(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 118900845 A
(43)申请公布日 2024.11.05

(21)申请号 202280087072.7
(22)申请日 2022.11.23
(30)优先权数据
63/283,146 2021.11.24 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.07.01
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2022/050893 2022.11.23
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/096990 EN 2023.06.01
(71)申请人 旗舰创业创新六公司
地址 美国马萨诸塞州
(72)发明人 阿瓦克·卡维吉安
亚历山德拉·索菲·德波尔
扬·保罗·盖·雷吉斯·埃舍拉尔
詹妮弗·A·尼尔森 李秀贤
迈克尔·多纳托·梅尔菲
穆罕默德·穆比·莫萨海卜
艾拉·阿列克谢耶夫娜·西戈瓦
(74)专利代理机构 深圳鹰翅知识产权代理有限公司 44658
专利代理师 黄幸兒 王怡瑾
(51)Int.Cl.
C07K 14/165(2006.01)
A61K 39/215(2006.01)
A61P 31/14(2006.01)

权利要求书2页 说明书305页 附图22页

(54)发明名称

冠状病毒免疫原组合物及其用途

(57)摘要

本披露提供了包含环状多核糖核苷酸的组合物和方法以及包含线性多核糖核苷酸的组合物和方法,所述环状多核糖核苷酸包含编码冠状病毒免疫原的序列,所述线性多核糖核苷酸包含编码一种或多种冠状病毒免疫原的序列。提供了与例如使用所披露的环状多核糖核苷酸或所披露的线性多核糖核苷酸生成多克隆抗体有关的组合物和方法。

CN 118900845 A

1.一种环状多核糖核苷酸,其包含编码冠状病毒免疫原的开放阅读框,其中所述冠状病毒免疫原包含与SEQ ID NO:63-111和283-291中任一项的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的氨基酸序列。

2.如权利要求1所述的环状多核糖核苷酸,其中所述冠状病毒免疫原是与SEQ ID NO:63-68、74、79、81-86和98-111中任一项的氨基酸序列具有至少95%同一性的RBD免疫原。

3.如权利要求1所述的环状多核糖核苷酸,其中所述冠状病毒免疫原是与SEQ ID NO:69-73、75-78、80、87-97和283-286中任一项的氨基酸序列具有至少95%同一性的刺突免疫原。

4.如权利要求1所述的环状多核糖核苷酸,其中所述冠状病毒免疫原是与SEQ ID NO:291-295中任一项的氨基酸序列具有至少95%同一性的非结构蛋白(nsp)。

5.如权利要求1所述的环状多核糖核苷酸,其中所述冠状病毒免疫原包含SEQ ID NO:63-111和283-291中任一项的氨基酸序列。

6.如权利要求1-5中任一项所述的环状多核糖核苷酸,其中所述开放阅读框包含与SEQ ID NO:112-174和292-300中任一项的核酸序列具有至少95%序列同一性的核酸序列。

7.如权利要求6所述的环状多核糖核苷酸,其中所述冠状病毒免疫原是与SEQ ID NO:112-117、123、128、133-138和163-174中任一项的核酸序列具有至少95%同一性的RBD免疫原。

8.如权利要求6所述的环状多核糖核苷酸,其中所述冠状病毒免疫原是与SEQ ID NO:118-122、124-127、129-132、139-162和287-291中任一项的核酸序列具有至少95%同一性的刺突免疫原。

9.如权利要求6所述的环状多核糖核苷酸,其中所述冠状病毒免疫原是与SEQ ID NO:296-300中任一项的核酸序列具有至少95%同一性的nsp。

10.如权利要求1-9中任一项所述的环状多核糖核苷酸,其中所述编码冠状病毒免疫原的开放阅读框编码第二多肽。

11.如权利要求10所述的环状多核糖核苷酸,其中所述第二多肽是多肽免疫原。

12.如权利要求10所述的环状多核糖核苷酸,其中所述第二多肽是病毒免疫原。

13.如权利要求12所述的环状多核糖核苷酸,其中所述第二多肽是冠状病毒免疫原。

14.如权利要求12所述的环状多核糖核苷酸,其中所述第二多肽是流感免疫原。

15.如权利要求11所述的环状多核糖核苷酸,其中所述第二多肽是多肽佐剂。

16.一种环状多核糖核苷酸,其包含编码冠状病毒免疫原的第一序列和编码多肽佐剂的第二序列。

17.一种环状多核糖核苷酸,其包含编码冠状病毒免疫原的第一序列和编码多聚化结构域的第二序列。

18.一种免疫原性组合物,其包含如权利要求1-17中任一项所述的环状多核糖核苷酸和药学上可接受的载剂或赋形剂。

19.如权利要求18所述的免疫原性组合物,其中所述组合物进一步包含第二环状多核糖核苷酸。

20.如权利要求19所述的免疫原性组合物,其中所述第二环状多核糖核苷酸包含编码第二多肽免疫原的开放阅读框。

21.如权利要求19所述的免疫原性组合物,其中所述第二环状多核糖核苷酸包含编码多肽佐剂的开放阅读框。

22.一种线性多核糖核苷酸,其包含编码冠状病毒免疫原的开放阅读框,其中所述冠状病毒免疫原包含与SEQ ID NO:63-111和283-291中任一项的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的氨基酸序列。

23.如权利要求22所述的线性多核糖核苷酸,其中所述冠状病毒免疫原包含SEQ ID NO:63-111中任一项的氨基酸序列。

24.如权利要求22或权利要求23所述的线性多核糖核苷酸,其中所述开放阅读框包含与SEQ ID NO:112-174和292-300中任一项的核酸序列具有至少95%序列同一性的核酸序列。

25.如权利要求24所述的线性多核糖核苷酸,其中所述开放阅读框包含SEQ ID NO:112-174和292-300中任一项的核酸序列。

26.如权利要求22-25中任一项所述的线性多核糖核苷酸,其中所述编码冠状病毒免疫原的开放阅读框编码第二多肽。

27.如权利要求26所述的线性多核糖核苷酸,其中所述第二多肽是多肽免疫原。

28.如权利要求27所述的线性多核糖核苷酸,其中所述第二多肽是冠状病毒免疫原。

29.如权利要求26所述的线性多核糖核苷酸,其中所述第二多肽是多肽佐剂。

30.一种线性多核糖核苷酸,其包含编码冠状病毒免疫原的第一序列和编码多聚化结构域的第二序列。

31.一种免疫原性组合物,其包含如权利要求22-30中任一项所述的线性多核糖核苷酸和药学上可接受的载剂或赋形剂。

32.如权利要求31所述的免疫原性组合物,其中所述组合物进一步包含第二线性多核糖核苷酸。

33.如权利要求32所述的免疫原性组合物,其中所述第二线性多核糖核苷酸包含编码第二多肽免疫原的开放阅读框。

34.如权利要求32所述的免疫原性组合物,其中所述第二线性多核糖核苷酸包含编码多肽佐剂的开放阅读框。

35.一种在受试者中诱导针对SARS-CoV-2的免疫应答的方法,所述方法包括向所述受试者施用如权利要求1-34中任一项所述的环状多核糖核苷酸、线性多核糖核苷酸或免疫原性组合物。

36.一种在受试者中预防SARS-CoV-2感染的方法,所述方法包括向所述受试者施用如权利要求1-34中任一项所述的环状多核糖核苷酸或免疫原性组合物。

冠状病毒免疫原组合物及其用途

背景技术

[0001] COVID-19是一种由SARS-CoV-2感染引起的人类呼吸系统疾病,使得世界卫生组织在2020年3月11日宣布大流行并导致全世界数百万人死亡。因此,迫切需要对冠状病毒有活性的疫苗和治疗剂及其用途。

发明内容

[0002] 本披露总体上涉及包含编码冠状病毒免疫原的序列的环状多核糖核苷酸并涉及包含所述环状多核糖核苷酸的免疫原性组合物。本披露进一步涉及使用包含编码冠状病毒免疫原的序列的环状多核糖核苷酸和免疫原性组合物的方法。在一些实施例中,本披露的环状多核糖核苷酸和免疫原性组合物用于生成多克隆抗体的方法中。所产生的多克隆抗体可用于受试者(例如,人类受试者)的预防方法中或患有冠状病毒感染的受试者(例如,人类受试者)的治疗方法中。所产生的多克隆抗体可以施用于处于暴露于冠状病毒感染的高风险中的受试者。

[0003] 在第一方面,本披露提供了包括编码冠状病毒免疫原的开放阅读框的环状多核糖核苷酸,其中所述冠状病毒免疫原包括与SEQ ID NO:63-111和283-291中任一项的氨基酸序列具有至少85%序列同一性(例如,至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性)的氨基酸序列。在一些实施例中,冠状病毒免疫原包括与SEQ ID NO:63-111和283-291中任一项的氨基酸序列具有至少90%(例如,至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性)序列同一性的氨基酸序列。在一些实施例中,冠状病毒免疫原包括与SEQ ID NO:63-111和283-291中任一项的氨基酸序列具有至少95%(例如,至少95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性)序列同一性的氨基酸序列。在一些实施例中,冠状病毒免疫原包括SEQ ID NO:63-111和283-291中任一项的氨基酸序列。

[0004] 在某些实施例中,冠状病毒免疫原是与SEQ ID NO:63-68、74、79、81-86和98-111中任一项的氨基酸序列具有至少85%(例如,至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性)同一性的RBD免疫原。在一些实施例中,冠状病毒免疫原是与SEQ ID NO:63-68、74、79、81-86和98-111中任一项的氨基酸序列具有至少90%(例如,至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性)同一性的RBD免疫原。在一些实施例中,冠状病毒免疫原是与SEQ ID NO:63-68、74、79、81-86和98-111中任一项的氨基酸序列具有至少95%(例如,至少95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性)同一性的RBD免疫原。在一些实施例中,冠状病毒免疫原是具有SEQ ID NO:63-68、74、79、81-86和98-111中任一项的氨基酸序列的RBD免疫原。

[0005] 在某些实施例中,冠状病毒免疫原是与SEQ ID NO:69-73、75-78、80、87-97和283-286中任一项的氨基酸序列具有至少85%(例如,至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性)同一性的刺突免

疫原。在一些实施例中,冠状病毒免疫原是与SEQ ID NO:69-73、75-78、80、87-97和283-286中任一项的氨基酸序列具有至少90%(例如,至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性)同一性的刺突免疫原。在一些实施例中,冠状病毒免疫原是与SEQ ID NO:69-73、75-78、80、87-97和283-286中任一项的氨基酸序列具有至少95%(例如,至少95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性)同一性的刺突免疫原。在一些实施例中,冠状病毒免疫原是具有SEQ ID NO:69-73、75-78、80、87-97和283-286中任一项的氨基酸序列的刺突免疫原。

[0006] 在某些实施例中,冠状病毒免疫原是与SEQ ID NO:291-295中任一项的氨基酸序列具有至少85%(例如,至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性)同一性的非结构蛋白(nonstructural protein,nsp)。在一些实施例中,冠状病毒免疫原是与SEQ ID NO:291-295中任一项的氨基酸序列具有至少90%(例如,至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性)同一性的nsp免疫原。在一些实施例中,冠状病毒免疫原是与SEQ ID NO:291-295中任一项的氨基酸序列具有至少95%(例如,至少95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性)同一性的nsp免疫原。在一些实施例中,冠状病毒免疫原是具有SEQ ID NO:291-295中任一项的氨基酸序列的nsp免疫原。

[0007] 在一些实施例中,开放阅读框包括与SEQ ID NO:112-174和292-300中任一项的核酸序列具有至少85%(例如,至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性)序列同一性的核酸序列。在一些实施例中,开放阅读框包括与SEQ ID NO:112-174和292-300中任一项的核酸序列具有至少90%(例如,至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性)序列同一性的核酸序列。在一些实施例中,开放阅读框包括与SEQ ID NO:112-174和292-300中任一项的核酸序列具有至少95%(例如,至少95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性)序列同一性的核酸序列。在一些实施例中,开放阅读框包括SEQ ID NO:112-174和292-300中任一项的核酸序列。

[0008] 在一些实施例中,冠状病毒免疫原是与SEQ ID NO:112-117、123、128、133-138和163-174中任一项的核酸序列具有至少85%(例如,至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性)同一性的RBD免疫原。在一些实施例中,冠状病毒免疫原是与SEQ ID NO:112-117、123、128、133-138和163-174中任一项的核酸序列具有至少90%(例如,至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性)同一性的RBD免疫原。在一些实施例中,冠状病毒免疫原是与SEQ ID NO:112-117、123、128、133-138和163-174中任一项的核酸序列具有至少95%(例如,至少95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性)同一性的RBD免疫原。在一些实施例中,冠状病毒免疫原是具有SEQ ID NO:112-117、123、128、133-138和163-174中任一项的核酸序列的RBD免疫原。

[0009] 在一些实施例中,冠状病毒免疫原是与SEQ ID NO:118-122、124-127、129-132、139-162和287-291中任一项的核酸序列具有至少85%(例如,至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性)同一性的刺突免疫原。在一些实施例中,冠状病毒免疫原是与SEQ ID NO:118-122、124-127、

129-132、139-162和287-291中任一项的核酸序列具有至少90％(例如,至少90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％序列同一性)同一性的刺突免疫原。在一些实施例中,冠状病毒免疫原是与SEQ ID NO:118-122、124-127、129-132、139-162和287-291中任一项的核酸序列具有至少95％(例如,至少95％、96％、97％、98％、99％或100％序列同一性)同一性的刺突免疫原。在一些实施例中,冠状病毒免疫原是具有SEQ ID NO:118-122、124-127、129-132、139-162和287-291中任一项的核酸序列的刺突免疫原。

[0010] 在一些实施例中,冠状病毒免疫原是与SEQ ID NO:296-300中任一项的核酸序列具有至少85％(例如,至少85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％序列同一性)同一性的nsp免疫原,与SEQ ID NO:296-300中任一项的核酸序列具有至少90％(例如,至少90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％序列同一性)同一性的nsp nsp免疫原。在一些实施例中,冠状病毒免疫原是与SEQ ID NO:296-300中任一项的核酸序列具有至少95％(例如,至少95％、96％、97％、98％、99％或100％序列同一性)同一性的nsp免疫原。在一些实施例中,冠状病毒免疫原是具有SEQ ID NO:296-300中任一项的核酸序列的nsp免疫原。

[0011] 在一些实施例中,编码冠状病毒免疫原的开放阅读框与IRES可操作地连接。在一些实施例中,编码冠状病毒免疫原的开放阅读框编码第二多肽。在一些实施例中,冠状病毒免疫原和第二多肽被以下隔开:多肽接头、2A自切割肽、蛋白酶切割位点、或与蛋白酶切割位点串联的2A自切割肽。在一些实施例中,蛋白酶切割位点是弗林蛋白酶切割位点。

[0012] 在一些实施例中,环状多核糖核苷酸进一步包括与第二IRES可操作地连接的编码第二多肽的第二开放阅读框。在一些实施例中,第二多肽是多肽免疫原。在一些实施例中,第二多肽是病毒免疫原。在一些实施例中,第二多肽是冠状病毒免疫原。在一些实施例中,第二冠状病毒免疫原包括与SEQ ID NO:1-10、53、55、57、63-111和283-291中任一项具有至少95％同一性(例如,至少95％、96％、97％、98％、99％或100％同一性)的氨基酸序列。在一些实施例中,第二冠状病毒免疫原包括SEQ ID NO:1-10、53、55、57、63-111和283-291中任一项的氨基酸序列。在一些实施例中,第二多肽是流感免疫原。

[0013] 在一些实施例中,第二多肽是多肽佐剂。在一些实施例中,佐剂是细胞因子、趋化因子、共刺激分子、先天性免疫刺激因子、信号传导分子、转录激活因子、细胞因子受体、细菌组分或先天性免疫系统的组分。在一些实施例中,环状多核糖核苷酸进一步包括作为先天性免疫系统刺激因子的非编码核糖核酸序列。在一些实施例中,先天性免疫系统刺激因子选自富含GU的基序、富含AU的基序、包括dsRNA的结构化区域、或适配体。

[0014] 在另一方面,本披露提供了环状多核糖核苷酸,其包括编码冠状病毒免疫原的第一序列和编码多肽佐剂的第二序列。在一些实施例中,编码冠状病毒免疫原的序列与第一IRES可操作地连接,并且编码多肽佐剂的序列与第二IRES可操作地连接。在一些实施例中,冠状病毒免疫原和多肽佐剂由与IRES可操作地连接的单个开放阅读框编码。在一些实施例中,冠状病毒免疫原和多肽佐剂被以下隔开:多肽接头、2A自切割肽、蛋白酶切割位点、或与蛋白酶切割位点串联的2A自切割肽。

[0015] 在一些实施例中,多肽佐剂是细胞因子、趋化因子、共刺激分子、先天性免疫刺激因子、信号传导分子、转录激活因子、细胞因子受体、细菌组分或先天性免疫系统的组分。在一些实施例中,第二冠状病毒免疫原包括与SEQ ID NO:1-10、53、55、57、63-111和283-291

中任一项具有至少95％同一性(例如,至少95％、96％、97％、98％、99％或100％同一性)的氨基酸序列。在一些实施例中,第二冠状病毒免疫原包括SEQ ID NO:1-10、53、55、57、63-111和283-291中任一项的氨基酸序列。

[0016] 在另一方面,本披露提供了环状多核糖核苷酸,其包括编码冠状病毒免疫原的开放阅读框和作为先天性免疫系统刺激因子的非编码核糖核酸序列。在一些实施例中,先天性免疫系统刺激因子选自富含GU的基序、富含AU的基序、包括dsRNA的结构化区域、或适配体。在一些实施例中,第二冠状病毒免疫原包括与SEQ ID NO:1-10、53、55、57、63-111和283-291中任一项具有至少95％同一性(例如,至少95％、96％、97％、98％、99％或100％同一性)的氨基酸序列。在一些实施例中,第二冠状病毒免疫原包括SEQ ID NO:1-10、53、55、57、63-111和283-291中任一项的氨基酸序列。

[0017] 在一些实施例中,开放阅读框编码多联体冠状病毒免疫原。在一些实施例中,开放阅读框包含直接彼此连接或被接头隔开的2-100个冠状病毒免疫原。在其他实施例中,免疫原是由多个肽表位构成的多联体肽免疫原。在一些实施例中,环状多核糖核苷酸编码2-10个冠状病毒免疫原。在一些实施例中,环状多核糖核苷酸编码至少10、20、30、40、50、60、70、80、90或100个冠状病毒免疫原。在一些实施例中,冠状病毒免疫原被以下隔开:多肽接头、2A自切割肽、蛋白酶切割位点、或与蛋白酶切割位点串联的2A自切割肽。在一些实施例中,多联体冠状病毒免疫原包括与SEQ ID NO:63-111和283-291中任一项具有至少85％同一性(例如,至少85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％同一性)的氨基酸序列。在一些实施例中,多联体冠状病毒免疫原包括与SEQ ID NO:63-111和283-291中任一项具有至少95％同一性(例如,至少95％、96％、97％、98％、99％或100％同一性)的氨基酸序列。在一些实施例中,多联体冠状病毒免疫原包括SEQ ID NO:63-111和283-291中任一项的氨基酸序列。在一些实施例中,多联体冠状病毒免疫原包括与SEQ ID NO:112-174和292-300中任一项具有至少85％同一性(例如,至少85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％同一性)的核酸序列。在一些实施例中,多联体冠状病毒免疫原包括与SEQ ID NO:112-174和292-300中任一项具有至少95％同一性(例如,至少95％、96％、97％、98％、99％或100％同一性)的核酸序列。在一些实施例中,多联体冠状病毒免疫原包括SEQ ID NO:112-174和292-300中任一项的核酸序列。

[0018] 在另一方面,本披露提供了环状多核糖核苷酸,其包括编码冠状病毒免疫原的第一序列和编码多聚化结构域的第二序列。在一些实施例中,多聚化结构域包括T4foldon结构域。在一些实施例中,多聚化结构域包括铁蛋白结构域。在一些实施例中,多聚化结构域包括β环肽。在一些实施例中,多聚化结构域位于冠状病毒免疫原的N端。在一些实施例中,多聚化结构域位于冠状病毒免疫原的C端。

[0019] 在另一方面,本披露提供了免疫原性组合物,其包括本文所述的环状多核糖核苷酸中的任一种、药学上可接受的赋形剂,并且不含任何载剂。在另一方面,本披露提供了免疫原性组合物,其包括本文所述的环状多核糖核苷酸中的任一种和药学上可接受的载剂或赋形剂。在一些实施例中,组合物进一步包括第二环状多核糖核苷酸。在一些实施例中,第二环状多核糖核苷酸包括编码第二多肽免疫原的开放阅读框。在一些实施例中,第二环状多核糖核苷酸包括作为先天性免疫系统刺激因子的非编码核糖核酸序列。

[0020] 在另一方面,本披露提供了包括编码冠状病毒免疫原的开放阅读框的线性多核糖核苷酸,其中所述冠状病毒免疫原包括与SEQ ID NO:63-111和283-291中任一项的氨基酸序列具有至少85%(例如,至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)序列同一性的氨基酸序列。在一些实施例中,冠状病毒免疫原包括与SEQ ID NO:63-111和283-291中任一项的氨基酸序列具有至少90%(例如,至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)序列同一性的氨基酸序列。在一些实施例中,冠状病毒免疫原包括与SEQ ID NO:63-111和283-291中任一项的氨基酸序列具有至少95%(例如,至少95%、96%、97%、98%、99%或100%)序列同一性的氨基酸序列。在一些实施例中,冠状病毒免疫原包括具有SEQ ID NO:63-111和283-291中任一项的氨基酸序列的氨基酸序列。

[0021] 在一些实施例中,开放阅读框包括与SEQ ID NO:112-174和292-300中任一项的核酸序列具有至少85%(例如,至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)序列同一性的核酸序列。在一些实施例中,开放阅读框包括与SEQ ID NO:112-174和292-300中任一项的核酸序列具有至少90%(例如,至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)序列同一性的核酸序列。在一些实施例中,开放阅读框包括与SEQ ID NO:112-174和292-300中任一项的核酸序列具有至少95%(例如,至少95%、96%、97%、98%、99%或100%)序列同一性的核酸序列。在一些实施例中,开放阅读框包括具有SEQ ID NO:112-174和292-300中任一项的核酸序列的核酸序列。

[0022] 在一些实施例中,编码冠状病毒免疫原的开放阅读框与IRES可操作地连接。在一些实施例中,编码冠状病毒免疫原的开放阅读框编码第二多肽。在一些实施例中,冠状病毒免疫原和第二多肽被以下隔开:多肽接头、2A自切割肽、蛋白酶切割位点、或与蛋白酶切割位点串联的2A自切割肽。在一些实施例中,蛋白酶切割位点是弗林蛋白酶切割位点。

[0023] 在一些实施例中,环状多核糖核苷酸进一步包括与第二IRES可操作地连接的编码第二多肽的第二开放阅读框。在一些实施例中,第二多肽是多肽免疫原。在一些实施例中,第二多肽是冠状病毒免疫原。在一些实施例中,第二多肽是多肽佐剂。在一些实施例中,佐剂是细胞因子、趋化因子、共刺激分子、先天性免疫刺激因子、信号传导分子、转录激活因子、细胞因子受体、细菌组分或先天性免疫系统的组分。在一些实施例中,线性多核糖核苷酸进一步包括作为先天性免疫系统刺激因子的非编码核糖核酸序列。在一些实施例中,先天性免疫系统刺激因子选自富含GU的基序、富含AU的基序、包括dsRNA的结构化区域、或适配体。

[0024] 在另一方面,本披露提供了线性多核糖核苷酸,其包括编码冠状病毒免疫原的第一序列和编码多聚化结构域的第二序列。在一些实施例中,多聚化结构域包括T4foldon结构域。在一些实施例中,多聚化结构域包括铁蛋白结构域。在一些实施例中,多聚化结构域包括β环肽。在一些实施例中,多聚化结构域位于冠状病毒免疫原的N端。在一些实施例中,多聚化结构域位于冠状病毒免疫原的C端。

[0025] 在另一方面,本披露提供了免疫原性组合物,其包含本文所述的线性多核糖核苷酸中的任一种和药学上可接受的赋形剂,并且不含任何载剂。在另一方面,本披露提供了免疫原性组合物,其包括本文所述的线性多核糖核苷酸中的任一种以及药学上可接受的载剂

和赋形剂。在一些实施例中,组合物进一步包括第二线性多核糖核苷酸。在一些实施例中,第二线性多核糖核苷酸包括编码第二多肽免疫原的开放阅读框。在一些实施例中,第二线性多核糖核苷酸包括编码多肽佐剂的开放阅读框。在一些实施例中,第二线性多核糖核苷酸包括作为先天性免疫系统刺激因子的非编码核糖核酸序列。

[0026] 在另一方面,本披露提供了通过以下来在非人动物或人类受试者中诱导针对冠状病毒免疫原的免疫应答的方法:a)向非人动物或人类受试者施用本文所述的免疫原性组合物中的任一种,以及b)从非人动物或人类受试者中收集针对冠状病毒免疫原的抗体。在一些实施例中,进一步包括向非人动物或人类受试者施用佐剂。

[0027] 在另一方面,本披露提供了治疗患有或疑似患有SARS-CoV-2感染的受试者的方法,所述方法包括向所述受试者施用本文所述的环状多核糖核苷酸或免疫原性组合物中的任一种。

[0028] 在另一方面,本披露提供了在受试者中预防SARS-CoV-2感染的方法,所述方法包括向所述受试者施用本文所述的环状多核糖核苷酸或免疫原性组合物中的任一种。在一些实施例中,人类受试者处于SARS-CoV-2感染的风险中。在一些实施例中,人类受试者是50岁以上的人、免疫受损的人、患有慢性健康病症的人或卫生保健工作者。在一些实施例中,施用环状多核糖核苷酸或免疫原性组合物降低了与SARS-CoV-2感染相关的症状的频率或严重程度。在一些实施例中,受试者是人类受试者。在一些实施例中,方法进一步包括向所述受试者施用佐剂。

[0029] 定义

[0030] 本发明将针对特定实施例并参考某些附图进行描述,但是本发明不限于此,而是仅由权利要求来限定。除非另有说明,否则下文陈述的术语通常应以其共识来理解。

[0031] 如本文所用,术语“适应性免疫应答”是指体液或细胞介导的免疫应答。为了本披露的目的,“体液免疫应答”是指由抗体分子介导的免疫应答,而“细胞免疫应答”是由T淋巴细胞和/或其他白细胞介导的免疫应答。

[0032] 如本文所用,术语“佐剂”是指增加免疫应答,例如增加针对免疫原的特异性免疫应答的组合物(例如,化合物、多肽、核酸或脂质)。增加免疫应答包括强化或扩大抗体和细胞免疫应答中的任一者或两者的特异性。

[0033] 如本文所用,术语“circRNA”、“环状多核糖核苷酸”、“环状RNA”和“环状多核糖核苷酸分子”可互换使用,并意指具有没有游离末端(即,没有游离3’和/或5’末端)的结构的多核糖核苷酸分子,例如通过共价键(例如,共价闭合的)或非共价键形成环状或环形结构的多核糖核苷酸分子。环状多核糖核苷酸可以是共价闭合的多核糖核苷酸。

[0034] 如本文所用,术语“环化效率”是所得环状多核糖核苷酸相对于其非环状起始材料的测量。

[0035] 术语“稀释剂”意指包含本文所述的组合物(例如,包含环状多核糖核苷酸的组合物)可以稀释或溶解于其中的非活性溶剂的媒介物。稀释剂可以是RNA增溶剂、缓冲液、等渗剂或其混合物。稀释剂可以是液体稀释剂或固体稀释剂。液体稀释剂的非限制性实例包含水或其他溶剂、增溶剂和乳化剂,如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油(特别是棉籽油、落花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和脱水山梨糖醇的脂肪酸酯及1,3-丁二

醇。固体稀释剂的非限制性实例包括碳酸钙、碳酸钠、磷酸钙、磷酸二钙、硫酸钙、磷酸氢钙、磷酸钠乳糖、蔗糖、纤维素、微晶纤维素、高岭土、甘露糖醇、山梨糖醇、肌醇、氯化钠、干淀粉、玉米淀粉或糖粉。

[0036] 如本文所用,术语“表位”是指被抗体或T细胞受体识别、靶向或结合的免疫原的一部分或全部。表位可以是线性表位,例如核酸或氨基酸的连续序列。表位可以是构象表位,例如,含有在蛋白质的折叠构象中形成表位的氨基酸的表位。构象表位可以含有来自一级氨基酸序列的非连续氨基酸。再如,构象表位包括基于其二级结构或三级结构在免疫原性序列的折叠构象中形成表位的核酸。

[0037] 如本文所用,术语“表达序列”是编码产物,例如,多肽(例如,免疫原)的核酸序列或调控核酸。编码多肽的示例性表达序列可以包含多个核苷酸三联体,其中的每一种都可编码氨基酸并被称为“密码子”。

[0038] 如本文所用,关于多肽或核酸序列(例如,多肽免疫原或编码多肽免疫原的核酸序列)的术语“片段”是指多肽或核酸序列的连续的、少于全部的部分。例如,多肽免疫原或编码多肽免疫原的核酸序列的片段,是指序列(如本文披露的序列)的连续的、少于全部的部分(例如,整个长度的至少20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或99%)。应理解,本披露的所有内容考虑了本文披露的所有免疫原的片段(例如,免疫原性片段)。

[0039] 如本文所用,术语“GC含量”是指核酸序列中鸟嘌呤(G)和胞嘧啶(C)的百分比。用于计算GC含量的公式为(G+C)/(A+G+C+U)×100%(对于RNA)或(G+C)/(A+G+C+T)×100%(对于DNA)。同样地,术语“尿苷含量”是指核酸序列中尿苷(U)的百分比。用于计算尿苷含量的公式为U/(A+G+C+U)×100%。同样地,术语“胸苷含量”是指核酸序列中胸苷(T)的百分比。用于计算胸苷含量的公式为T/(A+G+C+T)×100%。

[0040] 如本文所用,术语“先天性免疫系统刺激因子”是指部分地通过诱导参与先天性免疫的一个或多个基因的表达来诱导先天性免疫应答的物质,所述基因包括但不限于I型干扰素(例如,IFNα、INFβ和/或IFNγ)、促炎性细胞因子(例如,IL-1、IL-12、IL-18、TNF-α和/或GM-CSF)、视黄酸诱导型基因-I(RIG-I,也称为DDX58)、黑色素瘤分化相关基因5(MDA5,也称为IFIH1)、2’-5’寡腺苷酸合酶1(OAS1)、OAS样蛋白(OASL)和/或蛋白激酶R(PKR)。先天性免疫系统刺激因子可充当佐剂,例如当与编码免疫原的核糖核苷酸组合施用或一起配制时。先天性免疫系统刺激因子可以是单独的分子实体(例如,不是由多核糖核苷酸编码或作为序列并入多核糖核苷酸中的),例如STING(例如,caSTING)、TLR3、TLR4、TLR9、TLR7、TLR8、TLR7、RIG-I/DDX58和MDA-5/IFIH1或其组成型活性突变体。先天性免疫系统刺激因子可由多核糖核苷酸编码(例如,由多核糖核苷酸表达)。多核糖核苷酸可以替代性地或进一步包括充当先天性免疫系统刺激因子的核糖核苷酸序列(例如,富含GU的基序、富含AU的基序、包括dsRNA的结构化区域、或适配体)。

[0041] 如本文所用,术语“人抗体”、“人免疫球蛋白”和“人多克隆抗体”可互换使用并且意指在非人动物中产生的一种或多种抗体,在其他方面与接种了相同环状RNA制剂的人中产生的抗体无法区分。这与“人源化抗体”形成对比,“人源化抗体”经修饰为具有人类特征(诸如通过生成嵌合体),但保持产生它们的宿主动物的属性。因为根据本文披露的方法制备的人抗体由全人的IgG组成,不需要酶处理来消除与异源物种IgG相关的过敏反应和血清病的风险。

[0042] 如本文所用,术语“免疫原”是指包括被抗体或T细胞受体识别、靶向或结合的一种或多种表位的任何分子或分子结构。特别地,免疫原在受试者中诱导免疫应答(例如,如本文所定义的那样具有免疫原性)。免疫原能够在受试者中诱导免疫应答,其中所述免疫应答是指当免疫原遇到免疫系统时诱导的一系列分子、细胞和生物事件。免疫应答可以是体液和/或细胞免疫应答。这些可以包括抗体的产生以及B细胞和T细胞的扩增。为了确定是否已经发生免疫应答并跟踪其进程,可以监测免疫受试者针对特定免疫原的免疫应答物的出现。对大多数免疫原的免疫应答诱导特异性抗体和特异性效应T细胞两者的产生。在一些实施例中,免疫原是宿主外源的。在一些实施例中,免疫原不是宿主外源的。免疫原可以包括多肽、多糖、多核苷酸或脂质的全部或一部分。免疫原也可以是混合的多肽、多糖、多核苷酸和/或脂质。例如,免疫原可以是经翻译修饰的多肽。“多肽免疫原”是指包括多肽的免疫原。多肽免疫原还可以包括一个或多个翻译后修饰,和/或可以与一个或多个其他分子形成复合物,和/或可以呈三级或四级结构,每种结构可以决定或影响多肽的免疫原性。

[0043] 如本文所用,术语“免疫原性”是在特定的免疫应答测定中诱导超过预定阈值的对物质的应答的潜力。所述测定可以是,例如,某些炎性标志物的表达、抗体的产生或如本文所述的免疫原性的测定。在一些实施例中,当生物体或某种类型的免疫细胞的免疫系统暴露于免疫原时,可以诱导免疫应答。

[0044] 可以使用总抗体测定法、确认试验、抗体的滴定和同种型分析以及中和抗体评估来评价受试者血浆或血清中的抗体,从而评估免疫原性应答。总抗体测定法测量在已经施用了免疫原的受试者的血清或血浆中作为免疫应答的一部分而生成的所有抗体。检测抗体最常用的试验是ELISA(酶联免疫吸附测定),检测受试血清中与目标抗体结合的抗体,包括IgM、IgD、IgG、IgA和IgE。可通过确认测定法进一步评估免疫原性应答。在总抗体评估之后,可以使用确认测定法来确认总抗体测定法的结果。竞争测定法可用于确认抗体与靶标特异性结合,并且筛选测定法中的阳性发现不是试验血清或检测试剂与所述测定法中其他物质发生非特异性相互作用的结果。

[0045] 可通过同种型分析和滴定来评估免疫原性应答。同种型测定可用于仅评估相关抗体的同种型。例如,预期的同种型可以是IgM和IgG,它们可以通过同种型分析和滴定进行特异性检测和定量,然后与存在的总抗体进行比较。

[0046] 可以通过中和抗体测定法(nAb)来评估免疫原性应答。中和抗体测定法(nAb)可用于确定响应于免疫原而产生的抗体是否中和免疫原,从而抑制免疫原对靶标产生作用并导致异常的药代动力学行为。nAb测定法通常是基于细胞的测定法,其中靶细胞与抗体一起孵育。可以使用多种基于细胞的nAb测定法,包括但不限于细胞增殖、活力、抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)、,补体依赖性细胞毒性(CDC)、细胞病变效应抑制(CPE)、凋亡、配体刺激的细胞信号传导、酶活性、报告基因测定、蛋白质分泌、代谢活性、应激和线粒体功能。检测读数包括吸光度、荧光、发光、化学发光或流式细胞术读数。配体结合测定法还可用于体外测量免疫原和抗体的结合亲和力,以评价中和功效。

[0047] 此外,可以通过使用从受试者获得的T细胞上的细胞标志物测量受试者中的T细胞活化来评估细胞免疫应答的诱导。可以从受试者收集血液样品、淋巴结活检样品或组织样品,并评价来自样品的T细胞中的以下一种或多种(例如,2、3、4种或更多种)活化标志物:CD25、CD71、CD26、CD27、CD28、CD30、CD154、CD40L、CD134、CD69、CD62L或CD44。也可以在体内

动物模型中使用相同的方法评估T细胞活化。也可以通过向体外T细胞(例如,从受试者、动物模型、储库或商业来源获得的T细胞)添加免疫原并测量上述标志物来进行此测定以评估T细胞活化。可以使用类似方法评估对其他免疫细胞(如嗜酸性细胞(标志物:CD35、CD11b、CD66、CD69和CD81))、树突细胞(标志物:IL-8、MHC II类、CD40、CD80、CD83和CD86)、嗜碱性细胞(CD63、CD13、CD4和CD203c)和中性粒细胞(CD11b、CD35、CD66b和CD63)的活化的影响。可以使用流式细胞术、免疫组织化学、原位杂交和其他允许测量细胞标志物的测定法来评估这些标志物。免疫原施用前后的比较结果可用于确定其影响。

[0048] 如本文所用,术语"杂质"是存在于组合物中,例如如本文所述的药物组合物中的不需要的物质。在一些实施例中,杂质是与工艺有关的杂质。在一些实施例中,杂质是最终组合物中除所需产物以外,例如除如本文所述的活性药物成分(例如,环状或线性多核糖核苷酸)以外与产物有关的物质。如本文所用,术语"与工艺有关的杂质"是在最终的组合物、制剂或产物中,除本文所述的线性多核糖核苷酸以外,在组合物、制剂或产物的制造中使用、存在或生成的不需要的物质。在一些实施例中,与工艺有关的杂质是在多核糖核苷酸的合成或环化中使用的酶。如本文所用,术语"与产物有关的物质"是在组合物、制剂或产物或其任何中间体的合成过程中产生的物质或副产物。在一些实施例中,与产物有关的物质是脱氧核糖核苷酸片段。在一些实施例中,与产物有关的物质是脱氧核糖核苷酸单体。在一些实施例中,与产物有关的物质是以下的一种或多种:本文所述的多核糖核苷酸的衍生物或片段,例如10、9、8、7、6、5或4个核糖核酸、单核糖核酸、二核糖核酸或三核糖核酸的片段。

[0049] 如本文所用,术语"诱导免疫应答"是指引发、放大或维持受试者的免疫应答。诱导免疫应答可以指适应性免疫应答或先天性免疫应答。免疫应答的诱导可以如上所讨论的那样进行测量。

[0050] 如本文所用,术语"线性RNA"、"线性多核糖核苷酸"和"线性多核糖核苷酸分子"可互换使用并且意指具有5'末端和3'末端的单核糖核苷酸分子或多核糖核苷酸分子。5'末端和3'末端中的一个或两个可以是游离末端或者可以与另一部分连接。在一些实施例中,线性RNA具有经修饰或受保护免于降解(例如,通过5'末端保护剂或3'末端保护剂保护)的5'末端或3'末端。在一些实施例中,线性RNA具有非共价连接的5'或3'末端。线性RNA可以用作起始材料通过例如夹板连接或化学、酶促、核酶或剪接催化的环化方法进行环化。

[0051] 如本文所用,术语"线性对应物"是与环状多核糖核苷酸具有相同或相似的核苷酸序列(例如,100%、95%、90%、85%、80%、75%或其间的任何百分比序列相似性)并且具有两个游离末端的多核糖核苷酸分子(及其片段)(即,环状多核糖核苷酸的未环化形式(及其片段))。在一些实施例中,线性对应物(例如,环化前形式)是与环状多核糖核苷酸具有相同或相似的核苷酸序列(例如,100%、95%、90%、85%、80%、75%、或其间的任何百分比序列相似性)且具有相同或相似的核酸修饰,并且具有两个游离末端的多核糖核苷酸分子(及其片段)(即,环状多核糖核苷酸的未环化形式(及其片段))。在一些实施例中,线性对应物是与环状多核糖核苷酸具有相同或相似的核苷酸序列(例如,100%、95%、90%、85%、80%、75%或其间的任何百分比序列相似性)且具有不同的核酸修饰或不具有核酸修饰,并且具有两个游离末端的多核糖核苷酸分子(及其片段)(即,环状多核糖核苷酸的未环化形式(及其片段))。在一些实施例中,作为线性对应物的多核糖核苷酸分子的片段是线性对应物多核糖核苷酸分子的比所述线性对应物多核糖核苷酸分子短的任何部分。在一些实施例中,

线性对应物进一步包含5'帽。在一些实施例中,线性对应物进一步包含聚腺苷尾。在一些实施例中,线性对应物进一步包含3' UTR。在一些实施例中,线性对应物进一步包含5' UTR。

[0052] 如本文所用,术语"经修饰的核糖核苷酸"是具有至少一个针对糖、核碱基或核苷间键的修饰的核苷酸。

[0053] 如本文所用,术语"多聚化结构域"是指自组装以形成多聚体(例如,二聚体、三聚体、四聚体或寡聚体)的多肽结构域。在特定实施例中,多聚化结构域可以与多肽(例如,多肽免疫原)融合。在这样的情况下,与多聚化结构域的融合导致在表达包括与多聚化结构域共价附接的免疫原的多肽时具有多于一种免疫原的多聚免疫原复合物的形成。

[0054] 如本文所用,术语"裸"、"裸递送"及其同源词意指无需借助于载剂而递送至细胞且没有对有助于递送至细胞的部分进行共价修饰的配制品。裸递送配制品不含任何转染试剂、阳离子载剂、碳水化合物载剂、纳米颗粒载剂或蛋白质载剂。例如,环状多核糖核苷酸的裸递送配制品是包含没有共价修饰的环状多核糖核苷酸且不含载剂的配制品。裸递送配制品可以包含非载剂药物赋形剂或稀释剂。

[0055] 如本文所用,术语"裸递送"意指在不借助载剂并且不对有助于递送到细胞的部分进行共价修饰的情况下将配制品递送至细胞。裸递送配制品不含任何转染试剂、阳离子载剂、碳水化合物载剂、纳米颗粒载剂或蛋白质载剂。例如,环状多核糖核苷酸的裸递送配制品是包括没有共价修饰的环状多核糖核苷酸并且不含载剂的配制品。

[0056] 如本文所用,术语"带切口的RNA"和"带切口的线性多核糖核苷酸"和"带切口的线性多核糖核苷酸分子"可以互换使用并且意指由于环状RNA切口或降解而产生的具有5'末端和3' 末端的多核糖核苷酸分子。

[0057] 如本文所用,术语"非环状RNA"意指总的带切口的RNA和线性RNA。

[0058] 术语"药物组合物"旨在还披露包括在药物组合物中的环状多核糖核苷酸可用于通过疗法治疗人体或动物体。因此,这意味着等同于"用于在疗法中使用的环状多核糖核苷酸"。

[0059] 如本文所用,术语"多核苷酸"意指包括一个或多个核酸亚基或核苷酸的分子,并且可以与"核酸"或"寡核苷酸"互换使用。多核苷酸可以包括一个或多个选自腺苷(A)、胞嘧啶(C)、鸟嘌呤(G)、胸腺嘧啶(T)和尿嘧啶(U)或其变体的核苷酸。核苷酸可以包括核苷和至少1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个或更多个磷酸(PO3)基团。核苷酸可以包括核碱基、五碳糖(核糖或脱氧核糖)以及一个或多个磷酸基团。核糖核苷酸是其中糖为核糖的核苷酸。多核糖核苷酸或核糖核酸或RNA可以指包括经由磷酸二酯键聚合的多个核糖核苷酸的大分子。脱氧核糖核苷酸是其中糖是脱氧核糖的核苷酸。

[0060] "多脱氧核糖核苷酸"、"脱氧核糖核酸"和"DNA"意指包括经由磷酸二酯键聚合的多个脱氧核糖核苷酸的大分子。核苷酸可以是核苷一磷酸或核苷多磷酸。核苷酸意指包括可检测标签(如发光标签)或标志物(例如,荧光团)的脱氧核糖核苷多磷酸,如例如脱氧核糖核苷三磷酸(dNTP),其可以选自脱氧腺苷三磷酸(dATP)、脱氧胞苷三磷酸(dCTP)、脱氧鸟苷三磷酸(dGTP)、尿苷三磷酸(dUTP)和脱氧胸苷三磷酸(dTTP)dNTP。核苷酸可以包括可以掺入正在生长的核酸链中的任何亚基。此类亚基可以是A、C、G、T或U,或对一个或多个互补A、C、G、T或U有特异性或与嘌呤(即,A或G或其变体)或嘧啶(即C、T或U或其变体)互补的任何其他亚基。在一些实例中,多核苷酸是脱氧核糖核酸(DNA)、核糖核酸(RNA)或其衍生物或变

体。在一些情况下,仅举数例,多核苷酸是短干扰RNA(siRNA)、微小RNA(miRNA)、质粒DNA(pDNA)、短发夹RNA(shRNA)、小核RNA(snRNA)、信使RNA(mRNA)、前体mRNA(pre-mRNA)、反义RNA(asRNA),并且涵盖核苷酸序列及其任何结构实施例,如单链、双链、三链、螺旋、发夹等。在一些情况下,多核苷酸分子是环状的。多核苷酸可以具有各种长度。核酸分子可以具有至少约10个碱基、20个碱基、30个碱基、40个碱基、50个碱基、100个碱基、200个碱基、300个碱基、400个碱基、500个碱基、1千碱基(kb)、2kb、3kb、4kb、5kb、10kb、50kb或更大的长度。可以从细胞或组织中分离多核苷酸。如本文所体现的,多核苷酸序列可以包括分离和纯化的DNA/RNA分子、合成的DNA/RNA分子和合成的DNA/RNA类似物。

[0061] 多核苷酸,例如多核糖核苷酸或多脱氧核糖核苷酸,可以包括一种或多种核苷酸变体,包括非标准核苷酸、非天然核苷酸、核苷酸类似物和/或经修饰的核苷酸。经修饰的核苷酸的实例包括但不限于二氨基嘌呤、5-氟尿嘧啶、5-溴尿嘧啶、5-氯尿嘧啶、5-碘尿嘧啶、次黄嘌呤、黄嘌呤、4-乙酰胞嘧啶、5-(羧基羟甲基)尿嘧啶、5-羧甲基氨基甲基-2-硫代尿苷、5-羧甲基氨基甲基尿嘧啶、二氢尿嘧啶、β-D-半乳糖基辫苷(galactosylqueosine)、肌苷、N6-异戊烯腺嘌呤、1-甲基鸟嘌呤、1-甲基肌苷、2,2-二甲基鸟嘌呤、2-甲基腺嘌呤、2-甲基鸟嘌呤、3-甲基胞嘧啶、5-甲基胞嘧啶、N6-腺嘌呤、7-甲基鸟嘌呤、5-甲基氨基甲基尿嘧啶、5-甲氧基氨基甲基-2-硫尿嘧啶、β-D-甘露糖基辫苷(mannosylqueosine)、5'-甲氧基羧甲基尿嘧啶、5-甲氧基尿嘧啶、2-甲硫基-N6-异戊烯腺嘌呤、尿嘧啶-5-氧乙酸(v)、怀丁苷(wybutoxosine)、假尿嘧啶、辫苷(queosine)、2-硫胞嘧啶、5-甲基-2-硫尿嘧啶、2-硫尿嘧啶、4-硫尿嘧啶、5-甲基尿嘧啶、尿嘧啶-5-氧乙酸甲酯、尿嘧啶-5-氧乙酸(v)、5-甲基-2-硫尿嘧啶、3-(3-氨基-3-N-2-羧丙基)尿嘧啶、3-(3-氨基-3-羧丙基)尿苷、2,6-二氨基嘌呤等。在一些情况下,核苷酸在其磷酸酯部分中可以包括修饰,包括对三磷酸酯部分的修饰。这样的修饰的非限制性实例包括长度更长的磷酸酯链(例如,具有4、5、6、7、8、9、10个或更多个磷酸酯部分的磷酸酯链)和带有硫醇部分(例如,α-硫代三磷酸酯和β-硫代三磷酸酯)的修饰。核酸分子还可在碱基部分处(例如,在典型地可用于与互补核苷酸形成氢键的一个或多个原子处和/或在典型地不能与互补核苷酸形成氢键的一个或多个原子处)、糖部分或磷酸骨架处被修饰。核酸分子还可含有胺修饰的基团,如氨基烯丙基1-dUTP(aa-dUTP)和氨基已基丙烯酰胺-dCTP(aha-dCTP),以允许胺反应性部分(如N-羟基琥珀酰亚胺酯(NHS))的共价附接。本披露的寡核苷酸中标准DNA碱基对或RNA碱基对的替代物可以提供更高的密度(以位/立方毫米计)、更高的安全性(抗天然毒素的偶然或有目的合成)、更容易辨别光程序性聚合酶(photo-programmed polymerases)或较低的二级结构。在Betz K,Malyshev DA,Lavergne T,Welte W,Diederichs K,Dwyer TJ,Ordoukhanian P,Romesberg FE,Marx A.Nat.Chem.Biol.[自然化学生物学]2012年7月;8(7):612-4中描述了与用于从头和/或扩增合成的天然和突变体聚合酶相容的这样的替代性碱基对,所述文献出于所有目的通过援引并入本文。

[0062] 如本文所用,"多肽"意指最常通过肽键连接在一起的氨基酸残基(天然或非天然的)的聚合物。如本文所用,所述术语是指任何大小、结构或功能的蛋白质、多肽和肽。多肽可以包括基因产物、天然存在的多肽、合成多肽、同系物、直系同源物、旁系同源物、前述物质的片段和其他等同物、变体和类似物。多肽可以是单分子或者可以是多分子复合物,诸如二聚体、三聚体或四聚体。它们还可以包含单链或多链多肽,诸如抗体或胰岛素,并且可以

缔合或连接。最常见的二硫键存在于多链多肽中。术语多肽也可以适用于氨基酸聚合物,其中一个或多个氨基酸残基是相应的天然存在的氨基酸的人工化学类似物。

[0063] 如本文所用,术语“预防”意指降低发展疾病、障碍或病症的可能性,或者可替代地,意指降低随后发展的疾病或障碍中症状的严重程度或频率。可以将治疗剂施用于相对于一般群体而言发展疾病或障碍的风险增加的受试者,以便预防疾病或病症的发展或减轻疾病或病症的严重程度。可以例如在疾病或障碍的任何症状或表现发展之前将治疗剂作为预防剂施用。

[0064] 如本文中可互换使用的,术语“聚A”和“聚A序列”是指至少5个核苷酸长并由腺苷残基组成的核酸分子的非翻译连续区域。在一些实施例中,聚A序列的长度为至少10个、至少15个、至少20个、至少30个、至少40个或至少50个核苷酸。在一些实施例中,聚A序列位于开放阅读框(例如,编码多肽的开放阅读框)的3’(例如,下游),并且所述聚A序列位于终止元件(例如,终止密码子)的3’,使得所述聚A不被翻译。在一些实施例中,聚A序列位于终止元件的3’并且是3’非翻译区。

[0065] 如本文所用,术语“调控元件”是修饰环状多核糖核苷酸内表达序列的表达的部分,诸如核酸序列。

[0066] 如本文所用,术语“复制元件”是可用于复制或者起始环状多核糖核苷酸转录的序列和/或基序。

[0067] 如本文所用,术语“RNA等同物”是指RNA序列,所述RNA序列是DNA序列的RNA等同物。因此,DNA序列的RNA等同物是指其中每个胸苷(T)残基被尿苷(U)残基替代的DNA序列。例如,本披露提供了通过生物信息学方法鉴定的核酶的DNA序列。本披露特别考虑了这些DNA序列中的任何一个DNA序列都可以转化为对应的RNA序列并包括在本文所述的RNA分子中。

[0068] 如本文所用,术语“序列同一性”是通过使用全局或局部比对算法对两个肽或两个核苷酸序列进行比对来确定的。当序列(例如,通过程序GAP或BESTFIT使用默认参数进行最佳比对时)至少具有某个最小百分比的序列同一性时,则可以将它们称为“基本上相同”或“基本相似”。GAP使用Needleman和Wunsch全局比对算法在两个序列的整个长度上对其进行比对,从而最大程度地增加了匹配数目并最大程度地减少了空位数目。通常,使用GAP默认参数,空位产生罚分=50(核苷酸)/8(蛋白质),空位延伸罚分=3(核苷酸)/2(蛋白质)。对于核苷酸,使用的默认评分矩阵是nwsgapdna.cmp评分矩阵,而对于蛋白质,默认评分矩阵是Blosum62(Henikoff&Henikoff,1992,PNAS[美国国家科学院院刊]89,915-919)。序列比对和百分比序列同一性的评分可以使用计算机程序来确定,诸如可从美国92121-3752加州圣地亚哥斯克兰顿路9685号的阿赛乐德公司(Accelrys Inc.,9685Scranton Road,San Diego,CA)获得的GCG Wisconsin软件包10.3版或EmbossWin 2.10.0版(使用程序“needle”)确定。可替代地,或另外,可以通过使用如FASTA、BLAST等的算法对数据库进行搜索来确定同一性百分比。序列同一性是指在序列的整个长度上的序列同一性。

[0069] “信号序列”是指长度例如介于10至45个氨基酸之间的多肽序列,其存在于新生蛋白的多肽序列的N端,将多肽序列靶向分泌途径。

[0070] 如本文所用,术语“治疗(treat和treating)”是指对受试者的疾病或障碍(例如,传染疾病、癌症、毒性或过敏反应)的治疗性治疗。治疗的效果可以包括与没有治疗性治疗

的情况下,所述疾病或病症的状态和/或状况相比,逆转、减轻、降低疾病的严重程度,治愈疾病,抑制疾病的进展,降低所述疾病、或疾病或障碍的一种或多种症状或表现的复发的可能性,稳定(即不恶化)疾病或病症的状态,和/或预防疾病或病症的传播。

[0071] 如本文所用,术语“终止元件”是终止环状多核糖核苷酸中表达序列的翻译的部分,诸如核酸序列。

[0072] 如本文所用,术语“总核糖核苷酸分子”意指通过核糖核苷酸分子的总质量所测量的任何核糖核苷酸分子的总量,包括线性多核糖核苷酸分子、环状多核糖核苷酸分子、单体核糖核苷酸、其他多核糖核苷酸分子、其片段及其经修饰的变体。

[0073] 如本文所用,术语“翻译效率”是从核糖核苷酸转录物产生蛋白质或肽的速率或量。在一些实施例中,翻译效率可以表示为给定量的编码蛋白质或肽的转录物产生的蛋白质或肽的量,例如在给定的时间段内,例如在给定的翻译系统,例如体外翻译系统(像兔网织红细胞裂解物)或体内翻译系统(像真核细胞或原核细胞)中。

[0074] 如本文所用,术语“翻译起始序列”是在环状多核糖核苷酸中起始表达序列的翻译的核酸序列。

[0075] 如本文所用,“变体”是指与亲本或野生型多肽相比在一个或多个残基位置包括至少一个改变,例如取代、插入、缺失和/或融合的多肽。变体可以包括1至10个、10至20个、20至50个、50至100个或更多个改变。

附图说明

[0076] 图1示出了包含编码冠状病毒免疫原(例如,刺突蛋白、刺突蛋白的受体结合结构域(RBD)蛋白)的序列的示例性环状多核糖核苷酸。

[0077] 图2示出了编码冠状病毒免疫原和一个或多个多聚化结构域的示例性多核糖核苷酸构建体。

[0078] 图3是包括两个表达序列的示例性环状RNA的示意图,每个表达序列与IRES可操作地连接,并且其中至少一个表达序列是冠状病毒免疫原。

[0079] 图4是包括两个表达序列的示例性环状RNA的示意图,这两个表达序列被切割结构域(例如,2A、弗林蛋白酶位点或弗林蛋白酶-2A)隔开,其中至少一个表达序列是冠状病毒免疫原,并且全部表达序列与IRES可操作地连接。

[0080] 图5示出了多个环状RNA的示意图,其中第一环状RNA包括编码冠状病毒免疫原的ORF,并且第二环状RNA包括编码第二免疫原或多肽佐剂的ORF。

[0081] 图6A示出了环状多核糖核苷酸的多免疫原表达。从编码SARS-CoV-2RBD免疫原和GLuc的环状RNA中检测到RBD免疫原表达。

[0082] 图6B示出了来自环状多核糖核苷酸的多免疫原表达。从编码SARS-CoV-2RBD免疫原和GLuc的环状RNA中检测到GLuc活性。

[0083] 图7A展示了小鼠模型中来自环状RNA的多种免疫原的免疫原性。用编码SARS-CoV-2RBD免疫原的第一环状RNA和编码GLuc的第二环状RNA为小鼠接种。注射后17天获得抗RBD抗体。

[0084] 图7B展示了小鼠模型中来自环状RNA的多种免疫原的免疫原性。用编码SARS-CoV-2RBD免疫原的第一环状RNA和编码GLuc的第二环状RNA为小鼠接种。注射后2天检测到GLuc

活性。

[0085] 图8A展示了小鼠模型中来自环状RNA的多种免疫原的免疫原性。用编码SARS-CoV-2RBD免疫原的第一环状RNA和编码流感病毒血凝素(HA)免疫原的第二环状RNA为小鼠接种。注射后17天获得抗RBD抗体。

[0086] 图8B展示了小鼠模型中来自环状RNA的多种免疫原的免疫原性。用编码SARS-CoV-2RBD免疫原的第一环状RNA和编码流感病毒血凝素(HA)免疫原的第二环状RNA为小鼠接种。注射后17天获得抗HA抗体。

[0087] 图9A展示了小鼠模型中来自环状RNA的多种免疫原的免疫原性。用编码SARS-CoV-2刺突免疫原的第一环状RNA和编码流感病毒血凝素(HA)免疫原的第二环状RNA为小鼠接种。注射后17天获得抗RBD(刺突结构域)抗体。

[0088] 图9B展示了小鼠模型中来自环状RNA的多种免疫原的免疫原性。用编码SARS-CoV-2刺突免疫原的第一环状RNA和编码流感病毒血凝素(HA)免疫原的第二环状RNA为小鼠接种。注射后17天获得抗HA抗体。

[0089] 图10展示了施用了编码多种免疫原的环状RNA的小鼠中的抗HA抗体应答。向小鼠施用编码以下的环状RNA:SARS-CoV-2RBD免疫原、SARS-CoV-2刺突免疫原、流感HA免疫原、SARS-CoV-2RBD免疫原和流感HA免疫原、SARS-CoV-2RBD免疫原和GLuc蛋白、或SARS-CoV-2RBD免疫原和SARS-CoV-2刺突免疫原。使用血凝抑制测定法(HAI)测量抗流感HA抗体。图10示出了当单独施用或与SARS-CoV-2免疫原(例如RBD或刺突)组合施用时,施用编码流感HA免疫原的环状RNA制剂的样品中出现了HAI滴度。

[0090] 图11示出了使用IL-12特异性ELISA测量的IL-12在哺乳动物细胞中由环状RNA表达。包括编码SARS-CoV-2RBD免疫原的环状RNA作为阴性对照。

[0091] 图12A示出了在小鼠模型中,在注射包括编码IL-12的第一环状RNA和编码SARS-CoV-2RBD免疫原的第二环状RNA的环状RNA制剂后2天,在血清中检测到IL-12表达。包括注射PBS或仅包括编码SARS-CoV-2RBD免疫原的环状RNA的制剂作为对照。

[0092] 图12B示出了在小鼠模型中,在注射包括编码IL-12的第一环状RNA和编码SARS-CoV-2RBD免疫原的第二环状RNA的环状RNA制剂后2天,在血清中检测到血清IFN-γ增加(直接在IL12信号传导的下游)。包括注射PBS或仅包括编码SARS-CoV-2RBD免疫原的环状RNA的制剂作为对照。

[0093] 图13A示出了施用包括编码IL-12的第一环状RNA和编码SARS-CoV-2RBD免疫原的第二环状RNA的环状RNA制剂使SARS-CoV-2RBD特异性CD4 T细胞的数目增加。包括施用PBS或仅包括编码SARS-CoV-2RBD免疫原的环状RNA的制剂作为对照。星号表示通过双因素RM ANOVA保护的Tukey事后检验测定的统计学显著性。

[0094] 图13B示出了施用包括编码IL-12的第一环状RNA和编码SARS-CoV-2RBD免疫原的第二环状RNA的环状RNA制剂在RBD特异性CD8 T细胞的数目方面未产生变化。包括施用PBS或仅包括编码SARS-CoV-2RBD免疫原的环状RNA的制剂作为对照。

[0095] 图13C示出了施用包括编码IL-12的第一环状RNA和编码SARS-CoV-2RBD免疫原的第二环状RNA的环状RNA制剂使CD4 T细胞的IFN-γ产量增加。包括施用PBS或仅包括编码SARS-CoV-2RBD免疫原的环状RNA的制剂作为对照。星号表示通过非配对t检验测定的统计学显著性。

[0096] 图13D示出了施用包括编码IL-12的第一环状RNA和编码SARS-CoV-2RBD免疫原的第二环状RNA的环状RNA制剂使CD8 T细胞的IFN-γ产量增加。包括施用PBS或仅包括编码SARS-CoV-2RBD免疫原的环状RNA的制剂作为对照。星号表示通过非配对t检验确定的统计学显著性。

[0097] 图14示出了在第0天(初免)和第28天(加强)经由肌内注射施用100μg剂量的脂质纳米颗粒(LNP)配制的环状RNA后,食蟹猴血清中SARS-CoV-2刺突免疫原的表达。

[0098] 图15示出了在经由肌内注射施用100μg剂量的LNP配制的环状RNA或1000μg剂量的有佐剂的环状RNA后,食蟹猴血清中与T4 foldon多聚化结构域融合的SARS-CoV-2RBD免疫原的表达。

[0099] 图16A示出了在施用初始剂量的LNP配制的或有佐剂的环状RNA后第42天,刺突特异性结合抗体在食蟹猴中引发,所述环状RNA编码SARS-CoV-2刺突免疫原或与T4 foldon多聚化结构域融合的SARS-CoV-2RBD免疫原。

[0100] 图16B示出了在施用初始剂量的LNP配制的或有佐剂的环状多核糖核苷酸后第42天,RBD特异性结合抗体在食蟹猴中引发,所述环状多核糖核苷酸编码SARS-CoV-2刺突免疫原或与T4 foldon多聚化结构域融合的SARS-CoV-2RBD免疫原。

[0101] 图17A示出了在施用初始30μg或100μg剂量的编码SARS-CoV-2刺突免疫原的LNP配制的环状RNA后第42天,SARS-CoV-2中和抗体在食蟹猴中引发。

[0102] 图17B示出了在施用初始剂量的编码与T4 foldon多聚化结构域融合的SARS-CoV-2RBD免疫原的LNP配制的环状多核糖核苷酸或编码与T4 foldon多聚化结构域融合的SARS-CoV-2RBD免疫原的有佐剂的环状多核糖核苷酸后第42天,SARS-CoV-2中和抗体在食蟹猴中引发。

具体实施方式

[0103] 本披露提供了涉及编码来自冠状病毒的一种或多种免疫原和/或表位的多核糖核苷酸(例如,环状多核糖核苷酸或线性多核糖核苷酸)的组合物、药物制剂和方法。本披露还提供了使用编码来自冠状病毒的一种或多种免疫原和/或表位的环状多核糖核苷酸的方法。本文所述的环状多核糖核苷酸的组合物和药物制剂在施用后可在受试者中诱导免疫应答。本文所述的环状多核糖核苷酸的组合物和药物制剂可用于治疗或预防受试者的疾病、障碍或病症(例如,SARS-CoV,例如,SARS-CoV-1或SARS-CoV-2)。

[0104] 环状多核糖核苷酸

[0105] 如本文披露的环状多核糖核苷酸包含编码来自冠状病毒的一种或多种免疫原和/或表位的一种或多种表达序列。此环状多核糖核苷酸在受试者中表达编码来自冠状病毒的一种或多种免疫原和/或表位的序列。在一些实施例中,包含一种或多种冠状病毒免疫原和/或表位的环状多核糖核苷酸用于在受试者中产生免疫应答。在一些实施例中,包含一种或多种冠状病毒免疫原和/或表位的环状多核糖核苷酸用于产生如本文所述的多克隆抗体。

[0106] 冠状病毒免疫原和表位

[0107] 本文所述的环状多核糖核苷酸包括编码冠状病毒免疫原和/或表位的至少一个表达序列。本文所述的环状多核糖核苷酸可包括多个表达序列,其中至少一个表达序列编码

冠状病毒免疫原和/或表位。本文所述的环状多核糖核苷酸可包括两个或更多个(两个、三个、四个、五个、六个或更多个)表达序列,其中每个表达序列编码冠状病毒免疫原和/或表位。本文所述的环状多核糖核苷酸可包括编码冠状病毒免疫原和/或表位的第一表达序列和编码佐剂的第二表达序列。本文所述的环状多核糖核苷酸可包括编码冠状病毒免疫原和/或表位的表达序列和刺激先天性免疫系统的非编码序列。

[0108] 在一些实施例中,冠状病毒是病原性冠状病毒。在一些实施例中,冠状病毒是呼吸道病原体。在一些实施例中,冠状病毒是血源性病原体。在一些实施例中,冠状病毒是肠道病原体。

[0109] 本披露的冠状病毒的非限制性实例包括严重急性呼吸综合征相关冠状病毒(SARS-CoV,例如SARS-CoV-1、SARS-CoV-2)、中东呼吸综合征冠状病毒(MERS-CoV)、蝙蝠冠状病毒、可感染人类或其他动物的人畜共患冠状病毒、新出现或新发现的冠状病毒以及其他冠状病毒。

[0110] 在一些实施例中,环状多核糖核苷酸包含严重急性呼吸综合征相关冠状病毒(SARS-CoV)免疫原和/或表位。在一些实施例中,环状多核糖核苷酸包含SARS-CoV-1免疫原和/或表位。在一些实施例中,环状多核糖核苷酸包含SARS-CoV-2免疫原和/或表位。在一些实施例中,环状多核糖核苷酸包含中东呼吸综合征冠状病毒(MERS-CoV)免疫原和/或表位。在一些实施例中,环状多核糖核苷酸包含可感染人类或其他动物的人畜共患冠状病毒免疫原和/或表位。在一些实施例中,环状多核糖核苷酸包含来自新出现的冠状病毒的免疫原和/或表位。

[0111] 在一些实施例中,环状多核糖核苷酸包含冠状病毒科(Coronaviridae)免疫原和/或表位。

[0112] 在一些实施例中,环状多核糖核苷酸包含来自α冠状病毒(Alphacoronavirus)、β冠状病毒(Betacoronavirus)、γ冠状病毒(Gammacoronavirus)、δ冠状病毒(Deltacoronavirus)、梅尔贝科病毒(Merbecovirus)或沙贝科病毒(Sarbecovirus)的属或亚属的免疫原和/或表位。在一些实施例中,环状多核糖核苷酸包含β冠状病毒免疫原和/或表位。在一些实施例中,环状多核糖核苷酸包含沙贝科病毒免疫原和/或表位。在一些实施例中,环状多核糖核苷酸包含梅尔贝科病毒免疫原和/或表位。

[0113] 在一些实施例中,环状多核糖核苷酸包含来自奥密克戎冠状病毒变体(B.1.1.529)的属或亚属的免疫原和/或表位。在一些实施例中,奥密克戎冠状病毒变体可以是以下的亚系:BA.2、BA.2.75、BA.4.1、BA.4.1.8、BA.4.6.1、BA.4.6.4、BA.5、BA.5.1、BA.5.1.12、BA.5.1.25、BA.5.10.1、BA.5.2、BA.5.2.1、BA.5.2.6、BA.5.3、BA.5.3.1、BA.5.3.5、BA.5.5.、BA5.6、BA.5.6.1、BA.5.7、BE.1.1、BF.10、BF.16、BF.31、BF.31.1、BF.7、BQ.1、BQ.1.1、BQ.1.8、XBB或XBB.1。

[0114] 在一些实施例中,环状多核糖核苷酸包含来自是生物安全2级(BSL-2)病原体的冠状病毒的免疫原的序列。在一些实施例中,环状多核糖核苷酸包含来自是生物安全3级(BSL-3)病原体的冠状病毒的序列。在一些实施例中,冠状病毒是生物安全4级(BSL-4)病原体。在一些实施例中,没有批准的药物(例如,抗病毒或抗生素药物)可用于治疗冠状病毒感染,环状多核糖核苷酸所表达的免疫原就源自所述冠状病毒。在一些实施例中,没有批准的疫苗可用于预防或降低冠状病毒感染的风险,环状多核糖核苷酸所表达的免疫原就源自所

述冠状病毒。

[0115] 免疫原和/或表位可以来自冠状病毒表面蛋白、冠状病毒膜蛋白、冠状病毒包膜蛋白、冠状病毒衣壳蛋白、冠状病毒核衣壳蛋白、冠状病毒刺突蛋白、刺突蛋白的冠状病毒受体结合结构域(RBD)、冠状病毒进入蛋白、冠状病毒膜融合蛋白、冠状病毒结构蛋白、冠状病毒非结构蛋白、冠状病毒调节蛋白、冠状病毒辅助蛋白、分泌型冠状病毒蛋白、冠状病毒聚合酶蛋白、冠状病毒RNA聚合酶、冠状病毒蛋白酶、冠状病毒糖蛋白、冠状病毒融合原、冠状病毒螺旋衣壳蛋白、冠状病毒二十面体衣壳蛋白、冠状病毒基质蛋白、冠状病毒复制酶、冠状病毒转录因子或冠状病毒酶。

[0116] 来自任何数量的冠状病毒的免疫原和/或表位由环状多核糖核苷酸表达。在一些情况下,免疫原和/或表位与本文披露的一种冠状病毒相关或由其表达。在一些实施例中,免疫原和/或表位与本文披露的两种或更多种冠状病毒相关或由其表达。

[0117] 在一些情况下,两种或更多种冠状病毒在表型上有关。例如,本披露的组合物和方法可以利用来自以下的免疫原和/或表位:作为呼吸道病原体的两种或更多种冠状病毒、与严重疾病相关的两种或更多种冠状病毒、与免疫受损受试者(例如,要免疫接种的受试者)中的不良结果相关的两种或更多种冠状病毒、与急性呼吸窘迫综合征(ARDS)相关的两种或更多种冠状病毒、与严重急性呼吸综合征(SARS)相关的两种或更多种冠状病毒、与中东呼吸综合征(MERS)相关的两种或更多种冠状病毒,或其组合。

[0118] 环状多核糖核苷酸可包含或编码例如来自至少1种、至少2种、至少3种、至少4种、至少5种、至少6种、至少7种、至少8种、至少9种、至少10种、至少15种、至少20种、至少25种、至少30种、至少40种、至少50种、至少60种、至少70种、至少80种、至少90种、至少100种或更多种冠状病毒的免疫原和/或表位。在一些实施例中,环状多核糖核苷酸包括或编码来自除冠状病毒以外的至少1种、至少2种、至少3种、至少4种、至少5种、至少6种、至少7种、至少8种、至少9种、至少10种、至少15种、至少20种、至少25种、至少30种、至少40种、至少50种、至少60种、至少70种、至少80种、至少90种、至少100种或更多种靶标(例如,除冠状病毒以外的病毒,如流感病毒)的免疫原和/或表位。

[0119] 在一些实施例中,环状多核糖核苷酸包含或编码来自最多2种、最多3种、最多4种、最多5种、最多6种、最多7种、最多8种、最多9种、最多10种、最多15种、最多20种、最多25种、最多30种、最多40种、最多50种、最多60种、最多70种、最多80种、最多90种、最多100种或更少种冠状病毒的免疫原和/或表位。在一些实施例中,环状多核糖核苷酸包括或编码来自除冠状病毒以外的最多2种、最多3种、最多4种、最多5种、最多6种、最多7种、最多8种、最多9种、最多10种、最多15种、最多20种、最多25种、最多30种、最多40种、最多50种、最多60种、最多70种、最多80种、最多90种、最多100种或更少种靶标(例如,除冠状病毒以外的病毒,如流感病毒)的免疫原和/或表位。

[0120] 在一些实施例中,环状多核糖核苷酸包含或编码来自约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、40、50、60、70、80、90或100种冠状病毒的免疫原和/或表位。在一些实施例中,环状多核糖核苷酸包含或编码来自除冠状病毒以外(例如,除冠状病毒以外的病毒,如流感病毒)的约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、40、50、60、70、80、90或100种靶标的免疫原和/或表位。

[0121] 在一些实施例中,免疫原和/或表位来自冠状病毒,例如,严重急性呼吸综合征相

关冠状病毒(SARS-CoV,例如,SARS-CoV-1,SARS-CoV-2)、中东呼吸综合征冠状病毒(MERS-CoV)或另一种冠状病毒。在一些实施例中,本披露的免疫原和/或表位来自于来自冠状病毒基因组的预测开放阅读框。

[0122] 可以通过新病毒特定基因组区域的多核苷酸序列与已知SARS病毒特定基因组区域的多核苷酸序列的99%、98%、97%、95%、92%、90%、85%或80%同源性的同源性百分比来鉴定新的SARS分离株。另外,可以通过新SARS病毒的特定基因组区域的多核苷酸所编码的多肽序列与已知SARS病毒特定区域的多核苷酸所编码的多肽序列的99%、98%、97%、95%、92%、90%、85%或80%同源性的同源性百分比来鉴定新的SARS分离株。这些基因组区域可包括作为在许多冠状病毒中典型地共有的区域(例如,基因产物或ORF),以及组特异性区域(例如,免疫原性组),如,例如由本领域熟练的病毒学家容易鉴定的下列基因组区域中的任一项:5'非翻译区(UTR)、前导序列、ORF1a、ORF1b、非结构蛋白2(NS2)、血凝素酯酶糖蛋白(HE)(也称为E3)、刺突糖蛋白(S)(也称为E2)、ORF3a、ORF3b、非结构蛋白4(NS4)、包膜(小膜)蛋白(E)(也称为sM)、膜糖蛋白(M)(也称为E1)、ORF5a、ORF5b、核衣壳磷蛋白(N)、ORF6、ORF7a、ORF7b、ORF8、ORF8a、ORF8b、ORF9a、ORF9b、ORF10、基因间序列、刺突蛋白的受体结合结构域(RBD)、3'UTR或RNA依赖性RNA聚合酶(pol)。SARS病毒可具有可鉴定的基因组区域和一个或多个以上鉴定的基因组区域。SARS病毒免疫原包括由这些基因组区域中的任一项编码的蛋白质。SARS病毒免疫原可以是与冠状病毒高度保守的蛋白质或其片段。SARS病毒免疫原可以是对SARS病毒具有特异性(与已知冠状病毒相比)的蛋白质或其片段。

[0123] 在一些实施例中,本披露的免疫原和/或表位来自于来自SARS-CoV基因组的预测转录物。在一些实施例中,本披露的免疫原和/或表位来自于由来自SARS-CoV基因组的开放阅读框编码的蛋白质。SARS-CoV基因组中开放阅读框的非限制性实例可以包括ORF1a、ORF1b、刺突(S)、ORF3a、ORF3b、包膜(E)、膜(M)、ORF6、ORF7a、ORF7b、ORF8、ORF8a、ORF8b、ORF9a、ORF9b、核衣壳(N)和ORF10。

[0124] ORF1a和ORF1b编码16种非结构蛋白(nsp),例如,nsp1、nsp2、nsp3、nsp4、nsp5、nsp6、nsp7、nsp8、nsp9、nsp10、nsp11、nsp12、nsp13、nsp14、nsp15和nsp16。例如,非结构蛋白有助于病毒复制、病毒组装、免疫应答调节或其组合。在一些实施例中,免疫原是非结构蛋白或者是编码非结构蛋白的免疫原性序列。在一些实施例中,表位来自冠状病毒非结构蛋白。

[0125] 刺突(S)编码刺突蛋白,在一些实施例中刺突蛋白有助于与宿主细胞受体的结合、病毒与宿主细胞膜的融合、病毒进入宿主细胞或其组合。刺突蛋白可以是免疫原。在一些实施例中,本披露的表位来自刺突蛋白。在一些实施例中,本披露的表位包含刺突蛋白的受体结合结构域。在一些实施例中,本披露的表位包含刺突蛋白的ACE2结合结构域。

[0126] 包膜(E)编码包膜蛋白,在一些实施例中包膜蛋白有助于病毒组装和形态发生。包膜蛋白可以是免疫原。在一些实施例中,本披露的表位来自冠状病毒包膜蛋白。

[0127] 膜(M)编码膜蛋白,在一些实施例中膜蛋白有助于病毒组装。膜蛋白可以是免疫原。在一些实施例中,本披露的表位来自冠状病毒膜蛋白。

[0128] 核衣壳(N)编码核衣壳蛋白,在一些实施例中核衣壳蛋白可与基因组RNA形成复合物并有助于病毒组装,和/或与M蛋白相互作用。核衣壳蛋白可以是免疫原。在一些实施例中,本披露的表位来自冠状病毒核衣壳蛋白。

[0129] ORF3a、ORF3b、ORF6、ORF7a、ORF7b、ORF8、ORF8a、ORF8b、ORF9a、ORF9b和ORF10编码辅助蛋白。在一些实施例中,辅助蛋白可以调节宿主细胞信号传导,调节宿主细胞免疫应答,作为次要结构蛋白并入成熟病毒粒子中,或所述的组合。辅助蛋白可以是免疫原。在一些实施例中,本披露的表位来自冠状病毒辅助蛋白。

[0130] 本披露的组合物和方法可以利用由SARS-CoV基因组的一个或多个开放阅读框编码或源自其的免疫原和/或表位。例如,免疫原和/或表位可由以下编码或源自其:ORF1a、ORF1b、刺突(S)、ORF3a、ORF3b、包膜(E)、膜(M)、ORF6、ORF7a、ORF7b、ORF8、ORF8a、ORF8b、ORF9a、ORF9b、核衣壳(N)、ORF10或其任何组合。

[0131] 在一些实施例中,本披露的表位来自刺突蛋白。在一些实施例中,本披露的表位来自奥密克戎冠状病毒刺突蛋白。奥密克戎冠状病毒刺突蛋白具有SEQ ID NO:283的氨基酸序列。在一些实施例中,本披露的表位包含刺突蛋白的受体结合结构域(RBD)。在一些实施例中,本披露的表位包含刺突蛋白的ACE2结合结构域。在一些实施例中,本披露的表位包含刺突蛋白的S1亚基、刺突蛋白的S2亚基或其组合。在一些实施例中,本披露的表位包含刺突蛋白的胞外域。在一些实施例中,本披露的表位包含来自冠状病毒刺突蛋白的Gln498、Thr500、Asn501或其组合。在一些实施例中,本披露的表位包含来自冠状病毒刺突蛋白的Lys417、Tyr453或其组合。在一些实施例中,本披露的表位包含来自冠状病毒刺突蛋白的Gln474、Phe486或其组合。在一些实施例中,本披露的表位包含来自冠状病毒刺突蛋白的刺突蛋白变体或衍生物或其组合的Gln498、Thr500、Asn501、Lys417、Tyr453、Gln474、Phe486、一个或多个等效氨基酸。在一些实施例中,本披露的刺突蛋白包含D614G突变,即在614位置处具有氨基酸甘氨酸(G)而不是天冬氨酸(D)。在一些实施例中,本披露的表位包含来自冠状病毒刺突蛋白的刺突蛋白变体或衍生物或其组合的Gly614。在一些情况下,D614G突变可导致S1脱落减少和冠状病毒传染性增加。在一些实施例中,与野生型刺突蛋白相比,本披露的刺突蛋白包含可包括以下中的一种或多种:T19I、L24del、P25del、P26del、A27S、H69del、V70del、V213G、G229D、R346T、S371F、S373P、S375F、T376A、D405N、R408S、K417N、N440K、K444T、L452R、N460K、S477N、T478K、E484A、F486V、Q498R、N501Y、Y505H、D614G、H655Y、N679K、P681H、N764K、D796Y、Q954H、N969K、Y144del、P251L和S256L突变。在一些实施例中,与野生型刺突蛋白相比,本披露的刺突蛋白包含可包括突变T19I、L24del、P25del、P26del、A27S、H69del、V70del、V213G、G229D、R346T、S371F、S373P、S375F、T376A、D405N、R408S、K417N、N440K、K444T、L452R、N460K、S477N、T478K、E484A、F486V、Q498R、N501Y、Y505H、D614G、H655Y、N679K、P681H、N764K、D796Y、Q954H、N969K、Y144del、P251L和S256L。在一些实施例中,与野生型刺突蛋白相比,本披露的刺突蛋白包含可包括以下中的一种或多种:T19I、L24del、P25del、P26del、A27S、G142D、K147E、W152R、F157L、I210V、V213G、G257S、G339H、R346T、K356T、S371F、S373P、T376A、D405N、R408S、K417N、N440K、G446S、N460K、S477N、T478K、E484A、F486S、F490S、Q498R、N501Y、Y505H、D574V、D614G、H655Y、N679K、P681H、N764K、D796Y、Q954H、N969K、D1199N、M177T、N185D、N211del、L212I、K444T、N450D、L452R、F486P、F486I、S494P和H1101Y突变。在一些实施例中,与野生型刺突蛋白相比,本披露的刺突蛋白包含可包括突变T19I、L24del、P25del、P26del、A27S、G142D、K147E、W152R、F157L、I210V、V213G、G257S、G339H、R346T、K356T、S371F、S373P、T376A、D405N、R408S、K417N、N440K、G446S、N460K、S477N、T478K、E484A、F486S、F490S、Q498R、N501Y、Y505H、

D574V、D614G、H655Y、N679K、P681H、N764K、D796Y、Q954H、N969K、D1199N、M177T、N185D、N211del、L212I、K444T、N450D、L452R、F486P、F486I、S494P和H1101Y。

[0132] 在一些实施例中,与野生型刺突蛋白相比,本披露的刺突蛋白包含可包括以下中的一种或多种:T19I、L24del、P25del、P26del、A27S、H69del、V70del、G142D、Y144del、V213G、G339D、S371F、S373P、S375F、T376A、D405N、R408S、K417N、N440K、K444T、L452R、N460K、S477N、T478K、E484A、F486V、Q498R、N501Y、Y505H、D614G、H655Y、N679K、P681H、N764K、D796Y、Q954H和N969K、以及P251H突变。在一些实施例中,与野生型刺突蛋白相比,本披露的刺突蛋白包含可包括突变T19I、L24del、P25del、P26del、A27S、H69del、V70del、G142D、Y144del、V213G、G339D、S371F、S373P、S375F、T376A、D405N、R408S、K417N、N440K、K444T、L452R、N460K、S477N、T478K、E484A、F486V、Q498R、N501Y、Y505H、D614G、H655Y、N679K、P681H、N764K、D796Y、Q954H和N969K。

[0133] 在一些实施例中,与野生型刺突蛋白相比,本披露的刺突蛋白包含可包括以下中的一种或多种:T19I、L24del、P25del、P26del、A27S、V83A、G142D、Y144del、H146Q、Q183E、V213E、G252V、G339H、R346T、L368I、S371F、S373P、S375F、T376A、D405N、R408S、K417N、N440K、V445P、G446S、N460K、S477N、T478K、E484A、F486S、F490S、Q498R、N501Y、Y505H、D614G、H655Y、N679K、P681H、N764K、D796Y、Q954H、N969K和H146K突变。在一些实施例中,与野生型刺突蛋白相比,本披露的刺突蛋白包含可包括突变T19I、L24del、P25del、P26del、A27S、V83A、G142D、Y144del、H146Q、Q183E、V213E、G252V、G339H、R346T、L368I、S371F、S373P、S375F、T376A、D405N、R408S、K417N、N440K、V445P、G446S、N460K、S477N、T478K、E484A、F486S、F490S、Q498R、N501Y、Y505H、D614G、H655Y、N679K、P681H、N764K、D796Y、Q954H、N969K和H146K。

[0134] 在一些实施例中,免疫原和/或表位由ORF1a编码或源自其。在一些实施例中,免疫原和/或表位由SARS-CoV ORF1b编码或源自其。在一些实施例中,免疫原和/或表位由SARS-CoV刺突编码或源自其。在一些实施例中,免疫原和/或表位由SARS-CoV ORF3a编码或源自其。在一些实施例中,免疫原和/或表位由SARS-CoV ORF3b编码或源自其。在一些实施例中,免疫原和/或表位由SARS-CoV包膜(E)编码或源自其。在一些实施例中,免疫原和/或表位由SARS-CoV膜(M)编码或源自其。在一些实施例中,免疫原和/或表位由SARS-CoV ORF6编码或源自其。在一些实施例中,免疫原和/或表位由SARS-CoV ORF7a编码或源自其。在一些实施例中,免疫原和/或表位由SARS-CoV ORF7b编码或源自其。在一些实施例中,免疫原和/或表位由SARS-CoV ORF8编码或源自其。在一些实施例中,免疫原和/或表位由SARS-CoV ORF8a编码或源自其。在一些实施例中,免疫原和/或表位由SARS-CoV ORF9a编码或源自其。在一些实施例中,免疫原和/或表位由SARS-CoV ORF9b编码或源自其。在一些实施例中,免疫原和/或表位由SARS-CoV核衣壳(N)编码或源自其。在一些实施例中,免疫原和/或表位由SARS-CoV ORF10编码或源自其。在一些实施例中,免疫原和/或表位由SARS-CoV刺突(S)、包膜(E)、膜(M)和核衣壳(N)编码或源自其。

[0135] 在一些实施例中,免疫原和/或表位不由SARS-CoV ORF1a编码或不源自其。在一些实施例中,免疫原和/或表位不由SARS-CoV ORF1b编码或不源自其。在一些实施例中,免疫原和/或表位不由SARS-CoV刺突编码或不源自其。在一些实施例中,免疫原和/或表位不由SARS-CoV ORF3a编码或不源自其。在一些实施例中,免疫原和/或表位不由SARS-CoV ORF3b

编码或不源自其。在一些实施例中,免疫原和/或表位不由SARS-CoV包膜(E)编码或不源自其。在一些实施例中,免疫原和/或表位不由SARS-CoV膜(M)编码或不源自其。在一些实施例中,免疫原和/或表位不由SARS-CoV ORF6编码或不源自其。在一些实施例中,免疫原和/或表位不由SARS-CoV ORF7a编码或不源自其。在一些实施例中,免疫原和/或表位不由SARS-CoV ORF7b编码或不源自其。在一些实施例中,免疫原和/或表位不由SARS-CoV ORF8编码或不源自其。在一些实施例中,免疫原和/或表位不由SARS-CoV ORF8a编码或不源自其。在一些实施例中,免疫原和/或表位不由SARS-CoV ORF9a编码或不源自其。在一些实施例中,免疫原和/或表位不由SARS-CoV ORF9b编码或不源自其。在一些实施例中,免疫原和/或表位不由SARS-CoV核衣壳(N)编码或不源自其。在一些实施例中,免疫原和/或表位不由SARS-CoV ORF10编码或不源自其。在一些实施例中,免疫原和/或表位不由SARS-CoV刺突(S)、包膜(E)、膜(M)和核衣壳(N)编码或不源自其。

[0136] 免疫原和/或表位可以由SARS-CoV2编码或源自其。

[0137] SARS-CoV-2基因组的非限制性实例在DB来源登录号MN908947.3中提供,这是SARS-CoV2分离株的完整基因组序列,其内容通过援引以其全文并入本文。DB来源登录号MN908947.3:21563-25384对应于S蛋白,其内容通过援引以其全文并入本文。GenBank序列中提供了SARS-CoV-2刺突蛋白的非限制性实例:QHD43416.1,这是严重急性呼吸综合征冠状病毒2分离株的刺突蛋白的序列,其内容通过援引以其全文并入本文。

[0138] SARS-CoV-2基因组的非限制性实例在序列NCBI参考序列登录号NC_045512,版本NC_045512.2中提供,这是SARS-CoV2分离株Wuhan-Hu-1的完整基因组序列,其内容通过援引以其全文并入本文。

[0139] SARS-CoV-2基因组的非限制性实例在序列NCBI参考序列登录号MW450666中提供,这是SARS-CoV2分离株的完整基因组序列,其内容通过援引以其全文并入本文。

[0140] SARS-CoV-2基因组的非限制性实例在序列NCBI参考序列登录号MW487270中提供,这是SARS-CoV2谱系B.1.1.7病毒的完整基因组序列,其内容通过援引以其全文并入本文。

[0141] SARS-CoV-2基因组的非限制性实例在序列GISAID参考序列登录号EPI_-SL_10894052-EPI_ISL_10894090中提供,这是严重急性呼吸综合征冠状病毒2的完整基因组序列,其内容通过援引以其全文并入本文。

[0142] SARS-CoV-2基因组的非限制性实例在序列GISAID参考序列登录号EPI_ISL_792683中提供,这是SARS-CoV2谱系P.1病毒的完整基因组序列,其内容通过援引以其全文并入本文。

[0143] SARS-CoV-2基因组的非限制性实例在序列GISAID参考序列登录号EPI_ISL_678615中提供,这是SARS-CoV2谱系B.1.351病毒的完整基因组序列,其内容通过援引以其全文并入本文。

[0144] SARS-CoV-2基因组的非限制性实例在序列NCBI参考序列登录号MW972466-MW974550中提供,这是SARS-CoV2谱系B.1.427和B.1.429病毒的完整基因组序列,其内容通过援引以其全文并入本文。

[0145] SARS-CoV-2基因组的非限制性实例在序列NCBI参考序列登录号MZ156756-MZ226428中提供,这是SARS-CoV2病毒的完整基因组序列,其内容通过援引以其全文并入本文。

[0146] 在一些实施例中,SAR-CoV-2基因组在www.gisaid.org.的GISAID数据库中提供。在一些实施例中,SARS-CoV-2基因组在www.insdc.org的国际核苷酸序列数据库合作组织(International Nucleotide Sequence Database Collaboration,INSDC)中提供。

[0147] 在一些实施例中,本披露的免疫原和/或表位来自SARS-CoV-2基因组的预测转录物。在一些实施例中,本披露的免疫原和/或表位来自于由来自SARS-CoV-2基因组的开放阅读框编码的蛋白质或其衍生物。SARS-CoV-2基因组中开放阅读框的非限制性实例包括ORF1a、ORF1b、刺突(S)、ORF3a、包膜(E)、膜(M)、ORF6、ORF7a、ORF7b、ORF8、核衣壳(N)和ORF10。在一些实施例中,SARS-Co V-2基因组编码ORF3b、ORF9a、ORF9b或其组合。在一些实施例中,SARS-CoV-2基因组不编码ORF3b、ORF9a、ORF9b或其任何组合。

[0148] 表1中提供了氨基酸序列的非限制性实例。在一些实施例中,免疫原包含与来自表1的序列具有至少约80%、85%、90%、95%、97%、98%、99%或100%序列同一性的序列。

[0149] 表1:由SARS-CoV-2基因组编码的蛋白质的氨基酸序列的实例。

[0150]

SEQ ID NO:	描述	序列
1	刺突(S)蛋白	MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSV LHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFAS TEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSLLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGV YYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPFLMDLEGKQGNFKN LREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITRF QTLLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTI TDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNIT NLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCY GVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADYNYKLPD DFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQ AGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHA PATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFG RDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQD VNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSY ECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSIIAYTMSLGAENSVAYS NNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLLQYG SFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQI LPDPSKPSKRSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQK

[0151]

SEQ ID NO:	描述	序列
		FNGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQM AYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSSTASALGKLQD VVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDKVEAEVQIDRLITG RLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKG YHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHDGKAHFPRE GVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYD PLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLN EVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCC MTSCCSCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVLKGVKLHYT
2	包膜（E）蛋白	MYSFVSEETGTLIVNSVLLFLAFVVFLLVTLAILTALRLCAYCCNIVNVS LVKPSFYVYSRVKNLNSSRVPDLLV
3	膜（M）蛋白	MADSNGTITVEELKKLLEQWNLVIGFLFLTWICLLQFAYANRNRFLYII KLIFLWLLWPVTLACFVLAAVYRINWITGGIAIAMACLVGLMWLSYFIA SFRLFARTRSMWSFNPETNILLNVPLHGTILTRPLLESELVIGAVILRG HLRIAGHHLGRCDIKDLPKEITVATSRTLSYYKLGASQRVAGDSGFAA YSRYRIGNYKLNTDHSSSSDNIALLVQ
4	核衣壳（N）蛋白	MSDNGPQNQRNAPRITFGGPSDSTGSNQNGERSGARSKQRRPQG LPNNTASWFTALTQHGKEDLKFPRGQGVPINTNSSPDDQIGYYRRA TRRIRGGDGKMKDLSPRWYFYYLGTGPEAGLPYGANKDGIIWVATE GALNTPKDHIGTRNPANNAAIVLQLPQGTTLPKGFYAEGSRGGSQAS SRSSSRSRNSSRNSTPGSSRGTSPARMAGNGGDAALALLLLDRLN QLESKMSGKGQQQQGQTVTKKSAAEASKKPRQKRTATKAYNVTQA FGRRGPEQTQGNFGDQELIRQGTDYKHWPQIAQFAPSASAFFGMS RIGMEVTPSGTWLTYTGAIKLDDKDPNFKDQVILLNKHIDAYKTFPPT EPKKDKKKKADETQALPQRQKKQQTVTLLPAADLDDFSKQLQQSMS SADSTQA
5	ORF3a 辅助蛋白	MDLFMRIFTIGTVTLKQGEIKDATPSDFVRATATIPIQASLPFGWLIVG VALLAVFQSASKIITLKKRWQLALSKGVHFVCNLLLLFVTVYSHLLLVA AGLEAPFLYLYALVYFLQSINFVRIIMRLWLCWKCRSKNPLLYDANYF LCWHTNCYDYCIPYNSVTSSIVITSGDGTTSPISEHDYQIGGYTEKWE SGVKDCVVLHSYFTSDYYQLYSTQLSTDTGVEHVTFFIYNKIVDEPEE HVQIHTIDGSSGVVNPVMEPIYDEPTTTTSVPL
6	ORF6 辅助蛋白	MFHLVDFQVTIAEILLIIMRTFKVSIWNLDYIINLIIKNLSKSLTENKYSQL DEEQPMEID

[0152]

SEQ ID NO:	描述	序列
7	ORF7a 辅助蛋白	MKIILFLALITLATCELYHYQECVRGTTVLLKEPCSSGTYEGNSPFHPL ADNKFALTCFSTQFAFACPDGVKHVYQLRARSVSPKLFIRQEEVQEL YSPIFLIVAAIVFITLCFTLKRKTE
8	ORF7b 辅助蛋白	MIELSLIDFYLCFLAFLLFLVLIMLIIFWFSLELQDHNETCHA
9	ORF8 辅助蛋白	MKFLVFLGIITTVAAFHQECSLQSCTQHQPYVVDDPCPIHFYSKWYIR VGARKSAPLIELCVDEAGSKSPIQYIDIGNYTVSCLPFTINCQEPKLGS LVVRCSFYEDFLEYHDVRVVLDFI
10	ORF10 辅助蛋白	MGYINVFAFPFTIYSLLLCRMNSRNYIAQVDVVNFNLT

[0153] 由SARS-CoV-2基因组编码的蛋白质的另外的非限制性实例包括具有以下NCBI登录号的内容的那些蛋白质:MT334522、MT334523、MT334524、MT334525、MT334526、MT334527、MT334528、MT334529、MT334530、MT334531、MT334532、MT334533、MT334534、MT334535、MT334536、MT334537、MT334538、MT334539、MT334540、MT334541、MT334542、MT334543、MT334544、MT334545、MT334546、MT334555、MT334547、MT334548、MT334549、MT334550、MT334551、MT334552、MT334553、MT334554、MT334556、MT334557、MT334558、MT334559、MT334560、MT334561、MT334562、MT334563、MT334564、MT334565、MT334566、MT334567、MT334568、MT334569、MT334570、MT334571、MT334572、MT334573、MT326097、MT326106、MT326107、MT326116、MT326117、MT326124、MT326125、MT326126、MT326127、MT326134、MT326135、MT326136、MT326137、MT326138、MT326139、MT326140、MT326141、MT326142、MT326143、MT326144、MT326145、MT326146、MT326148、MT326149、MT326150、MT326151、MT326152、MT326158、MT326159、MT326160、MT326161、MT326162、MT326168、MT326169、MT326170、MT326171、MT326172、MT326178、MT326179、MT326180、MT326181、MT326182、MT326183、MT326188、MT326189、MT326190、MT326191、MT326129、MT326121、MT326120、MT326119、MT326118、MT326111、MT326023、MT326025、MT326033、MT326035、MT326036、MT326040、MT326043、MT326045、MT326053、MT326055、MT326056、MT326063、MT326066、MT326070、MT326071、MT326072、MT326075、MT326076、MT326078、MT326079、MT326089、MT325563、MT325565、MT325566、MT326155、MT326163、MT326177、MT326130、MT326128、MT326110、MT326109、MT326108、MT326101、MT326100、MT326099、MT326098、MT326094、MT326093、MT326092、MT325568、MT325569、MT325590、MT325640、MT325606、MT325607、MT325608、MT325609、MT325610、MT325611、MT325616、MT325618、MT325619、MT325620、MT325622、MT325623、MT325624、MT325599、MT325600、MT325601、MT325602、MT325612、MT325613、MT325615、MT325617、MT325625、MT324062、MT324684、MT325573、MT325574、MT325577、MT325579、MT325586、MT325592、MT325593、MT325594、MT325598、MT325605、MT325626、MT325627、MT325633、MT325634、MT326028、MT326031、MT326091、MT326090、MT326085、MT326084、MT326083、MT326082、MT326081、MT326080、MT326077、MT326067、

MT326057、MT326024、MT326026、MT326027、MT326032、MT326034、MT326037、MT326039、MT326041、MT326042、MT326044、MT326046、MT326047、MT326049、MT326050、MT326051、MT326052、MT326054、MT326059、MT326060、MT326061、MT326062、MT326064、MT326065、MT326068、MT326069、MT326073、MT326074、MT326088、MT327745、MT324679、MT325561、MT325571、MT325572、MT325575、MT325583、MT325587、MT325588、MT325589、MT325596、MT325597、MT325603、MT325604、MT325614、MT325621、MT325629、MT325630、MT325631、MT325632、MT325635、MT325636、MT325637、MT325638、MT325639、MT326086、MT326096、MT326102、MT326104、MT326105、MT326112、MT326113、MT326114、MT326115、MT326122、MT328034、MT325564、MT325567、MT326164、MT326165、MT326173、MT326174、MT326184、MT326185、MT326186、MT326187、MT325584、MT325585、MT326087、MT326095、MT326103、MT326123、MT326131、MT326132、MT326133、MT328033、MT325562、MT326147、MT326153、MT326154、MT326156、MT326157、MT326166、MT326167、MT326175、MT326176、MT324680、MT325570、MT325576、MT325578、MT325580、MT325581、MT325582、MT325591、MT325595、MT325628、MT326029、MT326030、MT326038、MT326048、MT326058、MT324681、MT324682、MT324683、MT328032、MT328035、MT322404、MT039874、MT322398、MT322409、MT322421、MT322423、MT322408、MT322413、MT322417、MT322394、MT322407、MT322418、MT322424、MT322411、MT077125、MT322395、MT322396、MT322397、MT322399、MT322400、MT322401、MT322402、MT322403、MT322405、MT322406、MT322414、MT322416、MT322419、MT322420、MT322410、MT322412、MT322415、MT322422、MT320538、MT320891、MT308692、MT308693、MT308695、MT308696、MT308698、MT308699、MT308701、MT308703、MT308704、MT308694、MT308697、MT308700、MT308702、MT293547、MT304476、MT304474、MT304475、MT304477、MT304478、MT304479、MT304481、MT304482、MT304484、MT304485、MT304486、MT304487、MT304488、MT304491、MT304480、MT304483、MT304489、MT304490、MT300186、MT292571、MT292576、MT292578、MT293186、MT292570、MT292573、MT293173、MT292575、MT293179、MT293180、MT293184、MT293189、MT293192、MT293193、MT293194、MT293201、MT293202、MT292572、MT292577、MT293185、MT293187、MT293188、MT291826、MT291832、MT291833、MT291835、MT291836、MT291831、MT293170、MT292574、MT293178、MT293181、MT293183、MT293195、MT293196、MT293197、MT293203、MT293204、MT293223、MT293212、MT293214、MT293215、MT293216、MT293219、MT293224、MT293225、MT293206、MT293208、MT293209、MT293221、MT295464、MT293160、MT293166、MT293171、MT293190、MT293161、MT293167、MT293168、MT293174、MT293175、MT293182、MT293191、MT293158、MT293162、MT293163、MT293164、MT293156、MT293157、MT293159、MT291834、MT291829、MT291827、MT291830、MT291828、MT293169、MT293200、MT293210、MT293211、MT293217、MT293218、MT295465、MT293198、MT293205、MT293207、MT293213、MT293220、MT293222、MT292581、MT292569、MT293172、MT293177、MT293176、MT293199、MT292580、MT292582、MT293165、MT292579、MT273658、MT281577、MT281530、MT276597、MT276598、MT276323、MT276328、MT276331、MT276329、MT276330、MT276324、MT276325、MT276327、MT276326、MT263388、MT263392、MT262900、MT262902、MT262906、MT262908、MT262912、MT262913、MT262914、MT262993、MT263074、MT263381、MT263391、MT262901、MT262903、MT262907、MT262909、MT262911、

MT262899、MT262904、MT262915、MT262916、MT262897、MT262898、MT262905、MT262910、MT263400、MT263382、MT263383、MT263384、MT263385、MT262896、MT263407、MT263415、MT263406、MT263408、MT263422、MT263469、MT263439、MT263457、MT263459、MT263432、MT263450、MT263458、MT263467、MT263401、MT263411、MT263413、MT263426、MT263421、MT263443、MT263412、MT263416、MT263417、MT263423、MT263431、MT263461、MT263410、MT263424、MT263425、MT263427、MT263442、MT263402、MT263405、MT263409、MT263418、MT263419、MT263398、MT263399、MT263403、MT263404、MT263414、MT263430、MT263390、MT263434、MT263436、MT263446、MT263448、MT263452、MT263453、MT263456、MT263462、MT263463、MT263386、MT263387、MT263389、MT263428、MT263429、MT263433、MT263435、MT263437、MT263438、MT263440、MT263447、MT263449、MT263455、MT263444、MT263445、MT263451、MT263466、MT263420、MT263441、MT263454、MT263464、MT263465、MT263468、MT263460、MT263393、MT263394、MT263395、MT263396、MT263397、MT259226、MT259275、MT259276、MT259279、MT259247、MT258377、MT258378、MT258379、MT259231、MT259228、MT259238、MT259248、MT256917、MT259227、MT259236、MT256918、MT258380、MT259235、MT259237、MT259239、MT259281、MT259282、MT259283、MT259240、MT259243、MT259249、MT259250、MT259251、MT259256、MT259258、MT259266、MT259267、MT259274、MT259286、MT259287、MT259241、MT259242、MT258381、MT259257、MT259261、MT259262、MT259263、MT259264、MT259268、MT259269、MT259270、MT259271、MT259272、MT259273、MT259277、MT259278、MT259280、MT258383、MT258382、MT259246、MT256924、MT259244、MT259245、MT259252、MT259253、MT259254、MT259255、MT259259、MT259284、MT259229、MT259230、MT259265、MT259260、MT259285、LC534419、LC534418、MT253710、MT253709、MT253705、MT253708、MT253701、MT253702、MT253703、MT253704、MT253706、MT253707、MT251972、MT251974、MT251975、MT251973、MT251976、MT251979、MT253697、MT253699、MT253696、MT253698、MT253700、MT251977、MT251978、MT251980、MT246451、MT246461、MT246471、MT246472、MT246474、MT246483、MT246450、MT246453、MT246454、MT246462、MT246463、MT246464、MT246470、MT246473、MT246480、MT246484、MT246449、MT246455、MT246456、MT246478、MT246485、MT246488、MT246452、MT246460、MT246465、MT246481、MT246482、MT246490、MT246459、MT246468、MT246475、MT246477、MT246479、MT246457、MT246458、MT246466、MT246467、MT246469、MT246476、MT246486、MT246487、MT246489、MT233526、MT246667、MT240479、MT232870、MT232871、MT233523、MT232869、MT232872、MT233519、MT233521、MT233522、MT233520、MT226610、MT198653、MT198651、MT198652、MT192773、MT192758、MT192772、MT192765、MT192759、MT188341、MT188340、MT188339、MT186676、MT186681、MT186677、MT186678、MT187977、MT186680、MT186682、MT186679、MT184909、MT184911、MT184912、MT184913、MT184910、MT184907、MT184908、CADDYA000000000、MT163718、MT163719、MT163720、MT163714、MT163715、MT163721、MT163717、MT163737、MT163738、MT163712、MT163716、MT159706、MT159716、MT159719、MT159707、MT159717、MT159709、MT159715、MT159718、MT159722、MT159708、MT161607、MT159705、MT159710、MT159711、MT159712、MT159713、MT159714、MT159720、MT159721、MT121215、MT159778、MT066156、LC529905、MT050493、MT012098、MT152900、MT152824、MT135044、MT135042、

MT135041、MT135043、MT126808、MT127113、MT127114、MT127116、MT127115、LC528232、LC528233、MT123293、MT123291、MT123290、MT123292、MT118835、MT111896、MT111895、MT106052、MT106053、MT106054、MT093571、MT093631、MT081061、MT081063、MT081066、MT081062、MT081064、MT081065、MT081067、MT081059、MT081060、MT081068、MT072667、MT072668、MT072688、MT066157、MT066176、MT066159、MT066175、MT066158、LC523809、LC523807、LC523808、MT044258、MT044257、MT050416、MT050417、MT042773、MT042774、MT042775、MT042776、MT049951、MT050414、MT050415、MT042777、MT042778、MT039887、MT039888、MT039890、MT039873、LC522350、MT027062、MT027063、MT027064、MT020881、MT019530、MT019531、MT019533、MT020880、MT019532、MT019529、MT020781、LR757995、LR757998、LR757996、LR757997、MT007544、MT008022、MT008023、MN996531、MN996530、MN996527、MN996528、MN996529、MN997409、MN988668、MN988669、MN994467、MN994468、MN988713、MN938384、MN975262、MN985325、MN938386、MN938388、MN938385、MN938387、MN938390、MN938389、MN975263、MN975267、MN975268、MN975265、MN975264、MN975266、MN970004、MN970003、MN908947、OL672836.1,其各自通过援引以其全文并入本文。

[0154] 在特定实施例中,环状多核糖核苷酸包含表2中描述的SARS-CoV-2免疫原。在一些实施例中,免疫原包含与来自表2的序列具有至少约80％、85％、90％、95％、97％、98％、99％或100％序列同一性的序列。

[0155] 表2.构建体和SARS-CoV-2ORF的描述

[0156]

构建体	ORF（SEQ ID NO.）	ORF 的描述	脯氨酸取代	克隆优化	环化优化	IRES
p1 SEQ ID NO.12	1（13）	S 蛋白跨膜（TM）结构域完全去除，并添加了三聚化结构域	是	是	否	CVB3
p3 SEQ ID NO.14	3（15）	S 蛋白跨膜（TM）结构域完全完好	是	是	否	CVB3
p5 SEQ ID NO.16	5（17）S 蛋白跨膜（TM）结构域部分去除（去除了 195 个核苷酸中的 111 个）（去除了核苷酸 3709-3819）	是	是	否	CVB3	
p7 SEQ ID NO.18	7（19）	S 蛋白跨膜（TM）结构域完全去除，并添加了三聚化结构域	是	是	是	CVB3

[0157]

构建体	ORF（SEQ ID NO.）	ORF 的描述	脯氨酸取代	克隆优化	环化优化	IRES
p9 SEQ ID NO.20	9（21）	S 蛋白跨膜（TM）结构域完全完好	是	是	是	CVB3
p11 SEQ ID NO.22	11（23）	S 蛋白跨膜（TM）结构域部分去除（去除了 195 个核苷酸中的 111 个）（去除了核苷酸 3709-3819）	是	是	是	CVB3
p13 SEQ ID NO.24	13（25）	S 蛋白受体结合结构域（RBD）仅有分泌信号与 5'末端翻译融合	不适用	不适用	不适用	CVB3
p15	3（15）	S 蛋白跨膜（TM）结构域完全去除，并添加了三聚化结构域	是	是	不适用	EMCV
p17	5（17）	S 蛋白跨膜（TM）结构域完全完好	是	是	不适用	EMCV
p19	1（13）	S 蛋白跨膜（TM）结构域部分去除（去除了 195 个核苷酸中的 111 个）（去除了核苷酸 3709-3819）	是	是	不适用	EMCV
p21	7（19）	S 蛋白跨膜（TM）结构域完全去除，并添	是	是	是	EMCV

[0158]

构建体	ORF（SEQ ID NO.）	ORF 的描述	脯氨酸取代	克隆优化	环化优化	IRES
		加了三聚化结构域				
p23	9（21）	S 蛋白跨膜（TM）结构域完全完好	是	是	是	EMCV
p25	11（23）	S 蛋白跨膜（TM）结构域部分去除（去除了 195 个核苷酸中的 111 个）（去除了核苷酸 3709-3819）	是	是	是	EMCV
p27	13（25）	S 蛋白受体结合结构域（RBD）仅有分泌信号与 5'末端翻译融合	不适用	不适用	不适用	EMCV
p33	33（26）	S 蛋白受体结合结构域（RBD）仅有分泌信号与 5'末端翻译融合并且去除了 RBD II 型终止子	不适用	不适用	不适用	EMCV
p35	35（27）	S 蛋白跨膜（TM）结构域完全完好且去除了 RBD II 型终止子	是	是	否	EMCV
p36	36（28）	S 蛋白跨膜（TM）结构域完全完好且去除了 RBD II 型终止子	是	是	是	EMCV

[0159]

构建体	ORF (SEQ ID NO.)	ORF 的描述	脯氨酸取代	克隆优化	环化优化	IRES
p39	39 (29)	S 蛋白跨膜 (TM) 结构域完全完好。GC 优化	不适用	不适用	不适用	EMCV
p41	41 (30)	S 蛋白受体结合结构域 (RBD) 仅有分泌信号与 5'末端翻译融合并且去除了 RBD II 型终止子。GC 优化	不适用	不适用	不适用	EMCV
p44	44 (48)	S 蛋白受体结合结构域 (RBD) 仅有 IL-2 分泌信号与 5'末端翻译融合并且去除了 RBD II 型终止子	不适用	不适用	不适用	EMCV
p45	45 (49)	S 蛋白受体结合结构域 (RBD) 仅有 Gluc 分泌信号与 5'末端翻译融合并且去除了 RBD II 型终止子	不适用	不适用	不适用	EMCV

[0160] 在表2中,“脯氨酸取代”表示残基986和987处的脯氨酸取代,以及弗林蛋白酶切割位点(残基682-685)处的“GSAS”取代。对于“克隆优化”,在坐标2541处进行单碱基取代以破坏BsaI位点,以协助质粒DNA模板的金门克隆构建(Golden Gate Cloning construction)。对于“环化优化”:四个单核苷酸-在位置2307、2790、159和315处-被取代以破坏可潜在结合夹板核酸序列环化元件的位点,从而潜在地抑制有效连接。对于去除了II型终止子的构建体(例如,p33、p35、p36、p39、p41、p44和p45):两个单核苷酸-在位置1047、1049处,被取代以破坏II型终止子位点。对于具有GC优化的构建体(例如,p39和p41),进行GC优化使得GC含量为大约50%。所有单碱基对取代都被设计为翻译沉默。此外,在表2中,IRES是EMCV(SEQ ID NO:31)或是CVB3(SEQ ID NO:45)。

[0161] 在一些实施例中,环状多核糖核苷酸包括编码具有以下氨基酸序列的SARS-CoV-2免疫原的开放阅读框,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:63-111和283-291中任一项具有至少

约80％(例如,约81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)同一性。在一些实施例中,环状多核糖核苷酸包括编码具有以下氨基酸序列的SARS-CoV-2免疫原的开放阅读框,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:63-111和283-291中任一项具有至少约90％(例如,约91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)同一性。在一些实施例中,环状多核糖核苷酸包括编码具有以下氨基酸序列的SARS-CoV-2免疫原的开放阅读框,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:63-111和283-291中任一项具有至少约95％(例如,约96％、97％、98％、99％或100％)同一性。在一些实施例中,环状多核糖核苷酸包括编码具有以下氨基酸序列的SARS-CoV-2免疫原的开放阅读框,所述氨基酸序列为SEQ ID NO:63-111和283-291中任一项。在一些实施例中,SARS-CoV-2免疫原是免疫原性片段,所述免疫原性片段包括SEQ ID NO:63-111和283-291中任一项的至少100、150、200、250、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950、1000、1100、1200、1300、1400或1500个氨基酸的连续段。在一些实施例中,SARS-CoV-2免疫原是免疫原性片段,所述免疫原性片段包括SEQ ID NO:63-111和283-291中任一序列的至少50％、60％、70％、80％、90％或95％的氨基酸的连续段。

[0162] 在特定实施例中,环状多核糖核苷酸包括具有编码SARS-CoV-2免疫原的核酸序列的开放阅读框,其中所述核酸序列与SEQ ID NO:112-174和292-300中任一项具有至少约80％(例如,约81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)的序列同一性。在一些实施例中,环状多核糖核苷酸包括具有编码SARS-CoV-2免疫原的核酸序列的开放阅读框,其中所述核酸序列与SEQ ID NO:112-174和292-300中任一项具有至少约90％(例如,约91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)的序列同一性。在一些实施例中,环状多核糖核苷酸包括具有编码SARS-CoV-2免疫原的核酸序列的开放阅读框,其中所述核酸序列与SEQ ID NO:112-174和292-300中任一项具有至少约95％(例如,约96％、97％、98％、99％或100％)的序列同一性。在某些实施例中,环状多核糖核苷酸包括具有编码SARS-CoV-2免疫原的核酸序列的开放阅读框,其中所述核酸序列是SEQ ID NO:112-174和292-300中任一项。在一些实施例中,编码SARS-CoV-2免疫原的多核糖核苷酸序列是包括SEQ ID NO:112-174和292-300中任一项的至少300、400、500、600、700、800、900、1000、1100、1200、1500、2000、2500、3000、3500、4000或4500个核苷酸的连续段。在一些实施例中,编码SARS-CoV-2免疫原的多核糖核苷酸序列是包括SEQ ID NO:112-174和292-300中任一项的至少50％、60％、70％、80％、90％或95％的氨基酸的连续段的片段。

[0163] 在特定实施例中,环状多核糖核苷酸包括具有编码SARS-CoV-2免疫原的核酸序列的开放阅读框,其中所述核酸序列与SEQ ID NO:219-281中任一项具有至少约80％(例如,约81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)的序列同一性。在一些实施例中,环状多核糖核苷酸包括具有编码SARS-CoV-2免疫原的核酸序列的开放阅读框,其中所述核酸序列与SEQ ID NO:219-281中任一项具有至少约90％(例如,约91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)的序列同一性。在一些实施例中,环状多核糖核苷酸包括具有编码SARS-CoV-2免疫原的核酸序列的开放阅读框,其中所述核酸序列与SEQ ID NO:219-281中任一项具有至少约95％(例如,约96％、97％、98％、99％或100％)的序列同一性。在某些实施例中,环状多

核糖核苷酸包括具有编码SARS-CoV-2免疫原的核酸序列的开放阅读框,其中所述核酸序列是SEQ ID NO:219-281中任一项。在一些实施例中,编码SARS-CoV-2免疫原的多核糖核苷酸序列是包括SEQ ID NO:219-281中任一项的至少300、400、500、600、700、800、900、1000、1100、1200、1500、2000、2500、3000、3500、4000或4500个核苷酸的连续段的片段。在一些实施例中,编码SARS-CoV-2免疫原的多核糖核苷酸序列是包括SEQ ID NO:219-281中任一项的至少50%、60%、70%、80%、90%或95%的氨基酸的连续段的片段。

[0164] 在特定实施例中,环状多核糖核苷酸包含表3中描述的SARS-CoV-2RBD免疫原。在一些实施例中,免疫原包含与来自表3的序列具有至少约80%、85%、90%、95%、97%、98%、99%或100%序列同一性的序列。在一些实施例中,环状多核糖核苷酸包括编码具有以下氨基酸序列的SARS-CoV-2RBD免疫原的开放阅读框,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:63-68、74、79、81-86和98-111中任一项具有至少约80%(例如,约81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)同一性。在一些实施例中,环状多核糖核苷酸包括编码具有以下氨基酸序列的SARS-CoV-2RBD免疫原的开放阅读框,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:63-68、74、79、81-86和98-111中任一项具有至少约90%(例如,约91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)同一性。在一些实施例中,环状多核糖核苷酸包括编码具有以下氨基酸序列的SARS-CoV-2RBD免疫原的开放阅读框,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:63-68、74、79、81-86和98-111中任一项具有至少约95%(例如,约96%、97%、98%、99%或100%)同一性。在一些实施例中,环状多核糖核苷酸包括编码具有以下氨基酸序列的SARS-CoV-2免疫原的开放阅读框,所述氨基酸序列是SEQ ID NO:63-68、74、79、81-86和98-111中任一项。在一些实施例中,SARS-CoV-2RBD免疫原是免疫原性片段,所述免疫原性片段包括SEQ ID NO:63-68、74、79、81-86和98-111中任一项的至少100、150、200、250、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950、1000、1100、1200、1300、1400或1500个氨基酸的连续段。在一些实施例中,SARS-CoV-2RBD免疫原是免疫原性片段,所述免疫原性片段包括SEQ ID NO:63-68、74、79、81-86和98-111中任一序列的至少50%、60%、70%、80%、90%或95%的氨基酸的连续段。

[0165] 在特定实施例中,环状多核糖核苷酸包括具有编码SARS-CoV-2RBD免疫原的核酸序列的开放阅读框,其中所述核酸序列与SEQ ID NO:112-117、123、128、133-138和163-174中任一项具有至少约80%(例如,约81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)的序列同一性。在一些实施例中,环状多核糖核苷酸包括具有编码SARS-CoV-2RBD免疫原的核酸序列的开放阅读框,其中所述核酸序列与SEQ ID NO:112-117、123、128、133-138和163-174中任一项具有至少约90%(例如,约91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)的序列同一性。在一些实施例中,环状多核糖核苷酸包括具有编码SARS-CoV-2RBD免疫原的核酸序列的开放阅读框,其中所述核酸序列与SEQ ID NO:112-117、123、128、133-138和163-174中任一项具有至少约95%(例如,约96%、97%、98%、99%或100%)的序列同一性。在某些实施例中,环状多核糖核苷酸包括具有编码SARS-CoV-2RBD免疫原的核酸序列的开放阅读框,其中所述核酸序列是SEQ ID NO:112-117、123、128、133-138和163-174中任一项。在一些实施例中,编码SARS-CoV-2RBD免疫原的多核糖核苷酸序列是包括SEQ ID NO:112-117、123、

128、133-138和163-174中任一项的至少300、400、500、600、700、800、900、1000、1100、1200、1500、2000、2500、3000、3500、4000或4500个核苷酸的连续段的片段。在一些实施例中,编码SARS-CoV-2RBD免疫原的多核糖核苷酸序列是包括SEQ ID NO:112-117、123、128、133-138和163-174中任一项的至少50%、60%、70%、80%、90%或95%的氨基酸的连续段的片段。

[0166] 在特定实施例中,环状多核糖核苷酸包含多于一个如表5中所述的SARS-CoV-2RBD。在一些实施例中,环状多核糖核苷酸包括表5中描述的开放阅读框。

[0167] 在特定实施例中,环状多核糖核苷酸包含表4中描述的SARS-CoV-2刺突免疫原。在一些实施例中,免疫原包含与来自表4的序列具有至少约80%、85%、90%、95%、97%、98%、99%或100%序列同一性的序列。在一些实施例中,环状多核糖核苷酸包括编码具有以下氨基酸序列的SARS-CoV-2刺突免疫原的开放阅读框,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:69-73、75-78、80、87-97和283-286中任一项具有至少约80%(例如,约81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)同一性。在一些实施例中,环状多核糖核苷酸包括编码具有以下氨基酸序列的SARS-CoV-2刺突免疫原的开放阅读框,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:69-73、75-78、80、87-97和283-286中任一项具有至少约90%(例如,约91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)同一性。在一些实施例中,环状多核糖核苷酸包括编码具有以下氨基酸序列的SARS-CoV-2刺突免疫原的开放阅读框,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:69-73、75-78、80、87-97和283-286中任一项具有至少约95%(例如,约96%、97%、98%、99%或100%)同一性。在一些实施例中,环状多核糖核苷酸包括编码具有以下氨基酸序列的SARS-CoV-2免疫原的开放阅读框,所述氨基酸序列是SEQ ID NO:69-73、75-78、80、87-97和283-286中任一项。在一些实施例中,SARS-CoV-2刺突免疫原是免疫原性片段,所述免疫原性片段包括SEQ ID NO:69-73、75-78、80、87-97和283-286中任一项的至少100、150、200、250、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950、1000、1100、1200、1300、1400或1500个氨基酸的连续段。在一些实施例中,SARS-CoV-2刺突免疫原是免疫原性片段,所述免疫原性片段包括SEQ ID NO:69-73、75-78、80、87-97和283-286中任一序列的至少50%、60%、70%、80%、90%或95%的氨基酸的连续段。

[0168] 在特定实施例中,环状多核糖核苷酸包括具有编码SARS-CoV-2刺突免疫原的核酸序列的开放阅读框,其中所述核酸序列与SEQ ID NO:118-122、124-127、129-132、139-162和287-291中任一项具有至少约80%(例如,约81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)的序列同一性。在一些实施例中,环状多核糖核苷酸包括具有编码SARS-CoV-2刺突免疫原的核酸序列的开放阅读框,其中所述核酸序列与SEQ ID NO:118-122、124-127、129-132、139-162和287-291中任一项具有至少约90%(例如,约91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)的序列同一性。在一些实施例中,环状多核糖核苷酸包括具有编码SARS-CoV-2刺突免疫原的核酸序列的开放阅读框,其中所述核酸序列与SEQ ID NO:118-122、124-127、129-132、139-162和287-291中任一项具有至少约95%(例如,约96%、97%、98%、99%或100%)的序列同一性。在某些实施例中,环状多核糖核苷酸包括具有编码SARS-CoV-2刺突免疫原的核酸序列的开放阅读框,其中所述核酸序列是SEQ ID NO:118-122、124-127、129-132、139-162和287-291中任一项。在一些实施例中,编码SARS-CoV-2刺突免疫原的多

核糖核苷酸序列是包括SEQ ID NO:118-122、124-127、129-132、139-162和287-291中任一项的至少300、400、500、600、700、800、900、1000、1100、1200、1500、2000、2500、3000、3500、4000或4500个核苷酸的连续段。在一些实施例中,编码SARS-CoV-2刺突免疫原的多核糖核苷酸序列是包括SEQ ID NO:118-122、124-127、129-132、139-162和287-291中任一项的至少50%、60%、70%、80%、90%或95%的氨基酸的连续段的片段。

[0169] 在特定实施例中,环状多核糖核苷酸包含SARS-CoV-2非结构蛋白(nsp)免疫原。在一些实施例中,环状多核糖核苷酸包括编码具有以下氨基酸序列的SARS-CoV-2nsp免疫原的开放阅读框,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:291-295中任一项具有至少约80%(例如,约81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)同一性。在一些实施例中,环状多核糖核苷酸包括编码具有以下氨基酸序列的SARS-CoV-2nsp免疫原的开放阅读框,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:291-295中任一项具有至少约90%(例如,约91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)同一性。在一些实施例中,环状多核糖核苷酸包括编码具有以下氨基酸序列的SARS-CoV-2nsp免疫原的开放阅读框,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:291-295中任一项具有至少约95%(例如,约96%、97%、98%、99%或100%)同一性。在一些实施例中,环状多核糖核苷酸包括编码具有以下氨基酸序列的SARS-CoV-2免疫原的开放阅读框,所述氨基酸序列是SEQ ID NO:291-295中任一项。在一些实施例中,SARS-CoV-2nsp免疫原是免疫原性片段,所述免疫原性片段包括SEQ ID NO:291-295中任一项的至少100、150、200、250、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950、1000、1100、1200、1300、1400或1500个氨基酸的连续段。在一些实施例中,SARS-CoV-2nsp免疫原是免疫原性片段,所述免疫原性片段包括SEQ ID NO:291-295中任一序列的至少50%、60%、70%、80%、90%或95%的氨基酸的连续段。

[0170] 在特定实施例中,环状多核糖核苷酸包括具有编码SARS-CoV-2nsp免疫原的核酸序列的开放阅读框,其中所述核酸序列与SEQ ID NO:296-300中任一项具有至少约80%(例如,约81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)的序列同一性。在一些实施例中,环状多核糖核苷酸包括具有编码SARS-CoV-2nsp免疫原的核酸序列的开放阅读框,其中所述核酸序列与SEQ ID NO:296-300中任一项具有至少约90%(例如,约91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)的序列同一性。在一些实施例中,环状多核糖核苷酸包括具有编码SARS-CoV-2nsp免疫原的核酸序列的开放阅读框,其中所述核酸序列与SEQ ID NO:296-300中任一项具有至少约95%(例如,约96%、97%、98%、99%或100%)的序列同一性。在某些实施例中,环状多核糖核苷酸包括具有编码SARS-CoV-2nsp免疫原的核酸序列的开放阅读框,其中所述核酸序列是SEQ ID NO:296-300和287-291中任一项。在一些实施例中,编码SARS-CoV-2nsp免疫原的多核糖核苷酸序列是包含SEQ ID NO:296-300中任一项的至少300、400、500、600、700、800、900、1000、1100、1200、1500、2000、2500、3000、3500、4000或4500个核苷酸的连续段。在一些实施例中,编码SARS-CoV-2nsp免疫原的多核糖核苷酸序列是包括SEQ ID NO:296-300中任一项的至少50%、60%、70%、80%、90%或95%的氨基酸的连续段的片段。

[0171] 本披露特别考虑了本文所述的DNA序列中的任一种都可以被转化为相应的RNA序

列,并包含在本文所述的RNA分子中。

[0172] 表3.SARS-CoV-2RBD免疫原构建体

[0173]

氨基酸 SEQ ID NO:	核酸 SEQ ID NO:	信号序列 SEQ ID NO:	描述
63	112	hEPO（SEQ ID NO: 197）	具有 hEPO 信号序列的 RBD 免疫原
64	113	IL2（SEQ ID NO: 199）	具有 IL2 信号序列的 RBD 免疫原
65	114	gLuc（SEQ ID NO: 198）	具有 gLuc 信号序列的 RBD 免疫原
66	115	hEPO（SEQ ID NO: 197）	具有 hEPO 信号序列的 RBD 免疫原
67	116	IL2（SEQ ID NO: 199）	具有 IL2 信号序列的 RBD 免疫原

[0174]

氨基酸 SEQ ID NO:	核酸 SEQ ID NO:	信号序列 SEQ ID NO:	描述
68	117	IL2（SEQ ID NO: 199）	具有 IL2 信号序列的 RBD 免疫原
74	123	gLuc（SEQ ID NO: 198）	具有 gLuc 信号序列的 RBD 免疫原
79	128	gLuc（SEQ ID NO: 198）	具有 K417N、E484K 和 N501Y 突变的 RBD 免疫原
81	133	gLuc（SEQ ID NO: 198）	两种 RBD 免疫原，每一种均具有 gLuc 信号序列，其中所述 gLuc-RBD 免疫原被包括弗林蛋白酶切割位点和 P2A 自切割肽的可切割接头隔开
82	134	gLuc（SEQ ID NO: 198）	三种 RBD 免疫原，每一种均具有 gLuc 信号序列，其中所述 gLuc-RBD 免疫原分别被包括弗林蛋白酶切割位点和 P2A 自切割肽的可切割接头隔开
83	135	gLuc（SEQ ID NO: 198）	两种 RBD 免疫原，第一种具有 gLuc 信号序列，其中所述 RBD 免疫原被包括弗林蛋白酶切割位点和 P2A 自切割肽的可切割接头隔开
84	136	gLuc（SEQ ID NO: 198）	两种 RBD 免疫原，第一种具有 gLuc 信号序列，其中两种 RBD 免疫原中的第一种被包括弗林蛋白酶切割位点和 P2A 自切割的可切割接头隔开，并且两种 RBD 免疫原中的第二种被 P2A 自切割肽隔开
85	137	gLuc（SEQ ID NO: 198）	两种 RBD 免疫原，第一种具有 gLuc 信号序列，其中所述被 RBD 免疫原包括弗林蛋白酶切割位点和 P2A 自切割肽，并包括卵清蛋白肽的可切割接头隔开
86	138	gLuc（SEQ ID NO: 198）	两种 RBD 免疫原，每一种均具有 gLuc 信号序列，被 SCO 弗林蛋白酶切割位点和 P2A 自切割肽隔开
98	163	WT（SEQ ID NO: 198）	具有野生型 SARS-CoV-2 信号序列和 T4 foldon 结构域的 RBD 免疫原

[0175]

氨基酸 SEQ ID NO:	核酸 SEQ ID NO:	信号序列 SEQ ID NO:	描述
99	164	gLuc（SEQ ID NO: 198）	具有 gLuc 信号序列的 RBD 免疫原
100	165	gLuc（SEQ ID NO: 198）	具有 gLuc 信号序列、GS 接头和 T4 foldon 结构域的 RBD 结构域
101	166	gLuc（SEQ ID NO: 198）	两种 RBD 免疫原，第一种具有 gLuc 信号序列，其中所述两种 RBD 免疫原被 GS 接头、T4 foldon 结构域和另一个 GS 接头隔开
102	167	gLuc（SEQ ID NO: 198）	具有 gLuc 信号序列和铁蛋白结构域的 RBD 免疫原
103	168	gLuc（SEQ ID NO: 198）	具有 gLuc 信号序列、GS 接头和铁蛋白结构域的 RBD 免疫原
104	169	gLuc（SEQ ID NO: 198）	具有 gLuc 信号序列和带有 T4 foldon 和铁蛋白结构域的接头的 RBD 免疫原
105	170	gLuc（SEQ ID NO: 198）	具有 gLuc 信号序列和 β 环肽的 RBD 免疫原
106	171	gLuc（SEQ ID NO: 198）	具有 gLuc 信号序列、GS 接头和 β 环肽的 RBD 免疫原
107	172	gLuc（SEQ ID NO: 198）	具有 gLuc 信号序列和 β 环肽的 RBD 免疫原
108	173	gLuc（SEQ ID NO: 198）	具有 gLuc 信号序列、GS 接头和 β 环肽的 RBD 免疫原
109	--	gLuc（SEQ ID NO: 198）	具有 gLuc 信号、衔接子和 PADRE 表位的 RBD 免疫原

[0176]

氨基酸 SEQ ID NO:	核酸 SEQ ID NO:	信号序列 SEQ ID NO:	描述
110	--	gLuc（SEQ ID NO: 198）	具有 gLuc 信号、衔接子和破伤风辅助表位的 RBD 免疫原
111	174	gLuc（SEQ ID NO: 198）	具有 gLuc 信号序列和折叠物结构域的 RBD 免疫原

[0177] 表4.SARS-CoV-2刺突免疫原构建体

[0178]

氨基酸 SEQ ID NO:	核酸 SEQ ID NO:	分泌信号	描述
69	118	gLuc（SEQ ID NO: 198）	具有 gLuc 信号序列的刺突免疫原
70	119	WT（SEQ ID NO: 200）	具有野生型 SARS-CoV-2 信号序列的刺突免疫原
71	120	WT（SEQ ID NO: 200）	具有 D614G 突变和野生型 SARS-CoV-2 信号序列的刺突免疫原，以及
72	121	WT（SEQ IDNO: 200）	具有野生型 SARS-CoV-2 信号序列和弗林蛋白酶切割位点的刺突免疫原
73	122	WT（SEQ ID NO: 200）	具有 D614G 突变、野生型 SARS-CoV-2 信号序列和弗林蛋白酶切割位点的刺突免疫原
75	124	WT（SEQ ID NO: 200）	具有野生型 SARS-CoV-2 信号序列的刺突免疫原
76	125	WT（SEQ ID NO: 200）	刺突免疫原（巴西 P.1 变体）
77	126	WT	刺突免疫原（南非 B.1.351 变体）

[0179]

		（SEQ ID NO: 200）	
78	127	WT （SEQ ID NO: 200）	刺突免疫原(英国 B.1.1.7 变体免疫原)
80	129	WT （SEQ ID NO: 200）	刺突免疫原（VOC B.1.351）
87	130	--	刺突免疫原
88	131	WT （SEQ ID NO: 200）	具有野生型信号序列的刺突免疫原
89	132	WT （SEQ ID NO: 200）	具有野生型信号序列的刺突免疫原
90	139-159	WT （SEQ ID NO: 200）	具有野生型信号序列的刺突免疫原
91	--	--	刺突嵌合体 1-RBD:SARS-CoV-NTD:HKU3-1-S2:SARS-CoV-2
92	--	--	刺突嵌合体 2-RBD:SARS-CoV-2-NTD:SARS-CoV, S2:SARS-CoV
93	--	--	刺突嵌合体 3-RBD:SARS-CoV-NTD:SARS-CoV2, S2:SARS-CoV2
94	--	--	刺突嵌合体 4-RBD:RsSHC014-NTD:SARS-CoV2, S2:SARS-CoV2
95	160	Il2 （SEQ ID NO: 199）	具有 IL-2 信号序列和 T4 foldon 结构域的刺突免疫原
96	161	Il2 （SEQ ID NO: 199）	具有 IL-2 信号序列和 T4 foldon 结构域的刺突免疫原
97	162	gLuc （SEQ ID NO: 198）	具有 gLuc 信号序列的刺突免疫原

[0180]

表5.包括具有多种免疫原的单一开放阅读框的构建体

氨基酸SEQ ID NO:	核酸SEQ ID NO:	分泌信号1	免疫原1	切割位点1	元件1	分泌信号2	免疫原2	切割位点2	元件2	分泌信号3	免疫原3
81	133	gLuc（SEQ ID NO: 198）	RBD	弗林蛋白酶切割位点（SEQ ID NO: 201）	P2A（SEQ ID NO: 202）	gLuc（SEQ ID NO: 198）	RBD	不适用	不适用	不适用	不适用
82	134	gLuc（SEQ ID NO: 198）	RBD	弗林蛋白酶切割位点（SEQ ID NO: 201）	P2A（SEQ ID NO: 202）	gLuc（SEQ ID NO: 198）	RBD	弗林蛋白酶切割位点（SEQ ID NO: 201）	P2A（SEQ ID NO: 202）	gLuc（SEQ ID NO: 198）	RBD
83	135	gLuc（SEQ ID NO: 198）	RBD	弗林蛋白酶切割位点（SEQ ID NO: 201）	P2A（SEQ ID NO: 202）	不适用	RBD	不适用	不适用	不适用	不适用
84	136	gLuc（SEQ ID NO: 198）	RBD	弗林蛋白酶切割位点（SEQ ID NO: 201）	P2A（SEQ ID NO: 202）	不适用	RBD	不适用	P2A（SEQ ID NO: 202）	不适用	RBD
86	138	gLuc（SEQ ID NO: 198）	RBD	SCO 弗林蛋白酶切割位点（SEQ ID NO: 203）	P2A（SEQ ID NO: 202）	gLuc（SEQ ID NO: 198）	RBD	不适用	不适用	不适用	不适用
101	166	gLuc（SEQ ID NO: 198）	RBD	不适用	Foldon（SEQ ID NO: 204）	不适用	RBD	不适用	不适用	不适用	不适用

[0181] 在一些实施例中，编码SARS-CoV-2免疫原的核酸序列的GC含量为至少51％(例如，至少52％、53％、54％、55％、56％、57％、58％、59％或60％)。在一些实施例中，编码SARS-

CoV-2免疫原的核酸序列的GC含量为至多52％、53％、54％、55％、56％、57％、58％或59％、或60％。在一些实施例中，编码SARS-CoV-2免疫原的核酸序列的GC含量为51％至60％、52％至60％、53％至60％、54％至60％、55％至60％、52％至58％、53％至58％。

[0182] 在一些实施例中，编码SARS-CoV-2免疫原的核酸序列的尿苷含量(对于RNA)或胸苷含量(对于DNA)为大于10％(例如，大于11％、12％、13％、14％、15％、16％、17％、18％、19％、20％、21％、22％、23％、24％或25％)。在一些实施例中，编码SARS-CoV-2免疫原的核酸序列的尿苷含量(对于RNA)或胸苷含量(对于DNA)为至多30％(例如，至多29％、28％、27％、26％、25％、24％、23％、22％、21％或20％)。在一些实施例中，编码SARS-CoV-2免疫原的核酸序列的尿苷含量(对于RNA)或胸苷含量(对于DNA)为20％至28％、21％至26％、10％至24％、15％至24％、20％至24％、21％至24％、22％至24％、23％至24％、10％至23％、15％至23％、20％至23％、21％至23％或22％至23％。

[0183] 编码SARS-CoV-2免疫原的表达序列的GC含量是指只编码SARS-CoV-2免疫原的表达序列的GC含量，而没有编码除SARS-CoV-2免疫原之外的肽的其他编码区。同样地，编码SARS-CoV-2免疫原的表达序列的尿苷含量或胸苷是指只编码SARS-CoV-2免疫原的表达序列的尿苷含量，而没有编码除SARS-CoV-2免疫原之外的肽的其他编码区。在一些实施例中，编码SARS-CoV-2免疫原的表达序列的GC含量或尿苷(或者胸苷)含量的计算仅考虑了从编码SARS-CoV-2免疫原的开放阅读框起始密码子的第一个核苷至同一开放阅读框终止密码子的最后一个核苷的5’至3’方向开始的连续核酸序列。在其他实施例中，编码SARS-CoV-2免疫原的表达序列的GC含量或尿苷(或者胸苷)含量的计算仅考虑了从编码SARS-CoV-2免疫原的N末端氨基酸残基的密码子的第一个核苷至编码SARS-CoV-2免疫原的C末端氨基酸残基的密码子的最后一个核苷的5’至3’方向开始的连续核酸序列。

[0184] 在一些实施例中，免疫原或表位来自宿主受试者(例如，要免疫接种的受试者)细胞。例如，可以通过使用来自病毒用作进入因子的宿主细胞组分的免疫原或表位来产生阻断冠状病毒进入的抗体。

[0185] 在一些实施例中，冠状病毒表位包含或含有至少4个、至少5个、至少6个、至少7个、至少8个、至少9个、至少10个、至少11个、至少12个、至少13个、至少14个、至少15个、至少16个、至少17个、至少18个、至少19个、至少20个、至少21个、至少22个、至少23个、至少24个、至少25个、至少26个、至少27个、至少28个、至少29个、或至少30个氨基酸或更多。在一些实施例中，冠状病毒表位包含或含有至多4个、至多5个、至多6个、至多7个、至多8个、至多9个、至多10个、至多11个、至多12个、至多13个、至多14个、至多15个、至多16个、至多17个、至多18个、至多19个、至多20个、至多21个、至多22个、至多23个、至多24个、至多25个、至多26个、至多27个、至多28个、至多29个、或至多30个氨基酸或更少。在一些实施例中，冠状病毒表位包含或含有1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30个氨基酸。在一些实施例中，冠状病毒表位含有5个氨基酸。在一些实施例中，冠状病毒表位含有6个氨基酸。在一些实施例中，表位含有7个氨基酸。在一些实施例中，冠状病毒表位含有8个氨基酸。在一些实施例中，表位可以是约8至约11个氨基酸。在一些实施例中，表位可以是约9至约22个氨基酸。

[0186] 冠状病毒免疫原可包含被B细胞识别的免疫原、被T细胞识别的免疫原、或其组合。在一些实施例中，免疫原包含被B细胞识别的免疫原。在一些实施例中，冠状病毒免疫原是

被B细胞识别的免疫原。在一些实施例中,冠状病毒免疫原包含被T细胞识别的免疫原。在一些实施例中,免疫原是被T细胞识别的免疫原。

[0187] 冠状病毒表位包含被B细胞识别的免疫原、被T细胞识别的免疫原、或其组合。在一些实施例中,冠状病毒表位包括被B细胞识别的表位。在一些实施例中,表位是被B细胞识别的表位。在一些实施例中,冠状病毒表位包括被T细胞识别的表位。在一些实施例中,冠状病毒表位是被T细胞识别的表位。

[0188] 用于经由电脑模拟鉴定免疫原和表位的技术已经在以下中披露:例如Sanchez-Trincado等人(2017),Fundamentals and methods for T-and B-cell epitope prediction.[T细胞和B细胞表位预测的基本原理和方法],Journal of immunology research[免疫学研究杂志];Grifoni,Alba等人,A Sequence Homology and Bioinformatic Approach Can Predict Candidate Targets for Immune Responses to SARS-CoV-2.[序列同源性和生物信息学方法可以预测SARS-CoV-2免疫应答的候选靶点]Cell Host&Microbe[细胞宿主与微生物](2020);Russi等人,In silico prediction of T-and B-cell epitopes in PmpD:First step towards to the design of a Chlamydia trachomatis vaccine[PmpD中T细胞和B细胞表位的经由电脑模拟的预测:设计沙眼衣原体疫苗的第一步],Biomedical Journal[生物医学杂志]41.2(2018):109-17;Baruah等人Immunoinformatics-aided identification of T cell and B cell epitopes in the surface glycoprotein of 2019-nCoV.[免疫信息学辅助鉴定2019-nCoV表面糖蛋白中的T细胞和B细胞表位]Journal of Medical Virology[医学病毒学杂志](2020);其各自通过援引以其全文并入本文。

[0189] 本披露的环状多核糖核苷酸可包含任意数量的冠状病毒免疫原和/或表位的序列。环状多核糖核苷酸包含例如至少1种、至少2种、至少3种、至少4种、至少5种、至少6种、至少7种、至少8种、至少9种、至少10种、至少15种、至少20种、至少25种、至少30种、至少40种、至少50种、至少60种、至少70种、至少80种、至少90种、至少100种、至少120种、至少140种、至少160种、至少180种、至少200种、至少250种、至少300种、至少350种、至少400种、至少450种、至少500种或更多种冠状病毒免疫原或表位(例如,选自本文所述的任何冠状病毒免疫原和/或表位中的任一种)的序列。

[0190] 在一些实施例中,环状多核糖核苷酸包含例如至多1种、至多2种、至多3种、至多4种、至多5种、至多6种、至多7种、至多8种、至多9种、至多10种、至多15种、至多20种、至多25种、至多30种、至多40种、至多50种、至多60种、至多70种、至多80种、至多90种、至多100种、至多120种、至多140种、至多160种、至多180种、至多200种、至多250种、至多300种、至多350种、至多400种、至多450种、至多500种或更少种冠状病毒免疫原或表位的序列。

[0191] 在一些实施例中,环状多核糖核苷酸包含例如约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、40、50、60、70、80、90、100、120、140、160、180、200、250、300、350、400、450或500种冠状病毒免疫原或表位的序列。

[0192] 环状多核糖核苷酸可包含来自冠状病毒免疫原的一种或多种冠状病毒表位的序列。例如,冠状病毒免疫原可包含氨基酸序列,其中可含有多种冠状病毒表位(例如,被B细胞和/或T细胞识别的表位),并且环状多核糖核苷酸可包含或编码这些冠状病毒表位中的一种或多种。在一些实施例中,环状多核糖核苷酸可包括编码冠状病毒免疫原的一种或多

种序列和编码称为冠状病毒免疫原的免疫原的一种或多种序列。例如,环状多核糖核苷酸可包括编码冠状病毒免疫原的一种或多种序列和编码来自另一种病毒的免疫原(例如,流感病毒免疫原)的一种或多种序列。

[0193] 环状多核糖核苷酸包含例如来自一种冠状病毒免疫原的至少1种、至少2种、至少3种、至少4种、至少5种、至少6种、至少7种、至少8种、至少9种、至少10种、至少15种、至少20种、至少25种、至少30种、至少40种、至少50种、至少60种、至少70种、至少80种、至少90种、至少100种、至少120种、至少140种、至少160种、至少180种、至少200种、至少250种、至少300种、至少350种、至少400种、至少450种、至少500种或更多种表位的序列。

[0194] 在一些实施例中,环状多核糖核苷酸包含例如来自一种冠状病毒免疫原的至多2种、至多3种、至多4种、至多5种、至多6种、至多7种、至多8种、至多9种、至多10种、至多15种、至多20种、至多25种、至多30种、至多40种、至多50种、至多60种、至多70种、至多80种、至多90种、至多100种、至多120种、至多140种、至多160种、至多180种、至多200种、至多250种、至多300种、至多350种、至多400种、至多450种或至多500种、或更少种冠状病毒表位的序列。

[0195] 在一些实施例中,环状多核糖核苷酸包含例如来自一种冠状病毒免疫原的约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、40、50、60、70、80、90、100、120、140、160、180、200、250、300、350、400、450或500种冠状病毒表位的序列。

[0196] 环状多核糖核苷酸可编码冠状病毒免疫原或表位的变体。变体可以是天然存在的变体(例如,在来自不同冠状病毒属、种、分离株或准种的序列数据中鉴定的变体),或者可以是如本文披露的已经经由电脑模拟生成的衍生序列(例如,与野生型免疫原或表位相比,具有一个或多个氨基酸插入、缺失、取代或其组合的免疫原或表位)。

[0197] 环状多核糖核苷酸包含例如冠状病毒免疫原或表位的至少1种、至少2种、至少3种、至少4种、至少5种、至少6种、至少7种、至少8种、至少9种、至少10种、至少15种、至少20种、至少25种、至少30种、至少40种、至少50种、至少60种、至少70种、至少80种、至少90种、至少100种、至少120种、至少140种、至少160种、至少180种、至少200种、至少250种、至少300种、至少350种、至少400种、至少450种、至少500种或更多种变体的序列。

[0198] 在一些实施例中,环状多核糖核苷酸包含例如冠状病毒免疫原或表位的至多2种、至多3种、至多4种、至多5种、至多6种、至多7种、至多8种、至多9种、至多10种、至多15种、至多20种、至多25种、至多30种、至多40种、至多50种、至多60种、至多70种、至多80种、至多90种、至多100种、至多120种、至多140种、至多160种、至多180种、至多200种、至多250种、至多300种、至多350种、至多400种、至多450种、至多500种或更少种变体的序列。

[0199] 在一些实施例中,环状多核糖核苷酸包含例如冠状病毒免疫原或表位的约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、40、50、60、70、80、90、100、120、140、160、180、200、250、300、350、400、450或500种变体的序列。

[0200] 环状多核糖核苷酸的冠状病毒免疫原和/或表位序列也可称为冠状病毒表达序列。在一些实施例中,环状多核糖核苷酸包含一个或多个冠状病毒表达序列,其中每一个都可以可编码冠状病毒多肽。冠状病毒多肽可以大量产生。冠状病毒多肽可以是从细胞分泌的或定位于细胞的细胞质、细胞核或膜区室的冠状病毒多肽。一些冠状病毒多肽包括但不限于如本文披露的免疫原、如本文披露的表位、冠状病毒蛋白的至少一部分(例如,病毒包膜蛋白、病毒基质蛋白、病毒刺突蛋白、病毒刺突蛋白的病毒受体结合结构域(RBD)、病毒膜

蛋白、病毒核衣壳蛋白、病毒辅助蛋白、其片段、或其组合)。在一些实施例中,由本披露的环状多核糖核苷酸编码的冠状病毒多肽包含本文披露的冠状病毒免疫原的片段。在一些实施例中,由本披露的环状多核糖核苷酸编码的冠状病毒多肽包含融合蛋白,所述融合蛋白包含两种或更多种本文披露的冠状病毒免疫原或其片段。在一些实施例中,由本披露的环状多核糖核苷酸编码的冠状病毒多肽包含冠状病毒表位。在一些实施例中,由本披露的环状多核糖核苷酸编码的多肽包含融合蛋白,所述融合蛋白包含两个或更多个本文披露的冠状病毒表位,例如包含来自本披露的一种或多种冠状病毒的多个预测表位的人工肽序列。

[0201] 在一些实施例中,由本文披露的环状多核糖核苷酸表达的示例性冠状病毒蛋白包括分泌蛋白,例如天然包括信号肽的蛋白(例如,免疫原和/或表位),或者通常不编码信号肽但被修饰为含有信号肽的蛋白。

[0202] 在一些情况下,环状多核糖核苷酸表达如下的分泌性冠状病毒蛋白,所述分泌性冠状病毒蛋白在血液中具有较短半衰期,或者可以是具有亚细胞定位信号的蛋白,或者是具有分泌信号肽的蛋白。在一些情况下,环状多核糖核苷酸表达如下的跨膜结构域,所述跨膜结构域在血液中具有较短半衰期,或者可以是具有亚细胞定位信号的蛋白,或者是具有分泌肽的蛋白。

[0203] 在一些实施例中,环状多核糖核苷酸包含一个或多个冠状病毒表达序列,并被配置用于在受试者(例如,要免疫接种的受试者)体内的细胞中持续表达。在一些实施例中,环状多核糖核苷酸被配置为使得所述一个或多个冠状病毒表达序列在细胞中在较晚的时间点的表达等于或高于较早的时间点的表达。在这样的实施例中,一个或多个冠状病毒表达序列的表达可以维持在相对稳定的水平或可以随时间增加。在一些实施例中,冠状病毒表达序列的表达长期相对稳定。

[0204] 在一些实施例中,环状多核糖核苷酸在受试者(例如,要免疫接种的受试者)中例如,暂时地或长期表达一种或多种冠状病毒免疫原和/或表位。在某些实施例中,冠状病毒表达序列的表达持续至少约1小时至约30天,或至少约2小时、6小时、12小时、18小时、24小时、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、15天、16天、17天、18天、19天、20天、21天、22天、23天、24天、25天、26天、27天、28天、29天、30天、60天或更长时间或介于之间的任何时间。在某些实施例中,冠状病毒免疫原和/或表位的表达持续不超过约30分钟至约7天,或不超过约1小时、2小时、3小时、4小时、5小时、6小时、7小时、8小时、9小时、10小时、11小时、12小时、13小时、14小时、15小时、16小时、17小时、18小时、19小时、20小时、21小时、22小时、24小时、36小时、48小时、60小时、72小时、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、15天、16天、17天、18天、19天、20天、21天、22天、23天、24天、25天、26天、27天、28天、29天、30天、45天、60天、75天、90天或介于之间的任何时间。

[0205] 在一些实施例中,冠状病毒表达序列的长度小于5000bp(例如,小于约5000bp、4000bp、3000bp、2000bp、1000bp、900bp、800bp、700bp、600bp、500bp、400bp、300bp、200bp、100bp、50bp、40bp、30bp、20bp、10bp或更小)。在一些实施例中,冠状病毒表达序列独立地或额外地具有大于10bp的长度(例如,至少约10bp、20bp、30bp、40bp、50bp、60bp、70bp、80bp、90bp、100bp、200bp、300bp、400bp、500bp、600bp、700bp、800bp、900bp、1000kb、1.1kb、1.2kb、1.3kb、1.4kb、1.5kb、1.6kb、1.7kb、1.8kb、1.9kb、2kb、2.1kb、2.2kb、2.3kb、2.4kb、2.5kb、2.6kb、2.7kb、2.8kb、2.9kb、3kb、3.1kb、3.2kb、3.3kb、3.4kb、3.5kb、3.6kb、3.7kb、

3.8kb、3.9kb、4kb、4.1kb、4.2kb、4.3kb、4.4kb、4.5kb、4.6kb、4.7kb、4.8kb、4.9kb、5kb或更大)。

[0206] 在一些实施例中,环状多核糖核苷酸编码多种免疫原(例如,一种或多种、两种或更多种、三种或更多种、四种或更多种、或五种或更多种免疫原),并且多种免疫原共享至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的序列同一性。在一些实施例中,多种免疫原也具有小于100%的序列同一性。这可能指示由于遗传漂变而彼此相关的免疫原,因此,单个环状多核糖核苷酸组合物或免疫原性组合物可能能够诱导针对群体中以各种突变状态存在的靶标的免疫应答,或者可能诱导针对具有相同免疫原的多个靶标的免疫应答,其中所述免疫原与遗传漂变相关。例如,免疫原可以通过靶病毒(例如,冠状病毒,例如SARS-Cov-2)的遗传漂变而彼此相关。

[0207] 衍生物和片段

[0208] 本披露的免疫原或表位可以包含野生型序列。当描述免疫原或表位时,术语"野生型"是指天然存在并由基因组(例如,冠状病毒基因组)编码的序列(例如,氨基酸序列)。冠状病毒可以具有一种野生型序列,或者两种或更多种野生型序列(例如,在参考冠状病毒基因组中存在一种经典的野生型序列,并且存在由突变产生的另外的变体野生型序列)。

[0209] 当描述免疫原或表位时,术语"衍生物"和"源自"是指与野生型序列的不同之处在于一个或多个氨基酸,例如相对于野生型序列含有一个或多个氨基酸插入、缺失和/或取代的序列(例如,氨基酸序列)。

[0210] 免疫原或表位衍生序列是与野生型序列(例如,野生型蛋白质、免疫原或表位序列)具有至少60%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高序列同一性的序列。

[0211] 在一些实施例中,免疫原或表位含有影响编码蛋白质结构的一个或多个氨基酸插入、缺失、取代、或其组合。在一些实施例中,免疫原或表位含有影响编码蛋白质功能的一个或多个氨基酸插入、缺失、取代、或其组合。在一些实施例中,免疫原或表位含有影响通过细胞表达或加工编码蛋白质的一个或多个氨基酸插入、缺失、取代或其组合。

[0212] 氨基酸的插入、缺失、取代或其组合可以引入翻译后修饰的位点(例如,引入糖基化、泛素化、磷酸化、亚硝基化、甲基化、乙酰化、酰胺化、羟基化、硫酸化或脂质化位点,或靶向进行切割的序列)。在一些实施例中,氨基酸的插入、缺失、取代或其组合去除翻译后修饰的位点(例如,去除糖基化、泛素化、磷酸化、亚硝基化、甲基化、乙酰化、酰胺化、羟基化、硫酸化或脂质化位点,或靶向进行切割的序列)。在一些实施例中,氨基酸的插入、缺失、取代或其组合修饰翻译后修饰的位点(例如,修饰位点以改变糖基化、泛素化、磷酸化、亚硝基化、甲基化、乙酰化、酰胺化、羟基化、硫酸化或脂质化位点,或切割的效率或特征)。

[0213] 氨基酸取代可以是保守性或非保守性取代。保守性氨基酸取代可以是一个氨基酸取代另一个相似生物化学性质(例如,电荷、大小和/或疏水性)的氨基酸。非保守性氨基酸取代可以是一个氨基酸被具有不同生物化学特性(例如,电荷、大小和/或疏水性)的另一氨基酸取代。保守性氨基酸变化可以是例如对多肽的二级或三级结构影响最小的取代。保守性氨基酸变化可以是从一种亲水性氨基酸到另一种亲水性氨基酸的氨基酸变化。亲水性氨基酸可以包括Thr(T)、Ser(S)、His(H)、Glu(E)、Asn(N)、Gln(Q)、Asp(D)、Lys(K)和Arg(R)。保守性氨基酸变化可以是从一种疏水性氨基酸到另一种亲水性氨基酸的氨基酸变化。疏水

性氨基酸可以包括Ile(I)、Phe(F)、Val(V)、Leu(L)、Trp(W)、Met(M)、Ala(A)、Gly(G)、Tyr(Y)和Pro(P)。保守性氨基酸变化可以是从一种酸性氨基酸到另一种酸性氨基酸的氨基酸变化。酸性氨基酸可以包括Glu(E)和Asp(D)。保守性氨基酸变化可以是从一种碱性氨基酸到另一种碱性氨基酸的氨基酸变化。碱性氨基酸可以包括His(H)、Arg(R)和Lys(K)。保守性氨基酸变化可以是从一种极性氨基酸到另一种极性氨基酸的氨基酸变化。极性氨基酸可以包括Asn(N)、Gln(Q)、Ser(S)和Thr(T)。保守性氨基酸变化可以是从一种非极性氨基酸到另一种非极性氨基酸的氨基酸变化。非极性氨基酸可以包括Leu(L)、Val(V)、Ile(I)、Met(M)、Gly(G)和Ala(A)。保守性氨基酸变化可以是从一种芳族氨基酸到另一种芳族氨基酸的氨基酸变化。芳族氨基酸可以包括Phe(F)、Tyr(Y)和Trp(W)。保守性氨基酸变化可以是从一种脂族氨基酸到另一种脂族氨基酸的氨基酸变化。脂族氨基酸可以包括Ala(A)、Val(V)、Leu(L)和Ile(I)。在一些实施例中,保守性氨基酸取代是以下各类之一的一个氨基酸到另一氨基酸的氨基酸变化:I类:ala、pro、Gly、Gln、Asn、Ser、Thr;II类:Cys、Ser、Tyr、Thr;III类:Val、Ile、Leu、Met、Ala、Phe;IV类:Lys、Arg、His;V类:Phe、Tyr、Trp、His;和VI类:Asp、Glu。

[0214] 在一些实施例中,相对于本文披露的序列(例如,野生型序列),本披露的免疫原衍生物或表位衍生物包含至少1个、至少2个、至少3个、至少4个、至少5个、至少6个、至少7个、至少8个、至少9个、至少10个、至少11个、至少12个、至少13个、至少14个、至少15个、至少16个、至少17个、至少18个、至少19个、至少20个、至少25个、至少30个、至少35个、至少40个、至少45个、至少50个、至少60个、至少70个、至少80个、至少90个或至少100个氨基酸缺失。

[0215] 在一些实施例中,相对于本文披露的序列(例如,野生型序列),本披露的免疫原衍生物或表位衍生物包含至少1个、至少2个、至少3个、至少4个、至少5个、至少6个、至少7个、至少8个、至少9个、至少10个、至少11个、至少12个、至少13个、至少14个、至少15个、至少16个、至少17个、至少18个、至少19个、至少20个、至少25个、至少30个、至少35个、至少40个、至少45个或至少50个氨基酸取代。

[0216] 在一些实施例中,相对于本文披露的序列(例如,野生型序列),本披露的免疫原衍生物或表位衍生物包含至多1个、至多2个、至多3个、至多4个、至多5个、至多6个、至多7个、至多8个、至多9个、至多10个、至多11个、至多12个、至多13个、至多14个、至多15个、至多16个、至多17个、至多18个、至多19个、至多20个、至多25个、至多30个、至多35个、至多40个、至多45个或至多50个氨基酸取代。

[0217] 在一些实施例中,相对于本文披露的序列(例如,野生型序列),本披露的免疫原衍生物或表位衍生物包含1-2、1-3、1-4、1-5、1-6、1-7、1-8、1-9、1-10、1-15、1-20、1-30、1-40、2-3、2-4、2-5、2-6、2-7、2-8、2-9、2-10、2-15、2-20、2-30、2-40、3-3、3-4、3-5、3-6、3-7、3-8、3-9、3-10、3-15、3-20、3-30、3-40、5-6、5-7、5-8、5-9、5-10、5-15、5-20、5-30、5-40,10-15、15-20或20-25个氨基酸取代。

[0218] 在一些实施例中,相对于本文披露的序列(例如,野生型序列),本披露的免疫原衍生物或表位衍生物包含1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20个氨基酸取代。

[0219] 这一个或多个氨基酸取代可以处于N端、C端、氨基酸序列内,或为其组合。所述氨基酸取代可以是连续的、非连续的或其组合。

[0220] 在一些实施例中,相对于本文披露的序列(例如,野生型序列),本披露的免疫原衍

生物或表位衍生物包含至多1个、至多2个、至多3个、至多4个、至多5个、至多6个、至多7个、至多8个、至多9个、至多10个、至多11个、至多12个、至多13个、至多14个、至多15个、至多16个、至多17个、至多18个、至多19个、至多20个、至多25个、至多30个、至多35个、至多40个、至多45个、至多50个、至多60个、至多70个、至多80个、至多90个、至多100个、至多120个、至多140个、至多160个、至多180个或至多200个氨基酸缺失。

[0221] 在一些实施例中,相对于本文披露的序列(例如,野生型序列),本披露的免疫原衍生物或表位衍生物包含1-2、1-3、1-4、1-5、1-6、1-7、1-8、1-9、1-10、1-15、1-20、1-30、1-40、2-3、2-4、2-5、2-6、2-7、2-8、2-9、2-10、2-15、2-20、2-30、2-40、3-3、3-4、3-5、3-6、3-7、3-8、3-9、3-10、3-15、3-20、3-30、3-40、5-6、5-7、5-8、5-9、5-10、5-15、5-20、5-30、5-40、10-15、15-20、20-25、20-30、30-50、50-100或100-200个氨基酸缺失。

[0222] 在一些实施例中,相对于本文披露的序列(例如,野生型序列),本披露的免疫原衍生物或表位衍生物包含1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20个氨基酸缺失。

[0223] 这一个或多个氨基酸缺失可以处于N端、C端、氨基酸序列内,或为其组合。所述氨基酸缺失可以是连续的、非连续的或其组合。

[0224] 在一些实施例中,相对于本文披露的序列(例如,野生型序列),本披露的免疫原衍生物或表位衍生物包含至少1个、至少2个、至少3个、至少4个、至少5个、至少6个、至少7个、至少8个、至少9个、至少10个、至少11个、至少12个、至少13个、至少14个、至少15个、至少16个、至少17个、至少18个、至少19个、至少20个、至少25个、至少30个、至少35个、至少40个、至少45个或至少50个氨基酸插入。

[0225] 在一些实施例中,相对于本文披露的序列(例如,野生型序列),本披露的免疫原衍生物或表位衍生物包含至多1个、至多2个、至多3个、至多4个、至多5个、至多6个、至多7个、至多8个、至多9个、至多10个、至多11个、至多12个、至多13个、至多14个、至多15个、至多16个、至多17个、至多18个、至多19个、至多20个、至多25个、至多30个、至多35个、至多40个、至多45个或至多50个氨基酸插入。

[0226] 在一些实施例中,相对于本文披露的序列(例如,野生型序列),本披露的免疫原衍生物或表位衍生物包含1-2、1-3、1-4、1-5、1-6、1-7、1-8、1-9、1-10、1-15、1-20、1-30、1-40、2-3、2-4、2-5、2-6、2-7、2-8、2-9、2-10、2-15、2-20、2-30、2-40、3-3、3-4、3-5、3-6、3-7、3-8、3-9、3-10、3-15、3-20、3-30、3-40、5-6、5-7、5-8、5-9、5-10、5-15、5-20、5-30、5-40、10-15、15-20或20-25个氨基酸插入。

[0227] 在一些实施例中,相对于本文披露的序列(例如,野生型序列),本披露的免疫原衍生物或表位衍生物包含1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20个氨基酸插入。

[0228] 这一个或多个氨基酸插入可以处于N端、C端、氨基酸序列内,或为其组合。所述氨基酸插入可以是连续的、非连续的或其组合。

[0229] 环状多核糖核苷酸元件

[0230] 环状多核糖核苷酸包含如下所述的元件以及本文所述的冠状病毒免疫原或表位。在一些实施例中,环状多核糖核苷酸包括如国际专利公开号WO 2019/118919(特此通过援引以其全文并入)中披露的任何特征或特征的任何组合。

[0231] 在一些实施例中,环状多核糖核苷酸为至少约20个核苷酸、至少约30个核苷酸、至少约40个核苷酸、至少约50个核苷酸、至少约75个核苷酸、至少约100个核苷酸、至少约200个核苷酸、至少约300个核苷酸、至少约400个核苷酸、至少约500个核苷酸、至少约1,000个核苷酸、至少约2,000个核苷酸、至少约5,000个核苷酸、至少约6,000个核苷酸、至少约7,000个核苷酸、至少约8,000个核苷酸、至少约9,000个核苷酸、至少约10,000个核苷酸、至少约12,000个核苷酸、至少约14,000个核苷酸、至少约15,000个核苷酸、至少约16,000个核苷酸、至少约17,000个核苷酸、至少约18,000个核苷酸、至少约19,000个核苷酸或至少约20,000个核苷酸。

[0232] 在一些实施例中,环状多核糖核苷酸为500个核苷酸至20,000个核苷酸、1,000个核苷酸至20,000个核苷酸、2,000个核苷酸至20,000个核苷酸、或5,000个核苷酸至20,000个核苷酸。在一些实施例中,环状多核糖核苷酸为500个核苷酸至10,000个核苷酸、1,000个核苷酸至10,000个核苷酸、2,000个核苷酸至10,000个核苷酸、或5,000个核苷酸至10,000个核苷酸。

[0233] 内部核糖体进入位点

[0234] 在一些实施例中,本文所述的环状或线性多核糖核苷酸包括一个或多个内部核糖体进入位点(IRES)元件。在一些实施例中,IRES与一个或多个表达序列(例如,每个IRES与一个或多个表达序列可操作地连接,其中每个表达序列任选地编码免疫原,例如冠状病毒免疫原)可操作地连接。在实施例中,IRES位于异源启动子与编码序列(例如,编码冠状病毒免疫原的编码序列)的5'末端之间。

[0235] 包括在多核糖核苷酸中的合适的IRES元件包括能够接合真核核糖体的RNA序列。在一些实施例中,IRES元件是至少约5nt、至少约8nt、至少约9nt、至少约10nt、至少约15nt、至少约20nt、至少约25nt、至少约30nt、至少约40nt、至少约50nt、至少约100nt、至少约200nt、至少约250nt、至少约350nt或至少约500nt。

[0236] 在一些实施例中,IRES元件源自生物体的DNA,所述生物体包括但不限于病毒、哺乳动物和果蝇。这样的病毒DNA可以源自但不限于小核糖核酸病毒互补DNA(cDNA)、脑心肌炎病毒(EMCV)cDNA和脊髓灰质炎病毒cDNA。在一个实施例中,衍生IRES元件的果蝇DNA包括但不限于来自黑腹果蝇(Drosophila melanogaster)的触角足基因。

[0237] 在一些实施例中,如果存在,IRES序列是以下病毒的IRES序列:桃拉综合征(Taura syndrome)病毒、锥猎蝽(Triatoma)病毒、泰勒氏脑脊髓炎病毒(Theiler's encephalomyelitis virus)、猿猴病毒40、红火蚁(Solenopsis invicta)病毒1、禾谷缢管蚜(Rhopalosiphum padi)病毒、网状内皮组织增生病毒、福尔曼脊髓灰质炎病毒(fuman poliovirus)1、普劳提娅失速肠病毒(Plautia stall intestine virus)、克什米尔蜜蜂病毒、人鼻病毒2(HRV-2)、假桃病毒叶蝉病毒-1(Homalodisca coagulata virus-1)、人类免疫缺陷病毒1型、假桃病毒叶蝉病毒-1、Himetobi P病毒、丙型肝炎病毒、甲型肝炎病毒、GB型肝炎病毒、口蹄疫病毒、人类肠道病毒71、马鼻炎病毒、茶尺蠖(Ectropis obliqua)、小核糖核酸样病毒、脑心肌炎病毒(EMCV)、果蝇C病毒、十字花科烟草病毒、蟋蟀麻痹病毒、牛病毒性腹泻病毒1、黑皇后细胞病毒、蚜虫致死性麻痹病毒、禽脑脊髓炎病毒(AEV)、急性蜜蜂麻痹病毒、木槿褪绿环斑病毒(Hibiscus chlorotic ringspot virus)、经典猪瘟病毒、人FGF2、人SFTPA1、人AML1/RUNX1、果蝇触角足、人AQP4、人AT1R、人BAG-1、人BCL2、人BiP、人c-

IAP1、人c-myc、人eIF4G、小鼠NDST4L、人LEF1、小鼠HIF1α、人n.myc、小鼠Gtx、人p27kip1、人PDGF2/c-sis、人p53、人Pim-1、小鼠Rbm3、果蝇reaper、犬Scamper、果蝇Ubx、人UNR、小鼠UtrA、人VEGF-A、人XIAP、萨里病毒(Salivirus)、科萨病毒(Cosavirus)、副肠孤病毒(Parechovirus)、果蝇无毛、酿酒酵母(S.cerevisiae)TFIID、酿酒酵母YAP1、人c-src、人FGF-1、猿猴小核糖核酸病毒、芜菁皱缩病毒(Turnip crinkle virus)、爱知病毒(Aichivirus)、克罗希病毒(Crohivirus)、埃可病毒(Echovirus)11、eIF4G适配体、柯萨奇病毒(Coxsackievirus)B3(CVB3)或柯萨奇病毒A(CVB1/2)。在又另一实施例中,IRES是柯萨奇病毒B3(CVB3)的IRES序列。在另外的实施例中,IRES是脑心肌炎病毒的IRES序列。在另外的实施例中,IRES是蒂勒脑脊髓炎病毒的IRES序列。

[0238] 与野生型IRES序列相比,IRES序列可具有经修饰的序列。在一些实施例中,当野生型IRES的最后一个核苷酸不是胞嘧啶核酸残基时,可以修饰野生型IRES序列的最后一个核苷酸,使得其是胞嘧啶残基。例如,IRES序列可以是CVB3 IRES序列,其中将末端腺苷残基修饰为胞嘧啶残基。在一些实施例中,经修饰的CVB3 IRES可具有以下的核酸序列:

[0239] TTAAAACAGCCTGTGGGTTGATCCCACCCACAGGCCCATTGGGCGCTAGCA

[0240] CTCTGGTATCACGGTACCTTTGTGCGCCTGTTTTATACCCCCTCCCCCAACTG

[0241] TAACTTAGAAGTAACACACACCGATCAACAGTCAGCGTGGCACACCAGCCA

[0242] CGTTTTGATCAAGCACTTCTGTTACCCCGGACTGAGTATCAATAGACTGCTC

[0243] ACGCGGTTGAAGGAGAAAGCGTTCGTTATCCGGCCAACTACTTCGAAAAAC

[0244] CTAGTAACACCGTGGAAGTTGCAGAGTGTTTCGCTCAGCACTACCCCAGTGT

[0245] AGATCAGGTCGATGAGTCACCGCATTCCCCACGGGCGACCGTGGCGGTGGC

[0246] TGCGTTGGCGGCCTGCCCATGGGGAAACCCATGGGACGCTCTAATACAGAC

[0247] ATGGTGCGAAGAGTCTATTGAGCTAGTTGGTAGTCCTCCGGCCCCTGAATGC

[0248] GGCTAATCCTAACTGCGGAGCACACACCCTCAAGCCAGAGGGCAGTGTGTC

[0249] GTAACGGGCAACTCTGCAGCGGAACCGACTACTTTGGGTGTCCGTGTTTCAT

[0250] TTTATTCCTATACTGGCTGCTTATGGTGACAATTGAGAGATCGTTACCATATAG

[0251] CTATTGGATTGGCCATCCGGTGACTAATAGAGCTATTATATATCCCTTTGTTGG

[0252] GTTTATACCACTTAGCTTGAAAGAGGTTAAAACATTACAATTCATTGTTAAGTTGAATACAGCAAC (SEQ ID NO:305)

[0253] 在一些实施例中,IRES序列是肠道病毒71(EV17)IRES。在一些实施例中,将EV17 IRES序列的末端鸟苷残基修饰为胞嘧啶残基。在一些实施例中,经修饰的EV71IRES可具有以下的核酸序列:

[0254] TTAAAACAGCTGTGGGTTGTCACCCACCCACAGGGTCCACTGGGCGCTAGT

[0255] ACACTGGTATCTCGGTACCTTTGTACGCCTGTTTTATACCCCCTCCCTGATTTG

[0256] CAACTTAGAAGCAACGCAAACCAGATCAATAGTAGGTGTGACATACCAGTC

[0257] GCATCTTGATCAAGCACTTCTGTATCCCCGGACCGAGTATCAATAGACTGTGC

[0258] ACACGGTTGAAGGAGAAAACGTCCGTTACCCGGCTAACTACTTCGAGAAGC

[0259] CTAGTAACGCCATTGAAGTTGCAGAGTGTTTCGCTCAGCACTCCCCCCGTGT

[0260] AGATCAGGTCGATGAGTCACCGCATTCCCCACGGGCGACCGTGGCGGTGGC

[0261] TGCGTTGGCGGCCTGCCTATGGGGTAACCCATAGGACGCTCTAATACGGACA

[0262] TGGCGTGAAGAGTCTATTGAGCTAGTTAGTAGTCCTCCGGCCCCTGAATGCG

[0263] GCTAATCCTAACTGCGGAGCACATACCCTTAATCCAAAGGGCAGTGTGTCGT

[0264] AACGGGCAACTCTGCAGCGGAACCGACTACTTTGGGTGTCCGTGTTTCTTTT

[0265] TATTCTTGTATTGGCTGCTTATGGTGACAATTAAAGAATTGTTACCATATAGCT

[0266] ATTGGATTGGCCATCCAGTGTCAAACAGAGCTATTGTATATCTCTTTGTTGGA

[0267] TTCACACCTCTCACTCTTGAAACGTTACACACCCTCAATTACATTATACTGCTGAACACGAAGCGGCCACC(SEQ ID NO:306)

