(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 116348132 A
(43)申请公布日 2023.06.27

(21)申请号 202180059838.6

(22)申请日 2021.05.17

(30)优先权数据
63/026,127 2020.05.17 US
63/044,033 2020.06.25 US
63/113,810 2020.11.13 US
63/161,371 2021.03.15 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2023.01.17

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2021/032821 2021.05.17

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2021/236550 EN 2021.11.25

(71)申请人 希望之城
地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 唐·J·戴蒙德 费利克斯·乌索 弗拉维亚·奇乌佩西

(74)专利代理机构 北京商专永信知识产权代理事务所(普通合伙) 11400
专利代理师 邬玥 方挺

(51)Int.Cl.
A61K 39/12(2006.01)

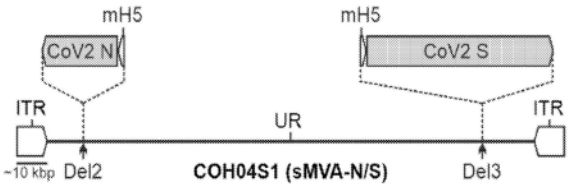
权利要求书3页 说明书58页 附图211页

(54)发明名称

基于合成的被修饰的痘苗安卡拉(SMVA)的冠状病毒疫苗

(57)摘要

公开了用于预防或治疗冠状病毒感染的基于合成的被修饰的痘苗安卡拉(MVA)的疫苗和生产该疫苗的方法。具体而言,本公开提供了一种疫苗组合物,其包括:(i)包含MVA的整个基因组的单个合成DNA片段或两个或更多个合成DNA片段,和(ii)编码一个或多个冠状病毒抗原,亚单位,或其片段的一个或多个DNA序列,插入到所述MVA的一个或多个插入位点中以预防或治疗冠状病毒感染。



CN 116348132 A

1.一种用于预防或治疗受试者冠状病毒感染的疫苗组合物,包括:

(i)包含MVA的整个基因组的单个合成DNA片段,或各自包含所述MVA的基因组的部分序列的两个或更多个合成DNA片段,使得所述两个或更多个DNA片段在共转染后转移到宿主细胞中时顺序组装并包含所述MVA基因组的全长序列,和

(ii)编码一个或多个冠状病毒抗原,亚单位,或其片段的一个或多个DNA序列,插入到所述MVA的一个或多个插入位点中,其中所述抗原在所述一个或多个MVA DNA片段转染后于所述宿主细胞中表达。

2.根据权利要求1所述的疫苗组合物,其中,所述抗原,亚单位,或其片段的DNA序列经密码子优化以在所述宿主细胞或痘苗病毒中表达。

3.根据权利要求1或权利要求2所述的疫苗组合物,其中,所述一个或多个DNA片段进一步包含编码所述冠状病毒抗原,亚单位,或其片段的DNA序列上游的病毒启动子,编码所述冠状病毒抗原,亚单位,或其片段的DNA序列下游的转录终止信号,或两者。

4.根据权利要求3所述的疫苗组合物,其中,所述启动子包含mH5启动子,p7.5启动子,或任何其他合适的天然或合成的痘苗或痘病毒启动子。

5.根据权利要求1-4中任一项所述的疫苗组合物,其中,编码所述抗原,亚单位,或其片段的所述DNA序列被插入到一个或多个MVA插入位点中,如基因间区域,非必需基因和区域,和缺失位点。

6.根据权利要求1-5中任一项所述的疫苗组合物,其中,所述一个或多个冠状病毒抗原包括刺突(S)蛋白,核衣壳(N)蛋白,膜(M)蛋白,和包膜(E)蛋白,木瓜样蛋白酶,ORF1A,3CL蛋白酶,ORF1B,内切核糖核酸酶,基质,解旋酶,蛋白质1a,蛋白质1b,或其免疫原性片段。

7.根据权利要求6所述的疫苗组合物,其中,所述一个或多个冠状病毒抗原包含SARS-CoV-2刺突(S)蛋白,SARS-CoV-2核衣壳(N)蛋白,或两者。

8.根据权利要求6或7所述的疫苗组合物,其中,所述S蛋白或所述N蛋白是完全成熟的或完全糖基化的。

9.根据权利要求6-8中任一项所述的疫苗组合物,其中,所述被表达的S蛋白被修饰以包含选自F817P,A892P,A899P,A942P,K986P,V987P,和RRAR682-685GSAS的一个或多个突变。

10.根据权利要求7-9中任一项所述的疫苗组合物,其中,所述S蛋白包含在N-末端处的信号肽,或在C-末端处的跨膜结构域或细胞质结构域。

11.根据权利要求7-10中任一项所述的疫苗组合物,其中,所述S蛋白的C-末端处的19个氨基酸残基缺失。

12.根据权利要求7-11中任一项所述的疫苗组合物,其中,编码所述S蛋白或所述N蛋白的序列通过沉默密码子改变进行密码子优化以避免连续顺序的4个或更多个相同核苷酸。

13.根据权利要求7-12中任一项所述的疫苗组合物,其中,所述S蛋白包含选自由以下组成的组的一个或多个突变:S13I,L18F,T19R,T20N,R21T,P26S,69和70位处组氨酸和缬氨酸缺失,K77T,D80A,T95I,D138Y,G142D,144位处酪氨酸缺失,W152C,E154K,氨基酸156和157位处谷氨酸和苯丙氨酸缺失,R158G,R190S,D215G,Q218H,242-244位处亮氨酸,丙氨酸,和亮氨酸缺失,R246I,K417N,K417T,N439K,L452R,Y453F,S477N,T478K,E484K,E484Q,S494P,N501Y,S520S,A570D,D614G,H655Y,P681H,P681R,RRAR682-685GSAS,A701V,T716I,

D950N,S982A,K986P,V987P,T1027I,Q1071H,H1101D,D1118H,和V1176F。

14.根据权利要求1-13中任一项所述的疫苗组合物,其中,所述一个或多个抗原包含该S蛋白的S1结构域,S2结构域,或受体结合结构域(RBD)。

15.根据权利要求14所述的疫苗组合物,其中,所述S1结构域,所述S2结构域,或所述RBD包含在N-末端处的信号肽,或在C-末端处的跨膜结构域或细胞质结构域。

16.根据权利要求14所述的疫苗组合物,其中,所述S1结构域包含所述S蛋白N-末端的698,685,680,或更少的氨基酸残基。

17.根据权利要求14所述的疫苗组合物,其中,所述RBD包含所述S蛋白的氨基酸残基331至524或319至541。

18.根据权利要求14所述的疫苗组合物,其中,所述一个或多个抗原包含至少两个来自不同SARS-CoV-2株的RBD。

19.根据权利要求17所述的疫苗组合物,其中,所述至少两个RBD通过一个或多个GS接头连接。

20.根据权利要求7-19中任一项所述的疫苗组合物,其中,所述N蛋白包含选自D3L,P80R,S235F,R203K,R203M,G204R,T205I,和D377Y的一个或多个突变。

21.根据权利要求1-20中任一项所述的疫苗组合物,还包含药学上可接受的载体,佐剂,添加剂,或其组合。

22.一种预防受试者的冠状病毒感染的方法,包括向所述受试者施用预防或治疗有效量的权利要求1-21中任一项所述的疫苗组合物。

23.根据权利要求22所述的方法,其中,所述受试者处于感染冠状病毒的风险。

24.根据权利要求23所述的方法,其中,所述冠状病毒包括β冠状病毒。

25.根据权利要求24所述的方法,其中,所述β冠状病毒包括MERS-CoV,SARS-CoV和SARS-CoV2,229E,NL63,OC43,和HKU1。

26.根据权利要求22-25中任一项所述的方法,其中,所述受试者处于感染SARS-CoV-2或其变体的风险。

27.一种在受试者中引发免疫反应的方法,包括向所述受试者施用预防或治疗有效量的权利要求1-21中任一项所述的疫苗组合物。

28.根据权利要求27所述的方法,其中,所述受试者处于感染冠状病毒的风险。

29.根据权利要求28所述的方法,其中,所述冠状病毒包括β冠状病毒。

30.根据权利要求29所述的方法,其中,所述β冠状病毒包括MERS-CoV,SARS-CoV和SARS-CoV2,229E,NL63,OC43,和HKU1。

31.根据权利要求27-30中任一项所述的方法,其中,所述受试者处于感染SARS-CoV-2或其变体的风险。

32.一种产生重组MVA载体的方法,包括将一个或多个DNA片段转染到宿主细胞中,其中,所述一个或多个DNA片段包含MVA物种的整个基因组DNA序列,使得所述MVA病毒在所述宿主细胞中重构,并且其中,所述一个或多个DNA片段还包含编码一个或多个抗原,亚单位,或其片段的一个或多个DNA序列。

33.根据权利要求32所述的方法,其中,所述编码一个或多个抗原,亚单位,或其片段的一个或多个DNA序列被插入到MVA序列的一个或多个插入位点中。

34.根据权利要求32或权利要求33所述的方法,还包括在转染所述一个或多个DNA片段之前,期间,或之后用辅助病毒感染所述宿主细胞以启动所述一个或多个DNA片段的转录。

35.根据权利要求34所述的方法,其中,所述辅助病毒是禽痘病毒(FPV)。

36.根据权利要求32-35中任一项所述的方法,其中,所述一个或多个DNA片段在转染之前被环化或以环状形式转染到所述宿主细胞中。

37.根据权利要求32-36中任一项所述的方法,其中,将所述一个或多个DNA片段克隆到质粒或细菌人工染色体(BAC)载体中。

38.根据权利要求32-37中任一项所述的方法,其中,所述一个或多个抗原包括刺突(S)蛋白,核衣壳(N)蛋白,膜(M)蛋白,包膜(E)蛋白,木瓜样蛋白酶,ORF1A,3CL蛋白酶,ORF1B,内切核糖核酸酶,基质,解旋酶,或其免疫原性片段。

39.根据权利要求32-38中任一项所述的方法,其中,所述一个或多个抗原包括S蛋白,其变体,其亚单位,或其片段,N蛋白,其变体,其亚单位,或其片段,或两者。

40.根据权利要求39所述的方法,其中,所述S蛋白或所述N蛋白为预融合形式,稳定的,或突变的。

41.根据权利要求38-40中任一项所述的方法,其中,所述S蛋白或所述N蛋白是完全成熟的或完全糖基化的。

基于合成的被修饰的痘苗安卡拉(SMVA)的冠状病毒疫苗

[0001] 优先权声明

[0002] 本申请要求于2020年5月17日提交的美国临时专利申请号63/026,127,于2020年6月25日提交的美国临时专利申请号63/044,033,于2020年11月13日提交的美国临时专利申请号63/113,810,和于2021年3月15日提交的美国临时专利申请号63/161,371的优先权,其内容通过引用整体并入本文。

背景技术

[0003] 被修饰的痘苗安卡拉(MVA)是一种高度减毒的正痘病毒,自其亲本株绒毛膜尿囊痘苗安卡拉(CVA)在鸡胚成纤维细胞(CEF)上通过570次传代衍生而来。由于减毒过程,MVA获得了六个主要的基因组缺失(Del1-6)以及多个较短的缺失,插入,和点突变,导致基因片段化,截断,短内部缺失,和氨基酸替换。MVA严重限制了宿主细胞的嗜性(tropism),仅允许在禽类细胞中进行生产性组装,例如,CEF和幼仓鼠肾(BHK)细胞,而在人和大多数其他哺乳动物细胞中,MVA组装由于病毒组装的后期阻滞而失败。虽然为非病原和高度减毒,但MVA仍保持出色的免疫原性,如多个动物模型和人所示。在根除天花运动的后期阶段,MVA被用作德国120,000多人的基于具有复制能力的痘苗的疫苗的启动载体,并且没有报告任何不良事件。在过去的几十年中,MVA已被开发为一种独立的(stand-alone)天花疫苗,目前美国(US)政府正在寻求将其作为更安全的替代物以代替已有的基于痘苗的疫苗库存,作为天花爆发的预防对策。FDA于2019年9月24日批准了商品名为Jynneos(巴伐利亚北欧)的MVA以预防天花和猴痘。此前,使用商品名Imvamune的相似MVA疫苗在欧洲被批准为天花疫苗。我们所知的几乎所有目前使用MVA载体或其衍生物的组织均由学术,商业,或政府实体许可或拥有,这大大限制了它们用于商业开发基于MVA的疫苗载体。

[0004] 冠状病毒是一大类有包膜的,正义单链RNA病毒,可以感染人并造成严重感染甚至大流行。这种高度感染性的冠状病毒包括,例如,MERS-CoV,SARS-CoV,和SARS-CoV-2。自近期爆发新型严重急性呼吸综合征冠状病毒-2(SARS-CoV-2,也称为Covid-19或nCoV-2019)(PMC7095418,PMC7092803)以来,该病毒已传播到200多个国家,导致全世界有超过300万人死亡。尽管已经以前所未有的速度开发出几种有效的SARS-CoV-2疫苗并获准紧急使用,但额外的疫苗可以有助于建立针对SARS-CoV-2及其许多新出现的变体的长期和交叉反应性免疫力。因此,本公开提供使用合成MVA平台的疫苗以满足该领域的迫切需要。

发明内容

[0005] 在一个方面,本文公开了一种用于预防或治疗受试者的病毒感染如冠状病毒感染的疫苗组合物,其包含:(i)包含MVA的整个基因组的单个DNA片段,或各自包含该MVA的基因组的部分序列的两个或更多个DNA片段,使得该两个或更多个DNA片段在共转染后于宿主细胞中表达时顺序组装并包含该MVA基因组的全长序列,和(ii)编码一个或多个人冠状病毒抗原,亚单位,或其片段的一个或多个DNA序列插入到MVA的一个或多个插入位点中,其中该抗原,亚单位,或其片段在该一个或多个DNA片段转染后于该宿主细胞中表达。在某些实施

例中，该抗原，亚单位，或其片段的DNA序列经过密码子优化以在该宿主细胞或痘苗病毒中表达。在某些实施例中，该一个或多个人冠状病毒抗原包括刺突(S)蛋白，核衣壳(N)蛋白，膜(M)蛋白，和包膜(E)蛋白，木瓜样蛋白酶，ORF1A，3CL蛋白酶，ORF1B，内切核糖核酸酶，基质，解旋酶，或其免疫原性片段。结构或非结构(1a，1b)蛋白的其他冠状病毒抗原也可以包括在内。在某些实施例中，该一个或多个人冠状病毒抗原包括SARS-CoV-2S蛋白，N蛋白，或两者。在某些实施例中，该一个或多个抗原包括该S蛋白的亚单位，如S1和S2结构域，或该S蛋白的受体结合结构域(RBD)。在某些实施例中，该一个或多个抗原包括预融合形式的该S蛋白或N蛋白或突变的S蛋白或N蛋白。例如，可以稳定该SARS-CoV-2S蛋白的预融合形式或者可以通过包含突变的弗林蛋白酶切割位点使该SARS-CoV-2S蛋白进一步稳定，从而使氨基酸残基682-685RRAR突变为GSAS。在另一个示例中，该SARS-CoV-2S蛋白的赖氨酸986和缬氨酸987被脯氨酸取代(2P)。额外的脯氨酸取代包括F817P，A892P，A899P，和A942P。相似的弗林蛋白酶切割位点突变和脯氨酸取代可以被包含在其他冠状病毒S蛋白中的相应氨基酸位置处以表达未被切割和/或2P预融合稳定的蛋白形式。在某些实施例中，该S蛋白包含选自由以下组成的组的一个或多个突变：S13I，L18F，T19R，T20N，R21T，P26S，69和70位处组氨酸和缬氨酸缺失，K77T，D80A，T95I，D138Y，G142D，144位处酪氨酸缺失，W152C，E154K，氨基酸156和157位处谷氨酸和苯丙氨酸缺失(Del156-157)，R158G，R190S，D215G，Q218H，242-244位处亮氨酸，丙氨酸，和亮氨酸缺失，R246I，K417N，K417T，N439K，L452R，Y453F，S477N，T478K，E484K，E484Q，S494P，N501Y，S520S，A570D，D614G，H655Y，P681H，P681R，RRAR682-685GSAS，A701V，T716I，D950N，S982A，K986P，V987P，T1027I，Q1071H，H1101D，D1118H，和V1176F。在某些实施例中，该N蛋白包含选自由以下组成的组的一个或多个突变：D3L，P80R，S235F，R203K，R203M，G204R，T205I，和D377Y。在某些实施例中，该S蛋白和该N蛋白是完全成熟的或完全糖基化的。在某些实施例中，该S和N蛋白被插入到一个或多个MVA插入位点中。在某些实施例中，该一个或多个抗原包含至少两个来自SARS-CoV-2的不同变体的RBD，其可以通过一个或多个GS接头连接，并且各自可以包含在N-末端处的信号肽，或在C-末端处的跨膜结构域或细胞质结构域。在某些实施例中，该一个或多个DNA片段还包含在编码该人冠状病毒抗原，亚单位，或其片段的DNA序列上游的病毒启动子，在编码该人冠状病毒抗原，亚单位，或其片段的DNA序列下游的转录终止信号，或两者。在某些实施例中，该启动子序列包括mH5和p7.5启动子，或任何其他合适的天然或合成的痘苗或痘病毒启动子。在某些实施例中，编码该抗原，亚单位，或其片段的该DNA序列被插入到一个或多个MVA插入位点中，如基因间区域，非必需基因和区域，和缺失位点。在某些实施例中，该疫苗组合物还包含药学上可接受的载体，佐剂，添加剂，或其组合。在某些实施例中，该受试者感染或处于感染冠状病毒如β冠状病毒的风险，包括MERS-CoV，SARS-CoV和SARS-CoV2，229E，NL63，OC43，HKU1，和其他α，β，γ，和δ冠状病毒。在某些实施例中，该受试者感染或处于感染SARS-CoV-2的风险。

[0006] 在另一个方面，本文公开了一种预防或治疗受试者的病毒感染的方法，包括向该受试者施用预防或治疗有效量的疫苗组合物，其中该疫苗包含：(i)包含MVA的整个基因组的单个DNA片段，或各自包含该MVA的基因组的部分序列的两个或更多个DNA片段，使得该两个或更多个DNA片段在共转染后于宿主细胞中表达时顺序组装并包含该MVA基因组的全长序列，和(ii)编码一个或多个人冠状病毒抗原，亚单位，或其片段的一个或多个DNA序列插入到MVA的一个或多个插入位点中，其中该抗原，亚单位，或其片段在该一个或多个DNA片段

转染后于该宿主细胞中表达。在某些实施例中，该抗原，亚单位，或其片段的DNA序列经过密码子优化以在该宿主细胞或痘苗病毒中表达。在某些实施例中，该一个或多个人冠状病毒抗原包括刺突(S)蛋白，核衣壳(N)蛋白，膜(M)蛋白，和包膜(E)蛋白，木瓜样蛋白酶，ORF1A，3CL蛋白酶，ORF1B，内切核糖核酸酶，基质，解旋酶，或其免疫原性片段。结构或非结构(1a，1b)蛋白的其他冠状病毒抗原也可以包括在内。在某些实施例中，该一个或多个人冠状病毒抗原包括SARS-CoV-2S蛋白，N蛋白，或两者。在某些实施例中，该一个或多个抗原包括该S蛋白的亚单位，如S1和S2结构域，或该S蛋白的受体结合结构域(RBD)。在某些实施例中，该一个或多个抗原包括预融合形式的该S蛋白和突变的S蛋白。例如，可以稳定该SARS-CoV-2S蛋白的预融合形式或者可以通过包含突变的弗林蛋白酶切割位点使该SARS-CoV-2S蛋白进一步稳定，从而使氨基酸残基682-685RRAR突变为GSAS(RRAR682-685GSAS)。在另一个示例中，该SARS-CoV-2S蛋白的赖氨酸986和缬氨酸987被脯氨酸取代(2P)(K986P和V987P)。额外的脯氨酸取代包括F817P，A892P，A899P，和A942P。相似的弗林蛋白酶切割位点突变和脯氨酸取代可以被包含在其他冠状病毒S蛋白中的相应氨基酸位置处以表达未被切割和/或2P预融合稳定的蛋白形式。在某些实施例中，该S蛋白包含选自由以下组成的组的一个或多个突变:S13I，L18F，T19R，T20N，R21T，P26S，69和70位处组氨酸和缬氨酸缺失，K77T，D80A，T95I，D138Y，G142D，144位处酪氨酸缺失，W152C，E154K，氨基酸156和157位处谷氨酸和苯丙氨酸缺失(Del156-157)，R158G，R190S，D215G，Q218H，242-244位处亮氨酸，丙氨酸，和亮氨酸缺失，R246I，K417N，K417T，N439K，L452R，Y453F，S477N，T478K，E484K，E484Q，S494P，N501Y，S520S，A570D，D614G，H655Y，P681H，P681R，RRAR682-685GSAS，A701V，T716I，D950N，S982A，K986P，V987P，T1027I，Q1071H，H1101D，D1118H，和V1176F。在某些实施例中，该N蛋白包含选自由以下组成的组的一个或多个突变:D3L，P80R，S235F，R203K，R203M，G204R，T205I，和D377Y。在某些实施例中，该S蛋白和该N蛋白是完全成熟的或完全糖基化的。在某些实施例中，该一个或多个抗原包含至少两个来自SARS-CoV-2的不同变体的RBD，其可以通过一个或多个GS接头连接，并且各自可以包含在N-末端处的信号肽，或在C-末端处的跨膜结构域或细胞质结构域。在某些实施例中，该S和N蛋白被插入到一个或多个MVA插入位点中。在某些实施例中，该一个或多个DNA片段还包含在编码该人冠状病毒抗原，亚单位，或其片段的DNA序列上游的病毒启动子，在编码该人冠状病毒抗原，亚单位，或其片段的DNA序列下游的转录终止信号，或两者。在某些实施例中，该启动子序列包括mH5和p7.5启动子，或任何其他合适的天然或合成的痘苗或痘病毒启动子。在某些实施例中，编码该抗原，亚单位，或其片段的该DNA序列被插入到一个或多个MVA插入位点中，如基因间区域，非必需基因和区域，和缺失位点。在某些实施例中，该疫苗组合物还包含药学上可接受的载体，佐剂，添加剂，或其组合。在某些实施例中，该受试者感染或处于感染冠状病毒如β冠状病毒的风险，包括MERS-CoV，SARS-CoV和SARS-CoV2，229E，NL63，OC43，HKU1，和其他α，β，γ，和δ冠状病毒。在某些实施例中，该受试者感染或处于感染SARS-CoV-2的风险。

[0007] 在另一个方面，本文公开了一种在受试者中引发免疫反应的方法，包括向该受试者施用预防或治疗有效量的疫苗组合物，其中该疫苗包含:(i)包含MVA的整个基因组的单个DNA片段，或各自包含该MVA的基因组的部分序列的两个或更多个DNA片段，使得该两个或更多个DNA片段在共转染后于宿主细胞中表达时顺序组装并包含该MVA基因组的全长序列，和(ii)编码一个或多个人冠状病毒抗原，亚单位，或其片段的一个或多个DNA序列插入到

MVA的一个或多个插入位点中，其中该抗原，亚单位，或其片段在该一个或多个DNA片段转染后于该宿主细胞中表达。在某些实施例中，该抗原，亚单位，或其片段的DNA序列经过密码子优化以在该宿主细胞中表达。在某些实施例中，该一个或多个人冠状病毒抗原包括刺突(S)蛋白，核衣壳(N)蛋白，膜(M)蛋白，和包膜(E)蛋白，木瓜样蛋白酶，ORF1A，3CL蛋白酶，ORF1B，内切核糖核酸酶，基质，解旋酶，或其免疫原性片段。结构或非结构(1a，1b)蛋白的其他冠状病毒抗原也可以包括在内。在某些实施例中，该一个或多个人冠状病毒抗原包括SARS-CoV-2S蛋白，N蛋白，或两者。在某些实施例中，该一个或多个抗原包括该S蛋白的亚单位，如S1和S2结构域，或该S蛋白的受体结合结构域(RBD)。在某些实施例中，该一个或多个抗原包括预融合形式的该S蛋白和突变的S蛋白。例如，可以稳定该SARS-CoV-2S蛋白的预融合形式或者可以通过包含突变的弗林蛋白酶切割位点使该SARS-CoV-2S蛋白进一步稳定，从而使氨基酸残基682-685RRAR突变为GSAS。在另一个示例中，该SARS-CoV-2S蛋白的赖氨酸986和缬氨酸987被脯氨酸取代(2P)。额外的脯氨酸取代包括F817P，A892P，A899P，和A942P。相似的弗林蛋白酶切割位点突变和脯氨酸取代可以被包含在其他冠状病毒S蛋白中的相应氨基酸位置处以表达未被切割和/或2P预融合稳定的蛋白形式。在某些实施例中，该S蛋白包含选自由以下组成的组的一个或多个突变：S13I，L18F，T19R，T20N，R21T，P26S，69和70位处组氨酸和缬氨酸缺失，K77T，D80A，T95I，D138Y，G142D，144位处酪氨酸缺失，W152C，E154K，氨基酸156和157位处谷氨酸和苯丙氨酸缺失(Del156-157)，R158G，R190S，D215G，Q218H，242-244位处亮氨酸，丙氨酸，和亮氨酸缺失，R246I，K417N，K417T，N439K，L452R，Y453F，S477N，T478K，E484K，E484Q，S494P，N501Y，S520S，A570D，D614G，H655Y，P681H，P681R，RRAR682-685GSAS，A701V，T716I，D950N，S982A，K986P，V987P，T1027I，Q1071H，H1101D，D1118H，和V1176F。在某些实施例中，该N蛋白包含选自由以下组成的组的一个或多个突变：D3L，P80R，S235F，R203K，R203M，G204R，T205I，和D377Y。在某些实施例中，该S蛋白和该N蛋白是完全成熟的或完全糖基化的。在某些实施例中，该一个或多个抗原包含至少两个来自SARS-CoV-2的不同变体的RBD，其可以通过一个或多个GS接头连接，并且各自可以包含在N-末端处的信号肽，或在C-末端处的跨膜结构域或细胞质结构域。在某些实施例中，该S和N蛋白被插入到一个或多个MVA插入位点中。在某些实施例中，该一个或多个DNA片段还包含在编码该人冠状病毒抗原，亚单位，或其片段的DNA序列上游的病毒启动子，在编码该人冠状病毒抗原，亚单位，或其片段的DNA序列下游的转录终止信号，或两者。在某些实施例中，该启动子序列包括mH5和p7.5启动子，或任何其他合适的天然或合成的痘苗或痘病毒启动子。在某些实施例中，编码该抗原，亚单位，或其片段的该DNA序列被插入到一个或多个MVA插入位点中，如基因间区域，非必需基因和区域，和缺失位点。在某些实施例中，该疫苗组合物还包含药学上可接受的载体，佐剂，添加剂，或其组合。在某些实施例中，该受试者感染或处于感染冠状病毒如β冠状病毒的风险，包括MERS-CoV，SARS-CoV和SARS-CoV2，229E，NL63，OC43，HKU1，和其他α，β，γ，和δ冠状病毒。在某些实施例中，该受试者感染或处于感染SARS-CoV-2的风险。

[0008] 在又一个方面，本公开涉及一种产生MVA载体或重组MVA载体的方法。该方法需要将一个或多个DNA片段转染到宿主细胞中的步骤，其中该一个或多个DNA片段包含MVA物种的整个基因组DNA序列，使得该MVA病毒在该宿主细胞中重构。在某些实施例中，将两个或更多个DNA片段共转染到该宿主细胞中，每个DNA片段包含该MVA基因组的部分序列，使得该两

个或更多个DNA片段在该宿主细胞中重构时通过同源重组顺序组装并包含该MVA基因组的全长序列。在某些实施例中，该方法还需要在转染该一个或多个DNA片段之前，期间，或之后用辅助病毒感染该宿主细胞以启动该一个或多个DNA片段的转录。在某些实施例中，该辅助病毒是禽痘病毒(FPV)或任何其他刺激MVA，痘苗，或痘病毒转录的辅助病毒。在某些实施例中，该一个或多个DNA片段在转染之前被环化或以环状形式转染到该宿主细胞中。在某些实施例中，将该一个或多个DNA片段克隆到质粒或细菌人工染色体(BAC)载体中。在某些实施例中，该一个或多个DNA片段是天然衍生的，化学合成的，或天然衍生的和化学合成的DNA片段的组合。在某些实施例中，该MVA基因组序列包含登录号#U94848的序列。在某些实施例中，两个相邻DNA片段具有重叠序列以有助于同源重组。在某些实施例中，该重叠序列的长度在约100bp和约5000bp之间。在某些实施例中，该一个或多个DNA片段还包含反向末端重复(ITR)区。在某些实施例中，该一个或多个DNA片段还包含MVA末端发夹环(HL)序列，MVA基因组解析(CR)序列，或两者，其中该HL或该CR序列作为单链或双链DNA序列以正义或反义方向添加至该DNA片段的一端或两端。在某些实施例中，该一个或多个DNA片段还包含一个或多个HL序列和一个或多个CR序列。在某些实施例中，每个HL序列在该HL序列的两端的侧翼为两个CR序列。在某些实施例中，该一个或多个DNA片段还包含编码一个或多个抗原，亚单位，或其片段的一个或多个DNA序列。在某些实施例中，该抗原，亚单位，或其片段的DNA序列经过密码子优化以在该宿主细胞中表达，例如，在人细胞或痘苗病毒中，和/或通过沉默密码子改变以避免连续4个或更多个相同核苷酸而针对痘苗中的稳定性进行密码子优化。在某些实施例中，该一个或多个抗原包括人冠状病毒抗原，如刺突(S)蛋白，核衣壳(N)蛋白，膜(M)蛋白，和包膜(E)蛋白，木瓜样蛋白酶，ORF1A，3CL蛋白酶，ORF1B，内切核糖核酸酶，基质，解旋酶，或其免疫原性片段。结构或非结构(1a，1b)蛋白的其他冠状病毒抗原也可以包括在内。在某些实施例中，该一个或多个抗原包括该S蛋白的亚单位，如S1和S2结构域，或该S蛋白的受体结合结构域(RBD)。在某些实施例中，该一个或多个抗原包括预融合形式的该S蛋白和突变的S蛋白。例如，可以稳定该SARS-CoV-2S蛋白的预融合形式或者可以通过包含突变的弗林蛋白酶切割位点使该SARS-CoV-2S蛋白进一步稳定，从而使氨基酸残基682-685RRAR突变为GSAS。在另一个示例中，该SARS-CoV-2S蛋白的赖氨酸986和缬氨酸987被脯氨酸取代(2P)。额外的脯氨酸取代包括F817P，A892P，A899P，和A942P。相似的弗林蛋白酶切割位点突变和脯氨酸取代可以被包含在其他冠状病毒S蛋白中的相应氨基酸位置处以表达未被切割和/或2P预融合稳定的蛋白形式。在某些实施例中，该S蛋白包含选自由以下组成的组的一个或多个突变:S13L，L18F，T19R，T20N，R21T，P26S，69和70位处组氨酸和缬氨酸缺失，K77T，D80A，T95I，D138Y，G142D，144位处酪氨酸缺失，W152C，E154K，氨基酸156和157位处谷氨酸和苯丙氨酸缺失(Del156-157)，R158G，R190S，D215G，Q218H，242-244位处亮氨酸，丙氨酸，和亮氨酸缺失，R246I，K417N，K417T，N439K，L452R，Y453F，S477N，E484K，E484Q，S494P，N501Y，S520S，A570D，D614G，H655Y，P681H，P681R，RRAR682-685GSAS，A701V，T716I，D950N，S982A，K986P，V987P，T1027I，Q1071H，H1101D，D1118H，和V1176F。在某些实施例中，该N蛋白包含选自由以下组成的组的一个或多个突变:D3L，P80R，S235F，R203K，R203M，G204R，T205I，和D377Y。在某些实施例中，该S蛋白和该N蛋白是完全成熟的或完全糖基化的。在某些实施例中，该一个或多个DNA片段还包含在该抗原，亚单位，或其片段的DNA序列上游的病毒启动子，在该抗原，亚单位，或其片段的DNA序列下游的转录终止信号，或两者。

在某些实施例中，该启动子序列包括mH5和p7.5启动子，或任何其他合适的天然或合成的痘苗或痘病毒启动子。在某些实施例中，编码该抗原，亚单位，或其片段的该DNA序列被插入到一个或多个MVA插入位点中，如基因间区域，非必需基因和区域，和缺失位点。在另一个实施例中，该一个或多个被表达的SARS-CoV-2抗原被进一步修饰以包含一个或多个新关注变体(VOC)的突变。

[0009] 附图简要说明

[0010] 本申请包含至少一张彩色绘制的附图。具有一张或多张彩色附图的本申请的副本将在请求并支付必要费用后由专利商标局(the Office)提供。

[0011] 图1A-1F示出了sMVA构建和表征。图1A:MVA基因组示意图。该MVA基因组的长度为约178kbp并且包含约9.6kbp反向末端重复(ITR)序列。图1B:sMVA片段。如所示三个亚基因组sMVA片段(F1-F3)包含该MVA基因组左，中间，右部分的约60kbp。sMVA F1/F2和F2/F3共享用于重组的～3kbp重叠同源序列(红色点虚线交叉线)。标示了常用MVA插入(Del2，IGR69/70，Del3)的近似基因组位置。图1C:末端CR/HL/CR序列。每个sMVA片段在两端包含序列组合物，该序列组合物包含侧翼为多联体(concatemeric)解析(CR)序列的MVA末端发夹环(HL)的双链体拷贝。BAC＝细菌人工染色体载体。图1D:sMVA重构。将sMVA片段从大肠杆菌分离并共转染到BHK-21细胞中，随后使其被作为辅助病毒的FPV感染以启动sMVA病毒重构。图1E:PCR分析。被sMVA感染的CEF由FPV HP1.441(sMVA hp)或来自两个独立病毒重构体(sMVA tv1和sMVA tv2)的TROVAC衍生，通过PCR研究了几个MVA基因组位置(ITR序列，左或右ITR过渡至内部独特区(左ITR/UR;UR/右ITR)，Del2，IGR69/70和Del3插入位点，和F1/F2和F2/F3重组位点)和缺失BAC载体序列。被wtMVA感染和未被感染的细胞，无样本(假)，或用MVA BAC进行PCR反应作为对照。图1F:限制性片段长度分析。通过KpnI和XhoI限制性酶消化比较了从纯化的sMVA(sMVA tv1和sMVA tv2)或wtMVA病毒分离的病毒DNA。

[0012] 图2A-2D示出了sMVA复制特性。将由FPV HP1.441(sMVA hp)或来自两个独立sMVA病毒重构体(sMVA tv1和sMVA tv2)的TROVAC衍生的sMVA的复制特性与wtMVA进行了比较。图2A:病毒灶。使用抗痘苗多克隆抗体(αVAC)对被重构的sMVA病毒或wtMVA以低感染复数(MOI)感染的CEF进行免疫染色。图2B:复制动力学。BHK-21或CEF细胞以0.02MOI被sMVA或wtMVA感染，并测定了感染后24和48小时CEF上接种物和被感染细胞的病毒滴度。应用了Geisser-Greenhouse校正的混合效应模型;感染后24和48小时的组间差异不显著。图2C:病毒灶大小分析。BHK-21或CEF细胞单层以0.002MOI被sMVA或wtMVA感染，并在感染后24小时用αVAC抗体免疫染色后测定了病毒灶面积。图2D:宿主细胞范围分析。多个人细胞系(HEK293，A549，143b，和HeLa)，CEF，或BHK-21细胞以0.01MOI被sMVA或wtMVA感染，并测定了感染后48小时CEF上病毒滴度。点虚线表示基于0.01MOI计算的接种物的病毒滴度。图2C-2D中的组间差异使用单向ANOVA计算，然后进行Tukey(2C)或Dunnett(2D)多重比较检验。ns＝不显著。

[0013] 图3A-3D显示了sMVA的体内免疫原性。通过体外分析将由FPV HP1.441(sMVA hp)或来自两个独立病毒重构体(sMVA tv1和sMVA tv2)的TROVAC衍生的sMVA与wtMVA进行了比较。C57BL/6小鼠每隔三周用低($1x10^7$PFU)或高($5x10^7$PFU)剂量的sMVA或wtMVA免疫两次。假免疫的小鼠用作对照。图3A:结合抗体。在第一次和第二次免疫后通过ELISA测量了由sMVA或wtMVA刺激的MVA特异性结合抗体(IgG滴度)。图3B:NAb反应。在针对表达GFP标志物的重

组wtMVA的加强免疫后，测量了由sMVA或wtMVA诱导的MVA特异性NAb滴度。图3C-3D:T细胞反应。在使用B8R免疫显性肽进行离体抗原刺激后，通过流式细胞术测量了两次免疫后由sMVA或wtMVA诱导的MVA特异性IFNγ，TNFα，IL-4，和IL-10分泌CD8+(3C)和CD4+(3D)T细胞反应。使用带有Tukey多重比较检验的单向ANOVA评估了组间差异。ns＝不显著。

[0014] 图4A-4D显示了sMVA的体内免疫原性。通过体外分析将由FPV株HP1.441(sMVA hp)或来自两个独立病毒重构体(sMVA tv1和sMVA tv2)的FPV株TROVAC衍生的sMVA与wtMVA进行了比较。C57BL/6小鼠(N＝4)在三周间隔内用低($1x10^7$PFU)或高($5x10^7$PFU)剂量的sMVA或wtMVA免疫两次。假免疫的小鼠用作对照。图4A:结合抗体。所示是在接受sMVA或wtMVA的小鼠中第一次和第二次免疫后通过ELISA测量的不同血清稀释的MVA特异性结合抗体(IgG滴度)在450nm处的吸光度。图4B:NAb反应。在针对表达GFP标志物的wtMVA的加强免疫后，测量了由sMVA或wtMVA诱导的MVA特异性NAb滴度。所示是在不同血清稀释下以平方像素(pix^2x10^3)表示的被感染细胞的所测量GFP面积。图4C-4D:T细胞反应。在使用痘苗A19L免疫显性肽进行离体抗原刺激后，通过流式细胞术测量了用sMVA或wtMVA进行两次免疫后表达IFNγ，TNFα，IL-4，和IL-10的MVA特异性CD8+(4C)和CD4+(4D)T细胞。使用带有Tukey多重比较检验的单向ANOVA评估了组间差异。ns＝不显著。

[0015] 图5A-5E示出了sMVA-CoV2载体的构建和表征。图5A:载体构建的示意图示。通过大肠杆菌中的细菌重组方法将S和N抗原序列(红色球和绿色三角形)插入到sMVA片段F2和F3中。将带有所插入的抗原序列的F1和F2的被修饰的sMVA片段和未被修饰的sMVA片段F1从大肠杆菌分离，并共转染到FPV感染的BHK-21细胞中以启动病毒重构。图5B:具有插入到常用MVA插入位点(Del2，IGR69/70，Del3)中的S和N抗原序列的单(sMVA-S，sMVA-N)和双(sMVA-N/S，sMVA-S/N)重组sMVA-CoV2载体的示意图。所有抗原均经由痘苗mH5启动子表达。ITR代表反向末端重复。图5C:PCR分析。用对含有(harbor)该N和S抗原序列的Del2和Del3插入位点特异性的引物或对F1/F2和F2/F3重组位点特异性的引物通过PCR评估了被sMVA-CoV2载体感染的CEF。图5D:蛋白质印迹。使用抗S1和N抗体(αS1和αN Abs)通过蛋白质印迹评估了被衍生自FPV HP1.441(sMVA-S/Nhp，sMVA-N/S hp)或TROVAC(sMVA-S/N tv，sMVA-N/S tv，sMVA-S tv，sMVA-N tv)的单和双重组sMVA-Cov2载体感染的BHK-21细胞的抗原表达。痘苗B5R蛋白被验证为感染对照。较高和较低分子量的条带可能代表成熟和不成熟的蛋白质种类。图5E:流式细胞术染色。使用抗S1，S2，和N抗体(αS1，αS2，和αN Abs)通过细胞表面和细胞内流式染色评估了被疫苗载体感染的HeLa细胞。活细胞用于评估细胞表面抗原表达。所固定的和渗透化细胞用于评估细胞内抗原表达。抗痘苗病毒抗体(αVAC)用作染色对照以验证MVA蛋白表达。如所示将被sMVA或wtMVA感染的细胞或未被感染的细胞用作C，D，和E实验的对照。C，D，和E的实验进行了两次，结果相似。

[0016] 图6A-6D示出了sMVA-CoV2载体的体外表征。图6A-6C:免疫荧光成像。使用N和S特异性抗体通过免疫荧光共聚焦成像评估了均衍生自FPV HP1.441的单(sMVA-S和sMVA-N)和双(sMVA-S/N和sMVA-N/S)重组疫苗sMVA-CoV2载体在BHK-21(6A和6B)或HeLa(6C)细胞中的S和N抗原表达。在6B和6C中使用荧光缀合的小麦胚芽凝集素(WGA)对细胞膜进行染色。放大的插图位于图像下方。6A中的比例尺为50μm。6B和6C中的比例尺为10μm。所有图像代表具有相似结果的两个独立实验。图6D:流式细胞术双重染色。使用小鼠抗S2和兔抗N单克隆抗体然后是抗小鼠Alexa Fluor 488和抗兔Alexa Fluor 647进行双重染色通过细胞内流式细

胞术分析对被衍生自FPV TROVAC(tv)或HP1.441(hp)的单(sMVA-N,sMVA-S)或双(sMVA-N/S,sMVA-S/N)重组sMVA-CoV2载体感染的HeLa细胞进行了分析。被S和N特异性抗体双重染色的细胞百分比显示在右上象限(Q2)。

[0017] 图7A-7H显示了由sMVA-CoV2载体刺激的体液免疫反应。评估了用5x10^{7}PFU的衍生自FPV HP1.441(sMVA-S/N hp和sMVA-N/S hp)或TROVAC(sMVA-S/N tv,sMVA-N/S tv,sMVA-S tv,sMVA-N tv)的单和双重组sMVA-CoV2载体在三周间隔内免疫两次的Balb/c小鼠的SARS-CoV-2特异性体液免疫反应。图7A-7B:结合抗体。通过ELISA评估了在第一次(7A)和第二次(7B)免疫后由疫苗载体诱导的S,RBD,和N特异性结合抗体。7A和7B中的虚线表示在恢复期人血清中测量的中值结合抗体终点滴度(图9)。使用带有Tukey多重比较检验的单向ANOVA评估结合抗体终点滴度之间的差异。图7C:IgG2a/IgG1同型比率。使用1:10,000的血清稀释在第二次免疫后测量了IgG2a和IgG1同型的S,RBD,和N特异性结合抗体,并使用吸光度读数计算IgG2a/IgG1抗体比率。使用带有Dunnett多重比较检验的单向ANOVA比较每组平均IgG2a/IgG1比率与1的比率(平衡的Th1/Th2反应)。图7D-7G:NAb反应。在针对SARS-CoV-2假病毒(pv)(7D-7E)或免疫的小鼠的合并(pooled)血清中的感染性真(authentic)SARS-CoV-2病毒(7F-7G)进行第一次(7D,7F)和第二次(7E,7G)免疫后测量了由疫苗载体诱导的SARS-CoV-2特异性NAb(NT90滴度)。所示为在一式两份(7D-7E)或一式三份(7F-7G)感染中测量的平均NT90。N/A=样本质量控制失败。点虚线表示分析中包含的最低抗体稀释。图7H:SARS-CoV-2/SARS-CoV-2pv相关性分析。使用感染性SARS-CoV-2病毒和SARS-CoV-2pv进行一次和两次免疫后小鼠血清中测量的NT90的相关性分析。皮尔逊相关系数(r)在H中计算。*$p<0.05$。ns=不显著。

[0018] 图8A-8G显示了由sMVA-CoV2载体诱导的体液免疫反应。所示为用5x10^{7}PFU的衍生自FPV HP1.441(sMVA-S/N hp和sMVA-N/S hp)或TROVAC(sMVA-S/N tv,sMVA-N/S tv,sMVA-S tv,sMVA-N tv)的单或双重组sMVA-CoV2载体在三周间隔内免疫两次的Balb/c小鼠(N=5)中的抗体测量。图8A-8B:结合抗体。所示为使用在初免后两周(8A)或加强后一周(8B)收集的血清的连续稀释在450nm处进行的S,RBD,和N特异性ELISA测量。图8C:IgG2a/IgG1同型比率。使用1:10,000的稀释在加强后的小鼠血清中测量了IgG2a和IgG1同型的结合抗体。图8D-8G:NAb反应。所示为在从每组免疫的小鼠的合并血清中测量的SARS-CoV-2pv(8D-8E)和感染性真SARS-CoV-2(8F-8G)中和的百分比(%)。所示为在不同血清稀释下测得的一式两份(8D-8E)或一式三份(8F-8G)感染的平均%中和。由于质量控制失败,用sMVA tv和PBS(假)免疫的疫苗组未包括在8G所示的分析中。点虚线标记用于计算图7中的NT90的90%中和。

[0019] 图9A-9C显示了恢复期免疫血清中的SARS-CoV-2特异性体液免疫反应。使用来自SARS-CoV-2恢复期个体的血浆样本的连续稀释经由ELISA测量了S,RBD,和N特异性结合抗体。图9A:来自单个样本(N=19)的结合抗体曲线。图9B:将SARS-CoV-2恢复期血浆结合曲线组在一起并与来自SARS-CoV-2阴性个体的样本(N=2)中测量的结合进行比较。图9C:在单个血浆样本中计算了对S,RBD,和N的终点结合抗体滴度。线代表中值终点滴度。由于评估的SARS-CoV-2阴性样本数量有限,因此未进行统计分析。

[0020] 图10A-10B显示了由sMVA-CoV2载体诱导的体液免疫反应。用5x10^{7}PFU的衍生自FPV HP1.441(sMVA-S/N hp和sMVA-N/S hp)或TROVAC(sMVA-S/N tv,sMVA-N/S tv,sMVA-S

tv,sMVA-N tv)的单和双重组sMVA-CoV2载体在三周间隔内免疫两次C57BL/6Nramp1小鼠(N＝5)并评估了SARS-CoV-2特异性体液免疫反应。图10A-10B:结合抗体。通过ELISA评估了在第一次免疫后两周(10A)和第二次免疫后一周(10B)的疫苗载体诱导的S,RBD,和N特异性结合抗体。10A和10B中的虚线表示在恢复期人血清中测量的中值结合抗体终点滴度(图9)。10A和10B中的数据表示为平均值+/-SD。使用带有Tukey多重比较检验的单向ANOVA比较用不同疫苗载体免疫的小鼠中结合抗体终点滴度之间的差异。图10C:IgG2c/IgG1同型比率。使用1:10,000的血清稀释在第二次免疫后测量了IgG2c和IgG1同型的S,RBD,和N特异性结合抗体,并使用吸光度读数计算IgG2c/IgG1抗体比率。使用带有Dunnett多重比较检验的单向ANOVA比较每组平均IgG2c/IgG1比率与1的比率(平衡的Th1/Th2反应)。线代表中值。*0.05<p<0.01,**0.01<p<0.001,***0.001<p<0.0001,****p<0.0001。ns＝不显著。

[0021] 图11示出了评估用5x10^7PFU的衍生自FPV HP1.441(sMVA-S/N hp和sMVA-N/S hp)或TROVAC(sMVA-S/N tv,sMVA-N/S tv,sMVA-S tv,sMVA-N tv)的单和双重组sMVA-CoV2载体免疫的Balb/c小鼠的免疫血清的ADE效应。sMVA-COV2载体均未诱导感染的抗体依赖性增强(ADE),包括临床株COH04S1的亲本分离物,sMVA-N/S tv。评估了中和(1:5,000)和非中和(1:50,000)稀释(在稳定转导的表达ACE2的HEK293T(HEK/ACE2)细胞上试验)促进SARS-CoV-2假病毒(pv)感染THP-1单核细胞表达荧光素酶。VSV-G pv用作感染对照。在感染后48小时一式两份地测量相对光单位(RLU)。点虚线代表阴性对照(在没有pv的情况下在细胞中测量的平均相对光单位(RLU))。虚线代表阳性对照(在没有血清且存在pv的情况下在细胞中测量的平均RLU)。使用带有Dunnett多重比较检验的双向ANOVA比较每组和血清稀释与阳性对照中的平均RLU。ns＝不显著;*p<0.05。

[0022] 图12A-12D显示了由sMVA-CoV2载体刺激的细胞免疫反应。评估了用$5x10^7$PFU的衍生自FPV HP1.441(sMVA-S/N hp和sMVA-N/S hp)或TROVAC(sMVA-S/N tv,sMVA-N/S tv,sMVA-S tv,sMVA-N tv)的单或双重组sMVA-CoV2载体在三周间隔内免疫两次的Balb/c小鼠的SARS-CoV-2特异性细胞免疫反应。在使用SARS-CoV-2S和N特异性肽库进行离体抗原刺激后,通过流式细胞术评估了两次免疫后疫苗载体诱导的抗原特异性CD8+(12A和12B)和CD4+(12C和12D)T细胞反应的IFNγ,TNFα,IL-4,和IL-10分泌。由于技术问题,1-3只动物/组未包括在12C和12D的CD4/TNFα分析中。使用带有Tukey多重比较检验的单向ANOVA比较组间细胞因子特异性T-细胞百分比的差异。*p<0.05。ns＝不显著。

[0023] 图13A-13C示出了流式细胞术门控策略。图13A:使用包括淋巴细胞>单细胞(singlets)>$CD3^+$T-细胞>$CD4^+$T-细胞和CD^8+T-细胞>细胞因子阳性细胞的分级门控策略对用S和N肽库刺激的小鼠脾细胞进行细胞内染色分析。图13B-13C:对细胞因子阳性$CD8^+$T-细胞(13B)和$CD4^+$T-细胞(13C)进行门控的示例。用双重组sMVA-CoV2载体sMVA-N/S免疫的小鼠的脾细胞或不处理(无肽),或用S或N肽池刺激16小时。每个点状图中的数字表示门控区域中的细胞百分比。

[0024] 图14示出了sMVA-CoV2免疫的小鼠的T-细胞分泌的TNFα。评估了用$5x10^7$PFU的衍生自FPV HP1.441(sMVA-S/N hp和sMVA-N/S hp)或TROVAC(sMVA-S/N tv,sMVA-N/S tv,sMVA-S tv,sMVA-N tv)的单和双重组sMVA-CoV2载体免疫的Balb/c小鼠的脾细胞的TNFα分泌。用S或N肽库刺激小鼠脾细胞,48小时后通过ELISA测量了细胞培养上清液中的TNFα。从每个肽刺激样本中减去未刺激样本中定量的TNFα的量。与使用带有Dunnett多重比较检验

的单向ANOVA的假免疫小鼠相比，*p<0.05。

[0025] 图15A-15E显示了由sMVA-CoV2载体诱导的体液免疫反应。在单独或组合用单重组sMVA-CoV2载体sMVA-S和sMVA-N免疫的小鼠中评估了SARS-CoV-2特异性体液免疫反应。Balb/c小鼠(N＝5)在三周间隔内用高($5x10^7$PFU)或低($1x10^7$PFU)剂量的sMVA-S和sMVA-N免疫两次。经由相同免疫方案评估了用每种疫苗载体的高剂量或低剂量的一半进行联合免疫，以评估组合的载体对S和N抗原的SARS-CoV-2特异性免疫刺激。用空sMVA载体免疫的小鼠或假免疫的小鼠用作对照。图15A-15B:结合抗体。通过ELISA测定了在第一次和第二次免疫后对S，RBD，和N的抗原特异性结合抗体。虚线表示在恢复期人血清中测量的中值结合抗体终点滴度(图9)。使用带有Tukey多重比较检验的单向ANOVA比较用不同疫苗剂量免疫的小鼠与单独或组合用疫苗载体免疫的小鼠中结合抗体终点滴度之间的差异。图15C:IgG2a/IgG1同型比率。使用来自免疫的小鼠的加强后血清对不同抗原进行同型特异性ELISA后，计算了IgG2a/IgG1结合抗体与S，RBD，和N的比率。使用带有Dunnett多重比较检验的单向ANOVA比较每组平均值与1的比率(平衡的Th1/Th2反应)。图15D-15E:NAb滴度。通过使用SARS-CoV-2假病毒的中和试验在第二次免疫后的合并血清中测量了SARS-CoV-2特异性NAb反应。图15D示出的是预防90％ SARS-CoV-2假病毒感染的中和抗体滴度(NT90)。点虚线基线代表分析中包含的最小稀释。NT90<基线的组示出在基线处。E示出了使用合并血清的连续稀释测量的中和百分比。E中的点虚线标记90％中和。*p<0.05。

[0026] 图16A-16B显示了sMVA-CoV2载体的体内免疫原性的细胞免疫反应。在单独或组合用sMVA-CoV2单重组载体sMVA-S和sMVA-N免疫的小鼠中评估了SARS-CoV-2特异性细胞免疫反应。Balb/c小鼠(N＝5)在三周间隔内用高($5x10^7$PFU)或低($1x10^7$PFU)剂量的sMVA-CoV2单重组sMVA-S和sMVA-N免疫两次。经由相同免疫方案评估了用每种疫苗载体的高剂量或低剂量的一半进行联合免疫，以评估组合的疫苗载体对S和N抗原的SARS-CoV-2特异性免疫刺激。用空sMVA载体免疫的小鼠或假免疫的小鼠用作对照。在使用SARS-CoV-2特异性S和N肽库进行离体抗原刺激后，通过流式细胞术染色评估了表达IFNγ，TNFα，和IL-2的抗原特异性CD8+T细胞和表达IFNγ的CD4+T细胞。单向ANOVA和Dunnett多重比较检验用于比较每组平均值与假免疫的小鼠的平均值。*p<0.05。ns＝不显著。

[0027] 图17示出了SARS-CoV-2临床候选疫苗COH04S1，一种表达SARS-CoV-2S和N抗原的基于MVA病毒载体的合成疫苗(sMVA-N/S)。如所示编码该S和N抗原的基因序列被插入到Del3和Del2插入位点中。mH5＝被修饰的痘苗H5启动子;ITR＝反向末端重复;UR＝内部独特区。

[0028] 图18显示了C46(又名sMVA-S/N)在临床前啮齿动物模型中诱导的针对SARS-CoV-2的有效结合抗体反应。虚线表示在恢复期人血清中测量的中值结合抗体终点滴度。绿色菱形代表C46(又名sMVA-S/N)，它是表达刺突抗原和核衣壳抗原的sMVA-CoV2双重组疫苗。蓝色圆圈代表sMVA-S，它是仅具有刺突抗原的单重组sMVA。红色方块代表sMVA-N，它是仅具有核衣壳抗原的sMVA-CoV2单重组体。棕色倒三角形代表没有SARS-CoV-2抗原的sMVA病毒载体。藏青三角形代表假疫苗接种。

[0029] 图19显示了临床候选物COH04S1在临床前啮齿动物模型中诱导的有效细胞(T细胞)免疫反应。将由COH04S1(C35，sMVA-N/S)诱导的刺突和核衣壳特异性IFNγ，TNFα，和IL-4CD8+和CD4+反应与仅表达刺突的sMVA-CoV2单重组疫苗(sMVA-S)，空对照sMVA，假免疫动

物,和用掺有明矾的刺突免疫的小鼠诱导的反应进行比较。COH04S1临床候选物诱导了稳健的(robust)刺突和核衣壳T细胞反应。

[0030] 图20显示了表示Th1反应的接种C35(sMVA-N/S)的小鼠的体液和细胞反应。将用临床候选物COH04S1(sMVA-N/S)免疫的BALB/c小鼠的体液和细胞反应与仅表达刺突的sMVA(sMVA-S),空对照sMVA,假免疫动物,和用掺有明矾的刺突免疫的小鼠诱导的反应进行比较。如趋向IgG1的抗体反应和趋向IL-4的T细胞反应所示,刺突/明矾免疫的动物在疫苗接种后产生Th2反应。临床候选物COH04S1(sMVA-N/S)免疫的小鼠表现出移向Th1的体液和细胞反应。

[0031] 图21显示了临床候选物COH04S1在临床前啮齿动物模型中使用活SARS-CoV-2在HeLa-ACE2细胞上的斑块减少试验中诱导的有效SARS-CoV-2中和抗体反应。*NT50/90是示出50/90%感染中和的(含抗体)血清的稀释。

[0032] 图22显示了临床候选物COH04S1在小鼠中使用真SARS-CoV-2病毒在易感细胞(VeroE6)上引发的有效SARS-CoV-2特异性中和抗体(NAb)。分析了用临床候选物COH04S1初免和初免-加强的小鼠血清的活SARS-CoV-2的中和,并将其与来自轻度至重度SARS-CoV-2感染个体的35个人血浆样本池中的中和进行了比较。

[0033] 图23示出了基于sMVA的SARS-CoV2疫苗未诱导感染的抗体依赖性增强(ADE)。

[0034] 图24示出了COH04S1在小鼠腹膜内(IP)和鼻内(IN)疫苗接种后诱导的强烈的免疫反应。临床候选物COH04S1用于IP或IN免疫Balb/c小鼠。将临床候选物COH04S1诱导的反应与掺有明矾的刺突蛋白和核衣壳蛋白诱导的体液和细胞反应进行比较。通过IgG和IgA RBD-ELISA和真SARS-CoV-2病毒中和试验评估了初免后和加强后的抗体反应。在用S和N特异性肽库刺激脾细胞后,通过IFNγ-ELISPOT评估了T细胞反应。

[0035] 图25A-25D示出了HLA转基因小鼠中SARS-CoV2sMVA构建体sMVA-N/S诱导的CD8+T-细胞反应。HLA-B*07:02(B7)转基因小鼠(n=4)在三周间隔内用$1X10^7$PFU的SARS-CoV2sMVA构建体sMVA-N/S或sMVA对照载体(用FPV TROVAC重构)免疫两次。B7小鼠(n=3)被假免疫作为额外的对照。加强免疫后一周评估了SARS-CoV-2特异性CD8+T细胞的产生。图25A-25D示出了细胞内细胞因子染色。分别用N肽库和S肽库进行离体抗原刺激后,通过细胞内细胞因子染色评估了核衣壳(25A和25C)和刺突特异性(25B和25D)CD8+T细胞的IFNγ,TNFα,和IL-4分泌。小图25A和25B示出了肽刺激后CD3+/CD8+T细胞分泌IFNγ,TNFα,或IL-4的百分比。小图25C和25D示出了肽刺激后CD8+T细胞分泌一种或多种细胞因子的相对频率。CD3+/CD8+群内细胞因子分泌细胞的总百分比显示在每个饼图中。25A和25B使用带有Dunnett多重比较检验的单向ANOVA。25A和25B中的数据表示为平均值±SD,*0.05<p<0.01,**0.01<p<0.001,***0.001<p<0.0001,****p<0.0001;ns=不显著。

[0036] 图26示出了用临床候选物COH04S1(sMVA-N/S)免疫的HLA-B*07:02(B7)转基因小鼠的T细胞反应。在用S和N肽库,S库亚池(1S1,2S1,S2),和含有HLA-B*07:02限制性N特异性免疫显性表位SPRWYFYYL的N26肽刺激后,对分泌IFNγ的细胞进行ELISPOT分析。使用带有Dunnett多重比较检验的双向ANOVA。数据表示为平均值±SD;*0.05<p<0.01,**0.01<p<0.001,***0.001<p<0.0001,****p<0.0001;ns=不显著。

[0037] 图27示出了在用临床候选物COH04S1进行初免-加强免疫后老年小鼠产生了与年轻小鼠相当的免疫反应。临床候选物COH04S1用于免疫年轻(8周龄),中年(40周龄),和老年

(80周龄)C57BL/6小鼠。对照动物是用掺有明矾的刺突蛋白和核衣壳蛋白免疫的同龄小鼠，和假免疫动物。使用SARS-CoV-2刺突假病毒在HEK-293/Ace2细胞上评估了中和抗体。用刺突肽亚池(1S1,2S1,和S2)和N肽刺激小鼠脾细胞后,使用小鼠IFNγELISPOT试验测量了T细胞反应。

[0038] 图28示出了临床候选物COH04S1的免疫原性。COH04S1在Balb/C小鼠中表现出性别间相当的免疫原性,并且与S/N/Alum相比,对所有抗原都表现出Th1免疫力。

[0039] 图29说明了仓鼠临床候选物COH04S1疫苗研究设计。

[0040] 图30示出了仓鼠在用1x10^8pfu的sMVA-CoV2疫苗构建体进行肌内(IM)或鼻内(IN)免疫后由sMVA-SARS-CoV-2载体和临床候选物COH04S1诱导的结合抗体的滴度。研究中使用的sMVA-CoV2疫苗是:C79(具有2P刺突序列的S2P/N双重组);临床候选物COH04S1(C35/F4/B1,C35双重组体的双斑块纯化分离物);C35/F4/D5(C35双重组体的双斑块纯化分离物);C46/C3/F10(C46双重组体的双斑块纯化分离物);C15(仅表达刺突的单重组体);C35(双重组体,COH04S1临床分离物的亲本克隆)。sMVA空载体用作对照。

[0041] 图31示出了在第42天测量的由sMVA-SARS-CoV-2载体和COH04S1临床候选物在仓鼠中诱导的中和抗体(PRNT)。仓鼠在第0天被初免并在第28天用1x10^8pfu的临床候选物COH04S1或sMVA-SARS-CoV-2载体进行肌内或鼻内加强。空载体sMVA免疫的仓鼠用作对照。使用Vero细胞在体外测量了中和真SARS-CoV-2病毒的抗体。PRNT试验在Bioqual(马里兰州盖瑟斯堡)使用SARS-CoV-2,分离物USA-WA1/2020进行。第42天的血清样本用于分析。

[0042] 图32示出了用sMVA-CoV2载体或COH04S1免疫并在加强后两周用6x10^4pfu的真SARS-CoV-2病毒,分离物USA-WA1/2020挑战的仓鼠的体重变化。每天测量体重变化,持续10天。包括COH04S1的所有sMVA-CoV2载体均阻止了受挑战动物的严重体重减轻。

[0043] 图33示出了用sMVA-CoV2载体肌内或鼻内免疫并在加强后两周用6x10^4pfu的真SARS-CoV-2病毒,分离物USA-WA1/2020挑战的仓鼠的体重变化。每天测量体重变化,持续10天。动物按免疫途径(上)或性别(下)分组。

[0044] 图34示出了由临床候选物COH04S1在仓鼠中诱导的结合抗体和中和抗体。仓鼠在第0天被初免并在第28天用1x10^8pfu的临床候选物COH04S1进行肌内或鼻内加强。空载体sMVA免疫的仓鼠用作对照。所示为初免后(第28天)和加强后(第42天)在免疫的仓鼠中测量的对刺突,RBD,和核衣壳的终点结合抗体滴度(总IgG)。所示为IgG2/3和IgG1免疫球蛋白滴度与刺突,RBD,和核衣壳的比率,表明临床候选物COH04S1免疫的仓鼠中趋向Th1的反应。使用Vero细胞在体外测量了中和真SARS-CoV-2病毒的血清抗体。PRNT试验在Bioqual使用SARS-CoV-2,分离物USA-WA1/2020进行。第42天的血清样本用于分析。

[0045] 图35示出了成功保护接种临床候选物COH04S1的仓鼠免受真SARS-CoV-2病毒的亚致死性挑战。仓鼠在加强免疫后两周用SARS-CoV-2,分离物USA-WA1/2020挑战,并每天测量体重变化,持续10天。粗线表示中值重量损失值。细线表示单个动物的体重减轻。

[0046] 图36示出了挑战后第10天的病毒载量分析。在挑战后10天收集肺和鼻甲洗液,并分析SARS-CoV-2基因组RNA(gRNA)(图36A)和亚基因组RNA(sgRNA,图36B)的存在。肌内(IM)或鼻内(IN)给予临床候选物COH04S1成功阻止了SARS-CoV-2病毒在肺的复制并降低了鼻甲中的病毒载量。

[0047] 图37示出了在雪貂中用临床候选物COH04S1进行肌内(IM)和鼻内(IN)疫苗接种诱

导的强烈免疫反应。使用S-,RBD-,和N-IgG ELISA评估了结合抗体。使用真SARS-CoV-2病毒在VeroE6细胞上测量了中和抗体的滴度。使用雪貂IFNγ-ELISPOT测量了雪貂PBMC中的T细胞IFNγ反应。

[0048] 图38说明了非洲绿猴(AGM)中的临床候选物COH04S1研究设计。用临床候选物COH04S1对AGM进行一次或两次免疫。仅初免研究(研究2)中的动物用2.5x10^8pfu免疫。初免-加强研究(研究1)中的AGM用1x10^8pfu免疫。

[0049] 图39示出了在临床候选物COH04S1免疫的AGM中评估了T细胞反应。在用S和N肽库刺激新鲜分离的PBMC后,通过ELISPOT定量识别刺突(S)和核衣壳(N)的IFNγT细胞的水平。

[0050] 图40示出了研究1(初免-加强)细胞反应。通过ELISPOT测量了来自初免-加强的AGM的加强后2周和5周(挑战时间)的新鲜分离的PBMC中IFNγ,IL-2,和IL-4对刺突(S),核衣壳(N),和膜(M)蛋白的反应。

[0051] 图41示出了研究2(仅初免)细胞反应。通过ELISPOT测量了来自初免的AGM的初免后2周和5周(挑战时间)的新鲜分离的PBMC中IFNγ,IL-2,和IL-4对刺突(S),核衣壳(N),和膜(M)蛋白的反应。

[0052] 图42示出了挑战后第2天和第4天通过qPCR对支气管肺泡灌洗(BAL)中基因组RNA(gRNA)的定量。

[0053] 图43示出了研究1和研究2的挑战后第2,4,和7天通过TCID50终点稀释试验对支气管肺泡灌洗(BAL)中病毒载量的定量。

[0054] 图44示出了假,sMVA,和临床候选物COH04S1初免和初免-加强的AGM中挑战后BAL病毒载量(TCID50)的比较。

[0055] 图45A示出了直至第120天的DL1标记(sentinels)中S,RBD,和N特异性结合抗体终点滴度。图45B示出了直至第90天的DL2标记中S,RBD,和N特异性结合抗体终点滴度。图45C示出了直至第56天的DL3标记中S,RBD,和N特异性结合抗体终点滴度。

[0056] 图46示出了直至初免后第120天的临床候选物COH04S1DL1/DL2/DL3标记中测量的针对S,RBD,和N的结合抗体终点滴度。在疫苗后第60天和第90天对11名接受了两剂基于刺突的EUA Pfizer-BioNTech SARS-CoV-2mRNA EUA疫苗的个体的血清进行了分析,且将来自35名在样本采集前出现轻度至重度SARS-CoV-2症状的SARS-CoV-2恢复期个体池的抗体滴度纳入比较。DL1=4个标记d120,DL2=5个标记d90,DL3=6个标记d56,EUA=14个样本d60,12个样本d90,康复者=35个样本。

[0057] 图47示出了DL1,DL2,和DL3标记中通过ELISA定量的对刺突(Wuhan D614G株)和刺突P.1巴西关注变体(VOC)的结合抗体随时间的比较(上图)。第56-60天针对DL1/DL2/DL3标记和EUA Pfizer/BioNTech疫苗接受者中的Wuhan D614G刺突和P.1刺突测量了ELISA终点滴度(下图)。

[0058] 图48示出了使用来自具有D614G突变(D614G)和关注变体(VOC)B.1.1.7(UK),B.1.351(RSA)和P.1(BRA)的SARS-CoV-2Wuhan株的刺突假病毒在DL1,DL2,和DL3标记中测量的直至引物免疫后90天的中和抗体滴度。

[0059] 图49示出了使用来自具有D614G突变(D614G)和关注变体(VOC)B.1.1.7(UK),B.1.351(RSA)和P.1(BRA)的SARS-CoV-2Wuhan株的刺突假病毒测量的中和抗体滴度。DL1和DL2标记在第56天进行了评估,DL3标记在第42天或第56天(如果可用)进行了评估,EUA-

Pfizer疫苗接受者在第60天进行了评估。

[0060] 图50示出了在初步分析中用临床候选物COH04S1(DL1)免疫的健康成年人产生了对S和N抗原的功能性T细胞反应。

[0061] 图51示出了使用IFNγ/IL-4荧光斑点对用临床候选物COH04S1进行引物免疫后测量的DL1标记直至第120天,DL2标记直至第90天,和DL3标记直至第56天的S,N,和M特异性IFN-γ和IL-4T细胞反应。PBMC在刺突,核衣壳,或膜肽池存在的情况下体外培养48小时。

[0062] 图52示出了用临床候选物COH04S1进行引物免疫后在DL1,DL2,和DL3标记中测量的直至120天的S,N,和M特异性IFN-γ和IL-4T细胞反应。

[0063] 图53示出了引物免疫后第56-60天(上图)和第90天(下图)在临床候选物COH04S1标记和Pfizer/BioNTech疫苗接受者池中测量的IFN-γ和IL-4对S和N抗原的反应。COH04S1:d56/d90,EUA:d60/d90,减去D0反应。

[0064] 图54A-54D示出了SARS-CoV-2VOC疫苗载体C163和C164的抗原表达。用VOC sMVA载体C163和C164或原始COH04S1sMVA-CoV2载体(C35)感染CEF细胞,并使用对S蛋白的S1和S2结构域具有特异性的抗体(αS1和αS2)或对N具有特异性的抗体(αN)通过蛋白质印迹进行了评估。分析了未感染的CEF细胞和用空sMVA载体感染的CEF细胞作为对照。检测了痘苗B5R蛋白(αB5R)以验证疫苗载体之间相似的感染水平。

[0065] 图55A-55C示出了SARS-CoV-2VOC疫苗载体C170的抗原表达。用VOC sMVA载体C170或原始CIG04S1sMVA疫苗构建体(C35)感染CEF细胞,并使用对S蛋白的S1结构域具有特异性的抗体(αS1)或对N具有特异性的抗体(αN)通过蛋白质印迹进行了评估。分析了未感染的CEF细胞和用空sMVA载体感染的CEF细胞作为对照。检测了痘苗B5R蛋白(αB5R)以验证疫苗载体之间相似的感染水平。

[0066] 图56说明了临床前疫苗生产过程的概况。

[0067] 图57是图56的延伸并说明了从原始C35sMVA-N/S疫苗载体到临床疫苗候选物COH04S1的衍生。

[0068] 图58示出了sMVA-N/S的序列(以登录号MW036243保藏于NCBI,www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/MW036243.1/)。

[0069] 图59示出了sMVA-S/N的序列(以登录号MW030460保藏于NCBI,www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/MW030460.1/)。

[0070] 图60示出了基于NCBI SARS-CoV-2参考株(#NC_045512),分离的Wuhan-Hu-1的基因组序列的刺突(S)抗原序列的DNA序列/开放阅读框(ORF)(5'至3'端)。

[0071] 图61示出了基于NCBI SARS-CoV-2参考株(#NC_045512),分离的Wuhan-Hu-1的基因组序列的刺突(S)抗原序列的所编码蛋白序列(N-至C-末端)。

[0072] 图62示出了基于Wuhan-Hu-1参考株(#NC_045512)的SARS-CoV-2S抗原序列的DNA序列/开放阅读框(ORF)(5'至3'端),并通过沉默密码子改变以避免连续顺序的4个或更多个相同核苷酸而针对痘苗中的稳定性进行优化。

[0073] 图63示出了基于Wuhan-Hu-1参考株(#NC_045512)的SARS-CoV-2S抗原序列的所编码蛋白序列(N-至C-末端),并通过沉默密码子改变以避免连续顺序的4个或更多个相同核苷酸而针对痘苗中的稳定性进行优化。

[0074] 图64示出了基于NCBI SARS-CoV-2参考株(#NC_045512),分离的Wuhan-Hu-1的基

因组序列的核衣壳(N)抗原序列的DNA序列/开放阅读框(ORF)(5’至3’端)。

[0075] 图65示出了基于NCBI SARS-CoV-2参考株(#NC_045512),分离的Wuhan-Hu-1的基因组序列的核衣壳(N)抗原序列的所编码蛋白序列(N-至C-末端)。

[0076] 图66示出了基于Wuhan-Hu-1参考株(#NC_045512)的SARS-CoV-2N抗原序列的DNA序列/开放阅读框(ORF)(5’至3’端),并通过沉默密码子改变以避免连续顺序的4个或更多个相同核苷酸而针对痘苗中的稳定性进行优化。

[0077] 图67示出了基于Wuhan-Hu-1参考株(#NC_045512)的SARS-CoV-2N抗原序列的所编码蛋白序列(N-至C-末端),并通过沉默密码子改变以避免连续顺序的4个或更多个相同核苷酸而针对痘苗中的稳定性进行优化。

[0078] 图68示出了上面公开的密码子优化的S抗原序列的DNA序列/开放阅读框(ORF)(5’至3’端)(基于Wuhan-Hu-1参考株(#NC_045512)并针对痘苗进行优化),其被进一步修饰以编码具有2P改变(氨基酸986和987位的赖氨酸和缬氨酸被脯氨酸取代)的预融合稳定的S抗原。

[0079] 图69示出了上面公开的密码子优化的S抗原序列的所编码蛋白序列(N-至C-末端)(基于Wuhan-Hu-1参考株(#NC_045512)并针对痘苗进行优化),其被进一步修饰以编码具有2P改变(氨基酸986和987位的赖氨酸和缬氨酸被脯氨酸取代)的预融合稳定的S抗原。

[0080] 图70示出了上面公开的密码子优化的S抗原序列的DNA序列/ORF(5’至3’端)(基于Wuhan-Hu-1参考株(#NC_045512)并针对痘苗进行优化),其被进一步修饰以编码具有2P改变(氨基酸986和987位的赖氨酸和缬氨酸被脯氨酸取代)和突变的弗林蛋白酶切割位点(682-685位的RRAR氨基酸被GSAS取代)的预融合稳定的S抗原。

[0081] 图71示出了上面公开的密码子优化的S抗原序列的所编码蛋白序列(N-至C-末端)(基于Wuhan-Hu-1参考株(#NC_045512)并针对痘苗进行优化),其被进一步修饰以编码具有2P改变(氨基酸986和987位的赖氨酸和缬氨酸被脯氨酸取代)和突变的弗林蛋白酶切割位点(682-685位的RRAR氨基酸被GSAS取代)的预融合稳定的S抗原。

[0082] 图72示出了上面公开的密码子优化的S抗原序列的DNA序列/ORF(5’至3’端)(基于Wuhan-Hu-1参考株(#NC_045512)并针对痘苗进行优化),其被进一步修饰以编码具有2P改变(氨基酸986和987位的赖氨酸和缬氨酸被脯氨酸取代),突变的弗林蛋白酶切割位点(682-685位的RRAR氨基酸被GSAS取代),和在C-末端处缺失19个氨基酸残基以防止内质网滞留并增强细胞表面表达的预融合稳定的S抗原。

[0083] 图73示出了上面公开的密码子优化的S抗原序列的所编码蛋白序列(N-至C-末端)(基于Wuhan-Hu-1参考株(#NC_045512)并针对痘苗进行优化),其被进一步修饰以编码具有2P改变(氨基酸986和987位的赖氨酸和缬氨酸被脯氨酸取代),突变的弗林蛋白酶切割位点(682-685位的RRAR氨基酸被GSAS取代),和在C-末端处缺失19个氨基酸残基以防止内质网滞留并增强细胞表面表达的预融合稳定的S抗原。

[0084] 图74示出了SARS-CoV-2S抗原序列,其针对人表达进行了完全密码子优化,另外地通过沉默密码子改变以避免连续顺序的4个或更多个相同核苷酸而针对痘苗中的稳定性进行优化,并编码具有突变的弗林蛋白酶切割位点和稳定2P突变的S抗原。

[0085] 图75示出了SARS-CoV-2S抗原序列,其针对痘苗病毒表达进行了完全密码子优化,另外地通过沉默密码子改变以避免连续顺序的4个或更多个相同核苷酸而针对痘苗中的稳

定性进行优化，并编码具有突变的弗林蛋白酶切割位点和稳定2P突变的S抗原。

[0086] 图76示出了SARS-CoV-2N抗原序列，其针对人表达进行了完全密码子优化，另外地通过沉默密码子改变以避免连续顺序的4个或更多个相同核苷酸而针对痘苗中的稳定性进行优化。

[0087] 图77示出了SARS-CoV-2N抗原序列，其针对痘苗病毒表达进行了完全密码子优化，另外地通过沉默密码子改变以避免连续顺序的4个或更多个相同核苷酸而针对痘苗中的稳定性进行优化。

[0088] 图78示出了基于Wuhan参考株(#NC_045512)的包含SARS-CoV-2S抗原的N-末端698个氨基酸残基的S1结构域的DNA序列/ORF(5’至3’端)且针对痘苗中的稳定性进行了优化。

[0089] 图79示出了基于Wuhan参考株(#NC_045512)的包含SARS-CoV-2S抗原的N-末端698个氨基酸残基的S1结构域的所编码蛋白序列(N-至C-末端)且针对痘苗中的稳定性进行了优化。

[0090] 图80示出了基于Wuhan参考株(#NC_045512)的包含SARS-CoV-2S抗原的N-末端680个氨基酸残基的S1结构域的DNA序列/ORF(5’至3’端)且针对痘苗中的稳定性进行了优化。

[0091] 图81示出了基于Wuhan参考株(#NC_045512)的包含SARS-CoV-2S抗原的N-末端680个氨基酸残基的S1结构域的所编码蛋白序列(N-至C-末端)且针对痘苗中的稳定性进行了优化。

[0092] 图82示出了基于Wuhan参考株(#NC_045512)的包含SARS-CoV-2S抗原的氨基酸残基331-524的RBD的DNA序列/ORF(5’至3’端)且针对融合至S抗原的信号肽(C-末端13个氨基酸)的痘苗中的稳定性进行了优化。

[0093] 图83示出了基于Wuhan参考株(#NC_045512)的包含SARS-CoV-2S抗原的氨基酸残基331-524的RBD的所编码蛋白序列(N-至C-末端)且针对融合至S抗原的信号肽(C-末端13个氨基酸)的痘苗中的稳定性进行了优化。

[0094] 图84示出了基于Wuhan参考株(#NC_045512)的包含SARS-CoV-2S抗原的氨基酸残基319-541的RBD的DNA序列/ORF(5’至3’端)且针对融合至S抗原的信号肽(C-末端13个氨基酸)的痘苗中的稳定性进行了优化。

[0095] 图85示出了基于Wuhan参考株(#NC_045512)的包含SARS-CoV-2S抗原的氨基酸残基319-541的RBD的所编码蛋白序列(N-至C-末端)且针对融合至S抗原的信号肽(C-末端13个氨基酸)的痘苗中的稳定性进行了优化。

[0096] 图86示出了基于Wuhan-Hu-1参考株(#NC_045512)的密码子优化的SARS-CoV-2S抗原序列的DNA序列/ORF(5’至3’端)并针对痘苗进行了优化，其被进一步修饰以编码包括在南非识别的B.1.351变异谱系的突变(N501Y,E484K,K417N,L18F,D80A,D215G,Del242-244,R246I,D614G,A701I)的S抗原。

[0097] 图87示出了基于Wuhan-Hu-1参考株(#NC_045512)的密码子优化的SARS-CoV-2S抗原序列的所编码蛋白序列(N-至C-末端)并针对痘苗进行了优化，其被进一步修饰以编码包括在南非识别的B.1.351变异谱系的突变(N501Y,E484K,K417N,L18F,D80A,D215G,Del242-244,R246I,D614G,A701I)的S抗原。

[0098] 图88示出了基于Wuhan-Hu-1参考株(#NC_045512)的密码子优化的SARS-CoV-2S抗原序列的DNA序列/ORF(5’至3’端)并针对痘苗进行了优化，其被进一步修饰以编码包括在

UK识别的B.1.1.7变异谱系的突变(N501Y,Del69/70,Del144,A570D,D614G,P681H,T716I,S982A,D1118H)的S抗原。

[0099] 图89示出了基于Wuhan-Hu-1参考株(#NC_045512)的密码子优化的SARS-CoV-2S抗原序列的所编码蛋白序列(N-至C-末端)并针对痘苗进行了优化,其被进一步修饰以编码包括在UK识别的B.1.1.7变异谱系的突变(N501Y,Del69/70,Del144,A570D,D614G,P681H,T716I,S982A,D1118H)的S抗原。

[0100] 图90示出了基于Wuhan-Hu-1参考株(#NC_045512)的密码子优化的SARS-CoV-2S抗原序列的DNA序列/ORF(5'至3'端)并针对痘苗进行了优化,其被进一步修饰以编码包括在加利福尼亚识别的B.1.429+B.1.427变异谱系的突变(D614G,L452R,S13I,W152C)的S抗原。

[0101] 图91示出了基于Wuhan-Hu-1参考株(#NC_045512)的密码子优化的SARS-CoV-2S抗原序列的所编码蛋白序列(N-至C-末端)并针对痘苗进行了优化,其被进一步修饰以编码包括在加利福尼亚识别的B.1.429+B.1.427变异谱系的突变(D614G,L452R,S13I,W152C)的S抗原。

[0102] 图92示出了基于Wuhan-Hu-1参考株(#NC_045512)的密码子优化的SARS-CoV-2S抗原序列的DNA序列/ORF(5'至3'端)并针对痘苗进行了优化,其被进一步修饰以编码包括在巴西识别的P.1变异谱系的突变(N501Y,E484K,K417T,L18F,T20N,P26S,D138Y,R190S,H655Y,T1027I,V1176F)的S抗原。

[0103] 图93示出了基于Wuhan-Hu-1参考株(#NC_045512)的密码子优化的SARS-CoV-2S抗原序列的所编码蛋白序列(N-至C-末端)并针对痘苗进行了优化,其被进一步修饰以编码包括在巴西识别的P.1变异谱系的突变(N501Y,E484K,K417T,L18F,T20N,P26S,D138Y,R190S,H655Y,T1027I,V1176F)的S抗原。

[0104] 图94示出了编码Wuhan-Hu-1参考株S抗原的序列。

[0105] 图95示出了编码南非变体B.1.351的S抗原的序列。

[0106] 图96示出了编码UK变体B.1.1.7的S抗原的序列。

[0107] 图97示出了由三重多顺反子表达构建体共表达的Wuhan-Hu-1参考株的该RBD结构域,B.1.351变体的该RBD结构域,和结合B.1.1.7和B.1.429+B.1.427变体的N501Y和L452R突变的RBD结构域的DNA序列/ORF(5'至3'端),该三重多顺反子表达构建体在N-末端处包含S抗原的信号肽(MFVFLVLLPLVSSQCV),其中该RBD结构域通过GS接头如GSGSGS连接。

[0108] 图98示出了由三重多顺反子表达构建体共表达的Wuhan-Hu-1参考株的该RBD结构域,B.1.351变体的该RBD结构域,和结合B.1.1.7和B.1.429+B.1.427变体的N501Y和L452R突变的RBD结构域的所编码蛋白序列(N-至C-末端),该三重多顺反子表达构建体在N-末端处包含S抗原的信号肽(MFVFLVLLPLVSSQCV),其中该RBD结构域通过GS接头如GSGSGS连接。

[0109] 图99示出了由三重多顺反子表达构建体共表达的Wuhan-Hu-1参考株的该RBD结构域,B.1.351变体的该RBD结构域,和结合B.1.1.7和B.1.429+B.1.427变体的N501Y和L452R突变的RBD结构域的DNA序列/ORF(5'至3'端),该三重多顺反子表达构建体在N-末端处包含S抗原的信号肽(MFVFLVLLPLVSSQCV)且在C-末端处包含T4折叠子结构域(GYIPEAPRDGQAYVRKDGEWVLLSTFL),其中该RBD结构域通过GS接头如GSGSGS连接。

[0110] 图100示出了由三重多顺反子表达构建体共表达的Wuhan-Hu-1参考株的该RBD结构域,B.1.351变体的该RBD结构域,和结合B.1.1.7和B.1.429+B.1.427变体的N501Y和

L452R突变的RBD结构域的所编码蛋白序列(N-至C-末端),该三重多顺反子表达构建体在N-末端处包含S抗原的信号肽(MFVFLVLLPLVSSQCV)且在C-末端处包含T4折叠子结构域(GYIPEAPRDGQAYVRKDGEWVLLSTFL),其中该RBD结构域通过GS接头如GSGSGS连接。

[0111] 图101示出了由多顺反子表达构建体共表达的Wuhan-Hu-1参考株的该RBD结构域,B.1.351变体的该RBD结构域,和结合B.1.1.7和B.1.429+B.1.427变体的N501Y和L452R突变的RBD结构域的DNA序列/ORF(5'至3'端),其中每个RBD结构域在N-末端处包含S抗原的信号肽(MFVFLVLLPLVSSQCV),并且其中该RBD结构域通过GS接头如GSGSGS和P2A和T2A肽连接。

[0112] 图102示出了由多顺反子表达构建体共表达的Wuhan-Hu-1参考株的该RBD结构域,B.1.351变体的该RBD结构域,和结合B.1.1.7和B.1.429+B.1.427变体的N501Y和L452R突变的RBD结构域的所编码蛋白序列(N-至C-末端),其中每个RBD结构域在N-末端处包含S抗原的信号肽(MFVFLVLLPLVSSQCV),并且其中该RBD结构域通过GS接头如GSGSGS和P2A和T2A肽连接。

[0113] 图103示出了由多顺反子表达构建体共表达的Wuhan-Hu-1参考株的该RBD结构域,B.1.351变体的该RBD结构域,和结合B.1.1.7和B.1.429+B.1.427变体的N501Y和L452R突变的RBD结构域的DNA序列/ORF(5'至3'端),其中该RBD结构域通过GS接头(GSGSGS)和P2A和T2A肽连接,并且其中每个RBD结构域在N-末端处与S信号肽(MFVFLVLLPLVSSQCV)融合,在C-末端处与T4折叠子结构域(GYIPEAPRDGQAYVRKDGEWVLLSTFL)融合。

[0114] 图104示出了由多顺反子表达构建体共表达的Wuhan-Hu-1参考株的该RBD结构域,B.1.351变体的该RBD结构域,和结合B.1.1.7和B.1.429+B.1.427变体的N501Y和L452R突变的RBD结构域的所编码蛋白序列(N-至C-末端),其中该RBD结构域通过GS接头(GSGSGS)和P2A和T2A肽连接,并且其中每个RBD结构域在N-末端处与S信号肽(MFVFLVLLPLVSSQCV)融合,在C-末端处与T4折叠子结构域(GYIPEAPRDGQAYVRKDGEWVLLSTFL)融合。

[0115] 图105示出了由多顺反子表达构建体共表达的Wuhan-Hu-1参考株的该RBD结构域,B.1.351变体的该RBD结构域,和结合B.1.1.7和B.1.429+B.1.427变体的N501Y和L452R突变的RBD结构域的DNA序列/ORF(5'至3'端),其中该多顺反子表达构建体在N-末端处包含S抗原的信号肽(MFVFLVLLPLVSSQCV),在C-末端处包含S抗原的TM和CT结构域(没有最后19个氨基酸),并且其中该RBD结构域通过GS接头如GSGSGS连接。

[0116] 图106示出了由多顺反子表达构建体共表达的Wuhan-Hu-1参考株的该RBD结构域,B.1.351变体的该RBD结构域,和结合B.1.1.7和B.1.429+B.1.427变体的N501Y和L452R突变的RBD结构域的所编码蛋白序列(N-至C-末端),其中该多顺反子表达构建体在N-末端处包含S抗原的信号肽(MFVFLVLLPLVSSQCV),在C-末端处包含S抗原的TM和CT结构域(没有最后19个氨基酸),并且其中该RBD结构域通过GS接头如GSGSGS连接。

[0117] 图107示出了由多顺反子表达构建体共表达的Wuhan-Hu-1参考株的该RBD结构域,B.1.351变体的该RBD结构域,和结合B.1.1.7和B.1.429+B.1.427变体的N501Y和L452R突变的RBD结构域的DNA序列/ORF(5'至3'端),其中每个RBD结构域在N-末端处包含S蛋白的信号肽(MFVFLVLLPLVSSQCV),在C-末端处包含S抗原的TM和CT结构域(没有最后19个氨基酸),并且其中该RBD结构域通过GS接头如GSGSGS和P2A和T2A肽序列连接。

[0118] 图108示出了由多顺反子表达构建体共表达的Wuhan-Hu-1参考株的该RBD结构域,B.1.351变体的该RBD结构域,和结合B.1.1.7和B.1.429+B.1.427变体的N501Y和L452R突变

的RBD结构域的所编码蛋白序列(N-至C-末端),其中每个RBD结构域在N-末端处包含S蛋白的信号肽(MFVFLVLLPLVSSQCV),在C-末端处包含S抗原的TM和CT结构域(没有最后19个氨基酸),并且其中该RBD结构域通过GS接头如GSGSGS和P2A和T2A肽序列连接。

[0119] 图109示出了密码子优化的N抗原的DNA序列/ORF(5'至3'端),包括在UK识别的B.1.1.7变异谱系中的N特异性突变,包括N蛋白氨基酸3位的天冬氨酸至亮氨酸的取代(D3L),N蛋白氨基酸235位的丝氨酸至苯丙氨酸的取代(S235F),N蛋白氨基酸203位的精氨酸至赖氨酸的取代(R203K),N蛋白氨基酸204位的甘氨酸至精氨酸的取代(G204R)。

[0120] 图110示出了密码子优化的N抗原的所编码蛋白序列(N-至C-末端),包括在UK识别的B.1.1.7变异谱系中的N特异性突变,包括N蛋白氨基酸3位的天冬氨酸至亮氨酸的取代(D3L),N蛋白氨基酸235位的丝氨酸至苯丙氨酸的取代(S235F),N蛋白氨基酸203位的精氨酸至赖氨酸的取代(R203K),N蛋白氨基酸204位的甘氨酸至精氨酸的取代(G204R)。

[0121] 图111示出了密码子优化的N抗原的DNA序列/ORF(5'至3'端),包括在南非识别的B.1.351变异谱系中的N特异性突变,包括N蛋白氨基酸205位的苏氨酸至异亮氨酸的取代(T205I)。

[0122] 图112示出了密码子优化的N抗原的所编码蛋白序列(N-至C-末端),包括在南非识别的B.1.351变异谱系中的N特异性突变,包括N蛋白氨基酸205位的苏氨酸至异亮氨酸的取代(T205I)。

[0123] 图113示出了密码子优化的N抗原的DNA序列/ORF(5'至3'端),包括在巴西识别的P.1变异谱系中的N特异性突变,包括N蛋白氨基酸80位的脯氨酸至精氨酸的取代(P80R)以及R203K和G204R。

[0124] 图114示出了密码子优化的N抗原的所编码蛋白序列(N-至C-末端),包括在巴西识别的P.1变异谱系中的N特异性突变,包括N蛋白氨基酸80位的脯氨酸至精氨酸的取代(P80R)以及R203K和G204R。

[0125] 图115示出了基于Wuhan-Hu-1参考株(#NC_045512)的密码子优化的SARS-CoV-2S抗原序列的DNA序列/ORF(5'至3'端)并针对痘苗进行了优化,其被进一步修饰以编码S抗原,该S抗原包括在印度识别的B.1.617变异谱系的突变,包括RBD结构域中的L452R和E484Q突变,D614G,S蛋白氨基酸142位的甘氨酸至天冬氨酸的取代(G142D),S蛋白氨基酸154位的谷氨酸至赖氨酸的取代(E154K),S蛋白氨基酸681位的脯氨酸至赖氨酸的取代(P681R),S蛋白氨基酸1071位的谷氨酰胺至组氨酸的取代(Q1071H),和S蛋白氨基酸1101位的组氨酸至天冬氨酸的取代(H1101D)。

[0126] 图116示出了基于Wuhan-Hu-1参考株(#NC_045512)的密码子优化的SARS-CoV-2S抗原序列的所编码蛋白序列(N-至C-末端)并针对痘苗进行了优化,其被进一步修饰以编码S抗原,该S抗原包括在印度识别的B.1.617变异谱系的突变,包括RBD结构域中的L452R和E484Q突变,D614G,S蛋白氨基酸142位的甘氨酸至天冬氨酸的取代(G142D),S蛋白氨基酸154位的谷氨酸至赖氨酸的取代(E154K),S蛋白氨基酸681位的脯氨酸至赖氨酸的取代(P681R),S蛋白氨基酸1071位的谷氨酰胺至组氨酸的取代(Q1071H),和S蛋白氨基酸1101位的组氨酸至天冬氨酸的取代(H1101D)。

[0127] 图117示出了密码子优化的SARS-CoV-2N抗原序列的DNA序列/ORF(5'至3'端),其编码的N抗原包括在印度识别的B.1.617变异谱系中的N特异性突变,包括N蛋白氨基酸203

位的精氨酸至甲硫氨酸的取代(R203M)和N蛋白氨基酸377位的天冬氨酸至酪氨酸的取代(D377Y)。

[0128] 图118示出了密码子优化的SARS-CoV-2N抗原序列的所编码蛋白序列(N-至C-末端),其编码的N抗原包括在印度识别的B.1.617变异谱系中的N特异性突变,包括N蛋白氨基酸203位的精氨酸至甲硫氨酸的取代(R203M)和N蛋白氨基酸377位的天冬氨酸至酪氨酸的取代(D377Y)。

[0129] 发明详述

[0130] 本文公开了产生表达一个或多个编码冠状病毒抗原的异源基因序列的重组sMVA(rsMVA)的方法。在PCT申请号PCT/US21/16247中产生并公开了来自环化或线性化合成DNA片段的MVA的完全合成形式(sMVA),其内容通过引用整体并入本文。sMVA或rsMVA可用作预防和治疗多种病症如冠状病毒感染和相关疾病的疫苗。

[0131] 自2019年12月爆发新型严重急性呼吸综合征冠状病毒-2(SARS-CoV-2)以来,该病毒已传播到全球200多个国家,造成全球范围内的大流行,导致超过300万人死亡。目前正在快速开发许多疫苗候选物以控制这一全球大流行,其中一些已以前所未有的速度进入临床试验。大多数这些方法都采用刺突(S)蛋白的抗原形式,因为它被认为是保护性免疫的主要目标[16,20-22]。S蛋白通过与血管紧张素转换酶2(ACE)结合介导SARS-CoV-2进入宿主细胞,并且是中和抗体(NAb)的主要靶标[23-25]。对恒河猴的研究表明,基于S抗原的疫苗策略可以在该相关动物模型中预防SARS-CoV-2感染和疾病[18],这表明S抗原可能足以作为疫苗免疫原来引发保护性免疫。然而,最近的一项研究表明,即使没有可测量的NAb的患者也可以从SARS-CoV-2感染恢复,这表明针对SARS-CoV-2感染的保护通过对多种免疫显性抗原(包括S和核衣壳(N)抗原)的体液和细胞免疫介导[20,26]。在本公开中,术语"S蛋白"和"S抗原"可互换使用,术语"N蛋白"和"N抗原"可互换使用。

[0132] 本文公开了一种基于独特设计的三质粒系统的新型疫苗平台,可从化学合成的DNA有效地生成重组MVA载体。为了应对持续的全球SARS-CoV-2大流行,这种新型疫苗平台可用于快速生产共表达SARS-CoV-2S和N抗原或任何其他抗原的sMVA载体。这些用于疫苗生产的抗原可以基于Wuhan参考株,或包括一个或多个基于新出现VOC的突变。如工作示例所示,这些sMVA载体在小鼠体内诱导了有效的SARS-CoV-2抗原特异性体液和细胞免疫,包括有效的NAb。这些结果强调从化学合成的DNA有效产生重组MVA载体和快速开发基于合成痘病毒的疫苗候选物以预防SARS-CoV-2感染的可行性。

[0133] 本文公开了MVA的合成形式和使用化学合成的DNA产生其的方法,这不同于最近描述的产生合成马痘病毒疫苗载体的方法[42]。在某些实施例中,单个DNA片段衍生自病毒DNA或为化学合成的并且包含MVA的整个基因组序列。该单个DNA片段可用于转染宿主细胞,从而重构MVA。在其他实施例中,使用两个或更多个天然衍生或化学合成的DNA片段或其组合来共转染宿主细胞,其中每个DNA片段包含MVA基因组DNA的部分序列,两个相邻的DNA片段的末端处具有重叠序列,使得当该两个或更多个DNA片段被共转染到该宿主细胞中时,它们通过同源重组彼此组装以形成包含想要的MVA基因组的全长序列的MVA。在某些实施例中,该重叠序列的长度在约100bp和约5000bp之间。

[0134] 在某些实施例中,可以进一步修饰包含MVA基因组或亚基因组DNA的一个或多个天然衍生或化学合成的DNA片段以形成由天然和合成的MVA基因组DNA序列组成的人工杂交片

段。

[0135] 在某些实施例中，在转染一个或多个包含该MVA基因组或亚基因组DNA的序列的DNA片段之前，期间，或之后，该宿主细胞被辅助病毒如FPV感染。

[0136] 如本文所示，所公开的生成sMVA的技术涉及使用三个具有固有HL和CR序列的大环状DNA片段(约60kbp)(图1)，Noyce等人产生合成马痘疫苗的方法涉及使用多个较小的线性DNA片段(约10-30kbp)并添加末端HL序列[42]。由于这三个sMVA片段以环状形式用于sMVA重构过程，因此它们很容易作为BAC在大肠杆菌中维持，并转移至BHK-21细胞用于sMVA病毒重构，无需额外的纯化步骤或修饰。这一特征极大地有助于通过高效细菌重组技术将异源抗原序列插入sMVA DNA并产生重组sMVA疫苗载体。另外地，三质粒系统为快速产生含有插入到不同MVA插入位点中的多个抗原的重组MVA提供了灵活性，这在通过常规转染/感染过程生成重组MVA时可能特别费力[3,43]。三个sMVA片段有效地彼此重组并产生合成形式的MVA，它在基因组含量，复制特性，宿主细胞范围，和免疫原性方面与wtMVA几乎相同。

[0137] 更具体而言，如图1A所示，MVA基因组包含内部独特区(UR)，侧翼为～9.6kbp长的反向末端重复(ITR)区。Antoine及同事公布的MVA基因组序列(登录号#U94848)，本文称为MVA株Antoine，其与1974年获得许可并可商购的国立卫生研究院克隆1(MVA NIH克隆1)的MVA基因组的不同在于内部UR中的五个碱基对，其在序列上与MVA株Acambis(登录号#AY603355)所公布的基因组序列相同。sMVA片段1(F1)包含该MVA基因组的左ITR和～50kbp的内部UR的左端；sMVA片段2(F2)包含该MVA基因组～60kbp的内部UR的中间部分；和sMVA片段3(F3)包含该MVA基因组～50kbp的内部UR的右端和右ITR(图1B)。sMVAF1和F2以及sMVAF2和F3被设计为共享～3kbp的重叠序列以允许通过同源重组重构完整的MVA基因组(图1B)。将侧翼为MVA多联体解析序列的165个核苷酸长的MVA末端发夹环(HL)的双链体拷贝添加至三个片段中的每一个的两端，以促进MVA基因组的解析和包装(图1C)。这三个sMVA片段通过称为pCCI-Brick(GeneScript)的酵母-细菌穿梭载体在大肠杆菌(DH10B，EPI300，GS1783)中克隆和维持，其包含细菌mini-F复制子元件，可用作BAC载体以在细菌中以低拷贝数稳定繁殖该三个片段(图1)。下一代测序分析证实了片段的MVA基因组序列的完整性，除了位于021L下游3bp处非编码决定区的sMVA片段F1内的未知单点突变。

[0138] 当幼仓鼠肾(BHK)与含有sMVA片段F1-F3的三个质粒共转染(图1)，随后被作为辅助病毒的鸡痘病毒(FPV)感染时，该三个sMVA片段通过共享的同源序列彼此重组并启动合成MVA(sMVA)的重构(图3D)。FPV用作辅助病毒以启动sMVA DNA的转录，从而启动sMVA重构过程。在没有辅助病毒的情况下，“裸(naked)”sMVA DNA可能不会促进病毒重构，因为痘病毒DNA被认为是非感染性的。重要的是，虽然BHK-21细胞高度容许MVA感染和复制，但它们不容许生产性FPV感染，导致在BHK-21细胞中重构sMVA病毒后立即去除FPV辅助病毒。另外地，在哺乳动物细胞中用作辅助病毒的FPV促进了痘苗病毒基因组的高效和选择性包装。

[0139] 还公开了使用基于sMVA的高度通用的合成疫苗平台的多抗原sMVA-CoV2疫苗。MVA是一种高度减毒的痘病毒载体，广泛用于开发感染性疾病和癌症疫苗。在人的安全性，有效性，和长期保护方面有着悠久的历史。SARS-CoV-2的新刺突变体可以快速克隆到三个质粒中的一个，重组后形成sMVA疫苗。

[0140] 如本文所公开，多个抗原，其亚单位，或其片段可以使用相同的启动子或不同的启动子共表达，任选地通过2A肽连接。编码多个抗原，其亚单位，或其片段的序列可以插入到

sMVA的相同插入位点或不同插入位点处。例如，包含编码至少两个S或N蛋白，S1或S2结构域，或RBD的两个或更多个抗原的该疫苗组合物使用相同的启动子或不同的启动子或相同的插入位点或不同的插入位点共表达。在另一个示例中，包含编码至少两个S或N蛋白，S1或S2结构域，或RBD的两个或更多个抗原的该疫苗组合物通过2A肽连接并通过相同启动子的多顺式构建体共表达。

[0141] 在某些实施例中，本文公开的该疫苗组合物包含两个或更多个sMVA载体的混合物，其编码两个或更多个选自Wuhan-Hu-1参考株和不同VOC的不同SARS-CoV-2抗原序列。例如，该混合物中的一个sMVA载体包含编码来自Wuhan-Hu-1参考株的SARS-CoV-2抗原的序列，而该混合物中的另一个sMVA载体包含编码来自VOC的SARS-CoV-2抗原的序列。

[0142] MVA是一种高度减毒的痘苗株。哺乳动物细胞包括人细胞对MVA是容许的，繁殖仅限于鸟类细胞。MVA还具有多抗原能力(30Kb)并且可以容易被修饰以组装针对病毒变体的新疫苗，例如，UK或RSA变体。MVA是一种减毒病毒疫苗，与DNA/RNA/蛋白疫苗相比，在免疫原性方面具有优势。MVA能够产生长效的高滴度体液和高频细胞免疫反应，保持冻干物(lyophilizate)的免疫原性以消除冷链，从而降低储存和运输成本。自1970年代以来，基于MVA的疫苗的安全性和有效性在人体试验中得以确立。超过150,000人在历史研究中成功免疫，包括儿童和老人。由NIAID赞助的多项研究表明，在感染HIV的成年人中免疫后是安全的。基于FDA批准的Jynneos™(巴伐利亚-北欧)，MVA适用于提供针对天花的终身免疫力。COH已经开发并成功研究了多种基于MVA的疫苗。健康的志愿者和移植患者即使在单剂后也会产生强大的免疫力。

[0143] 与目前使用的大多数其他仅依赖S抗原的SARS-CoV-2疫苗方法相比，所公开的使用sMVA的SARS-CoV-2疫苗方法采用S和N抗原的免疫刺激，两者都与保护性免疫有关[20,26]。观察到共表达S和N抗原的sMVA-CoV2载体可以刺激针对SARS-CoV-2假病毒和感染性真SARS-CoV2病毒体的有效NAb，这表明它们可以引发被认为可有效预防SARS-CoV-2感染和COVID-19疾病的抗体[16,18,20,21]。工作示例显示了疫苗载体刺激了趋向Th1的抗体和细胞免疫反应，这被认为是避免疫苗相关联增强呼吸疾病的首选抗病毒适应性免疫反应[44,45]。此外，没有发现疫苗诱导的免疫血清促进Fc介导的ADE的证据，这表明疫苗载体诱导的抗体反应对ADE介导的免疫病理学的风险最小，这是SARS-CoV-2疫苗开发中普遍关注的问题[44,45]。除了靶向S抗原的NAb之外，其他免疫反应可能有助于防止SARS-CoV-2感染，这一发现突显了这一点，即纵使没有可测量的NAb的患者也可以从SARS-CoV-2感染恢复[20]。虽然抗体对于预防最初获得SARS-CoV-2可能特别重要，但T细胞反应可能会采取额外的对策来控制病毒感染局部部位的散发性病毒传播，从而限制病毒传播。所公开的基于sMVA的双重组疫苗方法可诱导对S和N抗原的稳健体液和细胞免疫反应，与仅使用S抗原的其他疫苗方法相比，可以提供针对SARS-CoV-2感染的保护。

[0144] 通过将编码一个或多个抗原或其亚单位的序列插入一个或多个MVA片段中来产生sMVA重组体。在某些实施例中，该抗原，亚单位，或其片段的DNA序列针对在该宿主细胞中的表达进行了密码子优化。在某些实施例中，该一个或多个抗原包括人冠状病毒抗原，如S蛋白，N蛋白，M蛋白，E蛋白，木瓜样蛋白酶，ORF1A，3CL蛋白酶，ORF1B，内切核糖核酸酶，基质，解旋酶，或其免疫原性片段。在某些实施例中，该一个或多个抗原包括S蛋白的亚单位，如S1和S2结构域，或S抗原的受体结合结构域(RBD)。在某些实施例中，该一个或多个抗原包括预

融合形式的S抗原和突变的S抗原。例如，该SARS-CoV-2S抗原可以通过包含突变的弗林蛋白酶切割位点而进一步稳定，使得氨基酸残基682-685RRAR突变为GSAS。在另一个示例中，S抗原的赖氨酸986和缬氨酸987被脯氨酸取代。在某些实施例中，该S抗原和该N抗原是完全成熟的或完全糖基化的。

[0145] 在某些实施例中，sMVA-N/S(以登录号MW036243保藏于NCBI，www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/MW036243.1/)的序列在图58示出。

[0146] 在某些实施例中，sMVA-S/N(以登录号MW030460保藏于NCBI，www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/MW030460.1/)的序列在图59示出。

[0147] 如本文所公开，可以将多个SARS-CoV-2抗原的序列插入sMVA载体中以获得该疫苗组合物。本文使用的一些抗原的序列公开如下。在一个实施例中，刺突(S)抗原序列基于NCBI SARS-CoV-2参考株(#NC_045512)，分离的Wuhan-Hu-1的基因组序列，其编码包含1273个氨基酸的S蛋白。DNA序列/开放阅读框(ORF)(5'至3'端)如图60所示，所编码蛋白序列(N-至C-末端)如图61所示。

[0148] 在另一个示例中，该SARS-CoV-2S抗原序列基于Wuhan-Hu-1参考株(#NC_045512)并通过沉默密码子改变以避免连续顺序的4个或更多个相同核苷酸而针对痘苗中的稳定性进行优化。COH04SL1(也称为构建体C15，在图5中示为sMVA-S)，COH04SL3(也称为构建体C35，在图5中示为sMVA-N/S)，和COH04SL4(也称为构建体C46，在图5中示为sMVA-S/N)，以及临床构建体COH04S1(图17，如图57所示COH04S1衍生自C35sMVA-N/S疫苗构建体(图5))中使用的DNA/序列/ORF(5'至3'端)如图62所示，所编码蛋白序列(N-至C-末端)如图63所示。

[0149] 在一个实施例中，该核衣壳(N)抗原序列基于NCBI SARS-CoV-2参考株(#NC_045512)，分离的Wuhan-Hu-1的基因组序列，其编码由419个氨基酸组成的N蛋白。DNA序列/ORF(5'至3'端)如图64所示，所编码蛋白序列(N-至C-末端)如图65所示。

[0150] 在另一个示例中，该SARS-CoV-2N抗原序列基于Wuhan-Hu-1参考株(#NC_045512)并通过沉默密码子改变以避免连续顺序的4个或更多个相同核苷酸而针对痘苗中的稳定性进行优化。COH04SL2(也称为构建体C13，在图5中示为sMVA-N)，COH04SL3(也称为构建体C35，在图5中示为sMVA-N/S)，和COH04SL4(也称为构建体C46，在图5中示为sMVA-S/N)，以及临床构建体COH04S1(图17，如图57所示COH04S1衍生自C35sMVA-N/S疫苗构建体(图5))中使用的DNA/序列/ORF(5'至3'端)如图66所示，所编码蛋白序列(N-至C-末端)如图67所示。

[0151] 在另一个实施例中，该SARS-CoV-2S抗原序列被修饰以编码具有2P改变(氨基酸986和987位的赖氨酸和缬氨酸被脯氨酸取代)的预融合稳定的S抗原。例如，上面公开的密码子优化的S抗原序列(基于Wuhan-Hu-1参考株(#NC_045512)并针对痘苗进行了优化)被进一步修饰以编码这样的S抗原。DNA序列/ORF(5'至3'端)如图68所示，所编码蛋白序列(N-至C-末端)如图69所示。

[0152] 在另一个实施例中，该SARS-CoV-2S抗原序列被修饰以编码具有2P改变(氨基酸986和987位的赖氨酸和缬氨酸被脯氨酸取代)和突变的弗林蛋白酶切割位点(682-685位的RRAR氨基酸被GSAS取代)的预融合稳定的S抗原。例如，上面公开的密码子优化的S抗原序列(基于Wuhan-Hu-1参考株(#NC_045512)并针对痘苗进行了优化)被进一步修饰以编码这样的S抗原。DNA序列/ORF(5'至3'端)如图70所示，所编码蛋白序列(N-至C-末端)如图71所示。

[0153] 在另一个实施例中，该SARS-CoV-2S抗原序列被修饰以编码具有2P改变(氨基酸

986和987位的赖氨酸和缬氨酸被脯氨酸取代)，突变的弗林蛋白酶切割位点(682-685位的RRAR氨基酸被GSAS取代)，和在C-末端处缺失19个氨基酸残基(KFDEDDSEPVLKGVKLHYT)以防止内质网滞留并增强细胞表面表达的预融合稳定的S抗原。例如，上面公开的密码子优化的S抗原序列(基于Wuhan-Hu-1参考株(#NC_045512)并针对痘苗进行了优化)被进一步修饰以编码这样的S抗原。DNA序列/ORF(5'至3'端)如图72所示，所编码蛋白序列(N-至C-末端)如图73所示。

[0154] 在另一个示例中，该SARS-CoV-2S抗原序列针对人表达进行了完全密码子优化，另外地通过沉默密码子改变以避免连续顺序的4个或更多个相同核苷酸而针对痘苗中的稳定性进行优化，并编码具有突变的弗林蛋白酶切割位点和稳定2P突变的S抗原，如图74所示。

[0155] 在另一个示例中，该SARS-CoV-2S抗原序列针对痘苗病毒表达进行了完全密码子优化，另外地通过沉默密码子改变以避免连续顺序的4个或更多个相同核苷酸而针对痘苗中的稳定性进行优化，并编码具有突变的弗林蛋白酶切割位点和稳定2P突变的S抗原，如图75所示。

[0156] 在一个示例中，该SARS-CoV-2N抗原序列针对人表达进行了完全密码子优化，另外地通过沉默密码子改变以避免连续顺序的4个或更多个相同核苷酸而针对痘苗中的稳定性进行优化，如图76所示。

[0157] 在另一个示例中，该SARS-CoV-2N抗原序列针对痘苗病毒表达进行了完全密码子优化，另外地通过沉默密码子改变以避免连续顺序的4个或更多个相同核苷酸而针对痘苗中的稳定性进行优化，如图77所示。

[0158] 在另一个实施例中，该SARS-CoV-2S抗原序列仅编码包含该S蛋白N-末端的698，685，或680个氨基酸残基或甚至更短氨基酸序列的S1结构域。例如，该S抗原序列基于Wuhan参考株(#NC_045512)并如上面所公开针对痘苗中的稳定性进行了优化，其编码的S1结构域包含SARS-CoV-2S抗原N-末端的698个氨基酸残基。DNA序列/ORF(5'至3'端)如图78所示，所编码蛋白序列(N-至C-末端)如图79所示。

[0159] 在另一个示例中，该SARS-CoV-2S抗原序列基于Wuhan参考株(#NC_045512)并如上面所公开针对痘苗中的稳定性进行了优化，其编码的S1结构域包含该SARS-CoV-2S抗原的680个氨基酸残基。DNA序列/ORF(5'至3'端)如图80所示，所编码蛋白序列(N-至C-末端)如图81所示。

[0160] 在另一个实施例中，该SARS-CoV-2S抗原序列仅编码包含该S抗原的氨基酸残基331至524或319至541的受体结合结构域(RBD)，或其包含该RBD结构域的更长或更短的片段。例如，该S抗原序列基于Wuhan参考株(#NC_045512)并如上面所公开针对痘苗中的稳定性进行了优化，其编码的RBD包含与该S抗原的信号肽(C-末端13个氨基酸，包含MFVFLVLLPLVSS)融合的该SARS-CoV-2S抗原的氨基酸残基331-524。DNA序列/ORF(5'至3'端)如图82所示，所编码蛋白序列(N-至C-末端)如图83所示。

[0161] 在另一个实施例中，该SARS-CoV-2S抗原序列基于Wuhan参考株(#NC_045512)并如上面所公开针对痘苗中的稳定性进行了优化，其编码的RBD包含与该S抗原的信号肽(C-末端13个氨基酸，包含MFVFLVLLPLVSS)融合的该SARS-CoV-2S抗原的氨基酸残基319-541。DNA序列/ORF(5'至3'端)如图84所示，所编码蛋白序列(N-至C-末端)如图85所示。

[0162] 在另一个实施例中，该SARS-CoV-2S抗原序列编码的S抗原在该S抗原的任何氨基

酸位置包含一个或多个突变或改变。这些突变或改变可包括氨基酸取代,插入,或缺失。这些突变可能涉及免疫逃避,使SARS-CoV-2对某些体液和细胞免疫反应产生抗性,包括中和抗体(NAb)。该突变可能包括RBD结构域(氨基酸残基319-541)中的一个或多个改变,其介导与宿主细胞的结合和进入宿主细胞,并且是NAb的主要靶标。例如,该RBD突变可以包括在S抗原氨基酸501位的天冬酰胺至酪氨酸的取代(N501Y);该S抗原氨基酸484位的谷氨酸至赖氨酸的取代(E484K);该S抗原氨基酸484位的谷氨酸至谷氨酰胺的取代(E484Q);该S抗原氨基酸417位的赖氨酸至天冬酰胺的取代(K417N);该S抗原氨基酸417位的赖氨酸至苏氨酸的取代(K417T);该S抗原氨基酸452位的亮氨酸至精氨酸的取代(L452R);该S抗原氨基酸477位的丝氨酸至天冬酰胺的取代(S477N);该S抗原氨基酸439位的天冬酰胺至赖氨酸的取代(N439K);该S抗原氨基酸494位的丝氨酸至脯氨酸的取代(S494P);该S抗原氨基酸520位的丙氨酸至丝氨酸的取代(S520S);该S抗原氨基酸453位的酪氨酸至苯丙氨酸的取代(Y453F)。

[0163] 在另一个实施例中,该SARS-CoV-2S抗原序列编码的S抗原包含或包括发生在SARS-CoV-2及其许多新出现变体中的显性突变,即D614G突变(S抗原氨基酸614位的天冬氨酸至甘氨酸的取代)。

[0164] 在另一个实施例中,该SARS-CoV-2抗原序列编码的S抗原包括所有突变,该突变的子集,或出现在特别关注的新出现SARS-CoV-2变体(关注变体,或VOC)中的突变组合,如在南非首次识别的B.1.351变异谱系,在英国(UK)首次识别的B.1.1.7变异谱系,在巴西首次识别的P.1变异谱系,在加利福尼亚识别的B.1.429+B.1.427变异谱系,或在印度首次识别的B.1.617变异谱系。也可以使用具有基于PANGO工具(cov-lineages.org)或GISAID(gisaid.org)描述的其他SARS-CoV-2变异谱系的突变的被修饰的抗原序列。例如,该SARS-CoV-2S抗原序列可能编码的S抗原包含在南非变体中识别的B.1.351变异谱系的突变,包括RBD结构域中的N501Y,E484K,和K417N取代,D614G突变,该S抗原氨基酸18位的亮氨酸至苯丙氨酸的取代(L18F),该S抗原氨基酸80位的天冬氨酸至丙氨酸的取代(D80A),该S抗原氨基酸215位的天冬氨酸至甘氨酸的取代(D215G),该S抗原242-244位三个氨基酸(亮氨酸,丙氨酸,亮氨酸)的缺失(Del242-244),该S抗原氨基酸246位的精氨酸至异亮氨酸的取代(R246I),和该S抗原氨基酸701位的丙氨酸至缬氨酸的取代(A701V)。

[0165] 在另一个实施例中,该SARS-CoV-2S抗原序列编码的S抗原包括在UK识别的B.1.1.7变异谱系的突变,包括RBD中的N501Y,D614G,该S抗原69和70位两个氨基酸(组氨酸,缬氨酸)的缺失(Del69/70),该S抗原144位的酪氨酸残基缺失(Del144),该S抗原氨基酸570位的丙氨酸至天冬氨酸的取代(A570D),该S抗原氨基酸681位的脯氨酸至组氨酸的取代(P681H),该S抗原氨基酸716位的苏氨酸至异亮氨酸的取代(T716I),该S抗原氨基酸982位的丝氨酸至丙氨酸的取代(S982A),和该S抗原氨基酸1118位的天冬氨酸至组氨酸的取代(D1118H)。基于UK变体的所编码S抗原可以另外地包括E484K和K417N或K417T或如上文所公开的RBD结构域中的其他突变。

[0166] 在另一个实施例中,该SARS-CoV-2S抗原序列编码的S抗原包括在巴西识别的P.1变异谱系的突变,包括D614G,N501Y,E484K,K417T,L18F,该S抗原氨基酸20位的苏氨酸至天冬酰胺的取代(T20N),该S抗原氨基酸26位的脯氨酸至丝氨酸的取代(P26S),该S抗原氨基酸138位的天冬氨酸至酪氨酸的取代(D138Y),该S抗原氨基酸190位的精氨酸至丝氨酸的取

代(R190S)，该S抗原氨基酸655位的组氨酸至酪氨酸的取代(H655Y)，该S抗原氨基酸1027位的苏氨酸至异亮氨酸的取代(T1027I)，和该S抗原氨基酸1176位的缬氨酸至苯丙氨酸的取代(V1176F)。所编码的S抗原可以另外地包括如上面所公开的RBD结构域中的其他突变，如L452R或Y453F。

[0167] 在另一个实施例中，该SARS-CoV-2S抗原序列编码的S抗原包括在加利福尼亚识别的B.1.429+B.1.427变异谱系的突变，包括D614G，RBD中的L452R，该S抗原氨基酸13位的丝氨酸至异亮氨酸的取代(S13I)，和该S抗原氨基酸152的色氨酸至半胱氨酸的突变(W152C)。基于南加州变体的所编码的S抗原可能另外地包括N501Y，E484K，E484Q，或其他RBD突变。

[0168] 在另一个实施例中，该SARS-CoV-2抗原序列编码的S抗原包含VOC中发生的不同突变的组合。例如，该S抗原序列可编码组合突变的S抗原，或仅编码发生在以下的突变子集：B.1.429+B.1.427和B.1.1.7变异谱系，B.1.429+B.1.427和B.1.351变异谱系，B.1.429+B.1.427和P.1变异谱系，B.1.1.7和B.1.351谱系，B.1.1.7和P.1谱系，B.1.351和P.1谱系，或这些谱系的其他组合。这些突变组合可另外地包括任何如上面所公开的RBD突变，如N501Y，E484K，K417N，K417T，L452R，S477N，N439K，S520S，和Y453F。

[0169] 在另一个实施例中，上面公开的该密码子优化的SARS-CoV-2S抗原序列(基于Wuhan-Hu-1参考株(#NC_045512)并针对痘苗进行了优化)被进一步修饰以编码的S抗原包含在南非识别的B.1.351变异谱系的突变(N501Y，E484K，K417N，L18F，D80A，D215G，Del242-244，R246I，D614G，A701V)。DNA序列/ORF(5’至3’端)如图86所示，所编码蛋白序列(N-至C-末端)如图87所示。

[0170] 在另一个示例中，上面公开的该密码子优化的SARS-CoV-2S抗原序列(基于Wuhan-Hu-1参考株(#NC_045512)并针对痘苗进行了优化)被进一步修饰以编码的S抗原包括在UK识别的B.1.1.7变异谱系的突变(N501Y，Del69/70，Del144，A570D，D614G，P681H，T716I，S982A，D1118H)。DNA序列/ORF(5’至3’端)如图88所示，所编码蛋白序列(N-至C-末端)如图89所示。

[0171] 在另一个示例中，上面公开的该密码子优化的SARS-CoV-2S抗原序列(基于Wuhan-Hu-1参考株(#NC_045512)并针对痘苗进行了优化)被进一步修饰以编码的S抗原包含在加利福尼亚识别的B.1.429+B.1.427变异谱系的突变(D614G，L452R，S13I，W152C)。DNA序列/ORF(5’至3’端)如图90所示，所编码蛋白序列(N-至C-末端)如图91所示。

[0172] 在另一个示例中，上面公开的该密码子优化的SARS-CoV-2S抗原序列(基于Wuhan-Hu-1参考株(#NC_045512)并针对痘苗进行了优化)被进一步修饰以编码的S抗原包含在巴西识别的P.1变异谱系的突变(N501Y，E484K，K417T，L18F，T20N，P26S，D138Y，R190S，H655Y，T1027I，V1176F)。DNA序列/ORF(5’至3’端)如图92所示，所编码蛋白序列(N-至C-末端)如图93所示。

[0173] 在另一个实施例中，该SARS-CoV-2S抗原序列被进一步修饰以编码基于B.1.429+B.1.427，B.1.1.7，B.1.351，或P.1变异谱系的S抗原，其另外地包括稳定2P突变(赖氨酸986和缬氨酸987被脯氨酸取代(K986P和V987P)，突变的弗林蛋白酶切割位点(682-685RRAR至GSAS)，和/或C-末端19个氨基酸残基(KFDEDDSEPVLKGVKLHYT)缺失。

[0174] 在另一个实施例中，使用具有不同密码子用法的不同SARS-CoV-2抗原序列以编码基于原始Wuhan-Hu-1参考株和B.1.429+B.1.427，B.1.1.7，B.1.351，或P.1变异谱系的不同

S抗原。这些抗原序列可以一起插入到一个sMVA载体中，或使用不同的插入位点(例如，Del2，Del3，IGR69/70)插入到不同的sMVA载体中。例如，以下三个抗原序列可用于共表达Wuhan-Hu-1参考株，南非变体B.1.351，和UK变体B.1.1.7的S抗原。

[0175] 编码Wuhan-Hu-1参考株的该S抗原的序列如图94所示，编码南非变体B.1.351的该S抗原的序列如图95所示，编码UK变体B.1.1.7的该S抗原的序列如图96所示。

[0176] 在另一个实施例中，基于原始Wuhan-Hu-1参考株，或B.1.429+B.1.427，B.1.1.7，B.1.351，P.1，或B.1.617变体，或其他新出现SARS-CoV-2变体的多个不同的SARS-CoV-2RBD结构域(氨基酸残基319-541)可以通过使用不同的密码子用法从一个载体或从不同的载体共表达。这些RBD结构域可以各自通过其一个痘苗启动子(例如，mH5)共表达，或通过多顺反子表达构建体共表达，其中各RBD结构域通过不同的接头序列(例如，GS接头)或介导核糖体跳跃的小核糖核酸病毒的2A肽连接。另外地，这些结构域中的一个或多个可以在N-末端处与SARS-CoV-2信号序列(该S蛋白的前13或16个N-末端氨基酸)融合，在N-末端或C-末端处与介导三聚化的T4纤维蛋白折叠子结构域(GYIPEAPRDGQAYVRKDGEWVLLSTFL)融合，和/或在C-末端处与该SARS-CoV-2S蛋白的跨膜结构域(TM)和细胞质结构域(CT)融合，其中该CT结构域最后19个氨基酸可缺失以避免ER滞留并增强细胞表面表达。

[0177] 例如，Wuhan-Hu-1参考株的该RBD结构域，B.1.351变体的该RBD结构域，和结合B.1.1.7和B.1.429+B.1.427变体的N501Y和L452R突变的RBD结构域可以通过三重多顺反子表达构建体共表达，该三重多顺反子表达构建体在N-末端处包含该S抗原的信号肽(MFVFLVLLPLVSSQCV)并且其中该RBD结构域通过GS接头如GSGSGS连接。DNA序列/ORF(5’至3’端)如图97所示，所编码蛋白序列(N-至C-末端)如图98所示。

[0178] 在另一个实施例中，Wuhan-Hu-1参考株的该RBD结构域，B.1.351变体的该RBD结构域，和结合B.1.1.7和B.1.429+B.1.427变体的N501Y和L452R突变的RBD结构域可以通过三重多顺反子表达构建体共表达，该三重多顺反子表达构建体在N-末端处包含该S抗原的信号肽(MFVFLVLLPLVSSQCV)，在C-末端处包含T4折叠子结构域(GYIPEAPRDGQAYVRKDGEWVLLSTFL)且其中该RBD结构域通过GS接头如GSGSGS连接。DNA序列/ORF(5’至3’端)如图99所示，所编码蛋白序列(N-至C-末端)如图100所示。

[0179] 在另一个示例中，Wuhan-Hu-1参考株的该RBD结构域，B.1.351变体的该RBD结构域，和结合B.1.1.7和B.1.429+B.1.427变体的N501Y和L452R突变的RBD结构域可以通过三重多顺反子表达构建体共表达，其中各RBD结构域在N-末端处包含该S抗原的信号肽(MFVFLVLLPLVSSQCV)且其中该RBD结构域通过GS接头如GSGSGS和P2A和T2A肽连接。DNA序列/ORF(5’至3’端)如图101所示，所编码蛋白序列(N-至C-末端)如图102所示。

[0180] 在另一个示例中，Wuhan-Hu-1参考株的该RBD结构域，B.1.351变体的该RBD结构域，和结合B.1.1.7和B.1.429+B.1.427变体的N501Y和L452R突变的RBD结构域可以通过三重多顺反子表达构建体共表达，其中该RBD结构域通过GS接头(GSGSGS)和P2A和T2A肽连接且其中各RBD结构域在N-末端处融合至S信号肽(MFVFLVLLPLVSSQCV)且在C-末端处融合至T4折叠子结构域(GYIPEAPRDGQAYVRKDGEWVLLSTFL)。DNA序列/ORF(5’至3’端)如图103所示，所编码蛋白序列(N-至C-末端)如图104所示。

[0181] 在另一个示例中，Wuhan-Hu-1参考株的该RBD结构域，B.1.351变体的该RBD结构域，和结合B.1.1.7和B.1.429+B.1.427变体的N501Y和L452R突变的RBD结构域可以通过多

顺反子表达构建体共表达，该多顺反子表达构建体在N-末端处包含该S抗原的信号肽(MFVFLVLLPLVSSQCV)，在C-末端处包含该S抗原的TM和CT结构域(没有最后19个氨基酸)，并且其中该RBD结构域通过GS接头如GSGSGS连接。DNA序列/ORF(5’至3’端)如图105所示，所编码蛋白序列(N-至C-末端)如图106所示。

[0182] 在另一个示例中，Wuhan-Hu-1参考株的该RBD结构域，B.1.351VOC的该RBD结构域，和结合B.1.1.7和B.1.429+B.1.427VOC的N501Y和L452R突变的RBD结构域可以通过多顺反子表达构建体共表达，其中每个RBD结构域在N-末端处包含该S蛋白的信号肽(MFVFLVLLPLVSSQCV)，在C-末端处包含该S抗原的TM和CT结构域(没有最后19个氨基酸KFDEDDSEPVLKGVKLHYT)，并且其中该RBD结构域通过GS接头如GSGSGS和P2A和T2A肽序列连接。DNA序列/ORF(5’至3’端)如图107所示，所编码蛋白序列(N-至C-末端)如图108所示。

[0183] 在另一个实施例中，该SARS-CoV-2N抗原序列编码的N抗原在该N蛋白的不同氨基酸位置处包含一个或多个突变。这些突变或改变可包括氨基酸取代，插入，或缺失。这些突变可能基于发生在南非VOC B.1.351，加利福尼亚变体B.1.429+B.1.427，UK变体B.1.1.7，巴西变体P.1，印度变体B.1.617，或任何其他新出现SARS-CoV-2VOC的N特异性突变。

[0184] 例如，该SARS-CoV-2N抗原序列编码的N抗原包括在UK识别的B.1.1.7变异谱系中发生的N特异性突变。这些突变包括该N蛋白氨基酸3位的天冬氨酸至亮氨酸的取代(D3L)，该N蛋白氨基酸235位的丝氨酸至苯丙氨酸的取代(S235F)，该N蛋白氨基酸203位的精氨酸至赖氨酸的取代(R203K)，和该N蛋白氨基酸204位的甘氨酸至精氨酸的取代(G204R)。DNA序列/ORF(5’至3’端)如图109所示，所编码蛋白序列(N-至C-末端)如图110所示。

[0185] 在另一个示例中，该密码子优化的SARS-CoV-2N抗原序列编码的N抗原包括在南非识别的B.1.351变异谱系中发生的N特异性突变。这包括在该N蛋白氨基酸205位的苏氨酸至异亮氨酸的取代(T205I)。DNA序列/ORF(5’至3’端)如图111所示，所编码蛋白序列(N-至C-末端)如图112所示。

[0186] 在另一个示例中，该密码子优化的SARS-CoV-2N抗原序列编码的N抗原包括在巴西识别的P.1变异谱系中发生的N特异性突变。这包括在该N蛋白氨基酸80位的脯氨酸至精氨酸的取代(P80R)以及R203K和G204R。DNA序列/ORF(5’至3’端)如图113所示，所编码蛋白序列(N-至C-末端)如图114所示。

[0187] 在另一个实施例中，上面公开的该密码子优化的SARS-CoV-2S抗原序列(基于Wuhan-Hu-1参考株(#NC_045512)并针对痘苗进行了优化)被进一步修饰以编码的S抗原包含在印度识别的B.1.617变异谱系中的突变。这可能包括RBD结构域中的L452R和E484Q突变，D614G，该S蛋白氨基酸142位的甘氨酸至天冬氨酸的取代(G142D)，该S蛋白氨基酸154位的谷氨酸至赖氨酸的取代(E154K)，该S蛋白氨基酸681位的脯氨酸至精氨酸的取代(P681R)，该S蛋白氨基酸1071位的谷氨酰胺至组氨酸的取代(Q1071H)，和该S蛋白氨基酸1101位的组氨酸至天冬氨酸的取代(H1101D)。DNA序列/ORF(5’至3’端)如图115所示，所编码蛋白序列(N-至C-末端)如图116所示。

[0188] 在另一个实施例中，上面公开的该密码子优化的SARS-CoV-2S抗原序列(基于Wuhan-Hu-1参考株(#NC_045512)并针对痘苗进行了优化)被进一步修饰以编码的S抗原包含B.1.617变异谱系的突变或该突变的子集，包括L452R，E484Q，D614G，G142D，E154K，P681R，Q1071H，和H1101D，氨基酸478位的苏氨酸至赖氨酸的取代(T478K)，氨基酸95位的苏

氨酸至异亮氨酸的取代(T95I)，氨基酸19位的苏氨酸至精氨酸的取代(T19R)，氨基酸77位的赖氨酸至苏氨酸的取代(K77T)，氨基酸950位的天冬氨酸至天冬酰胺的取代(D950N)，氨基酸21位的精氨酸至苏氨酸的取代(R21T)，氨基酸218位的谷氨酰胺至组氨酸的取代(Q218H)，氨基酸156位和157位的谷氨酸和苯丙氨酸的缺失(Del156-157)，和氨基酸158位的精氨酸至甘氨酸的取代(R158G)。

[0189] 在另一个实施例中，该密码子优化的SARS-CoV-2N抗原序列编码的N抗原包括在印度识别的B.1.617变异谱系中发生的N特异性突变。这可能包括在该N蛋白氨基酸203位的精氨酸至甲硫氨酸的取代(R203M)和该N蛋白氨基酸377位的天冬氨酸至酪氨酸的取代(D377Y)。DNA序列/ORF(5'至3'端)如图117所示，所编码蛋白序列(N-至C-末端)如图118所示。

[0190] 在某些实施例中，两个或更多个抗原，亚单位或其片段的DNA序列可被插入单个MVA插入位点或两个或更多个MVA插入位点，其可位于同一sMVA片段上或不同sMVA片段上。例如，两个或更多个抗原，亚单位或其片段的DNA序列可被插入两个不同MVA插入位点，均位于sMVA F1上。在另一个示例中，可以将两个或更多个抗原，亚单位或其片段的DNA序列插入两个不同MVA插入位点，一个位于sMVA F1上，另一个位于sMVA F2上。

[0191] 这些插入位点可能包括常用的插入位点，如MVA缺失2(Del2)位点，开放阅读框(ORF)44L和45L之间的基因间区域(IGR)(IGR44/45)，ORF 69R和70L之间的IGR(IGR69/70)，64L和65L之间的IGR(IGR64/65)，胸苷激酶(TK)基因插入位点，或MVA缺失3(Del3)位点，或任何其他MVA缺失位点，基因间区域，或基因插入位点(ORF编号基于MVA株Antoine(登录号#U94848))。

[0192] 本文公开的表达冠状病毒抗原的sMVA或rsMVA可为可用于治疗或预防病毒感染的方法的疫苗组合物的一部分。如本文所述的该疫苗组合物可包含治疗有效量的如本文所公开的sMVA或rsMVA，并且根据标准方法进一步包含药学上可接受的载体。可接受的载体的示例包括生理上可接受的溶液，如无菌盐水和无菌缓冲盐水。

[0193] 在一些实施例中，疫苗或药物组合物可与药学有效量的佐剂组合使用以增强预防或治疗效果。任何可刺激免疫系统并增加针对疫苗的反应但本身不具有任何特异性抗原作用的免疫佐剂均可用作佐剂。许多免疫佐剂模拟进化上保守的分子，称为病原体相关联分子模式(PAMP)，并被一组称为Toll样受体(TLR)的免疫受体识别。可根据本文描述的实施例使用的佐剂的示例包括弗氏完全佐剂，弗氏不完全佐剂，双链RNA(TLR3配体)，LPS，LPS类似物，如单磷酰脂质A(MPL)(TLR4配体)，鞭毛蛋白(TLR5配体)，脂蛋白，脂肽，单链RNA，单链DNA，咪唑喹啉类似物(TLR7和TLR8配体)，CpG DNA(TLR9配体)，Ribi佐剂(单磷酰脂A/海藻糖二甲藻酸盐)，糖脂(α-GalCer类似物)，未甲基化CpG岛，油乳剂，脂质体，病毒体，皂苷(皂苷的活性部分如QS21)，胞壁酰二肽，明矾，氢氧化铝，角鲨烯，BCG，细胞因子如GM-CSF和IL-12，趋化因子如MIP 1-α和RANTES，激活的细胞表面配体如CD40L，N-乙酰胞壁胺-L-丙氨酰-D-异谷氨酰胺(MDP)，和胸腺素α1。可以根据症状的程度合适地选择所使用的佐剂的量，所述症状如有皮肤软化，疼痛，红斑，发热，头痛，和肌肉疼痛，可作为施用这种类型的疫苗后的人或动物免疫反应的一部分被表达。

[0194] 在进一步的实施例中，如上文所讨论，与本发明的疫苗一起使用多种其他佐剂，药物或添加剂可增强通过施用疫苗或药物组合物实现的治疗效果。药学上可接受的载体可含

有痕量的添加剂，如增强等渗性和化学稳定性的物质。此类添加剂在所使用的剂量和浓度下应对人或其他哺乳动物受试者无毒，其示例包括缓冲剂，如磷酸，柠檬酸，琥珀酸，乙酸，和其他有机酸，及其盐；抗氧化剂，如抗坏血酸；低分子量（例如，少于约10个残基）多肽（例如，聚精氨酸和三肽）蛋白质（例如，血清白蛋白，明胶，和免疫球蛋白）；氨基酸（例如，甘氨酸，谷氨酸，天冬氨酸，和精氨酸）；单糖，二糖，和其他碳水化合物（例如，纤维素及其衍生物，葡萄糖，甘露糖，和糊精），螯合剂（例如，EDTA）；糖醇（例如，甘露醇和山梨糖醇）；抗衡离子（例如，钠）；非离子表面活性剂（例如，聚山梨醇酯和泊洛沙姆）；抗生素；和PEG。

[0195] 含有本文公开的sMVA或rsMVA的疫苗或药物组合物可作为水溶液或冻干产品储存于单位剂量或多剂量容器，如密封安瓿或小瓶。

[0196] 本文公开的sMVA，rsMVA，疫苗或药物组合物可用于刺激SARS-CoV-2特异性体液（结合抗体，中和抗体）和细胞（CD4+和CD8+T细胞）免疫反应，以治疗或预防动物模型和人中的SARS-CoV-2感染。它们还可用于产生和分离可用于治疗或被动免疫SARS-CoV-2感染的抗体反应。

[0197] 本文公开了sMVA疫苗组合物。COH04S1共表达SARS-CoV-2刺突和核衣壳，这两种抗原与保护性免疫有关，并在小鼠，仓鼠，雪貂，和猴中显示出非常有希望的免疫反应。收到了FDA对IND前的好评。FDA同意合成sMVA等同于传统MVA，并且不要求进行IND导向的毒性研究。希望之城（City of Hope）的cGMP生产设施为1期和2期研究生产材料。多达122名年龄在18-54岁之间的志愿者服药，其中55名志愿者接受了1或2剂。

[0198] 该疫苗组合物还包含该N抗原，它会引发强烈的T细胞反应。该疫苗组合物不存在性别依赖性，并且跨年龄组有效，例如从2岁到75岁。即使在最低评估的临床剂量下也能实现强免疫原性。该疫苗组合物可保护仓鼠免受严重疾病的侵害。该疫苗组合物表现出趋向Th1的抗体和T细胞反应。

[0199] 在一些实施例中，本文公开的该疫苗组合物配制用于鼻递送以保护粘膜。替代地，本文公开的该疫苗组合物配制用于腹膜内（IP），肌内（IM），或鼻内（IN）施用以在受试者中诱导强烈的免疫反应。在某些实施例中，该疫苗组合物以每剂1X 10^7PFU至10X 10^8PFU，每剂1-10X 10^8PFU，或每剂1-5X 10^8PFU施用。在一些实施例中，该疫苗组合物以每剂约1X 10^7PFU，每剂约2X 10^7PFU，每剂约3X 10^7PFU，每剂约4X 10^7PFU，每剂约5X10^7PFU，每剂约6X 10^7PFU，每剂约7X 10^7PFU，每剂约8X 10^7PFU，每剂约9X 10^7PFU，每剂约1X 10^8PFU，每剂约2X 10^8PFU，每剂约3X 10^8PFU，每剂约4X 10^8PFU，每剂约5X 10^8PFU，每剂约6X 10^8PFU，每剂约7X 10^8PFU，每剂约8X 10^8PFU，每剂约9X 10^8PFU，或每剂约10X 10^8PFU施用。在某些实施例中，该疫苗组合物以单剂施用于受试者。在某些实施例中，该疫苗组合物以第一剂量施用于受试者，随后是加强剂量。本文公开的该疫苗组合物在施用于受试者时刺激针对SARS-CoV-2的有效体液和细胞免疫反应。

[0200] 如工作示例所示，用剂量为1X 10^7PFU的COH04S1免疫健康成人，产生了对S，RBD，N和中和抗体的结合抗体，以及对S和N抗原的功能性T细胞反应。

[0201] 本文还说明了临床前疫苗生产过程，从最初的病毒重构到最终临床前病毒原种（virus stock）的产生，如图56所示。该过程包括用含有sMVA片段的质粒转染/感染，sMVA病毒重构，初级小规模扩增，初级大规模扩增，免疫原性，有效性，和安全性的初级体内测试，斑块纯化，病毒分离物扩增，二级小规模扩增，二级大规模扩增，和最终的体外和体内测试

的步骤，如工作示例所示。可以使用该领域的常识根据生产需要进一步修改，改进，或优化该过程。

[0202] 步骤1和2：转染/感染和sMVA病毒重构

[0203] 通过碱裂解从大肠杆菌分离含有三个sMVA片段F1-F3(未被修饰，被修饰，或其组合)的三个质粒。该分离的质粒通过Fugene HD脂质基转染试剂(Roche)共转染到60-70％汇合的BHK-21细胞(ATCC®CCL-10™)中，这些BHK-21细胞已经在前一天接种在6孔板组织培养格式中并在5％ CO_2培养箱于37℃在含有10％胎牛血清(MEM10)的最低必需培养基(MEM，Gibco)中生长。在转染后4小时，以大约0.1至1的感染复数(MOI)的FPV(ATCC VR-2553)感染该BHK-21细胞以启动sMVA病毒转录和重构。如图56(步骤2)所示在8-12天的时间内，被转染/感染的BHK-21细胞在6孔组织培养板的MEM10中在5％ CO_2培养箱于37℃温育2天，每隔一天转移，重新接种，并在更大的组织培养板中生长两天，直到大多数或所有BHK-21细胞显示出sMVA病毒感染的迹象。表明sMVA病毒重构的特征性MVA病毒斑块形成和细胞病变效应(CPE)通常在转染/感染后4-8天检测到。完全感染的BHK-21细胞单层通常在转染/感染后8-12天可见。来自被感染的BHK-21细胞单层的sMVA病毒通过3个循环的常规冷冻/解冻方法在含2％ FBS的MEM(MEM2)中制备并储存在-80℃。来自这些初始病毒原种的sMVA在BHK-21细胞上滴定并通常通过多种方法(PCR，蛋白质印迹(WB)，流式细胞术(FC))进行表征以确认sMVA重构和抗原表达。

[0204] 步骤3和4：初级小规模和大规模扩增

[0205] 为了在体外和体内测试中产生更大的病毒量，从初始病毒原种(步骤1和2)重构的sMVA病毒分两步过程扩增，涉及BHK-21细胞上的第一次小规模扩增和随后鸡胚成纤维(CEF)细胞上的大规模扩增。对于小规模扩增(步骤3)，在5x150mm组织培养皿中接种的BHK-21细胞可以生长到80-90％的汇合度并以0.02MOI感染来自初始病毒原种的sMVA。被感染的BHK-21细胞在5％ CO_2培养箱于37℃在MEM10中温育2-3天。来自小规模扩增的病毒原种通过3个循环的冷冻/解冻制备，储存在-80℃冰箱的MEM2中，随后在BHK-21细胞上滴定。通过(PCR，WB，FC)对来自小规模扩增的sMVA病毒进行体外表征以验证同一性，基因组重构，和抗原表达。在开发过程的这一点上，也可能在CEF上繁殖5-10代后对sMVA病毒进行稳定性测试。对于大规模扩增(步骤4)，在30x150mm组织培养皿中接种的新鲜制备的CEF可以生长到70-90％的汇合度并以0.02MOI感染来自小规模扩增制备的sMVA病毒。被感染的CEF细胞在5％ CO_2培养箱于37℃在MEM10中生长2-3天。来自大规模扩增的病毒通过36％蔗糖密度超速离心制备，储存在-80℃的1mM Tris-HCl(pH 9)中，随后在CEF细胞上滴定。通过PCR，WB，和FC(或其他方法)对纯化的病毒进行体外表征以确认同一性，基因组重构的保真度，和抗原表达。

[0206] 步骤5：初级体内测试

[0207] 在体外表征之后，来自大规模扩增的纯化的病毒用于体内研究以评估疫苗候选物在不同动物模型中的免疫原性，抗挑战保护，和安全性。这可能包括对小鼠的研究，但也包括对其他动物模型的研究，如仓鼠，雪貂，或非人灵长类动物。可以测试剂量递增和免疫途径以评估免疫原性和针对病毒挑战的保护的优化条件。

[0208] 步骤6和7：斑块纯化和病毒分离物的扩增

[0209] 为了过渡到临床生产，所选择的sMVA疫苗构建体(根据步骤4和5的结果选择)经过

斑块纯化，扩增，并通过体外和体内研究重新测试。从这一点开始，生产过程的所有步骤都在无血清条件下使用VP-SFM培养基(Gibco)进行。对于斑块纯化过程(步骤6)，前一天接种在96孔组织培养板中的新鲜制备的CEF细胞(80-90％的汇合度)以10-100PFU/板感染来自初级小规模扩增的sMVA病毒(步骤3)。在感染后3-5天，筛选96孔板的CEF细胞的每孔的单个病毒斑块形成，并通过3个循环的冷冻/解冻方法制备来自单个孔的sMVA病毒分离物。然后通过感染接种在24孔组织培养板中的80-90％汇合的CEF细胞将从单个孔制备的病毒分离物进行扩增(1个病毒分离物/孔;步骤7，图56)。在感染后2-4天，通过冷冻/解冻方法制备在该24孔板中扩增的该病毒分离物，并在接种于60mm组织培养皿中的80-90％汇合的CEF上以1个分离物/皿进一步扩增。被感染的CEF细胞生长2-4天，扩增的病毒分离物通过冷冻/解冻方法收获并在CEF上滴定。然后使用PCR，WB，和FC通过体外测试筛选滴定的病毒分离物(5-10)以评估单个病毒分离物的同一性，基因组组成，和抗原表达。

[0210] 步骤8和9:二级小规模和大规模扩增

[0211] 作为下一步骤，所选择的sMVA疫苗候选物的斑块纯化的病毒分离物在两步过程中进一步扩增，包括二级小规模和二级大规模扩增，以产生大量病毒用于对最终分离物进行有力的体外和体内测试。二级扩增过程主要遵循临床前疫苗开发过程的初级扩增过程(图56，步骤3和4以及步骤8和9)，除了二级扩增过程使用仅在无血清条件(VP-SFM)下生长的CEF细胞。来自大规模扩增的病毒原种通过超速离心制备并储存在-80℃的1mM Tris-HCl(pH 9)中。最终纯化的病毒原种通过PCR，WB，和FC在体外进行表征以确认sMVA疫苗候选物的所选择的病毒分离物的身份，基因组组成，和抗原表达。

[0212] 步骤10:最终的体外和体内测试

[0213] 在对最终产品进行初步体外测试后，将在体外进一步评估所选择的病毒分离物的宿主范围，复制动力学，疫苗稳定性，和完整基因组的测序。另外地，还在动物模型(小鼠，或其他动物)中研究了sMVA疫苗候选物的最终病毒分离物的免疫原性，抗挑战保护，和安全性。

[0214] 本文还公开了多个初免-加强过程。在一些实施例中，初免-加强过程包括通过同一sMVA载体进行的第一次和第二次免疫或额外的加强免疫，该sMVA载体编码Wuhan-Hu-1参考株或不同关注变体的两个或更多个SARS-CoV-2抗原序列。在一些实施例中，初免-加强过程包括通过两个或更多个sMVA载体的混合物进行的第一次和第二次免疫或额外的加强免疫，该混合物编码选自Wuhan-Hu-1参考株或不同关注变体的两个或更多个不同的SARS-CoV-2抗原序列。在一些实施例中，初免-加强过程包括用编码Wuhan-Hu-1参考株的一个或多个SARS-CoV-2抗原序列的sMVA载体进行的第一次免疫和用编码不同关注变体的一个或多个SARS-CoV-2抗原序列的不同sMVA载体进行的第二次免疫，反之亦然。在一些实施例中，初免-加强过程包括用编码Wuhan-Hu-1参考株的一个或多个SARS-CoV-2抗原序列的sMVA载体进行的多次免疫和用编码不同关注变体的一个或多个SARS-CoV-2抗原序列的不同sMVA载体进行的多次加强免疫，反之亦然。

[0215] 在本公开中，COH04S1具有如图5和图17所示的sMVA-N/S载体构建。如图57所示，COH04S1是从亲本sMVA-N/S载体C35(也称为sMVA-N/S tv)通过双斑块纯化衍生的临床产物。如本文所用，术语“sMVA-CoV2载体”和“sMVA-SARS-CoV2载体”可互换使用以指表达一个或多个SARS-CoV2抗原的sMVA载体。

[0216] 以下示例旨在说明本发明的多个实施例。因此，所讨论的具体实施例不应被视为对本发明范围的限制。对本领域技术人员将显而易见的是，在不脱离本发明范围的情况下可以进行多种等效，改变，和修改，并且应当理解，这些等效实施例将被包括在本文。此外，在本公开中引用的所有参考文献均通过引用整体并入本文，如同在本文完全阐述。

[0217] 示例

[0218] 材料和方法

[0219] 细胞和病毒：BHK-21(CCL-10)，A549(CCL-185)，HeLa(CCL-2)，293T(CRL-1573)，143B(CRL-8303)，MRC-5(CCL-171)，HEK293/17(CRL11268)，THP-1(TIB-202)，ARPE-19(CRL-2302)购自美国典型培养物保藏中心(ATCC)，并根据ATCC的建议生长。CEF购自Charles River(10100795)，并在含有10％ FBS的最低必需培养基(MEM)(MEM10)中生长。HEK293T/ACE2是Pamela J.Bjorkman的馈赠[46]。wtMVA(NIH克隆1)仅用作参考标准。为产生sMVA和wtMVA病毒原种，将CEF接种在30x150mm组织培养皿中，生长至约70-90％的汇合度，以0.02感染复数(MOI)感染sMVA或wtMVA。在感染后两天，通过36％蔗糖密度超速离心和1mM Tris-HCl(pH 9)中的病毒重悬制备纯化的病毒[47]。病毒储存于-80℃。通过在感染后16-24小时使用多克隆痘苗抗体对病毒斑块进行免疫染色而在CEF上确定病毒滴度。使用Bernard Moss友情提供的FPV株TROVAC(ATCC VR-2553)[3]或HP1.441[4]在CEF上繁殖后产生FPV原种。FPV滴度通过病毒斑块测定在CEF上进行评估。SARS-CoV-2株USA-WA1/2020(BEI Resources NR-52281)用于病灶减少中和试验(FRNT)测定[53]。

