGATTTTGTAGAAAACCCAGATATATTACGCGTATACGCCAECTTAGGTGAACGTGTA
CGCCAAGCTTTGTTAAAAACAGTACAATTCTGTGATGCCATGCGAAATGCTGGTATTGTTGGTGTACTGACATTAGATAAT
5 CAAGATCTCAATGGTAACTGGTATGATTTGCGGTGATTCATACAAACCACGCCAGGTAGTGGAGTTCCTGTTGTAGATTCT
TATTATTCATTGTTAATGCCTATATTAACCTTGACCAGGGCTTAACTGCAGAGTCACATGTTGACACTGACTTAACAAAGC
CTTACATTAAGTGGGATTTGTTAAAAATATGACTTCACGGAAGAGAGGTTAAAACCTTTGACCCTTATTTAAATATTGGG
ATCAGACATACCACCAAATTGTGTTAACTGTTGGATGACAGATGCATTCTGCATTGTGCAAACCTTAAATGTTTATTCTC
10 TACAGTGTCCCACTTACAAGTTTTGGACCACTAGTGAGAAAAATATTTGTTGATGGTGTCCATTTGTAGTTCAACTGGA
TACCACCTCAGAGAGCTAGGTGTTGTACATAATCAGGATGTAACTTACATAGCTCTAGACTTAGTTTTAAGGAATTACTT
GTGTATGCTGCTGACCTGCTATGCACGCTGCTTCTGGTAATCTATTACTAGATAAACGCACTACGTGCTTTTCAGTAGCTG
CACTTACTACAATGTTGCTTTTCAAACCTGCAACCCGGTAATTTAAACAAAGACTTCTATGACTTTGCTGTGCTAAGGG
TTTCTTTAAGGAAGGAAGTCTGTTGAATTAACACTTCTTCTTTGCTCAGGATGGTAATGCTGCTATCAGCGATTATGAC
15 TACTATCGTTATAATCTACCAACAATGTGTGATATCAGACAACACTACTATTTGTAGTTGAAGTTGTTGATAAGTACTTTGATT
GTTACGATGGTGGCTGTATTAATGCTAACCAAGTCATCGTCAACAACCTAGACAAATCAGCTGGTTTTCCATTTAATAAAT
GGGGTAAGGCTAGACTTTATATGATTCAATGAGTTATGAGGATCAAGATGCACCTTTTCGCATATACAAAACGTAATGTCA
TCCCTACTATAACTCAAATGAATCTTAAGTAGCCATTAGTGCAAAGAATAGAGCTCGCACCGTAGCTGGTGTCTCTATCT
GTAGTACTATGACCAATAGACAGTTTCATCAAAAATTATTGAAATCAATAGCCGCCACTAGAGGAGCTACTGTAGTAATTG
20 GAACAAGCAAATTCTATGGTGGTTGGCACAACATGTTAAAACTGTTATAGTGATGTAGAAAACCTCACCTTATGGGTT
GGGATTATCCTAAATGTGATAGAGCCATGCCTAACATGCTTAGAATTATGGCCTCACTTGTCTTCTCGCAAACATACAA
CGTGTGTAGCTTGTACACCGTTTCTATAGATTAGCTAATGAGTGTGCTCAAGTATTGAGTGAATGGTCATGTGTGGCG
GTTCACTATATGTTAAACCAGGTGGAACCTCATCAGGAGATGCCACAACCTGCTTATGCTAATAGTGTTTTAAACATTTGTC
AGCTGTCACGGCCAATGTTAATGCACCTTTTACTACTGATGGTAACAAAATGCCGATAAGTATGCCGCAATTTACAACA
25 CAGACTTTATGAGTGTCTCTATAGAAATAGAGATGTTGACACAGACTTTGTGAATGAGTTTTACGCATATTTGCGTAAACA
TTTCTCAATGATGATACTCTGACGATGCTGTTGTGTGTTTCAATAGCACTTATGCATCTCAAGGTCTAGTGGCTAGCATA
AAGAACTTTAAGTCAGTCTTTATTATCAAAAACATGTTTTATGTCTGAAGCAAAATGTTGGACTGAGACTGACCTTACTA
AAGGACCTCATGAATTTTCTCTCAACATACAATGCTAGTTAAACAGGGTGATGATTATGTGTACCTTCTTACCCAGATCC
ATCAAGAATCCTAGGGGCCGCTGTTTTGTAGATGATATCGTAAAAACAGATGGTACACTTATGATTGAACGGTTCGTGT
CTTTAGCTATAGATGCTTACCCACTTACTAAACATCCTAATCAGGAGTATGCTGATGCTTTTCAATTTGACTTACAATACATA
30 AGAAAAGTACATGATGAGTTAACAGGACACATGTTAGACATGTATTCTGTTATGCTTACTAATGATAACACTTCAAGGTAT
TGGGAACCTGAGTTTTATGAGGCTATGTACACCCGCATACAGTCTTACAGGCTGTTGGGGCTTGTGTTCTTTGCAATTCA
CAGACTTCATTAAGATGTGGTGTGCTGCATACGTAGACCATTCTTATGTTGTAATGCTGTTACGACCATGTCATATCAACAT
CACATAAATTAGTCTTGTCTGTTAATCCGTATGTTTGAATGCTCCAGGTTGTGATGTCACAGATGTGACTCAACTTTACTT
AGGAGGTATGAGCTATTATTGTAATCACATAAACCACCCATTAGTTTTCCATTGTGTGCTAATGGACAAGTTTTGGTTTA
35 TATAAAAATACATGTGTTGGTAGCGATAATGTTACTGACTTTAATGCAATTGCAACATGTGACTGGACAAATGCTGGTGAT
TACATTTTAGCTAACACCTGACTGAAAGACTCAAGCTTTTTGTCAGCAGAAACGCTCAAAGCTACTGAGGAGACATTTAAA
CTGTCTTATGGTATTGCTACTGTACGTGAAGTGTCTGTGACAGAGAATTACATCTTTCATGGGAAGTTGGTAAACCTAGA
CCACCCTTAAACCGAAATTATGCTTTACTGGTTATCGTGTAACTAAAAACAGTAAAGTACAAAATAGGAGAGTACACCTTT
GAAAAAGGTGACTATGGTGATGCTGTTGTTTACCGAGGTACAACAACCTTACAATTAATGTTGGTGATTATTTGTGCTG
40 ACATCACATACAGTAATGCCATTAAGTGCACCTACACTAGTGCCACAAGAGCACTATGTTAGAACTACTGGCTTATACCCA
CACTCAATATCTCAGATGAGTTTTCTAGCAATGTTGCAAATTATCAAAAAGTTGGTATGCAAAAAGTATTCTACACTCCAG
GGACCACCTGGTACTGGTAAAGTCAATTTGCTATTGGCCTAGCTCTTACTACCCTTCTGCTCGCATAGTGTATACAGCTT
GCTCTCATGCCGCTGTTGATGCACTATGTGAGAAGGCATTAATAATTTGCCTATAGATAAATGTAGTAGAATTATACCTG
CACGTGCTCGTGTAGAGTGTGTTGATAAATCAAGTGAATTCAACATTAGAACAGTATGCTTTTTGACTGTAAATGCATT
45 GCCTGAGACGACAGCAGATATAGTTGCTTTGATGAAATTTCAATGGCCACAAATTATGATTTGAGTGTGTCAATGCCAG
ATTACGTGCTAAGCACTATGTGTACATTGGCGACCCTGCTCAATTACCTGCACCACGCACATTGCTAACTAAGGGCACACT
AGAACCAGAATAATTTCAATTCAGTGTGTAGACTTATGAAAATATAGGTCCAGACATGTTTCTCGGAACCTTGTGGCGTTG
TCCTGCTGAAATTTGACTGTGAGTGTCTTTGGTTTATGATAAAGCTTAAAGCACATAAAGACAAAATCAGCTCAATG
CTTAAAATGTTTTATAAGGGTGTATCACGCATGATGTTTACTGCAATTAACAGGCCACAAATAGGCGTGGTAAAGAGA
50 ATTCCTTACACGTAACCCTGCTTGGAGAAAAGCTGTCTTTATTTACCTTATAATTCACAGAATGCTGTAGCCTCAAAGATT
TTGGGACTACCAACTCAAACCTGTTGATTCATCACAGGGCTCAGAATATGACTATGTCATATTCACTCAAACCACTGAAACA
GCTCACTCTTGAATGTAAACAGATTTAATGTTGCTATTACCAGAGCAAAGTAGGCATACTTTGCATAATGTCTGATAGA
GACCTTTATGACAAAGTTGCAATTTACAAGTCTTGAATTTCCACGTAGGAATGTGGCAACTTTACAAGCTGAAAATGTAACA
GGACTCTTTAAAGATTGTAGTAAGGTAATCACTGGGTTACATCCTACACAGGCACCTACACACCTCAGTGTGACACTAAA
55 TTCAAACTGAAGTTTTATGTGTTGACATACCTGGCATACCTAAGGACATGACCTATAGAAGACTCATCTCTATGATGGGT

TTAAAATGAATTATCAAGTTAATGGTTACCCTAACATGTTTATCACCCGCGAAGAAGCTATAAGACATGTACGTGCATGG
ATTGGCTTCGATGTCGAGGGGTGCATGCTACTAGAGAAGCTGTTGGTACCAATTTACCTTTACAGCTAGTTTTCTACA
GGTGTAACTAGTTGCTGTACCTACAGGTTATGTTGATACACCTAATAATACAGATTTTTCCAGAGTTAGTGCTAAACCAC
CGCCTGGAGATCAATTTAAACACCTCATACCCTTATGTACAAAGGACTTCCTTGGAAATGTAGTGCGTATAAAGATTGTAC
5 AAATGTTAAGTGACACACTTAAAAATCTCTCTGACAGAGTCGTATTTGTCTTATGGGCACATGGCTTTGAGTTGACATCTAT
GAAGTATTTGTGAAAATAGGACCTGAGCGCACCTGTTGTCTATGTGATAGACGTGCCACATGCTTTTCCACTGCTTCAGA
CACTTATGCCTGTTGGCATCATTCTATTGGATTTGATTACGTCTATAATCCGTTTATGATTGATGTTCAACAATGGGGTTTTA
CAGGTAACCTACAAAGCAACCATGATCTGTATTGTCAAGTCCATGGTAATGCACATGTAGCTAGTTGTGATGCAATCATGA
CTAGGTGTCTAGCTGTCCACGAGTGCTTTGTTAAGCGTGTGACTGGACTATTGAATATCCTATAAATTGGTGATGAACTGA
10 AGATTAATGCGGCTTGTAAGAAAGTTCAACACATGGTTGTTAAAGCTGCATTATTAGCAGACAAAATCCAGTTCTTCAG
ACATTGGTAACCCTAAAGCTATTAAGTGTGTACCTCAAGCTGATGTAGAATGGAAGTTCTATGATGCACAGCCTTGTAGTG
ACAAAGCTTATAAAAATAGAAGAATTATTCTATTCTTATGCCACACATTCTGACAAAATTCACAGATGGTGTATGCCTATTTTG
GAATTGCAATGTCGATAGATATCCTGCTAATTCCATTGTTTGTAGATTTGACACTAGAGTGCTATCTAACCTTAACTGCCT
15 GTTGTGATGGTGGCAGTTTGTATGTAATAAACATGCATTCCACACACCAGCTTTTGATAAAAAGTGCTTTTGTAAATTTAA
AACAAATTACCATTTTTCTATTACTCTGACAGTCCATGTGAGTCTCATGGAAAACAAGTAGTGTGAGATATAGATTATGTACC
ACTAAAGTCTGCTACGTGTATAACACGTTGCAATTTAGGTGGTGTCTGTCTGTAGACATCATGCTAATGAGTACAGATTGTA
TCTCGATGCTTATAACATGATGATCTCAGCTGGCTTTAGCTTGTGGGTTTACAAACAATTTGATACTTATAACCTCTGGAAC
ACTTTTACAAGACTTCAGAGTTTAAAAATGTGGCTTTTAAATGTTGTAATAAAGGGACACTTTGATGGACAACAGGGTGA
20 AGTACCAGTTTCTATCATTAACTACTGTTTACACAAAAGTTGATGGTGTGATGTAGAATGTTTAAAAATAAAC
ATTACCTGTTAATGTAGCATTGAGCTTTGGGCTAAGCGCAACATTAACCAGTACCAGAGGTGAAAATACTCAATAATTT
GGGTGTGGACATTGCTGCTAATACTGTGATCTGGGACTACAAAAGAGATGCTCCAGCACATATATCTACTATTGGTGTG
TTCTATGACTGACATAGCCAAGAAACCAACTGAAACGATTTGTGCCACTCACTGTCTTTTGTGTTGATGGTAGAGTTGATGG
25 TCAAGTAGACTTATTTAGAAATGCCGTAATGGTGTCTTATTACAGAAGGTAGTGTAAAGGTTTACAACCATCTGTAGG
TCCCAAACAAGCTAGTCTTAATGGAGTCACATTAATGGAGAAGCCGTAACAAACACAGTTCAATTATTATAAGAAAGTTGA
TGGTGTGTCCAACAATTACCTGAACTTACTTTACTCAGAGTAGAAATTTACAAGAATTTAAACCCAGGAGTCAAATGGA
AATTGATTTCTAGAATTAGCTATGGATGAATTCATTGAACGGTATAAATTAGAAGGCTATGCCTCGAACATATCGTTTAT
GGAGATTTTAGTCATAGTCAGTTAGGTGGTTTACATCTACTGATTGGACTAGCTAAACGTTTAAAGGAATCACCTTTTGA
TTAGAAGATTTTATCCTATGGACAGTACAGTAAAAACTATTTACATAACAGATGCGCAAACAGGTTATCTAAGTGTGTG
30 TGTTCTGTTATTGATTTACTTGTGATTTTGTGAAATAATAAAAATCCCAAGATTTATCTGTAGTTTCTAAGGTTGTC
AGTGACTATTGACTATACAGAAATTCATTTATGCTTTGGTGTAAAGATGGCCATGTAGAAACATTTACCCAAAATTAACA
TCTAGTCAAGCGTGGCAACCGGGTGTGCTATGCTAATCTTTACAAAATGCAAAGAATGCTATTAGAAAAGTGTGACCTT
CAAAATTATGGTGATAGTGAACATTACCTAAAGGCATAATGATGAATGTCGAAAATATACTCAACTGTGTCAATATTTA
AACACATTAACATTAGCTGTACCCTATAATATGAGAGTTACATTTTGGTGTGTTCTGATAAAGGAGTTGCACCAGGT
35 ACAGCTGTTTAAAGACAGTGGTTGCTACGGGTACGCTGCTGTCGATTAGATCTTAATGACTTTGTCTCTGATGCAGATT
CAACTTTGATTGGTGATTGTGCAACTGTACATACAGCTAATAAATGGGATCTCATTATTAGTGATGTACGACCCTAAGA
CTAAAAATGTTACAAAAGAAAATGACTCTAAAGAGGGTTTTTCACTTACATTTGTGGGTTTATAACAACAAAAGCTAGCTC
TTGGAGGTTCCGTTGGCTATAAAGATAACAGAACATTTGGAATGCTGATCTTTATAAGCTCATGGGACACTTCGCATGGT
GGACAGCCTTTGTTACTAATGTGAATGCGTCATCATCTGAAGCATTTTAAATTGGATGTAATTATCTTGGCAAACACGCG
AACAAATAGATGGTTATGTCATGCATGCAAATTACATATTTGGAGGAATACAAATCCAATTCAGTTGTCTTCTTCTATTCTTT
40 ATTTGACATGAGTAAATTTCCCTTAAATTAAGGGTACTGCTGTTATGCTTTAAAAAGAAGGTCAAATCAATGATATGATT
TTATCTTCTTAGTAAAGGTAGACTTATAATTAGAGAAAACAACAGAGTTGTTATTTCTAGTGATGTTCTTGTAAACAACT
AAACGAACAATGTTTGTCTTTCTGTTTTATTGCCACTAGTCTCTAGTCAGTGTGTTAATCTTACAACCAGAATCAATTACC
CCCTGCATACACTAATCTTTACACGTGGTGTATTACCCTGACAAAGTTTTAGATCCTCAGTTTTACATTCAACTCAGG
45 ACTTGTCTTACCTTCTTTCCAATGTTACTTGGTCCATGCTATACATGTCTCTGGGACCAATGGTACTAAGAGGTTTGT
AACCCTGTCTACCATTTAATGATGGTGTATTGTTGCTTCCACTGAGAAGTCTAACATAATAAGAGGCTGGATTTTTGGTA
CTACTTTAGATTCGAAGACCCAGTCCCTACTTATTGTTAATAACGCTACTAATGTTGTTATTAAGTCTGTGAATTTCAATTT
TGTAATGATCCATTTTTGGGTGTTTATTACCACAAAAACAACAAAAGTTGGATGGAAAAGTGAAGTTTCAAGATTTATTCTAGT
GCGAATAATGCACTTTTGAATATGTCTCTCAGCCTTTCTTATGGACCTTGAAGGAAAAACAGGTAATTTCAAAAATCTTA
50 GGGAAATTTGTGTTTAAAGAAATATTGATGGTATTTTAAAAATATATTCTAAGCACACGCCTATTAATTTAGTGCATGATCTCCC
TCAGGGTTTTTCGGCTTTAGAACCATTGGTAGATTTGCCAATAGGATTAACATCACTAGGTTTCAAACCTTACTTGCTTTA
CATAGAAGTTATTTGACTCCTGGTGATTCTTCTCAGGTTGGACAGCTGGTGTGCGACTTATTATGTGGGTTATCTTCAAC
CTAGGACTTTTCTATTAATAATAATAAATGAAAATGGAACCATACAGATGCTGTAGACTGTGCACTTGACCCTCTCTCAGAAA
CAAAGTGTACGTTGAAATCCTTCACTGTAGAAAAAGGAATCTATCAAACCTTAACTTTAGAGKCCAACCAACAGAATCTA
TTGTTAGATTTCTAATATTACAACTGTGCCCTTTTGGTGAAGTTTTTAAACGCCACCAGATTTGCATCTGTTTATGCTTGG
55 AACAGGAAGAGAATCAGCAACTGTGTTGCTGATTATTCTGTCTATATAATCCGCATCATTTCCTTTTAAAGTGTATG

GAGTGTCTCCTACTAAATTAATGATCTCTGCTTACTAATGTCTATGCAGATTCATTTGTAATTAGAGGTGATGAAATCAG
 ACAAATCGCTCCAGGGCAAACCTGGAAAGATTGCTGATTATAATTATAAATACCAGATGATTTTACAGGCTGCGTTATAGC
 TTGGAATTCTAACAATCTTGATTCTAAGGTTGGTGGTAATTATAATTACCTGTATAGATTGTTTAGGAAGTCTAATCTCAA
 CCTTTTGAGAGAGATATTTCAACTGAAATCTATCAGGCCGGTAGCACACCTTGAATGGTGTGAAAGTTTTAATTGTTAC
 5 TTTCCTTTACAATCATATGGTTTTCCAACCCACTAATGGTGTGGTTACCAACCATACAGAGTAGTAGTACTTTCTTTGAACT
 TCTACATGCACCAGCAACTGTTTGTGGACCTAAAAAGTCTACTAATTTGGTTAAAAACAAATGTGTCAATTTCAACTTCAAT
 GGTTTAAACAGGCACAGGTGTTCTTACTGAGTCTAACAAAAAGTTTCTGCCTTTCCAACAATTTGGCAGAGACATTGCTGAC
 ACTACTGATGCTGTCCGTGATCCACAGACACTTGAGATTCTTGACATTACACCATGTTCTTTGGTGGTGTCAAGTGTATAA
 CACCAGGAACAAATACTTCTAACCAGGTTGCTGTTCTTTATCAGGGTGTAACTGCACAGAAGTCCCTGTTGCTATTGATGC
 10 AGATCAACTTACTCCTACTTGGCGTGTTTATTCTACAGGTTCTAATGTTTTTCAAACACGTGCAGGCTGTTAATAGGGGCT
 GAACATGTCAACAACCTCATATGAGTGTGACATACCCATTGGTGCAGGTATATGCGCTAGTTATCAGACTCAGACTAATTCT
 CCTCGGCGGGCAGTAGTGTAGCTAGTCAATCCATCATTGCCTACACTATGCTACTTGGTGCAGAAAATTCAGTTGCTTAC
 TCTRATAACTCTATTGCCATACCCACAAATTTTACTATTAGTGTTACCACAGAAATTCTACCAGTGTCTATGACCAAGACATC
 AGTAGATTGTACAATGTACATTTGTGGTGATTCAACTGAATGCAGCAATCTTTTGTGCAATATGGCAGTTTTTGTACACAA
 15 TAAACCGTGCTTAACTGGAATAGCTGTTGAACAAGACAAAAACCCCAAGAAGTTTTTGCACAAGTCAAACAAATTTAC
 AAAACACCACCAATTAAGATTTTTGGTGGTTTTAATTTTTACAAATATTACCAGATCCATCAAACCAAGCAAGAGTTCAT
 TTATTGAAGATCTACTTTTCAACAAAGTGACACTTGACAGATGCTGGCTTCATCAAA CAATATGGTATTGCCTTGGTGATAT
 TGCTGCTAGAGACCTCATTTGTGCACAAAAGTTAACGGCCTTACTGTTTTGCCACCTTGTCTCACAGATGAAATGATTGCT
 CAATACACTTCTGCACTGTTAGCGGTTACAATCACTTCTGTTGGACCTTGGTGCAGGTGCTGCATTACAAATACCATTT
 20 GCTATGCAAATGGCTTATAGTTTTAATGGTATTGGAGTTACACAGAATGTTCTCTATGAGAACCAAAAATGATTGCCAAC
 CAATTTAATAGTGCTATTGGCAAATCAAGACTCACTTCTCCACAGCAAGTGCAC TTGAAAACCTCAAGATGTGGTC
 AACCAAAATGCACAAGCTTAAACACGCTTGAACAACCTTAGCTCCAATTTGGTGAATTTCAAGTGTTTAAATGATA
 TCCTTTCAGTCTTGACAAAAGTTGAGGCTGAAGTGCAAATGATAGTTGATCACAGGCAGACTTCAAAGTTGCGAGACAT
 ATGTGACTCAACAATTAATTAGAGCTGCAGAAATCAGAGTTTCTGCTAATCTTGTCTACTAAAATGTCAGAGTGTGTAC
 25 TTGGACAATCAAAAAGAGTTGATTTTTGTGAAAAGGGCTATCATCTTATGTCCTTCCCTCAGTCAGCACCTCATGGTGATG
 TCTTCTTGATGTGACTTATGTCCCTGCACAAGAAAAGAACTTCAACTGCTCCTGCCATTTGTCATGATGAAAAGCACA
 CTTTCCCTCGTGAAGGTGTCTTTGTTCAAATGGCACACACTGGTTTGAACACAAAGGAATTTTTATGAACCACAAATCATT
 ACTACAGACAACACATTTGTGTCTGTAAGTGTGATGTTGAATAGGAATGTCAACAACACAGTTTATGATCCTTTGCAA
 CCTGAATTAGACTCATTCAAGGAGGAGTTAGATAAATATTTAAGAATCATACATCACCAGATGTTGATTAGGTGACATC
 30 TCTGGCATTAAATGCTTCAGTTGTAACATTTCAAAAAGAAATGACCGCCTCAATGAGGTTGCCAAGAATTTAAATGAATCT
 CTCATCGATCTCAAGAACTGGAAAGTATGAGCAGTATATAAAATGGCCATGGTACATTTGGCTAGGTTTTATAGCTGGC
 TTGATTGCCATAGTAATGGTGACAATTATGCTTTGCTGTATGACCAGTTGCTGTAGTTGTCTCAAGGGCTGTTGTTCTGTG
 GATCCTGCTGCAAATTTGATGAAGACGACTCTGAGCCAGTGTCAAAGGAGTCAAATTACATTACACATAAACGAACCTTAT
 GGATTTGTTTATGAGAATCTTCACAATTGGAAGTGAACCTTTGAAGCAAGGTGAAATCAAGGATGCTACTCCTTCAGATTT
 35 TGTTGCGCTACTGCAACGATACCGATAACAAGCCTCACTCCCTTTCGGATGGCTTATTGTTGGCGTTGCACCTTCTGCTGTT
 TTTAGAGCGCTTCCAAAATCATAACCCTCAAAAAGAGATGGCAACTAGCACTCTCAAGGGTGTTCACCTTGTGTTGCAAC
 TTGCTGTTGTTGTTGTAACAGTTTACTCACACCTTTTCTCGTTGCTGCTGGCCTTGAAGCCCTTTTCTATCTTTATGCT
 TTAGTCTACTTCTGCAAGTATAAACTTTGTAAGAATAATAATGAGGCTTTGGCTTTGCTGGAAATGCCGTTCCAAAAC
 CCATTACTTTATGATGCCAACTATTTCTTTGCTGGCATACTAATTGTTACGACTATTGTATACCTTACAATAGTGTAAC TTC
 40 TTCAATTGCTACTTTCAGGTGATGGCACAACAAGTCTATTTCTGAACATGACTACCAGATTGGTGGTTATACTGAAAA
 ATGGGAATCTGGAGTAAAGACTGTGTTGTATTACACAGTTACTTCACTTCAGACTATTACCAGCTGTA CTCAACTCAATTG
 AGTACAGACACTGGTGTGAAACATGTTACCTTCTCATCTACAATAAAATTTGTTGATGAGCCTGAAGAACATGTCCAAAT
 CACACAATCGACGGTTCATCCGGAGTTGTTAATCCAGTAATGGAACCAATTTATGATGAACCGACGACGACTACTAGCGT
 GCCTTTGTAAGCACAAAGCTGATGAGTACGAACTTATGTA CTACTTCTGTTTCGGAAGAGMCAGGTACGTTAATAGTTAATA
 45 GCGTACTTCTTTTTCTGCTTTCGTTGATTCTTGTAGTTACTAGCCATCTTACTGCGCTTCGATTGTGTGCGTACTGC
 TGCAATAATTGTTAACGTGAGTCTTGTAAAACCTTCTTTTACGTTTACTCTCGTTAAAAATCTGAATCTTCTAGAGTTCC
 TGATCTTCTGGTCTAAACGAACATAAATATTATATTAGTTTTCTGTTTGGAACTTAAATTTTAGCCATGGCAGATTCCAACG
 G TACTATTACCGTTGAAGAGCTTAAAAAGCTCCTTGAACAATGGAACCTAGTAATAGGTTTCTATTCTTACATGGATTTG
 TCTTCTACAATTTGCCTATGCCAACAGGAATAGGTTTTTGTATATAATTAAGTTAATTTTCTCTGGCTGTTATGGCCAGTAA
 50 CTTTAGCTGTGTTTGTGCTTGTGCTGTTTACAGAATAAATTTGGATCACCGGTGGAATGCTATCGCAATGGCTTGTCTTGT
 AGGCTTGATGTGGCTCAGCTACTTCAATGCTTCTTTCAGACTGTTTGC GCGTACGCGTCCATGTGGTCATTCAATCCAGAA
 ACTAACATCTTCTCAACGTGCCACTCCATGGCACTATTCTGACCAGACCGCTTCTAGAAAAGTGAACCTGTAATCGGAGCT
 GTGATCCTTCTGGACATCTTCTGATTGCTGGACACCATCTAGGACGCTGTGACATCAAGGACCTGCCTAAAAGAAATCACT
 GTTGCTACATCACGAATGCTTCTTATTACAAATTTGGGAGCTTGCAGCGTGTAGCAGGTGACTCAGTTTTGCTGCATAC
 55 AGTCGCTACAGGATTGGCAACTATAAATTAACACAGACCATTCCAGTAGCAGTGACAATATTGCTTGTGCTGTACAGTAA

GTGACAACAGATGTTTCATCTCGTTGACTTTTCAGGTTACTATAGCAGAGATATTACTAATTATTATGAGGACTTTTAAAGTT
 TCCATTTGGAATCTTGATTACATCATAAACCTCATAATTAATAAATTTATCTAAGTCACTAACTGAGAATAAATATTCTCAATT
 AGATGAAGAGCAACCAATGGAGATTGATTAAACGAACATGAAAATTATTCTTTCTTGGCACTGATAAACTCGCTACTTG
 TGAGCTTTTACTACCAAGAGTGTGTTAGAGGTACAACAGTACTTTTAAAAGAACCTTGCTCTTCTGGAACATACGAGGG
 5 CAATTCACCATTTTCATCTCTAGCTGATAACAAATTTGCACTGACTTGCTTTAGCACTCAATTTGCTTTTCTGCTGCTGACG
 GCGTAAAAACACGTCTATCAGTTACGTGCCAGATCAGTTTCACCTAAACTGTTTCATCAGACAAGAGGAAGTTCAAGAAGTTT
 ACTCTCCAATTTTTCTTATTGTTGCGGCAATAGTGTTTATAACACTTTGCTTCACACTCAAAAAGAAAAGACAGAATGATTGAA
 CTTTCATTAATTGACTTCTATTGTGCTTTTAGCCTTTCTGCTATTCTTGTTTAATTATGCTTATTATCTTTGGTTCTCACT
 TGAAGTCAAGATCATAATGAACTTGTACGCCTAAACGAACATGAAATTTCTGTTTTCTTAGGAATCATCACAACCTGTA
 10 GCTGCATTTACCAAGAATGTAGTTTACAGTCATGTACTCAACATCAACCATATGTAGTTGATGACCCGTCCTATTCACT
 TCTATTCTAAATGGTATATTAGAGTAGGAGCTAGAAAATCAGCACCTTTAATTGAATTGTGCGTGGATGAGGCTGGTTCTA
 AATCACCCATTACAGTACATCGATATCGGTAATTATACAGTTTCTGTTTACCTTTTACAATTAATTGCCAGGAACCTAAATTG
 GGTAGTCTTGTAGTGCGTGTGCTGTTCTATGAAGACTTTTTAGAGTATCATGACGTTGCTGTTGTTTTAGATTTTCATCTAAA
 CGAACAAACTAAAATGTCTGATAATGGACCCAAAATCAGCGAAATGCACCCCGCATTACGTTTGGTGGACCCTCAGATTC
 15 AACTGGCAGTAACCAGAATGGAGAACGCAGTGGGGCGCGATCAAAACAACGTCGCCCCAAGGTTTACCCAATAACT
 GCGTCTTGGTTACCGCTCTCACTCAACATGGCAAGGAAGACCTTAAATCCCTCGAGGACAAGGCGTTCGAATTAACACC
 AATAGCAGTCCAGATGACCAAATTTGGCTACTACCGAAGAGCTACCAGACGAATTCGTGGTGGTGACGGTAAAATGAAAG
 ATCTCAGTCCAAGATGGTATTTCTACTACCTAGGAAGTGGCCAGAAGCTGGACTTCCCTATGGTGTAAACAAAAGACGGC
 ATCATATGGGTTGCAACTGAGGGAGCCTTGAATACACAAAAGATCACATTGGCACCCGCAATCTGCTAACAATGCTGC
 20 AATCGTGCTACAATCTCAAGGAACAACATTGCCAAAAGGCTTCTACGCAGAAGGGAGCAGAGGCGGCAGTCAAGCC
 TCTTCTCGTTCTCATCACGTAGTCGCAACAGTTCAAGAAATCAACTCCAGGCAGCAGTAAACGAATTTCTCTGCTAGAA
 TGGCTGGCAATGGCGGTGATGCTGCTTGTGCTGCTGCTGACAGATTGAACCAGCTTGAGAGCAAAAATGTCTGGT
 AAAGGCCAACAAACAAGGCCAACTGTCACTAAGAAATCTGCTGCTGAGGCTTCTAAGAAGCCTCGCAAAAACGTAC
 TGCCACTAAAGCATAACAATGTAACACAAGCTTTGCGCAGACGTGGTCCAGAACAACCCAAGGAAATTTGGGGACCAGG
 25 AACTAATCAGACAAGGAAGTATTACAACATTTGGCCGCAAATTCACAAATTTGCCCCAGCGCTTACAGCTTCTTCGGAA
 TGTCGCGCATTGGCATGGAAGTACACCTTCGGGAACGTGGTTGACCTACACAGGTGCCATCAAATGGATGACAAAGAT
 CCAAATTTCAAAGATCAAGTCATTTTGCTGAATAAGCATATTGACGCATACAAAACATTTCCACCAACAGAGCCTAAAAAG
 GACAAAAAGAAGAAGGCTGATGAAACTAAGCCTTACCGCAGAGACAGAAGAAACAGCAAATGTGACTTCTCTCTGCTG
 TGCAGATTTGGATGATTTCTCCAAAACATTTGCAACAATCCATGAGCAGTGTGACTCAACTCAGGCCTAACTCATGCAGA
 30 CCACACAAGGCAGATGGGCTATATAACGTTTTCGTTTTCCGTTTACGATATATAGTCTACTCTTGTGCAGAATGAATTCT
 CGTAACTACATAGCACAAGTAGATGTAGTTAACTTTAATCTCACATAGCAATCTTTAATCAGTGTGTAACATTAGGGAGGA
 CTTGAAAGAGCCACCACATTTTACCGAGGCCACGCGGAGTACGATCGAGTGTACAGTGAACAATGCTAGGGAGAGCTG
 CCTATATGGAAGAGCCCTAATGTGTAATAATTTAGTAGTGCTATCCCATGTGATTTAATAGCTTCTTAGGAGNAT
 GACANNNNNNNNNNNNNNN

35

SEQ ID NO: 16

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

MESLVPGFNEKTHVQLSLPVLQVRDVLVRGFGDSVEEVLSEARQHLKDGTCGLVEVEKGVLPQLEQPVYFIKRS DARTAPHGH
 40 VMVELVAELEGIQYGRSGETLGLVLPVHGEIPVAYRKVLLRKNNGKAGGHSYGADLKSFDLGDELGTDPEYDFQENWNTKH
 SSGVTRELMRELNGGAYTRYVDNFCGPDGYPLECIKDLLARAGKASCTLSEQLDFIDTKRGVYCCREHEHEIAWYTERSEKSYE
 LQTPFEIKLAKKFDTFNGECPNFVPLNSIIKTIQPRVEKKLDGFMGRIRSVYPVSPNECNQMCLSTLMKCDHCGETSWQTG
 DFKVATCEFCGTENLTKEGATTCGYLPQNAVVKIYCPACHNSEVGPESHSLAEYHNESGLKTLRKGGRTIAFGGCVFSYVGVCHNK
 45 CAYWVPRASANIGNHTGVVGESEGLNDNLEILQKEKVNINIVGDFKLNIEIAILASFSASTSAFVETVKGLDYKAFKQIVESC
 GNFKVTKGKAKKGAWNIGEQQSILSPLYAFASEAARVRSIFSRTLETAQNSVRVLQKAAITILDGISQYSLRLIDAMMFTS
 DLATNNLVVMAYITGGVVQLTSQWLTFNIFGTVYEKLPVLDWLEEKFKEGVEFLRDGWEIVKFISTCACEIVGGQIVTCAKEIKESVQT
 FFKLVNKFLALCADSIIGGAKLALNLGETFVTHSKGLYRKCVKSREETGLLMLPKAPKEIIFLEGETLPTEVLTEEVVLTGDLQPL
 EQPTSEAVEAPLVGTPVCINGLMLLEIKDTEKICALAPNMMVTNNTFTLKGGAPTKVTFGDDTVIEVQYKSVNITFELDERIDK
 VLNEKCSAYTVELGTEVNEFACVVADAVIKTLQPVSELLTPLGIDLDEWSMATYYLFDSEGEFKLASHMYCSFYPPDEDEEEDGC
 50 EEEFEFSTQYEGTEDDYQGKPLEFGATSAAALQPEEEQEEDWLDDDSQQTVGQQDGSQEDNQTTTIQTIVEVQPQLEMELTP
 VVQTIENVSFSGYLKLDNVIYKNADIVEEAKKVKPTVVVNAANVYLKHGGGVAGALNKATNNAMQVESDDYIATNGPLKVG
 GSCVLSGHNLAKHCLHVGPVNVKGEDIQLLKSAYENFNQHEVLLAPLLSAGIFGADPIHSLRVCVDTVRTNVYLAVFDKNLYD
 KLVSSFLEMKSEKQVEQKIAEIPKEEVKPFITESKPSVEQRKQDDKKIKACVEEVTTLLEETKFLTENLLYIDINGNLHPDSATLVSD
 IDITFLKKDAPYIVGDVVQEGVLTAVVIPTKAGGTTMELAKALRKVPTDNYITTPGQGLNGYVVEAKTVLKKCKSAFYILPSIIS
 55 NEKQEILGTVSWNLREMLAHAETRKLMPCVETKAIVSTIQRKYKGIKIQEGVVDYGARFYFYSKTTVASLINTLNDLNETLVT

MPLGYVTHGLNLEEAARYMRSLKVPATVSVSSPDAVTAYNGYLTSSSKTPEEHFIETISLAGSYKDWSYSGQSTQLGIEFLKRGD
 KSVYYTNSPTTFHLDGEVITFDNLKTLSSLREVRTIKVFTTVDNINLHTQVVDMSMTYGGQQFGPTYLDGADVTKIKPHNSHEGKT
 FVYLPNDDTLRVEAFEYHHTDPSFLGRYMSALNHTKKWKYPQVNGLTSIKWADNENCYLATALTLQQLKFNPPALQDAYYR
 ARAGEAANFCALILAYCNKTVGELGDVRETMSYLFQHANLDSCKRVLNVVCKTCGQQQTTLKGEAVMYMGTLSYEQFKKGV
 5 QIPCTCGKQATKYLQVESPFVMMMSAPPAQYELKHGFTFCASEYTGNYQCGHYKHITSKETLYCIDGALLTKSSEYKGPITDVFY
 KENSYTTTIKPVTYKLDGVVCTEIDPKLDNYYKKDNSYFTEQPIDLVPNQYPNASFDNFKFVCDNIKFADDLNLQTLGYKPKASRE
 LKVTFPPDLNGDVVAIDYKHYTPSFKKGAKLLHKPIVWHVNNATNKATYKPNWTCIRCLWSTKPVETSNSFDVLKSEDAQGMD
 NLACEDLKPVSEEVVENPTIQKDVLECNVKTTEVVGDIILKPANNSLKITEEVGHTDLMMAAYVDNSSLTIKPKNELSRVLGLKTLAT
 10 HGLAAVNSVPWDTIANYAKPFLNKVVSTTTNIVTRCLNRVCTNYMPYFFTLQLCTFTRSTNSRIKASMPPTIAKNTVKSVDGK
 CLEASFNYLKSFPNSKLINIIIFLLLSVCLGSLIYSTAALGVLMNSLGMPSYCTGYREGYLNSTNVTIATYCTGSIKSVCLSGLDL
 DTPSLETIQITISSFKWDLTAFGLVAEWFLAYILFRFFVYLGAAIMQLFFSYFAVHFISNSWLMWLIINLVQMAPISAMVVMY
 IFFASFYVWKSYPVHVDGCSNSTCMMCYKRNRRATRVECTTIVNGVRRSFYVYANGGKGFCKLHNWNCVNCDFCAGSTFIS
 DEVARDSLQFKRPINPTDQSSYIVDSVTVKNCSIHLFYDKAGQKTYERHSLSHFVNLDNLRANNTKGLPINVIVFDGKSKCEES
 15 SAKSASVYYSQLMCQPILLDQALVSDVGDSDAEVAVKMFDAYVNTFSSFTFNPVMEKLLTVATAEAEAKNVSLDNVLTSTFISAA
 RQGFVSDSVETKDVVECLKLSHQSDIEVTGDCSNMYMLTYNKVENMTPRDLGACIDCSARHINAQVAKSHNIALIWNVVKDFM
 SLSEQLRQKIRSAAKNNLPPKLTCAATTRQVVNVVTTKIALKGGKIVNNWLKQLIKVTLVFLVAAIFYLITPVHVMKHTDFSSII
 GYKAIDGGVTRDIASDTDFANKHADFDWFSQRGGSYTNKACPLIAAVITREVGFFVPLPGTILRTTNGDFLHFLPRVFSAV
 GNICYTPSKLIEYDFATSACVLAECTIFKIDASGKPVYCYDTNVLEGSVAYESLRPDTRYVLMDSIIQFPNTYLEGSVRVVTFF
 DSEYCRHGTCESEAGVCVSTSGRWVLNNDYRSLPGVFCGVDAVNLLTNMFTPLIQPIGALDISASIVAGGIVAVVTCLAYFF
 20 MRFRRAFGEYSHVAFNTLLFLMSFTVLCLTPVVSFLPGVSVIYLYLTFYLTNDVSFLAHIQWMVMFTPLVPFWITAIYIICISTK
 HFYWFFSNYLKRRVVFNGVSFSTFEAALCTFLLNKEMYLKLRSDVLLPLTQYNYRYLALYNKYKYSFGAMDTTSYREAACCHLAK
 ALNDFSNSGSDVLYQPPQTSITSAVLQSGFRKMAFSPGKVEGCMVQVTCGTTTLNGLWLDVVCPRHVICTSEDMLNPNYE
 DLLIRKSNHNFLVQAGNVQLRVIGHSMQNCVLLKVDATANPKTPKYKRVRIQPGQTFSVLACYNGSPSGVYQCAMRPNFTIKG
 SFLNGSGSVGFNIDYDCVSFCYMHMELPTGVHAGTDLEGNFYGPFVDRQTAQAAGDTTITVNVLAWLYAAVINGDRWF
 25 LNRFTTLNDFNLVAMKYNIEPLTQDHVDILGPLSAQTGIAVLDMCASLKELLQNGMNGRTILGSALLEDEFTPFDDVVRQCSGV
 TFQSAVKRTIKGTHHWLLLTILTSLLVLVQSTQWSLFFLYENAFLPFAMGIIAMSAFAMMFVKHKAFLCLFLLPLSATVAYFN
 MVYMPASWVMRIMTWLDMVDTLSLGFKLKDCVMYASAVLLILMTARTVYDDGARRVWTLMNVLTVYKVVYGNALDQA
 ISMWALIISVTSNYSGVVTTVMFLARGIVFMCVEYCFIFITGNTLQCIMLVYCFYFCTCYGFLFLLNRYFRLLTVGYDYLVST
 QEFYRMYNSQGLLPPKNSIDAFKLNKLLGVGGKPCIKVATVQSKMSDVKCTSVLLSVLQQLRVESKSLWAQCVQLHNDILLA
 30 KDTTEAFEKMSVLLSVLLSMQGAVDINKLCEEMLDNRATLQAIASEFSSPSYAAFATAQEAQEAVANGDSEVLKLLKLSLN
 VAKSEFDRDAAMQRKLEKMAQAMTQMYKQARSEDKRAKVTSAMQTMMLFTMLRKLNDALNIIINNARDGCVPLNIIPLT
 TAAKLMVVIPDYN TYKNTCDGTTFTYASALWEIQVVDADSKIVQLSEISMNPNLAWPLIVTALRANSVVKLQNNELSPVAL
 RQMSCAAGTTQACTDDNALAYYNTTKGGRFVLLALLSDQLKWARFPKSDGTGTIYTELEPPCRFVTDTPKGPKVKYLYFIKG
 LNNLNRGMVLGSLAATVRLQAGNATEVPANSTVLSFCFAVDAAKAYKDYLASGGQPITNCVKMLCTHTGTGQAITVPEAN
 35 MDQESFGGASCCLYCRCHIDHPNPKGFCDLKGKYVQIPTTCANDPVGFTLKNVCTVCGMWKGYGCSCDQLREPLMSADA
 QSFLNGFAV

SEQ ID NO: 17

>SARS-CoV-2_S_MedUniWien (Sprotein_hCoV19AustriaCeMM03602020)

40 MFVFLVLLPLVSSQCVNLTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLP
 FNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSTQSLIIVNNATNVVIVKCEFCQFCNDPFLGVYHKNKSWMESEFRVYSSANNCTFEY
 VSQPFLMDLEGGKQGNFKNLREFVFNIDGYFKIYKHTPINLVRDLPPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLALHRSYLTGDSSSG
 WTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTLSFTVEKGIYQTSNFRXQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFN
 45 ATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLNYSASFSTFKCYGVSPKLNLDLCTFNVYADSFVIRGDEVQRVAPGQTGKIADYNYKLPDD
 FTGCVIAWNSNNLDSKVGNYNYLRLFRKSNLKPFRDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVV
 LSFELLHAPATVCGPKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQGFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVI
 TPGTNTSNQVAVLYQGVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAEHVNSYECDIPIGAGICASYQTQNTSP
 RRARSVASQSIIAYTMSLGAENSVAYSXNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMKTSVDCTMYICGDSTECNSLLQYGSFCTQLNRALT
 GIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPKSPKRSFIEDLLFNKVTADAGFIKQYGDCLGDIAARDLCAQKF
 50 NGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQAMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDLSL
 STASALGKLQDVVNQNAQALNLTLVKQLSSNFGAISSVLDILSRLDKVEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRVSANLA
 ATKMSECVLQSKRVDFCGKGYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFHTTAPAICHDKAHFPREGVFSNGTHWFVTQ
 RNFYEPQIITDNTFVSGNCDVVIGVNNNTYDPLQPELDSFKEELDKYFNHTSPDVLGDISGINASVNNIQKEIDRLNEVAKN
 55 LNESLIDLQELGKYEYIKWPWYIWLGFIAGLIAVMVTIMLCCMTSCCCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVLKGVKLHYT

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

5 ATTAAAGTTTTATACSTTCCCAGGTAACAAACCAACCAACTTTTCGATCTTTGTAGATCTGTTCTCTAAACGAACSTTAAAAAT
CTGTGTGGCTGTCACTCGGCTGCATGCTTAGTGCACTCACGCAGTATAATTAATAACTAATTAAGTGTGCGTTGACAGGCAC
GAGTAACTCTTCTATCTTCTGCAGGCTGCTTACGGTTTTCGTCCGTGTTGCAGCCGATCATCAGCACATCTAGGTTTTGTCCG
GGTGTGACCGAAAGGTAAGATGGAGAGCCTTGTCCCTGGTTTTCAACGAGAAAACACACGTCCAACCTCAGTTTGCCTGTTTT
ACAGGTTTCGCGACGTGCTCGTACGTGGCTTTGGAGACTCCGTGGAGGAGGTCTTATCAGAGGCACGTCAACATCTTAAAG
10 ATGGCACTTGTGGCTTAGTAGAAGTTGAAAAAGGCGTTTTGCCTCAACTTGAACAGCCCTATGTGTTTCATCAACCGTTCCGG
ATGCTCGAAGTGCACCTCATGGTCACTTATGGTTGAGCTGGTAGCAGAAGCTCGAAGGCATTACAGTACGGTCTGATGGT
GAGACTTGGTGTCTTGTCCCTCATGTGGGCGAAATACCAGTGGCTTACCGCAAGGTTCTTCTCGTAAGAACGGTAAT
AAAGGAGCTGGTGGCCATAGTTACGGCGCCGATCTAAAGTCATTTGACTTAGGCGACGAGCTTGGCACTGATCCTTATGA
AGATTTTCAAGAAAAGTGAACACTAAACATAGCAGTGGTGTACCCGTGAAGTCACTGCGTGAGCTTAAACGGAGGGGCAT
15 AACTCGCTATGTCGATAACAACCTTCTGTGGCCCTGATGGCTACCCTCTTGTAGTGCATTAAGACCTTCTAGCACGTGCTGG
TAAAGCTTTCATGCACTTTGTCCGAACAACCTGGACTTTATTGACACTAAGAGGGGTGTATACTGCTGCCGTGAACATGAGCA
TGAAATTGCTTGGTACACGGAACGTTCTGAAAAGAGCTATGAATTGCAGACACCTTTTGAATTAATTTGGCAAAGAAAT
TGACATCTTCAATGGGGAATGTCCAAATTTGTATTTCCCTTAAATCCATAATCAAGACTATTCAACCAAGGGTTGAAAAG
AAAAAGCTTGTATGGCTTTATGGGTAGAATTCGATCTGTCTATCCAGTTGCGTACCAAATGAATGCAACCAAATGTGCCTT
CAACTCTCATGAAGTGTGATCATTGTGGTGAACCTTATGGCAGACGGGCGATTTTGTAAAGCCACTTGCGAATTTTGTG
20 GCACTGAGAATTTGACTAAAGAAGGTGCCACTACTTGTGGTTACTTACCCAAAATGCTGTTGTTAAAATTTATTGTCCAGC
ATGTCACAATTCAGAAGTAGGACCTGAGCATAGTCTTGGCAATACCATAATGAATCTGGCTTGAACCACTTCTTCGTAA
GGGTGGTGCACACTATTGCTTTGGAGGCTGTGTCTTATGTTGGTGGCATAACAAGTGTGCCTATTGGGTCCACGT
GCTAGCGTAACATAGTTGTAACCATACAGGTGTTGTTGGAGAAGGTTCCGAAGTCTTAATGACAACCTTCTTGAATA
CTCCAAAAGAGAAAAGTCAACATCAATATTGTTGGTGAATTAACCTTAAATGAAGAGATCGCCATTATTTGGCATCTTTT
25 CTGCTCCACAAGTGTCTTTGTGAAAAGTGTGAAAAGTGGATTATAAAGCATTCAAACAAATTTGTTGAATCCTGTGGTA
ATTTTAAAGTTACAAAAGGAAAAGCTAAAAGGTTGCTGGAATATTGGTGAACAGAAATCAATACTGAGTCTCTTTATG
CATTTGCATCAGAGGCTGCTCGTGTGTACGATCAATTTCTCCGCACTCTTGAACCTGCTCAAAAATCTGTGCGTGTTTTA
CAGAAGGCCGCTATAACAATACTAGATGGAATTTACAGTATTCACTGAGACTCATTGATGCTATGATGTTACATCTGATT
TGGCTACTAACAATCTAGTTGTAATGGCCTACATTACAGGTGGTGTGTTGTTGAGTTGACTTCGCAGTGGCTAACTAACATCT
30 TGGCACTGTTTATGAAAAGTCAACCCGCTTGTGATTGGCTTGAAGAGAAGTTAAGGAAGGTGTAGAGTTTCTTAGAGA
CGGTTGGGAAATTTGTTAAATTTATCTAACCTGTGCTTGTGAAATTTGCGGTGGACAAATGTCACCTGTGCAAAGGAAAT
TAAGGAGAGTGTTCAGACATCTTTAAGCTTGTAAATAAATTTTGGCTTTGTGTGCTGACTCTATCATTATTGGTGGAGCT
AAACTTAAAGCCTTGAATTTAGGTGAAACATTTGTACGCACTCAAAGGGATTGTACAGAAAAGTGTGTTAAATCCAGAGAA
GAACTGGCCTACTCATGCCTCTAAAAGCCCCAAAAGAAATTTCTTCTTGAAGGGAGAAAACCTTCCACAGAAAGTGTTA
35 ACAGAGGAAGTTGTCTTGAACCTGGTGAATTTACAACCTTAGAACAACTACTAGTGAAGCTGTTGAAGCTCCATTGGTT
GGTACACCAGTTTGTATTAACGGGCTTATGTTGCTCGAAATCAAAGACACAGAAAAGTACTGTGCCCTTGCACCTAATATG
ATGGTAACTAACAATACCTTCACTCAAAGGCGGTGCACCAACAAAGTTACTTTTGGTGTGACTGTGATAGAAGTG
CAAGGTTACAAGAGTGTGAATACCTTTGAACCTTGTGAAAGGATTGATAAAGTACTTAATGAGAAGTGTCTGTGCCTAT
ACAGTTGAACTCGGTACAGAAGTAAATGAGTTCGCTGTGTTGTGGCAGATGCTGTCATAAAAAGTGTGCAACCACTATCT
40 GAATTACTTACCACTGGGCATTGATTTAGATGAGTGGAGTATGGCTACATACTACTTATTGATGAGTCTGGTGAAGTTA
AATTGGCTTACATATGATTGTTCTTTTACCCTCCAGATGAGGATGAAGAAGAAGGTTGTTGGAAGAAGAAGTTTGT
AGCCATCACTCAATATGAGTATGGTACTGAAGATGATTACCAAGTAAACCTTTGGAATTTGGTGCCTTCTGCTGCTCT
TCAACCTGAAGAAGAGCAAGAAGAAGATTGGTTAGATGATGATAGTCAACAACTGTTGGTCAACAAGACGGCAGTGAG
45 GACAATCAGACAACACTATTCAAACAATTTGTTAGGTTCAACCTCAATTAGAGATGGAACCTTACACCAGTTGTTGAGACTA
TTGAAGTGAATAGTTTTAGTGGTTATTTAAAAGTACTGACAATGTATACATTAATAAATGCGAGACATTGTGGAAGAAGCTA
AAAAGGTAACCAACAGTGGTTGTTAATGCAGCCAAATGTTTACCTTAAACATGGAGGAGGTGTTGCAGGAGCCTTAAAT
AAGGCTACTAACAATGCCATGCAAGTTGAATCTGATGATTACATAGCTACTAATGGACCACTTAAAGTGGGTGGTATTGT
GTTTTAAGCGGACACAATCTTGCTAAACACTGTCTTATGTTGTCGGCCAAAATGTTAACAAGGTTGAAGACATTCACTTC
TTAAGAGTGCTTATGAAAATTTAATCAGCACGAAGTTCTACTTGCACCTATTATCAGCTGGTATTTTTGGTGTGACCTT
50 ATACATCTTTAAGAGTTTGTGTAGATACTGTTGCGACAAATGTCTACTTAGCTGTCTTTGATAAAAAATCTCTATGACAACT
TGTTTTCAAGCTTTTTGGAATGAAGAGTGAAGGCAAGTTGAACAAAAGATCGCTGAGATTCTAAAGAGGAAGTTAAGC
CATTTATAACTGAAAGTAAACCTTCAAGTTGAACAGAGAAAACAAGATGATAAGAAAATCAAAGCTTGTGTTGAAGAAGTT
ACAACAACCTTGAAGAAAAGTAAAGTTCTCACAGAAAAGTGTACTTTTATATTGACATTAATGGCAATCTTCATCCAGATT
CTGCCACTCTGTTAGTGACATTGACATCACTTTCTAAAGAAAAGATGCTCCATATATAGTGGGTGATGTTGTTCAAGAGGG
55 TGTTTTAACTGCTGTGGTTATACCTACTAAAAGGCTGGTGGCACTACTGAAATGTTAGCGAAAGCTTTGAGAAAAGTGCC