[0268] 在一些实施例中,多核糖核苷酸包括侧接至少一个(例如,2、3、4、5或更多个)表达序列的至少一个IRES。在一些实施例中,IRES侧接至少一个(例如2、3、4、5或更多个)表达序列的两侧。在一些实施例中,多核糖核苷酸在每个表达序列的一侧或两侧包括一个或多个IRES序列,导致所得的一种或多种肽和或一种或多种多肽的隔开。例如,本文所述的多核糖核苷酸可包括与第一表达序列(例如,编码第一免疫原,如第一冠状病毒免疫原)可操作地连接的第一IRES和与第二表达序列(例如,编码第二免疫原,如第二冠状病毒免疫原)可操作地连接的第二IRES。

[0269] 在一些实施例中,本文所述的多核糖核苷酸包括IRES(例如,与编码区可操作地连接的IRES)。例如,多核糖核苷酸可以包括如在以下中描述的任何IRES:Chen等人Mol.Cell[分子细胞]81(20):4300-4318,2021;Jopling等人Oncogene[致癌基因]20:2664-2670,2001;Baranick等人PNAS[美国国家科学院院刊]105(12):4733-4738,2008;Lang等人Molecular Biology of the Cell[细胞分子生物学]13(5):1792-1801,2002;Dorokhov等人PNAS[美国国家科学院院刊]99(8):5301-5306,2002;Wang等人Nucleic Acids Research[核酸研究]33(7):2248-2258,2005;Petz等人Nucleic Acids Research[核酸研究]35(8):2473-2482,2007,Chen等人Science[科学]268:415-417,1995;Fan等人Nature Communication[自然通讯]13(1):3751-3765,2022,以及国际公开号WO 2021/263124,其各自特此通过援引以其全文并入。

[0270] 信号序列

[0271] 在一些实施例中,由本文披露的环状或线性多核糖核苷酸表达的免疫原包括分泌蛋白,例如天然包括信号序列的蛋白,或通常不编码信号序列但经修饰含有信号序列的蛋白。在一些实施例中,一种或多种免疫原包括分泌信号。例如,分泌信号可以是分泌性蛋白的天然编码的分泌信号。在另一个实例中,分泌信号可以是分泌性蛋白的经修饰的分泌信号。在其他实施例中,一种或多种免疫原不包括分泌信号。

[0272] 在一些实施例中,多核糖核苷酸编码相同免疫原的多个拷贝(例如,一、两、三、四、五、六、七、八、九、十或更多个)。在一些实施例中,免疫原的至少一个拷贝包括信号序列,且免疫原的至少一个拷贝不包括信号序列。在一些实施例中,环状多核糖核苷酸编码多种免疫原,其中多种免疫原中的至少一种包括信号序列,并且多种免疫原中的至少一个拷贝不包括信号序列。

[0273] 在一些实施例中,信号序列是野生型信号序列,其例如在内源表达时存在于相应野生型免疫原的N端。在一些实施例中,信号序列是免疫原异源的,例如当野生型免疫原内源性表达时是不存在的。可以修饰编码免疫原的多核糖核苷酸序列以去除编码野生型信号序列的核苷酸序列和/或添加编码异源信号序列的序列。

[0274] 环状多核糖核苷酸可进一步包括一种或多种佐剂,每种佐剂都具有或没有信号序列。在一些实施例中,环状多核糖核苷酸编码至少一种佐剂和至少一种免疫原。在一些实施例中,至少一种编码的佐剂包括信号序列且所述至少一种编码的免疫原不包括信号序列。在一些实施例中,至少一种编码的佐剂包括信号序列且所述至少一种编码的免疫原包括信号序列。在一些实施例中,至少一种编码的佐剂不包括信号序列且所述至少一种编码的免疫原包括信号序列。在一些实施例中,编码的佐剂和编码的免疫原都不包括信号序列。

[0275] 在一些实施例中,信号序列是野生型信号序列,其存在于相应野生型佐剂的N端,例如,当内源表达时。在一些实施例中,信号序列与佐剂异源,例如当野生型佐剂内源性表达时是不存在的。可以修饰编码佐剂的多核糖核苷酸序列以去除编码野生型信号序列的核苷酸序列和/或添加编码异源信号序列的序列。

[0276] 由多核糖核苷酸编码的多肽(例如,由多核糖核苷酸编码的免疫原或佐剂)可以包括将免疫原或佐剂引导至分泌途径的信号序列。在一些实施例中,信号序列可以引导免疫原或佐剂驻留在某些细胞器(例如,内质网、高尔基体或内体)中。在一些实施例中,信号序列将免疫原或佐剂引导至从细胞中分泌。对于分泌的蛋白质,信号序列可在分泌之后被切割,从而产生成熟蛋白质。在其他实施例中,信号序列可以嵌入细胞膜或某些细胞器中,产生跨膜区段,跨膜区段将蛋白锚定至细胞膜、内质网或高尔基体。在某些实施例中,跨膜蛋白的信号序列是在多肽N端的短序列。在其他实施例中,第一跨膜结构域充当第一信号序列,将蛋白质靶向膜。

[0277] 在一些实施例中,分泌信号是人白细胞介素-2(IL-2)分泌信号。在一些实施例中,IL-2分泌信号具有与MYRMQLLSCIALSLALVTNS(SEQ ID NO:199)具有至少90%序列同一性的氨基酸序列。在一些实施例中,IL2分泌信号具有与SEQ ID NO:199具有至少95%序列同一性的氨基酸序列。在一些实施例中,IL-2分泌信号具有与SEQ ID NO:199具有至少99%序列同一性的氨基酸序列。在一些实施例中,IL-2分泌信号具有与SEQ ID NO:199具有100%序列同一性的氨基酸序列。

[0278] 在一些实施例中,分泌信号是高斯荧光素酶分泌信号。在一些实施例中,高斯荧光素酶分泌信号具有与MGVKVLFALICIAVAEAK(SEQ ID NO:198)具有至少90%序列同一性的氨基酸序列。在一些实施例中,高斯荧光素酶分泌信号具有与SEQ ID NO:198具有至少95%序列同一性的氨基酸序列。在一些实施例中,高斯荧光素酶分泌信号具有与SEQ ID NO:198具有至少99%序列同一性的氨基酸序列。在一些实施例中,高斯荧光素酶分泌信号具有与SEQ ID NO:198具有100%序列同一性的氨基酸序列。

[0279] 在一些实施例中,分泌信号是EPO(例如,人EPO)分泌信号。在一些实施例中,EPO分泌信号具有与MGVHECPAWLWLLLSLLSLPLGLPVLGA(SEQ ID NO:197)具有至少90%序列同一性的氨基酸序列。在一些实施例中,EPO分泌信号具有与SEQ ID NO:197具有至少95%序列同一性的氨基酸序列。在一些实施例中,EPO分泌信号具有与SEQ ID NO:197具有至少99%序列同一性的氨基酸序列。在一些实施例中,EPO分泌信号具有与SEQ ID NO:197具有100%序列同一性的氨基酸序列。

[0280] 在一些实施例中,分泌信号是野生型SARS-CoV-2分泌信号。在一些实施例中,野生型SARS-CoV-2分泌信号具有与MFVFLVLLPLVSS(SEQ ID NO:200)具有至少90%序列同一性的氨基酸序列。在一些实施例中,野生型SARS-CoV-2分泌信号具有与SEQ ID NO:200具有至

少95％序列同一性的氨基酸序列。在一些实施例中,野生型SARS-CoV-2分泌信号具有与SEQ ID NO:200具有至少99％序列同一性的氨基酸序列。在一些实施例中,野生型SARS-CoV-2分泌信号具有与SEQ ID NO:200具有100％序列同一性的氨基酸序列。

[0281] 在一些实施例中,由多核糖核苷酸编码的佐剂包括分泌信号序列。在一些实施例中,由多核糖核苷酸编码的免疫原包括分泌信号序列、跨膜插入信号序列或不包括信号序列。

[0282] 调控元件

[0283] 调控元件可以包括位置与编码表达产物的表达序列相邻的序列。调控元件可以可操作地连接至相邻序列。与不存在调控元件时表达的产物的量相比,调控元件可以增加表达的产物的量。调控元件可用于增加由多核糖核苷酸编码的一种或多种免疫原和/或佐剂的表达。同样地,调控元件可用于降低由多核糖核苷酸编码的一种或多种免疫原和/或佐剂的表达。在一些实施例中,调控元件可用于增加免疫原和/或佐剂的表达,而另一种调控元件可用于降低同一多核糖核苷酸上另一种免疫原和/或佐剂的表达。此外,一个调控元件可以增加串联附接的多个表达序列表达的产物(例如,免疫原或佐剂)的量。因此,一个调控元件可以增强一个或多个表达序列(例如,免疫原或佐剂)的表达。也可以使用多种调控元件,例如,差异性地调控不同表达序列的表达。

[0284] 在一些实施例中,本文提供的调控元件可以包括选择性翻译序列。如本文所用,术语“选择性翻译序列”是指选择性启动或激活多核糖核苷酸中表达序列翻译的核酸序列,例如某些核糖开关适体酶。调控元件还可以包括选择性降解序列。如本文所用,术语“选择性降解序列”是指起始多核糖核苷酸或多核糖核苷酸表达产物降解的核酸序列。在一些实施例中,调控元件是翻译调节子。翻译调节子可以调节多核糖核苷酸中表达序列的翻译。翻译调节子可以是翻译增强子或翻译抑制子。在一些实施例中,翻译起始序列可以充当调控元件。

[0285] 在一些实施例中,多核糖核苷酸产生化学计量比的表达产物。滚环翻译连续地以基本上相等的比率产生表达产物。在一些实施例中,多核糖核苷酸具有化学计量的翻译效率,使得表达产物以基本上相等的比率产生。在一些实施例中,多核糖核苷酸具有多种表达产物(例如,来自2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12个或更多个表达序列的产物)的化学计量翻译效率。在一些实施例中,多核糖核苷酸产生基本上不同比率的表达产物。例如,多种表达产物的翻译效率可以具有以下的比率:1:10,000、1:7000、1:5000、1:1000、1:700、1:500、1:100、1:50、1:10、1:5、1:4、1:3或1:2。在一些实施例中,可以使用调控元件来修改多个表达产物的比率。

[0286] 国际专利公开号WO 2019/118919的段落[0154]-[0161]中描述了调控元件的其他实例,将其特此通过援引以其全文并入。

[0287] 切割结构域

[0288] 本披露的环状或线性多核糖核苷酸可以包括切割结构域(例如,交错元件或切割序列)。

[0289] 如本文所用,术语“交错元件”是在翻译期间诱导核糖体暂停的部分,诸如核苷酸序列。在一些实施例中,交错元件是具有强α螺旋倾向的氨基酸的非保守序列,其后是共有序列-D(V/I)ExNPG P(SEQ ID NO:52),其中x＝任何氨基酸。在一些实施例中,交错元件可

以包括化学部分,诸如丙三醇、非核酸连接部分、化学修饰、经修饰的核酸或其任何组合。在一些实施例中,环状或线性多核糖核苷酸包括至少一个与表达序列(如编码冠状病毒免疫原的序列)邻近的交错元件。在一些实施例中,环状或线性多核糖核苷酸包括与每个表达序列相邻的交错元件。在一些实施例中,交错元件存在于每个表达序列的一侧或两侧,导致例如一种或多种免疫原和/或一种或多种佐剂的表达产物隔开。在一些实施例中,交错元件是一个或多个表达序列的一部分。在一些实施例中,环状或线性多核糖核苷酸包含一个或多个表达序列(例如,一种或多种免疫原和/或一种或多种佐剂),并且所述一个或多个表达序列中的每一个被环状或线性多核糖核苷酸上的交错元件与后继的表达序列(例如,一种或多种免疫原和/或一种或多种佐剂)隔开。在一些实施例中,交错元件阻止(a)单个表达序列的两轮翻译或(b)两个或更多个表达序列的一轮或多轮翻译生成单个多肽。在一些实施例中,交错元件是与所述一个或多个表达序列隔开的序列。在一些实施例中,交错元件包括所述一个或多个表达序列的表达序列的一部分。

[0290] 在国际专利公开号WO 2019/118919的段落[0172]-[0175]中描述了交错元件的实例,将其特此通过援引以其全文并入。

[0291] 在一些实施例中,由环状核糖核苷酸编码的多种免疫原和/或佐剂可以被每种免疫原之间的IRES隔开(例如,每种免疫原与单独的IRES可操作地连接)。例如,环状多核糖核苷酸可以包括与第一表达序列可操作地连接的第一IRES和与第二表达序列可操作地连接的第二IRES。所有免疫原之间的IRES可以是相同的IRES。不同免疫原之间的IRES可以不同。

[0292] 在一些实施例中,多种免疫原和/或佐剂可以被2A自切割肽隔开。例如,环状多核糖核苷酸可编码与编码第一免疫原、2A和第二免疫原的开放阅读框可操作地连接的IRES。在一些实施例中,2A可具有GSGATNFSLLKQAGDVEENPGP(SEQ ID NO:202)的序列。

[0293] 在一些实施例中,多种免疫原和/或佐剂可以被蛋白酶切割位点(例如,弗林蛋白酶切割位点)隔开。例如,环状多核糖核苷酸可编码与编码第一免疫原、蛋白酶切割位点(例如,弗林蛋白酶切割位点)和第二免疫原的开放阅读框可操作地连接的IRES。在一些实施例中,弗林蛋白酶切割位点可具有GRLRR的序列(SEQ ID NO:201)。在一些实施例中,弗林蛋白酶切割位点可具有GRLRR的序列(SEQ ID NO:203)。

[0294] 在一些实施例中,多种免疫原和/或佐剂可以被2A自切割肽和蛋白酶切割位点(例如,弗林蛋白酶切割位点)隔开。例如,环状多核糖核苷酸可编码与编码第一免疫原、2A、蛋白酶切割位点(例如,弗林蛋白酶切割位点)和第二免疫原的开放阅读框可操作地连接的IRES。环状多核糖核苷酸还可以编码与编码第一免疫原、蛋白酶切割位点(例如,弗林蛋白酶切割位点)、2A和第二免疫原的开放阅读框可操作地连接的IRES。串联的2A和弗林蛋白酶切割位点可称为弗林蛋白酶-2A(其包括以任一方向排列的弗林蛋白酶-2A或2A-弗林蛋白酶)。

[0295] 此外,由环状核糖核苷酸编码的多种免疫原和/或佐剂可以被IRES和2A序列两者隔开。例如,IRES可以在一种免疫原和/或佐剂和第二免疫原和/或佐剂之间,而2A肽可以在第二免疫原和/或佐剂和第三免疫原和/或佐剂之间。特定IRES或2A自切割肽的选择可用于在IRES或2A序列的控制下控制免疫原和/或佐剂的表达水平。例如,根据所选择的IRES和/或2A肽,多肽上的表达可以更高或更低。

[0296] 为了避免产生连续表达产物,例如免疫原和/或佐剂,同时保持滚环翻译,可以包

括交错元件以在翻译期间诱导核糖体暂停。在一些实施例中,交错元件在一个或多个表达序列中的至少一个的3'末端。交错元件可以构造为在环状或线性多核糖核苷酸的滚环翻译期间使核糖体停滞。交错元件可包括但不限于2A样或CHYSEL(SEQ ID NO:175)(顺式作用水解酶元件)序列。在一些实施例中,交错元件编码具有C端共有序列的序列,所述共有序列是$X_1X_2X_3EX_5$NPGP,其中X_1不存在或是G或H,X_2不存在或是D或G,X_3是D或V或I或S或M,并且X_5是任何氨基酸(SEQ ID NO:176)。交错元素的一些非限制性实例包括GDVESNPGP(SEQ ID NO:177)、GDIEENPGP(SEQ ID NO:178)、VEPNPGP(SEQ ID NO:179)、IETNPGP(SEQ IDNO:180)、GDIESNPGP(SEQ ID NO:181)、GDVELNPGP(SEQ ID NO:182)、GDIETNPGP(SEQ ID NO:183)、GDVENPGP(SEQ ID NO:184)、GDVEENPGP(SEQ ID NO:185)、GDVEQNPGP(SEQ ID NO:186)、IESNPGP(SEQ ID NO:187)、GDIELNPGP(SEQ ID NO:188)、HDIETNPGP(SEQ ID NO:189)、HDVETNPGP(SEQ ID NO:190)、HDVEMNPGP(SEQ ID NO:191)、GDMESNPGP(SEQ ID NO:192)、GDVETNPGP(SEQ ID NO:193)、GDIEQNPGP(SEQ ID NO:194)和DSEFNPGP(SEQ ID NO:195)。

[0297] 在一些实施例中,本文所述的交错元件裂解表达产物,诸如在本文所述的共有序列的G和P之间。作为一个非限制性实例,环状或线性多核糖核苷酸包括至少一个交错元件以裂解表达产物。在一些实施例中,环状或线性多核糖核苷酸包括与至少一个表达序列相邻的交错元件。在一些实施例中,环状或线性多核糖核苷酸包括在每个表达序列后的交错元件。在一些实施例中,环状或线性多核糖核苷酸包括存在于每个表达序列的一侧或两侧的交错元件,导致由每个表达序列翻译一种或多种个体肽和/或多肽。

[0298] 在一些实施例中,交错元件包括一种或多种在翻译过程中诱导核糖体暂停的经修饰的核苷酸或非天然核苷酸。非天然核苷酸可以包括肽核酸(PNA)、吗啉代和锁核酸(LNA)、以及乙二醇核酸(GNA)和苏糖核酸(TNA)。诸如此类的实例通过改变分子主链而不同于天然存在的DNA或RNA。示例性修饰可以包括对糖、核碱基、核苷间键(例如对连接的磷酸酯/对磷酸二酯键/对磷酸二酯主链)进行的可在翻译期间诱导核糖体暂停的任何修饰以及其任何组合。本文提供的一些示例性修饰在本文其他处描述。

[0299] 在一些实施例中,交错元件以其他形式存在于环状或线性多核糖核苷酸中。例如,在一些示例性的环状或线性多核糖核苷酸中,交错元件包括环状或线性多核糖核苷酸中的第一表达序列的终止元件,和隔开所述终止元件与第一表达序列后继表达的第一翻译起始序列的核苷酸间隔子序列。在一些实例中,第一表达序列的第一交错元件在环状或线性多核糖核苷酸中的第一表达序列后继表达的第一翻译起始序列的上游(5')。在一些情况下,第一表达序列和第一表达序列后继表达序列是环状或线性多核糖核苷酸中的两个隔开的表达序列。第一交错元件和第一翻译起始序列之间的距离可以使得第一表达序列及其后继表达序列能够连续翻译。在一些实施例中,第一交错元件包括终止元件,并将第一表达序列的表达产物与其后继表达序列的表达产物隔开,从而产生离散的表达产物。在一些情况下,在环状或线性多核糖核苷酸中后继序列的第一翻译起始序列上游包括第一交错元件的环状或线性多核糖核苷酸被连续翻译,而在第二表达序列后继表达序列的第二翻译起始序列的上游包括第二表达序列的交错元件的对应环状或线性多核糖核苷酸不被连续翻译。在一些情况下,环状或线性多核糖核苷酸中仅存在一个表达序列,并且第一表达序列及其后继表达序列是相同的表达序列。在一些示例性的环状或线性多核糖核苷酸中,交错元件包括环状或线性多核糖核苷酸中第一表达序列的第一终止元件,和隔开终止元件与下游翻译起

始序列的核苷酸间隔子序列。在一些此类实例中,环状或线性多核糖核苷酸中第一交错元件在第一表达序列的第一翻译起始序列的上游(5')。在一些情况下,第一交错元件和第一翻译起始序列之间的距离使得能够连续翻译第一表达序列和任何后继表达序列。在一些实施例中,第一交错元件将第一表达序列的一轮表达产物与第一表达序列的下一轮表达产物分开,从而产生离散的表达产物。在一些情况下,在环状或线性多核糖核苷酸中的第一表达序列的第一翻译起始序列上游包括第一交错元件的环状或线性多核糖核苷酸被连续翻译,而在相应环状或线性多核糖核苷酸中的第二表达序列的第二翻译起始序列上游包括交错元件的相应环状或线性多核糖核苷酸不被连续翻译。在一些情况下,相应环状或线性多核糖核苷酸中第二交错元件与第二翻译起始序列之间的距离是环状或线性多核糖核苷酸中第一交错元件与第一翻译起始序列之间的距离的至少2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍或10倍。在一些情况下,第一交错元件与第一翻译起始之间的距离为至少2nt、3nt、4nt、5nt、6nt、7nt、8nt、9nt、10nt、11nt、12nt、13nt、14nt、15nt、16nt、17nt、18nt、19nt、20nt、25nt、30nt、35nt、40nt、45nt、50nt、55nt、60nt、65nt、70nt、75nt或更大。在一些实施例中,第二交错元件与第二翻译起始之间的距离为至少2nt、3nt、4nt、5nt、6nt、7nt、8nt、9nt、10nt、11nt、12nt、13nt、14nt、15nt、16nt、17nt、18nt、19nt、20nt、25nt、30nt、35nt、40nt、45nt、50nt、55nt、60nt、65nt、70nt、75nt或大于第一交错元件和第一翻译起始之间的距离。在一些实施例中,环状或线性多核糖核苷酸包括多于一个表达序列。

[0300] 在一些实施例中,环状或线性多核糖核苷酸包括至少一个切割序列。在一些实施例中,切割序列与表达序列相邻。在一些实施例中,切割序列在两个表达序列之间。在一些实施例中,切割序列包括在表达序列中。在一些实施例中,环状或线性多核糖核苷酸包括2至10个切割序列。在一些实施例中,环状或线性多核糖核苷酸包括2至5个切割序列。在一些实施例中,多个切割序列在多个表达序列之间;例如,环状或线性多核糖核苷酸可以包括三个表达序列和两个切割序列,使得在每个表达序列之间存在一个切割序列。在一些实施例中,环状或线性多核糖核苷酸包括切割序列,例如在牺牲型circRNA或可切割的circRNA或自切割的circRNA中。在一些实施例中,环状或线性多核糖核苷酸包括两个或更多个裂解序列,导致将环状或线性多核糖核苷酸分离成多个产物,例如miRNA、线性RNA、较小的环状或线性多核糖核苷酸等。

[0301] 在一些实施例中,切割序列包括核酶RNA序列。核酶(来自核糖核酸酶,也称为RNA酶或催化性RNA)是催化化学反应的RNA分子。许多天然核酶催化其自身的磷酸二酯键之一的水解,或催化其他RNA中的键的水解,但也发现天然核酶催化核糖体的氨基转移酶活性。催化性RNA可以通过体外方法"进化"。类似于上文讨论的核糖开关活性,核酶及其反应产物可以调控基因表达。在一些实施例中,可以将催化性RNA或核酶置于较大的非编码RNA中,这使得核酶以许多拷贝存在于细胞内,用于大体积分子的化学转化的目的。在一些实施例中,适配体和核酶都可以在相同的非编码RNA中编码。

[0302] 在一些实施例中,切割序列编码可切割的多肽接头。例如,多核糖核苷酸可以编码两种或更多种免疫原,例如,其中所述两种或更多种免疫原由单个开放阅读框(ORF)编码。例如,两种或更多种免疫原可以由单个开放阅读框编码,所述开放阅读框的表达受IRES控制。在一些实施例中,ORF进一步编码多肽接头,例如使得ORF的表达产物编码两种或更多种免疫原,每种免疫原被编码多肽接头(例如,5-200、5至100、5至50、5至20、50至100或50至

200个氨基酸的接头)的序列隔开。多肽接头可包括切割位点,例如,被蛋白酶(例如,在对受试者施用多核糖核苷酸之后受试者中的内源性蛋白酶)识别和切割的切割位点。在这样的实施例中,包括两种或更多种免疫原的氨基酸序列的单一表达产物在表达时裂解,从而使得所述两种或更多种免疫原在表达后分离。示例性的蛋白酶切割位点是本领域技术人员已知的,例如,充当被金属蛋白酶(例如,基质金属蛋白酶(MMP),如MMP 1-28中的任一种或多种)、解聚素(disintegrin)和金属蛋白酶(ADAM,如ADAM 2、7-12、15、17-23、28-30和33中的任一种或多种)、丝氨酸蛋白酶、尿激酶型纤溶酶原激活剂、蛋白裂解酶(matriptase)、半胱氨酸蛋白酶、天冬氨酸蛋白酶或组织蛋白酶识别的蛋白酶切割位点的氨基酸序列。在一些实施例中,蛋白酶是MMP9和/或MMP2。在一些实施例中,蛋白酶是蛋白裂解酶。

[0303] 在一些实施例中,本文所述的环状或线性多核糖核苷酸是牺牲型环状或线性多核糖核苷酸、可裂解的环状或线性多核糖核苷酸或自裂解的环状或线性多核糖核苷酸。环状或线性多核糖核苷酸可以递送细胞组分,包括,例如,RNA、lncRNA、lincRNA、miRNA、tRNA、rRNA、snoRNA、ncRNA、siRNA或shRNA。在一些实施例中,环状或线性多核糖核苷酸包括被以下隔开的miRNA:(i)可自裂解的元件;(ii)切割募集位点;(iii)可降解接头;(iv)化学接头;和/或(v)间隔子序列。在一些实施例中,circRNA包括被以下隔开的siRNA:(i)可自裂解的元件;(ii)切割募集位点(例如,ADAR);(iii)可降解接头(例如,丙三醇);(iv)化学接头;和/或(v)间隔子序列。可自裂解的元件的非限制性实例包括锤头结构、剪接元件、发夹、丁型肝炎病毒(HDV)、Varkud卫星(VS)和glmS核酶。

[0304] 在一些实施例中,环状多核糖核苷酸包括与表达序列相邻的至少一个交错元件。在一些实施例中,环状多核糖核苷酸包括与每个表达序列相邻的交错元件。在一些实施例中,交错元件存在于每个表达序列的一侧或两侧,导致例如一种或多种肽和/或一种或多种多肽的表达产物隔开。在一些实施例中,交错元件是一个或多个表达序列的一部分。在一些实施例中,环状多核糖核苷酸包含一个或多个表达序列,并且所述一个或多个表达序列中的每一个通过环状多核糖核苷酸上的交错元件与后继的表达序列隔开。在一些实施例中,交错元件阻止(a)单个表达序列的两轮翻译或(b)两个或更多个表达序列的一轮或多轮翻译生成单个多肽。在一些实施例中,交错元件是与所述一个或多个表达序列隔开的序列。在一些实施例中,交错元件包括一个或多个表达序列中的表达序列的一部分。

[0305] 在WO 2019/118919的段落[0172]-[0175]中描述了交错元件的实例,所述专利特此通过援引以其全文并入。

[0306] 翻译起始序列

[0307] 在一些实施例中,环状或线性多核糖核苷酸编码免疫原并且包括翻译起始序列,例如起始密码子。在一些实施例中,环状多核糖核苷酸编码产生目的人多克隆抗体的免疫原并包含翻译起始序列,例如起始密码子。在一些实施例中,翻译起始序列包括科扎克或夏因-达尔加诺(Shine-Dalgarno)序列。在一些实施例中,翻译起始序列包含科扎克序列。在一些实施例中,环状或线性多核糖核苷酸包括与表达序列邻近的翻译起始序列,例如科扎克序列。在一些实施例中,翻译起始序列是非编码起始密码子。在一些实施例中,翻译起始序列,例如科扎克序列,存在于每个表达序列的一侧或两侧,导致表达产物的分离。在一些实施例中,环状或线性多核糖核苷酸包括与表达序列相邻的至少一个翻译起始序列。在一些实施例中,翻译起始序列为环状或线性多核糖核苷酸提供构象柔性。在一些实施例中,翻

译起始序列基本上在环状或线性多核糖核苷酸的单链区域内。在国际专利公开号WO 2019/118919的段落[0163]-[0165]中描述了翻译起始序列的其他实例,将其特此通过援引以其全文并入。

[0308] 环状或线性多核糖核苷酸可以包括多于1个起始密码子,诸如但不限于至少2个、至少3个、至少4个、至少5个、至少6个、至少7个、至少8个、至少9个、至少10个、至少11个、至少12个、至少13个、至少14个、至少15个、至少16个、至少17、至少18个、至少19个、至少20个、至少25个、至少30个、至少35个、至少40个、至少50个、至少60个或多于60个起始密码子。翻译可以在第一个起始密码子上起始或可以在第一个起始密码子的下游起始。

[0309] 在一些实施例中,环状或线性多核糖核苷酸可以起始于不是第一起始密码子(例如AUG)的密码子。环状或线性多核糖核苷酸的翻译可以在替代性的翻译起始序列处起始,如国际专利公开号WO 2019/118919 A1的[0164]中描述的那些,其通过援引以其全文并入本文。

[0310] 在一些实施例中,翻译是通过用Rocaglates处理真核起始因子4A(eIF4A)来起始的(通过阻断43S扫描来阻遏翻译,导致过早的上游翻译起始以及携带RocA-eIF4A靶序列的转录本的蛋白质表达降低,参见例如,nature.com/articles/nature17978)。

[0311] 非翻译区

[0312] 在一些实施例中,环状或线性多核糖核苷酸包括非翻译区(UTR)。包括基因的基因组区域的UTR可以转录但不翻译。在一些实施例中,UTR可以被包括在本文所述的表达序列的翻译起始序列的上游。在一些实施例中,UTR可以被包括在本文所述的表达序列的下游。在一些情况下,第一表达序列的一个UTR与第二表达序列的另一个UTR相同或连续或重叠。在一些实施例中,内含子是人内含子。在一些实施例中,内含子是全长人内含子,例如ZKSCAN1。

[0313] 在国际专利公开号WO 2019/118919的段落[0197]-[201]中描述了示例性非翻译区,将其特此通过援引以其全文并入。

[0314] 在一些实施例中,环状多核糖核苷酸包括聚A序列。在国际专利公开号WO 2019/118919的段落[0202]-[0205]中描述了示例性聚A序列,将其特此通过援引以其全文并入。在一些实施例中,环状多核糖核苷酸缺少聚A序列。

[0315] 在一些实施例中,环状或线性多核糖核苷酸包括其中嵌入了一段或多段腺苷和尿苷的UTR。这些AU富集签名可能会增加表达产物的转化率。

[0316] UTR AU富集元件(AU rich element,ARE)的引入、去除或修饰可用于调节环状或线性多核糖核苷酸的稳定性或免疫原性(例如,免疫或炎性应答的一种或多种标志物的水平)。工程化特定的环状多核糖核苷酸时,可以将ARE的一个或多个拷贝引入环状多核糖核苷酸中,并且ARE的所述拷贝可以调节表达产物的翻译和/或产生。同样,可以对ARE进行鉴别和去除或工程化至环状多核糖核苷酸以调节细胞内稳定性,从而影响所得蛋白质的翻译和产生。

[0317] 应当理解,可以将来自任何基因的任何UTR掺入环状多核糖核苷酸的相应侧翼区中。

[0318] 在一些实施例中,环状多核糖核苷酸缺少5'-UTR,并且能够从其一个或多个表达序列表达蛋白。在一些实施例中,环状或线性多核糖核苷酸缺乏3'-UTR,并且能够从其一个

或多个表达序列表达蛋白质。在一些实施例中,环状或线性多核糖核苷酸缺少聚A序列,并且能够从其一个或多个表达序列表达蛋白质。在一些实施例中,环状或线性多核糖核苷酸缺少终止元件,并且能够从其一个或多个表达序列表达蛋白质。在一些实施例中,环状或线性多核糖核苷酸缺少内部核糖体进入位点,并且能够从其一个或多个表达序列表达蛋白质。在一些实施例中,环状或线性多核糖核苷酸缺少帽,并且能够从其一个或多个表达序列表达蛋白质。在一些实施例中,环状或线性多核糖核苷酸缺少5'-UTR、3'-UTR和IRES,并且能够从其一个或多个表达序列表达蛋白质。在一些实施例中,环状或线性多核糖核苷酸包括以下序列中的一个或多个:编码一种或多种miRNA的序列、编码一种或多种复制蛋白的序列、编码外源基因的序列、编码治疗剂的序列、调控元件(例如,翻译调节子,例如,翻译增强子或抑制子)、翻译起始序列、靶向内源基因的一种或多种调控核酸(例如,siRNA、lncRNA、shRNA)和编码治疗性mRNA或蛋白的序列。

[0319] 在一些实施例中,环状或线性多核糖核苷酸缺少5'-UTR。在一些实施例中,环状多核糖核苷酸缺少3'-UTR。在一些实施例中,环状多核糖核苷酸缺少聚A序列。在一些实施例中,环状或线性多核糖核苷酸缺少终止元件。在一些实施例中,环状或线性多核糖核苷酸缺少内部核糖体进入位点。在一些实施例中,环状或线性多核糖核苷酸缺少被核酸外切酶降解的易感性。在一些实施例中,环状多核糖核苷酸缺少降解易感性的事实可以意味着环状多核糖核苷酸不被核酸外切酶降解,或仅在核酸外切酶存在下有限程度地降解,例如,与核酸外切酶不存在时相当或相似。在一些实施例中,环状多核糖核苷酸不被核酸外切酶降解。在一些实施例中,当暴露于核酸外切酶时,环状多核糖核苷酸降解减少。在一些实施例中,环状多核糖核苷酸缺少与帽结合蛋白的结合。在一些实施例中,环状多核糖核苷酸缺少5'帽。

[0320] 终止元件

[0321] 在一些实施例中,本文所述的多核糖核苷酸包括至少一个终止元件。在一些实施例中,多核糖核苷酸包括与表达序列可操作地连接的终止元件。在一些实施例中,多核苷酸缺少终止元件。

[0322] 在一些实施例中,多核糖核苷酸包括一个或多个表达序列,并且每个表达序列可具有或可不具有终止元件。在一些实施例中,多核糖核苷酸包括一个或多个表达序列,并且表达序列缺少终止元件,使得多核糖核苷酸被连续翻译。终止元件的排除可导致表达产物的滚环翻译或连续表达。

[0323] 在一些实施例中,环状多核糖核苷酸包括一个或多个表达序列,并且每个表达序列可具有或可不具有终止元件。在一些实施例中,环状多核糖核苷酸包括一个或多个表达序列,并且表达序列缺少终止元件,使得环状多核糖核苷酸被连续翻译。由于缺少核糖体停滞或脱落,终止元件的排除可导致表达产物(例如肽或多肽)的滚环翻译或连续表达。在这样的实施例中,滚环翻译通过每个表达序列来表达连续表达产物。在一些其他实施例中,表达序列的终止元件可以是交错元件的一部分。在一些实施例中,环状多核糖核苷酸中的一个或多个表达序列包括终止元件。然而,在环状多核糖核苷酸中进行滚环翻译或后继(例如,第二、第三、第四、第五等)表达序列的表达。在此类情况下,当核糖体遇到终止元件(例如,终止密码子)并终止翻译时,表达产物可以从核糖体上脱落。在一些实施例中,在核糖体例如核糖体的至少一个亚基与环状多核糖核苷酸保持接触时翻译终止。

[0324] 在一些实施例中,环状多核糖核苷酸在一个或多个表达序列的末端包括终止元件。在一些实施例中,一个或多个表达序列包括两个或更多个连续的终止元件。在这样的实施例中,翻译终止并且滚环翻译终止。在一些实施例中,核糖体与环状多核糖核苷酸完全脱离。在一些这样的实施例中,在环状多核糖核苷酸中产生随后的(例如,第二、第三、第四、第五等)表达序列可需要核糖体在翻译起始之前与环状多核糖核苷酸重新接合。通常,终止元件包括发出翻译终止信号的框内核苷酸三联体(例如,UAA、UGA、UAG)。在一些实施例中,环状多核糖核苷酸中的一个或多个终止元件是框移位的终止元件,如但不限于可终止翻译的阅读框移位外或-1和+1移位的阅读框(例如,隐藏的终止子)。框移位的终止元件包括出现在表达序列的第二阅读框和第三阅读框中的核苷酸三联体,TAA、TAG和TGA。框移位的终止元件可能对防止通常对细胞有害的mRNA误读很重要。在一些实施例中,终止元件是终止密码子。

[0325] 在一些实施例中,表达序列包括聚A序列(例如,在表达序列的3'末端,例如终止元件的3')。在一些实施例中,聚A序列的长度大于10个核苷酸。在一个实施例中,聚A序列的长度大于15个核苷酸(例如,至少或大于约10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、70、80、90、100、120、140、160、180、200、250、300、350、400、450、500、600、700、800、900、1,000、1,100、1,200、1,300、1,400、1,500、1,600、1,700、1,800、1,900、2,000、2,500、和3,000个核苷酸)。在一些实施例中,根据国际专利公开号WO 2019/118919 A1的[0202]-[0204]中对聚A序列的描述来设计聚A序列,将其通过援引以其全文并入本文。在一些实施例中,表达序列缺少聚A序列(例如,在表达序列的3'末端)。

[0326] 在一些实施例中,环状多核糖核苷酸包括聚A、缺少聚A或具有经修饰的聚A以调节环状多核糖核苷酸的一种或多种特征。在一些实施例中,缺少聚A或具有经修饰的聚A的环状多核糖核苷酸改善了一种或多种功能特征,例如免疫原性(例如,免疫或炎性应答的一种或多种标志物的水平)、半衰期和/或表达效率。

[0327] 国际专利公开号WO 2019/118919的段落[0169]-[0170]中描述了终止元件的其他实例,将其特此通过援引以其全文并入。

[0328] 间隔子序列

[0329] 在一些实施例中,本文所述的多核糖核苷酸包括间隔子序列。在一些实施例中,本文所述的多核糖核苷酸包括一个或多个间隔子序列。间隔子是指在两个相邻的多核苷酸区域之间提供距离或灵活性的任何连续的核苷酸序列(例如,一个或多个核苷酸)。间隔子可以存在于本文所述的任一核酸元件之间。间隔子还可以存在于本文所述核酸元件内。

[0330] 间隔子的长度可以是例如至少5个(例如,至少10个、至少15个、至少20个)核糖核苷酸。在一些实施例中,每个间隔子区的长度是至少5个(例如,至少10、至少15、至少20个)核糖核苷酸。每个间隔子区的长度可以是例如5至500个(例如,10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、300、350、400、450或500个)核糖核苷酸。第一间隔子区、第二间隔子区、或第一间隔子区和第二间隔子区可包括聚A序列。第一间隔子区、第二间隔子区、或第一间隔子区和第二间隔子区可包括聚A-C序列。在一些实施例中,第一间隔子区、第二间隔子区、或第一间隔子区和第二间隔子区包括聚A-G序列。在一些实施例中,第一间隔子区、第二间隔子区、或第一间隔子区和第二间隔子区包括聚A-T序列。在一些实施例中,第一间隔子区、第二间隔子区、或第一间隔子区和第二间隔子区包括随机序列。

[0331] 在一些实施例中,间隔子序列的长度可以是,例如,至少10个核苷酸、至少15个核苷酸、或至少30个核苷酸。在一些实施例中,间隔子序列的长度是至少7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25或30个核苷酸。在一些实施例中,间隔子序列的长度是不多于100、90、80、70、60、50、45、40、35或30个核苷酸。在一些实施例中,间隔子序列的长度是20至50个核苷酸。在某些实施例中,间隔子序列的长度是10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49或50个核苷酸。

[0332] 间隔子序列可以是聚A序列、聚A-C序列、聚C序列、或聚U序列。

[0333] 在一些实施例中,间隔子序列可以是聚A-T、聚A-C、聚A-G或随机序列。

[0334] 在国际专利公开号WO 2019/118919的段落[0293]-[0302]中描述了示例性间隔子序列,将其特此通过援引以其全文并入。

[0335] 修饰

[0336] 相对于参考序列(尤其是亲本多核糖核苷酸),多核糖核苷酸可以包括本披露范围内包括的一个或多个取代、插入和/或添加、缺失和共价修饰。

[0337] 在一些实施例中,多核糖核苷酸包括一个或多个转录后修饰(例如,加帽、切割、聚腺苷酸化、剪接、聚A序列、甲基化、酰化、磷酸化、赖氨酸和精氨酸残基的甲基化、乙酰化、以及硫醇基团和酪氨酸残基的亚硝基化等)。所述一个或多个转录后修饰可以是任何转录后修饰,诸如已经在RNA中鉴定出的多于一百种不同的核苷修饰中的任一种(Rozenski,J,Crain,P和McCloskey,J.(1999).The RNA Modification Database:1999update[RNA修饰数据库:1999年更新].Nucl Acids Res[核酸研究]27:196-197)。在一些实施例中,第一分离核酸包括信使RNA(mRNA)。在一些实施例中,多核糖核苷酸包括至少一个选自下组的核苷:如国际专利公开号WO 2019/118919A1的[0311]中描述的那些,将其通过援引以其全文并入本文。

[0338] 多核糖核苷酸可包括任何有用的修饰,例如针对糖、核碱基或核苷间键(例如针对连接的磷酸酯/针对磷酸二酯键/针对磷酸二酯主链)。嘧啶核碱基的一个或多个原子可被任选地经取代的氨基、任选地经取代的硫醇、任选地经取代的烷基(例如,甲基或乙基)或卤代(例如,氯代或氟代)替代或取代。在某些实施例中,在每个糖和核苷间键中存在修饰(例如,一个或多个修饰)。修饰可以是对脱氧核糖核酸(DNA)、苏糖核酸(TNA)、乙二醇核酸(GNA)、肽核酸(PNA)、锁核酸(LNA)或其杂交体的核糖核酸(RNA)修饰。本文描述了其他修饰。

[0339] 在一些实施例中,多核糖核苷酸包括至少一个N(6)甲基腺苷(m6A)修饰以增加翻译效率。在一些实施例中,m6A修饰可降低多核糖核苷酸的免疫原性(例如,降低免疫或炎性应答的一种或多种标志物的水平)。

[0340] 在一些实施例中,修饰可以包括化学或细胞诱导的修饰。例如,细胞内RNA修饰的一些非限制性实例如Lewis和Pan,“RNA modifications and structures cooperate to guide RNA-protein interactions[核糖核酸的修饰和结构共同引导核糖核酸和蛋白的相互作用]”,Nat Reviews Mol Cell Biol[自然评论:分子细胞生物学],2017,18:202-210所述。

[0341] 在一些实施例中,对多核糖核苷酸的核糖核苷酸的化学修饰可增强免疫逃逸。多

核糖核苷酸可以通过本领域众所周知的方法合成和/或修饰,如Current protocols in nucleic acid chemistry[核酸化学现行方案],Beaucage,S.L等人(编辑),John Wiley& Sons[约翰·威利父子出版公司],纽约市,纽约州,美国(将其特此通过援引并入)中描述的那些方法。修饰包括例如末端修饰,如5'末端修饰(磷酸化(单、二和三磷酸化)、缀合、反向连接等)、3'末端修饰(缀合、DNA核苷酸、反向连接等)、碱基修饰(例如,用稳定的碱基、不稳定的碱基或与扩展的配偶体库碱基配对的碱基替代)、碱基去除(脱碱基核苷酸)或碱基缀合。经修饰的核糖核苷酸碱基还可以包括5-甲基胞苷和假尿苷。在一些实施例中,举几个功能作用,碱基修饰可以调节多核糖核苷酸的表达、免疫应答、稳定性、亚细胞定位。在一些实施例中,修饰包括双正交核苷酸,例如非天然碱基。参见例如,Kimoto等人,Chem Commun (Camb)[化学通讯(剑桥)],2017,53:12309,DOI:10.1039/c7cc06661a,将所述文献通过援引以其全文特此并入。

[0342] 在一些实施例中,多核糖核苷酸的一个或多个核糖核苷酸的糖修饰(例如在2'位置或4'位置)或糖替代以及主链修饰可以包括磷酸二酯键的修饰或替代。多核糖核苷酸的特定实例包括但不限于包括经修饰的主链或非天然核苷间键(如核苷间修饰,包括磷酸二酯键的修饰或替代)的多核糖核苷酸。具有经修饰的主链的多核糖核苷酸尤其包括在主链中不具有磷原子的那些。出于本申请的目的,并且如本领域中有时提及的,在其核苷间主链中不具有磷原子的经修饰的RNA也可以被认为是寡核苷。在特定实施例中,多核糖核苷酸将包括在其核苷间主链中具有磷原子的核糖核苷酸。

[0343] 经修饰的多核糖核苷酸主链可以包括,例如,硫代磷酸酯、手性硫代磷酸酯、二硫代磷酸酯、磷酸三酯、氨基烷基磷酸三酯、甲基和其他烷基膦酸酯(如3'-亚烷基膦酸酯和手性膦酸酯)、亚膦酸酯、氨基磷酸酯(如3'-氨基氨基磷酸酯和氨基烷基氨基磷酸酯)、硫羰基氨基磷酸酯(thionophosphoramidate)、硫羰烷基膦酸酯、硫羰烷基磷酸三酯、和具有正常3'-5'键的硼烷磷酸酯,这些的2'-5'连接的类似物,以及具有相反极性的那些,其中相邻的核苷单元对3'-5'至5'-3'或2'-5'至5'-2'连接。也包括各种盐、混合盐和游离酸形式。在一些实施例中,多核糖核苷酸可以带负电荷或带正电荷。

[0344] 可以并入到多核糖核苷酸中的经修饰的核苷酸可在核苷间键(例如磷酸酯主链)上被修饰。在此,在多核苷酸主链的上下文中,短语"磷酸酯"和"磷酸二酯"可互换使用。可以通过用不同的取代基替代一个或多个氧原子来修饰主链磷酸酯基团。此外,经修饰的核苷和核苷酸可以包括用如本文所述的另一个核苷间键合进行的对未修饰的磷酸酯部分的整体替代。经修饰的磷酸酯基团的实例包括但不限于硫代磷酸酯、亚磷酸硒酸酯、硼酸磷酸酯(boranophosphate或boranophosphate ester)、氢膦酸酯、氨基磷酸酯、二氨基磷酸酯、烷基或芳基膦酸酯和磷酸三酯。二硫代磷酸酯的两个非连接氧都被硫替代。也可以通过用氮(桥连的氨基磷酸酯)、硫(桥连的硫代磷酸酯)和碳(桥连的亚甲基膦酸酯)替代连接氧来修饰磷酸酯接头。

[0345] 提供a-硫代取代的磷酸酯部分以通过非天然硫代磷酸酯主链键赋予RNA和DNA聚合物稳定性。硫代磷酸酯DNA和RNA具有增强的核酸酶抗性,并因此在细胞环境中具有更长的半衰期。与多核糖核苷酸连接的硫代磷酸酯有望通过减弱细胞先天免疫分子的结合/激活来降低先天免疫应答。

[0346] 在特定实施例中,经修饰核苷包括α-硫代-核苷(例如,5'-O-(1-硫代磷酸)-腺苷、

5'-O-(1-硫代磷酸)-胞苷(a-硫代胞苷)、5'-O-(1-硫代磷酸)-鸟苷、5'-O-(1-硫代磷酸)-尿苷或5'-O-(1-硫代磷酸)-假尿苷)。

[0347] 本文描述了可根据本披露使用的其他核苷间键,包括不包含磷原子的核苷间键。

[0348] 在一些实施例中,多核糖核苷酸可以包括一种或多种细胞毒性核苷。例如,可以将细胞毒性核苷并入到多核糖核苷酸中,如双功能修饰。细胞毒性核苷可以包括但不限于阿糖腺苷、5-氮杂胞苷、4'-硫代阿糖胞苷、环戊烯基胞嘧啶、克拉屈滨、氯法拉滨、阿糖胞苷、胞嘧啶阿糖胞苷、1-(2-C-氰基-2-脱氧-β-D-阿拉伯-戊呋喃糖基)-胞嘧啶、地西他滨、5-氟尿嘧啶、氟达拉滨、氟尿苷、吉西他滨、替加氟和尿嘧啶的组合、替加氟((RS)-5-氟-1-(四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮)、曲沙他滨、替扎西他滨、2'-脱氧-2'-亚甲基胞苷(DMDC)和6-巯基嘌呤。其他实例包括氟达拉滨磷酸酯、N4-山嵛酰基-1-β-D-阿拉伯戊呋喃糖基胞嘧啶、N4-十八烷基-1-β-D-阿拉伯戊呋喃糖基胞嘧啶、N4-棕榈酰基-1-(2-C-氰基-2-脱氧-β-D-阿拉伯-戊呋喃糖基)胞嘧啶和P-4055(阿糖胞苷5'-花生酸酯)。

[0349] 多核糖核苷酸可以沿着分子的整个长度被均一地修饰或可以不如此。例如,一种或多种或所有类型的核苷酸(例如,天然存在的核苷酸、嘌呤或嘧啶,或A、G、U、C、I、pU中的任一种或多种或全部)在多核糖核苷酸中,或在其给定的预定序列区域中可以被或可以不被均一地修饰。在一些实施例中,多核糖核苷酸包括假尿苷。在一些实施例中,多核糖核苷酸包括肌苷,相对于病毒RNA,肌苷可以帮助免疫系统将多核糖核苷酸表征为内源性。肌苷的掺入还可以介导改善RNA稳定性/减少降解。参见例如Yu,Z等人,(2015)RNA editing by ADAR1 marks dsRNA as"self".[通过ADAR1进行的RNA编辑将dsRNA标记为"自身"]Cell Res[细胞研究].25,1283-1284,其通过援引以其全文并入本文。

[0350] 在一些实施例中,多核糖核苷酸(或其给定序列区域)中的所有核苷酸均被修饰。在一些实施例中,修饰可以包括可增强表达的m6A;可减弱免疫应答的肌苷;可增加RNA稳定性或翻译通读(交错元件)的假尿苷;可增加稳定性的m5C;以及有助于亚细胞易位(例如,核定位)的2,2,7-三甲基鸟苷。

[0351] 在多核糖核苷酸的各个位置上可以存在不同的糖修饰、核苷酸修饰和/或核苷间键合(例如,主链结构)。本领域普通技术人员将理解,核苷酸类似物或其他一个或多个修饰可以位于多核糖核苷酸的任何一个或多个位置,使得多核糖核苷酸的功能基本上不降低。修饰也可以是非编码区域修饰。多核糖核苷酸可包括约1%至约100%的经修饰的核苷酸(相对于总核苷酸含量,或相对于一种或多种类型的核苷酸,即A、G、U或C中的任何一种或多种)或任何中间百分比(例如,1%至20%>、1%至25%、1%至50%、1%至60%、1%至70%、1%至80%、1%至90%、1%至95%、10%至20%、10%至25%、10%至50%、10%至60%、10%至70%、10%至80%、10%至90%、10%至95%、10%至100%、20%至25%、20%至50%、20%至60%、20%至70%、20%至80%、20%至90%、20%至95%、20%至100%、50%至60%、50%至70%、50%至80%、50%至90%、50%至95%、50%至100%、70%至80%、70%至90%、70%至95%、70%至100%、80%至90%、80%至95%、80%至100%、90%至95%、90%至100%和95%至100%)。

[0352] 多聚化

[0353] 在某些实施例中,环状多核糖核苷酸可包括多聚化结构域。例如,环状多核糖核苷酸可编码作为免疫原(例如,冠状病毒免疫原)的第一多肽和作为多聚化结构域的第二多

肽。例如,多聚化结构域可以在与免疫原(例如,冠状病毒免疫原)相同的开放阅读框上编码,并作为具有免疫原的融合蛋白表达。在一些实施例中,环状多核糖核苷酸可编码两种或更多种免疫原,并且每种免疫原可任选地与多聚化结构域融合。多聚化结构域可促进免疫原复合物(例如,包括多种免疫原的复合物)的形成。

[0354] 编码的免疫原的多聚化可有利于诱导免疫应答。免疫原与一种或多种多聚化元件(例如,二聚化元件、三聚化元件、四聚化元件和寡聚化元件)的融合可导致多聚免疫原复合物(例如,在免疫的受试者中表达后形成多聚免疫原复合物)的形成。在一些实施例中,多聚免疫原复合物的形成增加了免疫原的免疫原性。例如,多聚免疫原复合物的形成可通过模拟外源病原体(例如,病毒)的感染来增加免疫原的免疫原性,其中多种潜在免疫原通常位于病原体的包膜处(例如,流感病毒的血凝素(HA)免疫原)。在一些实施例中,多聚化复合物包括至少2、3、4、6、8、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、70、80、90或100种免疫原。在一些实施例中,免疫原复合物包括2至10、2至50、2至100、5至10、5至15、5至20、5至50、5至100、10至20、10至30、10至40、10至50、10至60、10至100、20至50、或20至100种免疫原。在一些实施例中,免疫原复合物包含6个拷贝的免疫原(例如,环状多核糖核苷酸编码免疫原-foldon-免疫原融合蛋白)。在一些实施例中,免疫原复合物包含24个拷贝的免疫原(例如,环状多核糖核苷酸编码免疫原-铁蛋白融合蛋白)。在一些实施例中,免疫原复合物包含60个拷贝的免疫原(例如,环状多核糖核苷酸编码免疫原-AaLS融合蛋白或编码免疫原-β环肽)。

[0355] 当在本披露的上下文中与目的多肽免疫原组合使用时,这样的多聚化元件可以位于目的多肽的N端或C端。在核酸水平上,这样的多聚化元件的编码序列典型地位于目的多肽或蛋白质的编码序列的相同阅读框中,5’或3’。

[0356] 多聚化结构域可具有10至500个氨基酸残基(例如,10至450、10至400、10至350、10至300、10至250、10至200、10至150、10至100、10至50、50至500、100至500、150至500、200至500、250至500、300至500、350至500、400至500和450至500个残基)。在一些实施例中,多聚化结构域可包括20至2500个氨基酸残基(例如,20至250、20至225、20至200、20至175、20至150、20至150、20至125、20至100、20至75、20至50、50至250、75至250、100至250、125至250、150至250、175至250、200至250和225至250个残基)。

[0357] 在一些实施例中,与多聚化结构域融合的免疫原比免疫原的免疫原性至少2倍、5倍或10倍(例如,在人类受试者中)。在一些实施例中,与多聚化结构域融合的免疫原比未与多聚化结构域融合的免疫原的免疫原性至少高20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、200%、300%、400%或500%(例如,在人类受试者中)。

[0358] 特定的多聚化元件是寡聚化元件、四聚化元件、三聚化元件或二聚化元件。二聚化元件可选自例如,热休克蛋白的二聚化元件/结构域、免疫球蛋白Fc结构域和亮氨酸拉链(转录因子的碱性区域亮氨酸拉链类二聚化结构域)。三聚化和四聚化元件可选自例如工程化的亮氨酸拉链(采用平行三聚体状态的工程化a-螺旋卷曲螺旋肽)、来自肠杆菌属噬菌体T4的纤维蛋白foldon结构域、GCN4pll、CCN4-pLI和p53。在一些实施例中,环状多核糖核苷酸包括T4 foldon结构域。在特定实施例中,T4 foldon结构域具有与GYIPEAPRDGQAYVRKDGEWVLLSTFL(SEQ ID NO:204)具有至少95%同一性的氨基酸序列。在一些实施例中,T4 foldon具有SEQ ID NO:204的氨基酸序列。在一些实施例中,多聚化结构域

是β环肽(参见Matsuura等人(2010),Angew.Chem.Int.Ed.[德国应用化学],49:9662-65)。在一些实施例中,β环肽具有INHVGGTGGAIMAPVAVTRQLVGS(SEQ ID NO:205)的氨基酸序列(其中C端丝氨酸残基任选地存在或不存在),或具有与SEQ ID NO:205具有至少95%同一性的氨基酸序列。在一些实施例中,环状多核糖核苷酸包括AaLS肽。在特定实施例中,AaLS肽具有与TDILGKYVINYLNKLKKKEDIFKEFLKW(SEQ ID NO:282)具有至少95%同一性的氨基酸序列。在一些实施例中,AaLS肽具有SEQ ID NO:282的氨基酸序列。

[0359] 寡聚化元件可选自例如,铁蛋白、表面活性剂D、副粘病毒磷蛋白的寡聚化结构域、补体抑制剂C4结合蛋白(C4bp)寡聚化结构域、病毒感染性因子(Vif)寡聚化结构域、不育α基序(sterile alpha motif,SAM)结构域和血管性血友病因子D型结构域。

[0360] 铁蛋白形成寡聚体,并且是所有动物、细菌和植物中存在的高度保守的蛋白质。铁蛋白是自发形成24个相同亚基的纳米颗粒的蛋白质。铁蛋白-免疫原融合构建体潜在地形成可增强免疫应答的免疫原的寡聚聚集物或“簇”。在一些实施例中,环状多核糖核苷酸包括铁蛋白结构域。在一些实施例中,环状多核糖核苷酸包括具有以下氨基酸序列的铁蛋白结构域:

[0361] DIIKLLNEQVNKEMNSSNLYMSMSSWCYTHSLDGAGLFLFDHAAEEYEHAKK

[0362] LIVFLNENNVPVQLTSISAPEHKFESLTQIFQKAYEHEQHISESINNIVDHAIKGK

[0363] DHATFNFLQWYVSEQHEEEVLFKDILDKIELIGNENHGLYLADQYVKGIAKSR

[0364] KS(SEQ ID NO:207)。

[0365] 表面活性剂D蛋白(SPD)是自发自组装以形成寡聚体的亲水性糖蛋白。SPD-免疫原融合构建体可形成可增强免疫应答的免疫原的寡聚聚集物或“簇”。

[0366] 副粘病毒(负义RNA病毒)的磷蛋白作为病毒聚合酶的转录反式激活因子起作用。磷蛋白的寡聚化对病毒基因组复制至关重要。磷蛋白-免疫原融合构建体可形成可增强免疫应答的免疫原的寡聚聚集物或“簇”。

[0367] 补体抑制剂C4结合蛋白(C4bp)也可用作融合配偶体来产生寡聚免疫原聚集物。C4bp的C端结构域(人中的57个氨基酸残基和小鼠中的54个氨基酸残基)对于C4bp或与其融合的其他多肽的寡聚化是必要且充分的。C4bp-免疫原融合构建体可形成可增强免疫应答的免疫原的寡聚聚集物或“簇”。病毒感染性因子(Vif)多聚化结构域已显示在体外和体内均形成寡聚体。Vif的寡聚化涉及映射在C端结构域中残基1 51至1 64之间的序列,即161PPLP1 64基序(对于人HIV-1:TPKKIKPPLP(SEQ ID NO:205))。Vif-免疫原融合构建体可形成可增强免疫应答的免疫原的寡聚聚集物或“簇”。

[0368] 不育α基序(SAM)结构域是存在于参与许多生物过程的多种蛋白质中的蛋白质相互作用模块。在多种真核生物中发现了分布在约70个残基上的SAM结构域。SAM结构域已显示同源和异源寡聚化,形成多个自缔合寡聚化结构。SAM-免疫原融合构建体可形成可增强免疫应答的免疫原的寡聚聚集物或“簇”。血管性血友病因子(vWF)含有几个D型结构域:D1和D2存在于N端前肽中,而剩余的D结构域是寡聚化所必需的。vWF结构域存在于多种血浆蛋白中:补体因子B、C2、C 3和CR4;整合素(l-结构域);VI、VII、XII和XIV型胶原蛋白;和其他细胞外蛋白质。vWF-免疫原融合构建体可形成可增强免疫应答的免疫原的寡聚聚集物或“簇”。

[0369] 在一些实施例中,环状多核糖核苷酸可包括一个或多个多聚化结构域。例如,环状

多核糖核苷酸可包括2、3、4、5、6、7、8、9或10个多聚化结构域。在一些实施例中,环状多核糖核苷酸包括两个多聚化结构域。两个或更多个多聚化结构域可以彼此相邻。可替代地,两个或更多个多聚化结构域可以被一个或多个其他元件隔开。例如,两个多聚化结构域可以被免疫原隔开。在特定实施例中,环状多核糖核苷酸包括铁蛋白结构域和T4 foldon结构域。铁蛋白和T4 foldon结构域可以通过Gly-Ser接头连接。在一些实施例中,与T4 foldon结构域连接的铁蛋白结构域具有以下的氨基酸序列:

[0370] PGSGYIPEAPRDGQAYVRKDGEWVLLSTFLSGRSGGDIIKLLNEQVNKEMNSS

[0371] NLYMSMSSWCYTHSLDGAGLFLFDHAAEEYEHAKKLIVFLNENNVPVQLTSIS

[0372] APEHKFESLTQIFQKAYEHEQHISESINNIVDHAIKGKDHATFNFLQWYVSEQHEEEVLFKDILDKIELIGNENHGLYLADQYVKGIAKSRKS(SEQ ID NO:206)。

[0373] 在一些实施例中,多聚化结构域是二氧四氢蝶啶合酶结构域。二氧四氢蝶啶合酶可组装成包括二氧四氢蝶啶合酶结构域的60个拷贝的复合物,其中每个二氧四氢蝶啶合酶结构域可与一个或多个免疫原融合。在一些实施例中,二氧四氢蝶啶合酶结构域包括SEQ ID NO:206-209和325中任一项的氨基酸序列,或者与SEQ ID NO:206-209和325中任一项具有至少95%序列同一性的氨基酸序列。

[0374] SEQ ID NO:206

[0375] MQIYEGKLTAEGLRFGIVASRFNHALVDRLVEGAIDAIVRHGGREEDITLVRVPG

[0376] SWEIPVAAGELARKEDIDAVIAIGVLIRGATPHFDYIASEVSKGLADLSLELRKPI

[0377] TFGVITADTLEQAIERAGTKHGNKGWEAALSAIEMANLFKSLR

[0378] SEQ ID NO:207

[0379] QIYEGKLTAEGLRFGIVASRFNHALVDRLVEGCIDCIVRHGGREEDITLVRVPGS

[0380] WEIPVAAGELARKEDIDAVIAIGVLIRGATPHFDYIASEVSKGLANLSLELRKPIT

[0381] FGVITADTLEQAIERAGTKHGNKCWEAALSAIEMANLFKSLR

[0382] SEQ ID NO:208

[0383] QIYEGKLTAEGLRFGIVASRFNHALVDRLVEGAIDAIVRHGGREEDITLVRVPGS

[0384] WEIPVAAGELARKENISAVIAIGVLIRGATPHFDYIASEVSKGLADLSLELRKPIT

[0385] FGVITADTLEQAIERAGTKHGNKGWEAALSAIEMANLFKSLR

[0386] SEQ ID NO:209

[0387] QIYEGKLTAEGLRFGIVASRFNHALVDRLVEGAIDCIVRHGGREEDITLVRVPGS

[0388] WEIPVAAGELARKEDIDAVIAIGVLIRGATPHFDYIASEVSKGLADLSLELRKPIT

[0389] FGVITADTLEQAIERAGTKHGNKGWEAALSAIEMANLFKSLR

[0390] SEQ ID NO:325

[0391] MQIYEGKLTAEGLRFGIVASRFNHALVDRLVEGAIDCIVRHGGREEDITLVRVPG

[0392] SWEIPVAAGELARKEDIDAVIAIGVLIRGATPHFDYIASEVSKGLANLSLELRKPI

[0393] TFGVITADTLEQAIERAGTKHGNKGWEAALSAIEMANLFKSLR

[0394] 二氧四氢蝶啶合酶结构域具有一个或多个半胱氨酸取代以引入使由自组装的亚基形成的二氧四氢蝶啶合酶复合物稳定的一个或多个非天然二硫键。在一些实施例中,通过以下来引入一个或多个非天然二硫键:L121C-K131C、L121CG-K131C、L121GC-K131C、K7C-R40C、I3C-L50C、I82C-K131CG、E5C-R52C或E95C-A101C取代或其组合(如I3C-L50C和I82C-

K131CG;E5C-R52C和I82C-K131CG;或E95C-A101C和I82C-K131CG)。残基编号参照如SEQ ID NO:206所示的二氧四氢蝶啶合酶亚基。非限制性实例包括:

[0395] SEQ ID NO:210(L121C-K131C)

[0396] QIYEGKLTAEGLRFGIVASRFNHALVDRLVEGAIDAIVRHGGREEDITLVRVPGSWEI

[0397] PVAAGELARKENISAVIAIGVLIRGATPHFDYIASEVSKGLADLSLELRKPITFGVITA

[0398] DTcEQAIERAGTcHGNKGWEAALSAIEMANLFKSLR

[0399] SEQ ID NO:211(L121CG-K131C)

[0400] QIYEGKLTAEGLRFGIVASRFNHALVDRLVEGAIDAIVRHGGREEDITLVRVPGSWEI

[0401] PVAAGELARKENISAVIAIGVLIRGATPHFDYIASEVSKGLADLSLELRKPITFGVITA

[0402] DTcCfEQAIERAGTcHGNKGWEAALSAIEMANLFKSLR

[0403] SEQ ID NO:212(L121GC-K131C)

[0404] QIYEGKLTAEGLRFGIVASRFNHALVDRLVEGAIDAIVRHGGREEDITLVRVPGSWEI

[0405] PVAAGELARKENISAVIAIGVLIRGATPHFDYIASEVSKGLADLSLELRKPITFGVITA

[0406] DTCfcEQAIERAGTcHGNKGWEAALSAIEMANLFKSLR

[0407] SEQ ID NO:213(K7C-R40C)

[0408] QIYEGCLTAEGLRFGIVASRFNHALVDRLVEGAIDAIVCHGGREEDITLVRVPGSWEI

[0409] PVAAGELARKENISAVIAIGVLIRGATPHFDYIASEVSKGLADLSLELRKPITFGVITA

[0410] DTLEQAIERAGTKHGNKGWEAALSAIEMANLFKSLR

[0411] SEQ ID NO:214(I3C-L50C,I82C-K131CG)

[0412] QCYEGKLTAEGLRFGIVASRFNHALVDRLVEGAIDCIVRHGGREEDITCVRVPGSWE

[0413] IPVAAGELARKEDIDAVIAIGVLCRGATPHFDYIASEVSKGLADLSLELRKPITFGVIT

[0414] ADTLEQAIERAGTCGHGNKGWEAALSAIEMANLFKSLR

[0415] SEQ ID NO:215(E5C-R52C,I82C-K131CG)

[0416] QIYCGKLTAEGLRFGIVASRFNHALVDRLVEGAIDCIVRHGGREEDITLVCVPGSWEI

[0417] PVAAGELARKEDIDAVIAIGVLCRGATPHFDYIASEVSKGLADLSLELRKPITFGVIT

[0418] ADTLEQAIERAGTCGHGNKGWEAALSAIEMANLFKSLR

[0419] SEQ ID NO:216(E95C-A101C,I82C-K131CG)

[0420] QIYEGKLTAEGLRFGIVASRFNHALVDRLVEGAIDCIVRHGGREEDITLVRVPGSWEI

[0421] PVAAGELARKEDIDAVIAIGVLCRGATPHFDYIASCVSKGLCDLSLELRKPITFGVIT

[0422] ADTLEQAIERAGTCGHGNKGWEAALSAIEMANLFKSLR

[0423] 国际公开号WO 2020/061564,第25页第1行至第26页第20行描述了多肽多聚化的各种方法,将其通过援引并入本文。

[0424] 在一些实施例中,多聚化结构域是核黄素合酶结构域。例如,核黄素合酶结构域可以具有与TDILGKYVINYLNKLKKKEDIFKEFLKW(SEQ ID NO:326)具有至少95%序列同一性的氨基酸序列。在一些实施例中,核黄素合酶结构域可具有SEQ ID NO:326的氨基酸序列。

[0425] 合适的多聚化结构域可以选自例如根据国际专利申请WO 2017/081082的SEQ ID NO:1116-1167的氨基酸序列的列表,或者这些序列的片段或变体。

[0426] 生产方法

[0427] 本披露提供了用于产生环状多核糖核苷酸的方法,所述方法包括例如,重组技术

或化学合成。例如,用于产生RNA环的DNA分子可以包括天然存在的核酸序列的DNA序列、其修饰形式、或编码通常在自然界中不存在的合成多肽的DNA序列(例如,嵌合分子或融合蛋白)。DNA和RNA分子可以使用多种技术修饰,所述技术包括但不限于经典诱变技术和重组技术,如定点诱变、化学处理核酸分子以诱导突变、限制性酶切割核酸片段、连接核酸片段、聚合酶链式反应(PCR)扩增或诱变核酸序列的选定区域、合成寡核苷酸混合物以及连接混合物基团以"建造"核酸分子混合物及其组合。

[0428] 环状多核糖核苷酸可以根据任何可用的技术来制备,所述技术包括但不限于化学合成和酶促合成。在一些实施例中,线性初级构建体或线性RNA可以被环化或连接以产生本文所述的circRNA。环化或连接的机制可通过以下方法来发生:如,化学、酶促、夹板连接或核酶催化的方法。新形成的5'-3'键联可以是分子内键或分子间键。例如,夹板连接酶(如SplintR®连接酶)可用于夹板连接。根据此方法,单链多核苷酸(夹板)(如单链DNA或RNA)可被设计成与线性多核糖核苷酸的两端杂交,使得在与单链夹板杂交时可以将两端并列。因此,夹板连接酶可以催化线性多核糖核苷酸并列的两端连接,产生circRNA。在一些实施例中,DNA或RNA连接酶可用于环状多核苷酸的合成。作为一个非限制性实例,连接酶可以是circ连接酶或环状连接酶。

[0429] 在另一个实例中,线性多核糖核苷酸的5'或3'末端可以编码连接酶核酶序列,使得在体外转录期间,所得线性circRNA包括能够将线性多核糖核苷酸的5'末端与线性多核糖核苷酸的3'末端连接的活性核酶序列。连接酶核酶可以源自第I组内含子、丁型肝炎病毒、发夹核酶,或者可以通过SELEX(通过指数富集进行的配体系统进化)进行选择。

[0430] 在另一个实例中,可通过使用至少一个非核酸部分将线性多核糖核苷酸环化或连接。例如,至少一个非核酸部分可与线性多核糖核苷酸5'端附近或3'端附近的区域或特征反应,以环化或连接线性多核糖核苷酸。在另一个实例中,至少一个非核酸部分可以位于或连接至或靠近线性多核糖核苷酸的5'端或3'端。非核酸部分可以是同源的或异源的。作为非限制性实例,非核酸部分可以是键,如疏水键、离子键、可生物降解的键或可切割的键。作为另一个非限制性实例,非核酸部分是连接部分。作为又一个非限制性实例,非核酸部分可以是寡核苷酸或肽部分,诸如,如本文所述的适配体或非核酸接头。

[0431] 在另一个实例中,线性多核糖核苷酸可以通过自剪接环化或连接。在一些实施例中,线性多核糖核苷酸可包括自连接的环E序列。在另一个实施例中,线性多核糖核苷酸可包括自环化内含子(例如,5'和3'剪接连接)或自环化催化内含子,如I型、II型或III型内含子。I型内含子自剪接序列的非限制性实例可包括源自T4噬菌体基因td的自剪接排列内含子-外显子序列,和四膜虫属、鱼腥蓝细菌(cyanobacterium Anabaena)前tRNA-Leu基因或四膜虫前rRNA的间插序列(IVS)rRNA。

[0432] 在一些实施例中,多核糖核苷酸可包括催化内含子片段,如I型催化内含子片段的3'一半和I型催化内含子片段的5'一半。第一和第二退火区可以位于催化内含子片段内。I型催化内含子是自剪接核酶,所述自剪接核酶通过双金属离子磷酰基转移机制催化其自身从mRNA、tRNA和rRNA前体上切除。重要的是,RNA本身自催化内含子的去除而不需要外源酶,如连接酶。

[0433] 在一些实施例中,I型催化内含子片段的3'一半和I型催化内含子片段的5'一半来自鱼腥蓝细菌前tRNA-Leu基因或四膜虫前rRNA。

[0434] 在一些实施例中,I型催化内含子片段的3’一半和I型催化内含子片段的5’一半来自鱼腥蓝细菌前tRNA-Leu基因,并且3’外显子片段包括第一退火区,并且5’外显子片段包括第二退火区。第一退火区可包括例如5至50个,例如10至15个(例如,10、11、12、13、14或15个)核糖核苷酸,并且第二退火区可包括例如,5至50个,例如10至15个(例如,10、11、12、13、14或15个)核糖核苷酸。

[0435] 在一些实施例中,I型催化内含子片段的3’一半和I型催化内含子片段的5’一半来自四膜虫前rRNA,并且I型催化内含子片段的3’一半包括第一退火区,并且5’外显子片段包括第二退火区。在一些实施例中,3’外显子包括第一退火区,并且I型催化内含子片段的5’一半包括第二退火区。第一退火区可包括例如,6至50个,例如10至16个(例如,10、11、12、13、14、15或16个)核糖核苷酸,并且第二退火区可包括例如6至50个,例如10至16个(例如,10、11、12、13、14、15或16个)核糖核苷酸。

[0436] 在一些实施例中,I型催化内含子片段的3’一半和I型催化内含子片段的5’一半来自鱼腥蓝细菌前tRNA-Leu基因、四膜虫前rRNA基因或T4噬菌体td基因。

[0437] 在一些实施例中,I型催化内含子片段的3’一半和I型催化内含子片段的5’一半来自T4噬菌体td基因。3’外显子片段可包括第一退火区,并且I型催化内含子片段的5’部分可包括第二退火区。第一退火区可包括例如2至16个,例如10至16个(例如,2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15或16个)核糖核苷酸,并且第二退火区可包括例如2至16个,例如10至16个(例如,2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15或16个)核糖核苷酸。

[0438] 在一些实施例中,I型催化内含子片段的3’一半是线性多核苷酸的5’端。

[0439] 在一些实施例中,I型催化内含子片段的5’一半是线性多核糖核苷酸的3’端。

[0440] 在一些实施例中,I型催化内含子片段的3’一半与5’-AACAACAGATAACTTACAGCTAG TCGGAAGGTGCAGAGACTCGACGGGAGCTA CCCTAACGTCAAGACGAGGGTAAAGAGAGAGTCCAATTCTCAAAG CCAATAGG CAGTAGCGAAAGCTGCGGGAGAATG-3’(SEQ ID NO:307)的序列具有至少80％(例如,至少85％、90％、95％、97％、99％或100％)的序列同一性。

[0441] 在一些实施例中,I型催化内含子片段的5’一半与5’-AAATAATTGAGCCTTAGAGAAGA AATTCTTTAAGTGGATGCTCTCAAACTCAGG GAAACCTAAATCTAGCTATAGACAAGGCAATCCTGAGCCAAGCC GAAGTAGTAA TTAGTAAGTT-3’(SEQ ID NO:308)的序列具有至少80％(例如,至少85％、90％、95％、97％、99％或100％)的序列同一性。

[0442] 在一些实施例中,I型催化内含子片段的3’一半具有SEQ ID NO:307的序列,并且I型催化内含子片段的5’一半具有SEQ ID NO:308的序列。

[0443] 在一些实施例中,I型催化内含子片段的3’一半与5’-CTTCTGTTGATATGGATGCAGTT CACAGACTAAATGTCGGTCGGGGAAGATGTATTCTTCTCATAAGATATAGTCGGACCTCTCCTTAATGGGAGCTAG CGGATGAAGTGATGCAACACTGGAGCCGCTGGGAACTAATTTGTATGCGAAAGTATATTGATTAGTTTTGGAGTAC TCG-3’(SEQ ID NO:309)的序列具有至少80％(例如,至少85％、90％、95％、97％、99％或100％)的序列同一性。

[0444] 在一些实施例中,I型催化内含子片段的5’一半与5’-AAATAGCAATATTTACCTTTGGA GGGAAAAGTTATCAGGCATGCACCTGGTAGCTAGTCTTTAAACCAATAGATTGCATCGGTTTAAAAGGCAAGACCG TCAAATTGCGGGAAAGGGGTCAACAGCCGTTCAGTACCAAGTCTCAGGGGAAACTTTGAGATGGCCTTGCAAAGGG TATGGTAATAAGCTGACGGACATGGTCCTAACCACGCAGCCAAGTCCTAAGTCAACAGAT-3’(SEQ ID NO:

310)的序列具有至少80％(例如,至少85％、90％、95％、97％、99％或100％)的序列同一性。

[0445] 在一些实施例中,I型催化内含子片段的3’一半具有SEQ ID NO:309的序列,并且I型催化内含子片段的5’一半具有SEQ ID NO:310的序列。

[0446] 在一些实施例中,I型催化内含子片段的3’一半与5’-GGTTCTACATAAATGCCTAACGACTATCCCTTTGGGGAGTAGGGTCAAGTGACTCGAAACGATAGACAACTTGCTTTAACAAGTTGGAGATATAGTCTGCTCTGCATGGTGACATGCAGCTGGATATAATTCCGGGGTAAGATTAACGACCTTATCTGAACATAATG-3’(SEQ ID NO:311)的序列具有至少80％(例如,至少85％、90％、95％、97％、99％或100％)的序列同一性。

[0447] 在一些实施例中,I型催化内含子片段的5’一半与5’-TAATTGAGGCCTGAGTATAAGGTGACTTATACTTGTAATCTATCTAAACGGGGAA CCTCTCTAGTAGACAATCCCGTGCTAAATTGTAGGACT-3’(SEQ ID NO:312)的序列具有至少80％(例如,至少85％、90％、95％、97％、99％或100％)的序列同一性。

[0448] 在一些实施例中,I型催化内含子片段的3’一半具有SEQ ID NO:311的序列,并且I型催化内含子片段的5’一半具有SEQ ID NO:312的序列。

[0449] 在一些实施例中,I型催化内含子片段的3’一半与5’-TAAACAACTAACAGCTTTAGAAGGTGCAGAGACTAGACGGGAGCTACCCTAACGGATTCAGCCGAGGGTAAAGGGATAGTCCAATTCTCAACATCGCGATTGTTGATGGCAGCGAAAGTTGCAGAGAGAATGAAAATCCGCTGACTGTAAAGGTCGTGAGGGTTCGAGTCCCTCCGCCCCCA-3’(SEQ ID NO:313)的序列具有至少80％(例如,至少85％、90％、95％、97％、99％或100％)的序列同一性。

[0450] 在一些实施例中,I型催化内含子片段的5’一半与5’-ACGGTAGACGCAGCGGACTTAGAAAACTGGGCCTCGATCGCGAAAGGGATCGA GTGGCAGCTCTCAAACTCAGGGAAACCTAAAACTTTAAACATTMAAGTCATGG CAATCCTGAGCCAAGCTAAAGC-3’(SEQ ID NO:314)的序列具有至少80％(例如,至少85％、90％、95％、97％、99％或100％)的序列同一性。

[0451] 在一些实施例中,I型催化内含子片段的3’一半具有SEQ ID NO:313的序列,并且I型催化内含子片段的5’一半具有SEQ ID NO:314的序列。

[0452] 在一些实施例中,I型催化内含子片段的3’一半与5’-TTAAACTCAAAATTTAAAATCCCAAATTCAAAATTCCGGGAAGGTGCAGAGACTCGACGGGAGCTACCCTAACGTAAAGCCGAGGGTAAAGGGAGAGTCCAATTCTCAAAGCCTGAAGTTGCTGAAGCAACAAGGCAGTAGTGAAAGCTGCGAGAGAATGAAAATCCGTTGACTGTAAAAAGTCGTGGGGGTTCAAGTCCCCCCACCCCC-3’(SEQ ID NO:315)的序列具有至少80％(例如,至少85％、90％、95％、97％、99％或100％)的序列同一性。

[0453] 在一些实施例中,I型催化内含子片段的5’一半与5’-ATGGTAGACGCTACGGACTTAGAAAACTGAGCCTTGATAGAGAAATCTTTTAAG TGGAAGCTCTCAAATTCAGGGAAACCTAAATCTGAATACAGATATGGCAATCCT GAGCCAAGCCCAGAAAATTTAGACTTGAGATTTGATTTTGGAG-3’(SEQ ID NO:316)的序列具有至少80％(例如,至少85％、90％、95％、97％、99％或100％)的序列同一性。

[0454] 在一些实施例中,I型催化内含子片段的3’一半具有SEQ ID NO:315的序列,并且I型催化内含子片段的5’一半具有SEQ ID NO:316的序列。

[0455] 在一些实施例中,I型催化内含子片段的3’一半与5’-GGCTTTCAATTTGAAATCAGAAATTCAAAATTCAGGGAAGGTGCAGAGACTCGACGGGAGCTACCCTAACGTAAAGGCGAGGGTAAAGGGAGAGTCCAATTCTTAAAGCCTGAAGTTGTGCAAGCAACAAGGCAACAGTGAAAGCTGTGGAAGAATGAAAATCCGTTGACCTTAA

ACGGTCGTGGGGGTTCAAGTCCCCCCACCCCC-3’(SEQ ID NO:317)的序列具有至少80％(例如,至少85％、90％、95％、97％、99％或100％)的序列同一性。

[0456] 在一些实施例中,I型催化内含子片段的5’一半与5’-ATGGTAGACGCTACGGACTTAGAAAACTGAGCCTTGATAGAGAAATCTTTCAAG TGGAAGCTCTCAAATTCAGGGAAACCTAAATCTGAATACAGATATGGCAATCCT GAGCCAAGCCCGGAAATTTTAGAATCAAGATTTTATTTT-3’(SEQ ID NO:318)的序列具有至少80％(例如,至少85％、90％、95％、97％、99％或100％)的序列同一性。

[0457] 在一些实施例中,I型催化内含子片段的3’一半具有SEQ ID NO:317的序列,并且I型催化内含子片段的5’一半具有SEQ ID NO:318的序列。

[0458] 在一些实施例中,I型催化内含子片段的3’一半与5’-AGAAATGGAGAAGGTGTAGAGACTGGAAGGCAGGCACCCTAACGTTAAAGGCGAGGGTGAAGGGACAGTCCAGACCACAAACCAGTAAATCTGGGCAGCGAAAGCTGTAGATGGTAAGCATAACCCGAAGGTCAGTGGTTCAAATCCACTTCCCGCCACCAAATTAAAAAAACAATAA-3’(SEQ ID NO:319)的序列具有至少80％(例如,至少85％、90％、95％、97％、99％或100％)的序列同一性。

[0459] 在一些实施例中,I型催化内含子片段的5’一半与5’-AGAAATGGAGAAGGTGTAGAGACTGGAAGGCAGGCACCCTAACGTTAAAGGCGAGGGTGAAGGGACAGTCCAGACCACAAACCAGTAAATCTGGGCAGCGAAAGCTGTAGATGGTAAGCATAACCCGAAGGTCAGTGGTTCAAATCCACTTCCCGCCACCAAATTAAAAAAACAATAA-3’(SEQ ID NO:320)的序列具有至少80％(例如,至少85％、90％、95％、97％、99％或100％)的序列同一性。

[0460] 在一些实施例中,I型催化内含子片段的3’一半具有SEQ ID NO:319的序列,并且I型催化内含子片段的5’一半具有SEQ ID NO:320的序列。

[0461] 在一些实施例中,I型催化内含子片段的3’一半与5’-ACAACAGATAACTTACTAACTTACAGCTAGTCGGAAGGTGCAGAGACTCGACGGGAGCTACCCTAACGTCAAGACGAGGGTAAAGAGAGAGTCCAATTCTCAAAGCCAATAGGCAGTAGCGAAAGCTGCGGGAGAATGAAAATCCGTAGCGTCTAAACGGTCGTGTGGGTTCAAGTCCCTCCACCCCCA-3’(SEQ ID NO:321)的序列具有至少80％(例如,至少85％、90％、95％、97％、99％或100％)的序列同一性。

[0462] 在一些实施例中,I型催化内含子片段的5’一半与5’-AGACGCTACGGACTTAAATAATTGAGCCTTAGAGAAGAAATTCTTTAAGTGGAT GCTCTCAAACTCAGGGAAACCTAAATCTAGCTATAGACAAGGCAATCCTGAGCC AAGCCGAAGTAGTAATTAGTAAGTTAGTAAGTT-3’(SEQ ID NO:322)的序列具有至少80％(例如,至少85％、90％、95％、97％、99％或100％)的序列同一性。

[0463] 在一些实施例中,I型催化内含子片段的3’一半具有SEQ ID NO:321的序列,并且I型催化内含子片段的5’一半具有SEQ ID NO:322的序列。

[0464] 在一些实施例中,I型催化内含子片段的3’一半与5’-AACAACAGATAACTTACTAGTTACTAGTCGGAAGGTGCAGAGACTCGACGGGAGCTACCCTAACGTCAAGACGAGGGTAAAGAGAGAGTCCAATTCTCAAAGCCAATAGGCAGTAGCGAAAGCTGCGGGAGAATGAAAATCCGTAGCGTCTAAACGGTCGTGTGGGTTCAAGTCCCTCCACCCCCA-3’(SEQ ID NO:323)的序列具有至少80％(例如,至少85％、90％、95％、97％、99％或100％)的序列同一性。

[0465] 在一些实施例中,I型催化内含子片段的5’一半与5’-AGACGCTACGGACTTAAATAATTGAGCCTTAGAGAAGAAATTCTTTAAGTGGAT GCTCTCAAACTCAGGGAAACCTAAATCTAGCTATAGACAAGGCAATCCTGAGCC AAGCCGAAGTAGTAATTAGTAAGTT-3’(SEQ ID NO:324)的序列具有至少80％(例

如,至少85%、90%、95%、97%、99%或100%)的序列同一性。

[0466] 在一些实施例中,I型催化内含子片段的3'一半具有SEQ ID NO:323的序列,并且I型催化内含子片段的5'一半具有SEQ ID NO:324的序列。

[0467] 在另一个实例中,线性多核糖核苷酸可以由非核酸部分环化或连接,所述非核酸部分引起线性多核糖核苷酸的5'和3'末端、附近或与之相连的原子、分子表面之间的吸引力。可以通过分子间作用力或分子内作用力来环化或连接一个或多个线性多核糖核苷酸。分子间作用力的非限制性实例包括偶极-偶极力、偶极诱导偶极力、诱导偶极诱导偶极力、范德华力和色散力。分子内作用力的非限制性实例包括共价键、金属键、离子键、共振键、抓氢键(agnostic bond)、偶极键、缀合、超缀合和反向键。

[0468] 在另一个实例中,线性多核糖核苷酸可包含靠近5'端和靠近3'端的核酶RNA序列。当序列暴露于核酶的其余部分时,核酶RNA序列可以共价地连接至肽。共价连接至5'端和3'端附近的核酶RNA序列的肽可以相互缔合,从而导致线性多核糖核苷酸环化或连接。在另一个实例中,在使用本领域已知的各种方法(如但不限于蛋白质连接)进行连接之后,共价连接至5'端和3'端附近的核酶RNA的肽可导致线性初级构建体或线性mRNA环化或连接。用于在本发明的线性初级构建体或线性多核糖核苷酸中使用的核酶的非限制性实例,或者掺入或共价地连接肽的方法的非穷举列表在美国专利申请号US20030082768中描述,将所述专利申请的内容通过援引以其全文并入本文。

[0469] 在又另一实例中,环化的化学方法可用于产生环状多核糖核苷酸。这样的方法可以包括但不限于点击化学(例如,基于炔烃和叠氮化物的方法,或可点击的碱基)、烯烃复分解、氨基磷酸酯连接、半缩醛胺-亚胺交联、碱基修饰、及其任何组合。

[0470] 在另一个实例中,可以使用无细胞系统中(例如,通过体外转录)转录的脱氧核糖核苷酸模板产生线性RNA来产生环状多核糖核苷酸。线性多核糖核苷酸产生剪接相容的多核糖核苷酸,所述多核糖核苷酸可以自剪接以产生环状多核糖核苷酸。

[0471] 在一些实施例中,本披露提供了通过以下来产生环状多核糖核苷酸的方法(例如,在无细胞系统中):提供线性多核糖核苷酸;以及在适用于剪接线性多核糖核苷酸的3'和5'剪接位点的条件下自剪接线性多核糖核苷酸;从而产生环状多核糖核苷酸。

[0472] 在一些实施例中,本披露提供了通过以下来产生环状多核糖核苷酸的方法:提供编码线性多核糖核苷酸的脱氧核糖核苷酸;在无细胞系统中转录脱氧核糖核苷酸以产生线性多核糖核苷酸;任选地纯化剪接相容的线性多核糖核苷酸;以及在适用于剪接线性多核糖核苷酸的3'和5'剪接位点的条件下自剪接线性多核糖核苷酸,从而产生环状多核糖核苷酸。

[0473] 在一些实施例中,本披露提供了通过以下来产生环状多核糖核苷酸的方法:提供编码线性多核糖核苷酸的脱氧核糖核苷酸;在无细胞系统中转录脱氧核糖核苷酸以产生线性多核糖核苷酸(其中所述转录在适用于剪接线性多核糖核苷酸的3'和5'剪接位点的条件下在溶液中发生),从而产生环状多核糖核苷酸。在一些实施例中,线性多核糖核苷酸包含5'断裂内含子和3'断裂内含子(例如,用于产生环状多核糖核苷酸的自剪接构建体)。在一些实施例中,线性多核糖核苷酸包含5'退火区和3'退火区。

[0474] 用于体外转录和/或自剪接的合适条件可包括在一个或多个方面模拟生理条件的任何条件(例如,溶液或缓冲液,如水性缓冲液或溶液)。在一些实施例中,合适的条件包括

在0.1-100mM之间的Mg2+离子或其盐(例如,1-100mM、1-50mM、1-20mM、5-50mM、5-20mM或5-15mM)。在一些实施例中,合适的条件包括在1-1000mM之间的K^+离子或其盐,如KCl(例如,1-1000mM、1-500mM、1-200mM、50-500mM、100-500mM或100-300mM)。在一些实施例中,合适的条件包括在1-1000mM之间的Cl-离子或其盐,如KCl(例如,1-1000mM、1-500mM、1-200mM、50-500mM、100-500mM或100-300mM)。在一些实施例中,合适的条件包括在0.1-100mM之间的Mn2+离子或其盐,如MnCl2(例如,0.1-100mM、0.1-50mM、0.1-20mM、0.1-10mM、0.1-5mM、0.1-2mM、0.5-50mM、0.5-20mM、0.5-15mM、0.5-5mM、0.5-2mM或0.1-10mM)。在一些实施例中,合适的条件包括二硫苏糖醇(DTT)(例如,1-1000μM、1-500μM、1-200μM、50-500μM、100-500μM、100-300μM、0.1-100mM、0.1-50mM、0.1-20mM、0.1-10mM、0.1-5mM、0.1-2mM、0.5-50mM、0.5-20mM、0.5-15mM、0.5-5mM、0.5-2mM或0.1-10mM)。在一些实施例中,合适的条件包括在0.1mM与100mM之间的核糖核苷三磷酸(NTP)(例如,0.1-100mM、0.1-50mM、0.1-10mM、1-100mM、1-50mM或1-10mM)。在一些实施例中,合适的条件包括4至10的pH(例如,5至9的pH、6至9的pH或6.5至8.5的pH)。在一些实施例中,合适的条件包括4℃至50℃的温度(例如,10℃至40℃、15℃至40℃、20℃至40℃、或30℃至40℃)。

[0475] 在一些实施例中,线性多核糖核苷酸从脱氧核糖核酸(例如,本文所述的脱氧核糖核酸,如DNA载体、线性化DNA载体、或cDNA)产生。在一些实施例中,线性多核糖核苷酸通过在无细胞系统中转录(例如,体外转录)从脱氧核糖核酸进行转录。

[0476] 在另一个实例中,环状多核糖核苷酸可以在细胞,例如原核细胞或真核细胞中产生。在一些实施例中,向细胞提供外源多核糖核苷酸(例如,本文所述的线性多核糖核苷酸或编码本文所述的线性多核糖核苷酸的转录的DNA分子)。线性多核糖核苷酸可以在细胞中从向细胞提供的外源DNA分子转录。线性多核糖核苷酸可以在细胞中从向所述细胞瞬时提供的外源重组DNA分子转录。在一些实施例中,外源DNA分子不整合到细胞的基因组中。在一些实施例中,线性多核糖核苷酸在细胞中从整合到细胞基因组中的重组DNA分子转录。

[0477] 在一些实施例中,细胞是原核细胞。在一些实施例中,包括本文所述的多核糖核苷酸的原核细胞可以是细菌细胞或古细菌细胞。例如,包括本文所述的多核糖核苷酸的原核细胞可以是大肠杆菌(E coli)、嗜盐古细菌(例如,沃氏嗜盐富饶菌(Haloferax volcaniii))、鞘氨醇单胞菌(Sphingomonas)、蓝细菌(例如,细长聚球藻(Synechococcus elongatus)、螺旋藻(Spirulina)(节旋藻(Arthrospira))属物种和集胞藻属物种(Synechocystis spp.))、链霉菌属(Streptomyces)、放线菌(例如,野村菌属(Nonomuraea)、北里孢菌属(Kitasatospora)或高温双岐菌属(Thermobifida))、芽孢杆菌属物种(Bacillus spp)(例如,枯草芽孢杆菌(Bacillus subtilis)、炭疽芽孢杆菌(Bacillus anthracis)、蜡样芽孢杆菌(Bacillus cereus))、β变形杆菌(例如,伯克霍尔德氏菌属(Burkholderia))、α变形杆菌(例如,农杆菌属(Agrobacterium))、假单胞菌属(Pseudomonas)(例如,恶臭假单胞菌(Pseudomonas putida))和肠杆菌。原核细胞可以在培养基中生长。原核细胞可以包含在生物反应器中。

[0478] 所述细胞可以是真核细胞。在一些实施例中,真核细胞是单细胞真核细胞。在一些实施例中,单细胞真核生物是单细胞真菌细胞,如酵母细胞(例如,酿酒酵母(Saccharomyces cerevisiae)和其他酵母属物种(Saccharomyces spp.)、酒香酵母属物种(Brettanomyces spp)、裂殖酵母属物种(Schizosaccharomyces spp)、有孢圆酵母属物种

(Torulaspora spp)和毕赤酵母属物种(Pichia spp))。在一些实施例中,单细胞真核细胞是单细胞动物细胞。单细胞动物细胞可以是从多细胞动物分离并在培养中生长的细胞,或其子细胞。在一些实施例中,单细胞动物细胞可以去分化。在一些实施例中,单细胞真核细胞是单细胞植物细胞。单细胞植物细胞可以是从多细胞植物中分离并在培养中生长的细胞,或其子细胞。在一些实施例中,单细胞植物细胞可以去分化。在一些实施例中,单细胞植物细胞来自植物愈伤组织。在实施例中,单细胞细胞是植物细胞原生质体。在一些实施例中,单细胞真核细胞是单细胞真核藻类细胞,如单细胞绿藻、硅藻、眼虫、或甲藻。目的单细胞真核藻类的非限制性实例包括杜氏盐藻(Dunaliella salina)、普通小球藻(Chlorella vulgaris)、食用小球藻(Chlorella zofingiensis)、雨生红球藻(Haematococcus pluvialis)、富油新绿藻(Neochloris oleoabundans)和其他新绿球藻属物种(Neochloris spp)、原管藻(Protosiphon botryoides)、布朗葡萄藻(Botryococcus braunii)、隐球菌属物种(Botryococcus braunii)、莱茵衣藻(Chlamydomonas reinhardtii)和其他衣藻属物种(Chlamydomonas spp)。在一些实施例中,单细胞真核细胞是原生生物细胞。在一些实施例中,单细胞真核细胞是原生动物细胞。

[0479] 在一些实施例中,真核细胞是多细胞真核生物的细胞。例如,多细胞真核生物可选自由以下组成的组:脊椎动物、无脊椎动物、多细胞真菌、多细胞藻类和多细胞植物。在一些实施例中,真核生物体是人。在一些实施例中,真核生物体是非人脊椎动物。在一些实施例中,真核生物体是无脊椎动物。在一些实施例中,真核生物体是多细胞真菌。在一些实施例中,真核生物体是多细胞植物。在一些实施例中,真核细胞是人的细胞或非人类哺乳动物的细胞,如非人类灵长类动物(例如,猴子、猿)、有蹄类动物(例如,牛科动物,包括牛、水牛、野牛、绵羊、山羊和麝牛;猪;骆驼科动物,包括骆驼、美洲驼、和羊驼;鹿,羚羊;以及马科动物,包括马和驴)、食肉动物(例如,狗、猫)、啮齿动物(例如,大鼠、小鼠、豚鼠、仓鼠、松鼠)或兔类动物(例如,兔、野兔)。在一些实施例中,真核细胞是鸟的细胞,如以下鸟类分类群的成员:鸡形目(例如,鸡、火鸡、雉鸡、鹌鹑)、雁形目(例如,鸭、鹅)、古颚总目(例如,鸵鸟、鸸鹋)、鸽形目(例如,鸽子、野鸽)或鹦形目(例如,鹦鹉)。在一些实施例中,真核细胞是节肢动物(例如,昆虫、蛛形纲、甲壳动物)、线虫、环节动物、蠕虫或软体动物的细胞。在实施例中,真核细胞是多细胞植物的细胞,如被子植物(其可以是双子叶植物或单子叶植物)或裸子植物(例如,针叶树、苏铁、买麻藤类植物、银杏)、蕨类、马尾植物、石松类、或苔藓植物。在实施例中,真核细胞是真核多细胞藻类的细胞。

[0480] 所述真核细胞可以在培养基中生长。所述真核细胞可以包含在生物反应器中。

[0481] 生物反应器的实例包括但不限于搅拌罐(例如,充分混合的)生物反应器和管式(例如,活塞流)生物反应器、气升式生物反应器、膜搅拌罐、旋转过滤搅拌罐、振动混合器、流化床反应器、和膜生物反应器。操作生物反应器的模式可以是间歇的或连续的过程。当试剂和产物流连续地进出系统时,生物反应器是连续的。间歇式生物反应器可以具有连续的再循环流,但没有连续的试剂进料或产物收获。本披露的一些方法涉及大规模生产环状多核糖核苷酸。对于大规模生产方法,所述方法可以在1升(L)至50L或更多(例如,5L、10L、15L、20L、25L、30L、35L、40L、45L、50L或更多)的体积中进行。在一些实施例中,所述方法可以在5L至10L、5L至15L、5L至20L、5L至25L、5L至30L、5L至35L、5L至40L、5L至45L、10L至15L、10L至20L、10L至25L、20L至30L、10L至35L,10L至40L、10L至45L、10L至50L、15L至20L、15L至

25L、15L至30L、15L至35L、15L至40L、15L至45L或15L至50L的体积中进行。在一些实施例中，生物反应器可产生至少1g的环状RNA。在一些实施例中，生物反应器可以产生1-200g环状RNA(例如，1-10g、1-20g、1-50g、10-50g、10-100g、50-100g、50-200g环状RNA)。在一些实施例中，产生的量是测量值/升(例如，1-200g/升)、/批或反应(例如，1-200g/批或反应)、或/单位时间(例如，1-200g/小时或/天)。在一些实施例中，可以串联使用多于一个生物反应器以增加产生能力(例如，可以串联使用一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、或九个生物反应器)。

[0482] 制备本文所述的环状多核糖核苷酸的方法描述于以下中：例如，Khudyakov和Fields，Artificial DNA:Methods and Applications[人工DNA:方法与应用]，CRC出版社(2002)；Zhao，Synthetic Biology:Tools and Applications[合成生物学:工具和应用](第一版)，Academic Press[学术出版社](2013)；和Egli和Herdewijn，Chemistry and Biology of Artificial Nucleic Acids[人工核酸的化学与生物学]，(第一版)，Wiley-VCH[威利-VCH出版社](2012)。

[0483] 其他地方也描述了合成环状多核糖核苷酸的各种方法(参见，例如，美国专利号US 6210931、美国专利号US 5773244、美国专利号US 5766903、美国专利号US 5712128、美国专利号US 5426180、美国公开号US20100137407、国际公开号WO 1992001813和国际公开号WO 2010084371，以及Petkovic等人，Nucleic Acids Res[核酸研究].43:2454-65(2015)；将其各自内容通过援引以其全文并入本文)。

[0484] 在一些实施例中，环状多核糖核苷酸是纯化的，例如，去除了游离核糖核酸、线性或带切口的RNA、DNA、蛋白质等。在一些实施例中，可以通过本领域通常使用的任何已知方法纯化环状多核糖核苷酸。纯化方法的非限制性实例包括柱色谱法、凝胶切除、尺寸排阻等。

[0485] 线性多核糖核苷酸

[0486] 本文披露的线性多核糖核苷酸包含编码来自冠状病毒的一种或多种免疫原和/或表位的一个或多个表达序列。此线性多核糖核苷酸在受试者中表达编码来自冠状病毒的一种或多种免疫原和/或表位的序列。在一些实施例中，包含一种或多种冠状病毒免疫原和/或表位的线性多核糖核苷酸用于在受试者中产生免疫应答。在一些实施例中，包含一种或多种冠状病毒免疫原和/或表位的线性多核糖核苷酸用于产生如本文所述的多克隆抗体。

[0487] 冠状病毒免疫原和表位

[0488] 线性多核糖核苷酸包含编码冠状病毒免疫原或表位的序列。本文披露的免疫原和/或表位与冠状病毒相关。在一些实施例中，免疫原和/或表位由冠状病毒表达，或者源自由冠状病毒表达的免疫原和/或表位。

[0489] 在一些实施例中，本披露的免疫原和/或表位来自于来自SARS-CoV基因组的预测转录物。在一些实施例中，本披露的免疫原和/或表位来自于由来自SARS-CoV基因组的开放阅读框编码的蛋白质。SARS-CoV基因组中开放阅读框的非限制性实例可以包括ORF1a、ORF1b、刺突(S)、ORF3a、ORF3b、包膜(E)、膜(M)、ORF6、ORF7a、ORF7b、ORF8、ORF8a、ORF8b、ORF9a、ORF9b、核衣壳(N)和ORF10。在一些实施例中，来自SARS-CoV基因组的开放阅读框包括SEQ ID NO:11。

[0490] 在特定实施例中，线性多核糖核苷酸包含表6中描述的SARS-CoV-2免疫原。

[0491] 表6:设计的线性构建体的描述。

[0492]

构建体	ORF (SEQ ID NO.)	ORF 的描述	脯氨酸取代	克隆优化	环化优化	5'元件	3'元件
p29	1 (13)	S 蛋白跨膜 (TM) 结构域完全去除，并添加了三聚化结构域	是	是	否	珠蛋白	珠蛋白
p30	3 (15)	S 蛋白跨膜 (TM) 结构域完全完好	是	是	否	珠蛋白	珠蛋白
p31	13 (12)	S 蛋白受体结合结构域 (RBD) 仅有分泌信号与 5'末端翻译融合	不适用	不适用	不适用	珠蛋白	珠蛋白
p32	1 (13)	S 蛋白跨膜 (TM) 结构域完全去除，并添加了三聚化结构域	是	是	是	珠蛋白	珠蛋白

[0493] 在表6中,“脯氨酸取代”表示残基986和987的脯氨酸取代,以及在弗林蛋白酶切割位点(残基682-685)处的“GSAS”取代。对于克隆优化,在坐标2541处进行单碱基取代以破坏BsaI位点,以协助质粒DNA模板的金门克隆构建。对于环化优化,四个单核苷酸-在位置2307、2709、159和315处-被取代以破坏可潜在结合夹板核酸序列环化元件的位点,从而潜在地抑制有效连接。所有单碱基对取代都被设计为翻译沉默。此外,在表6中,5’元件是珠蛋白(SEQ ID NO:32);并且3’元件是珠蛋白(SEQ ID NO:33)。

[0494] 在一些实施例中,线性多核糖核苷酸包括编码具有以下氨基酸序列的SARS-CoV-2免疫原的开放阅读框,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:63-111和293-295中任一项具有至少约80%(例如,约81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)同一性。在一些实施例中,线性多核糖核苷酸包括编码具有以下氨基酸序列的SARS-CoV-2免疫原的开放阅读框,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:63-111和293-295中任一项具有至少约90%(例如,约91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)同一性。在一些实施例中,线性多核糖核苷酸包括编码具有以下氨基酸序列的SARS-CoV-2免疫原的开放阅读框,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:63-111和293-295中任一项具有至少约95%(例如,约96%、97%、98%、99%或100%)同一性。在一些实施例中,线性多核糖核苷酸包括编码具有以下氨基酸序列的SARS-CoV-2免疫原的开放阅读框,所述氨基酸序列是SEQ ID NO:63-111和293-295中任一项。在一些实施例中,SARS-CoV-2免疫原是免疫原性片段,所述免疫原性片段包括SEQ ID NO:63-111和293-295中任一项的至少100、150、200、250、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、

850、900、950、1000、1100、1200、1300、1400或1500个氨基酸的连续段。在一些实施例中，SARS-CoV-2免疫原是免疫原性片段，所述免疫原性片段包括SEQ ID NO:63-111和293-295中任一序列的至少50％、60％、70％、80％、90％或95％的氨基酸的连续段。

[0495] 在特定实施例中，线性多核糖核苷酸包括具有编码SARS-CoV-2免疫原的核酸序列的开放阅读框，其中所述核酸序列与SEQ ID NO:112-174和292-300中任一项具有至少约80％(例如，约81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)的序列同一性。在一些实施例中，线性多核糖核苷酸包括具有编码SARS-CoV-2免疫原的核酸序列的开放阅读框，其中所述核酸序列与SEQ ID NO:112-174和292-300中任一项具有至少约90％(例如，约91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)的序列同一性。在一些实施例中，线性多核糖核苷酸包括具有编码SARS-CoV-2免疫原的核酸序列的开放阅读框，其中所述核酸序列与SEQ ID NO:112-174和292-300中任一项具有至少约95％(例如，约96％、97％、98％、99％或100％)的序列同一性。在某些实施例中，线性多核糖核苷酸包括具有编码SARS-CoV-2免疫原的核酸序列的开放阅读框，其中所述核酸序列是SEQ ID NO:112-174和292-300中任一项。在一些实施例中，编码SARS-CoV-2免疫原的多核糖核苷酸序列是包括SEQ ID NO:112-174和292-300中任一项的至少300、400、500、600、700、800、900、1000、1100、1200、1500、2000、2500、3000、3500、4000或4500个核苷酸的连续段。在一些实施例中，编码SARS-CoV-2免疫原的多核糖核苷酸序列是包括SEQ ID NO:112-174和292-300中任一项的至少50％、60％、70％、80％、90％或95％的氨基酸的连续段的片段。

[0496] 在特定实施例中，线性多核糖核苷酸包括具有编码SARS-CoV-2免疫原的核酸序列的开放阅读框，其中所述核酸序列与SEQ ID NO:219-281中任一项具有至少约80％(例如，约81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)的序列同一性。在一些实施例中，线性多核糖核苷酸包括具有编码SARS-CoV-2免疫原的核酸序列的开放阅读框，其中所述核酸序列与SEQ ID NO:219-281中任一项具有至少约90％(例如，约91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％)的序列同一性。在一些实施例中，线性多核糖核苷酸包括具有编码SARS-CoV-2免疫原的核酸序列的开放阅读框，其中所述核酸序列与SEQ ID NO:219-281中任一项具有至少约95％(例如，约96％、97％、98％、99％或100％)的序列同一性。在某些实施例中，线性多核糖核苷酸包括具有编码SARS-CoV-2免疫原的核酸序列的开放阅读框，其中所述核酸序列是SEQ ID NO:219-281中任一项。在一些实施例中，编码SARS-CoV-2免疫原的多核糖核苷酸序列是包括SEQ ID NO:219-281中任一项的至少300、400、500、600、700、800、900、1000、1100、1200、1500、2000、2500、3000、3500、4000或4500个核苷酸的连续段的片段。在一些实施例中，编码SARS-CoV-2免疫原的多核糖核苷酸序列是包括SEQ ID NO:219-281中任一项的至少50％、60％、70％、80％、90％或95％的氨基酸的连续段的片段。

[0497] 本披露特别考虑了本文所述的DNA序列中的任一种都可以被转化为相应的RNA序列，并包含在本文所述的RNA分子中。

[0498] 在一些实施例中，冠状病毒表位包含或含有至少4个、至少5个、至少6个、至少7个、至少8个、至少9个、至少10个、至少11个、至少12个、至少13个、至少14个、至少15个、至少16个、至少17个、至少18个、至少19个、至少20个、至少21个、至少22个、至少23个、至少24个、至

少25个、至少26个、至少27个、至少28个、至少29个或至少30个氨基酸或更多。在一些实施例中,冠状病毒表位包含或含有至多4个、至多5个、至多6个、至多7个、至多8个、至多9个、至多10个、至多11个、至多12个、至多13个、至多14个、至多15个、至多16个、至多17个、至多18个、至多19个、至多20个、至多21个、至多22个、至多23个、至多24个、至多25个、至多26个、至多27个、至多28个、至多29个、或至多30个氨基酸或更少。在一些实施例中,冠状病毒表位包含或含有1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30个氨基酸。在一些实施例中,冠状病毒表位含有5个氨基酸。在一些实施例中,冠状病毒表位含有6个氨基酸。在一些实施例中,表位含有7个氨基酸。在一些实施例中,冠状病毒表位含有8个氨基酸。在一些实施例中,表位可以是约8至约11个氨基酸。在一些实施例中,表位可以是约9至约22个氨基酸。

[0499] 冠状病毒免疫原可包含被B细胞识别的免疫原、被T细胞识别的免疫原、或其组合。在一些实施例中,免疫原包含被B细胞识别的免疫原。在一些实施例中,冠状病毒免疫原是被B细胞识别的免疫原。在一些实施例中,冠状病毒免疫原包含被T细胞识别的免疫原。在一些实施例中,免疫原是被T细胞识别的免疫原。

[0500] 冠状病毒表位包括被B细胞识别的表位、被T细胞识别的表位或其组合。在一些实施例中,冠状病毒表位包括被B细胞识别的表位。在一些实施例中,表位是被B细胞识别的表位。在一些实施例中,冠状病毒表位包括被T细胞识别的表位。在一些实施例中,冠状病毒表位是被T细胞识别的表位。

[0501] 用于经由电脑模拟鉴定免疫原和表位的技术已经在以下中披露:例如Sanchez-Trincado,等人(2017),Fundamentals and methods for T-and B-cell epitope prediction.[T细胞和B细胞表位预测的基础和方法],Journal of immunology research[免疫学研究杂志];Grifoni,Alba,等人,A Sequence Homology and Bioinformatic Approach Can Predict Candidate Targets for Immune Responses to SARS-CoV-2.[序列同源性和生物信息学方法可以预测SARS-CoV-2免疫应答的候选靶点]Cell host&microbe[细胞宿主与微生物](2020);Russi等人,In silico prediction of T-and B-cell epitopes in PmpD:First step towards to the design of a Chlamydia trachomatis vaccine.[PmpD中T细胞和B细胞表位的电脑模拟预测:设计沙眼衣原体疫苗的第一步]Biomedical Journal[生物医学杂志]41.2(2018):109-17;Baruah,等人,Immunoinformatics-aided identification of T cell and B cell epitopes in the surface glycoprotein of 2019-nCoV[免疫信息学辅助鉴定2019-nCoV表面糖蛋白中的T细胞和B细胞表位],Journal of Medical Virology[医学病毒学杂志](2020);其各自通过援引以其全文并入本文。

[0502] 本披露的线性多核糖核苷酸可包含任意数量的冠状病毒免疫原和/或表位的序列。线性多核糖核苷酸包含例如至少1种、至少2种、至少3种、至少4种、至少5种、至少6种、至少7种、至少8种、至少9种、至少10种、至少15种、至少20种、至少25种、至少30种、至少40种、至少50种、至少60种、至少70种、至少80种、至少90种、至少100种、至少120种、至少140种、至少160种、至少180种、至少200种、至少250种、至少300种、至少350种、至少400种、至少450种、至少500种或更多种冠状病毒免疫原或表位的序列。在一些实施例中,线性多核糖核苷酸包含例如源自除冠状病毒之外的靶标的至少1种、至少2种、至少3种、至少4种、至少5、至

少6、至少7、至少8种、至少9种、至少10种、至少15种、至少20种、至少25种、至少30种、至少40种、至少50种、至少60种、至少70种、至少80种、至少90种、至少100种、至少120种、至少140种、至少160种、至少180种、至少200种、至少250种、至少300种、至少350种、至少400种、至少450种、至少500种或更多种免疫原或表位的序列。

[0503] 在一些实施例中,线性多核糖核苷酸包含例如至多1种、至多2种、至多3种、至多4种、至多5种、至多6种、至多7种、至多8种、至多9种、至多10种、至多15种、至多20种、至多25种、至多30种、至多40种、至多50种、至多60种、至多70种、至多80种、至多90种、至多100种、至多120种、至多140种、至多160种、至多180种、至多200种、至多250种、至多300种、至多350种、至多400种、至多450种、至多500种或更少种冠状病毒免疫原或表位的序列。在一些实施例中,线性多核糖核苷酸包含例如源自除冠状病毒之外的靶标的至多1种、至多2种、至多3种、至多4种、至多5种、至多6种、至多7种、至多8种、至多9种、至多10种、至多15种、至多20种、至多25种、至多30种、至多40种、至多50种、至多60种、至多70种、至多80种、至多90种、至多100种、至多120种、至多140种、至多160种、至多180种、至多200种、至多250种、至多300种、至多350种、至多400种、至多450、至多500种或更少种免疫原或表位的序列

[0504] 在一些实施例中,线性多核糖核苷酸包含例如约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、40、50、60、70、80、90、100、120、140、160、180、200、250、300、350、400、450或500种冠状病毒免疫原或表位的序列。在一些实施例中,线性多核糖核苷酸包含例如源自除冠状病毒之外的来源的约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、40、50、60、70、80、90、100、120、140、160、180、200、250、300、350、400、450或500种免疫原或表位的序列。

[0505] 线性多核糖核苷酸可包含来自冠状病毒免疫原的一种或多种冠状病毒表位的序列。例如,冠状病毒免疫原可包含氨基酸序列,其中可含有多种冠状病毒表位(例如,被B细胞和/或T细胞识别的表位),并且线性多核糖核苷酸可包含或编码这些冠状病毒表位中的一种或多种。

[0506] 线性多核糖核苷酸包含例如来自一种冠状病毒免疫原的至少1种、至少2种、至少3种、至少4种、至少5种、至少6种、至少7种、至少8种、至少9种、至少10种、至少15种、至少20种、至少25种、至少30种、至少40种、至少50种、至少60种、至少70种、至少80种、至少90种、至少100种、至少120种、至少140种、至少160种、至少180种、至少200种、至少250种、至少300种、至少350种、至少400种、至少450种、至少500种或更多种表位的序列。

[0507] 在一些实施例中,线性多核糖核苷酸包含例如来自一种冠状病毒免疫原的至多2种、至多3种、至多4种、至多5种、至多6种、至多7种、至多8种、至多9种、至多10种、至多15种、至多20种、至多25种、至多30种、至多40种、至多50种、至多60种、至多70种、至多80种、至多90种、至多100种、至多120种、至多140种、至多160种、至多180种、至多200种、至多250种、至多300种、至多350种、至多400种、至多450种或至多500种、或更少种冠状病毒表位的序列。

[0508] 在一些实施例中,线性多核糖核苷酸包含例如来自一种冠状病毒免疫原的约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、40、50、60、70、80、90、100、120、140、160、180、200、250、300、350、400、450或500种冠状病毒表位的序列。

[0509] 线性多核糖核苷酸可以编码冠状病毒免疫原或表位的变体。变体可以是天然存在的变体(例如,在来自不同冠状病毒属、种、分离株或准种的序列数据中鉴定的变体),或者可以是如本文披露的已经经由电脑模拟生成的衍生序列(例如,与野生型免疫原或表位相

比,具有一个或多个氨基酸插入、缺失、取代或其组合的免疫原或表位)。

[0510] 线性多核糖核苷酸包含例如冠状病毒免疫原或表位的至少1种、至少2种、至少3种、至少4种、至少5种、至少6种、至少7种、至少8种、至少9种、至少10种、至少15种、至少20种、至少25种、至少30种、至少40种、至少50种、至少60种、至少70种、至少80种、至少90种、至少100种、至少120种、至少140种、至少160种、至少180种、至少200种、至少250种、至少300种、至少350种、至少400种、至少450种、至少500种或更多种变体的序列。

[0511] 在一些实施例中,线性多核糖核苷酸包含例如冠状病毒免疫原或表位的至多2种、至多3种、至多4种、至多5种、至多6种、至多7种、至多8种、至多9种、至多10种、至多15种、至多20种、至多25种、至多30种、至多40种、至多50种、至多60种、至多70种、至多80种、至多90种、至多100种、至多120种、至多140种、至多160种、至多180种、至多200种、至多250种、至多300种、至多350种、至多400种、至多450种、至多500种或更少种变体的序列。

[0512] 在一些实施例中,线性多核糖核苷酸包含例如冠状病毒免疫原或表位的约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、40、50、60、70、80、90、100、120、140、160、180、200、250、300、350、400、450或500种变体的序列。

[0513] 线性多核糖核苷酸的冠状病毒免疫原和/或表位序列也可称为冠状病毒表达序列。在一些实施例中,线性多核糖核苷酸包含一个或多个冠状病毒表达序列,其中每一个都可以可编码冠状病毒多肽。冠状病毒多肽可以大量产生。冠状病毒多肽可以是从细胞分泌的冠状病毒多肽或位于细胞的细胞质、细胞核或膜区室的冠状病毒多肽。一些冠状病毒多肽包括但不限于如本文披露的免疫原、如本文披露的表位、冠状病毒蛋白的至少一部分(例如,病毒包膜蛋白、病毒基质蛋白、病毒刺突蛋白、病毒膜蛋白、病毒核衣壳蛋白、病毒辅助蛋白、其片段、或其组合)。在一些实施例中,由本披露的线性多核糖核苷酸编码的冠状病毒多肽包含本文披露的冠状病毒免疫原的片段。在一些实施例中,由本披露的线性多核糖核苷酸编码的冠状病毒多肽包含融合蛋白,所述融合蛋白包含本文披露的两种或更多种冠状病毒免疫原或其片段。在一些实施例中,由本披露的线性多核糖核苷酸编码的冠状病毒多肽包含冠状病毒表位。在一些实施例中,由本披露的线性多核糖核苷酸编码的多肽包含融合蛋白,所述融合蛋白包含两个或更多个本文披露的冠状病毒表位,例如包含来自本披露的一种或多种冠状病毒的多个预测表位的人工肽序列。

[0514] 在一些实施例中,由本文披露的线性多核糖核苷酸表达的示例性冠状病毒蛋白包括分泌蛋白,例如天然包括信号肽的蛋白(例如,免疫原和/或表位),或者通常不编码信号肽但被修饰为包含信号肽的蛋白。

[0515] 线性多核糖核苷酸元件

[0516] 线性多核糖核苷酸包含如下所述的元件以及如本文所述的冠状病毒免疫原或表位。

[0517] 本文所述的线性多核糖核苷酸是具有5'末端和3'末端的多核糖核苷酸分子。在一些实施例中,线性RNA具有游离的5'末端或3'末端。在一些实施例中,线性RNA具有经修饰或受保护免于降解的5'末端或3'末端。在一些实施例中,线性RNA具有非共价连接的5'或3'末端。在一些实施例中,线性RNA是mRNA。

[0518] 在一些实施例中,线性多核糖核苷酸为至少约20个核苷酸、至少约30个核苷酸、至少约40个核苷酸、至少约50个核苷酸、至少约75个核苷酸、至少约100个核苷酸、至少约200

个核苷酸、至少约300个核苷酸、至少约400个核苷酸、至少约500个核苷酸、至少约1,000个核苷酸、至少约2,000个核苷酸、至少约5,000个核苷酸、至少约6,000个核苷酸、至少约7,000个核苷酸、至少约8,000个核苷酸、至少约9,000个核苷酸、至少约10,000个核苷酸、至少约12,000个核苷酸、至少约14,000个核苷酸、至少约15,000个核苷酸、至少约16,000个核苷酸、至少约17,000个核苷酸、至少约18,000个核苷酸、至少约19,000个核苷酸或至少约20,000个核苷酸。

[0519] 本披露的线性多核糖核苷酸可包括本文所述的任何元件或元件的组合,例如,以上关于环状多核糖核苷酸所述的任何元件或元件的组合。线性多核糖核苷酸可包括如本文所述的任一种或多种IRES、信号序列、调控元件、切割结构域、翻译起始序列、非翻译区、终止元件或修饰(例如,关于上述环状多核糖核苷酸)。线性多核糖核苷酸可包括本文所述的任何数量或构型的这样的元件(例如,关于上述环状多核糖核苷酸)。

[0520] 产生免疫应答的方法

[0521] 本披露提供了包含上述环状多核糖核苷酸的免疫原性组合物。本披露提供了包含上述线性多核糖核苷酸的免疫原性组合物。本发明的免疫原性组合物可以包含稀释剂或载剂、佐剂或其任何组合。本发明的免疫原性组合物还可包含一种或多种免疫调节剂,例如一种或多种佐剂。佐剂可以包括下面进一步讨论的TH1佐剂和/或TH2佐剂。在一些实施例中,免疫原性组合物包含不含任何载剂的稀释剂,并且用于将环状多核糖核苷酸裸递送至受试者(例如,要免疫接种的受试者)。在一些实施例中,免疫原性组合物包含不含任何载剂的稀释剂,并且用于将线性多核糖核苷酸裸递送至受试者。

[0522] 本发明的免疫原性组合物用于在受试者(例如,要免疫接种的受试者)中引发免疫应答。免疫应答可以包括抗体应答(通常包括IgG)和/或细胞介导的免疫应答。在一些实施例中,免疫原性组合物用于产生如本文所述的多克隆抗体。例如,受试者用包含环状多核糖核苷酸的免疫原性组合物免疫接种,所述环状多核糖核苷酸包含冠状病毒免疫原和/或表位,以刺激与冠状病毒免疫原和/或表位结合的多克隆抗体的产生。在另一个实例中,受试者用包含线性多核糖核苷酸的免疫原性组合物免疫接种,所述线性多核糖核苷酸包含冠状病毒免疫原和/或表位,以刺激与冠状病毒免疫原和/或表位结合的多克隆抗体的产生。在一些实施例中,受试者是人。在一些实施例中,受试者是非人动物。在一些实施例中,非人动物具有人源化免疫系统。在一些实施例中,受试者进一步用佐剂免疫接种。在一些实施例中,受试者进一步用疫苗免疫接种。任选地,在用包含环状多核糖核苷酸的免疫原性组合物免疫接种后,从受试者收集并纯化所产生的多克隆抗体。任选地,在用包含线性多核糖核苷酸的免疫原性组合物免疫接种后,从受试者收集并纯化所产生的多克隆抗体。在一些实施例中,组合物包含在施用本文所述的免疫原性组合物后收集的血浆。

[0523] 免疫接种

[0524] 在一些实施例中,本披露的方法包括为受试者(例如,要免疫接种的受试者)免疫接种包含如本文披露的环状多核糖核苷酸的免疫原性组合物。在一些实施例中,冠状病毒免疫原和/或表位由环状多核糖核苷酸表达。在一些实施例中,免疫接种在受试者中诱导针对由环状多核糖核苷酸表达的冠状病毒免疫原和/或表位的免疫应答。在一些实施例中,免疫接种诱导与免疫原性组合物表达的冠状病毒免疫原和/或表位的结合的多克隆抗体的产生。在一些实施例中,免疫原性组合物在单一组合物中包含环状多核糖核苷酸和稀释剂、载

剂、第一佐剂或其组合。在一些实施例中,受试者进一步用第二佐剂免疫接种。在一些实施例中,受试者进一步用疫苗免疫接种。

[0525] 在一些实施例中,本披露的方法包括为受试者(例如,要免疫接种的受试者)免疫接种包含如本文披露的线性多核糖核苷酸的免疫原性组合物。在一些实施例中,冠状病毒免疫原和/或表位由线性多核糖核苷酸表达。在一些实施例中,免疫接种在受试者中诱导针对由线性多核糖核苷酸表达的冠状病毒免疫原和/或表位的免疫应答。在一些实施例中,免疫接种诱导与冠状病毒免疫原和/或由线性多核糖核苷酸表达的表位结合的多克隆抗体的产生。在一些实施例中,免疫原性组合物在单一组合物中包含线性多核糖核苷酸和稀释剂、载剂、第一佐剂或其组合。在一些实施例中,受试者进一步用第二佐剂免疫接种。在一些实施例中,受试者进一步用疫苗免疫接种。

[0526] 如本文披露的环状多核糖核苷酸通过在受试者(例如,要免疫接种的受试者)的免疫接种之后刺激适应性免疫应答来刺激人多克隆抗体的产生。在一些实施例中,受试者的适应性免疫应答包含刺激B淋巴细胞以释放多克隆抗体,所述多克隆抗体与由环状多核糖核苷酸表达的冠状病毒免疫原特异性结合。如本文披露的线性多核糖核苷酸通过在受试者免疫接种之后刺激适应性免疫应答来刺激人多克隆抗体的产生。在一些实施例中,受试者的适应性免疫应答包括刺激B淋巴细胞以释放与由线性多核糖核苷酸表达的冠状病毒免疫原特异性结合的多克隆抗体。在一些实施例中,受试者的适应性免疫应答包括刺激细胞介导的免疫应答。

[0527] 受试者(例如,要免疫接种的受试者)用包含任意数量的环状多核糖核苷酸的一种或多种免疫原性组合物免疫接种。受试者用例如包含至少1种环状多核糖核苷酸的一种或多种免疫原性组合物免疫接种。具有非人源化免疫系统的非人动物用例如包含至少2种、至少3种、至少4种、至少5种、至少6种、至少7种、至少8种、至少9种、至少10种、至少11种、至少12种、至少13种、至少14种、至少15种、至少20种不同的环状多核糖核苷酸或更多种不同的环状多核糖核苷酸的一种或多种免疫原性组合物免疫接种。在一些实施例中,受试者用包含至多1种环状多核糖核苷酸的一种或多种免疫原性组合物免疫接种。在一些实施例中,受试者用包含约1种环状多核糖核苷酸的一种或多种免疫原性组合物免疫接种。在一些实施例中,受试者用包含约1-20、1-15、1-10、1-9、1-8、1-7、1-6、1-5、1-4、1-3、1-2、2-20、2-15、2-10、2-9、2-8、2-7、2-6、2-5、2-4、2-3、3-20、3-15、3-10、3-9、3-8、3-7、3-6、3-5、3-4、4-20、4-15、4-10、4-9、4-8、4-7、4-6、4-5、4-4、4-3、5-20、5-15、5-10、5-9、5-8、5-7、5-6、5-10、10-15或15-20种不同的环状多核糖核苷酸的一种或多种免疫原性组合物免疫接种。不同的环状多核糖核苷酸具有彼此不同的序列。例如,它们可以包含或编码不同的免疫原和/或表位、重叠的免疫原和/或表位、相似的免疫原和/或表位、或相同的免疫原和/或表位(例如,具有相同或不同的调控元件、起始序列、启动子、终止元件或本披露的其他元件)。在受试者用包含两种或更多种不同的环状多核糖核苷酸的一种或多种免疫原性组合物免疫接种的情况下,这两种或更多种不同的环状多核糖核苷酸可以处于相同或不同的免疫原性组合物中并且同时或在不同时间免疫接种。可以将包含两种或更多种不同的环状多核糖核苷酸的免疫原性组合物施用于相同的解剖位置或不同的解剖位置。

[0528] 两种或更多种不同的环状多核糖核苷酸可包含或编码来自本文披露的相同冠状病毒、不同冠状病毒或冠状病毒的不同组合的免疫原和/或表位。两种或更多种不同的环状

多核糖核苷酸可包含或编码来自相同冠状病毒或不同冠状病毒(例如不同分离株)的免疫原和/或表位。

[0529] 受试者(例如,要免疫接种的受试者)用包含任意数量的线性多核糖核苷酸的一种或多种免疫原性组合物免疫接种。受试者用例如包含至少1种线性多核糖核苷酸的一种或多种免疫原性组合物免疫接种。具有非人源化免疫系统的非人动物用例如包含至少2种、至少3种、至少4种、至少5种、至少6种、至少7种、至少8种、至少9种、至少10种、至少11种、至少12种、至少13种、至少14种、至少15种、至少20种不同的线性多核糖核苷酸或更多种不同的线性多核糖核苷酸的一种或多种免疫原性组合物免疫接种。在一些实施例中,受试者用包含至多1种线性多核糖核苷酸的一种或多种免疫原性组合物免疫接种。在一些实施例中,受试者用包含约1种线性多核糖核苷酸的一种或多种免疫原性组合物免疫接种。在一些实施例中,受试者用包含约1-20、1-15、1-10、1-9、1-8、1-7、1-6、1-5、1-4、1-3、1-2、2-20、2-15、2-10、2-9、2-8、2-7、2-6、2-5、2-4、2-3、3-20、3-15、3-10、3-9、3-8、3-7、3-6、3-5、3-4、4-20、4-15、4-10、4-9、4-8、4-7、4-6、4-5、4-4、4-3、5-20、5-15、5-10、5-9、5-8、5-7、5-6、5-10、10-15或15-20种不同的线性多核糖核苷酸的一种或多种免疫原性组合物免疫接种。不同的线性多核糖核苷酸具有彼此不同的序列。例如,它们可以包含或编码不同的免疫原和/或表位、重叠的免疫原和/或表位、相似的免疫原和/或表位、或相同的免疫原和/或表位(例如,具有相同或不同的调控元件、起始序列、启动子、终止元件或本披露的其他元件)。在受试者用包含两种或更多种不同的线性多核糖核苷酸的一种或多种免疫原性组合物免疫接种的情况下,这两种或更多种不同的线性多核糖核苷酸可以处于相同或不同的免疫原性组合物中并且同时或在不同时间免疫接种。可以将包含两种或更多种不同的线性多核糖核苷酸的免疫原性组合物施用于相同的解剖位置或不同的解剖位置。

[0530] 两种或更多种不同的线性多核糖核苷酸可包含或编码来自本文披露的相同冠状病毒、不同冠状病毒或冠状病毒的不同组合的免疫原和/或表位。两种或更多种不同的线性多核糖核苷酸可包含或编码来自相同冠状病毒或不同冠状病毒(例如不同分离株)的免疫原和/或表位。

[0531] 在一些实施例中,受试者(例如,要免疫接种的受试者)用如本文披露的包含任何数量的环状多核糖核苷酸的一种或多种免疫原性组合物和包含任何数量的线性多核糖核苷酸的一种或多种免疫原性组合物免疫接种。在一些实施例中,本文披露的免疫原性组合物包含如本文披露的一种或多种环状多核糖核苷酸和一种或多种线性多核糖核苷酸。

[0532] 在一些实施例中,免疫原性组合物包含环状多核糖核苷酸和稀释剂、载剂、第一佐剂或其组合。在一个特定实施例中,免疫原性组合物包含本文所述的环状多核糖核苷酸和载剂或不含任何载剂的稀释剂。在一些实施例中,包含环状多核糖核苷酸与不含任何载剂的稀释剂的免疫原性组合物用于将环状多核糖核苷酸裸递送至受试者。在另一个特定实施例中,免疫原性组合物包含本文所述的环状多核糖核苷酸和第一佐剂。

[0533] 在某些实施例中,进一步向受试者(例如,要免疫接种的受试者)施用第二佐剂。佐剂增强先天免疫应答,继而增强受试者中的适应性免疫应答以产生多克隆抗体。佐剂可以是如下所讨论的任何佐剂。在某些实施例中,佐剂作为免疫原性组合物的一部分与环状多核糖核苷酸一起配制。在某些实施例中,佐剂不是包含环状多核糖核苷酸的免疫原性组合物的一部分。在某些实施例中,佐剂与包含环状多核糖核苷酸的免疫原性组合物分开施用。

在此方面,佐剂与包含环状多核糖核苷酸的免疫原性组合物共同施用(例如同时施用)或在不同的时间施用于受试者。例如,在包含环状多核糖核苷酸的免疫原性组合物之后1分钟、5分钟、10分钟、15分钟、30分钟、45分钟、60分钟、90分钟、2小时、3小时、4小时、5小时、6小时、7小时、8小时、9小时、10小时、12小时、14小时、16小时、18小时、20小时、22小时或24小时,或介于之间的任何分钟数或小时数,施用佐剂。在一些实施例中,在包含环状多核糖核苷酸的免疫原性组合物之前1分钟、5分钟、10分钟、15分钟、30分钟、45分钟、60分钟、90分钟、2小时、3小时、4小时、5小时、6小时、7小时、8小时、9小时、10小时、12小时、14小时、16小时、18小时、20小时、22小时或24小时,或介于之间的任何分钟数或小时数,施用佐剂。例如,在包含环状多核糖核苷酸的免疫原性组合物之后1、2、3、4、5、6、7、14、21、28、35、42、49、56、63、70、77或84天,或介于之间的任何天数,施用佐剂。在一些实施例中,在包含环状多核糖核苷酸的免疫原性组合物之前1、2、3、4、5、6、7、14、21、28、35、42、49、56、63、70、77或84天,或介于之间的任何天数,施用佐剂。将佐剂施用到与包含环状多核糖核苷酸的免疫原性组合物相同的解剖位置或不同的解剖位置。

[0534] 在一些实施例中,免疫原性组合物包含线性多核糖核苷酸和稀释剂、载剂、第一佐剂或其组合。在一个特定实施例中,免疫原性组合物包含本文所述的线性多核糖核苷酸和载剂或不含任何载剂的稀释剂。在一些实施例中,包含线性多核糖核苷酸和不含任何载剂的稀释剂的免疫原性组合物用于将线性多核糖核苷酸裸递送至受试者(例如,要免疫接种的受试者)。在另一个特定实施例中,免疫原性组合物包含本文所述的线性多核糖核苷酸和第一佐剂。

[0535] 在某些实施例中,进一步向受试者(例如,要免疫接种的受试者)施用第二佐剂。佐剂增强先天免疫应答,继而增强受试者中的适应性免疫应答以产生多克隆抗体。佐剂可以是如下所讨论的任何佐剂。在某些实施例中,佐剂作为免疫原性组合物的一部分与线性多核糖核苷酸一起配制。在某些实施例中,佐剂不是包含线性多核糖核苷酸的免疫原性组合物的一部分。在某些实施例中,佐剂与包含线性多核糖核苷酸的免疫原性组合物分开施用。在此方面,佐剂与包含线性多核糖核苷酸的免疫原性组合物共同施用(例如同时施用)或在不同的时间施用于受试者。例如,在包含线性多核糖核苷酸的免疫原性组合物之后1分钟、5分钟、10分钟、15分钟、30分钟、45分钟、60分钟、90分钟、2小时、3小时、4小时、5小时、6小时、7小时、8小时、9小时、10小时、12小时、14小时、16小时、18小时、20小时、22小时或24小时,或介于之间的任何分钟数或小时数,施用佐剂。在一些实施例中,在包含线性多核糖核苷酸的免疫原性组合物之前1分钟、5分钟、10分钟、15分钟、30分钟、45分钟、60分钟、90分钟、2小时、3小时、4小时、5小时、6小时、7小时、8小时、9小时、10小时、12小时、14小时、16小时、18小时、20小时、22小时或24小时,或介于之间的任何分钟数或小时数,施用佐剂。例如,在包含线性多核糖核苷酸的免疫原性组合物之后1、2、3、4、5、6、7、14、21、28、35、42、49、56、63、70、77或84天,或介于之间的任何天数,施用佐剂。在一些实施例中,在包含线性多核糖核苷酸的免疫原性组合物之前1、2、3、4、5、6、7、14、21、28、35、42、49、56、63、70、77或84天,或介于之间的任何天数,施用佐剂。将佐剂施用到与包含线性多核糖核苷酸的免疫原性组合物相同的解剖位置或不同的解剖位置。

[0536] 在一些实施例中,受试者(例如,要免疫接种的受试者)用第二药剂,例如不是环状多核糖核苷酸的疫苗(如下所述)进一步免疫接种。所述疫苗与包含环状多核糖核苷酸的免

疫原性组合物共同施用(例如同时施用)或在不同的时间施用于受试者。例如,在包含环状多核糖核苷酸的免疫原性组合物之后1分钟、5分钟、10分钟、15分钟、30分钟、45分钟、60分钟、90分钟、2小时、3小时、4小时、5小时、6小时、7小时、8小时、9小时、10小时、12小时、14小时、16小时、18小时、20小时、22小时或24小时,或介于之间的任何分钟数或小时数,施用疫苗。在一些实施例中,在包含环状多核糖核苷酸的免疫原性组合物之前1分钟、5分钟、10分钟、15分钟、30分钟、45分钟、60分钟、90分钟、2小时、3小时、4小时、5小时、6小时、7小时、8小时、9小时、10小时、12小时、14小时、16小时、18小时、20小时、22小时或24小时,或介于之间的任何分钟数或小时数,施用疫苗。例如,在包含环状多核糖核苷酸的免疫原性组合物之后1、2、3、4、5、6、7、14、21、28、35、42、49、56、63、70、77或84天,或介于之间的任何天数,施用疫苗。在一些实施例中,在包含环状多核糖核苷酸的免疫原性组合物之前1、2、3、4、5、6、7、14、21、28、35、42、49、56、63、70、77或84天,或介于之间的任何天数,施用疫苗。

[0537] 在一些实施例中,受试者(例如,要免疫接种的受试者)用第二药剂,例如不是线性多核糖核苷酸的疫苗(如下所述)进一步免疫接种。所述疫苗与包含线性多核糖核苷酸的免疫原性组合物共同施用(例如同时施用)或在不同的时间施用于受试者。例如,在包含线性多核糖核苷酸的免疫原性组合物之后1分钟、5分钟、10分钟、15分钟、30分钟、45分钟、60分钟、90分钟、2小时、3小时、4小时、5小时、6小时、7小时、8小时、9小时、10小时、12小时、14小时、16小时、18小时、20小时、22小时或24小时,或介于之间的任何分钟数或小时数,施用疫苗。在一些实施例中,在包含线性多核糖核苷酸的免疫原性组合物之前1分钟、5分钟、10分钟、15分钟、30分钟、45分钟、60分钟、90分钟、2小时、3小时、4小时、5小时、6小时、7小时、8小时、9小时、10小时、12小时、14小时、16小时、18小时、20小时、22小时或24小时,或介于之间的任何分钟数或小时数,施用所述疫苗。例如,在包含线性多核糖核苷酸的免疫原性组合物之后1、2、3、4、5、6、7、14、21、28、35、42、49、56、63、70、77或84天,或介于之间的任何天数,施用疫苗。在一些实施例中,在包含线性多核糖核苷酸的免疫原性组合物之前1、2、3、4、5、6、7、14、21、28、35、42、49、56、63、70、77或84天,或介于之间的任何天数,施用所述疫苗。

[0538] 受试者(例如,要免疫接种的受试者)可以用免疫原性组合物、佐剂、疫苗(例如,蛋白质亚基疫苗)或其组合免疫接种任何合适的次数,以实现所需的应答。例如,可利用初免-加强免疫接种策略来生成含有高浓度的与本披露的免疫原和/或表位结合的抗体的超免疫血浆。可以用本披露的免疫原性组合物、佐剂、疫苗(例如,蛋白质亚基疫苗)或其组合免疫接种受试者例如,至少1次、至少2次、至少3次、至少4次、至少5次、至少6次、至少7次、至少8次、至少9次、至少10次或至少15次或更多次。

[0539] 在一些实施例中,可以用本披露的免疫原性组合物、佐剂、疫苗(例如,蛋白质亚基疫苗)或其组合免疫接种受试者(例如,要免疫接种的受试者)至多2次、至多3次、至多4次、至多5次、至多6次、至多7次、至多8次、至多9次、至多10次、至多15次或至多20次或更少次。

[0540] 在一些实施例中,可以用本披露的免疫原性组合物、佐剂、疫苗(例如,蛋白质亚基疫苗)或其组合免疫接种受试者(例如,要免疫接种的受试者)约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15或20次。

[0541] 在一些实施例中,可以用本披露的免疫原性组合物、佐剂、疫苗(例如,蛋白质亚基疫苗)或其组合免疫接种受试者(例如,要免疫接种的受试者)一次。在一些实施例中,可以用本披露的免疫原性组合物、佐剂、疫苗(例如,蛋白质亚基疫苗)或其组合免疫接种受试者

两次。在一些实施例中,可以用本披露的免疫原性组合物、佐剂、疫苗(例如,蛋白质亚基疫苗)或其组合免疫接种受试者三次。在一些实施例中,受试者可以用本披露的免疫原性组合物、佐剂、疫苗(例如,蛋白质亚基疫苗)或其组合免疫接种四次。在一些实施例中,受试者可以用本披露的免疫原性组合物、佐剂、疫苗(例如,蛋白质亚基疫苗)或其组合免疫接种五次。在一些实施例中,受试者可以用本披露的免疫原性组合物、佐剂、疫苗(例如,蛋白质亚基疫苗)或其组合免疫接种七次。

[0542] 可以选择合适的时间间隔以间隔两次或更多次免疫接种。所述时间间隔可以适用于用相同免疫原性组合物、佐剂或疫苗(例如蛋白质亚基疫苗)或其组合免疫接种多次,例如,相同免疫原性组合物、佐剂或疫苗(例如蛋白质亚基疫苗)或其组合可以经由相同的免疫接种途径或不同的免疫接种途径以相同的量或不同的量施用。所述时间间隔可以适用于用不同药剂,例如,包含第一环状多核糖核苷酸的第一免疫原性组合物和包含第二环状多核糖核苷酸的第二免疫原性组合物进行免疫接种。所述时间间隔可以适用于包含第一线性多核糖核苷酸的第一免疫原性组合物和包含第二线性多核糖核苷酸的第二免疫原性组合物。对于包括三次或更多次免疫接种的方案,免疫接种的时间间隔可以相同或不同。在一些实例中,两次免疫接种之间经过约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、14、16、17、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、40、48或72小时。在一些实施例中,两次免疫接种之间经过约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、14、16、17、18、20、21、24、28或30天。在一些实施例中,两次免疫接种之间经过约1、2、3、4、5、6、7或8周。在一些实施例中,两次免疫接种之间经过约1、2、3、4、5、6、7或8个月。

[0543] 在一些实施例中,两次免疫接种之间经过至少1小时、至少2小时、至少3小时、至少4小时、至少5小时、至少6小时、至少7小时、至少8小时、至少9小时、至少10小时、至少15小时、至少20小时、至少24小时、至少36小时或至少72小时或更长时间。在一些实施例中,两次免疫接种之间经过至多1小时、至多2小时、至多3小时、至多4小时、至多5小时、至多6小时、至多7小时、至多8小时、至多9小时、至多10小时、至多15小时、至多20小时、至多24小时、至多36小时或至多72小时或更少时间。

[0544] 在一些实施例中,两次免疫接种之间经过至少1天、至少2天、至少3天、至少4天、至少5天、至少6天、至少7天、至少8天、至少9天、至少10天、至少15天、至少20天、至少21天、至少22天、至少23天、至少24天、至少25天、至少26天、至少27天、至少28天、至少29天或至少30天或更长时间。在一些实施例中,两次免疫接种之间经过至多2天、至多3天、至多4天、至多5天、至多6天、至多7天、至多8天、至多9天、至多10天、至多15天、至多20天、至多21天、至多22天、至多23天、至多24天、至多25天、至多26天、至多27天、至多28天、至多29天、至多30天、至多32天、至多34天或至多36天或更少时间。

[0545] 在一些实施例中,两次免疫接种之间经过至少1周、至少2周、至少3周、至少4周、至少5周、至少6周、至少7周或至少8周或更长时间。在一些实施例中,两次免疫接种之间经过至多2周、至多3周、至多4周、至多5周、至多6周、至多7周、至多8周或更少时间。

[0546] 在一些实施例中,两次免疫接种之间经过至少1个月、至少2个月、至少3个月、至少4个月、至少5个月、至少6个月、至少7个月或至少8个月或更长时间。在一些实施例中,两次免疫接种之间经过至多2个月、至多3个月、至多4个月、至多5个月、至多6个月、至多7个月、至多8个月或更少时间。

[0547] 在一些实施例中,具有人源化免疫系统的非人动物以3-4周的间隔免疫接种3次。

[0548] 在一些实施例中,所述方法进一步包括向非人动物(例如,具有人源化免疫系统的非人动物)或人类受试者(例如,要免疫接种的非人动物或人类受试者)预先施用药剂以提高免疫原性应答。在一些实施例中,药剂是如本文披露的免疫原(例如,蛋白质免疫原)。例如,所述方法包括在施用包含编码蛋白质免疫原的序列的环状多核糖核苷酸前1至7天施用蛋白质免疫原。在一些实施例中,在施用包含编码蛋白质免疫原的序列的环状多核糖核苷酸前1、2、3、4、5、6或7天施用蛋白质免疫原。例如,所述方法包括在施用包含编码蛋白质免疫原的序列的线性多核糖核苷酸前1至7天施用蛋白质免疫原。在一些实施例中,在施用包含编码蛋白质免疫原的序列的线性多核糖核苷酸前1、2、3、4、5、6或7天施用蛋白质免疫原。蛋白质免疫原可以作为蛋白质制剂施用,在质粒(pDNA)中编码,存在于病毒样颗粒(VLP)中,以脂质纳米颗粒的形式配制等。

[0549] 受试者(例如,要免疫接种的受试者)可以在任何合适数目的解剖部位用免疫原性组合物、佐剂或疫苗(例如,蛋白质亚基疫苗)或其组合免疫接种。可以将相同的免疫原性组合物、佐剂、疫苗(例如,蛋白质亚基疫苗)或其组合施用于多个解剖部位,可以将包含相同或不同的环状多核糖核苷酸的不同免疫原性组合物、佐剂、疫苗(例如,蛋白质亚基疫苗)或其组合施用于不同的解剖部位,可以将包含相同或不同的环状多核糖核苷酸的不同免疫原性组合物、佐剂、疫苗(例如,蛋白质亚基疫苗)或其组合施用于相同的解剖部位,或其任何组合。例如,可以将包含环状多核糖核苷酸的免疫原性组合物施用于两个不同的解剖部位,和/或可以将包含环状多核糖核苷酸的免疫原性组合物施用于一个解剖部位,并且可以将佐剂施用于不同的解剖部位。可以将相同的免疫原性组合物、佐剂、疫苗(例如,蛋白质亚基疫苗)或其组合施用于多个解剖部位,可以将包括相同或不同的线性多核糖核苷酸的不同免疫原性组合物、佐剂、疫苗(例如,蛋白质亚基疫苗)或其组合施用于不同的解剖部位,可以将包括相同或不同的线性多核糖核苷酸的不同免疫原性组合物、佐剂、疫苗(例如,蛋白质亚基疫苗)或其组合施用于相同的解剖部位,或其任何组合。例如,可以将包含线性多核糖核苷酸的免疫原性组合物施用于两个不同的解剖部位,和/或可以将包含线性多核糖核苷酸的免疫原性组合物施用于一个解剖部位,并且可以将佐剂施用于不同的解剖部位。

[0550] 任两个或更多个解剖途径的免疫接种可以经由相同的免疫接种途径(例如,肌内)或通过两种或更多种免疫接种途径来进行。在一些实施例中,将本披露的包含环状多核糖核苷酸的免疫原性组合物、佐剂或疫苗(例如,蛋白质亚基疫苗)或其组合免疫接种至受试者(例如,要免疫接种的受试者)的至少1个、至少2个、至少3个、至少4个、至少5个或至少6个解剖部位。在一些实施例中,将本披露的包含环状多核糖核苷酸的免疫原性组合物、佐剂或疫苗(例如,蛋白质亚基疫苗)或其组合免疫接种至受试者的至多2个、至多3个、至多4个、至多5个、至多6个、至多7个、至多8个、至多9个或至多10个解剖部位或更少解剖部位。在一些实施例中,将本披露的包含环状多核糖核苷酸的免疫原性组合物或佐剂免疫接种至受试者的1、2、3、4、5、6、7、8、9、10个解剖部位。在一些实施例中,将本披露的包含线性多核糖核苷酸的免疫原性组合物、佐剂或疫苗(例如,蛋白质亚基疫苗)或其组合免疫接种至受试者的至少1个、至少2个、至少3个、至少4个、至少5个或至少6个解剖部位。在一些实施例中,将本披露的包含线性多核糖核苷酸的免疫原性组合物、佐剂或疫苗(例如,蛋白质亚基疫苗)或其组合免疫接种至受试者的至多2个、至多3个、至多4个、至多5个、至多6个、至多7个、至多8

个、至多9个或至多10个解剖部位或更少解剖部位。在一些实施例中,将本披露的包含线性多核糖核苷酸的免疫原性组合物或佐剂免疫接种至受试者的1、2、3、4、5、6、7、8、9、10个解剖部位。

[0551] 免疫接种可以经由任何合适的途径。免疫接种途径的非限制性实例包括静脉内、肌内、动脉内、鞘内、囊内、眶内、心内、皮内、腹膜内、经气管、皮下、表皮下、关节内、囊下、蛛网膜下、脊柱内、硬膜外、胸骨内、脑内、眼内、病灶内、脑室内、脑池内或实质内,例如注射和输注。在一些情况下,免疫接种可以经由吸入进行。可以通过相同或不同的途径进行两次或更多次免疫接种。

[0552] 可以向本披露的受试者(例如,要免疫接种的受试者)施用任何合适量的环状多核糖核苷酸。例如,受试者可以用至少约1ng、至少约10ng、至少约100ng、至少约1μg、至少约10μg、至少约100μg、至少约1mg、至少约10mg、至少约100mg或至少约1g的环状多核糖核苷酸免疫接种。在一些实施例中,受试者可以用至多约1ng、至多约10ng、至多约100ng、至多约1μg、至多约10μg、至多约100μg、至多约1mg、至多约10mg、至多约100mg或至多约1g的环状多核糖核苷酸免疫接种。在一些实施例中,受试者可以用约1ng、约10ng、约100ng、约1μg、约10μg、约100μg、约1mg、约10mg、约100mg或约1g的环状多核糖核苷酸免疫接种。

[0553] 可以向本披露的受试者(例如,要免疫接种的受试者)施用任何合适量的线性多核糖核苷酸。例如,受试者可以用至少约1ng、至少约10ng、至少约100ng、至少约1μg、至少约10μg、至少约100μg、至少约1mg、至少约10mg、至少约100mg或至少约1g的线性多核糖核苷酸免疫接种。在一些实施例中,受试者可以用至多约1ng、至多约10ng、至多约100ng、至多约1μg、至多约10μg、至多约100μg、至多约1mg、至多约10mg、至多约100mg或至多约1g的线性多核糖核苷酸免疫接种。在一些实施例中,受试者可以用约1ng、约10ng、约100ng、约1μg、约10μg、约100μg、约1mg、约10mg、约100mg或约1g的线性多核糖核苷酸免疫接种。

[0554] 在一些实施例中,所述方法进一步包括评价非人动物或人类受试者(例如,要免疫接种的受试者)对免疫原的抗体应答。在一些实施例中,评价是在施用包含编码冠状病毒免疫原的序列的环状多核糖核苷酸之前和/或之后。在一些实施例中,评价是在施用包含编码冠状病毒免疫原的序列的线性多核糖核苷酸之前和/或之后。

[0555] 佐剂

[0556] 佐剂会增强在接受佐剂和/或包含所述佐剂的免疫原性组合物的受试者(例如,要免疫接种的受试者)中引发的免疫应答(体液和/或细胞免疫应答)。在一些实施例中,向受试者(例如,要免疫接种的受试者)施用佐剂以从如本文披露的环状多核糖核苷酸产生多克隆抗体。在一些实施例中,向受试者施用佐剂以从如本文披露的线性多核糖核苷酸产生多克隆抗体。在一些实施例中,佐剂用于本文所述的方法中以产生如本文所述的多克隆抗体。在一个特定实施例中,佐剂用于促进受试者中针对由环状多核糖核苷酸表达的冠状病毒免疫原和/或表位的多克隆抗体的产生。在一些实施例中,佐剂和环状多核糖核苷酸在分开的组合物中共同施用。在一些实施例中,将佐剂与环状多核糖核苷酸混合或配制为单一组合物以获得免疫原性组合物,将所述免疫原性组合物施用于受试者。在一个特定实施例中,佐剂用于促进受试者中促进针对由线性多核糖核苷酸表达的冠状病毒免疫原和/或表位的多克隆抗体的产生。在一些实施例中,佐剂和线性多核糖核苷酸在分开的组合物中共同施用。在一些实施例中,将佐剂与线性多核糖核苷酸混合或配制为单一组合物以获得免疫原性组

合物,将所述免疫原性组合物施用于受试者。

[0557] 佐剂可以是多核糖核苷酸的组分。佐剂可以是由多核糖核苷酸的表达序列编码的多肽佐剂,可以是不由多核糖核苷酸编码的分子(例如,小分子、多肽或核酸分子)。佐剂可以与多核糖核苷酸一起配制在同一药物组合物中。佐剂可以与多核糖核苷酸组合分开施用(例如,作为单独的药物组合物)。

[0558] 在一些实施例中,佐剂由多核糖核苷酸编码。在一些实施例中,多核糖核苷酸编码多于一种的佐剂。例如,多核糖核苷酸编码2至100种佐剂。在一些实施例中,多核糖核苷酸编码2至10种佐剂。在一些实施例中,多核糖核苷酸编码2种佐剂。由多核糖核苷酸编码的一种或多种佐剂可包括N端信号序列,例如,将表达的多肽佐剂引导至分泌途径的N端信号序列。在一些实施例中,多核糖核苷酸编码3种佐剂。在一些实施例中,多核糖核苷酸编码4种佐剂。在一些实施例中,多核糖核苷酸编码5种佐剂。在一些实施例中,佐剂由编码一种或多种免疫原的同一多核糖核苷酸编码。佐剂和免疫原可以在同一多核糖核苷酸上共同递送。在一些实施例中,由多核糖核苷酸编码的佐剂是作为先天性免疫系统刺激因子的序列(例如,多核糖核苷酸序列)。先天性免疫系统刺激因子序列可以包括至少5个、至少10个、至少20个、至少50个、至少100个或至少500个核糖核苷酸。先天性免疫系统刺激因子序列可以包括5至1000个、10至500个、20至500个、10至100个、20至100个、20至50个、100至500个、500至1000个或10至1000个核糖核苷酸。例如,作为先天性免疫系统刺激因子的序列可以选自富含GU的基序、富含AU的基序、包括dsRNA的结构化区域、或适配体。

[0559] 佐剂可以是TH1佐剂和/或TH2佐剂。本披露考虑的其他佐剂包括但不限于以下的一种或多种:

[0560] 含矿物质的组合物。适于在本披露中用作佐剂的含矿物质的组合物包括矿物盐,诸如铝盐和钙盐。本披露包括矿物盐,如氢氧化物(例如羟基氧化物)、磷酸盐(例如羟基磷酸盐、正磷酸盐)、硫酸盐等,或不同矿物化合物的混合物,其中化合物呈任何合适的形式(例如凝胶、结晶、无定形形式等)。钙盐包括磷酸钙(例如,“CAP”)。铝盐包括氢氧化物、磷酸盐、硫酸盐等。

[0561] 油乳剂组合物。适用于在本披露中用作佐剂的油乳剂组合物包括角鲨烯-水乳剂,如MF59(5%角鲨烯、0.5%吐温80和0.5% Span,使用微流化器配制为亚微米颗粒)、AS03(水包油乳剂中的α-生育酚、角鲨烯和聚山梨醇酯80)、Montanide配制品(例如Montanide ISA 51、Montanide ISA720)、不完全弗氏佐剂(IFA)、完全弗氏佐剂(CFA)和不完全弗氏佐剂(IFA)。

[0562] 小分子。适于在本披露中用作佐剂的小分子包括咪喹莫特或847、瑞喹莫德或R848和嘎德莫特。

[0563] 聚合物纳米颗粒。适于在本披露中用作佐剂的聚合物纳米颗粒包括聚(a-羟基酸)、聚羟基丁酸、聚内酯(包括聚己内酯)、聚对二氧环己酮、聚戊内酯、聚原酸酯、聚酸酐、聚氰基丙烯酸酯、酪氨酸衍生的聚碳酸酯、聚乙烯基吡咯烷酮或聚酯-酰胺及其组合。

[0564] 皂苷(即,糖苷,附接至一条或多条糖侧链的多环苷元)。适于在本披露中用作佐剂的皂苷配制品包括纯化配制品,诸如QS21,以及脂质配制品,诸如ISCOM和ISCOM基质。QS21作为STIMULON(TM)在市场上销售。皂苷配制品也可以包含固醇,诸如胆固醇。皂苷和胆固醇的组合可用于形成称为免疫刺激复合物(ISCOM)的独特颗粒。ISCOM典型地还包含磷脂,诸

如磷脂酰乙醇胺或磷脂酰胆碱。任何已知的皂苷都可用于ISCOM中。优选地,ISCOM包含QuilA、QHA和QHC中的一种或多种。任选地,ISCOM可以不含另外的洗涤剂。

[0565] 脂多糖。适于在本披露中使用的佐剂包括肠细菌脂多糖(LPS)的无毒衍生物。此类衍生物包括单磷酰基脂质A(MPLA)、吡喃葡萄糖基脂质A(GLA)和3-O-去酰化MPL(3dMPL)。3dMPL是3脱氧-酰化单磷酰基脂质A与4、5或6条酰化链的混合物。其他无毒的LPS衍生物包括单磷酰基脂A模拟物,如氨基烷基葡糖胺磷酸盐衍生物,例如,RC-529。

[0566] 脂质体。适于在本披露中用作佐剂的脂质体包括病毒体和CAF01。

[0567] 脂质纳米颗粒。适于在本披露中使用的佐剂包括脂质纳米颗粒(LNP)及其组分。

[0568] 脂肽(即,包含一个或多个脂肪酸残基和两个或更多个氨基酸残基的化合物)。适于在本披露中用作佐剂的脂肽包括Pam2(Pam2CSK4)和Pam3(Pam3CSK4)。

[0569] 糖脂。适于在本披露中用作佐剂的糖脂包括索状因子(海藻糖二霉菌酸酯)。

[0570] 从革兰氏阴性细菌或革兰氏阳性细菌衍生(合成或纯化)的肽和肽聚糖,诸如MDP(N-乙酰-胞壁酰-L-丙氨酰-D-异谷氨酰胺)适于在本披露中用作佐剂。

[0571] 适用于用作佐剂的碳水化合物(含碳水化合物)或多糖包括右旋糖酐(例如,支链微生物多糖)、硫酸右旋糖酐、香菇多糖、酵母聚糖、β-葡聚糖、deltin、甘露聚糖和几丁质。

[0572] 基于RNA的佐剂。适用于在本披露中使用的基于RNA的佐剂是聚IC、聚IC:LC、具有或不具有5'三磷酸的发夹RNA、病毒序列、含聚U的序列、dsRNA天然或合成RNA序列(例如,聚I:C)和核酸类似物(例如,环状GMP-AMP或其他环状二核苷酸,例如,环状二-GMP、免疫刺激性碱基类似物,例如,C8-取代和N7,C8-二取代的鸟嘌呤核糖核苷酸)。在一些实施例中,佐剂是本文所述的环状多核糖核苷酸的线性多核糖核苷酸对应物。

[0573] 基于DNA的佐剂。适用于在本披露中使用的基于DNA的佐剂包括CpG(例如,CpG1018)、dsDNA和天然或合成的免疫刺激DNA序列。

[0574] 蛋白质或肽。适于在本披露中用作佐剂的蛋白质和肽包括鞭毛蛋白融合蛋白、MBL(甘露糖结合凝集素)、细胞因子和趋化因子。

[0575] 病毒颗粒。适于用作佐剂的病毒颗粒包括病毒体(磷脂细胞膜双层)。

[0576] 在本披露中使用的佐剂可以是细菌来源的,如鞭毛蛋白、LPS或细菌毒素(例如肠毒素(蛋白质),例如热不稳定毒素或霍乱毒素)。在本披露中使用的佐剂可以是杂交分子,诸如缀合至咪喹莫特的CpG。在本披露中使用的佐剂可以是真菌或与卵菌微生物相关分子模式(MAMP),诸如几丁质或β-葡聚糖。在一些实施例中,佐剂是无机纳米颗粒,如金纳米棒或基于二氧化硅的纳米颗粒(例如介孔二氧化硅纳米颗粒(MSN))。在一些实施例中,佐剂是用糖脂免疫调节剂(海藻糖6,6-二山嵛酸酯(TDB),其可以是位于分枝杆菌细胞壁上的索状因子的合成变体)稳定的多组分佐剂或佐剂体系,如AS01、(AS01B)、AS03、AS04(MLP5+明矾)、明矾(氢氧化铝和氢氧化镁的混合物)、氢氧化铝、氢氧化镁、CFA(完全弗氏佐剂:IFA+肽聚糖+海藻糖二霉菌酸酯)、CAF01(阳离子脂质体媒介物的两组分体系(二甲基双十八烷基铵(DDA)))。

[0577] 细胞因子。佐剂可以是编码细胞因子的部分或全长DNA,所述细胞因子如促炎性细胞因子(例如,GM-CSF、IL-1α、IL-1β、TGFβ、TNF-α、TNF-β)、Th-1诱导细胞因子(例如,IFN-γ、IL-2、IL-12、IL-15、IL-18)或Th-2诱导细胞因子(例如,IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、IL-13)。

[0578] 趋化因子。佐剂可以是编码趋化因子(如,MCP-1、MIP-1α、MIP-1β、Rantes或TCA-3)的部分或全长DNA或RNA(例如,环状多核糖核苷酸或mRNA)。

[0579] 佐剂可以是编码共刺激分子的部分或全长DNA,共刺激分子诸如CD80、CD86、CD40-L、CD70或CD27。

[0580] 佐剂可以是编码先天性免疫系统刺激因子(部分、全长或突变的)的部分或全长DNA或RNA(例如,环状多核糖核苷酸或mRNA),所述先天性免疫系统刺激因子如TLR4、TLR3、TLR3、TLR9、TLR7、TLR8、TLR7、RIG-I/DDX58或MDA-5/IFIH1;或组成型活性(ca)先天性免疫刺激因子,诸如caTLR4、caTLR3、caTLR3、caTLR9、caTLR7、caTLR8、caTLR7、caRIG-I/DDX58或caMDA-5/IFIH1。

[0581] 佐剂可以是编码衔接子或信号传导分子的部分或全长DNA或RNA(例如,环状多核糖核苷酸或mRNA),所述衔接子或信号传导分子如STING(例如caSTING)、TRIF、TRAM、MyD88、IPS1、ASC、MAVS、MAPK、IKK-α、IKK复合物、TBK1、β-连环蛋白和半胱天冬酶1。

[0582] 佐剂可以是编码转录激活因子,如可以上调免疫应答的转录激活因子(例如,AP1、NF-κB、IRF3、IRF7、IRF1或IRF5)的部分或全长DNA或RNA(例如,环状多核糖核苷酸或mRNA)。佐剂可以是编码细胞因子受体诸如IL-2β、IFN-γ或IL-6的部分或全长DNA。

[0583] 佐剂可以是编码细菌组分,如鞭毛蛋白或MBL的部分或全长DNA或RNA(例如,环状多核糖核苷酸或mRNA)。

[0584] 佐剂可以是编码先天性免疫系统任何组分的部分或全长DNA或RNA(例如,环状多核糖核苷酸或mRNA)。

[0585] 在一些实施例中,将编码一种或多种免疫原的多核糖核苷酸与佐剂(例如,作为与多核糖核苷酸分开的分子实体的佐剂,或在分开的多核糖核苷酸上编码的佐剂)组合施用于受试者。如说明书全篇使用的术语“与.....组合”包括作为治疗方案的一部分施用的任何两种组合物。这可以包括例如配制成单一药物组合物的多核糖核苷酸和佐剂。这还包括,例如,根据限定的治疗或给药方案,作为分开的组合物施用于受试者的多核糖核苷酸和佐剂。佐剂可以在多核糖核苷酸施用之前、基本上同时或之后施用于受试者。佐剂可以在多核糖核苷酸施用之前或之后的1天、2天、5天、10天、20天、1个月、2个月、3个月、4个月、5个月或6个月内施用。佐剂可以通过与多核糖核苷酸相同的施用途径(例如,皮内、肌内、皮下、静脉内、腹膜内、局部或口服)或不同的途径来施用。

[0586] 疫苗

[0587] 在本文所述方法的一些实施例中,还向受试者(例如,要免疫接种的受试者)施用第二药剂,例如,还向受试者(例如,要免疫接种的受试者)施用第二疫苗。在一些实施例中,施用于受试者的组合物包含本文所述的多核糖核苷酸和第二疫苗。在一些实施例中,疫苗和多核糖核苷酸在分开的组合物中共同施用。疫苗与多核糖核苷酸免疫接种同时施用、在多核糖核苷酸免疫接种之前施用或在多核糖核苷酸免疫接种之后施用。

[0588] 例如,在一些实施例中,受试者(例如,要免疫接种的受试者)用非多核糖核苷酸冠状病毒疫苗(例如,蛋白质亚基疫苗)和包含多核糖核苷酸的免疫原性组合物免疫接种。在一些实施例中,受试者用针对第一微生物(例如,肺炎球菌)的非多核糖核苷酸疫苗和包含如本文披露的多核糖核苷酸的免疫原性组合物免疫接种。疫苗可以是任何细菌感染疫苗或病毒感染疫苗。在一个特定实施例中,疫苗是肺炎球菌多糖疫苗,诸如PCV13或PPSV23。在一

些实施例中,疫苗是流感疫苗。在一些实施例中,疫苗是RSV疫苗(例如,帕利珠单抗(palivizumap))。

[0589] 在一些实施例中,施用于受试者的组合物包含本文所述的线性多核糖核苷酸和疫苗。在一些实施例中,疫苗和线性多核糖核苷酸在分开的组合物中共同施用。所述疫苗与线性多核糖核苷酸免疫接种同时施用,在线性多核糖核苷酸免疫接种之前或在线性多核糖核苷酸免疫接种之后施用。

[0590] 例如,在一些实施例中,受试者(例如,要免疫接种的受试者)用多核糖核苷酸(例如,非线性多核糖核苷酸)冠状病毒疫苗(例如,蛋白质亚基疫苗)和包含如本文披露的包含编码冠状病毒免疫原的序列的线性多核糖核苷酸的免疫原性组合物免疫接种。在一些实施例中,受试者用第一微生物(例如,肺炎球菌)的非多核糖核苷酸疫苗和包含如本文披露的包含编码冠状病毒免疫原的序列的线性多核糖核苷酸的免疫原性组合物免疫接种。疫苗可以是任何细菌感染疫苗或病毒感染疫苗。在一个特定实施例中,疫苗是肺炎球菌多糖疫苗,诸如PCV13或PPSV23。在一些实施例中,疫苗是流感疫苗。在一些实施例中,疫苗是RSV疫苗(例如,帕利珠单抗(palivizumap))。

[0591] 抗体的产生和纯化

[0592] 用本文所述的多核糖核苷酸(例如,编码冠状病毒免疫原的多核糖核苷酸)免疫接种受试者可在受试者中诱导产生与由环状多核糖核苷酸表达的免疫原结合的抗体(例如,产生抗冠状病毒抗体)。在一些实施例中,免疫接种是为了在受试者(例如,人或非人动物)中产生抗体,所述抗体是从受试者中定量或纯化的(例如,用于诊断或治疗用途)。因此,本发明的环状多核糖核苷酸可用于产生多克隆或单克隆抗体(例如,多克隆或单克隆抗冠状病毒抗体)的方法中。

[0593] 例如,本披露提供了向非人动物(例如,非人哺乳动物,如山羊、猪、兔、大鼠、小鼠、美洲驼、骆驼、马、驴或牛(奶牛))施用本文所述的环状多核糖核苷酸(例如,编码冠状病毒免疫原的)。环状多核糖核苷酸可以根据本文所述的任何组合物、配制品、途径或施用、量或给药方案施用(例如,任选地与佐剂一起,在同一组合物中或作为给药方案的一部分施用)。在一些实施例中,非人动物具有人源化免疫系统(例如,具有人源化免疫系统的牛)。

[0594] 可以从用环状多核糖核苷酸免疫接种的受试者中收集包括由包括如本文披露的环状多核糖核苷酸的免疫原性组合物产生的多克隆抗体的血浆。可以定量(例如,用于人类受试者的诊断目的)或纯化(例如,用于在治疗方法中使用或用于单克隆抗体的开发)这些多克隆抗体。血浆可以通过本领域技术人员已知的方法,例如经由血浆去除术来收集。可以从同一受试者收集血浆一次或多次,例如,在免疫接种后的给定时间内多次、免疫接种后多次、免疫接种之间多次、或其任意组合。

[0595] 与冠状病毒免疫原(例如,本文所述的冠状病毒免疫原)特异性结合的抗体或其片段(例如,多克隆抗体,如人或人源化多克隆抗体)可通过本文所述的方法产生。可以通过本领域技术人员已知的方法从血液(例如,从血浆或血清)中纯化抗体或其片段。

[0596] 可以使用本领域技术人员熟知的技术从血浆中纯化多克隆抗体。例如,将血浆pH调节至4.8(例如,滴加20%乙酸),以1.0的辛酸/总蛋白比率用辛酸进行分级分离,然后离心澄清(例如,在室温下10,000g离心20min)。将含有多克隆抗体(例如,IgG多克隆抗体)的上清液用1M tris中和至pH 7.5,0.22μM过滤,并用抗人免疫球蛋白特异性柱(例如,抗人

IgG轻链特异性柱)进行亲和力纯化。多克隆抗体通过特异性结合杂质(例如来自非人动物的非人抗体)的亲和柱进一步纯化。将多克隆抗体储存在合适的缓冲液,例如由10mM谷氨酸单钠盐、262mM D-山梨糖醇和吐温(Tween)(0.05mg/ml)(pH 5.5)组成的无菌过滤缓冲液中。测定纯化的多克隆抗体的量和浓度。进行HPLC尺寸排阻色谱法以确定是否存在聚集物或多聚体。在一些实施例中,人多克隆抗体从具有人源化免疫系统的非人动物中根据Beigel,JH等人(Lancet Infect.Dis.[柳叶刀感染病学],18:410-418(2018),包括补充附录)纯化,其通过援引以其全文并入本文。

[0597] 本披露还提供了在人类受试者中产生抗体,例如用于治疗性治疗和/或诊断的方法。例如,本披露提供了在施用本文所述的环状多核糖核苷酸或免疫原性组合物后,定量受试者中抗冠状病毒抗体的水平的方法。可以通过本领域已知的方法(例如,进行抗体滴度测定)进行定量,例如通过从受试者获得血液样品,并使用标准技术(如酶联免疫测定(ELISA))定量抗冠状病毒抗体水平。抗体也可以通过本领域技术人员已知的方法纯化。

[0598] 药物组合物

[0599] 在一些实施例中,施用于受试者(例如,要免疫接种的受试者)的免疫原性组合物是药物组合物。本发明所考虑的药物组合物还可以包括药学上可接受的赋形剂。

[0600] 本披露还提供了药物组合物,所述药物组合物包含本文披露的多种针对冠状病毒的多克隆抗体或多克隆抗体制剂以及药学上可接受的赋形剂。

[0601] 药学上可接受的赋形剂可以是非载剂赋形剂。非载剂赋形剂用作组合物(诸如,如本文所述的环状多核糖核苷酸)的媒介物或介质。非载剂赋形剂用作组合物(诸如,如本文所述的线性多核糖核苷酸)的媒介物或介质。非载剂赋形剂的非限制性实例包括溶剂、水性溶剂、非水溶剂、分散介质、稀释剂、分散体、助悬剂、表面活性剂、等渗剂、增稠剂、乳化剂、防腐剂、聚合物、肽、蛋白质、细胞、透明质酸酶、分散剂、制粒剂、崩解剂、粘合剂、缓冲剂(例如,磷酸盐缓冲盐水(PBS))、润滑剂、油及其混合物。非载剂赋形剂可以是经美国食品和药物管理局(FDA)批准并列在非活性成分数据库中的不表现出细胞穿透作用的任一种非活性成分。药物组合物可以任选地包含一种或多种另外的活性物质,例如治疗和/或预防活性物质。本发明的药物组合物可以是无菌的和/或无热原的。可以在以下中找到药学配制品的配制和/或生产中的一般考虑:例如,Remington:The Science and Practice of Pharmacy[雷明顿:药学科学与实践]第21版,Lippincott Williams&Wilkins,2005(通过引用并入本文)。