[0220] sMVA片段的构建：包含Antoine等人报告的完整MVA基因组序列(NCBI登录号#U94848)[4]的三个约60kbp sMVA片段(F1-F3；图1)构建如下：sMVA F1包含该MVA基因组序列的碱基对191-59743；sMVA F2包含该MVA序列的碱基对56744-119298；和sMVA F3包括该报告的MVA基因组序列的碱基对116299-177898[4]。由5’-TTT TTT TCT AGA CAC TAA ATA AAT A*GT AAG ATT AAA TTA ATT ATA AAA TTA TGT ATA TAA TAT TAA TTA TAA AAT TAT GTA TAT GAT TTA CTA ACT TTA GTT AGA TAA ATT AAT AAT ACA TAA ATT TTA GTA TAT TAA TAT TAT AAA TTA ATA ATA CAT AAA TTT TAG TAT ATT AAT ATT ATA TTT TAA A*TA TTT ATT TAG TGT CTA GAA AAA AA-3’组成的CR/HL/CR序列排列以相同的方向添加到每个sMVA片段的两端，其中斜体字母表示MVA末端HL序列的双链体拷贝，下划线字母表示CR序列。值得注意的是，在sMVA F1和F3的ITR处并入的该CR/HL/CR序列以相同的排列添加，因为该CR/HL/CR序列出现在假定的MVA复制中间体的基因组连接处的ITR处[4]。该sMVA片段由Genscript使用化学合成结合酵母重组系统产生和组装。所有sMVA片段均被克隆至称为pCCI-Brick的酵母穿梭载体，其包含mini-F复制子，用于在大肠杆菌中作为低拷贝BAC稳定繁殖大DNA片段。sMVA F1和F3在EPI300大肠杆菌(Epicentre)中克隆和维持，而sMVA F1在DH10B大肠杆菌(Invitrogen)中克隆和维持。

[0221] 抗原插入：SARS-CoV-2S和N抗原序列在GS1783大肠杆菌细胞中通过En passant诱变插入到sMVA片段中[48,49]。简而言之，生成了由具有上游mH5启动子序列和下游痘苗转录终止信号(TTTTTAT)的S或N抗原序列组成的转移构建体，并将侧翼为50bp基因复制物的卡那

霉素抗性盒引入该抗原序列中。用为同源重组提供约50bp延伸的引物通过PCR扩增该转移构建体，所得PCR产物用于通过第一次Red重组反应将该转移构建体插入sMVA DNA中[48,49]。引物5'-AAA AAA TAT ATT ATT TTT ATG TTA TTT TGT TAA AAA TAA TCA TCG AAT ACG AAC TAG TAT AAA AAG GCG CGC C-3'和5'-GAA GAT ACC AAA ATA GTA AAG ATT TTG CTA TTC AGT GGA CTG GAT GAT TCA AAA ATT GAA AAT AAA TAC AAA GGT TC-3'用于将该N抗原序列插入到Del2位点中。引物5'-ATA TGA ATA TGA TTT CAG ATA CTA TAT TTG TTC CTG TAG ATA ATA ACT AAA AAT TTT TAT CTA GTA TAA AAA GGC GCG CC-3'和5'-GGA AAA TTT TTC ATC TCT AAA AAA AGA TGT GGT CAT TAG AGT TTG ATT TTT ATA AAA ATT GAA AAT AAA TAC AAA GGT TC-3'用于将该S抗原序列插入到IGR69/70插入位点引物中。引物5'-TTG GGG AAA TAT GAA CCT GAC ATG ATT AAG ATT GCT CTT TCG GTG GCT GGT AAA AAA TTG AAA ATA AAT ACA AAG GTT C-3'和5'-ACA AAA TTA TGT ATT TTG TTC TAT CAA CTA CCT ATA AAA CTT TCC AAA TAC TAG TAT AAA AAG GCG CGC C-3'用于将该S或N抗原序列插入到Del3位点中。下划线字母表示用于为同源重组产生约50bp延伸的序列。该S和N抗原序列基于SARS-CoV-2参考株(NCBI登录#NC_045512)并针对痘苗进行了密码子优化[10,38]。密码子优化的S和N基因序列由Twist Biosciences合成。使用为同源重组提供～50bp延伸的引物用Phusion聚合酶(Thermo Fisher Scientific)通过PCR扩增该转移构建体以通过Red重组将该转移构建体插入到sMVA片段中。所插入的抗原序列通过PCR，限制性酶消化，和测序验证。使用NucleoSpin Gel和PCR清洁试剂盒(Macherey-Nagel)纯化所扩增的PCR产物，并将100ng PCR产物以15kV/cm，25μF，和200Ω电穿孔到50μL含有该sMVA片段的有重组能力的GS1783细菌中。将细菌重悬在1mL不含抗生素的Luria-Bertani(LB)培养基中并在32℃和220r.p.m下温育2小时。温育2h后，将该细菌划线接种到含有30μg/mL氯霉素和30μg/mL卡那霉素的LB琼脂平板上，并于32℃温育2天。通过PCR和限制性模式分析识别在各自的MVA插入位点具有所插入的抗原序列的sMVA片段的细菌克隆。为了通过I-SceI介导的第二次Red重组反应从所插入的抗原序列无缝去除卡那霉素抗性标志物，将100μL所选择的细菌克隆的过夜培养物添加到900μL含有30μg/mL氯霉素的LB培养基中并在32℃和220r.p.m下温育1.5-2小时。随后，添加含有30μg/mL氯霉素和2％ L-阿拉伯糖的1mL LB以诱导I-SceI归巢核酸内切酶的表达并在50bp基因复制物处诱导双链断裂。将细菌于32℃温育1小时，然后转移到水浴中并在220r.p.m和42℃下温育30分钟以诱导Red重组蛋白的表达，并通过50bp基因复制物的重组介导卡那霉素抗性标志物的去除。在32℃和220r.p.m.下将细菌额外温育2小时后，将细菌划线接种到有30μg/mL氯霉素和1％ L-阿拉伯糖的LB琼脂平板上并于32℃温育2天。通过PCR，限制性模式分析，和Sanger测序识别含有从所插入的抗原序列无缝去除卡那霉素标志物的sMVA片段的细菌克隆。

[0222] sMVA病毒重构：使用FPV作为辅助病毒从BHK-21细胞中的三个sMVA DNA质粒重构sMVA病毒如下进行[8-10]。根据制造商的说明，通过碱性裂解从大肠杆菌分离三个sMVA DNA质粒[50]并使用Fugene HD转染试剂(Roche)共转染到在6孔板组织培养板中生长的60-70％汇合的BHK-21细胞中。在转染后4小时，用大约0.1-1MOI的FPV感染细胞以启动sMVA病毒重构。在8-12天的时间内，被转染/感染的BHK-21细胞生长2天，然后每隔一天转移，重新接种，并在更大的组织培养格式中再生长两天，直到大多数或所有细胞显示出sMVA病毒感染的迹象。使用此过程，表明sMVA病毒重构的特征性MVA病毒斑块形成和细胞病变效应(CPE)通常在转

染/感染后4-8天检测到。完全感染的BHK-21细胞单层通常在转染/感染后8-12天可见。来自被感染的BHK-21细胞单层的sMVA病毒通过常规冷冻/解冻方法制备并在BHK-21细胞上传代一次，然后在CEF上产生纯化的病毒原种。sMVA或重组sMVA-CoV-2载体用FPV HP1.441(sMVA hp，sMVA-N/S，sMVA-S/Nhp)或TROVAC(sMVA tv1和tv2，sMVA-S tv，sMVA-N tv，sMVA-N/S tv，sMVA-S/N tv)重构。

[0223] 宿主细胞范围：使用多个人细胞系(HeLa，293T，MRC-5，A549，和143B)，BHK-21细胞，和CEF的sMVA和wtMVA宿主细胞范围测定如下。将细胞接种在6孔板组织培养格式中并使用MEM2在70-90％的汇合度下一式两份地以0.01MOI感染sMVA或wtMVA。感染后2小时，用PBS洗涤该细胞两次，并在正常生长培养基中温育两天(如细胞和病毒中所述)。温育期后，通过常规冷冻/解冻方法制备病毒并在CEF上一式两份地测定每个一式两份感染的病毒滴度。

[0224] 复制动力学：为了比较sMVA和wtMVA的复制动力学，将CEF或BHK-21细胞接种在6孔板组织培养格式中并使用MEM2在70-90％的汇合度下一式三份地以0.02MOI感染sMVA或wtMVA。温育2小时后，细胞在MEM10中生长。感染后24和48小时，通过冷冻/解冻方法制备病毒并在CEF上一式两份地测定每个一式三份感染的病毒滴度和接种物。

[0225] 斑块大小分析：为了比较sMVA病毒和wtMVA的斑块大小，将CEF或BHK-21细胞接种在6孔板组织培养格式中并使用MEM2在70-90％的汇合度下以0.02MOI感染sMVA或wtMVA。温育2小时后，添加MEM10，细胞生长16-24小时。细胞单层用痘苗病毒多克隆抗体染色，使用Leica DMi8倒置显微镜对病毒斑块成像，并使用LAS X软件测量。使用公式Area＝π×a×b计算每个sMVA或wtMVA的25个病毒斑块的大小，其中a和b分别是椭圆的长半径和短半径。

[0226] PCR分析：为了通过PCR表征sMVA载体的病毒DNA，将CEF接种在6孔板组织培养格式中，并在70-90％的汇合度下以5MOI感染sMVA或wtMVA。根据制造商的说明，在感染后16-24小时通过DNA Easy Blood和Tissue Kit(Qiagen)提取DNA。所有PCR反应均使用Phusion聚合酶(ThermoFisher Scientific)进行。引物5'-TCG TGG TGT GCC TGA ATC G-3'和5'-AGG TAG CGA CTT CAG GTT TCT T-3'用于检测MVA ITR序列；引物5'-TAT CCA CCA ATC CGA GAC CA-3'和5'-CCT CTG GAC CGC ATA ATC TG-3'用于验证从左ITR到独特区的过渡；引物5'-AGG TTT GAT CGT TGT CAT TTC TCC-3'和5'-AGA GGG ATA TTA AGT CGA TAG CCG-3'用于验证具有或不具有插入的N抗原序列的Del2位点；引物5'-TGG AAT GCG TTC CTT GTG C-3'和5'-CGT TTT TCC CAT TCG ATA CAG-3'具有位于F1/F2同源序列侧翼的结合位点，用于验证F1/F2重组位点；引物5'-TAT AGT CTT TGT GGC ATC CGT TG-3'和5'-ACC CAA ACT TTA GTA AGG CCA TG-3'用于验证具有或不具有插入的S抗原的IGR69/70插入位点；引物5'-ATA AGC GTT GTC AAA GCG GG-3'和5'-AGG AAA TAG AAA TTG TTG GTG CG-3'具有位于F2/F3同源序列侧翼的结合位点，用于验证F2/F3重组位点；引物5'-ACA TTG GCG GAC AAT CTA AAA AC-3'和5'-ATC ATC GGT GGT TGA TTT AGT AGT G-3'用于验证具有和不具有插入的S或N抗原序列的Del3插入位点；引物5'-TAT CCA CCA ATC CGA GAC CA-3'和5'-GTC TGT CCG TCT TCT CTA TTG TTT A-3'用于验证从独特区到右ITR的过渡；和引物5'-TTA ACT CAG TTT CAA TAC GGT GCA G-3和5'-TGG GGT TTC TTC TCA GGC TAT C-3'用于检测BAC载体的SopA元件。通过琼脂糖凝胶电泳分析了PCR产物，并使用带有GeneSys(v1.5.4.0)软件的Syngene PXi6成像仪成像。未裁剪的凝胶图像作为源数据文件提供。为了对衍生自sMVA载体的PCR产物进行测序，根据制造商的说明使用NucleoSpin Gel和PCR清

洁试剂盒(Macherey-Nagel)纯化所扩增的PCR产物,并通过Sanger测序进行分析。

[0227] 限制性模式分析:BHK-21细胞接种在20x150mm组织培养皿中,生长至约70-90%的汇合度,并以0.01MOI感染wtMVA,sMVA tv1,或sMVA tv2。如前所述,在感染后两天制备纯化的病毒[47]。如前所述,用苯酚/氯仿提取病毒DNA(vDNA),然后进行乙醇沉淀[51]。简而言之,将分离的病毒颗粒重悬于裂解缓冲液(50mM Tris-HCl pH 8.0,1.2% SDS,4mM EDTA pH 8.0,4mM $CaCl_2$,和0.4mg/mL蛋白酶K)中并于37℃温育过夜。DNA用苯酚提取两次;每次提取均通过添加等体积的缓冲苯酚并于室温(RT)以300×g离心10分钟进行。小心收集水相以避免DNA剪切。通过向水相添加等体积的1:1苯酚/氯仿进行最终提取,然后如上所述进行离心,并通过苯酚/氯仿提取的病毒DNA的乙醇沉淀完成。使用NanoVue(GE Healthcare Biosciences Corp)测定DNA浓度和A260/A280比率。用3个单位的KpnI或XhoI消化10μgvDNA,然后在以2.4v/cm运行过夜的0.5% EtBr染色的琼脂糖凝胶上进行可视化。使用带有GeneSys(v1.5.4.0)软件的Syngene PXi6成像仪获取图像。

[0228] sMVA片段和sMVA载体的测序:PacBio(Pacific Biosciences)长读测序分析用于确定克隆的sMVA片段(F1-F3)和重构的sMVA载体的序列。根据制造商的说明,通过QIAGEN Large-Construct Kit分离用于对sMVA片段进行测序的质粒DNA。如上所公开,通过苯酚/氯仿提取从纯化的病毒颗粒分离的用于对sMVA进行测序的病毒DNA。根据制造商的说明,通过NucleoSpin Blood QuickPure DNA提取试剂盒(Macherey-Nagel)从纯化的病毒颗粒分离用于对sMVA-CoV2载体进行测序的病毒DNA。简而言之,使用SMRTbell Template Prep Kit 1.0和Barcoded Adapter Plate-96(PacBio)将5μg片段化DNA转化为条形码SMRTbell库。sMVA片段和sMVA载体的库用BluePippin(Sage Science)进行大小选择(7-kb大小截断)。在用测序引物将聚合酶与该库结合后,使用MagBeads上样将聚合酶复合物上样到RSII SMRT细胞中,并在PacBio RSII上用6小时录影(movie)进行测序。使用扩散模式将sMVA-CoV2载体的聚合酶复合物上样到Sequel SMRT细胞中,并在PacBio Sequel上用10小时录影进行测序。在SMRT Portal(v.2.3.0)或SMRT Link(v6.0.0.47841)或SMRT Link(v8.0.0.80529)中分别通过Demultiplex Barcodes,Resequencing,和CCS模块执行读取解复用,读取映射到参考序列,和循环共识测序(CCS)分析。在使用pbmm2v 1.0.0映射CCS读取后,使用VarScan v2.3.9执行用CCS读数调用的变体。从头(De novo)组装使用canu v1.7.1完成。所组装的重叠群(contig)的5'起始位置通过与参考比较进行编辑。MVA U94848.1用作映射sMVA基因组序列读数的参考。sMVA片段和sMVA-CoV2载体的序列经由与基于由Vector NTI(Invitrogen,v.11.5)构建的MVA U94848.1的相应参考序列比对来绘制。随着从头组装的重叠群与每个参考的比较,该分析确认了克隆的sMVA片段和重构的sMVA载体的序列同一性,包括在sMVA片段F1和所有被测序的重构的sMVA载体(sMVA和sMVA-CoV-2载体)中发现的021L4下游3个碱基对处的非编码决定区中的单点突变。在sMVA片段F3内距ITR末端88bp的串联重复序列处的非编码决定区中发现了一个无法明确排除的额外的变异(点突变)。由于这两个变异存在于克隆的sMVA片段中,因此它们被确认为sMVA片段的化学合成期间产生的错误。包含完整MVA编码内容的ITR的内部独特区和独特区可以可靠地组装用于所有重构的sMVA载体。sMVA载体的序列重叠群几乎(超过99%)覆盖了完整的U94848.1参考序列,只有在高度重复的ITR串联重复序列中有少数例外。sMVA-CoV2载体的ITR串联重复序列的完整区域无法通过与参考序列的比对或从头组装而可靠地映射,因为这些区域的覆盖率低,这

可能是序列读数质量的结果。基于PacBio测序的sMVA片段和sMVA-CoV2载体的参考序列已保藏于NCBI。为了确定重构的sMVA载体的原始测序数据中不存在污染BAC载体序列，使用SMRT Link(v8.0.0.80529)中的重测序模块将测序读数与Genscript提供的参考pCC1-Brick载体序列进行比对。

[0229] 免疫印迹分析：感染后24小时收集以5MOI感染的BHK-21细胞。将蛋白质溶解在含有0.1% Triton X-100的PBS中，补充蛋白酶抑制剂，然后在含有DTT的Laemmli缓冲液中还原和变性，并于95℃煮沸约10分钟。蛋白质在4-20% Mini Protean TGX梯度凝胶(BioRad)上分离，并转移到PVDF膜上。用抗SARS-CoV-1S1亚单位兔多克隆抗体(40150-T62-COV2，Sino Biological)探测S蛋白；用抗SARS-CoV1NP兔多克隆抗体(40413-T62，Sino Biological)探测N蛋白。痘苗BR5蛋白被探测为上样对照。将与辣根过氧化物酶(Sigma-Aldrich)缀合的抗兔多克隆抗体用作二抗，并用化学发光底物(ThermoFisher)使蛋白质条带可视化。

[0230] 流式细胞术：将HeLa细胞接种在6孔板($5x10^5$/孔)中，并在第二天以5MOI感染sMVA疫苗候选物。温育6小时后，使用非酶促细胞解离缓冲液(Cat No.13151014，GIBCO)分离细胞。细胞或直接与一抗温育，或在添加抗体之前固定并渗透化。抗SARS-CoV-1S1小鼠(40150-R007，Sino Biological)和S2兔(GTX632604，GeneTex)单克隆抗体，抗SARS-CoV-1N兔单克隆抗体(40143-R001，Sino Biological)，和抗痘苗兔多克隆抗体(9503-2057，Bio Rad)以1:2,000的稀释使用。一小时后，将抗小鼠或抗兔Alexa Fluor 488缀合的二抗(A11001，A21206；Invitrogen)以1:4,000的稀释添加到细胞中。活细胞最终用1％多聚甲醛(PFA)固定，并使用带有BD FACSDiva软件(v8.0.1.1)的BD FACSCelesta流式细胞仪采集。使用FlowJo(v10.6.2)进行分析。

[0231] 免疫荧光：BHK-21或HeLa细胞在玻璃盖玻片上生长，并在加湿培养箱(5% CO_2)中以5MOI感染sMVA或编码S和/或N蛋白的重组sMVA 6小时。感染后，细胞在2% PFA中固定15分钟，然后通过添加冰冷的1:1丙酮/甲醇在冰上直接渗透化5分钟。细胞在室温下用3％BSA封闭1小时，与针对S2亚单位或N的一抗混合物(1:500)于37℃温育1小时，然后与Alexa缀合的二抗(ThermoFisher)(1:2000)于37℃温育1小时，每步之间洗涤(PBS+0.1％Tween20)。为了检测细胞膜和细胞核，将细胞与Alexa缀合的小麦胚芽凝集素以5μg/mL(ThermoFisher)和DAPI在室温下温育10分钟。洗涤盖玻片并用Fluoromount-G(SouthernBiotech)将其安装到载玻片上。使用激光扫描共聚焦显微镜(Zeiss，LSM700)进行显微分析。使用Zen软件(Zeiss，黑色版8.1版)获取和处理图像。

[0232] 小鼠免疫：希望之城(COH)贝克曼研究所的机构动物护理和使用委员会(IACUC)批准了分配给本研究的协议20013。所有研究过程均严格按照《实验动物的护理和使用指南》和《人道护理和实验动物使用公共卫生服务政策》中的建议进行。6周龄C57BL/6(C57BL/6J，000664)或Balb/c(BALB/cJ，000651)购自Jackson实验室。C57BL/6Nramp在希望之城动物设施中繁殖。小鼠(N＝4-5)在三周间隔内通过腹膜内途径用$5x10^7$PFU(高剂量)或$1x10^7$PFU(低剂量)的sMVA，wtMVA，或sMVA-CoV2载体免疫两次。为了确定使用不同载体时S和N抗原的免疫刺激(图15-16)，小鼠用高剂量($2.5x10^7$PFU)或低剂量($0.5x10^7$PFU)的每个疫苗载体经由相同的免疫方案和途径联合免疫。用于体液免疫分析的血液样本在初免后两周和加强免疫后一周通过眼眶后采血收集。在加强免疫后一周收集用于细胞免疫分析的脾细胞，并在动

物被人道安乐死后通过标准过程分离。

[0233] 结合抗体:通过ELISA评估了用sMVA,wtMVA,或sMVA-CoV2载体免疫的小鼠中的结合抗体。用1μg/ml表达Venus荧光标志物[9],S(S1+S2,40589-V08B1,Sino Biological),RBD(40592-V08H,Sino Biological),或N(40588-V08B,Sino Biological)的MVA将ELISA板(3361,Corning)涂覆过夜。板在PBS中用3% BSA封闭2小时。在PBS中制备小鼠血清的系列稀释并添加到板中两小时。洗涤后,添加1:3,000稀释的HRP缀合的抗小鼠IgG二抗(W402B,Promega)并再温育一小时。使用1-Step Ultra TMB-ELISA(34028,Thermo Scientific)将板显影一至两分钟,然后用1M H2SO4终止反应。使用FilterMax F3酶标仪(Molecular Devices)在450nm波长下读取板。结合抗体终点滴度计算为最后一次血清稀释,以使其吸光度高于0.1吸光度单位(OD)或高于假免疫的小鼠的平均OD加上相同稀释下同一组OD标准偏差的5倍。为了评估IgG2a/IgG1比率,小鼠血清在PBS中按1:10,000稀释。除了二抗(1:2,000。山羊抗小鼠IgG2a交叉吸附的HRP抗体,Southern biotech,1083-05;山羊抗小鼠IgG1交叉吸附的HRP抗体,Thermo Scientific,A10551)外,该试验如上所述进行。IgG2a/IgG1比率的计算方法为用IgG2a二抗温育的孔中的吸光度读数除以用IgG1抗体温育的同一样本的吸光度。

[0234] MVA中和试验:将ARPE-19细胞接种在96孔板中(1.5x10^{4}细胞/孔)。第二天,将小鼠血清的连续稀释与表达荧光标志物Venus10的MVA(1.5x10^{4}PFU/孔)温育2小时。将血清-病毒混合物添加到一式两份的孔的细胞中并温育24小时。24小时温育期后,使用Leica DMi8倒置显微镜对细胞成像。使用Image-Pro Premier(Media Cybernetics)处理来自每个孔的图片并计算与MVA-Venus感染的细胞所覆盖面积对应的荧光面积。

[0235] SARS-CoV-2假病毒产生:转染前一天,将HEK293T/17在补充有10%热灭活FBS,非必需氨基酸,HEPES,和谷氨酰胺的DMEM中以5x10^{6}个细胞的密度接种在15cm的培养皿中[52]。根据制造商的协议,第二天使用FuGENE6(Roche)作为转染试剂:DNA比率为3:1,用包装载体(pALDI-Lenti System,Aldevron),荧光素酶报告载体和编码野生型SARS-CoV2刺突蛋白(Sino Biological)或水泡性口炎病毒G(VSV-G,Aldevron)的质粒的混合物转染细胞。转染后16小时,更换培养基并将细胞再温育24-72小时。在24小时,48小时,和72小时收获培养基,通过1,500RPM离心5分钟进行澄清,并使用无菌0.22μm孔径过滤器过滤。通过于4℃以20,000RPM超速离心2小时浓缩澄清的慢病毒颗粒。将沉淀重悬于含有2%热灭活FBS的DMEM中,并于4℃储存过夜,使沉淀完全溶解。第二天,将样本等分,快速冷冻并储存在-80℃用于下游试验。

[0236] SARS-CoV-2假型中和和ADE试验:通过ELISA(Takara)测量了纯化的SARS-CoV-2假型悬浮液中p24抗原的水平。小鼠血清在完全DMEM中以1:100至1:50,000的线性范围进行热灭活,合并,和稀释。对于中和试验,将稀释的血清样本与SARS-CoV-2-刺突假型荧光素酶慢病毒载体于4℃预温育过夜,标准化为100ng/mL的p24抗原。在转导前一天,将过表达ACE-2受体的HEK293T细胞以每孔2x10^{5}个细胞的密度接种在完全DMEM的96孔板中。感染前,每孔中添加5μg/mL聚凝胺。然后将中和的血清样本添加到孔中并将细胞于37℃和5% CO_2气氛下再温育48小时。温育后,每孔使用40μL荧光素酶细胞培养裂解5x试剂(Promega)裂解细胞。使用100μL荧光素酶试验试剂(Promega)作为底物对荧光素酶活性进行定量。使用酶标仪(SpectraMax L,Molecular Devices)在570nm波长下测量了相对荧光素酶单位(RLU)。每

个稀释的百分比中和滴度计算如下:NT＝[1-(有免疫血清的平均发光/无免疫血清的平均发光)]x 100。给出90％中和的滴度(NT90)通过使用下一个更高和更低的NT而确定绘制NT与血清稀释的图表的线性斜率从而进行计算。在所有实验中,测量了未感染细胞中的RLU并且始终在50和90之间。

[0237] 对于ADE试验,将THP1细胞以2x10^{6}个细胞/mL的汇合度接种在96孔板中,并在存在SARS-CoV-2刺突假型或VSV-G荧光素酶慢病毒载体的情况下与以1:5,000或1:50,000稀释的血清样本共温育48小时,标准化为100ng/mL的p24抗原。温育后,每孔使用100μL ONE-Glo荧光素酶试验系统(Promega)裂解细胞。RLU的测量如上。

[0238] SARS-CoV-2病灶减少中和试验(FRNT):将HeLa-ACE2细胞以每孔2x10^{3}个细胞的密度接种在12μL完全DMEM中。在稀释板中,合并的小鼠血清被连续稀释,最终体积为12.5μL。然后将12.5μL SARS-CoV-2病毒以1.2x10^{4}pfu/mL的浓度添加到稀释板中。

[0239] 温育1小时后,去除保留在384孔板上的培养基,并将25μL病毒/血清混合物添加到该384孔板中。将板温育20小时,然后将板固定1小时。然后用100μL 1xPBS 0.05％吐温将每个孔洗涤3次。将在Perm/Wash缓冲液(BD Biosciences 554723)中以1:500稀释的12.5μL人多克隆血清添加到板的每个孔中并在室温(RT)下温育2小时。将该板洗涤三次并将过氧化物酶山羊抗人Fab(Jackson Scientific)在Perm/Wash缓冲液中以1:200稀释,然后添加到该板中并于RT温育2小时。然后将该板洗涤3次并将12.5μL的Perm/Wash缓冲液添加到该板中,然后于RT温育5分钟。去除Perm/Wash缓冲液并立即添加TrueBlue过氧化物酶底物(SeraCare 5510-0030)。在一式三份的孔中测试血清。正常人血浆用作血清筛选的阴性对照。

[0240] SARS-CoV-2恢复期血浆样本:COH机构生物安全委员会协议20004批准使用SARS-CoV-2恢复期血浆。SARS-CoV-2恢复期个体(N＝19)的匿名血浆样本获自加州大学圣地亚哥分校。通过PCR和侧流试验确认个体在之前三到十周内被感染。所有个体均出现轻度至中度-重度症状。在SARS-CoV-2大流行之前购买的血清样本(DS-626-G和DS-626-N,Seracare)用作阴性对照。如上所述测量了血浆样本中的SARS-CoV-2特异性结合抗体。交叉吸附的山羊抗人IgG(H+L)二抗(A18811,Invitrogen)以1:3,000的稀释使用。

[0241] T细胞分析:采集脾并使用细胞网解离,然后使用RBC裂解缓冲液(BioLegend)去除血细胞。用S或N肽库(GenScript,15mers与11aa重叠,1μg/ml),0.1％ DMSO,或佛波醇肉豆蔻酸酯(PMA)-离子霉素(BD Biosciences)于37℃刺激2.5x10^{6}个脾细胞1.5小时。添加抗小鼠CD28和CD49d抗体(1μg/ml;BioLegend)作为联合刺激。添加布雷非德菌素A(3μg/ml;eBioscience),并将细胞于37℃再温育16小时。使用Cytofix缓冲液(BD Biosciences)固定细胞并使用荧光素异硫氰酸酯(FITC)缀合的抗小鼠CD3(克隆17A2,555274,BD),BV650抗小鼠CD8a(克隆53-6.7,563234,BD)进行表面染色。在使用Cytoperm缓冲液(BD Biosciences)使细胞渗透化后,使用别藻蓝蛋白(APC)缀合的抗小鼠IFN-γ(克隆XMG1.2,554413,BD),藻红蛋白(PE)缀合的抗小鼠TNF-α(克隆MP6-XT22,554419,BD),和PE-CF594抗小鼠IL-2(BD Biosciences(克隆JES6-5H4,562483,BD))进行ICS。在测试双重组SARS-CoV2载体的实验中,未包括IL-2抗体并添加了PE-CF594抗小鼠IL-4(克隆11B11,562450,BD)和BV421大鼠抗小鼠IL-10(克隆JES5-16E3,563276,BD)。使用BD FACSCelesta流式细胞仪(2x10^{5}个细胞/管)获取事件。使用FlowJo进行分析。通过大小门控(FSC与SSC),双重阴性(FSC-H与FSC-A),CD3+,CD8+/CD4+识别抗原特异性T细胞。在减去每个单独小鼠样本的相应未刺激样本(假刺

激开始后一小时添加布雷非德菌素A的培养基)中检测到的背景反应后出现细胞因子阳性反应。通过应用FlowJo Boolean组合门控进行多功能T-细胞分析。

[0242] 细胞因子ELISA:来自被免疫的小鼠的脾细胞($1x10^6$)在2μg/ml S或N肽池存在或无刺激的情况下在体积为200μl的V形底孔中温育。48小时后,将板以2000RPM离心10分钟,收集细胞上清液并储存在-80℃。根据制造商的建议使用小鼠TNF-α(MTA00B),Quantikine ELISA试剂盒(R&Dsystems)。

[0243] IFNγELISpot:根据制造商的说明(3321-2A,Mabtech),通过IFNγELISpot试验进行T-细胞检测。ELISpot PVDF板(MSIPS4W10,Millipore)用乙醇预活化并涂有IFNγ包被抗体。将脾细胞($2X10^5$肽刺激,$2X10^4$PMA/离子霉素刺激)添加到一式两份的孔中并与2μg/mL肽温育过夜。刺激物包括S和N肽库;S1亚单位肽池涵盖S库的肽1-86(池1S1)和87-168(池2S1);S2亚单位肽池包括S库的肽169-316;和N肽库的肽N26(MKDLSPRWYFYYLGT)。24小时后去除细胞,添加IFNγ检测抗体,然后添加链霉抗生物素蛋白-ALP。使用BCIP/NBT-plus(3650-10,Mabtech)使斑点显色,并使用带有AID ELISpot 5.0iSpot软件的AID ELISpot读取仪进行分析。

[0244] 统计:使用GraphPad Prism(v8.3.0)进行统计学评估。为了评估BHK-21和CEF细胞中sMVA和wtMVA斑块面积的差异以及sMVA和wtMVA宿主细胞范围的差异,分别使用单向ANOVA和Tukey和Dunnet多重比较检验。对于sMVA和wtMVA生长动力学分析,应用了带有Geisser-Greenhouse校正的混合效应模型,然后是Tukey多重比较检验。对于ELISA,单向ANOVA和Tukey多重比较检验用于计算组间终点滴度和组平均值的差异。对于IgG2a/IgG1比率分析,带有Dunnett多重比较检验的单向ANOVA用于比较各组测得的IgG2a/IgG1比率与1的比率。进行皮尔逊相关分析以计算相关系数r及其显著性。对于T细胞反应分析,使用单向ANOVA和带有单合并方差的Dunnett多重比较检验比较每组的平均值。对于ELISpot分析,应用了带有Dunnett多重比较检验的双向ANOVA。

[0245] 示例1:sMVA的构建

[0246] 为了开发sMVA疫苗平台的三质粒系统,基于Antoine等人公布的MVA基因组序列[4]设计了三个独特的合成亚基因组MVA片段(sMVA F1-F3),长度为约178kbp并包含约9.6kbp反向末端重复(ITR)(图1A)。三个片段设计如下:sMVA F1包含约60kbp的MVA基因组左部分,包括左ITR序列;sMVA F2包含约60kbp的MVA基因组中心部分;sMVA F3包含约60kbp的MVA基因组右部分,包括右ITR序列(图1B)。sMVAF1和F2以及sMVA F2和F3被设计为共享约3kbp的重叠同源序列以促进三个sMVA片段的重组(图1B)。另外地,将侧翼为多联体解析(CR)序列的165个核苷酸长的MVA末端发夹环(HL)的双链体拷贝添加至三个sMVA片段中每一个的两端(图1C)。这种CR/HL/CR序列排列在痘病毒DNA复制中间体的基因组连接处形成并且对基因组解析和包装至关重要[27-31]。当包含这些CR/HL/CR序列排列的环状DNA质粒被转染到辅助病毒感染的细胞中时,它们会自发分解为具有完整末端HL序列的线性微型染色体[28,29,32]。如图1B-1C所示设计的三个sMVA片段,当作为环状DNA质粒共转染到辅助病毒感染的细胞中时,可以分解为线性微染色体,经由共享的同源序列彼此重组,并最终包装成全长MVA基因组。所有三个sMVA片段均被克隆至大肠杆菌作为细菌人工染色体(BAC)克隆。

[0247] 使用先前采用的过程从BAC拯救MVA[8,9,33],在将三个DNA质粒共转染到BHK-21细胞中后,sMVA病毒与作为辅助病毒的禽痘(FPV)重构(图1D),而BHK-21细胞对于FPV是不容许

的[34]。两种不同的FPV株(HP1.441和TROVAC)[35,36]用于促进sMVA病毒重构(图2A)。纯化的sMVA病毒在CEF中病毒繁殖后产生,通常用于MVA疫苗生产。重构的sMVA病毒获得的病毒滴度与"野生型"MVA(wtMVA)获得的病毒滴度相似(表1)。

[0248]

构建体	插入物（插入位点）	滴度*
sMVA hp	无	$6.8x10^9$ PFU/ml
sMVA tv1	无	$4.1x10^9$ PFU/ml
sMVA tv2	无	$2.3x10^9$ PFU/ml
wtMVA	无	$4.1x10^9$ PFU/ml
sMVA-S tv	刺突（Del3）	$4.3x10^9$ PFU/ml
sMVA-N tv	核衣壳（Del3）	$1.0x10^{10}$ PFU/ml
sMVA-S/N hp	刺突（G1L），核衣壳（Del3）	$8.8x10^9$ PFU/ml
sMVA-N/S hp	核衣壳（Del2），刺突（Del3）	$2.3x10^9$ PFU/ml
sMVA-S/N tv	刺突（G1L），核衣壳（Del3）	$8.8x10^9$ PFU/ml
sMVA-N/S tv	核衣壳（Del2），刺突（Del3）	$8.4x10^9$ PFU/ml

[0249] *感染(MOI 0.02)30x15cm培养皿后在CEF上产生原种。

[0250] 示例2:sMVA的体外表征

[0251] 为了表征sMVA的病毒DNA,通过PCR比较了sMVA和wtMVA感染的CEF的DNA提取物的几个MVA基因组位置[15]。对于所有被评估的基因组位置,sMVA和wtMVA获得了相似的PCR结果(图1E),包括F1/F2和F2/F3重组位点,这表明三个sMVA片段的有效重组。额外的PCR分析表明sMVA病毒DNA中不存在任何BAC载体序列(图1E),这表明在sMVA病毒重构时自发和有效地去除细菌载体元件。通过限制性酶消化对来自纯化的sMVA和wtMVA病毒的病毒DNA的比较显示了sMVA和wtMVA之间相似的基因组模式(图1F)。sMVA病毒DNA的测序分析证实了几个位置处的MVA基因组序列,包括F1/F2和F2/F3重组位点。此外,对一种用FPV TROVAC重构的sMVA病毒分离物进行全基因组测序,证实了源自重构的sMVA病毒的病毒DNA中参考MVA基因组序列的组装和不存在载体特异性序列。

[0252] 为了表征sMVA的复制特性,比较了sMVA和wtMVA在BHK-21和CEF细胞上的生长动力学,已知这两种细胞类型支持生产性MVA复制[6]。该分析显示了sMVA和wtMVA在BHK-21和CEF细胞上相似的生长动力学(图2B)。另外地,在感染sMVA或wtMVA的BHK-21和CEF细胞单层中测得相似的病毒灶病面积(图2C),这表明sMVA和wtMVA在MVA容许细胞中相似的传播能力。与sMVA和wtMVA在BHK-21和CEF细胞中的生产性复制相比[6],在感染多个人细胞系后仅观察到sMVA或wtMVA有限的病毒产生(图2D)。这些结果与MVA的严格限制性复制特性一致并且示出sMVA病毒可以在BHK-21和CEF细胞中有效繁殖,而不能在人细胞中有效繁殖。示例3:sMVA的体内免疫原性

[0253] 为了在体内表征sMVA,在两次高剂量或低剂量免疫后比较了C57BL/6小鼠中sMVA

和wtMVA的免疫原性。在第一次和第二次免疫后由sMVA和wtMVA刺激的MVA特异性结合抗体是相当的(图3A,4A)。虽然在第一次免疫后高剂量疫苗组的抗体水平超过低剂量疫苗组的抗体水平,但在第二次免疫后观察到高剂量疫苗组和低剂量疫苗组的抗体水平相似。另外地,在第二次免疫后由sMVA和wtMVA诱导的MVA特异性NAb反应的水平没有检测到显著差异(图3B,4B)。在通过使用免疫显性肽[35]进行离体抗原刺激的加强免疫后所测定的MVA特异性T细胞反应显示了接受sMVA或wtMVA的小鼠中相似的MVA特异性T细胞水平(图3C-3D和4C-4D)。这些结果表明sMVA病毒在小鼠中诱导MVA特异性体液和细胞免疫方面具有与wtMVA相似的能力。

[0254] 示例4:sMVA SARS-CoV-2疫苗载体的构建

[0255] 在大肠杆菌中使用高效BAC重组技术,将全长SARS-CoV-2S和N抗原序列插入位于三个sMVA片段内不同位置处的常用MVA插入位点。随后将被修饰和未被修饰的sMVA片段的组合共转染到FPV感染的BHK-21细胞中以重构单独或组合表达S和N抗原序列的sMVA SARS-CoV-2(sMVA-CoV2)载体(图5A和5B)。在单独编码S或N的单重组载体(分别称为sMVA-S和sMVA-N)中,抗原序列被插入缺失(Del3)位点(图1B和5B)[5]。在编码S和N的双重组载体(称为sMVA-N/S和sMVA-S/N)中,抗原序列被插入Del3和缺失2(Del2)位点(sMVA-N/S),或者它们被插入Del3和069R和070L之间的基因间区域(IGR69/70)(sMVA-S/N)(图1B和5B)[5,38]。所有抗原序列与mH5启动子一起插入sMVA-CoV2载体以促进MVA复制早期和晚期的抗原表达[39,40]。sMVA-CoV-2疫苗载体用FPV株HP1.441或TROVAC重构。使用CEF产生的sMVA-CoV2载体的纯化的病毒达到的滴度与用sMVA或wtMVA获得的滴度相似(表1)。Del2,Del3,和IGR69/70MVA插入位点的PCR和测序分析证实了SARS-CoV-2抗原序列在所有sMVA-CoV2疫苗载体中的完整性和插入(图5C)。此外,所有双重组sMVA-CoV2疫苗载体的全基因组测序—用FPV株TROVAC或HP1.441重构—验证了这些疫苗构建体在NCBI中保藏的参考序列并确认了在插入位点处的SARS-CoV-2抗原序列,MVA基因组的同一性,和BAC载体序列的去除。

[0256] 示例5:sMVA-CoV2疫苗载体的体外表征

[0257] 为了表征sMVA-CoV2载体的S和N抗原表达,使用S和N特异性抗体通过免疫印迹评估了感染sMVA-CoV2载体的BHK-21细胞。该分析证实了单重组疫苗载体sMVA-S和sMVA-N单独表达S或N抗原,而证实了双重组载体sMVA-N/S和sMVA-S/N表达S和N抗原(图5D)。

[0258] 使用细胞表面和细胞内流式细胞术(FC)染色进一步表征sMVA-CoV2载体在HeLa细胞中的抗原表达,证实了单和双重组疫苗载体表达单一和双重S和N抗原。用S特异性抗体的染色显示了所有编码S抗原的载体(sMVA-S,sMVA-N/S,sMVA-S/N)均有丰富的细胞表面和细胞内抗原表达(图5E)。相比之下,用抗N抗体的染色显示了所有编码N抗原的载体(sMVA-N,sMVA-N/S,sMVA-S/N)主要为细胞内抗原表达(图5E),尽管也在较小程度上观察到细胞表面染色。还通过免疫荧光研究了sMVA-CoV2载体的S和N抗原表达。该分析证实了双重组疫苗载体共表达S和N抗原并且表明了S抗原的有效细胞表面和细胞内表达,而N抗原的表达主要在细胞内观察到(图6A-6C)。此外,除了通过双抗体染色进行的细胞内流式细胞术外,免疫荧光成像还证明了双重组sMVA-CoV2载体在同一细胞内共表达S和N抗原(图6A-6D)。这些结果证明了单和双重组sMVA-CoV2的有效抗原表达。

[0259] 示例6:sMVA-CoV2载体的体内免疫原性

[0260] 为了确定单独或组合以sMVA为载体的S和N抗原的免疫原性,评估了用单或双重组

疫苗载体免疫两次的Balb/c小鼠中SARS-CoV-2特异性体液和细胞免疫反应。第一次免疫后在所有疫苗组中检测到高滴度抗原特异性结合抗体，并且在加强免疫后观察到这些反应增加(图7A-7B和8A-8B)。虽然单重组载体仅诱导针对S或N抗原的结合抗体，但双重组载体诱导了针对S和N抗原的结合抗体。另外地，所有编码S抗原的sMVA-CoV2载体(sMVA-S，sMVA-S/N，sMVA-N/S)均刺激了针对S受体结合结构域(RBD)的高滴度结合抗体，这被认为是NAb的主要目标[22,24]。单和双重组疫苗组之间的抗原特异性结合抗体滴度相当。值得注意的是，sMVA-CoV2疫苗载体在小鼠中刺激的SARS-CoV-2抗原特异性结合抗体反应超过了在人恢复期免疫血清中测得的SARS-CoV-2S，RBD，和N特异性结合抗体反应(图7A-7B和9)。疫苗载体在C57BL/6小鼠中引发了与sMVA-CoV2载体在Balb/c小鼠中诱导的相似的结合抗体反应(图10)。对结合抗体的IgG2a/IgG1同型比率的分析表明趋向Th-1的免疫反应倾向于IgG2a，与所研究的疫苗组或抗原无关(图7C和8C)。

[0261] 在所有接受编码S抗原的载体(sMVA-S，sMVA-S/N，sMVA-N/S)的疫苗组中的第一次免疫后检测到使用假病毒测定的有效SARS-CoV-2特异性NAb反应，并且这些NAb反应在加强免疫后增加(图7D-7E和8D-8E)。在使用感染性SARS-CoV-2病毒的疫苗组中观察到与使用假病毒测量的相似的有效NAb反应(图7F-7G和8F-8G)。使用THP-1单核细胞评估了用于潜在感染的抗体依赖性增强(ADE)的免疫血清。这些细胞不表达ACE2受体，但表达Fcγ受体II，后者被认为是SARS-CoV感染中ADE的主要介质[41]。即使在亚中和抗体浓度下，任何疫苗组的免疫血清都不促进SARS-CoV-2假病毒对THP-1单核细胞的感染(图11)，这表明疫苗载体诱导的抗体不存在Fc介导的ADE。

[0262] 在通过离体抗原刺激进行第二次免疫后评估的SARS-CoV-2特异性T细胞显示了在接受双重组载体sMVA-S/N和sMVA-N/S的疫苗组中的S和N特异性T细胞反应。相比之下，接受单重组载体sMVA-N或sMVA-S的小鼠产生了仅针对N或S抗原的T细胞反应(图12A-12D，13，和14)。在用编码S的sMVA-CoV2载体免疫的所有疫苗组中测量到高水平的分泌细胞因子(IFNγ，TNFα，和IL-4)S特异性CD8+T细胞(图12A)。S特异性CD4+T-细胞主要产生Th1细胞因子(IFNγ和TNFα)，而Th2细胞因子(IL-4和IL-10)的产生在抗原刺激后没有增加(图12C，14)，表明趋向Th1的反应。虽然未以显著频率检测到激活的N特异性CD8+T细胞(图12B)，但在所有接种了编码N的单和双重组载体的动物中测量到N特异性IFNγ和某种程度上分泌TNFα的CD4+T细胞(图12D和14)。单和双重组疫苗组的T细胞水平未观察到显著差异。

[0263] 还评估了通过使用不同剂量的单重组载体sMVA-S和sMVA-N进行联合免疫的小鼠中S和N抗原对SARS-CoV-2特异性免疫反应的刺激。这项研究显示了在单独或组合接受sMVA-S和sMVA-N的疫苗组中相似的SARS-CoV-2抗原特异性体液和细胞免疫反应(图15和16)。总之，这些结果表明以sMVA为载体的S和N抗原在使用单一载体或两个不同载体单独或组合表达时可以在小鼠中刺激有效的SARS-CoV-2特异性体液和细胞免疫反应。示例7：COH04S1在小鼠中的体内免疫原性

[0264] 用sMVA疫苗COH04S1免疫一次或两次的小鼠表现出高滴度的结合抗体，中和抗体，和T细胞反应性。这些结果表明COH04S1在小鼠中具有高免疫原性。见下表2。NT50/90是仍显示50/90％感染中和的(含抗体)血清的稀释。结合MVA广泛的先前安全性和临床经验以及作为解决未来冠状病毒变体的平台，本文公开的疫苗具有潜在的重要临床用途。

[0265] 表2.COH04S1引发的小鼠免疫原性总结

[0266]

1	总 SARS-CoV-2 结合抗体	终点滴度：大约 10^5	终点滴度：大约 10^6
2.1 2.2	T-细胞免疫反应	刺突和核衣壳：$CD4^+$和 $CD8^+$ T 细胞表现出 Th1 极化（表明针对病原体的细胞介导的免疫），主要释放 TNFα 和 IFNγ	
3	中和抗体	NT50*：大约 10^3 NT90：2.2–2.5*10^2	NT50：大约 10^4 NT90：3–4*10^3
4	感染的抗体依赖性增强	未发现	未发现

[0267] 图18显示了在用表达S和N抗原的C46进行第一次(上图)和第二次(下图)免疫后示出的针对刺突(S)，受体结合结构域(RBD)，和核衣壳(N)抗原的高滴度总结合抗体。抗体滴度与恢复期人血清中的抗体滴度相比具有优势(虚线)。S特异性抗体反应有效结合突变的S(D614G)抗原(数据未显示)。

[0268] 图19显示了接种双抗原构建体sMVA-N/S(C35)以及单抗原和无抗原及对照的小鼠中的抗原特异性CD4+(左侧)和CD8+(右侧)T细胞反应。IFNγ和TNFα细胞因子的产生表现出稳健的抗刺突Th1细胞因子反应。没有对IL-4(和IL-10，数据未显示)的反应表明缺乏Th2反应。

[0269] 图20示出了IGg2a与IgG1和IFNγ与IL-4分泌的比率，表明接种sMVA-N/S(C35)主要导致体液和细胞Th1反应(这有助于针对病原体的细胞介导的免疫)，而不是Th2反应。接种掺有明矾佐剂(用于诱导Th2反应的原型佐剂)的刺突抗原显示为每个小图中右边的对照。

[0270] 图21示出了用双抗原COH04S1，单抗原，和空载体，以及假对照进行一次(“初免后”)或两次(“加强后”)免疫后小鼠血清中的抗体，表明当使用表达刺突抗原的载体时的中和抗体的有效产生。仅表达刺突抗原的sMVA疫苗以蓝色显示(sMVA-S)，仅表达核衣壳抗原的sMVA疫苗以红色显示(sMVA-N)，表达刺突抗原(S)和核衣壳(N)抗原的sMVA疫苗以绿色显示(COH04S1)，没有SARS-CoV-2插入物的sMVA载体以棕色显示(sMVA)，假疫苗接种以藏青显示(假)。使用活SARS-CoV-2感染HeLa-Ace2细胞以测量中和抗体。

[0271] 图22示出了COH04S1在小鼠中引发的有效的SARS-CoV-2特异性中和抗体(Nab)(使用活SARS-CoV-2病毒)。NAb有效地阻断了SARS-CoV-2感染性病毒的感染。NAb的滴度比被认为对SARS-CoV-2感染具有保护作用的滴度高出1-2个数量级。

[0272] 图23示出了C46没有表现出与感染的抗体依赖性增强(ADE)的特征紧密联系的证据。左小图示出了表达人ACE2蛋白的HEK细胞。用C46以及单表达S的载体感染小鼠后生成的抗体成功预防了假病毒感染。未观察到来自用任何载体处理的小鼠的血清抗体对对照感染的抑制并且未观察到ADE(这将显示为较上点虚线上方的RLU单位)。该小图是示出疫苗有效的阳性对照。中间小图示出了THP-1单核细胞系，不表达ACE2受体(因此不能被SARS-CoV-2病毒感染)但表达Fc受体(怀疑会导致ADE)。在这个实验中未观察到感染和ADE(点虚线上方无增加)。右小图示出了THP-1细胞，VSV载体感染的阳性对照。在来自被治疗小鼠的抗体存在的情况下，这种感染没有减少，并且在这些抗体存在的情况下也没有观察到ADE效应(RLU

在较上点虚线上方没有增加)。RLU表示相对荧光素酶单位,是该系统感染程度的量度。

[0273] 图24示出了腹膜内(IP)和鼻内(IN)疫苗接种后,COH04S1在小鼠中诱导的强烈的体液和细胞免疫反应。

[0274] 为了进一步评估以sMVA为载体的N抗原的免疫原性,评估了双重组疫苗载体sMVA-N/S在表达人白细胞抗原(HLA)-B*0702(B7)的转基因C57BL/6小鼠中的抗原特异性T-细胞刺激。这种HLA类型最近被描述为呈现在SARS-CoV-2感染患者中经常被识别的免疫显性N特异性肽。用sMVA-N/S免疫的C57BL/6B7小鼠产生了分泌IFNγ和TNFα的高频N特异性CD8+T细胞,占CD8+T-细胞群的2-3%以上(图25A)。在sMVA-N/S免疫的C57BL/6B7小鼠中也以显著水平检测到分泌IFNγ的S特异性CD8+细胞,尽管与N特异性T-细胞反应相比频率较低(图25B)。在sMVA-N/S免疫的动物中未观察到显著水平的N或S特异性CD8+T细胞分泌IL-4。值得注意的是,C57BL/6B7小鼠中sMVA-N/S刺激的CD8+T细胞对N和S抗原均具有很大的多功能性,超过一半的N特异性CD8+T细胞同时分泌IFNγ和TNFα(图25C和25D)。通过IFNγELISPOT的进一步分析显示了在C57BL/6B7小鼠中由sMVA-N/S诱导的S特异性T-细胞反应主要针对S2结构域的表位(图26)。另外地,在用HLA-B*0702免疫显性N特异性肽表位(SPRWYFYYL)刺激后,测量到sMVA-N/S免疫的B7小鼠的显著反应,最近显示该表位被高比例的被从COVID-19疾病恢复的人识别(图26)。图26示出了对刺突抗原的反应的主要成分是对S2结构域。N库在人中得到了广泛识别。一个重要成分被识别为先前描述的N肽:N26 MKDL**SPRWYFYYL**GT。粗体和下划线是在人中被描述的表位:Peng,Y.,Mentzer,A.J.,Liu,G.等人,SARS-CoV-2在COVID-19后英国康复者中诱导的广泛而强大的记忆CD4+和CD8+T细胞.国家免疫学(2020).https://doi.org/10.1038/s41590-020-0782-6。这些结果表明,以sMVA为载体的N和S抗原在HLA B*0702转基因小鼠中均具有免疫原性,而靶向N的CD8+T-细胞反应看上去是免疫显性。

[0275] 图27示出了用COH04S1临床分离物免疫的老年小鼠在初免-加强免疫后产生了与年轻小鼠相当的免疫反应。

[0276] 图28示出了COH04S1临床分离物的免疫原性。COH04S1在Balb/C小鼠中表现出性别间相当的免疫原性,并且与S/N/Alum相比,对所有抗原均表现出Th1免疫力。

[0277] 示例8:COH04S1在仓鼠中的体内免疫原性

[0278] COH04S1免疫原性和保护研究使用6-8周龄的金色叙利亚仓鼠(Mesocricetus auratus)进行。该研究的目的是测试基于希望之城(COH)合成MVA平台的SARS-CoV-2疫苗候选物在金色叙利亚仓鼠中的免疫原性和保护功效。

[0279] 叙利亚金色仓鼠被选为小动物模型,因为与人疾病和其他小动物模型相比,比较模型的COVID-19疾病症状更相似,从而可以评估包括COH04S1的多种疫苗对预防和降低疾病严重程度的影响。

[0280] 在表3中描述的15组中评估的总共90只金色叙利亚仓鼠被用于评估经由肌内和鼻内途径的合成SARS-CoV-2sMVA疫苗候选物。除了COH04S1之外,还测试了表达野生型或2P S(刺突)和单独N(核衣壳)或S的sMVA构建体。该分析包括共表达S和N抗原的野生型形式的亲本sMVA-N/S载体C35(图5),通过双斑块纯化过程衍生自C35(图17和57)的临床分离物COH04S1(C35/F4/B1),另一种衍生自C35的双斑块纯化分离物(C35/F4/D5);衍生自sMVA-S/N载体C46(图5)的双斑块纯化分离物(C46/C3/F10),共表达N以及具有2P改变的预融合稳定

形式的S抗原的sMVA载体(C79)，和仅表达野生型S的sMVA-S载体C15。对照组是sMVA空载体和假免疫动物。用1x10^{8}pfu的sMVA重组体对动物进行肌内(IM)或鼻内(IN)免疫。

[0281] 表3.研究组/实验设计

[0282]

Gr	N	治疗			挑战（IN）	重量和临床观察	采血	终止
		材料（剂量）	途径	天数				
1	6（3F/3M）	sMVA（1e8）	IM	0，28	第42天 SARS-CoV-2 50 μL/鼻孔	挑战期间的每日重量和BID观察	最多5	第52天 鼻洗液 BAL 收集肺，气管，鼻甲，脑，肾，胃肠道
2	6（3F/3M）	C79（S2P/N）（1e8）	IM					
3	6（3F/3M）	COH04S1（1e8）	IM					
4	6（3F/3M）	C35/F4/D5（S/N）（1e8）	IM					
5	6（3F/3M）	C46/C3/F10（S/N）（1e8）	IM					
6	6（3F/3M）	C15（S）（1e8）	IM					
7	6（3F/3M）	C35（S/N）（1e8）	IM					
8	6（3F/3M）	sMVA（1e8）	IN					

[0283]

9	6（3F/3M）	C79（S2P/N）（1e8）	IN					
10	6（3F/3M）	COH04S1（1e8）	IN					
11	6（3F/3M）	C35/F4/D5（S/N）（1e8）	IN					
12	6（3F/3M）	C46/C3/F10（S/N）（1e8）	IN					
13	6（3F/3M）	C15（S）（1e8）	IN					
14	6（3F/3M）	C35（S/N）（1e8）	IN					
15	6（3F/3M）	假	N/A	N/A				

[0284] 在第0天以指定剂量经由所示途径向动物施用疫苗构建体，然后在第28天加强施用。在所示时间点评估血清的结合抗体和SARS-CoV-2真病毒中和(图29)。每组6只动物(3只雌性仓鼠和3只雄性仓鼠)经由肌内或鼻内途径用1x10^{8}pfu的COH04S1或1x10^{8}pfu的sMVA空对照载体以初免-加强方案免疫。

[0285] 免疫后分析包括对刺突和核衣壳特异性结合抗体的检测以及对活SARS-CoV-2病毒和刺突假病毒的中和抗体进行定量。

[0286] 加强后两周，用6x10^{4}pfu的SARS-CoV-2，分离物USA-WA1/2020(NR-52281，BEI Resources)挑战动物。在挑战后10天，将动物安乐死，并收集器官用于确定病毒滴度，大体

病理学,和组织病理学评估。随着时间的推移体重减轻,每天进行两次临床观察。

[0287] 体液反应

[0288] 在初免后4周(第28天)和加强后两周(第42天)测量仓鼠血清中对S,RBD,和N的总IgG结合抗体。在对照动物中未检测到结合抗体。相比之下,所有sMVA-SARS-CoV-2免疫的动物都在初免后产生了对S,RBD,和N的结合抗体,并且滴度因第二剂而增加(图30)。在IM和IN免疫的仓鼠中测量到相当的滴度。

[0289] 使用PRNT SARS-CoV-2试验评估了第28天和第42天收集的血清是否存在中和抗体(NAb)。

[0290] 如表4和图31所示对照动物没有产生NAb(IC50<20)。初免后在少数动物中检测到低滴度NAb并且在IN免疫后看上去更高,尽管结果并非适用于所有动物。加强后NAb滴度增加,范围在60和>4860之间(试验检测上限)。

[0291]

表 4 PRNT 试验结果

动物#	组	治疗	途径	第 28 天	第 41 天
				滴度 (IC_{50})	滴度 (IC_{50})
6310	1	sMVA	IM		<20
6311					<20
6312					<20
6313					<20
6314					<20
6315					<20
6316	2	S2P/N (C79) 1e8	IM		1620
6317					540
6318					180
6319					60
6320					540
6321					180
6322	3	COH04S1 (C35/F4/B1) 1e8	IM		540
6323					540
6324					540
6325					540
6326					540
6327					540
6328	4	S/N (C35/F4/D5) 1e8	IM		540
6329					180
6330					180
6331					180
6332					60
6333					180
6334	5	S/N (C46/C3/F10)	IM		180
6335					180

[0292]

6336		1e8			180
6337					180
6338					180
6339					60
6340	6	S (C15) 1e8	IM	20	180
6341				<20	180
6342				20	540
6343				60	540
6344				<20	540
6345				<20	180
6346	7	S/N (C35) 1e8	IM	<20	1620
6347				<20	180
6348				<20	540
6349				<20	180
6350				<20	60
6351				<20	540
6352	8	sMVA	IN	<20	<20
6353				<20	<20
6354				<20	<20
6355				<20	<20
6356				<20	<20
6357				<20	<20
6358	9	S2P/N (C79) 1e8	IN	60	180
6359				180	540
6360				60	1620
6361				180	1620
6362				20	1620
6363				180	1620
6364	10	COH04S1 (C35/F4/B1) 1e8	IN	180	1620
6365				60	540
6366				20	540
6367				<20	180
6368				<20	540
6369				<20	60
6370	11	S/N (C35/F4/D5) 1e8	IN		1620
6371					180
6372					540
6373					540
6374					540
6375					540
6376	12	S/N (C46/C3/F10) 1e8	IN		60
6377					540
6378					180

[0293]

6379					540
6380					60
6381					180
6382	13	S (C15) 1e8	IN		180
6383					540
6384					540
6385					60
6386					540
6387					60
6388	14	S/N (C35) 1e8	IN		180
6389					180
6390					1620
6391					1620
6392					1620
6393					>4860
6394	15	假	N/A		<20
6395					<20
6396					<20
6397					<20
6398					<20
6399					<20

[0294] 体重分析

[0295] 仓鼠在加强后两周用6x10^{4}pfu的SARS-CoV-2,分离物USA-WA1/2020挑战,并每天测量体重变化,持续10天。用sMVA-S/N,N/S,S疫苗IM免疫的仓鼠显示出与对照动物相当的初始轻微体重减轻。从挑战后第3天开始,sMVA-S/N,N/S,S免疫的动物开始恢复其体重,而对照动物体重持续下降。对照动物的体重在第7天下降至-15%的平均值,此后开始增加。在挑战后第3天和挑战后第10天的最后时间点之间,sMVA-SARS-S/N,N/S,S,和对照动物之间的体重差异显著(图32和33)。

[0296] 用sMVA-S/N,N/S,S IN免疫的动物获得了相似的结果。与假免疫和sMVA IN免疫的仓鼠相比,鼻内给予sMVA-S/N,N/S,S防止了受挑战动物的体重减轻。从第2天到研究结束的差异显著(图32和33)。与施用途径无关,在所有测试的重组疫苗中没有观察到差异。另外地,在雌性和雄性仓鼠之间没有观察到体重减轻的差异(图33)。

[0297] COH04S1的作用

[0298] COH04S1IM和IN免疫的动物在初免后和加强后产生了相当的对S,RBD,和N的结合抗体滴度(图34)。另外地,对抗体同型的分析表明趋向Th1的反应,IgG2-3/IgG1比率强烈移向Th1同型IgG2和IgG3。六只IM免疫的COH04S1仓鼠中有六只具有高滴度NAb,几何平均IC50为540。COH04S1IN免疫的动物的滴度在180到1620之间,中值滴度为540。COH04S1IM或IN保护的动物在使用真SARS-CoV-2病毒进行亚致死性挑战后免于体重减轻(图35)。

[0299] 通过基因组RNA qPCR分析了挑战后第10天收集的肺,鼻甲,和鼻洗液中是否存在SARS-CoV-2基因组(图36)。在挑战后第10天,假免疫和sMVA免疫的仓鼠在肺,鼻甲,和鼻洗液中仍然具有高病毒载量。COH04S1IM和IN免疫的动物样本示出了肺,鼻甲,和鼻洗液中的gRNA量显著减少,肺中测得的差异最大,表明COH04S1介导的保护作用。

[0300] 示例9:COH04S1在非洲绿猴中的体内免疫原性和保护功效

[0301] 非洲绿猴(AGM)支持高水平的SARS-CoV-2复制并发展出比其他NHP物种(包括食蟹

猴和恒河猴)更严重的明显呼吸疾病,从而与人表现出的COVID-19症状具有更大的可比性。

[0302] 在这项研究中,不同性别和体重的远交AGM(表5)肌内(IM)接种COH04S1一剂或两剂,并评估了疫苗的免疫原性和保护功效。

[0303]

表 5 跨组的 AGM 重量和性别分布

组	研究	ID#	重量 (kg)	性别
1 (盐水控制)	1	D4697	4.76	F
		D4649	3.02	F
		D4062	3.78	F
	2	D4645	3.56	F
		D4756	3.45	F
		D3505	6.79	M
2 (假疫苗, sMVA)	1	D4187	4.03	F
		D3783	3.31	F
		D3704	3.63	F
	2	D4595	3.41	F
		D4079	3.73	F
		D3506	6.05	M

[0304]

3 (COH04S1)	1	C4403	4.02	F
		D4877	2.91	F
		D4407	3.69	F
		D4389	3.68	F
		D4863	3.37	F
		D4732	7.23	M
	2	D3308	3.79	F
		D4596	3.83	F
		D3808	2.95	F
		D4678	3.86	F
		D4640	3.36	F
		B2749	5.63	M

[0305] AGM接受一次(研究2)或两次(研究1)免疫,分别用$5x10^8$pfu或$2.5x10^8$pfu的sMVA重组体。每项研究中的三只AGM接受假盐水免疫或空sMVA载体作为对照。在初免(研究2)或初免-加强(研究1)设置中用COH04S1对每项研究中的六只AGM进行免疫(图38)。在不同时间点采集血液和血清样本用于分析细胞免疫和体液免疫。初免后六周(研究2)或加强后六周(研究1),AGM被$1x10^5$pfu的SARS-CoV-2的挑战。对动物进行观察,在第一周每天称重和测温,随

后两周每隔一天一次。在每个采样日，收集鼻，口腔，和肛门拭子。在挑战后第2，4，7，10，和21天收集支气管肺泡灌洗(BAL)。在挑战后第7天，处死两项研究中的1只假动物，2只sMVA对照动物，和3只COH04S1免疫的动物并收集器官用于病毒定量和组织病理学。在挑战后第21天，处死两项研究中的剩余动物并收集器官用于病毒学和免疫学研究。

[0306] 从初免后2周(研究2)和加强后2周(研究1)开始，通过IFNγ/IL-2/IL-4ELISPOT在新鲜分离的PBMC中评估了对刺突(S)和核衣壳(N)抗原的T细胞反应(图39-41)。与初免-加强动物相比，仅初免动物往往具有较低的S和N特异性IFNγT细胞水平。然而，仅初免动物的挑战后回忆反应高于初免-加强动物。COH04S1免疫的AGM对S和N产生了稳健的IFNγT-细胞反应，这在对照动物中不存在，并在挑战后第7天增加，表明对挑战病毒的记忆反应(图39)。IL-2反应紧随IFNγ反应，尽管水平较低。表明病理性炎症反应的IL-4T细胞反应在所有COH04S1免疫的动物中非常低或不存在(图40-41)。

[0307] 通过基因组RNA(gRNA)定量和斑块定量(组织培养感染剂量50，TCID50)评估了BAL样本是否存在SARS-CoV-2挑战病毒。与仅测量复制病毒的亚基因组RNA(sgRNA)和TCID50不同，gRNA是输入挑战病毒和复制病毒的量度，尤其是在挑战后的早期时间点可能被输入病毒高度污染。在挑战后第2天，初免和初免-加强COH04S1动物的BAL样本中均显示gRNA拷贝比对照动物显著减少(图42)。每项研究中有一只接种COH04S1的动物在BAL中检测不到病毒。在挑战后第4天，接种疫苗的动物的gRNA拷贝与对照相比有降低的趋势，但差异不显著。

[0308] 在挑战后第2，4，和7天采集的BAL样本中的病毒载量通过斑块试验进行定量(图43-44)。在挑战后第2天，来自用COH04S1免疫的动物样本中的病毒载量与对照相比显著减少。研究1中的一只动物和研究2中的三只动物在挑战后第2天的BAL样本中检测不到病毒。到挑战后第7天，除研究1中的AGM外，所有COH04S1免疫的动物的病毒载量均低于试验检测的下限。相比之下，这两项研究中的所有对照动物在挑战后第7天肺中仍有可测量的病毒。这些结果表明，一次或两次注射施用COH04S1可以快速保护AGM下呼吸道免受SARS-CoV-2病毒感染。

[0309] 示例10:COH04S1预防COVID-19的I期临床试验

[0310] 在剂量递增临床试验(NCT04639466)中对健康成人的COH04S1进行了评估以确定不良事件和最佳剂量。以三个不同剂量水平(DL)评估了COH04S1疫苗的安全性和耐受性：$1.0x10^7$斑块形成单位(PFU)/剂量，$1.0x10^8$PFU/剂量，和$2.5x10^8$PFU/剂量。对于每个DL，包括4-6个非盲标记。

[0311] COH04S1I期临床试验以3个剂量水平(DL1-3)进行，每个DL有4-6个非盲标记，随后35名被注射的健康研究受试者随机对照安慰剂。DL1对应于$1x10^7$PFU/剂量，与用于小鼠的低剂量相同。DL2对应于$1x10^8$PFU/剂量，DL3对应于$2.5x10^8$PFU/剂量。所有剂量均适合大规模生产。安全地对17个标记中的16个(一个DL2标记仅接受初免疫苗接种后退出研究)进行了初免-加强免疫，并且COH04S1在DL1，DL2，和DL3标记中安全且耐受性良好。所测试的所有标记均血清转化为S和N抗原，并产生了Th1T细胞反应。所有被测试的标记均产生了中和抗体。

[0312] 结合抗体

[0313] 使用ELISA评估了四个DL1非盲标记直至第120天产生的对刺突(S)，S受体结合结构域(RBD)，和核衣壳(N)的IgG结合抗体(图45A)。在所有时间点的所有DL1标记中，S特异性

结合抗体都是可测量的，并且在加强后趋于增加。RBD特异性结合抗体在初免后的3/4DL1标记中不存在。加强后水平与在35名患有轻度至重度COVID-19疾病的SARS-CoV-2恢复期个体池中测得的中值水平相当或略低。N特异性结合抗体水平在DL1标记之间是可变的。加强后的所有DL1标记中都可检测到加强后N特异性结合抗体，其水平与在恢复期个体中测得的水平一样高。

[0314] 评估了五个DL2标记到第90天产生的对S，RBD，和N的IgG结合抗体(图45B)。与DL1标记相似，在所有五个DL2标记中，在第一次接种COHO4S1后不久就产生了对S的结合抗体，并通过第二剂得到加强。引物免疫后在5个DL2标记的4个中测得RBD结合抗体，并且在加强后达到了与恢复期血清中测量的滴度相比更高的滴度。DL2标记产生了不同水平的N特异性结合抗体，5个标记中有5个截至第56天显示出可测量水平的N特异性IgG。

[0315] 评估了6个DL3标记中直到第56天的S，RBD，和N特异性结合抗体(图45C)。所有DL3标记都易于在初免后产生S特异性结合抗体。6个DL3标记中有2个S特异性IgG滴度未因第二剂而加强。在给定第28天加强后，其余4个DL3标记的S-IgG增加。6个DL3标记中有4个的RBD特异性结合抗体高于基线，包括一个DL3标记在初免后达到了比恢复期血清中测量的滴度更高的滴度。加强后的所有DL3标记均有RBD特异性结合抗体，其滴度与恢复期血清中测量的滴度接近或相当。尽管与DL1和DL2标记相比，DL3标记的N特异性结合抗体往往在初免后达到更高的滴度，但它们之前存在差异。截至第42天，6个DL3标记中有6个具有可测量的N特异性结合抗体。

[0316] 将DL1/DL2/DL3标记中对S，RBD，和N的IgG滴度与在引物免疫后第60天和第90天接受了两剂EUA疫苗(Pfizer/BioNTech)的希望之城员工组中测得的滴度进行比较。另外地，将COHO4S1疫苗的滴度与35名患有轻度至重度COVID-19疾病的SARS-CoV-2恢复期个体池中测得的滴度进行比较(图46)。总体而言，两剂COHO4S1后诱导的S，RBD，和N特异性抗体与EUA疫苗接受者和/或从轻度至重度COVID-19疾病恢复的个体的恢复期血浆中的S，RBD，和N特异性抗体相当。加强免疫增加了滴度，尤其是RBD结合抗体。

[0317] 为了解决最新的SARS-CoV-2变异病毒，评估了DL1/DL2/DL3标记血清样本与P.1巴西SARS-CoV-2变异刺突的结合，并与原始SARS-CoV-2Wuhan株的刺突的结合进行比较(图47)。与Wuhan刺突相比，DL1标记血清样本与P.1刺突的结合效率较低，导致滴度较低。相比之下，在所有时间点，DL2和DL3标记对P.1刺突和Wuhan刺突的滴度相似，大多数DL3标记在第56天对P.1刺突的滴度相当或更高。

[0318] 中和抗体

[0319] 使用体外微量中和试验和每个株的基于慢病毒的假病毒，测量了针对祖先Wuhan刺突氨基酸序列的D614G变体和广泛存在的UK(B.1.1.7)，南非共和国(RSA，B.1.351)，和巴西(BRA，P.1)VOC的中和抗体(图48)。所有刺突序列均包含D614G突变，并在C-末端截断了最后19个氨基酸(KFDEDDSEPVLKGVKLHYT)。

[0320] 与RBD特异性结合抗体的产生时间一致，DL1标记中针对三种株的中和抗体在初免后较低或不可测量，但一个DL1标记除外，该DL1标记在初免后第14天立即对参考株，UK和巴西VOC产生了介于50和100之间的NT50。在其他3个DL1标记中观察到滴度在加强后的显著增加，NT50滴度高达150。所有三种株均以不同的效力被中和，并且滴度截至第56天保持稳定。在第90天和第120天，所有DL1标记均有可测量的对至少一种病毒株(祖先武汉株或VOC)的

中和抗体。

[0321] 在针对参考株和UK,RSA,和BRA VOC进行中和抗体测试的5个DL2标记中,4个在初免后产生的早期中和抗体达到峰值NT50滴度达300。总体而言,与DL1标记相比加强后滴度升高,针对D614G(Wuhan),UK,RSA,和BRA VOC的d56NT50几何平均滴度(GMT)分别为212,169,64,和119(图49)。

[0322] DL3标记的6名志愿者中有2名产生了早期高滴度中和抗体。其他4个DL3标记在初免后具有低滴度中和抗体,在第二剂疫苗后抗体滴度增加。总体而言,DL3标记对D614G(Wuhan)株和UK,RSA,和BRA VOC的中和抗体滴度与DL2标记中测得的滴度和在EUA疫苗接受者队列中使用相同假病毒测得的滴度相当(图49)。

[0323] T细胞反应

[0324] 通过IFNγ/IL-4ELISPOT评估了T细胞反应。用覆盖整个疫苗抗原S和N的肽池以及SARS-CoV-2病毒膜(M)抗原肽池在体外刺激冷冻保存的PBMC过夜。刺突肽被分成四个子池,每个子池中有71-86个肽,并且添加对每个池的Elispot反应以给出对S抗原的总反应。所有覆盖N抗原的肽都包含在单个N抗原池中。从每个样本中减去假刺激样本(DMSO)中的Elispot反应(图50和51)。

[0325] 如图51和52所示,所有4个DL1标记都在初免后产生了S和N特异性IFN-γT细胞反应。通过第二次免疫加强了T细胞并稳定至第120天,具有更高的S-和N-IFNγ反应趋势。在S和N刺激后,分泌IL-4的T细胞的水平非常低或不存在。所有DL1志愿者均没有M特异性反应。与DL1标记相比,DL2标记对S和N的IFN-γT-细胞反应更高。一些受试者加强后的IFN-γT细胞反应高于初免后,而其他受试者则更低。IL-4对S和N的反应表示T辅助细胞的Th2表型在所有受试者中都很低。M特异性T细胞反应低或不存在。DL3标记IFN-γT-细胞反应在初免后达到峰值,大多数标记的加强后水平低于初免后。

[0326] 将COH04S1标记中的IFN-γ和IL-4T细胞反应与Pfizer/BioNTech疫苗接受者池在引物免疫后第56-60天和第90天测量的水平进行比较(图53)。在第56-60天和第90天,COH04S1标记显示出与EUA疫苗接受者相当水平的S特异性IFN-γ和IL-4T细胞。由于N抗原包含在COH04S1而不是mRNA疫苗中,因此N特异性IFN-γT细胞反应显著高于EUA疫苗接受者。

[0327] 这些结果表明用COH04S1的免疫成功诱导了对S和N的强Th1T细胞反应和想要的的低Th2反应。由本文公开的疫苗组合物引发的T细胞反应与其他EUA和研究疫苗相当。

[0328] 示例11:基于SARS-CoV-2变体构建的额外的sMVA疫苗

[0329] 使用合成疫苗平台生成了基于首先在南非识别的SARS-CoV-2变异谱系B.1.351的共表达全长S和N抗原序列的sMVA载体。这些sMVA构建体衍生自两个独立的病毒重构体,在本文中称为C163和C164。如上面所公开构建了C163和C164sMVA载体,与形成临床产物COH04S1基础的C35sMVA疫苗载体相似,其不同之处在于基于插入C163和C164中的Del3和Del2位点的Wuhan参考株的密码子优化的基因序列被进一步修饰以编码具有几个B.1.351谱系特异性突变的S和N抗原(参见图86和87以及111和112的特异性序列)。重组sMVA载体包括S抗原中的N501Y,E484K,K417N,L18F,D80A,D215G,Del242-244,R246I,D614G,和A701I突变,和N抗原中的T205I突变。蛋白质印迹分析证实了C163/C164变异载体对S蛋白和N蛋白的S1和S2结构域的表达与原始C35疫苗构建体相比具有相似的表达水平(图54)。

[0330] 使用合成疫苗平台生成了基于首先在巴西识别的SARS-CoV-2变异谱系P.1的共表达全长S和N抗原序列的sMVA载体。该sMVA构建体在本文中称为C170。如上面所公开构建了C170sMVA载体,与形成临床产物COH04S1基础的C35sMVA疫苗载体相似,其不同之处在于基于插入C170中的Del3和Del2位点的Wuhan参考株的密码子优化的基因序列被进一步修饰以编码具有几个P.1谱系特异性突变的S和N抗原(参见图92和93以及113和114的特异性序列)。重组sMVA载体包括S抗原中的N501Y,E484K,K417T,L18F,T20N,P26S,D138Y,R190S,H655Y,T1027I,和V1176F突变,和N抗原中的P80R,R203K,和G204R突变。蛋白质印迹证实了C170变异载体对S蛋白和N蛋白的S1和S2结构域的表达与原始C35疫苗构建体相比具有相似的表达水平(图55)。

[0331] 参考文献

[0332] 下面列出的参考文献,专利和公开的专利申请,以及上面说明书中引用的所有参考文献均通过引用整体并入本文,如同在本文完全阐述。

[0333] 1.Volz,A.&Sutter,G.Modified Vaccinia Virus Ankara:History,Value in Basic Research,and Current Perspectives for Vaccine Development.Advances in virus research97,187-243(2017).

[0334] 2.Gilbert,S.C.Clinical development of Modified Vaccinia virus Ankara vaccines.Vaccine 31,4241-4246(2013).

[0335] 3.Sutter,G.&Moss,B.Nonreplicating vaccinia vector efficiently expresses recombinant genes.Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America89,10847-10851(1992).

[0336] 4.Antoine,G.,Scheiflinger,F.,Dorner,F.&Falkner,F.G.The complete genomic sequence of the modified vaccinia Ankara strain:comparison with other orthopoxviruses.Virology 244,365-396(1998).

[0337] 5.Meisinger-Henschel,C.et al.Genomic sequence of chorioallantois vaccinia virus Ankara,the ancestor of modified vaccinia virus Ankara.The Journal of general virology 88,3249-3259(2007).

[0338] 6.Carroll,M.W.&Moss,B.Host range and cytopathogenicity of the highly attenuated MVA strain of vaccinia virus:propagation and generation of recombinant viruses in a nonhuman mammalian cell line.Virology 238,198-211(1997).

[0339] 7.Cottingham,M.G.&Carroll,M.W.Recombinant MVA vaccines:dispelling the myths.Vaccine 31,4247-4251(2013).

[0340] 8.Wussow,F.et al.A vaccine based on the rhesus cytomegalovirus UL128complex induces broadly neutralizing antibodies in rhesus macaques.Journal of virology 87,1322-1332(2013).

[0341] 9.Wussow,F.et al.Human cytomegalovirus vaccine based on the envelope gH/gL pentamer complex.PLoS pathogens 10,e1004524(2014).

[0342] 10.Chiuppesi,F.et al.Multiantigenic Modified Vaccinia Virus Ankara Vaccine Vectors To Elicit Potent Humoral and Cellular Immune Reponses against

Human Cytomegalovirus in Mice.Journal of virology 92(2018).

[0343] 11.La Rosa,C.et al.MVA vaccine encoding CMV antigens safely induces durable expansion of CMV-specific T cells in healthy adults.Blood 129,114-125 (2017).

[0344] 12.Aldoss,I.et al.Poxvirus Vectored Cytomegalovirus Vaccine to Prevent Cytomegalovirus Viremia in Transplant Recipients:A Phase 2,Randomized Clinical Trial.Annals of internal medicine 172,306-316(2020).

[0345] 13.Yuan,Y.et al.Complete regression of cutaneous metastases with systemic immune response in a patient with triple negative breast cancer receiving p53MVA vaccine with pembrolizumab.Oncoimmunology 6,e1363138(2017).

[0346] 14.Zhou,P.et al.A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin.Nature 579,270-273(2020).

[0347] 15.Zhu,N.et al.A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China,2019.The New England journal of medicine 382,727-733(2020).

[0348] 16.Lurie,N.,Saville,M.,Hatchett,R.&Halton,J.Developing Covid-19 Vaccines at Pandemic Speed.The New England journal of medicine(2020).

[0349] 17.Smith,T.R.F.et al.Immunogenicity of a DNA vaccine candidate for COVID-19.Nature communications 11,2601(2020).

[0350] 18.Yu,J.et al.DNA vaccine protection against SARS-CoV-2 in rhesus macaques.Science (2020).

[0351] 19.Zhu,F.C.et al.Safety,tolerability,and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine:a dose-escalation, open-label,non-randomised,first-in-human trial.Lancet(2020).

[0352] 20.Ni,L.et al.Detection of SARS-CoV-2-Specific Humoral and Cellular Immunity in COVID-19 Convalescent Individuals.Immunity(2020).

[0353] 21.Long,Q.X.et al.Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19.Nature medicine(2020).

[0354] 22.Premkumar,L.et al.The receptor binding domain of the viral spike protein is an immunodominant and highly specific target of antibodies in SARS-CoV-2 patients.Science immunology 5(2020).

[0355] 23.Hoffmann,M.et al.SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor.Cell 181,271-280 e278(2020).

[0356] 24.Walls,A.C.et al.Structure,Function,and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein.Cell 181,281-292 e286(2020).

[0357] 25.Wrapp,D.et al.Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation.Science 367,1260-1263(2020).

[0358] 26.Grifoni,A.et al.Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals.Cell

(2020).

[0359] 27.Merchlinsky,M.Mutational analysis of the resolution sequence of vaccinia virus DNA:essential sequence consists of two separate AT-rich regions highly conserved among poxviruses.Journal of virology 64,5029-5035 (1990).

[0360] 28.Baroudy,B.M.,Venkatesan,S.&Moss,B.Structure and replication of vaccinia virus telomeres.Cold Spring Harbor symposia on quantitative biology 47 Pt 2,723-729(1983).29.DeLange,A.M.,Reddy,M.,Scraba,D.,Upton,C.&McFadden, G.Replication and resolution of cloned poxvirus telomeres in vivo generates linear minichromosomes with intact viral hairpin termini.Journal of virology 59,249-259(1986).

[0361] 30.DeLange,A.M.&McFadden,G.Efficient resolution of replicated poxvirus telomeres to native hairpin structures requires two inverted symmetrical copies of a core target DNA sequence.Journal of virology 61,1957-1963(1987).

[0362] 31.Merchlinsky,M.,Garon,C.F.&Moss,B.Molecular cloning and sequence of the concatemer junction from vaccinia virus replicative DNA.Viral nuclease cleavage sites in cruciform structures.Journal of molecular biology 199,399-413(1988).

[0363] 32.Merchlinsky,M.&Moss,B.Resolution of linear minichromosomes with hairpin ends from circular plasmids containing vaccinia virus concatemer junctions.Cell 45,879-884(1986).

[0364] 33.Wussow,F.et al.Exploiting 2A peptides to elicit potent neutralizing antibodies by a multi-subunit herpesvirus glycoprotein complex.Journal of virological methods 251,30-37(2018).

[0365] 34.Scheiflinger,F.,Dorner,F.&Falkner,F.G.Construction of chimeric vaccinia viruses by molecular cloning and packaging.Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 89,9977-9981 (1992).

[0366] 35.Taylor,J.,Weinberg,R.,Kawaoka,Y.,Webster,R.G.&Paoletti, E.Protective immunity against avian influenza induced by a fowlpox virus recombinant.Vaccine 6,504-508(1988).

[0367] 36.Mayr,A.&Malicki,K.[Attenuation of virulent fowl pox virus in tissue culture and characteristics of the attenuated virus].Zentralblatt fur Veterinarmedizin.Reihe B.Journal of veterinary medicine.Series B 13,1-13 (1966).

[0368] 37.Tscharke,D.C.et al.Identification of poxvirus CD8+T cell determinants to enable rational design and characterization of smallpox vaccines.The Journal of experimental medicine 201,95-104(2005).

[0369] 38.Wyatt,L.S.et al.Elucidating and minimizing the loss by recombinant vaccinia virus of human immunodeficiency virus gene expression resulting from spontaneous mutations and positive selection.Journal of virology 83,7176-7184 (2009).

[0370] 39.Wyatt,L.S.,Shors,S.T.,Murphy,B.R.&Moss,B.Development of a replication-deficient recombinant vaccinia virus vaccine effective against parainfluenza virus 3 infection in an animal model.Vaccine 14,1451-1458 (1996).

[0371] 40.Wang,Z.et al.Modified H5 promoter improves stability of insert genes while maintaining immunogenicity during extended passage of genetically engineered MVA vaccines.Vaccine 28,1547-1557(2010).

[0372] 41.Jaume,M.et al.Anti-severe acute respiratory syndrome coronavirus spike antibodies trigger infection of human immune cells via a pH-and cysteine protease-independent FcgammaR pathway.J.Virol.85,10582-10597(2011).

[0373] 42.Noyce,R.S.,Lederman,S.&Evans,D.H.Construction of an infectious horsepox virus vaccine from chemically synthesized DNA fragments.PloS one 13, e0188453(2018).43.Wyatt,L.S.,Earl,P.L.&Moss,B.Generation of Recombinant Vaccinia Viruses.Current protocols in protein science 89,5 13 11-15 13 18 (2017).

[0374] 44.Iwasaki,A.&Yang,Y.The potential danger of suboptimal antibody responses in COVID-19.Nature reviews.Immunology 20,339-341(2020).

[0375] 45.Graham,B.S.Rapid COVID-19 vaccine development.Science 368,945-946 (2020).46.Crawford,K.H.D.et al.Protocol and Reagents for Pseudotyping Lentiviral Particles with SARS-CoV-2 Spike Protein for Neutralization Assays.Viruses 12(2020).

[0376] 47.Wang,Z.et al.Recombinant modified vaccinia virus Ankara expressing a soluble form of glycoprotein B causes durable immunity and neutralizing antibodies against multiple strains of human cytomegalovirus.J.Virol.78,3965-3976(2004).

[0377] 48.Tischer,B.K.,von Einem,J.,Kaufer,B.&Osterrieder,N.Two-step red-mediated recombination for versatile high-efficiency markerless DNA manipulation in Escherichia coli.Biotechniques 40,191-197(2006).

[0378] 49.Tischer,B.K.,Smith,G.A.&Osterrieder,N.En passant mutagenesis:a two step markerless red recombination system.Methods Mol.Biol.634,421-430(2010).

[0379] 50.Birnboim,H.C.&Doly,J.A rapid alkaline extraction procedure for screening recombinant plasmid DNA.Nucleic acids research 7,1513-1523(1979).

[0380] 51.Earl,P.L.,Moss,B.,Wyatt,L.S.&Carroll,M.W.Generation of Recombinant Vaccinia Viruses.Current Protocols in Molecular Biology 43,16.17.11-16.17.19 (1998).

[0381] 52.Millet,J.K.et al.Production of Pseudotyped Particles to Study Highly Pathogenic Coronaviruses in a Biosafety Level 2 Setting.J Vis Exp (2019).

[0382] 53.Rogers,T.F.et al.Isolation of potent SARS-CoV-2 neutralizing antibodies and protection from disease in a small animal model.Science 369, 956-963(2020).

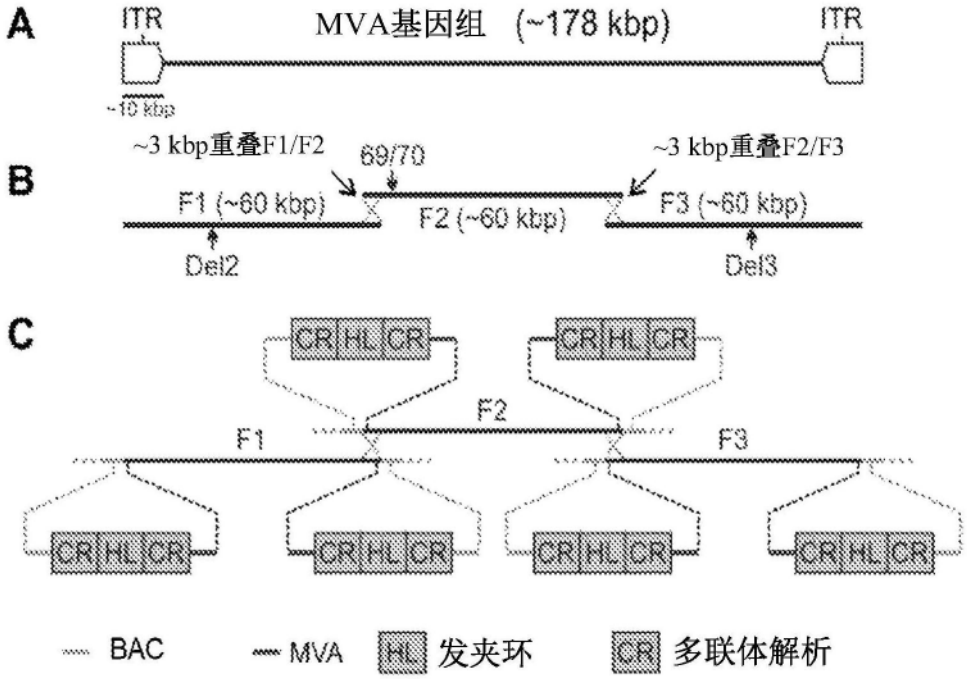

A
ITR
MVA基因组 (~178 kbp)
ITR
~10 kbp
B
~3 kbp重叠F1/F2
69/70
~3 kbp重叠F2/F3
F1 (~60 kbp)
F2 (~60 kbp)
F3 (~60 kbp)
Del2
Del3
C
CR HL CR
F2
F1
F3
BAC
MVA
HL 发夹环
CR 多联体解析

图1

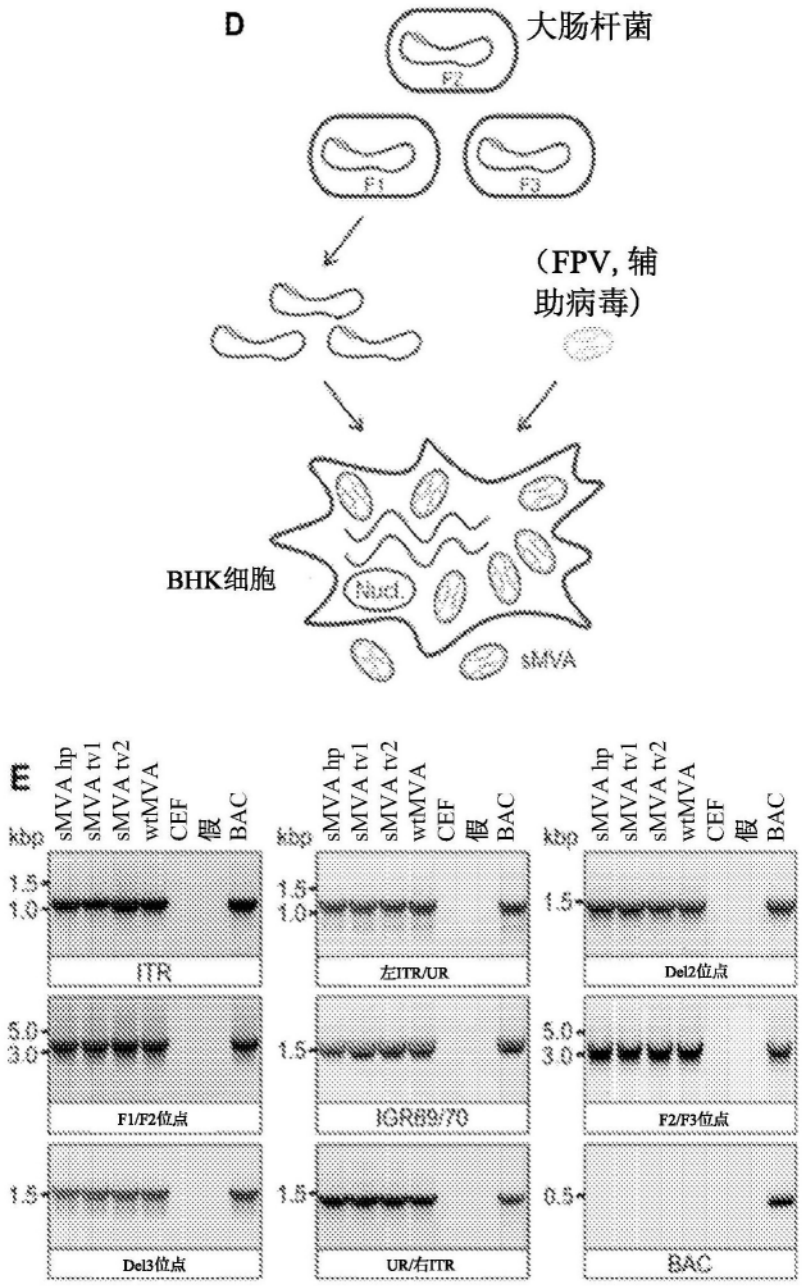
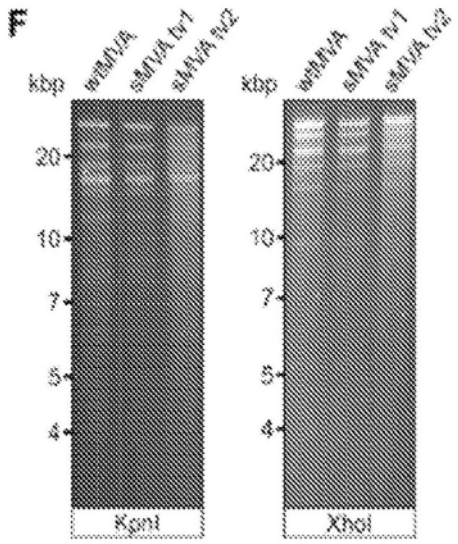

D
大肠杆菌
F2
F1
F3
(FPV, 辅助病毒)
BHK细胞
Nucl.
sMVA
E
kbp
sMVA hp
sMVA tv1
sMVA tv2
wtMVA
CEF
假
BAC
1.5
1.0
ITR
左ITR/UR
Del2位点
5.0
3.0
F1/F2位点
IGR89/70
F2/F3位点
Del3位点
UR/右ITR
0.5
BAC

图1(续)


F
kbp
wtMVA
sMVA tv1
sMVA tv2
20
10
7
5
4
KpnI
kbp
wtMVA
sMVA tv1
sMVA tv2
20
10
7
5
4
XhoI

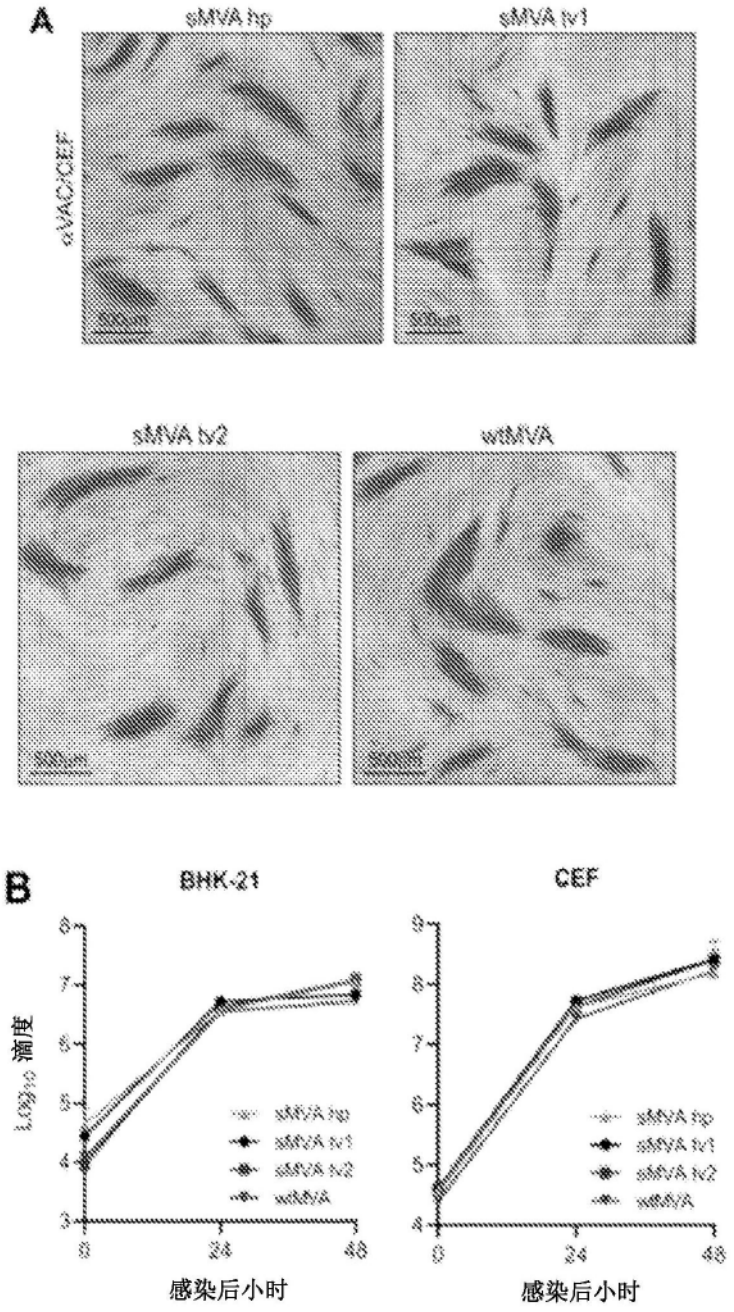

A
sMVA hp
sMVA tv1
sMVA tv2
wtMVA
αVAC/CEF
B
BHK-21
CEF
滴度
感染后小时
感染后小时
sMVA hp
sMVA tv1
sMVA tv2
wtMVA

图2

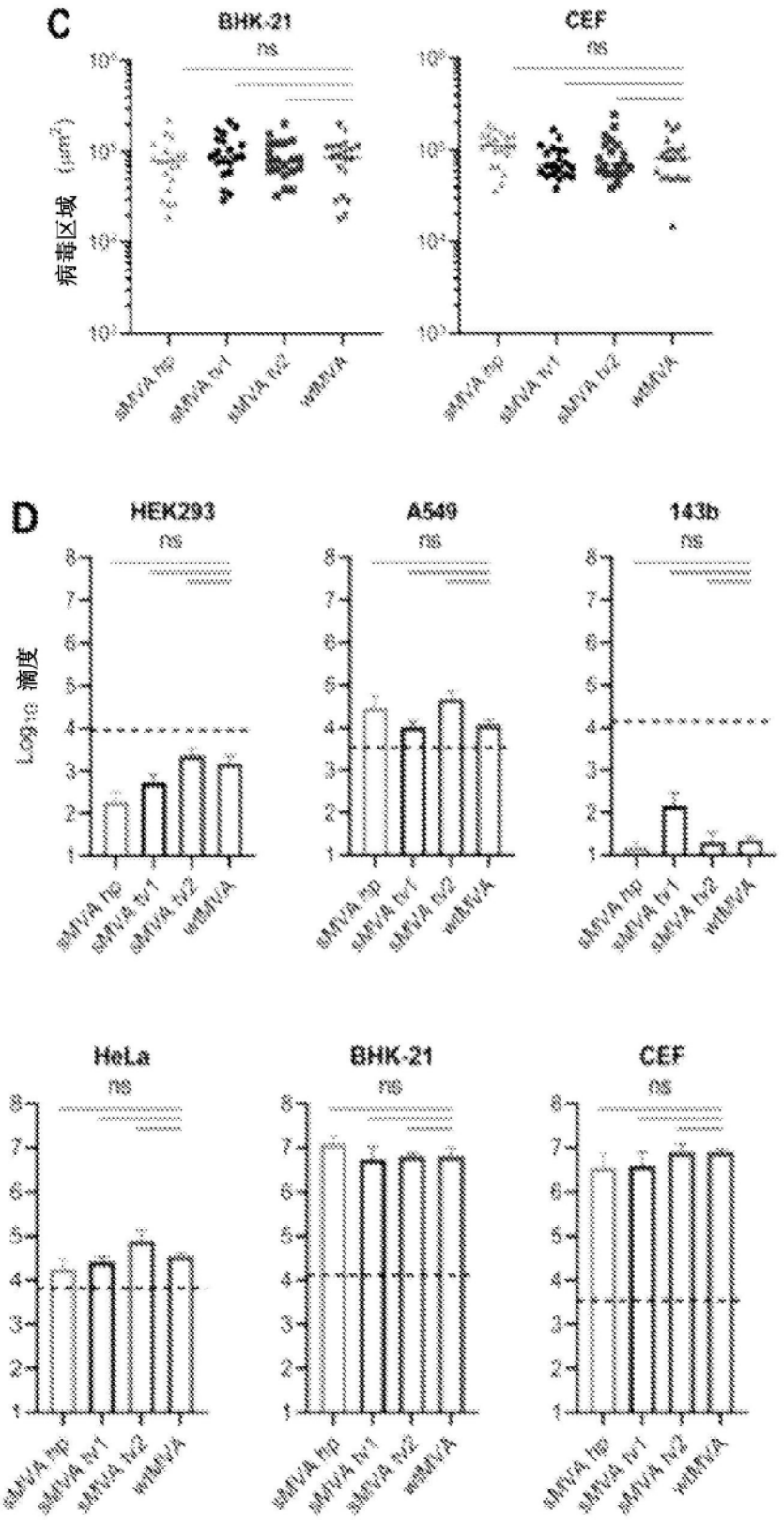

C
BHK-21
CEF
ns
病毒区域 (μm²)
D
HEK293
A549
143b
HeLa
BHK-21
CEF
ns
滴度
rsMeV/A nsp
rsMeV/A tv1
rsMeV/A tv2
wtMeV/A

图2(续)

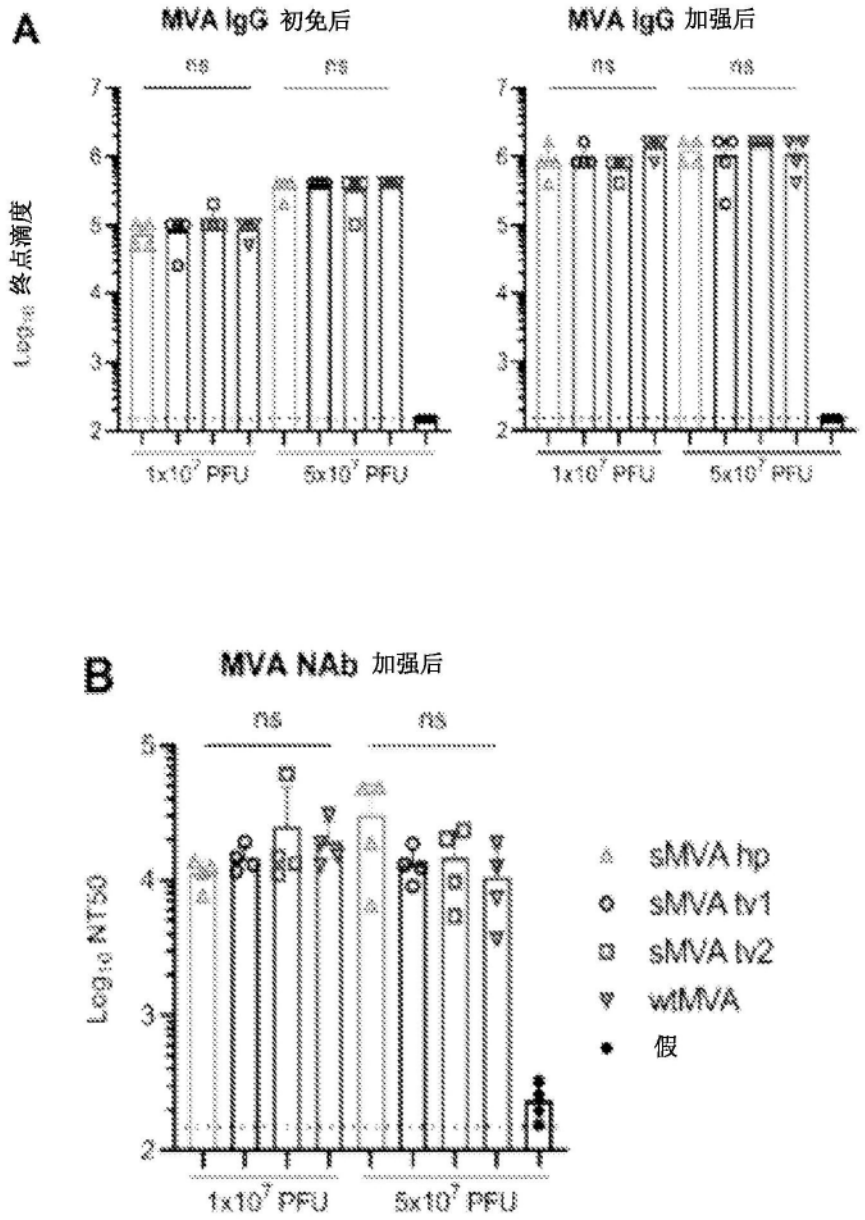

A
MVA IgG 初免后
MVA IgG 加强后
ns
ns
Log_{10} 终点滴度
1x10^7 PFU
5x10^7 PFU
B
MVA NAb 加强后
Log_{10} NT50
sMVA hp
sMVA tv1
sMVA tv2
wtMVA
假

图3

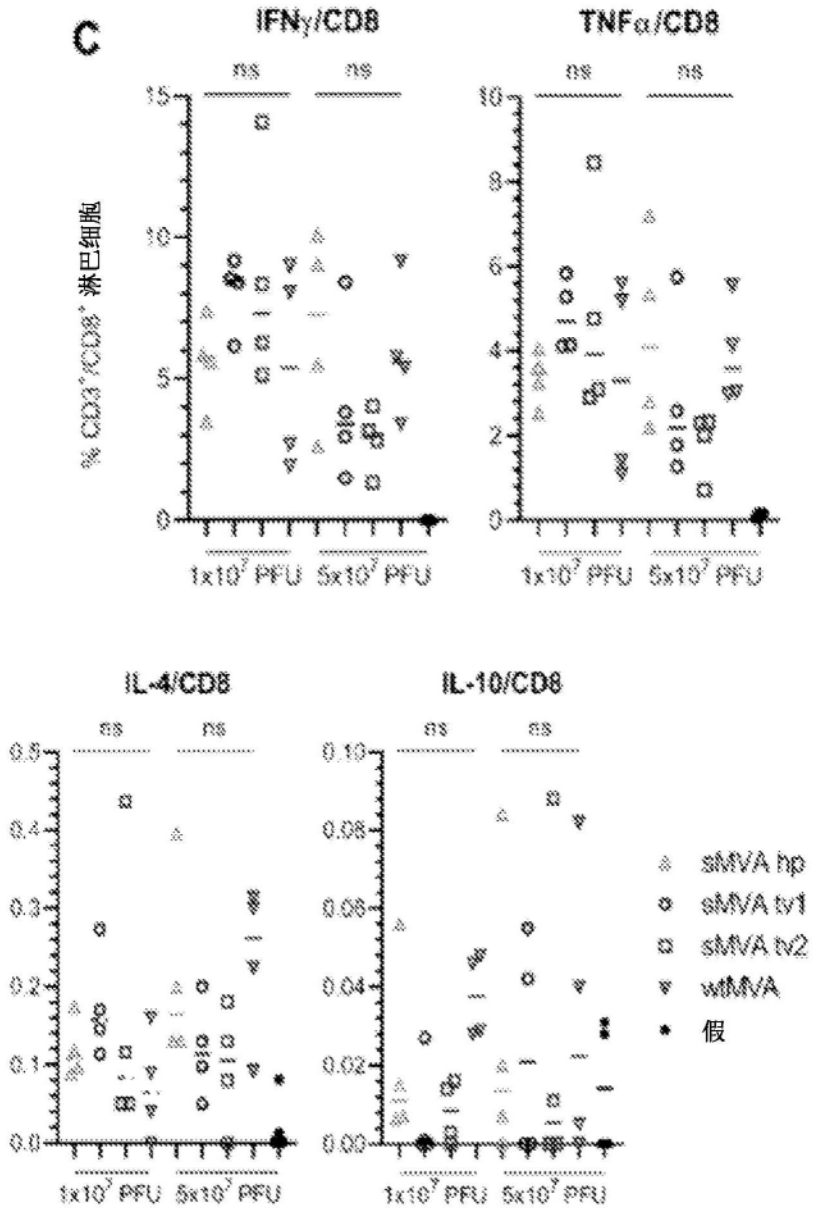

C
IFNγ/CD8
TNFα/CD8
IL-4/CD8
IL-10/CD8
ns
% CD3+/CD8+ 淋巴细胞
1x10^7 PFU
5x10^7 PFU
sMVA hp
sMVA tv1
sMVA tv2
wtMVA
假

图3(续)

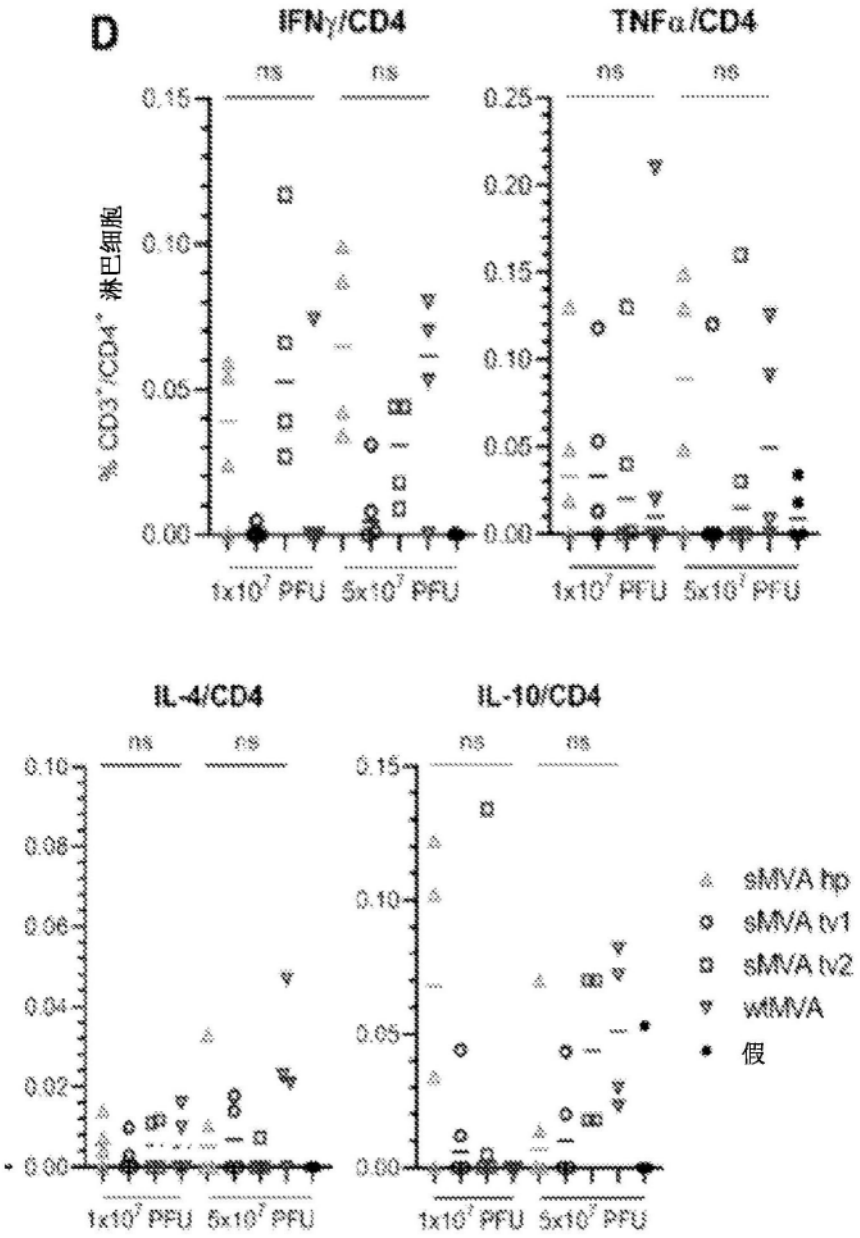

D
IFNγ/CD4
TNFα/CD4
IL-4/CD4
IL-10/CD4
% CD3+/CD4+ 淋巴细胞
ns
1x10^7 PFU
5x10^7 PFU
sMVA hp
sMVA tv1
sMVA tv2
wtMVA
假

图3(续)

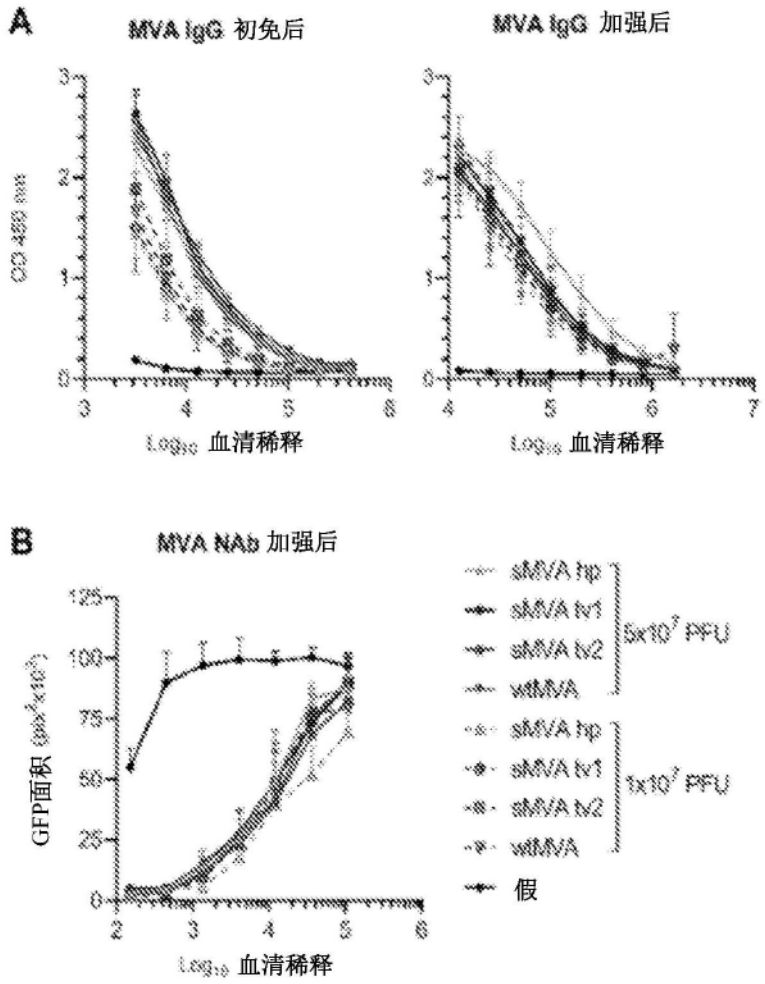

A
MVA IgG 初免后
MVA IgG 加强后
OD 450 nm
Log10 血清稀释
Log10 血清稀释
B
MVA NAb 加强后
GFP面积
Log10 血清稀释
sMVA hp
sMVA tv1
sMVA tv2
wtMVA
5x10^7 PFU
sMVA hp
sMVA tv1
sMVA tv2
wtMVA
1x10^7 PFU
假

图4

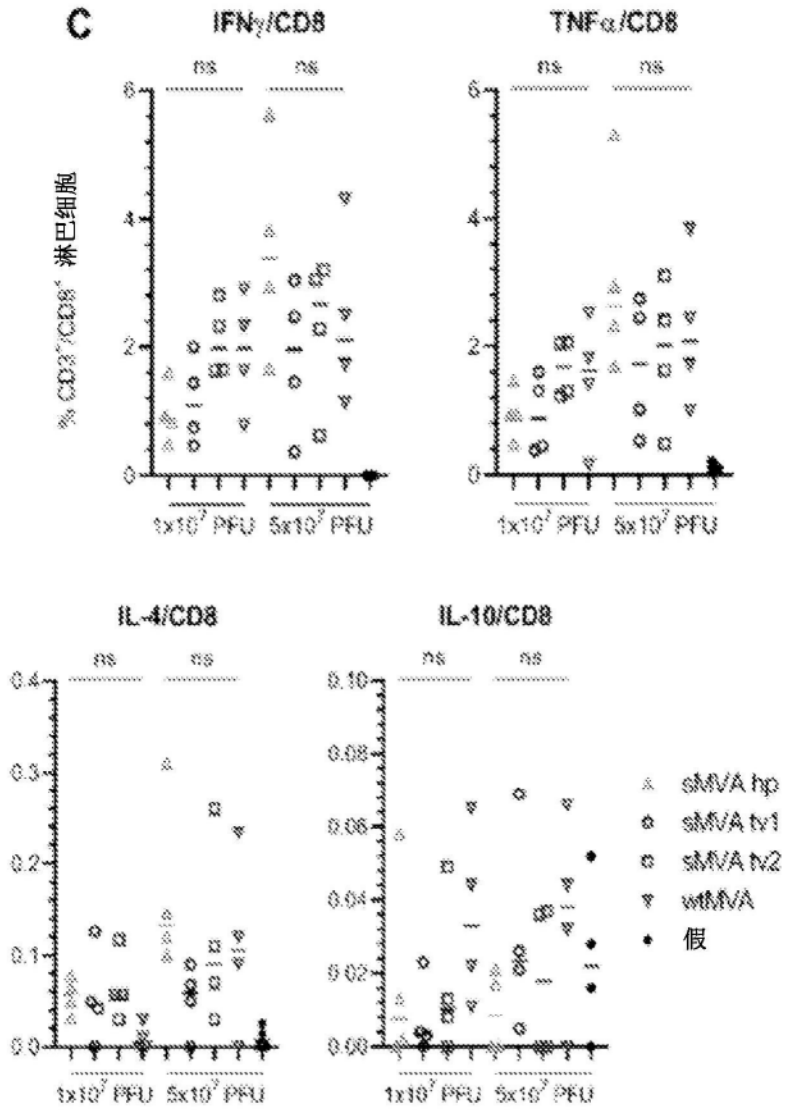

C
IFNγ/CD8
TNFα/CD8
IL-4/CD8
IL-10/CD8
ns
% CD3+/CD8+ 淋巴细胞
1x10^7 PFU
5x10^7 PFU
sMVA hp
sMVA tv1
sMVA tv2
wtMVA
假

图4(续)

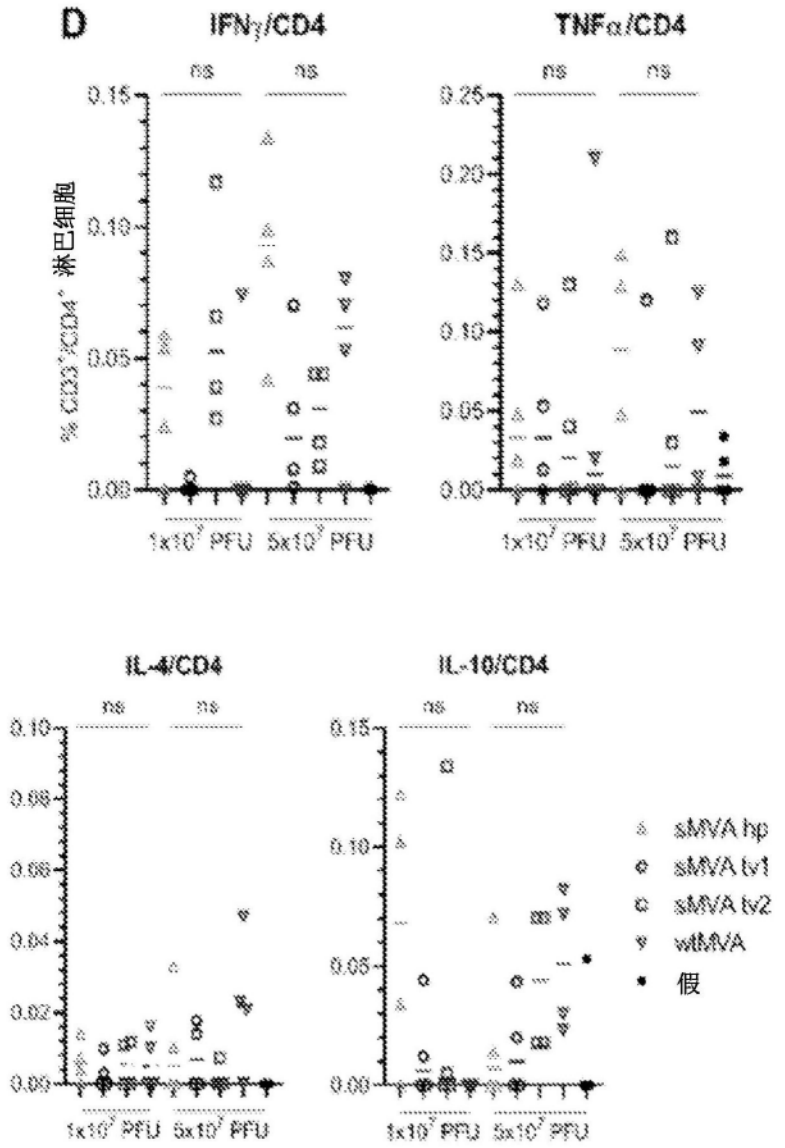

D
IFNγ/CD4
TNFα/CD4
IL-4/CD4
IL-10/CD4
% CD3+/CD4+ 淋巴细胞
ns
1x10^7 PFU
5x10^7 PFU
sMVA hp
sMVA tv1
sMVA tv2
wtMVA
假

图4(续)

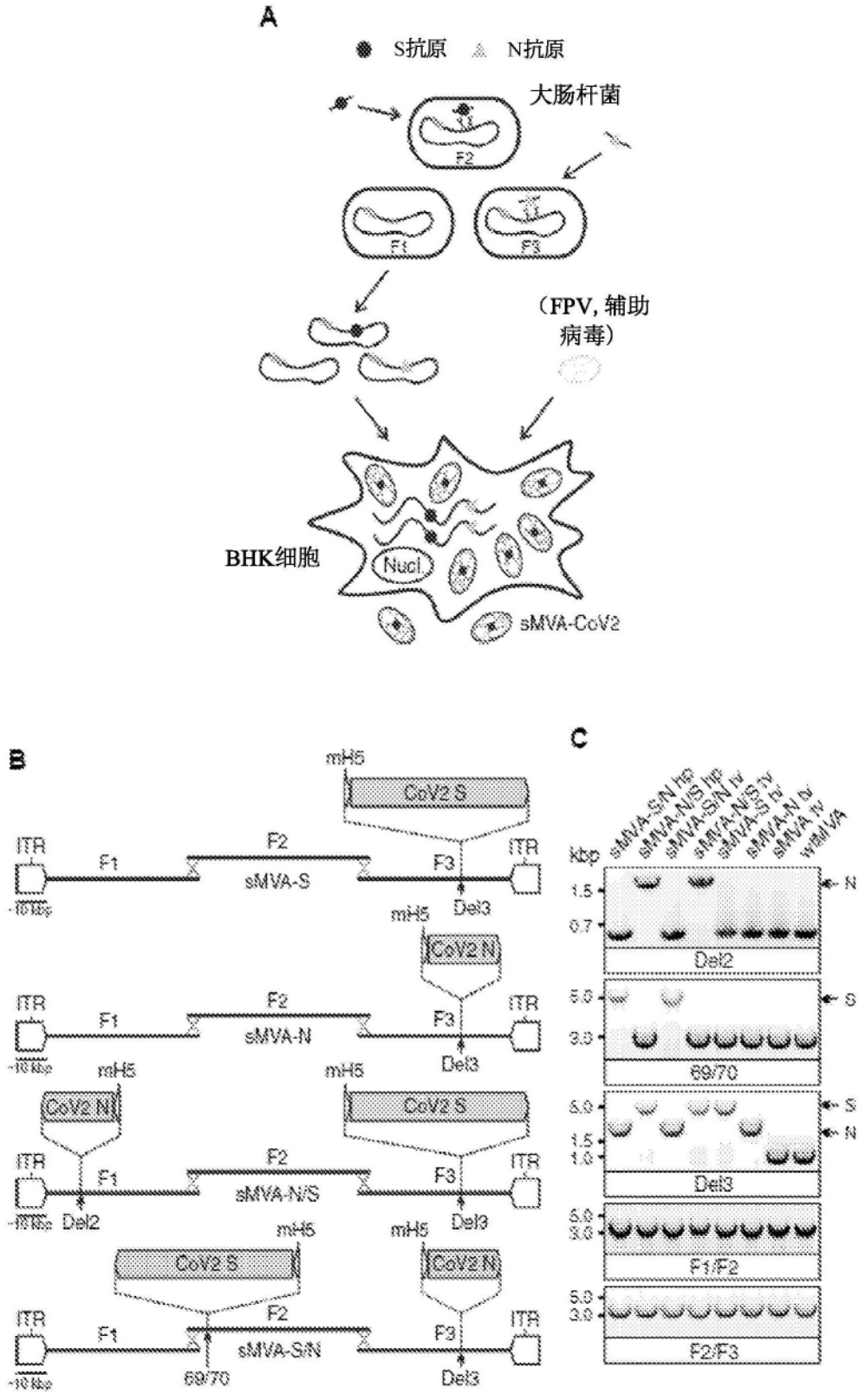

A
S抗原
N抗原
大肠杆菌
F2
F1
F3
(FPV,辅助病毒)
BHK细胞
Nucl
sMVA-CoV2
B
mH5
CoV2 S
ITR
F1
F2
sMVA-S
F3
ITR
Del3
CoV2 N
sMVA-N
sMVA-N/S
sMVA-S/N
69/70
C
kbp
sMVA-S/N hp
sMVA-N/S hp
sMVA-S/N iv
sMVA-N/S iv
sMVA-S iv
sMVA-N iv
sMVA iv
wtMVA
1.5
0.7
5.0
3.0
1.0
N
S
Del2
69/70
Del3
F1/F2
F2/F3

图5

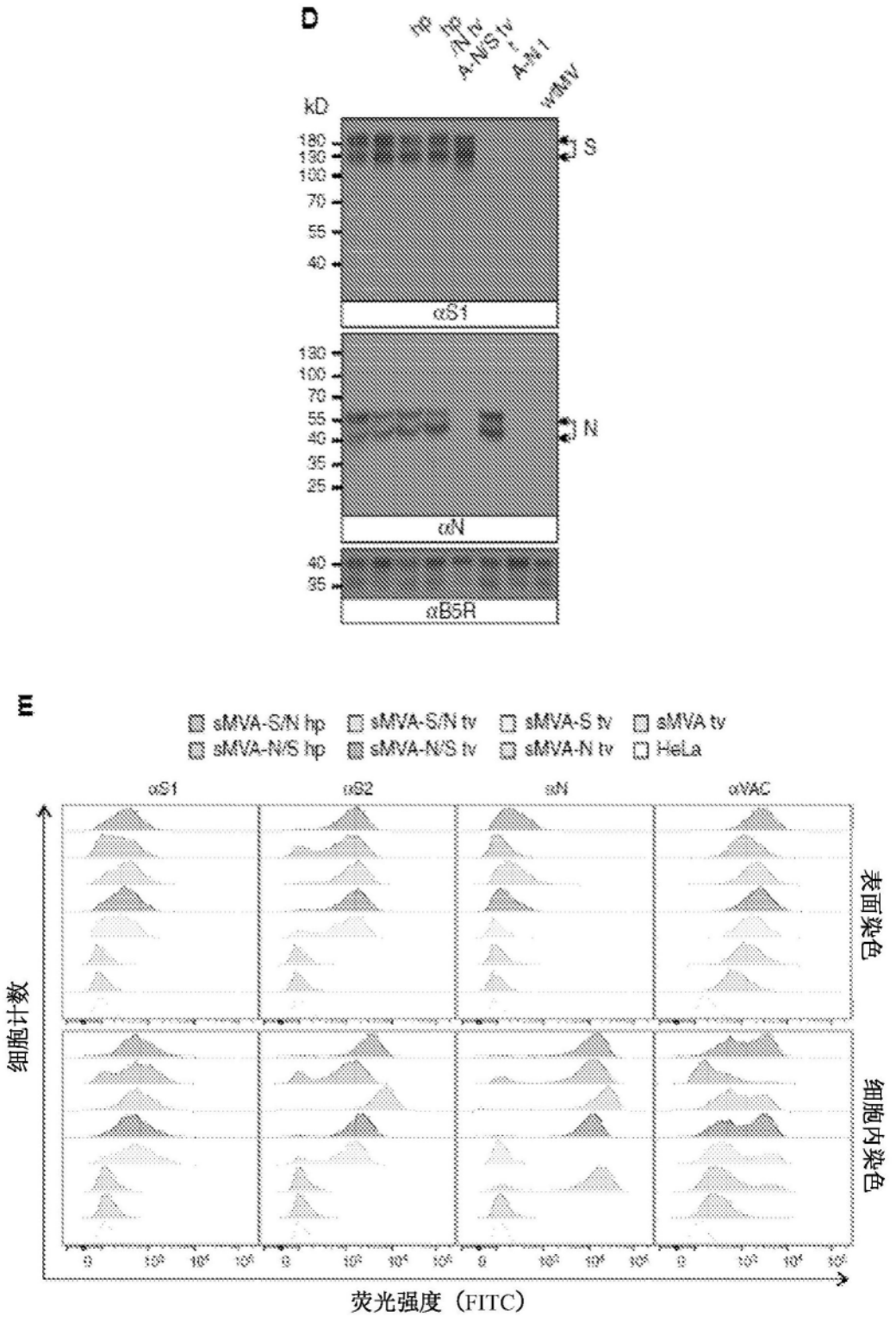

D
hp
hp /N tv
A-N/S tv
A-S/N tv
wtMVA
kD
180
130
100
70
55
40
35
25
S
αS1
N
αN
αB5R
m
sMVA-S/N hp
sMVA-S/N tv
sMVA-S tv
sMVA tv
sMVA-N/S hp
sMVA-N/S tv
sMVA-N tv
HeLa
αS1
αS2
αN
αVAC
表面染色
细胞内染色
细胞计数
荧光强度（FITC）

图5(续)

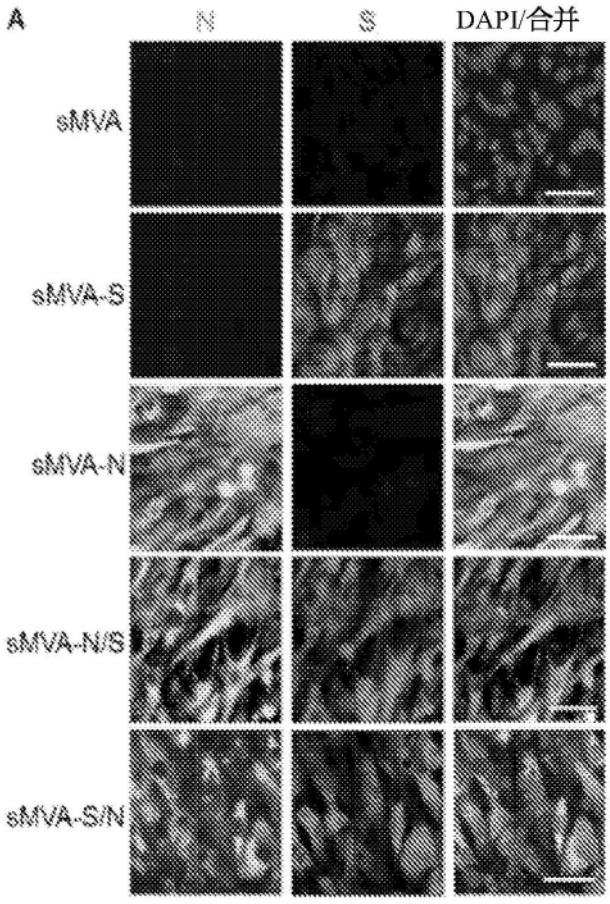


图6

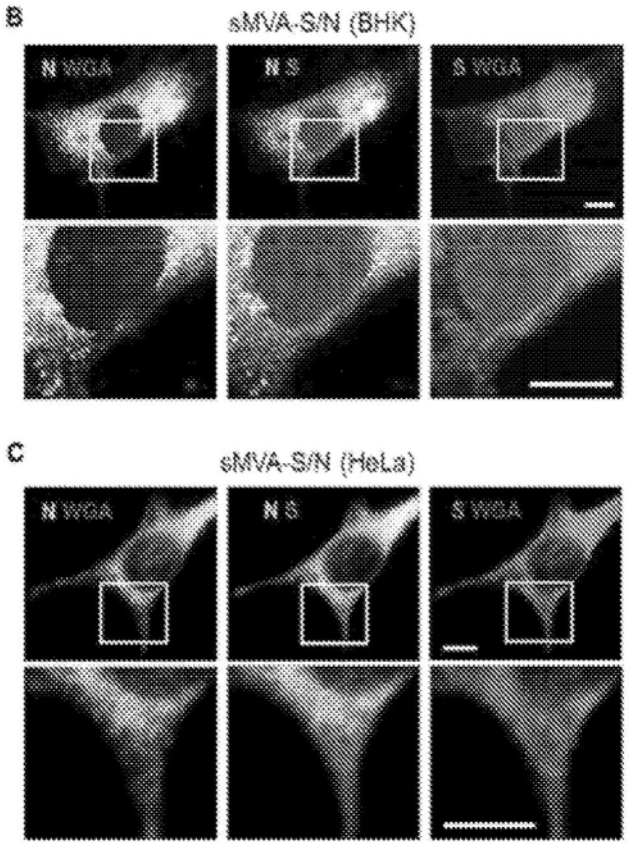


图6(续)

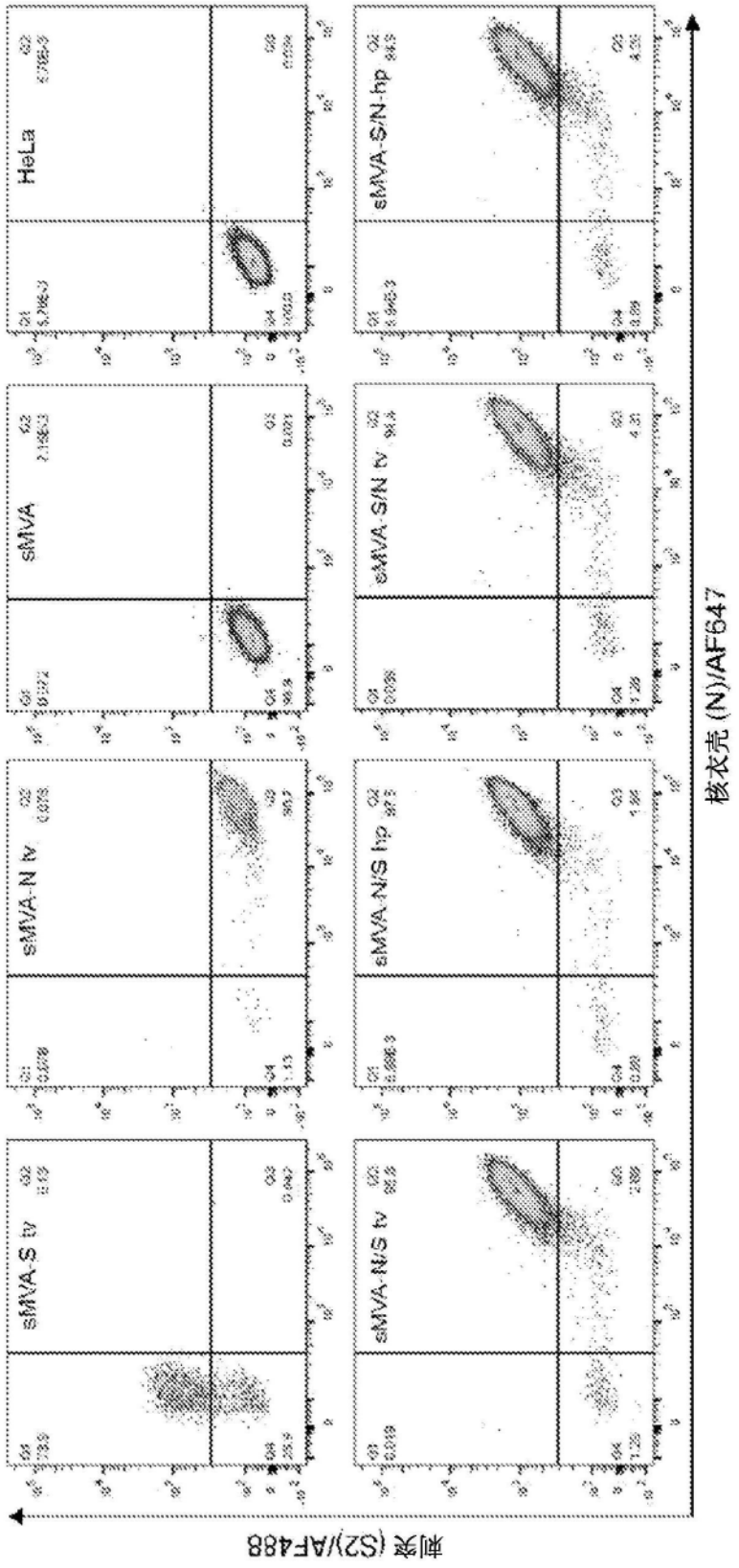

HeLa
sMVA
sMVA-N tv
sMVA-N/S hp
sMVA-S tv
sMVA-N/S tv
sMVA-S/N hp
sMVA-S/N tv
刺突(S2)/AF488
核衣壳(N)/AF647

图6D

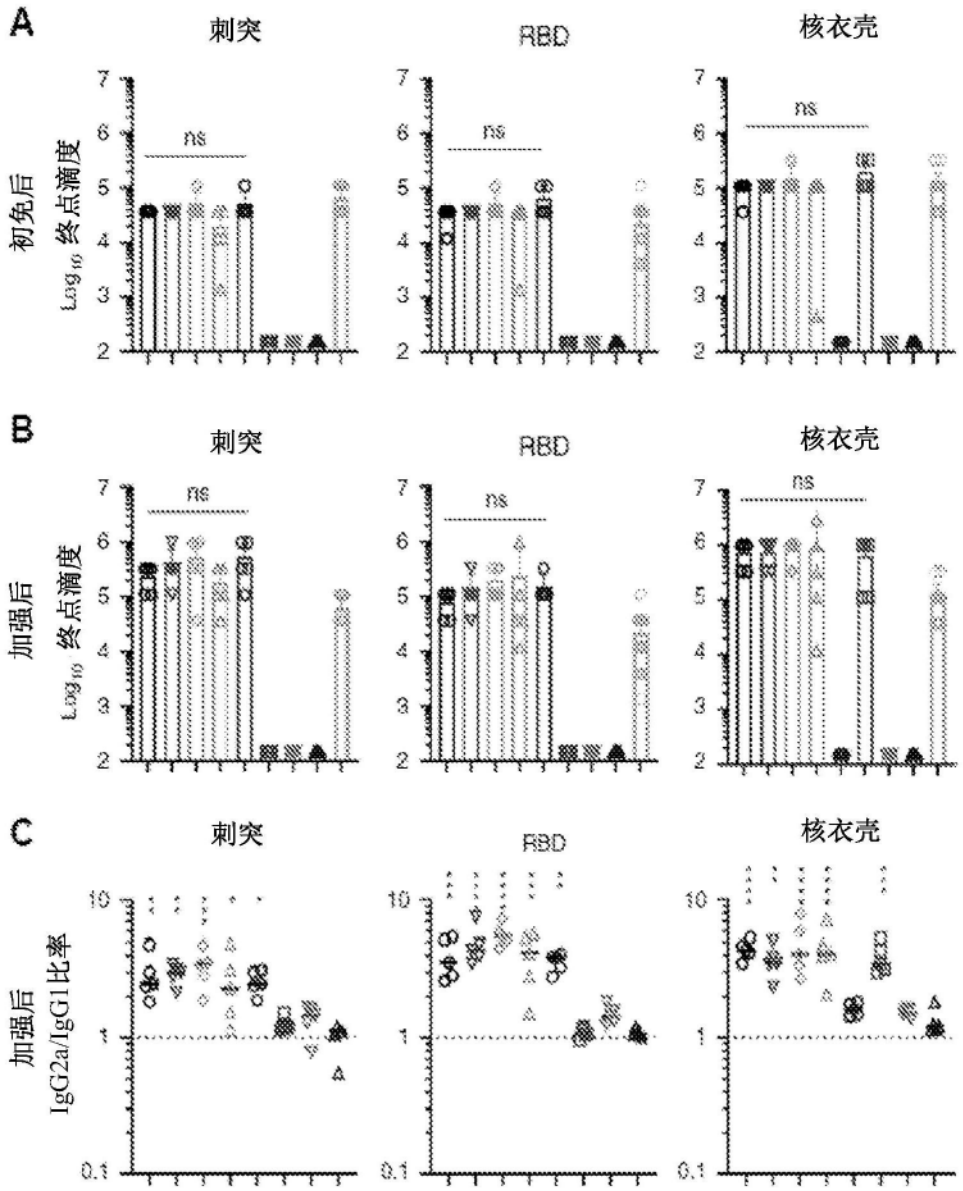


图7

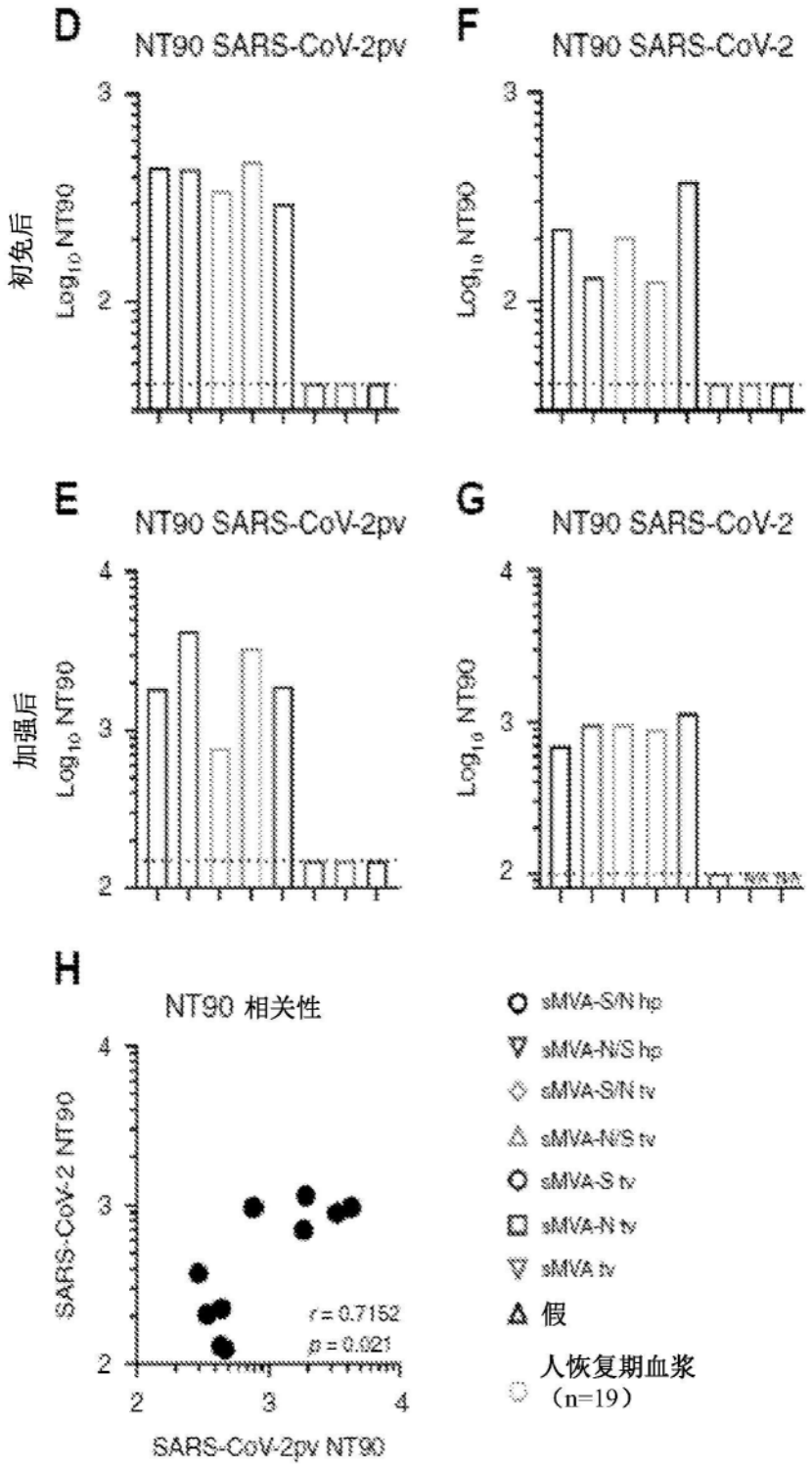

D
NT90 SARS-CoV-2pv
F
NT90 SARS-CoV-2
初免后
Log10 NT90
E
NT90 SARS-CoV-2pv
G
NT90 SARS-CoV-2
加强后
Log10 NT90
H
NT90 相关性
SARS-CoV-2 NT90
SARS-CoV-2pv NT90
r = 0.7152
p = 0.021
sMVA-S/N hp
sMVA-N/S hp
sMVA-S/N tv
sMVA-N/S tv
sMVA-S tv
sMVA-N tv
sMVA tv
假
人恢复期血浆
（n=19）

图7(续)

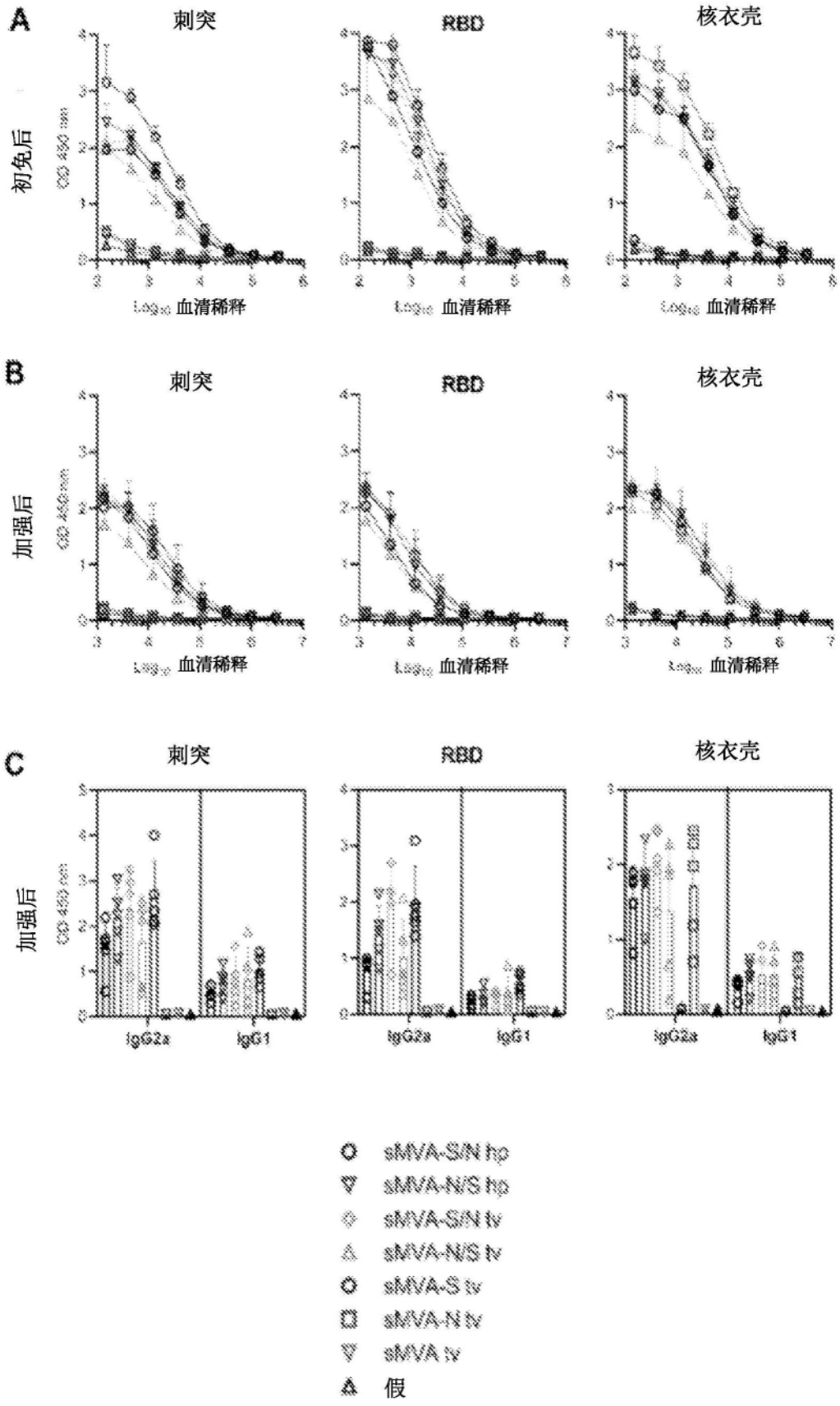

A
刺突
RBD
核衣壳
初免后
CD 450 nm
Log10 血清稀释
B
刺突
RBD
核衣壳
加强后
CD 450 nm
Log10 血清稀释
C
刺突
RBD
核衣壳
加强后
CD 450 nm
IgG2a
IgG1
sMVA-S/N hp
sMVA-N/S hp
sMVA-S/N tv
sMVA-N/S tv
sMVA-S tv
sMVA-N tv
sMVA tv
假

图8

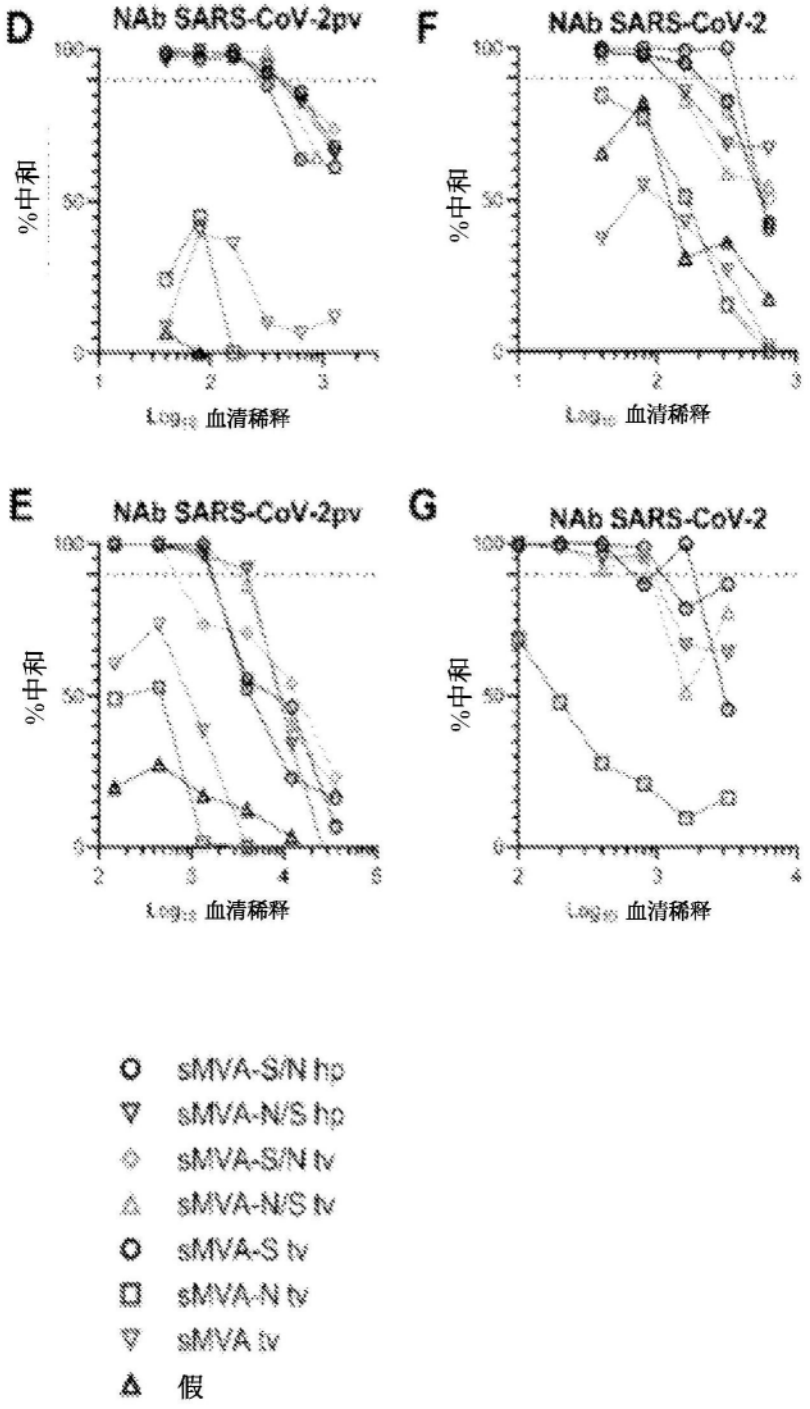

D
NAb SARS-CoV-2pv
%中和
Log10 血清稀释
F
NAb SARS-CoV-2
%中和
Log10 血清稀释
E
NAb SARS-CoV-2pv
%中和
Log10 血清稀释
G
NAb SARS-CoV-2
%中和
Log10 血清稀释
sMVA-S/N hp
sMVA-N/S hp
sMVA-S/N tv
sMVA-N/S tv
sMVA-S tv
sMVA-N tv
sMVA tv
假