AACAGACAATTATATAACCACTTACCCGGGTCAGGGTTTAAATGGTTACACTGTAGAGGAGGCAAAGACAGTGCTTAAAA
AGTGTA AAAAGTGCCTTTTACATTCTACCATCTATTATCTCTAATGAGAAGCAAGAAATCTTGGAACTGTTTCTTGGAAATTTG
CGAGAAATGCTTGCACATGCAGAAGAAACACGCAAAATTAATGCCTGTCTGTGTGGAACTAAAGCCATAGTTTCAACTATA
5 CAGCGTAAATATAAGGGTATTA AAAATACAAGAGGGTGTGGTTGATTATGGTGCTAGATTTTACTTTTACACCAGTAAAAACA
ACTGTAGCGTCACTTATCAACACACTTAACGATCTAAATGAAACTCTTGTACAATGCCACTTGGCTATGTAACACATGGCT
TAAATTTGGAAGAAGCTGCTCGGTATATGAGATCTCTCAAAGTGCCAGCTACAGTTTCTGTTTCTTCACCTGATGCTGTTAC
AGCGTATAATGGTTATCTTACTTCTTCTTAAAACACCTGAAGAACATTTTATTGAAACCATCTCACTTGTGCTGTTTCTATA
AAGATTGGTCTATTCTGGACAATCTACACA ACTAGGTATAGAATTTCTTAAGAGAGGTGATAAAAAGTGTATATTACACTA
10 GTAATCCTACCACATTCCACCTAGATGGTGAAGTTATCACCTTGACAATCTTAAGACACTTCTTCTTTGAGAGAAGTGAG
GACTATTAAGGTGTTTACAACAGTAGACAACATTAACCTCCACACGCAAGTTGTGGACATGTCAATGACATATGGACAACA
GTTTGGTCCAACCTATTTGGATGGAGCTGATGTTACTAAAATAAAACCTCATAATTCACATGAAGGTAAAACATTTTATGTT
TTACCTAATGATGACACTCTACGTGTTGAGGCTTTTGAGTACTACCACACA ACTGATCCTAGTTTCTGGGTAGGTACATGT
CAGCATTAAATCACACTAAAATTTGAAAATACCCACAAGTTAATGGTTAACTTCTATTAATGGGCAGATAACA ACTGTTA
15 TCTTGCCACTGCATTGTTAACTCCAACAAATAGAGTTGAAGTTAATCCACCTGCTCTACAAGATGCTTATTACAGAGCA
AGGGCTGGTGAAGCTGCTAACTTTTGTGCCTTATCTTAGCTACTGTAATAAGACAGTAGGTGAGTTAGGTGATGTTAGA
GAAACAATGAGTTACTTGTTTCAACATGCCAATTTAGATTCTTGCAAAGAGTCTTGAACGTGGTGTGAAA ACTTGTGGA
CAACAGCAGACAACCTTAAGGGTGTAGAAGCTGTTATGTACATGGGCACACTTTCTTATGAACAATTTAAGAAAAGGTGTT
CAGATACCTTGACGTGTGGTAAACAAGCTACAAAATATCTAGTACAACAGGAGTCACCTTTTGTATGATGTCAGCACCA
20 CCTGCTCAGTATGAACTTAAGCATGGTACATTTACTTGTGCTAGTGAGTACACTGGTAATTACCAGTGTGGTCACTATAAAC
ATATAACTTCTAAAGAAA ACTTTGTATTGCATAGACGGTGTCTTACTTACAAAGTCTCAGAATACAAAGGTCTATTACGGA
TGTTTTCTACAAAGAAAACAGTTACACAACAACCATAAAAACAGTTACTTATAAATTGGATGGTGTGTTGTTGTACAGAAAT
GACCCTAAGTTGGACAATTATTATAAGAAAAGACAATTCTATTTTACAGAGCAACCAATTGATCTGTACCAAACCAACCAT
ATCCAAACGCAAGCTTCGATAATTTAAGTTTGTATGTGATAATATCAAATTTGCTGATGATTTAAACCAGTTAACTGGTTA
25 CAAGAAA ACTGCTCAAGAGAGCTTAAAGTTACATTTTCCCTGACTTAAATGGTGATGTGGTGGCTATTGATTATAAACAC
TACACACCCTCTTTAAGAAAAGGAGCTAAATTGTTACATAAACCTATTGTTTGGCATGTTAACAATGCAACTAATAAAGCCA
CGTATAAACCAAATACCTGGTGTATACGTTGTCTTTGGAGCACAAAACAGTTGAAACATCAAATTCGTTTGTACTGTAA
GTCAGAGGACGCGCAGGGAATGGATAATCTTGCTGCGAAGATCTAAAACAGTCTCTGAAGAAGTAGTGAAAATCCTA
CCATACAGAAAAGACGTTCTTGAGTGAATGTGAAA ACTACCGAAGTTGTAGGAGACATTATACTTAAACAGCAAATAATA
30 GTTAAAAATTACAGAAGAGGTTGGCCACACAGATCTAATGGCTGCTTATGTAGACAATTCTAGTCTACTATTAAGAAAC
CTAATGAATTATCTAGAGTATTAGGTTTAAAACCTTGCTACTCATGGTTTAGCTGCTGTTAATAGTGTCCCTGGGATAC
TATAGCTAATTATGCTAAGCCTTTTCTAACAAAGTTGTTAGTACA ACTACTAACATAGTTACACGGTGTTTAAACCGTGT
GTACTAATTATATGCCTTATTTCTTACTTTATTGCTACAATTGTGACTTTTACTAGAAGTACAAATCTAGAATTAAGCAT
CTATGCCGACTACTATAGCAAAGAATACTGTTAAGAGTGTCCGTAAATTTGTCTAGAGGCTTCATTTAATTTTGAAGTC
35 ACCTAATTTTTCTAAACTGATAAATATTATAATTTGGTTTTTACTATTAAGTGTTTGCCTAGGTTCTTAAATMTACTCAACCG
CTGCTTTAGGTGTTTTAATGTCTAATTTAGGCATGCCTTCTACTGTACTGGTTACAGAGAAGGCTATTGAACTCTACTAAT
GTCATA TTGCAACCTACTGTACTGGTTCTATACCTGTAGTGTGTTGCTTAGTGGTTAGATTCTTAGACACCTATCCTTCT
TTAGAACTATACAAATACCATTTTCTTTTTAATGGGATTTAACTGCTTTTGGCTTAGTTGCAGAGTGGTTTTTGGCATA
TATTCTTTTACTAGTTTTTCTATGTACTTGGATTGGCTGCAATCATGCAATGTTTTTTCAGCTATTTTGCAGTACATTTTAT
TAGTAATCTTGGCTTATGTGGTTAATAATTAATCTTGTAACAATGGCCCCGATTTAGCTATGGTTAGAATGTACATCTTCT
40 TTGCATCATTTTATTATGTATGGAAAAGTTATGTGCATGTTGTAGACGGTTGTAATTCATCAACTTGTATGATGTGTTACAA
ACGTAATAGAGCAACAAGAGTCGAATGTACA ACTATTGTTAATGGTGTAGAAGGTCCTTTTATGTCTATGCTAATGGAGG
TAAAGGCTTTTGCAAA ACTACACAATTGGAATTGTGTTAATTGTGATACATTCTGTGCTGGTAGTACATTTATTAGTGATGAA
GTTGCGAGAGACTTGTCACTACAGTTTAAAAGACCAATAAATCCTACTGACCAGTCTTCTTACATCGTTGATAGTGTACAG
45 TGAAGAATGGTTCCATCCATCTTTACTTTGATAAAGCTGGTCAAAGACTTATGAAAAGACTTCTCTCTCATTTTGTAAAC
TTAGACAACCTGAGAGCTAATAACACTAAAGGTTCAATGCCTATTAATGTTATAGTTTTTGTAGGTAATCAAATGTGAAG
AATCATCTGCAAAATCAGCGTCTGTTTACTACAGTCAGCTTATGTGTCAA CCTA TACTGTTACTAGATCAGGCATTAGTGTC
TGATGTTGGTGATAGTGCGGAAGTTGCA GTTAAAAATGTTTGTGCTTACGTTAATACGTTTTTATCAACTTTTAAACGTACCA
ATGGAAAAACTCAAACACTAGTTGCAACTGCAGAAGCTGAACTTGCAAA GAATGTGTCCTTAGACAATGTCTTATCTACT
50 TTTATTTT CAGCAGCTCGGCAAGGGTTTGTGATTAGATGTAGAAA ACTAAAGATGTTGTTGAATGTCTTAAATTTGTACATC
AATCTGACATAGAAGTTACTGGCGATAGTTGTAATAACTATATGCTCACCTATAACAAAGTTGAAAACATGACACCCCGTG
ACCTTGGTGCTTGTATTGACTGTAGTGCGGTCATATTAATGCGCAGGTAGCAAAAAGTCACAACATTGCTTTGATATGGA
ACGTTAAAGATTTTATGTCATTGTCTGAACA ACTACGAAAACAAATACGTAGTGCTGCTAAAAGAATAACTTACCTTTTAA
GTTGACATGTGCAACTACTAGACAAGTTGTTAATGTTGTAACAACAAAGATAGCACTTAAAGGGTGGTAAAATTTGTTAATAA
TTGGTTGAAGCAGTTAATTAAGTTACACTTGTGTTCTTTTTTGTGCTGCTATTTTCTATTTAATAACACTGTTTATGTCAT
55 GTCTAAACATACTGACTTTTCAAGTGAAATCATAGGATACAAGGCTATTGATGGTGGTGTCACTCGTGACATAGCATCTAC

AGATACTTGTTTTGCTAACAAACATGCTGATTTTGACACATGGTTTAGCCAGCGTGGTGGTAGTTATACTAATGACAAAGCT
TGCCCATTTGATTGCTGCAGTCATAACAAGAGAAGTGGGTTTTGTCGTGCCTGGTTGCTGGCAGCATATTACGCACAAC
AATGGTGACTTTTTGCATTTCTACCTAGAGTTTTAGTGCAGTTGGTAACATCTGTTACACACCATCAAACTTATAGAGTA
5 CACTGACTTTGCAACATCAGCTTGTGTTTTGGCTGCTGAATGTACAATTTTTAAAGATGCTTCTGGTAAAGCCAGTACCATAT
TGTTATGATACCAATGTAAGAGTTCTGTTGCTTATGAAAGTTACGCCCTGACACACGTTATGTGCTCATGGATGGCT
CTATTATTCAATTTCTAACACCTACCTGAAGGTTCTGTTAGAGTGGTAACAACCTTTTGATTCTGAGTACTGTAGGCACGG
CACTTGTGAAAGATCAGAAGCTGGTGTGTTGTATCTACTAGTGGTAGATGGTACTTAAACATGATTATTACAGATCTTTA
CCAGGAGTTTTCTGTTGGTGTAGATGCTGTAAATTTATTTACTAATATGTTTACACCCTAATTCAACCTATTGGTGCTTTGGA
10 CATATCAGCATCTATAGTAGCTGGTGGTATTGTAGCTATCGTAGTAACATGCCTTGCCTACTATTTTATGAGGTTTAGAAGA
GCTTTTGGTGAATCAGTCATGTAGTTGCCTTAAACTTTACTATTCTTATGTCAITTCCTGTACTCTGTTTAAACACAGTT
TACTCATTCTACCTGGTGTATTCTGTTATTTACTTGTACTTGCATTTTATCTTACTAATGATGTTTTCTTTTTAGCACATA
TTCAGTGGATGGTTATGTTACACCTTTAGTACCTTTCTGGATAACAATTGCTTATATCATTTGTATTTCCACAAAGCATTTC
ATTGGTCTTTAGTAATTACCTAAAGAGACGTGTAGTCTTAAATGGTGTTCCTTTAGTACTTTTGAAGAAGCTGCGCTGTG
15 CACCTTTTTGTTAAATAAAGAAATGTATCTAAAGTTGCGTAGTGATGTGCTATTACCTCTACGCAATAATAAGATACTTA
GCTCTTTATAATAAGTACAAGTATTTAGTGGAGCAATGGATAACAAGTACTAGCTACAGAGAAGCTGCTTGTGTCTCTCGCA
AAGGCTCTCAATGACTTCAGTAACTCAGGTTCTGATGTTCTTTACCAACCACCACAACTCTATCACCTCAGCTGTTTTGCA
GAGTGGTTTTAGAAAAATGGCATTCCCATCTGGTAAAGTTGAGGGTGTATGGTACAAGTAACTTGTGGTACAACACTACT
TAACGGTCTTTGGCTTGTAGCTAGTTACTGTCCAAGACATGTGATCTGCACCTCTGAAGACATGCTTAAACCCTAATTAT
20 GAAGATTACTCATTTCGTAAGTCTAATCATAATTTCTGGTACAGGCTGGTAAATGTTCAACTCAGGGTTATTGGACATTCTA
TGCAAAATTGTGACTTAAAGCTTAGGGTTGATACAGCCAATCCTAAGACACCTAAGTATAAGTTTGTTCGCATTCAACCAG
GACAGACTTTTTCAGTGTTAGCTTGTACAATGGTTCACCCTCTGGTGTACCAATGTGCTATGAGGCCCAATTTCACTATT
AAGGGTTCATTCTTAAATGGTTCATGTGGTAGTGTGGTTTTAACATAGATTATGACTGTGTCTTTTTKTTACATGCACCA
TATGGAATTACCAACTGGAGTTCATGCTGGCACAGACTTAGAAGGTAACCTTTATGGACCTTTTGTGACAGGCAAACAGC
ACAAGCAGCTGGTACGGACACAACCTATTACAGTAAATGTTTTAGCTTGGTGTACGCTGCTGTTATAAATGGAGACAGGTG
25 GTTCTCAATCGATTTACCACAACCTTAAATGACTTTAACTTGTGGCTATGAAGTACAATTATGAACYTCAACACAAGACC
ATGTTGACATACTAGGACCTCTTCTGCTCAAAGTGAATGCGTTTTAGATATGTGTGCTTCATTAAGAAATTAAGTACTGCA
AAATGGTATGAATGGACGTACCATATTGGGTAGTCTTTATTAGAAGATGAATTTACACCTTTTGTGTTGTTAGACAATG
CTCAGGTGTTACTTTCAAAGTGCAGTAAAAGAACAATCAAGGGTACACACCACTGGTGTACTCACAATTTGACTTCA
CTTTTAGTTTTAGTCCAGAGTACTCAATGGTCTTTGTTCTTTTTTGTATGAAAATGCCTTTTACCTTTGCTATGGGTATT
30 ATTGCTATGTCTGCTTTTGAATGATGTTTGTCAAACATAAGCATGCATTTCTCTGTTTGTGTTTGTACCTTCTTGGCACT
GTAGCTTATTTAATATGGTCTATATGCCTGCTAGTTGGGTGATGCGTATTATGACATGGTTGGATATGGTTGATACTAGTT
TGNNNNNNAAGCTAAAAGACTGTGTTATGTATGCATCAGCTGTAGTGTACTAATCCTTATGACAGCAAGAAGTGTGTAT
GATGATGGTGCTAGGAGAGTGTGGACACTTATGAATGTCTTGACACTCGTTTATAAAGTTTATTATGGTAATGCTTTAGAT
CAAGCCATTTCCATGTGGGCTCTTATAATCTCTGTTACTTCTAACTACTCAGGTGTAGTTACAACCTGTCATGTTTTGGCCAG
35 AGGTATTGTTTTATGTGTGTTGAGTATTGCCCTATTTCTTATAACTGGTAAACACTTCAGTGTATAATGCTAGTTTATT
GTTTCTTAGGCTATTTTTGACTTGTACTTTGGCCTCTTTGTTTACTCAACCGCTACTTTAGACTGACTCTTGGTGTATTATG
ATTACTTAGTTTCTACACAGGAGTTTAGATATATGAATTCACAGGGACTAYTCCCACCAAGAATAGCATAGATGCCTTCAA
ACTCAACATTAATTTGTTGGGTGTTGGTGGCAAACCTGTATCAAAGTAGCCACTGTACAGTCTAAAATGTCAGATGTAAA
GTGCACATCAGTAGTCTTACTCTCAGTTTTGCAACAACCTCAGAGTAGAATCATCATCTAAATTTGTTGGGCTCAATGTGCCAG
40 TTACACAATGACATTCTTAGCTAAAGATACTACTGAAGCCTTTGAAAAAATGGTTTCACTACTTTCTGTTTTGCTTTCCAT
GCAGGGTGTCTGAGACATAAACAAGCTTTGTGAAGAAATGCTGGACAACAGGGCAACCTTACAAGCTATAGCCTCAGAGT
TTAGTTCCCTTCCATCATATGCAGCTTTTGTACTGCTCAAGAAGCTTATGAGCAGGCTGTTGCTAATGGTGATTCTGAAGT
TGTTCTTAAAAAGTTGAAGAAGTCTTTGAATGTGGCTAAATCTGAATTTGACCGTGATGCAGCCATGCAACGTAAGTTGGA
AAAGATGGCTGATCAAGCTATGACCCAAATGTATAAACAGGCTAGATCTGAGGACAAGAGGGCAAAAAGTACTAGTGCTA
45 TGCAGACAATGCTTTTCACTATGCTTAGAAAGTTGGATAATGATGCACTCAACAACATTATCAACAATGCAAGAGATGGTT
GTGTTCCCTTGAACATAATACCTCTTACAACAGCAGCCAACTAATGGTTGCATACCAGACTATAACACATATAAAAATAC
GTGTGATGGTACAACATTTACTTATGCATCAGCATTGTGGGAAATCCAACAGGTTGTAGATGCAGATAGTAAAATTGTTCA
ACTTAGTGAATTAGTATGGACAATTCACCTAATTTAGCATGGCCTCTTATTGTAACAGCTTTAAGGGCAATTCTGCTGTC
AAATTACAGAATAATGAGCTTAGTCTGTTGCACTACGACAGATGTCTGTGCTGCCGGTACTACACAACTGCTTGCCT
50 GATGACAATGCGTTAGCTTACTACAACACAACAAAGGGAGGTAGGTTTGTACTTGCCTGTTATCCGATTTACAGGATTTG
AAATGGGCTAGATCCCTAAGAGTGTGAACTGGTACTATCTATACAGAAGTGAACACCTTGTAGGTTTGTACAGAC
ACACCTAAAGGTCCTAAAAGTGAAGTATTTATACTTTATTAAGGATTAACAACCTAATAGAGGTATGGTACTTGGTAGT
TTAGCTGCCACAGTACGTCTACAAGCTGGTAATGCAACAGAAGTGCCTGCCAATTCACTGTATTATCTTTCTGTGCTTTTG
CTGTAGATGCTGCTAAAGCTTACAAGATTATCTAGCTAGTGGGGACAACCAATCACTAATTGTGTTAAGATGTTGTGA

CACACACTGGTACTGGTCAGGCAATAACAGTTACACCGGAAGCCAATATGGATCAAGAATCCTTTGGTGGTGCATCGTGTT
GTCTGTACTGCCGTTGCCACATAGATCATCCAAATCCTAAAGGATTTTGTGACTTAAAAGGTAAGTATGTACAAATACCTAC
AACTTGTGCTAATGACCCTGTGGGTTTTACACTTAAAAACACAGTCTGTACCGTCTGCGGTATGTGGAAAAGTTATGGCTG
5 TAGTTGTGATCAACTCCGCGAACCCATGCTTCAGTCAGCTGATGCACAATCGTTTTAAACGGGTTTTGCGGTGTAAGTGCA
GCCCGTCTTACACCGTGCAGGCACAGGCACTAGTACTGATGTCGTATACAGGGCTTTTGACATCTACAATGATAAAGTAGCT
GGTTTTGCTAAATTCCTAAAACTAATTGTTGTCGCTTCCAAGAAAAGGACGAAGATGACAATTAATTGATTCTTACTTTG
TAGTTAAGAGACACACTTTCTCTAACTACCAACATGAAGAAAACAATTTATAATTTACTTAAGGATTGTCCAGCTGTTGCTAA
ACATGACTTCTTTAAGTTTAGAATAGACGGTGACATGGTACCACATATATCACGTCAACGTCTTACTAAATACACAATGGCA
10 GACCTCGTCTATGCTTTAAGGCATTTTGATGAAGGTAATTGTGACACATTAAGAAATACTTGTACATACAATTGTTGTG
ATGATGATTATTTCAATAAAAAGGACTGGTATGATTTTGTAGAAAACCCAGATATATTACGCGTATACGCCAACTTAGGTG
AACGTGTACGCCAAGCTTTGTTAAAAACAGTACAATTCTGTGATGCCATGCGAAATGCTGGTATTGTTGGTGTACTGACAT
TAGATAATCAAGATCTCAATGGTAACTGGTATGATTTGCGTGATTTTCATACAAACCACGCCAGGTAGTGGAGTTCCTGTTG
TAGATTCTTATTATTCATTGTTAATGCCTATATTAACCTTGACCAGGGCTTTAACTGCAGAGTACATGTTGACACTGACTTA
15 ACAAAGCCTTACATTAAGTGGGATTTGTTAAAAATATGACTTCACGGAAGAGAGGTTAAACTCTTTGACCCTTATTTAAAT
ATTGGGATCAGACATACCACCCAAATTGTGTTAACTGTTTGGATGACAGATGCATTCTGCATTGTGCAAACCTTAAATGTTTT
ATTCTCTACAGTGTTCCTTACAAGTTTTGGACCACTAGTGAGAAAAATATTTGTTGATGGTGTCCATTTGTAGTTTCAA
CTGGATACCCTTACAGAGAGCTAGGTGTTGTACATAATCAGGATGTAACCTTACATAGCTCTAGACTTAGTTTTAAGGAAT
TACTTGTGTATGCTGCTGACCCTGCTATGCACGCTCTTCTGGTAACTATTACTAGATAAACGCCTACTCGTCTTTTCACT
AGCTGCACCTACTAACAATGTTGCTTTCAAAGTGTCAAACCCGGTAATTTTAAACAAAGACTTCTATGACTTTGCTGTGCTA
20 AGGGTTTTCTTAAAGGAAGGAAGTTCTGTTGAATTAACACTTCTTCTTTGCTCAGGATGGTAATGCTGCTATCAGCGATTA
TGACTACTATCGTTATAATCTACCAACAATGTGTGATATCAGACAACCTACTATTTGTAGTTGAAGTTGTTGATAAGTACTTT
GATTGTTACGATGGTGGCTGATTAATGCTAACCAAGTCATCGTCAACAACCTAGACAAATCAGCTGGTTTTCCATTTAATA
AATGGGGTAAGGCTAGACTTTATTATGATCAATGAGTTATGAGGATCAAGATGCACCTTTTCGCATATACAAAACGTAATG
TCATCCCTACTATAACTCAAATGAATCTTAAAGTATGCCATTAGTGCAAAGAATAGAGCTCGCACCGTAGCTGGTGTCTCTAT
25 CTGTAGTACTATGACCAATAGACAGTTTCATCAAAAATATTGAAATCAATAGCCGCCACTAGAGGAGCTACTGTAGTAAT
TGGAACAAGCAAATTTCTATGGTGGTTGGCACAACATGTTAAAAACTGTTTATAGTGTAGTAAACCCCTCACCTTATGGG
TTGGGATTATCCTAAATGTGATAGAGCCATGCCTAACATGCTTGAATTTAGGCTCACTGTTCTTGGCTCGCAAACATACA
ACGTGTTGTAGCTTGTACACCGTTTCTATAGATTAGCTAATGAGTGTCTCAAGTATTGAGTAAATGGTCAATGTGTGGC
GGTTCATATATGTTAAACCAGGTGGAACCTCATCAGGAGATGCCACAACCTGCTTATGCTAATAGTGTTTTAAACATTTGTC
30 AAGCTGTCACGGCCAATGTTAATGCACTTTTATCTACTGATGGTAACAAAATGCCGATAAGTATGTCGCAATTTACAAC
ACAGACTTTATGAGTGTCTCTATAGAAATAGAGATGTTGACACAGACTTTGTGAATGAGTTTTACGCATATTTGCGTAAAC
ATTTCTCAATGATGATACTCTGACGATGCTGTTGTGTTTCAATAGCACTTATGCATCTCAAGGCTAGTGGCTAGCAT
AAAGAACCTTAAAGTCAAGTTCTTATTATCAAAAACATGTTTTATGTCTGAAGCAAATGTTGGACTGAGACTGACCTTACT
AAAGGACCTCATGAATTTTGTCTCAACATACAATGCTAGTTAAACAGGGTGTGATTATGTGTACCTTCTTACCAGATC
35 CATCAAGAATCCTAGGGGCCGCTGTTTTGTAGATGATATCGTAAAAACAGATGGTACACTTATGATTGAACGGTTCGTGT
CTTTAGCTATAGATGCTTACCCTTACTAAAACATCCTAATCAGGAGTATGCTGATGCTTTTCAATTTGTACTTACAATACATA
AGAAAAGTACATGATGAGTTAACAGGACACATGTTAGACATGTATTCTGTTATGCTTACTAATGATAACACTTCAAGGTATT
GGGAACCTGAGTTTTATGAGGCTATGTACACACCGCATAACAGTCTTACAGGCTGTTGGGGCTTGTGTTCTTTGCAATTCAC
AGACTTCAATTAAGTGTGGTGTGCTGCATACGTAGACCATTCTTATGTTGTAATGCTGTTACGACCATGTCATATCAACATC
40 ACATAAATTAGTCTTGTCTGTTAATCCGTATGTTGCAATGCTTCAGGTTGTGATGTCACAGATGTGACTCAACTTTACTTAG
GAGGTATGAGCTATTATTGTAATCACATAAACCACCCATTAGTTTTCCATTGTGTGCTAATGGACAAGTTTTTGGTTTATAT
AAAAATACATGTGTTGGTAGCGATAATGTTACTGACTTAAATGCAATTGCAACATGTGACTGGACAAATGCTGGTGATTAC
ATTTTAGCTAACACCTGACTGAAAAGACTCAAGCTTTTTGCAGCAGAAACGCTCAAAGCTACTGAGGAGACATTTAAACTG
TCTTATGGTATTGCTACTGTACGTGAAGTGTCTGTGACAGAGAATTACATCTTTCATGGGAAGTTGGTAAACCTAGACCA
45 CCACTTAAACGAAATTATGCTTTACTGGTTATCGTGTAACAAAAACAGTAAAGTACAAATAGGAGAGTACACCTTTGAA
AAAGGTGACTATGGTGTGCTGTTGTTTACCAGGTACAACAACCTACAAATTAATGTTGGTATTATTTGTGCTGACAT
CACATACAGTAATGCCATTAAGTGCACCTACACTAGTGCCACAAGAGCACTATGTTAGAATTACTGGCTTATACCCAACACT
CAATATCTCAGATGAGTTTTCTAGCAATGTTGCAAATTAATAAAAAGGTTGGTATGCAAAAAGTATTCTACACTCCAGGGACCA
CCTGGTACTGGTAAAGTCAATTTGCTATTGGCCTAGCTCTACTACCCTTCTGCTCGCATAGTGTATACAGCTTGCTCTCA
50 TGCCGCTGTTGATGCACTATGTGAGAAGGCATTAATAATTTGCCTATAGATAAATGTAGTAGAATTATACCTGCACGTGC
TCGTGTAGAGTGTGTTGATAAATCAAAGTGAATTCACATTAGAACAGTATGCTTTTTGTACTGTAAATGCATTGCCTGAG
ACGACAGCAGATATAGTTGCTTTGATGAAATTTCAATGGCCACAAATATGATTTGAGTGTGTCAATGCCAGATTACGT
GCTAAGCACTATGTGTACATTGGCGACCCTGCTCAATTACCTGCACCACGCACATTGCTAACTAAGGGCACACTAGAACCA
GAATATTTCAATTCAGTGTGTAGACTTATGAAAACATAGGTCCAGACATGTTCTCGGAACCTGTGCGGCTTGTCTGCTG
55 AAATTGTTGACACTGTGAGTGCTTTGGTTTATGATAATAAGCTTAAAGCACATAAAGACAAATCAGCTCAATGCTTTAAAT

GTTTTATAAGGGTGTATCACGCATGATGTTTCATCTGCAATTAACAGGCCACAAATAGGCGTGGTAAGAGAATTCCTTAC
ACGTAACCCTGCTTGGAGAAAAGCTGTCTTTATTTACCTTATAATTCACAGAATGCTGTAGCCTCAAAGATTTTGGGACTA
CCAACCTCAAACCTGTTGATTATCACAGGGCTCAGAATATGACTATGTCATATTCCTCAAACCTGAAACAGCTCACTCTT
5 GTAATGTAACAGATTTAATGTTGCTATTACCAGAGCAAAAGTAGGCATACTTTGCATAATGTCTGATAGAGACCTTTATG
ACAAGTTGCAATTTACAAGTCTTGAATTTCCACGTAGGAATGTGGCAACTTTACAAGCTGAAAATGTAACAGGACTCTTTA
AAGATTGTAGTAAGGTAATCACTGGGTTACATCCTACACAGGCACCTACACACCTCAGTGTGACACTAAATTCAAAACCTG
AAGGTTTATGTGTTGACATACCTGGCATACTAAGGACATGACCTATAGAAGACTCATCTCTATGATGGGTTTTAAAATGA
ATTATCAAGTTAATGGTTACCCTAACATGTTTATCACCCGCGAAGAAGCTATAAGACATGTACGTGCATGGATTGGCTCG
10 ATGTCGAGGGGTGTCATGCTACTAGAGAAGCTGTTGGTACCAATTTACCTTTACAGCTAGGTTTTCTACAGGTGTTAACCT
AGTTGCTGTACCTACAGGTTATGTTGATACACCTAATAATACAGATTTTCCAGAGTTAGTGCTAAACCACCGCTGGAGAT
CAATTTAAACACCTCATACCCTTATGTACAAAGGACTTCCTTGGAAATGTAAGTGCATATAAAGATTGTACAAATGTTAAGTG
ACACACTTAAAAATCTCTCTGACAGAGTCGTATTTGTCTTATGGGCACATGGCTTTGAGTTGACATCTATGAAGTATTTGT
GAAAATAGGACCTGAGCGCACCTGTTGTCTATGTGATAGACGTGCCACATGCTTTTCCACTGCTTCAGACACTTATGCCTGT
15 TGGCATCATTCTATTGGATTTGATTACGTCTATAATCCGTTTATGATTGATGTTCAACAATGGGGTTTTACAGGTAACCTACA
AAGCAACCATGATCTGTATTGTCAAGTCCATGGTAATGCACATGTAGCTAGTTGTGATGCAATCATGACTAGGTGTCTAGC
TGTCCACGAGTGTCTTGTAAAGCGTGTGACTGGACTATTGAATATCCTATAAATGGTGATGAACTGAAGATTAATGCGGC
TTGTAGAAAGGTTCAACACATGGTTGTTAAAGCTGCATTATTAAGCAGACAAATCCCAGTCTTCACGACATTGGTAACCC
TAAAGCTATTAAGTGTGTACCTCAAGCTGATGTAGAATGGAAGTCTATGATGCACAGCCTTGATGTACAAAGCTTATAA
20 AATAGAAGAATTATTCTATTCTTATGCCACACATTCTGACAAATTCACAGATGGTGTATGCCTATTTTGAATTGCAATGTC
GATAGATATCCTGTAATTCATTGTTTGTAGATTTGACACTAGAGTGTCTATTAACCTTAACTGCCTGGTTGTGATGGTG
GCAGTTTGTATGTAATAAACATGCATTCCACACACCAGCTTTTGATAAAAAGTCTTTTGTAAATTTAAAACAATTACCATT
TTCTATTACTCTGACAGTCCATGTGAGTCTCATGAAAACAAGTAGTGTGATGATATAGATTATGTACCACTAAAGTCTGCTA
CGTGATAACACGTTGCAATTTAGTGGTGTCTGTCTGTAGACATCATGCTAATGAGTACAGATTGTATCTCGATGCTTATAA
CATGATGATCTCAGCTGGCTTTAGCTTGTGGGTTTACAAACAATTTGATACTTATAACCTCTGGAACACTTTTACAAGACTTC
25 AGAGTTTAGAAAATGTGGCTTTAATGTTGTAATAAGGGACACTTTGATGGACAACAGGGTGAAGTACCAGTTTCTATCA
TTAATAACACTGTTACACAAAAGTTGATGGTGTGATGTAGAATTGTTTAAAATAAACACATTACCTGTTAATGTAGC
ATTTGAGCTTTGGGCTAAGCGCAACATTAACCAGTACCAGAGGTGAAAATACTCAATAATTTGGGTGTGGACATTGCTGC
TAATACTGTGATCTGGGACTACAAAAGAGATGCTCCAGCACATATCTACTATTGGTGTGTTCTATGACTGACATAGCC
AAGAAACCAACTGAAACGATTTGTGCACCACTCACTGTCTTTTTGATGGTAGAGTTGATGGTCAAGTAGACTTATTTAGA
30 AATGCCCGTAATGGTGTCTTATTACAGAAGGTAGTGTAAAGGTTTACAACCATCTGTAGGTCCCAAACAAGCTAGTCTT
AATGGAGTACATTAATGGAGAAGCCGTAAAACACAGTTCATTAATTAAGAAAGTTGATGGTGTGTTGCCAACATTA
CCTGAAACTTACTTTACTCAGAGTAGAAATTTACAAGAATTTAAACCAGGAGTCAAATGGAATTTGATTTCTTAGAATTAG
CTATGGATGAATTCATTGAACGGTATAAATTAGAAGGCTATGCCTTCGAACATATCGTTTATGGAGATTTTAGTCATAGTCA
GTTAGGTGGTTTACATCTACTGATTGGACTAGCTAAACGTTTTAAGGAATCACCTTTTGAATTAGAAGATTTTATCCTATG
35 GACAGTACAGTTAAAACTATTTACATAACAGATGCGCAAACAGGTTTCACTAAGTGTGTGTTCTGTTATTGATTTATTAC
TTGATGATTTTGTGAAATAATAAAAATCCCAAGATTTATCTGTAGTTTCAAGGTTGTCAAAGTACTATTGACTATACAGA
AATTTCAATTTATGCTTTGGTGTAAAGATGGCCAATGATAGAAACATTTTACCCAAAATACAATCTAGTCAAGCGTGGCAACCG
GGTGTGCTATGCCTAATCTTTACAAAATGCAAAGAATGCTATTAGAAAAGTGTGACCTTCAAATTTATGGTATAGTGCA
ACATTACCTAAAAGGCATAATGATGAATGTCGCAAATATACTCAACTGTGTCAATATTTAAACACATTAACATTAGCTGTAC
40 CCTATAATATGAGAGTTATACATTTTGGTGTGGTCTGATAAAGGAGTTGCACCAGGTACAGCTGTTTTAAGACAGTGGT
TGCCTACGGGTACGCTGCTTGTGATTGATCTTAATGACTTTGTCTGTGATGCAGATTCAACTTTGATTGGTATTGTGC
AACTGTACATACAGCTAATAAATGGGATCTCATTATTAGTGTATGTACGACCCTAAGACTAAAAATGTTACAAAAGAAAA
TGACTCTAAAGAGGGTTTTTCACTTACATTTGTGGGTTTATACAACAAAAGCTAGCTTTGGAGGTTCCGTGGCTATAAAG
ATAACAGAACATTTCTGGAATGCTGATCTTTATAAGCTCATGGGACACTTCGCATGGTGGACAGCCTTTGTTACTAATGTGA
45 ATGCGTCATCATCTGAAGCATTTTAAATGGATGTAATTATCTTGGCAAACCACGCGAACAAATAGATGGTTATGTCATGCA
TGCAAATTACATATTTGGAGGAATACAAATCCAATTCAGTTGTCTTCTATTCTTTATTTGACATGAGTAAATTTCCCTTA
AATTAAGGGTACTGCTGTTATGTCTTTAAAAGAAGGTCAAATCAATGATATGATTTTATCTTCTTCTAGTAAAGGTAGACT
TATAATTAGAGAAAACAACAGAGTTGTTATTTCTAGTGTGTTCTGTTAAACAATAAACGAACAATGTTGTTTTTCTGTT
TTATTGCCACTAGTCTCTAGTCAAGTGTGTTAATCTTACAACCAAGAACTCAATTAACCCCTGCATACACTAATCTTTCACACG
50 TGGTGTATTATACCCTGACAAAGTTTTAGATCCTCAGTTTTACATTCAACTCAGGACTGTTCTTACCTTTCTTTTCCAATGT
TACTTGGTCCATGCTATACATGCTCTGGGACCAATGGTACTAAGAGGTTTGTAAACCCTGCTTACCATTTAATGATGGT
GTTTATTTGCTTCCACTGAGAAGTCTAACATAATAAGAGGCTGGATTTTTGGTACTACTTTAGATTGGAAGCCAGTCCC
TACTTATTGTTAATAACGCTACTAATGTTGTTATTAAGTCTGTGAATTTCAATTTTGAATGATCCATTTTGGGTGTTTATT
ACCACAAAACAACAAAAGTTGGATGGAAAAGTGTGAGTTTCAAGTTTATTCTAGTGCGAATAATGCACTTTTGAATATGCT
55 CTCAGCCTTTTCTTATGGACCTTGAAGGAAAACAGGGTAATTTCAAAAATCTTAGGGAATTTGTGTTAAGAATATTGATG

GTTATTTTAAAATATATTCTAAGCACACGCCTATTAATTTAGTGCGTGGTCTCCCTCAGGGTTTTTCGGCTTTAGAACCATTG
GTAGATTTGCCAATAGGTATTAACATCACTAGGTTTCAAANNNNNNCTTTACATAGAAGTTATTTGACTCCTGGTGATTCTT
CTTCAGGTTGGACAGCTGGTGCTGCAGCTTATTATGTGGGTTATCTTCAACCTAGGACTTTTCTATTAATAATAATGAAA
5 ATGGAACCATTACAGATGCTGTAGACTGTGCACTTGACCCTCTCAGAAAACAAAGTGACGTTGAAATCCTTCACTGTAG
AAAAAGGAATCTATCAAACCTTAACTTTAGAGTCCAACCAACAGAATCTATTGTTAGATTTCTAATATTACAACTTGTG
CCCTTTTGGTGAAGTTTTTAAACGCCACCAGATTTGCATCTGTTTATGCTTGGAAACGGAAGAGAATCAGCAACTGTGTTGCT
GATTATTCTGTCTATATAAATCCGCATCATTTTCCACTTTTAAAGTGTATGGAGTGTCTCCTACTAAATTAATGATCTCTGC
TTACTAATGTCTATGCAGATTCATTTGAATTAGAGGTGATGAAGTCAAGCAAAATCGCTCCAGGGCAAACCTGGAAATATT
10 GCTGATTATAAATTATAAATTACCAGATGATTTTACAGGCTGCGTTATAGCTTGGAAATTCTAACAATCTTGATTCTAAGGTTG
GTGTAATTATAAATTACCTGTATAGATTGTTTAGGAAGTCTAATCTCAAACCTTTTGGAGAGATATTTCAACTGAAATCTA
TCAGGCCCGGTAGCACACCTTGAATGGTGTAAAGTTTTAATTGTTACTTTCTTTACAATCATATGGTTTCCAACCCACTT
ATGGTGTGGTTACCAACCATACAGAGTAGTAGTACTTTCTTTGAACTTCTACATGCACCAGCAACTGTTTGTGGACCTAA
AAAGTCTACTAATTTGGTTAAAAACAAATGTGTCAATTTCAACTCAATGGTTAACAGGCACAGGTGTTCTTACTGAGTCT
15 AACAAAAAGTTTCTGCCTTTCCAACAATTTGGCAGAGACATTGCTGACACTACTGATGCTGTCCGTGATCCACAGACACTTG
AGATTCTTGACATTACACCATGTTCTTTGGTGGTGTCAAGTGTATAACACCAGGAACAAACTTCTAACCAGTTGCTGT
TCTTTATCAGGGTGTTAACTGCACAGAAGTCCCTGTTGCTATTTCATGCAGATCAACTTACTCCTACTTGGCGTGTATTCTA
CAGTTCTAATGTTTTTCAAACACGTGCAGGCTGTTAATAGGGGCTGAACATGTCAACAACCTCATATGAGTGTGACATAC
20 CCATTGGTGCAGGTATATGCGTAGTTATCAGACTCAGACTAATTCTCCTCGGCGGGCACGTAGTGTAGCTAGTCAATCCA
TCATTGCCTACACTATGCTCACTTGGTGTAGAAAATTCAGTTGCTTACTCTAATAACTCTATTGCCATACCCACAAATTTTACT
ATTAGTGTACCACAGAAATTCTACCAGTGTCTATGACCAAGACATCAGTAGATTGTACAATGTACATTTGTGGTGATTCAA
CTGAATGCAGCAATCTTTTGTGCAATATGGCAGTTTTTGTACACAATTAACCGTGCTTTAACTGGAATAGCTGTTGAACA
AGACAAAAACCCCAAGAAGTTTTTGCACAAGTCAAACAAATTTACAAAACACCACCAATTAAGATTTTGGTGGTTTTAA
TTTTTCAAATATTACCAGATCCATCAAAACCAAGCAAGAGGTCAATTTATTGAAGATCTACTTTTCAAACAAAGTACACTT
25 GCAGATGCTGGCTTCATCAAACAATATGGTGTGCTTGGTGTATTGCTGCTAGAGACCTCATTTGTGCACAAAAGTTT
AACGGCCTTACTGTTTTGCCACCTTTGCTCACAGATGAAATGATTGCTCAATACACTTCTGCACTGTTAGCGGGTACAATCA
CTTCTGGTTGGACCTTTGGTGCAGGTGCTGCATTACAAATACCATTTGCTATGCAAATGGCTTATAGGTTAATGGTATTGG
AGTTACACAGAATGTTCTCTATGAGAACCAAAAATTGATTGCCAACCAATTAATAGTGTCTATTGGCAAAATTCAGACTCA
CTTCTCCACAGCAAGTGCCTTGGAAAACCTCAAGATGTGGTCAACCAAAATGCACAAGCTTTAAACACGCTTGTAAAC
30 AACTTAGCTCCAATTTTGGTGAATTTCAAGTGTTTAATGATATCCTTTCAGTCTTGACAAAAGTTGAGGCTGAAGTGCA
AATTGATAGGTTGATCACAGGCAGACTTCAAAGTTTGCAGACATATGTGACTCAACAATTAATTAGAGCTGCAGAAATCAG
AGCTTCTGCTAATCTTGTCTACTAAAATGTCAGAGTGTGACTTGGACAATCAAAAAGAGTTGATTTTTGTGGAAAGGG
CTATCATCTTATGCTCTCCCTCAGTCAGCACCTCATGGTGTAGTCTTCTTGCATGTGACTTATGTCCTGCACAAGAAAAGA
ACTTCACAACGCTCCTGCCATTTGTCATGATGGAAAAGCACACTTCTCCTGGAAGGTGCTTTGTTTCAAATGGCACACA
35 CTGGTTTGTAAACACAAAGGAATTTTATGAACCACAAATCATTACTACAGACAACAATTTGTGTCTGTTAACTGTGATGTT
GTAATAGGAATTGTCAACAACACAGTTTATGATCCTTTCACCTGAATTAGACTCATTCAAGGAGGAGTTAGATAAATAT
TTAAGAATCATACATCACCAGATGTTGATTTAGGTGACATCTCTGGCATTAAATGCTTCAAGTTGTAACATTCAAAAGAAA
TTGACCGCTCAATGAGGTTGCAAGAATTTAAATGAATCTCTCATCGATCTCCAAGAAGTTGAAAAGTATGAGCAGTATA
TAAATGGCCATGGTACATTTGGCTAGGTTTTATAGCTGGCTTATTGCCATAGTAATGGTACAATTTGCTTGTCTGAT
40 GACCAGTTGCTGTAGTTGTCTCAAGGGCTGTTGTTCTTGTGGATCCTGCTGCAAAATTTGATGAAGACGACTCTGAGCCAGT
GCTCAAAGGAGTCAAATTACATTACACATAAACGAACCTTATGGATTTGTTTATGAGAATCTTACAATTTGAACTGTAACCT
TGAAGCAAGGTGAAATCAAGGATGCTACTCCTCAGATTTTGTTCGCGCTACTGCAACGATACCGATACAAGCCCTCACTCC
CTTTCGGATGGCTTATTGTTGGCGTTGCACTTCTTGTGTTTTTATAGCGCTTCCAAAATCATAACCCTCAAAAAGAGATG
GCAACTAGCACTCTCAAGGGTGTCACTTTGTTGCAACTTGTGTTGTTTGTAAACAGTTTACTCACACCTTTTGTCTCG
45 TTGCTGCTGGCCTTGAAGCCCCTTTCTCTATCTTTATGCTTTAGTCTACTTCTTGCAGAGTATAAACTTTGTAAGAATAATA
ATGAGGCTTTGGCTTTGCTGAAATGCCGTTCCAAAAACCCATTACTTTATGATGCCAACTATTTTCTTTGCTGGCATACTAA
TTGTTACGACTATTGTATACCTTACAATAGTGAACCTTCTCAATTGTCATTACTTTAGGTGATGGCACAACAAGTCCATTT
CTGAACATGACTACCAGATTGGTGGTTATACTGAAAAATGGGAATCTGGAGTAAAAGACTGTGTTGTATTACACAGTTACT
TCACTTCACTATTACCAGCTGTACTCAACTCAATTGAGTACAGACACTGGTGTGAAATGTTACCTTCTTCACTACAAT
50 AAAATTGTTGATGAGCCTGAAGAACATGTCCAAATTCACACAATCGACGGTTCATCCGGAGTTGTTAATCCAGTAATGGAA
CCAATTTATGATGAACCGACGACGACTACTAGCGTGCCTTTGTAAGCACAAGCTGATGAGTACGAACTTATGTACTCATT
GTTTCGGAAAGAGACAGGTACGTTAATAGTTAATAGCGTACTTCTTTTTCTGCTTTCGTTGATTCTTGTAGTTACTACTAGC
CATCCTTACTGCGCTTCGATTGTGTGCGTACTGCTGCAATATTGTTAACGTGAGTCTTGTAAAACCTTCTTTTTACGTTTACT
CTCGTGTAAAATCTGAATCTTCTAGAGTTCTTGTCTTCTGGTCTAAACGAACTAAATATTATATTAGTTTTTCTGTTTGG
AACTTTAATTTTAGCCATGGCAGATTCCAACGGTACTATTACCGTTGAAGAGCTTAAAAGCTCCTTGAACAATGGAACCTA
55 GTAATAGGTTTCTATTCTTACATGGATTTGCTTCTACAATTTGCCTATGCCAACAGGAATAGGTTTTTGTATAAATTA

GTAAATTTCTCTGGCTGTTATGGCCAGTAACTTTAGCTTGTGGTGCTGCTGCTGTTTACAGAATAAATTGGATCACCG
GTGGAATTGCTATCGCAATGGCTTGTCTGTAGGCTTGATGTGGCTCAGCTACTTCATTGCTCTTTTCAGACTGTTTGGCGG
TACGCGTTCCATGTGGTCATTCAATCCAGAACTAACATTTCTCAACGTGCCACTCCATGGCACTATTCTGACCAGACCG
CTTCTAGAAAAGTGAAGTCTGTAATCGGAGCTGTGATCCTTCGTGGACATCTTCGATTGCTGGACACCATCTAGGACGCTGT
5 GACATCAAGGACCTGCCTAAAGAAATCACTGTTGTACATCACGAACGCTTCTTATTACAAATTTGGGAGCTTCGCAGCGT
GTAGCAGGTGACTCAGGTTTTGCTGCATACAGTCGCTACAGGATTGGCACTATAAATTAACACAGACCATTCCAGTAGC
AGTGACAATATTGCTTGTGTACAGTAAGCGACAACAGATGTTTCATCTCGTTGACTTTCAGGTTACTATAGCAGAGATA
TTACTAATTATTATGAGGACTTTTAAAGTTCCATTTGGAATCTTGATTACATCATAAACCTCATAATTAATAATTTATCTAA
10 GTCATAACTGAGAATAAATATTCTCAATTAGATGAAGAGCAACCAATGGAGATTGATTAACGAACATGAAAATTATTCT
TTTCTTGGCACTGATAACTCGCTACTTGTGAGCTTATCACTACCAAGAGTGTGTTAGAGGTACAACAGTACTTTTAAAA
GAACCTTGTCTTCTGGAACATACGAGGGCAATTCACCATTTTCACTCTAGCTGATAACAAATTTGCACTGACTTGCTTTA
GCACTCAATTTGCTTTTGTCTGCTGACGCGCTAAAACACGTCTATCAGTTACGTGCCAGATCAGTTTCACTAAACTGTT
ATCAGACAAGAGGAAGTTCAAGAACTTTACTCTCAAATTTTTCTTATTGTTGCGGCAATAGTGTATAACACTTTGCTTCAC
15 ACTCAAAAGAAAGACAGAATGATTGAACTTTCATTAATTGACTTCTATTTGTGCTTTTTCAGCTTTCTGCTATTCTTGT
ATTATGCTTATTATCTTTTGGTTCTCACTTGAAGTCAAGATCATAATGAACTTGTACGCCTAAACGAACATGAAATTTCT
TGTTTTCTTAGGAATCATCACAAGTGTAGCTGCATTTACCAAGAATGTAGTTTACAGTCATGACTCAACATCAACCATAT
GTAGTTGATGACCGTGTCTTACTTCTATTAATGGTATATTAGAGTAGGAGCTAGAAAAACAGCACCTTTAATTG
AATTGTGCGTGGATGAGGCTGGTTCTAAATCACCATTCAGTACATCGATATCGTAATTATACAGTTTCTGTTTACCTTT
20 ACAATTAATTGCCAGAACCTAAATTTGGGTAGTCTTGTAGTGCCTTGTTCGTTCTATGAAGACTTTTTAGAGTATCATGACG
TTCGTTGTTTTAGATTTTCTAAACGAACAACTAAATGTCTGATAATGGACCCAAAATCAGCGAAATGCACCCCGC
ATTACGTTTGGTGGACCTCAGATCAACTGGCAGTAACCAGAATGGAGAACGCAGTGGGGCGCGATCAAAAACACGTCG
GCCCAAGGTTTACCAATAATACTGCGTCTTGGTTCACCGCTCTCACTCAACATGGCAAGGAAGACCTTAAATTCCTCGA
GGACAAGGCGTCCAATTAACACCAATAGCAGTCCAGATGACCAAATTTGGCTACTACCGAAGAGCTACCAGACGAATTG
25 TGGTGGTGCAGGTAAAATGAAAGATCTCAGTCCAAGATGGTATTTCTACTACCTAGGAAGTGGGCCAGAAGCTGGACTT
CCCTATGGTGCTAACAAAGACGGCATCATATGGGTGCAACTGAGGGAGCCTGAATACACCAAAAAGATCACATTGGCAC
CCGCAATCTGCTAACAAATGCTGCAATCGTGTACAACCTTCTCAAGGAACAACATTGCCAAAAGGCTTCTACGCAGAAGG
GAGCAGAGGCGGCAGTCAAGCCTTCTCGTTCCTCATCACGTAGTCGCAACAGTTCAAGAAATCAACTCCAGGCAGCAG
TAGGGGAATTTCTCTGCTAGAATGGCTGGCAATGGCGGTGATGCTGCTTCTGCTTGTGCTGCTGACTGACAGATTGAACCA
30 GCTTGAGAGCAAAATGCTGGTAAGGCCAACAACAAGGCCAAACTGCTACTAAGAAATCTGCTGCTGAGGCTTCTA
AGAAGCCTCGGCAAAAACGTAAGCTTCAACTAAAGCATAACAATGTAACACAAGCTTTTCGGCAGACGTGGTCCAGAACAACC
CAAGGAAATTTGGGGACCAGGAATAATCAGACAAGGAAGTATTACAAACATTGGCCGCAATTTGCACAATTTGCCCC
CAGCGCTCAGCGTCTTCGGAATGTCGCGCATTGGCATGGAAGTCAACCTTCGGGAACGTGGTTGACCTACACAGGTG
35 CCATCAAATTGGATGACAAAGATCAAATTTCAAAGATCAAGTATTTTGTGTAATAAGCATATTGACGCATACAAAACATT
CCCACCAACAGAGCTTAAAAAGGACAAAAAGAAAGGCTGATGAACTCAAGCCTTACCGCAGAGACAGAAGAAACAG
CAAAGTGTACTCTTCTCTGCTGAGATTTGGATGATTTCTCAAACAATTGCAACAATCCATGAGCAGTGCTGACTCAA
CTCAGGCCTAAACTCATGCAGACCACACAAGGCAGATGGGCTATATAAACGTTTTCTGCTTTTCCGTTTACGATATATAGTCT
ACTCTGTGCAAGTGAATTCGTAAGTACATAGCACAAGTAGATGTAGTTAACTTTAATCTCACATAGCAATCTTTAATC
AGTGTGTAACATTAGGGAGGACTTGAAGAGCCACCACATTTTACCGAGGCCACGCGGAGTACGATCGAGTGTACAGTG
40 AACAAATGCTAGGGAGAGCTGCCTATATGGAAGAGCCCTAATGTGTAATAATTTTAGTAGTGTATCCCCATGNNNNN
NNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

SEQ ID NO: 19

>Гликопротеин поверхности SA_P2_gp02, из генома под номером доступа SA_P2_t0.9_q20

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTRTQLPPAYTNSFRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTFWFAIHSVSGTNGTKRFANPVLFP
45 NDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDKTSQSLNIVNATNVVIKVEFQFCNDPFLGVVYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYV
SQPFLMDLEGKQGNFKNLREFVFNIDGYFKIYSKHTPINLVRGLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQXXLHRSYLTGPDSSSGWT
AGAAAAYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDALDPLSETKCTLKSFVVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATR
FASVYAWNRRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPKLNLDLCTFNVYADSFVIRGDEVQRQIAPGQGTGNADYNYKLDPDFTG
50 CVIAWNSNLDLSDKVGNYNYLRYLFRKSNLKPFRDISTEIYQAGSTPCNGVKGFNCFPLQSYGFQPTYGVGYQPYRVVLSFE
LLHAPATVCGPKSTNLVKNKCVNFNENGLTGTGVLTESNKKFLPFQFGRDIADTTDAVRDPQTLLEIDITPCSGGVSVITPGT
NTSNQVAVLYQGVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGNSVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARS
VASQSIAYTMSLGVENSVAYSNNSIAIPTNFITSVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECNSLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQ
DKNTQEVFAQVKQYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKVTLDAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVL
PPLTDEMIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNIGIVTQNVLYENQKLIANQFN SAIGIKQDSLSSTASALG
55 KLQDWNQNQAALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDKVEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSEC

VLGQSKRVDFCGKGYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTVYPAQEKNFTTAPAICHGKAHFPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQII
TTDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFNHTSPDVLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQE
LGKYEYQIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCCLKGCCSCGCKFDEDDSEPVLKGVKLHYT

5 SEQ ID NO: 20

>MW520923.1 Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2, изолят SARS-CoV-2/human/USA/MN-MDH-2399/2021, полный геном, пример бразильской линии P1.