[0602] 本披露的药物组合物可以包含本披露的多克隆抗体、本披露的环状多核糖核苷酸或其组合。本披露的药物组合物可以包含本披露的多克隆抗体、本披露的线性多核糖核苷酸或其组合。本披露的药物组合物可以包含本披露的多克隆抗体、本披露的环状多核糖核苷酸、本披露的线性多核糖核苷酸或其组合。

[0603] 在一些实施例中,本文提供的药物组合物适合施用于人类。在一些实施例中,本文提供的药物组合物(例如,包含如本文所述的环状多核糖核苷酸、线性多核糖核苷酸或免疫原性组合物)适用于施用于受试者(例如,要免疫接种的受试者),其中所述受试者是人。在一些实施例中,本文提供的药物组合物(例如,包含多种多克隆抗体或如本文所述的多克隆抗体制剂)适用于施用于受试者(例如,要治疗的受试者),其中所述受试者是人。

[0604] 在一些实施例中,本文提供的药物组合物(例如,包含如本文所述的环状多核糖核

苷酸、线性多核糖核苷酸或免疫原性组合物)适用于施用于受试者(例如,要免疫接种的受试者),其中所述受试者是非人动物,例如,适用于兽医用途。为了使组合物适合于施用于各种动物而对适合于施用于人类的药物组合物的修饰是众所周知的,并且普通兽医药理师可以仅通过普通的实验(如果有的话)来设计和/或进行这种修饰。预期施用药物组合物的受试者包括但不限于任何动物,诸如人和/或其他灵长类;哺乳动物,包括与商业有关的哺乳动物,例如宠物和牲畜动物,如牛、猪、马、绵羊、猫、狗、小鼠和/或大鼠;和/或鸟类,包括与商业有关的鸟类,诸如鹦鹉、家禽、鸡、鸭、鹅、母鸡或公鸡和/或火鸡;动物园动物,例如猫科动物;非哺乳类动物,例如爬行动物、鱼类、两栖动物等。

[0605] 在一些实施例中,本文提供的药物组合物(例如,包含多种多克隆抗体或如本文所述的多克隆抗体制剂)适用于施用于受试者(例如,要治疗的受试者),其中受试者是非人动物,例如,适合于兽医用途。为了使组合物适合于施用于各种动物而对适合于施用于人类的药物组合物的修饰是众所周知的,并且普通兽医药理师可以仅通过普通的实验(如果有的话)来设计和/或进行这种修饰。预期施用药物组合物的受试者包括但不限于任何动物,诸如人和/或其他灵长类;哺乳动物,包括与商业有关的哺乳动物,例如宠物和牲畜动物,如牛、猪、马、绵羊、猫、狗、小鼠和/或大鼠;和/或鸟类,包括与商业有关的鸟类,诸如鹦鹉、家禽、鸡、鸭、鹅、母鸡或公鸡和/或火鸡;动物园动物,例如猫科动物;非哺乳类动物,例如爬行动物、鱼类、两栖动物等。

[0606] 考虑施用药物组合物的受试者(例如,要免疫接种的受试者或要治疗的受试者)包括任何有蹄类动物。

[0607] 本文描述的药物组合物的配制品可以通过药理学领域中已知的或以后开发的任何方法来制备。通常,这样的制备方法包括以下步骤:使活性成分与赋形剂和/或一种或多种其他辅助成分结合,然后,如果必要和/或期望的话,将产品分开、成形和/或包装。

[0608] 在一些实施例中,制剂中存在的线性多核糖核苷酸分子的量的参考标准是存在不多于1ng/ml、5ng/ml、10ng/ml、15ng/ml、20ng/ml、25ng/ml、30ng/ml、35ng/ml、40ng/ml、50ng/ml、60ng/ml、70ng/ml、80ng/ml、90ng/ml、100ng/ml、200ng/ml、300ng/ml、400ng/ml、500ng/ml、600ng/ml、1μg/ml、10μg/ml、50μg/ml、100μg/ml、200g/ml、300μg/ml、400μg/ml、500μg/ml、600μg/ml、700μg/ml、800μg/ml、900μg/ml、1mg/ml、1.5mg/ml或2mg/ml的线性多核糖核苷酸分子。

[0609] 在一些实施例中,关于制剂中存在的环状多核糖核苷酸分子的量的参考标准是占药物制剂中的总核糖核苷酸分子至少30%(w/w)、40%(w/w)、50%(w/w)、60%(w/w)、70%(w/w)、80%(w/w)、85%(w/w)、90%(w/w)、91%(w/w)、92%(w/w)、93%(w/w)、94%(w/w)、95%(w/w)、96%(w/w)、97%(w/w)、98%(w/w)、99%(w/w)、99.1%(w/w)、99.2%(w/w)、99.3%(w/w)、99.4%(w/w)、99.5%(w/w)、99.6%(w/w)、99.7%(w/w)、99.8%(w/w)、99.9%(w/w)、或100%(w/w)的分子。

[0610] 在一些实施例中,关于制剂中存在的线性多核糖核苷酸分子的量的参考标准是占药物制剂中的总核糖核苷酸分子不超过0.5%(w/w)、1%(w/w)、2%(w/w)、5%(w/w)、10%(w/w)、15%(w/w)、20%(w/w)、25%(w/w)、30%(w/w)、40%(w/w)、50%(w/w)的线性多核糖核苷酸分子。

[0611] 在一些实施例中,关于制剂中存在的带切口多核糖核苷酸分子的量的参考标准是

占药物制剂中的总核糖核苷酸分子不超过0.5％(w/w)、1％(w/w)、2％(w/w)、5％(w/w)、10％(w/w)、或15％(w/w)的带切口多核糖核苷酸分子。

[0612] 在一些实施例中,关于制剂中存在的组合的带切口和线性多核糖核苷酸分子的量的参考标准是占药物制剂中的总核糖核苷酸分子不超过0.5％(w/w)、1％(w/w)、2％(w/w)、5％(w/w)、10％(w/w)、15％(w/w)、20％(w/w)、25％(w/w)、30％(w/w)、40％(w/w)、50％(w/w)的组合的带切口和线性多核糖核苷酸分子。在一些实施例中,药物制剂是最终环状多核糖核苷酸成品药的中间体药物制剂。在一些实施例中,药物制剂是原料药或活性药物成分(API)。在一些实施例中,药物制剂是用于施用于受试者的成品药。

[0613] 在一些实施例中,对环状多核糖核苷酸的制剂(在减少线性RNA之前、期间或之后)进一步处理以基本上去除DNA、蛋白质污染物(例如,细胞蛋白质(如宿主细胞蛋白质)或蛋白质工艺杂质)、内毒素、单核苷酸分子、和/或与工艺有关的杂质。

[0614] 药物组合物在制造和储存条件下可以是无菌和稳定的。所述组合物可以配制成溶液、微乳液、脂质体或其他适合高药物浓度的有序结构。可以用于本发明的药物组合物中的合适的水性和非水组合物的实例包括水、乙醇、多元醇(诸如丙三醇、丙二醇、聚乙二醇等),及其合适的混合物、植物油(诸如橄榄油)以及可注射有机酯,诸如油酸乙酯。可以例如通过使用诸如卵磷脂的包衣材料、在分散液的情况下通过维持所要求的粒度、以及通过使用表面活性剂来维持适当流动性。

[0615] 无菌注射溶液可通过将所需量的活性化合物(例如,药剂,如环状多核糖核苷酸、线性多核糖核苷酸或抗体)掺入例如以上枚举的成分中的一种或组合(根据需要)的适当溶剂中,接着进行灭菌微过滤来制备。通常,通过将活性化合物掺入无菌媒介物中来制备分散体,所述无菌媒介物含有基础分散介质以及来自以上枚举的那些的所需其他成分。在用于制备无菌注射液的无菌粉末的情况下,优选的制备方法是真空干燥和冷冻干燥(冻干)产生活性成分加上来自于先前无菌过滤溶液中的任何其他所需成分的粉末。

[0616] 本披露的药剂(例如,环状多核糖核苷酸、线性多核糖核苷酸或抗体)可以制备成将保护它们免于快速释放的组合物,如控释配制品,包括植入物、透皮贴剂和微囊化递送系统。可以使用生物可降解、生物相容的聚合物,诸如乙烯乙酸乙烯酯、聚酸酐、聚乙醇酸、胶原、聚原酸酯和聚乳酸。用于制备此类配制品的方法通常为本领域技术人员已知。参见,例如,Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems[缓释和控释药物递送系统],J.R.Robinson,编辑,Marcel Dekker,Inc.[马塞尔德克尔公司],纽约,1978。本披露的组合物可以是例如立即释放形式或控释配制品。可以配制立即释放配制品以允许化合物(例如,药剂,如环状多核糖核苷酸、线性多核糖核苷酸或抗体)迅速起作用。立即释放配制品的非限制性实例包括易溶解的配制品。控释配制品可以是下述药物配制品,其经过调整使得活性剂的释放速率和释放曲线可以与生理和时间治疗要求相匹配,或者,已经配制为以程序化速率实现活性剂的释放。控释配制品的非限制性实例包括颗粒剂、延迟释放颗粒剂、水凝胶(例如,合成或天然来源的)、其他胶凝剂(例如,形成凝胶的膳食纤维)、基于基质的配制品(例如,包含有至少一种活性成分分散于其中的聚合物材料的配制品)、基质内的颗粒剂、聚合物混合物和颗粒团。

[0617] 用于施用的药物配制品可以包括水溶性形式的活性化合物(例如,药剂,如环状多核糖核苷酸、线性多核糖核苷酸或抗体)的水性溶液。活性化合物的悬浮液可以制备成油性

注射悬浮液。合适的亲脂性溶剂或媒介物包括脂肪油(诸如芝麻油)或合成脂肪酸酯(诸如油酸乙酯或三酸甘油酯)或脂质体。水性注射悬浮液可含有增加悬浮液粘度的物质,诸如羧甲基纤维素钠、山梨糖醇或葡聚糖。悬浮液也可含有合适的稳定剂或增加药剂溶解度以允许制备高浓缩的溶液的试剂。活性成分可以呈粉末形式,用于在使用前用合适的媒介物(例如灭菌无热原水)复原。

[0618] 制备包含本文所述药剂的组合物的方法包括将药剂与一种或多种惰性的药学上可接受的赋形剂或载剂一起配制以形成固体、半固体或液体组合物。固体组合物包括例如粉末、可分散颗粒剂和扁囊剂。液体组合物包括例如药剂溶解在其中的溶液、包含药剂的乳液、或含有包含如本文披露的药剂的脂质体、胶束或纳米颗粒的溶液。半固体组合物包括例如凝胶、悬浮液和乳膏。组合物可以是液体溶液或悬浮液、适合在使用前溶解或悬浮在液体中的固体形式,或作为乳液形式。这些组合物还可以含有少量无毒的辅助物质,如润湿剂或乳化剂、pH缓冲剂和其他药学上可接受的添加剂。

[0619] 适合用于本披露的剂型的非限制性实例包括液体、粉末、凝胶、纳米混悬剂、纳米颗粒、微凝胶、水性或油性混悬剂、乳液及其任何组合。

[0620] 在一些实施例中,本披露的配制品含有热稳定剂,诸如糖或糖醇,例如蔗糖、山梨糖醇、丙三醇、海藻糖或甘露糖醇,或其任何组合。在一些实施例中,稳定剂是糖。在一些实施例中,糖是蔗糖、甘露醇或海藻糖。

[0621] 如本文所述的药物组合物可配制为例如包括药物赋形剂或载剂。药物载剂可以是膜、脂质双层和/或聚合物载剂,例如脂质体或颗粒(如纳米颗粒,例如脂质纳米颗粒),并通过已知方法,如经由部分或完全包封环状多核糖核苷酸,递送至有需要的受试者(例如,要免疫接种的受试者或要治疗的受试者)(例如人或非人农业动物或家畜,例如牛、狗、猫、马、家禽)。

[0622] 递送的方法

[0623] 如本文所述的环状多核糖核苷酸或如本文所述的其药物组合物可在如本文所述的囊泡或其他基于膜的载剂中施用于细胞。如本文所述的线性多核糖核苷酸或如本文所述的其药物组合物可在如本文所述的囊泡或其他基于膜的载剂中施用于细胞。

[0624] 在一些实施例中,细胞是真核细胞。在一些实施例中,细胞是哺乳动物细胞。在一些实施例中,细胞是有蹄类动物细胞。在一些实施例中,细胞是动物细胞。在一些实施例中,细胞是免疫细胞。在一些实施例中,组织是结缔组织、肌肉组织、神经组织或上皮组织。在一些实施例中,组织是器官(例如,肝、肺、脾、肾等)。在一些实施例中,受试者(例如,要免疫接种的受试者)是哺乳动物。在一些实施例中,受试者(例如,要免疫接种的受试者)是有蹄类动物。

[0625] 在一些实施例中,本文披露的药物配制品可以包含:(i)本文披露的化合物(例如,环状多核糖核苷酸或抗体);(ii)缓冲液;(iii)非离子型洗涤剂;(iv)张度剂;和(v)稳定剂。在一些实施例中,本文披露的药物配制品可以包含:(i)本文披露的化合物(例如,线性多核糖核苷酸或抗体);(ii)缓冲液;(iii)非离子型洗涤剂;(iv)张度剂;和(v)稳定剂。在一些实施例中,本文披露的药物配制品是稳定的液体药物配制品。

[0626] 稀释剂

[0627] 在一些实施例中,本发明的免疫原性组合物包含环状多核糖核苷酸和稀释剂。在

一些实施例中,本发明的免疫原性组合物包含线性多核糖核苷酸和稀释剂。

[0628] 稀释剂可以是非载剂赋形剂。非载剂赋形剂用作组合物的媒介物或介质,例如,如本文所述的多核糖核苷酸。非载剂赋形剂的非限制性实例包括溶剂、水性溶剂、非水溶剂、分散介质、稀释剂、分散体、助悬剂、表面活性剂、等渗剂、增稠剂、乳化剂、防腐剂、聚合物、肽、蛋白质、细胞、透明质酸酶、分散剂、制粒剂、崩解剂、粘合剂、缓冲剂(例如,磷酸盐缓冲盐水(PBS))、润滑剂、油及其混合物。非载剂赋形剂可以是经美国食品和药物管理局(FDA)批准并列在非活性成分数据库中的不表现出细胞穿透作用的任一种非活性成分。非载剂赋形剂可以是适于施用于非人动物(例如,适合兽医用途)的任何非活性成分。为了使组合物适于向各种动物施用,对适于向人施用的组合物的修饰得到很好的理解,并且普通技术的兽医药理师可以仅通过普通的实验(如果有)来设计和/或进行此类修饰。

[0629] 在一些实施例中,多核糖核苷酸可以作为裸递送配制品递送,如包括稀释剂。裸递送配制品将多核糖核苷酸递送至细胞,无需借助于载剂并且无需对多核糖核苷酸、加帽的多核糖核苷酸或其复合物进行修饰或部分或完全包封。

[0630] 裸递送配制品是不含载剂的配制品并且其中多核糖核苷酸没有结合有助于递送至细胞的部分的共价修饰,或者没有对多核糖核苷酸的部分或完全包封。在一些实施例中,没有结合有助于递送至细胞的部分的共价修饰的多核糖核苷酸是未与蛋白质、小分子、颗粒、聚合物或生物聚合物共价结合的多核糖核苷酸。没有结合有助于递送至细胞的部分的共价修饰的多核糖核苷酸不含经修饰的磷酸基团。例如,没有结合有助于递送至细胞的部分的共价修饰的多核糖核苷酸不含硫代磷酸酯、硒代磷酸酯、硼代磷酸盐、硼代磷酸酯、磷酸氢盐、氨基磷酸酯、二氨基磷酸酯、烷基或芳基膦酸酯或磷酸三酯。

[0631] 在一些实施例中,裸递送配制品不含任何或所有转染试剂、阳离子载剂、碳水化合物载剂、纳米颗粒载剂或蛋白质载剂。在一些实施例中,裸递送配制品不含植物糖原辛烯基琥珀酸酯、植物糖原β-糊精、酸酐改性的植物糖原β-糊精、脂转染胺(lipofectamine)、聚乙烯亚胺、聚(三甲基亚胺)、聚(四甲基亚胺)、聚丙烯亚胺、氨基糖苷-聚胺、双脱氧-二氨基-b-环糊精、精胺、亚精胺、聚甲基丙烯酸(2-二甲基氨基)乙酯、聚(赖氨酸)、聚(组氨酸)、聚(精氨酸)、阳离子明胶、树状聚合物、壳聚糖、1,2-二油酰基-3-三甲基铵-丙烷(DOTAP)、N-[1-(2,3-二油酰氧基)丙基]-N,N,N-三甲基氯化铵(DOTMA)、1-[2-(油酰氧基)乙基]-2-油基-3-(2-羟乙基)咪唑鎓氯化物(DOTIM)、2,3-二油酰氧基-N-[2(精胺甲酰胺基)乙基]-N,N-二甲基-1-三氟乙酸丙铵(DOSPA)、3B-[N-(N,N'-二甲氨基乙烷)-氨基甲酰基]胆固醇盐酸盐(DC-胆固醇盐酸盐)、二-十七烷基氨基甘氨酰基亚精胺(DOGS)、N,N-二硬脂基-N,N-二甲基溴化铵(DDAB)、N-(1,2-二肉豆蔻基氧基丙-3-基)-N,N-二甲基-N-羟乙基溴化铵(DMRIE)、N,N-二油基-N,N-二甲基氯化铵(DODAC)、人血清白蛋白(HSA)、低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL)或球蛋白。

[0632] 在某些实施例中,裸递送配制品包括非载剂赋形剂。在一些实施例中,非载剂赋形剂包括不表现出细胞穿透作用的非活性成分。在一些实施例中,非载剂赋形剂包括缓冲液,例如PBS。在一些实施例中,非载剂赋形剂是溶剂、非水溶剂、稀释剂、助悬剂、表面活性剂、等渗剂、增稠剂、乳化剂、防腐剂、聚合物、肽、蛋白质、细胞、透明质酸酶、分散剂、制粒剂、崩解剂、粘合剂、缓冲剂、润滑剂或油。

[0633] 在一些实施例中,裸递送配制品包括稀释剂。稀释剂可以是液体稀释剂或固体稀

释剂。在一些实施例中,稀释剂是RNA增溶剂、缓冲液或等渗剂。RNA增溶剂的实例包括水、乙醇、甲醇、丙酮、甲酰胺和2-丙醇。缓冲液的实例包括2-(N-吗啉代)乙磺酸(MES)、Bis-Tris、2-[(2-氨基-2-氧代乙基)-(羧甲基)氨基]乙酸(ADA)、N-(2-乙酰氨基)-2-氨基乙烷磺酸(ACES)、哌嗪-N,N′-双(2-乙磺酸)(PIPES)、2-[[1,3-二羟基-2-(羟甲基)丙-2-基]氨基]乙磺酸(TES)、3-(N-吗啉代)丙烷磺酸(MOPS)、4-(2-羟乙基)-1-哌嗪乙磺酸(HEPES)、Tris、Tricine、Gly-Gly、Bicine或磷酸盐。等渗剂的实例包括甘油、甘露醇、聚乙二醇、丙二醇、海藻糖或蔗糖。

[0634] 在一些实施例中,配制品包括细胞穿透剂。在一些实施例中,配制品是局部配制品,并且包括细胞穿透剂。细胞穿透剂可以包括有机化合物,诸如具有一个或多个羟基官能团的醇。在一些情况下,细胞穿透剂包括醇,诸如但不限于一元醇、多元醇、不饱和脂族醇和脂环醇。细胞穿透剂可以包括以下的一种或多种:甲醇、乙醇、异丙醇、苯氧乙醇、三乙醇胺、苯乙醇、丁醇、戊醇、鲸蜡醇、乙二醇、丙二醇、变性醇、苯甲醇(特别是变性醇)、二醇、硬脂醇、鲸蜡硬脂醇、薄荷醇、聚乙二醇(PEG)-400、乙氧基化脂肪酸或羟乙基纤维素。在某些实施例中,细胞穿透剂包括乙醇。细胞穿透剂可以包括如WO 2020/180751或WO 2020/180752中所述的任何量或任何配制品中的任何细胞渗透剂,将其特此通过援引以其全文并入。

[0635] 载剂

[0636] 在一些实施例中,本发明的免疫原性组合物包含环状多核糖核苷酸和载剂。在一些实施例中,本发明的免疫原性组合物包含线性多核糖核苷酸和载剂。

[0637] 在某些实施例中,免疫原性组合物包含在囊泡或其他基于膜的载剂中的如本文所述的环状多核糖核苷酸。在某些实施例中,免疫原性组合物包含在囊泡或其他基于膜的载剂中的如本文所述的线性多核糖核苷酸。

[0638] 在其他实施例中,免疫原性组合物包括在或经由细胞、囊泡或其他基于膜的载剂中的多核糖核苷酸或经由细胞、囊泡或其他基于膜的载剂包括多核糖核苷酸。在一个实施例中,免疫原性组合物包括脂质体或其他类似囊泡中的多核糖核苷酸。脂质体是球形囊泡结构,所述球形囊泡结构由围绕内部水性隔室的单层或多层的脂质双层和相对不可渗透的外部亲脂性磷脂双层构成。脂质体可以是阴离子的、中性的或阳离子的。脂质体具有生物相容性,无毒,可以递送亲水性和亲脂性药物分子,保护其负载物免受血浆酶的降解,并且将其负载转运穿过生物膜和血脑屏障(BBB)(关于综述,参见例如,Spuch和Navarro,Journal of Drug Delivery[药物递送杂志],第2011卷,文章ID 469679,第12页,2011.doi:10.1155/2011/469679)。

[0639] 囊泡可由几种不同类型的脂质制成;然而,最常使用磷脂生成作为药物载剂的脂质体。制备多层囊泡脂质的方法是本领域已知的(参见例如美国专利号6,693,086,其关于多层囊泡脂质制备的教导通过援引并入文中)。尽管当脂质膜与水溶液混合时,囊泡的形成可以是自发的,但也可以通过使用均质器、超声仪或挤压装置以振荡的形式施加力来加快囊泡的形成(关于综述,参见例如,Spuch和Navarro,Journal of Drug Delivery[药物递送杂志],第2011卷,文章ID 469679,第12页,2011.doi:10.1155/2011/469679)。可以通过挤出通过具有减小尺寸的过滤器来制备挤出的脂质,如Templeton等人,Nature Biotech[自然生物技术],15:647-52,1997中所述,其关于挤出脂质制备的教导通过援引并入本文。

[0640] 在某些实施例中,本披露的免疫原性组合物包括多核糖核苷酸和脂质纳米颗粒,

例如本文所述的脂质纳米颗粒。脂质纳米颗粒是为如本文所述的多核糖核苷酸分子提供生物相容性和生物可降解递送系统的载剂的另一个实例。纳米结构化的脂质载剂(NLC)是经修饰的固体脂质纳米颗粒(SLN),其保留了SLN的特性,提高了药物的稳定性和载药量,并防止了药物泄漏。聚合物纳米颗粒(PNP)是药物递送的重要组分。这些纳米颗粒可以有效地将药物递送引导至特定靶标并改善药物稳定性和受控的药物释放。也可以使用脂质聚合物纳米颗粒(PLN),其是一种组合了脂质体和聚合物的新型载剂。这些纳米颗粒具有PNP和脂质体的互补优势。PLN由核-壳结构构成;聚合物核提供了稳定的结构,磷脂壳提供了良好的生物相容性。这样,这两种组分提高了药物包封有效率,促进了表面修饰,并防止了水溶性药物的泄漏。对于综述,参见,例如,Li等人2017,Nanomaterials 7[纳米材料7],122;doi:10.3390/nano7060122。

[0641] 载剂的另外的非限制性实例包括碳水化合物载剂(例如,酸酐修饰的植物糖原或糖原型物质)、蛋白质载剂(例如,与多核糖核苷酸共价连接的蛋白质)、或阳离子载剂(例如,阳离子脂质聚合物或转染试剂)。碳水化合物载剂的非限制性实例包括植物糖原辛烯基琥珀酸酯、植物糖原β-糊精和酸酐修饰的植物糖原β-糊精。阳离子载剂的非限制性实例包括脂转染胺(lipofectamine)、聚乙烯亚胺、聚(三甲基亚胺)、聚(四甲基亚胺)、聚丙烯亚胺、氨基糖苷-聚胺、双脱氧-二氨基-b-环糊精、精胺、亚精胺、聚甲基丙烯酸(2-二甲基氨基)乙酯、聚(赖氨酸)、聚(组氨酸)、聚(精氨酸)、阳离子明胶、树状聚合物、壳聚糖、1,2-二油酰基-3-三甲基铵-丙烷(DOTAP)、N-[1-(2,3-二油酰氧基)丙基]-N,N,N-三甲基氯化铵(DOTMA)、1-[2-(油酰氧基)乙基]-2-油基-3-(2-羟乙基)咪唑鎓氯化物(DOTIM)、2,3-二油酰氧基-N-[2(精胺甲酰胺基)乙基]-N,N-二甲基-1-三氟乙酸丙铵(DOSPA)、3B-[N-(N,N'-二甲氨基乙烷)-氨基甲酰基]胆固醇盐酸盐(DC-胆固醇盐酸盐)、二-十七烷基氨基甘氨酰基亚精胺(DOGS)、N,N-二硬脂基-N,N-二甲基溴化铵(DDAB)、N-(1,2-二肉豆蔻基氧基丙-3-基)-N,N-二甲基-N-羟乙基溴化铵(DMRIE)和N,N-二油基-N,N-二甲基氯化铵(DODAC)。蛋白质载剂的非限制性实例包括人血清白蛋白(HSA)、低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL)或球蛋白。

[0642] 外排体也可用作本文所述的RNA组合物或制剂的药物递送载剂。对于综述,参见Ha等人2016年7月.Acta Pharmaceutica Sinica B[药学学报]第6卷,第4期,第287-296页;https://doi.org/10.1016/j.apsb.2016.02.001。

[0643] 离体分化的红细胞也可用作本文所述RNA组合物或制剂的载剂。参见,例如,国际专利公开号WO 2015/073587;WO 2017/123646;WO 2017/123644;WO 2018/102740;WO 2016/183482;WO 2015/153102;WO 2018/151829;WO 2018/009838;Shi等人2014.Proc Natl Acad Sci USA[美国国家科学院院刊].111(28):10131-10136;美国专利9,644,180;Huang等人2017.Nature Communications[自然通讯]8:423;Shi等人2014.Proc Natl Acad Sci USA[美国国家科学院院刊].111(28):10131-136。

[0644] 例如国际专利公开号WO 2018/208728中所述的融合体组合物也可以用作载剂递送本文所述的多核糖核苷酸分子。

[0645] 病毒体和病毒样颗粒(VLP)也可用作载剂来将本文所述的多核糖核苷酸分子递送至靶细胞。

[0646] 例如国际专利公开号WO 2011/097480、WO 2013/070324、WO 2017/004526或WO

2020/041784中所述的植物纳米囊泡和植物信使包(PMP)也可用作载剂递送本文所述的RNA组合物或制剂。

[0647] 微泡也可用作载剂来递送本文所述的多核糖核苷酸分子。参见,例如,US7115583;Beeri,R.等人,Circulation.[循环]2002年10月1日;106(14):1756-59;Bez,M.等人,Nat Protoc.[自然实验手册]2019年4月;14(4):1015-26;Hernot,S.等人,Adv Drug Deliv Rev.[高级药物递送综述]2008年6月30日;60(10):1153-66;Rychak,J.J.等人,Adv Drug Deliv Rev.[高级药物递送综述]2014年6月;72:82-93。在一些实施例中,微泡是白蛋白包被的全氟化碳微泡。

[0648] 包括本文所述多核糖核苷酸的载剂可包括多个颗粒。颗粒可具有30至700纳米(例如,30至50、50至100、100至200、200至300、300至400、400至500、500至600、600至700、100至500、50至500或200至700纳米)的中值粒度。可以优化颗粒的大小以有利于包括环状多核糖核苷酸在内的有效载荷沉积到细胞中。将多核糖核苷酸沉积到某些细胞类型中可有利于不同的粒度。例如,可以优化粒度以将多核糖核苷酸沉积到免疫原呈递细胞中。可以优化粒度以将多核糖核苷酸沉积到树突细胞中。另外,可以优化粒度以将多核糖核苷酸沉积到引流淋巴结细胞中。

[0649] 脂质纳米颗粒

[0650] 本披露提供的组合物、方法和递送系统可以采用本文所述的任何合适的载剂或递送形式,在某些实施例中包括脂质纳米颗粒(LNP)。在一些实施例中,脂质纳米颗粒包括一种或多种离子脂质,如非阳离子脂质(例如,中性或阴离子或两性离子脂质);一种或多种缀合脂质(诸如WO 2019217941的表5中描述的PEG缀合的脂质或缀合至聚合物的脂质;其通过援引以其全文并入本文);一种或多种固醇(例如,胆固醇)。

[0651] 可用于纳米颗粒形成的脂质(例如,脂质纳米颗粒)包括例如WO 2019217941的表4中描述的那些,其通过援引并入本文—例如,含脂质的纳米颗粒可包括WO 2019217941的表4中的一种或多种脂质。脂质纳米颗粒可以包括另外的要素,诸如聚合物,诸如通过援引并入的WO 2019217941的表5中描述的聚合物。

[0652] 在一些实施例中,缀合脂质,当存在时,可以包括以下的一种或多种:PEG-二酰基甘油(DAG)(诸如1-(单甲氧基-聚乙二醇)-2,3-二肉豆蔻酰甘油(PEG-DMG))、PEG-二烷氧基丙基(DAA)、PEG-磷脂、PEG-神经酰胺(Cer)、聚乙二醇化磷脂酰乙醇胺(PEG-PE)、PEG琥珀酸二酰基甘油(PEGS-DAG)(诸如4-O-(2',3'-二(十四烷酰氧基)丙基-1-O-(w-甲氧基(聚乙氧基)乙基)丁二酸酯(PEG-S-DMG))、PEG二烷氧基丙基氨基甲酸酯、N-(羰基-甲氧基聚乙二醇2000)-1,2-二硬脂酰-sn-甘油-3-磷酸乙醇胺钠盐,以及在WO 2019051289的表2中描述的那些(通过援引并入)和前述的组合。

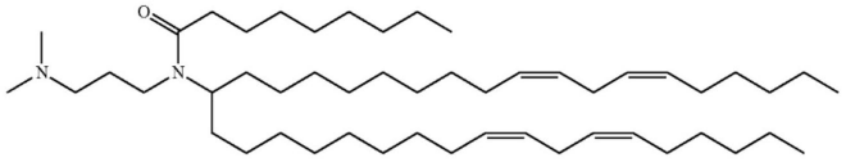
[0653] 在一些实施例中,可掺入脂质纳米颗粒中的固醇包括胆固醇或胆固醇衍生物中的一种或多种,诸如通过援引并入的WO2009/127060或US2010/0130588中的那些。另外的示例性固醇包括植物固醇,包括通过援引并入本文的Eygeris等人(2020),dx.doi.org/10.1021/acs.nanolett.0c01386中描述的那些。

[0654] 在一些实施例中,脂质颗粒包括可电离脂质、非阳离子脂质、抑制颗粒聚集的缀合脂质和固醇。这些组分的量可以独立地变化,以获得所需特性。例如,在一些实施例中,脂质纳米颗粒包括可电离脂质、非阳离子脂质、缀合脂质和甾醇,所述可电离脂质的量为总脂质

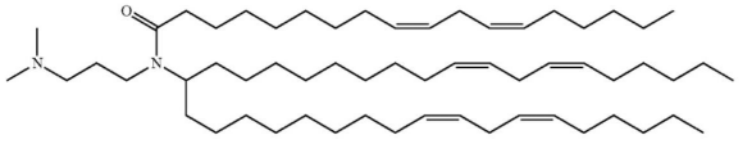
的约20mol％至约90mol％(在其他实施例中,所述可电离脂质可以是脂质纳米颗粒中存在的总脂质的20％-70％(mol)、30％-60％(mol)或40％-50％(mol);约50mol％至约90mol％);所述非阳离子脂质的量为总脂质的约5mol％至约30mol％;所述缀合脂质的量为总脂质的约0.5mol％至约20mol％,所述甾醇的量为总脂质的约20mol％至约50mol％。总脂质与核酸的比率可以根据需要变化。例如,总脂质与核酸(质量或重量)的比率可为约10:1至约30:1。

[0655] 在一些实施例中,脂质与核酸的比率(质量/质量比率;w/w比)可处于约1:1至约25:1、约10:1至约14:1、约3:1至约15:1、约4:1至约10:1、约5:1至约9:1或约6:1至约9:1的范围内。可以调节脂质和核酸的量以提供所需的N/P比,例如3、4、5、6、7、8、9、10或更高的N/P比。通常,脂质纳米颗粒配制品的总脂质含量可在约5mg/ml至约30mg/mL的范围内。

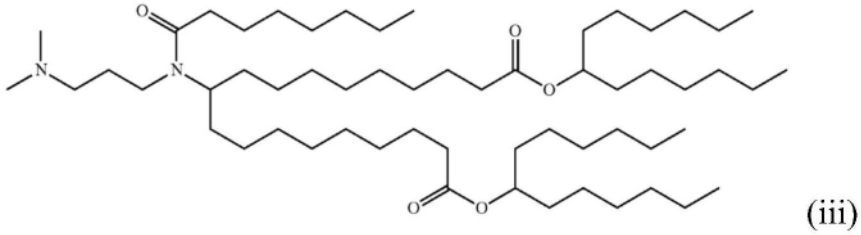
[0656] 可用于(例如,与其他脂质组分组合)形成用于递送本文所述的组合物,例如本文所述的核酸(例如,RNA(例如,环状多核糖核苷酸、线性多核糖核苷酸))的脂质纳米颗粒的脂质化合物的一些非限制性实例包括:

[0657] 
(i)

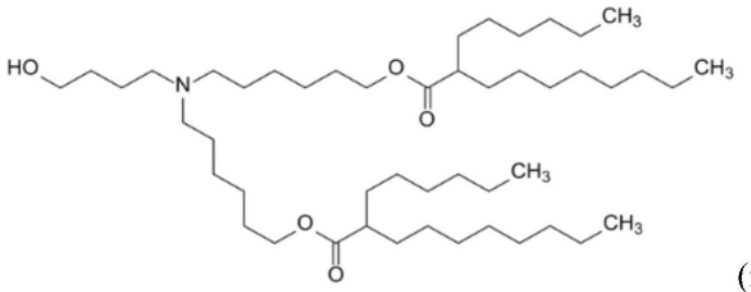
[0658] 在一些实施例中,包括式(i)的LNP用于将本文所述的多核糖核苷酸(例如,环状多核糖核苷酸、线性多核糖核苷酸)组合物递送至细胞。

[0659] 
(ii)

[0660] 在一些实施例中,包括式(ii)的LNP用于将本文所述的多核糖核苷酸(例如,环状多核糖核苷酸、线性多核糖核苷酸)组合物递送至细胞。

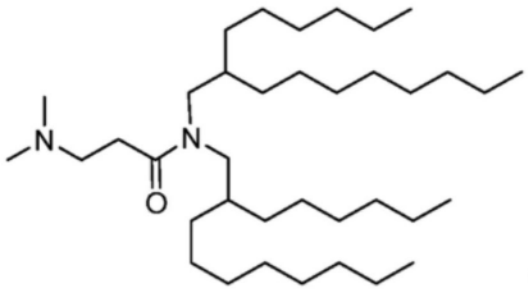
[0661] 
(iii)

[0662] 在一些实施例中,包括式(iii)的LNP用于将本文所述的多核糖核苷酸(例如,环状多核糖核苷酸、线性多核糖核苷酸)组合物递送至细胞。



(iv)

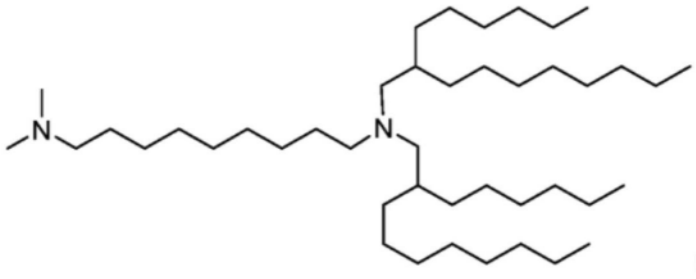
[0663]



(v)

[0664] 在一些实施例中,包括式(v)的LNP用于将本文所述的多核糖核苷酸(例如,环状多核糖核苷酸、线性多核糖核苷酸)组合物递送至细胞。

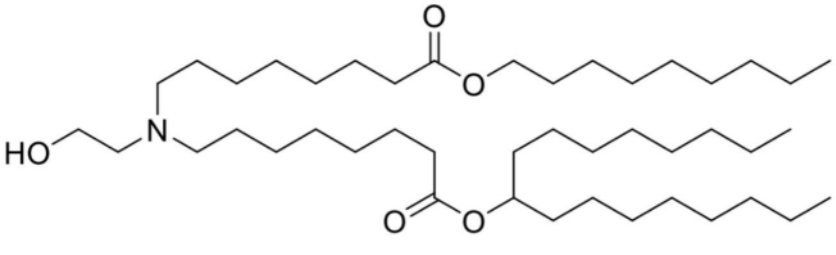
[0665]



(vi)

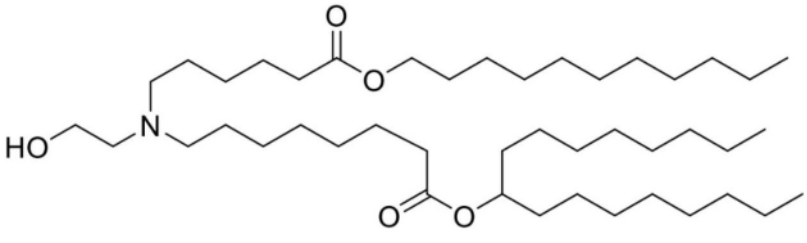
[0666] 在一些实施例中,包括式(vi)的LNP用于将本文所述的多核糖核苷酸(例如,环状多核糖核苷酸、线性多核糖核苷酸)组合物递送至细胞。

[0667]



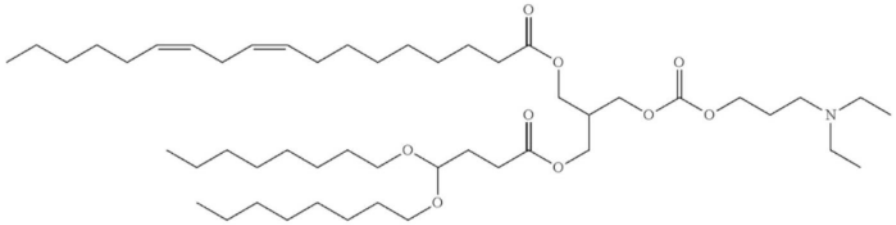
(vii)

[0668]



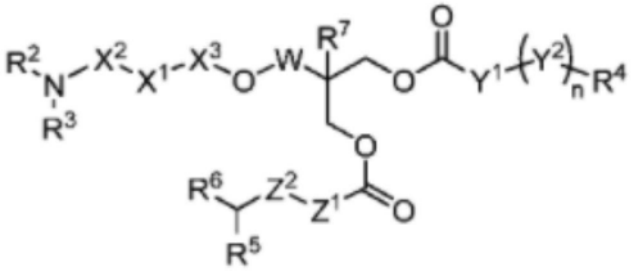
(viii)

[0669] 在一些实施例中,包括式(viii)的LNP用于将本文所述的多核糖核苷酸(例如,环状多核糖核苷酸、线性多核糖核苷酸)组合物递送至细胞。

[0670] 

(ix)

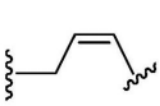
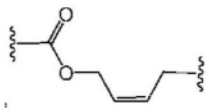
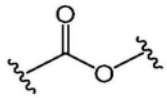
[0671] 在一些实施例中,包括式(ix)的LNP用于将本文所述的多核糖核苷酸(例如,环状多核糖核苷酸、线性多核糖核苷酸)组合物递送至细胞。

[0672] 

(x)

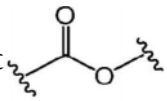
[0673] 其中

[0674] X^1是O、NR^1或直接键,X^2是C2-5亚烷基,X^3是C(=O)或直接键,R^1是H或Me,R^3是C1-3烷基,R^2是C1-3烷基,或R^2与它所附接的氮原子和X^2的1-3个碳原子一起形成4-元、5-元或6-元环,或X^1是NR^1,R^1和R^2与它们所附接的氮原子一起形成5-元或6-元环,或R^2与R^3和它们所附接的氮原子一起形成5-元、6-元或7-元环,Y^1是C2-12亚烷基,Y^2选自

[0675]   

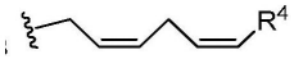
(在任一取向上), (在任一取向上),(在任一取向上),

[0676] n为0至3,R^4为C1-15烷基,Z^1为C1-6亚烷基或直接键,

[0677] Z^2是 

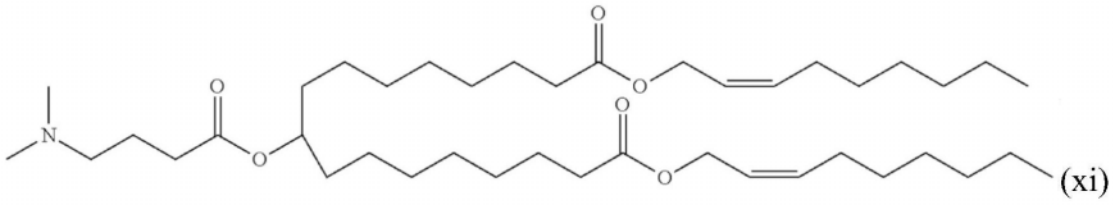
[0678] (在任一取向上)或不存在,条件是如果Z^1是直接键,则Z^2不存在;

[0679] R^5是C5-9烷基或C6-10烷氧基,R^6是C5-9烷基或C6-10烷氧基,W是亚甲基或直接键,并且R^7是H或Me,或其盐,条件是如果R^3和R^2是C2烷基,X^1是O,X^2是直链C3亚烷基,X^3是C(=O),Y^1是直链Ce亚烷基,$(Y^2)_n$-R^4是

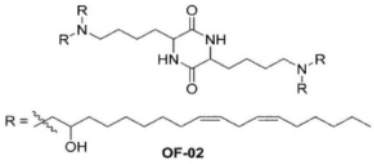
[0680] 

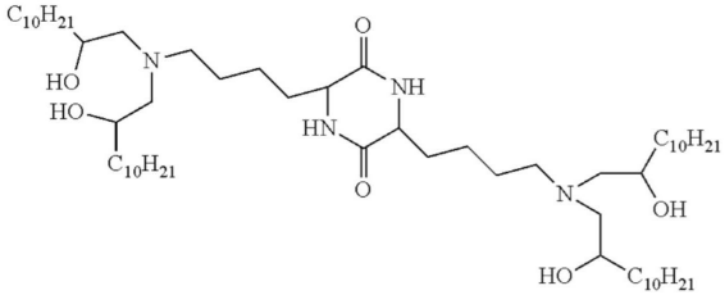
[0681] ,R^4是直链C5烷基,Z^1是C2亚烷基,Z^2不存在,W是亚甲基,并且R^7是H,则R^5和R^6不是Cx烷氧基。

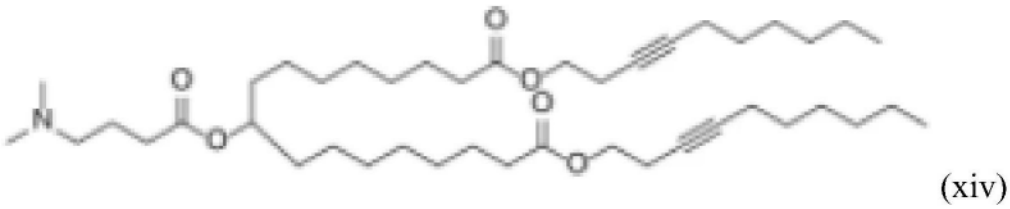
[0682] 在一些实施例中,包括式(xii)的LNP用于将本文所述的多核糖核苷酸(例如,环状多核糖核苷酸、线性多核糖核苷酸)组合物递送至细胞。

[0683] 
(xi)

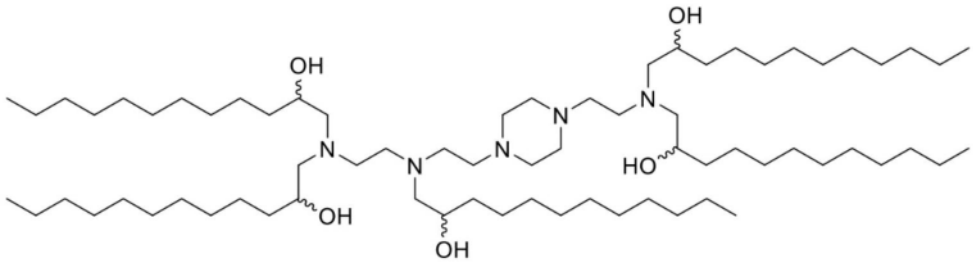
[0684] 在一些实施例中,包括式(xi)的LNP用于将本文所述的多核糖核苷酸(例如,环状多核糖核苷酸、线性多核糖核苷酸)组合物递送至细胞。

[0685] 
其中R= 
(xii)

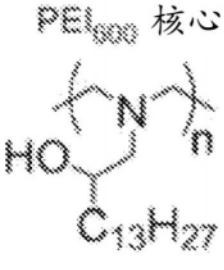
[0686] 
(xiii)


(xiv)

[0687] 在一些实施例中,LNP包括具有式(xiii)的化合物和具有式(xiv)的化合物。

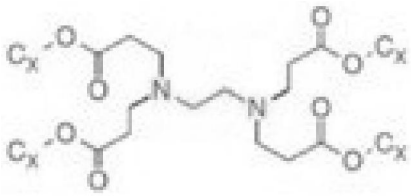
[0688] 
(xv)

[0689] 在一些实施例中,包括式(xv)的LNP用于将本文所述的多核糖核苷酸(例如,环状多核糖核苷酸、线性多核糖核苷酸)组合物递送至细胞。

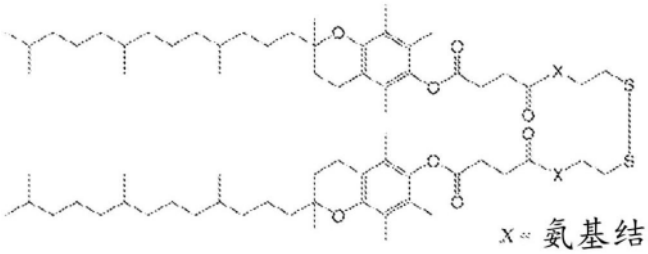
[0690] 
(xvi)

[0691] 在一些实施例中,包括具有式(xvi)配制品的LNP用于将本文所述的多核糖核苷酸

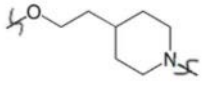
(例如,环状多核糖核苷酸、线性多核糖核苷酸)组合物递送至细胞。

[0692] 

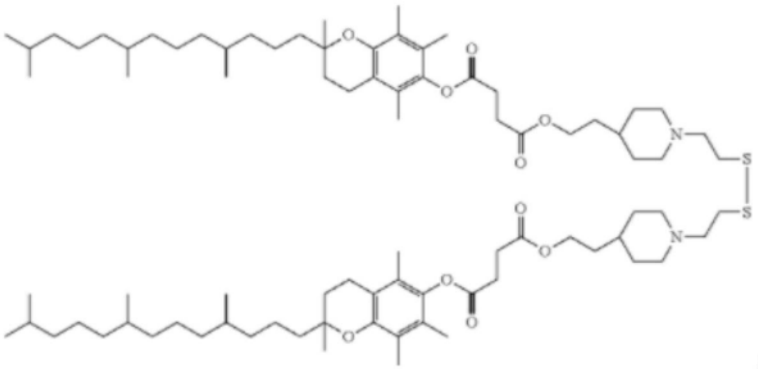
(xvii)

[0693] 

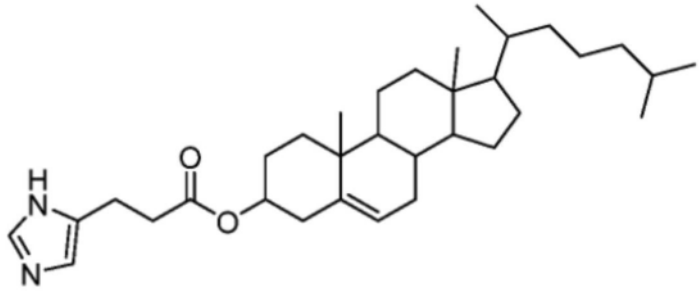
其中

X= 

(xviii)(a)

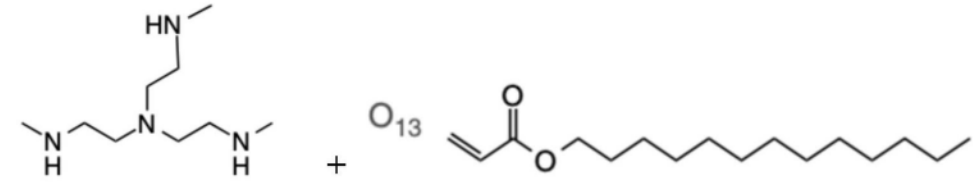


(xviii)(b)

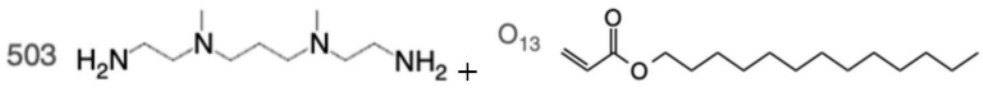
[0694] 

(xix)

[0695] 在一些实施例中,用于形成用于递送本文所述的组合物,例如本文所述的核酸(例如,RNA(例如,环状多核糖核苷酸、线性多核糖核苷酸))的脂质纳米颗粒的脂质化合物通过以下反应之一制成:

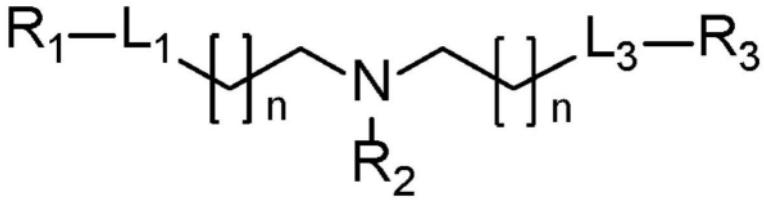
[0696] 

(xx)(a)



(xx)(b)。

[0697] 在一些实施例中,包括式(xxi)的LNP用于将本文所述的多核糖核苷酸(例如,环状多核糖核苷酸、线性多核糖核苷酸)组合物递送至细胞。在一些实施例中,具有式(xxi)的LNP是通过WO 2021113777描述的LNP(例如,具有式(1)的脂质,如WO 2021113777的表1的脂质)。

[0698] 

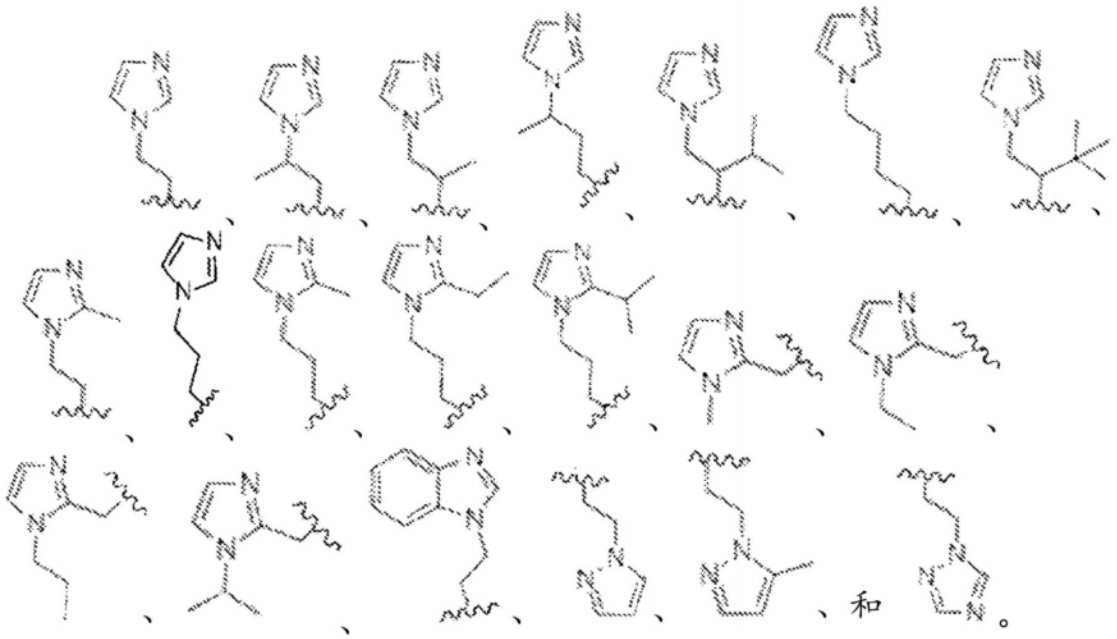
(xxi)

[0699] 其中

[0700] 每个n独立地是2-15的整数;L_1和L_3各自独立地是-OC(O)-*或-C(O)O-*,其中"*"表示与R_1或R_3的附接点。

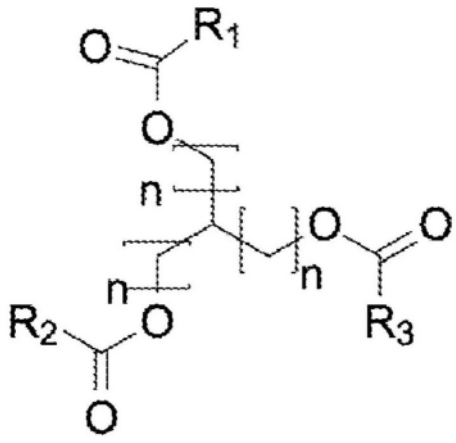
[0701] R_1和R_3各自独立地是直链或支链C_9-C_{20}烷基或C_9-C_{20}烯基,其任选地被选自由以下组成的组的一个或多个取代基取代:氧代、卤代、羟基、氰基、烷基、烯基、醛、杂环基烷基、羟基烷基、二羟基烷基、羟基烷基氨基烷基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、(杂环基)(烷基)氨基烷基、杂环基、杂芳基、烷基杂芳基、炔基、烷氧基、氨基、二烷基氨基、氨基烷基羰基氨基、氨基羰基烷基氨基、(氨基羰基烷基)(烷基)氨基、烯基羰基氨基、羟基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、氨基烷基氨基羰基、烷基氨基烷基氨基羰基、二烷基氨基烷基氨基羰基、杂环基烷基氨基羰基、(烷基氨基烷基)(烷基)氨基羰基、烷基氨基烷基羰基、二烷基氨基烷基羰基、杂环基羰基、烯基羰基、炔基羰基、烷基亚砜、烷基亚砜烷基、烷基磺酰基和烷基砜烷基;以及

[0702] R_2选自由以下组成的组:

[0703] 

[0704] 在一些实施例中,包括式(xxii)的LNP用于将本文所述的多核糖核苷酸(例如,环状多核糖核苷酸、线性多核糖核苷酸)组合物递送至细胞。在一些实施例中,具有式(xxii)的LNP是由WO 2021113777描述的LNP(例如,具有式(2)的脂质,如WO 2021113777的表2的脂

质)。

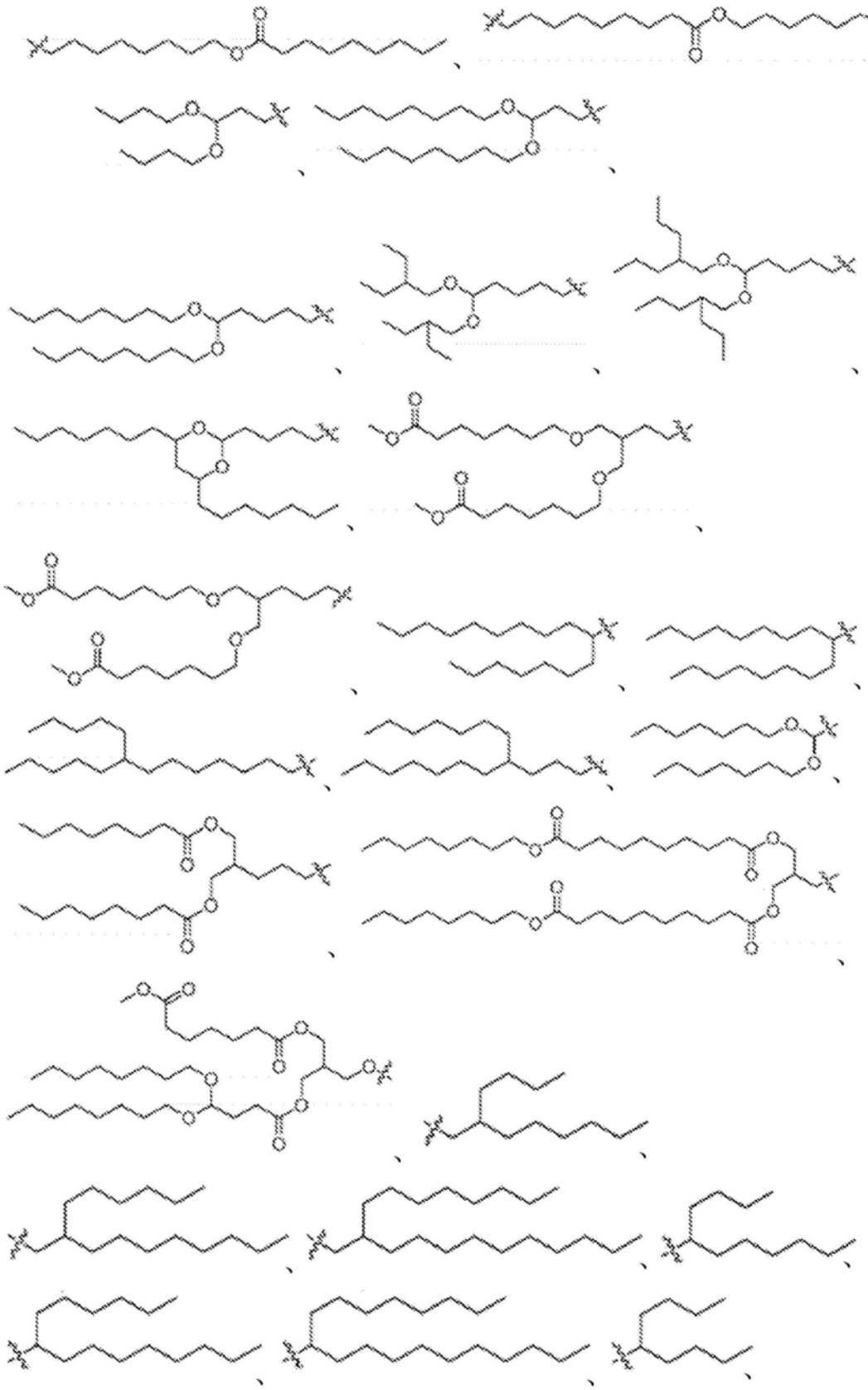
[0705] 

(xxii)

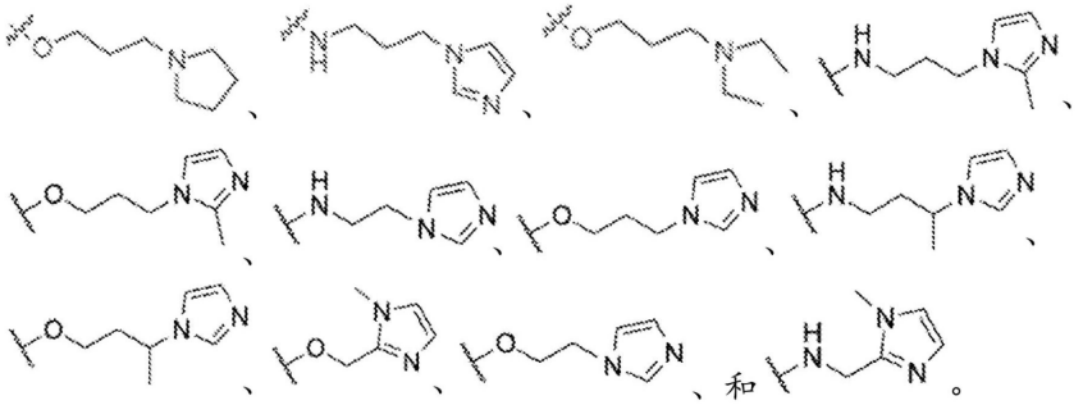
[0706] 其中

[0707] 每个n独立地是1-15的整数;

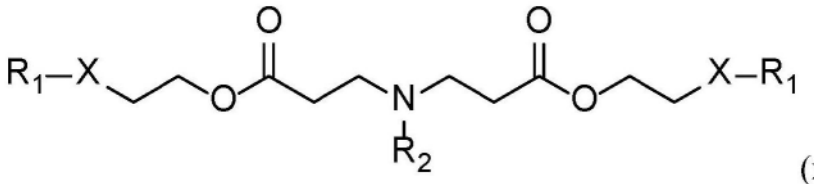
[0708] R_1和R_2各自独立地选自由以下组成的组:

[0709] 

[0710] R_3选自由以下组成的组：

[0711] 

[0712] 在一些实施例中,包括式(xxiii)的LNP用于将本文所述的多核糖核苷酸(例如,环状多核糖核苷酸、线性多核糖核苷酸)组合物递送至细胞。在一些实施例中,具有式(xxiii)的LNP是由WO 2021113777描述的LNP(例如,具有式(3)的脂质,如WO 2021113777的表3的脂质)。

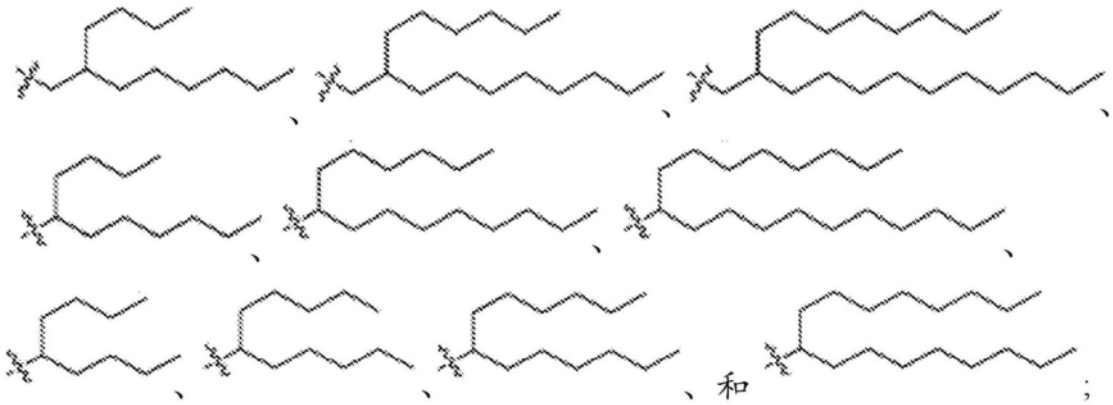
[0713] 

(xxiii)

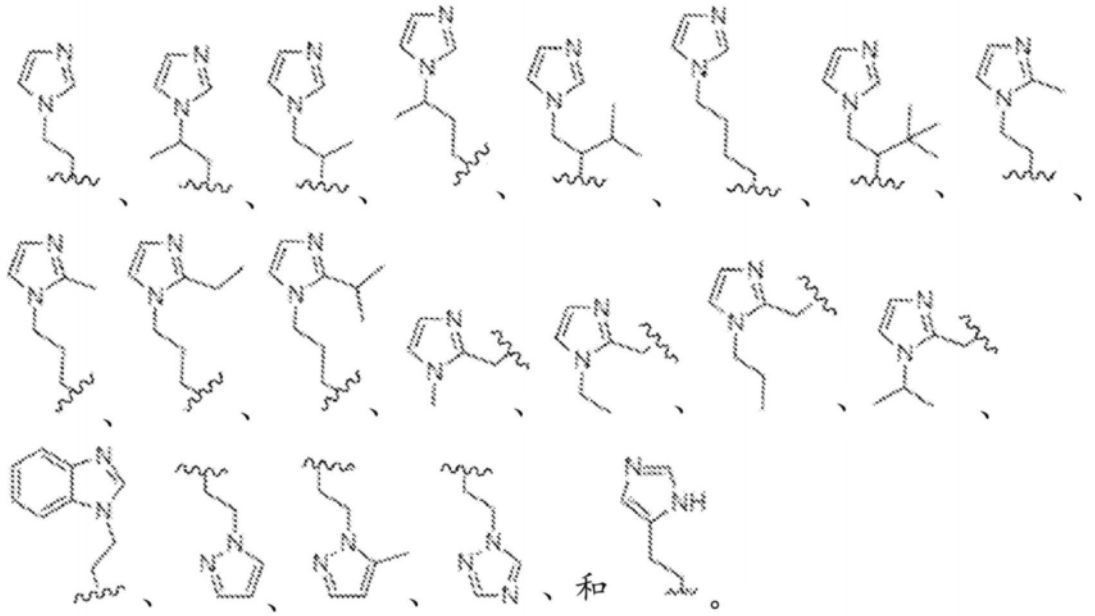
[0714] 其中

[0715] X选自-O-、-S-或-OC(O)-*,其中*表示与R_1的附接点;

[0716] R_1选自由以下组成的组:

[0717] 

[0718] 且R_2选自由以下组成的组:

[0719] 

[0720] 在一些实施例中,本文所述的组合物(例如,核酸(例如,环状多核糖核苷酸、线性多核糖核苷酸)或蛋白质)在包括可电离脂质的LNP中提供。在一些实施例中,可电离脂质是十七烷-9-基8-((2-羟乙基)(6-氧代-6-(十一烷氧基)己基)氨基)辛酸酯(SM-102);例如,如US 9,867,888(通过援引以其全文并入本文)的实例1中所述。在一些实施例中,可电离脂质是9Z,12Z)-3-((4,4-双(辛氧基)丁酰基)氧基)-2-((((3-(二乙基氨基)丙氧基)羰基)氧基)甲基)丙基十八碳-9,12-二烯酸酯(LP01),例如,如WO 2015/095340(通过援引以其全文并入本文)的实例13中合成的。在一些实施例中,可电离脂质是9-((4-二甲基氨基)丁酰基)氧基)十七烷二酸二((Z)-壬-2-烯-1-基)酯(L319),例如如US2012/0027803(通过援引以其全文并入本文)的实例7、实例8或实例9中合成的。在一些实施例中,可电离脂质是1,1'-((2-(4-(2-((2-(双(2-羟基十二烷基)氨基)乙基)(2-羟基十二烷基)氨基)乙基)哌嗪-1-基)乙基)氮烷二基)双(十二烷-2-醇)(C12-200),例如,如WO 2010/053572(通过援引以其全文并入本文)的实例14和实例16中合成的。在一些实施例中,可电离脂质是咪唑胆固醇酯(ICE)脂质(3S,10R,13R,17R)-10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氢-1H-环戊烯并[a]菲-3-基3-(1H-咪唑-4-基)丙酸酯,例如来自WO 2020/106946(通过援引以其全文并入本文)的结构(I)。

[0721] 在一些实施例中,可电离脂质可以是阳离子脂质、可电离阳离子脂质,例如可以根据pH以带正电荷的形式或中性形式存在的阳离子脂质,或可以容易地质子化的含胺脂质。在一些实施例中,阳离子脂质是例如在生理条件下能够带正电的脂质。示例性的阳离子脂质包括一个或多个带有正电荷的胺基。在一些实施例中,脂质颗粒包括与中性脂质、可电离含胺脂质、可生物降解的炔脂质、类固醇、包括多不饱和脂质的磷脂、结构脂质(例如固醇)、PEG、胆固醇和聚合物缀合脂质中的一种或多种配制的阳离子脂质。在一些实施例中,阳离子脂质可以是可电离的阳离子脂质。如本文披露的示例性阳离子脂质可具有超过6.0的有效pKa。在实施例中,脂质纳米颗粒可包括具有与第一阳离子脂质不同的有效pKa(例如,大于第一有效pKa)的第二阳离子脂质。脂质纳米颗粒可包括40摩尔%至60摩尔%的包封在脂质纳米颗粒内或与脂质纳米颗粒缔合的阳离子脂质、中性脂质、类固醇、聚合物缀合的脂质和治疗剂,例如本文所述的核酸(例如RNA(例如环状多核糖核苷酸、线性多核糖核苷酸))。

在一些实施例中,核酸与阳离子脂质共同配制。核酸可以吸附到LNP(例如包括阳离子脂质的LNP)的表面。在一些实施例中,核酸可以包封在LNP(例如包括阳离子脂质的LNP)中。在一些实施例中,脂质纳米颗粒可包括靶向部分,例如用靶向剂包被的靶向部分。在实施例中,LNP配制品是生物可降解的。在一些实施例中,包括一种或多种本文所述的脂质(例如式(i)、(ii)、(ii)、(vii)和/或(ix))的脂质纳米颗粒包封至少1%、至少5%、至少10%、至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少92%、至少95%、至少97%、至少98%或100%的RNA分子。

[0722] 可用于脂质纳米颗粒配制品中的示例性可电离脂质包括但不限于通过援引并入本文的WO 2019051289的表1中所列的那些。另外的示例性脂质包括但不限于下式中的一种或多种:US2016/0311759的X;US20150376115或US2016/0376224中的I;US20160151284的I、II或III;US20170210967的I、IA、II或IIA;US20150140070的I-c;US2013/0178541的A;US2013/0303587或US2013/0123338的I;US 2015/0141678的I;US2015/0239926的II、III、IV或V;US2017/0119904的I;WO 2017/117528的I或II;US2012/0149894的A;US2015/0057373的A;WO 2013/116126的A;US2013/0090372的A;US2013/0274523的A;US2013/0274504的A;US 2013/0053572的A;WO 2013/016058的A;WO 2012/162210的A;US2008/042973的I;US2012/01287670的I、II、III或IV;US2014/0200257的I或II;US2015/0203446的I、II或III;US2015/0005363的I或III;US2014/0308304的I、IA、IB、IC、ID、II、IIA、IIB、IIC、IID或III-XXIV;US2013/0338210;WO2009/132131的I、II、III或IV;US2012/01011478的A;US2012/0027796的I或XXXV;US2012/0058144的XIV或XVII;US2013/0323269;US2011/0117125的I;US2011/0256175的I、II或III;US2012/0202871的I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII;US 2011/0076335的I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、X、XII、XIII、XIV、XV或XVI;US2006/008378的I或II;US2013/0123338的I;US2015/0064242的I或X-A-Y-Z;US2013/0022649的XVI、XVII或XVIII;US2013/0116307的I、II或III;US 2013/0116307的I、II或III;US2010/0062967的I或II;US2013/0189351的I-X;US2014/0039032的I;US2018/0028664的V;US2016/0317458的I;US2013/0195920的I;US10,221,127的5、6或10;WO 2018/081480的III-3;WO 2020/081938的I-5或I-8;US 9,867,888的18或25;US2019/0136231的A;WO 2020/219876的II;US 2012/0027803的1;US2019/0240349的OF-02;US10,086,013的23;Miao等人(2020)的cKK-E12/A6;WO 2010/053572的C12-200;Dahlman等人(2017)的7C1;Whitehead等人的304-013或503-013;US9,708,628的TS-P4C2;WO 2020/106946的I;WO 2020/106946的I;和WO 2021/113777的(1)、(2)、(3)或(4)。示例性脂质还包括WO 2021/113777的表1-16中任一个的脂质。

[0723] 在一些实施例中,可电离脂质是MC3(6Z,9Z,28Z,31Z)-三十七烷-6,9,28,31-四烯-19-基-4-(二甲基氨基)丁酸酯(DLin-MC3-DMA或MC3),例如,如WO 2019051289A9(通过援引以其全文并入本文)的实例9中所述。在一些实施例中,可电离脂质是脂质ATX-002,例如,如WO 2019051289 A9(通过援引以其全文并入本文)的实例10中所述。在一些实施例中,可电离脂质是(13Z,16Z)-A,A-二甲基-3-壬基二十二-13,16-二烯-1-胺(化合物32),例如,如WO 2019051289 A9(通过援引以其全文并入本文)的实例11中所述。在一些实施例中,可电离脂质是化合物6或化合物22,例如,如WO 2019051289A9(通过援引以其全文并入本文)的实例12中所述。

[0724] 示例性非阳离子脂质包括但不限于二硬脂酰-sn-甘油基-磷酸乙醇胺、二硬脂酰磷脂酰胆碱(DSPC)、二油酰磷脂酰胆碱(DOPC)、二棕榈酰磷脂酰胆碱(DPPC)、二油酰磷脂酰胆碱(DOPG)、二棕榈酰磷脂酰甘油(DPPG)、二油酰磷脂酰乙醇胺(DOPE)、棕榈酰油酰磷脂酰胆碱(POPC)、棕榈酰油酰磷脂酰乙醇胺(POPE)、二油酰-磷脂酰乙醇胺4-(N-马来酰亚胺甲基)-环己烷-1-甲酸酯(DOPE-mal)、二棕榈酰磷脂酰乙醇胺(DPPE)、二肉豆蔻酰磷酸乙醇胺(DMPE)、二硬脂酰-磷脂酰-乙醇胺(DSPE)、单甲基-磷脂酰乙醇胺(诸如16-O-单甲基PE)、二甲基-磷脂酰乙醇胺(诸如16-O-二甲基PE)、18-1-反式PE、1-硬脂酰-2-油酰-磷脂酰乙醇胺(SOPE)、氢化大豆磷脂酰胆碱(HSPC)、卵磷脂酰胆碱(EPC)、二油酰磷脂酰丝氨酸(DOPS)、神经鞘磷脂(SM)、二肉豆蔻酰磷脂酰胆碱(DMPC)、二肉豆蔻酰磷脂酰甘油(DMPG)、二硬脂酰磷脂酰甘油(DSPG)、二芥酰基磷脂酰胆碱(DEPC)、棕榈酰油酰磷脂酰甘油(POPG)、二反油烯酰-磷脂酰乙醇胺(DEPE)、卵磷脂、磷脂酰乙醇胺、溶血卵磷脂、溶血磷脂酰乙醇胺、磷脂酰丝氨酸、磷脂酰肌醇、鞘磷脂、卵鞘磷脂(ESM)、脑磷脂、心磷脂、磷脂酸、脑苷脂、双十六烷基磷酸、溶血磷脂酰胆碱、二亚油酰基磷脂酰胆碱或其混合物。应当理解,也可以使用其他二酰基磷脂酰胆碱和二酰基磷脂酰乙醇胺磷脂。这些脂质中的酰基基团优选为源自具有C10-C24碳链的脂肪酸的酰基基团,例如月桂酰基、肉豆蔻酰基、棕榈酰基、硬脂酰基或油酰基。在某些实施例中,另外的示例性脂质包括但不限于通过援引并入本文的Kim等人(2020)dx.doi.org/10.1021/acs.nanolett.0c01386描述的那些。在一些实施例中,这样的脂质包括被发现改善mRNA肝转染的植物脂质(例如,DGTS)。

[0725] 适用于脂质纳米颗粒中的非阳离子脂质的其他实例包括但不限于非磷脂质,例如硬脂胺、十二烷基胺、十六烷基胺、乙酰基棕榈酸酯、蓖麻酸甘油酯、硬脂酸十六烷基酯、肉豆蔻酸异丙酯、两性丙烯酸聚合物、三乙醇胺-月桂基硫酸盐、烷基-芳基硫酸盐、聚乙氧基化脂肪酸酰胺、双十八烷基二甲基溴化铵、神经酰胺、鞘磷脂等。其他非阳离子脂质在WO 2017/099823或美国专利公开US2018/0028664中有描述,其内容通过援引以其全文并入本文。

[0726] 在一些实施例中,非阳离子脂质是油酸或通过援引以其全文并入的US 2018/0028664的式I、II或IV的化合物。非阳离子脂质可以占例如脂质纳米颗粒中存在的总脂质的0%-30%(摩尔)。在一些实施例中,非阳离子脂质含量是脂质纳米颗粒中存在的总脂质的5%-20%(摩尔)或10%-15%(摩尔)。在实施例中,可电离脂质与中性脂质的摩尔比为约2:1至约8:1(例如,约2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1或8:1)。

[0727] 在一些实施例中,脂质纳米颗粒不包括任何磷脂。

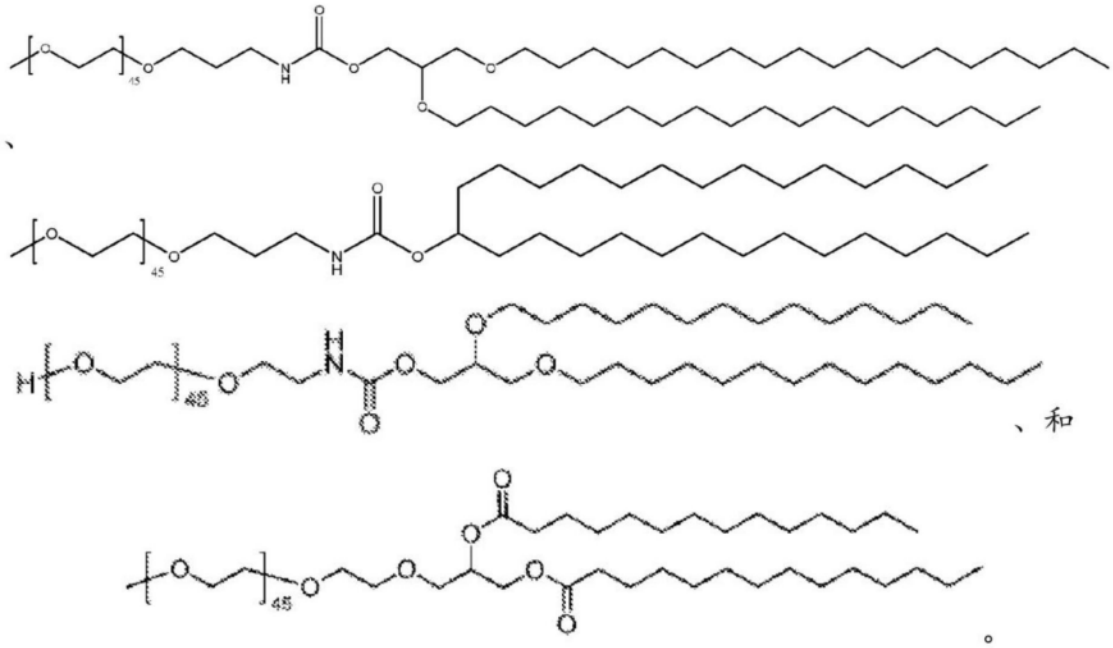
[0728] 在一些方面,脂质纳米颗粒可进一步包括如固醇的组分以提供膜完整性。可用于脂质纳米颗粒中的一种示例性固醇是胆固醇及其衍生物。胆固醇衍生物的非限制性实例包括极性类似物,诸如5a-胆甾烷醇、53-粪甾烷醇、胆甾醇基-(2,-羟基)-乙基醚、胆甾醇基-(4'-羟基)-丁基醚和6-酮胆甾烷醇;非极性类似物,诸如5a-胆甾烷、胆甾烯酮、5a-胆甾烷酮、5p-胆甾烷酮和胆甾醇癸酸酯;及其混合物。在一些实施例中,胆固醇衍生物是极性类似物,例如,胆甾醇基-(4'-羟基)-丁基醚。示例性的胆固醇衍生物在PCT公开WO 2009/127060和美国专利公开US2010/0130588中有描述,其各自通过援引以其全文并入本文。

[0729] 在一些实施例中,提供膜完整性的组分,如固醇,可以包括脂质纳米颗粒中存在的总脂质的0%-50%(摩尔)(例如,0%-10%、10%-20%、20%-30%、30%-40%或40%-

50％)。在一些实施例中,此类组分是脂质纳米颗粒的总脂质含量的20％-50％(摩尔)、30％-40％(摩尔)。

[0730] 在一些实施例中,脂质纳米颗粒可包括聚乙二醇(PEG)或缀合的脂质分子。通常,这些用于抑制脂质纳米颗粒的聚集和/或提供空间稳定。示例性的缀合脂质包括但不限于PEG-脂质缀合物、聚噁唑啉(POZ)-脂质缀合物、聚酰胺-脂质缀合物(诸如ATTA-脂质缀合物)、阳离子聚合物脂质(CPL)缀合物及其混合物。在一些实施例中,缀合脂质分子是PEG-脂质缀合物,例如(甲氧基聚乙二醇)缀合脂质。

[0731] 示例性的PEG-脂质缀合物包括但不限于PEG-二酰基甘油(DAG)(诸如1-(单甲氧基-聚乙二醇)-2,3-二肉豆蔻酰甘油(PEG-DMG))、PEG-二烷氧基丙基(DAA)、PEG-磷脂、PEG-神经酰胺(Cer)、聚乙二醇化磷脂酰乙醇胺(PEG-PE)、PEG琥珀酸二酰基甘油(PEGS-DAG)(诸如4-O-(2',3'-二(十四烷酰氧基)丙基-1-O-(w-甲氧基(聚乙氧基)乙基)丁二酸酯(PEG-S-DMG))、PEG二烷氧基丙基氨基甲酸酯、N-(羰基-甲氧基聚乙二醇2000)-1,2-二硬脂酰-sn-甘油-3-磷酸乙醇胺钠盐或其混合物。另外的示例性PEG-脂质缀合物描述于以下中:例如,US 5,885,613、US 6,287,591、US2003/0077829、US 2003/0077829、US2005/0175682、US2008/0020058、US2011/0117125、US2010/0130588、US2016/0376224、US2017/0119904、US2018/0028664和WO 2017/099823,所有这些的内容通过援引以其全文并入本文。在一些实施例中,PEG-脂质是US2018/0028664的式III、III-a-I、III-a-2、III-b-1、III-b-2或V的化合物,其内容通过援引以其全文并入本文。在一些实施例中,PEG-脂质具有US20150376115或US2016/0376224的式II,两者的内容通过援引以其全文并入本文。在一些实施例中,PEG-DAA缀合物可以是例如PEG-二月桂基氧基丙基、PEG-二肉豆蔻基氧基丙基、PEG-二棕榈基氧基丙基或PEG-二硬脂基氧基丙基。PEG-脂质可以是以下的一种或多种:PEG-DMG、PEG-二月桂基甘油、PEG-二棕榈酰甘油、PEG-二硬脂基甘油、PEG-二月桂基甘油脂酰胺、PEG-二肉豆蔻基甘油脂酰胺、PEG-二棕榈酰甘油脂酰胺、PEG-二硬脂基甘油脂酰胺、PEG-胆固醇(1-[8'-(胆甾-5-烯-3[β]-氧基)甲酰胺基-3',6'-二氧杂辛基]氨基甲酰基-[ω]-甲基-聚(乙二醇))、PEG-DMB(3,4-双十四烷氧基苄基-[ω]-甲基-聚(乙二醇)醚)和1,2-二肉豆蔻酰基-sn-甘油-3-磷酸乙醇胺-N-[甲氧基(聚乙二醇)-2000]。在一些实施例中,PEG-脂质包括PEG-DMG、1,2-二肉豆蔻酰基-sn-甘油-3-磷酸乙醇胺-N-[甲氧基(聚乙二醇)-2000]。在一些实施例中,PEG-脂质包括选自以下的结构:

[0732] 

[0733] 在一些实施例中,与PEG以外的分子缀合的脂质也可用于代替PEG-脂质。例如,聚噁唑啉(POZ)-脂质缀合物、聚酰胺-脂质缀合物(诸如ATTA-脂质缀合物)和阳离子聚合物脂质(GPL)缀合物可用于代替PEG-脂质或与PEG-脂质一起使用。

[0734] 示例性的缀合脂质,即PEG-脂质、(POZ)-脂质缀合物、ATTA-脂质缀合物和阳离子聚合物-脂质在WO 2019051289 A9的表2中列出的PCT和LIS专利申请中有描述,其全部的内容通过援引以其全文并入本文。

[0735] 在一些实施例中,PEG或缀合脂质可包括脂质纳米颗粒中存在的总脂质的0%-20%(摩尔)。在一些实施例中,PEG或缀合脂质的含量为脂质纳米颗粒中存在的总脂质的0.5%-10%或2%-5%(摩尔)。可电离脂质、非阳离子脂质、固醇和PEG/缀合脂质的摩尔比可以根据需要变化。例如,脂质颗粒可包括按组合物的摩尔或总重量计30%-70%的可电离脂质,按组合物的摩尔或总重量计0%-60%的胆固醇,按组合物的摩尔或总重量计0%-30%的非阳离子脂质和按组合物的摩尔或总重量计1%-10%的缀合脂质。优选地,所述组合物包括按组合物的摩尔或总重量计30%-40%的可电离脂质,按组合物的摩尔或总重量计40%-50%的胆固醇,以及按组合物的摩尔或总重量计10%-20%的非阳离子脂质。在一些其他实施例中,组合物是按组合物的摩尔或总重量计50%-75%的可电离脂质,按组合物的摩尔或总重量计20%-40%的胆固醇,和按组合物的摩尔或总重量计5%-10%的非阳离子脂质,以及按组合物的摩尔或总重量计1%-10%的缀合脂质。所述组合物可含有按组合物的摩尔或总重量计60%-70%的可电离脂质,按组合物的摩尔或总重量计25%-35%的胆固醇,以及按组合物的摩尔或总重量计5%-10%的非阳离子脂质。所述组合物还可含有按组合物的摩尔或总重量计至多90%的可电离脂质和按组合物的摩尔或总重量计2%至15%的非阳离子脂质。所述配制品也可以是脂质纳米颗粒配制品,例如包括按组合物的摩尔或总重量计8%-30%的可电离脂质,按组合物的摩尔或总重量计5%-30%的非阳离子脂质,以及按组合物的摩尔或总重量计0%-20%的胆固醇;按组合物的摩尔或总重量计4%-25%的可电离脂质,按组合物的摩尔或总重量计4%-25%的非阳离子脂质,按组合物的摩尔或总重量计2%至25%的胆固醇,按组合物的摩尔或总重量计10%至35%的缀合脂质,以及按

组合物的摩尔或总重量计5％的胆固醇;或按组合物的摩尔或总重量计2％-30％的可电离脂质,按组合物的摩尔或总重量计2％-30％的非阳离子脂质,按组合物的摩尔或总重量计1％至15％的胆固醇,按组合物的摩尔或总重量计2％至35％的缀合脂质,以及按组合物的摩尔或总重量计1％-20％的胆固醇;或按组合物的摩尔或总重量计甚至高达90％的可电离脂质和按组合物的摩尔或总重量计2％-10％的非阳离子脂质,或按组合物的摩尔或总重量计甚至100％的阳离子脂质。在一些实施例中,脂质颗粒配制品包括摩尔比为50:10:38.5:1.5的可电离脂质、磷脂、胆固醇和聚乙二醇化脂质。在一些其他实施例中,脂质颗粒配制品包括摩尔比为60:38.5:1.5的可电离脂质、胆固醇和聚乙二醇化脂质。

[0736] 在一些实施例中,脂质颗粒包括可电离脂质、非阳离子脂质(例如磷脂)、固醇(例如胆固醇)和聚乙二醇化脂质,其中可电离脂质的脂质摩尔比的范围为20至70摩尔％,目标为40-60,非阳离子脂质的摩尔百分比的范围为在0至30,目标为0至15,固醇的摩尔百分比的范围为20至70,目标为30至50,并且聚乙二醇化脂质的摩尔百分比的范围为1至6,目标为2至5。

[0737] 在一些实施例中,脂质颗粒包括摩尔比为50:10:38.5:1.5的可电离脂质/非阳离子脂质/固醇/缀合脂质。

[0738] 在一方面,本披露提供了包括磷脂、卵磷脂、磷脂酰胆碱和磷脂酰乙醇胺的脂质纳米颗粒配制品。

[0739] 在一些实施例中,还可以包括一种或多种另外的化合物。那些化合物可以单独施用,或者另外的化合物可以包括在本发明的脂质纳米颗粒中。换言之,除核酸或至少第二核酸之外,脂质纳米颗粒可含有不同于第一核酸的其他化合物。非限制性地,其他另外的化合物可以选自由以下组成的组:小的或大的有机分子或无机分子、单糖、二糖、三糖、寡糖、多糖、肽、蛋白质、其肽类似物和衍生物、肽模拟物、核酸、核酸类似物和衍生物、由生物材料制成的提取物,或其任何组合。

[0740] 在一些实施例中,LNP包括可生物降解的、可电离的脂质。在一些实施例中,LNP包括(9Z,12Z)-3-((4,4-双(辛氧基)丁酰基)氧基)-2-((((3-(二乙基氨基)丙氧基)羰基)氧基)甲基)丙基十八碳-9,12-二烯酸酯,也称为3-((4,4-双(辛氧基)丁酰基)氧基)-2-((((3-(二乙基氨基)丙氧基)羰基)氧基)甲基)丙基(9Z,12Z)-十八碳-9,12-二烯酸酯)或另一种可电离脂质。参见,例如WO 2019/067992、WO/2017/173054、WO 2015/095340和WO 2014/136086,以及其中提供的参考文献的脂质。在一些实施例中,在LNP脂质的上下文中术语阳离子和可电离是可互换的,例如,其中可电离脂质根据pH是阳离子的。

[0741] 在一些实施例中,LNP配制品的平均LNP直径可以在数十nm和数百nm之间,例如通过动态光散射(DLS)测量的。在一些实施例中,LNP配制品的平均LNP直径可以为约40nm至约150nm,诸如约40nm、45nm、50nm、55nm、60nm、65nm、70nm、75nm、80nm、85nm、90nm、95nm、100nm、105nm、110nm、115nm、120nm、125nm、130nm、135nm、140nm、145nm或150nm。在一些实施例中,LNP配制品的平均LNP直径可为约50nm至约100nm、约50nm至约90nm、约50nm至约80nm、约50nm至约70nm、约50nm至约60nm、约60nm至约100nm、约60nm至约90nm、约60nm至约80nm、约60nm至约70nm、约70nm至约100nm、约70nm至约90nm、约70nm至约80nm、约80nm至约100nm、约80nm至约90nm或约90nm至约100nm。在一些实施例中,LNP配制品的平均LNP直径可为约70nm至约100nm。在一个特定实施例中,LNP配制品的平均LNP直径可为约80nm。在一些实施

例中,LNP配制品的平均LNP直径可为约100nm。在一些实施例中,LNP配制品的平均LNP直径范围为约1 mm至约500mm、约5mm至约200mm、约10mm至约100mm、约20mm至约80mm、约25mm至约60mm、约30mm至约55mm、约35mm至约50mm,或约38mm至约42mm。

[0742] 在一些情况下,LNP可以是相对均质的。多分散性指数可用于指示LNP的均质性,例如脂质纳米颗粒的粒度分布。小的(例如,小于0.3)多分散性指数通常指示窄的粒度分布。LNP的多分散性指数可为约0至约0.25,如0.01、0.02、0.03、0.04、0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.10、0.11、0.12、0.13、0.14、0.15、0.16、0.17、0.18、0.19、0.20、0.21、0.22、0.23、0.24或0.25。在一些实施例中,LNP的多分散性指数可为约0.10至约0.20。

[0743] LNP的ζ电位可用于指示组合物的电动电位。在一些实施例中,ζ电位可以描述LNP的表面电荷。具有相对低电荷(正电荷或负电荷)的脂质纳米颗粒通常是期望的,因为更高电荷的物质可能不理想地与体内的细胞、组织和其他元素相互作用。在一些实施例中,LNP的ζ电位可为约-10mV至约+20mV、约-10mV至约+15mV、约-10mV至约+10mV、约-10mV至约+5mV、约-10mV至约0mV、约-10mV至约-5mV、约-5mV至约+20mV、约-5mV至约+15mV、约-5mV至约+10mV、约-5mV至约+5mV、约-5mV至约0mV、约0mV至约+20mV、约0mV至约+15mV、约0mV至约+10mV、约0mV至约+5mV、约+5mV至约+20mV、约+5mV至约+15mV或约+5mV至约+10mV。

[0744] 蛋白质和/或核酸的包封效率描述了相对于所提供的初始量,在制备后被包封或以其他方式与LNP缔合的蛋白质和/或核酸的量。理想的包封效率是高的(例如,接近100%)。包封效率可以例如通过比较在用一种或多种有机溶剂或洗涤剂破碎脂质纳米颗粒之前和之后含有脂质纳米颗粒的溶液中蛋白质或核酸的量来测量。阴离子交换树脂可用于测量溶液中游离蛋白质或核酸(例如RNA)的量。荧光可用于测量溶液中游离蛋白质和/或核酸(例如RNA)的量。对于本文所述的脂质纳米颗粒,蛋白质和/或核酸的包封效率可以是至少50%,例如50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%。在一些实施例中,包封效率可以是至少80%。在一些实施例中,包封效率可以是至少90%。在一些实施例中,包封效率可以是至少95%。

[0745] LNP可以任选地包括一层或多层包衣。在一些实施例中,LNP可以配制在具有包衣的胶囊、膜或片剂中。包含本文所述的组合物的胶囊、膜或片剂可具有任何可用的尺寸、拉伸强度、硬度或密度。

[0746] 另外的示例性脂质、配制品、方法和LNP表征由WO 2020/061457、WO 2021/113777和WO 2021226597传授,其各自通过援引以其全文并入本文。其他示例性的脂质、配制品、方法和LNP表征由Hou等人Lipid nanoparticles for mRNA delivery[用于mRNA递送的脂质纳米颗粒].Nat Rev Mater[自然评论材料](2021).doi.org/10.1038/s41578-021-00358-0传授,其通过援引以其全文并入本文(参见例如Hou等人的图2的示例性脂质和脂质衍生物)。

[0747] 在一些实施例中,使用Lipofectamine MessengerMax(赛默飞世尔公司(Thermo Fisher))或TransIT-mRNA转染试剂(米卢斯生物公司(Mirus Bio))进行体外或离体细胞脂质转染。在某些实施例中,使用GenVoy_ILM可电离脂质混合物(精密纳米系统(Precision NanoSystems))配制LNP。在某些实施例中,使用2,2-二亚油烯基-4-二甲基氨基乙基-[1,3]-二氧戊环(DLin-KC2-DMA)或二亚油烯基甲基-4-二甲基氨基丁酸酯(DLin-MC3-DMA或MC3)配制LNP,其配制和体内用途在Jayaraman等人Angew Chem Int Ed Engl[德国应用化

学]51(34):8529-8533(2012)中传授,其通过援引以其全文并入本文。

[0748] 优化用于递送CRISPR-Cas系统(例如Cas9-gRNA RNP、gRNA、Cas9 mRNA)的LNP配制品在两者均通过援引并入的WO 2019067992和WO 2019067910中有描述,并且可用于递送本文所述的环状多核糖核苷酸和线性多核糖核苷酸。

[0749] 可用于递送核酸(例如,环状多核糖核苷酸、线性多核糖核苷酸)的另外的特定LNP配制品在两者均通过援引并入的US 8158601和US 8168775中有描述,其包括帕替西兰(patisiran)中使用的以名称ONPATTRO销售的配制品。

[0750] 在实施例中,编码本文所述的免疫原或多肽的至少一部分(例如抗原部分)的多核糖核苷酸(例如环状多核糖核苷酸、线性多核糖核苷酸)在LNP中配制,其中:(a)LNP包含阳离子脂质、中性脂质、胆固醇和PEG脂质,(b)LNP具有80nm至160nm的平均粒度,并且(c)多核糖核苷酸包含:(i)5'-帽结构;(ii)5'-UTR;(iii)N1-甲基-假尿苷、胞嘧啶、腺嘌呤和鸟嘌呤;(iv)3'-UTR;以及(v)聚-A区域。在实施例中,在LNP中配制的多核糖核苷酸(例如,环状多核糖核苷酸、线性多核糖核苷酸)是疫苗。

[0751] 多核糖核苷酸(例如,环状多核糖核苷酸、线性多核糖核苷酸)LNP的示例性给药可包括约0.1、0.25、0.3、0.5、1、2、3、4、5、6、8、10或100mg/kg(RNA)。在一些实施例中,本文所述的多核糖核苷酸(例如,环状多核糖核苷酸、线性多核糖核苷酸)免疫原性组合物的剂量为30-200mcg,例如,30mcg、50mcg、75mcg、100mcg、150mcg或200mcg。包括多核糖核苷酸(例如,环状多核糖核苷酸、线性多核糖核苷酸)的AAV的示例性给药可包括约10^{11}、10^{12}、10^{13}和10^{14}vg/kg的MOI。

[0752] 治疗方法

[0753] 本披露提供可用作治疗或预防剂的组合物和方法,例如包含可用于避免受试者(例如,要免疫接种的受试者或要治疗的受试者)受冠状病毒感染影响的抗体的组合物和方法。例如,可以将本披露的环状多核糖核苷酸施用于受试者(例如,要免疫接种的受试者)以刺激与期望的冠状病毒免疫原/和或表位结合的抗体(例如,人多克隆抗体)的产生。可以将本披露的线性多核糖核苷酸施用于受试者(例如,要免疫接种的受试者)以刺激与期望的冠状病毒免疫原/和或表位结合的抗体(例如,人多克隆抗体)的产生。可以从受试者获得抗体(例如,在要免疫接种的受试者免疫接种之后)并配制用于施用于受试者(例如,要治疗的受试者,例如要治疗的人类受试者),例如作为治疗或预防剂。抗体可以提供针对例如表达免疫原和/或表位的冠状病毒的保护。在另一个实例中,可以将环状多核糖核苷酸施用于人类受试者(例如,要免疫接种的受试者)以刺激人类受试者中与期望的免疫原/和或表位结合的抗体的产生。在另一个实例中,可以将线性多核糖核苷酸施用于人类受试者(例如,要免疫接种的受试者)以刺激人类受试者中与期望的免疫原/和或表位结合的抗体的产生。在一些实施例中,本披露提供了用于治疗或预防冠状病毒感染的组合物。

[0754] 可以通过本披露的组合物和方法治疗的病症和疾病的非限制性实例包括由本文披露的冠状病毒引起的或与之相关的那些,例如冠状病毒感染。在一些实施例中,病症由SARS-CoV引起或与之相关。在一些实施例中,病症由SARS-CoV-2引起或与之相关。在一些实施例中,病症是新型冠状病毒肺炎(COVID-19)。在一些实施例中,病症由MERS-CoV引起或与之相关。

[0755] 在一些实施例中,通过用本披露的环状多核糖核苷酸免疫接种非人动物或人类受

试者(例如,要免疫接种的非人动物或人类受试者)来产生多克隆抗体,从非人动物或人类受试者(例如,在要免疫接种的非人动物或人类受试者免疫接种后)收集血浆,并从血浆中纯化出多克隆抗体。在一些实施例中,通过用本披露的线性多核糖核苷酸免疫接种非人动物或人类受试者(例如,要免疫接种的非人动物或人类受试者)来产生多克隆抗体,从非人动物或人类受试者(例如,在要免疫接种的非人动物或人类受试者免疫接种后)收集血浆,并且从血浆中纯化出多克隆抗体。任选地,将从一种以上的非人动物或人类受试者纯化的多克隆抗体(例如,在要免疫接种的一种以上非人动物或人类受试者免疫接种后)、从同一非人动物或人类受试者纯化的多份多克隆抗体样品(例如,在要免疫接种的非人动物或人类受试者免疫接种后)或其组合,合并在一起并施用于有需要的受试者(例如,要治疗的受试者),例如有需要的人类受试者(例如,要治疗的人类受试者)。在一些实施例中,将多克隆抗体配制成多克隆抗体制剂,例如针对冠状病毒的多克隆抗体制剂。一种产生针对冠状病毒的人多克隆抗体制剂的方法,所述方法包括(a)向能够产生抗体的动物(例如,要免疫接种的动物)施用包含含有编码冠状病毒免疫原的序列的多核糖核苷酸(例如,环状多核糖核苷酸或线性多核糖核苷酸)的免疫原性组合物,(b)从哺乳动物中收集血液或血浆,(c)从血液或血浆中纯化针对冠状病毒的多克隆抗体,以及(d)将多克隆抗体配制为供人类使用(例如,施用于要治疗的人类受试者)的治疗或药物制剂或供非人动物使用(例如,施用于要治疗的非人动物受试者)的兽医制剂。

[0756] 在一些实施例中,所述方法进一步包括监测具有冠状病毒感染的受试者(例如,要治疗的受试者)、处于暴露于冠状病毒感染的风险中的受试者(例如,要治疗的受试者)或有需要的受试者(例如,要治疗的受试者)是否存在冠状病毒免疫原的多克隆抗体。在一些实施例中,监测是在施用所述多克隆抗体之前和/或施用所述多克隆抗体之后。

[0757] 在实践本文提供的治疗或使用方法时,将治疗有效量的本文所述的化合物(例如药剂,如环状多核糖核苷酸或抗体)以药物组合物的形式施用于患有有待治疗的疾病或病症或需要预防的受试者(例如,要免疫接种的受试者或要治疗的受试者)。在实践本文提供的治疗或使用方法时,将治疗有效量的本文所述的化合物(例如药剂,如线性多核糖核苷酸或抗体)以药物组合物的形式施用于患有有待治疗的疾病或病症或需要预防的受试者(例如,要免疫接种的受试者或要治疗的受试者)。在一些实施例中,受试者(例如,要免疫接种的受试者或要治疗的受试者)是哺乳动物,如人。治疗有效量可根据疾病的严重程度、受试者(例如,要免疫接种的受试者或要治疗的受试者)的年龄和相对健康状况、所用化合物的效力、给定冠状病毒的特征以及其他因素而广泛变化。

[0758] 施用方法和途径

[0759] 本文披露的组合物(例如,药物组合物)可以通过各种形式和途径(包括例如口服或局部施用)以治疗有效量施用。在一些实施例中,组合物可以通过以下方式施用:肠胃外、静脉内、皮下、肌内、皮内、腹膜内、脑内、蛛网膜下、眼内、胸骨内、眼、内皮、局部、鼻内、肺内、直肠、动脉内、鞘内、吸入、病灶内、皮内、硬膜外、囊内、囊下、心内、经气管、皮下、蛛网膜下或脊柱内施用(例如注射或输注)。在一些实施例中,组合物可以通过上皮或皮肤粘膜衬里吸收来施用(例如,口腔粘膜、直肠和肠粘膜施用)。在一些实施例中,组合物经由多种施用途径递送。

[0760] 在一些实施例中,组合物通过静脉输注施用。在一些实施例中,组合物通过长时间

(诸如超过24小时)缓慢连续输注来施用。在一些实施例中,组合物作为静脉注射或短时间输注施用。

[0761] 药物组合物可以以局部方式施用,例如,经由将药剂直接注射到器官中,任选地以贮库或持续释放配制品或植入物的形式施用。药物组合物可以以快速释放配制品的形式,以缓释配制品的形式或以中间释放配制品的形式提供。快速释放形式可以提供立即释放。缓释配制品可以提供控释或延迟缓释。在一些实施例中,泵可用于递送药物组合物。在一些实施例中,笔式递送装置可用于例如皮下递送本披露的组合物。

[0762] 本文提供的药物组合物可以与其他疗法联合施用,例如抗病毒疗法、抗生素、细胞疗法、细胞因子疗法或抗炎剂。在一些实施例中,本文所述的环状多核糖核苷酸或抗体可单独使用或与一种或多种治疗剂组合作为混合物的组分使用。在一些实施例中,本文所述的线性多核糖核苷酸或抗体可单独使用或与一种或多种治疗剂组合作为混合物的组分使用。

[0763] 剂量和频率

[0764] 可以在疾病或病症发生之前、期间或之后施用本文所述的治疗剂,并且施用含有治疗剂的组合物的时间可以变化。在一些情况下,组合物可用作预防剂并且可连续施用于具有冠状病毒易感性或对冠状病毒相关的病症或疾病有倾向的受试者(例如,要免疫接种的受试者或要治疗的受试者)。预防性施用可减小感染、疾病或病症发生的可能性,或者可降低感染、疾病或病症的严重程度。

[0765] 组合物可以在症状发作之后(例如,之后尽快)施用于受试者(例如,要免疫接种的受试者或要治疗的受试者)。可以在测试结果之后(例如,之后尽快)将组合物施用于受试者(例如,要免疫接种的受试者或要治疗的受试者),所述测试结果例如提供诊断的测试结果,显示受试者(例如,要免疫接种的受试者或要治疗的受试者)中存在冠状病毒的测试,或显示病症进展(例如,血氧水平降低)的测试。可以在检测或怀疑的疾病或病症的发作之后(例如,之后切实可行地尽快)施用治疗剂。治疗剂可以在潜在暴露于冠状病毒之后(例如,之后切实可行地尽快)施用,例如在受试者(例如,要免疫接种的受试者或要治疗的受试者)与受感染的受试者接触之后,或得知他们接触过可能具有传染性的受感染的受试者之后。

[0766] 本文所述的环状多核糖核苷酸、抗体或治疗剂以任何期望的间隔施用。本文所述的线性多核糖核苷酸、抗体或治疗剂以任何期望的间隔施用。

[0767] 本披露的药剂(例如,环状多核糖核苷酸、线性多核糖核苷酸、抗体或治疗剂)的实际剂量水平可以变化以便获得一定量的药剂以对特定受试者、组合物和施用模式实现期望的治疗应答,而对受试者(例如,要免疫接种的受试者或要治疗的受试者)没有毒性。选择的剂量水平可取决于多种药代动力学因素,包括所采用的本发明的特定组合物的活性,施用途径,施用时间,排泄速率,治疗持续时间,其他药物,与所采用的特定组合物组合使用的化合物和/或材料,受治疗的患者的年龄、性别、体重、病症、总体健康状况和既往病史,以及医学领域众所周知的类似因素。

[0768] 可以调整剂量方案以提供最佳的期望应答(例如,治疗和/或预防应答)。例如,如治疗情境的紧急情况所示,可以施用单次推注,可以随时间推移施用几个分剂量或按比例减少或增加剂量。尤其有利的是以剂量单位形式配制肠胃外组合物以易于施用和实现剂量均一性。如本文所用,剂量单位形式是指适合作为受试者(例如,要免疫接种的受试者或要治疗的受试者)的单位剂量的物理离散单位;每个单位含有经计算会产生所需治疗作用的

预定量的活性剂以及所需的药物载剂。本披露的剂量单位形式的规格可由以下方面决定并且直接依赖于以下方面:(a)活性剂的独特特征和待实现的特定疗效,以及(b)本领域中配制此类活性剂用于治疗个体敏感性的固有局限性。剂量可以通过参考环状多核糖核苷酸或抗体的血浆浓度或局部浓度来确定。剂量可以通过参考线性多核糖核苷酸或抗体的血浆浓度或局部浓度来确定。

[0769] 本文所述的药物组合物可以是适合单次施用精确剂量的单位剂型。在单位剂型中,配制品可以分成含有适量的一种或多种环状多核糖核苷酸、抗体和/或治疗剂的单位剂量。在单位剂型中,配制品可以分成含有适量的一种或多种线性多核糖核苷酸、抗体和/或治疗剂的单位剂量。单位剂量可以是包含离散量的配制品的包装形式。非限制性实例是包装的注射剂、小瓶和安瓿。本文披露的水性悬浮液组合物可以包装在单剂量的不可重新封闭的容器中。可以将多剂量的可重新封闭的容器例如与防腐剂一起使用或不与防腐剂一起使用。本文披露的注射用配制品能以单位剂型存在,例如在安瓿中或在具有防腐剂的多剂量容器中。

[0770] 剂量可以基于每千克受试者(例如,要免疫接种的受试者或要治疗的受试者)体重对应的药剂的量。药剂(例如,抗体)的剂量范围为10-3000mg/kg,例如100-2000mg/kg,例如300-500mg/kg/天,持续1-10天或1-5天;例如,400mg/kg/天,持续3-6天;例如,1g/kg/天,持续2-3天。

[0771] 受试者

[0772] 提供了一种组合物,用于治疗或预防本文披露的病症,诸如冠状病毒感染。所述组合物可以施用于具有冠状病毒感染或相关疾病或病症的受试者(例如,要免疫接种的受试者或要治疗的受试者)。所述组合物可以作为预防剂施用于具有冠状病毒感染倾向或相关病症或疾病易感性的受试者(例如,要免疫接种的受试者或要治疗的受试者)以便减小感染、疾病或病症的可能性,或降低感染、疾病或病症的严重程度。

[0773] 受试者(例如,要免疫接种的受试者或要治疗的受试者)可以是感染了冠状病毒的受试者。受试者(例如,要免疫接种的受试者或要治疗的受试者)可以是冠状病毒测试呈阳性的受试者。受试者(例如,要免疫接种的受试者或要治疗的受试者)可以是已经暴露于冠状病毒的受试者。受试者(例如,要免疫接种的受试者或要治疗的受试者)可以是可能已经暴露于冠状病毒的受试者。受试者(例如,要免疫接种的受试者或要治疗的受试者)可以是表现出与冠状病毒感染一致的一种或多种体征和/或症状的受试者。

[0774] 在一些实施例中,受试者(例如,要免疫接种的受试者或要治疗的受试者)是处于与本披露的冠状病毒接触的高风险中的受试者。例如,受试者(例如,要免疫接种的受试者或要治疗的受试者)可能是卫生保健工作者、实验室工作人员或更可能接触本披露的冠状病毒(例如,SARS-CoV2)的现场急救员。受试者(例如,要免疫接种的受试者或要治疗的受试者)可以在医疗保健机构工作,例如,医院、诊疗室、住院机构、门诊机构、紧急护理机构、养老院、老年护理机构或疗养院。

[0775] 在一些实施例中,受试者(例如,要免疫接种的受试者或要治疗的受试者)是如果感染了本披露的冠状病毒则处于并发症的高风险中的受试者。例如,受试者(例如,要免疫接种的受试者或要治疗的受试者)可患有共病,年龄超过50岁,患有1型糖尿病、2型糖尿病、胰岛素抵抗,或其组合。在一些实施例中,受试者是免疫受损的受试者。在一些实施例中,受

试者(例如,要免疫接种的受试者或要治疗的受试者)正在服用免疫抑制药物。在一些实施例中,受试者(例如,要免疫接种的受试者或要治疗的受试者)是正在服用免疫抑制药物的移植接受者。在一些实施例中,受试者(例如,要免疫接种的受试者或要治疗的受试者)正在接受可能降低免疫系统功能的癌症疗法,例如化学疗法。

[0776] 受试者(例如,要免疫接种的受试者或要治疗的受试者)可以是哺乳动物。受试者(例如,要免疫接种的受试者或要治疗的受试者)可以是人。受试者(例如,要免疫接种的受试者或要治疗的受试者)可以是非人动物。非人动物可以是农业动物,例如奶牛、猪、绵羊、马或山羊;宠物,例如猫或狗;或动物园动物,例如猫科动物。

[0777] 试剂盒

[0778] 在一些方面,本披露提供了试剂盒。在一些实施例中,试剂盒包括(a)本文所述的环状多核糖核苷酸、免疫原性组合物或药物组合物,以及任选地(b)信息材料。在一些实施例中,试剂盒进一步包含本文所述的佐剂,所述佐剂可以在单独的组合物中提供,以作为限定给药方案的一部分与环状多核糖核苷酸、免疫原性组合物或药物组合物组合施用。信息材料可以是描述性的、指导性的、营销性的或是与本文所述方法和/或用于本文所述方法的药物组合物或环状多核糖核苷酸的用途相关的其他材料。药物组合物或环状多核糖核苷酸可包含用于单次施用(例如,单剂量形式)的材料,或可包含用于多次施用(例如,“多剂量”试剂盒)的材料。

[0779] 试剂盒的信息材料的形式不受限制。在一个实施例中,信息材料可包括关于药物组合物、制药药物物质或制药药物产品的生产的信息,药物组合物、制药药物物质或制药药物产品的分子量,浓度,有效期,批次或生产地点信息等。在一个实施例中,信息材料涉及用于施用药物组合物剂型的方法。在一个实施例中,信息材料涉及用于施用环状多核糖核苷酸剂型的方法。

[0780] 除了本文所述的药物组合物和环状多核糖核苷酸的剂型之外,所述试剂盒还可包括其他成分,如溶剂或缓冲液、稳定剂、防腐剂、调味剂(例如,苦味拮抗剂或增甜剂)、香料、染料或着色剂(例如用于将试剂盒中的一种或多种组分着色或染色)、或其他化妆品成分、和/或用于治疗本文所述病症或障碍的第二药剂。可替代地,试剂盒中可包括其他成分,但在与本文所述药物组合物或环状多核糖核苷酸不同的组合物或容器中。在这样的实施例中,试剂盒可包括将本文所述的药物组合物或核酸分子(例如,环状多核糖核苷酸)和其他成分混合,或者将本文所述的药物组合物或核酸分子(例如,环状多核糖核苷酸)与其他成分一起使用的说明书。

[0781] 在一些实施例中,将试剂盒的组分储存在惰性条件下(例如,在氮气或另一种惰性气体诸如氩气下)。在一些实施例中,将试剂盒的组分储存在无水条件下(例如,用干燥剂)。在一些实施例中,将组分储存在遮光容器,如琥珀色小瓶中。

[0782] 本文所述的药物组合物或核酸分子(例如,环状多核糖核苷酸)的剂型可以以任何形式,例如液体、干燥或冻干形式提供。优选本文所述的药物组合物或核酸分子(例如,环状多核糖核苷酸)是基本上纯的和/或无菌的。当在液体溶液中提供本文所述的药物组合物或核酸分子(例如,环状多核糖核苷酸)时,液体溶液优选地为水溶液,其中优选无菌水溶液。当本文所述的药物组合物或核酸分子(例如,环状多核糖核苷酸)以干燥形式提供时,通常通过添加合适的溶剂来重构。试剂盒中可以任选地提供溶剂,例如无菌水或缓冲液。

[0783] 所述试剂盒可包括用于含有本文所述剂型的组合物的一个或多个容器。在一些实施例中,试剂盒含有用于组合物和信息材料的单独容器、分隔物或隔室。例如,药物组合物或环状多核糖核苷酸可以装在瓶子、小瓶或注射器中,并且信息材料可以装在塑料套管(plastic sleeve)或包中。在其他实施例中,试剂盒的单独元件包含在单个未分开的容器中。例如,本文所述的药物组合物或核酸分子(例如,环状多核糖核苷酸)的剂型包含在瓶、小瓶或注射器中,其上附有标签形式的信息材料。在一些实施例中,试剂盒包括多个(例如,一包)单独的容器,每个容器含有一个或多个单位剂型的本文所述的药物组合物或环状多核糖核苷酸。例如,所述试剂盒包括多个注射器、安瓿、箔包或泡罩包装,每个含有单个单位剂量的本文所述的剂型。

[0784] 试剂盒的容器可以是气密的、防水的(例如,不受水分或蒸发变化的影响)和/或不透光的。

[0785] 所述试剂盒任选地包括适用于剂型的使用的装置,例如注射器、移液管、镊子、量勺、拭子(例如,棉签或木签)或任何这样的装置。

[0786] 本发明的试剂盒可包括不同强度的剂型,以向受试者提供适用于本文所述的起始期方案、诱导期方案或维持期方案中的一个或多个的剂量。可替代地,试剂盒可包括刻痕片剂,以允许使用者根据需要施用分剂量。

[0787] 实例

[0788] 将以下实例包括在内仅仅是为了说明的目的,并非旨限制本发明的范围。

[0789] 实例1:环状RNA构建体

[0790] 此实例描述了新型SARS-CoV-2开放阅读框(ORF)和circRNA构建体的设计。

[0791] 在此实例中,SARS-CoV-2ORF和编码SARS-CoV-2ORF的环状RNA构建体的设计如表2所述。

[0792] 实例2:编码SARS-CoV-2免疫原的环状RNA的体外产生

[0793] 此实例展示了环状RNA的体外产生。

[0794] 将环状RNA设计成包括IRES、编码经修饰的SARS-CoV-2刺突免疫原或RBD免疫原的ORF(如实例1中所述)和两个位于IRES-ORF侧翼的间隔子元件。环化能够实现滚环翻译,具有交替交错元件以用于离散的ORF表达和受控的蛋白质化学计量的多个ORF,以及靶向RNA以用于核糖体进入的IRES。图1和图3-5中示出了包含编码冠状病毒免疫原的序列的环状多核糖核苷酸的示例图。

[0795] 在此实例中,环状RNA如下生成。使用T7 RNA聚合酶通过体外转录从DNA区段合成未修饰的线性RNA。转录的RNA用RNA纯化系统(新英格兰生物学实验室公司)纯化,按照制造商的说明用RNA5'磷酸水解酶(RppH)(新英格兰生物学实验室公司,M0356)处理,并再次用RNA纯化系统纯化。使用夹板DNA将RppH处理的线性RNA环化。替代性地或除了用5'RppH处理之外,使RNA在GMP超过GTP的条件下转录。

[0796] 夹板连接如下进行:通过使用T4 DNA连接酶1(新英格兰生物学实验室公司,M0437M)处理转录的线性RNA和DNA夹板(5'-GTTTTTCGGCTATTCCCAATAGCCGTTTTG-3')(SEQ ID NO:47)来生成环状RNA。为了纯化环状RNA,在4%变性PAGE上解析连接混合物,并切除对应于环状RNA中的每一个的RNA。压碎切除的RNA凝胶片段,并用凝胶洗脱缓冲液(0.5M乙酸钠、0.1% SDS、1mM EDTA)在37℃洗脱RNA 1小时。收获洗脱的缓冲液,并通过向压碎的凝胶

中添加凝胶洗脱缓冲液来再次洗脱RNA并将其孵育1小时。通过离心过滤器去除凝胶碎片，并且用乙醇沉淀RNA。使用琼脂糖凝胶电泳作为验证纯度和环化的质量控制测量。另外或可替代地，使用柱色谱法纯化环状RNA。

[0797] 实例3:mRNA构建体

[0798] 此实例描述了编码SARS-CoV-2ORF的新型mRNA构建体的设计。

[0799] 在此实例中，如表6所述设计编码SARS-CoV-2ORF的线性RNA构建体。

[0800] 实例4:编码SARS-CoV-2免疫原的mRNA的体外产生

[0801] 此实例展示了mRNA的体外产生。

[0802] 在此实例中，如实例3所述，设计的mRNA具有编码经修饰的SARS-CoV-2刺突免疫原或RBD的ORF。

[0803] 在此实例中，经修饰的mRNA是通过体外转录制备的。将RNA用假尿苷和5-甲基-C完全取代，用包括5'和3'人α-珠蛋白UTR的CleanCap™ AG加帽，并聚腺苷酸化。将mRNA进行尿素-PAGE纯化，在缓冲液(0.5M乙酸钠、0.1％ SDS、1mM EDTA)中洗脱，经乙醇沉淀并重悬于RNA储存溶液(赛默飞世尔科技公司(ThermoFisher Scientific)，目录号AM7000)中。使用琼脂糖凝胶电泳作为验证纯度和环化的质量控制测量。

[0804] 实例5:哺乳动物细胞中来自RNA的非分泌型SARS-CoV-2免疫原的表达

[0805] 在此实例中，通过本文所述的方法设计、产生和纯化编码SARS-CoV-2刺突免疫原的环状RNA或mRNA。将环状RNA和mRNA配制在MessengerMax中，并根据制造商的说明将0.1皮摩尔的环状RNA转染到HEK293细胞(每孔10 000个细胞)中。

[0806] 在24、48和72小时使用SARS-CoV-2刺突免疫原特异性ELISA测量刺突免疫原表达。为了测量表达，在适当的时间点在每个孔中使用裂解缓冲液和蛋白酶抑制剂裂解细胞。回收细胞裂解液，并以12,000rpm离心10分钟。收集上清液。在此实例中，根据制造商的说明使用SARS-CoV-2 2019刺突免疫原检测夹心ELISA试剂盒(SARS-CoV-2(2019-nCoV)刺突检测ELISA试剂盒，义翘神州生物技术有限公司(Sino Biological)，KIT40591)。

[0807] 实例6:将编码SARS-CoV-2免疫原的RNA施用于人类受试者

[0808] 此实例描述了向人类受试者施用编码SARS-CoV-2免疫原的环状RNA。

[0809] 在此实例中，通过本文所述的方法设计、产生和纯化编码SARS-CoV-2免疫原的环状RNA或mRNA。

[0810] 在此实例中，在一种方法中，配制RNA(用脂质载剂(例如TransIT)、用阳离子聚合物(例如鱼精蛋白)配制、用脂质纳米颗粒配制或未配制)，以获得第一组环状RNA制剂或第一组线性RNA制剂。在第二种方法中，Addavax™佐剂(英维公司(Invivogen))、MF59®佐剂或完全弗氏佐剂与RNA-脂质载剂混合物或未配制的RNA制剂(例如，环状RNA制剂或线性RNA制剂)一起配制，如在Beigel JH等人(Lancet Infect.Dis.[柳叶刀传染病]，18:410-418(2018))中描述，以获得第二组环状RNA制剂或第二组线性RNA制剂。在注射到人类受试者体内前不久配制环状RNA或线性RNA以获得环状RNA制剂或线性RNA制剂。

[0811] 在此实例中，将人类受试者用环状RNA制剂(即，第一环状RNA制剂或第二环状RNA制剂)、线性RNA制剂(即，第一环状RNA制剂或第二环状RNA制剂)经由肌内或皮内注射进行免疫接种。向人类受试者施用环状RNA制剂或线性RNA制剂至少一次、至少两次、至少3次或更多次以在人类受试者中引发免疫原性应答。

[0812] 实例7:在哺乳动物细胞中由环状RNA表达多种免疫原

[0813] 此实例证明在哺乳动物细胞中由环状RNA表达多种免疫原。图5中示出了这些构建体的示例性示意图。

[0814] 实验1

[0815] 编码SARS-CoV-2RBD免疫原的第一环状RNA(核酸SEQ ID NO:56;氨基酸SEQ ID NO:55)通过本文所述的方法设计、产生和纯化。编码SARS-CoV-2刺突免疫原的第二环状RNA(核酸SEQ ID NO:54;氨基酸SEQ ID NO.53)通过本文所述的方法设计、产生和纯化。将第一环状RNA和第二环状RNA混合在一起以获得混合物。使用Lipofectamine MessengerMax(赛默飞世尔公司,LMRNA015)将混合物(各1皮摩尔的环状RNA)转染到HeLa细胞(24孔板中每孔100,000个细胞)中。作为对照,使用MessengerMax也将第一环状RNA和第二环状RNA单独转染到HeLa细胞中。

[0816] 在24小时时使用SARS-CoV-2RBD免疫原特异性ELISA测量RBD免疫原的表达。在24小时时通过流式细胞术测量刺突免疫原的表达。

[0817] 通过用所述混合物转染,在HeLa细胞上清液中检测到SARS-Co-V-2RBD免疫原,并且在HeLa细胞的细胞表面检测到SARS-CoV-2刺突免疫原。通过用第一环状RNA转染,检测到SARS-CoV-2RBD免疫原,但未检测到SARS-CoV-2刺突免疫原。通过用第二环状RNA转染,检测到SARS-CoV-2刺突免疫原,但未检测到SARS-CoV-2RBD免疫原。这证明在哺乳动物细胞中由环状RNA的组合混合物表达SAR-CoV-2RBD和SARS-CoV-2刺突免疫原两者。

[0818] 实验2

[0819] 编码SARS-CoV-2RBD免疫原的第一环状RNA(核酸SEQ ID NO:56;氨基酸SEQ ID NO.55)通过本文所述的方法设计、产生和纯化。设计具有IRES和编码高斯荧光素酶(GLuc)的ORF的第二环状RNA(核酸SEQ ID NO:58;氨基酸SEQ ID NO.57),并如实例2中所述产生和纯化。将第一环状RNA和第二环状RNA单独与Lipofectamine MessengerMax(赛默飞世尔公司,LMRNA015)复合,然后混合在一起以获得混合物。将混合物(各0.1皮摩尔的环状RNA)转染到HeLa细胞(96孔板中每孔20,000个细胞)中。作为对照,使用MessengerMax也将第一环状RNA和第二环状RNA单独转染到HeLa细胞中。

[0820] 在24小时时使用SARS-CoV-2RBD免疫原特异性ELISA测量RBD免疫原的表达。在24小时时使用高斯荧光素酶活性测定法(赛默科技皮尔斯公司)测量GLuc活性。

[0821] 通过用所述混合物转染,在24小时时在HeLa细胞上清液中检测到SARS-CoV-2RBD免疫原和GLuc活性。通过用第一环状RNA转染,检测到SARS-CoV-2RBD免疫原,但未检测到GLuc活性。通过用第二环状RNA转染,检测到GLuc活性,但未检测到SARS-CoV-2RBD免疫原。这证明在哺乳动物细胞中由环状RNA的组合混合物表达SAR-CoV-2RBD和GLuc免疫原两者。

[0822] 实验3

[0823] 编码SARS-CoV-2RBD免疫原的第一环状RNA(核酸SEQ ID NO:56;氨基酸SEQ ID NO.55)通过本文所述的方法设计、产生和纯化。将第二环状RNA设计为包括IRES,接着是编码来自甲型H1N1流感,A/加利福尼亚/07/2009的血凝素(HA)的ORF(核酸SEQ ID NO:60;氨基酸SEQ ID NO:59),并如实例2中所述产生和纯化。将第一环状RNA和第二环状RNA混合在一起以获得混合物。使用Lipofectamine MessengerMax(赛默飞世尔公司,LMRNA015)将混合物(各1皮摩尔的环状RNA)转染到HeLa细胞(24孔板中每孔100,000个细胞)中。作为对照,

使用MessengerMax也将第一环状RNA和第二环状RNA单独转染到HeLa细胞中。

[0824] 在24小时时使用SARS-CoV-2RBD免疫原特异性ELISA测量RBD免疫原的表达。在24小时时使用免疫印迹法测量HA免疫原表达。简言之,对于免疫印迹法,在转染后24小时,裂解细胞并使用甲型流感H1N1 HA(A/加利福利亚/07/2009)单克隆抗体(MA5-29920(赛默飞世尔公司))作为一抗并使用山羊抗小鼠IgG H&L(HRP)作为二抗(艾博抗公司(Abcam),ab 97023)进行蛋白质印迹法以检测HA免疫原。为了负载对照,将α微管蛋白与作为一抗的α微管蛋白(DM1A)小鼠抗体(细胞信号传导技术公司(Cell Signaling Technology),CST# 3873)和作为二抗的山羊抗小鼠IgG H&L(HRP)(艾博抗公司,ab 97023)一起使用。

[0825] 通过用混合物转染,检测到SARS-CoV-2RBD和流感HA免疫原两者。通过用第一环状RNA转染,检测到SARS-CoV-2RBD,但未检测到流感HA免疫原。通过用第二环状RNA转染,检测到流感HA免疫原,但未检测到SARS-CoV-2RBD免疫原。这证明在哺乳动物细胞中由环状RNA的组合混合物表达SAR-CoV-2RBD和流感HA免疫原两者。

[0826] 实验4

[0827] 编码SARS-CoV-2刺突免疫原的第一环状RNA(核酸SEQ ID NO:45;氨基酸SEQ ID NO:53)通过本文所述的方法设计、产生和纯化。将第二环状RNA设计为包括IRES,接着是编码来自甲型H1N1流感,A/加利福尼亚/07/2009的HA的ORF(核酸SEQ ID NO:60;氨基酸SEQ ID NO:59),并如实例2中所述产生和纯化。将第一环状RNA和第二环状RNA混合在一起以获得混合物。使用Lipofectamine MessengerMax(赛默飞世尔公司,LMRNA015)将混合物(各1皮摩尔的环状RNA)转染到HeLa细胞(24孔板中每孔100,000个细胞)中。作为对照,使用MessengerMax也将第一环状RNA和第二环状RNA单独转染到HeLa细胞中。

[0828] 在24小时时通过流式细胞术测量刺突免疫原的表达。如上文实验3中所述,在24小时时通过免疫印迹法测量HA免疫原表达。

[0829] 通过用混合物转染,检测到SARS-CoV-2刺突免疫原和流感HA免疫原两者。通过用第一环状RNA转染,检测到SARS-CoV-2刺突免疫原,但未检测到流感HA免疫原。通过用第二环状RNA转染,检测到流感HA免疫原,但未检测到SARS-CoV-2刺突免疫原。这证明在哺乳动物细胞中由环状RNA的组合混合物表达SAR-CoV-2刺突和流感HA免疫原两者。

[0830] 此实例显示,在哺乳动物细胞中包含环状RNA的不同组合的环状RNA制剂表达了多种免疫原。

[0831] 实例8:环状RNA的多免疫原表达

[0832] 此实例证明在哺乳动物细胞中由环状RNA表达多种免疫原。图3和图4中示出了这些构建体的示例性示意图。

[0833] 实验1

[0834] 在此实例中,将环状RNA设计成包括IRES,其后是编码GLuc多肽的ORF、终止密码子、间隔子、IRES、编码SARS-CoV-2RBD免疫原的ORF和终止密码子。如实例2中所述产生和纯化环状RNA。作为对照,如上所述产生以下环状RNA:(i)具有IRES和编码SARS-CoV-2RBD免疫原的ORF的环状RNA;(ii)具有IRES和编码GLuc的ORF的环状RNA。

[0835] 使用Lipofectamine MessengerMax(赛默飞世尔公司,LMRNA015)将环状RNA(0.1皮摩尔)转染到HeLa细胞(96孔板中每孔10,000个细胞)中。

[0836] 在24小时时使用SARS-CoV-2RBD免疫原特异性ELISA测量RBD免疫原的表达。在24

小时时使用高斯荧光素酶活性测定法(赛默科技皮尔斯公司)测量GLuc活性。

[0837] 从编码SARS-CoV-2RBD免疫原和GLuc蛋白的环状RNA中检测到RBD免疫原表达(图6A)。从编码GLuc多肽的环状RNA中检测到GLuc活性(图6B)。这证明哺乳动物细胞中从编码SARS-CoV-2RBD和GLuc免疫原的环状RNA表达SAR-CoV-2RBD和GLuc免疫原。

[0838] 实验2

[0839] 在此实例中,将环状RNA设计为包括IRES,其后是编码SARS-CoV-2RBD免疫原的ORF、终止密码子、间隔子、IRES、编码中东呼吸综合征(MERS)RBD免疫原的ORF和终止密码子。通过本文所述的方法产生并纯化环状RNA。

[0840] 使用Lipofectamine MessengerMax(赛默飞世尔公司,LMRNA015)以各种浓度将环状RNA转染到HeLa细胞(96孔板中每孔10,000个细胞)中。

[0841] 在24小时时使用SARS-CoV-2RBD免疫原特异性ELISA测量SARS-CoV-2RBD免疫原的表达。在24小时时使用能够检测的MERS RBD免疫原特异性抗体测量MERS RBD免疫原表达。

[0842] 实例9:小鼠模型中来自环状RNA的多种免疫原的免疫原性

[0843] 此实例描述了通过施用多个环状RNA分子在受试者中表达多种免疫原。

[0844] 实验1

[0845] 在小鼠模型中评价配制于脂质纳米颗粒中的环状RNA制剂的免疫原性,所述环状RNA制剂包含(a)编码SARS-CoV-2RBD免疫原的环状RNA以及(b)编码多肽作为模型免疫原的GLuc多肽的环状RNA。还在小鼠模型中评价了针对SARS-CoV-2RBD免疫原的抗体的产生和GLuc活性。

[0846] 编码SARS-CoV-2RBD免疫原的第一环状RNA(核酸SEQ ID NO:56;氨基酸SEQ ID NO:55)通过本文所述的方法设计、产生和纯化。设计具有IRES和编码GLuc多肽的ORF的第二环状RNA(核酸SEQ ID NO:58;氨基酸SEQ ID NO.57),并通过本文所述的方法产生和纯化。将第一环状RNA和第二环状RNA混合在一起以获得混合物。然后用脂质纳米颗粒配制此混合物,以获得第一环状RNA制剂。还用脂质纳米颗粒单独配制第一环状RNA和第二环状RNA,然后混合在一起以获得第二环状RNA制剂。

[0847] 将三只小鼠在第0天肌内接种第一环状RNA制剂(总剂量为10μg RBD+10μgGLuc)并且在第12天接种第二环状RNA制剂(总剂量为10μg RBD+10μg GLuc)。另外的小鼠(每组3只或4只)也在第0天和第12天肌内接种:(i)10-μg剂量的用脂质纳米颗粒配制的第一环状RNA;(ii)10-μg剂量的用脂质纳米颗粒配制的第二环状RNA;或(iii)PBS。

[0848] 通过下颌下抽吸从每只小鼠收集血液。用第一环状RNA制剂初免后2天和17天将血液收集到干燥的无抗凝剂的试管中。通过在4℃下以1200g离心30分钟从全血中分离血清。通过酶联免疫吸附测定(ELISA),测定各血清样品中是否存在RBD特异性IgG。将ELISA板(MaxiSorp 442404 96孔,能肯公司(Nunc))在4℃下用在100μL的1X包被缓冲液(百进生技公司(Biolegend),421701)中的SARS-CoV-2RBD(义翘神州生物技术有限公司,40592-V08B;100ng)包被过夜。然后用封闭缓冲液(含2% BSA和0.05%吐温20的TBS)将板封闭1小时。然后将血清稀释液(1:500、1:1500、1:4500和1:13,500)添加到每个孔的100μL封闭缓冲液中,并在室温下孵育1小时。用含Tween®洗涤剂的1X Tris缓冲液(TBS-T)洗涤三次后,将板与抗小鼠IgG HRP检测抗体(艾博抗公司,ab97023)孵育1小时,接着用TBS-T洗涤三次,然后添加四甲基苯(百进生技公司,421101)。使ELISA板反应10-20分钟,然后使用0.2N硫酸淬灭。

在450nm下测定光密度(O.D.)值。

[0849] 将每个血清样品的光密度除以背景(包被有RBD,仅与二抗孵育的板)的光密度。绘制每个样品相对于背景的倍数。

[0850] 使用高斯荧光素酶活性测定法(赛默科技皮尔斯公司)测试GLuc的活性。将50μL的1x GLuc底物添加至10μL血清中,以进行GLuc荧光素酶活性测定。在发光检测仪(普洛麦格公司)中混合后立即读取板。

[0851] 结果显示在初免后17天(即,注射第一环状RNA制剂后17天)获得抗RBD抗体(图7A),并且在初免后2天(即,注射第一环状RNA制剂后2天)检测到GLuc活性(图7B)。

[0852] 这些结果显示,包含编码不同免疫原的两种环状RNA的环状RNA制剂在小鼠中诱导免疫原特异性应答。

[0853] 实验2

[0854] 在小鼠模型中评价配制于脂质纳米颗粒中的环状RNA制剂的免疫原性,所述环状RNA制剂包含(a)编码SARS-CoV-2RBD免疫原的环状RNA以及(b)编码流感血凝素(HA)免疫原的环状RNA。还在小鼠模型中评价了针对SARS-CoV-2RBD和流感HA免疫原的抗体的产生。

[0855] 编码SARS-CoV-2RBD免疫原的第一环状RNA(核酸SEQ ID NO:56;氨基酸SEQ ID NO:55)通过本文所述的方法设计、产生和纯化。将第二环状RNA设计为包括IRES,接着是编码来自甲型H1N1流感,A/加利福尼亚/07/2009的血凝素(HA)的ORF(核酸SEQ ID NO:60;氨基酸SEQ ID NO:59),并通过本文所述的方法产生和纯化。将第一环状RNA和第二环状RNA混合在一起以获得混合物。然后用所述的脂质纳米颗粒配制此混合物,以获得第一环状RNA制剂。还用脂质纳米颗粒单独配制第一环状RNA和第二环状RNA,然后混合在一起以获得第二环状RNA制剂。

[0856] 三只小鼠在第0天肌内接种第一环状RNA制剂(总剂量为10μg RBD+10μgHA)并且在第12天接种第二环状RNA制剂(总剂量为10μg RBD+10μg HA)。另外的小鼠(每组3只或4只)也在第0天和第12天肌内接种:(i)10-μg剂量的用脂质纳米颗粒配制的第一环状RNA;(ii)10-μg剂量的用脂质纳米颗粒配制的第二环状RNA;或(iii)PBS。

[0857] 如实验1中所述采集血液。如实验1中所述,通过ELISA确定RBD特异性IgG的存在。

[0858] 通过ELISA测定各血清样品中是否存在HA特异性IgG。将ELISA板在4℃下用HA重组蛋白(义翘神州生物技术有限公司,11085-V08B;100ng)包被过夜,并将板如实验1中所述进行处理。将每个血清样品的光密度除以背景(包被有HA,仅与二抗孵育的板)的光密度。绘制每个样品相对于背景的倍数。

[0859] 结果显示,在初免后17天(即,注射第一环状RNA制剂后17天)获得抗RBD和抗HA抗体(图9A和图9B)。

[0860] 结果还显示,包含两种编码不同免疫原的环状RNA的环状RNA制剂在小鼠中诱导免疫原特异性免疫应答。

[0861] 实验3

[0862] 在小鼠模型中评价配制于脂质纳米颗粒中的环状RNA制剂的免疫原性,所述环状RNA制剂包含(a)编码SARS-CoV-2刺突免疫原的环状RNA以及(b)编码流感血凝素(HA)免疫原的环状RNA。还在小鼠模型中评价了针对SARS-CoV-2刺突和流感HA免疫原的抗体的产生。

[0863] 编码SARS-CoV-2刺突免疫原的第一环状RNA(核酸SEQ ID NO:54;氨基酸SEQ ID

NO:53)通过本文所述的方法设计、产生和纯化。将第二环状RNA设计为包括IRES,接着是编码来自甲型H1N1流感,A/加利福尼亚/07/2009的血凝素(HA)的ORF(核酸SEQ ID NO:60;氨基酸SEQ ID NO:59),并通过本文所述的方法产生和纯化。将第一环状RNA和第二环状RNA混合在一起以获得混合物。然后用脂质纳米颗粒配制此混合物,以获得第一环状RNA制剂。还用脂质纳米颗粒单独配制第一环状RNA和第二环状RNA,然后混合在一起以获得第二环状RNA制剂。

[0864] 三只小鼠在第0天肌内接种第一环状RNA制剂(总剂量为10μg刺突+10μgHA)并且在第12天接种第二环状RNA制剂(总剂量为10μg刺突+10μg HA)。另外的小鼠(每组3只或4只)也在第0天和第12天肌内接种:(i)10-μg剂量的用脂质纳米颗粒配制的第一环状RNA;(ii)10-μg剂量的用脂质纳米颗粒配制的第二环状RNA;或(iii)PBS。

[0865] 如实验1中所述采集血液,通过在4℃下以1200g离心30分钟从全血中分离血清。如实验1中所述,通过ELISA测定各血清样品中是否存在RBD(即刺突的RBD)特异性IgG。

[0866] 通过ELISA测定各血清样品中是否存在HA特异性IgG。将ELISA板在4℃下用HA重组蛋白(义翘神州生物技术有限公司,11085-V08B;100ng)包被过夜,并将板如实验1中所述进行处理。将每个血清样品的光密度除以背景(包被有HA,仅与二抗孵育的板)的光密度。绘制每个样品相对于背景的倍数。

[0867] 结果显示,在初免后17天(即,注射第一环状RNA制剂后17天)获得抗RBD抗体和抗HA抗体(图8A和图8B)。

[0868] 结果还显示,包含两种编码不同免疫原的环状RNA的环状RNA制剂在小鼠中诱导免疫原特异性免疫应答。

[0869] 实例10:包含多种免疫原的环状RNA在小鼠模型中的免疫原性

[0870] 此实例描述了包含多种免疫原的环状RNA的免疫原性。此实例还描述了在小鼠模型中针对由单个环状RNA编码的多种免疫原的抗体的产生。

[0871] 实验1

[0872] 在此实例中,将环状RNA设计成包括IRES,其后是编码GLuc的ORF、终止密码子、间隔子、IRES、编码SARS-CoV-2RBD免疫原的ORF和终止密码子,如实例8中所述产生和纯化。作为对照,如上所述产生以下环状RNA:(i)具有IRES和编码SARS-CoV-2RBD免疫原的ORF的环状RNA;(ii)具有IRES和编码GLuc的ORF的环状RNA。

[0873] 用脂质纳米颗粒配制环状RNA,以获得环状RNA制剂。

[0874] 每组三只小鼠在第0天和第12天肌内接种10μg或20μg总剂量的环状RNA制剂。

[0875] 如实例9中所述采集血液。如实例9中所述,通过ELISA确定RBD特异性IgG的存在。如实例9中所述测量GLuc活性。

[0876] 实验2

[0877] 在小鼠模型中评价包含配制在脂质纳米颗粒中的环状RNA的环状RNA制剂的免疫原性,所述环状RNA设计为包括IRES,其后是编码SARS-CoV-2RBD免疫原的ORF、终止密码子、间隔子、IRES、编码MERS RBD免疫原的ORF和终止密码子。还在小鼠模型中评价了针对SARS-CoV-2RBD和MERS RBD免疫原的抗体的产生。

[0878] 然后如实例7中所述用脂质纳米颗粒配制该环状RNA,以获得环状RNA制剂。

[0879] 在第0天和初始施用后至少一天,以5μg、10μg、20μg或50μg的量用环状RNA制剂对

小鼠进行肌内或皮内接种。

[0880] 如实验1中所述采集血液。如实验1中所述,通过ELISA确定SARS-CoV-2RBD特异性IgG的存在。还通过ELISA确定MERS RBD特异性IgG的存在。

[0881] 测定各血清样品中是否存在抗SARS-CoV-2RBD结合抗体、抗MERS RBD结合抗体、针对SARS-CoV-2RBD免疫原的中和抗体、针对MERS RBD免疫原的中和抗体、对SARS-CoV-2免疫原的细胞应答以及对MERS RBD免疫原的细胞应答。

[0882] 实例11:对T细胞应答的评价

[0883] 使用ELISpot测定法检测SARS-CoV-2刺突或RBD特异性T细胞或流感HA特异性T细胞的存在。对来自实例9的以下几组小鼠进行此项测定:

[0884] 1.RBD

[0885] 2.GLuc

[0886] 3.HA

[0887] 4.刺突

[0888] 5.RBD+HA

[0889] 6.刺突+HA

[0890] 7.PBS

[0891] 在加强后第30天(即,注射第一环状RNA制剂后30天)收获小鼠脾脏,并将其加工成单细胞悬浮液。将脾细胞以每孔0.5M细胞接种在IFN-g或IL-4ELISpot板(ImmunoSpot)上。脾细胞不受刺激或用SARS CoV-2和HA肽库(JPT、PM-WCPV-SRB和PM-IFNA_HACal)刺激。将ELISPOT板根据制造商的方案进行处理。

[0892] 实例12:施用了编码多种免疫原的环状RNA的小鼠中的抗体应答的评价

[0893] 此实例证明由编码多种免疫原表达的环状RNA的施用产生抗体应答。

[0894] 使用血凝抑制测定法(HAI)测量来自小鼠的血清中妨碍血凝的抗流感HA抗体。向小鼠施用环状RNA的制剂,每种环状RNA根据本文所述的方法设计和产生,并且编码以下物质的表达:SARS-CoV-2RBD免疫原、SARS-CoV-2刺突免疫原、流感HA免疫原、SARS-CoV-2RBD免疫原和流感HA免疫原、SARS-CoV-2RBD免疫原和GLuc蛋白、或SARS-CoV-2RBD免疫原和SARS-CoV-2刺突免疫原。血液采集如实例9实验1所述,并在注射后第2天和第17天进行。

[0895] 制备在第2天和第17天从小鼠收集的样品的两倍连续稀释液。将固定量的具有已知血凝素(HA)滴度的流感病毒添加到96孔板的每个孔中,达到相当于4个血凝素单位的浓度,血清对照孔除外,其中不添加病毒。将板在室温下静置60分钟,之后添加红细胞样品并使其在4℃下孵育30分钟。妨碍血凝的最高血清稀释度经确定为血清的HAI滴度。第17天收集的样品显示,当单独施用或与SARS-CoV-2免疫原例如RBD或刺突组合施用时,施用了编码流感HA免疫原的环状RNA制剂的样品中出现HAI滴度(图10)。在未施用HA免疫原(例如单独的SARS-CoV-2RBD免疫原或单独的SARS-CoV-2刺突免疫原)的样品中,在第17天未见HAI滴度。

[0896] 实例13:哺乳动物细胞中由环状RNA表达佐剂

[0897] 此实例证明哺乳动物细胞中由环状RNA表达多肽佐剂。

[0898] 在此实例中,将环状RNA设计成包括IRES、编码佐剂IL-12的ORF(核酸SEQ ID NO:217;氨基酸SEQ ID NO:218)和侧接IRES-ORF的两个间隔子元件。作为对照,使用包括IRES、

编码SARS-CoV-2RBD免疫原的ORF和侧接IRES-ORF的两个间隔子元件的环状RNA。根据本文所述的方法产生并纯化环状RNA。

[0899] 使用Lipofectamine MessengerMax(英杰公司LMRNA001)根据制造商的说明将纯化的环状RNA(0.1皮摩尔和1皮摩尔)转染到HeLa细胞(10,000个细胞/孔)中。

[0900] 在细胞培养上清液中使用IL-12特异性ELISA(赛默飞世尔,BMS6004)测量IL-12表达。数据示为两次重复的平均值和SEM值。

[0901] 结果显示由环状RNA编码的IL-12由HeLa细胞表达而在对照中不表达(图11)。此实例显示IL-12佐剂在哺乳动物细胞中由环状RNA表达。

[0902] 实例14:在小鼠模型中由环状RNA体内表达佐剂

[0903] 此实例证明由环状RNA体内表达多肽佐剂。

[0904] 在此实例中,根据本文所述的方法产生并纯化以下环状RNA:(i)具有IRES和编码IL-12佐剂的ORF(核酸SEQ ID NO:217;氨基酸SEQ ID NO:218)的第一环状RNA;和(ii)具有IRES和编码具有N端Gluc信号序列的SARS-CoV-2RBD免疫原的ORF的第二环状RNA(核酸SEQ ID NO:56;氨基酸SEQ ID NO:55)。用脂质纳米颗粒各自单独配制第一环状RNA和第二环状RNA然后混合在一起以获得第一环状RNA制剂。

[0905] 为了用脂质纳米颗粒配制环状RNA或mRNA,将环状RNA或mRNA在pH=4的25mM乙酸盐缓冲液中稀释(通过0.2μm过滤器过滤)至0.2μg/μL的浓度。首先通过将可电离脂质(例如ALC0315)、胆固醇、DSPC和DMG-PEG2000以50/38.5/10/1.5mol%的摩尔比溶解在乙醇中(通过0.2μm无菌过滤器过滤)来配制脂质纳米颗粒(LNP)。最终可电离脂质/RNA重量比为8/1w/w。使用微流体系统将脂质和RNA溶液在微混合器芯片中混合,流速比为3/1缓冲液/乙醇且总流速为1ml/min。然后将LNP在pH=7.4的PBS中透析3小时以去除乙醇。使用Ribogreen®测定法测量LNP内部的RNA浓度和包封效率。如有必要,可使用截止值为100kDa的Amicon离心过滤器将LNP浓缩至所需的RNA浓度。使用Zetasizer Ultra(马尔文帕纳科(Malvern Pananaytical))测量颗粒的大小、浓度和电荷。用PBS将RNA浓度调节至0.1或0.2μg/μl的最终浓度。对于含有两种RNA序列的配制品,在LNP中配制之前或在单独配制每种RNA之后将RNA混合。对于体内实验,通过无菌的0.2μm再生纤维素过滤器过滤LNP中配制的最终RNA。

[0906] 三只小鼠在第0天肌内接种第一环状RNA制剂(10μg剂量)。作为对照,对每组三只小鼠进行以下肌内接种:(i)用脂质纳米颗粒(10μg剂量)配制的第二环状RNA(即第二环状RNA制剂);或(ii)PBS。通过下颌下抽吸从每只小鼠收集血液。在施用环状RNA或PBS后2天,将每只小鼠的血液收集到干燥的无抗凝剂的管中。通过在4℃下以1200g离心30分钟从全血中分离血清。使用细胞因子珠粒阵列(百进生技公司,749622)测定各个血清样品中IL12的存在。数据示为三次重复的平均值和SEM值。

[0907] 结果显示,在注射第一环状RNA制剂后2天在血清中检测到IL-12表达,但在注射任一对照后未检测到(图12A)。

[0908] 为了确定表达的IL12是否是功能性的,在注射环状RNA制剂后2天测量血清中的IFN-γ(直接在IL12信号传导的下游)产生。在本文所述的相同细胞因子珠粒阵列测定(百进生技公司,749622)中在血清中检测到IFN-γ产生。数据示为3次重复的平均值和SEM值。

[0909] 结果显示血清IFN-γ增加,表明环状RNA表达的IL12是功能性的(图12B)。

[0910] 实例15:通过共同施用由多个环状RNA编码的免疫原和佐剂的小鼠模型中免疫原

性的诱导

[0911] 此实例证明了通过向受试者施用多个环状RNA诱导的免疫原性。施用的一种环状RNA编码免疫原。施用的另一种环状RNA编码多肽佐剂。

[0912] 在此实例中,根据本文所述的方法产生并纯化以下环状RNA:(i)具有IRES和编码IL-12佐剂的ORF(核酸SEQ ID NO:217;氨基酸SEQ ID NO:218)的第一环状RNA;和(ii)具有IRES和编码具有N端Gluc信号序列的SARS-CoV-2RBD免疫原的ORF的第二环状RNA(核酸SEQ ID NO:56;氨基酸SEQ ID NO:55)。用脂质纳米颗粒各自单独配制第一环状RNA和第二环状RNA然后混合在一起以获得第一环状RNA制剂。

[0913] 为了用脂质纳米颗粒配制环状RNA或mRNA,将环状RNA或mRNA在pH=4的25mM乙酸盐缓冲液中稀释(通过0.2μm过滤器过滤)至0.2μg/μL的浓度。首先通过将可电离脂质(例如ALC0315)、胆固醇、DSPC和DMG-PEG2000以50/38.5/10/1.5mol%的摩尔比溶解在乙醇中(通过0.2μm无菌过滤器过滤)来配制脂质纳米颗粒(LNP)。最终可电离脂质/RNA重量比为8/1w/w。使用微流体系统将脂质和RNA溶液在微混合器芯片中混合,流速比为3/1缓冲液/乙醇且总流速为1ml/min。然后将LNP在pH=7.4的PBS中透析3小时以去除乙醇。使用Ribogreen®测定法测量LNP内部的RNA浓度和包封效率。如有必要,可使用截止值为100kDa的Amicon离心过滤器将LNP浓缩至所需的RNA浓度。使用Zetasizer Ultra(马尔文帕纳科(Malvern Pananaytical))测量颗粒的大小、浓度和电荷。用PBS将RNA浓度调节至0.1或0.2μg/μL的最终浓度。对于含有两种RNA序列的配制品,在LNP中配制之前或在单独配制每种RNA之后将RNA混合。对于体内实验,通过无菌的0.2μm再生纤维素过滤器过滤LNP中配制的最终RNA。

[0914] 三只小鼠在第0天和第14天肌内接种第一环状RNA制剂(每次注射每种环状RNA为2.5μg剂量)。作为对照,对每组三只小鼠进行以下肌内接种:(i)用脂质纳米颗粒(每次注射2.5μg剂量)配制的第二环状RNA(即第二环状RNA制剂);或(ii)PBS。第一剂量后22天将小鼠安乐死,并将脾细胞加工成单细胞悬浮液。脾细胞不受刺激或用RBD肽库(JPT,PM-WCPV-S-RBD-2)刺激1小时。然后将蛋白转运抑制剂(莫能菌素(Monensin),BD 554724和布雷菲德菌素(Brefeldin)A,BD 555029)添加到培养基中,接着再培养5小时。使用BD固定和透化试剂盒(BD,554714)根据制造商的方案将细胞染色。使用的抗体:活性染料(赛默飞世尔,L1011)、CD8(赛默飞世尔,MA5-16759)和CD44(百进生技公司,103026)。通过流式细胞术分析染色的细胞。

[0915] 数据显示,相对于对照,即第二环状RNA制剂,第一环状RNA制剂增加了RBD特异性CD4 T细胞的数目(图13A),并且没有观察到RBD特异性CD8 T细胞的变化(图13B)。另外,第一环状RNA制剂增加CD4和CD8 T细胞产生的IFN-γ的量(图13C、图13D)。这显示表达IL12的环状RNA充当佐剂加强由表达免疫原的环状RNA引发的细胞免疫应答。数据示为3次重复的平均值和SEM。图13A:星号表示通过双因素RM ANOVA保护的Tukey事后检验测定的统计学显著性。图13C,13D:星号表示通过非配对t检验测定的统计学显著性。

[0916] 虽然本文已经显示和描述了本发明的优选实施例,但是对于本领域技术人员显而易见的是,这样的实施例仅以举例的方式提供。在不脱离本发明的情况下,现在本领域技术人员将想到许多改变、变化和取代。应所述理解的是,本文所述的本发明的实施例的各种替代方案可用于实践本发明。其意图是以下权利要求限定本发明的范围,并且由此覆盖这些权利要求及其等同项范围内的方法和结构。

[0917] 实例16:非人灵长类动物模型中来自RNA的非分泌型SARS-CoV-2免疫原的体内表达

[0918] 此实例证明了在非人灵长类动物(NHP)中来自环状RNA的非分泌型SAR-CoV-2免疫原的体内表达。

[0919] 将环状RNA设计为包括内部核糖体进入位点(IRES)和编码SAR-CoV-2刺突免疫原的核苷酸序列。将DNA构建体设计为包括IRES、多核苷酸负载物和间隔子元件。在此实例中,将构建体设计为包括CVB3 IRES(SEQ ID NO:45)和编码SARS-CoV-2刺突ORF的核苷酸序列(SEQ ID NO:237)作为多核苷酸负载物。

[0920] 在此实例中,使用本文所述的方法通过自剪接来产生环状RNA。在存在7.5mM的NTP的情况下,通过体外转录使用T7 RNA聚合酶从包括以上列出的基序的DNA模板合成未经修饰的线性RNA。用RNA纯化试剂盒(新英格兰生物学实验室公司(New England Biolabs),T2050)纯化合成的线性RNA。自剪接发生在转录期间;不需要另外的反应。通过尿素聚丙烯酰胺凝胶电泳(尿素-PAGE)或反相柱色谱法来纯化环状RNA。

[0921] 将纯化的环状RNA配制成脂质纳米颗粒(LNP)以获得环状RNA制剂。简言之,将环状RNA在pH=4的25mM乙酸盐缓冲液中稀释(通过0.2μm过滤器过滤)至0.2μg/μL的浓度。首先通过将可电离脂质(例如ALC0315)、胆固醇、DSPC和DMG-PEG2000以50/38.5/10/1.5mol%的摩尔比溶解在乙醇中(通过0.2um无菌过滤器过滤)来配制LNP。最终可电离脂质/RNA重量比为6/1w/w。使用微流体系统将脂质和RNA溶液在微混合器芯片中混合,流速比为3/1缓冲液/乙醇且总流速为1ml/min。然后将LNP在pH=7.4的PBS中透析3小时以去除乙醇。根据需要,可使用截止值为100kDa的Amicon离心过滤器将LNP浓缩至所需的RNA浓度。

[0922] 在第0天(初免)和第28天(加强)经由肌内注射将30μg或100μg剂量的LNP配制的环状RNA施用于每组三只食蟹猴(n=3)。在初免后6小时,从每只猴子中收集血清样品。根据制造商的方案(MDS,S-PLEX SARS-CoV-2刺突试剂盒,K150ADJS-2),使用SARS-CoV-2刺突免疫测定法测量刺突水平。

[0923] 在初免后6小时,在接受100μg LNP配制的环状RNA的猴子的血清中检测到刺突免疫原(图14,数据显示为每组三只动物的平均值)。

[0924] 实例17:非人灵长类动物模型中来自环状RNA的分泌型免疫原的体内表达

[0925] 此实例证明了在非人灵长类动物(NHP)中来自环状RNA的分泌型SAR-CoV-2免疫原的体内表达。

[0926] 将环状RNA设计为包括IRES和编码SARS-CoV-2RBD免疫原的核苷酸序列。将DNA构建体设计为包括IRES、多核苷酸负载物和间隔子元件。在此实例中,将构建体设计为包括EMCV IRES(SEQ ID NO:31)以及编码高斯荧光素酶(Gluc)分泌信号序列和与T4 foldon结构域(SEQ ID NO:303)融合的SARS-CoV-2RBD免疫原的核苷酸序列作为多核苷酸有效负载。如实例16中所述产生环状RNA。

[0927] 如实例16所述,将环状RNA配制在LNP中(LNP配制的环状RNA)。还通过与等体积的AddaSO3™佐剂溶液混合来配制环状RNA(有佐剂的环状RNA)。

[0928] 在第0天(初免)和第28天(加强)经由肌内注射将30μg或100μg剂量的LNP配制的环状RNA,或者1000μg剂量的有佐剂的环状RNA施用于每组三只食蟹猴(n=3)。在初免后6小时、第1天、第4天、第6天,从每只猴子中收集血清样品。根据制造商的方案(MDS,S-PLEX

SARS-CoV-2刺突试剂盒,K150ADJS-2),使用SARS-CoV-2刺突免疫测定法来测量与T4 foldon多聚化结构域融合的SARS-CoV-2RBD免疫原水平。

[0929] 在施用有佐剂的环状RNA的猴子的血清中未检测到与T4 foldon多聚化结构域融合的SARS-CoV-2RBD免疫原表达。在接受100μg LNP配制的环状RNA的猴子的血清中检测到与T4 foldon多聚化结构域融合的SARS-CoV-2RBD免疫原(图15,数据显示为每组三只动物的平均值)。在初免后6小时检测到约3500fg/mL的与T4foldon多聚化结构域融合的SARS-CoV-2RBD免疫原水平,其中与T4 foldon多聚化结构域融合的SARS-CoV-2RBD免疫原的浓度在收集样品的6天期间降低。

[0930] 实例18:非人灵长类动物模型中来自环状RNA的免疫原的免疫原性

[0931] 此实例证明了编码SARS-CoV-2免疫原的环状RNA在非人灵长类动物(NHP)中诱导免疫原特异性应答。

[0932] 如实例16和17中所述,在初免后第14和42天,从施用30μg或100μg剂量的LNP配制的环状RNA或1000μg剂量的有佐剂的环状RNA的猴子中分离血清样品。

[0933] 根据制造商的方案(MDS,S-PLEX SARS-CoV-2刺突试剂盒,K150ADJS-2),使用SARS-CoV-2刺突免疫测定法来测量结合抗体。NHP血清以1:1000或1:5000或1:50 000稀释。使用合并的血清标准品内推结合抗体浓度,并且结果报告为以的几何平均国际单位/mL。

[0934] 图16A显示了预采血时,在用LNP配制的环状RNA(刺突(30μg和100μg),与T4 foldon多聚化结构域融合的SARS-CoV-2RBD免疫原(100μg))和有佐剂的环状RNA(与T4 foldon多聚化结构域融合的SARS-CoV-2RBD免疫原(1000μg))免疫接种后第14天和第42天时刺突特异性抗体的几何平均值IU/mL。结果显示,LNP配制的编码SARS-CoV-2刺突免疫原的环状RNA以100μg和30μg剂量水平在初免后第42天引发了刺突特异性结合抗体。结果还显示,LNP配制的编码与T4 foldon多聚化结构域融合的SARS-CoV-SARS-CoV-2RBD免疫原的环状RNA在初免后第42天引发了刺突特异性结合抗体,并且有佐剂的编码与T4 foldon多聚化结构域融合的SARS-CoV-2RBD免疫原的环状RNA引发了相似水平的刺突特异性结合抗体。

[0935] 图16B显示了预采血时,在用LNP配制的环状RNA(刺突(30μg和100μg),与T4 foldon多聚化结构域融合的SARS-CoV-2RBD免疫原(100μg))和有佐剂的环状RNA(与T4 foldon多聚化结构域融合的SARS-CoV-2RBD免疫原(1000μg))免疫接种后第14天和第42天时RBD特异性抗体的几何平均值IU/mL。结果显示,LNP配制的编码SARS-CoV-2刺突免疫原的环状RNA以100μg和30μg剂量水平在初免后第42天引发了RBD特异性结合抗体。结果还显示,LNP配制的环状RNA在初免后第42天引发了RBD特异性结合抗体,并且有佐剂的编码与T4 foldon多聚化结构域融合的SARS-CoV-2RBD免疫原的环状RNA引发相似水平的RBD特异性结合抗体。

[0936] 在噬菌斑减少中和试验(PRNT)中测试预采血时、初免后第14天和第42天收集的血清中的中和抗体滴度。简而言之,将血清连续稀释,与SARS-CoV-2病毒原液混合,并置于Vero E6细胞上。用低熔点琼脂糖覆盖板并孵育3天,随后固定并用结晶紫染色。中和滴度报告为ID50:血清使噬菌斑数目减少百分之五十(50%)的稀释度。数据在图17A和17B中显示为在预采血时、加强后第14天和第42天的几何平均中和滴度。

[0937] 图17A示出了在第42天,DLNP配制的编码刺突(30μg和100μg)的环状RNA引发了SARS-CoV-2中和抗体。

[0938] 图17B示出了LNP配制的编码与T4 foldon多聚化结构域融合的SARS-CoV-2RBD免疫原的环状RNA和有佐剂的编码与T4 foldon多聚化结构域融合的SARS-CoV-2RBD免疫原的环状RNA引发了SARS-CoV-2中和抗体。

[0939] 实例19:非人灵长类动物模型中来自环状RNA的免疫原的T细胞应答

[0940] 在免疫接种前和免疫接种后第42天收获并冷冻外周血单核细胞(PBMC)。解冻PBMC,并使用ELISpot测定法检测SARS-CoV-2RBD特异性T细胞的存在。将细胞以0.2M/孔铺板在IFN-γ或IL-4ELISpot板(ImmunoSpot)上,并且不受刺激或用SARS-CoV-2肽池(JPT,PM-WCPVS-2)刺激。将ELISpot板根据制造商的方案进行处理。

[0941] 编号的实施例

[0942] [1]一种环状多核糖核苷酸,其包含编码冠状病毒免疫原的开放阅读框,其中所述冠状病毒免疫原包含与SEQ ID NO:63-111和283-291中任一项的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的氨基酸序列。

[0943] [2]如实施例[1]所述的环状多核糖核苷酸,其中所述冠状病毒免疫原是与SEQ ID NO:63-68、74、79、81-86和98-111中任一项的氨基酸序列具有至少95%同一性的RBD免疫原。

[0944] [3]如[1]所述的环状多核糖核苷酸,其中所述冠状病毒免疫原是与SEQ ID NO:69-73、75-78、80、87-97和283-286中任一项的氨基酸序列具有至少95%同一性的刺突免疫原。

[0945] [4]如实施例[1]所述的环状多核糖核苷酸,其中所述冠状病毒免疫原是与SEQ ID NO:291-295中任一项的氨基酸序列具有至少95%同一性的非结构蛋白(nsp)免疫原。

[0946] [5]如实施例[1]所述的环状多核糖核苷酸,其中所述冠状病毒免疫原包含SEQ ID NO:63-111和283-291中任一项的氨基酸序列。

[0947] [6]如实施例[1]-[5]中任一项所述的环状多核糖核苷酸,其中所述开放阅读框包含与SEQ ID NO:112-174和292-300中任一项的核酸序列具有至少95%序列同一性的核酸序列。

[0948] [7]如实施例[6]所述的环状多核糖核苷酸,其中所述冠状病毒免疫原是与SEQ ID NO:112-117、123、128、133-138和163-174中任一项的核酸序列具有至少95%同一性的RBD免疫原。

[0949] [8]如实施例[6]所述的环状多核糖核苷酸,其中所述冠状病毒免疫原是与SEQ ID NO:118-122、124-127、129-132、139-162和287-291中任一项的核酸序列具有至少95%同一性的刺突免疫原。

[0950] [9]如实施例[6]所述的环状多核糖核苷酸,其中所述冠状病毒免疫原是与SEQ ID NO:296-300中任一项的核酸序列具有至少95%同一性的nsp。

[0951] [10]如实施例[6]所述的环状多核糖核苷酸,其中所述开放阅读框包含SEQ ID NO:112-174和292-300中任一项的核酸序列。

[0952] [11]如实施例[1]-[10]中任一项所述的环状多核糖核苷酸,其中所述编码冠状病毒免疫原的开放阅读框与IRES可操作地连接。

[0953] [12]如实施例[1]-[11]中任一项所述的环状多核糖核苷酸,其中所述编码冠状病毒免疫原的开放阅读框编码第二多肽。

[0954] [13]如实施例[12]所述的环状多核糖核苷酸,其中所述冠状病毒免疫原和所述第二多肽被以下隔开:多肽接头、2A自切割肽、蛋白酶切割位点或与蛋白酶切割位点串联的2A自切割肽。

[0955] [14]如实施例[13]所述的环状多核糖核苷酸,其中所述蛋白酶切割位点是弗林蛋白酶切割位点。

[0956] [15]如实施例[1]-[11]中任一项所述的环状多核糖核苷酸,其中所述环状多核糖核苷酸进一步包含与第二IRES可操作地连接的编码第二多肽的第二开放阅读框。

[0957] [16]如实施例[12]-[15]中任一项所述的环状多核糖核苷酸,其中所述第二多肽是多肽免疫原。

[0958] [17]如实施例[16]所述的环状多核糖核苷酸,其中所述第二多肽是病毒免疫原。

[0959] [18]如实施例[17]所述的环状多核糖核苷酸,其中所述第二多肽是冠状病毒免疫原。

[0960] [19]如实施例[18]所述的环状多核糖核苷酸,其中所述第二冠状病毒免疫原包含SEQ ID NO:1-10、53、55、57、63-111和283-291中任一项的氨基酸序列。

[0961] [20]如实施例[17]所述的环状多核糖核苷酸,其中所述第二多肽是流感免疫原。

[0962] [21]如实施例[12]-[15]中任一项所述的环状多核糖核苷酸,其中所述第二多肽是多肽佐剂。

[0963] [22]如实施例[18]所述的环状多核糖核苷酸,其中所述佐剂是细胞因子、趋化因子、共刺激分子、先天性免疫刺激因子、信号传导分子、转录激活因子、细胞因子受体、细菌组分或先天性免疫系统的组分。

[0964] [23]如实施例[1]-[22]中任一项所述的环状多核糖核苷酸,其中所述环状多核糖核苷酸进一步包含作为先天性免疫系统刺激因子的非编码核糖核酸序列。

[0965] [24]如实施例[23]所述的环状多核糖核苷酸,其中所述先天性免疫系统刺激因子选自富含GU的基序、富含AU的基序、包含dsRNA的结构化区域或适配体。

[0966] [25]一种环状多核糖核苷酸,其包含编码冠状病毒免疫原的第一序列和编码多肽佐剂的第二序列。

[0967] [26]如实施例[25]所述的环状多核糖核苷酸,其中所述编码冠状病毒免疫原的序列与第一IRES可操作地连接,并且所述编码多肽佐剂的序列与第二IRES可操作地连接。

[0968] [27]如实施例[25]所述的环状多核糖核苷酸,其中所述冠状病毒免疫原和所述多肽佐剂由与IRES可操作地连接的单个开放阅读框编码。

[0969] [28]如实施例[27]所述的环状多核糖核苷酸,其中冠状病毒免疫原和所述多肽佐剂被以下隔开:多肽接头、2A自切割肽、蛋白酶切割位点或与蛋白酶切割位点串联的2A自切割肽。

[0970] [29]如实施例[25]-[28]中任一项所述的环状多核糖核苷酸,其中多肽佐剂是细胞因子、趋化因子、共刺激分子、先天性免疫刺激因子、信号传导分子、转录激活因子、细胞因子受体、细菌组分或先天性免疫系统的组分。

[0971] [30]如实施例[25]-[29]中任一项所述的环状多核糖核苷酸,其中所述第二冠状病毒免疫原包含SEQ ID NO:1-10、53、55、57、63-111和283-291中任一项的氨基酸序列。

[0972] [31]一种环状多核糖核苷酸,其包含编码冠状病毒免疫原的开放阅读框和作为先

天性免疫系统刺激因子的非编码核糖核酸序列。

[0973] [32]如实施例[31]所述的环状多核糖核苷酸,其中所述先天性免疫系统刺激因子选自富含GU的基序、富含AU的基序、包含dsRNA的结构化区域或适配体。

[0974] [33]如实施例[31]或实施例[32]所述的环状多核糖核苷酸,其中所述第二冠状病毒免疫原包含SEQ ID NO:1-10、53、55、57、63-111和283-291中任一项的氨基酸序列。

[0975] [34]一种环状多核糖核苷酸,其包含编码冠状病毒免疫原的第一序列和编码多聚化结构域的第二序列。

[0976] [35]如实施例[34]所述的环状多核糖核苷酸,其中所述多聚化结构域包含T4foldon结构域。

[0977] [36]如实施例[34]所述的环状多核糖核苷酸,其中所述多聚化结构域包含铁蛋白结构域。

[0978] [37]如实施例[34]所述的环状多核糖核苷酸,其中所述多聚化结构域包含β环肽。

[0979] [38]如实施例[34]-[37]中任一项所述的环状多核糖核苷酸,其中所述多聚化结构域位于所述冠状病毒免疫原的N端。

[0980] [39]如实施例[34]-[37]中任一项所述的环状多核糖核苷酸,其中所述多聚化结构域位于所述冠状病毒免疫原的C端。

[0981] [40]一种免疫原性组合物,其包含如实施例[1]-[39]中任一项所述的环状多核糖核苷酸和药学上可接受的赋形剂,并且不含任何载剂。

[0982] [41]一种免疫原性组合物,其包含如实施例[1]-[39]中任一项所述的环状多核糖核苷酸和药学上可接受的载剂或赋形剂。

[0983] [42]如实施例[40]或实施例[41]所述的免疫原性组合物,其中所述组合物进一步包含第二环状多核糖核苷酸。

[0984] [43]如实施例[42]所述的免疫原性组合物,其中所述第二环状多核糖核苷酸包含编码第二多肽免疫原的开放阅读框。

[0985] [44]如实施例[42]所述的免疫原性组合物,其中所述第二环状多核糖核苷酸包含编码多肽佐剂的开放阅读框。

[0986] [45]如实施例[42]所述的免疫原性组合物,其中所述第二环状多核糖核苷酸包含作为先天性免疫系统刺激因子的非编码核糖核酸序列。

[0987] [46]一种线性多核糖核苷酸,其包含编码冠状病毒免疫原的开放阅读框,其中所述冠状病毒免疫原包含与SEQ ID NO:63-111和283-291中任一项的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的氨基酸序列。

[0988] [47]如实施例[46]所述的线性多核糖核苷酸,其中所述冠状病毒免疫原包含SEQ ID NO:63-111和283-291中任一项的氨基酸序列。

[0989] [48]如实施例[46]或实施例[47]所述的线性多核糖核苷酸,其中所述开放阅读框包含与SEQ ID NO:112-174和292-300中任一项的核酸序列具有至少95%序列同一性的核酸序列。