图8(续)

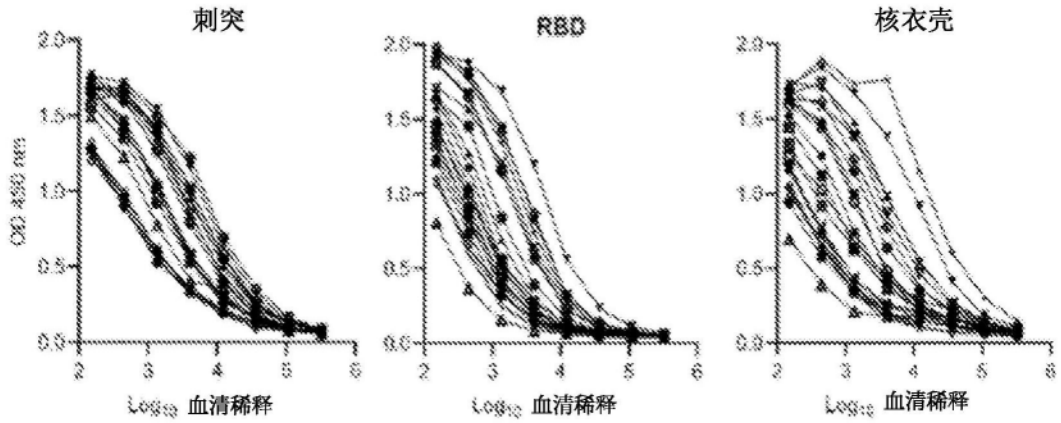

刺突
RBD
核衣壳
OD 450 nm
Log10 血清稀释

图9A

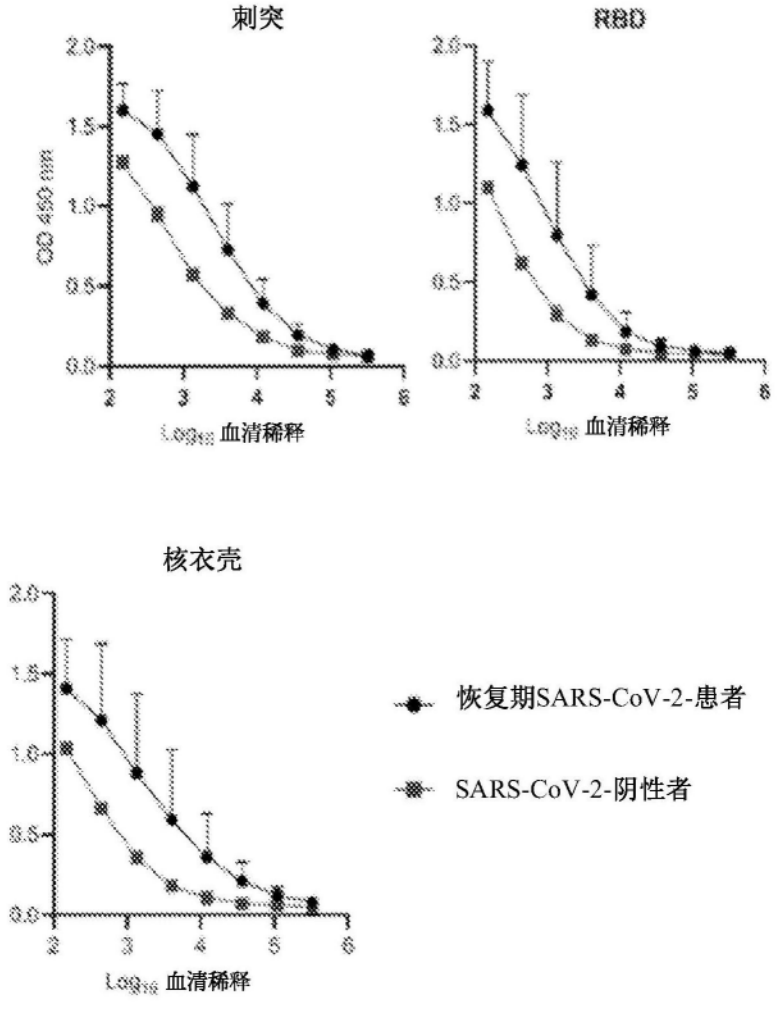

刺突
RBD
核衣壳
OD 450 nm
Log10 血清稀释
恢复期SARS-CoV-2-患者
SARS-CoV-2-阴性者

图9B

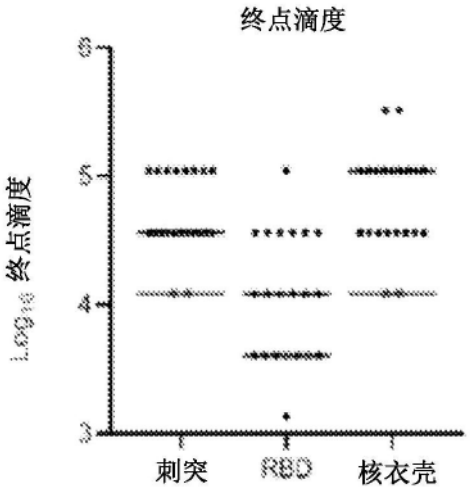

终点滴度
Log_{10} 终点滴度
刺突
RBD
核衣壳

图9C

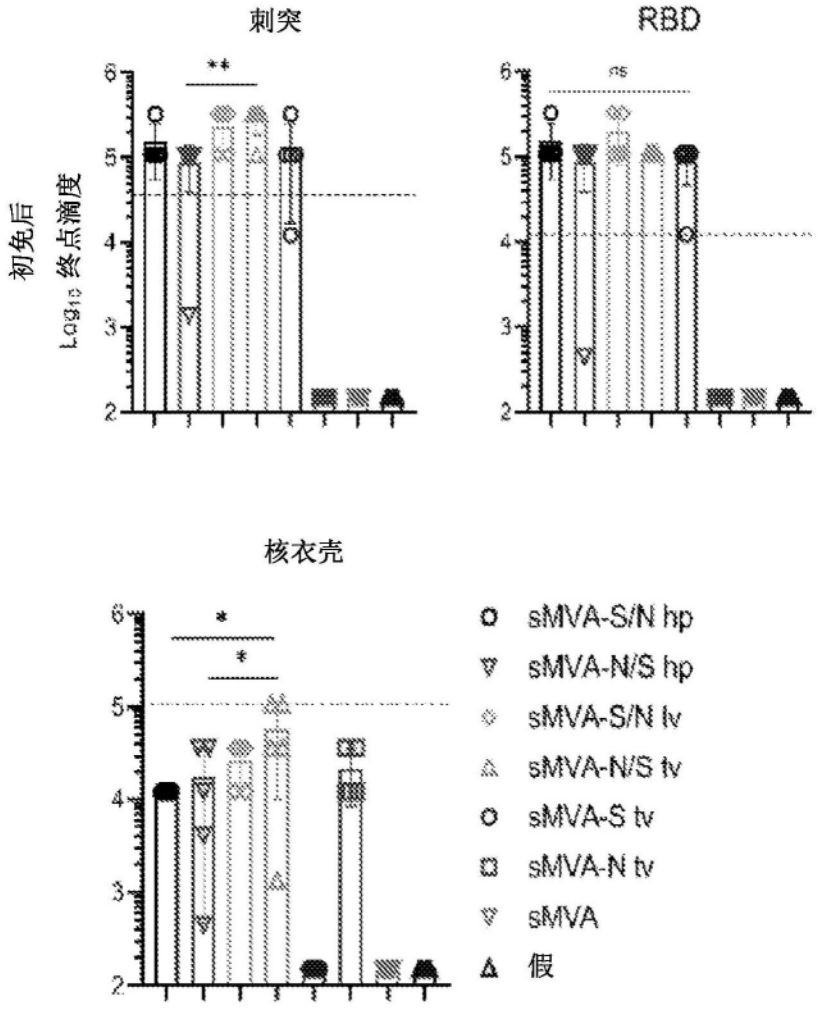

刺突
RBD
核衣壳
初免后
Log_{10} 终点滴度
sMVA-S/N hp
sMVA-N/S hp
sMVA-S/N tv
sMVA-N/S tv
sMVA-S tv
sMVA-N tv
sMVA
假

图10A

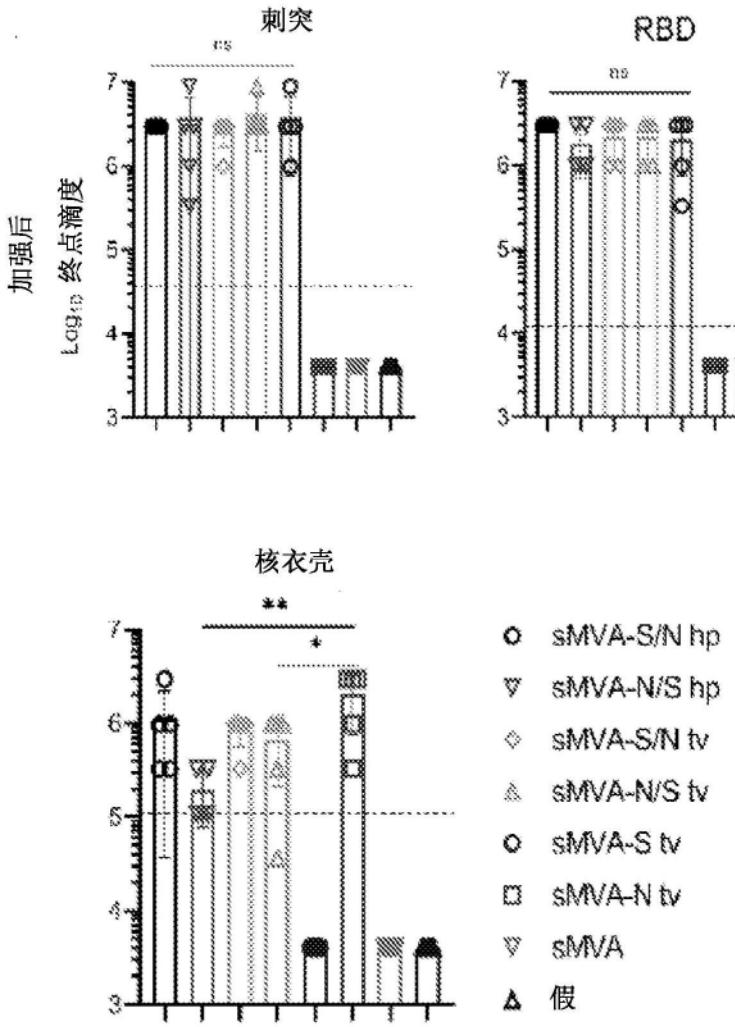

刺突
RBD
核衣壳
加强后
终点滴度
ns
**
*
sMVA-S/N hp
sMVA-N/S hp
sMVA-S/N tv
sMVA-N/S tv
sMVA-S tv
sMVA-N tv
sMVA
假

图10B

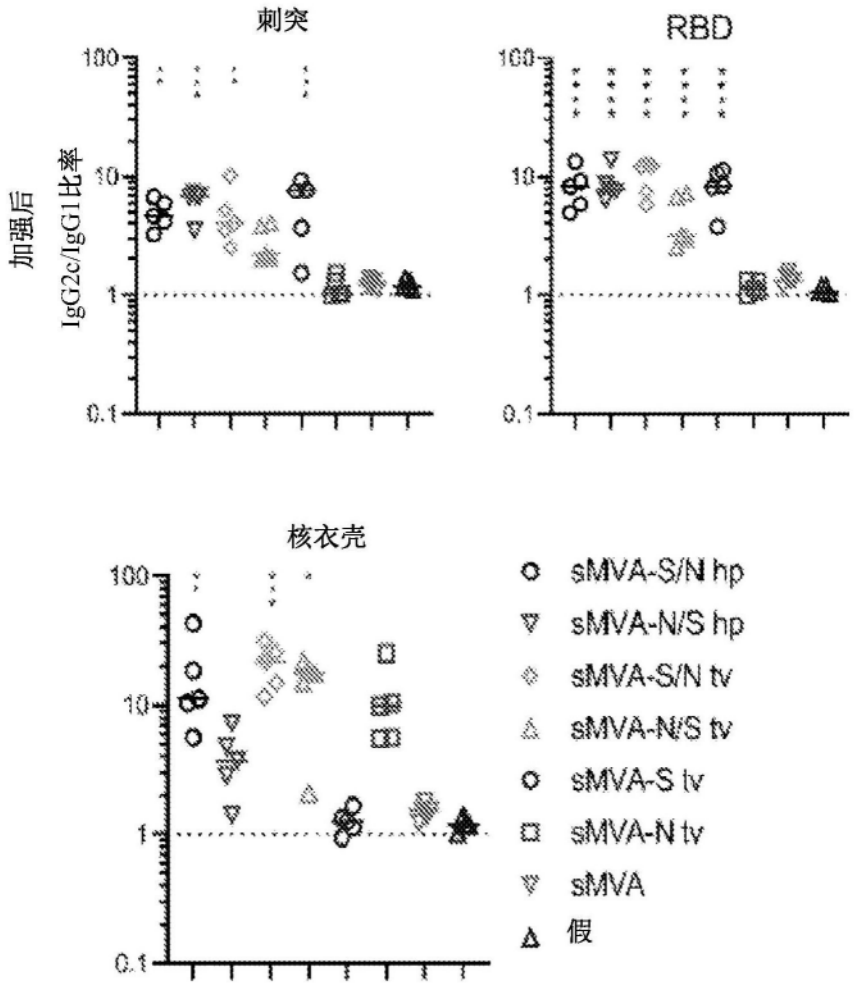

刺突
RBD
核衣壳
加强后
IgG2c/IgG1比率
100
10
1
0.1
sMVA-S/N hp
sMVA-N/S hp
sMVA-S/N tv
sMVA-N/S tv
sMVA-S tv
sMVA-N tv
sMVA
假

图10C

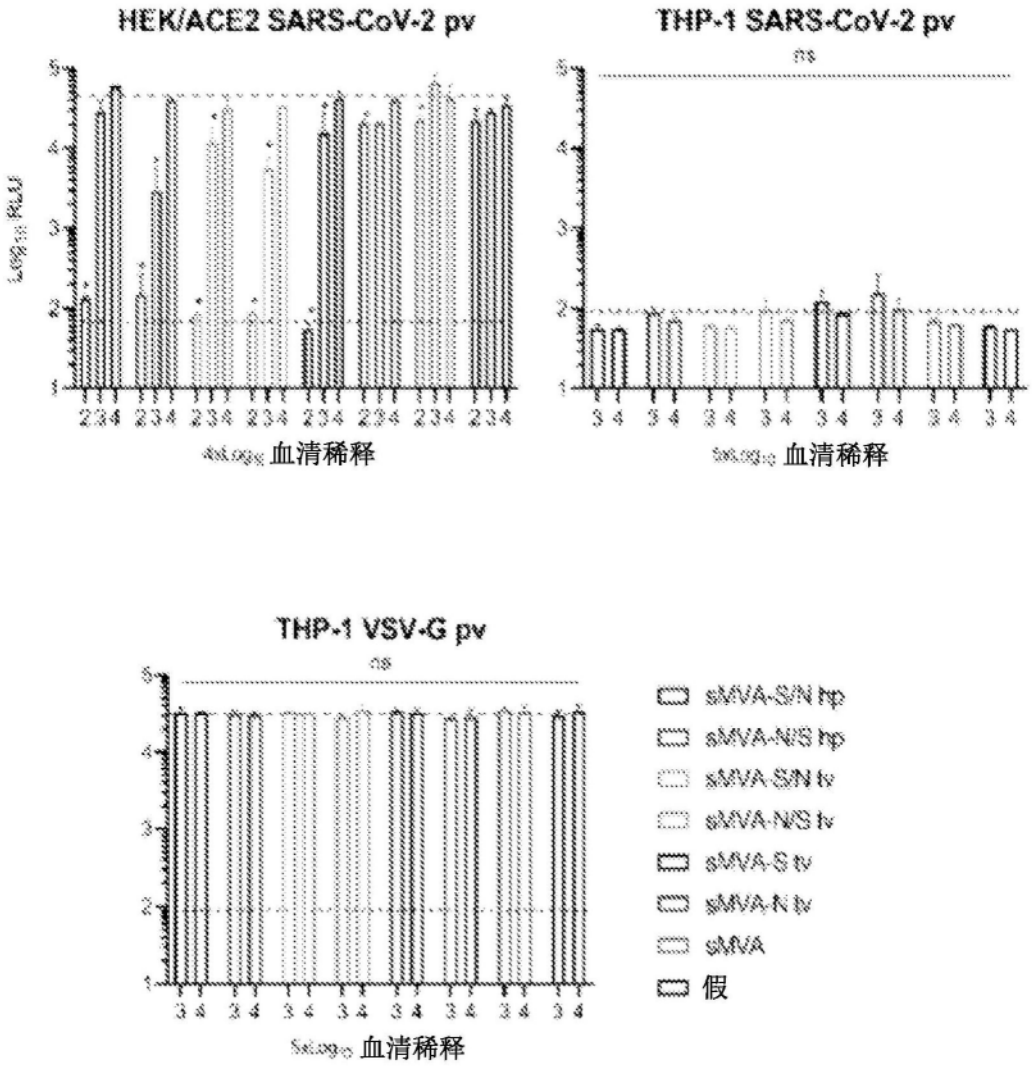

HEK/ACE2 SARS-CoV-2 pv
THP-1 SARS-CoV-2 pv
ns
血清稀释
血清稀释
THP-1 VSV-G pv
ns
sMVA-S/N hp
sMVA-N/S hp
sMVA-S/N tv
sMVA-N/S tv
sMVA-S tv
sMVA-N tv
sMVA
假
血清稀释

图11

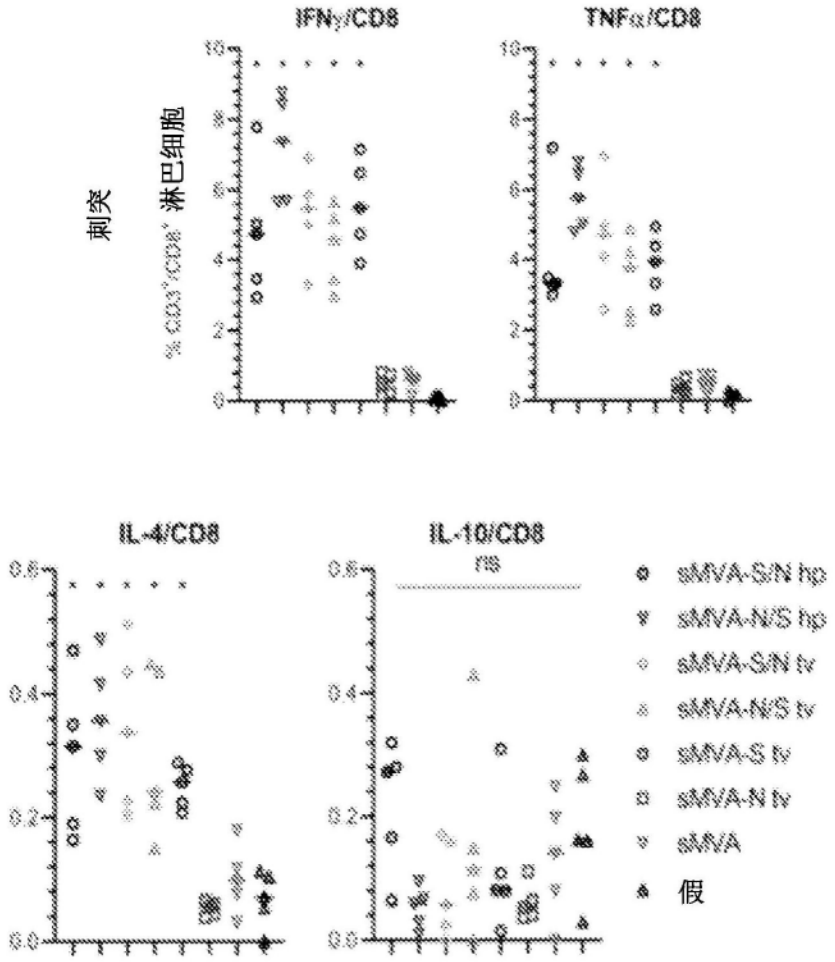

IFNγ/CD8
TNFα/CD8
刺突
% CD3+/CD8+ 淋巴细胞
IL-4/CD8
IL-10/CD8
ns
sMVA-S/N hp
sMVA-N/S hp
sMVA-S/N tv
sMVA-N/S tv
sMVA-S tv
sMVA-N tv
sMVA
假

图12A

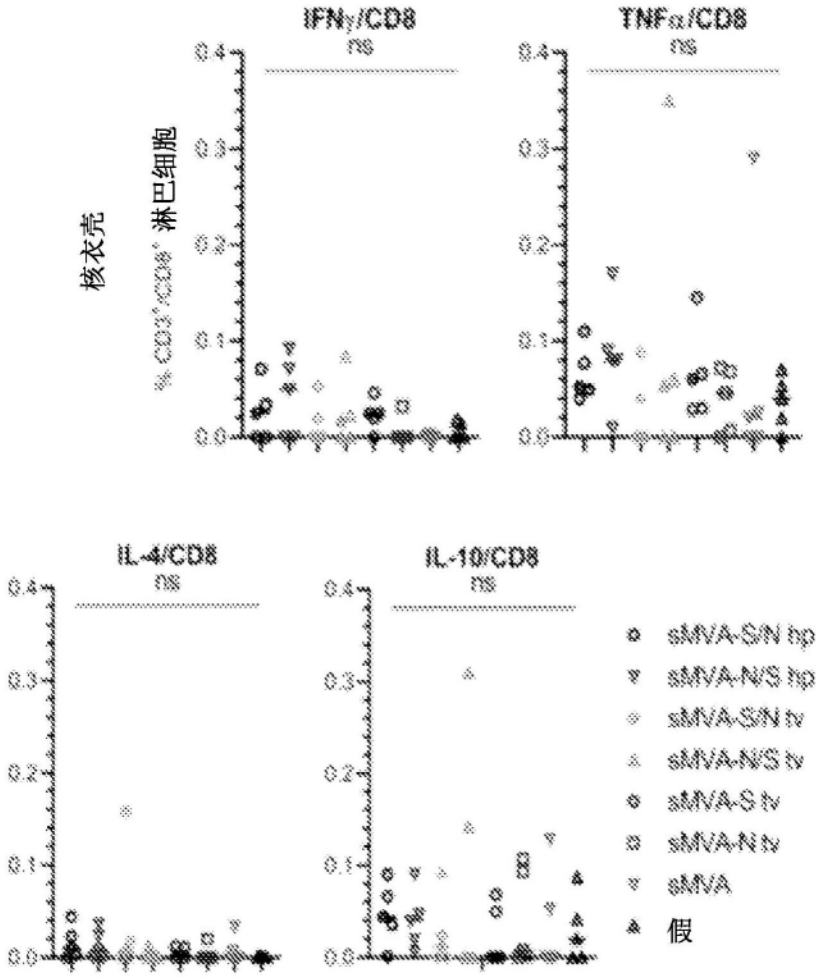

IFNγ/CD8
ns
TNFα/CD8
ns
IL-4/CD8
ns
IL-10/CD8
ns
核衣壳
% CD3+/CD8+ 淋巴细胞
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
sMVA-S/N hp
sMVA-N/S hp
sMVA-S/N tv
sMVA-N/S tv
sMVA-S tv
sMVA-N tv
sMVA
假

图12B

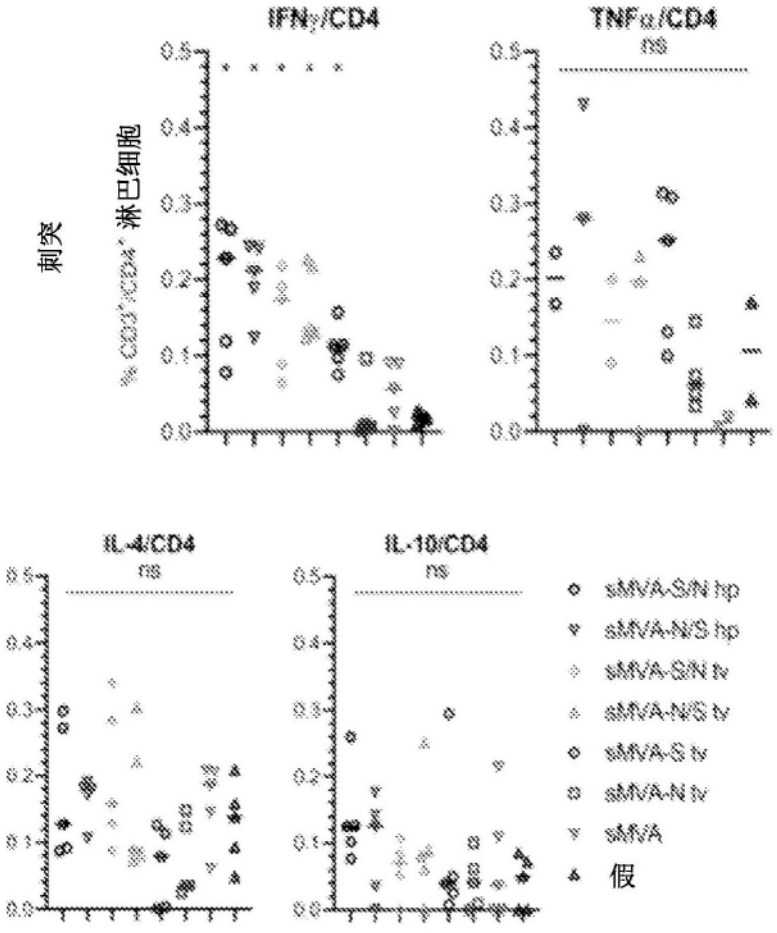

IFNγ/CD4
TNFα/CD4
IL-4/CD4
IL-10/CD4
ns
刺突
sMVA-S/N hp
sMVA-N/S hp
sMVA-S/N lv
sMVA-N/S lv
sMVA-S lv
sMVA-N lv
sMVA
假

图12C

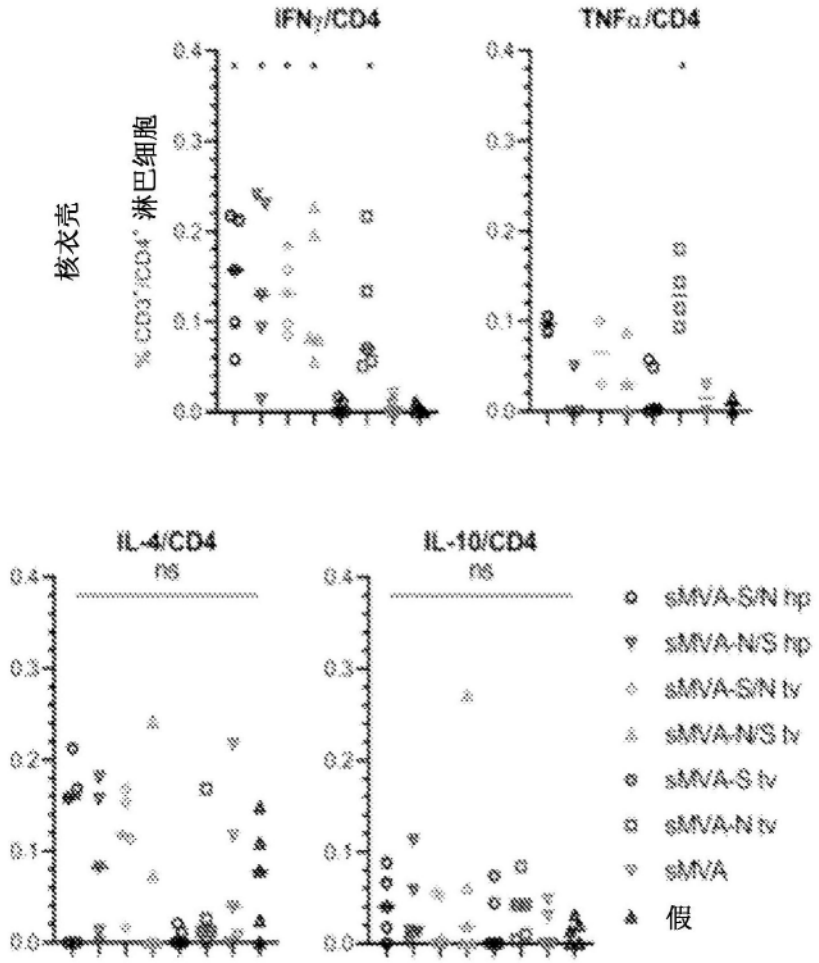

IFNγ/CD4
TNFα/CD4
IL-4/CD4
IL-10/CD4
ns
ns
核衣壳
% CD3+/CD4+ 淋巴细胞
sMVA-S/N hp
sMVA-N/S hp
sMVA-S/N tv
sMVA-N/S tv
sMVA-S tv
sMVA-N tv
sMVA
假

图12D

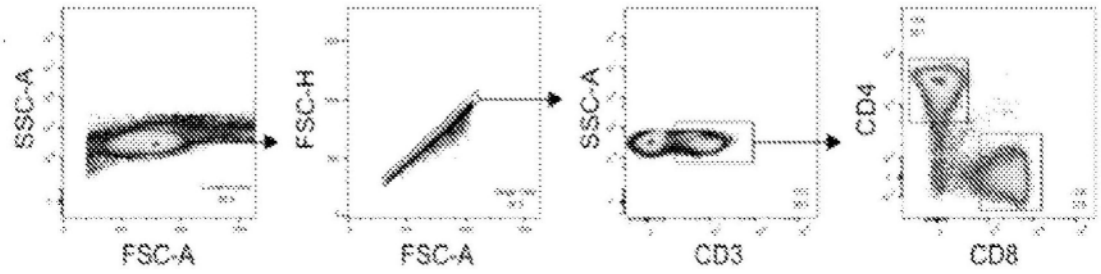

SSC-A
FSC-A
FSC-H
FSC-A
SSC-A
CD3
CD4
CD8

图13A

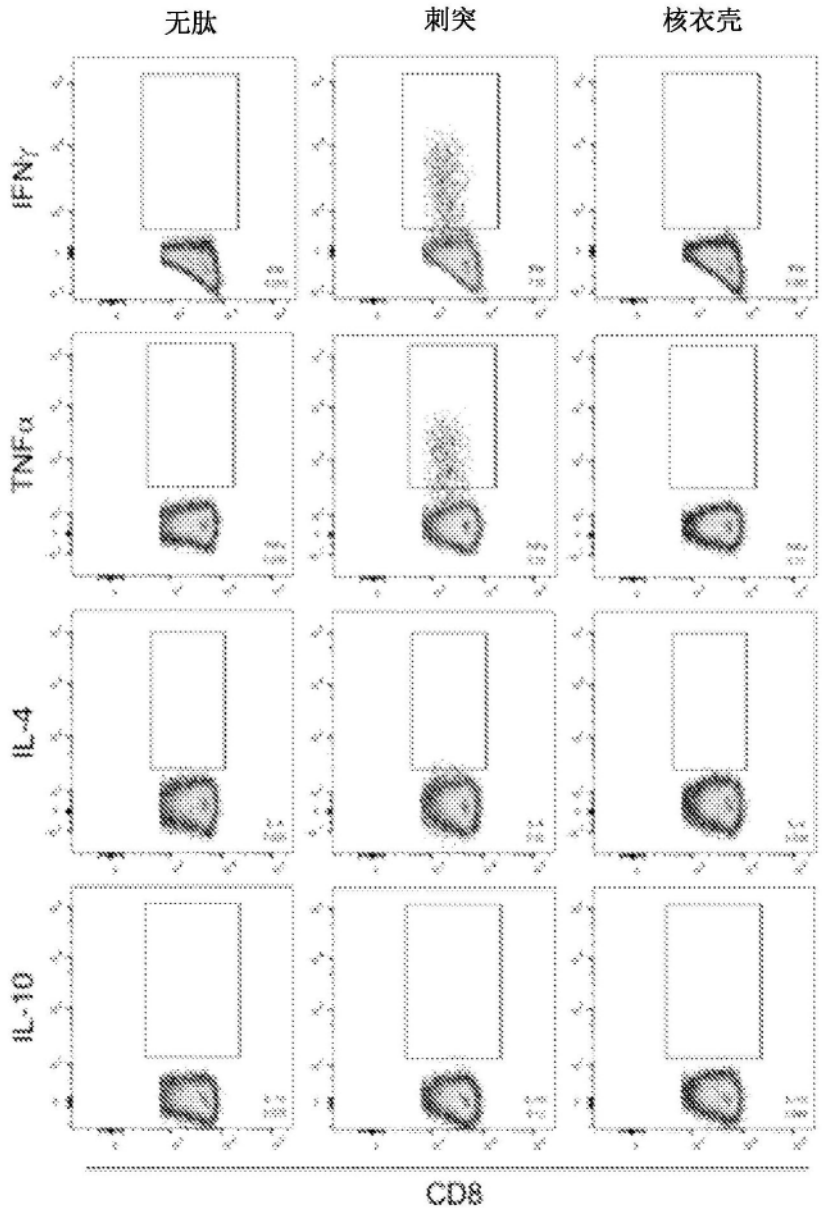


图13B

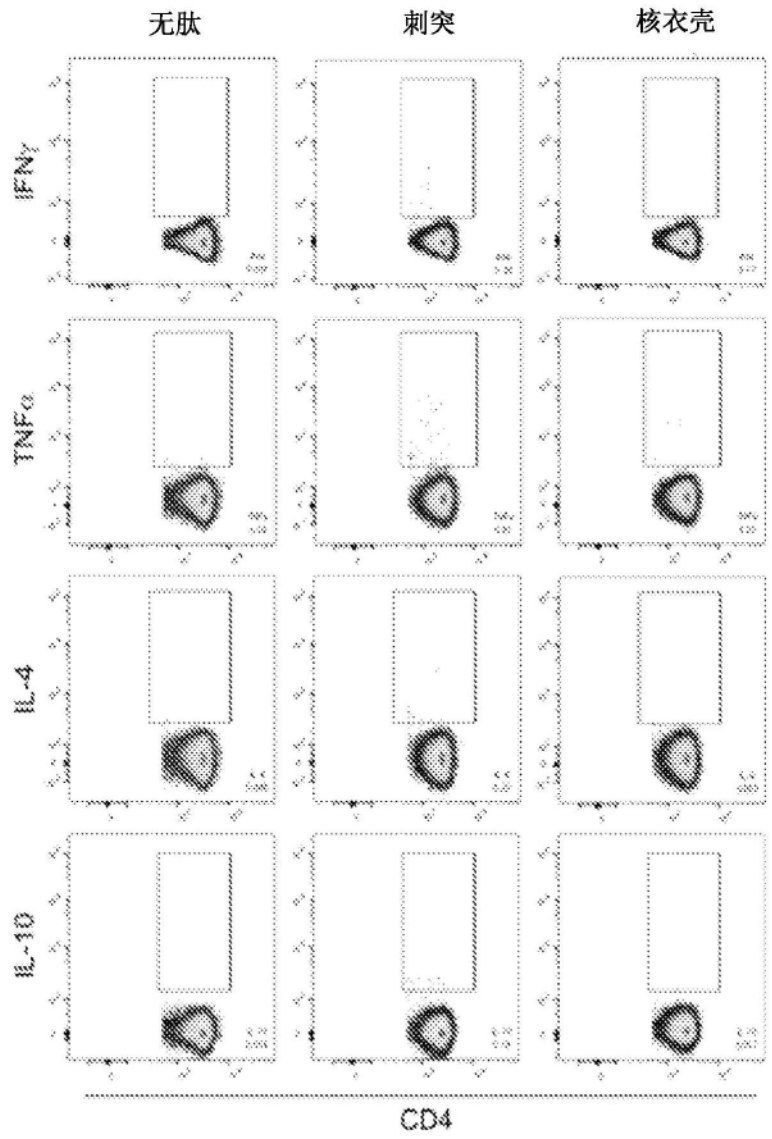


图13C

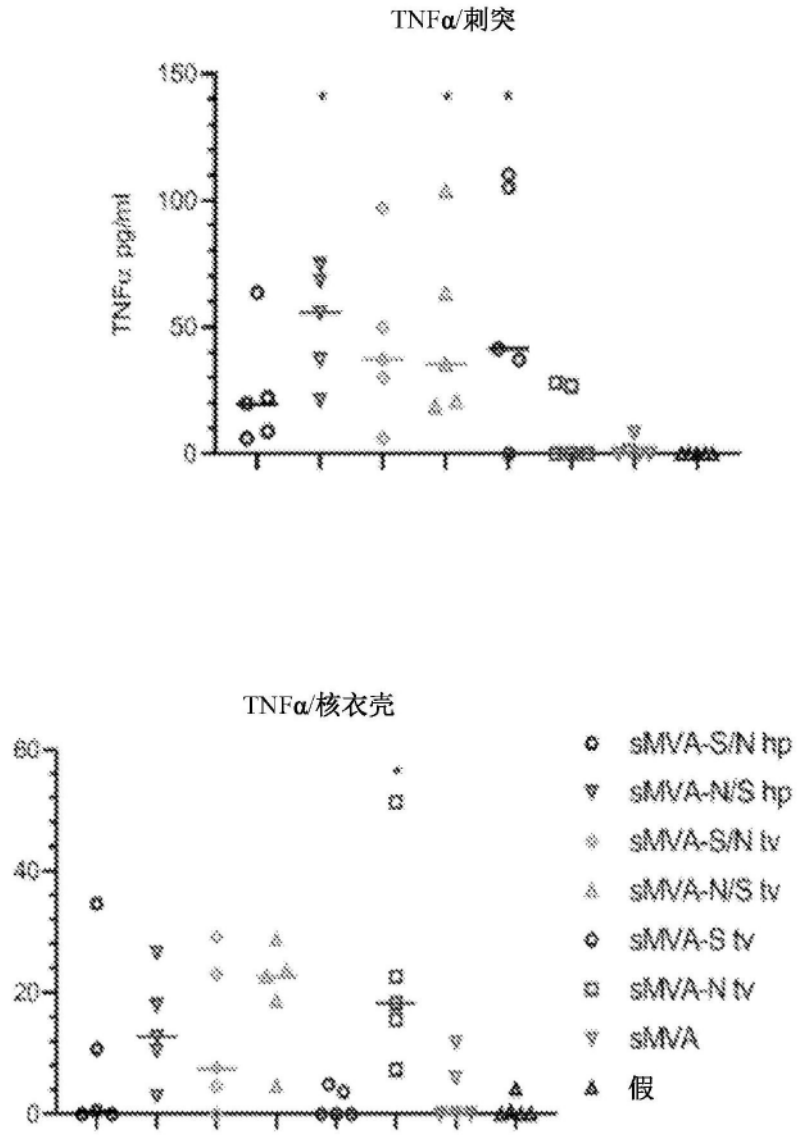

TNFα/刺突
TNFα pg/ml
150
100
50
0
TNFα/核衣壳
60
40
20
0
sMVA-S/N hp
sMVA-N/S hp
sMVA-S/N tv
sMVA-N/S tv
sMVA-S tv
sMVA-N tv
sMVA
假

图14

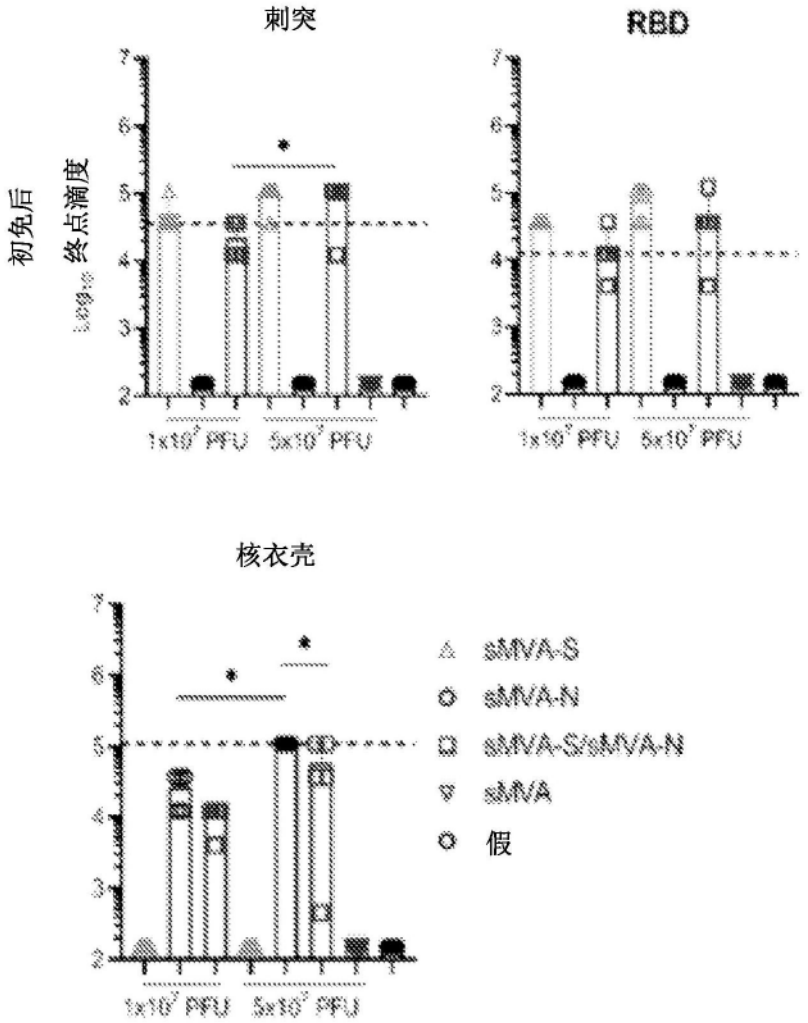

刺突
RBD
初免后
终点滴度
1x10⁷ PFU
5x10⁷ PFU
核衣壳
sMVA-S
sMVA-N
sMVA-S/sMVA-N
sMVA
假

图15A

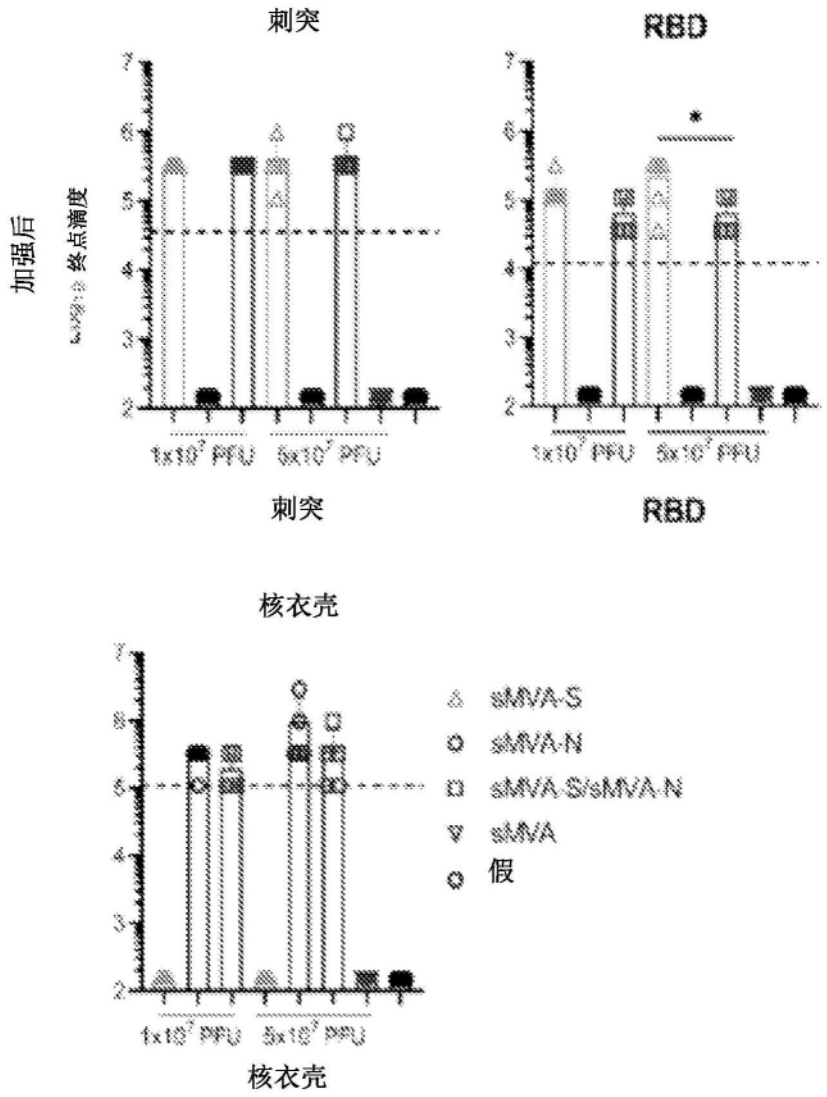

刺突
RBD
加强后
终点滴度
1x10^7 PFU
5x10^7 PFU
刺突
RBD
核衣壳
sMVA-S
sMVA-N
sMVA-S/sMVA-N
sMVA
假
1x10^7 PFU
5x10^7 PFU
核衣壳

图15B

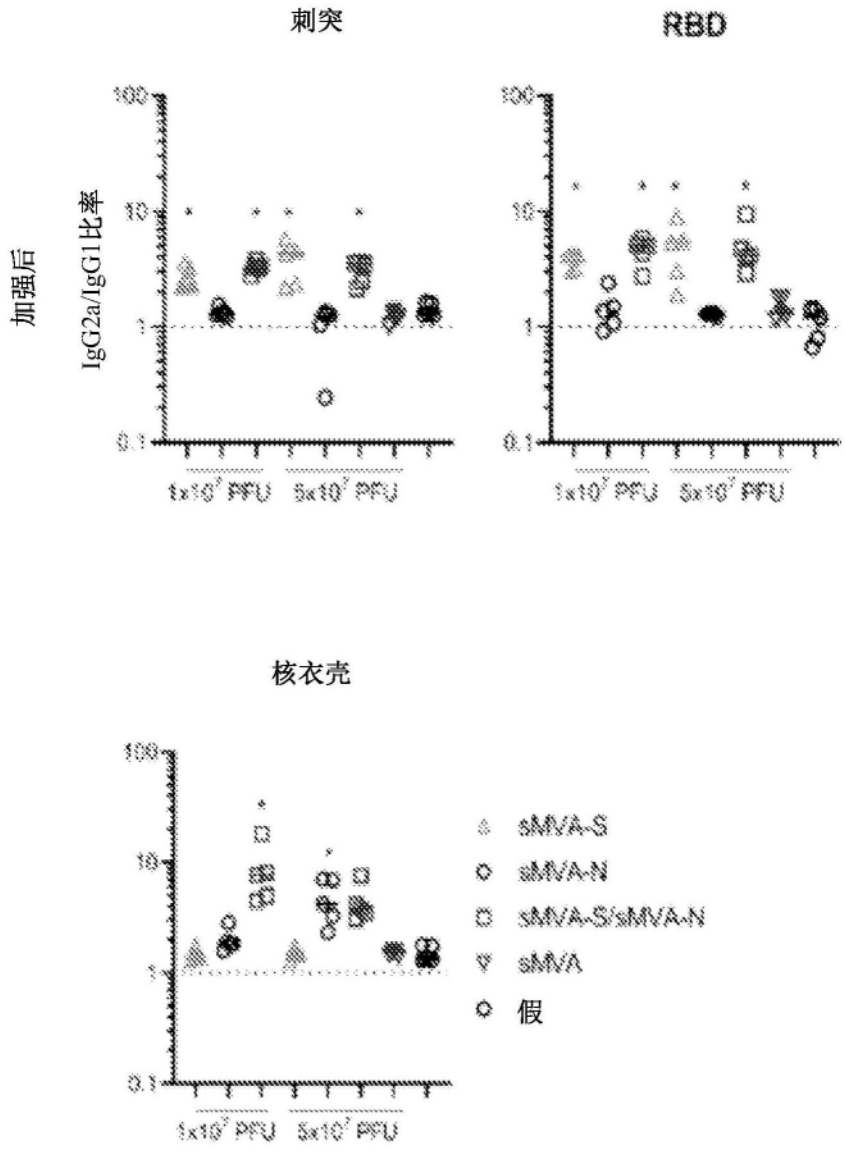

刺突
RBD
加强后
IgG2a/IgG1比率
100
10
1
0.1
1x10⁷ PFU
5x10⁷ PFU
核衣壳
sMVA-S
sMVA-N
sMVA-S/sMVA-N
sMVA
假

图15C

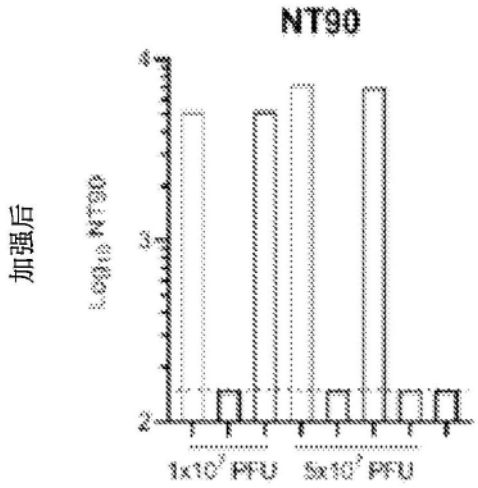

NT90
加强后
1x10⁷ PFU
5x10⁷ PFU

图15D

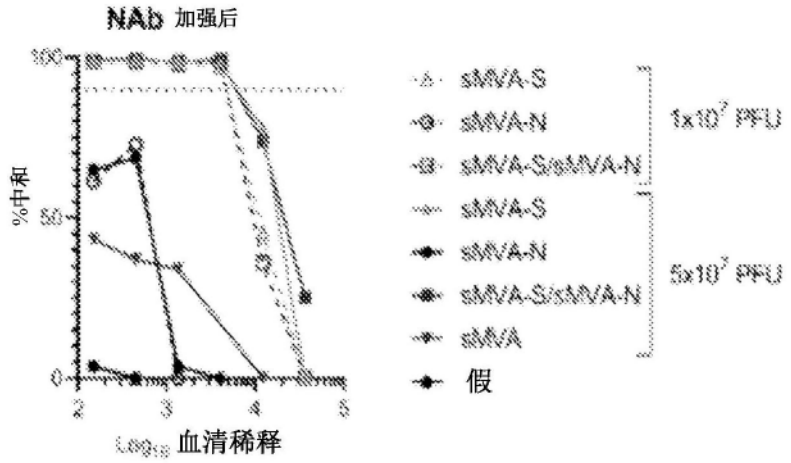

NAb 加强后
%中和
100
50
0
2
3
4
5
血清稀释
sMVA-S
sMVA-N
sMVA-S/sMVA-N
sMVA-S
sMVA-N
sMVA-S/sMVA-N
sMVA
假
1x10⁷ PFU
5x10⁷ PFU

图15E

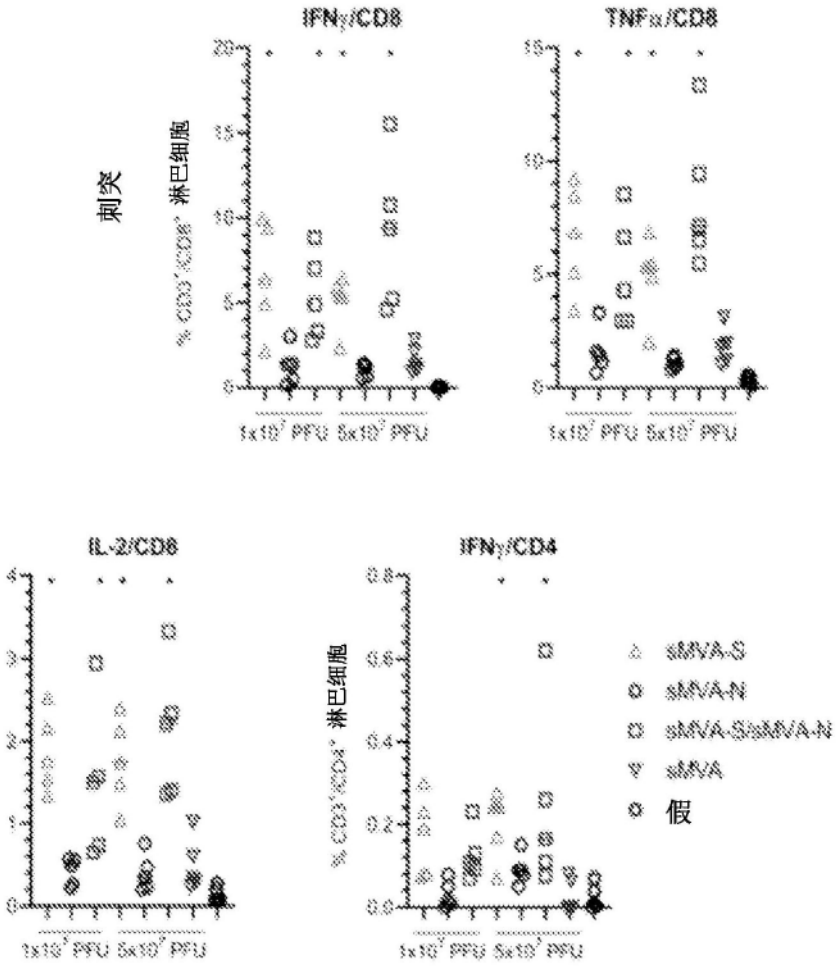

IFNγ/CD8
TNFα/CD8
刺突
% CD3+/CD8+ 淋巴细胞
1x10⁷ PFU
5x10⁷ PFU
IL-2/CD8
IFNγ/CD4
% CD3+/CD4+ 淋巴细胞
sMVA-S
sMVA-N
sMVA-S+sMVA-N
sMVA
假

图16A

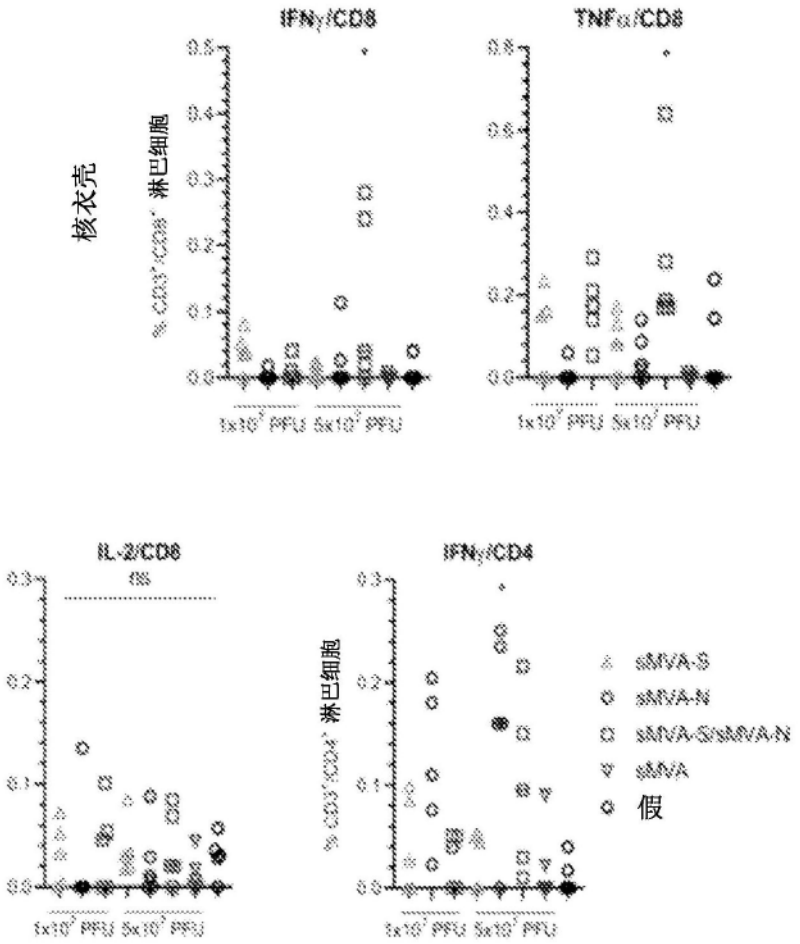

IFNγ/CD8
TNFα/CD8
IL-2/CD8
IFNγ/CD4
核衣壳
% CD3+CD8+ 淋巴细胞
% CD3+CD4+ 淋巴细胞
1x10⁷ PFU
5x10⁷ PFU
sMVA-S
sMVA-N
sMVA-S/sMVA-N
sMVA
假

图16B

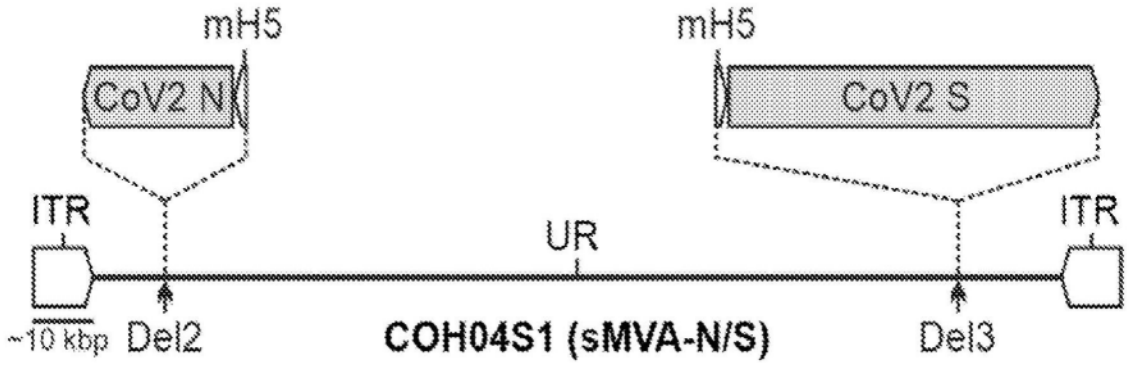

mH5
CoV2 N
mH5
CoV2 S
ITR
UR
ITR
~10 kbp
Del2
COH04S1 (sMVA-N/S)
Del3

图17

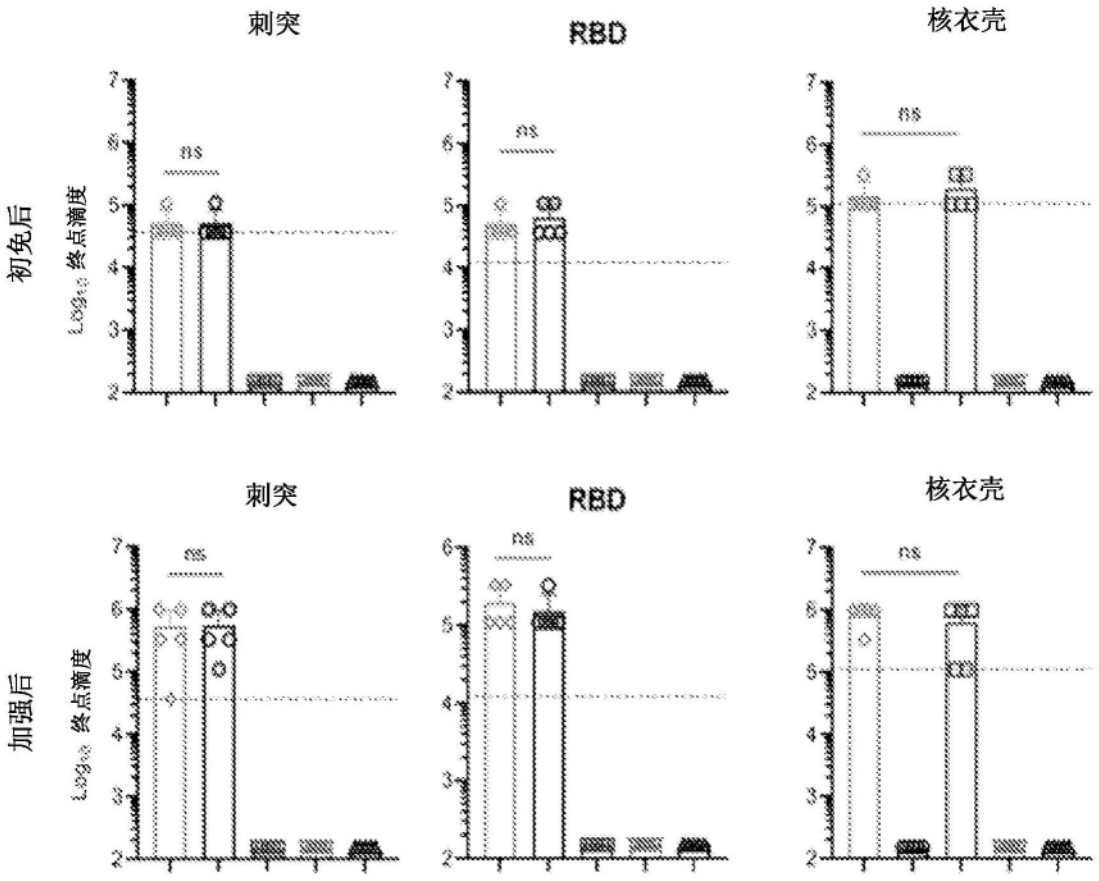


图18

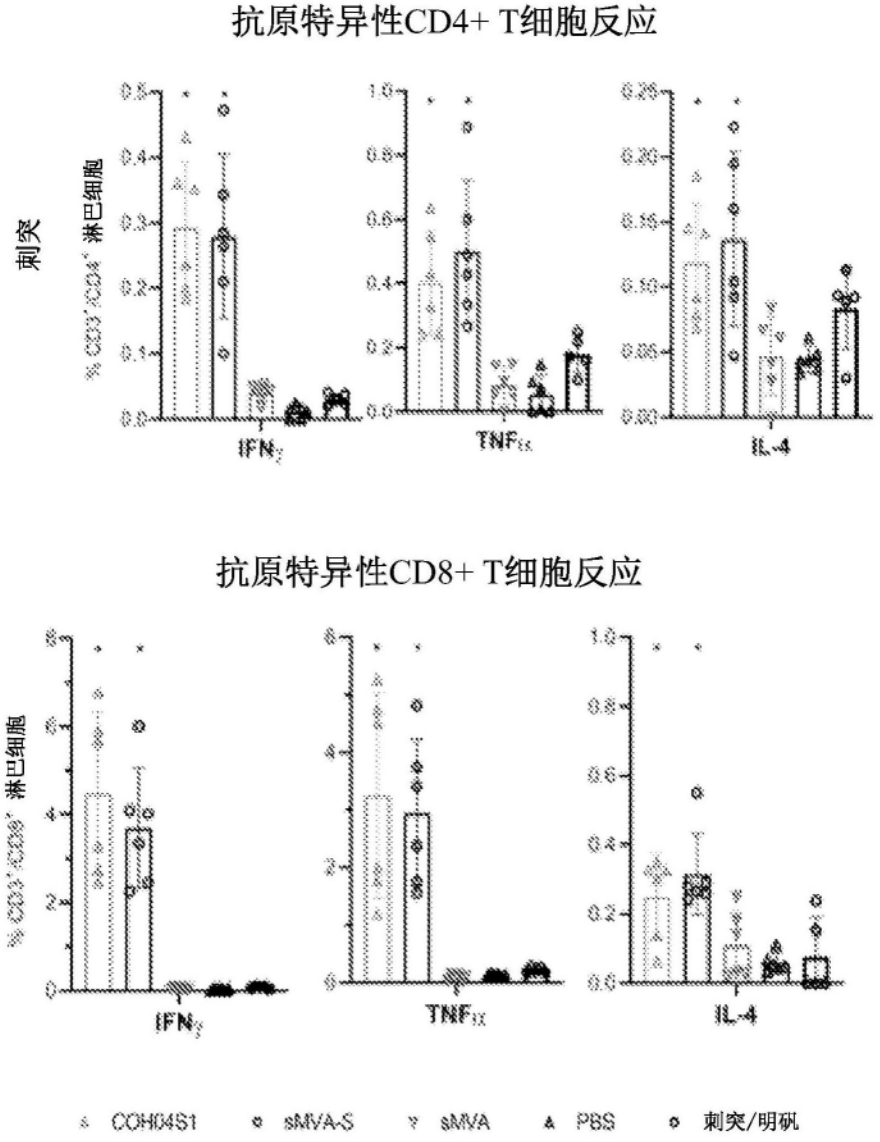

抗原特异性CD4+ T细胞反应
刺突
% CD3+CD4+ 淋巴细胞
IFNγ
TNFα
IL-4
抗原特异性CD8+ T细胞反应
% CD3+CD8+ 淋巴细胞
IFNγ
TNFα
IL-4
COH04S1
sMVA-S
sMVA
PBS
刺突/明矾

图19

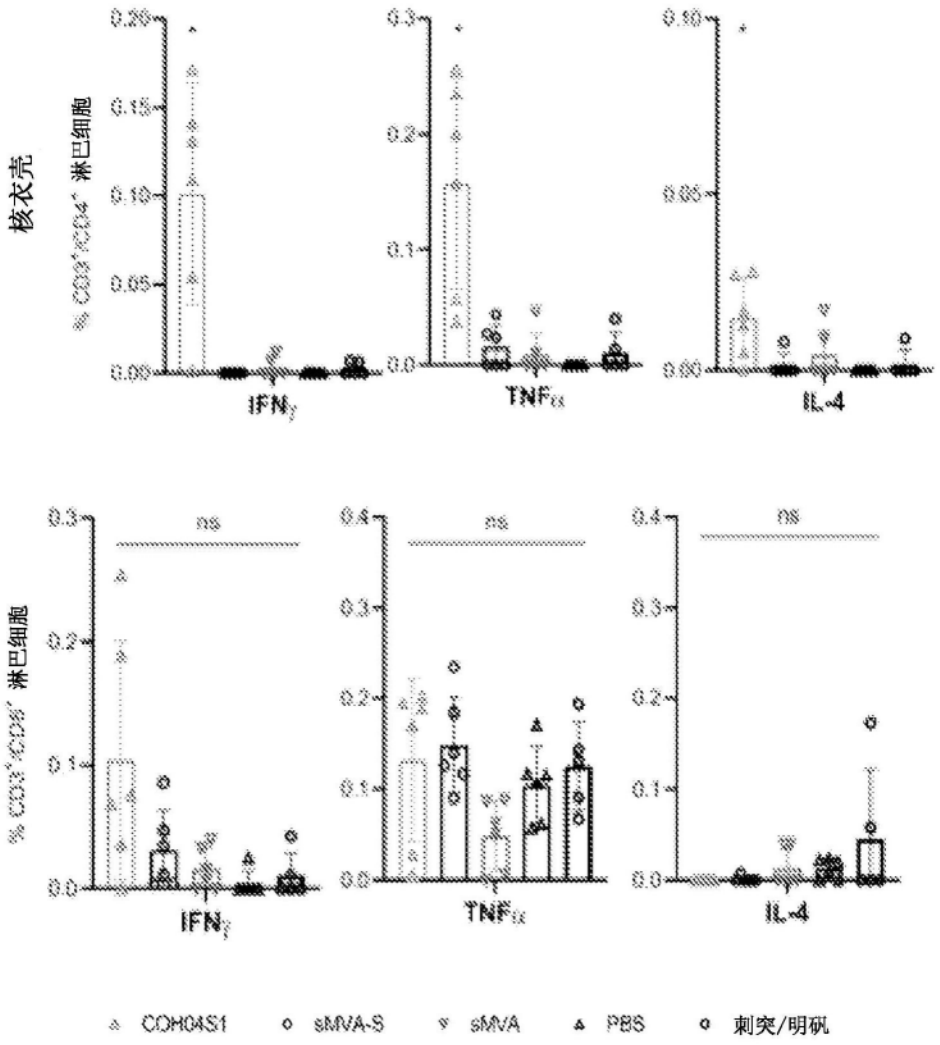

核衣壳
% CD3+CD4+ 淋巴细胞
IFNγ
TNFα
IL-4
% CD3+CD8+ 淋巴细胞
ns
COH04S1
sMVA-S
sMVA
PBS
刺突/明矾

图19(续)

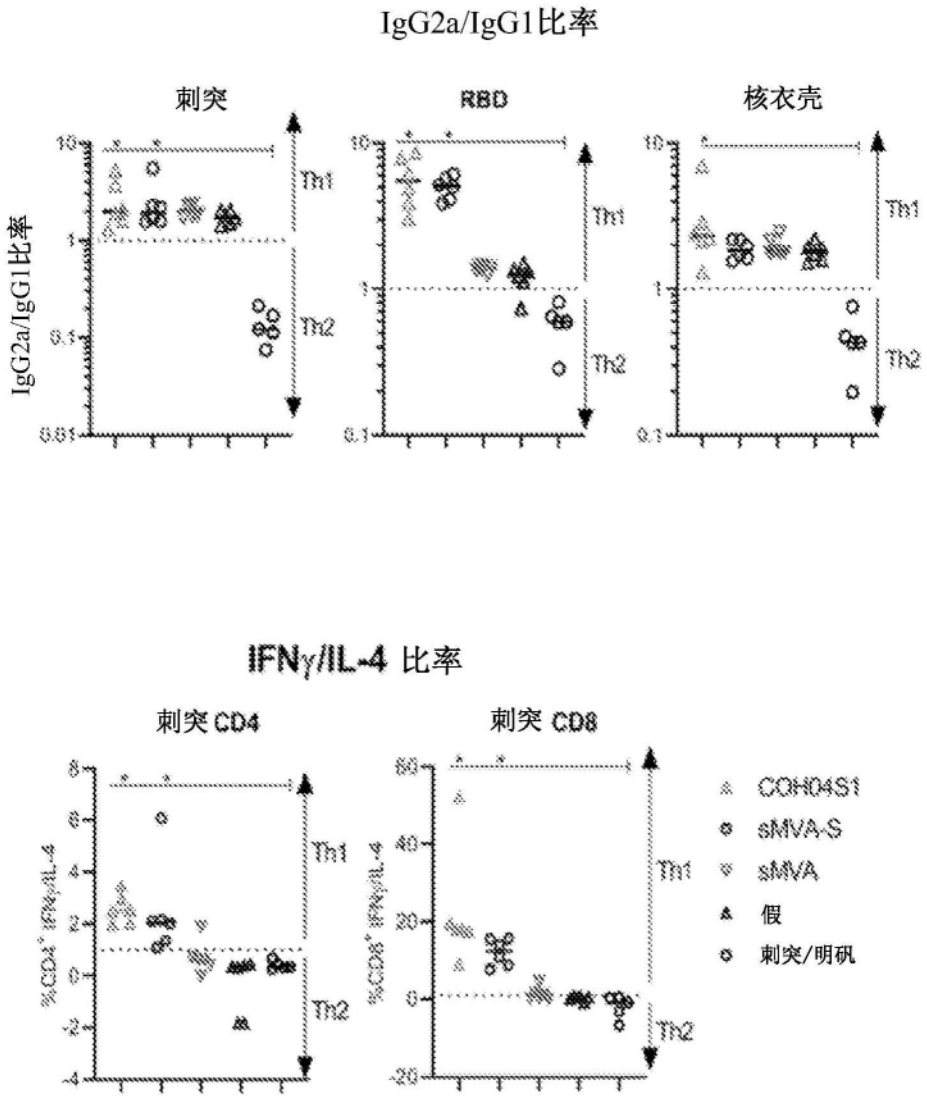

IgG2a/IgG1比率
刺突
RBD
核衣壳
IgG2a/IgG1比率
Th1
Th2
IFNγ/IL-4 比率
刺突 CD4
刺突 CD8
%CD4+ IFNγ/IL-4
%CD8+ IFNγ/IL-4
COH04S1
sMVA-S
sMVA
假
刺突/明矾

图20

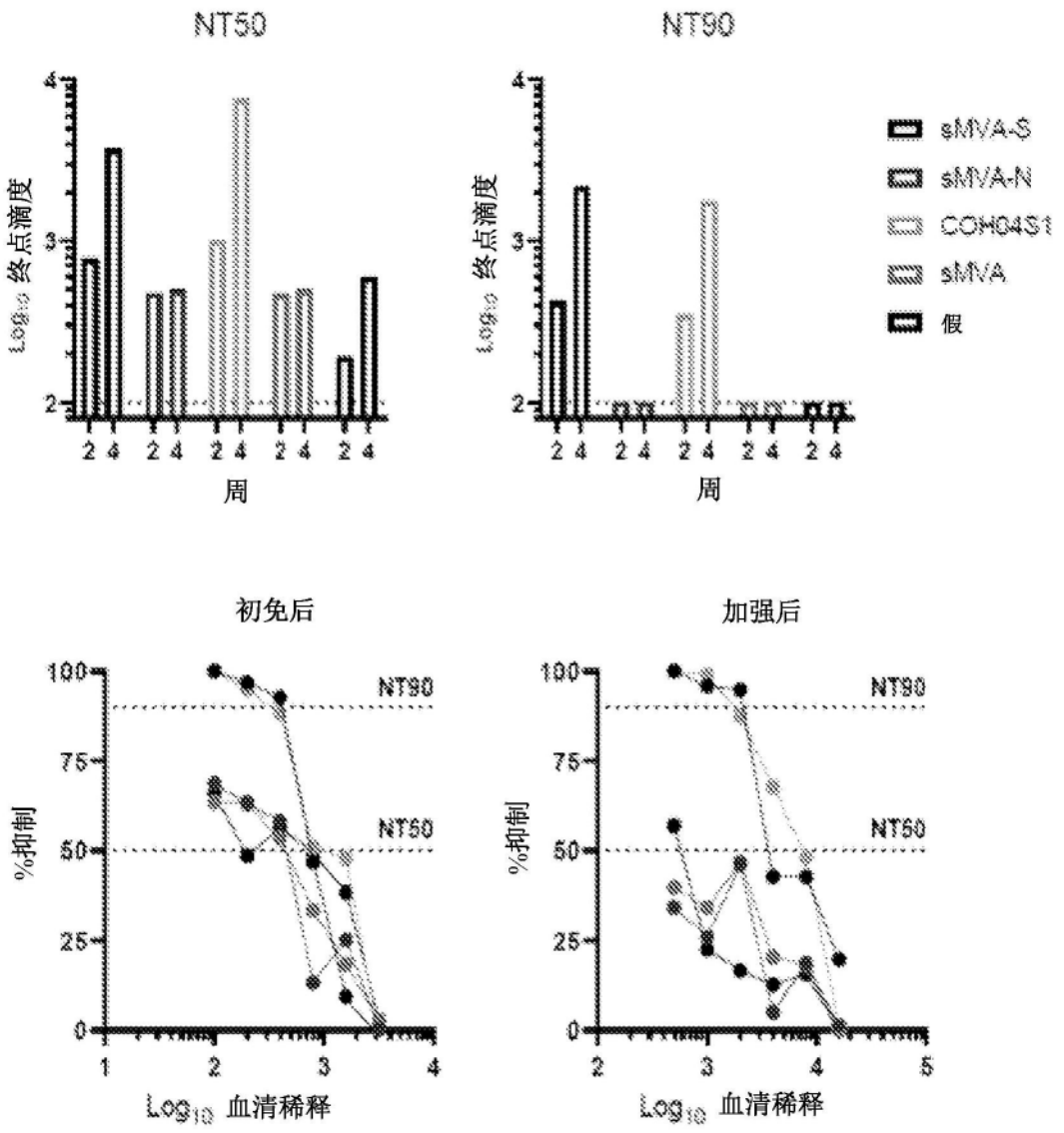

NT50
NT90
Log10 终点滴度
周
sMVA-S
sMVA-N
COH04S1
sMVA
假
初免后
加强后
%抑制
NT90
NT50
Log10 血清稀释

图21

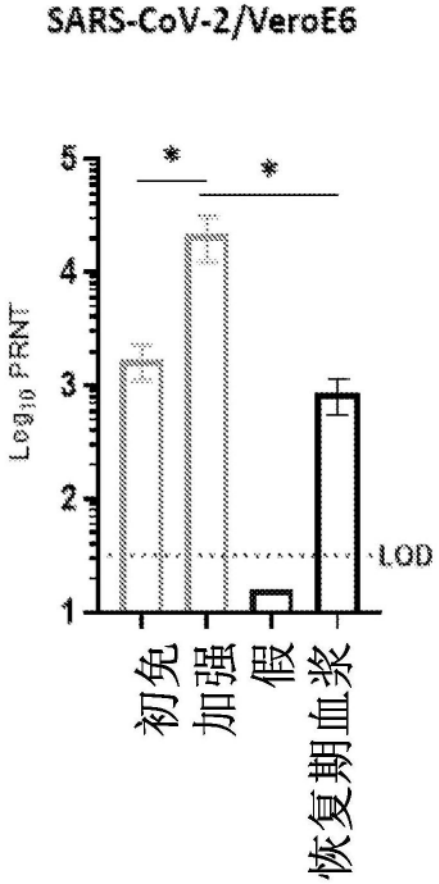


图22

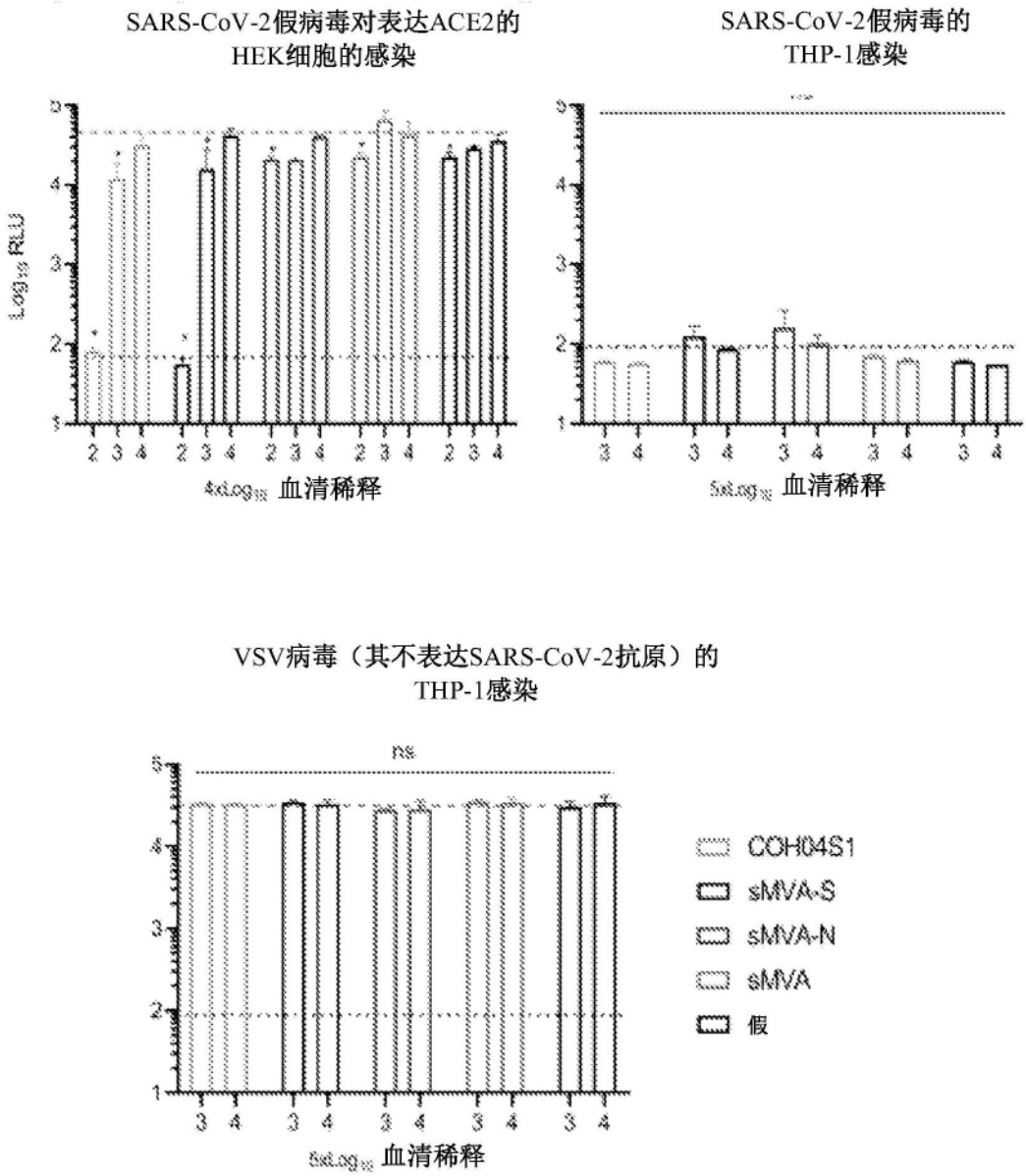

SARS-CoV-2假病毒对表达ACE2的
HEK细胞的感染
SARS-CoV-2假病毒的
THP-1感染
血清稀释
VSV病毒（其不表达SARS-CoV-2抗原）的
THP-1感染
ns
COH04S1
sMVA-S
sMVA-N
sMVA
假
血清稀释

图23

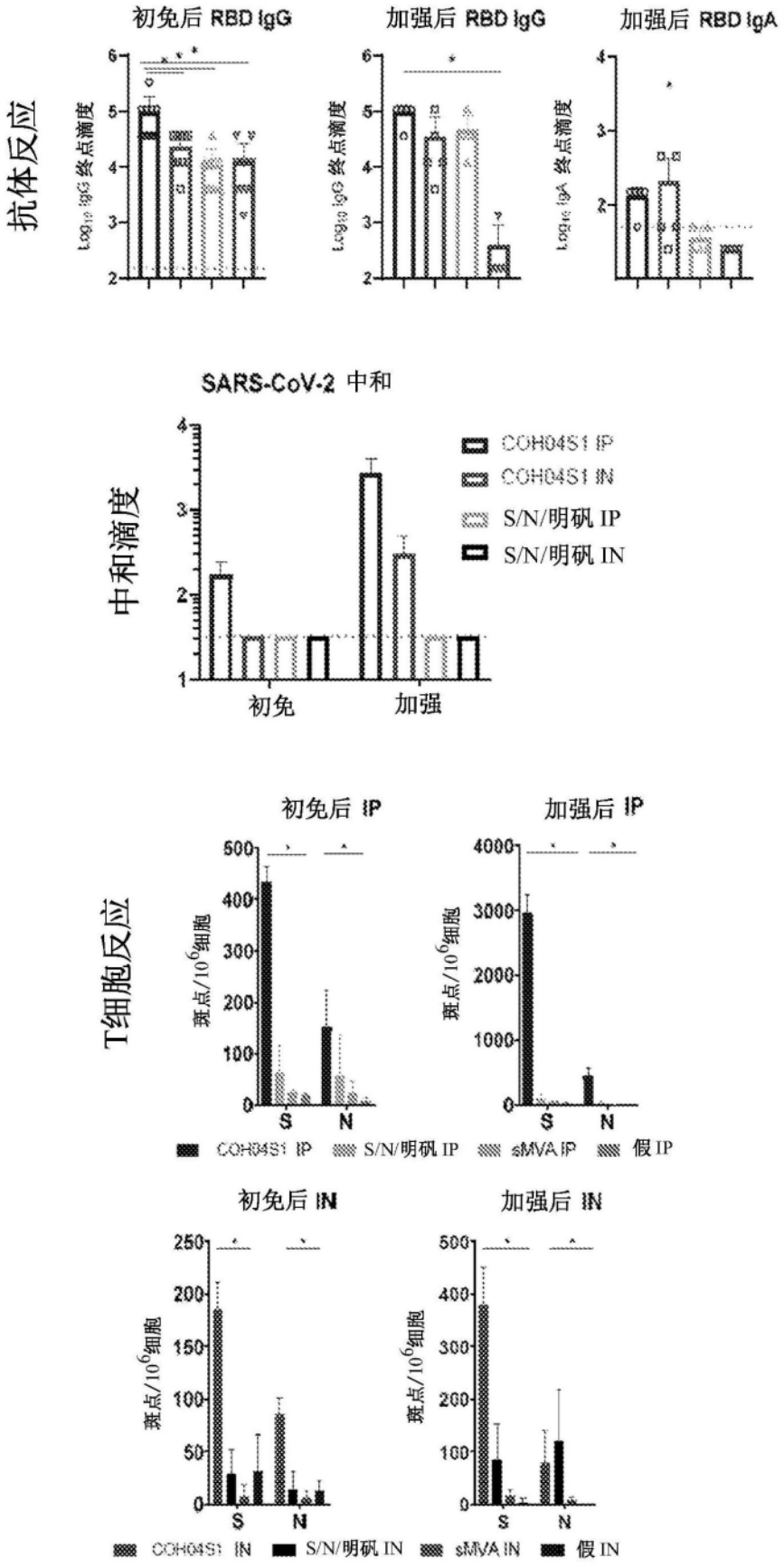

抗体反应
初免后 RBD IgG
加强后 RBD IgG
加强后 RBD IgA
SARS-CoV-2 中和
中和滴度
COH04S1 IP
COH04S1 IN
S/N/明矾 IP
S/N/明矾 IN
初免
加强
T细胞反应
初免后 IP
加强后 IP
斑点/10^6细胞
S
N
COH04S1 IP
S/N/明矾 IP
sMVA IP
假 IP
初免后 IN
加强后 IN
COH04S1 IN
S/N/明矾 IN
sMVA IN
假 IN

图24

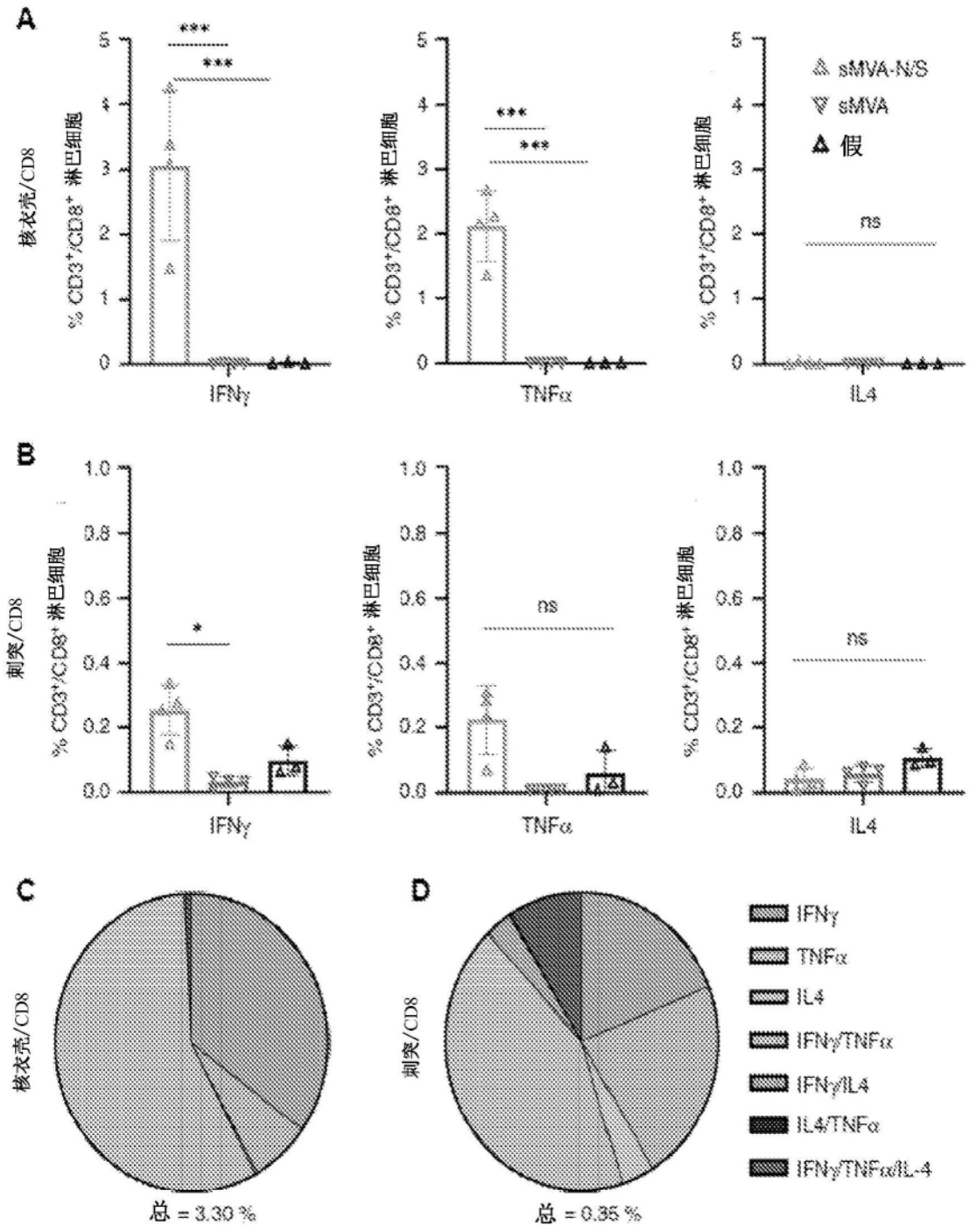

A
B
C
D
核衣壳/CD8
刺突/CD8
% CD3+/CD8+ 淋巴细胞
IFNγ
TNFα
IL4
sMVA-N/S
sMVA
假
ns
***
*
总 = 3.30 %
总 = 0.35 %
IFNγ
TNFα
IL4
IFNγ/TNFα
IFNγ/IL4
IL4/TNFα
IFNγ/TNFα/IL-4

图25

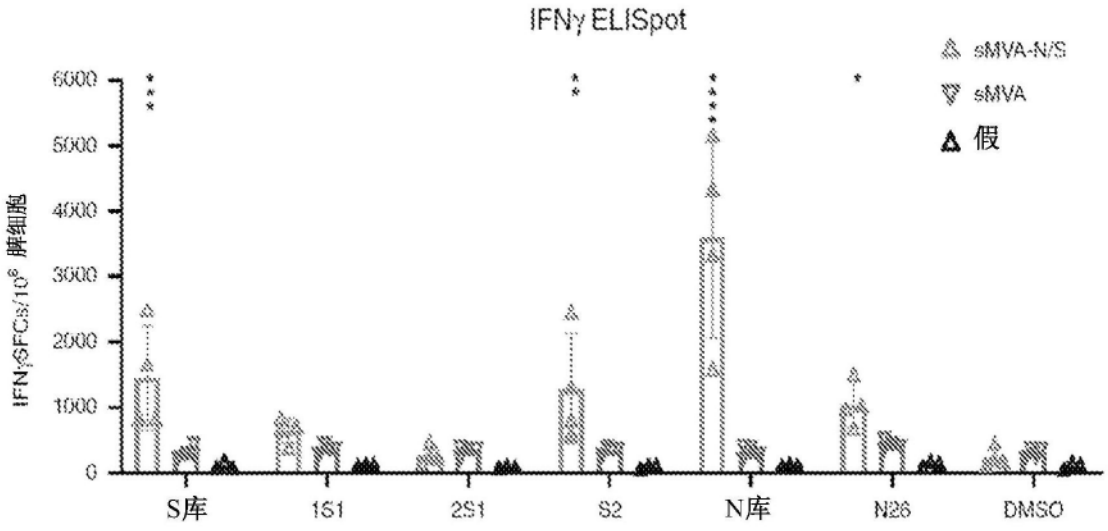
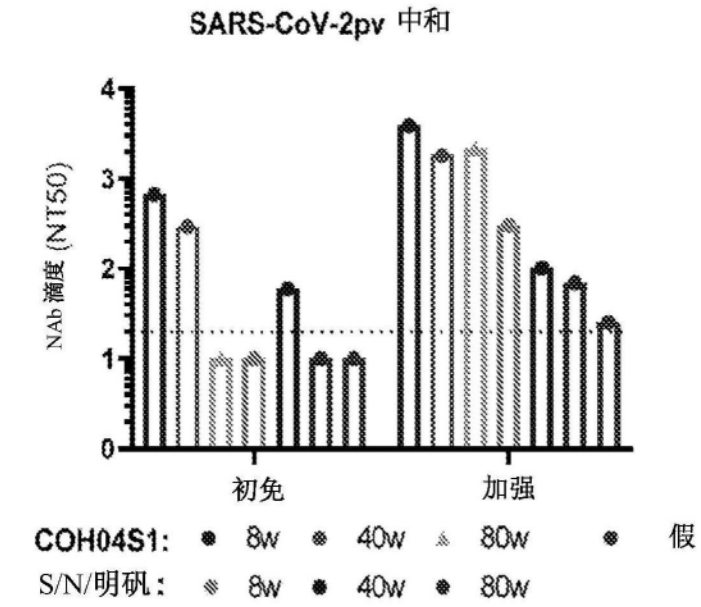

IFNγ ELISpot
sMVA-N/S
sMVA
假
IFNγSFCs/10^6 脾细胞
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
S库
1S1
2S1
S2
N库
N26
DMSO

图26


SARS-CoV-2pv 中和
NAb 滴度 (NT50)
4
3
2
1
0
初免
加强
COH04S1: 8w 40w 80w 假
S/N/明矾: 8w 40w 80w

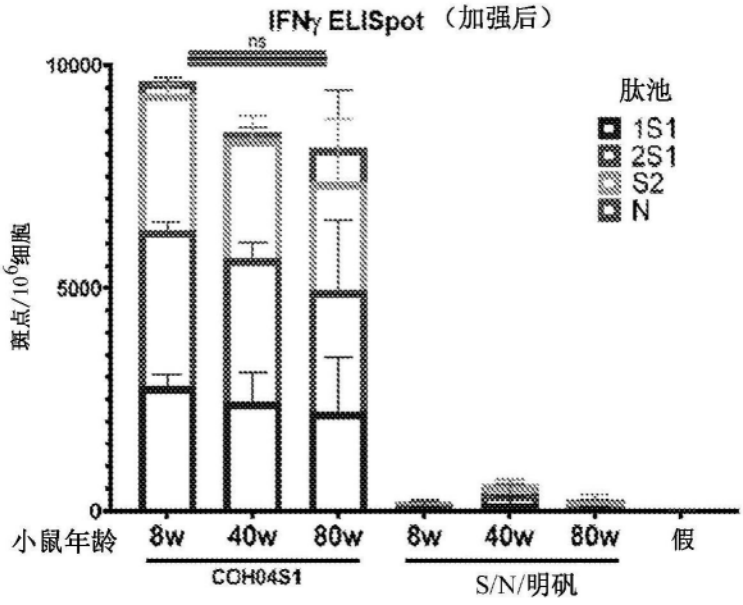

IFNγ ELISpot （加强后）
ns
10000
5000
0
斑点/10^6细胞
肽池
1S1
2S1
S2
N
小鼠年龄
8w 40w 80w 8w 40w 80w 假
COH04S1
S/N/明矾

图27

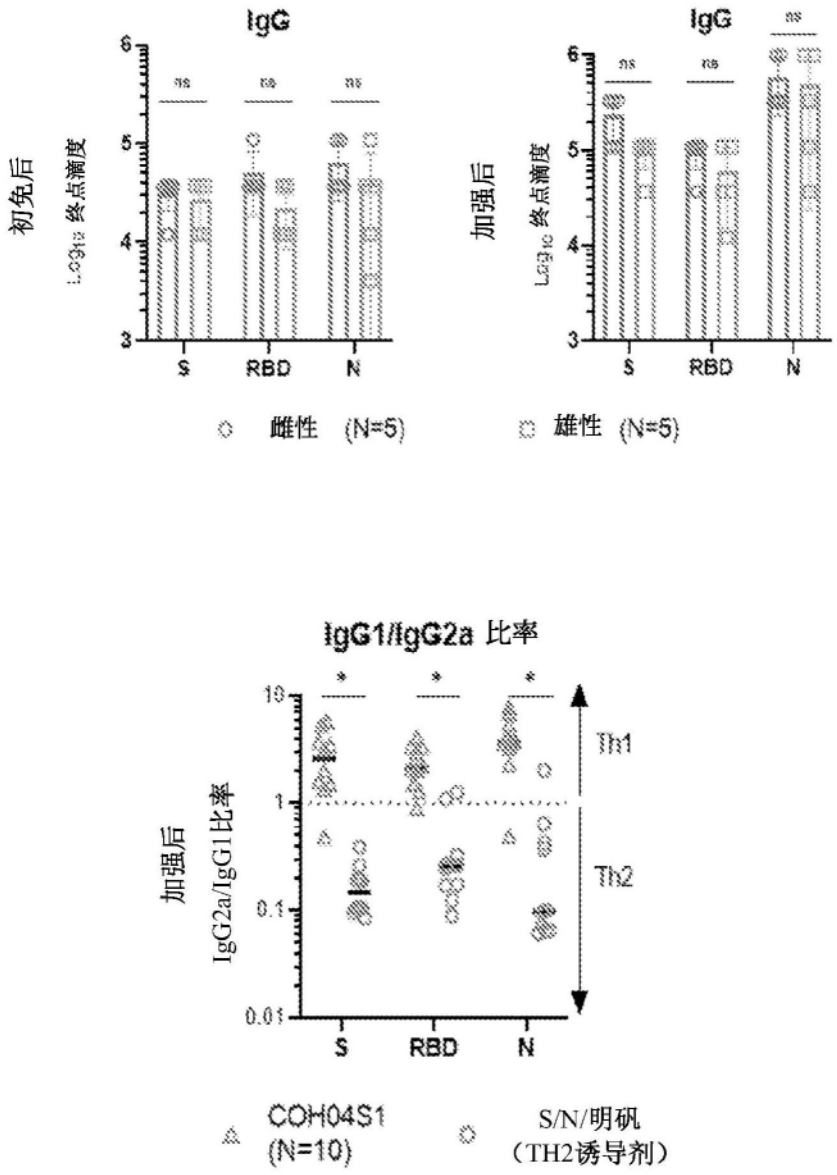

IgG
初免后
加强后
ns
S
RBD
N
雌性 (N=5)
雄性 (N=5)
IgG1/IgG2a 比率
加强后
IgG2a/IgG1比率
Th1
Th2
COH04S1
(N=10)
S/N/明矾
（TH2诱导剂）

图28

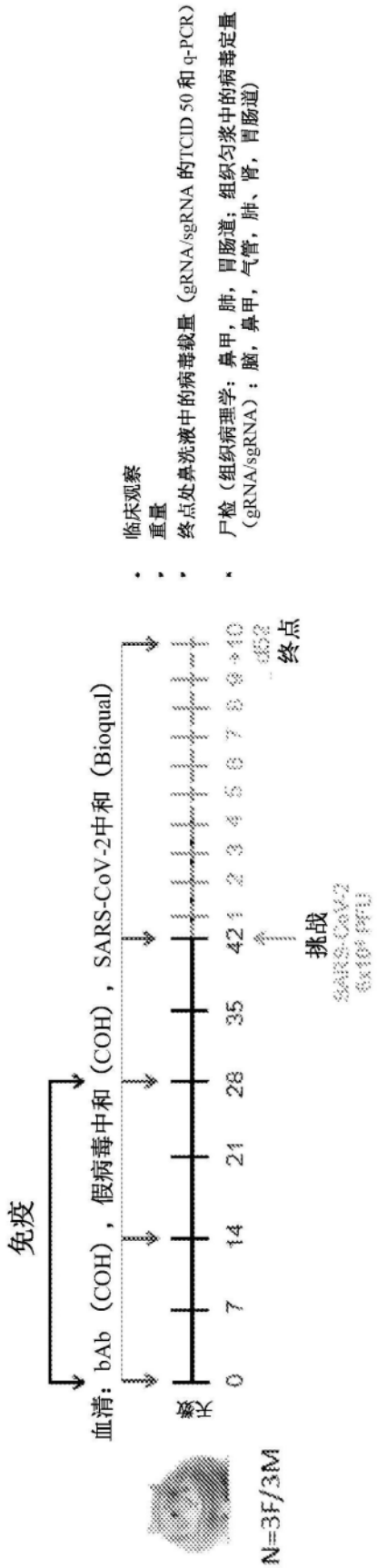

临床观察
重量
终点处鼻洗液中的病毒载量（gRNA/sgRNA 的TCID 50 和 q-PCR）
尸检（组织病理学：鼻甲，肺，胃肠道；组织匀浆中的病毒定量（gRNA/sgRNA）：脑，鼻甲，肺、肾，胃肠道）
免疫
血清：bAb（COH），假病毒中和（COH），SARS-CoV-2中和（Bioqual）
0 7 14 21 28 35 42 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
终点
挑战
N=3F/3M

图29

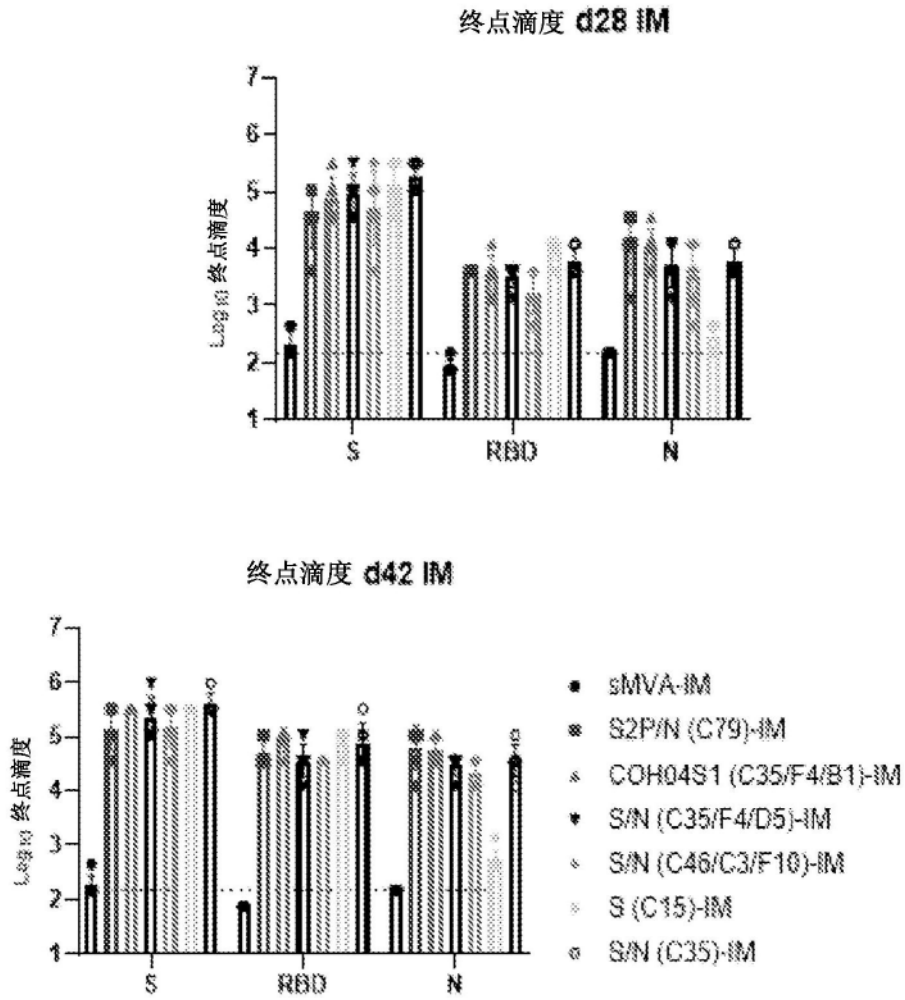

终点滴度 d28 IM
Log10 终点滴度
7
6
5
4
3
2
1
S
RBD
N
终点滴度 d42 IM
Log10 终点滴度
7
6
5
4
3
2
1
S
RBD
N
sMVA-IM
S2P/N (C79)-IM
COH04S1 (C35/F4/B1)-IM
S/N (C35/F4/D5)-IM
S/N (C46/C3/F10)-IM
S (C15)-IM
S/N (C35)-IM

图30

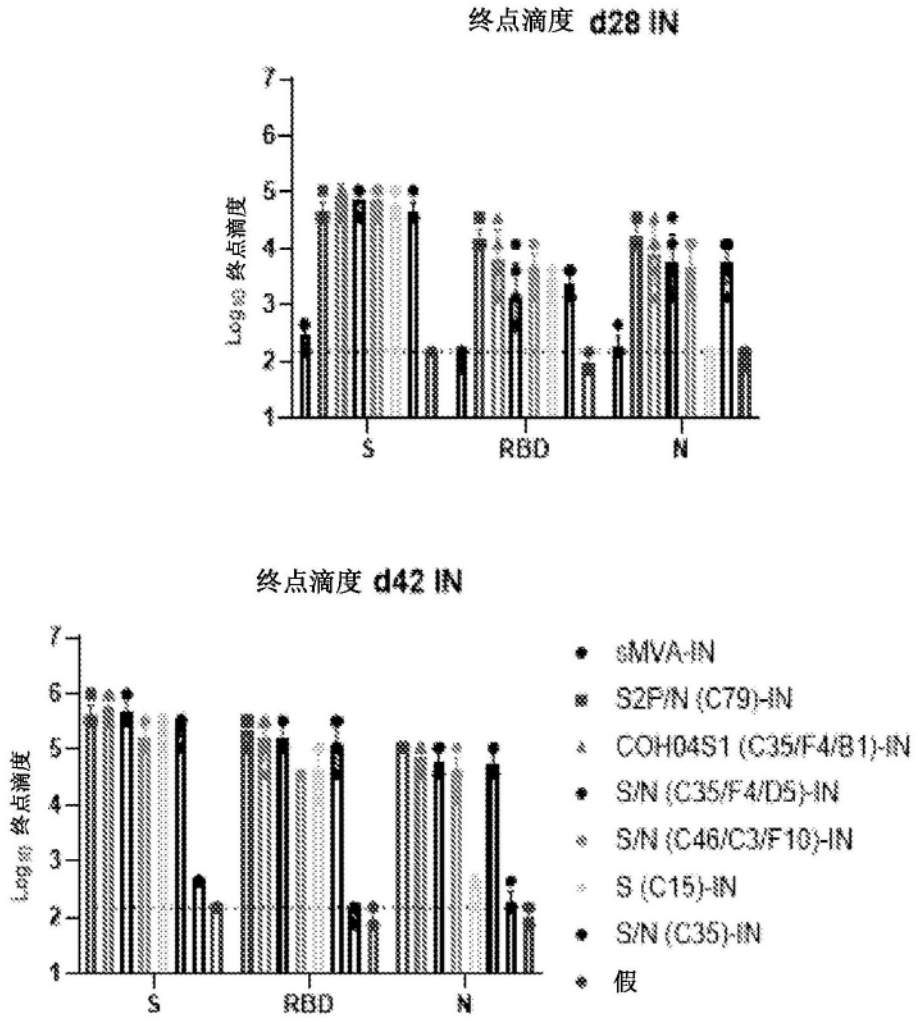

终点滴度 d28 IN
Log10 终点滴度
S
RBD
N
终点滴度 d42 IN
Log10 终点滴度
S
RBD
N
sMVA-IN
S2P/N (C79)-IN
COH04S1 (C35/F4/B1)-IN
S/N (C35/F4/D5)-IN
S/N (C46/C3/F10)-IN
S (C15)-IN
S/N (C35)-IN
假

图30(续)

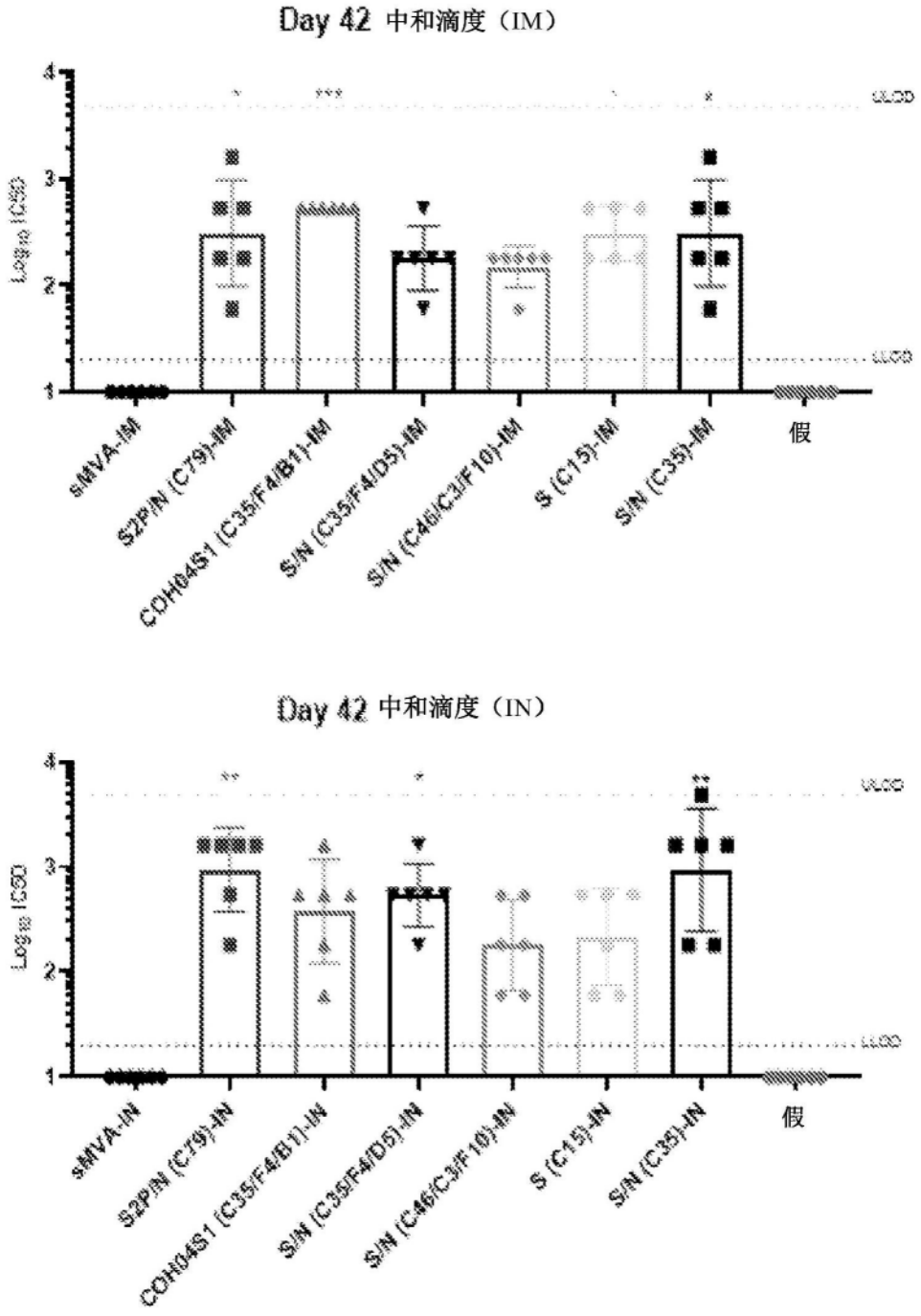

Day 42 中和滴度（IM）
Log10 ID50
ULOD
LLOD
sMVA-IM
S2P/N (C79)-IM
COH04S1 (C35/F4/B1)-IM
S/N (C35/F4/D5)-IM
S/N (C46/C3/F10)-IM
S (C15)-IM
S/N (C35)-IM
假
Day 42 中和滴度（IN）
Log10 ID50
ULOD
LLOD
sMVA-IN
S2P/N (C79)-IN
COH04S1 (C35/F4/B1)-IN
S/N (C35/F4/D5)-IN
S/N (C46/C3/F10)-IN
S (C15)-IN
S/N (C35)-IN
假

图31

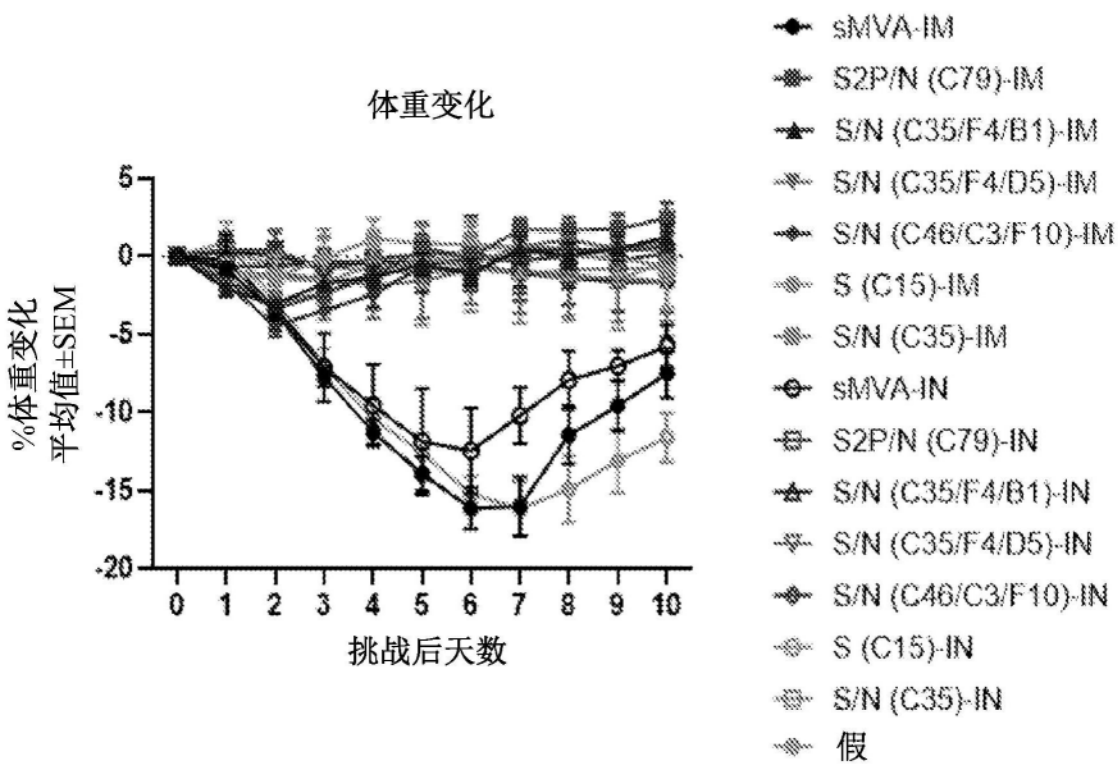

体重变化
%体重变化
平均值±SEM
5
0
-5
-10
-15
-20
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
挑战后天数
sMVA-IM
S2P/N (C79)-IM
S/N (C35/F4/B1)-IM
S/N (C35/F4/D5)-IM
S/N (C46/C3/F10)-IM
S (C15)-IM
S/N (C35)-IM
sMVA-IN
S2P/N (C79)-IN
S/N (C35/F4/B1)-IN
S/N (C35/F4/D5)-IN
S/N (C46/C3/F10)-IN
S (C15)-IN
S/N (C35)-IN
假

图32

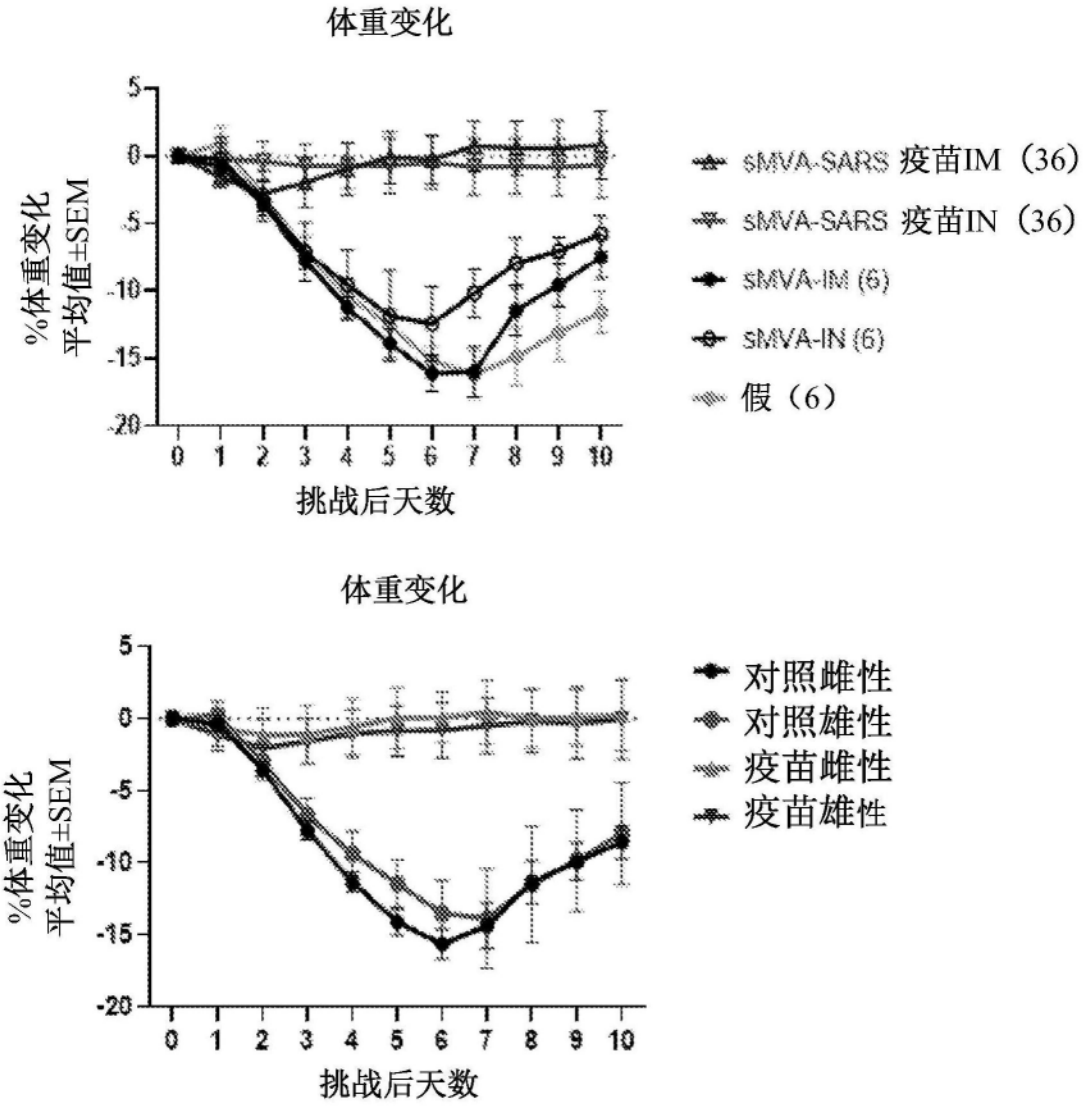

体重变化
%体重变化
平均值±SEM
挑战后天数
sMVA-SARS 疫苗IM（36）
sMVA-SARS 疫苗IN（36）
sMVA-IM (6)
sMVA-IN (6)
假（6）
体重变化
%体重变化
平均值±SEM
挑战后天数
对照雌性
对照雄性
疫苗雌性
疫苗雄性

图33

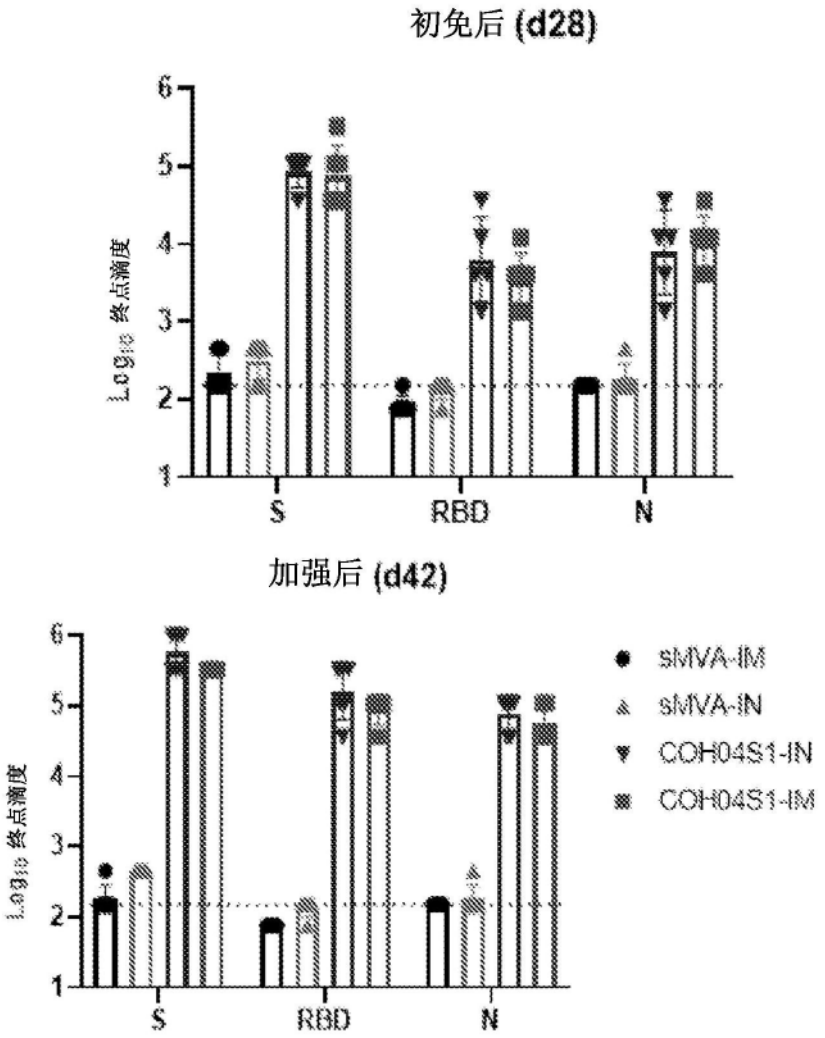
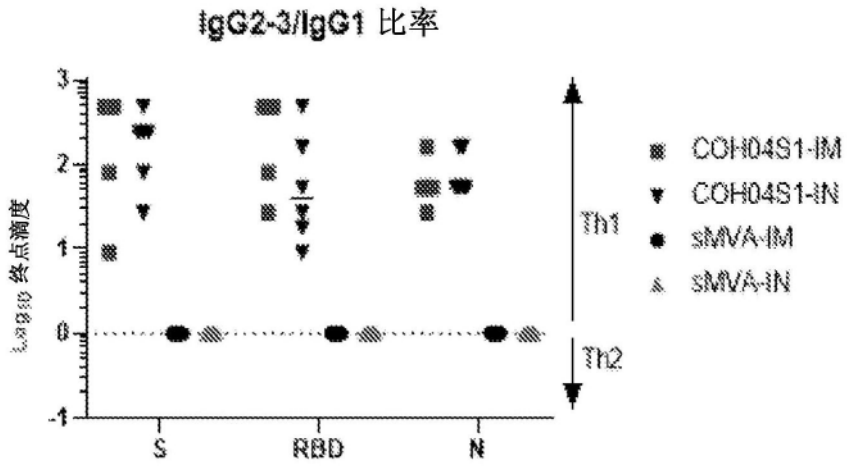

初免后 (d28)
Log10 终点滴度
6
5
4
3
2
1
S
RBD
N
加强后 (d42)
Log10 终点滴度
6
5
4
3
2
1
S
RBD
N
sMVA-IM
sMVA-IN
COH04S1-IN
COH04S1-IM

图34


IgG2-3/IgG1 比率
Log10 终点滴度
3
2
1
0
-1
S
RBD
N
Th1
Th2
COH04S1-IM
COH04S1-IN
sMVA-IM
sMVA-IN

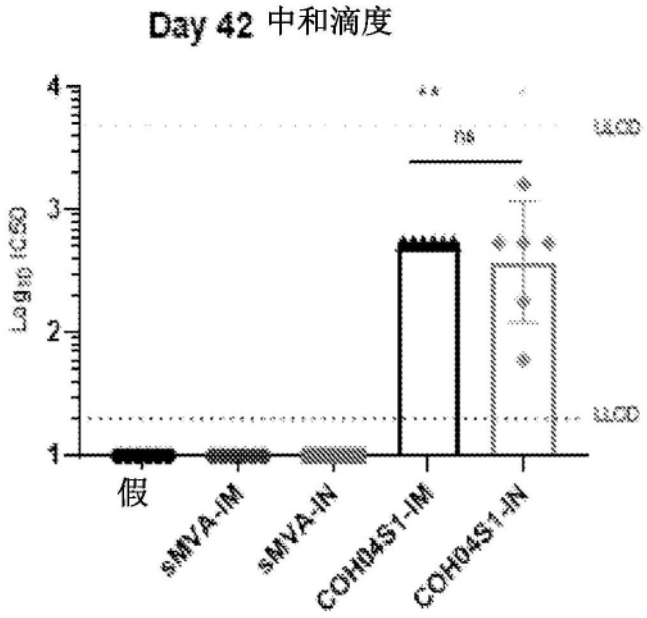
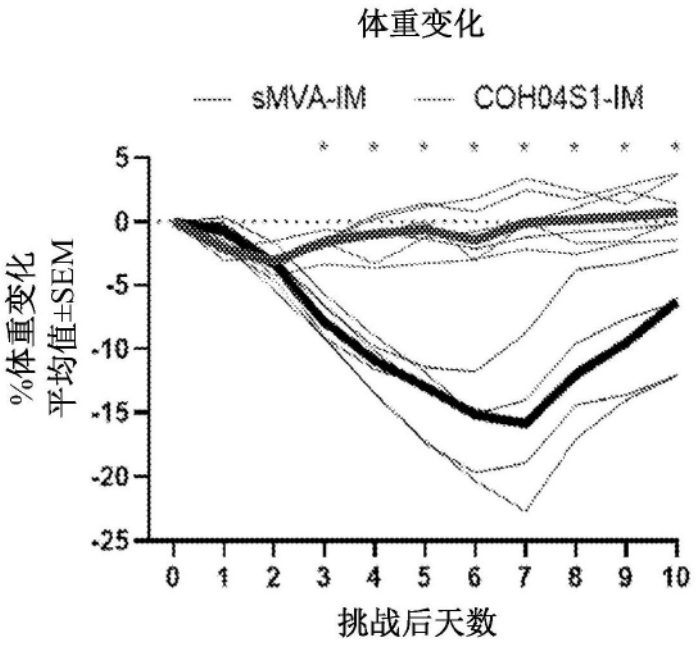

Day 42 中和滴度
Log10 IC50
4
3
2
1
**
ns
LLOD
LLOD
假
sMVA-IM
sMVA-IN
COH04S1-IM
COH04S1-IN

图34(续)


体重变化
sMVA-IM
COH04S1-IM
%体重变化
平均值±SEM
5
0
-5
-10
-15
-20
-25
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
挑战后天数

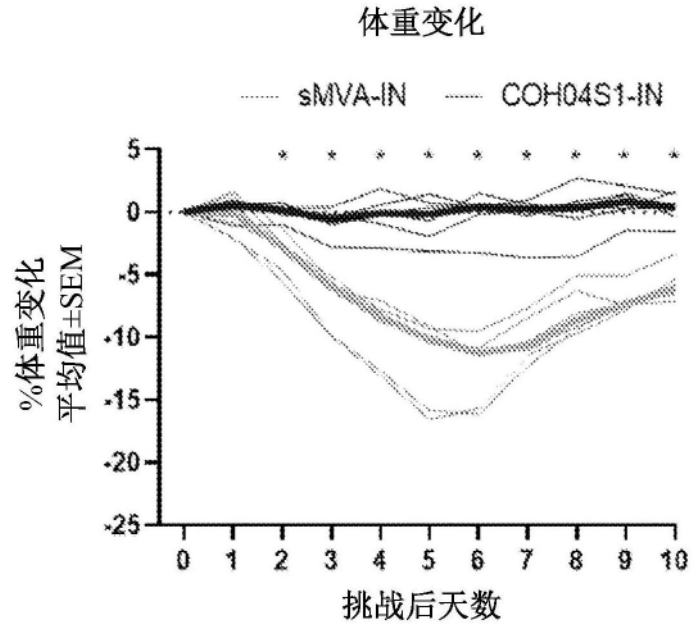

体重变化
sMVA-IN
COH04S1-IN
%体重变化
平均值±SEM
5
0
-5
-10
-15
-20
-25
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
挑战后天数

图35

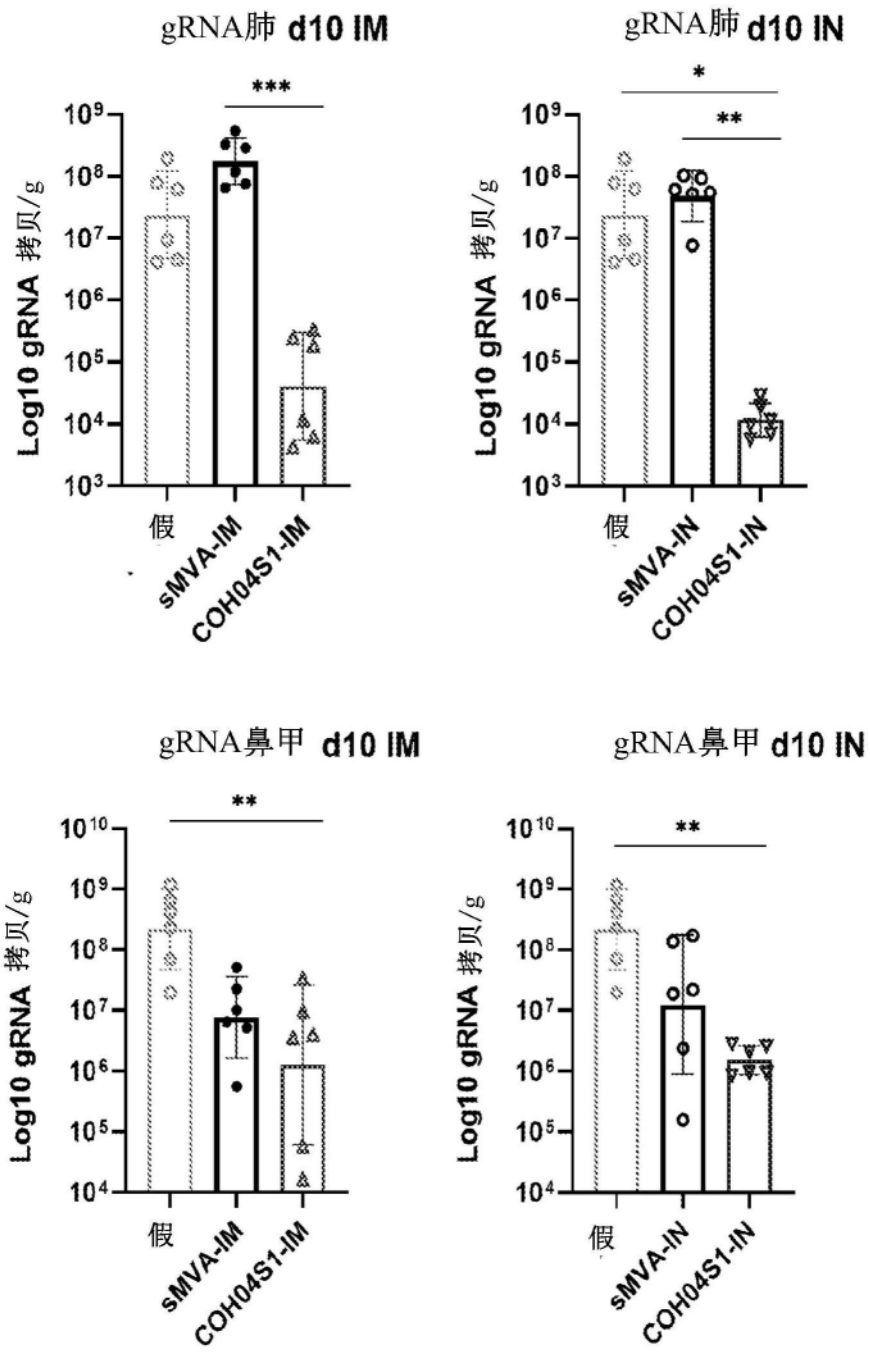

gRNA肺 d10 IM
***
Log10 gRNA 拷贝/g
10^9
10^8
10^7
10^6
10^5
10^4
10^3
假
sMVA-IM
COH04S1-IM
gRNA肺 d10 IN
*
**
Log10 gRNA 拷贝/g
10^9
10^8
10^7
10^6
10^5
10^4
10^3
假
sMVA-IN
COH04S1-IN
gRNA鼻甲 d10 IM
**
Log10 gRNA 拷贝/g
10^{10}
10^9
10^8
10^7
10^6
10^5
10^4
假
sMVA-IM
COH04S1-IM
gRNA鼻甲 d10 IN
**
Log10 gRNA 拷贝/g
10^{10}
10^9
10^8
10^7
10^6
10^5
10^4
假
sMVA-IN
COH04S1-IN

图36A

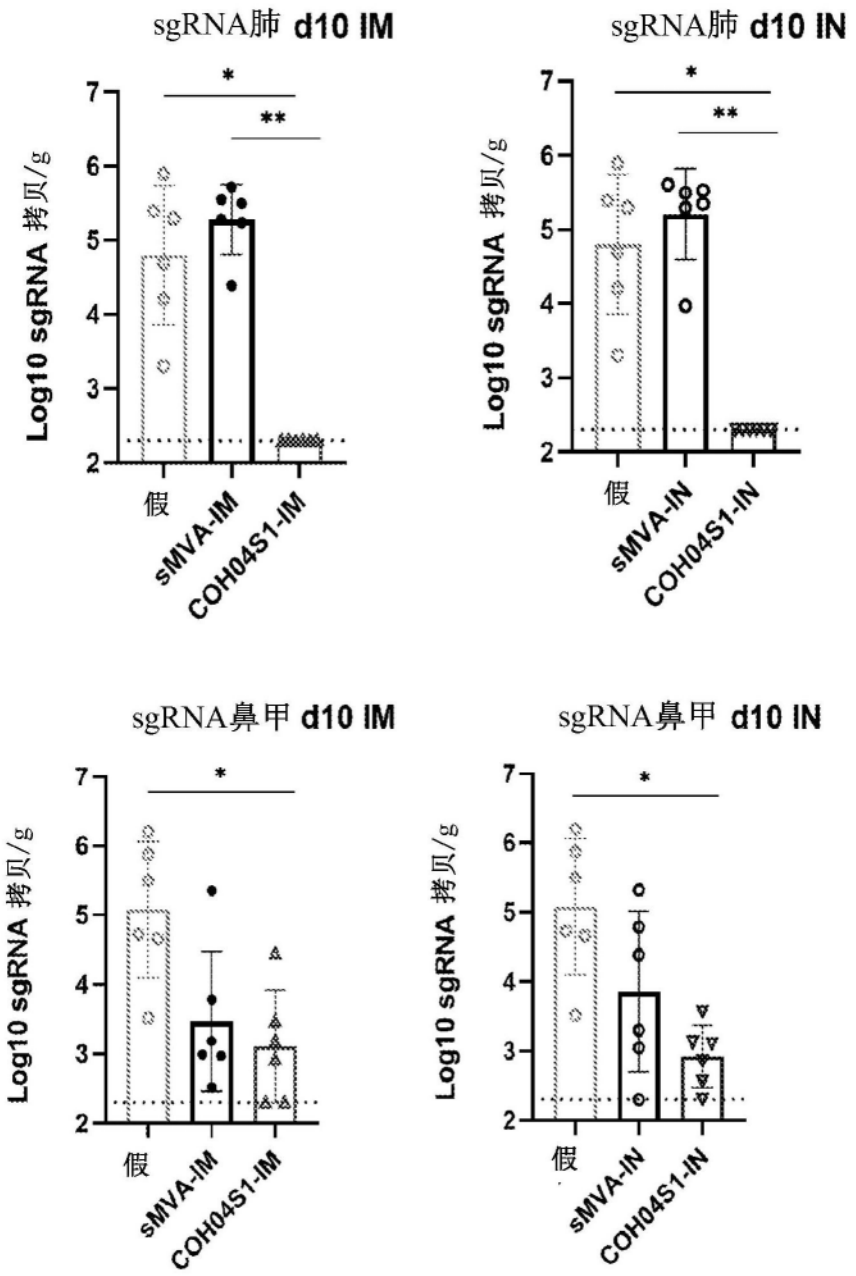

sgRNA肺 d10 IM
sgRNA肺 d10 IN
sgRNA鼻甲 d10 IM
sgRNA鼻甲 d10 IN
Log10 sgRNA 拷贝/g
假
sMVA-IM
COH04S1-IM
sMVA-IN
COH04S1-IN
*
**

图36B

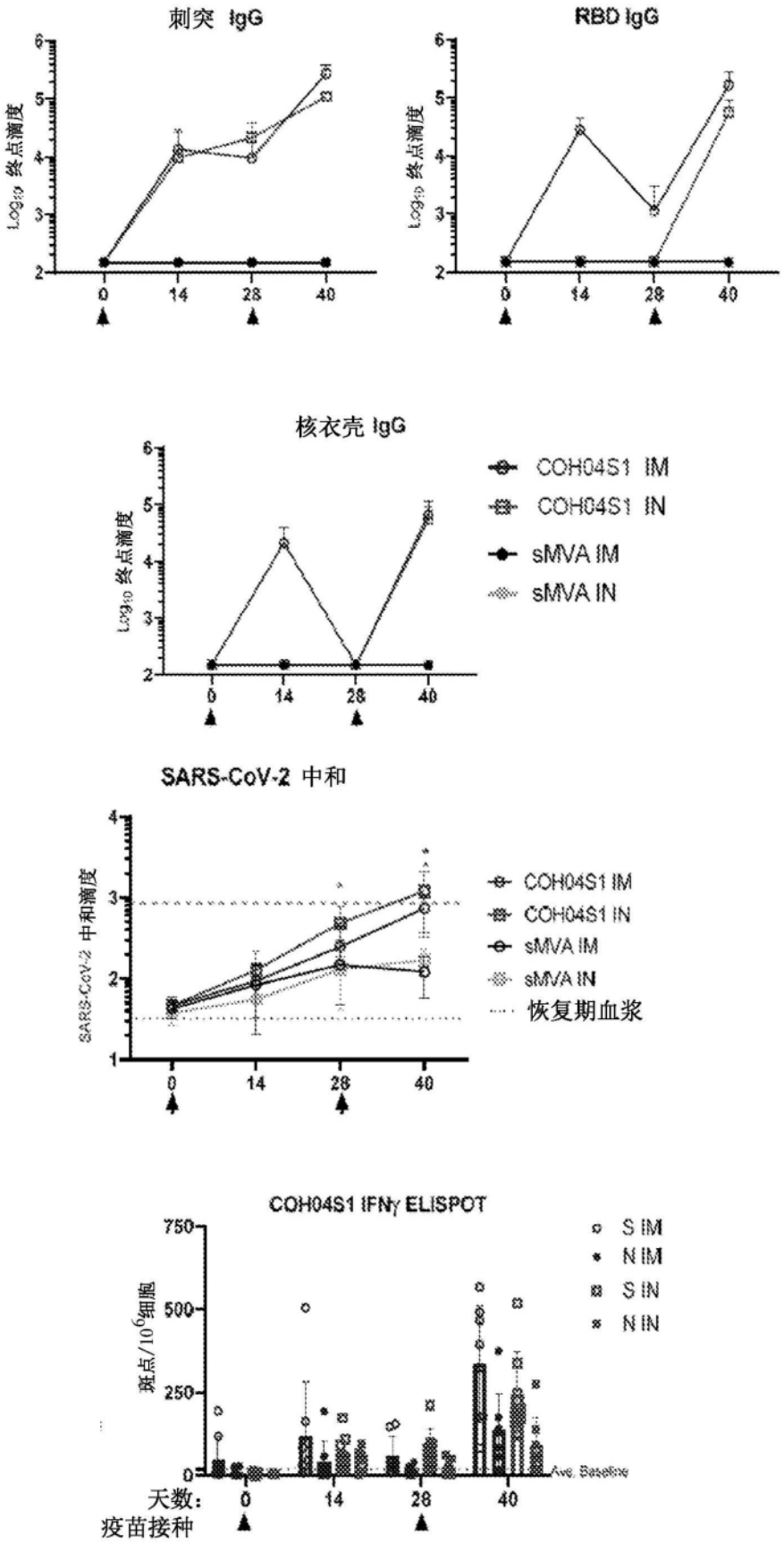

刺突 IgG
RBD IgG
核衣壳 IgG
SARS-CoV-2 中和
COH04S1 IFNγ ELISPOT
Log10 终点滴度
SARS-CoV-2 中和滴度
斑点/10^6细胞
天数：
疫苗接种
COH04S1 IM
COH04S1 IN
sMVA IM
sMVA IN
恢复期血浆
S IM
N IM
S IN
N IN
Ave. Baseline

图37

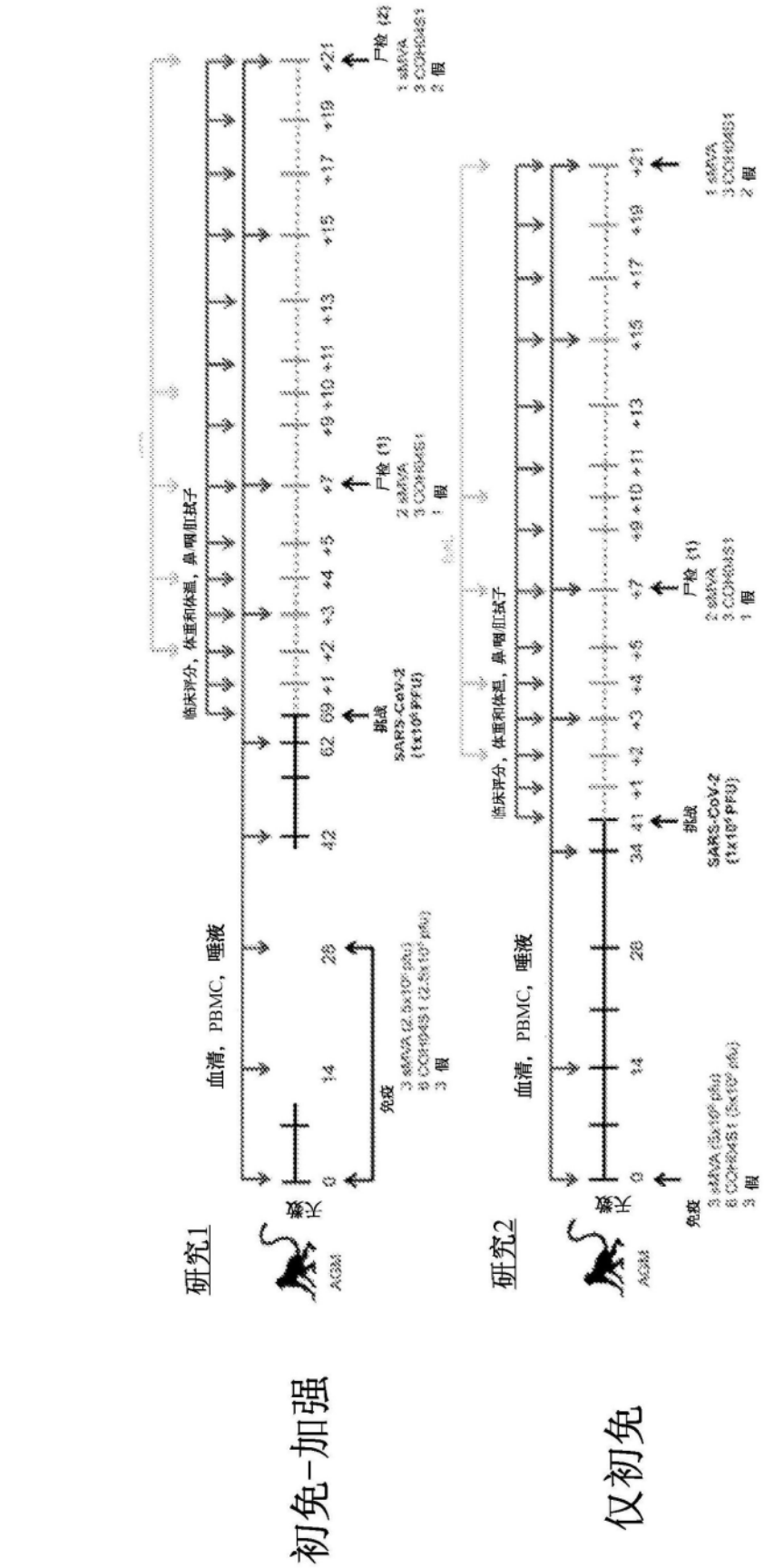
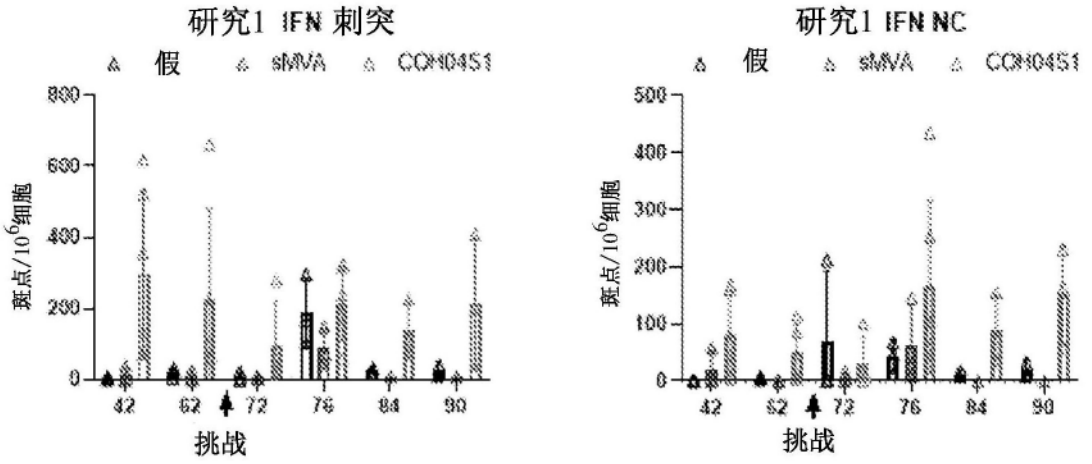

初免-加强
研究1
AGM
天数
0
14
28
42
62
69
+1
+2
+3
+4
+5
+7
+9
+10
+11
+13
+15
+17
+19
+21
血清，PBMC，唾液
临床评分，体重和体温，鼻咽肌拭子
免疫
3 sMVA (2.5x10⁸ pfu)
3 COH04S1 (2.5x10⁸ pfu)
3 假
挑战
SARS-CoV-2
(1x10⁶ PFU)
尸检 (1)
2 sMVA
3 COH04S1
1 假
尸检 (2)
1 sMVA
3 COH04S1
2 假
仅初免
研究2
AGM
天数
0
14
28
34
41
+1
+2
+3
+4
+5
+7
+9
+10
+11
+13
+15
+17
+19
+21
血清，PBMC，唾液
临床评分，体重和体温，鼻咽肌拭子
免疫
3 sMVA (5x10⁸ pfu)
6 COH04S1 (5x10⁸ pfu)
3 假
挑战
SARS-CoV-2
(1x10⁶ PFU)
尸检 (1)
2 sMVA
3 COH04S1
1 假
尸检 (2)
1 sMVA
3 COH04S1
2 假