5 С А А C T T T C G A T C T T T G T A G A T C T G T T C T C T A A C G A A C T T T A A A A T C T G T G T G G C T G T C A C T C G G C T G C A T G C T T A G T G
10 C A C T C A C G C A G T A T A A T T A A T A A C T A A T T A C T G T C G T T G A C A G G A C A C G A G T A A C T C G T C T A T C T T C T G C A G G C T G C T T A
C G G T T T C G T C C G T G T T G C A G C C G A T C A T C A G C A C A T C T A G G T T T T G T C C G G T G T G A C C G A A A G G T A A G A T G G A G A G C C T
15 T G T C C C T G G T T T C A A C G A G A A A A C A C A C G T C C A A C T C A G T T T G C C T G T T T T A C A G G T T C G C G A C G T G C T C G T A C G T G G C T
T T G G A G A C T C C G T G G A G G A G G T C T T A T C A G A G G C A C G T C A A C A T C T T A A A G A T G G C A C T T G T G G C T T A G T A G A A G T T G A A
A A A G G C T T T T G C C T C A A C T T G A A C A G C C T A T G T G T C A T C A A A C G T T C G G A T G C T C G A A C T G C A C C T C A T G G T C A T G T
20 T A T G G T T G A G C T G G T A G C A G A A C T C G A A G G C A T T C A G T A C G G T C G T A G T G G T G A G A C A C T T G G T G C C T T G T C C C T C A T G
T G G G C G A A A T A C C A G T G G C T T A C C G C A A G G T T C T T C T T C G T A A G A A C G G T A A T A A G G A G C T G G T G G C C A T A G T T A C G G C
G C C G A T C T A A A G T C A T T T G A C T T A G G C G A C G A G C T T G G C A C T G A T C C T T A T G A A G A C T T T C A A G A A A A C T G G A A C T A A
A C A T A G C A G T G G T G T T A C C C G T G A A C T C A T C G T G A G C T T A A C G G A G G G C A T A C A C T C G C T A T G T C G A T A A C A A C T T C T
G T G C C C T G A T G G C T A C C C T T T G A G T G C A T T A A G A C C T T C T A G C A C G T G C T G G T A A A G C T T C A T G C A C T T T G T C C G A A
C A A C T G G A C T T T A T T G A C A C T A A G A G G G G T G T A T A C T G C T G C C G T G A A C A T G A G C A T G A A A T T G C T T G G T A C A C G G A A C G
25 T T C T G A A A A G A G C T A T G A A T T G C A G A C A C C T T T T G A A A T T A A A T T G G C A A A G A A A T T T G A C A C C T T C A A T G G G G A A T G T C
C A A T T T T G T A T T T C C T T A A A T T C C A T A A T C A A G A C T A T T C A A C C A A G G G T T G A A A A G A A A A A G C T T G A T G G C T T T A T G
G G T A G A A T T C G A T C T G T C T A T C C A G T T G C G T C A C C A A T G A A T G C A A C C A A A T G T C C T T T C A A C T C T C A T G A A G T G T G A
T C A T T G T G G T G A A A C T T C A T G G C A G A C G G G C G A T T T T G T T A A G C C A C T T G C G A A T T T T G T G G C A C T G A G A A T T G A C T A
A A G A A G T G C C A C T A C T T G T G G T T A C C C C A A A A T G C T G T T G T T A A A A T T T A T T G T C C A G C A T G T C A C A A T T C A G A A
30 G T A G G A C C T G A G C A T A G T C T T G C C G A A T A C C A T A A T G A A T C T G G C T T G A A A A C C A T T C T T C G T A A G G G T G G T C G C A C T A T
T G C C T T T G G A G G C T G T G T T C T T A T G T T G G T T G C C A T A A C A A G T G C C T A T T G G G T T C C A C G T G C T A G C G T A A C A
T A G G T T G T A A C C A T A C A G G T G T T G T T G G A G A A G G T T C C G A A G G T C T T A A T G A C A A C C T T C T T G A A A T A C T C C A A A A A G A G
A A A G T C A A C A T C A A T A T T G T T G G T G A C T T T A A A C T A A T G A A G A G A T C G C C A T T A T T T T G G C A T C T T T T C T G C T T C C A C
A A G T G C T T T T G T G G A A A C T G T G A A A G G T T T G G A T T A A A G C A T T C A A A C A A A T T G T T G A A T C C T G T G G T A A T T T T A A A G
35 T T A C A A A A G G A A A A G C T A A A A A A G G T G C C T G G A A T A T T G G T G A A C A G A A A T C A A T A C T A G A T C C T C T T T A T G C A T T T G C A
T C A G A G G C T G C T C G T T T G T A C G A T C A A T T T T C C C G C A C T C T T G A A A C T G C T C A A A A T T C T G T G C G T G T T T T A C A G A A
G G C C G C T A T A A C A A T A C T A G A T G G A A T T C A C A G T A T T C A C T G A G A C T C A T T G A T G C T A T G A T T C A C A T C T G A T T T G G
C T A C T A A C A A T C T A G T T G A A T G G C C T A C A T T A C A G G T G G T G T T G T T C A G T T G A C T T C G C A G T G G C T A A C T A A C A C T T T
G G C A C T G T T T A T G A A A A A C T C A A A C C C G T C C T T G A T T G G C T T G A A G A G A A G T T T A A G G A A G G T G T A G A G T T T C T T A G A G A
40 C G G T T G G G A A A T T G T T A A A T T T A T C T A A C C T G T G C T T G T G A A A T T G T C G G T G G A C A A A T T G C A C C T G T G C A A A G G A A A
T T A A G G A G A G T G T T C A G A C A T T C T T A A G C T T G T A A A T A A A T T T T G G C T T T G T G T G C T G A C T C A T C A T T A T T G G T G G A
G C T A A A C T T A A A G C C T T G A A T T T A G G T G A A A C A T T T G T C A C G C A C T C A A A G G G A T T G T A C A G A A A G T G T T A A A T C C A G
A G A A G A A A C T G G C C T A C T C A T G C C T C T A A A A G C C C A A A A G A A A T T A T C T T C T T A G A G G G A G A A A C A C T T C C C A C A G A A G
T G T T A A C A G A G G A A G T T G C T T G A A A A C T G G T G A T T T A C A C C A T T A G A A C A C C T A C T A G T G A A G C T G T T G A A G C T C C A
45 T T G G T T G G T A C A C C A G T T T G T A T T A A C G G G C T T A T G T T G C T G A A A T C A A A G A C A C A G A A A A G T A C T G T G C C C T T G C A C C
T A A T A T G A T G G T A A C A A A C A A T A C C T T C A C A C T C A A A G G C G G T G C A C C A C A A A G G T T A C T T T T G G T G A T G A T A C T G T G A
T A G A A G T G C A A G G T T A C A A G A G T G T G A A T A T C A C T T T T G A A C T T G A T G A A A G G A T T G A T A A A G T A C T T A A T G A G A A G T G C
T C T G C C T A T A C A G T T G A A C T C G G T A C A G A A G T A A A T G A G T T C G C C T G T G T T G T G G C A G A T G C T G T C A T A A A A A C T T T G C A
A C C A G T A T C T G A A T T A C T T A C A C C A C T G G G C A T T G A T T A G A T G A G T G G A G T A T G G C T A C A T A C T A C T T A T T T G A T G A G T
50 C T G G T G A G T T T A A A T T G G C T T C A C A T A T G T A T T G T T C T T T T A C C C T C C A G A T G A G G A T G A A G A A G A A G G T G A T T G T G A A
G A A G A A G A G T T T G A G C C A T C A A C T C A A T A T G A G T A T G G T A C T G A A G A T G A T T A C C A A G G T A A C C T T T G G A A T T T G G T G C
C A C T T C T G C T G C T T C A A C C T G A A G A A G A G C A A G A A G A A T T G G T T A G A T G A T G A T A G T C A A C A A A C T G T T G G T C A A C
A A G A C G G C A G T G A G G A C A A T C A G A C A A C T A C T A T T C A A A C A A T T G T T G A G G T T C A A C C T C A A T T A G A G A T G G A A C T T A C A
C C A G T T G T T C A G A C T A T T G A A G T G A A T A G T T T T A G T G G T A T T T A A A A C T T A C T G A C A A T G T A T A C A T T A A A A T G C A G A
55 C A T T G T G G A A G A A G C T A A A A A G G T A A A A C C A C A G T G G T T G T T A A T G C A G C C A A T G T T T A C C T T A A A C A T G G A G G A G G T G
T T G C A G G A G C C T T A A A T A A G G C T A C T A A C A A T G C C A T G C A A G T T G A A T C T G A T G A T T A C A T A G C T A C T A A T G G A C C A C T T
A A A G T G G G T G G T A G T T G T G T T T A A G C G G A C A C A A T C T T G C T A A A C A C T G T C T T C A T G T T G T C G G C C C A A A T G T T A A C A A
A G G T G A A G A C A T T C A A C T T C T T A A G A G T G C T T A T G A A A A T T T A A T C A G C A C G A A G T T C T A C T T G C A C C A T T A T T A T C A G
C T G G T A T T T T G G T G C T G A C C C T A T A C A T T C T T T A A G A G T T T G T G T A G A T A C T G T T C G C A C A A A T G T C T A C T T A G C T G T C
T T T G A T A A A A A T C T C T A T G A C A A A C T T G T T T T A A G C T T T T T G G A A A T G A A G A G T G A A A G C A A G T T G A A C A A A A A G A T C G C

TGAGATTCCTAAAGAGGGAAGTTAAGCCATTTATAACTGAAAGTAAACCTTCAGTTGAACAGAGAAAAACAAGATGATAAGA
AAATCAAAGCTTGTGTGAAGAAGTTACAACAACTCTGGAAGAACTAAGTTCCTCACAGAAAACTTGTTACTTTATATT
GACATTAATGGCAATCTTCATCCAGATTCTGCCACTCTGTTAGTGACATTGACATCACTTTCTAAAGAAAGATGCTCC
5 ATATATAGTGGGTGATGTTGTTCAAGAGGGTGTGTTAACTGCTGTGTTATACCTACTAAAAAGGCTGGTGGCACTACTG
AAATGCTAGCGAAAGCTTTGAGAAAAAGTCCAACAGACAATTATATAACCACTTACCCGGGTGAGGGTTAAATGGTTAC
ACTGTAGAGGAGGCAAAGACAGTGCTTAAAAAGTGTAAGAGTGCCTTTACATTCTACCATCTATTATCTCTAATGAGAA
GCAAGAAATTCTTGAACTGTTTCTTGGAATTTGCGAGAAATGCTTGCACATGCAGAAAGAACACGCAAATTAATGCCTG
10 TCTGTGTGAAACTAAAGCCATAGTTTCAACTATACAGCGTAAATATAAGGGTATTAATAACAAGAGGGTGTGGTTGAT
TATGGTGCTAGATTTTACTTTTACACCAGTAAAACAACTGTAGCGTCACTTATCAACACACTTAAACGATCTAAATGAAAC
TCTTGTTACAATGCCACTTGGCTATGTAACACATGGCTTAAATTTGGAAGAAAGCTGCTCGGTATATGAGATCTCTCAAAG
TGCCAGCTACAGTTTCTGTTTCTCACCTGATGCTGTTACAGCGTATAATGGTTATCTTACTTCTTCTTAAAACACCT
GAAGAACATTTTATTGAAACCATCTCACTTGGTTCCTATAAAGATTGGTCTATTCTGGACAATCTACACAACCTAGG
TATAGAATTTCTAAGAGAGGTGATAAAAGTGATATTACACTAGTAATCCTACCACATTCCACCTAGATGGTGAAGTTA
15 TCACCTTTGACAATCTAAGACACTTCTTCTTTGAGAGAAAGTGAGGACTATTAAGGTGTTTACAACAGTAGACAACATT
AACCTCCACACGCAAGTTGTGGACATGTCAATGACATATGGACAACAGTTTGGTCCAACCTATTTGGATGGAGCTGATGT
TACTAAAATAAAACCTCATAATTCACATGAAGGTAAAACATTTTATGTTTTACCTAATGATGACACTCTACGTGTTGAGG
CTTTGAGTACTACCACACAACCTGATCCTAGTTTTCTGGGTAGGTACATGTCAGCATTAAATCACACTAAAAAGTGAAAA
TACCCACAAGTTAATGGTTTAACTTCTATTAATGGGCAGATAACAACCTGTTATCTTGCCACTGCATTGTTAACACTCCA
ACAAATAGAGTTGAAGTTAATCCACCTGCTCTACAAGATGCTTATTACAGAGCAAGGGCTGGTGAAGCTGCTAACTTTT
20 GTGCATTATCTTAGCCTACTGTAATAAGACAGTAGGTGAGTTAGGTGATGTTAGAGAAACAATGAGTACTTGTTCAA
CATGCCAATTTAGATTCTTGCAAAAGAGTCTTGAACGTGGTGTGTAAGAACTTGTGGACAACAGCAGACAACCCTTAAGGG
TGTAAGAGCTGTTATGTACATGGGCACACTTTCTTATGAACAATTTAAGAAAGGTGTTTACAGATACCTGTACGTGTGGTA
AACAGCTACACAATATCTAGTACAACAGGAGTCACTTTTGTATGATGTCAGCACCACCTGCTCAGTATGAACCTAAG
CATGGTACATTTACTTGTGCTAGTGAGTACACTGGTAATTACCAGTGTGGTCACTATAAACATATAACTTCTAAAGAAAC
25 TTTGTATTGCATAGACGGTGCTTACTTACAAAGTCTCAGAATACAAAGTCTTATTACGGATGTTTTCTACAAAGAAA
ACAGTTACACAACAACCATAAAACCAGTACTTATAAATGGATGGTGTGTTGTGACAGAAATGACCCTAAGTTGGAC
AATTATTATAAGAAAGACAATTCTATTTACAGAGCAACCAATTGATCTGTACCAACCAACCATATCCAAACGCAAG
CTTCGATAATTTAAGTTTGTATGTGATAATCAAATTTGCTGATGATTTAAACCAGTTAACTGGTTATAAGAAACCTG
CTTCAAGAGAGCTTAAAGTTACATTTTCCCTGACTTAAATGGTGTGTTGGTGGCTATTGATTATAAACACTACACCCC
30 TCTTTTAAAGAAAGGAGCTAAATTGTTACATAAACCTATTGTTGGCATGTTAACAATGCAACTAATAAAGCCACGTATAA
ACCAAATACCTGGTGATACGTTGCTTTGGAGCACAAAACCGTTGAAACATCAAATTCGTTTGTACTGAAGTCAG
AGGACGCGCAGGGAATGGATAATCTGCCTGCGAAGATCTAAAACAGTCTCTGAAGAAGTAGTGGAATAATCCTACCATA
CAGAAAGACGTTCTTGAGTGTAATGTGAAAACCTACCGAAGTTGTAGGAGACATTATACTTAAACCAGCAAATAATAGTTT
AAAAATTACAGAAGAGGTTGGCCACACAGATCTAATGGCTGCTTATGTAGACAATTCTAGTCTTACTATTAAGAAACCTA
35 ATGAATTAATCTAGAGTGTTAGGTTTGAAGAAACCTGCTACTCATGGTTTAGCTGCTGTTAATAGTGTCCCTGGGACT
ATAGCTAATTATGCTAAGCCTTTTCTTAAACAAAGTTGTTAGTACAACCTACTAACATAGTTACACGGTGTAAACCGTGT
TTGACTAATTATATGCCTTATTTCTTACTTTATTGCTACAATTGTGACTTTTACTAGAAGTACAAATTCTAGAATTA
AAGCATCTATGCCGACTACTATAGCAAAGAATACTGTTAAGAGTGTGCGTAAATTTGTCTAGAGGCTTCATTTAATTAT
TTGAAGTCACCTAATTTTCTAAACTGATAAATATTATAATTTGGTTTTACTATTAAGTGTGCTAGGTTCTTTAAT
40 CTACTCAACCGCTGCTTTAGGTGTTTTAATGTCTAATTTAGGCATGCCTTCTACTGTACTGGTTACAGAGAAGGCTATT
TGAACCTACTAATGTCACTATTGCAACCTACTGACTGGTCTATACCTTGTAGTGTGTTGCTTGTAGGTTTAGATTCT
TTAGACACCTATCCTTCTTAGAACTATACAAATTACCATTTTCATCTTTTAAATGGGATTTAACTGCTTTTGGCTTAGT
TGCAGAGTGGTTTTGGCATATATTCTTTTCACTAGGTTTTCTATGTACTTGGATTGGCTGCAATCATGCAATGTTTT
TCAGCTATTTTGCAGTACATTTTATTAGTAATTTCTGGCTTATGTGGTTAATAATTAATCTGTACAAATGGCCCCGATT
45 TCAGCTATGGTTAGAATGTACATCTTCTTGCATCATTTTATTATGTATGAAAAAGTTATGTGCATGTTGTAGACGGTTG
TAATTCATCAACTTGTATGATGTGTACAAACGTAATAGAGCAACAAGAGTGAATGTACAACCTATTGTTAATGGTGTTA
GAAGTCCCTTTTATGTCTATGCTAATGGAGGTAAAGGCTTTTGCAAACTACACAATTGGAATTGTGTTAATTGTGATACA
TTCTGTGCTGGTAGTACATTTATTAGTGATGAAGTTGCGAGAGACTTGTCACTACAGTTTAAAAAGACCAATAAATCCTAC
TGACCAGTCTTCTTACATCGTTGATAGTGTACAGTGAAGAATGGTCCATCCATCTTACTTTGATAAAGCTGGTCAAA
50 AGACTTATGAAAGACATTCTCTCTCATTTTGTAACTTAGACAACCTGAGAGCTAATAACACTAAAGGTTCAATGCCT
ATTAATGTTATAGTTTTGATGGTAAATCAAATGTGAAGAATCATCTGCAAAATCAGCGTCTGTTTACTACAGTCAGCT
TATGTGTCAACCTATACTGTTACTAGATCAGGCATTAGTGTCTGATGTTGGTGATAGTGCAGGAAAGTTGCAAGTTAAAATGT
TTGATGCTTACGTTAATACGTTTTTCACTACTTTTAACTGACCAATGGAAAAACTCAAAACACTAGTTGCAACTGCAGAA
GCTGAACTTGCAAAGAATGTGCTTAGACAATGTCTTATCTACTTTTATTTTACAGCAGCTCGGCAAGGGTTTGTGATTC
55 AGATGTAGAAACTAAAGATGTTGTTGAATGTCTTAAATGTGACATCAATCTGACATAGAAGTTACTGGCGATAGTTGTA

ATAACTATATGCTCACCTATAACAAAGTTGAAAACATGACACCCCGTGACCTTGGTGCTTGTATTGACTGTAGTGCGCGT
 CATATTAATGCGCAGGTAGCAAAAAGTCACAACATTGCTTTGATATGGAACGTTAAAGATTTTCATGTCATTGTCTGAACA
 ACTACGAAAACAAATACGTAGTGCTGCTAAAAAGAATAACTTACCTTTAAGTTGACATGTGCAACTACTAGACAAGTTG
 TTAATGTTGTAACAACAAAGATAGCACTTAAGGGTGGTAAAATTGTTAATAATTGGTTGAAGCAGTTAATTTAAAGTTACA
 5 CTTGTGTTCTTTTTGTTGCTGCTATTTTCTATTTAATAACCTGTTTCATGTCATGTCTAAACATACTGACTTTTCAAG
 TGAAATCATAGGATACAAGGCTATTGATGGTGGTGTCACTCGTGACATAGCATCTACAGATACTTGTGTTTGTAAACAAAC
 ATGCTGATTTTGACACATGGTTTAGCCAGCGTGGTGGTAGTTATACTAATGACAAAGCTTGCCATTGATTGCTGCAGTC
 ATAACAAGAGAAGTGGGTTTTGTCGTGCCTGGTTGCTGGCAGGATATTACGCACAACAAATGGTGACTTTTTGCATTT
 CTTACCTAGAGTTTTAGTGACAGTTGGTAACATCTGTTACACACCATCAAACTTATAGAGTACACTGACTTTGCAACAT
 10 CAGCTTGTGTTTTGGCTGCTGAATGTACAATTTTTAAAGATGCTTCTGGTAAGCCAGTACCATATTGTTATGATACCAAT
 GACTAGAAGGTTCTGTTGCTTATGAAAATTTACGCCCTGACACACGTTATGTGCTCATGGATGGCTCTATTATTTCAATT
 TCCTAACCTACCTTGAAGGTTCTGTTAGAGTGGTAACTTTTATTCTGAGTACTGTAGGCACGGCACTTGTGAAA
 GATCAGAAGCTGGTGTGTTGTATCTACTAGTGGTAGATGGGACTTAAACAATGATTATTACAGATCTTTACCAGGAGTT
 TTCTGTGGTGTAGATGCTGTAAATTTACTACTAATATGTTTACACCACTAATTCAACCTATTGGTGCTTTGGACATATC
 15 AGCATCTATAGTAGCTGGTGGTATTGTAGCTATCGTAGTAACATGCCTTGCCTACTATTTTATGAGGTTTAGAAGAGCTT
 TTGGTGAATACAGTCATGTAGTTGCCTTAATACTTTACTATTCCTTATGTCATTCCTGACTCTGTTTAAACACCAGTT
 TACTCATTCTTACCTGGTGTATTCTGTTATTTACTTGTACTTGCATTTTATCTTACTAATGATGTTTCTTTTTTAGC
 ACATATTCAGTGGATGTTTATGTTACACCTTTAGTACCTTTCTGGATAACAATTGCTTATATCATTGTTATTTCCACAA
 AGCATTCTATTGGTTCTTTAGTAATTACCTAAAGAGACGTGTAGTCTTAAATGGTGTTCCTTTAGTACTTTTGAAGAA
 20 GCTGCGCTGTGCACCTTTTTGTTAAATAAAGAAATGTATCTAAAGTTGCGTAGTGATGTGCTATTACCTCTTACGCAATA
 TAATAGATACTTAGCTCTTATAATAAGTACAAGTATTTTAGTGGAGCAATGGATACAACTAGCTACAGAGAAGCTGCTT
 GTTGCATCTCGCAAAGGCTCTCAATGACTTCAGTAACTCAGGTTCTGATGTTCTTTACCAACCACCACAAACCTCTATC
 ACCTCAGCTGTTTTGCAGAGTGGTTTTAGAAAAATGGCATTCCCATCTGGTAAAGTTGAGGGTTGTATGGTACAAGTAAC
 TTGTGGTACAACACTAACCTAACGGTCTTTGGCTGATGACGTAGTTACTGTCCAAGACATGTGATCTGCACCTCTGAAG
 25 ACATGCTTAAACCCTAATTATGAAGATTACTCATTGTAAGTCTAATCATAATTTCTGGTACAGGCTGGTAATGTTCAA
 CTCAGGGTATTGGACATTCTATGCAAAATTGTGACTTAAAGCTTAAAGTTGATACAGCCAATCCTAAGACACCTAAGTA
 TAAGTTTGTTCGCAATCAACCAGGACAGACTTTTTAGTGTAGCTTGTACAATGGTTCACCATCTGGTGTTTACCAAT
 GTGCTATGAGGCCAATTTCACTATTAAGGGTTCATTCCTAATGGTTCATGTGGTAGTGTGGTTTTAACATAGATTAT
 GACTGTGTCTTTTTGTTACATGCACCATATGGAATTACCACTGGAGTTCATGCTGGCACAGACTTAGAAGGTAACCTT
 30 TTATGGACCTTTTGTGACAGGCAAACAGCACAAGCAGCTGGTACGGACACAACCTATTACAGTTAATGTTTTAGCTTGGT
 TGTACGCTGCTTTATAAATGGAGACAGGTGGTTCTCAATCGATTTACCACAACCTTAAATGACTTTAACCTTGTGGCT
 ATGAAGTACAATTATGAACCTTAACACAAGACCATGTTGACATACTAGGACCTTTTCTGCTCAAACCTGGAATTGTCGT
 TTTAGATATGTGTGCTTCATTAAGAATTACTGCAAAATGGTATGAATGGACGTACCATATTGGGTAGTGCTTTATTAG
 AAGATGAATTTACACCTTTGATGTTGTTAGACAATGCTCAGGTGTTACTTTCAAAGTGCAGTGAAAAGAACAATCAAG
 35 GGTACACACCCTGGTGTACTCACAATTTGACTTCACCTTTAGTTTTAGTCCAGAGTACTCAATGGTCTTTGTTCTT
 TTTTTGTATGAAAATGCCTTTTTACCTTTGCTATGGGTATTATTGCTATGTCTGCTTTTGAATGATGTTTGTCAAAC
 ATAAGCATGCATTTCTGTTTGTGTTTTGTTACCTTCTTTGCCACTGTAGCTTATTTAATATGGTCTATATGCCTGCT
 AGTTGGGTGATGCGTATTATGACATGGTTGGATATGGTTGATACTAGTTTGAAGCTAAAAGACTGTGTTATGTATGCATC
 AGCTGTAGTGTACTAATCCTTATGACAGCAAGAAGTGTATGATGATGGTGTAGGAGAGTGTGGACACTTATGAATG
 40 TCTTGACACTCGTTTATAAAGTTTATTATGGTAATGCTTTAGATCAAGCCATTTCCATGTGGGCTCTTATAATCTCTGTT
 ACTTCTAACTACTCAGGTGTAGTTACAACGTGATGTTTTGGCCAGAGGTATTGTTTTATGTGTGTTGAGTATTGCC
 TATTTTCTTATAACTGGTAATACACTTCAGTGTATAATGCTAGTTTATTGTTTCTTAGGCTATTTTTGACTTGTACT
 TTGGCCTTTTTGTTTACTCAACCGCTACTTTAGACTGACTTTGGTGTATTATGATTACTTAGTTTCTACACAGGAGTTT
 AGATATATGAATTCACAGGGACTACTCCACCCAAGAATAGCATAGATGCCTTCAAACCTCAACATTAATTTGTTGGGTGT
 45 TGGTGGCAAACCTGTATCAAAGTAGCCACTGTACAGTCTAAAATGTCAGATGTAAAGTGCACATCAGTAGTCTTACTCT
 CAGTTTTGCAACAACCTCAGAGTAGAATCATCATCTAAATTGTTGGCTCAATGTGTCCAGTTACACAATGACATTCTCTTA
 GCTAAAGATACTACTGAAGCCTTTGAAAAAATGGTTTCACTACTTTCTGTTTTGCTTTCCATGCAGGGTGTGTAGACAT
 AAACAAGCTTTGTGAAGAAATGCTGGACAACAGGGCAACCTTACAAGCTATAGCCTCAGAGTTTAGTTCCCTCCATCAT
 ATGCAGCTTTTGTACTGCTCAAGAAGCTTATGAGCAGGCTGTTGCTAATGGTGATTCTGAAGTTGTTCTTAAAAAGTTG
 50 AAGAAGTCTTTGAATGTGGCTAAATCTGAATTTGACCGTGATGCAGCCATGCAACGTAAGTTGGAAAAGATGGCTGATCA
 AGCTATGACCCAAATGTATAAACAGGCTAGATCTGAGGACAAGAGGGCAAAAAGTTACTAGTGCTATGCAGACAATGCTTT
 TCACTATGCTTAGAAAAGTTGGATAATGATGCACTCAACAACATTATCAACAATGCAAGAGATGGTTGTGTTCCCTTGAAC
 ATAATACCTCTTACAAAGCAGCAGCCAACTAATGTTGTCATACCAGACTATAACACATATAAAAAATACGTGTGATGGTAC
 AACATTTACTTATGCATCAGCATTGTGGGAAATCCAACAGTTGTAGATGCAGATAGTAAAATGTTCAACTTAGTGAAA
 55 TTAGTATGGACAATTCACCTAATTTAGCATGGCCTCTATTGTAACAGCTTTAAGGGCCAATTTCTGCTGCAAAATTACAG

AATAATGAGCTTAGTCCTGTTGCACTACGACAGATGTCTTGTGCTGCCGGTACTACACAACTGCTTGCACTGATGACAA
TGCGTTAGCTTATTACAACACAACAAAGGGAGGTAGGTTTGTACTTGCACTGTTATCCGATTTACAGGATTTGAAATGGG
CTAGATCCCTAAGAGTGATGGAACCTGGTACTATCTATACAGAACTGGAACCACCTTGTAGGTTTGTACAGACACACCT
5 AAAGTCCCTAAAGTGAAGTATTTATACTTTATTAAGGATTAAACAACCTAAATAGAGGTATGGTACTTGGTAGTTTAGC
TGCCACAGTACGCTCAAAAGCTGGTAATGCAACAGAAGTGCCTGCCAATCAACTGTATTATCTTTCTGTGCTTTTGCTG
TAGATGCTGCTAAAGCTTACAAAGATTATCTAGCTAGTGGGGGACAACCAATCACTAATTGTGTTAAGATGTTGTGTACA
CACACTGGTACTGGTCAGGCAATAACAGTTACACCGGAAGCCAATATGGATCAAGAATCCTTTGGTGGTGCATCGTGTG
TCTGTACTGCCGTTGCCACATAGATCATCCAAATCCTAAAGGATTTTGTGACTTAAAAGGTAAGTATGTACAAATACCTA
CAACTTGTGCTAATGACCCTGTGGGTTTTACACTTAAAAACACAGTCTGTACCGTCTGCGGTATGTGGAAAGGTTATGGC
10 TGATGTTGTGATCAACTCCGCGAACCCATGCTTCAGTCAGCTGATGCACAATCGTTTTTAAACGGGTTTTCGGGTGTAAGT
GCAGCCCGTCTTACACCGTGCGGCACAGGCACTAGTACTGATGTCGTATACAGGGCTTTTGACATCTACAATGATAAAGT
AGCTGGTTTTGCTAAATTCCTAAAACTAATTGTTGTCGTTCCAAGAAAAGGACGAAGATGACAATTTAATTGATTCTT
ACTTTGTAGTTAAGAGACACACTTTCTCTAACTACCAACATGAAGAAACAATTTATAATTTACTTAAGGATTGTCCAGCT
15 GTTGCTAAACATGACTTCTTAAAGTTTAGAATAGACGGTGACATGGTACCACATAATCACGTCAACGTCTTACTAAATA
CACAATGGCAGACCTCGTCTATGCTTTAAGGCATTTTGTGAAAGGTAATTGTGATACATTAAGAAACTTGTGCACAT
ACAATTGTTGTGATGATGATTATTTCAATAAAAAGGACTGGTATGATTTTGTAGAAAACCCAGATATATTACGCGTATAC
GCCAACTTAGGTGAACGTGTACGCCAAGCTTTGTTAAAAACAGTACAATTCTGTGATGCCATGCGAAATGCTGGTATTGT
TGGTGTACTGACATTAGATAATCAAGATCTCAATGGTAACTGGTATGATTTTGGTGTATTTTACATAAAACCACGCCAGGTA
20 GTGGAGTTCTGTTGTAGATTCTATTATTCATTGTTAATGCCTATATTAACCTTGACCAGGGCTTAACTGCAGAGTCA
CATGTTGACACTGACTTAAACAAAGCCTTACATTAAGTGGGATTTGTTAAAATATGACTTCACGGAAGAGAGGTTAAAAC
CTTTGACCCTTATTTTAAATATTGGGATCAGACATACCACCCAAATTTGTGTTAACTGTTTGGATGACAGATGCATTCTGC
ATTGTGCAAACCTTAAATGTTTTATTCTCTACAGTGTCCCACTTACAAGTTTTGGACCACTAGTGAGAAAAATATTTGTT
GATGGTGTCCATTGTAGTTTCAACTGGATACCACTTCAGAGAGCTAGGTGTTGTACATAATCAGGATGTAAACTTACA
25 TAGCTCTAGACTTAGTTTTAAGGAATTAAGTGTGTATGCTGCTGACCCTGCTATGCACGCTGCTTCTGTAATCTATTAC
TAGATAAACGCACTACGTGCTTTTCACTAGCTGCCTTACTAACAATGTTGCTTTTCAACTGTCAAACCCGTAATTTT
AACAAAGACTTCTATGACTTTGCTGTGCTAAGGGTTTCTTAAAGGAAGGAAGTCTGTTGAATTAACAACTTCTTCTT
TGCTCAGGATGGTAATGCTGCTATCAGCGATTATGACTACTATCGTTATAATCTACCAACAATGTGTGATATCAGACAAC
TACTATTTGTAGTTGAAGTTGTTGATAAGTACTTTGATTGTTACGATGGTGGCTGTATTAATGCTAACCAAGTCATCGTC
AACAACTAGACAAATCAGCTGGTTTTCCATTTAATAAATGGGGTAAGGCTAGACTTTATTATGATTCAATGAGTTATGA
30 GGATCAAGATGCACTTTTCGCATATACAAAACGTAATGTCATCCCTACTATAACTCAAATGAATCTTAAAGTATGCCATTA
GTGCAAAGAATAGAGCTCGCACCGTAGCTGGTGTCTCTATCTGTAGTACTATGACCAATAGACAGTTTCATAAAAATTA
TTGAAATCAATAGCCGCACTAGAGGAGCTACTGTAGTAATTGGAACAAGCAAATCTATGGTGGTTGGCACAACATGTT
AAAAACTGTTTATAGTGATGTAGAAAACCTCACCTTATGGGTTGGGATTATCCTAAATGTGATAGAGCCATGCCTAACA
TGCTTAGAATTATGGCCTCACTTGTCTTGTCTCGCAAACATACAACGTGTTGTAGCTTGTACACCGTTTCTATAGATTA
35 GCTAATGAGTGTGCTCAAGTATTGAGTGAATGGTCATGTGTGGCGGTTCACTATATGTTAAACCAGGTGGAACCTCATC
AGGAGATGCCAACAAGTCTTATGCTAATAGTGTTTTTAACATTTGTCAAGCTGTCACGGCCAATGTTAATGACTTTTTAT
CTACTGATGGTAACAAAATGCGGATAAGTATGTCGCAATTTACAACACAGACTTTATGAGTGTCTCTATAGAAATAGA
GATGTTGACACAGACTTTGTGAATGAGTTTTACGCATATTTGCGTAAACATTTCTCAATGATGATACTCTCTGACGATGC
TGTTGTGTGTTTCAATAGCACTTATGCATCTCAAGGCTAGTGGCTAGCATAAAGAACTTAAAGTCAGTTCTTTATTATC
40 AAAACAATGTTTTTATGTCTGAAGCAAATGTTGGACTGAGACTGACCTTACTAAAGGACCTCATGAATTTTGTCTCAA
CATACAATGCTAGTTAAACAGGGTGTGATTATGTGTACCTTCTTACCAGATCCATCAAGAATCCTAGGGGCCGGCTG
TTTTGTAGATGATATCGTAAAAACAGATGGTACACTTATGATTGAACGGTTCGTGTCTTTAGCTATAGATGCTTACCAC
TTACTAAACATCCTAATCAGGAGTATGCTGATGTCTTTCAATTTGACTTACAATACATAAGAAAGCTACATGATGAGTTA
45 ACAGGACACATGTTAGACATGTATTCTGTTATGCTTACTAATGATAACACTTCAAGGTATTGGGAACCTGAGTTTTATGA
GGCTATGTACACACCGCATACAGTCTTACAGGCTGTTGGGGCTTGTGTTCTTGTCAATTCACAGACTTCATTAAGATGTG
GTGCTTGACATAGTACCATCTTATGTTGAAATGCTGTTACGACCATGTATATCAACATCACATAAATTAAGTCTTG
TCTGTTAATCCGTATGTTTGAATGCTCCAGGTTGTGATGTCACAGATGTGACTCAACTTTACTTAGGAGGTATGAGCTA
TTATTGAAATCACATAAACCACCCATTAGTTTTCCATTGTGTGCTAATGGACAAGTTTTTGGTTTATATAAAAAATACAT
GTGTTGGTAGCGATAATGTTACTGACTTTAATGCAATTGCAACATGTGACTGGACAAATGCTGGTATTACATTTTAGCT
50 AACACCTGACTGAAAGACTCAAGCTTTTTGCAGCAGAAACGCTCAAAGCTACTGAGGAGACATTTAACTGTCTTATGG
TATTGCTACTGTACGTGAAGTGTCTGCTGACAGAGAATTACATCTTTTATGTTGGAAGTTGGTAAACCTAGACCACCACTTA
ACCGAAAATTATGCTTTACTGGTTATCGTGTAACTAAAAACAGTAAAGTACAAATAGGAGAGTACACCTTTGAAAAAGGT
GACTATGGTGTGCTGTTGTTTACCGAGGTACAACAACCTTACAATTAATGTTGGTATTATTTGTGCTGACATCACA
TACAGTAATGCCATTAAGTGCACCTACACTAGTGCCACAAGGCACTATGTTAGAATTAAGGCTTATACCCAACACTCA
55 ATATCTCAGATGAGTTTTCTAGCAATGTTGCAAATTAACAAGGTTGGTATGCAAAAAGTATTCTACACTCCAGGGACCA

CCTGGTACTGGTAAGAGTCAATTTGCTATTGGCCTAGCTCTCTACTACCTTCTGCTCGCATAGTGTATACAGCTTGCTC
TCATGCCGCTGTTGATGCACTATGTGAGAAGGCATTAATAATTTGCTATAGATAAATGTAGTAGAATTATACCTGCAC
GTGCTCGTGTAGATTGTTTTGATAAATCAAAGTGAATTCACATTAGAACAGTATGTCTTTTGTACTGTAATGCATTG
5 CCTGAGACGACAGCAGATATAGTTGCTTTGATGAAATTTCAATGGCCACAAATATGATTTGAGTGTGTCAATGCCAG
ATTACGTGCTAAGCACTATGTGTACATTGGCGACCTGCTCAATTACCTGCACCACGCACATTGCTAACTAAGGGCACAC
TAGAACAGAAATTTCAATTCAGTGTGTAGACTTATGAAAACTATAGGTCCAGACATGTTCTCGGAACTTGTCCGGCGT
TGCTCTGCTGAAATTTGACTGTGAGTGCTTTGTTTTATGATAAAGCTTAAAGCACATAAAGACAAATCAGCTCA
10 ATGCTTTAAAATGTTTTATAAGGGTGTATCACGCATGATGTTTCATCTGCAATTAACAGGCCACAAATAGGCGTGGTAA
GAGAATTCCTTACACGTAACCCTGCTTGGAGAAAAGCTGTCTTTATTTACCTTATAATTCACAGAATGCTGTAGCCTCA
AAGATTTTGGGACTACCAACTCAAAGTGTGATTATCACAGGGCTCAGAATATGACTATGTCATATTCCTCAAACCCAC
TGAAACAGCTCACTCTTGAATGTAACAGATTTAATGTTGCTATTACCAGAGCAAAAAGTAGGCATACTTTGCATAATGT
15 CTGATAGAGACCTTTATGACAAGTTGCAATTTACAAGTCTTCAAATTCACGTAGGAATGTGGCAACTTTACAAGCTGAA
AATGTAACAGGACTCTTAAAGATTGTAGTAAGGTAATCACTGGGTTACATCCTACACAGGCACCTACACACCTCAGTGT
TGACACTAAATTCAAAAGTGAAGGTTTATGTGTTGACATACCTGGCATACTAAGGACATGACCTATAGAAGACTCATCT
20 CTATGATGGGTTTTAAAATGAATTAACAAGTTAATGGTTACCCTAACATGTTTATCACCCGCGAAGAAGCTATAAGACAT
GTACGTGCATGGATTGGCTTCGATGTCGAGGGGTGCATGCTACTAGAGAAGCTGTTGGTACCAATTTACCTTTACAGCT
AGGTTTTTCTACAGGTGTTAACCTAGTTGCTGTACTACAGGTTATGTTGATACACCTAATAATACAGATTTTTCCAGAG
TTAGTGCTAAACCACCGCCTGGAGATCAATTTAAACACCTCATACCCTTATGTACAAAGGACTTCCTTGGAAATGTAGTG
25 CGTATAAAGATTGTACAAATGTTAAGTGACACACTAAAAATCTCTGACAGAGTCGATTTTGTCTTATGGGCACATGG
CTTTGAGTTGACATCTATGAAGTATTTGTGAAAATAGGACCTGAGCGCACCTGTTGTCTATGTGATAGACGTGCCACAT
GCTTTTCCACTGCTTCAGACACTTATGCCTGTTGGCATCACTTATTGGATTGATTACGTCTATAATCCGTTTATGATT
GATGTTCAACAATGGGGTTTTACAGGTAACCTACAAAGCAACCATGATCTGTATTGTCAAGTCCATGTAATGCACATGT
30 AGCTAGTTGTGATGCAATCATGACTAGGTGCTAGCTGTCCACGAGTGCTTTGTTAAGCGTGTGACTGGACTATTGAAT
ATCCTATAATTTGGTGTGACTGAAGATTAATGCGGCTTGTAGAAAAGTTCAACACATGGTTGTTAAAGCTGCATTATTA
GCAGACAAATCCCAGTCTTCACGACATTGGTAACCCTAAAGCTATTAAGTGTGTACCTCAAGCTGATGTAGAATGGAA
35 GTTCTATGATGCACAGCCTTGTAGTGACAAAGCTTATAAAAATAGAAGAATTATTCTATTCTATGCCACACATTCTGACA
AATTCACAGATGGTGTATGCCTATTTTGAATTGCAATGTCGATAGATATCCTGCTAATTCATTGTTGTAGATTTGAC
ACTAGAGTGCTATCTAACCTTAACTTGCCTGGTTGTGATGGTGGCAGTTTGTATGTAATAAACATGCATTCCACACACC
AGCTTTTGATAAAAAGTGCTTTTGTAAATTTAAAAACAATTACCATTTTCTATTACTCTGACAGTCCATGTGAGTCTCATG
40 GAAAAACAAGTAGTGTGAGATATAGATTATGTACCCTAAAGTCTGCTACGTGTATAACAGTTCGCAATTTAGGTGGTGTG
GTCTGTAGACATCATGCTAATGAGTACAGATTGTATCTCGATGCTTATAACATGATGATCTCAGCTGGCTTTAGCTTGTG
GGTTTACAAACAATTTGATACTTATAACCTCTGGAACACTTTTACAAGACTTCAGAGTTTAGAAAATGTGGCTTTTAAATG
TTGTAATAAAGGGACACTTTGATGGACAACAGGGTGAAGTACCAGTTTCTATCATTAAATAACACTGTTTACAAAAAGTT
45 GATGGTGTGATGTAGAATTGTTTGAATAAAAAACAACATTACCTGTTAATGTAGCATTGAGCTTTGGGCTAAGCGCAA
CATTAAACCAGTACCAGAGGTGAAAATACTCAATAATTTGGGTGTGGACATTGCTGCTAATACTGTGATCTGGGACTACA
AAAGAGATGCTCCAGCACATATCTACTATTGGTGTGTTGTTCTATGACTGACATAGCCAAGAAACCAACTGAAACGATT
TGTGCACCACTCACTGTCTTTTTGATGGTAGAGTTGATGGTCAAGTAGACTTATTTAGAAAATGCCCGTAATGGTGTCT
50 TATTACAGAAGGTAGTGTAAAGGTTTACAACCATCTGTAGTCCCAAACAAGCTAGTCTTAAATGGAGTCACATTAATTG
GAGAAGCCGTAAAAACACAGTTCAATTTATAAGAAAGTTGATGGTGTGTTGCCAACAATTACCTGAAACTTACTTTACT
CAGAGTAGAAAATTTACAAGAATTTAAACCCAGGAGTCAAATGGAAAATTGATTTCTTAGAATTAGCTATGGATGAATTCAT
TGAACGGTATAAATTAGAAGGCTATGCCTTCGAACATATCGTTTATGGAGATTTTAGTCATAGTCAGTTAGGTGGTTTAC
55 ATCTACTGATTGGACTAGCTAAACGTTTTAAGGAATCACCTTTTGAATTAGAAGATTTTATCCTATGGACAGTACAGTT
AAAAACTATTTACATAACAGATGCGCAAACAGGTTTCACTAAGTGTGTGTTCTGTTATTGATTATTACTTGTGATGATT
TGTTGAAATAATAAAATCCCAAGATTTATCTGTAGTTTCTAAGGTTGTCAAAGTACTATTGACTATACAGAAAATTTTAT
TTATGCTTTGGTGTAAGATGGCCATGTAGAAAACATTTTACCCAAAATTACAATCTAGTCAAGCGTGGCAACCGGGTGT
GCTATGCCTAATCTTTACAAAATGCAAAGAATGCTATTAGAAAAGTGTGACCTTCAAATTTAGGTGATAGTGAACATT
ACCTAAAGGCATAATGATGAATGTCGCAAATATACTCAACTGTGTCAATATTTAAACACATTAACATTAGCTGTACCTT
ATAATATGAGAGTTATACATTTTGGTGCTGGTTCTGATAAAAGGAGTTGCACCAGGTACAGCTGTTTTAAGACAGTGGTTG
60 CCTACGGGTACGCTGCTTGTGATTGAGTCTTAAATGACTTTGTCTCTGATGCAGATTCAACTTTGATTGGTGGATTGTGC
AACTGTACATACAGCTAATAAATGGGATCTCATTATTAGTGTATGTACGACCCTAAGACTAAAAATGTTACAAAAGAAA
ATGACTCTAAAGAGGGTTTTTTCACTTACATTTGTGGGTTTATACAACAAAAGCTAGCTCTTGGAGGTTCCGTGGCTATA
AAGATAACAGAACATTCTTGAATGCTGATCTTTATAAGCTCATGGGACACTTCGCATGGTGGACAGCCTTTGTTACTAA
TGTGAATGCGTCATCATCTGAAGCATTTTTAATTGGATGTAATTATCTTGGCAAACCACGCGAACAAATAGATGGTTATG
TCATGCATGCAAATACATATTTTGGAGGAATACAAATCCAATTCAGTTGTCTTCTATTCTTTATTTGACATGAGTAAA
TTTCCCTTAAATTAAGGGTACTGCTGTTATGTCTTTAAAAGAAGGTCAAATCAATGATATGATTTTATCTCTTCTTAG