[0990] [49]如实施例[46]所述的线性多核糖核苷酸,其中所述开放阅读框包含SEQ ID NO:112-174和292-300中任一项的核酸序列。

[0991] [50]如实施例[46]-[49]中任一项所述的线性多核糖核苷酸,其中所述编码冠状

病毒免疫原的开放阅读框与IRES可操作地连接。

[0992] [51]如实施例[46]-[50]中任一项所述的线性多核糖核苷酸,其中所述编码冠状病毒免疫原的开放阅读框编码第二多肽。

[0993] [52]如实施例[51]所述的线性多核糖核苷酸,其中所述冠状病毒免疫原和所述第二多肽被以下隔开:多肽接头、2A自切割肽、蛋白酶切割位点或与蛋白酶切割位点串联的2A自切割肽。

[0994] [53]如实施例[52]所述的线性多核糖核苷酸,其中所述蛋白酶切割位点是弗林蛋白酶切割位点。

[0995] [54]如实施例[46]-[49]中任一项所述的线性多核糖核苷酸,其中所述环状多核糖核苷酸进一步包含与第二IRES可操作地连接的编码第二多肽的第二开放阅读框。

[0996] [55]如实施例[51]-[54]中任一项所述的线性多核糖核苷酸,其中所述第二多肽是多肽免疫原。

[0997] [56]如实施例[55]所述的线性多核糖核苷酸,其中所述第二多肽是冠状病毒免疫原。

[0998] [57]如实施例[51]-[54]中任一项所述的线性多核糖核苷酸,其中所述第二多肽是多肽佐剂。

[0999] [58]如实施例[57]所述的线性多核糖核苷酸,其中所述佐剂是细胞因子、趋化因子、共刺激分子、先天性免疫刺激因子、信号传导分子、转录激活因子、细胞因子受体、细菌组分或先天性免疫系统的组分。

[1000] [59]如实施例[46]-[58]中任一项所述的线性多核糖核苷酸,其中所述线性多核糖核苷酸进一步包含作为先天性免疫系统刺激因子的非编码核糖核酸序列。

[1001] [60]如实施例[59]所述的线性多核糖核苷酸,其中所述先天性免疫系统刺激因子选自富含GU的基序、富含AU的基序、包含dsRNA的结构化区域或适配体。

[1002] [61]一种线性多核糖核苷酸,其包含编码冠状病毒免疫原的第一序列和编码多聚化结构域的第二序列。

[1003] [62]如实施例[61]所述的线性多核糖核苷酸,其中所述多聚化结构域包含T4foldon结构域。

[1004] [63]如实施例[61]所述的线性多核糖核苷酸,其中所述多聚化结构域包含铁蛋白结构域。

[1005] [64]如实施例[61]所述的线性多核糖核苷酸,其中所述多聚化结构域包含β环肽。

[1006] [65]如实施例[61]-[64]中任一项所述的线性多核糖核苷酸,其中所述多聚化结构域位于所述冠状病毒免疫原的N端。

[1007] [66]如实施例[61]-[64]中任一项所述的线性多核糖核苷酸,其中所述多聚化结构域位于所述冠状病毒免疫原的C端。

[1008] [67]一种免疫原性组合物,其包含如实施例[46]-[66]中任一项所述的线性多核糖核苷酸和药学上可接受的赋形剂,并且不含任何载剂。

[1009] [68]一种免疫原性组合物,其包含如实施例[46]-[66]中任一项所述的线性多核糖核苷酸和药学上可接受的载剂或赋形剂。

[1010] [69]如实施例[67]或实施例[68]所述的免疫原性组合物,其中所述组合物进一步

包含第二线性多核糖核苷酸。

[1011] [70]如实施例[69]所述的免疫原性组合物,其中所述第二线性多核糖核苷酸包含编码第二多肽免疫原的开放阅读框。

[1012] [71]如实施例[69]所述的免疫原性组合物,其中所述第二线性多核糖核苷酸包含编码多肽佐剂的开放阅读框。

[1013] [72]如实施例[69]所述的免疫原性组合物,其中所述第二线性多核糖核苷酸包含作为先天性免疫系统刺激因子的非编码核糖核酸序列。

[1014] [73]一种在非人动物或人类受试者中诱导针对冠状病毒免疫原的免疫应答的方法,其包括a)向所述非人动物或人类受试者施用如实施例[40]-[45]和[67]-[72]中任一项所述的免疫原性组合物,以及b)从所述非人动物或人类受试者中收集针对所述冠状病毒免疫原的抗体。

[1015] [74]如实施例[73]所述的方法,其进一步包括向所述非人动物或人类受试者施用佐剂。

[1016] [75]一种在受试者中诱导针对SARS-CoV-2的免疫应答的方法,所述方法包括向所述受试者施用如实施例[1]-[72]中任一项所述的环状多核糖核苷酸、线性多核糖核苷酸或免疫原性组合物。

[1017] [76]一种治疗患有或疑似患有SARS-CoV-2感染的受试者的方法,所述方法包括向所述受试者施用如实施例[1]-[72]中任一项所述的环状多核糖核苷酸或免疫原性组合物。

[1018] [77]一种在受试者中预防SARS-CoV-2感染的方法,所述方法包括向所述受试者施用如实施例[1]-[72]中任一项所述的环状多核糖核苷酸或免疫原性组合物。

[1019] [78]如实施例[77]所述的方法,其中所述人类受试者处于SARS-CoV-2感染的风险中。

[1020] [79]如实施例[76]或[78]所述的方法,其中所述人类受试者是50岁以上的人、免疫受损的人、患有慢性健康病症的人或卫生保健工作者。

[1021] [80]如实施例[77]-[79]中任一项所述的方法,其中施用所述环状多核糖核苷酸或免疫原性组合物降低了与SARS-CoV-2感染相关的症状的频率或严重程度。

[1022] [81]如实施例[76]-[82]中任一项所述的方法,其中所述受试者是人类受试者。

[1023] [82]如实施例[76]-[82]中任一项所述的方法,其进一步包括向所述受试者施用佐剂。

[1024] [83]如实施例[76]-[82]中任一项所述的方法,其进一步包括向所述受试者施用SARS-CoV-2免疫原。

[1025]

序列表

SEQ ID NO:	注解	序列
11	QHD42416.1	atgtttgttttcttgttttattgccactagtctctagtcagtgtgttaatcttacaaccagaactcaattacccctgcatacactaattctttcacacgtggtgtttattaccctgacaaagt tttcagatcctcagttttacattcaactcaggacttgttcttaccttctttccaatgttacttggttccatgctatacatgtctctgggaccaatggtactaagaggtttgataaccctgtc ctaccatttaatgatggtgtttatttttgcttccactgagaagtctaacatataataagaggctggatttttggtactactttagattcgaagacccagtcctactattgttaataacgcta ctaatgttgttattaaagtctgtgaatttcaatttttgggtgtttattaccacaaaaacaacaaaagttggatggaaagtgagttcagagtttattctagtgcgaa taattgcacttttgaatatgtctctcagccttttcttatggaccttgaaggaaaaacagggtaatttcaaaaatcttagggaatttgtgtttaagaatattggtatttttaaaatatattct aagcacacgcctattaatttagtgcgtgatctccctcaggggttttcggcttagaaccattggtagatttgccaataggtattaacatcactagtttcaaactttacttgctttacata gaagttatttgactccctggtgattcttcttcaggttggacagctggtgctgcagcttattatgtgggttatcttcaacctaggacttttctattaaaatatataatgaaaatggaaccattac agatgctgtagactgtgcacttgacctctctcagaaacaaagtgtacgttgaaatcctcactgtagaaaaaaggaatctatcaaacttctaacttttagagtccaacccaacaga atctattgttagattcctaatattacaaacttgtgccctttggtgaagttttaacgccaccagatttgcatctgtttatgcttggaacaggaagagaatcagcaactgtgttgctgatt attctgtcctatataattccgcatcatttccacttttaagtgttatggagtgtctcctactaaattaaatgatctctgctttactaatgtctatgcagattcatttgtaattagaggtgatgaa gtcagacaaatcgctccagggcaaactggaaagattgctgattataattataaattacagatgatttacaggctgcgttatagcttggaattctaacaatctgattctaaggttg gtggtaattataattacctgtatagattgtttaggaagtctaatctcaaacctttgagagagatatttcaactgaaatctatcaggccggtagcacacctgtaatggtgttgaaggt ttaattgttacttccttacaatcatatggtttccaacccactaatggtgttggttaccaaccatacagagtagtagtacttcttttgaacttctacatgcaccagcaactgtttgtgga cctaaaaagtctactaatttggttaaaaaacaaatgttgtcaatttcaacttcaatggtttaacaggcacaggttgttcttactgagtctaacaaaaagtttctgcctttccaacaatttgg cagagacattgctgacactactgatgctgtccgtgatccacagacacttgagattcttgacattacaccatgttctttttggtgtcagtgttataacaccaggaacaaatactttct aaccaggttgctgttctttatcaggatgttaactgcacagaagtccctgttgctattcatgcagatcaacttactcctactgtggcgttgttattctacaggttctaatgtttttcaaacacg tgcaggctgtttaataggggctgaacatgtcaacaactcatatgagtgtgacatacccattggtgcaggttatatgcgctagttatcagactcagactaattctcctcggcgggca cgtagtgtagctagtcaatccatcattgcctacactatgtcacttggtgcagaaaaattcagttgcttactctaataactctattgccatacccacaaatttactattagtgttaccaca gaaattctaccagtgtctatgaccaagacatcagtagattgtacaattgtggtgattcaactgaatgcagcaatctttttgttgcaatatggcagttttgtacacaattaaa ccgtgcttaactggaatagctgttgaacaagacaaaaacacccaagaagttttgcacaagtcaaacaaatttacaaaaacaccaccaattaaagatttggtggtttaatttt cacaaatattaccagatccatcaaaaccaagcaaggaggtcatttattgaagatctactttcaacaaagtgacacttgcagatgctggcttcatcaaacaatatggtgattgcctt ggtgatattgctgctagagacctcatttgtgcacaaaagtttaacggccttactgttttgccaccttgctctcacagatgaaatgattgctcaatacacttctgcactgttagcgggtac aatcacttctggttggaccttggtgcaggtgctgcattacaaataccatttgctatgcaaatggcttataggtttaatggtattgagttacacagaatgttctctatgagaaccaaa aattgattgccaaccaatttaatagtgctattggcaaaattcaagactcacttcttccacagcaagtgcactggaaaacttcaagatgtggtcaaccaaaatgcacaagcttta aacacgcttgttaaacaacttagctccaatttggtgcaatttcaagttgtttaaatgatatatccttcacgtcttgacaaagttgaggctgaagtgcaaattgataggttgatcacagg cagacttcaaagtttgcagacatatgtgactcaacaattaattagagctgcagaaatcagagcttctgctaatcttgctgctactaaaatgtcagagtgtgtactggacaatcaa aaagagttgatttttgtggaaagggctatcatcttatgtcctccctcagtcagcacctcatggtgtagtcttcttgcatgtgactattgtccctgcacaagaaaagaacttcacaact gctcctgccatttgtcatgatggaaaagcacacttcctcgtgaaggtgtctttgtttcaaatggcacacactggtttgtaacacaaaggaatttttatgaaccacaaatcattacta cagacaacacatttgtctggtaactgtgatgttgtaataggaattgtcaacaacacagtttatgatcctttgcaacctgaattagactcattcaaggaggagttagataaatattt taagaatcatacatcaccagatgttgatttaggtgacatctctggcattaatgcttcagttgtaaacattcaaaagaaattgaccgcctcaatgaggttgccaagaatttaaatg aatctctcatcgatctccaagaacttggaaagtatgagcagtatatataaaatggccatggtacatttggctagggtttatagctggcttgattgccatagtaatggtgacaattatgctt tgctgtatgaccagttgctgtagttgtctcaagggctgttgttcttgtggatcctgctgcaaatttgatgaagacgactctgagccagtgctcaaaggagtcaaattacattacacat aa
12	p1	AGATTATCAAAAAGGATCTTCACCTAGATCCTTTTAAATTAAAAATGAAGTTTTAAATCAATCTAAAGTATATATGAGTAA ACTTGGTCTGACAGTTATTAGAAAAATTCATCCAGCAGACGATAAAACGCAATACGCTGGCTATCCGGTGCCGCAATG

[1026]

CCATACAGCACCAGAAAACGATCCGCCCATTCGCCGCCCAGTTCTTCCGCAATATCACGGGTGGCCAGCGCAATATC		
CTGATAACGATCCGCCACGCCCAGACGGCCGCAATCAATAAAGCCGCTAAAACGGCCATTTTCCACCATAATGTTCG		
GCAGGCACGCATCACCATGGGTCACCACCAGATCTTCGCCATCCGGCATGCTCGCTTTCAGACGCGCAAACAGCTCT		
GCCGGTGCCAGGCCCTGATGTTCTTCATCCAGATCATCCTGATCGCCACCAGGCCCCGCTTCCATACGGGTACGCGCACG		
TTCAATACGATGTTTCGCCTGATGATCAAACGGACAGGTCGCCGGGTCCAGGGTATGCAGACGACGCATGGCATCCG		
CCATAATGCTCACTTTTTCTGCCGGCGCCAGATGGCTAGACAGCAGATCCTGACCCGGCACTTCGCCCAGCAGCAGC		
CAATCACGGCCCCGCTTCGGTCACCACATCCAGCACCGCCGCACACGGAACACCGGTGGTGGCCAGCCAGCTCAGAC		
GCGCCGCTTCATCCTGCAGCTCGTTCAGCGCACCGCTCAGATCGGTTTTCACAAACAGCACCGGACGACCCTGCGC		
GCTCAGACGAAACACCGCCGCATCAGAGCAGCCAATGGTCTGCTGCCGCCCAATCATAGCCAAACAGACGTTCCACCC		
ACGCTGCCGGGCTACCCGCATCGCAGGCCATCCTGTTCAATCATACTCTTCCTTTTCAATATTATTGAAGCATTTATCA		
GGGTTATTGTCTCATGAGCGGATACATATTTGAATGTATTTAGAAAAATAAACAAATAGGGGTTCCGCGCACATTTCCCC		
CGAAAAGTGCCACCTAAATTGTAAGCGTTAATATTTTGTTAAAATTTTTGTTTAAATCAGCTCATTTTTTA		
ACCAATAGGCCGAAATCGGCAAAATCCCTTATAAATCAAAAGAATAGACCGAGATAGGGTTGAGTGGCCGCTACAGG		
GCGCTCCCATTCGCCATTCAGGCTGCGCAACTGTTGGGAAGGGCGATTTCGGTGCGGGCCTCTTCGCTATTACGCCA		
GCTGGCGAAAGGGGGATGTGCTGCAAGGCGATTAAGTTGGGTAACGCCAGGGTTTTCCCAGTCACGACGTTGTAAAA		
CGACGGCCAGTGAGCGCGACGTAATACGACTCACTATAGGGCGAATTGAAGGAAGGGCCGTCAAGGCCGCATGGGAA		
GCCCTCGACCGTCGATTGTCCACTGGTCAACAATAGATGACTTACAACTAATCGGAAGGTGCAGAGACTCGACGGGA		
GCTACCCTAACGTCAAGACGAGGGTAAAGAGAGAGGTCCAATTCTCAAAGCCAATAGGCAGTAGCGAAAGCTGCAAGA		
GAATGAAAATCCGTTGACCTTAAACGGTCGTGTGGGTTCAAGTCCCTCACCCCCACGCCGGAAACGCAATAGCCGA		
AAAACAAAAAACAAAAAAAAAACCAAAAAAAACAAAACACAAcgttactggccgaagccgcttggaataaggccggtgtgcgttt		
gtctatatgttatttccaccatattgccgtctttttggcaatgtgagggcccggaaacctggccctgtcttcttgacgagcattcctaggggtctttcccctctgccaaaggaatgca		
aggtctgttgaatgtcgtgaaggaagcagttcctctggaagcttcttgaagacaaacaacgtctgtagccgaccctttgcaggcagcggaacccccccacctggcgacaggtgc		
ctctgcggccaaaagccacgtgtataagatacacctgcaaaggcggcacaacccccagtccaccgttgtgagttggatagttgtggaaagagtcaaatggctctcctcaagc		
gtattcaacaaggggctgaaggatgcccagaaggtaccccattgtatgggatctgatctgggcctcggtgcacatgctttacatgtgtttagtcgaggttaaaaaacgtctag		
gccccccgaaccacgggggacgtggtttttccttgaaaaacacgatgataaataGCCACCatgtttgttttttcttgttttattgccactagtctctagtcagtgtgttaatctcacacc		
agaactcaattacccccctgcatacactaattctttcacacgtggtgtttattaccctgacaaagttttcagatcctcagtttacattcaactcaggacttgttcttcacctttctttccaat		
gttacttggttccatgctatacatgtctctgggaccaatggtactaagaggtttgataacctgtcctaccatttaatgatggtgtttatttttgcttccactgagaagtctaacataataa		
gaggctggatttttggtactacttagattcgaagacccagtccctacttattgttaataacgctactaatgttgttattaaagtctgtgaatttcaatttttgtaatgatccatttttgggtgttt		
tattaccacaaaaacacaacaaaagttggatggaaagtgagttcagagtttattctagtgcgaataattgcactttgaatatgtctctcagcctttctttctatggaccttgaaggaaaac		
agggtaatttcaaaaatcttagggaatttgtgtttaagaatattgatggttatttttaaaatatattctaagcacacgcctattaatttagtgcgtgatctccctcagggttttcggctttag		
aaccattggtagatttgccaataggtattaacatcactaggtttcaaacttactcttgctttacatagaagttatttgactcctggtgattcttcttcaggttggacagctggtgctgcagc		
ttattatgtgggttatcttcaacctaggactttttcattaaaatatatgaaaatggaaccattacagatgctgtagactgtgcacttgaccctctcagaaacaaagtgtacgttga		
aatccttcactgtagaaaaaggaatctatcaaacttctaacttagagtccaacccaacagaatctattgttagatttccctaatattacaaacttggtgaagtttttaacg		
ccaccagatttgcatctgtttatgcttggaacaggaagagaatcagcaactgtgttgctgattattctgtctatatatttccgcatcatttttccacttttaagtgttatggagtgtctcct		
actaaattaaatgatctctgctttactaatgtctatgcagatttcatttgttaattagaggtgatgaagtcagacaaatcgctccagggcaaactggaaagattgctgattatataatata		
aattaccagatgatttacaggctgcgttatagcttggaattctaacaatcttgattctaaggttggtggtaattataattacctgtatagattgtttaggaagtctaatctcaaaccttttt		
gagagagatatttcaactgaaatctatcaggccggtagcacaccttgtaatggtgttgaaggtttaattgttacttcctttacaatcatatggtttccaacccactaatggtgttggtt		
accaaccatacagagtagtagtacttcttttgaacttctacatgcaccagcaactgtttgtggacctaaaaagtctactaatttggttaaaaacaaaatgtgtcaatttcaacttcaat		
ggtttaacaggcacaggtgttcttactgagtctaacaaaaagtttctgccttccaacaatttgcagagacattgctgacactactgatgctgtccgtgatccacagacacttga		
gattcttgacattacaccatgttcttttggtggtgtcagtgttataacaccaggaacaaatacttctaaccaggttgctgttcttttatcaggatgttaactgcacagaagtccctgttgct		

[1027]

		attcatgcagatcaacttactcctactcttggcgtgtttattctacaggttctaatgtttttcaaacacgtgcaggctgtttaataggggctgaacatgtcaacaactcatatgagtgtgac
		atacccattggtgcaggtatatgcgctagttatcagactcagactaattcctcggcagcgcccagcagtgtagctagtcaatccatcattgcctacactatgtcacttggtgcaga
		aaattcagttgcttactctaataactctattgccatacccacaaatttttactattagtgttaccacagaaattctaccagtgtctatgaccaagacatcagtagattgtacaatgtaca
		tttgtggtgattcaactgaatgcagcaatctttttgttgcaatatggcagttttgtacacaattaaaccgtgcttaactggaatagctgttgaacaagacaaaaacacccaagaag
		ttttgcacaagtcaaacaaatttacaaaacacaccacaattaaagatttggtggttttaatttttcacaaatattaccagatccatcaaaaccaagcaaggaggtcatttattgaag
		atctacttttcaacaaagtgacacttgcagatgctggcttcatcaaacaatatggtgattgccttggtgatattgctgctagggacctcatttgtgcacaaaagtttaacggccttact
		gttttgccacctttgctcacagatgaaatgattgctcaatatacacttctgcactgttagcgggtacaatcacttctggttgaccttggtgcaggtgctgcattacaaatacccatttgct
		atgcaaatggcttatatggtttaatggtattggagttacacagaatgttctctatgagaaccaaaaattgattgccaaccaatttaatagtgctattggcaaaattcaagactcacttt
		cttccacagcaagtgcacttggaaaacttcaagatgtggtcaaccaaaatgcacaagcttaaacacgcttgttaaacaacttagctccaatttggtgcaatttcaagtgttttaa
		atgatatccttcacgtcttgacctccgcaggctgaagtgcaaattgataggttgatcacaggcagacttcaaagtttgcagacatatgtgactcaacaattaattagagctgca
		gaaatcagagcttctgctaatcttgctgctactaaaatgtcagagtgtgtactggacaatcaaaaagagttgatttttgtggaaagggctatcatcttatgtcctccctcagtcag
		cacctcatggtgtagtcttcttgcatgtgacttatgtcctgcacaagaaaagaacttcaacctgctcctgccatttgtcatgatggaaaagcacacttcctcgtgaaggtgtcttt
		gtttcaaatggcacacactggtttgtaacacaaaggaatttttatgaaccacaaatcattactacagacaacacaattttgtctggtaactgtgatgttgtaatagggaattgtcaac
		aacacagtttatgatccttgcaacctgaattagactcattcaaggaggagttagataaaatatttttaagaatcatacatcaccagatgttgatttaggtgacatctctggcattaatg
		cttcagttgtaaacattcaaaaagaaaattgaccgcctcaatgaggttgccaagaatttaaatgaatctctcatcgatctccaagaaacttggaaagtatgagcagGGGTATA
		TCCCTGAAGCCCCCAGGGACGGCCAGGCTTACGTCAGAAAGGATGGAGAGTGGGTGCTCTTGAGCACCTTCCTGTA
		AAAAAAACAAAAAACAAAACGGCTATTATGCGTTACCGGCGAGACGCTACGGACTTAAATAATTGAGCCTTAAAGAAG
		AAATTCTTTAAGTGGATGCTCTCAAACTCAGGGAAACCTAAATCTAGTTATAGACAAGGCAATCCTGAGCCAAGCCGA
		AGTAGTAATTAGTAAGACCAGTGGACAATCGACGGATAACAGCATATCTAGCTGGGCCTCATGGGCCTTCCTTTCACT
		GCCCGCTTTCCAGTCGGGAAACCTGTCGTGCCAGCTGCATTAACATGGTCATAGCTGTTTCCTTGCGTATTGGGCGC
		TCTCCGCTTCCTCGCTCACTGACTCGCTGCGCTCGGTCGTTCGGGTAAAGCCTGGGGTGCCTAATGAGCAAAAGGCC
		AGCAAAAGGCCAGGAACCGTAAAAAGGCCGCGTTGCTGGCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCCCTGACGAGCATCAC
		AAAAATCGACGCTCAAGTCAGAGGTGGCGAAACCCGACAGGACTATAAAGATACCAGGCGTTTCCCCCTGGAAGCTC
		CCTCGTGCGCTCTCCTGTTCCGACCCTGCCGCTTACCGGATACCTGTCCGCCTTTCTCCCTTCGGGAAGCGTGGCGC
		TTTCTCATAGCTCACGCTGTAGGTATCTCAGTTCGGTGTAGGTCGTTCGCTCCAAGCTGGGCTGTGTGCACGAACCC
		CCCGTTCAGCCCGACCGCTGCGCCTTATCCGGTAACTATCGTCTTGAGTCCAACCCGGTAAGACACGACTTATCGCC
		ACTGGCAGCAGCCACTGGTAACAGGATTAGCAGAGCGAGGTATGTAGGCGGTGCTACAGAGTTCTTGAAGTGGTGG
		CCTAACTACGGCTACACTAGAAGAACAGTATTTGGTATCTGCGCTCTGCTGAAGCCAGTTACCTTCGGAAAAAGAGTT
		GGTAGCTCTTGATCCGGCAAACAAACCACCGCTGGTAGCGGTGGTTTTTTTGTTTGCAAGCAGCAGATTACGCGCAG
		AAAAAAGGATCTCAAGAAGATCCTTTGATCTTTTCTACGGGGTCTGACGCTCAGTGGAACGAAAACTCACGTTAAGG
		GATTTTGGTCATG
13	ORF1	atgttgttttcttgttttattgccactagtctctagtcagtgtgttaatcttacaaccagaactcaattacccctgcatactaatttctttcaccgtggtgtttattaccctgacaaagt
		tttcagatcctcagttttacattcaactcaggactttgttctttaccttctttccaatgttacttggttccatgctatacatgtctctgggaccaatggtactaagaggtttgataaccctgtc
		ctaccatttaatgatggtgtttatttttgcttccactgagaagtctaacataataagaggctggatttttggtactacttttagattcgaagacccagtccctacttattgttaataacgcta
		ctaatgttgttattaaagtctgtgaatttcaatttttgtaatgatccatttttgggtgtttattaccacaaaaacacaaaagttggatggaaaagtgagttcagagtttattctagtgcgaa
		taattgcacttttgaatatgtctctcagccttttcttatggacctgaaggaaaacagggtaatttcaaaaatcttagggaatttgtgtttaagaatattgatggttatttttaaaatatattct
		aagcacacgccttattaatttagtgcgtgatctccctcaggtttttcggcttagaaaccattggtagatttgccaatagggtattaacatcactaggtttcaaacttactcttgcttacata
		gaagttatttgactcctggtgattcttcttcaggttggacacgctggtgctgcagcttattatgtgggttatcttcaacctaggacttttctattaaaatatataatgaaaatggaaccattac
		agatgctgtagactgtgcacttgaccctctcagaaacaaagtgtacgttgaaatccttcactgtagaaaaaaggaatctatcaaacttctaacttttagagtccaaccaacaaga
		atctattgttagatttcctaatattacaaacttgtgccttttggtgaagttttaacgccaccagatttgcatcgtttatgcttggaacaggaagagaatcagcaactgttgctgatt

[1028]

		attctgtcctatataattccgcatcatttccactttaagtgttatggagtgtctcctactaaattaaatgatctctgcttactaatgtctatgcagattcatttgtaattagaggtgatgaa
		gtcagacaaatcgctccagggcaaactggaaagattgctgattataatattaaattaccagatgatttacaggctgcgttatagcttggaattctaacaatcttgattctaaggttg
		gtggtaattataattacctgtatagattgtttaggaagtctaatctcaaacctttgagagagatatttcaactgaaatctatcaggccggtagcacacctgtaatggtgttgaaggt
		tttaattgttacttccttacaatcatatggtttccaacccactaatggtgttggttaccaaccatacagagtagtagtactttctttgaacttctacatgcaccagcaactgtttgtgga
		cctaaaaagtctactaatttggttaaaaacaaatgtgtcaatttcaacttcaatggtttaacaggcacaggtgttcttactgagtctaacaaaaaagtttctgccttccaacaatttgg
		cagagacattgctgacactactgatgctgtccgtgatccacagacacttgagattcttgacattacaccatgttctttggtggtgtcagtgttattctacaggttctaatgttttcaaacacg
		aaccaggttgctgttctttatcaggatgttaactgcacagaagtcctgttgctattcatgcagatcaacttactctcctactttggcgtgtttattctacaggttctaatgttttcaaacacg
		tgcaggctgttaataggggctgaacatgtcaacaactcatatgagtgtgacataccattggtgcaggtatatgcgctagttatcagactcagactaattcctctggcagcgcc
		agcagtgtagctagtcaatccatcattgcctacactatgtcacttggtgcagaaaattcagttgcttactctaataactctattgccatacccacaaatttactattagtgttaccaca
		gaaattctaccagtgtctatgaccaagacatcagtagattgtacaatgtacatttgtggtgattcaactgaatgcagcaatctttgttgcaatatggcagttttgtacacaattaaa
		ccgtgctttaactggaatagctgttgaacaagacaaaaacacccaagaagttttgcacaagtcaaacaaatttacaaaacaccaccaatttaaagatttttggtggttttaatttttt
		cacaaatattaccagatccatcaaaaccaagcaaggagttcatttatgaagatctacttttcaacaaagtgacacttgcagatgctggcttcatcaaacaatatggtgattgcctt
		ggtgatattgctgctagggacctcatttgtgcacaaaagtttaacggcctactgttttgccacctttgctcacagatgaaatgattgctcaatacacttctgcactgttagcgggtac
		aatcacttctggttggaccttggtgcaggtgctgcattacaaatacccatttgctatgcaaatggcttataggtttaatggagttacacagaatgttctctatgagaaccaaa
		aattgattgccaaccaaatttaatagtgctattggcaaaattcaagactcacttcttccacagcaagtgcacttggaaaacttcaagatgtggtcaaccaaaatgcacaagcttta
		aacacgcttgttaaacaacttagctccaatttggtgcaatttcaagtgtttaaatgatatccttcagctcttgacctcccgaggctgaagtgcaaattgatagttgatcacagg
		cagacttcaaagtttgcagacatatgtgactcaacaattaatagagctgcagaaatcagagcttctgctaatcttgctgctactaaaatgtcagagtgtgtacttggacaatcaa
		aaagagttgatttttgtggaaaggggctatcatcttatgtccttcctcagtcagcacctcatggtgtagtcttcttgcatgtgacttatgtccctgcacaagaaaagaacttcacaact
		gctcctgccatttgtcatgatggaaaagcacacttcctcgtgaaggtgtcttgtttcaaatggcacacactggtttgtaacacaaaggaatttttatgaaccacaaatcattacta
		cagacaacacatttgtgtctggtaactgtgatgttgtaatagggaattgtcaacaacacagtttatgatccttgcaacctgaattagactcattcaaggaggagttagataaatattt
		taagaatcatacatcaccagatgttgatttaggtgacatctcggcattaatgcttcagttgtaaacattcaaaaagaaattgaccgcctcaatgaggttgccaagaatttaaatg
		aatctctcatcgatctccaagaacttggaaagtatgagcagGGGTATATCCCTGAAGCCCCCAGGGACGGCCAGGCTTACGTCAGAAAG
		GATGGAGAGTGGGTGCTCTTGAGCACCTTCCTGTAA
14	p3	AGATTATCAAAAAGGATCTTCACCTAGATCCTTTTAAATTAAAAATGAAGTTTTAAATCAATCTAAAGTATATATGAGTAA
		ACTTGGTCTGACAGTTATTAGAAAAATTCATCCAGCAGACGATAAAACGCAATACGCTGGCTATCCGGTGCCGCAATG
		CCATACAGCACCAGAAAACGATCCGCCCATTCGCCGCCCAGTTCTTCCGCAATATCACGGGTGGCCAGCGCAATATC
		CTGATAACGATCCGCCACGCCCAGACGGCCGCAATCAATAAAGCCGCTAAAACGGCCATTTTCCACCATAATGTTCG
		GCAGGCACGCATCACCATGGGTCACCACCAGATCTTCGCCATCCGGCATGCTCGCTTTCAGACGCGCAAACAGCTCT
		GCCGGTGCCAGGCCCTGATGTTCTTCATCCAGATCATCCTGATCCACCAGGCCCGCTTCCATACGGGTACGCGCACG
		TTCAATACGATGTTTCGCCTGATGATCAAACGGACAGGTCGCCGGGTCCAGGGTATGCAGACGACGCATGGCATCCG
		CCATAATGCTCACTTTTTCTGCCGGCGCCAGATGGCTAGACAGCAGATCCTGACCCGGCACTTCGCCCAGCAGCAGC
		CAATCACGGCCCGCTTCGGTCACCACATCCAGCACCGCCGCACACGGAACACCGGTGGTGGCCAGCCAGCTCAGAC
		GCGCCGCTTCATCCTGCAGCTCGTTCAGCGCACCGCTCAGATCGGTTTTCACAAACAGCACCGGACGACCCTGCGC
		GCTCAGACGAAACACCGCCGCATCAGAGCAGCCAATGGTCTGCTGCGCCCAATCATAGCCAAACAGACGTTCCACCC
		ACGCTGCCGGGCTACCCGCATGCAGGCCATCCTGTTCAATCATACTCTTCCTTTTTCAATATTATTGAAGCATTTATCA
		GGGTTATTGTCTCATGAGCGGATACATATTTGAATGTATTTAGAAAAATAAACAAATAGGGGTTCCGCGCACATTTCCC
		CGAAAAGTGCCACCTAAATTGTAAGCGTTAATATTTTGTTAAAATTCGCGTTAAATTTTTGTTAAATCAGCTCATTTTTTA
		ACCAATAGGCCGAAATCGGCAAAATCCCTTATAAATCAAAAGAATAGACCGAGATAGGGTTGAGTGGCCGCTACAGG
		GCGCTCCCATTCGCCATTCAGGCTGCGCAACTGTTGGGAAGGGCGTTTCGGTGCGGGCCTCTTCGCTATTACGCCA
		GCTGGCGAAAGGGGGATGTGCTGCAAGGCGATTAAGTTGGGTAACGCCAGGGTTTTCCCAGTCACGACGTTGTAAAA

[1029]

CGACGGCCAGTGAGCGCGACGTAATACGACTCACTATAGGGCGAATTGAAGGAAGGCCGTCAAGGCCGCATGGGAA		
GCCCTCGACCGTCGATTGTCCACTGGTCAACAATAGATGACTTACAACTAATCGGAAGGTGCAGAGACTCGACGGGA		
GCTACCCTAACGTCAAGACGAGGGTAAAGAGAGAGTCCAATTCTCAAAGCCAATAGGCAGTAGCGAAAGCTGCAAGA		
GAATGAAAATCCGTTGACCTTAAACGGTCGTGTGGGTTCAAGTCCCTCCACCCCCACGCCGGAAACGCAATAGCCGA		
AAAACAAAAAACAAAAAAAAACAAAAAAAAACCAAAAAAACACAAAACACACAacgttactggccgaagccgcttggaataaggccggtgtgcgttt		
gtctatatgttatttccaccatattgccgtctttggcaatgtgagggcccggaaacctggccctgtcttcttgacgagcattcctagggtctttcccctctcgccaaaggaatgca		
aggtcgttgaatgtcgtgaaggaagcagttcctctggaagcttcttgaagacaaacaacgtctgtagcgaccctttgcaggcagcggaacccccccacctgggcgacaggtgc		
ctctgcggccaaaagccacgtgtataagatacacctgcaaaggcggcacaaccccagtgccacgttgtgagttggatagttgtggaaagagtcaaatggctctcctcaagc		
gtattcaacaaggggctgaaggatgcccagaaggtaccccattgtatgggatctgatctgggcctcggtgcacatgctttacatgtttagtcgaggttaaaaaacgtctag		
gccccccgaacccaccagggacgtggtttccttgaaaaacacgatgataatatGCCACCatgtttgttttcttgttttattgccactagtctctagtcagtgtgttaatctcacaacc		
agaactcaattaccccctgcatacactaattctttcacacgtggtgtttattaccctgacaaagtttcagatcctcagtttcacattcaactcaggacttgttcttcacctttcttccaat		
gttacttggttccatgctatacatgtctctgggaccaatggtactaagaggtttgataaccctgtctaccatttaatgatggtgtttatttttgcttccactgagaagtctaacataataa		
gaggctggatttttggtactacttagattcgaagacccagtcccttactattgttaataacgctactaatgttgttattaaagtctgtgaatttcaatttgtaatgatccatttttgggtgtt		
tattaccacaaaaacacaacaaagttggatggaaagtgagttcagagtttattctagtgcgaataattgcacttttgaatatgtctctcagcctttctttatggaccttgaaggaaaaac		
agggtaatttcaaaaatcttagggaatttgtgtttaagaatattgatggttatttttaaaatatattctaagcacacgcctattaatttagtgcgtgatctccctcaggtttttcggctttag		
aaccattggtagatttgccaatagggtattaacatcactaggtttcaaacttactgcttacatagaagttatttgactcctggtgattcttcttcaggttggacagctggtgctgcagc		
ttattatgtgggttatcttcaacctaggactttctattaaaatatatgaaaatggaaccattacagatgctgtagactgtgcactttgacctctctcagaaacaaagtgtacgttga		
aatccttcactgtagaaaaaggaatctatcaaacttctaacttagagtccaaccaacagaatctattgttagatttcctaatattacaaacttgtgccctttggtgaagttttaacg		
ccaccagatttgcatctgtttatgcttggaacaggaagagaatcagcaactgttgtctgattattctgtcctatataattccgcatcatttccacttttaagtgttatggagtgtctcct		
actaaattaaatgatctctgcttactaatgtctatgcagattcatttgtaattagaggtgatgaagtcagacaaatcgctccagggcaaactggaaagatgctgattataattata		
aattaccagatgatttacaggctgcgttatagcttggaattctaacaatcttgattctaaggttggtggtaattataattacctgtatagattgtttaggaagtctaatctcaaaccttt		
gagagagatatttcaactgaaatctatcaggccggtagcacaccttgtaatggtgttgaaggtttaattgttacttccttacaatcatatggtttccaacccactaatggttggtt		
accaaccatacagagtagtagtactttcttttgaacttctacatgcaccagcaactgtttgtggacctaaaaagtctactaatttggttaaaaacaaatgtctcaatttcaacttcaat		
ggtttaacaggcacaggtgttcttactgagtctaacaaaaagtttctgccttccaacaatttggcagagacattgctgacactactgatgctgtccgtgatccacagacacttga		
gattcttgacattacaccatgttcttttggtggtgtcagtgttataacaccaggaacaaatacttctaaccaggttgctgttcttttatcaggatgtttaactgcacagaagtccctgttgct		
attcatgcagatcaacttactcctacttggcgtgtttattctacaggttctaatgtttttcaaacacgtgcaggctgtttaatagggggctgaacatgtcaacaactcatatgagtgtgac		
ataccacattggtgcaggtatatgcgctagttatcagactcagactaattcctcctggcagcgccagcagtgtagctagtcaatccatcattgcctacactatgtcacttggtgcaga		
aaattcagttgcttactctaataactctattgccatacccacaaatttactattagtgttaccacagaaattctaccagtgtctatgaccaagacatcagtagattgtacaatgtaca		
tttgtggtgattcaactgaatgcagcaatctttttgttgcaatatggcagttttgtacacaattaaaccgtgctttaactggaatagctgttgaacaagacaaaaacacccaagaag		
ttttgcacaagtcaaacaaatttacaaaacaccaccaattaaagatttttggtggttttaatttttcacaaatattaccagatccatcaaaaccaagcaagaggtcatttattgaag		
atctacttttcaacaaagtgacacttgcagatgctggcttcatcaaacaatatggtgattgcctggtgatattgctgctagggacctcatttgtgcacaaagtttaacggccttact		
gttttgccaccttgctcacagatgaaatgattgctcaatacacttctgcactgttagcgggtacaatcacttctggttgaccttggtgcaggtgctgcattacaaataccatttgct		
atgcaaatggcttataggtttaatggtattgaggttacacagaatgttctctatgagaaccaaaaattgattgccaaccaatttaatagtgctattggcaaaattcaagactcacttt		
cttccacagcaagtgcacttggaaaacttcaagatgtggtcaaccaaaatgcacaagcttaaacacgcttgttaaacaacttagctccaatttggtgcaatttcaagtgttttaa		
atgatatccttcacgtcttgacctcccgaggctgaagtgcaaattgataggttgatcacaggcagacttcaaagtttgcagacatatgtgactcaacaattaattagagctgca		
gaaatcagagcttctgctaatcttgctgctactaaaatgtcagagtgtgtacttggacaatcaaaaagagttgattttgtggaaagggctatcatcttatgtccttccctcagtcag		
cacctcatggtgtagtcttcttgcatgtgacttatgtccctgcacaagaaaagaacttcacaactgctcctgccatttgtcatgatggaaaagcacacttcctcgtgaaggtgtcttt		
gtttcaaatggcacacactggtttgtaacacaaaggaatttttatgaaccacaaatcattactacagacaacaacatttgtgtctggtaactgtgatgttgtaatagggaattgtcaac		
aacacagtttatgatcctttgcaacctgaattagactcattcaaggaggaggtagataaatatttaagaatcatacatcaccagatgttgattaggtgacatctctggcattaatg		
cttcagttgtaaacattcaaaaagaaattgaccgcctcaatgaggttccaagaatttaaatgaatctctcatcgatctccaagaaacttggaaagtatgagcagtatataaaatg		

[1030]

		gccatggtacatttggctaggttttatagctggcttgattgccatagtaatggtgacaattatgctttgctgtatgaccagttgctgtagttgtctcaagggctgttgttcttgtggatcctg
		ctgcaaatttgatgaagacgactctgagccagtgctcaaaggagtcaaattacattacacaTAAAAAAAACAAAAAACAAAACGGCTATTATGCGTT
		ACCGGCGAGACGCTACGGACTTAAATAATTGAGCCTTAAAGAAGAAATTCTTTAAGTGGATGCTCTCAAACTCAGGGA
		AACCTAAATCTAGTTATAGACAAGGCAATCCTGAGCCAAGCCGAAGTAGTAATTAGTAAGACCAGTGGACAATCGACG
		GATAACAGCATATCTAGCTGGGCCTCATGGGCCTTCCTTTCACTGCCCGCTTTCCAGTCGGGAAACCTGTCGTGCCA
		GCTGCATTAACATGGTCATAGCTGTTTCCTTGCGTATTGGGCGCTCTCCGCTTCCTCGCTCACTGACTCGCTGCGCTC
		GGTCGTTCGGGTAAAGCCTGGGGTGCCTAATGAGCAAAAGGCCAGCAAAAGGCCAGGAACCGTAAAAAGGCCGCGT
		TGCTGGCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCCCTGACGAGCATCACAAAAATCGACGCTCAAGTCAGAGGTGGCGAAAC
		CCGACAGGACTATAAAGATACCAGGCGTTTCCCCCTGGAAGCTCCCTCGTGCGCTCTCCTGTTCCGACCCTGCCGCT
		TACCGGATACCTGTCCGCCTTTCTCCCTTCGGGAAGCGTGGCGCTTTCTCATAGCTCACGCTGTAGGTATCTCAGTTC
		GGTGTAGGTCGTTCGCTCCAAGCTGGGCTGTGTGCACGAACCCCCCGTTCAGCCCGACCGCTGCGCCTTATCCGGT
		AACTATCGTCTTGAGTCCAACCCGGTAAGACACGACTTATCGCCACTGGCAGCAGCCACTGGTAACAGGATTAGCAG
		AGCGAGGTATGTAGGCGGTGCTACAGAGTTCTTGAAGTGGTGGCCTAACTACGGCTACACTAGAAGAACAGTATTTG
		GTATCTGCGCTCTGCTGAAGCCAGTTACCTTCGGAAAAAGAGTTGGTAGCTCTTGATCCGGCAAACAAACCACCGCT
		GGTAGCGGTGGTTTTTTTGTTTGCAAGCAGCAGATTACGCGCAGAAAAAAAGGATCTCAAGAAGATCCTTTGATCTTTT
		CTACGGGGTCTGACGCTCAGTGGAACGAAAACTCACGTTAAGGGATTTTGGTCATG
15	ORF3	atgttgttttttctgttttattgccactagtctctagtcagtgtgttaatcttacaaccagaaactcaattacccctgcatacactaattctttcacacgtggtgtttattaccctgacaaagt
		tttcagatcctcagtttacattcaactcaggacttgttcttacctttctttccaatgttacttggttccatgctatacatgtctctgggaccaatggtactaagaggtttgataaccctgtc
		ctaccatttaatgatggtgtttatttttgcttccactgagaagtctaacatataagaggctggatttttggtactacttagattcgaagacccagtcctacttattgttaataacgcta
		ctaatgttgttattaaagtctgtgaatttcaatttttgtaatgatccatttttgggtgttattaccacaaaaacacaaaaagttggatggaaagtgagttcagagtttatctagtgcgaa
		taattgcactttgaatatgtctcagcctttcttatggacctgaaggaaaacagggtaatttcaaaaatcttagggaatttgtgttaagaatatgatggttatttaaaatatattct
		aagcacacgcctattaatttagtgcgtgatctccctcaggtttttcggcttagaaccattggtagatttgccaatagglattaacatcactaggtttcaaactttactttgctttacata
		gaagttatttgactcctggtgattcttcttcaggttggacagctggtgctgcagcttattatgtgggttatcttcaacctaggactttttctattaaaatatatgaaaatggaaccattac
		agatgctgtagactgtgcacttgaccctctctcagaaacaaaagtgtacgttgaaatccttcactgtagaaaaaaggaatctatcaaacttctaacttttagagtccaacccaacaga
		atctattgttagatttcctaatattacaaacttgtgccctttggtgaagttttaacgccaccagatttgcatctgtttatgctgcaacaggaaagagaatcagcaactgttgctgatt
		attctgtcctatataattccgcatcatttttccacttttaagtgttatggagtgtctcctactaaattaaatgatctctgcttactaatgtctatgcagattcatttgtaattagaggtgatgaa
		gtcagacaaatcgctccaggggcaaactggaaagattgctgattatataattaaattaccagatgatttacaggctgcgttatagcttggaattctaacaatcttgattctaaggttg
		gtggtaattataattacctgtatagattgtttaggaagtctaatctcaaacctttgagagagatatttcaactgaaatctatcaggccggtagcacaccttgtaatggtgttgaaggt
		tttaattgttacttccttacaatcatatggtttccaacccactaatggtgttggttaccaacctacagagtagtagtacatttctttttgaacttctacatgcaccagcaactgtttgtgga
		cctaaaagtctactaatttggttaaaaacaaatgtgtcaatttcaacttcaatggtttaacaggcacaggtgttcttactgagtctaacaaaaagtttctgccttccaacaatttgg
		cagagacattgctgacactactgatgctgtccgtgatccacagacacttgagattcttgacattacaccatgttctttttggtggtgtcagtgttataaccaccaggaacaaatacttct
		aaccaggttgctgttctttatcaggatgttaactgcacagaagtccctgttgctattcatgcagatcaacttactcctacttggcgtgtttattctacaggttctaatgttttttcaaacacg
		tgcaggctgtttaataggggctgaacatgtcaacaactcatatgagtgtgacatacccattggtgcaggtatatgcgctagttatcagactcagactaattctcctggcagcgccc
		agcagtgtagctagtcaatccatcattgcctacactatgtcacttggtgcagaaaattcagttgcttactctaataactctattgccatacccacaaatttttactattagtgttaccaca
		gaaattctaccagtgtctatgaccaagacatcagtagaattgtacaatgtacatttgtggtgattcaactgaatgcagcaatcttttgttgcaatatggcagttttgtacacaattaaa
		ccgtgctttaactggaatagctgttgaacaagacaaaaacacccaagaagttttgcacaagtcaaacaaatttacaaaacaccaccaattaaagatttggtggttttaatttttt
		cacaaatattaccagatccatcaaaaccaagcaagaggtcatttattgaagatctacttttcaacaaagtgacacttgcagatgctggcttcatcaaacaatatggtgattgcctt
		ggtgatattgctgctagggacctcatttgtgcacaaaagtttaacggccttactgttttgccacctttgctcacagatgaaatgattgctcaatacacttctgcactgttagcgggtac
		aatcacttctggttggaccttggtgcaggtgctgcattacaaataccatttgctatgcaaatggcttataggtttattgagttacacagaatgttctctatgagaaccaaa
		aattgattgccaaccaatttaatagtgctattggcaaaattcaagactcacttctccacagcaagtgcacttggaaaacttcaagatgtggtcaaccaaaatgcacaagcttta

[1031]

		aacacgcttgttaaacaacttagctccaatttggtgcaatttcaagtgttttaaatgatatcctttcacgtcttgaccctcccgaggctgaagtgcaaattgataggttgatcacagg
		cagacttcaaagtttgcagacatatgtgactcaacaattaattagagctgcagaaatcagagcttctgctaatcttgctgctactaaaatgtcagagtgtgtacttggacaatcaa
		aaagagttgattttgtggaaagggctatcatcttatgtccttccctcagtcagcacctcatggtgtagtcttcttgcatgtgacttatgtccctgcacaagaaaagaacttcacaact
		gctcctgccatttgtcatgatggaaaagcacactttcctcgtgaaggtgtctttgtttcaaatggcacacactggtttgtaacacaaaggaatttttatgaaccacaaatcattacta
		cagacaacacatttgtgtctggtaactgtgatgttgtaataggaattgtcaacaacacagtttatgatccttgcaacctgaattagactcattcaaggaggagttagataaatattt
		taagaatcatacatcaccagatgttgatttaggtgacatctctggcattaatgcttcagttgtaaacattcaaaaagaaattgaccgcctcaatgaggttgccaagaatttaaatg
		aatctctcatcgatctccaagaacttggaaagtatgagcagtatatataaaatggccatggtacatttggctaggttttatagctggcttgattgccatagtaatggtgacaattatgctt
		tgctgtatgaccagttgctgtagttgtctcaagggctgttgttcttgtggatcctgctgcaaatttgatgaagacgactctgagccagtgctcaaaggagtcaaattacattacaca
		TAA
16	p5	AGATTATCAAAAAGGATCTTCACCTAGATCCTTTTAAATTAAAAATGAAGTTTTAAATCAATCTAAAGTATATATGAGTAA
		ACTTGGTCTGACAGTTATTAGAAAAATTCATCCAGCAGACGATAAAACGCAATACGCTGGCTATCCGGTGCCGCAATG
		CCATACAGCACCAGAAAACGATCCGCCCATTCGCCGCCCAGTTCTTCCGCAATATCACGGGTGGCCAGCGCAATATC
		CTGATAACGATCCGCCACCGCCCAGACGGCCCGCAATCAATAAAGCCGCTAAAACGGCCATTTCCACCATAATGTTCG
		GCAGGCACGCATCACCATGGGTCACCACCAGATCTTCGCCATCCGGCATGCTCGCTTTCAGACGCGCAAACAGCTCT
		GCCGGTGCCAGGCCCTGATGTTCTTCATCCAGATCATCCTGATCCACCAGGCCCGCTTCCATACGGGTACGCGCACG
		TTCAATACGATGTTTCGCCTGATGATCAAACGGACAGGTCGCCGGGTCCAGGGTATGCAGACGACGCATGGCATCCG
		CCATAATGCTCACTTTTTCTGCCGGCGCCAGATGGCTAGACAGCAGATCCTGACCCGGCACTTCGCCCAGCAGCAGC
		CAATCACGGCCCGCTTCGGTCACCACATCCAGCACCGCGCACACGGAACACCGGTGGTGGCCAGCCAGCTCAGAC
		GCGCCGCTTCATCCTGCAGCTCGTTCAGCGCACCGCTCAGATCGGTTTTCACAAACAGCACCGGACGACCCTGCGC
		GCTCAGACGAAACACCGCCGCATCAGAGCAGCCAATGGTCTGCTGCGCCCAATCATAGCCAAACAGACGTTCCACCC
		ACGCTGCCGGGCTACCCGCATGCAGGCCATCCTGTTCAATCATACTCTTCCTTTTTCAATATTATTGAAGCATTTATCA
		GGGTTATTGTCTCATGAGCGGATACATATTTGAATGTATTTAGAAAAATAAACAAATAGGGGTTCCGCGCACATTTCCC
		CGAAAAGTGCCACCTAAATTGTAAGCGTTAATATTTTGTTAAAATTCGCGTTAAATTTTTGTTAAATCAGCTCATTTTTTA
		ACCAATAGGCCGAAATCGGCAAAATCCCTTATAAATCAAAAGAATAGACCGAGATAGGGTTGAGTGGCCGCTACAGG
		GCGCTCCCATTCGCCATTCAGGCTGCGCAACTGTTGGGAAGGGCGTTTCGGTGCGGGCCTCTTCGCTATTACGCCA
		GCTGGCGAAAGGGGGATGTGCTGCAAGGCGATTAAGTTGGGTAACGCCAGGGTTTTCCCAGTCACGACGTTGTAAAA
		CGACGGCCAGTGAGCGCGACGTAATACGACTCACTATAGGGCGAATTGAAGGAAGGCCGTCAAGGCCGCATGGGAA
		GCCCTCGACCGTCGATTGTCCACTGGTCAACAATAGATGACTTACAACTAATCGGAAGGTGCAGAGACTCGACGGGA
		GCTACCCTAACGTCAAGACGAGGGTAAAGAGAGAGTCCAATTCTCAAAGCCAATAGGCAGTAGCGAAAGCTGCAAGA
		GAATGAAAATCCGTTGACCTTAAACGGTCGTGTGGGTTCAAGTCCCTCCACCCCCACGCCGGAAACGCAATAGCCGA
		AAAACAAAAAACAAAAAAAAACAAAAAAAAAACCAAAAAAACAAAACACAacgttactggccgaagccgcttggaataaggccggtgtgcgttt
		gtctatatgttatttccaccatattgccgtctttttggcaatgtgagggcccggaaacctggccctgtcttcttgacgagcattcctaggggtctttcccctctcgccaaaggaatgca
		aggtcgttgaatgtcgtgaaggaagcagttcctctggaagcttcttgaagacaaacaacgtctgtagcgaccctttgcaggcagcggaacccccccacctggcgacaggtgc
		ctcgtgcggccaaaagccacgtgtataagatacacctgcaaaggcggcacaaccccagtgccacgttgtgagttggatagttgtggaaagagtcaaatggctctcctcaagc
		gtattcaacaagggctgaaggatgcccagaaggtaccccattgtatgggatctgatctgggcctcggtgcacatgctttacatgtgtttagtcgaggttaaaaaacgtctag
		gccccccgaaccacgggggacgtggtttccttgaaaaacacgatgataataGCCACCatgtttgttttcttgttttattgccactagtctctagtcagtgtgttaatcttacaacc
		agaactcaattacccccctgcatacactaattctttcacacgtggtgtttattaccctgacaaagtttccagatcctcagtttacattcaactcaggacttgttcttaccttttccaat
		gttacttggttccatgctatacatgtctctgggaccaatggtactaagaggtttgataaccctgtcctaccatttaatgatggtgtttatttttgcttccactgagaagtctaacataataa
		gaggctggattttttggtactacttttagattcgaagacccagtccctacttattgttaataacgctactaatgttgttattaaagtctgtgaatttcaatttttgtaatgatccatttttgggtgtt
		tattaccacaaaaacaacaaaaagttggatggaaagtgagttcagagtttattctagtgcgaataattgcacttttgaatatgtctctcagcctttttcttatggaccttgaaggaaaac

[1032]

agggtaatttcaaaaatcttagggaatttgtgtttaagaatatgatggttatttttaaaatatattctaagcacacgcctattaatttagtgcgtgatctccctcaggttttttcggctttag		
aaccattggtagatttgccaataggtattaacatcactaggtttcaaacttacttgctttacatagaagttatttgactcctggtgattcttcttccaggttggacagctggtgctgcagc		
ttattatgtgggttatcttcaacctaggactttttctattaaaatatatgaaaatggaaccattacagatgctgtagactgcacttgaccctctctcagaaacaaagtgtacgttga		
aatccttcactgtagaaaaaggaatctatcaaacttctaacttagagtccaaccaacagaatctattgttagatttcctaatattacaaacttgtgccctttggtgaagttttaacg		
ccaccagatttgcatctgtttatgcttggaacaggaagaagaatcagcaactgttgttgctgattattctgtcctatataattccgcatcatttccacttttaagtgttatggagtgtctcct		
actaaattaaatgatctctgctttactaatgtctatgcagattcatttgtaattagaggtgatgaagtcagacaaatcgctccagggcaaactggaaagattgctgattatataatta		
aattaccagatgatttacaggctgcgttatagcttggaattctacaacatcttgattctaagttggtggtaattatattaattacctgtatagattgtttaggaagtctaatctcaaacctttt		
gagagagatatttcaactgaaatctatcaggccggtagcacaccttgtaatggtgttgaaggttttaattgttacttccttacaatcatatggtttccaacccactaatggtgttggtt		
accaaccatacagagtagtagtacttcttttgaacttctacatgcaccagcaactgtttgtggacctaaaaagtctactaatttggttaaaaacaaatgtgtcaatttcaacttcaat		
ggtttaacaggcacaggtgttcttactgagtctaacaaaaagtttctgccttccaacaatttggcagagacattgctgacactactgatgctgtccgtgatccacagacacttga		
gattcttgacattacaccatgttcttttggtggtgtcagtgttataacaccaggaacaaatacttctaaccaggttgctgttcttattacaggatgttaactgcacagaagtccctgttgct		
attcatgcagatcaacttactcctactcttggcgtgtttattctacaggttctaatgttttcaaacacgtgcaggctgtttaataggggctgaacatgtcaacaactcatatgagtgtgac		
ataccattggtgcaggtatatgcgctagttatcagactcagactaattctcctggcagccagcagtgtagctagtcaatccatcattgcctactacttagtctcactgtgtgcaga		
aaattcagttgcttactctaataactctattgccatacccacaaatttttactattagttgttaccacagaaattctaccagtgtctatgaccaagacatcagtagattgtacaatgtaca		
ttgtggtgattcaactgaatgcagcaatctttttgttgcaatatggcagttttgtacacaattaaaccgtgctttaactggaatagctgttgaacaagacaaaaaacacccaagaag		
ttttgcacaagtcaaacaaatttacaaaaacaccaccaattaaagatttggtggttttaatttttcacaaatattaccagatccatcaaaaccaagcaagaggtcatttattgaag		
atctactttcaacaaagtgacacttgcagatgctggcttcatcaaacaaatatggtgatgcctggtagcccgggtacaatcacttcgttggtgcagttgtcacaaaagtttaacggccttact		
gttttgccaccttgctcacagatgaaatgattgctcaatacacttctgcactgttagcgggtacaatcacttcgttggtgcaggtgctgcattacaaatacccatttgct		
atgcaaatggcttataggtttaatggtattggagttacacagaaatgttctctatgagaaccaaaaaattgattgccaacccaatttaatagtgctattggcaaaattcaagactcacttt		
cttccacagcaagtgcacttggaaaacttcaagatgtggtcaaccaaaaatgcacaagcttaaacacgcttgtttaaacaacttagctccaatttggtgcaatttcaagtgtttaa		
atgatatctttcacgtcttgacctcccgaggctgaagtgcaaattgataggttgatcacaggcagacttcaaagtttgcagacatatgtgactcaacaattaattagagctgca		
gaaatcagagcttctgctaatcttgctgctactaaaatgtcagagtgtgtacttggacaatcaaaaagagttgattttgtggaaaggctatcatcttatgtccttccctcagtcag		
cacctcatggtgtagtcttcttgcatgtgacttatgtccctgcacaagaaaaagaaactcacaactgctcctgccatttgtcatgatggaaaagcacacttcctcgtgaaggtgtcttt		
gtttcaaatggcacacactggtttgtaacacaaaggaatttttatgaaccacaaatcattactacagacaacacacatttgtgtctggtaactgtgatgttgtaatagggaattgtcaac		
aacacagtttatgatccttgcaacctgaattagactcattcaaggaggaggagttagataaatatttaagaatcatacatcaccagatgttgatttaggtgacatctctggcattaatg		
cttcagttgtaaacattcaaaaagaaattgaccgcctcaatgaggttgccaagaatttaaatgaatctctcatcgatctccaagaacttggaaagtatgagcagtatataaaatg		
gccatggtacatttggctaggtttatagctggcttgattgccatagtaatggtgacaattatgctttgctgtTAAAAAAAACAAAAAACAAAACGGCTATTATG		
CGTTACCGGCGAGACGCTACGGACTTAAATAATTGAGCCTTAAGAAGAAATTCTTTAAGTGGATGCTCTCAAACTCA		
GGGAAACCTAAATCTAGTTATAGACAAGGCAATCCTGAGCCAAGCCGAAGTAGTAATTAGTAAGACCAGTGGACAATC		
GACGGATAACAGCATATCTAGCTGGGCCTCATGGGCCTTCCTTTCACTGCCCGCTTTCCAGTCGGGAAACCTGTCGT		
GCCAGCTGCATTAACATGGTCATAGCTGTTTCCTTGCGTATTGGGCGCTCTCCGCTTCCTCGCTCACTGACTCGCTGC		
GCTCGGTCGTTCGGGTAAAGCCTGGGGTGCCTAATGAGCAAAAGGCCAGCAAAAGGCCAGGAACCGTAAAAAGGCC		
GCGTTGCTGGCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCCCTGACGAGCATCACAAAAATCGACGCTCAAGTCAGAGGTGGCG		
AAACCCGACAGGACTATAAAGATACCAGGCGTTTCCCCCTGGAAGCTCCCTCGTGCGCTCTCCTGTTCCGACCCTGC		
CGCTTACCGGATACCTGTCCGCCTTTCTCCCTTCGGGAAGCGTGGCGCTTTCTCATAGCTCACGCTGTAGGTATCTCA		
GTTCGGTGTAGGTCGTTCGCTCCAAGCTGGGCTGTGTGCACGAACCCCCCGTTCAGCCCGACCGCTGCGCCTTATC		
CGGTAACTATCGTCTTGAGTCCAACCCGGTAAGACACGACTTATCGCCACTGGCAGCAGCCACTGGTAACAGGATTA		
GCAGAGCGAGGTATGTAGGCGGTGCTACAGAGTTCTTGAAGTGGTGGCCTAACTACGGCTACACTAGAAGAACAGTA		
TTTGGTATCTGCGCTCTGCTGAAGCCAGTTACCTTCGGAAAAAGAGTTGGTAGCTCTTGATCCGGCAAACAAACCACC		

[1033]

		GCTGGTAGCGGTGGTTTTTTTGTTTGCAAGCAGCAGATTACGCGCAGAAAAAAAGGATCTCAAGAAGATCCTTTGATC TTTTCTACGGGGTCTGACGCTCAGTGGAACGAAAACTCACGTTAAGGGATTTTGGTCATG
17	ORF5	atgtttgttttcttgttttattgccactagtctctagtcagtgttaatcttacaaccagaactcaattacccctgcatacactaattctttcacacgtggtgtttattaccctgacaaagt ttcagatcctcagtttacattcaactcaggacttgttcttacctttctttccaatgttacttggttccatgctatacatgtctctgggaccaatggtactaagaggtttgataaccctgtc ctaccatttaatgatggtgtttatttttgcttccactgagaagtctaacataataagaggctggattttggtactactttagattcgaagacccagtccctacttattgttaataacgcta ctaatgttgttattaaagtctgtgaatttcaatttttggtgtttattaccacaaaaaacaacaaaagttggatggaaagtgagttcagagtttattctagtgcgaa taattgcacttttgaatatgtctctcagccttttcttatggaccttgaaggaaaacagggtaatttcaaaaatcttagggaatttgtgtttaagaatattgatggttatttttaaaatatattct aagcacacgcctattaatttagtgcgtgatctccctcaggggttttcggctttagaaccattggtagatttgccaataggtattaacatcactagggtttcaaactttacttgcttacata gaagttatttgactcctggtgattcttcttcaggttggacagctggtgctgcagcttattatgtgggttatcttcaacctaggacttttctattaaaatatataatgaaaatggaaccattac agatgctgtagactgtgcacttgacctctctcagaaacaaagtgtacgttgaaatcttcactgtagaaaaaggaatctatcaaacttctaactttagagtccaaccaacaga atctattgttagatttcctaatattacaaacttgtgccttttggtgaagttttaacgccaccagatttgcatctgtttatgcttggaacaggaagagaatcagcaactgttgttgctgatt attctgtcctatataattccgcatcatttttccacttttaagtgttatggagtgtctcctactaaatttaaatgatctctgcttactaatgtctatgcagattcatttgtaattagaggtgatgaa gtcagacaaatcgctccagggcaaactggaaagattgctgattataattaattaaacttacagatgatttacaggctgcgttatagcttggaattctaacaatctgattctaaggttg gtggtaattataattacctgtatagattgtttaggaagtctaatctcaaaccttttgagagagatatttcaactgaaatctatcaggcggtagcacacctgtaatggtgttgaaggt tttaattgttacttccttacaatcatatggtttccaacccactaatggtgttggttaccaaccatacagagtagtagtacatttctttgaacttctacatgcaccagcaactgtttgtgga cctaaaaagtctactaatttggttaaaaacaaatgtgtcaatttcaacttcaatggtttaacaggcacaggtgttcttactgagtctaacaaaaaagtttctgccttccaacaatttgg cagagacattgctgacactactgatgctgtccgtgatccacagacacttgagattcttgacattacaccatgttctttggtgtcagtgttataaccaggaacaaatactct aaccaggttgctgttcttatcaggatgttaactgcacagaagtccctgttgctattcatgcagatcaacttactcctactggcgtgtttattctacaggttctaatgttttcaaacacg tgcaggctgtttaataggggctgaacatgtcaacaactcatatgagtgtgacataccattggtgcaggtatatgcgctagttatcagactcagactaattctcctggcagcgcc agcagtgtagctagtcaatccatcattgcctacactatgtcactggtgcagaaaaattcagttgcttactctaataactctattgccatacccacaaatttactattagtgttaccaca gaaattctaccagtgtctatgaccaagacatcagtagattgtacaattgtggtgattcaactgaatgcagcaatctttgttgcaatatggcagttttgtacacaattaaa ccgtgctttaactggaatagctgttgaacaagacaaaaacacccaagaagttttgcacaagtcaaacaaatttacaaaacaccaccaattaaagatttggtggttttaatttt cacaaatattaccagatccatcaaaaccaagcaagaggtcatttattgaagatctacttttcaacaaagtgacacttgcagatgctggcttcatcaaacaatatggtgattgcctt ggtgatattgctgctagggacctcatttgtgcacaaaagtttaacggcctactgttttgccacctttgctcacagatgaaatgattgctcaatacacttctgcactgttagcgggtac aatcactctggttggaccttggtgcaggtgctgcattacaaataccatttgctatgcaaatggcttataggtttaatggtattgcacagaatgttctctatgagaaccaaa aattgattgccaaccaatttaatagtgctattggcaaaattcaagactcacttcttccacagcaagtgcacttggaaaacttcaagatgtggtcaaccaaaatgcacaagcttta aacacgcttgttaaacaacttagctccaatttggtgcaatttcaagtgttttaaatgatatccttttcacgtcttgacccctcccgaggctgaagtgcaaattgatagggttgatcacagg cagacttcaaagtttgcagacatatgtgactcaacaattaattagagctgcagaaatcagagcttctgctaatcttgctgctactaaaatgtcagagtgtgtacttggacaatcaa aaagagttgatttttgtggaaagggctatcatcttatgtccttccctcagtcagcacctcatggtgtagtcttcttgcatgtgacttatgtcccgtgcacaagaaaagaacttcacaact gctcctgccatttgtcatgatggaaaagcacacttttcctcgtgaaggtgtctttgtttcaaatggcacacactggtttgtaacacaaaggaatttttatgaaccacaaatcattacta cagacaacacatttgtgtctggtaactgtgatgttgtaatagggaatttgtcaacaacacagtttatgatccttgcaacctgaattagactcattcaaggaggagttagataaatattt taagaatcatacatcaccagatgttgatttaggtgacatctctggcattaatgcttcagttgtaaacattcaaaaagaaattgaccgcctcaatgaggttgccaagaatttaaatg aatctctcatcgatctccaagaacttggaaagtatgagcagtatataaaatggccatggtacatttggctaggtttatagctggcttgattgccatagtaatggtgacaatttatgctt tgctgtTAA
18	P7	AGATTATCAAAAAGGATCTTCACCTAGATCCTTTTAAATTAAAAATGAAGTTTTAAATCAATCTAAAGTATATATGAGTAA ACTTGGTCTGACAGTTATTAGAAAAATTCATCCAGCAGACGATAAAACGCAATACGCTGGCTATCCGGTGCCGCAATG CCATACAGCACCAGAAAACGATCCGCCCATTCGCCGCCCAGTTCTTCCGCAATATCACGGGTGGCCAGCGCAATATC CTGATAACGATCCGCCACGCCCAGACGGCCGCAATCAATAAAGCCGCTAAAACGGCCATTTTCCACCATAATGTTCG GCAGGCACGCATCACCATGGGTCACCACCAGATCTTCGCCATCCGGCATGCTCGCTTTCAGACGCGCAAACAGCTCT GCCGGTGCCAGGCCCTGATGTTCTTCATCCAGATCATCCTGATCGACAAGACCGGCTTCCATACGGGTACGCGCACG

[1034]

TTCAATACGATGTTTCGCCTGATGATCAAACGGACAGGTCGCCGGGTCCAGGGTATGCAGACGACGCATGGCATCCG		
CCATAATGCTCACTTTTTCTGCCGGCGCCAGATGGCTAGACAGCAGATCCTGACCCGGCACTTCGCCCAGCAGCAGC		
CAATCACGGCCCGCTTCGGTCACCACATCCAGCACCGCCGCACACGGAACACCGGTGGTGGCCAGCCAGCTCAGAC		
GCGCCGCTTCATCCTGCAGCTCGTTCAGCGCACCGCTCAGATCGGTTTTCACAAACAGCACCGGACGACCCTGCGC		
GCTCAGACGAAACACCGCCGCATCAGAGCAGCCAATGGTCTGCTGCGCCCAATCATAGCCAAACAGACGTTCCACCC		
ACGCTGCCGGGCTACCCGCATGCAGGCCATCCTGTTCAATCATACTCTTCCTTTTTCAATATTATTGAAGCATTTATCA		
GGGTTATTGTCTCATGAGCGGATACATATTTGAATGTATTTAGAAAAATAAACAAATAGGGGTTCCGCGCACATTTCCC		
CGAAAAGTGCCACCTAAATTGTAAGCGTTAATATTTTGTTAAAATTCGCGTTAAATTTTTGTTAAATCAGCTCATTTTTTA		
ACCAATAGGCCGAAATCGGCAAAATCCCTTATAAATCAAAAGAATAGACCGAGATAGGGTTGAGTGGCCCGCTACAGG		
GCGCTCCCATTCGCCATTCAGGCTGCGCAACTGTTGGGAAGGGCGATTTCGGTGCGGGCCTCTTCGCTATTACGCCA		
GCTGGCGAAAGGGGGATGTGCTGCAAGGCGATTAAGTTGGGTAACGCCAGGGTTTTCCCAGTCACGACGTTGTAAAA		
CGACGGCCAGTGAGCGCGACGTAATACGACTCACTATAGGGCGAATTGAAGGAAGGCCGTCAAGGCCGCATGGGAA		
GCCCTCGACCGTCGATTGTCCACTGGTCAACAATAGATGACTTACAACTAATCGGAAGGTGCAGAGACTCGACGGGA		
GCTACCCTAACGTCAAGACGAGGGTAAAGAGAGAGGTCCAATTCTCAAAGCCAATAGGCAGTAGCGAAAGCTGCAAGA		
GAATGAAAATCCGTTGACCTTAAACGGTCGTGTGGGTTCAAGTCCCTCACCCCCACGCCGGAAACGCAATAGCCGA		
AAAACAAAAAACAAAAAAAAACAAAAAAAAAACCAAAAAAAACAAAACACACAcgttactgccgaagccgcttggaataaggccggtgtgcgttt		
gtctatatgttatttccaccatattgccgtcttttggcaatgtgagggccccggaaacctggcccctgtcttcttgacgagcattcctaggggtctttcccctctcgccaaaggaatgca		
aggtctgttgaatgctgtgaaggaagcagttcctctggaagcttctgaagacaaacaacgtctgtagccgaccctttgcaggcagcggaacccccccacctggcgacaggtgc		
ctctcgcggccaaaagccacgtgtataagatacacctgcaaaggcggcacaacccccagtgccacgttgtgagttggatagttgtggaaagagtcaaatggctctcctcaagc		
gtattcaacaaggggctgaaggatgcccagaaggtaccccattgtatgggatctgatctgggcctcggtgcacatgctttacatgtgtttagtcgaggttaaaaaacgctctag		
gccccccgaaccacgggggacgtggtttccttgaaaaacacgatgataataGCCACCCatgtttgttttttcttgttttattgccactagtctctagtcagtgtgttaatcttacaacc		
agaactcaattacccctgcatacactaattcttcacacgtggtgtttattacctgacaaagttttcagatcctcagtttcacattcaactcaggatttgttcttacctttctttccaatg		
ttacttggttccatgctatacatgtctctgggaccaatggtactaagaggtttgataacctgtcctaccatttaatgatggtgtttatttgcttccactgagaagtctaacataataag		
aggctggatctttggtactacttagattcgaagacccagtcccttactattgttaataacgctactaatgttgttattaaagtctgtgaatttcaatttttgtaatgatccatttttgggtgttt		
attaccacaaaaacaacaaaagttggatggaaagtgagttcagagtttattctagtgcgaataattgcacttttgaatatgtctctcagccttttcttatggaccttgaaggaaaac		
agggtaatttcaaaaatcttagggaatttgtgttaagaatattgatggttatttttaaaatatattctaagcacacgcctattaatttagtgcgtgatctccctcaggttttttcggctttag		
aaccattggtagatttgccaatagggtattaacatcactaggtttcaaacttactttgctttacatagaagttatttgactcctggtgattcttcttcaggttggacagctggtgctgcagc		
ttattatgtgggttatcttcaacctaggactttttctattaaaatatatgaaaatgggaaccattacagatgctgtagactgtgcacttgacctctctcagaaacaaagtgtacgttga		
aatccttcactgtagaaaaaggaatctatcaaacttctaacttagagtccaacccaacagaatcttattgtttagatttcctaatattacaaacttgtgcccttttggtgaagttttaacg		
ccaccagatttgcatctgtttatgcttggaacaggaagagaatcagcaactgttgctgattattctgtcctatataattccgcatcatttttcacttttaagtgttatggagtgtctcct		
actaaattaaatgatctctgcttactaatgtctatgcagatttcatttgtaattagaggtgatgaagtcagacaaatcgctccaggggcaaactggaaagattgctgattataatata		
aattaccagatgatttacaggctgcgttatagcttggaattctaacaatcttgattctaaggttggtggtaattatataccttgtatagatttgtttaggaagtctaatctcaaacctttt		
gagagagatatttcaactgaaatctatcaggccggtagcacaccttgtaatggtgttgaaggtttaattgttacttccttttacaatcatatggtttccaacccactaatggtgttggtt		
accaaccatacagagtagtagtacttcttttgaacttctacatgcaccagcaactgtttgtggacctaaaaagtctactaatttggttaaaaacaaatgtgtcaatttcaacttcaat		
ggtttaacaggcacaggtgttcttactgagtctaacaaaaagtttctgccttccaacaatttggcagagacattgctgacactactgatgctgtccgtgatccacagacacttga		
gattcttgacattacaccatgttcttttggtggtgtcagtgttataacaccaggaacaaatacttctaaccaggttgctgttcttatcaggatgttaactgcacagaagtccctgttgct		
attcatgcagatcaacttactctactcttggcgtgtttattctacaggttctaatgttttcaaacacgtgcaggctgtttaatagggggctgaacatgtcaacaactcatatgagtgtgac		
atacccattggtgcaggtatatgcgctagttatcagactcagactaattctcctggcagcgccagcagtgtagctagtcaatccatcatcattgcctacactatgtcacttggtgcaga		
aaattcagttgcttactctaataactctattgccatacccacaaatttttactattagtgttaccacagaaattctaccagtgtctatgaccaagacatcagtagattgttacaatgtaca		
tttgtggtgattcaactgaatgcagcaatcttttgttgcaatatggcagtttttgtacacaattaaaccgtgctttaactgggatagctgttgaacaagacaaaaacacccaagaag		

[1035]

		ttttgcacaagtcaaacaaatttacaaaaacaccaccaattaaagatttggtggttttaatttttcacaaatattaccagatccatcaaaaccaagcaagaggtcatttattgaag atctactttcaacaaagtgacacttgcagatgctggcttcatcaaacaatatggtgattgccttggtgatattgctgctagggacctcatttgtgcacaaaagtttaacggccttact gttttgccacctttgctcacagatgaaatgattgctcaatacacttctgcactgtttagcgggtacaatcacttctggttggtgcaggtgctgcattacaaatacccattttgct atgcaaatggcttatagggtttaatggtattgagttacacagaatgttctctatgagaaccaaaaattgattgccaaccaatttaatagtgccattggcaaaattcaagactcacttt cttccacagcaagtgcacttggaaaacttcaagatgtggtcaaccaaaatgcacaagctttaaacacgcttgttaaacaacttagctccaatttggtgcaatttcaagtgttttaa atgatatccttcacgtcttgacctcccgaggctgaagtgcaaattgatagggttgatcacaggcagacttcaaagtttgcagacatatgtgactcaacaattaattagagctgca gaaatcagagcttctgctaatcttgctgctactaaaatgtcagagtgtgtacttggacaatcaaaaagagttgattttgtggaaagggctatcatcttatgtcctttccctcagtcag cacctcatggtgtagtcttcttgcatgtgacttatgtcctgcacaagaaaagaacttcacaactgctcctgccatttgtcatgatggaaaagcacacttcctcgtgaaggtgtcttt gtttcaaatggcacacactggtttgtaacacaaaggaatttttatgaaccacaaatcattactacagacaacacatttgtgtctggtaactgtgatgttgtaatagggaattgtcaac aacacagtttatgatccttgcaacctgaattagactcattcaaggaggagttagataaaatatttaagaatcatacatcaccagatgttgatttaggtgacatctctggcatttaatg cttcagttgtaaacattcaaaaagaaattgaccgcctcaatgaggttgccaagaatttaaatgaatctcatcgatctccaagaacttggaaagtatgagcagGGGTAT ATCCCTGAAGCCCCCCAGGGACGGCCAGGCTTACGTCAGAAAGGATGGAGAGTGGGTGCTCTTGAGCACCTTCCTGT AAAAAAAACAAAAAACAAAACGGCTATTATGCGTTACCGGCGAGACGCTACGGACTTAAATAATTGAGCCTTAAAGAA GAAATTCTTTAAGTGGATGCTCTCAAACTCAGGGAAACCTAAATCTAGTTATAGACAAGGCAATCCTGAGCCAAGCCG AAGTAGTAATTAGTAAGACCAGTGGACAATCGACGGATAACAGCATATCTAGCTGGGCCTCATGGGCCTTCCTTTCAC TGCCCGCTTTCCAGTCGGGAAACCTGTCGTGCCAGCTGCATTAACATGGTCATAGCTGTTTCCTTGCGTATTGGGCG CTCTCCGCTTCCTCGCTCACTGACTCGCTGCGCTCGGTCGTTCGGGTAAAGCCTGGGGTGCCTAATGAGCAAAAGGC CAGCAAAAGGCCAGGAACCGTAAAAAGGCCGCGTTGCTGGCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCCCTGACGAGCATCA CAAAAATCGACGCTCAAGTCAGAGGTGGCGAAACCCGACAGGACTATAAAGATACCAGGCGTTTCCCCCTGGAAGCT CCCTCGTGCGCTCTCCTGTTCCGACCCTGCCGCTTACCGGATACCTGTCCGCCTTTCTCCCTTCGGGAAGCGTGGCG CTTTCTCATAGCTCACGCTGTAGGTATCTCAGTTCGGTGTAGGTCGTTCGCTCCAAGCTGGGCTGTGTGCACGAACC CCCCGTTCAGCCCGACCGCTGCGCCTTATCCGGTAACTATCGTCTTGAGTCCAACCCGGTAAGACACGACTTATCGC CACTGGCAGCAGCCACTGGTAACAGGATTAGCAGAGCGAGGTATGTAGGCGGTGCTACAGAGTTCTTGAAGTGGTG GCCTAACTACGGCTACACTAGAAGAACAGTATTTGGTATCTGCGCTCTGCTGAAGCCAGTTACCTTCGGAAAAAGAGT TGGTAGCTCTTGATCCGGCAAACAAACCACCGCTGGTAGCGGTGGTTTTTTTGTTTGCAAGCAGCAGATTACGCGCA GAAAAAAGGATCTCAAGAAGATCCTTTGATCTTTTCTACGGGGTCTGACGCTCAGTGGAACGAAAACTCACGTTAAG GGATTTTGGTCATG
19	ORF7	atgtttgttttctgttttatgccactagtctctagtcagtgtgttaatcttacaaccagaactcaattacccctgcatacactaattctttcacacgtggtgtttattaccctgacaaagt ttcagatcctcagtttacattcaactcaggatttgttcttacctttctttttccaatgttacttggttccatgctatacatgtctctgtgggaccaatggtactaagaggtttgataacccctgtcc taccatttaatgatggtgtttatttttgcttccactgagaagtctaacataataagaggctggatctttggtactacttttagattcgaagacccagtccctacttattgttaataacgctac taatgttgttattaaagtctgtgaatttcaatttttgtaatgatccatttttgggtgtttattaccacaaaaacaacaaaagttggatggaaagtgagttcagagtttattctagtgcgaat aattgcactttttgaatatgtctctcagccttttcttatggacctgaaggaaaacaggtaatttcaaaaatcttagggaatattgatggttatttttaaaatatattct aagcacacgcctattaatttagtgcgtgatctccctcaggtttttcggcttagaaaccattggtagatttgccaatagggttattaacatcactaggtttcaaacttttacttgcttacata gaagttattttgactcctggtgattcttcttcaggttggacagctggtgctgcagcttattatgtgggttatctttcaacctagggactttttctattaaaatatataatgaaaatggaaccattac agatgctgtagactgtgcacttgaccctctctcagaaacaaagtgtacgttgaaatccttcactgtagaaaaaaggaatctatcaaacttctaactttagagtccaacccaacaga atctattgttagatttcctaatattacaaacttgtgcccttttggtgaagttttaacgccaccaccagatttgcatctgtttatgcttggaacaggaagaagaatcagcaactgttgttgctgatt attctgtcctatataattccgcatcatttttccacttttaagtgttatggagtgtctcctactaaattaaatgatctctgcttactaatgtctatgcagattcatttgtaattagaggtgatgaa gtcagacaaatcgctccagggcaaactggaaagattgctgattataatattaaattaccagatgatttcacaggctgcgttatagcttggaattctaacaatcttgattctaaggttg gtggtaattataattacctgtatagattgtttaggaagtctaatctcaaacctttgagagagatatttcaactgaaatctatcaggccggtagcacaccttgtaatggtgttgaaggt tttaattgttacttccttacaatcatatggtttccaacccactaatggtgttggttaccaaccatacagagtagtagtactttctttttgaacttctacatgcaccagcaactgtttgtgga

[1036]

		cctaaaaagtctactaatttggttaaaaaacaaatgtgtcaatttcaacttcaatggtttaacaggcacaggtgttcttactgagtctaacaaaaaagttctgccttccaacaatttgg
		cagagacattgctgacactactgatgctgtccgtgatccacagacacttgagattcttgacattacaccatgttctttttggtggtcagtgttattaacaccaggaacaaatacttct
		aaccaggttgctgttctttatcaggatgttaactgcacagaagtccctgttgctattcatgcagatcaacttactcctacttggcgtgtttattctacaggttctaatgttttttcaaacacg
		tgcaggctgtttaataggggctgaacatgtcaacaactcatatgagtgtgacatacccattggtgcaggtatatgcgctagttatcagactcagactaattctcctggcagcgcc
		agcagtgtagctagtcaatccatcattgcctacactatgtcactggtgcagaaaattcagttgcttactctaataactctattgccatacccacaaatttttactattagtgttaccaca
		gaaattctaccagtgtctatgaccaagacatcagtagattgtacaatgtacatttgtggtgattcaactgaatgcagcaatctttttgttgcaatatggcagttttttgtacacaattaaa
		ccgtgcttaactgggatagctgttgaacaagacaaaaaacacccaagaagttttgcacaagtcaaacaaatttacaaaaacaccaccaattaaagatttggtggttttaatttttt
		cacaaatattaccagatccatcaaaaccaagcaagaggtcatttattgaagatctacttttcaacaaagtgacacttgcagatgctggcttcatcaaacaatatggtgattgcctt
		ggtgatattgctgctagggacctcatttgtgcacaaaagtttaacggcctactgttttgccaccttgctcacagatgaaatgattgctcaatacacttctgcactgttagcgggtac
		aatcacttctggttggacctttggtgcaggtgctgcattacaaatacccatttgctatgcaaatggcttatagtttaatggttatggagttacacagaatgttctctatgagaaccaaa
		aattgattgccaacccaatttaatagtgccatttggcaaaattcaagactcacttctccagcaagtgcactggtaaaaacttcaagatgtggtcaaccaaaatgcacaagctt
		aaacacgcttgttaaacaacttagctccaatttggtgcaatttcaagtgtttaaatgatatccttcacgtcttgacgcctccggaggctgaagtgcaaattgatagggttgatcacag
		gcagacttcaaagtttgcagacatatgtgactcaacaattaatagagctgcagaaatcagagcttctgctactaaaatgtcagagtgtgtacttggacaatca
		aaaagagttgatttttgtggaaaggggctatcatcttatgtccttccctcagtcagcacctcatggtgtagtcttctgcatgtgactttgtccctgcacaagaaaaagaacttcacaa
		ctgctcctgccatttgtcatgtggaaaagcacacttcctcgtgaaggtgtcttgtttcaaatggcacacactggtttgtaacacaaaggaatttttatgaaccacaaatcattact
		acagacaacacatttgtgtctggtaactgtgatgttgtaataggaatttgtcaacacacagtttatgatccttgcaacctgaattagactcattcaaggaggagttagataaatat
		ttaagaatcatacatcaccagatgttgatttaggtgacatctctggcattaatgcttcagttgtaaacattcaaaaagaaattgaccgcctcaatgaggttgccaagaatttaaat
		gaatctctcatcgatctccaagaacttggaaagtatgagcagGGTATATCCCTGAAGCCCCCAGGGACGGCCAGGCTTACGTCAGAAAG
		GATGGAGAGTGGGTGCTCTTGAGCACCTTCCTGTAA
20	P9	AGATTATCAAAAAGGATCTTCACCTAGATCCTTTTAAATTAAAAATGAAGTTTTAAATCAATCTAAAGTATATATGAGTAA
		ACTTGGTCTGACAGTTATTAGAAAAATTCATCCAGCAGACGATAAAACGCAATACGCTGGCTATCCGGTGCCGCAATG
		CCATACAGCACCAGAAAACGATCCGCCCATTCGCCGCCCAGTTCTTCCGCAATATCACGGGTGGCCAGCGCAATATC
		CTGATAACGATCCGCCACGCCCAGACGGCCGCAATCAATAAAGCCGCTAAAACGGCCATTTTCCACCATAATGTTCG
		GCAGGCACGCATCACCATGGGTCACCACCAGATCTTCGCCATCCGGCATGCTCGCTTTCAGACGCGCAAACAGCTCT
		GCCGGTGCCAGGCCCTGATGTTCTTCATCCAGATCATCCTGATCCACCAGGCCCGCTTCCATACGGGTACGCGCACG
		TTCAATACGATGTTTCGCCTGATGATCAAACGGACAGGTCGCCGGGTCCAGGGTATGCAGACGACGCATGGCATCCG
		CCATAATGCTCACTTTTTCTGCCGGCGCCAGATGGCTAGACAGCAGATCCTGACCCGGCACTTCGCCCAGCAGCAGC
		CAATCACGGCCCCGCTTCGGTCACCACATCCAGCACCGCCGCACACGGAACACCGGTGGTGGCCAGCCAGCTCAGAC
		GCGCCGCTTCATCCTGCAGCTCGTTCAGCGCACCGCTCAGATCGGTTTTCACAAACAGCACCGGACGACCCTGCGC
		GCTCAGACGAAACACCGCCGCATCAGAGCAGCCAATGGTCTGCTGCGCCCAATCATAGCCAAACAGACGTTCCACCC
		ACGCTGCCGGGCTACCCGCATGCAGGCCATCCTGTTCAATCATACTCTTCCTTTTTCAATATTATTGAAGCATTTATCA
		GGGTTATTGTCTCATGAGCGGATACATATTTGAATGTATTTAGAAAAATAAACAAATAGGGGTTCCGCGCACATTTCCC
		CGAAAAGTGCCACCTAAATTGTAAGCGTTAATATTTTGTTAAAATTCGCGTTAAATTTTTGTTAAATCAGCTCATTTTTTA
		ACCAATAGGCCGAAATCGGCAAAATCCCTTATAAATCAAAAGAATAGACCGAGATAGGGTTGAGTGGCCGCTACAGG
		GCGCTCCCATTCGCCATTCAGGCTGCGCAACTGTTGGGAAGGGCGTTTCGGTGCGGGCCTCTTCGCTATTACGCCA
		GCTGGCGAAAGGGGGATGTGCTGCAAGGCGATTAAGTTGGGTAACGCCAGGGTTTTCCCAGTCACGACGTTGTAAAA
		CGACGGCCAGTGAGCGCGACGTAATACGACTCACTATAGGGCGAATTGAAGGAAGGCCGTCAAGGCCGCATGGGAA
		GCCCTCGACCGTCGATTGTCCACTGGTCAACAATAGATGACTTACAACTAATCGGAAGGTGCAGAGACTCGACGGGA
		GCTACCCTAACGTCAAGACGAGGGTAAAGAGAGAGTCCAATTCTCAAAGCCAATAGGCAGTAGCGAAAGCTGCAAGA
		GAATGAAAATCCGTTGACCTTAAACGGTCGTGTGGGTTCAAGTCCCTCCACACCCCCACGCCGGAAACGCAATAGCCGA

[1037]

		AAAACAAAAAACAAAAAAAAACAAAAAAAAAACCAAAAAAAACAAAACACAAacgttactggccgaagccgcttggaataaggccggtgtgcgttt
		gtctatatgttatttccaccatattgccgtctttggcaatgtgagggcccggaaacctggccctgtcttcttgacgagcattcctagggtctttcccctctgccaaaggaatgca
		aggtctgttgaatgtcgtgaaggaagcagttcctctggaagcttcttgaagacaaacaacgtctgtagcgaccctttgcaggcagcggaacccccccacctggcgacaggtgc
		ctctgcggccaaaagccacgtgtataagatacacctgcaaaggcggcacaaccccagtgccacgttgtgagttggatagttgtggaaagagtcaaatggctctcctcaagc
		gtattcaacaaggggctgaaggatgcccagaaggtaccccattgtatgggatctgatctgggcctcgtgcacatgctttacatgtttagtcgaggttaaaaaacgtctag
		gccccccgaacccaccagggggacgtggtttccttgaaaaacacgatgataataGCCACCatgtttgttttcttgttttattgccactagtctctagtcagtgtgttaatcttacaacc
		agaactcaattacccccctgcatacactaattctttcacacgtggtgtttattaccctgacaaagtttcagatcctcagtttacattcaactcaggatttgttcttacctttctttccaatg
		ttacttggttccatgctatacatgtctctgggaccaatggtgtactaagaggtttgataaccctgtcctaccatttaatgatggtgtttatttgcttccactgagaagtctaacataataag
		aggctggatctttggtactactttagattcgaagacccagtcctactattgttaataacgctactaatgttgttattaaagtctgtgaatttcaatttttgtaatgatccatttttgggtgttt
		attaccacaaaaacaacaaaagttggatggaaagtgagttcagagtttattctagtgcgaataattgcactttgaatatgtctctcagcctttctattggacctgaaggaaaac
		agggtaatttcaaaaatcttagggaatttgtgttaagaatattgatggttattttaaaatatattctaagcacacgcctattaatttagtgcgtgatctccctcaggggttttcggctttag
		aaccattggtagatttgccaataggtattaacatcactagtttcaaacttactgcttacatagaagttatttgactcctggtgattcttcttcaggttggacagctggtgctgcagc
		ttattatgtgggttatcttcaacctaggacttttctattaaaatataatgaaaatggaaccattacagatgctgtagactgtgcacttgacccttctctcagaaacaaagtgtacgttga
		aatcctcactgtagaaaaaaggaatctatcaaacttctaacttagagtccaacccaacagaatctattgttagatttcctaatattacaaacttgtgcccttttggtgaagttttaacg
		ccaccagatttgcatctgtttatgcttggaacaggaagagaatcagcaactgttgtgctgattattctgtcctatataattccgcatcatttttccacttttaagtgttatggagtgtctcct
		actaaattaaatgatctctgctttactaatgtctatgcagattcatttgtaattagaggtgatgaagtcagacaaatcgctccagggcaaactggaaagattgctgattataattata
		aattaccagatgatttacaggctgcgttatagcttggaattctaacaatctttgattctaaggttggtggtaattatacctgtatagattgtttaggaagtctaatctcaaaccttt
		gagagagatatttcaactgaaatctatcaggccggtagcacaccttgtaatggtgttgaaggtttaattgttacttccttacaatcatatggtttccaacccactaatggttggtt
		accaaccatacagagtagtagtacttcttttgaacttctacatgcaccagcaactgttgtggacctaaaaagtctactaattggttaaaaacaaatgtgtcaatttcaacttcaat
		ggtttaacaggcacaggtgttcttactgagtctaacaaaaaagtttctgccttccaacaatttggcagagacattgctgacactactgatgctgtccgtgatccacagacacttga
		gattcttgacattacaccatgttcttttggtggtgtcagtgttataacaccaggaacaaatacttctaaccaggttgctgttcttatcaggatgttaactgcacagaagtccctgttgct
		attcatgcagatcaacttactcctactgtggcgtgtttattctacaggttctaatgttttttcaaacacgtgcaggctgtttaatagggggctgaacatgtcaacaactcatatgagtgtgac
		ataccaattggtgcaggtatatgcgctagttatcagactcagactaattctcctggcagcgccagcagtgtagctagtcaatccatcattgcctacactatgtcacttggtgcaga
		aaattcagttgcttactctaataactctattgccatacccacaaatttactattagtgttaccacagaaattctaccagtgtctatgaccaagacatcagtagattgtacaatgtaca
		tttgtggtgattcaactgaatgcagcaatctttgttgtcaatatggcagttttgtacacaattaaaccgtgctttaactgggatagctgttgaacaagacaaaaacacccaagaag
		tttttgcacaagtcaaacaaatttacaaaacaccaccaattaaagatttggtggttttaattttttcacaaatattaccagatccatcaaacaccaagcaagaggtcatttattgaag
		atctacttttcaacaaagtgacacttgcagatgctggcttcatcaaacaatatggtgattgcctggtgatattgctgctagggacctcatttgtgcacaaaagtttaacggccttact
		gttttgccacctttgctcacagatgaaatgattgctcaatacacttctgcactgttagcgggtacaatcacttctggttggacctttggtgcaggtgctgcattacaaataccatttgct
		atgcaaatggcttataggtttaatggtattgagttacacagaatgttctctatgagaaccaaaaattgattgccaaccaaattaatagtgccattggcaaaattcaagactcacttt
		cttccacagcaagtgcacttggaaaacttcaagatgtggtcaaccaaaatgcacaagcttaaacacgcttgttaaacaacttagctccaatttggtgcaatttcaagtgttttaa
		atgatatccttcacgtcttgacctcccgaggctgaagtgcaaattgataggttgatcacaggcagacttcaaagtttgcagacatatgtgactcaacaattaattagagctgca
		gaaatcagagcttctgctaatcttgctgctactaaaatgtcagagtgtgtacttggacaatcaaaaagagttgattttgtggaaagggctatcatcttatgtcctccctcagtcag
		cacctcatggtgtagtcttcttgcatgtgacttatgtccctgcacaagaaaagaacttcacaactgctcctgccatttgtcatgatggaaaagcacacttcctcgtgaaggtgtcttt
		gtttcaaatggcacacactggtttgtaacacaaaggaatttttatgaaccacaaatcattactacagacaacacatttgtgtctggtaactgtgatgttgtaataggaattgtcaac
		aacacagtttatgatcctttgcaacctgaattagactcattcaaggaggaggttagataaatattttaagaatcatacatcaccagatgttgatttaggtgacatctctggcattaatg
		cttcagttgtaaacattcaaaaagaaattgaccgcctcaatgaggttgccaagaatttaaatgaatctctcatcgatctccaagaacttggaaagtatgagcagtatatataaaatg
		gccatggtacatttggctaggtttatagctggcttgattgccatagtaatggtgacaattatgcttgctgtatgaccagttgctgtagttgtctcaagggctgttgttcttgtggatcctg
		ctgcaaatttgatgaagacgactctgagccagtgctcaaaggagtcaaattacattacacaTAAAAAAAAACAAAAAACGGCTATTATGCGTT
		ACCGGCGAGACGCTACGGACTTAAATAATTGAGCCTTAAAGAAGAAATTCTTTAAGTGGATGCTCTCAAACTCAGGGA
		AACCTAAATCTAGTTATAGACAAGGCAATCCTGAGCCAAGCCGAAGTAGTAATTAGTAAGACCAGTGGACAATCGACG

[1038]

		GATAACAGCATATCTAGCTGGGCCTCATGGGCCTTCCTTTCACTGCCCGCTTTCCAGTCGGGAAACCTGTCGTGCCA
		GCTGCATTAACATGGTCATAGCTGTTTCCTTGCGTATTGGGCGCTCTCCGCTTCCTCGCTCACTGACTCGCTGCGCTC
		GGTCGTTCGGGTAAAGCCTGGGGTGCCTAATGAGCAAAAGGCCAGCAAAAGGCCAGGAACCGTAAAAGGCCGCGT
		TGCTGGCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCCCTGACGAGCATCACAAAAATCGACGCTCAAGTCAGAGGTGGCGAAAC
		CCGACAGGACTATAAAGATACCAGGCGTTTCCCCCTGGAAGCTCCCTCGTGCGCTCTCCTGTTCCGACCCTGCCGCT
		TACCGGATACCTGTCCGCCTTTCTCCCTTCGGGAAGCGTGGCGCTTTCTCATAGCTCACGCTGTAGGTATCTCAGTTC
		GGTGTAGGTCGTTCGCTCCAAGCTGGGCTGTGTGCACGAACCCCCCGTTCAGCCCGACCGCTGCGCCTTATCCGGT
		AACTATCGTCTTGAGTCCAACCCGGTAAGACACGACTTATCGCCACTGGCAGCAGCCACTGGTAACAGGATTAGCAG
		AGCGAGGTATGTAGGCGGTGCTACAGAGTTCTTGAAGTGGTGGCCTAACTACGGCTACACTAGAAGAACAGTATTTG
		GTATCTGCGCTCTGCTGAAGCCAGTTACCTTCGGAAAAAGAGTTGGTAGCTCTTGATCCGGCAAACAAACCACCGCT
		GGTAGCGGTGGTTTTTTTGTTTGCAAGCAGCAGATTACGCGCAGAAAAAAAGGATCTCAAGAAGATCCTTTGATCTTTT
		CTACGGGGTCTGACGCTCAGTGGAACGAAAACTCACGTTAAGGGATTTTGGTCATG
21	ORF9	atgttgttttttcttgtttattgccactagtctctagtcagtgtgttaatcttacaaccagaactcaattacccctgcatacactaattctttcacacgtggtgtttattaccctgacaaagt
		ttcagatcctcagtttacaattcaactcaggatttgttctacctttctttccaatgttacttggttccatgctatacatgtctctgggaccaatggtactaagaggtttgataaccctgtcc
		taccatttaatgatggtgttatttttgcttccactgagaagtctaacatataatgaaggctggatctttggtactacttttagattcgaagacccagtccctacttattgttaataacgctac
		taatgttgttattaaagtctgtgaatttcaatttttgtaatgatccatttttgggtgttattaccacaaaaacacaaaaagttggatggaaagtgagttcagagtttattctagtgcgaat
		aattgcactttgaatatgtctctcagccttttctatggaccttgaaggaaaacagggtaatttcaaaaatcttagggaatttgtgttaagaatattggtattttaaaatatattct
		aagcacacgcctattaatttagtgcgtgatctcctcaggtttttcggcttagaaccattggtagatttgccaataggttataacatcactaggtttcaaacttacttgctttacata
		gaagttatttgactcctggtgattcttcttcaggttggacagctggtgctgcagcttattatgtgggttatcttcaacctaggactttttctattaaaatatagaaatggaaccattac
		agatgctgtagactgtgcacttgaccctctcagaaacaaagtgtacgttgaaatccttcactgtagaaaaaaggaatctatcaaacttctaactttagagtccaaccaacaga
		atctatgttagatttcctaatattacaaacttgtgcctttggtgaagttttaacgccaccagatttgcatctgtttatgcttggaacaggagaagaatcagcaactgtgttgctgatt
		attctgtcctatataattccgcatcatttttcacttttaagtgtatggagtgtctcctactaaattaaatgatctctgctttactaatgtctatgcagattcatttgtaattagaggtgatgaa
		gtcagacaaatcgctccaggggcaaactggaaagatgctgattatataattacaggatgatttacaggctgcgttatagcttggaattctaacaatcttgattctaaggttg
		gtggtaattataattacctgtatagattgtttaggaagtctaatctcaaacctttgagagagatattcaactgaaatctatcaggccggtagcacaccttgtaatggtgttgaaggt
		tttaattgttacttccttacaatcatatggtttccaacccactaatggtgttggttaccaacccatacagagtagtagtactttctttttgaacttctacatgcaccagcaactgtttgtgga
		cctaaaagtctactaatttggttaaaaacaaatgtgtcaatttcaacttcaatggtttaacaggcacaggtgttcttactgagtctaacaaaaaagtttctgccttccaacaatttgg
		cagagacattgctgacactactgatgctgtccgtgatccacagacacttgagattcttgacattacaccatgttcttttggtggtgtcagtgttataacaccaggaacaaatacttct
		aaccaggttgctgttcttatcaggatgttaactgcacagaagtcctgttgctattcatgcagatcaacttactcctactttggcgtgtttattctacaggttctaatgttttcaaacacg
		tgcaggctgtttaataggggctgaacatgtcaacaactcatatgagtgtgacatacccattggtgcaggtatatgcgctagttatcagactcagactaattctcctggcagcgcc
		agcagtgtagctagtcaatccatcattgcctacactatgtcacttggtgcagaaaattcagttgcttactctaataactctattgccatacccacaaatttttactattagtgttaccaca
		gaaattctaccagtgtctatgaccaagacatcagtagattgtacaatgtacatttgtggtgattcaactgaatgcagcaatctttttgttgcaatatggcagttttgtacacaattaaa
		ccgtgctttaactgggatagctgttgaacaagacaaaaacacccaagaagttttgcacaagtcaaacaaatttacaaaacaccaccaattaaagatttggtggttttaatttttt
		cacaaatattaccagatccatcaaaaccaagcaagaggtcatttattgaagatctactttcaacaaagtgacacttgcagatgctggcttcatcaaacaatatggtgattgcctt
		ggtgatattgctgctagggacctcatttgtgcacaaaagtttaacggccttactgttttgccacctttgctcacagatgaaatgattgctcaatacacttctgcactgttagcgggtac
		aatcacttctggttggaccttggtgcaggtgctgcattacaaataccatttgctatgcaaatggcttataggtttattgtgattgcagttacacagaatgttctctatgagaaccaaa
		aattgattgccaacccaatttaatagtgccattggcaaaattcaagactcacttctccacagcaagtgcactggaaaacttcaagatgtggtcaaccaaaatgcacaagcttt
		aaacacgcttgttaaacaacttagctccaatttggtgcaatttcaagtgtttaaatgatatcctttcacgtcttgaccctcccgaggctgaagtgcaaattgatagggttgatcacag
		gcagacttcaaagtttgcagacatatgtgactcaacaattaattagagctgcagaaatcagagcttctgctaatcttgctgctactaaaatgtcagagtgtgtacttggacaatca
		aaaagagttgattttgtggaaaggctatcatcttatgtccttccctcagtcagcacctcatggtagtcttctttgcatgtgacttatgtccctgcacaagaaaagaatttttatgaacccacaaatcattact
		ctgctcctgccatttgtcatgatggaaaagcacacttcctcgtgaaggtgtctttgtttcaaatggcacacactggtttgtaacacaaaggaatttttatgaacccacaaatcattact

[1039]

		acagacaacacatttgtgtctggtaactgtgatgttgtaataggaattgtcaacaacacagtttatgatccttgcaacctgaattagactcattcaaggaggagttagataaatat
		tttaagaatcatacatcaccagatgttgatttaggtgacatctctggcattaatgcttcagttgtaaacattcaaaaagaaattgaccgcctcaatgaggttgccaagaatttaaat
		gaatctctcatcgatctccaagaacttggaaagtatgagcagtatataaaatggccatggtacatttggctaggttttatagctggcttgattgccatagtaatggtgacaattatgc
		ttgctgtatgaccagttgctgtagttgtctcaagggctgttgttcttgtggatcctgctgcaaatttgatgaagacgactctgagccagtgctcaaaggagtcaaattacattacac
		aTAA
	22	AGATTATCAAAAAGGATCTTCACCTAGATCCTTTTAAATTAAAAATGAAGTTTTAAATCAATCTAAAGTATATATGAGTAA
		ACTTGGTCTGACAGTTATTAGAAAAATTCATCCAGCAGACGATAAAACGCAATACGCTGGCTATCCGGTGCCGCAATG
		CCATACAGCACCAGAAAACGATCCGCCCATTCGCCGCCCAGTTCTTCCGCAATATCACGGGTGGCCAGCGCAATATC
		CTGATAACGATCCCGCCACGCCCAGACGGCCGCAATCAATAAAGCCGCTAAAACGGCCATTTTCCACCATAATGTTCG
		GCAGGCACGCATCACCATGGGTCACCACCAGATCTTCGCCATCCGGCATGCTCGCTTTCAGACGCGCAAACAGCTCT
		GCCGGTGCCAGGCCCTGATGTTCTTCATCCAGATCATCCTGATCCCACCAGGCCCCGCTTCCATACGGGTACGCGCACG
		TTCAATACGATGTTTCGCCTGATGATCAAACGGACAGGTCGCCGGGTCCAGGGTATGCAGACGACGCATGGCATCCG
		CCATAATGCTCACTTTTTCTGCCGGCGCCAGATGGCTAGACAGCAGATCCTGACCCGGCACTTCGCCCAGCAGCAGC
		CAATCACGGCCCGCTTCGGTCACCACATCCAGCACCGCCGCACACGGAACACCGGTGGTGGCCAGCCAGCTCAGAC
		GCGCCGCTTCATCCTGCAGCTCGTTCAGCGCACCGCTCAGATCGGTTTTCACAAACAGCACCGGACGACCCTGCGC
		GCTCAGACGAAACACCGCCGCATCAGAGCAGCCAATGGTCTGCTGCGCCCAATCATAGCCAAACAGACGTTCCACCC
		ACGCTGCCGGGCTACCCGCATGCAGGCCATCCTGTTCAATCATACTCTTCCTTTTTCAATATTATTGAAGCATTTATCA
		GGGTTATTGTCTCATGAGCGGATACATATTTGAATGTATTTAGAAAAATAAACAAATAGGGGTTCCGCGCACATTTCCC
		CGAAAAGTGCCACCTAAATTGTAAGCGTTAATATTTTGTTAAAATTCGCGTTAAATTTTTGTTTAAATCAGCTCATTTTTTA
		ACCAATAGGCCGAAATCGGCAAAATCCCTTATAAATCAAAAGAATAGACCGAGATAGGGTTGAGTGGCCGCTACAGG
		GCGCTCCCATTCGCCATTCAGGCTGCGCAACTGTTGGGAAGGGCGTTTCGGTGCGGGCCTCTTCGCTATTACGCCA
		GCTGGCGAAAGGGGGATGTGCTGCAAGGCGATTAAGTTGGGTAACGCCAGGGTTTTCCCAGTCACGACGTTGTAAAA
		CGACGGCCAGTGAGCGCGACGTAATACGACTCACTATAGGGCGAATTGAAGGAAGGCCGTCAAGGCCGCATGGGAA
		GCCCTCGACCGTCGATTGTCCACTGGTCAACAATAGATGACTTACAACTAATCGGAAGGTGCAGAGACTCGACGGGA
		GCTACCCTAACGTCAAGACGAGGGTAAAGAGAGGTCCAATTCTCAAAGCCAATAGGCAGTAGCGAAAGCTGCAAGA
		GAATGAAAATCCGTTGACCTTAAACGGTCGTGTGGGTTCAAGTCCCTCCACCCCCACGCCGGAAACGCAATAGCCGA
		AAAACAAAAAACAAAAAAAAACAAAAAAAAAACCAAAAAAAACAAAACACAacgttactggccgaagccgcttggaataaggccggtgtgcgttt
		gtctatatgttatttttccaccatattgccgtcttttggcaatgtgagggcccggaaacctggccctgtcttcttgacgagcattcctaggggtctttcccctctcgccaaaggaatgca
		aggtcgttgaatgtcgtgaaggaagcagttcctctggaagcttcttgaagacaaacaacgtctgtagcgaccctttgcaggcagcggaacccccccacctggcgacaggtgc
		ctctgcggccaaaagccacgtgtataagatacacctgcaaaggcggcacaacccccagtgccacgttgtgagttggatagttgtggaaagagtcaaatggctctcctcaagc
		gtattcaacaagggctgaaggatgcccagaaggtaccccattgtatgggatctgatctgggcctcggtgcacatgctttacatgtgtttgtcgaggttaaaaaacgtctag
		gccccccgaaccacgggggacgtggtttccttgaaaaacacgatgataataGCCACCatgtttgttttcttgttttattgccactagtctctagtcagtgtgttaatcttacaaccc
		agaactcaattaccccctgcatacactaattctttcacacgtggtgtttattaccctgacaaagttttcagatcctcagtttacattcaactcaggatttgttcttacctttctttttccaatg
		ttacttggttccatgctatacatgtctctgggaccaatggtactaagaggtttgataaccctgtcctaccatttaatgatggtgtttatttttgcttccactgagaagtctaacataataag
		aggctggatctttggtactacttagattcgaagacccagtcccttactattgttaataacgctactaatgttgttattaaagtctgtgaatttcaatttttgtaatgatccatttttgggtgttt
		attaccacaaaaacacaacaaaagttggatggaaagtgagttcagagtttatttctagtgcgaataattgcacttttgaatatgtctctcagccttttcttatggacctgaaggaaaac
		agggtaatttcaaaaatctaggggaatttgtgtttaagaatatggtgttatttaaaatatattctaagcacacgcctattaatttagtgcgtgatctccctcaggtttttcggctttag
		aaccattggtagatttgccaataggtattaacatcactaggtttcaaacttactgcttacatagaagttatttgactcctggtgattcttcttcaggttggacagctggtgctgcagc
		ttattatgtgggttatcttcaacctaggacttttctattaaaatataatgaaaatggaaccattacagatgctgtagactgtgcacttgaccctctctcagaaacaaagtgtacgttga
		aatccttcactgtagaaaaaggaatctatcaaacttctaacttagagtccaaccacagaaatctatttgttagatttcctaatattacaaacttgtgccctttttggtgaagttttaacg

[1040]

		ccaccagatttgcatctgtttatgcttggaacaggaagagaatcagcaactgttgctgattattctgtcctatataattccgcatcatttccactttaagtgttatggagtgtctcct
		actaaattaaatgatctctgctttactaatgtctatgcagattcatttgttaattagaggtgatgaagtcagacaaatcgctccagggcaaactggaaagattgctgattataattata
		aattaccagatgatttacaggctgcgttatagcttggaattctaacaatcttgattctaaggttggtggtaattatataattacctgtatagattgtttaggaagtctaatctcaaacctttt
		gagagagatatttcaactgaaatctatcaggccggtagcacaccttgtaatggtgttgaaggttttaattgttactttccttacaatcatatggtttccaaccctactaatggtgttggtt
		accaaccatacagagtagtagtacttctttgaacttctacatgcaccagcaactgtttgtggacctaaaaaagtctactaatttggttaaaaacaaatgtgtcaatttcaacttcaat
		ggtttaacaggcacaggtgttcttactgagtctaacaaaaagtttctgccttccaacaatttggcagagacattgctgacactactgatgctgtccgtgatccacagacacttga
		gattcttgacattacaccatgttcttttggtggtgtcagtgttataacaccaggaacaaatacttctaaccaggttgctgttctttatcaggatgttaactgcacagaagtccctgttgct
		attcatgcagatcaacttactcctactttggcgtgtttattctacaggttctaatgttttcaaacacgtgcaggctgtttaatagggggctgaacatgtcaacaactcatatgagtgtgac
		atacccattggtgcaggtatatgcgctagttatcagactcagactaattcctcctggcagcgccagcagtgtagctagtcaatccatcattgcctacactatgtcacttggtgcaga
		aaattcagttgcttactctaataactctattgccatacccacaaatttactattagtgttaccacagaaattctaccagtgtctatgaccaagacatcagtagattgtacaatgtaca
		tttgtggtgattcaactgaatgcagcaatctttttgttgcaatatggcagttttttgtacacaattaaaccgtgctttaactgggatagctgttgaacaagacaaaaacacccaagaag
		ttttttgcacaagtcaaacaaatttacaaaaacaccaccaattaaagatttggtggtttaatttttcacaaatattaccagatccatcaaaaccaagcaagaggtcatttattgaag
		atctacttttcaacaaagtgacacttgcagatgctggcttcatcaaacaatatggtgatgccttggtgatattgctgctagggacctcatttgtgcacaaaagtttaacggccttact
		gttttgccaccttgctcacagatgaaatgattgctcaatacacttctgcactgttagcgggtacaatcactcttggttgaccttggtgcaggtgctgcattacaaatacctttgct
		atgcaaatggcttatagggtttaatggtattgaggttacacagaatgttctctatgagaaccaaaaattgattgccaaccaatttaatagtgccattggcaaaattcaagactcacttt
		cttccacagcaagtgcacttggaaaacttcaagatggtggtcaaccaaaatgcacaagcttaaacacgcttgttaaacaacttagctccaatttggtgcaatttcaagtgtttaa
		atgatatccttcacgtcttgaccctcccgaggctgaagtgcaaattgataggttgatcacaggcagacttcaaagtttgcagacatatgtgactcaacaattaattagagctgca
		gaaatcagagcttctgctaatcttgctgctactaaaatgtcagagtgtgtactttggacaatcaaaaagagttgatttttgtggaaagggctatcatcttatgtccttccctcagtcag
		cacctcatggtgtagtcttcttgcatgtgacttatgtccctgcacaagaaaagaaagaacttcacaactgctcctgccatttgtcatgatggaaaagcacacttcctcgtgaaggtgtctt
		gtttcaaatggcacacactggtttgtaacacaaaggaatttttatgaaccacaaatcattactacagacaacacatttgtgtctggtaactgtgatgttgtaatagggaattgtcaac
		aacacagtttatgatccttgcaacctgaattagactcattcaaggaggaggagttagataaatatttaagaatcatacatcaccagatgttgatttaggtgacatctctggcattaatg
		cttcagttgtaaacattcaaaaagaaattgaccgcctcaatgaggttgccaagaatttaaatgaatctcatcgatctccaagaacttggaaagtatgagcagtatataaaatg
		gccatggtacatttggctaggtttatagctggcttgattgccatagtaatggtgacaattatgctttgctgtTAAAAAAAACAAAAAACAAAACGGCTATTATG
		CGTTACCGGCGAGACGCTACGGACTTAAATAATTGAGCCTTAAAGAAGAAATTCTTTAAGTGGATGCTCTCAAACTCA
		GGGAAACCTAAATCTAGTTATAGACAAGGCAATCCTGAGCCAAGCCGAAGTAGTAATTAGTAAGACCAGTGGACAATC
		GACGGATAACAGCATATCTAGCTGGGCCTCATGGGCCTTCCTTTCACTGCCCGCTTTCCAGTCGGGAAACCTGTCGT
		GCCAGCTGCATTAACATGGTCATAGCTGTTTCCTTGCGTATTGGGCGCTCTCCGCTTCCTCGCTCACTGACTCGCTGC
		GCTCGGTCGTTCGGGTAAAGCCTGGGGTGCCTAATGAGCAAAAGGCCAGCAAAAGGCCAGGAACCGTAAAAAGGCC
		GCGTTGCTGGCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCCCTGACGAGCATCACAAAAATCGACGCTCAAGTCAGAGGTGGCG
		AAACCCGACAGGACTATAAAGATACCAGGCGTTTCCCCCTGGAAGCTCCCTCGTGCGCTCTCCTGTTCCGACCCTGC
		CGCTTACCGGATACCTGTCCGCCTTTCTCCCTTCGGGAAGCGTGGCGCTTTCTCATAGCTCACGCTGTAGGTATCTCA
		GTTCGGTGTAGGTCGTTCGCTCCAAGCTGGGCTGTGTGCACGAACCCCCCGTTCAGCCCGACCGCTGCGCCTTATC
		CGGTAACTATCGTCTTGAGTCCAACCCGGTAAGACACGACTTATCGCCACTGGCAGCAGCCACTCTGGTAACAGGATTA
		GCAGAGCGAGGTATGTAGGCGGTGCTACAGAGTTCTTGAAGTGGTGGCCTAACTACGGCTACACTAGAAGAACAGTA
		TTTGGTATCTGCGCTCTGCTGAAGCCAGTTACCTTCGGAAAAAGAGTTGGTAGCTCTTGATCCGGCAAACAAACCACC
		GCTGGTAGCGGTGGTTTTTTTGTTTGCAAGCAGCAGATTACGCGCAGAAAAAAAGGATCTCAAGAAGATCCTTTGATC
		TTTTCTACGGGGTCTGACGCTCAGTGGAACGAAAACTCACGTTAAGGGATTTTGGTCATG
23	ORF11	atgttgttttcttgtttattgccactagtctctagtcagtgtgttaatcttacaaccagaactcaattacccctgcatacactaattctttcacacgtggtgtttattaccctgacaaagt
		ttcagatcctcagtttacattcaactcaggatttgttcttacctttctttccaatgttacttggttccatgctatacatgtctctgtgggaccaatggtactaagaggtttgataccctgtcc
		taccatttaatgatggtgtttatttgcttccactgagaagtctaacataataagaggctggatctttggtactacttttagattcgaagacccagtccctacttattgttaataacgctac

[1041]

		taatgttgttattaaagtctgtgaatttcaatttgtaatgatccatttttgggtgtttattaccacaaaaacaacaaaagttggatggaaagtgagttcagagtttattctagtgcgaat aattgcactttgaatatgtctctcagcctttcttatggaccttgaaggaaaacagggtaatttcaaaaatcttagggaatttgtgtttaagaatattggtgttatttaaaatatattct aagcacacgcctattaatttagtgcgtgatctccctcaggtttttcggcttagaaccattggtagatttgccaataggtattaacatcactaggtttcaaactttacttgctttacata gaagttatttgactcctggtgattcttcttcaggttggacagctggtgctgcagcttattatgtgggttatcttcaacctaggactttttctattaaaatatatgaaaatggaaccattac agatgctgtagactgtgcacttgacctctctcagaaacaaagtgtacgttgaaatccttcactgtagaaaaaggaatctatcaaacttctaacttttagagtccaaccaacaga atctattgttagatttcctaatattacaaacttgtgccttttggtgaagttttaacgccaccaccagatttgcatctgttttatgcttggaacaggaagaagaatcagcaactgtgttgctgatt attctgtcctatatataattccgcatcatttttccacttttaagtgttatggagtgtctcctactaaattaaatgatctctgcttactaatgtctatgcagattcatttgtaattagaggtgatgaa gtcagacaaatcgctccagggcaaactggaaagattgctgattatataattaaattaccagatgatttacaggctgcgttatagcttggaattctaacaatcttgattctaaggttg gtggtaattataatacctgtatagattgtttaggaagtctaatctcaaacctttgagagagatatttcaactgaaatctatcaggccggtagcacaccttgtaatggtgttgaaggt tttaattgttacttccttacaatcatatggtttccaacccactaatggtgttggttaccaaccatacagagtagtagtacttctttgaacttcacatgcaccagcaactgtttgtgga cctaaaaagtctactaatttggttaaaaaacaaatgtgtcaatttcaacttcaatggtttaacaggcacaggtgttcttactgagtctaacaaaaaagtttctgccttccaacaatttgg cagagacattgctgacactactgatgctgtccgtgatccacagacacttgagattctgacattacaccatgttctttggtggtgtcagtgttatataccaccaggaacaaatactctct aaccaggttgctgttcttatcaggatgttaactgcacagaagtcctgttgctattcatgcagatcaacttactcctactttggcgtgtttatttctacaggttctaatgttttttcaaacacg tgcaggctgtttaataggggctgaacatgtcaacaactcatatgagtgtgacataccattggtgcaggtatatgcgctagttatcagactcaattctcctggcagcgcc agcagtgtagctagtcaatccatcattgcctacactatgtcactggtgcagaaaattcagttgcttactctataactctattgccatacccacaaatttactattagtgttaccaca gaaattctaccagtgtctatgaccaagacatcagtagattgtacaatgtacatttgtggtgattcaactgaatgcagcaatctttgttgcaatatggcagttttgtacacaattaaa ccgtgctttaactgggatagctgttgaacaagacaaaaacacccaagaagttttgcacaagtcaaacaaatttacaaaaacaccaccaattaaagatttggtggttttaatttt cacaaatattaccagatccatcaaaaccaagcaagaggtcatttattgaagatctacttttcaacaaagtgacacttgcagatgctggcttcatcaaacaatatggtgattgcctt ggtgatattgctgctagggacctcatttgtgcacaaaagtttaacggccttactgttttgccacctttgctcacagatgaaatgattgctcaatacacttctgcactgttagcgggtac aatcactctggttggaccttggtgcaggtgctgcattacaaataccatttgctatgcaaatggcttataggtttaatggagttacacagaatgttctctatgagaaccaaa aattgattgccaaccaatttaatagtgccatggcaaaattcaagactcacttcttccacagcaagtgcactggaaaacttcaagatgtggtcaaccaaaatgcacaagcttt aaacacgcttgttaaacaacttagctccaatttggtgcaatttcaagtgttttaaatgatatcctttcacgtcttgacctccgcgaggctgaagtgcaaattgatagggttgatcacag gcagacttcaaagtttgcagacatatgtgactcaacaattaattagagctgcagaaatcagagcttctgctaatcttgctgctactaaaatgtcagagtgtgtacttggacaatca aaaagagttgatttttgtggaaagggctatcatcttatgtccttcctcagtcagcacctcatggtgtagtcttcttgcatgtgacttatgtcctgcacaagaaaagaaacttcacaa ctgctcctgccatttgtcatgatggaaaagcacacttcctcgtgaaggtgtctttgtttcaaatggcacacactggtttgtaacacaaaggaatttttatgaacccacaaatcattact acagacaacacatttgtgtctggtaactgtgatgttgtaataggaattgtcaacaacacagtttatgatcctttgcaacctgaattagactcattcaaggaggagttagataaatat tttaagaatcatacatcaccagatgttgatttaggtgacatctctggcattaatgcttcagttgtaaacattcaaaaagaaattgaccgcctcaatgaggttgccaagaatttaaat gaatctctcatcgatctccaagaacttggaaagtatgagcagtatataaaatggccatggtacatttggctaggttttatagctggcttgattgccatagtaatggtgacaattatgc tttgctgtTAA	
24	P13	AGATTATCAAAAAGGATCTTCACCTAGATCCTTTTAAATTAAAAATGAAGTTTTAAATCAATCTAAAGTATATATGAGTAA ACTTGGTCTGACAGTTATTAGAAAAATTCATCCAGCAGACGATAAAACGCAATACGCTGGCTATCCGGTGCCGCAATG CCATACAGCACCAGAAAACGATCCGCCCATTCGCCGCCCAGTTCTTCCGCAATATCACGGGTGGCCAGCGCAATATC CTGATAACGATCCGCCACGCCCAGACGGCCGCAATCAATAAAGCCGCTAAAACGGCCATTTTCCACCATAATGTTCG GCAGGCACGCATCACCATGGGTCACCACCAGATCTTCGCCATCCGGCATGCTCGCTTTCAGACGCGCAAACAGCTCT GCCGGTGCCAGGCCCTGATGTTCTTCATCCAGATCATCCTGATCCACCAGGCCCGCTTCCATACGGGTACGCGCACG TTCAATACGATGTTTCGCCTGATGATCAAACGGACAGGTCGCCGGGTCCAGGGTATGCAGACGACGCATGGCATCCG CCATAATGCTCACTTTTTCTGCCGGCGCCAGATGGCTAGACAGCAGATCCTGACCCGGCACTTCGCCCAGCAGCAGC CAATCACGGCCCGCTTCGGTCACCACATCCAGCACCGCCGCACACGGAACACCGGTGGTGGCCAGCCAGCTCAGAC GCGCCGCTTCATCCTGCAGCTCGTTCAGCGCACCGCTCAGATCGGTTTTCACAAACAGCACCGGACGACCCTGCGC GCTCAGACGAAACACCGCCGCATCAGAGCAGCCAATGGTCTGCTGCGCCCAATCATAGCCAAACAGACGTTCCACCC

[1042]

		ACGCTGCCGGGCTACCCGCATGCAGGCCATCCTGTTCAATCATACTCTTCCTTTTTCAATATTATTGAAGCATTTATCA
		GGGTTATTGTCTCATGAGCGGATACATATTTGAATGTATTTAGAAAAATAAACAAATAGGGGTTCCGCGCACATTTCCC
		CGAAAAGTGCCACCTAAATTGTAAGCGTTAATATTTTGTTAAAATTCGCGTTAAATTTTTGTTAAATCAGCTCATTTTTTA
		ACCAATAGGCCGAAATCGGCAAAATCCCTTATAAATCAAAAGAATAGACCGAGATAGGGTTGAGTGGCCGCTACAGG
		GCGCTCCCATTCGCCATTCAGGCTGCGCAACTGTTGGGAAGGGCGATTTCGGTCGCGGCCTCTTCGCTATTACGCCA
		GCTGGCGAAAGGGGGATGTGCTGCAAGGCGATTAAGTTGGGTAACGCCAGGGTTTTCCCAGTCACGACGTTGTAAAA
		CGACGGCCAGTGAGCGCGACGTAATACGACTCACTATAGGGCGAATTGAAGGAAGGCCGTCAAGGCCGCATGGGAA
		GCCCTCGACCGTCGATTGTCCACTGGTCAACAATAGATGACTTACAACTAATCGGAAGGTGCAGAGACTCGACGGGA
		GCTACCCTAACGTCAAGACGAGGGTAAAGAGAGAGTCCAATTCTCAAAGCCAATAGGCAGTAGCGAAAGCTGCAAGA
		GAATGAAAATCCGTTGACCTTAAACGGTCGTGTGGGTTCAAGTCCCTCACCCCCACGCCGGAAACGCAATAGCCGA
		AAAACAAAAAACAAAAAAAAAACAAAAAAAACAAAACACAAgcttactggccgaagccgcttggaataaggccggtgtgcgttt
		gtctatatgttatttccaccatattgccgtctttggcaatgtgagggcccggaaacctggccctgtcttcttgacgagcattcctaggggtctttcccctctgccaaaggaatgca
		aggtcgttgaatgtcgtgaaggaagcagttcctctggaagcttctgaagacaaacaacgtctgtagcgaccctttgcaggcagcgcggaaccccccacctggcgacaggtgc
		ctctgcggccaaaagccacgtgtataagatacacctgcaaaggcggcacaaccccagtgccacgttgtgagttggatagttgtggaaagagtcaaatggctctcctcaagc
		gtattcaacaaggggctgaaggatgcccagaaggtaccccattgtatgggatctgatctgggcctcggtgcacatgctttacatgttttagtcgaggttaaaaaacgtctag
		gccccccgaaccacgggggacgtggtttcctttgaaaaacacgatgataataGCCACCatgttgtttttcttgttttattgccactagtctctagtcagtgtagagtccaaccaa
		cagaatctattgttagatttctaatattacaaactgtgcccttttggtgaagttttaacgccaccaggatttgcatctgtttatgcttgaacaggaagagaatcagcaactgttg
		ctgattattctgtcctatataattccgcatcattttccacttttaagtgttatggagtgtctcctactaaattaaatgatctctgcttactaatgtctatgcagattcattgtaattagaggtg
		atgaagtcagacaaatcgctccagggcaaactggaaagattgctgattatataattaaatacccagatgatttttacaggctgcgttatagcttggaattctaacaatcttgattcta
		aggttggtgtaattatatacctgtatagattgtttaggaagtctaatctcaaacctttgagagagatatttcaactgaaatctatcaggccggtagcacacctttgtaatggtgtt
		gaaggttttaattgttacttccttacaatcatatggtttccaacccactaatggtgttggttaccaaccatacagagtagtactttctttgaacttctacatgcaccagcaactgt
		ttgtggacctaaaaagtctactaatttggttaaaaacaaatgtgtcaatttcTAAAAAAAAACAAAAAACAAAAGCGGCTATTATGCGTTACCGGCGCGA
		GACGCTACGGACTTAAATAATTGAGCCTTAAAGAAGAAATTCTTTAAGTGGATGCTCTCAAACTCAGGGAAACCTAAAT
		CTAGTTATAGACAAGGCAATCCTGAGCCAAGCCGAAGTAGTAATTAGTAAGACCAGTGGACAATCGACGGATAACAGC
		ATATCTAGCTGGGCCTCATGGGCCTTCCTTTCACTGCCCGCTTTCCAGTCGGGAAACCTGTCGTGCCAGCTGCATTAA
		CATGGTCATAGCTGTTTCCTTGCGTATTGGGCGCTCTCCGCTTCCTCGCTCACTGACTCGCTGCGCTCGGTCGTTCG
		GGTAAAGCCTGGGGTGCCTAATGAGCAAAAGGCCAGCAAAAGGCCAGGAACCGTAAAAAGGCCGCGTTGCTGGCGT
		TTTTCCATAGGCTCCGCCCCCCTGACGAGCATCACAAAAATCGACGCTCAAGTCAGAGGTGGCGAAACCCGACAGGA
		CTATAAAGATACCAGGCGTTTCCCCCTGGAAGCTCCCTCGTGCGCTCTCCTGTTCCGACCCTGCCGCTTACCGGATA
		CCTGTCCGCCTTTCTCCCTTCGGGAAGCGTGGCGCTTTCTCATAGCTCACGCTGTAGGTATCTCAGTTCGGTGTAGGT
		CGTTCGCTCCAAGCTGGGCTGTGTGCACGAACCCCCCGTTCAGCCCGACCGCTGCGCCTTATCCGGTAACTATCGTC
		TTGAGTCCAACCCGGTAAGACACGACTTATCGCCACTGGCAGCAGCCACTGGTAACAGGATTAGCAGAGCGAGGTAT
		GTAGGCGGTGCTACAGAGTTCTTGAAGTGGTGGCCTAACTACGGCTACACTAGAAGAACAGTATTTGGTATCTGCGCT
		CTGCTGAAGCCAGTTACCTTCGGAAAAAGAGTTGGTAGCTCTTGATCCGGCAAACAAACCACCGCTGGTAGCGGTGG
		TTTTTTTGTTTGCAAGCAGCAGATTACGCGCAGAAAAAAAGGATCTCAAGAAGATCCTTTGATCTTTTCTACGGGGTCT
25	ORF13	GACGCTCAGTGGAACGAAAACTCACGTTAAGGGATTTTGGTCATG
		atgtttgttttcttgttattgccactagtctctagtcagtgtagagtccaaccaacagaatctattgttagatttcctaatattacaaacttgtgccctttttggtgaagttttaacgccac
		cagatttgcatcgtttatgcttggaacaggaagagaatcagcaactgttgttgctgattattctgtcctatataattccgcatcattttccacttttaagtgttatggagtgtctcctacta
		aattaaatgatctctgctttactaatgtctatgcagattcatttgtaattagaggtgatgaagtcagacaaaatcgctccagggcaaactggaaagattgctgattataaattataaatt
		accagatgatttacaggctgcgttatagcttggaattctaacaatcttgatttctaaggttggtgtaattatataattacctgtatagattgtttaggaagtctaatctcaaacctttgag

[1043]

		agagatatttcaactgaaatctatcaggccggtagcacaccttgtaatggtgttgaaggtttaattgttacttccttacaatcatatggtttccaacccactaatggtgttaccaaccatacagagtagtagtacttccttttgaacttctacatgcaccagcaactgtttgtggacctaaaaagtctactaatttggttaaaaacaaatgtgtcaatttcTAA
26	ORF33	atgtttgttttcttgtttttattgccactagtctctagtcagtgtagagtccaaccaacagaatctattgttagatttcctaatatattacaaacttgtgcccttttggtgaagttttaacgccac cagatttgcatccgtgtatgcttggaacaggaagagaatcagcaactgttgctctgattattctgtcctatataatccgcatcatttccacttttaagtgttatggagtgtctcctacta aattaaatgatctctgctttactaatgtctatgcagattcatttgtaattagaggtgatgaagtcagacaaatcgctccagggcaaactggaaagattgctgattataattaaatt accagatgatttacaggctgcgttatagcttggaattctaacaatcttgattctaaggttggtggtaattatataattacctgtatagattgtttaggaagtctaatctcaaacctttgag agagatatttcaactgaaatctatcaggccggtagcacaccttgtaatggtgttgaaggtttaattgttacttccttacaatcatatggtttccaacccactaatggtgttaccaaccatacagagtagtagtacttccttttgaacttctacatgcaccagcaactgtttgtggacctaaaaagtctactaatttggttaaaaacaaatgtgtcaatttcTAA
27	ORF35	atgtttgttttcttgtttattgccactagtctctagtcagtgtgttaatcttacaaccagaactcaattacccctgcatacactaattctttcacacgtggtgtttattacctgacaaagt ttcagatcctcagtttacattcaactcaggacttgttcttaccttctttccaatgttacttggttccatgtctctgggaccaatggtactaagaggtttgataaccctgtc ctaccatttaatgatggtgtttatttttgcttccactgagaagtctaacataataagaggctggatttttggtactacttagattcgaagacccagtcctactacttattgttaataacgcta ctaatgttgttattaaagtctgtgaatttcaatttttgggtgtttattaccacaaaaacacaacaaaagttggatggaaagtgagttcagagtttattctagtgcgaa taattgcacttttgaatatgtctctcagccttttctatggaccttgaaggaaaacagggtaatttcaaaaatcttagggaatattgatgttatttaaaatatattct aagcacacgcctattaatttagtgcgtgatctccctcaggggttttcggcttagaaccattggtagattgccaatagtattaacatcactagttcaaacttacttgctttacata gaagttatttgactccctggtgattcttcttcaggttggacagctggtgctgcagcttattatgtgggttatcttcaacctaggacttttctattaaaatatataatgaaaatggaaccattac agatgctgtagactgtgcacttgaccctctctcagaaacaaagtgtacgttgaaatccttcactgtagaaaaaaggaatctatcaaacttctaacttttagagtccaaccaacaga atctattgttagatttcctaatattacaaacttgtgcccttttggtgaagttttaacgccaccagattttgcatccgtgtatgctttgaacttgttgctga ttattctgtcctatataattccgcatcatttttcacttttaagtgttatggagtgtctcctactaaattaaatgatctctgcttactaatgtctatgcagattcatttgtaattagaggtgatga agtcagacaaatcgctccagggcaaactggaaagattgctgattataattaaattaccagatgatttacaggctgcgttatagcttggaattctaacaatcttgattctaaggtt ggtggtaattataattacctgtatagattgtttaggaagtctaatctcaaaccttttgagagagatattcaactgaaatctatcaggccggtagcacaccttgtaatggtgttgaag gtttaattgttacttccttacaatcatatggtttccaacccactaatggtgttggttaccaaccatacagagtagtagtactttcttttgaacttctacatgcaccagcaactgtttgtg gacctaaaaagtctactaatttggttaaaaacaaatgtgtcaatttcaacttcaatggtttaacaggcacaggtgttcttactgagtctaacaaaaagtttctgccttttcaacaatttt ggcagagacattgctgacactactgatgctgtccgtgatccacagacacttgagattcttgacattacaccatgttctttttggtgtcagtgttataacaccaggaacaaatact tctaaccaggttgctgttcttatcaggatgttaactgcacagaagtccctgttgctattcatgcagatcaacttactcctactggcgttgtttctacaggttctaatgttttcaaaca cgtgcaggctgttaataggggctgaacatgtcaacaactcatatgagtgtgacatacccattggtgcaggtatatgcgctagttatcagactcaattctcctggcagcg ccagcagtgtagctagtcaatccatcattgcctacactatgtcactggtgcagaaaaattcagttgcttactctaataactctattgccatacccacaaatttactatagtgttacca cagaaattctaccagtgtctatgaccaagacatcagtagattgtacaatgtacatttgtggtgattcaactgaatgcagcaatctttttgttgcaatatggcagttttgtacacaatta aaccgtgcttaactggaatagctgttgaacaagacaaaaacacccaagaagttttgcacaagtcaaacaaatttacaaaaacaccaccaattaaagatttttggtggtttaatt ttcacaaatattaccagatccatcaaaaccaagcagaggtcattattgaagatctacttttcaacaaagtgacacttgcagatgctggcttcatcaaacaatatggtgattgc cttggtgatattgctgctagggacctcatttgtgcacaaaagtttaacggcctactgttttgccaccttgctcacagatgaaatgattgctcaatacacttctgcactgttagcgggt acaatcacttctggttggaccttttggtgcaggtgctgcattacaaataccatttgctatgcaaatggcttataggtttaatggattgttcacacagaaatgttctctatgagaacca aaaattgattgccaaccaatttaatagtgctattggcaaaattcaagactcacttcttccacagcaagtgcactttggaaaacttcaagatgtggtcaaccaaaatgcacaagct ttaaacacgcttgttaaacaacttagctccaatttggtgcaatttcaagtgtttaaatgatatcctttcacgtcttgacccctccggaggctgaagtgcaaattgataggttgatcaca ggcagacttcaaagtttgcagacatatgtgactcaacaattaattagagctgcagaaatcagagcttctgctactaaaatgtcagagtgtgtacttggacaatc aaaaagagttgatttttgtggaaaggctatcatcttatgtcctccctcagtcagcacctcatggtgtagtcttcttgcatgtgacttatgtccctgcacaagaaaagaacttcaca actgctcctgccatttgtcatgatggaaaagcacacttcctcgtgaaggtgtctttgtttcaaatggcacacactggtttgtaacacaaaggaatttttatgaaccacaaatcatta ctacagacaacacatttgtgtctggtaactgtgatgttgtaatagggaattgtcaacaacacagtttatgatccttgcaacctgaattagactcattcaaggaggagttagataaat atttaagaatcatacatcaccagaatgttgatttaggtgacatctctggcattaatgcttcagttgtaaacattcaaaaagaaattgaccgcctcaatgaggttgccaagaatttaa atgaatctctcatcgatctccaagaacttggaaagtatgagcagtatataaaatggccatggtacatttggctaggttttatagctggcttgattgccatagtaatggtgacaatttat

[1044]

		gctttgctgtatgaccagttgctgtagttgtctcaagggctgttgttcttgtggatcctgctgcaaatttgatgaagacgactctgagccagtgctcaaaggagtcaaattacattac acaTAA
28	ORF36	atgtttgttttcttgttttattgccactagtctctagtcagtgtgttaatcttacaaccagaactcaattacccctgcatacactaattctttcacacgtggtgtttattaccctgacaaagt tttcagatcctcagtttacattcaactcaggatttgttctaccttctttccaatgttacttggttccatgctatacatgtctctgggaccaatggtactaagaggtttgataaccctgtcc taccatttaatgatggtgtttatttggcttccactgagaagtctaacataataagaggctggatctttggtactacttttagattcgaagacccagtcctactattgttaataacgctac taatgttgttattaaagtctgtgaatttcaatttttgtaatgatccatttttgggtgtttattaccacaaaaaacaacaaaagttggaatggaaagtgagttcagagtttattctagtgcgaat aattgcactttgaatatgtctctcagccttttcttatggaccttgaaggaaaacaggtaatttcaaaaatcttagggaatttgtgtttaagaatattgatggttatttaaaatatattct aagcacacgcctattaatttagtgcgtgatctccctcaggggttttcggcttagaaccattggtagatttgccaatagtattaacatcactaggtttcaaacttacttgcttacata gaagttatttgactcctggtgattcttcttcaggttggacagctggtgctgcagcttattatgtgggttatctttcaacctaggactttctattaaaatatataatgaaaatggaaccattac agatgctgtagactgtgcacttgacctctctcagaaacaaagtgtacgttgaaatcttcactgtagaaaaaggaatctatcaaacttctaacttttagagtccaaccaacaga atctattgttagatttcctaatattacaaacttgtgccttttggtgaagtttttaacgccaccagatttgcatccgtgtatgcttggaacaggaagagaatcagcaactgttgctga ttattctgtcctatataattccgcatcatttttccacttttaagtgttatggagtgtctcctactaaattaaatgatctctgcttactaatgtctatgcagattcatttgtaattagaggtgatga agtcagacaaatcgctccagggcaaactggaaagattgctgattataattataaattaccagatgatttacaggctgcgttatagcttggaattctaacaatcttgatttctaaggtt ggtggtaattataatacctgtatagattgtttaggaagtctaatctcaaaccttttgagagagatatttcaactgaaatctatcaggccggtagcacacctgtaatggtgttgaag gttttaattgttacttccttttacaatcatatggtttccaaccccactaatggtgttggttaccaccatacagagtagtagtactttccttttgaacttctacatgcaccagcaactgtttgtg gacctaaaaagtctactaatttggttaaaaacaaaatgtgtcaatttcaacttcaatggtttaacaggcacaggtgttcttactgagtctaacaaaaaagtttctgccttccaacaatttt ggcagagacattgctgacactactgatgctgtccgtgatccacagacacttgagattcttgacattacaccatgttctttttggtgtcagtgttataacaccaggaacaaatact tctaaccaggttgctgttcttatcaggatgttaactgcacagaagtccctgttgctattcatgcagatcaacttactcctactttggcgtgtttattctacaggttctaatgttttcaaaca cgtgcaggctgtttaataggggctgaacatgtcaacaactcatatgagtgtgacatacccattggtgcaggtatatgcgctagttatcagactcagactaattctcctggcagcg ccagcagtgtagctagtcaatccatcattgcctacactatgtcactgttggtgcagaaaattcagttgcttactctaataactctattgccatacccacaaatttactattagtgttacca cagaaattctaccagtgtctatgaccaagacatcagtagattgtacaatgtacatttgtggtgattcaactgaatgcagcaatctttttgttgcaatatggcagttttgtacacaatta aaccgtgctttaactgggatagctgttgaacaagacaaaaacacccaagaagttttgcacaagtcaaacaaatttacaaaacaccaccaattaagatttggtggttttaatt tttcacaaatattaccagatccatcaaaaccaagcaagaggtcatttattgaagatctactttttcaacaaagtgacacttgcagatgctggcttcatcaaacaatatggtgattgc cttggtgatattgctgctagggacctcatttgtgcacaaaagtttaacggccttactgttttgccacctttgctcacagatgaaatgattgctcaatacacttctgcactgttagcgggt acaatcacttctggttggacctttggtgcaggtgctgcattacaaataccatttgctatgcaaatggcttataggtttaatggagttacacagaatgttctctatgagaacca aaaattgattgccaaccaatttaatagtgccattggcaaaattcaagactcacttcttccacagcaagtgcactggaaaacttcaagatgtggtcaaccaaaatgcacaagc tttaaacacgcttgttaaacaacttagctccaatttttggtgcaatttcaagtgtttttaaatgatatccttttcacgtcttgaccctcccgaggctgaagtgcaaattgataggttgatcac aggcagacttcaaagtttgcagacatatgtgactcaacaattaattagagctgcagaaatcagagcttctgctactaaaatgtcagagtgtgtactttggacaat caaaaagagttgatttttgtggaaagggctatcatcttatgtccttccctcagtcagcacctcatggtgtagtcttcttgcatgtgacttatgtcctgcacaagaaaagaacttcac aactgctcctgccatttgtcatgatggaaaagcacactttcctcgtgaaggtgtctttgtttcaaatggcacacactggtttgtaacacaaaggaatttttatgaaccacaaatcatt actacagacaacacatttgtgtctggtaactgtgatgttgtaataggaattgtcaacaacacagtttatgatcctttgcaacctgaattagactcattcaaggaggagttagataaa tattttaagaatcatacatcaccagatgttgatttaggtgacatctctggcattaatgcttcagttgtaaacattcaaaaagaaattgaccgcctcaatgaggttgccaagaatttaa atgaatctctcatcgatctccaagaacttggaaagtatgagcagtatatataaaatggccatggtacatttggctagtttttatagctggtcttgattgccatagtaatggtgacaattat gctttgctgtatgaccagttgctgtagttgtctcaagggctgttgttcttgtggatcctgctgcaaatttgatgaagacgactctgagccagtgctcaaaggagtcaaattacattac acaTAA
29	ORF39	ATGTTCGTTTTTCCTTGTTTTTACTGCCCCCTCGTGTCTTCACAGTGTGTGAACCTCACCACTCGCACACAGCTACCTCCCG CGTACACTAATTCATTTACCAGGGGGCGTCTATTATCCTGATAAGGTGTTCCGGAGTTCAGTGTTGCATAGCACTCAAG ACCTGTTCCTGCCCTTCTTCTCCAATGTCACTTGGTTTCATGCGATACATGTGTCTGGTACCAACGGAACGAAGAGATT TGATAACCCCGTACTGCCATTCAATGATGGCGTATACTTTGCTTCGACTGAAAAATCCAACATCATCAGGGGCTGGAT TTTTTGGTACAACGCTTGATTCCAAGACCCAGTCCCTCCTTATTGTGAACAATGCGACCAACGTCGTGATAAAGGTCTG

[1045]

TGAGTTTCAGTTCTGCAATGACCCATTCCTTGGAGTGTATTATCACAAGAACACAAATCGTGGATGGAGTCAGAGTTT		
AGGGTGTACAGCAGCGCTAACAACTGTACATTTGAGTATGTGAGTCAGCCGTTTCTGATGGATCTTGAGGGCAAACAG		
GGCAATTTTTAAGAATCTCAGAGAATTTGTGTTCAAGAACATTGATGGTTACTTTAAGATCTATAGCAAACATACGCCAAT		
CAACTTGGTTCGTGATCTGCCACAGGGATTTAGCGCACTGGAACCTCTCGTTGACTTGCCCATAGGTATTAACATCAC		
CAGGTTCCAGACGCTCTTGGCATTACACCGTAGTTATCTGACCCCCGGGGACTCCAGTTCCGGATGGACTGCAGGAG		
CCGCTGCCTACTATGTGGGTTACCTCCAGCCCAGGACCTTTCTTTTGAAATATAACGAGAACGGCACAATCACTGATG		
CTGTGGACTGCGCATTGGATCCTTTGTCAGAGACTAAGTGCACTCTGAAGTCATTCACAGTCGAGAAAGGCATTTACC		
AGACGTCTAACTTCAGGGTTCAGCCTACTGAGTCCATCGTGAGATTCCCAAACATCACAAATCTTTGTCCCTTCGGTG		
AGGTATTCAATGCGACACGATTTGCCTCAGTGTACGCGTGGAATCGGAAGAGGATCTCCAATTGCGTGGCCGACTAC		
TCCGTCTTATACAACTCAGCTAGCTTTTCAACATTCAAGTGCTATGGCGTGAGCCCTACCAAGCTCAATGACCTGTGCT		
TCACTAATGTGTATGCCGACTCTCTTTGTCATTCGCGGCGACGAGGTCCGACAAATCGCACCGGGCCAAACCGGTAAA		
ATTGCCGACTACAACTACAAGCTGCCTGACGACTTCACCGGCTGCGTAATCGCCTGGAACAGCAATAACCTGGATAG		
CAAAGTGGGCGGAAACTACAACTACCTGTACCGGCTCTTTAGAAAGTCCAACCTGAAACCATTCGAGCGCGATATCTC		
GACCGAAATCTACCAGGCGGGCAGCACCCCCTGTAATGGTGTAGAAGGGTTCAATTGTTACTTTCCACTCCAGAGTTA		
TGGGTTCCAGCCGACCAATGGCGTCGGTTATCAACCATATCGCGTTGTGGTGTTGTCCTTTGAGCTGCTACACGCCC		
CAGCTACAGTGTGCGGGCCAAAGAAAAGCACAAATCTTGTCAAGAACAAATGCGTTAACTTTAATTTTAATGGACTCAC		
AGGTACAGGAGTCCTGACCGAATCTAATAAGAAGTTCCTGCCCTTTCAACAGTTCGGACGAGACATTGCCGACACCAC		
CGATGCCGTTCGGGACCCACAGACCTTAGAAATTCTGGATATTACTCCATGTAGTTTTGGGGGAGTGTCTGTCATCAC		
CCCTGGCACTAATACATCTAACCAGGTTGCAGTCCTCTACCAGGATGTGAACTGTACCGAAGTGCCGGTCGCTATTCA		
CGCAGACCAGCTCACTCCTACCTGGCGGGTGTACTCCACAGGCTCTAACGTGTTTCAGACACGTGCAGGGTGCCTAA		
TCGGCGCAGAGCATGTAAATAACTCCTATGAGTGTGATATCCCCATCGGAGCCGGGATCTGCGCTTCCTACCAGACA		
CAAACGAATAGTCCCGGATCTGCCTCAAGCGTGGCATCTCAATCCATTATAGCATATACGATGTCCCTTGGAGCTGAA		
AACAGCGTTGCGTATTCAAACAATAGTATCGCTATTCCAACCAATTTTACAATTAGCGTGACCACAGAAATACTCCCTG		
TGAGCATGACCAAGACCAGTGTAGACTGTACTATGTACATCTGCGGCGACAGTACTGAGTGTAGCAATCTGCTGCTAC		
AGTATGGGTCCTTCTGTACTCAGCTTAATCGGGCTCTCACCGGAATCGCTGTAGAGCAAGATAAAAACACACAAGAAG		
TGTTTGCTCAAGTGAAGCAGATCTATAAGACACCTCCCATCAAGGATTTCGGTGGGTTCAACTTTAGCCAGATTCTGC		
CCGATCCGTCTAAACCGTCCAAGCGAAGTTTCATCGAAGACCTGCTTTTCAATAAGGTCACGCTGGCAGATGCTGGAT		
TTATCAAACAGTACGGCGACTGTCTGGGCGATATCGCCGCGCAAGAGACTTGATATGCGCCCAAAGTTTAATGGGTTAA		
CCGTCCTTCCACCGCTCCTGACAGACGAGATGATCGCCCAGTATACAAGTGCCTTATTAGCTGGGACCATTACTAGTG		
GATGGACATTTGGCGCCGGGGCTGCTCTACAGATACCCTTCGCCATGCAGATGGCTTACCGCTTCAACGGAATCGGA		
GTTACCCAGAACGTACTGTACGAAAATCAGAAACTCATAGCTAATCAATTTAACTCTGCCATCGGGAAGATTCAGGATT		
CCCTGTCGTCTACAGCGTCCGCCTTGGGGAAACTGCAAGATGTAGTGAACCAGAACGCCCAGGCCTTAAATACTCTG		
GTCAAGCAGTTATCTTCAAATTTCGGAGCAATTAGCTCTGTGTTGAACGATATTCTTTCCAGGCTGGACCCTCCAGAAG		
CCGAAGTGCAAATAGACCGGCTCATCACGGGGCGCTTGCAAAGCCTGCAAACCTATGTCACCCAGCAACTGATTCGA		
GCAGCCGAGATCCGGGCCAGTGCTAATCTGGCCGCCACAAAAATGAGCGAGTGCGTCCTCGGGCAGAGCAAACGCG		
TAGACTTCTGCGGTAAAGGCTATCACCTGATGAGCTTCCCTCAGAGCGCACCCCACGGGGTGGTCTTCCTCCACGTT		
ACCTACGTCCCTGCGCAGGAGAAGAACTTCACTACGGCCCCTGCAATTTGCCACGATGGCAAGGCCCACTTTCCCAG		
GGAGGGGGTCTTCGTTTCCAACGGGACTCATTGGTTCGTGACTCAGAGAAATTTTTATGAACCTCAGATCATTACCAC		
TGATAATACATTCGTGTCTGGCAACTGTGATGTGGTTATTGGGATAGTTAATAATACGGTATACGACCCACTCCAGCCC		
GAGCTGGACTCCTTCAAAGAGGAGCTGGACAAGTACTTTAAAAATCACACCTCACCTGATGTGGACCTAGGTGACATA		

[1046]

		TCTGGCATAAATGCTAGCGTGGTTAACATTCAGAAGGAAATCGACAGACTCAACGAGGTGGCCAAAAATCTGAACGAG AGTCTGATCGACCTGCAGGAGTTGGGAAAATATGAACAGTACATCAAATGGCCATGGTACATCTGGCTGGGCTTCATA GCAGGCCTGATCGCCATCGTCATGGTGACTATTATGCTGTGCTGCATGACATCCTGTTGTAGCTGTTTGAAGGGGTGT TGCTCCTGCGGCTCATGCTGCAAATTCGACGAGGACGATTCAGAACCTGTGCTGAAGGGAGTGAAGCTGCATTACAC ATAA
30	ORF41	ATGTTCGTTTTCCTTGTTTTACTGCCCCTCGTGTCTTCACAGTGTAGGGTTCAGCCTACTGAGTCCATCGTGAGATTCC CAAACATCACAAATCTTTGTCCCTTCGGTGAGGTATTCAATGCGACACGATTTGCCTCAGTGTACGCGTGGAATCGGA AGAGGATCTCCAATTGCGTGGCCGACTACTCCGTCTTATACAACTCAGCTAGCTTTTCAACATTCAAGTGCTATGGCG TGAGCCCTACCAAGCTCAATGACCTGTGCTTCACTAATGTGTATGCCGACTCTTTTGTCATTCGCGGCGACGAGGTCC GACAAATCGCACCGGGCCAAACCGGTAAAATTGCCGACTACAACTACAAGCTGCCTGACGACTTCACCGGCTGCGTA ATCGCCTGGAACAGCAATAACCTGGATAGCAAAGTGGGCGGAAACTACAACTACCTGTACCGGCTCTTTAGAAAGTC CAACCTGAAACCATTCGAGCGCGATATCTCGACCGAAATCTACCAGGCGGGCAGCACCCCCTGTAATGGTGTAGAAG GGTTCAATTGTTACTTTCCACTCCAGAGTTATGGGTTCCAGCCGACCAATGGCGTCGGTTATCAACCATATCGCGTTG TGGTGTTGTCCTTTGAGCTGCTACACGCCCCAGCTACAGTGTGCGGGCCAAAGAAAAGCACAAATCTTGTCAAGAAC AAATGCGTTAACTTTTAA
31	EMCV IRES	ACGTTACTGGCCGAAGCCGCTTGGAATAAGGCCGGTGTGCGTTTGTCTATATGTTATTTTCCACCATATTGCCGTCTTT TGGCAATGTGAGGGCCCGGAAACCTGGCCCTGTCTTCTTGACGAGCATTCCTAGGGGTCTTTCCCCTCTCGCCAAAG GAATGCAAGGTCTGTTGAATGTCGTGAAGGAAGCAGTTCCTCTGGAAGCTTCTTGAAGACAAACAACGTCTGTAGCGA CCCTTTGCAGGCAGCGGAACCCCCCCACCTGGCGACAGGTGCCTCTGCGGCCAAAAGCCACGTGTATAAGATACACC TGCAAAGGCGGCACAACCCCAGTGCCACGTTGTGAGTTGGATAGTTGTGGAAAGAGTCAAATGGCTCTCCTCAAGCG TATTCAACAAGGGGCTGAAGGATGCCCAGAAGGTACCCCATTGTATGGGATCTGATCTGGGGCCTCGGTGCACATGC TTTACATGTGTTTAGTCGAGGTTAAAAAACGTCTAGGCCCCCCGAACCACGGGGACGTGGTTTTCCTTTGAAAACAC GATGATAATA
32	5’ UTR 珠蛋白	ACTCTTCTGGTCCCCACAGACTCAGAGAGAACCCACC
33	3’ UTR 珠蛋白	GCTGGAGCCTCGGTAGCCGTTCCTCCTGCCCGCTGGGCCTCCCAACGGGCCCTCCTCCCCTCCTTGCACCGGCCCT TCCTGGTCTTTGAATAAAGTCTGAGTGGGCAGCA
45	CVB3	TTAAAACAGCCTGTGGGTTGATCCCACCCACAGGCCCATTGGGCGCTAGCACTCTGGTATCACGGTACCTTTGTGCG CCTGTTTTATACCCCCTCCCCCCAACTGTAACTTAGAAGTAACACACACCGATCAACAGTCAGCGTGGCACACCAGCCA CGTTTTGATCAAGCACTTCTGTTACCCCGGACTGAGTATCAATAGACTGCTCACGCGGTTGAAGGAGAAAGCGTTCGT TATCCGGCCAACTACTTCGAAAAACCTAGTAACACCGTGGAAGTTGCAGAGTGTTTCGCTCAGCACTACCCCAGTGTA GATCAGGTCGATGAGTCACCGCATTCCCCACGGGCGACCGTGGCGGTGGCTGCGTTGGCGGCCTGCCCATGGGGA AACCCATGGGACGCTCTAATACAGACATGGTGCGAAGAGTCTATTGAGCTAGTTGGTAGTCCTCCGGCCCCTGAATG CGGCTAATCCTAACTGCGGAGCACACACCCTCAAGCCAGAGGGCAGTGTGTCGTAACGGGCAACTCTGCAGCGGAA CCGACTACTTTGGGTGTCCGTGTTTCATTTTATTCCTATACTGGCTGCTTATGGTGACAATTGAGAGATCGTTACCATA TAGCTATTGGATTGGCCATCCGGTGACTAATAGAGCTATTATATATCCCTTTGTTGGGTTTATACCACTTAGCTTGAAA GAGGTTAAAACATTACAATTCATTGTTAAGTTGAATACAGCAAA
46	WT EMCV GLuc IS	CGCGGATCCTAATACGACTCACTATAGGGAATAGCCGAAAAACAAAAAAACAAAAAAAAACCAAAAAAAC AAAACACAACGTTACTGGCCGAAGCCGCTTGGAATAAGGCCGGTGTGCGTTTGTCTATATGTTATTTTCCACCATATT GCCGTCTTTTGGCAATGTGAGGGCCCGGAAACCTGGCCCTGTCTTCTTGACGAGCATTCCTAGGGGTCTTTCCCCTC

[1047]

		TCGCCAAAGGAATGCAAGGTCTGTTGAATGTCGTGAAGGAAGCAGTTCCTCTGGAAGCTTCTTGAAGACAAACAACGT CTGTAGCGACCCTTTGCAGGCAGCGGAACCCCCCACCTGGCGACAGGTGCCTCTGCGGCCAAAGCCACGTGTATA AGATACACCTGCAAAGGCGGCACACAACCCCAGTGCCACGTTGTGAGTTGGATAGTTGTGGAAAGAGTCAAATGGCTCT CCTCAAGCGTATTCAACAAGGGGCTGAAGGATGCCCAGAAGGTACCCCATTGTATGGGATCTGATCTGGGGCCTCGG TGCACATGCTTTACATGTGTTTAGTCGAGGTTAAAAAACGTCTAGGCCCCCCGAACCACGGGGACGTGGTTTTCCTTT GAAAAACACGATGATAATAGCCACCATGGGAGTCAAAGTTCTGTTTGCCCTGATCTGCATCGCTGTGGCCGAGGCCA AGCCCACCGAGAACAACGAAGACTTCAACATCGTGGCCGTGGCCAGCAACTTCGCGACCACGGATCTCGATGCTGA CCGCGGGAAGTTGCCCGGCAAGAAGCTGCCCGCTGGAGGTGCTCAAGAGATGGAAGCCAATGCCCGGAAAGCTGG CTGCACCAGGGGCTGTCTGATCTGCCTGTCCCACATCAAGTGCACGCCCAAGATGAAGAAGTTCATCCCAGGACGCT GCCACACCTACGAAGGCGACAAAGAGTCCGCACAGGGCGGCATAGGCGAGGCGATCGTCGACATTCCTGAGATTCC TGGGTTCAAGGACTTGGAGCCCATGGAGCAGTTCATCGCACAGGTCGATCTGTGTGTGGACTGCACAACTGGCTGCC TCAAAGGGCTTGCCAACGTGCAGTGTTCTGACCTGCTCAAGAAGTGGCTGCCGCAACGCTGTGCGACCTTTGCCAGC AAGATCCAGGGCCAGGTGGACAAGATCAAGGGGGCCGGTGGTGACTAAAAAAAACAAAAAACAAAACGGCTATT
47	夹板	GTTTTTCGGCTATTCCCAATAGCCGTTTTG
48	ORF44	ATGTACCGGATGCAGTTGTTGTCCTGTATAGCTCTTTCCCTTGCATTGGTCACTAATTCTagagtccaaccaacagaatctattgtta gatttcctaatattacaaacttgtgcctttggtgaagtttttaacgccaccagatttgcatccgtgtatgcttggaacaggaagagaatcagcaactgttgctgattattctgtcct atataattccgcatcatttccacttttaagtgttatggagtgtctcctactaaattaaatgatctctgctttactaatgtctatgcagattcatttgtaattagaggtgatgaagtcagaca aatcgctccagggcaaactggaaagattgctgattataattataaattaccagatgattttacaggctgcgttatagcttggaattctaacaatcttgattctaaggttggtggtaatt ataattacctgtatagattgtttaggaagtctaatctcaaacctttgagagagatatttcaactgaaatctatcaggccggtagcacaccttgtaatggtgttgaaggttttaattgtt acttccttacaatcatatggtttccaacccactaatggtgttggttaccaacctatacagagtagtagtactttctttgaacttctacatgcaccagcaactgtttgtggacctaaaa agtctactaatttggttaaaaacaaatgtgtcaatttcTAA
49	ORF45	ATGGGAGTCAAAGTTCTGTTTGCCCTGATCTGCATCGCTGTGGCCGAGGCCAAGagagtccaaccaacagaatctattgttagatttcc taatattacaaacttgtgcctttggtgaagtttttaacgccaccagatttgcatccgtgtatgcttggaacaggaagagaatcagcaactgttgctgattattctgtcctataaa ttccgcatcatttccacttttaagtgttatggagtgtctcctactaaattaaatgatctctgctttactaatgtctatgcagattcatttgtaattagaggtgatgaagtcagacaaaatcg ctccagggcaaactggaaagattgctgattataattataaattaccagatgattttacaggctgcgttatagcttggaattctaacaatcttgattctaaggttggtggtaattataatt acctgtatagattgtttaggaagtctaatctcaaacctttgagagagatatttcaactgaaatctatcaggccggtagcacaccttgtaatggtgttgaaggttttaattgttacttcc tttacaatcatatggtttccaacccactaatggtgttggttaccaacctatacagagtagtagtactttctttgaacttctacatgcaccagcaactgtttgtggacctaaaaagtcta ctaatttggttaaaaacaaatgtgtcaatttcTAA
50	IL2 分泌信号序列	ATGTACCGGATGCAGTTGTTGTCCTGTATAGCTCTTTCCCTTGCATTGGTCACTAATTCT
51	Gluc 分泌信号序列	ATGGGAGTCAAAGTTCTGTTTGCCCTGATCTGCATCGCTGTGGCCGAGGCCAAG
52	合成构建体	D(V/I)ExNPGP
53	严重急性呼吸综合征冠状病毒 2	MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDN PVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSLLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSA NNCTFEYVSQPFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLLALHRS YLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRF PNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIA PGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPL QSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTT DAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAEH

[1048]

		VNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSIIAYTMSLGAENSVAYSNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCT MYICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLL FNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYR FNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSSTASALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPPE AEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPA QEKNFTTAPAICHDGKAHFPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEEL DKYFKNHTSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCC MTSCCSCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVLKGVKLHYT
54	严重急性呼吸综合征冠状病毒 2	atgtttgttttcttgtttattgccactagtctctagtcagtgtgttaatcttacaaccagaactcaattacccctgcatacactaattctttcacacgtggtgtttattaccctgacaaagt ttcagatcctcagtttacattcaactcaggatttgttctttaccttctttccaatgttacttggttccatgctatacatgtctctgggaccaatggtactaagaggtttgataaccctgtcc taccatttaatgatggtgtttattttgcttccactgagaagtctaacataataagaggctggatctttgtactacttagattcgaagacccagtccctacttattgttaataacgctac taatgttgttattaaagtctgtgaatttcaatttttgtaatgatccatttttgggtgttattaccacaaaaacacaacaaaagttggatggaaagtgagttcagagtttatctagtgcgaat aattgcacttttgaatatgtctctcagcctttcttatggaccttgaaggaaaacagggtaatttcaaaaatctaggaaatttgtgtttaagaatattgatggttatttaaaatatattct aagcacacgcctattaatttagtgcgtgatctccctcagggttttcggctttagaaccattggtagattgccaataggtattaacatcactagtttcaaacttacttgctttacata gaagttatttgactccctggtgattcttcttcaggttggacagctggtgctgcagcttattatgtgggttatcttcaacctaggacttttctattaaaatatatgaaaatggaaccattac agatgctgtagacttgcacttgaccctctctcagaaacaaagtgtacgttgaaatcctcactgtagaaaaaggaatctatcaaacttctaacttttagagtccaccaacaaga atctattgttagatttcctaatattacaaacttgtgcccttttggtgaagttttaacgcccaccagatttgcatccgtgtatgctgtggaacaggaagagaatcagcaactgttgctga ttattctgtcctatataattccgcatcatttccacttttaagtgttatggagtgtctcctactaaattaaatgatctctgcttactaatgtctatgcagattcatttgtaattagaggtgatga agtcagacaaatcgctccagggcaaactggaaagattgctgattatataatttaaattaccagatgatttttacaggctgcgttatagcttggaattctaacaatcttgattctaaggtt ggtggtaattataatacctgtatagattgtttaggaagtctaatctcaaaccttttgagagagatatttcaactgaaatctatcaggccggtagcacaccttgtaatggtgttgaag gtttaattgttacttccttacaatcatatggtttccaacccactaatggtgttggttaccaaccatacagagtagtagtactttcttttgaacttctacatgcaccagcaactgtttgtg gacctaaaaagtctactaatttggttaaaaacaaatgtgtcaatttcaacttcaatggtttaacaggcacaggttgttcttactgagtctaacaaaaagtttctgcctttcaacaatatt ggcagagacattgctgacactactgatgctgtccgtgatccacagacacttgagattcttgacattacaccatgttctttggtggtcagtgttatacaccaggaacaaatact tctaaccaggttgctgttcttatcaggatgttaactgcacagaagtccctgttgctattcatgcagatcaacttactcctactggcgtgttattcttacaggttctaatgtttttcaaaca cgtgcaggctgttaataggggctgaacatgtcaacaactcatatgagtgtgacatacccattggtgcaggtatatgcgctagttatcagactcagactaattctcctcggcgggg cacgtagtgtagctagtcaatccatcattgcctacactatgtcacttggtgcagaaaattcagttgcttactctaataactcttgccatacccacaaatttactatttagtgttacca cagaaattctaccagtgtctatgaccaagacatcagtagattgtacaatgtacatttgtggtgattcaactgaatgcagcaatcttttgttgcaatatggcagttttgtacacaatta aaccgtgcttaactgggatagctgttgaacaagacaaaaacacccaagaagttttgcacaagtcaaacaaatttacaaaacaccaccaattaaagatttggtggttttaatt ttcacaatattaccagatccatcaaaaccaagcaaggtcatttattgaagatctacttttcaacaaagtgacacttgcagatgctggcttcatcaaacaatatggtgattgc cttggtgatattgctgctagggacctcatttgtgcacaaagtttaacggcctactgttttgccaccttgctcacagatgaaatgattgctcaatacacttctgcactgttagcgggt acaatcacttctggttggaccttggtgcaggtgctgcattacaaataccatttgctatgcaaatggcttataggtttaatggttgagttacacagaatgttctctatgagaacca aaaattgattgccaaccaatttaatagtgccattggcaaaattcaagactcacttcttccacagcaagtgcacttggaaaacttcaagatgtggtcaaccaaaatgcacaagc tttaaacacgcttgttaaacaacttagctccaatttggtgcaatttcaagtgtttaaatgatatatccttcacgtcttgaccctccgaggctgaagtgcaaattgataggttgatcac aggcagacttcaaagtttgcagacatatgtgactcaacaattaattagagctgcagaaatcagagcttctgctaatctttgctgctactaaaatgtcagagtgtgtactttggacaat caaaaagagttgatttttgtggaaaggctatcatctatgtccttccctcagtcagcacctcatggtgtagtcttcttgcatgtgacttatgtccctgcacaagaaaagaaagaacttcac aactgctcctgccatttgtcatgatggaaaagcacactttcctcgtgaaggtgtcttgtttcaaatggcacacactggtttgtaacacaaaggaatttttatgaaccacaaatcatt actacagacaacacatttgtgtctggtaactgtgatgttgtaatagggaattgtcaacaacacagtttatgatccttgcaacctgaattagactcattcaaggaggagttagataaa tattttaagaatcatacatcaccagatgttgatttaggtgacatctctgtgcattaatgcttcagttgtaaacattcaaaaagaaattgaccgcctcaatgaggttgccaagaatttaa atgaatctctcatcgatctccaagaacttggaaagtatgagcagtatataaaatggccatggtacatttggctaggttttatagctggcttgattgccatagtaatggtgacaattat