图38

初免-加强


研究1 IFN 刺突
假
sMVA
COH0451
斑点/10^6细胞
挑战
研究1 IFN NC
假
sMVA
COH0451
斑点/10^6细胞
挑战

仅初免

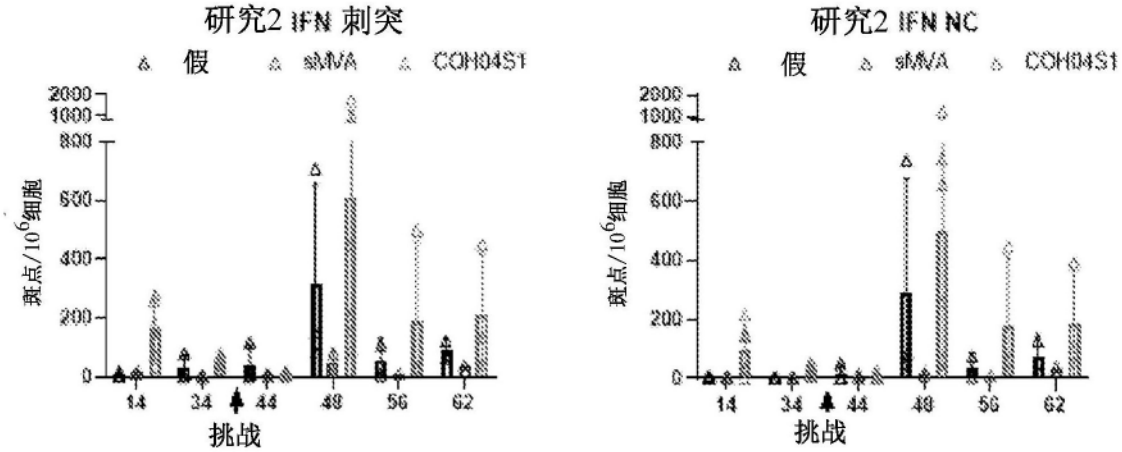

研究2 IFN 刺突
假
sMVA
COH04S1
斑点/10^6细胞
挑战
研究2 IFN NC
假
sMVA
COH04S1
斑点/10^6细胞
挑战

图39

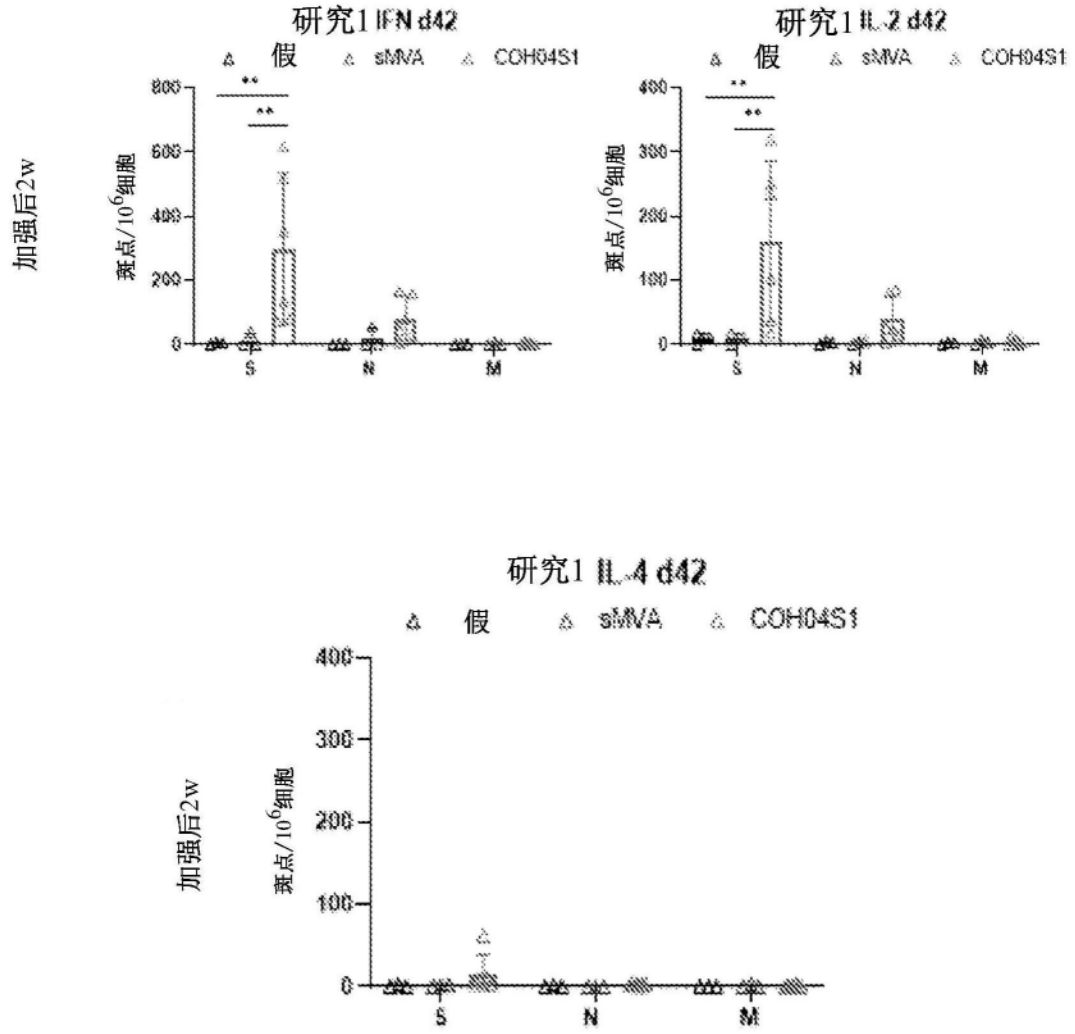

研究1 IFN d42
假
sMVA
COH04S1
加强后2w
斑点/10^6细胞
S
N
M
研究1 IL-2 d42
假
sMVA
COH04S1
斑点/10^6细胞
S
N
M
研究1 IL-4 d42
假
sMVA
COH04S1
加强后2w
斑点/10^6细胞
S
N
M

图40

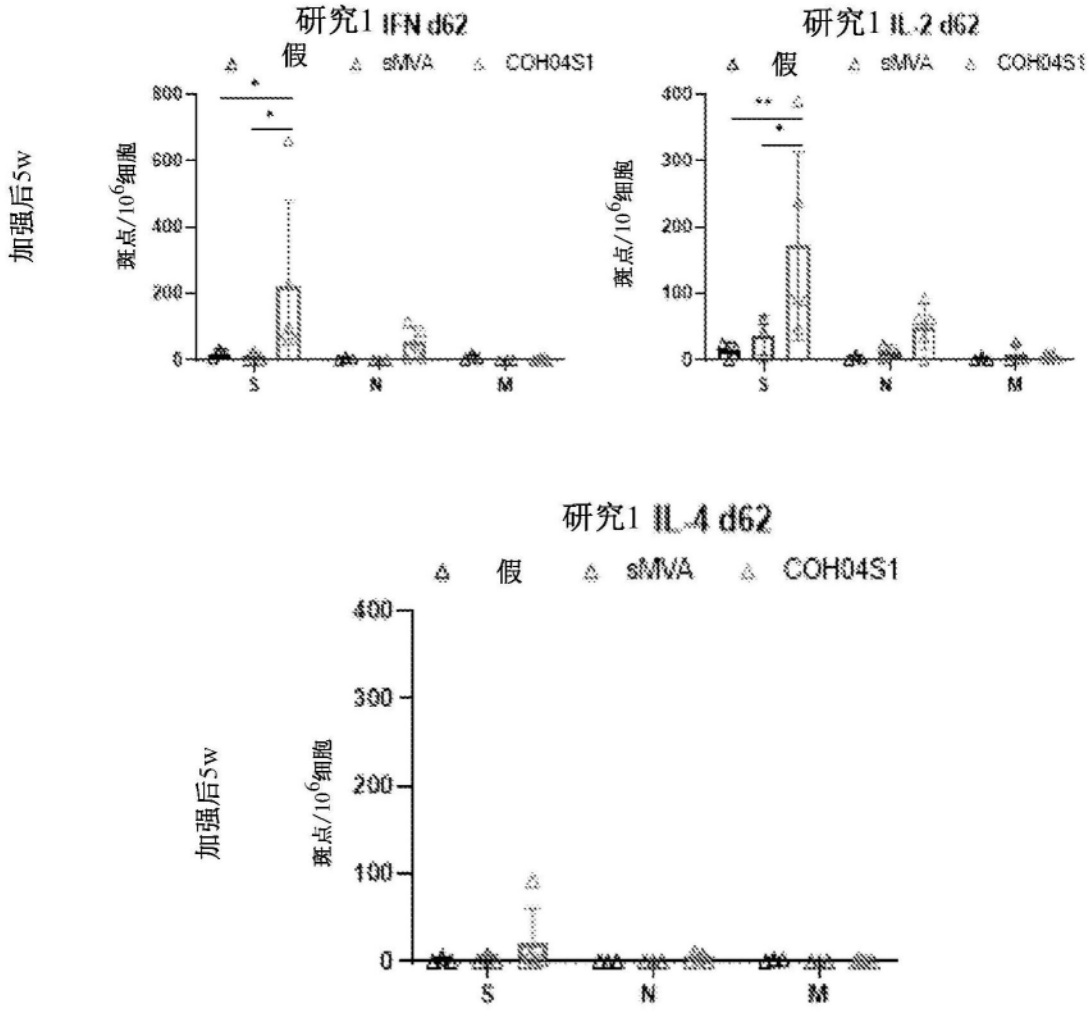

研究1 IFN d62
假
sMVA
COH04S1
加强后5w
斑点/10^6细胞
800
600
400
200
0
S
N
M
研究1 IL-2 d62
假
sMVA
COH04S1
斑点/10^6细胞
400
300
200
100
0
S
N
M
研究1 IL-4 d62
假
sMVA
COH04S1
加强后5w
斑点/10^6细胞
400
300
200
100
0
S
N
M

图40(续)

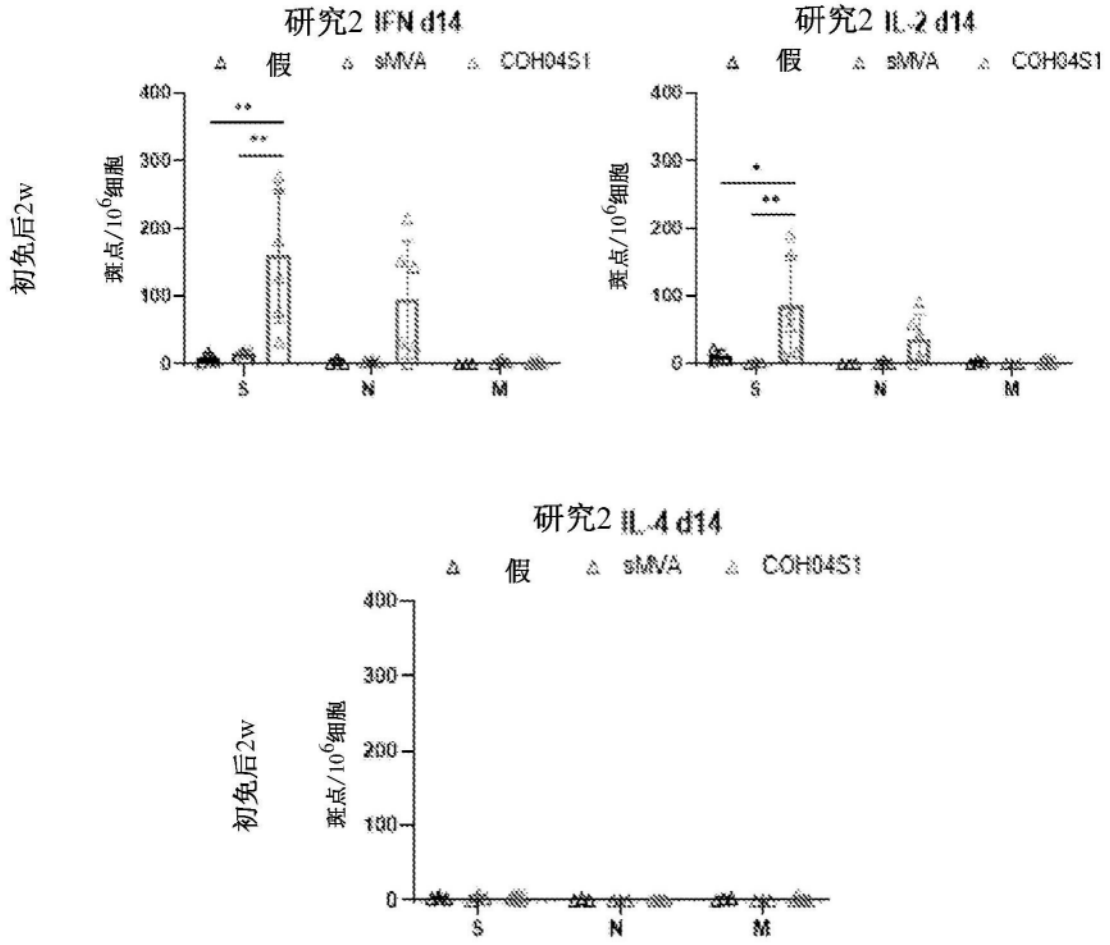

研究2 IFN d14
研究2 IL-2 d14
研究2 IL-4 d14
假
sMVA
COH04S1
初免后2w
斑点/10^6细胞
S
N
M

图41

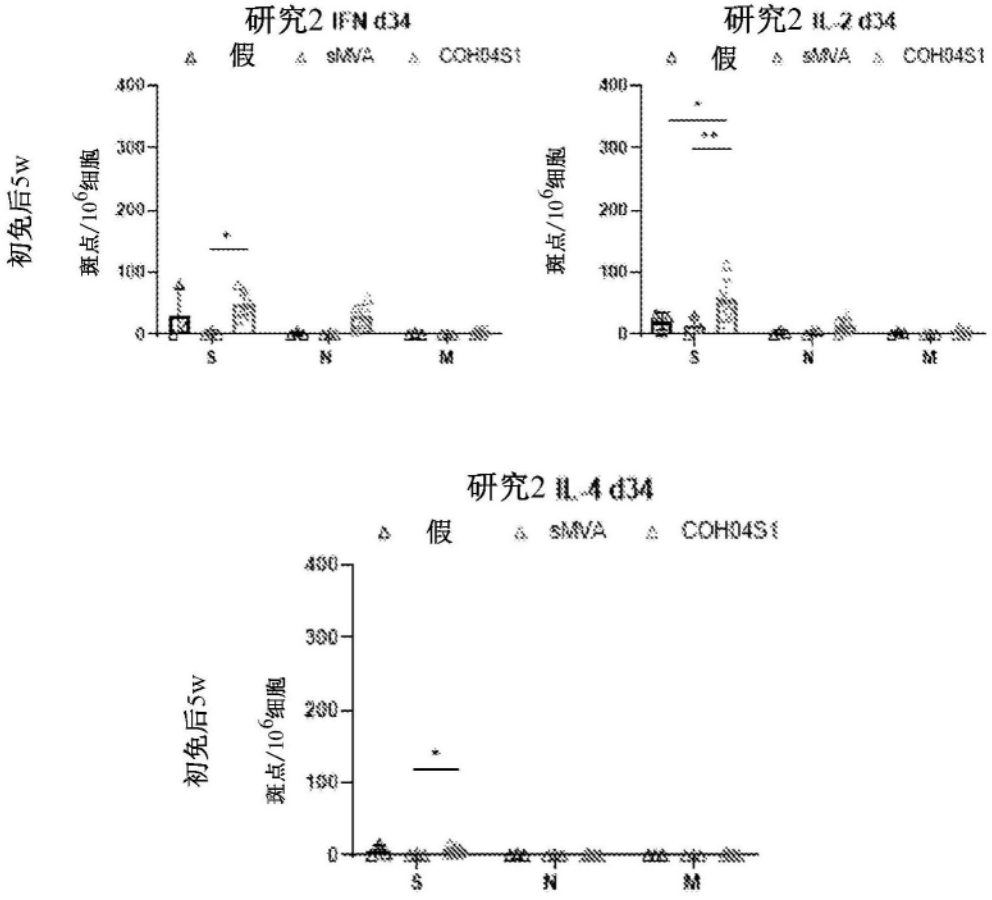
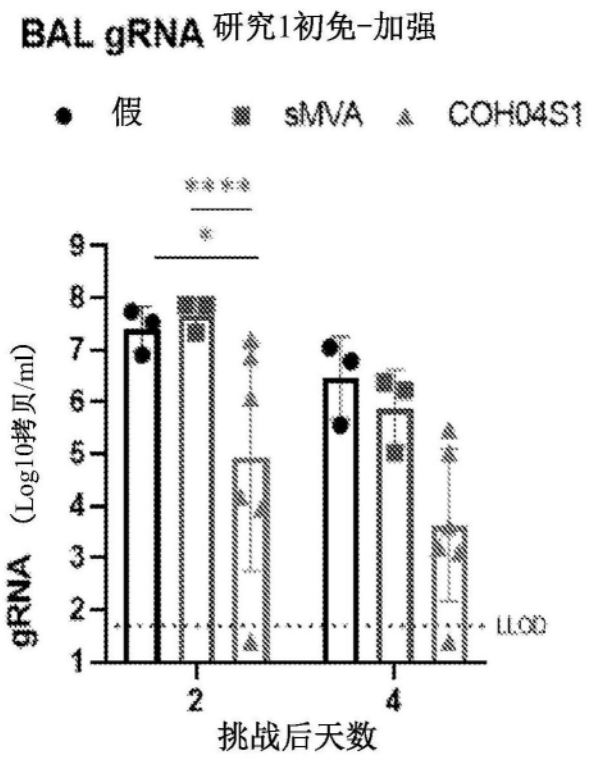

研究2 IFN d34
假
sMVA
COH04S1
初免后5w
斑点/10^6细胞
400
300
200
100
0
S
N
M
研究2 IL-2 d34
假
sMVA
COH04S1
斑点/10^6细胞
400
300
200
100
0
S
N
M
研究2 IL-4 d34
假
sMVA
COH04S1
初免后5w
斑点/10^6细胞
400
300
200
100
0
S
N
M

图41(续)


BAL gRNA 研究1初免-加强
假
sMVA
COH04S1
****
*
gRNA (Log10拷贝/ml)
9
8
7
6
5
4
3
2
1
LLOD
2
4
挑战后天数

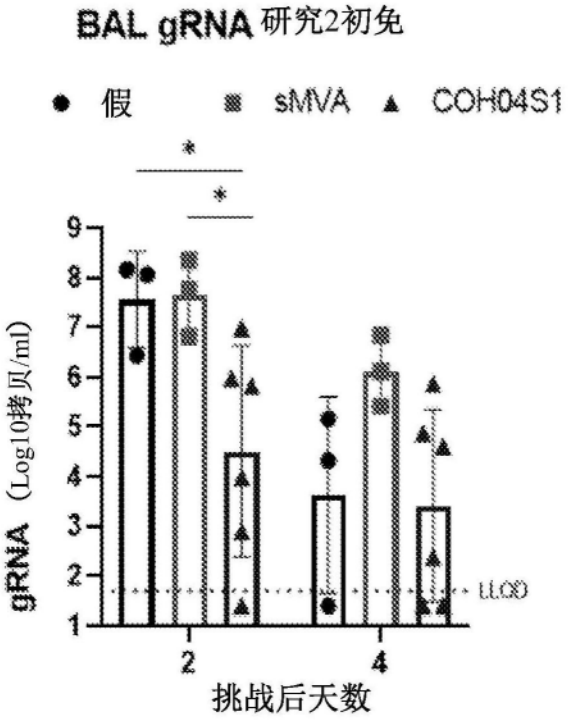
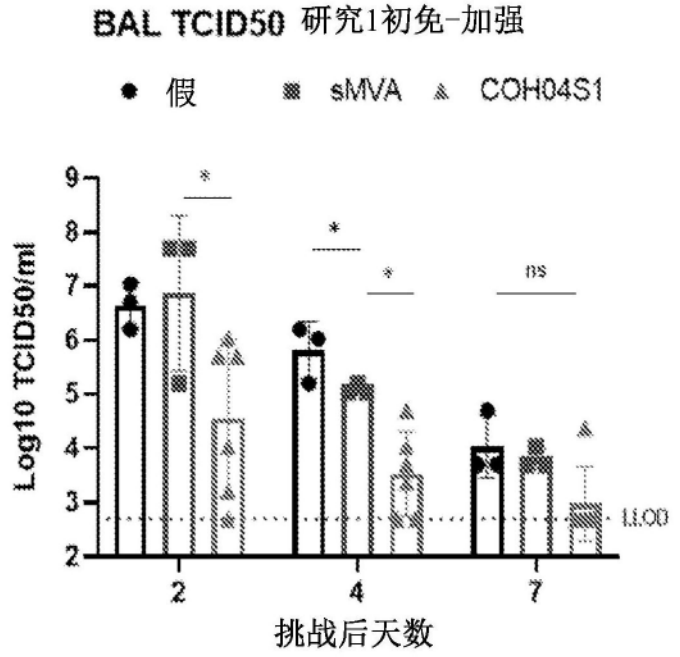

BAL gRNA 研究2初免
假
sMVA
COH04S1
*
*
gRNA (Log10拷贝/ml)
9
8
7
6
5
4
3
2
1
LLOD
2
4
挑战后天数

图42


BAL TCID50 研究1初免-加强
假
sMVA
COH04S1
Log10 TCID50/ml
9
8
7
6
5
4
3
2
*
*
*
ns
LLOD
2
4
7
挑战后天数

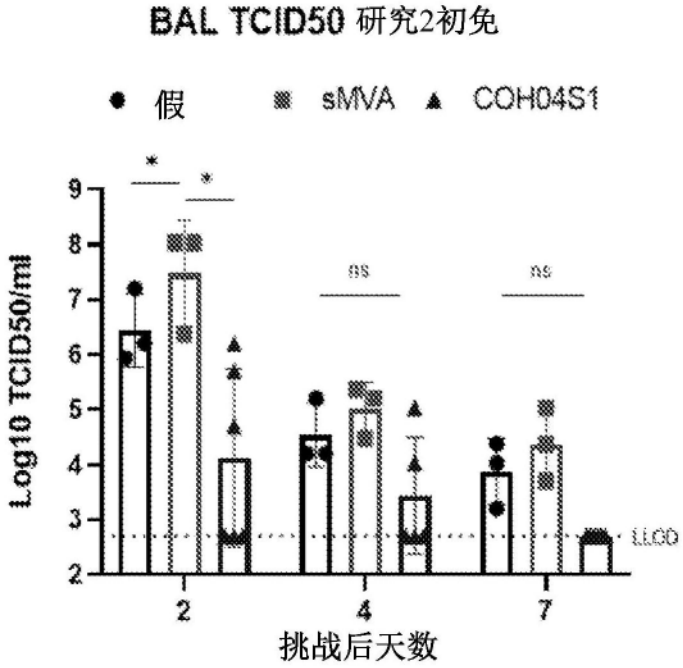

BAL TCID50 研究2初免
假
sMVA
COH04S1
Log10 TCID50/ml
9
8
7
6
5
4
3
2
*
*
ns
ns
LLOD
2
4
7
挑战后天数

图43

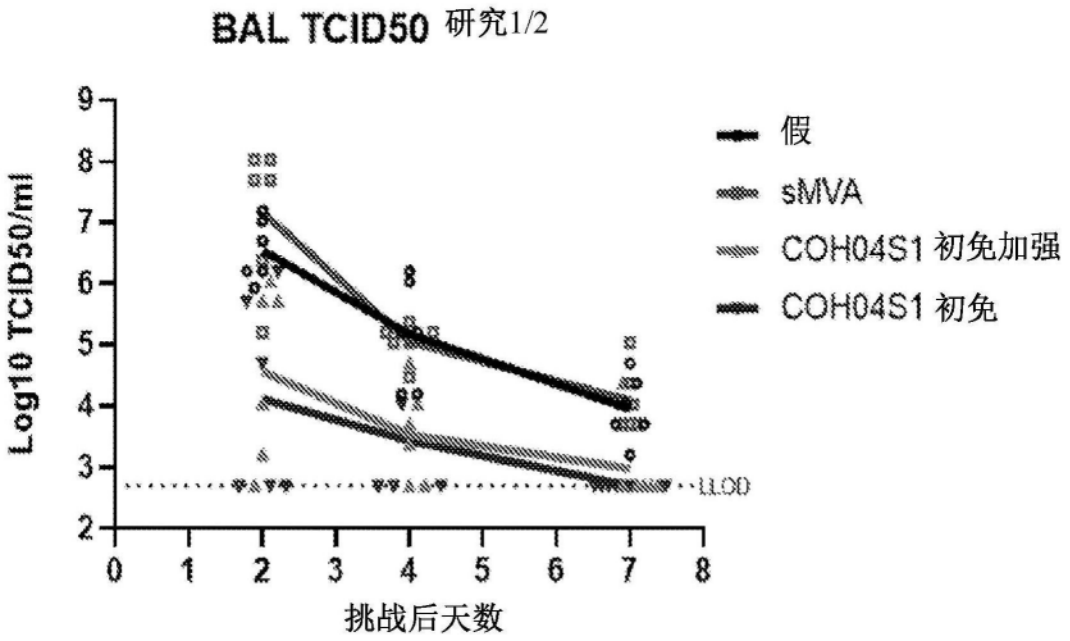

BAL TCID50 研究1/2
Log10 TCID50/ml
9
8
7
6
5
4
3
2
0
1
2
3
4
5
6
7
8
LLOD
挑战后天数
假
sMVA
COH04S1 初免加强
COH04S1 初免

图44

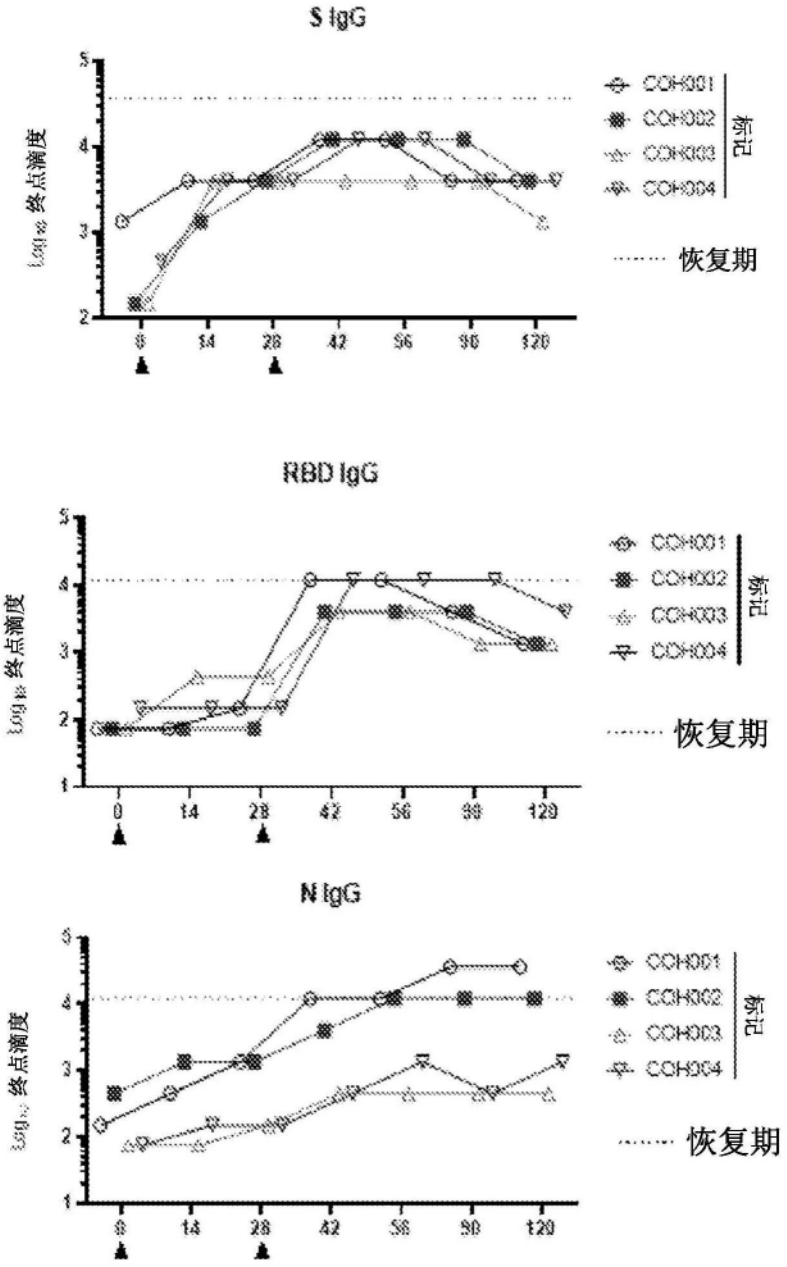

S IgG
Log10 终点滴度
COH001
COH002
COH003
COH004
感染
恢复期
RBD IgG
Log10 终点滴度
COH001
COH002
COH003
COH004
感染
恢复期
N IgG
Log10 终点滴度
COH001
COH002
COH003
COH004
感染
恢复期

图45A

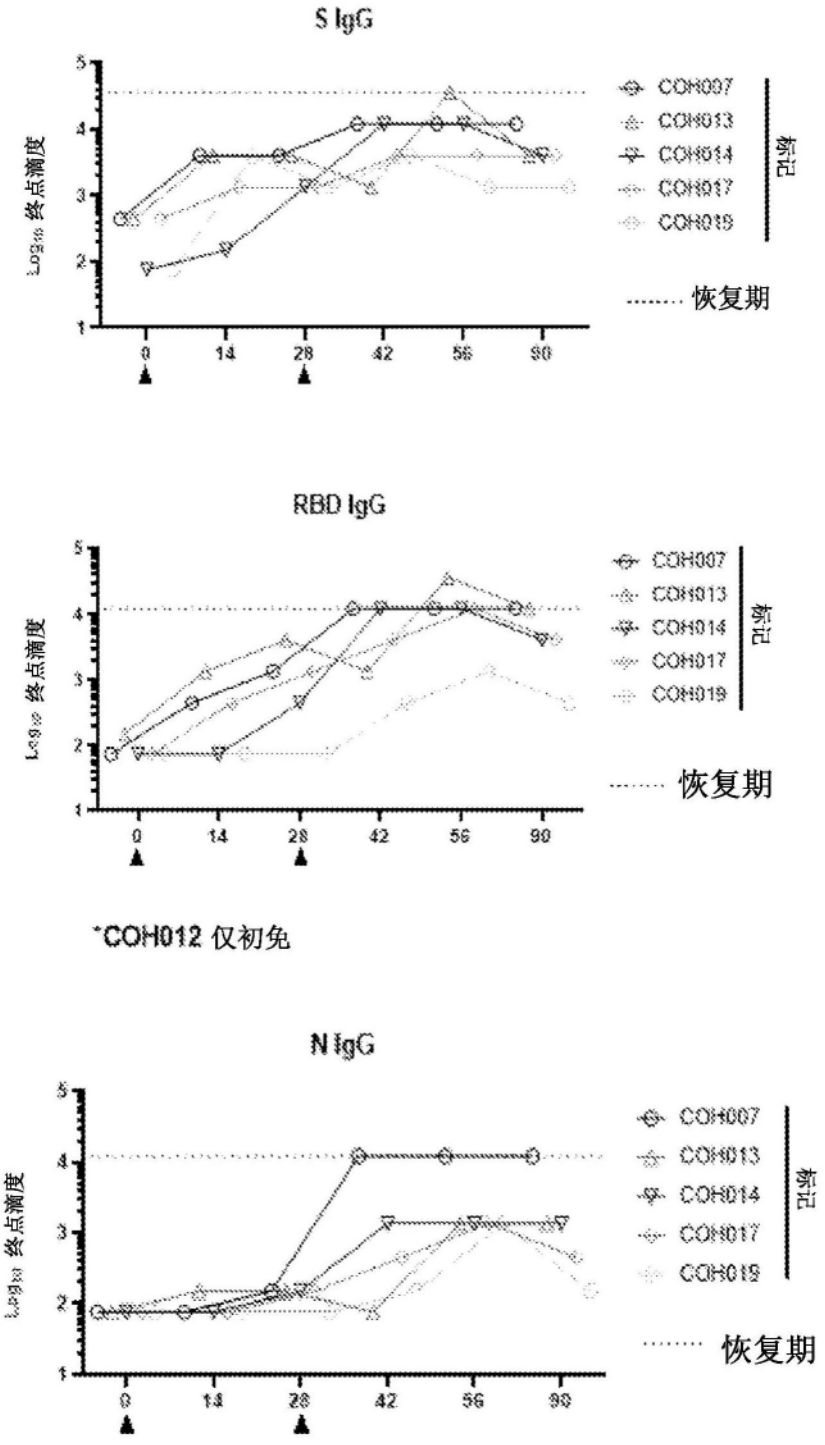

S IgG
Log10 终点滴度
COH007
COH013
COH014
COH017
COH019
给药
恢复期
RBD IgG
Log10 终点滴度
COH007
COH013
COH014
COH017
COH019
给药
恢复期
*COH012 仅初免
N IgG
Log10 终点滴度
COH007
COH013
COH014
COH017
COH019
给药
恢复期

图45B

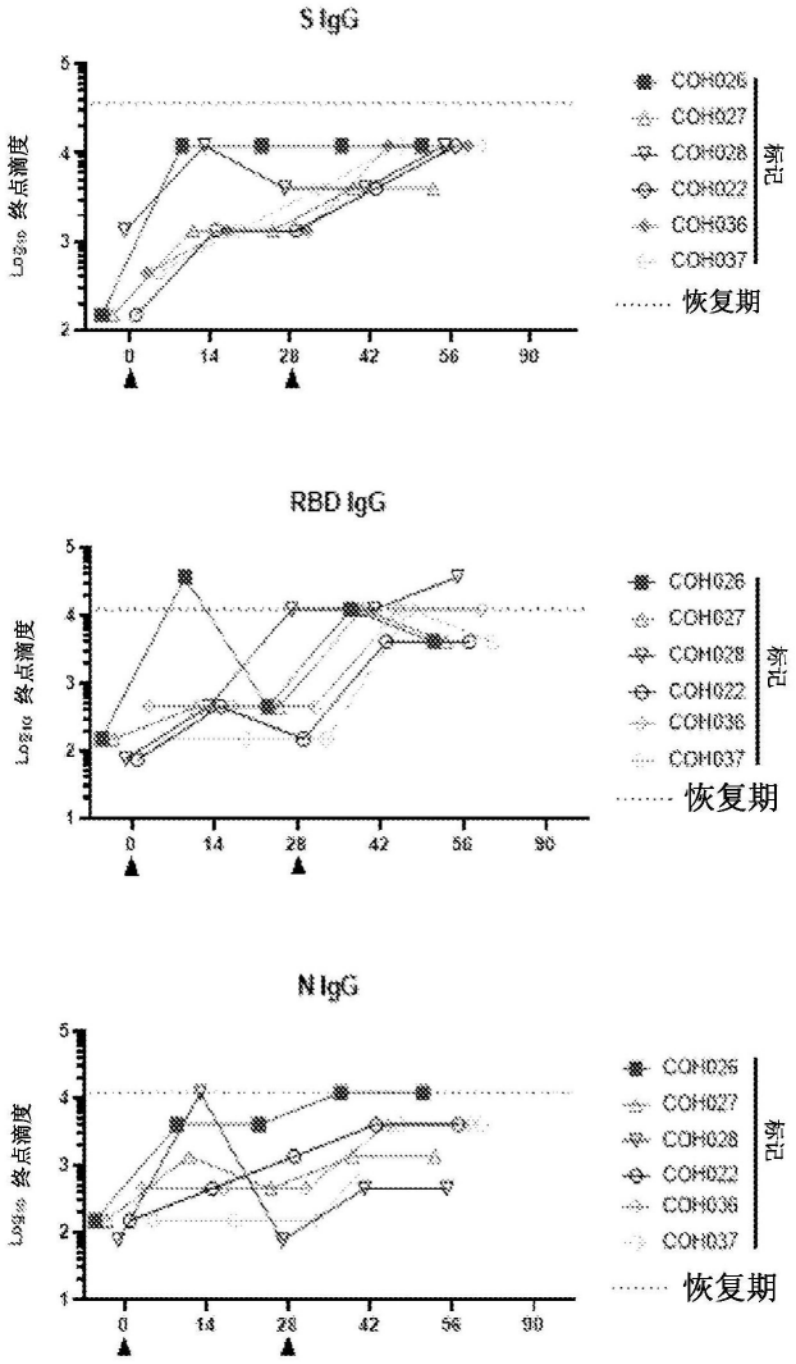

S IgG
Log10 终点滴度
0
14
28
42
56
90
COH026
COH027
COH028
COH022
COH036
COH037
感染
恢复期
RBD IgG
Log10 终点滴度
0
14
28
42
56
90
COH026
COH027
COH028
COH022
COH036
COH037
感染
恢复期
N IgG
Log10 终点滴度
0
14
28
42
56
90
COH026
COH027
COH028
COH022
COH036
COH037
感染
恢复期

图45C

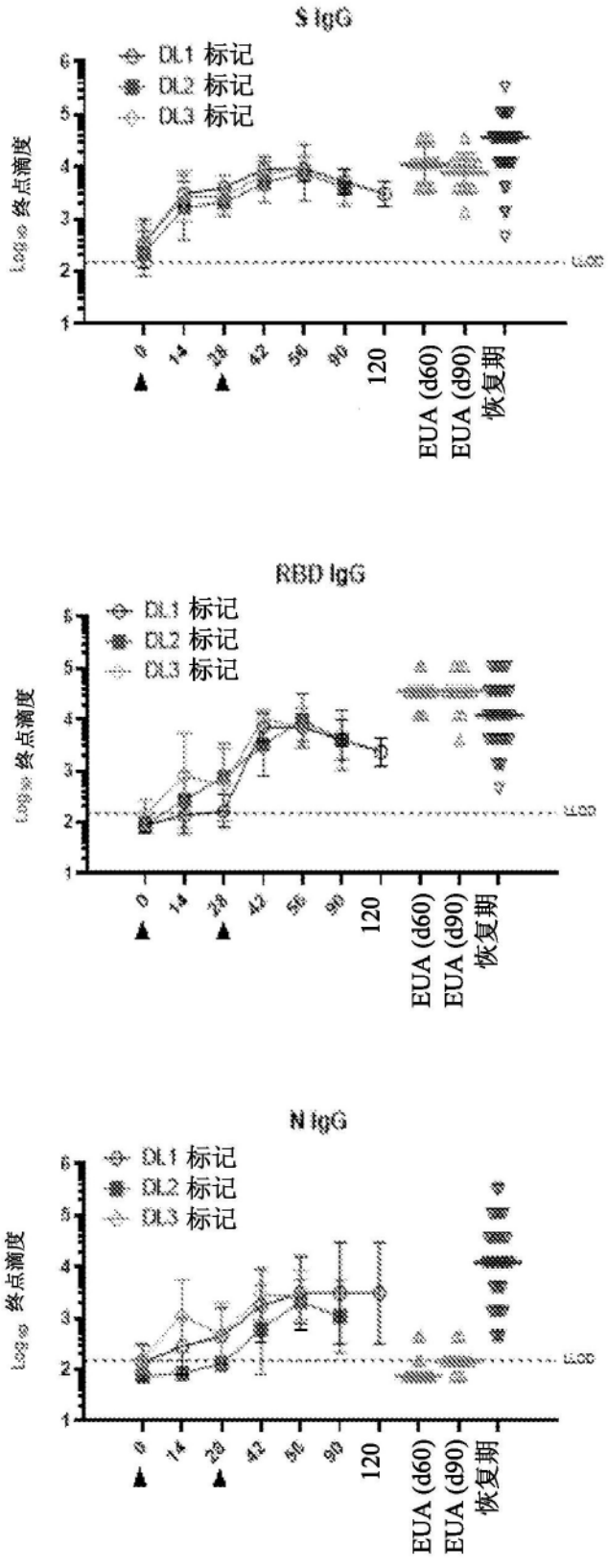

S IgG
DL1 标记
DL2 标记
DL3 标记
终点滴度
0
14
28
42
56
90
120
EUA (d60)
EUA (d90)
恢复期
RBD IgG
DL1 标记
DL2 标记
DL3 标记
终点滴度
0
14
28
42
56
90
120
EUA (d60)
EUA (d90)
恢复期
N IgG
DL1 标记
DL2 标记
DL3 标记
终点滴度
0
14
28
42
56
90
120
EUA (d60)
EUA (d90)
恢复期

图46

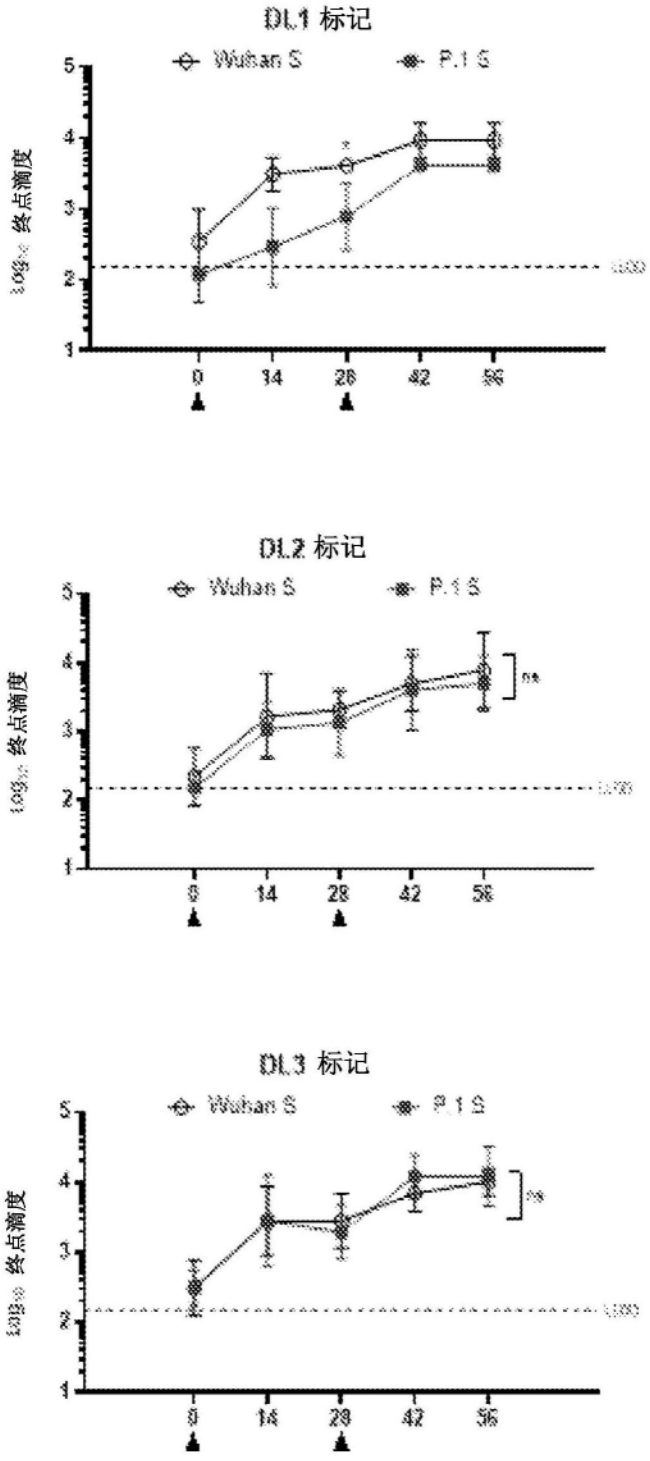

DL1 标记
Wuhan S
P.1 S
终点滴度
0
14
28
42
56
DL2 标记
Wuhan S
P.1 S
终点滴度
0
14
28
42
56
DL3 标记
Wuhan S
P.1 S
终点滴度
0
14
28
42
56

图47

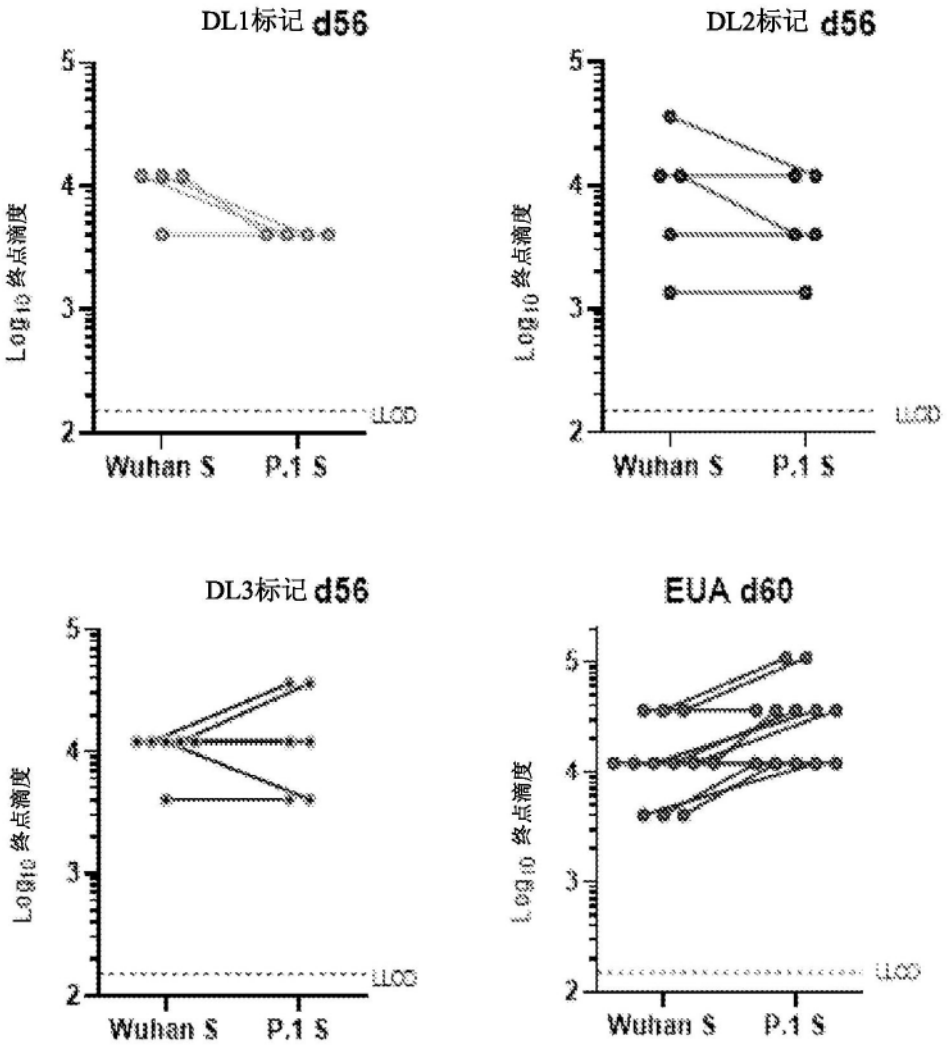

DL1标记 d56
DL2标记 d56
DL3标记 d56
EUA d60
Log10 终点滴度
LLOD
Wuhan S
P.1 S
2
3
4
5

图47(续)

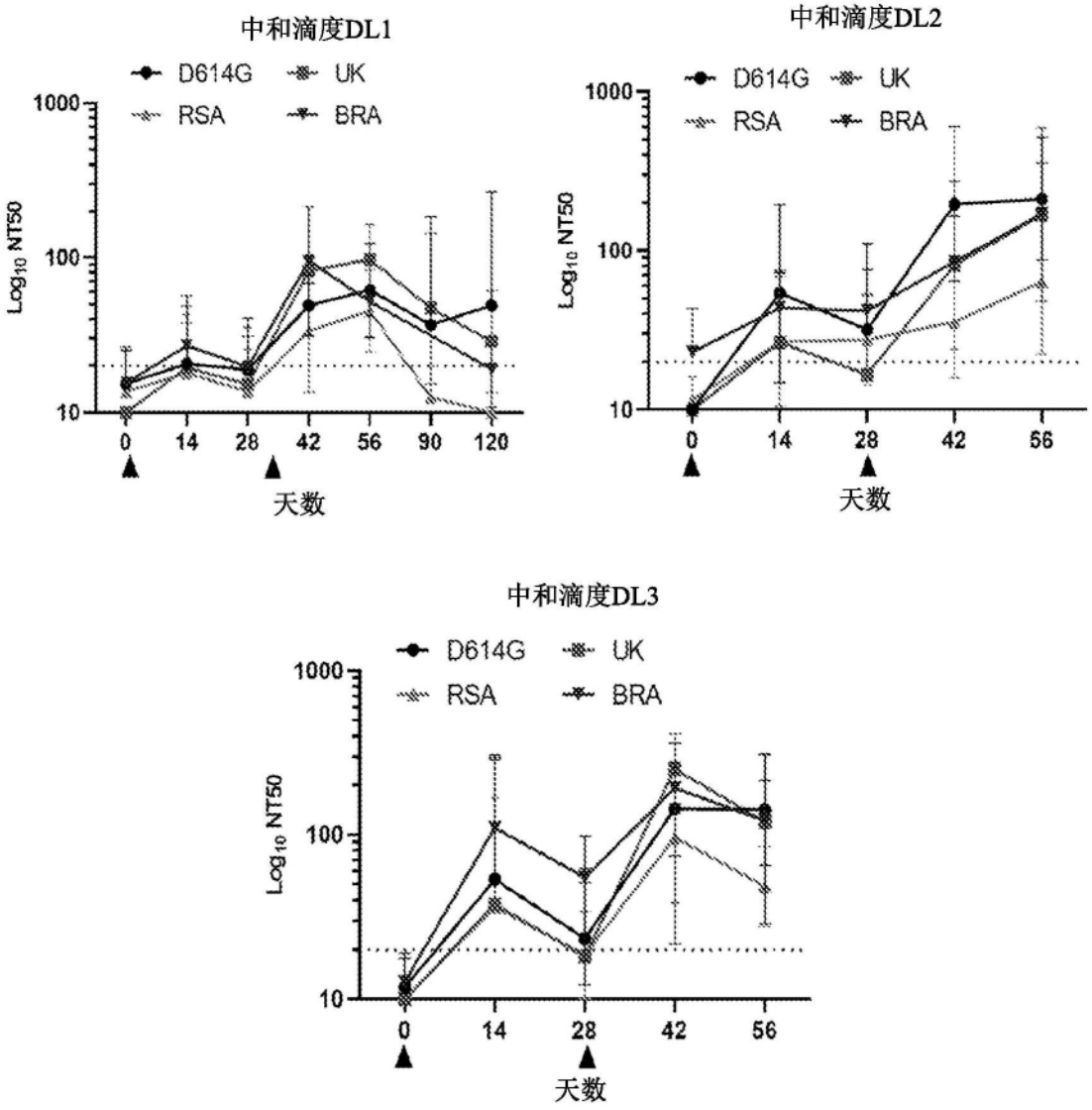

中和滴度DL1
D614G
UK
RSA
BRA
1000
100
10
Log10 NT50
0
14
28
42
56
90
120
天数
中和滴度DL2
D614G
UK
RSA
BRA
1000
100
10
Log10 NT50
0
14
28
42
56
天数
中和滴度DL3
D614G
UK
RSA
BRA
1000
100
10
Log10 NT50
0
14
28
42
56
天数

图48

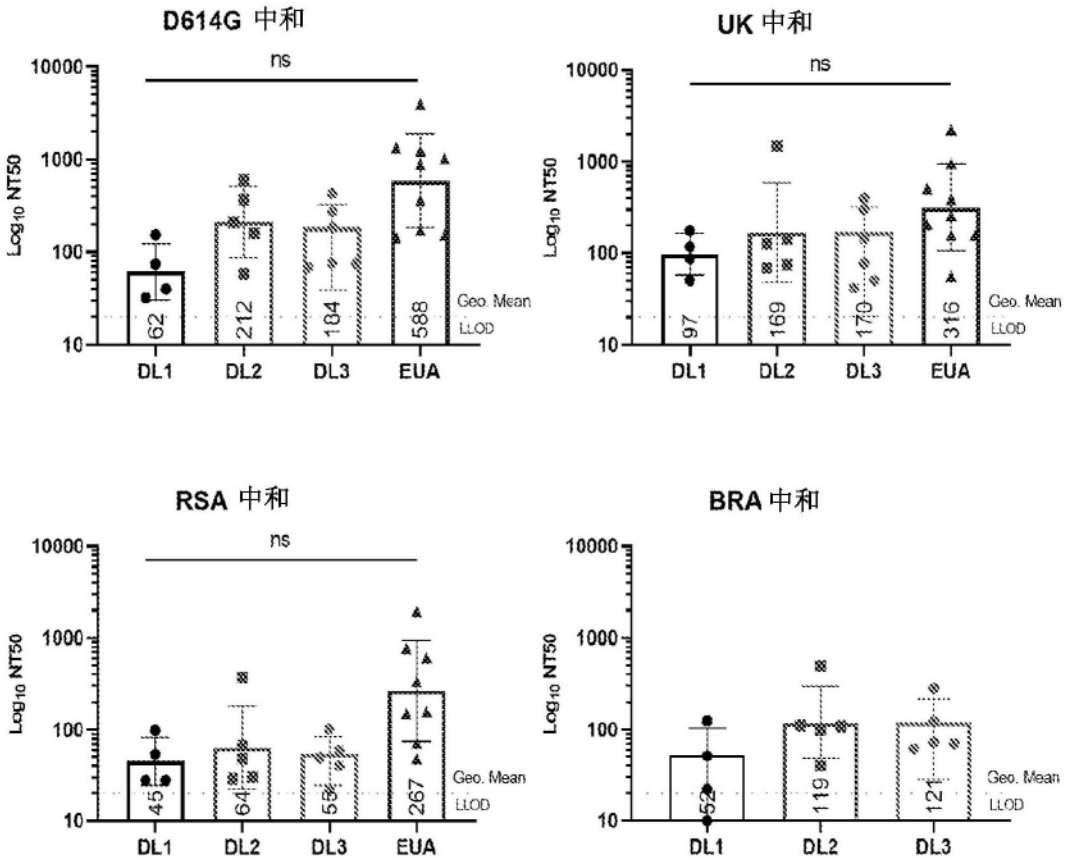
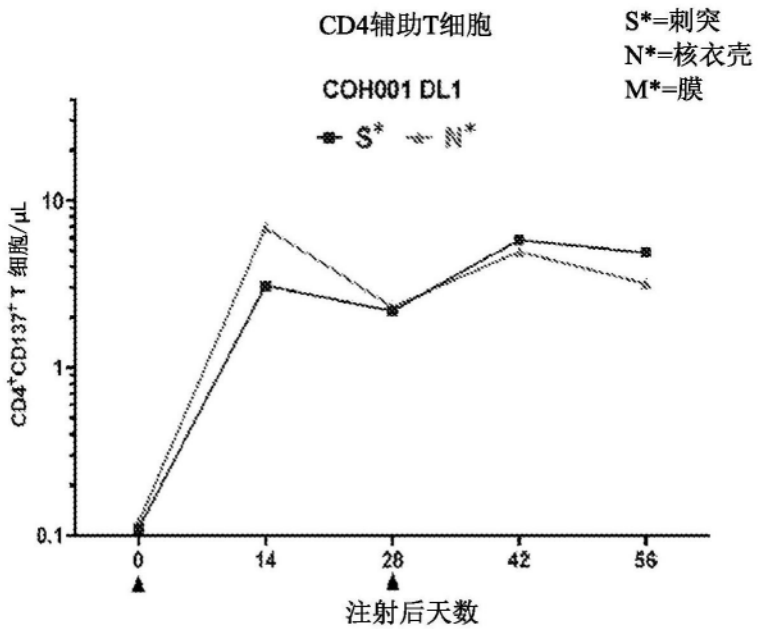
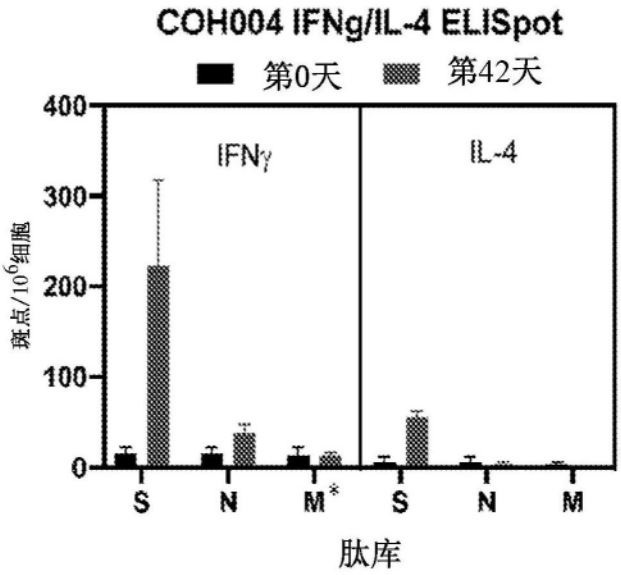

D614G 中和
ns
Log10 NT50
10000
1000
100
10
62
212
184
588
Geo. Mean
LLOD
DL1
DL2
DL3
EUA
UK 中和
ns
97
169
179
316
RSA 中和
ns
45
64
58
267
BRA 中和
52
119
121

图49



CD137 T细胞活化标志物



倾向Th1的反应

图50

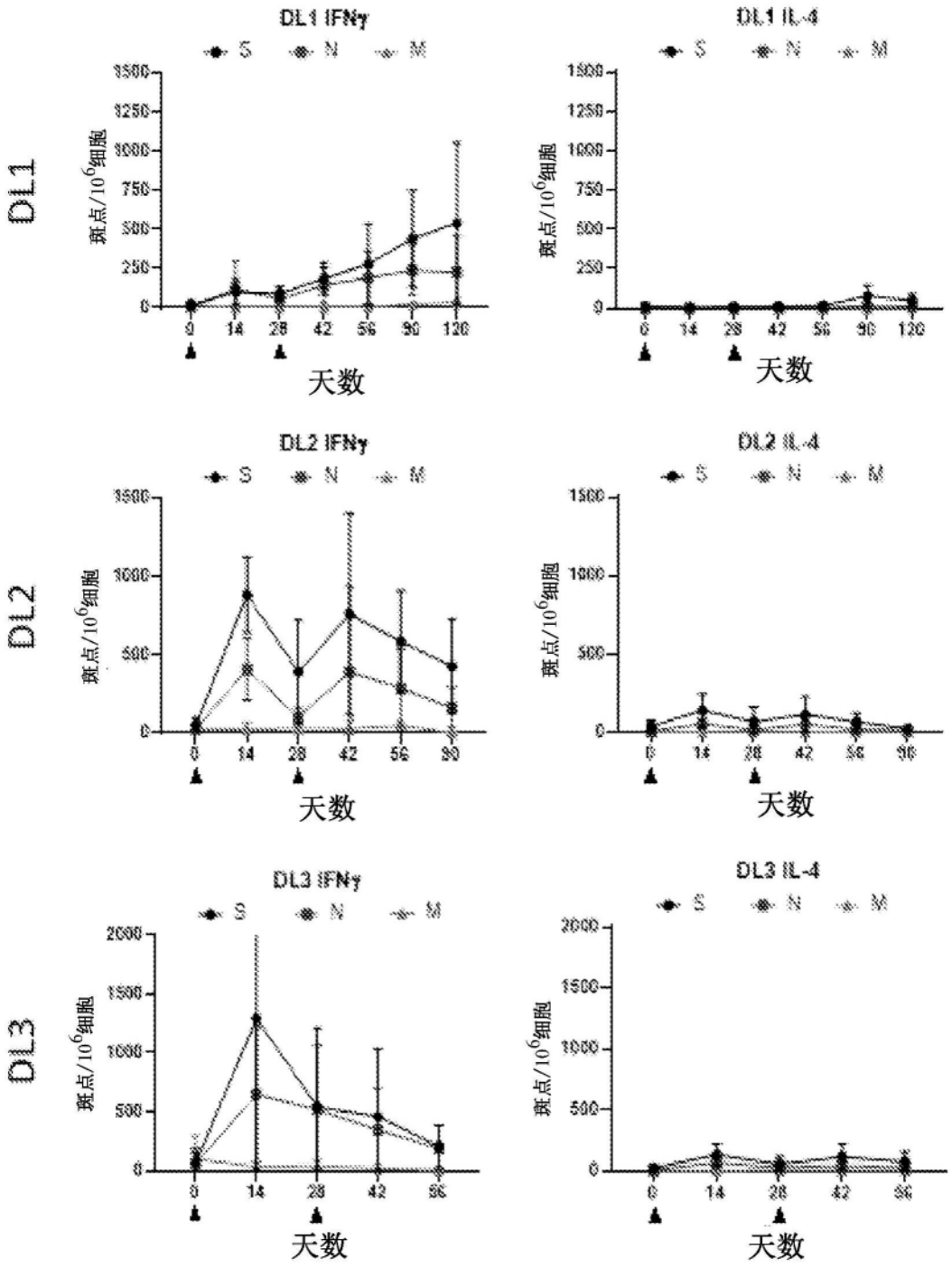

DL1
DL2
DL3
DL1 IFNγ
DL1 IL-4
DL2 IFNγ
DL2 IL-4
DL3 IFNγ
DL3 IL-4
S
N
M
斑点/10^6细胞
天数

图51

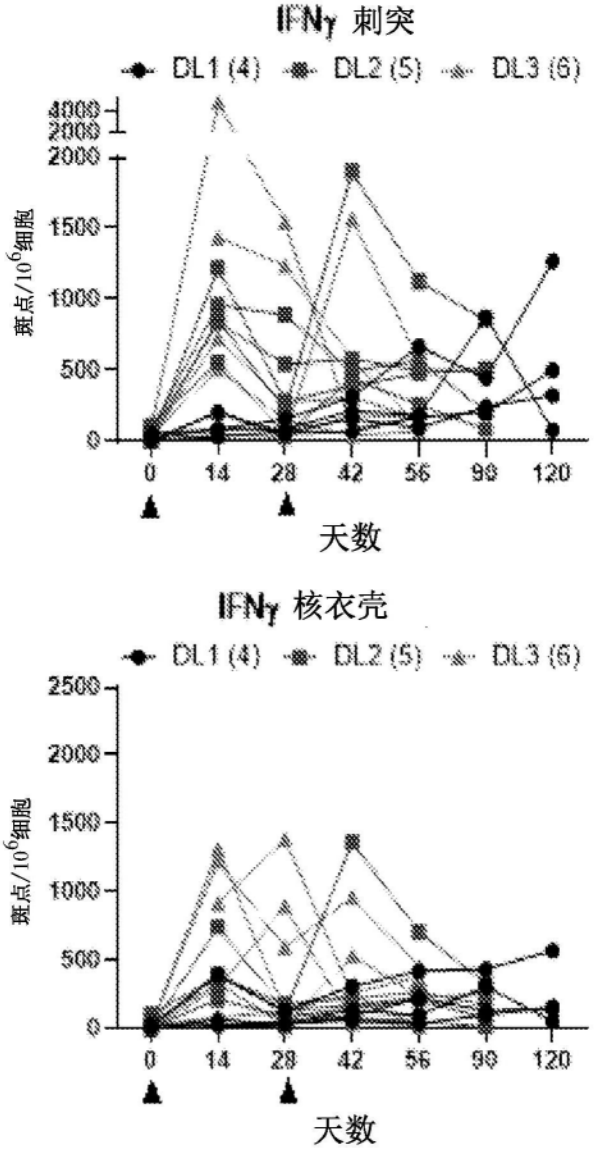

IFNγ 刺突
DL1 (4)
DL2 (5)
DL3 (6)
4000
2000
2000
1500
1000
500
0
斑点/10^6细胞
0
14
28
42
56
99
120
天数
IFNγ 核衣壳
DL1 (4)
DL2 (5)
DL3 (6)
2500
2000
1500
1000
500
0
斑点/10^6细胞
0
14
28
42
56
99
120
天数

图52

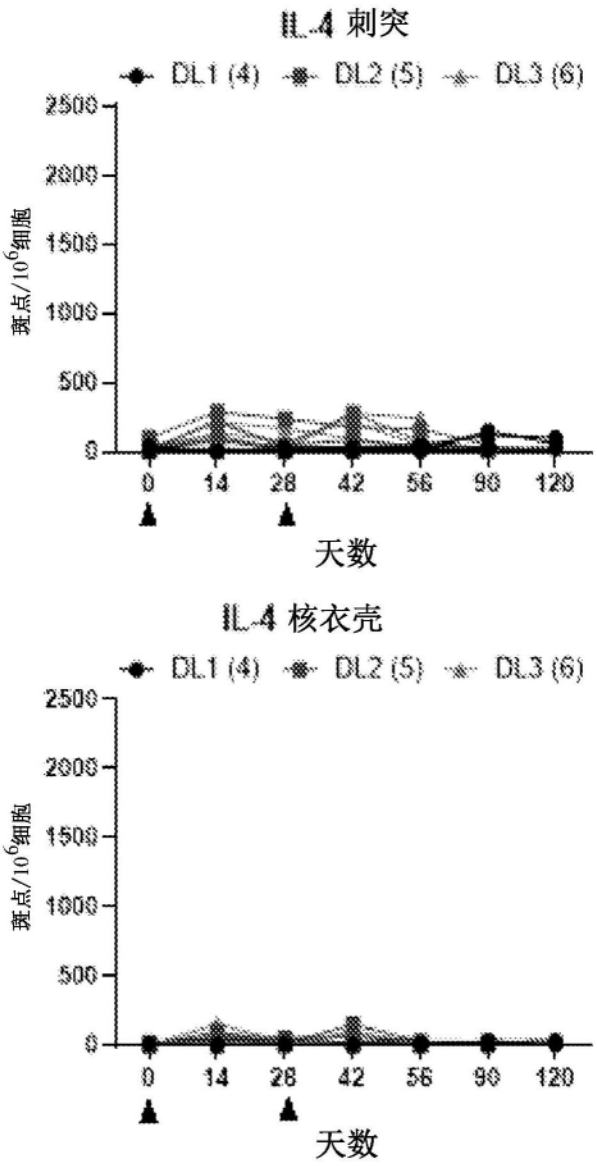

IL-4 刺突
DL1 (4)
DL2 (5)
DL3 (6)
2500
2000
1500
1000
500
0
斑点/10^6细胞
0
14
28
42
56
90
120
天数
IL-4 核衣壳
DL1 (4)
DL2 (5)
DL3 (6)
2500
2000
1500
1000
500
0
斑点/10^6细胞
0
14
28
42
56
90
120
天数

图52(续)

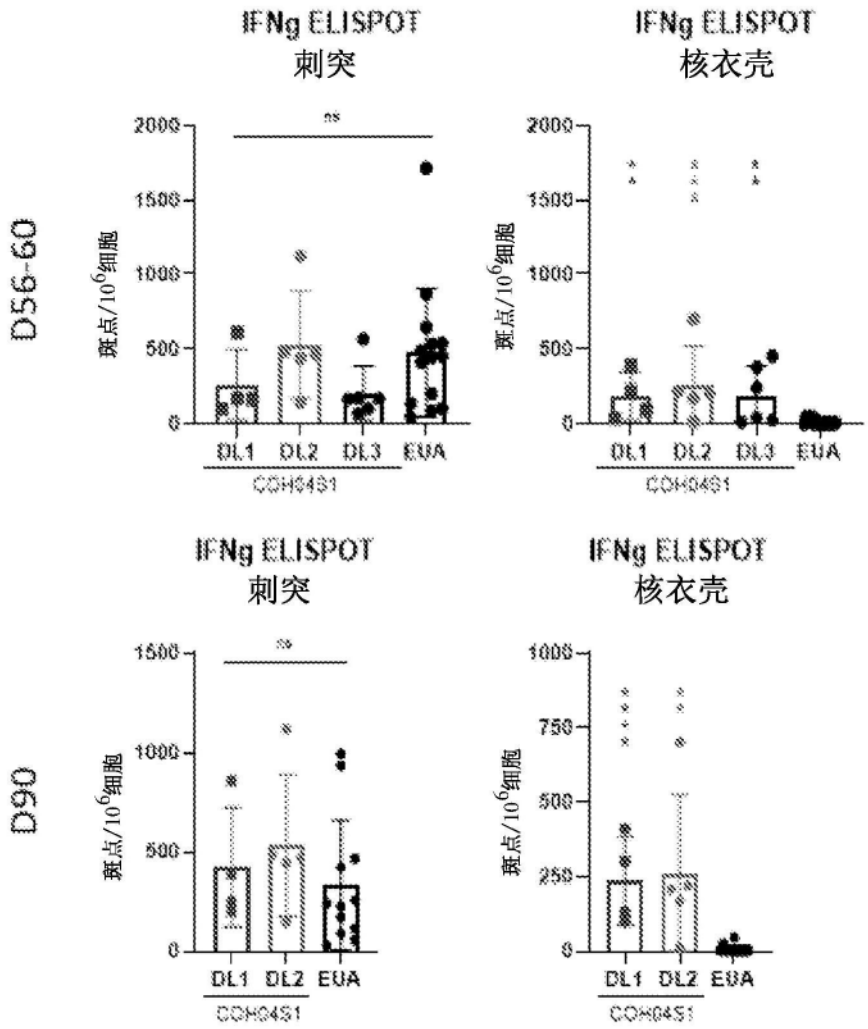

IFNg ELISPOT
刺突
IFNg ELISPOT
核衣壳
D56-60
D90
斑点/10^6细胞
DL1
DL2
DL3
EUA
COH04S1

图53

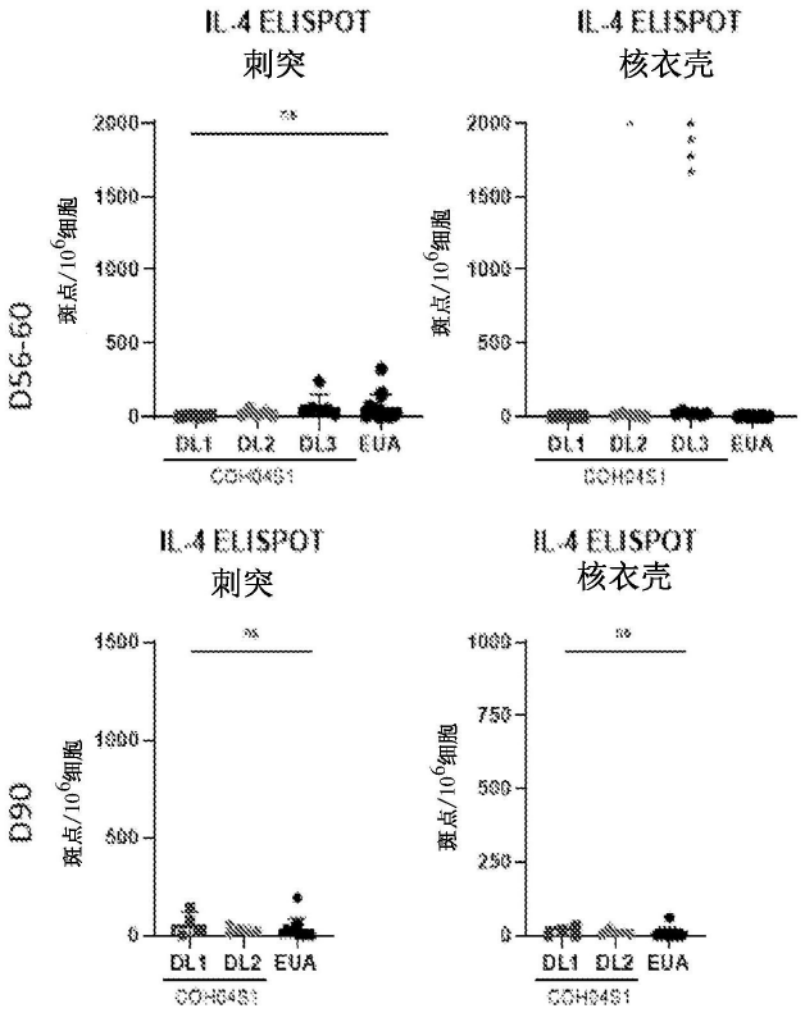

IL-4 ELISPOT
刺突
IL-4 ELISPOT
核衣壳
D56-60
D90
斑点/10^6细胞
DL1
DL2
DL3
EUA
COH04S1

图53(续)

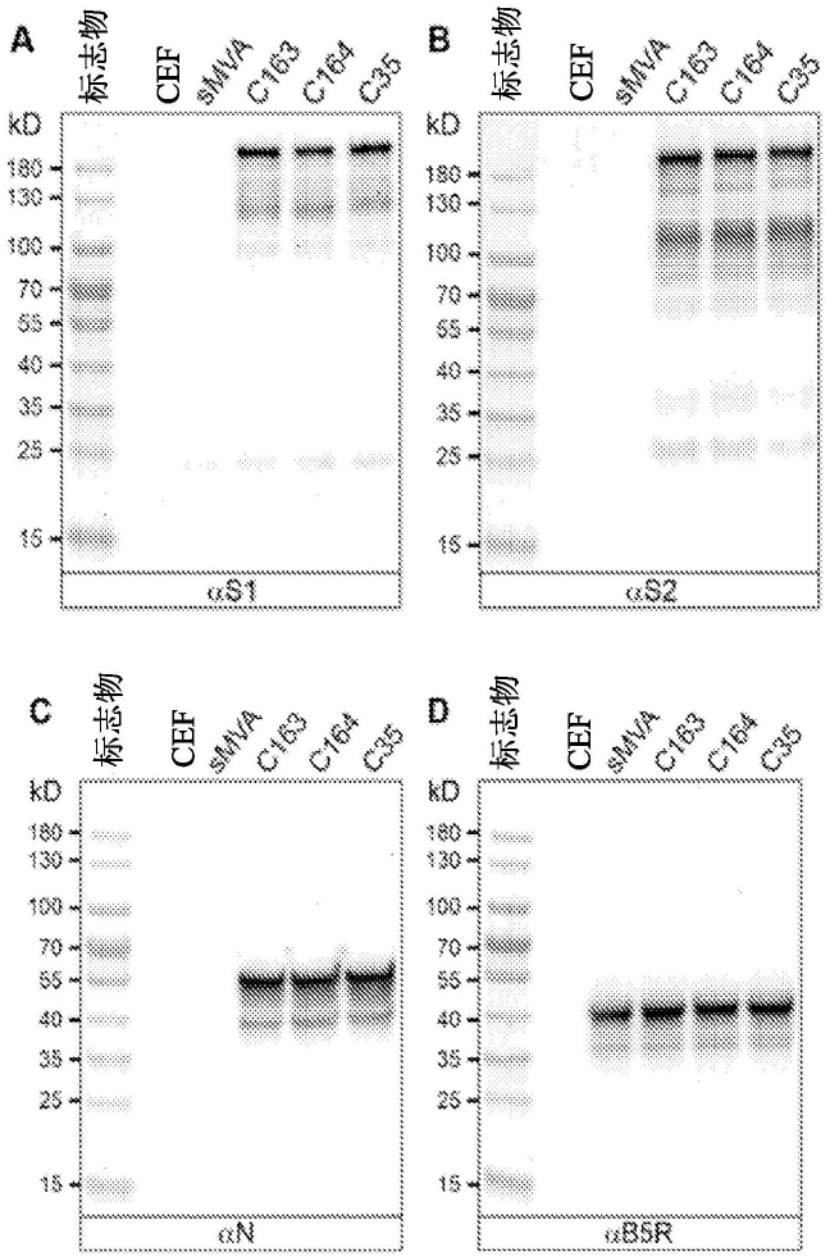

A
标志物
CEF
sMVA
C163
C164
C35
kD
180
130
100
70
55
40
35
25
15
αS1
B
标志物
CEF
sMVA
C163
C164
C35
kD
180
130
100
70
55
40
35
25
15
αS2
C
标志物
CEF
sMVA
C163
C164
C35
kD
180
130
100
70
55
40
35
25
15
αN
D
标志物
CEF
sMVA
C163
C164
C35
kD
180
130
100
70
55
40
35
25
15
αB5R

图54

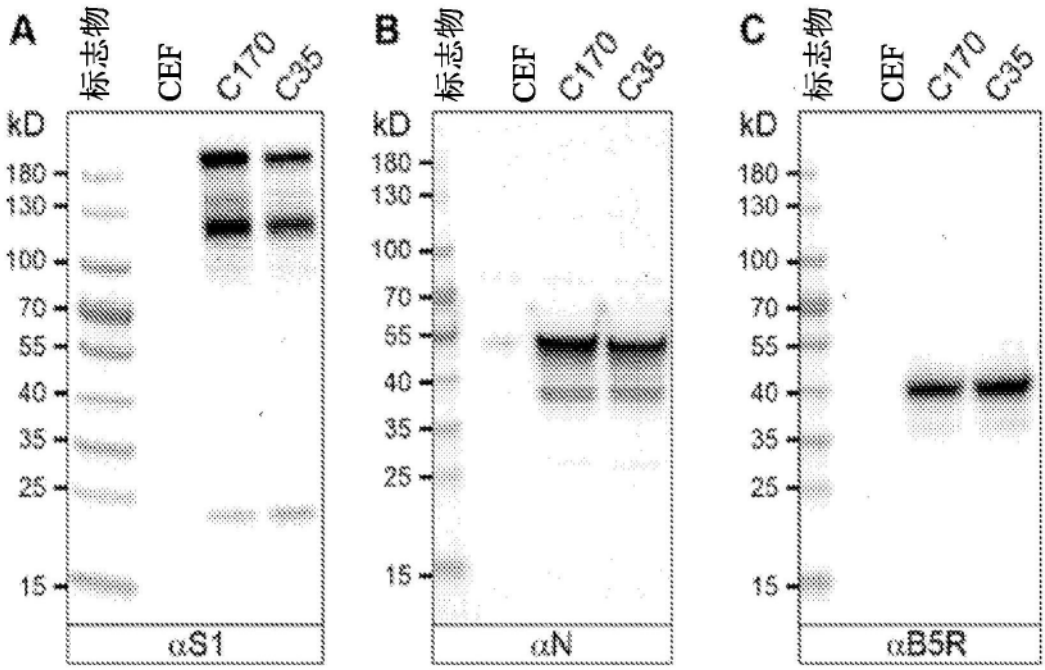

A
标志物
CEF
C170
C35
kD
180
130
100
70
55
40
35
25
15
αS1
B
标志物
CEF
C170
C35
kD
180
130
100
70
55
40
35
25
15
αN
C
标志物
CEF
C170
C35
kD
180
130
100
70
55
40
35
25
15
αB5R

图55

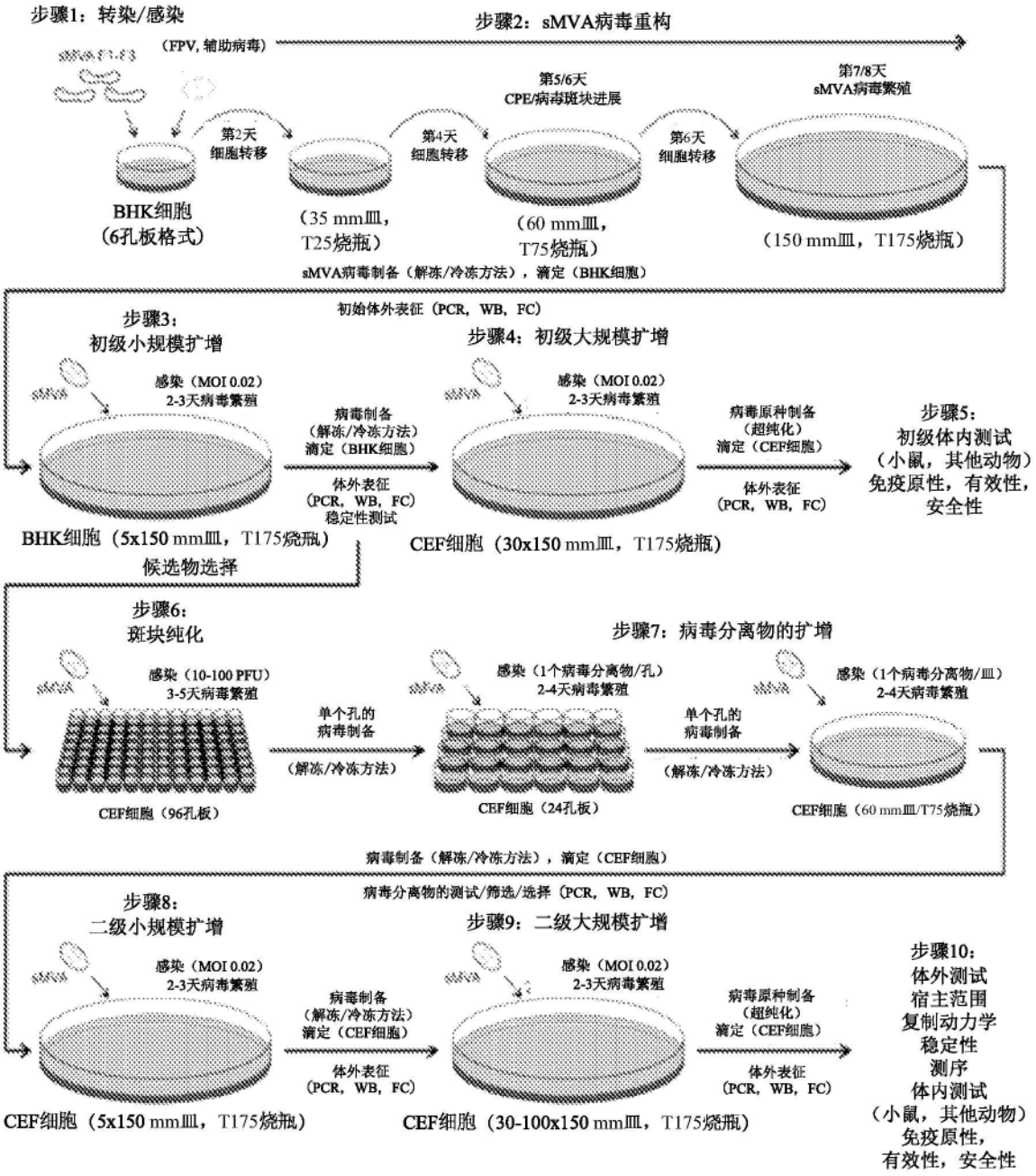

步骤1：转染/感染
步骤2：sMVA病毒重构
（FPV，辅助病毒）
第2天
细胞转移
第4天
细胞转移
第5/6天
CPE/病毒斑块进展
第6天
细胞转移
第7/8天
sMVA病毒繁殖
BHK细胞
（6孔板格式）
（35 mm皿，
T25烧瓶）
（60 mm皿，
T75烧瓶）
（150 mm皿，T175烧瓶）
sMVA病毒制备（解冻/冷冻方法），滴定（BHK细胞）
初始体外表征（PCR，WB，FC）
步骤3：
初级小规模扩增
步骤4：初级大规模扩增
感染（MOI 0.02）
2-3天病毒繁殖
病毒制备
（解冻/冷冻方法）
滴定（BHK细胞）
体外表征
（PCR，WB，FC）
稳定性测试
病毒原种制备
（超纯化）
滴定（CEF细胞）
步骤5：
初级体内测试
（小鼠，其他动物）
免疫原性，有效性，
安全性
BHK细胞（5x150 mm皿，T175烧瓶）
CEF细胞（30x150 mm皿，T175烧瓶）
候选物选择
步骤6：
斑块纯化
步骤7：病毒分离物的扩增
感染（10-100 PFU）
3-5天病毒繁殖
单个孔的
病毒制备
（解冻/冷冻方法）
感染（1个病毒分离物/孔）
2-4天病毒繁殖
感染（1个病毒分离物/皿）
2-4天病毒繁殖
CEF细胞（96孔板）
CEF细胞（24孔板）
CEF细胞（60 mm皿/T75烧瓶）
病毒制备（解冻/冷冻方法），滴定（CEF细胞）
病毒分离物的测试/筛选/选择（PCR，WB，FC）
步骤8：
二级小规模扩增
步骤9：二级大规模扩增
步骤10：
体外测试
宿主范围
复制动力学
稳定性
测序
体内测试
（小鼠，其他动物）
免疫原性，
有效性，安全性
CEF细胞（5x150 mm皿，T175烧瓶）
CEF细胞（30-100x150 mm皿，T175烧瓶）

图56

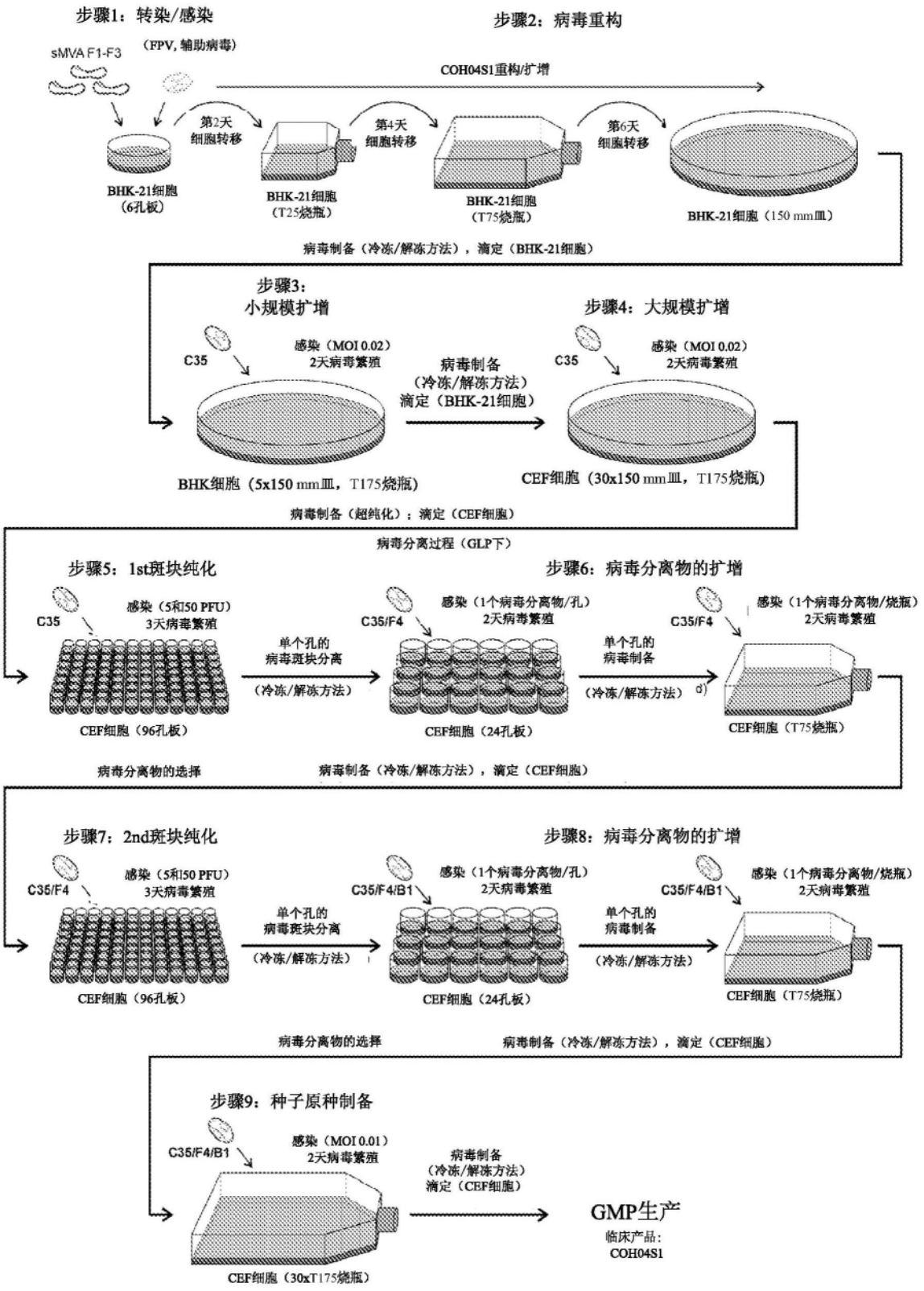

步骤1：转染/感染
步骤2：病毒重构
sMVA F1-F3
（FPV，辅助病毒）
COH04S1重构/扩增
第2天
细胞转移
第4天
细胞转移
第6天
细胞转移
BHK-21细胞
（6孔板）
BHK-21细胞
（T25烧瓶）
BHK-21细胞
（T75烧瓶）
BHK-21细胞（150 mm皿）
病毒制备（冷冻/解冻方法），滴定（BHK-21细胞）
步骤3：
小规模扩增
步骤4：大规模扩增
C35
感染（MOI 0.02）
2天病毒繁殖
病毒制备
（冷冻/解冻方法）
滴定（BHK-21细胞）
C35
感染（MOI 0.02）
2天病毒繁殖
BHK细胞（5x150 mm皿，T175烧瓶）
CEF细胞（30x150 mm皿，T175烧瓶）
病毒制备（超纯化）；滴定（CEF细胞）
病毒分离过程（GLP下）
步骤5：1st斑块纯化
步骤6：病毒分离物的扩增
C35
感染（5和50 PFU）
3天病毒繁殖
单个孔的
病毒斑块分离
（冷冻/解冻方法）
C35/F4
感染（1个病毒分离物/孔）
2天病毒繁殖
单个孔的
病毒制备
（冷冻/解冻方法）
C35/F4
感染（1个病毒分离物/烧瓶）
2天病毒繁殖
CEF细胞（96孔板）
CEF细胞（24孔板）
CEF细胞（T75烧瓶）
病毒分离物的选择
病毒制备（冷冻/解冻方法），滴定（CEF细胞）
步骤7：2nd斑块纯化
步骤8：病毒分离物的扩增
C35/F4
感染（5和50 PFU）
3天病毒繁殖
单个孔的
病毒斑块分离
（冷冻/解冻方法）
C35/F4/B1
感染（1个病毒分离物/孔）
2天病毒繁殖
单个孔的
病毒制备
（冷冻/解冻方法）
C35/F4/B1
感染（1个病毒分离物/烧瓶）
2天病毒繁殖
CEF细胞（96孔板）
CEF细胞（24孔板）
CEF细胞（T75烧瓶）
病毒分离物的选择
病毒制备（冷冻/解冻方法），滴定（CEF细胞）
步骤9：种子原种制备
C35/F4/B1
感染（MOI 0.01）
2天病毒繁殖
病毒制备
（冷冻/解冻方法）
滴定（CEF细胞）
GMP生产
临床产品：
COH04S1
CEF细胞（30xT175烧瓶）

图57

ttttatgagaccatcaaagagagaaagagaataaaaatatttttatgagaccatcaaagagagaaagagaataaaaatattttatgagaccat
caaagagagaaagagaataaaaatattttttatgagaccatcaaagagagaaagagaataaaaatattttatgagaccatcaaagagagaaa
gagaataaaaatattttttatgagaccatcaaagagagaaagagaataaaaatattttgtatgagaccatcagaaagaggtttaatatttttgtg
ataccctgaaaggaaataggaatagtgtcataatcgtatcacactattgagacagaaaaagaagaagtcgcgagaggtaacttttgttttgca
aaccggaatatagtgtccggtacacttttttaattcgtggtgtgcctgaatcgttcgattaaccctactcatccaatttcagatgaatagagttatc
gattcagacacacgctttgagttttgttgaatcgatgagtgaagtatcatcggttgcaccttcagatgccgatccgtcgacatacttgacctcaa
gttcagatgattccttgcacatgtctccgatacgaacgctaaactctagattcttgacacattttgtatcgacgatcgttgaaccgatgatatcttc
gtaactcactttcttatgagagatgttagacccgagtactggatgggtcttgatgtcgctgtctttctcttcttcgctacatctgatgtcgatagaca
cctcacagtctttccatcagcggattctgagatggatttaatctgaggacatttggtgaatccaaagttcattctcagacctccaccgatgatgg
agtaataagtggtaggaggatctacatcctcgactgattccacctcgggatctggatctgactcggactctgtaatttccgttacggattggca
aatcttatcatcggtcggtgtttggtcttgctttgtgactttgataataacatcgattcccatatgatgtttgttttcttcttccgtacacgatgaggat
gattgctgaagactggcaggcacatgcatgccagtacgatatattgtttcatgattgctattgattgagtactgttctttatgattctacttccttacc
gtgcaataaattagaatatattttctacttttacgagaaattaattattgtatttatgggtgaaaaacttactataaaaagcgggtgggtttggaatta
gtgatcagtttatgtatatcgcaactaccgggcatatggctacattacccacatgataagagattgtatcagtttcgtagtcttgagtattggtatt
actatatagtatatagatgtcgacgctagagttactgtctccgaatgcggcatgatagtatcattctttgctttcgttaactgtttggaggaagaat
ctttgttattgcatttaatctcgaaattcagagtgcacacctttctcctgtaaagaaacctgaagtcgctaccttattaagaagacgggatcgcag
tctttatgattcatagtaatagttagttccgacgttgagatggattcgctgagaccggtagtggtcgtccgagtacacgatgtgtcgttaactgga
tacaggttaatttccacatcgatatagttaaaggtatttctgggtacgggttcgcatttatctgcggaagagacggtgtgagaatatgttccgag
accacacggagaacagatgacgtctccggatactccgtatcctattccacattttgtttgggaaacacatgccttgcatccatgatcgggaga
gcattcacagattctattgtgagtcgtgttacacgatcgcgtcgacattgttgacagaaacgtgaccttcattcttaccgtcgtccataaatacgtt
aggtatgtaccacatactgtcgcgaacgatgcgtccatctcataatgatttacttttcataattaaagatgtgaaagaaaaccgaacaatatattt
ttttagtaatgtttatgcgagacatataaaataaactccgtgtttatgatgccggtaaatgtttttatcatcttggacggaatcgattttgtaatatgcc
atggaaacaggacattatcactccatgataaattatttaatggagtcgatcctctcattgttctttgcgtatctcaatctgtggcgtttgcttcgttta
aataatatatcaaacatggagacgcctgatatgtaggcattcttcattctattaatgtctgctctatagcgctttagttccttatgacgaccggcga
tatcatacttactttagaaggaaaatcatcatctaggattaaggcgtatctgatacaggcgaataatggttcaggatatagatagcgtatatctct
attaaatgcgtcaatcatagtctctagagtgggatggtaactcagtaataaatcaactagcttctctttggtaactgcttttctggatggccgtatt
gattatcgagcgtgacactcgctccatattccaataaccgctttgcaaattgtatattattgacatcgaccgcgtaatatagtagagttatcgatc
atatctatatcatccatgtacttgcttagtatatcaaatacatcttcataacagtgatacccgcaattattaaatctcgataatatcagaccgtacata
catagacggccattgttagatatgtgatttacagccgcgtgtccatattttccacgataaaccttacgacgtttacatcgacgagattattattaac
aaagttgttgtccgtcgtcttatccaacatgcattgaatgataggtatacttaccatatcgccgtaatgtaagtagtttatcagtatggcttgtacga
tggattcatcctgttgtctaaatctctttagaatgttatcgatgatgtagtggttatattctctggaatcgtacgaagtaatactacgcattacgtcga
caagagtatgacgtctctcaataagaagattaacgatttccatgtctacattatatggggttactctaaatcgcttgtttagataatacgcctctaat
atagggctgacgtcgtatactctacacgtgtccacatcctttattaataatctctatatctatggttgagcaagaccagtagtattggatggaaac
attgttatcgatcaaacatttaattacatccttggatagagattctctatgagacgatatatagtaatgaagagagttcttacacatatcactgttgt
acatacaggtacgaaatacgtaaccggtgctgtaacattctgatttaagaagccatagcaatacttctggtctcggattaggcgtcgttacgtat
atatccaccaatccgagaccattgattgcataattcgtattcttggacggacgtatccgtttatccacaattaggtattttagcagacgtaagtcg
aaatcatttatattcgacttgagttcgttagaggaattcgaatagctggatatcagtagatgcacaatctgagattttacgtatctatgcttactgta
tgctcctagcggagttaatccttcgttgtttctacaaagtctctcgactccgcgagagagtaacagtcgaacaatcttaatgtctgtatcgcattta
ttggagacgtaacaatgtagcgcattgtttcctcgtctatctatatgttttgataagttgtgacacgtttcaatttctagttttatttttttgtacgtcaca
tcttcatccagtagacgacatagaatacatgtgcaatccatagctattctggtgctaattattcctcataagatgataaaaagtgtagtgagaga
gcatgaaggagatttagtatttagcagtgcggatatgatccaagagggtgagatagtcgttctcgttcagaatctttcgcagcataagtagtat
gtcgatatacttatcgttgaagactcttccagagacgatagctgattgagtacaaagtccaatgattgcacgaagttcttcggcggttttcatgg
agtcatttctgatgaaacatttaatgatctaaatttcagtttatgtttgtaccccgtattcatacttaacaaattggtattacataccattaataatgcaa
gcataaaaaaatcgttagtagatgtttctaaatataggttccgtaagcaaagaatataagaatgaagcggtaatgataaaatcaatcgttatctaa
aatgatcatactcatttatttattctattatattaacacatacatttttaacagcaacacattcaatattgtattgttatttttatattatttacacaattaac

图58

aatatattattagtttatattactgaattaataatataaaattcccaatcttgtcataaacacacactgagaaacagcataaacacaaaatccatca
aaaatgttgataaattatctgatgttgttgttcgctgctatgataatcagatcattcgccgatagtggtaacgctatcgaaacgacatcgccagaa
attacaaacgctacaacagatattccagctatcagattatgcggtccagagggagatggatattgtttacacggtgactgtatccacgctagag
atatcgacggtatgtattgtagatgctctcatggttatacaggcattagatgtcagcatgtagtattagtagactatcaacgttcagaaaaaccaa
acactacaacgtcatatatcccatctcccggtattatgcttgtattagtaggcattattattattacgtgttgtctattatctgtttataggttcactcga
cgaactaaactacctatacaagatatggttgtgccataatttttataaatttttttttatgagtatttttacaaaaatgtataaagtgtatgtcttatgtata
tttataaaaatgctaaatatgcgatgtatctatgttatttgtatttatctaaacaatacctctacctctagatattatacaaaaatttttttatttcggcatat
taaagtaaaatctagttaccttgaaaatgaatacagtgggtggttccgtatcaccagtaagaacataatagtcgaatacagtatccgattgagat
tttgcatacaatactagtctagaaagaaatttgtaatcatcttctgtgacgggagtccatatatctgtatcatcgtcccatgctatattcctgttatca
tcattagttaatgaaaataactctcgtgcttcagaaaagtcaaatattgtatccatacatacatctccaaaactatcgcttatacgtttatctttaacg
atacctatacctagatggttatttactaacagacattttccagatctattgactataactcctatagtttccacatcaaccaagtaatgatcatctatt
gttatataacaataacataactcttttccgttttatcagtatgtatatctatatcaacgtcgtcgttgtagtgaatagtagtcattgatctattatatga
aacggatatgtctagaacggcaattgttttacgtccagttaacactttcgttgatttaaagtctagagtctttgcaaacataatatccttatccgact
ttatatttcctgtagggtggtataatttttattttgcctccacatatcggtgtttccaaatatattactagacaatattccatatagttattagttaagggt
acccaattagaacacgtacgcttattatcatcatttggatcgtatttcataaaagttattgtactatcgatgtcaacacattctacatttttttaatcgtct
atatagtatttttctgatattttctataatatcagaattgtcttccatcggaagttgtatactatcggaatcagttacatgtttaaataattctctgatgtc
attccttatacaatcaaattcattattaaacagtttaatagtctgtagaccttatcgtcgtaaatatccattgtcttattagttacgcttatttttatgtgtt
tttacgttgctttattatattttataagaatgattgtttgacgaatcacgagaactattaagacacattattaggtatatattataaaaaagtttttgatta
cgatgttataagaggaaagaggacacattaacatcatacatcaattaactacattcttataacatcgtaatcaaaagaattgcaattttgatgtata
acaactgtcaatgggttatggaattgtatattacatattatacggtatgttggtaacgacaaataccgatcggtaattgtctgccggtgtaataga
attatatatatctatctattacaccggccttgtatacataataataagttgtggtagtatgatctccatatttataatttaggactttgtattcagttttttt
ggaatcataaaaaataaaaaaaagttttactaatttaaaattatttacatttttttcactgtttagtcgcggatatggaattcgatcctgccaaaatca
atacatcatctatagatcatgtaacaatattacaatacatagatgaaccaaatgatataagactaacagtatgcattatcacaaaaataaatccac
atttggctaatcaatttcgggcttggaaaaaacgtatcgccggaagggactatatgactaacttatctagagatacaggaatacaacaatcaaa
acttactgaaactgtcaaaaaaatagaaacatatatggtctatatatacactacaatttagttattaattggataaccgatgtgattatcaatcaata
ttaagaaggttggtaaattggtacatagctaataatacctatacacccaataatacaacaaccatttctgagttggatatcatcaaaatactggat
aaatacgaggacgtgtatagagtaagtaaagaaaaagaatgtgaaatttgctatgaagttgtttactcaaaacgatagatactttggtttattgg
attcgtgtaatcatatattttgcataacatgcatcaatatatggcatagaacacgaagagaaaccggtgcgtcggataattgtcctatatgtcgta
cccgttttagaaacataacaatgagcaagttaactaataaataaaagtttaatttgttgacgacgtatgtcgttatttttctcgtataaaagattaa
tttgattctaatataatctttagtattggataaatatcaattcaaattaattccattagattatatcataaataaaaatagtagcacgcactacttcagc
caaatattctttttgaaacgccatctatcgtagtgaggacacaagtgaacctataatgagcaaatttattagtatcggttacatgaaggactttac
gtagagtggtgattccactatctgtggtacgaacggtttcatcttctttgatgccatcacccagatgttctataaacttggtatcctttgccaacca
atacatatagctaaactcaggcatatgttccacacatcctgaacaatgaaattctccagaagatgttacaatgtctagatttggacatttggtttca
accgcgttaacatatgagtgaacacacccatacatgaaagcgatgagaaataggattttcatcttgccaaaatatcactagaaaaaatttattta
tcaatttaaaggtataaaaaatacttattgttgctcgaatattttgtatttgatggtatacggaagattagaaatgtaggtattatcatcaactgattc
tatggttttatgtattctatcatgtttcactattgcgttggaaataatatcatatgcttccacatatattttatttgttttaactcataatactcacgtaatt
ctggattattgacatatctatgaataatttagctccatgatcagtaaatattaatgagaacatagtattaccacctaccattatttttttcatctcattc
aattcttaattgcaaagatctatataatcattatagcgttgacttatggactctggaatcttagacgatgtacagtcatctataatcatggcatattta
atacattgttttatagcatagtcgttatctacgatgttagatatttctctcaatgaatcaatcacacaatctaatgtaggtttatgacataatagcatttt
cagcagttcaatgtttttagattcgttgatggcaatggctatacatgtatatccgttatttgatctaatgttgacatctgaaccggattctagcagta
aagatactagagattgtttattatatctaacagccttgtgaagaagtgtttctcctcgtttgtcaatcatgttaatgtctttaagataaggtaggcaa
atgtttatagtactaagaattgggcaagcataagacatgtcacaaagacccttttttgtatgtataagtgtaaaaattataacattcatagttggattt
acataggtgtccaatcgggatctctccatcatcgagataattgatggcatctcccttcctttttttagtagatatttcatcgtgtaagaatcaatatta
atatttctaaagtatccgtgtatagcctctttatttaccacagttccatattccactagagggatatcgccgaatgtcatatactcaattagtatatgt
tggaggacatccgagttcattgttttcaatatcaaaaagatggtttccttatcatttctccatagtggtacaatactacacattattccgtgcggcttt
ccattttccaaaaacaatttgaccaaatctacatctttattgtatctataatcactatttagataatcagccataattactcgagtgcaacatgttaga

tcgtctatatatgaataagccgtgttatctattcctttcattaacaatttaacgatgtctatatctatatgagatgacttaatataatattgaagagctgt
acaatagtttttatctataaaagacggcttgattccgtgattaattagacatttaacaacttccggacgcacatatgctctcgtatccgactctgaa
tacagatgagagatgatatacagatgcaatacggtaccgcaatttcgtagttgataatcatcatacgcgtatcagtactcgtcctcataaagaa
cactgcagccattttctatgaacaaatcaataatttcaggaacaggatcatctgtcattacataattttctataactgaacgatggttttcacatttaa
cactcaagtcaaatccatgttctaccaacacctttatcaagtcaacgtctacatttttggatttcatatagctgaatatattaaagtcatttatgttgct
aaatccagtggcttctagtagagccatcgctatatccttaactttaacatgtctactatttgtgttattcttctaatggggtagctgtctccaatttttg
cgtaatggattagtgccactgtctagtagtagtttgacgacctcgacattattacaatgctcattaaaaaggtatgcgtgtaaagcattattcttga
attggttcctggtatcattaggatctctgtctctcaacatctgtttaagttcatcgagagccacctcctcattttccaaatagtcaaacattttgactg
aatgagctactgtgaactctatacacccacacaactaatgtcattaaatatcatgtcaaaaacttgtacaattattaataaaaataatttagtgttta
aattttaccagttccagattttacacctccgttaaccccacttttacaccactggacgatcctcctccccacattccaccgccaccagatgtata
agttttagatccttattactaccatcatgtccatggataaagacactccacatgccgccactacccccctttagaagacatattaataagacttaa
ggacaagtttaacaataaaattaatcacgagtaccctactaccaacctacactattatatgattatagtttctatttttacagtaccttaactaaagtc
tctagtcacaagagcaatactaccaacctacactattatatgattatagtttctatttttataggaacgcgtacgagaaaatcaaatgtctaatttct
aacggtagtgttgataaacgattatcgtcaatggatacctcctctatcatgtcgtctattttcttactttgttctattaacttattagcattatatattatttt
gattataaaacttatattgcttattagcccaatctgtaaatatcggattattaacatatcgtttctttgtaggtttatttaacatgtacatcactgtaagc
atgtccgtaccatttatttttaatttgacgcatatccgcaatttctttttcgcagtcggttataaattctatatatgatggatacatgctacatgtgtactt
ataatcgactaatatgaagtacttgatacatattttcagtaacgatttattattaccacctatgaataagtacctgtgatcgtctaggtaatcaactgt
tttcttaatacattcgatggttggtaatttactcagaataatttccaatatcttaatatataattctgctatttctgggatatatttatctgccagtataac
acaaatagtaatacatgtaaacccatattttgttattatattaatgtctgcgccattatctattaaccattctactaggctgacactatgcgacttaat
acaatgataaagtatactacatccatgtttatatcatcaatatacggcttacaaagttttagtatcgataacacatccaactcacgcatagagaag
gtagggaataatggcataatatttattaggttatcatcattgtcattatctacaactaagtttccatttttttaaaatatactcgacaactttaggatctct
attgccaaatttttgaaaatatttatttatatgcttaaatctatataatgtagctccttcatcaatcatacatttaataacattgatgtatactgtatgata
agatacatattctaacaatagatcttgtatagaatctgtatatcttttaagaattgtggatattattacgtaaactattacacaattctaaaatataaaa
cgtatcacggtcgaataatagttgatcaactatataattatcgattttgtgatttttcttcctaaactgtttacgtaaatagttagatagaatattcatta
gttcatgaccactatagttactatcgaataacgcgtcaaatatttcccgtttaatatcgcatttgtcaagataataatagagtgtggtatgttcacga
taagtataataacgcatctctttttcgtgtgaaattaaatagtttattacgtccaaagatgtagcataaccatcttgtgacctagtaataatataataa
tagagaactgttttacccattctatcatcataatcagtggtgtagtcgtaatcgtaattgtctaattcatcatcccaattataatattcaccagcacgt
ctaatctgttctattttgatcttgtatccatactgtatgttgctacatgtaggtattcctttatccaataatagtttaaacacatctacattgggatttgat
gttgtagcgtatttttctacaatattaataccatttttgatactatttatttctataccttcgaaattagtaatttcaataagtctatatcgatgttatcaga
acatagatattcgagtatatcaaaatcattgatatttttatagtcgactgacgacaataacaaaatcacaacatcgtttttgatattattatttttcttg
gtaacgtatgcctttaatggagtttcaccatcatactcatataatggatttgcaccactttctatcaatgattgtgcactgctggcatcgatgttaaa
tgttttacaactatcatagagtatcttatcgttaaccatgattggttgttgatgctatcgcatttttttggtttctttcatttcagttatgtatggatttagca
cgtttgggaagcatgagctcatatgatttcagtactgtagtgtcagtactattagtttcaataagatcaatctctagatctatagaatcaaaacacg
ataggtcagaagataatgaatatctgtaggcttcttgttgtactgtaacttctcgttttgttagatgtttgcatcgtgctttaacatcaatggtacaaa
ttttatcctcgctttgtgtatcatattcgtccctactataaaattgtatattcagattatcatgagatgtgtatacgctaacggtatcaataaacggag
cacaccatttagtcataaccgtaatccaaaaatttttaaagtatatcttaacgaaagaagttgtgtcattgtctacggtgtatggtactagatcctc
ataagtgtatatatctagagtaatgtttaatttatcaaatggttgataatatggatcctcatgacaatttccgaagatggaaatgagatatagacat
gcaataaatctaattgcggacatggttactccttaaaaaaatacgaataatcaccttggctatttagtaagtgtcatttaacactatactcatattaa
tccatggactcataatctctatacgggattaacggatgttctatatacggggatgagtagttttcttctttaacttttatacttttttactaatcatatttag
actgatgtatgggtaatagtgtttaaagagttcgttctcatcatcagaataaatcaatatctctgtttttttgttatacagatgtattacagcctcatat
attacgtaatagaacgtgtcatctaccttattaactttcaccgcatagttgtttgcaaatacggttaatcctttgacctcgtcgatttccgaccaatct
gggcgtataatgaatctaaacttttaatttcttgtaatcattcgaaataatttttagtttgcatccgtagttatcccctttatgtaactgtaaatttctcaa
cgcgatatctccattaataatgatgtcgaattcgtgctgtatacccatactgaatggatgaacgaataccgacggcgttaatagtaatttacttttt
catctttacatattgggtactagttttactatcataagtttataaattccacaagctactatggaataagccaaccatcttagtataacacacatgtct
taaagtttattaattaattacatgttgttttatatatcgctacgaatttaaacagagaaatcagtttaggaaaaaaaaatatctatctacatcatcacg
tctctgtattctacgatagagtgctactttaagatgagacatatccgtgtcatcaaaaatatactccattaaaatgattattccggcagcgaacttg

atattggatatatcacaacctttgttaatatctacgacaatagacagcagtcccatggttccataaacagtgagtttatctttctttgaagagatattt
tgtagagatcttataaaactgtcgaatgacatcgcatttatatctttagctaaatcgtatatgttaccatcgtaatatctaaccgcgtctatcttaaac
gtttccatcgctttaaagacgtttccgatagatggtctcatttcatcagtcatactgagccaacaaatataatcgtgtataacatctttgatagaatc
agactctaaagaaaacgaatcggctttattatacgcattcatgataaacttaatgaaaaatgtttttcgttgtttaagttggatgaatagtatgtctta
ataattgttattatttcattaattaatatttagtaacgagtacactctataaaaacgagaatgacataactagttatcaaagtgtctaggacgcgtaa
ttttcatatggtatagatcctgtaagcattgtctgtattctggagctattttctctatatctaatttctgaacgttcaccaatgtctctagccactttggc
actaatagcgatcattcgcttagcgtcttctatattattaactggttgattcaatctatctagcaatggaccgtcggacagcgtcattctcatgttctt
aatcaatgtacatacatcgccgtcatctaccaattcatccaacaacataagctttttaaaatcatcattataataggtttgatcgttgtcatttctcca
aagaatatatctaataagtagagtcctcatgattagttaacaactatttttatgttaaatcaattagtacaccgctatgtttaatacttattcatatttta
gtttttaggattgagaatcaatacaaaaattaatgcatcattaattttagaaatacttagtttccacgtagtcaatgaaacatttgaactcatcgtac
aggacgttctcgtacaggacgtaactataaaccggtttatatttgttcaagatagatacaaatccgataacttttttacgaattctacgggatcca
ctttaaaagtgtcataccgggttctttttatttttttaaacagattaatggtgtgatgttgattaggtcttttacgaatttgatatagaatagcgtttacat
attctccataatggtcaatcgccatttgttcgtatgtcataaattctttaattatatgacactgtgtattatttagttcatccttgttcatcattaggaatct
atccaatatggcaattatactagaactataggtgcgttgtatacacatattgatgtgtctgtttatacaatccatgctactaccttcgggtaaaattg
tagcatcatataccatttctagtactttaggttcattgttatccattgcagaggacgtcatgaacgcatcctaaaaaaatatattatttttatgttatttt
gttaaaaataatcatcgaatacgaactagtataaaaaggcgcgccttaggcctgagttgagtcagcactgctcatggattgttgcaattgtttgg
agaaatcatccaaatctgcagcaggaagaagagtcacagtttgctgtttcttctgtctctgcggtaaggcttgagtttcatcagccttcttcttctt
gtccttcttaggctctgttggtgggaatgtcttgtatgcgtcaatatgcttattcagcaatatgacttgatctttgaaatttggatctttgtcatccaat
ttgatggcacctgtgtaggtcaaccacgttcccgaaggtgtgacttccatgccaatgcgcgacattccgaagaacgctgaagcgctgggag
caaattgtgcaatttgcggccaatgtttgtaatcagttccttgtctgattagttcctggtctccaaagtttccttgggtttgttctggaccacgtctgc
cgaaagcttgtgttacattgtatgctttagtggcagtacgtttctgccgaggcttcttagaagcctcagcagcagatttcttagtgacagtttggc
cttgttgttgttggcctttaccagacatcttgctctcaagctggttcaatctgtcaagcagcagcaaagcaagagcagcatcaccgccattgcc
agccattctagcaggagaagttcctctactgctgcctggagttgaatttcttgaactgttgcgactacgtgatgaggaacgagaagaggcttg
actgccgcctctgctcccttctgcgtagaagcctttaggcaatgttgttccttgaggaagttgtagcacgattgcagcattgttagcaggattgc
gggtgccaatgtgatctttaggtgtattcaaggctccctcagttgcaacccatatgatgccgtctttgttagcaccatagggaagtccagcttct
ggcccagttcctaggtagtagaaataccatcttggactgagatctttcatcttaccgtcaccaccacgaattcgtctggtagctcttcggtagta
gccaatttggtcatctggactgctattggtgttaattggaacgccttgtcctcgagggaatttaaggtcttccttgccatgttgagtgagagcggt
gaaccaagacgcagtattattgggtaaaccttgaggccgacgttgtttagatcgcgctccactgcgttctccattctggttactgccagttgaat
ctgagggtccaccaaacgtaatgcgtggtgcgtttcgctgattctgtggtccgttatcagacatggtggcggcgtttatcttatttatgattatttct
cgctttcaatttaacacaaccctcaagaacctttgtatttatttttcaatttttgaatcatccagtccactgaatagcaaaatctttactattttggtatctt
ccaatgtggctgcctgatgtaatggaaattcattctctagaagatttttcaatgctccagcgttcaacaacgtacatactagacgcacgttattat
cagctattgcataatacaaggcactatgtccatggacatccgccttaaatgcatctttgctagagagaaagcttttcagctgcttagacttccaa
gtattaattcgtgacagatccatgtctgaaacgagacgctaattagtgtataatttttgtcatattgcaccagaattaataatatctctaatagatct
gattagtagatacatggctatcgcaaaacaacatatacacatttaataaaaataatatttattaagaaaattcagatttcacgtacccatcaatata
aataaaataatgattccttacaccgtacccatattaaggagattctaccttacccataaacaatataaatccagtaatatcatgtctgatgatgaac
acaaatggtgtattaaattccagtttttcaggagatgatctcgccgtagctaccataatagtagatgcctctgctacagttccttgttcgtcgacat
ctatctttgcattctgaaacattttataaatatataatgggtccctagtcatatgtttaaacgacgcattatctggattaaacatactaggagccatc
atttcggctatcgacttaatatccctcttattttcgatagaaaatttagggagtttaagattgtacactttattccctaattgaaacgaccaatagtct
aattttgcagccgtaatagaatctgtgaaatgggtcatattatcacctattgccaggtacatactaatattagcatccttatacggaaggcgtacc
atgtcatattctttgtcatcgattgtgattgtatttccttgcaatttagtaactacgttcatcatgggaaccgttttcgtaccgtacttattagtaaaact
agcattgcgtgttttagtgatatcaaacggatattgccatataccttaaaatatatagtattaatgattgcccatagagtattattgtcgagcatatt
agaatctactacattagacataccggatctacgttctactatagaattaattttattaaccgcatctcgtctaaagtttaatctatataggccgaatct
atgatattgttgataatacgacggtttaatacacacagtattatctacgaaactttgataagttagatcagtgtacgtatatttagatgttttcagctt
agctaatcctgatattaattctgtaaatgctggacccagatctcttttctcaaatccatagtcttcaataattctattctagtattacctgatgcaggc
aatagcgacataaacatagaaaacgaataaccaaacggtgagaagacaatattatcatcttgaatatttttatacgctactataccggcattggt
aaatccttgtagacgataggtagacgctgaacacgttaacgatagtatcaataacgcaatcatgattttatggtattaataattaaccttatttttat

gttcggtataaaaattattgatgtctacacatccttttgtaattgacatctatatatccttttgtataatcaactctaatcactttaacttttacagttttcc
ctaccagtttatccctatattcaacatatctatccatatgcatcttaacactctctgccaagatagcttcagagtgaggatagtcaaaaagataaat
atatagagcataatcattctcgtatactctgccctttattacatcgcccgcattgggcaacgaataacaaaatgcaagcatcttgttaacgggct
cgtaaattgggataaaaattatgtttttatatctattttattcaagagaatattcaggaatttctttttccggttgtatctcatcgcagtatatatcatttgt
acattgtttcatatttttaatagtttacacctttagtaggactagtatcgtacaattcatagctgtattttgaattccaatcacgcataaaaatatcttc
taattgttgacgaagacctaatccatcatccggtgtaatattaatagatgctccacatgtatccgtaaagtaatttcctgtccaatttgaggtacct
atataggccgttttatcggttaccatatatttggcatggtttaccctagaatacggaatgggaggatcagcatctggtacaataaatagctttactt
ctatatttatgtttttagattttagcatagcgatagatcttaaaaagtttctcatgataaacgaagatcgttgccagcaactaatcaatagcttaacg
gatacttgtctgtctatagcggatcttcttaattcatcttctatataaggccaaaacaaaatttttacccgccttcgaataaataatagggataaagtt
cataacagatacataaacgaatttactcgcatttctaatacatgacaataaagcggttaaatcattggttctttccatagtacatagttgttgcggt
gcagaagcaataaatacagagtgtggaacaccacttacgttaatactaagaggatgatctgtattataatacgacggataaaagtttttccaatt
atatggtagattgttaactccaagataccagtatacctcaaaaatttgagtgagatccgctgccaagttcctattattgaagatcgcaatacccca
attctttgacctgagttagtgatctccaatccatgttagcgcttcctaaataaatatgtgtattatcagatatccaaaattttgtatgaagaactcctc
ctaggatatttgtaatatctatgtatcgtacttcaactccggccatttgtagtctttcaacatcctttaatggtttgttagatttattgacggctactcta
actcgtactcctcttttgggtaattgtacaatctcgtttaatattatcgtgccgaaattcgtacccacttcatccgataaactccaataaaaagatga
tatatctagtgtttttgtggtattggatagaatttccctccacatgttaaatgtagacaaatatactttatcaaattgcatacctataggaatagtctct
gtaatcactgcgattgtattatccggattcattttatttgttaaaagaataatcctatatcacttcactctattaaaaatccaagtttctatttctttcatg
actgatttttaacttcatccgtttccttatgaagatgatgtttggcaccttcataaatttttatttctctattacaatttgcatgttgcatgaaataatatg
cacctaaaacatcgctaatctcattgtttgttccctggagtatgagagtcggggtgttaatcttggaaattatttttctaaccttgttggtagccttca
agacctgactagcaaatccagccttaatttttcatgattgattaatgggtcgtattggtatttataaactttatccatatctctagatactgattctgg
acatagctttccgactggcgcatttggtgtgatggttcccataagtttggcagctagcagattcagtcttgaaacagcatctgcattaactagag
gagacattagaatcattgctgtaaacaagtttggattatcgtaagaggctagtatagaaattgttgctcccatggaatgacccaataagtagattt
aatagttaccacgtgctgtaccaaagtcatcaatcatcatttttttcaccattacttcttccatgtccaatatgatcatgtgagaatactaaaattccta
acgatgatatgttttcagctagttcgtcataacgtccagaatgtttaccagctccatgacttatgaatactaatgccttaggatatgtaatcattgtc
cagattgaacatacagtttgcactcatgattcacgttatataactatcaatattaacagttcgtttgatgatcatattatttttatgttttattgataattgt
aaaaacatacaattaaatcaatatagaggaaggagacggctactgtcttttgtgagatagtcatggcgactaaattagattatgaggatgctgtt
ttttactttgtggatgatgataaaatatgtagtcgcgactccatcatcgatctaatagatgaatatattacgtggagaaatcatgttatagtgtttaa
caaagatattaccagttgtggaagactgtacaaggaattgatgaagttcgatgatgtcgctatacggtactatggtattgataaaattaatgaga
ttgtcgaagctatgagcgaaggagaccactacatcaattttacaaaagtccatgatcaggaaagtttattcgctaccataggaatatgtgctaa
aatcactgaacattggggatacaaaaagatttcagaatctagattccaatcattgggaaacattacagatctgatgaccgacgataatataaac
atcttgatacttttctagaaaaaaaattgaattgatgatatagggggtcttcataacgcataattattacgttagcattctatatccgtgttaaaaaaa
attatcctatcatgtatttgagagttttatatgtagcaaacatgatagctgtgatgccaataagctttagatattcacgcgtgctagtgttagggatg
gtattatctggtggtgaaatgtccgttatataatctacaaaacaatcatcgcatatagtatgcgatagtagagtaaacatttttatagttttttactgga
ttcatacatcgtctacccaattcggttatgaatgaaattgtcgccaatcttacacccaaccccttgttatccattagtatagtattaacttcgttattta
tgtcataaactgtaaatgattttgtagatgccatatcatacatgatattcatgtccctattataatcattactaactttatcacaatatatgttgataata
tctatatatgatctagtctttgtgggcaactgtctatacaagtcgtctaaacgttgtttactcatatagtatcgaacagccatcattacatggtcccg
ttccgttgatagataatcgagtatgttagtggacttgtcaaatctatataccatattttctggaagtggatatacatagtcgtgatcaacattattgct
agcctcatcttctatatcctgtactataccatctacataatctacgatattattacacataaacatcgacaacatactattgtttattatctaagtcctg
ttgatccaaaccccttgatctcctctatttgtactatctagagattgtacttcttccagttctggataatatatacgttgatagattagctgagctattct
atctccagtatttacattaaacgtacattttccattattaataagaatgactcctatgtttcccctataatcttcgtctattacaccacctcctatatcaa
tgccttttagtgacagaccagacctaggagctattctaccatagcaaatcttaggcatggacatactaatatctgtcttaattaactgtctttctcct
ggagggatagtataatcgtaagcgctatacaaatcatatccggcagcacccggcgattgcctagtaggagatttagctctgttagtttccttaa
caaatctaactggtgagttaatattcatgttgaacataaaactaatattttatttcaaaattatttaccatcccatatattccatgaataagtgtgatga
ttgtacacttctatagtatctatatacgattcacgataaaatcctcctatcaatagcagtttattatccactatgatcaattctggattatccctcggat
aaataggatcatctatcagagtccatgtattgctggattcacaataaaattccgcatttctaccaaccaagaataaccttctaccgaacactaac
gcgcatgatttataatgaggataataagtggatggtccaaactgccactgatcatgattgggtagcaaatattctgtagttgtatcagtttcagaa

tgtcctcccattacgtatataacattgtttatggatgccactgctggattacatctaggtttcagaagactcggcatattaacccaagcagcatcc
ccgtggaaccaacgctcaacagatgtgggatttggtagacctcctactacgtataatttattgttagcgggtatcccgctagcatacagtctgg
ggctattcatcggaggaattggaatccaattgtttgatatataatttacagctatagcattgttatgtatttcattgttcatccatccaccgatgagat
atactacttctccaacatgagtacttgtacacatatggaatatatctataatttgatccatgttcataggatactctatgaatggatacttgtatgattt
gcgtggttgtttatcacaatgaaatattttggtacagtctagtatccattttacattatttatacctctgggagaaagataatttgacctgattacatttt
tgataaggagtagcagatttcctaatttatttcttcgctttatataccacttaatgacaaaatcctcatctggaacatttagttcatcgctttctagaat
aagtttcatagatagataatcaaaattgtctatgatgtcatcttccagttccaaaaagtgtttggcaataaagtttttagtatgacataagagattgg
atagtccgtattctatacccatcatgtaacactcgacacaatattcctttctaaaatctcgtaggataaagtttatacaagtgtagatgataaattct
acagaggttaatatagaagcacgtaataaattgacgacgttatgactatctatatataccttccagtatatgagtaaataactatagaagttaga
ctgtgaatgtcaaggtctagacaaaccctcgtaactggatctttatttttcgtgtatttttgacgtaaatgtgtgcgaaagtaaggagataacttttt
caatatcgtagaattgactattatattgcctcctatggcatcaataattgttttgaatttcttagtcatagacaatgctaatatattcttacagtacaca
gtattgacaaatatcggcatttatgtttctttaaaagtcaacatctaaagaaaaatgattatcttcttgagacataactcccatttttggtattcaccc
acacgtttttcgaaaaaattagttttaccttctaatgatatattttccatgaaatcaaacggattggtaacattataaatttttttaaatcccaattcaga
aatcaatctatccgcgacgaattctatatatgttttcatcatttcacaattcattcctataagtttaactggaagagccgcagtaagaaattcttgttc
aatggataccgcatctgttataatagatctaacggtttcttcactcggtggatgcaataaatgtttaaacatcaaacatgcgaagtcgcagtgta
gaccctcgtctctactaatcaattcgttggaaaacgtgagtccgggcattaggccacgctttttaagccaaaatatggaagcgaatgatccggg
aaaagaagattccttctactgcagcaaaggcaataagtctctctccataaccggcgctgtcatgtatccacttttgagcccaatcggccttctttt
ttacacaaggcatcgtttctatggcattaaagagatagttttttcattactatctttaacataagtatcgatcaaaagactatacatttccgaatgaa
tgttttcaatggccatctgaaatccgtagaaacatctagcctcggtaatctgtacttctgtacaaaatcgttccgccaaattttcattcactattccg
tcactggctgcaaaaaacgccaatacatgttttataaaatatttttcgtctggtgttagtttattccaatcattgatatctttagatatatctacttcttcc
actgtccaaaatgatgcctctgccttttatacatgttccagatgtcatgatattggattgggaaaataacaaatctatttggatttggtgcaaggat
gggttccataactaaattaacaataacaataaatttttttcagttatctatatgcctgtacttggatcttttgtacatcgatatcgccgcaatcactac
aataattacaagtattattgatagcattgttattagtactatcataattaaattatcgttattatcattttgtaattgtgacatcatactagataaatcgttt
gcgagattgttgtgggaagcgggcatggaggatgaattatcgttattattatttaaagcctcccattcggattcacaaatatggcgcgcgttcaa
cattttatggaaacagataacaagaaaactcgtcatcgttcaaatttttaacgatagtaaaccgattaaacgtcgagctaatttctaacgctagcg
actctgttggatatgggtttccagatatatatcttttcagttcccctacgtatctataatcatctgtaggaaatggaagatatttccatttatctactgtt
cctaatatcatatgtggtggtgtagtagaaccattaagcgcgaaagatgttatttcgcatcgtattttaacttcgcaataatttctggttagataacg
cactctaccagtcaagtcaatgatattagcctttacagatatattcatagtagtcgtaacgatgactccatcttttagatgcgatactcctttgtatgt
accagaatcttcgtacctcaaactcgatatatttaaacaagttaatgagatattaacgcgttttatgaatgatgatatataaccagaagttttatcct
cggtggctagcgctataaccttatcattataataccaactagtgtgattaatatgtgacacgttagtgtgggtacaaatatgtacattatcgtctac
gtcgtattcgatacatccgcatacagccaacaaatataaaatgacaaatactctaacgccgttcgtacccatcttgatgcggtttaataaatgttt
tgatttcaatttattgtaaaaaaagattcggttttatactgttcgatattctcattgcttatattttcatctatcatctccacacagtcaaatccgtggtta
gcatgcacctcatcaaccggtaaaagactatcggactcttctatcattataactctagaatatttaatttggtcattattaatcaagtcaattatctta
tttttaacaaacgtgagtattttactcatttttataaaaacttttagaaatatacagactctatcgtgtgtctatatcttcttttatatccaatgtatttat
gtctgatttttcttcatttatcatatataatggtccaaattctacacgtgcttcggattcatccagatcattaaggttcttataattgtaacatccttctct
tccctcttctacatcttccttcttattcttattcttagcgtcacagaatctaccacagcaggatcccatgacgagcgtcatattaaactaatccatttt
caattataatatacgattagtaatgaccattaaaataaaaatattcttcataaccggcaagaaagtgaaaagttcacattgaaactatgtcagtag
tatacatcatgaaatgatgatatatatatactctattttggtggaggattatatgatataattcgtggataatcattcttaagacacatttcttcattcgt
aaatcttttcacgttaaatgagtgtccatattttgcaatttcttcatatgatggcggtgtacgtggacgaggctgctcctgttcttgttgtagtcgcc
gactgtcgtgtctgcgtttagatccctccattatcgcgattgcgtagatggagtactattttataccttgtaattaaatttttttattaattaaacgtata
aaaacgttccgtatctgtatttaagagccagatttcgtctaatagaacaaatagctacagtaaaaataactagaataattgctacacccactaga
aaccacggatcgtaatacggcaatcggttttcgataataggtggaacgtatattttatttaaggacttaacaattgtctgtaaaccacaatttgctt
ccgcggatcctgtattaactatctgtaaaagcatatgttgaccgggcggagccgaacattctccgatatccaatttctgtatatctataatattatt
aacctccgcatacgcattacagttcttttctagcttggataccgcactaggtacatcgtctagatctattcctatttcctcagcgatagctcttctat
ccttttccggaagcaatgaaatcacttcaataaatgattcaaccatgagtgtgaaactaagtcgagaattactcatgcatttgttagttattcgga
gcgcgcaatttttaaactgtcctataacctctcctatatgaatagcacaagtgacattagtagggatagaatgttgagctaatttttgtaaataact

atctataaaaagattatacaaagttttaaactctttagtttccgccatttatccagtctgagaaaatgtctctcataataaatttttccaagaaactaat
tgggtgaagaatggaaacctttaatctatatttatcacagtctgttttggtacacatgatgaattcttccaatgccgtactaaattcgatatctttttc
gatttctggatatgtttttaataaagtatgaacaaagaaatggaaatcgtaataccagttatgtttaactttgaaattgtttttattttcttgttaatgatt
ccagccacttgggaaaagtcaaagtcgtttaatgccgatttaatacgttcattaaaaacaaacttttatccctttagatgaattattattggttcattg
gaatcaaaaagtaagatattatcgggtttaagatctgcgtgtaaaaagttgtcgcagcatggtagttcgtaaattttaatgtataacagagccatc
tgtaaaaagataaactttatgtattgtaccaaagatttaaatcctaatttgatagctagctcggtatctactttatctgccgaatacagtgctaggg
gaaaaattataatatttcctctttcgtattcgtagttagttctcttttcatgttcgaaaaagtgaaacatgcggttaaaatagtttataacattaatatta
ctgttaataactgccggataaaagtgggatagtaatttcacgaatttgatactgtcctttctctcgttaaacgcctttaaaaaaactttagaagaat
atctcaatgatagttcctgaccatccatagtttgtatcaataatagcaacatatgaagaacacgtttatacagagtatgtaaaaatgttaatttatag
tttaatcccatggcccacgcacacacgattaatttttttcatctccctttagattgttgtatagaaatttgggtactgtgaactccgccgtagtttcc
atgggactatataattttgtggcctcgaatacaaattttactacatagttatctatcttaaagactataccatatcctcctgtagatatgtgataaaaa
tcgtcgtttataggataaaatcgtttatccttttgttggaaaaaggatgaattaatgtaatcattctcttctatctttagtagtgtttccttattaaaattct
taaaataatttaacaatctaactgatggagcccaattttggtgtaaatctaattgggacattatattgttaaaatacaaacagtctcctaatataaca
gtatctgataatctatggggagacatccattgatattcaggggatgaatcattggcaacacccatttattgtacaaaaagccccaatttacaaac
gaaagtccaggtttgatagagacaaactattaactattttgtctctgttttaatttctttggtaatgaaattattcacaatatcagtatcttctttatcta
ccagagattttactaacttgataaccttggctgtctcattcaatagggtagtaatatttgtatgtgtgatattgatatctttagaagtgattctttgatg
gtgccagcatacgaattacaataatgcagaaactcggttaacatgcaggaattatagtaagccaattccaattgttgcctgtgttgtattagagt
gtcaatatgagcaatggtgtccttgcgtttctctgatagaatgcgagcagcgattttggcgttatcatttgacgatatttctggaatgacgaatcct
gtttctactaacttttggtaggacaaagtgaaacaatcaagaagatagcttctcctcctatttgtggaagaaattgaactcctctagatgatctcc
ttgacagatattggaccgaattacagaagtacctggaatgtaaagccctgaaaccccctcatttttaagcagattgttgccgtaaatcctgcac
tatgcccaagatagagagctcctttggtgaatccatctctatgtttcagtttaaccaagaaacagtcagctggtctaaaatttccatctctatctaa
tacagcatctaacttgatgtcaggaactatgaccggttatgttatatgtaacattgagtaaatccttaagttcataatcatcactgtcatcagttatg
tacgatccaaacaatgtttctactggcatagtggatacgaagatgctatccatcagaatgtttccctgattagtattttctatatagctattcttcttta
aacgattttccaaatcagtaactatgttcatttttttaggagtaggacgcctagccagtatggaagaggattttctagatcctctcttcaacatcttt
gatctcaatggaatgcaaaaccccatagtgtaacaaccaacgataaaaataatattgtttttcacttttataatttaccatctgactcatggattc
attaatatctttataagagctactaacgtataattctttataactgaactgagatatatacaccggatctatggtttccataattgagtaaatgaatgc
tcggcaataactaatggcaaatgtataaaacaacgaaattatactagagttgttaaagttaatattttctatgagctgttccaataaattatttgttgt
aactgcgttcaagtcataaatcatcttgatactatccagtaaaccgtttttaagttctggaatattattatcccattgtaaagcccctaattcgactat
cgaatatcctgctctgatagcagtttcaatatcgacggacgtcaatactgtaataaaggtggtagtattgtcatcatcgtgataaactactggaat
atggtcgttagtaggtacggtaactttacacaacgcgatatataactttccttttgtaccatttttaacgtagttgggacgtcctgcagggtattgtt
ttgaagaaatgatatcgagaacagatttgatacgatatttgttggattcctgattatttactataatataatctagacagatagatgattcgataaat
agagaaggtatatcgttggtaggataatacatccccattccagtattctcggatactctattaatgacactagttaagaacatgtcttctattctag
aaaacgaaaacatcctacatggactcattaaaacttctaacgctcctgattgtgtctcgaatgcctcgtacaaggatttcaaggatgccatagat
tctttgaccaacgatttagaattgcgtttagcatctgatttttttattaaatcgaatggtcggctctctggtttgctaccccaatgataacaatagtctt
gtaaagataaaccgcaagaaaatttatacgcatccatccaaataaccctagcaccatcggatgatattaatgtattattatagattttccatccac
agttattgggccagtatactgttagcaacggtatatcgaatagattactcatgtaacctactagaatgatagttcgtgtactagtcataatatcttta
atccaatctaagaaatttaaaattagatttttacactgttaaagttaacaaaggtattacccggatacgtggatatcatatatggtattggtccatta
tcagtaatagctccataaactgatacggcgatggtttttatatgtgtttgatctaacgaggaagaaattcgcgcccacaattcatctctagatatgt
atttaatatcaaacggtaacacatcaatttcgggacgcgtatatgtttctaaatttttaatccaaatataatgatgacctatatgccctattatcatac
tgtcaactatagtacacctagagaacttacgatacatctgtttcctataatcgttaaatttttacaaatctataacatgctaaacctttttgacgacaac
cattcattaatttctgatatggaatctgtattctcaataccgtatcgttctaaagccagtgctatatctccctgttcgtgagaacgctttcgtataatat
cgatcaacggataatctgaagttttttggagaataatatgactcatgatctatttcgtccataaacaatctagacataggaattggaggcgatgat
cttaattttgtgcaatgagtcgtcaatcctataacttctaatattgtaatattcatcatcgacataacactatctatgttatcatcgtatattagtatacc
atgaccttcttcatttcgtgccaaaatgatatacagtcttaaatagttacgcaatatctcaatagtttcataattgttagctgttttcatcaaggtttgta
tcctgtttaacatgatggcgttctatacgtttctatttttttaaatttttaacgatttactgtggctagatacccaatctctctcaaatatttttttagcctcg
cttacaagctgtttatctatactattaaaactgacgaatccgtgattttggtaatgggttccgtcgaaatttgccgaagtgatatgaacatattcgtc

gtcgactatcaacaattttgtattattctgaatagtgaaaaccttcacagatagatcattttgaacacacaacgcgtctagacttctggcggttgc
catagaatatacgtcgttcttatcccaattaccaactagaagtctgatcttaactcctctattaatggctgcttctataatggagttgtaaatgtcgg
gccaatagtagctattaccgtcgacacgtgtagtgggaactatggccaaatgttcaatatctatactagtcttagccgacttgagtttatcaataa
ctacatcagtgtctagatctctagaatatcccaataggtgttccggagaatcagtaaagaacactccacctataggattcttaatatgatacgca
gtgctaactggcagacaacaagccgcagagcataaattcaaccatgaatttttgcgctattaaaggctttaaaagtatcaaatcttctacgaag
atctgtggccagcgggggataatcagaatatacacctaacgttttaatcgtatgtatagatcctccagtaaatgacgcgtttcctacataacatct
ttcattatctgacacccaaaaacaaccgagtagtagtcccacattatttttttatctatattaacggttataaaatttatatccgggcagtgactttgt
agctctcccagatttcttttccctcgttcatctagcaaaactattattttaatccctttttcagatgcctctttagtttatcaaaaataagcgctcccct
agtcgtactcagaggattacaacaaaaagatgctatgtatatatatttcttagctagagtgataatttcgttaaaacattcaaatgttgttaaatgat
cggatctaaaatccatattttctggtagtgtttctaccagcctacattttgctcccgcaggtaccggtgcaaatggccacatttagttaacataaa
aacttatacatcctgttctatcaacgattctagaatatcatcggctatatcgctaaaatttttcatcaaagtcgacatcacaacctaactcagtcaat
atattaagaagttccatgatgtcatcttcgtctatttctatatccgtatccattgtagattgttgaccgattatcgagtttaaatcattactaatactcaa
tccttcagaatacaatctgtgtttcattgtaaatttataggcggtgtatttaagttggtagattttcaattatgtatcaatatagcaacagtagttcttg
ctcctccttgattctagcatcctcttcattattttcttctacgtacataaacatgtccaatacgttagacaacacaccgacgatggcggccgccac
agacacgaatatgactaaaccgatgaccatttaaaaaccccctctctagctttcacttaaactgtatcgattattcttttagaacatgtataatataaa
aacattattctatttcgaatttaggcttccaaaaatttttcatccgtaaaccgataataatatatatagacttgttaatagtcggaataaatagattaat
gcttaaactatcatcatctccacgattagagatacaatatttacatttttttgctgtttcgaaactttatcaatacacgttaatacaaacccaggaag
gagatattgaaactgaggctgttgaaaatgaaacggtgaatacaataattcagataatgtaaaatcatgattccgtattctgatgatattagaact
gctaatggatgtcgatggtatgtatctaggagtatctattttaacaaagcatcgatttgctaatatacaattatcattttgattaattgttatttttattcat
attcttaaaaggtttcatatttatcaattcttctacattaaaaatttccatttttaatttatgtagccccgcaatactcctcattacgtttcatttttgtctat
aatatccattttgttcatctcggtacatagattatccaattgagaagcgcatttagtagttttgtacattttaagtttattgacgaatcgtcgaaaacta
gttatagttaacattttattatttgataccctgatattaataccccctgccgttactattatttataactgatgtaatccacgtaacattggaattaactat
cgatagtaatgcatcgacgcttccaaaattgtctattataaactcaccgataatttttttattacatgttttcatattcattaggattattaaatctttaat
cttactacgattgtatgcgttgatattgcaagacgtcattctaaaagacggaggatctccatcaaatgccagacaatcacgtacaaagtacatg
gaaataggttttgttctattgcgcatcatagatttatatagaacacccgtagaaatactaatttgttttactctataaaatactaatgcatctatttcat
cgttttgtataacgtctttccaagtgtcaaattccaaatttttttcattgatagtaccaaattcttctatctctttaactacttgcatagataggtaattac
agtgatgcctacatgccgtttttgaaactgaatagatgcgtctagaagcgatgctacgctagtcacaatcaccactttcatatttagaatatatat
atgtaaaaatatagtagaatttcattttgttttttttctatgctataaatgaattctcattttgcatctgctcatactccgttttatatcaataccaaagaa
ggaagatatctggttctaaaagccgttaaagtatgcgatgttagaactgtagaatgcgaaggaagtaaagcttcctgcgtactcaaagtagat
aaaccctcatcacccgcgtgtgagagaagaccttcgtcccctccagatgcgagagaatgaataacccaggaaaacaagttccgtttatgag
gacggacatgctacaaaatatgttcgcggctaatcgcgataatgtagcttctagacttttgtcctaaaatacaattatatccttttcgatattaataa
atccgtgtcgtccaggttttttatctctttcagtatgtgaatagataggtattttatctctattcatcatcgaatttaagagatccgataaacattgtttg
tattctccagatgtcagcatctgatacaacaatatatgtgcacataaacctctggcacttatttcatgtaccttcccctatcactaaggagaatag
tatttgagaaatatgtatacatgatattatcatgaattagatatacagaatttgtaacactctcgaaatcacacgatgtgtcggcgttaagatctaat
atatcactcgataacacattttcatctagatacactagacatttttaaagctaaaatagtctttagtagtaacagtaactatgcgattattttcatcg
atgatacatttcatcggcatattattacgcttaccatcaaagactataccatgtgtatatctaacgtattctagcatggttgccatacgcgcattaaa
cttttcaggatctttggatagatcttccaatctatctatttgagaaaacatttttatcatgttcaatagttgaaacgtcggatccactatatagatattat
ctataaagattttaggaactacgttcatggtatcctggcgaatattaaaactatcaatgatatgattatcgttttcatctttatcaccatatagtttcta
agatatgggattttacttaatataatattatttcccgtaataaatttttattagaaatgccaaatctataagaaaagtcctcgaattagtttgaagaatat
ctatatcgccgtaccgtatatttggattaattagatatagagaatatgatccgtaacatatacaacttttattatggcgtctaagatattcttccatca
acttattaacatttttgactagggaagatacattatgacgtcccattacttttgccttgtctattactgcgacgttcatagaatttagcatatctcttgc
caattcttccattgatgttacattataagaaatttttagatgaaattacatttggagctttaatagtaagaactcctaatatgtccgtgtatgtggtcact
aatacagattgtagttctataatcgtaaataatttacctatattatatgtttgagtctgtttagaaaagtagctaagtatacgatcttttatttctgatgc
agatgtatcaacatcggaaaaaaatctttttttattcttttttactaaagatacaaatatgtctttgttaaaaacagttattttctgaatatttctagcttgt
aattttaacatatgatattcgttcacactaggtactctgcctaaataggtttctataatctttaatgtaatattaggaaaagtattctgatcaggattcc
tattcattttgaggatttaaaactctgattattgtctaatatggtctcaacacaaacttttcacagagcgatagagtttttgataactcgtttttcttaa

gaaatataaaactactgtctccagagctcgctctatcttttatttttatttaattcgatacaaactcctgatactggttcagaaagtaattcattaattttc
agtcctttatagaagatatttaatatagataatacaaaatcttcagtttttgatatcgatctgattgatcctagaactagatatattaataacgtgctca
ttaggcagtttatggcagcttgataattagatatagtatattccagttcatatttattagataccgcattgcccagattttgatattctatgaattcctct
gaaaataaatccaaaataactagacattctatttttttgtggattagtgtactctcttccctctatcatgttcactactggtgtccacgatgataaatat
ctagagggaatataatatagtccataggatgccaatctagcaatgtcgaataactgtaattttattcttcgctcttcattatgaattgattcttgaggt
ataaacctaacacaaattatattattagacttttcgtatgtaatgtctttcatgttataagtttttaatcctggaatagaatctattttaatgaggctttta
aacgcagagttctccaacgagtcaaagcataatactctgttggttttcttatatacgatgttacgattttcttctttgaatggaataggtttttgaatta
gtttataattacaacataatagataaggaagtgtgcaaatagtacgcggaaaaaacataatagctcccctgttttcatccatggttttaagtaaat
gatcactggcttctttagtcaatggatattcgaacattaaccgtttcatcatcattggacagaatccatatttcttaatgtaaagagtgatcaaatca
ttgtgtttattgtaccatcttgttgtaaatgtgtattcggttatcggatctgctccttttttctattaaagtatcgatgtcgatctcgtctaagaattcaact
atatcgacatatttcatttgtatacacataaccattactaacgtagaatgtataggaagagatgtaacgggaacagggtttgttgattcgcaaact
attctaatacataattcttctgttaatacgtcttgcacgtaatctattatagatgccaagatatctatataattattttgtaagatgatgttaactatgtg
atctatataagtagtgtaataattcatgtatttcgatatatgttccaactctgtctttgtgatgtctagtttcgtaatatctatagcatcctcaaaaaata
tattcgcatatattcccaagtcttcagttctatcttctaaaaaatcttcaacgtatggaatataataatctattttacctcttctgatatcattaatgatat
agtttttgacactatcttctgtcaattgattcttattcactatatctaagaaacggatagcgtccctaggacgaactactgccattaatatctctattat
agcttctggacataattcatctattataccagaattaatgggaactattccgtatctatctaacatagttttaagaaagtcagaatctaagacctgat
gttcatatattggttcatacatgaaatgatctctattgatgatagtgactatttcattctctgaaaattggtaactcattctatatatgctttccttgttga
tgaaggatagaatatactcaatagaatttgtaccaacaaactgttctcttatgaatcgtatatcatcatctgaaataatcatgtaaggcatacattta
acaattagagacttgtctcctgttatcaatatactattcttgtgataatttatgtgtgaggcaaatttgtccacgttctttaattttgttatagtagatatc
aaatccaatggagctacagttcttggcttaaacagatatagtttttctggaacgaattctacaacattattataaaggactttgggtagataagtg
ggatgaaatcctattttaattaatgcgatagccttgtcctcgtgcagatatccaaacgcttttgtgatagtatggcattcattgtctagaaacgctct
acgaatatctgtgacagatatcatctttagagaatatactagtcgcgttaatagtactacaatttgtatttttttaatctatctcaataaaaaaattaata
tgtatgattcaatgtataactaaactactaactgttattgataactagaatcagaatctaatgatgacgtaaccaagaagtttatctactgccaattt
agctgcattatttttagcatctcgtttagattttccatctgccttatcgaatactcttccgtcgatatctacacaggcataaaatgtaggagagttact
aggccccactgattcaatacgaaaagaccaatctctcttagttatttggcagtactcattaataatggtgacagggttagcatctttccaatcaat
aatttttttagccggaataacatcatcaaaagacttatgatcctctctcattgatttttcgcgggatacatcatctattatggcgtcagccataacat
cagcatccggcttatccgcctccgttgtcataaaccaacgaggaggaatatcgtcggagctgtacaccatagcactacgttgaagatcgtac
agagctttattaacttctcgcttctccatattaagttgtctagttagttgtgcagcagtagctccttcgattccaatgtttttaatagccgcacacaca
atctctgcgtcagaacgctcgtcaatatagatcttagacatttttagagagaactaacacaaccagcaataaaactaatttatttttatcatttttttat
tcatcatcctctggtggttcgtcgtttctatcgaatgtggatctgattaacccgtcatctataggtgatgctggttctggagattctggaggagatg
gattattatctggaagaatctctgttatttccttgttttcatgtatcgattgcgttgtaacattaagattgcgaaatgctctaaatttgggaggcttaaa
gtgttgtttgcaatctctacacgcatgtctaactagtggaggttcgtcagcggctctagtttgaatcatcatcggcgtagtattcctacttttacagt
taggacacggtgtattgtatttctcgtcgagaacgttaaaataatcgttgtaactcacatcctttatttttatctatattgtattctactccttttcttaatgc
attttataccgaataagagatagcgaaggaattctttttcggtgccgctagtacccttaatcatatcacatagtgttttatattccaaatttgtggca
atagacggtttatttctatacgatagtttgtttctggaatcctttgagtattctataccaatattattctttgattcgaatttagtttcttcgatattagatttt
gtattacctatattcttgatgtagtactttgatgatttttccatggcccattctattaagtcttccaagttggcatcatccacatattgtgatagtaattct
cggatatcagtagcggctaccgccattgatgtttgttcattggatgagtaactactaatgtatacattttccatttataacacttatgtattaactttgt
tcatttatatttttttcattattatgttgatattaacaaaagtgaatatatatgttaataattgtattgtggttatacggctacaatttcataatgagtggaa
gtcagtgtccgatgatcaatgacgatagctttactctgaaaagaaagtatcaaatcgatagtgcggagtcaacaataaaaatggataagaaga
ggataaagtttcagaatagagccaaaatggtaaaagaaataaatcagacaataagagcagcacaaactcattacgagacattgaaactagg
atacataaaatttaagagaatgattaggactactactctagaagatatagcaccatctattccaaataatcagaaaacttataaactattctcgga
catttcagccatcggcaaagcatcacagaatccgagtaagatggtatatgctctgctgctttacatgtttcccaatttgtttggagatgatcatag
attcattcgttatagaatgcatccaatgagtaaaatcaaacacaagatcttctctccttcaaacttaatcttattagaatattagtggaagaaagat
tctataataatgaatgcagatctaataaatggagaataattggaacacaagttgataaaatgttgatagctgaatctgataaatatacaatagatg
caaggtataacctaaaacccatgtatagaatcaagggaaaatctgaagaagataccctctttatcaaacagatggtagaacaatgtgtgacat
cccaggaattggtggaaaaagtgttgaagatactgtttagagatttgttcaagagtggagaatacaaagcgtacagatacgatgatgatgtag