TAAAGGTAGACTTATAATTAGAGAAAACAACAGAGTTGTTATTTCTAGTGATGTTCTTGTTAACTAAACGAACAATG
TTGTTTTTTCTGTTTTATTGCCACTAGTCTCTAGTCAGTGTGTTAATTTTACAAACAGAACTCAATTACCCTCTGCATA
CACTAATTTCTTTACACGTGGTGTATTACCCTGACAAAGTTTTTCAGATCCTCAGTTTTACATCAACTCAGGACTTGT
5 TCTTACCTTTCTTTCCAATGTTACTTGGTTCCATGCTATACATGTCTCTGGGACCAATGGTACTAAGAGGTTTGATAAC
CCTGTCCTACCATTTAATGATGGTGTATTGTTGCTTCCACTGAGAAGTCTAACATAATAAGAGGCTGGATTTTTGGTAC
TACTTTAGATTTCGAAGACCCAGTCCCTACTTATTGTTAATAACGCTACTAATGTTGTTATTAAGTCTGTGAATTTCAAT
TTTGTAATTATCCATTTTTGGGTGTTTATTACCACAAAAACAACAAAAGTTGGATGGAAAAGTGAGTTCAGAGTTTATTCT
AGTGCGAATAATTGCACTTTTGAATATGTCTCTCAGCCTTTCTTATGGACCTTGAAGGAAAAACAGGGTAATTTCAAAAA
10 TCTTAGTGAATTTGTGTTAAGAATATTGATGGTATTTTTAAAATATATTCTAAGCACACGCCTATTAATTTAGTGCCTG
ATCTCCCTCAGGGTTTTTCGGCTTTAGAACCATTGGTAGATTTGCCAATAGGTATTAACATCACTAGGTTTCAAACCTTA
CTTGCTTTACATAGAAGTTATTTGACTCCTGGTGATTCTTCTCAGGTTGGACAGCTGGTGTCTGCAGCTTATTATGTGGG
TTATCTTCAACCTAGGACTTTTTCTATTAATAATAATGAAAATGGAACCATTACAGATGCTGTAGACTGTGCACTTGACC
CTCTCTCAGAAAACAAAGTGACGTTGAAATCCTTCACTGTAGAAAAGGAATCTATCAAACCTCTAACTTTAGAGTCCAA
15 CCAACAGAATCTATTGTTAGATTTCTAATATTACAAACTGTGCCCTTTGGTGAAGTTTTAACGCCACCAGATTTGC
ATCTGTTTATGCTTGGAACAGGAAGAGAATCAGCAACTGTGTTGCTGATTATTCTGTCTATATAATTCCGCATCATTTT
CCACTTTAAGTGTTATGGAGTGTCTCCTACTAAATTAATGATCTCTGCTTACTAATGTCTATGCAGATTCATTTGTA
ATTAGAGGTGATGAAGTCAGACAAATCGCTCCAGGGCAAACCTGGAACGATTGCTGATTATAATTATAAATTACCAGATGA
TTTTACAGGCTCGTATAGCTTGAATTCTAACAACTTCTGATTCTAAGGTTGGTGGTAATTATAATTACCTGTATAGAT
20 TGTTTAGGAAGTCTAATCTCAAACCTTTTGGAGAGATATTTCAACTGAAATCTATCAGGCCGGTAGCACACCTTGTAA
GGTGTTAAAGGTTTTAATTGTTACTTTCTTTACAATCATATGGTTTCCAACCCACTTATGGTGTGGTTACCAACCATA
CAGAGTAGTAGTACTTTCTTTGAACTTCTACATGCACCAGCAACTGTTTGTGGACCTAAAAAGTCTACTAATTTGGTTA
AAAACAAATGTGTCAATTTCAACTCAATGGTTAACAGGCACAGGTGTTCTACTGAGTCTAACAAAAAGTTTCTGCCT
TTCCAACAATTTGGCAGAGACATTGCTGACACTACTGATGCTGTCCGTGATCCACAGACACTTGAGATTCTTGACATTAC
25 ACCATGTTCTTTGGTGGTGTGAGTGTATAACACCAGGAACAAATACTTCTAATCAGGTTGCTGTTCTTATCAGGGTG
TTAACTGCACAGAAGTCCCTGTTGCTATTGATGCAATCAACTTACTCCTACTTGGCGTGTATTCTACAGGTTCTAAT
GTTTTTCAAACACGTGCAGGCTGTTAATAGGGGCTGAATATGTCAACAACCTCATATGAGTGTGACATACCCATTGGTGC
AGGTATATGCGCTAGTTATCAGACTCAGACTAATTCTCCTCGCGGGCACGTAGTGTAGCTAGTCAATCCATCATTGCCT
ACACTATGCTACTTGGTGCAGAAAATTCAGTTGCTTACTCTAATAACTCTATTGCCATACCCACAAATTTACTATTAGT
30 GTTACCACAGAAATTTACCAGTGTCTATGACCAAGACATCAGTAGATTGTACAATGTACATTTGGTGGTATTCAACTGA
ATGCAGCAATCTTTGTTGCAATATGGCAGTTTTGTACACAATTAACCGTGCTTAACTGGAATAGCTGTTGAACAAG
ACAAAAACACCCAAGAAGTTTTGCACAAGTCAAACAAATTTACAAAACACCACCAATTAAGATTTTGGTGGTTTTAAT
TTTTCACAAATATTACCAGATCCATCAAACCAAGCAAGAGGTCAATTTATTGAAGATCTACTTTCAACAAAAGTGACACT
TGCAGATGCTGGCTTCATCAAACAATATGGTGATTGCCTTGGTGATATTGCTGCTAGAGACCTCAATTTGTCACAAAAGT
35 TTAACGGCCTTACTGTTTTGCCACCTTGTCTCACAGATGAAATGATTGCTCAATACACTTCTGCACTGTTAGCGGGTACA
ATCACTTCTGGTTGGACCTTTGGTGCAGGTGCTGCATTACAAATACCATTTGCTATGCAAATGGCTTATAGGTTAATGG
TATTGGAGTTACACAGAATGTTCTCTATGAGAACCAAAAATTTGATTGCCAACCAATTTAATAGTGTATTGGCAAAAATTC
AAGACTCACTTTCTCCACAGCAAGTGCACCTTGAAAACCTTCAAGATGTGGTCAACCAAAAATGCACAAGCTTTAAACACG
CTTGTTAAACAACCTTAGCTCCAATTTGGTGCATTTCAAGTGTTTAATGATATCCTTTCACGTCTTGACAAAAGTTGA
GGCTGAAGTGCAAATGATAGGTTGATCACAGGCAGACTTCAAAGTTGTCAGACATATGTGACTCAACAATTAATTAGAG
40 CTGCAGAAATCAGAGCTTCTGCTAATCTTGTGCTATTAATAATGTCAGAGTGTGACTTGGACAATCAAAAAGAGTTGAT
TTTTGTGGAAAGGGCTATCATCTTATGTCCTTCCCTCAGTCAGCACCTCATGGTGTAGTCTTCTTGCATGTGACTTATGT
CCCTGCACAAGAAAAGAATTCACAACCTGCTCCTGCCATTTGTCATGATGGAAAAGCACACTTCTCCTGTAAGGTGTCT
TTGTTTCAAATGGCACACACTGGTTTGTAAACAAAAGGAATTTTTATGAACCACAAATCATTACTACAGACAACACATTT
GTGTCTGGTAACTGTGATGTTGTAATAGGAATGTCAACAACAAGTTTATGATCCTTGGCAACCTGAATTAGACTCATT
45 CAAGGAGGAGTTAGATAAATTTTTAAGAATCATACATCACCAGATGTTGATTTAGGTGACATCTCTGGCATTAAATGCTT
CATTTGTAACATTCAAAAAGAAATGACCGCTCAATGAGGTTGCCAAGAATTTAAATGAATCTCTCATCGATCTCCAA
GAACCTGGAAAGTATGAGCAGTATATAAAATGGCCATGGTACATTTGGCTAGGTTTTATAGCTGGCTTGAATGCCATAGT
AATGGTGACAATATGCTTGTGTATGACCAGTTGCTGTAGTTGTCTCAAGGGCTGTTGTTCTTGTGGATCCTGCTGCA
AATTTGATGAAGACGACTCTGAGCCAGTGTCAAAGGAGTCAAATTACATTACACATAAACGAACTTATGGATTTGTTA
50 TGAGAATCTTACAATTTGAACTGTAACCTTTGAAGCAAGGTGAAATCAAGGATGCTACTCCTCAGATTTTGTTCGCGCT
ACTGCAACGATACCGATACAAGCCTCACTCCCTTTCGGATGGCTTATTGTTGGCGTTGCACTTCTTGTGTTTTTCAGAG
CGCTTCCAAAATCATAACCCTCAAAAAGAGATGGCAACTAGCACTCTCCAAGGGTGTCACTTTGTTGCAACTGCTGT
TGTTGTTTGAACAGTTTACTCACACCTTTTGTCTGTTGCTGCTGGCCTTGAAGCCCTTTTCTCTATCTTTATGCTTTA
55 GTCTACTTCTTGCAGAGTATAAACTTTGTAAGAATAATAATGAGGCTTTGGCTTGTGGAATGCCGTTCCAAAAACCC
ATTACTTTATGATGCCAACTATTTCTTTGCTGGCATACTAATTGTTACGACTATTGTATACCTTACAATAGTGTAACCT

CTTCAATTGTCATTACTTCAGGTGATGGCACAACAAGTCTATTTCTGAACATGACTACCAGATTGGTGGTTATACTGAA
AAATGGGAATCTGGAGTAAAAGACTGTGTTGTATTACACAGTACTTCACTTCAGACTATTACCAAGCTGACTCAACTCA
ATTGAGTACAGACTGTTGTTGAACATGTTACCTTCTCATCTACAATAAAATTGTTGATGAGCCTGAAGAACATGTCC
AAATTCACACAATCGACGGTTCACCCGGAGTTGTTAATCCAGTAATGGAACCAATTTATGATGAACCGACGACGACTACT
5 AGCGTGCCTTTGTAAGCACAAGCTGATGAGTACGAACTTATGTACTCATTGTTTCGGAAGAGACAGGTACGTTAATAGT
TAATAGCGTACTTCTTTTCTGCTTCGTGGTATTCTTGCTAGTTACTAGCCATCCTTACTGCGCTTCGATTGTGTG
CGTACTGCTGCAATATTGTTAACGTGAGTCTGTAAAACCTTCTTTTACGTTTACTCTCGTGTTAAAAATCTGAATTC
TCTAGAGTTCCTGATCTTCTGGTCTAAACGAACTAAATATTATATTAGTTTTCTGTTTGGAACTTAAATTTAGCCATG
GCAGATTCCAACGGTACTATTACCGTTGAAGAGCTTAAAAAGCTCCTTGAACAATGGAACCTAGTAATAGGTTTCCTATT
10 CCTTACATGGATTTGCTTCTACAATTTGCCTATGCCAACAGGAATAGGTTTTGTATATAATTAAGTTAATTTTCTCT
GGCTGTTATGGCCAGTAACTTTAGCTTGTGTTGCTGCTGTTACAGAATAAAATTGGATCACCGGTGGAATTGCT
ATCGCAATGGCTTGTCTGTAGGCTTGTGCTGCTGCTGTTACAGAATAAAATTGGATCACCGGTGGAATTGCT
CATGTGGTCAATCCAGAACTAACATTCTTCAACGTGCCACTCCATGGCACTATTCTGACCAGACCGCTTCTAG
AAAGTGAACCTGTAATCGGAGCTGTGATCCTTCGTGGACATCTTCGTATTGCTGGACACCATCTAGGACGCTGTGACATC
15 AAGGACTGCCTAAAGAACTACTGTTGCTACATCACGAACGCTTCTTATTACAAATTGGGAGCTTCGACGCTGTAGC
AGGTGACTCAGTTTTGCTGCATACAGTCGCTACAGGATTGGCAACTATAAATTAACACAGACCATTCCAGTAGCAGTG
ACAATATTGCTTTGCTGTACAGTAAGTGACAACAGATGTTTCATCTCGTTGACTTTCAGTTACTATAGCAGAGATAAT
ACTAATTATTATGAGGACTTTTAAAGTTCCATTTGGAATCTTGATTACATCATAAACCTCATAATTAATAAATTTATCTA
20 AGTCACTAAGTGAATAAATATTCTCAATTAGATGAAGAGCAACCAATGGAGATTGATTAACGAACATGAAAATTTATT
CTTTTCTGGCACTGATAACTCGCTACTTGTGAGCTTATCACTACCAAGAGTGTGTTAGAGGTACAACAGTACTTTT
AAAAGAACCTTGTCTTCTGGAACATACGAGGGCAATTACCATTTCATCCTCTAGCTGATAACAAATTTGCACTGACTT
GCTTAGCACTCAATTTGCTTTGCTTGTCTGACGGCGTAAAACACGTCTATCAGTTACGTGCCAGATCAGTTTCACCT
AAACTGTTTCATCAGACAAGAGGAAGTTCAAGAATTTACTCTCAATTTTTCTATTGTTGCGGCAATAGTGTATAAC
ACTTTGCTTCACTCAAAGAAAGACAGAATGATTGAACTTTCATTAATTGACTTCTATTTGTGCTTTTAGCCTTTCT
25 GCTATTCCTGTTTTAATTATGCTTATTATCTTTTGGTCTCACTTGAACGCAAGATCATAATGAACTTGTACGCCT
AAACGAACATGAAATTTCTGTTTTCTAGGAATCATCACAATGTAGCTGCATTTACCAAGAATGTAGTTTACAGTCA
TGTAATCAACATCAACCATATGTAGTTGATGACCCGTGCTTATCACTTCTATTCTAAATGGTATATTAGAGTAGGAGC
TAGAAAATCAGCACCTTAATTGAATTGTGCGTGGATGAGGCTGGTCTAAATCACCCATTCAGTACATCGATATCGGTA
ATTATACAGTTTCTGTTTACCTTTACAATTAATTGCCAGAACTAAATGGGTAGTCTTGTAGTGCCTGTTGCTGTT
30 TATGAAGACTTTTTAGAGTATCATGACGTTGCTGTTGTTTTAGATTTTCTAAACGAACAAACAACTAAAATGTCTGA
TAATGGACCCCAAAATCAGCGAAATGCACCCCGCATTACGTTTGGTGGACCCTCAGATTCAACTGGCAGTAACCAGAATG
GAGAACGCACTGGGGCGGATCAAAACAACGTCGGCCCAAGGTTTACCAATAATACTGCGTCTTGGTTCACCGCTCTC
ACTCAACATGGCAAGGAAGACCTTAAATCCCTCGAGGACAAGGCGTTCCAATTAACACCAATAGCAGTCGAGATGCCA
AATTGGCTACTACCGAAGAGCTACCAGACGAATTCGTGGTGGTACGGTAAAATGAAAAGATCTCAGTCCAAGATGGTATT
35 TCTACTACCTAGGAAGTGGCCAGAAGCTGGACTTCCCTATGGTGTAAACAAGACGGCATCATATGGGTTGCAACTGAG
GGAGCCTTGAATACACCAAAAGATCATTGGCACCCGCAATCCTGCTAACAATGCTGCAATCGTGTACAACCTTCTCA
AGGAACAACATTGCCAAAAGGCTTCTACGCAGAAGGGAGCAGAGGCGGCAGTCAAGCCTTCTCGTTCCTCATCACGTA
GTGCAACAGTTCAAGAAATCAACTCCAGGCAGCTCTAAACGAACCTTCTCTGCTAGAATGGCTGGCAATGGCGGTGAT
GCTGCTCTTGTGCTGCTGCTGACAGATTGAACCAGCTTGAAGCAAAATGTCTGGTAAAGGCCAACAAACAAGG
40 CCAAATGTCACTAAGAAATCTGCTGCTGAGGCTTCTAAGAAGCCTCGGCAAAAACGTAAGTCCACTAAAGCATAAATG
TAACACAAGCTTTGCGCAGACGTGGTCCAGAACAAACCAAGGAAATTTGGGGACCAGGAATAATCAGACAAGGAACT
GATTACAAACATTGGCCGCAAAATGCACAATTTGCCCCAGCGCTTACGCGTTCTCGGAATGTCGCGCATTGGCATGGA
AGTCACACCTTCGGGAACGTGGTTGACCTACACAGGTGCCATCAAATTTGGATGACAAAGATCCAAATTTCAAAGATCAAG
TCATTTGCTGAATAAGCATATTGACGCATACAAAACATTCCACCAACAGAGCCTAAAAGGACAAAAGAAGAAAGGCT
45 GATGAAACTCAAGCCTTACCGCAGAGACAGAAGAAACAGCAAATGTGACTTCTTCTGCTGCAAGATTGGATGATTT
CTCCAAACAATTGCAACAATCCATGAGCAGTGTGACTCAACTCAGGCCTAAACTCATGCAAGCACACAAGGCAGATGG
GCTATATAAACGTTTTCGTTTTCCGTTTACGATATATAGTCTACTCTTGTGCAAGATGAATCTCGTAACTACATAGCA
CAAGTAGATGTAGTTAACTTTAATCTACATAGCAATCTTAAATCAGTGTGTAACATTAGGGAGGACTTGAAGAGCCAC
CACATTTTACCGAGGCCACGCGGAGTACGATCGAGTGTACAGTGAACAATGCTAGGGAGAGCTGCCTATATGGAAGAGC
50 CCTAATGTGTAATAATTTAGTAGTGCTAACCCCATGTGATTTAATAGCTTCTTA

SEQ ID NO: 21

>Гликопротеин поверхности QX12069.1, из генома под номером доступа MW520923

MFVFLVLLPLVSSQCVNFTNRTQLPSAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLP
55 FNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDKTSQSLLVNNTNVVIVKVEFQFCNYPFLGVVYHKNKSWMESEFRVYSSANNCTFEY

VSQPFLMDLEGKQGNFKNLSEFVFNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLALHRSYLTPGDSSSG
WTAGAAAYVGYLQPRFTLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFN
ATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVQRQIAPGQGTIADYNYKLPDD
FTGCVIAWNSNNLDSKVGNYNYLRLFRKSNLKPFRDISTEIYQAGSTPCNGVKGFNCYFPLQSYGFQPTYGVGYQPYRVVVL
5 SFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDPQTLIILDITPCSFGGVSVIT
PGTNTSNQVAVLYQGVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGNSVFQTRAGCLIGAEYVNNSECDIPIGAGICASYQTQTNSPRR
ARSVASQSIAYTMSLGAENSVAYSNNIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECNLLLQYGSFCTQLNRALTGIA
VEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSPKSKRSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGL
TVLPPLLTDEMIQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTVQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDLSSTAS
10 ALGKLDQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVNDILSRDKVEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAAIKM
SECVLQSKRVDFCGKGYHLMSPQSPHGVVFLHVTYVPAQEKNTTAPAICHDGKAHFPREGVFSNGTHWFVTRQNFYE
PQIITDNTFVSGNCDVVIGVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVLGDISGINASFVNIQKEIDRLNEVAKNLESLLD
LQELGKYEYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCSCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVKLGVKLHYT

15 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. Британская линия B.1.1.7

ATTAAGGTTTATACCTTCCCAGGTAACAAACCAACCACTTTCGATCTCTGTAGATCTGTTCTCTAAACGAACCTTAAAT
20 CTGTGTGGCTGTCACTCGGCTGCATGCTTAGTGCACCTCACGCAGTATAATTAATAACTAATTACTGTCGTTGACAGGACAC
GAGTAACTCGTCTATCTTCTGCAGGCTGCTTACGGTTTCGTCCTGTTTCAACGAGAAAACACACGTCCAACCTAGTTTGCCTGTTT
GGTGTGACCGAAAGGTAAGATGGAGAGCCTTGTCCCTGTTTCAACGAGAAAACACACGTCCAACCTAGTTTGCCTGTTT
ACAGGTTGCGGACGTGCTCGTACGTGGCTTTGGAGACTCCGTGGAGGAGGTCTTATCAGAGGCACGTCAACATCTTAAAG
ATGGCACTTGTGGCTTAGTAGAAGTTGAAAAGGCGTTTGCCTCAACTTGAACAGCCCTATGTGTTCAAAACGTTCCGG
25 ATGCTCGAACTGCACCTCATGGTCATGTTATGGTTGAGCTGGTAGCAGAAGCTCGAAGGCATTAGTACGGTCTAGTGGT
GAGACTTGGTGTCTTGTCCCTCATGTGGGCGAAATACCAGTGGCTTACCAGCAAGGTTCTTCTCGTAAGAACGGTAAT
AAAGGAGCTGGTGGCCATAGTTACGGCGCCGATCTAAAGTCATTTGACTTAGGCGACGAGCTTGGCACTGATCCTTATGA
AGATTTTCAAGAAAAGTGAACACTAAACATAGCAGTGGTGTACCCGTAAGTCAATGCGTGAGCTTAAACGAGGGGCAT
ACACTCGCTATGTCGATAACAATCTGTGGCCCTGATGGCTACCCTCTGAGTGCATTAAGACCTTCTAGCACGTGCTGG
30 TAAAGCTTCACTGACTTTGTCTGAACAAGTGGACTTTATTGACTAAAGAGGGGTGATACTGCTGCCGTGAACATGAGCA
TGAAATTGCTTGGTACACGGAACGTTCTGAAAAGAGCTATGAATTGCAGACACCTTTTGAATTAATTTGGCAAAGAAAT
TGACACCTTCAATGGGGAATGTCCAAATTTGTATTTCCCTTAAATTCATAATCAAGACTATCAACCAAGGGTTGAAAAG
AAAAAGCTTGTGCTTTATGGGTAGAATTCGATCTGTCTATCCAGTTCGCTACCAAATGAATGCAACCAAATGTGCCTT
CAACTCTCATGAAGTGTGATCATTGTGGTGAACCTTATGGCAGACGGGCGATTTTGTAAAGCCACTTGCGAATTTTGTG
35 GCACTGAGAATTTGACTAAAAGAGGTGCCACTACTTGTGGTTACTTACCCAAAATGCTGTTGTTAAAATTTATGTCAGC
ATGTCACAATTCAGAAGTAGGACCTGAGCATAGTCTTCCGAATACCATAATGAATCTGGCTTGAACCAATCTTTCGTAA
GGGTGGTGCCTATTGCCTTTGGAGGCTGTGTGTTCTTATGTTGGTTGCCATAACAAGTGTGCCTATTGGGTTCCACGT
GCTAGCGTAACATAGTTGTAACCATACAGGTGTTGTTGGAGAAGGTTCCGAAGGTTTAAATGACAACCTTCTTGAATA
CTCCAAAAGAGAAAAGTCAACATCAATATTGTTGGTACTTTAACTTAATGAAGAGATCGCCATTATTTGGCATCTTTT
40 CTGCTCCACAAGTGTCTTTGTGAAAAGTGTGAAAGGTTGGATTATAAGCATTCAACAAATTTGTTGAATCCTGTGGTA
ATTTTAAAGTTACAAAAGGAAAAGCTAAAAGGTTGCCTGGAATATTGGTGAACAGAAATCAATACTGAGTCTCTTTATG
CATTTGCATCAGAGGCTGCTCGTGTGTACGATCAATTTCTCCGCACTCTTGAACCTGCTCAAAATCTGTGCGTGTTTTA
CAGAAGGCCGCTATAACAATACTAGATGGAATTTACAGTATTCAGTACTGAGACTCATTGATGCTATGATGTTACATCTGATT
45 TGGCTACTAACAATCTAGTTGTAATGGCTACATTACAGGTGGTGTGTTGAGTTGACTTCGCACTGGCTAACTAACATCTT
TGGCACTGTTTATGAAAACTCAAACCCGCTTGAATTGGCTTGAAGAGAAGTTTAAAGGAGGTGTAGAGTTTCTTAGAGA
CGGTTGGGAAATTTGTTAAATTTATCTCAACCTGTGCTTGTGAAATTTGCGGTGGACAAATGTCACCTGTGCAAAGGAAAT
TAAGGAGAGTGTTCAGACATTCTTAAAGCTTGTAAATAAATTTTGGCTTTGTGTGCTGACTCTATCATTATTGGTGGAGCT
AACTTAAAGCCTTGAATTTAGGTGAAACATTTGTCACGCACTCAAAGGGATTGTACAGAAAAGTGTGTTAAATCCAGAGAA
50 GAACTGGCCTACTCATGCCTCTAAAAGCCCAAAAGAAATTTCTTCTTAGAGGGAGAAAACCTCCACAGAAAGTGTTA
ACAGAGGAAGTTGCTTGAACCTGTTGATTACAACCTTAGAACAACCTACTAGTGAAGCTGTTGAAGCTCCATTGGTT
GGTACACCAGTTTGTATTAACGGGCTTATGTTGCTCGAAATCAAAGACACAGAAAAGTACTGTGCCCTTGCACCTAATATG
ATGGTAACAAACAATACCTTCACTCAAAGGCGGTGCACCAACAAGGTTACTTTTGGTGATGACACTGTGATAGAAGTG
CAAGGTTACAAGAGTGTGAATACCTTTGAACTTGTGAAAGGATTGATAAAGTACTTAATGAGAAGTGTCTGCTCAT
ACAGTTGAACTCGGTACAGAAGTAAATGAGTTCGCTGTGTTGTGGCAGATGCTGTCATAAAAACCTTGAACCACTATCT
GAATTACTTACACCACTGGGCATTGATTTAGATGAGTGGAGTATGGCTACATACTACTTATTTGATGAGTCTGGTGGAGTTA
55 AATTGGCTTACATATGATTGTTCTTTTACCCTCCAGATGAGGATGAAGAAGAAGGTGATTGTGAAGAAGAAGAGTTTG

AGCCATCAACTCAATATGAGTATGGTACTGAAGATGATTACCAAGGTAAACCTTTGGAATTTGGTGCCACTTCTGCTGCTCT
TCAACCTGAAGAAGAGCAAGAAGAAGATTGGTTAGATGATGATAGTCAACAACTGTTGGTCAACAAGACGGCAGTGAG
GACAAATCAGACAATATTATTCAAACAATTGTTGAGGTTCAACCTCAATTAAGATGGAACCTACACCAGTTGTTGAGACTA
5 TTGAAGTGAATAGTTTTAGTGGTTATTTAAAACCTACTGACAATGTATACATTAATAAATGCGAGACATTGTGGAAGAAGCTA
AAAAGGTAAAACCAACAGTGGTTGTTAATGCAGCCAAATGTTTACCTTAAACATGGAGGAGGTGTTGCAGGAGCCTTAAAT
AAGGCTACTAACAATGCCATGCAAGTTGAATCTGATGATTACATAGCTACTAATGGACCACTTAAAGTGGGTGGTGTGTTG
GTTTTAAGCGGACACAATCTTGCTAAACACTGTCTTCATGTTGTGCGCCAAATGTTAACAAAGGTGAAGACATTCAACTTC
TTAAGAGTGCTTATGAAAATTTAATCAGCACGAAGTTCTACTTGACCATTATTATCAGCTGGTATTTTTGGTGCTGACCT
10 ATACATTCCTTAAGAGTTTGTGTAGATACTGTTGCGACAAATGTCTACTTAGCTGTCTTTGATAAAAAATCTCTATGACAACT
TGTTTCAAGCTTTTTGGAAATGAAGAGTGAAAAGCAAGTTGAACAAAAGATCGCTGAGATTCTAAAGAGGAAGTTAAGC
CATTTATAACTGAAAGTAAACCTTCAGTTGAACAGAGAAAACAAGATGATAAGAAAATCAAAGCTTGTGTTGAAGAAGTT
ACAACAACCTCTGGAAGAACTAAGTTCCTCACAGAAAACCTGTTACTTTATATTGACATTAATGGCAATCTTCATCCAGATT
CTGCCACTCTTGTTAGTGACATTGACATCACTTTCTAAAGAAAGATGCTCCATATATAGTGGGTGATGTTGTTCAAGAGGG
15 TGTTTTAACTGCTGTGGTTATACCTACTAAAAAGGCTGGTGGCACTACTGAAATGCTAGCGAAAGCTTTGAGAAAAGTGCC
AACAGACAATTATATAACCACTTACCCGGGTGAGGGTTTTAAATGTTTACACTGTAGAGGAGGCAAAGACAGTGCTTAAAA
AGTGTAAGAGTGCCTTTTACATTCTACCATCTATTATCTCTAATGAGAAGCAAGAAATCTTGGAACTGTTTCTTGGAAATTTG
CGAGAAATGCTTGACATGCAGAAGAAAACACGCAATTAATGCCTGTCTGTGTGAAACTAAAGCCATAGTTTCAACTATA
CAGCGTAAATATAAGGGTATTTAAAATACAAGAGGGTGTGGTTGATTATGGTGCTAGATTTTACTTTTACACCAGTAAACA
20 ACTGTAGCGTCACTTATCAACACACTTAAACGATCTAAATGAAACTCTTGTACAATGCCACTTGGCTATGTAACACATGGCT
TAAATTTGGAAGAAGCTGCTCGGTATATGAGATCTCTCAAAGTGCCAGCTACAGTTTCTGTTTCTCACCTGATGCTGTTAC
AGCGTATAATGGTTATCTTACTTCTTCTTAAAACACCTGAAGAACATTTTATTGAAACCATCTCACTTGTGGTTCCTATA
AAGATTGGTCTATTCTGACAATCTACACAACCTAGGTATAGAATTTCTTAAAGAGAGGTGATAAAAGTGTATATTACACTA
GTAATCCTACCACATTCCACTAGATGGTGAAGTTACACCTTGACAATCTTAAAGACACTTCTTCTTTGAGAGAAGTGAG
25 GACTATTAAGGTGTTTACAACAGTAGACAACATTAATCTCCACACGCAAGTTGTGGACATGTCAATGACATATGGACAACA
GTTTGGTCCAACCTATTTGGATGGAGCTGATGTTACTAAAATAAAACCTCATAATTCACATGAAGGTAAAACATTTTATGTT
TTACCTAATGATGACACTCTACGTGTTGAGGCTTTTGGTACTACCACACAACCTGATCCTAGTTTCTGGGTAGGTACATGT
CAGCATTAAATCACACTAAAAGTGGAAATACCCACAAGTTAATGGTTAACTTCTATTAATGGGCAGATAACAACCTGTT
ATCTTGCCACTGCATTGTTAACTCCAACAAATAGAGTTGAAGTTAATCCACCTGCTCTACAAGATGCTTATTACAGAGC
AAGGGCTGGTGAAGCTGATAACTTTTGTGCACTTATCTTAGCCTACTGTAATAAGACAGTAGGTGAGTTAGGTGATGTTAG
30 AGAAAACATGAGTTACTTGTTCACATGCCAATTTAGATTCTTGCAAAAAGAGCTTGAACGTGGTGTGTAACACTTGTGG
ACAACAGCAGACAACCTTAAAGGGTGTAGAAGCTGTTATGTACATGGGCACACTTTCTTATGAACAATTAAGAAAAGGTGT
TCAGATACCTTGACGTGTGGTAAACAAGCTACAAAATATCTAGTACAACAGGAGTCACCTTTTGTATGATGTCAGCACCA
CCTGCTCAGTATGAACTTAAAGCATGGTACATTTACTTGTGCTAGTGAGTACACTGGTAATTACCAGTGTGGTCACTATAAAC
ATATAACTTCAAAGAAAACCTTGTATTGCATAGACGGTCTTACTTACAAAGTCTCAGAATACAAAGGTCTTATTACGGA
35 TGTTTTCTACAAAGAAAACAGTTACACAACAACCATAAAAACAGTTACTTATAAATGGATGGTGTGTTGTGTTGACAGAAAT
GACCCTAAGTTGGACAATTATTATAAGAAAAGACAATCTTATTTTACAGAGCAACCAATTGATCTTGTACCAACCAACCAT
ATCCAACGCAAGCTTCGATAATTTAAGTTTGTATGTGATAATACAAATTTGCTGATGATTTAAACAGTTAACTGGTTA
TAAGAAAACCTGCTTCAAGAGAGCTTAAAGTTACATTTTTCCCTGACTTAAATGGTGTGTTGGTGGCTATTGATTATAAACAC
TACACACCCTCTTTAAGAAAGGAGCTAAATTGTTACATAAACCTATTGTTGGCATGTTAAACAATGCAACTAATAAAGCCA
40 CGTATAAACCAATAACCTGGTGTATACGTTGCTTTGGAGCACAAAACAGTTGAAACATCAAATTCGTTTGTGACTGAA
GTCAGAGGACGCGCAGGGAATGGATAATCTTGCTGCGAAGATCTAAAACAGTCTCTGAAGAAGTAGTGAAAATCCTA
CCATACAGAAAGACGTTCTGAGTGTAAATGTGAAAACCTCCGAAGTTGAGGAGACATTATACTTAAACAGCAAATAATA
GTTTTAAAATTACAGAAGAGGTTGGCCACACAGATCTAATGGCTGCTTATGTAGACAATTCTAGTCTTACTATTAAGAAAC
45 CTAATGAATTATCTAGAGTATTAGTTTGAAGAACCTTGTACTCATGGTTTAGCTGCTGTTAATAGTGTCCCTGGGATAC
TATAGCTAATTATGCTAAGCCTTTTCTAACAAAGTTGTTAGTACAACCTACTAACATAGTTACACGGTGTTTAAACCGTGT
GTACTAATTATAGCCTTATTTCTTACTTTATTGCTACAATTGTGACTTTTACTAGAAGTACAAATCTAGAATTAAGCAT
CTATGCCGACTACTATAGCAAAGAATACTGTTAAGAGTGTGCGTAAATTTGCTAGAGGCTTCATTTAATTTTGAAGTC
ACCTAATTTTTCTAACTGATAAATATTACAATTTGGTTTTACTATTAAGTGTGCTAGGTTCTTAACTACTCAACCGC
TGCTTTAGGTGTTTTAATGTCTAATTTAGGCATGCCTTCTACTGTACTGGTTACAGAGAAGGCTATTTGAACTCTACTAATG
50 TCACTATTGCAACCTACTGTACTGGTCTATACCTTGTAGTGTGTTGCTTAGTGTTTAGATTCTTTAGACACCTATCCTTCT
TAGAAAATAACAAATACCATTTCATCTTTAATGGGATTTAACTGCTTTTGGCTTAGTTGCAGAGTGGTTTTTGGCATAT
ATCTTTTCACTAGTTTTTCTATGTACTTGGATTGGCTGCAATCATGCAATTTGTTTTTCACTATTTTGCAGTACATTTTATT
AGTAATCTTGGCTTATGTGGTTAATAATTAATCTGTACAAATGGCCCGATTTAGCTATGGTTAGAATGTACATCTTCTT
TGCATCATTTTATTATGTATGAAAAGTTATGTGCATGTTGTAGACGGTTGAATTCATCAACTGTATGATGTGTTACAAA
55 CGTAATAGAGCAACAAGAGTGAATGTACAACCTATTGTTAATGGTGTGTAAGGTCCTTTTATGTCTATGCTAATGGAGGT

AAAGGCTTTTGCAAACACTACACAATTGGAATTGTGTTAATTGTGATACATTCTGTGCTGGTAGTACATTTATTAGTGATGAAG
TTGCGAGAGACTTGTCACTACAGTTAAAAAGACCAATAAATCCTACTGACCAGTCTTCTTACATCGTTGATAGTGTACAGT
GAAGAATGGTTCCATCCATCTTTACTTTGATAAAGCTGGTCAAAAAGACTTATGAAAAGACATTCTCTCTCATTGTTAACT
5 TAGACAACCTGAGAGCTAATAACACTAAAGGTTCAATTGCCTATTAATGTTATAGTTTTGATGGTAAATCAAAATGTGAAG
AATCATCTGCAAAATCAGCGTCTGTTACTACAGTCAGCTTATGTGTCAACCTATACTGTTACTAGATCAGGCATTAGTGTG
TGATGTTGGTGATAGTGCGGAAGTTGCAAGTTAAAATGTTTGATGCTTACGTTAATACGTTTTTATCAACTTTAACTGACCA
ATGGA AAAACTCAAACACTAGTTGCAACTGCGAAGCTGAACTTCAAAGAAATGTGTCCTTAGACAATGTCTTATCTACT
10 TTTATTTCAAGCAGCTCGGCAAGGGTTTGTGATTAGATGTAGAAAATAAAGATGTTGTTGAATGTCTTAAATTGTACATC
AATCTGACATAGAAGTTACTGGCGATAGTTGTAATAACTATATGCTCACCTATAACAAAGTTGAAAACATGACACCCCGTG
ACCTTGGTGCTTGTATTGACTGTAGTGCGCGTCATATTAATGCGCAGGTAGCAAAAAGTCAACAACATTGCTTTGATATGGA
ACGTTAAAGATTTTATGTCATTGTCTGAACAACACTACGAAAACAAATACGTAGTGTGCTAAAAGAATAACTTACCTTTTAA
GTTGACATGTGCAACTACTAGACAAGTTGTTAATGTTGTAACAACAAAGATAGCACTTAAGGGTGGTAAAATTGTTAATAA
15 TTGGTTGAAGCAGTTAATTAAGTTACTCTGTGTTCTTTTTGTTGCTGCTATTTTCTATTTAATAACACCTGTTTATGTCAT
GTCTAAACATACTGACTTTTTCAAGTGAATCATAGGATACAAGGCTATTGATGGTGGTGTCACTCGTGACATAGCATCTAC
AGATACTGTTTTGCTAACAAACATGCTGATTTTGACACATGGTTTAGCCAGCGTGGTGGTAGTTATACTAATGACAAAAGCT
TGCCCATTTGATTGCTGCAGTCATAACAAGAGAAGTGGGTTTTGCTGTCCTGGTTTGCCTGGCAGCATATTACGCACAAC
AATGGTGACTTTTTGCATTTCTTACCTAGAGTTTTAGTGCAGTTGGTAACATCTGTTACACACCATCAAACCTATAGAGTA
CACTGACTTTGCAACATCAGCTTGTGTTTGGCTGCTGAATGTACAATTTTAAAGATGCTTCTGGTAAAGCAGTACCATAT
20 TGTTATGATACCAATGTACTAGAAGTTCTGTTGCTTATGAAAAGTTACGCCCTGACACAGTTATGTGCTCATGGATGGCT
CTATTATTCAATTTCTAACACCTACCTGAAGGTTCTGTTAGAGTGGTAACAACTTTTGATTCTGAGTACTGTAGGCACGG
CACTTGTGAAAGATCAGAAGCTGGTGTGTTGTATCTACTAGTGGTAGATGGTACTTAAACATGATTATTACAGATCTTTA
CCAGGAGTTTTCTGTGGTGTAGATGCTGTAATTTACTTACTAATATGTTTACACCACTAATTCACCTATTGGTGTCTTGG
CATATCAGCATCTATAGTAGCTGGTGGTATTGTAGCTATCGTAGTAACATGCCTTGCCTACTATTTTATGAGGTTAGAAGA
GCTTTTGGTGAATACAGTCATGTAGTTGCCTTAAACTTTACTATTCTTATGTCATTCACTGTACTCTGTTTAAACACAGTT
25 TACTCATTCTTACCTGGTGTATTCTGTTATTTACTTGTACTTGCATTTTATCTTACTAATGATGTTCTTTTTTAGCACATA
TTCAGTGGATGGTTATGTTACACCTTTAGTACCTTTCTGGATAACAATTGCTTATATCATTTGATTTCCACAAAGCATTCT
ATTGGTCTTTAGTAATTACCTAAAGAGACGTGTAGTCTTAAATGGTGTCTTTAGTACTTTTGAAGAAGCTGCGCTGTG
CACCTTTTGTAAATAAAGAAATGTATCTAAAGTTGCGTAGTGATGTGCTATTACCTTACGCAATATAATAGATACTTA
GCTCTTTAATAAGTACAAGTATTTAGTGGAGCAATGGATACAACTAGCTACAGAGAAGCTGCTTGTGTCATCTCGCA
30 AAGGCTCTCAATGACTTCAGTAACTCAGGTTCTGATGTTCTTTACCAACCACCAAACCTCTATCACCTCAGCTGTTTTGCA
GAGTGGTTTTAGAAAAATGGCATTCCCATCTGGTAAAGTTGAGGGTGTATGGTACAAGTAACTTGTGGTACAACACTACT
TAACGGTCTTTGGCTTGTAGCTAGTTTACTGTCCAAGACATGTGATCTGCACCTCTGAAGACATGCTTAAACCTAATTAT
GAAGATTTACTCATTGTAAGTCTAATCATAATTTCTGGTACAGGCTGGTAAATGTTCAACTCAGGGTTATTGGACATTCTA
TGCAAAATTGTGACTTAAAGCTTAAAGTTGATACAGCCAATCCTAAGACACCTAAGTATAAGTTTGTTCGATTCAACCAGG
35 ACAGACTTTTTAGTGTAGCTTGTACAATGGTTCACCATCTGGTGTTTACCAATGTGCTATGAGGCCAATTTCACTATTA
AGGGTTCATTCTTAAATGGTTCATGTGGTAGTGTGGTTTTAACATAGATTATGACTGTGTCTTTTTGTTACATGCACCAT
ATGGAATTACCAACTGGAGTTCATGCTGGCAGACTTAGAAGGTAACTTTTATGGACTTTTGTGACAGGCAAAACAGCA
CAAGCAGCTGGTACGGACACAACCTATTACAGTTAATGTTTTAGCTTGGTGTACGCTGCTGTTAATAATGGAGACAGGTGG
TTTCTCAATCGATTTACCACAACCTTAAATGACTTTAACCTTGTGGCTATGAAGTACAATTATGAACTTAAACACAAGACCA
40 TGTTGACATACTAGGACCTTTTCTGCTCAAACCTGGAATTGCCGTTTTAGATATGTGTGCTTCAAAAAGAATTACTGCAA
AATGGTATGAATGGACGTACCATATTGGGTAGTCTTTATTAGAAGATGAATTTACACCTTTTGTGTTGTTAGACAATGCT
CAGGTGTTACTTTCAAAGTGCAGTGAAGAACAATCAAGGGTACACACCACTGGTGTACTCACAATTTTGACTTCACT
TTTAGTTTTAGTCCAGAGTACTCAATGGTCTTTGTTCTTTTTTGTATGAAAATGCCTTTTTACCTTTTGTATGGGTATTAT
TGCTATGTCTGCTTTTGCATGATGTTTGTCAAACATAAGCATGCATTTCTCTGTTTGTGTTTGTACCTTCTTGGCACTGT
45 AGCTTATTTAATATGGTCTATATGCCTGCTAGTTGGGTGATGCGTATTATGACATGGTGGATATGGTTGATACTAGTTTG
AAGCTAAAAGACTGTGTTATGTATGCATCAGCTGTAGTGTACTAATCCTTATGACAGCAAGAAGTGTGATGATGATGGT
GCTAGGAGAGTGTGGACACTTATGAATGTCTTACACTCGTTTTATAAAGTTTATTATGGTAATGCTTTAGATCAAGCCATTT
CCATGTGGGCTCTTATAATCTCTGTTACTTCTAACTACTCAGGTGTAGTTACAACCTGTCATGTTTTTGGCCAGAGGTATTGTT
TTTATGTGTTGAGTATTGCCCTATTTCTTATAACTGGTAATACACTTCACTGATATAATGCTAGTTTATTGTTTCTTAGGC
50 TATTTTTGACTTGTACTTTGGCCTTTTTGTTTACTCAACCGCTACTTTAGACTGACTCTTGGTGTGTTATGATTACTTAGTTT
CTACACAGGAGTTTAGATATATGAATTCACAGGGACTACTCCACCCAAGAATAGCATAGATGCCTTCAAACCTCAACATTA
AATTGTTGGGTGTTGGTGGCAAACTTGTATCAAAGTAGCCACTGTACAGTCTAAAATGTCAGATGTAAAGTGCACATCAR
TAGTCTTACTCTCAGTTTTGCAACAACCTCAGAGTGAATCATCATCTAAATTTGGGGCTCAATGTGTCCAGTTACACAATGA
CATTCTCTAGCTAAAGATACTACTGAAGCCTTTGAAAAAATGGTTTCACTACTTTCTGTTTTGCTTTCCATGCAGGGTGTG
55 TAGACATAACAAGCTTTGTGAAGAAATGCTGGACAACAGGGCAACCTTACAAGCTATAGCCTCAGAGTTTAGTCCCTTC

CATCATATGCAGCTTTTGCTACTGCTCAAGAAGCTTATGAGCAGGCTGTTGCTAATGGTGATTCTGAAGTTGTTCTTAAAAA
 GTTGAAGAAGTCTTTGAATGTGGCTAAATCTGAATTTGACCGTGATGCAGCCATGCAACGTAAGTTGGAAAAGATGGCTG
 ATCAAGCTATGACCCAAATGTATAAACAGGCTAGATCTGAGGACAAGAGGGGCAAAAGTTACTAGTGCTATGCAGACAATG
 CTTTTCACTATGCTTAGAAAAGTTGGATAATGATGCACTCAACAACATTATCAACAATGCAAGAGATGGTTGTGTTCCCTTGA
 5 ACATAATACCTTTACAACAGCAGCCAAACTAATGGTTGTCATACCAGACTATAACACATATAAAAAATACGTGTGATGGTA
 CAACATTTACTTATGCATCAGCATTGTGGGAAATCCAACAGGTTGTAGATGCAGATAGTAAAAATTGTTCAACTAGTGA
 TTAGTATGGACAATTCACCTAATTTAGCATGGCCTTATTGTAACAGCTTTAAGGGCAATTCTGCTGTCAAATTACAGAA
 TAATGAGCTTAGTCTGTTGCACTACGACAGATGCTTGTGCTGCCGGTACTACACAAACTGCTTGCACTGATGACAATGC
 GTTAGCTTACTACAACACAACAAAGGGAGGTAGGTTTGTACTTGCCTGTTATCCGATTTACAGGATTTGAAATGGGCTAG
 10 ATCCCTAAGAGTGATGGAAGTGGTACTATCTATACAGAAGTGAACACCTGTAGGTTTGTACAGACACACCTAAAGG
 TCCTAAAGTGAAGTATTTATACTTTATTAAGGATTAACAACCTAAATAGAGGTATGGTACTTGGTAGTTTAGCTGCCACA
 GTACGTCTACAAGCTGGTAATGCAACAGAAGTGCCTGCCAATCAACTGTATTATCTTTCTGTGCTTTTGTGTAGATGCTG
 CTAAGCTTACAAAGATTATCTAGCTAGTGGGGACAACCAATCACTAATTGTGTTAAGATGTTGTGTACACACACTGGTA
 CTGGTCAGGCAATAACAGTTACACCGGAAGCCAATATGGATCAAGAATCCTTTGGTGGTGCATCGTGTGTCTGTACTGCC
 15 GTTGCCACATAGATCATCAAATCTAAAGGATTTTGTGACTTAAAAGGTAAGTATGTACAAATACCTACAACCTGTGCTAA
 TGACCCTGTGGGTTTTACTTAAAAACACAGTCTGTACCGTCTGCGGTATGTGAAAAGGTTATGGCTGTAGTTGTGATCA
 ACTCCGCGAACCCATGCTTCAGTCAGCTGATGCACAATCGTTTTTAAACGGGTTTGCAGGTAAGTGCAGCCGCTTACA
 CCGTGCAGGACAGGCACTAGTACTGATGTCGTATACAGGGCTTTTACATCTACAATGATAAAGTAGCTGGTTTTGCTAAA
 TTCCTAAAAACTAATTGTTGTCGCTTCCAAGAAAAGGACGAAGTACAAATTAATTGATTCTACTTTGTAGTTAAGAGAC
 20 ACACCTTCTCTAACTACCAACATGAAGAAACAATTTATAATTTACTTAAGGATTGCCAGCTGTTGCTAAACATGACTTCTTT
 AAGTTTAGAATAGACGGTGACATGGTACCACATATATCACGTCAACGCTTACTAAATACACAATGGCAGACCTCGTCTAT
 GCTTTAAGGCATTTTGTGAAGGTAATTGTGACACATTAAGAAATACTTGTACATACAATTGTTGTGATGATGATTATT
 TCAATAAAAAGGACTGGTATGATTTTGTAGAAAACCCAGATATATTACGCGTATACGCCAATAGGTGAACGTGTACGCC
 AAGCTTTGTTAAAAACAGTACAATTCTGTGATGCCATGCGAAATGCTGGTATTGTTGGTGTACTGACATTAGATAATCAAG
 25 ATCTCAATGGTAACTGGTATGATTTCCGGTGAATTCATACAAACCACGCCAGGTAGTGGAGTTCTGTTGTAGATTCTTATTA
 TTCATTGTTAATGCCTATATTAACCTTGACCAGGGCTTTAACTGCAGAGTCACATGTTGACACTGACTTAACAAAGCCTTAC
 ATTAAGTGGGATTTGTTAAAATATGACTTCACGGAAGAGAGGTTAAAACCTTTTGACCGTATTTTAAATATTGGGATCAG
 ACATACCACCCAAATGTGTTAACTGTTTGGATGACAGATGCATTCTGCATTGTGCAAACCTTAATGTTTTATTCTCTACAGT
 GTTCCCACTACAAGTTTTGGACCACTAGTGAGAAAAATATTTGTTGATGGTGTCCATTTGTAGTTTCAACTGGATACCAC
 30 TTCAGAGAGCTAGGTGTTGTACATAATCAGGATGTAACCTTACATAGCTCTAGACTTAGTTTTAAGGAATTACTTGTGATG
 CTGCTGACCCTGCTATGCACGCTGCTTCTGGTAATCTATTACTAGATAAACGCACTACGTGCTTTTTCAGTAGCTGCACCTACT
 AACATGTTGCTTTTCAAACCTGTCAAACCTGGTAATTTTAAACAAAGACTTCTATGACTTTGCTGTGCTAAGGGTTTTCTTAA
 GGAAGGAAGTTCTGTTGAATTAACACTTCTTCTTGTCTCAGGATGGTAATGCTGCTATCAGCGATTATGACTACTATCGT
 TATAATCTACCAACAATGTGTGATATCAGACAACCTACTATTTGTAGTTGAAGTTGTTGATAAGTACTTTGATTGTTACGATG
 35 GTGGCTGATTAATGCTAACCAAGTCATCGTCAACAACCTAGACAAATCAGCTGGTTTTCCATTTAATAAATGGGGTAAGG
 CTAGACTTTATTATGATTCATGAGTTATGAGGATCAAGATGCACCTTTTCATATACAAAACGTAATGTCATCCCTACTAT
 AACTCAAATGAATCTTAAGTATGCCATTAGTGCAAAGAATAGAGCTCGCACCGTAGCTGGTGTCTCTATCTGTAGTACTAT
 GACCAATAGACAGTTTCATCAAAAATTATTGAAATCAATAGCCGCCACTAGAGGAGCTACTGTAGTAATTGGAACAAGCAA
 ATTCTATGGTGGTTGGCACAACATGTTAAAACCTGTTTATAGTGATGTAGAAAACCCCTCATCTATGGGTTGGGATTATCCT
 40 AAATGTGATAGAGCCATGCCTAACATGCTTAGAATTATGGCCTCACTGTTCTTGTCTCGCAAACATACAACGTGTTGTAGCT
 TGTACACCGTTTTCTATAGATTAGCTAATGAGTGTGCTCAAGTATTGAGTGAAATGGTCAATGTGTGGCGGTTCACTATATGT
 TAAACCAGGTGGAACCTCATCAGGAGATGCCACAACCTGCTTATGCTAATAGTGTTTTTAACATTTGCAAGCTGTCACGGC
 CAATGTTAATGCACTTTTTACTACTGATGGTAACAAAATTGCCGATAAGTATGTCCGCAATTTACAACACAGACTTTATGAG
 TGTCTCTATAGAAAATAGAGATGTTGACACAGACTTTGTGAATGAGTTTTACGCATATTTGCGTAAACATTTCTCAATGATGA
 45 TACTCTGACGATGCTGTTGTGTTTCAATAGCACTTATGCATCTCAAGGCTAGTGGCTAGCATAAAGAACTTTAAGTC
 AGTTCTTTATTATCAAAAATGTTTTATGCTGAAGCAAAATGTTGGACTGAGACTGACCTTACTAAAGGACCTCATGAA
 TTTTGTCTCAACATACAATGCTAGTTAAACAGGGTATGATTATGTGTACCTTCTTACCAGATCCATCAAGAATCCTAG
 GGGCCGGCTGTTTTGTAGATGATATCGTAAAAACAGATGGTACACTTATGATTGAACGGTTCGTGTCTTTAGCTATAGATG
 CTTACCCACTTACTAAACATCCTAATCAGGAGTATGCTGATGCTTTTCAATTTGACTTACAATACATAAGAAAGCTACATGAT
 50 GAGTTAACAGGACACATGTTAGACATGATTTCTGTTATGCTTACTAATGATAACACCTCAAGGATTGGGAACCTGAGTTTT
 ATGAGGCTATGTACACACCGCATACAGTCTTACAGGCTGTTGGGGCTTGTGTTCTTTGCAATTCACAGACTTCATTAAGATG
 TGGTGCTTGCATACGTAGACCATTCTATGTTGTAATGCTGTTACGACCATGTCATATCAACATCACATAAAATAGTCTTGT
 CTGTTAATCCGTATGTTTGAATGCTCCAGGTTGTGATGTCACAGATGTGACTCAACTTACTTAGGAGGTATGAGCTATTA
 TTGTAATCACATAAACACCCATTAGTTTTCCATTGTGTGCTAATGGACAAGTTTTTGGTTTATATAAAAATACATGTGTTG
 55 GTAGCGATAATGTTACTGACTTTAATGCAATTGCAACATGTGACTGGACAATGCTGGTGATTACATTTTAGCTAACACCTG