[1049]

		gctttgctgtatgaccagttgctgtagttgtctcaagggctgttgttcttgtggatcctgctgcaaatttgatgaagacgactctgagccagtgctcaaaggagtcaaattacattac aca
55	合成构建体	MGVKVLFALICIAVAEAKRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVS PTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFE RDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNF
56	合成构建体	atgggagtcaaagttctgtttgccctgatctgcattgctgtggccgaggccaagagagtccaaccaacagaatctattgttagatttcctaatattacaaacttgtgccctttggtg aagttttaacgccaccagattgcatccgtgtatgcttggaacaggaagagaatcagcaactgttgctgattattctgtcctatataattccgcatcatttccacttttaagtgttat ggagtgtctcctactaaattaaatgatctctgctttactaatgtctatgcagattcatttgtaattagaggtgatgaagtcagacaaatcgctccagggcaaactggaaagattgct gattataattataaattaccagatgatttacaggctgcgttatagcttggaattctaacaatcttgattctaaggttggtggtaattataatacctgtatagattgtttaggaagtctaa tctcaaacctttgagaggagatatttcaactgaaatctatcaggccggtagcacacccttgtaatggtgttgaaggttttaattgttacttccttacaatcatatggtttccaacccact aatggtgttggttaccaaccatacagagtagtagtacttcttttgaacttctacatgcaccagcaactgtttgtggacctaaaaagtctactaatttggttaaaaacaaatgtgtca atttc
57	合成构建体	MGVKVLFALICIAVAEAKPTENNEDFNIVAVASNFATTDLDADRGKLPGKKLPLEVLKEMEANARKAGCTRGCLICLSHIKCT PKMKKFIPGRCHTYEGDKESAQGGIGEAIVDIPEIPGFKDLEPMEQFIAQVDLCVDCTTGCLKGLANVQCSDLLKKWLPQRC ATFASKIQGQVDKIKGAGGD
58	合成构建体	atgggagtcaaagttctgtttgccctgatctgcatcgctgtggccgaggccaagccccaccgagaacaacgaagacttcaacatcgtggccgtggccagcaacttcgcgacc acggatctcgatgctgaccgcgggaagttgcccggcaagaagctgccgctggaggtgctcaagagatggaagccaatgcccggaaagctggctgcaccagggctgt ctgatctgcctgtcccacatcaagtgcacgcccaagatgaagaagttcatcccaggacgctgccacacctacgaaggcgacaaggagtccgcacagggcggcatataggc gaggcgatcgtcgacattcctgagattcctgggttcaaggacttggagcccatggagcccagttcatcgcacaggtcgatctgtgtggactgcacaactggctgcctcaaagg gcttgccaacgtgcagtgttctgacctgctcaagaagtggctgccgcaacgctgtgcgaccttgccagcaagatccaggggccaggtggacaagatcaaggggcccggtg gtgactaa
59	甲型流感病毒	MKAILVVLLYTFATANADTLCIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLEDKHNGKLCKLRGVAPLHLGKCNIAGWILGNPE CESLSTASSWSYIVETPSSDNGTCYPGDFIDYEELREQLSSVSSFERFEIFPKTSSWPNHDSNKGVTAACPHAGAKSFYKN LIWLVKKGNSYPKLSKSYINDKGKEVLVLWGIHHPSTSADQQSLYQNADAYVFVGSSRYSKKFKPEIAIRPKVRDQEGRMN YYWTLVEPGDKITFEATGNLVVPRYAFAMERNAGSGIIISDTPVHDCNTTCQTPKGAINTSLPFQNIHPITIGKCPKYVKSTKL RLATGLRNIPSIQSRGLFGAIAGFIEGGWTGMVDGWYGYHHQNEQGSGYAADLKSTQNAIDEITNKVNSVIEKMNTQFTAV GKEFNHLEKRIENLNKKVDDGFLDIWTYNAELLVLLENERTLDYHDSNVKNLYEKVRSQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCDNT CMESVKNGTYDYPKYSEEAKLNREEIDGVKLESTRIYQILAIYSTVASSLVLVVSLGAISFWMCSNGSLQCRICI
60	甲型流感病毒	atgaaagcaatactagtagttcttctatatacatttgcaaccgctaaccgctgatacattgtgtataggatatcacgcgaacaactccaccgatacagtacagtactagaga agaacgtaacagtaacacattctgttaatcttctagaagacaagcataacggcaaactgtgcaaactagaggtgtagcccccattgcatctaggaaagtgtaatatagctgg ctggatttttgggaaatccagagtgtgaatcattaagtacagcaagctcctggtcctatatagtggaaacacctagtagtgataacggaacgtgttacccaggagatttttatagatt acgaggagctaagagagcagctgtcgtcagtatcatcatttgaaaggtttgaaatttcccgaaaacatcctcctggcccaatcacgatagtaacaaaggagtaacagcagc ctgtcctcacgctggagcaaaaagcttctataaaaatttaatctggctagtgaagaagggaaattcatatccaaagctaagtaaaagttatataaacgataaggcaaggaa gtactcgtactgtgggcattcatcatccatctactagtgctgatcaacaaagtttatatcaaaacgcagacgcatacgttttgtgggtcaagtagatatagcaagaaatttaa accagaaatagcaataagacctaaagtaaggatcaagaaggcagaatgaactattattggacactagtagaaccgggagatataaaatactttgaagcaacaggaaat ctagtggttcccaggtacgcatttgcaatggaaagaaacgctggatcaggcatcattatatctgatacaccagtccacgattgtaatacaactgtcaaacacctaaaggagct ataaacaccagcttaccatttcaaaatattcatcctatcacaattggaaagtgtccaaaatacgtaaaaagtacaaaattgagattggccacaggattacgaaatattccatca attcaatctagaggacttttggtgcaattgcaggtttcatagaaggaggctggactgggatggtagacggctggtacggttatcatcatcaaaacgaacagggaagtggata cgcagctgatcttaaaagtacacaaaaacgcaattgacgagattactaataaagtaaattctgtaattgaaaaaatgaatactcagtttacagcagtagggaaagagtttaacc

[1050]

		acctggaaaaaagaatagaaaatttaaataaaaaagtagacgacggatttcttgacatttggacttataaccgcaactattggtattactagaaaacgaaagaactctagat tatcacgattcaaacgtaaaaaatttatacgaaaaagtaagaagccaacttaaaaataacgcaaaagaaataggaaacggctgttttgaatttatcacaagtgtgataatac ctgcatggaaagtgttaaaaacgggacatacgattatccaaaatactcagaagaagcaaaattaaatagagaagaaatagacggcgtaaaattagaatcaacaaggata tatcaaatattagcaatatattcaactgtcgcttcttcattggtactggtagtttctctaggtgcaatatcattttggatgtgctctaacggctccctacagtgtagaatttgtata
61	丁型肝炎病毒	ggccaccgacaagaggcggcagcccagaccacccgaaagaggagacgcggaccgccgcccaagcgagcagccagagcc
62	丁型肝炎病毒	ggcagaggcggcagcccagaccacccgaaagaggagacgcggaccgccgcccgagcc
63	P46	MGVHECPAWLWLLLSLLSLPLGLPVLGARVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSA SFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLY RLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLV KNKCVNF
64	P47	MYRMQLLSCIALSLALVTNSRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCY GVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNL KPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNF
65	P48	MGVKVLFALICIAVAEAKRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVS PTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFE RDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNF
66	P49	MGVHECPAWLWLLLSLLSLPLGLPVLGARVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSA SFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLY RLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLV KNKCVNF
67	P50	MYRMQLLSCIALSLALVTNSRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCY GVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNL KPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNF
68	P52	MYRMQLLSCIALSLALVTNSVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSGTNGTK RFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSLLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRV YSSANNCTFEYVSQPFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLLA LHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTE SIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDE VRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFN CYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGR DIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGC LIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPGSASSVASQSIIAYTMSLGAENSVAYSNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKT SVDCTMYICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRS FIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAM QMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSSTASALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSR LDPPEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSFPQSAPHGVVFLHV TYVPAQEKNFTTAPAICHDGKAHFPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDS

[1051]

		FKEELDKYFKNHTSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMVTI MLCCMTSCCSCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVLKGVKLHYT
69	P54	MGVKVLFALICIAVAEAKVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRF DNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSLLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYS SANNCTFEYVSQPFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLLALH RSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIV RFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVR QIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCY FPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIA DTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAEH AEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSIIAYTMSLGAENSVAYSNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCT AEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPA QEKNFTTAPAICHDGKAHFPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEEL
70	P56	MFVFLVLLPLVSSQCRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPT KLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFER DISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFGYIPEA PRDGQAYVRKDGEWVLLSTFL
71	P59	MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDN PVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSLLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSA NNCTFEYVSQPFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLLALHRS YLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRF PNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIA PGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPL QSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTT DAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAEH VNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSIIAYTMSLGAENSVAYSNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCT MYICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLL FNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYR FNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSSTASALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPPE AEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPA QEKNFTTAPAICHDGKAHFPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEEL

[1052]

		DKYFKNHTSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCC MTSCCSCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVLKGVKLHYT
72	P60	MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDN PVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSLLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSA NNCTFEYVSQPFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLLALHRS YLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRF PNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIA PGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPL QSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTT DAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQGVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAEH VNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSIIAYTMSLGAENSVAYSNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCT MYICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLL FNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYR FNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSSTASALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPPE AEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPA QEKNFTTAPAICHDGKAHFPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEEL DKYFKNHTSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCC MTSCCSCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVLKGVKLHYT
73	P61	MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDN PVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSLLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSA NNCTFEYVSQPFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLLALHRS YLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRF PNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIA PGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPL QSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTT DAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAEH VNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSIIAYTMSLGAENSVAYSNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCT MYICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLL FNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYR FNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSSTASALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPPE AEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPA QEKNFTTAPAICHDGKAHFPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEEL DKYFKNHTSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCC MTSCCSCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVLKGVKLHYT
74	P63	MGVKVLFALICIAVAEAKRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVS PTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFE RDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNF

[1053]

75	P64	MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDN PVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSLLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSA NNCTFEYVSQPFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLLALHRS YLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRF PNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIA PGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPL QSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTT DAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAEH VNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSIIAYTMSLGAENSVAYSNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCT MYICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLL FNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYR FNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSSTASALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPPE AEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPA QEKNFTTAPAICHDGKAHFPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEEL DKYFKNHTSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCC MTSCCSCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVLKGVKLHYT
76	2A6200	MFVFLVLLPLVSSQCVNFTNRTQLPSAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDN PVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSLLIVNNATNVVIKVCEFQFCNYPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSA NNCTFEYVSQPFLMDLEGKQGNFKNLSEFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLLALHRS YLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRF PNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIA PGQTGTIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVKGFNCYFPL QSYGFQPTYGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTT DAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQGVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAEY VNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSIIAYTMSLGAENSVAYSNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCT MYICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLL FNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYR FNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSSTASALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPPE AEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAAIKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPA QEKNFTTAPAICHDGKAHFPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEEL DKYFKNHTSPDVDLGDISGINASFVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCM TSCCSCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVLKGVKLHYT
77	2A0620	MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFANP VLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSLLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSAN NCTFEYVSQPFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRGLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLLALHRSY LTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFP NITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAP

[1054]

		GQTGNIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVKGFNCYFPLQ SYGFQPTYGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTD AVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQGVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAEHV NNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSIIAYTMSLGVENSVAYSNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTM YICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLF NKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRF NGIGVTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSSTASALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPPEA EVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPA QEKNFTTAPAICHDGKAHFPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEEL DKYFKNHTSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCC MTSCCSCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVLKGVKLHYT
78	2A3430	MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAISGTNGTKRFDNPVL PFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSLLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCT FEYVSQPFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLLALHRSYLTP GDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNIT NLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQ TGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSY GFQPTYGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIDDTTDAV RDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQGVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAEHVNN SYECDIPIGAGICASYQTQTNSHRRARSVASQSIIAYTMSLGAENSVAYSNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYIC GDSTECSNLLLQYGSFCIQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKVT LADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIG VTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSSTASALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILARLDPPEAEVQI DRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKN FTTAPAICHDGKAHFPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTHNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYF KNHTSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSC CSCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVLKGVKLHYT
79	2A8210	MGVKVLFALICIAVAEAKRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVS PTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGNIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPF ERDISTEIYQAGSTPCNGVKGFNCYFPLQSYGFQPTYGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNF
80	2A9200	MFVFLVLLPLVSSQCVNFTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFAN PVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSLLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSA NNCTFEYVSQPFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRGLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLHISYLT PGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNI TNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPG QTGNIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVKGFNCYFPLQS YGFQPTYGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDA

[1055]

		VRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQGVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAEHVN NSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSIIAYTMSLGVENSVAYSNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYI CGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNK VTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNG IGVTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSSTASALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPPEAEV QIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQE KNFTTAPAICHDGKAHFPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDK YFKNHTSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTS CCSCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVLKGVKLHYT
81	2A4361	MGVKVLFALICIAVAEAKRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVS PTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFE RDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFGSGR LRRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMGVKVLFALICIAVAEAKRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKR ISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSN NLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHA PATVCGPKKSTNLVKNKCVNF
82	2A5361	MGVKVLFALICIAVAEAKRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVS PTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFE RDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFGSGR LRRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMGVKVLFALICIAVAEAKRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKR ISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSN NLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHA PATVCGPKKSTNLVKNKCVNFGSGRLRRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMGVKVLFALICIAVAEAKRVQPTESIVRFPNI TNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPG QTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQS YGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNF
83	2A3461	MGVKVLFALICIAVAEAKRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVS PTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFE RDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFGSGR LRRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASF STFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRL FRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKN KCVNF
84	2A4461	MGVKVLFALICIAVAEAKRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVS PTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFE

[1056]

		RDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFGSGR LRRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASF STFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRL FRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKN KCVNFGSGRLRRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVAD YSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVG GNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGP KKSTNLVKNKCVNF
85	2A5461	MGVKVLFALICIAVAEAKRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVS PTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFE RDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFGSGR LRRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPGLEQLESIINFEKLTEWTSGLEQLESIINFEKLTEWTS
86	2A6461	MGVKVLFALICIAVAEAKRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVS PTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFE RDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFRRKR RSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMGVKVLFALICIAVAEAKRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRI SNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSN NLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHA PATVCGPKKSTNLVKNKCVNF
87	2A7020	MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDN PVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSLLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSA NNCTFEYVSQPFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLLALHRS YLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRF PNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIA PGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPL QSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTT DAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAEH VNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSIIAYTMSLGAENSVAYSNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCT MYICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLL FNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYR FNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSSTASALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPPE AEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPA QEKNFTTAPAICHDGKAHFPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEEL DKYFKNHTSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCC MTSCCSCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVLKGVKLHYT

[1057]

88	2A8620	MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDN PVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSLLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSA NNCTFEYVSQPFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLLALHRS YLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRF PNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIA PGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPL QSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTT DAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAEH VNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSIIAYTMSLGAENSVAYSNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCT MYICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLL FNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYR FNGIGVTQNVLYENQKLIANQFN89SAIGKIQDSLSSTASALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPP EAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVP AQEKNFTTAPAICHDGKAHFPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEE LDKYFKNHTSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCC MTSCCSCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVLKGVKLHYT
89	2A9420	MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDN PVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSLLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSA NNCTFEYVSQPFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLLALHRS YLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRF PNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIA PGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPL QSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTT DAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAEH VNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSIIAYTMSLGAENSVAYSNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCT MYICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLL FNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYR FNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSSTASALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPPE AEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPA QEKNFTTAPAICHDGKAHFPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEEL DKYFKNHTSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCC MTSCCSCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVLKGVKLHYT
90	2A6481	MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDN PVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSLLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSA NNCTFEYVSQPFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLLALHRS YLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRF PNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIA PGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPL

[1058]

		QSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTT DAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAEH VNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSIIAYTMSLGAENSVAYSNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCT MYICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLL FNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYR FNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSSTASALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDKVE AEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHDGKAHFPREGVFVSNGTHWF QEKNFTTAPAICHDGKAHFPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDISGINASVVNIQKEI DKYFKNHTSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCC MTSCCSCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVLKGVKLHYT
91	*刺突蛋白体 1-RBD:SARS-CoV-NTD:HKU3-1-S2:SARS-CoV-2*	MAISGVPVLGFFIIAVLMSAQESWAGIISRKPQPKMAQVSSSRRGVYYNDDIFRSDVLHLTQDYFLPFDSNLTQYFSLN VDSDRYTYFDNPILDFGDGVYFAATEKSNVIRGWIFGSSFDNTTQSAVIVNNSTHIIIRVCNFNLCKEPMYTVSRGTQQ NAWVYQSAFNCTYDRVEKSFQLDTTPKTGNFKDLREYVFKNRDGFLSVYQTYTAVNLPRGLPTGFSVLKPILKLPFGI NITSYRVVMAMFSQTTSNFLPESAAYYVGNLKYSTFMLRFNENGTITDAVDCSQNPLAELKCTIKNFTVEKGIYQTSN FRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATKFPSVYAWERKKISNCVADYSVLYNSTFFSTFKCYGVSATKLNDLCFSNVY ADSFVVKGDDVRQIAPGQTGVIADYNYKLPDDFMGCVLAWNTRNIDATSTGNYNYKYRYLRHGKLRPFERDISNVPF SPDGKPCTPPALNCYWPLNDYGFYTTTGIGYQPYRVVVLSFELLNAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGV LTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLT PTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSIIAYTMSLGAENSVAYSN NSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIY KTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMI AQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSSTASALGKL QDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDKVEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAAT KMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHDGKAHFPREGVFVSNGTHWF VTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDISGINASVVNIQKEI DRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCSCLKGCCSCGSCCKFDEDDS EPVLKGVKLHYT
92	*刺突蛋白体 2-RBD:SARS-CoV-2-NTD:SARS-CoV,S2:SARS-CoV*	MAISGVPVLGFFIIAVLMSAQESWASDLDRCTTFDDVQAPNYTQHTSSMRGVYYPDEIFRSDTLYLTQDLFLPFYSNV TGFHTINHTFGNPVIPFKDGIYFAATEKSNVVRGWVFGSTMNNKSQSVIIINNSTNVVIRACNFELCDNPFFAVSKPMGT QTHTMIFDNAFNCTFEYISDAFSLDVSEKSGNFKHLREFVFKNKDGFLYVYKGYQPIDVVRDLPSGFNTLKPIFKLPLGI NITNFRAILTAFSPAQDIWGTSAAAYFVGYLKPTTFMLKYDENGTITDAVDCSQNPLAELKCSVKSFEIDKGIYQTSNF RVVPSGDVVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVY ADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQA GSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKLSTDLIKNQCVNFNFNGLTGTGVLT PSSKRFQPFQQFGRDVSDFTDSVRDPKTSEILDISPCSFGGVSVITPGTNASSEVAVLYQDVNCTDVSTAIHADQLTPAW RIYSTGNNVFQTQAGCLIGAEHVDTSYECDIPIGAGICASYHTVSLLRSTSQKSIVAYTMSLGADSSIAYSNNTIAIPTNF SISITTEVMPVSMAKTSVDCNMYICGDSTECANLLLQYGSFCTQLNRALSGIAAEQDRNTREVFAQVKQMYKTPTLKY FGGFNFSQILPDPLKPTKRSFIEDLLFNKVTLADAGFMKQYGECLGDINARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDDMIAAYTA ALVSGTATAGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKQIANQFNKAISQIQESLTTTSTALGKLQDVV

[1059]

		NQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDKVEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSE CVLGQSKRVDFCGKGYHLMSFPQAAPHGVVFLHVTYVPSQERNFTTAPAICHEGKAYFPREGVFVFNGTSWFITQRNF FSPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIINNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVA KNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYVWLGFIAGLIAIVMVTILLCCMTSCCSCLKGACSCGSCCKFDEDDSEPVLKGV KLHYT
93	*刺突嵌合体 3-RBD:SARS-CoV-NTD:SARS-CoV2, S2:SARS-CoV2*	MAISGVPVLGFFIIAVLMSAQESWAVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIH VSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSLLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKN NKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPL VDLPIGINITRFQTLLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKS FTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATKFPSVYAWERKKISNCVADYSVLYNSTFFSTFKCYGVSAT KLNDLCFSNVYADSFVVKGDDVRQIAPGQTGVIADYNYKLPDDFMGCVLAWNTRNIDATSTGNYNYKYRYLRHGKL RPFERDISNVPFSPDGKPCTPPALNCYWPLNDYGFYTTTGIGYQPYRVVVLSFELLNAPATVCGPKKSTNLVKNKCVN FNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTE VPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSIIAYTMSL GAENSVAYSNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQ EVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLT VLPPLLTDEMIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDS LSSTASALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDKVEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAA EIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHDGKAHFPREG VFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDISGI NASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCSCLKGCCSCG SCCKFDEDDSEPVLKGVKLHYT
94	*刺突嵌合体 4-RBD:RsSHC014-NTD:SARS-CoV2, S2:SARS-CoV2*	MAISGVPVLGFFIIAVLMSAQESWAVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIH VSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSLLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKN NKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPL VDLPIGINITRFQTLLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKS FTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATTFPSVYAWERKRISNCVADYSVLYNSTSFSTFKCYGVSAT KLNDLCFSNVYADSFVVKGDDVRQIAPGQTGVIADYNYKLPDDFLGCVLAWNTNSKDSSTSGNYNYLYRWVRRSKL NPYERDLSNDIYSPGGQSCSAVGPNCYNPLRPYGFFTTAGVGHQPYRVVVLSFELLNAPATVCGPKKSTNLVKNKCVN FNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTE VPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSIIAYTMSL GAENSVAYSNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQ EVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLT VLPPLLTDEMIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDS LSSTASALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDKVEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAA EIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHDGKAHFPREG VFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDISGI NASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCSCLKGCCSCG SCCKFDEDDSEPVLKGVKLHYT

[1060]

95	IL2 ss 刺突（高GC）-Tri	MYRMQLLSCIALSLALVTNSVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSGTNGTK RFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSLLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRV YSSANNCTFEYVSQPFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLLA LHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTE SIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDE VRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFN CYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGR DIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGC LIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPGSASSVASQSIIAYTMSLGAENSVAYSNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKT SVDCTMYICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRS FIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAM QMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSSTASALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSR LDPPEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSFPQSAPHGVVFLHV TYVPAQEKNFTTAPAICHDGKAHFPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDS FKEELDKYFKNHTSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQGYIPEAPRDGQAYVRKDGEWV LLSTFL
96	Il-2 ss 刺突（高GC）-Tri	MGVKVLFALICIAVAEAKVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRF DNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSLLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYS SANNCTFEYVSQPFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLLALH RSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIV RFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVR QIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCY FPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIA DTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIG AEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPGSASSVASQSIIAYTMSLGAENSVAYSNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVD CTMYICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIED LLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMA YRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSSTASALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDP PEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYV PAQEKNFTTAPAICHDGKAHFPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKE ELDKYFKNHTSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQGYIPEAPRDGQAYVRKDGEWVLLST FL
97	Gluc ss 刺突-Tri（低GC）	MGVKVLFALICIAVAEAKVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRF DNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSLLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYS SANNCTFEYVSQPFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLLALH RSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIV RFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVR QIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCY FPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIA DTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIG

[1061]

		AEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPGSASSVASQSIIAYTMSLGAENSVAYSNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVD CTMYICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIED LLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMA YRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSSTASALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDP PEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYV PAQEKNFTTAPAICHDGKAHFPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKE ELDKYFKNHTSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLC CMTSCCSCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVLKGVKLHYT
98	WT ss RBD*-Tri（低GC）	MGVKVLFALICIAVAEAKRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVS PTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFE RDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFGYIPE APRDGQAYVRKDGEWVLLSTFL
99	Gluc RBD*-Tri（低GC）	MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDN PVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSLLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSA NNCTFEYVSQPFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLLALHRS YLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRF PNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIA PGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPL QSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQQFGRDIADTT DAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQGVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAEH VNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPGSASSVASQSIIAYTMSLGAENSVAYSNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCT MYICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLL FNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYR FNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSSTASALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPPE AEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPA QEKNFTTAPAICHDGKAHFPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEEL DKYFKNHTSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCC MTSCCSCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVLKGVKLHYT
100	2A2361	MGVKVLFALICIAVAEAKRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVS PTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFE RDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFGGGG SGYIPEAPRDGQAYVRKDGEWVLLSTFL
101	2A3361	MGVKVLFALICIAVAEAKRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVS PTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFE RDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFGGGG SGYIPEAPRDGQAYVRKDGEWVLLSTFLGGGGSRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYS VLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGG NYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPK KSTNLVKNKCVNF

[1062]

102	2A6361	MGVKVLFALICIAVAEAKRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVS PTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFE RDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFDIIKLL NEQVNKEMNSSNLYMSMSSWCYTHSLDGAGLFLFDHAAEEYEHAKKLIVFLNENNVPVQLTSISAPEHKFESLTQIFQKAY EHEQHISESINNIVDHAIKGKDHATFNFLQWYVSEQHEEEVLFKDILDKIELIGNENHGLYLADQYVKGIAKSRKS
103	2A7361	MGVKVLFALICIAVAEAKRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVS PTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFE RDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFGGGG SDIIKLLNEQVNKEMNSSNLYMSMSSWCYTHSLDGAGLFLFDHAAEEYEHAKKLIVFLNENNVPVQLTSISAPEHKFESLTQI FQKAYEHEQHISESINNIVDHAIKGKDHATFNFLQWYVSEQHEEEVLFKDILDKIELIGNENHGLYLADQYVKGIAKSRKS
104	2A8361	MGVKVLFALICIAVAEAKRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVS PTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFE RDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFPGSG YIPEAPRDGQAYVRKDGEWVLLSTFLSGRSGGDIIKLLNEQVNKEMNSSNLYMSMSSWCYTHSLDGAGLFLFDHAAEEYE HAKKLIVFLNENNVPVQLTSISAPEHKFESLTQIFQKAYEHEQHISESINNIVDHAIKGKDHATFNFLQWYVSEQHEEEVLFKD ILDKIELIGNENHGLYLADQYVKGIAKSRKS
105	2A9361	MGVKVLFALICIAVAEAKRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVS PTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFE RDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFINHVG GTGGAIMAPVAVTRQLVGS
106	2A0461	MGVKVLFALICIAVAEAKRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVS PTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFE RDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFGGGG SINHVGGTGGAIMAPVAVTRQLVGS
107	2A1461	MGVKVLFALICIAVAEAKINHVGGTGGAIMAPVAVTRQLVGSRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRIS NCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNL DSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPA TVCGPKKSTNLVKNKCVNF
108	2A2461	MGVKVLFALICIAVAEAKINHVGGTGGAIMAPVAVTRQLVGSGGGGSRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAW NRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIA WNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSF ELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNF
109		MGVKVLFALICIAVAEAKAKFVAAWTLKAAARVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYN SASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNY LYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTN LVKNKCVNF
110		MGVKVLFALICIAVAEAKKSSQYIKANSKFIGITE RVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSF

[1063]

		VIRGDEVRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNG VEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNF
111	2A7520	MGVKVLFALICIAVAEAKRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVS PTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFE RDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFGYIPE APRDGQAYVRKDGEWVLLSTFL*
112	P46	AUGGGCGUGCACGAGUGCCCCGCCUGGCUGGCUGCUGAGCCUGCUGAGCCUGCCCCUGGGCCUGCCCG UGCUGGGCGCCAGAGUCCAACCAACAGAAUCUAUUGUUAGAUUUCCUAAUAUUACAAACUUGUGCCCUUUUGGUG AAGUUUUUAACGCCACCAGAUUUGCAUCCGUGUAUGCUUGGAACAGGAAGAGAAUCAGCAACUGUGUUGCUGAUU AUUCUGUCCUAUAUAAUUCCGCAUCAUUUUCCACUUUUAAGUGUUAUGGAGUGUCUCCUACUAAAUUAAAUGAUC UCUGCUUUACUAAUGUCUAUGCAGAUUCAUUUGUAAUUAGAGGUGAUGAAGUCAGACAAAUCGCUCCAGGGCAAA CUGGAAAGAUUGCUGAUUAUAAUUAUAAUUACCAGAUGAUUUUACAGGCUGCGUUAUAGCUUGGAAUUCUAACAA UCUUGAUUCUAAGGUUGGUGGUAAUUAUAAUUACCUGUAUAGAUUGUUUAGGAAGUCUAAUCUCAAACCUUUUGA GAGAGAUAUUUCAACUGAAAUCUAUCAGGCCGGUAGCACACCUUGUAAUGGUGUUGAAGGUUUAAUUGUUACUU UCCUUUACAAUCAUAUGGUUUCCAACCCACUAAUGGUGUUGGUUACCAACCAUACAGAGUAGUAGUACUUUCUUU UGAACUUCUACAUGCACCAGCAACUGUUUGUGGACCUAAAAAGUCUACUAAUUUGGUUAAAAACAAAUGUGUCAAU UUCUAA
113	P47	AUGUACCGGAUGCAGUUGUUGUCCUGUAUAGCUCUUUCCCUUGCAUUGGUCACUAAUUCUAGAGUCCAACCAACA GAAUCUAUUGUUAGAUUUCCUAAUAUUACAAACUUGUGCCCUUUUGGUGAAGUUUUUAACGCCACCAGAUUUGCA UCCGUGUAUGCUUGGAACAGGAAGAGAAUCAGCAACUGUGUUGCUGAUUAUUCUGUCCUAUAUAAUUCCGCAUCA UUUUCCACUUUUAAGUGUUAUGGAGUGUCUCCUACUAAAUUAAAUGAUCUCUGCUUUACUAAUGUCUAUGCAGAU UCAUUUGUAAUUAGAGGUGAUGAAGUCAGACAAAUCGCUCCAGGGCAAACUGGAAAGAUUGCUGAUUAUAAUUAU AAAUUACCAGAUGAUUUUACAGGCUGCGUUAUAGCUUGGAAUUCUAACAAUCUUGAUUCUAAGGUUGGUGGUAAU UAUAAUUACCUGUAUAGAUUGUUUAGGAAGUCUAAUCUCAAACCUUUUGAGAGAGAUAUUUCAACUGAAAUCUAUC AGGCCGGUAGCACACCUUGUAAUGGUGUUGAAGGUUUAAUUGUUACUUUCCUUUACAAUCAUAUGGUUUCCAAC CCACUAAUGGUGUUGGUUACCAACCAUACAGAGUAGUAGUACUUUCUUUUGAACUUCUACAUGCACCAGCAACUG UUUGUGGACCUAAAAAGUCUACUAAUUUGGUUAAAAACAAAUGUGUCAAUUUCUAA
114	P48	AUGGGAGUCAAAGUUCUGUUUUGCCCUGAUCUGCAUCGCUGUGGCCGAGGCCAAGAGAGUCCAACCAACAGAAUCU AUUGUUAGAUUUCCUAAUAUUACAAACUUGUGCCCUUUUGGUGAAGUUUUUAACGCCACCAGAUUUGCAUCCGUG UAUGCUUGGAACAGGAAGAGAAUCAGCAACUGUGUUGCUGAUUAUUCUGUCCUAUAUAAUUCCGCAUCAUUUUCC ACUUUUAAGUGUUAUGGAGUGUCUCCUACUAAAUUAAAUGAUCUCUGCUUUACUAAUGUCUAUGCAGAUUCAUUU GUAAUUAGAGGUGAUGAAGUCAGACAAAUCGCUCCAGGGCAAACUGGAAAGAUUGCUGAUUAUAAUUAUAAUUAC CAGAUGAUUUUACAGGCUGCGUUAUAGCUUGGAAUUCUAACAAUCUUGAUUCUAAGGUUGGUGGUAAUUAUAAUU ACCUGUAUAGAUUGUUUAGGAAGUCUAAUCUCAAACCUUUUGAGAGAGAUAUUUCAACUGAAAUCUAUCAGGCCG GUAGCACACCUUGUAAUGGUGUUGAAGGUUUAAUUGUUACUUUCCUUUACAAUCAUAUGGUUUCCAACCCACUA AUGGUGUUGGUUACCAACCAUACAGAGUAGUAGUACUUUCUUUUGAACUUCUACAUGCACCAGCAACUGUUUGUG GACCUAAAAAGUCUACUAAUUUGGUUAAAAACAAAUGUGUCAAUUUCUAA
115	P49	AUGGGCGUGCACGAGUGCCCCGCCUGGCUGGCUGCUGAGCCUGCUGAGCCUGCCCCUGGGCCUGCCCG UGCUGGGCGCCAGAGUCCAACCAACAGAAUCUAUUGUUAGAUUUCCUAAUAUUACAAACUUGUGCCCUUUUGGUG

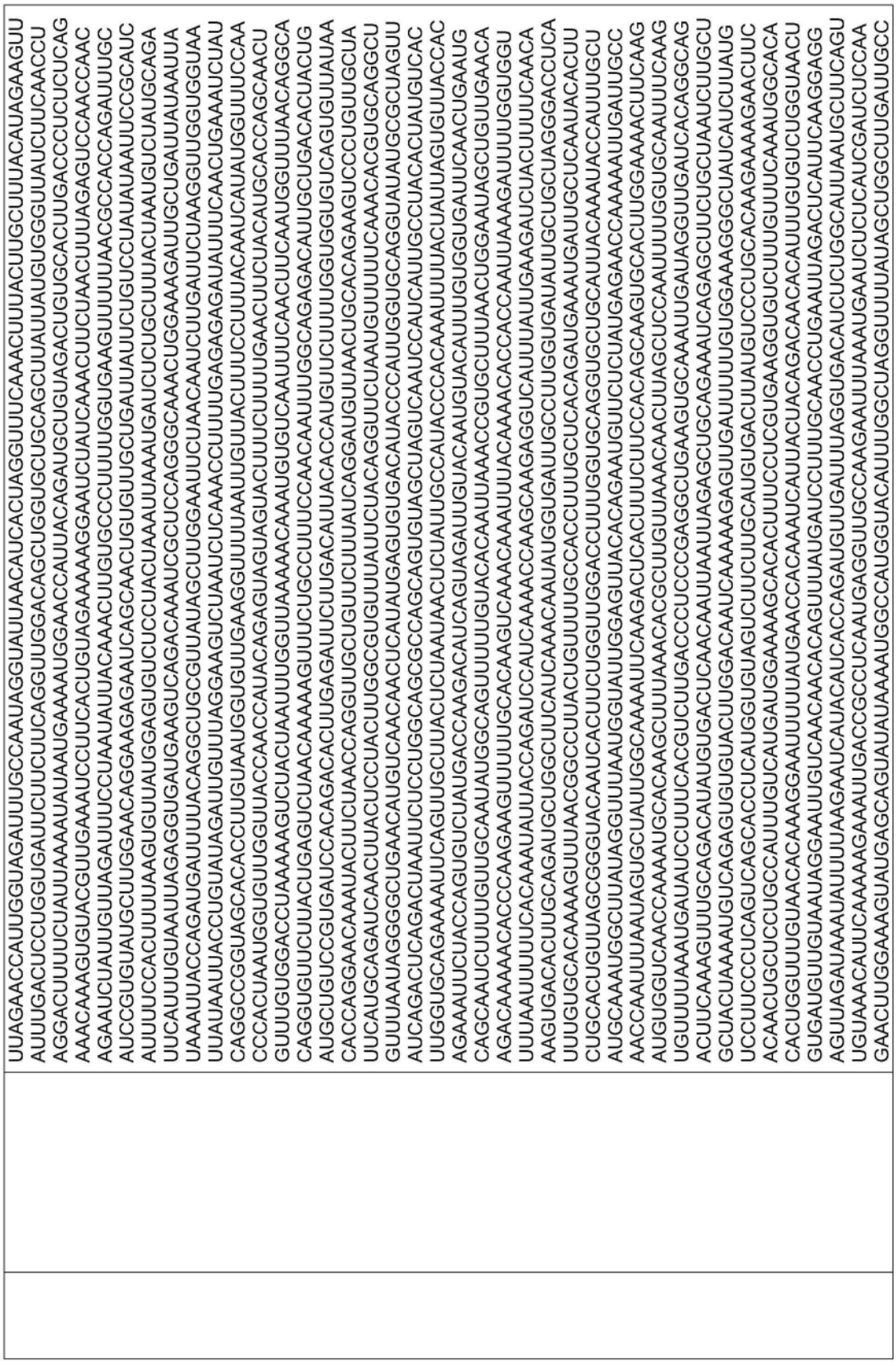
[1064]

		AAGUUUUUAACGCCACCAGAUUUGCAUCCGUGUAUGCUUGGAACAGGAAGAGAAUCAGCAACUGUGUUGCUGAUU AUUCUGUCCUAUAUAAUUCCGCAUCAUUUUCCACUUUUAAGUGUUAUGGAGUGUCUCCUACUAAAUUAAAUGAUC UCUGCUUUACUAAUGUCUAUGCAGAUUCAUUUGUAAUUAGAGGUGAUGAAGUCAGACAAAUCGCUCCAGGGCAAA CUGGAAAGAUUGCUGAUUAUAAUUAUAAAUUACCAGAUGAUUUUACAGGCUGCGUUUAUAGCUUAGGAAUUCUAACAA UCUUGAUUCUAAGGUUGGGUGGUAAUUAUAAUUACCUGUAUAGAUUGUUUAGGAAGUCAAUCUCAAACCUUUUGA GAGAGAUAUUUCAACUGAAAUCUAUCAGGCCGGUAGCACACCUUGUAAUGGUGUUGAAGGUUUUAAUUGUUACUU UCCUUUACAAUCAUAUGGUUUCCAACCCACUAAUGGUGUUGGUUACCAACCAUACAGAGUAGUAGUACUUUCUUU UGAACUUCUACAUGCACCAGCAACUGUUUGUGGACCUAAAAAGUCUACUAAUUUGGGUUAAAAACAAAUGUGUCAAU UUCUAA
116	P50	AUGUACCGGAUGCAGUUGUUGUCCUGUAUAGCUCUUUCCCUUGCAUUGGUCACUAAUUCUAGGGUUCAGCCUAC UGAGUCCAUCGUGAGAUUCCCAAACAUCACACAAAUCUUUGUCCCCUUCGGUGAGGUAUUCAAUGCGACACCGAUUUGC CUCAGUGUACGCGUGGAAUCGGAAGAGGAUCUCCAAUUGCGUGGCCGACUACUCCGUCUUAUACAACUCAGCUAG CUUUUCAACAUUCAAGUGCUAUGGCGUGAGCCCUACCAAGCUCAAUGACCUGUGCUUCACUAAUGUGUAUGCCGA CUCUUUUGUCAUUCGCGGCGACGAGGUCCGACAAAUCGCACCGGGCCAAACCGGUAAAAUUGCCGACUACAACUA CAAGCUGCCUGACGACUUCACCGGCUGCGUAAUCGCCUGGAACAGCAAUAACCUGGAUAGCAAAGUGGGCGGAAA CUACAACUACCUGUACCGGCUCUUUAGAAAGUCCAACCUGAAACCAUUCGAGCGCGAUAUCUCGACCGAAAUCUA CCAGGCGGGCAGCACCCCCUGUAAUGGGUGUAGAAGGGUUCAAUUGUUACUUUCCACUCCAGAGUUAUGGGUUCC AGCCGACCAAUGGCGUCGGUUAUCAACCAUAUCGCGUUGUGGUGUUGUCCUUUGAGCUGCUACACGCCCCAGCU ACAGUGUGCGGGCCAAAGAAAGCACAAAUCUUGUCAAGAACAAAUGCGUUAAACUUUUAA
117	P52	AUGUACCGGAUGCAGUUGUUGUCCUGUAUAGCUCUUUCCCUUGCAUUGGUCACUAAUUCUGUGAACCUCACCACU CGCACACAGCUACCUCCCGCGUACACUAAUUCAUUUACCAGGGGCGCUCUAUUAUCCUGAUAAGGUGUUCCGGAGU UCAGUGUUGCAUAGCACUCAAGACCUGUUCCUGCCCUUCUUCUCCAAUGUCACUUGGUUUCAUGCGAUACAUGUG UCUGGUACCAACGGAACGAAGAGAUUUGAUAACCCCGUACUGCCAUUCAAUGAUGGCGUAUACUUUGCUUCGACU GAAAAUCCAACAUCAUCAGGGGCUGGAUUUUUGGUACAACGCUUGAUUCCAAGACCCAGUCCCUCCUUAUUGUG AACAAUGCGACCAACGUCGUGAUAAAGGUCUGUGAGUUUCAGUUUCUGCAAUGACCCAUUCCUUGGAGUGUAUUAU CACAAGAACAACAAAUCGUGGAUGGAGUCAGAGUUUAGGGUGUACAGCAGCGCUAACAACUGUACAUUUGAGUAU GUGAGUCAGCCGUUUCUGAUGGAUCUUGAGGGCAAACAGGGCAAUUUUUAAGAAUCUCAGAGAAUUUGUGUUCAAG AACAUUGAUGGUUACUUUAAGAUCUAUAGCAAACAUACGCCAAUCAACUUGGUUCGUGAUCUGCCCACAGGGAUUU AGCGCACUGGGAACCUCUCGUUGACUUGCCCAUAGGUAUUAACAUCACCAGGUUCCAGACGCUCUUGGCAUUACAC CGUAGUUAUCUGACCCCCGGGGACUCCAGUUCCGGAUGGACUGCAGGAGCCGCUGCCUACUAUGUGGGUUACCU CCAGCCCAGGACCUUUCUUUUGAAAUAUAACGAGAACGGCACAAUCACUGAUGCUGUGGACUGCGCAUUGGAUCC UUUGUCAGAGACUAAGUGCACUCUGAAGUCAUUCACAGUCGAGAAAGGCAUUUACCAGACGUCUAACUUCAGGGU UCAGCCUACUGAGUCCAUCGUGAGAUUCCCAAACAUCACAAUCUUUGUCCCUUCGGUGAGGUAUUCAAUGCGAC ACGAUUUGCCUCAGUGUACGCGUGGAAUCGGAAGAGGAUCUCCAAUUGCGUGGCCGACUACUCCGUCUUAUACAA CUCAGCUAGCUUUUCAACAUUCAAGUGCUAUGGCGUGAGCCCUACCAAGCUCAAUGACCUGUGCUUCACUAAUGU GUAUGCCGACUCUUUUGUCAUUCGCGGCGACGAGGUCCGACAAAUCGCACCGGGCCAAACCGGUAAAAUUGCCG ACUACAACUACAAGCUGCCUGACGACUUCACCGGCUGCGUAAUCGCCUGGAACAGCAAUAACCUGGAUAGCAAAG UGGGCGGAAACUACAACUACCUGUACCGGCUCUUUAGAAAGUCCAACCUGAAACCAUUCGAGCGCGAUAUCUCGA CCGAAAUCUACCAGGCGGGCAGCACCCCCUGUAAUGGGUGUAGAAGGGUUCAAUUGUUACUUUCCACUCCAGAGUU AUGGGUUCCAGCCGACCAAUGGCGUCGGUUAUCAACCAUAUCGCGUUGUGGUGUUGUCCUUUGAGCUGCUACAC

[1065]

GCCCCAGCUACAGUGUGCGGGCCAAAGAAAAGCACAAAUCUUGUCAAGAACAAAUGCGUUAACUUUAAUUUUAAUG		
GACUCACAGGUACAGGAGUCCUGACCGAAUCUAAUAAGAAGUUCCUGCCCUUUCAACAGUUCGGACGAGACAUUG		
CCGACACCACCGAUGCCGUUCGGGACCCACAGACCUUAGAAAUUCUGGAUAUUACUCCAUGUAGUUUUGGGGGAG		
UGUCUGUCAUCACCCCUGGCACUAAUACAUCUAACCAGGUUGCAGUCCUCUACCAGGAUGUGAACUGUACCGAAG		
UGCCGGUCGCUAUUCACGCAGACCAGCUCACUCCUACCUGGCGGGUGUACUCCACAGGCUCUAACGUGUUUCAG		
ACACGUGCAGGGUGCCUAAUCGGGCGCAGAGCAUGUAAAUAACUCCCUAUGAGUGUGAUAUCCCCAUCGGAGCCGG		
GAUCUGCGCUUUCCUACCAGACACAAACGAAUAGUCCCGGAUCUGCCUCAAGCGUGGCAUCUCAAUCCAUUAUAGC		
AUAUACGAUGUCCCUUGGAGCUGAAAACAGCGUUGCGUAUUCAAACAAUAGUAUCGCUAUUCCAACCAAUUUUACA		
AUUAGCGUGACCACAGAAAUACUCCCUGUGAGCACGAUGACCAAGACCAGUGUAGACUGUACAUCUGCGGC		
GACAGUACUGAGUGUAGCAAUCUGCUGCUACAGUAUGGGUCCUUCUGUACUCAGCUUAAUCGGGCUCUCACCGG		
AAUCGCUGUAGAGCAAGAUAAAAACACACAAGAAGUGUUUGCUCAAGUGAAGCAGAUCUAUAAGACACCUCCCAUC		
AAGGAUUUCGGUGGGUUCAACUUUAGCCAGAUUCUGCCCGAUCCGUCUAAACCGUCCAAGCGAAGUUUCAUCGAA		
GACCUGCUUUUCAAUAAGGUCACGCUGGCAGAUGCUGGAUUUAUCAACAGUACGGCGACUGUCUGGGCGAUAU		
CGCCGCAAGAGACUUGAUAUGCGCCCAAAAGUUUAAUGGGUUAACCGUCCUUCCACCGCUCCUGACAGACGAGAU		
GAUCGCCCAGUAUACAAGUGCCUUAUUAGCUGGGACCAUUACUAGUGGAUGGACAUUUGGCGCCGGGGCUGCUC		
UACAGAUACCCUUCGCCAUGCAGAUGGCUUACCGCUUCAACGGAAUCGGAGUUACCCAGAACGUACUGUACGAAA		
AUCAGAAACUCAUAGCUAAUCAAUUUAACUCUGCCAUCGGGAAGAUUCCAGGAUUCCCUGUCGUCUACAGCGUCCG		
CCUUGGGGAAACUGCAAGAUGUAGUGAAGUGAACCAGAACGCCCAGGCCUUAAAUACUCUGGUCAAGCAGUUAUCUUCAA		
AUUUCGGAGCAAUUAGCUCUGUGUUGAACGAUAUUCUUUCCAGGCUGGACCCUCCAGAAGCCGAAGUGCAAAUAG		
ACCGGCUCAUCACGGGGCGCUUGCAAAGCCUGCAAACCUAUGUCACCCAGCAACUGAUUCGAGCAGCCGAGAUCC		
GGGCCAGUGCUAAUCUGGCCGCCACAAAAAUGAGCGAGUGCGUCCUCGGGCAGAGCAAACGCGUAGACUUCUGC		
GGUAAAGGCUAUCACCUGAUGAGCUUCCCUCAGAGCGCACCCCACGGGGUGGUCUUCCUCCACGUUACCUACGU		
CCCUGCGCAGGAGAAGAACUUCACUACGGCCCCUGCAAUUUGCCACGAUGGCAAGGCCCACUUUCCCAGGGAGG		
GGGUCUUCGUUUCCAACGGGACUCAUUGGUUCGUGACUCAGAGAAAUUUUUAUGAACCUCAGAUCAUUACCACUG		
AUAAUACAUUCGUGUCUGGCAACUGUGAUGUGGUUAUUGGGAUAGUUAAUAAUACGGUAUACGACCCACUCCAGC		
CCGAGCUGGACUCCUUCAAAGAGGAGCUGGACAAGUACUUUAAAAAUCACACCUCACCUGAUGUGGACCUAGGUG		
ACAUAUCUGGCAUAAAUGCUAGCGUGGUUAACAUUCAGAAGGAAAUAUGAACAGUACAUCAAAUGGCCAUGGUACAUCUGGC		
UGAACGAGAGUCUGAUCGACCUGCAGGAGUUGGGAAAUAUGAACAGUACAUCAAAUGGCCAUGGUACAUCUGGC		
UGGGCUUCAUAGCAGGCCUGAUCGCCAUCGUCAUGGUGACUAUUAUGCUGUGCUGCAUGACAUCCUGUUGUAGC		
UGUUUGAAGGGGUGUUGCUCCCUGCGGCUCAUGCUGCAAAUUCGACGAGGACGAUUCAGAACCUGUGCUGAAGGG		
AGUGAAGCUGCAUUACACAUAA		
AUGGGAGUCAAAGUUCUGUUUGCCCUGAUCUGCAUCGCUGUGGCCGAGGCCAAGGUUAAUCUUACAACCAGAACU	P54	118
CAAUUACCCCCUGCAUACACUAAUUCUUUCACACGUGGUGUUUAUUACCCUGACAAAGUUUUCAGAUCCUCAGUU		
UUACAUUCAACUCAGGACUUGUUCUUACCUUUCUUUCCCAAUGUUACUUGGUUCCAUGCUAUACAUGUCUCUGGG		
ACCAAUGGUACUAAGAGGUUUGAUAACCCUGUCCUACCAUUUAAUGAUGGUGUUUAUUUUGCUUCCACACUGAGAAG		
UCUAACAUAAUAAGAGGCUGGAUUUUUGGUACUACUUUAGAUUCGAAGACCCAGUCCCUACUUAUUGUUAAUAAC		
GCUACUAAUGUUGUUAUUAAAGUCUGUGAAUUUCAAUUUUGUAAUGAUCCAUUUUUGGGUGUUUAUUACCACAAA		
AACAACAAAGUUGGAUGGAAAGUGAGUUCAGAGUUUAUUCUAGUGCGAAUAAUUGCACUUUUGAAUAUGUCUCU		
CAGCCUUUUCUUAUGGACCUUGAAGGAAACAGGGUAAUUUCAAAAAUCUUAGGGAAUUUGUGUUUAAGAAUAUU		
GAUGGUUAUUUUAAAAUAUAUUCUAAGCACACGCCUAUUAAUUUAGUGCGUGAUCUCCCCUCAGGGUUUUUCGGCU		

[1066]


UUAGAACCAUUGGUAGAUUUGCCAAUAGGUAUUAACAUCACUAGGUUUCAAACUUUACUUGCUUUACAUAGAAGUU
AUUUGACUCCUGGUGAUUCUUCUUCAGGUUGGACAGCUGGUGCUGCAGCUUAUUAUGUGGGUUAUCUUCAACCU
AGGACUUUUCUAUUAAAAUAUAAUGAAAAUGGAACCAUUACAGAUGCUGUAGACUGUGCACUUGACCCUCUCUCAG
AAACAAAGUGUACGUUGAAAUCCUUCACUGUAGAAAAAGGAAUCUAUCAAACUUCUAACUUUAGAGUCCAACCAAC
AGAAUCUAUUGUUAGAUUUCCUAAUAUUACAAACUUGUGCCCUUUUGGGUGAAGUUUUUAACGCCACCAGAUUUGC
AUCCGUGUAUGCUUGGAACAGGAAGAGAAUCAGCAACUGUGUUGCUGAUUAUUCUGUCCUAUAAUAAUUCCGCAUC
AUUUUCCCACUUUUAAGUGUUAUGGAGUGUCUCCUACUAAAUUAAAUGAUCUCUGCUUUACUAAUGUCUAUGCAGA
UUCAUUUGUAAUUAGAGGUGAUGAAGUCAGACAAAUCGCUCCCAGGGCAAACUGGAAAGAUUGCUGAUUAUAAUUA
UAAUAUACCAGAUGAUUUUACAGGCUGCGUUAUAGCUUGGAAUUCUAACAAUCUUGAUUCUAAGGUUGGGUGGUAA
UUAUAAUUACCUGUAUAGAUUGUUUAGGAAGUCUAAUCUCAAACCUUUUGAGAGAGAUAUUUCAAUGAAAUCUAU
CAGGCCGGUAAGCACACCUUGUAAUGGUUGUUGAAGGUUUUAAUUGUUACAAUUCCUUUACAAUCAUAUGGUUUCCAA
CCCACUAAUGGUGUUGGUUACCAACCAUACAGAGUAGUACUUUCUUUUGAACUUUCUACACAUGCACCAGCAACU
GUUUGUGGACCUAAAAAGUCUACUAAUUUGGUUAAAAACAAAUGUGUCAAUUUCAACUUCAAUGGUUUAACAGGCA
CAGGUGUUCUUACUGAGUCUAACAAAAGUUUCUGCCUUUCCAACAAUUUGGCAGAGACAUUGCUGACACUACUG
AUGCUGUCCGGUGAUCCACAGACACUUGAGAUUCUUGACAUUACACCAUGUUCUUUUGGUGGUGUCAGUGUUAUAA
CACCAGGAACAAAUACUUCUAACCAGGUUGCUGUUCUUUAUCAGGAUGUUAACUGCACAGAAGUCCCUGUUGCUA
UUCAUGCAGAUCAACUUACUCCUACUUGGCGUGUUAUUCUACAGGUUCUAAUGUUUUUCAAACACGUGCAGGCU
GUUUAAUAGGGGCUGAACAUGUCAACAACUCAUAUGAGUGUGACAUACCCAUUGGUGCAGGUAUAUGCGCUAGUU
AUCAGACUCAGACUAAUUCUCCUGGCAGCGCCAGCAGUGUAGCUAAGUCAAUCCAUCAUUGCCUACACUAUGUCAC
UUGGUGCAGAAAUUCAGUUGCUUACUCUAUAACUCUAUUGCCAUACCCACACAAAUUUUACUAUUAGUGUUACCAC
AGAAUUCUACCAGUGUCUAUGACCAAGACAUCAGUAGAUUGUACAAUGUACAUUUGUGGUGAUUCAACUGAAUG
CAGCAAUCUUUUGUUGCAAUAUGGCAGUUUUUUGUACACAAUUAAACCGUGCUUUAACUGGAAUAGCUGUUGAACA
AGACAAAAACACCCAAGAAGUUUUUUGCACAAGUCAAACAAAUUUACAAAACACCACCAAUUAAAGAUUUUGGUGGU
UUUAAUUUUUCACAAAUAUUACCAGAUCCAUCAAACCAAGCAAGAGGUCAUUUAUUGAAGAUCUACUUUUCAACA
AAGUGACACUUGCAGAUGCUGGCUUCAUCAAACAAUAUGGUGAUAUUGCCUUGGUGAUAUUGCUGCUAGGGACCUCA
UUUGUGCACAAAAGUUUAACGGCCUUACUGUUUUUGCCACCUUUGCUCACAGAUGAAAUGAUUUCAAUACACUU
CUGCACUGUUAGCGGGUACAAUCACUUCUGGUUGGACCUUUGGUGCAGGUGCUGCAUUACAAAUACCAUUUGCU
AUGCAAAUGGCUUAUAGGUUUAAUGGUAUUGGAGUUACACAGAAUGUUCUCUAUGAGAACCAAAAAUUGAUUGCC
AACCAAUUUAAUAGUGCUAUUGGCAAAAUUCAAGACUCACUUCUUCUCCACAGCAAGUGCACUUGGAAAACUUCAAG
AUGUGGUCAACCAAAAUGCACACAAGCUUUAAACACGCUUGUGUUAAACAACUUAGCUCCAAUUUUGGUGCAAUUUCAAG
UGUUUUAAAUGAUAUCCUUUCACGUCUUGACCCUCCCGAGGCUGAAGUGCAAAUUGAUAGGUUGAUCACAGGCAG
ACUUCAAAGUUUGCAGACAUAUGUGACUCAACAAUUAAUUAGAGCUGCAGAAAUCAGAGCUUCUGCUAAUCUUGCU
GCUACUAAAAUGUCAGAGUGUGUACUUGGACAAUCAAAAAGAGUUGAUUUUUGUGGAAAGGGCUAUCAUCUUAUG
UCCUUCCCUCAGUCACACCUCAUGGUGUAGUCUUCUUGCAUGUGACUUAUGUCCCUGCACAAGAAAAGAACUUC
ACAACUGCUCCCUGCCAUUUGUCAUGAUGGAAAAGCACACUUUCCUCGUGAAGGUGUCUUUGUUUCAAAUGGCACA
CACUGGUUUGUAACACAAAGGAAUUUUUAUGAACCACAAAUCAUUACUACAGACAACACAUUUGUGUCUGGUAACU
GUGAUGUUGUAAUAGGAAUUGUCAACAACACAGUUUAUGAUCCUUUGCAACCUGAAUUAGACUCAUUCAAGGAGG
AGUUAGAUAAAUAUUUAAGAAUCAUACACCACAGAUGUUGAUUUAGGUGACAUCUCUGGCAUUAAUGCUUCAGU
UGUAAACAUUCAAAAAGAAAUUGACCGCCUCAAUGAGGUUGCCAAGAAUUUAAAUGAAUCUCUCAUCGAUCUCCAA
GAACUUGGAAAGUAUGAGCAGUAUAUAAAAUGGCCAUGGUACAUUUGGCUAGGUUUUAUAGCUGGCUUGAUUGCC

[1067]

		AUAGUAAUGGUGACAAUUAUGCUUUGCUGUAUGACCAGUUGCUGUAGUUGUCUCAAGGGCUGUUGUGUCUUGUGG
		AUCCUGCUGCAAAUUUGAUGAAGACGACUCUGAGCCAGUGCUCAAAGGAGUCAAAUUACAUUACACA
119	P56	AUGUUUGUUUUUCUUGUUUUAUUGCCACUAGUCUCUAGUCAGUGUAGAGUCCAACCAACAGAAUCUAUUGUUAGA
		UUUCCUAAUAUUACAAACUUGUGCCCUUUUGGUGAAGUUUUUAACGCCACCAGAUUUGCAUCCGUGUAUGCUUGG
		AACAGGAAGAGAAUCAGCAACUGUGUUGCUGAUUAUUCUGUCCUAUAUAAUUCCGCAUCAUUUUCCACUUUUAAG
		UGUUAUGGAGUGUCUCCUACUAAAUUAAAUGAUCUCUGCUUUACUAAUGUCUAUGCAGAUUCAUUUGUAAUUAGA
		GGUGAUGAAGUCAGACAAAUCGCUCCAGGGCAAACUGGAAAGAUUGCUGAUUAUAAUUAUAAAUUACCAGAUGAU
		UUUACAGGCUGCGUUAUAGCUUGGAAUUCUAACAAUCUUGAUUCUAAGGUUGGUGGUAAUUAUAAUUACCUGUAU
		AGAUUGUUAGGAAGUCUAAUCUCAAACCUUUUUGAGAGAGAUAUUUCAACUGAAAUCUAUCAGGCCGGUAGCACA
		CCUUGUAAUGGUGUUGAAGGUUUAAUUGUUACUUUCCUUUACAAUCAUAUGGUUUCCCAACCCACUAAUGGUGUU
		GGUUACCAACCAUACAGAGUAGUACUUCUUUUGAACUUCUACAUGCACCAGCAACUGUUUGUGGACCUAAA
		AAGUCUACUAAUUUGGUUAAAAACAAAUGUGUCAAUUUCGGGUAUAUCCCCUGAAGCCCCCAGGGACGGCCAGGCU
		UACGUCAGAAAGGAUGGAGAGUGGGUGCUCUUGAGCACCUUCCCUGUAA
120	P59	AUGUUUGUUUUUCUUGUUUUAUUGCCACUAGUCUCUAGUCAGUGUGUUAAUCUUACAACCAGAACUCAAUUACCC
		CCUGCAUACACUAAUUCUUUUCACACGUGGGUGUUUAUUACCCUGACAAAGUUUUUCAGAUCCUCAGUUUUACAUUCA
		ACUCAGGAUUUGUUCUUACCUUUUCUUUUCCAAUGUUACUUGGUUCCAUGCUAUACAUGUCUCUGGGACCAAUGGU
		ACUAAGAGGUUUGAUAACCCUGUCCUACCAUUUAAUGAUGGUGUUUAUUUUGCUUCCACUGAGAAGUCUAACAUA
		AUAAGAGGCUGGAUCUUUGGUACUACUUUAGAUUCGAAGACCCAGUCCCUACUUAUUGUUAAUAACGCUACUAAU
		GUUGUUAUAAAGUCUGUGAAUUUCAAUUUUGUAAUGAUCCAUUUUUGGGUGUUUAUUACCACAAAACAACAAAA
		GUUGGAUGGAAAGUGAGUUCAGAGUUUAUUCUAGUGCGAAUAAUUGCACUUUUGAAUAUGUCUCUCAGCCUUUUC
		UUAUGGACCUUGAAGGAAAACAGGGUAAUUUCAAAAAUCUUAGGGAAUUUGUGUUUAAGAAUAUUGGAUGGUUAUU
		UUAAAAUAUAUUCUAAGCACACGCCUAUUAAUUUAGUGCGUGAUCUCCCUCAGGGUUUUUCGGCUUUAGAACCAU
		UGGUAGAUUUGCCAAUAGGUAUUAACAUCACUAGGUUUCAAACUUUACUUGCUUUACAUAGAAGUUAUUUGACUC
		CUGGUGAUUCUUCUUCAGGUUGGACAGCUGGUGCUGCAGCUUAUUAUGUGGGUUAUCUUCAACCUAGGACUUUU
		CUAUUAAAAUAUAAUGAAAAUGGAACCAUUACAGAUGCUGUAGACUGUGCACUUGACCCUCUCUCAGAAACAAAGU
		GUACGUUGAAAUCCUUCACUGUAGAAAAAGGAAUCUAUCAAACUUCUAACUUUAGAGUCCAACCACAGAAUCUAU
		UGUUAGAUUUCCUAAUAUUACAAACUUGUGCCCUUUUGGUGAAGUUUUUAACGCCACCAGAUUUGCAUCCGUGUA
		UGCUUGGAACAGGAAGAGAAUCAGCAACUGUGUUGCUGAUUAUUUCUGUCCUAUAUAAUUCCGCAUCAUUUUCCAC
		UUUUAAGUGUUAUGGAGUGUCUCCUACUAAAUUAAAUGAUCUCUGCUUUACUAAUGUCUAUGCAGAUUCAUUUGU
		AAUUAGAGGUGAUGAAGUCAGACAAAUCGCUCCCAGGGCAAACUGGAAAGAUUGCUGAUUAUAAUUAUAAAUUACCA
		GAUGAUUUUACAGGCUGCGUUAUAGCUUGGAAUUCUAACAAUCUUGAUUCUAAGGUUGGUGGUAAUUAUAAUUAC
		CUGUAUAGAUUGUUUAGGAAGUCUAAUCUCAAACCUUUUUGAGAGAGAUAUUUCAACUGAAAUCUAUCAGGCCGGU
		AGCACACCUUGUAAUGGUGUUGAAGGUUUAAUUGUUACUUUCCUUUACAAUCAUAUGGUUUCCAACCCACUAAU
		GGUGUUGGUUACCAACCAUACAGAGUAGUAGUACUUUCUUUUGAACUUCUACAUGCACCAGCAACUGUUUGUGGA
		CCUAAAAAGUCUACUAAUUUGGUUAAAAACAAAUGUGUCAAUUUCAACUUCAAUGGUUUAACAGGCACAGGUGUUC
		UUACUGAGUCUAACAAAAAGUUUCUGCCUUUCCAACAAUUUGGCAGAGACAUUGCUGACACUACUGAUGCUGUCC
		GUGAUCCACAGACACUUGAGAUUCUUGACAUUACACCAUGUUCUUUUGGUGGUGUCAGUGUUAUAACACCAGGAA
		CAAAUACUUCUAACCAGGUUGCUGUUCUUUAUCAGGAUGUUAACUGCACAGAAGUCCCUGUUGCUAUUCAUGCAG
		AUCAACUUACUCCUACUUGGCGUGUUUAUUCUACAGGUUCUAAUGUUUUUCAAACACGUGCAGGCUGUUUAAUAG
		GGGCUGAACAUGUCAACAACUCAUAUGAGUGUGACAUACCCAUUGGUGCAGGUAUAUGCGCUAGUUAUCAGACUC

[1068]

AGACUAAUUCUCCUCUCGGCGGGCACGUAGUGUAGCUAGUCAAUCCAUCAUUGCCUACACUAUGUCACUUGGUGCAG	121	AUGUUUGUUUUUCUUGUUUUAUUGCCACUAGUCUCUAGUCAGUGUGUUAAUCUUACAACCAGAACUCAAUUACCC
AAAAUUCAGUUGCUUACUCUAAUAACUCUAUUGCCAUACCCACAAAUUUUACUAUUAGUGUUACCACAGAAAUUCU	P60	CCUGCAUACACUAAUUCUUUCACACGUGGUGUUUAUUACCCUGACAAAGUUUUCAGAUCCUCAGUUUUACAUUCA
ACCAGUGUCUAUGACCAAGACAUCAGUAGAUUGUACAAUGUACAUUUGUGGGUGAUUCAACUGAAUGCAGCAAUCU		ACUCAGGAUUUGUUCUUACCUUUCUUUUCCAAUGUUUACUUGGUUCCAUGCUAUACAUGUCUCUGGGACCAAUGGU
UUUGUUGCAAUAUGGCAGUUUUUGUACACAAUUAAACCGUGCUUUAACUGGGAUAGCUGUUGAACAAGACAAAAA		ACUAAGAGGCUGGAUCUUUGGUACUACUUUAGAUUCGAAGACCCAGUCCCUACUUAUUGUUAAUAACGCUACUAAU
CACCCAAGAAGUUUUUUGCACAAGUCAAACAAAUUUACAAAACACCACCAAUUAAAGAUUUUGGUGGUUUUAAUUUU		GUUGUUAUUAAAGUCUGUGAAUUUCAAUUUUGUAAUGAUCCAUUUUUGGGUGUUUAUUACCACACAAAAACAACAAAA
UCACAAAUAUUACCAGAUCCAUCAAACAAACCAAGCAAGAGGUCAUUUAUUGAAGAUCUACUUUUCAACAAAGUGACAC		GUUGGAUGGAAAGUGAGUUCAGAGUUUAUUCUAGUGCGAAUAAUUGCACUUUUGAAUAUGUCUCUCAGCCUUUUC
UUGCAGAUGCUGGCUUCAUCAAACAAUAUGGUGAUUGCCUUGGUGAUAUUGCUGCUAGGGACCUCAUUUGUGCA		UUAUGGACCUUGAAGGAAACAGGGUAAUUUCAAAAAUCUUAGGGAAUUUGUGUUUAAGAAUAUUGAUGGUUAUU
CAAAAGUUUAACGGCCUUACUGUUUUGCCACCUUUGCUCACAGAUGAAAUGAUUGCUCAAUACACUUCUGCACUG		UUAAAAUAUAUUCUAAGCACACGCCUAUUAAUUUAGUGCGUGAUCUCCCUCAGGGUUUUUCGGCUUUAGAACCAU
UUAGCGGGUACAAUCACUUCUGGUUGGACCUUUGGUGCAGGUGCUGCAUUACAAAAUACCAUUUGCUAUGCAAAUG		UGGUAGAUUUGCCAAUAGGUAUUAACAUCACUAGGUUUCAAACUUUACUUGCUUUACACUAGAAGUUAUUUGACUC
GCUUAUAGGUUUAAUGGUAUUGGAGUUACACAGAAUGUUCUCUAUGAGAACCAAAAAUUGAUUGCCAACCAAUUUA		CUGGUGAUUCUUCUUCAGGUUGGACAGCUGGUGCUGCAGCUUAUUAUGUGGGUUAUCUUCAACCUAGGACUUUU
AUAGUGCCAUUGGCAAAUUCAAGACUCACUUUCUUCCCACAGCAAGUGCACUUGGAAAACUUCAAGAUGUGGUCA		CUAUUAAAAUAUAAUGAAAAUGGAAACCAUUACAGAUGCUGUAGACUGUGCACUUGACCCUCUCUCAGAAACAAAGU
ACCAAAAUGCACAAGCUUUAAACACGCUUGUUAAACAACUUAGCUCCAAUUUUGGUGCAAUUUCAAGUGUUUUAAA		GUACGUUGAAAUCCUUCACUGUAGAAAAAGGAAUCUAUCAAACUUCUAACUUUAGAGUCCAACCAACACAGAAUCUAU
UGAUAUCCUUUCACGUCUUGACCCUCCCGAGGCUGAAGUGCAAAUUGAUAGGUUGAUCACAGGCAGACUUCAAAG		UGUUAGAUUUCCUAAUAUUACAAACUUGUGCCCUUUUGGUGAAGUUUUUAACGCCACCAGAUUUGCAUCCGUGUA
UUUGCAGACAUAUGUGACUCAACAAUUAAUUAGAGCUGCAGAAAUCAGAGCUUCUGCUAAUCUUGCUGCUACUAAA		UGCUUGGAACAGGAAGAGAAUCAGCAACUGUGUUGCUGAUUAUCUGUCCUAUAUAAUUCCGCAUCAUUUUCCCAC
AUGUCAGAGUGUGUACUUGGACAAUCAAAAAGAGUUGAUUUUUGUGGAAAGGGCUAUCAUCUUAUGUCCUUCCCU		UUUUAAGUGUUAUGGAGUGUCUCCUACUAAAUUAAAUGAUCUCUGCUUUACUAAUGUCUAUGCAGAUUCAUUUGU
CAGUCAGCACCUCAUGGUGUAGUCUUCUUGCAUGUGACUUAUGUCCCUGCACAAGAAAAGAACUUUCACAACUGCU		
CCUGCCAUUUGUCAUGAUGGAAAAGCACACUUUCCUCCGUGAAGGUGUCUUUGUUUCAAAUGGCACACACUGGUUU		
GUAACACAAAGGAAUUUUUUAUGAACCACAAAUCAUUACUACAGACAACACAUUUGUGUCUGGUAACUGUGAUGUUG		
UAAUAGGAAUUGUCAACAACACAGUUUAUGAUCCUUUGCAACCUGAAUUAGACUCAUUCAAGGAGGAGUUAGAUAA		
AUAUUUAAGAAUCAUACAUCACCAGAUGUUGAUUUAGGUGACAUCUCUGGCAUUAAUGCUUCAGUUGUAAACAUU		
CAAAAGAAAUUGACCGCCUCAAUGAGGUUGCCAAGAAUUUAAAUGAAUCUCUCAUCGAUCUCCCAAGAACUUGGAA		
AGUAUGAGCAGUAUAUAAAAUGGCCAUGGUACAUUUGGCUAGGUUUUAUAGCUGGCUUGAUUGCCAUAGUAAUGG		
UGACAAUUAUGCUUUGCUGUAUGACCAGUUGCUGUAGUUGUCUCAAGGGCUGUUGUGUUCUUGUGGAUCCUGCUGC		
AAAUUUGAUGAAGACGACUCUGAGCCAGUGCUCAAAGGAGUCAAAUUACAUUACACA		

[1069]

AAUUAGAGGUGAUGAAGUCAGACAAAUCGCUCCAGGGCAAACUGGAAAGAUUGCUGAUUAUAAUUAAAUUACCA		
GAUGAUUUUACAGGCUGCGUUAUAGCUUGGAAUUCUAACAAUCUUGAUUCUAAGGUUGGUGGUAAUUAAUUAC		
CUGUAUAGAUUGUUUAGGAAGUCUAAUCUCAAACCUUUUGAGAGAGAUAUUUCAACUGAAAUCUAUCAGGCCGGU		
AGCACACCUUGUAAUGGUGUUGAAGGUUUUAUACUUUCCUUUACAAUCAUAUGGUUUCCAACCCACUAAU		
GGUGUUGGUUACCAACCAUACAGAGUAGUAGUACUUUCUUUUGAACUUCUACAUGCACCAGCAACUGUUUGUGGA		
CCUAAAAAGUCUACUAAUUUGGUUAAAAACAAAUGUGUCAAUUUCAACUUCAAUGGUUUAACAGGCACAGGUGUUC		
UUACUGAGUCUAACAAAAAGUUUUCUGCCUUUUCCAACAAUUUGGCAGAGACAUUGCUGACACUACUGAUGCUGUCC		
GUGAUCCACAGACACUUGAGAUUCUUGACAUUACACCAUGUUCUUUUGGUGGUCAGUGUUAUAACACCAGGAA		
CAAAUACUUCUAACCAGGUUGCUGUCUUUAUCAGGGUGUUAACUGCACAGAAGUCCCUGUUGCUAUUCAUGCAG		
AUCAACUUACUCCUACUUGGCGUGUUAUUCUACAGGUUCUAAUGUUUUUCAAACACGUGCAGGCUGUUUAAUAG		
GGGCUGAACAUGUCAACAACUCAUAUGAGUGUGACAUACCCAUUGGGUGCAGGUAUAUGCGCUAGUUAUCAGACUC		
AGACUAAUUCUCCUCGGCGGGCACGUAGUGUAGCUAGUCAAUCCACUAUUGCCUACACUAUGUCACUUGGUGCAG		
AAAAUUCAGUUGCUUACUCUAAUAACUCUAUUGCCACACCCACAAAUUUUACUAUUAGUGUUACCACAGAAUUCU		
ACCAGUGUCUAUGACCAAGACAUCAGUAGAUUGUACAAUGUACAUUUGUGGUGAUUCAACUGAAUGCAGCAAUCU		
UUUGUUGCAAUAUGGCAGUUUUUUGUACACAAUUAAACCGUGCUUUAACUGGGAUAGCUGUUGAACAAGACAAAAA		
CACCCAAGAAGUUUUUUGCACAAGUCAAACAAAUUUACACAAAACACCACCAAUUAAAGAUUUUGGUGGUUUUAUUUU		
UCACAAAUAUUACCAGAUCCAUCAAAACCAAGCAAGAGGUCAUUUAUUGAAGAUCUACUUUUCAACAAAGUGACAC		
UUGCAGAUGCUGGCUUCAUCAAACAAUAUGGUGAUUGCCUUGGUGAUAUUGCUGCUAGGGACCUCAUUUGUGCA		
CAAAGUUUAACGGCCUUACUGUUUUGCCACCUUUGCUCACAGAUGAAAUGAUUGCUCAAUACACUUCUGCACUG		
UUAGCGGGUACAAUCACUUCUGGUUGGACCUUUGGUGCAGGUGCUGCAUUACAAAUACCAUUUGCUAUGCAAAUG		
GCUUAUAGGUUUAAUGGUAUUGGAGUUACACAGAAUGUUCUCUAUGAGAACCAAAAAUUGAUUGCCAACCAAUUUA		
AUAGUGCCAUUGGCAAAAUUCAAGACUCACUUUCUUCCACAGCAAGUGCACUUGGAAAACUUCAAGAUGUGGUCA		
ACCAAAAUGCACAAGCUUUAAACACGCUUGUUAAACAACUUAGCUCCAAUUUUGGUGCAAUUUCAAGUGUUUUAAA		
UGAUAUCCUUUCACGUCUUGACCCUCCCGAGGCUGAAGUGCAAAUUGAUAGGUUGAUCACAGGCAGACUUCAAAG		
UUUGCAGACAUAUGUGACUCAACAAUUAAUUAGAGCUGCAGAAAUCAGAGCUUCUGCUAAUCUUGCUGCUACUAAA		
AUGUCAGAGUGUGUACUUGGACAAUCAAAAAGAGUUGAUUUUUGUGGGAAAGGGCUAUCAUCUUAUGUCCUUCCCU		
CAGUCAGCACCUCAUGGUGUAGUCUUCUUGCAUGUGACUUAUGUCCCUGCACAAGAAAAGAACUUCACAACUGCU		
CCUGCCAUUUGUCAUGAUGGAAAAGCACACUUUCCUCGUGAAGGUGUCUUUGUUUCAAAUGGCACACACUGGUUUU		
GUAACACAAAGGAAUUUUUAUGAACCACAAAUCAUUACUACAGACAACACAUUUGUGUCUGGUAACUGUGUGAUGUUG		
UAAUAGGAAUUGUCAACAACACAGUUUAUGAUCCUUUGCAACCUGAAUUAGACUCAUUCAAGGAGGAGUUAGAUAA		
AUAUUUAAGAAUCAUACAUCACCACAGAUGUUGAUUUAGGUGACAUCUCUGGCAUUAAUGCUUCAGUUGUAAACAUU		
CAAAAGAAAUUGACCGCCUCAAUGAGGUUGCCAAGAAUUAAAUGAAUCUCUCAUCGAUCUCCAAGAACUUGGAA		
AGUAUGAGCAGUAUAUAAAAUGGCCAUGGUACAUUUGGCUAGGUUUUAUAGCUGGCUUGAUUGCCAUAGUAAUGG		
UGACAAUUAUGCUUUGCUGUAUGACCAGUUGCUGUAGUUGUCUCAAGGGCUGUUGUGUCUUGUGGAUCCUGCUGC		
AAAUUUGAUGAAGACGACUCUGAGCCAGUGCUCAAAGGAGUCAAAUUACAUUACACA		
AUGUUUGUUUUUCUUGUUUUAUUGCCACUAGUCUCUAGUCAGUGUGUUAAUCUUACAACCAGAACUCAAUUACCC	P61	122
CCUGCAUACACUAAUUCUUUCACACGUGGGUGUUUAUUACCCCUGACAAAGUUUUCAGAUCCUCAGUUUUACAUUCA		
ACUCAGGAUUUGUUCUACCUUUCUUUCCAAUGUUACUUGGUUCCAUGCUAUACAUGUCUCUGGGACCAAUGGU		
ACUAAGAGGUUUGAUAACCCUGUCCUACCAUUUAAUGAUGGUGUUUAUUUUGCUUCCACUGAGAAGUCUAACAUA		
AUAAGAGGCUGGAUCUUUGGUACUACUUUAGAUUCGAAGACCCAGUCCCUACUUAUUGUUAAUAACGCUACUAAU		

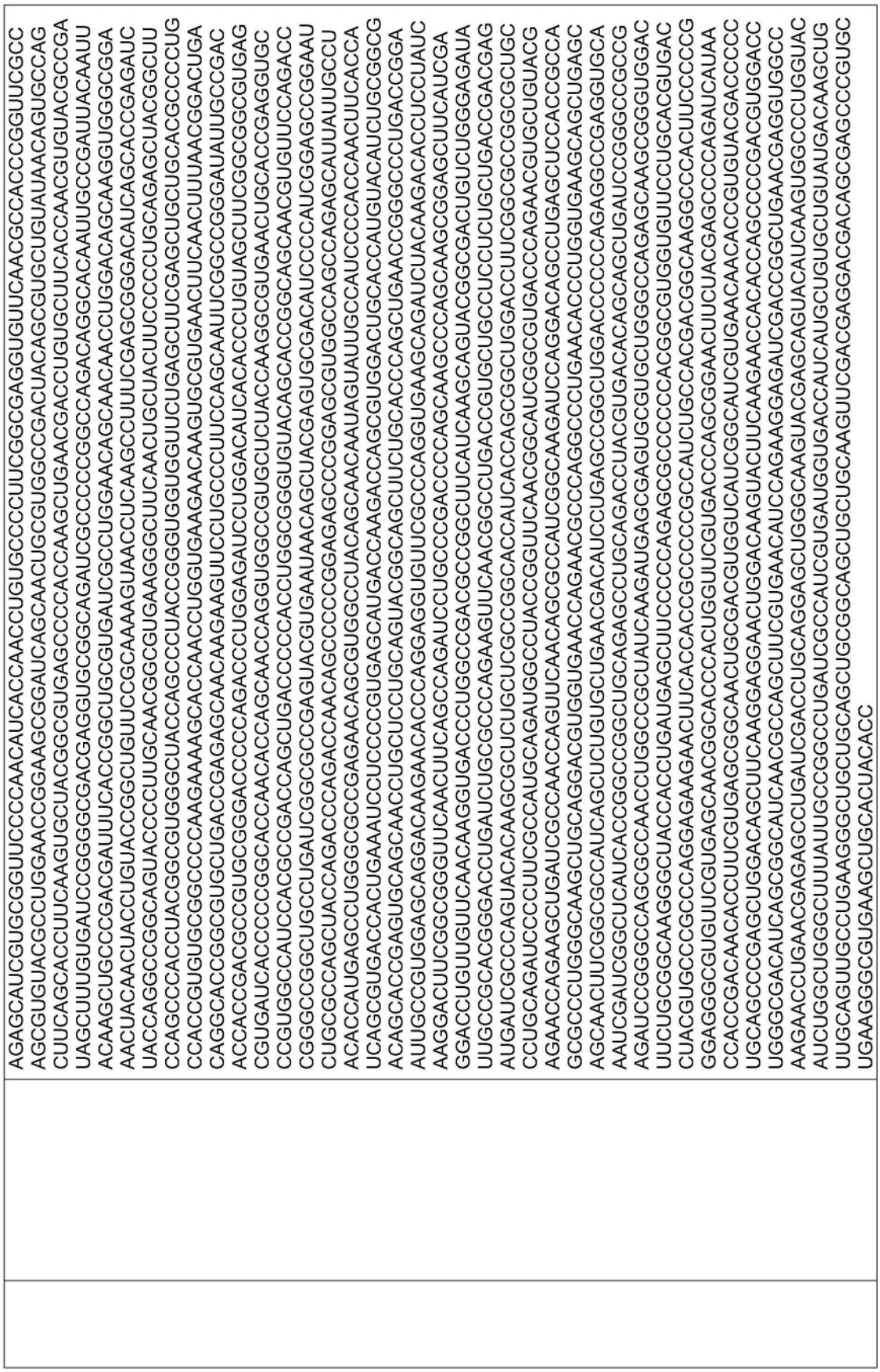
[1070]

GUUGUUAUUAAAGUCUGUGAAUUUCAAUUUUGUAAUGAUCCAUUUUUGGGUGUUUAUUACCACACAAAACACAAAA		
GUUGGAUGGAAAGUGAGUUCAGAGUUUAUUCUAGUGCGAAUAAUUGCACUUUUGAAUAUGUCUCUCAGCCUUUUC		
UUAUGGACCUUGAAGGAAACAGGGUAAUUUCAAAAAUCUUAGGGAAUUUGUGUUUAAGAAUAUUGAUGGUUAUU		
UUAAAAUAUAUUCUAAGCACACGCCUAUAUAAUUUAGUGCGUGAUCUCCCUCAGGGUUUUUCGGCUUUAGAACCAU		
UGGUAGAUUUGCCAAUAGGUAUUAACAUCACUAGGUUUCAAACUUUACUUGCUUUUACAUAGAAGUUAUUUGACUC		
CUGGUGAUUCUUCUUCAGGUUGGACAGCUGGUGCUGCAGCUUAUUAUGUGGGUUAUCUUCAACCUAGGACUUUUU		
CUAUUAAAAUAUAAUGAAAAUGGAACCAUUACAGAUGCUGUAGACUGUGCACUUGACCCUCUCUCAGAAACAAAGU		
GUACGUUGAAAUCCUUCACUGUAGAAAAAGGAAUCUAUCAAACUUCUAACUUUAGAGUCCAACCAACACAGAAUCUAU		
UGUUAGAUUUCCUAAAUAUACAAACUUGUGCCCUUUUGGUGAAGUUUUUAACGCCACCAGAUUUGCAUCCGUGUA		
UGCUUGGAACAGGAAGAGAAUCAGCAACUGUGUUGCUGAUUUAUUCUGUCCCUAUAUAAUUCCGCAUCAUUUUCCAC		
UUUUAAGUGUUAUGGAGUGUCUCCUACUAAAUUAAAUGAUCUCUGCUUUUACUAAUGUCUAUGCAGAUUUCAUUUGU		
AAUUAGAGGUGAUGAAGUCAGACAAAUCGCUCCCAGGGCAAACUGGAAAGAUUGCUGAUUAUAAUUAUAAUUUACCA		
GAUGAUUUUACAGGCUGCGUUAUAGCUUGGAAUUCUAACAAUCUUGAUUCUAAGGUUGGUGGUAAUUAUAAUUAC		
CUGUAUAGAUUGUUUAGGAAGUCUAAUCUCAAACCUUUUGAGAGAGAUAUUUCAACUGAAAUCUAUCAGGCCGGU		
AGCACACCUUGUAAUGGUGUUGAAGGUUUUAAUUGUUACUUUCCUUUACAAUCAUAUGGUUUCCCAACCCACUAAU		
GGUGUUGGUUACCAACCAUACAGAGUAGUAGUACUUUCUUUUGAACUUCUACAUGCACCAGCAACUGUUUGUGGA		
CCUAAAAAGUCUACUAAUUUGGUUAAAAACAAAUGUGUCAAUUUCAACUUCAAUGGUUUAACAGGCACAGGUGUUC		
UUACUGAGUCUAACAAAAAGUUUCUGCCUUUCCAACAAUUUGGCAGAGACAUUGCUGACACUACUGAUGCUGUCC		
GUGAUCCACAGACACUUGAGAUUCUUGACAUUACACCAUGUUCUUUUGGUGGUGUCAGUGUUAUAACACCAGGAA		
CAAAUACUUCUAACCAGGUUGCUGUUCUUUAUCAGGAUGUUAACUGCACAGAAGUCCCUGUUGCUAUUCAUGCAG		
AUCAACUUACUCCUACUUGGCGUGUUUAUUCUACAGGUUCUAAUGUUUUUCAAACACGUGCAGGCUGUUUAAUAG		
GGGCUGAACAUGUCAACAACUCAUAUGAGUGUGACAUACCCAUUGGUGCAGGUAUAUGCGCUAGUUAUCAGACUC		
AGACUAAUUCUCCCUCGGCGGGCACGUAGUGUAGCUAGUCAAUCCAUCAUUGCCUACACUAUGUCACUUGGUGCAG		
AAAAUUCAGUUGCUUACUCUAAUAACUCUAUUGCCAUACCCACAAAUUUUACUAUUAGUGUUACCACAGAAAUUCU		
ACCAGUGUCUAUGACCAAGACAUCAGUAGAUUGUACAAUGUACAUUGUGGUGAUUCAACUGAAUGCAGCAAUCU		
UUUGUUGCAAUAUGGCAGUUUUUGUACACAAUUUAAACCGUGCUUUAACUGGGAUAGCUGUUGAACAAGACAAAAA		
CACCCAAGAAGUUUUUGCACAAGUCAAACAAAUUUACAAAACACCACCAAUUAAAGAUUUUGGUGGUUUUAAUUUU		
UCACAAAUAUUACCAGAUCCAUCAAAACCAAGCAAGAGGUCAUUUAUUGAAGAUCUACUUUUUCAACAAAGUGACAC		
UUGCAGAUGCUGGCUUCAUCAAACAAUAUGGUGAUUGCCUUGGUGAUAUUGCUGCUAGGGACCUCAUUUGUGCA		
CAAAGUUUAACGGCCUUACUGUUUUGCCACCUUUGCUCACAGAUGAAAUGAUUGCUCAAUACACUUCUGCACUG		
UUAGCGGGUACAAUCACUUCUGGUUGGACCUUUGGUGCAGGUGCUGCAUUACAAAUACCAUUUGCUAUGCAAAUG		
GCUUAUAGGUUUAAUGGUAUUGGAGUUACACAGAAUGUUCUCUAUGAGAACCAAAAAUUGAUUGCCAACCAAUUUA		
AUAGUGCCAUUGGCAAAAUUCAAGACUCACUUUCUUCCACAGCAAGUGCACUUGGAAAACUUCAAGAUGUGGUCA		
ACCAAAAUGCACAAGCUUUAAACACGCUUGUUAAACAACUUAGCUCCAAUUUUGGUGCAAUUUCAAGUGUUUUAAA		
UGAUAUCCUUUCACGUCUUGACCCUCCCGAGGCUGAAGUGCAAAUUGAUAGGUUGAUCACAGGCAGACUUCAAAG		
UUUGCAGACAUAUGUGACUCAACAAUUAAUUAGAGCUGCAGAAAUCAGAGCUUCUGCUAAUCUUGCUGCUACUAAA		
AUGUCAGAGUGUGUACUUGGACAAUCAAAAAGAGUUGAUUUUUGUGGAAAGGGCUAUCAUCUUAUGUCCUUCCCU		
CAGUCAGCACCUCAUGGUGUAGUCUUCUUGCAUGUGACUUAUGUCCCUGCACAAGAAAAGAACUUCACAACUGCU		
CCUGCCAUUUGUCAUGAUGGAAAAGCACACUUUCCUCGUGAAGGUGUCUUUGUUUCAAAUGGCACACACUGGUUU		
GUAACACAAAGGAAUUUUUAUGAACCACAAAUCAUUACUACAGACAACACAUUUGUGUCUGGUAACUGUGAUGUUG		

[1071]

		UAAUAGGAAUUGUCAACAACACAGUUUAUGAUCCUUUGCAACCUGAAUUAGACUCAUUCAAGGAGGAGUUAGAUAA AUAUUUUAAGAAUCAUACAUCACCAGAUGUUGAUUUAGGUGACAUCUCUGGCAUUAAUGCUUCAGUUGUAAACAUU CAAAAAGAAAUUGACCGCCUCAAUGAGGUUGCCAAGAAUUUAAAUGAAUCUCUCAUCGAUCUCCAAGAACUUGGAA AGUAUGAGCAGUAUAUAAAAUGGCCAUGGUACAUUUGGCUAGGUUUUAUAGCUGGCUUGAUUGCCAUAGUAAUGG UGACAAUUAUGCUUUGCUGUAUGACCAGUUGCUGUAGUUGUCUCAAGGGCUGUUGUUCUUGUGGAUCCUGCUGC AAAUUUGAUGAAGACGACUCUGAGCCAGUGCUCAAAGGAGUCAAAUUACAUUACACA
123	P63	AUGGGCGUGCACGAGUGCCCCGCCUGGCUGGCUGCUGCUGAGCCUGCUGAGCCUGCCCCUGGGCCUGCCCG UGCUGGGCGCCAGAGUCCAACCAACAGAAUCUAUUGUUAGAUUUCCUAAUAUUACAAACUUGUGCCCUUUUGGUG AAGUUUUUAACGCCACCAGAUUUGCAUCCCGUGUAUGCUUGGAACAGGAAGAGAAUCAGCAACUGUGUUGCUGAUU AUUCUGUCCUAUAUAAUUCCGCAUCAUUUUCCACUUUUAAGUGUUAUGGAGUGUCUCCUACUAAAUUAAAUGAUC UCUGCUUUACUAAUGGUCUAUGCAGAUUCAUUUGUAAUUAGAGGUGAUGAAGUCAGACAAAUCGCUCCAGGGCAAA CUGGAAAGAUUGCUGAUUAUAAUUAUAAUUACCAGAUGAUUUACAGGCUGCGUUAUAGCUUGGAAUUCUAACAA UCUUGAUUCUAAGGUUGGUGGUAAUUAUAAUUACCUGUAUAGAUUGUUUAGGAAGUCUAAUCUCAAACCUUUUGA GAGAGAUAUUUCAACUGAAAUCUAUCAGGCCGGUAGCACACCUUGUAAUGGUGUUUAAUUGUUACUU UCCUUUACAAUCAUAUGGUUUCCAACCCACUAAUGGUGUUGGUUACCAACCAUACAGAGUAGUACUUUCUUU UGAACUUCUACAUGCACCAGCAACUGUUUGUGGACCUAAAAAGUCUACUAAUUUGGUUAAAAACAAAUGUGUCAAU UUCUAA
124	P64	AUGUACCGGAUGCAGUUGUUGUCCUGUAUAGCUCUUUCCCUUGCAUUGGUCACUAAUUCUAGAGUCCAACCAACA GAAUCUAUUGUUAGAUUUCCUAAUAUUACAAACUUGUGCCCUUUUGGUGAAGUUUUUAACGCCACCAGAUUUGCA UCCGUGUAUGCUUGGAACAGGAAGAGAAUCAGCAACUGUGUUGCUGAUUAUUCUGUCCUAUAUAAUUCCGCAUCA UUUUCCACUUUUAAGUGUUAUGGAGUGUCUCCUACUAAAUUAAAUGAUCUCUAUGUCUAUUUACUAUGUCUAUGCAGAU UCAUUUGUAAUUAGAGGUGAUGAAGUCAGACAAAUCGCUCCAGGGCAAACUGGAAAGAUUGCUGAUUAUAAUUAU AAAUUACCAGAUGAUUUUACAGGCUGCGUUAUAGCUUGGAAUUCUAACAAUCUUGAUUCUAAGGUUGGUGGUAAU UAUAAUUACCUGUAUAGAUUGUUUAGGAAGUCUAAUCUCAAACCUUUUGAGAGAGAUAUUUCAACUGAAAUCUAUC AGGCCGGUAGCACACCUUGUAAUGGUGUUGAAGGUUUUAAUUGUUACUUUCCUUAACAAUCAUAUGGUUUCCAAC CCACUAAUGGUGUUGGUUACCAACCAUACAGAGUAGUACUUUCUUUGAACUUCUACAUGCACCAGCAACUG UUUGUGGACCUAAAAAGUCUACUAAUUUGGUUAAAAACAAAUGUGUCAAUUUCUAA
125	2A6200	AUGUUCGUGUUCCUGGUGCUGCUCCCCCUGGUGAGCUCCCAGUGCGUCAACUUUACCAACCGGACCCAGCUGCC CAGUGCCUAUACCAACAGCUUCACCCGCGGCGUCUACUACCCCGACAAGGUGUUCCGGAGCAGCGUGCUGCACA GCACCCAGGACCUCUUCCUCCCCUUUUUAGCAACGUGACCUGGUUCCACGCCAUCCACGUGAGUGGCACCAACG GCACCAAGCGGUUCGACAACCCUGUGCUCCCCUUCAACGACGGCGUGUACUUCGCUAGCACAGAAAAAGUAACA UCAUUCGGGGCUGGAUCUUCGGCACCACACUCGACAGUAAGACCCAGAGCCUGCUGAUUGUGAAUAACGCCACCA ACGUGGUGAUCAAGGUGUGCGAGUUCCAGUUCUGCAACUACCCCUUCCUGGGCGUGUACUACCACACAAGAACAACA AGAGCUGGAUGGAGAGCGAGUUCCGCGUGUAUAGCUCUGCCAACACUGCACCUUUGAGUACGUGAGCCAGCCC UUCCUGAUGGACCUGGAGGGCAAGCAGGGCAAUUUCAAAAACCUCAGCGAGUUCGUGUUCAAGAACAUCGACGGC UACUUCAAGAUCUACAGCAAGCACACCCCCAUCAACCUGGUGCGGGACCUGCCCCAGGGCUUUAGCGCUCUGGAG CCCCUGGUGGACCUGCCCAUCGGCAUCAACAUCACCCGCUUCCAAACCCUGUUGGCCCUGCACCGGAGCUACCU GACCCCUGGCGAUAGCAGUAGUGGCUGGACAGCCGGAGCCGCCGCCUACUACGUGGGAUACCUGCAGCCCCGGA CCUUCCUGCUGAAGUACAACGAGAACGGCACAAUCACAGACGCUGUGGACUGCGCCCCUGAGCGAAA CAAAGUGCACCCUCAAAAGUUUCACCGUGGAGAAGGGCAUCUACCAGACCAACUUCCGGGUGCAGCCCACCG

[1072]


AGAGCAUCGUGCGGUUCCCCAACAUCACCAACCUGUGCCCCUUCGGCGAGGUGUUCAACGCCACCCGGUUCGCC
AGCGUGUACGCCUGGAACCGGAAGCGGAUCAGCAACUGCGUGGCCGACUACAGCGUGCUGUAUAACAGUGCCAG
CUUCAGCACCUUCAAGUGCUACGGCGUGAGCCCCACCAAGCUGAACGACCUGUGCUUCACCAACGUGUACGCCGA
UAGCUUUGUGAUCCGGGGCGACGAGGUGCGGCAGAUCGCCCCCGGCCAGACAGGCACAAUUGCCGAUUACAAUU
ACAAGCUGCCCGACGAUUUCACCGGCUGCGUGAUCGCCUGGAACAGCAACAACCUGGACAGCAAGGUGGGCGGA
AACUACAACUACCUGUACCGGCUGUUCCGCAAAAGUAACCUCAAGCCUUUCGAGCGGGACAUCAGCACCGAGAUC
UACCAGGCCGGCAGUACCCCUUGCAACGGCGUGAAGGGCUUCAACUGCUACUUCCCCCUGCAGAGCUACGGCUU
CCAGCCCACCUACGGCGUGGGCUACCAGCCCUACCGGGUGGUGGUUCUGAGCUUCGAGCUGCUGCACGCCCCUG
CCACCGUGUGCGGCCCCAAGAAAAGCACCAACCUGGUGAAGAACAAGUGCGUGAACUUCAACUUUAACGGACUGA
CAGGCACCGGCGUGCUGACCGAGAGCAACAAGAAGUUCCUGCCCUUCCAGCAAUUCGGCCGGGAUAUUGCCGAC
ACCACCGACGCCGUGCGGGACCCCCAGACCCUGGAGAUCCUGGACAUCACACCCUGUAGCUUCGGCGGCGUGAG
CGUGAUCACCCCCGGCACCAACACCAGCAACCAGGUGGCCGUGCUCUACCAAGGCGUGAACUGCACCGAGGUGC
CCGUGGCCAUCCACGCCGACCAGCUGACCCCCACCUGGCGGGUGUACAGCACCGGCAGCAACGUGUUCCAGACC
CGGGCCGGCUGCCUGAUCGGCGCCGAGUACGUGAAUAACAGCUACGAGUGCGACAUCCCCAUCGGAGCCGGAAU
CUGCGCCAGCUACCAGACCAGACCCCAGCCCCCGGAGAGCCCGGAGCGUGGCCAGCCAGAGCAUUAUUGCCU
ACACCAUGAGCCUGGGCGCCGAGAACAGCGUGGCCUACAGCAACAAUAGUAUUGCCAUCCCCACCAACUUCACCA
UCAGCGUGACCACUGAAAUCCUCCCCGUGAGCAUGACCAAGACCAGCGUGGACUGCACCAUGUACAUCUGCGGCG
ACAGCACCGAGUGCAGCAACCUGCUCCUGCAGUACGGCAGCUUCUGCACCCAGCUGAACCGGGCCCUGACCGGA
AUUGCCGUGGAGCAGGACAAGAACACCCAGGAGGUGUUCGCCCAGGUGAAGCAGAUCUACAAGACCCCUCCUAUC
AAGGACUUCGGCGGGUUCAACUUCAGCCAGAUCCUGCCCGACCCCAGCAAGCCCAGCAAGCGGAGCUUCAUCGA
GGACCUGUUGUUCAACAAGGUGACCCUGGCCGACGCCGGCUUCAUCAAGCAGUACGGCGACUGUCUGGGAGAUA
UUGCCGCACGGGACCUGAUCUGCGCCCAGAAGUUCAACGGCCUGACCGUGCUGCCUCCUCUGCUGACCGACGAG
AUGAUCGCCCAGUACACAAGCGCUCUGCUCGCCGGCACCAUCACCAGCGGCUGGACCUUCGGGCGCCGGCGCUGC
CCUGCAGAUCCCCCUUCGCCAUGCAGAUGGCCUACCGGUUCAACGGCAUCGGCGUGACCCAGAACGUGCUGUACG
AGAACCAGAAGCUGAUCGCCAACCAGUUCAACAGCGCCAUCGGCAAGAUCCAGGACAGCCUGAGCUCCACCGCCA
GCGCCCUGGGCAAGCUGCAGGACGUGGUGAACCAGAACGCCCAGGCCCUGAACACCCUGGUGAAGCAGCUGAGC
AGCAACUUCGGCGCCAUCAGCUCUGUGCUGAACGACAUCCUGAGCCGGCUGGACCCCCCAGAGGCCGAGGUGCA
AAUCGAUCGGCUCAUCACCGGCCGGCUGCAGAGCCUGCAGACCUACGUGACACAGCAGCUGAUCCGGGCCGCCG
AGAUCCGGGCCAGCGCCAACCUGGCCGCUAUCAAGAUGAGCGAGUGCGUGCUGGGCCAGAGCAAGCGGGUGGAC
UUCUGCGGCAAGGGCUACCACCUGAUGAGCUUCCCCCAGAGCGCCCCCCACGGCGUGGUGUUCCUGCACGUGAC
CUACGUGCCCGCCCAGGAGAAGAACUUCACCACCGCCCCGCCAUCUGCCACGACGGCAAGGCCCACUUCCCCCG
GGAGGGCGUGUUCGUGAGCAACGGCACCCACGUGGUUCGUGACCCAGCGGAACUUCUACGAGCCCCAGAUCAUAA
CCACCGACAACACCUUCGUGAGCGGCAACUGCGACGUGGUCAUCGGCAUCGUGAACAACACCGUGUACGACCCCC
UGCAGCCCGAGCUGGACAGCUUCAAGGAGGAACUGGACAAGUACUUCAAGAACCACACCAGCCCCGACGUGGACC
UGGGCGACAUCAGCGGCAUCAACGCCAGCUUCGUGAACAUCCAGAAGGAGAUCGACCGGCUGAACGAGGUGGCC
AAGAACCUGAACGAGAGCCUGAUCGACCUGCAGGAGCUGGGCAAGUACGAGCAGUACAUCAAGUGGCCCUGGUAC
AUCUGGCUGGGCUUUAUUGCCGGCCUGAUCGCCAUCGUGAUGGUGACCAUCAUGCUGUGCUGUAUGACAAGCUG
UUGCAGUUGCCUGAAGGGCUGCUGCAGCUGCGGCAGCUGCUGCAAGUUCGACGAGGACAGCGAGCCCGUGC
UGAAGGGCGUGAAGCUGCACUACACC

[1073]

126	2A0620	AUGUUCGUGUUCCUGGUGCUGCUCCCCCUGGUGAGCUCCCAGUGCGUCAACCUGACCACACGGACCCAGCUGCC
		CCCCGCCUAUACCAACAGCUUCACCCGCGGCGUCUACUACCCCGACAAGGUGUUCCGGAGCAGCGUGCUGCACA
		GCACCCAGGACCUCUUCCUCCCCCUUUUUUAGCAACGUGACCUGGUUCCACGCCAUCCACGUGAGUGGCACCAACG
		GCACCAAGCGGUUCGCCAACCCUGUGCUCCCCUUCAACGACGGCGUGUACUUCGCUAGCACAGAAAAAGUAACA
		UCAUUCGGGGCUGGAUCUUCGGCACCACACUGGAUAGCAAAACCCAGAGCCUGCUGAUUGUGAAUAACGCCACCA
		ACGUGGUGAUCAAGGUGUGCGAGUUCCAGUUCUGCAACGACCCCUUCCUGGGCGUGUACUACCACAAGAACAACA
		AGAGCUGGAUGGAGAGCGAGUUCCGCGUGUAUAGCUCUGCCAACAACUGCACCUUCGAGUACGUGAGCCAGCCC
		UUCCUGAUGGACCUGGAGGGCAAGCAGGGCAAUUUCAAAAACCUGCGGGAGUUCGUGUUCAAGAACAUCGACGG
		CUACUUCAAGAUCUACAGCAAGCACACCCCCAUCAACCUGGUGCGGGGCCUGCCCCAGGGCUUUAGCGCUCUGG
		AGCCCCUGGUGGACCUGCCCAUCGGCAUCAACAUCACCCGCUUCCAAACCCUGUUGGCCCUGCACCGGAGCUAC
		CUGACCCCUGGGCGAUAGCAGUAGUGGCUGGACAGCCGGAGCCGCCGCUACUACGUGGGAUACCUGCAGCCCCG
		GACCUUCCUGCUGAAGUACAACGAGAACGGCACAAUCACAGACGCCGUGGACUGCGCCCUGGACCCCCUGAGCGA
		AACAAAGUGCACCCUCAAAAGUUUUCACCGUGGAGAAGGGCAUCUACCAGACCAGCAACUUCCGGGUGCAGCCCAC
		CGAGAGCAUCGUGCGGUUCCCCAACAUCACCAACCUGUGCCCCUUCGGCGAGGUGUUCAACGCCACCCGGUUCG
		CCAGCGUGUACGCCUGGAACCGGAAGCGGAUCAGCAACUGCGUGGCCGACUACAGCGUGCUGUAUAACAGUGCC
		AGCUUCAGCACCUUCAAGUGCUACGGCGUGAGCCCCACCAAGCUGAACGACCUGUGCUUCACCAACGUGUACGCC
		GACAGCUUCGUGAUCCGGGGCGACGAGGUGCGGCAGAUCGCCCCCGGCCAGACCGGCAAUAUUGCUGACUAUAA
		CUAUAAGCUGCCCGACGAUUUCACCGGCUGCGUGAUCGCCUGGAACAGCAACAACCUGGACAGCAAGGUGGGCG
		GAAACUACAACUACCUGUACCGGCUGUUCCGCAAAAGUAACCUCAAGCCUUUCGAGCGGGACAUCAGCACCGAGA
		UCUACCAGGCCGGCAGUACCCCUUGCAACGGCGUGAAGGGCUUCAACUGCUACUUCCCCCUGCAGAGCUACGGC
		UUCCAGCCCACCUACGGCGUGGGCUACCAGCCCUACCGGGUGGUGGUUCUGAGCUUCGAGCUGCUGCACGCCCCC
		UGCCACCGUGUGCGGCCCCAAGAAAAGCACCAACCUGGUGAAGAACAAGUGCGUGAACUUCAACUUUAACGGACU
		GACAGGCACCGGCGUGCUGACCGAGAGCAACAAGAAGUUCCUGCCCUUCCAGCAAUUCGGCCGGGAUAUUGCCG
		ACACCACUGACGCCGUGCGGGACCCCCAGACCCUGGAGAUCCUGGACAUCACACCCUGUAGCUUCGGCGGCGUG
		AGCGUGAUCACCCCCGGCACCAACACCAGCAACCAGGUGGCCGUGCUCUACCAAGGCGUGAACUGCACCGAGGU
		GCCCGUGGCCAUCCACGCCGACCAGCUGACCCCCACCUGGGCGGUGUACAGCACCGGCAGCAACGUGUUCCAGA
		CCCGGGCCGGCUGCCUGAUCGGCGCCGAGCACGUGAAUAACAGCUACGAGUGCGACAUCCCCAUCGGAGCCGGA
		AUCUGCGCCAGCUACCAGACCCAGACCAACAGCCCCCGGAGAGCCCGUGGCCAGCCAGAGCAUUAUUGC
		CUACACCAUGAGCCUGGGCGUGGAGAACAGCGUGGCCUACAGCAACAAUAGUAUUGCCAUCCCCACCAACUUCAC
		CAUCAGCGUGACCACCGAAAUCCUCCCCGUGAGCAUGACCAAGACCAGCGUGGACUGCACCAUGUACAUCUGCGG
		CGACAGCACCGAGUGCAGCAACCUGCUCCUGCAGUACGGCAGCUUCUGCACCCAGCUGAACCGGGCCCUGACCG
		GAAUUGCCGUGGAGCAGGACAAGAACACCCAGGAGGUGUUCGCCCAGGUGAAGCAGAUCUACAAGACACCUCCCA
		UCAAGGACUUCGGCGGGUUCAACUUCAGCCAGAUCCUGCCCGACCCCAGCAAGCCCAGCAAGCGGAGCUUCAUC
		GAGGACCUGUUGUUCAACAAGGUGACCCUGGCCGACGCCGGCUUCAUCAAGCAGUACGGCGACUGUCUGGGAGA
		UAUUGCCGCACGGGACCUGAUCUGCGCCCAGAAGUUCAACGGCCUGACCGUGCUGCCCCCACUGCUGACCGACG
		AGAUGAUCGCCCAGUACACAAGCGCUCUGCUCGCCGGCACCAUCACCAGCGGCUGGACCUUCGGCGCCGGCGCU
		GCCCUGCAGAUCCCCUUCGCCAUGCAGAUGGCCUACCGGUUCAACGGCAUCGGCGUGACCCAGAACGUGCUGUA
		CGAGAACCAGAAGCUGAUCGCCAACCAGUUCAACAGCGCCAUCGGCAAGAUCCAGGACAGCCUGAGCUCCACCGC
		CAGCGCCCUGGGCAAGCUGCAGGACGUGGUGAACCAGAACGCCCAGGCCCUGAACACCCUGGUGAAGCAGCUGA
		GCAGCAACUUCGGCGCCAUCAGCUCUGUGCUGAACGACAUCCUGAGCCGGCUGGAUCCUCCUGAGGCCGAGGUG

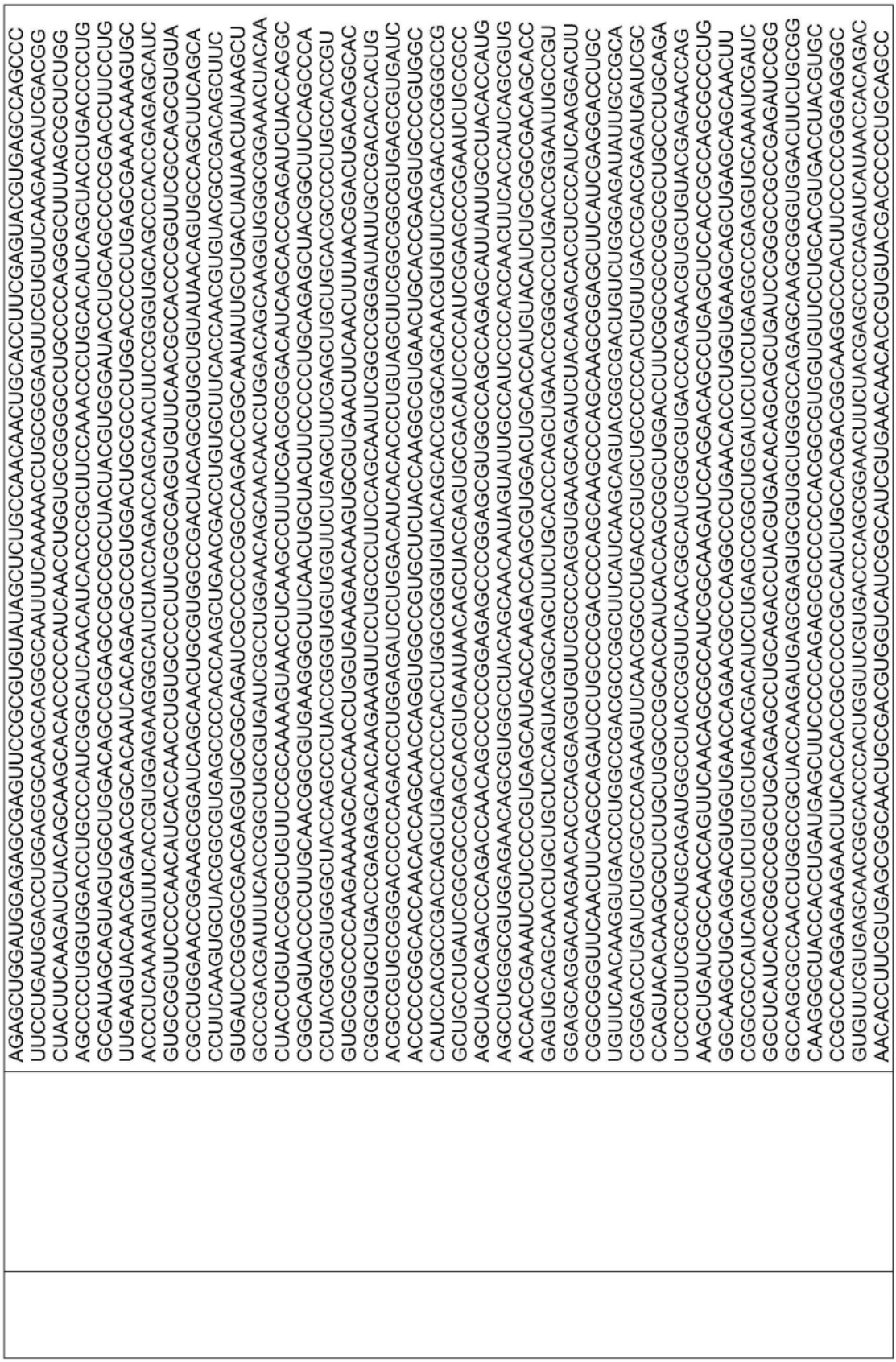
[1074]

		CAAAUCGAUCGGCUCAUCACCGGCCGGCUGCAGAGCCUGCAGACCUACGUGACACAGCAGCUGAUCCGGGCCGC
		CGAGAUCCGGGCCAGCGCCAACCUGGCCGCUACCAAGAUGAGCGAGUGCGUGCUGGGCCAGAGCAAGCGGGUGG
		ACUUCUGCGGCAAGGGCUACCACCUGAUGAGCUUCCCCCAGAGCGCCCCCACGGCGUGGUGUUCCUGCACGUG
		ACCUACGUGCCCGCCCAGGAGAAGAACUUCACCACCGCCCCCGCCAUCUGCCACGACGGCAAGGCCCACUUCCCC
		CGGGAGGGCGUGUUCGUGAGCAACGGCACCCACUGGUUCGUGACCCAGCGGAACUUCUACGAGCCCCAGAUCAU
		AACCACAGACAACACCUUCGUGAGCGGCAACUGCGACGUGGUCAUCGGCAUCGUGAACAACACCACCGUGUACGACCC
		CCUGCAGCCCGAGCUGGACAGCUUCAAGGAGGAACUGGACAAGUACUUCAAGAACCACACCAGCCCCGACGUGGA
		CCUGGGCGACAUCAGCGGCAUCAACGCCAGCGUGGUGAACAUCCAGAAGGAGAUCGACCGGCUGAACGAGGUGG
		CCAAGAACCUGAACGAGAGCCUGAUCGACCUGCAGGAGCUGGGCAAGUACGAGCAGUACAUCAAGUGGCCCUGG
		UACAUCUGGCUGGGCUUUAUUGCCGGCCUGAUCGCCAUCGUGAUGGUGACCAUCAUGCUGUGCUGUAUGACAAG
		CUGUUGCAGUUGCCUGAAGGGGCUGCUGCAGCUGCGGCAGCUGCUGCAAGUUCGACGAGGACGACAGCGAGCCCG
		UGCUGAAGGGGCGUGAAGCUGCACUACACC
	2A3430	AUGUUCGUGUUCCUGGUGCUGCUCCCCCUGGUGAGCUCCCAGUGCGUCAACCUGACCACACGGACCCAGCUGCC
		CCCCGCCUAUACCAACAGCUUCACCCGGGGCGUGUACUAUCCCGACAAGGUGUUCCGGAGCAGCGUGCUGCACA
		GCACCCAGGACCUCUUCCUCCCCUUUUUUAGCAACGUGACCUGGUUCCACGCUAUCAGUGGCACCAACGGCACCA
		AGCGGUUCGACAACCCCGUGCUCCCCUUCAACGACGGCGUGUACUUCGCUAGCACAGAAAAAAGUAACAUCAUUC
		GGGGCUGGAUCUUCGGCACCACACUGGAUAGCAAAACCCAGAGCCUGCUGAUUGUGAAUAACGCCACCAACGUGG
		UGAUCAAGGUGUGCGAGUUCCAGUUCUGCAACGACCCCUUCCUGGGCGUGUACCACAAGAACAACAAGAGCUGGA
		UGGAGAGCGAGUUCCGCGUGUAUAGCUCUGCCAACAACUGCACCUUCGAGUACGUGAGCCAGCCCUUCCUGAUG
		GACCUGGAGGGCAAGCAGGGCAAUUUCAAAAACCUGCGGGAGUUCGUGUUCAAGAACATCGACGGCUACUUCAAG
		AUCUACAGCAAGCACACCCCCAUCAACCUGGUGCGGGACCUGCCCCAGGGCUUUAGCGCUCUGGAGCCCCUGGU
		GGACCUGCCCAUCGGCATCAACATCACCCGCUUCCAAACCCUGUUGGCCCUGCACCGGAGCUACCUGACCCCUG
		GCGAUAGCAGUAGUGGCUGGACAGCCGGAGCCGCCGCCUACUACGUGGGAUACCUGCAGCCCCGGACCUUCCUG
		CUGAAGUACAACGAGAACGGCACAAUCACAGACGCCGUGGACUGCGCCCUGGACCCCCUGAGCGAAACAAAGUGC
		ACCCUCAAAAGUUUCACCGUGGAGAAGGGCAUCUACCAGACCAGCAACUUCCGGGUGCAGCCCACCGAGAGCAUC
		GUGCGGUUCCCCAACAUCACCAACCUGUGCCCCUUCGGCGAGGUGUUCAACGCCACCCGGUUCGCCAGCGUGUA
		CGCCUGGAACCGGAAGCGGAUCAGCAACUGCGUGGCCGACUACAGCGUGCUGUAUAACAGUGCCAGCUUCAGCA
		CCUUCAAGUGCUACGGCGUGAGCCCCACCAAGCUGAACGACCUGUGCUUCACCAACGUGUACGCCGACAGCUUC
		GUGAUCCGGGGCGACGAGGUGCGGCAGAUCGCCCCCGGCCAGACCGGCAAGAUCGCCGAUUACAAUUACAAGCU
		GCCCGACGAUUUCACCGGCUGCGUGAUCGCCUGGAACAGCAACAACCUGGACAGCAAGGUGGGCGGAAACUACAA
		CUACCUGUACCGGCUGUUCCGCAAAGUAACCUGAAGCCCUUCGAGCGGGACAUCAGCACCGAGAUCUACCAGGC
		CGGCAGUACCCCUUGCAACGGCGUGGAGGGCUUCAACUGCUACUUCCCCCUGCAGAGCUACGGCUUCCAGCCCA
		CCUACGGCGUGGGCUACCAGCCCUACCGGGUGGUGGUUCUGAGCUUCGAGCUGCUGCACGCCCCUGCCACCGU
		GUGCGGCCCCAAGAAAUCCACCAACCUGGUGAAGAACAAGUGCGUGAACUUCAACUUUAACGGACUGACAGGCAC
		CGGCGUGCUGACCGAGAGCAACAAGAAGUUCCUGCCCUUCCAGCAAUUCGGCCGGGACAUCGACGACACCACUGA
		CGCCGUGCGGGACCCCCAGACCCUGGAGAUCCUGGACAUCACACCCUGUACGGCGGCGUGAGCGUGAUCACA
		CCCCCGGCACCAACACCAGCAACCAGGUGGCCGUGCUCUACCAAGGCGUGAACUGCACCGAGGUGCCCGUGGCC
		AUCCACGCCGACCAGCUGACCCCCACCUGGCGGGUGUACAGCACCGGCAGCAACGUGUUCCAGACCCGGGCCGG
		CUGCCUGAUCGGCGCCGAGCACGUGAACAACAGCUACGAGUGCGACAUCCCCATCGGAGCCGGAAUCUGCGCCA
		GCUACCAGACCCAGACCAACAGCCACCGGAGAGCCCGGAGCGUGGCCAGCCAGAGCAUUAUUGCCUACACCAUGA

[1075]

		GCCUGGGCGCCGAGAACAGCGUGGCCUACAGCAACAAUAGUAUUGCCAUCCCCACCAACUUCACCAUCAGCGUGA
		CCACCGAAAUCCUCCCCGUGAGCAUGACCAAGACCAGCGUGGACUGCACCAUGUACAUCUGCGGCGACAGCACCG
		AGUGCAGCAACCUGCUCCUGCAGUACGGCAGCUUCUGCAUCCAGCUGAACCGGGCCCUGACCGGAAUUGCCGUG
		GAGCAGGACAAGAACACCCAGGAGGUGUUCGCCCAGGUGAAGCAGAUCUACAAGACACCUCCCAUCAAGGACUUC
		GGCGGGUUCAACUUCAGCCAGAUCCUGCCCGACCCCAGCAAGCCCAGCGGAGCUUCAUCGAGGACCUGUU
		GUUCAACAAGGUGACCCUGGCCGACGCCGGCUUCAUCAAGCAGUACGGCGACUGUCUGGGAGAUAUUGCCGCAC
		GGGACCUGAUCUGCGCCCAGAAGUUCAACGGCCUGACCGUGCUGCCCCCACUGCUGACCGACGAGAUGAUCGCC
		CAGUACACAAGCGCUCUGCUCGCCGGCACCAUCACCAGCGGCUGGACCUUCGGCGCCGGCGCUGCCCUGCAGAU
		CCCCUUCGCCAUGCAGAUGGCCUACCGGUUCAACGGCAUCGGCGUGACCCAGAACGUGCUGUACGAGAACCAGA
		AGCUGAUCGCCAACCAGUUCAACAGCGCCAUCGGCAAGAUCCAGGACAGCCUGAGCUCCACCGCCAGCGCCCUGG
		GCAAGCUGCAGGACGUGGUGAACCAGAACGCCCAGGCCCUGAACACCCUGGUGAAGCAGCUGAGCAGCAACUUC
		GGCGCCAUCAGCUCUGUGCUGAACGACAUCCUGGCCCGGCUGGAUCCUCCUGAGGCCGAGGUGCAAAUCGAUCG
		GCUCAUCACCGGCCGGCUGCAGAGCCUGCAGACCUACGUGACACAGCAGCUGAUCCGGGCCGCCGAGAUCCGGG
		CCAGCGCCAACCUGGCCGCUACCAAGAUGAGCGAGUGCGUGCUGGGCCAGAGCAAGCGGGUGGACUUCUGCGGC
		AAGGGCUACCACCUGAUGAGCUUCCCCCAGAGCGCCCCCCACGGCGUGGUGUUCCUGCACGUGACCUACGUGCC
		CGCCCAGGAGAAGAACUUCACCACCGCCCCCGCCAUCUGCCACGACGGCAAGGCCCACUUCCCCCGGGAGGGCG
		UGUUCGUGAGCAACGGCACCCACUGGUUCGUGACCCAGCGGAACUUCUACGAGCCCCAGAUCAUAACCACACACA
		ACACCUUCGUGAGCGGCAACUGCGACGUGGUCAUCGGCAUCGUGAACAACACCGUGUACGACCCCCUGCAGCCC
		GAGCUGGACAGCUUCAAGGAGGAACUGGACAAGUACUUCAAGAACCACACCAGCCCCGACGUGGACCUGGGCGAC
		AUCAGCGGCAUCAACGCCAGCGUGGUGAACAUCCAGAAGGAGAUCGACCGGCUGAACGAGGUGGCCAAGAACCU
		GAACGAGAGCCUGAUCGACCUGCAGGAGCUGGGCAAGUACGAGCAGUACAUCAAGUGGCCCUGGUACAUCUGGC
		UGGGCUUUAUUGCCGGCCUGAUCGCCAUCGUGAUGGUGACCAUCAUGCUGUGCUGUAUGACAAGCUGUUGCAGU
		UGCCUGAAGGGCUGCUGCAGCUGCGGCAGCUGCUGCAAGUUCGACGAGGACGACAGCGAGCCCGUGCUGAAGG
		GCGUGAAGCUGCACUACACC
128	2A8210	AUGGGCGUCAAGGUCCUGUUCGCCCUGAUCUGUAUUGCCGUGGCCGAGGCCAAGCGGGUGCAGCCCACCGAGAG
		CAUCGUGCGGUUCCCCAACAUCACCAACCUGUGCCCCUUCGGCGAGGUGUUCAACGCCACCCGGUUCGCCAGCG
		UGUACGCCUGGAACCGGAAGCGGAUCAGCAACUGCGUGGCCGACUACAGCGUGCUGUACAACAGCGCCAGCUUC
		AGCACCUUCAAGUGCUACGGCGUGAGCCCCACCAAGCUGAACGACCUGUGCUUCACCAACGUGUACGCCGACAGC
		UUCGUGAUCCGGGGCGACGAGGUGCGGCAGAUCGCCCCCGGCCAGACAGGCAACAUUGCUGAUUACAAUUACAA
		GCUGCCCGACGAUUUCACCGGCUGCGUGAUCGCCUGGAACAGCAACAACUCUGGACAGCAAGGUGGGCGGAAACU
		ACAACUACCUGUACCGGCUGUUCCGCAAAAGUAACCUCAAGCCUUUCGAGCGGGACAUCAGCACCGAGAUCUACC
		AGGCCGGCAGCACCCCCUGCAACGGCGUGAAGGGCUUCAACUGCUACUUCCCCCUGCAGAGCUACGGCUUCCAG
		CCCACCUACGGCGUGGGCUACCAGCCCUACCGGGUGGUCGUGCUGAGCUUCGAGCUGCUCCACGCCCCCGCCAC
		CGUGUGCGGCCCCAAGAAAAGCACCAACCUGGUGAAGAACAAGUGCGUGAACUUC
129	2A9200	AUGUUCGUGUUCCUGGUGCUGCUCCCCCUGGUGAGCUCCCAGUGCGUCAACUUUACCACCCGGACCCAGCUGCC
		CCCCGCCUAUACCAACAGCUUCACCCGCGGCGUCUACUACCCCGACAAGGUGUUCCGGAGCAGCGUGCUGCACA
		GCACCCAGGACCUCUUCCUCCCCUUUUUUAGCAACGUGACCUGGUUCCACGCCAUCCACGUGAGUGGCACCAACG
		GCACCAAGCGGUUCGCCAACCCUGUGCUCCCCUUCAACGACGGCGUGUACUUCGCUAGCACAGAAAAAGUAACA
		UCAUUCGGGGCUGGAUCUUCGGCACCACACUGGAUAGCAAAACCCAGAGCCUGCUGAUUGUGAAUAACGCCACCA
		ACGUGGUGAUCAAGGUGUGCGAGUUCCAGUUCUGCAACGACCCCUUCCUGGGCGUGUACUACCACAAGAACAACA

[1076]


AGAGCUGGAUGGAGAGCGAGUUCCGCGUGUAUAGCUCUGCCAACAACUGCACCUUCGAGUACGUGAGCCAGCCC
UUCCUGAUGGACCUGGAGGGCAAGCAGGGCAAUUUCAAAAACCUGCGGGAGUUCGUGUUCAAGAACAUCGACGG
CUACUUCAAGAUCUACAGCAAGCACACCCCCAUCAACCUGGUGCGGGGCCUGCCCCAGGGCUUUAGCGCUCUGG
AGCCCCUGGUGGACCUGCCCAUCGGCAUCAACATCACCCGCUUCCAAACCCUGCACAUCAGCUACCUGACCCCUG
GCGAUAGCAGUAGUGGCUGGACAGCCGGAGCCGCCGCCUACUACGUGGGAUACCUGCAGCCCCGGACCUUCCUG
UUGAAGUACAACGAGAACGGCACAAUCACAGACGCCGUGGACUGCGCCCCUGGACCCCCUGAGCGAAACAAAGUGC
ACCCUCAAAAGUUUCACCGUGGAGAAGGGCAUCUACCAGACCAGCAACUUCCGGGUGCAGCCCACCGAGAGCAUC
GUGCGGUUCCCCAACAUCACCAACCUGUGCCCCUUCGGCGAGGUGUUCAACGCCACCCGGUUCGCCAGCGUGUA
CGCCUGGAACCGGAAGCGGAUCAGCAACUGCGUGGCCGACUACAGCGUGCUGUAUAACAGUGCCCAGCUUCAGCA
CCUUCAAGUGCUACGGCGUGAGCCCCACCAAGCUGAACGACCUGUGCUUCACCAACGUGUACGCCGACAGCUUC
GUGAUCCGGGGCGACGAGGUGCGGCAGAUCGCCCCCGGCCAGACCGGCAAUAUUGCUGACUAUAACUAUAAGCU
GCCCGACGAUUUCACCGGCUGCGUGAUCGCCUGGAACAGCAACAACCUGGACAGCAAGGUGGGCGGAAACUACAA
CUACCUGUACCGGCUGUUCCGCAAAAGUAACCUCAAGCCUUUCGAGCGGGACAUCAGCACCGAGAUCUACCAGGC
CGGCAGUACCCCUUGCAACGGCGUGAAGGGCUUCAACUGCUACUUCCCCCUGCAGAGCUACGGCUUCCAGCCCA
CCUACGGCGUGGGCUACCAGCCCUACCGGGUGGUGGUGCUGAGCUUCGAGCUGCUGCACGCCCCUGCCACCGU
GUGCGGCCCCAAGAAAAGCACCAACCUGGUGAAGAACAAGUGCGUGAACUUCAACUUUAACGGACUGACAGGCAC
CGGCGUGCUGACCGAGAGCAACAAGAAGUUCCUGCCCUUCCAGCAAUUCGGCCGGGAUAUUGCCGACACCACUG
ACGCCGUGCGGGACCCCCAGACCCUGGAGAUCCUGGACAUCACACCCUGUAGCUUCGGCGGCGUGAGCGUGAUC
ACCCCCGGCACCAACACCAGCAACCAGGUGGCCGUGCUCUACCAAGGCGUGAACUGCACCGAGGUGCCCGUGGC
CAUCCACGCCGACCAGCUGACCCCCACCUGGCGGGUGUACAGCACCGGCAGCAACGUGUUCCAGACCCGGGCCG
GCUGCCUGAUCGGCGCCGAGCACGUGAAUAACAGCUACGAGUGCGACAUCCCCAUCGGAGCCGGAAUCUGCGCC
AGCUACCAGACCCAGACCAACAGCCCCCGGAGAGCCCGGAGCGUGGCCAGCCAGAGCAUUAUUGCCUACACCAUG
AGCCUGGGCGUGGAGAACAGCGUGGCCUACAGCAACAAUAGUAUUGCCAUCCCCACCAACUUCACCAUCAGCGUG
ACCACCGAAAUCCUCCCCGUGAGCAUGACCAAGACCAGCGUGGACUGCACCAUGUACAUCUGCGGCGACAGCACC
GAGUGCAGCAACCUGCUGCUCCAGUACGGCAGCUUCUGCACCCAGCUGAACCGGGCCCUGACCGGAAUUGCCGU
GGAGCAGGACAAGAACACCCAGGAGGUGUUCGCCCAGGUGAAGCAGAUCUACAAGACACCUCCCAUCAAGGACUU
CGGCGGGUUCAACUUCAGCCAGAUCCUGCCCGACCCCAGCAAGCCCAGCAAGCGGAGCUUCAUCGAGGACCUGC
UGUUCAACAAGGUGACCCUGGCCGACGCCGGCUUCAUCAAGCAGUACGGCGACUGUCUGGGAGAUAUUGCCGCA
CGGGACCUGAUCUGCGCCCAGAAGUUCAACGGCCUGACCGUGCUGCCCCCCACUGUUGACCGACGAGAUGAUCGC
CCAGUACACAAGCGCUCUGGCCGGCACCAUCACCAGCGGCUGGACCUUCGGCGCCGGCGCUGCCCUGCAGA
UCCCCUUCGCCAUGCAGAUGGCCUACCGGUUCAACGGCAUCGGCGUGACCCAGAACGUGCUGUACGAGAACCAG
AAGCUGAUCGCCAACCAGUUCAACAGCGCCAUCGGCAAGAUCCAGGACAGCCUGAGCUCCACCGCCAGCGCCCUG
GGCAAGCUGCAGGACGUGGUGAACCAGAACGCCCAGGCCCUGAACACCCUGGUGAAGCAGCUGAGCAGCAACUU
CGGCGCCAUCAGCUCUGUGCUGAACGACAUCCUGAGCCGGCUGGAUCCUCCUGAGGCCGAGGUGCAAAUCGAUC
GGCUCAUCACCGGCCGGCUGCAGAGCCUGCAGACCUACGUGACACAGCAGCUGAUCCGGGCCGCCGAGAUCCGG
GCCAGCGCCAACCUGGCCGCUACCAAGAUGAGCGAGUGCGUGCUGGGCCAGAGCAAGCGGUGGUGACUUCUGCGG
CAAGGGCUACCACCUGAUGAGCUUCCCCCAGAGCGCCCCCCACGGCGUGGUGUUCCUGCACGUGACCUACGUGC
CCGCCCAGGAGAAGAACUUCACCACCGCCCCCGCCAUCUGCCACGACGGCAAGGCCCACUUCCCCCGGGAGGGC
GUGUUCGUGAGCAACGGCACCCACUGGUUCGUGACCCAGCGGAACUUCUACGAGCCCCAGAUCAUAACCACAGAC
AACACCUUCGUGAGCGGCAACUGCGACGUGGUCAUCGGCAUCGUGAACAACACCGUGUACGACCCCCUGCAGCC

[1077]

		CGAGCUGGACAGCUUCAAGGAGGAACUGGACAAGUACUUCAAGAACCACACCAGCCCCGACGUGGACCUGGGCGA
		CAUCAGCGGCAUCAACGCCAGCGUGGUGAACAUCCAGAAGGAGAUCGACCGGCUGAACGAGGUGGCCAAGAACCU
		GAACGAGAGCCUGAUCGACCUGCAGGAGCUGGGCAAGUACGAGCAGUACAUCAAGUGGCCCUGGUACAUCUGGC
		UGGGCUUUAUUGCCGGCCUGAUCGCCAUCGUGAUGGUGACCAUCAUGCUGUGCUGUAUGACAAGCUGUUGCAGU
		UGCCUGAAGGGCUGCUGCAGCUGCGGCAGCUGCUGCAAGUUCGACGAGGACGACAGCGAGCCCGUGCUGAAGG
		GCGUGAAGCUGCACUACACC
130	2A7020	AUGUUCGUGUUCCUGGUGCUGCUGCCUCUGGUGUCCAGCCAGUGUGUGAACCUGACCACCAGAACACAGCUGCC
		UCCAGCCUACACCAACAGCUUUACCAGAGGCGUGUACUACCCCGACAAGGUGUUCAGAUCCAGCGUGCUGCACUC
		UACCCAGGACCUGUUCCUGCCUUUCUUCAGCAACGUGACCUGGUUCCACGCCAUCCACGUGUCCGGCACCAAUG
		GCACCAAGAGAUUCGACAACCCCGUGCUGCCCUUCAACGACGGGGUGUACUUUGCCAGCACCGAGAAGUCCAACA
		UCAUCAGAGGCUGGAUCUUCGGCACCACACUGGACAGCAAGACCCAGAGCCUGAUCGUGAACAACGCCACCA
		ACGGUGGUCAUCAAGGUGUGCGAGUUCCAGUUCUGCAACGACCCCUUCCUGGGCGUCUACUACCACAAGAACAACA
		AGAGCUGGAUGGAAAGCGAGUUCCGGGUGUACAGCAGCGCCAACAACUGCACCUUCGAGUACGUGUCCCAGCCU
		UUCCUGAUGGACCUGGAAGGCAAGCAGGGCAACUUCAAGAACCUGCGCGAGUUCGUGUUUAAGAACAUCGACGG
		CUACUUCAAGAUCUACAGCAAGCACACCCCUAUCAACCUCGUGCGGGAUCUGCCUCAGGGCUUCUCUGCUCUGGA
		ACCCCUGGUGGAUCUGCCCAUCGGCAUCAACAUCACCCGGUUUCAGACACUGCUGGCCCUGCACAGAAGCUACCU
		GACACCUGGCGAUAGCAGCGGAUGGACAGCUGGUGCCGCCGCUUACUAUGUGGGCUACCUGCAGCCUAGAA
		CCUUCCUGCUGAAGUACAACGAGAACGGCACCAUCACCGACGCCGUGGAUUGUGCUCUGGAUCCUCUGAGCGAG
		ACAAAGUGCACCCUGAAGUCCUUCACCGUGGAAAAGGGCAUCUACCAGACCAGCAACUUCCGGGUGCAGCCCACC
		GAAUCCAUCGUGCGGUUCCCCAAUAUCACCAAUCUGUGCCCCUUCGGCGAGGUGUUCAAUGCCACCAGAUUCGCC
		UCUGUGUACGCCUGGAACCGGAAGCGGAUCAGCAAUUGCGUGGGCCGACUACUCCGUGCUGUACAACUCCGCCAG
		CUUCAGCACCUUCAAGUGCUACGGCGUGUCCCCUACCAAGCUGAACGACCUGUGCUUCACAAACGUGUACGCCGA
		CAGCUUCGUGAUCCGGGGAGAUGAAGUGCGGCAGAUUGCCCCUGGACAGACAGGCAAGAUCGCCGACUACAACU
		ACAAGCUGCCCGACGACUUCACCGGCUGUGUGAUUGCCUGGAACAGCAACAACCUGGACUCCAAAGUCGGCGGCA
		ACUACAAUUACCUGUACCGGCUGUUCCGGAAGUCCAAUCUGAAGCCCUUCGAGCGGGACAUCUCCACCGAGAUCU
		AUCAGGCCGGCAGCACCCCUUGUAACGGCGUGGAAGGCUUCAACUGCUACUUCCCCACUGCAGUCCUACGGCUUU
		CAGCCCACAAAUGGCGUGGGCUAUCAGCCCUACAGAGUGGUGGUGCUGAGCUUCGAACUGCUGCAUGCCCCUGC
		CACAGUGUGCCGGCCCUAAGAAAGCACCAAUCUCGUGAAGAACAAAUGCGUGAACUUCAACUUCAACGGCCUGAC
		CGGCACCGGCGUGCUGACAGAGAGCAACAAGAAGUUCCUGCCAUUCCAGCAGUUUGGCCGGGAUAUCGCCGAUA
		CCACAGACGCCGUUAGAGAUCCCCAGACACUGGAAAUCCUGGACAUCACCCCUUGCAGCUUCGGCGGAGUGUCU
		GUGAUCACCCCUGGCACCAACACCAGCAAUCAGGUGGCAGUGCUGUACCAGGACGUGAACUGUACCGAAGUGCCC
		GUGGCCAUUCACGCCGAUCAGCUGACACCUACAUGGCGGGUGUACUCCCACCGGCAGCAAUGUGUUUCAGACCAG
		AGCCGGCUGUCUGAUCGGAGCCGAGCACGUGAACAAUAGCUACGAGUGCGACAUCCCCAUCGGCGCUGGAAUCU
		GCGCCAGCUACCAGACACAGACAACAGCCCUCGGAGAGCCAGAAGCGUGGCCAGCCAGAGCAUCAUUGCCUACA
		CAAUGUCUCUGGGCGCCGAGAACAGCGUGGCCUACUCCAACAACUCUAUCGCUAUCCCCACCAACUUCACCAUCA
		GCGUGACCACAGAGAUCCUGCCUGUGUCCAUGACCAAGACCAGCGUGGACUGCACCAUGUACAUCUGCGGCGAU
		UCCACCGAGUGCUCCAACCUGCUGCAGUACGGCAGCUUCUGCACCCAGCUGAAUAGAGCCCUGACAGGGAU
		CGCCGUGGAACAGGACAAGAACACCCAAGAGGUGUUCGCCCAAGUGAAGCAGAUCUACAAGACCCCCUCCUAUCAA
		GGACUUCGGCGGCUUCAAUUUCAGCCAGAUUCUGCCCGAUCCUAGCAAGCCCAGCAAGCGGAGCUUCAUCGAGG
		ACCUGCUGUUCAACAAAGUGACACUGGCCGACGCCGGCUUCAUCAAGCAGUAUGGCGAUUGUCUGGGCGACAUU

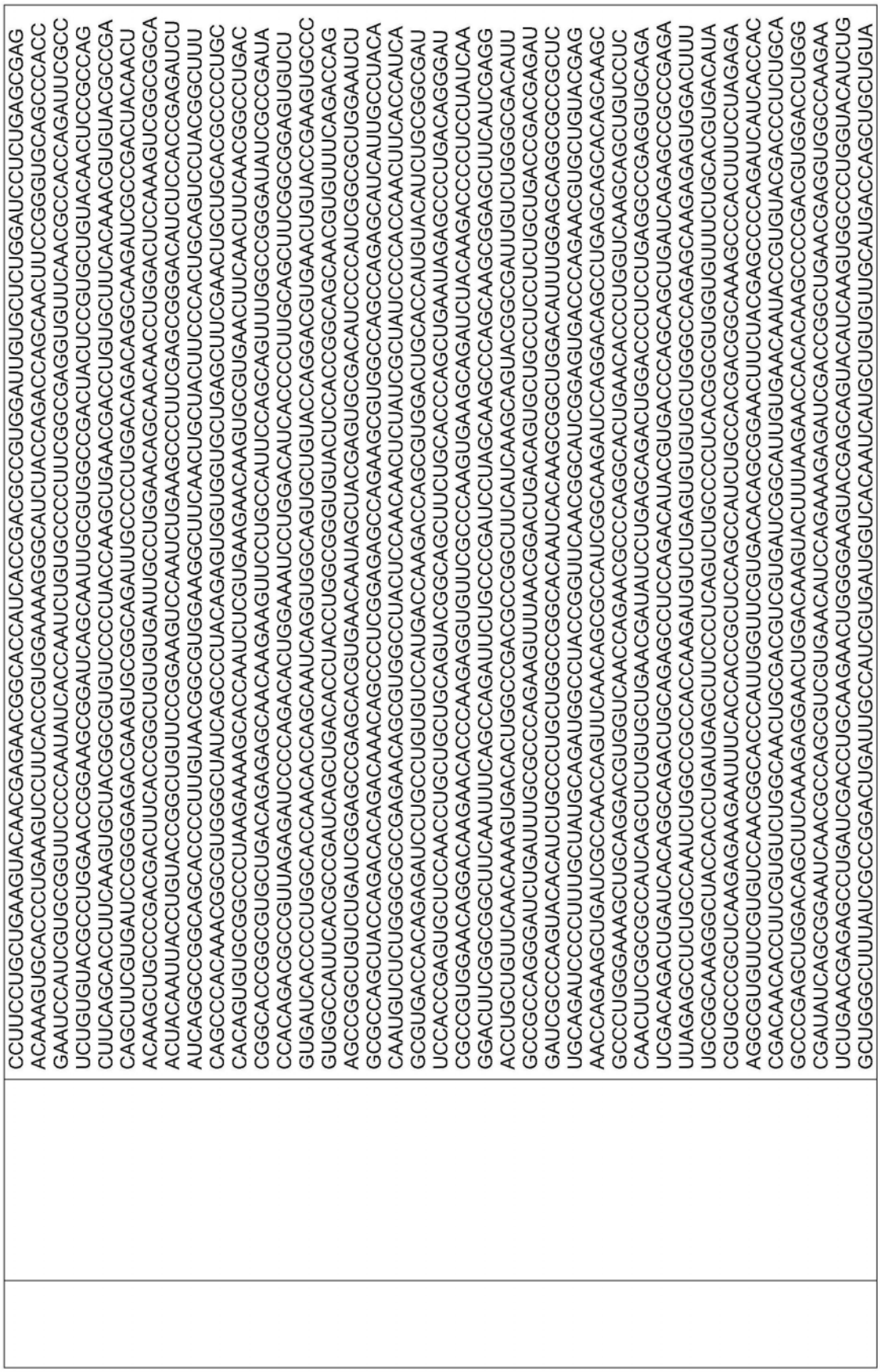
[1078]

GCCGCCAGGGAUCUGAUUUGCGCCCAGAAGUUUAACGGACUGACAGUGCUGCCUCCUCUGCUGACCGAUGAGAU	131	AUGUUUGUUUUUCUUGUUUUAUUGCCACUAGUCUCUAGUCAGUGUGUUAAUCUUACAACCAGAACUCAAUUACCC
GAUCGCCCAGUACACAUCUGCCCUGCUGGCCGGCACAAUCACACAAGCGGCUGGACAUUUGGAGCAGGCGCCGCUC		CCUGCAUACACUAAUUCUUUCACACGUGGUGUUUAUUACCCUGACAAAGUUUUCAGAUCCUCAGUUUUACAUUCA
UGCAGAUCCCCUUUGCUAUGCAGAUGGCCUACCGGUUCAACGGCAUCGGAGUGACCCAGAAUGUGCUGUACGAG		ACUCAGGAUUUGUUCUUACCUUUCUUUUCCAAUGUUACUUGGUUCCAUGCUAUACAUGUCUCUGGGACCAAUGGU
AACCAGAAGCUGAUCGCCAACCAGUUCAACAGCGCCAUCGGCAAGAUCCAGGACAGCCUGAGCACAGCAAGC		ACUAAGAGGUUUGAUAACCCUGUCCUACCAUUUAAUGAUGGUGUUUAUUUUGCUUCCACUGAGAAGUCUACAUAA
GCCCUGGGAAAGCUGCAGGACGUGGUCAACCAGAAUGCCCAGGCACUGAACACACCCUGGUCAAGCAGCUGUCCUC		AUAAGAGGCUGGAUCUUUGGUACUACUUUAGAUUCGAAGACCCAGUCCCUACUUAUUGUUAAUAACGCUACUAAU
CAACUUCGGCGCCAUCAGCUCUGUGCUGAACGAUAUCCUGAGCAGACUGGACCCUCCUGAGGCCGAGGUGCAGA		GUUGUUAUUAAAGUCUGUGAAUUUCAAUUUUGUAAUGAUCCAUUUUUGGGUGUUUAUUACCACACAAAAACAACAAAA
UCGACAGACUGAUCACAGGCAGACUGCAGAGCCUCCAGACAUACGUGACCCAGCAGCUGAUCAGAGCCGCCGAGA		GUUGGAUGGAAAGUGAGUUCAGAGUUUAUUCUAGUGCGAAUAAUUGCACUUUUGAAUAUGUCUCUCAGCCUUUUC
UUAGAGCCUCUGCCAAUCUGGCCGCCACCAAGAUGUCUGAGUGUGCUGGGCCAGAGCAAGAGAGUGGACUUU		UUAUGGACCUUGAAGGAAACAGGGUAAUUUCAAAAAUCUUAGGGAAUUUGUGUUAAGAAUAUUGAUGGUUAUU
UGCGGCAAGGGCUACCACCUGAUGAGCUUCCCUCAGUCUGCCCCUCACGGCGUGGUGUUUCUGCACGUGACAUA		UUAAAAUAUUCUAAGCACACGCCUAUUAAUUUAGUGCGUGAUCUCCCCUCAGGGUUUUUCGGCUUUAGAACCAU
UGUGCCCGCUCAAGAGAAGAAUUUCACCACCGCUCCAGCCAUCUGCCACGACGGCAAAGCCCACUUUCCUAGAGA		UGGUAGAUUUGCCAAUAGGUAUUAACAUCAUCUUCAAACUUUACUUGCUUUACAUAGAAGUUAUUUGACUC
AGGCGUGUUCGUGUCCAACGGCACCCAUUGGUUCGUGACACAGCGGAACUUCUACGAGCCCCAGAUCAUCACCAC		CUGGUGAUUCUUCUUCAGGUUGGACAGCUGGUGCUGCAGCUAUAUUAUGUGGGUUAUCUUCAACCUAGGACUUUU
CGACAACACCUUCGUGUCUGGCAACUGCGACGUCGUGAUCGGCAUUGUGAACAAUACCGUGUACGACCCUCUGCA		CUAUUAAAAUAUAAUGAAAAUGGAACCAUUACAGAUGCUGUAGACUGUGCACUUGACCCUCUCUCAGAAACAAAGU
GCCCGAGCUGGACAGCUUCAAAGAGGAACUGGACAAGUACUUUAAGAACCACACAAGCCCCGACGUGGACCUGGG		GUACGUUGAAAUCCUUCACUGUAGAAAAAGGAAUCUAUCAAACUUCUAACUUUAGAGUCCAACCAACAGAAUCUAU
CGAUAUCAGCGGAAUCAAUGCCAGCGUCGUGAACAUCCAGAAAGAGAUCGACCGGCUGAACGAGGUGGCCAAGAA		UGUUAGAUUUCCUAAUAUUACAAACUUGUGCCCUUUUGGUGAAGUUUUUAACGCCACCAGAUUUGCAUCCGUGUA
UCUGAACGAGAGCCUGAUCGACCUGCAAGAACUGGGGAAGUACGAGCAGUACAUCAAGUGGCCCUGGUACAUCUG		UGCUUGGAACAGGAAGAGAAUCAGCAACUGUGUUGCUGAUUAUAUUCCGCAUCAUUUUCCCAC
GCUGGGCUUUAUCGCCGGACUGAUUGCCAUCGUGAUGGUCACAAUCAUGCUGUGUUGCAUGACCAGCUGCUGUA		UUUUAAGUGUUAUGGAGUGUCUCCUACUAAAUUAAAUGAUCUCUGCUUUACUAAUGUCUAUGCAGAUUCAUUGU
GCUGCCUGAAGGGCUGUUGUAGCUGUGGCAGCUGCUGCAAGUUCGACGAGGACGAUUCUGAGCCCGUGCUGAAG		AAUUAGAGGUGAUGAAGUCAGACAAAUCGCUCCCAGGGCAAACUGGAAAGAUUGCUGAUUAUAAUUAUAAAUUACCA
GGCGUGAAACUGCACUACACA		GAUGAUUUUACAGGCUGCGUUAUAGCUUGGAAUUCUAACAAUCUUGAUUCUAAGGUUGGUGGUAAUUAUAAUUAC
		CUGUAUAGAUUGUUUAGGAAGUCUAAUCUCAAACCUUUUGAGAGAGAUAUUUCAACUGAAAUCUAUCAGGCCGGU
		AGCACACCUUGUAAUGGUGUUGAAGGUUUUAAUUGUUACUUUCCUUUACAAUCAUAUGGUUUCCAACCCACUAAU
		GGUGUUGGUACCAACCAUACAGAGUAGUAGUACUUCUUUGAACUUCUACAUGCACCAGCAACUGUUUGUGGA
		CCUAAAAAGUCUACUAAUUUGGUUAAAAACAAAUGUGUCAAUUUCAACUUCAAUGGUUAACAGGCACAGGUGUUC

[1079]

UUACUGAGUCUAACAAAAGUUUCUGCCUUUCCAACAAUUUGGCAGAGACAUUGCUGACACUACUGAUGCUGUCC		
GUGAUCCACAGACACUUGAGAUUCUUGACAUUACACCAUGUUCUUUUGGUGGUCAGUGUUAUAACACCAGGAA		
CAAAUACUUCUAACCAGGUUGCUGUCUUUAUCAGGAUGUUAACUGCACAGAAGUCCCUGUUGCUAUUCAUGCAG		
AUCAACUUACUCCUACUUGGCGUGUUUAUUCUACAGGUUCUAAUGUUUUUCAAACACGUGCAGGCUGUUUAAUAG		
GGGCUGAACAUGUCAACAACUCAUAUGAGUGUGACAUACCCAUUGGUGCAGGUAUAUGCGCUAGUUAUCAGACUC		
AGACUAAUUCUCCUCCGGCGGGCACGUAGUGUAGCUAGUCAAUCCAUCAUUGCCCUACACUAUGUCACUUGGUGCAG		
AAAAUUCAGUUGCUUACUCUAAUAACUCUAUUGCCCAUACCCACAAAUUUUACUAUUAGUGUUACCACAGAAAUUCU		
ACCAGUGUCUAUGACCAAGACAUCAGUAGAUUGUACAAUGUACAUUUGUGGGUGAUUCAACUGAAUGCAGCAAUCU		
UUUGUUGCAAUAUGGCAGUUUUUGUACACAAUUUAAACCGUGCUUUAACUGGGAUAGCUGUUGAACAAGACAAAAA		
CACCCAAGAAGUUUUUGCACAAGUCAAAUUUACACAAAACACCACCAAUUAAAGAUUUUGGUGGUUUUAAUUUU		
UCACAAAUAUUACCAGAUCCAUCAAAACCAAGCAAGAGGUCAUUUAUUGAAGAUCUACUUUUCAACAAAGUGACAC		
UUGCAGAUGCUGGCUUCAUCAAACAAUAUGGUGAUUGCCUUGGUGAUAUUGCUGCUAGGGACCUCAUUUGUGCA		
CAAAGUUUAACGGCCUUACUGUUUUGCCACCUUUGCUCACAGAUGAAAUGAUUGCUCAAUACACUUCUGCACUG		
UUAGCGGGUACAAUCACUUCUGGUUGGACCUUUGGUGCAGGUGCUGCAUUACAAAUACCAUUUGCUAUGCAAAUG		
GCUUAUAGGUUUAAUGGUAUUGGAGUUACACAGAAUGUUCUCUAUGAGAACCAAAAAUUGAUUGCCAACCAAUUUA		
AUAGUGCCAUUGGGCAAAAUUCAAGACUCACUUUCUUCCACAGCAAGUGCACUUGGAAAACUUCAAGAUGUGGUCA		
ACCAAAAUGCACAAGCUUUAAACACGCUUGUUAAACAACUUAGCUCCAAUUUUGGUGCAAUUUCAAGUGUUUUAAA		
UGAUAUCCUUUCACGUCUUGACCCUCCCGAGGCUGAAGUGCAAAUUGAUAGGUUGAUCACAGGCAGACUUCAAAG		
UUUGCAGACAUAUGUGACUCAACAAUUAAUUAGAGCUGCAGAAAUCAGAGCUUCUGCUAAUCUUGCUGCUACUAAA		
AUGUCAGAGUGUGUACUUGGACAAUCAAAAAGAGUUGAUUUUUGUGGGAAAGGGCUAUCAUCUUAUGUCCUUCCCU		
CAGUCAGCACCUCAUGGUGUAGUCUUCUUGCAUGUGACUUAUGUCCCUGCACAAGAAAAGAACUUCACAACUGCU		
CCUGCCAUUUGUCAUGAUGGAAAAGCACACUUUCCUCCGUGAAGGUGUCUUUGUUUCAAAUGGCACACACUGGUUU		
GUAACACAAAGGAAUUUUUAUGAACCACAAAUCAUUACUACAGACAACACAUUUGUGUCUGGUAACUGUGAUGUUG		
UAAUAGGAAUUGUCAACAACACAGUUUAUGAUCCUUUGCAACCUGAAUUAGACUCAUUCAAGGAGGAGUUAGAUAA		
AUAUUUAAGAAUCAUACAUCACCAGAUGUUGAUUUAGGUGACAUCUCUGGCAUUAAUGCUUCAGUUGUAAACAUU		
CAAAAGAAAUUGACCGCCUCAAUGAGGUUGCCAAGAAUUUAAAUGAAUCUCUCAUCGAUCUCCAAGAACUUGGAA		
AGUAUGAGCAGUAUAUAAAAUGGCCAUGGUACAUUUGGCUAGGUUUUAUAGCUGGCUUGAUUGCCAUAGUAAUGG		
UGACAAUUAUGCUUUGCUGUAUGACCAGUUGCUGUAGUUGUCUCAAGGGCUGUUGUCUUGUGGAUCCUGCUGC		
AAAUUUGAUGAAGACGACUCUGAGCCAGUGCUCAAAGGAGUCAAAUUACACAUUACACA		
AUGUUCGUGUUCCUGGUGCUGCUCUGGUGUCCAGCCAGUGUGUGAACCUGACCACCAGAACACAGCUGCC	2A9420	132
UCCAGCCUACACCAACAGCUUUACCAGAGGCGUGUACUACCCCGACAAGGUGUUCAGAUCCAGCGUGCUGCACUC		
UACCCAGGACCUGUUCCUGCCUUUCUUCAGCAACGUGACCUGGUUCCACGCCAUCCACGUGUCCGGCACCAACG		
GCACCAAGAGAUUCGACAACCCCGUGCUGCCCUUCAACGACGGGGGUGUACUUUGCCAGCACCGAGAAGUCCAACA		
UCAUCAGAGGCUGGAUCUUCGGCACCACACUGGACAGCAAGACCCAGAGCCUGCUGAUCGUGAACAACGCCACCA		
ACGUGGUCAUCAAAGUGUGCGAGUUCCAGUUCUGCAACGACCCCUUCCUGGGCGUCUACUACCACAAGAACAACA		
AGAGCUGGAUGGAAAGCGAGUUCCGGGUGUACAGCAGCGCCAACACAACUGCACCUUCGAGUACGUGUCCCAGCCU		
UUCCUGAUGGGACCUGGAAGGCAAGCAGGGCAACUUCAAGAACCUGCGCGAGUUCGUGUUUAAGAACAUCGACGG		
CUACUUCAAGAUCUACAGCAAGCACACCCCUAUCAACCUCGUGCGGGAUCUGCCUCAGGGCUUCUCUGCUCUGGA		
ACCCCUGGUGGAUCUGCCCAUCGGCAUCAACAUCACCCGGUUUCAGACACUGCUGGCCCUGCACAGAAGCUACCU		
GACACCUGGCGAUAGCAGCAGCGGCUGGACAGCUGGUGCCGCCGCUUACUACGUGGGGCUACCUGCAGCCUAGAA		

[1080]


CCUUCCUGCUGAAGUACAACGAGAACGGCACCAUCACCGACGCCGUGGAUUGUGCUCUGGAUCCUCUGAGCGAG
ACAAAGUGCACCCUGAAGUCCUUCACCGUGGAAAAGGGCAUCUACCAGACCAGCAACUUCCGGGUGCAGCCCACC
GAAUCCAUCGUGCGGUUCCCCAAUAUCACCAAUCUGUGCCCCUUCGGCGAGGUGUUCAACGCCACCAGAUUCGCC
UCUGUGUACGCCUGGAACCGGAAGCGGAUCAGCAAUUGCGUGGCCGACUACUCCGUGCUGUACAACUCCGCCAG
CUUCAGCACCUUCAAGUGCUACGGCGUGUCCCCUACCAAGCUGAACGACCUGUGCUUCACAAACGUGUACGCCGA
CAGCUUCGUGAUCCGGGGAGACGAAGUGCGGCAGAUUGCCCCUGGACAGACAGGCAAGAUCGCCGACUACAACU
ACAAGCUGCCCGACGACUUCACCGGCUGUGUGAUUGCCUGGAACAGCAACAACCUGGACUCCAAAGUCGGCGGCA
ACUACAAUUACCUGUACCGGCUGUUCCGGAAGUCCAAUCUGAAGCCCUUCGAGCGGGACAUCUCCACCGAGAUCU
AUCAGGCCGGCAGCACCCCUUGUAACGGCGUGGAAGGCUUCAACUGCUACUUCCCACUGCAGUCCUACGGCUUU
CAGCCACAAACGGCGUGGGCUAUCAGCCCUACAGAGUGGUGGUGCUGAGCUUCGAACUGCUGCACGCCCCUGC
CACAGUGUGCGGCCCUAAGAAAAGCACCAAUCUCGUGAAGAACAAGUGCGUGAACUUCAACUUCAACGGCCUGAC
CGGCACCGGCGUGCUGACAGAGAGCAACAAGAAGUUCCUGCCAUUCCAGCAGUUUGGCCGGGAUAUCGCCGAUA
CCACAGACGCCGUUAGAGAUCCCCAGACACUGGAAAUCCUGGACAUCACCCCUUGCAGCUUCGGCGGAGUGUCU
GUGAUCACCCCUGGCACCAACACCAGCAAUCAGGUGGCAGUGCUGUACCAGGACGUGAACUGUACCGAAGUGCCC
GUGGCCAUUCACGCCGAUCAGCUGACACCUACCUGGCGGGUGUACUCCACCGGCAGCAACGUGUUUCAGACCAG
AGCCGGCUGUCUGAUCGGAGCCGAGCACGUGAACAAUAGCUACGAGUGCGACAUCCCCCAUCGGCGCUGGAAUCU
GCGCCAGCUACCAGACACAGACAAACAGCCCUCGGAGAGCCAGAAGCGUGGCCAGCCAGAGCAUCAUUGCCUACA
CAAUGUCUCUGGGCGCCGAGAACAGCGUGGCCUACUCCAACAACUCUAUCGCUAUCCCCACCAACUUCACCAUCA
GCGUGACCACAGAGAUCCUGCCUGUGUCCAUGACCAAGACCAGCGUGGACUGCACCAUGUACAUCUGCGGCGAU
UCCACCGAGUGCUCCAACCUGCUGCUGCAGUACGGCAGCUUCUGCACCCAGCUGAAUAGAGCCCUGACAGGGAU
CGCCGUGGAACAGGACAAGAACACCCAAGAGGUGUUCGCCCAAGUGAAGCAGAUCUACAAGACCCCUCCUAUCAA
GGACUUCGGCGGCUUCAAUUUCAGCCAGAUUCUGCCCGAUCCUAGCAAGCCCAGCAAGCGGAGCUUCAUCGAGG
ACCUGCUGUUCAACAAAGUGACACUGGCCGACGCCGGCUUCAUCAAGCAGUACGGCGAUUGUCUGGGCGACAUU
GCCGCCAGGGAUCUGAUUUGCGCCCAGAAGUUUAACGGACUGACAGUGCUGCCUCCUCUGCUGACCGACGAGAU
GAUCGCCCAGUACACAUCUGCCCUGGCCGGCACAAUCACAAGCGGCUGGACAUUUGGAGCAGGCGCCGCUC
UGCAGAUCCCCUUUGCUAUGCAGAUGGCCUACCGGUUCAACGGCAUCGGAGUGACCCAGAACGUGCUGUACGAG
AACCAGAAGCUGAUCGCCAACCAGUUCAACAGCGCCAUCGGCAAGAUCCAGGACAGCCUGAGCAGCACAGCAAGC
GCCCUGGGAAAGCUGCAGGACGUGGUCAACCAGAACGCCCAGGCACUGAACACCCUGGUCAAGCAGCUGUCCUC
CAACUUCGGCGCCAUCAGCUCUGUGCUGAACGAUAUCCUGAGCAGACUGGACCCUCCUGAGGCCGAGGUGCAGA
UCGACAGACUGAUCACAGGCAGACUGCAGAGCCUCCAGACAUACGUGACCCAGCAGCUGAUCAGAGCCGCCGAGA
UUAGAGCCUCUGCCAAUCUGGCCGCCACCAAGAUGUCUGAGUGUGCUGGGCCAGAGCAAGAGAGUGGACUUU
UGCGGCAAGGGCUACCACCUGAUGAGCUUCCCCUCAGUCUGCCCCUCACGGCGUGGUGUUUCUGCACGUGACAUA
CGUGCCCGCUCAAGAGAAGAAUUUCACCACCGCUCCAGCCAUCUGCCACGACGGCAAAGCCCACUUUCCUAGAGA
AGGCGUGUUCGUGUCCAACGGCACCCAUUGGUUCGUGACACAGCGGAACUUCUACGAGCCCCAGAUCAUCACCAC
CGACAACACCUUCGUGUCUGGCAACUGCGACGUCGUGAUCGGCAUUGUGAACAAUACCGUGUACGACCCUCUGCA
GCCCGAGCUGGACAGCUUCAAAGAGGAACUGGACAAGUACUUUAAGAACCACACAAGCCCCGACGUGGACCUGGG
CGAUAUCAGCGGAAUCAACGCCAGCGUCGUGAACAUCCAGAAAGAGAUCGACCGGCUGAACGAGGUGGCCAAGAA
UCUGAACGAGAGCCUGAUCGACCUGCAAGAACUGGGGAAGUACGAGCAGUACAUCAAGUGGCCCUGGUACAUCUG
GCUGGGCUUUAUCGCCGGACUGAUUGCCAUCGUGAUGGUCACAAUCAUGCUGUGUUGCAUGACCAGCUGCUGUA

[1081]

		GCUGCCUGAAGGGCUGUUGUAGCUGUGGCAGCUGCUGCAAGUUCGACGAGGACGAUUCUGAGCCCGUGCUGAAG GGCGUGAAACUGCACUACACA
133	2A4361	AUGGGAGUCAAAGUUCUGUUUGCCCUGAUCUGCAUUGCUGUGGCCGAGGCCAAGAGAGUCCAACCAACAGAAUCU AUUGUUAGAUUUCCUAAUAUUACAAACUUGUGCCCUUUUGGUGAAGUUUUUAACGCCACCAGAUUUGCAUCCGUG UAUGCUUGGAACAGGAAGAGAAUCAGCAACUGUGUUGCUGAUUAUUCUGUCCUAUAUAAUUCCGCAUCAUUUUCC ACUUUUAAGUGUUAUGGAGUGUCUCCUACUAAAUUAAAUGAUCUCUGCUUUACUAAUGUCUAUGCAGAUUCAUUU GUAAUUAGAGGUGAUGAAGUCAGACAAAUCGCUCCCAGGGCAAACUGGAAAGAUUGCUGAUUAUAAUUAUAAAUUAC CAGAUGAUUUUACAGGCUGCGUUAUAGCUUGGAAUUCUAACAAUCUUGAUUCUAAGGUUGGUGGUAAUUAUAAUU ACCUGUAUAGAUUGUUUAGGAAGUCUAAUCUCAAACCUUUUGAGAGAGAUAUUUCAACUGAAAUCUAUCAGGCCG GUAGCACACCUUGUAAUGGGUUUUAAUUGUUACUUUCCUUUACAAUCAUAUGGUUUCCAACCCACUA AUGGUGUUGGUUACCAACCAUACAGAGUAGUACUUUCUUUUGAACUUCUACAUGCACCAGCAACUGUUUGUG GACCUAAAAAGUCUACAAUUUGGUUAAAAACAAAUGUGUCAAUUUCGGAAGCGGCAGGCUGAGACGAGGCAGCG GCGCCACCAACUUCAGCCUGUUGAAGCAGGCCGGCGACGUGGAGGAAAACCCCCGGCCCCAUGGGAGUCAAAGUU CUGUUUGCCCUGAUCUGCAUUGCUGUGGCCGAGGCCAAGAGAGUCCAACCAACAGAAUCUAUUGUUAGAUUUCCU AAUAUUACAAACUUGUGCCCUUUUGGUGAAGUUUUUAACGCCACCAGAUUUGCAUCCGUGUAUGCUUGGAACAGG AAGAGAAUCAGCAACUGUGUUGCUGAUUAUUCUGUCCUAUAUAAUUCCCGCAUCUUUUCCACUUUUAAGUGUUAU GGAGUGUCUCCUACUAAAUUAAAUGAUCUCUGCUUUACUAAUGUCUAUGCAGAUUCAUUUGUAAUUAGAGGUGAU GAAGUCAGACAAAUCGCUCCCAGGGCAAACUGGAAAGAUUGCUGAUUAUAAUUAUAAAUUACCAGAUGAUUUUACAG GCUGCGUUAUAGCUUGGAAUUCUAACAAUCUUGAUUCUAAGGUUGGUGGUAAUUAUAAUUACCUGUAUAGAUUGU UUAGGAAGUCUAAUCUCAAACCUUUUGAGAGAGAUAUUUCAACUGAAAUCUAUCAGGCCGGUAGCACACCUUGUA AUGGUGUUGAAGGUUUUAAUUGUUACUUUCCUUUACAAUCAUAUGGUUUCCAACCCACUAAUGGUGUUGGUUACC AACCAUACAGAGUAGUAGUACUUUCUUUUGAACUUCUACAUGCACCAGCAACUGUUUGUGGACCUAAAAAGUCUAC UAAUUUGGUUAAAAACAAAUGUGUCAAUUUC
134	2A5361	AUGGGAGUCAAAGUUCUGUUUGCCCUGAUCUGCAUUGCUGUGGCCGAGGCCAAGAGAGUCCAACCAACAGAAUCU AUUGUUAGAUUUCCUAAUAUUACAAACUUGUGCCCUUUUGGUGAAGUUUUUAACGCCACCAGAUUUGCAUCCGUG UAUGCUUGGAACAGGAAGAGAAUCAGCAACUGUGUUGCUGAUUAUUCUGUCCUAUAUAAUUCCGCAUCAUUUUCC ACUUUUAAGUGUUAUGGAGUGUCUCCUACUAAAUUAAAUGAUCUCUGCUUUACUAAUGUCUAUGCAGAUUCAUUU GUAAUUAGAGGUGAUGAAGUCAGACAAAUCGCUCCCAGGGCAAACUGGAAAGAUUGCUGAUUAUAAUUAUAAAUUAC CAGAUGAUUUUACAGGCUGCGUUAUAGCUUGGAAUUCUAACAAUCUUGAUUCUAAGGUUGGUGGUAAUUAUAAUU ACCUGUAUAGAUUGUUUAGGAAGUCUAAUCUCAAACCUUUUGAGAGAGAUAUUUCAACUGAAAUCUAUCAGGCCG GUAGCACACCUUGUAAUGGGUUUUAAUUGUUACUUUCCUUUACAAUCAUAUGGUUUCCAACCCACUA AUGGUGUUGGUUACCAACCAUACAGAGUAGUACUUUCUUUUGAACUUCUACAUGCACCAGCAACUGUUUGUG GACCUAAAAAGUCUACAAUUUGGUUAAAAACAAAUGUGUCAAUUUCGGAAGCGGCAGGCUGAGACGAGGCAGCG GCGCCACCAACUUCAGCCUGUUGAAGCAGGCCGGCGACGUGGAGGAAAACCCCCGGCCCCAUGGGAGUCAAAGUU CUGUUUGCCCUGAUCUGCAUUGCUGUGGCCGAGGCCAAGAGAGUCCAACCAACAGAAUCUAUUGUUAGAUUUCCU AAUAUUACAAACUUGUGCCCUUUUGGUGAAGUUUUUAACGCCACCAGAUUUGCAUCCGUGUAUGCUUGGAACAGG AAGAGAAUCAGCAACUGUGUUGCUGAUUAUUCUGUCCUAUAUAAUUCCCGCAUCAUUUUCCACUUUUAAGUGUUAU GGAGUGUCUCCUACUAAAUUAAAUGAUCUCUGCUUUACUAAUGUCUAUGCAGAUUCAUUUGUAAUUAGAGGUGAU GAAGUCAGACAAAUCGCUCCCAGGGCAAACUGGAAAGAUUGCUGAUUAUAAUUAUAAAUUACCAGAUGAUUUUACAG GCUGCGUUAUAGCUUGGAAUUCUAACAAUCUUGAUUCUAAGGUUGGUGGUAAUUAUAAUUACCUGUAUAGAUUGU

[1082]

		UUAGGAAGUCUAAUCUCAAACCUUUUGAGAGAUAUUUCAACUGAAAUCUAUCAGGCCGGUAGCACACCUUGUA
		AUGGUGUUGAAGGUUUUAAUUGUUACUUUCCUUUACAAUCAUAUGGUUUCCAACCCACUAAUGGUGUUGGUUACC
		AACCAUACAGAGUAGUAGUACUUUCUUUUGAACUUCUACAUGCACCAGCAACUGUUUGUGGACCUAAAAAGUCUAC
		UAAUUUGGUUAAAAACAAAUGUGUCAAUUUCGGAAGCGGCAGGCUGAGACGAGGCAGCGGCGCCACCAACUUCAG
		CCUGUUGAAGCAGGCCGGCGACGUGGAGGAAAACCCCGGCCCCAUGGGAGUCAAAGUUCUGUUUGCCCUGAUCU
		GCAUUGCUGUGGCCGAGGCCAAGAGAGUCCCAACCAACAGAAUCUAUUGUUAGAUUUCCCUAAUAUUACAAACUUGU
		GCCCUUUUGGUGAAGUUUUUAACGCCACCAGAUUUGCAUCCGUGUAUGCUUGGAACAGGAAGAGAAUCAGCAACU
		GUGUUGCUGAUUAUUCUGCUCCUAUAUAAUUCCGCAUCAUUUUCCACUUUUAAGUGUUAUGGAGUGUCUCCUACUA
		AAUUAAAUGAUCUCUGCUUUACUAAUGUCUAUGCAGAUUCAUUUGUAAUUAGAGGUGAUGAAGUCAGACAAAUCG
		CUCCAGGGCAAACUGGAAAGAUUGCUGAUAUAAUUAUAAAUUACCAGAUGAUUUUACAGGCUGCGUUAUAGCUU
		GGAAUUCUAACAAUCUUGAUUCUAAGGUUGGUGGUAAUUAUAAUUACCUGUAUAGAUUGUUUAGGAAGUCUAAUC
		UCAAACCUUUUGAGAGAUAUUUCAACUGAAAUCUAUCAGGCCGGUAGCACACCUUGUAAUGGUGUUGAAGGUU
		UUAAUUGUUACUUUCCUUUACAAUCAUAUGGUUUCCAACCCACUAAUGGUGUUGGUUACCAACAGAGUAG
		UAGUACUUUCUUUUGAACUUCUACAUGCACCAGCAACUGUUUGUGGACCUAAAAAGUCUACUAAUUUGGUUAAAAA
		CAAAUGUGUCAAUUUC
135	2A3461	AUGGGAGUCAAAGUUCUGUUUGCCCUGAUCUGCAUUGCUGUGGCCGAGGCCAAGAGAGUCCAACCAACAGAAUCU
		AUUGUUAGAUUUCCUAAUAUUACAAACUUGUGCCCUUUUGGUGAAGUUUUUAACGCCACCAGAUUUGCAUCCGUG
		UAUGCUUGGAACAGGAAGAGAAUCAGCAACUGUGUUGCUGAUUAUUCUGUCCUAUAUAAUUCCGCAUCAUUUUCC
		ACUUUUAAGUGUUAUGGAGUGUCUCCUACUAAAUUAAAUGAUCUCUGCUUUACUAAUGUCUAUGCAGAUUCAUUU
		GUAAUUAGAGGUGAUGAAGUCAGACAAAUCGCUCCAGGGCAAACUGGAAAGAUUGCUGAUUAUAAUUAUAAUUAC
		CAGAUGAUUUUACAGGCUGCGUUAUAGCUUGGAAUUCUAACAAUCUUGAUUCUAAGGUUGGUGGUAAUUAUAAUU
		ACCUGUAUAGAUUGUUUAGGAAGUCUAAUCUCAAACCUUUUGAGAGAGAUAUUUCAACUGAAAUCUAUCAGGCCG
		GUAGCACACCUUGUAAUGGUGUUGAAGGUUUUAAUUGUUACUUUCCUUUACAAUCAUAUGGUUUCCAACCCACUA
		AUGGUGUUGGUUACCAACCAUACAGAGUAGUACUUUCUUUUGAACUUCUACAUGCACCAGCAACUGUUUGUGG
		GACCUAAAAAGUCUACUAAUUUGGUUAAAAACAAAUGUGUCAAUUUCGGAAGCGGCAGGCUGAGACGAGGCAGCG
		GCGCCACCAACUUCAGCCUGUUGAAGCAGGCCGGCGACGUGGAGGAAAACCCCGGCCCCAGAGUCCAACCAACAG
		AAUCUAUUGUUAGAUUUCCUAAUAUUACAAACUUGUGCCCUUUUGGUGAAGUUUUUAACGCCACCAGAUUUGCAU
		CCGUGUAUGCUUGGAACAGGAAGAGAAUCAGCAACUGUGUUGCUGAUUAUUCUGUCCUAUAUAAUUCCGCAUCAU
		UUUCCACUUUUAAGUGUUAUGGAGUGUCUCCUACUAAAUUAAAUGAUCUCUGCUUUACUAAUGUCUAUGCAGAUU
		CAUUUGUAAUUAGAGGUGAUGAAGUCAGACAAAUCGCUCCAGGGCAAACUGGAAAGAUUGCUGAUUAUAAUUAUA
		AAUUACCAGAUGAUUUUACAGGCUGCGUUAUAGCUUGGAAUUCUAACAAUCUUGAUUCUAAGGUUGGUGGUAAUU
		AUAAUUACCUGUAUAGAUUGUUUAGGAAGUCUAAUCUCAAACCUUUUGAGAGAGAUAUUUCAACUGAAAUCUAUCA
		GGCCGGUAGCACACCUUGUAAUGGUGUUGAAGGUUUUAAUUGUUACUUUCCUUUACAAUCAUAUGGUUUCCCAACC
		CACUAAUGGUGUUGGUUACCAACCAUACAGAGUAGUACUUUCUUUUGAACUUCUACAUGCACCAGCAACUGUU
		UUGUGGACCUAAAAAGUCUACUAAUUUGGUUAAAAACAAAUGUGUCAAUUUC
136	2A4461	AUGGGAGUCAAAGUUCUGUUUGCCCUGAUCUGCAUUGCUGUGGCCGAGGCCAAGAGAGUCCAACCAACAGAAUCU
		AUUGUUAGAUUUCCUAAUAUUACAAACUUGUGCCCUUUUGGUGAAGUUUUUAACGCCACCAGAUUUGCAUCCGUG
		UAUGCUUGGAACAGGAAGAGAAUCAGCAACUGUGUUGCUGAUUAUUCUGUCCUAUAUAAUUCCGCAUCAUUUUCC
		ACUUUUAAGUGUUAUGGAGUGUCUCCUACUAAAUUAAAUGAUCUCUGCUUUACUAAUGUCUAUGCAGAUUCAUUU
		GUAAUUAGAGGUGAUGAAGUCAGACAAAUCGCUCCAGGGCAAACUGGAAAGAUUGCUGAUUAUAAUUAUAAUUAC