aaaatggatttattggattggatacactaaaattaaacattgttcatgatatagttgaaccatgtatgcctgttcgtaggccagtggctaagatact
gtgtaaagaaatggtaaataaatactttgagaatccgctacatattattggtaaaaatcttcaagagtgcattgactttgttagtgaataggcattt
catctttctccaatactaattcaaattgttaaattaataatggatagtataaatagttattagtgataaaatagtaaaaataattattagaataagagt
gtagtatcatagataactctcttctataaaaatggattttattcgtagaaagtatcttatatacacagtagaaaataatatagatttttttaaaggatga
tacattaagtaaagtaaacaattttaccctcaatcatgtactagctctcaagtatctagttagcaattttcctcaacacgttattactaaggatgtatt
agctaataccaatttttttgttttcatacatatggtacgatgttgtaaagtgtacgaagcggttttacgacacgcatttgatgcacccacgttgtacg
ttaaagcattgactaagaattatttatcgtttagtaacgcaatacaatcgtacaaggaaaccgtgcataaactaacacaagatgaaaaatttttag
aggttgccgaatacatggacgaattaggagaacttataggcgtaaattatgacttagttcttaatccattatttcacggaggggaacccatcaa
agatatggaaatcatttttttaaaactgtttaagaaaacagacttcaaagttgttaaaaaattaagtgttataagattacttatttgggcttacctaag
caagaaagatacaggcatagagtttgcggataatgatagacaagatatatacactctatttcaacaaactggtagaatagtccatagcaatcta
acagaaacgtttagagattatatctttcccggagataagactagctattgggtgtggttaaacgaaagtatagctaatgatgcggatattgttctt
aatagacacgccattaccatgtatgataaaattcttagttatatatactctgagataaaacaaggacgcgttaataaaaacatgcttaagttagttt
atatctttgagcctgaaaaagatatcagagaacttctgctagaaatcatatatgatattcctggagatatcctatctattattgatgcaaaaaacga
cgattggaaaaaatattttattagtttttataaagctaattttattaacggtaatacatttattagtgatagaacgtttaacgaggacttattcagagtt
gttgttcaaatagatcccgaatatttcgataatgaacgaattatgtctttattctctacgagtgctgcggacattaaacgatttgatgagttagatat
taataacagttatatatctaatataatttatgaggtgaacgatatcacattagatacaatggatgatatgaagaagtgtcaaatctttaacgaggat
acgtcgtattatgttaaggaatacaatacatacctgtttttgcacgagtcggatcccatggtcatagagaacggaatactaaagaaactgtcatc
tataaaatccaagagtagacggctgaacttgtttagcaaaaacattttaaaatattatttagacggacaattggctcgtctaggtcttgtgttagat
gattataaaggagacttgttagttaaaatgataaaccatcttaagtctgtggaggatgtatccgcattcgttcgattttctacagataaaaacccta
gtattcttccatcgctaatcaaaactattttagctagttataatatttccatcatcgtcttatttcaaaggttttgagagataatctatatcatgtagaa
gaattcttggataaaagcatccatctaaccaagacggataagaaatatatacttcaattgataagacacggtagatcatagaacagaccaaat
atattattaataatttgtatatacatagatataattatcacacatttttgataaatgggaactgctgcaacaattcagactcccaccaaattaatgaat
aaagaaaatgcagaaatgattttggaaaaaattgttgatcatatagttatgtatattagtgacgaatcaagtgattcagaaaataatcctgaatat
attgattttcgtaacagatacgaagactatagatctctcattataaaaagtgatcacgagtttgtaaagctatgtaaaaatcatgcagagaaaagt
tctccagaaacgcaacaaatgattatcaaacacatatacgaacaatatcttattccagtatctgaagtactattaaaacctataatgtccatgggt
gacataattacatataacggatgtaaagacaatgaatggatgctagaacaactctctaccctaaactttaacaatctccgcacatggaactcat
gtagcataggcaatgtaacgcgtctgttttatacatttttagttatctgatgaaagataaactaaatatataagtataatcccattctaatactttaac
ctgatgtattacctgcatcttattagaatattaacctaactaaaagacataacatagttgataaaaagcggtaggatataaatattatggctgcca
ccgttccgcgttttgacgacgtgtacaaaaatgcacaaagaagaattctagatcaagaaacatttttagtagaggtctaagtagaccgttaatg
aaaaacacatatctatttgataattacgcgtatggatggataccagaaactgcaatttggagtagtagatacgcaaacttagatgcaagtgact
attatcccatttcgttgggattacttaaaaagttcgagtttctcatgtctctatataaaggtcctattcccgtatatgaagaaaaagtaaatactgaat
tcattgctaatggatcgttctctggtagatacgtatcatatcttcgaaagttttctgcccttccaacaaacgagtttattagttttttgttactgacttcc
attccaatctataatatcttgttctggtttaaaaatactcagtttgatattactaaacacacattattcagatacgtctatacagataatgccaaacac
ctggcgttggctaggtatatgcatcaaacaggagactataagcctttgtttagtcgtctcaaagagaattatatatttaccggtcccgttccaata
agtatcaaagatatagatcaccctaatcttagtagagcaagaagtccatccgattatgagacattagctaatattagtactatattgtactttacca
agtatgatccggtattaatgtttttattgttttacgtacctgggtattcaattactacaaaaattactccagccgtagaatatctaatggataaactga
atctaacaaagagcgacgtacaactgttgtaaattattttatgcttcgtaaaatgtaggttttgaaccaaacattctttcaaagaatgagatgcata
aaactttattatccaatagattgactatttcggacgtcaatcgtttaaagtaaacttcgtaaaatattctttgatcactgccgagtttaaaacttctatc
gataattgtttcatatgttttaatatttacaagtttttggtccatggtacattagccggacaaatatatgcaaaataatatcgttctccaagttctata
gtttctggattatttttattatattcagtaaccaaatacatattagggttatctgcggatttataatttgagtgatgcattcgactcaacataaataattc
tagaggagacgatctactatcaaattcggatcgtaaatctgtttctaaagaacggagaatatctatacatacctgattagaattcatccgtccttc
agacaacatctcagacagtctggtcttgtatgtcttaatcatattcttatgaaacttggaaacatctcttctagtttcactagtacctttattaattctct
caggtacagattttgaattcgacgatgctgagtatttcatcgttgtatatttcttcttcgattgcataatcagattcttatataccgcctcaaactctat
tttaaaattattaaacaatactctattattaatcagtcgttctaactctttcgctatttctatagacttatcgacatcttgactgtctatctctgtaaacac
ggagtcggtatctccatacacgctacgaaaacgaaatctgtaatctataggcaacgatgttttcacaatcggattaatatctctatcgtccatata
aaatggattacttaatggattggcaaaccgtaacataccgttagataactctgctccatttagtaccgattctagatacaagatcattctacgtcct

atggatgtgcaactcttagccgaagcgtatgagtatagagcactatttctaaatcccatcagaccatatactgagttggctactatcttgtacgta
tattgcatggaatcatagatggccttttcagttgaactggtagcctgttttagcatctttttatatctggctctctctgccaaaaatgttcttaatagtc
taggaatggttccttctatcgatctatcgaaaattgctatttcagagatgaggttcggtagtctaggttcacaatgaaccgtaatatatctaggag
gtggatatttctgaagcaagagctgattatttatttcttcttccaatctattggtactaacaacgacaccgactaatgtttccggagatagatttcca
aagatacacacattaggatacagactgttataatcaaagattaatacattattactaaacatttttgttttggagcaaataccttaccgccttcata
aggaaacttttgttttgtttctgatctaactaagatagttttagtttccaacaatagctttaacagtggacccttgatgactgtactcgctctatattcg
aataccatggattgaggaagcacatatgttgacgcacccgcgtctgtttttgtttctactccataatactcccacaaatactgacacaaacaagc
atcatgaatacagtatctagccatatctaaagctatgtttagattataatccttatacatctgagctaaatcaacgtcatcctttccgaaagataattt
atatgtatcattaggtaaagtaggacatgatagtacgactttaaatccatttttcccaaatatctttacgaattactttacatataatatcctcatcaac
agtcacataattacctgtggttaaaaccttttgcaaatgcagcggctttgcctttcgcgtccgtagtatcgtcaccgatgaacgtcatttctctaact
cctctatttaatactttacccatgcaactgaacgcgttcttggatatagaatccaatttgtacgaatccaatttttcagattttgaatgaatgaatata
gatcgaaaaatatagttccattattgttattaacgtgaaacgtagtattggccatgccgcctactcccttatgactagactgatttctctcataaata
cagagatgtacagcttccttttttgtccggagatctaaagataatcttctctcctgttaataactctagacgattagtaatatatctcagatcaaagtt
atgtccgttaaaggtaacgacgtagtcgaacgttagttccaacaattgtttagctattcgtaacaaaactatttcagaacatagaactagttctcg
ttcgtaatccatttccattagtgactgtatcctcaaacatcctctatcgacggcttcttgtatttcctgttccgttaacatctcttcattaatgagcgta
aacaataatcgtttaccacttaaatcgatataacagtaacttgtatgcgagattgggttaataaatacagaaggaaacttcttatcgaagtgaca
ctctatatctagaaataagtacgatcttgggatatcgaatctaggtatttttttagcgaaacagttacgtggatcgtcacaatgataacatccattg
ttaatctttgtcaaatattgctcgtccaacgagtaacatccgtctggagatatcccgttagaaatataaaaccaactaatattgagaaattcatcca
tggtggcattttgtatgctgcgtttctttggctcttctatcaaccacatatctgcgacggagcattttctatctttaatatctagattataacttattgtct
cgtcaatgtctatagttctcatctttcccaacggcctcgcattaaatggaggaggagacaatgactgatatatttcgtccgtaactacgtaataaa
agtaatgaggaaatcgtataaatacggtctcgccatttcgacatctggatttcagatataaaaatctgttttcaccgtgactttcaaaccaattaat
gcaccgaacatccatttatagaatttagaaatatattttcatttaaatgaatcccaaacattggggaagagccgtatggaccattatttttatagta
ctttcgcaagcgggtttagacggcaacatagaagcgtgtaaacgaaaactatatactatagtcagcactcttccatgtcctgcatgtagacgg
cacgcgactatcgctatagaggacaataatgtcatgtctagcgatgatctgaattatatttattatttttcatcagattatttaacaatttggcatctg
atcccaaatacgcgatcgatgtgacaaaggttaacccttataaacttaacccattataaaacttatgattagtcacgactgaaataaccgcgtg
attatttttggtataattctacacggcatggtttctgtaactatgaattcaacccccgttacattagtgaaatctttaacaaacagcaagggttcgt
caaagacataaaactcattgtttacaatcgaaatagacccctatcacacttaaaataaaaatatccttatccttaccaccaaataaaattctg
attggtcaatgtgaatgtattcacttaacagttccacaaatttatttattaactccgaggcacatacatcgtcggtatttttatggcaaactttactct
tccagcatccgtttctaaaaaaatattaacgagttccatttatatcatccaatattattgaaatgacgttgatggacagatgatacaaataagaag
gtacggtaccttgtccaccatctcctccaattcatgctctattttgtcattaactttaatgtatgaaaacagtacgccacatgcttccatgacagtg
tgtaacactttggatacaaaatgtttgacattagtataattgtccaagactgtcaatctataatagatagtagctataatatattctatgatggtattg
aagaagatgacaatcttggcatattgatcatttaacacagacatggtatcaacagatagcttgaatgaaagagaatcagtaattggaataagc
gtcttctcgatagagtgtccgtataccaacatgtctgatattttgatgtattccattaaattatttagttttttcttttattctcgttaaacagcatttctgt
caacggaccccaacatcgttgaccgattaagttttgattgatttttccgtgtaaggcgtatctagtcagatcgtatagcctatccaataatccatc
atctgtgcgtagatcacatcgtacacttttaattctctatagaagagcgacagacagcaatttctttattctctacagatgtaagatacttgaaga
cattcctatgatgatgcagaattttggataacacggtattgatggtatctgttaccataattcctttgatggctgatagtgtcagagcacaagattt
ccaatctttgttttgatatctatatcagacagcatggtgcgtctgacaacacaaggattaagacggaaagatgaaatgattctctcaacatcttca
atggataccttgctatttttctggcattatctatatgtgcgagaatatcctctagagaatcagtatccttttgatgatagtggatctcaatgacatg
ggacgtctaaaccttcttattctatcaccagattgcatggtgatttgtcttctttctttttatcataatgtaatctctaaattcatcggcaaattgtctatat
ctaaaatcataatatgagatgtttacctctacaaatatctgttcgtccaatgttagagtatctacatcagttttgtattccaaattaaacatggcaac
ggatttaattttatattcctctattaagtcctcgtcgataataacagaatgtagataatcatttaatccatcgtacatggttggaagatgcttgttgac
aaaatctttaattgtcttgatgaaggtgggactatatctaacatcttgattaataaaatttataacattgtccataggatactttgtaactagttttatac
acatctcttcatcggtaagtttagacagaatatcgtgaacaggtggtatattatattcatcagatatacgaagaacaatgtccaaatctatattgttt
aatatattatatagatgtagcgtagctcctacaggaatatctttaactaagtcaatgatttcatcaaccgttagatctattttaaagttaatcatatag
gcattgatttttaaaaggtatgtagccttgactacattctcattaattaaccattccaagtcactgtgtgtaagaagattatattctatcataagcttg
actacatttggtcccgataccattaaagaattcttatgatataaggaaacagattttaggtactcatctactctacaagaattttggagagccttaa

cgatatcagtgacgtttattatttcaggaggaaagaatctaacattgagaatatcggaattaatagcttccagatacagtgattttggcaatagtc
cgtgtaatccataatccagtaacacgagctggtgcttgctagacacctttttcaatgtttaatttttttgaaataagctttgataaagccttcctcgca
aattccggatacatgaacatgtcggcgacatgattaagtattgttttttcattattttctcaacaagttctcaataccccaatagatgatagaatatc
acccaatgcgtccatgttgtctatttccaacaggtcgctatatccaccaatagaagtttttccaaaaaagattctaggaacagttctaccaccagt
aatttgttcaaaatagtcacgcaattcattttcgggtttaaattctttaatatcgacaatttcatacgctcctcttttgaaactaaacttatttagaatat
ccagtgcatttctacaaaaaggacatgtatacttgacaaaaattgtcactttgttattggccaacctttgttgtacaaattcctcggccattttaatat
ttaagtgatataaaactatctcgacttatttaactctttagtcgagatatatggacgcagatagctatatgatagccaactacagaaggcaaacg
ctataaaaaacataattacgacgagcatatttataaatatttttattcagcattacttgatatagtaatattaggcacagtcaaacattcaaccactct
cgatacattaactctctcatttctttaacaaattctacaatatcttcgtaaaaagattcttgaaacttttagaatatctatcgactctagatgaaata
gcgttcgtcaacatactatgttttgtatacataaaggcgcccatttaacagtttctagtgacaaaatgctagcgatcctaggatcctttagaatca
catagattgacgattcgtctctcttagtaactctagtaaaataatcatacaatctagtacgcgaaataatattatccttgacttgaggagatctaaa
caatctagttttgagaacatcgataagttcatcgggaatgacatacatactatctttaatagaactcttttcatccagttgaatggattcgtccttaa
ccaactgattaatgagatcttctatttttatcattttccagatgatatgtatgtccattaaagttaaattgtgtagcgcttctttttagtctagcagccaat
actttaacatcactaatatcgatatacaaaggagatgatttatctatggtattaagaattcgtttttcgacatctgtcaaaaccaattccttttgcctg
tatcatccagttttccatcctttgtaaagaaattattttctactagactattaataagactgataaggattcctccataattgcacaatccaaacttttt
aacaaaactagactttacaagatctacaggaatgcgtaattcaggtttcttagcttgtgatttttttcttttgtggacattttcttgtgaccaactcatct
accatttcattgattttagcagtgaaataagctttcaatgcacgggcactgatactattgaaaacgagttgatcttcaaattccgccatttaagttc
accaaacaacttttaaatacaaatatatcaatagtagtagaataagaactataaaaaaaataataattaaccaatacccaaccccaacaaccggt
attattagttgatgtgactgttttctcatcacttagaacagatttaacaatttctataaagtctgtcaaatcatcttccggagaccccataaatacacc
aaatatagcggcgtacaacttatccatttatacattgaatattggcttttctttatcgctatcttcatcatattcatcatcaatatcaacaagtcccaga
ttacgagccagatcttcttctacattttcagtcattgatacacgttcactatctccagagagtccgataacgttagccaccacttctctatcaatgat
tagtttcttgagtgcgaatgtaatttttgtttccgttccggatctatagaagacgataggtgtgataattgccttggccaattgtctttctcttttactg
agtgattctagttcaccttctatagatctgagaatggatgattctccagtcgaaacatattctaccatggatccgtttaatttgttgatgaagatgga
ttcatccttaaatgttttctctgtaatagtttccaccgaaagactatgcaaagaatttggaatgcgttccttgtgcttaatgtttccatagacggcttc
tagaagttgatacaacataggactagccgcggtaacttttatttttagaaagtatccatcgcttctatcttgtttagatttatttttataaagtttagtct
ctccttccaacataataaaagtggaagtcatttgactagataaactatcagtaagttttatagagatagacgaacaattagcgtattgagaagca
tttagtgtaacgtattcgatacattttgcattagatttactaatcgattttgcatactctataacacccgcacaagtctgtagagaatcgctagatgc
agtaggtcttggtgaagtttcaactctcttcttgattaccttactcatgattaaacctaaataattgtacttttgtaatataatgatatatattttcactttat
ctcatttgagaataaaaatgtttttgtttaaccactgcatgatgtacagatttcggaatcgcaaaccaccagtggttttatttttatccttgtccaatgt
gaattgaatgggagcggatgcgggtttcgtacgtagatagtacattcccgtttttagaccgagactccatccgtaaaaatgcatactcgttagtt
tggaataactcggatctgctatatggatattcatagattgactttgatcgatgaaggctcccctgtctgcagccatttttatgatcgtctttgtggga
atttcccaaatagttttataaactcgcttaatatcttctggaaggtttgtattctgaatggatccaccatctgccataatcctattcttgatctcatcatt
ccataattttctctcggttaaaactctaaggagatgcggattaactacttgaaattctccagacaatactctccgagtgtaaatattactggtatac
ggttccaccgactcattatttcccaaaatttgagcagttgatgcagtcggcataggtgccaccaataaactatttctaagaccgtatgttctgattt
tatcttttagaggttcccaattccaaagatccgacggtacaacattccaaagatcatattgtagaataccgttactggcgtacgatcctacatatg
tatcgtatggtccttccttctcagctagttcacaactcgcctctaatgcaccgtaataaatggtttcgaagatcttcttatttagatcttgtgcttcca
ggctatcaaatggataatttaagagaataaacgcgtccgctaatccttgaacaccaataccgataggtctatgtctcttattagagatttcagctt
ctggaataggataataattaatatctataattttattgagatttctgacaattactttgaccacatccttcagtttgagaaaatcaaatcgcccatcta
ttacaaacatgttcaaggcaacagatgccagattacaaacggctacctcattagcatccgcatattgtattatctcagtgcaaagattactacac
ttgatagttcctaaattttgttgattactctttttgttacacgcatccttataaagaatgaatggagtaccagtttcaatctgagattctataatcgcttt
ccagacgactcgagcctttattatagatttgtatctccttctctttcgtatagtgtatacaatcgttcgaactcgtctccccaaacattgtccaatcc
aggacattcatccggacacatcaacgaccactctccgtcatccttcactcgtttcataaagagatcaggaatccaaagagctataaatagatct
ctggttctatgttcctcgtttcctgtattctttttaagatcgaggaacgccataatatcagaatgccacggttccaagtatatggccataactccag
gccgtttgtttcctccctgatctatgtatctagcggtgttattataaactctcaacattggaataataccgtttgatataccattggtaccggagatat
agcttccactggcacgaatattactaattgatagacctattccccctgccattttagagattaatgcgcatcgttttaacgtgtcatagataccctc
tatgctatcatcgatcatgttaagtagaaaacagctagacatttggtgacgactagttcccgcattaaataaggtaggagaagcgtgcgtaaac

cattttcagaaagtagattgtacgtctcaatagctgagtctatatcccattgatgaattcctactgcgacacgcattaacatgtgctgaggtctttcaacgatcttgttgtttattttcaacaagtaggatttttccaaagttttaaaaccaaaatagttgtatgaaaagtctcgttcgtaaataataaccgagttgagtttatccttatatttgttaactatatccatggtgatacttgaaataatcggagaatgtttcccatttttaggattaacatagttgaataaatcctccatcacttcactaaatagttttttgtttccttgtgtagatttgatacggctattctggcggctagaatggcataatccggatgttgtgtagtacaagtggctgctatttcggctgccagagtgtccaattctaccgttgttactccattatatattccttgaataaccttcatagctatttttaataggatctatatgatccgtgtttaagccataacataatttttctaatacgagacgtgattttatcaaacatgacattttccttgtatccatttcgtttaatgacaaacatttttgttggtgtaataaaaaaaaattatttaacttttcattaatagggatttgacgtatgtagcgtacaaaattatcgttcctggtatatagataaagagtcctatatatttgaaaatcgttacggctcgattaaactttaatgattgcatagtgaatatatcattaggatttaactccttgactatcatggcggcgccagaaattaccatcaaaagcattaatacagttatgccgatcgcagttagaacggttatagcatccaccatttatatctaaaaattagatcaaagaatatgtgacaaagtcctagttgtatactgagaattgacgaaacaatgtttcttacatatttttttttattagtaaccgacttaatagtaggaactggaaaactagacttgattattctataagtatagataccccttccaaataatattctctttgataaaagttccagaaaatgtagaatttttaaaaagttatcttttgctattaccaagattgtgtttagacgcttattattaatatgagtgatgaaatccacaccgcctctagatatcgcttttatttccacattagatggtaaatccaatagtgaaactatctttttaggaatgtatggactcgcgtttagaggagtgaacgtcttaggcgtcggaaaggatgattcatcaaacgaataaacaatttcacaaatggatgttaatgtattagtaggaaatttttgacgctagtggaattgaagattctaatggatgatgttctacctatttcatccgataacatgttaatttccgacaccaacggttttaatatttcgatgatatacggtagtctctctttcggacttatatagcttattccacaatacgagtcattatatactccaaaaaacaaaataactagtataaaatctgtatcgaatgggaaaacgaaattatcgacataggtatagaatctggaacattgaacgtattaatacttaattctttttctgtggtaagtaccgataggttattgacattgtatggttttaaatattctataacttgagacttgatagatattagtgatgaattgaaaattatttttatcaccacgtgtgtttcaggatcatcgtcgacgcccgtcaaccaaccgaatggagtaaaataaatatcattaatatatgctctagatattagtatttttatcaatcctttgattatcatcttctcgtaggcgaatgattccatgatcaagagtgatttaagaacatcctccggagtattaatgggcttagtaaacagtccatcgttgcaataataaaagttatccaagttaaaggatattatgcattcgtttaaagatatcacctcatctgacggagacaatttttggtaggttttagagactttgaagctacttgtttaacaaagttattcatcgtcgtttactattctatttaatttttgtagttaatttatcacatatcacattaattgacttttggtccatttttccatacgtttatattcttttaatcctgcgttatccgtttccgttatatccagggatagatcttgcaagttaaatagaatgctcttaaataatgtcattttcttatccgctaaaaatttaaagaatgtataaaccttttcagagatttgaaactcttaggtggtgtcctagtacacaatatcataaacaaactaataaacattccacattcagattccaacagctgattaacttctacattaatacagcctattttcgctccaaatgtacattcgaaaaatctgaataaaacatcgatgtcacaatttgtattatccaatacagaatgtttgtgattcgtgttaaaaccatcggagaaggaataaaaataaaaattattatagtggtggaattcagttggaatattgcctccggagtcataaaaggatactaaacattgtttttatcataaattacacatttccaatgagacaaataacaaaatccaaacattacaaatctagaggtagaacttttaattttgtctttaagtatatacgataagatatgtttattcataaacgcgtcaaatttttcatgaatcgctaaggagtttaagaatctcatgtcaaattgtcctatataatccacttcggatccataagcaaactgagagactaagttcttaatacttcgattgctcatccaggctcctctctcaggctctattttcatcttgacgacctttggattttcaccagtatgtattcctttacgtgataaatcatcgattttcaaatccatttgtgagaagtctatcgccttagatacttttcccgtagtcgaggtttaaagaaatacgctaacggtatactagtaggtaactcaaagacatcatatatagaatggtaacgcgtctttaactcgtcggttaactctttcttttgatcgagttcgtcgctactattgggtctgctcaggtgccccgactctactagttccaacatcataccgataggaatacaagacactttgccggcggttgtagatttatcatatttctccactacatatccgttacaatttgttaaaaatttagatacatctatattgctacataatccagctagtgaatatatatgacataataaattggtaaatcctagttctggtattttactaattactaaatctgtatatctttccatttatcatggaaaagaatttaccagatatcttctttttccaaactgcgttaatgtattctcttacaaatattcacaagatgaattcagtaatatgagtaaaacggaacgtgatagtttctcattggcggtgtttccagttataaaacatagatggcataacgcacacgttgtaaaacataaaggaatatacaaagttagtacagaagcacgtggaaaaaaagtatctcctccatcactaggaaaacccgcacacataaacctaaccgcgaagcaatatatatacagtgaacacacaataagctttgaatgttatagttttctaaaatgtataacaaatacagaaatcaattcgttcgatgagtatatattaagaggactattagaagctggtaatagtttacagatattttccaattccgtaggtaaacgaacagatactataggtgtactagggaataagtatccatttagcaaaattccattggcctcattaactcctaaagcacaacgagagatattttcagcgtggatttctcatagacctgtagttttaactggaggaactggagtgggtaagacgtcacaggtacccaagttattgctttggtttaattatttatttggtggattctctactctagataaaatcactgacttttcacgaaagaccagtcattctatctcttcctaggatagctttagttagattgcatagcaataccatttttaaaatcattgggatttaaggtactagatggatctcctatttctttacggtacggatctataccggaagaattaataaacaaacaaccaaaaaaatatggaattgtatttttctacccataagttatctctaacaaaactatttagttatggcactcttattatagacgaagttcatgagcatgatcaaataggagatattattatagcagtagcgagaaagcatcatacgaaaatagattctatgtttttaatgactgccacgttagaggatgacagggaacggctaaaagtatttttacctaatcccgcatttatacatattcctggagatacactgtttaaaattagcgaggtatttattcataataagataaatccatcttccagaatggcatacatagaagaagaaaagagaaatttagttactgctatacagatgtatactcctcctgatggatcatccggtatagtctttgtggcatccgttg

cacagtgtcacgaatataaatcatatttagaaaaaagattaccgtatgatatgtatattattcatggtaaggtcttagatatagacgaaatattaga
aaaagtgtattcatcacctaatgtatcgataattatttctactccttatttggaatccagcgttactatacgcaatgttacacacatttatgatatggg
tagagtttttgtccccgctccttttggaggatcgcaagaatttatttctaaatctatgagagatcaacgaaaaggaagagtaggaagagttaatc
ctgggacatacgtatatttctatgatctgtcttatatgaagtctatacagcgaatagattcagaatttctacataattatatattgtacgctaataagtt
taatctaacactccccgaagatttgtttataatccctacaaatttggatattctatggcgtacaaaggaatatatagactcgttcgatattagtaca
gaaacatggaataaattattatccaattattatatgaagatgatagagtatgctaaacttatgtactaagtcctattctcgctgaggagttggata
attttgagaggacgggagaattaactagtattgtacaagaagccattttatctctaaatttacgaattaagattttaaatttaaacataaagatgat
gatacgtatatacactttgtaaaatattattcggtgtctataacggaacaaacgctactatatattatcatagacctctaacgggatatatgaatat
gatttcagatactatatttgttcctgtagataataactaaaaatcaaactctaatgaccacatctttttttagagatgaaaaattttccacatctccttt
gtagacacgactaaacattttgcagaaaaaagtttattagtgtttagataatcgtatacttcatcagtgtagatagtaaatgtgaacagataaaag
gtattcttgctcaatagattggtaaattccatagaatatattaatcctttcttcttgagatcccacatcatttcaaccagagacgttttatccaatgatt
tacctcgtactataccacatacaaaactagattttgcagtgacgtcgtatctggtattcctaccaaacaaaattttacttttagttcttttagaaaatt
ctaaggtagaatctctatttgccaatatgtcatctatggaattaccactagcaaaaaatgatagaaatatatattgatacatcgcagctggttttga
tctactatactttaaaaacgaatcagattccataattgcctgtatatcatcagctgaaaaactatgttttacacgtattccttcggcatttctttttaatg
atatatcttgtttagacaatgataaagttatcatgtccatgagagacgcgtctccgtatcgtataaatatttcattagatgttagacgcttcattagg
ggtatacttctataaggtttcttaatcagtccatcattggttgcgtcaagaactactatcggatgttgttgggtatctctagtgttacacatggcctta
ctaaagtttgggtaaataactatgatatctctattaattatagatgcatatatttcatttgtcaaggatattagtatcgacttgctatcgtcattaatac
gtgtaatgtaatcatataaatcatgcgatagccaaggaaaatttaaatagatgttcatcatataatcgtcgctataattcatattaatacgttgacat
tgactaatttgtaatatagcctcgccacgaagaaagctctcgtattcagtttcatcgataaaggataccgttaaatataactggttgccgatagtc
tcatagtctattaagtggtaagtttcgtacaaatacagaatccctaaaatattatctaatgttggattaatctttaccataactgtataaaatggaga
cggagtcataactattttaccgtttgtacttactggaatagacgaaggaataatctccggacatgctggtaaagacccaaatgtctgtttgaaga
aatccaatgttccaggtcctaatctcttaacaaaaattacgatattcgatcccgatatcctttgcattctatttaccagcatatcacgaactatattaa
gattatctatcatgtctattctcccaccgttatataaatcgcctccgctaagaaacgttagtatatccatacaatggaatacttcatttctaaaatagt
attcgttttctaattctttaatgtgaaatcgtatactagaaagggaaaaattatctttgagttttccgttagaaaagaaccacgaaactaatgttctg
attgcgtccgattccgttgctgaattaatggatttacaccaaaaactcatataacttctagatgtagaagcattcgctaaaaaattagtagaatca
aaggatataagtagatgttccaacaagtgagcaattcccaagatttcatctatatcattctcgaatccgaaattagaaattcccaagtagatatcc
tttttcatccgatcgttgatgaaaatacgaactttattcggtaagacaatcatttactaaggagtaaaataggaagtaatgttcgtatgtcgttatca
tcgtataaattaaaggtgtgttttttaccattaagtgacattataattttaccaatattggaattataatataggtgtatttgcgcactcgcgacggttg
atgcatcggtaaatatagctgtatctaatgttctagtcggtatttcatcatttcgctgtctaataatagcgttttctctatctgtttccattacagctgcc
tgaagtttattggtcggataatatgtaaaataataagaaatacatacgaataacaaaaataaaataagatataataaagatgccatttagagatct
aattttgtttaacttgtccaaattcctacttacagaagatgaggaatcgttggagatagtgtcttccttatgtagaggatttgaaatatcttatgatga
cttgataacttactttccagataggaaataccataaatatatttctaaagtatttgaacatgtagatttatcggaggaattaagtatggaattccatg
atacaactctgagagatttagtctatcttagattgtacaagtattccaagtgtatacggccgtgttataaattaggagataatctaaaaggcatagt
tgttataaaggacaggaatatttatattagagaagcaaatgatgacttgatagaatatctcctcaaggaatacactcctcagatttatacatattct
aatgagcgcgtccccataactggttcaaaattaattctttgtggattttctcaagttacatttatggcgtatacaacgtcgcatataacaacaaata
aaaaggtagatgttctcgtttccaaaaaatgtatagatgaactagtcgatccaataaattatcaaatacttcaaaatttatttgataaaggaagcg
gaacaataaacaaaatactcaggaagatattttattcggtaaccggtggccaaactccataatttgcttttctatttcggattttagaatttccaaa
ttcaccagcgatttatcggttttggtgaaatccaaggatttattaatgtccacaaatgccatttgttttgtctgtggattgtatttgaaaatggaaacg
atgtagttagatagatgcgctgcaaagtttcctattagggttccgcgctttacgtcacccagcatacttgaatcaccatcctttaaaaaaaatgat
aagatatcaacatggagtatatcatactcggattttaattcttctactgcatcactgacattttcacaaatactacaatacggtttaccgaaaataat
cagtacgttcttcatttatgggtatcaaaaacttaaaatcgttactgctggaaaataaatcactgacgatattagatgataatttatacaaagtatac
aatggaatatttgtggatacaatgagtatttatatagccgtcgccaattgtgtcagaaacttagaagagttaactacggtattcataaaatacgta
aacggatgggtaaaaaagggagggcatgtaacccttttttatcgatagaggaagtataaaaattaaacaagacgttagagacaagagacgta
aatattctaaattaaccaaggacagaaaaatgctagaattagaaaagtgtacatccgaaatacaaaatgttaccggatttatggaagaagaaat
aaaggcagaaatgcaattaaaaatcgataaactcacatttcaaatatatttatctgattctgataacataaaaatatcattgaatgagatactaaca
catttcaacaataatgagaatgttacattattttattgtgatgaacgagacgcagaattcgttatgtgtctcgaggctaaaacacatttctctacca

caggagaatggccgttgataataagtaccgatcaggatactatgctatttgcatctactgataatcatcctaagatgataaaaaacttaactcaa
ctgtttaaatttgttccctcggcagaggataactatttagcaaaattaacggcgttagtgaatggatgtgatttctttcctggactctatggggcat
ctataacacccaccaacttaaacaaaatacaattgtttagtgattttacaatcgataatatagtcactagtttggcaattaaaaattattatagaaag
actaactctaccgtagacgtgcgtaatattgttacgtttataaacgattacgctaatttagacgatgtctactcgtatgttcctccttgtcaatgcac
tgttcaagaatttatattttccgcattagatgaaaaatggaacaattttaaatcatcttatttagagaccgttccgttaccctgccaattaatgtatgc
attagaaccacgcaaggagattgatgtttcagaagttaaaactttatcatcttatatagatttcgaaaatactaaatcagatatcgatgttataaaat
ctatatcttcgatcttcggatattctaacgaaaactgtaacactatagtgttcggcatctataaggataatttactactgagtataaatagttcatttt
actttaacgatagtctgttaataaccaatactaaaagtgataatataataaatataggttactagattaaaaatggtgttccaactcgtgtgctctac
gtgcggcaaagatatttctcacgaacgatataaattgattatacgaaaaaaatcattaaaggatgtactcgtcagtgtaaagaacgaatgttgta
ggttaaaattatctacacaaatagaacctcaacgtaacttaacagtgcaacctctattggatataaactaatatggatccggttaatttatcaaga
catatgcgcctagaggttctattatttttattaattataccatgtcattaacaagtcatttgaatccatcgatagaaaaacatgtgggtatttattatgg
tacgttattatcggaacacttggtagttgaatctacctatagaaaaggagttcgaatagtcccattggatagttttttgaaggatatcttagtgca
aaagtatacatgttagagaatattcaagttatgaaaatagcagctgatacgtcattaactttattgggtattccgtatggatttggtcataatagaat
gtattgttttaaattggtagctgaatgttataaaaatgccggtattgatacatcgtctaaacgaatattaggtaaagatatttttctgagccaaaactt
cacagatgataatagatggataaagatatatgattctaataatttaacattttggcaaattgattaccttaaagggtgagttaatatgcataactact
cctccgttgttttttccctcgttcttttcttaacgttgtttgccatcactctcataatgtaaagatattctaaaatggtaaacttttgcatatcggacgc
agaaattggtataaatgttgtaattgtattatttcccgtcaatggactagtcacagctccatcagttttatatcctttagagtatttctcactcgtgtct
aacattctagagcattccatgatctgtttatcgttgatattggccggaaagatagatttttttatttttattatattactattggcaattgtagatataact
tctggtaaatatttttctacctttttcaatctcttctattttcaagccggctatatattctgctatattgttgctagtatcaatacctttctggctaagaagt
catatgtggtattcactatatcagttttaactggtagttccattagcctttccacttctgcagaataatcagaaattggttctttaccagaaaatccag
ctactataataggctcaccgatgatcattggcaaaatcctatattgtaccagattaatgagagcatatttcatttccaataattctgctagttcttga
gacattgatttatttgatgaatctagttggttctctagatactctaccatttctgccgcatacaataacttgttagataaaatcagggttatcaaagtg
tttagcgtggctagaatagtgggcttgcatgtattaaagaatgcggtagtatgagtaaaccgttttaacgaattatatagtctccagaaatctgtg
gcgttacatacatgagccgaatgacatcgaagattgtccaatatttttaatagctgctctttgtccattatttctatatttgactcgcaacaattgtag
ataccattaatcactgattccttttcgatgccggacaatagcacaattgtttagctttggactctatgtattcagaattaatagatatatctctcaata
cagattgcactatacattttgaaactatgtcaaaaattgtagaacgacgctgttctgcagccatttaacttaaataatttacaaaaatttaaaatga
gcatccgtataaaaatcgataaactgcgccaaattgtggcatatttttcagagttcagtgaagaagtatctataaatgtagactcgacggatga
gttaatgtatatttttgccgccttgggcggatctgtaaacatttgggccattatacctctcagtgcatcagtgttctaccgcggagccgaaaacat
tgtgtttaatcttcctgtgtccaaggtaaaatcgtgtttgtgtagttttcacaatgatgccatcatagatatagaacctgatctggaaaataatctag
taaaactttctagttatcatgtagtaagtgtcgattgtaacaaggaactgatgcctattaggacagatactactatttgtctaagtatagatcaaaa
gaaatcttacgtgtttaattttcacaagtatgaagaaaaatgttgtggtagaaccgtcattcatttagaatggttgttgggctttatcaagtgtatta
gtcagcatcagcatttggctattatgtttaaagatgacaatattattatgaagactcctggtaatactgatgcgttttccagggaatattctatgact
gaatgttctcaagaactacaaaagttttctttcaaaatagctatctcgtctctcaacaaactacgaggattcaaaaagagagtcaatgtttttgaa
actagaatcgtaatggataatgacgataacattctaggaatgttgttttcggatagagttcaatcctttaagatcaacatctttatgacgtttttagat
taatactttcaatgagataaatatgggtggcagagtaagtgttgagctccctaaacgggatccgcctccgggagtacccactgatgagatgtt
attaaacgtggataaaatgcatgacgtgatagctcccgctaagcttttagaatatgtgcatataggaccactagcaaaagataaagaggataa
agtaaagaaaagatatccagagtttagattagtcaacacaggacccggtggtctttcggcattgttaagacaatcgtataatggaaccgcacc
caattgctgtcgcacttttaatcgtactcattattggaaaaaggatggaaagatatcagataagtatgaagagggtgcagtattagaatcgtgtt
ggccagacgttcacgacactggaaaatgcgatgttgatttattcgactggtgtcaggggatacgttcgatagaaacatatgccatcagtgga
tcggttcagcctttaataggagtgatagaactgtagagggtcaacaatcgttaataaatctgtataataagatgcaaacattatgtagtaaagat
gctagtgtaccaatatgtgaatcatttttgcatcatttacgcgcacacaatacagaagatagcaaagagatgatcgattatattctaagacaaca
gtctgcggactttaaacagaaatatatgagatgtagttatcccactagagataagttagaagagtcattaaaatatgcggaacctcgagaatgt
tgggatccagagtgttcgaatgccaatgttaatttcttactaacacgtaattataataatttaggactttgcaatattgtacgatgtaatactagcgt
gaacaacttacagatggataaaacttcctcattaagattgtcatgtggattaagcaatagtgatagattttctactgttcccgtcaatagagcaaa
agtagttcaacataatattaaacattcgttcgacctaaaattgcatttgatcagtttattatctctcttggtaatatggatactaattgtagctatttaaa
tgggtgccgcggcaagcatacagacgacggtgaatacactcagcgaacgtatctcgtctaaattagaacaagaagcgaacgctagtgctc

aaacaaaatgtgatatagaaatcggaaatttttatatccgacaaaaccatggatgtaacctcactgttaaaaatatgtgctctgcggacgcgga
tgctcagttggatgctgtgttatcagccgctacagaaacatatagtggattaacaccggaacaaaaagcatacgtaccagctatgtttactgct
gcgttaaacattcagacgagtgtaaacactgttgttagagattttgaaaattatgtgaaacagacttgtaattctagcgcggtcgtcgataacaa
attaaagatacaaaacgtaatcatagatgaatgttacggagccccaggatctccaacaaatttggaatttattaatacaggatctagcaaagga
aattgtgccattaaagcgttgatgcaattgacgactaaggccactactcaaatagcacctagacaagttgctggtacaggagttcagttttatat
gattgttatcggtgttataatattggcagcgttgtttatgtactatgccaagcgtatgttgttcacatccaccaatgataaaatcaaacttattttagc
caataaggaaaacgtccattggactacttacatggacacattctttagaacttctccgatggttattgctaccacggatatgcaaaactgaaaat
atattgataatattttaatagattaacatggaagttatcgctgatcgtctagacgatatagtgaaacaaaatatagcggatgaaaaatttgtagatt
ttgttatacacggtctagagcatcaatgtcctgctatacttcgaccattaattaggttgtttattgatatactattatttgttatagtaatttatatttttac
ggtacgtctagtaagtagaaattatcaaatgttgttggcgttggtggcgctagtcatcacattaactatttttttattactttatactataatagtactag
actgacttctaacaaacatctcacctgccataaataaatgcttgatattaaagtcttctatttctaacactattccatctgtggaaaataatactctga
cattatcgctaattgacacatcggtgagtgatatgcctataaagtaataatcttctttgggcacatataccagtgtaccaggttctaacaacctatt
tactggtgctcctgtagcatacttttttctttaccttgagaatatccatcgtttgcttggtcaatagcgatatgtgatttttttatcaaccactcaaaaaag
taattggagtgttcatatcctctacgggctattgtctcatggccgtgtatgaaatttaagtaacacgactgtggtagatttgttctatagagccggt
tgccgcaaatagatagaactaccaatatgtctgtacaaatgttaaacattaattgattaacagaaaaaacaatgttcgttctgggaatagaaacc
agatcaaaacaaaattcgttagaatatatgccacgtttatacatggaatataaaataactacagtttgaaaaataacagtatcatttaaacatttaa
cttgcggggttaatttcacaactttactgtttttaaactgttcaaaatatagcatcgatccatgagaaatacgtttagccgcctttaatagaggaaat
cccaccgcctttctggatctcaccaacgacgatagttctgaccagcaacttatttcttcatcatccacctgttttaacatataataggcaggagat
agatatccgtcattgcaatattccttttcgtaggcacacaatctaatattgataaaatctccattctcttctctgcatttattatcttgtttcggtggctg
attaggctgtagtcttggtttaggctttggtatatcgttgttgaatctatttttggtcattaaatctttcatttcttcctggtatatttctatcacctcgtttgg
ttggatttttgtctatattatcgtttgtaacatcggtacgggtattcatttatcacaaaaaaaaacttctctaaatgagtctactgctagaaaacctcat
cgaagaagataccatatttttttgcaggaagtatatctgagtatgatgatttacaaatggttattgccggcgcaaaatccaaatttccaagatctat
gctttctatttttaatatagtacctagaacgatgtcaaaatatgagttggagttgattcataacgagaatatcacaggggcaatgtttaccacaatg
tataatataagaaacaatttgggtctaggagatgataaactaactattgaagccattgaaaactatttcttggatcctaacaatgaggttatgcct
cttatcattaataatacggatatgactgccgtcattcctaaaaaaagtggtaggagaaagaataagaacatggttatttttccgtcaaggatcatc
acctatcttgtgtattttcgaaactcgtaaaaagattaatatttataaagaaaatatggaatccgcgtcgactgagtatacacctatcggagacaa
caaggctttgatatctaaatatgcgggaattaatgtcctgaatgtgtattctccttccacatccatgagattgaatgccatttacggattcaccaat
aaaaataaactagagaaacttagtactaataaggaactagaatcgtatagttctagccctcttcaagaacccattaggttaaatgattttctggg
actattggaatgtgttaaaaagaatattcctctaacagatattccgacaaaggattgattactataaatggagaatgttcctaatgtatactttaatc
ctgtgtttatagagcccacgtttaaacattctttattaagtgtttataaacacagattaatagttttatttgaagtattcattgtattcattctaatatatgt
atttttagatctgaattaaatatgttcttcatgcctaaacgaaaaatacccgatcctattgatagattacgacgtgctaatctagcgtgtgaagac
gataaattaatgatctatggattaccatggatgacaactcaaacatctgcgttatcaataaatagtaaaccgatagtgtataaagattgtgcaaa
gcttttgcgatcaataaatggatcacaaccagtatctcttaacgatgttcttcgcagatgatgattcatttttaagtatttggctagtcaagatgat
gaatcttcattatctgatatattgcaaatcactcaatatctagactttctgttattattattgatccaatcaaaaaataaattagaagccgtgggtcatt
gttatgaatctctttcagaggaatacagacaattgacaaaattcacagactttcaagattttaaaaaactgtttaacaaggtccctattgttacaga
tggaagggtcaaacttaataaaggatatttgttcgactttgtgattagtttgatgcgattcaaaaaagaatcctctctagctaccaccgcaataga
tcctattagatacatagatcctcgtcgcgatatcgcattttctaacgtgatggatatattaaagtcgaataaagtgaacaataattaattctttattgt
catcatgaacggcggacatattcagttgataatcggccccatgttttcaggtaaaagtacagaattaattagacgagttagacgttatcaaatag
ctcaatataaatgcgtgactataaaatattctaacgataatagatacggaacgggactatggacgcatgataagaataattttgaagcattgga
agcaactaaactatgtgatgtcttggaatcaattacagatttctccgtgataggtatcgatgaaggacagttctttccagacattgttgaattctgt
gagcgtatggcaaacgaaggaaaaatagttatagtagccgcactcgatgggacatttcaacgtaaaccgtttaataatattttgaatcttattcc
attatctgaaatggtggtaaaactaactgctgtgtgtatgaaatgctttaaggaggcttccttttctaaacgattgggtgaggaaaccgagatag
agataataggaggtaatgatatgtatcaatcggtgtgtagaaagtgttacgtcggctcataatattatatttttttatctaaaaaactaaaaataaac
attgattaaattttaatataatacttaaaaatggatgttgtgtcgttagataaaccgtttatgtattttgaggaaattgataatgagttagattacgaac
cagaaagtgcaaatgaggtcgcaaaaaaactgccgtatcaaggacagttaaaactattactaggagaattatttttttcttagtaagttacagcg
acacggtatattagatggtgccaccgtagtgtatataggatctgctcccggtacacatatacgttatttgagagatcatttctataatttaggagtg

atcatcaaatggatgctaattgacggccgccatcatgatcctatttaaatggattgcgtgatgtgactctagtgactcggttcgttgatgaggaa
tatctacgatccatcaaaaaacaactgcatccttctaagattattttaatttctgatgtgagatccaaacgaggaggaaatgaacctagtacggc
ggatttactaagtaattacgctctacaaaatgtcatgattagtattttaaaccccgtggcgtctagtcttaaatggagatgcccgtttccagatcaa
tggatcaaggacttttatatcccacacggtaataaaatgttacaacctttgctccttcatattcagctgaaatgagattattaagtatttataccggt
gagaacatgagactgactcgagttaccaaatcagacgctgtaaattatgaaaaaaagatgtactaccttaataagatcgtccgtaacaaagta
gttgttaactttgattatcctaatcaggaatatgactattttcacatgtactttatgctgaggaccgtgtactgcaataaaacatttcctactactaaa
gcaaaggtactatttctacaacaatctatatttcgtttcttaaatattccaacaacatcaactgaaaaagttagtcatgaaccaatacaacgtaaaa
tatctagcaaaaattctatgtctaaaaacagaaatagcaagagatccgtacgcagtaataaatagaaacgtactactgagatatactaccgata
tagagtataatgatttagttactttaataaccgttagacataaaattgattctatgaaaactgtgtttcaggtatttaacgaatcatccataaattatac
tccggttgatgatgattatggagaaccaatcattataacatcgtatcttcaaaaaggtcataacaagtttcctgtaaattttctatacatagatgtgg
taatatctgacttatttcctagctttgttagactagatactacagaaactaatatagttaatagtgtactacaaacaggcgatggtaaaaagactct
tcgtcttcccaaaatgttagagacggaaatagttgtcaagattctctaccgtcctaatataccattaaaaattgttagatttttccgcaataacatg
gtaactggagtagagatagccgatagatctgttatttcagtcgctgattaatcaattagtagagatgagataagaacattataataatcaataata
tattttatatcttatatcttgtttagaaaaatgctaatattaaaatagctaacgctagtaatccaatcggaagccatttgatatctataatagggtatct
aatttcctgattcagatagcggacagctatattctcggtagctactcgtttggaatcacaaacattatttacatctaatttactatctgtaatggaaa
cgtttcccaatgaaatggtacaatccgatacattgcattttgttatatttttttttaaagaggctggtaacaacgcatcgcttcgtttacatggctcgt
accaacaataatagggtaatcttgtatctattcctatccgtactatgcttttatcaggataaatacatttacatcgtatatcgtctttgttagcatcaca
gaatgcataaatttgttcgtccgtcatgataaaaatttaaagtgtaaatataactattattttatagttgtaataaaaagggaaatttgattgtatactt
tcggttctttaaaagaaactgacttgataaaaatggctgtaatctctaaggttacgtatagtctatatgatcaaaaagagattaatgctacagatat
tatcattagtcatgttaaaaatgacgacgatatcggtaccgttaaagatggtagactaggtgctatggatggggcattatgtaaaacttgtggga
aaacggaattggaatgtttcggtcactggggtaaagtaagtatttataaaactcatatagttaagcctgaatttatttcagaaattattcgtttactg
aattatatatgtattcactgcggattattgcgttcacgagaaccgtattccgacgatattaacctaaaagagttatcgggacacgctcttaggag
attaaaggataaaatattatccaagaaaaagtcatgttggaacagtgaatgtatgcaaccgtatcaaaaaattacttttcaaagaaaaaggttt
gtttcgtcaacaagttggatgatattaacgttcctaattctctcatctatcaaaagttaatttctattcatgaaaagttttggccattattagaaattcat
caatatccagctaacttattttatacagactactttcccatccctccgttgattattagaccggctattagttttggatagatagtatacccaaaga
aaccaatgaattaacttacttattaggtatgatcgttaagaattgtaacttgaatgctgatgaacaggttatccagaaggcggtaatagaatacg
atgatattaaaattatttctaataacacttccagtatcaatttatcatatatcacatccggcaaaaataatatgattagaagttatatcgtcgcccgg
cgaaaagatcagaccgctagatctgtaattggtcccagtacatctatcaccgttaatgaggtaggaatgcccgcatatattagaaatacactta
cagaaaagatatttgttaatgcctttacagtggataaagttaaacaactattagcgtcaaaccaagttaaattttacttttaataaacgattaaacca
attaacaagaatacgccaaggaaagtttatcaaaaataaaatacatttattgcctggtgattgggtagaagtagctgttcaagaatatacaagta
ttatttttggaagacagccgtctctacatagatacaacgtcatcgcttcatctatcagagctaccgaaggagatactatcaaaatatctcccgga
attgtcaactctcaaaatgctgatttcgacggagatgaagaatggatgatattggagcaaaatcctaaagccgtaattgaacaaagtattcttat
gtatccgacgacgttactcaaacacgatattcatggagcccccgtttatggatctattcaagatgaaatcgtagcagcgtattcattgtttaggat
acaagatctttgtttagatgaagtattgaacatcttggggaaatatggaagagagttcgatcctaaaggtaaatgtaaattcagcggtaaagata
tctatacttacttgataggtgaaaagattaattatccgggtctcttaaaggatggtgaaattattgcaaacgacgtagatagtaattttgttgtggct
atgaggcatctgtcattggctggactcttatccgatcataagtcgaacgtggaaggtatcaactttattatcaagtcatcttatgtttttaagagata
tctatctatttacggttttggggtgacattcaaagatctgagaccaaattcgacgttcactaataaattggaggccatcaacgtagaaaaaatag
aacttatcaaagaagcatacgccaaatatctcaacgatgtaagagacgggaaaatagttccattatctaaagctttagaggcggactatgtgg
aatccatgttatccaacttgacaaatcttaatatccgagagatagaagaacatatgagacaaacgctgatagatgatccagataataacctcct
gaaaatggccaaagcgggttataaagtaaatcccacagaactaatgtatattctaggtacttatggacaacagaggattgatggtgaaccag
cagagactcgagtattgggtagagtcttaccttactatcttccagactctaaggatccagaaggaagaggttacattcttaattctttaacaaaa
ggattaacgggttctcaatattacttttcgatgctggttgcaagatctcaatctactgatatcgtctgtgaaacatcacgtaccggaacactggct
agaaaaatcattaaaaagatggaggatatggtggtcgacggatacggacaagtagttataggtaatacgctcatcaagtacgccgccaatta
taccaaaattctaggctcagtatgtaaacctgtagatcttatctatccagatgagtccatgacttggtatttggaaattagtgctctgtggaataaa
ataaaacagggattcgtttactctcagaaacagaaacttgcaaaaaagacattggcgccgtttaatttcctagtattcgtcaaacccaccactg
aggataatgctattaaggttaaggatctgtacgatatgattcataacgtcattgatgatgtgagagagaaatacttctttacggtatctaatataga

ttttatggagtatatattcttgacgcatcttaatccttctagaattagaattacaaaagaaacggctatcactatctttgaaaagttctatgaaaaact
caattatactctaggtggtggaactcctattggaattatttctgcacaggtattgtctgagaagtttacacaacaagccctgtccagttttcacact
actgaaaaaagtggtgccgtcaaacaaaaacttggtttcaacgagtttaataacttgactaatttgagtaagaataagaccgaaattatcactct
ggtatccgatgatatctctaaacttcaatctgttaagattaatttcgaatttgtatgtttgggagaattaaatccaaacatcactcttcgaaaagaaa
cagataggtatgtagtagatataatagtcaatagattatacatcaagagagcagaaattaccgaattagtcgtcgaatatatgattgaacgattc
atctcctttagcgtcattgtaaaggaatggggtatggaaacattcattgaggatgaggataatattagatttactgtctacctaaatttcgttgaac
cggaagaattgaatcttagtaagtttatgatggttcttccgggtgccgccaacaagggcaagattagtaaattcaagattcctatctctgattata
cgggatatgacgacttcaatcaaacaaaaaagctcaataagatgactgtagaactcatgaatctaaaagaattgggttctttcgatttggaaaa
cgtcaacgtgtatcctggagtatggaatacatacgatatcttcggtatcgaggccgctcgtgaatacttgtgcgaagccatgttaaacacctat
ggagaagggttcgattatctgtatcagccttgtgatcttctcgctagtttactatgtgctagttacgaaccagaatcagtgaataaattcaagttcg
gcgcagctagtactcttaagagagctacgttcggagacaataaagcattgttaaacgcggctcttcataaaaagtcagaacctattaacgata
atagtagctgccacttttttagcaaggtccctaatataggaactggatattacaaatactttatcgacttgggtcttctcatgagaatggaaagga
aactatctgataagatatcttctcaaaagatcaaggaaatggaagaaacagaagacttttaattcttatcaataacatatttttctatgatctgtctttt
taaacgatggattttccacaaatgcgcctctcaagtccctcatagaatgatacacgtataaaaaaatatagcataggcaatgactccttatttttag
acattagatatgccaaaatcatagccccgcttctatttactcccgcagcacaatgaaccaacacgggctcgtttcgttgatcacatttagataaa
aaggcggttacgtcgtcaaaatatttactaatatcggtagttgtatcatctaccaacggtatatgaataatattaatattagagttaggtaatgtata
tttatccatcgtcaaatttaaaacatatttgaacttaacttcagatgatggtgcatccatagcatttttataatttcccaaatacacattattggttactc
ttgtcattatagtgggagatttggctttgtgcatatctccagttgaacgtagtagtaagtatttatacaaacttttcttatccatttataacgtacaaat
ggataaaactactttatcggtaaacgcgtgtaatttagaatacgttagagaaaaggctatagtaggcgtacaagcagccaaaacatcaacact
tatattctttgttattatattggcaattagtgcgctattactctggtttcagacgtctgataatccagtctttaatgaattaacgagatatatgcgaatta
aaaatacggttaacgattggaaatcattaacggatagcaaaacaaaattagaaagtgatagaggtagacttctagccgctggtaaggatgat
atattcgaattcaaatgtgtggatttcggcgcctattttatagctatgcgattggataagaaaacatatctgccgcaagctattaggcgaggtact
ggagacgcgtggatggttaaaaaggcggcaaaggtcgatccatctgctcaacaattttgtcagtatttgataaaacacaagtctaataatgtta
ttacttgtggtaatgagatgttaaatgaattaggttatagcggttattttatgtcaccgcattggtgttccgattttagtaatatggaatagtgttagat
aaatgcggtaacgaatgttcctgtaaggaaccataacagcttagatttaacgttaaagatgagcataaacataataaacaaaattacaatcaaa
cctataacattaatatcaaacaatccaaaaaatgaaatcagtggagtagtaaacgcgtacataactcctggataacgtttagcagctgccgttc
ctattctagaccaaaaattcggtttcatgttttcgaaacggtattctgcaacaagtcgaggatcgtgttctacatatttggcggcgttatccagtat
ctgcctattgatcttcatttcgttttcgattctggctatttcaaaataaaatcccgatgatagacctccagactttataatttcatctacgatgttcagc
gccgtagtaactctaataatataggctgataagctaacatcataccctcctgtatatgtgaatatggcatgatttttgtccattacaagctcggtttt
aactttattgcctgtaataatttctctcatctgtaggatatctatttttttgtcatgcattgccttcaagacgggacgaagaaacgtaatatcctcaat
aacgttatcgttttctacaataactacatattctacctttttattttctaactcggtaaaaaaattagaatcccatagggctaaatgtctagcgatattt
cttttcgtttcctctgtacacatagtgttacaaaaccctgaaaagaagtgagtatacttgtcatcatttctaatgtttcctccagtccactgtataaac
gcataatccttgtaatgatctggatcatccttgactaccacaacatttcttttttctggcataacttcattgtccttacatcatcgaacttctgatcatt
aatatgctcatgaacattaggaaatgtttctgatggaggtctatcaataactggcacaacaataacaggagttttcaccgccgccatttagttatt
gaaattaatcatatacaactctttaatacgagttatattttcgtctatccattgtttcacatttacatatttcgacaaaaagatataaaatgcgtattcc
aatgcttctctgtttaatgaattactaaaatatacaaacacgtcactgtctggcaataaatgatatcttagaatattgtaacaatttatttttgtattgca
catgttcgtgatctatgagttcttcttcgaatggcataggatctccgaatctgaaaacgtataaataggagttagaataataatatttgagagtatt
ggtaatatataaactctttagcggtataattagttttttctctcgatttctatttttagatgtgatggaaaaatgactaattttgtagcattagtatcatg
aactctaatcgagatcttaatatcttcgtcacacgttagttctttgaagtttttaagagatgcatcagttggttcgaccgatggagtaggtgcaaca
atttttgttcgatgtatgtatgtactggagccattgtcttaactataatggtgcttgtatcgaaaaactttaatgcagataatggaagctcttcgccg
cgactttctacatcgtaattgggttctaacgccgatctctgaatggatactagttttctaagttctaatgtgattctctgaaaatgtaaatccaattcc
tccggcattatagatgtgtatacatcggtaaataaaactatagtatccaacgatcccttctcgcaaattctagtcttaaccaaaaaatcgtatataa
ccacggagatggcgtatttaagagtggattcttctaccgttttgttcttggatttcatataagaaactataaagtccgcactactgttaagaatgatt
actaacgcaactatatagtttaaattaagcatcttggaaacataaaataactctgtagacgatacttgactttcgaataagtttgcagacaaacga
agaaagaacagacctctcttaatttcagaagaaaacttttttttcgtattcctgacgtctagagtttatatcaataagaaagttaagaattagtcggtt
aatgttgtatttcattacccaagtttgagatttcataatattatcaaaagacatgataatattaaagataaagcgctgactatgaacgaaatagctat

atggttcgctcaagaatatagtcttgttaaacgtggaaacgataactgtatttttaatcacgtcagcggcatctaaattaaatataggtatatttatt
ccacacactctacaatatgccacaccatcttcataataaataaattcgttagcaaaattattaattttagtgaaatagttagcgtcaactttcatagc
ttccttcaatctaatttgatgctcacacggtgcgaattccactctaacatccctttccatgcctcaggttcatcgatctctataatatctagttttttg
cgtttcacaaacacaggctcgtctctcgcgatgagatctgtatagtaactatgtaaatgataactagatagaaagatgtagctatatagatgacg
atcctttaagagaggtatgatgactttaccccaatcagatagactgttgttatggtcttcggaaaaagaatttttataaatttttccagtattttccaa
atatacgtacttaacatctaaaaaatccttaatgataataggaatggataatccgtctattttataaagaaatacatatcgcacattatacttttttttg
gaaatgggaataccgatgtgtctacataaatatgcaaagtctaaatatttttttagagaatcttagttggtccaaattcttttccaagtacggtaata
gatttttcatattgaacggtatcttcttaatctctggttctagttccgcattaaatgatgaaactaagtcactatttttataactaacgattacatcacct
ctaacatcatcatttaccagaatactgatcttcttttgtcgtaaatacatgtctaatgtgttaaaaaaaagatcatacaagttatacgtcatttcatct
gtggtattcttgtcattgaaggataaactcgtactaatctcttctttaacagcctgttcaaatttatatcctatatacgaaaaaatagcaaccagtgtt
tgatcatccgcgtcaatattctgttctatcgtagtgtataacaatcgtatatcttcttctgtgatagtcgatacgttataaaggttgataacgaaaata
ttttttatttcgtgagataaagtcatcgtaggattttggacttatattcgcgtctagtagatatgcttttatttttggaatgatctcaattagaatagtctct
ttagagtccatttaaagttacaaacaactaggaaattggtttatgatgtataatttttttagtttttatagattctttattctatacttaaaaaatgaaaat
aaatacaaaggttcttgagggttgtgttaaattgaaagcgagaaataatcataaattatttcattatcgcgatatccgttaagtttgtatcgtaatgg
cgtggtcaattacaaataaagcggatactagtagcttcacaaagatggctgaaatcagagctcatctaaaaaatagcgctgaaaataaagata
aaaacgaggatattttcccggaagatgtaataattccatctactaagcccaaaaccaaacgagccactactcctcgtaaaccagcggctacta
aaagatcaaccaaaaaggaggaagtggaagaagaagtagttatagaggaatatcatcaaacaactgaaaaaaattctccatctcctggagt
cagcgacattgtagaaagcgtggctgctgtagagctcgatgatagcgacggggatgatgaacctatggtacaagttgaagctggtaaagta
aatcatagtgctagaagcgatctttctgacctaaaggtggctaccgacaatatcgttaaagatcttaagaaaattattactagaatctctgcagta
tcgacggttctagaggatgttcaagcagctggtatctctagacaatttacttctatgactaaagctattacaacactatctgatctagtcaccgag
ggaaaatctaaagttgttcgtaaaaaagttaaaacttgtaagaagtaaatgcgtgcacttttttataaagatggtaaactctttaccgataataattt
tttaaatcctgtatcagacgataatccagcgtatgaggttttgcaacatgttaaaattcctactcatttaacagatgtagtagtatatgaacaaacg
tgggaggaggcgttaactagattaatttttgtgggaagtgattcaaaaggacgtagacaatacttttacggaaaaatgcatgtacagaatcgca
acgctaaaagagatcgtatttttgttagagtatataacgttatgaaacgaattaattgttttataaacaaaaatataaagaaatcgtccacagattc
caattatcagttggcggtttttatgttaatggaaactatgtttttttattagatttggtaaaatgaaatatcttaaggagaatgaaacagtagggttatt
aacactaaaaaataaacacatagaaataagtcccgatgaaatagttatcaagtttgtaggaaaggacaaagtttcacatgaatttgttgttcata
agtctaatagactatataaaccgctattgaaactgacggatgattctagtcccgaagaatttctgttcaacaaactaagtgaacgaaaggtatac
gaatgtatcaaacagtttggtattagaatcaaggatctccgaacgtatggagtcaattatacgtttttatataatttttggacaaatgtaaagtccat
atctcctcttccgtcaccaaaaaagttaatagcgttaactatcaaacaaactgctgaagtggtaggtcatactccatcaatttcaaaaagagctt
atatggcaacgactattttagaaatggtaaaggataaaaatttttttagatgtagtatctaaaactacgttcgatgaattcctatctatagtcgtagat
cacgttaaatcatctacggatggatgatatagatctttacacaaataattacaagaccgataaatggaaatggataagcgtatgaaatctctcgc
aatgacagctttcttcggagagctaaacacattagatattatggcattgataatgtctatatttaaacgccatccaaacaataccatttttttcagtg
gataaggatggtcagtttatgattgatttcgaatacgataattataaggcttctcaatatttggatctgaccctcactccgatatctggagatgaat
gcaagactcacgcatcgagtatagccgaacaattggcgtgtgtggatattattaaagaggatattagcgaatatatcaaaactactccccgtct
taaacgatttataaaaaaaataccgcaatagatcagatactcgtatcagtcgagatacagaaaagcttaaaatagctctagctaaaggcatagat
tacgaatatataaaagacgcttgttaataagtaaatgaaaaaaaactagtcgtttataataaaacacaatatggatgccaacatagtatcatcttc
tactattgcaacgtatatagacgctttagcgaagaatgcttcagaattagaacagaggtctaccgcatacgaaataaataatgaattggaacta
gtatttattaagccgccattaattactttgacaaatgtagtgaatatctctacgattcaggaatcgtttattcgatttaccgttactaataaggaaggt
gttaaaattagaactaagattccattatctaaggtacatggtctagatgtaaaaaatgtacagttagtagatgctatagataacatagtttgggaa
aagaaatcattagtgacggaaaatcgtcttcacaaagaatgcttgttgagactatcgacagaggaacgtcatatatttttggattacaagaaata
tggatcctctatccgactagaattagtcaatcttattcaagcaaaaacaaaaaacttacgatagactttaagctaaaatattttctaggatccggt
gcccagtctaaaagttctttattacacgctattaatcatccaaagtcaaggcctaatacatctctggaaatagaattcacacctagagacaatga
aaaagttccatatgatgaactaataaaggaattgacgactctatcacgtcatatatttatggcttctccagagaatgtaattctttctccgcctatta
acgcgcctataaaaaccttatgttgcctaaacaagatatagtaggtttggatctggaaaatctatatgccgtaactaagactgacggaattcct
ataactatcagagttacatcaaaagggttgtattgttattttacacatcttggttatattattagatatcctgttaagagaataatagattccgaagta
gtagtctttggtgaggcagttaaggataagaactggaccgtatatctcattaagctaatagagcctgtgaatgcaatcaatgatagactagaag

aaagtaagtatgttgaatctaaactagtggatatttgtgatcggatagtattcaagtcaaagaaatacgaaggtccgtttactacaactagtgaa
gtcgtcgatatgttatctacatatttaccaaagcaaccagaaggtgttattctgttctattcaaagggacctaaatctaacattgattttaaaattaa
aaaggaaaatactatagaccaaactgcaaatgtagtatttaggtacatgtccagtgaaccaattatctttggagaatcgtctatctttgtagagta
taagaaatttagcaacgataaaggctttcctaaagaatatggttctggtaagattgtgttatataacggcgttaattatctaaataatatctattgttt
ggaatatattaatacacataatgaagtgggtattaagtccgtggttgtacctattaagtttatagcagaattcttagttaatggagaaatacttaaa
cctagaattgataaaaccatgaaatatattaactcagaagattattatggaaatcaacataatatcatagtcgaacatttaagagatcaaagcatc
aaaataggagatatctttaacgaggataaactatcggatgtgggacatcaatacgccaataatgataaatttagattaaatccagaagttagtta
ttttacgaataaacgaactagaggaccgttgggaattttatcaaactacgtcaagactcttcttatttctatgtattgttccaaaacatttttagacga
ttccaacaaacgaaaggtattggcgattgattttggaaacggtgcggacctggaaaaatacttttatggagagattgcgttattggtagcgacg
gatccggatgctgatgctatagctagaggaaatgaaagatacaacaaattaaactctggaattaaaaccaagtactacaaatttgactacattc
aggaaactattcgatccgatacatttgtctctagtgtcagagaagtattctattttggaaagtttaatatcatcgactggcagtttgctatccattatt
cttttcatccgagacattatgctaccgtcatgaataacttatccgaactaactgcttctggaggcaaggtattaatcactaccatggacggagac
aaattatcaaaattaacagataaaaagacttttataattcataagaatttacctagtagcgaaaactatatgtctgtagaaaaaatagctgatgata
gaatagtggtatataatccatcaacaatgtctactccaatgactgaatacattatcaaaaagaacgatatagtcagagtgtttaacgaatacgga
tttgttcttgtagataacgttgatttcgctacaattatagaacgaagtaaaaagtttattaatggcgcatctacaatggaagatagaccgtctacaa
aaaacttttcgaactaaatagaggagccattaaatgtgaaggtttagatgtcgaagacttacttagttactatgttgtttatgtcttttctaagcggt
aaataataatatggtatgggttctgatatccccgttctaaatgcattaaataattccaatagagcgatttttgttcctataggaccttccaactgtgg
atactctgtattgttaatagatatattaatacttttgtcgggtaacagaggttctacgtcttctaaaaataaaagtttgataacatctggcctgttcata
aataaaaacttggcgattctatatatactcttattatcaaatctagccattgtcttatagatgtgagctactgtaggtgtaccatttgattttctttctaa
tactatatatttctctcgaagaagttcttgcacatcatctgggaataaaatactactgttgagtaaatcagttatttttttatatcgatattgatggac
atttttatagttaaggataataagtatcccaaagtcgataacgacgataacgaagtatttatacttttaggaaatcacaatgactttatcagatcaa
aattaacaaaattaaaggagcatgtatttttttctgaatatattgtgactccagatacatatggatctttatgcgtcgaattaaatgggtctagtttc
agcacggtggtagatatatagaggtggaggaatttatagatgctggaagacaagttagatggtgttctacatccaatcatatatctgaagatat
gcacactgataaatttgtcatttatgatatttatacgtttgattcgttcaagaataaacgattggtatttgtacaggtgcctccatcattaggagatg
atagctatttgactaatccgttattgtctccgtattatcgtaattcagtagccagacaaatggtcaatgatatgatttttaatcaagattcatttttaaa
atatttattagaacatctgattagaagccactatagagtttctaaacatataacaatagttagatacaaggataccgaagaattaaatctaacgag
aatatgttataatagagataagtttaaggcgtttgtattcgcttggtttaacggcgtttcggaaaatgaaaaggtactagatacgtataaaaaggt
atctaatttgatataatgaattcagtgactgtatcacacgcgccatatactattacttatcacgatgattgggaaccagtaatgagtcaattggtag
agttttataacgaagtagccagttggctgctacgagacgagacgtcgcctattcctgataagttctttatacagttgaaacaaccgcttagaaat
aaacgagtatgtgtgtggtatagatccgtatccgaaagatggaactggtgtaccgttcgaatcaccaaatttacaaaaaaatcaattaagg
agatagcttcatctatatctagattaaccggagtaattgattataaaggttataaccttaatataatagacggggttataccctggaattattactta
agttgtaaattaggagaaacaaaaagtcacgcgatctactgggataagatttccaagttactgctgcagcatataactaaacacgttagtgttct
ttattgtttgggtaaaacagatttctcgaatatacgggcaaagttagaatccccggtaactaccatagtcggatatcatccagcggctagagac
cgccaattcgagaaagatagatcatttgaaattatcaacgttttactggaattagacaacaaggcacctataaattgggctcaagggtttatttat
taatgctttagtgaaattttaacttgtgttctaaatggatgcaactattagaggtaatgatgttatctttgttcttaagactataggtgtcccgtcagc
gtgcagacaaaatgaagatccaagatttgtagaagcatttaaatgcgacgagttagaaagatatattgagaataatccagaatgtacactattc
gaaagtcttagggatgaggaagcatactctatagtcagaattttcatggatgtagatttagacgcgtgtctagacgaaatagattatttaacggc
tattcaagattttattatcgaggtgtcaaactgtgtagctagattcgcgtttacagaatgcggtgccattcatgaaaatgtaataaaatccatgag
atctaatttttcattgactaagtctacaaatagagataaaacaagttttcatattatctttttagacacgtataccactatggatacattgatagctatg
aaacgaacactattagaattaagtagatcatctgaaaatccactaaccagatcgatagacactgccgtatataggagaaaaacaactcttcgg
gttgtaggtactaggaaaaatccaaattgcgacactattcatgtaatgcaaccaccgcatgataatatagaagattacctattcacttacgtgga
tatgaacaacaatagttattacttttctctacaacgacgattggaggatttagttcctgataagttatgggaaccagggtttatttcattcgaagac
gctataaaaagagtttcaaaaatattcattaattctataataaactttaatgatctcgatgaaaataattttacaacggtaccactggtcatagatta
cgtaacaccttgtgcattatgtaaaaaacgatcgcataaacatccgcatcaactatcgttggaaaatggtgctattagaatttacaaaactggta
atccacatagttgtaaagttaaaattgttccgttggatggtaataaactgtttaatattgcacaaagaattttagacactaactctgttttattaaccg
aacgaggagaccatatagtttggattaataattcatggaaatttaacagcgaagaacccttgataacaaaactaattctgtcaataagacatca

actacctaaggaatattcaagcgaattactctgtccgaggaaacgaaagactgtagaagctaacatacgagacatgttaatagattcagtgga
gaccgatacctatccggataaacttccgtttaaaaatggtgtattggacctggtagacggaatgttttactctggagatgatgctaaaaaatata
cgtgtactgtatcaaccggatttaaatttgacgatacaaagttcgtcgaagacagtccagaaatggaagagttaatgaatatcattaacgatatc
caaccattaacggatgaaaataagaaaaatagagagttgtacgaaaaaactttatctagttgtttatgcggtgctaccaaaggatgtttaacatt
ctttttggagaaactgcaactggaaagtcgacaaccaaacgtttgttaaagtctgctatcggtgacctgtttgttgagacgggtcaaacaatttt
aacagatgtattggataaaggacctaatccatttatcgctaacatgcatttgaaaagatctgtattctgtagcgaactacctgattttgcctgtagt
ggatcaaagaaaattagatctgacaatattaaaaagttgacagaaccttgtgtcattggaagaccgtgtttctccaataaaattaataatagaaa
ccatgcgacaatcattatcgatactaattacaaacctgtctttgataggatagataacgcattaatgagaagaattgccgtcgtgcgattcagaa
cacacttttctcaaccttctggtagaggaggctgctgaaaataatgacgcgtacgataaagtcaaactattagacgaggggttagatggtaaaat
acaaaataatagatatagattcgcatttctatacttgttggtgaaatggtacaaaaaatatcatgttcctattatgaaactatatcctacaccggaa
gagattccggactttgcattctatctcaaaataggtactctgttagtatctagctctgtaaagcatattccattaatgacggacctctccaaaaag
ggatatatattgtacgataatgtggttactcttccgttgactactttccaacagaaaatatccaagtattttaattctagactatttggacacgatata
gagagcttcatcaatagacataagaaatttgccaatgttagtgatgaatatctgcaatatatattcatagaggatatttcatctccgtaaatatatg
ctcatatatttatagaagatatcacatatctaaatgaataccggaatcatagatttatttgataatcatgttgatagtataccaactatattacctcatc
agttagctactctagattatctagttagaactatcatagatgagaacagaagcgtgttattgttccatattatgggatcaggtaaaacaataatcg
ctttgttgttcgccttggtagcttccagatttaaaaaggtttacattctagtgcctaatattaacattttgaaaatttttaattataatatgggtgtagct
atgaacttgtttaatgacgaattcatagctgagaatatctttattcattccacaacaagtttttattctcttaattataacgataacgtcattaattataa
cggattatctcgctacaataactctatttttatcgttgatgaggcacataatatctttgggaataatactggagaacttatgaccgtgataaaaaat
aaaaacaagattccttttttactattgtctggatctcccattactaacacacctaatactctgggtcatattatagatttaatgtccgaagagacgat
agattttggtgaaattattagtcgtggtaagaaagtaattcagacacttcttaacgaacgaggtgtgaatgtacttaaggatttgcttaaaggaag
aatatcatattacgaaatgcctgataaagatctaccaacgataagatatcacggacgtaagtttctagatactagagtagtatattgtcacatgtc
taaacttcaagagagagattatatgattactagacgacagctatgttatcatgaaatgtttgataaaaatatgtataacgtgtcaatggcagtattg
ggacaacttaatctgatgaataatttagatactttatttcaggaacaggataaggaattgtacccaaatctgaaaataaataatggcgtgttatac
ggagaagaattggtaacgttaaacattagttccaaatttaaatactttattaatcggatacagacactcaacggaaaacattttatatacttttctaa
ttctacatatggcggattggtaattaaatatatcatgctcagtaatggatattctgaatataatggttctcagggaactaatccacatatgataaac
ggcaaaccaaaaacatttgctatcgttactagtaaaatgaaatcgtctttagaggatctattagatgtgtataattctcctgaaaacgatgatggc
agtcaattgatgtttttgttttcgtcaaacattatgtccgaatcctatactctgaaagaggtaaggcatatttggtttatgactatcccagatacttttt
ctcaatacaaccaaattcttggacgatctattagaaaattctcttacgccgatatttctgaaccagttaatgtatatcttttagccgccgtatattcc
gatttcaatgacgaagtgacgtcattaaacgattacacacaggatgaattaattaatgttttaccatttgacatcaaaaagctgttgtatctaaaat
ttaagactaaagaaacgaatagaatatactctattcttcaagagatgtctgaaacgtattctcttccaccacatccatcaattgtaaaagttttattg
ggagaattggtcagacaatttttttataataattctcgtattaagtataacgataccaagttacttaaaatggttacatcagttataaaaaataaaga
agacgctaggaattacatagatgatattgtaaacggtcacttctttgtatcgaataaagtatttgataaatctcttttatacaaatacgaaaacgat
attattacagtaccgtttagacttcctacgaaccatttgtttggggagttaactttcgtaaagaatataacgtggtatcttctccataaaactgatg
agatatataaagaaataaatgtcgagctttgttaccaatggataccttccagttacattggagccacacgagctgacgttagacataaaaacta
atattaggaatgccgtatataagacgtatctccatagagaaattagtggtaaaatggccaagaaaatagaaattcgtgaagacgtggaattac
ctctcggcgaaatagttaataattctgtagttataaacgttccgtgtgtaataacctacgcgtattatcacgttggggatatagtcagaggaacat
taaacatcgaagatgaatcaaatgtaactattcaatgtggagatttaatctgtaaactaagtagagattcgggtactgtatcatttagcgattcaa
agtactgctttttcgaaatggtaatgcgtatgacaatggcagcgaagtcactgccgttctaatggaggctcaacaaggtatcgaatctagtttt
gttttctcgcgaatatcgttgactcataaaaaagagaatagcggtaagtataaacacgaatactatggcaataattgcgaatgttttattcccttc
gatatatttttgataatatgaaaaacatgtctctctcaaatcggacaaccatctcataaaatagttctcgcgcgctggagaggtagttgctgctcg
tataatctccccagaataatatacttgcgtgtcgtcgttcaatttatacggatttctatagttctctgttatataatgcggttttccatcatgattagac
gacgacaatagtgttctaaatttagatagttgatcagaatgaatgtttattggcgttggaaaaattatccatacagcgtctgcagagtggttgata
gttgttcctagatatgtaaaataatccaacttactaggcagcaaattgtctagataaaatactgaatcaaacggtgcagacgtattggtggatct
aatggaatccaattgattaactatcttttgaaaatatacatttttatgatccgatacttgtaagaatatagaaataatgataagtccatcatcgtgtttt
tttgcctcttcataagaactatatttttttcttattccaatgaacaagattaatctctccagagtatttgtacacatctatcaagtgattggatccataatc
gtcttcctttccccaatatatacgtagtgatgataacacatattcattggggagaaaccctccacttatatatcctcctttaaaattaatccttactag

ttttccagtgttctggatagtggttggtttcgactcattataatgtatgtctaacggcttcaatcgcgcgttagaaattgctttttagtttctatattaat
aggagatagttgttgcggcatagtaaaaatgaaatgataactgtttaaaaatagctcttagtatgggaattacaatggatgaggaagtgatattt
gaaactcctagagaattaatatctattaaacgaataaaagatattccaagatcaaaagacacgcatgtgtttgctgcgtgtataacaagtgacg
gatatccgttaataggagctagaagaacttcattcgcattccaagcgatattatctcaacaaaattcagattctatctttagagtatccactaaact
attacggtttatgtactacaatgaactaagagaaatctttagacggttgagaaaaggttctatcaacgatatcgatcctcactttgaagagttaat
attattgggtggtaaactagataaaaaggaatctattaaagattgtttaagaagagaattaaaagaggaaagtgatgaacgtataacagtaaaa
gaatttggaaatgtaattctaaaacttacaacacgggataaattatttaataaagtatatataagttattgcatggcgtgttttattaatcaatcgttg
gaggatttatcgcatactagtatttacaatgtagaaattagaaagattaaatcattaaatgattgtattaacgacgataaatacgaatatctgtctta
tatttataatatgctagttaatagtaaatgaacttttacagatctagtataattagtcagattattaagtataatagacgactagctaagtctattatttg
cgaggatgactctcaaattattacactcacggcattcgttaaccaatgcctatggtgtcataaacgagtatccgtgtccgctattttattaactact
gataacaaaatattagtatgtaacagacgagatagttttctctattctgaaataattagaactagaaacatgtctagaaagaaacgattatttctga
attattccaattatttgtccaaacaggaaagaagtatactatcgtcatttttttctctagatccagctactactgataatgatagaatagatgctattta
tccgggtggcatacccaaaaggggtgagaatgttccagagtgtttatccagggaaattaaagaagaagttaatatagacaattcttttgtattca
tagacactcggttttttattcatggcatcatagaagataccattattaataaatttttgaggtaatcttctttgtcggaagaatatctttaacgagtga
tcaaatcattgatacatttaaaagtaatcatgaaatcaaggatctaatatttttagatccgaattcaggtaatggactccaatacgaaattgcaaaa
tatgctctagatactgcaaaactcaaatgttatggccatagaggatgttattacgaatcattaaaaaaattaactgaggatgattgattagaaaat
ataaattaatttaccatcgtgtatttttataacgggattgtccggcatatcatgtagatagttaccgtctacatcgtatactcgaccatctacgccttt
aaatcctctatttattgacattaatctattagaattggaataccaaatattagtaccctcaattagtttattggtaatatttttttagacgatagatcgat
ggctcttgaaaccaaggttttccaaccggactcattgtcgatcggtgagaagtctttttcattagcatgaatccattctaatgatgtatgtttaaac
actctaaacaattggacaaattcttttgatttgctttgaatgatttcaaataggtcttcgtctacagtaggcataccattagataatctagccattata
aagtgcacgtttacatatctacgttctggaggagtaagaacgtgactattgagacgaatggctcttcctactatctgacgaagagacgcctcgt
tccatgtcatatctaaaatgaagatatcattaattgagaaaaaactaataccctcgcctccactagaagagaatacgcatgttttaatgcattctc
cgttagtgtttgattcttggttaaactcagccaccgccttgattctagtatcttttgttctagatgagaactctatattagagataccaaagactttga
aatatagtaataagatttctattcctgactgattaacaaatggttcaaagactagacatttaccatgggatgctaatattcccaaacatacatctat
aaatttgacgcttttctcttttaattcagtaaatagagagatatcagccgcactagcatccccctttcaatagttctccctttttaaaggtatctaatgc
ggatttagaaaactctctatctcttaatgaatttttaaaatcattatatagtgttgctatctcttgcgcgtattcgcccggatcacgattttgtctttcag
gaaagctatcgaacgtaaacgtagtagccatacgtctcagaattctaaatgatgatatacctgtttttatttcagcgagtttagccttttgataaatt
tcttcttgctttttcgacatattaacgtatcgcattaatactgttttcttagcgaatgatgcagacccttctacgtcatcaaaaatagaaaactcgttat
taactatgtacgaacataggcctcctagtttggagactaattctttctcatcaactagacgtttattctcaaatagcgattggtgttgtaaggatcct
ggtcgtagtaagttaaccaacatggtgaattcttgcacactattaacgataggtgtagccgataaacaaatcatcttatggttttttaatgcgatg
gtcttagataaaaaattatatactgaacgagtaggacggatcttaccatcttctttgattaatgatttagaaatgaagttatgacattcatcaataat
gacgcatattctactcttggaattaatagttttgatattagtaaaaaatttatttctaaaattttgatcatcgtaattaataaaaatacaatccttcgttat
ctctggagcgtatctgagtatagtgttcatccaaggatcttctatcaaagccttttcaccaataagataatagcccaattcgtataaatatccttaa
gatgtttgagaatatatacagtagtcattgttttaccaacacccgtttcatggaacaataaaagagaatgcatactgtctaatcctaagaaaactc
ttgctacaaaatgttgataatccttgaggcgtactacgtctgttcccatcatttcaacaggcatattagtagttctgcgcaatgcataatcgatata
ggccgcgtgtgatttactcatttatgagtgataagtaataactatgttttaaaaatcacagcagtagtttaactagtcttctctgatgtttgttttcgat
acttttgaatcagaagtcatactagaataaagcaacgagtgaacgtaatagagagcttcgtatactctattcgaaaactctaagaacttattaat
gaattccgtatccactggattgtttaaaatactaaattgaacactgttcacatccttccaagaagaagacttagtgacggacttaacatgagaca
taaataaatccaaatttttttttacaaacatcactagccaccataatggcgctatctttcaaccagctatcgcttacgcattttagcagtctaacatttt
taaagagactacaatatattctcatagtatcgattacacctctaccgaataaagttggaagtttaatatacaatatttttcgtttacaaaatcaaat
aatggtcgaaacacgtcgaaggttaacatcttataatcgctaatgtatagattgttttcagtgagatgattattagatttaatagcatctcgttcacg
tttgaacagtttattgtgtgcgctgaggtcggcaactacggcgtccgctttagtactcctcccataatactttacgctattaatctttaaaatttcata
gactttatctagatcgctttctggtaacatgatatcatgtgtaaaaagttttaacatgtcggtcggcattctatttagatcattaactctagaaatctg
aagaaagtaattagctccgtattccagactaggtaatgggcttttacctaaagacaagttaagttctggcaatgtttcataaaatggaagaagg
acatgcgttccctcccggatatttttttacaatttcatccatttacaactctatagtttgttttcattattattagttattatctcccataatcttggtaatact
tacccctttgatcgtaagataccttatacaggtcattacatacaactaccaattgtttttgtacataatagattggatggttgacatccatggtggaat

aaactactcgaacagatagtttatctttccccctagatacattggccgtaatagttgtcggcctaaagaatatctttggtgtaaagttaaaagttag
ggttcttgttccattattgctttttgtcagtagttcattataaattctcgagatgggtccgttctctgaatatagaacatcatttccaaatctaacttcta
gtctagaaataatatcggtcttattcttaaaatctattcccttgatgaagggatcgttaatgaacaaatccttggcctttgattcggctgatctattat
ctccgttatagacgttacgttgactagtccaaagacttacaggaatagatgtatcgatgatgttgatactatgtgatatgtgagcaaagattgttct
cttagtggcatcactatatgttccagtaatggcggaaaacttttagaaatgttatatataaaagaatttttcgtgttccaaacattagcagattagt
atgaagataaacactcatattatcaggaacattatcaatttttacatacacatcagcatcttgaatagaaacgataccatcttctggaacctcaac
aatctcggcagactccggataaccagtcggtgggccatcactaacaataactagatcatccaacaatctactcacatatgcatctatataatctt
tttcatcttgtgagtaccctggatacgaaataaatttattatccgtatttccataataaggtttagtataaacagagagcgatgttgccgcatgaac
ttcagttacagtcgccgttggttggtttatttgacctattactctcctaggtttctctataaacgatggtttaatttgtacattcttaaccatatatccaat
aaagctcaattcaggaacataaacaaattctttgttgaacgtttcaaagtcgaacgaagagtcacgaataacgatatcggatactggattgaag
gttaccgttacggtaatttttgaatcggatagtttaagactgctgaatgtatcttccacatcaaacggagttttaatataaacgtatactgtagatgg
ttctttaatagtgtcattaggagttaggccaatagaaatatcattaagttcactagaatatccagagtgtttcaaagcaattgtattattgatacaatt
attatataattcttcgccctcaatttcccaaataacaccgttacacgaagagatagatacgtgattaatacatttatatccaacatatggtacgtaa
ccgaatcttcccatacctttaacttctggaagttccaaactcagaaccaaatgattaagcgcagtaatatactgatccctaatttcgaagctagc
gatagcctgattgtctggaccatcgtttgtcataactccggatagagaaatatattgcggcatatacaaagttggaatttgactatcgactgcga
agacattagaccgtttaatagagtcatccccaccgatcaaagaattaatgatagtattattcattttctatttaaaatggaaaaagcttacaataaa
ctccgtagagaaatatctataatttgtgagtttccttaaagtaacagcttccgtaaacgccgtctttatctcttagtaggtttattgtatttatgacctt
ttccttatcttcatagaatactaaaggcaacaaagaaatttttggttcttctctaagagctacgtgagacttaaccatagaagccaacgaatccct
acatattttagaacagaaatacccaacttcaccacccttgaatgtctcaatactaataggtctaaaaaccaaatcttgattacaaaaccaacactt
atcaattacactatttgtcttaatagacacatctgccatagatttataatactttggtagtatacaagcgagtgcttcttctttagcgggcttaaaga
ctgctttaggtgctgaaataaccacatctggaaggcttactcgcttagccatttaattacggaactatttttttatacttctaatgagcaagtagaaa
acctctcatctacaaaaacatactcgtgtccataatcctctaccatagttacacgtttttagatctcatatgtgctaaaaagttttcccatactaatt
ggttactattatttttcgtataatttttaacagtttgaggttttagatttttagttacagaagtgatatcgaatattttatccaaaaagaatgaataattaa
ttgtcttagaaggagtgttttcttggcaaaagaataccaagtgcttaaatatttctactacttcattaatcttttctgtactcagattcagtttctcatctt
ttacttgattgattatttcaaagactaacttataatccttttttatttattctctcgttagccttaagaaaactagatacaaaatttgcatctacatcatccg
tggatatttgatttttttccatgatatccaagagttccgagataatttctccagaacattgatgagacaataatctccgcaatacatttctcaaatga
ataagtttattagacacatggaagtttgacttttttgtaccttgtacatttttgaaatacagactcgcaaaaaatacaatattcatatccttgttcag
atactataccgttgtgtctacaaccgctacataatcgtagattcatgttaacactctacgtatctcgtcgtccaatattttatataaaaacattttattt
ctagacgttgccagaaaatcctgtaatatttttagtttttgggctgtgaataaagtatcgccctaatatggttaccgtcctccgccaatatagtagt
taaattatccgcacatgcagaagaacaccgcttaggcggattcagtacaatgttatatttttcgtaccaactcatttaaatatcataatctaaaata
gttctgtaatatgtctagcgctaatatattgatcataatcctgtgcataaattaagatacaacaatgtctcgaaatcatcgacatggcttcttccata
gttagaagatcgtcgtcaaagttagcaacgtgattcatcaacatttgctgttttgaggcagcaaatactgaaccgtcgccattcaaccattcata
aaaaccatcgtctgaatccattgataatttcttgtactggtttttgagagctcgcatcaatctagcatttctagctcccggattgaaaacagaaag
aggatcgtacatccagggtccattttctgtaaatagaatcgtataatgtcccttcaagaagatatcagacgatccacaatcaaagaattggtctc
cgagtttgtaacaaactgcggactttaacctatacatgataccgtttagcatgatttctggtgatacgtcaatcggagtatcatctattagagatct
aaagccggtgtaacattctccaccaaacatattcttattctgacgtcgttctacataaaacatcattgctccattaacgataacaggggaatgaa
cagcactacccatcacattagttcccaatggatcaatgtgtgtaactccagaacatcttccatatcctatgttaggaggagcgaacaccactctt
ccactattgccatcgaatgccatagaataaatatccttggaattgatagaaatcggactgtcggatgttgtgatcatcttcataggattaacaact
atgtatggtgccgcctgaagtttcatatcgtaactgatgccgtttataggtctagccacagaaaccaacgtaggtctaaatccaactatagaca
aaatagaagccaatatctgttcttcatctgtcataacttgagagcatccagtatgaataatcttcattagatggggatctaccgcatcatcatcgtt
acaataaaaaattcccattctaatgttcataattgcttttctaatcatggtatgcatgtttgctctctgaatctctgtggaaattagatctgatacacct
gtaatcactatcggattatcctccgtaagacgattaaccaacaacatataattataagactttacttttctaaattcataaagttgctggattaggct
ataggtgtctccatgtacatacgcgttctcgagcgcaggaagtttaataccgaatagtgccatcagaataggatgaatatagtaattagtttctg
gttttctataaataaaagacaaatcttgtgaactagacatatcggtaaaatgcatggattggaatcgtgtagtcgacagaagaatatgatgatta
gatggagagtatattttatctaactctttgagttggtcaccgattctaggactagctcgagaatgaataagtactaaaggatgagtacatttcaca
gaaacactagcattgttcaatgtgctctttacatgggtaaggagttgaaatagctcgtttctatttgttctgacaatatttagtttattcataatgttaa

gcatatcctgaatagtaaagttagatgtgtcatacttgttagtagttagatatttagcaattgcattcccatcatttctcaatctcgtactccaatcat
gcgtggatgctacttcgtcgatggaaaccatacaatccttttgataggctgttgagattgattatttcctgcacgtttaggtttggtacgttgatttc
tagcccctgcggatataaagtcatcgtctacaattttggataatgaattgcatacactacaagacaaagatttatcagaagtgtgaatatgatctt
catctaccaaagaaagagtttgattagtataactagattttagtcctgcgttagatgttaaaaaaacatcgctattgaccacggcttccattatttat
attcgtagtttttactcgaaagcgtgattttaatattcaatcttattacttttggaatcgttcaaaacctttgactaattgtagaatttgatctattgccct
acgcgtatactcccttgcatcatatacgttcgtcaccagatcgtttgtttcggcctgaagttggtgcatatctctttcaacattcgacatgagatcc
ttaagggccatatcgtctagattttgttgagatgctgctcctggatttggattttgttgtgctgttgtacatactgtaccaccagtaggtgtaggagt
acatacagtggccacaataggaggttgaggaggtgtaaccgttggagtagtacaagaaatacttccatccgattgttgtgtacatgtagttgtt
ggtaacgtctgagaaggttgggtagatggcggcgtcgtcgtctttgatctttattaaatttagagataatatcctgaacagcattgctcggcgtc
aacgctggaaggagtgaactcgccggcgcatcagtatctgcagacagccaatcaaaaagattagacatatcagatgatgtattagtttgttgt
cgtggttttggtgtaggagccggtgtagctgttggaaccggctgtggagttatatgaatagttggttgtagcggttggataggctgtctgctgg
cggccatcatattatctctagctagttgttctcgcaactgtctttgataatacgactcttgagactttagtcctatttcaatcgcttcatccttttcgta
tccggatccttttcttcagaataatagattgacgactttggtgtagaggattctgccagcccctgtgagaacttgttaaagaagtccatttaaggc
tttaaaattgaattgcgattataagattaaatggcagacacagacgatattatcgactatgaatccgatgatctcaccgaatacgaggatgatga
agaagaggaagaagatggagagtcactagaaactagtgatatagatcccaaatcttcttataagattgtagaatcagcatccactcatataga
agatgcgcattccaatcttaaacatatagggaatcatatatctgctcttaaacgacgctatactagacgtataagtctatttgaaatagcgggtat
aatagcagaaagctataacttgcttcaacgaggaagattacctctagtttcagaattttctgacgaaacgatgaagcaaaatatgctacatgtaa
ttatacaagagatagaggagggttcttgtcctatagtcatcgaaaagaacggagaattgttgtcggtaaacgattttgacaaagatggtctaaa
attccatctagactatattatcaaaatttggaaacttcaaaaacgatattagaatttatacgaatatcgttctctaaatgtcacaatcaagtctcgca
tgttcagcaatttattgtcgtactttatatcgtgttcattaacgatatcttgcaaaatagtaatgattctatcttccttcgatagatattcttcagagatta
ttgtcttatattctttcttgttatcagatatgaatttgataagactttgaacattattgatacccgtctgtttaatttttctacagatattttagttttggcag
attctatcgtatctgtcaatagacatccaacatcgacattcgacgtcaattgtctataaatcaacgtataaattttagaaataacattagcgaattgt
tgtgcattgatgtcgttattctgaaacagtatgattttaggtagcattttcttaacaaagagaacgtatttattgttactcagttgaacagatgatatat
ccagattactaacgcatctgattccatataccaaactttcagaagaaatggtgtacaattgtttgtattcattcaatgtctctttttcagaaattagttt
agagtcgaatactgcaataattttcaagagatagttttcatcagataagattttatttagtgtagatatgataaaactattgttttgttggagaacttg
atacgccgcgttctctgtagtcgacgctctcaaatgggaaacaatctccattatttttttggaatcggatacaatatcttcggtatcttgacgcaat
ctagtatacatagagttaagagaaattagagtttgtacattaagcaacatgtctctaaatgtggctgcaaacttttccttttccacatcatctagttta
ttatataccgatttcacaacggcaccagatttaaggaaccagaatgaaaaactctgataactacaatatttcatcatagttacgattttatcatcttc
tatagttggtgtaatagcgcatacctttttctccaagactggaaccaacgtcataaaaatgtttaaatcaaaatccatatcaacatctgatgcgct
aagaccagtctcgcgttcaagattatctttactaatggtgacgaactcatcgtatagaactctaagtttgtccattatttatttacagatttagttgttt
aatttatttgtgctcttccagagttgggatagtatttttctaacgtcggtattatattattaggatctacgttcatatgtatcataatattaatcatccac
gttttgataaatctatctttagcttctgaaataacgtatttaaacaaaggagaaaaatatttagctacggcatcagacgcaataacatttttttgtaaa
tgtaacgtatttagacgacagatcttcgttaaaaagttttccatctatgtagaatccatcggttgttaacaccattcccgcgtcagattgaatagga
gtttgaatagtttgttttggaaatagatccttcaataacttatagttgggtgggaaaaaatcgattttatcactagactctttctttttactatcattac
ctcatgaactatttcttgaatgagtatatgtattttctttcctatatcggacgcgttcattggaaaatataccatgtcgttaactataagaatatttttat
cctcgtttacaaactgaataatatcagatgtagttcgtaaacgaactatatcatcaccagcacaacatctaactatatgatatccactagtttccttt
agtcgtttattatcttgttccatattagcagtcattccatcatttaagaaggcgtcaaagataatagggagaaatgacattttggattctgttacaac
tttaccaaaattaaggatatacggacttactatctttttctcaacgtcgatttgatgaacacacgatgaaaatgtacttcgatgagattgatcatgta
gaaaacaacaagggatacaatatttccacatatcatgaaatatattaagaaatcccaccttattatatttccccaaaggatccatgcatgtaaac
attatgccgttatcattaataaagacttctttctcatcggatctgtaaaagttgttactgatttttttcattccaggatctagataattaataatgatggg
ttttctattcttattctttgtattttggcatatcctagaccagtaaacagtttccacttttggtaaaatcagcagacttttgaacgctattaaacatggcat
taatggcaataactaaaaatgtaaaatatttttctatgttaggaatatggtttttcactttaatagatatatggttttttggccaaaatgatagatatttttt
tatccgaggatagtaaaatattattagtcgccgtctctataaaaatgaagctagtctcgatatccaattttattctagaattgataggagtcgccaa
atgtaccttatacgttatatctcccttgatgcgttccatttgtgtatctatatcggacacaagatctgtaaatagttttacgttattaatcatcacggta
tcgccgtcgctagataacgctaatgtaccatccaagtcccaaatggagagatttaactgttcatcgtttagaataaaatgattaccggtcatatta
ataaagtgttcatcgtatctagataacaacgacttataattaatgtccaagtcttgaactcgctgaatgatctttttaacccagttagttttagattg

gtacgaaatatattgttaaactttgattctacagtaatgtccaaatctagttgtggaaatacttccatcaacattgtttcaaacttgataatattattat
ctacatcttcatacgatccaaattccggaatagatgtatcgcacgctctggccacccagataaccaaaaagtcacacgctccaggatatacat
tgtataaaaagctatcgtttttagtagtgtttttttctgagtatatacgaagggattaaaaatagtattatcaacgtaactatattccaaattattcttat
gagaatagataataatatcgtccttaatatctaacaaatttcctaaatatccctttaattgagtcattcgaagcgtcaatagaatatgtctcttaacta
tttccggctgttgtatatttaaatgacttcgtaaaaaataatatatgggcgacttctcatctatgtaatcatatggagtgagatatagggctcgttct
acctcctgccccttacccacctgtaataccaattgcggacttactatatatcgcatatttatatcgtggggtaaagtgaaaatctactaccgatga
tgtaagtcttacaatgttcgaaccagtaccagatcttaatttggaggcctccgtagaactaggggaggtaaatatagatcaaacaacacctatg
ataaaggaaaatagcggttttatatcccgtagtagacgtctattcgcccatagatctaaggatgatgagagaaaactagcactacgattcttttt
acaaagactttatttttagatcatagagagattcattatttgttcagatgcgttgacgctgtaaaagacgtcactattaccaaaaaaaataacatta
tcgtggcgccttatatagcacttttaactatcgcatcaaaaggatgcaaacttacagaaacaatgattgaagcattctttccagaactatataatg
aacatagtaagaaatttaaattcaactctcaagtatccatcatccaagaaaaactcggataccagtttggaaactatcacgtttatgattttgaac
cgtattactctacagtagctctggctattcgagatgaacattcatctggcatttttaatatccgtcaagagagttatctggtaagttcattatctgaa
ataacatatagattttatctaattaatctaaaatctgatcttgttcaatggagtgctagtacgggcgctgtaattaatcaaatggtaaatactgtattg
attacagtgtatgaaaagttacaactggtcatagaaaatgattcacaatttacatgttcattggctgtggaatcaaaacttccaataaaattactta
aagatagaaatgaattatttacaaaattcatcaacgagttaaaaaagaccagttcattcaagataagcaaacgcgataaggatacgctactaa
aatattttacttaggactggagttagaatttatagacgactcatttcgtttatcattattagtattcttcttgttatcttgttcagaaatatacagcaatgc
tatgcctaatactaaatacattatcatgcttgcaatggctctaacaacgacgaaccaaaatgaatttggtcgtagcttttgttcacaaaaatacata
aagaaatgtctacataaatctatggcgccattggctacttgaaatagcgccagtcctcctacagattttaatatagctgtataacatgacatttatt
catcatcaaaagagacagagtcaccatctgtcatatttagatttttttcatgtgttcaaagtatcctctactcatttcattataatagtttatcatactt
agaattttaggacggatcaatgagtaagacttgactagatcgtcagtagtaatttgtgcatcgtctattctgcatccgcttcgtcgaataatgtata
gcatcgctttgagattctccatagctatcaagtctttatacaatgacatggaaatatctgtgaatactttatacttctccaacatcgatgccttaaca
tcatcgcctactttagcattgaaaatacgttctattgtgtagatggatgtagcaagatttttaaacaacaatgccattttacacgatgattgcctcaa
gtctccaatcgtttgtttagaacgattagctacagagtccaatgcttggctgactagcatattattatctttagaaattgtattcttcaatgaggcgtt
tatcatatctgtgatttcgttagtcatattacagtctgactgggttgtaatgttatccaacatatcacctatggatacggtacacgtaccagcatttgt
aataatcctatctaagatgttgtatggcattgcgcagaaaatatcttctcctgtaatatttccactctcgataaatctactcagattattcttaaatgc
cttattctctggagaaaagatatcagtgtccatcatttcattaatagtatacgcagaaaagataccacgagtatcaattctatccaagatacttatc
ggttccgagtcacagataatggtttcctctccttcgggagatcctgcatagaaatatctaggacaatagtttctatactgtctgtaactctgataat
ctctaaagtcactaactgataccatgaaattgagaagatcaaacgctgaagtaattaatttttctgcctcgtttttactacaactagttttcatcaat
gtagtgacgatgtattgtttagttactcttggtctaatactgatgatagagatattattacttcccataatggatcttctagtagtcaccttaaagccc
attgatgcaaatagcagatagataaagtcttggtatgactccttttctaatatagtacggactacctttgtcacccaactttatacccacataagcc
ataacaacctctttaatagccgtttcatgaggtttatcagccatgagcctgagtagttggaagaatctcatgaatcctgtctcagaaagtcctata
tgcatgatagatttatctttcctgggaaactctcgtatagtcatagatgaaatactcttcaaagtttctgaaataagattagtaacagtcttacctcc
gactactctaggtaacaaacaaactctaataggtgttttctctgcggagataatatcagaaaggatagagcaataagtagtattattgtgattata
aagaccgaatacataacaggtagaatttataaacatcatgtcctgaaggtttttagacttgtattcctcgtaatccataccgtcccaaaacatgga
tttggtaactttgatagccgtagatctttgttccttcgccaacaggttaaagaaattaataaagaatttgtggtttctacctatgtctacaaattgcac
gtttggaagcgccacggttacattcactgcagcattttgaggatcgcgagtatgaagtacgatgttattgtttactggtatatctggaaagaattc
taccagtctaggaataagagattgatatcgcatagaaatacaaaagttcataatctcatcatctaagagcattttgttaccattgtaataaatatcc
actctgtcatatgtataaatgaagtactgttcaaacatgatgagatgtttatatgttggcatagtagtgagatctacgtttggtaatggcaatgtatt
aagattaactccataatgtctagcagcatctgcgatgttataagcgttgtcaaagcggggtcgatcttgtgctgttatatattgtctaacacctata
agattatcaaaatcttgtctgcttaatacaccgttaacaatttttgccttgaattcttttattggtgcattaataacatccttatagaggatgttaaaca
aataagtgttatcaaagttaagatctggatatttcttttctgctagaacatccattgagtcggagccatctggtttaatataaccaccgataaatcta
gctctgtattctgtatccgtcaatctaatattaagaaggtgttgagtgaaaggtggaagatcgtaaaagctgtgagtattaatgataggattagttt
ccgaactaatgttaattggggtattaatatatctatatttccagcgttaagtgtaacattaaacagttttaattcacgtgacgtggtatcaattaaat
aattaatgcccaatttggatatagcagcctgaagctcatcttgtttagttacggatcctaatgagttattaagcaatatatcgaacggatgaacga
aggttgttttaagttggtcacatactttgtaatctagacatagatgcggaagaacggtagaaactatacgaaataaatattcagagtcctctaatt
gatcaagagtaactattgacttaataggcatcatttatttagtattaaatgacgaccgtaccagtgacggatatacaaaacgatttaattacagag

ttttcagaagataattatccatctaacaaaaattatgaaataactcttcgtcaaatgtctattctaactcacgttaacaacgtggtagatagagaac
ataatgccgccgtagtgtcatctccagaggaaatatcctcacaacttaatgaagatctatttccagatgatgattctccggccactattatcgaa
cgagtacaacctcatactactattattgacgatactccacctcctacgtttcgtagagagttattgatatcggaacaacgtcaacaacgagaaa
aaagatttaatattacagtatcgaaaaatgctgaagcaataatggaatctagatctatgatatcttctatgccaacacaaacaccatccttggga
gtagtttatgataaagataaaagaattcagatgttggaggatgaagtggttaatcttagaaatcaacgatctaatacaaaatcatctgataattta
gataattttaccagaatactatttggtaagactccgtataaatcaacagaagttaataagcgtatagccatcgttaattatgcaaatttgaacggg
tctcccttatcagtcgaggacttggatgtttgttcagaggatgaaatagatagaatctataaaacgattaaacaatatcacgaaagtagaaaac
gaaaaattatcgtcactaacgtgattattattgtcataaatattatcgagcaagcattgctaaaactcggatttgaagaaatcaaaggactgagta
ccgatatcacttcagaaattatcgatgtggagatcggagatgactgcgatgctgtagcatcaaaactaggaatcggtaacagtccggttctta
atattgtattgtttatactcaagatattcgttaaacgaattaaaattatttaatttaatacattcccatatccagacaacaatcgtctggattaatctgtt
cctgtcgtctcataccggacgacatattaatctttttattagtaggcatctttttagatggtttctttttcccagcattaactgagtcgatacctagaa
gatcgtgattgatctctccgaccattccacgaacttctaattggccgtctctgacggtaccataaactattttaccagcattagtaacagcttgga
caatctgaccatccatcgcattgtacgatgtagtagtaactgttgttctacgtctaggagcaccagaagtatttttggagcccttggatgttgatg
tagaagaagacgaggattttgattttggtttacatgtaatacattttgtatcacatgcgccggcagtcacatctgtttgagaattaagattattgttg
cctcctttgacggctgcatctccaccgatttgcgctagtagatttttaagctgtggtgtaatcttattaactgtttcgatataatcatcgtaactgctt
ctaacggctaaatttttttttatccgccatttagaagctaaaaatatttttatttatgcagaagatttaactagattatacaatgaactaatatgatccttt
tccagattatttacaaacttggtatttttggttctggaggaggcgaatttaaattcggacttggatttggattttgtgggttcttgatcttattataca
gcgcatataggatggcgacggtaactgctacgcaaataccgatcaacaaaagaataccaatcatttattgacaataacttcactattgatcaag
tatgcaatatatcatcttttcactaaataagtagtaataatgattcaacaatgtcgagatatatggacgataataatttagttcatggaaatatcgct
atgattggtatgaatgactccgctaactctgtggggcgcgcagtgctttccccacatagaataaattagcattccgactgtgataataataccaa
gtataaacgccataatactcaatactttccatgtacgagtgggactggtagacttactaaagtcaataaaggcgaagatacacgaaagaatca
aaagaatgattccagcgattagcacgccggaaaaataatttccaatcataagcatcatatccatttaactaataaaaatttaaatcgccgaatg
aacaaagtggaatataaaccatataaaaacaatagtttgtactgcaaaaataatatctatttttgttttcgaagatatggtaaaattaaatagtagta
cacagcatgttataactaacagcagcaacggctcgtaattacttatcatttactagacgaaaaggtggtgggatattttcttgctcaaataatacg
aatatatcacccatccatttatgcgatgtttatatactctaatctttaatagatctatagacgacgggtttaccaacaatatagattttatcgattcat
ctaatttaaaccccttccttaaacgtgaatgatctattatctggcataacgatgactctacccgatgaatcggacaatgtactgggccatgtagaat
aaattatcaacgaattatcgtctacgaacatttatatcatttgttttaattttagtacgcgaataaatagatataaaatagaaaataacagatattaca
accaatgttatggccgcgcccaaccaggtaggcagttttatttttatcttttactacaggttctcctggatgtacgtcaccaacggcggacgtagt
tctagtacaattagacgtaagttccgcttgggaatttttaacgctaaagagttaacgttaatcgtgcacccaacgtatttacatctagttctttgaa
catcttgattataatataaccattttctatctctagattcgtcggtgcactcatgtaaccaacataccctaggtcctaaatatttatctccggaattag
attttggataattcgcgcaccaacaatttctatttccttttatgatcgttacaaaagacgtataatgccgtatccccaaaagtaaaataatcaggac
gaataattctaataaactcagaacaatatctcgcatccatatgtttggagcaaatatcggaataagtagacatagccggtttccgttttgcacgta
accattctaaacaattggggtttccaggatcgtttctacaaaatccagtcatgaaatcatcacaatgttctgtcttgtaattattattaaatatttttgg
acagtgtttggtatttgtcttagaacaacattttgccacgctatcactatcgcccaggagataatccttttttataaaatgacatcgttgcccggat
gctatataatcagtagcgtgttttaaatccttaatatattcaggagttacctcgttctgataatagattaatgatccaggacgaaatttgaaagaact
acatggttctccatgaattaatacatattgtttagcaaattcaggaactataaaactactacaatgatctatcgacataccatctatcaaacaaaac
ttgggtttaatttctcccggagatgtttcataatagtacgtataacttttcttctgcaaacttaacagctctattatattcaggataattaaaacctaatt
ccatatatttgtctcgtatatctgctattcctggtgctattttgattctattaagagtaacggctgcccccatttttaataatcgtcagtatttaaactgtt
aaatgttggtatatcaacatttaccttatttcccgcagtataaggtttgttgcaggtatactgttcaggaatggttacatttatacttttttctatagtcct
gtctttcgatgttcatcacatatgcaaagaacagaataaacaaaataatgtaagaaataatattaaatatctgtgaattcgtaaatacattgattgc
cataataattacagcagctacaatacatacaatagacattcccacagtgttgccattacctccacgatacatttgagttactaagcaataggtaat
aactaagctagtaagaggcaatagaaaagatgagataaatatcatcaatatagagattagaggagggctatatagagccaagacgaacaaa
atcaaaccgagtaacgttctaacatcattatttttgaagattcccaaataatcattcattcctccataatcgttttgcatcatacctccatctttaggc
ataaacgattgctgctgttcctctgtaaataaatctttatcaagcactccagcacccgcagagaagtcgtcaagcatattgtaatatcttaaataa
ctcatttatatattaaaaaatgtcactattaaagatggagtataatctttatgccgaactaaaaaaaatgacttgtggtcaaccccctaagtcttttaa
cgaagacggggatttcgtagaagttgaaccgggatcatcctttaagtttctgatacctaagggattttacgcctctccttccgtaaagacgagtc

tagtatttgaaacattaacaacgaccgataataaaattactagtatcaatccaacaaatgcgccaaagttatatcctcttcaacgcaaagtcgtat
ctgaagtagtttctaatatgaggaaaatgatcgaatcaaaacgtcctctatacatcactcttcacttggcgtgtggatttggtaagactattacca
cgtgttatcttatggctacacacggtagaaaaaccgtcatttgcgtacccaataaaatgttaatacatcaatggaagacacaggtagaggcag
tcggattggaacataagatatccatagatggagtaagtagtctattaaaggaactaaagactcaaagtccggatgtattaatagtagtcagtag
acatctgacaaacgatgccttttgtaaatatatcaataagcattatgatttgttcatcttggatgaatcacatacgtataatctgatgaacaatacag
cagttacaagatttttagcgtattatcctccgatgatgtgttatttttttaactgctacacctagaccatctaacagaatttattgtaacagtattattaat
attgccaagttatccgatctaaaaaaaactatctatgcagtagatagttttttgagccatattccacagataatattagacatatgataaaacgatt
agatggaccatctaataaatatcatatatatacccgagaagttattatctgtagacgagcctagaaatcaacttattcttaataccctggtagaaga
attcaagtcaggaactattaatcgcattttagttattactaaactacgtgaacatatggtattcttctacaaacgattattagatttttcggatcaga
ggttgtatttataggagacgcccaaaatagacgtactccagatatggtcaaatcaatcaaggaactaaatagatttatattcgtatccaccttattt
tattccggtactggtttagatattcctagtttggattctttgttcatttgctcggcagtaatcaacaatatgcaaatagagcaattactagggagggt
atgtcgagaaacagaactattagataggacggtatatgtatttcctagcacatccatcaaagaaataaagtacatgataggaaatttcgttcaac
gaattattagtctgtctgtagataaactaggatttaaacaaaaaagttatcggaaacatcaagaatccgatcccacttctgtatgtacaacatcct
ccagagaagaacgtgtattaaatagaatatttaactcgcaaaatcgttaagaagtttaagcgacgatccgcatgctgcgcaggccagtgtatt
acccctcatagtattaatataatccaatgatacttttgtgatgtcggaaatcttaaccaatttagactgacaggcagaacacgtcatgcaatcatc
atcgtcatcgataactgtagtcttgggcttcttttttgcggctcttcattccggaacgcacattggtgctatccatttaggtagtaaaaaataagtca
gaatatgccctatagcacgatcgtgcaaaacctggtatatcgtctctatctttatcacaatatagtgtatcgacatctttattattattgacctcgttt
atcttggaacatggaatgggaacatttttgttatcaacggccacctttgccttaattccagatgttgtaaaattataactaaacagtctatcatcga
cacaaatgaaattcttgtttagacgtttgtagtttacgtatgcggctcgttcgcgtctcatttttttcagatattgcaggtactataatattaaaaataa
gaatgaaataacataggattaaaaataaagttatcatgacttctagcgctgatttaactaacttaaaagaattacttagtctgtacaaaagtttgaa
attttcagattctgcggctatagaaaagtataattctttggtagaatggggaacatctacttactggaaaataggcgtgcaaaaggtagctaatg
tcgagacgtcaatatctgattattatgatgaggtaaaaaataaaccgtttaatattgatccgggctattacattttcttaccggtatattttgggagc
gtctttatttattcgaagggtaaaaatatggtagaacttggatctggaaactcttttcaaataccagatgatatgcgaagtgcgtgtaacaaagta
ttagacagcgataacggaatagactttctgagatttgttttgttaaacaatagatggataatggaagatgctatatcaaaatatcagtctccagtta
atatatttaaactagctagtgagtacggattaaacatacccaaatatttagaaattgaaatagaggaagacacattatttgacgacgagttatact
ctattatagaacgctctttcgatgataaatttccaaaaatatccatatcgtatattaagttgggagaacttaggcggcaagttgtagacttttcaaa
ttctcattcatgtatattgagtccatcaaggtagatcgtataggagataatatttttattcctagcgttataacaaaatcaggaaaaaagatattagt
aaaagatgtagaccatttaatacgatccaaggttagagaacatacatttgtaaaagtaaaaaagaaaaacacattttccatttatacgactatg
atggaaacggaacagaaactagaggagaagtaataaaacgaattatagacactataggacgagactattatgttaacggaaagtatttctcta
aggttggtagtgcaggcttaaagcaattgactaataaattagatattaatgagtgcgcaactgtcgatgagttagttgatgagattaataaatcc
ggaactgtaaaacgaaaaataaaaaaccaatcagcatttgatttaagcagagaatgtttgggatatccagaagcggattttataacgttagtta
ataacatgcggttcaaaatagaaaattgtaaggttgtaaatttcaatattgaaaatactaattgtttaaataacccgagtattgagactatatatgg
aaactttaaccagttcgtctcaatctttaatatcgtcaccgatgtcaaaaaaagattattcgagtgaaataatatgcgcctttgatataggtgcaaa
aaatcctgccagaactgttttagaagtcaaggataactccgttagggtattggatatatcaaaattagactggagttctgattgggaaaggcac
atagctaaagatttgtcacaatatgaatacactacagttcttctagaacgtcagcctagaaggtcgccgtacgtcaaatttatctattttattaaag
gctttttatatcatacatcggctgccaaagttatttgcgtctcgcctgtcatgtctggtaattcatatagagatcgaaaaaagagatcggtcgaag
catttcttgattggatggacacattcggattgcgagactccgttccggatagacgcaaattagacgatgtagcggatagtttcaatttggctatg
agatacgtattagataaatggaatactaattatacaccttataataggtgtaaatctagaaattacataaaaaaaatgtaataacgttagtaacgc
cattatggataatctatttacctttctacatgaaatagaagatagatatgccagaactatttttaactttcatctaataagttgcgatgaaataggag
atatatatggtcttatgaaagaacgcatttcctcagaggatatgtttgataatatagtgtataataaagatatacatcatgccattaagaaactagt
gtattgcgacatccaacttactaaacacattattaatcagaatacgtatccggtatttaacgattcttcacaagtgaaatgttgtcattatttcgatat
aaactcagataatagcaatattagctctcgtacagtagagatatttgagagggaaaagtcatctcttgtatcatatattaaaactaccaataagaa
gagaaaggtcaattatggggaaataaagaaaactgtacatggaggcactaatgcaaattacttttccggtaaaaagtctgatgagtatctgag
cactacagtcaggtccaacattaatcaaccttggatcaaaaccatttctaagagaatgagagtagatatcattaatcactctatagtaacgcgtg
gaaaaagctctatattacaaactatagaaattatttttactaatagaacatgtgtgaaaatattcaaggattctactatgcacattattctatccaag
gacaaggatgaaaaggggtgtatacacatgattgacaaattattctatgtctattataatttatttctgttgttcgaggatatcatccaaaacgagt

actttaaagaagtagctaatgttgtaaaccacgtactcacggctacggcattagatgagaaattattcctaattaagaaaatggctgaacacga
tgtttatggagttagcaatttcaaaatagggatgtttaacctgacatttattaagtcgttggatcataccgttttcccctctctgttagatgaggatag
caaaataaagttttttaaggggaaaaagctcaatattgtagcattacgatctctggaggattgtataaattacgtgactaaatccgagaatatgat
agaaatgatgaaggaaagatcgactattttaaatagcatagatatagaaacggaatcggtagatcgtctaaaagaattgcttctaaaatgaaaa
aaaaacactaattcagaaatggatcaacgactcggatataagtttttggtgcctgatcctaaagccggagttttttatagaccgttacatttccaa
tatgtatcgtattctaattttatattgcatcgattgcatgaaatcttgaccgtcaagcggccactcttatcgtttaagaataatacagaacgaattat
gatagaaattagcaatgttaaagtgactcctccagattactcacctataatcgcgagtattaaaggtaagagttatgacgcattagccacgttca
ctgtaaatatctttaaagaggtaatgaccaaagagggtatatccatcactaaaataagtagttatgagggaaaagattctcatttgataaaaattc
cgctactaataggatacgggaataaaaatccacttgatacagccaagtatcttgttcctaatgtcataggtggagtctttatcaataaacaatctg
tcgaaaaagtaggaattaatctagtagaaaagattacaacatggccaaaatttagggttgttaagccaaactcattcactttctcgttttcctccgt
atcccctcctaatgtattaccgacaagatatcgccattacaagatatctctggatatatcacaattggaagcgttgaatatatcatcgacaaaga
catttataacggtcaatattgttttgctgtctcaatatttatctagagtgagtctagaattcattagacgtagtttatcatacgatatgcctccagaag
ttgtctatctagtaaacgcgataatagatagtgctaaacgaattactgaatctattactgactttaatattgatacatacattaatgacctggtggaa
gctgaacacattaaacaaaaatctcagttaacgatcaacgagttcaaatatgaaatgctgcataacttttacctcatatgaactatacacccgat
caactaaagggattttatatgatatctttactaagaaagtttctctactgtatctaccacacttctagatatccagatagagattcgatggtttgtcat
cgcatcctaacgtacggcaaatattttgagacgttggcacatgatgaattagagaattacataggcaacatccgaaacgatatcatgaacaat
cacaagaacagaggcacttacgcggtaaacattcatgtactaacaactcctggacttaatcatgcattttctagtctattgagtggaaagttcaa
aaagtcagacggtagttatcgaacacatcctcactattcatggatgcagaatatttctattcctaggagtgttggattttatccggatcaagtaaa
gatttcaaagatgttttctgtcagaaaataccatccaagtcaatatctttacttttgttcatcggacgttccggaaagaggtcctcaggtaggttta
gtatctcaattgtctgtcttgagttccattacaaatatactaacgtctgagtatttggatttggaaaagaaaatttgtgagtatatcagatcatattat
aaagatgatataagttactttgaaacaggatttccaatcactatagaaaatgctctagtcgcatctcttaatccaaatatgatatgtgattttgtaac
tgactttagacgtagaaaacggatgggattcttcggtaacttggaggtaggtattactttagttagggatcacatgaatgaaattcgcattaatat
tggagcgggaagattagtcagaccattcttggttgtggataacggagagctcatgatggatgtgtgtccggagttagaaagcagattagacg
acatgacattctctgacattcagaaagagtttccgcatgtcatcgaaatggtagatatagaacaatttacttttagtaacgtatgtgaatcggttca
aaaatttagaatgatgtcaaaggatgaaagaaagcaatacgatttatgtgactttcctgccgaatttagagatggatatgtagcatcttcactagt
gggaatcaatcacaattctggacccagagctattcttggatgtgctcaagctaaacaagctatctcttgtctgagctcggatatacgaaataaa
atagacaatggaattcatttgatgtatccagagaggccaatcgtgattagtaaggctttagaaacttcaaagattgcggctaattgcttcggcca
acatgttactatagcattaatgtcgtacaaaggtatcaatcaagaggatggaattatcatcaaaaaacaatttattcagagaggcggtctcgata
ttgttacagccaagaaacatcaagtagaaattccgttggaaaactttaataacaaagaaagagataggtctaacgcctattcaaaattagaaag
taatggattagttagactgaatgctttcttggaatccggagacgctatagcacgaaatatctcatcaagaactcttgaagatgattttgctagaga
taatcagattagctttgatgtttccgaaaaatataccgatatgtacaaatctcgcgttgaacgagtacaagtagaacttactgacaaagttaaggt
acgagtattaaccatgaaagaaagaagacccattctaggagacaaatttaccactagaacgagtcaaaagggaacagtcgcgtatatcgcg
gatgaaacggaacttccatacgatgaaaatggtatcacaccagatgtcattattaattctacatccatcttctctagaaaaactatatctatgttga
tagaggttattttaacagccgcatattctgctaagccgtacaacaataagggagaaaaccgacctgtctgttttcctagtagtaacgaaacatc
catcgatacatatatgcaattcgctaaacaatgttatgagcattcaaatccgaaattgtctgatgaagaattatcggataaaatcttttgtgaaaag
attctctatgatcctgaaacggataagccttatgcatccaaagtatttttttggaccaatttattacttgcgtctgaggcatttaactcaggacaagg
caaccgttagatgtagaggtaaaaagacgaagctcattagacaggcgaatgagggacgaaaacgtggaggaggtatcaagttcggagaa
atggagagagactgtttaatagcgcatggtgcagccaatactattacagaagttttgaaagattcggaagaagattatcaagatgtgtatgtttg
tgaaaattgtggagacatagcagcacaaatcaagggtattaatacatgtcttagatgttcaaaacttaatctctctcctctcttaacaaaaattgat
accacgcacgtatctaaagtatttcttactcaaatgaacgccagaggcgtaaaagttaaattagatttcgaacgaaggcctccttcgttttataa
accattagataaagttgatctcaaaccgtcttttctggtgtaatattctagtttggtagtagatacatatcaatatcatcaaattcgagatccgaatta
taaaatgggcgtggattgttaactatagaatcggacgtctgatattcgaaaatctgtggagttttaggttttggtggaggtgtaactgctacttgg
gatactgaagtctgatattcagaaagctgggggatgttctggttcgacatccaccgatggtgtcacatcactaatcggttcggtaacgtctgtg
gacgatggaggcaccacttctacaggttctggttctttatcctcagtcatcaacggagctacttcaatgcgaggaaatgtataatttggtaatgg
tttctcatgtggatctgaagaagaggtaagatatctactagaaagataccgatcacgttctagttctcttttgtagaacttaactttttctttctccgc
atctagttgatattccaacctcttcacgttcgcatgggttacctccgcagtttttacgagcgatttcacgttcagccttcatgcgtcttatagcatga

attcgcttatcgttatcgggtttagcttctgtcaccttagcaattccttttttattaaactctacataatcatatccatttctattgtttgttctaatataaac
gagtatagcatcattgctaaatttttcaatagtatcgaaaacagaatatcctaaaccatataatatatattcaggaacactcaaactaaatgtcca
ggattctcctaaatacgtaaactttaatagtgcgaaatcattcaaaaatctaccacttatagatagatagatagtacataaatgcgtatagtagtct
acctatctctttattatgaaaaccggcattacgatcatatatgtcgtgatatacctgtgatccgtttacgttaaaccataaatacatgggtgatccta
taaacatgaatttatttctaattctcagagctatagttaattgaccgtgtaatatttgcttacatgcatacttgatacgatcattaataagatttttatcat
tgctcgttatttcagaatcgtatatataaggagtaccatcgtgattcttaccagatattatacaaaatactatatataaaatatattgacccacgtta
gtaatcatgtaaatgtttaacgttttaaatttgtattcaatgatccattatcatacgctagcatggtcttatgatattcattctttaaaatataatattgtg
ttagccattgcattggggctcctaatggagatttttattctcatccatttaggataggctttcataaagtccctaataacttcgtgaataatgtttct
atgttttctactgatgcatgtatttgcttcgatttttttatcccatgtttcatctatcatagatttaaacgcagtaatgctcgcaacattaacatcttgaa
ccgttggtacaattccgttccataaatttataatgttcgccatttatataactcatttttgaatatacttttaattaacaaaagagttaagttactcatat
ggacgccgtccagtctgaacatcaatctttttagccagagatatcatagccgctcttagagtttcagcgtgattttccaacctaaatagaacttca
tcgttgcgtttacaacacttttctatttgttcaaactttgttgttacattagtaatctttttttccaaattagttagccgttgtttgagagtttcctcattgtc
gtcttcatcggctttaacaattgcttcgcgtttagcctctggctttttagcagccgttgtagaaaaaaattcagttgctggaattgcaagatcgtca
tctccggggaaaagagttccgtccatttaaagtacagattttagaaactgacactctgcgttatttatatttggtacaacacatggattataaatatt
gatgttaataacatcagaaaatgtaaagtctatacattgttgcatcgtgttaaattttctaatggatctagtattattgggtccaacttctgcctgaaa
tccaaatatggaagcggatacaaaaccgtttcctggataaaccacacatctccacttttgctttacatcagaaattgtgtcgttgacatcttgaac
tctcctatctaatgccggtgttccacctatagattttgaatattcgaatgctgcatgagtagcattaaattccttaatattgccataatttttcatatattg
agtaaccctggataaaaagtaaacacaccgcagccgtagctaccacaataaaaaaaattgatagagagttcatttataatctattagaagctg
acaaaatttttttacacgcatcagacaatgctttaataaatagttcaacatctacttttgtcatatcgaaccgatggtatgattctaacctagaattac
atccgaaaaagttgactatgttcatagtcattaagtcattaacaaacaacattccagactctggattataagacgatactgtttcgtcacaattacc
taccttaatcatgtgattatgaatattggctattagagcaccttctaagaaatctataatatctttgaaacacgatttaaaatcaaaccacgaatata
cttctacgaagaaagttagtttacccataggagaaataactataaatggagatctaaatacaaaatccggatctatgatagttttaacattattata
ttctctattaaatacctccacatctaaaaatgttaattttgaaactatgtcttcgtttattaccgtacctgaactaaacgctataagctctattgtttgag
aactctttaaacgatattcttgaaatacatgtaacaaagtttcctttaactcggtcggtttatctaccatagttacagaatttgtatccttatctataata
taataatcaaaatcgtataaagttatataattatcgcgttcagattgggatcttttcaaatagactaaaaaccccatttctctagtaagtatcttatgt
atatgtttgtaaaatatcttcatggtgggaatatgctctaccgcagttagccattcctcattgacagcggtagatgtattagacaaaactattccaa
tgtttaacaagggccattttacgagattattaaatccttgtttgataaatgtagccaatgagggttcgagttcaacgacgattgaattctcttcccg
cggatgctgcatgatgaacgacgggatgttgttcgattgatttggaattctttttcgacttttgtttatattaaatattttaaaatttatagcggatag
caattcatgtaccacggataatgtagacgcgtattgcgcatcgatatctttattattagataaatttatcaataaatgtgagaagtttgcctcgttaa
ggtcttccatttaaatattatataaacatttgtgtttgtatcttattcgtcttttatggaatagttttttactagtaaagctgcaattacacactttgtccgt
aaaacataaatataaacaccagcttttatcaatcgttccaaaaagtcgacggcggacatttttaacatggcatctattttaaatacacttaggttttt
ggaaaaaacatcattttataattgtaacgattcaataactaaagaaaagattaagattaaacataagggaatgtcatttgtattttataagccaaa
gcattctaccgttgttaaatacttgtctggaggaggtatatatcatgatgatttggttgtattgggggaaggtaacaattaatgatctaaagatgatg
ctattttacatggatttatcatatcatggagtgacaagtagtggaacaatttacaaattgggatcgtctatcgatagactttctctaaataggactat
tgttacaaaagttaataattataattatgatacatttttgacgatgatgattgatcgctattgcacaattttgttttttactttctaatatagcgtttagat
tctttttcatgtgcgaatattgatttactaaaatatctatgtttaacttttgttctataacgtccttatcggcggtatcggtacatatacgtaattcacctt
cacaaaatacggagtcttcgataataatagccaatcgattattggatctagctgtctgtatcatattcaacatgtttaatatatcctttcgtttcccctt
tacaggcatcgatcgtagcatattttccgcgtctgagatggaaatgttaaaactacaaaaatgcgtaatgttagcccgtcctaatattggtacgt
gtctataagtttggcatagtagaataatagacgtgtttaaatgccttccaaagtttaagaattctattagagtattgcattttgatagtttatcgccta
catcatcaaaaataagtaaaaagtgtgctgatttttatgattttgtgcgacagcaatacatttttctatgttacttttagttcgtatcagattatattcta
gagattcctgactactaacgaaattaatatgatttggccaaatgtatccatcataatctggattataaacgggtgtaaacaagaatacatgtttata
ttttttaactagtgtagaaaacagagatagtaaatagatagttttccagatccagatcctcccgttaaaaccattctaaacggcatttttaataaat
tttctcttgaaaattgtttttcttggaaacaattcataattatatttacagttactaaattaatttgataataaatcaaaatatggaaaactaaggtcgtt
agtagggaggagaacaaagaaggcacatcgtgacataaataacatttattatcatgatgacaccagaaaacgacgaagagcagacatctgt
gttctccgctactgtttacagagacaaaattcagggaaagaataaacgcaaacgcgtgattggtctatgtattagaatatctatggttatttcact
actatctatgattaccatgtccgcgtttctcatagtgcgcctaaatcaatgcatgtctgctaacgaggctgctattactgacgccgctgttgccgt

tgctgctgcatcatctactcatagaaaggttgcgtctagcactacgcaatatgatcacaaagaaagctgtaatggtttatattaccagggttcttg
ttatatattacattcagactaccagttattctcggatgctaaagcaaattgcactgcggaatcatcaacactacccaataaatccgatgtcttgact
acctggctcattgattatgttaaggatacatggggatctgatggtaatccaattacaaaaactacatccgattatcaagattctgatgtatcacaa
gaagttagaaagtatttttgtgttaaaacaatgaactaatatttatttttgtacattaataaatgaaatcgcttaatagacaaactgtaagtaggttta
agaagttgtcggtgccggtcgctataatgatgatactctcaaccattattagtggcataggaacatttctgcattacaaagaagaactgatgcct
agtgcttgcgccaatggatggatacaatacgataaacattgttatttagatactaacattaaaatgtctacagataatgcggtttatcagtgtcgta
aattacgagccagattgcctagaccggatactagacatctgagagtattgtttagtatttttataaagattattgggtaagtttaaaaaagaccaa
tgataaatggttagatattaataatgataaagatatagatattagtaaattaacaaatttaaacaactaaacagtacgacggatgctgaagcgtg
ttatatatacaagtctggaaaactggttaaaacagtatgtaaaagtactcaatctgtactatgtgttaaaaaattctacaagtgacaacaaaaaat
gaattaataataagtcgttaacgtacgccgccatggacgccgcgtttgttattactccaatgggtgtgttgactataacagatacattgtatgatg
atctcgatatctcaatcatggacttataggaccatacattataggtaacataaaaactgtccaaatagatgtacgggatataaaatattccgaca
tgcaaaaatgctactttagctataagggtaaaatagttcctcaggattctaatgatttggctagattcaacatttatagcatttgtgccgcatacag
atcaaaaaataccatcatcatagcatgcgactatgatatcatgttagatatagaagataaacatcagccatttttatctattcccatctattgatgtttt
taacgctacaatcatagaagcgtataacctgtatacagctggagattatcatctaatcatcaatccttcagataatctgaaaatgaaattgtcgttt
aattcttcattctgcatatcagacggcaatggatggatcataattgatgggaaatgcaatagtaatttttatcataaaagttgtaaagtaaataata
aaacaataaatattgaactagtagtacgtatattgagcaatcagaaatgatgctggtacctcttatcacggtgaccgtagttgcgggaacaatat
tagtatgttatatattatatatttgtaggaaaaagatacgtactgtctataatgacaataaaattatcatgacaaaattaaaaaagataaagagttct
aattccagcaaatctagtaaatcaactgatagcgaatcagactgggaggatcactgtagtgctatggaacaaaacaatgacgtagataatattt
ctaggaatgagatattggacgatgatagcttcgctggtagtttaatatgggataacgaatccaatgttatggcgcctagcacagaacacattta
cgatagtgttgctggaagcacgctgctaataaataatgatcgtaatgaacagactatttatcagaacactacagtagtacttaatgaagatacc
aaacagaatcctaactattcatccaatcctttcgtaaattataataaaaccagtatttgtagcaagtcaaatccgttcattacagaactcaacaata
aatttagtgagaataatccgtttagacgagcacatagcgatgattatcttaataagcaagaacaagatcatgaacacgatgatatagaatcatt
ggtgtgattagtttccttttataaaattgaagtaatatttagtattattgctgccgtcacgttgtacaaatggagatattccctgtattcggcatttcta
aaattagcaattttattgctaataatgactgtagatattatatagatacagaacatcaaaaaattatatctgatgagatcaatagacagatggatga
aacggtacttcttaccaacatcttaagcgtagaagttgtaaatgacaatgagatgtaccatcttattcctcatagattatcgacgattatactctgt
attagttctgtcggaggatgtgttatctctatagataatgacgtcaatggcaaaaatattctaacctttcccattgatcatgctgtaatcatatcccc
actgagtaaatgtgtcgtagttagcaagggtcctacaaccatattggttgttaaagcggatatacctagcaaacgattggtaacatcgtttacaa
acgacatactgtatgtaaacaatctatcactgattaattattcgccgttgtctgtattcattattagacgagttaccgactatttggatagacacatat
gcgatcagatatttgcgaataataagtggtattccattataaccatcgacaataagcagtttcctattccatcaaactgtataggtatgtcctctgc
caagtacataaattctagcatcgagcaagatactttaatacatgtttgtaacctcgagcatccattcgacttagtatacaaaaaaatgcagtcgta
caattctgtacctatcaaggaacaaatattgtacggtagaattgataatataaatatgagcattagtatttctgtggattaatagatttctagtatgg
ggatcattaatcatctctaatctctaaatacctcataaaacgaaaaaaaagctattatcaaatactgtacggaatggattcattctcttctcttttat
gaaactctgttgtatatctactgataaaactggaagcaaaaaatctgataaaaagaataagaataagatcaaggattattataaaataacaatag
ttcctggttcctcttccacgtctactagctcgtggtattatacacatgcctagtaatagtctctttgcgttgacggaaagcagactagaaataaca
ggctaaaatgttcagacaccataatagttcccaacccagataataacagagtaccatcaacacattcctttaaactcaatcccaaacccaaaa
ccgttaaaatgtatccggccaattgatagtagataatgaggtgtacagcgcatgatgatttacacagtaaccaaaatgaaaatactttagtaatt
ataagaaatatagatggtaacgtcatcatcaacaatccaataatatgccggagagtaaacattgacggataaaacaaaaatgctccgcataac
tctatcatggcaataacacaaccaaatacttgtaagattcctaaattagtagaaaatacaacggatatcgatgtataagtgatctcgagaaataa
taagaataaagtaatgcccgtaaagataaacatcaacattgtttggtaatcattaaaccaattagtatgaagttgaactaatttcacagtagatttt
attccagtattatccccgcatgtataagtacctggtaagatatctttatattccataatcaatgagacatcactatctgataacgaatgaagtctag
cactagtatgccatttacttaatattgtcgtcttggaagttttattataagttaaaatatcatggttatccaatttccatctaatatactttgtcggattat
ctatagtacacggaataatgatggtatcattacatgctgtatactctatggtctttgtagttgttataacaaccaacgtatagaggtatatcaacga
tattctaactcttgacatttttttatttatttaaaatgataccttttgttatttatttttattctattttgctaacggtattgaatggcataagtttgaaacgagtg
aagaaataatttctacttacttattagacgacgtattatacacgggtgttaatggggcggtatacacattttcaaataataaactaaacaaaactg
gtttaactaataataattatataacaacatctataaaagtagaggatgcggaaccaataacggaaatcccaaatgttggaaaatagacggttca
gacgacccaaaacatagaggtagaggatacgctccttatcaaaatagcaaagtaacgataatcagtcacaacggatgtgtactatctgacat

aaacatatcaaaagaaggaattaaacgatggagaagatttgacggaccatgtggttatgatttatacacggcggataacgtaattccaaaaga
tggtttacgaggagcattcgtcgataaagatggtacttatgacaaagtttacattcttttcactgatactatcggctcaaagagaattgtcaaaatt
ccgtatatagcacaaatgtgcctaaacgacgaaggtggtccatcatcattgtctagtcatagatggtcgacgtttctcaaagtcgaattagaat
gtgatatcgacggaagaagttatagacaaattattcattctagaactataaaaacagataatgatacgatactatatgtattcttcgatagtcctta
ttccaagtccgcattatgtacctattctatgaataccattaaacaatctttttctacgtcaaaattggaaggatatacaaagcaattgccgtctcca
gctcctggtatatgtttaccagctggaaaagttgttccacataccacgtttgaagtcatagaaaaatataatgtactagatgatattataaagcctt
tatctaaccaacctatcttcgaaggaccgtctggtgttaaatggttcgatataaaggagaaggaaaatgaacatcgggaatatagaatatactt
cataaaagaaaattctatatattcgttcgatacaaaatctaaacaaactcgtagctcgcaagtcgatgcgcgactattttcagtaatggtaacttc
gaaaccgttatttatagcagatatagggataggagtaggaatgccacaaatgaaaaaaatacttaaaatgtaatcttaatcgagtacaccgca
cgacaatgaacaaacataagacagattatgctggttatgcttgctgcgtaatatgcggtctaattgttggaattatttttacagcgacactattaaa
agttgtagaacgtaaattagttcatacaccatcaatagataaaacgataaaagatgcatatattagagaagattgtcctactgactggataagct
ataataataaatgtatccatttatctactgatcgaaaaacctgggaggaaggacgtaatgcatgcaaagctctaaatccaaattcggatctaatt
aagatagagactccaaacgagttaagtttttaagaagcattagacgcggatattgggtaggagaatccgaaatattaaaccagacaacccc
atataatttttatagctaaaaatgccacgaagaatggaactaaaaaacggaaatatatttgtagtacaacgaatactcccaaactacatttttatca
taccactacttcggttagatgttttagaaaaaaataaatatcgccgtaccgttcttgtttttataaaaataacaattaacaattatcaaatttttttcttta
atattttacgtggttgaccattcttggtggtaaaataatctcttagtgttggaatggaatgctgtttaatgtttccgcactcatcgtatattttgacgta
tgcagtcacatcgtttacgcaatagtcagactgtagttctatcatgcttcctacatcagaaggaggaacagttttaaagtctcttggttttaatctat
tgccattagttttcatgaaatcctttgttttatccacttcacattttaaataaatgtccactatacattcttctgttaattttactagatcgtcatgggtcat
agaatttataggttccgtagtccatggatccaaactagcaaacttcgcgtatacggtatcgcgattagtgtatacaccaactgtatgaaaattaa
gaaaacagtttaataaatcaacagaaatatttaatcctccgtttgatacagatgcgccatatttatggatttcggattcacacgttgtttgtctgag
gtgttcgtctagtgttgcttctacgtaaacttcgattcccatatattctttattgtcagaatcgcataccgatttatcatcatacactgtttgaaaacta
aatggtatacacatcaaaataataaataataacgagtacattctgcaatattgttatcgtaattggaaaaatagtgttcgagtgagttggattatgt
gagtattggattgtatattttatttttatatttttatattttgtagtaagaatagaatgctaatgtcaagtttattccaatagatgtcttattaaaaaacatata
taataaataacaatggctgaatggcataaaattatcgaggatatctcaaaaaataataagttcgaggatgccgccatcgttgattacaagacta
caaagaatgttctagctgctattcctaacagaacatttgccaagattaatcctctcatcactaatcgtaatattctaaaacctcttattggtcagaaa
tattgtattgtatatactaactctctaatggatgagaacacgtatgctatggagttgcttactgggtacgcccctgtatctccgatcgttatagcga
gaactcataccgcacttatatttttgatgggtaagccaacaacatccagacgtgacgtgtatagaacgtgtagagatcacgctacccgtgtac
gtgcaactggtaattaaaataaaaagtaatattcatatgtagtgtcaatttaaatgatgatgatgaaatggataatatccatattgacgatgtcaat
aatgccggtattggcatacagttcatcgatttttagatttcattcagaggatgtggaattatgttatgggcatttgtattttgataggatctataatgt
agtaaatataaaatataatccgcatattccatatagatataatttttattaatcgcacgttaaccgtagatgaactagacgataatgtctttttttacaca
tggttatttttttaaaacacaaatatggttcacttaatcctagtttgattgtctcattatcaggaaacttaaaatataatgatatacaatgctcagtaaat
gtatcgtgtctcattaaaaatttggcaacgagtacatctactatattaacatctaaacataagacttattctctacatcggtccacgtgtattactata
ataggatacgattctattatatggtataaagatataaatgacatctatgattttactgcaatatgtatgctaatagcgtctacattgatagtgaccat
atacgtgtttaaaaaaataaaaatgaactcttaattatgctatgctattagaaatggataaaatcaaaattacggttgattcaaaaattggtaatgtt
gttaccatatcgtataacttggaaaagataactattgatgtcacacctaaaaagaaaaaagaaaaggatgtattattagcgcaatcagttgctgt
cgaagaggcaaaagatgtcaaggtagaagaaaaaaatattatcgatattgaagatgacgatgatatggatgtagaaagcgcataatacgatc
tataaaaataagtatataaatacttttttatttactgtactcttactgtgtagtggtgataccctactcgattatttttttaaaaaaaaatacttattctgatt
cttctagccatttccgtgttcgttcgaatgccacatcgacgttaaagataggggagtagttgaaatctagttctgcattgttggtacgcacctcaa
atgtagtgttggatatcttcaacgtatagttgttgagtagtgatggttttctaaatagaattctcttcatatcattcttgcacgcgtacatttttagcatc
catcttggaatcctagatccttgttctattcccaatggtttcatcaatagaagattaaacatatcgtacgaacacgatggagagtaatcgtagcaa
aagtaagcatttccttaatctcagatcccggatactggatatattttgcagccaacacgtgcatccatgcagcatttcctacatatacccggcta
tgtaccgcgttatcatcgactgtacgatacataatgttaccgtgttgcttacattgctcgtaaaagactttcatcaatttgtctccttctccgtaaatt
ccagtgggtcttaggcaacaagtatacaattttgctccattcatgattacggaattattggctttcataaccagttgctcggccatacgtttacttttt
gcgtatacatgtcctggtgatatatcataaagggtatgctcatggccgatgaatggatcaccgtgtttattgggtcctattgcttccatgctacta
gtatagatcaaatacttgattcctaggtccacacaagctgccaatatagtctgtgttccataatagtttactttcatgatttcattatcggtgtatttc
caaatacatccactagagcagctgtatgaataatcagatttaccccatctagcgcttctcttaccttatcaaagtcgtttatatcacattgtatatag

tttataaccttaactttcgaggttattggttgtggatcttctacaatatctatgactctgatttcttgaacatcatctgcactaattaacagttttactata
tacctgcctagaaatccggcaccaccagtaaccgcgtacacggccattgctgccactcataatatcagactacttattctatttttactaaataat
ggctgtttgtataatagaccacgataatatcagaggagttatttactttgaaccagtccatggaaaagataaagttattggattaaaatccggaa
cgtatagtttgataattcatcgttacggagatattagtcaaggatgtgattccataggcagtccagaaatatttatcggtaacatctttgtaaacag
atatggtgtagcatatgtttatttagatacagatgtaaatatatctacaattattggaaaggcgttatctatttcaaaaaatgatcagagattagcgt
gtggagttattggtatttcttacataaatgaaaagataatacattttcttacaattaacgagaatggcgtttgatatatcagttaatgcgtctaaaac
aataaatgcattagtttacttttctactcagcaaaataaattagtcatacgtaatgaagttaatgatacacactacactgtcgaatttgatagggac
aaagtagttgacacgtttatttcatataatagacataatgactccatagagataagaggggtgcttccagaggaaactaatattggttgcgcggt
taatacgccggttagtatgacttacttgtataataagtatagttttaaactgattttagcagaatatataagacacagaaatactatatccggcaat
atttattcggcattgatgacactagatgatttggctattaaacagtatggagacattgatctattatttaatgagaaacttaaagtagactccgattc
gggactatttgactttgtcaacttttgtaaaggatatgatatgttgtgattctagaatagtagtagctctatctagtctagtatctaaacattgggaatt
gacaaataaaaaatataggtgtatggcattagccgaacatatatctgatagtattccaatatctgagctatctagactacgatacaatctatgtaa
gtatctacgcgggcacactgagagcatagaggatgaatttgattattttgaagacgatgattcgtctacatgttctgccgtaaccgacagggaa
acggatgtataatttttttatagcgtgaaggatatgataaaaaatataattgttgtatttatcccattccaatcaccttatatgattctgtaacacaat
gaaggagtcttatagatgtatagaggtcagatactggtttgataaactgtttattccacataagtatgtttgactttatggttagacccgcatacttt
aacaaatcactgaaaattggagttaggtattgacctctcagaatcagttgccgttctggaacattaaatgtatttttttatgatatactccaacgcatt
tatgtgggcatacaacaagtcattactaatggagtattccaagagaagagatttcaacagactgtttatgaactcgaatgccgcctcattgtcgc
ttatattgatgatgtcgaattctcccaatatcatcaccgatgagtagctcatcttgttatcgggatccaagttttctaaagatgtcattaaaccctcg
atcatgaatggatttatcatcatcgtttttatgttggacatgagcttagtccgtttgtccacatctatagacgacgatttctgaattatttcatatatcc
ctctctttaactccaggaacttgtcaggatggtctactttaatatgttctcgtctaagagatgaaaatctttggatggttgcacgcgacttttctcta
aaggatcctctcttaaatgaatccatcttatccttggacaagatggacagtctattttccttagatggtttaatatttttgttacccatgatctataaag
gtagacctaatcgtctcggatgaccatatatttatttcagttttattatacgcataaattgtaaaaaatatgttaggtttacaaaaatgtctcgtggg
gcattaatcgtttttgaaggattggacaaatctggaaaaacaacacaatgtatgaacatcatggaatctataccggcaaacacgataaaatatc
ttaactttcctcagagatccactgtcactggaaagatgatagatgactatctaactcgtaaaaaaacctataatgatcatatagttaatctattatttt
gtgcaaatagatgggagtttgcatcttttatacaagaacaactagaacagggaattactttaatagttgatagatacgcattctctggagtagcg
tatgccgccgctaaaggcgcgtcaatgactctcagtaagagttatgaatctggattgcctaaacccgacttagttatattcttggaatctggtag
caaagaaattaatagaaacgtcggcgaggaaatttatgaagatgttacattccaacaaaaggtattacaagaatataaaaaaatgattgaaga
aggagatattcattggcaaattatttcttctgaattcgaggaagatgtaaagaaggagttgattaagaatatagttatagaggctatacacacgg
ttactggaccagtggggcaactgtggatgtaatagtgaaattacatttttataaatggatgaagcatattactctggcaacttggaatcagtact
cggatacgtgtccgatatgcataccgaactcgcatcaatatctcaattagttattgccaagatagaaactatagataatgatatattaaacaagg
acattgtaaattttatcatgtgtagatcaaacttggataatccatttatctctttcctagatactgtatatactattatagatcaagagatctatcagac
cgaattgattaattcattagacgacaatgaaattatcgattgtatagttaacaagtttatgagcttttataaggataacctagaaaatatagtagatg
ctatcattactctaaaatatataatgaataatccagattttaaaactacgtatgccgaagtactcggttccagaatagcggatatagatattaaaca
agtgatacgtgagaatatactacaattgtctaataatatccgcgaacgatatttgtgaaaatattaaaaaaaaatacttttttttattaaatgacgtcg
cttcgcgaatttagaaaattatgctgtgatatatatcacgcatcaggatataaagaaaaatctaaattaattagagactttataacagatagggat
gataaatatttgatcattaagctattgcttcccggattagacgatagaatttataacatgaacgataaacaaattataaaattatatagtataatattt
aaacaatctcaggaagatatgctacaagatttaggatacggatatataggagacactattaggactttcttcaaagagaacacagaaatccgt
ccacgagataaaagcattttaactttagaagaagtggatagttttttaactacgttatcatccgtaactaaagaatcgcatcaaataaaattattga
ctgatatcgcatccgtttgtacatgtaatgatttaaaatgtgtagtcatgcttattgataaagatctaaaaattaaagcgggccctcggtacgtact
taacgctattagtcctcatgcctatgatgtgtttagaaaatctaataacttgaaagagataatagaaaatgcatctaaacaaaatctagactctata
tctatttctgttatgactccaattaatcccatgttagcggaatcgtgtgattctgtcaataaggcgtttaaaaaatttccatcaggaatgtttgcgga
agtcaaatacgatggtgaaagagtacaagttcataaaaataataacgagtttgccttctttagtagaaacatgaaaccagtactctctcataaag
tggattatctcaaagaatacataccgaaagcatttaaaaaagctacgtctatcgtattggattctgaaattgttcttgtagacgaacataatgtacc
gctcccgtttggaagtttaggtatacacaaaaagaaagaatataaaaactctaacatgtgtttgttcgtgtttgactgtttgtactttgatggattcg
atatgacggacattccattgtacgaacgaagatcttttctcaaagatgttatggttgaaatacccaatagaatagtattctcagagttgacgaata
ttagtaacgagtctcagttaactgacgtattggatgatgcactaacgagaaaattagaaggattggtcttaaaagatattaatggagtatacgaa