TACTGAAAGACTCAAGCTTTTTGCAGCAGAAAACGCTCAAAGCTACTGAGGAGACATTTAAACTGTCTTATGGTATTGCTAC
TGTACGTGAAGTGCTGTCTGACAGAGAATTACATCTTTTATGGGAAGTTGGTAAACCTAGACCACCACCTAACCGAAATTA
TGCTTTTACTGGTTATCGTGTAACTAAAAACAGTAAAGTACAAATAGGAGAGTACACCTTTGAAAAAGGTGACTATGGTGA
5 TGCTGTTGTTTACCGAGGTACAACAATTACAAATTAATGTTGGTGATTATTTTGTGCTGACATCACATACAGTAATGCCA
TTAAGTGACCTACACTAGTGCCACAAGAGCACTATGTTAGAATTACTGGCTTATACCCAACACTCAATATCTCAGATGAG
TTTTCTAGCAATGTTGCAAATTTACAAAAGGTTGGTATGCAAAAAGTATTCTACACTCCAGGGACCCTGGTACTGGTAAAG
AGTCAATTTGCTATTGGCCTAGCTCTACTACCCTTCTGCTCGCATAGTGATACAGCTTGTCTCATGCCGCTGTTGATGC
ACTATGTGAGAAGGCATTAATAATTTGCCTATAGATAAATGTAGTAGAATTATACCTGCACGTGCTCGTGATAGAGTGTTT
10 TGATAAATTCAAAGTGAATTCACATTAAGAAGAGTATGCTTTTGTACTGTAAATGCATTGCCTGAGACGACAGCAGATAT
AGTTGTCTTTGATGAAATTTCAATGGCCACAAATTATGATTTGAGTGTTCATGCCAGATTACGTGCTAAGCACTATGTG
TACATTGGCGACCCTGCTCAATTACCTGCACCACGCACATTGCTAACTAAGGGCACACTAGAACCAGAATATTTCAATTCAG
TGTGTAGACTTATGAAAACATAGGTCAGACATGTTCTCGGAACTTGTGCGCGTTGTCTGCTGAAATTTGACTGCTG
GAGTCTTTGGTTTATGATAATAGGCTTAAAGCACATAAAGACAAATCAGCTCAATGCTTTAAATGTTTATAAGGGTGT
15 TATCACGCATGATGTTTCATCTGCAATTAACAGGCCACAAATAGGCGTGGTAAGAGAATTCCTTACACGTAACCCTGCTTG
GAGAAAAGCTGCTTTATTTACCTTATAATTCACAGAATGCTGTAGCCTCAAAGATTTTGGGACTACCAACTCAAAGTGT
GATTCATCACAGGGCTCAGAATATGACTATGTCATATTCCTCAAACACTGAAACAGCTCACTCTTGAATGTAACAGAT
TTAATGTTGCTATTACCAGAGCAAAAGTAGGCATACTTTGCATAATGTCTGATAGAGACCTTTATGACAAGTTGCAATTTAC
AAGCTTTGAAATCCACGTAGGAATGTGGCACTTTACAAGCTGAAAATGTAACAGGACTCTTAAAGATTGTAGTAAGGT
AATCACTGGGTTACATCCTACACAGGCACCTACACACCTCAGTGTGACTAAATTCAAAAGTGAAGTTTATGTGTTGAC
20 ATACCTGGCATACTAAGGACATGACCTATAGAAGACTCATCTATGATGGGTTTTAAATGAATTATCAAGTTAATGGTT
ACCCTAACATGTTTATCACCCGGAAGAGCTATAAGACATGACGTGCATGGATTGGCTTCGATGTCGAGGGGTGTCATG
CTACTAGAGAAGCTGTTGGTACCAATTTACCTTACAGCTAGGTTTTCTACAGGTGTTAACCTAGTTGCTGTACCTACAGG
TTATGTTGATACACCTAATAACAGATTTTTCCAGAGTTAGTGCTAAACCACCGCCTGGAGATCAATTTAAACACCTCATA
CCACTTATGTACAAAGGACTTCTTGAATGTAGTGCATATAAGATTGTACAAATGTTAAGTGACACACTTAAAAATCTCT
25 CTGACAGAGTTCGATTTGCTTATGGGCACATGGCTTTGAGTTGACATCTATGAAGATTTTGTGAAAATAGGACCTGAGC
GCACCTGTTGCTATGTGATAGACGTGCCACATGCTTTTCACTGCTTCAGACACTTATGCCTGTTGGCATCATTCTATTGGA
TTTGATTACGTCTATAATCCGTTTATGATTGATGTTCAACAATGGGGTTTTACAGGTAACCTACAAAGCAACCATGATCTGT
ATTGTCAAGTCCATGGTAATGCACATGACTAGTTGTGATGCAATCATGACTAGGTGTCTAGCTGCCACGAGTGCTTTG
TTAAGCGTGTGACTGGACTATTGAATATCCTATAATTTGGTGATGAACTGAAGATTAATGCGGCTGTAGAAAGGTTCAAC
30 ACATGGTTGTTAAAGCTGCATTATTAGCAGACAAATCCCAGTCTTACAGCATTGGTAACCTAAAGCTATTAAGTGTT
ACCTCAAGCTGATGATGAGGATGGAAGTTCTATGATGCACAGCCTGTAGTGACAAAGCTTATAAAATAGAAGAATTATTCTA
TTCTTATGCCACACATTCTGACAAATTCACAGATGGTGATGCCTATTTTGAATGCAATGTCGATAGATATCCTGCTAATT
CCATTGTTGTAGATTTGACTAGAGTGCTATCTAACCTAACTTGCCTGGTTGTGATGGTGGCAGTTTGTATGTAATAA
ACATGCATTCCACACACCAGCTTTTGATAAAAGTCTTTTGTAAATTTAAACAATTACCATTTTTCTACTCTGACAGTCC
35 ATGTGAGTCTCATGGAAAACAAGTAGTGTCAGATATAGATTATGTACCCTAAAGTCTGCTACGTGTATAACACGTTGCAA
TTTAGGTGGTGCTGTCTGTAGACATCATGCTAATGAGTACAGATTGTATCTCGATGCTTATAACATGATGATCTCAGCTGGC
TTTAGCTTGTGGGTTTACAAACAATTTGATACTTATAACCTCTGGAACACTTTTACAAGACTTCAGAGTTTAGAAAATGTGG
CTTTAATGTTGTAATAAGGGACACTTTGATGGACAACAGGGTGAAGTACCAGTTTCTATCATTAAATAACACTGTTTACAC
AAAAGTTGATGGTGTGATGTAGAATTTTAAAATAAAACAACATTACCTGTTAATGTAGCATTGAGCTTTGGGCTAA
40 GCGCAACATTAACCAGTACCAGAGGTGAAAATACTCAATAATTTGGGTGTGGATATTGCTGCTAATACTGTGATCTGGGA
CTACAAAAGAGATGCTCCAGCACATATCTACTATTGGTGTGTTGTTCTATGACTGACATAGCCAAGAAACCAACTGAAAC
GATTTGTGCACCACTCACTGTCTTTTTGATGGTAGAGTTGATGGTCAAGTAGACTTATTTAGAAAATGCCCGTAATGGTGT
CTTATTACAGAAGGTAGTGTTAAAGGTTTACAACCATCTGTAGGTCCCAAACAAGCTAGTCTTAATGGAGTCACATTAATT
GGAGAAGCCGTAAAAACACAGTTCAATTATTATAAGAAAAGTTGATGGTGTGTTCCAACAATTACCTGAAACTTACTTTACTC
45 AGAGTAGAAATTTACAAGAATTTAAACCCAGGAGTCAAATGAAAATTGATTTCTTAGAATTAGCTATGGATGAATTCATTG
AACGGTATAAATTAGAAGGCTATGCCTTCGAACATATCGTTTATGGAGATTTTAGTCATAGTCAGTTAGGTGGTTTACATCT
ACTGATTGGACTAGCTAAACGTTTTAAGGAATCACCTTTGAATTAGAAGATTTTATCCTATGGACAGTACAGTAAAAAC
TATTTCATAACAGATGCGCAACAGGTTTCATCTAAGTGTGTGTTCTGTTATTGATTATTACTTGATGATTTTGTGAAAT
AATAAAATCCCAAGATTTATCTGTAGTTTCTAAGGTTGTCAAAGTACTATTGACTATACAGAAATTTCAATTTATGCTTTGTG
50 TAAAGATGGCCATGTAGAAACATTTTACCAAAAATTACAATCTAGTCAAGCGTGGCAACCGGGTGTGCTATGCCTAATCT
TTACAAAATGCAAAGAATGCTATTAGAAAAGTGTGACCTTCAAATTTATGGTGATAGTGCAACATTACCTAAAGGCATAAT
GATGAATGTCGCAAAATATACTCAACTGTGCAATTTTAAACACATTAACATTAGCTGTACCTATAATATGAGAGTTATA
CATTTTGGTGCTGGTTCTGATAAAGGAGTTGCAACCAGGTACAGCTGTTTTAAGACAGTGGTTGCTACGGGTACGCTGCTT
GTCGATTAGATCTTAATGACTTTGCTCTGATGCAGATTCAACTTTGATTGGTGATTGTGCAACTGTACATACAGCTAATA
55 AATGGGATCTCATTATTAGTGATATGTACGACCCTAAGACTAAAAATGTTACAAAAGAAAATGACTCTAAGAGGGTTTTT

TCACTTACATTTGTGGGTTTATACAACAAAAGCTAGCTCTTGGAGGTTCCGTGGCTATAAAGATAACAGAACATTCTTGGGA
 ATGCTGATCTTTATAAGCTCATGGGACACTTCGCATGGTGGACAGCCTTTGTTACTAATGTGAATGCGTCATCATCTGAAGC
 ATTTTTAATTGGATGTAATTATCTTGGCAAACCACGCGAACAATAGATGGTTATGTCATGCATGCAAATTACATATTTTGG
 5 AGGAATACAAATCCAATTCAGTTGTCTTCTATTCTTTATTTGACATGAGTAAATTTCCCCTTAAATTAAGGGGACTGCTGT
 TATGCTTTAAAAGAAGGTCAAATCAATGATATGATTTTATCTTCTTAGTAAAGGTAGACTTATAATTAGAGAAAAACAAC
 AGAGTTGTTATTTCTAGTGATGTTCTTGTTAAACAATAAACGAACAATGTTTGTTTTTCTGTTTTATTGCCACTAGTCTCTAG
 TCAGTGTGTTAATCTTACAACCAGAACTCAATACCCCCTGCATACACTAATCTTTCACACGTGGTGTATTACCCTGACA
 AAGTTTTCAGATCCTCAGTTTTACATCAACTCAGGACTTGTTCTTACCTTTCTTTCCAATGTTACTTGGTTCCATGCTATCT
 10 CTGGGACCAATGGTACTAAGAGGTTTGATAACCCTGTCCTACCATTTAATGATGGTGTATTATTTGCTTCCACTGAGAAGTC
 TAACATAATAAGAGGCTGGATTTTTGGTACTACTTTAGATTGGAAGACCCAGTCCCTACTTATTGTTAATAACGCTACTAAT
 GTTGTATTAAAAGTCTGTGAATTTCAATTTGTAAATGATCCATTTTGGGTGTTTACCACAAAAACAACAAAAGTTGGATGG
 AAAGTGAGTTCAGAGTTTATTCTAGTGCGAATAATTGCACTTTTGAATATGTCCTCAGCCTTTCTTATGGACCTTGAAGG
 AAAACAGGTAATTTCAAAAATCTTAGGGAATTTGTGTTAAGAATATTGATGGTTATTTAAAAATATATTCTAAGCACACG
 CCTATAATTTAGTGCGTGATCTCCCTCAGGGTTTTCGGCTTGAACCATGGTAGATTTGCCAATAGGTATTAACATCAC
 15 TAGGTTTTCAAACTTTACTTGCTTTACATAGAAGTTATTTGACTCCTGGTGATTTCTTTCAGGTTGGACAGCTGGTGCTGCA
 GCTTATTATGTGGTTATCTTCAACCTAGGACTTTTTCTATTAATAATAATGAAAAATGGAACCATACAGATGCTGTAGACT
 GTGCATTTGACCCTCTCAGAAAACAAAGTGACGTTGAAATCCTTCACTGTAGAAAAAGGAATCTATCAAACCTTAACTT
 TAGAGTCCAACCAACAGAATCTATTGTTAGATTTCTAATATTACAACTTGTCCTTTTGGTGAAGTTTTAACGCCACCA
 GATTTGCATCTGTTTATGCTTGAACAGGAAGAGAATCAGCAACTGTGTTGCTGATTATTCTGTCTATATAATTCGCATC
 20 ATTTTCACTTTTAAAGTGTATGGAGTGTCTCTACTAAATTAATGATCTGCTTTACTAATGTCTATGCAGATTCATTTGT
 AATTAGAGGTGATGAAGTCAGACAAATCGCTCCAGGGCAAACCTGGAAAGATTGCTGATTATAATTATAAATTACCAGATG
 ATTTTACAGGCTGCGTTATAGCTTGAATTTCAACAATCTTGATTCTAAGGTTGGTGGTAATTATAATTACCTGTATAGATT
 GTTAGGAAGTCTAATCTCAAACCTTTGAGAGAGATATTCAACTGAAATCTATCAGGCCGGTAGCACACCTTGTAAATGG
 TGTGAAGGTTTTAATTGTTACTTTCTTTACAATCATATGGTTTTCAACCCACTTATGGTGTGGTTACCAACCATACAGAG
 25 TAGTAGTACTTTCTTTGAACTTCTACATGCACCAGCAACTGTTTGTGGACCTAAAAAGTCTACTAATTTGGTTAAAAACAA
 ATGTGTCAATTTCAACTTCAATGGTTTAAACAGGCACAGGTGTTCTTACTGAGTCTAACAAAAAGTTTCTGCCTTTCAACAA
 TTTGGCAGAGACATTGATGACACTACTGATGCTGTCCGTGATCCACAGACACTTGAGATTCTTGACATTACCCATGTTCTT
 TTGGTGGTGTGAGTTATAACACCAGGAACAAATACTTCAACCAGGTTGCTGTTCTTATCAGGGTGTAACTGCACAG
 AAGTCCCTGTTGCTATTTCATGCAGATCAACTTACTCCTACTTGGCGTGTATTCTACAGGTTCTAATGTTTTCAAACACGT
 30 GCAGGCTGTTTAAAGGGGCTGAACATGTCAACAACCTCATATGAGTGTGACATACCCATTGGTGCAGGTATATGCGCTAGT
 TATCAGACTCAGACTAATTCATCGGCGGGCACGTAGTGTAGCTAGTCAATCCATCATTGCCTACACTATGCACTTGGTG
 CAGAAAATTCAGTTGCTTACTCTAATAACTCTATTGCCATACCCATAAATTTACTATTAGTGTACCACAGAAATTCACCA
 GTGTCTATGACCAAGACATCAGTAGATTGTACAATGTACATTTGTGGTGAATCAACTGAATGCAGCAATCTTTGTTGCAAT
 ATGGCAGTTTTTGTACACAAATAAACCGTGCTTTAACTGGAATAGCTGTTGAAACAAGACAAAACACCCAAAGATTTTTG
 35 CACAAGTCAAACAAATTTACAAAACACCACCAATTAAGATTTTTGGTGGTTTTAATTTTTACAAATATTACCAGATCCATCA
 AAACCAAGCAAGAGGTCAATTTATTGAAGATCTACTTTTCAACAAAGTGACACTTGACAGATGCTGGCTTCAACAACATAT
 GGTGATTGCCTTGGTATATTGCTGTAGAGACCTCATTTGTGCACAAAAGTTTAAACGGCCTTACTGTTTTGCCACCTTTGC
 TCACAGATGAAATGATTGCTCAATACACTTCTGCACGTTAGCGGGTACAATCACTTCTGGTTGGACCTTTGGTGCAGGTG
 CTGCATTACAAATACCATTGCTATGCAAATGGCTTATAGGTTTAAATGGTATTGGAGTTACACAGAATGTTCTCTATGAGAA
 40 CAAAAAATTGATTGCCAACCAATTAATAGTGCTATTGGCAAATTCAGACTCACTTTCTCCACAGCAAGTGCATTTGGA
 AAACCTCAAGATGTGGTCAACCAAAATGCACAAGCTTTAAACACGCTTGTAAACAACCTTAGCTCCAATTTTTGGTGCATTT
 CAAGTGTTTTAAATGATATCCTTGCACGTCTTGACAAAAGTTGAGGCTGAAGTGCAAAATTGATAGGTTGATCAGGGCAGAC
 TTCAAAGTTTGCAGACATATGTGACTCAACAATTAATTAGAGCTGCAGAAATCAGAGCTTCTGCTAATCTTGCTGCTACTAA
 AATGTCAGAGTGTGACTTGGACAATCAAAAAGAGTTGATTTTTGTGGAAAGGGCTATCATCTTATGTCCTTCCCTCAGTCA
 45 GCACCTCATGGTGTAGTCTTCTTGCATGTGACTTATGTCCCTGCACAAGAAAAGAACTTCACAACCTGCTCCTGCCATTTGTC
 ATGATGGAAAAGCACACTTCTCCTCGTGAAGGTGCTTTGTTTCAAATGGCACACACTGGTTTGTAAACAAAAGGAATTTTTA
 TGAACCACAAATCATTACTACACACAACACATTTGTGTCTGGTAACTGTGATGTTGTAATAGGAATTGTCAACAACACAGTT
 TATGATCCTTTGCAACCTGAATTAGACTCATTCAAGGAGGAGTTAGATAAATATTTAAGAATCATACATCACCAGATGTTG
 ATTTAGGTGACATCTCTGGCATTAAATGCTTCAAGTTGTAACATTCAAAAAGAAATTGACCGCTCAATGAGGTTGCCAAGA
 50 ATTTAAATGAATCTCTCATCGATCTCCAAGAACTTGAAAAGTATGAGCAGTATATAAAATGGCCATGGTACATTTGGCTAG
 GTTTTATAGCTGGCTTATTGCCATAGTAATGGTGACAATTATGCTTTGCTGTATGACCAGTTGCTGTAGTTGTCTAAGGG
 CTGTTGTTCTTGTGGATCCTGCTGCAAAATTTGATGAAGACGACTCTGAGCCAGTGCTCAAAGGAGTCAAATTACATTACAC
 AATAACGAACCTTATGGATTTGTTTATGAGAATCTTCACAATTGGAACCTGTAACCTTGAAGCAAGGTGAAATCAAGGATGCT
 ACTCCTCAGATTTTGTTCGCGCTACTGCAACGATACCGATACAAGCCTCACTCCCTTTCGGATGGCTTATTGTTGGCGTTGC
 55 ACTTCTGCTGTTTTTTCAGAGCGCTTCAAAAATCATAACCCTCAAAAAGAGATGGCAACTAGCACTCTCCAAGGGTGTTCAC

TTGTTTGCAACTTGCTGTTGTTGTTGTTGTAACAGTTTACTCACACCTTTTGCTCGTTGCTGCTGGCCTTGAAGCCCCTTTTCTC
TATCTTTATGCTTTAGTCTACTTCTTGACAGAGTATAAACTTTGTAAGAATAAATAATGAGGCTTTGGCTTTGCTGAAAATGCC
GTTCCAAAACCCATTACTTTATGATGCCAACTATTTTCTTTGCTGGCATACTAATTGTTACGACTATTGTATACCTTACAATA
5 GTGTAACCTTCTCAATTGTCATTACTTCAGGTGATGGCACAACAAGTCTATTTCTGAACATGACTACCAAGATTGGTGGTTA
TACTGAAAAATGGGAATCTGGAGTAAAAGACTGTGTTGTATTACACAGTTACTTCACTTCAGACTATTACCAGCTGACTCA
ACTCAATTGAGTACAGACACTGGTGTGAACATGTTACCTTCTCATCTACAATAAAAATTGTTGATGAGCCTGGAAGAACATG
TCCAAATTCACACAATCGACGGTTCATCCGGAGTTGTAATCCAGTAATGGAACCAATTTATGATGAACCGACGACGACTA
CTAGCGTGCCTTTGTAAGCACAAGCTGATGAGTACGAACCTATGTACTCATTTCGTTTCGGAAGAGACAGGTACGTTAATAG
10 TTAATAGCGTACTTCTTTTTCTTGCTTTCTGTTGATTCTTGCTAGTTACACTAGCCATCCTTACTGCGCTTCGATTGTGTGCGT
ACTGCTGCAATATTGTTAACGTGAGTCTGTAAAACCTTCTTTTTACGTTTACTCTCGTGTAAAAATCTGAATCTTCTAGA
GTTCTGATCTTCTGGTCTAAACGAACTAAATATTATATTAGTTTTCTGTTTGGAACTTTAATTTTAGCCATGGCAGATTCC
AACGGTACTATTACCGTTGAAAGAGCTTAAAAAGCTCCTTGAACAATGGAACCTAGTAATAGTTTCTTATTCTTACATGGA
TTTGTCTTCTACAATTTGCCTATGCCAACAGGAATAGGTTTTGTATATAATTAAGTTAATTTTCTCTGGCTGTTATGGCCA
15 GTAACCTTAGCTTGTGTTGCTGCTGTTTACAGAATAAAATGGATCACCGGTGGAATTGCTATCGCAATGGCTTGTCT
TTGTAGGCTTGATGTGGCTCAGCTACTTCATTGCTTCTTTCAGACTGTTTGCCTGACGCTCCATGTGGTCAATCAATCCA
GAACTAACATTCTTCTCAACGTGCCACTCCATGGCACTATTCTGACCAGACCGCTTCTAGAAAAGTGAACCTGTAATCGGAG
CTGTGATCCTTCGTGGACATCTTCGTATTGCTGGACACCATCTAGGACGCTGTGACATCAAGGACCTGCCTAAAGAAATCA
CTGTTGCTACATCACGAACGCTTCTTATTACAAATTTGGGAGCTTCGACGCTGTAGCAGGTGACTCAGTTTTGCTGCTG
20 ACAGTCGCTACAGGATTGGCAACTATAAATTAACACAGACCATTCCAGTAGCAGTGACAAATATTGCTTTGCTTGTACAGT
AAGTGACAACAGATGTTTCATCTCGTTGACTTTCAGTTACTATAGCAGAGATATTACTAATTATTATGAGGACTTTTAAAG
TTTCCATTTGGAATCTTGATTACATCATAAACCTCATAATTAATAAATTTATCTAAGTCACTAACTGAGAATAAATATTCTCAA
TTAGATGAAGAGCAACCAATGGAGATTGATTAACGAACATGAAAATTATTCTTTTCTGGCACTGATAAACTCGCTACTT
GTGAGCTTTACTACTACCAAGAGTGTGTTAGAGGTACAACAGTACTTTAAAAGAACCTTGCTCTTCTGGAACATACGAGG
25 GCAATTCACCATTTTCTCCTAGCTGATAACAAATTTGCACTGACTTGTGTTAGCACTCAATTTGCTTTGCTTGTCTGAC
GGCGTAAAACACGTCTATCAGTTACGTGCCAGATCAGTTTACCTAACTGTTTATCAGACAAGAGGAAGTCAAGAACTT
TACTCTCAAATTTTCTTATTGTTGCGCAATAGTGTATAACACTTTGCTTACACTCAAAGAAAGACAGAATGATTGAA
CTTTCATTAATTGACTTCTATTTGCTTTTAGCCTTTCTGCTATTCTTGTTTAATTATGCTTATTATCTTTGGTCTCACT
TGAAGTCAAGATCATAATGAACTTGTACGCCTAAACGAACATGAAATTTCTGTTTTCTTAGGAATCATCAAACTGTA
30 GCTGCATTTACCAAGAATGTAGTTTACAGTCACTTAAACATCAACCATATGTAGTTGATGACCCGTGCTTACTTCACTT
CTATTCTAAATGGTATATTAGAGTAGGAGCTATAAAATCAGCACCTTAAATTGAATTGTGCGTGGATGAGGCTGGTTCTAA
ATCACCCATTAGTGCATCGATATCGGTAATTAACAGTTTCTGTTTACCTTTTACAATTAATTGCCAGGAACCTAAATTGG
GTAGTCTTGTAGTGCCTTGTTCGTTCTATGAAGACTTTTGTAGATCATGACGTTTCGTTGTTTGTAGATTTTCTAAACG
AACAACTAAATGTCTCTAAATGGACCCAAAATCAGCGAAATGCACCCCGCATTACGTTTGGTGGACCCCTCAGATTCAAC
35 TGGCAGTAACCAGAATGGAGAACGAGTGGGGCGGATCAAAACAACGTCGGCCCCAAGGTTTACCAATAATACTGCGT
CTTGGTTCACCGCTCTCACTCAACATGGCAAGGAAGACCTTAAATCCCTCGAGGACAAGGCGTTCCAATTAACACCAATA
GCAGTCCAGATGACCAAATTTGGCTACTACCGAAGAGCTACCAGACGAATTCGTGGTGGTACGGTAAAATGAAAGATCTC
AGTCCAAGATGGTATTTTACTACTAGGAACTGGGCCAGAAGCTGGACTTCCCTATGGTGCTAACAAAGACGGCATCATA
TGGGTTGCAACTGAGGGAGCCTTGAATACACAAAAGATCACATTGGCACCCGCAATCCTGCTAACAAATGCTGCAATCGTG
40 CTACAATTCCTCAAGGAACAACATTGCCAAAAGGCTTCTACGCAGAAGGGAGCAGAGGGCGGAGTCAAGCCTCTTCTCG
TTCCTCATCAGTAGTCGCAACAGTTCAAGAAATTAACCTCCAGGCAGCAGTAAACGAACCTTCTCCTGCTAGAATGGCTGG
CAATGGCGGTGATGCTGCTCTTGTCTTGTGCTGCTTACAGATTGAACCAGCTTGTAGAGCAAAATGTTTGGTAAAGGCCA
ACAACAACAAGGCCAAACTGTCACTAAGAAATCTGCTGCTGAGGCTTCTAAGAAACCTCGGCAAAAACGTAAGTCCACTA
AAGCATACAATGTAACACAAGCTTTCCGGCAGACGTGGTCCAGAACAACCAAGGAAATTTTGGGGACCAGGAACTAATC
45 AGACAAGGAACTGATTACAAACATTGGCCGCAATTTGCACAATTTGCCCCAGCGCTTACAGCTTCTCGGAATGTGCGGC
ATTGGCATGGAAGTACACCTTCCGGGAACGTGGTTGACCTACACAGGTGCCATCAAATGGATGACAAAAGATCCAAATTTT
AAAGATCAAGTCAATTTGCTGAATAAGCATATTGACGCATACAAAACATTCACCAACAGAGCCTAAAAAGGACAAAAAG
AAGAAGGCTGATGAACTCAAGCCTTACCGCAGAGACAGAAGAAACGCAAACTGTGACTTCTTCTCCTGCTGAGATTT
GGATGATTTCTCAAAAATTTGCAACAATCCATGAGCAGTGTGACTCAACTCAGGCCTAAACTCATGACAGCCACACAAG
50 GCAGATGGGCTATATAAACGTTTTGCTTTTCCGTTTACGATATATAGTCTACTTGTGAGAAATGAAATCTCGTAACTACA
TAGACAAGTAGATGTAGTTAACTTAACTCTCACATAGCAATCTTAAATCAGTGTGTAACATTAGGGAGGACTTGAAGAG
CCACCACATTTTACCGAGGCCACGCGGAGTACGATCGAGTGTACAGTGAACAATGCTAGGGAGAGCTGCCTATATGGAA
GAGCCCTAATGTGTAATAATTTAGTAGTGCTATCCCATGTGATTTTAAATAGCTTCTTAGGAGAATGNNNNNNNNNN
NNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNN

55

SEQ ID NO: 23

> Гликопротеин поверхности MIG457_gp02 из UK_MIG457

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAISGTNGTKRFDNPVLPFN
5 DGVYFASTEKSNIRGWIFGTTLDSTKQSLIVNNATNVVIVKCEFCQFCNDPFLGVYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLALHRSYLTGPDSSSGWTA
GAAAYVYGYLQPRFTLLKYNENGTITDAVDCALDPLSEKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRF
ASVYAWNRRKISNVCADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGC
VIAWNSNNLDSKVGNYNYLRLFRKSNLKPFERDISTEIQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTYGVGYQPYRVVLSFEL
10 LHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQFGRRDIDDTDAVRDPQTEILDITPCSFGGVSVITPGT
NTSNQVAVLYQGVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAEHVNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSHRRAR
SVASQSIAYTMSLGAENSVAYSNNIAIPINFITSVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVE
QDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSPKSKRSFIEDLLFNKVTADAGFIKQYGDCLGDIAARDLCAQKFNGLTV
LPPLLTDEMQIYTSALLAGTITSGWTFGAGAAALQIPFAMQMAFRNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDLSSTASAL
15 GKLDQVNVNQAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLDILARLDKVEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMS
ECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFAPAICHGDKAHFPREGVFSVNGTHWFVTQRNFYEP
QIITHTNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFNHTSPVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLID
LQELGKYEYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCSCLKGCSGSCCKFDEDDSEPVKGVKLYHT

SEQ ID NO: 24

20 >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

AAGGTTTATACCTTCCCAGGTAACAAACCAACCACTTTCGATCTCTGTAGATCTGTCTCTAAACGAACTTTAAAATCTGT
25 GTGGCTGTCACTCGGCTGCATGCTTAGTGCCTCACGCAGTATAATTAATAACTAATTAATCTGCTTGACAGGACACGAGT
AACTCGTCTATCTTCTGCAGGCTGCTTACGGTTTCGTCCTGTTGACGCGGATCATCAGCACATCTAGGTTTTGTCCGGGTG
TGACCGAAAGGTAAGATGGAGAGCCTTGTCCCTGGTTCAACGAGAAAACACACGTCCTCACTCAGTTTGCCTGTTTTACAG
GTTCCGCGACGTGCTCGTACGTGGCTTTGGAGACTCCGTGGAGGAGGTCTTATCAGAGGCACGTCAACATCTTAAAGATGG
CACTTGTGGCTTAGTAGAAGTTGAAAAGGCGTTTTGCCTCACTTGAACAGCCCTATGTGTTCAACCGTTCGGATGC
30 TCGAACTGCACCTCATGGTCATGTTATGGTTGAGCTGGTAGCAGAACTCGAAGGCATTAGTACGGTCTGTTGGTGAGA
CACTTGGTGTCTTGTCCCTCATGTGGCGAAATACAGTGGCTTACCGCAAGGTTCTTCTCGTAAGAACGGTAATAAAG
GAGCTGGTGGCCATAGTTACGGCGCCGATCTAAAGTCATTTGACTTAGGCGACGAGCTTGGCACTGATCCTTATGAAGATT
TTCAAGAAAAGTGAACACTAAACATAGCAGTGGTGTACCCGTGAACTCATGCGTGAGCTTAAACGGAGGGGCATACACT
CGCTATGTCGATAACAACCTTCTGTGGCCCTGATGGCTACCCTCTGAGTGCATTAAGACCTTCTAGCACGTGCTGGTAAA
35 GCTTCATGCACCTTGTCCGAACAACCTGGACTTTATTGACACTAAGAGGGGTGTATACTGCTGCCGTGAACATGAGCATGAA
ATTGCTTGGTACACGGAACGTTCTGAAAAGAGCTATGAATTGCAGACACCTTTTGAATTAATTTGGCAAAGAAATTT
GACATCTTCAATGGGGAATGTCCAAATTTGTATTTCCCTTAAATTCATAATCAAGACTATTCAACCAAGGGTTGAAAAGA
AAAAGCTTGTGGCTTTATGGGTAGAATTCGATCTGTCTATCCAGTTGCGTCACCAAATGAATGCAACCAAATGTGCCTTTC
AACTCTCATGAAGTGTGATCATTGTGGTGAACCTTTCATGGCAGACGGGCGATTTTGTAAAGCCACTTGCGAATTTGTGG
40 CACTGAGAATTTGACTAAAGAAGGTGCCACTACTTGTGGTACTTACCCCAAATGCTGTTGTTAAATTTATTGTCCAGCA
TGTCACAAATTCAGAAGTAGGACCTGAGCATAGTCTTCCGAATACCATAATGAATCTGGCTTGAACCACTTCTTCCGTAAG
GGTGGTCCGCACTATTGCCCTTGGAGGCTGTGTGTTCTTATGTTGGTTGCCATAACAAGTGTGCCTATTGGGTTCCACGTG
CTAGCGCTAACATAGGTTGTAACCATACAGGTGTTGTTGGAGAAGGTTCCGAAGGCTTAAATGACAACCTTCTTGAATAC
TCCAAAAGAGAAAAGTCAACATCAATAATTGTTGGTACTTAAACTTAAATGAAGAGATCGCCATTATTTGGCATCTTTTTC
45 TGCTTCCACAAGTGCTTTTGTGAAACTGTGAAAGTTTGGATTATAAAGCATTCAAAACAAATTTGTTGAATCCTGTGGTAAT
TTTAAAGTTACAAAAGGAAAAGGCTAAAAAGGTGCCTGGAATATTGGTGAACAGAAATCAATACTGAGTCTCTTTATGCA
TTTGCATCAGAGGCTGCTCGTGTGTACGATCAATTTCTCCGCACTCTTGAACCTGCTCAAAATCTGTGCGTGTTTTACA
GAAGGCCGCTATAACAATACTAGATGGAATTCACAGTATTCAGTACTGAGACTCATTGATGCTATGATGTTACATCTGATTT
GGCTACTAACAATCTAGTTGTAATGGCTACATTACAGGTGGTGTGTTGAGTTGACTTCGAGTGGCTAACTAACATCTTT
GGCACTGTTTATGAAAACCTCAACCCGCTCTTGAATGGCTTGAAGAGAAGTTTAAAGGAAGGTGTAGAGTTTCTTAGAGAC
50 GGTGGGAAATTTGTTAAATTTATCTCAACCTGTGCTTGTGAAATGTGCGGTGGACAAATGTCACCTGTGCAAGGAAAT
AAGGAGAGTGTTCAGACATCTTTAAGCTTGTAAATAAATTTTGGCTTGTGTGCTGACTCTATCATTATTGGTGGAGCTA
AACTTAAAGCCTTGAATTTAGGTGAAACATTTGTACGCACTCAAGGGATTGTACAGAAAGTGTGTTAAATCCAGAGAAG
AACTGGCCTACTCATGCCTCTAAAAGCCCCAAAAGAAATATCTTCTTAGAGGGAGAAAACCTTCCACAGAAAGTGTAA
CAGAGGAAGTTGTCTTGAACCTGGTATTACAACCATAGAACACCTACTAGTGAAGCTGTTGAAGCTCCATTGGTTG
55 GTACACCAGTTGTATTAACGGCTTATGTTGCTCGAAATCAAGACACAGAAAAGTACTGTGCCCTTGACCTAATATGA

TGGTAACAAACAATACCTTCACACTCAAAGGCGGTGCACCAACAAAGGTTACTTTTGGTGATGACACTGTGATAGAAGTGC
AAGGTTACAAGAGTGTGAATATCACTTTTGAACCTTGATGAAAGGATTGATAAAGTACTTAATGAGAAGTGCTCTGCCTATA
CAGTTGAACCTCGGTACAGAAGTAAATGAGTTCGCCTGTGTTGTGGCAGATGCTGTCATAAAAACTTTGCAACCGATATCTG
5 AATTACTTACACCACTGGGCATTGATTTAGATGAGTGGAGTATGGCTACATACTACTTATTTGATGAGTCTGGTGAGTTAA
ATTGGCTTACATATGATTGTTCTTTTACCTCCAGATGAGGATGAAGAAGAAGGTGATTGTGAAGAAGAAGAGTTTGA
GCCATCAACTCAATATGAGTATGGTACTGAAAGATGATTACCAAGGTAAACCTTTGGAATTTGGTGCCACTTCTGCTGCTCTT
CAACCTGAAGAAGAGCAAGAAGAAGATTGGTTAGATGATGATAGTCAACAAACTGTTGGTCAACAAGACGGCAGTGAGG
ACAATCAGACAACACTATTCAAACAATTGTTGAGGTTCAACCTCAATTAGAGATGGAACCTTACACCGATTGTTGAGACTAT
10 TGAAGTGAATAGTTTTAGTGGTTATTTAAAACCTTACTGACAATGTATACATTAATAAATGCAGACATTGTGGAAGAAGCTAA
AAAGTAAAACCAACAGTGGTTGTTAATGCAGCCAATGTTTACCTTAAACATGGAGGAGGTGTTGCAGGAGCCTTAAATA
AGGCTACTAACAATGCCATGCAAGTTGAATCTGATGATTACATAGCTACTAATGGACCACTTAAAGTGGGTGGTAGTTGT
GTTTTAAGCGGACACAATCTTGCTAAACACTGTCTTCATGTTGTGCGCCAAATGTTAACAAAGGTGAAGACATTCAACTTC
TTAAGAGTGCTTATGAAAATTTAATCAGCACGAAGTTCTACTTGCACCATTATTATCAGCTGGTATTTTTGGTGCTGACCT
15 ATACATTCTTAAAGAGTTTGTGTAGATACTGTTGCGACAAATGTCTACTTAGCTGTCTTTGATAAAAAATCTCTATGACAACT
TGTTTTCAAGCTTTTTGGAAATGAAGAGTGAAGAGCAAGTTGAACAAAAGATCGCTGAGATTCTTAAAGAGGAAGTTAAGC
CATTTATAACTGAAAGTAAACCTTCAGTTGAACAGAGAAAACAAGATGATAAGAAAATCAAAGCTTGTGTTGAAGAAGTT
ACAACAACCTCTGGAAGAACTAAGTTCCTCACAGAAAACCTGTTACTTTATATTGACATTAATGGCAATCTTCATCCAGATT
CTGCCACTCTTGTTAGTGACATTGACATCACTTTCTTAAAGAAAGATGCTCCATATATAGTGGGTGATGTTGTTCAAGAGGG
20 TGTTTTAACTGCTGTGGTTATACCTACTAAAAAGGCTGGTGGCACTACTGAAATGCTAGCGAAAGCTTTGAGAAAAGTGCC
AACAGACAATTATATAACCACTTACCCGGGTGAGGTTTTAAATGTTTACACTGTAGAGGAGGCAAAGACAGTGCTTAAAA
AGTGTAAGAGTGCCTTTTACATTCTACCATCTATTATCTCTAATGAGAAGCAAGAAAATCTTGGAACTGTTCTTGGAAATTTG
CGAGAAATGCTTGCACATGCAGAAGAAAACACGCAAATTAATGCCTGTCTGTGTGAAACTAAAGCCATAGTTTCAACTATA
CAGCGTAAATATAAAGGTATTTAAAATACAAGAGGGTGTGGTTGATTATGGTGCTAGATTTTACTTTTACACCAGTAAAACA
25 ACTGTAGCGTCACTTATCAACACACTTAAACGATCTAAATGAAACTCTTGTACAATGCCACTTGGCTATGTAACACATGGCT
TAAATTTGGAAGAAGCTGCTCGGTATATGAGATCTCTCAAAGTGCCAGCTACAGTTTCTGTTTCTCACCTGATGCTGTTAC
AGCGTATAATGGTTATCTTACTTCTTCTTAAAACACCTGAAGAACATTTTATTGAAACCATCTCACTTGTGGTTCCTATA
AAGATTGGTCTATTCTGACAATCTACACAACCTAGGTATAGAATTTCTTAAAGAGAGGTGATAAAAGTGTATATTACACTA
GTAATCCTACCACATTCCACCTAGATGGTGAAGTTACACCTTGGACAATCTTAAAGACACTTCTTCTTGGAGAGAAGTGAG
30 GACTATTAAGGTGTTTACAACAGTAGACAACATTAACCTCCACACGCAAGTTGTGGACATGTCAATGACATATGGACAACA
GTTTGGTCCAACCTATTTGGATGGAGCTGATGTTACTAAAATAAAACCTCATAATTCACATGAAGGTAAAACATTTTATGTT
TTACCTAATGATGACACTCTACGTGTTGAGGCTTTTGGTACTACCACACAACCTGATCCTAGTTTCTGGGTAGGTACATGT
CAGCATTAAATCACACTAAAAGTGGAAA TACCACAAGTTAATGGTTAACTTCTATTAATGGGCAGATAACAACCTGTT
ATCTTGCCACTGCATTGTTAACTCCAACAATAGAGTTGAAGTTAATCCACCTGCTCTACAAGATGCTTATTACAGAGC
AAGGGCTGGTGAAGCTGCTAACTTTTGTGCACTTATCTTAGCCTACTGTAATAAGACAGTAGGTGAGTTAGGTGATGTTAG
35 AGAAAACATGAGTTACTTGTTCACATGCCAATTTAGATTCTTGAACAAAGAGTCTTGAACGTGGTGTGTAACACTTGTGG
ACAACAGCAGACAACCTTAAAGGTGTAGAAGCTGTTATGTACATGGGCACACTTTCTTATGAACAATTTAAGAAAAGGTGT
TCAGATACCTTGTACGTGTGGTAAACAAGCTACAAAATATCTAGTACAACAGGAGTCACCTTTTGTATGATGTCAGCACCA
CCTGCTCAGTATGAACTTAAAGCATGGTACATTTACTTGTGCTAGTGAGTACACTGGTAATTAACAGTGTGGTCACTATAAAC
ATATAACTTCTAAGAAAACCTTGTATTGCATAGACGGTGTCTTACTTACAAAGTCTCAGAATACAAAGGTCTTATTACGGA
40 TGTTTTCTACAAAGAAAACAGTTACACAACAACCATAAAACCAGTTACTTATAAATGGATGGTGTGTTTGTACAGAAATT
GACCCTAAGTTGGACAATTATTATAAGAAAAGACAATTCTATTTACAGAGCAACCAATTGATCTTGTACCAACCAACCAT
ATCCAACGCAAGCTTCGATAATTTAAGTTTGTATGTGATAATACAAATTTGCTGATGATTTAAACAGTTAACTGGTTA
TAAGAAAACCTGCTTCAAGAGAGCTTAAAGTTACATTTTCCCTGACTTAAATGGTGTGTTGGTGGCTATTGATTATAAACAC
45 TACACACCCTCTTTAAGAAAGGAGCTAAATGTTACATAAACCTATTGTTGGCATGTTAAACAATGCAACTAATAAAGCCA
CGTATAAACCAATACCTGGTGTATACGTTGTCTTTGGAGCACAAAACCAGTTGAAACATCAAATTCGTTTGTACTGAA
GTCAGAGGACGCGCAGGGAATGGATAATCTGTCTGCGAAGATCTAAAACCAGTCTCTGAAAGAAGTAGTGAAAAATCCTA
CCATACAGAAAGACGTTCTTGTAGTGAATGTGAAAACCTCCGAAGTTGAGGAGACATTATACTTAAACCAGCAAATAATA
GTTTAAAAATTACAGAAGAGTTGGCCACACAGATCTAATGGCTGCTTATGTAGACAATTCTAGTCTTACTATTAAGAAAC
CTAATGAATTATCTAGAGTATTAGTTTGAACCTTGTACTCATGGTTTAGCTGCTGTTAATAGTGTCCCTTGGGATAC
50 TATAGCTAATTATGCTAAGCCTTTTCTTAAACAAAGTTGTTAGTACAACCTACTAACATAGTTACACGGTGTTTAAACCGTGT
GTACTAATTATATGCCTTATTTCTTACTTTATTGCTACAATTTGTACTTTTACTAGAAGTACAAATTTAGAAATTAAGCAT
CTATGCCGACTACTATAGCAAAGAATACTGTTAAGAGTGTGGTAAATTTTGTCTAGAGGCTTCATTTAATTATTTGAAGTC
ACCTAATTTTTCTAACTGATAAATATTATAAATTTGGTTTTTACTATTAAGTGTGTTGCTAGGTTCTTTAATCTACTCAACCGC
TGCTTTAGGTGTTTTAATGTCTAATTTAGGCATGCCCTTCTACTGTACTGGTTACAGAGAAGGCTATTTGAACTCTACTAATG
55 TCACTATTGCAACCTACTGTACTGGTCTATACCTGTAGTGTGTTGCTTGTAGGTTTAGATTCTTTAGACACCTATCCTTCTT

TAGAAACTATACAAATTACCATTTTCATCTTTTAAATGGGATTTAACTGCTTTTGGCTTAGTTGCAGAGTGGTTTTTGGCATAT
 ATCTTTTTCACTAGGTTTTTCTATGTACTTGGATTGGCTGCAATCATGCAATTGTTTTTCAGCTATTTTGCAGTACATTTTATT
 AGTAATCTTGGCTTATGTGGTTAATAATTAATCTTGTACAAATGGCCCCGATTTTCACTATGGTTAGAATGTACATCTTCT
 5 TTGCATCATTTTTATTATGTATGGAAAAGTTATGTGCATGTTGTAGACGGTTGTAATTCATCAACTTGTATGATGTGTTACAA
 ACGTAATAGAGCAACAAGAGTCGAATGTACAACACTATTGTTAATGGTGTAGAAGGTCCTTTTATGTCTATGCTAATGGAGG
 TAAAGGCTTTTGC AAACTACACAATTGGAATTGTGTTAATTGTGATACATTCTGTGCTGGTAGTACATTTATTAGTGATGAA
 GTTGCAGAGACTTGTACTACAGTTTAAAAGACCAATAAATCCTACTGACCAGTCTTCTACATCGTTGATAGTGTACAG
 TGAAGAATGGTTCCATCCATCTTTACTTTGATAAAGCTGGTCAAAAGACTTATGAAAGACATTCTCTCTCATTTTGTAAAC
 10 TTAGACAACCTGAGAGCTAATAACACTAAAGGTTTCATTGCCTATTAATGTTATAGTTTTTGTATGGTAAATCAAATGTGAAG
 AATCATCTGCAAAATCAGCGTCTGTTTACTACAGTCAGCTTATGTGTCAACCTATACTGTTACTAGATCAGGCATTAGTGTC
 TGATGTTGGTGATAGTGCAGGAAAGTTGCA GTTAAAATGTTTGTATGCTTACGTTAATACGTTTTTTCATCAACTTTAACGTACCA
 ATGGAAAAACTCAAACACTAGTTGCAACTGCAGAAGCTGAACTTGC AAAAGAAATGTGTCTTAGACAATGCTTATCTACT
 TTTATTTTCAAGCTCGGCAAGGGTTTGTGATTGAGTGTAGAAAATAAAGATGTTGTTGAATGTCTTAAATTGTCACATC
 AATCTGACATAGAAGTTACTGGCGATAGTTGTAATAACTATATGCTCACCTATAACAAAGTTGAAAACATGACACCCCGTG
 15 ACCTTGGTGCTTGTATTGACTGTAGTGC GCGTCATATTAATGCGCAGGTAGCAAAAAGTCAACAACATTGCTTTGATATGGA
 ACGTTAAAGATTTTCATGTCATTGTCTGAACAACACTACGAAAACAAATACGTAGTGTGCTAAAAGAATAACTTACCTTTTAA
 GTTGACATGTGCAACTACTAGACAAGTTGTTAATGTTGTAACAACAAAGATAGCACTTAAAGGGTGGTAAAATTGTTAATAA
 TTGGTTGAAGCAGTTAATTAAGTTACTTGTGTTCTTTTTTGTGCTGCTATTTTCTATTTAATAACCTGTTTCATGTCAT
 GTCTAAACATACTGACTTTTCAAGTGAATCATAGGATACAAGGCTATTGATGGTGGTGTCACTCGTGACATAGCATCTAC
 20 AGATACTGTTTTGCTAACAAACATGCTGATTTTGCACATGGTTTAGCCAGCGTGGTGGTAGTTATACTAATGACAAAAGCT
 TGCCCATTTGATTGCTGCAGTCATAACAAGAGAAGTGGTTTTGTCGTGCTGGTTTGCCTGGCAGCATATTAACGCAACT
 AATGGTGACTTTTTGCATTTCTTACCTAGAGTTTTTGTAGTGCAGTTGGTAACATCTGTTACACACCATCAAACCTTATAGAGTA
 CACTGACTTTGCAACATCAGCTTGTGTTTTGGCTGCTGAATGTACAATTTTTAAAGATGCTTCTGGTAAAGCCAGTACCATAT
 TGTTATGATACCAATGTACTAGAAGGTTCTGTTGCTTATGAAAGTTACGCCCTGACACAGTTATGTGCTCATGGATGGCT
 25 CTATTATTCAATTTCTAACACCTACCTGAAGGTTCTGTTAGAGTGGTAACAACTTTTGATTCTGAGTACTGTAGGCACGG
 CACTTGTGAAAGATCAGAAGCTGGTGTGTTGTATCTACTAGTGGTAGATGGTACTTAAACAATGATTATTACAGATCTTTA
 CCAGGAGTTTTCTGTGGTGTAGATGCTGTAAATTTACTTACTAATATGTTTACACCACTAATTAACCTATTGGTGCTTTGGA
 CATATCAGCATCTATAGTAGCTGGTGGTATTGTAGCTATCGTAGTAACATGCCTTGCCTACTATTTTATGAGGTTTAGAAGA
 GCTTTTGGTGAATACAGTCATGTAGTTGCCTTAAACTTTACTATTCTTATGTCACTTCACTGTACTCTGTTTAAACACAGTT
 30 TACTCATTCTTACCTGGTGTTTATTCTGTTATTTACTTGTACTTGCATTTTATCTTACTAATGATGTTTCTTTTTTAGCACATA
 TTCAGTGGATGGTTATGTTACACCTTTAGTACCTTTCTGGATAACAATTGCTTATATCATTTGTATTTCCACAAAGCATTCTT
 ATTGGTCTTTACTAATTACCTAAAGAGACGTGTAGTCTTAA TGGTGTTCCTTTAGTACTTTTGAAGAAGCTGCGCTGTG
 CACCTTTTTGTTAAATAAAGAAATGTATCTAAAGTTGCGTAGTGATGTGCTATTACCTTACGCAATATAATAGATACTTA
 GCTCTTTATAATAAGTACAAGTATTTTGTAGGGAGCAATGGATACAACACTAGCTACAGAGAAGCTGCTTGTGTCATCTCGCA
 35 AAGGCTCTCAATGACTTCAGTAACTCAGGTTCTGATGTTCTTTACCAACCAACCACAACTCTATCACCTCAGCTGTTTTGCA
 GAGTGGTTTTAGAAAAATGGCATTCCCATCTGGTAAAGTTGAGGGTTGTATGGTACAAGTAACTTGTGGTACAACACTACT
 TAACGGTCTTTGGCTTGTAGTACGTAGTTTACTGTCCAAGACATGTGATCTGCACCTCTGAAGACATGCTTAAACCCTAATTAT
 GAAGATTTACTCATTGTAAGTCTAATCATAATTTCTTGGTACAGGCTGGTAATGTTCAACTCAGGGTTATTGGACATTCTA
 TGCAAAATTGTGACTTAAAGCTTAAAGTTGATACAGCCAATCCTAAGACACCTAAGTATAAGTTTGTTCGATTCAACCAGG
 40 ACAGACTTTTTAGTGTAGCTTGTACAATGGTTACCATCTGGTGTTTACCAATGTGCTATGAGGCCAATTTCACTATTA
 AGGGTTCATTCTTAAATGGTTTATGTTGTTAGTGTGGTTTTAACATAGATTATGACTGTGTCTTTTTTGTACATGCACCAT
 ATGGAATTACCAACTGGAGTTCATGCTGGCAGACTTAGAAGGTAACTTTTATGGACTTTTTGTGACAGGCCAAAACAGCA
 CAAGCAGCTGGTACGGACACAACCTATTACAGTTAATGTTTTAGCTTGGTTGTACGCTGCTGTTATAAATGGAGACAGGTGG
 TTTCTCAATCGATTTACCACAACCTTAAATGACTTTAACCTGTGGCTATGAAGTACAATTATGAACCTCTAACACAAGACCA
 45 TGTTGACATACTAGGACCTCTTCTGCTCAAACCTGGAATTGCCGTTTTAGATATGTGTGCTTCATTA AAAAGAATTACTGCAA
 AATGGTATGAATGGACGTACCATATTGGGTAGTCTTTATTAGAAGATGAATTTACACCTTTTGTATGTTGTTAGACAATGCT
 CAGGTGTTACTTTCCAAAGTGCAGTGA AAAAGAACAATCAAGGGTACACACCACTGGTTGTTACTCACAATTTTACTTCACT
 TTTAGTTTTAGTCCAGAGTACTCAATGGTCTTTGTTCTTTTTTTGTATGAAAATGCCTTTTTTACCTTTTGTATGGGTATTAT
 TGCTATGTCTGCTTTTGCATGATGTTTGTCAAACATAAGCATGCATTTCTCTGTTTGTTTTTGTTACCTTCTTGGCCACTG
 50 TAGCTATTTTAAATATGGTCTATATGCCTGCTAGTTGGGTGATGCGTATTATGACATGGTTGGATATGGTTGATACTAGTTT
 GTCTGGTTTTAAGCTAAAAGACTGTGTTATGTATGCATCAGCTGTAGTGTACTAATCCTTATGACAGCAAGAACTGTGTAT
 GATGATGGTGCTAGGAGAGTGTGGACACTTATGAATGCTTGCACACTGTTTATAAAGTTTATTATGGTAATGCTTTAGAT
 CAAGCCATTTCCATGTGGGCTCTTATAATCTCTGTTACTTCTAACTACTCAGGTGTAGTTACAACCTGTCATGTTTTTGGCCAA
 AGGTATTGTTTTTATGTGTGTTGAGTATTGCCCTATTTTCTTATAACTGGTAATACACTTCAGTGTATAATGCTAGTTTATT
 55 GTTTCTTAGGCTATTTTTGTACTTGTACTTTGGCCTCTTTGTTTACTCAACCGCTACTTTAGACTGACTCTTGGTGTATTATG