[1083]

CAGAUGAUUUUACAGGCUGCGUUAUAGCUUGGAAUUCUAACAAUCUUGAUUCUAAGGUUGGUGGUAAUUAUAAUU		
ACCUGUAUAGAUUGUUUAGGAAGUCUAAUCUCAAACCUUUUGAGAGAGAUAUUUCAACUGAAAUCUAUCAGGCCG		
GUAGCACACCUUGUAAUGGUGUUGAAGGUUUUAAUUGUUACUUUCCUUUACAAUCAUAUGGUUUCCAACCCACUA		
AUGGUGUUGGUUACCAACCAUACAGAGUAGUAGUACUUUCUUUUGAACUUCUACAUGCACCAGCAACUGUUUGUG		
GACCUAAAAAGUCUACUAAUUUGGUUAAAAACAAAUGUGUCAAUUUCGGAAGCGGCAGGCUGAGACGAGGCAGCG		
GCGCCACCAACUUCAGCCUGUUGAAGCAGGCCGGCGACGUGGAGGAAAACCCCGGCCCCAGAGUCCAACCAACAG		
AAUCUAUUGUUAGAUUUCCUAAUAUUACAAACUUGUGCCCUUUUGGUGAAGUUUUUAACGCCACCAGAUUUGCAU		
CCGUGUAUGCUUGGAACAGGAAGAGAAUCAGCAACUGUGUUGCUGAUUAUUCUGUCCUAUAUAAUUCCGCAUCAU		
UUUCCACUUUUAAGUGUUAUGGAGUGUCUCCUACUAAAUUAAAUGAUCUCUGCUUUACUAAUGUCUAUGCAGAUU		
CAUUUGUAAUUAGAGGUGAUGAAGUCAGACAAAUCGCUCCAGGGCAAACUGGAAAGAUUGCUGAUUAUAAUUAUA		
AAUUACCAGAUGAUUUUACAGGCUGCGUUAUAGCUUGGAAUUCUAACAAUCUUGAUUCUAAGGUUGGUGGUAAUU		
AUAAUUACCUGUAUAGAUUGUUUAGGAAGUCUAAUCUCAAACCUUUUGAGAGAGAUAUUUCAACUGAAAUCUAUCA		
GGCCGGUAGCACACCUUGUAAUGGUGUUGAAGGUUUUAAUUGUUACUUUCCUUUACAAUCAUAUGGUUUCCAACC		
CACUAAUGGUGUUGGUUACCAACCAUACAGAGUAGUAGUACUUUCUUUUGAACUUCUACAUGCACCAGCAACUGU		
UUGUGGACCUAAAAAGUCUACUAAUUUGGUUAAAAACAAAUGUGUCAAUUUCGGAAGCGGCAGGCUGAGACGAGG		
CAGCGGCGCCACCAACUUCAGCCUGUUGAAGCAGGCCGGCGACGUGGAGGAAAACCCCGGCCCCAGAGUCCAAC		
CAACAGAAUCUAUUGUUAGAUUUCCUAAUAUUACAAACUUGUGCCCUUUUGGUGAAGUUUUUAACGCCACCAGAU		
UUGCAUCCGUGUAUGCUUGGAACAGGAAGAGAAUCAGCAACUGUGUUGCUGAUUAUUCUGUCCUAUAUAAUUCCG		
CAUCAUUUUCCACUUUUAAGUGUUAUGGAGUGUCUCCUACUAAAUUAAAUGAUCUCUGCUUUACUAAUGUCUAUG		
CAGAUUCAUUUGUAAUUAGAGGUGAUGAAGUCAGACAAAUCGCUCCAGGGCAAACUGGAAAGAUUGCUGAUUAUA		
AUUAUAAAUUACCAGAUGAUUUUACAGGCUGCGUUAUAGCUUGGAAUUCUAACAAUCUUGAUUCUAAGGUUGGUG		
GUAAUUAUAAUUACCUGUAUAGAUUGUUUAGGAAGUCUAAUCUCAAACCUUUUGAGAGAGAUAUUUUCAACUGAAAU		
CUAUCAGGCCGGUAGCACACCUUGUAAUGGUGUUGAAGGUUUUAAUUGUUACUUUCCUUUACAAUCAUAUGGUUU		
CCAACCCACUAAUGGUGUUGGUUACCAACCAUACAGAGUAGUAGUACUUUCUUUUGAACUUCUACAUGCACCAGC		
AACUGUUUGUGGACCUAAAAAGUCUACUAAUUUGGUUAAAAACAAAUGUGUCAAUUUC		
AUGGGAGUCAAAGUUCUGUUUGCCCUGAUCUGCAUUGCUGUGGCCGAGGCCAAGAGAGUCCAACCAACAGAAUCU	137	2A5461
AUUGUUAGAUUUCCUAAUAUUACAAACUUGUGCCCUUUUGGUGAAGUUUUUAACGCCACCAGAUUUGCAUCCGUG		
UAUGCUUGGAACAGGAAGAGAAUCAGCAACUGUGUUGCUGAUUAUUCUGUCCUAUAUAAUUCCGCAUCAUUUUCC		
ACUUUUAAGUGUUAUGGAGUGUCUCCUACUAAAUUAAAUGAUCUCUGCUUUACUAAUGUCUAUGCAGAUUCAUUU		
GUAAUUAGAGGUGAUGAAGUCAGACAAAUCGCUCCAGGGCAAACUGGAAAGAUUGCUGAUUAUAAUUAUACAC		
CAGAUGAUUUUACAGGCUGCGUUAUAGCUUGGAAUUCUAACAAUCUUGAUUCUAAGGUUGGUGGUAAUUAUAAUU		
ACCUGUAUAGAUUGUUUAGGAAGUCUAAUCUCAAACCUUUUGAGAGAGAUAUUUCAACUGAAAUCUAUCAGGCCG		
GUAGCACACCUUGUAAUGGUGUUGAAGGUUUUAAUUGUUACUUUCCUUUACAAUCAUAUGGUUUCCAACCCACUA		
AUGGUGUUGGUUACCAACCAUACAGAGUAGUAGUACUUUCUUUUGAACUUCUACAUGCACCAGCAACUGUUUGUG		
GACCUAAAAAGUCUACUAAUUUGGUUAAAAACAAAUGUGUCAAUUUCGGAAGCGGCAGGCUGAGACGAGGCAGCG		
GCGCCACCAACUUCAGCCUGUUGAAGCAGGCCGGCGACGUGGAGGAAAACCCCGGCCCCAGAGUCCAACCAACUC		
GAAAGCAUUAUCAAUUUUGAAAAACUCACAGAAUGGACCAGUGGACUCGAGCAACUCGAGAGUAUCAUUAAUUUCG		
AAAAGCUCACAGAGUGGACAAGCGGCCUGGAGCAGCUGGAGAGCAUCAUAAACUUCGAGAAGCUGACCGAGUGGA		
CCAGC		

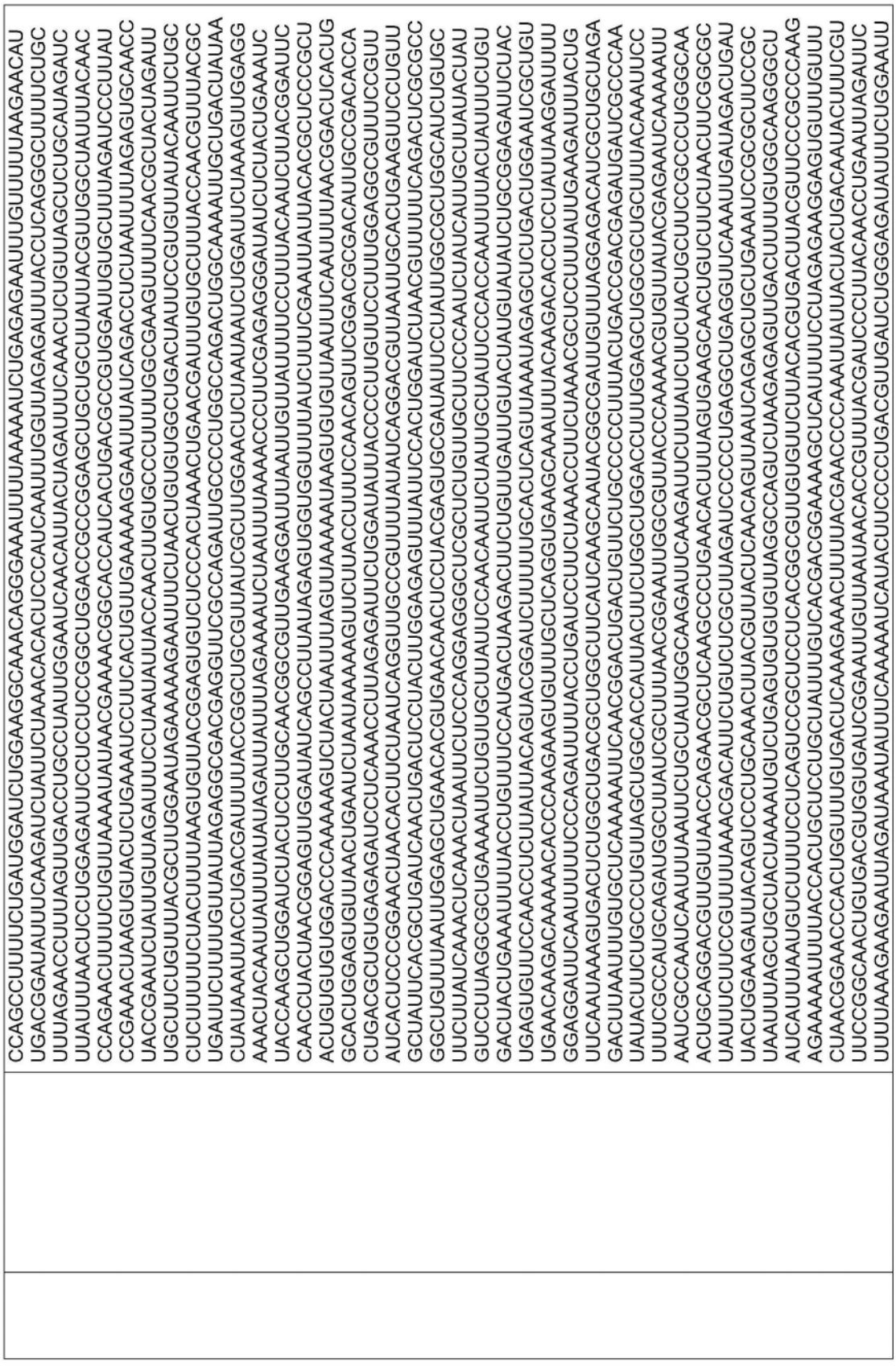
[1084]

138	2A6461	AUGGGAGUCAAAGUUCUGUUUGCCCUGAUCUGCAUUGCUGUGGCCGAGGCCAAGAGAGUCCAACCAACAGAAUCU AUUGUUAGAUUUCCUAAUAUUACAAACUUGUGCCCUUUUGGUGAAGUUUUUAACGCCACCAGAUUUGCAUCCGUG UAUGCUUGGAACAGGAAGAGAAUCAGCAACUGUGUUGCUGAUUAUUCUGUCCUAUAUAAUUCCGCAUCAUUUUCC ACUUUUAAGUGUUAUGGAGUGUCUCCUACUAAAUUAAAUGAUCUCUGCUUUACUAAUGUCUAUGCAGAUUCAUUU GUAAUUAGAGGUGAUGAAGUCAGACAAAUCGCUCCAGGGCAAACUGGAAAGAUUGCUGAUUAUAAUUAAAUUAC CAGAUGAUUUUACAGGCUGCGUUAUAGCUUGGAAUUCUAACAAUCUUGAUUCUAAGGUUGGUGGUAAUUAUAAUU ACCUGUAUAGAUUGUUUAGGAAGUCUAAUCUCAAACCUUUUGAGAGAGAUAUUUCAACUGAAAUCUAUCAGGCCG GUAGCACACCUUGUAAUGGUGUUGAAGGUUUUAAUUGUUACUUUCCUUUACAAUCAUAUGGUUUCCAACCCACUA AUGGUGUUGGUUACCAACCAUACAGAGUAGUAGUACUUUCUUUUGAACUUCUACAUGCACCAGCAACUGUUUGUG GACCUAAAAAGUCUACAAUUUGGUUAAAAACAAAUGUGUCAAUUUCCGGCGGAAGCGGAGAAGCGGCAGCGGCG CCACCAACUUCAGCCUGUUGAAGCAGGCCGGCGACGUGGAGGAAAACCCCGGCCCCAUGGGAGUCAAAGUUCUG UUUGCCCUGAUCUGCAUUGCUGUGGCCGAGGCCAAGAGAGUCCAACCAACAGAAUCUAUUGUUAGAUUUCCUAAU AUUACAAACUUGUGCCCUUUUGGUGAAGUUUUUAACGCCACCAGAUUUGCAUCCGUGUAUGCUUGGAACAGGAAG AGAAUCAGCAACUGUGUUGCUGAUUAUUCUGUCCUAUAUAAUUCCGCAUCAUUUUCCACUUUUAAGUGUUAUGGA GUGUCUCCUACUAAAUUAAAUGAUCUCUGCUUUACUAAUGUCUAUGCAGAUUCAUUUGUAAUUAGAGGUGAUGAA GUCAGACAAAUCCGCUCCCAGGGCAAACUGGAAAGAUUGCUGAUUAUAAUUAAAUUACCAGAUGAUUUUACAGGCU GCGUUAUAGCUUGGAAUUCUAACAAUCUUGAUUCUAAGGUUGGUGGUAAUUAUAAUUACCUGUAUAGAUUGUUUA GGAAGUCUAAUCUCAAACCUUUUGAGAGAGAUAUUUCAACUGAAAUCUAUCAGGCCGGUAGCACACCUUGUAAUG GUGUUGAAGGUUUUAAUUGUUACUUUCCUUUACAAUCAUAUGGUUUCCAACCCACUAAUGGUGUUGGUUACCAAC CAUACAGAGUAGUAGUACUUUCUUUUGAACUUCUACAUGCACCAGCAACUGUUUGUGGACCUAAAAAGUCUACUAA UUUGGUUAAAAACAAAUGUGUCAAUUUC
139	2A6481	AUAGGUCUCACAUGUUUGUUUUCUUAGUUUUAUUACCUUUAGUUUCUUCCCAGUGUGUUAAUUUAACUACUAGAA CUCAAUUACCUCCUGCUUAUACUAAUUCUUUUUACUAGAGGAGUGUAUUAUCCUGAUAAGGUUUUUAGAUCUUCUG UUCUGCACUCUACUCAGGAUUUGUUCUUGCCCUUCUUCUCUACGUGACCUGGUUCCACGCUAUUCACGUUUCU GGAACCAACGGCACUAAGAGAUUUGAUAAUCCCGUUUUGCCUUUUAACGACGGAGUUUAUUUCGCCUCUACCGAA AAAUCUAACAUCAUUAGGGGCUGGAUCUUUGGAACUACCCUGGAUUCUAAAACUCAAUCUUUAUUGAUUGUGAAU AACGCUACCAACGUUUGUGAUUAAAGUUUGUGAAUUUCAAUUUUGUAACGAUCCUUUUUCUGGGAGUUUAUUAUCAU AAAAACAAUAAAUCUUGGAUGGAAUCUGAAUUCCGCGUUUAUUCUCUUCUGCCAAUAACUGUACCUUUGAGUACGUU UCUCAACCUUUCUUAAUGGAUUUAGAAGGAAACAAGGCAAUUUCAAAAACUUAAGAGAAUUUGUUUUAAAAAUA UUGACGGAUAUUUUAAAUUUAUUCUAAGCAUACUCCUAUUAAUUUAGUGAGAGACUUACCCCAAGGAUUUUCUGC UUUAGAACCUUUAGUUGACUUACCUAUUGGAAUCAAUAUCACUAGAUUUCAAACUUUAUAGCUUUACAUAGAUCU UAUUUAACUCCUGGAGAUUCUUCCUCCGGCUGGACAGCCGGAGCCGCUGCUUAUUACGUUGGAUAUUUACAGCC UAGAACUUUUCUGCUGAAAUAUAACGAAAACGGAACCAUUACCGACGCCGUUGACUGUGCUCUGGAUCCUUUAUC UGAAACCAAGUGUACUUUAAAAUCUUUUACCGUUGAAAAAGGAAUUUAUCAACUUCUAAUUUUAGAGUUCAACCU ACUGAAUCUAUCGUUAGAUUCCCUAAUAUUACUAAUUUGUGUCCCUUUGGAGAGGUUUUCAACGCUACUAGAUUU GCCUCUGUUUACGCUUGGAAUCGCAAGAGAAUUUCUAAUUGUGUGGCCGAUUACUCCGUUUUGUAUAACUCUGCU UCUUUCUCUACUUUUAAGUGUUACGGAGUUUCCCCUACUAAACUGAACGAUUUGUGUUUUACUAACGUUUACGCU GAUUCUUUUGUAUUAGAGGCGACGAAGUUAGACAAAUUGCUCCUGGACAAACUGGAAAGAUUGCUGACUAUAAC UAUAAACUGCCUGACGAUUUUACCGGCUGUGUUAUUGCUUGGAAUUCUAAUAAUUUAGAUUCUAAAGUUGGAGGA AAUUAUAAUUAUUUAUAGAUUAUUAGAAAAUCUAAUUUAAAACCUUUUGAAAGAGAUAUUUCCACUGAGAUUUA

[1085]

CCAGGCUGGAUCUACUCCUUGUAACGGCGUUGAGGGAUUUAAUUGUUAUUUUCCUUUACAAUCUUACGGAUUUCA ACCUACCAACGGAGUUGGAUAUCAACCUUACAGAGUUGUGGUGCUGUCUUUUGAAUUAUUACACGCUCCCGCUAC UGUUUGCGGCCCUAAAAAGUCUACUAAUCUGGUUAAGAAUAAGUGUGUGAAUUUUAAUUUCAACGGAUUGACCGG AACUGGAGUUCUGACUGAAUCUAAUAAAAAAUUUUUACCCUUUCAACAAUUUGGGAAGGGAUAUCGCUGAUACUACU GACGCUGUUAGAGAUCCUCAAACUUUAGAAAUCCUGGAUAUUACUCCUUGUUCUUUUGGGAGGAGUUUCCGUUAUU ACUCCUGGCACUAAUACUUCUAAUCAAGUUGCUGUUUUAUAUCAAGACGUUAAUUGCACCGAAGUUCCUGUUGCU AUUCACGCUGAUCAGUUAACUCCUACUUGGAGAGUUUAUUCUACUGGAUCUAACGUUUUUCAAACCAGAGCUGGC UGUUUAAUCGGAGCUGAACACGUGAAUAAUUCUUACGAGUGCGAUAUUCCCAUCGGAGCUGGAAUUUGUGCCUCU UAUCAAACUCAAACCAAUUCUCCUAGGAGGGCUAGAUCCGUUGCCUCUCAAUCUAUUAUUGCUUAUACCAUGUCU UUAGGAGCUGAAAAUUCCGUUGCUUACUCUAACACAAUUCUAUUCCUACUAACUUUACUAUUUCUGUUACUA CUGAAAUUCUGCCCGUGUCCAUGACUAAAACUUCUGUUGAUUGUACUAUGUAUAUUUGUGGAGAUUCCCACUGAGU GUUCUAACCUGUUAUUACAAUACGGAUCUUUUUUGUACUCAAUUAAAUAGAGCUCUGACUGGAAUUGCUGUUGAAC AGGACAAAAAUACUCAAGAAGUUUUUGCCCAAGUUAAACAGAUUUAUAAAACUCCUCCUAUUAAAGAUUUUGGAGG AUUUAAUUUCUCUCAAAUUUUUACCUGACCCUUCUAAGCCUUCCAAAGGUCUUUCAUCGAAGAUUUAUAUUUAAU AAAGUUACCUUAGCCGACGCUGGAUUUAUUAAGCAAUACGGAGAUUGCUUAGGCGAUAUCGCUGCUAGAGACUUA AUUUGUGCUCAAAAUUUAACGGAUUAACUGUUUUACCUCCCCCUGUUAACUGACGAAAUGAUCGCUCAAUAUACUU CUGCUCUGUUAGCUGGAACUAUUACUCUGGCUGGACUUUUGGAGCUGGAGCUGCUUUACAAAUUCCCUUUGCU AUGCAGAUGGCUUAUAGAUUUAACGGAAUUGGAGUUACUCAAAACGUUUUAUACGAAAAUCAAAAAUUAAUUGCUA AUCAAUUUAAUUCUGCUAUUGGAAAAUUCAAGAUUCCCUGUCUUCUACUGCUUCCGCUCUGGGAAAUUACAAGA CGUUGUUAAUCAAAACGCUCAAGCUUUGAAUACCUUAGUUAAACAAUUAUCUUCCAAUUUUGGAGCUAUUUCUUCU GUUUUAAACGACAUUUUAUCUAGAUUAGAUCCCCCUGAAGCUGAAGUUCAGAUUGACAGAUUGAUACCGGAAGA UUACAAUCUUUACAAACUUACGUUACUCAACAACUGAUUAGAGCUGCUGAAAUUAGAGCCUCUGCUAAUUUAGCUG CUACUAAGAUGUCUGAGUGUGUUUUAGGACAGUCCAAAAGAGUUGAUUUUUGUGGAAAAGGCUAUCAUCUGAUGU CUUUUCCUCAAUCUGCUCCUCACGGAGUUGUGUUUUUACACGUUACUUACGUUCCUGCUCAAGAGAAGAAUUUUA CUACUGCUCCUGCUAUUUGUCACGACGGAAAAGCUCAUUUUCCUAGAGAAGGAGUUUUUGUUUCUAACGGAACUC AUUGGUUUGUUACUCAAAGAAACUUUUACGAACCUCAGAUUAUUACCACUGAUAAUACCUUUGUUUCUGGCAAUU GUGACGUGGGUUAUUGGAAUUGUUAAUAAUACUGUUUUACGAUCCUUUUACACAACCCGAACUGGAUUCUUUUAAAGAAG AAUUAGAUAAAUACUUUUAAAAAUCAUACUUCUCCCGACGUUGAUUUAGGAGAUAUCUCUGGAAUUAACGCUUCUGU UGUGAAUAUUCAAAGGAAAUUGAUAGAUUAAACGAAGUGGCUAAAAAUUUAAACGAGUCUUUAAUUGAUUUACAG GAACUGGGAAAAUACGAACAAUAUAUUAAGUGGCCUUGGUACAUUGGUUAGGCUUUAUUGCUGGACUGAUUGCU AUUGUGAUGGUUACUAUCAUGUUGUGUUGCAUGACUUCUUGUUGUUCCUGUUUAAAAGGCUGUUGCUCUUGUGG AUCUUGUUGCAAAUUUGACGAAGACGAUUCUGAACCUGUUCUGAAAGGAGUUAAACUGCAUUAUACUUAAAUGAG ACCAUA		
	2A7481	AUAGGUCUCACAUGUUCGUGUUCUUAGUGCUGUUACCCCUGGUUUCUUCUCAGUGUGUCAAUUUAACCACCAGAA CCCAACUGCCUCCUGCCUAUACUAAUUCCUUUUACCCGCGGAGUUUACUAUCCCGAUAAGGUUUUUUCGCUCCCUCUG UUUUACACUCUACUCAGGACUUAUUCUUACCCUUCUUCCCAACGUUACUUGGUUUCACGCCAUUCACGUUUCUG GAACCAACGGAACUAAGAGAUUCGAUAAUCCUGUGUUACCUUUCAACGACGGAGUUUAUUUUUGCUUCCACUGAAA AAUCCAAUAUCAUUAGGGGCUGGAUCUUUGGAACCACUUUAGAUUCCAAGACUCAAUCUUUAUUAAUUGUGAAUAA CGCCACCAACGUGGUUAUCAAAGUGUGUGAAUUCCAAUUUUGUAACGACCCUUUCUUAGGCGUGUAUUAUCACAA AAAUAAUAAAUCUUGGAUGGAAUCUGAAUUUCGCGUUUACUCUUCCGCUAACAACUGCACUUUUGAGUACGUUUC	

[1086]


CCAGCCUUUUCUGAUGGAUCUGGAAGGCAAACAGGGAAAUUUUAAAAAUCUGAGAGAAUUUGUUUUUAAGAACAU
UGACGGAUAUUUCAAGAUCUAUUCUAAACACACUCCCAUCAAUUUGGUUAGAGAUUUACCUCAGGGCUUUUCUGC
UUUAGAACCUUUAGUUGACCUGCCUAUUGGAAUCAACAUACUAGAUUUCAAACUCUGUUAGCUCUGCAUAGAUC
UUAUUUAACUCCCUGGAGAUUCCUCCUCCGGCUGGACCGCCGAGCUGCUGCUUAUUACGUUGGCUAUUUACAAC
CCAGAACUUUUCUGUUAAAAUAUAACGAAAACGGCACCAUCACUGACGCCGUGGAUUGUGCUUUAGAUCCCUUAU
CCGAAACUAAGUGUACUCUGAAAUCCUUCACUGUUGAAAAGGAAUUUAUCAGACCUCUAAUUUUAGAGUGCAACC
UACCGAAUCUAUUGUUAGAUUUCCUAAUAUUACCAACUUGUGCCCUUUUGGCGAAGUUUUUCAACGCUACUAGAUU
UGCUUCUGUUUACGCUUGGAAUAGAAAAGAAUUUCUAACUGUGUGGCUGACUAUUCCGUGUUAUACAAUUCUGC
CUCUUUUUCUACUUUUAAGUGUUACGGAGUGUCUCCCACUAAACUGAACGAUUUGUGCUUUACCAACGUUUACGC
UGAUUCUUUUGUUAUUAGAGGCGACGAGGUUCGCCAGAUUGCCCCUGGCCAGACUGGCAAAAUUGCUGACUAUAA
CUAUAAAUUACCUGACGAUUUUACCGGCUGCGUUAUCGCUUGGAACUCUAAUAAUCUGGAUUCUAAAGUUGGAGG
AAACUACAAUAUUAUUAUAGAUUAUUUAGAAAAUCUAAUUUAAAACCCUUCGAGAGGGAUAUCUCUACUGAAAUC
UACCAAGCUGGAUCUACUCCUUGCAACGGCGUUGAAGGAUUUAAUGUUAUUUCCUUUACAAUCUUACGGAUUUC
CAACCUACUAACGGAGUUGGAUAUCAGCCUUAUAGAGUGGUGUUUAUCUUUCGAAUUAUUACACGCUCCCGCU
ACUGUGUGUGGACCCAAAAGUCUACUAAUUUAGUAAAAAUAAGUGUGUUAAUUUCAAUUUUAACGGACUCACUG
GCACUGGAGUGUUAACUGAAUCUAAUAAAAAGUUCUUACCUUUCCAACAGUUCGGACGCGACAUUGCCGACACCA
CUGACGCUGUGAGAGAUCCCUCAAACCUUAGAGAUUCUGGAUAUUACCCCUUGUUCCUUGGAGGCGUUUCCGUU
AUCACUCCCGGAACUAACACUUCUAAUCAGGUUGCCGUUUUAUAUCAGGACGUUAAUUGCACUGAAGUUCCUGUU
GCUAUUCACGCUGAUCAACUGACUCCUACUUGGAGAGUUUAUUCCACUGGAUCUAACGUUUUUCAGACUCGCGCC
GGCUGUUUAAUUGGAGCUGAACACGUGAACAACUCCUACGAGUGCGAUAUUCCUAUUGGCGCUGGCAUCUGUGC
UUCUUAUCAAACUCAAACUAAUUCUCCCAGGAGGGCUCGCUCUGUUGCUUCCCAAUCUAUCAUUGCUUAUACUAU
GUCCUUAGGCGCUGAAAAUUCUGUUGCUUAUUCCAACAAUUCUAUUGCUAUUCCCACCAAUUUUACUAUUUCUGU
GACUACUGAAAUUUUACCUGUUUCCAUGACUAAGACUUCUGUUGAUUGUACUAUGUAUAUCUGCGGAGAUUCUAC
UGAGUGUUCCAACCUCUUAUUACAGUACGGAUCUUUUUGCACUCAGUUAAAUAGAGCUCUGACUGGAAUCGCUGU
UGAACAAGACAAAAACACCCAAGAAGUGUUUGCUCAGGUGAAGCAAAUUUACACAAGACACCUCCUAUUAAGGAUUUU
GGAGGAUUCAAUUUUUCCCAGAUUUUACCUGAUCCUUCUAAACCUUCUAAACGCUCCUUUAUUGAAGAUUUACUG
UUCAAUAAAGUGACUCUGGCUGACGCUGGCUUCAUCAAGCAAUACGGCGAUUGUUUAGGAGACAUCGCUGCUAGA
GACUUAAUUUGUGCUCAAAAAUUCAACGGACUGACUGUUCUGCCCCCUUUACUGACCGACGAGAUGAUCGCCCAA
UAUACUUCUGCCCUGUUAGCUGGCACCAUUACUUCUGGCUGGACCUUUGGAGCUGGCGCUGCUUUACAAAUUCCC
UUUCGCCAUGCAGAUGGCUUAUCGCUUUAACGGAAUUGGCGUUACCCAAAACGUGUUAUACGAGAAUCAAAAAUU
AAUCGCCAAUCAAUUUAAUUCUGCUAUUGGCAAGAUUCAAGAUUCUUUAUCUUCUACUGCUUCCGCCCUGGGCAA
ACUGCAGGACGUUGUUAACCAGAACGCUCAAGCCCUGAACACUUUAGUGAAGCAACUGUCUUCUAACUUCGGCGC
UAUUUCUUCCGUUUUAAACGACAUUCUGUCUCGCUUAGAUCCCCCCUGAGGCUGAGGUUCAAAUUGAUAGACUGAU
UACUGGAAGAUUACAGUCCCUGCAAACUUACGUUACUCAACAGUUAAUCAGAGCUGCUGAAAUCCGCGCUUCCGC
UAAUUUAGCUGCUACUAAAAUGUCUGAGUGUGUUAGGCCAGUCUAAGAGAGUUGACUUUUGUGGCAAGGGCU
AUCAUUUAAUGUCUUUUCCUCAGUCCGCUCCUCCACGGCGUUGUGUUCUUACACGUGACUUACGUUCCCGCCCAAG
AGAAAAAUUUUACCACUGCUCCUGCUAUUUGUCACGACGGAAAAGCUCAUUUUCCUAGAGAAGGAGUGUUUGUUU
CUAACGGAACCCACUGGUUUGUGACUCAAAGAAACUUUUACGAACCCCAAAUUAUACUACUGACAAUACUUUCGU
UUCCGGCAACUGUGACGUGGUGAUCGGAAUUGUUAAUAACACCGUUUACGAUCCCUUACACAACCUGAAUUAGAUUC
UUUUAAAGAAGAAUUAGAUAAAUAUUUCAAAAAUCAUACUUCCCCCUGACGUUGAUCUGGGAGAUAUUUCUGGAAUU

[1087]

		AACGCUUCUGUGGUGAACAUUCAAAAAGAGAUUGACAGAUUAAACGAAGUUGCUAAAAACCUGAACGAGUCCCUGA
		UCGACCUGCAGGAACUGGGAAAAUACGAGCAGUAUAUUAAGUGGCCUUGGUAUAUUGGUUAGGAUUUAUUGCUG
		GAUUAAUUGCUAUUGUGAUGGUGACCAUUAUGUUGUGCUGUAUGACCUCUUGUUGUGUUCUUGCCUGAAGGGCUGC
		UGUUCUUGUGGCUCUUGUUGCAAGUUUGACGAAGACGAUUCCGAACCCGUUUUAAAGGGAGUGAAACUGCAUUAU
		ACUUAAAUGAGACCAUA
141	2A8481	AUAGGUCUCACAUGUUUGUUUUUCUGGUUUUUAUUACCCUUAGUGUCCUCCCAGUGCGUGAACUUAACUACCCGCA
		CUCAGCUGCCUCCUGCCUAUACCAACUCUUUCACUAGAGGCGUUUACUAUCCUGACAAAGUUUUUAGAUCUUCUG
		UGCUGCAUUCCACUCAAGAUUUAUUCCUGCCCUUCUUUUCUAACGUUACUUGGUUUCACGCCAUCCACGUGUCUG
		GCACCAACGGAACCAAACGCUUUGACAACCCUGUGUUACCUUUUAACGACGGAGUUUACUUCGCCUCCCACUGAAA
		AGUCCAAUAUUAUCCGGGGCUGGAUUUUCGGAACCACCUUAGAUUCUAAAACCCAGUCUCUGCUGAUUGUGAACA
		ACGCCACUAACGUGGGUUAUUAAAGUUGUGCGAGUUUCAAUUUUUGCAACGACCCUUUUCUGGGAGUUUAUUACCACA
		AAAAUAACAAAUCUUGGAUGGAGUCUGAAUUUAGAGUGUAUUCUUCCGCCAAUAAUUGCACCUUCGAGUACGUUU
		CCCAACCCUUUCUGAUGGACUUAGAAGGAAAGCAAGGCAAUUUCAAAAACCUGCGCGAAUUUGUGUUCAAAAAUAU
		UGACGGCUAUUUCAAAAUUUACUCCAAGCAUACCCUAUUAAUUUAGUGCGCGAUCUGCCUCAGGGCUUCUCUGC
		CUUAGAGCCUUUAGUGGACCUGCCUAUUGGCAUUAAUAUUACUCGCUUUCAGACUUUACUGGCCCUGCAUAGAUC
		UUAUUUAACUCCCUGGAGACUCUUCUUCCGGCUGGACCGCUGCCUACUACGUUGGCUAUCUGCAGC
		CUAGAACUUUUUAUUAAAGUACAACGAAAACGGAACCAUCACUGACGCUGUUGAUUGCGCCCUGGAUCCUUUAU
		CUGAAACAAGUGCACCCUGAAGUCCUUCACCGUUGAAAAGGGCAUUUACCAAACAUCCAAUUUUAGGGUUCAGC
		CUACUGAAUCCAUCGUGCGCUUUCCCAACAUCACUAACUUGUGUCCCUUUGGCGAGGUGUUUAACGCCACUCGCU
		UUGCCUCUGUGUACGCCUGGAACAGAAAGAGAAUUUCCAAUUGCGUGGCUGAUUAUUCUGUGCUGUAUAACUCCG
		CUUCUUUCUCCACCUUUAAGUGUUACGGAGUGUCCCCUACUAAACUGAACGACUUGUGCUUCACCAACGUUUACG
		CCGAUUCUUUUGUGAUUCGCGGCGACGAAGUUAGACAAAUCGCCCCCGGACAGACCGGAAAGAUCGCUGAUUACA
		ACUAUAAGUUACCUGACGACUUCACCGGCUGCGUGAUUGCUUGGAAUUCUAAUAACUUAGACUCUAAAGUUGGAG
		GCAACUACAAUUACCUGUAUAGAUUAUUCCGCAAACUAACCUGAAACCUUUUGAGAGAGACAUCUCCACCGAAAU
		UUACCAAGCCGGCUCUACCCCCUGCAACGGAGUUGAAGGAUUUAAUUGCUACUUUCCCCUGCAGUCCUACGGAUU
		CCAACCUACUAACGGCGUUGGAUACCAACCUUACAGAGUUGUGGUGCUGUCUUUUGAAUUAUUACACGCCCCCUGC
		CACCGUUUGUGGCCCUAAGAAAUCUACCAAUCUGGUUAAAAAACAAGUGUGUGAAUUUUAAUUUUAACGGCCUGAC
		CGGCACUGGCGUUUUAACCGAGUCUAACAAGAAGUUUCUGCCUUUCCAACAAUUUGGCAGAGACAUCGCCGACAC
		CACCGACGCUGUGCGCGAUCCUCAACCUUAGAAUUUUAGAUAUUACUCCUUGCUCUUUCGGCGGCGUUUCCGU
		UAUUACUCCUGGAACCAAUACCUCUAAUCAAGUGGCUGUGCUGUACCAGGACGUUAAUUGCACUGAAGUGCCUGU
		GGCUAUUCACGCCGAUCAACUGACCCCCACUUGGAGAGUUUAUUCUACUGGAUCUAACGUGUUCCAAACUAGAGC
		UGGCUGUCUGAUCGGCGCCGAGCACGUUAAUAAUUCUUACGAGUGUGAUAUCCCUAUUGGCGCUGGCAUUUGCG
		CCUCUUACCAGACCCAGACCAACUCCCCCCCGCAGAGCUAGAUCCGUGGCCUCUCAGUCCAUUAUUGCCUAUACUA
		UGUCCUUAGGAGCCGAAAAUUCUGUGGCUUACUCCAACACAAUUCUAUUGCCAUUCCCACUAAUUUUACUAUCUCUG
		UGACUACCGAAAUCCUGCCCGUGUCCAUGACUAAGACCUCCGUGGACUGCACCAUGUAUAUCUGCGGAGACUCUA
		CUGAGUGUUCCAACUUAUUACUGCAGUACGGCUCUUUCUGUACUCAGCUGAAUAGAGCCCUGACUGGAAUUGCUG
		UGGAGCAAGACAAAAAUACCCAGGAGGUGUUCGCUCAGGUGAAACAAAUUUAUAAGACCCCUCCCAUCAAAGAUUU
		UGGAGGCUUCAAUUUUUCUCAAAUUCUGCCCGACCCCUCCAAGCCUUCCAAAAGAUCCUUUAUUGAAGAUCUGCU
		GUUCAAUAAGGUUACUUUAGCCGACGCCGGCUUCAUUAAGCAGUACGGAGAUUGUCUGGGCGAUAUUGCUGCCCC
		GCGACCUGAUUUGCGCUCAGAAGUUCAACGGAUUAACCGUUCUGCCUCCUCUGCUGACUGACGAGAUGAUUGCU

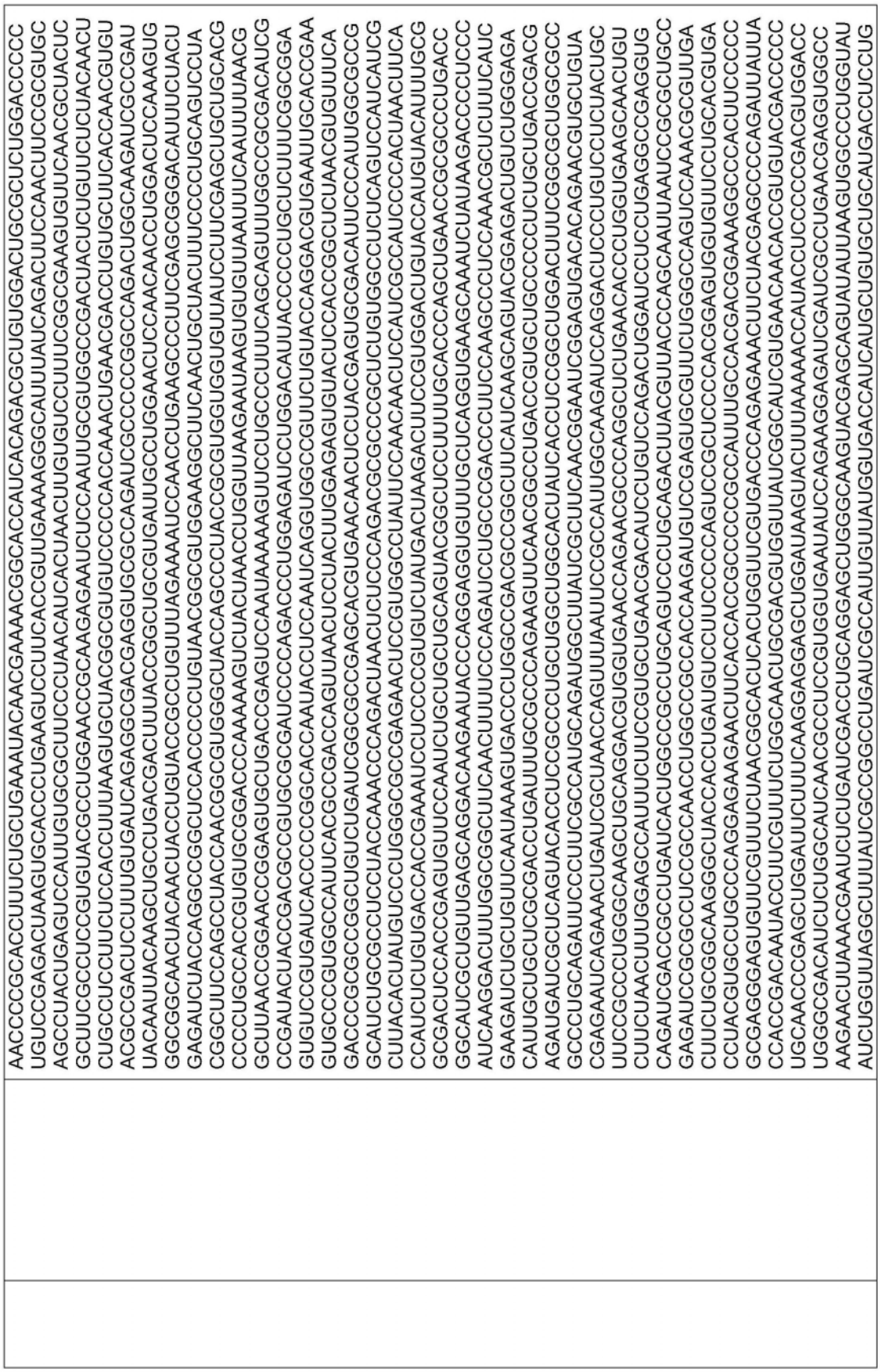
[1088]

	142	AUAGGUCUCACAUGUUCGUGUUCCUGGUGCUGCCCUUAGUGUCCUCCCAGUGUGUGAACCUGACCACCAGA ACCCAGUUACCUCCCGCUUACACCAACUCCUUUACCCGCGGAGUGUACUACCCUGAUAAGGUUUUUAGAUCCUCC GUUCUGCAUUCUACCCAAGACCUGUUUUUACCCUUUUUCCCAACGUGACCUGGUUCCACGCUAUCCACGUGUCC GGCACUAACGGCACUAAGCGCUUCGACAAUCCUGUGCUCCCUUUUAACGACGGCGUGUACUUCGCUUCUACCGAA AAAUCCAACAUCAUCCGCGGCUGGAUCUUCGGAACUACCCUGGAUUCUAAAACCCAGUCUUUAUUAAUCGUGAAU AACGCCACCAACGUGGUUAUUAAGGUCUGUGAGUUCCAAUUUUGCAACGACCCUUUCUAUAGGCGUUUAUUACCAC AAAAACAAUAAGUCUUGGAUGGAGUCCGAAUUCCGCGUGUACUCCUCUGCCAACAAUUGCACCUUUGAGUACGUG UCCCAGCCCUUCCUGAUGGACCUGGAAGGCAAGCAGGGCAAUUUUAAAAAUCUGCGCGAAUUCGUUUUCAAGAAC AUCGACGGCUACUUUAAGAUUAUUCCAAACAUACCCCCAUCAACCUGGUGCGCGAUUUACCCCAGGGCUUCUCC GCCUUAGAGCCCUUAGUGGAUCUGCCUAUCGGCAUCAAUAUCACCCGCUUUCAGACUCUGCUGGCCCUGCACAGA UCCUACCUGACUCCCGGAGACUCUUCUUCUGGCUGGACCGCCGCGGAGCUGCCGCCUACUACGUGGGGCUACCUGCA ACCCCGCACCUUUCUGCUGAAGUACAACGAAAACGGCACCACUCACAGACGCCGUUGACUGCGCUCUGGACCCCCU GUCUGAGACUAAGUGCACCCUGAAGUCCUUCACUGUGGAGAAAGGAAUCUACCAGACCUCCAACUUCCGCGUGCA GCCUACCGAAUCCAUUGUUCGCUUCCCUAACAUUACUAAUCUGUGCCCCUUCGGAGAAGUUUUCAACGCCACUAG AUUCGCUUCCGUGUACGCCUGGAAUCGCAAGCGCAUCUCCAAUUGCGUUGCUGACUACUCUGUGUUAUACAAUUC CGCCUCUUUUUCCACUUUCAAGUGCUACGGCGUGUCUCCUACCAAGCUGAACGACCUGUGUUUCACUAACGUGUA CGCUGAUUCCUUUGUUAUCCGCGGCGACGAGGUGAGACAGAUCGCCCCUGGCCAGACCGGAAAAAUCGCCGACU ACAACUACAAGUUACCCGACGAUUUUACCGGCUGUGUUAUUGCUUGGAACUCUAAUAAUCUGGACUCUAAAGUGG GCGGCAAUUACAACUACUUAUAUCGCCUGUUCAGAAAAUCCAACCUGAAACCCUUCGAACGGGACAUUUCCCACCGA AAUUUAUCAGGCCGGCUCCCACCCCCUGCAACGGAGUGGAGGGCUUCAAUUGCUACUUCCCCCCUGCAAUCCUACG GCUUUCAGCCCACCAACGGCGUGGGAUACCAGCCCUACCGCGUUGUUGUGUUAUCCUUUGAACUGCUGCACGCU CCUGCUACUGUGUGCGGACCUAAAAAAUCCACCAAUCUGGUGAAGAACAAGUGUGUGAAUUUUAAUUUUAACGGC CUGACCGGCACCGGAGUGCUGACCGAGUCCAACAAAAAGUUUCUGCCCUUUCAGCAGUUCGGCCGGGACAUUGC
		CAGUAUACUUCUGCCCUGCUGGCUGGAACUAUUACCUCUGGCUGGACCUUCGGCGCCGGAGCUGCUCUGCAAAU UCCCUUCGCCAUGCAAAUGGCUUACAGAUUUAACGGCAUCGGAGUUACUCAAACGUGCUGUACGAAAACCAAAAA UUAAUUGCCAACCAGUUCAAUUCCGCUAUCGGCAAAAUUCAGGAUUCUCUGUCUUCUACUGCUUCCGCUUUAGGC AAACUGCAAGACGUUGUUAACCAGAACGCCCAAGCUUUAAACACCCUGGUUAAGCAGCUGUCCUCUAAUUUUGGC GCUAUCUCUUCUGUUCUGAACGACAUUUUAUCUAGACUGGACCCCCCUGAAGCCGAGGUGCAGAUUGAUAGAUUA AUCACCGGAAGACUGCAAUCCCUGCAGACCUACGUUACCCAGCAAUUAAUCAGAGCCGCCGAGAUCAGAGCCUCU GCCAACUUAGCUGCCACCAAAAUGUCCGAGUGUGUGCUGGGACAGUCCAAGCGCGUGGACUUCUGUGGAAAGGG AUACCACCUGAUGUCUUUUCCUCAAUCUGCUCCCCCACGGAGUUGUGUUUCUGCACGUUACUUACGUGCCUGCCCA AGAGAAAAACUUUACUACCGCCCCCGCUAUUUGCCACGACGGCAAGGCUCACUUCCCCUAGAGAAGGAGUUUUGU GUCUAACGGAACCCAUUGGUUUGUGACUCAAAGAAAUUUUUUACGAGCCUCAAAUCAUUACCACCGAUAACACUUUU GUUUCCGGCAAUUGUGACGUGGGUGAUUGGAAUCGUUAACAACACCGUUUACGACCCUUUACAGCCCGAAUUAGAC UCUUUUAAAGAGGAGUUAGAUAAAUAUUUUAAAAACCAUACCUCUCCCGACGUGGACCUGGGAGAUAUUUCCGGA AUUAACGCUUCUGUUGUGAAUAUCCAGAAAGAGAUCGACAGAUAAACGAGGUUGCUAAAAAUUUAAACGAAUCCC UGAUUGACCUGCAGGAGCUGGGCAAAUACGAACACAAUAUAUUAAGUGGCCUUGGUAUAUUUGGUUAGGCUUCAUCG CUGGAUUAAUCGCUAUUGUUAUGGUGACUAUUAUGUUGUGUUGUAUGACUUCCUGCUGUUCUUGCUUAAAAGGC UGCUGUUCCUGCGGAUCCUGUUGUAAAUUCGACGAGGACGAUUCCGAGCCUGUUUUUAAAAGGAGUGAAAUUACAU UAUACUUAAAUGAGACCAUA

[1089]

		CGACACUACCGACGCUGUGAGGGAUCCUCAGACCCUGGAGAUUCUGGACAUUACCCCUUGCUCCUUCGGAGGAG
		UUUCCGUGAUCACCCCUGGCACCAAUACUUCUAACCAAGUGGCUGUUUUAUACCAGGACGUGAAUUGUACUGAGG
		UGCCUGUGGCCAUCCACGCCGAUCAAUUAACUCCCACCUGGAGAGUGUAUUCCACCGGCUCUAACGUUUUCCAAA
		CCCGCGCUGGCUGCUUAAUCGGCGCUGAGCACGUGAACAACUCCUACGAGUGUGAUAUUCCUAUCGGAGCCGGC
		AUCUGUGCUUCCUACCAGACUCAGACCAACUCCCCCAGACGCGCUAGGUCCGUGGCUUCCCAGUCUAUUAUCGCU
		UAUACUAUGUCCCCUGGGAGCCGAGAAUUCUGUUGCCUAUUCCAAUAACUCCAUCGCCAUUCCUACCAACUUUACC
		AUCUCUGUGACCACCGAGAUUCUGCCCGUGUCCAUGACCAAAACUUCUGUGGAUUGUACCAUGUACAUCUGUGGA
		GAUUCCACCGAGUGCUCUAACCUGCUGCAGUACGGCUCCUUUUGCACCCAAUUAAACCGCGCUCUGACUGG
		CAUCGCCGUGGAGCAAGAUAAAAACACCCAAGAGGUGUUCGCUCAGGUGAAGCAGAUCUACAAGACACCUCCCAU
		UAAAGAUUUCGGAGGCUUUAAUUUCUCUCAGAUCCUGCCCGACCCUUCUAAGCCCUCUAAACGCUCCUUCAUCGA
		GGAUCUGCUGUUCAACAAGGUUACCCUGGCCGACGCUGGGCUUUAUCAAACAGUACGGCGACUGCUUAGGCGACA
		UCGCCGCCCGCGAUUUAAUUUGCGCUCAGAAGUUCAACGGACUGACCGUGCUGCCUCCUCUGCUGACCGACGAA
		AUGAUCGCCCAAUACACCUCCGCCCUGCUGGCUGGCACUAUCACCUCCGGCUGGACCUUUGGCGCUGGAGCCGC
		UCUGCAAAUCCCUUUCGCUAUGCAGAUGGCUUACCGCUUUAACGGAAUCGGCGUGACCCAGAACGUGUUAUACGA
		AAAUCAGAAAUUAAUUGCCAAUCAAUUUAACUCUGCCAUCGGCAAGAUUCAGGAUUCUCUGUCUUCUACUGCCUCU
		GCCUUAGGAAAACUGCAGGACGUGGUGAAUCAGAACGCCCAGGCCCUGAAUACCCUGGUUAAGCAACUGUCUUCC
		AAUUUCGGCGCUAUCUCCUCUGUGUUAAACGACAUUCUGUCCCGCCUGGAUCCUCCUGAGGCCGAAGUGCAAAUU
		GACCGCUUAAUCACUGGCAGACUGCAAUCCCUGCAAACCUACGUUACUCAACAGCUGAUCAGAGCCGCCGAAAUC
		CGCGCUUCUGCCAACUUAGCUGCUACCAAGAUGUCCGAGUGCGUGCUGGGACAGUCCAAAAGAGUUGACUUUUG
		CGGAAAGGGCUACCACCUGAUGUCCUUUCCCCAGUCCGCCCCCCACGGAGUUGUUUUCCUGCACGUUACUUACG
		UUCCUGCUCAAGAGAAGAACUUCACCACCGCUCCCCGCUAUUUGCCACGACGGCAAGGCUCAUUUCCCCAGAGAGG
		GAGUGUUUGUGUCCAACGGCACUCACUGGUUUGUUACUCAGCGCAACUUCUACGAACCUCAGAUCAUCACCACUG
		ACAAUACCUUUGUGUCCGGAAACUGUGACGUGGUUAUCGGCAUUGUGAACAAUACUGUGUACGACCCUUUACAAC
		CUGAGCUGGAUUCUUUUAAAGAAGAACUGGACAAGUACUUCAAGAACCACACCUCCCCCGACGUGGAUCUGGGCG
		ACAUCUCCGGCAUCAACGCCUCUGUGGUGAAUAUUCAGAAGGAGAUUGAUCGCCUGAACGAGGUUGCCAAGAAUC
		UGAACGAGUCUCUGAUCGACCUGCAGGAGCUGGGCAAGUACGAACAGUACAUCAAGUGGCCCUGGUACAUUUGG
		CUGGGCUUUAUUGCUGGACUGAUCGCUAUCGUUAUGGUUACCAUCAUGCUGUGCUGUAUGACCUCUUGCUGCUC
		CUGUCUGAAAGGCUGUUGCUCCUGCGGCUCCUGUUGUGUAAGUUUGACGAGGGACGACUCCGAGCCUGUUCUGAAAG
		GAGUUAAACUGCACUACACCUAAAUGAGACCAUA
143	2A0581	AUAGGUCUCACAUGUUUGUGUUUUCUGGUGCUGCUGCCUCUGGUGUCCUCUCAGUGUGUUAACCUGACCACCAGA
		ACCCAACUGCCCCCCCGCCUACACUAACUCUUUCACUCGCGGCGUGUACUACCCCGAUAAAGUUUUCAGAUCCUCC
		GUGCUCCAUUCUACCCAAGACCUGUUCUUACCCUUUUUCUCCAACGUGACCUGGGUUCCCACGCCAUCCACGUGUCC
		GGCACUAACGGAACCAAGCGCUUCGAUAAUCCCGUGCUGCCUUUCAACGACGGAGUUUACUUUGCUUCCACCGAG
		AAGUCCAAUAUUAUCCGGGGCUGGAUCUUCGGCACCACACUGGAUUCCAAAACCCAGUCCUUACUGAUUGUGAAC
		AACGCCACUAACGUGGUGAUCAAGGUGUGUGAGUUCCAGUUCUGUAACGACCCCUUUCUGGGCGUGUAUUAUCA
		UAAAAACAACAAGUCCUGGAUGGAGUCCGAGUUUAGAGUGUAUUCUUCCGCUAACAACUGCACCUUCGAAUACGU
		GUCCCAGCCUUUCCUGAUGGAUCUGGAAGGAAAGCAGGGCAACUUCAAGAACUUACGCGAGUUCGUGUUCAAGAA
		CAUCGACGGCUACUUCAAAAUUUACUCCAAGCACACCCCUAUCAACUUAGUGAGAGAUCUGCCCCCAGGGCUUCUC
		CGCUCUGGAACCUCUGGUGGACUUACCCAUUGGCAUCAACACUCGCUUCCAAACACUGCUCGCUCUGCACCCG
		CUCUUAUCUGACCCCCGGCGACUCCUCUUCUGGCUGGACCGCCGGCGCCUGCCUAUUACGUGGGGAUACCUGC

[1090]


AACCCCGCACCUUUCUGCUGAAAUACAACGAAAACGGCACCAUCACAGACGCUGUGGACUGCGCUCUGGACCCCC
UGUCCGAGACUAAGUGCACCCUGAAGUCCUUCACCGUUGAAAAGGCAUUUAUCAGACUUCCAACUUCCGCGUGC
AGCCUACUGAGUCCAUUGUGCGCUUCCCUAACAUCACUAACUUGUGUCCUUUCGGCGAAGUGUUCAACGCUACUC
GCUUCGCCUCCGUGUACGCCUGGAACCGCAAGAGAAUCUCCAAUUGCGUGGCCGACUACUCUGUUCUCUACAACU
CUGCCUCCUUCUCCACCUUUAAGUGCUACGGCGUGUCCCCCACCAAACUGAACGACCUGUGCUUCACCAACGUGU
ACGCCGACUCCCUUUGUGAUCAGAGGCGACGAGGUGCGCCAGAUCGCCCCCGGCCAGACUGGCAAGAUCGCCGAU
UACAAUUACAAGCUGCCUGACGACUUUACCGGCUGCGUGAUUGCCUGGAACUCCAACAACCUGGACUCCAAAGUG
GGCGGCAACUACAACUACCUGUACCGCCUGUUUAGAAAAUCCAACCUGAAGCCCUUCGAGCGGGACAUUUCUACU
GAGAUCUACCAGGCCGGCUCCACCCCCUGUAACGGCGUGGAAGGCUUCAACUGCUACUUUCCCCUGCAGUCCUA
CGGCUUCCAGCCUACCAACGGCGUGGGCUACCAGCCCUACCGCGUGGUGGUGUUAUCCUUCGAGCUGCUGCACG
CCCCUGCCACCGUGUGCGGACCCAAAAAGUCUACUAACCUGGUUAAGAAUAAGUGUGUUAAUUUCAAUUUUAACG
GCUUAACCGGAACCGGAGUGCUGACCGAGUCCAAUAAAAAGUUCCUGCCCUUUCAGCAGUUUGGCCGCGACAUCG
CCGAUACUACCGACGCCGUGCGCGAUCCCCAGACCCUGGACAUUACCCCCUGCUCUUUCGGCGGA
GUGUCCGUGAUCACCCCCGGCACCAAUACCUCCAAUCAGGUGGCCGUUCUGUACCAGGACGUGAAUUGCACCGAA
GUGCCCGUGGGCCAUUCACGCCGACCAGUUAACUCCUACUUGGAGAGUGUACUCCACCGGCUCUAACGUGUUUCA
GACCCGCGCCGGCUGUCUGAUCGGCGCCGAGCACGUGAACACAACUCCUACGAGUGCGACAUUCCCAUUGGCGCCG
GCAUCUGCGCCUCCUACCAAACCCAGACUAACUCUCCCAGACGCGCCCGCUCUGGGCCUCUCAGUCCAUCAUCG
CUUACACUAUGUCCCUGGGCGCCGAGAACUCCGUGGCCUAUUCCAACACAACUCCAUCGCCAUCCCCACUAACUUCA
CCAUCUCUGUGACCACCGAAAUCCUCCCCGUGUCUAUGACUAAGACUUCCGUGGACUGUACCAUGUACAUUUGCG
GCGACUCCACCGAGUGUUCCAAUCUGCUGCUGCAGUACGGCUCCUUUUGCACCCAGCUGAACCGCGCCCUGACC
GGCAUCGCUGUUGAGCAGGACAAGAAUACCCAGGAGGUGUUUGCUCAGGUGAAGCAAAUCUAUAAGACCCCUCCC
AUCAAGGACUUUGGCGGCUUCAACUUUUCCCAGAUCCUGCCCGACCCUUCCAAGCCCUCCAAACGCUCUUUCAUC
GAAGAUCUGCUGUUCAAUAAAGUGACCCUGGCCGACGCCGGCUUCAUCAAGCAGUACGGAGACUGUCUGGGAGA
CAUUGCUGCUCGCGACCUGAUUUGCGCCCAGAAGUUCAACGGCCUGACCGUGCUGCCCCCCUCUGCUGACCGACG
AGAUGAUCGCUCAGUACACCUCCCGCCUGGCUGGGCACUAUCACCUCCGGCUGGACUUUCGGCGCUGGCGCC
GCCCUGCAGAUUCCCUUCGCCAUGCAGAUGGCUUAUCGCUUCAACGGAAUCGGAGUGACACAGAACGUGCUGUA
CGAGAAUCAGAAACUGAUCGCUAACCAGUUUAAUUCCGCCAUUGGCAAGAUCCAGGACUCCCUGUCCUCUACUGC
UUCCGCCCUGGGCAAGCUGCAGGACGUGGUGAACCAGAACGCCCAGGCUCUGAACACCCUGGUGAAGCAACUGU
CUUCUAACUUUGGAGCCAUUUCUUCCGUGCUGAACGACAUCCUGUCCAGACUGGAUCCUCCUGAGGCCGAGGUG
CAGAUCGACCGCCUGAUCACUGGCCGCCUGCAGUCCCUGCAGACUUACGUUACCCAGCAAUUAAUCCGCGCUGCC
GAGAUCCGCGCCUCCGCCAACCUGGCCGCCACCAAGAUGUCCGAGUGCGUUCUGGGCCAGUCCAAACGCGUUGA
CUUCUGCGGCAAGGGCUACCACCUGAUGUCCUUCCCCCAGUCCGCUCCCCACGGAGUGGUGUUCCUGCACGUGA
CCUACGUGCCUGCCCAGGAGAAGAACUUCACCACCGCCCCCGCCAUUUGCCACGACGGAAAGGCCCACUUCCCCC
GCGAGGGAGUGUUCGUUUCUAACGGCACUCACUGGUUCGUGACCCAGAGAAACUUCUACGAGCCCCAGAUUAUUA
CCACCGACAAUACCUUCGUUUCUGGCAACUGCGACGUGGUUAUCGGCAUCGUGAACAACACCGUGUACGACCCCC
UGCAACCCGAGCUGGAUUCUUUCAAGGAGGAGCUGGAUAAGUACUUUAAAAACCACUCCCCCCGACGUGGACC
UGGGCGACAUCUCUGGCAUCAACGCCUCCGUGGUGAAUAUCCAGAAGGAGAUCGACCGCCUGAACGAGGUGGCC
AAGAACUUAAACGAAUCUCUGAUCGACCUGCAGGAGCUGGGCAAGUACGAGCAGUAUAUUAAGUGGCCCUGGUAU
AUCUGGUUAGGCUUUAUCGCCGGCCUGAUCGCCAUUGUUAUGGUGACCAUCAUGCUGUGCUGCAUGACCUCCUG

[1091]

		CUGUUCCUGUUUAAAAGGCUGCUGCUCCUGCGGAUCCUGCUGUAAAUUCGACGAAGACGACUCCGAGCCCGUGC UGAAAGGAGUUAAGUUACACUAUACCUAAAUGAGACCAUA
144	2A1581	AUAGGUCUCACAUGUUCGUUCCUGGUGUUCCUGCUGCCCCUGGGUGUCCUCCCAGUGCGUCAACCUGACCACCCGG ACCCAACUGCCCCCUGCCUAUACCAAUUCCUUCACCCGGGGCGUCUACUACCCCGACAAGGUGUUCCGGUCCUCU GUGCUCCACUCCACCCAGGACCUCUUCCUCCCCUUUUUCUCCAACGUGACCUGGUUCCACGCCAUCCACGUGUCU GGCACAAACGGAACCAAGCGCUUCGACAACCCUGUGCUCCCCUUCAACGACGGCGUGUACUUCGCCUCCACCGAG AAGUCCAACAUCAUCCGCGGCUGGAUCUUCGGCACCACCCUCGACUCUAAGACCCAGUCCCUGCUGAUUGUGAAU AACGCCACCAACGUGGUGAUCAAGGUGUGCGAAUUUCAGUUCUGCAACGACCCCUUCCUGGGCGUUUACUACCAU AAGAACACAAGUCCUGGAUGGAGUCCGAGUUCCCGGGUGUAUUCCUCUGCCAAUAACUGCACCUUUGAGUACGUG UCCCAGCCCUUCCUGAUGGACCUGGAGGGCAAGCAGGGCAAUUUUAAAAACCUGCGCGAGUUCGUGUUCAAGAAC AUCGACGGCUACUUCAAGAUCUAUUCCAAGCACACCCCUAUCAACCUGGUGCGCGACCUGCCCCAGGGCUUUUCC GCUCUGGAGCCCCUGGUUGACCUGCCCAUCGGCAUCAACAUCACCCGCUUCCAGACUUUACUGGCCCUGCACCG CUCCUACCUGACCCCCGGCGAUUCCUCUUCUGGCUGGACAGCCGGAGCCGCUGCCUACUACGUGGGAUACCUGC AGCCCCGCACCUUCCUGCUGAAGUACAACGAGAACGGAACCAUUACAGACGCUGUGCUCGACUGUGCUCUGGAUCCCC UGUCCGAAACAAAGUGCACCCUGAAGUCCUUCACCGUGGAGAAGGGCAUCUACCAGACCUCCAACUUCCGCGUGC AGCCCACCGAGUCCAUCGUGAGAUUCCCCAACAUCACUAACCUGUGCCCCUUCGGCGAGGUGUUCAACGCCACCC GCUUCGCCUCCGUGUACGCCUGGAACCGCAAGCGCAUCUCCAACUGCGUUGCCGACUACUCUGUGCUCUACAAC UCCGCCUCCUUCUCCACCUUCAAGUGCUACGGCGUGUCCCCCACCAAGCUGAACGACCUGUGCUUCACCAACGUG UACGCCGACUCCUUCGUGAUCCGCGGCGACGAGGUGCGCCAGAUCGCCCCCGGCCAGACCGGAAAGAUCGCCGA UUACAAUUACAAGCUGCCCGACGACUUCACCGGCUGCGUGAUCGCCUGGAACUCCAACAAUCUGGACUCCAAGGU UGGCGGCAACUACAACUACCUGUACCGCCUGUUCCGCAAGUCCAACCUGAAGCCCUUCGAGCGGGACAUUUCCAC AGAGAUUUACCAGGCUGGCUCCACCCCCUGUAACGGAGUGGAGGGCUUCAACUGCUACUUCCCCCUGCAGUCCU ACGGCUUCCAGCCCACCAACGGCGUGGGCUACCAGCCCUACCGCGUGGUGGUGCUGUCCUUCGAGCUGCUGCAC GCCCCUGCCACCGUGUGCGGCCCCAAGAAGUCCACCAACCUGGUGAAGAACAAGUGCGUGAACUUCAACUUCAAC GGACUGACAGGCACCGGCGUGCUGACCGAGUCCAACAAGAAGUUCCUGCCCUUCCAGCAGUUCGGCCGGGACAU UGCCGACACCACCGACGCCGUGCGCGACCCCCAGACCCUGGAGAUCCUGGACAUCACCCCCUGCUCCUUCGGCG GAGUGUCCGUGAUCACCCCCGGCACCAACACCUCCAACCAGGUUGCCGUGCUGUACCAGGACGUUAACUGCACC GAGGUGCCCGUGGCCAUCCACGCCGACCAGCUGACCCCCACCUGGCGCGUGUACUCCACCGGCUCCAACGUGUU CCAGACCCGCGCCGGCUGCCUGAUCGGCGCCGAGCACGUGAACAACUCCUACGAGUGCGACAUCCCCAUUGGCG CCGGCAUCUGCGCCUCCUACCAGACCCAGACCUCCCCUCGCCGCGCCCGGUCCCGUCGCCUCCCAGUCCAUC AUCGCCUACACCAUGUCCCUGGGCGCCGAGAACUCCGUGGCCUACUCCAACAACUCCAUUGCCAUCCCCACCAAC UUCACCAUCUCCGUGACCACCGAAAUCCUCCCCGUGUCCAUGACCAAGACCUCCGUGGACUGCACCAUGUACAUC UGCGGCGACUCCACCGAGUGCUCCAACCUGCUGCAGUACGGCUCCUUCUGCACCCAGCUGAAUCGCGCCCU GACCGGCAUCGCCGUGGAGCAGGACAAGAACACCCAAGAGGUGUUCGCCCAGGUGAAGCAGAUCUACAAGACCC UCCCAUCAAGGACUUCGGCGGCUUCAACUUCUCCCAGAUCCUGCCCGACCCCUCCAAGCGCUCCUUU CAUCGAGGACCUGCUGUUCAACAAGGUGACCCUGGCCGACGCCGGCUUCAUCAAGCAGUACGGCGACUGUCUGGG GAGACAUUGCCGCCCGCGACCUGAUCUGCGCCCAGAAGUUCAACGGCUUAACCGUGCUGCCCCCCUCUGCUGACC GACGAGAUGAUCGCCCAGUACACAUCCGCUCUGCUGGCCGGCACCAUCACCUCCGGCUGGACCUUUGGCGCUGG CGCUGCCCUGCAGAUCCCCUUCGCUAUGCAGAUGGCCUACCGCUUCAACGGCAUCGGCGUGACCCAGAACGUGC UGUACGAGAACCAGAAGCUGAUCGCCAACCAGUUCAACUCCGCCAUCGGCAAGAUCCAGGACUCCCUGUCCUCCA

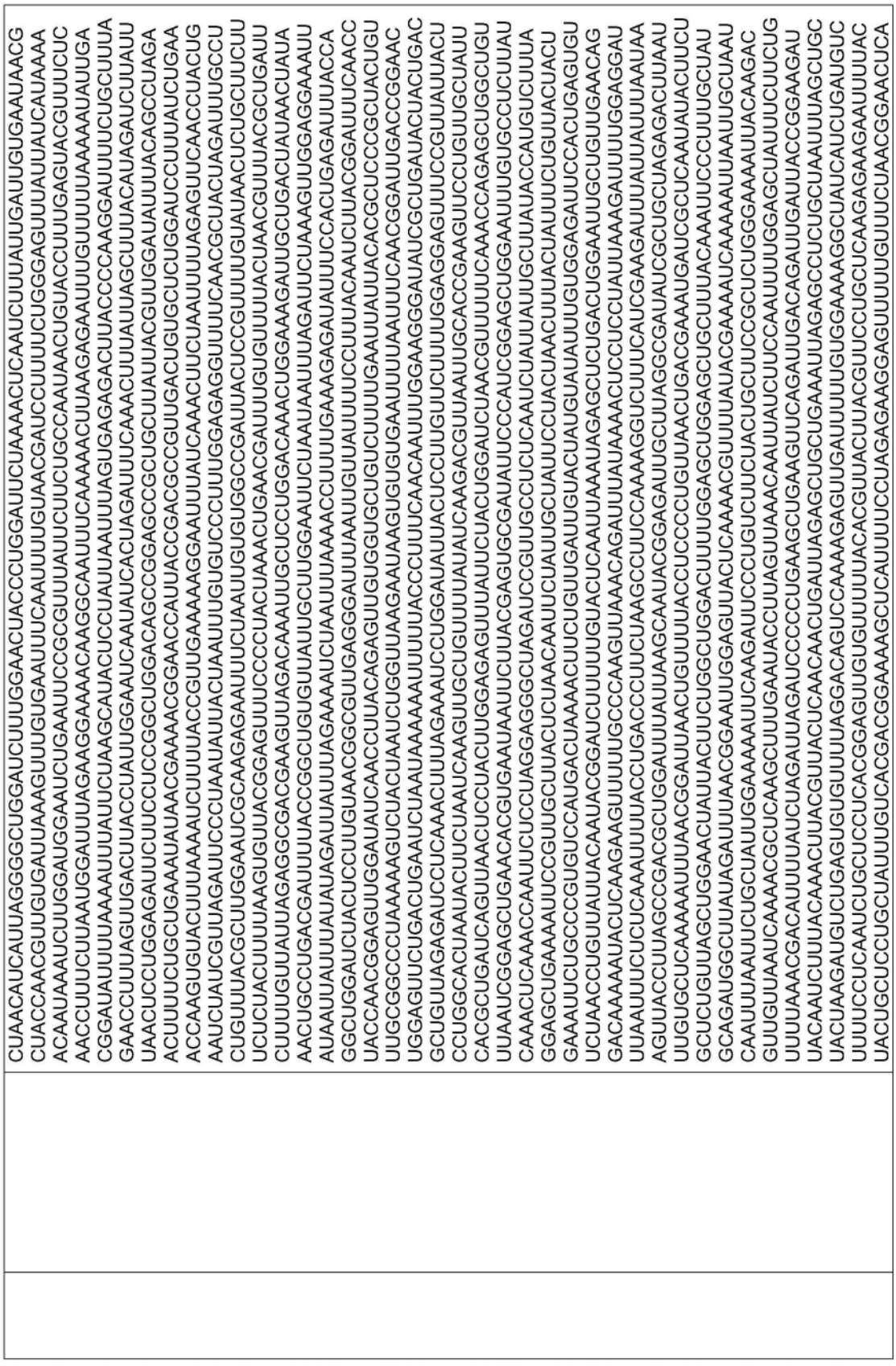
[1092]

	145	AUAGGUCUCACAUGUUUCGUGUUCCUGGUGCUGCUCCCCCUGGUGAGCUCCCAGUGCGUCAACCUGACCACACGG
		ACCCAGCUGCCCCCCCGCCUAUACCAACAGCUUCACCCGCGGCGUCUACUACCCCGACAAGGUGUUCCGGAGCAGC
		GUGCUGCACAGCACCCAGGACCUCUUCCUCCCCUUUUUUAGCAACGUGACCUGGUUCCACGCCAUCCACGUGAG
		UGGCACCAACGGCACCAAGCGGUUUCGACAACCCUGUGCUCCCCUUCAACGACGGCGUGUACUUCGCUAGCACAGA
		AAAAAGUAACAUCAUUCGGGGCUGGAUCUUCGGCACCACACUGGAUAGCAAAACCCAGAGCCUGCUGAUUGUGAAA
		UAACGCCACCAACGUGGUGAUCAAGGUGUGCGAGUUCCAGUUCUGCAACGACCCCUUCCUGGGCGUGUACUACCC
		ACAAGAACACAAGAGCUGGAUGGAGAGCGAGUUCCGCGUGUAUAGCUCUGCCAACAACUGCACCUUCGAGUACG
		UGAGCCAGCCCUUCCUGAUGGACCUGGAGGGCAAGCAGGGCAAUUUCAAAAACCUGCGGGAGUUCGUGUUCAAG
		AACAUCGACGGCUACUUCAAGAUCUACAGCAAGCACACCCCCAUCAACCUGGUGCGGGACCUGCCCCAGGGCUUU
		AGCGCUCUGGAGCCCCUGGUGGACCUGCCCAUCGGCAUCAACATCACCCGCUUCCAAACCCUGUUGGCCCUGCA
		CCGGAGCUACCUGACCCCCUGGCGAUAGCAGUAGUGGCUGGACAGCCGGAGCCGCCGCCUACUACGUGGGAUACC
		UGCAGCCCCGGACCUUCCUGCUGAAGUACAACGAGAACGGCACAAUCACAGACGCCGUGGACUGCGCCCUGGAC
		CCCCUGAGCGAAACAAAGUGCACCCUCAAAAGUUUUCACCGUGGAGAAGGGCAUCUACCAGACCAGCAACUUCCGG
		GUGCAGCCCACCGAGAGCAUCGUGCGGUUCCCCAACAUCACCAACCUGUGCCCCUUCGGCGAGGUGUUCAACGC
		CACCCGGUUCGCCAGCGUGUACGCCUGGAACCGGAAGCGGAUCAGCAACUGCGUGGCCGACUACAGCGUGCUGU
		AUAACAGUGCCAGCUUCAGCACCUUCAAGUGCUACGGCGUGAGCCCCACCAAGCUGAACGACCUGUGCUUCACCA
		ACGUGUACGCCGACAGCUUCGUGAUCCGGGGCGACGAGGUGCGGCAGAUCGCCCCCGGCCAGACCGGCAAGAUC
		GCCGAUUACAAUUACAAGCUGCCCGACGAUUUCACCGGCUGCGUGAUCGCCUGGAACAGCAACAACCUGGACAGC
		AAGGUGGGCGGCAACUACAACUACCUGUACCGGCUGUUCCGCAAAAGUAACCUGAAGCCCUUCGAGCGGGACAUC
		AGCACCGAGAUCUACCAGGCCGGCAGUACCCCUUGCAACGGCGUCGAGGGCUUCAACUGCUACUUCCCCCUGCA
		GAGCUACGGCUUCCAGCCCACCAACGGCGUGGGCUACCAGCCCUACCGGGUGGUGGUCUGAGCUUCGAGCUGC
		UGCACGCCCCUGCCACCGUGUGCGGCCCCAAGAAAAGCACCAACCUGGUGAAGAACAAGUGCGUGAAUUUCAAUU
		UUAACGGACUCACCGGAACCGGCGUGCUGACCGAGAGCAACAAGAAGUUCCUGCCCUUCCAGCAAUUCGGCCGG
		GAUAUUGCCGACACCACUGACGCCGUGCGGGACCCCCAGACCCUGGAGAUCCUGGACAUCACCCCUGUAGCUU
		CGGCGGGGUGAGCGUGAUCACCCCCGGCACCAACACCAGCAACCAGGUGGCCGUGCUGUACCAGGACGUGAACU
		GCACCGAGGUGCCCGUGGCCAUCCACGCCGACCAGCUGACCCCCACCUGGCGGGUGUACAGCACCGGCAGCAAC

[1093]

GUGUUCCAGACCCGGGCCGGCUGCCUGAUCGGCGCCGAGCACGUGAAUAACAGCUACGAGUGCGACAUCCCCAU	146	AUAGGUCUCACACAUUAAAAACAGCCUGUGGGUUGAUCCCACCCACAGGCCCAUUGGGCGCUAGCACUCUGGUAUC
CGGAGCCGGAAUCUGCGCCAGCUACCAGACCCAGACCAACAGCCCCCGGAGAGCCCGGAGCGUGGCCAGCCAGA		ACGGUACCUUUGUGCGCCUGUUUUAUACCCCCUCCCCCAACUGUAACUUAGAAGUAACACACACCGAUCAACAGU
GCAUUAUUGCCUACACCAUGAGCCUGGGCGCCGAGAACAGCGUGGCCUACAGCAACAAUAGUAUUGCCAUCCCCA		CAGCGUGGCACACCAGCCACGUUUUGAUCAAGCACUUCUGUUACCCCGGACUGAGUAUCAAUAGACUGCUCACGC
CCAACUUCACCACCAUCAGCGUGACCACCGAAAUCCUCCCCCGUGAGCAUGACCAAGACCAGCGUGGACUGCACCAUGU		GGUUGAAGGAGAAAGCGUUCGUUAUCCGGCCAACUACUUCGAAAAACCUAGUAACACCGUGGAAGUUGCAGAGUG
ACAUCUGCGGCGACACCGAGUGCAGCAACCUGCUCCUGCAGUACGGCAGCUUCUGCACCCAGCUGAACCGG		UUUCGCUCAGCACUACCCCAGUGUAGAUCAGGUCGAUGAGUCACCGCAUUCCCCACGGGCGACCGUGGCGGUGG
GCCCUGACCGGAAUUGCCGUGGAGCAGGACAAGAACACCCAGGAGGUGUUCGCCCAGGUGAAGCAGAUCUACAA		CUGCGUUGGCGCGGCCUGCCCAUGGGGAAACCCAUGGGACGCUCUAAUACAGACAUGGUGCGAAGAGUCUAUUGAG
GACACCUCCCCAUCAAGGACUUCGGCGGCUUCAACUUCAGCCAGAUCCUGCCCGACCCCAGCAAGCCCAGCAAGCG		CUAGUUGGUAGUCCUCCGGCCCCUGAAUGCGGCUAAUCCUAACUGCGGAGCACACACCCUCAAGCCAGAGGGCA
GAGCUUCAUCGAGGACCUGUUGUUCAACAAGGUGACCCUGGCCGACGCCGGCUUCAUCAAGCAGUACGGCGACU		GUGUGUCGUAACGGGCAACUCUGCAGCGGAACCGACUACUUUGGGUGUCCGUGUUUCAUUUUAUUCCUAUACUG
GUCUGGGAGAUAUUGCCGCACGGGACCUGAUCUGCGCCCAGAAGUUCAACGGCCUGACCGUGCUGCCCCCACUG		GCUGCUUAUGGUGACAAUUGAGAGAUCGUUACCAUAUAGCUAUUGGAUUGGCCAUCCGGUGACUAAUAGAGCUAU
CUGACCGACGAGAUGAUCGCCCAGUACACAAGCGCUCUGCUCGCCGGCACCAUCACCAGCGGCUGGACCUUCGG		UAUAUAUCCCUUUGUUGGGUUUAUACCACUUAGCUUGAAAGAGGUUAAAACAUUACAAUUCAUUGUUAAGUUGAAU
CGCCGGCGCUGCCCUGCAGAUCCCCUUCGCCAUGCAGAUGGCCUACCGGUUCAACGGCAUCGGCGUGACACCAGA		ACAGCAACAUGUUUGUUUCUUAGUUUUAUUACCUUUAGUUUCUUCCCAGUGUGUUAAUUUAACUACUAGAACUC
ACGUGCUGUACGAGAACCAGAAGCUGAUCGCCAACCAGUUCAACAGCGCCAUCGGCAAGAUCCAGGACAGCCUGA		AAUUACCUCCUGCUUAUACUAAUUCUUUUUACUAGAGGAGUGUAUUAUCCUGAUAAGGUUUUUAGAUCUUCUGUUC
GCUCCACCGCCAGCGCCCUGGGCAAGCUGCAGGACGUGGUGAACCAGAACGCCCAGGCCCUGAACACCCUGGUG		UGCACUCUACUCAGGAUUUGUUCUUGCCCUUCUUCUCUAACGUGACCUGGUUCCACGCUAUUCACGUUUCUGGAA
AAGCAGCUGAGCAGCAACUUCGGCGCCAUCAGCUCUGUGCUGAACGACAUCCUGAGCCGGCUGGAUCCUCCUGA		CCAACGGCACUAAGAGAUUUGAUAAUCCCGUUUUGCCUUUUAACGACGGAGUUUAUUUCGCCUCUACCGAAAAAU
GGCCGAGGUGCAAAUCGAUCGGCUCAUCACCGGCCGGCUGCAGAGCCUGCAGACCUACGUGACACAGCAGCUGA		
UCCGGGCCGCCGAGAUCCGGGCCAGCGCCAACCUGGCCGCUACCAAGAUGAGCGAGUGCGUGCUGGGCCAGAGC		
AAGCGGGUGGACUUCUGCGGCAAGGGCUACCACCUGAUGAGCUUCCCCCAGAGCGCCCCCACGGCGUGGUGUU		
CCUGCACGUGACCUACGUGCCCGCCCAGGAGAAGAACUUCACCACCGCCCCCGCCAUCUGCCACGACGGCAAGG		
CCCACUUCCCCCGGGAGGGCGUGUUCGUGAGCAACGGCACCCACUGGUUCGUGACCCAGCGGAACUUCUACGAG		
CCCCAGAUCAUAACCACAGACAACACCUUCGUGAGCGGCAACUGCGACGUGGUCAUCGGCAUCGUGAACAACACC		
GUGUACGACCCCCUGCAGCCCGAGCUGGACAGCUUCAAGGAGGAACUGGACAAGUACUUCAAGAACCACACCAGC		
CCCGACGUGGACCUGGGCGACAUCAGCGGCAUCAACGCCAGCGUGGUGAACAUCCAGAAGGAGAUCGACCGGCU		
GAACGAGGUGGCCAAGAACCUGAACGAGAGCCUGAUCGACCUGCAGGAGCUGGGCAAGUACGAGCAGUACAUCAA		
GUGGCCCUGGUACAUCCUGGCUGGGCUUUAUUGCCGGCCUGAUCGCCAUCGUGAUGGUGACCAUCAUGCUGUGCU		
GUAUGACAAGCUGUUGCAGUUGCCUGAAGGGCUGCUGCAGCUGCGGCAGCUGCUGCAAGUUCGACGAGGACGAC		
AGCGAGCCCGUGCUGAAGGGCGUGAAGCUGCACUACACCUAAAUGAGACCAUA		

[1094]


CUAACAUCAUUAGGGGCUGGAUCUUUGGAACUACCCUGGAUUCUAAAACUCAAUCUUUAUUGAUUGUGAAUAACG
CUACCAACGUUGUGAUUAAAGUUUGUGAAUUUCAAUUUUUGUAACGAUCCUUUUUCUGGGAGUUUAUUAUCAUAAAA
ACAAUAAAUCUUGGAUGGAAUCUGAAUUCCGCGUUUAUUCUUCUGCCAAUAACUGUACCUUUGAGUACGUUUCUC
AACCUUUCUUAAUGGAUUUAGAAGGAAAACAAGGCAAUUUCAAAAACUUAAGAGAAUUUGUUUUUAAAAAUAUUGA
CGGAUAUUUUAAAAUUUAUUCUAAGCAUACUCCUAUUAAUUUAGUGAGAGACUUACCCCAAGGAUUUUCUGCUUUA
GAACCUUUAGUUGACUUACCUAUUGGAAUCAAUAUCACUAGAUUUCAAACUUUAUUAGCUUUACACUAGAUCUUAUU
UAACUCCUGGAGAUUCUUCCUCCGGCUGGACAGCCGGAGCCGCUGCUUAUUACGUUGGAUAUUUACAGCCUAGA
ACUUUUCUGCUGAAAUAUAACGAAACGGAACCAUUACCGACGCCGUUGACUGUGCUCUGGAUCCUUUAUCUGAA
ACCAAGUGUACUUUAAAAUCUUUUACCGUUGAAAAAGGAAUUUAUCAAACUUCUAAUUUUAGAGUUCAACCUACUG
AAUCUAUCGUUAGAUUCCCUAAUAUUACUAAUUUGUGUCCCUUUGGAGAGGUUUUCAACGCUACUAGAUUUGCCU
CUGUUUACGCUUGGAAUCGCAAGAGAAUUUCUAAUUGUGUGGCCGAUUACUCCGUUUUGUAUAACUCUGCUUCUU
UCUCUACUUUUAAGUGUUACGGAGUUUCCCCUACUAAACUGAACGAUUUGUGUUUUACUAACGUUUACGCUGAUU
CUUUUGUUAUUAGAGGCGACGAAGUUAGACAAAUUGCUCCCUGGACAAACUGGAAAGAUUGCUGACUAUAACUAUA
AACUGCCUGACGAUUUUACCGGCUGUGUUAUUGCUUGGAAUUCUAAUAAUUUAGAUUCUAAAGUUGGAGGAAAUU
AUAAUUAUUUAUAGAUUAUUUAGAAAAUCUAAUUUAAAACCUUUUGAAAGAGAUAUUUCCACUGAGAUUUUACCA
GGCUGGAUCUACUCCUUGUAACGGCGUUGAGGGAUUAAUUGUUAUUUUCCUUUACAAUCUUACGGAUUUCAACC
UACCAACGGAGUUGGAUAUCAACCUUACAGAGUUGUGGUGCUGUCUUUUGAAUUAUUACACGCUCCCCGCUACUGU
UUGCGGCCCUAAAAAGUCUACUAAUCUGGUUAAGAAUAAGUGUGUGAAUUUUAAUUUCAACGGAUUGACCGGAAC
UGGAGUUCUGACUGAAUCUAAUAAAAAUUUUUUACCCUUUCAACAAUUUGGAAGGGAUAUCGCUGAUACUACUGAC
GCUGUUAGAGAUCCUCAAACUUUAGAAAUCCUGGAUAUUACUCCUUGUUCUUUUGGAGGAGUUUCCGUUAUUACU
CCUGGCACUAAUACUUCUAAUCAAGUUGCUGUUUUAUAUCAAGACGUUAAUUGCACCGAAGUUCCUGUUGCUAUU
CACGCUGAUCAGUUAACUCCUACUUGGAGAGUUUAUUCUACUGGAUCUAACGUUUUUUCAAACCAGAGCUGGCUGU
UUAAUCGGAGCUGAACACGUGAAUAAUUCUUACGAGUGCGAUAUUCCCAUCGGAGCUGGAAUUUGUGCCUCUUAU
CAAACUCAAACCAAUUCUCCUAGGAGGGCUAGAUCCGUUGCCUCUCAAUCUAUAUUGCUUAUACCAUGUCUUUA
GGAGCUGAAAAUUCCGUUGCUUACUCUAACACAAUUCUAUUGCUAUUCCUACUUAACUUUUCUGUUACUACU
GAAAUUCUGCCCGUGUCCAUGACUAAAACUUCUGUUGAUUGUACUAUGUAUAUUUGUGGAGAUUCCACUGAGUGU
UCUAACCUGUUAUUACAAUACGGAUCUUUUUUGUACUCAAUUAAAUAGAGCUCUGACUGGAAUUGCUGUUGAACAG
GACAAAAAUACUCAAGAAGUUUUUUGCCCAAGUUAAACAGAUUUAUAAAACUCCUCCUAUUAAAGAUUUUUGGAGGAU
UUAAUUUCUCUCAAAUUUUUACCUGACCCUUCUAAGCCUUCCAAAGGUCUUUUCAUCGAAGAUUUAUUUAAUUAAA
AGUUACCUUAGCCGACGCUGGAUUUAUUAAUAAGCAAUACGGAGAUUGCUAUGGCGAUAUCGCUGCUAGAGACUUAAU
UUGUGCUCAAAAAUUUAACGGAUUAACUGUUUUACCUCCCCUGUUAACUGACGAAAUGAUCGCUCAAUAUACUUCU
GCUCUGUUAGCUGGAACUAUUACUUCUGGCUGGACUUUUGGAGCUGCUUUACAAAUUCCCUUUGCUAU
GCAGAUGGCUUAUAGAUUUAACGGAAUUGGAGUUACUCAAAACGUUUUAUACGAAAAUCAAAAAUUAAUUGCUAAU
CAAUUAAUCUGCUAUUGGAAAAAUUCAAGAUUCCCUGUCUUCUACUGCUUCCGCUCUGGGAAAAUUACAAGAC
GUUGUUAAUCAAAACGCUCAAGCUUUGAAUACCUUAGUUAAACAAUUAUCUUCCAAUUUUGGAGCUAUUUCUUCUG
UUUUAAACGACAUUUUAUCUAGAUUAGAUCCCCCCUGAAGCUGAAGUUCAGAUUGACAGAUUGAUUACCGGAAGAU
UACAAUCUUUACAAACUUACGUUACUCAACAACUGAUUAGAGCUGCUGAAAUUAGAGCCUCUGCUAAUUUAGCUGC
UACUAAGAUGUCUGAGUGUGUUUUAGGACAGUCCAAAAGAGUUGAUUUUUGUGGAAAAGGCUAUCAUCUGAUGUC
UUUUCCUCAAUCUGCUCCUCCACGGAGUUGUGUUUUUACACGUUACUUACGUUCCUGCUCAAGAGAAGAAUUUUAC
UACUGCUCCCUGCUAUUUGUCACGACGGAAAAGCUCAUUUUCCCUAGAGAAGGAGUUUUUGUUUCUAACGGAACUCA

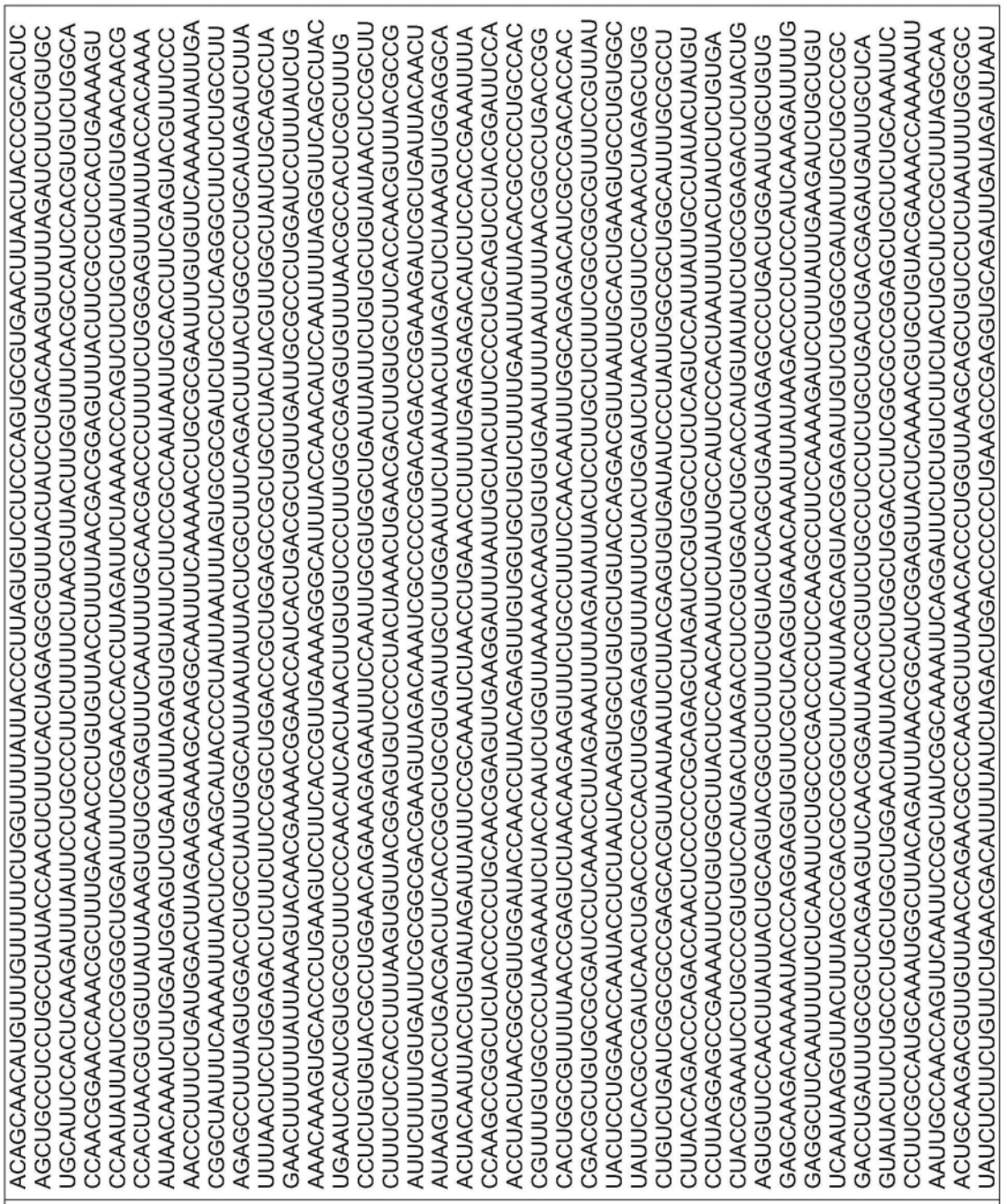
[1095]

		UUGGUUUGUUACUCAAAGAAACUUUUUACGAACCUCAGAUUAUUACCACUGAUAAUACCUUUGUUUCUGGCAAUUG
		UGACGUGGUUAUUGGAAUUGUUAAUAAUACUGUUUACGAUCCUUUACAACCCGAACUGGAUUCUUUUAAAGAAGA
		AUUAGAUAAAUACUUUAAAAAUCAUACUUCUCCCGACGUUGAUUUAGGAGAUAUCUCUGGAAUUAACGCUUCUGUU
		GUGAAUAUUCAAAAGGAAAUUGAUAGAUUAAACGAAGUGGCUAAAAAUUUAAACGAGUCUUUAAUUGAUUUACAGG
		AACUGGGAAAAUACGAACAAUAUAUUAAGUGGCCUUGGUACAUUUGGUUAGGCUUUAUUGCUGGACUGAUUGCUA
		UUGUGAUGGUUACUAUCAUGUUGUGUUGCAUGACUUCUUGUUGUUCCUGUUUAAAAGGCUGUUGCUCUUGUGGA
		UCUUGUUGCAAAUUUGACGAAGACGAUUCUGAACCUGUUCUGAAAGGAGUUAAACUGCAUUAUACUUAAAUGAGA
		CCAUA
147	2A4581	AUAGGUCUCACACAUUAAAACAGCCUGUGGGUUGAUCCCACCCACAGGCCCAUUGGGCGCUAGCACUCUGGUAUC
		ACGGUACCUUUGUGCGCCUGUUUUAUACCCCCUCCCCCAACUGUAACUUAGAAGUAACACACACCGAUCAACAGU
		CAGCGUGGCACACCAGCCACGUUUUGAUCAAGCACUUCUGUUACCCCGGACUGAGUAUCAAUAGACUGCUCACGC
		GGUUGAAGGAGAAAGCGUUCGUUAUCCCGGCCAACUACUUCGAAAAACCUAGUAACACCGUGGAAGUUGCAGAGUG
		UUUCGCUCAGCACUACCCCAGUGUAGAUCAGGUCGAUGAGUCACCGCAUUCCCCACGGGCGACCGUGGCGGUGG
		CUGCGUUGGCGCCUGCCCAUGGGGAAACCCAUGGGACGCUCUAAUACAGACAUGGUGCGAAGAGUCUAUUGAG
		CUAGUUGGUAGUCCUCCGGCCCCUGAAUGCGGCUAAUCCUAACUGCGGAGCACACACCCUCAAGCCAGAGGGCA
		GUGUGUCGUAACGGGCAACUCUGCAGCGGAACCGACUACUUUGGGUGUCCGUGUUUCAUUUUAUUCCUAUACUG
		GCUGCUUAUGGUGACAAUUGAGAGAUCGUUACCAUAUAGCUAUUGGAUUGGCCAUCCGGUGACUAAUAGAGCUAU
		UAUAUAUCCCUUUGUUGGGUUUAUACCACUUAGCUUGAAAGAGGUUAAAACAUUACAAUUCAUUGUUAAGUUGAAU
		ACAGCAACAUGUUUCGUGUUCUUAGUGCUGUUACCCCUGGUUUCUUCUCAGUGUGUCAAUUUAACCACAGAACCC
		AACUGCCUCCCUGCCUAUACUAAUUCCUUUACCCGCGGAGUUUACUAUCCCGAUAAGGUUUUUUCGCUCCUCUGUUU
		UACACUCUACUCAGGACUUAUUCUUACCCUUCUUCUCCCAACGUUACUUGGUUUCACGCCAUUCCACGUUUCUGGAA
		CCAACGGAACUAAGAGAUUCGAUAAUCCUGUGUUACCUUUCAACGACGGAGUUUAUUUUGCUUCCACUGAAAAAU
		CCAAUAUCAUUAGGGGCUGGAUCUUUGGAACCACUUUAGAUUCCAAGACUCAAUCUUUAUUAAUUGUGAAUAACG
		CCACCAACGUGGUUAUCAAGUGUGUGAAUUCCAAUUUUGUAACGACCCUUUCUUAGGCGUGUAUUAUCACAAAA
		AUAAUAAAUCUUGGAUGGAAUCUGAAUUUCGCGUUUACUCUUCCGCUAACAACUGCACUUUUGAGUACGUUUCCC
		AGCCUUUUCUGAUGGAUCUGGAAGGCAAACAGGGAAAUUUUAAAAAUCUGAGAGAAUUUGUUUUUAAGAACAUUG
		ACGGAUAUUUCAAGAUCUAUUCUAAACACACUCCCAUCAAUUGGGUUAGAGAUUUACCUCAGGGCUUUUUCUGCUU
		UAGAACCUUUAGUUGACCUGCCUAUUGGAAUCAACAUUACUAGAUUUCAAACUCUGUUAGCUCUGCAUAGAUCUU
		AUUUAACUCCUGGAGAUUCCCUCCUCCGGCUGGACCGCCGGAGCUGCUGCUUAUUACGUUGGCUAUUUACAACCC
		AGAACUUUUCUGUUAAAAUAUAACGAAAACGGCACCAUCACUGACGCCGUGGAUUGUGCUUUAGAUCCCUUAUCC
		GAAACUAAGUGUACUCUGAAAUCCUUCACUGUUGAAAAAGGAAUUUAUCAGACCUCUAAUUUUAGAGUGCAACCUA
		CCGAAUCUAUUGUUAGAUUUCCUAAUAUUACCAACUUGUGCCCUUUUGGCGAAGUUUUCAACGCUACUAGAUUUG
		CUUCUGUUUACGCUUGGAAUAGAAAAAGAAUUUCUAACUGUGUGGCUGACUAUCCGUGUUAUACAAUUCUGCCU
		CUUUUUCUACUUUUAAGUGUUACGGAGUGUCUCCCACUAAACUGAACGAUUUGUGCUUUACCAACGUUUACGCUG
		AUUCUUUUGUUAUUAGAGGCGACGAGGUUCGCCAGAUUGCCCCUGGCCAGACUGGCAAAAUUGCUGACUAUAACU
		AUAAAUUACCUGACGAUUUUACCGGCUGCGUUAUCGCUUGGAACUCUAAUAAUCUGGAUUCUAAAGUUGGAGGAA
		ACUACAAUUAUUUAUAGAUUAUUUAGAAAAUCUAAUUUAAAACCCUUCGAGAGGGAUAUCUCUACUGAAAUCUA
		CCAAGCUGGAUCUACUCCUUGCAACGGCGUUGAAGGAUUUAAUUGUUAUUUUCCUUUACAAUCUUACGGAUUCCA
		ACCUACUAACGGAGUUGGAUAUCAGCCUUAUAGAGUGGUGGUUUUAUCUUUCGAAUUAUUACACGCUCCCCGCUAC
		UGUGUGUGGACCCAAAAGUCUACUAAUUUAGUUAAAAAUAAGUGUGUUAAUUUCAAUUUUAACGGACUCACUGG

[1096]

		CACUGGAGUGUUAACUGAAUCUAAUAAAAAGUUCUUACCUUUCCAACAGUUCCGGACGCGACGAUUGCCGACACCAC
		UGACGCUGUGAGAGAUCCCUCAAACCUUAGAGAUUCUGGAUAUUACCCCUUGUUCCUUUGGAGGCGUUUCCGUUA
		UCACUCCCGGAACUAACACUUCUAAUCAGGUUGCCGUUUUAUAUCAGGACGUUAAUUGCACUGAAGUUCCUGUUG
		CUAUUCACGCUGAUCAACUGACUCCUACUUGGAGAGUUUAUUCCACUGGAUCUAACGUUUUUCAGACUCGCGCCG
		GCUGUUUAAUUGGAGCUGAACACGUGAACAACUCCUACGAGUGCGAUAUUCCUAUUGGCGCUGGCAUCUGUGCU
		UCUUAUCAAACUCAAACUAAUUCUCCCAGGAGGGCUCGCUCUGUUGCUAUUCCCAAUCUAUCAUUGCUUAUACUAUG
		UCCUUAGGCGCUGAAAAUUCUGUUGCUUAUUCCAACAAUUCUAUUGCUAUUCCCACCAAUUUUACUAUUUCUGUG
		ACUACUGAAAUUUUACCUGUUUCCAUGACUAAGACUUCUGUUGAUUGUACUAUGUAUAUCUGCGGAGAUUCUACU
		GAGUGUUCCAACCUCUUAUUACAGUACGGAUCUUUUUGCACUCAGUUAAAUAGAGCUCUGACUGGAAUCGCUGUU
		GAACAAGACAAAAACACCCAAGAAGUGUUUGCUCAGGUGAAGCAAAUUUACAAGACACCUCCUAUUAAGGAUUUUG
		GAGGAUUCAAUUUUUCCCAGAUUUUACCUGAUCCUUCUAAACCUUCUAAACGCUCCUUUAUUGAAGAUUUACUGU
		UCAAUAAAGUGACUCUGGCUGACGCUGGCUUCAUCAAGCAAUACGGCGAUUGUUUAGGAGACAUCGCUGCUAGAG
		ACUUAAUUUGUGCUCAAAAUUCAACGGACUGACUGUUCUGCCCCCUUUACUGACCGACGAGAUGAUCGCCCAAU
		AUACUUCUGCCCUGUUAGCUGGCACCAUUACUUCUGGCUGGACCUUUGGAGCUGGCGCUGCUUUACAAAUUCCU
		UUCGCCAUGCAGAUGGCUUAUCGCUUUAACGGAAUUGGCGUUACCCAAAACGUGUUAUACGAGAAUCAAAAAUUA
		AUCGCCAAUCAAUUUAAUUCUGCUAUUGGCAAGAUUCUAAGAUUCUUUAUCUUCUACUGCUUCCGCCCUGGGCAAA
		CUGCAGGACGUUGUUAAACCAGAACGCUCAAGCCCUGAACACUUUAGUGAAGCAACUGUCUUCUAACUUCGGCGCU
		AUUUCUUCCGUUUUAAACGACAUUCUGUCUCGCUUAGAUCCCCCUGAGGCUGAGGUUCAAAUUGAUAGACUGAUU
		ACUGGAAGAUUACAGUCCCUGCAAACUUACGUUACUCAACAGUUAAUCAGAGCUGCUGAAAUCCGCGCUUCCGCU
		AAUUUAGCUGCUACUAAAAUGUCUGAGUGUGUUAGGCCAGUCUAAGAGAGUUGACUUUUGUGGCAAGGGCUA
		UCAUUUAAUGUCUUUUCCUCAGUCCGCUCCUCACGGCGUUGUGUUCUUACACGUGACUUACGUUCCCGCCCAAGA
		GAAAAUUUUACCACUGCUCCUGCUAUUUGUCACGACGGAAAAGCUCAUUUUCCUAGAGAAGGAGUGUUUGUUUC
		UAACGGAACCCACUGGUUUGUGACUCAAAGAAACUUUUACGAACCCCAAAUUAUUACUACUGACAAUACUUUCGUU
		UCCGGCAACUGUGACGUGGUGAUCGGAAUUGUUAAUAACACCGUUUACGAUCCCCUUACAACCUGAAUUAGAUUCU
		UUUAAAGAAGAAUUAGAUAAAUAUUUCAAAAAUCAUACUUCCCCUGACGUUGAUCUGGGAGAUAUUUCUGGAAUUA
		ACGCUUCUGUGGUGAACAUUCAAAAAGAGAUUGACAGAUUAAACGAAGUUGCUAAAAACCUGAACGAGUCCCUGAU
		CGACCUGCAGGAACUGGGAAAUACGAGCAGUAUAUUAAGUGGCCUUGGUAUAUUUGGUUAGGAUUUAUUGCUG
		GAUUAAUUGCUAUUGUGAUGGUGACCAUUAUGUUGUGCUGUAUGACCUCUUGUGUUCUUGCCUGAAGGGCUGC
		UGUUCUUGUGGCUCUUGUUGCAAGUUUUGACGAAGACGAUUCCGAACCCGUUUUAAAGGGAGUGAAACUGCAUUAU
		ACUUAAAUGAGACCAUA
148	2A5581	AUAGGUCUCACACAUUAAAACAGCCUGUGGGUUGAUCCCACCCACAGGCCCAUUGGGCGCUAGCACUCUGGUAUC
		ACGGUACCUUUGUGCGCCUGUUUUAUACCCCCUCCCCCAACUGUAACUUAGAAGUAACACACACCGAUCAACAGU
		CAGCGUGGCACACCAGCCACGUUUUGAUCAAGCACUUCUGUUACCCCGGACUGAGUAUCAAUAGACUGCUCACGC
		GGUUGAAGGAGAAAGCGUUCGUUAUCCGGCCAACUACUUCGAAAAACCUAGUAACACCGUGGAAGUUGCAGAGUG
		UUUCGCUCAGCACUACCCCAGUGUAGAUCAGGUCGAUGAGUCACCGCAUUCCCCACGGGCGACCGUGGCGGUGG
		CUGCGUUGGCGGCCUGCCCAUGGGGAAACCCAUGGGACGCUCUAAUACAGACAUGGUGCGAAGAGUCUAUUGAG
		CUAGUUGGUAGUCCUCCGGCCCCUGAAUGCGGCUAAUCCUAACUGCGGAGCACACACCCUCAAGCCAGAGGGCA
		GUGUGUCGUAACGGGCAACUCUGCAGCGGAACCGACUACUUUGGGUGUCCGUGUUUCAUUUUAUCCCUAUACUG
		GCUGCUUAUGGUGACAAUUGAGAGAUCGUUACCAUAUAGCUAUUGGAUUGGCCAUCCGGUGACUAAUAGAGCUAU
		UAUAUAUCCCUUUGUUGGGUUUAUACCACUUAGCUUGAAAGAGGUUAAAACAUUACAAUUCAUUGUUAAGUUGAAU

[1097]


ACAGCAACAUGUUUGUUUUUCUGGUUUUAUUACCCUUAGUGUCCUCCCAGUGCGUGAACUUAACUACCCGCACUC
AGCUGCCUCCUGCCUAUACCAACUCUUUCACUAGAGGCGUUUACUAUCCUGACAAAGUUUUUAGAUCUUCUGUGC
UGCAUUCCACUCAAGAUUUAUUCCUGCCCUUCUUUUCUAACGUUACUUGGUUUCACGCCAUCCACGUGUCUGGCA
CCAACGGAACCAAACGCUUUGACAACCCUGUGUUACCUUUUAACGACGGAGUUUACUUCGCCUCCACUGAAAAGU
CCAAUAUUAUCCGGGGCUGGAUUUUCGGAACCACCUUAGAUUCUAAAACCCAGUCUCUGCUGAUUGUGAACAACG
CCACUAACGUGGGUUAUUAAAGUGUGCGAGUUUCAAUUUUGCAACGACCCUUUUCUGGGAGUUUAUUACCACAAAA
AUAACAAAUCUUGGAUGGAGUCUGAAUUUAGAGUGUAUUCUUCCGCCAAUAAUUGCACCUUCGAGUACGUUUCCC
AACCCUUUCUGAUGGACUUAGAAGGAAAGCAAGGCAAUUUCAAAAACCUGCGCGAAUUUGUGUUCAAAAAUAUUGA
CGGCUAUUUCAAAAUUUACUCCAAGCAUACCCCUAUAAUUUAGUGCGCGAUCUGCCUCAGGGCUUCUCUGCCUU
AGAGCCUUUAGUGGACCUGCCUAUUGGCAUUAAUAUUACUCGCUUUCAGACUUUACUGGCCCUGCAUAGAUCUUA
UUUAACUCCUGGAGACUCUUCUUCCGGCUGGACCGCUGCCUACUACGUUGGCUAUCUGCAGCCUA
GAACUUUUUUAUUAAAGUACAACGAAAACGGAACCAUCACUGACGCUGUUGAUUGCGCCCUGGAUCCUUUAUCUG
AAACAAAGUGCACCCUGAAGUCCUUCACCGUUGAAAGGGCAUUUACCAAACAUCCAAUUUUAGGGUUCAGCCUAC
UGAAUCCAUCGUGCGCUUUCCCAACAUCACUAACUUGUGUCCCUUUGGCGAGGUGUUUAACGCCACUCGCUUUG
CCUCUGUGUACGCCUGGAACAGAAAGAGAAUUUCCAAUUGCGUGGCUGAUAUUCUGUGCUGUAUAACUCCGCUU
CUUUCUCCACCUUUAAGUGUUACGGAGUGUCCCCUACUAAACUGAACGACUUGUGCUUCACCAACGUUUACGCCG
AUUCUUUUGUGAUUCGCGGCGACGAAGUUAGACAAAUCGCCCCCGGACAGACCGGAAAGAUCGCUGAUUACAACU
AUAAGUUACCUGACGACUUCACCGGCUGCGUGAUUGCUUGGAAUUCUAAUAACUUAGACUCUAAAGUUGGAGGCA
ACUACAAUUACCUGUAUAGAUUAUUCCGCAAAUCUAACCUGAAACCUUUUGAGAGAGACAUCUCCACCGAAAUUUA
CCAAGCCGGCUCUACCCCCUGCAACGGAGUUGAAGGAUUUAAUUGCUACUUUCCCCUGCAGUCCUACGGAUUCCA
ACCUACUAACGGCGUUGGAUACCAACCUUACAGAGUUGUGGUGCUGUCUUUUGAAUUAUUACACGCCCCUGCCAC
CGUUUGUGGCCCUAAGAAAUCUACCAAUCUGGUUAAAAACAAGUGUGUGAAUUUUAAUUUUAACGGCCUGACCGG
CACUGGCGUUUUAACCGAGUCUAACAAGAAGUUUCUGCCUUUCCAACAAUUUGGCAGAGACAUCGCCGACACCAC
CGACGCUGUGGCGCGAUCCCUCAAACCUUAGAAAUUUUAGAUAUUACUCCUUGCUCUUUCGGCGCGGCGUUUCCGUUAU
UACUCCUGGAACCAAUACCUCUAAUCAAGUGGCUGUGCUGUACCAGGACGUUAAAUUGCACUGAAGUGCCUGUGGC
UAUUCACGCCGAUCAACUGACCCCCACUUGGAGAGUUUAUAUUCUACUGGAUCUAACGUGUUCCAAACUAGAGCUGG
CUGUCUGAUCGGCGCCGAGCACGUUAAUAAUUCUUACGAGUGUGAUAUCCCUAUUGGCGCUGGCAUUUGCGCCU
CUUACCAGACCCAGACCAACUCCCCCCGCAGAGCUAGAUCCGUGGCCUCUCAGUCCAUUAUUGCCUAUACUAUGU
CCUUAGGAGCCGAAAAUUCUGUGGCUUACUCCAACAAUUCUAUUGCCAUUCCCACUAAUUUUACUAUCUCUGUGA
CUACCGAAAUCCUGCCCGUGUCCAUGACUAAGACCUCCGUGGACUGCACCAUGUAUAUCUGCGGAGACUCUACUG
AGUGUUCCAACUUAUUACUGCAGUACGGCUCUUUCUGUACUCAGCUGAAUAGAGCCCUGACUGGAAUUGCUGUG
GAGCAAGACAAAAAUACCCAGGAGGUGUUCGCUCAGGUGAAACAAAUUUAUAAGACCCCUCCCAUCAAAGAUUUUG
GAGGCUUCAAUUUUUCUCAAAUUCUGCCCGACCCCUCCAAGCCUUCCAAAAGAUCCUUUAUUGAAGAUCUGCUGU
UCAAUAAGGUUACUUUAGCCGACGCGGCUUCAUUAAGCAGUACGGAGAUUGUCUGGGCGAUAUUGCUGCCCGC
GACCUGAUUUGCGCUCAGAAGUUCAACGGAUUAACCGUUCUGCCUCCUCUGCUGACUGACGAGAUGAUUGCUCA
GUAUACUUCUGCCCUGCUGGCUGGAACUAUUACCUCUGGCUGGACCUUCGGCGCCCGGAGCUGCUCUGCAAAUUC
CCUUCGCCAUGCAAAUGGCUUACAGAUUUAACGGCAUCGGAGUUACUCAAACGUGCUGUACGAAACCAAAAUU
AAUUGCCAACCAGUUCAAUUCCGCUAUCGGCAAAAUUCAGGAUUCUCUGUCUUCUACUGCUUCCGCUUUAGGCAA
ACUGCAAGACGUUGUUAACCAGAACGCCCAAGCUUUAAACACCCUGGUUAAGCAGCUGUCCUCUAAUUUUGGCGC
UAUCUCUUCUGUUCUGAACGACAUUUUAUCUAGACUGGACCCCCCUGAAGCCGAGGUGCAGAUUGAUAGAUUAAU

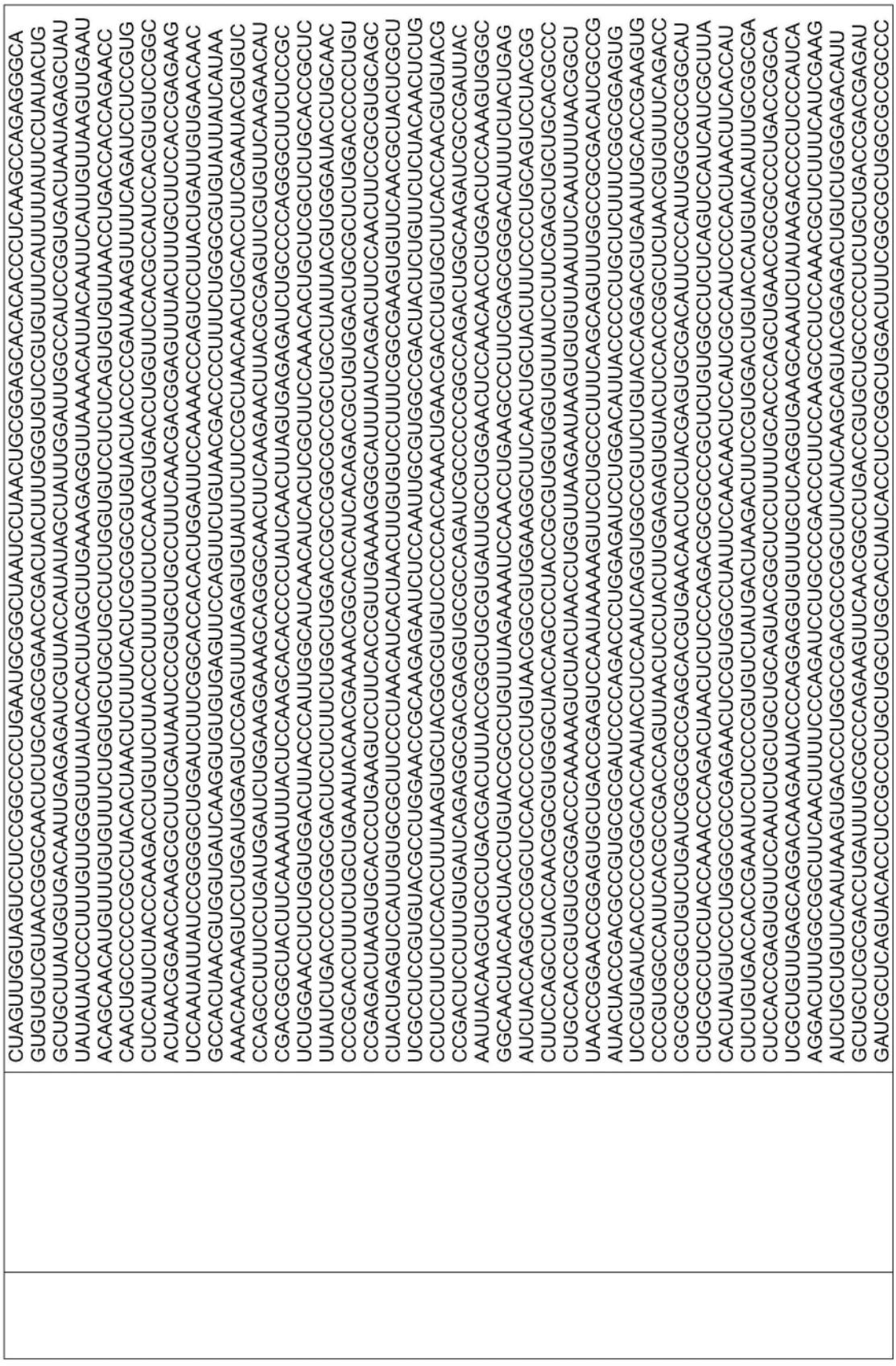
[1098]

		CACCGGAAGACUGCAAUCCCUGCAGACCUACGUUACCCAGCAAUUAAUCAGAGCCGCCGAGAUCAGAGCCUCUGC
		CAACUUAGCUGCCACCAAAAUGUCCGAGUGUGUGCUGGGACAGUCCAAGCGCGUGGACUUCUGUGGAAAGGGAU
		ACCACCUGAUGUCUUUUCCUCAAUCUGCUCCCCACGGAGUUGUGUUCUGCACGUUACUUACGUGCCUGCCCAA
		GAGAAAACUUUACUACCGCCCCCGCUAUUUGCCACGACGGCAAGGCUCACUUCCCUAGAGAAGGAGUUUUGUG
		UCUAACGGAACCCAUUGGUUUGUGACUCAAAGAAAUUUUUACGAGCCUCAAAUCAUUACCACCGAUAACACUUUUG
		UUUCCGGCAAUUGUGACGUGGUGAUUGGAAUCGUUAACAACACCGUUUACGACCCUUUACAGCCCGAAUUAGACU
		CUUUUAAAGAGGAGUUAGAUAAAUAUUUUAAAAACCAUACCUCUCCCGACGUGGACCUGGGAGAUAUUUCCGGAA
		UUAACGCUUCUGUUGUGAAUAUCCAGAAAGAGAUCGACAGAUUAAACGAGGUUGCUAAAAUUUAAACGAAUCCCU
		GAUUGACCUGCAGGAGCUGGGCAAAUACGAACAAUAUAUUAAGUGGCCUUGGUAUAUUUGGUUAGGCUUCAUCGC
		UGGAUUAAUCGCUAUUGUUAUGGUGACUAUUAUGUUGUUGUAUGACUUCCUGCUGUUCUUGCUUAAAAGGCU
		GCUGUUCCUGCGGAUCCUGUUGUAAAUUCGACGAGGACGAUUCCGAGCCUGUUUUAAAGGAGUGAAAUUACAUU
		AUACUUAAAUGAGACCAUA
	149	AUAGGUCUCACACAUUAAAACAGCCUGUGGGUUGAUCCCACCCACAGGCCCAUUGGGCGCUAGCACUCUGGUAUC
		ACGGUACCUUUGUGCGCCUGUUUUAUACCCCCUCCCCCAACUGUAACUUAGAAGUAACACACACCGAUCAACAGU
		CAGCGUGGCACACCAGCCACGUUUUUGAUCAAGCACUUCUGUUACCCCGGACUGAGUAUCAAUAGACUGCUCACGC
		GGUUGAAGGAGAAAGCGUUCGUUAUCCGGCCAACUACUUCGAAAAACCUAGUAACACCGUGGAAGUUGCAGAGUG
		UUUCGCUCAGCACUACCCCAGUGUAGAUCAGGUCGAUGAGUCACCGCAUUCCCCACGGGCGACCGUGGCGGUGG
		CUGCGUUGGCGCCUGCCCAUGGGGAAACCCAUGGGACGCUCUAAUACAGACAUGGUGCGAAGAGUCUAUUGAG
		CUAGUUGGUAGUCCUCCGGCCCCUGAAUGCGGCUAAUCCUAACUGCGGAGCACACACCCUCAAGCCAGAGGGCA
		GUGUGUCGUAACGGGCAACUCUGCAGCGGAACCGACUACUUUGGGUGUCCGUGUUUCAUUUUAUUCCUAUACUG
		GCUGCUUAUGGUGACAAUUGAGAGAUCGUUACCAUAUAGCUAUUGGAUUGGCCAUCCGGUGACUAAUAGAGCUAU
		UAUAUAUCCCUUUGUUGGGGUUUAUACCACUUAGCUUGAAAGAGGUUAAAACAUUACAAUUCAUGUUAAGUUGAAU
		ACAGCAACAUGUUCGUGUUCCUGGGUGCUGCCCUUAGUGUCCUCCCAGUGUGUGAACCUGACCACCAGAACC
		CAGUUACCUCCCCGCUUACACCAACUCCUUUUACCCGCGGAGUGUACUACCCUGAUAAGGUUUUUAGAUCCUCCGUU
		CUGCAUUCUACCCAAGACCUGUUUUUUACCCUUCUUUUCCAACGUGACCUGGUUCCACGCUAUCCACGUGUCCGGC
		ACUAACGGCACUAAGCGCUUCGACAAUCCUGUGCUCCCUUUUAACGACGGCGUGUACUUCGCUUCUACCGAAAAA
		UCCAACAUCAUCCGCGGCUGGAUCUUCGGAACUACCCUGGAUUCUAAAACCCAGUCUUUAUUAAUCGUGAAUAAC
		GCCACCAACGUGGUUAUUAAGGUCUGUGAGUUCCAAUUUUGCAACGACCCUUUCUAUUCUAGGCGUUUAUUACCACAAA
		AACAAUAAGUCUUGGAUGGAGUCCGAAUUCCGCGUGUACUCCUCUGCCAACAAUUGCACCUUUGAGUACGUGUCC
		CAGCCCUUCCUGAUGGACCUGGAAGGCAAGCAGGGCAAUUUUAAAAAUCUGCGCGAAUUCGUUUUCAAGAACAUC
		GACGGCUACUUUAAGAUUUAUUCCAAACAUACCCCCAUCAACCUGGUGCGCGAUUUACCCCAGGGCUUCUCCGCC
		UUAGAGCCCUUAGUGGAUCUGCCUAUCGGCAUCAAUAUCACCCGCUUUCAGACUCUGCUGGCCCUGCACAGAUCC
		UACCUGACUCCCGGAGACUCUUCUUCUGGCUGGACCGCCGGAGCUGCCGCCUACUACGUGGGCUACCUGCAACC
		CCGCACCUUUCUGCUGAAGUACAACGAAAACGGCACCAUCACAGACGCCGUUGACUGCGCUCUGGACCCCCUGUC
		UGAGACUAAGUGCACCCUGAAGUCCUUCACUGUGGAGAAAGGAAUCUACCAGACCUCCAACUUCCGCGUGCAGCC
		UACCGAAUCCAUUGUUCGCUUCCCUAACAUUACUAAUCUGUGCCCCUUCGGAGAAGUUUUCAACGCCACUAGAUU
		CGCUUCCGUGUACGCCUGGAAUCGCAAGCGCAUCUCCAAUUGCGUUGCUGACUACUCUGUGUUAUACAAUUCCG
		CCUCUUUUUCCACUUUCAAGUGCUACGGCGUGUCUCCUACCAAGCUGAACGACCUGUGUUUCACUAACGUGUACG
		CUGAUUCCUUUGUUAUCCGCGGCGACGAGGUGAGACAGAUCGCCCCUGGCCAGACCGGAAAAAUCGCCGACUAC
		AACUACAAGUUACCCGACGAUUUUACCGGCUGUGUUAUUGCUUGGAACUCUAAUAAUCUGGACUCUAAAGUGGGC

[1099]

		GGCAAUUACAACUACUUAUAUCGCCUGUUCAGAAAAUCCAACCUGAAACCCUUCGAACGGGACAUUUCCACCGAAA
		UUUAUCAGGCCGGCUCCACCCCCUGCAACGGAGUGGAGGGCUUCAAUUGCUACUUCCCCCCUGCAAUCCUACGGC
		UUUCAGCCCACCAACGGCGUGGGAUACCAGCCCUACCGCGUUGUGUUGAACUGCUGCACGCUCC
		UGCUACUGUGUGCGGACCUAAAAAAUCCACCAAUCUGGUGAAGAACAAGUGUGUGAAUUUUAAUUUUAACGGCCU
		GACCGGCACCGGAGUGCUGACCGAGUCCAACAAAAAGUUUCUGCCCUUUCAGCAGUUCGGCCGGGACAUUGCCG
		ACACUACCGACGCUGUGAGGGAUCCUCAGACCCUGGAGAUUCUGGACAUUACCCCUUGCUCCUUCGGAGGAGUU
		UCCGUGAUCACCCCUGGCACCAAUACUUCUAACCAAGUGGCUGUUUUAUACCAGGACGUGAAUUGUACUGAGGUG
		CCUGUGGCCAUCCACGCCGAUCAAUUAACUCCCACCUGGAGAGUGUAUUCCACCGGCUCUAACGUUUUCCAAACC
		CGCGCUGGCUGCUUAAUCGGCGCUGAGCACGUGAACAACUCCUACGAGUGUGAUAUUCCUAUCGGAGCCGGCAU
		CUGUGCUUCCUACCAGACUCAGACCAACUCCCCCAGACGCGCUACGGUCCGUGGCUUCCCAGUCUAUUAUCGCUUA
		UACUAUGUCCCCUGGGAGCCGAGAAUUCUGUUGCCUAUUCCAAUAACUCCAUCGCCAUUCCUACCAACUUUACCAU
		CUCUGUGACCACCGAGAUUCUGCCCGUGUCCAUGACCAAAACUUCUGUGGAUUGUACCAUGUACAUCUGUGGAGA
		UUCCACCGAGUGCUCUAACCUGCUGCUGCAGUACGGCUCCUUUUGCACCCAAUUAAACCGCGCUCUGACUGGCAU
		CGCCGUGGAGCAAGAUAAAAACACCCAAGAGGUGUUCGCUCAGGUGAAGCAGAUCUACAAGACACCUCCCAUUAA
		AGAUUUCGGAGGCUUUAAUUUCUCUCAGAUCCUGCCCGACCCUUCUAAGCCCUCUAAACGCUCCUUCAUCGAGGA
		UCUGCUGUUCAACAAGGUUACCCUGGCCGACGCUGGCUUUAUCAAACAGUACGGCGACUGCUUAGGCGACAUCG
		CCGCCCCGCGAUUUAAUUUGCGCUCAGAAGUUCAACGGACUGACCGUGCUGCCUCCUCUGCUGACCGACGAAAUG
		AUCGCCCAAUACACCUCCCGCCCUGCUGGCUGGGCACUAUCACCUCCGGCUGGACCUUUGGCGCUGGAGCCGCUCU
		GCAAAUCCCUUUCGCUAUGCAGAUGGCUUACCGCUUUAACGGAAUCGGCGUGACCCAGAACGUGUUAUACGAAAA
		UCAGAAAUUAAUUGCCAAUCAAUUUAACUCUGCCAUCGGCAAGAUUCAGGAUUCUCUGUCUUCUACUGCCUCUGC
		CUUAGGAAAACUGCAGGACGUGGUGAAUCAGAACGCCCAGGCCCUGAAUACCCUGGUUAAGCAACUGUCUUCCAA
		UUUCGGCGCUAUCUCCUCUGUGUUAAACGACAUUCUGUCCCGCCUGGAUCCUCCUGAGGCCGAAGUGCAAAUUG
		ACCGCUUAAUCACUGGCAGACUGCAAUCCCUGCAAACCUACGUUACUCAACAGCUGAUCAGAGCCGCCGAAAUCC
		GCGCUUCUGCCAACUUAGCUGCUACCAAGAUGUCCGAGUGCGUGCUGGGACAGUCCAAAAGAGUUGACUUUUGC
		GGAAAGGGCUACCACCUGAUGUCCUUUCCCCAGUCCGCCCCCACGGAGUUGUUUUCCUGCACGUUACUUACGU
		UCCUGCUCAAGAGAAGAACUUCACCACCGCUCCCGCUAUUUGCCACGACGGCAAGGCUCAUUUCCCCAGAGAGGG
		AGUGUUUGUGUCCAACGGCACUCACUGGUUUGUUACUCAGCGCAACUUCUACGAACCUCAGAUCAUCACCACUGA
		CAAUACCUUUGUGUCCGGAAACUGUGACGUGGUUAUCGGCAUUGUGAACAAUACUGUGUACGACCCUUUACAACC
		UGAGCUGGAUUCUUUUAAAGAAGAACUGGACAAGUACUUCAAGAACCACACCUCCCCCGACGUGGAUCUGGGCGA
		CAUCUCCGGCAUCAACGCCUCUGUGGUGAAUAUUCAGAAGGAGAUUGAUCGCCUGAACGAGGUUGCCAAGAAUCU
		GAACGAGUCUCUGAUCGACCUGCAGGAGCUGGGCAAGUACGAACAGUACAUCAAGUGGCCCUGGUACAUUUGGC
		UGGGCUUUAUUGCUGGACUGAUCGCUAUCGUUAUGGUUACCAUCAUGCUGUGCUGUAUGACCUCUUGCUGCUCC
		UGUCUGAAAGGCUGUUGCUCCUGCGGCUCCUGUUGUAAGUUUGACGAGGACGACUCCGAGCCUGUUCUGAAAGG
		AGUUAAACUGCACUACACCUAAAUGAGACCAUA
150	2A7581	AUAGGUCUCACACAUUAAAACAGCCUGUGGGUUGAUCCCACCCACAGGCCCAUUGGGCGCUAGCACUCUGGUAUC
		ACGGUACCUUUGUGCGCCUGUUUUAUACCCCCUCCCCCCAACUGUAACUUAGAAGUAACACACACCGAUCAACAGU
		CAGCGUGGCACACCAGCCACGUUUUGAUCAAGCACUCUUCUGUUACCCCGGACUGAGUAUCAAUAGACUGCUCACGC
		GGUUGAAGGAGAAAGCGUUCGUUAUCCGGCCAACUACUUCGAAAAACCUAGUAACACCGUGGAAGUUGCAGAGUG
		UUUCGCUCAGCACUACCCCAGUGUAGAUCAGGUCGAUGAGUCACCGCAUUCCCCCACGGGCGACCGUGGCGGUGG
		CUGCGUUGGCGGCCUGCCCAUGGGGAAACCCAUGGGACGCUCUAAUACAGACAUGGUGCGAAGAGUCUAUUGAG

[1100]


CUAGUUGGUAGUCCUCCGGCCCCUGAAUGCGGCUAAUCCUAACUGCGGAGCACACACCCUCAAGCCAGAGGGCA
GUGUGUCGUAACGGGCAACUCUGCAGCGGAACCGACUACUUUGGGUGUCCGUGUUUCAUUUUAUUCCUAUACUG
GCUGCUUAUGGUGACAAUUGAGAGAUCGUUACCAUAUAGCUAUUGGAUUGGCCAUCCGGUGACUAAUAGAGCUAU
UAUAUAUCCCUUUGUUGGGUUUAUACCACUUAGCUUGAAAGAGGUUAAAACAUUACAAUUCAUUGUUAAGUUGAAU
ACAGCAACAUGUUUUGUGUUUCUGGUGCUGCUCCUCUCAGUGUGUUAACCUGACCACCAGAACC
CAACUGCCCCCCCCGCCUACACUAACUCUUUCACUCGCGGCGUGUACUACCCCGAUAAAGUUUUCAGAUCCUCCGUG
CUCCAUUCUACCCCAAGACCUGUUCUUAACCCUUUUUCUCCCAACGUGACCUGGUUCCCACGCCAUCCACGUGUCCGGC
ACUAACGGAACCAAGCGCUUCGAUAAUCCCCGUGCUGCCUUUCAACGACGGAGUUUACUUUGCUUCCACCGAGAAG
UCCAAUAUUAUCCCGGGGCUGGAUCUUCGGCACCACACUGGAUUCCAAACCCAGUCCUUACUGAUUGUGAACAAC
GCCACUAACGUGGUGUGAGUUCCAGUUCCUGUAACGACCCCUUUUCUGGGCGUGUAUUAUCAUAA
AAACAACAAGUCCUGGAUGGAGUCCGAGUUUAGAGUGUAUUCUUCCCGCUAACAACUGCACCUUCGAAUACGUGUC
CCAGCCUUUUCCUGAUGGAUCUGGAAGGAAAGCAGGGCAACUUCAAGAACUUACGCGAGUUUCGUGUUCAAGAACAU
CGACGGCUACUUCAAAAUUUACUCCAAGCACACCCCUAUCAACUUAGUGAGAGAUCUGCCCCAGGGCUUCUCCGC
UCUGGAACCUCUGGUGGACUUACCCAUUGGCAUCAACACUCGCUUCCAAACACUGCUCGCUCUGCACCGCUC
UUAUCUGACCCCCGGCGACUCCUCUUCUGGCUGGACCGCCGCCGCUGCCUAUUACGUGGGAUACCUGCAAC
CCCGCACCUUUCUGCUGAAAUACAACGAAAACGGCACCAUCACAGACGCUGUGGACUGCGCUCUGGACCCCCUGU
CCGAGACUAAGUGCACCCUGAAGUCCUUCACCGUUGAAAAGGGCAUUUAUCAGACUUCCAACUUCCGCGUGCAGC
CUACUGAGUCCAUUGUGCGCUUCCCUAACAUCACUAACUUGUGUCCUUUCGGCGAAGUGUUCAACGCUACUCGCU
UCGCCUCCGUGUACGCCUGGAACCGCAAGAGAAUCUCCAAUUGCGUGGCCGACUACUCUGUUCUCUACAACUCUG
CCUCCUUCUCCACCUUUAAGUGCUACGGCGUGUCCCCCCACCAAACUGAACGACCUGUGCUUCACCAACGUGUACG
CCGACUCCUUUGUGAUCAGAGGCGACGAGGUGCGCCAGAUCGCCCCCGGCCAGACUGGCAAGAUCGCCGAUUAC
AAUUACAAGCUGCCUGACGACUUUACCGGCUGCGUGAUUGCCUGGAACUCCAACAACCUGGACUCCAAAGUGGGC
GGCAACUACAACUACCUGUACCGCCUGUUUAGAAAAUCCAACCUGAAGCCCUUCGAGCGGGACAUUUCUACUGAG
AUCUACCAGGCCGGCUCCACCCCCUGUAACGGCGUGGAAGGCUUCAACUGCUACUUUCCCCUGCAGUCCUACGG
CUUCCAGCCUACCAACGGCGUGGGCUACCAGCCCUACCGCGUGGUGGUGUUAUCCUUCGAGCUGCUGCACGCCC
CUGCCACCGUGUGCGGACCCAAAAAGUCUACUAACCUGGUGUUAAGAAUAAGUGUGUUAAUUUUCAAUUUAACGGCU
UAACCGGAACCGGAGUGCUGACCGAGUCCAAUAAAAAGUUCCUGCCCUUUCAGCAGUUUGGCCGCGACAUCGCCG
AUACUACCGACGCCGUGCGCGAUCCCCCAGACCCUGGAGAUCCUGGACAUUACCCCCUGCUCUUUCGGCGGAGUG
UCCGUGAUCACCCCCGGCACCAAUACCUCCAAUCAGGUGGCCGUUCUGUACCAGGACGUGAAUUGCACCGAAGUG
CCCGUGGCCAUUCACGCCGACCAGUUAACUCCUACUUGGAGAGUGUACUCCACCGGCUCUAACGUGUUUCAGACC
CGCGCCGGCUGUCUGAUCGGCGCCGAGCACGUGAACAACUCCUACGAGUGCGACAUUCCCAUUGGCGCGGCGCAU
CUGCGCCUCCUACCAAACCCAGACUAACUCUCCCAGACGCGCCCGCUCUGUGGCCUCUCAGUCCAUCAUCGCUUA
CACUAUGUCCCUGGGCGCCGAGAACUCCGUGGCCUAUUCCAACAACUCCAUCGCCAUCCCCACUCUACCAU
CUCUGUGACCACCGAAAUCCUCCCCGUGUCUAUGACUAAGACUUCCGUGGACUGUACCAUGUACAUUUGCGGCGA
CUCCACCGAGUGUUCCAAUCUGCUGCAGUACGGCUCCUUUUGCACCCAGCUGAACCGCGCCCUGACCGGCA
UCGCUGUUGAGCAGGACAAGAAUACCCAGGAGGUGUUUGCUCAGGUGAAGCAAAUCUACAAGACCCCCUCCCAUCA
AGGACUUUGGCGGCUUCAACUUUUCCCAGAUCCUGCCCGACCCUUCCAAGCCCUCCAAACGCUCUUUCAUCGAAG
AUCUGCUGUUCAAUAAAGUGACCCUGGCCGACGCCGGCUUCAUCAAGCAGUACGGAGACUGUCUGGGAGACAUU
GCUGCUCGCGACCUGAUUUGCGCCCAGAAGUUCAACGGCCUGACCGUGCUGCCCCCUCUGCUGACCGACGAGAU
GAUCGCUCAGUACACCUCCCGCCCUGCUGGCUGGCACUAUCACCUCCGGCUGGACUUUCGGCGCUGGCGCCGCCC

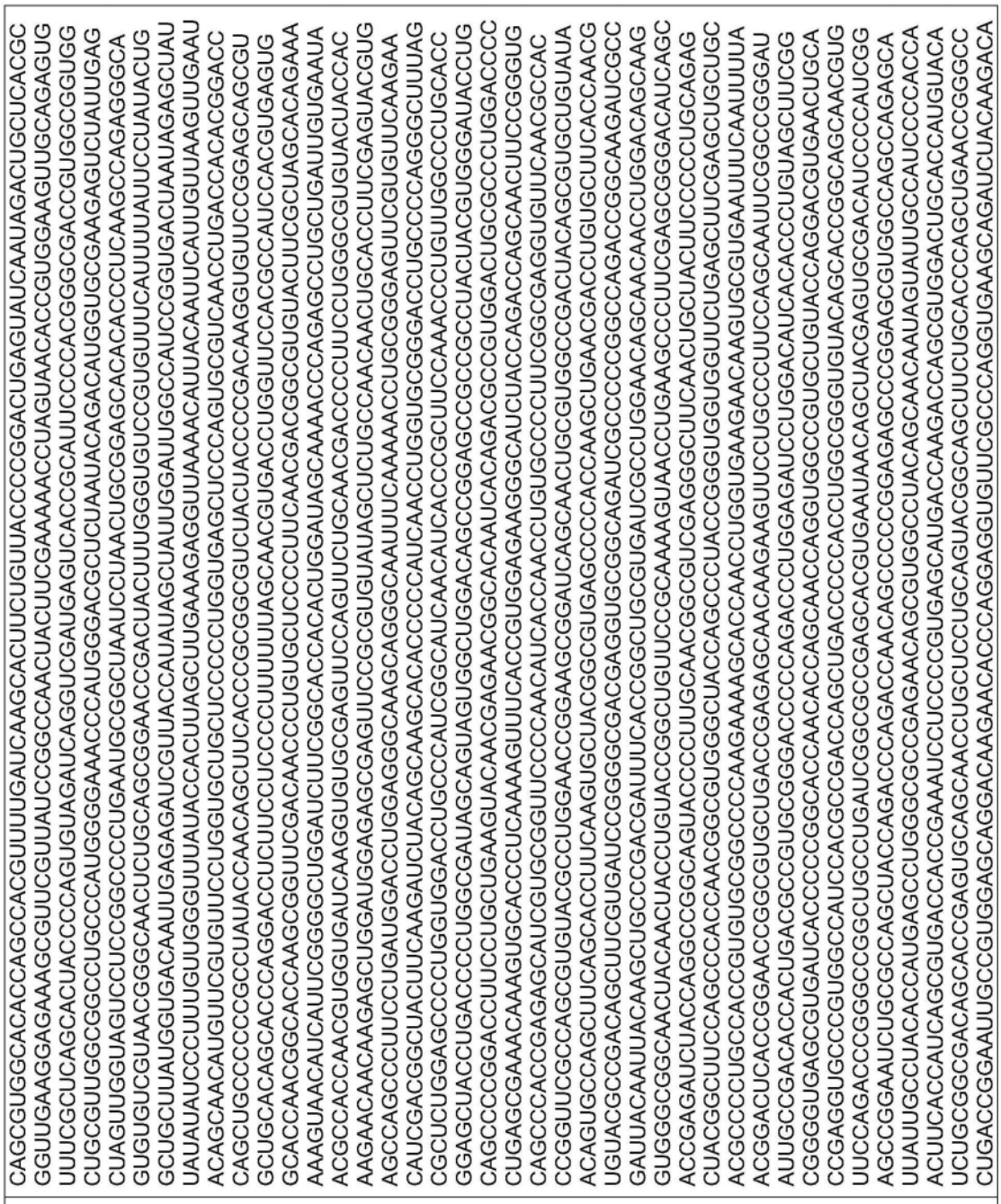
[1101]

		UGCAGAUUCCCUUCGCCAUGCAGAUGGCUUAUCGCUUCAACGGAAUCGGAGUGACACAGAACGUGCUGUACGAGA
		AUCAGAAACUGAUCGCUAACCAGUUUAAUUCCGCCAUUGGCAAGAUCCAGGACUCCCUGUCCUCUACUGCUUCCG
		CCCUGGGCAAGCUGCAGGACGUGGUGAACCAGAACGCCCAGGCUCUGAACACCCUGGUGAAGCAACUGUCUUCU
		AACUUUGGAGCCAUUUCUUCCGUGCUGAACGACAUCCUGUCCAGACUGGAUCCUCCUGAGGCCGAGGUGCAGAU
		CGACCGCCUGAUCACUGGCCGCCUGCAGUCCCUGCAGACUUACGUUACCCAGCAAUUAAUCCGCGCUGCCGAGA
		UCCGCGCCUCCCGCCAACCUGGCCGCCACCAAGAUGUCCGAGUGCGUUCUGGGCCAGUCCAAACGCGUUGACUUC
		UGCGGCAAGGGCUACCACCUGAUGUCCUUCCCCCAGUCCGCUCCCCACGGAGUGGUGUUCCUGCACGUGACCUA
		CGUGCCUGCCCAGGAGAAGAACUUCACCACCGCCCCCGCCAUUUGCCACGACGGAAAGGCCCACUUCCCCCGCGA
		GGGAGUGUUCGUUUCUAACGGCACUCACUGGUUCGUGACCCAGAGAAACUUCUACGAGCCCCAGAUUAUUACCAC
		CGACAAUACCUUCGUUUCUGGCAACUGCGACGUGGUUAUCGGCAUCGUGAACAACACCGUGUACGACCCCCUGCA
		ACCCGAGCUGGAUUCUUUCAAGGAGGAGCUGGAUAAGUACUUUAAAAACCAUACCUCCCCCGACGUGGACCUGGG
		CGACAUCUCUGGCAUCAACGCCUCCGUGGUGAAUAUCCAGAAGGAGAUCGAUCGCCUGAACGAGGUGGCCAAGAA
		CUUAAACGAAUCUCUGAUCGACCUGCAGGAGCUGGGCAAGUACGAGCAGUAUAUUAAGUGGCCCUGGUAUAUCUG
		GUUAGGCUUUAUCGCCGGCCUGAUCGCCAUUGUUAUGGUGACCAUCAUGCUGUGCUGCAUGACCUCCUGCUGUU
		CCUGUUUAAAGGCUGCUGCUCCUGCGGAUCCUGCUGUAAAUUCGACGAAGACGACUCCGAGCCCGUGCUGAAA
		GGAGUUAAGUUACACUAUACCUAAAUGAGACCAUA
151	2A8581	AUAGGUCUCACACAUUAAAACAGCCUGUGGGUUGAUCCCCACCCACAGGCCCAUUGGGCGCUAGCACUCUGGUAUC
		ACGGUACCUUUGUGCGCCUGUUUUAUACCCCCUCCCCCAACUGUAACUUAGAAGUAAACACACACCGAUCAACAGU
		CAGCGUGGCACACCAGCCACGUUUUUGAUCAAGCACUUCUGUUACCCCGGACUGAGUAUCAAUAGACUGCUCACGC
		GGUUGAAGGAGAAAGCGUUCGUUAUCCGGCCAACUACUUCGAAAAACCUAGUAACACCGUGGAAGUUGCAGAGUG
		UUUCGCUCAGCACUACCCCAGUGUAGAUCAGGUCGAUGAGUCACCGCAUUCCCCACGGGCGACCGUGGCGGUGG
		CUGCGUUGGCGGCCUGCCCAUGGGGAAACCCAUGGGACGCUCUAAUACAGACAUGGUGCGAAGAGUCUAUUGAG
		CUAGUUGGUAGUCCUCCGGCCCCUGAAUGCGGCUAAUCCUAAUCUGCGGAGCACACACCCUCAAGCCAGAGGGCA
		GUGUGUCGUAACGGGCAACUCUGCAGCGGAACCGACUACUUUGGGUGUCCGUGUUUCAUUUUAUUCCUAUACUG
		GCUGCUUAUGGUGACAAUUGAGAGAUCGUUACCAUAUAGCUAUUGGAUUGGCCAUCCGGUGACUAAUAGAGCUAU
		UAUAUAUCCCUUUGUUGGGUUUAUACCACUUAGCUUGAAAGAGGUUAAAACAUUACAAUUCAUUGUUAAGUUGAAU
		ACAGCAACAUGUUCGUGUUCCUGGUGCUGCUGCCCCUGGUGUCCUCCCAGUGCGUCAACCUGACCACCCGGACC
		CAACUGCCCCCCUGCCUAUACCAAUUCCUUCACCCGGGGCGUCUACUACCCCGACAAGGUGUUCCGGUCCUCUGU
		GCUCCACUCCACCCAGGACCUCUUCCUCCCCUUUUUCUCCAACGUGACCUGGUUCCACGCCAUCCACGUGUCUG
		GCACAAACGGAACCAAGCGCUUCGACAACCCUGUGCUCCCCUUCAACGACGGCGUGUACUUCGCCUCCACCGAGA
		AGUCCAACAUCAUCCGCGGCUGGAUCUUCGGCACCACCCUCGACUCUAAGACCCAGUCCCUGCUGAUUGUGAAUA
		ACGCCACCAACGUGGUGGUGAUCAAGGUGUGCGAAUUUCAGUUCUGCAACGACCCCUUCCUGGGCGUUUACUACCAUA
		AGAACAACAAGUCCUGGAUGGAGUCCGAGUUCCGGGUGUAUUCCUCUGCCAAUAACUGCACCUUUGAGUACGUGU
		CCCAGCCCUUCCUGAUGGACCUGGAGGGCAAGCAGGGCAAUUUUAAAAACCUGCGCGAGUUCGUGUUCAAGAACA
		UCGACGGCUACUUCAAGAUCUAUUCCAAGCACACCCCUAUCAACACAUCACCCGCUUCCAGACUUUACUGGGCCCUG
		CUCUGGAGCCCCUGGUUGACCUGCCCAUCGGCAUCAACACAUCACCCGCUUCCAGACUUUACUGGGCCCUGCACCGC
		UCCUACCUGACCCCCGGCGAUUCCCUCUUCUGGCUGGACAGCCGGAGCCGCUGCCUACUACGUGGGGAUACCUGCA
		GCCCCGCACCUUCCUGCUGAAGUACAACGAGAACGGAACCAUUACAGACGCUGUCGACUGUGCUCUGGAUCCCCU
		GUCCGAAACAAAGUGCACCCUGAAGUCCUUCACCGUGGAGAAGGGCAUCUACCAGACCUCCAACUUCCGCGUGCA
		GCCCACCGAGUCCAUCGUGAGAUUCCCCAACAUCACUAACCUGUGCCCCUUCGGCGAGGUGUUCAACGCCACCCG

[1102]

CUUCGCCUCCGUGUACGCCUGGAACCGCAAGCGCAUCUCCAACUGCGUUGCCGACUACUCUGUGCUCUACAACU	152	AUAGGUCUCACACAUUAAAACAGCCUGUGGGUUGAUCCCACCCACAGGCCCAUUGGGCGCUAGCACUCUGGUAUC
CCGCCUCCUUCUCCACCUUCAAGUGCUACGGCGUGUCCCCCACCAAGCUGAACGACCUGUGCUUCACCAACGUGU		
ACGCCGACUCCUUCGUGAUCCGCGGCGACGAGGUGCGCCAGAUCGCCCCCGGCCAGACCGGAAAGAUCGCCGAU		
UACAAUUACAAGCUGCCCGACGACUUCACCGGCUGCGUGAUCGCCUGGAACUCCAACAAUCUGGACUCCAAGGUU		
GGCGGCAACUACAACUACCUGUACCGCCUGUUCCGCAAGUCCAACCUGAAGCCCUUCGAGCGGGACAUUUCCACA		
GAGAUUUACCAGGCUGGCUCCACCCCCUGUAACGGAGUGGAGGGCUUCAACUGCUACUUCCCCCUGCAGUCCUA		
CGGCUUCCAGCCCACCAACGGCGUGGGCUACCAGCCCUACCGCGUGGUGGUGCUGUCCUUCGAGCUGCUGCACG		
CCCCUGCCACCGUGUGCGGCCCCAAGAAGUCCACCAACCUGGUGAAGAACAAGUGCGUGAACUUCAACUUCAACG		
GACUGACAGGCACCGGCGUGCUGACCGAGUCCAACAAGAAGUUCCUGCCCUUCCAGCAGUUCGGCCGGGACAUU		
GCCGACACCACCGACGCCGUGCGCGACCCCCAGACCCUGGAGAUCCUGGACAUCACCCCCUGCUCCUUCGGCGG		
AGUGUCCGUGAUCACCCCCGGCACCAACACCUCCAACCAGGUUGCCGUGCUGUACCAGGACGUUAACUGCACCGA		
GGUGCCCGUGGCCAUCCACGCCGACCAGCUGACCCCCACCUGGGCGCGUGUACUCCACCGGCUCCAACGUGUUCC		
AGACCCGCGCCGGCUGCCUGAUCGGCGCCGAGCACGUGAACAACUCCUACGAGUGCGACAUCCCCACUUGGCGCC		
GGCAUCUGCGCCUCCUACCAGACCCAGACCAACUCCCCCUCGCCGCGCCCGGUCCGUCGCCUCCCAGUCCAUCAU		
CGCCUACACCAUGUCCCUGGGCGCCGAGAACUCCGUGGCCUACUCCAACACAACUCCAUUGCCAUCCCCACCAACUU		
CACCAUCUCCCGUGACCACCGAAAUCCUCCCCGUGUCCAUGACCAAGACCUCCGUGGACUGCACCAUGUACAUCUG		
CGGCGACUCCACCGAGUGCUCCAACCUGCUGCUGCAGUACGGCUCCUUCUGCACCCAGCUGAAUCGCGCCCUGA		
CCGGCAUCGCCGUGGAGCAGGACAAGAACACCCAAGAGGUGUUCGCCCAGGUGAAGCAGAUCUACAAGACACCUC		
CCAUCAAGGACUUCGGCGGCUUCAACUUCUCCCAGAUCCUGCCCGACCCCUCCAAGCCCUCCAAGCGCUCCUUCA		
UCGAGGACCUGCUGUUCAACAAGGUGACCCUGGCCGACGCCGGCUUCAUCAAGCAGUACGGCGACUGUCUGGGA		
GACAUUGCCGCCCGCGACCUGAUCUGCGCCCAGAAGUUCAACGGCUUAACCGUGCUGCCCCCUCUGCUGACCGA		
CGAGAUGAUCGCCCAGUACACAUCCGCUCUGCUGGCCGGCACCAUCACCUCCGGCUGGACCUUUGGCGCUGGCG		
CUGCCCUGCAGAUCCCCUUCGCUAUGCAGAUGGCCUACCGCUUCAACGGCAUCGGCGUGACCCAGAACGUGCUG		
UACGAGAACCAGAAGCUGAUCGCCAACCAGUUCAACUCCGCCAUCGGCAAGAUCCAGGACUCCCUGUCCUCCACC		
GCCUCCGCCCUGGGCAAGCUGCAGGACGUGGUGAACCAGAACGCCCAGGCCCUGAACACCCUGGUGAAGCAGCU		
GUCCUCUAACUUCGGCGCCAUCUCCUCCGUGCUGAACGACAUUCUGUCCCGCCUGGAUCCUCCUGAGGCCGAGG		
UGCAAAUCGAUCGCCUCAUCACCGGCCGCCUGCAGUCCCUGCAGACCUACGUGACACAGCAGCUGAUCCGCGCC		
GCCGAGAUCCGCGCCUCCCGCCAACCUGGCCGCCACCAAGAUGUCUGAGUGCGUGCUGGGCCAGUCCAAACGCGU		
UGACUUCUGCGGCAAGGGCUACCACCUGAUGUCCUUCCCCCAGUCCGCCCCCCACGGCGUGGUGUUCCUGCACG		
UGACCUACGUGCCCGCCCAGGAGAAGAACUUCACUACCGCCCCCGCCAUCUGCCACGACGGCAAGGCCCACUUCC		
CCGCGAGGGCGUGUUCGUGUCCAACGGCACCCACUGGUUCGUGACCCAGCGCAACUUCUACGAGCCCCAGAUC		
AUCACCACCGACAACACCUUCGUGUCCGGCAACUGCGACGUGGUGAUUGGCAUCGUGAACAACACCGUGUACGAC		
CCCCUGCAGCCCGAGCUGGACUCCUUCAAGGAGGAGCUGGACAAGUACUUUAAGAACCACACCUCCCCCGACGUG		
GACCUGGGCGACAUCUCCGGCAUCAACGCCUCCGUGGUGAACAUCCAGAAGGAGAUCGACCGCCUGAACGAGGU		
GGCCAAGAACCUGAACGAGUCCCUGAUCGACCUGCAGGAGCUGGGCAAGUACGAACAGUACAUCAAGUGGCCCUG		
GUACAUCUGGCUGGGCUUCAUCGCCGGCCUGAUCGCCAUCGUGAUGGUGACCAUCAUGCUGUGUGCUGCAUGACCU		
CUUGCUGUUCCUGUCUGAAGGGCUGCUCCUGCGGCUCCUGCUGCAAGUUCGACGAGGACGACUCCGAGCCC		
GUGCUGAAGGGCGUGAAGCUGCACUACACCUAAAUGAGACCAUA		
ACGGUACCUUUGUGCGCCUGUUUUAUACCCCCUCCCCCAACUGUAACUUAGAAGUAACACACACCGAUCAACAGU		

[1103]


CAGCGUGGCACACCAGCCACGUUUUGAUCAAGCACUUCUGUUACCCCGGACUGAGUAUCAAUAGACUGCUCACGC
GGUUGAAGGAGAAAGCGUUCGUUAUCCGGCCAACUACUUCGAAAAACCUAGUAACACCGUGGAAGUUGCAGAGUG
UUUCGCUCAGCACUACCCCAGUGUAGAUCAGGUCGAUGAGUCACCGCAUUCCCCACGGGCGACCGUGGCGGUGG
CUGCGUUGGCGGCCUGCCCAUGGGGAAACCCAUGGGACGCUCUAAUACAGACAUGGUGCGAAGAGUCUAUUGAG
CUAGUUGGUAGUCCUCCGGCCCCUGAAUGCGGCUAAUCCUAACUGCGGAGCACACACCCUCAAGCCAGAGGGCA
GUGUGUCGUAACGGGCAACUCUGCAGCGGAACCGACUACUUUGGGUGUCCGUGUUUCAUUUUAUUCCUAUACUG
GCUGCUUAUGGUGACAAUUGAGAGAUCGUUACCAUAUAGCUAUUGGAUUGGCCAUCCGGUGACUAAUAGAGCUAU
UAUAUAUCCCUUUGUUGGGUUAUACCACACUUAGCUUGAAAGAGGUUAAAACAUUACAAUUCACAUUGUUAAGUUGAAU
ACAGCAACAUGUUCGUGUUCCUGGUGCUGCUCCCCCUGGUGAGCUCCCAGUGCGUCAACCUGACCACACGGACCC
CAGCUGCCCCCCGCCUAUACCAACAGCUUCACCCGCGGCGUCUACUACCCCGACAAGGUGUUCCGGAGCAGCGU
GCUGCACAGCACCCAGGACCUCUUCCCCCUUUUUUAGCAACGUGACCUGGUUCCACGCCAUCCACGUGAGUG
GCACCAACGGCACCAAGCGGUUCGACAACCCUGUGCUCCCUUCAACGACGGCGUGUACUUCGCUAGCACAGAAA
AAAGUAACAUCAUUCGGGGCUGGAUCUUCGGCACCACACUGGAUAGCAAAACCCAGAGCCUGCUGAUUGUGAAUA
ACGCCACCAACGUGGUGAUCAAGGUGUGCGAGUUCCAGUUCUGCAACGACCCCUUCCUGGGCGUGUACUACCAC
AAGAACAACAAGAGCUGGAUGGAGAGCGAGUUCCGCGUGUAUAGCUCUGCCAACAACUGCACCUUCGAGUACGUG
AGCCAGCCCUUCCUGAUGGACCUGGAGGGCAAGCAGGGCAAUUUCAAAAACCUGCGGGAGUUCGUGUUCAAGAA
CAUCGACGGCUACUUCAAGAUCUACAGCAAGCACACCCCCAUCAACCUGGUGCGGGACCUGCCCCAGGGCUUUAG
CGCUCUGGAGCCCCUGGUGGACCUGCCCAUCGGCAUCAACAUCACCCGCUUCCAAACCCUGUUGGCCCUGCACC
GGAGCUACCUGACCCCUGGCGAUAGCAGUAGUGGCUGGACAGCCGGAGCCGCCGCUACUACGUGGGAUACCUG
CAGCCCCGGACCUUCCUGCUGAAGUACAACGAGAACGGCACAAUCACAGACGCCGUGGACUGCGCCCUGGACCCC
CUGAGCGAAACAAAGUGCACCCUCAAAGUUUCACCGUGGAGAAGGGCAUCUACCAGACCAGCAACUUCCGGGUG
CAGCCCACCGAGAGCAUCGUGCGGUUCCCCAACAUCACCAACCUGUGCCCCUUCGGCGAGGUGUUCAACGCCAC
CCGGUUCGCCAGCGUGUACGCCUGGAACCGGAAGCGGAUCAGCAACUGCGUGGCCGACUACAGCGUGCUGUAUA
ACAGUGCCAGCUUCAGCACCUUCAAGUGCUACGGCGUGAGCCCCACCAAGCUGAACGACCUGUGCUUCACCAACG
UGUACGCCGACAGCUUCGUGAUCCGGGGCGACGAGGUGCGGCAGAUCGCCCCCGGCCAGACCGGCAAGAUCGCC
GAUUACAAUUACAAGCUGCCCGACGAUUUCACCGGCUGCGUGAUCGCCUGGAACAGCAACAACCUGGACAGCAAG
GUGGGCGGCAACUACAACUACCUGUACCGGCUGUUCCGCAAAAGUAACCUGAAGCCCUUCGAGCGGGACAUCAGC
ACCGAGAUCUACCAGGCCGGCAGUACCCCUUGCAACGGCGUCGAGGGCUUCAACUGCUACUUCCCCCUGCAGAG
CUACGGCUUCCAGCCCACCAACGGCGUGGGCUACCAGCCCUACCGGGUGGUGGUCCUGAGCUUCGAGCUGCUGC
ACGCCCCUGCCACCGUGUGCGGCCCCAAGAAAAGCACCAACCUGGUGAAGAACAAGUGCGUGAACUUCAAUUUUA
ACGGACUCACCGGAACCGGCGUGCUGACCGAGAGCAACAAGAAGUUCCUGCCCUUCCAGCAAUUCGGCCGGGAU
AUUGCCGACACCACUGACGCCGUGCGGGACCCCCAGACCCUGGAGAUCCUGGACAUCACACCCUGUAGCUUCGG
CGGGGUGAGCGUGAUCACCCCCGGCACCAACACCAGCAACCAGGUGGCCGUGCUGUACCAGGACGUGAACUGCA
CCGAGGUGCCCGUGGCCAUCCACGCCGACCAGCUGACCCCCACCUGGCGGGUGUACAGCACCGGCAGCAACGUG
UUCCAGACCCGGGCCGGCUGCCUGAUCGGCGCCGAGCACGUGAACAACAGCUACGAGUGCGACAUCCCCAUCGG
AGCCGGAAUCUGCGCCAGCUACCAGACCCAGACAACAGCCCCCGGAGAGCCCGGAGCGUGGCCAGCCAGAGCA
UUAUUGCCUACACCAUGAGCCUGGGGCGCCGAGAACAGCGUGGCCUACAGCAACAAUAGUAUUGCCAUCCCCACCA
ACUUCACCAUCAGCGUGACCACCGAAAUCCUGCCCGUGAGCAUGACCAAGACCAGCGUGGACUGCACCAUGUACA
UCUGCGGCGACAGCACCGAGUGCAGCAACCUGCUCCUGCAGUACGGCAGCUUCUGCACCCAGCUGAACCGGGCC
CUGACCGGAAUUGCCGUGGAGCAGGACAAGAACACCCAGGAGGUGUUCGCCCAGGUGAAGCAGAUCUACAAGACA

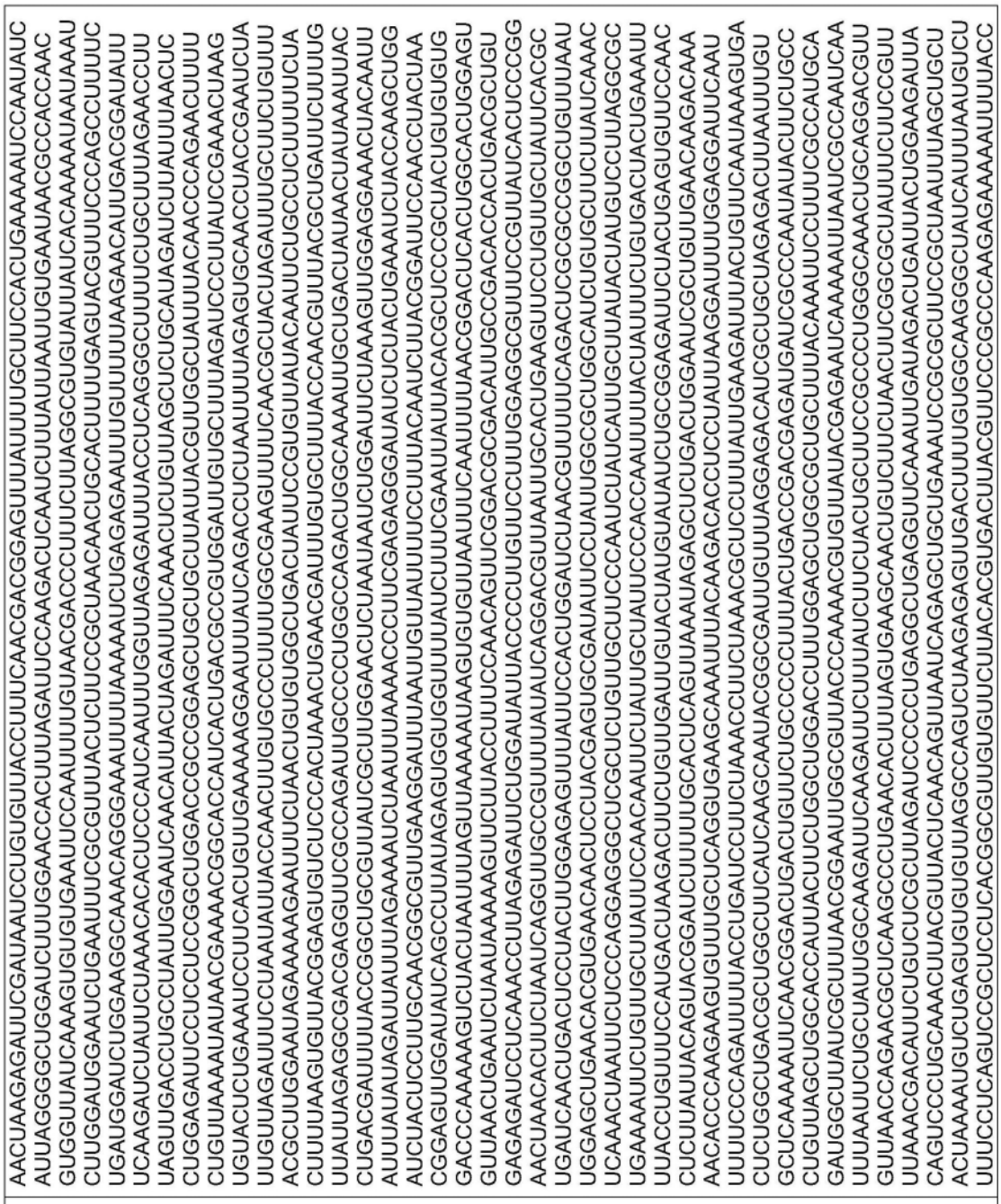
[1104]

	153	2A0681
CCUCCCAUCAAGGACUUCGGCGGCUUCAACUUCAGCCAGAUCCUGCCCGACCCCAGCAAGCCCAGCAAGCGGAGC	AUAGGUCUCACACACUAGGGCGCGCCAGUCCUCAAGCUGGGCCUGACACAACUGUGUUCACUAGCAACUACUCCC	
UUCAUCGAGGACCUGUUGUUCAACAAGGUGACCCUGGCCGACGCCGGCUUCAUCAAGCAGUACGGCGACUGUCU	AGACACCAUGGUACUCCCGACUCCUGAGGUACUCCCUGCCGUUACUGCCCUGUGGGGCAAGGUGAUACUCCCUG	
GGGAGAUAUUGCCGCACGGGACCUGAUCUGCGCCCAGAAGUUCAACGGCCUGACCGUGCUGCCGUUCGACUGGA	AAGUUGGUGGUGAGGCCCUGGGCAGGCUACUCCCGGUCUACCCUUGGACCCAGAGGUCGACUCGGACCGGCCAC	
CCGACGAGAUGAUCGCCCAGUACACAAGCGCUCUGCUCGCCGGCACCACUCACCAGCGGCUGGACCUUCGGCGCC	CAUGUUUGUUUUCUAGUUUUAUUACCUUUAGUUUCUUCCCAGUGUGUUAAUUUAACUACUAGAACUCAAUUACC	
GGCGCUGCCCUGCAGAUCCCCUUCGCCAUGCAGAUGGCCUACCGGUUCAACGGCAUCGGCGUGACCCAGAACGU	UCCUGCUAUACUAAUUCUUUUACUAGAGGAGUGUAUUAUCCUGAUAAGGUUUUUAGAUCUUCUGUUCUGCACUC	
GCUGUACGAGAACCAGAAGCUGAUCGCCAACCAGUUCAACAGCGCCAUCGGCAAGAUCCAGGACAGCCUGAGCUC	UACUCAGGAUUUGUUCUUGCCCUUCUUCUCUAACGUGACCUGGUUCCACGUCUAUUCACGUUUCUGGAACCAACGG	
CACCGCCAGCGCCCUGGGCAAGCUGCAGGACGUGGUGAACCAGAACGCCCAGGCCCUGAACACCCUGGUGAAGC	CACUAAGAGAUUUGAUAAUCCCGUUUUGCCUUUUAACGACGGAGUUUAUUUCGCCUCUACCGAAAAUCUAACAU	
AGCUGAGCAGCAACUUCGGCGCCAUCAGCUCUGUGCUGAACGACAUCCUGAGCCGGCUGGAUCCUCCUGAGGCC	CAUAAGGGGCUGGAUCUUUGGAACUACCCUGGAUUCUAAAACUCAAUCUUUAUUGAUUGUGAAUAACGCUACCAA	
GAGGUGCAAAUCGAUCGGCUCAUCACCGGCCGGCUGCAGAGCCUGCAGACCUACGUGACACAGCAGCUGAUCCG	CGUUGUGAUUAAAGUUUGUGAAUUUUCAAUUUUUCUGGGAGUUUAUUAUCAUAAAAACAAUAAA	
GGCCGCCGAGAUCCGGCCAGCGCCAACCUGGCCGCUACCAAGAUGAGCGAGUGCGUGCUCGGGCCCAGAGCAAGC	UCUUGGAUGAAUCUGAACCUUCUCUUCGCCAAUAACUGUACCUUUCAGUACGUUUCUCAACCUUUC	
GGGUGGACUUCUGCGGCAAGGGCUACCACCUGAUGAGCUUCCCCCAGAGCGCCCCCCACGGCGUGGUGUUCCUG	UUAAUGGAUUUAGAAGGAAACAAGGCAAUUUCAAAAACUUAAGAGAAUUUGUUUUAAAAAUAUUGACGGAUAUU	
CACGUGACCUACGUGCCCGCCCAGGAGAAGAACUUCACACCGCCCCCGCCACAUCUGCCCACGACGGCAAGGCCCAC	UUAAAAUUUAUUCUAAGCAUACUCCUAUUAAUUUAGUGAGAGACUUACCCCAAGGAUUUUUCUGCUUUAGAACCUUU	
UUCCCCCGGGAGGGCGUGUUCGUGAGCAACGGCACCCACUGGUUCGUGACCCAGCGGAACUUCUACGAGCCCCCA	AGUUGACUUACCUAUUGGAAUCAAUAUCACUAGAUUUCAAACUUUAUAUUAGCUUUACAUAGAUCUUAUUUAACUCCU	
GAUCAUAACCACAGACAACACCUUCGUGAGCGGCAACUGCGACGUGGUCAUCGGCAUCGUGAACAACACCGUGUA	GGAGAUUCUUCCUCCGGCUGGACAGCCGGAGCCGCUGCUUAUUACGUUGGAUAUUUAUCAGCCUAGAACUUUUCU	
CGACCCCCUGCAGCCCGAGCUGGACAGCUUCAAGGAGGAACUGGACAAGUACUUCAAGAACCACACCAGCCCCGA	GCUGAAAUAUAACGAAACGGAACCAUUACCGACGCCGUUGACUGUGCUCUGGAUCCUUUAUCUGAAACCAAGUG	
CGUGGACCUGGGCGACAUCAGCGGCAUCAACGCCAGCGUGGUGAACAUCCAGAAGGAGAUCGACCGGCUGAACG	UACUUUAAAAUCUUUUACCGUUGAAAAAGGAAUUUAUCAAACUUCUAAUUUUAGAGUUCAACCUACUGAAUCUAUC	
AGGUGGCCAAGAACCUGAACGAGAGCCUGAUCGACCUGCAGGAGCUGGGCAAGUACGAGCAGUACAUCAAGUGG	GUUAGAUUCCCUAAUAUUACUAAUUUGUGUCCCUUUGGAGAGGUUUUCAACGCUACUAGAUUUGCCUCUGUUUAC	
CCCUGGUACAUCUGGCUGGGCUUUAUUGCCGGCCUGAUCGCCAUCGUGAUGGUGACCAUCAUGCUGUGCUGUAU	GCUUGGAAUCGCAAGAGAAUUUCUAUAAACUGAACGAUUUGUGUUUUACUAACGUUUACGCUGAUUCUUUUGUU	
GACAAGCUGUUGCAGUUGCCUGAAGGGCUGCUGCAGCUGCGGCAGCUGCUGCAAGUUCGACGAGGACGACAGCG	UUUAAGUGUUACGGAGUUUCCCCUACUAAACUGAACGAUUUGUGUUUUACUAACGUUUACGCUGAUUCUUUUGUU	
AGCCCGUGCUGAAGGGCGUGAAGCUGCACUACACCUAAAUGAGACCAUA	AUUAGAGGCGACGAAGUUAGACAAAUUGCUCCUGGACAAACUGGAAAGAUUGCUGACUAUAAACUAUAAACUGCCU	