ccgggaaagagaagatggttaaaaataaagcgagactatttgaacgagggttccatggcagattctgccgatttagtagtactaggtgcttac
tatggtaaaggagcaaagggtggtatcatggcagtctttctaatgggttgttacgacgatgaatccggtaaatggaagacggttaccaagtgt
tcaggacacgatgataatacgttaagggagttgcaagaccaattaaagatgattaaaattaacaaggatcccaaaaaaattccagagtggtta
gtagttaataaaatctatattcccgattttgtagtagaggatccaaaacaatctcagatatgggaaatttcaggagcagagtttacatcttccaag
tcccataccgcaaatggaatatccattagatttcctagatttactaggataagagaggataaaacgtggaaagaatctactcatctaaacgattt
agtaaacttgactaaatcttaatagttacatacaaattaaaataacactatttagttggtggtcgccatggatggtgttattgtatactgtctaaacg
cgttagtaaaacatggcgaggaaataaatcatataaaaaatgatttcatgattaaaccatgttgtgaaaaagtcaagaacgttcacattggcgg
acaatctaaaaacaatacagtgattgcagatttgccatatatggataatgcggtatccgatgtatgcaattcactgtataaaaagaatgtatcaa
gaatatccagatttgctaatttgataaagatagatgacgatgacaagactcctactggtgtatataattattttaaacctaaagatgccattcctgtt
attatatccataggaaaggatagagatgtttgtgaactattaatctcatctgataaagcgtgtgcgtgtatagagttaaattcatataaagtagcc
attcttcccatggatgtttccttttttaccaaaggaaatgcatcattgattattctcctgtttgatttctctatcgatgcggcacctctcttaagaagtgt
aaccgataataatgttattatatctagacaccagcgtctacatgacgagcttccgagttccaattggttcaagttttacataagtataaagtccga
ctattgttctatattatatatggttgttgatggatctgtgatgcatgcaatagctgataatagaacttacgcaaatattagcaaaaatatattagaca
atactacaattaacgatgagtgtagatgctgttatttttgaaccacagattaggattcttgatagagatgagatgctcaatggatcatcgtgtgatat
gaacagacattgtattatgatgaatttacctgatgtaggcgaatttggatctagtatgttggggaaatatgaacctgacatgattaagattgctctt
tcggtggctggtaaaaaattgaaaataaatacaaaggttcttgagggttgtgttaaattgaaagcgagaaataatcataaataagataaacgcc
gccaccatgtttgtctttcttgtcttattgccactagtctctagtcagtgtgttaatcttacaaccagaactcaattaccacctgcatacactaattctt
tcacacgtggtgtttattaccctgacaaagtattcagatcctcagtattacattcaactcaggacttgttcttacctttcttctccaatgttacttggtt
ccatgctatacatgtctctgggaccaatggtactaagaggtttgataaccctgtcctaccatttaatgatggtgtttatttcgcttccactgagaag
tctaacataataagaggctggatatttggtactactttagattcgaagacccagtccctacttattgttaataacgctactaatgttgttattaaagt
ctgtgaatttcaattctgtaatgatccattcttgggtgtttattaccacaagaacaacaagagttggatggaaagtgagttcagagtttattctagt
gcgaataattgcactttcgaatatgtctctcagccttccttatggaccttgaaggtaaacagggtaatttcaagaatcttagggaatttgtgtttaa
gaatattgatggttatttcaagatatattctaagcacacgcctattaatttagtgcgtgatctccctcagggtttctcggctttagaaccattggtag
atttgccaataggtattaacatcactaggtttcaaactttacttgctttacatagaagttatttgactcctggtgattcttcttcaggttggacagctg
gtgctgcagcttattatgtgggttatcttcaacctaggactttcctattgaaatataatgagaatggaaccattacagatgctgtagactgtgcact
tgaccctctctcagaaacaaagtgtacgttgaaatccttcactgtagagaaaggaatctatcaaacttctaactttagagtccaaccaacagaat
ctattgttagatttcctaatattacaaacttgtgcccttcggtgaagtatttaacgccaccagatttgcatctgtttatgcttggaacaggaagaga
atcagcaactgtgttgctgattattctgtcctatataattccgcatcattctccacatttaagtgttatggagtgtctcctactaaattaaatgatctct
gctttactaatgtctatgcagattcatttgtaattagaggtgatgaagtcagacaaatcgctccagggcaaactggaaagattgctgattataatt
ataaattaccagatgactttacaggctgcgttatagcttggaattctaacaatcttgattctaaggttggtggtaattataattacctgtatagattgt
ttaggaagtctaatctcaaacctttcgagagagatatttcaactgaaatctatcaggccggtagcacaccttgtaatggtgttgaaggatttaatt
gttactttcctttacaatcatatggtttccaacccactaatggtgttggttaccaaccatacagagtagtagtactttcatttgaacttctacatgcac
cagcaactgtttgtggacctaagaagtctactaatttggttaagaacaaatgtgtcaatttcaacttcaatggtttaacaggcacaggtgttcttac
tgagtctaacaagaagtttctgcctttccaacaatttggcagagacattgctgacactactgatgctgtccgtgatccacagacacttgagattc
ttgacattacaccatgttcatttggtggtgtcagtgttataacaccaggaacaaatacttctaaccaggttgctgttctttatcaggatgttaactgc
acagaagtccctgttgctattcatgcagatcaacttactcctacttggcgtgtttattctacaggttctaatgtatttcaaacacgtgcaggctgttt
aataggagctgaacatgtcaacaactcatatgagtgtgacatacccattggtgcaggtatatgcgctagttatcagactcagactaattctcctc
ggcgggcacgtagtgtagctagtcaatccatcattgcctacactatgtcacttggtgcagagaattcagttgcttactctaataactctattgcca
tacccacaaactttactattagtgttaccacagaaattctaccagtgtctatgaccaagacatcagtagattgtacaatgtacatttgtggtgattc
aactgaatgcagcaatctattgttgcaatatggcagtttctgtacacaattaaaccgtgctttaactggaatagctgttgaacaagacaagaaca
cccaagaagtatttgcacaagtcaaacaaatttacaagacaccaccaattaaagatttcggtggatttaatttctcacaaatattaccagatccat
ctaaaccaagcaagaggtcatttattgaagatctactattcaacaaagtgacacttgcagatgctggcttcatcaaacaatatggtgattgcctt
ggtgatattgctgctagagacctcatttgtgcacagaagtttaacggccttactgtattgccacctttgctcacagatgaaatgattgctcaatac
acttctgcactgttagcgggtacaatcacttctggttggacctttggtgcaggtgctgcattacaaataccatttgctatgcaaatggcttatagg
tttaatggtattggagttacacagaatgttctctatgagaaccagaaattgattgccaaccaatttaatagtgctattggcaagattcaagactca
ctttcttccacagcaagtgcacttggtaaacttcaagatgtggtcaaccagaatgcacaagctttaaacacgcttgttaaacaacttagctccaa

ctttggtgcaatttcaagtgtattaaatgatatcctttcacgtcttgacaaagttgaggctgaagtgcaaattgataggttgatcacaggcagactt
caaagtttgcagacatatgtgactcaacaattaattagagctgcagaaatcagagcttctgctaatcttgctgctactaagatgtcagagtgtgt
acttggacaatctaagagagttgatttctgtggaaagggctatcatcttatgtccttccctcagtcagcacctcatggtgtagtcttcttgcatgtg
acttatgtccctgcacaagagaagaacttcacaactgctcctgccatttgtcatgatggtaaagcacactttcctcgtgaaggtgtctttgtttca
aatggcacacactggtttgtaacacaaaggaatttctatgaaccacaaatcattactacagacaacacatttgtgtctggtaactgtgatgttgta
ataggaattgtcaacaacacagtttatgatcctttgcaacctgaattagactcattcaaggaggagttagataaatatttcaagaatcatacatca
ccagatgttgatttaggtgacatctctggcattaatgcttcagttgtaaacattcagaaagaaattgaccgcctcaatgaggttgccaagaattta
aatgaatctctcatcgatctccaagaacttggaaagtatgagcagtatatcaaatggccatggtacatttggctaggtttcatagctggcttgatt
gccatagtaatggtgacaattatgctttgctgtatgaccagttgctgtagttgtctcaagggctgttgttcttgtggatcctgctgcaaatttgatga
agacgactctgagccagtgctcaaaggagtcaaattacattacacataaggcgcgccttttatactagtatttggaaagttttataggtagttga
tagaacaaaatacataattttgtaaaaataaatcacttttatactaatatgacacgattaccaatacttttgttactaatatcattagtatacgctaca
ccttttcctcagacatctaaaaaaataggtgatgatgcaactttatcatgtaatcgaaataatacaaatgactacgttgttatgagtgcttggtata
aggagcccaattccattattcttttagctgctaaaagcgacgtcttgtattttgataattataccaaggataaaatatcttacgactctccatacgat
gatctagttacaactatcacaattaaatcattgactgctagagatgccggtacttatgtatgtgcattctttatgacatcgcctacaaatgacactg
ataaagtagattatgaagaatactccacagagttgattgtaaatacagatagtgaatcgactatagacataatactatctggatctacacattcac
cggaaactagttctgagaaacctgattatatagataattctaattgctcgtcggtattcgaaatcgcgactccggaaccaattactgataatgta
gaagatcatacagacaccgtcacatacactagtgatagcattaatacagtaagtgcatcatctggagaatccacaacagacgagactccgg
aaccaattactgataaagaagaagatcatacagttacagacactgtctcatacactacagtaagtacatcatctggaattgtcactactaaatca
accaccgatgatgcggatctttatgatacgtacaatgataatgatacagtaccatcaactactgtaggcggtagtacaacctctattagcaatta
taaaaccaaggactttgtagaaatatttggtattaccgcattaattatattgtcggccgtggcaatattctgtattacatattatatatataataaacg
ttcacgtaaatacaaaacagagaacaaagtctagatttttgacttacataaatgtctgggatagtaaaatctatcatattgagcgggccatctggt
ttaggaaagacagccatagccaaaagactatgggaatatatttggatttgtggtgtcccataccactagatttcctcgtcctatggaacgagaa
ggtgtcgattaccattacgttaacagagaggccatctggaagggaatagccgccggaacatactgagtttttaggaaatatttacggaacttct
aaaactgctgtgaatacagcggctattaataatcgtatttgtgtgatggatctaaacatcgacggtgttagaagttttaaaaatacttacctaatgc
cttactcggtgtatataagacctacctctcttaaaatggttgagaccaagcttcgttgtagaaacactgaagcggatgatgagattcatcgtcgt
gtgatgttggcaaaaactgacatggatgaggcaggtgaagccggtctattcgacactattatcattgaagatgatgtgaatttagcatatagta
agttaattcagatactacaggaccgtattagaatgtattttaacactaattagagacttaagacttaaaacttgataattaataatataactcgttttt
atatgtggctatttcaacgtctaatgtattagttaaatattaaaacttaccacgtaaaacttaaaatttaaaatgatatttcattgacagatagatcac
acattatgaactttcaaggacttgtgttaactgacaattgcaaaaatcaatgggtcgttggaccattaataggaaaaggtggatttggtagtattt
atactactaatgacaataattatgtagtaaaaatagagcccaaagctaacggatcattatttaccgaacaggcattttatactagagtacttaaac
catccgttatcgaagaatggaaaaaatctcacaatataaagcacgtaggtcttatcacgtgcaaggcatttggtctatacaaatccattaatgtg
gaatatcgattcttggtaattaatagattaggtgcagatctagatgcggtgatcagagccaataataatagattaccaaaaaggtcggtgatgtt
gatcggaatcgaaatcttaaataccatacaatttatgcacgagcaaggatattctcacggagatattaaagcgagtaatatagtcttggatcaa
atagataagaataaattatatctagtggattacggattggtttctaaattcatgtctaatggcgaacatgttccatttataagaaatccaaataaaat
ggataacggtactctagaatttacacctatagattcgcataaaggatacgttgtatctagacgtggagatctagaaacacttggatattgtatgat
tagatggttgggaggtatcttgccatggactaagatatctgaaacaaagaattgtgcattagtaagtgccacaaaacagaaatatgttaacaat
actgcgactttgttaatgaccagtttgcaatatgcacctagagaattgctgcaatatattaccatggtaaactctttgacatattttgaggaaccca
attacgacaagtttcggcacatattaatgcagggtgtatattattaagtgtggtgtttggttgatgtaaaatttttgtcgataaaaattaaaaaataa
cttaatttattattgatctcgtgtgtacaaccgaaatcatggcgatgttttacgcacacgctctcggtgggtacgacgagaatcttcatgcctttcc
tggaatatcatcgactgttgccaatgatgtcagtttataataacaagtatgacattgtaaaagacaaatatatgtggtgttacagtcaggtgaaca
agagatatattggagcactgctgcctatgtttgagtgcaatgaatatctacaaattggagatccgatccatgatcaagaaggaaatcacatatc
gccacaaaaactactatgctctaagcggaatcgggtacgagagtctagacttgtgtttggaaggagtagggattcatcatcacgtacttgaaa
cagaaaacgctgtatatggaaaagttcaacatgattattctactatcaaagagaaggccaaagaaatgaatgcactcagttcaggacctatca
tcgattaccacgtctggataggagattgtatctgtcaagttactgctgtggacgtacatggaaaggaaattatgagaatgagattcaaaaagg
gtgcggtgcttccgatcccaaatctggtaaaagttaaacttggggagaatgatacagaaaatctttcttctactatatcggcggcaccatcgag
gtaaccacctctctggaagacagtgtgaatcatgtactcatgaaacgtttggaatctatacgccatatgtggtctgttgtatatgatcattttgatat

tgtgaatggtaaagaatgctgttatgtgcatacgcatttgtctaatcaaaatcttataccgagtactgtaaaaacaaatttgtacatgaagactatg
ggatcatgcattcaaatgagtatcttagcgaactgaaggaatcaggtggatggagtcccagaccagaaatgcaggaatttgaatatccagat
ggagtggaagacactgaatcaattgagagattggtagaggagttcttcaatagatcagaacttcaggctggtaaatctattaatgttaaacata
catctgtttcagctaagcaactaagaacacgtatactctcatcttttgccaacacagagggtggatatttgttcattggagttgataataatacac
acaaagtatttggattcacggtgggttacgactacctcagactgatagagaatgatatagaaaagcatatcaaaagactttgtgttgtgtatttct
gtgagaagaaagaggacatcaagtacacgtgtcgattcatcaaggtatataaacctggggatgaggctacctcgacatacgtgtgcgctatc
aaagtggaaagatgctgttgtgctgtgtttgcagattggccagaatcatggtatcaagaagtattctccagatgaataggtgtcacatataaaat
tttaattaatgtaactatagagaacaaataataggttgtaatatcatatagacaataactaacaattaattagtaactgttatctcttttaactaacta
actatacctattaatacatcgtaattatagttcttaacatctattaatcattgattcgcttctttaatttttataaaccaacattgttaattgaaaagggga
taacatgttacagaatataaattatatatggatttttttaaaaaggaaatacttgactggagtgtatatttatctcttcattatatagcacgcgtgtttt
ccaatttttccacatcccatataatacaggattataatctcgttcgaacatacgagaaagtggataaaacaatagttgatttttatctaggttgcca
aatttattccatattttagaatatggggaaaatattctacatatttattctatggatgatgctaatacgaatattataatttttttctagatagagtattaa
atattaataagaacgggtcatttatacacaatctcaggttatcatcatccattaatataaaagaatatgtatatcaattagttaataatgatcatcca
gataataggataagactaatgcttgaaaatggacgtagaacaagacatttttgtcctatatatcagatacagttaatatctatatatgtattttatat
agatgccgaagacagttacggttgtacattattacatagatgtatatatcactataagaaatcagaatcagaatcagaatcatacaatgaattaat
taagatattgttaaataatggatcagatgtagataaaaaagatacgtacggaaacacacctttatcctattatgtaaacacgatatcaacaacgt
ggaattgtttgagatatgtttagagaatgctaatatagactctgtagactttaatagatatacacctcttcattatgtctcatgtcgtaataaatatga
ttttgtaaagttattaatttctaaaggagcaaatgttaatgcgcgtaataaattcggaactactccattttattgtggaattatacacggtatctcgct
tataaaactatatttggaatcagacacagagttagaaatagataatgaacatatagttcgtcatttaataatttttgatgctgttgaatctttagattat
ctattatccagaggagttattgatattaactatcgtactatttacgacgctgtcagttataatgcgtataatacgttggtctatctattaaacagaaat
ggtgattttgagacgattactactagtggatgtacatgtatttcggaagcagtcgcaaacaacaacaaaataataatggaagtactattgtctaa
acgaccatctttgaaaattatgatacagtctatgatagcaattactaaacataaacagcataatgcagatttattgaaaatgtgtataaaatatact
gcgtgtatgaccgattatgatactcttatagatgtacaatcactacagcaatataaatggtatattttaagatgtttcgatgaaatagatatcatgaa
gagatgttatataaaaaataaaactgtattccaattagttttttgtatcaaagacattaatactttaatgagatacggtaaacatccttctttcgtgaa
gtgcactagtctcgacgtatacggaagtcgtgtacgtaatatcatagcatctattagatatcgtcagagattaattagtctattatccaagaagct
ggatcctggagataaatggtcgtgttttcctaacgaaataaaatataacgataacgaactgtccacatatctaaaaatcttataaacactattaaa
atataaaatcacactacatcattgtttccttttagtgctcgacagtgtatactatttttaacgctcataaataaaaatgaaaacgatttccgttgttac
gttgttatgcgtactacctgctgttgtttattcaacatgtactgtacccactatgaataacgctaaattaacgtctaccgaaacatcgtttaataata
accagaaagttacgtttacatgtgatcagggatatcattcttcggatccaaatgctgtctgcgaaacagataaatggaaatacgaaaatccatg
caaaaaaatgtgcacagtttctgattacatctctgaactatataataaaccgctatacgaagtgaattccaccatgacactaagttgcaacggc
gaaacaaaatattttcgttgcgaagaaaaaaatggaaatacttcttggaatgatactgttacgtgtcctaatgcggaatgtcaacctcttcaatta
gaacacggatcgtgtcaaccagttaaagaaaaatactcatttggggaatatataactatcaactgtgatgttggatatgaggttattggtgcttc
gtacataagttgtacagctaattcttggaatgttattccatcatgtcaacaaaaatgtgatataccgtctctatctaatggattaatttccggatctac
attttctatcggtggcgttatacatcttagttgtaaaagtggttttatactaacgggatctccatcatccacatgtatcgacggtaaatggaatccc
atactcccaacatgtgtacgatctaacgaaaaatttgatccagtggatgatggtcccgacgatgagacagatttgagcaaactctcgaaagac
gttgtacaatatgaacaagaaatagaatcgttagaagcaacttatcatataatcatagtggcgttaacaattatgggcgtcatatttttaatctccg
ttatagtattagtttgttcctgtgacaaaaataatgaccaatataagttccataaattgctaccgtgaatataaatccgttaaaataatgaataattaa
taattaataatttaataacaaacaagtatcaaaagattaaagacttatagctagaatcaattgagatgtcttcttcagtggatgttgatatctacgat
gccgttagagcatttttactcaggcactattataacaagagatttattgtgtatggaagaagtaacgccatattacataatatatacaggctattta
caagatgcgccgttataccgttcgatgatatagtacgtactatgccaaatgaatcacgtgttaaacaatgggtgatggatacacttaatggtata
atgatgaatgaacgcgatgtttctgtaagcgttggcaccggaatactattcatggaaatgtttttcgattacaataaaaatagtatcaacaatcaa
ctaatgtatgatatataattaatagcgtatctataattctagctaatgagagatatagaagcgcttttaacgacgatggtatatacatccgtagaaata
tgattaacaagttgtacggatacgcatctctaactactattggcacgatcgctggaggtgtttgttattatctgttgatgcatctagttagtttgtata
aataattatttcaatatactagttaaaattttaagattttaaatgtataaaaaactaataacgtttttatttgtaataggtgcattagcatcctattcgaat
aatgagtacactccgtttaataaactgagtgtaaaactctatatagatggagtagataatatagaaaattcatatactgatgataataatgaattg
gtgttaaattttaaagagtacacaatttctattattacagagtcatgcgacgtcggatttgattccatagatatagatgttataaacgactataaaat

tattgatatgtctactattcaacgcagaggtcacacgtgtagaatatctaccaaattatcatgccattatgataagtacccttatattcacaaatatg
atggtgatgagcgacaatattctattactgcagagggaaaatgctataaaggaataaaatatgaaataagtatgatcaacgatgatactctattg
agaaaacatactcttaaaattggatctacttatatatttgatcgtcatggacatagtaatacatattattcaaaatatgatttttaaaaatttaaaatat
attatcacttcagtgacagtagtcaaataacaaacaacaccatgagatatattataattctcgcagttttgttcattaatagtatacacgctaaaata
actagttataagtttgaatccgtcaattttgattccaaaattgaatggactggggatggtctatacaatatatcccttaaaaattatggcatcaaga
cgtggcaaacaatgtatacaaatgtaccagaaggaacatacgacatatccgcatttccaaagaatgatttcgtatctttctgggttaaatttgaa
caaggcgattataaagtggaagagtattgtacgggaccaccgactgtaacattaactgaatacgacgaccatccgtatgctactagaggtag
caaaaagattcctatttacaaacgcggtgacatgtgtgatatctacttgttgtatacggctaacttcacattcggagattctaaagaaccagtacc
atatgatatcgatgactacgattgcacgtctacaggttgcagcatagactttgtcacaacagaaaaagtgtgcgtgacagcacagggagcca
cagaagggtttctcgaaaaaattactccatggagttcgaaagtatgtctgacacctaaaaagagtgtatatacatgcgcaattagatccaaaga
agatgttcccaatttcaaggacaaaatggccagagttatcaagagaaaatttaactaaatttctcggtagcacatcaaatgatgttaccacttttc
ttagcatgcttaacttgactaaatattcataactaatttttattaatgatacaaaaacgaaataaaactgcatattatacactggttaacgcccttata
ggctctaaccattttcaagatgaggtccctgattatagtccttctgttcccctctatcatctactccatgtctattagacgatgtgagaagactgaa
gaggaaacatggggattgaaaatagggttgtgtataattgccaaagatttctatcccgaaagaactgattgcagtgttcatctcccaactgcaa
gtgaaggcaatggattcagggatatacgaaacaccgataaattataaaaaaagcaatgtgtccgctgtttccgttaataatactattttcgtaact
ggcggattattcataaataactctaatagcacgatcgtggttaacaatatggaaaaacttgacatttataaagacaaacaatggtcgattataga
aatgcctatggctagggtatatcacggcatcgactcgacatttggaatgttatattttgccggaggtctatccgttaccgaacaatatggtaattt
agagaaaaacaacgagatatcttgttacaatcctagaacgaataagtggtttgatatttcatatactatttataagatatccatatcatcattgtgta
aactaaataacgtcttctatgtatttagtaaggacattggatatgtggaaaagtatgatggtctccccgctataaaggcattatcaacttctccttat
tgattgaaaatgaaaatataaatagtttttatgtatagcagtattaccctatagttttattgcttactactaacatggatacagatacagatgttacaa
atgtagaagatatcatgaatgaaatagatagagagaaagaagaaatactaaaaaatgtagaaattgaaaataataaaacattaacaagaatc
atcccaatgaatatattagagaagcactcgttattaatacaagtagtaatagtgattccattgataaagaagttatagaatgtatcagtcacgatg
taggaatatagatcatatctactaatttttataatcaatacaaaacataaaaaacaactcgttattacatagcaggcatggaatccttcaagtattgt
tttgataacgatggcaagaaatggattatcggaaatactttatattctggtaattcaatactctataaggtcagaaaaaatttcactagttcgttcta
caattacgtaatgaagatagatcacaaatcacacaagccattgttgtctgaaatacgattctatatatctgtattggatcctttgactatcgacaac
tggacacgggaacgtggtataaagtatttggctattccagatctgtatggaattggagaaaccgatgattatatgttcttcgttataaagaatttg
ggaagagtattcgccccaaaggatactgaatcagtcttcgaagcatgcgtcactatgataaacacgttagagtttatacactctcgaggattta
cccatggaaaaatagaaccgaggaatatactgattagaaataaacgtctttcactaattgactattctagaactaacaaactatacaagagtgg
aaactcacatatagattacaacgaggacatgataacttcaggaaatatcaattatatgtgtgtagacaatcatcttggagcaacagtttcaaaac
gaggagatttagaaatgttgggatattgcatgatagaatggttcggtggcaaacttccatggaaaaacgaaagtagtataaaagtaataaaac
aaaaaaaagaatataaaaaatttatagctactttctttgaggactgttttcctgaaggaaatgaacctctggaattagttagatatatagaattagt
atacacgttagattattctcaaactcctaattatgacagactacgtagactgtttatacaagattgaaatattcttttttatagagtgtggtagtgtta
cggatatctaatattaatattagactatctctatcgcgctacacgaccaatatcgattactatggatatcttctatgaaaggagagaatgtattcatt
tctccagcgtcaatctcgtcagtattgacaatactgtattatggagctaatggatccactgctgaacagctatcaaaatatgtagaaaaggagg
agaacacggataaggttagcgctcagaatatctcattcaaatccatgaataaagtatatgggcgatattctgccgtgtttaaagattccttttga
gaaaaattggcgataagtttcaaactgttgacttcactgattgtcgcactatagatgcaatcaacaagtgtgtagatatctttactgaggggaaa
atcaatccactattggatgaacaattgtctcctagcaattagtgccgtatactttaaagcaaaatggttgacgccattcgaaaaggaatttacca
gtgattatccctttacgtatcaccaacggaaatggtagacgtaagtatgatgtctatgtacggcgagctatttaatcacgcatctgtaaaagaat
cattcggtaacttttcaatcatagaactgccatatgttggagatactagtatgatggtcattcttccagacaagattgatggattagaatccataga
acaaaatctaacagatacaaattttaagaaatggtgtaactctctggaagctacgtttatcgatgttcacattcccaagtttaaggtaacaggctc
gtataatctggtggatactctagtaaagtcaggactgacagaggtgttcggttcaactggagattatagcaatatgtgtaatttagatgtgagtgt
cgacgctatgatccacaaaacgtatatagatgtcaatgaagagtatacagaagcagctgcagcaacttgtgcactggtgtcagactgtgcat
caacaattacaaatgagttctgtgtagatcatccgttcatctatgtgattaggcatgttgatggaaaaatttttttcgttggtagatattgctctccga
caactaattgttaaccatttttttaaaaaaatagaaaaaacatgtggtattagtgcaggtcgttattcttccaattgcaattggtaagatgacggcc
aactttagtacccacgtctttcaccacagcactgtggatgtgacagactgaccagtattgatgacgtcaaacaatgtttgactgaatatatttatt
ggtcgtcctatgcataccgcaacaggcaatgcgctggacaattgtattccacactcctctcttttagagatgatgcggaattagtgttcatcgac

attcgcgagctggtaaaaaatatgccgtgggatgatgtcaaagattgtgtagaaatcatccgttgttatataccggatgagcaaaaaaccatca
tcggactttgtgcatatgctgctacttactggggaggtgaagaccatcccactagtaacagtctgaacgcattgtttgtgatgcttgagatgcta
aattacgtggattataacatcatattccggcgtatgaattgatgagttgtacatcttgacattttcttctttcttctcttctccctttcccagaaacaaa
ctttttttacccactataaaataaaatgagtatactacctgttatatttctttctatatttttttattcttcattcgttcagacttttaacgcgcctgaatgtat
cgacaaagggcaatattttgcatcattcatggagttagaaaacgagccagtaatcttaccatgtcctcaaataaatacgctatcatccggatata
atatattagatattttatgggaaaaacgaggagcggataatgatagaattataccgatagataatggtagcaatatgctaattctgaacccgaca
caatcagactctggtatttatatatgcattaccacgaacgaaacctactgtgacatgatgtcgttaaatttgacaatcgtgtctgtctcagaatcaa
atatagatcttatctcgtatccacaaatagtaaatgagagatctactggcgaaatggtatgtcccaatattaatgcatttattgctagtaacgtaaa
cgcagatattatatggagcgggcatcgacgccttagaaataagagacttaaacaacggacacctggaattattaccatagaagatgttagaa
aaaatgatgctggttattatacatgtgttttagaatatatatacggtggcaaaacatataacgtaaccagaattgtaaaattagaggtacgggata
aaataataccttctactatgcaattaccagaaggtgttgtaacttcaataggtagtaatttgactattgcgtgtagagtatcgttgagacctcccac
aacggatgcagacgtcttttggataagtaatggtatgtattacgaagaagatgatggggacggagacggtagaataagtgtagcaaataaaa
tctatatgaccgataagagacgtgttattacatcccggttaaacattaatcctgtcaaggaagaagatgctacaacgtttacgtgtatggcgttta
ctattcctagcatcagcaaaacagttactgttagtataacgtgaatgtatgttgttacatttccatgtcaattgagtttataagaatttttatacattatc
ttccaacaaacaattgacgaacgtattgctatgattaactcccacgatactatgcatattattaatcattaacttgcagactatacctagtgctatttt
gacatactcatgttcttgtgtaattgcggtatctatattattaaagtacgtaaatctagctatagttttattatttaattttagataatataccgtctcctta
tttttaaaaattgccacatcctttattaaatcatgaatgggaatttctatgtcatcgttaatatattgtgaacaacaagagcagatatctataggaaa
gggtggaatgcgatacattgatctatgtagttttaaaacacacgcgaactttgaagaatttatataaatcattccatcgatacatccttctatgttga
catgtatatatccaggaattcttttattaatgtcaggaaatgtataaactaaaacattgcccgaaagcggtgcctctatctgcgttatatccgttctt
aacttacaaaatgtaaccaatacctttgcatgacttgttttgttcggcaacgttagtttaaacttgacgaatggattaattacaatagcatgatccg
cgcatctattaagtttttttactttaacgcccttgtatgtttttacagagactttatctaaatttctagtgcttgtatgtgttataaatataacgggatata
gaactgaatcacctaccttagatacccaattacattttatcagatccagataataaacaaattttgtcgccctaactaattctatattgttatatatttt
acaattggttatgatatcatgtaataacttggagtctaacgcgcatcgtcgtacgtttatacaattgtgatttagtgtagtatatctacacatgtatttt
tccgcactatagtattctggactagtgataaaactatcgttatatctgtcttcaatgaactcatcgagatattgctctctgtcatattcatacacctgc
ataaactttctagacatcttacaatccgtgttatttttaggatcatatttacatatttacgggtatatcaaagatgttagattagttaatgggaatcgtct
ataataatgaatattaaacaattatatgaggacttttaccacaaagcatcataaaaatgagtcgtcgtctgatttatgttttaaatatcaaccgcga
atcaactcataaaatacaagagaatgaaatatatacatattttagtcattgcaatatagaccatacttctacagaacttgattttgtagttaaaaact
atgatctaaacagacgacaacctgtaactgggtatactgcactacactgctatttgtataataattactttacaaacgatgtactgaagatattatt
aaatcatggagtggatgtaacgatgaaaaccagtagcggacgtatgcctgtttatatattgcttactagatgttgtaatatttcacatgatgtagt
gatagatatgatagacaaagataaaaaccacttatcgcatagagactattccaacctactactagagtatataaaatctcgttacatgttattgaa
ggaagaggatatcgatgagaacatagtatccacttttattagataagggaatcgatcctaactttaaacaagacggatatacagcgttacattatt
attatttgtgtctcgcacacgtttataaaccaggtgagtgtagaaaaccgataacgataaaaaaggccaagcgaattatttctttgtttatacaac
atggagctaatctaaacgcgttagataattgtggtaatacaccattccatttgtatcttagtattgaaatgtgtaataatattcatatgactaaaatg
ctgttgacttttaatccgaatttcaaaatatgtaataatcatggattaacgcctatactatgttatataacttccgactacatacaacacgatattctt
gttatgttaatacatcactatgaaacaaatgttggagaaatgccgatagatgagcgtcgtataatcgtattcgagtttatcaaaacatattctaca
cgtccggcagattcgataacttatttgatgaataggtttaaaaatatagatatttatacccgctatgaaggaaagacattattacacgtagcatgt
gaatataataatacacacgtaatagattatcttatacgtatcaacggagatataaatgcgttaaccgacaataacaaacacgctacacaactcat
tatagataacaaagaaaattccccatataccattaattgtttactgtatatacttagatatattgtagataagaatgtgataagatcgttggtggatc
aacttccatctctacctatcttcgatataaaatcatttgagaaattcatatcctactgtatacttttagatgacacattttacaatagacacgttagga
atcgcaattctaaaacgtatcgatacgcattttcaaaatacatgtcgtttgataaatacgatggtataataactaaatgtcataaagaaacaatatt
gctcaaactatccactgttctagacactacactatatgcagttttaagatgccataattcgaaaaagttaagaagatacctcaacgagttaaaaa
aatataataacgataagtcctttaaaatatattctaatattatgaatgagagataccttaatgtatattataaagatatgtacgtgtcaaaggtatatg
ataaactatttcctgttttcacagataaaaattgtctactaacattactaccttcagaaattatatacgaaatattatacatgctgacaattaacgatc
tttataatatatcgtatccacctaccaaagtatagttgtatttttctcatgcgatgtgtgtaaaaaaactgatattatataaatattttagtgccgtataa
tgaagatgacgatgaaaatgatggtacatatatatttcgtatcattattgttattgctattccacagttacgccatagacatcgaaaatgaaatcac
agaattcttcaataaaatgagagatactctaccagctaaagactctaaatggttgaatccagcatgtatgttcggaggcacaatgaatgatata

gccgctctaggagagccattcagcgcaaagtgtcctcctattgaagacagtcttttatcgcacagatataaagactatgtggttaaatgggag
aggctagaaaaaaatagacggcgacaggtttctaataaacgtgttaaacatggtgatttatggatagccaactatacatctaaattcagtaacc
gtaggtatttgtgtaccgtaactacaaagaatggtgactgtgttcagggtatagttagatctcatattaaaaaacctccttcatgcattccaaaaa
catatgaactaggtactcatgataagtatggcatagacttatactgtggaattctttacgcaaaacattataataatataacttggtataaagataa
taaggaaattaatatcgacgatattaagtattcacaaacgggaaagaaattaattattcataatccagagttagaagatagtggaagatacaact
gttacgttcattacgacgacgttagaatcaagatgtaaaatacttacggttataccgtcgcaagaccacaggtttaaactaatactagatccaaa
aatcaacgtaacgataggagaacctgccaatataacatgcactgctgtgtcaacgtcattattgattgacgatgtactgattgaatgggaaaat
ccatccggatggcttataggattcgattttgatgtatactctgttttaactagtagaggcggtatcaccgaggcgaccttgtactttgaaaatgtta
ctgaagaatatataggtaatacatataaatgtcgtggacacaactattattttgaaaaaacccttacaactacagtagtattggagtaaatacaca
atgcatttttatatacattactgaataattattattattatttatatcgtatttgtgctataacgcgactatctaggtatttgtatctcaccgatagagaac
atataaatgtagactctattaaacagttgtgtaaaatatcagatcctaatagatgtggatgtacggctttagaaatgagttcattaaaatatgtgat
atcaacggaacatatttatataattatactattgctgttagtataattattgattccacggaagaactaccaacagttactccaattacaacaacata
taattatactatcgatgatagcactactgaagaactacaagtgactcctcatatggatctccatcgatgatacatgtattaaaatactttccgaata
agtcttttaaatattgtattaattatgaaaaactatgctatgcgagtatgatacgatactagattttatctctagcgagagatgtcgttagaatcattt
atcaacgaatatcgataacatgtgtcatttatacgttaaagtctgtccgtcttctctattgtttagactgtttgtagaatgctgtgatataaacaaact
agtagacacaaatatttaactcatgatgaagttgagaatgatatgctttagctaatataaaaatatattaatccactatatattctagacttgatttaa
aaccgataaactactactacgtactgtataagttaggagcagaccctaattatgtagatgatagaggtaatacttctgcatctatatgtccacttat
gagaaaacgtcatttaataagatgcatcgtgaaaagaaatttattaaagagttggtaaaatatgaaaccgaaagtaaataatataggaaatacа
cctctacataactacgtatctcaatatgatatcactctcattcctcatccacaacccattaaaaaatggaaattaaagccctctattagcataaacg
gctacaggtctacctttacaatggcctttccttgtgcccagttcagaccctgtcattgccacgctactaaggactccctgaataccgtggccga
cgtcagacattgtctgactgaatacatcctgtgggtttctcatagatggacccatagagaaagcgcagggtctctctacaggcttctcatctcttt
cagaactgatgcaacggagctctttggtggtgagttgaaggattcacttccgtggagatcattaaatgactccatgaaaaccgccgaagaact
tcgtgcaatcattggactttgtactcaatcagctatcgtctctggaagagtcttcaacgataagtatatcgacatactacttatgctgcgaaagatt
ctgaacgagaacgactatctcaccctcttggatcatatccgcactgctaaatactaaatctccttcatgctctctcactacacttttatcatcttat
gaggaataattagcaccagaatagctatggattgcacatgtattctatgtcgtctactggatgaagatgtgacgtacaaaaaaataaaactaga
aattgaaacgtgtcacaacttatcaaaacatatagatagacgaggaaacaatgcgctacattgttacgtctccaataaatgcgatacagacatt
aagattgttcgactgttactctctcgcggagtcgagagactttgtagaaacaacgaaggattaactccgctaggagcatacagtaagcataga
tacgtaaaatctcagattgtgcatctactgatatccagctattcgaattcctctaacgaactcaagtcgaatataaatgatttcgacttacgtctgct
aaaatacctaattgtggataaacggatacgtccgtccaagaatacgaattatgcaatcaatggtctcggattggtggatatatacgtaacgacg
cctaatccgagaccagaagtattgctatggcttcttaaatcagaatgttacagcaccggttacgtatttcgtacctgtatgtacaacagtgatatg
tgtaagaactctcttcattactatatatcgtctcatagagaatctctatccaaggatgtaattaaatgtttgatcgataacaatgtttccatccaatac
tactggtcttgctcaaccatagatatagagattattaataaaggatgtggacacgtgtagagtatacgacgtcagccctatattagaggcgtatt
atctaaacaagcgatttagagtaaccccatataatgtagacatggaaatcgttaatcttcttattgagagacgtcatactcttgtcgacgtaatgc
gtagtattacttcgtacgattccagagaatataaccactacatcatcgataacattctaaagagatttagacaacaggatgaatccatcgtacaa
gccatactgataaactacttacattacggcgatatggtaagtatacctatcattcaatgcatgttggataagacgacggacaacaactttgttaat
aataatctcgtcgatgtaaacgtcgtaaggtttatcgtggaaaatatggacacgcggctgtaaatcacatatctaacaatggccgtctatgtatg
tacggtctgatattatcgagatttaataattgcgggtatcactgttatgaagatgtatttgatatactaagcaagtacatggatgatatagatatgat
cgataactctactatattacgcggtcgatgtcaataatatacaatttgcaaagcggttattggaatatggagcgagtgtcacgctcgataatcaa
tacggccatccagaaaagcagttaccaaagagaagctagttgatttattactgagttaccatcccactctagagactatgattgacgcatttaat
agagatatacgctatctatatcctgaaccattattcgcctgtatcagatacgccttaatcctagatgatgattttccttctaaagtaagtatgatatc
gccggtcgtcataaggaactaaagcgctatagagcagacattaatagaatgaagaatgcctacatatcaggcgtctccatgtttgatatattatt
taaacgaagcaaacgccacagattgagatacgcaaagaacaatgagaggatcgactccattaaataatttatcatggagtgataatgtcctgt
ttccatggcatattacaaaatcgattccgtccaagatgataaaaacatttaccggcatcataaacacggagtttattttatatgtctcgcataaaca
ttactaaaaaaatatattgttcggttttctttcacatctttaattatgaaaaagtaaatcattatgagatggacgcatcgttcgcgacagtatgtggta
catacctaacgtatttatggacgacggtaagaatgaaggtcacgtttctgtcaacaatgtcgacgcgatcgtgtaacacgactcacaatagaa
tctgtgaatgctctcccgatcatggatgcaaggcatgtgtttcccaaacaaaatgtggaataggatacggagtatccggagacgtcatctgttc

tccgtgtggtctcggaacatattctcacaccgtctcttccgcagataaatgcgaacccgtacccagaaataccttaactatatcgatgtggaaa
ttaacctgtatccagttaacgacacatcgtgtactcggacgaccactaccggtctcagcgaatccatctcaacgtcggaactaactattactat
gaatcataaagactgcgatcccgtcttcttaataaggtagcgacttcaggtttctttacaggagaaaggtgtgcactctgaatttcgagattaaat
gcaataacaaagattcttcctccaaacagttaacgaaagcaaagaatgatactatcatgccgcattcggagacagtaactctagcgtcgacat
ctatatactatatagtaataccaatactcaagactacgaaactgatacaatctcttatcatgtgggtaatgtagccatatgcccggtagttgcgat
atacataaactgatcactaattccaaacccacccgctttttatagtaagtttttcacccataaatacaataattaatttctcgtaaaagtagaaaata
tattctaatttattgcacggtaaggaagtagaatcataaagaacagtactcaatcaatagcaatcatgaaacaatatatcgtactggcatgcatg
tgcctgccagtcttcagcaatcatcctcatcgtgtacggaagaagaaaacaaacatcatatgggaatcgatgttattatcaaagtcacaaagc
aagaccaaacaccgaccgatgataagatttgccaatccgtaacggaaattacagagtccgagtcagatccagatcccgaggtggaatcagt
cgaggatgtagatcctcctaccacttattactccatcatcggtggaggtctgagaatgaactttggattcaccaaatgtcctcagattaaatccat
ctcagaatccgctgatggaaagactgtgaggtgtctatcgacatcagatgtagcgaagaagagaaagacagcgacatcaagacccatcca
gtactcgggtctaacatctctcataagaaagtgagttacgaagatatcatcggttcaacgatcgtcgatacaaaatgtgtcaagaatctagagtt
tagcgttcgtatcggagacatgtgcaaggaatcatctgaacttgaggtcaagtatgtcgacggatcggcatctgaaggtgcaaccgatgata
cttcactcatcgattcaacaaaactcaaagcgtgtgtctgaatcgataactctattcatctgaaattggatgagtagggttaatcgaacgattcag
gcacaccacgaattaaaaaagtgtaccggacactatattccggtttgcaaaacaaaaagttacctctcgcgacttcttcttttttctgtctcaatag
tgtgatacgattatgacactattcctatttccttcagggtatcacaaaaatattaaacctctttctgatggtctcatacaaaaatatttttattctctttc
tctctttgatggtctcataaaaaatatttttattctctttctctctttgatggtctcataaaatatttttattctctttctctctttgatggtctcataaaaaata
ttttattctctttctctctttgatggtctcataaaatatttttattctctttctctctttgatggtctcataaaaaatatttttattctctttctctctttgatggtc
tcataaaa

ttttatgagaccatcaaagagagaaagagaataaaaatatttttatgagaccatcaaagagagaaagagaataaaaatattttatgagaccat
caaagagagaaagagaataaaaatattttttatgagaccatcaaagagagaaagagaataaaaatattttatgagaccatcaaagagagaaa
gagaataaaaatattttttatgagaccatcaaagagagaaagagaataaaaatattttgtatgagaccatcagaaagaggtttaatatttttgtg
ataccctgaaaggaaataggaatagtgtcataatcgtatcacactattgagacagaaaaagaagaagtcgcgagaggtaacttttgttttgca
aaccggaatatagtgtccggtacacttttttaattcgtggtgtgcctgaatcgttcgattaaccctactcatccaatttcagatgaatagagttatc
gattcagacacacgctttgagttttgttgaatcgatgagtgaagtatcatcggttgcaccttcagatgccgatccgtcgacatacttgacctcaa
gttcagatgattccttgcacatgtctccgatacgaacgctaaactctagattcttgacacattttgtatcgacgatcgttgaaccgatgatatcttc
gtaactcactttcttatgagagatgttagacccgagtactggatgggtcttgatgtcgctgtctttctcttcttcgctacatctgatgtcgatagaca
cctcacagtctttccatcagcggattctgagatggatttaatctgaggacatttggtgaatccaaagttcattctcagacctccaccgatgatgg
agtaataagtggtaggaggatctacatcctcgactgattccacctcgggatctggatctgactcggactctgtaatttccgttacggattggca
aatcttatcatcggtcggtgtttggtcttgctttgtgactttgataataacatcgattcccatatgatgtttgttttcttcttccgtacacgatgaggat
gattgctgaagactggcaggcacatgcatgccagtacgatatattgtttcatgattgctattgattgagtactgttctttatgattctacttccttacc
gtgcaataaattagaatatattttctacttttacgagaaattaattattgtatttatgggtgaaaaacttactataaaaagcgggtgggtttggaatta
gtgatcagtttatgtatatcgcaactaccgggcatatggctacattacccacatgataagagattgtatcagtttcgtagtcttgagtattggtatt
actatatagtatatagatgtcgacgctagagttactgtctccgaatgcggcatgatagtatcattctttgctttcgttaactgtttggaggaagaat
ctttgttattgcatttaatctcgaaattcagagtgcacacctttctcctgtaaagaaacctgaagtcgctaccttattaagaagacgggatcgcag
tctttatgattcatagtaatagttagttccgacgttgagatggattcgctgagaccggtagtggtcgtccgagtacacgatgtgtcgttaactgga
tacaggttaatttccacatcgatatagttaaaggtatttctgggtacgggttcgcatttatctgcggaagagacggtgtgagaatatgttccgag
accacacggagaacagatgacgtctccggatactccgtatcctattccacattttgtttgggaaacacatgccttgcatccatgatcgggaga
gcattcacagattctattgtgagtcgtgttacacgatcgcgtcgacattgttgacagaaacgtgaccttcattcttaccgtcgtccataaatacgtt
aggtatgtaccacatactgtcgcgaacgatgcgtccatctcataatgatttacttttcataattaaagatgtgaaagaaaaccgaacaatatattt
ttttagtaatgtttatgcgagacatataaaataaactccgtgtttatgatgccggtaaatgtttttatcatcttggacggaatcgattttgtaatatgcc
atggaaacaggacattatcactccatgataaattatttaatggagtcgatcctctcattgttctttgcgtatctcaatctgtggcgtttgcttcgttta
aatatatatcaaacatggagacgcctgatatgtaggcattcttcattctattaatgtctgctctatagcgctttagttccttatgacgaccggcga
tatcatacttactttagaaggaaaatcatcatctaggattaaggcgtatctgatacaggcgaataatggttcaggatatagatagcgtatatctct
attaaatgcgtcaatcatagtctctagagtgggatggtaactcagtaataaatcaactagcttctctttggtaactgcttttctggatggccgtatt
gattatcgagcgtgacactcgctccatattccaataaccgctttgcaaattgtatattattgacatcgaccgcgtaatatagtagagttatcgatc
atatctatatcatccatgtacttgcttagtatatcaaatacatcttcataacagtgatacccgcaattattaaatctcgataatatcagaccgtacata
catagacggccattgttagatatgtgatttacagccgcgtgtccatattttccacgataaaccttacgacgtttacatcgacgagattattattaac
aaagttgttgtccgtcgtcttatccaacatgcattgaatgataggtatacttaccatatcgccgtaatgtaagtagtttatcagtatggcttgtacga
tggattcatcctgttgtctaaatctctttagaatgttatcgatgatgtagtggttatattctctggaatcgtacgaagtaatactacgcattacgtcga
caagagtatgacgtctctcaataagaagattaacgatttccatgtctacattatatggggttactctaaatcgcttgtttagataatacgcctctaat
atagggctgacgtcgtatactctacacgtgtccacatcctttattaataatctctatatctatggttgagcaagaccagtagtattggatggaaac
attgttatcgatcaaacatttaattacatccttggatagagattctctatgagacgatatatagtaatgaagagagttcttacacatatcactgttgt
acatacaggtacgaaatacgtaaccggtgctgtaacattctgatttaagaagccatagcaatacttctggtctcggattaggcgtcgttacgtat
atatccaccaatccgagaccattgattgcataattcgtattcttggacggacgtatccgtttatccacaattaggtattttagcagacgtaagtcg
aaatcatttatattcgacttgagttcgttagaggaattcgaatagctggatatcagtagatgcacaatctgagattttacgtatctatgcttactgta
tgctcctagcggagttaatccttcgttgtttctacaaagtctctcgactccgcgagagagtaacagtcgaacaatcttaatgtctgtatcgcattta
ttggagacgtaacaatgtagcgcattgtttcctcgtctatctatatgttttgataagttgtgacacgtttcaatttctagttttatttttttgtacgtcaca
tcttcatccagtagacgacatagaatacatgtgcaatccatagctattctggtgctaattattcctcataagatgataaaaagtgtagtgagaga
gcatgaaggagatttagtatttagcagtgcggatatgatccaagagggtgagatagtcgttctcgttcagaatctttcgcagcataagtagtat
gtcgatatacttatcgttgaagactcttccagagacgatagctgattgagtacaaagtccaatgattgcacgaagttcttcggcggttttcatgg

图59

agtcatttctgatgaaacatttaatgatctaaatttcagtttatgtttgtaccccgtattcatacttaacaaattggtattacataccattaataatgcaa
gcataaaaaatcgttagtagatgtttctaaatataggttccgtaagcaaagaatataagaatgaagcggtaatgataaaatcaatcgttatctaa
aatgatcatactcatttatttattctattatattaacacatacatttttaacagcaacacattcaatattgtattgttatttttatattatttacacaattaac
aatatattattagtttatattactgaattaataatataaaattcccaatcttgtcataaacacacactgagaaacagcataaacacaaaatccatca
aaaatgttgataaattatctgatgttgttgttcgctgctatgataatcagatcattcgccgatagtggtaacgctatcgaaacgacatcgccagaa
attacaaacgctacaacagatattccagctatcagattatgcggtccagagggagatggatattgtttacacggtgactgtatccacgctagag
atatcgacggtatgtattgtagatgctctcatggttatacaggcattagatgtcagcatgtagtattagtagactatcaacgttcagaaaaaccaa
acactacaacgtcatatatcccatctcccggtattatgcttgtattagtaggcattattattattacgtgttgtctattatctgtttataggttcactcga
cgaactaaactacctatacaagatatggttgtgccataatttttataaatttttttttatgagtatttttacaaaaatgtataaagtgtatgtcttatgtata
tttataaaaatgctaaatatgcgatgtatctatgttatttgtatttatctaaacaatacctctacctctagatattatacaaaaatttttttatttcggcatat
taaagtaaaatctagttaccttgaaaatgaatacagtgggtggttccgtatcaccagtaagaacataatagtcgaatacagtatccgattgagat
tttgcatacaatactagtctagaaagaaatttgtaatcatcttctgtgacgggagtccatatatctgtatcatcgtcccatgctatattcctgttatca
tcattagttaatgaaaataactctcgtgcttcagaaaagtcaaatattgtatccatacatacatctccaaaactatcgcttatacgtttatctttaacg
atacctatacctagatggttatttactaacagacattttccagatctattgactataactcctatagtttccacatcaaccaagtaatgatcatctatt
gttatataacaataacataactcttttccgtttttatcagtatgtatatctatatcaacgtcgtcgttgtagtgaatagtagtcattgatctattatatga
aacggatatgtctagaacggcaattgttttacgtccagttaacactttcgttgatttaaagtctagagtctttgcaaacataatatccttatccgact
ttatatttcctgtagggtggtataatttttattttgcctccacatatcggtgtttccaaatatattactagacaatattccatatagttattagttaagggt
acccaattagaacacgtacgcttattatcatcatttggatcgtatttcataaaagttattgtactatcgatgtcaacacattctacatttttttaatcgtct
atatagtatttttctgatattttctataatatcagaattgtcttccatcggaagttgtatactatcggaatcagttacatgtttaaataattctctgatgtc
attccttatacaatcaaattcattattaaacagtttaatagtctgtagacctttatcgtcgtaaatatccattgtcttattagttacgcttatttttatgtgtt
tttacgttgctttattatattttataagaatgattgtttgacgaatcacgagaactattaagacacattattaggtatatattataaaaaagtttttgatta
cgatgttataagaggaaagaggacacattaacatcatacatcaattaactacattcttataacatcgtaatcaaaagaattgcaattttgatgtata
acaactgtcaatgggttatggaattgtatattacatattatacggtatgttggtaacgacaaataccgatcggtaattgtctgccggtgtaataga
attatatatatctatctattacaccggccttgtatacataataataagttgtggtagtatgatctccatatttataatttaggactttgtattcagttttttt
ggaatcataaaaaataaaaaaaagttttactaatttaaaattatttacatttttttcactgtttagtcgcggatatggaattcgatcctgccaaaatca
atacatcatctatagatcatgtaacaatattacaatacatagatgaaccaaatgatataagactaacagtatgcattatcacaaaaataaatccac
atttggctaatcaatttcgggcttggaaaaaacgtatcgccggaagggactatatgactaacttatctagagatacaggaatacaacaatcaaa
acttactgaaactgtcaaaaaaatagaaacatatatggtctatatatacactacaatttagttattaattggataaccgatgtgattatcaatcaata
ttaagaaggttggtaaattggtacatagctaataatacctatacacccaataatacaacaaccatttctgagttggatatcatcaaaatactggat
aaatacgaggacgtgtatagagtaagtaaagaaaaagaatgtgaaatttgctatgaagttgtttactcaaaacgatagatactttggtttattgg
attcgtgtaatcatatattttgcataacatgcatcaatatatggcatagaacacgaagagaaaccggtgcgtcggataattgtcctatatgtcgta
cccgttttagaaacataacaatgagcaagttaactaataaataaaaagtttaatttgttgacgacgtatgtcgttatttttctcgtataaaagattaa
tttgattctaatataatctttagtattggataaatatcaattcaaattaattccattagattatatcataaataaaaatagtagcacgcactacttcagc
caaatattctttttgaaacgccatctatcgtagtgaggacacaagtgaacctataatgagcaaatttattagtatcggttacatgaaggactttac
gtagagtggtgattccactatctgtggtacgaacggtttcatcttctttgatgccatcacccagatgttctataaacttggtatcctttgccaacca
atacatatagctaaactcaggcatatgttccacacatcctgaacaatgaaattctccagaagatgttacaatgtctagatttggacatttggtttca
accgcgttaacatatgagtgaacacacccatacatgaaagcgatgagaaataggattttcatcttgccaaaatatcactagaaaaaatttattta
tcaattttaaaggtataaaaaatacttattgttgctcgaatattttgtatttgatggtatacggaagattagaaatgtaggtattatcatcaactgattc
tatggttttatgtattctatcatgtttcactattgcgttggaaataatatcatatgcttccacatatattttattttgttttaactcataatactcacgtaatt
ctggattattgacatatctatgaataattttagctccatgatcagtaaatattaatgagaacatagtattaccacctaccattatttttttcatctcattc
aattcttaattgcaaagatctatataatcattatagcgttgacttatggactctggaatcttagacgatgtacagtcatctataatcatggcatattta
atacattgttttatagcatagtcgttatctacgatgttagatatttctctcaatgaatcaatcacacaatctaatgtaggtttatgacataatagcatttt
cagcagttcaatgtttttagattcgttgatggcaatggctatacatgtatatccgttatttgatctaatgttgacatctgaaccggattctagcagta

aagatactagagattgtttattatatctaacagccttgtgaagaagtgtttctcctcgtttgtcaatcatgttaatgtctttaagataaggtaggcaa
atgtttatagtactaagaattgggcaagcataagacatgtcacaaagaccctttttgtatgtataagtgtaaaaattataacattcatagttggattt
acataggtgtccaatcgggatctctccatcatcgagataattgatggcatctcccttccttttttagtagatatttcatcgtgtaagaatcaatatta
atatttctaaagtatccgtgtatagcctctttatttaccacagttccatattccactagagggatatcgccgaatgtcatatactcaattagtatatgt
tggaggacatccgagttcattgttttcaatatcaaaaagatggtttccttatcatttctccatagtggtacaatactacacattattccgtgcggcttt
ccattttccaaaaacaatttgaccaaatctacatctttattgtatctataatcactatttagataatcagccataattactcgagtgcaacatgttaga
tcgtctatatatgaataagccgtgttatctattcctttcattaacaatttaacgatgtctatatctatatgagatgacttaatataatattgaagagctgt
acaatagtttttatctataaaagacggcttgattccgtgattaattagacatttaacaacttccggacgcacatatgctctcgtatccgactctgaa
tacagatgagagatgatatacagatgcaatacggtaccgcaatttcgtagttgataatcatcatacgcgtatcagtactcgtcctcataaagaa
cactgcagccattttctatgaacaaatcaataatttcaggaacaggatcatctgtcattacataattttctataactgaacgatggttttcacatttaa
cactcaagtcaaatccatgttctaccaacacctttatcaagtcaacgtctacatttttggatttcatatagctgaatatattaaagtcatttatgttgct
aaatccagtggcttctagtagagccatcgctatatccttaactttaacatgtctactatttgtgtattcttctaatggggtagctgtctccaatttttg
cgtaatggattagtgccactgtctagtagtagtttgacgacctcgacattattacaatgctcattaaaaaggtatgcgtgtaaagcattattcttga
attggttcctggtatcattaggatctctgtctctcaacatctgtttaagttcatcgagagccacctcctcattttccaaatagtcaaacattttgactg
aatgagctactgtgaactctatacacccacacaactaatgtcattaaatatcatgtcaaaaacttgtacaattattaataaaaataatttagtgttta
aattttaccagttccagattttacacctccgttaaccccacttttacaccactggacgatcctcctccccacattccaccgccaccagatgtata
agttttagatcctttattactaccatcatgtccatggataaagacactccacatgccgccactacccccttagaagacatattaataagacttaa
ggacaagtttaacaataaaattaatcacgagtaccctactaccaacctacactattatatgattatagtttctatttttacagtaccttaactaaagtc
tctagtcacaagagcaatactaccaacctacactattatatgattatagtttctatttttataggaacgcgtacgagaaaatcaaatgtctaatttct
aacggtagtgttgataaacgattatcgtcaatggatacctcctctatcatgtcgtctatttttcttactttgttctattaacttattagcattatatattattt
gattataaaacttatattgcttattagcccaatctgtaaatatcggattattaacatatcgtttctttgtaggtttatttaacatgtacatcactgtaagc
atgtccgtaccatttatttttaatttgacgcatatccgcaatttctttttcgcagtcggttataaattctatatatgatggatacatgctacatgtgtactt
ataatcgactaatatgaagtacttgatacatattttcagtaacgatttattattaccacctatgaataagtacctgtgatcgtctaggtaatcaactgt
tttcttaatacattcgatggttggtaatttactcagaataatttccaatatcttaatatataattctgctatttctgggatatatttatctgccagtataac
acaaatagtaatacatgtaaacccatattttgttattatattaatgtctgcgccattatctattaaccattctactaggctgacactatgcgacttaat
acaatgataaagtatactacatccatgtttatatcatcaatatacggcttacaaagttttagtatcgataacacatccaactcacgcatagagaag
gtagggaataatggcataatatttattaggttatcatcattgtcattatctacaactaagtttccatttttttaaaatatactcgacaactttaggatctct
attgccaaatttttgaaaatatttatttatatgcttaaatctatataatgtagctccttcatcaatcatacatttaataacattgatgtatactgtatgata
agatacatattctaacaatagatcttgtatagaatctgtatatcttttaagaattgtggatattattacgtaaactattacacaattctaaaatataaaa
cgtatcacggtcgaataatagttgatcaactatataattatcgattttgtgatttttcttcctaaactgtttacgtaaatagttagatagaatattcatta
gttcatgaccactatagttactatcgaataacgcgtcaaatatttcccgtttaatatcgcatttgtcaagataataatagagtgtggtatgttcacga
taagtataataacgcatctcttttcgtgtgaaattaaatagtttattacgtccaaagatgtagcataaccatcttgtgacctagtaataatataataa
tagagaactgttttacccattctatcatcataatcagtggtgtagtcgtaatcgtaattgtctaattcatcatcccaattataatattcaccagcacgt
ctaatctgttctattttgatcttgtatccatactgtatgttgctacatgtaggtattcctttatccaataatagtttaaacacatctacattgggatttgat
gttgtagcgtatttttctacaatattaataccatttttgatactatttatttctatacctttcgaaattagtaatttcaataagtctatatcgatgttatcaga
acatagatattcgagtatatcaaaatcattgatatttttatagtcgactgacgacaataacaaaatcacaacatcgtttttgatattattatttttcttg
gtaacgtatgcctttaatggagtttcaccatcatactcatataatggatttgcaccactttctatcaatgattgtgcactgctggcatcgatgttaaa
tgttttacaactatcatagagtatcttatcgttaaccatgattggttgttgatgctatcgcatttttttggtttctttcatttcagttatgtatggatttagca
cgtttgggaagcatgagctcatatgatttcagtactgtagtgtcagtactattagtttcaataagatcaatctctagatctatagaatcaaaacacg
ataggtcagaagataatgaatatctgtaggcttcttgttgtactgtaacttctcgttttgttagatgtttgcatcgtgctttaacatcaatggtacaaa
ttttatcctcgctttgtgtatcatattcgtccctactataaaattgtatattcagattatcatgagatgtgtatacgctaacggtatcaataaacggag
cacaccatttagtcataaccgtaatccaaaaatttttaaagtatatcttaacgaaagaagttgtgtcattgtctacggtgtatggtactagatcctc
ataagtgtatatatctagagtaatgtttaatttatcaaatggttgataatatggatcctcatgacaatttccgaagatggaaatgagatatagacat

gcaataaatctaattgcggacatggttactccttaaaaaaaatacgaataatcaccttggctatttagtaagtgtcatttaacactatactcatattaa
tccatggactcataatctctatacgggattaacggatgttctatatacggggatgagtagttttcttctttaactttatacttttttactaatcatatttag
actgatgtatgggtaatagtgtttaaagagttcgttctcatcatcagaataaatcaatatctctgtttttttgttatacagatgtattacagcctcatat
attacgtaatagaacgtgtcatctaccttattaactttcaccgcatagttgtttgcaaatacggttaatcctttgacctcgtcgatttccgaccaatct
gggcgtataatgaatctaaactttaatttcttgtaatcattcgaaataatttttagtttgcatccgtagttatccccttttatgtaactgtaaatttctcaa
cgcgatatctccattaataatgatgtcgaattcgtgctgtatacccatactgaatggatgaacgaataccgacggcgttaatagtaatttacttttt
catctttacatattgggtactagttttactatcataagtttataaattccacaagctactatggaataagccaaccatcttagtataacacacatgtct
taaagtttattaattaattacatgttgttttatatatcgctacgaatttaaacagagaaatcagtttaggaaaaaaaaaatatctatctacatcatcacg
tctctgtattctacgatagagtgctactttaagatgagacatatccgtgtcatcaaaaatatactccattaaaatgattattccggcagcgaacttg
atattggatatatcacaacctttgttaatatctacgacaatagacagcagtcccatggttccataaacagtgagtttatctttctttgaagagatattt
tgtagagatcttataaaactgtcgaatgacatcgcatttatatctttagctaaatcgtatatgttaccatcgtaatatctaaccgcgtctatcttaaac
gtttccatcgctttaaagacgtttccgatagatggtctcatttcatcagtcatactgagccaacaaatataatcgtgtataacatctttgatagaatc
agactctaaagaaaacgaatcggctttattatacgcattcatgataaacttaatgaaaaatgtttttcgttgtttaagttggatgaatagtatgtctta
ataattgttattatttcattaattaatatttagtaacgagtacactctataaaaacgagaatgacataactagttatcaaagtgtctaggacgcgtaa
ttttcatatggtatagatcctgtaagcattgtctgtattctggagctattttctctatatctaatttctgaacgttcaccaatgtctctagccactttggc
actaatagcgatcattcgcttagcgtcttctatattattaactggttgattcaatctatctagcaatggaccgtcggacagcgtcattctcatgttctt
aatcaatgtacatacatcgccgtcatctaccaattcatccaacaacataagctttttaaaatcatcattataataggtttgatcgttgtcatttctcca
aagaatatatctaataagtagagtcctcatgattagttaacaactatttttatgttaaatcaattagtacaccgctatgtttaatacttattcatatttta
gtttttaggattgagaatcaatacaaaaattaatgcatcattaattttagaaatacttagtttccacgtagtcaatgaaacatttgaactcatcgtac
aggacgttctcgtacaggacgtaactataaaccggtttatatttgttcaagatagatacaaatccgataacttttttttacgaattctacgggatcca
ctttaaaagtgtcataccgggttcttttttatttttttaaacagattaatggtgtgatgttgattaggtcttttacgaatttgatatagaatagcgtttacat
attctccataatggtcaatcgccatttgttcgtatgtcataaattctttaattatatgacactgtgtattatttagttcatccttgttcatcattaggaatct
atccaatatggcaattatactagaactataggtgcgttgtatacacatattgatgtgtctgtttatacaatccatgctactaccttcgggtaaaattg
tagcatcatataccatttctagtactttaggttcattgttatccattgcagaggacgtcatgaacgcatcctaaaaaaatatattatttttatgttatttt
gttaaaaataatcatcgaatacgaatcatccagtccactgaatagcaaaatctttactattttggtatcttccaatgtggctgcctgatgtaatgga
aattcattctctagaagatttttcaatgctccagcgttcaacaacgtacatactagacgcacgttattatcagctattgcataatacaaggcactat
gtccatggacatccgccttaaatgcatctttgctagagagaaagcttttcagctgcttagacttccaagtattaattcgtgacagatccatgtctg
aaacgagacgctaattagtgtataatttttgtcatattgcaccagaattaataatatctctaatagatctgattagtagatacatggctatcgcaaa
acaacatatacacatttaataaaaataatatttattaagaaaattcagatttcacgtacccatcaatataaataaaataatgattccttacaccgtac
ccatattaaggagattctaccttacccataaacaatataaatccagtaatatcatgtctgatgatgaacacaaatggtgtattaaattccagtttttc
aggagatgatctcgccgtagctaccataatagtagatgcctctgctacagttccttgttcgtcgacatctatctttgcattctgaaacattttataaa
tatataatgggtccctagtcatatgtttaaacgacgcattatctggattaaacatactaggagccatcatttcggctatcgacttaatatccctctta
ttttcgatagaaaatttagggagtttaagattgtacactttattccctaattgaaacgaccaatagtctaattttgcagccgtaatagaatctgtgaa
atgggtcatattatcacctattgccaggtacatactaatattagcatccttatacggaaggcgtaccatgtcatattctttgtcatcgattgtgattgt
atttccttgcaatttagtaactacgttcatcatgggaaccgttttcgtaccgtacttattagtaaaactagcattgcgtgttttagtgatatcaaacgg
atattgccatataccttaaaatatatagtattaatgattgcccatagagtattattgtcgagcatattagaatctactacattagacataccggatct
acgttctactatagaattaattttattaaccgcatctcgtctaaagtttaatctatataggccgaatctatgatattgttgataatacgacggtttaata
cacacagtattatctacgaaactttgataagttagatcagtgtacgtatatttagatgttttcagcttagctaatcctgatattaattctgtaaatgctg
gacccagatctcttttctcaaatccatagtcttcaataattctattctagtattacctgatgcaggcaatagcgacataaacatagaaaacgaata
accaaacggtgagaagacaatattatcatcttgaatatttttatacgctactataccggcattggtaaatccttgtagacgataggtagacgctg
aacacgttaacgatagtatcaataacgcaatcatgattttatggtattaataattaaccttatttttatgttcggtataaaaattattgatgtctacaca
tccttttgtaattgacatctatatatccttttgtataatcaactctaatcactttaacttttacagttttccctaccagtttatccctatattcaacatatcta
tccatatgcatcttaacactctctgccaagatagcttcagagtgaggatagtcaaaaagataaatatatagagcataatcattctcgtatactctg

ccctttattacatcgcccgcattgggcaacgaataacaaaatgcaagcatcttgttaacgggctcgtaaattgggataaaaattatgtttttatat
ctattttattcaagagaatattcaggaatttctttttccggttgtatctcatcgcagtatatatcatttgtacattgtttcatatttttttaatagtttacacctt
ttagtaggactagtatcgtacaattcatagctgtattttgaattccaatcacgcataaaaatatcttctaattgttgacgaagacctaatccatcatc
cggtgtaatattaatagatgctccacatgtatccgtaaagtaatttcctgtccaatttgaggtacctatataggccgttttatcggttaccatatattt
ggcatggtttaccctagaatacggaatgggaggatcagcatctggtacaataaatagctttacttctatatttatgtttttagattttagcatagcg
atagatcttaaaaagtttctcatgataaacgaagatcgttgccagcaactaatcaatagcttaacggatacttgtctgtctatagcggatcttctta
attcatcttctatataaggccaaaacaaaattttacccgccttcgaataaataatagggataaagttcataacagatacataaacgaatttactcg
catttctaatacatgacaataaagcggttaaatcattggttctttccatagtacatagttgttgcggtgcagaagcaataaatacagagtgtggaa
caccacttacgttaatactaagaggatgatctgtattataatacgacggataaaagtttttccaattatatggtagattgttaactccaagatacca
gtatacctcaaaaatttgagtgagatccgctgccaagttcctattattgaagatcgcaatacccaattctttgacctgagttagtgatctccaatcc
atgttagcgcttcctaaataaatatgtgtattatcagatatccaaaattttgtatgaagaactcctcctaggatatttgtaatatctatgtatcgtactt
caactccggccatttgtagtctttcaacatcctttaatggtttgttagatttattgacggctactctaactcgtactcctcttttgggtaattgtacaat
ctcgtttaatattatcgtgccgaaattcgtacccacttcatccgataaactccaataaaaagatgatatatctagtgtttttgtggtattggatagaa
tttccctccacatgttaaatgtagacaaatatactttatcaaattgcatacctataggaatagtctctgtaatcactgcgattgtattatccggattca
ttttatttgttaaaagaataatcctatatcacttcactctattaaaaatccaagtttctatttctttcatgactgatttttttaacttcatccgtttccttatga
agatgatgtttggcaccttcataaatttttatttctctattacaatttgcatgttgcatgaaataatatgcacctaaaacatcgctaatctcattgtttgt
tccctggagtatgagagtcggggtgttaatcttggaaattatttttctaaccttgttggtagccttcaagacctgactagcaaatccagccttaatt
ttttcatgattgattaatgggtcgtattggtatttataaactttatccatatctctagatactgattctggacatagctttccgactggcgcatttggtgt
gatggttcccataagtttggcagctagcagattcagtcttgaaacagcatctgcattaactagaggagacattagaatcattgctgtaaacaag
tttggattatcgtaagaggctagtatagaaattgttgctcccatggaatgacccaataagtagatttaatagttaccacgtgctgtaccaaagtca
tcaatcatcatttttcaccattacttcttccatgtccaatatgatcatgtgagaatactaaaattcctaacgatgatatgttttcagctagttcgtcata
acgtccagaatgtttaccagctccatgacttatgaatactaatgccttaggatatgtaatcattgtccagattgaacatacagtttgcactcatgat
tcacgttatataactatcaatattaacagttcgtttgatgatcatattatttttatgttttattgataattgtaaaaacatacaattaaatcaatatagagg
aaggagacggctactgtcttttgtgagatagtcatggcgactaaattagattatgaggatgctgtttttttactttgtggatgatgataaaatatgta
gtcgcgactccatcatcgatctaatagatgaatatattacgtggagaaatcatgttatagtgtttaacaaagatattaccagttgtggaagactgt
acaaggaattgatgaagttcgatgatgtcgctatacggtactatggtattgataaaattaatgagattgtcgaagctatgagcgaaggagacca
ctacatcaattttacaaaagtccatgatcaggaaagtttattcgctaccataggaatatgtgctaaaatcactgaacattggggatacaaaaaga
tttcagaatctagattccaatcattgggaaacattacagatctgatgaccgacgataatataaacatcttgatacttttctagaaaaaaaattgaa
ttgatgatataggggtcttcataacgcataattattacgttagcattctatatccgtgttaaaaaaaattatcctatcatgtatttgagagttttatatgt
agcaaacatgatagctgtgatgccaataagctttagatattcacgcgtgctagtgttagggatggtattatctggtggtgaaatgtccgttatata
atctacaaaacaatcatcgcatatagtatgcgatagtagagtaaacatttttatagtttttactggattcatacatcgtctacccaattcggttatga
atgaaattgtcgccaatcttacacccaaccccttgttatccattagtatagtattaacttcgttatttatgtcataaactgtaaatgattttgtagatgc
catatcatacatgatattcatgtccctattataatcattactaactttatcacaatatatgttgataatatctatatatgatctagtctttgtgggcaact
gtctatacaagtcgtctaaacgttgtttactcatatagtatcgaacagccatcattacatggtcccgttccgttgatagataatcgagtatgttagt
ggacttgtcaaatctatataccatattttctggaagtggatatacatagtcgtgatcaacattattgctagcctcatcttctatatcctgtactatacc
atctacataatctacgatattattacacataaacatcgacaacatactattgtttattatctaagtcctgttgatccaaacccttgatctcctctatttgt
actatctagagattgtacttcttccagttctggataatatatacgttgatagattagctgagctattctatctccagtatttacattaaacgtacattttc
cattattaataagaatgactcctatgtttcccctataatcttcgtctattacaccacctcctatatcaatgccttttagtgacagaccagacctagga
gctattctaccatagcaaatcttaggcatggacatactaatatctgtcttaattaactgtctttctcctggagggatagtataatcgtaagcgctata
caaatcatatccggcagcacccggcgattgcctagtaggagatttagctctgttagtttccttaacaaatctaactggtgagttaatattcatgtt
gaacataaaactaatattttatttcaaaattatttaccatcccatatattccatgaataagtgtgatgattgtacacttctatagtatctatatacgattc
acgataaaatcctcctatcaatagcagtttattatccactatgatcaattctggattatccctcggataaataggatcatctatcagagtccatgtat
tgctggattcacaataaaattccgcatttctaccaaccaagaataaccttctaccgaacactaacgcgcatgatttataatgaggataataagtg

gatggtccaaactgccactgatcatgattgggtagcaaatattctgtagttgtatcagtttcagaatgtcctcccattacgtatataacattgtttat
ggatgccactgctggattacatctaggtttcagaagactcggcatattaacccaagcagcatccccgtggaaccaacgctcaacagatgtgg
gatttggtagacctcctactacgtataatttattgttagcgggtatcccgctagcatacagtctggggctattcatcggaggaattggaatccaat
tgtttgatatataatttacagctatagcattgttatgtatttcattgttcatccatccaccgatgagatatactacttctccaacatgagtacttgtaca
catatggaatatatctataatttgatccatgttcataggatactctatgaatggatacttgtatgatttgcgtggttgtttatcacaatgaaatattttg
gtacagtctagtatccatttacattatttatacctctgggagaaagataatttgacctgattacatttttgataaggagtagcagatttcctaatttat
ttcttcgctttatataccacttaatgacaaaatcctcatctggaacatttagttcatcgctttctagaataagtttcatagatagataatcaaaattgtc
tatgatgtcatcttccagttccaaaaagtgtttggcaataaagtttttagtatgacataagagattggatagtccgtattctatacccatcatgtaac
actcgacacaatattcctttctaaaatctcgtaggataaagtttatacaagtgtagatgataaattctacagaggttaatatagaagcacgtaata
aattgacgacgttatgactatctatatataccttccagtatatgagtaaataactatagaagttagactgtgaatgtcaaggtctagacaaaccct
cgtaactggatctttatttttcgtgtatttttgacgtaaatgtgtgcgaaagtaaggagataacttttcaatatcgtagaattgactattatattgcct
cctatggcatcaataattgttttgaatttcttagtcatagacaatgctaatatattcttacagtacacagtattgacaaatatcggcatttatgtttcttt
aaaagtcaacatctaaagaaaaatgattatcttcttgagacataactcccatttttggtattcacccacacgtttttcgaaaaaattagttttacctt
ctaatgatatattttccatgaaatcaaacggattggtaacattataaatttttttaaatcccaattcagaaatcaatctatccgcgacgaattctatat
atgttttcatcatttcacaattcattcctataagtttaactggaagagccgcagtaagaaattcttgttcaatggataccgcatctgttataatagatc
taacggtttcttcactcggtggatgcaataaatgtttaaacatcaaacatgcgaagtcgcagtgtagaccctcgtctctactaatcaattcgttgg
aaaacgtgagtccgggcattaggccacgctttttaagccaaaatatggaagcgaatgatccggaaaagaagattccttctactgcagcaaag
gcaataagtctctctccataaccggcgctgtcatgtatccactttgagcccaatcggccttctttttttacacaaggcatcgtttctatggcattaa
agagatagtttttttcattactatctttaacataagtatcgatcaaaagactatacatttccgaatgaatgttttcaatggccatctgaaatccgtaga
aacatctagcctcggtaatctgtacttctgtacaaaatcgttccgccaaattttcattcactattccgtcactggctgcaaaaaacgccaatacat
gttttataaaatatttttcgtctggtgttagtttattccaatcattgatatctttagatatatctacttcttccactgtccaaaatgatgcctctgccttttta
tacatgttccagatgtcatgatattggattgggaaaataacaaatctatttggatttggtgcaaggatgggttccataactaaattaacaataaca
ataaatttttttttcagttatctatatgcctgtacttggatcttttgtacatcgatatcgccgcaatcactacaataattacaagtattattgatagcattg
ttattagtactatcataattaaattatcgttattatcattttgtaattgtgacatcatactagataaatcgtttgcgagattgttgtgggaagcgggcat
ggaggatgaattatcgttattattatttaaagcctcccattcggattcacaaatatggcgcgcgttcaacattttatggaaacagataacaagaaa
actcgtcatcgttcaaatttttaacgatagtaaaccgattaaacgtcgagctaatttctaacgctagcgactctgttggatatgggtttccagatat
atatcttttcagttcccctacgtatctataatcatctgtaggaaatggaagatatttccatttatctactgttcctaatatcatatgtggtggtgtagta
gaaccattaagcgcgaaagatgttatttcgcatcgtattttaacttcgcaataatttctggttagataacgcactctaccagtcaagtcaatgatat
tagcctttacagatatattcatagtagtcgtaacgatgactccatcttttagatgcgatactcctttgtatgtaccagaatcttcgtacctcaaactc
gatatatttaaacaagttaatgagatattaacgcgttttatgaatgatgatataataccagaagttttatcctcggtggctagcgctataaccttatc
attataataccaactagtgtgattaatatgtgacacgttagtgtgggtacaaatatgtacattatcgtctacgtcgtattcgatacatccgcataca
gccaacaaatataaaatgacaaatactctaacgccgttcgtacccatcttgatgcggtttaataaatgttttgatttcaatttattgtaaaaaaagat
tcggttttatactgttcgatattctcattgcttatattttcatctatcatctccacacagtcaaatccgtggttagcatgcacctcatcaaccggtaaa
agactatcggactcttctatcattataactctagaatatttaatttggtcattattaatcaagtcaattatcttatttttaacaaacgtgagtattttactc
atttttataaaaacttttagaaatatacagactctatcgtgtgtctatatcttcttttatatccaatgtatttatgtctgatttttcttcatttatcatatata
atggtccaaattctacacgtgcttcggattcatccagatcattaaggttcttataattgtaacatccttctcttccctcttctacatcttccttcttattct
tattcttagcgtcacagaatctaccacagcaggatcccatgacgagcgtcatattaaactaatccattttcaattataatatacgattagtaatgac
cattaaaataaaaatattcttcataaccggcaagaaagtgaaaagttcacattgaaactatgtcagtagtatacatcatgaaatgatgatatatat
atactctattttggtggaggattatatgatataattcgtggataatcattcttaagacacatttcttcattcgtaaatcttttcacgttaaatgagtgtcc
atattttgcaatttcttcatatgatggcggtgtacgtggacgaggctgctcctgttcttgttgtagtcgccgactgtcgtgtctgcgtttagatccct
ccattatcgcgattgcgtagatggagtactattttataccttgtaattaaatttttttattaattaaacgtataaaaacgttccgtatctgtatttaagag
ccagatttcgtctaatagaacaaatagctacagtaaaaataactagaataattgctacacccactagaaaccacggatcgtaatacggcaatc
ggttttcgataataggtggaacgtatattttatttaaggacttaacaattgtctgtaaaccacaatttgcttccgcggatcctgtattaactatctgta

aaagcatatgttgaccgggcggagccgaacattctccgatatccaatttctgtatatctataatattattaacctccgcatacgcattacagttctt
ttctagcttggataccgcactaggtacatcgtctagatctattcctatttcctcagcgatagctcttctatccttttccggaagcaatgaaatcactt
caataaatgattcaaccatgagtgtgaaactaagtcgagaattactcatgcatttgttagttattcggagcgcgcaatttttaaactgtcctataac
ctctcctatatgaatagcacaagtgacattagtagggatagaatgttgagctaatttttgtaaataactatctataaaaagattatacaaagttttaa
actctttagtttccgccatttatccagtctgagaaaatgtctctcataataaatttttccaagaaactaattgggtgaagaatggaaacctttaatct
atatttatcacagtctgttttggtacacatgatgaattcttccaatgccgtactaaattcgatatctttttcgatttctggatatgtttttaataaagtatg
aacaaagaaatggaaatcgtaataccagttatgtttaactttgaaattgtttttttattttcttgttaatgattccagccacttgggaaaagtcaaagtc
gtttaatgccgatttaatacgttcattaaaaacaaacttttttatccctttagatgaattattattggttcattggaatcaaaaagtaagatattatcgggt
ttaagatctgcgtgtaaaaagttgtcgcagcatggtagttcgtaaattttaatgtataacagagccatctgtaaaaagataaactttatgtattgta
ccaaagatttaaatcctaatttgatagctagctcggtatctactttatctgccgaatacagtgctaggggaaaaattataatatttcctctttcgtatt
cgtagttagttctcttttcatgttcgaaaaagtgaaacatgcggttaaaatagtttataacattaatattactgttaataactgccggataaaagtgg
gatagtaatttcacgaatttgatactgtcctttctctcgttaaacgcctttaaaaaaactttagaagaatatctcaatgatagttcctgaccatccata
gtttgtatcaataatagcaacatatgaagaacacgtttatacagagtatgtaaaaatgttaatttatagtttaatcccatggcccacgcacacacg
attaatttttttttcatctccctttagattgttgtatagaaatttgggtactgtgaactccgccgtagtttccatgggactatataattttgtggcctcgaa
tacaaattttactacatagttatctatcttaaagactataccatatcctcctgtagatatgtgataaaaatcgtcgtttataggataaaatcgtttatcc
ttttgttggaaaaaggatgaattaatgtaatcattctcttctatctttagtagtgtttccttattaaaattcttaaaataatttaacaatctaactgatgga
gcccaattttggtgtaaatctaattgggacattatattgttaaaatacaaacagtctcctaatataacagtatctgataatctatggggagacatcc
attgatattcaggggatgaatcattggcaacacccatttattgtacaaaaagccccaatttacaaacgaaagtccaggtttgatagagacaaac
tattaactattttgtctctgtttttaatttctttggtaatgaaattattcacaatatcagtatcttctttatctaccagagattttactaacttgataaccttg
gctgtctcattcaatagggtagtaatatttgtatgtgtgatattgatatctttagaagtgattctttgatggtgccagcatacgaattacaataatgc
agaaactcggttaacatgcaggaattatagtaagccaattccaattgttgcctgtgttgtattagagtgtcaatatgagcaatggtgtccttgcgt
ttctctgatagaatgcgagcagcgattttggcgttatcatttgacgatatttctggaatgacgaatcctgtttctactaacttttttggtaggacaaag
tgaaacaatcaagaagatagcttctcctcctatttgtggaagaaattgaactcctctagatgatctccttgacagatattggaccgaattacaga
agtacctggaatgtaaagccctgaaaccccctcatttttttaagcagattgttgccgtaaatcctgcactatgcccaagatagagagctcctttgg
tgaatccatctctatgtttcagtttaaccaagaaacagtcagctggtctaaaatttccatctctatctaatacagcatctaacttgatgtcaggaact
atgaccggttatgttatatgtaacattgagtaaatccttaagttcataatcatcactgtcatcagttatgtacgatccaaacaatgtttctactggcat
agtggatacgaagatgctatccatcagaatgtttccctgattagtattttctatatagctattcttctttaaacgattttccaaatcagtaactatgttc
attttttttaggagtaggacgcctagccagtatggaagaggattttctagatcctctcttcaacatctttgatctcaatggaatgcaaaaccccata
gtgtaacaaccaacgataaaaataatattgtttttcacttttataatttaccatctgactcatggattcattaatatctttataagagctactaacgta
taattctttataactgaactgagatatatacaccggatctatggtttccataattgagtaaatgaatgctcggcaataactaatggcaaatgtataa
aacaacgaaattatactagagttgttaaagttaatattttctatgagctgttccaataaattatttgttgtaactgcgttcaagtcataaatcatcttga
tactatccagtaaaccgttttaagttctggaatattattatcccattgtaaagcccctaattcgactatcgaatatcctgctctgatagcagtttcaa
tatcgacggacgtcaatactgtaataaaggtggtagtattgtcatcatcgtgataaactactggaatatggtcgttagtaggtacggtaactttac
acaacgcgatatataactttccttttgtaccatttttaacgtagttgggacgtcctgcagggtattgttttgaagaaatgatatcgagaacagattt
gatacgatatttgttggattcctgattatttactataatataatctagacagatagatgattcgataaatagagaaggtatatcgttggtaggataat
acatccccattccagtattctcggatactctattaatgacactagttaagaacatgtcttctattctagaaaacgaaaacatcctacatggactcat
taaaacttctaacgctcctgattgtgtctcgaatgcctcgtacaaggatttcaaggatgccatagattctttgaccaacgatttagaattgcgttta
gcatctgatttttttattaaatcgaatggtcggctctctggtttgctaccccaatgataacaatagtcttgtaaagataaaccgcaagaaaatttata
cgcatccatccaaataaccctagcaccatcggatgatattaatgtattattatagattttccatccacagttattgggccagtatactgttagcaac
ggtatatcgaatagattactcatgtaacctactagaatgatagttcgtgtactagtcataatatctttaatccaatctaagaaatttaaaattagatttt
ttacactgttaaagttaacaaaggtattacccggatacgtggatatcatatatggtattggtccattatcagtaatagctccataaactgatacgg
cgatggtttttatatgtgtttgatctaacgaggaagaaattcgcgcccacaattcatctctagatatgtatttaatatcaaacggtaacacatcaatt
tcgggacgcgtatatgtttctaaatttttaatccaaatataatgatgacctatatgccctattatcatactgtcaactatagtacacctagagaactt

acgatacatctgtttcctataatcgttaaattttacaaatctataacatgctaaacctttgacgacaaccattcattaatttctgatatggaatctgta
ttctcaataccgtatcgttctaaagccagtgctatatctccctgttcgtgagaacgctttcgtataatatcgatcaacggataatctgaagtttttgg
agaataatatgactcatgatctatttcgtccataaacaatctagacataggaattggaggcgatgatcttaattttgtgcaatgagtcgtcaatcct
ataacttctaatattgtaatattcatcatcgacataacactatctatgttatcatcgtatattagtataccatgaccttcttcatttcgtgccaaaatgat
atacagtcttaaatagttacgcaatatctcaatagtttcataattgttagctgttttcatcaaggtttgtatcctgtttaacatgatggcgttctatacgt
ttctatttttttaaatttttaacgatttactgtggctagatacccaatctctctcaaatatttttttagcctcgcttacaagctgtttatctatactattaaaa
ctgacgaatccgtgattttggtaatgggttccgtcgaaatttgccgaagtgatatgaacatattcgtcgtcgactatcaacaattttgtattattctg
aatagtgaaaaccttcacagatagatcattttgaacacacaacgcgtctagacttctggcggttgccatagaatatacgtcgttcttatcccaatt
accaactagaagtctgatcttaactcctctattaatggctgcttctataatggagttgtaaatgtcgggccaatagtagctattaccgtcgacacg
tgtagtgggaactatggccaaatgttcaatatctatactagtcttagccgacttgagtttatcaataactacatcagtgtctagatctctagaatatc
ccaataggtgttccggagaatcagtaaagaacactccacctataggattcttaatatgatacgcagtgctaactggcagacaacaagccgca
gagcataaattcaaccatgaatttttgcgctattaaaggctttaaaagtatcaaatcttctacgaagatctgtggccagcgggggataatcaga
atatacacctaacgttttaatcgtatgtatagatcctccagtaaatgacgcgtttcctacataacatctttcattatctgacacccaaaaacaaccg
agtagtagtcccacattatttttttttatctatattaacggttataaaatttatatccgggcagtgactttgtagctctcccagatttcttttccctcgttca
tctagcaaaactattattttaatccctttttcagatgcctcttttagtttatcaaaaataagcgctcccctagtcgtactcagaggattacaacaaaa
agatgctatgtatatatatttcttagctagagtgataatttcgttaaaacattcaaatgttgttaaatgatcggatctaaaatccatattttctggtagt
gtttctaccagcctacattttgctcccgcaggtaccggtgcaaatggccacatttagttaacataaaaacttatacatcctgttctatcaacgattc
tagaatatcatcggctatatcgctaaaattttcatcaaagtcgacatcacaacctaactcagtcaatatattaagaagttccatgatgtcatcttcg
tctatttctatatccgtatccattgtagattgttgaccgattatcgagtttaaatcattactaatactcaatccttcagaatacaatctgtgtttcattgta
aatttataggcggtgtatttaagttggtagattttcaattatgtatcaatatagcaacagtagttcttgctcctccttgattctagcatcctcttcattat
tttcttctacgtacataaacatgtccaatacgttagacaacacaccgacgatggcggccgccacagacacgaatatgactaaaccgatgacc
atttaaaaaccccctctctagctttcacttaaactgtatcgattattcttttagaacatgtataatataaaaacattattctatttcgaatttaggcttcca
aaaatttttcatccgtaaaccgataataatatatatagacttgttaatagtcggaataaatagattaatgcttaaactatcatcatctccacgattag
agatacaatatttacatttttttgctgtttcgaaactttatcaatacacgttaatacaaacccaggaaggagatattgaaactgaggctgttgaaa
atgaaacggtgaatacaataattcagataatgtaaaatcatgattccgtattctgatgatattagaactgctaatggatgtcgatggtatgtatcta
ggagtatctattttaacaaagcatcgatttgctaatatacaattatcattttgattaattgttatttttattcatattcttaaaaggtttcatatttatcaattc
ttctacattaaaaatttccatttttaatttatgtagccccgcaatactcctcattacgtttcatttttttgtctataatatccattttgttcatctcggtacata
gattatccaattgagaagcgcatttagtagttttgtacattttaagtttattgacgaatcgtcgaaaactagttatagttaacattttattatttgatacc
ctgatattaataccccctgccgttactattatttataactgatgtaatccacgtaacattggaattaactatcgatagtaatgcatcgacgcttccaaa
attgtctattataaactcaccgataatttttttattacatgttttcatattcattaggattattaaatctttaatcttactacgattgtatgcgttgatattgc
aagacgtcattctaaaagacggaggatctccatcaaatgccagacaatcacgtacaaagtacatggaaataggttttgttctattgcgcatcat
agatttatatagaacacccgtagaaatactaatttgttttactctataaaatactaatgcatctatttcatcgttttgtataacgtctttccaagtgtcaa
attccaaatttttttcattgatagtaccaaattcttctatctctttaactacttgcatagataggtaattacagtgatgcctacatgccgttttttgaaact
gaatagatgcgtctagaagcgatgctacgctagtcacaatcaccactttcatatttagaatatatatatgtaaaaatatagtagaatttcattttgttt
ttttttctatgctataaatgaattctcattttgcatctgctcatactccgttttatatcaataccaaagaaggaagatatctggttctaaaagccgttaaa
gtatgcgatgttagaactgtagaatgcgaaggaagtaaagcttcctgcgtactcaaagtagataaaccctcatcacccgcgtgtgagagaag
accttcgtcccctccagatgcgagagaatgaataacccaggaaaacaagttccgtttatgaggacggacatgctacaaaatatgttcgcgg
ctaatcgcgataatgtagcttctagacttttgtcctaaaatacaattatatccttttcgatattaataaatccgtgtcgtccaggttttttatctctttca
gtatgtgaatagataggtattttatctctattcatcatcgaatttaagagatccgataaacattgtttgtattctccagatgtcagcatctgatacaac
aatatatgtgcacataaacctctggcacttatttcatgtaccttcccctttatcactaaggagaatagtatttgagaaatatgtatacatgatattatc
atgaattagatatacagaatttgtaacactctcgaaatcacacgatgtgtcggcgttaagatctaatatatcactcgataacacattttcatctaga
tacactagacatttttttaaagctaaaatagtctttagtagtaacagtaactatgcgattattttcatcgatgatacatttcatcggcatattattacgct
taccatcaaagactataccatgtgtatatctaacgtattctagcatggttgccatacgcgcattaaacttttcaggatctttggatagatcttccaat

ctatctatttgagaaaacatttttatcatgttcaatagttgaaacgtcggatccactatatagatattatctataaagattttaggaactacgttcatg
gtatcctggcgaatattaaaactatcaatgatatgattatcgttttcatcttttatcaccatatagtttctaagatatgggattttacttaatataatatta
tttcccgtaataaattttattagaaatgccaaatctataagaaaagtcctcgaattagtttgaagaatatctatatcgccgtaccgtatatttggatta
attagatatagagaatatgatccgtaacatatacaacttttattatggcgtctaagatattcttccatcaacttattaacatttttgactagggaagat
acattatgacgtcccattacttttgccttgtctattactgcgacgttcatagaatttagcatatctcttgccaattcttccattgatgttacattataaga
aattttagatgaaattacatttggagctttaatagtaagaactcctaatatgtccgtgtatgtggtcactaatacagattgtagttctataatcgtaaa
taatttacctatattatatgtttgagtctgtttagaaaagtagctaagtatacgatcttttatttctgatgcagatgtatcaacatcggaaaaaaatctt
ttttattcttttttactaaagatacaaatatgtctttgttaaaaacagttattttctgaatatttctagcttgtaattttaacatatgatattcgttcacacta
ggtactctgcctaaataggtttctataatctttaatgtaatattaggaaaagtattctgatcaggattcctattcattttgaggatttaaaactctgatt
attgtctaatatggtctcaacacaaacttttcacagagcgatagagtttttgataactcgtttttcttaagaaatataaaactactgtctccagagct
cgctctatcttttatttttatttaattcgatacaaactcctgatactggttcagaaagtaattcattaattttcagtcctttatagaagatatttaatataga
taatacaaaatcttcagtttttgatatcgatctgattgatcctagaactagatatattaataacgtgctcattaggcagtttatggcagcttgataatt
agatatagtatattccagttcatatttattagataccgcattgcccagattttgatattctatgaattcctctgaaaataaatccaaaataactagaca
ttctatttttttgtggattagtgtactctcttccctctatcatgttcactactggtgtccacgatgataaatatctagagggaatataatatagtccatag
gatgccaatctagcaatgtcgaataactgtaattttattcttcgctcttcattatgaattgattcttgaggtataaacctaacacaaattatattattag
acttttcgtatgtaatgtctttcatgttataagttttaatcctggaatagaatctattttaatgaggcttttaaacgcagagttctccaacgagtcaaa
gcataatactctgttggttttcttatatacgatgttacgattttcttctttgaatggaataggttttgaattagtttataattacaacataatagataagg
aagtgtgcaaatagtacgcggaaaaaacataatagctcccctgttttcatccatggttttaagtaaatgatcactggcttctttagtcaatggatat
tcgaacattaaccgtttcatcatcattggacagaatccatatttcttaatgtaaagagtgatcaaatcattgtgtttattgtaccatcttgttgtaaatg
tgtattcggttatcggatctgctccttttctattaaagtatcgatgtcgatctcgtctaagaattcaactatatcgacatatttcatttgtatacacata
accattactaacgtagaatgtataggaagagatgtaacgggaacagggtttgttgattcgcaaactattctaatacataattcttctgttaatacgt
cttgcacgtaatctattatagatgccaagatatctatataattattttgtaagatgatgttaactatgtgatctatataagtagtgtaataattcatgtat
ttcgatatatgttccaactctgtctttgtgatgtctagtttcgtaatatctatagcatcctcaaaaaatatattcgcatatattcccaagtcttcagttct
atcttctaaaaaatcttcaacgtatggaatataataatctattttacctcttctgatatcattaatgatatagtttttgacactatcttctgtcaattgattc
ttattcactatatctaagaaacggatagcgtccctaggacgaactactgccattaatatctctattatagcttctggacataattcatctattatacc
agaattaatgggaactattccgtatctatctaacatagttttaagaaagtcagaatctaagacctgatgttcatatattggttcatacatgaaatgat
ctctattgatgatagtgactatttcattctctgaaaattggtaactcattctatatatgctttccttgttgatgaaggatagaatatactcaatagaattt
gtaccaacaaactgttctcttatgaatcgtatatcatcatctgaaataatcatgtaaggcatacatttaacaattagagacttgtctcctgttatcaat
atactattcttgtgataatttatgtgtgaggcaaatttgtccacgttctttaattttgttatagtagatatcaaatccaatggagctacagttcttggctt
aaacagatatagtttttctggaacgaattctacaacattattataaaggactttgggtagataagtgggatgaaatcctattttaattaatgcgata
gccttgtcctcgtgcagatatccaaacgcttttgtgatagtatggcattcattgtctagaaacgctctacgaatatctgtgacagatatcatcttta
gagaatatactagtcgcgttaatagtactacaatttgtatttttttaatctatctcaataaaaaaaattaatatgtatgattcaatgtataactaaactact
aactgttattgataactagaatcagaatctaatgatgacgtaaccaagaagtttatctactgccaatttagctgcattatttttagcatctcgtttaga
ttttccatctgccttatcgaatactcttccgtcgatatctacacaggcataaaatgtaggagagttactaggccccactgattcaatacgaaaag
accaatctctcttagttatttggcagtactcattaataatggtgacagggttagcatctttccaatcaataatttttttagccggaataacatcatcaa
aagacttatgatcctctctcattgatttttcgcgggatacatcatctattatggcgtcagccataacatcagcatccggcttatccgcctccgttgt
cataaaccaacgaggaggaatatcgtcggagctgtacaccatagcactacgttgaagatcgtacagagctttattaacttctcgcttctccata
ttaagttgtctagttagttgtgcagcagtagctccttcgattccaatgtttttaatagccgcacacacaatctctgcgtcagaacgctcgtcaatat
agatcttagacatttttagagagaactaacacaaccagcaataaaactaatttattttatcatttttttattcatcatcctctggtggttcgtcgtttcta
tcgaatgtggatctgattaacccgtcatctataggtgatgctggttctggagattctggaggagatggattattatctggaagaatctctgttattt
ccttgttttcatgtatcgattgcgttgtaacattaagattgcgaaatgctctaaatttgggaggcttaaagtgttgtttgcaatctctacacgcatgtc
taactagtggaggttcgtcagcggctctagtttgaatcatcatcggcgtagtattcctacttttacagttaggacacggtgtattgtatttctcgtc
gagaacgttaaaataatcgttgtaactcacatcctttatttttatctatattgtattctactcctttcttaatgcattttataccgaataagagatagcga

aggaattctttttcggtgccgctagtacccttaatcatatcacatagtgttttatattccaaatttgtggcaatagacggtttatttctatacgatagttt
gtttctggaatcctttgagtattctataccaatattattctttgattcgaatttagtttcttcgatattagattttgtattacctatattcttgatgtagtactt
tgatgatttttccatggcccattctattaagtcttccaagttggcatcatccacatattgtgatagtaattctcggatatcagtagcggctaccgcc
attgatgtttgttcattggatgagtaactactaatgtatacattttccatttataacacttatgtattaactttgttcatttatatttttttcattattatgttgat
attaacaaaagtgaatatatatgttaataattgtattgtggttatacggctacaatttcataatgagtggaagtcagtgtccgatgatcaatgacga
tagctttactctgaaaagaaagtatcaaatcgatagtgcggagtcaacaataaaaatggataagaagaggataaagtttcagaatagagcca
aaatggtaaaagaaataaatcagacaataagagcagcacaaactcattacgagacattgaaactaggatacataaaatttaagagaatgatta
ggactactactctagaagatatagcaccatctattccaaataatcagaaaacttataaactattctcggacatttcagccatcggcaaagcatca
cagaatccgagtaagatggtatatgctctgctgctttacatgtttcccaatttgtttggagatgatcatagattcattcgttatagaatgcatccaat
gagtaaaatcaaacacaagatcttctctcctttcaaacttaatcttattagaatattagtggaagaaagattctataataatgaatgcagatctaat
aaatggagaataattggaacacaagttgataaaatgttgatagctgaatctgataaatatacaatagatgcaaggtataacctaaaacccatgt
atagaatcaagggaaaatctgaagaagataccctctttatcaaacagatggtagaacaatgtgtgacatcccaggaattggtggaaaaagtg
ttgaagatactgtttagagatttgttcaagagtggagaatacaaagcgtacagatacgatgatgatgtagaaaatggatttattggattggatac
actaaaattaaacattgttcatgatatagttgaaccatgtatgcctgttcgtaggccagtggctaagatactgtgtaaagaaatggtaaataaata
ctttgagaatccgctacatattattggtaaaaatcttcaagagtgcattgactttgttagtgaataggcatttcatctttctccaatactaattcaaatt
gttaaattaataatggatagtataaatagttattagtgataaaatagtaaaaataattattagaataagagtgtagtatcatagataactctcttctat
aaaaatggattttattcgtagaaagtatcttatatacacagtagaaaataatatagatttttaaaggatgatacattaagtaaagtaaacaatttta
ccctcaatcatgtactagctctcaagtatctagttagcaattttcctcaacacgttattactaaggatgtattagctaataccaatttttttgttttcata
catatggtacgatgttgtaaagtgtacgaagcggttttacgacacgcatttgatgcacccacgttgtacgttaaagcattgactaagaattattta
tcgtttagtaacgcaatacaatcgtacaaggaaaccgtgcataaactaacacaagatgaaaaatttttagaggttgccgaatacatggacgaa
ttaggagaacttataggcgtaaattatgacttagttcttaatccattatttcacggaggggaacccatcaaagatatggaaatcatttttttaaaact
gtttaagaaaacagacttcaaagttgttaaaaaattaagtgttataagattacttatttgggcttacctaagcaagaaagatacaggcatagagtt
tgcggataatgatagacaagatatatacactctatttcaacaaactggtagaatagtccatagcaatctaacagaaacgtttagagattatatctt
tcccggagataagactagctattgggtgtggttaaacgaaagtatagctaatgatgcggatattgttcttaatagacacgccattaccatgtatg
ataaaattcttagttatatatactctgagataaaacaaggacgcgttaataaaaacatgcttaagttagtttatatctttgagcctgaaaaagatatc
agagaacttctgctagaaatcatatatgatattcctggagatatcctatctattattgatgcaaaaaacgacgattggaaaaaatattttattagtttt
tataaagctaattttattaacggtaatacatttattagtgatagaacgtttaacgaggacttattcagagttgttgttcaaatagatcccgaatatttc
gataatgaacgaattatgtctttattctctacgagtgctgcggacattaaacgatttgatgagttagatattaataacagttatatatctaatataattt
atgaggtgaacgatatcacattagatacaatggatgatatgaagaagtgtcaaatctttaacgaggatacgtcgtattatgttaaggaatacaat
acatacctgtttttgcacgagtcggatcccatggtcatagagaacggaatactaaagaaactgtcatctataaaatccaagagtagacggctg
aacttgtttagcaaaaacattttaaaatattatttagacggacaattggctcgtctaggtcttgtgttagatgattataaaggagacttgttagttaa
aatgataaaccatcttaagtctgtggaggatgtatccgcattcgttcgattttctacagataaaaaccctagtattcttccatcgctaatcaaaact
attttagctagttataatatttccatcatcgtcttatttcaaaggtttttgagagataatctatatcatgtagaagaattcttggataaaagcatccatct
aaccaagacggataagaaatatatacttcaattgataagacacggtagatcatagaacagaccaaatatattattaataatttgtatatacatag
atataattatcacacatttttgataaatgggaactgctgcaacaattcagactcccaccaaattaatgaataaagaaaatgcagaaatgattttgg
aaaaaattgttgatcatatagttatgtatattagtgacgaatcaagtgattcagaaaataatcctgaatatattgattttcgtaacagatacgaaga
ctatagatctctcattataaaaagtgatcacgagtttgtaaagctatgtaaaaatcatgcagagaaaagttctccagaaacgcaacaaatgatta
tcaaacacatatacgaacaatatcttattccagtatctgaagtactattaaaacctataatgtccatgggtgacataattacatataacggatgtaa
agacaatgaatggatgctagaacaactctctaccctaaactttaacaatctccgcacatggaactcatgtagcataggcaatgtaacgcgtct
gttttatacatttttagttatctgatgaaagataaactaaatatataagtataatcccattctaatactttaacctgatgtattacctgcatcttattaga
atattaacctaactaaaagacataacatagttgataaaaagcggtaggatataaatattatggctgccaccgttccgcgttttgacgacgtgtac
aaaaatgcacaaagaagaattctagatcaagaaacatttttagtagaggtctaagtagaccgttaatgaaaaacacatatctatttgataattac
gcgtatggatggataccagaaactgcaatttggagtagtagatacgcaaacttagatgcaagtgactattatcccatttcgttgggattacttaa

aaagttcgagtttctcatgtctctatataaaggtcctattcccgtatatgaagaaaaagtaaatactgaattcattgctaatggatcgttctctggta
gatacgtatcatatcttcgaaagttttctgcccttccaacaaacgagtttattagttttttgttactgacttccattccaatctataatatcttgttctggt
ttaaaaatactcagtttgatattactaaacacacattattcagatacgtctatacagataatgccaaacacctggcgttggctaggtatatgcatc
aaacaggagactataagcctttgtttagtcgtctcaaagagaattatatatttaccggtcccgttccaataagtatcaaagatatagatcacccta
atcttagtagagcaagaagtccatccgattatgagacattagctaatattagtactatattgtactttaccaagtatgatccggtattaatgtttttatt
gttttacgtacctgggtattcaattactacaaaaattactccagccgtagaatatctaatggataaactgaatctaacaaagagcgacgtacaac
tgttgtaaattattttatgcttcgtaaaatgtaggttttgaaccaaacattctttcaaagaatgagatgcataaaactttattatccaatagattgacta
tttcggacgtcaatcgtttaaagtaaacttcgtaaaatattctttgatcactgccgagtttaaaacttctatcgataattgtttcatatgttttaatattta
caagtttttggtccatggtacattagccggacaaatatatgcaaaataatatcgttctccaagttctatagtttctggattatttttattatattcagta
accaaatacatattagggttatctgcggatttataatttgagtgatgcattcgactcaacataaataattctagaggagacgatctactatcaaatt
cggatcgtaaatctgtttctaaagaacggagaatatctatacatacctgattagaattcatccgtccttcagacaacatctcagacagtctggtct
tgtatgtcttaatcatattcttatgaaacttggaaacatctcttctagtttcactagtacctttattaattctctcaggtacagattttgaattcgacgat
gctgagtatttcatcgttgtatatttcttcttcgattgcataatcagattcttatataccgcctcaaactctattttaaaattattaaacaatactctattat
taatcagtcgttctaactctttcgctatttctatagacttatcgacatcttgactgtctatctctgtaaacacggagtcggtatctccatacacgctac
gaaaacgaaatctgtaatctataggcaacgatgttttcacaatcggattaatatctctatcgtccatataaaatggattacttaatggattggcaaa
ccgtaacataccgttagataactctgctccatttagtaccgattctagatacaagatcattctacgtcctatggatgtgcaactcttagccgaagc
gtatgagtatagagcactatttctaaatcccatcagaccatatactgagttggctactatcttgtacgtatattgcatggaatcatagatggccttt
cagttgaactggtagcctgttttagcatctttttatatctggctctctctgccaaaaatgttcttaatagtctaggaatggttccttctatcgatctatc
gaaaattgctatttcagagatgaggttcggtagtctaggttcacaatgaaccgtaatatatctaggaggtggatatttctgaagcaagagctgat
tatttatttcttcttccaatctattggtactaacaacgacaccgactaatgtttccggagatagatttccaaagatacacacattaggatacagact
gttataatcaaagattaatacattattactaaacatttttgttttggagcaaataccttaccgccttcataaggaaacttttgttttgtttctgatctaac
taagatagttttagtttccaacaatagctttaacagtggacccttgatgactgtactcgctctatattcgaataccatggattgaggaagcacatat
gttgacgcacccgcgtctgtttttgtttctactccataatactcccacaaatactgacacaaacaagcatcatgaatacagtatctagccatatct
aaagctatgtttagattataatccttatacatctgagctaaatcaacgtcatccttccgaaagataatttatatgtatcattaggtaaagtaggaca
tgatagtacgactttaaatccatttcccaaatatctttacgaattactttacatataatatcctcatcaacagtcacataattacctgtggttaaaac
ctttgcaaatgcagcggctttgcctttcgcgtccgtagtatcgtcaccgatgaacgtcatttctctaactcctctatttaatactttacccatgcaac
tgaacgcgttcttggatatagaatccaatttgtacgaatccaatttttcagatttttgaatgaatgaatatagatcgaaaaatatagttccattattgtt
attaacgtgaaacgtagtattggccatgccgcctactcccttatgactagactgatttctctcataaatacagagatgtacagcttccttttgtcc
ggagatctaaagataatcttctctcctgttaataactctagacgattagtaatatatctcagatcaaagttatgtccgttaaaggtaacgacgtagt
cgaacgttagttccaacaattgtttagctattcgtaacaaaactatttcagaacatagaactagttctcgttcgtaatccatttccattagtgactgt
atcctcaaacatcctctatcgacggcttcttgtatttcctgttccgttaacatctcttcattaatgagcgtaaacaataatcgtttaccacttaaatcg
atataacagtaacttgtatgcgagattgggttaataaatacagaaggaaacttcttatcgaagtgacactctatatctagaaataagtacgatctt
gggatatcgaatctaggtatttttttagcgaaacagttacgtggatcgtcacaatgataacatccattgttaatctttgtcaaatattgctcgtccaa
cgagtaacatccgtctggagatatcccgttagaaatataaaaccaactaatattgagaaattcatccatggtggcattttgtatgctgcgtttcttt
ggctcttctatcaaccacatatctgcgacggagcattttctatctttaatatctagattataacttattgtctcgtcaatgtctatagttctcatctttcc
caacggcctcgcattaaatggaggaggagacaatgactgatatatttcgtccgtaactacgtaataaaagtaatgaggaaatcgtataaatac
ggtctcgccatttcgacatctggatttcagatataaaaatctgttttcaccgtgactttcaaaccaattaatgcaccgaacatccatttatagaattt
agaaatatattttcatttaaatgaatcccaaacattggggaagagccgtatggaccattatttttatagtactttcgcaagcgggtttagacggca
acatagaagcgtgtaaacgaaaactatatactatagtcagcactcttccatgtcctgcatgtagacggcacgcgactatcgctatagaggaca
ataatgtcatgtctagcgatgatctgaattatatttattatttttttcatcagattatttaacaatttggcatctgatcccaaatacgcgatcgatgtgac
aaaggttaacccttataaacttaacccattataaaacttatgattagtcacgactgaaataaccgcgtgattatttttttggtataattctacacggc
atggtttctgtaactatgaattcaaccccccgttacattagtgaaatctttaacaaacagcaagggttcgtcaaagacataaaactcattgtttaca
atcgaaatagacccccctatcacacttaaaataaaaaatatccttatcctttaccaccaaataaaattctgattggtcaatgtgaatgtattcacttaa

cagttccacaaatttatttattaactccgaggcacatacatcgtcggtatttttatggcaaactttactcttccagcatccgtttctaaaaaaatatt
aacgagttccatttatatcatccaatattattgaaatgacgttgatggacagatgatacaaataagaaggtacggtacctttgtccaccatctcct
ccaattcatgctctattttgtcattaactttaatgtatgaaaacagtacgccacatgcttccatgacagtgtgtaacactttggatacaaaatgtttg
acattagtataattgtccaagactgtcaatctataatagatagtagctataatatattctatgatggtattgaagaagatgacaatcttggcatattg
atcatttaacacagacatggtatcaacagatagcttgaatgaaagagaatcagtaattggaataagcgtcttctcgatagagtgtccgtatacc
aacatgtctgatattttgatgtattccattaaattatttagtttttttctttttattctcgttaaacagcatttctgtcaacggaccccaacatcgttgaccg
attaagttttgattgatttttccgtgtaaggcgtatctagtcagatcgtatagcctatccaataatccatcatctgtgcgtagatcacatcgtacactt
tttaattctctatagaagagcgacagacagcaatttctttattctctacagatgtaagatacttgaagacattcctatgatgatgcagaattttggat
aacacggtattgatggtatctgttaccataattccttttgatggctgatagtgtcagagcacaagatttccaatctttgttttgatatctatatcagaca
gcatggtgcgtctgacaacacaaggattaagacggaaagatgaaatgattctctcaacatcttcaatggataccttgctatttttttctggcattat
ctatatgtgcgagaatatcctctagagaatcagtatccttttgatgatagtggatctcaatgacatgggacgtctaaaccttcttattctatcacca
gattgcatggtgatttgtcttctttctttttatcataatgtaatctctaaattcatcggcaaattgtctatatctaaaatcataatatgagatgtttacctct
acaaatatctgttcgtccaatgttagagtatctacatcagttttgtattccaaattaaacatggcaacggatttaattttatattcctctattaagtcct
cgtcgataataacagaatgtagataatcatttaatccatcgtacatggttggaagatgcttgttgacaaaatctttaattgtcttgatgaaggtggg
actatatctaacatcttgattaataaaatttataacattgtccataggatactttgtaactagttttatacacatctcttcatcggtaagtttagacaga
atatcgtgaacaggtggtatattatattcatcagatatacgaagaacaatgtccaaatctatattgtttaatatattatatagatgtagcgtagctcc
tacaggaatatctttaactaagtcaatgatttcatcaaccgttagatctattttaaagttaatcatataggcattgatttttaaaaggtatgtagccttg
actacattctcattaattaaccattccaagtcactgtgtgtaagaagattatattctatcataagcttgactacatttggtcccgataccattaaaga
attcttatgatataaggaaacagattttaggtactcatctactctacaagaattttggagagccttaacgatatcagtgacgtttattatttcaggag
gaaagaatctaacattgagaatatcggaattaatagcttccagatacagtgattttggcaatagtccgtgtaatccataatccagtaacacgag
ctggtgcttgctagacacctttttcaatgtttaatttttttgaaataagctttgataaagccttcctcgcaaattccggatacatgaacatgtcggcga
catgattaagtattgtttttttcattattttctcaacaagttctcaataccccaatagatgatagaatatcacccaatgcgtccatgttgtctatttccaa
caggtcgctatatccaccaatagaagtttttccaaaaaagattctaggaacagttctaccaccagtaatttgttcaaaatagtcacgcaattcattt
tcgggtttaaattctttaatatcgacaatttcatacgctcctcttttgaaactaaacttatttagaatatccagtgcatttctacaaaaaggacatgtat
acttgacaaaaattgtcactttgttattggccaacctttgttgtacaaattcctcggccattttaatatttaagtgatataaaactatctcgacttattta
actctttagtcgagatatatggacgcagatagctatatgatagccaactacagaaggcaaacgctataaaaaacataattacgacgagcatat
ttataaatatttttattcagcattacttgatatagtaatattaggcacagtcaaacattcaaccactctcgatacattaactctctcattttctttaacaa
attctacaatatcttcgtaaaaagattcttgaaacttttagaatatctatcgactctagatgaaatagcgttcgtcaacatactatgttttgtatacat
aaaggcgcccattttaacagtttctagtgacaaaatgctagcgatcctaggatcctttagaatcacatagattgacgattcgtctctcttagtaac
tctagtaaaataatcatacaatctagtacgcgaaataatattatccttgacttgaggagatctaaacaatctagttttgagaacatcgataagttca
tcgggaatgacatacatactatctttaatagaactcttttcatccagttgaatggattcgtccttaaccaactgattaatgagatcttctattttatcat
tttccagatgatatgtatgtccattaaagttaaattgtgtagcgcttctttttagtctagcagccaatactttaacatcactaatatcgatatacaaag
gagatgatttatctatggtattaagaattcgtttttcgacatctgtcaaaaccaattccttttgcctgtatcatccagttttccatcctttgtaaagaaa
ttattttctactagactattaataagactgataaggattcctccataattgcacaatccaaacttttaacaaaactagactttacaagatctacagg
aatgcgtaattcaggtttcttagcttgtgatttttttcttttgtggacattttcttgtgaccaactcatctaccatttcattgattttagcagtgaaataagc
tttcaatgcacgggcactgatactattgaaaacgagttgatcttcaaattccgccatttaagttcaccaaacaacttttaaatacaaatatatcaat
agtagtagaataagaactataaaaaaaataataattaaccaataccaaccccaacaaccggtattattagttgatgtgactgttttctcatcactt
agaacagatttaacaatttctataaagtctgtcaaatcatcttccggagaccccataaatacaccaaatatagcggcgtacaacttatccatttat
acattgaatattggcttttctttatcgctatcttcatcatattcatcatcaatatcaacaagtcccagattacgagccagatcttcttctacattttcagt
cattgatacacgttcactatctccagagagtccgataacgttagccaccacttctctatcaatgattagtttcttgagtgcgaatgtaatttttgtttc
cgttccggatctatagaagacgataggtgtgataattgccttggccaattgtctttctcttttactgagtgattctagttcaccttctatagatctgag
aatggatgattctccagtcgaaacatattctaccatggatccgtttaatttgttgatgaagatggattcatccttaaatgttttctctgtaatagtttcc
accgaaagactatgcaaagaatttggaatgcgttccttgtgcttaatgtttccatagacggcttctagaagttgatacaacataggactagccg

cggtaacttttatttttagaaagtatccatcgcttctatcttgtttagatttatttttataaagtttagtctctccttccaacataataaaagtggaagtca
tttgactagataaactatcagtaagttttatagagatagacgaacaattagcgtattgagaagcatttagtgtaacgtattcgatacattttgcatta
gatttactaatcgattttgcatactctataacacccgcacaagtctgtagagaatcgctagatgcagtaggtcttggtgaagtttcaactctcttct
tgattaccttactcatgattaaacctaaataattgtactttgtaatataatgatatatattttcactttatctcatttgagaataaaaatgtttttgtttaac
cactgcatgatgtacagatttcggaatcgcaaaccaccagtggttttatttttatccttgtccaatgtgaattgaatgggagcggatgcgggtttc
gtacgtagatagtacattcccgtttttagaccgagactccatccgtaaaaatgcatactcgttagtttggaataactcggatctgctatatggatat
tcatagattgactttgatcgatgaaggctcccctgtctgcagccatttttatgatcgtctttgtggaatttcccaaatagttttataaactcgcttaat
atcttctggaaggtttgtattctgaatggatccaccatctgccataatcctattcttgatctcatcattccataattttctctcggttaaaactctaagg
agatgcggattaactacttgaaattctccagacaatactctccgagtgtaaatattactggtatacggttccaccgactcattatttcccaaaattt
gagcagttgatgcagtcggcataggtgccaccaataaactatttctaagaccgtatgttctgattttatctttagaggttcccaattccaaagatc
cgacggtacaacattccaaagatcatattgtagaataccgttactggcgtacgatcctacatatgtatcgtatggtccttccttctcagctagttc
acaactcgcctctaatgcaccgtaataaatggtttcgaagatcttcttatttagatcttgtgcttccaggctatcaaatggataatttaagagaata
aacgcgtccgctaatccttgaacaccaataccgataggtctatgtctcttattagagatttcagcttctggaataggataataattaatatctataa
ttttattgagatttctgacaattactttgaccacatccttcagtttgagaaaatcaaatcgcccatctattacaaacatgttcaaggcaacagatgc
cagattacaaacggctacctcattagcatccgcatattgtattatctcagtgcaaagattactacacttgatagttcctaaattttgttgattactcttt
ttgttacacgcatccttataaagaatgaatggagtaccagtttcaatctgagattctataatcgctttccagacgactcgagcctttattatagattt
gtatctcctttctctttcgtatagtgtatacaatcgttcgaactcgtctccccaaacattgtccaatccaggacattcatccggacacatcaacgac
cactctccgtcatccttcactcgtttcataaagagatcaggaatccaaagagctataaatagatctctggttctatgttcctcgtttcctgtattcttt
ttaagatcgaggaacgccataatatcagaatgccacggttccaagtatatggccataactccaggccgtttgtttcctccctgatctatgtatcta
gcggtgttattataaactctcaacattggaataataccgtttgatataccattggtaccggagatatagcttccactggcacgaatattactaattg
atagacctattccccctgccattttagagattaatgcgcatcgttttaacgtgtcatagataccctctatgctatcatcgatcatgttaagtagaaa
acagctagacatttggtgacgactagttcccgcattaaataaggtaggagaagcgtgcgtaaaccatttttcagaaagtagattgtacgtctca
atagctgagtctatatcccattgatgaattcctactgcgacacgcattaacatgtgctgaggtctttcaacgatcttgttgtttattttcaacaagta
ggatttttccaaagttttaaaaccaaaatagttgtatgaaaagtctcgttcgtaaataataaccgagttgagtttatccttatatttgttaactatatcc
atggtgatacttgaaataatcggagaatgtttcccatttttaggattaacatagttgaataaatcctccatcacttcactaaatagttttttgtttcctt
gtgtagatttgatacggctattctggcggctagaatggcataatccggatgttgtgtagtacaagtggctgctatttcggctgccagagtgtcca
attctaccgttgttactccattatatattccttgaataaccttcatagctattttaataggatctatatgatccgtgtttaagccataacataatttttctaa
tacgagacgtgattttatcaaacatgacattttccttgtatccatttcgtttaatgacaaacatttttgttggtgtaataaaaaaaattatttaacttttca
ttaatagggatttgacgtatgtagcgtacaaaattatcgttcctggtatatagataaagagtcctatatatttgaaaatcgttacggctcgattaaa
ctttaatgattgcatagtgaatatatcattaggatttaactccttgactatcatggcggcgccagaaattaccatcaaaagcattaatacagttatg
ccgatcgcagttagaacggttatagcatccaccatttatatctaaaaattagatcaaagaatatgtgacaaagtcctagttgtatactgagaattg
acgaaacaatgtttcttacatatttttttttttattagtaaccgacttaatagtaggaactggaaaactagacttgattattctataagtatagataccct
tccaaataatattctctttgataaaagttccagaaaatgtagaatttttttaaaaagttatcttttgctattaccaagattgtgtttagacgcttattattaa
tatgagtgatgaaatccacaccgcctctagatatcgcttttatttccacattagatggtaaatccaatagtgaaactatctttttaggaatgtatgga
ctcgcgtttagaggagtgaacgtcttaggcgtcggaaaggatgattcatcaaacgaataaacaatttcacaaatggatgttaatgtattagtag
gaaatttttgacgctagtggaattgaagattctaatggatgatgttctacctatttcatccgataacatgttaatttccgacaccaacggttttaata
tttcgatgatatacggtagtctctctttcggacttatatagcttattccacaatacgagtcattatatactccaaaaaacaaaataactagtataaaa
tctgtatcgaatgggaaaaacgaaattatcgacataggtatagaatctggaacattgaacgtattaatacttaattctttttctgtggtaagtaccg
ataggttattgacattgtatggttttaaatattctataacttgagacttgatagatattagtgatgaattgaaaattatttttatcaccacgtgtgtttca
ggatcatcgtcgacgcccgtcaaccaaccgaatggagtaaaataaatatcattaatatatgctctagatattagtatttttatcaatcctttgattat
catcttctcgtaggcgaatgattccatgatcaagagtgatttaagaacatcctccggagtattaatgggcttagtaaacagtccatcgttgcaat
aataaaagttatccaagttaaaggatattatgcattcgtttaaagatatcacctcatctgacggagacaatttttggtaggtttagagactttgaa
gctacttgtttaacaaagttattcatcgtcgtttactattctatttaattttgtagttaatttatcacatatcacattaattgacttttggtccatttttccat

acgtttatattcttttaatcctgcgttatccgtttccgttatatccagggatagatcttgcaagttaaatagaatgctcttaaataatgtcattttcttatc
cgctaaaaatttaaagaatgtataaaccttttcagagatttgaaactcttaggtggtgtcctagtacacaatatcataaacaaactaataaacatt
ccacattcagattccaacagctgattaacttctacattaatacagcctattttcgctccaaatgtacattcgaaaaatctgaataaaacatcgatgt
cacaatttgtattatccaatacagaatgtttgtgattcgtgttaaaaccatcggagaaggaataaaaataaaaattattatagtggtggaattcagt
tggaatattgcctccggagtcataaaaggatactaaacattgttttttatcataaattacacatttccaatgagacaaataacaaaatccaaacatt
acaaatctagaggtagaacttttaattttgtctttaagtatatacgataagatatgtttattcataaacgcgtcaaatttttcatgaatcgctaaggag
tttaagaatctcatgtcaaattgtcctatataatccacttcggatccataagcaaactgagagactaagttcttaatacttcgattgctcatccagg
ctcctctctcaggctctattttcatcttgacgacctttggattttcaccagtatgtattccctttacgtgataaatcatcgattttcaaatccatttgtgag
aagtctatcgccttagatacttttcccgtagtcgaggtttaaagaaatacgctaacggtatactagtaggtaactcaaagacatcatatatagaa
tggtaacgcgtctttaactcgtcggttaactcttttcttttgatcgagttcgtcgctactattgggtctgctcaggtgccccgactctactagttccaa
catcataccgataggaatacaagacactttgccggcggttgtagatttatcatatttctccactacatatccgttacaatttgttaaaaatttagata
catctatattgctacataatccagctagtgaatatatatgacataataaattggtaaatcctagttctggtattttactaattactaaatctgtatatctt
tccatttatcatggaaaagaatttaccagatatcttctttttttccaaactgcgttaatgtattctcttacaaatattcacaagatgaattcagtaatatg
agtaaaacggaacgtgatagtttctcattggcggtgtttccagttataaaacatagatggcataacgcacacgttgtaaaacataaaggaatat
acaaagttagtacagaagcacgtggaaaaaaagtatctcctccatcactaggaaaacccgcacacataaacctaaccgcgaagcaatatat
atacagtgaacacacaataagctttgaatgttatagttttctaaaatgtataacaaatacagaaatcaattcgttcgatgagtatatattaagagga
ctattagaagctggtaatagtttacagatattttccaattccgtaggtaaacgaacagatactataggtgtactagggaataagtatccatttagc
aaaattccattggcctcattaactcctaaagcacaacgagagatattttcagcgtggatttctcatagacctgtagttttaactggaggaactgg
agtgggtaagacgtcacaggtacccaagttattgctttggtttaattatttatttggtggattctctactctagataaaatcactgactttcacgaaa
gaccagtcattctatctcttcctaggatagctttagttagattgcatagcaataccatttttaaaatcattgggatttaaggtactagatggatctcct
atttctttacggtacggatctataccggaagaattaataaacaaacaaccaaaaaaatatggaattgtattttctacccataagttatctctaacaa
aactatttagttatggcactcttattatagacgaagttcatgagcatgatcaaataggagatattattatagcagtagcgagaaagcatcatacg
aaaatagattctatgtttttaatgactgccacgttagaggatgacagggaacggctaaaagtatttttacctaatcccgcatttatacatattcctg
gagatacactgtttaaaattagcgaggtatttattcataataagataaatccatcttccagaatggcatacatagaagaagaaaagagaaattta
gttactgctatacagatgtatactcctcctgatggatcatccggtatagtctttgtggcatccgttgcacagtgtcacgaatataaatcatatttag
aaaaaagattaccgtatgatatgtatattattcatggtaaggtcttagatatagacgaaatattagaaaaagtgtattcatcacctaatgtatcgat
aattatttctactccttatttggaatccagcgttactatacgcaatgttacacacatttatgatatgggtagagtttttgtccccgctccttttggagg
atcgcaagaatttatttctaaatctatgagagatcaacgaaaaggaagagtaggaagagttaatcctgggacatacgtatatttctatgatctgt
cttatatgaagtctatacagcgaatagattcagaatttctacataattatatattgtacgctaataagtttaatctaacactccccgaagatttgtttat
aatccctacaaatttggatattctatggcgtacaaaggaatatatagactcgttcgatattagtacagaaacatggaataaattattatccaattatt
atatgaagatgatagagtatgctaaactttatgtactaagtcctattctcgctgaggagttggataattttgagaggacgggagaattaactagta
ttgtacaagaagccattttatctctaaatttacgaattaagattttaaattttaaacataaagatgatgatacgtatatacacttttgtaaaatattattc
ggtgtctataacggaacaaacgctactatatattatcatagacctctaacgggatatatgaatatgatttcagatactatatttgttcctgtagataa
taactaaaaattttttatctagtataaaaaggcgcgccttatgtgtaatgtaatttgactcctttgagcactggctcagagtcgtcttcatcaaatttg
cagcaggatccacaagaacaacagcccttgagacaactacagcaactggtcatacagcaaagcataattgtcaccattactatggcaatca
agccagctatgaaacctagccaaatgtaccatggccatttgatatactgctcatactttccaagttcttggagatcgatgagagattcatttaaat
tcttggcaacctcattgaggcggtcaatttctttctgaatgtttacaactgaagcattaatgccagagatgtcacctaaatcaacatctggtgatgt
atgattcttgaaatatttatctaactcctccttgaatgagtctaattcaggttgcaaaggatcataaactgtgttgttgacaattcctattacaacatc
acagttaccagacacaaatgtgttgtctgtagtaatgatttgtggttcatagaaattcctttgtgttacaaaccagtgtgtgccatttgaaacaaag
acaccttcacgaggaaagtgtgctttaccatcatgacaaatggcaggagcagttgtgaagttcttctcttgtgcagggacataagtcacatgc
aagaagactacaccatgaggtgctgactgagggaaggacataagatgatagccctttccacagaaatcaactctcttagattgtccaagtac
acactctgacatcttagtagcagcaagattagcagaagctctgatttctgcagctctaattaattgttgagtcacatatgtctgcaaactttgaagt
ctgcctgtgatcaacctatcaatttgcacttcagcctcaactttgtcaagacgtgaaaggatatcatttaatacacttgaaattgcaccaaagttg

gagctaagttgtttaacaagcgtgtttaaagcttgtgcattctggttgaccacatcttgaagtttaccaagtgcacttgctgtggaagaaagtga
gtcttgaatcttgccaatagcactattaaattggttggcaatcaatttctggttctcatagagaacattctgtgtaactccaataccattaaacctat
aagccatttgcatagcaaatggtatttgtaatgcagcacctgcaccaaaggtccaaccagaagtgattgtacccgctaacagtgcagaagtgt
attgagcaatcatttcatctgtgagcaaaggtggcaatacagtaaggccgttaaacttctgtgcacaaatgaggtctctagcagcaatatcacc
aaggcaatcaccatattgtttgatgaagccagcatctgcaagtgtcactttgttgaatagtagatcttcaataaatgacctcttgcttggtttagat
ggatctggtaatatttgtgagaaattaaatccaccgaaatctttaattggtggtgtcttgtaaatttgtttgacttgtgcaaatacttcttgggtgttct
tgtcttgttcaacagctattccagttaaagcacggtttaattgtgtacagaaactgccatattgcaacaatagattgctgcattcagttgaatcacc
acaaatgtacattgtacaatctactgatgtcttggtcatagacactggtagaatctctgtggtaacactaatagtaaagtttgtgggtatggcaat
agagttattagagtaagcaactgaattctctgcaccaagtgacatagtgtaggcaatgatggattgactagctacactacgtgcccgccgagg
agaattagtctgagtctgataactagcgcatatacctgcaccaatgggtatgtcacactcatatgagttgttgacatgttcagctcctattaaaca
gcctgcacgtgtttgaaatacattagaacctgtagaataaacacgccaagtaggagtaagttgatctgcatgaatagcaacagggacttctgt
gcagttaacatcctgataaagaacagcaacctggttagaagtatttgttcctggtgttataacactgacaccaccaaatgaacatggtgtaatgt
caagaatctcaagtgtctgtggatcacggacagcatcagtagtgtcagcaatgtctctgccaaattgttggaaaggcagaaacttcttgttaga
ctcagtaagaacacctgtgcctgttaaaccattgaagttgaaattgacacatttgttcttaaccaaattagtagacttcttaggtccacaaacagtt
gctggtgcatgtagaagttcaaatgaaagtactactactctgtatggttggtaaccaacaccattagtgggttggaaaccatatgattgtaaag
gaaagtaacaattaaatccttcaacaccattacaaggtgtgctaccggcctgatagatttcagttgaaatatctctctcgaaaggtttgagattag
acttcctaaacaatctatacaggtaattataattaccaccaaccttagaatcaagattgttagaattccaagctataacgcagcctgtaaagtcat
ctggtaatttataattataatcagcaatctttccagtttgccctggagcgatttgtctgacttcatcacctctaattacaaatgaatctgcatagacat
tagtaaagcagagatcatttaatttagtaggagacactccataacacttaaatgtggagaatgatgcggaattatataggacagaataatcagc
aacacagttgctgattctcttcctgttccaagcataaacagatgcaaatctggtggcgttaaatacttcaccgaaagggcacaagtttgtaatatt
aggaaatctaacaatagattctgttggttggactctaaagttagaagtttgatagattcctttctctacagtgaaggatttcaacgtacactttgttt
ctgagagagggtcaagtgcacagtctacagcatctgtaatggttccattctcattatatttcaataggaaagtcctaggttgaagataacccaca
taataagctgcagcaccagctgtccaacctgaagaagaatcaccaggagtcaaataacttctatgtaaagcaagtaaagtttgaaacctagtg
atgttaatacctattggcaaatctaccaatggttctaaagccgagaaaccctgagggagatcacgcactaaattaataggcgtgtgcttagaat
atatcttgaaataaccatcaatattcttaaacacaaattccctaagattcttgaaattaccctgtttaccttcaaggtccataaggaaaggctgaga
gacatattcgaaagtgcaattattcgcactagaataaactctgaactcactttccatccaactcttgttgttcttgtggtaataaacacccaagaat
ggatcattacagaattgaaattcacagactttaataacaacattagtagcgttattaacaataagtagggactgggtcttcgaatctaaagtagta
ccaaatatccagcctcttattatgttagacttctcagtggaagcgaaataaacaccatcattaaatggtaggacagggttatcaaacctcttagt
accattggtcccagagacatgtatagcatggaaccaagtaacattggagaagaaaggtaagaacaagtcctgagttgaatgtaatactgag
gatctgaatactttgtcagggtaataaacaccacgtgtgaaagaattagtgtatgcaggtggtaattgagttctggttgtaagattaacacactg
actagagactagtggcaataagacaagaaagacaaacatggtggcggcgtttatcttatttatgattatttctcgctttcaatttaacacaaccct
caagaacctttgtatttatttcaatttttataaaaatcaaactctaatgaccacatctttttttagagatgaaaaattttccacatctccttttgtagaca
cgactaaacattttgcagaaaaaagtttattagtgtttagataatcgtatacttcatcagtgtagatagtaaatgtgaacagataaaaggtattctt
gctcaatagattggtaaattccatagaatatattaatcctttcttcttgagatcccacatcatttcaaccagagacgttttatccaatgatttacctcg
tactataccacatacaaaactagattttgcagtgacgtcgtatctggtattcctaccaaacaaaattttacttttagttcttttagaaaattctaaggt
agaatctctatttgccaatatgtcatctatggaattaccactagcaaaaaatgatagaaatatatattgatacatcgcagctggttttgatctactat
actttaaaaacgaatcagattccataattgcctgtatatcatcagctgaaaaactatgttttacacgtattccttcggcatttctttttaatgatatatct
tgtttagacaatgataaagttatcatgtccatgagagacgcgtctccgtatcgtataaatatttcattagatgttagacgcttcattaggggtatact
tctataaggtttcttaatcagtccatcattggttgcgtcaagaactactatcggatgttgttgggtatctctagtgttacacatggccttactaaagtt
tgggtaaataactatgatatctctattaattatagatgcatatatttcatttgtcaaggatattagtatcgacttgctatcgtcattaatacgtgtaatgt
aatcatataaatcatgcgatagccaaggaaaatttaaatagatgttcatcatataatcgtcgctataattcatattaatacgttgacattgactaattt
gtaatatagcctcgccacgaagaaagctctcgtattcagtttcatcgataaaggataccgttaaatataactggttgccgatagtctcatagtcta
ttaagtggtaagtttcgtacaaatacagaatccctaaaatattatctaatgttggattaatctttaccataactgtataaaatggagacggagtcat

aactattttaccgtttgtacttactggaatagacgaaggaataatctccggacatgctggtaaagacccaaatgtctgtttgaagaaatccaatg
ttccaggtcctaatctcttaacaaaaattacgatattcgatcccgatatcctttgcattctatttaccagcatatcacgaactatattaagattatctat
catgtctattctcccaccgttatataaatcgcctccgctaagaaacgttagtatatccatacaatggaatacttcatttctaaaatagtattcgttttc
taattctttaatgtgaaatcgtatactagaaagggaaaaattatctttgagttttccgttagaaaagaaccacgaaactaatgttctgattgcgtcc
gattccgttgctgaattaatggatttacaccaaaaactcatataacttctagatgtagaagcattcgctaaaaaattagtagaatcaaaggatata
agtagatgttccaacaagtgagcaattcccaagatttcatctatatcattctcgaatccgaaattagaaattcccaagtagatatccttttttcatcc
gatcgttgatgaaaatacgaactttattcggtaagacaatcatttactaaggagtaaaataggaagtaatgttcgtatgtcgttatcatcgtataaa
ttaaaggtgtgtttttttaccattaagtgacattataattttaccaatattggaattataatataggtgtatttgcgcactcgcgacggttgatgcatcg
gtaaatatagctgtatctaatgttctagtcggtatttcatcatttcgctgtctaataatagcgttttctctatctgtttccattacagctgcctgaagttt
attggtcggataatatgtaaaataataagaaatacatacgaataacaaaaataaaataagatataataaagatgccatttagagatctaattttgtt
taacttgtccaaattcctacttacagaagatgaggaatcgttggagatagtgtcttccttatgtagaggatttgaaatatcttatgatgacttgataa
cttactttccagataggaaataccataaatatatttctaaagtatttgaacatgtagatttatcggaggaattaagtatggaattccatgatacaact
ctgagagatttagtctatcttagattgtacaagtattccaagtgtatacggccgtgttataaattaggagataatctaaaaggcatagttgttataa
aggacaggaatatttatattagagaagcaaatgatgacttgatagaatatctcctcaaggaatacactcctcagatttatacatattctaatgagc
gcgtccccataactggttcaaaattaattctttgtggattttctcaagttacatttatggcgtatacaacgtcgcatataacaacaaataaaaaggt
agatgttctcgtttccaaaaaatgtatagatgaactagtcgatccaataaattatcaaatacttcaaaatttatttgataaaggaagcggaacaat
aaacaaaatactcaggaagatattttattcggtaaccggtggccaaactccataatttgctttttctatttcggattttagaatttccaaattcacca
gcgatttatcggttttggtgaaatccaaggatttattaatgtccacaaatgccatttgttttgtctgtggattgtatttgaaaatggaaacgatgtagt
tagatagatgcgctgcaaagtttcctattagggttccgcgctttacgtcacccagcatacttgaatcaccatcctttaaaaaaaatgataagatat
caacatggagtatatcatactcggattttaattcttctactgcatcactgacattttcacaaatactacaatacggtttaccgaaaataatcagtac
gttcttcatttatgggtatcaaaaacttaaaatcgttactgctggaaaataaatcactgacgatattagatgataatttatacaaagtatacaatgg
aatatttgtggatacaatgagtatttatatagccgtcgccaattgtgtcagaaacttagaagagttaactacggtattcataaaatacgtaaacgg
atgggtaaaaaagggagggcatgtaacccttttatcgatagaggaagtataaaaattaaacaagacgttagagacaagagacgtaaatatt
ctaaattaaccaaggacagaaaaatgctagaattagaaaagtgtacatccgaaatacaaaatgttaccggatttatggaagaagaaataaag
gcagaaatgcaattaaaaatcgataaactcacatttcaaatatatttatctgattctgataacataaaaatatcattgaatgagatactaacacattt
caacaataatgagaatgttacattattttattgtgatgaacgagacgcagaattcgttatgtgtctcgaggctaaaacacatttctctaccacagg
agaatggccgttgataataagtaccgatcaggatactatgctatttgcatctactgataatcatcctaagatgataaaaaacttaactcaactgttt
aaatttgttccctcggcagaggataactatttagcaaaattaacggcgttagtgaatggatgtgatttctttcctggactctatggggcatctataa
cacccaccaacttaaacaaaatacaattgtttagtgattttacaatcgataatatagtcactagtttggcaattaaaaattattatagaaagactaa
ctctaccgtagacgtgcgtaatattgttacgtttataaacgattacgctaatttagacgatgtctactcgtatgttcctccttgtcaatgcactgttca
agaatttatattttccgcattagatgaaaaatggaacaattttaaatcatcttatttagagaccgttccgttaccctgccaattaatgtatgcattaga
accacgcaaggagattgatgtttcagaagttaaaactttatcatcttatatagatttcgaaaatactaaatcagatatcgatgttataaaatctatat
cttcgatcttcggatattctaacgaaaactgtaacactatagtgttcggcatctataaggataatttactactgagtataaatagttcattttacttta
acgatagtctgttaataaccaatactaaaagtgataatataataaatataggttactagattaaaaatggtgttccaactcgtgtgctctacgtgc
ggcaaagatatttctcacgaacgatataaattgattatacgaaaaaaatcattaaaggatgtactcgtcagtgtaaagaacgaatgttgtaggtt
aaaattatctacacaaatagaacctcaacgtaacttaacagtgcaacctctattggatataaactaatatggatccggttaattttatcaagacat
atgcgcctagaggttctattatttttattaattataccatgtcattaacaagtcatttgaatccatcgatagaaaaacatgtgggtatttattatggtac
gttattatcggaacacttggtagttgaatctacctatagaaaaggagttcgaatagtcccattggatagttttttgaaggatatcttagtgcaaaa
gtatacatgttagagaatattcaagttatgaaaatagcagctgatacgtcattaactttattgggtattccgtatggatttggtcataatagaatgta
ttgttttaaattggtagctgaatgttataaaaatgccggtattgatacatcgtctaaacgaatattaggtaaagatatttttctgagccaaaacttca
cagatgataatagatggataaagatatatgattctaataatttaacattttggcaaattgattaccttaaagggtgagttaatatgcataactactcc
tccgttgtttttccctcgttctttttcttaacgttgtttgccatcactctcataatgtaaagatattctaaaatggtaaacttttgcatatcggacgcag
aaattggtataaatgttgtaattgtattatttcccgtcaatggactagtcacagctccatcagttttatatcctttagagtatttctcactcgtgtctaa

cattctagagcattccatgatctgtttatcgttgatattggccggaaagatagatttttttatttttattatattactattggcaattgtagatataacttct
ggtaaatatttttctacctttcaatctcttctattttcaagccggctatatattctgctatattgttgctagtatcaataccttttctggctaagaagtcat
atgtggtattcactatatcagttttaactggtagttccattagcctttccacttctgcagaataatcagaaattggttctttaccagaaaatccagcta
ctataataggctcaccgatgatcattggcaaaatcctatattgtaccagattaatgagagcatatttcatttccaataattctgctagttcttgagac
attgatttatttgatgaatctagttggttctctagatactctaccatttctgccgcatacaataacttgttagataaaatcagggttatcaaagtgttta
gcgtggctagaatagtgggcttgcatgtattaaagaatgcggtagtatgagtaaaccgttttaacgaattatatagtctccagaaatctgtggcg
ttacatacatgagccgaatgacatcgaagattgtccaatatttttaatagctgctctttgtccattatttctatatttgactcgcaacaattgtagata
ccattaatcactgattccttttttcgatgccggacaatagcacaattgtttagctttggactctatgtattcagaattaatagatatatctctcaataca
gattgcactatacattttgaaactatgtcaaaaattgtagaacgacgctgttctgcagccatttaactttaaataatttacaaaaatttaaaatgagc
atccgtataaaaatcgataaactgcgccaaattgtggcatatttttcagagttcagtgaagaagtatctataaatgtagactcgacggatgagtt
aatgtatatttttgccgccttgggcggatctgtaaacatttgggccattatacctctcagtgcatcagtgttctaccgcggagccgaaaacattgt
gtttaatcttcctgtgtccaaggtaaaatcgtgtttgtgtagttttcacaatgatgccatcatagatatagaacctgatctggaaaataatctagtaa
aactttctagttatcatgtagtaagtgtcgattgtaacaaggaactgatgcctattaggacagatactactatttgtctaagtatagatcaaaagaa
atcttacgtgtttaattttcacaagtatgaagaaaaatgttgtggtagaaccgtcattcatttagaatggttgttgggctttatcaagtgtattagtca
gcatcagcatttggctattatgtttaaagatgacaatattattatgaagactcctggtaatactgatgcgttttccagggaatattctatgactgaat
gttctcaagaactacaaaagttttctttcaaaatagctatctcgtctctcaacaaactacgaggattcaaaaagagagtcaatgtttttgaaacta
gaatcgtaatggataatgacgataacattctaggaatgttgttttcggatagagttcaatcctttaagatcaacatctttatgacgtttttagattaat
actttcaatgagataaatatgggtggcagagtaagtgttgagctccctaaacgggatccgcctccgggagtacccactgatgagatgttatta
aacgtggataaaatgcatgacgtgatagctcccgctaagcttttagaatatgtgcatataggaccactagcaaaagataaagaggataaagta
aagaaaagatatccagagtttagattagtcaacacaggacccggtggtctttcggcattgttaagacaatcgtataatggaaccgcacccaat
tgctgtcgcacttttaatcgtactcattattggaaaaaggatggaaagatatcagataagtatgaagagggtgcagtattagaatcgtgttggcc
agacgttcacgacactggaaaatgcgatgttgatttattcgactggtgtcaggggatacgttcgatagaaacatatgccatcagtggatcgg
ttcagcctttaataggagtgatagaactgtagagggtcaacaatcgttaataaatctgtataataagatgcaaacattatgtagtaaagatgcta
gtgtaccaatatgtgaatcatttttgcatcatttacgcgcacacaatacagaagatagcaaagagatgatcgattatattctaagacaacagtct
gcggactttaaacagaaatatatgagatgtagttatcccactagagataagttagaagagtcattaaaatatgcggaacctcgagaatgttgg
gatccagagtgttcgaatgccaatgttaatttcttactaacacgtaattataataatttaggactttgcaatattgtacgatgtaatactagcgtgaa
caacttacagatggataaaacttcctcattaagattgtcatgtggattaagcaatagtgatagattttctactgttcccgtcaatagagcaaaagt
agttcaacataatattaaacattcgttcgacctaaaattgcatttgatcagtttattatctctcttggtaatatggatactaattgtagctatttaaatgg
gtgccgcggcaagcatacagacgacggtgaatacactcagcgaacgtatctcgtctaaattagaacaagaagcgaacgctagtgctcaaa
caaaatgtgatatagaaatcggaaatttttatatccgacaaaaccatggatgtaacctcactgttaaaaatatgtgctctgcggacgcggatgct
cagttggatgctgtgttatcagccgctacagaaacatatagtggattaacaccggaacaaaaagcatacgtaccagctatgtttactgctgcgt
taaacattcagacgagtgtaaacactgttgttagagattttgaaaattatgtgaaacagacttgtaattctagcgcggtcgtcgataacaaattaa
agatacaaaacgtaatcatagatgaatgttacggagccccaggatctccaacaaatttggaatttattaatacaggatctagcaaaggaaattg
tgccattaaagcgttgatgcaattgacgactaaggccactactcaaatagcacctagacaagttgctggtacaggagttcagttttatatgattg
ttatcggtgttataatattggcagcgttgtttatgtactatgccaagcgtatgttgttcacatccaccaatgataaaatcaaacttattttagccaata
aggaaaacgtccattggactacttacatggacacattctttagaacttctccgatggttattgctaccacggatatgcaaaactgaaaatatattg
ataatattttaatagattaacatggaagttatcgctgatcgtctagacgatatagtgaaacaaaatatagcggatgaaaaatttgtagattttgttat
acacggtctagagcatcaatgtcctgctatacttcgaccattaattaggttgtttattgatatactattatttgttatagtaatttatatttttacggtac
gtctagtaagtagaaattatcaaatgttgttggcgttggtggcgctagtcatcacattaactatttttttattactttatactataatagtactagactga
cttctaacaaacatctcacctgccataaataaatgcttgatattaaagtcttctatttctaacactattccatctgtggaaaataatactctgacatta
tcgctaattgacacatcggtgagtgatatgcctataaagtaataatcttctttgggcacatataccagtgtaccaggttctaacaacctatttactg
gtgctcctgtagcatacttttctttaccttgagaatatccatcgtttgcttggtcaatagcgatatgtgatttttttatcaaccactcaaaaaagtaatt
ggagtgttcatatcctctacgggctattgtctcatggccgtgtatgaaatttaagtaacacgactgtggtagatttgttctatagagccggttgcc