ATTACTTAGTTTCTACACAGGAGTTTAGATATATGAATTCACAGGGACTACTCCCACCCAAGAATAGCATAGATGCCTTCAA
 ACTCAACATTAATTTGTTGGGTGTTGGTGGCCAAACCTTGATCAAAGTAGCCACTGTACAGTCTAAAAATGTCAGATGTA
 GTGCACATCAGTAGTCTTACTCTCAGTTTTGCAACAACCTCAGAGTAGAATCATCATCTAATTTGTTGGGCTCAATGTGTC
 5 TTACACAATGACATTCTCTTAGCTAAAGATACTACTGAAGCCTTTGAAAAAATGGTTTCTACTCTTTCTGTTTTGCTTTCCAT
 GCAGGGTGTCTAGACATAAAACAAGCTTTGTGAAGAAATGCTGGACAACAGGGCAACCTTACAAGCTATAGCCTCAGAGT
 TTAGTTCCCTTCCATCATATGCAGCTTTTGCTACTGCTCAAGAAGCTTATGAGCAGGCTGTTGCTAATGGTGATTCTGAAGT
 TGTTCTTAAAAAGTTGAAGAAGTCTTTGAATGTGGCTAAATCTGAATTTGACCGTGATGCAGCCATGCAACGTAAGTTGGA
 AAAGATGGCTGATCAAGCTATGACCCAAATGTATAAACAGGCTAGATCTGAGGACAAGAGGGCAAAAGTACTAGTGCTA
 10 TGCAGACAATGCTTTTCACTATGCTTAGAAAAGTTGGATAATGATGCACTCAACAACATTATCAACAATGCAAGAGATGGTT
 GTGTTCCCTTGAACATAATACCTCTTACAACAGCAGCCAAATTAATGGTTGTCATACCAGACTATAACACATATAAAAAATAC
 GTGTGATGGTACAACATTTACTTATGCATCAGCATTGTGGGAAATCCAACAGGTTGTAGATGCAGATAGTAAAATTGTTCA
 ACTTAGTGAAATTAGTATGGACAATTCACCTAATTTAGCATGGCCTCTTATTGTAACAGCTTTAAGGGCCAATTTCTGCTGTC
 AAATTACAGAATAATGAGCTTAGTCTGTTGCACTACGACAGATGTCTTGTGCTGCCGGTACTACACAACTGCTTGCCT
 15 GATGACAATGCGTTAGCTTACTACAACACAACAAAGGGAGGTAGGTTTGTACTTGCCTGTTATCCGATTTACAGGATTTG
 AAATGGGCTAGATCCCTAAGAGTGTGGAAGTACTATCTATACAGAAGTGAACCCACTTGTAGGTTTGTACAGAC
 ACACCTAAAGGTCCTAAAGTGAAGTATTTATACTTTATTAAGGATTAACAACCTAATAGAGGTATGGTACTTGGTAGT
 TTAGCTGCCACAGTACGTCTACAAGCTGGTAATGCAACAGAAGTGCCTGCCAATCAACTGTATTATCTTTCTGTGCTTTTG
 CTGTAGATGCTGCTAAAGCTTACAAGATTATCTAGCTAGTGGGGACAACCAATCACTAATGTGTTAAGATGTTGTGTA
 CACACTGGTACTGGTCAAGCAATAACAGTTACACCGGAAGCCAATATGGATCAAGAATCCTTTGGTGGTGCATCGTGT
 20 GTCTGTACTGCCGTTGCCACATAGATCATCAAATCCTAAAGGATTTTGTGACTTAAAGGTAAGTATGTACAAATACCTAC
 AACTTGTGCTAATGACCCTGTGGGTTTTACACTTAAAAACACAGTCTGTACCGTCTGCGGTATGTGGAAAGTTATGGCTG
 TAGTTGTGATCAACTCCGCGAACCCATGCTTCAGTCAGCTGATGCACAATCGTTTTAAACGGGTTTGCGGTGAAGTGCA
 GCCCGTCTTACACCGTGCAGGACAGGCACTAGTACTGATGTCGTATACAGGGCTTTTACATCTACAATGATAAAGTAGCT
 GGTTTTGTAAATCCTAAAACTAATTGTTGCTGCTTCCAAGAAAAGGACGAAGATGACAATTTAATTGATTCTTACTTTG
 25 TAGTTAAGAGACACACTTTCTCTAACTACCAACATGAAGAAAATTTATAATTTACTTAAAGATTGCCAGCTGTTGCTAA
 ACATGACTTCTTTAAGTTTAGAATAGACGGTGCATGGTACCACATATATCACGTCAACGCTTACTAAATACACAATGGCA
 GACCTCGTCTATGCTTTAAGGCATTTTGTGAAGGTAATTGTGACACATTAAGAAATACTTGTACATACAATTGTTGTG
 ATGATGATTATTTCAATAAAAAGGACTGGTATGATTTTGTAGAAAACCCAGATATATTACGCGTATACGCCAAGTTAGGTG
 AACGTGTACGCCAAGCTTTGTTAAAAACAGTACAATTCTGTGATGCCATGCGAAATGCTGGTATTGTTGGTGTACTGACAT
 30 TAGATAATCAAGATCTCAATGGTAACTGGTATGATTTCCGGTATTTTATACAAACCACGCCAGGTAGTGGAGTTCTGTTG
 TAGATTCTATTATTCATTGTTAATGCCTATATTAACCTTGACCAGGGCTTTAACTGCAGAGTACATGTTGACACTGACTTA
 ACAAGCCTTACATTAAGTGGGATTTGTTAAATATGACTTCACGGAAGAGAGGTTAAACTCTTTGACCCTTATTTAAAT
 ATTTGGGATCAGACATACCACCAAATTTGTGTTAACTGTTGGATGACAGATGCATTCTGCATTGTGCAAACTTTAATGTTT
 ATTTCTACAGTGTCCCACTTACAAGTTTTGGACCACTAGTGAGAAAAATTTTGTGATGGTGTCCATTTGTAGTTTCAA
 35 CTGGATACCCTTACAGAGAGCTAGGTGTTGTACATAATCAGGATGTAACTTACATAGCTCTAGACTTAGTTTTAAGGAAT
 TACTTGTGTATGCTGCTGACCCTGCTATGCACGCTGCTTCTGGTAATCTATTACTAGATAAACGCACTACGTGCTTTTCA
 GCTGCACTTACTAACAATGTTGCTTTTCAAAGTGTCAAACCCGGTAAATTTAACAAAGACTTCTATGACTTTGCTGTGCTAA
 GGGTTTCTTAAAGGAAGGAAGTTCTGTTGAATTAACACTTCTTCTTTGCTCAGGATGGTAATGCTGCTATCAGCGATTAT
 GACTACTATCGTTATAATCTACCAACAATGTGTGATATCAGACAACCTACTATTTGTAGTTGAAGTTGTTGATAAGTACTTTG
 40 ATTTGTTACGATGGTGGCTGTATTAATGCTAACCAAGTCATCGTCAACAACCTAGACAAATCAGCTGGTTTTCCATTTAATAA
 ATGGGGTAAGGCTAGACTTTATTATGATTCAATGAGTTATGAGGATCAAGATGCACTTTTTCGCATATACAAAACGTAATGT
 CATCCCTACTATAACTCAAATGAATCTTAAGTATGCCATTAGTCAAAGAATAGAGCTCGCACCGTAGCTGGTGTCTCTATC
 TGTAGTACTATGACCAATAGACAGTTTCATCAAAAATTATTGAAATCAATAGCCGCCACTAGAGGAGCTACTGTAGTAAT
 GGAACAAGCAAATCTATGGTGGTTGGCACAACATGTTAAAAACTGTTTATAGTGATGTAGAAAACCTCACCTTATGGGT
 45 TGGGATTATCTAAATGTGATAGAGCCATGCCTAACATGCTTAGAATTATGGCCTCACTTGTCTTCTGCTCGCAAACATACAA
 CGTGTGTAGCTTGTACACCGTTTCTATAGATTAGCTAATGAGTGTGCTCAAGTATTGAGTGAATGGTCAATGTGTGGCG
 GTTCACTATATGTTAAACAGGTGGAACCTCATCAGGAGATGCCACAACCTGCTTATGCTAATAGTGTTTTTAACATTTGTCA
 AGCTGTACAGGCCAATGTTAATGCACTTTTATCTACTGATGGTAACAAAATTTGCCGATAAGTATGTCCGCAATTTACAAAC
 AGACTTTATGAGTGTCTCTATAGAAATAGAGATGTTGACACAGACTTTGTGAATGAGTTTTACGCATATTTGCGTAAACATT
 50 TCTCAATGATGATACTCTCTGACGATGCTGTTGTGTTTCAATAGCACTTATGCATCTCAAGGTCTAGTGGCTAGCATAAA
 GAACCTTAAAGTCAAGTCTTTTATTATCAAAAATGTTTTATGCTGAAGCAAAATGTTGGACTGAGACTGACCTTACTAAA
 GGACCTCATGAATTTTGTCTCAACATACAATGCTAGTTAAACAGGGTGTGATTATGTGTACCTTCTTACCAGATCCAT
 CAAGAATCCTAGGGGCCGGCTGTTTTGTAGATGATATCGTAAAAACAGATGGTACACTTATGATTGAACGGTTCGTGTCTT
 TAGCTATAGATGCTTACCCTTACTAAACATCCTAATCAGGAGTATGCTGATGCTTTTCAATTTGACTTACAATACATAAGA
 55 AAGCTACATGATGAGTTAACAGGACACATGTTAGACATGATTCTGTTATGCTTACTAATGATAACACTTCAAGGTATTGG

GAACCTGAGTTTTATGAGGCTATGTACACACCGCATACAGTCTTACAGGCTGTTGGGGCTTGTTCTTTGCAATTCACAGA
CTTCATTAAGATGTGGTGCTTGCCATACGTAGACCATTCTTATGTTGTAATGCTGTTACGACCATGTATATCAACATCACAT
AAATTAGTCTTGTCTGTTAATCCGTATGTTTGAATGCTCTAGGTTGTGATGTCACAGATGTGACTCAACTTTACTTAGGAG
5 GTATGAGCTATTATTGAAATCACATAAACACCACCCATTAGTTTTCCATTGTGTGCTAATGGACAAAGTTTTGGTTTATATAAA
AATACATGTGTTGGTAGCGATAATGTTACTGACTTTAATGCAATTGCAACATGTGACTGGACAAATGCTGGTGATTACATTT
TAGCTAACACCTGACTGAAAGACTCAAGCTTTTTGACGACAGAAACGCTCAAAGCTACTGAGGAGACATTTAACTGTCTT
ATGGTATTGCTACTGTACGTGAAGTGCTGTCTGACAGAGAATTACATCTTTCATGGGAAGTTGGTAAACCTAGACCACCAC
10 TTAACCGAAATTATGCTTTACTGGTTATCGTGAATAAAAACAGTAAAGTACAAATAGGAGAGTACACCTTTGAAAAAG
GTGACTATGGTGATGCTGTTGTTTACCGAGGTACAACAACCTACAAATTAATGTTGGTGATTATTTGTGCTGACATCACA
TACAGTAATGCCATTAAGTGCACCTACACTAGTGCCACAAGAGCACTATGTTAGAATTAAGTGGCTTATACCCAACACTCAAT
ATCTCATATGAGTTTTCTAGCAATGTTGCAAATTAATAAAAAGGTTGGTATGCAAAAAGTATTCTACACTCCAGGGACCACCTG
GACTGGTAAGAGTCATTTTGTATTGGCCTAGCTCTACTACCCTTCTGCTCGCATAGTGTATACAGCTTGCTCTCATGCC
15 GCTGTTGATGCACTATGTGAGAAGGCATTAATAATTTGCCTATAGATAAATGTAGTAGAATTATACCTGCACGTGCTCGT
GTAGAGTGTGTTGATAAATCAAAGTGAATCAACATTAGAACAGTATGTCTTTTGTACTGTAATGCATTGCCTGAGACGA
CAGCAGATATAGTTGCTTTGATGAAATTTCAATGGCCACAAATTATGATTTGAGTGTGCAATGCCAGATTACGTGCTAA
GCACTATGTGTACATTGGCGACCCTGCTCAATTACCTGCACCACGCACATTGCTAACTAAGGGCACACTAGAACCAGAATA
TTCAATTCAGTGTGTAGACTTATGAAAATATAGTCCAGACATGTTCTCGAACTTGTGCGGCTTGTCTGCTGAAATT
20 GTTGACACTGTGAGTGCTTTGGTTATGATAATAAGCTTAAAGCACATAAAGACAAATCAGCTCAATGCTTTAAATGTTTT
ATAAGGGTGTTATCACGCATGATGTTTCTGCAATTAACAGGCCACAAATAGGCGTGGTAAGAGAATTCCTTACACGTA
ACCCTGCTTGGAGAAAAGCTGTCTTATTTACCTTATAATTCACAGAATGCTGTAGCCTCAAAGATTTTGGGACTACCAAC
TCAAATGTTGATTATCACAGGGCTCAGAATATGACTATGTCATATCACTCAAACCACTGAAACAGCTCACTCTTGAAT
GTAAACAGATTTAATGTTGCTATTACCAGAGCAAAAGTAGGCATACTTTGCATAATGTCTGATAGAGACCTTTATGACAAG
25 TTGCAATTTACAAGTCTTAAATCCACGTAGGAATGTGGCAACTTTACAAGCTGAAAATGTAACAGGACTCTTTAAAGATT
GTAGTAAGGTAATCACTGGGTTACATCCTACACAGGCACCTACACACCTCAGTGTGACACTAAATTCAAAATGAAGGTT
TATGTGTTGACATACCTGGCATACTAAGGACATGACCTATAGAAGACTCATCTCTATGATGGGTTTTAAATGAATTATCA
AGTTAATGGTTACCCTAACATGTTTATCACCCGCGAAGAAGCTATAAGACATGTACGTGCATGGATTGGCTTCGATGTCGA
GGGGTGTCATGCTACTAGAGAAGCTGTTGGTACCAATTTACCTTACAGCTAGGTTTTCTACAGGTGTTAACCTAGTTGCT
30 GTACCTACAGGTTATGTTGATACACCTAATAATACAGATTTTTCCAGAGTTAGTGCTAAACCACCGCTGGAGATCAATTTA
AACACCTCATACCACTTATGTACAAAGGACTTCTTGAATGTAGTGCATATAAAGATTGTACAAATGTTAAGTGACACACT
TAAAATCTCTGACAGAGTCGATTTTGTCTTATGGGCACATGGCTTTGAGTTGACATCTATGAAGTATTTGTGAAAATA
GGACCTGAGCGCACCTGTTGCTATGTGATAGCGTCCACATGCTTTTCCACTGCTTACAGACTTATGCCTGTTGGCATC
ATTCTATTGGATTTGATTACGTCTATAATCCGTTTATGATTGATGTTCAACAATGGGGTTTTACAGGTAACCTACAAAGCAA
35 CCATGATCTGTATTGTCAAGTCCATGGTAATGCACATGTAGCTAGTTGTGATGCAATCATGACTAGGTGTCTAGCTGCCAC
GAGTGCTTTGTTAAGCGTGTGACTGGACTATTGAATATCCTATAATGGTGATGAACTGAAGATTAATGCGGCTTGTAGA
AAGGTTCAACACATGGTTGTTAAGCTGCATTATTAGCAGACAAATCCCAGTTCTTACGACATTGGTAACCCTAAAGCTA
TTAAGTGTGTACCTCAAGCTGATGTAGAATGGAAGTTCTATGATGCACAGCCTTGATGTACAAAGCTTATAAAAATAGAAG
AATTATTCTATTCTTATGCCACACATTCTGACAAATTCACAGATGGTGTATGCCTATTTTGAATTTGCAATGTCGATAGATAT
40 CCTGCTAATTCATTGTTGTAGATTTGACACTAGAGTGCTATCTAACCTTAACTTGCCTGGTTGTGATGGTGGCAGTTTGT
ATGTAATAAACATGCATTCCACACACCAGCTTTTGATAAAAGTGCTTTTGTAAATTTAAAACAAATACCATTTTTCTATTAC
TCTGACAGTCCATGTGAGTCTCATGGAAAACAAGTAGTGTGATGATAGATTATGTACCACTAAAGTCTGCTACGTGTATA
ACACGTTGCAATTTAGGTGGTGCTGTCTGTAGACATCATGCTAATGAGTACAGATTGTATCTCGATGCTTATAACATGATG
ATCTCAGCTGGCTTTAGCTTGTGGGTTTACAACAATTTGATACTTATAACCTTGGAACTTTTACAAGACTTCAGAGTTT
45 AGAAAATGTGGCTTTAATGTTGTAATAAGGGACACTTTGATGGACAACAGGGTGAAGTACCAGTTTCTATCATTAAATA
CACTGTTTACACAAAAGTTGATGGTGTGATGTAGAATGTTTGAATAAAAACAACATTACCTGTTAATGTAGCATTGAG
CTTTGGGCTAAGCGCAACATTAACCAGTACCAGAGGTGAAAATACTCAATAATTTGGGTGTGGACATTGCTGCTAATACT
GTGATCTGGGACTACAAAAGAGATGCTCCAGCACATATCTACTATTGGTGTGTTTCTATGACTGACATAGCCAAGAAA
CCAACCTGAAACGATTTGTGCACCCTCACTGTCTTTTTGATGGTAGAGTTGATGGTCAAGTACACTTATTTAGAAAATGCC
50 GTAATGGTGTCTTATTACAGAAGGTAGTGTAAAGGTTTACAACCATCTGTAGTCCCAAACAAGCTAGTCTTAATGGAG
TCACATTAATTTGAGAAGCCGTAAAACACAGTTCAATTATTATAAGAAAGTTGATGGTGTGTTGTTGTTTCTATGACTGACATAGCCAAGAAA
CTTACTTTACTCAGAGTAGAAATTTACAAGAAATTTAAACCCAGGAGTCAAATGGAAAATGATTTCTTAGAATTAGCTATGGA
TGAATTCATTGAACGGTATAAATAGAAAGGCTATGCCTTCGAACATATCGTTTATGGAGATTTTAGTCATAGTCAGTTAGGT
GGTTTACATCTACTGATTGGACTAGCTAAACGTTTTAAGGAATCACCTTTTGAATTAGAAGATTTTATTCTATGGACAGTA
CAGTTAAAACCTATTTATAACAGATGCGCAACAGGTTCTAAGTGTGTGTTTCTGTTATTGATTTATTACTTGATGA
55 TTTTGTGAAAATAATAAATCCCAAGATTTATCTGTAGTTTCTAAGGTTGTCAAAGTACTATTGACTATACAGAAAATTCAT
TTATGCTTTGGTGTAAGATGGCCATGTAGAAAATTTACCAAAATTAACAATCTAGTCAAGCGTGGCAACCGGGTGTG

CTATGCCTAATCTTTACAAAATGCAAAGAATGCTATTAGAAAAGTGTGACCTTCAAATTATGGTGATAGTGCAACATTACC
TAAAGGCATAATGATGAATGTCGCAAAATATACTCAACTGTGTCAATATTTAAACACATTAACATTAGCTGTACCCTATAAT
ATGAGAGTTATACATTTTTGGTGTCTGGTTCTGATAAAGGAGTTGCACCAGGTACAGCTGTTTTAAGACAGTGGTTGCCTACG
GGTACGCTGCTTGTGATTACAGATCTTAATGACTTTGTCTCTGATGCAGATTCAACTTTGATTGGTGATTGTGCAACTGTAC
5 ATACAGCTAATAAATGGGATCTCATTATTAGTGATATGTACGACCCTAAGACTAAAAATGTTACAAAAGAAAATGACTCTA
AAGAGGGTTTTTCACTTACATTTGTGGGTTTATACAACAAAAGCTAGCTTTGGAGGTTCCGTGGCTATAAAAGATAACAG
AACATTCTTGGAAATGCTGATCTTTATAAGCTCATGGGACACTTCGCATGGTGGACAGCCTTTGTTACTAATGTGAATGCGTC
ATCATCTGAAGCATTTTTAATTGGATGTAATTATCTTGGCAAACCACGCGAACAATAGATGGTTATGTCATGCATGCAAAT
TACATATTTTGGAGGAATACAAATCCAATTCAGTTGTCTTCTATTCTTTATTTGACATGAGTAAATTTCCCTTAAATTAAG
10 GGGTACTGCTGTTATGTCTTTAAAAGAAGGTCAAATCAATGATATGATTTTATCTCTTCTTAGTAAAGGTAGACTTATAATT
AGAGAAAACAACAGAGTTGTTATTTCTAGTGATGTTCTTGTAAACAATAAACGAACAATGTTTGTCTTTCTGTTTTATTGC
CACTAGTCTCTATTAGTGTTAATCTTACAACCAGAACTCAATTACCCCTGCATACACTAATTCTTTCACACGTGGTGT
TATTACCCTGACAAAGTTTTAGATCCTCAGTTTTACATTCAACTCAGGACTTGTCTTACCTTTCTTTCCAATGTTACTTGG
TTCCATGCTATACATGTCTCTGGGACCAATGGTACTAAGAGGTTTGATAACCTGTCTACCATTTAATGATGGTGTATTATT
15 TGCTTCCACTGAGAAGTCTAACATAATAAGAGGCTGGATTTTTGGTACTACTTTAGATTGAAAGACCCAGTCCCTACTTATT
GTTAATAACGCTACTAATGTTGTTATTAAGTCTGTGAATTTCAATTTGTAATGATCCATTTTGGGTGTTATTACCACAA
AAACAACAAAAGTTGTATGGAAGTGAGTTCAGAGTTTATTCTAGTGCGAATAATTGCACTTTGAAATATGTCTCTCAGCCT
TTTCTTATGGACCTTGAAGGAAAACAGGGTAATTTCAAAAATCTTAGGGAATTTGTGTTAAGAATATTGATGGTTATTTTA
AAATATATTCTAAGCACACGCCTATTAATTTAGTGCCTGATCTCCCTCAGGGTTTTTCGGCTTTAGAACCATTGGTAGATT
20 GCCAATAGGTATTAACATCACTAGGTTTCAAACCTTACTTGTCTTACATAGAAGTTATTTGACTCCTGGTGATTCTTCTCAG
GTTGGACAGCTGGTGTGCAGCTTATTATGTGGTTATCTTCAACCTAGGACTTTTCTATTAATAATAATGAAAATGGAAC
CATTACAGATGCTGTAGACTGTGCACTTGACCCTCTCTCAGAAACAAAGTGTACGTTGAAATCCTTCACTGTAGAAAAAGG
AATCTATCAAACCTTCTAATTTAGAGTCCAACCAACAGAATCTATTGTTAGATTTCCTAATATTACAAACTGTGCCCTTTG
GTGAAGTTTTTAACGCCACCAGATTGTCATCTGTTTATGCTTGGAACAGGAAGAGAATCAGCAACTGTGTTGCTGATTATTC
25 TGTCTATATAAATCCGCATATTTCCACTTTAAGTGTTATGGAGTGTCTCTACTAAATTAATGATCTCTGCTTTACTAA
TGTCTATGCAGATTCATTTGTAATTAGAGGTGATGAAGTCAGACAAATCGCTCCAGGGCAAACCTGGAAAGATTGCTGATTA
TAATTATAAATTACCAGATGATTTTACAGGCTGCGTTATAGCTTGAATTTCAACAATCTTGATTCTAAGGTTGGTGTAAT
TATAATTACCGTATAGATTGTTAAGGAAGTCTAATCTCAAACCTTTGAGAGAGATAATTCAACTGAAATCTATCAGGCCG
GTAGCACACCTTGAATGGTGTGAAGGTTTTAATTGTTACTTTCTTTACAATCATATGTTTTCCAACCCACTAATGGTGT
30 GGTACCAACCATAACAGAGTAGTACTTTCTTTGAACTTCTACATGCACCAGCAACTGTTTGTGGACCTAAAAAGTCTA
CTAATTTGGTTAAAAACAAATGTGTCAATTTCAACTTCAATGGTTAACAGGCACAGGTGTTCTTACTGAGTCTAACAAAA
GTTTCTGCCCTTTCAACAATTTGGCAGAGACATTGCTGACACTACTGATGCTGTCCGTGATCCACAGACACTTGAGATTCTT
GACATTACACCATGTTCTTTTGGTGGTGTGAGTGTATAACACCAGGAACAAATACTTCTAACCAGGTTGCTGTTCTTTATC
AGGGTGTAACTGCACAGAAGTCCCTGTTGCTATTGATGCAGATCAACTTACTCTACTTGGCGTGTATTCTACAGGTTT
35 TAATGTTTTTCAAACACGTGCAGGCTGTTAATAGGGGCTGAACATGTCAACAACCTCATAGAGTGTGACATACCCATTGG
TGCAGGTATATGCGCTAGTTATCAGACTCAGACTAATCTCCTCGGCGGGCACGTAGTGTAGCTAGTCAATCCATCATTGC
CTACACTATGCTACTTGGTGCAGAAAATTCAGTTGCTTACTCTAATAACTCTATTGCCATACCCACAAATTTTACTATTAGTG
TTACCACAGAAATTTACCAGTGTCTATGACCAAGACATCAGTAGATTGTACAATGTACATTTGTGGTGATTCAACTGAATG
CAGCAATCTTTTGTGCAATATGGCAGTTTTTGTACACAATTAACCGTGCTTTAACTGGAATAGCTGTTGAACAAGACAAA
40 AACACCCAAGAAGTTTTTGCACAAGTCAAACAATTTACAAAACACCACCAATTAAGATTTTGGTGGTTTTAATTTTTTAC
AAATATTACCAGATCCATCAAACCAAGCAAGAGGTCATTTATTGAAGATCTACTTTTCAACAAAAGTGACACTTGACAGATG
CTGGCTTCATCAAACAATATGGTATTGCCTTGGTGTATTGCTGCTAGAGACCTCATTGTGCACAAAAGTTTAAACGGCT
TACTGTTTTGCCACCTTTGCTCACAGATGAAATGATTGCTCAATACACTTCTGCACTGTTAGCGGGTACAATCACTTCTGGTT
GGACCTTTGGTGCAGGTGCTGCATTACAAATACCATTTGCTATGCAAATGGCTTATAGGTTAATGGTATTGGAGTTACAC
45 AGAATGTTCTCTATGAGAACCAAAAATGATTGCCAACCAATTTAATAGTGCTATTGGCAAATTAAGACTCACTTTCTTC
CACAGCAAGTGCCTTGGAAAACCTTCAAGATGTGGTCAACCAAAATGCACAAGCTTTAAACACGCTTGTAAACAACCTTAG
CTCCAATTTTGGTGAATTTCAAGTGTTTTAAATGATATCCTTTACGCTTGTGACAAAGTTGAGGCTGAAGTGCAAATGAT
AGGTTGATCACAGGCAGACTTCAAAGTTTGCAGACATATGTGACTCAACAATTAATTAGAGCTGCAGAAATCAGAGCTTCT
GCTAATCTTGTCTACTAAAATGTCAGAGTGTGACTTGGACAATCAAAAAGAGTTGATTTTTGTGGAAAAGGGCTATCAT
50 CTTATGCTCTTCCCTCAGTCAGCACCTCATGGTGTAGTCTTCTTGCATGTGACTTATGTCCCTGCACAAGAAAAGAACTTAC
AACTGCTCCTGCCATTTGTCATGATGGAAGGACACTTTCTCTGTGAAGGTGTCTTTGTTTTCAAATGGCACACACTGGTTT
GTAACACAAAAGGAATTTTTATGAACCACAAATCATTACTACAGACAACACATTTGTGTCTGGTAACTGTGATGTTGTAATAG
GAATGTCAACAACACAGTTTATGATCCTTTGCAACCTGAATTAGACTCATTCAAGGAGGAGTTAGATAAATATTTTAAAGAA
TCATACATACCAGATGTTGATTTAGGTGACATCTCTGGCATTAAATGCTTCAGTTGTAACATTCAAAAAGAAATTTGACCGC
55 CTCAATGAGGTTGCCAAGAATTTAAATGAATCTCTCATCGATCTCCAAGAACTTGGAAAGTATGAGCAGTATATAAAATGG

CCATGGTACATTTGGCTAGGTTTTATAGCTGGCTTGATTGCCATAGTAATGGTGACAATTATGCTTTGCTGTATGACCAGTT
GCTGTAGTTGTCTCAAGGGCTGTTGTTCTTGTGGATCTGCTGCAAATTTGATGAAGACGACTCTGAGCCAGTGCTCAAAG
GAGTCAAATTACATTACATAAACGAACTTATGGATTTGTTTATGAGAATCTTACAATTGGAAGTAACTTTGAAGCAA
GGTGAATCAAGGATGCTACTCCTCAGATTTTTCGCGCTACTGCAACGATACCGATAACAAGCCTCACTCCCTTTGCGAT
5 GGCTTATTGTTGGCGTTGCACTTCTTGCTGTTTTTCATAGCGCTTCCAAAATCATAACCTCAAAAAGAGATGGCAACTAGC
ACTCTCCAAGGGTGTCACTTCTTGCAACTTGCTGTTGTTTGTAAACAGTTTACTCACACCTTTTGCTCGTTGCTGCTG
GCCTTGAAGCCCCTTTCTCTATCTTTATGCTTACTTCTGAGAGTATAAACTTTGTAAGAATAATAATGAGGCTT
TGGCTTTGCTGGAAATGCCGTTCCAAAACCCATTACTTTATGATGCCAACTATTTTCTTTGCTGGCATACTAATTGTTACGA
CTATTGTATACCTTACAATAGTAACTTCTTCAATTGTCATTACTTCAGGTGATGGCACAACAAGTCTATTTCTGAACATG
10 ACTACCAGATTGGTGGTTATACTGAAAAATGGGAATCTGGAGTAAAAGACTGTGTTGTATTACACAGTACTTCACTTCAG
ACTATTACCAGCTGTACTCAACTCAATTGAGTACAGACTGGTGTGAAACATGTTACCTTCTTCTACAATAAAATTTGTT
GATGAGCCTGAAGAACATGTCAAATTCACACAATCGACGGTTCATCCGGAGTTGTTAATCCAGTAATGGAACCAATTTAT
GATGAACCGACGACGACTACTAGCGTGCCTTTGTAAGCACAAGCTGATGAGTACGAACCTATGACTCATTGTTTCGGAA
GAGACAGGTACGTTAATAGTTAATAGCGTACTTCTTTTCTGCTTTCGTTGATTTCTTGTAGTTACACTAGCCATCCTTAC
15 TGCCTTCGATTGTGTGCGTACTGCTGCAATATTGTTAACGTGAGTCTGTAAAACCTTCTTTTACGTTTACTCTCGTGTTA
AAAATCTGAATCTTCTAGAGTCTCTGATCTTCTGGTCTAAACGAACTAAATATTATATTAGTTTTTCTGTTTGAAGCTTAAAT
TTTAGCCATGGTAGATTCCAACGGTACTATTACCGTTGAAGAGCTTAAAAGCTCCTTGAACAATGGAACCTAGTAATAGG
TTTCTATTCTTACATGGATTGTCTTCTACAATTTGCCTATGCCAACAGGAATAGGTTTTGTATATAATTAAGTTAATTTT
TCTCTGGCTGTTATGGCCAGTAACTTATAGCTGTTTTGTGCTTGTGCTGTTTACAGAATAAATGGATCACCGGTGGAATT
20 GCTATCGCAATGGCTGTCTGTAGGCTTGATGTGGCTCAGTACTTCACTTCTTTCAGACTGTTTGCCTGACGCTTCTAGA
CCATGTGGTCATTCAATCCAGAACTAACATTCTTCAACGTGCCACTCCATGGCACTATTCTGACCAGACCGCTTCTAGA
AAGTGAACCTCGAATCGGAGCTGTGATCCTTCGTGGACATCTTCGTATTGCTGGACACCATCTAGGACGCTGTGACATCAA
GGACCTGCCTAAAGAACTACTGTTGCTACATCACGAACGCTTCTTATTACAAAATGGGAGCTTCGACGCTGTAGCAGG
TGACTCAGGTTTTGCTGCATACAGTCGCTACAGGATTGGCAACTATAAATTAACACAGACCATTCCAGTAGCAGTGACAA
25 TATTGCTTTGCTGTACAGTAAGTGACAACAGATGTTTCTCTGTTGACTTTCAGGTTACTATAGCAGAGATATTACTAATT
ATTATGAGGACTTTTAAAGTTTTCCATTTGGAATCTTGATTACATCATAAACCTCATAATTAATAAATTTTCTAAGTCACTAAC
TGAGAATAAATATTCTCAATTAGATGAAGAGCAACCAATGGAGATTGATTAACGAACATGAAAATTTCTTTTCTGGC
ACTGATAACACTCGCTACTTGTGAGCTTATCACTACCAAGAGTGTGTTAGAGGTACAACAGTACTTTTAAAGAACCTTGC
TCTTCTGGAACATACGAGGGCAATTCACCATTTCTCTAGCTGATAACAAATTTGCACTGACTTGTCTTACACTCAATT
30 TGCTTTTGCTTGTCTGACGGCGTAAAACACGTCTATCAGTTACGTGCCAGATCAGTTTACCTAACTGTTTACAGACAA
GAGGAAGTTCAAGAACTTACTCTCCAATTTTTCTTATTGTTGCGGCAATAGTGTATAACACTTTGCTTACACTCAAAAG
AAAGACAGAATGATTGAACCTTCAATTAATTGACTTCTATTTGTGCTTTTTAGCCTTCTGCTATTCTTGTTTAATTATGCTT
ATTATCTTTTGGTTCTCACTTGAAGTCAAGATCATAATGAACTTGTACGCCTAAACGAACATGAAATTTCTGTTTTCTT
AGGAATCATCAACTGTAGCTGCATTTACCAAGAATGTAGTTTACAGTCATGACTCAACATCAACCATATGTAGTTGAT
35 GACCCGTGCTCTATTCACTTCTATTCTAAATGGTATATTAGAGTAGGAGCTAGAAAATCAGCACCTTAAATGAATTGTGCG
TGGATGAGGCTGGTTCTAAATCACCCATTAGTACATCGATATCGGTAATTATACAGTTTCTGTTTACCTTTTACAATTAAT
TGCCAGGAACCTAAATGGGTAGTCTTGTAGTGCCTTGTGCTTCTATGAAGACTTTTTAGAGTATCATGACGTTCTGTTG
TTTTAGATTTCTAAACGAACAACTATAATGTCTGATAATGGACCCAAAATCAGCGAAATGCACCCCGCATTACGTTT
GGTGGACCCCTCAGATTTCAACTGGCAGTAACCAGAATGGAGAACGCAGTGGGGCGCGATCAAAAACACGTCGGCCCAAG
40 GTTTACCAATAATACTGCGTCTTGGTTACCCGCTCTCACTCAACATGGCAA GGAAGACCTTAAATCCCTCGAGGACAAG
GCGTTCCAATTAACACCAATAGCAGTCCAGATGACCAATTTGGCTACTACCGAAGAGCTACCAGACGAATTCGTGGTGGT
GACGGTAAAATGAAAGATCTCAGTCCAAGATGGTATTTCTACTACCTAGGAACTGGGCCAGAAGCTGGACTTCCCTATGGT
GCTAACAAAGACGGCATCATATGGGTTGCAACTGAGGGAGCCTTGAATACACCAAAAAGATCACATTTGGCACCCGCAATCC
TGCTAACAAATGCTGCAATCGTGCTACAACCTCTCAAGGAACAACATTGCCAAAAGGCTTCTACGCAGAAGGGAGCAGAG
45 GCGGCAGTCAAGCCTTCTCGTTCCTCATCACGTAGTCGCAACAGTTCAAGAAAATCAACTCCAGGCAGCAGTAGGGGAA
TTTCTCCTGCTAGAATGGCTGGCAATGGCGGTGATGCTGCTTGTCTTGTGCTGCTGCTTACAGATTGAACCAGCTTGA
GCAAAATGTCTGGTAAAGGCCAACAAACAAGGCCAACTGTCACTAAGAAATCTGCTGCTGAGGCTTCTAAGAAGCCT
CGGCAAAAACGTAAGCATAACAATGTAACACAAGCTTTCCGGCAGACGTGGTCCAGAACAACCCAAAGG
AAATTTTGGGGACCAGGAATAATCAGACAAGGAAGTATTACAAACATTGGCCGCAAATTCACAATTTGCCCCAGCG
50 CTTAGCGTTCTCGGAATGTGCGCATTGGCATGGAAGTACACCTTCGGGAACGTGGTTGACCTACACAGGTGCCATCA
AATTGGATGACAAAGATCCAAATTTCAAAGATCAAGTCATTTTGTGATAAAGCATATTGACGCATACAAAACATTTCCACC
AACAGAGCCTAAAAAGGACAAAAAGAAGGCTGATGAAACTCAAGCCTTACCGCAGAGACAGAAGAAACAGCAAAT
GTGACTCTTCTCTGCTGCAAGATTTGGATGATTTCTCAAACAATGCAACAATCCATGAGCAGTGTGACTCAACTCAGG
CCTAAACTCATGCAGACCACACAAGGCAGATGGGCTATATAACGTTTTCCGTTTTACGATATATAGTCTACTCTT
55 GTGCAGAATGAATTCTCGTAACTACATAGCACAAGTAGATGTAGTTAACTTAAATCTCACATAGCAATCTTAAATCAGTGTG

TAACATTAGGGAGGACTTGAAAAGAGCCACCACATTTTCACCGAGGCCACGCGGAGTACGATCGAGTGTACAGTGAACAAT
GCTAGGGAGAGCTGCCTATATGGAAGAGCCCTAATGTGTAAAATTAATTTTAGTAGTGCTATCC

SEQ ID NO: 25

5 >QQV21856.1: S-белок поверхности
MFVFLVLLPLVSIQCVNLTRTQLPPAYTNSFTRGVVYDPKVFRRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPF
NDGVYFASTEKSNIRGWIFGTTLDLSDKQSLIVNATNVVIVKVFCEQFCNDPFLGVVYHKNNKSCMESEFRVYSSANNCTFEYVS
QPFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLALHRSYLTPGDSSSGWT
10 AGAAAAYVGYLQPRFTLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATR
FASVYAWNRKRISNCVADYSVLVNSASFSTFKCYGVSPKLNLDLCTFNVYADSFVIRGDEVQRQIAPGQGTGIADYNYKLPDDFTG
CUIAWNSNNLDSKVGNYNYRYRFLFRKSNLKPFFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVLSF
ELLHAPATVCGPKSTNLVKNKCVNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQFGRDIADTTDAVRDPQTLLEILDITPCSFGGVSVITPG
TNTSNQVAVLYQGVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNsprrar
15 SVASQSIAYTMSLGAENSVAYSNNIAIPTNFTISVTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVE
QDKNTQEVFAQVKQIKYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSPKRSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIARDLCAQKFNGLTV
LPPLLTDEMIAYTSALLAGTITSGWTFGAGAAALQIPFAMQMAFYRNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDLSSTASAL
GKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVNDILSRDLKVEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSE
CVLGQSKRVDFCGKGYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNTTAPAICHGKAHFPREGVFSNGTHWFVTQRNFYEPQ
IITDNTFVSGNCDVVIGVNNVTYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVLGDISGINASVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDL
20 QELGKYEYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCSCLKGCCSCGSCCKFEDEDDSEPVKGVKLYHT

SEQ ID NO: 26

25 >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 B.1.429
ACTTTCGATCTCTGTAGACTCTGTTCTCTAAACGAACCTTAAAATCTGTGTGGCTGCTACTCGGCTGCATGCTTAGTGCCTC
ACGCAGTATAATTAATAACTAATTAAGTGTGCGTTGACAGGACACGAGTAACCTCGTCTATCTTCTGACGGCTGCTTACGGTTTC
GTCCGTGTTGCAGCCGATCATCAGCACATCTAGGTTTTGTCCGGGTGTGACCGAAAGGTAAGATGGAGAGCCTTGCCCT
GGTTTCAACGAGAAAACACACGTCCAACCTCAGTTTGCCTGTTTTACAGGTTTCGCGACGTGCTCGTACGTGGCTTTGGAGAC
30 TCCGTGGAGGAGGTCTTATCAGAGGCACGTCAACATCTTAAAGATGGCACTTGTGGCTTAGTAGAAGTTGAAAAAGGCGT
TTTGCCTCAACTGAACAGCCCTATGTGTTCAAAACGTTCCGGATGCTCGAAGTGCACCTCATGGTCATGTTATGGTTGAG
CTGGTAGCAGAAGTGAAGGCATTGAGTACGGTCTGAGTGGTGAGACACTTGGTGTCTTGTCCCTCATGGGGCGAAAT
ACCAGTGGCTTACCGCAAGGTTCTTCTCGTAAGAACGGTAATAAAGGAGCTGGTGGCCATAGTTACGGCGCCGATCTAA
AGTCATTTGACTTAGGCGACGAGCTTGGCACTGATCCTTATGAAGATTTTCAAGAAAAGTGAACACTAAACATAGCAGTG
35 GTGTTACCCGTGAAGTCAATGCGTGAGCTTAAACGAGGGGCATACACTCGCTATGTCGATAACAAGTCTGTGGCCCTGATG
GCTACCTCTTGTGATGATTAAGACCTTCTAGCACGTGCTGGTAAAGCTTCAATGCACTTTGTCGAACAAGTGGACTTTAT
TGACACTAAGAGGGGTGATACTGCTGCCGTGAACATGAGCATGAAATGCTTGGTACACGGAACGTTCTGAAAAGAGCT
ATGAATTGCAGACACCTTTTGAATTAATTTGGCAAAGAAATTTGACATCTTCAATGGGGAATGTCCAAATTTGTATTTCC
CTTAAATCCATAATCAAGACTATTCAACCAAGGTTGAAAAGAAAAGCTTGTGGCTTTATGGGTAGAATTCGATCTGT
40 CTATCCAGTTGCGTCACCAATGAATGCAACCAATGTGCCTTTCAACTCTCATGAAGTGTGATCATTGGTGAACCTTCA
TGCGAGACGGGCGATTTTGTAAAGCCACTTGCGAATTTTGTGGCACTGAGAATTTGACTAAAAGAAAGGTGCCACTACTTGT
GGTTACTTACCCAAAATGCTGTTGTTAAATTTATTGTCCAGCATGTCACAATTCAGAAGTAGGACCTGAGCATAGTCTTG
CCGAATACCATAATGAATCTGGCTTGAACCACTTCTCGTAAGGGTGGTGCCTACTTGCCTTTGGAGGCTGTGTGTTCTC
TTATGTTGGTTGCCATAACAAGTGTGCTTATTGGGTTCCAGTGTAGCGTAAACATAGGTTGTAACCATAACAGGTGTTGTT
45 GGAGAAGGTTCCGAAGGTTAATGACAACCTTCTGAAATACTCCAAAAGAGAAAAGTCAACATCAATATTGTTGGTGAC
TTAAACTTAATGAAGAGATCGCCATTATTTGGCATCTTTTCTGCTCCACAAGTCTTTGTGGAAACTGTGAAAGGTTT
GGATTATAAAGCATTCAAAACAAATGTTGAATCCTGTGGTAAATTTAAAGTTACAAAAGGAAAAGTAAAAGGTTGCCTG
GAATATTGGTGAACAGAAATCAACTGAGTCTCTTATGCATTTGCATCAGAGGCTGCTCGTGTGTACGATCAATTTTC
TCCCGCACTTTGAAACTGCTCAAAATCTGTGCGTGTTTACAGAAGGCCGCTATAACAATACTAGATGGAATTTACAGT
50 ATTCAGTACTGAGACTCATTGATGCTATGATGTTACATCTGATTTGGCTACTAACAATCTAGTTGTAATGGCTACATTACAGG
TGGTGTGTTTCAAGTACTCGCAGTGGCTAACTAACATCTTTGGCACTGTTTATGAAAAACTCAAACCCGCTCTTGATTGG
CTTGAAGAGAAGTTTAAAGGAAGGTGTAGAGTTTCTTAGAGACGGTTGGGAAATTTGTTAAATTTATCTCAACCTGTGCTTGT
GAAATTTGCGGTGGACAAATTTGACCTGTGCAAGGAAATTAAGGAGAGTGTTCAGACATTCTTAAAGCTTGTAAATAAA
TTTTTGGCTTTGTGTGCTGACTCTATCATTATTGGTGGAGCTAAACTTAAAGCCTTGAATTTAGGTGAAACATTTGTTACGC
55 ACTCAAAGGGATTGTACAGAAAGTGTGTTAAATCCAGAGAAGAAAAGTGGCTACTCATGCCTCTAAAAGCCCCAAAAGAA