[1105]

GACGAUUUUACCGGCUGUGUUAUUGCUUGGAAUUCUAAUAAUUUAGAUUCUAAAGUUGGAGGAAAUUAUAAUUAU		
UUAUAUAGAUUAUUUAGAAAAUCUAAUUUAAAACCUUUUGAAAGAGAUAUUUCCACUGAGAUUUACCAGGCUGGAU		
CUACUCCUUGUAACGGCGUUGAGGGAUUUAAUUGUUAUUUUCCUUUACAAUCUUACGGAUUUCAACCUACCAACG		
GAGUUGGAUAUCAACCUUACAGAGUUGUGGUGCUGUCUUUUGAAUUAUUUACACGCUCCCGCUACUGUUUGCGGC		
CCUAAAAAGUCUACUAAUCUGGUUAAGAAUAAGUGUGUGAAUUUUAAUUUCAACGGAUUGACCGGAACUGGAGUU		
CUGACUGAAUCUAAUAAAAAAUUUUUUACCCUUUCAACAAUUUGGAAGGGAUAUCGCUGAUACUACUGACGCUGUUA		
GAGAUCCUCAAACUUUAGAAAUCCUGGAUAUUACUCCUUGUUCUUUUGGAGGAGUUUCCGUUUGCUAUUCACGCUG		
CUAAUACUUCUAAUCAAGUUGCUGUUUUAUAUCAAGACGGUUAAUGCACCGAAGUUCCUGUUGCUAUUCACGCUG		
AUCAGUUAACUCCUACUUGGAGAGUUUAUUCUACUGGAUCUAACGUUUUUCAAACCAGAGCUGGCUGUUUAACG		
GAGCUGAACACGUGAAUAAUUCUUACGAGUGCGAUAUUCCCAUCGGAGCUGGAAUUUGUGCCCUCUAUCAAACUC		
AAACCAAUUCUCCCUAGGAGGGCUAGAUCCGUUGCCUCUCAAUCUAUAUUGCUUAUACCAUGUCUUUAGGAGCUG		
AAAAUUCCGUUGCUUACUCUAACAAUUCUAUUGCUAUUCCUACUAACUUUUCUGUUAACUACUGAAAUUCU		
GCCCGUGUCCAUGACUAAAACUUCUGUUGAUUGUACUAUGUAUAUUUGUGGAGAUUCCACUGAGUGUUCUAACCU		
GUUAUUACAAUACGGAUCUUUUUGUACUCAAUUAAAUAGAGCUCUGACUGGAAUUGCUGUUGAACAGGACAAAAAU		
ACUCAAGAAGUUUUUGCCCAAGUUAAACAGAUUUAUAAAACUCCUCCUAUUAAAGAUUUUGGAGGAUUUAAUUUCU		
CUCAAAUUUUACCUGACCCUUCUAAGCCUUCCAAAGGUCUUUCAUCGAAGAUUUAUUAUUAAAGAAGUUACCUU		
AGCCGACGCUGGAUUUAUUAAGCAAUACGGAGAUUGCUUAGGCGAUAUCGCUGCUAGAGACUUAAUUUGUGCUCA		
AAAAUUUAACGGAUUAACUGUUUUACCUCCCCUGUUAACUGACGAAAUGAUCGCUCAAUAUACUUCUGCUCUGUUA		
GCUGGAACUAUUACUUCUGGCUGGACUUUUGGAGCUGGAGCUGCUUUACAAAUUCCCUUUGCUAUGCAGAUGGC		
UUAUAGAUUUAACGGAAUUGGAGUUACUCAAAACGUUUUAUACGAAAAUCAAAAAUUAAUUGCUAAUCAAUUUAAU		
UCUGCUAUUGGAAAAAUUCAAGAUUCCCUGUCUUCUACUGCUUCCGCUCUGGGAAAAUUACAAGACGUUGUUAAU		
CAAAACGCUCAAGCUUUGAAUACCUUAGUUAAACAAUUAUCUUCCAAUUUUGGAGCUAUUUCUUCUGUUUUAAACG		
ACAUUUUAUCUAGAUUAGAUUCCCCCUGAAGCUGAAGUUCAGAUUGACAGAUUGAUUACCGGAAGAUUACAAUCUU		
UACAAACUUACGUUACUCAACAACUGAUUAGAGCUGCUGAAAUUAGAGCCUCUGCUAAUUUAGCUGCUACUAAGAU		
GUCUGAGUGUGUUUUAGGACAGUCCAAAAGAGUUGAUUUUUGUGGGAAAAGGCUAUCAUCUGAUGUCUUUUCCUCA		
AUCUGCUCCUCACGGAGUUGUGUUUUUACACGUUACUUACGUUCCUGCUCAAGAGAAGAAUUUUUACUACUGCUCC		
UGCUAUUUGUCACGACGGAAAAGCUCAUUUUUCCUAGAGAAGGAGUUUUUGUUUCUAACGGAACUCAUUGGUUUGU		
UACUCAAAGAAACUUUUACGAACCUCAGAUUAUAUACCACUGAUAAUACCUUUGUUUCUGGCAAUUGUGUGACGUGGU		
UAUUGGAAUUGUUAAUAAUACUGUUUACGAUCCUUUACAACCCGAACUGGAUUCUUUUAAAGAAGAAUUAGAUAAA		
UACUUUAAAAAUCAUACUUCUCCCGACGUUGAUUUAGGAGAUAUCUCUGGAAUUAACGCUUCUGUUGUGAAUAUU		
CAAAGGAAAUUGAUAGAUUAAACGAAGUGGCUAAAAAUUUAAACGAGUCUUUAAUUGAUUUACAGGAACUGGGAA		
AAUACGAACAAUAUAUUAAGUGGCCUUGGUACAUUUGGUUAGGCUUUAUUGCUGGACUGAUUGCUAUUGUGAUGG		
UUACUAUCAUGUUGUGUUGCAUGACUUCUUGUUGUUCCUGUUUAAAGGCUGUUGCUCUUGUGGAUCUUGUUGC		
AAAUUUGACGAAGACGAUUCUGAACCUGUUCUGAAAGGAGUUAAACUGCAUUAUACUUAAAUGAGACCAUA		
AUAGGUCUCACACACUAGGGCGCGCCAGUCCUCAAGCUGGGCCUGACACAACUGUGUUCACUAGCAACUACUCCC	154	2A1681
AGACACCAUGGUACUCCCGACUCCUGAGGUACUCCCUGCCGUUACUGCCCUGUGGGGCAAGGUGAUACUCCCUG		
AAGUUGGUGGUGAGGCCCUGGGCAGGCUACUCCCGGUCUACCCUUGGACCCAGAGGUCGACUCGGACCGGCCAC		
CAUGUUCGUGUUCUUAGUGCUGUUACCCCUGGUUUCUUCUCAGUGUGUCAAUUUAACCACCAGAACCCAACUGCC		
UCCUGCCUAUACUAAUUCCUUUACCCGCGGAGUUUACUAUCCCGAUAAGGUUUUUCGCUCCUCCUGUUUUACACUC		
UACUCAGGACUUAUUCUUACCCUUCUUCCAACGUUACUUGGUUUCACGCCAUUCACGUUUCUGGAACCAACGG		

[1106]


AACUAAGAGAUUCGAUAAUCCUGUGUUACCUUUCAACGACGGAGUUUAUUUUGCUUCCACUGAAAAUCCAAUAUC
AUUAGGGGCUGGAUCUUUGGAACCACUUUAGAUUCCAAGACUCAAUCUUUAUUAAUUGUGAAUAACGCCACCAAC
GUGGUUAUCAAAGUGUGUGAAUUCCAAUUUUGUAACGACCCUUUCUUAGGCGUGUAUUAUCACACAAAAUAAUAAAU
CUUGGAUGGAAUCUGAAUUUCGCGUUUACUCUUCCGCUAACAACUGCACUUUUGAGUACGUUUCCCAGCCUUUUC
UGAUGGAUCUGGAAGGCAAACAGGGAAAUUUUAAAAAUCUGAGAGAAUUUGUUUUUAAGAACAUUGACGGAUAUU
UCAAGAUCUAUUCUAAACACACUCCCAUCAAUUUGGUUAGAGAUUUACCUCAGGGCUUUUCUGCUUUAGAACCUU
UAGUUGACCUGCCUAUUGGAAUCAACAUUACUAGAUUUCAAACUCUGUUAGCUCUGCAUAGAUCUUAUUUAACUC
CUGGAGAUUCCUCCUCCGGCUGGACCGCCGGAGCUGCUGCUUAUUACGUUGGCUAUUUACAACCCAGAACUUUU
CUGUUAAAAUAUAACGAAAACGGCACCACUCACUGACCGCCGUGGAUUGUGCUUUAGAUCCCUUAUCCGAAACUAAG
UGUACUCUGAAAUCCUUCACUGUUGAAAAGGAAUUUAUCAGACCUCUAAUUUUAGAGUGCAACCUACCGAAUCUA
UUGUUAGAUUUCCUAAUAUUACCAACUUGUGCCCUUUUGGCGAAGUUUUCAACGCUACUAGAUUUGCUUCUGUUU
ACGCUUGGAAUAGAAAAGAAUUUUCUAACUGUGUGGCUGACUAUUCCGUGUUAUACAAUUCUGCCUCUUUUUCUA
CUUUUAAGUGUUACGGAGUGUCUCCCACUAAACUGAACGAUUUGUGCUUUACCAACGUUUACGCUGAUUCUUUUG
UUAUUAGAGGCGACGAGGUUCGCCAGAUUGCCCCUGGCCAGACUGGCAAAAUUGCUGACUAUAACUAUAAAUUAC
CUGACGAUUUUACCGGCUGCGUUAUCGCUUGGAACUCUAAUAAUCUGGAUUCUAAAGUUGGAGGAAACUACAAUU
AUUUAUAUAGAUUAUUUAGAAAAUCUAAUUUAAAACCCUUCGAGAGGGAUAUCUCUACUGAAAUCUACCAAGCUGG
AUCUACUCCUUGCAACGGCGCGUUGAAGGAUUUAAUUGUUAUUUUCCUUUACAAUCUUACGGAUUCCAACCUACUAA
CGGAGUUGGAUAUCAGCCUUAUAGAGUGGUGGUUUUAUCUUUCGAAUUAUUACACGCUCCCGCUACUGUGUGUG
GACCCAAAAGUCUACUAAUUUAGUUAAAAAUAAGUGUGUUAAUUUCAAUUUUAACGGACUCACUGGCACUGGAGU
GUUAACUGAAUCUAAUAAAAAGUUCUUACCUUUCCAACAGUUCGGACGCGACAUUGCCGACACCACUGACGCUGU
GAGAGAUCCUCAAACCUUAGAGAUUCUGGAUAUUACCCCUUGUUCCUUUGGAGGCGUUUCCGUUAUCACUCCCGG
AACUAACACUUCUAAUCAGGUUGCCGUUUUAUAUCAGGACGUUAAUUGCACUGAAGUUCCUGUUGCUAUUCACGC
UGAUCAACUGACUCCUACUUGGAGAGUUUAUUCCACUGGAUCUAACGUUUUUCAGACUCGCGCCGGCUGUUUAAU
UGGAGCUGAACACGUGAACAACUCCUACGAGUGCGAUAUUCCUAUUGGCGCUGGCAUCUGUGCUUCUUAUCAAAC
UCAAACUAAUUCUCCCAGGAGGGCUCGCUCUGUUGCUUCCCAAUCUAUCAUUGCUUAUACUAUGUCCUUAGGCGC
UGAAAUUCUGUUGCUUAUUCCAACAAUUCUAUUGCUAUUCCCACCAAUUUUACUAUUUCUGUGACUACUGAAAUU
UUACCUGUUUCCAUGACUAAGACUUCUGUUGAUUGUACUAUGUAUACUGCGGAGAUUCUACUGAGUGUUCCAAC
CUCUUAUUACAGUACGGAUCUUUUUGCACACUCAGUUAAAUAGAGCUCUGACUGGAAUCGCUGUUGAACAAGACAAA
AACACCCAAGAAGUGUUUGCUCAGGUGAAGCAAAUUUACAAGACACCUCCUAUUAAGGAUUUUGGAGGAUUUCAAU
UUUUCCCAGAUUUUACCUGAUCCUUCUAAACCUUCUAAACGCUCCUUUAUUGAAGAUUUACUGUUCAAUAAAGUGA
CUCUGGCUGACGCUGGCUUCAUCAAGCAAUACGGCGAUUGUUUAGGAGACAUCGCUGCUAGAGACUUAAUUUGU
GCUCAAAAAUUCAACGGACUGACUGUUCUGCCCCCUUUACUGACCGACGAGAUGAUCGCCCAAUAUACUUCUGCC
CUGUUAGCUGGCACCAUUACUUCUGGCUGGACCUUUGGAGCUGGCGCUGCUUUACAAAUUCCUUUCGCCAUGCA
GAUGGCUUAUCGCUUUAACGGAAUUGGCGUUACCCAAAACGUGUUAUACGAGAAUCAAAAAUUAAUCGCCAAUCAA
UUUAAUUCUGCUAUUGGCAAGAUUCAAGAUUCUUUAUCUUCUACUGCUUCCGCCCUGGGCAAACUGCAGGACGUU
GUUAACCAGAACGCUCAAGCCCUGAACACUUUAGUGAAGCAACUGUCUUCUAACUUCGGCGCUAUUUCUUCCGUU
UUAAACGACAUUCUGUCUCGCUUAGAUCCCCCCUGAGGCUGAGGUUCAAAUUGAUAGACUGAUUACUGGAAGAUUA
CAGUCCCUGCAAACUUACGUUACUCAACAGUUAAUCAGAGCUGCUGAAAUCCGCGCUUCCGCUAAUUUAGCUGCU
ACUAAAAUGUCUGAGUGUGUUAGGCCAGUCUAAGAGAGUUGACUUUUGUGGCAAGGGCUAUCAUUUAAUGUCU
UUUCCUCAGUCCGCUCCUCACGGCGUUGUGUUCUUACACGUGACUUACGUUCCCGCCCAAGAGAAAAUUUUACC

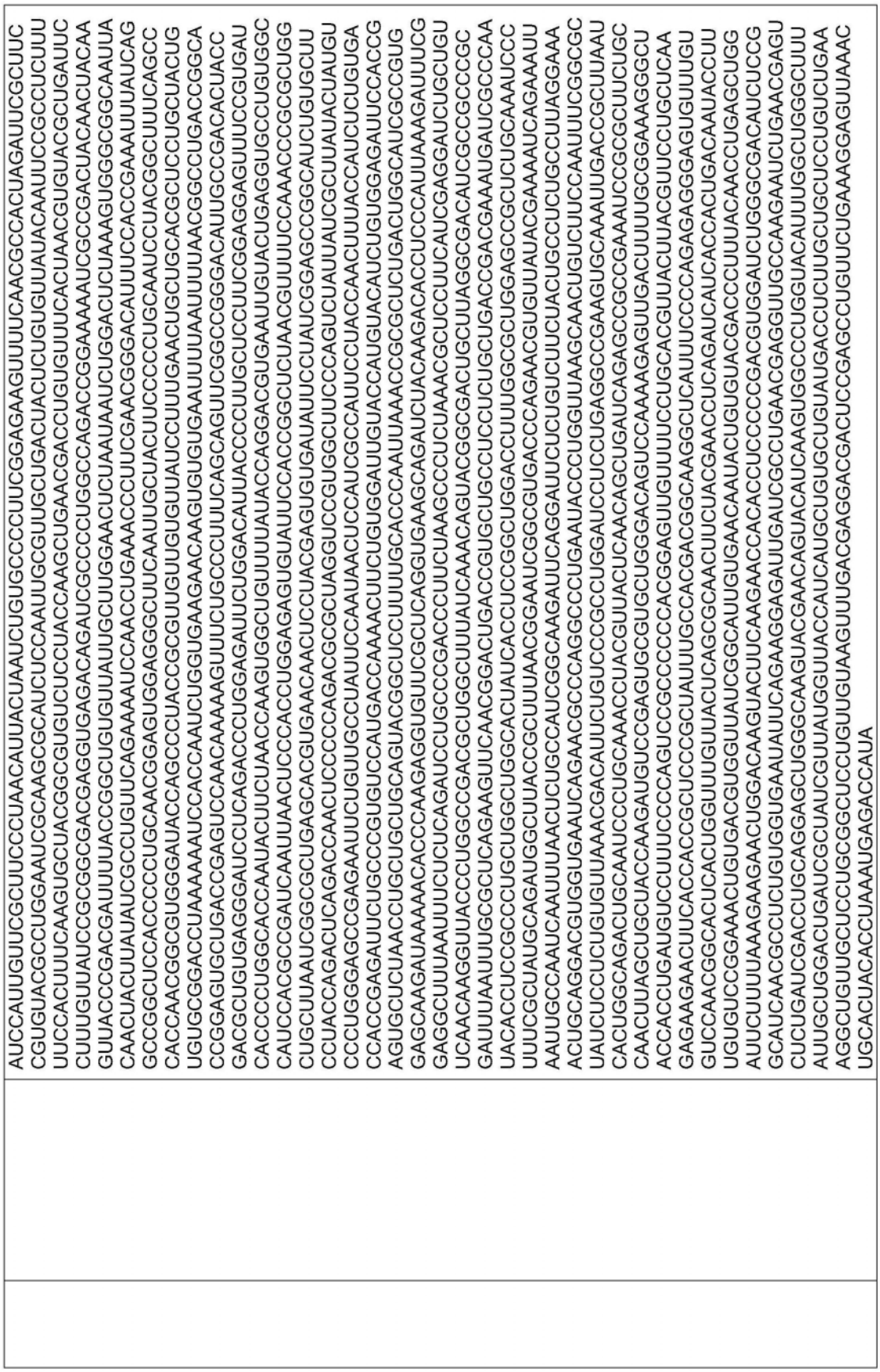
[1107]

		ACUGCUCCUGCUAUUUGUCACGACGGAAAAGCUCAUUUUCCUAGAGAAGGAGUGUUUGUUUCUAACGGAACCCAC
		UGGUUUGUGACUCAAAGAAACUUUUACGAACCCCAAAUUAUUACUACUGACAAUACUUUCGUUUCCGGCAACUGU
		GACGUGGUGAUCGGAAUUGUUAAUAACACCGUUUACGAUCCCUUACAACCUGAAUUAGAUUCUUUUAAAGAAGAA
		UUAGAUAAAUAUUUCAAAAAUCAUACUUCCCCCUGACGUUGAUCUGGGAGAUAUUUCUGGAAUUAACGCUUCUGUG
		GUGAACAUUCAAAAAGAGAUUGACAGAUUAAACGAAGUUGCUAAAAACCUGAACGAGUCCCUGAUCGACCUGCAGG
		AACUGGGAAAAUACGAGCAGUAUAUUAAGUGGCCUUGGUAUAUUUGGUUAGGAUUUAUUGCUGGAUUAAUUGCUA
		UUGUGAUGGUGACCAUUAUGUUGUGCUGUAUGACCUCUUGUUGUCCUGAAGGGCUGCUGUUCUUGUGGC
		UCUUGUUGCAAGUUUGACGAAGACGAUUCCGAACCCGUUUUAAAGGGAGUGAAACUGCAUUAUACUUAAAUGAGA
		CCAUA
155	2A2681	AUAGGUCUCACACACUAGGGCGCGCCAGUCCUCAAGCUGGGCCUGACACAACUGUGUUCACUAGCAACUACUCCC
		AGACACCAUGGUACUCCCGACUCCCUGAGGUACUCCCUGCCGUUACUGCCCUGUGGGGCAAGGUGAUACUCCCUG
		AAGUUGGUGGUGAGGCCCUGGGCAGGCUACUCCCGGUCUACCCUUGGACCCAGAGGUCGACUCGGACUCGGCCAC
		CAUGUUUGUUUUUCUGGUUUUAUACCCUUAGUGUCCUCCCAGUGCGUGAACUUAACUACCCGCACUCAGCUGCC
		UCCUGCCUAUACCAACUCUUUCACUAGAGGCGUUUACUAUCCUGACAAAGUUUUUAGAUCUUCUGUGCUGCAUUC
		CACUCAAGAUUUAUUCCUGCCCUUCUUUUCUAACGUUACUUGGUUUCACGCCAUCCACGUGUCUGGCACCAACGG
		AACCAAACGCUUUGACAACCCUGUGUUACCUUUUAACGACGGAGUUUACUUCGCCUCCACUGAAAAGUCCAAUAU
		UAUCCGGGCUGGAUUUUCGGAACCACCUUAGAUUCUAAAACCCAGUCUCUGCUGAUUGUGAACAACGCCACUAA
		CGUGGUUAUUAAAGUGUGCGAGUUUCAAUUUUGCAACGACCCUUUUCUGGGAGUUUAUUACCACAAAAUAACAA
		AUCUUGGAUGGAGUCUGAAUUUAGAGUGUAUUCUUCCGCCAAUAAUUGCACCUUCGAGUACGUUUCCCAACCCUU
		UCUGAUGGACUUAGAAGGAAAGCAAGGCAAUUUCAAAAACCUGCGCGAAUUUGUGUUCAAAAAUAUUGACGGCUA
		UUUCAAAAUUUACUCCAAGCAUACCCCUAUUAAUUUAGUGCGCGAUCUGCCUCAGGGCUUCUCUGCCUUAGAGCC
		UUUAGUGGACCUGCCUAUUGGCAUUAAUAUUACUCGCUUUCAGACUUUACUGGCCCUGCAUAGAUCUUAUUUAAC
		UCCUGGAGACUCUUCUUCCGGCUGGACCGCUGCCUACUACGUUGGCUAUCUGCAGCCUAGAACUU
		UUUUAUUAAAGUACAACGAAAACGGAACCAUCACUGACGCUGUUGAUUGCGCCCUGGAUCCUUUAUCUGAAACAAA
		GUGCACCCUGAAGUCCUUCACCGUUGAAAAGGGCAUUUACCAAACAUCCAAUUUUAGGGUUCAGCCUACUGAAUC
		CAUCGUGCGCUUUCCCAACACUACUUGUGUCCCCUUUGGCGAGGUGUUUAACGCCACUCGCUUUGCCUCUG
		UGUACGCCUGGAACAGAAAGAGAAUUUCCCAAUUGCGUGGCUGAUUAUUCUGUGCUGUAUAACUCCGCUUCUUUCU
		CCACCUUUAAGUGUUACGGAGUGUCCCCUACUAAACUGAACGACUUGUGCUUCACCAACGUUUACGCCGAUUCUU
		UUGUGAUUCGCGGCGACGAAGUUAGACAAAUCGCCCCCGGACAGACCGGAAAGAUCGCUGAUUACAACUAUAAGU
		UACCUGACGACUUCACCGGCUGCGUGAUUGCUUGGAAUUCUAAUAACUUAGACUCUAAAGUUGGAGGCAACUACA
		AUUACCUGUAUAGAUUAUUCCGCAAAUCUAACCUGAAACCUUUUGAGAGACAUCUCCACCGAAAUUUACCAAGC
		CGGCUCUACCCCCUGCAACGGAGUUGAAGGAUUUAAUUGCUACUUUCCCCUGCAGUCCUACGGAUUCCAACCUAC
		UAACGGCGUUGGAUACCAACCUUACAGAGUUGUGGUGCUGUCUUUUGAAUUAUUACACGCCCCUGCCACCGUUU
		GUGGCCCUAAGAAAUCUACCAAUCUGGUUAAAAACAAGUGUGUGAAUUUUAAUUUUAACGGCCUGACCGGCACUG
		GCGUUUUAACCGAGUCUAACAAGAAGUUUCUGCCUUUCCAACAAUUUGGCAGAGACAUCGCCGACACCACCGACG
		CUGUGCGCGAUCCCUCAAACCUUAGAAAUUUUAGAUAUUACUCCUUGCUCUUUCGGCGGCGUUUCCGUAUUACUC
		CUGGAACCAAUACCUCUAAUCAAGUGGCUGUGCUGUACCAGGACGUUAAUUGCACUGAAGUGCCUGUGGCUAUUC
		ACGCCGAUCAACUGACCCCCACUUGGAGAGUUUAUUCUACUGGAUCUAACGUGUUCCAAACUAGAGCUGGCUGUC
		UGAUCGGCGCCGAGCACGUUAAUAAUUCUUACGAGUGUGAUAUCCCUAUUGGCGCUGCGCAUUUGCCGCCUCUUAC
		CAGACCCAGACCAACUCCCCCCCGCAGAGCUAGAUCCGUGGCCUCUCAGUCCAUUAUUGCCUAUACUAUGUCCUUA

[1108]

GGAGCCGAAAAUUCUGUGGCUUACUCCAACAAUUCUAUUGCCAUUCCCACUAAUUUUACUAUCUCUGUGACUACC		
GAAAUCCUGCCCGUGUCCAUGACUAAGACCUCCGUGGACUGCACCAUGUAUAUCUGCGGAGACUCUACUGAGUGU		
UCCAACUUAUUACUGCAGUACGGCUCUUUCUGUACUCAGCUGAAUAGAGCCCUGACUGGAAUUGCUGUGGAGCAA		
GACAAAAAUACCCAGGAGGUGUUCGCUCAGGUGAAACAAAUUUAUAAGACCCCUCCCAUCAAAGAUUUUGGAGGC		
UUCAAUUUUUCUCAAAUUCUGCCCGACCCCUCCAAGCCUUCCAAAAGAUCCUUUAUUGAAGAUCUGCUGUUCAAUA		
AGGUUACUUUAGCCGACGCCGGCUUCAUUAAGCAGUACGGAGAUUGUCUGGGCGAUAUUGCUGCCCGCGACCUG		
AUUUGCGCUCAGAAGUUCAACGGAUUAACCGUUCUGCCUCCUCUGCUGACUGACGAGAUGAUUGCUCAGUAUACU		
UCUGCCCUGCUGGCUGGGAACUAUUACCUCUGGCUGGACCUUCGGCGCCGGAGCUGCUCUGCAAAUUCCCUUCGC		
CAUGCAAAUGGCUUACAGAUUUAACGGCAUCGGAGUUACUCAAAACGUGCUGUACGAAAACCAAAAUUAAUUGCC		
AACCAGUUCAAUUCCGCUAUCGGCAAAAUUCAGGAUUCUCUGCUUCUACUGCUUCCGCUUUAGGCAAACUGCAA		
GACGUUGUUAACCAGAACGCCCAAGCUUUAAACACCCUGGUUAAGCAGCUGUCCUCUAAUUUUGGCGCUAUCUCU		
UCUGUUCUGAACGACAUUUUAUCUAGACUGGACCCCCCCUGAAGCCGAGGUGCAGAUUGAUAGAUUAAUCACCGGA		
AGACUGCAAUCCCUGCAGACCUACGUUACCCAGCAAUUAAUCAGAGCCGCCGAGAUCAGAGCCUCUGCCAACUUA		
GCUGCCACCAAAAUGUCCGAGUGUGUGCUGGGACAGUCCAAGCGCGUGGACUUCUGUGGAAAGGGAUACCACCU		
GAUGUCUUUUCCUCAAUCUGCUCCCCACGGAGUUGUGUUUUCUGCACGUUACUUACGUGCCUGCCCAAGAGAAAAA		
CUUUACUACCGCGCCCCCCGCUAUUUGCCACGACGGCAAGGCUCACUUCCCUAGAGAAGGAGUUUUUGUGUCUAACG		
GAACCCAUUGGGUUUGUGACUCAAAGAAAUUUUUACGAGCCUCAAAUCAUUACCACCGAUAACACUUUUGUUUCCG		
GCAAUUGUGACGUGGUGAUUGGAAUCGUUAACAACACCGUUUACGACCCUUUACAGCCCGAAUUAGACUCUUUUA		
AAGAGGAGUUAGAUAAAUAUUUUAAAAACCAUACCUCUCCCGACGUGGACCUGGGAGAUAUUUUCCGGAAUUAACG		
CUUCUGUUGUGAAUAUCCAGAAAGAGAUCGACAGAUUAAACGAGGUUGCUAAAAAUUUAAACGAAUCCCUGAUUGA		
CCUGCAGGAGCUGGGCAAAUACGAACAAUAUAUUAAGUGGCCUUGGUAUAUUGGGUUAGGCUUCAUCGCUGGAUU		
AAUCGCUAUUGUUAUGGUGACUAUUAUGUUGUGUUGUAUGACUUCCUGCUGUUCUUGCUUAAAAGGGCUGCUGUU		
CCUGCGGAUCCUGUUGUAAAUUCGACGAGGACGAUUCCGAGCCUGUUUUAAAAGGAGUGAAAUUACAUUAUACUU		
AAAUGAGACCAUA		
AUAGGUCUCACACACUAGGGCGCGCCAGUCCUCAAGCUGGGCCUGACACAACUGUGUUCACUAGCAACUACUCCC	156	2A3681
AGACACCAUGGUACUCCCGACUCCUGAGGUACUCCCUGCCGUUACUGCCCUGUGGGGCAAGGUGAUACUCCCUG		
AAGUUGGUGGUGAGGCCCUGGGCAGGCUACUCCCGGUCUACCCUUGGACCCAGAGGUCGACUCGGACCGGCCAC		
CAUGUUCGUGUUCCUGGUGCUGCCCUUAGUGUCCUCCCAGUGUGUGAACCUGACCACCAGAACCCAGUUAC		
CUCCCGCUUACACCAACUCCUUUACCCGCGGAGUGUACUACCCUGAUAAGGUUUUUAGAUCCUCCGUUCUGCAUU		
CUACCCAAGACCUGUUUUUACCCUUCUUUUCCCAACGUGACCUGGUUCCACGCUAUCCACGUGUCCGGCACUAACG		
GCACUAAGCGCUUCGACAAUCCUGUGCUCCCUUUUAACGACGGCGUGUACUUCGCUUCUACCGAAAAAUCCAACA		
UCAUCCGCGGCUGGAUCUUCGGAACUACCCUGGAUUCUAAAACCCAGUCUUUAUUAAUCGUGAAUAACGCCACCA		
ACGUGGUUAUUAAGGUCUGUGAGUUCCAAUUUUGCAACGACCCUUUCUUAUUACCACAAAAACAAUA		
AGUCUUGGAUGGAGUCCGAAUUCCGCGUGUACUCCUCUGCCAACAAUUGCACCUUUGAGUACGUGUCCCAGCCC		
UUCCUGAUGGACCUGGAAGGCAAGCAGGGCAAUUUUAAAAAUCUGCGCGAAUUCGUUUUCAAGAACAUCGACGGC		
UACUUUAAGAUUUAUUCCAAACAUACCCCCAUCAACCUGGUGCGCGAUUUACCCCAGGGCUUCUCCGCCUUAGAG		
CCCUUAGUGGAUCUGCCUAUCGGCAUCAAUAUCACCCGCUUUCAGACUCUGCUGGCCCUGCACAGAUCCUACCUG		
ACUCCCGGAGACUCUUCUUCUGGCUGGACCGCCGGAGCUGCCGCCUACUACGUGGGCUACCUGCAACCCCGCAC		
CUUUCUGCUGAAGUACAACGAAAACGGCACCAUCACAGACGCCGUUGACUGCGCUCUGGACCCCCCUGUCUGAGAC		
UAAGUGCACCCUGAAGUCCUUCACUGUGGAGAAAGGAAUCUACCAGACCUCCAACUUCCGCGUGCAGCCUACCGA		

[1109]


AUCCAUUGUUCGCUUCCCUAACAUUACUAAUCUGUGCCCCUUCGGAGAAGUUUUCAACGCCACUAGAUUCGCUUC
CGUGUACGCCUGGAAUCGCAAGCGCAUCUCCAAUUGCGUUGCUGACUACUCUGUGUUAUACAAUUCCGCCUCUUU
UUCCACUUUCAAGUGCUACGGCGUGUCUCCUACCAAGCUGAACGACCUGUGUUUCACUAACGUGUACGCUGAUUC
CUUUGUUAUCCGCGGCGACGAGGUGAGACAGAUCGCCCCUGGCCAGACCGGAAAAAUCGCCGACUACAACUACAA
GUUACCCGACGAUUUUACCGGCUGUGUUAUUGCUUGGAACUCUAAUAAUCUGGACUCUAAAGUGGGCGGCAAUUA
CAACUACUUAUAUCGCCUGUUCAGAAAAUCCAACCUGAAACCCUUCGAACGGGACAUUUCCACCGAAAUUUAUCAG
GCCGGCUCCACCCCCCUGCAACGGAGUGGAGGGCUUCAAUUGCUACUUCCCCCCUGCAAUCCUACGGCUUUCAGCC
CACCAACGGCGUGGGAUACCAGCCCUACCGCGUUGUUGUAUCCUUGAACUGCUGCACGCUCCCUGCUACUG
UGUGCGGACCUAAAAAAUCCACCAAUCUGGUGAAGAACAAGUGUGUGAAUUUUAAUUUUAACGGCCUGACCGGCA
CCGGAGUGCUGACCGAGUCCAACAAAAAGUUUCUGCCCUUUCAGCAGUUCGGCCGGGACAUUGCCGACACUACC
GACGCUGUGAGGGAUCCUCAGACCCUGGAGAUUCUGGACAUUACCCCCUUGCUCCUUCGGAGGAGUUUCCGUGAU
CACCCCUGGCACCAAUACUUCUAACCAAGUGGCUGUUUUAUACCAGGACGUGAAUUGUACUGAGGUGCCUGUGGGC
CAUCCACGCCGAUCAAUUAACUCCCACCUGGAGAGUGUAUUCCACCGGCUCUAACGUUUUCCCAAACCCGCGCUGG
CUGCUUAAUCGGCGCUGAGCACGUGAACAACUCCUACGAGUGUGAUAUUCCUAUCGGAGCCGGCAUCUGUGCUU
CCUACCAGACUCAGACCAACUCCCCCAGACGCGCUAGGUCCGUGGGCUUCCCAGUCUAUUAUCGCUUAUACUAUGU
CCCUGGGAGCCGAGAAUUCUGUUGCCUAUUCCAAUAACUCCAUCGCCAUUCCUACCAACUUUACCAUCUCUGUGA
CCACCGAGAUUCUGCCCGUGUCCAUGACCAAAACUUCUGUGGAUUGUACCAUGUACAUCUGUGGAGAUUCCACCG
AGUGCUCUAACCUGCUGCUGCAGUACGGCUCCUUUUGCACCCAAUUAAACCGCGCUCUGACUGGCAUCGCCGUG
GAGCAAGAUAAAAACACCCAAGAGGUGUUCGCUCAGGUGAAGCAGAUCUACAAGACACCUCCCCAUUAAAGAUUUCG
GAGGCUUUAAUUUCUCUCAGAUCCUGCCCGACCCUUCUAAGCCCUCUAAACGCUCCUUCAUCGAGGAUCUGCUGU
UCAACAAGGUUACCCUGGCCGACGCUGGCUUUAUCAAACAGUACGGCGACUGCUUAGGCGACAUCGCCGCCCGC
GAUUUAAUUUGCGCUCAGAAGUUCAACGGACUGACCGUGCUGCCUCCUCUGCUGACCGACGAAAUGAUCGCCCAA
UACACCUCCCGCCCUGCUGGCUGGCACUAUCACCUCCGGCUGGACCUUUGGCGCUGGAGCCGCUCUGCAAAUCCC
UUUCGCUAUGCAGAUGGCUUACCGCUUUAACGGAAUCCGGCGUGACCCAGAACGUGUUAUACGAAAAUCAGAAAUU
AAUUGCCAAUCAAUUUAACUCUGCCAUCGGCAAGAUUCAGGAUUCUCUGUCUUCUACUGCCUCUGCCUUAGGAAA
ACUGCAGGACGUGGUGAAUCAGAACGCCCAGGCCCUGAAUACCCUGGUUAAGCAACUGUCUUCCAAUUUCGGCGC
UAUCUCCUCUGUGUUAAACGACAUUCUGUCCCGCCUGGAUCCUCCUGAGGCCGAAGUGCAAAUUGACCGCUUAAU
CACUGGCAGACUGCAAUCCCUGCAAACCUACGUUACUCAACAGCUGAUCAGAGCCGCCGAAAUCCGCGCUUCUGC
CAACUUAGCUGCUACCAAGAUGUCCGAGUGCGUGCUGGGACAGUCCAAAAGAGUUGACUUUUGCGGAAAGGGCU
ACCACCUGAUGUCCUUUCCCCAGUCCGCCCCCCACGGAGUUGUUUUCCUGCACGUUACUUACGUUCCCUGCUCAA
GAGAAGAACUUCACACCACCGCUCCCGCUAUUUGCCACGACGGCAAGGCUCAUUUCCCCAGAGAGGGAGUGUUUGU
GUCCAACGGCACUCACUGGUUUGUUACUCAGCGCAACUUCUACGAACCUCAGAUCAUCACACCACUGACAAUACCUU
UGUGUCCGGAAACUGUGACGUGGUUAUCGGCAUUGUGUGAACAAUACUGUGUACGACCCUUUACAACCUGAGCUGG
AUUCUUUUAAAGAAGAACUGGACAAGUACUUCAAGAACCACACCUCCCCCGACGUGGAUCUGGGCGACAUCUCCG
GCAUCAACGCCUCUGUGGUGAAUAUUCAGAAGGAGAUUGAUCGCCUGAACGAGGUUGCCAAGAAUCUGAACGAGU
CUCUGAUCGACCUGCAGGAGCUGGGCAAGUACGAACAGUACAUCAAGUGGCCCCUGGUACAUUUGGCUGGGCUUU
AUUGCUGGACUGAUCGCUAUCGUUAUGGUUACCAUCAUGCUGUGCUGUAUGACCUCUUGCUGCUCCCUGUCUGAA
AGGCUGUUGCUCCUGCGGCUCCUGUUGUAAGUUUGACGAGGACGACUCCGAGCCUGUUCUGAAAGGAGUUAAAC
UGCACUACACCUAAAUGAGACCAUA

[1110]

157	2A4681	AUAGGUCUCACACACUAGGGCGCGCCAGUCCUCAAGCUGGGCCUGACACAACUGUGUUCACUAGCAACUACUCCC AGACACCAUGGUACUCCCGACUCCUGAGGUACUCCCUGCCGUUACUGCCCUGUGGGGCAAGGUGAUACUCCCUG AAGUUGGUGGUGAGGCCCUGGGCAGGCUACUCCCGGUCUACCCUUGGACCCAGAGGUCGACUCGGACCGGCCAC CAUGUUUGUGUUUCUGGUGCUGCCUCUGGUGUCCUCUCAGUGUGUUAACCUGACCACCAGAACCCAACUGC CCCCCGCCUACACUAACUCUUUCACUCGCGGCGUGUACUACCCCGAUAAAGUUUUCAGAUCCUCCGUGCUCCAUU CUACCCAAGACCUGUUCUUACCCUUUUUCUCCAACGUGACCUGGUUCCACGCCAUCCACGUGUCCGGCACUAACG GAACCAAGCGCUUCGAUAAUCCCGUGCUGCCUUUUCAACGACGGAGUUUACUUUGCUUCCACCGAGAAGUCCAAUA UUAUCCGGGGCUGGAUCUUCGGCACCACACUGGAUUCCAAAACCCAGUCCUUACUGAUUGUGAACAACGCCACUA ACGUGGUGAUCAAGGUGUGAGUUCCAGUUCUGUAACGACCCCUUUCUGGGCGUGUAUUAUCAUAAAAACAACA AGUCCUGGAUGGAGUCCGAGUUUAUAUCUUCCGCUAACAACUGCACCUUCGAAUACGUGUCCCAGCCUU UCCUGAUGGAUCUGGAAGGAAAGCAGGGCAACUUCAAGAACUUACGCGAGUUCGUGUUCAAGAACAUCGACGGCU ACUUCAAAAUUUACUCCAAGCACACCCCUAUCAACUUAGUGAGAGAUCUGCCCCAGGGCUUCUCCGCUCUGGAAC CUCUGGUGGACUUACCCAUUGGCAUCAACAUCACUCGCUUCCAAACACUGCUCGCUCUGCACCGCUCUUAUCUGA CCCCCGGCGACUCCUCUUCUGGCUGGACCGCCGGCGCCGCUGCCUAUUACGUGGGAUACCUGCAACCCCGCACC UUUCUGCUGAAAUACAACGAAAACGGCACCAUCACAGACGCUGUGGACUCUGGACCCCCUGUCCGAGACU AAGUGCACCCUGAAGUCCUUCACCGUUGAAAAGGGCAUUUAUCAGACUUCCAACUUCCGCGUGCAGCCUACUGAG UCCAUUGUGCGCUUCCCUAACAUCACUAACUUGUGUCCUUUCGGCGAAGUGUUCAACGCUACUCGCUUCGCCUCC GUGUACGCCUGGAACCGCAAGAGAAUCUCCAAUUGCGUGGCCGACUACUCUGUUCUCUACAACUCUGCCUCCUUC UCCACCUUUAAGUGCUACGGCGUGUCCCCCACCAAACUGAACGACCUGUGCUUCACCAACGUGUACGCCGACUCC UUUGUGAUCAGAGGCGACGAGGUGCGCCAGAUCGCCCCCGGCCAGACUGGCAAGAUCGCCGAUUACAAUUACAA GCUGCCUGACGACUUUACCGGCUGCGUGAUUGCCUGGAACUCCAACAACCUGGACUCCAAAGUGGGCGGCAACU ACAACUACCUGUACCGCCUGUUUAGAAAAUCCAACCUGAAGCCCUUCGAGCGGGACAUUUCUACUGAGAUCUACC AGGCCGGCUCCACCCCCUGUAACGGCGUGGAAGGCUUCAACUGCUACUUUCCCCUGCAGUCCUACGGCUUCCAG CCUACCAACGGCGUGGGCUACCAGCCCUACCGCGUGGUGUGUUAUCCUUCGAGCUGCUGCACGCCCCUGCCAC CGUGUGCGGACCCAAAAAGUCUACUAACCUGGUUAAGAAUAAGUGUGUUAAUUUCAAUUUUAACGGCUUAACCGG AACCGGAGUGCUGACCGAGUCCAAUAAAAAGUUCCUGCCCUUUCAGCAGUUUGGCCGCGACAUCGCCGAUACUAC CGACGCCGUGCGCGAUCCCCCAGACCCUGGAGAUCCUGGACAUUACCCCCUGCUCUUUCGGCGGAGUGUCCGUGA UCACCCCCGGCACCAAUACCUCCAAUCAGGUGGCCGUUCUGUACCAGGACGUGAAUUGCACCGAAGUGCCCGUG GCCAUUCACGCCGACCAGUUAACUCCUACUUGGAGAGUGUACUCCCACCGGCUCUAACGUGUUUCAGACCCGCGCC GGCUGUCUGAUCGGCGCCGAGCACGUGAACAACUCCUACGAGUGCGACAUUCCCAUUGGCGCCGGCAUCUGCGC CUCCUACCAAACCCAGACUAACUCUCCCAGACGCGCCCGCUCUGUGGCCUCUCAGUCCAUCAUCGCUUACACUAU GUCCCUGGGCGCCGAGAACUCCGUGGCCUAUUCCAACAACUCCAUCGCCAUCCCCACUAACUUCACCAUCUCUGU GACCACCGAAAUCCUCCCCCGUGUCUAUGACUAAGACUUCCGUGGACUGUACCAUGUACAUUUGCGGCGACUCCAC CGAGUGUUCCAAUCUGCUGCUGCAGUACGGCUCCUUUUGCACCCAGCUGAACCGCGCCCUGACCGGCAUCGCUG UUGAGCAGGACAAGAAUACCCAGGAGGUGUUUGCUCAGGUGAAGCAAAUCUAUAAGACCCCUCCCAUCAAGGACU UUGGCGGCUUCAACUUUUCCCAGAUCCUGCCCGACCCUUCCAAGCCCUCCAAACGCUCUUUCAUCGAAGAUCUGC UGUUCAAUAAAGUGACCCUGGCCGACGCCGGCUUCAUCAAGCAGUACGGAGACUGUCUGGGAGACAUUGCUGCU CGCGACCUGAUUUGCGCCCAGAAGUUCAACGGCCUGACCGUGCUGCCCCCCUCUGCUGACCGACGAGAUGAUCGC UCAGUACACCUCCGCCCUGCUGGCUGGCACUAUCACCUCCGGCUGGACUUUCGGCGCUGGCGCCGCCCUGCAGA UUCCCUUCGCCAUGCAGAUGGCUUAUCGCUUCAACGGAAUCGGAGUGACACAGAACGUGCUGUACGAGAAUCAGA

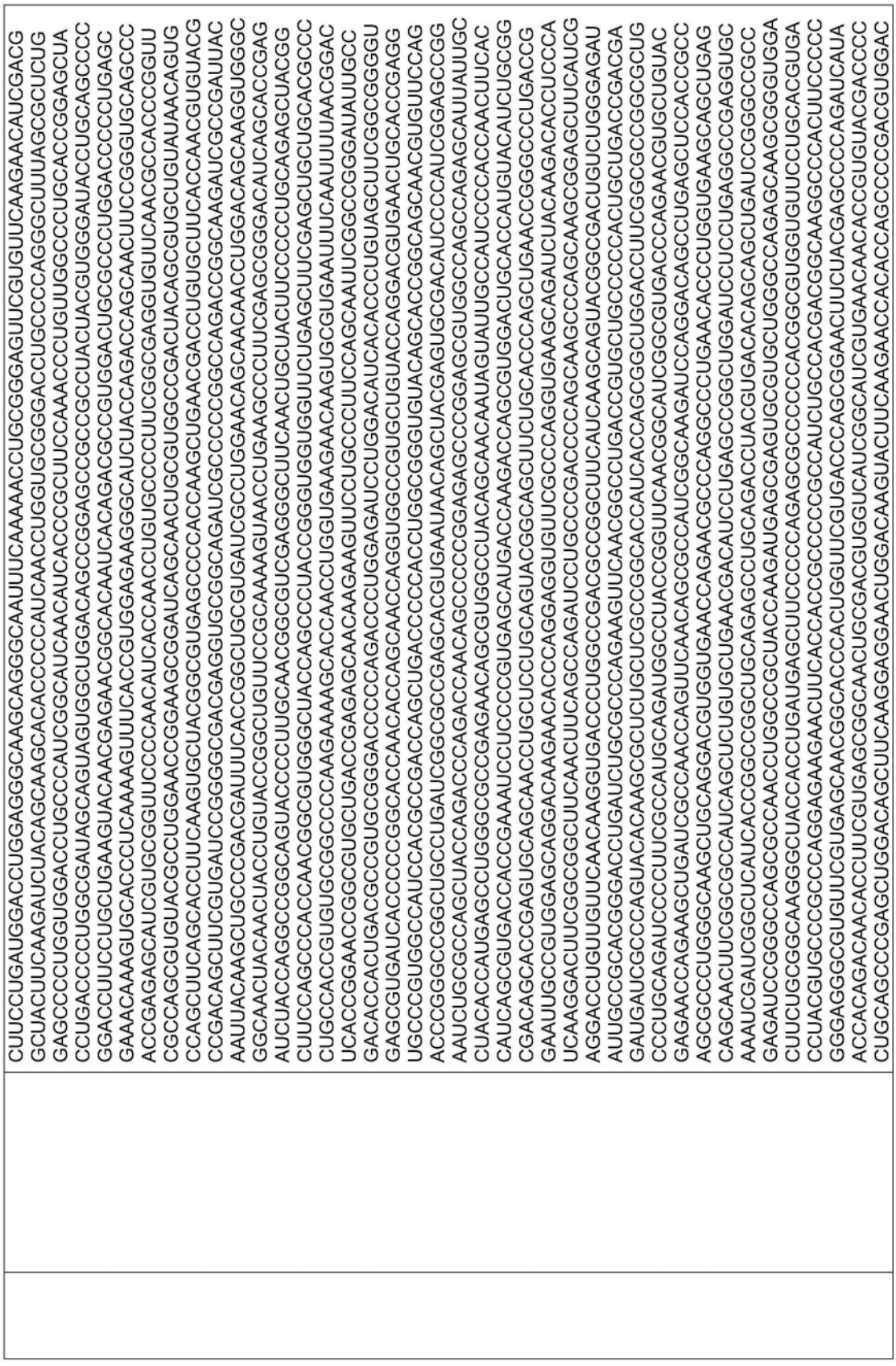
[1111]

AACUGAUCGCUAACCAGUUUAAUUCCGCCAUUGGCAAGAUCCAGGACUCCCUGUCCUCUACUGCUUCCGCCCUGG GCAAGCUGCAGGACGUGGUGAACCAGAACGCCCAGGCUCUGAACACCCUGGUGAAGCAACUGUCUUCUAACUUUG GAGCCAUUUCUUCCGUGCUGAACGACAUCCUGUCCAGACUGGAUCCUCCUGAGGCCGAGGUGCAGAUCGACCGC CUGAUCACUGGCCGCCUGCAGUCCCUGCAGACUUACGUUACCCAGCAAUUAAUCCGCGCUGCCGAGAUCCGCGC CUCCGCCAACCUGGCCGCCACCAAGAUGUCCGAGUGCGUUCUGGGCCAGUCCAAACGCGUUGACUUCUGCGGCA AGGGCUACCACCUGAUGUCCUUCCCCCCAGUCCGCUCCCCCACGGAGUGGGUGUUCCUGCACGUGACCUACGUGCCU GCCCAGGAGAAGAACUUCACCACCGCCCCCGCCAUUUGCCACGACGGAAAGGCCCACUUCCCCCCGCGAGGGAGU GUUCGUUUCUAACGGCACUCACUGGUUCGUGACCCAGAGAAACUUCUACGAGCCCCAGAUUAUUACCACCGACAA UACCUUCGUUUCUGGCAACUGCGACGUGGUUAUCGGCAUCGUGAACAACACCGUGUACGACCCCCUGCAACCCGA GCUGGAUUCUUUCAAGGAGGAGCUGGAUAAGUACUUUAAAAACCAUACCUCCCCCGACGUGGACCUGGGCGACAU CUCUGGCAUCAACGCCUCCGUGGUGAAUAUCCAGAAGGAGAUCGAUCGCCUGAACGAGGUGGCCAAGAACUUAAA CGAAUCUCUGAUCGACCUGCAGGAGCUGGGCAAGUACGAGCAGUAUAUUAAGUGGCCCUGGUUAUCUGGUUAG GCUUUAUCGCCGGCCUGAUCGCCAUUGUUAUGGUGACCAUCAUGCUGUGCUGCAUGACCUCCUGCUGUUCCUGU UUAAAAGGCUGCUCCUGCGGAUCCUGCUGUAAAUUCGACGAAGACGACUCCGAGCCCGUGCUGAAAGGAGU UAAGUUACACUAUACCUAAAUGAGACCAUA		
AUAGGUCUCACACACUAGGGCGCGCCAGUCCUCAAGCUGGGCCUGACACAACUGUGUUCACUAGCAACUACUCCC AGACACCAUGGUACUCCCGACUCCUGAGGUACUCCCCUGCCGUUACUGCCCUGUGGGGCAAGGUGAUACUCCCCUG AAGUUGGUGGUGAGGCCCUGGGCAGGCUACUCCCGGUCUACCCUUGGACCCAGAGGUCGACUCGGACCGGCCAC CAUGUUCGUGUUCCUGGUGCUGCCCCUGGUGUCCUCCCAGUGCGUCAACCUGACCACCCGGACCCAACUGC CCCCUGCCUAUACCAAUUCCUUCACCCGGGGCGUCUACUACCCCGACAAGGUGUUCCGGUCCUCUGUGCUCCAC UCCACCCAGGACCUCUUCCUCCCCUUUUUCUCCAACGUGACCUGGUUCCACGCCAUCCACGUGUCUGGCACAAAC GGAACCAAGCGCUUCGACAACCCUGUGCUCCCCUUCAACGACGGCGUGUACUUCGCCUCCACCGAGAAGUCCAAC AUCAUCCGCGGCUGGAUCUUCGGCACACCCUCGACUCUAAGACCCAGUCCCUGCUGAUUGUGAAUAACGCCACC AACGUGGUGAUCAAGGUGUGCGAAUUUCAGUUCUGCAACGACCCCUUCCUGGGCGUUUACUACCAUAAGAACAAC AAGUCCUGGAUGGAGUCCGAGUUCCGGGUGUAUUCCUCUGCCAAUAACUGCACCUUUGAGUACGUGUCCCAGCC CUUCCUGAUGGACCUGGAGGGCAAGCAGGGCAAUUUUAAAAACCUGCGCGAGUUCGUGUUCAAGAACAUCGACG GCUACUUCAAGAUCUAUUCCAAGCACACCCCUAUCAACCUGGUGCGCGACCUGCCCCAGGGCUUUUCCGCUCUGG AGCCCCUGGUUGACCUGCCCAUCGGCAUCAACATCACCCGCUUCCAGACUUUACUGGCCCUGCACCGCUCCUACC UGACCCCCGGCGAUUCCCUCUUCUGGCUGGACAGCCGGAGCCGCUGCCUACUACGUGGGAUACCUGCAGCCCCGC ACCUUCCUGCUGAAGUACAACGAGAACGGAACCAUUACAGACGCUGUCGACUGUGCUCUGGAUCCCCUGUCCGAA ACAAAGUGCACCCUGAAGUCCUUCACCGUGGAGAAGGGCAUCUACCAGACCUCCAACUUCCGCGUGCAGCCCACC GAGUCCAUCGUGAGAUUCCCCAACAUCACUAACCUGUGCCCCUUCGGCGAGGUGUUCAACGCCACCCGCUUCGC CUCCGUGUACGCCUGGAACCGCAAGCGCAUCUCCAACUGCGUUGCCGACUACUCUGUGCUCUACAACUCCGCCU CCUUCUCCACCUUCAAGUGCUACGGCGUGUCCCCCACCAAGCUGAACGACCUGUGCUUCACCAACGUGUACGCCG ACUCCUUCGUGAUCCGCGGCGACGAGGUGCGCCAGAUCGCCCCCGGCCAGACCGGAAAGAUCGCCGACUAUUACAAU UACAAGCUGCCCGACGACUUCACCGGCUGCGUGAUCGCCUGGAACUCCAACAAUCUGGACUCCAAGGUUGGCGG CAACUACAACUACCUGUACCGCCUGUUCCGCAAGUCCAACCUGAAGCCCUUCGAGCGGGACAUUUCCACAGAGAU UUACCAGGCUGGCUCCACCCCCUGUAACGGAGUGGAGGGCUUCAACUGCUACUUCCCCCUGCAGUCCUACGGCU UCCAGCCCACCAACGGCGUGGGCUACCAGCCCUACCGCGUGGUGGUGCUGUCCUUCGAGCUGCUGCACGCCCCU GCCACCGUGUGCGGCCCCAAGAAGUCCACCAACCUGGUGAAGAACAAGUGCGUGAACUUCAACUUCAACGGACUG		

[1112]

		ACAGGCACCGGCGUGCUGACCGAGUCCAACAAGAAGUUCCUGCCCUUCCAGCAGUUCGGCCGGGACAUUGCCGA
		CACCACCGACGCCGUGCGCGACCCCCAGACCCUGGAGAUCCUGGACAUCACCCCCUGCUCCUUCGGCGGAGUGU
		CCGUGAUCACCCCCGGCACCAACACCUCCAACCAGGUUGCCGUGCUGUACCAGGACGUUAACUGCACCGAGGUG
		CCCGUGGCCAUCCACGCCGACCAGCUGACCCCCACCUGGCGCGUGUACUCCCACCGGCUCCAACGUGUUCCAGAC
		CCGCGCCGGCUGCCUGAUCGGCGCCGAGCACGUGAACAACUCCUACGAGUGCGACAUCCCCAUUGGCGCCGGCA
		UCUGCGCCUCCUACCAGACCCAGACCAACUCCCCUCGCCGCCCGGUCCGUCGCCUCCCAGUCCAUCGCC
		UACACCAUGUCCCUGGGCGCCGAGAACUCCGUGGCCUACUCCAACACUCCAUUGCCACCCCACCAACUUCACC
		AUCUCCGUGACCACCGAAAUCCUCCCCGUGUCCAUGACCAAGACCUCCGUGGACUGCACCAUGUACAUCUGCGGC
		GACUCCACCGAGUGCUCCAACCUGCUGCAGUACGGCUCCUUCUGCACCCAGCUGAAUCGCGCCCUGACCGG
		CAUCGCCGUGGAGCAGGACAAGAACACCCCAAGAGGUGUUCGCCCAGGUGAAGCAGAUCUACAAGACCUCCCAU
		CAAGGACUUCGGCGGCUUCAACAUCCUCCCAGAUCCUGCCCGACCCCUCCAAGCGCUCCUUCAUCGA
		GGACCUGCUGUUCAACAAGGUGACCCUGGCCGACGCCGGCUUCAUCAAGCAGUACGGCGACUGUCUGGGAGACA
		UUGCCGCCCGCGACCUGAUCUGCGCCCAGAAGUUCAACGGCUUAACCGUGCUGCCCCCUCUGCUGACCGACGAG
		AUGAUCGCCCAGUACACAUCCGCUCUGGCCGGCACCAUCACCUCCGGCUGGACCUUUGGCGCUGGCGCUGC
		CCUGCAGAUCCCCUUCGCUAUGCAGAUGGCCUACCGCUUCAACGGCAUCGGCGUGACCCAGAACGUGCUGUACG
		AGAACCAGAAGCUGAUCGCCAACCAGUUCAACUCCGCCAUCGGCAAGAUCCAGGACUCCCUGUCCUCCACCGCCU
		CCGCCCUGGGCAAGCUGCAGGACGUGGUGAACCAGAACGCCCAGGCCCUGAACACCCUGGUGAAGCAGCUGUCC
		UCUAACUUCGGCGCCAUCUCCUCCGUGCUGAACGACAUUCUGUCCCGCCUGGAUCCUCCUGAGGCCGAGGUGCA
		AAUCGAUCGCCUCAUCACCGGCGCCGCCUGCAGUCCCUGCAGACCUACGUGACACAGCAGCUGAUCCGCGCCGCCG
		AGAUCCGCGCCUCCGCCAACCUGGCCGCCACCAAGAUGUCUGAGUGCGUGCUGGGCCAGUCCAAACGCGUUGAC
		UUCUGCGGCAAGGGCUACCACCUGAUGUCCUUCCCCCAGUCCGCCCCCCACGGCGUGGUGUUCCUGCACGUGAC
		CUACGUGCCCGCCCAGGAGAAGAACUUCACUACCGCCCCCGCCAUCUGCCACGACGGCAAGGCCCACUUCCCCCG
		CGAGGGCGUGUUCGUGUCCAACGGCACCCACUGGUUCGUGACCCAGCGCAACUUCUACGAGCCCCAGAUCAUCA
		CCACCGACAACACCUUCGUGUCCGGCAACUGCGACGUGGUGAUUGGCAUCGUGAACAACACCGUGUACGACCCCC
		UGCAGCCCGAGCUGGACUCCUUCAAGGAGGAGCUGGACAAGUACUUUAAGAACCACACCUCCCCCGACGUGGACC
		UGGGCGACAUCUCCGGCAUCAACGCCUCCGUGGUGAACAUCCAGAAGGAGAUCGACCGCCUGAACGAGGUGGCC
		AAGAACCUGAACGAGUCCCUGAUCGACCUGCAGGAGCUGGGCAAGUACGAACAGUACAUCAAGUGGCCCUGGUAC
		AUCUGGCUGGGCUUCAUCGCCGGCCUGAUCGCCAUCGUGAUGGUGACCAUCAUGCUGUGCUGCAUGACCUCUUG
		CUGUUCCUGUCUGAAGGGCUGCUGCUCCUGCGGCUCCUGCUGCAAGUUCGACGAGGACGACUCCGAGCCCGUGC
		UGAAGGGCGUGAAGCUGCACUACACCUAAAUGAGACCAUA
159	2A6681	AUAGGUCUCACACACUAGGGCGCGCCAGUCCUCAAGCUGGGCCUGACACAACUGUGUUCACUAGCAACUACUCCC
		AGACACCAUGGUACUCCCGACUCCUGAGGUACUCCCUGCCGUUACUGCCCUGUGGGGCAAGGUGAUACUCCCUG
		AAGUUGGUGGUGAGGCCCUGGGCAGGCUACUCCCGGUCUACCCUUGGACCCAGAGGUCGACUCGGACCGGCCAC
		CAUGUUCGUGUUCCUGGUGCUGCUCCCCCUGGUGAGCUCCCAGUGCGUCAACCUGACCACACGGACCCAGCUGC
		CCCCCGCCUAUACCAACAGCUUCACCCGCGGCGUCUACUACUCCCCGACAAGGUGUUCCGGAGCAGCGUGCUGCAC
		AGCACCCAGGACCUCUUCCUCCCCUUUUUUAGCAACGUGACCUGGUUCCACGCCAUCCACGUGAGUGGCACCAAC
		GGCACCAAGCGGUUCGACAACCCCGUGCUCCCCUUCAACGACGGCGUGUACUUCGCUAGCACAGAAAAAGUAAC
		AUCAUUCGGGGCUGGAUCUUCGGCACCACACUGGAUAGCAAAACCCAGAGCCUGCUGAUUGUGAAUAACGCCACC
		AACGUGGUGAUCAAGGUGUGCGAGUUCCAGUUCUGCAACGACCCCUUCCUGGGCGUGUACUACCACAAGAACAAC
		AAGAGCUGGAUGGAGAGCGAGUUCCGCGUGUAUAGCUCUGCCAACAACUGCACCUUCGAGUACGUGAGCCAGCC

[1113]


CUUCCUGAUGGACCUGGAGGGCAAGCAGGGCAAUUUCAAAAACCUGCGGGAGUUCGUGUUCAAGAACAUCGACG
GCUACUUCAAGAUCUACAGCAAGCACACCCCCAUCAACCUGGUGCGGGACCUGCCCCAGGGCUUUAGCGCUCUG
GAGCCCCUGGUGGACCUGCCCAUCGGCAUCAACAUCACCCGCUUCCAAACCCUGUUGGCCCUGCACCGGAGCUA
CCUGACCCCUGGCGAUAGCAGUAGUGGCUGGACAGCCGGAGCCGCCGCCUACUACGUGGGAUACCUGCAGCCCC
GGACCUUCCUGCUGAAGUACAACGAGAACGGCACAAUCACAGACGCCGUGGACUGCGCCCUGGACCCCCUGAGC
GAAACAAAGUGCACCCUCAAAAGUUUCACCGUGGAGAAGGGCAUCUACCAGACCAGCAACUUCCGGGUGCAGCCC
ACCGAGAGCAUCGUGCGGUUCCCCAACAUCACCAACCUGUGCCCCUUCGGCGAGGUGUUCAACGCCACCCGGUU
CGCCAGCGUGUACGCCUGGAACCGGAAGCGGAUCAGCAACUGCGUGGCCGACUACAGCGUGCUGUAUAACAGUG
CCAGCUUCAGCACCUUCAAGUGCUACGGCGUGAGCCCCACCAAGCUGAACGACCUGUGCUUCACCAACGUGUACG
CCGACAGCUUCGUGAUCCGGGGCGACGAGGUGCGGCAGAUCGCCCCGGGCCAGACGGGCAAGAUCGCCGAUUAC
AAUUACAAGCUGCCCGACGAUUUCACCGGCUGCGUGAUCGCCUGGAACAGCAACAACCUGGACAGCAAGGUGGGC
GGCAACUACAACUACCUGUACCGGCUGUUCCGCAAAAGUAACCUGAAGCCCUUCGAGCGGGACAUCAGCACCGAG
AUCUACCAGGCCGGCAGUACCCCUUGCAACGGCGUCGAGGGCUUCAACUGCUACUCCCCCUGCAGAGCUACGG
CUUCCAGCCCACCAACGGCGUGGGCUACCAGCCCUACCGGGUGGUGGUUCUGAGCUUCGAGCUGCUGCACGCCC
CUGCCACCGUGUGCGGCCCCAAGAAAAGCACCAACCUGGUGAAGAACAAGUGCGUGAACUUUUUCAAUUUUAACGGAC
UCACCGGAACCGGCGUGCUGACCGAGAGCAACAAGAAGUUCCUGCCCUUCCAGCAAUUCGGCCGGGAUAUUGCC
GACACCACUGACGCCGUGCGGGACCCCCAGACCCUGGAGAUCCUGGACAUCACCCUGUAGCUUCGGCGGGGU
GAGCGUGAUCACCCCCGGCACCAACACCAGCAACCAGGUGGCCGUGCUGUACCAGGACGUGAACUGCACCGAGG
UGCCCGUGGCCAUCCACGCCGACCAGCUGACCCCCACCUGGCGGUGUACAGCACCGGCAGCAACGUGUUCCAG
ACCCGGGGCCGGCUGCCUGAUCGGCGCCGAGCACGUGAAUAACAGCUACGAGUGCGACAUCCCCAUCGGAGCCGG
AAUCUGCGCCAGCUACCAGACCCAGACCAACAGCCCCCGGAGAGCCCGGAGCGUGGCCAGCCAGAGCAUUAUUGC
CUACACCAUGAGCCUGGGCGCCGAGAACAGCGUGGCCUACAGCAACAAUAGUAUUGCCAUCCCCACCAACUUCAC
CAUCAGCGUGACCACCGAAAUCCUCCCCGUGAGCAUGACCAAGACCAGCGUGGACUGCACCAUGUACAUCUGCGG
CGACAGCACCGAGUGCAGCAACCUGCUCCUGCAGUACGGCAGCUUCUGCACCCAGCUGAACCGGGCCCUGACCG
GAAUUGCCGUGGAGCAGGACAAGAACACCCAGGAGGUGUUCGCCCAGCAAGCCCAGCAAGCGGAGCUUCAUCG
UCAAGGACUUCGGCGGCUUCAACUUCAGCCAGAUCCUGCCCGACCCCAGCAAGCGGAGCGACUGUCUGGGAGAU
AGGACCUGUUGUUCAACAAGGUGACCCUGGCCGACGCCGGCUUCAUCAAGCAGUACGGCGACUGUCUGGGAGAU
AUUGCCGCACGGGACCUGAUCUGCGCCCAGAAGUUCAACGGCCUGACCGUGCUGCCCCCCACUGCUGACGACGA
GAUGAUCGCCCAGUACACAAGCGCUCUGCUCGCCGGCACCAUCACCAGCGGCUGGACCUUCGGCGCCGGCGCUG
CCCUGCAGAUCCCCUUCGCCAUGCAGAUGGCCUACCGGUUCAACGGCAUCGGCGUGACCCAGAACGUGCUGUAC
GAGAACCAGAAGCUGAUCGCCAACCAGUUCAACAGCGCCAUCGGCAAGAUCCAGGACAGCCUGAGCUCCACCGCC
AGCGCCCUGGGCAAGCUGCAGGACGUGGUGAACCAGAACGCCCAGGCCCUGAACACCCUGGUGAAGCAGCUGAG
CAGCAACUUCGGCGCCAUCAGCUCUGUGCUGAACGACAUCCUGAGCCGGCUGGAUCCUCCUGAGGCCGAGGUGC
AAAUCGAUCGGCUCAUCACCGGCCGGCUGCAGAGCCUGCAGACCUACGUGACACAGCAGCUGAUCCGGGCCGCC
GAGAUCCGGGCCAGCGCCAACCUGGCCGCUACCAAGAUGAGCGAGUGCGUGCUGGGCCAGAGCAAGCGGGUGGA
CUUCUGCGGCAAGGGCUACCACCUGAUGAGCUUCCCCCAGAGCGCCCCCCACGGCGUGGUGUUCCUGCACGUGA
CCUACGUGCCCGCCCAGGAGAAGAACUUCACCACCGCCCCCGCCAUCUGCCACGACGGCAAGGCCCACUUCCCCC
GGGAGGGCGUGUUCGUGAGCAACGGCACCCACUGGUUCGUGACCCAGCGGAACUUCUACGAGCCCCAGAUCAUA
ACCACAGACAACACCUUCGUGAGCGGCAACUGCGACGUGGUCAUCGGCAUCGUGAACAACACCGUGUACGACCCC
CUGCAGCCCGAGCUGGACAGCUUCAAGGAGGAACUGGACAAGUACUUCAAGAACCACACCAGCCCCGACGUGGAC

[1114]

		CUGGGCGACAUCAGCGGCAUCAACGCCAGCGUGGUGAACAUCCAGAAGGAGAUCGACCGGCUGAACGAGGUGGC
		CAAGAACCUGAACGAGAGCCUGAUCGACCUGCAGGAGCUGGGCAAGUACGAGCAGUACAUCAAGUGGCCCUGGUA
		CAUCUGGGCUGGGCUUUAUUGCCGGCCUGAUCGCCAUCGUGAUGGUGACCAUCAUGCUGUGCUGUAUGACAAGCU
		GUUGCAGUUGCCUGAAGGGCUGCUGCAGCUGCGGCAGCUGCUGCAAGUUCGACGAGGACGACAGCGAGCCCGU
		GCUGAAGGGCGUGAAGCUGCACUACACCUAAAUGAGACCAUA
160	P51	AUGUACCGGAUGCAGUUGUUGUCCUGUAUAGCUCUUUCCCUUGCAUUGGUCACUAAUUCUGUGAACCUCACCACU
		CGCACACAGCUACCUCCCGCGUACACUAAUUCAUUUACCAGGGGCGUCUAUUAUCCUGAUAAGGUGUUCCGGAGU
		UCAGUGUUGCAUAGCACUCAAGACCUGUUCCUGCCCUUCUCCAAUGUCACUUGGUUUCAUGCGAUACAUGUG
		UCUGGUACCAACGGAACGAAGAGAUUUGAUAACCCCGUACUGCCAUUCAAUGAUGGCGUAUACUUUGCUUCGACU
		GAAAAAUCCAACAUCAUCAGGGGCUGGAUUUUUGGUACAACGCUUGAUUCCAAGACCCAGUCCCCUCCUUAUUGUG
		AACAAUGCGACCAACGUCGUGAUAAAGGUCUGUGAGUUUCAGUUCUGCAAUGACCCAUUCCUUGGAGUGUAUUAU
		CACAAGAACAACAAAUCGUGGAUGGAGUCAGAGUUUAGGGUGUACAGCAGCGCUAACAACUGUACAUUUGAGUAU
		GUGAGUCAGCCGUUUCUGAUGGAUCUUGAGGGCAAACAGGGCAAUUUUAAGAAUCUCAGAGAAUUUGUGUUCAAG
		AACAUUGAUGGUUACUUUAAGAUCUAUAGCAAACAUACGCCAAUCAACUUGGUUCGUGAUCUGCCCACAGGGAUUU
		AGCGCACUGGGAACCUCUCGUUGACUUGCCCAUAGGUAUUAACAUCACCAGGUUCCAGACGCUCUUGGCAUUACAC
		CGUAGUUAUCUGACCCCCGGGGACUCCAGUUCCGGAUGGACUGCAGGAGCCGCUGCCUACUAUGUGGGUUACCU
		CCAGCCCAGGACCUUUCUUUGAAAUAUAACGAGAACGGCACAAUCACUGAUGCUGUGGACUGCGCAUUGGAUCC
		UUUGUCAGAGACUAAGUGCACUCUGAAGUCAUUCACAGUCGAGAAAGGCAUUUACCAGACGUCUAACUUCAGGGU
		UCAGCCUACUGAGUCCAUCGUGAGAUUCCCAAACAUCACAAAUCUUUGUCCCUUCGGUGAGGUAUUCAAUGCGAC
		ACGAUUUGCCUCAGUGUACGCGUGGAAGAGGAUCUCCAAUUGCGUGGCCGACUACUCCGUCUUAUACAA
		CUCAGCUAGCUUUUCAACAUUCAAGUGCUAUGGCGUGAGCCCUACCAAGCUCAAUGACCUGUGCUUCACUAAUGU
		GUAUGCCGACUCUUUUGUCAUUCGCGGCGACGAGGUCCGACAAAUCGCACCGGGCCAAACCGGUAAAAUUGCCG
		ACUACAACUACAAGCUGCCUGACGACUUCACCGGCUGCGUAAUCGCCUGGAACAGCAAUAACCUGGAUAGCAAAG
		UGGGCGGAAACUACAACUACCUGUACCGGCUCUUUAGAAAGUCCAACCUGAAACCAUUCGAGCGCGAUAUCUCGA
		CCGAAAUCUACCAGGCGGGCAGCACCCCCUGUAAUGGUGUAGAAGGGUUCAAUUGUUACUUUCCACUCCAGAGUU
		AUGGGUUCCAGCCGACCAAUGGCGUCGGUUAUCAACCAUAUCGCGUUGUGGUGUUGCUCCUUUGAGCUGCUACAC
		GCCCCAGCUACAGUGUGCGGGCCAAAGAAAGCACAAAUCUUGUCAAGAACAAAUGCGUUAACUUUAAUUUUAAUG
		GACUCACAGGUACAGGAGUCCUGACCGAAUCUAAUAAGAAGUUCCUGCCCUUUCAACAGUUCGGACGAGACAUUG
		CCGACACCACCGAUGCCGUUCGGGACCCACAGACCUUAGAAAUUCUGGAUAUUACUCCAUGUAGUUUUGGGGGAG
		UGUCUGUCAUCACCCCUGGCACUAAUACAUCUAACCAGGUUGCAGUCCUCUACCAGGAUGUGAACUGUACCGAAG
		UGCCGGUCGCUAUUCACGCAGACCAGCUCACUCCUACCUGGCGGGUGUACUCCACAGGCUCUAACGUGUUUCAG
		ACACGUGCAGGGUGCCUAAUCGGCGCAGAGCAUGUAAAUAACUCCUAUGAGUGUGAUAUCCCCAUCGGAGCCGG
		GAUCUGCGCUUCCUACCAGACACAAACGAAUAGUCCCGGAUCUGCCUCAAGCGUGGCAUCUCAAUCCAUUAUAGC
		AUAUACGAUGUCCCUUGGAGCUGAAAACAGCGUUGCGUAUUCAAACAAUAGUAUCGCUAUUCCAACCAAUUUUACA
		AUUAGCGUGACCACAGAAAUACUCCCUGUGAGCAUGACCAAGACCAGUGUAGACUGUACUAUGUACAUCUGCGGC
		GACAGUACUGAGUGUAGCAAUCUGCUGCUACAGUAUGGGUCCUUCUGUACUCAGCUUAAUCGGGCUCUCACCGG
		AAUCGCUGUAGAGCAAGAUAAAAACACACAAGAAGUGUUUGCUCAAGUGAAGCAGAUCUAUAAGACACCUCCCAUC
		AAGGAUUUCGGUGGGUUCAACUUUAGCCAGAUUCUGCCCGAUCCGUCUAAACCGUCCAAGCGAAGUUUCAUCGAA
		GACCUGCUUUUCAAUAAGGUCACGCUGGCAGAUGCUGGAUUUAUCAAACAGUACGGCGACUGUCUGGGCGAUAU
		CGCCGCAAGAGACUUGAUAUGCGCCCAAAAGUUUAAUGGGUUAACCGUCCUUCCACCGCUCCCUGACAGACGAGAU

[1115]

	161	P53
GAUCGCCCAGUAUACAAGUGCCUUAUUAGCUGGGACCAUUACUAGUGGAUGGACAUUUGGCGCCGGGGCUGCUC	AUGGGAGUCAAAGUUCUGUUUGCCCUGAUCUGCAUCGCUGUGGGCCGAGGCCAAGGUUAAUCUUACAACCAGAACU	
UACAGAUACCCUUCGCCAUGCAGAUGGCUUACCGCUUCAACGGAAUCGGAGUUACCCAGAACGUACUGUACGAAA	CAAUUACCCCCCUGCAUACACUAAUUCUUUCACACGUGGUGUUUAUUACCCUGACAAAGUUUUCAGAUCCUCAGUU	
AUCAGAAACUCAUAGCUAAUCAAUUUAACUCUGCCAUCGGGAAGAUUCAGGAUUCCCUGUCGUCUACAGCGUCCG	UUACAUUCAACUCAGGACUUGUUCUUACCUUUCUUUUCCCAAUGUUACUUGGUUCCAUGCUAUACAUGUCUCUGGG	
CCUUGGGGAAACUGCAAGAUGUAGUGAACCAGAACGCCCAGGCCUUAAAUACUCUGGUCAAGCAGUUAUCUUCAA	ACCAAUGGUACUAAGAGGUUUGAUAACCCUGUCCUACCAUUUAAUGAUGGUGUUUAUUUUGCUUCCACUGAGAAG	
AUUUCGGAGCAAUUAGCUCUGUGUUGAACGAUAUUCUUUCCAGGCUGGACCCUCCAGAAGCCGAAGUGCAAAUAG	UCUAACAUAAUAAGAGGCUGGAUUUUUGGUACUACUUUAGAUUCGAAGACCCAGUCCCUACUUAUUGUUAAUAAC	
ACCGGCUCAUCACGGGGCGCUUGCAAAGCCUGCAAACCUAUGUCACCCAGCAACUGAUUCGAGCAGCCGAGAUCC	GCUACUAAUGUUGUUAUUAAAGUCUGUGAAUUUCAAUUUUGUAAUGAUCCAUUUUGGGUGUUUAUUACCACAAA	
GGGCCAGUGCUAAUCUGGCCGCCACAAAAAUGAGCGAGUGCGUCCUCGGGCAGAGCAAACGCGUAGACUUCUGC	AACAACAAAGUUGGAUGGAAGUGAGUUCAGAGUUUAUUCUAGUGCGAAUAAUUGCACUUUUGAAUAUGUCUCU	
GGUAAAGGCUAUCACCUGAUGAGCUUCCCCUCAGAGCGCACCCCACGGGUGGUCUUCCUCCACGUUACCUACGU	CAGCCUUUUCUUAUGGACCUUGAAGGAAACAGGGUAAUUUCAAAAAUCUUAGGGAAUUUGUGUUUAAGAAUAUU	
CCCUGCGCAGGAGAAGAACUUCACUACGGCCCCUGCAAUUUGCCACGAUGGCAAGGCCCACUUUCCCAGGGAGG	GAUGGUAUUUUUAAAUAUUCUAUUAUUUUUGAUUAUUUUUAUUAUUAUGUGGGUUAUCUUCAACCU	
GGGUCUUCGUUUCCAACGGGACUCAUUGGUUCGUGACUCAGAGAAAUUUUUAUGAACCUCAGAUCAUUACCACUG	AUGUCUCAUUUUUAUUUUUAUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUU	
AUAAUACAUUCGUGUCUGGCAACUGUGAUGUGGUUAUUGGGAUAGUUAAUAAUACGGUAUACGACCCACUCCAGC	AUGCUGUCCGUGAUCCACAGACACUUGAGAUUCUUGACAUUACACCAUGUUCUUUUGGUGGUCAGUGUUAUAA	
CCGAGCUGGACUCCUUCAAGAGGAGCUGGACAAGUACUUUAAAAAUCACACCUCACCUGAUGUGGACCUAGGUG	CACCAGGAACAAAUACUUCUAACCAGGUUGCUGUUCUUUAUCAGGAUGUUAACUGCACAGAAGUCCCCUGUUGCUA	
ACAUAUCUGGCAUAAAUGCUAGCGUGGUUAACAUUCAGAAGGAAAUCGACAGACUCAACGAGGUGGCCAAAAUC		
UGAACGAGAGUCUGAUCGACCUGCAGGAGUUGGGAAAAUAUGAACAGGGGUAUAUCCCUGAAGCCCCCAGGGAC		
GGCCAGGCUUACGUCAGAAAGGAUGGAGAGUGGGGUGCUCUUGAGCACCUUCCUGUAA		

[1116]

UUCAUGCAGAUCAACUUACUCCUACUUGGCGUGUUUAUUCUACAGGUUCUAAUGUUUUUCAAACACGUGCAGGCU GUUUAAUAGGGGCUGAACAUGUCAACAACUCAUAUGAGUGUGACAUACCCAUUGGUGCAGGUAUAUGCGCUAGUU AUCAGACUCAGACUAAUUCUCCUGGGCAGCGCCAGCAGUGUAGCUAGUCAAUCCAUCAUUGCCUACACUAUGUCAC UUGGUGCAGAAAAUUCAGUUGCUUACUCUAAUAACUCUAUUGCCAUACCCACAAAUUUUACUAUUAGUGUUACCAC AGAAAUUCUACCAGUGUCUAUGACCAAGACAUCAGUAGAUUGUACAAUGUACAUUUGUGGUGAUUCAACUGAAUG CAGCAAUCUUUUUGUUGCAAUAUGGCAGUUUUUUGUACACAAUUAAACCGUGCUUUAACUGGAAUAGCUGUUGAACA AGACAAAAACACCCAAGAAGUUUUUUGCACAAGUCAAACAAAUUUACACAAAACACCACCAAUUAAAGAUUUUGGUGGU UUUAAUUUUUUCACAAAUAUUACCAGAUCCAUCAAACCAAGCAAGAGGUCAUUUAUUGAAGAUCUACUUUUCAACA AAGUGACACUUGCAGAUGCUGGCUUCAUCAAACAAUAUGGUGAUUGCCUUGGUGAUAUUGCUGCUAGGGACCUCA UUUGUGCACAAAGUUUUAACGGCCUUACUGUUUUGCCACCUUUGCUCACAGAUGAAAUGAUUGCUCAAUACACUU CUGCACUGUUAGCGGGUACAAUCACUCUGGGUUGGACCUUUGGUGCAGGUGCUGCAUUACAAAUACCAUUUGCU AUGCAAAUGGCUUAUAGGUUUAAUGGUAUUGGAGUUACACAGAAUGUUCUCUAUGAGAACCAAAAAUUGAUUGCC AACCAAUUUAAUAGUGCUAUUGGCAAAUUCAAGACUCACUUUCUUCCACAGCAAGUGCACUUGGAAAACUUCAAG AUGUGGUCAACCAAAAUGCACAAGCUUUAAACACGCUUGUUAAACAACUUAGCUCCAAUUUUGGUGCAAUUUCAAG UGUUUUAAAUGAUAUCCUUUCACGUCUUGACCCUCCCGAGGCUGAAGUGCAAAUUGAUAGGUUGAUCACAGGCAG ACUUCAAAGUUUGCAGACAUAUGUGACUCAACAAUUAAUUAGAGCUGCAGAAAUCAGAGCUUCUGCUAAUCUUGCU GCUACUAAAAUGUCAGAGUGUGUACUUGGACAAUCAAAAAGAGUUGAUUUUUGUGGAAAGGGCUAUCAUCUUAUG UCCUUCCCUCAGUCAGCACCUCAUGGUGUAGUCUUCUUGCAUGUGACUUAUGUCCCUGCACAAGAAAAGAACUUC ACAACUGCUCCUGCCAUUUGUCAUGAUGGAAAAGCACACUUUCCUCGUGAAGGUGUCUUUGUUUCAAAUGGCACA CACUGGUUUGUAACACAAAGGAAUUUUUUAUGAACCACAAAUCAUUACUACAGACAACACAUUUGUGUCUGGUAACU GUGAUGUUGUAAUAGGAAUUGUCAACAACACAGUUUAUGAUCCUUUGCAACCUGAAUUAGACUCAUUCAAGGAGG AGUUAGAUAAAUAUUUUAAGAAUCAUACACCAGAUGUUGAUUUAGGUGACAUCUCUGGCAUUAAUGCUUCAGU UGUAAACAUUCAAAAAGAAAUUGACCGCCUCAAUGAGGUUGCCAAGAAUUUAAAUGAAUCUCUCAUCGAUCUCCAA GAACUUGGAAAGUAUGAGCAGGGGUAUAUCCCUGAAGCCCCCAGGGACGGCCAGGCUUACGUCAGAAAGGAUGG AGAGUGGGUGCUCUUGAGCACCUUCCUG	162	AUGGGAGUCAAAGUUCUGUUUGCCCUGAUCUGCAUCGCUGUGGCCGAGGCCAAGGUUAAUCUUACAACCAGAACU CAAUUACCCCCUGCAUACACUAAUUCUUUCACACGUGGUGUUUAUUACCCUGACAAAGUUUUCAGAUCCUCAGUU UUACAUUCAACUCAGGAUUUGUUCUUACCUUUCUUUCCAAUGUUACUUGGUUCCAUGCUAUACAUGUCUCUGGG ACCAAUGGUACUAAGAGGUUUGAUAACCCUGUCCUACCAUUUAAUGAUGGUGUUUAUUUUGCUUCCACUGAGAAG UCUAACAUAAUAAGAGGCUGGAUCUUUGGUACUACUUUAGAUUCGAAGACCCAGUCCCUACUUAUUGUUAAUAAC GCUACUAAUGUUGUUAUUAAAGUCUGUGAAUUUUCAAUUUUGUAAUGAUCCAUUUUUGGGUGUUUAUUACCACAAA AACAACAAAGUUGGAUGGAAAGUGAGUUCAGAGUUAUAUUCUAGUGCGAAUAAUUGCACUUUUGAAUAUGUCUCU CAGCCUUUUCUUAUGGACCUUGAAGGAAAACAGGGUAAUUUCAAAAAUCUUAGGGAAUUUGUGUUUAAGAAUAUU GAUGGUUAUUUUAAAAUAUAUUCUAAGCACACGCCUAUUAAUUAGUGCGUGAUCUCCCCUCAGGGUUUUUCGGCU UUAGAACCAUUGGUAGAUUUGCCAAUAGGUAUUAACAUCACUAGGUUUCAAACUUUACUUGCUUUACAUAGAAGUU AUUUGACUCCUGGUGAUUCUUCUUCAGGUUGGACAGCUGGUGCUGCAGCUUAUUAUGUGGGUUAUCUUCAACCU AGGACUUUUCUAUUAAAAUAUAAUGAAAAUGGAACCAUUACAGAUGCUGUAGACUGUGCACUUGACCCUCUCUCAG AAACAAAGUGUACGUUGAAAUCCUUCACUGUAGAAAAAGGAAUCUAUCAAACUUCUAACUUUAGAGUCCAACCAAC AGAAUCUAUUGUAAGAUUUCCUAAUAUUACAAACUUGUGCCCUUUUGGUGAAGUUUUUAACGCCACCAGAUUUGC AUCCGUGUAUGCUUGGAACAGGAAGAGAAUCAGCAACUGUGUUGCUGAUUAUCUGUCCUAUAUAAUUCCGCAUC

[1117]

AUUUUCCACUUUUAAGUGUUAUGGAGUGUCUCCUACUAAAUUAAAUGAUCUCUGCUUUACUAAUGUCUAUGCAGA		
UUCAUUUGUAAUUAGAGGUGAUGAAGUCAGACAAAUCGCUCCCAGGGCAAACUGGAAAGAUUGCUGAUUAUAAUUA		
UAAAUUACCAGAUGAUUUUUACAGGCUGCGUUAUAGCUUGGAAUUCUAACAAUCUUGAUUCUAAGGUUGGUGGUAA		
UUAUAAUUACCUGUAUAGAUUGUUUAGGAAGUCUAAUCUCAAACCUUUUGAGAGAGAUAUUUCAACUGAAAUCUAU		
CAGGCCGGUAGCACACCUUGUAAUGGUGUUUAAUUGUUACUUUCCUUUACAAUCAUAUGGUUUCCAA		
CCCACUAAUGGUGUUGGUUACCAACCAUACAGAGUAGUAGUACUUUCUUUUGAACUUCUACAUGCACCAGCAACU		
GUUUGUGGACCUAAAAAGUCUACUAAUUUGGUUAAAAACAAAUGUGUCAAUUUCAACUUCAAUGGUUUAACAGGCA		
CAGGUGUUCUUACUGAGUCUAACAAAAAGUUUCUGCCUUUCCCAACAAUUUGGCAGAGACAUUGCUGACACUACUG		
AUGCUGUCCGUGAUCCACAGACACUUGAGAUUCUUGACAUUACACCAUGUUCUUUUGGUGUCAGUGUUAUAA		
CACCAGGAACAAAUACUUCUAACCAGGUUGCUGUUCUUUAUCAGGAUGUUAACUGCACAGAAGUCCCUGUUGCUA		
UUCAUGCAGAUCAACUUACUCCUACUUGGCGUGUUUAUUCUACAGGUUCUAAUGUUUUUCAAACACGUGCAGGCU		
GUUUAAUAGGGGCUGAACAUGUCAACAACUCAUAUGAGUGUGACAUACCCAUUGGGUGCAGGUAUAUGCGCUAGUU		
AUCAGACUCAGACUAAUUCUCCUGGCAGCGCCAGCAGUGUAGCUAGUCAAUCCAUCACAUUGCCUACACUAUGUCAC		
UUGGUGCAGAAAUUCAGUUGCUUACUCUAAUAACUCUAUUGCCAUACCCACAAAUUUUACUAUUAGUGUUACCAC		
AGAAAUUCUACCAGUGUCUAUGACCAAGACAUCAGUAGAUUGUACAAUGUACAUUUGUGGUGAUUCAACUGAAUG		
CAGCAAUCUUUUGUUGCAAUAUGGCAGUUUUUUGUAUACACAAUUAAACCGUGCUUUAACUGGGAUAGCUGUUGAACA		
AGACAAAAACACCCAAGAAGUUUUUUGCACAAGUCAAACAAAUUUACAAAAACACCACCAAUUAAAGAUUUUGGUGGU		
UUUAAUUUUUCACAAAUAUUACCAGAUCCAUCAAAACCAAGCAAGGUCAUUUAUUGAAGAUCUACUUUUCAACA		
AAGUGACACUUGCAGAUGCUGGCUUCAUCAAACAAUAUGGUGAUUGCCUUGGUGAUAUUGCUGCUAGGGACCUCA		
UUUGUGCACAAAGUUUAACGGCCUUACUGUUUUUGCCACCUUUGCUCACAGAUGAAAUGAUUGCUCAAUACACUU		
CUGCACUGUUAGCGGGUACAAUCACUUCUGGUUGGACCUUUGGUGCAGGUGCUGCAUUACAAAUACCAUUUGCU		
AUGCAAAUGGCUUAUAGGUUUAAUGGUAUUGGAGUUACACAGAAUGUUCUCUAUGAGAACCAAAAAUUGAUUGCC		
AACCAAUUUAAUAGUGCCAUUGGCAAAAUUCAAGACUCACUUUCUUCCACAGCAAGUGCACUUGGAAAACUUCAAG		
AUGUGGUCAACCAAAAUGCACAAGCUUUAAACACGCUUGUUAAACAACUAGCUCCAAUUUUGGUGCAAUUUCAAG		
UGUUUUAAAUGAUAUCCUUUCACGUCUUGACCCUCCCGAGGCUGAAGUGCAAAUUGAUAGGUUGAUCACAGGCAG		
ACUUCAAAGUUUGCAGACAUAUGUGACUCAACACAAUUAAUUAGAGCUGCAGAAAUCAGAGCUUCUGCUAAUCUUGCU		
GCUACUAAAAUGUCAGAGUGUGUACUUGGGACAAUCAAAAAGAGUUGAUUUUUGUGGAAAGGGCUAUCAUCUUAUG		
UCCUUCCCCUCAGUCAGCACCUCAUGGUGUAGUCUUCUUGCAUGUGACUUAUGUCCCUGCACAAGAAAAGAACUUC		
ACAACUGCUCCUGCCAUUUGUCAUGAUGGAAAAGCACACUUUCCUCGUGAAGGUGUCUUUGUUUCAAAUGGCACA		
CACUGGUUUGUAACACAAAGGAAUUUUUUAUGAACCACAAAUCAUUACUACAGACAACACACAUUUGUGUCUGGUAACU		
GUGAUGUUGUAAUAGGAAUUGUCAACAACACAGUUUAUGAUCCUUUGCAACCUGAAUUAGACUCAUUCAAGGAGG		
AGUUAGAUAAAUAUUUUAAGAAUCAUACACUCACCAGAUGUUGAUUUAGGUGACAUCUCUGGCAUUAAUGCUUCAGU		
UGUAAACAUUCAAAAAGAAAUUGACCGCCUCAAUGAGGUUGCCAAGAAUUUAAAUGAAUCUCUCAUCGAUCUCCAA		
GAACUUGGAAAGUAUGAGCAGUAUAUAAAAUGGCCAUGGUACAUUUGGCUAGGUUUUAUAGCUGGCUUGAUUGCC		
AUAGUAAUGGUGACAAUUAUGCUUUGCUGUAUGACCAGUUGCUGUAGUUGUCUCAAGGGCUGUUGUUCUUGUGG		
AUCCUGCUGCAAAUUUGAUGAAGACGACUCUGAGCCAGUGCUCAAAGGAGUCAAAUUACACAUUACACA		
AUGGGAGUCAAAGUUCUGUUUGCCCUGAUCUGCAUCGCUGUGGGCCGAGGCCAAGAGAGUCCAACCAACAGAAUCU	P57	163
AUUGUUAGAUUUCCUAAUAUUACAAACUUGUGCCCUUUUGGUGAAGUUUUUAACGCCACCAGAUUUGCAUCCGUG		
UAUGCUUGGAACAGGAAGAGAAUCAGCAACUGUGUUGCUGAUUAUUCUGUCCUAUAAAUUCCGCAUCAUUUUCC		
ACUUUUAAGUGUUAUGGAGUGUCUCCUACUAAAUUAAAUGAUCUCUGCUUUACUAAUGUCUAUGCAGAUUCAUUU		

[1118]

164	P58	GUAAUUAGAGGUGAUGAAGUCAGACAAAUCGCUCCAGGGCAAACUGGAAAGAUUGCUGAUUAUAAUUAUAAAUUAC CAGAUGAUUUUACAGGCUGCGUUAUAGCUUGGAAUUCUAACAAUCUUGAUUCUAAGGUUGGUGGUAAUUAUAAUU ACCUGUAUAGAUUGUUUAGGAAGUCUAAUCUCAAACCUUUUGAGAGAGAUAUUUCAACUGAAAUCUAUCAGGCCG GUAGCACACCUUGUAAUGGUGUUGAAGGUUUUAAUUGUUACUUUCCUUUACAAUCAUAUGGUUUCCAACCCACUA AUGGUGUUGGUUACCAACCAUACAGAGUAGUACUUUCUUUUGAACUUCUACAUGCACCAGCAACUGUUUGUG GACCUAAAAAGUCUACUAAUUUGGUUAAAACAAAUGUGUCAAUUUCGGGUAUAUCCCUGAAGCCCCCAGGGACG GCCAGGCUUACGUCAGAAAGGAUGGAGAGUGGGUGCUCUUGAGCACCUUCCCUGUAA
		AUGUUUGUUUUUCUUGUUUUAUUGCCACUAGUCUCUAGUCAGUGUGUUAAUCUUACAACCAGAACUCAAUUACCC CCUGCAUACACUAAUUCUUUCACACGUGGGUGUUUAUUACCCCUGACACAAAGUUUUCAGAUCCUCAGUUUUACAUUCA ACUCAGGAUUUUGUUCUUACCUUUCUUUCCAAUGUUACUUGGGUUCCAUGCUAUACAUGUCUCUCUGGGACCAAUGGU ACUAAGAGGUUUUGAUAACCCUGUCCUACCAUUUAAUGAUGGUGUUUAUUUUGCUUCCACUGAGAAGUCUAACAUA AUAAGAGGCUGGAUCUUUGGUACUUUGAGAUUCGAAGACCCAGUCCCUACUUAUUGUUAAUAACGCUACUAAU GUUGUUAUUAAAGUCUGUGAAUUUCAAUUUUGUAAUGAUCCAUUUUUGGGUGUUUAUUACCACAAAAACAACAAAA GUUGGAUGGAAAGUGAGUUUCAGAGUUUAUUCUAGUGCGAAUAAUUGCACUUUUGAAUAUGUCUCUCAGCCUUUUC UUAUGGACCUUGAAGGAAAACAGGGUAAUUUCAAAAAUCUUAGGGAAUUUGUGUUAAGAAUAUUGAUGGUUAUU UUAAAAUAUAUUCUAAGCACACGCCUAUUAAUUUAGUGCGUGAUCUCCCUCAGGGUUUUUCGGCUUUAGAACCAU UGGUAGAUUUGCCAAUAGGUAUUAACAUCACUAGGUUUCAAACUUUACUUGCUUUACAUAGAAGUUAUUUGACUC CUGGUGAUUCUUCUUCAGGUUGGACAGCUGGUGCUGCAGCUUAUAUUAUGUGGGUUAUCUUCAACCUAGGACUUUU CUAUUAAAAUAUAAUGAAAAUGGAACCAUUACAGAUGCUGUAGACUGUGCACUUGACCCUCUCUCAGAAACAAAGU GUACGUUGAAAUCCUUCACUGUAGAAAAAGGAAAUCUAUCAAACUUCUAACUUUAGAGUCCAACCAACAGAAUCUAU UGUUAGAUUUCCUAAUAUUACAAACUUGUGCCCUUUUGGUGAAGUUUUUAACGCCACCAGAUUUGCAUCCGUGUA UGCUUGGAACAGGAAGAGAAUCAGCAACUGUGUUGCUGAUUAUUCCUGUCCUAUAUAAUUCCGCAUCAUUUUCCAC UUUUAAGUGUUAUGGAGUGUCUCCUACUAAAUUAAAUGAUCUCUGCUUUACUAAUGUCUAUGCAGAUUCAUUUGU AAUUAGAGGUGAAGUCAGACAAAUCGCUCCAGGGCAAACUGGAAAGAUUGCUGAUUAUAAUUAUAAAUUACCA GAUGAUUUUACAGGCUGCGUUAUAGCUUGGAAUUCUAACAAUCUUGAUUCUAAGGUUGGUGGUAAUUAUAAUUAC CUGUAUAGAUUGUUUAGGAAGUCUAAUCUCAAACCUUUUGAGAGAGAUAUUUCAACUGAAAUCUAUCAGGCCGGU AGCACACCUUGUAAUGGUGUUGAAGGUUUUAAUUGUUACUUUCCUUUACAAUCAUAUGGUUUCCAACCCACUAAU GGUGUUGGUUACCAACCAUACAGAGUAGUACUUUCUUUUGAACUUCUACAUGCACCAGCAACUGUUUGUGGA CCUAAAAAGUCUACUAAUUUGGUUAAAACAAAUGUGUCAAUUUCAACUUCAAUGGUUAACAGGCACAGGUGUUC UUACUGAGUCUAACAAAAAGUUUCUGCCUUUCCAACAAUUUGGCAGAGACAUUGCUGACACUACUGAUGCUGUCC GUGAUCCACAGACACUUGAGAUUCUUGACAUUACACCAUGUUCUUUUGGUGGUGUCAGUGUUAUAACACCAGGAA CAAAUACUUCUAACCAGGUUGCUGUUCUUUAUCAGGGUGUUAACUGCACAGAAGUCCCUGUUGCUAUUCAUGCAG AUCAACUUACUCCUACUUGGCGUGUUAUUCUACAGGUUCUAAUGUUUUCAAACACGUGCAGGCUGUUAAUAG GGGCUGAACAUGUCAACAACUCAUAUGAGUGUGACACAUACCCAUUGGUGCAGGUAUAUGCGCUAGUUAUCAGACUC AGACUAAUUCUCCUGGCAGCGCCAGCAGUGUAGCUAGUCAAUCCAUCAUUGCCUACACUAUGUCACUUGGUGCAG AAAAUUCAGUUGCUUACUCUAAUAACUCUAUUGCCACAUACCCACAAAUUUUACUAUUAGUGUUACCACAGAAAUUCU ACCAGUGUCUAUGACCAAGACAUCAGUAGAUUGUACAAUGUACAUUGUGGGUGAUUCAACUGAAUGCAGCAAUCU UUUGUUGCAAUAUGGCAGUUUUUGUACACAAUUAAACCGUGCUUUAACUGGGAUAGCUGUUGAACAAGACAAAAA CACCCAAGAAGUUUUUGCACAAGUCAAACAAAUUUACAAAACACCACCAAUUAAAGAUUUUGGUGGUUUUAAUUUU UCACAAAUAUUACCAGAUCCAUCAAAACCAAGCAAGAGGUCAUUUAUUGAAGAUCUACUUUUCAACAAAGUGACAC

[1119]

		UUGCAGAUGCUGGCUUCAUCAAACAAUAUGGUGAUUGCCUUGGUGAUAUUGCUGCUAGGGACCUCAUUUGUGCA
		CAAAGUUUAACGGCCUUACUGUUUUGCCACCUUUGCUCACAGAUGAAAUGAUUGCUCAAUACACUUCUGCACUG
		UUAGCGGGUACAAUCACUUCUGGUUGGACCUUUGGUGCAGGUGCUGCAUUACAAAUACCAUUUGCUAUGCAAAUG
		GCUUAUAGGUUUAAUGGUAUUGGAGUUACACAGAAUGUUCUCUAUGAGAACCAAAAAUUGAUUGCCAACCAAUUUA
		AUAGUGCCAUUGGCAAAAUUCAAGACUCACUUUCUUCCACAGCAAGUGCACUUGGAAAACUUCAAGAUGUGGUCA
		ACCAAAAUGCACAAGCUUUAAACACGCUUGUUAAACAACUAGCUCCAAUUUUGGGUGCAAUUUCAAGUGUUUUAAA
		UGAUAUCCUUUCACGUCUUGACCCUCCCGAGGCUGAAGUGCAAAUUGAUAGGUUGAUCACAGGCAGACUUCAAAG
		UUUGCAGACAUAUGUGACUCAACAAUUAAUAGAGCUGCAGAAAUCAGAGCUUCUGCUAAUCUUGCUGCUACUAAA
		AUGUCAGAGUGUGUACUUGGACAAUCAAAAAGAGUUGAUUUUUGUGGAAAGGGCUAUCAUCUUAUGUCCUUCCCU
		CAGUCAGCACCUCAUGGUGUAGUCUUCUUGCAUGUGACUUAUGUCCCUGCACAAGAAAAGAACUUCACAACUGCU
		CCUGCCAUUUGUCAUGAUGGAAAAGCACACUUUCCUCCGUGAAGGUGUCUUUGUUUCAAAUGGCACACACUGGUUU
		GUAACACAAGGAAUUUUUAUGAACCACAAAUCAUUACUACAGACAACACAUUUGUGUCUGGUAACUGUGAUGUUG
		UAAUAGGAAUUGUCAACACACAGUUUAUGAUCCUUUGCAACCUGAAUUAGACUCAUUCAAGGAGGAGUUAGAUAA
		AUAUUUAAGAAUCAUACACCACAGAUGUUGAUUUAGGUGACAUCUCUGGCAUUAAUGCUUCAGUGUAAACAUU
		CAAAAGAAAUUGACCGCCUCAAUGAGGUUGCCAAGAAUUUAAAUGAAUCUCUCAUCGAUCUCCAAGAACUUGGAA
		AGUAUGAGCAGUAUAUAAAAUGGCCAUGGUACAUUUGGCUAGGUUUUAUAGCUGGCUUGAUUGCCAUAGUAAUGG
		UGACAAUUAUGCUUUGCUGUAUGACCAGUUGCUGUAGUUGUCUCAAGGGCUGUUGUUCUUGUGGAUCCUGCUGC
		AAAUUUGAUGAAGACGACUCUGAGCCAGUGCUCAAAGGAGUCAAAUUACAUUACACA
165	2A2361	AUGGGAGUCAAAGUUCUGUUUGCCCUGAUCUGCAUUGCUGUGGCCGAGGCCAAGAGAGUCCAACCAACAGAAUCU
		AUUGUUAGAUUUCCUAAUAUUACAAACUUGUGCCCUUUUGGUGAAGUUUUUAACGCCACCAGAUUUGCAUCCGUG
		UAUGCUUGGAACAGGAAGAGAAUCAGCAACUGUGUUGCUGAUUAUUCUGUCCUAUAUAAUUCCGCAUCAUUUUCC
		ACUUUUAAGUGUUAUGGAGUGUCUCCUACUAAAUUAAAUGAUCUCUGCUUUACUAAUGUCUAUGCAGAUUCAUUU
		GUAAUUAGAGGUGAUGAAGUCAGACAAAUCGCUCCAGGGCAAACUGGAAAGAUUGCUGAUUAUAAAUUACAAUUAC
		CAGAUGAUUUUAUCUACUUAAUUUGGUUAAAAACAAUGUGUACUUUCUUUUGAACUUCUACAUGCACCAGCAACUGUUUGUG
		GACCUAAAAAGUCUACUAAUUUGGUUAAAAACAAUGUGUCAAUUUCGGAGGAGGAGGAAGCGGAUACAUCCCCG
		AGGCCCCCCCGGGACGGCCAGGCCUACGUGCGGAAGGACGGCGAGUGGGUGCUGCUCAGCACCUUCCUG
166	2A3361	AUGGGAGUCAAAGUUCUGUUUGCCCUGAUCUGCAUUGCUGUGGCCGAGGCCAAGAGAGUCCAACCAACAGAAUCU
		AUUGUUAGAUUUCCUAAUAUUACAAACUUGUGCCCUUUUGGUGAAGUUUUUAACGCCACCAGAUUUGCAUCCGUG
		UAUGCUUGGAACAGGAAGAGAAUCAGCAACUGUGUUGCUGAUUAUUCUGUCCUAUAUAAUUCCGCAUCAUUUUCC
		ACUUUUAAGUGUUAUGGAGUGUCUCCUACUAAAUUAAAUGAUCUCUGCUUUACUAAUGUCUAUGCAGAUUCAUUU
		GUAAUUAGAGGUGAUGAAGUCAGACAAAUCGCUCCAGGGCAAACUGGAAAGAUUGCUGAUUAUAAAUUACAAUUAC
		CAGAUGAUUUUAUCUACUUAAUUUGGUUAAAAACAAUGUGUACUUUCUUUUGAACUUCUACAUGCACCAGCAACUGUUUGUG
		ACCUGUAUAGAUUGUUUAGGAAGUCUAAUCUCAAACCUUUUUGAGAGAUAUUUCAACUGAAAUCUAUCAGGCCG
		GUAGCACACCUUGUAAUGGUGUUGAAGGUUUUUAAUUGUUACUUUCCUUUACAAUCAUAUGGUUUCCAACCCACUA
		AUGGUGUUGGUUACCAACCAUACAGAGUAGUACUUCUUUCUUUUGAACUUCUACAUGCACCAGCAACUGUUUGUG
		GACCUAAAAAGUCUACUAAUUUGGUUAAAAACAAUGUGUCAAUUUCGGAGGAGGAGGAAGCGGAUACAUCCCCG
		AGGCCCCCCCGGGACGGCCAGGCCUACGUGCGGAAGGACGGCGAGUGGGUGCUGCUCAGCACCUUCCUGGGAGG

[1120]

		AGGAGGAAGCAGAGUCCAACCAACAGAAUCUAUUGUUAGAUUUCCUAAUAUUACAAACUUGUGCCCUUUUGGUGA AGUUUUUAACGCCACCAGAUUUGCAUCCGUGUAUGCUUGGAACAGGAAGAAGAUCAGCAACUGUGUUGCUGAUUA UUCUGUCCUAUAUAAUUCCGCAUCAUUUUCCACUUUUAAGUGUUAUGGAGUGUCUCCUACUAAAUUAAAUGAUCU CUGCUUUACUAAUGUCUAUGCAGAUUCAUUUGUAAUUAGAGGUGAUGAAGUCAGACAAAUCGCUCCAGGGCAAAC UGGAAAGAUUGCUGAUUAUAAUUAUAAAUUACCAGAUGAUUUUACAGGCUGCGUUAUAGCUUGGAAUUCUAACAAU CUUGAUUCUAAGGUUGGUGGUAAUUAUAAUUACCUGUAUAGAUUGUUUAGGAAGUCUAAUCUCAAACCUUUUGAG AGAGAUAUUUCAACUGAAAUCUAUCAGGCCGGUAGCACACCUUGUAAUGGUGUUGAAGGUUUUAAUUGUUACUUUU CCUUUACAAUCAUAUGGUUUCCAACCCACUAAUGGUGUUGGUUACCAACCAUACACAGAGUAGUAGUACUUUCUUUUU GAACUUCUACAUGCACCAGCAACUGUUUGUGGACCUAAAAAGUCUACUAAUUUGGUUAAAAACAAAUGUGUCAAUU UC
167	2A6361	AUGGGAGUCAAAGUUCUGUUUGCCCUGAUCUGCAUUGCUGUGGCCGAGGCCAAGAGAGUCCAACCAACAGAAUCU AUUGUUAGAUUUCCUAAUAUUACAAACUUGUGCCCUUUUGGUGAAGUUUUUAACGCCACCAGAUUUGCAUCCGUG UAUGCUUGGAACAGGAAGAGAAUCAGCAACUGUGUUGCUGAUUAUUCUGUCCUAUAUAAUUCCGCAUCAUUUUCC ACUUUUAAGUGUUAUGGAGUGUCUCCUACUAAAUUAAAUGAUCUCUGCUUUACUAAUGUCUAUGCAGAUUCAUUU GUAAUUAGAGGUGAUGAAGUCAGACAAAUCGCUCCAGGGCAAACUGGAAAGAUUGCUGAUUAUAAUUAUAAAUUAC CAGAUGAUUUUACAGGCUGCGUUAUAGCUUGGAAUUCUAAGGUUGGUGGUAAUUAUAAUU ACCUGUAUAGAUUGUUUAGGAAGUCUAAUCUCAAACCUUUUGAGAGAGAUAUUUCAACUGAAAUCUAUCAGGCCG GUAGCACACCUUGUAAUGGUGUUGAAGGUUUUAAUUGUUACUUUCCUUUACAAUCAUAUGGUUUCCAACCCACUA AUGGUGUUGGUUACCAACCAUACAGAGUAGUAGUACUUUCUUUUGAACUUCUACAUGCACCAGCAACUGUUUGUG GACCUAAAAAGUCUACUAAUUUGGUUAAAAACAAAUGUGUCAAUUUCGACAUCAUUAAGCUGCUCAACGAGCAGGU GAACAAGGAGAUGAACAGCUCCAACCUGUACAUGAGCAUGAGCAGCUGGUGCUACACCCACAGCCUGGACGGCGC CGGCCUGUUCCUGUUUGACCACGCCGCUGAGGAAUACGAGCACGCCAAGAAACUGAUCGUGUUCCUGAACGAGAA CAACGUGCCCGUGCAGCUGACCAGCAUCAGCGCCCCCGAGCACAUCAAGUUCGAGAGCCUGACCCAGAUCUUCCAGAA GGCCUACGAGCACGAGCAGCACACAUCAGCGAGAGCAUCAACAACAUCGUCGACCACGCCAUCAAGGGCAAGGACCA CGCCACCUUCAACUUCCUGCAGUGGUACGUGAGCGAGCACGAGGAGGAGGUGCUGUUCAAGGACAUCCUGG ACAAGAUCGAGCUGAUCGGCAACGAGAACCACGGCCUGUACCUGGCCGACCAGUACGUGAAGGGCAUCGCCAAGA GCCGCAAAAGU
168	2A7361	AUGGGAGUCAAAGUUCUGUUUGCCCUGAUCUGCAUUGCUGUGGCCGAGGCCAAGAGAGUCCAACCAACAGAAUCU AUUGUUAGAUUUCCUAAUAUUACAAACUUGUGCCCUUUUGGUGAAGUUUUUAACGCCACCAGAUUUGCAUCCGUG UAUGCUUGGAACAGGAAGAGAAUCAGCAACUGUGUUGCUGAUUAUUCUGUCCUAUAUAAUUCCGCAUCAUUUUCC ACUUUUAAGUGUUAUGGAGUGUCUCCUACUAAAUUAAAUGAUCUCUGCUUUACUAAUGUCUAUGCAGAUUCAUUU GUAAUUAGAGGUGAUGAAGUCAGACAAAUCGCUCCAGGGCAAACUGGAAAGAUUGCUGAUUAUAAUUAUAAAUUAC CAGAUGAUUUUACAGGCUGCGUUAUAGCUUGGAAUUCUAACAAUCUUGAUUCUAAGGUUGGUGGUAAUUAUAAUU ACCUGUAUAGAUUGUUUAGGAAGUCUAAUCUCAAACCUUUUGAGAGAGAUAUUUCAACUGAAAUCUAUCAGGCCG GUAGCACACCUUGUAAUGGUGUUGAAGGUUUUAAUUGUUACUUUCCUUUACAAUCAUAUGGUUUCCAACCCACUA AUGGUGUUGGUUACCAACCAUACAGAGUAGUAGUACUUUCUUUUGAACUUCUACAUGCACCAGCAACUGUUUGUG GACCUAAAAAGUCUACUAAUUUGGUUAAAAACAAAUGUGUCAAUUUCGACAUCAUUAAGCUGCUCAACGAGCAGCU GCUCAACGAGCAGGUGAACAAGGAGAUGAACAGCUCCAACCUGUACAUGAGCAUGAGCAGCUGGUGCUACACCCA CAGCCUGGACGGCGCCGGCCUGUUCCUGUUUGACCACGCCGCUGAGGAAUACGAGCACGCCAAGAAACUGAUCG UGUUCCUGAACGAGAACAACGUGCCCGUGCAGCUGACCAGCAUCAGCGCCCCCGAGCACAAGUUCGAGAGCCUGA

[1121]

		CCCAGAUCUUCCAGAAGGCCUACGAGCACGAGCAGCACAUCAGCGAGAGCAUCAACAACAUCGUCGACCACGCCA UCAAGGGCAAGGACCACGCCACCCUUCAACUUCCUGCAGUGGUACGUGAGCGAGCAGCACGAGGAGGAGGUGCUG UUCAAGGACAUCCUGGACAAGAUCGAGCUGAUCGGCAACGAGAACCACGGCCUGUACCUGGCCGACCAGUACGUG AAGGGCAUCGCCAAGAGCCGCAAAAGU
169	2A8361	AUGGGAGUCAAAGUUCUGUUUGCCCUGAUCUGCAUUGCUGUGGCCGAGGCCAAGAGAGUCCAACCAACAGAAUCU AUUGUUAGAUUUCCUAAUAUUACAAACUUGUGCCCUUUUGGUGAAGUUUUUAACGCCACCAGAUUUGCAUCCGUG UAUGCUUGGAACAGGAAGAGAAUCAGCAACUGUGUUGCUGAUUAUUCUGUCCUAUAUAAUUCCGCAUCAUUUUCC ACUUUUAAGUGUUAUGGAGUGUCUCCUACUAAAUUAAAUGAUCUCUGCUUUACUAAUGUCUAUGCAGAUUCAUUU GUAAUUAGAGGUGAUGAAGUCAGACAAAUCGCUCCAGGGCAAACUGGAAAGAUUGCUGAUUAUAAUUAUAAAUUAC CAGAUGAUUUUACAGGCUGCGUUAUAGCUUGGAAUUCUAACAAUCUUGAUUCUAAGGUUGGUGUAAUUAUAAUU ACCUGUAUAGAUUGUUUAGGAAGUCUAAUCUCAAACCUUUUGAGAGAGAUAUUUCAACUGAAAUCUAUCAGGCCG GUAGCACACCUUGUAAUGGUGUUGAAGGUUUUAAUGUUACUUUCCUUUACAAUCAUAUGGUUUCCAACCCACUA AUGGUGUUGGUUACCAACCAUACAGAGUAGUACUUUCUUUUGAACUUCUCACAUGCACCAGCAACUGUUUGUG GACCUAAAAAGUCUACUAAUUUGGUUAAAAACAAAUGUGUCAAUUUCCCCGGCAGCGGCUACAUCCCCGAGGCCC CCCGGGACGGCCAGGCCUACGUGCGGAAGGACGGCGAGUGGGUGCUCGCAGCACCUUCCUGAGCGGCCGGAG CGGCGGAGACAUCAUUAAGCUGCUGAACGAGCAGGUGAACAAGGAGAUGAACAGCUCCAACCUGUACAUGAGCAU GAGCAGCUGGUGCUACACCCACAGCCUGGACGGCGCCGGCCUGUUCCUGUUUGACCACGCCGCUGAGGAAUACG AGCACGCCAAGAAACUGAUCGUGUUCCUGAACGAGAACACGUGCCCGUGCAGCUGACCAGCAUCAGCGCCCCCG AGCACAAGUUCGAGAGCCUGACCCAGAUCUUCCAGAAGGCCUACGAGCACGAGCAGCACAUCAGCGAGAGCAUCA ACAACAUCGUCGACCACGCCAUCAAGGGCAAGGACCACGCCACCUUCAACUUCCUGCAGUGGUACGUGAGCGAGC AGCACGAGGAGGAGGUGCUGUUCAAGGACAUCCUGGACAAGAUCGAGCUGAUCGGCAACGAGAACCACGGCCUG UACCUGGCCGACCAGUACGUGAAGGGCAUCGCCAAGAGCCGCAAAAGU
170	2A9361	AUGGGAGUCAAAGUUCUGUUUGCCCUGAUCUGCAUUGCUGUGGCCGAGGCCAAGAGAGUCCAACCAACAGAAUCU AUUGUUAGAUUUCCUAAUAUUACAAACUUGUGCCCUUUUGGUGAAGUUUUUAACGCCACCAGAUUUGCAUCCGUG UAUGCUUGGAACAGGAAGAGAAUCAGCAACUGUGUUGCUGAUUAUUCUGUCCUAUAUAAUUCCGCAUCAUUUUCC ACUUUUAAGUGUUAUGGAGUGUCUCCUACUAAAUUAAAUGAUCUCUGCUUUACUAAUGUCUAUGCAGAUUCAUUU GUAAUUAGAGGUGAUGAAGUCAGACAAAUCGCUCCAGGGCAAACUGGAAAGAUUGCUGAUUAUAAUUAUAAAUUAC CAGAUGAUUUUACAGGCUGCGUUAUAGCUUGGAAUUCUAACAAUCUUGAUUCUAAGGUUGGUGUAAUUAUAAUU ACCUGUAUAGAUUGUUUAGGAAGUCUAAUCUCAAACCUUUUGAGAGAGAUAUUUCAACUGAAAUCUAUCAGGCCG
171	2A0461	AUGGGAGUCAAAGUUCUGUUUGCCCUGAUCUGCAUUGCUGUGGCCGAGGCCAAGAGAGUCCAACCAACAGAAUCU AUUGUUAGAUUUCCUAAUAUUACAAACUUGUGCCCUUUUGGUGAAGUUUUUAACGCCACCAGAUUUGCAUCCGUG UAUGCUUGGAACAGGAAGAGAAUCAGCAACUGUGUUGCUGAUUAUUCUGUCCUAUAUAAUUCCGCAUCAUUUUCC ACUUUUAAGUGUUAUGGAGUGUCUCCUACUAAAUUAAAUGAUCUCUGCUUUACUAAUGUCUAUGCAGAUUCAUUU GUAAUUAGAGGUGAUGAAGUCAGACAAAUCGCUCCAGGGCAAACUGGAAAGAUUGCUGAUUAUAAUUAUAAAUUAC CAGAUGAUUUUACAGGCUGCGUUAUAGCUUGGAAUUCUAACAAUCUUGAUUCUAAGGUUGGUGUAAUUAUAAUU ACCUGUAUAGAUUGUUUAGGAAGUCUAAUCUCAAACCUUUUGAGAGAGAUAUUUCAACUGAAAUCUAUCAGGCCG

[1122]

		GUAGCACACCUUGUAAUGGUGUUGAAGGUUUUAAUUGUUACUUUCCUUUACAAUCAUAUGGUUUCCAACCCACUA
		AUGGUGUUGGUUACCAACCAUACAGAGUAGUACUUUCUUUUGAACUUCUACAUGCACCAGCAACUGUUUGUG
		GACCUAAAAAGUCUACUAAUUUGGUUAAAAACAAAUGUGUCAAUUUCGGAGGAGGAAGCAUCAACCACGUGG
		GCGGAACCGGCGGCGCCAUCAUGGCCCCCGUGGCCGUGACCCGGCAGCUGGUGGGCAGC
172	2A1461	AUGGGAGUCAAAGUUCUGUUUGCCCUGAUCUGCAUUGCUGUGGCCGAGGCCAAGAUCAACCACGUGGGCGGAAC
		CGGCGGCGCCAUCAUGGCCCCCGUGGCCGUGACCCGGCAGCUGGUGGGCAGCAGAGUCCAACCAACAGAAUCUA
		UUGUUAGAUUUCCCUAAUAUUACAAACUUGUGCCCUUUUGGUGAAGUUUUUAACGCCACCAGAUUUGCAUCCGUGU
		AUGCUUGGAACAGGAAGAGAAUCAGCAACUGUGUUGCUGAUUAUUCUGUCCUAUAUAAUUCCGCAUCAUUUUCCA
		CUUUUAAGUGUUAUGGAGUGUCUCCUACUAAAUUAAAUGAUCUCUGCUUUACUAAUGUCUAUGCAGAUUCAUUUG
		UAAUUAGAGGUGAUGAAGUCAGACAAAUCGCUCCCAGGGCAAACUGGAAAGAUUGCUGAUUAUAAUUAUAAAUUACC
		AGAUGAUUUUACAGGCUGCGUUAUAGCUUGGAAUUCUAACAAUCUUGAUUCUAAGGUUGGUGGUAAUUAUAAUUA
		CCUGUAUAGAUUGUUUAGGAAGUCUAAUCUCAAACCUUUUGAGAGAGAUAUUUCAACUGAAAUCUAUCAGGCCGG
		UAGCACACCUUGUAAUGGUGUUGAAGGUUUUAAUUGUUACUUUCCUUUACAAUCAUAUGGUUUCCAACCCACUAA
		UGGUGUUGGUUACCAACCAUACAGAGUAGUACUUUCUUUUGAACUUCUACAUGCACCAGCAACUGUUUGUGG
		ACCUAAAAAGUCUACUAAUUUGGUUAAAAACAAAUGUGUCAAUUUC
173	2A2461	AUGGGAGUCAAAGUUCUGUUUGCCCUGAUCUGCAUUGCUGUGGCCGAGGCCAAGAUCAACCACGUGGGCGGAAC
		CGGCGGCGCCAUCAUGGCCCCCGUGGCCGUGACCCGGCAGCUGGUGGGCAGCGGAGGAGGAAGCAGAGUC
		CAACCAACAGAAUCUAUUGUUAGAUUUCCUAAUAUUACAAACUUGUGCCCUUUUGGUGAAGUUUUUAACGCCACCA
		GAUUUGCAUCCGUGUAUGCUUGGAACAGGAAGAGAAUCAGCAACUGUGUUGCUGAUUAUUCUGUCCUAUAUAAUU
		CCGCAUCAUUUUCCACUUUUAAGUGUUAUGGAGUGUCUCCUACUAAAUUAAAUGAUCUCUGCUUUACUAAUGUCU
		AUGCAGAUUCAUUUGUAAUUAGAGGUGAUGAAGUCAGACAAAUCGCUCCCAGGGCAAACUGGAAAGAUUGCUGAUU
		AUAAUUAUAAAUUACCAGAUGAUUUUACAGGCUGCGUUAUAGCUUGGAAUUCUAACAAUCUUGAUUCUAAGGUUG
		GUGGUAAUUAUAAUUACCUGUAUAGAUUGUUUAGGAAGUCUAAUCUCAAACCUUUUGAGAGAGAUAUUUUCAACUG
		AAAUCUAUCAGGCCGGUAGCACACCUUGUAAUGGUGUUGAAGGUUUUAAUUGUUACUUUCCUUUACAAUCAUAUG
		GUUUCCAACCCACUAAUGGUGUUGGUUACCAACCAUACAGAGUAGUACUUUCUUUUGAACUUCUACAUGCAC
		CAGCAACUGUUUGUGGACCUAAAAAGUCUACUAAUUUGGUUAAAAACAAAUGUGUCAAUUUC
174	2A7520	AUGGGAGUCAAAGUUCUGUUUGCCCUGAUCUGCAUUGCUGUGGCCGAGGCCAAGAGAGUCCAACCAACAGAAUCU
		AUUGUUAGAUUUCCCUAAUAUUACAAACUUGUGCCCUUUUGGUGAAGUUUUUAACGCCACCAGAUUUGCAUCCGUG
		UAUGCUUGGAACAGGAAGAGAAUCAGCAACUGUGUUGCUGAUUAUUCUGUCCUAUAUAAUUCCGCAUCAUUUUCC
		ACUUUUAAGUGUUAUGGAGUGUCUCCUACUAAAUUAAAUGAUCUCUGCUUUACUAAUGUCUAUGCAGAUUCAUUU
		GUAAUUAGAGGUGAUGAAGUCAGACAAAUCGCUCCCAGGGCAAACUGGAAAGAUUGCUGAUUAUAAUUAUAAAUUAC
		CAGAUGAUUUUACAGGCUGCGUUAUAGCUUGGAAUUCUAACAAUCUUGAUUCUAAGGUUGGUGGUAAUUAUAAUU
		ACCUGUAUAGAUUGUUUAGGAAGUCUAAUCUCAAACCUUUUGAGAGAGAUAUUUCAACUGAAAUCUAUCAGGCCG
		GUAGCACACCUUGUAAUGGUGUUGAAGGUUUUAAUUGUUACUUUCCUUUACAAUCAUAUGGUUUCCAACCCACUA
		AUGGUGUUGGUUACCAACCAUACAGAGUAGUACUUUCUUUUGAACUUCUACAUGCACCAGCAACUGUUUGUG
		GACCUAAAAAGUCUACUAAUUUGGUUAAAAACAAAUGUGUCAAUUUCGGAGGAGGAAGCCCCCCAGGGACG
		GCCAGGCUUACGUCAGAAAGGAUGGGAGAGUGGGUGCUCUUGAGCACCUUCCUGUAA
217	IL-12	atggctcccaaaagctgaccatcagctggttcgccatcgtgctctcgtgagccccctgatggccatgtgggagctggagaaggacgtgtacgtggtcgaggtggactgga
		ccccgacgccccggcgaaacagtgaacctgacctgcgacaccccgaggaagacgatatcacctggacaagcgaccaggcacggcacggcgtgatcggcagcggca

[1123]

		agaccctgaccatcaccgtgaaggagttcctggacgccggccagtacacctgccacaagggcggagaaacactgagccacagccacctgctgttgcacaagaaagag
		aacggcatctggagcaccgagatcctcaagaatttcaagaacaaggacttcctgaagtgcgaggccccccaactacagcggccggttcacctgcagctggctggtgcagcg
		gaacatggacctgaagttcaacatcaagagctccagctagccccgacagccgggccgtgacctgcggccatggccacgcctgagcgccgagaaggtgaccctggacca
		gcgggactacgagaagtacagcgtgagctgccaggaggacgtgacctgccctaccgctgaggaaacactgcccatcgagctggccctggaggcccggcagcaaaac
		aagtacgagaactacagcaccagcttctttatcgggacatcattaagcccgaccccctaagaacctgcagatgaagccctgaagaacagccaggtggaggtgagct
		gggagtaccccgacagctggagcaccccccacagctacttcagctgaagttcttcgtgcggatccagcggaagaaggagatgaaggaaacagaggaggctgc
		aaccagaagggcgccttcctggtggaaaagacaagcacagaggtgcagtgcaagggcggcaacgtgtgcgtgcaggcccaggaccggtactataacagcagctgca
		gcaagtgggcctgcgtgccctgccggtgcggagtgtgcctggcgtgccggcgtgggcccggtgatcccctgagcccgtgcctgagccagag
		ccggaacctgctgaagaccacagacgacatggtgaagaccgcccgggagaagctgaagcactacagctgcaccgccgaggacatcgaccacgaggacatcacccg
		ggaccagaccagcaccctgaagacctgcctccccctggagctgcacaagaacgagagctgcctggccacccgggaaacaagctctaccacacgggcagctgcctgc
		ctcctcagaagaccagcctgatgatgacctgtgcctgggcagcatctacgaggacctgaagatgtaccagaccgagttccaggccatcaacgccgctctgcagaaccac
		aaccaccagcagatcatcctggacaagggcatgctggtggccatcgacgagctgatgcagagcctgaaccacacaacggcgaaacactgcggcagaagccccagtgg
		gcgaggccgaccctaccgggtgaagatgaagctgtcatcctgctgcacgccttcagcacccgggtggtgaccatcaaccgggtgatgggctacctgagcagcgcc
218	IL12	MCPQKLTISWFAIVLLVSPLMAMWELEKDVYVVEVDWTPDAPGETVNLTCDTPEEDDITWTSDQRHGVIGSGKTLTITVKEF
		LDAGQYTCHKGGETLSHSHLLLLHKKENGIWSTEILKNFKNKTFLKCEAPNYSGRFTCSWLVQRNMDLKFNIKSSSSSPDSR
		AVTCGMASLSAEKVTLDQRDYEKYSVSCQEDVTCPTAEETLPIELALEARQQNKYENYSTSFFIRDIIKPDPPKNLQMKPLK
		NSQVEVSWEYPDSWSTPHSYFSLKFFVRIQRKKEKMKETEEGCNQKGAFLVEKTSTEVQCKGGNVCVQAQDRYYNSSCS
		KWACVPCRVRSVPGVGVPGVGRVIPVSGPARCLSQSRNLLKTTDDMVKTAREKLKHYSCTAEDIDHEDITRDQTSTLKTCL
		PLELHKNESCLATRETSSTTRGSCLPPQKTSLMMTLCLGSIYEDLKMYQTEFQAINAALQNHNHQQIILDKGMLVAIDELMQ
		SLNHNGETLRQKPPVGEADPYRVKMKLCILLHAFSTRVVTINRVMGYLSSA
219	P46	ATGGGCGTGCACGAGTGCCCCGCCTGGCTGTGGCTGCTGCTGAGCCTGCCCCTGAGCCTGCCCCTGGGCCTGCCCGTG
		CTGGGCGCCagagtccaaccaaccaacagaatctattgttagatttcctaatattacaaacttgtgcccttttggtgaagtttttaacgccaccagaatttgcatccgtgtatgcttgg
		aacaggaagagaatcagcaactgttgctgattattctgtcctatataattccgcatcatttttccactttaagtgttaaaagtctaccttcactttaaattaaaatgatctgcttacaggctgcgt
		tgtctatgcagattcatttgtaattagaggtgatgaagtcagacaaatcgctccagggcaaactggaaagattgctgattataatattaaattaccagatgatttcacaggctgcgt
		tatagcttggaattctaacaatctgattctaaggttggtggtaattatatacctgtatagattgtttaggaagtctaatctcaaaccttttgagagagatatttcaactgaaatctatc
		aggccggtagcacaccttgtaatggtgttgaaggtttaattgttacttccttacaatcatatggtttccaacccactaatggtgttggttaccaaccatacagagtagtagtacttc
		tttgaacttctacatgcaccagcaactgtttgtggacctaaaaagtctactaatttggttaaaaacaaatgtgtcaatttcTAA
220	p47	ATGTACCGGATGCAGTTGTTGTCCTGTATAGCTCTTTCCCTTGCATTGGTCACTAATTCTagagtccaaccaacagaatctattgtta
		gatttcctaatattacaaacttgtgcccttttggtgaagttttaacgccaccagatttgcatccgtgtatgcttggaacaggaagagaatcagcaactgttgctgattattctgtcct
		atataattccgcatcatttccactttaagtgttatggagtgtctcctactaaattaaatgatctctgcttactaatgtctatgcagattcatttgtaattagaggtgatgaagtcagaca
		aatcgctccagggcaaactggaaagattgctgattataatattaaattaccagatgatttacaggctgcgttatagcttggaattctaacaatcttgatttctaaggttggtggtaatt
		ataattacctgtatagattgtttaggaagtctaatctcaaaccttttgagagagatatttcaactgaaatctatcaggccggtagcacaccttgtaatggtgttgaaggtttaattgtt
		actttccttacaatcatatggtttccaacccactaatggtgttggttaccaaccatacagagtagtagtacttctttgaacttctacatgcaccagcaactgtttgtggacctaaaa
		agtctactaatttggttaaaaacaaatgtgtcaatttcTAA
221	P48	ATGGGAGTCAAAGTTCTGTTTGCCCTGATCTGCATCGCTGTGTGGCCGAGGCCAAGagagtccaaccaacagaatctattgttagatttcc
		taatattacaaacttgtgcccttttggtgaagttttaacgccaccagatttgcatccgtgtatgcttggaacaggaagagaatcagcaactgttgctgattattctgtcctataataa
		ttccgcatcatttccactttaagtgttatggagtgtctcctactaaattaaatgatctctgcttactaatgtctatgcagattcatttgtaattagaggtgatgaagtcagacaaatcg
		ctccagggcaaactggaaagattgctgattataatattaaattaccagatgatttacaggctgcgttatagcttggaattctaacaatcttgatttctaaggttggtggtaatttataatt
		acctgtatagattgtttaggaagtctaatctcaaacctttgagagagatatttcaactgaaatctatcaggccggtagcacaccttgtaatggtgttgaaggtttaattgtttacttccc

[1124]

		tttacaatcatatggtttccaacccactaatggtgttggttaccaaccatacagagtagtagtacttctttgaacttctacatgcaccagcaactgtttgtggacctaaaaagtcta ctaatttggttaaaaacaaatgtgtcaatttcTAA
222	P49	ATGGGCGTGCACGAGTGCCCCGCCTGGCTGTGGCTGCTGCTGAGCCTGCTGAGCCTGCCCCTGGGCCTGCCCGTG CTGGGCGCCagagtccaaccaacagaatctattgttagatttcctaatattacaaacttgtgcccttttggtgaaggttttaacgccaccagatttgcatccgtgtatgcttgg aacaggaagagaatcagcaactgtgttgctgattattctgtctatatataattccgcatcatttccactttaagtgttatggagtgtctcctactaaattaaatgatctctgctttactaa tgtctatgcagattcatttgtaattagaggtgatgaagtcagacaaatcgctccagggcaaactggaaagattgctgattatataattaaattaccagatgatttttacaggctgcgt tatagcttggaattctaacaatcttgattctaaggttggtggtaattatataattacctgtatagattgtttaggaagtctaatctcaaacctttgagagagatatttcaactgaaatctatc aggccggtagcacacctttgtaatggtgttgaaggttttaattgttactttccttacaatcatatggttcaacccactaatggtgttggttaccaaccatacagagtagtagtactttc ttttgaacttctacatgcaccagcaactgtttgtggacctaaaaagtctactaatttggttaaaaacaaatgtgtcaatttcTAA
223	P50	ATGTACCGGATGCAGTTGTTGTCCTGTATAGCTCTTTCCCTTGCATTGGTCACTAATTCTAGGGTTCAGCCTACTGAGT CCATCGTGAGATTCCCAAACATCACACAAATCTTTGTCCCTTCGGTGAGGTATTCAATGCGACACGATTTGCCTCAGTGTA CGCGTGGAATCGGAAGAGGATCTCCAATTGCGTGGCCGACTACTCCGTCTTATACAACTCAGCTAGCTTTTCAACATT CAAGTGCTATGGCGTGAGCCCTACCAAGCTCAATGACCTGTGCTTCACTAATGTGTATGCCGACTCTTTTGTCATTCG CGGCGACGAGGTCCCGACAAATCGCACCGGGCCCAAACCGGTAAAATTGCCCGACTACAACTACAAGCTGCCTGACGAC TTCACCGGCTGCGTAATCGCCTGGAACAGCAATAACCTGGATAGCAAAGTGGGCGGAAACTACAACTACCTGTACCG GCTCTTTAGAAAGTCCAACCTGAAACCATTCGAGCGCGATATCTCGACCGAAATCTACCAGGCGGGCAGCACCCCCT GTAATGGTGTAGAAGGGTTCAATTGTTACTTTCCACTCCAGAGTTATGGGTTCCAGCCGACCAATGGCGTCGGTTATC AACCATATCGCGTTGTGGTGTTGTCCTTTGAGCTGCTACACGCCCCAGCTACAGTGTGCGGGCCAAAGAAAAGCACA AATCTTGTCAAGAACAAATGCGTTAACTTTTAA
224	P52	ATGTACCGGATGCAGTTGTTGTCCTGTATAGCTCTTTCCCTTGCATTGGTCACTAATTCTGTGAACCTCACCACTCGCA CACAGCTACCTCCCGCGTACACTAATTCATTTACCAGGGGCGTCTATTATCCTGATAAGGTGTTCCGGAGTTCAGTGT TGCATAGCACTCAAGACCTGTTCCTGCCCTTCTTCTCCAATGTCACTTGGTTTCATGCGATACATGTGTCTGGTACCAA CGGAACGAAGAGATTTGATAACCCCGTACTGCCATTCAATGATGGCGTATACTTTGCTTCGACTGAAAAATCCAACAT CATCAGGGGCTGGATTTTTGGTACAACGCTTGATTCCAAGACCCAGTCCCTCCTTATTGTGAACAATGCGACCAACGT CGTGATAAAGGTCTGTGAGTTTCAGTTCTGCAATGACCCATTCCTTGGAGTGTATTATCACAAGAACAACAAATCGTGG ATGGAGTCAGAGTTTAGGGTGTACAGCAGCGCTAACAACTGTACATTTGAGTATGTGAGTCAGCCGTTTCTGATGGAT CTTGAGGGCAAACAGGGCAATTTTAAGAATCTCAGAGAATTTGTGTTCAAGAACATTGATGGTTACTTTAAGATCTATA GCAAACATACGCCAATCAACTTGGTTCGTGATCTGCCACAGGGATTTAGCGCACTGGAACCTCTCGTTGACTTGCCCA TAGGTATTAACATCACCAGGTTCCAGACGCTCTTGGCATTACACCGTAGTTATCTGACCCCCGGGGACTCCAGTTCCG GATGGACTGCAGGAGCCGCTGCCTACTATGTGGGTTACCTCCAGCCCAGGACCTTTCTTTTGAAATATAACGAGAAC GGCACAATCACTGATGCTGTGGACTGCGCATTGGATCCTTTGTCAGAGACTAAGTGCACTCTGAAGTCATTCACAGTC GAGAAAGGCATTTACCAGACGTCTAACTTCAGGGTTCAGCCTACTGAGTCCATCGTGAGATTCCCAAACATCACAAAT CTTTGTCCCTTCGGTGAGGTATTCAATGCGACACGATTTGCCTCAGTGTACGCGTGGAATCGGAAGAGGATCTCCAAT TGCGTGGCCGACTACTCCGTCTTATACAACTCAGCTAGCTTTTCAACATTCAAGTGCTATGGCGTGAGCCCTACCAAG CTCAATGACCTGTGCTTCACTAATGTGTATGCCGACTCTTTTGTCATTCGCGGCGACGAGGTCCGACAAATCGCACCG GGCCAAACCGGTAAAATTGCCGACTACAACTACAAGCTGCCTGACGACTTCACCGGCTGCGTAATCGCCTGGAACAG CAATAACCTGGATAGCAAAGTGGGCGGAAACTACAACTACCTGTACCGGCTCTTTAGAAAGTCCAACCTGAAACCATT CGAGCGCGATATCTCGACCGAAATCTACCAGGCGGGCAGCACCCCCTGTAATGGTGTAGAAGGGTTCAATTGTTACT TTCCACTCCAGAGTTATGGGTTCCAGCCGACCAATGGCGTCGGTTATCAACCATATCGCGTTGTGGTGTTGTCCTTTG AGCTGCTACACGCCCCCAGCTACAGTGTGCGGGCCAAAGAAAAGCACAAATCTTGTCAAGAACAAATGCGTTAACTTTA

[1125]

		ATTTTAATGGACTCACAGGTACAGGAGTCCTGACCGAATCTAATAAGAAGTTCCTGCCCTTTCAACAGTTCGGACGAG
		ACATTGCCGACACCACCGATGCCGTTCGGGACCCACAGACCTTAGAAATTCTGGATATTACTCCATGTAGTTTTGGGG
		GAGTGTCTGTCATCACCCCTGGCACTAATACATCTAACCAGGTTGCAGTCCTCTACCAGGATGTGAACTGTACCGAAG
		TGCCGGTCGCTATTCACGCAGACCAGCTCACTCCTACCTGGCGGGTGTACTCCACAGGCTCTAACGTGTTTCAGACA
		CGTGCAGGGTGCCTAATCGGCGCAGAGCATGTAAATAACTCCTATGAGTGTGATATCCCCATCGGAGCCGGGATCTG
		CGCTTCCTACCAGACACAAACGAATAGTCCCCGGATCTGCCTCAAGCGTGGCATCTCAATCCATTATAGCATATACGAT
		GTCCCTTGGAGCTGAAAACAGCGTTGCGTATTCAAACAATAGTATCGCTATTCCAACCAATTTTACAATTAGCGTGACC
		ACAGAAATACTCCCTGTGAGCATGACCAAGACCAGTGTAGACTGTACTATGTACATCTGCGGCGACAGTACTGAGTGT
		AGCAATCTGCTGCTACAGTATGGGTCCTTCTGTACTCAGCTTAATCGGGCTCTCACCGGAATCGCTGTAGAGCAAGAT
		AAAAACACACAAGAAGTGTTTGCTCAAGTGAAGCAGATCTATAAGACACCTCCCATCAAGGATTTCGGTGGGTTCAAC
		TTTAGCCAGATTCTGCCCGATCCGTCTAAACCGTCCAAGCGAAGTTTCATCGAAGACCTGCTTTTCAATAAGGTCACG
		CTGGCAGATGCTGGATTTATCAAACAGTACGGCGACTGTCTGGGCGATATCGCCGCAAGAGACTTGATATGCGCCCA
		AAAGTTTAATGGGTTAACCGTCCTTCCACCGCTCCTGACAGACGAGATGATCGCCCAGTATACAAGTGCCTTATTAGC
		TGGGACCATTACTAGTGGATGGACATTTGGCGCCGGGGCTGCTCTACAGATACCCTTCGCCATGCAGATGGCTTACC
		GCTTCAACGGAATCGGAGTTACCCAGAACGTACTGTACGAAAATCAGAAACTCATAGCTAATCAATTTAACTCTGCCAT
		CGGGAAGATTCAGGATTCCCTGTCGTCTACAGCGTCCGCCTTGGGGAAACTGCAAGATGTAGTGAACCAGAACGCCC
		AGGCCTTAAATACTCTGGTCAAGCAGTTATCTTCAAATTTCGGAGCAATTAGCTCTGTGTTGAACGATATTCTTTCCAG
		GCTGGACCCTCCAGAAGCCGAAGTGCAAATAGACCGGCTCATCACGGGGGCGCTTGCAAAGCCTGCAAACCTATGTCA
		CCCAGCAACTGATTCGAGCAGCCGAGATCCGGGCCAGTGCTAATCTGGCCGCCACAAAAATGAGCGAGTGCGTCCT
		CGGGCAGAGCAAACGCGTAGACTTCTGCGGTAAAGGCTATCACCTGATGAGCTTCCCTCAGAGCGCACCCCACGGG
		GTGGTCTTCCTCCACGTTACCTACGTCCCTGCGCAGGAGAAGAACTTCACTACGGCCCCCTGCAATTTGCCACGATGG
		CAAGGCCCACTTTCCCAGGGAGGGGGTCTTCGTTTCCAACGGGACTCATTGGTTCGTGACTCAGAGAAATTTTTATGA
		ACCTCAGATCATTACCACTGATAATACATTCGTGTCTGGCAACTGTGATGTGGTTATTGGGATAGTTAATAATACGGTA
		TACGACCCACTCCAGCCCGAGCTGGACTCCTTCAAAGAGGAGCTGGACAAGTACTTTAAAAATCACACCTCACCTGAT
		GTGGACCTAGGTGACATATCTGGCATAAATGCTAGCGTGGTTAACATTCAGAAGGAAATCGACAGACTCAACGAGGT
		GGCCAAAAATCTGAACGAGAGTCTGATCGACCTGCAGGAGTTGGGAAAATATGAACAGTACATCAAATGGCCATGGT
		ACATCTGGCTGGGCTTCATAGCAGGCCTGATCGCCATCGTCATGGTGACTATTATGCTGTGCTGCATGACATCCTGTT
		GTAGCTGTTTGAAGGGGGTGTTGCTCCTGCGGCTCATGCTGCAAATTCGACGAGGACGATTCAGAACCTGTGCTGAAG
		GGAGTGAAGCTGCATTACACATAA
225	P54	ATGGGAGTCAAAGTTCTGTTTGCCCTGATCTGCATCGCTGTGGCCGAGGCCAAGgttaatcttacaaccagaactcaattacccccctgc
		atacactaattctttcacacgtggtgtttattacctgacaaagttttcagatcctcagtttacattcaactcaggacttgttcttaccttctttccaatgttacttggttccatgctatacа
		tgtctctgggaccaatggtactaagaggtttgataacctgtcctaccatttaatgatggtgtttatttgcttccactgagaagtctaacatataatagaggctggattttggtactact
		ttagattcgaagacccagtcccttacttattgttaataacgctactaatgttgttattaaagtctgtgaatttcaatttgggtgtttattaccacaaaaacaacaa
		aagttggatggaaagtgagttcagagtttattctagtgcgaataattgcactttgaatatgtctctcagccttttcttatgaccttgaaggaaaacagggtaatttcaaaaatctta
		gggaatttgtgtttaagaatattggatgttatttttaaaatatattctaagcacacgccctattaatttagtgcgtgatctccctcaggggttttcggcttagaaccattggtagatttgcca
		ataggtattaacatcactaggtttcaaacttacttgcttacatagaagtttatttgactcctggtgattcttcttcaggttggacagctggtgctgcagcttattatgtgggttatcttcaa
		cctaggactttttcttattaaaatatataatgaaaatggaaccattacagatgctgtagactgtgcacttgaccctctcagaaaacaaagtgtacgttgaaatcctcactgtagaaaa
		aggaatctatcaaacttctaacttttagagtccaaccaacagaatctattgttagatttcctaatattacaaacttgtgccctttggtgaagttttaacgccaccagatttgcatccgt
		gtatgcttggaacaggaagagaatcagcaactgttgctgattattctgtcctatataattccgcatcatttttcacttttaagtgttatggagtgtctcctactaaattaaatgatctct
		gctttactaatgtctatgcagattcatttgtaattagaggtgatgaagtcagacaaatcgctccagggcaaactggaaagattgctgattatataattaaattaccagatgattttac

[1126]

		aggctgcgttatagcttggaattctaacaatcttgattctaaggttggtggtaattataattacctgtatagattgtttaggaagtctaatctcaaacctttgagagagatatttcaact gaaatctatcaggccggtagcacaccttgtaatggtgttgaaggttttaattgttacttccttacaatcatatggtttgttccaacccactaatggtgttggttaccaacctacagagta gtagtacttctttttgaacttctacatgcaccagcaactgtttgtggacctaaaaagtctactaatttggttaaaaacaaatgtgtcaatttcaacttcaatggtttaacaggcacagg tgttcttactgagtctaacaaaaagtttctgcctttcaacaatttggcagagacattgctgacactactgatgctgtccgtgatccacagacacttgagattcttgacattacaccat gttcttttggtggtgtcagtgttatataccaccaggaacaaatacttctaaccaggttgctgttctttatcaggatgttaactgcacagaagtccctgttgctattcatgcagatcaactta ctcctacttggcgtgtttattctacaggttctaatgtttttcaaacacgtgcaggctgtttaataggggctgaacatgtcaacaactcatatgagtgtgacatacccattggtgcaggt atatgcgctagttatcagactcagactaattctcctggcagcgccagcagtgtagctagtcaatccatcattgcctactacttgttgcagaaaattcagttgcttactcta ataactctattgccatacccacaaatttactattagtgttaccacagaaattctaccagtgtctatgaccaagacatcagtagattgtacaatgtacatttgtggtgattcaactgaa tgcagcaatctttttgttgcaatatggcagttttgtacacaattaaaccgtgctttaactggaatagctgttgaacaagacacaaaaacacccaagaagttttgcacaagtcaaaca aatttacaaaaacaccaccaattaaagatttggtggttttaatttttcacaaatatttaccagatccatcaaaaccaagcaagaggtcatttattgaagatctacttttcaacaaagtg acacttgcagatgctggcttcatcaaacaatatggtgattgccttggtgatattgctgctagggacctcatttgtgcacaaaagtttaacggccttactgttttgccacctttgctcac agatgaaatgattgctcaatacacttctgcactgttagcgggtacaatcacttctggttggacctttggtgcaggtgctgcattacaaatacccattttgctatgcaaatggcttatagg tttaatggtattggagttacacagaatgttctctatgagaaccaaaaaattgattgccaacccaatttaatagtgctattggcaaaattcaagactcacttcttccacagcaagtgca ctttggaaaacttcaagatgtggtcaaccaaaatgcacaagcttaaacacgcttgttaaacaacttagctccaatttggtgcaatttcaagtgtttaaatgatatcctttcacgtctt gaccctcccgaggctgaagtgcaaattgataggttgatcacaggcagactcaaagtttgcagacatatgtgactcaacaattaattagagctgcagaaatcagagcttctgct aatcttgctgctactaaaatgtcagagtgtgtacttggacaatcaaaaagagttgattttgtggaaagggctatcatcttatgtcctccctcagtcagcacctcatggtgtagtcttc ttgcatgtgacttatgtccctgcacagaaaaagaacttcacaactgctcctgccatttgtcatgatggaaaagcacacttcctcgtgaaggtgtctttgtttcaaatggcacacact ggtttgtaacacaaaggaaattttatgaaccacaaatcattactacagacaacacattgtgtctggtaactgtgatgttgtaatagggaattgtcaacaacacagtttatgatccttg caacctgaattagactcattcaaggaggagttagataaaatatttaagaatcatacatcaccagatgttgatttaggtgacatctctggcattaatgcttcagttgtaaacattcaaa aagaaattgaccgcctcaatgaggttgccaagaatttaaatgaatctctcatcgatctccaagaacttggaaagtatgagcagtatataaaatggccatggtacatttggctag gttttatagctggcttgattgccatagtaatggtgacaattatgctttgctgtatgaccagttgctgtagttgtctcaaggggctgttgttcttgtggatcctgctgcaaatttgatgaagac gactctgagccagtgctcaaaggagtcaaattacattacaca
226	P56	atgtttgttttcttgttttattgccactagtctctagtcagtgtagagtccaaccaacagaatctattgtttagatttcctaatattacaaacttgtgccctttggtgaagttttaacgccac cagatttgcatccgtgtatgcttggaacaggaagagaatcagcaactgttgctgattattctgtcctatataattccgcatcatttttccacttttaagtgttatggagtgtctcctacta aattaaatgatctctgctttactaatgtctatgcagattcatttgtaattagaggtgatgaagtcagacaaatcgctccagggcaaactggaaaagattgctgattaatattaaatt accagatgatttacaggctgcgttatagcttggaattctaacaatcttgatttctaaggttggtgtaattatattacctgtatagattgtttaaggaagtctaatctcaaacctttgag agagatatttcaactgaaatctatcaggccggtagcacaccttgtaatggtgttgaaggttttaattgttacttccttacaatcatatggtttgttccaacccactaatggtgttggttacc aaccatacagagtagtagtactttctttttgaacttctacatgcaccagcaactgtttgtggacctaaaaagtctactaatttggttaaaaacaaatgtgtcaatttcGGGTAT ATCCCTGAAGCCCCCAGGGACGGCCAGGCTTACGTCAGAAAGGATGGAGAGTGGGTGCTCTTGAGCACCTTCCTGT AA
227	P59	atgtttgttttcttgttttattgccactagtctctagtcagtgtgttaatcttacaaccagaactcaattacccctgcatactaattctttcacacgtggtgtttattaccctgacaaagt tttcagatcctcagtttttacattcaactcaggatttgttctttacctttctttttccaatgttacttggttccatgctatacatgtctctgggaccaatggtactaagaggtttgataacccctgtcc taccatttaatgatggtgtttatttttgcttccactgagaagtctaacatataatagaggctggatctttggtactacttttagattcgaagacccagtccctacttattgttaataacgctac taatgttgttattaaagtctgtgaatttcaatttttgtaatgatccatttttgggtgtttattaccacaaaaacaacaaaagttggatggaaagtgagttcagagtttattctagtgcgaat aattgcactttttgaatatgtctctcagccttttcttatggacctgaaggaaaacagggtaatttcaaaaatcttagggaatattgatggttatttttaaaatatattct aagcacacgccttattaatttagtgcgtgatctccctcaggtttttcggcttagaaaccattggtagatttgccaataggtattaacatcactagtttcaaacttactttgcttacata gaagttatttgactcctggtgattcttcttcaggttggacagctggtgctgcagcttattatgtgggttatctttcaacctaggactttttctattaaaatatataatgaaaatggaaccattac agatgctgtagactgtgcacttgacctctcagaaacaaagtgtacgttgaaatccttcactgtagaaaaaaggaatctatcaaacttctaacttttagagtccaaccaacaga atctattgttagatttcctaatattacaaacttgtgcctttttggtgaagttttaacgccaccagatttgcatccgtgtatgcttggaacaggaagaggaatcagcaactgttgttgctga ttattctgtcctatataattccgcatcatttttccacttttaagtgttatggagtgtctcctactaaattaaatgatctctgcttttactaatgtctatgcagattcatttgtaattagaggtgatga

[1127]

		agtcagacaaatcgctccagggcaaactggaaagattgctgattataattaaattaccagatgatttacaggctgcgttatagcttggaattctaacaatcttgattctaaggtt ggtggtaattataattacctgtatagattgtttaggaagtctaatctcaaacctttgagagagatatttcaactgaaatctatcaggccggtagcacacctgtaatggtgttgaag gttttaattgttacttccttacaatcatatggtttccaacccactaatggtgttggttaccaacctacagagtagtagtacttcttttgaacttctacatgcaccagcaactgtttgtg gacctaaaaagtctactaatttggttaaaaacaaatgtgtcaatttcaacttcaatggtttaacaggcacaggtgttcttactgagtctaacaaaaagttctgccttccaacaattt ggcagagacattgctgacactactgatgctgtccgtgatccacagacacttgagattcttgacattacacccatgttctttggtggtgtcagtgttataacaccaggaacaaatact tctaaccaggttgctgttctttatcaggatgttaactgcacagaagtccctgttgctattcatgcagatcaacttactcctacttggcgtgtttattctacaggttctaatgttttcaaaca cgtgcaggctgtttaataggggctgaacatgtcaacaactcatatgagtgtgacataccattggtgcaggtatatgcgctagttatcagactcaaattctcctcggcgggg cacgtagtgtagctagtcaatccatcattgcctacactatgtcacttggtgcagaaaaattcagttgcttactctaataactctattgccatacccacaaatttactattagtgttacca cagaaattctaccagtgtctatgaccaagacatcagtagattgtacaatgtacatttgtggtgattcaactgaatgcagcaatctttttgttgcaatatggcagttttttgtacacaatta aaccgtgcttaactgggatagctgttgaacaagacaaaaaacacccaagaagttttgcacaagtcaaacaaatttacaaaacaccaccaattaaagatttggtggttttaatt tttcacaaatattaccagatccatcaaaaccaagcaagaggtcatttattgaagatctacttttcaacaaagtgacacttgcagatgctggcttcatcaaacaatatggtgattgc cttggtgatattgctgctagggacctcatttgtgcacaaaagttaacggccttactgtttgccacctttgctcacagatgaaatgattgctcaatacacttctgcactgttagcgggt acaatcacttctggttggaccttggtgcaggtgctgcattacaaataccatttgctatgcaaatggcttatagtttaatggttatttggagttacacagaatgttctctatgagaacca aaaattgattgccaaccaatttaatagtgccattggcaaaattcaagactcacttcttccacagcaagtgcacttggaaaacttcaagatgtggtcaaccaaaatgcacaagc tttaaacacgcttgttaaacaacttagctccaatttggtgcaatttcaagtgtttaaatgatatccttcacgtcttgaccctccgaggctgaagtgcaaattgataggttgatcac aggcagacttcaaagtttgcagacatatgtgactcaacaattaatgagctgcagaaatcagagcttctgctaatcttgctgctactaaaatgtcagagtgtgtacttggacaat caaaaagagttgatttttgtggaaagggctatcatcttatgtccttccctcagtcagcacctcatggtgtagtcttctgcatgtgactttatgtccctgcacaagaaaagaacttcac aactgctcctgccatttgtcatgatggaaaagcacacttcctcgtgaaggtgtctttgtttcaaatggcacacactggtttgtaacacaaaggaatttttatgaaccacaaatcatt actacagacaacacacatttgtgtctggtaactgtgatgttgtaatagggaattgtcaacaacacagtttatgatccttgcaacctgaattagactcattcaaggaggagttagataaa tattttaagaatcatacatcaccagatgttgatttaggtgacatctctggcattaatgcttcagttgtaaacattcaaaaagaaattgaccgcctcaatgaggttgccaagaatttaa atgaatctctcatcgatctccaagaacttggaaagtatgagcagtatatataaaatggccatggtacatttggctaggtttatagctggcttgattgccatagtaatggtgacaattat gctttgctgtatgaccagttgctgtagttgtctcaagggctgttgttcttgtggatcctgctgcaaatttgatgaagacgactctgagccagtgctcaaaggagtcaaattacattac aca
228	P60	atgttgttttttcttgtttattgccactagtctctagtcagtgtgttaatcttacaaccagaactcaattaccccctgcatacactaattctttcacacgtggtgtttattaccctgacaaagt tttcagatcctcagtttttacattcaactcaggatttgttcttacctttcttttccaatgttacttggttccatgctatatacatgtctctgtgggaccaatggtactaagaggtttgataaccctgtcc taccatttaatgatggtgtttatttttgcttccactgagaagtctaacataataagaggctggatctttggtactactttagattcgaagacccagtccctacttattgttaataacgctac taatgttgttattaaagtctgtgaatttcaatttgtaatgatccatttttgggtgtttattaccacaaaaacaacaaaagttggatggaaagtgagtttcagagtttattctagtgcgaat aattgcactttgaatatgtctctcagccttttcttatggacctgaaggaaaacagggtaatttcaaaaatcttagggaatttgtgtttaagaatattggatggttatttttaaaatatattct aagcacacgccctattaatttagtgcgtgatctccctcagggttttcggcttagaaccattggtagatttgccaatagggtattaacatcactaggtttcaaacttactttgctttacata gaagttatttgactcctggtgattcttcttcaggttggacagctggtgctgcagcttattatgtgggttatcttcaacctaggactttccttaatttaaatatatgaaaatggaaccattac agatgctgtagactgtgcacttgacctctctcagaaacaaagtgtacgttgaaatccttcactgtagaaaaaggaatctatcaaacttctaacttttagagtccaaccaacaga atctattgttagatttcctaatattacaaacttgtgccctttttggtgaagttttaacgccaccagatttgcatcgctgtatgcttggaacaggaagagaatcagcaactgttgttgctga ttattctgtcctatataattccgcatcatttttccacttttaagtgttatggagtgtctcctactaaattaaatgatctctgcttactaatgtctatgcagattcatttgtaattagaggtgatga agtcagacaaatcgctccagggcaaactggaaagattgctgattataattaaattaccagatgatttacaggctgcgttatagcttggaattctaacaatcttgattctaaggtt ggtggtaattataattacctgtatagattgtttaggaagtctaatctcaaacctttgagagagatatttcaactgaaatctatcaggccggtagcacacctgtaatggtgttgaag gttttaattgttacttccttacaatcatatggtttccaacccactaatggtgttggttaccaacctacagagtagtagtacttcttttgaacttctacatgcaccagcaactgtttgtg gacctaaaaagtctactaatttggttaaaaacaaatgtgtcaatttcaacttcaatggtttaacaggcacaggtgttcttactgagtctaacaaaaagttctgccttccaacaattt ggcagagacattgctgacactactgatgctgtccgtgatccacagacacttgagattcttgacattacacccatgttctttggtggtgtcagtgttataacaccaggaacaaatact tctaaccaggttgctgttctttatcaggtgttaactgcacagaagtccctgttgctattcatgcagatcaacttactcctacttggcgtgtttattctacaggttctaatgttttcaaaca cgtgcaggctgtttaataggggctgaacatgtcaacaactcatatgagtgtgacataccattggtgcaggtatatgcgctagttatcagactcaaattctcctcggcgggg

[1128]

	229	atgttgttttctgtttattgccactagtctctagtcagtgttaatcttacaaccagaactcaattacccctgcatacactaatcttcacacgtggtgtttattaccctgacaaagt tttcagatcctcagtttacattcaactcaggatttgttcttacctttctttccaatgttacttggttccatgtctatacatgtctctgggaccaatggtactaagaggtttgataaccctgtcc taccatttaatgatgggtgtttatttgcttccactgagaagtctaacataataagaggctggatctttggtactacttagattcgaagacccagtccctacttattgttaataacgctac taatgttgttattaaagtctgtgaatttcaatttgtaatgatccatttttgggtgttattaccacaaaaacacaacaaagttggatggaaagtgagttcagagtttattctagtgcgaat aattgcactttgaatatgtctctcagcctttctatggacctgaaggaaaacagggtaatttcaaaaatcttagggaatttgtgttaagaatattgatggttatttaaaatatattct aagcacacgcctattaatttagtgcgtgatctcctcaggggttttcggcttagaaccattggtagatttgccaatagglattaacatcactaggtttcaaactttactttgcttacata gaagttatttgactcctggtgattcttcttcaggttggacagctggtgctgcagcttattatgtgggttatcttcaacctaggagactttctattaaaatatgaaaatggaaccattac agatgctgtagactgtgcacttgacctctctcagaaacaaaagtgtacgttgaaatcttcactgtagaaaaaaggaatctatcaaacttctaacttgagtccaacccaacaga atctattgttagatttcctaatattacaaacttgtgccctttggtgaagttttaacgccaccagatttgcatcgctgtatgcttggaacaggaagagaatcagcaactgttgctga ttattctgtcctatataattccgcatcatttccacttttaagtgttatggagtgtctcctactaaattaaatgatctctgctttactaatgtctatgcagattcatttgtaattagaggtgatga agtcagacaaatcgctccagggcaaactggaaaagattgctgattaatattataaattaccagatgatttacaggctgcgttatagcttggaattctaacaatcttgattctaaggtt ggtggtaattataattacctgtatagattgtttaggaagtctaatctcaaacctttgagagagatatttcaactgaaatctatcaggccggtagcacacctgtaatggtgttgaag gttttaattgttacttccttacaatcatatggtttccaacccactaatggtgttggttaccaacctatacagagtagtagtacttcttttgaacttctacatgcaccagcaactgtttgtg gacctaaaaagtctactaatttggttaaaaacaaatgtgtcaatttcaacttcaatggtttaacaggcacaggtgttcttactgagtctaacaaaaagtttctgccttccaacaattt ggcagagacattgctgacactactgatgctgtccgtgatccacagacacttgagattcttgacattacaccatgttcttttggtgtcagtgttataacaccaggaacaaatact tctaaccaggttgctgttcttatcaggatgttaactgcacagaagtcctgttgctattcatgcagatcaacttactcctacttggcgtgtttattctacaggttctaatgttttcaaaca cgtgcaggctgtttaataggggctgaacatgtcaacaactcatatgagtgtgacatacccattggtgcaggtatatgcgctagttatcagactcagactaattcctcctcggcggg cacgtagtgtagctagtcaatccatcattgcctacactatgtcacttggtgcagaaaattcagttgcttactctaataactctattgccatacccacaaatttactattagtgttacca cagaaattctaccagtgtctatgaccaagacatcagtagattgtacaatgtacatttgtggtgattcaactgaatgcagcaatcttttgttgcaatatggcagttttgtacacaatta aaccgtgcttaactgggatagctgttgaacaagacaaaaacacccaagaagtttttgcacaagtcaaacaaatttacaaaacaccaccaattaaagatttggtggttttaatt tttcacaaatattaccagatccatcaaaaccaagcaagaggtcatttattgaagatctactatttcaacaaagtgacacttgcagatgctggcttcatcaaacaatatggtgattgc ctggtgatattgctgctagggacctcatttgtgcacaaaagtttaacggccttactgtttgccacctttgctgcatgtgactgttagtgctcactgttagcgggt acaatcacttctggttggaccttggtgcaggtgctgcattacaaatacctttctccacagcaagtgcacttgaaaactcaagagtttctctatgagaacca aaaattgattgccaacccaatttaatagtgccattggcaaaattcaagactcacttctttccacagcaagtgcacttggaaaacttcaagatgtggtcaaccaaaatgcacaagc

[1129]

		tttaaacacgcttgttaaacaacttagctccaatttggtgcaatttcaagtgtttaaatgatatccttcacgtcttgaccctcccgaggctgaagtgcaaattgataggttgatcac aggcagacttcaaagtttgcagacatatgtgactcaacaattaattagagctgcagaaatcagagcttctgctaatcttgctgctactaaaatgtcagagtgtgtacttggacaat caaaaagagttgattttgtggaaagggctatcatcttatgtcctccctcagtcagcacctcatggtgtagtcttcttgcatgtgacttatgtccctgcacaagaaaagaacttcac aactgctcctgccatttgtcatgatggaaaagcacacttcctcgtgaaggtgtctttgtttcaaatggcacacactggtttgtaacacaaaggaatttttatgaaccacaaatcatt actacagacaacacatttgtgtctggtaactgtgatgttgtaataggaattgtcaacaacacagtttatgatccttgcaacctgaattagactcattcaaggaggagttagataaaa tattttaagaatcatacatcaccagatgttgatttaggtgacatctctggcattaatgcttcagttgtaaacattcaaaaagaaattgaccgcctcaatgaggttgccaagaatttaa atgaatctctcatcgatctccaagaacttggaaagtatgagcagtatataaaatggccatggtacatttggctaggtttatagctggcttgattgccatagtaatggtgacaattat gctttgctgtatgaccagttgctgtagttgtctcaagggctgttgttcttgtggatcctgctgcaaatttgatgaagacgactctgagccagtgctcaaaggagtcaaattacattac aca
230	P63	ATGGGCGTGCACGAGTGCCCCGCCTGGCTGTGGCTGCTGCTGAGCCTGCTGAGCCTGCCCCTGGGCCTGCCCGTG CTGGGCGCCagagtccaaccaacaagaatctattgttagatttcctaatattacaaacttgtgccctttggtgaagttttaacgccaccagatttgcatccgtgtatgcttgg aacaggaagagaatcagcaactgttgtctgattattctgtctatataattccgcatcatttccacttttaagttgttatggagtgtctcctactaaattaaatgatctctgcttactaa tgtctatgcagattcatttgtaattagaggtgatgaagtcagacaaatcgctccagggcaaactggaaagattgctgattatataattaaattaccagatgatttttacaggctgcgt tatagcttggaattctaacaatcttgattctaaggttggtggtaattatatacttgtatagattgtttaggaagtctaatctcaaacctttgagagagatatttcaactgaaatctatc aggccggtagcacaccttgtaatggtgttgaaggtttaattgttacttccttacaatcatatggtgttgtttccaacccactaatggtgttggttaccaaccatacagagtagtatc ttttgaacttctacatgcaccagcaactgtttgtggacctaaaaagtctactaatttggttaaaaacaaatgtgtcaatttcTAA
231	P64	ATGTACCGGATGCAGTTGTTGTCCTGTATAGCTCTTTCCCTTGCATTGGTCACTAATTCTagagtccaaccaacagaatctattgtta gatttcctaatattacaaacttgtgccctttggtgaagttttaacgccaccagattgcatccgtgtatgcttggcgaacaggaagagaatcagcaactgttgtgctgattatttctgtcct atataattccgcatcatttccacttttaagtgttatggagtgtctcctactaaattaaatgatctctgcttactaatgtctatgcagattcatttgtaattagaggtgatgaagtcagaca aatcgctccagggcaaactggaaagattgctgattatataattaccagatgatttacaggctgcgttatagcttggaattctaacaatcttgattctaaggttggtggtaatt ataattacctgtatagattgtttaggaagtctaatctcaaaccttttgagagagatatttcaactgaaatctatcaggccggtagcacaccttgtaatggttgaaggttttaattgtt actttccttacaatcatatggtttccaacccactaatggtgttggttaccaaccatacagagtagtatacttctttttgaacttctacatgcaccagcaactgtttgtggacctaaaa agtctactaatttggttaaaaacaaatgtgtcaatttcTAA
232	2A6200	atgttcgttcctggtgctgctcccctggtgagctccagtgcgtcaacttaccaaccggaccccagctgcccagtgcctataccaacagcttcacccgcggcgctctactacc ccgacaaggtgttccggagcagcgtgctgcacagcacccaggacctcttcctcccctttttagcaacgtgaccttccacgccatccacgtgagtggcaccaacgggcac caagcggttcgacaacccctgtgctcccttcaacgacgggcgtgtacttcgctagcacagaaaaaagtaacatcattcgggggctggatcttcggcaccacactcgacagtaag acccagagcctgctgattgtgaataacgcccaccaacgtggtgatcaaggtgtgcgagttccagttctgcaactacccctcctgggcgtgtactaccacaagaacacaaga gctggatggagagcgagttccgcgtgtatagctctgccaacaactgcacctttgagtacgtgagccagcccttcctgatggaccagggcaagcagggcaatttcaaaa acctcagcgagttcgtgttcaagaacatcgacggctacttcaagatctacagcaagcacaccccatcaacctgttcgggacctgccccagggctttagcgctctggagc cctggtggacctgcccatcggcatcaacatcacccgcttccaaaccctgttggcctgcaccggagctacctgaccctggcgatagcagtagtggctggacagccggag ccgccgcctactacgtgggatacctgcagccccggacctttcctgctgaagtacaacgagaacggcacaatcacagacgctgtggactgcgccctggaccccctgagcga aacaaagtgcacctcaaaagtttcaccgtggagaagggcatctaccagaccagcaacttcgggtgcagcccaccgagagcatcgtgcggttccccaacatcaccaac ctgtgcccctcggcgaggtgttcaacgccaccgcttcgccagcgtgtacgcctggaaccggaagcggatcagcaactgcgtggccgactacagcgtgctgtataacagt gccagcttcagcacctcaagtgctacggcgtgagccccaccaagctgaacgacctgtgcttcaccaacgtgtacgccgatagctttgtgatccgggggcgacgaggtgcgg cagatcgccccggccagacaggcacaattgccgattacaattacaagctgcccgacgatttcaccggctcgtgatcgcctggaaacagcaacaacctggacagcaagcaagg tgggcggaaactacaactacctgtaccggctgttccgcaaaagtaacctcaagcctttcgagcgggacatcagcaccgagatctaccaggccggcagtaccccttgcaac ggcgtgaagggcttcaactgctactcccccgcagagctacggcgtgggctaccagcgcctaccgggtggtgttcgagcttcgagctgctgca cgccccgccaccgtgtgcggcccccaagaaaagcaccaacctggtgaagaacaagtgcgtgaacttcaactttaacggactgacaggcaccggcgtgctgaccgagag caacaagaagttcctgccttccagcaattcggccgggatattgccgacaccaccgacgccgtgcgggaccccagacctggagatcctggacatcacacctgtagctt cggcggcgtgagcgtgatcaccccgcgcaccaacagcaaccaggtggccgtgctctaccaaggcgtgaactgcaccgaggtgcccgtggccatccaccgccgacc