gcaaatagatagaactaccaatatgtctgtacaaatgttaaacattaattgattaacagaaaaaacaatgttcgttctgggaatagaaaccagat
caaaacaaaattcgttagaatatatgccacgtttatacatggaatataaaataactacagtttgaaaaataacagtatcatttaaacatttaacttg
cggggttaatttcacaactttactgtttttaaactgttcaaaatatagcatcgatccatgagaaatacgtttagccgcctttaatagaggaaatccc
accgcctttctggatctcaccaacgacgatagttctgaccagcaacttatttcttcatcatccacctgttttaacatataataggcaggagataga
tatccgtcattgcaatattccttttcgtaggcacacaatctaatattgataaaatctccattctcttctctgcatttattatcttgtttcggtggctgatta
ggctgtagtcttggtttaggctttggtatatcgttgttgaatctattttggtcattaaatctttcatttcttcctggtatatttctatcacctcgtttggttg
gatttttgtctatattatcgtttgtaacatcggtacgggtattcatttatcacaaaaaaaaacttctctaaatgagtctactgctagaaaacctcatcga
agaagataccatatttttttgcaggaagtatatctgagtatgatgatttacaaatggttattgccggcgcaaaatccaaatttccaagatctatgctt
tctatttttaatatagtacctagaacgatgtcaaaatatgagttggagttgattcataacgagaatatcacaggggcaatgtttaccacaatgtata
atataagaaacaatttgggtctaggagatgataaactaactattgaagccattgaaaactatttcttggatcctaacaatgaggttatgcctcttat
cattaataatacggatatgactgccgtcattcctaaaaaaagtggtaggagaaagaataagaacatggttatttccgtcaaggatcatcacct
atcttgtgtattttcgaaactcgtaaaaagattaatatttataaagaaaatatggaatccgcgtcgactgagtatacacctatcggagacaacaa
ggctttgatatctaaatatgcgggaattaatgtcctgaatgtgtattctccttccacatccatgagattgaatgccatttacggattcaccaataaa
aataaactagagaaacttagtactaataaggaactagaatcgtatagttctagccctcttcaagaacccattaggttaaatgattttctgggacta
ttggaatgtgttaaaaagaatattcctctaacagatattccgacaaaggattgattactataaatggagaatgttcctaatgtatactttaatcctgt
gtttatagagcccacgtttaaacattctttattaagtgtttataaacacagattaatagttttatttgaagtattcattgtattcattctaatatatgtatttt
ttagatctgaattaaatatgttcttcatgcctaaacgaaaaatacccgatcctattgatagattacgacgtgctaatctagcgtgtgaagacgata
aattaatgatctatggattaccatggatgacaactcaaacatctgcgttatcaataaatagtaaaccgatagtgtataaagattgtgcaaagctttt
gcgatcaataaatggatcacaaccagtatctcttaacgatgttcttcgcagatgatgattcatttttaagtatttggctagtcaagatgatgaatct
tcattatctgatatattgcaaatcactcaatatctagactttctgttattattattgatccaatcaaaaaataaattagaagccgtgggtcattgttatg
aatctctttcagaggaatacagacaattgacaaaattcacagactttcaagattttaaaaaactgtttaacaaggtccctattgttacagatggaa
gggtcaaacttaataaaggatatttgttcgactttgtgattagtttgatgcgattcaaaaaagaatcctctctagctaccaccgcaatagatcctat
tagatacatagatcctcgtcgcgatatcgcattttctaacgtgatggatatattaaagtcgaataaagtgaacaataattaattctttattgtcatcat
gaacggcggacatattcagttgataatcggccccatgttttcaggtaaaagtacagaattaattagacgagttagacgttatcaaatagctcaat
ataaatgcgtgactataaaatattctaacgataatagatacggaacgggactatggacgcatgataagaataattttgaagcattggaagcaa
ctaaactatgtgatgtcttggaatcaattacagatttctccgtgataggtatcgatgaaggacagttctttccagacattgttgaattctgtgagcg
tatggcaaacgaaggaaaaatagttatagtagccgcactcgatgggacatttcaacgtaaaccgtttaataatattttgaatcttattccattatct
gaaatggtggtaaaactaactgctgtgtgtatgaaatgctttaaggaggcttccttttctaaacgattgggtgaggaaaccgagatagagataa
taggaggtaatgatatgtatcaatcggtgtgtagaaagtgttacgtcggctcataatattatatttttatctaaaaaactaaaaataaacattgatt
aaattttaatataatacttaaaaatggatgttgtgtcgttagataaaccgtttatgtattttgaggaaattgataatgagttagattacgaaccagaa
agtgcaaatgaggtcgcaaaaaaactgccgtatcaaggacagttaaaactattactaggagaattatttttttcttagtaagttacagcgacacg
gtatattagatggtgccaccgtagtgtatataggatctgctcccggtacacatatacgttatttgagagatcatttctataatttaggagtgatcat
caaatggatgctaattgacggccgccatcatgatcctattttaaatggattgcgtgatgtgactctagtgactcggttcgttgatgaggaatatct
acgatccatcaaaaaacaactgcatccttctaagattattttaatttctgatgtgagatccaaacgaggaggaaatgaacctagtacggcggat
ttactaagtaattacgctctacaaaatgtcatgattagtatttttaaaccccgtggcgtctagtcttaaatggagatgcccgtttccagatcaatgga
tcaaggacttttatatcccacacggtaataaaatgttacaaccttttgctccttcatattcagctgaaatgagattattaagtatttataccggtgag
aacatgagactgactcgagttaccaaatcagacgctgtaaattatgaaaaaaagatgtactaccttaataagatcgtccgtaacaaagtagttg
ttaactttgattatcctaatcaggaatatgactattttcacatgtactttatgctgaggaccgtgtactgcaataaaacatttcctactactaaagca
aaggtactatttctacaacaatctatatttcgtttcttaaatattccaacaacatcaactgaaaaagttagtcatgaaccaatacaacgtaaaatatc
tagcaaaaattctatgtctaaaaacagaaatagcaagagatccgtacgcagtaataaatagaaacgtactactgagatatactaccgatatag
agtataatgatttagttactttaataaccgttagacataaaattgattctatgaaaactgtgtttcaggtatttaacgaatcatccataaattatactcc
ggttgatgatgattatggagaaccaatcattataacatcgtatcttcaaaaaggtcataacaagtttcctgtaaattttctatacatagatgtggtaa
tatctgacttatttcctagctttgttagactagatactacagaaactaatatagttaatagtgtactacaaacaggcgatggtaaaaagactcttcg

tcttcccaaaatgttagagacggaaatagttgtcaagattctctaccgtcctaatataccattaaaaattgttagatttttccgcaataacatggtaa
ctggagtagagatagccgatagatctgttatttcagtcgctgattaatcaattagtagagatgagataagaacattataataatcaataatatattt
tatatcttatatcttgtttagaaaaatgctaatattaaaatagctaacgctagtaatccaatcggaagccatttgatatctataatagggtatctaattt
cctgattcagatagcggacagctatattctcggtagctactcgtttggaatcacaaacattatttacatctaatttactatctgtaatggaaacgttt
cccaatgaaatggtacaatccgatacattgcattttgttatatttttttttaaagaggctggtaacaacgcatcgcttcgtttacatggctcgtacca
acaataatagggtaatcttgtatctattcctatccgtactatgcttttatcaggataaatacatttacatcgtatatcgtctttgttagcatcacagaat
gcataaatttgttcgtccgtcatgataaaaatttaaagtgtaaatataactattattttatagttgtaataaaaagggaaatttgattgtatactttcgg
ttctttaaaagaaactgacttgataaaaatggctgtaatctctaaggttacgtatagtctatatgatcaaaaagagattaatgctacagatattatc
attagtcatgttaaaaatgacgacgatatcggtaccgttaaagatggtagactaggtgctatggatggggcattatgtaaaacttgtgggaaaa
cggaattggaatgtttcggtcactggggtaaagtaagtatttataaaactcatatagttaagcctgaatttatttcagaaattattcgtttactgaatt
atatatgtattcactgcggattattgcgttcacgagaaccgtattccgacgatattaacctaaaagagttatcgggacacgctcttaggagatta
aaggataaaatattatccaagaaaaagtcatgttggaacagtgaatgtatgcaaccgtatcaaaaaattacttttcaaagaaaaaggtttgtttc
gtcaacaagttggatgatattaacgttcctaattctctcatctatcaaaagttaatttctattcatgaaaagttttggccattattagaaattcatcaat
atccagctaacttattttatacagactactttcccatccctccgttgattattagaccggctattagtttttggatagatagtatacccaaagaaacc
aatgaattaacttacttattaggtatgatcgttaagaattgtaacttgaatgctgatgaacaggttatccagaaggcggtaatagaatacgatgat
attaaaattatttctaataacacttccagtatcaatttatcatatatcacatccggcaaaaataatatgattagaagttatatcgtcgcccggcgaaa
agatcagaccgctagatctgtaattggtcccagtacatctatcaccgttaatgaggtaggaatgcccgcatatattagaaatacacttacagaa
aagatatttgttaatgcctttacagtggataaagttaaacaactattagcgtcaaaccaagttaaatttactttaataaacgattaaaccaattaac
aagaatacgccaaggaaagtttatcaaaaataaaatacatttattgcctggtgattgggtagaagtagctgttcaagaatatacaagtattattttt
ggaagacagccgtctctacatagatacaacgtcatcgcttcatctatcagagctaccgaaggagatactatcaaaatatctcccggaattgtc
aactctcaaaatgctgatttcgacggagatgaagaatggatgatattggagcaaaatcctaaagccgtaattgaacaaagtattcttatgtatcc
gacgacgttactcaaacacgatattcatggagcccccgtttatggatctattcaagatgaaatcgtagcagcgtattcattgtttaggatacaag
atctttgtttagatgaagtattgaacatcttggggaaatatggaagagagttcgatcctaaaggtaaatgtaaattcagcggtaaagatatctata
cttacttgataggtgaaaagattaattatccgggtctcttaaaggatggtgaaattattgcaaacgacgtagatagtaattttgttgtggctatgag
gcatctgtcattggctggactcttatccgatcataagtcgaacgtggaaggtatcaactttattatcaagtcatcttatgtttttaagagatatctatc
tatttacggttttggggtgacattcaaagatctgagaccaaattcgacgttcactaataaattggaggccatcaacgtagaaaaaatagaacttа
tcaaagaagcatacgccaaatatctcaacgatgtaagagacgggaaaatagttccattatctaaagctttagaggcggactatgtggaatcca
tgttatccaacttgacaaatcttaatatccgagagatagaagaacatatgagacaaacgctgatagatgatccagataataacctcctgaaaat
ggccaaagcgggttataaagtaaatcccacagaactaatgtatattctaggtacttatggacaacagaggattgatggtgaaccagcagaga
ctcgagtattgggtagagtcttaccttactatcttccagactctaaggatccagaaggaagaggttacattcttaattctttaacaaaaggattaa
cgggttctcaatattacttttcgatgctggttgcaagatctcaatctactgatatcgtctgtgaaacatcacgtaccggaacactggctagaaaa
atcattaaaaagatggaggatatggtggtcgacggatacggacaagtagttataggtaatacgctcatcaagtacgccgccaattataccaa
aattctaggctcagtatgtaaacctgtagatcttatctatccagatgagtccatgacttggtatttggaaattagtgctctgtggaataaaataaaa
cagggattcgtttactctcagaaacagaaacttgcaaaaaagacattggcgccgtttaatttcctagtattcgtcaaacccaccactgaggata
atgctattaaggttaaggatctgtacgatatgattcataacgtcattgatgatgtgagagagaaatacttctttacggtatctaatatagattttatg
gagtatatattcttgacgcatcttaatccttctagaattagaattacaaaagaaacggctatcactatctttgaaaagttctatgaaaaactcaatta
tactctaggtggtggaactcctattggaattatttctgcacaggtattgtctgagaagtttacacaacaagccctgtccagttttcacactactgaa
aaaagtggtgccgtcaaacaaaaacttggtttcaacgagtttaataacttgactaatttgagtaagaataagaccgaaattatcactctggtatc
cgatgatatctctaaacttcaatctgttaagattaatttcgaatttgtatgtttgggagaattaaatccaaacatcactcttcgaaaagaaacagata
ggtatgtagtagatataatagtcaatagattatacatcaagagagcagaaattaccgaattagtcgtcgaatatatgattgaacgattcatctcct
ttagcgtcattgtaaaggaatggggtatggaaacattcattgaggatgaggataatattagatttactgtctacctaaatttcgttgaaccggaag
aattgaatcttagtaagtttatgatggttcttccgggtgccgccaacaagggcaagattagtaaattcaagattcctatctctgattatacgggat
atgacgacttcaatcaaacaaaaaagctcaataagatgactgtagaactcatgaatctaaaagaattgggttctttcgatttggaaaacgtcaa

cgtgtatcctggagtatggaatacatacgatatcttcggtatcgaggccgctcgtgaatacttgtgcgaagccatgttaaacacctatggagaa
gggttcgattatctgtatcagccttgtgatcttctcgctagtttactatgtgctagttacgaaccagaatcagtgaataaattcaagttcggcgcag
ctagtactcttaagagagctacgttcggagacaataaagcattgttaaacgcggctcttcataaaaagtcagaacctattaacgataatagtag
ctgccacttttttagcaaggtccctaatataggaactggatattacaaatactttatcgacttgggtcttctcatgagaatggaaaggaaactatct
gataagatatcttctcaaaagatcaaggaaatggaagaaacagaagacttttaattcttatcaataacatatttttctatgatctgtcttttaaacga
tggattttccacaaatgcgcctctcaagtccctcatagaatgatacacgtataaaaaatatagcataggcaatgactccttatttttagacattag
atatgccaaaatcatagccccgcttctatttactcccgcagcacaatgaaccaacacgggctcgtttcgttgatcacatttagataaaaaggcg
gttacgtcgtcaaaatatttactaatatcggtagttgtatcatctaccaacggtatatgaataatattaatattagagttaggtaatgtatatttatcca
tcgtcaaatttaaaacatatttgaacttaacttcagatgatggtgcatccatagcatttttataatttcccaaatacacattattggttactcttgtcatt
atagtgggagatttggctttgtgcatatctccagttgaacgtagtagtaagtatttatacaaacttttcttatccatttataacgtacaaatggataaa
actactttatcggtaaacgcgtgtaatttagaatacgttagagaaaaggctatagtaggcgtacaagcagccaaaacatcaacacttatattctt
tgttattatattggcaattagtgcgctattactctggtttcagacgtctgataatccagtctttaatgaattaacgagatatatgcgaattaaaaatac
ggttaacgattggaaatcattaacggatagcaaaacaaaattagaaagtgatagaggtagacttctagccgctggtaaggatgatatattcga
attcaaatgtgtggatttcggcgcctattttatagctatgcgattggataagaaaacatatctgccgcaagctattaggcgaggtactggagac
gcgtggatggttaaaaaggcggcaaaggtcgatccatctgctcaacaattttgtcagtatttgataaaacacaagtctaataatgttattacttgt
ggtaatgagatgttaaatgaattaggttatagcggttattttatgtcaccgcattggtgttccgattttagtaatatggaatagtgttagataaatgc
ggtaacgaatgttcctgtaaggaaccataacagcttagatttaacgttaaagatgagcataaacataataaacaaaattacaatcaaacctata
acattaatatcaaacaatccaaaaaatgaaatcagtggagtagtaaacgcgtacataactcctggataacgtttagcagctgccgttcctattct
agaccaaaaattcggtttcatgttttcgaaacggtattctgcaacaagtcgaggatcgtgttctacatatttggcggcgttatccagtatctgcct
attgatcttcatttcgttttcgattctggctatttcaaaataaaatcccgatgatagacctccagactttataatttcatctacgatgttcagcgccgt
agtaactctaatatataggctgataagctaacatcataccctcctgtatatgtgaatatggcatgatttttgtccattacaagctcggttttaacttt
attgcctgtaataatttctctcatctgtaggatatctatttttttgtcatgcattgccttcaagacgggacgaagaaacgtaatatcctcaataacgtt
atcgttttctacaataactacatattctacctttttatttttctaactcggtaaaaaaattagaatcccatagggctaaatgtctagcgatatttcttttcg
tttcctctgtacacatagtgttacaaaaccctgaaaagaagtgagtatacttgtcatcatttctaatgtttcctccagtccactgtataaacgcataa
tccttgtaatgatctggatcatccttgactaccacaacatttctttttctggcataacttcattgtcctttacatcatcgaacttctgatcattaatatg
ctcatgaacattaggaaatgtttctgatggaggtctatcaataactggcacaacaataacaggagttttcaccgccgccatttagttattgaaatt
aatcatatacaactctttaatacgagttatattttcgtctatccattgtttcacatttacatatttcgacaaaaagatataaaatgcgtattccaatgctt
ctctgtttaatgaattactaaaatatacaaacacgtcactgtctggcaataaatgatatcttagaatattgtaacaatttattttgtattgcacatgttc
gtgatctatgagttcttcttcgaatggcataggatctccgaatctgaaaacgtataaataggagttagaataataatatttgagagtattggtaata
tataaactctttagcggtataattagttttttctctcgatttctatttttagatgtgatggaaaaatgactaattttgtagcattagtatcatgaactcta
atcgagatcttaatatcttcgtcacacgttagttctttgaagtttttaagagatgcatcagttggttcgaccgatggagtaggtgcaacaatttttg
ttcgatgtatgtatgtactggagccattgtcttaactataatggtgcttgtatcgaaaaactttaatgcagataatggaagctcttcgccgcgactt
tctacatcgtaattgggttctaacgccgatctctgaatggatactagttttctaagttctaatgtgattctctgaaaatgtaaatccaattcctccgg
cattatagatgtgtatacatcggtaaataaaactatagtatccaacgatcccttctcgcaaattctagtcttaaccaaaaaatcgtatataaccac
ggagatggcgtatttaagagtggattcttctaccgttttgttcttggatttcatataagaaactataaagtccgcactactgttaagaatgattacta
acgcaactatatagtttaaattaagcatcttggaaacataaaataactctgtagacgatacttgactttcgaataagtttgcagacaaacgaaga
aagaacagacctctcttaatttcagaagaaaacttttttttcgtattcctgacgtctagagtttatatcaataagaaagttaagaattagtcggttaat
gttgtatttcattacccaagtttgagatttcataatattatcaaaagacatgataatattaaagataaagcgctgactatgaacgaaatagctatat
ggttcgctcaagaatatagtcttgttaaacgtggaaacgataactgtatttttaatcacgtcagcggcatctaaattaaatataggtatatttattcc
acacactctacaatatgccacaccatcttcataataaataaattcgttagcaaaattattaattttagtgaaatagttagcgtcaactttcatagcttc
cttcaatctaatttgatgctcacacggtgcgaattccactctaacatccctttccatgcctcaggttcatcgatctctataatatctagttttttgcgt
ttcacaaacacaggctcgtctctcgcgatgagatctgtatagtaactatgtaaatgataactagatagaaagatgtagctatatagatgacgatc
ctttaagagaggtatgatgactttaccccaatcagatagactgttgttatggtcttcggaaaaagaatttttataaatttttccagtattttccaaatat

acgtacttaacatctaaaaaatccttaatgataataggaatggataatccgtctattttataaagaaatacatatcgcacattatacttttttttggaa
atgggaataccgatgtgtctacataaatatgcaaagtctaaatatttttttagagaatcttagttggtccaaattcttttccaagtacggtaatagattt
ttcatattgaacggtatcttcttaatctctggttctagttccgcattaaatgatgaaactaagtcactatttttataactaacgattacatcacctctaa
catcatcatttaccagaatactgatcttcttttgtcgtaaatacatgtctaatgtgttaaaaaaaagatcatacaagttatacgtcatttcatctgtggt
attcttgtcattgaaggataaactcgtactaatctcttctttaacagcctgttcaaatttatatcctatatacgaaaaaatagcaaccagtgtttgatc
atccgcgtcaatattctgttctatcgtagtgtataacaatcgtatatcttcttctgtgatagtcgatacgttataaaggttgataacgaaaatatttttta
tttcgtgagataaagtcatcgtaggattttggacttatattcgcgtctagtagatatgcttttatttttggaatgatctcaattagaatagtctctttaga
gtccatttaaagttacaaacaactaggaaattggtttatgatgtataatttttttagtttttatagattctttattctatacttaaaaaatgaaaataaata
caaaggttcttgagggttgtgttaaattgaaagcgagaaataatcataaattatttcattatcgcgatatccgttaagtttgtatcgtaatggcgtg
gtcaattacaaataaagcggatactagtagcttcacaaagatggctgaaatcagagctcatctaaaaaatagcgctgaaaataaagataaaa
acgaggatattttcccggaagatgtaataattccatctactaagcccaaaaccaaacgagccactactcctcgtaaaccagcggctactaaaa
gatcaaccaaaaaggaggaagtggaagaagaagtagttatagaggaatatcatcaaacaactgaaaaaaattctccatctcctggagtcag
cgacattgtagaaagcgtggctgctgtagagctcgatgatagcgacggggatgatgaacctatggtacaagttgaagctggtaaagtaaatc
atagtgctagaagcgatctttctgacctaaaggtggctaccgacaatatcgttaaagatcttaagaaaattattactagaatctctgcagtatcga
cggttctagaggatgttcaagcagctggtatctctagacaatttacttctatgactaaagctattacaacactatctgatctagtcaccgaggga
aaatctaaagttgttcgtaaaaaagttaaaacttgtaagaagtaaatgcgtgcacttttttataaagatggtaaactctttaccgataataatttttta
aatcctgtatcagacgataatccagcgtatgaggttttgcaacatgttaaaattcctactcatttaacagatgtagtagtatatgaacaaacgtgg
gaggaggcgttaactagattaatttttgtgggaagtgattcaaaaggacgtagacaatacttttacggaaaaatgcatgtacagaatcgcaac
gctaaaagagatcgtatttttgttagagtatataacgttatgaaacgaattaattgttttataaacaaaaatataaagaaatcgtccacagattcca
attatcagttggcggttttttatgttaatggaaactatgttttttattagatttggtaaaatgaaatatcttaaggagaatgaaacagtagggttattaa
cactaaaaaataaacacatagaaataagtcccgatgaaatagttatcaagtttgtaggaaaggacaaagtttcacatgaatttgttgttcataag
tctaatagactatataaaccgctattgaaactgacggatgattctagtcccgaagaatttctgttcaacaaactaagtgaacgaaaggtatacga
atgtatcaaacagtttggtattagaatcaaggatctccgaacgtatggagtcaattatacgtttttatataatttttggacaaatgtaaagtccatat
ctcctcttccgtcaccaaaaaagttaatagcgttaactatcaaacaaactgctgaagtggtaggtcatactccatcaatttcaaaaagagcttat
atggcaacgactattttagaaatggtaaaggataaaaatttttttagatgtagtatctaaaactacgttcgatgaattcctatctatagtcgtagatca
cgttaaatcatctacggatggatgatatagatctttacacaaataattacaagaccgataaatggaaatggataagcgtatgaaatctctcgcaa
tgacagctttcttcggagagctaaacacattagatattatggcattgataatgtctatatttaaacgccatccaaacaataccatttttttcagtggat
aaggatggtcagtttatgattgatttcgaatacgataattataaggcttctcaatatttggatctgaccctcactccgatatctggagatgaatgca
agactcacgcatcgagtatagccgaacaattggcgtgtgtggatattattaaagaggatattagcgaatatatcaaaactactccccgtcttaa
acgatttataaaaaaataccgcaatagatcagatactcgtatcagtcgagatacagaaaagcttaaaatagctctagctaaaggcatagattac
gaatatataaaagacgcttgttaataagtaaatgaaaaaaaactagtcgtttataataaaacacaatatggatgccaacatagtatcatcttctac
tattgcaacgtatatagacgctttagcgaagaatgcttcagaattagaacagaggtctaccgcatacgaaataaataatgaattggaactagta
tttattaagccgccattaattactttgacaaatgtagtgaatatctctacgattcaggaatcgtttattcgatttaccgttactaataaggaaggtgtt
aaaattagaactaagattccattatctaaggtacatggtctagatgtaaaaaatgtacagttagtagatgctatagataacatagtttgggaaaa
gaaatcattagtgacggaaaatcgtcttcacaaagaatgcttgttgagactatcgacagaggaacgtcatatatttttggattacaagaaatatg
gatcctctatccgactagaattagtcaatcttattcaagcaaaaacaaaaaactttacgatagactttaagctaaaatattttctaggatccggtgc
ccagtctaaaagttctttattacacgctattaatcatccaaagtcaaggcctaatacatctctggaaatagaattcacacctagagacaatgaaa
aagttccatatgatgaactaataaaggaattgacgactctatcacgtcatatatttatggcttctccagagaatgtaattctttctccgcctattaac
gcgcctataaaaaccttttatgttgcctaaacaagatatagtaggtttggatctggaaaatctatatgccgtaactaagactgacggaattcctata
actatcagagttacatcaaaagggttgtattgttatttttacacatcttggttatattattagatatcctgttaagagaataatagattccgaagtagta
gtctttggtgaggcagttaaggataagaactggaccgtatatctcattaagctaatagagcctgtgaatgcaatcaatgatagactagaagaa
agtaagtatgttgaatctaaactagtggatatttgtgatcggatagtattcaagtcaaagaaatacgaaggtccgtttactacaactagtgaagtc
gtcgatatgttatctacatatttaccaaagcaaccagaaggtgttattctgttctattcaaagggacctaaatctaacattgattttaaaattaaaaa

ggaaaatactatagaccaaactgcaaatgtagtatttaggtacatgtccagtgaaccaattatctttggagaatcgtctatctttgtagagtataa
gaaatttagcaacgataaaggctttcctaaagaatatggttctggtaagattgtgttatataacggcgttaattatctaaataatatctattgtttgg
aatatattaatacacataatgaagtgggtattaagtccgtggttgtacctattaagtttatagcagaattcttagttaatggagaaatacttaaacct
agaattgataaaaccatgaaatatattaactcagaagattattatggaaatcaacataatatcatagtcgaacatttaagagatcaaagcatcaa
aataggagatatctttaacgaggataaactatcggatgtgggacatcaatacgccaataatgataaatttagattaaatccagaagttagttattt
tacgaataaacgaactagaggaccgttgggaattttatcaaactacgtcaagactcttcttatttctatgtattgttccaaaacatttttagacgatt
ccaacaaacgaaaggtattggcgattgattttggaaacggtgcggacctggaaaaatacttttatggagagattgcgttattggtagcgacgg
atccggatgctgatgctatagctagaggaaatgaaagatacaacaaattaaactctggaattaaaaccaagtactacaaatttgactacattca
ggaaactattcgatccgatacatttgtctctagtgtcagagaagtattctattttggaaagtttaatatcatcgactggcagtttgctatccattattc
ttttcatccgagacattatgctaccgtcatgaataacttatccgaactaactgcttctggaggcaaggtattaatcactaccatggacggagaca
aattatcaaaattaacagataaaaagacttttataattcataagaatttacctagtagcgaaaactatatgtctgtagaaaaaatagctgatgatag
aatagtggtatataatccatcaacaatgtctactccaatgactgaatacattatcaaaaagaacgatatagtcagagtgtttaacgaatacggatt
tgttcttgtagataacgttgatttcgctacaattatagaacgaagtaaaaagtttattaatggcgcatctacaatggaagatagaccgtctacaaa
aaacttttcgaactaaatagaggagccattaaatgtgaaggtttagatgtcgaagacttacttagttactatgttgtttatgtcttttctaagcggta
aataataatatggtatgggttctgatatccccgttctaaatgcattaaataattccaatagagcgatttttgttcctataggaccttccaactgtgga
tactctgtattgttaatagatatattaatacttttgtcgggtaacagaggttctacgtcttctaaaaataaaagtttgataacatctggcctgttcataa
ataaaaacttggcgattctatatatactcttattatcaaatctagccattgtcttatagatgtgagctactgtaggtgtaccatttgattttctttctaat
actatatatttctctcgaagaagttcttgcacatcatctgggaataaaatactactgttgagtaaatcagttatttttttttatatcgatattgatggaca
tttttatagttaaggataataagtatcccaaagtcgataacgacgataacgaagtatttatacttttaggaaatcacaatgactttatcagatcaaa
attaacaaaattaaaggagcatgtatttttttctgaatatattgtgactccagatacatatggatctttatgcgtcgaattaaatgggtctagttttca
gcacggtggtagatatatagaggtggaggaatttatagatgctggaagacaagttagatggtgttctacatccaatcatatatctgaagatatg
cacactgataaatttgtcatttatgatatttatacgtttgattcgttcaagaataaacgattggtatttgtacaggtgcctccatcattaggagatgat
agctatttgactaatccgttattgtctccgtattatcgtaattcagtagccagacaaatggtcaatgatatgatttttaatcaagattcatttttaaaat
atttattagaacatctgattagaagccactatagagtttctaaacatataacaatagttagatacaaggataccgaagaattaaatctaacgaga
atatgttataatagagataagtttaaggcgtttgtattcgcttggtttaacggcgtttcggaaaatgaaaaggtactagatacgtataaaaaggta
tctaatttgatataatgaattcagtgactgtatcacacgcgccatatactattacttatcacgatgattgggaaccagtaatgagtcaattggtaga
gttttataacgaagtagccagttggctgctacgagacgagacgtcgcctattcctgataagttctttatacagttgaaacaaccgcttagaaata
aacgagtatgtgtgtggtatagatccgtatccgaaagatggaactggtgtaccgttcgaatcaccaaatttttacaaaaaaatcaattaagga
gatagcttcatctatatctagattaaccggagtaattgattataaaggttataaccttaatataatagacggggttataccctggaattattacttaa
gttgtaaattaggagaaacaaaaagtcacgcgatctactgggataagatttccaagttactgctgcagcatataactaaacacgttagtgttctt
tattgtttgggtaaaacagatttctcgaatatacgggcaaagttagaatccccggtaactaccatagtcggatatcatccagcggctagagacc
gccaattcgagaaagatagatcatttgaaattatcaacgttttactggaattagacaacaaggcacctataaattgggctcaagggtttatttatt
aatgctttagtgaaattttaacttgtgttctaaatggatgcaactattagaggtaatgatgttatctttgttcttaagactataggtgtcccgtcagcg
tgcagacaaaatgaagatccaagatttgtagaagcatttaaatgcgacgagttagaaagatatattgagaataatccagaatgtacactattcg
aaagtcttagggatgaggaagcatactctatagtcagaattttcatggatgtagatttagacgcgtgtctagacgaaatagattatttaacggct
attcaagattttattatcgaggtgtcaaactgtgtagctagattcgcgtttacagaatgcggtgccattcatgaaaatgtaataaaatccatgaga
tctaatttttcattgactaagtctacaaatagagataaaacaagttttcatattatctttttagacacgtataccactatggatacattgatagctatga
aacgaacactattagaattaagtagatcatctgaaaatccactaaccagatcgatagacactgccgtatataggagaaaaacaactcttcggg
ttgtaggtactaggaaaaatccaaattgcgacactattcatgtaatgcaaccaccgcatgataatatagaagattacctattcacttacgtggat
atgaacaacaatagttattacttttctctacaacgacgattggaggatttagttcctgataagttatgggaaccagggtttatttcattcgaagacg
ctataaaaagagtttcaaaaatattcattaattctataataaactttaatgatctcgatgaaaataattttacaacggtaccactggtcatagattac
gtaacaccttgtgcattatgtaaaaaacgatcgcataaacatccgcatcaactatcgttggaaaatggtgctattagaatttacaaaactggtaa
tccacatagttgtaaagttaaaattgttccgttggatggtaataaactgtttaatattgcacaaagaattttagacactaactctgttttattaaccga

acgaggagaccatatagtttggattaataattcatggaaatttaacagcgaagaacccttgataacaaaactaattctgtcaataagacatcaa
ctacctaaggaatattcaagcgaattactctgtccgaggaaacgaaagactgtagaagctaacatacgagacatgttaatagattcagtggag
accgatacctatccggataaacttccgtttaaaaatggtgtattggacctggtagacggaatgttttactctggagatgatgctaaaaaatatac
gtgtactgtatcaaccggatttaaatttgacgatacaaagttcgtcgaagacagtccagaaatggaagagttaatgaatatcattaacgatatcc
aaccattaacggatgaaaataagaaaaatagagagttgtacgaaaaaactttatctagttgtttatgcggtgctaccaaaggatgtttaacattct
ttttggagaaactgcaactggaaagtcgacaaccaaacgtttgttaaagtctgctatcggtgacctgtttgttgagacgggtcaaacaatttta
acagatgtattggataaaggacctaatccatttatcgctaacatgcatttgaaaagatctgtattctgtagcgaactacctgattttgcctgtagtg
gatcaaagaaaattagatctgacaatattaaaaagttgacagaaccttgtgtcattggaagaccgtgtttctccaataaaattaataatagaaac
catgcgacaatcattatcgatactaattacaaacctgtctttgataggatagataacgcattaatgagaagaattgccgtcgtgcgattcagaac
acacttttctcaaccttctggtagaggaggctgctgaaaataatgacgcgtacgataaagtcaaactattagacgaggggttagatggtaaaata
caaaataatagatatagattcgcatttctatacttgttggtgaaatggtacaaaaaatatcatgttcctattatgaaactatatcctacaccggaag
agattccggactttgcattctatctcaaaataggtactctgttagtatctagctctgtaaagcatattccattaatgacggacctctccaaaaagg
gatatatattgtacgataatgtggttactcttccgttgactactttccaacagaaaatatccaagtattttaattctagactatttggacacgatatag
agagcttcatcaatagacataagaaatttgccaatgttagtgatgaatatctgcaatatatattcatagaggatatttcatctccgtaaatatatgct
catatatttatagaagatatcacatatctaaatgaataccggaatcatagatttatttgataatcatgttgatagtataccaactatattacctcatca
gttagctactctagattatctagttagaactatcatagatgagaacagaagcgtgttattgttccatattatgggatcaggtaaaacaataatcgct
ttgttgttcgccttggtagcttccagatttaaaaaggtttacattctagtgcctaatattaacattttgaaaatttttaattataatatgggtgtagctat
gaacttgtttaatgacgaattcatagctgagaatatctttattcattccacaacaagtttttattctcttaattataacgataacgtcattaattataacg
gattatctcgctacaataactctatttttatcgttgatgaggcacataatatctttgggaataatactggagaacttatgaccgtgataaaaaataa
aaacaagattccttttttactattgtctggatctcccattactaacacacctaatactctgggtcatattatagatttaatgtccgaagagacgatag
attttggtgaaattattagtcgtggtaagaaagtaattcagacacttcttaacgaacgaggtgtgaatgtacttaaggatttgcttaaaggaagaa
tatcatattacgaaatgcctgataaagatctaccaacgataagatatcacggacgtaagtttctagatactagagtagtatattgtcacatgtcta
aacttcaagagagagattatatgattactagacgacagctatgttatcatgaaatgtttgataaaaatatgtataacgtgtcaatggcagtattgg
gacaacttaatctgatgaataatttagatactttatttcaggaacaggataaggaattgtacccaaatctgaaaataaataatggcgtgttatacg
gagaagaattggtaacgttaaacattagttccaaatttaaatactttattaatcggatacagacactcaacggaaaacatttttatatacttttctaatt
ctacatatggcggattggtaattaaatatatcatgctcagtaatggatattctgaatataatggttctcagggaactaatccacatatgataaacg
gcaaaccaaaaacatttgctatcgttactagtaaaatgaaatcgtctttagaggatctattagatgtgtataattctcctgaaaacgatgatggca
gtcaattgatgtttttgttttcgtcaaacattatgtccgaatcctatactctgaaagaggtaaggcatatttggtttatgactatcccagatacttttct
caatacaaccaaattcttggacgatctattagaaaattctcttacgccgatatttctgaaccagttaatgtatatcttttagccgccgtatattccga
tttcaatgacgaagtgacgtcattaaacgattacacacaggatgaattaattaatgttttaccatttgacatcaaaaagctgttgtatctaaaattta
agactaaagaaacgaatagaatatactctattcttcaagagatgtctgaaacgtattctcttccaccacatccatcaattgtaaaagttttattggg
agaattggtcagacaatttttttataataattctcgtattaagtataacgataccaagttacttaaaatggttacatcagttataaaaaataaagaag
acgctaggaattacatagatgatattgtaaacggtcacttctttgtatcgaataaagtatttgataaatctcttttatacaaatacgaaaacgatatt
attacagtaccgtttagactttcctacgaaccatttgtttggggagttaactttcgtaaagaatataacgtggtatcttctccataaaactgatgag
atatataaagaaataaatgtcgagctttgttaccaatggataccttccagttacattggagccacacgagctgacgttagacataaaaactaata
ttaggaatgccgtatataagacgtatctccatagagaaattagtggtaaaatggccaagaaaatagaaattcgtgaagacgtggaattacctct
cggcgaaatagttaataattctgtagttataaacgttccgtgtgtaataacctacgcgtattatcacgttggggatatagtcagaggaacattaaa
catcgaagatgaatcaaatgtaactattcaatgtggagatttaatctgtaaactaagtagagattcgggtactgtatcatttagcgattcaaagta
ctgctttttttcgaaatggtaatgcgtatgacaatggcagcgaagtcactgccgttctaatggaggctcaacaaggtatcgaatctagttttgttttt
ctcgcgaatatcgttgactcataaaaaagagaatagcggtaagtataaacacgaatactatggcaataattgcgaatgttttattcccttcgatat
atttttgataatatgaaaaacatgtctctctcaaatcggacaaccatctcataaaatagttctcgcgcgctggagaggtagttgctgctcgtataa
tctccccagaataatatacttgcgtgtcgtcgttcaatttatacggatttctatagttctctgttatataatgcggttttccatcatgattagacgacg
acaatagtgttctaaatttagatagttgatcagaatgaatgtttattggcgttggaaaaattatccatacagcgtctgcagagtggttgatagttgtt

cctagatatgtaaaataatccaacttactaggcagcaaattgtctagataaaatactgaatcaaacggtgcagacgtattggtggatctaatgg
aatccaattgattaactatcttttgaaaatatacatttttatgatccgatacttgtaagaatatagaaataatgataagtccatcatcgtgtttttttgcc
tcttcataagaactatatttttttcttattccaatgaacaagattaatctctccagagtatttgtacacatctatcaagtgattggatccataatcgtcttc
ctttccccaatatatacgtagtgatgataacacatattcattggggagaaaccctccacttatatatcctcctttaaaattaatccttactagttttcc
agtgttctggatagtggttggtttcgactcattataatgtatgtctaacggcttcaatcgcgcgttagaaattgctttttttagtttctatattaatagga
gatagttgttgcggcatagtaaaaatgaaatgataactgtttaaaaatagctcttagtatgggaattacaatggatgaggaagtgatatttgaaa
ctcctagagaattaatatctattaaacgaataaaagatattccaagatcaaaagacacgcatgtgtttgctgcgtgtataacaagtgacggatat
ccgttaataggagctagaagaacttcattcgcattccaagcgatattatctcaacaaaattcagattctatctttagagtatccactaaactattac
ggtttatgtactacaatgaactaagagaaatctttagacggttgagaaaaggttctatcaacgatatcgatcctcactttgaagagttaatattatt
gggtggtaaactagataaaaaggaatctattaaagattgtttaagaagagaattaaaagaggaaagtgatgaacgtataacagtaaaagaatt
tggaaatgtaattctaaaacttacaacacgggataaattatttaataaagtatatataagttattgcatggcgtgttttattaatcaatcgttggagg
atttatcgcatactagtatttacaatgtagaaattagaaagattaaatcattaaatgattgtattaacgacgataaatacgaatatctgtcttatattta
taatatgctagttaatagtaaatgaacttttacagatctagtataattagtcagattattaagtataatagacgactagctaagtctattatttgcgag
gatgactctcaaattattacactcacggcattcgttaaccaatgcctatggtgtcataaacgagtatccgtgtccgctattttattaactactgata
acaaaatattagtatgtaacagacgagatagttttctctattctgaaataattagaactagaaacatgtctagaaagaaacgattatttctgaattat
tccaattatttgtccaaacaggaaagaagtatactatcgtcatttttttctctagatccagctactactgataatgatagaatagatgctatttatccg
ggtggcatacccaaaaggggtgagaatgttccagagtgtttatccagggaaattaaagaagaagttaatatagacaattcttttgtattcataga
cactcggtttttattcatggcatcatagaagataccattattaataaatttttgaggtaatcttctttgtcggaagaatatctttaacgagtgatcaa
atcattgatacatttaaaagtaatcatgaaatcaaggatctaatatttttagatccgaattcaggtaatggactccaatacgaaattgcaaaatatg
ctctagatactgcaaaactcaaatgttatggccatagaggatgttattacgaatcattaaaaaaattaactgaggatgattgattagaaaatataa
attaatttaccatcgtgtatttttataacgggattgtccggcatatcatgtagatagttaccgtctacatcgtatactcgaccatctacgcctttaaat
cctctatttattgacattaatctattagaattggaataccaaatattagtaccctcaattagtttattggtaatatttttttttagacgatagatcgatggc
tcttgaaaccaaggttttccaaccggactcattgtcgatcggtgagaagtctttttcattagcatgaatccattctaatgatgtatgtttaaacactc
taaacaattggacaaattcttttgatttgctttgaatgatttcaaataggtcttcgtctacagtaggcataccattagataatctagccattataaagt
gcacgtttacatatctacgttctggaggagtaagaacgtgactattgagacgaatggctcttcctactatctgacgaagagacgcctcgttcca
tgtcatatctaaaatgaagatatcattaattgagaaaaaactaataccctcgcctccactagaagagaatacgcatgttttaatgcattctccgtta
gtgtttgattcttggttaaactcagccaccgccttgattctagtatcttttgttctagatgagaactctatattagagataccaaagactttgaaatat
agtaataagatttctattcctgactgattaacaaatggttcaaagactagacatttaccatgggatgctaatattcccaaacatacatctataaattt
gacgcttttctcttttaattcagtaaatagagagatatcagccgcactagcatccccttttcaatagttctccctttttaaaggtatctaatgcggattt
agaaaactctctatctcttaatgaatttttaaaatcattatatagtgttgctatctcttgcgcgtattcgcccggatcacgattttgtctttcaggaaag
ctatcgaacgtaaacgtagtagccatacgtctcagaattctaaatgatgatatacctgttttttatttcagcgagtttagccttttgataaatttcttctt
gctttttcgacatattaacgtatcgcattaatactgttttcttagcgaatgatgcagacccttctacgtcatcaaaaatagaaaactcgttattaact
atgtacgaacataggcctcctagtttggagactaattctttctcatcaactagacgtttattctcaaatagcgattggtgttgtaaggatcctggtc
gtagtaagttaaccaacatggtgaattcttgcacactattaacgataggtgtagccgataaacaaatcatcttatggtttttttaatgcgatggtctt
agataaaaaattatatactgaacgagtaggacggatcttaccatcttctttgattaatgatttagaaatgaagttatgacattcatcaataatgacg
catattctactcttggaattaatagttttgatattagtaaaaaatttatttctaaaattttgatcatcgtaattaataaaaatacaatccttcgttatctctg
gagcgtatctgagtatagtgttcatccaaggatcttctatcaaagccttttcaccaataagataatagcccaattcgtataaatatccttaagatg
tttgagaatatatacagtagtcattgttttaccaacacccgtttcatggaacaataaaagagaatgcatactgtctaatcctaagaaaactcttgct
acaaaatgttgataatccttgaggcgtactacgtctgttcccatcatttcaacaggcatattagtagttctgcgcaatgcataatcgatataggcc
gcgtgtgatttactcatttatgagtgataagtaataactatgttttaaaaatcacagcagtagtttaactagtcttctctgatgtttgttttcgatacttt
tgaatcagaagtcatactagaataaagcaacgagtgaacgtaatagagagcttcgtatactctattcgaaaactctaagaacttattaatgaatt
ccgtatccactggattgtttaaaatactaaattgaacactgttcacatccttccaagaagaagacttagtgacggacttaacatgagacataaat
aaatccaaatttttttttacaaacatcactagccaccataatggcgctatctttcaaccagctatcgcttacgcattttagcagtctaacatttttaaa

gagactacaatatattctcatagtatcgattacacctctaccgaataaagttggaagtttaataatacaatatttttcgtttacaaaatcaaataatg
gtcgaaacacgtcgaaggttaacatcttataatcgctaatgtatagattgttttcagtgagatgattattagatttaatagcatctcgttcacgtttg
aacagtttattgtgtgcgctgaggtcggcaactacggcgtccgctttagtactcctcccataatactttacgctattaatctttaaaatttcatagac
tttatctagatcgctttctggtaacatgatatcatgtgtaaaaagttttaacatgtcggtcggcattctatttagatcattaactctagaaatctgaag
aaagtaattagctccgtattccagactaggtaatgggcttttacctaaagacaagttaagttctggcaatgtttcataaaatggaagaaggacat
gcgttccctcccggatatttttttacaatttcatccatttacaactctatagtttgttttcattattattagttattatctcccataatcttggtaatacttacc
ccttgatcgtaagataccttatacaggtcattacatacaactaccaattgtttttgtacataatagattggatggttgacatccatggtggaataaa
ctactcgaacagatagtttatctttccccctagatacattggccgtaatagttgtcggcctaaagaatatctttggtgtaaagttaaaagttagggt
tcttgttccattattgctttttgtcagtagttcattataaattctcgagatgggtccgttctctgaatatagaacatcatttccaaatctaacttctagtct
agaaataatatcggtcttattcttaaaatctattccccttgatgaagggatcgttaatgaacaaatccttggcctttgattcggctgatctattatctcc
gttatagacgttacgttgactagtccaaagacttacaggaatagatgtatcgatgatgttgatactatgtgatatgtgagcaaagattgttctctta
gtggcatcactatatgttccagtaatggcggaaaacttttagaaatgttatatataaaagaatttttcgtgttccaaacattagcagattagtatg
aagataaacactcatattatcaggaacattatcaatttttacatacacatcagcatcttgaatagaaacgataccatcttctggaacctcaacaat
ctcggcagactccggataaccagtcggtgggccatcactaacaataactagatcatccaacaatctactcacatatgcatctatataatctttttt
catcttgtgagtaccctggatacgaaataaatttattatccgtatttccataataaggtttagtataaacagagagcgatgttgccgcatgaacttc
agttacagtcgccgttggttggtttatttgacctattactctcctaggtttctctataaacgatggtttaatttgtacattcttaaccatatatccaataa
agctcaattcaggaacataaacaaattctttgttgaacgtttcaaagtcgaacgaagagtcacgaataacgatatcggatactggattgaaggt
taccgttacggtaatttttgaatcggatagtttaagactgctgaatgtatcttccacatcaaacggagttttaatataaacgtatactgtagatggtt
ctttaatagtgtcattaggagttaggccaatagaaatatcattaagttcactagaatatccagagtgtttcaaagcaattgtattattgatacaatta
ttatataattcttcgccctcaatttcccaaataacaccgttacacgaagagatagatacgtgattaatacatttatatccaacatatggtacgtaac
cgaatcttcccataccttaacttctggaagttccaaactcagaaccaaatgattaagcgcagtaatatactgatccctaatttcgaagctagcg
atagcctgattgtctggaccatcgtttgtcataactccggatagagaaatatattgcggcatatacaaagttggaatttgactatcgactgcgaa
gacattagaccgtttaatagagtcatccccaccgatcaaagaattaatgatagtattattcattttctatttaaaatggaaaaagcttacaataaac
tccgtagagaaatatctataatttgtgagttttccttaaagtaacagcttccgtaaacgccgtctttatctcttagtaggtttattgtatttatgaccttt
tccttatcttcatagaatactaaaggcaacaaagaaatttttggttcttctctaagagctacgtgagacttaaccatagaagccaacgaatcccta
catattttagaacagaaatacccaacttcaccacccttgaatgtctcaatactaataggtctaaaaaccaaatcttgattacaaaaccaacactta
tcaattacactatttgtcttaatagacacatctgccatagatttataatactttggtagtatacaagcgagtgcttcttctttagcgggcttaaagact
gctttaggtgctgaaataaccacatctggaaggcttactcgcttagccatttaattacggaactatttttttatacttctaatgagcaagtagaaaa
cctctcatctacaaaaacatactcgtgtccataatcctctaccatagttacacgttttttagatctcatatgtgctaaaaagttttcccatactaattg
gttactattatttttcgtataatttttaacagtttgaggttttagattttttagttacagaagtgatatcgaatattttatccaaaaagaatgaataattaatt
gtcttagaaggagtgttttcttggcaaaagaataccaagtgcttaaatatttctactacttcattaatctttttctgtactcagattcagtttctcatctttt
acttgattgattatttcaaagactaacttataatccttttttatttattctctcgttagccttaagaaaactagatacaaaatttgcatctacatcatccgt
ggatatttgatttttttccatgatatccaagagttccgagataatttctccagaacattgatgagacaataatctccgcaatacatttctcaaatgaa
taagtttattagacacatggaagtttgacttttttttgtaccttttgtacatttttgaaatacagactcgcaaaaaaatacaatattcatatccttgttcagat
actataccgttgtgtctacaaccgctacataatcgtagattcatgttaacactctacgtatctcgtcgtccaatattttatataaaaacattttatttct
agacgttgccagaaaatcctgtaatatttttagttttttgggctgtgaataaagtatcgccctaatatggttaccgtcctccgccaatatagtagtta
aattatccgcacatgcagaagaacaccgcttaggcggattcagtacaatgttatatttttcgtaccaactcatttaaatatcataatctaaaatagt
tctgtaatatgtctagcgctaatatattgatcataatcctgtgcataaattaagatacaacaatgtctcgaaatcatcgacatggcttcttccatagt
tagaagatcgtcgtcaaagttagcaacgtgattcatcaacatttgctgttttgaggcagcaaatactgaaccgtcgccattcaaccattcataaa
aaccatcgtctgaatccattgataatttcttgtactggtttttgagagctcgcatcaatctagcatttctagctcccggattgaaaacagaaagag
gatcgtacatccagggtccattttctgtaaatagaatcgtataatgtcccttcaagaagatatcagacgatccacaatcaaagaattggtctccg
agtttgtaacaaactgcggacttttaacctatacatgataccgtttagcatgatttctggtgatacgtcaatcggagtatcatctattagagatctaa
agccggtgtaacattctccaccaaacatattcttattctgacgtcgttctacataaaacatcattgctccattaacgataacaggggaatgaaca

gcactacccatcacattagttcccaatggatcaatgtgtgtaactccagaacatcttccatatcctatgttaggaggagcgaacaccactcttcc
actattgccatcgaatgccatagaataaatatccttggaattgatagaaatcggactgtcggatgttgtgatcatcttcataggattaacaactat
gtatggtgccgcctgaagtttcatatcgtaactgatgccgtttataggtctagccacagaaaccaacgtaggtctaaatccaactatagacaaa
atagaagccaatatctgttcttcatctgtcataacttgagagcatccagtatgaataatcttcattagatggggatctaccgcatcatcatcgttac
aataaaaaattcccattctaatgttcataattgcttttctaatcatggtatgcatgtttgctctctgaatctctgtggaaattagatctgatacacctgt
aatcactatcggattatcctccgtaagacgattaaccaacaacatataattataagactttacttttctaaattcataaagttgctggattaggctat
aggtgtctccatgtacatacgcgttctcgagcgcaggaagtttaataccgaatagtgccatcagaataggatgaatatagtaattagtttctggt
tttctataaataaaagacaaatcttgtgaactagacatatcggtaaaatgcatggattggaatcgtgtagtcgacagaagaatatgatgattaga
tggagagtatattttatctaactctttgagttggtcaccgattctaggactagctcgagaatgaataagtactaaaggatgagtacatttcacaga
aacactagcattgttcaatgtgctctttacatgggtaaggagttgaaatagctcgtttctatttgttctgacaatatttagtttattcataatgttaagc
atatcctgaatagtaaagttagatgtgtcatacttgttagtagttagatatttagcaattgcattcccatcatttctcaatctcgtactccaatcatgc
gtggatgctacttcgtcgatggaaaccatacaatccttttgataggctgttgagattgattatttcctgcacgtttaggtttggtacgttgatttcta
gcccctgcggatataaagtcatcgtctacaattttggataatgaattgcatacactacaagacaaagatttatcagaagtgtgaatatgatcttca
tctaccaaagaaagagtttgattagtataactagattttagtcctgcgttagatgttaaaaaaacatcgctattgaccacggcttccattatttatatt
cgtagtttttactcgaaagcgtgattttaatattcaatcttattacttttggaatcgttcaaaacctttgactaattgtagaatttgatctattgccctac
gcgtatactcccttgcatcatatacgttcgtcaccagatcgtttgtttcggcctgaagttggtgcatatctctttcaacattcgacatgagatcctta
agggccatatcgtctagattttgttgagatgctgctcctggatttggattttgttgtgctgttgtacatactgtaccaccagtaggtgtaggagtac
atacagtggccacaataggaggttgaggaggtgtaaccgttggagtagtacaagaaatacttccatccgattgttgtgtacatgtagttgttgg
taacgtctgagaaggttgggtagatggcggcgtcgtcgtctttgatctttattaaatttagagataatatcctgaacagcattgctcggcgtcaa
cgctggaaggagtgaactcgccggcgcatcagtatctgcagacagccaatcaaaaagattagacatatcagatgatgtattagtttgttgtcg
tggttttggtgtaggagccggtgtagctgttggaaccggctgtggagttatatgaatagttggttgtagcggttggataggctgtctgctggcg
gccatcatattatctctagctagttgttctcgcaactgtctttgataatacgactcttgagactttagtcctatttcaatcgcttcatccttttcgtatc
cggatccttttcttcagaataatagattgacgactttggtgtagaggattctgccagcccctgtgagaacttgttaaagaagtccatttaaggcttt
aaaattgaattgcgattataagattaaatggcagacacagacgatattatcgactatgaatccgatgatctcaccgaatacgaggatgatgaa
gaagaggaagaagatggagagtcactagaaactagtgatatagatcccaaatcttcttataagattgtagaatcagcatccactcatatagaa
gatgcgcattccaatcttaaacatatagggaatcatatatctgctcttaaacgacgctatactagacgtataagtctatttgaaatagcgggtata
atagcagaaagctataacttgcttcaacgaggaagattacctctagtttcagaattttctgacgaaacgatgaagcaaaatatgctacatgtaat
tatacaagagatagaggagggttcttgtcctatagtcatcgaaaagaacggagaattgttgtcggtaaacgattttgacaaagatggtctaaaa
ttccatctagactatattatcaaaatttggaaacttcaaaaacgatattagaatttatacgaatatcgttctctaaatgtcacaatcaagtctcgcat
gttcagcaatttattgtcgtactttatatcgtgttcattaacgatatcttgcaaaatagtaatgattctatcttccttcgatagatattcttcagagattat
tgtcttatattctttcttgttatcagatatgaatttgataagactttgaacattattgatacccgtctgtttaatttttctacagatattttagttttggcag
attctatcgtatctgtcaatagacatccaacatcgacattcgacgtcaattgtctataaatcaacgtataaattttagaaataacattagcgaattgt
tgtgcattgatgtcgttattctgaaacagtatgattttaggtagcattttcttaacaaagagaacgtatttattgttactcagttgaacagatgatatat
ccagattactaacgcatctgattccatataccaaacttttcagaagaaatggtgtacaattgtttgtattcattcaatgtctctttttcagaaattagttt
agagtcgaatactgcaataattttcaagagatagttttcatcagataagattttatttagtgtagatatgataaaactattgttttgttggagaacttg
atacgccgcgttctctgtagtcgacgctctcaaatgggaaacaatctccattatttttttggaatcggatacaatatcttcggtatcttgacgcaat
ctagtatacatagagttaagagaaattagagtttgtacattaagcaacatgtctctaaatgtggctgcaaacttttccttttccacatcatctagttta
ttatataccgatttcacaacggcaccagatttaaggaaccagaatgaaaaactctgataactacaatatttcatcatagttacgattttatcatcttc
tatagttggtgtaatagcgcatacctttttctccaagactggaaccaacgtcataaaaatgtttaaatcaaaatccatatcaacatctgatgcgct
aagaccagtctcgcgttcaagattatctttactaatggtgacgaactcatcgtatagaactctaagtttgtccattatttatttacagatttagttgttt
aatttatttgtgctcttccagagttgggatagtatttttctaacgtcggtattatattattaggatctacgttcatatgtatcataatattaatcatccac
gttttgataaatctatctttagcttctgaaataacgtatttaaacaaaggagaaaaatatttagctacggcatcagacgcaataacatttttttgtaaa
tgtaacgtatttagacgacagatcttcgttaaaaagttttccatctatgtagaatccatcggttgttaacaccattcccgcgtcagattgaatagga

gtttgaatagtttgttttggaaatagatccttcaataacttatagttgggtgggaaaaaatcgattttatcactagactctttctttttactatcattac
ctcatgaactatttcttgaatgagtatatgtattttctttcctatatcggacgcgttcattggaaaatataccatgtcgttaactataagaatatttttat
cctcgtttacaaactgaataatatcagatgtagttcgtaaacgaactatatcatcaccagcacaacatctaactatatgatatccactagtttccttt
agtcgtttattatcttgttccatattagcagtcattccatcatttaagaaggcgtcaaagataatagggagaaatgacattttggattctgttacaac
tttaccaaaattaaggatatacggacttactatctttttctcaacgtcgatttgatgaacacacgatgaaaatgtacttcgatgagattgatcatgta
gaaaacaacaagggatacaatatttccacatatcatgaaatatattaagaaatcccaccttattatatttccccaaaggatccatgcatgtaaac
attatgccgttatcattaataaagacttctttctcatcggatctgtaaaagttgttactgatttttttcattccaggatctagataattaataatgatggg
ttttctattcttattctttgtattttggcatatcctagaccagtaaacagtttccactttggtaaaatcagcagacttttgaacgctattaaacatggcat
taatggcaataactaaaaatgtaaaatatttttctatgttaggaatatggtttttcactttaatagatatatggtttttggccaaaatgatagatatttttt
tatccgaggatagtaaaatattattagtcgccgtctctataaaaatgaagctagtctcgatatccaattttattctagaattgataggagtcgccaa
atgtaccttatacgttatatctcccttgatgcgttccatttgtgtatctatatcggacacaagatctgtaaatagttttacgttattaatcatcacggta
tcgccgtcgctagataacgctaatgtaccatccaagtcccaaatggagagatttaactgttcatcgtttagaataaaatgattaccggtcatatta
ataaagtgttcatcgtatctagataacaacgacttataattaatgtccaagtcttgaactcgctgaatgatctttttaacccagttagttttagattg
gtacgaaatatattgttaaactttgattctacagtaatgtccaaatctagttgtggaaatacttccatcaacattgtttcaaacttgataatattattat
ctacatcttcatacgatccaaattccggaatagatgtatcgcacgctctggccacccagataaccaaaaagtcacacgctccaggatatacat
tgtataaaaagctatcgtttttagtagtgtttttttctgagtatatacgaagggattaaaaatagtattatcaacgtaactatattccaaattattcttat
gagaatagataataatatcgtccttaatatctaacaaatttcctaaatatccctttaattgagtcattcgaagcgtcaatagaatatgtctcttaacta
tttccggctgttgtatatttaaatgacttcgtaaaaaataatatatgggcgacttctcatctatgtaatcatatggagtgagatatagggctcgttct
acctcctgccccttacccacctgtaataccaattgcggacttactatatatcgcatatttatatcgtggggtaaagtgaaaatctactaccgatga
tgtaagtcttacaatgttcgaaccagtaccagatcttaatttggaggcctccgtagaactaggggaggtaaatatagatcaaacaacacctatg
ataaaggaaaatagcggttttatatcccgtagtagacgtctattcgcccatagatctaaggatgatgagagaaaactagcactacgattcttttt
acaaagactttatttttagatcatagagagattcattatttgttcagatgcgttgacgctgtaaaagacgtcactattaccaaaaaaaataacatta
tcgtggcgccttatatagcacttttaactatcgcatcaaaaggatgcaaacttacagaaacaatgattgaagcattctttccagaactatataatg
aacatagtaagaaatttaaattcaactctcaagtatccatcatccaagaaaaactcggataccagtttggaaactatcacgtttatgattttgaac
cgtattactctacagtagctctggctattcgagatgaacattcatctggcatttttaatatccgtcaagagagttatctggtaagttcattatctgaa
ataacatatagattttatctaattaatctaaaatctgatcttgttcaatggagtgctagtacgggcgctgtaattaatcaaatggtaaatactgtattg
attacagtgtatgaaaagttacaactggtcatagaaaatgattcacaatttacatgttcattggctgtggaatcaaaacttccaataaaattactta
aagatagaaatgaattatttacaaaattcatcaacgagttaaaaaagaccagttcattcaagataagcaaacgcgataaggatacgctactaa
aatattttacttaggactggagttagaatttatagacgactcatttcgtttatcattattagtattcttcttgttatcttgttcagaaatatacagcaatgc
tatgcctaatactaaatacattatcatgcttgcaatggctctaacaacgacgaaccaaaatgaatttggtcgtagcttttgttcacaaaaatacata
aagaaatgtctacataaatctatggcgccattggctacttgaaatagcgccagtcctcctacagattttaatatagctgtataacatgacatttatt
catcatcaaaagagacagagtcaccatctgtcatatttagatttttttcatgtgttcaaagtatcctctactcatttcattataatagtttatcatactt
agaattttaggacggatcaatgagtaagacttgactagatcgtcagtagtaatttgtgcatcgtctattctgcatccgcttcgtcgaataatgtata
gcatcgctttgagattctccatagctatcaagtctttatacaatgacatggaaatatctgtgaatactttatacttctccaacatcgatgccttaaca
tcatcgcctactttagcattgaaaatacgttctattgtgtagatggatgtagcaagatttttaaacaacaatgccattttacacgatgattgcctcaa
gtctccaatcgtttgtttagaacgattagctacagagtccaatgcttggctgactagcatattattatctttagaaattgtattcttcaatgaggcgtt
tatcatatctgtgatttcgttagtcatattacagtctgactgggttgtaatgttatccaacatatcacctatggatacggtacacgtaccagcatttgt
aataatcctatctaagatgttgtatggcattgcgcagaaaatatcttctcctgtaatatttccactctcgataaatctactcagattattcttaaatgc
cttattctctggagaaaagatatcagtgtccatcatttcattaatagtatacgcagaaaagataccacgagtatcaattctatccaagatacttatc
ggttccgagtcacagataatggtttcctctccttcgggagatcctgcatagaaatatctaggacaatagtttctatactgtctgtaactctgataat
ctctaaagtcactaactgataccatgaaattgagaagatcaaacgctgaagtaattaatttttctgcctcgtttttactacaactagttttcatcaat
gtagtgacgatgtattgtttagttactcttggtctaatactgatgatagagatattattacttcccataatggatcttctagtagtcaccttaaagccc
attgatgcaaatagcagatagataaagtcttggtatgactcctttctaatatagtacggactacctttgtcacccaactttatacccacataagcc

ataacaacctctttaatagccgtttcatgaggtttatcagccatgagcctgagtagttggaagaatctcatgaatcctgtctcagaaagtcctata
tgcatgatagatttatctttcctgggaaactctcgtatagtcatagatgaaatactcttcaaagtttctgaaataagattagtaacagtcttacctcc
gactactctaggtaacaaacaaactctaataggtgttttctctgcggagataatatcagaaaggatagagcaataagtagtattattgtgattata
aagaccgaatacataacaggtagaatttataaacatcatgtcctgaaggtttttagacttgtattcctcgtaatccataccgtcccaaaacatgga
tttggtaactttgatagccgtagatctttgttccttcgccaacaggttaaagaaattaataaagaatttgtggtttctacctatgtctacaaattgcac
gtttggaagcgccacggttacattcactgcagcattttgaggatcgcgagtatgaagtacgatgttattgtttactggtatatctggaaagaattc
taccagtctaggaataagagattgatatcgcatagaaatacaaaagttcataatctcatcatctaagagcattttgttaccattgtaataaatatcc
actctgtcatatgtataaatgaagtactgttcaaacatgatgagatgtttatatgttggcatagtagtgagatctacgtttggtaatggcaatgtatt
aagattaactccataatgtctagcagcatctgcgatgttataagcgttgtcaaagcggggtcgatcttgtgctgttatatattgtctaacacctata
agattatcaaaatcttgtctgcttaatacaccgttaacaatttttgccttgaattcttttattggtgcattaataacatccttatagaggatgttaaaca
aataagtgttatcaaagttaagatctggatatttcttttctgctagaacatccattgagtcggagccatctggtttaatataaccaccgataaatcta
gctctgtattctgtatccgtcaatctaatattaagaaggtgttgagtgaaaggtggaagatcgtaaaagctgtgagtattaatgataggattagttt
ccgaactaatgttaattggggtattaataatatctatatttccagcgttaagtgtaacattaaacagttttaattcacgtgacgtggtatcaattaaat
aattaatgcccaatttggatatagcagcctgaagctcatcttgtttagttacggatcctaatgagttattaagcaatatatcgaacggatgaacga
aggttgttttaagttggtcacatactttgtaatctagacatagatgcggaagaacggtagaaactatacgaaataaatattcagagtcctctaatt
gatcaagagtaactattgacttaataggcatcatttatttagtattaaatgacgaccgtaccagtgacggatatacaaaacgatttaattacagag
ttttcagaagataattatccatctaacaaaaattatgaaataactcttcgtcaaatgtctattctaactcacgttaacaacgtggtagatagagaac
ataatgccgccgtagtgtcatctccagaggaaatatcctcacaacttaatgaagatctatttccagatgatgattctccggccactattatcgaa
cgagtacaacctcatactactattattgacgatactccacctcctacgtttcgtagagagttattgatatcggaacaacgtcaacaacgagaaa
aaagatttaatattacagtatcgaaaaatgctgaagcaataatggaatctagatctatgatatcttctatgccaacacaaacaccatccttgggga
gtagtttatgataaagataaaagaattcagatgttggaggatgaagtggttaatcttagaaatcaacgatctaatacaaaatcatctgataattta
gataattttaccagaatactatttggtaagactccgtataaatcaacagaagttaataagcgtatagccatcgttaattatgcaaatttgaacggg
tctcccttatcagtcgaggacttggatgtttgttcagaggatgaaatagatagaatctataaaacgattaaacaatatcacgaaagtagaaaac
gaaaaattatcgtcactaacgtgattattattgtcataaatattatcgagcaagcattgctaaaactcggatttgaagaaatcaaaggactgagta
ccgatatcacttcagaaattatcgatgtggagatcggagatgactgcgatgctgtagcatcaaaactaggaatcggtaacagtccggttctta
atattgtattgtttatactcaagatattcgttaaacgaattaaaattatttaatttaatacattcccatatccagacaacaatcgtctggattaatctgtt
cctgtcgtctcataccggacgacatattaatctttttattagtaggcatctttttagatggtttctttttcccagcattaactgagtcgatacctagaa
gatcgtgattgatctctccgaccattccacgaacttctaattggccgtctctgacggtaccataaactattttaccagcattagtaacagcttgga
caatctgaccatccatcgcattgtacgatgtagtagtaactgttgttctacgtctaggagcaccagaagtatttttggagcccttggatgttgatg
tagaagaagacgaggattttgattttggtttacatgtaatacattttgtatcacatgcgccggcagtcacatctgtttgagaattaagattattgttg
cctcctttgacggctgcatctccaccgatttgcgctagtagatttttaagctgtggtgtaatcttattaactgtttcgatataatcatcgtaactgctt
ctaacggctaaatttttttttatccgccatttagaagctaaaaatatttttatttatgcagaagatttaactagattatacaatgaactaatatgatccttt
tccagattatttacaaacttggtatttttggttctggaggaggcgaatttaaattcggacttggatttggattttgtgggttcttgatcttattataca
gcgcatataggatggcgacggtaactgctacgcaaataccgatcaacaaaagaataccaatcatttattgacaataacttcactattgatcaag
tatgcaatatatcatcttttcactaaataagtagtaataatgattcaacaatgtcgagatatatggacgataataatttagttcatggaaatatcgct
atgattggtatgaatgactccgctaactctgtggggcgcgcagtgctttccccacatagaataaattagcattccgactgtgataataataccaa
gtataaacgccataatactcaatactttccatgtacgagtgggactggtagacttactaaagtcaataaaggcgaagatacacgaaagaatca
aaagaatgattccagcgattagcacgccggaaaaataatttccaatcataagcatcatatccatttaactaataaaaattttaaatcgccgaatg
aacaaagtggaatataaaccatataaaaacaatagtttgtactgcaaaaataatatctatttttgttttcgaagatatggtaaaattaaatagtagta
cacagcatgttataactaacagcagcaacggctcgtaattacttatcatttactagacgaaaaggtggtgggatattttcttgctcaaataatacg
aatatatcacccatccattttatgcgatgtttatatactctaatctttaatagatctatagacgacgggtttaccaacaatatagattttatcgattcat
ctaatttaaaccctccttaaacgtgaatgatctattatctggcataacgatgactctacccgatgaatcggacaatgtactgggccatgtagaat
aaattatcaacgaattatcgtctacgaacatttatatcatttgttttaattttagtacgcgaataaatagatataaaatagaaaataacagatattaca

accaatgttatggccgcgcccaaccaggtaggcagttttatttttatcttttactacaggttctcctggatgtacgtcaccaacggcggacgtagt
tctagtacaattagacgtaagttccgcttgggaatttttttaacgctaaagagttaacgttaatcgtgcacccaacgtatttacatctagttctttgaa
catcttgattataatataaccattttctatctctagattcgtcggtgcactcatgtaaccaacataccctaggtcctaaatatttatctccggaattag
attttggataattcgcgcaccaacaatttctatttccttttatgatcgttacaaaagacgtataatgccgtatccccaaaagtaaaataatcaggac
gaataattctaataaactcagaacaatatctcgcatccatatgtttggagcaaatatcggaataagtagacatagccggtttccgttttgcacgta
accattctaaacaattggggtttccaggatcgtttctacaaaatccagtcatgaaatcatcacaatgttctgtcttgtaattattattaaatatttttgg
acagtgtttggtatttgtcttagaacaacattttgccacgctatcactatcgcccaggagataatccttttttataaaatgacatcgttgcccggat
gctatataatcagtagcgtgttttaaatccttaatatattcaggagttacctcgttctgataatagattaatgatccaggacgaaatttgaaagaact
acatggttctccatgaattaatacatattgtttagcaaattcaggaactataaaactactacaatgatctatcgacataccatctatcaaacaaaac
ttgggtttaatttctcccggagatgtttcataatagtacgtataactttcttctgcaaacttaacagctctattatattcaggataattaaaacctaatt
ccatatatttgtctcgtatatctgctattcctggtgctattttgattctattaagagtaacggctgccccattttttaataatcgtcagtatttaaactgtt
aaatgttggtatatcaacatttaccttatttcccgcagtataaggtttgttgcaggtatactgttcaggaatggttacatttatacttttctatagtcct
gtctttcgatgttcatcacatatgcaaagaacagaataaacaaaataatgtaagaaataatattaaatatctgtgaattcgtaaatacattgattgc
cataataattacagcagctacaatacatacaatagacattcccacagtgttgccattacctccacgatacatttgagttactaagcaataggtaat
aactaagctagtaagaggcaatagaaaagatgagataaatatcatcaatatagagattagaggagggctatatagagccaagacgaacaaa
atcaaaccgagtaacgttctaacatcattatttttgaagattcccaaataatcattcattcctccataatcgttttgcatcatacctccatctttaggc
ataaacgattgctgctgttcctctgtaaataaatctttatcaagcactccagcacccgcagagaagtcgtcaagcatattgtaatatcttaaataa
ctcatttatatattaaaaaatgtcactattaaagatggagtataatctttatgccgaactaaaaaaaatgacttgtggtcaacccctaagtctttttaa
cgaagacggggatttcgtagaagttgaaccgggatcatcctttaagtttctgatacctaagggattttacgcctctccttccgtaaagacgagtc
tagtatttgaaacattaacaacgaccgataataaaattactagtatcaatccaacaaatgcgccaaagttatatcctcttcaacgcaaagtcgtat
ctgaagtagtttctaatatgaggaaaatgatcgaatcaaaacgtcctctatacatcactcttcacttggcgtgtggatttggtaagactattacca
cgtgttatcttatggctacacacggtagaaaaaccgtcatttgcgtacccaataaaatgttaatacatcaatggaagacacaggtagaggcag
tcggattggaacataagatatccatagatggagtaagtagtctattaaaggaactaaagactcaaagtccggatgtattaatagtagtcagtag
acatctgacaaacgatgccttttgtaaatatatcaataagcattatgatttgttcatcttggatgaatcacatacgtataatctgatgaacaatacag
cagttacaagatttttagcgtattatcctccgatgatgtgttatttttttaactgctacacctagaccatctaacagaatttattgtaacagtattattaat
attgccaagttatccgatctaaaaaaaactatctatgcagtagatagttttttgagccatattccacagataatattagacatatgataaaacgatt
agatggaccatctaataaatatcatatatataccgagaagttattatctgtagacgagcctagaaatcaacttattcttaataccctggtagaaga
attcaagtcaggaactattaatcgcattttagttattactaaactacgtgaacatatggtattcttctacaaacgattattagatttttcggatcaga
ggttgtatttataggagacgcccaaaatagacgtactccagatatggtcaaatcaatcaaggaactaaatagatttatattcgtatccaccttattt
tattccggtactggtttagatattcctagtttggattctttgttcatttgctcggcagtaatcaacaatatgcaaatagagcaattactagggagggt
atgtcgagaaacagaactattagataggacggtatatgtatttcctagcacatccatcaaagaaataaagtacatgataggaaatttcgttcaac
gaattattagtctgtctgtagataaactaggatttaaacaaaaaagttatcggaaacatcaagaatccgatcccacttctgtatgtacaacatcct
ccagagaagaacgtgtattaaatagaatatttaactcgcaaaatcgttaagaagtttaagcgacgatccgcatgctgcgcaggccagtgtatt
acccctcatagtattaatataatccaatgatacttttgtgatgtcggaaatcttaaccaatttagactgacaggcagaacacgtcatgcaatcatc
atcgtcatcgataactgtagtcttgggcttctttttgcggctcttcattccggaacgcacattggtgctatccatttaggtagtaaaaaataagtca
gaatatgccctatagcacgatcgtgcaaaacctggtatatcgtctctatctttatcacaatatagtgtatcgacatctttattattattgacctcgttt
atcttggaacatggaatgggaacatttttgttatcaacggccacctttgccttaattccagatgttgtaaaattataactaaacagtctatcatcga
cacaaatgaaattcttgtttagacgtttgtagtttacgtatgcggctcgttcgcgtctcatttttttcagatattgcaggtactataatattaaaaataa
gaatgaaataacataggattaaaaataaagttatcatgacttctagcgctgatttaactaacttaaaagaattacttagtctgtacaaaagtttgaa
attttcagattctgcggctatagaaaagtataattctttggtagaatggggaacatctacttactggaaaataggcgtgcaaaaggtagctaatg
tcgagacgtcaatatctgattattatgatgaggtaaaaaataaaccgtttaatattgatccgggctattacattttcttaccggtatattttgggagc
gtctttatttattcgaagggtaaaaatatggtagaacttggatctggaaactcttttcaaataccagatgatatgcgaagtgcgtgtaacaaagta
ttagacagcgataacggaatagactttctgagatttgttttgttaaacaatagatggataatggaagatgctatatcaaaatatcagtctccagtta

atatatttaaactagctagtgagtacggattaaacatacccaaatatttagaaattgaaatagaggaagacacattatttgacgacgagttatact
ctattatagaacgctctttcgatgataaatttccaaaaatatccatatcgtatattaagttgggagaacttaggcggcaagttgtagacttttcaaa
ttctcattcatgtatattgagtccatcaaggtagatcgtataggagataatatttttattcctagcgttataacaaaatcaggaaaaaagatattagt
aaaagatgtagaccatttaatacgatccaaggttagagaacatacatttgtaaaagtaaaaaagaaaaacacattttccattttatacgactatg
atggaaacggaacagaaactagaggagaagtaataaaacgaattatagacactataggacgagactattatgttaacggaaagtatttctcta
aggttggtagtgcaggcttaaagcaattgactaataaattagatattaatgagtgcgcaactgtcgatgagttagttgatgagattaataaatcc
ggaactgtaaaacgaaaaataaaaaaccaatcagcatttgatttaagcagagaatgtttgggatatccagaagcggattttataacgttagtta
ataacatgcggttcaaaatagaaaattgtaaggttgtaaatttcaatattgaaaatactaattgtttaaataacccgagtattgagactatatatgg
aaactttaaccagttcgtctcaatctttaatatcgtcaccgatgtcaaaaaaagattattcgagtgaaataatatgcgcctttgatataggtgcaaa
aaatcctgccagaactgttttagaagtcaaggataactccgttagggtattggatatatcaaaattagactggagttctgattgggaaaggcac
atagctaaagatttgtcacaatatgaatacactacagttcttctagaacgtcagcctagaaggtcgccgtacgtcaaatttatctattttattaaag
gctttttatatcatacatcggctgccaaagttatttgcgtctcgcctgtcatgtctggtaattcatatagagatcgaaaaaagagatcggtcgaag
catttcttgattggatggacacattcggattgcgagactccgttccggatagacgcaaattagacgatgtagcggatagtttcaatttggctatg
agatacgtattagataaatggaatactaattatacaccttataataggtgtaaatctagaaattacataaaaaaaatgtaataacgttagtaacgc
cattatggataatctatttacctttctacatgaaatagaagatagatatgccagaactatttttaactttcatctaataagttgcgatgaaataggag
atatatatggtcttatgaaagaacgcatttcctcagaggatatgtttgataatatagtgtataataaagatatacatcatgccattaagaaactagt
gtattgcgacatccaacttactaaacacattattaatcagaatacgtatccggtatttaacgattcttcacaagtgaaatgttgtcattatttcgatat
aaactcagataatagcaatattagctctcgtacagtagagatatttgagagggaaaagtcatctcttgtatcatatattaaaactaccaataagaa
gagaaaggtcaattatggggaaataaagaaaactgtacatggaggcactaatgcaaattacttttccggtaaaaagtctgatgagtatctgag
cactacagtcaggtccaacattaatcaaccttggatcaaaaccatttctaagagaatgagagtagatatcattaatcactctatagtaacgcgtg
gaaaaagctctatattacaaactatagaaattatttttactaatagaacatgtgtgaaaatattcaaggattctactatgcacattattctatccaag
gacaaggatgaaaaggggtgtatacacatgattgacaaattattctatgtctattataatttatttctgttgttcgaggatatcatccaaaacgagt
actttaaagaagtagctaatgttgtaaaccacgtactcacggctacggcattagatgagaaattattcctaattaagaaaatggctgaacacga
tgtttatggagttagcaatttcaaaatagggatgtttaacctgacatttattaagtcgttggatcataccgttttcccctctctgttagatgaggatag
caaaataaagtttttaaggggaaaaagctcaatattgtagcattacgatctctggaggattgtataaattacgtgactaaatccgagaatatgat
agaaatgatgaaggaaagatcgactattttaaatagcatagatatagaaacggaatcggtagatcgtctaaaagaattgcttctaaaatgaaaa
aaaaacactaattcagaaatggatcaacgactcggatataagtttttggtgcctgatcctaaagccggagttttttatagaccgttacatttccaa
tatgtatcgtattctaattttatattgcatcgattgcatgaaatcttgaccgtcaagcggccactcttatcgtttaagaataatacagaacgaattat
gatagaaattagcaatgttaaagtgactcctccagattactcacctataatcgcgagtattaaaggtaagagttatgacgcattagccacgttca
ctgtaaatatctttaaagaggtaatgaccaaagagggtatatccatcactaaaataagtagttatgagggaaaagattctcatttgataaaaattc
cgctactaataggatacgggaataaaaatccacttgatacagccaagtatcttgttcctaatgtcataggtggagtctttatcaataaacaatctg
tcgaaaaagtaggaattaatctagtagaaaagattacaacatggccaaaatttagggttgttaagccaaactcattcactttctcgttttcctccgt
atcccctcctaatgtattaccgacaagatatcgccattacaagatatctctggatatatcacaattggaagcgttgaatatatcatcgacaaaga
catttataacggtcaatattgttttgctgtctcaatatttatctagagtgagtctagaattcattagacgtagtttatcatacgatatgcctccagaag
ttgtctatctagtaaacgcgataatagatagtgctaaacgaattactgaatctattactgactttaatattgatacatacattaatgacctggtggaa
gctgaacacattaaacaaaaatctcagttaacgatcaacgagttcaaatatgaaatgctgcataacttttacctcatatgaactatacacccgat
caactaaagggattttatatgatatctttactaagaaagtttctctactgtatctaccacacttctagatatccagatagagattcgatggtttgtcat
cgcatcctaacgtacggcaaatattttgagacgttggcacatgatgaattagagaattacataggcaacatccgaaacgatatcatgaacaat
cacaagaacagaggcacttacgcggtaaacattcatgtactaacaactcctggacttaatcatgcattttctagtctattgagtggaaagttcaa
aaagtcagacggtagttatcgaacacatcctcactattcatggatgcagaatatttctattcctaggagtgttggatttttatccggatcaagtaaa
gatttcaaagatgttttctgtcagaaaataccatccaagtcaatatctttacttttgttcatcggacgttccggaaagaggtcctcaggtaggttta
gtatctcaattgtctgtcttgagttccattacaaatatactaacgtctgagtatttggatttggaaaagaaaatttgtgagtatatcagatcatattat
aaagatgatataagttactttgaaacaggatttccaatcactatagaaaatgctctagtcgcatctcttaatccaaatatgatatgtgattttgtaac

tgactttagacgtagaaaacggatgggattcttcggtaacttggaggtaggtattactttagttagggatcacatgaatgaaattcgcattaatat
tggagcgggaagattagtcagaccattcttggttgtggataacggagagctcatgatggatgtgtgtccggagttagaaagcagattagacg
acatgacattctctgacattcagaaagagtttccgcatgtcatcgaaatggtagatatagaacaatttacttttagtaacgtatgtgaatcggttca
aaaatttagaatgatgtcaaaggatgaaagaaagcaatacgatttatgtgactttcctgccgaatttagagatggatatgtagcatcttcactagt
gggaatcaatcacaattctggacccagagctattcttggatgtgctcaagctaaacaagctatctcttgtctgagctcggatatacgaaataaa
atagacaatggaattcatttgatgtatccagagaggccaatcgtgattagtaaggctttagaaacttcaaagattgcggctaattgcttcggcca
acatgttactatagcattaatgtcgtacaaaggtatcaatcaagaggatggaattatcatcaaaaaacaatttattcagagaggcggtctcgata
ttgttacagccaagaaacatcaagtagaaattccgttggaaaactttaataacaaagaaagagataggtctaacgcctattcaaaattagaaag
taatggattagttagactgaatgctttcttggaatccggagacgctatagcacgaaatatctcatcaagaactcttgaagatgattttgctagaga
taatcagattagctttgatgtttccgaaaaatataccgatatgtacaaatctcgcgttgaacgagtacaagtagaacttactgacaaagttaaggt
acgagtattaaccatgaaagaaagaagacccattctaggagacaaatttaccactagaacgagtcaaaagggaacagtcgcgtatatcgcg
gatgaaacggaacttccatacgatgaaaatggtatcacaccagatgtcattattaattctacatccatcttctctagaaaaactatatctatgttga
tagaggttattttaacagccgcatattctgctaagccgtacaacaataagggagaaaaccgacctgtctgttttcctagtagtaacgaaacatc
catcgatacatatatgcaattcgctaaacaatgttatgagcattcaaatccgaaattgtctgatgaagaattatcggataaaatcttttgtgaaaag
attctctatgatcctgaaacggataagccttatgcatccaaagtatttttttggaccaatttattacttgcgtctgaggcatttaactcaggacaagg
caaccgttagatgtagaggtaaaaagacgaagctcattagacaggcgaatgagggacgaaaacgtggaggaggtatcaagttcggagaa
atggagagagactgtttaatagcgcatggtgcagccaatactattacagaagttttgaaagattcggaagaagattatcaagatgtgtatgtttg
tgaaaattgtggagacatagcagcacaaatcaagggtattaatacatgtcttagatgttcaaaacttaatctctctcctctcttaacaaaaattgat
accacgcacgtatctaaagtatttcttactcaaatgaacgccagaggcgtaaaagttaaattagatttcgaacgaaggcctccttcgttttataa
accattagataaagttgatctcaaaccgtcttttctggtgtaatattctagtttggtagtagatacatatcaatatcatcaaattcgagatccgaatta
taaaatgggcgtggattgttaactatagaatcggacgtctgatattcgaaaatctgtggagttttaggttttggtggaggtgtaactgctacttgg
gatactgaagtctgatattcagaaagctgggggatgttctggttcgacatccaccgatggtgtcacatcactaatcggttcggtaacgtctgtg
gacgatggaggcaccacttctacaggttctggttctttatcctcagtcatcaacggagctacttcaatgcgaggaaatgtataatttggtaatgg
tttctcatgtggatctgaagaagaggtaagatatctactagaaagataccgatcacgttctagttctcttttgtagaacttaacttttctttctccgc
atctagttgatattccaacctcttcacgttcgcatgggttacctccgcagtttttacgagcgatttcacgttcagccttcatgcgtcttatagcatga
attcgcttatcgttatcgggtttagcttctgtcaccttagcaattccttttttattaaactctacataatcatatccatttctattgtttgttctaatataaac
gagtatagcatcattgctaaatttttcaatagtatcgaaaacagaatatcctaaaccatataatatatattcaggaacactcaaactaaatgtcca
ggattctcctaaatacgtaaactttaatagtgcgaaatcattcaaaaatctaccacttatagatagatagatagtacataaatgcgtatagtagtct
acctatctctttattatgaaaaccggcattacgatcatatatgtcgtgatatacctgtgatccgtttacgttaaaccataaatacatgggtgatccta
taaacatgaatttatttctaattctcagagctatagttaattgaccgtgtaatatttgcttacatgcatacttgatacgatcattaataagatttttatcat
tgctcgttatttcagaatcgtatatataaggagtaccatcgtgattcttaccagatattatacaaaatactatatataaaatatattgacccacgtta
gtaatcatgtaaatgtttaacgttttaaattttgtattcaatgatccattatcatacgctagcatggtcttatgatattcattctttaaaatataatattgtg
ttagccattgcattggggctcctaatggagatttttattctcatccatttaggataggctttcataaagtccctaataacttcgtgaataatgtttct
atgttttctactgatgcatgtatttgcttcgatttttttatcccatgtttcatctatcatagatttaaacgcagtaatgctcgcaacattaacatcttgaa
ccgttggtacaattccgttccataaatttataatgttcgccatttatataactcatttttgaatatacttttaattaacaaaagagttaagttactcatat
ggacgccgtccagtctgaacatcaatctttttagccagagatatcatagccgctcttagagtttcagcgtgattttccaacctaaatagaacttca
tcgttgcgtttacaacacttttctatttgttcaaactttgttgttacattagtaatctttttttccaaattagttagccgttgtttgagagtttcctcattgtc
gtcttcatcggctttaacaattgcttcgcgtttagcctctggctttttagcagccgttgtagaaaaaaattcagttgctggaattgcaagatcgtca
tctccggggaaaagagttccgtccatttaaagtacagattttagaaactgacactctgcgttatttatatttggtacaacacatggattataaatatt
gatgttaataacatcagaaaatgtaaagtctatacattgttgcatcgtgttaaattttctaatggatctagtattattgggtccaacttctgcctgaaa
tccaaatatggaagcggatacaaaaccgtttcctggataaaccacacatctccacttttgctttacatcagaaattgtgtcgttgacatcttgaac
tctcctatctaatgccggtgttccacctatagattttgaatattcgaatgctgcatgagtagcattaaattccttaatattgccataattttcatatattg
agtaaccctggataaaaagtaaacacaccgcagccgtagctaccacaataaaaaaaattgatagagagttcatttataatctattagaagctg

acaaaatttttttacacgcatcagacaatgctttaataaatagttcaacatctacttttgtcatatcgaaccgatggtatgattctaacctagaattac
atccgaaaaagttgactatgttcatagtcattaagtcattaacaaacaacattccagactctggattataagacgatactgtttcgtcacaattacc
taccttaatcatgtgattatgaatattggctattagagcaccttctaagaaatctataatatctttgaaacacgatttaaaatcaaaccacgaatata
cttctacgaagaaagttagtttacccataggagaaataactataaatggagatctaaatacaaaatccggatctatgatagttttaacattattata
ttctctattaaatacctccacatctaaaaatgttaattttgaaactatgtcttcgtttattaccgtacctgaactaaacgctataagctctattgtttgag
aactctttaaacgatattcttgaaatacatgtaacaaagtttcctttaactcggtcggtttatctaccatagttacagaatttgtatccttatctataata
taataatcaaaatcgtataaagttatataattatcgcgttcagattgggatcttttcaaatagactaaaaaccccatttctctagtaagtatcttatgt
atatgtttgtaaaatatcttcatggtgggaatatgctctaccgcagttagccattcctcattgacagcggtagatgtattagacaaaactattccaa
tgtttaacaagggccattttacgagattattaaatccttgtttgataaatgtagccaatgagggttcgagttcaacgacgattgaattctcttcccg
cggatgctgcatgatgaacgacgggatgttgttcgattgatttggaattctttttcgacttttgtttatattaaatattttaaaatttatagcggatag
caattcatgtaccacggataatgtagacgcgtattgcgcatcgatatctttattattagataaatttatcaataaatgtgagaagtttgcctcgttaa
ggtcttccatttaaatattatataaacatttgtgtttgtatcttattcgtctttatggaatagtttttactagtaaagctgcaattacacactttgtccgt
aaaacataaatataaacaccagcttttatcaatcgttccaaaaagtcgacggcggacatttttaacatggcatctattttaaatacacttaggttttt
ggaaaaaacatcattttataattgtaacgattcaataactaaagaaaagattaagattaaacataagggaatgtcatttgtattttataagccaaa
gcattctaccgttgttaaatacttgtctggaggaggtatatatcatgatgatttggttgtattggggaaggtaacaattaatgatctaaagatgatg
ctattttacatggatttatcatatcatggagtgacaagtagtggaacaatttacaaattgggatcgtctatcgatagactttctctaaataggactat
tgttacaaaagttaataattataattatgatacatttttgacgatgatgattgatcgctattgcacaattttgtttttttactttctaatatagcgtttagat
tctttttcatgtgcgaatattgatttactaaaatatctatgtttaacttttgttctataacgtccttatcggcggtatcggtacatatacgtaattcacctt
cacaaaatacggagtcttcgataataatagccaatcgattattggatctagctgtctgtatcatattcaacatgtttaatatatccttttcgtttcccctt
tacaggcatcgatcgtagcatattttccgcgtctgagatggaaatgttaaaactacaaaaatgcgtaatgttagcccgtcctaatattggtacgt
gtctataagtttggcatagtagaataatagacgtgtttaaatgccttccaaagtttaagaattctattagagtattgcattttgatagtttatcgccta
catcatcaaaaataagtaaaaagtgtgctgatttttttatgattttgtgcgacagcaatacatttttctatgttacttttagttcgtatcagattatattcta
gagattcctgactactaacgaaattaatatgatttggccaaatgtatccatcataatctggattataaacgggtgtaaacaagaatacatgtttata
ttttttaactagtgtagaaaacagagatagtaaatagatagttttccagatccagatcctcccgttaaaaccattctaaacggcatttttaataaat
tttctcttgaaaattgtttttcttggaaacaattcataattatatttacagttactaaattaatttgataataaatcaaaatatggaaaactaaggtcgtt
agtagggaggagaacaaagaaggcacatcgtgacataaataacatttattatcatgatgacaccagaaaacgacgaagagcagacatctgt
gttctccgctactgtttacagagacaaaattcagggaaagaataaacgcaaacgcgtgattggtctatgtattagaatatctatggttatttcact
actatctatgattaccatgtccgcgtttctcatagtgcgcctaaatcaatgcatgtctgctaacgaggctgctattactgacgccgctgttgccgt
tgctgctgcatcatctactcatagaaaggttgcgtctagcactacgcaatatgatcacaaagaaagctgtaatggtttatattaccagggttcttg
ttatatattacattcagactaccagttattctcggatgctaaagcaaattgcactgcggaatcatcaacactacccaataaatccgatgtcttgact
acctggctcattgattatgttaaggatacatggggatctgatggtaatccaattacaaaaactacatccgattatcaagattctgatgtatcacaa
gaagttagaaagtatttttgtgttaaaacaatgaactaatatttatttttgtacattaataaatgaaatcgcttaatagacaaactgtaagtaggttta
agaagttgtcggtgccggtcgctataatgatgatactctcaaccattattagtggcataggaacatttctgcattacaaagaagaactgatgcct
agtgcttgcgccaatggatggatacaatacgataaacattgttatttagatactaacattaaaatgtctacagataatgcggtttatcagtgtcgta
aattacgagccagattgcctagaccggatactagacatctgagagtattgtttagtatttttataaagattattgggtaagtttaaaaaagaccaa
tgataaatggttagatattaataatgataaagatatagatattagtaaattaacaaattttaaacaactaaacagtacgacggatgctgaagcgtg
ttatatatacaagtctggaaaactggttaaaacagtatgtaaaagtactcaatctgtactatgtgttaaaaaattctacaagtgacaacaaaaaat
gaattaataataagtcgttaacgtacgccgccatggacgccgcgtttgttattactccaatgggtgtgttgactataacagatacattgtatgatg
atctcgatatctcaatcatggactttataggaccatacattataggtaacataaaaactgtccaaatagatgtacgggatataaaatattccgaca
tgcaaaaatgctactttagctataagggtaaaatagttcctcaggattctaatgatttggctagattcaacatttatagcatttgtgccgcatacag
atcaaaaaataccatcatcatagcatgcgactatgatatcatgttagatatagaagataaacatcagccattttatctattcccatctattgatgtttt
taacgctacaatcatagaagcgtataacctgtatacagctggagattatcatctaatcatcaatccttcagataatctgaaaatgaaattgtcgttt
aattcttcattctgcatatcagacggcaatggatggatcataattgatgggaaatgcaatagtaatttttatcataaaagttgtaaagtaaataata

aaacaataaatattgaactagtagtacgtatattgagcaatcagaaatgatgctggtacctcttatcacggtgaccgtagttgcgggaacaatat
tagtatgttatatattatatatttgtaggaaaaagatacgtactgtctataatgacaataaaattatcatgacaaaattaaaaaagataaagagttct
aattccagcaaatctagtaaatcaactgatagcgaatcagactgggaggatcactgtagtgctatggaacaaaacaatgacgtagataatattt
ctaggaatgagatattggacgatgatagcttcgctggtagtttaatatgggataacgaatccaatgttatggcgcctagcacagaacacattta
cgatagtgttgctggaagcacgctgctaataaataatgatcgtaatgaacagactatttatcagaacactacagtagtacttaatgaagatacc
aaacagaatcctaactattcatccaatcctttcgtaaattataataaaaccagtatttgtagcaagtcaaatccgttcattacagaactcaacaata
aatttagtgagaataatccgtttagacgagcacatagcgatgattatcttaataagcaagaacaagatcatgaacacgatgatatagaatcatt
ggtgtgattagtttccttttttataaaattgaagtaatatttagtattattgctgccgtcacgttgtacaaatggagatattccctgtattcggcatttcta
aaattagcaattttattgctaataatgactgtagatattatatagatacagaacatcaaaaaattatatctgatgagatcaatagacagatggatga
aacggtacttcttaccaacatcttaagcgtagaagttgtaaatgacaatgagatgtaccatcttattcctcatagattatcgacgattatactctgt
attagttctgtcggaggatgtgttatctctatagataatgacgtcaatggcaaaaatattctaacctttcccattgatcatgctgtaatcatatcccc
actgagtaaatgtgtcgtagttagcaagggtcctacaaccatattggttgttaaagcggatatacctagcaaacgattggtaacatcgtttacaa
acgacatactgtatgtaaacaatctatcactgattaattattcgccgttgtctgtattcattattagacgagttaccgactatttggatagacacatat
gcgatcagatatttgcgaataataagtggtattccattataaccatcgacaataagcagtttcctattccatcaaactgtataggtatgtcctctgc
caagtacataaattctagcatcgagcaagatactttaatacatgtttgtaacctcgagcatccattcgacttagtatacaaaaaaatgcagtcgta
caattctgtacctatcaaggaacaaatattgtacggtagaattgataatataaatatgagcattagtatttctgtggattaatagatttctagtatgg
ggatcattaatcatctctaatctctaaatacctcataaaacgaaaaaaaagctattatcaaatactgtacggaatggattcattctcttctcttttat
gaaactctgttgtatatctactgataaaactggaagcaaaaaatctgataaaaagaataagaataagatcaaggattattataaaataacaatag
ttcctggttcctcttccacgtctactagctcgtggtattatacacatgcctagtaatagtctctttgcgttgacggaaagcagactagaaataaca
ggctaaaatgttcagacaccataatagttcccaacccagataataacagagtaccatcaacacattcctttaaactcaatcccaaacccaaaa
ccgttaaaatgtatccggccaattgatagtagataatgaggtgtacagcgcatgatgatttacacagtaaccaaaatgaaaatactttagtaatt
ataagaaatatagatggtaacgtcatcatcaacaatccaataatatgccggagagtaaacattgacggataaaacaaaaatgctccgcataac
tctatcatggcaataacacaaccaaatacttgtaagattcctaaattagtagaaaatacaacggatatcgatgtataagtgatctcgagaaataa
taagaataaagtaatgcccgtaaagataaacatcaacattgtttggtaatcattaaaccaattagtatgaagttgaactaatttcacagtagatttt
attccagtattatccccgcatgtataagtacctggtaagatatctttatattccataatcaatgagacatcactatctgataacgaatgaagtctag
cactagtatgccatttacttaatattgtcgtcttggaagttttattataagttaaaatatcatggttatccaatttccatctaatatactttgtcggattat
ctatagtacacggaataatgatggtatcattacatgctgtatactctatggtctttgtagttgttataacaaccaacgtatagaggtatatcaacga
tattctaactcttgacatttttttatttatttaaaatgatacctttgttatttattttattctattttgctaacggtattgaatggcataagtttgaaacgagtg
aagaaataatttctacttacttattagacgacgtattatacacgggtgttaatggggcggtatacacattttcaaataataaactaaacaaaactg
gtttaactaataataattatataacaacatctataaaagtagaggatgcggaaccaataacggaaatcccaaatgttggaaaatagacggttca
gacgacccaaaacatagaggtagaggatacgctccttatcaaaatagcaaagtaacgataatcagtcacaacggatgtgtactatctgacat
aaacatatcaaaagaaggaattaaacgatggagaagatttgacggaccatgtggttatgatttatacacggcggataacgtaattccaaaaga
tggtttacgaggagcattcgtcgataaagatggtacttatgacaaagtttacattcttttcactgatactatcggctcaaagagaattgtcaaaatt
ccgtatatagcacaaatgtgcctaaacgacgaaggtggtccatcatcattgtctagtcatagatggtcgacgtttctcaaagtcgaattagaat
gtgatatcgacggaagaagttatagacaaattattcattctagaactataaaaacagataatgatacgatactatatgtattcttcgatagtcctta
ttccaagtccgcattatgtacctattctatgaataccattaaacaatctttttctacgtcaaaattggaaggatatacaaagcaattgccgtctcca
gctcctggtatatgtttaccagctggaaaagttgttccacataccacgtttgaagtcatagaaaaatataatgtactagatgatattataaagcctt
tatctaaccaacctatcttcgaaggaccgtctggtgttaaatggttcgatataaaggagaaggaaaatgaacatcgggaatatagaatatactt
cataaaagaaaattctatatattcgttcgatacaaaatctaaacaaactcgtagctcgcaagtcgatgcgcgactattttcagtaatggtaacttc
gaaaccgttatttatagcagatatagggataggagtaggaatgccacaaatgaaaaaaatacttaaaatgtaatcttaatcgagtacaccgca
cgacaatgaacaaacataagacagattatgctggttatgcttgctgcgtaatatgcggtctaattgttggaattatttttacagcgacactattaaa
agttgtagaacgtaaattagttcatacaccatcaatagataaaacgataaaagatgcatatattagagaagattgtcctactgactggataagct
ataataataaatgtatccatttatctactgatcgaaaaacctgggaggaaggacgtaatgcatgcaaagctctaaatccaaattcggatctaatt

aagatagagactccaaacgagttaagttttttaagaagcattagacgcggatattgggtaggagaatccgaaatattaaaccagacaacccc
atataattttatagctaaaaatgccacgaagaatggaactaaaaaacggaaatatatttgtagtacaacgaatactcccaaactacatttttatca
taccactacttcggttagatgttttagaaaaaaataaatatcgccgtaccgttcttgtttttataaaaataacaattaacaattatcaaatttttttcttta
atattttacgtggttgaccattcttggtggtaaaataatctcttagtgttggaatggaatgctgtttaatgtttccgcactcatcgtatattttgacgta
tgcagtcacatcgtttacgcaatagtcagactgtagttctatcatgcttcctacatcagaaggaggaacagttttaaagtctcttggttttaatctat
tgccattagttttcatgaaatcctttgttttatccacttcacattttaaataaatgtccactatacattcttctgttaattttactagatcgtcatgggtcat
agaatttataggttccgtagtccatggatccaaactagcaaacttcgcgtatacggtatcgcgattagtgtatacaccaactgtatgaaaattaa
gaaaacagtttaataaatcaacagaaatatttaatcctccgtttgatacagatgcgccatatttatggatttcggattcacacgttgtttgtctgag
gtgttcgtctagtgttgcttctacgtaaacttcgattcccatatattctttattgtcagaatcgcataccgatttatcatcatacactgtttgaaaacta
aatggtatacacatcaaaataataataataacgagtacattctgcaatattgttatcgtaattggaaaaatagtgttcgagtgagttggattatgt
gagtattggattgtatattttatttttatatttttatattttgtagtaagaatagaatgctaatgtcaagtttattccaatagatgtcttattaaaaaacatata
taataaataacaatggctgaatggcataaaattatcgaggatatctcaaaaaataataagttcgaggatgccgccatcgttgattacaagacta
caaagaatgttctagctgctattcctaacagaacatttgccaagattaatcctctcatcactaatcgtaatattctaaaacctcttattggtcagaaa
tattgtattgtatatactaactctctaatggatgagaacacgtatgctatggagttgcttactgggtacgcccctgtatctccgatcgttatagcga
gaactcataccgcacttatatttttgatgggtaagccaacaacatccagacgtgacgtgtatagaacgtgtagagatcacgctacccgtgtac
gtgcaactggtaattaaaataaaaagtaatattcatatgtagtgtcaattttaaatgatgatgatgaaatggataatatccatattgacgatgtcaat
aatgccggtattggcatacagttcatcgatttttagatttcattcagaggatgtggaattatgttatgggcatttgtattttgataggatctataatgt
agtaaatataaaatataatccgcatattccatatagatataatttttattaatcgcacgttaaccgtagatgaactagacgataatgtctttttacaca
tggttatttttaaaacacaaatatggttcacttaatcctagtttgattgtctcattatcaggaaacttaaaatataatgatatacaatgctcagtaaat
gtatcgtgtctcattaaaaatttggcaacgagtacatctactatattaacatctaaacataagacttattctctacatcggtccacgtgtattactata
ataggatacgattctattatatggtataaagatataaatgacatctatgattttactgcaatatgtatgctaatagcgtctacattgatagtgaccat
atacgtgtttaaaaaaataaaaatgaactcttaattatgctatgctattagaaatggataaaatcaaaattacggttgattcaaaaattggtaatgtt
gttaccatatcgtataacttggaaaagataactattgatgtcacacctaaaaagaaaaaagaaaaggatgtattattagcgcaatcagttgctgt
cgaagaggcaaaagatgtcaaggtagaagaaaaaaatattatcgatattgaagatgacgatgatatggatgtagaaagcgcataatacgatc
tataaaaataagtatataaatacttttttatttactgtactcttactgtgtagtggtgataccctactcgattatttttttaaaaaaaaatacttattctgatt
cttctagccatttccgtgttcgttcgaatgccacatcgacgttaaagataggggagtagttgaaatctagttctgcattgttggtacgcacctcaa
atgtagtgttggatatcttcaacgtatagttgttgagtagtgatggttttctaaatagaattctcttcatatcattcttgcacgcgtacatttttagcatc
catcttggaatcctagatccttgttctattcccaatggtttcatcaatagaagattaaacatatcgtacgaacacgatggagagtaatcgtagcaa
aagtaagcatttcctttaatctcagatcccggatactggatatattttgcagccaacacgtgcatccatgcagcatttcctacatatacccggcta
tgtaccgcgttatcatcgactgtacgatacataatgttaccgtgttgcttacattgctcgtaaaagactttcatcaatttgtctccttctccgtaaatt
ccagtgggtcttaggcaacaagtatacaattttgctccattcatgattacggaattattggctttcataaccagttgctcggccatacgtttacttttt
gcgtatacatgtcctggtgatatatcataaagggtatgctcatggccgatgaatggatcaccgtgtttattgggtcctattgcttccatgctacta
gtatagatcaaatacttgattcctaggtccacacaagctgccaatatagtctgtgttccataatagtttactttcatgatttcattatcggtgtattttc
caaatacatccactagagcagctgtatgaataatcagatttaccccatctagcgcttctcttaccttatcaaagtcgtttatatcacattgtatatag
tttataaccttaactttcgaggttattggttgtggatcttctacaatatctatgactctgatttcttgaacatcatctgcactaattaacagttttactata
tacctgcctagaaatccggcaccaccagtaaccgcgtacacggccattgctgccactcataatatcagactacttattctattttactaaataat
ggctgtttgtataatagaccacgataatatcagaggagttatttactttgaaccagtccatggaaaagataaagttattggattaaaatccggaa
cgtatagtttgataattcatcgttacggagatattagtcaaggatgtgattccataggcagtccagaaatatttatcggtaacatctttgtaaacag
atatggtgtagcatatgtttatttagatacagatgtaaatatatctacaattattggaaaggcgttatctatttcaaaaaatgatcagagattagcgt
gtggagttattggtatttcttacataaatgaaaagataatacattttcttacaattaacgagaatggcgtttgatatatcagttaatgcgtctaaaac
aataaatgcattagtttacttttctactcagcaaaataaattagtcatacgtaatgaagttaatgatacacactacactgtcgaatttgatagggac
aaagtagttgacacgtttatttcatataatagacataatgactccatagagataagaggggtgcttccagaggaaactaatattggttgcgcggt
taatacgccggttagtatgacttacttgtataataagtatagttttaaactgattttagcagaatatataagacacagaaatactatatccggcaat

atttattcggcattgatgacactagatgatttggctattaaacagtatggagacattgatctattatttaatgagaaacttaaagtagactccgattc
gggactatttgactttgtcaactttgtaaaggatatgatatgttgtgattctagaatagtagtagctctatctagtctagtatctaaacattgggaatt
gacaaataaaaaatataggtgtatggcattagccgaacatatatctgatagtattccaatatctgagctatctagactacgatacaatctatgtaa
gtatctacgcgggcacactgagagcatagaggatgaatttgattattttgaagacgatgattcgtctacatgttctgccgtaaccgacagggaa
acggatgtataatttttttatagcgtgaaggatatgataaaaaatataattgttgtatttatcccattccaatcaccttatatgattctgtaacacaat
gaaggagtcttatagatgtatagaggtcagatactggtttgataaactgtttattccacataagtatgtttgactttatggttagacccgcatacttt
aacaaatcactgaaaattggagttaggtattgacctctcagaatcagttgccgttctggaacattaaatgtatttttttatgatatactccaacgcatt
tatgtgggcatacaacaagtcattactaatggagtattccaagagaagagatttcaacagactgtttatgaactcgaatgccgcctcattgtcgc
ttatattgatgatgtcgaattctcccaatatcatcaccgatgagtagctcatcttgttatcgggatccaagttttctaaagatgtcattaaaccctcg
atcatgaatggatttatcatcatcgtttttatgttggacatgagcttagtccgtttgtccacatctatagacgacgatttctgaattatttcatatatcc
ctctctttaactccaggaacttgtcaggatggtctactttaatatgttctcgtctaagagatgaaaatctttggatggttgcacgcgacttttctcta
aaggatcctctcttaaatgaatccatcttatccttggacaagatggacagtctattttccttagatggtttaatatttttgttacccatgatctataaag
gtagacctaatcgtctcggatgaccatatatttatttttcagttttattatacgcataaattgtaaaaaatatgttaggtttacaaaaatgtctcgtggg
gcattaatcgtttttgaaggattggacaaatctggaaaaacaacacaatgtatgaacatcatggaatctataccggcaaacacgataaaatatc
ttaactttcctcagagatccactgtcactggaaagatgatagatgactatctaactcgtaaaaaaacctataatgatcatatagttaatctattatttt
gtgcaaatagatgggagtttgcatcttttatacaagaacaactagaacagggaattactttaatagttgatagatacgcattctctggagtagcg
tatgccgccgctaaaggcgcgtcaatgactctcagtaagagttatgaatctggattgcctaaacccgacttagttatattcttggaatctggtag
caaagaaattaatagaaacgtcggcgaggaaatttatgaagatgttacattccaacaaaaggtattacaagaatataaaaaaatgattgaaga
aggagatattcattggcaaattatttcttctgaattcgaggaagatgtaaagaaggagttgattaagaatatagttatagaggctatacacacgg
ttactggaccagtggggcaactgtggatgtaatagtgaaattacatttttataaatggatgaagcatattactctggcaacttggaatcagtact
cggatacgtgtccgatatgcataccgaactcgcatcaatatctcaattagttattgccaagatagaaactatagataatgatatattaaacaagg
acattgtaaattttatcatgtgtagatcaaacttggataatccatttatctctttcctagatactgtatatactattatagatcaagagatctatcagac
cgaattgattaattcattagacgacaatgaaattatcgattgtatagttaacaagtttatgagcttttataaggataacctagaaaatatagtagatg
ctatcattactctaaaatatataatgaataatccagattttaaaactacgtatgccgaagtactcggttccagaatagcggatatagatattaaaca
agtgatacgtgagaatatactacaattgtctaataatatccgcgaacgatatttgtgaaaatattaaaaaaaaatacttttttttattaaatgacgtcg
cttcgcgaatttagaaaattatgctgtgatatatatcacgcatcaggatataaagaaaaatctaaattaattagagactttataacagatagggat
gataaatatttgatcattaagctattgcttcccggattagacgatagaatttataacatgaacgataaacaaattataaaattatatagtataatattt
aaacaatctcaggaagatatgctacaagatttaggatacggatatataggagacactattaggactttcttcaaagagaacacagaaatccgt
ccacgagataaaagcattttaactttagaagaagtggatagttttttaactacgttatcatccgtaactaaagaatcgcatcaaataaaattattga
ctgatatcgcatccgtttgtacatgtaatgatttaaaatgtgtagtcatgcttattgataaagatctaaaaattaaagcgggccctcggtacgtact
taacgctattagtcctcatgcctatgatgtgtttagaaaatctaataacttgaaagagataatagaaaatgcatctaaacaaaatctagactctata
tctatttctgttatgactccaattaatcccatgttagcggaatcgtgtgattctgtcaataaggcgtttaaaaaatttccatcaggaatgtttgcgga
agtcaaatacgatggtgaaagagtacaagttcataaaaataataacgagtttgccttctttagtagaaacatgaaaccagtactctctcataaag
tggattatctcaaagaatacataccgaaagcatttaaaaaagctacgtctatcgtattggattctgaaattgttcttgtagacgaacataatgtacc
gctcccgtttggaagtttaggtatacacaaaaagaaagaatataaaaactctaacatgtgtttgttcgtgtttgactgtttgtactttgatggattcg
atatgacggacattccattgtacgaacgaagatcttttctcaaagatgttatggttgaaatacccaatagaatagtattctcagagttgacgaata
ttagtaacgagtctcagttaactgacgtattggatgatgcactaacgagaaaattagaaggattggtcttaaaagatattaatggagtatacgaa
ccgggaaagagaagatggttaaaaataaagcgagactatttgaacgagggttccatggcagattctgccgatttagtagtactaggtgcttac
tatggtaaaggagcaaagggtggtatcatggcagtctttctaatgggttgttacgacgatgaatccggtaaatggaagacggttaccaagtgt
tcaggacacgatgataatacgttaagggagttgcaagaccaattaaagatgattaaaattaacaaggatcccaaaaaaattccagagtggtta
gtagttaataaaatctatattcccgattttgtagtagaggatccaaaacaatctcagatatgggaaatttcaggagcagagtttacatcttccaag
tcccataccgcaaatggaatatccattagatttcctagatttactaggataagaggaggataaaacgtggaaagaatctactcatctaaacgattt
agtaaacttgactaaatcttaatagttacatacaaattaaaataacactatttagttggtggtcgccatggatggtgttattgtatactgtctaaacg

cgttagtaaaacatggcgaggaaataaatcatataaaaaatgatttcatgattaaaccatgttgtgaaaaagtcaagaacgttcacattggcgg
acaatctaaaaacaatacagtgattgcagatttgccatatatggataatgcggtatccgatgtatgcaattcactgtataaaaagaatgtatcaa
gaatatccagatttgctaatttgataaagatagatgacgatgacaagactcctactggtgtatataattattttaaacctaaagatgccattcctgtt
attatatccataggaaaggatagagatgtttgtgaactattaatctcatctgataaagcgtgtgcgtgtatagagttaaattcatataaagtagcc
attcttcccatggatgtttccttttttaccaaaggaaatgcatcattgattattctcctgtttgatttctctatcgatgcggcacctctcttaagaagtgt
aaccgataataatgttattatatctagacaccagcgtctacatgacgagcttccgagttccaattggttcaagttttacataagtataaagtccga
ctattgttctatattatatatggttgttgatggatctgtgatgcatgcaatagctgataatagaacttacgcaaatattagcaaaaatatattagaca
atactacaattaacgatgagtgtagatgctgttatttttgaaccacagattaggattcttgatagagatgagatgctcaatggatcatcgtgtgatat
gaacagacattgtattatgatgaatttacctgatgtaggcgaatttggatctagtatgttggggaaatatgaacctgacatgattaagattgctctt
tcggtggctggtaaaaaattgaaaataaatacaaaggttcttgagggttgtgttaaattgaaagcgagaaataatcataaataagataaacgcc
gccaccatgtctgataacggaccacagaatcagcgaaacgcaccacgcattacgtttggtggaccctcagattcaactggcagtaaccaga
atggagaacgcagtggagcgcgatctaaacaacgtcggcctcaaggtttacccaataatactgcgtcttggttcaccgctctcactcaacatg
gcaaggaagaccttaaattccctcgaggacaaggcgttccaattaacaccaatagcagtccagatgaccaaattggctactaccgaagagc
taccagacgaattcgtggtggtgacggtaagatgaaagatctcagtccaagatggtatttctactacctaggaactgggccagaagctggac
ttccctatggtgctaacaaagacggcatcatatgggttgcaactgagggagccttgaatacacctaaagatcacattggcacccgcaatcctg
ctaacaatgctgcaatcgtgctacaacttcctcaaggaacaacattgcctaaaggcttctacgcagaagggagcagaggcggcagtcaagc
ctcttctcgttcctcatcacgtagtcgcaacagttcaagaaattcaactccaggcagcagtagaggaacttctcctgctagaatggctggcaat
ggcggtgatgctgctcttgctttgctgctgcttgacagattgaaccagcttgagagcaagatgtctggtaaaggccaacaacaacaaggcca
aactgtcactaagaaatctgctgctgaggcttctaagaagcctcggcagaaacgtactgccactaaagcatacaatgtaacacaagctttcg
gcagacgtggtccagaacaaacccaaggaaactttggagaccaggaactaatcagacaaggaactgattacaaacattggccgcaaattg
cacaatttgctcccagcgcttcagcgttcttcggaatgtcgcgcattggcatggaagtcacaccttcgggaacgtggttgacctacacaggtg
ccatcaaattggatgacaaagatccaaatttcaaagatcaagtcatattgctgaataagcatattgacgcatacaagacattcccaccaacaga
gcctaagaaggacaagaagaagaaggctgatgaaactcaagccttaccgcagagacagaagaaacagcaaactgtgactcttcttcctgc
tgcagatttggatgatttctccaaacaattgcaacaatccatgagcagtgctgactcaactcaggcctaaggcgcgccttttatactagtatttg
gaaagttttataggtagttgatagaacaaaatacataattttgtaaaaataaatcacttttatactaatatgacacgattaccaatacttttgttacta
atatcattagtatacgctacacctttcctcagacatctaaaaaaataggtgatgatgcaactttatcatgtaatcgaaataatacaaatgactacg
ttgttatgagtgcttggtataaggagcccaattccattattcttttagctgctaaaagcgacgtcttgtattttgataattataccaaggataaaatat
cttacgactctccatacgatgatctagttacaactatcacaattaaatcattgactgctagagatgccggtacttatgtatgtgcattctttatgaca
tcgcctacaaatgacactgataaagtagattatgaagaatactccacagagttgattgtaaatacagatagtgaatcgactatagacataatact
atctggatctacacattcaccggaaactagttctgagaaacctgattatatagataattctaattgctcgtcggtattcgaaatcgcgactccgga
accaattactgataatgtagaagatcatacagacaccgtcacatacactagtgatagcattaatacagtaagtgcatcatctggagaatccaca
acagacgagactccggaaccaattactgataaagaagaagatcatacagttacagacactgtctcatacactacagtaagtacatcatctgg
aattgtcactactaaatcaaccaccgatgatgcggatctttatgatacgtacaatgataatgatacagtaccatcaactactgtaggcggtagta
caacctctattagcaattataaaaccaaggactttgtagaaatatttggtattaccgcattaattatattgtcggccgtggcaatattctgtattacat
attatatatataataaacgttcacgtaaatacaaaacagagaacaaagtctagatttttgacttacataaatgtctgggatagtaaaatctatcata
ttgagcgggccatctggtttaggaaagacagccatagccaaaagactatgggaatatatttggatttgtggtgtcccataccactagatttcctc
gtcctatggaacgagaaggtgtcgattaccattacgttaacagagaggccatctggaagggaatagccgccggaacatactgagtttttagg
aaatatttacggaacttctaaaactgctgtgaatacagcggctattaataatcgtatttgtgtgatggatctaaacatcgacggtgttagaagtttt
aaaaatacttacctaatgccttactcggtgtatataagacctacctctcttaaaatggttgagaccaagcttcgttgtagaaacactgaagcgga
tgatgagattcatcgtcgtgtgatgttggcaaaaactgacatggatgaggcaggtgaagccggtctattcgacactattatcattgaagatgat
gtgaatttagcatatagtaagttaattcagatactacaggaccgtattagaatgtattttaacactaattagagacttaagacttaaaacttgataat
taataatataactcgtttttatatgtggctatttcaacgtctaatgtattagttaaatattaaaacttaccacgtaaaacttaaaatttaaaatgatatttc
attgacagatagatcacacattatgaactttcaaggacttgtgttaactgacaattgcaaaaatcaatgggtcgttggaccattaataggaaaag

gtggatttggtagtatttatactactaatgacaataattatgtagtaaaaatagagcccaaagctaacggatcattatttaccgaacaggcatttta
tactagagtacttaaaccatccgttatcgaagaatggaaaaaatctcacaatataaagcacgtaggtcttatcacgtgcaaggcatttggtctat
acaaatccattaatgtggaatatcgattcttggtaattaatagattaggtgcagatctagatgcggtgatcagagccaataataatagattacca
aaaaggtcggtgatgttgatcggaatcgaaatcttaaataccatacaatttatgcacgagcaaggatattctcacggagatattaaagcgagta
atatagtcttggatcaaatagataagaataaattatatctagtggattacggattggtttctaaattcatgtctaatggcgaacatgttccatttataa
gaaatccaaataaaatggataacggtactctagaatttacacctatagattcgcataaaggatacgttgtatctagacgtggagatctagaaac
acttggatattgtatgattagatggttgggaggtatcttgccatggactaagatatctgaaacaaagaattgtgcattagtaagtgccacaaaac
agaaatatgttaacaatactgcgactttgttaatgaccagtttgcaatatgcacctagagaattgctgcaatatattaccatggtaaactctttgac
atattttgaggaacccaattacgacaagtttcggcacatattaatgcagggtgtatattattaagtgtggtgtttggttgatgtaaaatttttgtcgat
aaaaattaaaaaataacttaatttattattgatctcgtgtgtacaaccgaaatcatggcgatgttttacgcacacgctctcggtgggtacgacga
gaatcttcatgcctttcctggaatatcatcgactgttgccaatgatgtcagtttataataacaagtatgacattgtaaaagacaaatatatgtggtg
ttacagtcaggtgaacaagagatatattggagcactgctgcctatgtttgagtgcaatgaatatctacaaattggagatccgatccatgatcaa
gaaggaaatcacatatcgccacaaaaactactatgctctaagcggaatcgggtacgagagtctagacttgtgtttggaaggagtagggattc
atcatcacgtacttgaaacagaaaacgctgtatatggaaaagttcaacatgattattctactatcaaagagaaggccaaagaaatgaatgcact
cagttcaggacctatcatcgattaccacgtctggataggagattgtatctgtcaagttactgctgtggacgtacatggaaaggaaattatgaga
atgagattcaaaaagggtgcggtgcttccgatcccaaatctggtaaaagttaaacttggggagaatgatacagaaaatctttcttctactatatc
ggcggcaccatcgaggtaaccacctctctggaagacagtgtgaatcatgtactcatgaaacgtttggaatctatacgccatatgtggtctgttg
tatatgatcattttgatattgtgaatggtaaagaatgctgttatgtgcatacgcatttgtctaatcaaaatcttataccgagtactgtaaaaacaaatt
tgtacatgaagactatgggatcatgcattcaaatgagtatcttagcgaactgaaggaatcaggtggatggagtcccagaccagaaatgcagg
aatttgaatatccagatggagtggaagacactgaatcaattgagagattggtagaggagttcttcaatagatcagaacttcaggctggtaaatc
tattaatgttaaacatacatctgtttcagctaagcaactaagaacacgtatactctcatcttttgccaacacagagggtggatatttgttcattgga
gttgataataatacacacaaagtatttggattcacggtgggttacgactacctcagactgatagagaatgatatagaaaagcatatcaaaagac
tttgtgttgtgtatttctgtgagaagaaagaggacatcaagtacacgtgtcgattcatcaaggtatataaacctggggatgaggctacctcgac
atacgtgtgcgctatcaaagtggaaagatgctgttgtgctgtgtttgcagattggccagaatcatggtatcaagaagtattctccagatgaatag
gtgtcacatataaaatttaattaatgtaactatagagaacaaataataggttgtaatatcatatagacaataactaacaattaattagtaactgttat
ctctttttaactaactaactatacctattaatacatcgtaattatagttcttaacatctattaatcattgattcgcttctttaatttttataaaccaacattg
ttaattgaaaagggataacatgttacagaatataaattatatatggatttttttaaaaaggaaatacttgactggagtgtatatttatctcttcattat
atagcacgcgtgttttccaatttttccacatcccatataatacaggattataatctcgttcgaacatacgagaaagtggataaaacaatagttgatt
ttttatctaggttgccaaatttattccatattttagaatatggggaaaatattctacatatttattctatggatgatgctaatacgaatattataattttttt
ctagatagagtattaaatattaataagaacgggtcatttatacacaatctcaggttatcatcatccattaatataaaagaatatgtatatcaattagtt
aataatgatcatccagataataggataagactaatgcttgaaaatggacgtagaacaagacatttttgtcctatatatcagatacagttaatatct
atatatgtattttatatagatgccgaagacagttacggttgtacattattacatagatgtatatatcactataagaaatcagaatcagaatcagaat
catacaatgaattaattaagatattgttaaataatggatcagatgtagataaaaaagatacgtacggaaacacacctttatcctattatgtaaaca
cgatatcaacaacgtggaattgtttgagatatgtttagagaatgctaatatagactctgtagactttaatagatatacacctcttcattatgtctcat
gtcgtaataaatatgattttgtaaagttattaatttctaaaggagcaaatgttaatgcgcgtaataaattcggaactactccattttattgtggaatta
tacacggtatctcgcttataaaactatatttggaatcagacacagagttagaaatagataatgaacatatagttcgtcatttaataatttttgatgct
gttgaatctttagattatctattatccagaggagttattgatattaactatcgtactatttacgacgctgtcagttataatgcgtataatacgttggtct
atctattaaacagaaatggtgattttgagacgattactactagtggatgtacatgtatttcggaagcagtcgcaaacaacaacaaaataataatg
gaagtactattgtctaaacgaccatctttgaaaattatgatacagtctatgatagcaattactaaacataaacagcataatgcagatttattgaaaa
tgtgtataaaatatactgcgtgtatgaccgattatgatactcttatagatgtacaatcactacagcaatataaatggtatattttaagatgtttcgatg
aaatagatatcatgaagagatgttatataaaaaataaaactgtattccaattagttttttgtatcaaagacattaatactttaatgagatacggtaaa
catccttctttcgtgaagtgcactagtctcgacgtatacggaagtcgtgtacgtaatatcatagcatctattagatatcgtcagagattaattagtc
tattatccaagaagctggatcctggagataaatggtcgtgttttcctaacgaaataaaatataacgataacgaactgtccacatatctaaaaatct

tataaacactattaaaatataaaatcacactacatcattgtttccttttagtgctcgacagtgtatactatttttaacgctcataaataaaaatgaaaa
cgatttccgttgttacgttgttatgcgtactacctgctgttgtttattcaacatgtactgtacccactatgaataacgctaaattaacgtctaccgaa
acatcgtttaataataaccagaaagttacgtttacatgtgatcagggatatcattcttcggatccaaatgctgtctgcgaaacagataaatggaa
atacgaaaatccatgcaaaaaaatgtgcacagtttctgattacatctctgaactatataataaaccgctatacgaagtgaattccaccatgacac
taagttgcaacggcgaaacaaaatattttcgttgcgaagaaaaaaatggaaatacttcttggaatgatactgttacgtgtcctaatgcggaatgt
caacctcttcaattagaacacggatcgtgtcaaccagttaaagaaaaatactcatttggggaatatataactatcaactgtgatgttggatatga
ggttattggtgcttcgtacataagttgtacagctaattcttggaatgttattccatcatgtcaacaaaaatgtgatataccgtctctatctaatggatt
aatttccggatctacattttctatcggtggcgttatacatcttagttgtaaaagtggttttatactaacgggatctccatcatccacatgtatcgacg
gtaaatggaatcccatactcccaacatgtgtacgatctaacgaaaaatttgatccagtggatgatggtcccgacgatgagacagatttgagca
aactctcgaaagacgttgtacaatatgaacaagaaatagaatcgttagaagcaacttatcatataatcatagtggcgttaacaattatgggcgt
catatttttaatctccgttatagtattagtttgttcctgtgacaaaaataatgaccaatataagttccataaattgctaccgtgaatataaatccgttaa
aataatgaataattaataattaataatttaataacaaacaagtatcaaaagattaaagacttatagctagaatcaattgagatgtcttcttcagtgg
atgttgatatctacgatgccgttagagcatttttactcaggcactattataacaagagatttattgtgtatggaagaagtaacgccatattacataa
tatatacaggctatttacaagatgcgccgttataccgttcgatgatatagtacgtactatgccaaatgaatcacgtgttaaacaatgggtgatgg
atacacttaatggtataatgatgaatgaacgcgatgtttctgtaagcgttggcaccggaatactattcatggaaatgtttttcgattacaataaaaa
tagtatcaacaatcaactaatgtatgatataattaatagcgtatctataattctagctaatgagagatatagaagcgcttttaacgacgatggtata
tacatccgtagaaatatgattaacaagttgtacggatacgcatctctaactactattggcacgatcgctggaggtgtttgttattatctgttgatgc
atctagttagtttgtataaataattatttcaatatactagttaaaattttaagattttaaatgtataaaaaactaataacgtttttatttgtaataggtgcat
tagcatcctattcgaataatgagtacactccgtttaataaactgagtgtaaaactctatatagatggagtagataatatagaaaattcatatactga
tgataataatgaattggtgttaaattttaaagagtacacaatttctattattacagagtcatgcgacgtcggatttgattccatagatatagatgttat
aaacgactataaaattattgatatgtctactattcaacgcagaggtcacacgtgtagaatatctaccaaattatcatgccattatgataagtaccct
tatattcacaaatatgatggtgatgagcgacaatattctattactgcagagggaaaatgctataaaggaataaaatatgaaataagtatgatcaa
cgatgatactctattgagaaaacatactcttaaaattggatctacttatatatttgatcgtcatggacatagtaatacatattattcaaaatatgatttt
taaaaatttaaaatatattatcacttcagtgacagtagtcaaataacaaacaacaccatgagatatattataattctcgcagttttgttcattaatagt
atacacgctaaaataactagttataagtttgaatccgtcaattttgattccaaaattgaatggactggggatggtctatacaatatatcccttaaaa
attatggcatcaagacgtggcaaacaatgtatacaaatgtaccagaaggaacatacgacatatccgcatttccaaagaatgatttcgtatctttc
tgggttaaatttgaacaaggcgattataaagtggaagagtattgtacgggaccaccgactgtaacattaactgaatacgacgaccatccgtat
gctactagaggtagcaaaaagattcctatttacaaacgcggtgacatgtgtgatatctacttgttgtatacggctaacttcacattcggagattct
aaagaaccagtaccatatgatatcgatgactacgattgcacgtctacaggttgcagcatagactttgtcacaacagaaaaagtgtgcgtgaca
gcacagggagccacagaagggtttctcgaaaaaattactccatggagttcgaaagtatgtctgacacctaaaaagagtgtatatacatgcgc
aattagatccaaagaagatgttcccaatttcaaggacaaaatggccagagttatcaagagaaaatttaactaaatttctcggtagcacatcaaa
tgatgttaccacttttcttagcatgcttaacttgactaaatattcataactaatttttattaatgatacaaaaacgaaataaaactgcatattatacact
ggttaacgcccttataggctctaaccattttcaagatgaggtccctgattatagtccttctgttcccctctatcatctactccatgtctattagacgat
gtgagaagactgaagaggaaacatggggattgaaaatagggttgtgtataattgccaaagatttctatcccgaaagaactgattgcagtgttc
atctcccaactgcaagtgaaggcaatggattcagggatatacgaaacaccgataaattataaaaaaagcaatgtgtccgctgtttccgttaata
atactattttcgtaactggcggattattcataaataactctaatagcacgatcgtggttaacaatatggaaaaacttgacatttataaagacaaac
aatggtcgattatagaaatgcctatggctagggtatatcacggcatcgactcgacatttggaatgttatattttgccggaggtctatccgttaccg
aacaatatggtaatttagagaaaaacaacgagatatcttgttacaatcctagaacgaataagtggtttgatatttcatatactatttataagatatcc
atatcatcattgtgtaaactaaataacgtcttctatgtatttagtaaggacattggatatgtggaaaagtatgatggtctccccgctataaaggcat
tatcaacttctccttattgattgaaaatgaaaatataaatagtttttatgtatagcagtattaccctatagttttattgcttactactaacatggatacag
atacagatgttacaaatgtagaagatatcatgaatgaaatagatagagagaaagaagaaatactaaaaaatgtagaaattgaaaataataaaa
acattaacaagaatcatcccaatgaatatattagagaagcactcgttattaatacaagtagtaatagtgattccattgataaagaagttatagaat
gtatcagtcacgatgtaggaatatagatcatatctactaatttttataatcaatacaaaacataaaaaacaactcgttattacatagcaggcatgg

aatccttcaagtattgttttgataacgatggcaagaaatggattatcggaaatactttatattctggtaattcaatactctataaggtcagaaaaaat
ttcactagttcgttctacaattacgtaatgaagatagatcacaaatcacacaagccattgttgtctgaaatacgattctatatatctgtattggatcc
tttgactatcgacaactggacacgggaacgtggtataaagtatttggctattccagatctgtatggaattggagaaaccgatgattatatgttctt
cgttataaagaatttgggaagagtattcgccccaaaggatactgaatcagtcttcgaagcatgcgtcactatgataaacacgttagagtttatac
actctcgaggatttacccatggaaaaatagaaccgaggaatatactgattagaaataaacgtctttcactaattgactattctagaactaacaaa
ctatacaagagtggaaactcacatatagattacaacgaggacatgataacttcaggaaatatcaattatatgtgtgtagacaatcatcttggag
caacagtttcaaaacgaggagatttagaaatgttgggatattgcatgatagaatggttcggtggcaaacttccatggaaaaacgaaagtagta
taaaagtaataaaacaaaaaaaagaatataaaaaatttatagctactttctttgaggactgtttttcctgaaggaaatgaacctctggaattagtta
gatatatagaattagtatacacgttagattattctcaaactcctaattatgacagactacgtagactgtttatacaagattgaaatattctttttttata
gagtgtggtagtgttacggatatctaatattaatattagactatctctatcgcgctacacgaccaatatcgattactatggatatcttctatgaaag
gagagaatgtattcatttctccagcgtcaatctcgtcagtattgacaatactgtattatggagctaatggatccactgctgaacagctatcaaaat
atgtagaaaaggaggagaacacggataaggttagcgctcagaatatctcattcaaatccatgaataaagtatatgggcgatattctgccgtgt
ttaaagattccttttgagaaaaattggcgataagtttcaaactgttgacttcactgattgtcgcactatagatgcaatcaacaagtgtgtagatat
ctttactgaggggaaaatcaatccactattggatgaacaattgtctcctagcaattagtgccgtatactttaaagcaaaatggttgacgccattc
gaaaaggaatttaccagtgattatccctttttacgtatcaccaacggaaatggtagacgtaagtatgatgtctatgtacggcgagctatttaatca
cgcatctgtaaaagaatcattcggtaacttttcaatcatagaactgccatatgttggagatactagtatgatggtcattcttccagacaagattgat
ggattagaatccatagaacaaaatctaacagatacaaattttaagaaatggtgtaactctctggaagctacgtttatcgatgttcacattcccaa
gtttaaggtaacaggctcgtataatctggtggatactctagtaaagtcaggactgacagaggtgttcggttcaactggagattatagcaatatgt
gtaatttagatgtgagtgtcgacgctatgatccacaaaacgtatatagatgtcaatgaagagtatacagaagcagctgcagcaacttgtgcact
ggtgtcagactgtgcatcaacaattacaaatgagttctgtgtagatcatccgttcatctatgtgattaggcatgttgatggaaaaatttttttcgttg
gtagatattgctctccgacaactaattgttaaccatttttttaaaaaaatagaaaaaacatgtggtattagtgcaggtcgttattcttccaattgcaa
ttggtaagatgacggccaactttagtacccacgtcttttcaccacagcactgtggatgtgacagactgaccagtattgatgacgtcaaacaatg
tttgactgaatatatttattggtcgtcctatgcataccgcaacaggcaatgcgctggacaattgtattccacactcctctcttttagagatgatgcg
gaattagtgttcatcgacattcgcgagctggtaaaaaatatgccgtgggatgatgtcaaagattgtgtagaaatcatccgttgttatatataccgga
tgagcaaaaaaccatcatcggactttgtgcatatgctgctacttactggggaggtgaagaccatcccactagtaacagtctgaacgcattgttt
gtgatgcttgagatgctaaattacgtggattataacatcatattccggcgtatgaattgatgagttgtacatcttgacattttcttctttcttctcttctc
cctttcccagaaacaaactttttttacccactataaaataaaatgagtatactacctgttatatttctttctatatttttttattcttcattcgttcagacttttt
aacgcgcctgaatgtatcgacaaagggcaatattttgcatcattcatggagttagaaaacgagccagtaatcttaccatgtcctcaaataaata
cgctatcatccggatataatatattagatattttatgggaaaaacgaggagcggataatgatagaattataccgatagataatggtagcaatatg
ctaattctgaacccgacacaatcagactctggtatttatatatgcattaccacgaacgaaacctactgtgacatgatgtcgttaaatttgacaatc
gtgtctgtctcagaatcaaatatagatcttatctcgtatccacaaatagtaaatgagagatctactggcgaaatggtatgtcccaatattaatgca
tttattgctagtaacgtaaacgcagatattatatggagcgggcatcgacgccttagaaataagagacttaaacaacggacacctggaattatta
ccatagaagatgttagaaaaaatgatgctggttattatacatgtgttttagaatatatatacggtggcaaaacatataacgtaaccagaattgtaa
aattagaggtacgggataaaataatacctctactatgcaattaccagaaggtgttgtaacttcaataggtagtaatttgactattgcgtgtagag
tatcgttgagacctcccacaacggatgcagacgtcttttggataagtaatggtatgtattacgaagaagatgatggggacggagacggtaga
ataagtgtagcaaataaaatctatatgaccgataagagacgtgttattacatcccggttaaacattaatcctgtcaaggaagaagatgctacaa
cgtttacgtgtatggcgtttactattcctagcatcagcaaaacagttactgttagtataacgtgaatgtatgttgttacatttccatgtcaattgagttt
ataagaatttttatacattatcttccaacaaacaattgacgaacgtattgctatgattaactcccacgatactatgcatattattaatcattaacttgc
agactatacctagtgctattttgacatactcatgttcttgtgtaattgcggtatctatattattaaagtacgtaaatctagctatagttttattatttaatttt
tagataatataccgtctccttatttttaaaaattgccacatcctttattaaatcatgaatgggaatttctatgtcatcgttaatatattgtgaacaacaa
gagcagatatctataggaaagggtggaatgcgatacattgatctatgtagttttaaaacacacgcgaactttgaagaatttatataaatcattcc
atcgatacatccttctatgttgacatgtatatatccaggaattcttttattaatgtcaggaaatgtataaactaaaacattgcccgaaagcggtgcc
tctatctgcgttatatccgttcttaacttacaaaatgtaaccaatacctttgcatgacttgttttgttcggcaacgttagtttaaacttgacgaatggat

taattacaatagcatgatccgcgcatctattaagtttttttactttaacgcccttgtatgtttttacagagactttatctaaatttctagtgcttgtatgtg
ttataaatataacgggatatagaactgaatcacctaccttagatacccaattacattttatcagatccagataataaacaaatttgtcgccctaac
taattctatattgttatatattttacaattggttatgatatcatgtaataacttggagtctaacgcgcatcgtcgtacgtttatacaattgtgatttagtgt
agtatatctacacatgtatttttccgcactatagtattctggactagtgataaaactatcgttatatctgtcttcaatgaactcatcgagatattgctct
ctgtcatattcatacacctgcataaactttctagacatcttacaatccgtgttatttttaggatcatatttacatatttacgggtatatcaaagatgttag
attagttaatgggaatcgtctataataatgaatattaaacaattatatgaggacttttaccacaaagcatcataaaaatgagtcgtcgtctgatttat
gttttaaatatcaaccgcgaatcaactcataaaatacaagagaatgaaatatatacatattttagtcattgcaatatagaccatacttctacagaac
ttgattttgtagttaaaaactatgatctaaacagacgacaacctgtaactgggtatactgcactacactgctatttgtataataattactttacaaac
gatgtactgaagatattattaaatcatggagtggatgtaacgatgaaaaccagtagcggacgtatgcctgtttatatattgcttactagatgttgt
aatatttcacatgatgtagtgatagatatgatagacaaagataaaaaccacttatcgcatagagactattccaacctactactagagtatataaa
atctcgttacatgttattgaaggaagaggatatcgatgagaacatagtatccactttattagataagggaatcgatcctaactttaaacaagacg
gatatacagcgttacattattattatttgtgtctcgcacacgtttataaaccaggtgagtgtagaaaaccgataacgataaaaaaggccaagcg
aattatttctttgtttatacaacatggagctaatctaaacgcgttagataattgtggtaatacaccattccatttgtatcttagtattgaaatgtgtaat
aatattcatatgactaaaatgctgttgacttttaatccgaatttcaaaatatgtaataatcatggattaacgcctatactatgttatataacttccgact
acatacaacacgatattcttgttatgttaatacatcactatgaaacaaatgttggagaaatgccgatagatgagcgtcgtataatcgtattcgagt
ttatcaaaacatattctacacgtccggcagattcgataacttatttgatgaataggtttaaaaatatagatatttatacccgctatgaaggaaagac
attattacacgtagcatgtgaatataataatacacacgtaatagattatcttatacgtatcaacggagatataaatgcgttaaccgacaataacaa
acacgctacacaactcattatagataacaaagaaaattccccatataccattaattgtttactgtatatacttagatatattgtagataagaatgtga
taagatcgttggtggatcaacttccatctctacctatcttcgatataaaatcatttgagaaattcatatcctactgtatacttttagatgacacatttta
caatagacacgttaggaatcgcaattctaaaacgtatcgatacgcattttcaaaatacatgtcgtttgataaatacgatggtataataactaaatg
tcataaagaaacaatattgctcaaactatccactgttctagacactacactatatgcagttttaagatgccataattcgaaaaagttaagaagata
cctcaacgagttaaaaaaatataataacgataagtcctttaaaatatattctaatattatgaatgagagataccttaatgtatattataaagatatgt
acgtgtcaaaggtatatgataaactatttcctgttttcacagataaaaattgtctactaacattactaccttcagaaattatatacgaaatattataca
tgctgacaattaacgatctttataatatatcgtatccacctaccaaagtatagttgtatttttctcatgcgatgtgtgtaaaaaaactgatattatataa
atattttagtgccgtataatgaagatgacgatgaaaatgatggtacatatatatttcgtatcattattgttattgctattccacagttacgccatagac
atcgaaaatgaaatcacagaattcttcaataaaatgagagatactctaccagctaaagactctaaatggttgaatccagcatgtatgttcggag
gcacaatgaatgatatagccgctctaggagagccattcagcgcaaagtgtcctcctattgaagacagtcttttatcgcacagatataaagacta
tgtggttaaatgggagaggctagaaaaaaatagacggcgacaggtttctaataaacgtgttaaacatggtgatttatggatagccaactatac
atctaaattcagtaaccgtaggtatttgtgtaccgtaactacaaagaatggtgactgttgttcagggtatagttagatctcatattaaaaaacctcct
tcatgcattccaaaaacatatgaactaggtactcatgataagtatggcatagacttatactgtggaattctttacgcaaaacattataataatataa
cttggtataaagataataaggaaattaatatcgacgatattaagtattcacaaacgggaaagaaattaattattcataatccagagttagaagat
agtggaagatacaactgttacgttcattacgacgacgttagaatcaagatgtaaaatacttacggttataccgtcgcaagaccacaggtttaaa
ctaatactagatccaaaaatcaacgtaacgataggagaacctgccaatataacatgcactgctgtgtcaacgtcattattgattgacgatgtact
gattgaatgggaaaatccatccggatggcttataggattcgattttgatgtatactctgttttaactagtagaggcggtatcaccgaggcgacct
tgtactttgaaaatgttactgaagaatatataggtaatacatataaatgtcgtggacacaactattattttgaaaaaacccttacaactacagtagt
attggagtaaatacacaatgcatttttatatacattactgaataattattattattatttatatcgtatttgtgctataacgcgactatctaggtatttgtat
ctcaccgatagagaacatataaatgtagactctattaaacagttgtgtaaaatatcagatcctaatagatgtggatgtacggctttagaaatgag
ttcattaaaatatgtgatatcaacggaacatatttatataattatactattgctgttagtataattattgattccacggaagaactaccaacagttact
ccaattacaacaacatataattatactatcgatgatagcactactgaagaactacaagtgactcctcatatggatctccatcgatgatacatgtat
taaaatactttccgaataagtcttttaaatattgtattaattatgaaaaactatgctatgcgagtatgatacgatactagattttatctctagcgagag
atgtcgttagaatcatttatcaacgaatatcgataacatgtgtcatttatacgttaaagtctgtccgtcttctctattgtttagactgtttgtagaatgct
gtgatataaacaaactagtagacacaaatatttaactcatgatgaagttgagaatgatatgctttagctaatataaaaatatattaatccactatat
attctagacttgatttaaaaccgataaactactactacgtactgtataagttaggagcagaccctaattatgtagatgatagaggtaatacttctg

catctatatgtccacttatgagaaaacgtcatttaataagatgcatcgtgaaaagaaatttattaaagagttggtaaaatatgaaaccgaaagta
aataatataggaaatacacctctacataactacgtatctcaatatgatatcactctcattcctcatccacaacccattaaaaaatggaaattaaag
ccctctattagcataaacggctacaggtctacctttacaatggcctttccttgtgcccagttcagaccctgtcattgccacgctactaaggactc
cctgaataccgtggccgacgtcagacattgtctgactgaatacatcctgtgggtttctcatagatggacccatagagaaagcgcagggtctct
ctacaggcttctcatctctttcagaactgatgcaacggagctctttggtggtgagttgaaggattcacttccgtggagatcattaaatgactccat
gaaaaccgccgaagaacttcgtgcaatcattggactttgtactcaatcagctatcgtctctggaagagtcttcaacgataagtatatcgacata
ctacttatgctgcgaaagattctgaacgagaacgactatctcaccctcttggatcatatccgcactgctaaatactaaatctccttcatgctctctc
actacacttttatcatcttatgaggaataattagcaccagaatagctatggattgcacatgtattctatgtcgtctactggatgaagatgtgacgt
acaaaaaaataaaactagaaattgaaacgtgtcacaacttatcaaaacatatagatagacgaggaaacaatgcgctacattgttacgtctcca
ataaatgcgatacagacattaagattgttcgactgttactctctcgcggagtcgagagactttgtagaaacaacgaaggattaactccgctagg
agcatacagtaagcatagatacgtaaaatctcagattgtgcatctactgatatccagctattcgaattcctctaacgaactcaagtcgaatataa
atgatttcgacttacgtctgctaaaatacctaattgtggataaacggatacgtccgtccaagaatacgaattatgcaatcaatggtctcggattg
gtggatatatacgtaacgacgcctaatccgagaccagaagtattgctatggcttcttaaatcagaatgttacagcaccggttacgtatttcgtac
ctgtatgtacaacagtgatatgtgtaagaactctcttcattactatatatcgtctcatagagaatctctatccaaggatgtaattaaatgtttgatcg
ataacaatgtttccatccaatactactggtcttgctcaaccatagatatagagattattaataaaggatgtggacacgtgtagagtatacgacgtc
agccctatattagaggcgtattatctaaacaagcgatttagagtaaccccatataatgtagacatggaaatcgttaatcttcttattgagagacgt
catactcttgtcgacgtaatgcgtagtattacttcgtacgattccagagaatataaccactacatcatcgataacattctaaagagatttagacaa
caggatgaatccatcgtacaagccatactgataaactacttacattacggcgatatggtaagtatacctatcattcaatgcatgttggataagac
gacggacaacaactttgttaataataatctcgtcgatgtaaacgtcgtaaggtttatcgtggaaaatatggacacgcggctgtaaatcacatatc
taacaatggccgtctatgtatgtacggtctgatattatcgagatttaataattgcgggtatcactgttatgaagatgtatttgatatactaagcaagt
acatggatgatatagatatgatcgataactctactatattacgcggtcgatgtcaataatatacaatttgcaaagcggttattggaatatggagcg
agtgtcacgctcgataatcaatacggccatccagaaaagcagttaccaaagagaagctagttgatttattactgagttaccatcccactctaga
gactatgattgacgcatttaatagagatatacgctatctatatcctgaaccattattcgcctgtatcagatacgccttaatcctagatgatgattttc
cttctaaagtaagtatgatatcgccggtcgtcataaggaactaaagcgctatagagcagacattaatagaatgaagaatgcctacatatcagg
cgtctccatgtttgatatattatttaaacgaagcaaacgccacagattgagatacgcaaagaacaatgagaggatcgactccattaaataaattta
tcatggagtgataatgtcctgtttccatggcatattacaaaatcgattccgtccaagatgataaaaacatttaccggcatcataaacacggagttt
attttatatgtctcgcataaacattactaaaaaaatatattgttcggttttctttcacatctttaattatgaaaaagtaaatcattatgagatggacgca
tcgttcgcgacagtatgtggtacatacctaacgtatttatggacgacggtaagaatgaaggtcacgtttctgtcaacaatgtcgacgcgatcgt
gtaacacgactcacaatagaatctgtgaatgctctcccgatcatggatgcaaggcatgtgtttcccaaacaaaatgtggaataggatacgga
gtatccggagacgtcatctgttctccgtgtggtctcggaacatattctcacaccgtctcttccgcagataaatgcgaacccgtacccagaaata
cctttaactatatcgatgtggaaattaacctgtatccagttaacgacacatcgtgtactcggacgaccactaccggtctcagcgaatccatctca
acgtcggaactaactattactatgaatcataaagactgcgatcccgtcttcttaataaggtagcgacttcaggtttctttacaggagaaaggtgt
gcactctgaatttcgagattaaatgcaataacaaagattcttcctccaaacagttaacgaaagcaaagaatgatactatcatgccgcattcgga
gacagtaactctagcgtcgacatctatatactatatagtaataccaatactcaagactacgaaactgatacaatctcttatcatgtgggtaatgta
gccatatgcccggtagttgcgatatacataaactgatcactaattccaaacccacccgctttttatagtaagtttttcacccataaatacaataatt
aatttctcgtaaaagtagaaaatatattctaatttattgcacggtaaggaagtagaatcataaagaacagtactcaatcaatagcaatcatgaaa
caatatatcgtactggcatgcatgtgcctgccagtcttcagcaatcatcctcatcgtgtacggaagaagaaaacaaacatcatatgggaatcg
atgttattatcaaagtcacaaagcaagaccaaacaccgaccgatgataagatttgccaatccgtaacggaaattacagagtccgagtcagat
ccagatcccgaggtggaatcagtcgaggatgtagatcctcctaccacttattactccatcatcggtggaggtctgagaatgaactttggattca
ccaaatgtcctcagattaaatccatctcagaatccgctgatggaaagactgtgaggtgtctatcgacatcagatgtagcgaagaagagaaag
acagcgacatcaagacccatccagtactcgggtctaacatctctcataagaaagtgagttacgaagatatcatcggttcaacgatcgtcgata
caaaatgtgtcaagaatctagagtttagcgttcgtatcggagacatgtgcaaggaatcatctgaacttgaggtcaagtatgtcgacggatcgg
catctgaaggtgcaaccgatgatacttcactcatcgattcaacaaaactcaaagcgtgtgtctgaatcgataactctattcatctgaaattggat

gagtagggttaatcgaacgattcaggcacaccacgaattaaaaaagtgtaccggacactatattccggtttgcaaaacaaaaagttacctctc
gcgacttcttctttttctgtctcaatagtgtgatacgattatgacactattcctatttcctttcagggtatcacaaaaatattaaacctctttctgatggt
ctcatacaaaaatatttttattctctttctctctttgatggtctcataaaaaatatttttattctctttctctctttgatggtctcataaaatatttttattctctt
ctctctttgatggtctcataaaaaatatttttattctctttctctctttgatggtctcataaaatatttttattctctttctctctttgatggtctcataaaaaat
atttttattctctttctctctttgatggtctcataaaa

atgtttgtttttcttgttttattgccactagtctctagtcagtgtgttaatcttacaaccagaactcaattacccccctgcatacactaattctttcacacg
tggtgtttattaccctgacaaagttttcagatcctcagttttacattcaactcaggacttgttcttacctttcttttccaatgttacttggttccatgctat
acatgtctctgggaccaatggtactaagaggtttgataaccctgtcctaccatttaatgatggtgtttattttgcttccactgagaagtctaacata
ataagaggctggatttttggtactactttagattcgaagacccagtccctacttattgttaataacgctactaatgttgttattaaagtctgtgaatttt
caattttgtaatgatccatttttgggtgtttattaccacaaaaacaacaaaagttggatggaaagtgagttcagagtttattctagtgcgaataattg
cacttttgaatatgtctctcagccttttcttatggaccttgaaggaaaacagggtaatttcaaaaatcttagggaatttgtgtttaagaatattgatg
gttatttttaaaatatattctaagcacacgcctattaatttagtgcgtgatctccctcagggtttttcggctttagaaccattggtagatttgccaatag
gtattaacatcactaggtttcaaactttacttgctttacatagaagttatttgactcctggtgattcttcttcaggttggacagctggtgctgcagctt
attatgtgggttatcttcaacctaggacttttctattaaaatataatgaaaatggaaccattacagatgctgtagactgtgcacttgaccctctctca
gaaacaaagtgtacgttgaaatccttcactgtagaaaaaggaatctatcaaacttctaactttagagtccaaccaacagaatctattgttagattt
cctaatattacaaacttgtgccctttggtgaagtttttaacgccaccagatttgcatctgtttatgcttggaacaggaagagaatcagcaactgt
gttgctgattattctgtcctatataattccgcatcattttccacttttaagtgttatggagtgtctcctactaaattaaatgatctctgctttactaatgtc
tatgcagattcatttgtaattagaggtgatgaagtcagacaaatcgctccagggcaaactggaaagattgctgattataattataaattaccaga
tgattttacaggctgcgttatagcttggaattctaacaatcttgattctaaggttggtggtaattataattacctgtatagattgtttaggaagtctaat
ctcaaacctttgagagagatatttcaactgaaatctatcaggccggtagcacaccttgtaatggtgttgaaggttttaattgttactttcctttaca
atcatatggtttccaacccactaatggtgttggttaccaaccatacagagtagtagtactttcttttgaacttctacatgcaccagcaactgtttgtg
gacctaaaaagtctactaatttggttaaaaacaaatgtgtcaatttcaacttcaatggtttaacaggcacaggtgttcttactgagtctaacaaaa
agtttctgcctttccaacaatttggcagagacattgctgacactactgatgctgtccgtgatccacagacacttgagattcttgacattacaccat
gttcttttggtggtgtcagtgttataacaccaggaacaaatacttctaaccaggttgctgttctttatcaggatgttaactgcacagaagtccctgt
tgctattcatgcagatcaacttactcctacttggcgtgtttattctacaggttctaatgtttttcaaacacgtgcaggctgtttaataggggctgaac
atgtcaacaactcatatgagtgtgacatacccattggtgcaggtatatgcgctagttatcagactcagactaattctcctcggcgggcacgtag
tgtagctagtcaatccatcattgcctacactatgtcacttggtgcagaaaattcagttgcttactctaataactctattgccatacccacaaatttta
ctattagtgttaccacagaaattctaccagtgtctatgaccaagacatcagtagattgtacaatgtacatttgtggtgattcaactgaatgcagca
atcttttgttgcaatatggcagtttttgtacacaattaaaccgtgctttaactggaatagctgttgaacaagacaaaaacacccaagaagtttttgc
acaagtcaaacaaatttacaaaacaccaccaattaaagattttggtggttttaatttttcacaaatattaccagatccatcaaaaccaagcaaga
ggtcatttattgaagatctacttttcaacaaagtgacacttgcagatgctggcttcatcaaacaatatggtgattgccttggtgatattgctgctag
agacctcatttgtgcacaaaagtttaacggccttactgttttgccacctttgctcacagatgaaatgattgctcaatacacttctgcactgttagcg
ggtacaatcacttctggttggacctttggtgcaggtgctgcattacaaataccatttgctatgcaaatggcttataggtttaatggtattggagtta
cacagaatgttctctatgagaaccaaaaattgattgccaaccaatttaatagtgctattggcaaaattcaagactcactttcttccacagcaagtg
cacttggaaaacttcaagatgtggtcaaccaaaatgcacaagctttaaacacgcttgttaaacaacttagctccaattttggtgcaatttcaagt
gttttaaatgatatcctttcacgtcttgacaaagttgaggctgaagtgcaaattgataggttgatcacaggcagacttcaaagtttgcagacatat
gtgactcaacaattaattagagctgcagaaatcagagcttctgctaatcttgctgctactaaaatgtcagagtgtgtacttggacaatcaaaaag
agttgatttttgtggaaagggctatcatcttatgtccttccctcagtcagcacctcatggtgtagtcttcttgcatgtgacttatgtccctgcacaag
aaaagaacttcacaactgctcctgccatttgtcatgatggaaaagcacactttcctcgtgaaggtgtctttgtttcaaatggcacacactggtttg
taacacaaaggaatttttatgaaccacaaatcattactacagacaacacatttgtgtctggtaactgtgatgttgtaataggaattgtcaacaaca
cagtttatgatcctttgcaacctgaattagactcattcaaggaggagttagataaatattttaagaatcatacatcaccagatgttgatttaggtga
catctctggcattaatgcttcagttgtaaacattcaaaaagaaattgaccgcctcaatgaggttgccaagaatttaaatgaatctctcatcgatct
ccaagaacttggaaagtatgagcagtatataaaatggccatggtacatttggctaggttttatagctggcttgattgccatagtaatggtgacaa
ttatgctttgctgtatgaccagttgctgtagttgtctcaagggctgttgttcttgtggatcctgctgcaaatttgatgaagacgactctgagccagt
gctcaaaggagtcaaattacattacacataa