ATTATCTTCTTAGAGGGAGAAACACTTCCCACAGAAGTGTTAACAGAGGAAGTTGTCTTGAAAACCTGGTGATTACAACCA
TTAGAACAACCTACTAGTGAAGCTGTTGAAGCTCCACTGGTTGGTACACCAGTTTGTATTAACGGGCTTATGTTGCTCGAA
ATCAAAGACACAGAAAAGTACTGTGCCCTTGACCTAATATGATGGTAAACAAACAATACCTTCACACTCAAAGGCGGTGCA
CCAACAAAGGTTACTTTTTGGTGATGACTGTGATAGAAGTGCAAGGTTACAAGAGTGTGAATATCACTTTTGAACCTGAT
5 GAAAGGATTGATAAAGTACTTAATGAGAAGTGCTCTGCCTATACAGTTGAACTCGGTACAGAAGTAAATGAGTTCGCCTGT
GTTGTGGCAGATGCTGTCATAAAAACCTTTGCAACCAGTATCTGAATTACTTACACCCTGGGCATTGATTTAGATGAGTGG
AGTATGGCTACATACTACTTATTTGATGAGTCTGGTGAGTTAAATTGGCTTCACATATGTATTGTTCTTTTTACCTCCAGA
TGAGGATGAAGAAGAAGGTGATTGTGAAGAAGAAGTTTTGAGCCATCAACTCAATATGAGTATGGTACTGAAGATGAT
TACCAAGGTAACCTTTTGAATTTGGTGCCACTTCTGCTGCTCTCAACCTGAAGAAGAGCAAGAAGAAGATTGGTTAGAT
10 GATGATAGTCAACAACTGTTGGTCAACAAGACGCGCAGTGAGGACAATCAGACAACACTACTATTCAAACAATTGTTGAGGT
TCAACCTCAATTAGAGATGGAACCTTACACCAGTTGTTCCAGACTATTGAAGTGAATAGTTTTAGTGGTTATTTAAAACCTACT
GACAATGTATACATTAATAATGCAGACATTGTGGAAGAAGCTAAAAGGTAACCAACAGTGGTTGTTAATGCAGCCAA
TGTTTACCTTAAACATGGAGGAGGTGTTGCAGGAGCCTTAAATAAGGCTACTAACAATGCCATGCAAGTTGAATCTGATGA
TTACATAGCTACTAATGGACCCTTAAAGTGGGTGGTAGTTGTGTTTTAAGCGGACACAATCTTGCTAAACACTGTCTTCAT
15 GTTGTGCGGCCAAATGTTAAACAAAGGTGAAGACATTCAACTTCTTAAAGAGTGCTTATGAAAATTTTAAATCAGCACGAAGTT
CTACTTGCACCATTATTATCAGCTGGTATTTTTGGTGCTGACCCTATACATTCTTTAAGAGTTTGTGTAGATACTGTTCCGAC
AAATGTCTACTTAGCTGTCTTTGATAAAAATCTCTATGACAACTTGTTCGAAGCTTTTTGGAATGAAGAGTGAAGAAGCAA
GTTGAACAAAAGATCGCTGAGATTCTAAAGAGGAAGTTAAGCCATTTATAACTGAAAGTAAACCTTCAGTTGAACAGAG
AAAACAAGATGATAAGAAAATCAAAGCTTGTGTTGAAGAAGTTACAACAACCTCTGGAAGAACTAAGTTCCTCACAGAAA
20 ACTTGTACTTTATATTGACATTAATGGCAATCTTCATCCAGATTCTGCCACTCTTGTAGTGACATTGACATCACTTTCTTAA
AGAAAAGATGCTCCATATATAGTGGGTGATGTTGTTCAAGAGGGTGTTTAACTGCTGTGGTTATACCTACTAAAAGGCTG
GTGGCACTACTGAAATGCTAGCGAAAGCTTTGAGAAAAGTGCCAACAGACAATTATATAACCCTTACCCGGGTCAGGGT
TTAAATGGTTACTGTAGAGGAGGCAAAGACAGTGCTTAAAAGTGAAAAGTGCCTTTTACATCTACCATCTATTATCT
25 CTAATGAGAAGCAAGAAATCTTGGAACTGTTTCTTGGAAATTTGCGAGAAATGCTTGACATGCAGAAGAAACACGCAAA
TTAATGCCTGTCTGTGGAACTAAAGCCATAGTTTCAACTATACAGCGTAAATATAAGGGTATTAATAACAAGAGGGT
GTGGTTGATTATGGTCTAGATTTTACTTTTACACCAGTAAAACAACCTGTAGCGTCATTATCAACACACTTAACGATCTAA
ATGAAACTCTGTTACAATGCCACTTGGCTATGTAACACATGGCTTAAATTTGGAAGAAGCTGCTCGGTATATGAGATCTCT
CAAAGTGCCAGCTACAGTTTCTGTTTCTTACCTGATGCTGTTACAGCGTATAATGGTTATCTTACTTCTTCTAAAACAC
CTGAAGAACATTTTATTGAAACCTCACTTGTCTGTTTCTATAAAGATTGGTCTATTCTGGACAATCTACACAACCTAGG
30 TATAGAATTTCTTAAAGAGAGGTGATAAAAGTGTATATTACTAGTAATCCTACCACATTCACCTAGATGGTGAAGTTATC
ACCTTTGACAATCTTAAAGACACTTCTTTCTTTGAGAGAAGTGAGGACTATTAAGGTGTTACAACAGTAGACAACATTAACC
TCCACACGCAAGTTGTGGACATGTCAATGACATATGGACAACAGTTTGGTCCAACCTATTTGGATGGAGCTGATGTTACTA
AAATAAAACCTCATAATTACATGAAGGTAACATTTTATGTTTTACCTAATGATGACACTCTACGTGTTGAGGCTTTTGA
GTACTACCACACAACCTGATCCTAGTTTTCTGGGTAGGTACATGTCAGCATTAAATCACACTAAAAAGTGGAAATACCCACA
35 AGTTAATGGTTAACTTCTATTAATGGGCAGATAACAACCTGTTATCTTGCCTGCATTGTTAACTCCAACAATAGAG
TTGAAGTTTAACTCACCTGCTCTACAAGATGCTTATTACAGAGCAAGGGCTGGTGAAGCTGCTAACTTTTGTGCACTTATCT
TAGCCTACTGTAATAAGACAGTAGGTGAGTTAGGTGATGTTAGAGAAACAATGAGTTACTTGTTCACATGCCAATTTAG
ATTCTTGCAAAAGAGTCTTGAACGTGGTGTGTAACCTTGTGGACAACAGCAGACAACCCTTAAAGGTGTAGAAGCTGTT
ATGTACATGGGCACACTTTCTTATGAACAATTTAAGAAAGGTGTTCCAGATACCTTGTACGTGTGGTAAACAAGCTACAAAA
40 TATCTAGTACAACAGGAGTACCTTTTGTATGATGTCAGCACCCTGCTCAGTATGAACCTAAGCATGGTACATTTACTT
GTGCTAGTGAGTACACTGGTAATTACCAGTGTGGTCACTATAAACAATAACTTCTAAAGAACTTTGTATTGCATAGACG
GTGCTTTACTTACAAAGTCTCAGAATACAAAGTCTTATACGGATGTTTTCTACAAAGAAAACAGTTACACAACAACCAT
AAAACCAGTTACTTATAAATTGGATGGTGTGTTTGTACAGAAATTGACCTAAGTTGGACAATTATTATAAGAAAGACAA
TTCTTATTTACAGAGCAACCAATTGATCTTGTACCAAACCAACCATATCCAAACGCAAGCTTCGATAATTTAAGTTTGT
45 TGTGATAATATCAAATTTGCTGATGATTTAAACCAGTTAACTGGTTATAAGAAACCTGCTTCAAGAGAGCTTAAAGTTACAT
TTTTCCCTGACTTAAATGGTGATGTGGTGGCTATTGATTATAAACAACCTACACACCCTTTTTAAGAAAGGAGCTAAATGTT
ACATAAACCTATTGTTGGCATGTTAAACAATGCAACTAATAAAGCCACGTATAAACCAAAATACCTGGTGTATACGTTGTCTT
TGGAGCACAAAACCAGTTGAAACATCAAATTCGTTTGTGACTGAAGTACAGAGGACGCGCAGGGAATGGATAATCTTGC
CTGCGAAGATCTAAAACCAGTCTCTGAAGAAGTAGTGGAAAATCTACCATACAGAAAGACGTTCTTGAAGTGAATGTGA
50 AAACCTACCGAAGTTGTAGGAGACATTACTTAAACCAGCAAATAATAGTTTAAAAATTACAGAAGAGGTTGGCCACACA
GATCTAATGGCTGCTTATGTAGACAATTCTAGTCTTACTATTAAGAAACCTAATGAATTATCTAGAGTATTAGGTTTAAAA
CCCTTGCTACTCATGGTTTAGCTGCTGTTAATAGTGTCCCTGGGATACTATAGCTAATTATGCTAAGCCTTTTCTTAAACAA
GTTGTTAGTACAACCTACTAACATAGTTACACGGTGTTTAAACCGTGTGTTGACTAATTATATGCCTATTTCTTACTTTATTG
CTACAATTGTGACTTTTACTAGAAGTACAAATCTAGAATTAAGCATCTATGCCGACTACTATAGCAAAGAATACTGTTA
55 AGAGTGTGCGTAAATTTTGTCTAGAGGCTTCATTTAATTTTGAAGTACCTAATTTTTCTAAACTGATAAATATTATAATT

TGGTTTTACTATTAAGTGTTTGCCTAGGTTCTTTAATCTACTCAACCGCTGCTTTAGGTGTTTTAATGTCTAATTTAGGCAT
 GCCTTCTACTGTACTGGTTACAGAGAAGGCTATTTGAACTCTACTAATGTCACTATTGCAACCTACTGTACTGGTCTATAC
 CTTGTAGTGTTTGTCTTAGTGTTTAGATTCTTTAGACACCTATCCTTCTTTAGAACTATACAAATTACCAATTCATCTTTA
 AATGGGATTTAACTGCTTTTGGCTTAGTTGCAGAGTGGTTTTGGCATATACTTTTCACTAGGTTTTCTATGTACTTGGAA
 5 TTGGCTGCAATCATGCAATTGTTTTAGCTATTTTGCAGTACATTTTATTAGTAATCTTGGCTTATGTGGTTAATAATTAAT
 CTTGTACAAATGGCCCCGATTTAGCTATGGTTAGAATGTACATCTTCTTGCATCATTTTATTATGTATGGAAAAGTTATGT
 GCATGTTGTAGACGGTTGAATTCATCAACTGTATGTATGTGTTACAAACGTAATAGAGCAACAAGAGTCAATGTACAAC
 TATTGTTAATGGTGTTAGAAGGTCCTTTATGTCTATGCTAATGGAGGTAAAGGCTTTTGCAAACCTACACAATTGGAATTGT
 GTTAATTGTGATACATTCTGTGCTGGTAGTACATTTATTAGTGATGAAGTTGCGAGAGACTTGTACTACAGTTTAAAAGAC
 10 CAATAAATCCTACTGACCAGTCTTCTTACATCGTTGATAGTGTTACAGTGAAGAATGGTTCCATCCATCTTTACTTTGATAAA
 GCTGGTCAAAAGACTTATGAAAGACATTCTCTCTCATTTTGTAACTTAGACAACCTGAGAGCTAATAACACTAAAGGTT
 CATTGCCTATTAATGTTATAGTTTTTGTGGTAAATCAAAATGTAAGAATCATCTGCAAAATCAGCGTCTGTTTACTACAG
 TCAGCTTATGTGTCAACCTATACTGTTACTAGATCAGGCATTAGTGTCTGATGTTGGTGATAGTGCAGGAAAGTTGCAGTTAA
 AATGTTTGTATGCTTACGTTAATACGTTTTTATCAACTTTAACGTACCAATGAAAAACTCAAACACTAGTTGCAACTGCA
 15 GAAGCTGAACCTGCAAAGAATGTGTCCTTAGACAATGTCTTATCTACTTTTATTTTCAAGCAGCTCGGCAAGGGTTTGTGATT
 CAGATGTAGAACTAAAGATGTTGTTGAATGTCTTAAATTGTCACATCAATCTGACATAGAAGTTACTGGCGATAAGTTGTA
 ATAACATATGCTCACCTATAACAAAGTTGAAAACATGACACCCCGTGACCTTGGTGCTTGTATTGACTGTAGTGCAGCTCA
 TATTAATGCGCAGGTAGCAAAAAGTCACAACATGCTTTGATATGGAACGTTAAAGATTTTATGTCATTGTCTGAACAAC
 20 CGAAAAACAAATACGTAGTGTCTGCTAAAAAGAATAACTTACCTTTTAAAGTTGACATGTGCAACTACTAGACAAGTTGTTAAT
 GTTGTAACAACAAGATAGCACTTAAGGGTGGTAAAATTGTTAATAATTGGTTGAAGCAGTTAATTAAGTTACTACTTGTG
 TTCTTTTTGTTGCTGCTATTTTCTATTAATAACACCTGTTTATGTCATGCTAAACATACTGACTTTTCAAGTGAATCATA
 GGATAACAAGCTATTGATGGTGGTGCACCTCGTACATAGCATCTACAGATACTTGTGTTTGTAAACAACATGCTGATTTT
 ACACATGGTTTAGCCAGCGTGGTGGTAGTTATACTAATGACAAAGCTTGGCCATTGATTGCTGCAGTCATAACAAGAGAAG
 TGGGTTTTGCTGCTGCTGGTTTGCCTGGCAGCATATTACGCACAACCTAATGGTGACTTTTTGCATTTCTTACCTAGAGTTTT
 25 AGTGCAGTTGGTAATATCTGTTACACACCATCAAACCTTATAGAGTACTGACTTTGCAACATCAGCTTGTGTTTTGGCTG
 CTGAATGTACAATTTTTAAAGATGCTTCTGGTAAGCCAGTACCATATTGTTATGATACCAATGTACTAGAAGGTTCTGTTGC
 TTATGAAAGTTTACGCCCTGACACACGTTATGTGCTCATGGATGGCTCTATTATTCAATTTCTAACACCTACCTGAAGGTT
 CTGTTAGAGTGGTAACAACCTTTGATTCTGAGTACTGTAGGCACGGCACTTGTGAAAGATCAGAAGCTGGTGTGTTGTGAT
 CTACTAGTGGTAGATGGGTAACCAATGATTATTACAGATCTTACCAGGATTTTCTGTGGTGTAGATGCTGTAATTT
 30 ACTTACTAATATGTTTACACCACTAATCAACCTATTGGTGCTTTGGACATACAGCATCTATAGTAGCTGGTGGTATTGTA
 GCTATCGTAGTAACATGCCTTGCCTACTATTTTATGAGGTTTAGAAGAGCTTTTGGTGAATACAGTCATGTAGTTGCCTTA
 ATACTTTACTATTCCTTATGCTATTCCTGACTCTGTTTAAACACCACTTACTCATTCTTACCTGGTGTATTCTGTTATTTA
 CTTGACTTGACATTTTATCTTACTAATGATGTTTCTTTTTAGCACATATTCAGTGGATGGTTATGTTTACACCTTTAGTACC
 TTTCTGGATAACAATTGCTTATATCATTTGATTTCCACAAAGCATTCTATTGGTTCTTTAGTAATTACCTAAAGAGACGTG
 35 TAGTCTTAAATGGTGTTCCTTTAGTACTTTTGAAGAAGCTGCGCTGTGCACCTTTTTGTTAAATAAAGAAATGTATCTAAAG
 TTGCGTAGTGATGTGCTATTACCTCTTACGCAATATAATAGATACTTAGCTCTTTATAATAAGTACAAGTATTTTAGTGGAG
 CAATGGATACAACTAGCTACAGAGAAGCTGCTTGTGTCATCTCGCAAAGGCTCTCAATGACTTCAGTAACTCAGGTTCTG
 ATGTTCTTTACCAACCACCAAAACCTCTATCACCTCAGCTGTTTTGCAGAGTGGTTTTAGAAAAATGGCATTCCCATCTGGT
 AAAGTTGAGGGTGTATGGTACAAGTAACTTGTGGTACAACCTAACCGTCTTTGGCTTGTGACGTAGTTTACTGT
 40 CCAAGACATGTGATCTGCACCTCTGAAGACATGCTTAAACCCTAATTGAAGATTTACTCATTGTAAGTCTAATCATAATTT
 CTTGGTACAGGCTGGTAATGTTCAACTCAGGGTTATTGGACATTCTATGCAAAATTTGTGACTTAAAGCTTAAAGGTTGATA
 GCCAATCCTAAGACACCTAAGTATAAGTTTGTGCTTCAACCAGGACAGACTTTTTTCAAGTGTAGCTTGTACAATGGTT
 CACCATCTGGTGTTTACCAATGTGCTATGAGGCCAAATTTCACTATTAAGGGTTCAATCCTAATGGTTCATGTGGTAGTGT
 TGGTTTTAACATAGATTATGACTGTGTCTTTTTGTTACATGCACCATATGGAATTACCAACTGGAGTTCATGCTGGCACA
 45 GACTTAGAAGGTAACCTTTTATGACCTTTTGTGACAGGCAAAACAGCACAAAGCAGCTGGTACGGACACAACCTATTACAGTT
 AATGTTTTAGCTTGGTTGTACGCTGCTGTTATAAATGGAGACAGGTGGTTTCTCAATCGATTTACCACAACCTTAAATGACT
 TTAACCTGTGGCTATGAAGTACAATTATGAACCTTAACACAAGACCATGTTGACATACTAGGACCTCTTTCTGCTCAAAC
 TGGAATTGCCGTTTTAGATATGTGTGCTTCATTAAGAATTACTGCAAAATGGTATGAATGGACGTACCATATTGGGTAG
 TGCTTTATTAGAAGATGAATTTACACCTTTTGTGTTTGTAGACAATGCTCAGGTGTTACTTTCCAAAGTGCAGTGAAAAGA
 50 ACAATCAAGGGTACACCACTGGTTGTTACTACAATTTTACTTCACTTTTATGTTTTAGTCCAGAGTACTCAATGGTCTTT
 GTTCTTTTTTTGTATGAAAATGCCTTTTTACCTTTTGTCTATGGGTATTATTGCTATGTCTGTTTTGCAATGATGTTTGTCAA
 ACATAAGCATGCATTTCTGTTTTTGTGTTTGTACCTTCTTCCACTGTAGCTTATTTAATATGGTCTATATGCCTGCTAG
 TTGGGTGATGCGTATTATGACATGGTTGGATATGGTTGATACTAGTTTGTCTGTTTTAAGCTAAAAGACTGTGTTATGTAT
 GCATCAGCTGTAGTGTACTAATCCTTATGACAGCAAGAAGTGTGATGATGATGGTGTAGGAGAGTGTGGACACTTATG
 55 AATGTCTTGACACTCGTTTATAAAGTTTATTATGGTAATGCTTATAGTCAAGCCATTTCCATGTGGGCTCTTATAATCTCTGT

TACTTCTAACTACTCAGGTGTAGTTACAACCTGTCATGTTTTGGCCAGAGGTATTGTTTTATGTGTGTTGAGTATTGCCCTA
TTTTCTTCATAACTGGTAATACACTTCAGTGTATAATGCTAGTTTATTGTTTCTTAGGCTATTTTTGTACTTGTTACTTTGGCC
TCTTTTGTACTCAACCGCTACTTTAGACTGACTCTTGGTGTATGATTACTTAGTTTCTACACAGGAGTTTAGATATAG
5 AATTCACAGGGACTACTCCCACCCAAGAATAGCATAGATGCCTTCAAACCTCAACATTAATTTGTTGGGTGTTGGTGGCAA
CCTTGTATCAAAGTAGCCACTGTACAGTCTAAAATGTCAGATGTAAAGTGCACATCAGTAGTCTTACTCTCAGTTTTGCAAC
AACTCAGAGTAGAATCATCATCTAAATTGTGGGCTCAATGTGCCAGTTACACAATGACATTCTTCTAGCTAAAGATACTAC
TGAAGCCTTTGAAAAATGGTTTCACTACTTTCTGTTTTGCTTCCATGCAGGGTGTGTAGACATAAACAAGCTTTGTGAA
GAAATGCTGGACAACAGGGCAACCTTACAAGCTATAGCTTCAGAGTTAGTTCCCTTCCATCATATGCAGTTTTGCTACTG
10 CTCAAGAAGCTTATGAGCAGGCTGTTGCTAATGGTATTCTGAAGTTGTTCTTAAAAAGTTGAAGAAGTCTTTGAATGTGG
CTAAATCTGAATTTGACCGTGATGCAGCCATGCAACGTAAGTTGGAAAAGATGGCTGATCAAGCTATGACCCAAATGTATA
AACAGGCTAGATCTGAGGACAAGAGGGCAAAAAGTTACTAGTGCTATGCAGACAATGCTTTTCACTATGCTTAGAAAAGTTG
GATAATGATGCACTCAACAACATTATCAACAATGCAAGAGATGGTTGTGTTCCCTTGAACATAATACCTCTTACAACAGCA
GCCAAACTAATGGTTGCATACCAGACTATAACACATATAAAAAATACGTGTGATGGTACAACATTTACTTATGCATCAGCAT
15 TGTGGGAAATCCAACAGGTTGTAGATGCAGATAGTAAAATTGTTCAACTTAGTGAAATTAGTATGGACAATTCACCTAATT
TAGCATGGCCTCTTATTGTAACAGCTTTAAGGGCCAATTCTGCTGTCAAATTACAGAATAATGAGCTTAGTCCTGTTGCACT
ACGACAGATGTCTGTGCTGCCGGTACTACAAAACCTGCTTGCCTGATGACAATGCGTTAGCTTACTACAACACAACAAA
GGGAGGTAGTTTTGACTTGCCTGTTATCCGATTTACAGGATTTGAAATGGGCTAGATTCCCTAAGAGTGTGGAACCTG
GTAAGTGTCTATACAGAAGTGAACCTTGTAGGTTGTACAGACACACCTAAAGGTCTAAAGTGAAGTATTTATACTT
20 TATTAAGGATTAACAACCTAAATAGAGGTATGGTACTTGGTAGTTTAGCTGCCACAGTACGTCTACAAGCTGGTAATGC
AACAGAAGTGCCTGCCAATCAACTGTATTATCTTTCTGTGCTTTTGTGTAGATGCTGCTAAAGCTTACAAGATTATCTA
GCTAGTGGGGGACAACCAATCACTAATTGTGTTAAGATGTTGTGTACACACACTGGTACTGGTCAGGCAATAACAGTTACA
CCGGAAGCCAATATGGATCAAGAATCCTTTGGTGGTGCATCGTGTGTCTGTACTGCCGTTGCCACATAGATCATCCAAT
CCTAAAGGATTTTGTACTTAAAGGTAAGTATGTACAAATACCTACAACCTTGCTAATGACCCTGTGGGTTTTACTCTTA
25 AAAACACAGTCTGTACCGTCTGCGGTATGTGAAAAGGTTATGGCTGTAGTTGTGATCAACTCCGCGAAGCCATGCTTCAGT
CAGCTGATGCACAATCGTTTTAAACGGGTTTGGCGGTGAAGTGCAGCCCGTCTTACACCGTGCAGGACAGGCACTAGTAC
TGATGTGCTATACAGGCTTTTACATCTACAATGATAAAGTAGCTGGTTTTGCTAAATTCCTAAAAACTAATTGTTGTCGC
TTCCAAGAAAAGGACGAAGATGACAATTAATTGATTCTTACTTTGTAGTTAAGAGACACACTTCTCTAACTACCAACATG
AAGAAAACATTTATAATTTACTAAGGATTGTCCAGCTGTTGCTAAACATGACTTCTTAAAGTTAGAATAGACGGTGACAT
30 GGTACCACATATATCAGTCAACGCTTACTAAATACACAATGGCAGACCTCGTCTATGCTTAAAGGCATTTTGTGAAAGGT
AATTGTGACACATTAAGAAATACTTGTACATACAATTGTTGTGATGATGATTATTTCAATAAAAAGGACTGGTATGATT
TTGTAGAAAACCCAGATATATTACGCGTATACGCCAATAGGTGAACGTGTACGCCAAGCTTTGTTAAAAACAGTACAAT
TCTGTGATGCCATGCGAAATGCTGGTATTGTTGGTGTACTGACATTAGATAATCAAGATCTCAATGGTAACTGGTATGATT
CGGTGATTTTCATACAAACCCAGGCTAGTGGAGTTCCTGTTGTAGATTCTTATTATTCATTGTTAATGCCTATATTAACC
35 TTGACCAGGGCTTAACTGCAGAGTCACATGTTGACACTGACTTAAACAAGCCTTACATTAAGTGGGATTTGTTAAATAT
GACTTCACGGAAGAGAGGTTAAAACCTTTGACCGTATTTTAAATATTGGGATCAGACATAACCACCCAAATTGTGTTAACT
GTTTGGATGACAGATGCATTCTGCATTGTGCAAACCTTAAATGTTTTATTCTCTACAGTGTCCCACTTACAAGTTTTGGACCA
CTAGTGAGAAAAATATTTGTTGATGGTGTTCATTTGTAGTTTCAACTGGATAACCTTACAGAGACTAGGTGTTGTACATA
ATCAGGATGTAACCTACATAGCTCTAGACTTAGTTTTAAGGAATTACTTGTGTATGCTGCTGACCCCTGCTATGCACGCTGC
40 TTCTGGTAATCTATTACTAGATAAACGCACTACGTGCTTTTCACTAGCTGCACTTACTAACAATGTTGCTTTTCAAACCTGTCA
AACCCGGTAATTTTAAACAAGACTTCTATGACTTTGCTGTGTCTAAGGGTTTCTTAAAGGAAGGAAGTTCTGTTGAATTA
ACACTTCTCTTTGCTCAGGATGGTAATGCTGCTATCAGCGATTATGACTACTATCGTTATAATCTACCAACAATGTGTGATA
TCAGACAACCTACTATTTGTAGTTGAAGTTGTTGATAAGTACTTTGATTGTTACGATGGTGGCTGTATTAATGCTAACCAAGT
CATCGTCAACAACCTAGACAAATCAGCTGGTTTTCCATTTAATAAATGGGGTAAGGCTAGACTTTATTATGATTCAATGAGT
45 TATGAGGATCAAGATGCACCTTTTCGCATATAAAAACGTAATGTCATCCCTACTATAACTCAAATGAATCTTAAAGTATGCCA
TTAGTGCAAAGAATAGAGCTCGCACCGTAGCTGGTGTCTCTATCTGTAGTACTATGACCAATAGACAGTTTCATCAAAAAT
TATTGAAATCAATAGCCGCCACTAGAGGAGCTACTGTAGTAATTGGAACAAGCAAATCTATGGTGGTTGGCACAACATGT
TAAAAACTGTTTATAGTGATGTAGAAAACCTCACCTTATGGGTTGGGATTATCCTAAATGTGATAGACCATGCCTAACA
TGCTTAGAATTATGGCCTCACTTGTCTTCTGCTCGCAAACATACAACGTGTTGTAGCTTGTACACCGTTTCTATAGATTAGCT
AATGAGTGTGCTCAAGTATTGAGTGAATGGTGTGTTGCGGTTTCACTATATGTTAAACCAGGTGGAACCTCATCAGG
50 AGATGCCACAACCTGCTTATGCTAATAGTGTTTTTAACATTTGTCAAGCTGTACGGCCAATGTTAATGCACTTTTATCTACTG
ATGGTAACAAAATTGCCGATAAGTATGTCGCAATTTACAACACAGACTTTATGAGTGTCTCTATAGAAAATAGAGATGTTG
ACACAGACTTTGTGAATGAGTTTTACGCATATTTGCGTAAACATTTCTCAATGATGATACTCTGACGATGCTGTTGTGTG
TTTCAATAGCACTTATGCATCTCAAGGTCTAGTGGCTAGCATAAAGAACTTAAGTCAAGTCTTTATTATCAAAAACATGTTT
TTATGTCTGAAGCAAATGTTGGACTGAGACTGACCTTACTAAAGGACCTCATGAATTTTGTCTCTCAACATACAATGCTAGT
55 TAAACAGGGTGTGATTATGTGTACCTTCTTACCCAGATCCATCAAGAATCCTAGGGGCCGGCTGTTTTGTAGATGATAT

CGTAAAAACAGATGGTACACTTATGATTGAACGGTTCGTGTCTTTAGCTATAGATGCTTACCCACTTACTAAACATCCTAAT
CAGGAGTATGCTGATGCTTTTCATTTGACTTACAATACATAAGAAAGCTACATGATGAGTTAACAGGACACATGTTAGAC
ATGATTCTGTTATGCTTACTAATGATAACACTTCAAGGATTGGGAACCTGAGTTTTATGAGGCTATGTACACACCCGCATA
CAGTCTTACAGGCTGTTGGGGCTTGTTCTTTGCAATTCACAGACTTCATTAAGATGTGGTGCTTGCATACGTAGACCATT
5 CTTATGTTGTAATGCTGTTACGACCATGTCATATCAACATCACATAAATAGTCTTGCTGTTAATCCGTATGTTTGCAATG
CTCCAGGTTGTGATGTCACAGATGTGACTCAACTTTACTTAGGAGGTATGAGCTATTATTGTAATCACATAAACCCCCAT
TAGTTTTCCATTGTGTGCTAATGGACAAGTTTTGGTTTATAAAAAATACATGTGTTGGTAGCGATAATGTTACTGACTTTA
ATGCAATTGCAACATGTGACTGGACAAATGCTGGTGATTACATTTTAGCTAACACCTGACTGAAAGACTCAAGCTTTTTGC
AGCAGAAACGCTCAAAGCTACTGAGGAGACATTTAACTGTCTTATGGTATTGCTACTGTACGTGAAGTGCTGTCTGACAG
10 AGAATTACATCTTTTATGGGAAGTTGGTAAACCTAGACCACCTTAACCGAAATTATGTCTTTACTGGTTATCGTGTAAC
AAAAACAGTAAAGTACAAAATAGGAGAGTACACCTTTGAAAAGGTGACTATGGTGATGCTGTTGTTTACCGAGGTACAAC
AACTTACAAATTAATGTTGGTGATTATTTGTGCTGACATCACATACAGTAATGCCATTAAGTGCACCTACACTAGTGCCA
CAAGAGCACTATGTTAGAATTACTGGCTTATACCCAACACTCAATATCTCATATGAGTTTTCTAGCAATGTTGCAAAATATC
AAAAGTTGGTATGCAAAAGTATTCTACACTCCAGGGACCACCTGGTACTGGTAAGAGTCATTTTCTATTGGCCTAGCTC
15 TCTACTACCTTCTGCTCGCATAGTGTATACAGCTTGTCTCATGCCGCTGTTGATGCACTATGTGAGAAGGCATTAATA
TTTGCCTATAGATAAATGTAGTAGAATTATACCTGCACGTGCTCGTGTAGAGTGTGATAAATCAAAGTGAATTCACA
TTAGAACAGTATGCTTTTGTACTGTAAATGCATTGCCTGAGACGACAGCAGATATAGTTGCTTTGATGAAATTTCAATGG
CCACAAATTATGATTTGAGTGTGCAATGCCAGATTACGTGCTAAGCACTATGTGTACATTGGCGACCTGCTCAATTACC
20 TGCACCACGCACATTGCTAACTAAGGGCACACTAGAACCAGAATATTTCAATTCAGTGTGTAGACTTATGAAAATATAGG
TCCAGACATGTTCTCGGAACCTGTCGGCGTTGCTCTGAAATGTTGACTGTGAGTGCTTTGGTTTATGATAATAAG
CTTAAAGCACATAAAGACAAATCAGCTCAATGCTTTAAAATGTTTTATAAGGGTGTATCACGCATGATGTTTCATCTGCAA
TTAACAGGCCACAAATAGCGTGGTAAGAGAATTCCTTACACGTAACCCTGCTTGGAGAAAAGCTGCTTTATTTACCTT
ATAATTCACAGAATGCTGTAGCCTCAAAGATTTGGGACTACCAACTCAAACGTTGATTATCACAGGGCTCAGAATATG
ACTATGTCATATTCCTCAAACACTGAAACAGCTCACTCTTGAATGTAACAGATTTAATGTTGCTATTACCAGAGCAAA
25 AGTAGGCATACTTGCATAATGTCTGATAGAGACCTTTATGACAAGTTGCAATTTACAAGTCTTGAATTCACGTAGGAAT
GTGGCAACTTTACAAGCTGAAAATGTAACAGGACTCTTAAAGATTGTAGTAAGGTAATCACTGGGTTACATCTACACAG
GCACCTACACACCTCAGTGTGACTAAATCAAACGAAAGTTTATGTGTTGACATACCTGGCATACTAAGGACATG
ACCTATAGAAGACTCATCTCTATGATGGGTTTTAAAATGAATTATCAAGTTAATGGTTACCCTAACATGTTTATCACCCGCG
AAGAAGCTATAAGACATGTACGTGCATGGATTGGCTTCGATGTCGAGGGGTGCATGCTACTAGAGAAGCTGTTGGTACC
30 AATTTACCTTACAGCTAGGTTTTTCTACAGGTGTTAACCTAGTTGCTGTACCTACAGGTTATGTTGATACACCTAATAATAC
AGATTTTTCCAGAGTTAGTGCTAAACCACCGCTGGAGATCAATTTAACACCTCATACCCTTATGTACAAAGGACTTCCT
TGGAATGTAGTGCGTATAAAGATTGTACAAATGTTAAGTGACACACTTAAAAATCTCTGACAGAGTCGATTTGTCTTAT
GGGCACATGGCTTTGAGTTGACATCTATGAAGATTTTTGTGAAAATAGGACCTGAGCGCACCTGTTGTCTATGTGATAGAC
GTGCCACATGCTTTTCACTGCTTCAGACACTTATGCCTGTTGGCATCTTCTATTGGATTGATTACGTCTATAATCCGTTT
35 ATGATTGATGTTCAACAATGGGGTTTTACAGGTAACCTACAAAGCAACCATGATCTGTATTGTCAAGTCCATGGTAATGCA
CATGTAGCTAGTTGTGATGCAATCATGACTAGGTGTCTAGCTGTCCACGAGTGCTTTGTTAAGCGTGTGACTGGACTATT
GAATATCCTATAATTTGGTGTGAAGTGAAGATTAATGCGGCTTGTAAGAAAGTTCAACACATGGTTGTTAAAGTGCATTA
TTAGCAGACAAATCCAGTTCTTACGACATTGGTAAACCCTAAAGCTATTAAGTGTGTACCTCAAGCTGATGTAGAATGG
AAGTTCTATGATGCACAGCCTTGATGTGACAAAAGCTTATAAAAATAGAAGAATTAATCTATTCTATGCCACACATTCTGACA
40 AATTCACAGATGGTGTATGCCTATTTTGAATTGCAATGTCGATAGATATCCTGCTAATTCATTGTTTGTAGATTTGACT
AGAGTGCTATCTAACCTTAACTGCTGGTTGTGATGGTGGCAGTTTGTATGTAATAAACATGCATTCCACACACCAGCTT
TTGATAAAAGTGCTTTTGTAAATTTAAACAATTACATTTTTCTATTACTCTGACAGTCCATGTGAGTCTCATGGAAAACAA
GTAGTGTCAGATATAGATTATGTACCACTAAAGTCTGCTACGTGTATAACAGTTGCAATTTAGGTGGTGCTGTCTGTAGA
CATCATGCTAATGAGTACAGATTGTATCTCGATGCTTATAACATGATGATCTCAGCTGGCTTTAGCTTGTGGGTTTACAAC
45 AATTTGATACTTATAACCTCTGGAACACTTTTACAAGACTTCAGAGTTTAGAAAATGTGGCTTTTAAATGTTGTAATAAGGG
ACACTTTGATGGACAACAGGGTGAAGTACCAGTTTCTATCATTAAATAACACTGTTTACACAAAAGTTGATGGTGTGATGT
AGAATTGTTTGAATAAAAAACAATTACCTGTTAATGTAGCATTTGAGCTTTGGGCTAAGCGCAACATTAACCAGTACC
AGAGGTGAAAAACTCAATAATTTGGGTGTGGACATTGCTGCTAATACTGTGATCTGGGACTACAAAAGAGATGCTCCAG
CACATATATCTACTATTGGTGTGTTGTTCTATGACTGACATAGCCAAGAAAACCAACTGAAACGATTTGTGCACCACTCACTGT
50 CTTTTTGTAGGTTAGAGTTGATGGTCAAGTAGACTTATTTAGAAAATGCCCGTAATGGTGTTCTTATTACAGAAGGTAGTGT
AAAGGTTTACAACCATCTGTAGGTCACAAAACAAGCTAGTCTTAATGGAGTACATTAATTGGAGAAGCCGTAAAAAACACAG
TTCAATTATTATAAGAAAGTTGATGGTGTGTTGTTTCAACAATTACCTGAACTTACTTTACTCAGAGTAGAAATTTACAAGAAT
TTAAACCCAGGAGTCAAATGAAAATGATTTCTTAGAATTAGCTATGGATGAATTCATTGAACGGTATAAATAGAAGGCT
ATGCCCTCGAACATATCGTTTATGGAGATTTTAGTCATAGTCAGTTAGGTGGTTTACATCTACTGATTGGACTAGCTAAACG
55 TTTAAGGAATCACCTTTGAATTAGAAGATTTTATTCTATGGACAGTACAGTTAAAAACTATTTACATAACAGATGCGCAA

ACAGGTTTCATCTAAGTGTGTGTTCTGTTATTGATTTATTAATTGATGATTTTGTGAAATAATAAAAATCCCAAGATTTATC
TGAGTTTTCTAAGGTTGTCAAAGTGACTATTGACTATACAGAAATTTCAATTTATGCTTTGGTGTAAAGATGGCCATGTAGAA
ACATTTTACCCAAAATTACAATCTAGTCAAGCGTGGCAACCGGGTGTGCTATGCCTAATCTTTACAAAATGCAAAGAATGC
TATTAGAAAAGTGTGACCTTCAAATTTATGGTGATAGTGCAACATTACCTAAAGGCATAATGATGAATGTCGCAAAAATATA
5 CTCAACTGTGTCAATATTTAAACACATTAACATTAGCTGTACCCTATAATATGAGAGTTATACATTTTGGTGTGTTCTGAT
AAAGGAGTTGCACCAGGTACAGCTGTTTTAAGACAGTGGTTGCCTACGGGTACGCTGCTTGTGCGATTGAGATCTTAATGAC
TTTGTCTCTGATGCAGATTCACTTTGATTGGTGATTGTGCAACTGTACATACAGCTAATAAATGGGATCTCATTATTAGTG
ATATGTACGACCCTAAGACTAAAAATGTTACAAAAGAAAATGACTCTAAAGAGGGTTTTTTCACCTACATTTGTGGGTTTAT
ACAACAAAAGCTAGCTCTTGGAGGTTCCGTGGCTATAAAGATAACAGAACATTCTTGGAAATGCTGATCTTTATAAGCTCAT
10 GGGACACTTCGCATGGTGGACAGCCTTTGTTACTAATGTGAATGCGTCATCATCTGAAGCATTTTAAATTGGATGTAATTAT
CTTGGCAAACCACGCGAACAAATAGATGGTTATGTCATGCATGCAAATTACATATTTTGGAGGAATACAAATCCAATTCAG
TTGTCTTCTATTCTTTATTTGACATGAGTAAATTTCCCTTAAATTAAGGGTACTGCTGTTATGTCTTTAAAAGAAGGTCA
AATCAATGATATGATTTTATCTCTTCTAGTAAAGGTAGACTTATAATTAGAGAAAACAACAGAGTTGTTATTTCTAGTGAT
GTTCTTGTAAACAATAAACAACGAACAATGTTTGTGTTTCTGTTTATTGCCACTAGTCTCTATTGAGTGTGTTAATCTTACAAC
15 CAGAACTCAATTACCCCTGCATACACTAATCTTTCACACGTGGTGTGTTATTACCCTGACAAAGTTTTTTCAGATCCTCAGTTT
TACATTCAACTCAGGACTTGTCTTACCTTCTTTTCCAATGTTACTTGGTCCATGCTATACATGCTCTGCGGACCAATGGT
ACTAAGAGGTTTGATAACCCTGTCCTACCATTTAATGATGGTGTGTTATTTTGCCTCCACTGAGAAGTCTAACATAATAAGAG
GCTGGATTTTTGGTACTACTTTAGATTCGAAGACCCAGTCCCTACTTATTGTTAATAACGCTACTAATGTTGTTATTAAGTC
20 TGTGAATTTCAATTTTGAATGATCCATTTTGGGTGTTATTACCACAAAAACAACAAAAGTTGTATGAAAAGTGAGTTCA
GAGTTTATTCTAGTGCGAATAATTGCACTTTTGAATATGCTCTCAGCCTTTTCTTATGGACCTTGAAGGAAAACAGGGTAA
TTTCAAAAATCTTAGGGAATTTGTGTTAAGAATATTGATGGTATTTTAAAATATATTCTAAGCACACGCTATTAATTTAG
TGGTGTATCTCCCTCAGGGTTTTTGGCTTTAGAACCATTGGTAGATTTGCCAATAGGTATTAACATCACTAGGTTTCAAAC
TTACTTGCTTTACATAGAAGTTATTTGACTCCTGGTGATTCTTCTCAGGTTGGACAGCTGGTGTGCAGCTTATTATGTGG
25 GTTATCTCAACCTAGGACTTTTCTATTAATAATAATGAAAATGGAACCATTACAGATGCTGTAGACTGTGCAGCTTGAACC
TCTCTCAGAAAACAAAGTGTACGTTGAAATCCTTCACTGTAGAAAAAGGAATCTATCAAACCTTAACTTTAGAGTCCAACCA
ACAGAATCTATTGTTAGATTTCTAATATTACAACTTGTGCCTTTTTGGTGAAGTTTTTAAACGCCACCAGATTTGCATCTGT
TTATGCTTGGAACAGGAAGAGAATCAGCAACTGTGTTGCTGATTATTCTGTCCTATATAATTCCGCATCATTTTCCACTTTTA
AGTGTATGGAGTGTCTCTACTAAATTAATGATCTCTGCTTACTAATGTCTATGCAGATTCAATTTGAATTAGAGGTGAT
GAAGTCAGACAAATCGCTCCAGGGCAAACCTGGAAGATTGCTGATTATAATTATAAATTACCAGATGATTTTACAGGCTGC
30 GTTATAGCTTGGAAATCTAACAATCTTGAATTAAGGTTGGTGGTAATTATAAATTACCGGTATAGATTGTTAGGAAGTCTA
ATCTCAAACCTTTTGGAGAGATATTTCAACTGAAATCTATCAGGCCGGTAGCACACCTTGAATGGTGTGGAAGGTTTTAA
TTGTTACTTTCTTTACAATCATATGGTTTCCAACCCACTAATGGTGTGTTGTTACCAACCAACAGAGTAGTAGTACTTTCTT
TTGAACTTCTACATGCACCAGCAACTGTTTGTGGACCTAAAAAGTCTACTAATTTGGTTAAAAACAATGTGTCAATTTCAA
CTTCAATGGTTTAAACAGGCACAGGTGTTCTTACTGAGTCTAACAAAAGTTTCTGCCTTTCCAACAATTTGGCAGAGACATT
35 GCTGACACTACTGATGCTGTCCGTGATCCACAGACACTTGAGATTCTTGACATTACACCATGTTCTTTTGGTGGTGTGCTAGT
TTATAACACCAGGAACAAATACTTCTAACCAGGTTGCTGTTCTTTATCAGGGTGTTAACTGCACAGAAGTCCCTGTTGCTAT
TCATGCAGATCAACTTACTCTACTTGGCGTGTGTTTACTACAGGTTCTAATGTTTTTCAAACACGTGCAGGCTGTTAATAG
GGGCTGAACATGTCAACAACCTCATATGAGTGTGACATACCCATTGGTGCAGGTATATGCGTACTGTTATCAGACTCAGACTA
ATTCTCTCGGCGGCACGTAAGTGTAGCTAGTCAATCCATCATTGCCTACACTATGCTACTTGGTGCAGAAAATTCAGTTGC
40 TACTCTAATAACTCTATTGCCATACCCACAAATTTTACTATTAGTGTACCACAGAAATCTACCAGTGTCTATGACCAAGA
CATCAGTAGATTGTACAATGTACATTTGTGGTGATTCAACTGAATGCAGCAATCTTTTGTGCAATATGGCAGTTTTTGTAC
ACAATTAACCGTGCTTTAACTGGAATAGCTGTTGAACAAGACAAAAACCCCAAGAAGTTTTTGCACAAGTCAAACAAAT
TTACAAAACACCACCAATTAAGATTTTGGTGGTTTTAATTTTTACAAAATATTACCAGATCCATCAAACCAAGCAAGAGG
TCATTTATTGAAGATCTACTTTTCAACAAAGTGACACTTGCAGATGCTGGCTTCATCAAACAATATGGTATTGCCTTGGTG
45 ATATTGCTGCTAGAGACCTCATTTGTGCACAAAAGTTTAAACGGCCTTACTGTTTTGCCACCTTGGCTCACAGATGAAATGAT
TGCTCAATACACTTCTGCACTGTTAGCGGGTACAATCACTTCTGGTTGGACCTTGGTGCAGGTGCTGCATTACAAATACCA
TTTGTCTATGCAAATGGCTTATAGGTTAATGGTATTGGAGTTACACAGAATGTTCTCTATGAGAACCAAAAATGATTGCCA
ACCAATTTAATAGCGCTATTGGCAAAAATCAAGACTCACTTCTTCCACAGCAAGTGCATTGGAAAACCTCAAGATGTGGT
CAACCAAAAATGCACAAGCTTTAAACACGCTTGTAAACAACCTTAGCTCCAATTTTGGTGCATTTCAAGTGTTTAAATGAT
50 ATCCTTTACAGTCTTGACAAAGTTGAGGCTGAAGTGCAAATTGATAGGTTGATCACAGGCAGACTTCAAAGTTTGCAGACA
TATGTGACTCAACAATTAATTAGAGCTGCAGAAATCAGAGCTTCTGCTAATCTTGGTGTACTAAAATGTCAGAGTGTGTAC
TTGGACAATCAAAAAGAGTTGATTTTTGTGAAAAGGGCTATCATCTTATGTCCTTCCCTCAGTCAGCACCTCATGGTGTAGT
CTTCTTGCATGTGACTTATGTCCCTGCACAAGAAAAGAACTTCAACAACCTGCTCCTGCCATTTGTCATGATGAAAAAGCACAC
TTTCTCGTGAAGGTGCTTTGTTTCAAATGGCACACACTGGTTTGTAAACAAAAGGAATTTTTATGAACCACAAATCATT
55 CTACAGACAACACATTTGTGTCTGGTAACTGTGATGTTGTAATAGGAATTGTCAACAACACAGTTTATGATCCTTTGCAACC

TGAATTAGACTCATTCAAGGAGGAGTTAGATAAATATTTTAAAGAATCATACATCACCAGATGTTGATTTAAGGTGACATCTCT
GGCATTAAATGCTTCAGTTGTAACATTCAAAAAGAAATGACCGCTCAATGAGGTTGCCAAGAATTTAAATGAATCTCTC
ATCGATCTCCAAGAACTTGGAAAGTATGAGCAGTATATAAATGGCCATGGTACATTTGGCTAGGTTTTATAGCTGGCTTG
ATTGCCATAGTAATGGTGACAATTATGCTTTGCTGTATGACCAGTTGCTGTAGTTGTCTCAAGGGCTGTTGTTCTTGTGGAT
5 CCTGCTGCAAATTTGATGAAGACGACTCTGAGCCAGTGCTCAAAGGAGTCAAATTACATTACATAAACGAACTTATGGA
TTTGTATTATGAGAATCTTCACAATTGGAAGTGAACCTTGAAGCAAGGTGAAATCAAGGATGCTACTCCTTCAGATTTTGT
CGCGCTACTGCAACGATACCGATAACAAGCCTCACTCCCTTTCGGATGGCTATTGTTGGCGTTGCACTTCTTGTGTTTTCA
TAGCGCTTCCAAAATCATAACCCCTCAAAAAGAGATGGCAACTAGCACTCTCCAAGGGTGTTCATTTGTTGCAACTTGCTG
TTGTTGTTGTAACAGTTTACTCACACCTTTTGTCTGTTGCTGTTGGCCTTGAAGCCCCTTTCTCTATCTTTATGCTTTAGTC
10 TACTTCTTGCAGAGTATAAATCTTGAAGAATAAATGAGGCTTTGGCTTTGCTGGAATGCCGTTCCAAAACCCATTAC
TTTATGATGCCAACTATTTCTTGTGCTGGCATACTAATTGTTACGACTATTGTATACCTTACAATAGTGAACCTTCTCAATTG
TCATTACTTCAGGTGATGGCACAACAAGTCTATTTCTGAACATGACTACCAGATTGGTGGTATACTGAAAAATGGGAAT
CTGGAGTAAAAGACTGTGTTGTATTACACAGTTACTTCACTTCAGACTATTACCAGCTGACTCAACTCAATTGAGTACAGA
CACTGGTGTGAACATGTTACCTTCTTCATCTACAATAAAATTTGTTGATGAGCCTGAAGAACATGTCCAAATTCACACAATC
15 GACGTTTCATCCGGAGTTGTTAATCCAGTAAATGGAACCAATTTATGATGAACCGACGACGACTACTAGCGTGCCTTTGTAA
GCACAAGCTGATGAGTACGAACTTATGTACTCATTGTTTCGGAAGAGACAGGTACGTTAATAGTTAATAGCGTACTTCTT
TTTCTTGTCTTTCGTTGTTTCTGCTAGTTACACTAGCCATCCTTACTGCGCTTCGATTGTGTGCGTACTGCTGCAATATTGT
AACGTGAGTCTTGTAAAACCTTCTTTTACGTTTACTCTCGTGTAAAATCTGAATCTTCTAGAGTTCCTGATCTTCTGGCT
TAAACGAACTAAATATTATATTAGTTTTCTGTTTGAACCTTAAATTTAGCCATGGCAGATTCCAACGGTACTATTACCGTT
20 GAAGAGCTTAAAAGCTCCTTGAACAATGGAACCTAGTAATAGGTTTCTATTCTTACATGGATTGCTTCTACAATTTG
CCTATGCCAACAGGAATAGGTTTTGTATATAAATTAAGTTAATTTTTCTCTGGCTGTTATGGCCAGTAACTTTAGCTTGT
GTGCTTGTGCTGTTTACAGAATAAATTTGGATCACCAGTGGAAATGCTATCGCAATGGCTTGTCTGTAGGCTTGTATGTTG
CTCAGTACTTCATTGCTTCTTTCAGACTGTTTGCAGTACGCGTTCATGTGTCATTCAATCCAGAACTAACATTCTTCT
CAACGTGCCACTCCATGGCACTATTCTGACCAGACCGTCTAGAAAAGTGAACCTGTAATCGGAGCTGTGATCCTTCGTGG
25 ACATCTTCGTATTGCTGGACACCATCTAGGACGCTGTGACATCAAGGACCTGCCTAAAGAAATCACTGTTGCTACATCACG
AACGCTTCTTATTACAAATTTGGAGCTTCGCAGCGTGTAGCAGGTGACTCAGGTTTTGCTGCATACAGTCGCTACAGGAT
TGGCAACTATAAATTAACACAGACCATTCCAGTAGCAGTGACAATATTGCTTTGCTTGTACAGTAAGTGACAACAGATGT
TTCATCTCGTTGACTTTCAGGTTACTATAGCAGAGATATTACTAATTAATTTATGAGGACTTTTAAAGTTCCATTTGGAATCT
GATTACATCATAAACCTCATAATTAATAATTTATCTAAGTCACTAACTGAGAATAAATATTCTCAATTAGATGAAGAGCAAC
30 CAATGGAGATTGATTAACGAAATGAAAATTTCTTTTCTTGGCACTGATAACTCGCTACTTGTGAGCTTTATCACTA
CCAAGAGTGTGTTAGAGGTACAACAGTACTTTTAAAGAACCTTGTCTTCTGGAACATACGAGGGCAATTCACCATTTC
TCCTTAGCTGATAACAAATTTGCACTGACTTGTCTTAGCACTCAATTTGCTTTGCTTGTCTGACGGCGTAAAACAGCT
ATCAGTTACGTGCCAGATCAGTTTACCTAACTGTTTCATCAGACAAGAGGAAGTTCAAGAACTTACTCTCCAATTTTTCT
ATTGTTGCGGCAATAGTGTATAAACACTTGTCTTACACTCAAAAGAAAGACAGAATGATTGAACTTTCATTAATTGACTT
35 CTATTTGTCTTTTTAGCCTTCTGCTATTCTTGTTTAATTATGCTTATTATCTTTGTTTCTCACTTGAAGTCAAGATCAT
AATGAAACTTGTACGCTAAAATAACATGAAATTTCTTGTCTTCTAGGAATCATCAAACTGTAGCTGCATTTACCAAG
AATGTAGTTTACAGTCATGTACTCAACATCAACCATATGTAGTTGATGACCCGTGCTCTTACTTCTATTCTAAATGGTAT
ATTAGAGTAGGAGCTAGAAAATCAGCACCTTAATTGAATTGTGCGTGGATGAGGCTGTTTAAATCACCCATTCAAGTAC
ATCGATATCGGTAATTATACAGTTTCTGTTTACCTTTACAATTAATTGCCAGGAACCTAAATTTGGGTAGTCTTGTAGTGC
40 GTTGTCTGTTCTATGAAGACTTTTTAGAGTATCATGACGTTGCTGTTGTTTTAGATTTCTAAACGAACAACTATAATGT
CTGATAATGGACCCCAAAATCAGCGAAATGCACCCCGCATTACGTTTGGTGGACCCTCAGATTCAACTGGCAGTAAACCAGA
ATGGAGAACGCAGTGGGGCGCGATCAAAACAACGTCGGCCCAAGGTTTACCAATAATACTGCGTCTTGGTTACCGCT
CTCACTCAACATGGCAAGGAAGACCTTAAATTCCTCGAGGACAAGGCGTTCCAATTAACACCAATAGCAGTCCAGATGAC
CAAATTTGGCTACTACCGAAGAGCTACCAGACGAATTCGTGGTGGTACGGTAAAATGAAAGATCTCAGTCCAAGATGGT
45 ATTTCTACTACCTAGGAACTGGGCCAGAAGCTGGACTTCCCTATGGTGCTAACAAAGACGGCATCATATGGGTTGCAACTG
AGGGAGCCTTGAATACACCAAAAGATCACATTGGCACCCGCAATCCTGCTAACAAATGCTGCAATCGTGTACAACCTTCTC
AAGGAACAACATTGCCAAAAGGCTTCTACGCAGAAGGGAGCAGAGGGCGGCAAGCCTTCTCGTTCTCATCACGT
AGTCGCAACAGTTCAAGAAATCAACTCCAGGCAGCAGTAGGGGAATTTCTCTGCTAGAATGGCTGGCAATGGCGGTGA
TGCTGCTCTTGTCTTGTGCTGCTTACAGATTGAACCAGCTTGAAGAGCAAAATGCTGTTAAAGGCCAACAACAAGG
50 CAAAATGTCACTAAGAAATCTGCTGCTGAGGCTTCTAAGAAGCCTCGGCAAAAACGACTGCCACTAAAGCATACAATGT
AACACAAGCTTTCCGGCAGACGTGGTCCAGAACAACCCAAAGGAAATTTGGGGACCAGGAACTAATCAGACAAGGAACT
GATTACAAACATTGGCCGCAAAATGCACAATTTGCCCCAGCGCTTACGCGTTCTTCCGAATGTGCGCATTTGGCATGGAA
GTCACACCTTCCGGAACTGGTTGACCTACACAGGTGCCATCAAATTTGGATGACAAAAGATCCAAAATTTCAAAGATCAAGTC
ATTTTGTGTAATAAGCATATTGACGCATACAAAACATTTCCACCAACAGAGCCTAAAAGGACAAAAGAAGAAGGCTGA
55 TGAAACTCAAGCCTTACCGCAGAGACAGAAGAACAGCAAATGTGACTTCTTCTGCTGCAGATTTGGATGATTTCTC

CAAAACAATTGCAACAATCCATGAGCAGTGCTGACTCAACTCAGGCCTAAACTCATGCAGACCACACAAGGCAGATGGGCT
ATATAAACGTTTTTCGCTTTTCCGTTTACGATATATAGTCTACTCTTGTGCAGAATGAATTCTCGTAACTACATAGCACAAAGTA
GATGTAGTAACTTTAATCTCACATAGCAATCTTTAATCAGTGTGTAACATTAGGGAGGACTTGAAAGAGCCACCACATTTT
CACCGAGGCCACGCGGAGTACGATCGAGTGTACAGTGAACAATGCTAGGGAGAGCTGCCTATATGGAAGAGCCCTAATG
5 TGTAATAATTTTAGTAGTGCTATCCCCATGTGATTTTAAATAGC

SEQ ID NO: 27

>QPJ72086.1. Гликопротеин S-белка поверхности

MFVFLVLLPLVSIQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTFHAIHVSNGTKRFDNPVLPF
10 NDGVYFASTEKSNIRGWIFGTTLDSTQSLIVNNAATNVVIVKVEFQFCNDPFLGVVYHKNNKSCMESEFRVYSSANNCTFEYVS
QPFLMDLEGGKQGNFKNLREFVFNKIDGYFKIYKHTPINLVRDLPQQGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLALHRSYLTQPGDSSSGWT
AGAAAAYVGYLQPRFTLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATR
FASVYAWNKRKISNCVADYSVLVNSASFSTFKCYGVSPKLNLDLCTFNVYADSFVIRGDEVQRQIAPGQGTGKIADYNKLPDDFTG
15 CVAWNSNNLDSKVGNYNYRYRFLFRKSNLKPFERDISTEIQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRWWLSF
ELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCFSGGVSVITPG
TNTSNQVAVLYQGVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRAR
SVASQSIAYTMSLGAENSVAYSNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVE
QDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTV
20 LPLLTDEMIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDLSSTASAL
GKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAIVSSVNDILSRDLKVEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATK MSE
CVLQSKRVDFCGKGYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNTTAPAICHGDKAHFPREGVFSNGTHWFVTQRNFYEPQ
IITDNTFVSGNCDVVIGVNNVTYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDISGINASVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDL
QELGKYEYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCCLKGCSCGSCCKFEDEDDSEPVLKGVKLHYT

25 SEQ ID NO: 28

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

MSDNGPQNQRNAPRITFGGSPDSTGSNQNGERSGARSKQRRPQGLPNNTASWFTALTQH GKEDLKFPRGQGVPIINTNSSP
DDQIGYYRRATRIRGGDGKMKDLSRWFYFYLTGTGPEAGLPYGANKDGIWVATEGALNTPKDHIGTRNPANNAIVLQLP
30 QGTTLPKGFYAEGRGGSQASSRSSRSRNSSRNSTPGSSRGTSARMAGNGGDAALALLLDRLNQLSKMSGKQKQKQKQ
QTVTKSAEASKKPRQKRTATKAYNVTAQFRRGPEQTQGNFGDQELIRQGTDYKHWPIAQFAPSASAFFGMSRIGMEV
TPSGTWLTYTGAIKLDDKDPNFKDQVILLNKHIDAYKTFPPEPKKDKKKKADETQALPQRQKQKQTVTLLPAADLDDFSKQLQ
QSMSSADSTQA

35 SEQ ID NO: 29

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

MADSNGTITVEELKKLLEQWNLVIGFLFTWICLLQFAYANRRNRFYIYIKLIFLWLLWPVTLACFVLAAYRINWITGGIAIAMA
VGLMWLSYFIASFRLEFARTRSMWFSNPETNILLNVPLHGTILTRPPLLESELVIGAVILRGLHRIAGHHLGRCDIKDLPKEITVATSRT
40 LSYYKLGASQRVAGD SGFAAYSRYRIGNYKLNTHSSSSDNIALLVQ

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Вакцина против SARS-CoV-2, содержащая частицу SARS-CoV-2, инактивированную бета-пропиолактоном, причем указанная вакцина способна приводить к выработке 5
нейтрализующих антител против нативных частиц SARS-CoV-2 у субъекта-человека.
2. Вакцина против SARS-CoV-2 по п. 1, характеризующаяся тем, что в указанной вакцине сохраняется нативная конформация поверхности частицы SARS-CoV-2.
3. Вакцина против SARS-CoV-2 по п. 1 или 2, характеризующаяся тем, что РНК вируса в инактивированной частице SARS-CoV-2 дефектна по репликации, при этом указанная 10
РНК вируса в инактивированной частице SARS-CoV-2 предпочтительно (i) алкилирована и/или ацилирована, (ii) содержит один или более модифицированных пуриновых остатков (предпочтительно гуанина) и/или разрывов цепи и/или (iii) перекрестно связана с одним или более белками вируса.
4. Вакцина против SARS-CoV-2 по любому из предшествующих пунктов, характеризующаяся тем, что частица SARS-CoV-2 инактивирована бета-пропиолактоном 15
в концентрации от 300 до 700 ppm, более предпочтительно, 500 ppm, и инактивирована в течение примерно от 1 до 48 ч, предпочтительно, от 20 до 28 ч, наиболее предпочтительно, 24 часа \pm 2 часа (также, например, \pm 1 час или \pm 0,5 часа) при температуре от 2°C до 8°C, с последующим необязательным гидролизом в течение 2,5 часов \pm 0,5 часа при 20
температуре от 35°C до 39°C, предпочтительно, примерно 37°C.
5. Вакцина против SARS-CoV-2 по любому из предшествующих пунктов, дополнительно содержащая частицу SARS-CoV-2, инактивированную ультрафиолетом (УФ).
6. Вакцина против SARS-CoV-2 по любому из предшествующих пунктов, характеризующаяся тем, что белки поверхности инактивированной частицы SARS-CoV-2 25
содержат пониженное количество модификаций по сравнению с РНК вируса в указанной инактивированной частице SARS-CoV-2, причем белки поверхности предпочтительно содержат пониженную долю модифицированных остатков по сравнению с РНК вируса в указанной инактивированной частице SARS-CoV-2; причем указанные модификации представляют собой модификации относительно нативных частиц SARS-CoV-2, причем 30
указанные модификации предпочтительно включают алкилированные и/или ацилированные нуклеотиды или аминокислотные остатки.

7. 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 (M-гликопротеина); и/или (iv) белка оболочки (E-белка); причем инактивированная частица SARS-CoV-2 предпочтительно характеризуется нативной конформацией белка шипов (S-белка).
8. 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.
9. Вакцина против SARS-CoV-2 по любому из предшествующих пунктов, характеризующаяся тем, что указанная 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) указанной инактивированной частицы SARS-CoV-2 предпочтительно содержит менее 100, 50, 30, 20, 15, 10, 9, 8, 7 или 6 аминокислотных остатков, модифицированных бета-пропиолактоном; причем, более предпочтительно, указанная инактивированная частица SARS-CoV-2 или ее белок шипов содержит 15 или менее аминокислотных остатков, модифицированных бета-пропиолактоном; причем, наиболее предпочтительно, указанная инактивированная частица SARS-CoV-2 или ее белок шипов содержит от 1 до 100, от 2 до 50, от 3 до 30, от 5 до 20 или примерно 15 аминокислотных остатков, модифицированных бета-пропиолактоном.
10. 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 примерно 3-6% полипептидов SARS-CoV-2 в частице содержат по меньшей мере одну модификацию бета-пропиолактоном; предпочтительно, согласно обнаружению в вакцине посредством масс-спектропии, необязательно после ферментативного расщепления трипсином, химотрипсином и/или PNGазой F или кислотного гидролиза.
11. 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
- (ii) гликопротеин мембраны (M-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;
- (iii) белок нуклеокапсида (N-белок) инактивированной частицы SARS-CoV-2 содержит модификацию бета-пропиолактоном в M234, например, в SEQ ID NO: 28.
12. 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:
- (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 гликопротеине мембраны (M-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.
13. 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
- 5 (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%;
- (ii) в гликопротеине мембраны (M-гликопротеине) (например, в SEQ ID NO: 29):
- (f) H154: менее 5%, менее 1% или менее 0,1%; и/или
- 10 (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
- (iii) в белке нуклеокапсида (N-белке) (например, в SEQ ID NO: 28):
- (j) M234: менее 90%, менее 10% или менее 0,1%.
- 15 14. 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
- 20 млекопитающих является необнаружимой.
15. Вакцина против SARS-CoV-2 по любому из предшествующих пунктов, дополнительно содержащая одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, таких как, например, человеческий сывороточный альбумин (HSA).
- 25 16. Вакцина против SARS-CoV-2 по любому из предшествующих пунктов, дополнительно содержащая адъювант.
17. Вакцина против SARS-CoV-2 по п. 16, характеризующаяся тем, что адъювант содержит гидроксид алюминия или фосфат алюминия.

18. Вакцина против SARS-CoV-2 по п. 17, характеризующаяся тем, что гидроксид алюминия или фосфат алюминия является единственным адъювантом в вакцине.
19. Вакцина против SARS-CoV-2 по п. 16 или 17, характеризующаяся тем, что адъювант содержит или дополнительно содержит адъювант, направляющий ответ Th1.
- 5 20. Вакцина против SARS-CoV-2 по п. 19, характеризующаяся тем, что адъювант, направляющий ответ Th1, содержит 3-О-дезацил-4'-монофосфориллипид А (MPL), сапонин QS-21, CpG-содержащий олигодезоксинуклеотид (CpG ODN), сквален, DL- α -токоферол, катионный пептид, молекулу дезоксиинозин-содержащей иммуностимулирующей олигодезоксинуклеиновой кислоты (I-ODN) и/или имиквимод.
- 10 21. Вакцина против SARS-CoV-2 по п. 16, характеризующаяся тем, что указанный адъювант содержит:
- (i) липосомальный препарат, содержащий 3-О-дезацил-4'-монофосфориллипид А (MPL) и сапонин QS-21, предпочтительно адъювантную систему 01;
- 15 (ii) ODN CpG, содержащий последовательность 5'TGACTGTGAACGTTTCGAGATGA 3' (SEQ ID NO:4), предпочтительно CpG 1018;
- (iii) сквален, DL- α -токоферол и полисорбат 80 (предпочтительно адъювантная система 03);
- (iv) эмульсию масло-в-воде, содержащую сквален, твин-80 и Span 85, предпочтительно MF59;
- (v) пептид с последовательностью KLKL₅KLK (SEQ ID NO: 5) и олиго-d(IC)₁₃ (SEQ ID NO: 6), предпочтительно IC31; или
- 20 (vi) соль алюминия и, необязательно, адъювант, направляющий ответ Th1.
22. 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-2, с по меньшей мере 70% вероятностью.
- 25 23. Вакцина против SARS-CoV-2 по п. 22, характеризующаяся тем, что указанная вакцина против SARS-CoV-2 способна вызывать сероконверсию у субъекта, которому вводят указанную вакцину против SARS-CoV-2, с по меньшей мере 80%, 85%, 90% или 95% вероятностью.

24. 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) нуклеотидные остатки), соответствующую последовательности ДНК, (i) приведенной 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 выполнять упаковку вирулентного SARS-CoV-2.
25. 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) нуклеотидные остатки), соответствующую последовательности ДНК, (i) приведенной 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 выполнять упаковку вирулентного 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) нуклеотидные остатки), соответствующую последовательности ДНК, (i) приведенной 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: 22; причем нативная (не инактивированная) частица SARS-CoV-2, содержащая указанную последовательность РНК, предпочтительно способна выполнять упаковку вирулентного SARS-CoV-2.
27. Вакцина против SARS-CoV-2 по любому из предшествующих пунктов, характеризующаяся тем, что указанная вакцина получена или может быть получена из клеток Vero.

28. Вакцина против SARS-CoV-2 по любому из предшествующих пунктов, характеризующаяся тем, что при введении субъекту-человеку вакцина (i) не вызывает антитело-зависимого усугубления (ADE) заболевания, ассоциированного с SARS-CoV-2 (COVID-19); и/или (ii) не вызывает иммунопатологии у субъекта.
- 5 29. Способ предотвращения 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.
- 10 30. Способ по п. 29, дополнительно включающий введение второй дозы профилактически или терапевтически эффективного количества вакцины против SARS-CoV-2, причем вторая доза вакцины предпочтительно представляет собой тот же состав, что и первая.
31. Способ по п. 29 или 30, характеризующийся тем, что указанное профилактически или терапевтически эффективное количество вакцины против SARS-CoV-2 на дозу
15 определено как примерно от 1 до 100 ЕА/дозу, предпочтительно примерно от 2 до 75 ЕА/дозу, предпочтительно примерно от 3 до 60 ЕА/дозу, более предпочтительно примерно от 3 до 55 ЕА/дозу, более предпочтительно примерно от 3 до 53 ЕА/дозу согласно оценке посредством твердофазного ИФА, еще более предпочтительно примерно от 3 до 40 ЕА/дозу, более предпочтительно примерно от 10 до 60 ЕА/дозу, от 20 до 50 ЕА/дозу, от 25
20 до 45 ЕА/дозу или от 30 до 40 ЕА/дозу, например, 35 ЕА/дозу или 40 ЕА/дозу.
32. Способ по п. 29 или 30, характеризующийся тем, что профилактически или терапевтически эффективное количество на дозу вакцины против SARS-CoV-2
25 определено как примерно от 0,05 до 50 мкг общего белка, примерно от 0,1 до 25 мкг, примерно от 0,25 до 12,5 мкг, предпочтительно, примерно от 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 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 примерно 5 мкг общего белка/дозу, например, согласно измерениям посредством (μ)ВСА.
- 30 33. Способ по п. 29 или 30, характеризующийся тем, что указанное профилактически или терапевтически эффективное количество на дозу вакцины против SARS-CoV-2
определено как примерно от 0,025 до 25 мкг S-белка, примерно от 0,05 до 12,5 мкг,

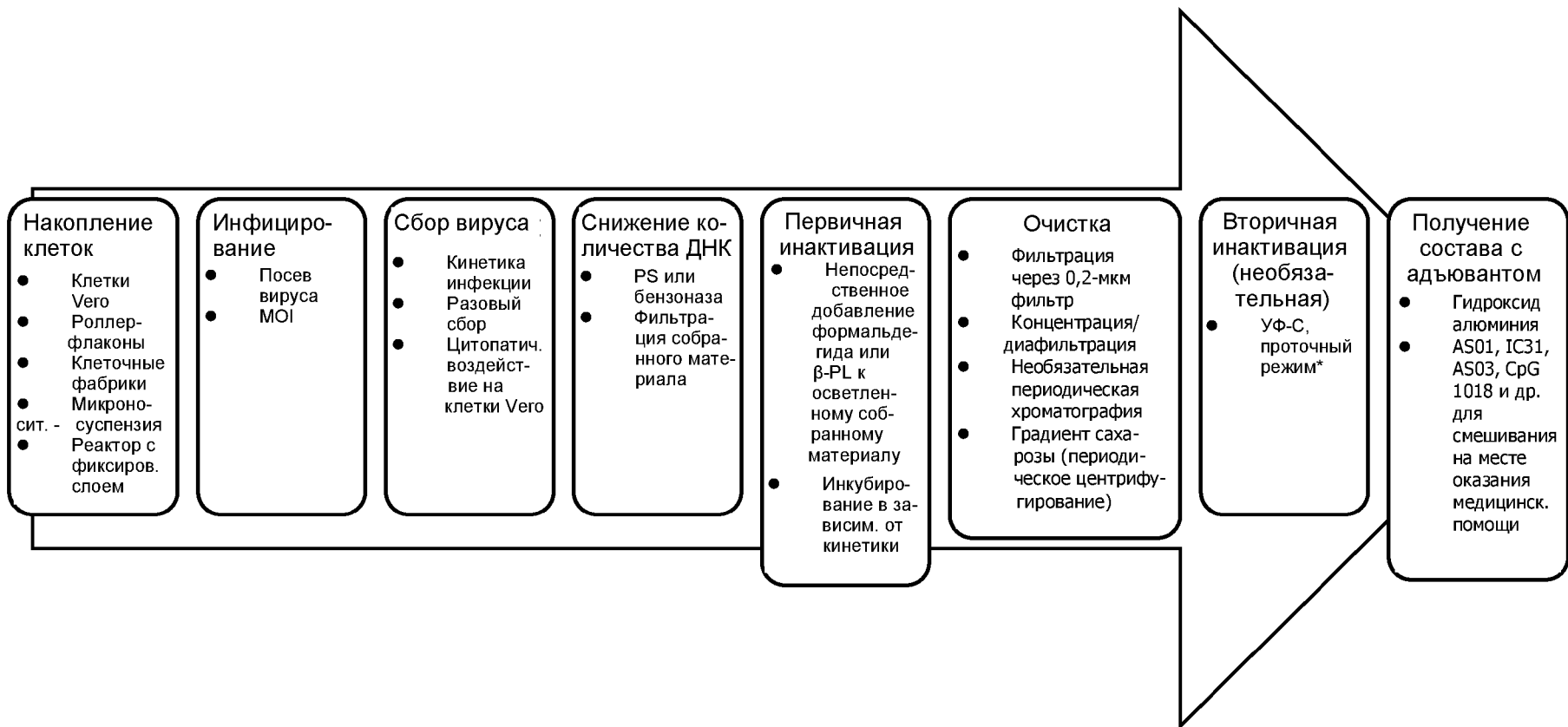
примерно от 0,125 до 6,25 мкг, предпочтительно примерно от 0,25 до 2,5 мкг S-белка, согласно оценке посредством твердофазного ИФА.

- 5 34. Способ по п. 30, характеризующийся тем, что вторую дозу вакцины против SARS-CoV-2 вводят через примерно 7 дней, примерно 14 дней, примерно 21 день или примерно 28 дней после первой дозы вакцины против SARS-CoV-2, причем вторая доза вакцины предпочтительно представляет собой тот же состав, что и первая.
35. Способ по любому из пп. 35-40, характеризующийся тем, что указанное введение приводит к продукции нейтрализующих антител против SARS-CoV-2.
36. Способ получения вакцины против SARS-CoV-2, включающий:
- 10 (a) получение нативных частиц SARS-CoV-2,
- (b) инактивацию нативных частиц SARS-CoV-2 с получением инаktivированных частиц SARS-CoV-2;
- (c) включение инаktivированных частиц SARS-CoV-2 в вакцинную композицию;
- 15 причем нативная конформация поверхности частицы SARS-CoV-2 сохраняется на этапе инаktivации, так что указанная вакцина способна приводить к образованию нейтрализующих антител против нативных частиц SARS-CoV-2 у субъекта-человека.
37. Способ по п. 36, характеризующийся тем, что вакцинная композиция содержит гидроксид алюминия.
38. Способ по п. 37, характеризующийся тем, что вакцина против SARS-CoV-2, содержащая гидроксид алюминия, содержит менее 1,25 миллиардных долей Cu.
- 20 39. Способ по любому из пп. 36-38, характеризующийся тем, что мишенью этапа инаktivации преимущественно является РНК вируса в частице SARS-CoV-2.
40. Способ по п. 36 или 39, характеризующийся тем, что этап инаktivации 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.
- 25 41. Способ по любому из пп. 36, 39 или 40, характеризующийся тем, что этап инаktivации включает обработку нативных частиц SARS-CoV-2 бета-пропиолактоном.

42. Способ по п. 41, 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 примерно 0,1 масс. %.
- 5 43. Способ по п. 41 или 42, 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 или по меньшей мере на 4 дня.
44. Способ по любому из пп. 36 или 39-43, характеризующийся тем, что этап инактивации выполняют при температуре от примерно 0°C до примерно 25°C, предпочтительно примерно 4°C или примерно 22°C.
- 10 45. Способ по любому из пп. 36 или 39-44, характеризующийся тем, что этап инактивации включает обработку нативных частиц SARS-CoV-2 ультрафиолетовым (УФ) излучением.
46. Способ по любому из пп. 36 или 39-45, характеризующийся тем, что этап (а) включает один или более из следующих этапов:
- 15 (i) пересев SARS-CoV-2 на клетках Vero, за счет чего получают культуральную среду, содержащую SARS-CoV-2;
- (ii) сбор культуральной среды с этапа (i);
- (iii) осаждение собранной культуральной среды с этапа (ii), за счет чего получают нативные частицы SARS-CoV-2 в надосадочной жидкости.
- 20 47. Способ по п. 46, дополнительно включающий концентрирование культуральной среды с этапа (ii), перед этапом (iii).
48. Способ по п. 46 или 47, характеризующийся тем, что осаждение (iii) включает приведение культуральной среды с этапа (ii) в контакт с протаминсульфатом или бензоназой.
49. Способ по любому из пп. 36 или 39-48, дополнительно включающий диализ инактивированных частиц SARS-CoV-2, за счет чего получают диализированный SARS-CoV-2.
- 25 50. Способ по п. 49, дополнительно включающий фильтрацию диализированного SARS-CoV-2.

51. Способ по любому из пп. 36 или 39-50, 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.
52. Способ по п. 51, характеризующийся тем, что этап инактивации выполняют в гибком пакете-биореакторе.
53. Способ по п. 51 или 52, характеризующийся тем, что этап инактивации включает пять или менее переворачиваний контейнера во время инактивации.
54. 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.
55. Способ по любому из пп. 36 или 39-54, дополнительно включающий очистку инактивированных частиц SARS-CoV-2 одним или более способами, выбранными из (i) периодической хроматографии и/или (ii) центрифугирования в градиенте плотности сахарозы.
56. Способ по любому из пп. 36 или 39-55, характеризующийся тем, что этап (с) включает объединение инактивированных частиц SARS-CoV-2 с адьювантом.
57. Способ по п. 56, характеризующийся тем, что указанный адьювант содержит адьювант, направляющий ответ Th1.
58. Способ по п. 56 или 57, характеризующийся тем, что адьювант содержит 3-О-дезацил-4'-монофосфориллипид А (MPL), сапонин QS-21, CpG-содержащий олигодезоксинуклеотид (CpG ODN), сквален, DL- α -токоферол и/или имиквимод.
59. Вакцина против SARS-CoV-2, которая получена или может быть получена способом по любому из пп. 36 или 39-58.

60. Применение вакцины против SARS-CoV-2 по любому из пп. 1-34 или 59 для лечения или предотвращения инфекции SARS-CoV-2 у субъекта.
- 5 61. Фармацевтическая композиция для применения в предотвращении или лечении инфекции SARS-CoV-2 у субъекта, причем указанная фармацевтическая композиция представляет собой инактивированную вакцину против SARS-CoV-2 по любому из пп. 1-28 или 59, необязательно в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами и/или адъювантами.
62. Вакцина против SARS-CoV-2 по любому из пп. 1-28 или 59 для применения в качестве лекарственного средства.
- 10 63. Вакцина, способ, применение или фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, характеризующиеся 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.
- 15 64. Вакцина, способ, применение или фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов для применения в предотвращении 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/human2020/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	MT253707	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

Изолят	Номер доступа в GenBank**			Местоположение
	Геном	полипротеинorf1ab	S-белок	
Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2, изолят SARS-CoV-2/hu-man/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. Бразильская линия P1	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-USAF-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	полипротеинorf1ab	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 В 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 В 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 В 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 В 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 В 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 В 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 В 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 В 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 В 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 В 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-UHNL-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)

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)

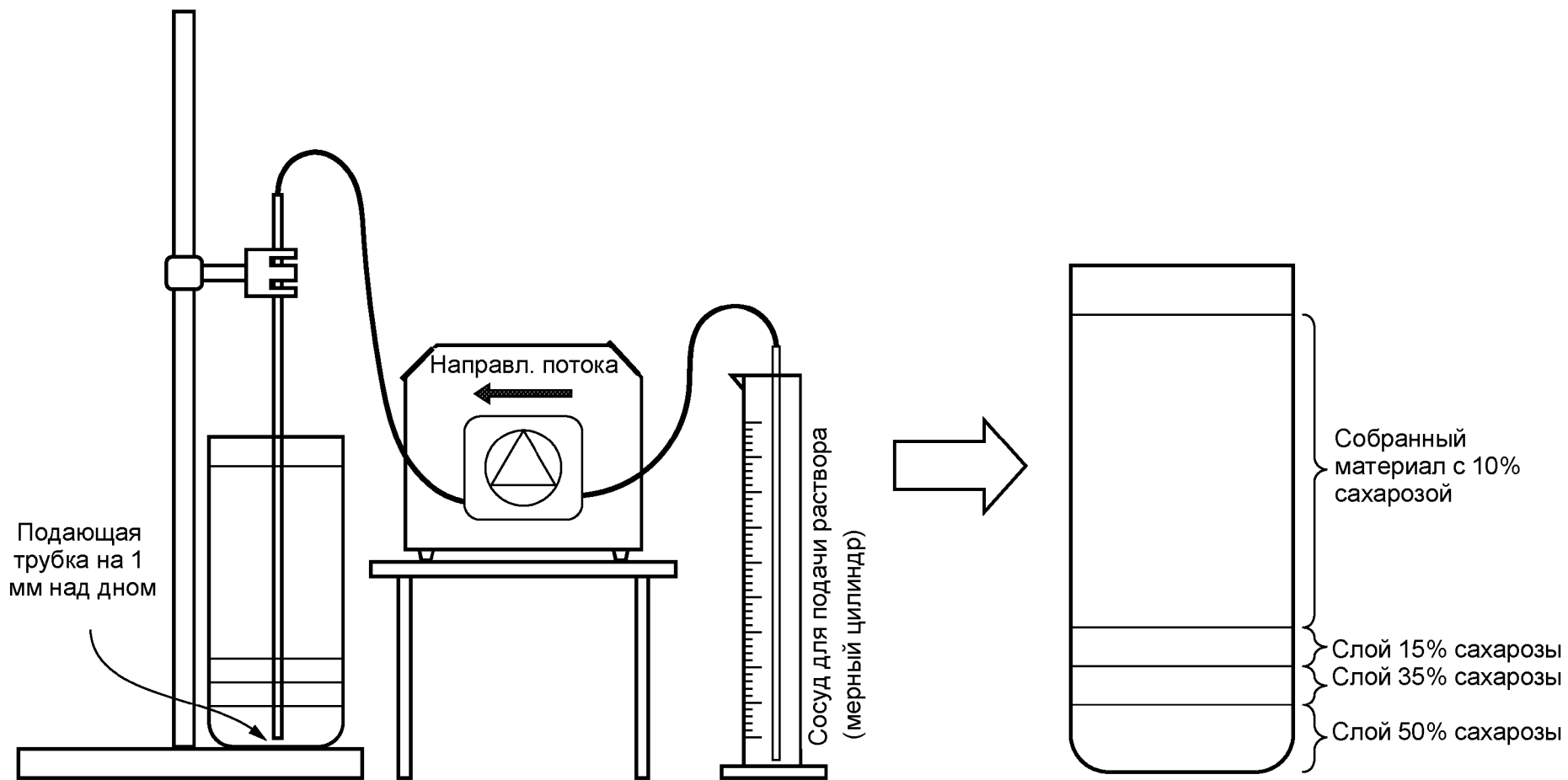
Изолят	Номер доступа в GenBank**			Местоположение
	Геном	полипротеинorf1ab	S-белок	
Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2, изолят SARS-CoV-2/human/USA/N-MDOH-2021013232/2021, полный геном. [Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2 (SARS-CoV-2)]. Калифорнийская линия В.1.427	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)

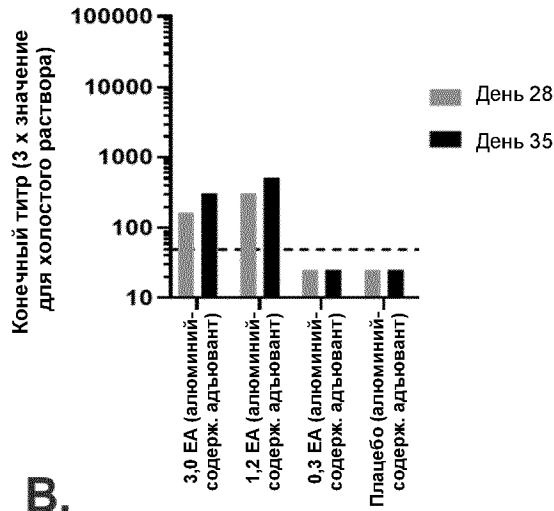
ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ



ФИГ. 3

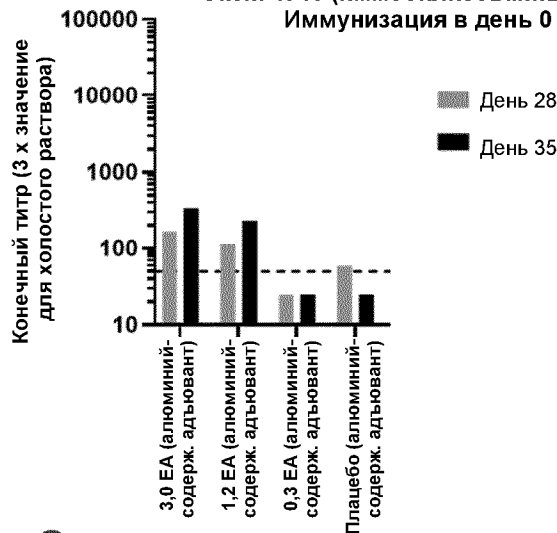
Эксп. 4743 (иммобилизованный антиген: S1)
Иммунизация в день 0 и день 21

A.



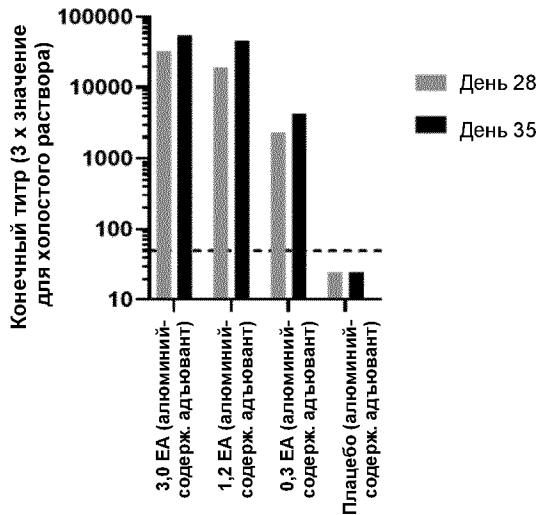
B.

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



C.

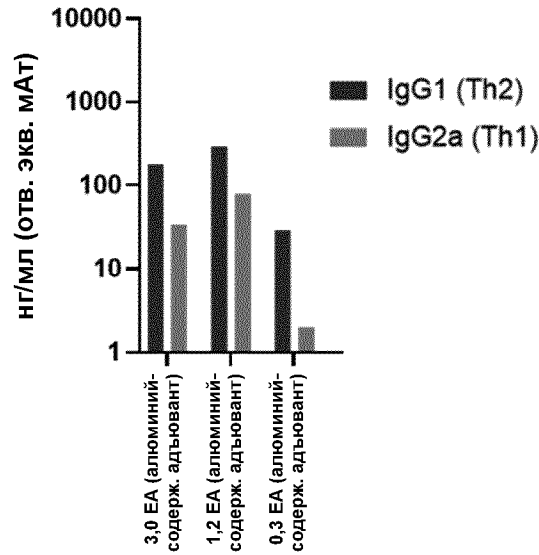
Эксп. 4743 (иммобилизованный антиген: N)
Иммунизация в день 0 и день 21



ФИГ. 4

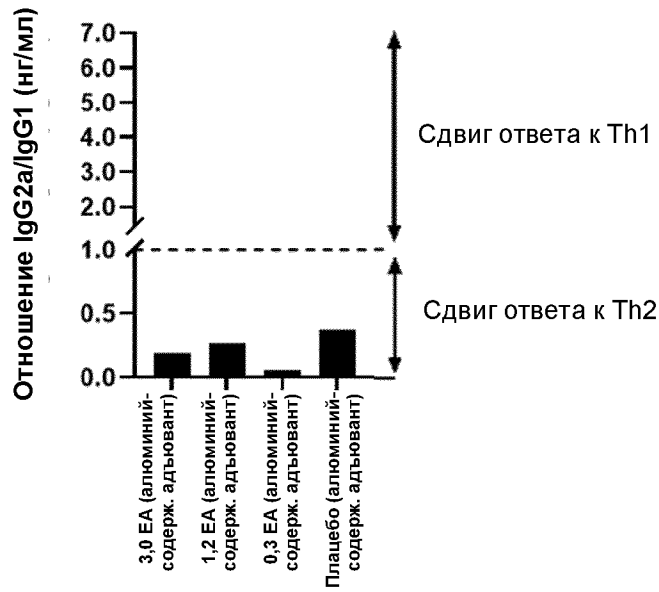
ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

А. Эксп. 4743 подкласс - твердофазный ИФА

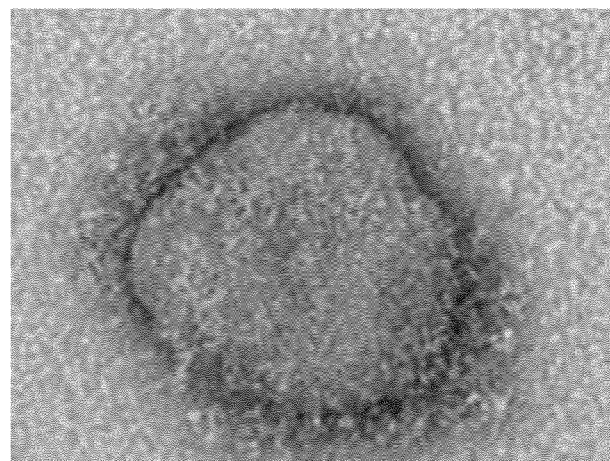
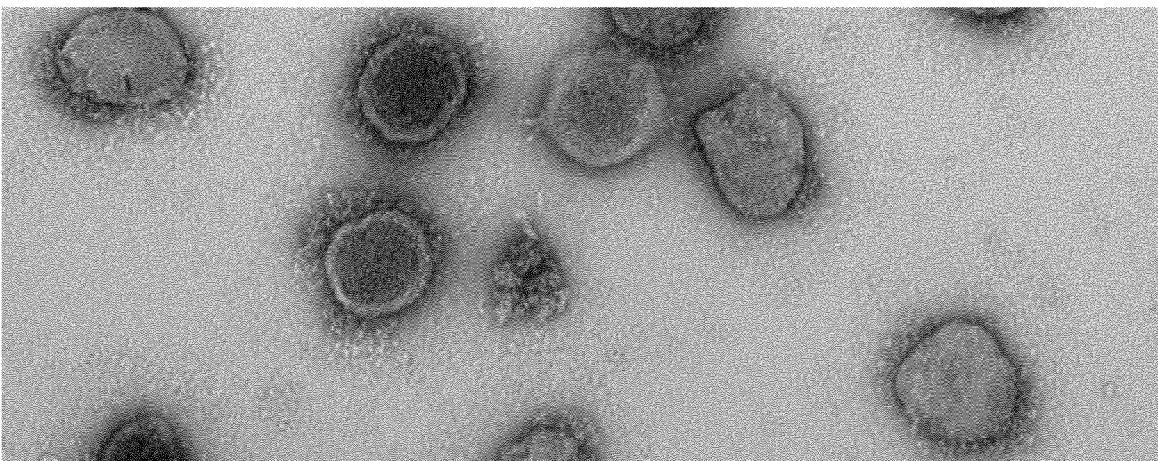
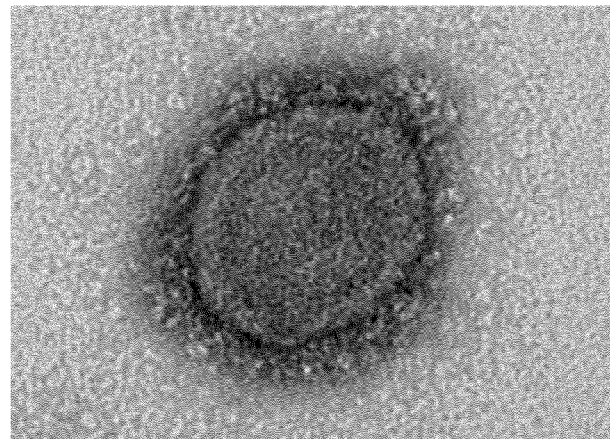
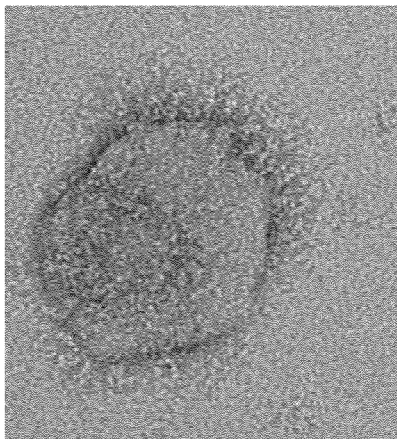
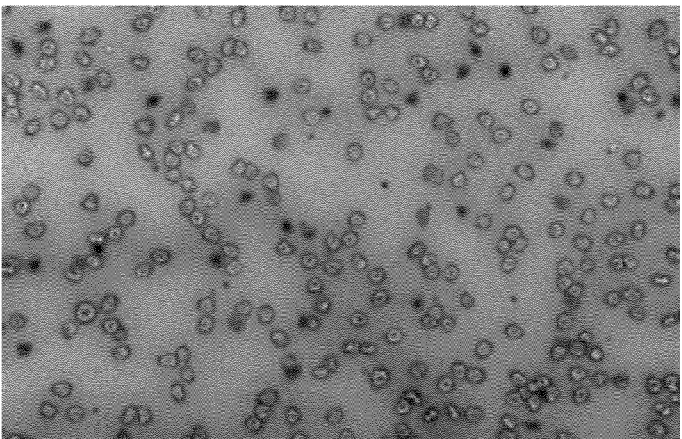


В.

Эксп. 4743 - ответ Th1/Th2

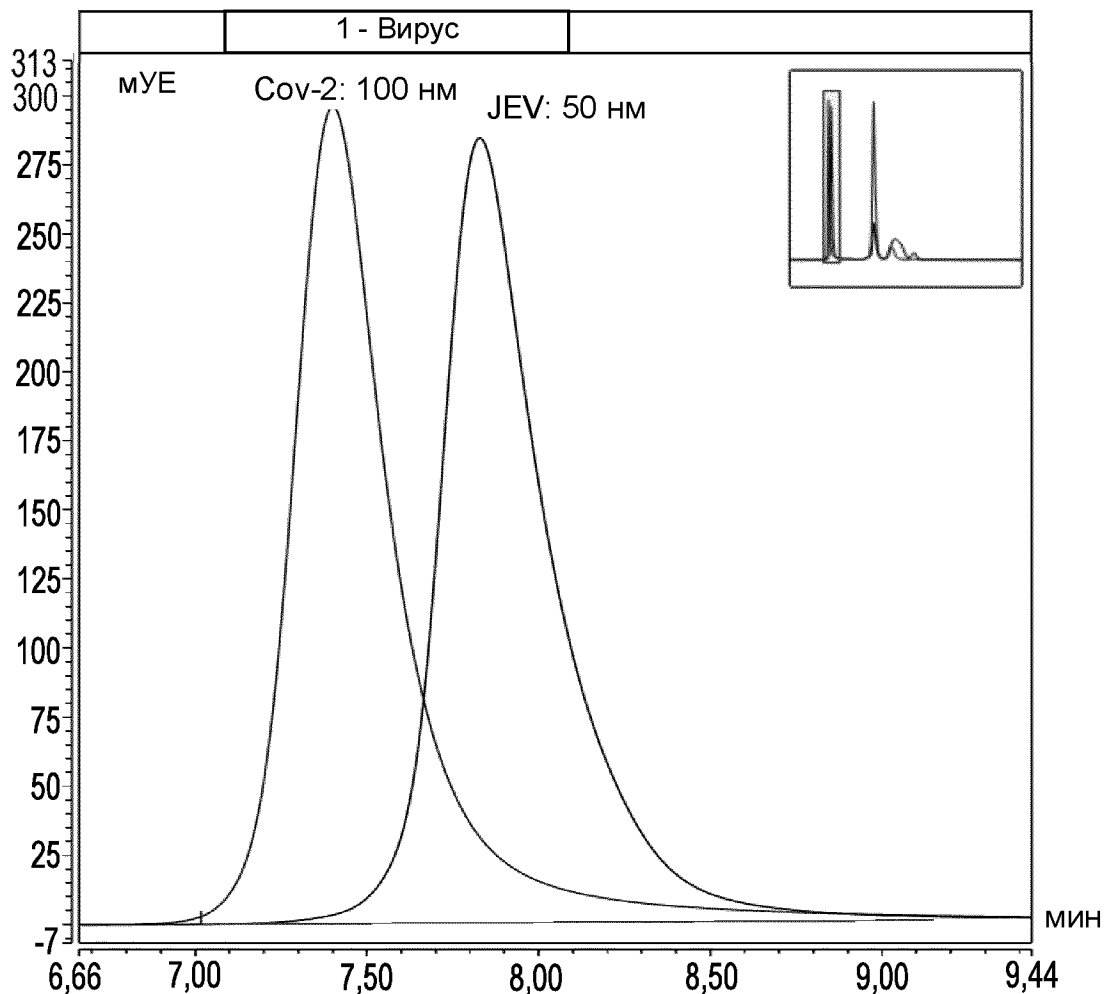


ФИГ. 5



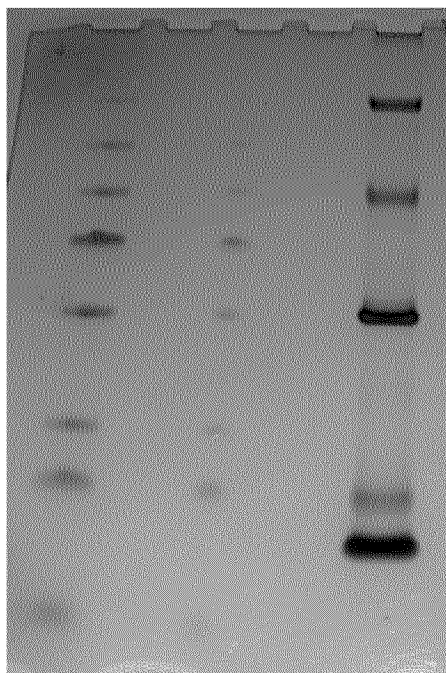
ФИГ. 6

Эксклюзионная ВЭЖХ



Действующее вещество SARS-CoV-2

Действующее вещество JEV

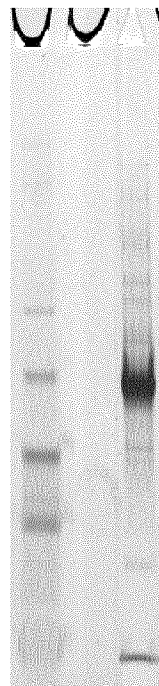


Полноразмерный белок шипов

(s) Субъединицы белка шипов

Нуклеопротеин (N)

Белок мембраны (M)



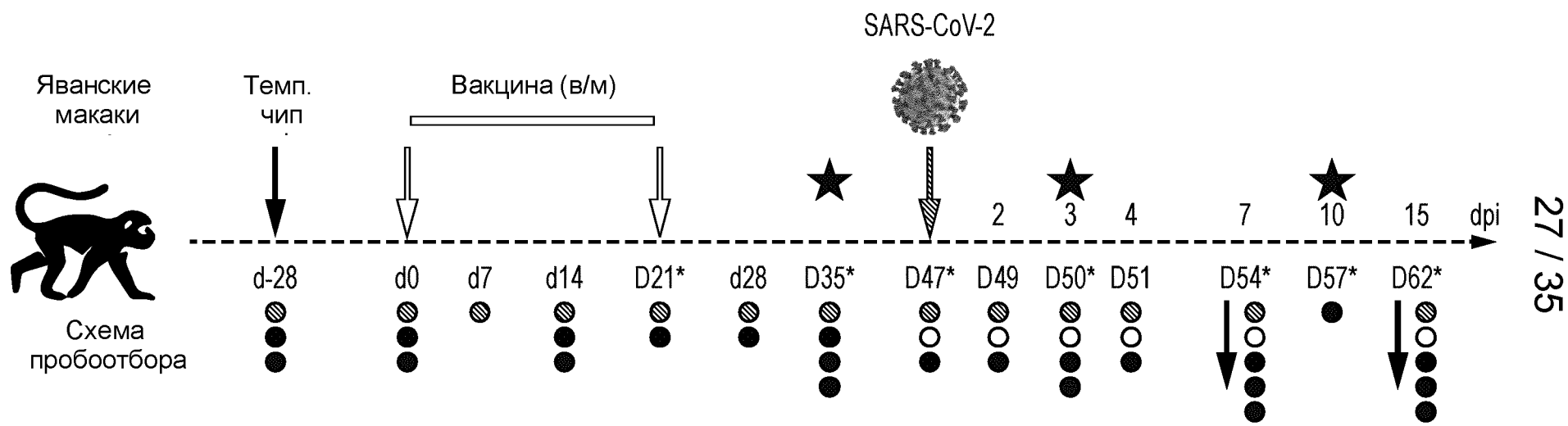
Белок оболочки (E)

Белок капсида (C)

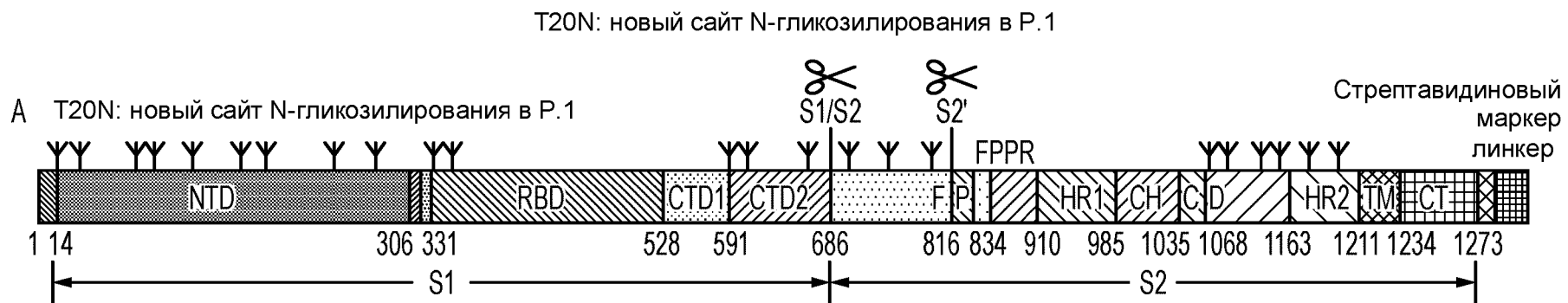
Белок мембраны (M)

ФИГ. 7

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ



ФИГ. 8



ФИГ. 9

				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. 9 (продолжение)

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

				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. 9 (продолжение)

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

				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. 9 (продолжение)

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

				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	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. 9 (продолжение)

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

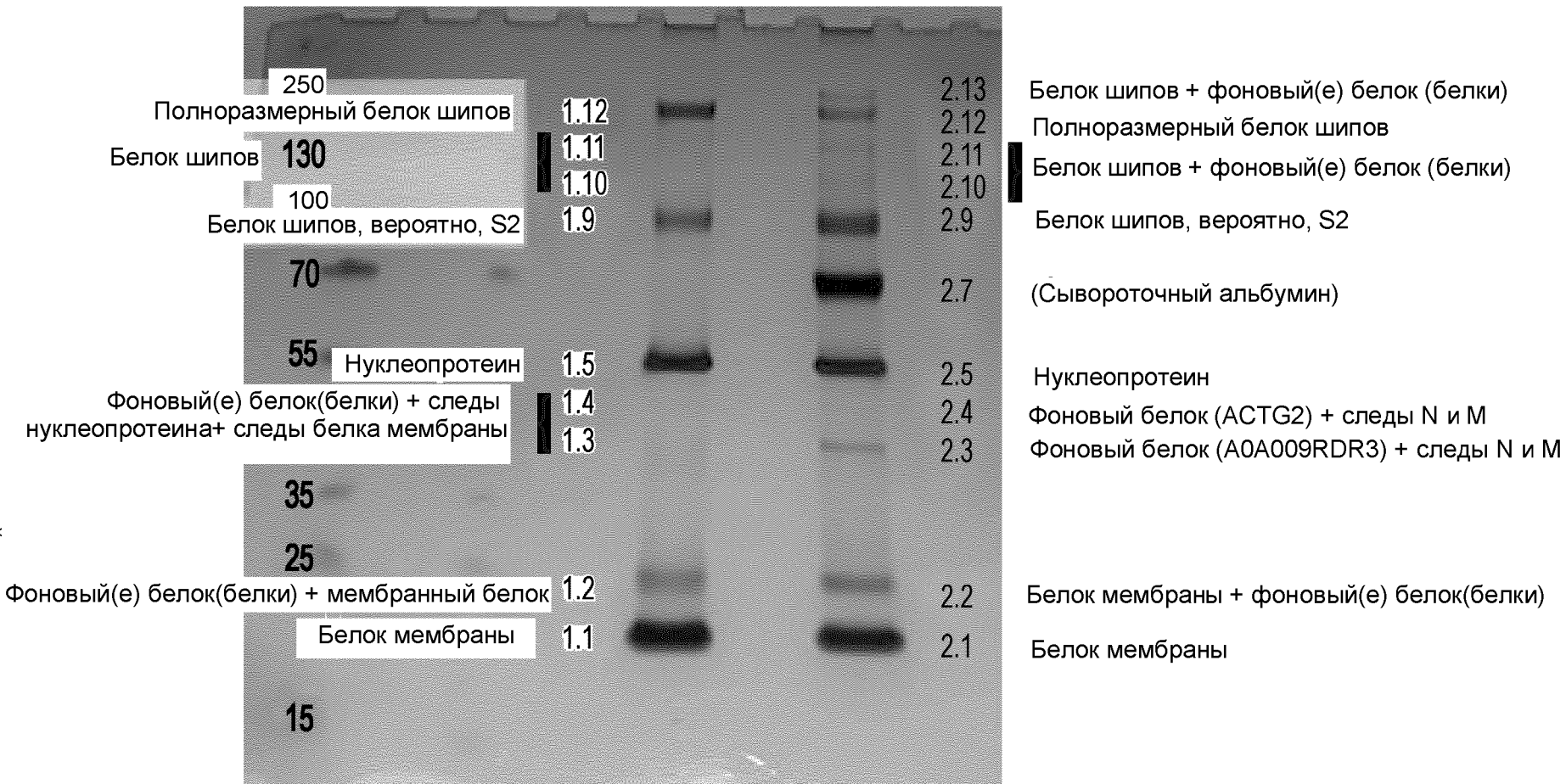
				Всего	Кластер						
				33	13	4	10	2	1	3	
В.1.1.7	В.1.351	Р.1	Домен	Вес	A	B	C	D	E	N	Эталон. АК
			S-RBD	16	13	0	3	0	0	0	N487
			S-RBD	2	0	0	2	0	0	0	C488
			S-RBD	17	12	0	4	1	0	0	Y489
			S-RBD	8	1	0	6	1	0	0	F490
			S-RBD	3	0	0	2	1	0	0	L492
			S-RBD	15	10	0	4	1	0	0	Q493
			S-RBD	10	4	0	5	1	0	0	S494
			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. 9 (продолжение)



ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ























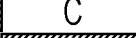






Образец 1 Образец 2



ФИГ. 10

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

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) ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ	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

35 / 35

ФИГ. 11