图60

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFS
NVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSLLIV
NNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPFLMD
LEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQT
LLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSET
KCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISN
CVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIA
DYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGST
PCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKN
KCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVS
VITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAEH
VNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSIIAYTMSLGAENSVAYSNNSIAIPT
NFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDK
NTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQY
GDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIP
FAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSSTASALGKLQDVVNQN
AQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDKVEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAA
EIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKN
FTTAPAICHDGKAHFPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVN
NTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLN
ESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCSCLKGCCSCGSCC
KFDEDDSEPVLKGVKLHYT

图61

atgtttgtctttcttgtcttattgccactagtctctagtcagtgtgttaatcttacaaccagaactcaattaccacctgcatacactaattctttcacac
gtggtgtttattaccctgacaaagtattcagatcctcagtattacattcaactcaggacttgttcttacctttcttctccaatgttacttggttccatgc
tatacatgtctctgggaccaatggtactaagaggtttgataaccctgtcctaccatttaatgatggtgtttatttcgcttccactgagaagtctaac
ataataagaggctggatatttggtactactttagattcgaagacccagtccctacttattgttaataacgctactaatgttgttattaaagtctgtga
atttcaattctgtaatgatccattcttgggtgtttattaccacaagaacaacaagagttggatggaaagtgagttcagagtttattctagtgcgaat
aattgcactttcgaatatgtctctcagcctttccttatggaccttgaaggtaaacagggtaatttcaagaatcttagggaatttgtgtttaagaatat
tgatggttatttcaagatatattctaagcacacgcctattaatttagtgcgtgatctccctcagggtttctcggctttagaaccattggtagatttgc
caataggtattaacatcactaggtttcaaacttttacttgctttacatagaagttatttgactcctggtgattcttcttcaggttggacagctggtgctg
cagcttattatgtgggttatcttcaacctaggactttcctattgaaatataatgagaatggaaccattacagatgctgtagactgtgcacttgaccc
tctctcagaaacaaagtgtacgttgaaatccttcactgtagagaaaggaatctatcaaacttctaactttagagtccaaccaacagaatctattgt
tagatttcctaatattacaaacttgtgccctttcggtgaagtatttaacgccaccagatttgcatctgtttatgcttggaacaggaagagaatcagc
aactgtgttgctgattattctgtcctatataattccgcatcattctccacatttaagtgttatggagtgtctcctactaaattaaatgatctctgctttac
taatgtctatgcagattcatttgtaattagaggtgatgaagtcagacaaatcgctccagggcaaactggaaagattgctgattataattataaatt
accagatgactttacaggctgcgttatagcttggaattctaacaatcttgattctaaggttggtggtaattataattacctgtatagattgtttagga
agtctaatctcaaacctttcgagagagatatttcaactgaaatctatcaggccggtagcacaccttgtaatggtgttgaaggatttaattgttactt
tcctttacaatcatatggtttccaacccactaatggtgttggttaccaaccatacagagtagtagtactttcatttgaacttctacatgcaccagca
actgtttgtggacctaagaagtctactaatttggttaagaacaaatgtgtcaatttcaacttcaatggtttaacaggcacaggtgttcttactgagt
ctaacaagaagtttctgcctttccaacaatttggcagagacattgctgacactactgatgctgtccgtgatccacagacacttgagattcttgac
attacaccatgttcatttggtggtgtcagtgttataacaccaggaacaaatacttctaaccaggttgctgttctttatcaggatgttaactgcacag
aagtccctgttgctattcatgcagatcaacttactcctacttggcgtgtttattctacaggttctaatgtatttcaaacacgtgcaggctgtttaatag
gagctgaacatgtcaacaactcatatgagtgtgacatacccattggtgcaggtatatgcgctagttatcagactcagactaattctcctcggcg
ggcacgtagtgtagctagtcaatccatcattgcctacactatgtcacttggtgcagagaattcagttgcttactctaataactctattgccatacc
cacaaactttactattagtgttaccacagaaattctaccagtgtctatgaccaagacatcagtagattgtacaatgtacatttgtggtgattcaact
gaatgcagcaatctattgttgcaatatggcagtttctgtacacaattaaaccgtgctttaactggaatagctgttgaacaagacaagaacaccc
aagaagtatttgcacaagtcaaacaaatttacaagacaccaccaattaaagatttcggtggatttaatttctcacaaatattaccagatccatcta
aaccaagcaagaggtcatttattgaagatctactattcaacaaagtgacacttgcagatgctggcttcatcaaacaatatggtgattgccttggt
gatattgctgctagagacctcatttgtgcacagaagtttaacggccttactgtattgccacctttgctcacagatgaaatgattgctcaatacactt
ctgcactgttagcgggtacaatcacttctggttggacctttggtgcaggtgctgcattacaaataccatttgctatgcaaatggcttataggttta
atggtattggagttacacagaatgttctctatgagaaccagaaattgattgccaaccaatttaatagtgctattggcaagattcaagactcacttt
cttccacagcaagtgcacttggtaaacttcaagatgtggtcaaccagaatgcacaagctttaaacacgcttgttaaacaacttagctccaacttt
ggtgcaatttcaagtgtattaaatgatatcctttcacgtcttgacaaagttgaggctgaagtgcaaattgataggttgatcacaggcagacttca
aagtttgcagacatatgtgactcaacaattaattagagctgcagaaatcagagcttctgctaatcttgctgctactaagatgtcagagtgtgtact
tggacaatctaagagagttgatttctgtggaaagggctatcatcttatgtccttccctcagtcagcacctcatggtgtagtcttcttgcatgtgact
tatgtccctgcacaagagaagaacttcacaactgctcctgccatttgtcatgatggtaaagcacactttcctcgtgaaggtgtctttgtttcaaat
ggcacacactggtttgtaacacaaaggaatttctatgaaccacaaatcattactacagacaacacatttgtgtctggtaactgtgatgttgtaata
ggaattgtcaacaacacagtttatgatcctttgcaacctgaattagactcattcaaggaggagttagataaatatttcaagaatcatacatcacca
gatgttgatttaggtgacatctctggcattaatgcttcagttgtaaacattcagaaagaaattgaccgcctcaatgaggttgccaagaatttaaat
gaatctctcatcgatctccaagaacttggaaagtatgagcagtatatcaaatggccatggtacatttggctaggtttcatagctggcttgattgc
catagtaatggtgacaattatgctttgctgtatgaccagttgctgtagttgtctcaagggctgttgttcttgtggatcctgctgcaaatttgatgaag
acgactctgagccagtgctcaaaggagtcaaattacattacacataa

图62

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFS
NVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSLLIV
NNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPFLMD
LEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQT
LLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSET
KCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISN
CVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIA
DYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGST
PCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKN
KCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVS
VITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAEH
VNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSIIAYTMSLGAENSVAYSNNSIAIPT
NFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDK
NTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQY
GDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIP
FAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSSTASALGKLQDVVNQN
AQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDKVEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAA
EIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKN
FTTAPAICHDGKAHFPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVN
NTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLN
ESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCSCLKGCCSCGSCC
KFDEDDSEPVLKGVKLHYT

图63

atgtctgataatggaccccaaaatcagcgaaatgcaccccgcattacgtttggtggaccctcagattcaactggcagtaaccagaatggaga
acgcagtggggcgcgatcaaaacaacgtcggccccaaggtttacccaataatactgcgtcttggttcaccgctctcactcaacatggcaag
gaagaccttaaattccctcgaggacaaggcgttccaattaacaccaatagcagtccagatgaccaaattggctactaccgaagagctacca
gacgaattcgtggtggtgacggtaaaatgaaagatctcagtccaagatggtatttctactacctaggaactgggccagaagctggacttccct
atggtgctaacaaagacggcatcatatgggttgcaactgagggagccttgaatacaccaaaagatcacattggcacccgcaatcctgctaa
caatgctgcaatcgtgctacaacttcctcaaggaacaacattgccaaaaggcttctacgcagaagggagcagaggcggcagtcaagcctct
tctcgttcctcatcacgtagtcgcaacagttcaagaaattcaactccaggcagcagtaggggaacttctcctgctagaatggctggcaatggc
ggtgatgctgctcttgctttgctgctgcttgacagattgaaccagcttgagagcaaaatgtctggtaaaggccaacaacaacaaggccaaact
gtcactaagaaatctgctgctgaggcttctaagaagcctcggcaaaaacgtactgccactaaagcatacaatgtaacacaagctttcggcag
acgtggtccagaacaaacccaaggaaattttggggaccaggaactaatcagacaaggaactgattacaaacattggccgcaaattgcaca
atttgcccccagcgcttcagcgttcttcggaatgtcgcgcattggcatggaagtcacaccttcgggaacgtggttgacctacacaggtgccat
caaattggatgacaaagatccaaatttcaaagatcaagtcattttgctgaataagcatattgacgcatacaaaacattcccaccaacagagcct
aaaaaggacaaaaagaagaaggctgatgaaactcaagccttaccgcagagacagaagaaacagcaaactgtgactcttcttcctgctgca
gatttggatgatttctccaaacaattgcaacaatccatgagcagtgctgactcaactcaggcctaa

图64

MSDNGPQNQRNAPRITFGGPSDSTGSNQNGERSGARSKQRRPQGLPNNTASWFTALTQ
HGKEDLKFPRGQGVPINTNSSPDDQIGYYRRATRRIRGGDGKMKDLSPRWYFYYLGTG
PEAGLPYGANKDGIIWVATEGALNTPKDHIGTRNPANNAAIVLQLPQGTTLPKGFYAEG
SRGGSQASSRSSSRSRNSSRNSTPGSSRGTSPARMAGNGGDAALALLLLDRLNQLESKM
SGKGQQQQGQTVTKKSAAEASKKPRQKRTATKAYNVTQAFGRRGPEQTQGNFGDQEL
IRQGTDYKHWPQIAQFAPSASAFFGMSRIGMEVTPSGTWLTYTGAIKLDDKDPNFKDQV
ILLNKHIDAYKTFPPTEPKKDKKKKADETQALPQRQKKQQTVTLLPAADLDDFSKQLQQ
SMSSADSTQA

图65

atgtctgataacggaccacagaatcagcgaaacgcaccacgcattacgtttggtggaccctcagattcaactggcagtaaccagaatggag
aacgcagtggagcgcgatctaaacaacgtcggcctcaaggtttacccaataatactgcgtcttggttcaccgctctcactcaacatggcaag
gaagaccttaaattccctcgaggacaaggcgttccaattaacaccaatagcagtccagatgaccaaattggctactaccgaagagctacca
gacgaattcgtggtggtgacggtaagatgaaagatctcagtccaagatggtatttctactacctaggaactgggccagaagctggacttccct
atggtgctaacaaagacggcatcatatgggttgcaactgagggagccttgaatacacctaaagatcacattggcacccgcaatcctgctaac
aatgctgcaatcgtgctacaacttcctcaaggaacaacattgcctaaaggcttctacgcagaagggagcagaggcggcagtcaagcctctt
ctcgttcctcatcacgtagtcgcaacagttcaagaaattcaactccaggcagcagtagaggaacttctcctgctagaatggctggcaatggc
ggtgatgctgctcttgctttgctgctgcttgacagattgaaccagcttgagagcaagatgtctggtaaaggccaacaacaacaaggccaaact
gtcactaagaaatctgctgctgaggcttctaagaagcctcggcagaaacgtactgccactaaagcatacaatgtaacacaagctttcggcag
acgtggtccagaacaaacccaaggaaactttggagaccaggaactaatcagacaaggaactgattacaaacattggccgcaaattgcaca
atttgctcccagcgcttcagcgttcttcggaatgtcgcgcattggcatggaagtcacaccttcgggaacgtggttgacctacacaggtgccat
caaattggatgacaaagatccaaatttcaaagatcaagtcatattgctgaataagcatattgacgcatacaagacattcccaccaacagagcc
taagaaggacaagaagaagaaggctgatgaaactcaagccttaccgcagagacagaagaaacagcaaactgtgactcttcttcctgctgc
agatttggatgatttctccaaacaattgcaacaatccatgagcagtgctgactcaactcaggcctaa

图66

MSDNGPQNQRNAPRITFGGPSDSTGSNQNGERSGARSKQRRPQGLPNNTASWFTALTQ
HGKEDLKFPRGQGVPINTNSSPDDQIGYYRRATRRIRGGDGKMKDLSPRWYFYYLGTG
PEAGLPYGANKDGIIWVATEGALNTPKDHIGTRNPANNAAIVLQLPQGTTLPKGFYAEG
SRGGSQASSRSSSRSRNSSRNSTPGSSRGTSPARMAGNGGDAALALLLLDRLNQLESKM
SGKGQQQQGQTVTKKSAAEASKKPRQKRTATKAYNVTQAFGRRGPEQTQGNFGDQEL
IRQGTDYKHWPQIAQFAPSASAFFGMSRIGMEVTPSGTWLTYTGAIKLDDKDPNFKDQV
ILLNKHIDAYKTFPPTEPKKDKKKKADETQALPQRQKKQQTVTLLPAADLDDFSKQLQQ
SMSSADSTQA

图67

atgtttgtctttcttgtcttattgccactagtctctagtcagtgtgttaatcttacaaccagaactcaattaccacctgcatacactaattctttcacac
gtggtgtttattaccctgacaaagtattcagatcctcagtattacattcaactcaggacttgttcttacctttcttctccaatgttacttggttccatgc
tatacatgtctctgggaccaatggtactaagaggtttgataaccctgtcctaccatttaatgatggtgtttatttcgcttccactgagaagtctaac
ataataagaggctggatatttggtactactttagattcgaagacccagtccctacttattgttaataacgctactaatgttgttattaaagtctgtga
atttcaattctgtaatgatccattcttgggtgtttattaccacaagaacaacaagagttggatggaaagtgagttcagagtttattctagtgcgaat
aattgcactttcgaatatgtctctcagcctttccttatggaccttgaaggtaaacagggtaatttcaagaatcttagggaatttgtgtttaagaatat
tgatggttatttcaagatatattctaagcacacgcctattaatttagtgcgtgatctccctcagggtttctcggctttagaaccattggtagatttgc
caataggtattaacatcactaggtttcaaacttttacttgctttacatagaagttatttgactcctggtgattcttcttcaggttggacagctggtgctg
cagcttattatgtgggttatcttcaacctaggactttcctattgaaatataatgagaatggaaccattacagatgctgtagactgtgcacttgaccc
tctctcagaaacaaagtgtacgttgaaatccttcactgtagagaaaggaatctatcaaacttctaactttagagtccaaccaacagaatctattgt
tagatttcctaatattacaaacttgtgccctttcggtgaagtatttaacgccaccagatttgcatctgtttatgcttggaacaggaagagaatcagc
aactgtgttgctgattattctgtcctatataattccgcatcattctccacatttaagtgttatggagtgtctcctactaaattaaatgatctctgctttac
taatgtctatgcagattcatttgtaattagaggtgatgaagtcagacaaatcgctccagggcaaactggaaagattgctgattataattataaatt
accagatgactttacaggctgcgttatagcttggaattctaacaatcttgattctaaggttggtggtaattataattacctgtatagattgtttagga
agtctaatctcaaacctttcgagagagatatttcaactgaaatctatcaggccggtagcacaccttgtaatggtgttgaaggatttaattgttactt
tcctttacaatcatatggtttccaacccactaatggtgttggttaccaaccatacagagtagtagtactttcatttgaacttctacatgcaccagca
actgtttgtggacctaagaagtctactaatttggttaagaacaaatgtgtcaatttcaacttcaatggtttaacaggcacaggtgttcttactgagt
ctaacaagaagtttctgcctttccaacaatttggcagagacattgctgacactactgatgctgtccgtgatccacagacacttgagattcttgac
attacaccatgttcatttggtggtgtcagtgttataacaccaggaacaaatacttctaaccaggttgctgttctttatcaggatgttaactgcacag
aagtccctgttgctattcatgcagatcaacttactcctacttggcgtgtttattctacaggttctaatgtatttcaaacacgtgcaggctgtttaatag
gagctgaacatgtcaacaactcatatgagtgtgacatacccattggtgcaggtatatgcgctagttatcagactcagactaattctcctcggcg
ggcacgtagtgtagctagtcaatccatcattgcctacactatgtcacttggtgcagagaattcagttgcttactctaataactctattgccatacc
cacaaactttactattagtgttaccacagaaattctaccagtgtctatgaccaagacatcagtagattgtacaatgtacatttgtggtgattcaact
gaatgcagcaatctattgttgcaatatggcagtttctgtacacaattaaaccgtgctttaactggaatagctgttgaacaagacaagaacaccc
aagaagtatttgcacaagtcaaacaaatttacaagacaccaccaattaaagatttcggtggatttaatttctcacaaatattaccagatccatcta
aaccaagcaagaggtcatttattgaagatctactattcaacaaagtgacacttgcagatgctggcttcatcaaacaatatggtgattgccttggt
gatattgctgctagagacctcatttgtgcacagaagtttaacggccttactgtattgccacctttgctcacagatgaaatgattgctcaatacactt
ctgcactgttagcgggtacaatcacttctggttggacctttggtgcaggtgctgcattacaaataccatttgctatgcaaatggcttataggttta
atggtattggagttacacagaatgttctctatgagaaccagaaattgattgccaaccaatttaatagtgctattggcaagattcaagactcacttt
cttccacagcaagtgcacttggtaaacttcaagatgtggtcaaccagaatgcacaagctttaaacacgcttgttaaacaacttagctccaacttt
ggtgcaatttcaagtgtattaaatgatatcctttcacgtcttgacccacctgaggctgaagtgcaaattgataggttgatcacaggcagacttca
aagtttgcagacatatgtgactcaacaattaattagagctgcagaaatcagagcttctgctaatcttgctgctactaagatgtcagagtgtgtact
tggacaatctaagagagttgatttctgtggaaagggctatcatcttatgtccttccctcagtcagcacctcatggtgtagtcttcttgcatgtgact
tatgtccctgcacaagagaagaacttcacaactgctcctgccatttgtcatgatggtaaagcacactttcctcgtgaaggtgtctttgtttcaaat
ggcacacactggtttgtaacacaaaggaatttctatgaaccacaaatcattactacagacaacacatttgtgtctggtaactgtgatgttgtaata
ggaattgtcaacaacacagtttatgatcctttgcaacctgaattagactcattcaaggaggagttagataaatatttcaagaatcatacatcacca
gatgttgatttaggtgacatctctggcattaatgcttcagttgtaaacattcagaaagaaattgaccgcctcaatgaggttgccaagaatttaaat
gaatctctcatcgatctccaagaacttggaaagtatgagcagtatatcaaatggccatggtacatttggctaggtttcatagctggcttgattgc
catagtaatggtgacaattatgctttgctgtatgaccagttgctgtagttgtctcaagggctgttgttcttgtggatcctgctgcaaatttgatgaag
acgactctgagccagtgctcaaaggagtcaaattacattacacataa

图68

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFS
NVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSLLIV
NNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPFLMD
LEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQT
LLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSET
KCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISN
CVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIA
DYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGST
PCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKN
KCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVS
VITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAEH
VNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSIIAYTMSLGAENSVAYSNNSIAIPT
NFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDK
NTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQY
GDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIP
FAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSSTASALGKLQDVVNQN
AQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPPEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAA
EIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKN
FTTAPAICHDGKAHFPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVN
NTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLN
ESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCSCLKGCCSCGSCC
KFDEDDSEPVLKGVKLHYT

图69

atgtttgtctttcttgtcttattgccactagtctctagtcagtgtgttaatcttacaaccagaactcaattaccacctgcatacactaattctttcacac
gtggtgtttattaccctgacaaagtattcagatcctcagtattacattcaactcaggacttgttcttacctttcttctccaatgttacttggttccatgc
tatacatgtctctgggaccaatggtactaagaggtttgataaccctgtcctaccatttaatgatggtgtttatttcgcttccactgagaagtctaac
ataataagaggctggatatttggtactactttagattcgaagacccagtccctacttattgttaataacgctactaatgttgttattaaagtctgtga
atttcaattctgtaatgatccattcttgggtgtttattaccacaagaacaacaagagttggatggaaagtgagttcagagtttattctagtgcgaat
aattgcactttcgaatatgtctctcagcctttccttatggaccttgaaggtaaacagggtaatttcaagaatcttagggaatttgtgtttaagaatat
tgatggttatttcaagatatattctaagcacacgcctattaatttagtgcgtgatctccctcagggtttctcggctttagaaccattggtagatttgc
caataggtattaacatcactaggtttcaaactttacttgctttacatagaagttatttgactcctggtgattcttcttcaggttggacagctggtgctg
cagcttattatgtgggttatcttcaacctaggactttcctattgaaatataatgagaatggaaccattacagatgctgtagactgtgcacttgaccc
tctctcagaaacaaagtgtacgttgaaatccttcactgtagagaaaggaatctatcaaacttctaactttagagtccaaccaacagaatctattgt
tagatttcctaatattacaaacttgtgccctttcggtgaagtatttaacgccaccagatttgcatctgtttatgcttggaacaggaagagaatcagc
aactgtgttgctgattattctgtcctatataattccgcatcattctccacatttaagtgttatggagtgtctcctactaaattaaatgatctctgctttac
taatgtctatgcagattcatttgtaattagaggtgatgaagtcagacaaatcgctccagggcaaactggaaagattgctgattataattataaatt
accagatgactttacaggctgcgttatagcttggaattctaacaatcttgattctaaggttggtggtaattataattacctgtatagattgtttagga
agtctaatctcaaacctttcgagagagatatttcaactgaaatctatcaggccggtagcacaccttgtaatggtgttgaaggatttaattgttactt
tcctttacaatcatatggtttccaacccactaatggtgttggttaccaaccatacagagtagtagtactttcatttgaacttctacatgcaccagca
actgtttgtggacctaagaagtctactaatttggttaagaacaaatgtgtcaatttcaacttcaatggtttaacaggcacaggtgttcttactgagt
ctaacaagaagtttctgcctttccaacaatttggcagagacattgctgacactactgatgctgtccgtgatccacagacacttgagattcttgac
attacaccatgttcatttggtggtgtcagtgttataacaccaggaacaaatacttctaaccaggttgctgttctttatcaggatgttaactgcacag
aagtccctgttgctattcatgcagatcaacttactcctacttggcgtgtttattctacaggttctaatgtatttcaaacacgtgcaggctgtttaatag
gagctgaacatgtcaacaactcatatgagtgtgacatacccattggtgcaggtatatgcgctagttatcagactcagactaattctcctggatca
gcttcaagtgtagctagtcaatccatcattgcctacactatgtcacttggtgcagagaattcagttgcttactctaataactctattgccataccca
caaactttactattagtgttaccacagaaattctaccagtgtctatgaccaagacatcagtagattgtacaatgtacatttgtggtgattcaactga
atgcagcaatctattgttgcaatatggcagtttctgtacacaattaaaccgtgctttaactggaatagctgttgaacaagacaagaacacccaa
gaagtatttgcacaagtcaaacaaatttacaagacaccaccaattaaagatttcggtggatttaatttctcacaaatattaccagatccatctaaa
ccaagcaagaggtcatttattgaagatctactattcaacaaagtgacacttgcagatgctggcttcatcaaacaatatggtgattgccttggtga
tattgctgctagagacctcatttgtgcacagaagtttaacggccttactgtattgccacctttgctcacagatgaaatgattgctcaatacacttct
gcactgttagcgggtacaatcacttctggttggacctttggtgcaggtgctgcattacaaataccatttgctatgcaaatggcttataggtttaat
ggtattggagttacacagaatgttctctatgagaaccagaaattgattgccaaccaatttaatagtgctattggcaagattcaagactcactttctt
ccacagcaagtgcacttggtaaacttcaagatgtggtcaaccagaatgcacaagctttaaacacgcttgttaaacaacttagctccaactttgg
tgcaatttcaagtgtattaaatgatatcctttcacgtcttgacccacctgaggctgaagtgcaaattgataggttgatcacaggcagacttcaaa
gtttgcagacatatgtgactcaacaattaattagagctgcagaaatcagagcttctgctaatcttgctgctactaagatgtcagagtgtgtacttg
gacaatctaagagagttgatttctgtggaaagggctatcatcttatgtccttccctcagtcagcacctcatggtgtagtcttcttgcatgtgactta
tgtccctgcacaagagaagaacttcacaactgctcctgccatttgtcatgatggtaaagcacactttcctcgtgaaggtgtctttgtttcaaatgg
cacacactggtttgtaacacaaaggaatttctatgaaccacaaatcattactacagacaacacatttgtgtctggtaactgtgatgttgtaataggg
aattgtcaacaacacagtttatgatcctttgcaacctgaattagactcattcaaggaggagttagataaatatttcaagaatcatacatcaccaga
tgttgatttaggtgacatctctggcattaatgcttcagttgtaaacattcagaaagaaattgaccgcctcaatgaggttgccaagaatttaaatga
atctctcatcgatctccaagaacttggaaagtatgagcagtatatcaaatggccatggtacatttggctaggtttcatagctggcttgattgccat
agtaatggtgacaattatgctttgctgtatgaccagttgctgtagttgtctcaagggctgttgttcttgtggatcctgctgcaaatttgatgaagac
gactctgagccagtgctcaaaggagtcaaattacattacacataa

图70

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFS
NVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSLLIV
NNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPFLMD
LEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQT
LLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSET
KCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISN
CVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIA
DYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGST
PCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKN
KCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVS
VITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAEH
VNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPGSASSVASQSIIAYTMSLGAENSVAYSNNSIAIPTN
FTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNT
QEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGD
CLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFA
MQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSSTASALGKLQDVVNQNAQ
ALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPPEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIR
ASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTT
APAICHDGKAHFPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVNNTV
YDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLI
DLQELGKYEQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCSCLKGCCSCGSCCKFD
EDDSEPVLKGVKLHYT

图71

atgtttgtctttcttgtcttattgccactagtctctagtcagtgtgttaatcttacaaccagaactcaattaccacctgcatacactaattctttcacac
gtggtgtttattaccctgacaaagtattcagatcctcagtattacattcaactcaggacttgttcttacctttcttctccaatgttacttggttccatgc
tatacatgtctctgggaccaatggtactaagaggtttgataaccctgtcctaccatttaatgatggtgtttatttcgcttccactgagaagtctaac
ataataagaggctggatatttggtactactttagattcgaagacccagtccctacttattgttaataacgctactaatgttgttattaaagtctgtga
atttcaattctgtaatgatccattcttgggtgtttattaccacaagaacaacaagagttggatggaaagtgagttcagagtttattctagtgcgaat
aattgcactttcgaatatgtctctcagcctttccttatggaccttgaaggtaaacagggtaatttcaagaatcttagggaatttgtgtttaagaatat
tgatggttatttcaagatatattctaagcacacgcctattaatttagtgcgtgatctccctcagggtttctcggctttagaaccattggtagatttgc
caataggtattaacatcactaggtttcaaacttttacttgctttacatagaagttatttgactcctggtgattcttcttcaggttggacagctggtgctg
cagcttattatgtgggttatcttcaacctaggactttcctattgaaatataatgagaatggaaccattacagatgctgtagactgtgcacttgaccc
tctctcagaaacaaagtgtacgttgaaatccttcactgtagagaaaggaatctatcaaacttctaactttagagtccaaccaacagaatctattgt
tagatttcctaatattacaaacttgtgccctttcggtgaagtatttaacgccaccagatttgcatctgtttatgcttggaacaggaagagaatcagc
aactgtgttgctgattattctgtcctatataattccgcatcattctccacatttaagtgttatggagtgtctcctactaaattaaatgatctctgctttac
taatgtctatgcagattcatttgtaattagaggtgatgaagtcagacaaatcgctccagggcaaactggaaagattgctgattataattataaatt
accagatgactttacaggctgcgttatagcttggaattctaacaatcttgattctaaggttggtggtaattataattacctgtatagattgtttagga
agtctaatctcaaacctttcgagagagatatttcaactgaaatctatcaggccggtagcacaccttgtaatggtgttgaaggatttaattgttactt
tcctttacaatcatatggtttccaacccactaatggtgttggttaccaaccatacagagtagtagtactttcatttgaacttctacatgcaccagca
actgtttgtggacctaagaagtctactaatttggttaagaacaaatgtgtcaatttcaacttcaatggtttaacaggcacaggtgttcttactgagt
ctaacaagaagtttctgcctttccaacaatttggcagagacattgctgacactactgatgctgtccgtgatccacagacacttgagattcttgac
attacaccatgttcatttggtggtgtcagtgttataacaccaggaacaaatacttctaaccaggttgctgttctttatcaggatgttaactgcacag
aagtccctgttgctattcatgcagatcaacttactcctacttggcgtgtttattctacaggttctaatgtatttcaaacacgtgcaggctgtttaatag
gagctgaacatgtcaacaactcatatgagtgtgacatacccattggtgcaggtatatgcgctagttatcagactcagactaattctcctggatca
gcttcaagtgtagctagtcaatccatcattgcctacactatgtcacttggtgcagagaattcagttgcttactctaataactctattgccataccca
caaactttactattagtgttaccacagaaattctaccagtgtctatgaccaagacatcagtagattgtacaatgtacatttgtggtgattcaactga
atgcagcaatctattgttgcaatatggcagtttctgtacacaattaaaccgtgctttaactggaatagctgttgaacaagacaagaacacccaa
gaagtatttgcacaagtcaaacaaatttacaagacaccaccaattaaagatttcggtggatttaatttctcacaaatattaccagatccatctaaa
ccaagcaagaggtcatttattgaagatctactattcaacaaagtgacacttgcagatgctggcttcatcaaacaatatggtgattgccttggtga
tattgctgctagagacctcatttgtgcacagaagtttaacggccttactgtattgccacctttgctcacagatgaaatgattgctcaatacacttct
gcactgttagcgggtacaatcacttctggttggacctttggtgcaggtgctgcattacaaataccatttgctatgcaaatggcttataggtttaat
ggtattggagttacacagaatgttctctatgagaaccagaaattgattgccaaccaatttaatagtgctattggcaagattcaagactcactttctt
ccacagcaagtgcacttggtaaacttcaagatgtggtcaaccagaatgcacaagctttaaacacgcttgttaaacaacttagctccaactttgg
tgcaatttcaagtgtattaaatgatatcctttcacgtcttgacccacctgaggctgaagtgcaaattgataggttgatcacaggcagacttcaaa
gtttgcagacatatgtgactcaacaattaattagagctgcagaaatcagagcttctgctaatcttgctgctactaagatgtcagagtgtgtacttg
gacaatctaagagagttgatttctgtggaaagggctatcatcttatgtccttccctcagtcagcacctcatggtgtagtcttcttgcatgtgactta
tgtccctgcacaagagaagaacttcacaactgctcctgccatttgtcatgatggtaaagcacactttcctcgtgaaggtgtctttgtttcaaatgg
cacacactggtttgtaacacaaaggaatttctatgaaccacaaatcattactacagacaacacatttgtgtctggtaactgtgatgttgtaataggg
aattgtcaacaacacagtttatgatcctttgcaacctgaattagactcattcaaggaggagttagataaatatttcaagaatcatacatcaccaga
tgttgatttaggtgacatctctggcattaatgcttcagttgtaaacattcagaaagaaattgaccgcctcaatgaggttgccaagaatttaaatga
atctctcatcgatctccaagaacttggaaagtatgagcagtatatcaaatggccatggtacatttggctaggtttcatagctggcttgattgccat
agtaatggtgacaattatgctttgctgtatgaccagttgctgtagttgtctcaagggctgttgttcttgtggatcctgctgctaa

图72

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFS
NVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSLLIV
NNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPFLMD
LEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQT
LLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSET
KCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISN
CVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIA
DYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGST
PCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKN
KCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVS
VITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAEH
VNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPGSASSVASQSIIAYTMSLGAENSVAYSNNSIAIPTN
FTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNT
QEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGD
CLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFA
MQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSSTASALGKLQDVVNQNAQ
ALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPPEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIR
ASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTT
APAICHDGKAHFPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVNNTV
YDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLI
DLQELGKYEQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCSCLKGCCSCGSCC

图73

atgttcgtgttcctggtgctgctgccgctggtgagcagccagtgcgtgaacctgacgacccgtacacaactaccacctgcgtacacaaatag
cttcaccagaggcgtgtactaccctgataaagtgttcagatcttctgtgctgcacagcacccaggatctgttcctgccgttcttctccaacgtga
cctggttccatgccatccacgtgtctggaacaaacggcaccaagaggtttgacaaccctgtgctacccttcaatgacggcgtctactttgcta
gcaccgagaagagcaatatcatccgcggctggatcttcggcaccaccctggactccaagacccagtccctgctgattgtgaacaacgcca
ccaacgtggtgatcaaggtctgcgaattccagttctgtaacgacccattcctgggcgtgtattatcataagaacaataagagctggatggaat
cagagttccgggtgtactcttctgccaacaactgcaccttcgagtacgtgtctcagcctttcctcatggacctggagggcaagcagggcaact
tcaagaacctgagggagtttgtgttcaagaacatcgacgggtacttcaagatctacagcaagcacacacccatcaatctggtgcgagacctg
cctcagggcttctcggctctggaacccttggtggatctgcccatcggcatcaacatcaccagattccagacactgctggctcttcacagaagc
tacctgacgcctggagatagcagcagcggctggaccgccggagccgccgcctattacgtgggctacctgcagcccagaacgttcctgctt
aagtacaacgagaacggtacaattaccgatgccgtggactgcgccttagacccgctgagcgagacaaagtgtaccctgaagagctttaca
gtggagaaaggcatctaccagaccagtaacttcagagtgcagccaaccgaaagcatcgtgcggtttcctaatatcacaaacctgtgtccattt
ggcgaggtgttcaacgcgaccagattcgcgtctgtctatgcctggaacagaaagcggatcagcaactgcgtggctgactatagcgtgcttta
caacagcgcctcctttagcaccttcaagtgctacggcgtcagtcccactaaactgaacgacctctgcttcaccaatgtgtacgcggatagctt
cgtgatcagaggagacgaggtgcggcagattgcgcctggacagaccggcaagatcgccgactacaattacaagctgcctgacgacttca
caggctgcgtgatcgcctggaactctaacaatctggacagcaaagtcggtggaaattataactacctgtaccgcctattcagaaagtccaac
ctgaagccatttgaacgggacatctctaccgaaatctaccaggctggcagcactccttgtaatggcgtagagggcttcaactgttactttccac
tgcagagctacggcttccagcctaccaatggcgttggataccagccttacagagtggtggtgttgtcgtttgagctgcttcacgcacctgcta
cagtctgtggccctaagaaatctaccaatctggtaaagaacaagtgcgtgaatttcaactttaacggcctgaccggcacaggagtgctgact
gagagcaataagaaattcctgcctttccagcagtttggcagagacatcgccgataccaccgacgccgtacgggatcctcagaccctggaaa
tcctggacatcacaccgtgtagcttcggcggagtcagcgtgatcacacctggaacaaacacatccaaccaggtggccgtgctgtaccagg
acgtaaactgtacagaggtgccagtggccattcacgccgatcagctgacacctacctggcgggtttatagcacgggcagcaacgtcttcca
gacccgggccggctgcctgatcggcgctgaacacgtgaacaacagctacgagtgcgacatcctatcggagcgggcatctgcgccagct
accagacgcagacaaacagccctggctccgcctcttcggttgccagccagagtatcatcgcctacaccatgagtctgggagccgagaata
gcgtggcctacagcaacaacagcatcgctattcccaccaatttcaccatcagcgtgaccaccgaaatcctgcctgtgagcatgaccaagac
cagcgtagactgcaccatgtacatctgcggcgactcaaccgaatgtagcaacctgctgctccagtacggcagcttctgcacccagctgaac
agagctctgacgggcatcgctgtggaacaagacaagaacacccaggaggtgttcgcccaagtgaaacagatctacaagactcctcctatc
aaggacttcggaggcttcaatttctctcagatcttgccagatcctagcaagccaagcaagcggagcttcatcgaagaccttctgtttaacaag
gtgacactggccgacgccgggttcatcaagcagtacggcgactgtctcggagacatcgctgccagagacctcatctgcgcccagaaattc
aacggcctgactgtgctgcctcctctgctcacagacgagatgatcgcccagtacaccagcgccctcctggccggcaccatcaccagcggc
tggacgtttggtgctggtgccgccctgcagatccctttcgccatgcagatggcctatcgcttcaacggaatcggcgtgacacagaacgtgct
gtacgagaaccagaagctgatcgccaaccagtttaacagcgctatcggcaagatccaagactctctgagttctacagcctctgccctgggc
aaactgcaggacgtggtcaaccagaacgcccaggcgctgaataccctggtgaagcagctgagcagcaatttcggtgcgatcagcagcgt
gctgaacgacatcctgagcagactggatccgcctgaggccgaagtccagatcgatagactgatcaccggcagactgcaatctctgcagac
atacgtgacccagcagctgatccgggctgcggagatccgggccagcgctaacctggccgccaccaagatgagcgagtgcgtgctgggc
cagtctaagagggttgacttctgcggtaagggctaccacctgatgagcttcccacagtctgcgcctcacggcgttgtgttcctgcacgtgacc
tacgtgcctgctcaggagaagaacttcaccaccgcgccggccatctgccacgacggcaaggcccacttcccaagagagggtgtatttgtgt
ctaacggcacccactggttcgtgacacaaaggaacttctacgagcctcagatcataaccaccgacaacaccttcgtgagcggaaactgcga
cgtggtgatcggcatcgtgaacaacaccgtgtacgaccctctgcagcctgagctggacagcttcaaagaagaactagacaagtacttcaag
aaccacaccagtcccgatgtggacttgggcgatatctctggcattaacgccagcgtcgtgaacatccagaaggagatcgatagactgaacg
aggtggccaagaacctgaacgaatcactgatcgacctgcaggagctgggaaagtacgagcagtacatcaagtggccctggtatatctggc
tgggcttcatcgctggactgatcgccatcgtgatggtgaccatcatgctgtgctgcatgacatcctgctgttcctgcctgaagggctgttgcag
ctgtggtagctgctgcaagttcgatgaggatgactcagagcctgtgctcaagggagtgaagctgcactacacctga

图74

atgtttgtattcttagtcttgttaccactagtgtcgtctcagtgcgtcaaccttaccacgcgtactcagctaccacctgcctacaccaatagtttca
cgcgaggagtttattacccggataaggtcttcagatcgtcggtcctacacagtacgcaagacttgttccttcctttcttcagtaatgtaacatggt
tccacgctattcacgtttccggtacaaatggaacgaaacgtttcgataacccagtcttaccgttcaatgacggtgtatatttcgcatctacagag
aagtcgaatataatccgtggatggatcttcggaaccactttagattccaagactcagtcgttgttgattgtcaacaatgcaacaaatgtcgtgat
caaagtttgtgagtttcaattctgtaatgacccattcttaggtgtgtactaccataagaataacaagtcatggatggaatcagaatttcgtgtctatt
cttcggcgaacaactgcactttcgagtatgtgagtcaacctttcctaatggacctagagggaaagcagggtaactttaagaatcttcgagaatt
cgtctttaagaatattgacggttacttcaagatctattccaagcacactcccataaacttggtccgagatctaccacagggtttctccgctctaga
acccttagtggatcttcctataggaatcaacatcacgagattccagacattgttagcattgcatcgatcctatcttacgcctggagattcttcatc
gggatggactgcaggagccgctgcgtactatgtgggatacttacagcctcgaacattcctacttaagtacaatgagaacggaactatcacag
acgcggtggactgtgctttggacccattgtcggagacaaagtgtacccttaagtcattcactgtcgagaagggaatttatcaaacgtccaactt
tcgtgtgcagccaacagaatccatagtcagatttccaaacattacgaatctttgcccgttcggtgaagtctttaacgccacccgtttcgcatccg
tttacgcctggaacagaaagagaatctcgaactgcgtggcggactattctgtactttataactcagcttcattctcaacattcaagtgttatggtg
tgtcgccaacaaagctaaatgatctatgcttcaccaacgtatacgcggattcgttcgtaattagaggtgatgaggtgcgacagatcgctcctg
gacagacaggaaagatagctgattacaattacaagttaccggatgatttcaccggttgcgtgatcgcttggaattctaacaatttggactccaa
agttggaggaaactacaactacttatatcgattatttagaaagtccaacttgaaacctttcgagcgtgacataagtacggagatctatcaggcc
ggatcgacaccatgcaatggtgtggagggtttcaattgttactttccacttcaaagttacggattccaaccgacgaacggagtgggttaccag
ccgtatcgagtcgtagtcctatcatttgagttgctacatgctccagcgaccgtttgcggacctaagaagtccacgaacctagtaaagaacaaa
tgcgtcaatttcaacttcaacggtttgactggaactggagtgttaactgagtccaacaagaaatttctaccgttccaacaatttggtagagacatt
gcagacacgacggatgcggtacgtgaccctcaaactttagagatcttagacataacgccttgctccttcggaggagtttccgtgattacgcct
ggaaccaatacctcaaaccaagtcgctgtgctataccaggatgtgaactgcaccgaggttccagtagctattcacgctgatcagctaacgcc
tacttggagagtatattcgactggatctaacgtgttccagacacgagctggatgtcttattggtgcagagcatgtcaataactcttatgaatgtga
tattccaattggtgcgggaatttgcgcatcataccagacacaaaccaacagtcccggatcagcttcatccgtcgcttcgcaatctatcattgctt
acactatgagtctaggagctgagaactcagttgcgtacagtaacaacagtatcgctatacctactaactttacaataagtgtcaccactgaaat
cttaccagtatccatgacgaagacctccgttgattgtacaatgtatatatgtggagattcaaccgagtgcagtaacttgttacttcagtatggatc
cttctgcacacaattgaatcgagcccttaccggtatcgccgtagaacaagataagaacacacaggaggtctttgctcaggtcaagcagattta
caagacaccgccaatcaaggacttcggtggattcaatttctctcagatccttcccgacccgtccaaaccgtctaaacgatcgtttatcgaagat
ttattgttcaataaggttactttggcggacgctggtttcattaagcagtatggagactgtcttggtgacattgctgcgcgtgaccttatatgcgcc
cagaagttcaatggacttacagttctaccgccacttctaaccgatgaaatgatcgcgcagtatacatctgcattgttggccggtacgattacatc
tggatggactttcggtgctggagcagctttgcaaattccgttcgcgatgcaaatggcatacagattcaacggaatcggagtaacgcagaatgt
gctatatgagaaccagaaacttatagcaaaccaattcaactcggccatcggtaagattcaggattcgttgtcgagtacagccagtgcgcttgg
aaagctacaggacgtagttaatcagaatgcgcaagccttgaacacgttagttaagcaactatcttccaactttggtgccatttcttctgtgttgaa
cgacattctatctcgattagacccacctgaggccgaggttcaaattgatcgattaataaccggaagattgcagtcgctacaaacatatgtaact
cagcaattaattagagctgcggaaattcgagcttctgcgaaccttgccgcgacgaagatgtcggaatgcgtgttaggtcagtcaaagcgagt
ggacttctgtggaaagggataccaccttatgtcctttccgcaatctgcgccacacggtgtggtgtttctacatgtgacctatgtacctgcacaag
agaagaactttacgacagcaccagccatctgtcatgatggaaaggcccactttccacgagaaggagtatttgtgtccaatggtacacactgg
tttgttacccaacgaaatttctatgaaccgcagatcatcacaactgataacacgttcgtctctggaaactgtgacgtagttataggaattgtcaac
aatactgtctacgacccattacagccggagcttgattcattcaaagaggagttggataagtacttcaagaaccacaccagtccggatgtggat
ttaggtgatatctccggtattaacgcttccgtcgttaatatacagaaggaaatcgaccgacttaatgaagtagcaaagaaccttaatgaatccct
aatcgatctacaagaacttggtaaatatgagcaatatatcaagtggccttggtacatttggttgggtttcattgcaggattgattgcgattgttatg
gtcacaataatgctttgttgtatgacgagttgttgttcgtgtttgaagggatgctgctcatgtggttcttgttgtaaattcgatgaagacgattcaga
accggtattgaaaggagttaagttgcactacacgtaa

图75

atgtctgataatggcccgcagaatcagcgcaacgcacctagaatcacatttggcggtcccagcgactctaccggcagcaaccagaacgga
gaacggagcggagccagaagcaagcaaagacgccctcagggactgcctaacaacaccgccagctggttcactgctctgacccagcacg
gtaaagaggatctgaagtttcctagaggccaaggagttcctatcaacaccaacagcagcccagacgatcagatcggctactatagaagagc
cacaagaagaatccgaggcggcgacggcaagatgaaggacctgtcacctagatggtacttctactacctgggcacaggtcccgaagccg
ggctgccttatggcgcaaataaggacggaatcatctgggtggccacagaaggcgccctgaatacacccaaggaccacatcggcaccaga
aacccggccaacaacgccgctatagtgctgcagctgccacagggtaccacgctgccaaagggcttctacgctgagggaagcagaggag
gctctcaggcctcttccagaagctcttccagaagcagaaactccagcagaaatagcactcccggcagtagcagaggcacaagccctgcta
gaatggccggtaatggaggcgacgccgcgctggccctcctgctgctggatcggctgaaccagctggaatctaagatgagcggcaaggg
ccagcaacagcagggccagacagtgaccaagaaatctgccgccgaggctagcaagaaacctcggcagaagaggaccgccaccaagg
cctacaacgtgacacaggccttcggtcgtcgcggtcccgagcagacacagggcaacttcggcgaccaggagctgatcagacaaggcac
agattacaaacattggcctcagatcgcccagttcgctccaagcgcctctgctttcttcggcatgagcagaatcggcatggaagtgacgccttc
aggcacatggctgacctacaccggcgccatcaagctggacgataaggacccgaacttcaaggaccaggtgatcctgctgaacaagcaca
tcgacgcctacaagaccttccctcctacagagcctaagaaggacaagaagaagaaagccgatgaaacccaggccctgcctcagcggca
gaagaagcaacagaccgtgaccctgctgcctgccgccgatctggacgacttcagcaaacaactgcagcaatccatgagctctgccgatag
cacccaggcctga

图76

atgtcggataacggtccacagaaccaaagaaatgcacctcgaattacgtttggtggtccttccgactccactggatcgaatcagaatggtga
gagaagtggtgcgagatctaaacaacgaagaccgcaaggtttgccgaacaatacagcctcgtggttcaccgcccttacacaacatggtaaa
gaggacctaaagtttcctcgtggacaaggtgtgcctatcaatacgaattcgagtccggatgatcagattggttattatcgacgagccacgaga
cgaattcgaggaggtgacggaaagatgaaggacttgtcaccacgttggtatttctactatttgggtacgggacctgaggccggacttccatat
ggagctaacaaggacggtatcatttgggtggcgaccgaaggagctcttaacacaccaaaggatcatataggtacgcgtaaccctgctaaca
acgcagccattgtgttacagttaccacaaggtacgacacttcccaaaggattctatgcggaaggttcccgtggaggatcgcaggcctcgtca
cgttcgtcctccagatcgagaaactcttcacgtaactctacgcctggtagttcccgaggaacgagtccggcaagaatggcaggtaatggag
gtgatgctgccttagccctattactattagacagacttaatcaattagagagtaagatgtcaggaaagggtcagcaacaacaaggtcagaca
gtgacaaagaagtctgcggctgaggcatctaagaaaccgagacagaagagaacagctactaaggcgtacaacgtgactcaagcatttggt
cgtcgtggaccggaacagactcagggtaactttggtgaccaagagttaatacgtcaaggaactgactacaagcactggcctcagatcgcac
aattcgcaccgtcggcctcggctttcttcggaatgtcacgaataggtatggaggtaacaccctcgggaacgtggctaacgtacactggtgcg
attaagcttgatgacaaggaccctaacttcaaagaccaagtcatcctacttaacaagcacatagacgcgtataagaccttccctccaactgaa
cccaagaaagataagaagaagaaagcagatgaaactcaagcattgcctcagcgtcagaagaagcaacagacggttacacttctacctgct
gctgatcttgacgatttctcaaagcaattacaacagtcaatgagttcggctgactcaacccaggcttaa

图77

atgtttgtctttcttgtcttattgccactagtctctagtcagtgtgttaatcttacaaccagaactcaattaccacctgcatacactaattctttcacac
gtggtgtttattaccctgacaaagtattcagatcctcagtattacattcaactcaggacttgttcttacctttcttctccaatgttacttggttccatgc
tatacatgtctctgggaccaatggtactaagaggtttgataaccctgtcctaccatttaatgatggtgtttatttcgcttccactgagaagtctaac
ataataagaggctggatatttggtactactttagattcgaagacccagtccctacttattgttaataacgctactaatgttgttattaaagtctgtga
atttcaattctgtaatgatccattcttgggtgtttattaccacaagaacaacaagagttggatggaaagtgagttcagagtttattctagtgcgaat
aattgcactttcgaatatgtctctcagcctttccttatggaccttgaaggtaaacagggtaatttcaagaatcttagggaatttgtgtttaagaatat
tgatggttatttcaagatatattctaagcacacgcctattaatttagtgcgtgatctccctcagggtttctcggctttagaaccattggtagatttgc
caataggtattaacatcactaggtttcaaacttttacttgctttacatagaagttatttgactcctggtgattcttcttcaggttggacagctggtgctg
cagcttattatgtgggttatcttcaacctaggactttcctattgaaatataatgagaatggaaccattacagatgctgtagactgtgcacttgaccc
tctctcagaaacaaagtgtacgttgaaatccttcactgtagagaaaggaatctatcaaacttctaactttagagtccaaccaacagaatctattgt
tagatttcctaatattacaaacttgtgccctttcggtgaagtatttaacgccaccagatttgcatctgtttatgcttggaacaggaagagaatcagc
aactgtgttgctgattattctgtcctatataattccgcatcattctccacatttaagtgttatggagtgtctcctactaaattaaatgatctctgctttac
taatgtctatgcagattcatttgtaattagaggtgatgaagtcagacaaatcgctccagggcaaactggaaagattgctgattataattataaatt
accagatgactttacaggctgcgttatagcttggaattctaacaatcttgattctaaggttggtggtaattataattacctgtatagattgtttagga
agtctaatctcaaacctttcgagagagatatttcaactgaaatctatcaggccggtagcacaccttgtaatggtgttgaaggatttaattgttactt
tcctttacaatcatatggtttccaacccactaatggtgttggttaccaaccatacagagtagtagtactttcatttgaacttctacatgcaccagca
actgtttgtggacctaagaagtctactaatttggttaagaacaaatgtgtcaatttcaacttcaatggtttaacaggcacaggtgttcttactgagt
ctaacaagaagtttctgcctttccaacaatttggcagagacattgctgacactactgatgctgtccgtgatccacagacacttgagattcttgac
attacaccatgttcatttggtggtgtcagtgttataacaccaggaacaaatacttctaaccaggttgctgttctttatcaggatgttaactgcacag
aagtccctgttgctattcatgcagatcaacttactcctacttggcgtgtttattctacaggttctaatgtatttcaaacacgtgcaggctgtttaatag
gagctgaacatgtcaacaactcatatgagtgtgacatacccattggtgcaggtatatgcgctagttatcagactcagactaattctcctcggcg
ggcacgtagtgtagctagtcaatccatcattgcctacactatgtcataa

图78

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFS
NVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSLLIV
NNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPFLMD
LEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQT
LLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSET
KCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISN
CVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIA
DYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGST
PCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKN
KCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVS
VITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAEH
VNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSIIAYTMS

图79

atgtttgtctttcttgtcttattgccactagtctctagtcagtgtgttaatcttacaaccagaactcaattaccacctgcatacactaattctttcacac
gtggtgtttattaccctgacaaagtattcagatcctcagtattacattcaactcaggacttgttcttacctttcttctccaatgttacttggttccatgc
tatacatgtctctgggaccaatggtactaagaggtttgataaccctgtcctaccatttaatgatggtgtttatttcgcttccactgagaagtctaac
ataataagaggctggatatttggtactactttagattcgaagacccagtccctacttattgttaataacgctactaatgttgttattaaagtctgtga
atttcaattctgtaatgatccattcttgggtgtttattaccacaagaacaacaagagttggatggaaagtgagttcagagtttattctagtgcgaat
aattgcactttcgaatatgtctctcagcctttccttatggaccttgaaggtaaacagggtaatttcaagaatcttagggaatttgtgtttaagaatat
tgatggttatttcaagatatattctaagcacacgcctattaatttagtgcgtgatctccctcagggtttctcggctttagaaccattggtagatttgc
caataggtattaacatcactaggtttcaaacttttacttgctttacatagaagttatttgactcctggtgattcttcttcaggttggacagctggtgctg
cagcttattatgtgggttatcttcaacctaggactttcctattgaaatataatgagaatggaaccattacagatgctgtagactgtgcacttgaccc
tctctcagaaacaaagtgtacgttgaaatccttcactgtagagaaaggaatctatcaaacttctaactttagagtccaaccaacagaatctattgt
tagatttcctaatattacaaacttgtgccctttcggtgaagtatttaacgccaccagatttgcatctgtttatgcttggaacaggaagagaatcagc
aactgtgttgctgattattctgtcctatataattccgcatcattctccacatttaagtgttatggagtgtctcctactaaattaaatgatctctgctttac
taatgtctatgcagattcatttgtaattagaggtgatgaagtcagacaaatcgctccagggcaaactggaaagattgctgattataattataaatt
accagatgactttacaggctgcgttatagcttggaattctaacaatcttgattctaaggttggtggtaattataattacctgtatagattgtttagga
agtctaatctcaaacctttcgagagagatatttcaactgaaatctatcaggccggtagcacaccttgtaatggtgttgaaggatttaattgttactt
tcctttacaatcatatggtttccaacccactaatggtgttggttaccaaccatacagagtagtagtactttcatttgaacttctacatgcaccagca
actgtttgtggacctaagaagtctactaatttggttaagaacaaatgtgtcaatttcaacttcaatggtttaacaggcacaggtgttcttactgagt
ctaacaagaagtttctgcctttccaacaatttggcagagacattgctgacactactgatgctgtccgtgatccacagacacttgagattcttgac
attacaccatgttcatttggtggtgtcagtgttataacaccaggaacaaatacttctaaccaggttgctgttctttatcaggatgttaactgcacag
aagtccctgttgctattcatgcagatcaacttactcctacttggcgtgtttattctacaggttctaatgtatttcaaacacgtgcaggctgtttaatag
gagctgaacatgtcaacaactcatatgagtgtgacatacccattggtgcaggtatatgcgctagttatcagactcagactaattcttaa

图80

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFS
NVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSLLIV
NNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPFLMD
LEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQT
LLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSET
KCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISN
CVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIA
DYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGST
PCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKN
KCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVS
VITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAEH
VNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNS

图81

atgtttgtctttcttgtcttattgccactagtctctagtaatattacaaacttgtgccctttcggtgaagtatttaacgccaccagatttgcatctgttta
tgcttggaacaggaagagaatcagcaactgtgttgctgattattctgtcctatataattccgcatcattctccacatttaagtgttatggagtgtctc
ctactaaattaaatgatctctgctttactaatgtctatgcagattcatttgtaattagaggtgatgaagtcagacaaatcgctccagggcaaactg
gaaagattgctgattataattataaattaccagatgactttacaggctgcgttatagcttggaattctaacaatcttgattctaaggttggtggtaat
tataattacctgtatagattgtttaggaagtctaatctcaaacctttcgagagagatatttcaactgaaatctatcaggccggtagcacaccttgta
atggtgttgaaggatttaattgttactttcctttacaatcatatggtttccaacccactaatggtgttggttaccaaccatacagagtagtagtacttt
catttgaacttctacatgcaccagcaactgtt

图82

MFVFLVLLPLVSSNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTF
KCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAW
NSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSY
GFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATV

图83

atgtttgtctttcttgtcttattgccactagtctctagtagagtccaaccaacagaatctattgttagatttcctaatattacaaacttgtgccctttcg
gtgaagtatttaacgccaccagatttgcatctgtttatgcttggaacaggaagagaatcagcaactgtgttgctgattattctgtcctatataattc
cgcatcattctccacatttaagtgttatggagtgtctcctactaaattaaatgatctctgctttactaatgtctatgcagattcatttgtaattagaggt
gatgaagtcagacaaatcgctccagggcaaactggaaagattgctgattataattataaattaccagatgactttacaggctgcgttatagctt
ggaattctaacaatcttgattctaaggttggtggtaattataattacctgtatagattgtttaggaagtctaatctcaaacctttcgagagagatattt
caactgaaatctatcaggccggtagcacaccttgtaatggtgttgaaggatttaattgttactttcctttacaatcatatggtttccaacccactaat
ggtgttggttaccaaccatacagagtagtagtactttcatttgaacttctacatgcaccagcaactgtttgtggacctaagaagtctactaatttg
gttaagaacaaatgtgtcaatttc

图84

MFVFLVLLPLVSSRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADY
SVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADYNYKL
PDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTIYQAGSTPCNGVEG
FNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNF

图85

atgtttgtctttcttgtcttattgccactagtctctagtcagtgtgttaactttacaaccagaactcaattaccacctgcatacactaattctttcacac
gtggtgtttattaccctgacaaagtattcagatcctcagtattacattcaactcaggacttgttcttacctttcttctccaatgttacttggttccatgc
tatacatgtctctgggaccaatggtactaagaggtttgctaaccctgtcctaccatttaatgatggtgtttatttcgcttccactgagaagtctaac
ataataagaggctggatatttggtactactttagattcgaagacccagtccctacttattgttaataacgctactaatgttgttattaaagtctgtga
atttcaattctgtaatgatccattcttgggtgtttattaccacaagaacaacaagagttggatggaaagtgagttcagagtttattctagtgcgaat
aattgcactttcgaatatgtctctcagcctttccttatggaccttgaaggtaaacagggtaatttcaagaatcttagggaatttgtgtttaagaatat
tgatggttatttcaagatatattctaagcacacgcctattaatttagtgcgtggtctccctcagggtttctcggctttagaaccattggtagatttgc
caataggtattaacatcactaggtttcaaacttacatataagttatttgactcctggtgattcttcttcaggttggacagctggtgctgcagcttatt
atgtgggttatcttcaacctaggactttcctattgaaatataatgagaatggaaccattacagatgctgtagactgtgcacttgaccctctctcag
aaacaaagtgtacgttgaaatccttcactgtagagaaaggaatctatcaaacttctaactttagagtccaaccaacagaatctattgttagatttc
ctaatattacaaacttgtgccctttcggtgaagtatttaacgccaccagatttgcatctgtttatgcttggaacaggaagagaatcagcaactgtg
ttgctgattattctgtcctatataattccgcatcattctccacatttaagtgttatggagtgtctcctactaaattaaatgatctctgctttactaatgtct
atgcagattcatttgtaattagaggtgatgaagtcagacaaatcgctccagggcaaactggaaatattgctgattataattataaattaccagat
gactttacaggctgcgttatagcttggaattctaacaatcttgattctaaggttggtggtaattataattacctgtatagattgtttaggaagtctaat
ctcaaacctttcgagagagatatttcaactgaaatctatcaggccggtagcacaccttgtaatggtgttaaaggatttaattgttactttcctttaca
atcatatggtttccaacccacttatggtgttggttaccaaccatacagagtagtagtactttcatttgaacttctacatgcaccagcaactgtttgtg
gacctaagaagtctactaatttggttaagaacaaatgtgtcaatttcaacttcaatggtttaacaggcacaggtgttcttactgagtctaacaaga
agtttctgcctttccaacaatttggcagagacattgctgacactactgatgctgtccgtgatccacagacacttgagattcttgacattacaccat
gttcatttggtggtgtcagtgttataacaccaggaacaaatacttctaaccaggttgctgttctttatcagggtgttaactgcacagaagtccctgt
tgctattcatgcagatcaacttactcctacttggcgtgtttattctacaggttctaatgtatttcaaacacgtgcaggctgtttaataggagctgaac
atgtcaacaactcatatgagtgtgacatacccattggtgcaggtatatgcgctagttatcagactcagactaattctcctcggcgggcacgtag
tgtagctagtcaatccatcattgcctacactatgtcacttggtgtagagaattcagttgcttactctaataactctattgccatacccacaaacttta
ctattagtgttaccacagaaattctaccagtgtctatgaccaagacatcagtagattgtacaatgtacatttgtggtgattcaactgaatgcagca
atctattgttgcaatatggcagtttctgtacacaattaaaccgtgctttaactggaatagctgttgaacaagacaagaacacccaagaagtatttg
cacaagtcaaacaaatttacaagacaccaccaattaaagatttcggtggatttaatttctcacaaatattaccagatccatctaaaccaagcaag
aggtcatttattgaagatctactattcaacaaagtgacacttgcagatgctggcttcatcaaacaatatggtgattgccttggtgatattgctgcta
gagacctcatttgtgcacagaagtttaacggccttactgtattgccacctttgctcacagatgaaatgattgctcaatacacttctgcactgttag
cgggtacaatcacttctggttggacctttggtgcaggtgctgcattacaaataccatttgctatgcaaatggcttataggtttaatggtattggagt
tacacagaatgttctctatgagaaccagaaattgattgccaaccaatttaatagtgctattggcaagattcaagactcactttcttccacagcaag
tgcacttggtaaacttcaagatgtggtcaaccagaatgcacaagctttaaacacgcttgttaaacaacttagctccaactttggtgcaatttcaa
gtgtattaaatgatatcctttcacgtcttgacaaagttgaggctgaagtgcaaattgataggttgatcacaggcagacttcaaagtttgcagaca
tatgtgactcaacaattaattagagctgcagaaatcagagcttctgctaatcttgctgctactaagatgtcagagtgtgtacttggacaatctaag
agagttgatttctgtggaaagggctatcatcttatgtccttccctcagtcagcacctcatggtgtagtcttcttgcatgtgacttatgtccctgcac
aagagaagaacttcacaactgctcctgccatttgtcatgatggtaaagcacactttcctcgtgaaggtgtctttgtttcaaatggcacacactgg
tttgtaacacaaaggaatttctatgaaccacaaatcattactacagacaacacatttgtgtctggtaactgtgatgttgtaataggaattgtcaaca
acacagtttatgatcctttgcaacctgaattagactcattcaaggaggagttagataaatatttcaagaatcatacatcaccagatgttgatttag
gtgacatctctggcattaatgcttcagttgtaaacattcagaaagaaattgaccgcctcaatgaggttgccaagaatttaaatgaatctctcatcg
atctccaagaacttggaaagtatgagcagtatatcaaatggccatggtacatttggctaggtttcatagctggcttgattgccatagtaatggtg
acaattatgctttgctgtatgaccagttgctgtagttgtctcaagggctgttgttcttgtggatcctgctgcaaatttgatgaagacgactctgagc
cagtgctcaaaggagtcaaattacattacacataa

图86

MFVFLVLLPLVSSQCVNFTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFS
NVTWFHAIHVSGTNGTKRFANPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSLLIV
NNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPFLMD
LEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRGLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQT
LHISYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCT
LKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVA
DYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGNIADYN
YKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCN
GVKGFNCYFPLQSYGFQPTYGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCV
NFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITP
GTNTSNQVAVLYQGVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAEHVNN
SYECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSIIAYTMSLGVENSVAYSNNSIAIPTNFTIS
VTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEV
FAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLG
DIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQM
AYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSSTASALGKLQDVVNQNAQALNT
LVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDKVEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASA
NLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPA
ICHDGKAHFPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDP
LQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQ
ELGKYEQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCSCLKGCCSCGSCCKFDEDD
SEPVLKGVKLHYT

图87

atgtttgtctttcttgtcttattgccactagtctctagtcagtgtgttaatcttacaaccagaactcaattaccacctgcatacactaattctttcacac
gtggtgtttattaccctgacaaagtattcagatcctcagtattacattcaactcaggacttgttcttacctttcttctccaatgttacttggttccatgc
tatatctgggaccaatggtactaagaggtttgataaccctgtcctaccatttaatgatggtgtttatttcgcttccactgagaagtctaacataata
agaggctggatatttggtactactttagattcgaagacccagtccctacttattgttaataacgctactaatgttgttattaaagtctgtgaatttcaa
ttctgtaatgatccattcttgggtgtttaccacaagaacaacaagagttggatggaaagtgagttcagagtttattctagtgcgaataattgcactt
tcgaatatgtctctcagcctttccttatggaccttgaaggtaaacagggtaatttcaagaatcttagggaatttgtgtttaagaatattgatggttatt
tcaagatatattctaagcacacgcctattaatttagtgcgtgatctccctcagggtttctcggctttagaaccattggtagatttgccaataggtatt
aacatcactaggtttcaaactttacttgctttacatagaagttatttgactcctggtgattcttcttcaggttggacagctggtgctgcagcttattat
gtgggttatcttcaacctaggactttcctattgaaatataatgagaatggaaccattacagatgctgtagactgtgcacttgaccctctctcagaa
acaaagtgtacgttgaaatccttcactgtagagaaaggaatctatcaaacttctaactttagagtccaaccaacagaatctattgttagatttcct
aatattacaaacttgtgccctttcggtgaagtatttaacgccaccagatttgcatctgtttatgcttggaacaggaagagaatcagcaactgtgtt
gctgattattctgtcctatataattccgcatcattctccacatttaagtgttatggagtgtctcctactaaattaaatgatctctgctttactaatgtcta
tgcagattcatttgtaattagaggtgatgaagtcagacaaatcgctccagggcaaactggaaagattgctgattataattataaattaccagatg
actttacaggctgcgttatagcttggaattctaacaatcttgattctaaggttggtggtaattataattacctgtatagattgtttaggaagtctaatc
tcaaacctttcgagagagatatttcaactgaaatctatcaggccggtagcacaccttgtaatggtgttgaaggatttaattgttactttcctttaca
atcatatggtttccaacccacttatggtgttggttaccaaccatacagagtagtagtactttcatttgaacttctacatgcaccagcaactgtttgtg
gacctaagaagtctactaatttggttaagaacaaatgtgtcaatttcaacttcaatggtttaacaggcacaggtgttcttactgagtctaacaaga
agtttctgcctttccaacaatttggcagagacattgatgacactactgatgctgtccgtgatccacagacacttgagattcttgacattacaccat
gttcatttggtggtgtcagtgttataacaccaggaacaaatacttctaaccaggttgctgttctttatcagggtgttaactgcacagaagtccctgt
tgctattcatgcagatcaacttactcctacttggcgtgtttattctacaggttctaatgtatttcaaacacgtgcaggctgtttaataggagctgaac
atgtcaacaactcatatgagtgtgacatacccattggtgcaggtatatgcgctagttatcagactcagactaattctcatcggcgggcacgtag
tgtagctagtcaatccatcattgcctacactatgtcacttggtgcagagaattcagttgcttactctaataactctattgccatacccataaacttta
ctattagtgttaccacagaaattctaccagtgtctatgaccaagacatcagtagattgtacaatgtacatttgtggtgattcaactgaatgcagca
atctattgttgcaatatggcagtttctgtacacaattaaaccgtgctttaactggaatagctgttgaacaagacaagaacacccaagaagtatttg
cacaagtcaaacaaatttacaagacaccaccaattaaagatttcggtggatttaatttctcacaaatattaccagatccatctaaaccaagcaag
aggtcatttattgaagatctactattcaacaaagtgacacttgcagatgctggcttcatcaaacaatatggtgattgccttggtgatattgctgcta
gagacctcatttgtgcacagaagtttaacggccttactgtattgccacctttgctcacagatgaaatgattgctcaatacacttctgcactgttag
cgggtacaatcacttctggttggacctttggtgcaggtgctgcattacaaataccatttgctatgcaaatggcttataggtttaatggtattggagt
tacacagaatgttctctatgagaaccagaaattgattgccaaccaatttaatagtgctattggcaagattcaagactcactttcttccacagcaag
tgcacttggtaaacttcaagatgtggtcaaccagaatgcacaagctttaaacacgcttgttaaacaacttagctccaactttggtgcaatttcaa
gtgtattaaatgatatccttgcacgtcttgacaaagttgaggctgaagtgcaaattgataggttgatcacaggcagacttcaaagtttgcagaca
tatgtgactcaacaattaattagagctgcagaaatcagagcttctgctaatcttgctgctactaagatgtcagagtgtgtacttggacaatctaag
agagttgatttctgtggaaagggctatcatcttatgtccttccctcagtcagcacctcatggtgtagtcttcttgcatgtgacttatgtccctgcac
aagagaagaacttcacaactgctcctgccatttgtcatgatggtaaagcacactttcctcgtgaaggtgtctttgtttcaaatggcacacactgg
tttgtaacacaaaggaatttctatgaaccacaaatcattactacacacaacacatttgtgtctggtaactgtgatgttgtaataggaattgtcaaca
acacagtttatgatcctttgcaacctgaattagactcattcaaggaggagttagataaatatttcaagaatcatacatcaccagatgttgatttag
gtgacatctctggcattaatgcttcagttgtaaacattcagaaagaaattgaccgcctcaatgaggttgccaagaatttaaatgaatctctcatcg
atctccaagaacttggaaagtatgagcagtatatcaaatggccatggtacatttggctaggtttcatagctggcttgattgccatagtaatggtg
acaattatgctttgctgtatgaccagttgctgtagttgtctcaagggctgttgttcttgtggatcctgctgcaaatttgatgaagacgactctgagc
cagtgctcaaaggagtcaaattacattacacataa

图88

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFS
NVTWFHAISGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSLLIVNN
ATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPFLMDLEG
KQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLLA
LHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCT
LKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVA
DYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADYN
YKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCN
GVEGFNCYFPLQSYGFQPTYGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCV
NFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIDDTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITP
GTNTSNQVAVLYQGVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAEHVNN
SYECDIPIGAGICASYQTQTNSHRRARSVASQSIIAYTMSLGAENSVAYSNNSIAIPINFTIS
VTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEV
FAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLG
DIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQM
AYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSSTASALGKLQDVVNQNAQALNT
LVKQLSSNFGAISSVLNDILARLDKVEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASA
NLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPA
ICHDGKAHFPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTHNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDP
LQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQ
ELGKYEQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCSCLKGCCSCGSCCKFDEDD
SEPVLKGVKLHYT

图89

atgtttgtctttcttgtcttattgccactagtctctattcagtgtgttaatcttacaaccagaactcaattaccacctgcatacactaattctttcacacg
tggtgtttattaccctgacaaagtattcagatcctcagtattacattcaactcaggacttgttcttacctttcttctccaatgttacttggttccatgcta
tacatgtctctgggaccaatggtactaagaggtttgataaccctgtcctaccatttaatgatggtgtttatttcgcttccactgagaagtctaacat
aataagaggctggatatttggtactactttagattcgaagacccagtccctacttattgttaataacgctactaatgttgttattaaagtctgtgaatt
tcaattctgtaatgatccattcttgggtgtttattaccacaagaacaacaagagttgcatggaaagtgagttcagagtttattctagtgcgaataat
tgcactttcgaatatgtctctcagcctttccttatggaccttgaaggtaaacagggtaatttcaagaatcttagggaatttgtgtttaagaatattga
tggttatttcaagatatattctaagcacacgcctattaatttagtgcgtgatctccctcagggtttctcggctttagaaccattggtagatttgccaa
taggtattaacatcactaggtttcaaactttacttgctttacatagaagttatttgactcctggtgattcttcttcaggttggacagctggtgctgcag
cttattatgtgggttatcttcaacctaggactttcctattgaaatataatgagaatggaaccattacagatgctgtagactgtgcacttgaccctct
ctcagaaacaaagtgtacgttgaaatccttcactgtagagaaaggaatctatcaaacttctaactttagagtccaaccaacagaatctattgtta
gatttcctaatattacaaacttgtgccctttcggtgaagtatttaacgccaccagatttgcatctgtttatgcttggaacaggaagagaatcagca
actgtgttgctgattattctgtcctatataattccgcatcattctccacatttaagtgttatggagtgtctcctactaaattaaatgatctctgctttact
aatgtctatgcagattcatttgtaattagaggtgatgaagtcagacaaatcgctccagggcaaactggaaagattgctgattataattataaatta
ccagatgactttacaggctgcgttatagcttggaattctaacaatcttgattctaaggttggtggtaattataattaccggtatagattgtttaggaa
gtctaatctcaaacctttcgagagagatatttcaactgaaatctatcaggccggtagcacaccttgtaatggtgttgaaggatttaattgttacttt
cctttacaatcatatggtttccaacccactaatggtgttggttaccaaccatacagagtagtagtactttcatttgaacttctacatgcaccagcaa
ctgtttgtggacctaagaagtctactaatttggttaagaacaaatgtgtcaatttcaacttcaatggtttaacaggcacaggtgttcttactgagtct
aacaagaagtttctgcctttccaacaatttggcagagacattgctgacactactgatgctgtccgtgatccacagacacttgagattcttgacatt
acaccatgttcatttggtggtgtcagtgttataacaccaggaacaaatacttctaaccaggttgctgttctttatcagggtgttaactgcacagaa
gtccctgttgctattcatgcagatcaacttactcctacttggcgtgtttattctacaggttctaatgtatttcaaacacgtgcaggctgtttaatagg
agctgaacatgtcaacaactcatatgagtgtgacatacccattggtgcaggtatatgcgctagttatcagactcagactaattctcctcggcgg
gcacgtagtgtagctagtcaatccatcattgcctacactatgtcacttggtgcagagaattcagttgcttactctaataactctattgccatacccca
caaactttactattagtgttaccacagaaattctaccagtgtctatgaccaagacatcagtagattgtacaatgtacatttgtggtgattcaactga
atgcagcaatctattgttgcaatatggcagtttctgtacacaattaaaccgtgctttaactggaatagctgttgaacaagacaagaacacccaa
gaagtatttgcacaagtcaaacaaatttacaagacaccaccaattaaagatttcggtggatttaatttctcacaaatattaccagatccatctaaa
ccaagcaagaggtcatttattgaagatctactattcaacaaagtgacacttgcagatgctggcttcatcaaacaatatggtgattgccttggtga
tattgctgctagagacctcatttgtgcacagaagtttaacggccttactgtattgccacctttgctcacagatgaaatgattgctcaatacacttct
gcactgttagcgggtacaatcacttctggttggacctttggtgcaggtgctgcattacaaataccatttgctatgcaaatggcttataggtttaat
ggtattggagttacacagaatgttctctatgagaaccagaaattgattgccaaccaatttaatagtgctattggcaagattcaagactcactttctt
ccacagcaagtgcacttggtaaacttcaagatgtggtcaaccagaatgcacaagctttaaacacgcttgttaaacaacttagctccaactttgg
tgcaatttcaagtgtattaaatgatatcctttcacgtcttgacaaagttgaggctgaagtgcaaattgataggttgatcacaggcagacttcaaag
tttgcagacatatgtgactcaacaattaattagagctgcagaaatcagagcttctgctaatcttgctgctactaagatgtcagagtgtgtacttgg
acaatctaagagagttgatttctgtggaaagggctatcatcttatgtccttccctcagtcagcacctcatggtgtagtcttcttgcatgtgacttat
gtccctgcacaagagaagaacttcacaactgctcctgccatttgtcatgatggtaaagcacactttcctcgtgaaggtgtctttgtttcaaatgg
cacacactggtttgtaacacaaaggaatttctatgaaccacaaatcattactacagacaacacatttgtgtctggtaactgtgatgttgtaataggg
aattgtcaacaacacagtttatgatcctttgcaacctgaattagactcattcaaggaggagttagataaatatttcaagaatcatacatcaccaga
tgttgatttaggtgacatctctggcattaatgcttcagttgtaaacattcagaaagaaattgaccgcctcaatgaggttgccaagaatttaaatga
atctctcatcgatctccaagaacttggaaagtatgagcagtatatcaaatggccatggtacatttggctaggtttcatagctggcttgattgccat
agtaatggtgacaattatgctttgctgtatgaccagttgctgtagttgtctcaagggctgttgttcttgtggatcctgctgcaaatttgatgaagac
gactctgagccagtgctcaaaggagtcaaattacattacacataa

图90

MFVFLVLLPLVSIQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSN
VTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSLLIVN
NATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSCMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPFLMDL
EGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQTL
LALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETK
CTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNC
VADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIAD
YNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYRYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTP
CNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNK
CVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVI
TPGTNTSNQVAVLYQGVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAEHV
NNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSIIAYTMSLGAENSVAYSNNSIAIPTNF
TISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNT
QEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGD
CLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFA
MQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSSTASALGKLQDVVNQNAQ
ALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDKVEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEI
RASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNF
TTAPAICHDGKAHFPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVNN
TVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNE
SLIDLQELGKYEQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCSCLKGCCSCGSCCK
FDEDDSEPVLKGVKLHYT

图91

atgtttgtctttcttgtcttattgccactagtctctagtcagtgtgttaactttacaaacagaactcaattaccatctgcatacactaattctttcacac
gtggtgtttattaccctgacaaagtattcagatcctcagtattacattcaactcaggacttgttcttacctttcttctccaatgttacttggttccatgc
tatacatgtctctgggaccaatggtactaagaggtttgataaccctgtcctaccatttaatgatggtgtttatttcgcttccactgagaagtctaac
ataataagaggctggatatttggtactactttagattcgaagacccagtccctacttattgttaataacgctactaatgttgttattaaagtctgtga
atttcaattctgtaattatccattcttgggtgtttattaccacaagaacaacaagagttggatggaaagtgagttcagagtttattctagtgcgaata
attgcactttcgaatatgtctctcagcctttccttatggaccttgaaggtaaacagggtaatttcaagaatcttagcgaatttgtgtttaagaatatt
gatggttatttcaagatatattctaagcacacgcctattaatttagtgcgtgatctccctcagggtttctcggctttagaaccattggtagatttgcc
aataggtattaacatcactaggtttcaaactttacttgctttacatagaagttatttgactcctggtgattcttcttcaggttggacagctggtgctgc
agcttattatgtgggttatcttcaacctaggactttcctattgaaatataatgagaatggaaccattacagatgctgtagactgtgcacttgaccct
ctctcagaaacaaagtgtacgttgaaatccttcactgtagagaaaggaatctatcaaacttctaactttagagtccaaccaacagaatctattgtt
agatttcctaatattacaaacttgtgccctttcggtgaagtatttaacgccaccagatttgcatctgtttatgcttggaacaggaagagaatcagc
aactgtgttgctgattattctgtcctatataattccgcatcattctccacatttaagtgttatggagtgtctcctactaaattaaatgatctctgctttac
taatgtctatgcagattcatttgtaattagaggtgatgaagtcagacaaatcgctccagggcaaactggaacgattgctgattataattataaatt
accagatgactttacaggctgcgttatagcttggaattctaacaatcttgattctaaggttggtggtaattataattacctgtatagattgtttagga
agtctaatctcaaacctttcgagagagatatttcaactgaaatctatcaggccggtagcacaccttgtaatggtgttaaaggatttaattgttactt
tcctttacaatcatatggtttccaacccacttatggtgttggttaccaaccatacagagtagtagtactttcatttgaacttctacatgcaccagcaa
ctgtttgtggacctaagaagtctactaatttggttaagaacaaatgtgtcaatttcaacttcaatggtttaacaggcacaggtgttcttactgagtct
aacaagaagtttctgcctttccaacaatttggcagagacattgctgacactactgatgctgtccgtgatccacagacacttgagattcttgacatt
acaccatgttcatttggtggtgtcagtgttataacaccaggaacaaatacttctaaccaggttgctgttctttatcagggtgttaactgcacagaa
gtccctgttgctattcatgcagatcaacttactcctacttggcgtgtttattctacaggttctaatgtatttcaaacacgtgcaggctgtttaatagg
agctgaatatgtcaacaactcatatgagtgtgacatacccattggtgcaggtatatgcgctagttatcagactcagactaattctcctcggcgg
gcacgtagtgtagctagtcaatccatcattgcctacactatgtcacttggtgcagagaattcagttgcttactctaataactctattgccatacccca
caaactttactattagtgttaccacagaaattctaccagtgtctatgaccaagacatcagtagattgtacaatgtacatttgtggtgattcaactga
atgcagcaatctattgttgcaatatggcagtttctgtacacaattaaaccgtgctttaactggaatagctgttgaacaagacaagaacacccaa
gaagtatttgcacaagtcaaacaaatttacaagacaccaccaattaaagatttcggtggatttaatttctcacaaatattaccagatccatctaaa
ccaagcaagaggtcatttattgaagatctactattcaacaaagtgacacttgcagatgctggcttcatcaaacaatatggtgattgccttggtga
tattgctgctagagacctcatttgtgcacagaagtttaacggccttactgtattgccacctttgctcacagatgaaatgattgctcaatacacttct
gcactgttagcgggtacaatcacttctggttggacctttggtgcaggtgctgcattacaaataccatttgctatgcaaatggcttataggtttaat
ggtattggagttacacagaatgttctctatgagaaccagaaattgattgccaaccaatttaatagtgctattggcaagattcaagactcactttctt
ccacagcaagtgcacttggtaaacttcaagatgtggtcaaccagaatgcacaagctttaaacacgcttgttaaacaacttagctccaactttgg
tgcaatttcaagtgtattaaatgatatcctttcacgtcttgacaaagttgaggctgaagtgcaaattgataggttgatcacaggcagacttcaaag
tttgcagacatatgtgactcaacaattaattagagctgcagaaatcagagcttctgctaatcttgctgctattaagatgtcagagtgtgtacttgg
acaatctaagagagttgatttctgtggaaagggctatcatcttatgtccttccctcagtcagcacctcatggtgtagtcttcttgcatgtgacttat
gtccctgcacaagagaagaacttcacaactgctcctgccatttgtcatgatggtaaagcacactttcctcgtgaaggtgtctttgtttcaaatgg
cacacactggtttgtaacacaaaggaatttctatgaaccacaaatcattactacagacaacacatttgtgtctggtaactgtgatgttgtaataggg
aattgtcaacaacacagtttatgatcctttgcaacctgaattagactcattcaaggaggagttagataaatatttcaagaatcatacatcaccaga
tgttgatttaggtgacatctctggcattaatgcttcatttgtaaacattcagaaagaaattgaccgcctcaatgaggttgccaagaatttaaatgaa
tctctcatcgatctccaagaacttggaaagtatgagcagtatatcaaatggccatggtacatttggctaggtttcatagctggcttgattgccata
gtaatggtgacaattatgctttgctgtatgaccagttgctgtagttgtctcaagggctgttgttcttgtggatcctgctgcaaatttgatgaagacg
actctgagccagtgctcaaaggagtcaaattacattacacataa

图92

MFVFLVLLPLVSSQCVNFTNRTQLPSAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFS
NVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSLLIV
NNATNVVIKVCEFQFCNYPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPFLMD
LEGKQGNFKNLSEFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQT
LLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSET
KCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISN
CVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGTIAD
YNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTP
CNGVKGFNCYFPLQSYGFQPTYGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNK
CVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVI
TPGTNTSNQVAVLYQGVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAEYV
NNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSIIAYTMSLGAENSVAYSNNSIAIPTNF
TISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNT
QEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGD
CLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFA
MQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSSTASALGKLQDVVNQNAQ
ALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDKVEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEI
RASANLAAIKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFT
TAPAICHDGKAHFPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVNNT
VYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDISGINASFVNIQKEIDRLNEVAKNLNES
LIDLQELGKYEQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCSCLKGCCSCGSCCKF
DEDDSEPVLKGVKLHYT

图93

atgtttgtcttcttggtccttctgccgcttgtttcttcacaatgtgtgaatttgaccacccgcacccagctgcctcctgcatatacgaattcattcact
cgcggcgtgtactatccagataaagtctttcgatccagtgtactgcattcaacgcaagatctctttcttccattcttcagcaatgtgacctggttcc
acgcgatacacgtaagcggaaccaacggaacaaagagatttgacaatccagtactcccgtttaatgacggtgtctactttgcctctaccgag
aagtctaatatcataagagggtggatcttcggtacgacgctcgattctaagacgcaaagcctgcttattgttaataatgccaccaatgtcgtgat
taaggtatgcgaatttcaattctgtaacgatccattccttggagtttactatcataagaacaacaaatcctggatggaatcagagtttcgggtcta
cagctccgcaaataactgtacgtttgagtacgtgtcccagccctttcttatggatctcgaaggtaaacaaggcaatttcaagaatcttagagaat
tcgtcttcaagaacatcgatggatactttaagatatactcaaagcatacgccgataaacctcgtgcgcgacctgccacagggattcagtgcgc
ttgagccattggtagatcttcctataggaatcaacataactagatttcagacactgctggcgcttcatagatcctatctgactccaggtgactcct
ccagtggatggactgccggcgccgcggcttactacgtgggttatcttcagcctcgaacgtttcttctgaagtataacgagaacgggacgata
accgatgcggtggattgcgcactggaccctcttagcgaaactaaatgtacccttaagagctttacggttgagaagggtatttatcagactagta
actttcgcgtgcagcccacggaatcaattgtgcggtttcccaatattacaaacttgtgcccttttcggcgaggtcttcaatgcaacgcgctttgcg
tcagtttacgcctggaataggaagaggatatcaaactgcgtggctgactattctgtgctttacaactctgctagtttcagtacctttaagtgttacg
gtgtgagtccgacgaagctcaatgatctttgtttcactaatgtatacgcggacagtttcgttatacgaggagacgaggtccggcaaatcgcac
ccggccaaacgggaaagattgctgactacaactacaaattgcccgatgactttacgggatgcgtcattgcatggaattctaataatctggata
gcaaagtaggtggaaactataattatctctaccggctcttccgaaagagtaatctcaaaccgtttgaaagagatattagcacggaaatatatca
agccggctccacaccatgtaatggagttgaaggctttaattgttatttcccgttgcaaagttacggatttcagcccacgaacggtgtgggttatc
aaccgtatcgggtcgtagttctcagcttcgagctgcttcatgcgcccgcgactgtttgcggtcctaagaagtcaaccaatctcgtaaagaaca
agtgtgtgaacttcaacttcaatggactcacagggacgggcgtgcttacggagtcaaacaagaagtttcttcctttccagcaattcggcaggg
acattgccgatacaacggacgcagttagggaccctcaaactcttgaaatcttggacataactccttgcagctttggcggcgtgagtgtgataa
cacctggtaccaatacgtccaatcaggtagcagtactgtatcaggatgtcaattgcaccgaagtccctgtcgccattcatgccgaccaactga
cgccaacatggcgagtatacagtaccgggtcaaacgtgttccagaccagggcaggctgtctcattggtgcggaacacgttaacaacagtta
cgaatgcgatatacctattggtgctggcatctgtgcctcttaccagacccaaactaactcaccacgaagggcaagatcagttgccagtcagtc
tattatcgcttacacgatgtcactgggagctgagaactctgttgcttactcaaataattcaattgccatcccaacgaatttcactattagtgtaaca
acggaaattctgcccgtgtccatgaccaagacgtccgtcgattgtaccatgtacatatgcggtgacagcaccgaatgtagcaacctcctgctc
caatatggtagcttctgcacacagctcaacagagcacttacaggtatcgccgtagagcaagacaagaacacacaagaagtgttcgctcagg
tgaagcagatctacaagactccaccgataaaggacttcggtggctttaactttagccaaatcctgcccgacccttctaagccttctaagagatc
ctttattgaggatctcttgttcaacaaagtcaccctcgctgacgcagggtttataaagcagtatggtgactgtctcggcgatatagcagccaga
gacttgatctgcgcccagaagttcaacgggcttacggttcttccgccgctgcttactgatgaaatgatagctcaatacacatctgctcttctcgc
tgggacaataacttccgggtggacgttcggagcgggtgccgccttgcaaattccctttgcgatgcagatggcttatcgcttcaatggcatagg
cgttacccagaacgtgctgtacgagaatcagaaattgatcgccaaccagtttaattctgccatcggaaagatccaagattccctgtctagcact
gcgtcagccctcggtaaactgcaggatgtggttaatcagaatgctcaggctctcaacactctggttaaacagctgtctagcaacttcggtgcc
atctcttcagttcttaacgatatattgagtaggcttgataaagtcgaggcagaggttcaaattgaccggttgatcacgggcaggcttcaatcact
gcaaacctacgtcactcaacaactgattcgcgcagcggaaatacgagcttcagctaatctcgcagcgactaagatgtccgagtgtgtgctcg
gtcagagcaagagagttgacttctgtgggaaagggtaccatctcatgtcatttcctcaatctgcaccgcacggagtagtattcctccacgttac
ttatgtgccggcacaagagaagaacttcactactgcgccagccatttgtcacgacgggaaagcgcactttcccagggaaggagtcttcgtat
caaacggtacgcattggttcgtaacgcaaagaaacttctatgaaccacaaattatcacgacggataatacgtttgtctccgggaactgtgacg
tggtaattggtattgtaaataacacagtttatgacccattgcaacctgaactggacagcttcaaggaggaattggacaagtatttcaagaaccat
accagtccggacgtagacctcggcgatatctcaggaattaacgctagcgtggtgaatattcagaaagaaatagatcgcctgaacgaagtag
cgaagaaccttaacgaaagtttgattgatcttcaggagctgggtaaatacgagcaatacataaagtggccgtggtacatctggctcggctttat
agctggcctgatcgccattgtgatggtgactattatgttgtgttgcatgactagctgctgttcatgtcttaagggatgctgcagctgcggtagctg
ctgtaaatttgacgaagacgatagcgagccggtactgaaaggtgtgaaacttcattacacataa

图94

atgttcgtgtttcttgtgttgttgccactggtttcatcccaatgtgtgaactttaccaccaggacgcagttgccaccagcttatactaattccttcact
agaggagtgtactacccggacaaggtattccggtctagtgtccttcactccacgcaagacctgttccttccgttcttctccaatgtaacctggttt
cacgccattcatgtttcaggcacgaatggcactaagcgcttcgccaacccagtactgccgtttaatgatggagtctacttcgcttcaacagag
aagagcaatatcatacgaggctggatctttggtactaccttggattccaagacgcaatcccttcttattgtcaataatgcgaccaacgttgtaatc
aaagtatgcgagtttcaattctgcaacgacccattcttgggcgtctattatcataagaataataagtcttggatggagtctgagttcagagtgtatt
catcagcgaacaattgcacattcgaatatgtatctcagccctttctcatggatctcgaagggaagcaagggaacttcaagaatctccgcgagt
tcgtctttaagaacattgacggctatttcaagatatacagcaaacatactccaatcaacctggttcgaggactccctcagggcttctccgcgct
ggaacccttggtggacctcccaataggcataaatatcacgaggttccaaacattgcacataagctatctgactccgggagacagttccagcg
gttggactgcaggcgcggctgcgtactacgtgggctacttgcaacctaggacgtttctcttgaaatacaatgagaacggcaccatcacggat
gcagttgactgtgctctcgacccactctccgaaaccaagtgtacgctcaagtcatttaccgtcgagaaaggaatctaccaaactagtaatttcc
gcgttcagcctacagagtcaattgtgcgatttcctaacatcactaacctgtgcccgtttggagaagtatttaatgcgactcgcttcgctagtgtct
atgcgtggaatcgaaagcggatctcaaactgtgtggcagattattccgtcctgtataatagtgccagcttctcaacgtttaaatgctacggagtt
agcccaacgaagctgaacgacttgtgctttacgaacgtgtatgccgattccttcgtcatccgcggagacgaagttcgccaaatcgcaccagg
tcaaacgggtaatatagcggactacaactacaagctgcccgacgatttcactgggtgcgtgatcgcgtggaatagtaacaacttggactcca
aagtgggtggcaactacaactatctgtataggctgtttcgaaagtccaacttgaaaccgtttgaaagggatattagtacagagatctatcaagc
tggtagcacaccctgcaacggtgttaaaggctttaactgctactttcctttgcagagctatggatttcagcctacttatggagtcggttaccaacc
ttatcgcgtcgtagtactgagtttcgaactccttcatgcacccgcaactgtgtgcgggccaaagaagtctaccaatttggtcaagaataagtgt
gtaaacttcaacttcaacggtctcacagggaccggtgtattgacagagtcaaacaagaagttcttgccctttcaacagttcggcagggatattg
ctgacactaccgatgcggttagggaccctcaaaccctggagattcttgacattacaccgtgcagcttcggtggagtcagcgttatcacacca
ggcactaatacgtccaatcaagttgctgtactgtaccaaggagtcaattgtaccgaggtaccagtagcgattcacgccgaccaactcacgcc
cacatggcgcgtctatagcacaggcagcaatgtatttcaaacgcgcgcaggatgtctcattggagcggagcatgtcaataactcatacgaat
gtgacattccaataggagcgggtatttgtgccagctaccagacgcaaacgaattctccacgccgagccagatcagtcgcgagtcagagtat
aatagcgtacacgatgtctctgggcgtcgagaattccgtcgcatactcaaacaattccattgcgatcccaacgaacttcacaatatccgtcacc
actgaaatcctccctgttagcatgactaagacaagcgtggactgcactatgtatatttgtggtgattccacggaatgctctaatctgcttctccaa
tatggaagtttctgcacccaactgaacagggcgcttacaggcatagcagttgaacaagacaagaatacccaagaggtctttgcccaggtga
aacaaatttataagactcctccgatcaaggactttggagggttcaacttctcccagatacttcccgacccgagcaagccctccaagagatcgt
ttatagaagatctcctctttaacaaggtcacgttggctgatgccggctttattaaacaatacggtgactgtctcggagatatcgcggctagagac
ctgatatgtgcacagaaatttaacgggctcaccgtattgccaccgctgctgacggatgaaatgatcgcccaatacacctccgcgttgttggcc
gggaccattacttctggttggacatttggtgcaggagccgcacttcagataccatttgctatgcaaatggcgtatcgattcaacgggattggtg
ttacgcagaatgtcctctatgagaaccagaaactgatagcgaatcagttcaacagcgctattggcaagatccaagattctttgtcatcaaccgc
gagtgccctgggtaaactgcaagatgtagtcaaccagaacgcacaagcccttaataccttgtcaagcagctctcatccaactttggtgctatt
tcttctgttctgaatgatattctcagtcgactggacaaggtagaagcagaggttcagatagatcgcctcattactgggcgccttcagtcacttca
gacttatgttacccaacaactcattagggcagccgaaatccgagcttcagcgaatctcgccgctactaagatgagcgagtgcgtacttggtc
aatccaagagagtagatttctgtgggaagggatatcacctgatgtctttcccacagagcgcgccacacggtgtagtattcttgcatgttacata
cgttccagcacaagagaagaactttactacagcaccggcaatctgccatgatgggaaggcacactttccgagggagggagtctttgtatcc
aatggcacccactggtttgttactcaaagaaatttctatgagccacagatcattactacggacaacaccttgtaagcgggaactgtgacgtag
tcataggcatagtaaataataccgtttacgatccactgcagccggagctcgattcattcaaagaggaactggacaaatacttcaagaaccaca
cgtcacctgacgttgaccttggtgatatttctggcataaacgcctctgttgtgaatatccagaaggagatagacagactgaacgaggtggcaa
agaatctgaacgaatcattgatcgatttgcaagagttgggaaagtacgaacagtatataaagtggccgtggtatatatggctagggttcattgc
tggacttatagcaattgtgatggtaacgatcatgttgtgttgcatgacttcctgctgcagttgcctcaaaggatgttgttcctgtggatcatgctgt
aagtttgatgaagatgactccgaacccgtgcttaaaggagtgaagttgcactatacttaa

图95

atgtttgtctttctcgtacttctgcctctggtcagcagccaatgtgtgaacctcacaaccaggactcaattgccgccagcgtatacgaacagctt
cacgcgcggcgtttattatccggataaggtattccgcagcagtgtgcttcatagtacacaggacctattcttgccgttcttctcaaacgtgacat
ggttccatgccattagtggcacaaacgggacaaagcggttcgacaacccggttcttccctttaatgacggagtatactttgcaagcacggag
aagagcaacatcattagagggtggatctttgggaccacattggattccaagacgcagtccctgctgatagtcaacaacgctaccaacgtcgt
catcaaggtttgtgaattccaattctgcaacgatccgtttctgggagtttatcacaagaacaataaatcttggatggagagtgaatttcgcgttta
ctcatccgcaaataattgtaccttcgagtacgtgtcccagcctttcctcatggacttggagggtaagcagggaaactttaagaatctgagagaa
tttgtctttaagaacattgacgggtacttcaagatatactcaaagcatacacccattaacctggtgagggatttgccgcagggattctcagcact
ggagccactcgttgatctgccgatagggataaatatcacgcggttccaaactcttcttgctttgcaccgctcttaccttactccaggagactctt
cctctgggtggacggctggagcggctgcttattacgtcgggtacttgcagccgcggaccttccttctgaaatacaatgagaacggtacaatta
ctgacgctgtggattgcgccctggatccgctgtctgagacgaaatgcacgcttaagtcatttacggtcgagaagggaatctatcagacatcc
aactttcgagtgcagcccacagaatccatagttcgattccctaacatcactaatttgtgtccatttggtgaagtgtttaacgcgaccaggttcgc
cagcgtttatgcatggaatagaaagcggatcagtaattgcgtggccgattattctgtcctgtataattcagcatccttctctactttcaagtgttat
ggtgtttcaccaaccaaattgaacgatctctgcttcactaatgtttatgcagacagctttgtgatacgaggagatgaggtcagacagattgctcc
cgggcaaacgggaaagattgctgattataactacaagctgcctgacgactttacgggctgtgtcatagcgtggaacagcaataacctcgata
gtaaggtaggcggtaattacaactacctgtatagactgtttcggaagtccaatctgaagcctttcgaacgcgatattagtaccgagatctatca
ggcaggttccacaccttgcaatggagtggagggctttaattgctatttccctctgcaatcctacggattccaaccaacctatggcgttggctac
cagccttatcgggtggtcgtgctttccttgaacttcttcacgcacccgctactgtatgtggccctaagaagagcactaaccttgtgaagaaca
aatgcgtcaatttcaactttaatgggctgaccggaaccggagtcctcacagagagcaacaagaaattccttccgtttcagcagttcggtaggg
atatagatgacacgactgatgcggtccgggatcctcaaacgcttgagattcttgacatcacgccgtgcagctttggtggagttagtgtaattac
tccgggtaccaatactagcaaccaagttgccgtactttatcaaggtgtaaactgcactgaagtaccggtcgccattcatgcagaccagctcac
accaacgtggagggtttattccactggatccaatgtctttcaaacaagagcgggctgtttgattggagcggaacatgttaacaacagttacga
gtgtgacatacctataggagctggcatctgtgcgagctaccagacacaaaccaactctcatagacgggcacgctccgtggcatctcagtcta
tcatagcgtatacgatgagtttgggagcagagaattctgttgcatactctaacaatagtatcgccattccgattaactttaccatctcagtaacga
ccgaaatacttcccgtctctatgactaagacaagtgtggactgcaccatgtacatttgcggtgactctaccgagtgctctaatttgctattgcaat
atgggtcattctgtactcagctgaataggccttgactgggatagccgtcgaacaagacaagaatacgcaggaggtattcgcccaagtaaa
gcaaatatataagacacctcccatcaaagactttggagggttcaatttcagtcagatcctacccgatccaagtaagccatcaaagaggagctt
catcgaggatctgctattcaataaggttaccctcgctgacgctggcttcatcaagcagtatggagattgcctcggcgacatagcagcacgag
atcttatttgtgcacagaaatttaatggactcaccgttctcccacctctcctcacagacgaaatgatcgcacagtacacttctgccctcctcgcc
gggacgattactagcggctggacatttggcgctggtgctgctctgcagattccatttgctatgcagatggcttatcgctttaacgggatcggag
tcacgcagaatgttctttacgagaaccagaaacttattgcgaaccagttcaactctgcgattgggaagatacaggatagcctttcctctactgc
ctctgcacttggtaagttgcaagacgttgtgaaccagaatgctcaagcattgaacacactggtgaagcagcttagttctaacttcggtgctatc
agtagtgttctcaatgatatcctggctcggctcgacaaggtggaggccgaagtacaaatcgatagactcataaccggaagactgcaatcctt
gcagacatacgttacccagcaacttatacgggccgccgaaatacgagcgtcagcaaacttggccgccaccaagatgtctgaatgcgtcttg
ggccaaagcaagcgagtggacttctgcggtaaaggttatcatttgatgtcattccctcaatccgctcctcatggagtggtgtttcttcatgttact
tacgtgcctgcacaagagaagaatttcaccactgctccagccatttgtcatgatgggaaagcccatttcccaagggaaggagtattcgtctca
aatggaacacattggttcgtaacacagagaaacttctacgaaccacaaatcataacaacccacaatacgttcgtttcagggaactgcgatgtc
gtaatcggaatagtaaacaatacggtctatgacccattgcaaccagagcttgactctttcaaagaagagttggataagtactttaagaatcata
cgtctccggacgtagatcttggcgatataagtggcattaatgcttctgttgtgaatatacagaaagaaatcgacagacttaacgaggtcgcga
agaatctgaacgagtcattgatagaccttcaggaattgggcaagtatgaacagtacattaaatggccgtggtacatatggctagggtttatagc
aggccttatagcaatcgtcatggttaccatcatgctttgctgtatgaccagttgctgctcatgcctgaagggttgttgttcctgcggatcttgctgt
aagttcgatgaagacgattctgagcctgtcctcaaaggagtaaagctccattacacctaa

图96

atgtttgtcttcttggtccttctgccgcttgtttcttcacaatgtgtgcgcgtgcagcccacggaatcaattgtgcggtttcccaatattacaaactt
gtgccctttcggcgaggtcttcaatgcaacgcgctttgcgtcagtttacgcctggaataggaagaggatatcaaactgcgtggctgactattct
gtgctttacaactctgctagtttcagtacctttaagtgttacggtgtgagtccgacgaagctcaatgatctttgtttcactaatgtatacgcggaca
gtttcgttatacgaggagacgaggtccggcaaatcgcacccggccaaacgggaaagattgctgactacaactacaaattgcccgatgacttt
acgggatgcgtcattgcatggaattctaataatctggatagcaaagtaggtggaaactataattatctctaccggctcttccgaaagagtaatct
caaaccgtttgaaagagatattagcacggaaatatatcaagccggctccacaccatgtaatggagttgaaggctttaattgttatttcccgttgc
aaagttacggatttcagcccacgaacggtgtgggttatcaaccgtatcgggtcgtagttctcagcttcgagctgcttcatgcgcccgcgactg
tttgcggtcctaagaagtcaaccaatctcgtaaagaacaagtgtgtgaacttcggatctggatcaggttcacgcgttcagcctacagagtcaat
tgtgcgatttcctaacatcactaacctgtgcccgtttggagaagtatttaatgcgactcgcttcgctagtgtctatgcgtggaatcgaaagcgga
tctcaaactgtgtggcagattattccgtcctgtataatagtgccagcttctcaacgtttaaatgctacggagttagcccaacgaagctgaacgac
ttgtgctttacgaacgtgtatgccgattccttcgtcatccgcggagacgaagttcgccaaatcgcaccaggtcaaacgggtaatatagcggac
tacaactacaagctgcccgacgatttcactgggtgcgtgatcgcgtggaatagtaacaacttggactccaaagtgggtggcaactacaacta
tctgtataggctgtttcgaaagtccaacttgaaaccgtttgaaagggatattagtacagagatctatcaagctggtagcacaccctgcaacggt
gttaaaggctttaactgctactttccttgcagagctatggatttcagcctacttatggagtcggttaccaaccttatcgcgtcgtagtactgagttt
cgaactccttcatgcacccgcaactgtgtgcgggccaaagaagtctaccaatttggtcaagaataagtgtgtaaacttcggtagtggttctggt
agtcgagtgcagcccacagaatccatagttcgattccctaacatcactaatttgtgtccatttggtgaagtgtttaacgcgaccaggttcgcca
gcgtttatgcatggaatagaaagcggatcagtaattgcgtggccgattattctgtcctgtataattcagcatccttctctactttcaagtgttatggt
gtttcaccaaccaaattgaacgatctctgcttcactaatgtttatgcagacagctttgtgatacgaggagatgaggtcagacagattgctcccg
ggcaaacgggaaagattgctgattataactacaagctgcctgacgactttacgggctgtgtcatagcgtggaacagcaataacctcgatagt
aaggtaggcggtaattacaactaccggtatagactgtttcggaagtccaatctgaagcctttcgaacgcgatattagtaccgagatctatcag
gcaggttccacaccttgcaatggagtggagggctttaattgctatttccctctgcaatcctacggattccaaccaacctatggcgttggctacc
agccttatcgggtggtcgtgctttcctttgaacttcttcacgcacccgctactgtatgtggccctaagaagagcactaaccttgtgaagaacaa
atgcgtcaatttctaa

图97

MFVFLVLLPLVSSQCVRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCV
ADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADY
NYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPC
NGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKC
VNFGSGSGSRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLY
NSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGNIADYNYKLPDDF
TGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVKGFNC
YFPLQSYGFQPTYGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFGSGSGS
RVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFK
CYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWN
SNNLDSKVGGNYNYRYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGF
QPTYGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNF

图98

atgtttgtcttcttggtccttctgccgcttgtttcttcacaatgtgtgcgcgtgcagcccacggaatcaattgtgcggtttcccaatattacaaactt
gtgccctttcggcgaggtcttcaatgcaacgcgctttgcgtcagtttacgcctggaataggaagaggatatcaaactgcgtggctgactattct
gtgctttacaactctgctagtttcagtacctttaagtgttacggtgtgagtccgacgaagctcaatgatctttgtttcactaatgtatacgcggaca
gtttcgttatacgaggagacgaggtccggcaaatcgcacccggccaaacgggaaagattgctgactacaactacaaattgcccgatgacttt
acgggatgcgtcattgcatggaattctaataatctggatagcaaagtaggtggaaactataattatctctaccggctcttccgaaagagtaatct
caaaccgtttgaaagagatattagcacggaaatatatcaagccggctccacaccatgtaatggagttgaaggctttaattgttatttcccgttgc
aaagttacggatttcagcccacgaacggtgtgggttatcaaccgtatcgggtcgtagttctcagcttcgagctgcttcatgcgcccgcgactg
tttgcggtcctaagaagtcaaccaatctcgtaaagaacaagtgtgtgaacttcggatctggatcaggttcacgcgttcagcctacagagtcaat
tgtgcgatttcctaacatcactaacctgtgcccgtttggagaagtatttaatgcgactcgcttcgctagtgtctatgcgtggaatcgaaagcgga
tctcaaactgtgtggcagattattccgtcctgtataatagtgccagcttctcaacgtttaaatgctacggagttagcccaacgaagctgaacgac
ttgtgctttacgaacgtgtatgccgattccttcgtcatccgcggagacgaagttcgccaaatcgcaccaggtcaaacgggtaatatagcggac
tacaactacaagctgcccgacgatttcactgggtgcgtgatcgcgtggaatagtaacaacttggactccaaagtgggtggcaactacaacta
tctgtataggctgtttcgaaagtccaacttgaaaccgtttgaaagggatattagtacagagatctatcaagctggtagcacaccctgcaacggt
gttaaaggctttaactgctactttccttgcagagctatggatttcagcctacttatggagtcggttaccaaccttatcgcgtcgtagtactgagttt
cgaactccttcatgcacccgcaactgtgtgcgggccaaagaagtctaccaatttggtcaagaataagtgtgtaaacttcggtagtggttctggt
agtcgagtgcagcccacagaatccatagttcgattccctaacatcactaatttgtgtccatttggtgaagtgtttaacgcgaccaggttcgcca
gcgtttatgcatggaatagaaagcggatcagtaattgcgtggccgattattctgtcctgtataattcagcatccttctctactttcaagtgttatggt
gtttcaccaaccaaattgaacgatctctgcttcactaatgtttatgcagacagctttgtgatacgaggagatgaggtcagacagattgctcccg
ggcaaacgggaaagattgctgattataactacaagctgcctgacgactttacgggctgtgtcatagcgtggaacagcaataacctcgatagt
aaggtaggcggtaattacaactaccggtatagactgtttcggaagtccaatctgaagcctttcgaacgcgatattagtaccgagatctatcag
gcaggttccacaccttgcaatggagtggagggctttaattgctatttccctctgcaatcctacggattccaaccaacctatggcgttggctacc
agccttatcgggtggtcgtgctttcctttgaacttcttcacgcacccgctactgtatgtggccctaagaagagcactaaccttgtgaagaacaa
atgcgtcaatttcggatcaggaagtggatcaggttatatccctgaagcgccaagagacggacaggcttatgtcagaaaggatggtgaatgg
gtcttgctttcgacgttcctataa

图99

MFVFLVLLPLVSSQCVRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCV
ADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADY
NYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPC
NGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKC
VNFGSGSGSRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLY
NSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGNIADYNYKLPDDF
TGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVKGFNC
YFPLQSYGFQPTYGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFGSGSGS
RVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFK
CYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWN
SNNLDSKVGGNYNYRYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGF
QPTYGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFGSGSGSGYIPEAPRD
GQAYVRKDGEWVLLSTFL

图100

atgtttgtcttcttggtccttctgccgcttgtttcttcacaatgtgtgcgcgtgcagcccacggaatcaattgtgcggtttcccaatattacaaactt
gtgccctttcggcgaggtcttcaatgcaacgcgctttgcgtcagtttacgcctggaataggaagaggatatcaaactgcgtggctgactattct
gtgctttacaactctgctagtttcagtacctttaagtgttacggtgtgagtccgacgaagctcaatgatctttgtttcactaatgtatacgcggaca
gtttcgttatacgaggagacgaggtccggcaaatcgcacccggccaaacgggaaagattgctgactacaactacaaattgcccgatgacttt
acgggatgcgtcattgcatggaattctaataatctggatagcaaagtaggtggaaactataattatctctaccggctcttccgaaagagtaatct
caaaccgtttgaaagagatattagcacggaaatatatcaagccggctccacaccatgtaatggagttgaaggctttaattgttatttcccgttgc
aaagttacggatttcagcccacgaacggtgtgggttatcaaccgtatcgggtcgtagttctcagcttcgagctgcttcatgcgcccgcgactg
tttgcggtcctaagaagtcaaccaatctcgtaaagaacaagtgtgtgaacttcggatctggatcaggttcaggagctaccaatttcagtctact
aaagcaagcgggtgatgttgaggagaatcccggacctatgttcgtgtttcttgtgttgttgccactggtttcatcccaatgtgtgcgcgttcagc
ctacagagtcaattgtgcgatttcctaacatcactaacctgtgcccgtttggagaagtatttaatgcgactcgcttcgctagtgtctatgcgtgga
atcgaaagcggatctcaaactgtgtggcagattattccgtcctgtataatagtgccagcttctcaacgtttaaatgctacggagttagcccaac
gaagctgaacgacttgtgctttacgaacgtgtatgccgattccttcgtcatccgcggagacgaagttcgccaaatcgcaccaggtcaaacgg
gtaatatagcggactacaactacaagctgcccgacgatttcactgggtgcgtgatcgcgtggaatagtaacaacttggactccaaagtgggt
ggcaactacaactatctgtataggctgtttcgaaagtccaacttgaaaccgtttgaaagggatattagtacagagatctatcaagctggtagca
caccctgcaacggtgttaaaggctttaactgctactttcctttgcagagctatggatttcagcctacttatggagtcggttaccaaccttatcgcg
tcgtagtactgagtttcgaactccttcatgcacccgcaactgtgtgcgggccaaagaagtctaccaatttggtcaagaataagtgtgtaaactt
cggtagtggttctggtagtggagaaggtcgtggttctctacttacgtgcggagatgttgaggagaatccaggacctatgtttgtctttctcgtac
ttctgcctctggtcagcagccaatgtgtgcgagtgcagcccacagaatccatagttcgattccctaacatcactaatttgtgtccatttggtgaa
gtgtttaacgcgaccaggttcgccagcgtttatgcatggaatagaaagcggatcagtaattgcgtggccgattattctgtcctgtataattcagc
atccttctctactttcaagtgttatggtgtttcaccaaccaaattgaacgatctctgcttcactaatgtttatgcagacagctttgtgatacgaggag
atgaggtcagacagattgctcccgggcaaacgggaaagattgctgattataactacaagctgcctgacgactttacgggctgtgtcatagcg
tggaacagcaataacctcgatagtaaggtaggcggtaattacaactaccggtatagactgtttcggaagtccaatctgaagcctttcgaacgc
gatattagtaccgagatctatcaggcaggttccacaccttgcaatggagtggagggctttaattgctatttccctctgcaatcctacggattcca
accaacctatggcgttggctaccagccttatcgggtggtcgtgctttcctttgaacttcttcacgcacccgctactgtatgtggccctaagaaga
gcactaaccttgtgaagaacaaatgcgtcaatttctaa

图101

MFVFLVLLPLVSSQCVRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCV
ADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADY
NYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPC
NGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKC
VNFGSGSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMFVFLVLLPLVSSQCVRVQPTESIVRFPNIT
NLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCF
TNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGNIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYN
YLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVKGFNCYFPLQSYGFQPTYGVGYQPYRV
VVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFGSGSGSGEGRGSLLTCGDVEENPGPMFV
FLVLLPLVSSQCVRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADY
SVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADYNYKL
PDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYRYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVE
GFNCYFPLQSYGFQPTYGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNF

图102

atgtttgtcttcttggtccttctgccgcttgtttcttcacaatgtgtgcgcgtgcagcccacggaatcaattgtgcggtttcccaatattacaaacttgtgccctttcggcgaggtcttcaatgcaacgcgctttgcgtcagtttacgcctggaataggaagaggatatcaaactgcgtggctgactattctgtgctttacaactctgctagtttcagtacctttaagtgttacggtgtgagtccgacgaagctcaatgatctttgtttcactaatgtatacgcggacagtttcgttatacgaggagacgaggtccggcaaatcgcacccggccaaacgggaaagattgctgactacaactacaaattgcccgatgactttacgggatgcgtcattgcatggaattctaataatctggatagcaaagtaggtggaaactataattatctctaccggctcttccgaaagagtaatctcaaaccgtttgaaagagatattagcacggaaatatatcaagccggctccacaccatgtaatggagttgaaggctttaattgttatttcccgttgcaaagttacggatttcagcccacgaacggtgtgggttatcaaccgtatcgggtcgtagttctcagcttcgagctgcttcatgcgcccgcgactgtttgcggtcctaagaagtcaaccaatctcgtaaagaacaagtgtgtgaacttcggatctggatcaggttcaggttacattccagaagcaccacgagacggtcaggcatacgtgcgtaaggacggtgagtgggtgctactaagtacattcttaggttcgggttcgggttctggagctaccaatttcagtctactaaagcaagcgggtgatgttgaggagaatcccggacctatgttcgtgtttcttgtgttgttgccactggtttcatcccaatgtgtgcgcgttcagcctacagagtcaattgtgcgatttcctaacatcactaacctgtgcccgtttggagaagtatttaatgcgactcgcttcgctagtgtctatgcgtggaatcgaaagcggatctcaaactgtgtggcagattattccgtcctgtataatagtgccagcttctcaacgtttaaatgctacggagttagcccaacgaagctgaacgacttgtgctttacgaacgtgtatgccgattccttcgtcatccgcggagacgaagttcgccaaatcgcaccaggtcaaacgggtaatatagcggactacaactacaagctgcccgacgatttcactgggtgcgtgatcgcgtggaatagtaacaacttggactccaaagtgggtggcaactacaactatctgtataggctgtttcgaaagtccaacttgaaaccgtttgaaagggatattagtacagagatctatcaagctggtagcacaccctgcaacggtgttaaaggctttaactgctactttccttgcagagctatggatttcagcctacttatggagtcggttaccaacctatcgcgtcgtagtactgagtttcgaactccttcatgcacccgcaactgtgtgcgggccaaagaagtctaccaatttggtcaagaataagtgtgtaaacttcggtagtggttctggtagtggatatataccggaggctcctcgtgatggacaagcctatgtacgtaaagatggagaatgggtattattgagtacgttcttaggatctggatccggatcaggagaaggtcgtggttctctacttacgtgcggagatgttgaggagaatccaggacctatgtttgtctttctcgtacttctgcctctggtcagcagccaatgtgtgcgagtgcagcccacagaatccatagttcgattccctaacatcactaatttgtgtccatttggtgaagtgtttaacgcgaccaggttcgccagcgtttatgcatggaatagaaagcggatcagtaattgcgtggccgattattctgtcctgtataattcagcatccttctctactttcaagtgttatggtgtttcaccaaccaaattgaacgatctctgcttcactaatgtttatgcagacagctttgtgatacgaggagatgaggtcagacagattgctcccgggcaaacgggaaagattgctgattataactacaagctgcctgacgactttacgggctgtgtcatagcgtggaacagcaataacctcgatagtaaggtaggcggtaattacaactaccggtatagactgtttcggaagtccaatctgaagcctttcgaacgcgatattagtaccgagatctatcaggcaggttccacaccttgcaatggagtggagggctttaattgctatttccctctgcaatcctacggattccaaccaacctatggcgttggctaccagccttatcgggtggtcgtgctttcctttgaacttcttcacgcacccgctactgtatgtggccctaagaagagcactaaccttgtgaagaacaaatgcgtcaatttcggatcaggaagtggatcaggttatatccctgaagcgccaagagacggacaggcttatgtcagaaaggatggtgaatgggtcttgctttcgacgttcctataa

图103

MFVFLVLLPLVSSQCVRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCV
ADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADY
NYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPC
NGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKC
VNFGSGSGSGYIPEAPRDGQAYVRKDGEWVLLSTFLGSGSGSGATNFSLLKQAGDVEEN
PGPMFVFLVLLPLVSSQCVRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISN
CVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGNIA
DYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGST
PCNGVKGFNCYFPLQSYGFQPTYGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKN
KCVNFGSGSGSGYIPEAPRDGQAYVRKDGEWVLLSTFLGSGSGSGEGRGSLLTCGDVEE
NPGPMFVFLVLLPLVSSQCVRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRIS
NCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKI
ADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYRYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGS
TPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTYGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVK
NKCVNFGSGSGSGYIPEAPRDGQAYVRKDGEWVLLSTFL

图104

atgtttgtcttcttggtccttctgccgcttgtttcttcacaatgtgtgcgcgtgcagcccacggaatcaattgtgcggtttcccaatattacaaactt
gtgccctttcggcgaggtcttcaatgcaacgcgctttgcgtcagtttacgcctggaataggaagaggatatcaaactgcgtggctgactattct
gtgctttacaactctgctagtttcagtacctttaagtgttacggtgtgagtccgacgaagctcaatgatctttgtttcactaatgtatacgcggaca
gtttcgttatacgaggagacgaggtccggcaaatcgcacccggccaaacgggaaagattgctgactacaactacaaattgcccgatgacttt
acgggatgcgtcattgcatggaattctaataatctggatagcaaagtaggtggaaactataattatctctaccggctcttccgaaagagtaatct
caaaccgtttgaaagagatattagcacggaaatatatcaagccggctccacaccatgtaatggagttgaaggctttaattgttatttcccgttgc
aaagttacggatttcagcccacgaacggtgtgggttatcaaccgtatcgggtcgtagttctcagcttcgagctgcttcatgcgcccgcgactg
tttgcggtcctaagaagtcaaccaatctcgtaaagaacaagtgtgtgaacttcggatctggatcaggttcacgcgttcagcctacagagtcaat
tgtgcgatttcctaacatcactaacctgtgcccgtttggagaagtatttaatgcgactcgcttcgctagtgtctatgcgtggaatcgaaagcgga
tctcaaactgtgtggcagattattccgtcctgtataatagtgccagcttctcaacgtttaaatgctacggagttagcccaacgaagctgaacgac
ttgtgctttacgaacgtgtatgccgattccttcgtcatccgcggagacgaagttcgccaaatcgcaccaggtcaaacgggtaatatagcggac
tacaactacaagctgcccgacgatttcactgggtgcgtgatcgcgtggaatagtaacaacttggactccaaagtgggtggcaactacaacta
tctgtataggctgtttcgaaagtccaacttgaaaccgtttgaaagggatattagtacagagatctatcaagctggtagcacaccctgcaacggt
gttaaaggctttaactgctactttccttgcagagctatggatttcagcctacttatggagtcggttaccaaccttatcgcgtcgtagtactgagttt
cgaactccttcatgcacccgcaactgtgtgcgggccaaagaagtctaccaatttggtcaagaataagtgtgtaaacttcggtagtggttctggt
agtcgagtgcagcccacagaatccatagttcgattccctaacatcactaatttgtgtccatttggtgaagtgtttaacgcgaccaggttcgcca
gcgtttatgcatggaatagaaagcggatcagtaattgcgtggccgattattctgtcctgtataattcagcatccttctctactttcaagtgttatggt
gtttcaccaaccaaattgaacgatctctgcttcactaatgtttatgcagacagctttgtgatacgaggagatgaggtcagacagattgctcccg
ggcaaacgggaaagattgctgattataactacaagctgcctgacgactttacgggctgtgtcatagcgtggaacagcaataacctcgatagt
aaggtaggcggtaattacaactaccggtatagactgtttcggaagtccaatctgaagcctttcgaacgcgatattagtaccgagatctatcag
gcaggttccacaccttgcaatggagtggagggctttaattgctatttccctctgcaatcctacggattccaaccaacctatggcgttggctacc
agccttatcgggtggtcgtgctttccttgaacttcttcacgcacccgctactgtatgtggccctaagaagagcactaaccttgtgaagaacaa
atgcgtcaatttcggatcaggaagtggatcatggtacatatggctagggtttatagcaggccttatagcaatcgtcatggttaccatcatgcttt
gctgtatgaccagttgctgctcatgcctgaagggttgttgttcctgcggatcttgctgttaa

图105

MFVFLVLLPLVSSQCVRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCV
ADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADY
NYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPC
NGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKC
VNFGSGSGSRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLY
NSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGNIADYNYKLPDDF
TGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVKGFNC
YFPLQSYGFQPTYGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFGSGSGS
RVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFK
CYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWN
SNNLDSKVGGNYNYRYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGF
QPTYGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFGSGSGSWYIWLGFI
AGLIAIVMVTIMLCCMTSCCSCLKGCCSCGSCC

图106

atgtttgtcttcttggtccttctgccgcttgtttcttcacaatgtgtgcgcgtgcagcccacggaatcaattgtgcggtttcccaatattacaaacttgtgccctttcggcgaggtcttcaatgcaacgcgctttgcgtcagtttacgcctggaataggaagaggatatcaaactgcgtggctgactattctgtgctttacaactctgctagtttcagtacctttaagtgttacggtgtgagtccgacgaagctcaatgatctttgtttcactaatgtatacgcggacagtttcgttatacgaggagacgaggtccggcaaatcgcacccggccaaacgggaaagattgctgactacaactacaaattgcccgatgacttacgggatgcgtcattgcatggaattctaataatctggatagcaaagtaggtggaaactataattatctctaccggctcttccgaaagagtaatctcaaaccgtttgaaagagatattagcacggaaatatatcaagccggctccacaccatgtaatggagttgaaggctttaattgttatttcccgttgcaaagttacggatttcagcccacgaacggtgtgggttatcaaccgtatcgggtcgtagttctcagcttcgagctgcttcatgcgcccgcgactgtttgcggtcctaagaagtcaaccaatctcgtaaagaacaagtgtgtgaacttcggatctggatcaggttcatggtacatctggctcggctttatagctggcctgatcgccattgtgatggtgactattatgttgtgttgcatgactagctgctgttcatgtcttaagggatgctgcagctgcggtagctgctgtggttcgggttcgggttctggagctaccaatttcagtctactaaagcaagcgggtgatgttgaggagaatcccggacctatgttcgtgtttcttgtgttgttgccactggtttcatcccaatgtgtgcgcgttcagcctacagagtcaattgtgcgatttcctaacatcactaacctgtgcccgtttggagaagtatttaatgcgactcgcttcgctagtgtctatgcgtggaatcgaaagcggatctcaaactgtgtggcagattattccgtcctgtataatagtgccagcttctcaacgtttaaatgctacggagttagcccaacgaagctgaacgacttgtgctttacgaacgtgtatgccgattccttcgtcatccgcggagacgaagttcgccaaatcgcaccaggtcaaacgggtaatatagcggactacaactacaagctgcccgacgatttcactgggtgcgtgatcgcgtggaatagtaacaacttggactccaaagtgggtggcaactacaactatctgtataggctgtttcgaaagtccaacttgaaaccgtttgaaagggatattagtacagagatctatcaagctggtagcacaccctgcaacggtgttaaaggctttaactgctactttcctttgcagagctatggatttcagcctacttatggagtcggttaccaaccttatcgcgtcgtagtactgagtttcgaactccttcatgcacccgcaactgtgtgcgggccaaagaagtctaccaatttggtcaagaataagtgtgtaaacttcggtagtggttctggtagttggtatatatggctagggttcattgctggacttatagcaattgtgatggtaacgatcatgttgtgttgcatgacttcctgctgcagttgcctcaaaggatgttgttcctgtggatcatgctgtggatctggatccggatcaggagaaggtcgtggttctctacttacgtgcggagatgttgaggagaatccaggacctatgtttgtctttctcgtacttctgcctctggtcagcagccaatgtgtgcgagtgcagcccacagaatccatagttcgattccctaacatcactaatttgtgtccatttggtgaagtgtttaacgcgaccaggttcgccagcgtttatgcatggaatagaaagcggatcagtaattgcgtggccgattattctgtcctgtataattcagcatccttctctactttcaagtgttatggtgtttcaccaaccaaattgaacgatctctgcttcactaatgtttatgcagacagctttgtgatacgaggagatgaggtcagacagattgctcccgggcaaacgggaaagattgctgattataactacaagctgcctgacgactttacgggctgtgtcatagcgtggaacagcaataacctcgatagtaaggtaggcggtaattacaactaccggtatagactgtttcggaagtccaatctgaagcctttcgaacgcgatattagtaccgagatctatcaggcaggttccacaccttgcaatggagtggagggctttaattgctatttccctctgcaatcctacggattccaaccaacctatggcgttggctaccagccttatcgggtggtcgtgctttccttgaacttcttcacgcacccgctactgtatgtggccctaagaagagcactaacctgtgaagaacaaatgcgtcaatttcggatcaggaagtggatcatggtacatatggctagggtttatagcaggccttatagcaatcgtcatggttaccatcatgctttgctgtatgaccagttgctgctcatgcctgaagggttgttgttcctgcggatcttgctgttaa

图107

MFVFLVLLPLVSSQCVRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCV
ADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADY
NYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPC
NGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKC
VNFGSGSGSWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCSCLKGCCSCGSCCGSGSGSGAT
NFSLLKQAGDVEENPGPMFVFLVLLPLVSSQCVRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATR
FASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGD
EVRQIAPGQTGNIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKP
FERDISTEIYQAGSTPCNGVKGFNCYFPLQSYGFQPTYGVGYQPYRVVVLSFELLHAPAT
VCGPKKSTNLVKNKCVNFGSGSGSWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCSCLKGCC
SCGSCCGSGSGSGEGRGSLLTCGDVEENPGPMFVFLVLLPLVSSQCVRVQPTESIVRFPNI
TNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLC
FTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNY
NYRYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTYGVGYQPYR
VVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFGSGSGSWYIWLGFIAGLIAIVMVTIML
CCMTSCCSCLKGCCSCGSCC

图108

atgtctctaaacggaccacagaatcagcgaaacgcaccacgcattacgtttggtggaccctcagattcaactggcagtaaccagaatggag
aacgcagtggagcgcgatctaaacaacgtcggcctcaaggtttacccaataatactgcgtcttggttcaccgctctcactcaacatggcaag
gaagaccttaaattccctcgaggacaaggcgttccaattaacaccaatagcagtccagatgaccaaattggctactaccgaagagctacca
gacgaattcgtggtggtgacggtaagatgaaagatctcagtccaagatggtatttctactacctaggaactgggccagaagctggacttccct
atggtgctaacaaagacggcatcatatgggttgcaactgagggagccttgaatacacctaaagatcacattggcacccgcaatcctgctaac
aatgctgcaatcgtgctacaacttcctcaaggaacaacattgcctaaaggcttctacgcagaagggagcagaggcggcagtcaagcctctt
ctcgttcctcatcacgtagtcgcaacagttcaagaaattcaactccaggcagcagtaaacgaacttctcctgctagaatggctggcaatggcg
gtgatgctgctcttgctttgctgctgcttgacagattgaaccagcttgagagcaaagatgttcggtaaaggccaacaacaacaaggccaaactg
tcactaagaaatctgctgctgaggcttctaagaagcctcggcagaaacgtactgccactaaagcatacaatgtaacacaagctttcggcaga
cgtggtccagaacaaacccaaggaaactttggagaccaggaactaatcagacaaggaactgattacaaacattggccgcaaattgcacaat
ttgctcccagcgcttcagcgttcttcggaatgtcgcgcattggcatggaagtcacaccttcgggaacgtggttgacctacacaggtgccatca
aattggatgacaaagatccaaatttcaaagatcaagtcatattgctgaataagcatattgacgcatacaagacattcccaccaacagagccta
agaaggacaagaagaagaaggctgatgaaactcaagccttaccgcagagacagaagaaacagcaaactgtgactcttcttcctgctgcag
atttggatgatttctccaaacaattgcaacaatccatgagcagtgctgactcaactcaggcctaa

图109

MSLNGPQNQRNAPRITFGGPSDSTGSNQNGERSGARSKQRRPQGLPNNTASWFTALTQH
GKEDLKFPRGQGVPINTNSSPDDQIGYYRRATRRIRGGDGKMKDLSPRWYFYYLGTGPE
AGLPYGANKDGIIWVATEGALNTPKDHIGTRNPANNAAIVLQLPQGTTLPKGFYAEGSR
GGSQASSRSSSRSRNSSRNSTPGSSKRTSPARMAGNGGDAALALLLLDRLNQLESKMFG
KGQQQQGQTVTKKSAAEASKKPRQKRTATKAYNVTQAFGRRGPEQTQGNFGDQELIR
QGTDYKHWPQIAQFAPSASAFFGMSRIGMEVTPSGTWLTYTGAIKLDDKDPNFKDQVIL
LNKHIDAYKTFPPTEPKKDKKKKADETQALPQRQKKQQTVTLLPAADLDDFSKQLQQS
MSSADSTQA

图110

atgtctgataacggaccacagaatcagcgaaacgcaccacgcattacgtttggtggaccctcagattcaactggcagtaaccagaatggag
aacgcagtggagcgcgatctaaacaacgtcggcctcaaggtttacccaataatactgcgtcttggttcaccgctctcactcaacatggcaag
gaagaccttaaattccctcgaggacaaggcgttccaattaacaccaatagcagtccagatgaccaaattggctactaccgaagagctacca
gacgaattcgtggtggtgacggtaagatgaaagatctcagtccaagatggtatttctactacctaggaactgggccagaagctggacttccct
atggtgctaacaaagacggcatcatatgggttgcaactgagggagccttgaatacacctaaagatcacattggcacccgcaatcctgctaac
aatgctgcaatcgtgctacaacttcctcaaggaacaacattgcctaaaggcttctacgcagaagggagcagaggcggcagtcaagcctctt
ctcgttcctcatcacgtagtcgcaacagttcaagaaattcaactccaggcagcagtagaggaatctctcctgctagaatggctggcaatggc
ggtgatgctgctcttgctttgctgctgcttgacagattgaaccagcttgagagcaagatgtctggtaaaggccaacaacaacaaggccaaact
gtcactaagaaatctgctgctgaggcttctaagaagcctcggcagaaacgtactgccactaaagcatacaatgtaacacaagctttcggcag
acgtggtccagaacaaacccaaggaaactttggagaccaggaactaatcagacaaggaactgattacaaacattggccgcaaattgcaca
atttgctcccagcgcttcagcgttcttcggaatgtcgcgcattggcatggaagtcacaccttcgggaacgtggttgacctacacaggtgccat
caaattggatgacaaagatccaaatttcaaagatcaagtcatattgctgaataagcatattgacgcatacaagacattcccaccaacagagcc
taagaaggacaagaagaagaaggctgatgaaactcaagccttaccgcagagacagaagaaacagcaaactgtgactcttcttcctgctgc
agatttggatgatttctccaaacaattgcaacaatccatgagcagtgctgactcaactcaggcctaa

图111

MSDNGPQNQRNAPRITFGGPSDSTGSNQNGERSGARSKQRRPQGLPNNTASWFTALTQ
HGKEDLKFPRGQGVPINTNSSPDDQIGYYRRATRRIRGGDGKMKDLSPRWYFYYLGTG
PEAGLPYGANKDGIIWVATEGALNTPKDHIGTRNPANNAAIVLQLPQGTTLPKGFYAEG
SRGGSQASSRSSSRSRNSSRNSTPGSSRGISPARMAGNGGDAALALLLLDRLNQLESKMS
GKGQQQQGQTVTKKSAAEASKKPRQKRTATKAYNVTQAFGRRGPEQTQGNFGDQELI
RQGTDYKHWPQIAQFAPSASAFFGMSRIGMEVTPSGTWLTYTGAIKLDDKDPNFKDQVI
LLNKHIDAYKTFPPTEPKKDKKKKADETQALPQRQKKQQTVTLLPAADLDDFSKQLQQ
SMSSADSTQA

图112

atgtctgataacggaccacagaatcagcgaaacgcaccacgcattacgtttggtggaccctcagattcaactggcagtaaccagaatggag
aacgcagtggagcgcgatctaaacaacgtcggcctcaaggtttacccaataatactgcgtcttggttcaccgctctcactcaacatggcaag
gaagaccttaaattccctcgaggacaaggcgttccaattaacaccaatagcagtcgagatgaccaaattggctactaccgaagagctacca
gacgaattcgtggtggtgacggtaagatgaaagatctcagtccaagatggtatttctactacctaggaactgggccagaagctggacttccct
atggtgctaacaaagacggcatcatatgggttgcaactgagggagccttgaatacacctaaagatcacattggcacccgcaatcctgctaac
aatgctgcaatcgtgctacaacttcctcaaggaacaacattgcctaaaggcttctacgcagaagggagcagaggcggcagtcaagcctctt
ctcgttcctcatcacgtagtcgcaacagttcaagaaattcaactccaggcagcagtaaacgaacttctcctgctagaatggctggcaatggcg
gtgatgctgctcttgctttgctgctgcttgacagattgaaccagcttgagagcaagatgtctggtaaaggccaacaacaacaaggccaaactg
tcactaagaaatctgctgctgaggcttctaagaagcctcggcagaaacgtactgccactaaagcatacaatgtaacacaagctttcggcaga
cgtggtccagaacaaacccaaggaaactttggagaccaggaactaatcagacaaggaactgattacaaacattggccgcaaattgcacaat
ttgctcccagcgcttcagcgttcttcggaatgtcgcgcattggcatggaagtcacaccttcgggaacgtggttgacctacacaggtgccatca
aattggatgacaaagatccaaatttcaaagatcaagtcatattgctgaataagcatattgacgcatacaagacattcccaccaacagagccta
agaaggacaagaagaagaaggctgatgaaactcaagccttaccgcagagacagaagaaacagcaaactgtgactcttcttcctgctgcag
atttggatgatttctccaaacaattgcaacaatccatgagcagtgctgactcaactcaggcctaa

图113

MSDNGPQNQRNAPRITFGGPSDSTGSNQNGERSGARSKQRRPQGLPNNTASWFTALTQ
HGKEDLKFPRGQGVPINTNSSRDDQIGYYRRATRRIRGGDGKMKDLSPRWYFYYLGTG
PEAGLPYGANKDGIIWVATEGALNTPKDHIGTRNPANNAAIVLQLPQGTTLPKGFYAEG
SRGGSQASSRSSSRSRNSSRNSTPGSSKRTSPARMAGNGGDAALALLLLDRLNQLESKM
SGKGQQQQGQTVTKKSAAEASKKPRQKRTATKAYNVTQAFGRRGPEQTQGNFGDQEL
IRQGTDYKHWPQIAQFAPSASAFFGMSRIGMEVTPSGTWLTYTGAIKLDDKDPNFKDQV
ILLNKHIDAYKTFPPTEPKKDKKKKADETQALPQRQKKQQTVTLLPAADLDDFSKQLQQ
SMSSADSTQA

图114

atgtttgtctttcttgtcttattgccactagtctctagtcagtgtgttaatcttacaaccagaactcaattaccacctgcatacactaattctttcacac
gtggtgtttattaccctgacaaagtattcagatcctcagtattacattcaactcaggacttgttcttacctttcttctccaatgttacttggttccatgc
tatacatgtctctgggaccaatggtactaagaggtttgataaccctgtcctaccatttaatgatggtgtttatttcgcttccactgagaagtctaac
ataataagaggctggatatttggtactactttagattcgaagacccagtccctacttattgttaataacgctactaatgttgttattaaagtctgtga
atttcaattctgtaatgatccattcttggatgtttattaccacaagaacaacaagagttggatgaagagtgagttcagagtttattctagtgcgaat
aattgcactttcgaatatgtctctcagcctttccttatggaccttgaaggtaaacagggtaatttcaagaatcttagggaatttgtgtttaagaatat
tgatggttatttcaagatatattctaagcacacgcctattaatttagtgcgtgatctccctcagggtttctcggctttagaaccattggtagatttgc
caataggtattaacatcactaggtttcaaacttttacttgctttacatagaagttatttgactcctggtgattcttcttcaggttggacagctggtgctg
cagcttattatgtgggttatcttcaacctaggactttcctattgaaatataatgagaatggaaccattacagatgctgtagactgtgcacttgaccc
tctctcagaaacaaagtgtacgttgaaatccttcactgtagagaaaggaatctatcaaacttctaactttagagtccaaccaacagaatctattgt
tagatttcctaatattacaaacttgtgccctttcggtgaagtatttaacgccaccagatttgcatctgtttatgcttggaacaggaagagaatcagc
aactgtgttgctgattattctgtcctatataattccgcatcattctccacatttaagtgttatggagtgtctcctactaaattaaatgatctctgctttac
taatgtctatgcagattcatttgtaattagaggtgatgaagtcagacaaatcgctccagggcaaactggaaagattgctgattataattataaatt
accagatgactttacaggctgcgttatagcttggaattctaacaatcttgattctaaggttggtggtaattataattaccggtatagattgtttagga
agtctaatctcaaacctttcgagagagatatttcaactgaaatctatcaggccggtagcacaccttgtaatggtgttcaaggatttaattgttactt
tcctttacaatcatatggtttccaacccactaatggtgttggttaccaaccatacagagtagtagtactttcatttgaacttctacatgcaccagca
actgtttgtggacctaagaagtctactaatttggttaagaacaaatgtgtcaatttcaacttcaatggtttaacaggcacaggtgttcttactgagt
ctaacaagaagtttctgcctttccaacaatttggcagagacattgctgacactactgatgctgtccgtgatccacagacacttgagattcttgac
attacaccatgttcatttggtggtgtcagtgttataacaccaggaacaaatacttctaaccaggttgctgttctttatcagggtgttaactgcacag
aagtccctgttgctattcatgcagatcaacttactcctacttggcgtgtttattctacaggttctaatgtatttcaaacacgtgcaggctgtttaatag
gagctgaacatgtcaacaactcatatgagtgtgacatacccattggtgcaggtatatgcgctagttatcagactcagactaattctcgtcggcg
ggcacgtagtgtagctagtcaatccatcattgcctacactatgtcacttggtgcagagaattcagttgcttactctaataactctattgccatacc
cacaaactttactattagtgttaccacagaaattctaccagtgtctatgaccaagacatcagtagattgtacaatgtacatttgtggtgattcaact
gaatgcagcaatctattgttgcaatatggcagtttctgtacacaattaaaccgtgctttaactggaatagctgttgaacaagacaagaacaccc
aagaagtatttgcacaagtcaaacaaatttacaagacaccaccaattaaagatttcggtggatttaatttctcacaaatattaccagatccatcta
aaccaagcaagaggtcatttattgaagatctactattcaacaaagtgacacttgcagatgctggcttcatcaaacaatatggtgattgccttggt
gatattgctgctagagacctcatttgtgcacagaagtttaacggccttactgtattgccacctttgctcacagatgaaatgattgctcaatacactt
ctgcactgttagcgggtacaatcacttctggttggacctttggtgcaggtgctgcattacaaataccatttgctatgcaaatggcttataggttta
atggtattggagttacacagaatgttctctatgagaaccagaaattgattgccaaccaatttaatagtgctattggcaagattcaagactcacttt
cttccacagcaagtgcacttggtaaacttcaagatgtggtcaaccagaatgcacaagctttaaacacgcttgttaaacaacttagctccaacttt
ggtgcaatttcaagtgtattaaatgatatcctttcacgtcttgacaaagttgaggctgaagtgcaaattgataggttgatcacaggcagacttca
aagtttgcagacatatgtgactcaacaattaattagagctgcagaaatcagagcttctgctaatcttgctgctactaagatgtcagagtgtgtact
tggacaatctaagagagttgatttctgtggaaagggctatcatcttatgtccttccctcagtcagcacctcatggtgtagtcttcttgcatgtgact
tatgtccctgcacacgagaagaacttcacaactgctcctgccatttgtcatgatggtaaagcacactttcctcgtgaaggtgtctttgtttcaaat
ggcacagactggtttgtaacacaaaggaatttctatgaaccacaaatcattactacagacaacacatttgtgtctggtaactgtgatgttgtaata
ggaattgtcaacaacacagtttatgatcctttgcaacctgaattagactcattcaaggaggagttagataaatatttcaagaatcatacatcacca
gatgttgatttaggtgacatctctggcattaatgcttcagttgtaaacattcagaaagaaattgaccgcctcaatgaggttgccaagaatttaaat
gaatctctcatcgatctccaagaacttggaaagtatgagcagtatatcaaatggccatggtacatttggctaggtttcatagctggcttgattgc
catagtaatggtgacaattatgctttgctgtatgaccagttgctgtagttgtctcaagggctgttgttcttgtggatcctgctgcaaatttgatgaag
acgactctgagccagtgctcaaaggagtcaaattacattacacataa

图115

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFS
NVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSLLIV
NNATNVVIKVCEFQFCNDPFLDVYYHKNNKSWMKSEFRVYSSANNCTFEYVSQPFLMD
LEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQT
LLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSET
KCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISN
CVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIA
DYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYRYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGST
PCNGVQGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKN
KCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVS
VITPGTNTSNQVAVLYQGVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAEH
VNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSRRRARSVASQSIIAYTMSLGAENSVAYSNNSIAIPT
NFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDK
NTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQY
GDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIP
FAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSSTASALGKLQDVVNQN
AQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDKVEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAA
EIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAHEKN
FTTAPAICHDGKAHFPREGVFVSNGTDWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVN
NTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLN
ESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCSCLKGCCSCGSCC
KFDEDDSEPVLKGVKLHYT

图116

atgtctgataacggaccacagaatcagcgaaacgcaccacgcattacgtttggtggaccctcagattcaactggcagtaaccagaatggag
aacgcagtggagcgcgatctaaacaacgtcggcctcaaggtttacccaataatactgcgtcttggttcaccgctctcactcaacatggcaag
gaagaccttaaattccctcgaggacaaggcgttccaattaacaccaatagcagtccagatgaccaaattggctactaccgaagagctacca
gacgaattcgtggtggtgacggtaagatgaaagatctcagtccaagatggtatttctactacctaggaactgggccagaagctggacttccct
atggtgctaacaaagacggcatcatatgggttgcaactgagggagccttgaatacacctaaagatcacattggcacccgcaatcctgctaac
aatgctgcaatcgtgctacaacttcctcaaggaacaacattgcctaaaggcttctacgcagaagggagcagaggcggcagtcaagcctctt
ctcgttcctcatcacgtagtcgcaacagttcaagaaattcaactccaggcagcagtatgggaacttctcctgctagaatggctggcaatggcg
gtgatgctgctcttgctttgctgctgcttgacagattgaaccagcttgagagcaagatgtctggtaaaggccaacaacaacaaggccaaactg
tcactaagaaatctgctgctgaggcttctaagaagcctcggcagaaacgtactgccactaaagcatacaatgtaacacaagctttcggcaga
cgtggtccagaacaaacccaaggaaactttggagaccaggaactaatcagacaaggaactgattacaaacattggccgcaaattgcacaat
ttgctcccagcgcttcagcgttcttcggaatgtcgcgcattggcatggaagtcacaccttcgggaacgtggttgacctacacaggtgccatca
aattggatgacaaagatccaaatttcaaagatcaagtcatattgctgaataagcatattgacgcatacaagacattcccaccaacagagccta
agaaggacaagaagaagaaggcttatgaaactcaagccttaccgcagagacagaagaaacagcaaactgtgactcttcttcctgctgcag
atttggatgatttctccaaacaattgcaacaatccatgagcagtgctgactcaactcaggcctaa

图117

MSDNGPQNQRNAPRITFGGPSDSTGSNQNGERSGARSKQRRPQGLPNNTASWFTALTQ
HGKEDLKFPRGQGVPINTNSSPDDQIGYYRRATRRIRGGDGKMKDLSPRWYFYYLGTG
PEAGLPYGANKDGIIWVATEGALNTPKDHIGTRNPANNAAIVLQLPQGTTLPKGFYAEG
SRGGSQASSRSSSRSRNSSRNSTPGSSMGTSPARMAGNGGDAALALLLLDRLNQLESKM
SGKGQQQQGQTVTKKSAAEASKKPRQKRTATKAYNVTQAFGRRGPEQTQGNFGDQEL
IRQGTDYKHWPQIAQFAPSASAFFGMSRIGMEVTPSGTWLTYTGAIKLDDKDPNFKDQV
ILLNKHIDAYKTFPPTEPKKDKKKKAYETQALPQRQKKQQTVTLLPAADLDDFSKQLQQ
SMSSADSTQA

图118