[1130]

		agctgaccccacctggcgggtgtacagcaccggcagcaacgtgttccagacccgggccggctgcctgatcggcgccgagtacgtgaataacagctacgagtgcgacat
		ccccatcggagccggaatctgcgccagctaccagacccagaccaacagcccccggagagcccggagcgtggccagccagagcattattgcctacaccatgagcctgg
		gcgccgagaacagcgtggcctacagcaacaatagtattgccatcccaccaacttcaccatcagcgtgaccactgaaatcctcccgtgagcatgaccaagaccagcgtg
		gactgcaccatgtacatctcggcgacagcaccgagtgcagcaacctgctcctgcagtacggcagcttctgcacccagctgaaccgggccctgaccggaattgccgtgga
		gcaggacaagaacacccaggaggtgttcgcccaggtgaagcagatctacaagacacctcctatcaaggacttcggcgggttcaacttcagccagatcctgcccgacccc
		agcaagcccagcaagcggagcttcatcgaggacctgttgttcaacaaggtgaccttggccgacgccggcttcatcaagcagtacggcgactgtctgggagatattgccgc
		acgggacctgatctgcgcccagaagttcaacggcctgaccgtgctcctcctgctgaccgacgagatgatcgcccagtacacacaagcgctctgctcgccggcaccatcac
		cagcggctggacctttcggcgccggcgctgccctgcagatgcccttccgcttcaacggcatcggcgtgaccgagaacgtgctgtacgagaacc
		agaagctgatcgccaacccagttcaacagcgccatcggcaagatcaggacagctgagctccaccgccagcgccctgggcaagctgcaggacgtggtgaaccagaac
		gcccaggccctgaacacctggtgaagcagctgagcagcaacttcggcgccatcagctctgtgctgaacgacatcctgagccggctggaccccgagaggccgaggtgc
		aaatcgatcggctcatcaccggccggctgcagagcctgcagacctacgtgacacagcagctgatccgggccgcagcgccaacctggccgctatca
		agatgagcgagtgcgtgctgggccagagcaagcgggtggacttctgcggcaagggctaccacctgatgagcttccccagaagcgccccccagcggcgtggttcctgcac
		gtgacctacgtgcccgccccaggagaagaacttcaccacgcccccgccatctgccacgacggcaaggcccacttccccgggagggcgtgttcgtgagcaacggcacc
		cactggttcgtgacccagcggaacttctacgagccccagatcataaccaccgacaacaccttcgtgagcggcaactgcgacgtggtcatcggcatcgtgaacaacaccgt
		gtacgacccctgcagcccgagctggacagcttcaaggaggaactggacaagtacttcaagaacaccacccagcccgacgtggacctgggcgacatcagcggcatca
		acgccagcttcgtgaacatccagaaggagatgaccggctgaacgaggtggccaagaacctgaacgagagcctgatcgacctgcaggagctgggcaagtacgagca
		gtacatcaagtggccctggtacatctggctgggcttattgccggcctgatcgccatcgtgatggtgaccatcatgctgtgctgtatgcaaggctgttgcagttgcctgaagggct
		gctgcagctgcggcagctgctgcaagttcgacgaggacgacagcgagccgctgctgaagggcgtgaagctgcactacacc
233	2A0620	atgttcgttcctggtgctgctcccctggtgagctcccagtggcgtcaacctgaccacacgaccgacccagctgccccccgcctataccaacgagcttcacccgcggcgtctactac
		cccgacaaggtgttccggagcagcggtgctgcacagcacccaggacctcttcctcccctttttagcaacgtgacctggttccacgccatccacgtgagtggcaccaacggca
		ccaagcggttcgccaacctgtgctcccttcaacgacggcgtgtacttcgctagcacagaaaaaagtaacatcattcgggctggatcttcggcaccacactggatagcaa
		aacccagagcctgctgattgtgaataacgccaccaacgtggtgatcaaggtgtgcgagttccagttctgcaacgacccctttctgggcgtgtactaccacaagaacaacaa
		gagctggatggagagcgagttccgcgtgtatagctctgccaacaactgcacttcgagtacgatcctgagccagccctttcctgatggacctggagggcaagcagggcaatttcaa
		aaacctgcgggagttcgtgttcaagaacatcgacgggctacttcaagatctacagcaagcacacccccatcaacctggtgcgggcctgcccccagggctttagcgctctgga
		gcccctggtggaccctgcccatcggcatcaacatcaccgcttccaaacctgttggcctgcaccggagctacctgaccctggcgatagcagtagtggctggacagccgg
		agccgccgcctactacgtgggatacctgcagcccggacctttcctgctgaagtacaacgagaacggcacaatcacagacgccgtggactgcgccctggaccccctgagc
		gaaacaaagtgcaccctcaaaagtttcaccgtggagaagggcatctaccagaccagcaacttcgggtgcagcccaccgagagcatcgtgcggttcccaacatcacca
		acctgtgcccctttcggcgaggtgttcaacgccacccggttgccagcgtgtacgcctggaaccggaagcggatcagcaactgcgtggccgactacagcgtgctgtataaca
		gtgccagcttcagcaccttcaagtgctacgggcgtgagcccccaccaagctgaacgacctgtgcttcaccaacgtgtacgccgacagcttcgtgatccgggggcgacgaggtgc
		ggcagatcgccccccggccagaccgggcaatattgctgactataactataagctgccgacgatttcaccggctgcgtgatcgcctggaacagcaacaacctggacagcaag
		gtgggcggaaactacaactacctgtaccggctgttccgcaaaagtaacctcaagccttttgagcgggacatcagcaccgagatctaccaggccggcagtaccccttgcaa
		cggcgtgaagggcttcaactgctacttcccccgcagagctacggcttcagcccacctacgggcgtgggctaccagccctaccgggtggtggttctgagcttcgagctgctgc
		acgccccgccaccgtgtgcggccccaagaaaagcaccaacctggtgaagaacaagtgcgtgaacttcaacttaacggactgacaggcaccggcgtgctgaccgaga
		gcaacaagaagttcctgccttccagcaattcggccgggatattgccgacaccactgacgccgtgcgggaccccagaccctggagatcctggacatcacacccctgtagct
		tcggcggcgtgagcgtgatcacccccggcaccaacaccagcaaccaggtggccgtgctctaccaaggcgtgaactgcaccgaggtgcccgtggccatccacgccgacc
		agctgaccccacctggcgggtgtacagcaccggcagcaacgtgttccagacccgggccggctgcctgatcggcgccgagcacgtgaataacagctacgagtgcgaca
		tccccatcggagccggaatctgcgccagctaccagacccagaccaacagcccccggagagcccggagcgtggccagccagagcattattgcctacaccatgagcctgg
		gcgtggagaacagcgtggcctacagcaacaatagtattgccatcccaccaacttcaccatcagcgtgaccactgaaatcctcccgtgagcatgaccaagaccagcgt
		ggactgcaccatgtacatctgcggcgacagcaccgagtgcagcaacctgctcctgcagtacggcagcttctgcacccagctgaaccgggccctgaccggaattgccgtgg
		agcaggacaagaacacccaggaggtgttcgcccaggtgaagcagatctacaagacacctcccatcaaggacttcggcgggttcaacttcagccagatcctgcccgaccc

[1131]

		cagcaagcccagcaagcggagcttcatcgaggacctgttgttcaacaaggtgaccctggccgacgccggcttcatcaagcagtacggcgactgtctgggagatattgccg
		cacgggacctgatctgcgcccagaagttcaacggcctgaccgtgctgccccactgctgaccgacgagatgatcgcccagtacacaagcgctctgctcgccggcaccatc
		accagcggctggaccttcggcgccggcgctgccctgcagatccccttcgccatgcagatggcctaccggttcaacggcatcggcgtgacccagaacgtgctgtacgagaa
		ccagaagctgatcgccaaccagttcaacagcgccatcggcaagatcaggacagcctgagctccaccgccagcgccctgggcaagctgcaggacgtggtgaaccaga
		acgcccaggccctgaacaccctggtgaagcagctgagcagcaacttcggcgccatcagctctgtgctgaacgacatcctgagccggctggatcctcctgaggccgaggtg
		caaatcgatcggctcatcaccggccgctgcagagcctgcagacctacgtgacacagcagctgatccgggccgcgagatccgggccagcgccaacctggccgctacc
		aagatgagcgagtgcgtgctgggccagagcaagcgggtggacttctgcggcaagggctaccacctgatgagcttccccagagcgcccccacggcgtggtgttcctgca
		cgtgacctacgtgcccgcccaggagaagaaacttcaccaccgccccgccatctgccacgacggcaagggcccactcccccgggaggcgtgttcgtgagcaacggcac
		ccactggttcgtgacccagcggaacttctacgagcccaagatcataaccacagacaacaccttcgtgagcggcaactgcgacgtggtcatcggcatcgtgaacaacaccg
		tgtacgacccctgcagccgagctggacagcttcaaggaggaactggacaagtacttcaagaacaccacccccgacgtggacctgggcgacatcagcggcatca
		acgccagcgtggtgaacatccagaaggagatcgaccggctgaacgaggtggccaagaacctgaacgagagcctgatcgacctgcaggagctgggcaagtacgagca
		gtacatcaagtggccctggtacatctggctgggcttattgccggcctgatcgccatcgtgatggtgaccatcatgctgtgctgtatgacaagctgttgcagttgcctgaagggct
		gctgcagctgcggcagctgctgcaagttcgacgaggacgacagcgagccccgtgctgaagggcgtgaagctgcactacacc
234	2A3430	atgttcgtgttcctggtgctgctccccctggtgagctcccagtgcgtcaacctgaccacacggaccacgctgcccccgcctataccaacagcttcaccgggggcgtgtactat
		cccgacaaggtgttccggagcagccgtgctgcacagcacccaggacctcttcctcccctttttagcaacgtgacctggttccacgctatcagtggcaccaacggcaccaagc
		ggttcgacaacccctgtgctcccctttcaacgacgggcgtgtacttcgctagcacagaaaaaagtaacatcattcgggctggatcttcggcaccacactggatagcaaaaccca
		gagcctgctgattgtgaataacgccaccaacgtggtgatcaaggtgtgcgagttccagttctgcaacgaccaccctcctgggcgtgtaccacaagaacaacaagagctggatg
		gagaggcgagttccgcgtgtatagctctgccaacaactgcacctttcgagtacgtgagccagccctttctgatggacctggagggcaagcagggcaatttcaaaaacctgcgg
		gagttcgtgttcaagaacatcgacggctacttcaagatctacagcaagcacacccccatcaacctggtgcggggacctgccccagggcttagcgctctggagccctggtgg
		acctgcccatcggcatcaacatcaccgcttccaaacctgttggccctgcaccgggagctacctgaccctggcgatagcagtagtggctggacagccggagccgccgcct
		actacgtgggatacctgcagccccggacctttcctgctgaagtacaacgagaacggcacaatcacagacgccgtggactgcgccctgagcgacccctgagcgaaacaaagt
		gcacctcaaaagtttcaccgtggagaagggcatctaccagaccagcaacttccgggtgcagcccaccgagagcatcgtgcggttcccaacatcaccaacctgtgcccc
		ttcggcgaggtgttcaacgccaccgcgttcgccagcgtgtacgcctggaaccggaagcggatcagcaactgcgtggccgactacagcgtgctgtataacagtgccagcttc
		agcaccttcaagtgctacggcgtgagcccccaccaagctgaacgacctgtgcttcaccaacgtgtacgccgacagcttcgtgatcgtgcgggcgacgaggtgcggcagatcgc
		cccggccagaccggcaagatcgccgattacaattacaagctgcccgacgatttcaccggctgcgtgatcgcctggaacagcaacaacctggacagcaaggtgggcggc
		aaactacaactacctgtacggctgttccgcaaaagtaacctgaagccctgcgagcgggacatcagcaccgagatctaccaggccggcagtaccccttgcaacgggcgtgg
		agggcttcaactgctacttcccctgcagagctacggcttcagcccactacgggcgtgggctaccagcccctaccgggtggtgttctgagcttcgagctgctgcacgcccct
		gccaccgtgtgcggcccaagaaaagcaccaacctggtgaagaacaagtgcgtgaacttcaactttaacggactgacaggcaccggcgtgctgaccgagagcaacaa
		gaagttcctgccttccagcaattcggccgggacatcgacgacaccactgacgccgtgcgggaccccagacctggagatcctgagcatcacaccctgtagcttcggcg
		gcgtgagcgtgatcacccccggcaccaacaccagcaacccaggtggccgtgctgctctaccaaggcgtgaactgcaccgaggtgcccgtggccatccacgccgaccagctga
		ccccacctggcgggtgtacagcaccggcagcaacgttccagaccccgggccggctgcctgatcggccgcgagcacgtgaataacagctacgagtgcgacatcccccat
		cggagccggaatctgcgccagctaccagacccagaccaacagccaccgggagagcccggagcgtgggccagccagagcattattgcctacaccatgagcctgggcgccg
		agaacagcgtggcctacagcaacaatagtattgccatcccccaccaacttcaccatcagcgtgaccaccgaaatcctcccctgtgagcatgaccaagaccagcgtggactgc
		accatgtacatctgcggcgacagcaccgagtgcagcaacctgctcctgcagtacggcagcttctgcatccagctgaaccgggccctgaccggaattgccgtggagcagga
		caagaacacccaggaggtgttcgcccaggtgaagcagatctacaagaacacctcccatcaaggacttcggcgggttcaacttcagccagatcctgccccgaccccagcaag
		cccagcaagcggagcttcatcgaggacctgttgttcaacaaggtgaccctggccgacgccggcttcatcaagcagtacggcgactgtctgggagatattgccgcacggga
		cctgatctgcgcccagaagttcaacggcctgaccgtgctgccccactgctgaccgacgagatgatcgcccagtacacaagcgctctgctcgccggcaccatcacccagcg
		gctggaccttcggcgccggcgctgcctgcagatcccttcgccatgcagatggcctaccggttcaacggcatcggcgtgacccagaacgtgctgtacgagaaccagaag
		ctgatcgccaacccagttcaacagcgccatcggcaagatccaggacagcctgagctccaccgccagcgccctgggcaagctgcaggacgtggtgaaccagaacgccca
		ggccctgaacaccctggtgaagcagctgagcagcaacttcggcgccatcagctctgtgctgaacgacatcctggcccggctggatcctcctgaggccgaggtgcaaatcg

[1132]

		atcggctcatcaccggccggctgcagagcctgcagacctacgtgacacagcagctgatccgggccgccgagatccgggccagcgccaacctggccgctaccaagatga
		gcgagtgcgtgctgggccagagcaagcgggtggacttctgcggcaagggctaccacctgatgagcttccccagagcgcccccacggccgtggtgttcctgcacgtgacc
		tacgtgcccgcccaggagaagaagaacttcaccaccgccccgccatctgccacgacggcaaggcccacttcccccgggagggcgtgttcgtgagcaacggcacccactggt
		tcgtgacccagcggaacttctacgagccccagatcataaccacacacaacaccttcgtgagcggcaactgcgacgtggtcatcggcatcgtgaacaacaccgtgtacgac
		ccctgcagcccgagctggacagcttcaaggaggaacttgacaagtacttcaagaaccacccagcccccgacgtggacctgggcgacatcagcggcatcaacgccag
		cgtggtgaacatccagaaggagatcgaccggctgaacgaggtggccaagaacctgaacgagagcctgatcgacctgcaggagctgggcaagtacgagcagtacatca
		agtggccctggtacatctggctgggcttattgccggcctgatcgccatcgtgatggtgaccatcatgctgtgctgtatgacaagctgttgcagttgcctgaagggctgctgcagct
		gcggcagctgctgcaagttcgacgaggacgacagcgagccctgctgaagggcgtgaagctgcactacacc
235	2A8210	atgggcgtcaaggtcctgttcgccctgatctgtattgccgtggccgaggccaagcgggtgcagcccaccgagagcatcgtgcggttccccaacatcaccaacctgtgcccctt
		cggcgaggtgttcaacgccacccggttcgccagcgtgtacgcctggaaccggaagcggatcagcaactgcgtggccgactacagcgtgctgtacaacagcgccagcttc
		agcaccttcaagtgctacggcgtgagcccccaccaagctgaacgacctgtgcttcaccaacgtgtacgccgacagcttcgtgatccgggcgacgaggtgcggcagatcgc
		cccggccagacaggcaacattgctgattacaatttacaagctgcccgacgatttcaccggctgcgtgattgcctggaacagcaacaatctggacagcaagtgggcgga
		aactacaactacctgtaccggctgttccgcaaaagtaacctcaagccttcgagcgggacatcagcaccgagatctaccaggccggcagcaccctcctgcaacggcgtga
		agggcttcaactgctactccccctgcagagctacggctccagcccacctacggcgtgggctaccagccctaccgggtggtcgtgagcttcgagctgctccacgccccc
		gccaccgtgtgcggcccaagaaaagcaccaacctggtgaagaacaagtgcgtgaacttc
236	2A9200	atgttcgtgttcctggtgctgctccccctggtgagctcccagtgcgtcaacttaccacccggaccagctgccccccgcctataccaacagcttcacccgcggcgtctactacc
		ccgacaaggtgttccggagcagcgtgctgcacagcacccaggacctcttcctccctttttagcaacgtgacctggttccacgccatccacgtgagtggcaccaacggcac
		caagcggttcgccaaccctgtgctccccttcaacgacgggcgtgtacttcgctagcacagaaaaaagtaacatcattcgggctggatcttcggccaccactggatagcaaa
		acccagagcctgctgattgtgaataacgccaccaacgtggtgatcaaggttgtgcgagttccagttctgcaacgacccctttctgggcgtgtactaccacaagaacaacaag
		agctggatggagagcgagttccgcgtgtatagctctgccaacaactgcacttcgagtacgtgagccagccctttctgatggacctggagggcaagcagggcaatttcaaa
		aacctgcgggagttcgtgttcaagaacatcgacggctacttcaagatctacagcaagcacaccccctcaacctggtgcggggcctgcccccagggctttagcgctctggag
		ccctgtggacctgcccatcggcatcaacatcaccgcttccaaacctgcacatcagctacctgaccctggcgatagcagtagtggctggacagccggagccgcgc
		ctactacgtgggatacctgcagcccggacttcttgtgaagtacaacgagaacggcacaatcacagacgccgtggactgcgccctggaccccgagcgaaacaaag
		tgcacctcaaaagtttcaccgtggagaagggcatctaccagaccagcaacttccgggtgcagcccaccgagagcatcgtcgttccccaacatcaccaacctgtgccc
		cttcggcgaggtgttcaacgccaccgcgttcgccagcgtgtacgcctggaaccggaagcggatcagcaactgcgtggccgactacagcgtgctgtataacagtgccagctt
		cagcaccttcaagtgctacggcgtgagccccaccaagctgaacgacctgtgcttcaccaacgtgtacgccgacagcttcgtgatccgggcgacgaggtgcggcagatcg
		ccccgggccagacaggcaatattgctgactataactatagctgcccgacgatttcaccggctgcgtgatgcctggaacagcaacaacctggacagcaagtgggcgga
		aactacaactacctgtaccggctgttccgcaaaagtaacctcaagccttcgagcgggacatcagcaccgagatctaccaggccggcagtaccccttgcaacggcgtgaa
		gggcttcaactgctactccccctgcagagctacggcttcagcccacctacggcgtgggctaccagccctaccgggtggtcgtgagcttcgagctgctgcacgccccctg
		ccaccgtgtgcggcccaagaaaagcaccaacctggtgaagaacaagtgcgtgaacttcaacttaccacccggaccagctgccccccgcctataccaacagcttcacccgcggcgtctactacc
		aagttcctgccctccagcaattcggcgggatattgccgacaccactgacgccgtgcgggaccccagacctggagatcctgacatcacaccctgtagcttcggcggc
		gtgagcgtgatcaccccccggcaccaacaccagcaacctggccgtgctctaccaaggcgtgaactgcaccgaggtgcccgtggccatccacgccgaccagctgacc
		cccacctggcgggtgtacagcaccggcagcaacgtgttccagaccccgggccggctgcctgatcggcgccgagcacgtgaataacagctacgagtgcgacatcccccatcg
		gagccggaatctgcgccagctaccagacccagcaacagccccccggagagcccggagcgtggccagccagagcattattgcctacaccatgagcctgggcgtggag
		aacagcgtggcctacagcaacaatagtattgccatcccccaccaacttcaccatcagcgtgaccaccgaaatcctccccgtgagcatgaccaagaccagcgtggactgcac
		catgtacatctgcggcgacagcaccgagtgcagcaacctgctgctccagtacggcagcttctgcacccagctgaacggggccctgaccggaattgccgtggagcaggac
		aagaacacccaggaggttgttcgcccaggtgaagcagatctacaagacacctcccatcaaggacttcggcggttcaacttcagccagatcctgcccgaccccagcaagc
		ccagcaagcggagcttcatcgaggacctgctgttcaacaaggtgaccctggccgacgccggcttcatcaagcagtacggcgactgtctgggagatattgccgcacgggac
		ctgatctgcgcccagaagttcaacggcctgaccgtgctgccccacttgttgaccgacgagatgatcgcccagtacacacaagcgctctgctggccggcaccatcaccagcgg
		ctggaccttcggcgccggcgctgccctgcagatcccctttcgccatgcagatggcctaccggttcaacggcatcggcgtgacccagaacgtgctgtacgagaaccagaagct

[1133]

		gatcgccaaccagttcaacagcgccatcggcaagatccaggacagcctgagctccaccgccagcgccctgggcaagctgcaggacgtggtgaaccagaacgcccag
		gccctgaacacctggtgaagcagctgagcagcaacttcggcgccatcagctctgtgctgaacgacatcctgagccggctggatcctcctgaggccgaggtgcaaatcgat
		cggctcatcaccggccggctgcagagcctgcagacctacgtgacacagcagctgatccgggccgccgagatccgggccagcgccaacctggccgctaccaagatgag
		cgagtgcgtgctgggccagagcaagcgggtggacttctgcggcaagggctaccacctgatgagcttccccagagcgccccccacggccgcgtggtgttcctgcacgtgacct
		acgtgcccgcccaggagaagaagaacttcaccaccgccccgccatctgccacgacggcaaggcccacttccccgggagggcgtgttcgtgagcaacggcacccactggtt
		cgtgacccagcggaacttctacgagccccagatcataaccacagacaacacctgtgagcggcaactgcgacgtggtcatcggcatcgtgaacaacaccgtgtacgac
		ccctgcagcccgagctggacagcttcaaggaggaactgttgacaagtacttcaagaacaccacccagcccgacgtggacctgggcgacatcagcggcatcaacgccag
		cgtggtgaacatccagaaggagatcgaccggctgaacgaggtggccaagaacctgaacgagagcctgatcgacctgcaggagctgggcaagtacgagcagtacatca
		agtggccctggtacatctggctgggctttattgccggcctgatcgccatcgtgatggtgaccatcatgctgtgctgtatgacaagctgttgcagttgcctgaagggctgctgcagct
		gcggcagctgctgcaagttcgacgaggacgacagcgagcccgtgctgaagggcgtgaagctgcactacacc
	237	ATGTTCGTGTTCCTGGTGCTGCTGCCTCTGGTGTCCAGCCAGTGTGTGAACCTGACCACCAGAACACAGCTGCCTCC
		AGCCTACACCAACAGCTTTACCAGAGGCGTGTACTACCCCGACAAGGTGTTCAGATCCAGCGTGCTGCACTCTACCC
		AGGACCTGTTCCTGCCTTTCTTCAGCAACGTGACCTGGTTCCACGCCATCCACGTGTCCGGCACCAATGGCACCAAG
		AGATTCGACAACCCCGTGCTGCCCTTCAACGACGGGGTGTACTTTGCCAGCACCGAGAAGTCCAACATCATCAGAGG
		CTGGATCTTCGGCACCACACTGGACAGCAAGACCCAGAGCCTGCTGATCGTGAACAACGCCACCAACGTGGTCATCA
		AAGTGTGCGAGTTCCAGTTCTGCAACGACCCCTTCCTGGGCGTCTACTACCACAAGAACAACAAGAGCTGGATGGAA
		AGCGAGTTCCGGGTGTACAGCAGCGCCAACAACTGCACCTTCGAGTACGTGTCCCAGCCTTTCCTGATGGACCTGGA
		AGGCAAGCAGGGCAACTTCAAGAACCTGCGCGAGTTCGTGTTTAAGAACATCGACGGCTACTTCAAGATCTACAGCA
		AGCACACCCCTATCAACCTCGTGCGGGATCTGCCTCAGGGCTTCTCTGCTCTGGAACCCCTGGTGGATCTGCCCATC
		GGCATCAACATCACCCGGTTTCAGACACTGCTGGCCCTGCACAGAAGCTACCTGACACCTGGCGATAGCAGCAGCG
		GATGGACAGCTGGTGCCGCCGCTTACTATGTGGGCTACCTGCAGCCTAGAACCTTCCTGCTGAAGTACAACGAGAAC
		GGCACCATCACCGACGCCGTGGATTGTGCTCTGGATCCTCTGAGCGAGACAAAGTGCACCCTGAAGTCCTTCACCGT
		GGAAAAGGGCATCTACCAGACCAGCAACTTCCGGGGTGCAGCCCACCGAATCCATCGTGCGGTTCCCCAATATCACCA
		ATCTGTGCCCCTTCGGCGAGGTGTTCAATGCCACCAGATTCGCCTCTGTGTACGCCTGGAACCGGAAGCGGATCAGC
		AATTGCGTGGCCGACTACTCCGTGCTGTACAACTCCGCCAGCTTCAGCACCTTCAAGTGCTACGGCGTGTCCCCTAC
		CAAGCTGAACGACCTGTGCTTCACAAACGTGTACGCCGACAGCTTCGTGATCCGGGGAGATGAAGTGCGGCAGATTG
		CCCCTGGACAGACAGGCAAGATCGCCGACTACAACTACAAGCTGCCCGACGACTTCACCGGCTGTGTGATTGCCTG
		GAACAGCAACAACCTGGACTCCAAAGTCGGCGGCAACTACAATTACCTGTACCGGCTGTTCCGGAAGTCCAATCTGA
		AGCCCTTCGAGCGGGACATCTCCACCGAGATCTATCAGGCCGGCAGCACCCCTTGTAACGGCGTGGAAGGCTTCAA
		CTGCTACTTCCCACTGCAGTCCTACGGCTTTCAGCCCACAAATGGCGTGGGCTATCAGCCCTACAGAGTGGTGGTGC
		TGAGCTTCGAACTGCTGCATGCCCCTGCCACAGTGTGCGGCCCTAAGAAAGCACCAATCTCGTGAAGAACAAATGC
		GTGAACTTCAACTTCAACGGCCTGACCGGCACCGGCGTGCTGACAGAGAGCAACAAGAAGTTCCTGCCATTCCAGCA
		GTTTGGCCGGGATATCGCCGATACCACAGACGCCGTTAGAGATCCCCAGACACTGGAAATCCTGGACATCACCCCTT
		GCAGCTTCGGCGGAGTGTCTGTGATCACCCCTGGCACCAACACCAGCAATCAGGTGGCAGTGCTGTACCAGGACGT
		GAACTGTACCGAAGTGCCCGTGGCCATTCACGCCGATCAGCTGACACCTACATGGCGGGTGTACTCCACCGGCAGC
		AATGTGTTTCAGACCAGAGCCGGCTGTCTGATCGGAGCCGAGCACGTGAACAATAGCTACGAGTGCGACATCCCCAT
		CGGCGCTGGAATCTGCGCCAGCTACCAGACACAGACAAACAGCCCTCGGAGAGCCAGAAGCGTGGCCAGCCAGAG
		CATCATTGCCTACACAATGTCTCTGGGCGCCGAGAACAGCGTGGCCTACTCCAACAACTCTATCGCTATCCCCACCAA
		CTTCACCATCAGCGTGACCACAGAGATCCTGCCTGTGTCCATGACCAAGACCAGCGTGGACTGCACCATGTACATCT
		GCGGCGATTCCACCGAGTGCTCCAACCTGCTGCAGTACGGCAGCTTCTGCACCCAGCTGAATAGAGCCCTGAC

[1134]

		AGGGATCGCCGTGGAACAGGACAAGAACACCCAAGAGGTGTTCGCCCAAGTGAAGCAGATCTACAAGACCCCTCCTA
		TCAAGGACTTCGGCGGCTTCAATTTCAGCCAGATTCTCCCCGATCCTAGCAAGCCCAGCAAGCGGAGCTTCATCGAG
		GACCTGCTGTTCAACAAAGTGACACTGGCCGACGCCGGCTTCATCAAGCAGTATGGCGATTGTCTGGGCGACATTGC
		CGCCAGGGATCTGATTTGCGCCCAGAAGTTTAACGGACTGACAGTGCTGCCTCCTCTGCTGACCGATGAGATGATCG
		CCCAGTACACATCTGCCCTGCTGGCCGGCACAATCACAAGCGGCTGGACATTTGGAGCAGGGCGCCGCTCTGCAGAT
		CCCCTTTGCTATGCAGATGGCCTACCGGTTCAACGGCATCGGAGTGACCCAGAATGTGCTGTACGAGAACCAGAAGC
		TGATCGCCAACCAGTTCAACAGCGCCATCGGCAAGATCCAGGACAGCCTGAGCAGCACACAGCAAGCGCCCTGGGAAA
		GCTGCAGGACGTGGTCAACCAGAATGCCCAGGCACTGAACACCCTGGTCAAGCAGCTGTCCTCCAACTTCGGCGCC
		ATCAGCTCTGTGCTGAACGATATCCTGAGCAGACTGGACCCTCCTGAGGCCGAGGTGCAGATCGACAGACTGATCAC
		AGGCAGACTGCAGAGCCTCCAGACATACGTGACCCAGCAGCTGATCAGAGCCGCCGAGATTAGAGCCTCTGCCAAT
		CTGGCCGCCACCAAGATGTCTGAGTGTGCTGGGCCAGAGCAAGAGAGTGGACTTTTGCGGCAAGGGCTACCACC
		TGATGAGCTTCCCTCAGTCTGCCCCTCACGGCGTGGTGTTTCTGCACGTGACATATGTGCCCGCTCAAGAGAAGAAT
		TTCACACCGCTCCAGCCATCTGCCACGACGGCAAAGCCCACTTTCCTAGAGAAGGCGTGTTCGTGTCCAACGGCAC
		CCATTGGTTCGTGACACAGCGGAACTTCTACGAGCCCCAGATCATCACCACGACAACACCTTCGTGTCTGGCAACT
		GCGACGTCGTGATCGGCATTGTGAACAATACCGTGTACGACCCTCTGCAGCCCGAGCTGGACAGCTTCAAAGAGGAA
		CTGGACAAGTACTTTAAGAACCACACAAGCCCCGACGTGGACCTGGGCGATATCAGCGGAATCAATGCCAGCGTCGT
		GAACATCCAGAAAGAGATCGACCGGCTGAACGAGGTGGCCAAGAATCTGAACGAGAGCCTGATCGACCTGCAAGAA
		CTGGGGAAGTACGAGCAGTACATCAAGTGGCCCTGGTACATCTGGCTGGGCTTTATCGCCGGACTGATTGCCATCGT
		GATGGTCACAATCATGCTGTGTTGCATGACCAGCTGCTGTAGCTGCCTGAAGGGCTGTTGTAGCTGTGGCAGCTGCT
		GCAAGTTCGACGAGGACGATTCTGAGCCCGTGCTGAAGGGCGTGAAACTGCACTACACA
	238	atgtttgttttcttgtttattgccactagtctctagtcagtgtgttaatcttacaaccagaactcaattaccccctgcatacactaattctttcacacgtggtgtttattaccctgacaaagt
	2A8620	tttcagatcctcagtttttacattcaactcaggatttgttcttacctttcttttccaatgttacttggttccatgctatacatgtctctgggaccaatggtagttgataaccctgtcc
		taccatttaatgatggtgtttatttgcttccactgagaagtctaacataataagaggctggatctttggtactacttagattcgaagacccagtcctactattgtttaataacgctac
		taatgttgttattaaagtctgtgaatttcaatttgtaatgatccatttttgggtgtttattaccacaaaaacacaacaaagttggatggaaagtgagttcagagtttattctagtgcgaat
		aattgcacttttgaatatgtctctcagccttttcttatggacctgaaggaaaacagggtaatttcaaaaatcttagggaatttgtgttaagaatattgatggttatttttaaaatatattct
		aagcacacgcctattaatttagtgcgtgatctcctcaggggttttcggcttagaaccattggtagatttgccaataggtattaacatcactaggtttcaaactttacttgctttacata
		gaagttatttgactcctggtgattcttcttcaggttggacagctggtgctgcagcttattatgtgggttatcttcaacctaggacattttctattaaaatatatgaaaatggaaccattac
		agatgctgtagactgtgcacttgacccctctcagaaacaaagtgtacgttgaaatccttcactgtagaaaaaaggaatctatcaaacttctaacttttagagtccaaccaacaga
		atctattgttagatttcctaatattacaaacttgtgccttttggtgaagttttaacgccaccagatttgcatccgtgtatgcttggaacaggaagaagaatcagcaactgttgctga
		ttattctgtcctatataattccgcatcatttccacttttaagtgttatggagtgtctcctactaaattaaatgatctcgctttactaatgtctatgcagattcatttgtaattagaggtgatga
		agtcagacaaatcgctccagggcaaactggaaagattgctgattataattataaattaccagatgatttttacaggctgcgttatagcttggaattctaacaatcttgattctaaggtt
		ggtggtaattataatacctgtatagattgtttaggaagtctaatctcaaacctttgagagagatatttcaactgaaatctatcaggccggtagcacaccttgtaatggtgttgaag
		gttttaattgttacttccttacaatcatatggtttccaacccactaatggtgttggttaccaaccatacagagtagtagtacttcttttgaacttctacatgcaccagcaactgtttgtg
		gacctaaaaagtctactaatttggttaaaaacaaatgtgtcaatttcaacttcaatggtttaacaggcacaggtgttcttactgagtctaacaaaaagtttctgccttccaacaattt
		ggcagagacattgctgacactactgatgctgtccgtgatccacagacacttgagattcttgacattacaccatgttcttttggtggtgtcagtgtttattctacaggttctaatgttttcaaaca
		tctaaccaggttgctgttcttatcaggatgttaactgcacagaagtccctgttgctattcatgcagatcaacttactcctacttggcgtgtttattctacaggttctaatgttttcaaaca
		cgtgcaggctgtttaataggggctgaacatgtcaacaactcatatgagtgtgacatacccattggtgcaggtatatgcgctagttatcagactcagactaattctcctcggcggg
		cacgtagtgtagctagtcaatccatcattgcctacactatgtcacttggtgcagaaaaattcagttgcttactctaataactctattgccatacccacaaatttactattagtgttacca
		cagaaattctaccagtgtctatgaccaagacatcagtagattgtacaatgtacatttgtggtgattcaactgaatgcagcaatcttttgttgcaatatggcagttttgtacacaatta
		aaccgtgctttaactgggatagctgttgaacaagacaaaaacacccaagaagttttgcacaagtcaaacaaatttacaaaacaccaccaattaaagatttggtggttttaatt

[1135]

		tttcacaaatattaccagatccatcaaaaccaagcaagaggtcatttattgaagatctactttcaacaaagtgacacttgcagatgctggcttcatcaaacaatatggtgattgc
		cttggtgatattgctgctagggacctcatttgtgcacaaaagtttaacggccttactgttttgccacctttgctcacagatgaaatgattgctcaatacacttctgcactgttagcgggt
		acaatcacttctggttggaccttggtgcaggtgctgcattacaaatacccatttgctatgcaaatggcttataggtttaatggtattgagttacacagaatgttctctatgagaacca
		aaaattgattgccaaccaatttaatagtgccattggcaaaattcaagactcacttctccacagcaagtgcacttggaaaacttcaagatgtggtcaaccaaaatgcacaagc
		tttaaacacgcttgttaaacaacttagctccaatttggtgcaatttcaagtgttttaaatgatatccttcacgtcttgacccctcccgaggctgaagtgcaaattgataggttgatcac
		aggcagacttcaaagtttgcagacatatgtgactcaacaattaatagagctgcagaaatcagagcttctgctaatcttgctgctactaaaatgtcagagtgtgtacttggacaat
		caaaaagagttgattttttgtggaaagggctatcatcttatgtcctttccctcagtcagcacctcatggtgtagtcttcttgcatgtgacttatgtccctgcacaagaaaagaaacttcac
		aactgctcctgccatttgtcatgatggaaaagcacacttcctcgtgaaggtgtctttgtttcaaatggcacacactggtttgtaacacaaaggaatttttatgaaccacaaatcatt
		actacagacaacacatttgtgtctggtaactgtgatgttgtaatagggaattgtcaacaacacagtttatgatccttgcaacctgaattagactcattcaaggaggagttagataaa
		tattttaagaatcatacatcaccagatgttgatttaggtgacatctctggcattaatgcttcagttgtaaacattcaaaaagaaattgaccgcctcaatgaggttgccaagaatttaa
		atgaatctctcatcgatctccaagaacttggaaagtatgagcagtatataaaatggccatggtacatttggctaggtttatagctggcttgattgccatagtaatggtgacaattat
		gctttgctgtatgaccagttgctgtagttgtctcaagggctgttgttcttgtggatcctgctgcaaatttgatgaagacgactctgagccagtgctcaaaggagtcaaatttacattac
		aca
239	2A9420	ATGTTCGTGTTCCTGGTGCTGCTGCCTCTGGTGTCCAGCCAGTGTGTGAACCTGACCACCAGAACACAGCTGCCTCC
		AGCCTACACCAACAGCTTTACCAGAGGCGTGTACTACCCCGACAAGGTGTTCAGATCCAGCGTGCTGCACTCTACCC
		AGGACCTGTTCCTGCCTTTCTTCAGCAACGTGACCTGGTTCCACGCCATCCACGTGTCCGGCACCAACGGCACCAAG
		AGATTCGACAACCCCGTGCTGCCCTTCAACGACGGGGTGTACTTTGCCAGCACCGAGAAGTCCAACATCATCAGAGG
		CTGGATCTTCGGCACCACACTGGACAGCAAGACCCAGAGCCTGCTGATCGTGAACAACGCCACCAACGTGGTCATCA
		AAGTGTGCGAGTTCCAGTTCTGCAACGACCCCTTCCTGGGCGTCTACTACCACAAGAACAACAAGAGCTGGATGGAA
		AGCGAGTTCCGGGTGTACAGCAGCGCCAACAACTGCACCTTCGAGTACGTGTCCCAGCCTTTCCTGATGGACCTGGA
		AGGCAAGCAGGGCAACTTCAAGAACCTGCGCGAGTTCGTGTTTAAGAACATCGACGGCTACTTCAAGATCTACAGCA
		AGCACACCCCTATCAACCTCGTGCGGGATCTGCCTCAGGGCTTCTCTGCTCTGGAACCCCTGGTGGATCTGCCCATC
		GGCATCAACATCACCCGGTTTCAGACACTGCTGGCCCTGCACAGAAGCTACCTGACACCTGGCGATAGCAGCGCG
		GCTGGACAGCTGGTGCCGCCGCTTACTACGTGGGCTACCTGCAGCCTAGAACCTTCCTGCTGAAGTACAACGAGAAC
		GGCACCATCACCGACGCCGTGGATTGTGCTCTGGATCCTCTGAGCGAGACAAAGTGCACCCTGAAGTCCTTCACCGT
		GGAAAAGGGCATCTACCAGACCAGCAACTTCCGGGTGCAGCCCACCGAATCCATCGTGCGGTTCCCCAATATCACCA
		ATCTGTGCCCCTTCGGCGAGGTGTTCAACGCCACCAGATTCGCCTCTGTGTACGCCTGGAACCGGAAGCGGATCAG
		CAATTGCGTGGCCGACTACTCCGTGCTGTACAACTCCGCCAGCTTCAGCACCTTCAAGTGCTACGGCGTGTCCCCTA
		CCAAGCTGAACGACCTGTGCTTCACAAACGTGTACGCCGACAGCTTCGTGATCCGGGGAGACGAAGTGCGGCAGAT
		TGCCCCTGGACAGACAGGCAAGATCGCCGACTACAACTACAAGCTGCCCGACGACTTCACCGGCTGTGTGATTGCCT
		GGAACAGCAACAACCTGGACTCCAAAGTCGGCGGCAACTACAATTACCTGTACCGGCTGTTCCGGAAGTCCAATCTG
		AAGCCCTTCGAGCGGGACATCTCCACCGAGATCTATCAGGCCGGCAGCACCCCTTGTAACGGCGTGGAAGGCTTCA
		ACTGCTACTTCCCCACTGCAGTCCTACGGCTTTCAGCCCACAAACGGCGTGGGCTATCAGCCCTACAGAGTGGTGGTG
		CTGAGCTTCGAACTGCTGCACGCCCCTGCCACAGTGTGCGGCCCTAAGAAAAGCACCAATCTCGTGAAGAACAAGTG
		CGTGAACTTCAACTTCAACGGCCTGACCGGCACCGGCGTGCTGACAGAGAGCAACAAGAAGTTCCTGCCATTCCAGC
		AGTTTGGCCGGGATATCGCCGATACCACAGACGCCGTTAGAGATCCCCAGACACTGGAAATCCTGGACATCACCCCT
		TGCAGCTTCGGCGGAGTGTCTGTGATCACCCCTGGCACCAACACCAGCAATCAGGTGGCAGTGCTGTACCAGGACG
		TGAACTGTACCGAAGTGCCCGTGGCCATTCACGCCGATCAGCTGACACCTACCTGGCGGGTGTACTCCACCGGCAG
		CAACGTGTTTCAGACCAGAGCCGGCTGTCTGATCGGAGCCGAGCACGTGAACAATAGCTACGAGTGCGACATCCCCA
		TCGGCGCTGGAATCTGCGCCAGCTACCAGACACAGACAAACAGCCCTCGGAGAGCCAGAAGCGTGGCCAGCCAGAG

[1136]

		CATCATTGCCTACACAATGTCTCTGGGCGCCGAGAACAGCGTGGCCTACTCCAACAACTCTATCGCTATCCCCACCAA
		CTTCACCATCAGCGTGACCACAGAGATCCTGCCTGTGTCCATGACCAAGACCAGCGTGGACTGCACCATGTACATCT
		GCGGCGATTCCACCGAGTGCTCCAACCTGCTGCTGCAGTACGGCAGCTTCTGCACCCAGCTGAATAGAGCCCTGAC
		AGGGATCGCCGTGGAACAGGACAAGAACACCCAAGAGGTGTTCGCCCAAGTGAAGCAGATCTACAAGACCCCTCCTA
		TCAAGGACTTCGGCGGCTTCAATTTCAGCCAGATTCTGCCCGATCCTAGCAAGCCCAGCAAGCGGAGCTTCATCGAG
		GACCTGCTGTTCAACAAAGTGACACTGGCCGACGCCGGCTTCATCAAGCAGTACGGCGATTGTCTGGGCGACATTGC
		CGCCAGGGATCTGATTTGCGCCCAGAAGTTTAACGGACTGACAGTGCTGCCTCCTCTGCTGACCGACGAGATGATCG
		CCCAGTACACATCTGCCCTGCTGGCCGGCACAATCACAAGCGGCTGGACATTTGGAGCAGGCGCCGCTCTGCAGAT
		CCCCTTTGCTATGCAGATGGCCTACCGGTTCAACGGCATCGGAGTGACCCAGAACGTGCTGTACGAGAACCAGAAGC
		TGATCGCCAACCAGTTCAACAGCGCCATCGGCAAGATCCAGGACAGCCTGAGCAGCACAGCAAGCGCCCTGGGAAA
		GCTGCAGGACGTGGTCAACCAGAACGCCCAGGCACTGAACACCCTGGTCAAGCAGCTGTCCTCCAACTTCGGCGCC
		ATCAGCTCTGTGCTGAACGATATCCTGAGCAGACTGGACCCTCCTGAGGCCGAGGTGCAGATCGACAGACTGATCAC
		AGGCAGACTGCAGAGCCTCCAGACATACGTGACCCAGCAGCTGATCAGAGCCGCCGAGATTAGAGCCTCTGCCAAT
		CTGGCCGCCACCAAGATGTCTGAGTGTGTGCTGGGCCAGAGCAAGAGAGTGGACTTTTGCGGCAAGGGCTACCACC
		TGATGAGCTTCCCTCAGTCTGCCCCTCACGGCGTGGTGTTTCTGCACGTGACATACGTGCCCGCTCAAGAGAAGAAT
		TTCACCACCGCTCCAGCCATCTGCCACGACGGCAAAGCCCACTTTCCTAGAGAAGGCGTGTTCGTGTCCAACGGCAC
		CCATTGGTTCGTGACACAGCGGAACTTCTACGAGCCCCAGATCATCACCACCGACAACACCTTCGTGTCTGGCAACT
		GCGACGTCGTGATCGGCATTGTGAACAATACCGTGTACGACCCTCTGCAGCCCGAGCTGGACAGCTTCAAAGAGGAA
		CTGGACAAGTACTTTAAGAACCACACAAGCCCCGACGTGGACCTGGGCGATATCAGCGGAATCAACGCCAGCGTCGT
		GAACATCCAGAAAGAGATCGACCGGCTGAACGAGGTGGCCAAGAATCTGAACGAGAGCCTGATCGACCTGCAAGAA
		CTGGGGAAGTACGAGCAGTACATCAAGTGGCCCTGGTACATCTGGCTGGGCTTTATCGCCGGACTGATTGCCATCGT
		GATGGTCACAATCATGCTGTGTTGCATGACCAGCTGCTGTAGCTGCCTGAAGGGCTGTTGTAGCTGTGGCAGCTGCT
		GCAAGTTCGACGAGGACGATTCTGAGCCCGTGCTGAAGGGCGTGAAACTGCACTACACA
240	2A4361	ATGGGAGTCAAAGTTCTGTTTGCCCTGATCTGCATTGCTGTGGCCGAGGCCAAGAGAGTCCAACCAACAGAATCTATT
		GTTAGATTTCCTAATATTACAAACTTGTGCCCTTTGGTGAAGTTTTTAACGCCACCAGATTTGCATCCGTGTATGCTTG
		GAACAGGAAGAGAATCAGCAACTGTGTTGCTGATTATTCTGTCCTATATAATTCCGCATCATTTTCCACTTTTAAGTGTT
		ATGGAGTGTCTCCTACTAAATTAAATGATCTCTGCTTTACTAATGTCTATGCAGATTCATTTGTAATTAGAGGTGATGAA
		GTCAGACAAATCGCTCCAGGGCAAACTGGAAAGATTGCTGATTATATAATTATAAATTACCAGATGATTTTACAGGCTGCG
		TTATAGCTTGGAATTCTAACAATCTTGATTCTAAGGTTGGTGGTAATTATAATTTACCTGTTATAGATTGTTTAGGAAGTCT
		AATCTCAAACCTTTTGAGAGAGATATTTCAACTGAAATCTATCAGGCCGGTAGCACACCTTGTAATGGTGTTGAAGGTT
		TTAATTGTTACTTTCCTTTACAATCATATGGTTTCCAACCCACTAATGGTGTTGGTTACCAACCATACAGAGTAGTAGTA
		CTTTCTTTTGAACTTCTACATGCACCAGCAACTGTTTGTGGACCTAAAAAGTCTACTAATTTGGTTAAAAACAAATGTGT
		CAATTTCGGAAGCGGCAGGCTGAGACGAGGCAGCGGCGCCACCAACTTCAGCCTGTTGAAGCAGGCCGGCGACGT
		GGAGGAAAACCCCGGCCCCATGGGAGTCAAAGTTCTGTTTGCCCTGATCTGCATTGCTGTGGCCGAGGCCAAGAGA
		GTCCAACCAACAGAATCTATTGTTAGATTTCCTAATATTACAAACTTGTGCCCTTTTGGTGAAGTTTTTAACGCCACCAG
		ATTTGCATCCGTGTATGCTTGGAACAGGAAGAGAATCAGCAACTGTGTTGCTGATTATTCTGTCCTATATAATTCCGCA
		TCATTTTCCACTTTTAAGTGTTATGGAGTGTCTCCTACTAAATTTAAATGATCTCTGCTTTACTAATGTCTATGCAGATTCA
		TTTGTAATTAGAGGTGATGAAGTCAGACAAATCGCTCCAGGGCAAACTGGAAAGATTGCTGATTATATAATTATAAATTAC
		CAGATGATTTTACAGGCTGCGTTATAGCTTGGAATTCTAACAATCTTGATTCTAAGGTTGGTGGTAATTATAATTACCTG
		TATAGATTGTTTAGGAAGTCTAATCTCAAACCTTTTGAGAGAGATATTTCAACTGAAATCTATCAGGCCGGTAGCACAC

[1137]

		CTTGTAATGGTGTTGAAGGTTTTAATTGTTACTTTCCTTTACAATCATATGGTTTCCAACCCACTAATGGTGTTGGTTAC
		CAACCATACAGAGTAGTAGTACTTTCTTTTGAACTTCTACATGCACCAGCAACTGTTTGTGGACCTAAAAAGTCTACTA
		ATTTGGTTAAAAACAAATGTGTCAATTTC
241	2A5361	ATGGGAGTCAAAGTTCTGTTTGCCCTGATCTGCATTGCTGTGGCCGAGGCCAAGAGAGTCCAACCAACAGAATCTATT
		GTTAGATTTCCTAATATTACAAACTTGTGCCCTTTTGGTGAAGTTTTTAACGCCACCAGATTTGCATCCGTGTATGCTTG
		GAACAGGAAGAGAATCAGCAACTGTGTTGCTGATTATTCTGTCCTATATAATTCCGCATCATTTTCCACTTTTAAGTGTT
		ATGGAGTGTCTCCTACTAAATTTAAATGATCTCTGCTTTACTAATGTCTATGCAGATTCATTTGTAATTAGAGGTGATGAA
		GTCAGACAAATCGCTCCAGGGCAAACTGGAAAGATTGCTGATTATAATTATAAATTACCAGATGATTTTTACAGGCTGCG
		TTATAGCTTGGAATTCTAACAATCTTGATTCTAAGGTTGGTGGTAATTATAATTACCTGTATAGATTGTTTAGGAAGTCT
		AATCTCAAACCTTTTGAGAGAGATATTTCAACTGAAATCTATCAGGCCGGTAGCACACCTTGTAATGGTGTTGAAGGTT
		TTAATTGTTACTTTCCTTTACAATCATATGGTTTCCAACCCACTAATGGTGTTGGTTACCAACCATACAGAGTAGTAGTA
		CTTTCTTTTTGAACTTCTACATGCACCAGCAACTGTTTGTGGACCTAAAAAGTCTACTAATTTGGTTAAAAACACAAATGTGT
		CAATTTCGGAAGCGGCAGGCTGAGACGAGGCAGCGGCGCCACCAACTTCAGCCTGTTGAAGCAGGCCCGGCGACGT
		GGAGGAAAACCCCGGCCCCATGGGAGTCAAAGTTCTGTTTGCCCTGATCTGCATTGCTGTGGCCGAGGCCAAGAGA
		GTCCAACCAACAGAATCTATTGTTAGATTTCCTAATATTACAAACTTGTGCCCTTTTGGTGAAGTTTTTAACGCCACCAG
		ATTTGCATCCGTGTATGCTTGGAACAGGAAGAGAATCAGCAACTGTGTTGCTGATTATTCTGTCCTATATAATTCCGCA
		TCATTTTCCACTTTTAAGTGTTATGGAGTGTCTCCTACTAAATTTAAATGATCTCTGCTTTACTAATGTCTATGCAGATTCA
		TTTGTAATTAGAGGTGATGAAGTCAGACAAATCCGCTCCAGGGCAAACTGGAAAGATTGCTGATTATATAAATTTAC
		CAGATGATTTTACAGGCTGCGTTATAGCTTGGAATTCTAACAATCTTGATTCTAAGGTTGGTGGTAATTATAATTACCTG
		TATAGATTGTTTAGGAAGTCTAATCTCAAACCTTTTGAGAGAGATATTTCAACTGAAATCTATCAGGCCGGTAGCACAC
		CTTGTAATGGTGTTGAAGGTTTTAATTGTTACTTTCCTTTACAATCATATGGTTTCCAACCCACTAATGGTGTTGGTTAC
		CAACCATACAGAGTAGTAGTACTTTCTTTTGAACTTCTACATGCACCAGCAACTGTTTGTGGACCTAAAAAGTCTACTA
		ATTTGGTTAAAAACAAATGTGTCAATTTCGGAAGCGGCAGGCTGAGACGAGGCAGCGGCGCCACCAACTTCAGCCTG
		TTGAAGCAGGCCGGCGACGTGGAGGAAAACCCCGGCCCCATGGGAGTCAAAGTTCTGTTTGCCCTGATCTGCATTG
		CTGTGGCCGAGGCCAAGAGAGTCCAACCAACAGAATCTATTGTTAGATTTCCTAATATTACAAACTTGTGCCCTTTTGG
		TGAAGTTTTTAACGCCACCAGATTTGCATCCGTGTATGCTTGGAACAGGAAGAGAATCAGCAACTGTGTTGCTGATTAT
		TCTGTCCTATATAATTCCGCATCATTTTCCACTTTTAAGTGTTATGGAGTGTCTCCTACTAAATTAAATGATCTCTGCTTT
		ACTAATGTCTATGCAGATTCATTTGTAATTAGAGGTGATGAAGTCAGACAAATCGCTCCAGGGCAAACTGGAAAGATT
		GCTGATTATAATTATAAATTACCAGATGATTTTACAGGCTGCGTTATAGCTTGGAATTCTAACAATCTTGATTCTAAGGT
		TGGTGGTAATTATAATTACCTGTATAGATTGTTTAGGAAGTCTAATCTCAAACCTTTTGAGAGAGATATTTCAACTGAAA
		TCTATCAGGCCGGTAGCACACCTTGTAATGGTGTTGAAGGTTTTAATTGTTACTTTCCTTTACAATCATATGGTTTCCAA
		CCCACTAATGGTGTTGGTTACCAACCATACAGAGTAGTAGTACTTTCTTTTGAACTTCTACATGCACCAGCAACTGTTT
		GTGGACCTAAAAAGTCTACTAATTTGGTTAAAAACAAATGTGTCAATTTC
242	2A3461	ATGGGAGTCAAAGTTCTGTTTGCCCTGATCTGCATTGCTGTGGCCGAGGCCAAGAGAGTCCAACCAACAGAATCTATT
		GTTAGATTTCCTAATATTACAAACTTGTGCCCTTTTGGTGAAGTTTTTAACGCCACCAGATTTGCATCCGTGTATGCTTG
		GAACAGGAAGAGAATCAGCAACTGTGTTGCTGATTATTCTGTCCTATATAATTCCGCATCATTTTCCACTTTTAAGTGTT
		ATGGAGTGTCTCCTACTAAATTTAAATGATCTCTGCTTTACTAATGTCTATGCAGATTCATTTGTAATTAGAGGTGATGAA
		GTCAGACAAATCGCTCCAGGGCAAACTGGAAAGATTGCTGATTATATAAATTTACCAGATGATTTTTACAGGCTGCG
		TTATAGCTTGGAATTCTAACAATCTTGATTCTAAGGTTGGTGGTAATTATAATTACCTGTATAGATTGTTTAGGAAGTCT
		AATCTCAAACCTTTTGAGAGAGATATTTCAACTGAAATCTATCAGGCCGGTAGCACACCTTGTAATGGTGTTGAAGGTT

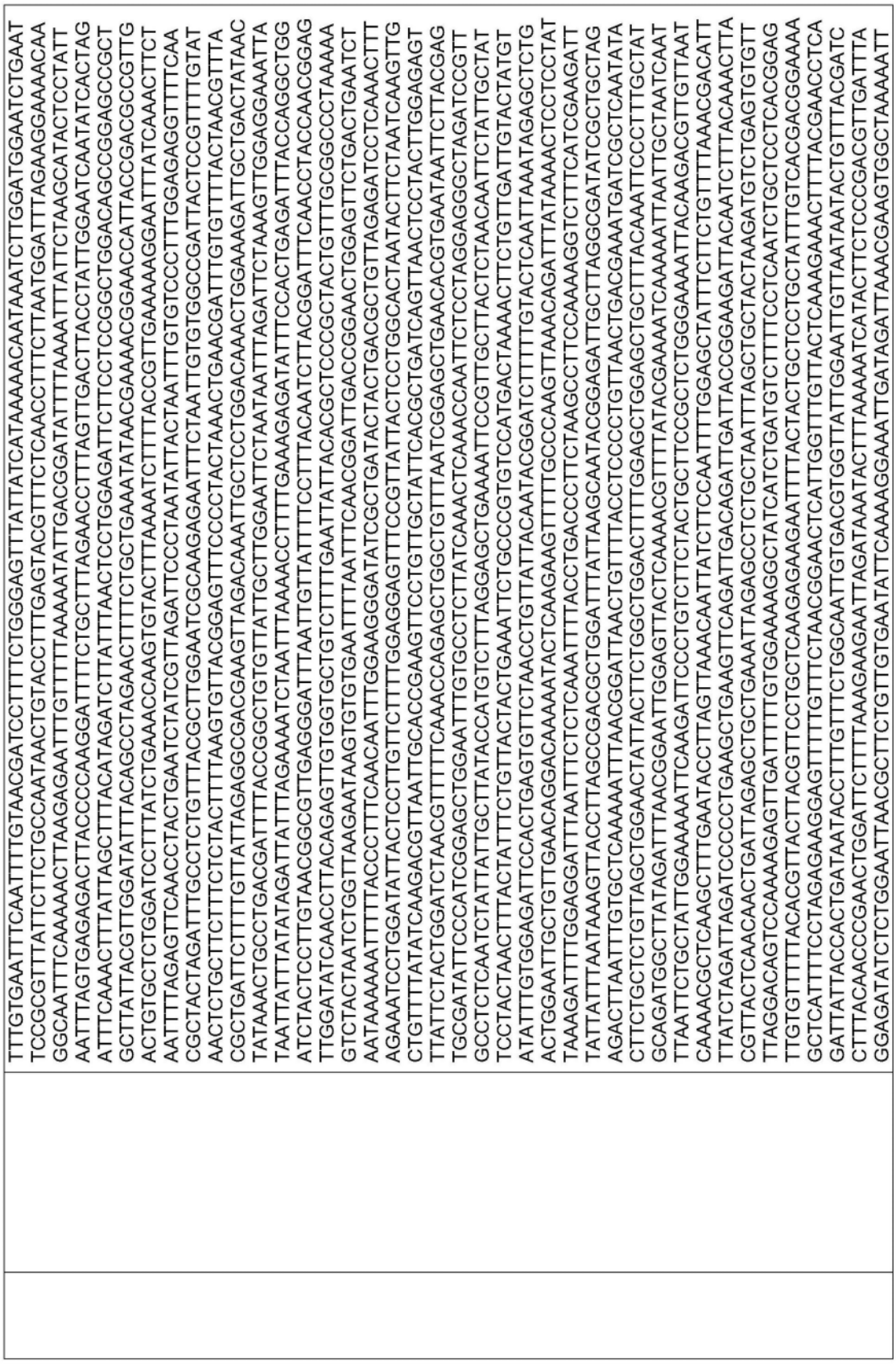
[1138]

		TTAATTGTTACTTTCCTTTACAATCATATGGTTTCCAACCCACTAATGGTGTTGGTTACCAACCATACAGAGTAGTAGTA CTTTCTTTTGAACTTCTACATGCACCAGCAACTGTTTGTGGACCTAAAAAGTCTACTAATTTGGTTAAAAACAAATGTGT CAATTTCGGAAGCGGCAGGCTGAGACGAGGCAGCGGCGCCACCAACTTCAGCCTGTTGAAGCAGGCCGGCGACGT GGAGGAAAACCCCGGCCCCAGAGTCCAACCAACAGAATCTATTGTTAGATTTCCTAATATTACAAACTTGTGCCCTTTT GGTGAAGTTTTTAACGCCACCAGATTTGCATCCGTGTATGCTTGGAACAGGAAGAGAATCAGCAACTGTGTTGCTGAT TATTCTGTCCTATATAATTCCGCATCATTTTCCACTTTTAAGTGTTATGGAGTGTCTCCTACTAAATTAAATGATCTCTGC TTTACTAATGTCTATGCAGATTCATTTGTAATTAGAGGTGATGAAGTCAGACAAATCGCTCCAGGGCAAACTGGAAAGA TTGCTGATTATAATTATAAATTACCAGATGATTTTACAGGCTGCGTTATAGCTTGGAATTCTAACAATCTTGATTCTAAG GTTGGTGGTAATTATAATTACCTGTATAGATTGTTTAGGAAGTCTAATCTCAAACCTTTTGAGAGAGATATTTCAACTGA AATCTATCAGGCCGGTAGCACACCTTGTAATGGTGTTGAAGGTTTTAATTGTTACTTTCCTTTACAATCATATGGTTTCC AACCCACTAATGGTGTTGGTTACCAACCATACAGAGTAGTAGTACTTTCTTTTGAACTTCTACATGCACCAGCAACTGT TTGTGGACCTAAAAAGTCTACTAATTTGGTTAAAAACAAATGTGTCAATTTC
243	2A4461	ATGGGAGTCAAAGTTCTGTTTGCCCTGATCTGCATTGCTGTGGCCGAGGCCAAGAGAGTCCAACCAACAGAATCTATT GTTAGATTTCCTAATATTACAAACTTGTGCCCTTTTGGTGAAGTTTTTAACGCCACCAGATTTGCATCCGTGTATGCTTG GAACAGGAAGAGAATCAGCAACTGTGTTGCTGATTATTCTGTCCTATATAATTCCGCATCATTTTCCACTTTTAAGTGTT ATGGAGTGTCTCCTACTAAATTAAATGATCTCTGCTTTACTAATGTCTATGCAGATTCATTTGTAATTAGAGGTGATGAA GTCAGACAAATCGCTCCAGGGCAAACTGGAAAGATTGCTGATTATAATTATAAATTACCAGATGATTTTACAGGCTGCG TTATAGCTTGGAATTCTAACAATCTTGATTCTAAGGTTGGTGGTAATTATAATTACCTGTATAGATTGTTTAGGAAGTCT AATCTCAAACCTTTTGAGAGAGATATTTCAACTGAAATCTATCAGGCCGGTAGCACACCTTGTAATGGTGTTGAAGGTT TTAATTGTTACTTTCCTTTACAATCATATGGTTTCCAACCCACTAATGGTGTTGGTTACCAACCATACAGAGTAGTAGTA CTTTCTTTTGAACTTCTACATGCACCAGCAACTGTTTGTGGACCTAAAAAGTCTACTAATTTGGTTAAAAACAAATGTGT CAATTTCGGAAGCGGCAGGCTGAGACGAGGCAGCGGCGCCACCAACTTCAGCCTGTTGAAGCAGGCCGGCGACGT GGAGGAAAACCCCGGCCCCAGAGTCCAACCAACAGAATCTATTGTTAGATTTCCTAATATTACAAACTTGTGCCCTTTT GGTGAAGTTTTTAACGCCACCAGATTTGCATCCGTGTATGCTTGGAACAGGAAGAGAATCAGCAACTGTGTTGCTGAT TATTCTGTCCTATATAATTCCGCATCATTTTCCACTTTTAAGTGTTATGGAGTGTCTCCTACTAAATTAAATGATCTCTGC TTTACTAATGTCTATGCAGATTCATTTGTAATTAGAGGTGATGAAGTCAGACAAATCGCTCCAGGGCAAACTGGAAAGA TTGCTGATTATAATTATAAATTACCAGATGATTTTACAGGCTGCGTTATAGCTTGGAATTCTAACAATCTTGATTCTAAG GTTGGTGGTAATTATAATTACCTGTATAGATTGTTTAGGAAGTCTAATCTCAAACCTTTTGAGAGAGATATTTCAACTGA AATCTATCAGGCCGGTAGCACACCTTGTAATGGTGTTGAAGGTTTTAATTGTTACTTTCCTTTACAATCATATGGTTTCC AACCCACTAATGGTGTTGGTTACCAACCATACAGAGTAGTAGTACTTTCTTTTGAACTTCTACATGCACCAGCAACTGT TTGTGGACCTAAAAAGTCTACTAATTTGGTTAAAAACAAATGTGTCAATTTCGGAAGCGGCAGGCTGAGACGAGGCAG CGGCGCCACCAACTTCAGCCTGTTGAAGCAGGCCGGCGACGTGGAGGAAAACCCCGGCCCCAGAGTCCAACCAACA GAATCTATTGTTAGATTTCCTAATATTACAAACTTGTGCCCTTTTGGTGAAGTTTTTAACGCCACCAGATTTGCATCCGT GTATGCTTGGAACAGGAAGAGAATCAGCAACTGTGTTGCTGATTATTCTGTCCTATATAATTCCGCATCATTTTCCACT TTTAAGTGTTATGGAGTGTCTCCTACTAAATTAAATGATCTCTGCTTTACTAATGTCTATGCAGATTCATTTGTAATTAGA GGTGATGAAGTCAGACAAATCGCTCCAGGGCAAACTGGAAAGATTGCTGATTATAATTATAAATTACCAGATGATTTTA CAGGCTGCGTTATAGCTTGGAATTCTAACAATCTTGATTCTAAGGTTGGTGGTAATTATAATTACCTGTATAGATTGTTT AGGAAGTCTAATCTCAAACCTTTTGAGAGAGATATTTCAACTGAAATCTATCAGGCCGGTAGCACACCTTGTAATGGTG TTGAAGGTTTTAATTGTTACTTTCCTTTACAATCATATGGTTTCCAACCCACTAATGGTGTTGGTTACCAACCATACAGA

[1139]

		GTAGTAGTACTTTCTTTTGAACTTCTACATGCACCAGCAACTGTTTGTGGACCTAAAAAGTCTACTAATTTGGTTAAAAA CAAATGTGTCAATTTTC
244	2A5461	ATGGGAGTCAAAGTTCTGTTTGCCCTGATCTGCATTGCTGTGGCCGAGGCCAAGAGAGTCCAACCAACAGAATCTATT GTTAGATTTCCTAATATTACAAACTTGTGCCCTTTTGGTGAAGTTTTTAACGCCACCAGATTTGCATCCGTGTATGCTTG GAACAGGAAGAGAATCAGCAACTGTGTTGCTGATTATTCTGTCCTATATAATTCCGCATCATTTTCCACTTTTAAGTGTT ATGGAGTGTCTCCTACTAAATTTAAATGATCTCTGCTTTACTAATGTCTATGCAGATTCATTTGTAATTAGAGGTGATGAA GTCAGACAAATCGCTCCAGGGCAAACTGGAAAGATTGCTGATTATAATTACCAGATGATTTTACAGGCTGCG TTATAGCTTGGAATTCTAACAATCTTGATTCTAAGGTTGGTGGTAATTATAATTACCTGTATAGATTGTTTAGGAAGTCT AATCTCAAACCTTTTGAGAGAGATATTTCAACTGAAATCTATCAGGCCGGTAGCACACCTTGTAATGGTGTTGAAGGTT TTAATTGTTACTTTCCTTTACAATCATATGGTTTCCAACCCACTAATGGTTGGTTACCAACCATACAAGAGTAGTAGTA CTTTCTTTTGAACTTCTACATGCACCAGCAACTGTTTGTGGACCTAAAAAGTCTACTAATTTGGTTAAAAACAAATGTGT CAATTTCGGAAGCGGCAGGCTGAGACGAGGCAGCGGCGCCACCAACTTCAGCCTGTTGAAGCAGGCCGGCGACGT GGAGGAAAACCCCGGCCCCGGCCTCGAACAACTCGAAAGCATTATCAATTTTGAAAAACTCACAGAATGGACCAGTG GACTCGAGCAACTCGAGAGTATCATTAATTTCGAAAAGCTCACAGAGTGGACAAGCGGCCTGGAGCAGCTGGAGAGC ATCATAAACTTCGAGAAGCTGACCGAGTGGACCAGC
245	2A6461	ATGGGAGTCAAAGTTCTGTTTGCCCTGATCTGCATTGCTGTGGCCGAGGCCAAGAGAGTCCAACCAACAGAATCTATT GTTAGATTTCCTAATATTACAAACTTGTGCCCTTTTGGTGAAGTTTTTAACGCCACCAGATTTGCATCCGTGTATGCTTG GAACAGGAAGAGAATCAGCAACTGTGTTGCTGATTATTCTGTCCTATATAATTCCGCATCATTTTCCACTTTTAAGTGTT ATGGAGTGTCTCCTACTAAATTTAAATGATCTCTGCTTTACTAATGTCTATGCAGATTCATTTGTAATTAGAGGTGATGAA GTCAGACAAATCGCTCCAGGGCAAACTGGAAAGATTGCTGATTATAATTACCAGATGATTTTACAGGCTGCG TTATAGCTTGGAATTCTAACAATCTTGATTCTAAGGTTGGTGGTAATTATAATTACCTGTATAGATTGTTTAGGAAGTCT AATCTCAAACCTTTTGAGAGAGATATTTCAACTGAAATCTATCAGGCCGGTAGCACACCTTGTAATGGTGTTGAAGGTT TTAATTGTTACTTTCCTTTACAATCATATGGTTTCCAACCCACTAATGGTTGGTTACCAACCATACAGAGTAGTAGTA CTTTCTTTTGAACTTCTACATGCACCAGCAACTGTTTGTGGACCTAAAAAGTCTACTAATTTGGTTAAAAACAAATGTGT CAATTTCCGGCGGAAGCGGAGAAGCGGCAGCGGCGCCACCAACTTCAGCCTGTTGAAGCAGGCCGGCGACGTGGA GGAAAACCCCGGCCCCATGGGAGTCAAAGTTCTGTTTGCCCTGATCTGCATTGCTGTGGCCGAGGCCAAGAGAGTCC AACCAACAGAATCTATTGTTAGATTTCCTAATATTACAAACTTGTGCCCTTTTGGTGAAGTTTTTAACGCCACCAGATTT GCATCCGTGTATGCTTGGAACAGGAAGAGAATCAGCAACTGTGTTGCTGATTATTCTGTCCTATATAATTCCGCATCAT TTTCCACTTTTAAGTGTTATGGAGTGTCTCCTACTAAATTAAATGATCTCTGCTTTACTAATGTCTATGCAGATTCATTTG TAATTAGAGGTGATGAAGTCAGACAAATCGCTCCAGGGCAAACTGGAAAGATTGCTGATTATAATTATAATTACCAGA TGATTTTACAGGCTGCGTTATAGCTTGGAATTCTAACAATCTTGATTCTAAGGTTGGTGGTAATTATAATTACCTGTATA GATTGTTTAGGAAGTCTAATCTCAAACCTTTTGAGAGAGATATTTCAACTGAAATCTATCAGGCCGGTAGCACACCTTG TAATGGTGTTGAAGGTTTTAATTGTTACTTTCCTTTACAATCATATGGTTTCCAACCCACTAATGGTTGGTTACCAAC CATACAGAGTAGTAGTACTTTCTTTTGAACTTCTACATGCACCAGCAACTGTTTGTGGACCTAAAAAGTCTACTAATTTG GTTAAAAACAAATGTGTCAATTTTC
246	2A6481	ATAGGTCTCACATGTTTGTTTTCTTAGTTTTTATTACCTTTAGTTTCTTCCCAGTGTGTTAATTTAACTACTAGAACTCAAT TACCTCCTGCTTATACTAATTCTTTTACTAGAGGAGTGTATTATCCTGATAAGGTTTTTAGATCTTCTGTTCTGCACTCT ACTCAGGATTTGTTCTTGCCCTTCTTCTCTAACGTGACCTGGTTCCACGCTATTCACGTTTCTGGAACCAACGGCACTA AGAGATTTGATAATCCCGTTTTTGCCTTTTAACGACGGAGTTTATTTCGCCTCTACCGAAAAATCTAACATCATTAGGGG CTGGATCTTTGGAACTACCCTGGATTCTAAAACTCAATCTTTATTGATTGTGAATAACGCTACCAACGTTGTGATTAAAG

[1140]


TTTGTGAATTTCAATTTTGTAACGATCCTTTTCTGGGAGTTTATTATCATAAAACAATAAATCTTGGATGGAATCTGAAT
TCCGCGTTTATTCTTCTGCCAATAACTGTACCTTTGAGTACGTTTCTCAACCTTTCTTAATGGATTTAGAAGGAAAACAA
GGCAATTTCAAAAACTTAAGAGAATTTGTTTTTAAAAATATTGACGGATATTTTAAAATTTATTCTAAGCATACTCCTATT
AATTTAGTGAGAGACTTACCCCAAGGATTTTCTGCTTTAGAACCTTTAGTTGACTTACCTATTGGAATCAATATCACTAG
ATTTCAAACTTTATTAGCTTTACATAGATCTTATTTAACTCCTGGAGATTCTTCCTCCGGCTGGACAGCCGGAGCCGCT
GCTTATTACGTTGGATATTTACAGCCTAGAACTTTTCTGCTGAAATATAACGAAAACGGAACCATTACCGACGCCGTTG
ACTGTGCTCTGGATCCTTTATCTGAAACCAAGTGTACTTTAAAATCTTTTACCGTTGAAAAGGAATTTATCAAACTTCT
AATTTTAGAGTTCAACCTACTGAATCTATCGTTAGATTCCCTAATATTACTAATTTGTGTCCCTTTGGAGAGGTTTTCAA
CGCTACTAGATTTGCCTCTGTTTACGCTTGGAATCGCAAGAGAATTTCTAATTGTGTGGCCGATTACTCCGTTTTGTAT
AACTCTGCTTCTTTCTCTACTTTAAGTGTTACGGAGTTTCCCCTACTAAACTGAACGATTTGTGTTTTACTAACGTTTA
CGCTGATTCTTTTGTTATTAGAGGCGACGAAGTTAGACAAATTGCTCCTGGACAAACTGGAAAGATTGCTGACTATAAC
TATAAACTGCCTGACGATTTTACCGGCTGTGTTATTGCTTGGAATTCTAATAATTTAGATTCTAAAGTTGGAGGAAATTA
TAATTATTTATATAGATTATTTAGAAAATCTAATTTAAAACCTTTTGAAAGAGATATTTCCACTGAGATTTACCAGGCTGG
ATCTACTCCTTGTAACGGCGTTGAGGGATTTAATTGTTATTTTCCTTTACAATCTTACGGATTTCAACCTACCAACGGAG
TTGGATATCAACCTTACAGAGTTGTGGTGCTGTCTTTTGAATTATTACACGCTCCCGCTACTGTTTGCGGCCCTAAAAA
GTCTACTAATCTGGTTAAGAATAAGTGTGTGAATTTTAATTTCAACGGATTGACCGGAACTGGAGTTCTGACTGAATCT
AATAAAAAATTTTTACCCTTTCAACAATTTGGAAGGGATATCGCTGATACTACTGACGCTGTTAGAGATCCTCAAACTTT
AGAAATCCTGGATATTACTCCTTGTTCTTTTGGAGGAGTTTCCGTTATTACTCCTGGCACTAATACTTCTAATCAAGTTG
CTGTTTTATATCAAGACGTTAATTGCACCGAAGTTCCTGTTGCTATTCACGCTGATCAGTTAACTCCTACTTGGAGAGT
TTATTCTACTGGATCTAACGTTTTTCAAACCAGAGCTGGCTGTTTAATCGGAGCTGAACACGTGAATAATTCTTACGAG
TGCGATATTCCCATCGGAGCTGGAATTTGTGCCTCTTATCAAACTCAAACCAATTCTCCTAGGAGGGCTAGATCCGTT
GCCTCTCAATCTATTATTGCTTATACCATGTCTTTAGGAGCTGAAAATTCCGTTGCTTACTCTAACAATTCTATTGCTAT
TCCTACTAACTTTACTATTTCTGTTACTACTGAAATTCTGCCCGTGTCCATGACTAAAACTTCTGTTGATTGTACTATGT
ATATTTGTGGAGATTCCACTGAGTGTTCTAACCTGTTATTACAATACGGATCTTTTTGTACTCAATTAAATAGAGCTCTG
ACTGGAATTGCTGTTGAACAGGACAAAAATACTCAAGAAGTTTTTGCCCAAGTTAAACAGATTTATAAAACTCCTCCTAT
TAAAGATTTTGGAGGATTTAATTTCTCTCAAATTTTACCTGACCCTTCTAAGCCTTCCAAAGGTCTTTCATCGAAGATT
TATTATTTAATAAAGTTACCTTAGCCGACGCTGGATTTATTAAGCAATACGGAGATTGCTTAGGCGATATCGCTGCTAG
AGACTTAATTTGTGCTCAAAAATTTAACGGATTAACTGTTTTACCTCCCCCTGTTAACTGACGAAATGATCGCTCAATATA
CTTCTGCTCTGTTAGCTGGAACTATTACTTCTGGCTGGACTTTTGGAGCTGCTTTACAAATTCCCTTTGCTATCGCAT
GCAGATGGCTTATAGATTTAACGGAATTGGAGTTACTCAAAACGTTTTATACGAAAATCAAAAATTAATTGCTAATCAAT
TTAATTCTGCTATTGGAAAAATTCAAGATTCCCTGTCTTCTACTGCTTCCGCTCTGGGAAAATTACAAGACGTTGTTAAT
CAAAACGCTCAAGCTTTGAATACCTTAGTTAAACAATTATCTTCCAATTTTGGAGCTATTTCTTCTGTTTTAAACGACATT
TTATCTAGATTAGATCCCCCTGAAGCTGAAGTTCAGATTGACAGATTGATTACCGGAAGATTACAATCTTTACAAACTTA
CGTTACTCAACAACTGATTAGAGCTGCTGAAATTAGAGCCTCTGCTAATTTAGCTGCTACTAAGATGTCTGAGTGTGTT
TTAGGACAGTCCAAAAGAGTTGATTTTTGTGGAAAAGGCTATCATCTGATGTCTTTTCCTCAATCTGCTCCTCACGGAG
TTGTGTTTTTACACGTTACTTACGTTCCTGCTCAAGAGAAGAATTTTTACTACTGCTCCTGCTATTTGTCACGACGGAAAA
GCTCATTTTCCTAGAGAAGGAGTTTTTGTTTCTAACGGAACTCATTGGTTTGTTACTCAAAGAAACTTTTACGAACCTCA
GATTATTACCACTGATAATACCTTTGTTTCTGGCAATTGTGACGTGGTTATTGGAATTGTTAATAATACTGTTTACGATC
CTTTACAACCCGAACTGGATTCTTTTAAAGAAGAATTAGATAAATACTTTAAAAATCATACTACTTCTCCCGACGTTGATTTA
GGAGATATCTCTGGAATTAACGCTTCTGTTGTGAATATTCAAAAGGAAATTGATAGATTAAACGAAGTGGCTAAAAATT

[1141]

		TAAACGAGTCTTTAATTGATTTACAGGAACTGGGAAAATACGAACAATATATTAAGTGGCCTTGGTACATTTGGTTAGG
		CTTTATTGCTGGACTGATTGCTATTGTGATGGTTACTATCATGTTGTGTTGCATGACTTCTTGTTGTTCCTGTTTAAAAG
		GCTGTTGCTCTTGTGGATCTTGTTGCAAATTTGACGAAGACGATTCTGAACCTGTTCTGAAAGGAGTTAAACTGCATTA
		TACTTAAATGAGACCATA
247	2A7481	ATAGGTCTCACATGTTCGTGTTCTTAGTGCTGTTACCCCTGGTTTCTTCTCAGTGTGTCAATTTAACCACCAGAACCCA
		ACTGCCTCCTGCCTATACTAATTCCTTTACCCGCGGAGTTTACTATCCCGATAAGGTTTTTCGCTCCTCTGTTTTACAC
		TCTACTCAGGACTTATTCTTACCCTTCTTCTCCAACGTTACTTGGTTTCACGCCATTCACGTTTCTGGAACCAACGGAA
		CTAAGAGATTCGATAATCCTGTGTTACCTTTCAACGACGGAGTTTATTTTGCTTCCACTGAAAAATCCAATATCATTAGG
		GGCTGGATCTTTGGAACCACTTTAGATTCCAAGACTCAATCTTTATTAATTGTGAATAACGCCACCAACGTGGTTATCA
		AAGTGTGTGAATTCCAATTTTGTAACGACCCTTTCTTAGGCGTGTATTATCACAAAAATAATAAATCTTGGATGGAATCT
		GAATTTCGCGTTTACTCTTCCGCTAACAACTGCACTTTTGAGTACGTTTCCCAGCCTTTTCTGATGGATCTGGAAGGCA
		AACAGGGAAATTTTAAAAATCTGAGAGAATTTGTTTTTAAGAACATTGACGGATATTTCAAGATCTATTCTAAACACACT
		CCCATCAATTTGGTTAGAGATTTACCTCAGGGCTTTTCTGCTTTAGAACCTTTAGTTGACCTGCCTATTGGAATCAACA
		TTACTAGATTTCAAACTCTGTTAGCTCTGCATAGATCTTATTTAACTCCTGGAGATTCCTCCTCCGGCTGGACCGCCGG
		AGCTGCTGCTTATTACGTTGGCTATTTACAACCCAGAACTTTTCTGTTAAAATATAACGAAAACGGCACCATCACTGAC
		GCCGTGGATTGTGCTTTAGATCCCTTATCCGAAACTAAGTGTACTCTGAAATCCTTCACTGTTGAAAAGGAATTTTATC
		AGACCTCTAATTTTAGAGTGCAACCTACCGAATCTATTGTTAGATTTCCTAATATTACCAACTTGTGCCCTTTTGGCGAA
		GTTTTCAACGCTACTAGATTTGCTTCTGTTTACGCTTGGAATAGAAAAAGAATTTCTAACTGTGTGGCTGACTATTCCGT
		GTTATACAATTCTGCCTCTTTTTCTACTTTTAAGTGTTACGGAGTGTCTCCCACTAAACTGAACGATTTGTGCTTTACCA
		ACGTTTACGCTGATTCTTTTGTTATTAGAGGCGACGAGGTTCGCCAGATTGCCCCTGGCCAGACTGGCAAAATTGCTG
		ACTATAACTATAAATTACCTGACGATTTTACCGGCTGCGTTATCGCTTGGAACTCTAATAATCTGGATTCTAAAGTTGGA
		GGAAACTACAATTATTTATATAGATTATTTAGAAAATCTAATTTAAAACCCTTCGAGAGGGATATCTCTACTGAAATCTA
		CCAAGCTGGATCTACTCCTTGCAACGGCGTTGAAGGATTTAATTGTTATTTTCCTTTACAATCTTACGGATTCCAACCT
		ACTAACGGAGTTGGATATCAGCCTTATAGAGTGGTGGTTTTATCTTTCGAATTATTACACGCTCCCGCTACTGTGTGTG
		GACCCAAAAAGTCTACTAATTTAGTTAAAAATAAGTGTGTTAATTTCAATTTTAACGGACTCACTGGCACTGGAGTGTTA
		ACTGAATCTAATAAAAAGTTCTTACCTTTCCAACAGTTCGGACGCGACATTGCCGACACCACTGACGCTGTGAGAGAT
		CCTCAAACCTTAGAGATTCTGGATATTACCCCTTGTTCCTTTGGAGGCGTTTCCGTTATCACTCCCGGAACTAACACTT
		CTAATCAGGTTGCCGTTTTATATCAGGACGTTAATTGCACTGAAGTTCCTGTTGCTATTCACGCTGATCAACTGACTCC
		TACTTGGAGAGTTTATTCCACTGGATCTAACGTTTTTCAGACTCGCGCCGGCTGTTTAATTGGAGCTGAACACGTGAA
		CAACTCCTACGAGTGCGATATTCCTATTGGCGCTGGCATCTGTGCTTCTTATCAAACTCAAACTAATTCTCCCAGGAG
		GGCTCGCTCTGTTGCTTCCCAATCTATCATTGCTTATACTATGTCCTTAGGCGCTGAAAATTTCTGTTGCTTATTCCAAC
		AATTCTATTGCTATTCCCACCAATTTTACTATTTCTGTGACTACTGAAATTTTACCTGTTTCCATGACTAAGACTTCTGTT
		GATTGTACTATGTATATCTGCGGAGATTCTACTGAGTGTTCCAACCTCTTATTACAGTACGGATCTTTTTGCACTCAGTT
		AAATAGAGCTCTGACTGGAATCGCTGTTGAACAAGACAAAAACACCCAAGAAGTGTTTGCTCAGGTGAAGCAAATTTA
		CAAGACACCTCCTATTAAGGATTTTGGAGGATTCAATTTTTCCCAGATTTTACCTGATCCTTCTAAACCTTCTAAACGCT
		CCTTTATTGAAGATTTACTGTTCAATAAAGTGACTCTGGCTGACGCTGGCTTCATCAAGCAATACGGCGATTGTTTAGG
		AGACATCGCTGCTAGAGACTTAATTTGTGCTCAAAAATTCAACGGACTGACTGTTCTGCCCCCTTTACTGACCGACGA
		GATGATCGCCCAATATACTTCTGCCCTGTTAGCTGGCACCATTACTTCTGGCTGGACCTTTGGAGCTGGCGCTGCTTT
		ACAAATTCCTTTCGCCATGCAGATGGCTTATCGCTTTAACGGAATTGGCGTTACCCAAAACGTGTTATACGAGAATCAA
		AAATTAATCGCCAATCAATTTAATTCTGCTATTGGCAAGATTCAAGATTCTTTATCTTCTACTGCTTCCGCCCTGGGCAA

[1142]

		ACTGCAGGACGTTGTTAACCAGAACGCTCAAGCCCTGAACACTTTAGTGAAGCAACTGTCTTCTAACTTCGGCGCTAT
		TTCTTCCGTTTTAAACGACATTCTGTCTCGCTTAGATCCCCCTGAGGCTGAGGTTCAAATTGATAGACTGATTACTGGA
		AGATTACAGTCCCTGCAAACTTACGTTACTCAACAGTTAATCAGAGCTGCTGAAATCCGCGCTTCCGCTAATTTAGCTG
		CTACTAAAATGTCTGAGTGTGTTAGGCCAGTCTAAGAGAGTTGACTTTTGTGGCAAGGGCTATCATTTAATGTCTTT
		TCCTCAGTCCGCTCCTCACGGCGTTGTGTTCTTACACGTGACTTACGTTCCCGCCCAAGAGAAAAATTTTACCACTGC
		TCCTGCTATTTGTCACGACGGAAAAGCTCATTTTCCTAGAGAAGGAGTGTTTGTTTCTAACGGAACCCACTGGTTTGTG
		ACTCAAAGAAACTTTTACGAACCCCAAATTATTACTACTGACAATACTTTCGTTTCCGGCAACTGTGACGTGGTGATCG
		GAATTGTTAATAACACCGTTTACGATCCCTTACAACCTGAATTAGATTCTTTTAAAGAAGAATTAGATAAATATTTCAAAA
		ATCATACTTCCCCTGACGTTGATCTGGGAGATATTTCTGGAATTAACGCTTCTGTGGTGAACATTCAAAAAGAGATTGA
		CAGATTAAACGAAGTTGCTAAAAACCTGAACGAGTCCCTGATCGACCTGCAGGAACTGGGAAAATACGAGCAGTATAT
		TAAGTGGCCTTGGTATATTTGGTTAGGATTTATTGCTGGATTAATTGCTATTTGTGATGGTGACCATTATGTTGTGCTGTA
		TGACCTCTTGTTGTTCTTGCCTGAAGGGCTGCTGTTCTTGTGGCTCTTGTTGCAAGTTTGACGAAGACGATTCCGAAC
		CCGTTTTAAAGGGAGTGAAACTGCATTATACTTAAATGAGACCATA
248	2A8481	ATAGGTCTCACATGTTTGTTTTCTGGTTTTTATTACCCTTAGTGTCCTCCCAGTGCGTGAACTTAACTACCCGCACTCA
		GCTGCCTCCTGCCTATACCAACTCTTTCACTAGAGGCGTTTACTATCCTGACAAAGTTTTTAGATCTTCTGTGCTGCAT
		TCCACTCAAGATTTATTCCTGCCCTTCTTTTCTAACGTTACTTGGTTTCACGCCATCCACGTGTCTGGCACCAACGGAA
		CCAAACGCTTTGACAACCCTGTGTTACCTTTTAACGACGGAGTTTACTTCGCCTCCACTGAAAAGTCCAATATTATCCG
		GGGCTGGATTTTCGGAACCACCTTAGATTCTAAAACCCAGTCTCTGCTGATTGTGAACAACGCCACTAACGTGGTTAT
		TAAAGTGTGCGAGTTTCAATTTTGCAACGACCCTTTTCTGGGAGTTTATTACCACAAAAATAACAAATCTTGGATGGAG
		TCTGAATTTAGAGTGTATTCTTCCGCCAATAATTGCACCTTCGAGTACGTTTCCCAACCCTTTCTGATGGACTTAGAAG
		GAAAGCAAGGCAATTTCAAAAACCTGCGCGAAATTTGTGTTCAAAAATATTGACGGCTATTTCAAAATTTACTCCAAGCA
		TACCCCTATTAATTTAGTGCGCGATCTGCCTCAGGGCTTCTCTGCCTTAGAGCCTTTAGTGGACCTGCCTATTGGCAT
		TAATATTACTCGCTTTCAGACTTTACTGGCCCTGCATAGATCTTATTTAACTCCTGGAGACTCTTCTTCCGGCTGGACC
		GCTGGAGCCGCTGCCTACTACGTTGGCTATCTGCAGCCTAGAACTTTTTTATTAAAGTACAACGAAAACGGAACCATC
		ACTGACGCTGTTGATTGCGCCCTGGATCCTTTATCTGAAACAAAGTGCACCCTGAAGTCCTTCACCGTTGAAAAGGGC
		ATTTACCAAACATCCAATTTTAGGGTTCAGCCTACTGAATCCATCGTGCGCTTTCCCAACATCACTAACTTGTGTCCCT
		TTGGCGAGGTGTTTAACGCCACTCGCTTTGCCTCTGTGTACGCCTGGAACAGAAAGAGAATTTCCAATTGCGTGGCTG
		ATTATTCTGTGCTGTATAACTCCGCTTCTTTCTCCACCTTTAAGTGTTACGGAGTGTCCCCTACTAAACTGAACGACTT
		GTGCTTCACCAACGTTTACGCCGATTCTTTTGTGATTCGCGGCGACGAAGTTAGACAAATCGCCCCCGGACAGACCG
		GAAAGATCGCTGATTACAACTATAAGTTACCTGACGACTTCACCGGCTGCGTGATTGCTTGGAATTCTAATAACTTAGA
		CTCTAAAGTTGGAGGCAACTACAATTACCTGTATAGATTATTCCGCAAATCTAACCTGAAACCTTTTGAGAGAGACATC
		TCCACCGAAATTTACCAAGCCGGCTCTACCCCCTGCAACGGAGTTGAAGGATTTAATTGCTACTTTCCCCTGCAGTCC
		TACGGATTCCAACCTACTAACGGCGTTGGATACCAACCTTACAGAGTTGTGGTGCTGTCTTTTGAATTATTACACGCCC
		CTGCCACCGTTTGTGGCCCTAAGAAATCTACCAATCTGGTTAAAACACAAGTGTGTGAATTTTAATTTTAACGGCCTGAC
		CGGCACTGGCGTTTTAACCGAGTCTAACAAGAAGTTTCTGCCTTTCCAACAATTTGGCAGAGACATCGCCGACACCAC
		CGACGCTGTGCGCGATCCTCAAACCTTAGAAATTTTAGATATTACTCCTTGCTCTTTCGGCGGCGTTTCCGTTATTACT
		CCTGGAACCAATACCTCTAATCAAGTGGCTGTGCTGTACCAGGACGTTAATTGCACTGAAGTGCCTGTGGCTATTCAC
		GCCGATCAACTGACCCCCACTTGGAGAGTTTATTCTACTGGATCTAACGTGTTCCAAACTAGAGCTGGCTGTCTGATC
		GGCGCCGAGCACGTTAATAATTCTTACGAGTGTGATATCCCTATTGGCGCTGGCATTTGCGCCTCTTACCAGACCCAG
		ACCAACTCCCCCCCGCAGAGCTAGATCCGTGGCCTCTCAGTCCATTATTGCCTATACTATGTCCTTAGGAGCCGAAAAT

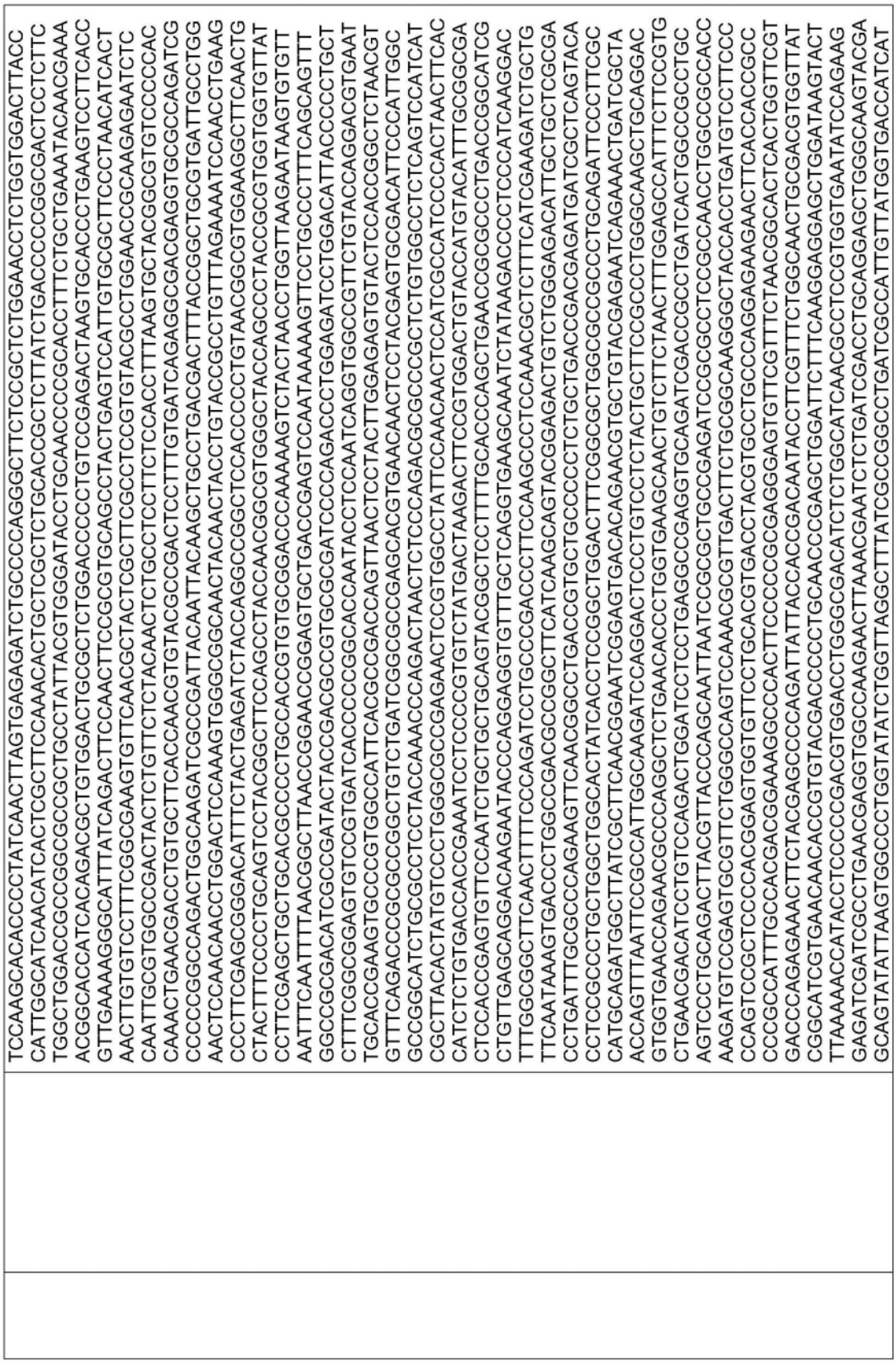
[1143]

249	2A9481	TCTGTGGCTTACTCCAACAATTCTATTGCCATTCCCACTAATTTTACTATCTCTGTGACTACCGAAATCCTGCCCGTGT
		CCATGACTAAGACCTCCGTGGACTGCACCATGTATATCTGCGGAGACTCTACTGAGTGTTCCAACTTATTACTGCAGT
		ACGGCTCTTTCTGTACTCAGCTGAATAGAGCCCTGACTGGAATTGCTGTGGAGCAAGACAAAAATACCCAGGAGGTG
		TTCGCTCAGGTGAAACAAATTTATAAGACCCCCTCCCATCAAAGATTTTGGAGGCTTCAATTTTTCTCAAATTCTGCCCG
		ACCCCTCCAAGCCTTCCAAAAGATCCTTTATTGAAGATCTGCTGTTCAATAAGGTTACTTTAGCCGACGCCGGCTTCAT
		TAAGCAGTACGGAGATTGTCTGGGCGATATTGCTGCCCGCGACCTGATTTGCGCTCAGAAGTTCAACGGATTAACCG
		TTCTGCCTCCTCTGCTGACTGACGAGATGATTGCTCAGTATACTTCTGCCCTGCTGGCTGGAACTATTACCTCTGGCT
		GGACCTTCGGCGCCGGAGCTGCTCTGCAAATTCCCTTCGCCATGCAAATGGCTTACAGATTTAACGGCATCGGAGTT
		ACTCAAAACGTGCTGTACGAAAACCAAAATTAATTGCCAACCAGTTCAATTCCGCTATCGGCAAAATTCAGGATTCTC
		TGTCTTCTACTGCTTCCGCTTTAGGCAAACTGCAAGACGTTGTTAACCAGAACGCCCAAGCTTTAAACACCCTGGTTAA
		GCAGCTGTCCTCTAATTTTGGCGCTATCTCTTCTGTTCTGAACGACATTTTATCTAGACTGGACCCCCCCTGAAGCCGA
		GGTGCAGATTGATAGATTAATCACCGGAAGACTGCAATCCCTGCAGACCTACGTTACCCAGCAATTAATCAGAGCCGC
		CGAGATCAGAGCCTCTGCCAACTTAGCTGCCACCAAAATGTCCGAGTGTGTGCTGGGACAGTCCAAGCGCGTGGACT
		TCTGTGGAAAGGGATACCACCTGATGTCTTTTCCTCAATCTGCTCCCCACGGAGTTGTGTTTCTGCACGTTACTTACGT
		GCCTGCCCAAGAGAAAAACTTTACTACCGCCCCCCGCTATTTGCCACGACGGCAAGGCTCACTTCCCTAGAGAAGGAG
		TTTTTGTGTCTAACGGAACCCATTGGTTTGTGACTCAAAGAAATTTTTACGAGCCTCAAATCATTACCACCGATAACACT
		TTTGTTTCCGGCAATTGTGACGTGGTGATTGGAATCGTTAACAACACCGTTTACGACCCTTTACAGCCCGAATTAGACT
		CTTTTAAAGAGGAGTTAGATAAATATTTTAAAAACCATACCTCTCCCGACGTGGACCTGGGAGATATTTCCGGAATTAA
		CGCTTCTGTTGTGAATATCCAGAAAGAGATCGACAGATTAAACGAGGTTGCTAAAAATTTAAACGAATCCCTGATTGAC
		CTGCAGGAGCTGGGCAAATACGAACAATATATTAAGTGGCCTTGGTATATTTGGTTAGGCTTCATCGCTGGATTAATC
		GCTATTGTTATGGTGACTATTATGTTGTTGTATGACTTCCTGCTGTTCTTGCTTAAAAGGCTGCTGTTCCTGCGGAT
		CCTGTTGTAAATTCGACGAGGACGATTCCGAGCCTGTTTTAAAAGGAGTGAAATTACATTATACTTAAATGAGACCATA
249	2A9481	ATAGGTCTCACATGTTCGTGTTCCTGGTGCTGCTGCCCTTAGTGTCCTCCCAGTGTGTGAACCTGACCACCAGAACCC
		AGTTACCTCCCGCTTACACCAACTCCTTTACCCGCGGAGTGTACTACCCTGATAAGGTTTTTAGATCCTCCGTTCTGCA
		TTCTACCCAAGACCTGTTTTTACCCTTCTTTTCCAACGTGACCTGGTTCCACGCTATCCACGTGTCCGGCACTAACGG
		CACTAAGCGCTTCGACAATCCTGTGCTCCCTTTTAACGACGGCGTGTACTTCGCTTCTACCGAAAAATCCAACATCAT
		CCGCGGCTGGATCTTCGGAACTACCCTGGATTCTAAAACCCAGTCTTTATTAATCGTGAATAACGCCACCAACGTGGT
		TATTAAGGTCTGTGAGTTCCAATTTTGCAACGACCCTTTCTTAGGCGTTTATTACCACAAAAACAATAAGTCTTGGATG
		GAGTCCGAATTCCGCGTGTACTCCTCTGCCAACAATTGCACCTTTGAGTACGTGTCCCAGCCCTTCCTGATGGACCTG
		GAAGGCAAGCAGGGCAATTTTAAAAATCTGCGCGAATTCGTTTTCAAGAACATCGACGGCTACTTTAAGATTTATTCCA
		AACATACCCCCATCAACCTGGTGCGCGATTTACCCCAGGGCTTCTCCGCCTTAGAGCCCTTAGTGGATCTGCCTATC
		GGCATCAATATCACCCGCTTTCAGACTCTGCTGGCCCTGCACAGATCCTACCTGACTCCCGGAGACTCTTCTTCTGGC
		TGGACCGCCGGAGCTGCCGCCTACTACGTGGGCTACCTGCAACCCCGCACCTTTCTGCTGAAGTACAACGAAAACG
		GCACCATCACAGACGCCGTTGACTGCGCTCTGGACCCCCTGTCTGAGACTAAGTGCACCCTGAAGTCCTTCACTGTG
		GAGAAAGGAATCTACCAGACCTCCAACTTCCGCGTGCAGCCTACCGAATCCATTGTTCGCTTCCCTAACATTACTAAT
		CTGTGCCCCTTCGGAGAAGTTTTTCAACGCCACTAGATTCGCTTCCGTGTACGCCTGGAATCGCAAGCGCATCTCCAAT
		TGCGTTGCTGACTACTCTGTGTTATACAATTCCGCCTCTTTTTCCACTTTCAAGTGCTACGGCGTGTCTCCTACCAAGC
		TGAACGACCTGTGTTTCACTAACGTGTACGCTGATTCCTTTGTTATCCGCGGCGACGAGGTGAGACAGATCGCCCCT
		GGCCAGACCGGAAAAATCGCCGACTACAACTACAAGTTACCCGACGATTTTACCGGCTGTGTTATTGCTTGGAACTCT
		AATAATCTGGACTCTAAAGTGGGCGGCAATTTACAACTACTTATATCGCCTGTTCAGAAAATCCAACCTGAAACCCTTCG

[1144]

		AACGGGACATTTCCACCGAAATTTATCAGGCCGGCTCCACCCCCTGCAACGGAGTGGAGGGCTTCAATTGCTACTTC
		CCCCTGCAATCCTACGGCTTTCAGCCCACCAACGGCGTGGGATACCAGCCCTACCGCGTTGTTGTTGTTATCCTTTGA
		ACTGCTGCACGCTCCTGCTACTGTGTGCGGACCTAAAAAATCCACCAATCTGGTGAAGAACAAGTGTGTGAATTTTAA
		TTTTAACGGCCTGACCGGCACCGGAGTGCTGACCGAGTCCAACAAAAAGTTTCTGCCCTTTCAGCAGTTCGGCCGGG
		ACATTGCCGACACTACCGACGCTGTGAGGGATCCTCAGACCCTGGAGATTCTGGACATTACCCCTTGCTCCTTCGGA
		GGAGTTTCCGTGATCACCCCTGGCACCAATACTTCTAACCAAGTGGCTGTTTTATACCAGGACGTGAATTGTACTGAG
		GTGCCTGTGGCCATCCACGCCGATCAATTAACTCCCACCTGGAGAGTGTATTCCACCGGCTCTAACGTTTTCCAAACC
		CGCGCTGGCTGCTTAATCGGCGCTGAGCACGTGAACAACTCCTACGAGTGTGATATTCCTATCGGAGCCGGCATCTG
		TGCTTCCTACCAGACTCAGACCAACTCCCCCAGACGCGCTAGGTCCGTGGCTTCCCAGTCTATTATCGCTTATACTAT
		GTCCCTGGGAGCCGAGAATTCTGTTGCCTATTCCAATAACTCCATCGCCATTCCTACCAACTTTACCATCTCTGTGACC
		ACCGAGATTCTGCCCGTGTCCATGACCAAAACTTCTGTGGATTGTACCATGTACATCTGTGGAGATTCCACCGAGTGC
		TCTAACCTGCTGCTGCAGTACGGCTCCTTTTGCACCCAATTAAACCGCGCTCTGACTGGCATCGCCGTGGAGCAAGA
		TAAAAACACCCAAGAGGTGTTCGCTCAGGTGAAGCAGATCTACAAGACACCTCCCATTAAAGATTTCGGAGGCTTTAA
		TTTCTCTCAGATCCTGCCCGACCCTTCTAAGCCCTCTCCTTCATCGAGGATCTGCTGTTCAACAAGGTTAC
		CCTGGCCGACGCTGGCTTTTATCAAACAGTACGGCGACTGCTTAGGCGACATCGCCGCCGCGATTTAATTTGCGCTC
		AGAAGTTCAACGGACTGACCGTGCTGCCTCCTCTGCTGACCGACGAAATGATCGCCCAATACACCTCCGCCCTGCTG
		GCTGGCACTATCACCTCCGGCTGGACCTTTGGCGCTGGAGCCGCTCTGCAAATCCCTTTCGCTATGCAGATGGCTTA
		CCGCTTTAACGGAATCGGCGTGACCCAGAACGTGTTATACGAAAATCAGAAATTAATTGCCAATCAATTTAACTCTGCC
		ATCGGCAAGATTCAGGATTCTCTGTCTTCTACTGCCTCTGCCTTAGGAAAACTGCAGGACGTGGTGAATCAGAACGCC
		CAGGCCCTGAATACCCTGGTTAAGCAACTGTCTTCCAATTTCGGCGCTATCTCCTCTGTGTTAAACGACATTCTGTCC
		CGCCTGGATCCTCCTGAGGCCGAAGTGCAAATTGACCGCTTAATCACTGGCAGACTGCAATCCCTGCAAACCTACGT
		TACTCAACAGCTGATCAGAGCCGCCGAAATCCGCGCTTCTGCCAACTTAGCTGCTACCAAGATGTCCGAGTGCGTGC
		TGGGACAGTCCAAAAGAGTTGACTTTTGCGGAAAGGGCTACCACCTGATGTCCTTTCCCCAGTCCGCCCCCACGGA
		GTTGTTTTCCTGCACGTTACTTACGTTCCTGCTCAAGAGAAGAACTTCACCACCGCTCCCGCTATTTGCCACGACGGC
		AAGGCTCATTTCCCCAGAGAGGGAGTGTTTGTGTCCAACGGCACTCACTGGTTTGTTACTCAGCGCAACTTCTACGAA
		CCTCAGATCATCACCACTGACAATACCTTTGTGTCCGGAAACTGTGACGTGGTTATCGGCATTGTGAACAATACTGTG
		TACGACCCTTTACAACCTGAGCTGGATTCTTTTAAAGAAGAACTGGACAAGTACTTCAAGAACCACACCTCCCCCGAC
		GTGGATCTGGGCGACATCTCCGGCATCAACGCCTCTGTGGTGAATATTCAGAAGGAGATTGATCGCCTGAACGAGGT
		TGCCAAGAATCTGAACGAGTCTCTGATCGACCTGCAGGAGCTGGGCAAGTACGAACAGTACATCAAGTGGCCCTGGT
		ACATTTGGCTGGGCTTTATTGCTGGACTGATCGCTATCGTTATGGTTACCATCATGCTGTGCTGTATGACCTCTTGCTG
		CTCCTGTCTGAAAGGCTGTTGCTCCTGCGGCTCCTGTTGTAAGTTTGACGAGGACGACTCCGAGCCTGTTCTGAAAG
		GAGTTAAACTGCACTACACCTAAATGAGACCATA
250	2A0581	ATAGGTCTCACATGTTTGTGTTTCTGGTGCTGCTGCCTCTGGTGTCCTCTCAGTGTGTTAACCTGACCACCAGAACCC
		AACTGCCCCCCCGCCTACACTAACTCTTTCACTGCGGCGTGTACTACCCCGATAAAGTTTTCAGATCCTCCGTGCTCC
		ATTCTACCCAAGACCTGTTCTTACCCTTTTTCTCCAACGTGACCTGGTTCCACGCCATCCACGTGTCCGGCACTAACG
		GAACCAAGCGCTTCGATAATCCCGTGCTGCCTTTCAACGACGGAGTTTACTTTGCTTCCACCGAGAAGTCCAATATTA
		TCCGGGGGCTGGATCTTCGGCACCACACTGGATTCCAAAACCCAGTCCTTACTGATTGTGAACAACGCCACTAACGTG
		GTGATCAAGGTGTGTGAGTTCCAGTTCTGTAACGACCCCTTTCTGGGCGTGTATTATCATAAAAACAACAAGTCCTGG
		ATGGAGTCCGAGTTTAGAGTGTATTCTTCCGCTAACAACTGCACCTTCGAATACGTGTCCCAGCCTTTCCTGATGGAT
		CTGGAAGGAAAGCAGGGCAACTTCAAGAACTTACGCGAGTTCGTGTTCAAGAACATCGACGGCTACTTCAAAATTTAC

[1145]


TCCAAGCACACCCCTATCAACTTAGTGAGAGATCTGCCCCAGGGCTTCTCCGCTCTGGAACCTCTGGTGGACTTACC
CATTGGCATCAACATCACTCGCTTCCAAACACTGCTCGCTCTGCACCGCTCTTATCTGACCCCCGGCGACTCCTCTTC
TGGCTGGACCGCCGGCGCCGCTGCCTATTACGTGGGATACCTGCAACCCCGCACCTTTCTGCTGAAATACAACGAAA
ACGGCACCATCACAGACGCTGTGGACTGCGCTCTGGACCCCCTGTCCGAGACTAAGTGCACCCTGAAGTCCTTCACC
GTTGAAAAGGGCATTTATCAGACTTCCAACTTCCGCGTGCAGCCTACTGAGTCCATTGTGCGCTTCCCTAACATCACT
AACTTGTGTCCTTTCGGCGAAGTGTTCAACGCTACTCGCTTCGCCTCCGTGTACGCCTGGAACCGCAAGAGAATCTC
CAATTGCGTGGCCGACTACTCTGTTCTCTACAACTCTGCCTCCTTCTCCACCTTTAAGTGCTACGGCGTGTCCCCCAC
CAAACTGAACGACCTGTGCTTCACCAACGGTGTACGCCGACTCCTTTGTGATCAGAGGCGACGAGGTGCGCCAGATCG
CCCCCGGCCAGACTGGCAAGATCGCCGATTACAATTACAAGCTGCCTGACGACTTTACCGGCTGCGTGATTGCCTGG
AACTCCAACAACCTGGACTCCAAAGTGGGCGGCAACTACAACTACCTGTACCGCCTGTTTAGAAAATCCAACCTGAAG
CCCTTCGAGCGGGACATTTCTACTGAGATCTACCAGGCCGGCTCCACCCCCTGTAACGGCGTGGAAGGCTTCAACTG
CTACTTTCCCCTGCAGTCCTACGGCTTCCAGCCTACCAACGGCGTGGGCTACCAGCCCTACCGCGTGGTGGTGTTAT
CCTTCGAGCTGCTGCACGCCCCTGCCACCGTGTGCGGACCCAAAAAGTCTACTAACCTGGTTAAGAATAAGTGTGTT
AATTTCAATTTTAACGGCTTAACCGGAACCGGAGTGCTGACCGAGTCCAATAAAAAGTTCCTGCCCTTTCAGCAGTTT
GGCCGCGACATCGCCGATACTACCGACGCCGTGCGCGATCCCCAGACCCTGGAGATCCTGGACATTACCCCCTGCT
CTTTCGGCGGAGTGTCCGTGATCACCCCCGGCACCAATACCTCCAATCAGGTGGCCGTTCTGTACCAGGACGTGAAT
TGCACCGAAGTGCCCGTGGCCATTCACGCCGACCAGTTAACTCCTACTTGGAGAGTGTACTCCACCGGCTCTAACGT
GTTTCAGACCCGCGCCGGCTGTCTGATCGGCGCCGAGCACGTGAACAACTCCTACGAGTGCGACATTCCCATTGGC
GCCGGCATCTGCGCCTCCTACCAAACCCAGACTAACTCTCCCAGACGCGCCCGCTCTGTGGCCTCTCAGTCCATCAT
CGCTTACACTATGTCCCTGGGCGCCGAGAACTCCGTGGCCTATTCCAACAACTCCATCGCCATCCCCACTAACTTCAC
CATCTCTGTGACCACCGAAATCCTCCCCGTGTCTATGACTAAGACTTCCGTGGACTGTACCATGTACATTTGCGGCGA
CTCCACCGAGTGTTCCAATCTGCTGCAGTACGGCTCCTTTTGCACCCAGCTGAACCGCGCCCTGACCGGCATCG
CTGTTGAGCAGGACAAGAATACCCAGAGGTGTTTGCTCAGGTGAAGCAAATCTATAAGACCCCTCCCATCAAGGAC
TTTGGCGGCTTCAACTTTTCCCAGATCCTGCCCGACCCTTCCAAGCCCTCCAAACGCTCTTTCATCGAAGATCTGCTG
TTCAATAAAGTGACCCTGGCCGAGCCGGCTTCATCAAGCAGTACGGAGACTGTCTGGGAGACATTGCTGCTCGCGA
CCTGATTTGCGCCCAGAAGTTCAACGGCCTGACCGTGCTGCCCCCTCTGCTGACCGACGAGATGATCGCTCAGTACA
CCTCCGCCCTGCTGGCTGGCACTATCACCTCCGGCTGGACTTTCGGCGCTGGCGCCGCCCTGCAGATTCCCTTCGC
CATGCAGATGGCTTATCGCTTCAACGGAATCGGAGTGACACAGAACGTGCTGTACGAGAATCAGAAACTGATCGCTA
ACCAGTTTAATTCCGCCATTGGCAAGATCCAGGACTCCCTGTCCTCTACTGCTTCCGCCCTGGGCAAGCTGCAGGAC
GTGGTGAACCAGAACGCCCAGGCTCTGAACACCCTGGTGAAGCAACTGTCTTCTAACTTTGGAGCCATTTCTTCCGTG
CTGAACGACATCCTGTCCAGACTGGATCCTCCTGAGGCCGAGGTGCAGATCGACCGCCTGATCACTGGCCGCCTGC
AGTCCCTGCAGACTTACGTTACCCAGCAATTAATCCGCGCTGCCGAGATCCGCGCCTCCGCCAACCTGGCCGCCACC
AAGATGTCCGAGTGCGTTCTGGGCCAGTCCAAACGCGTTGACTTCTGCGGCAAGGGCTACCACCTGATGTCCTTCCC
CCAGTCCGCTCCCCACGGAGTGGTGTTCCTGCACGTGACCTACGTGCCTGCCCAGGAGAAGAACTTCACCACCGCC
CCGGCCATTTGCCACGACGGAAAGGCCCACTTCCCCCGCGAGGGAGTGTTCGTTTCTAACGGCACTCACTGGTTCGT
GACCCAGAGAAACTTCTACGAGCCCCAGATTATTACCACCGACAATACCTTCGTTTCTGGCAACTGCGACGTGGTTAT
CGGCATCGTGAACAACACCGTGTACGACCCCCTGCAACCCGAGCTGGATTCTTTCAAGGAGGAGCTGGATAAGTACT
TTAAAAACCATACCTCCCCCGACGTGGACCTGGGCGACATCTCTGGCATCAACGCCTCCGTGGTGAATATCCAGAAG
GAGATCGATCGCCTGAACGAGGTGGCCAAGAACTTAAACGAATCTCTGATCGACCTGCAGGAGCTGGGCAAGTACGA
GCAGTATATTAAGTGGCCCTGGTATATCTGGTTAGGCTTTATCGCCGGCCTGATCGCCATTGTTATGGTGACCATCAT

[1146]

		GCTGTGCTGCATGACCTCCTGCTGTTCCTGTTTAAAAGGCTGCTGCTCCTGCGGATCCTGCTGTAAATTCGACGAAGA
		CGACTCCGAGCCCGTGCTGAAAGGAGTTAAGTTACACTATACCTAAATGAGACCATA
251	2A1581	ATAGGTCTCACATGTTCGTGTTCCTGGTGCTGCTGCCCCTGGTGTCCTCCCAGTGCGTCAACCTGACCACCCGGACC
		CAACTGCCCCCCTGCCTATACCAATTCCTTCACCCGGGGCGTCTACTACCCCGACAAGGTGTTCCGGTCCTCTCTGTGCT
		CCACTCCACCCAGGACCTCTTCCTCCCCCTTTTTCTCCAACGTGACCTGGTTCCACGCCATCCACGTGTCTGGCACAAA
		CGGAACCAAGCGCTTCGACAACCCTGTGCTCCCCCTTCAACGACGGCGTGTACTTCGCCTCCACCGAGAAGTCCAACA
		TCATCCGCGGCTGGATCTTCGGCACCACCCTCGACTCTAAGACCCAGTCCCTGCTGATTGTGAATAACGCCACCAAC
		GTGGTGATCAAGGTGTGCGAATTTCAGTTCTGCAACGACCCCTTCCTGGGCGTTTACTACCATAAGAACAACAAGTCC
		TGGATGGAGTCCGAGTTCCGGGTGTATTCCTCTGCCAATAACTGCACCTTTGAGTACGTGTCCCAGCCCTTCCTGATG
		GACCTGGAGGGCAAGCAGGGCAATTTTAAAAACCTGCGCGAGTTCGTGTTCAAGAACATCGACGGCTACTTCAAGAT
		CTATTCCAAGCACACCCCTATCAACCTGGTGCGCGACCTGCCCCAGGGCTTTTCCGCTCTGGAGCCCCTGGTTGACC
		TGCCCATCGGCATCAACATCACCCGCTTCCAGACTTTACTGGCCCTGCACCGCTCCTACCTGACCCCCGGCGATTCC
		TCTTCTGGCTGGACAGCCGGAGCCGCTGCCTACTACGTGGGATACCTGCAGCCCCGCACCTTCCTGCTGAAGTACAA
		CGAGAACGGAACCATTACAGACGCTGTCGACTGTGCTCTGGATCCCCTGTCCGAAACAAAGTGCACCCTGAAGTCCT
		TCACCGTGGAGAAGGGCATCTCTACCAGACCTCCAACTTCCGCGTGCAGCCCACCGAGTCCATCGTGAGATTCCCCAAC
		ATCACTAACCTGTGCCCCTTCGGCGAGGTGTTCAACGCCACCCGCTTCGCCTCCGTGTACGCCTGGAACCGCAAGC
		GCATCTCCAACTGCGTTGCCGACTACTCTGTGCTCTACAACTCCGCCTCCTTCTCCACCTTCAAGTGCTACGGCGTGT
		CCCCCACCAAGCTGAACGACCTGTGCTTCACCAACGTGTACGCCGACTCCTTCGTGATCCGCGGCGACGAGGTGCG
		CCAGATCGCCCCCGGCCAGACCGGAAAGATCGCCGATTACAATTACAAGCTGCCCGACGACTTCACCGGCTGCGTG
		ATCGCCTGGAACTCCAACAATCTGGACTCCAAGGTTGGCGGCAACTACAACTACCTGTACCGCCTGTTCCGCAAGTC
		CAACCTGAAGCCCTTCGAGCGGGACATTTCCACAGAGATTTACCAGGCTGGCTCCACCCCCTGTAACGGAGTGGAGG
		GCTTCAACTGCTACTTCCCCCTGCAGTCCTACGGCTTCCAGCCCACCAACGGCGTGGGCTACCAGCCCTACCGCGTG
		GTGGTGCTGTCCTTCGAGCTGCTGCACGCCCCCTGCCACCGTGTGCGGCCCCAAGAAGTCCACCAACCTGGTGAAGA
		ACAAGTGCGTGAACTTCAACTTCAACGGACTGACAGGCACCGGCGTGCTGACCGAGTCCAACAAGAAGTTCCTGCCC
		TTCCAGCAGTTCGGCCGGGACATTGCCGACACCACCGACGCCGTGCGCGACCCCCAGACCCTGGAGATCCTGGACA
		TCACCCCCTGCTCCTTCGGCGGAGTGTCCGTGATCACCCCCGGCACCAACACCTCCAACCAGGTTGCCGTGCTGTAC
		CAGGACGTTAACTGCACCGAGGTGCCCGTGGCCATCCACGCCGACCAGCTGACCCCCACCTGGCGCGTGTACTCCA
		CCGGCTCCAACGTGTTCCAGACCCGCGCCGGCTGCCTGATCGGCGCCGAGCACGTGAACAACTCCTACGAGTGCGA
		CATCCCCATTGGCGCCGGCATCTGCGCCTCCTACCAGACCCAGACTAACTCCCCTCGCCGCGCCCGGTCCGTCGCC
		TCCCAGTCCATCATCGCCTACACCATGTCCCTGGGCGCCGAGAACTCCGTGGCCTACTCCAACAACTCCATTGCCAT
		CCCCACCAACTTCACCATCTCCGTGACCACCGAAATCCTCCCCGTGTCCATGACCAAGACCTCCGTGGACTGCACCA
		TGTACATCTGCGGCGACTCCACCGAGTGCTCCAACCTGCTGCAGTACGGCTCCTTCTGCACCCAGCTGAATCGC
		GCCCTGACCGGCATCGCCGTGGAGCAGGACAAGAACACCCAAGAGGTGTTCGCCCAGGTGAAGCAGATCTACAAGA
		CACCTCCCATCAAGGACTTCGGCGGCTTCAACTTCTCCCAGATCCTGCCCGACCCCTCCAAGCCCTCCAAGCGCTCC
		TTCATCGAGGACCTGCTGTTCAACAAGGTGACCCTGGCCGACGCCGGCTTCATCAAGCAGTACGGCGACTGTCTGG
		GAGACATTGCCGCCCGCGACCTGATCTGCGCCCAGAAGTTCAACGGCTTAACCGTGCTGCCCCCCTGCTGACCGA
		CGAGATGATCGCCCAGTACACATCCGCTCTGCTGGCCGGCACCATCACCTCCGGCTGGACCTTTGGCGCTGGCGCT
		GCCCTGCAGATCCCCTTCGCTATGCAGATGGCCTACCGCTTCAACGGCATCGGCGTGACCCAGAACGTGCTGTACGA
		GAACCAGAAGCTGATCGCCAACCAGTTCAACTCCGCCATCGGCAAGATCCAGGACTCCCTGTCCTCCACGCCTCCG
		CCCTGGGCAAGCTGCAGGACGTGGTGAACCAGAACGCCCAGGCCCTGAACACCCTGGTGAAGCAGCTGTCCTCTAA

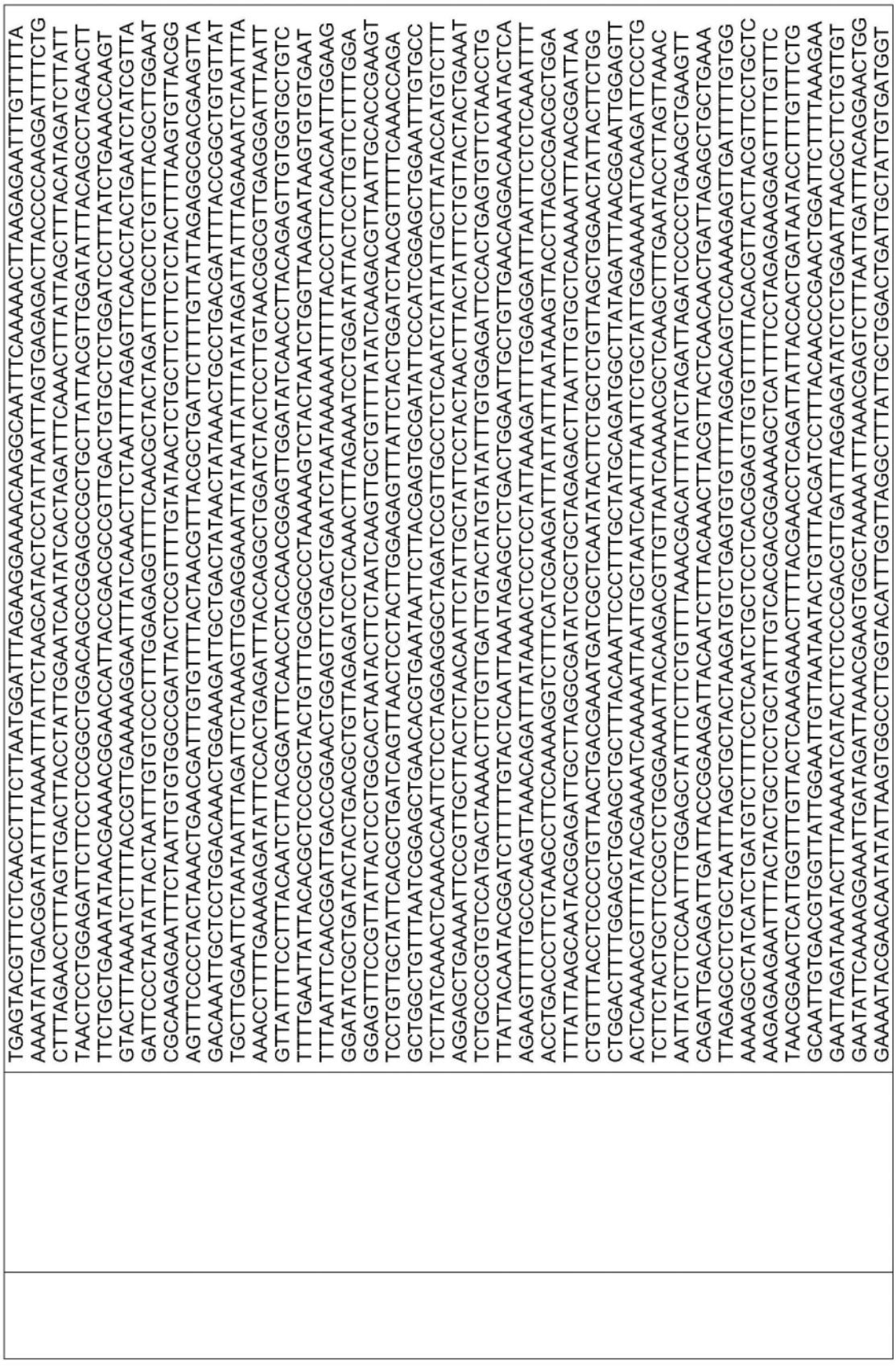
[1147]

		CTTCGGCGCCATCTCCTCCGTGCTGAACGACATTCTGTCCCGCCTGGATCCTCCTGAGGCCGAGGTGCAAATCGATC
		GCCTCATCACCGGCCGCCTGCAGTCCCTGCAGACCTACGTGACACAGCAGCTGATCCGCGCCGCCGAGATCCGCGC
		CTCCGCCAACCTGGCCGCCACCAAGATGTCTGAGTGCGTGCTGGGCCAGTCCAAACGCGTTGACTTCTGCGGCAAG
		GGCTACCACCTGATGTCCTTCCCCCAGTCCGCCCCCCACGGCGTGGTGTTCCTGCACGTGACCTACGTGCCCGCCC
		AGGAGAAGAACTTCACTACCGCCCCCCGCCATCTGCCACGACGGCAAGGCCCACTTCCCCCGCGAGGGCGTGTTCGT
		GTCCAACGGCACCCACTGGTTCGTGACCCAGCGCAACTTCTACGAGCCCCAGATCATCACCACCGACAACACCTTCG
		TGTCCGGCAACTGCGACGTGGTGATTGGCATCGTGAACAACACCGTGTACGACCCCCTGCAGCCCGAGCTGGACTC
		CTTCAAGGAGGAGCTGGACAAGTACTTTAAGAACCACACCTCCCCCGACGTGGACCTGGGCGACATCTCCGGCATCA
		ACGCCTCCGTGGTGAACATCCAGAAGGAGATCGACCGCCTGAACGAGGTGGCCAAGAACCTGAACGAGTCCCTGAT
		CGACCTGCAGGAGCTGGGCAAGTACGAACAGTACATCAAGTGGCCCTGGTACATCTGGCTGGGCTTCATCGCCGGC
		CTGATCGCCATCGTGATGGTGACCATCATGCTGTGCTGCATGACCTCTTGCTGTTCCTGTCTGAAGGGCTGCTGCTC
		CTGCGGCTCCTGCTGCAAGTTCGACGAGGACGACTCCGAGCCCGTGCTGAAGGGCGTGAAGCTGCACTACACCTAA
		ATGAGACCATA
		ATAGGTCTCACATGTTCGTGTTCCTGGTGCTGCTCCCCCTGGTGAGCTCCCAGTGCGTCAACCTGACCACACGGACC
		CAGCTGCCCCCCCGCCTATACCAACAGCTTCACCCGCGGCGTCTACTACCCCGACAAGGTGTTCCGGAGCAGCGTGC
		TGCACAGCACCCAGGACCTCTTCCTCCCCTTTTTTAGCAACGTGACCTGGTTCCACGCCATCCACGTGAGTGGCACC
		AACGGCACCAAGCGGTTCGACAACCCCGTGCTCCCCTTCAACGACGGCGTGTACTTCGCTAGCACAGAAAAAGTAA
		CATCATTCGGGGCTGGATCTTCGGCACCACACTGGATAGCAAAACCCAGAGCCTGCTGATTGTGAATAACGCCACCA
		ACGTGGTGATCAAGGTGTGCGAGTTCCAGTTCTGCAACGACCCCTTCCTGGGCGTGTACTACCACAAGAACAACAAG
		AGCTGGATGGAGAGCGAGTTCCGCGTGTATAGCTCTGCCAACAACTGCACCTTCGAGTACGTGAGCCAGCCCTTCCT
		GATGGACCTGGAGGGCAAGCAGGGCAATTTCAAAAACCTGCGGGAGTTCGTGTTCAAGAACATCGACGGCTACTTCA
		AGATCTACAGCAAGCACACCCCCATCAACCTGGTGCGGGACCTGCCCCAGGGCTTTAGCGCTCTGGAGCCCCTGGT
		GGACCTGCCCATCGGCATCAACATCACCCGCTTCCAAACCCTGTTGGCCCTGCACCGGAGCTACCTGACCCCTGGC
		GATAGCAGTAGTGGCTGGACAGCCGGAGCCGCCGCCTACTACGTGGGATACCTGCAGCCCCGGACCTTCCTGCTGA
		AGTACAACGAGAACGGCACAATCACAGACGCCGTGGACTGCGCCCTGGACCCCCTGAGCGAAACAAGTGCACCCT
		CAAAAGTTTCACCGTGGAGAAGGGCATCTACCAGACCAGCAACTTCCGGGTGCAGCCCACCGAGAGCATCGTGCGG
		TTCCCCAACATCACCAACCTGTGCCCCTTCGGCGAGGTGTTCAACGCCACCCGGTTCGCCAGCGTGTACGCCTGGAA
		CCGGAAGCGGATCAGCAACTGCGTGGCCGACTACAGCGTGCTGTATAACAGTGCCAGCTTCAGCACCTTCAAGTGCT
		ACGGCGTGAGCCCCACCAAGCTGAACGACCTGTGCTTCACCAACGTGTACGCCGACAGCTTCGTGATCCGGGGCGA
		CGAGGTGCGGCAGATCGCCCCCGGCCAGACCGGCAAGATCGCCGATTACAATTACAAGCTGCCCGACGATTTCACC
		GGCTGCGTGATCGCCTGGAACAGCAACAACCTGGACAGCAAGGTGGGCGGCAACTACAACTACCTGTACCGGCTGT
		TCCGCAAAAGTAACCTGAAGCCCTTCGAGCGGGACATCAGCACCGAGATCTACCAGGCCGGCAGTACCCCTTGCAAC
		GGCGTCGAGGGCTTCAACTGCTACTTCCCCCTGCAGAGCTACGGCTTCCAGCCCACCAACGGCGTGGGCTACCAGC
		CCTACCGGGTGGTGGTTCTGAGCTTCGAGCTGCTGCACGCCCCTGCCACCGTGTGCGGCCCCAAGAAAAGCACCAA
		CCTGGTGAAGAACAAGTGCGTGAATTTCAATTTTAACGGACTCACCGGAACCGGCGTGCTGACCGAGAGCAACAAGA
		AGTTCCTGCCCTTCCAGCAATTCGGCCGGGATATTGCCGACACCACTGACGCCGTGCGGGACCCCCAGACCCTGGA
		GATCCTGGACATCACACCCTGTAGCTTCGGCGGGGGTGAGCGTGATCACCCCCGGCACCAACACCAGCAACCAGGTG
		GCCGTGCTGTACCAGGACGTGAACTGCACCGAGGTGCCCGTGGCCATCCACGCCGACCAGCTGACCCCCACCTGG
		CGGGTGTACAGCACCGGCAGCAACGTGTTCCAGACCCGGGCCGGCTGCCTGATCGGGGCGCCGAGCACGTGAATAAC
		AGCTACGAGTGCGACATCCCCATCGGAGCCGGAATCTGCGCCAGCTACCAGACCCAGACCAACAGCCCCCGGAGAG
252	2A2581	

[1148]

CCCGGAGCGTGGCCAGCCAGAGCATTATTGCCTACACCATGAGCCTGGGCGCCGAGAACAGCGTGGCCTACAGCAA		
CAATAGTATTGCCATCCCCACCAACTTCACCATCAGCGTGACCACCGAAATCCTCCCCGTGAGCATGACCAAGACCA		
GCGTGGACTGCACCATGTACATCTGCGGCGACAGCACCGAGTGCAGCAACCTGCTCCTGCAGTACGGCAGCTTCTG		
CACCCAGCTGAACCGGGCCCTGACCGGAATTGCCGTGGAGCAGGACAAGAACACCCAGGAGGTGTTCGCCCAGGT		
GAAGCAGATCTACAAGACACCTCCCATCAAGGACTTCGGCGGCTTCAACTTCAGCCAGATCCTGCCCGACCCCAGCA		
AGCCCAGCAAGCGGAGCTTCATCGAGGACCTGTTGTTCAACAAGGTGACCCTGGCCGACGCCGGCTTCATCAAGCA		
GTACGGCGACTGTCTGGGAGATATTGCCGCGCACGGGACCTGATCTGCGCCCAGAAGTTCAACGGCCTGACCGTGCTG		
CCCCCACTGCTGACCGACGAGATGATCGCCCAGTACACAAGCGCTCTGCTCGCCGGCACCATCACCAGCGGCTGGA		
CCTTCGGCGCCGGCGCTGCCCTGCAGATCCCCTTCGCCATGCAGATGGCCTACCGGTTCAACGGCATCGGCGTGAC		
CCAGAACGTGCTGTACGAGAACCAGAAGCTGATCGCCAACCAGTTCAACAGCGCCATCGGCAAGATCCAGGACAGC		
CTGAGCTCCACCGCCAGCGCCCTGGGCAAGCTGCAGGACGTGGTGAACCAGAACGCCCAGGCCCTGAACACCCTG		
GTGAAGCAGCTGAGCAGCAACTTCGGCGCCATCAGCTCTGTGCTGAACGACATCCTGAGCCGGCTGGATCCTCCTG		
AGGCCGAGGTGCAAATCGATCGGCTCATCACCGGCCGGCTGCAGAGCCTGCAGACCTACGTGACACAGCAGCTGAT		
CCGGGCCGCCGAGATCCGGGCCAGCGCCAACCTGGCCGCTACCAAGATGAGCGAGTGCGTGCTGGGCCAGAGCAA		
GCGGGTGGACTTCTGCGGCAAGGGCTACCACCTGATGAGCTTCCCCCAGAGCGCCCCCCACGGCGTGGTGTTCCTG		
CACGTGACCTACGTGCCCGCCCAGGAGAAGAACTTCACCACCGCCCCCGCCATCTGCCACGACGGCAAGGCCCACT		
TCCCCCGGGAGGGCGTGTTCGTGAGCAACGGCACCCACTGGTTCGTGACCCAGCGGAACTTCTACGAGCCCCAGAT		
CATAACCACAGACAACACCTTCGTGAGCGGCAACTGCGACGTGGTCATCGGCATCGTGAACAACACCGTGTACGACC		
CCCTGCAGCCCGAGCTGGACAGCTTCAAGGAGGAACTGGACAAGTACTTCAAGAACCACACCAGCCCCGACGTGGA		
CCTGGGCGACATCAGCGGCATCAACGCCAGCGTGGTGAACATCCAGAAGGAGATCGACCGGCTGAACGAGGTGGC		
CAAGAACCTGAACGAGAGCCTGATCGACCTGCAGGAGCTGGGCAAGTACGAGCAGTACATCAAGTGGCCCTGGTAC		
ATCTGGCTGGGCTTTATTGCCGGCCTGATCGCCATCGTGATGGTGACCATCATGCTGTGCTGTATGACAAGCTGTTG		
CAGTTGCCTGAAGGGCTGCTGCAGCTGCGGCAGCTGCTGCAAGTTCGACGAGGACGACAGCGAGCCCGTGCTGAA		
GGGCGTGAAGCTGCACTACACCTAAATGAGACCATA		
ATAGGTCTCACACATTAAAACAGCCTGTGGGTTGATCCCACCCACAGGCCCATTGGGCGCTAGCACTCTGGTATCAC	253	2A3581
GGTACCTTTGTGCGCCTGTTTTATACCCCCTCCCCCAACTGTAACTTAGAAGTAACACACACCGATCAACAGTCAGCG		
TGGCACACCAGCCACGTTTTGATCAAGCACTTCTGTTACCCCGGACTGAGTATCAATAGACTGCTCACGCGGTTGAAG		
GAGAAAGCGTTCGTTATCCGGCCAACTACTTCGAAAAACCTAGTAACACCGTGGAAGTTGCAGAGTGTTTCGCTCAGC		
ACTACCCCAGTGTAGATCAGGTCGATGAGTCACCGCATTCCCCCACGGGCGACCGTGGCGGTGGCTGCGTTGGCGGC		
CTGCCCATGGGGAAACCCATGGGACGCTCTAATACAGACATGGTGCGAAGAGTCTATTGAGCTAGTTGGTAGTCCTC		
CGGCCCCTGAATGCGGCTAATCCTAACTGCGGAGCACACACCCTCAAGCCAGAGGGCAGTGTGTCGTAACGGGCAA		
CTCTGCAGCGGAACCGACTACTTTGGGTGTCCGTGTTTCATTTTATTCCTATACTGGCTGCTTATGGTGACAATTGAGA		
GATCGTTACCATATAGCTATTGGATTGGCCATCCGGTGACTAATAGAGCTATTATATATCCCTTTGTTGGGTTTATACC		
ACTTAGCTTGAAAGAGGTTAAAACATTACAATTCATTGTTAAGTTGAATACAGCAACATGTTTGTTTCTTAGTTTTATTA		
CCTTTAGTTTCTTCCCAGTGTGTTAATTTAACTACTAGAACTCAATTACCTCCTGCTTATACTAATTCTTTTACTAGAGGA		
GTGTATTATCCTGATAAGGTTTTTAGATCTTCTGTTCTGCACTCTACTCAGGATTTGTTCTTGCCCTTCTTCTCTAACGT		
GACCTGGTTCCACGCTATTCACGTTTCTGGAACCAACGGCACTAAGAGATTTGATAATCCCGTTTTGCCTTTTAACGAC		
GGAGTTTATTTCGCCTCTACCGAAAAATCTAACATCATTAGGGGCTGGATCTTTGGAACTACCCTGGATTCTAAAACTC		
AATCTTTATTGATTGTGAATAACGCTACCAACGTTGTGATTAAAGTTTGTGAATTTCAATTTTGTAACGATCCTTTTCTG		
GGAGTTTATTATCATAAAAACAATAAATCTTGGATGGAATCTGAATTCCGCGTTTATTCTTCTGCCAATAACTGTACCTT		

[1149]


TGAGTACGTTTCTCAACCTTTCTTAATGGATTTAGAAGGAAAACAAGGCAATTTCAAAAACTTAAGAGAATTTGTTTTTA
AAAATATTGACGGATATTTTTAAAATTTTATTCTAAGCATACTCCTATTAATTTAGTGAGAGACTTACCCCAAGGATTTTCTG
CTTTAGAACCTTTAGTTGACTTACCTATTGGAATCAATATCACTAGATTTCAAACTTTATTAGCTTTACATAGATCTTATT
TAACTCCTGGAGATTCTTCCTCCGGCTGGACAGCCGGAGCCGCTGCTTATTACGTTGGATATTTACAGCCTAGAACTT
TTCTGCTGAAATATAACGAAAACGGAACCATTACCGACGCCGTTGACTGTGCTCTGGATCCTTTATCTGAAACCAAGT
GTACTTTAAAATCTTTTACCGTTGAAAAAGGAATTTATCAAACTTCTAATTTTAGAGTTCAACCTACTGAATCTATCGTTA
GATTCCCTAATATTACTAATTTGTGTCCCTTTGGAGAGGTTTTCAACGCTACTAGATTTGCCTCTGTTTACGCTTGGAAT
CGCAAGAGAATTTCTAATTGTGTGGCCGATTACTCCGTTTTGTATAACTCTGCTTCTTTCTCTACTTTTAAGTGTTACGG
AGTTTCCCCTACTAAACTGAACGATTTGTGTTTACTAACGTTTACGCTGATTCTTTTGTTATTAGAGGCGACGAAGTTA
GACAAATTGCTCCTGGACAAACTGGAAAGATTGCTGACTATAACTATAAACTGCCTGACGATTTTACCGGCTGTGTTAT
TGCTTGGAATTCTAATAATTTAGATTCTAAAGTTGGAGGAAATTATAATTATTTATATAGATTATTTAGAAAATCTAATTTA
AAACCTTTTGAAAGAGATATTTCCACTGAGATTTACCAGGCTGGATCTACTCCTTGTAACGGCGTTGAGGGATTTAATT
GTTATTTTCCTTTACAATCTTACGGATTTCAACCTACCAACGGAGTTGGATATCAACCTTACAGAGTTGTGGTGCTGTC
TTTTGAATTATTACACGCTCCCGCTACTGTTTGCGGCCCTAAAAAGTCTACTAATCTGGTTAAGAATAAGTGTGTGAAT
TTTAATTTCAACGGATTGACCGGAACTGGAGTTCTGACTGAATCTAATAAAAAATTTTTTACCCTTTCAACAATTTGGAAG
GGATATCGCTGATACTACTGACGCTGTTAGAGATCCTCAAACTTTAGAAATCCTGGATATTACTCCTTGTTCTTTTGGA
GGAGTTTCCGTTATTACTCCTGGCACTAATACTTCTAATCAAGTTGCTGTTTTATATCAACGACGTTAATTGCACCGAAGT
TCCTGTTGCTATTCACGCTGATCAGTTAACTCCTACTTGGAGAGTTTATTCTACTGGATCTAACGTTTTTCAAACCAGA
GCTGGCTGTTTAATCGGAGCTGAACACGTGAATAATTCTTACGAGTGCGATATTCCCATCGGAGCTGGAATTTGTGCC
TCTTATCAAACTCAAACCAATTCTCCTAGGAGGGCTAGATCCGTTGCCTCTCAATCTATTATTGCTTATACCATGTCTTT
AGGAGCTGAAAATTCCGTTGCTTACTCTAACAATTCTATTGCTATTCCTACTAACTTTACTATTTCTGTTACTACTGAAAT
TCTGCCCGTGTCCATGACTAAAACTTCTGTTGATTGTACTATGTATATTTGTGGAGATTCCACTGAGTGTTCTAACCTG
TTATTACAATACGGATCTTTTTGTACTCAATTAAATAGAGCTCTGACTGGAATTGCTGTTGAACAGGACAAAAATACTCA
AGAAGTTTTTGCCCAAGTTAAACAGATTTATAAAACTCCTCCTATTAAAGATTTTGGAGGATTTAATTTCTCTCAAATTTT
ACCTGACCCTTCTAAGCCTTCCAAAAGGTCTTTCATCGAAGATTTATTTAATAAAGTTACCTTAGCCGACGCTGGA
TTTATTAAGCAATACGGAGATTGCTTAGGCGATATCGCTGCTAGAGACTTAATTTGTGCTCAAAAATTTAACGGATTAA
CTGTTTTACCTCCCCCTGTTAACTGACGAAATGATCGCTCAATATACTTCTGCTCTGTTAGCTGGAACTATTACTTCTGG
CTGGACTTTTGGAGCTGGAGCTGCTTTACAAATTCCCTTTGCTATGCAGATGGCTTATAGATTTAACGGAATTGGAGTT
ACTCAAAACGTTTTATACGAAAATCAAAATTAATTGCTAATCAATTTAATTCTGCTATTGGAAAAATTCAAGATTCCCTG
TCTTCTACTGCTTCCGCTCTGGGAAAATTACAAGACGTTGTTAATCAAAACGCTCAAGCTTTGAATACCTTAGTTAAAC
AATTATCTTCCAATTTTGGAGCTATTTCTTCTGTTTTAAACGACATTTTATCTAGATTAGATCCCCCTGAAGCTGAAGTT
CAGATTGACAGATTGATTACCGGAAGATTACAATCTTTACAAACTTACGTTACTCAACAACTGATTAGAGCTGCTGAAA
TTAGAGCCTCTGCTAATTTAGCTGCTACTAAGATGTCTGAGTGTGTTTTAGGACAGTCCAAAAGAGTTGATTTTTGTGG
AAAAGGCTATCATCTGATGTCTTTTCCTCAATCTGCTCCTCACGGAGTTGTGTTTTTACACGTTACTTACGTTCCTGCTC
AAGAGAAGAATTTTTACTACTGCTCCTGCTATTTGTCACGACGGAAAAGCTCATTTTCCTAGAGAAGGAGTTTTTTGTTTC
TAACGGAACTCATTGGTTTGTTACTCAAAGAAACTTTTACGAACCTCAGATTATTACCACTGATAATACCTTTGTTTCTG
GCAATTGTGACGTGGTTATTGGAATTGTTAATAATACTGTTTACGATCCTTTACAACCCGAACTGGATTCTTTTAAAGAA
GAATTAGATAAATACTTTAAAAATCATACTTCTCCCGACGTTGATTTAGGAGATATCTCTGGAATTAACGCTTCTGTTGT
GAATATTCAAAAGGAAATTGATAGATTAAACGAAGTGGCTAAAAATTTAAACGAGTCTTTAATTGATTTACAGGAACTGG
GAAAATACGAACAATATATTAAGTGGCCTTGGTACATTTGGTTAGGCTTTATTGCTGGACTGATTGCTATTGTGATGGT

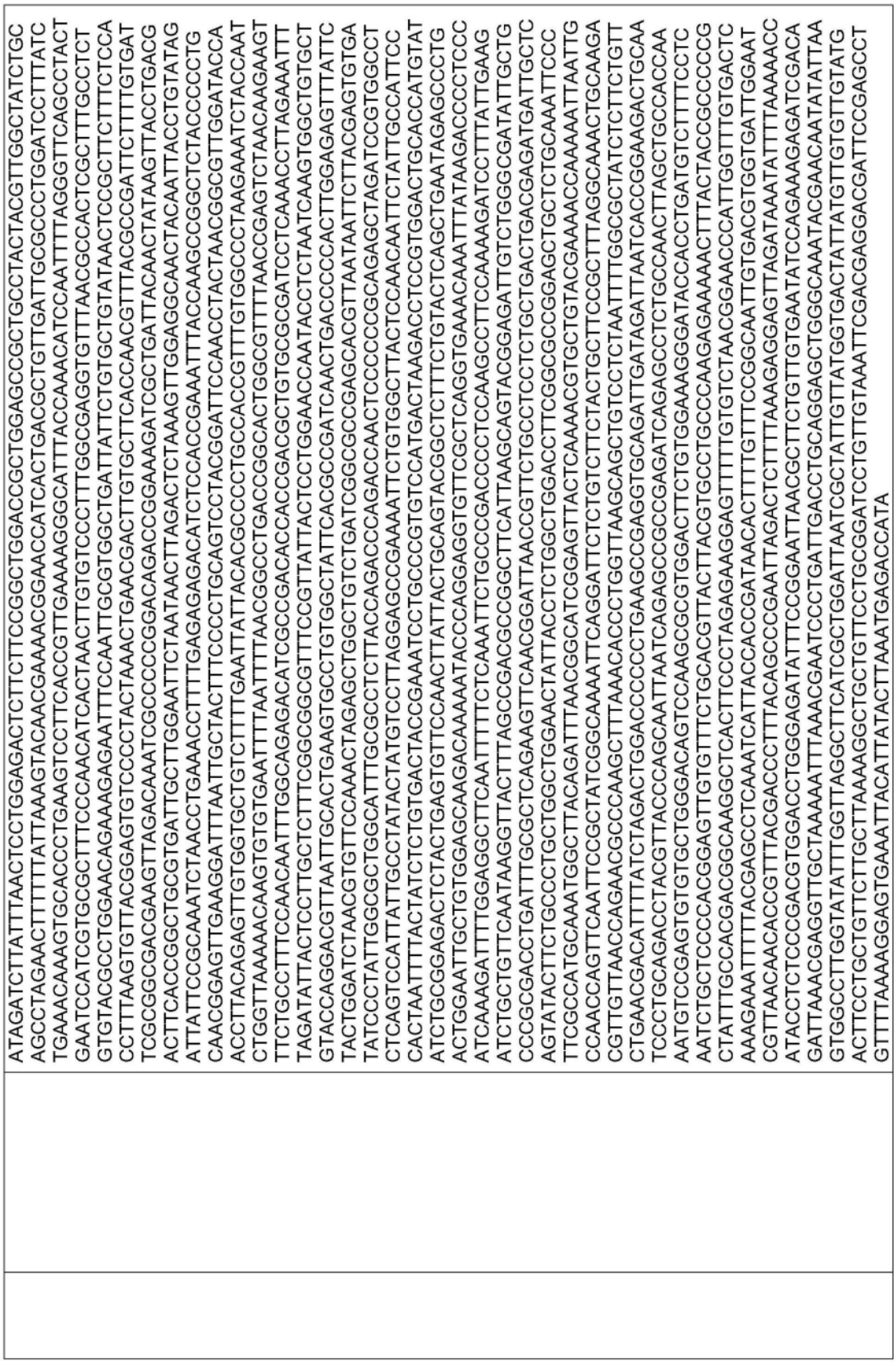
[1150]

		TACTATCATGTTGTGTTGCATGACTTCTTGTTGTTCCTGTTTAAAGGCTGTTGCTCTTGTGGATCTTGTTGCAAATTTG ACGAAGACGATTCTGAACCTGTTCTGAAAGGAGTTAAACTGCATTATACTTAAATGAGACCATA
254	2A4581	ATAGGTCTCACACATTAAAACAGCCTGTGGGTTGATCCCACCCACAGGCCCATTGGGCGCTAGCACTCTGGTATCAC GGTACCTTTGTGCGCCTGTTTTATACCCCCTCCCCCAACTGTAACTTAGAAGTAACACACACCGATCAACAGTCAGCG TGGCACACCAGCCACGTTTTGATCAAGCACTTCTGTTACCCCGGACTGAGTATCAATAGACTGCTCACGCGGTTGAAG GAGAAAGCGTTCGTTATCCGGCCAACTACTTCGAAAAACCTAGTAACACCGTGGAAGTTGCAGAGTGTTTCGCTCAGC ACTACCCCAGTGTAGATCAGGTCGATGAGTCACCGCATTCCCCACGGGCGACCGTGGCGGTGGCTGCGTTGGCGGC CTGCCCATGGGGAAACCCATGGGACGCTCTAATACAGACATGGTGCGAAGAGTCTATTGAGCTAGTTGGTAGTCCTC CGGCCCCTGAATGCGGCTAATCCTAACTGCGGAGCACACACCCTCAAGCCAGAGGGCAGTGTGTCGTAACGGGCAA CTCTGCAGCGGAACCGACTACTTTGGGTGTCCGTGTTTCATTTTATTCCTATACTGGCTGCTTATGGTGACAATTGAGA GATCGTTACCATATAGCTATTGGATTGGCCATCCGGTGACTAATAGAGCTATTATATATCCCTTTGTTGGGTTTATACC ACTTAGCTTGAAAGAGGTTAAAACATTACAATTCATTGTTAAGTTGAATACAGCAACATGTTCGTGTTCTTAGTGCTGTT ACCCCTGGTTTCTTCTCAGTGTGTCAATTTAACCACCAGAACCCAACTGCCTCCTGCCTATACTAATTCCTTTACCCGC GGAGTTTACTATCCCGATAAGGTTTTTTCGCTCCTCTGTTTTACACTCTACTCAGGACTTATTCTTACCCTTCTTCTCCAA CGTTACTTGGTTTCACGCCATTCACGTTTCTGGAACCAACGGAACTAAGAGATTCGATAATCCTGTGTTACCTTTCAAC GACGGAGTTTATTTTGCTTCCACTGAAAAATCCAATATCATTAGGGGCTGGATCTTTGGAACCACTTTAGATTCCAAGA CTCAATCTTTATTAATTGTGAATAACGCCACCAACGTGGTTATCAAAGTGTGTGAATTCCAATTTTGTAACGACCCTTTC TTAGGCGTGTATTATCACAAAAATAATAAATCTTGGATGGAATCTGAATTTCGCGTTTACTCTCTTCCGCTAACAACTGCAC TTTTGAGTACGTTTCCCAGCCTTTTCTGATGGATCTGGAAGGCAAACAGGGAAATTTTAAAAATCTGAGAGAATTTGTT TTTAAGAACATTGACGGATATTTCAAGATCTATTCTAAACACACTCCCATCAATTTGGTTAGAGATTTACCTCAGGGCTT TTCTGCTTTAGAACCTTTAGTTGACCTGCCTATTGGAATCAACATTACTAGATTTCAAACTCTGTTAGCTCTGCATAGAT CTTATTTAACTCCTGGAGATTCCTCCTCCGGCTGGACCGCCGGAGCTGCTGCTTATTACGTTGGCTATTTACAACCCA GAACTTTTCTGTTAAAATATAACGAAAACGGCACCATCACTGACGCCGTGGATTGTGCTTTAGATCCCTTATCCGAAAC TAAGTGTACTCTGAAATCCTTCACTGTTGAAAAAGGAATTTATCAGACCTCTAATTTTAGAGTGCAACCTACCGAATCTA TTGTTAGATTTCCTAATATTACCAACTTGTGCCCTTTTGGCGAAGTTTTCAACGCTACTAGATTTGCTTCTGTTTACGCT TGGAATAGAAAAAGAATTTCTAACTGTGTGGCTGACTATTCCGTGTTATACAATTCTGCCTCTTTTTCTACTTTTAAGTG TTACGGAGTGTCTCCCACTAAACTGAACGATTTGTGCTTTACCAACGTTTACGCTGATTCTTTTGTTATTAGAGGCGAC GAGGTTCGCCAGATTGCCCCTGGCCAGACTGGCAAAATTGCTGACTATAAACTTACCTGACGATTTTACCGGC TGCGTTATCGCTTGGAACTCTAATAATCTGGATTCTAAAGTTGGAGGAAACTACAATTATTTATAGATTATTTAGAAA ATCTAATTTAAAACCCTTCGAGAGGGATATCTCTACTGAAATCTACCAAGCTGGATCTACTCCTTGCAACGGCGTTGAA GGATTTAATTGTTATTTTCCTTTACAATCTTACGGATTCCAACCTACTAACGGAGTTGGATATCAGCCTTATAGAGTGGT GGTTTTATCTTTCGAATTATTACACGCTCCCGCTACTGTGTGTGGACCCAAAAAGTCTACTAATTTAGTTAAAAATAAGT GTGTTAATTTCAATTTTAACGGACTCACTGGCACTGGAGTGTTAACTGAATCTAATAAAAAGTTCTTACCTTTCCAACAG TTCGGACGCGACATTGCCGACACCACTGACGCTGTGAGAGATCCTCAAACCTTAGAGATTCTGGATATTACCCCTTGT TCCTTTGGAGGCGTTTCCGTTATCACTCCCGGAACTAACACTTCTAATCAGGTTGCCGTTTTATATCAGGACGTTAATT GCACTGAAGTTCCTGTTGCTATTCACGCTGATCAACTGACTCCTACTTGGAGAGTTTATTCCACTGGATCTAACGTTTT TCAGACTCGCGCCGGCTGTTTAATTGGAGCTGAACACGTGAACAACTCCTACGAGTGCGATATTCCTATTGGCGCTG GCATCTGTGCTTCTTATCAAACTCAAACTAATTCTCCCAGGAGGGCTCGCTCTGTTGCTTCCCAATCTATCATTGCTTA TACTATGTCCTTAGGCGCTGAAAATTCTGTTGCTTATTCCAACAATTCTATTGCTATTCCCACCAATTTTACTATTTCTGT GACTACTGAAATTTTACCTGTTTCCATGACTAAGACTTCTGTTGATTGTACTATGTATATCTGCGGAGATTCTACTGAGT

[1151]

		GTTCCAACCTCTTATTACAGTACGGATCTTTTTGCACTCAGTTAAATAGAGCTCTGACTGGAATCGCTGTTGAACAAGA
		CAAAAACACCCAAGAAGTGTTTGCTCAGGTGAAGCAAATTTACAAGACACCTCCTATTAAGGATTTTGGAGGATTCAAT
		TTTTCCCAGATTTTACCTGATCCTTCTAAACCTTCTAAACGCTCCTTTATTGAAGATTTACTGTTCAATAAAGTGACTCT
		GGCTGACGCTGGCTTCATCAAGCAATACGGCGATTGTTTAGGAGACATCGCTGCTAGAGACTTAATTTGTGCTCAAAA
		ATTCAACGGACTGACTGTTCTGCCCCCTTTACTGACCGACGAGATGATCGCCCAATATACTTCTGCCCTGTTAGCTGG
		CACCATTACTTCTGGCTGGACCTTTGGAGCTGGCGCTGCTTTACAAATTCCTTTCGCCATGCAGATGGCTTATCGCTT
		TAACGGAATTGGCGTTACCCAAAACGTGTTATACGAGAATCAAAAATTAATCGCCAATCAATTTAATTCTGCTATTGGC
		AAGATTCAAGATTCTTTATCTTCTACTGCTTCCGCCCTGGGCAAACTGCAGGACGTTGTTAACCAGAACGCTCAAGCC
		CTGAACACTTTAGTGAAGCAACTGTCTTCTAACTTCGGCGCTATTTCTTCCGTTTTAAACGACATTCTGTCTCGCTTAG
		ATCCCCCTGAGGCTGAGGTTCAAATTGATAGACTGATTACTGGAAGATTACAGTCCCTGCAAACTTACGTTACTCAACA
		GTTAATCAGAGCTGCTGAAATCCGCGCTTCCGCTAATTTAGCTGCTACTAAAATGTCTGAGTGTGTTAGGCCAGTC
		TAAGAGAGTTGACTTTTGTGGCAAGGGCTATCATTTAATGTCTTTTCCTCAGTCCGCTCCTCACGGCGTTGTGTTCTTA
		CACGTGACTTACGTTCCCGCCCAAGAGAAAAATTTTACCACTGCTCCTGCTATTTGTCACGACGGAAAAGCTCATTTTC
		CTAGAGAAGGAGTGTTTGTTCTAACGGAACCCACTGGTTTGTGACTCAAAGAAACTTTTACGAACCCCAAATTATTAC
		TACTGACAATACTTTCGTTTCCGGCAACTGTGACGTGGTGATCGGAATTGTTAATAACACCGTTTACGATCCCTTACAA
		CCTGAATTAGATTCTTTTAAAGAAGAATTAGATAAATATTTCAAAAATCATACTTCCCCTGACGTTGATCTGGGAGATAT
		TTCTGGAATTAACGCTTCTGTGGTGAACATTCAAAAAGAGATTGACAGATTAAACGAAGTTGCTAAAAACCTGAACGAG
		TCCCTGATCGACCTGCAGGAACTGGGAAAATACGAGCAGTATATTAAGTGGCCTTGGTATATTTGGTTAGGATTTATT
		GCTGGATTAATTGCTATTGTGATGGTGACCATTATGTTGTGCTGTATGACCTCTTGTTGTTCTTGCCTGAAGGGCTGCT
		GTTCTTGTGGCTCTTGTTGCAAGTTTGACGAAGACGATTCCGAACCCGTTTTAAAGGGAGTGAAACTGCATTATACTTA
		AATGAGACCATA
	255	2A5581
		ATAGGTCTCACACATTAAAACAGCCTGTGGGTTGATCCCACCCACAGGCCCATTGGGCGCTAGCACTCTGGTATCAC
		GGTACCTTTGTGCGCCTGTTTTATACCCCCTCCCCCAACTGTAACTTAGAAGTAACACACACCGATCAACAGTCAGCG
		TGGCACACCAGCCACGTTTTGATCAAGCACTTCTGTTACCCCGGACTGAGTATCAATAGACTGCTCACGCGGTTGAAG
		GAGAAAGCGTTCGTTATCCGGCCAACTACTTCGAAAAACCTAGTAACACCGTGGAAGTTGCAGAGTGTTTCGCTCAGC
		ACTACCCCAGTGTAGATCAGGTCGATGAGTCACCGCATTCCCCACGGGCGACCGTGGCGGTGGCTGCGTTGGCGGC
		CTGCCCATGGGGAAACCCATGGGACGCTCTAATACAGACATGGTGCGAAGAGTCTATTGAGCTAGTTGGTAGTCCTC
		CGGCCCCTGAATGCGGCTAATCCTAACTGCGGAGCACACACCCTCAAGCCAGAGGGCAGTGTGTCGTAACGGGCAA
		CTCTGCAGCGGAACCGACTACTTTGGGTGTCCGTGTTTCATTTTATTCCTATACTGGCTGCTTATGGTGACAATTGAGA
		GATCGTTACCATATAGCTATTGGATTGGCCATCCGGTGACTAATAGAGCTATTATATATCCCTTTGTTGGGTTTATACC
		ACTTAGCTTGAAAGAGGTTAAAACATTACAATTCATTGTTAAGTTGAATACAGCAACATGTTTGTTTTCTGGTTTTATTA
		CCCTTAGTGTCCTCCCAGTGCGTGAACTTAACTACCCGCACTCAGCTGCCTCCTGCCTATACCAACTCTTTCACTAGA
		GGCGTTTACTATCCTGACAAAGTTTTTAGATCTTCTGTGCTGCATTCCACTCAAGATTTATTCCTGCCCTTCTTTTCTAA
		CGTTACTTGGTTTCACGCCATCCACGTGTCTGGCACCAACGGAACCAAACGCTTTGACAACCCTGTGTTACCTTTTAA
		CGACGGAGTTTACTTCGCCTCCACTGAAAAGTCCAATATTATCCGGGGCTGGATTTTCGGAACCACCTTAGATTCTAA
		AACCCAGTCTCTGCTGATTGTGAACAACGCCACTAACGTGGTTATTAAAGTGTGCGAGTTTCAATTTTGCAACGACCCT
		TTTCTGGGAGTTTATTACCACAAAAATAACAAATCTTGGATGGAGTCTGAATTTAGAGTGTATTCTTCCGCCAATAATTG
		CACCTTCGAGTACGTTTCCCAACCCTTTCTGATGGACTTAGAAGGAAAGCAAGGCAATTTCAAAAACCTGCGCGAATT
		TGTGTTCAAAAATATTGACGGCTATTTCAAAATTTACTCCAAGCATACCCCTATTAATTTAGTGCGCGATCTGCCTCAG
		GGCTTCTCTGCCTTAGAGCCTTTAGTGGACCTGCCTATTGGCATTAATATTACTCGCTTTCAGACTTTACTGGCCCTGC

[1152]


ATAGATCTTATTTAACTCCTGGAGACTCTTCTTCCGGCTGGACCGCTGGAGCCGCTGCCTACTACGTTGGCTATCTGC
AGCCTAGAACTTTTTTTATTTAAAGTACAACGAAAACGGAACCATCACTGACGCTGTTGATTGCGCCCTGGATCCTTTATC
TGAAACAAAGTGCACCCTGAAGTCCTTCACCGTTGAAAAGGGCATTTACCAAACATCCAATTTTAGGGTTCAGCCTACT
GAATCCATCGTGCGCTTTCCCAACATCACTAACTTGTGTCCCTTTGGCGAGGTGTTTAACGCCACTCGCTTTGCCTCT
GTGTACGCCTGGAACAGAAAGAGAATTTCCAATTGCGTGGCTGATTATTCTGTGCTGTATAACTCCGCTTCTTTCTCCA
CCTTTAAGTGTTACGGAGTGTCCCCTACTAAACTGAACGACTTGTGCTTCACCAACGTTTACGCCGATTCTTTTGTGAT
TCGCGGCGACGAAGTTAGACAAATCGCCCCCCGGACAGACCGGAAAGATCGCTGATTACAACTATAAGTTACCTGACG
ACTTCACCGGCTGCGTGATTGCTTGGAATTCTAATAACTTAGACTCTAAAGTTGGAGGCAACTACAATTACCTGTATAG
ATTATTCCGCAAATCTAACCTGAAACCTTTTGAGAGAGACATCTCCACCGAAATTTACCAAGCCGGCTCTACCCCCTG
CAACGGAGTTGAAGGATTTAATTGCTACTTTCCCCTGCAGTCCTACGGATTCCAACCTACTAACGGCGTTGGATACCA
ACCTTACAGAGTTGTGGTGCTGTCTTTTGAATTATTACACGCCCCTGCCACCGTTTGTGGCCCTAAGAAATCTACCAAT
CTGGTTAAAAACAAGTGTGTGAATTTTAATTTTAACGGCCTGACCGGCACTGGCGTTTTAACCGAGTCTAACAAGAAGT
TTCTGCCTTTCCAACAATTTGGCAGAGACATCGCCGACACCACCGACGCTGTGCGCGATCCTCAAACCTTAGAAATTT
TAGATATTACTCCTTGCTCTTTCGGCGGCGTTTCCGTTATTACTCCTGGAACCAATACCTCTAATCAAGTGGCTGTGCT
GTACCAGGACGTTAATTGCACTGAAGTGCCTGTGGCTATTCACGCCGATCAACTGACCCCCACTTGGAGAGTTTATTC
TACTGGATCTAACGTGTTCCAAACTAGAGCTGGCTGTCTGATCGGCGCCGAGCACGTTAATAATTCTTACGAGTGTGA
TATCCCTATTGGCGCTGGCATTTGCGCCTCTTACCAGACCCAGACCAACTCCCCCCGCAGAGCTAGATCCGTGGCCT
CTCAGTCCATTATTGCCTATACTATGTCCTTAGGAGCCGAAAATTCTGTGGCTTACTCCAACAATTCTATTGCCATTCC
CACTAATTTTACTATCTCTGTGACTACCGAAATCCTGCCCGTGTCCATGACTAAGACCTCCGTGGACTGCACCATGTAT
ATCTGCGGAGACTCTACTGAGTGTTCCAACTTATTACTGCAGTACGGCTCTTTCTGTACTCAGCTGAATAGAGCCCTG
ACTGGAATTGCTGTGGAGCAAGACAAAAATACCCAGGAGGTGTTCGCTCAGGTGAAACAAATTTATAAGACCCCTCCC
ATCAAAGATTTTGGAGGCTTCAATTTTTCTCAAATTCTGCCCGACCCCTCCAAGCCTTCCAAAAGATCCTTTATTGAAG
ATCTGCTGTTCAATAAGGTTACTTTAGCCGACGCCGGCTTCATTAAGCAGTACGGAGATTGTCTGGGCGATATTGCTG
CCCGCGACCTGATTTGCGCTCAGAAGTTCAACGGATTAACCGTTCTGCCTCCTCTGCTGACTGACGAGATGATTGCTC
AGTATACTTCTGCCCTGCTGGCTGGAACTATTACCTCTGGCTGGACCTTCGGCGCCGGAGCTGCTCTGCAAATTCCC
TTCGCCATGCAAATGGCTTACAGATTTAACGGCATCGGAGTTACTCAAAACGTGCTGTACGAAAACCAAAAATTAATTG
CCAACCAGTTCAATTCCGCTATCGGCAAAATTCAGGATTCTCTGTCTTCTACTGCTTCCGCTTTAGGCAAACTGCAAGA
CGTTGTTAACCAGAACGCCCAAGCTTTAAACACCCTGGTTAAGCAGCTGTCCTCTCTAATTTTGGCGCTATCTCTTCTGTT
CTGAACGACATTTTATCTAGACTGGACCCCCCCTGAAGCCGAGGTGCAGATTGATAGATTAATCACCGGAAGACTGCAA
TCCCTGCAGACCTACGTTACCCAGCAATTAATCAGAGCCGCCGAGATCAGAGCCTCTGCCAACTTAGCTGCCACCAA
AATGTCCGAGTGTGTGCTGGGACAGTCCAAGCGCGTGGACTTCTGTGGAAAGGGATACCACCTGATGTCTTTTCCTC
AATCTGCTCCCCACGGAGTTGTGTTTCTGCACGTTACTTACGTGCCTGCCCAAGAGAAAAACTTTACTACCGCCCCCG
CTATTTGCCACGACGGCAAGGCTCACTTCCCTAGAGAAGGAGTTTTTGTGTCTAACGGAACCCATTGGTTTGTGACTC
AAAGAAATTTTTACGAGCCTCAAATCATTACCACCGATAACACTTTTGTTTCCGGCAATTGTGACGTGGTGATTGGAAT
CGTTAACAACACCGTTTACGACCCTTTACAGCCCGAATTAGACTCTTTTAAAGAGGAGTTAGATAAATATTTTAAAAACC
ATACCTCTCCCGACGTGGACCTGGGAGATATTTCCGGAATTAACGCTTCTGTTGTGAATATCCAGAAAGAGATCGACA
GATTAAACGAGGTTGCTAAAAATTTAAACGAATCCCTGATTGACCTGCAGGAGCTGGGCAAATACGAACAATATATTAA
GTGGCCTTGGTATATTTGGTTAGGCTTCATCGCTGGATTAATCGCTATTGTTATGGTGACTATTATGTTGTGTATG
ACTTCCTGCTGTTCTTGCTTAAAAGGCTGCTGTTCCTGCGGATCCTGTTGTAAATTCGACGAGGACGATTCCGAGCCT
GTTTTAAAAGGAGTGAAATTACATTATACTTAAATGAGACCATA

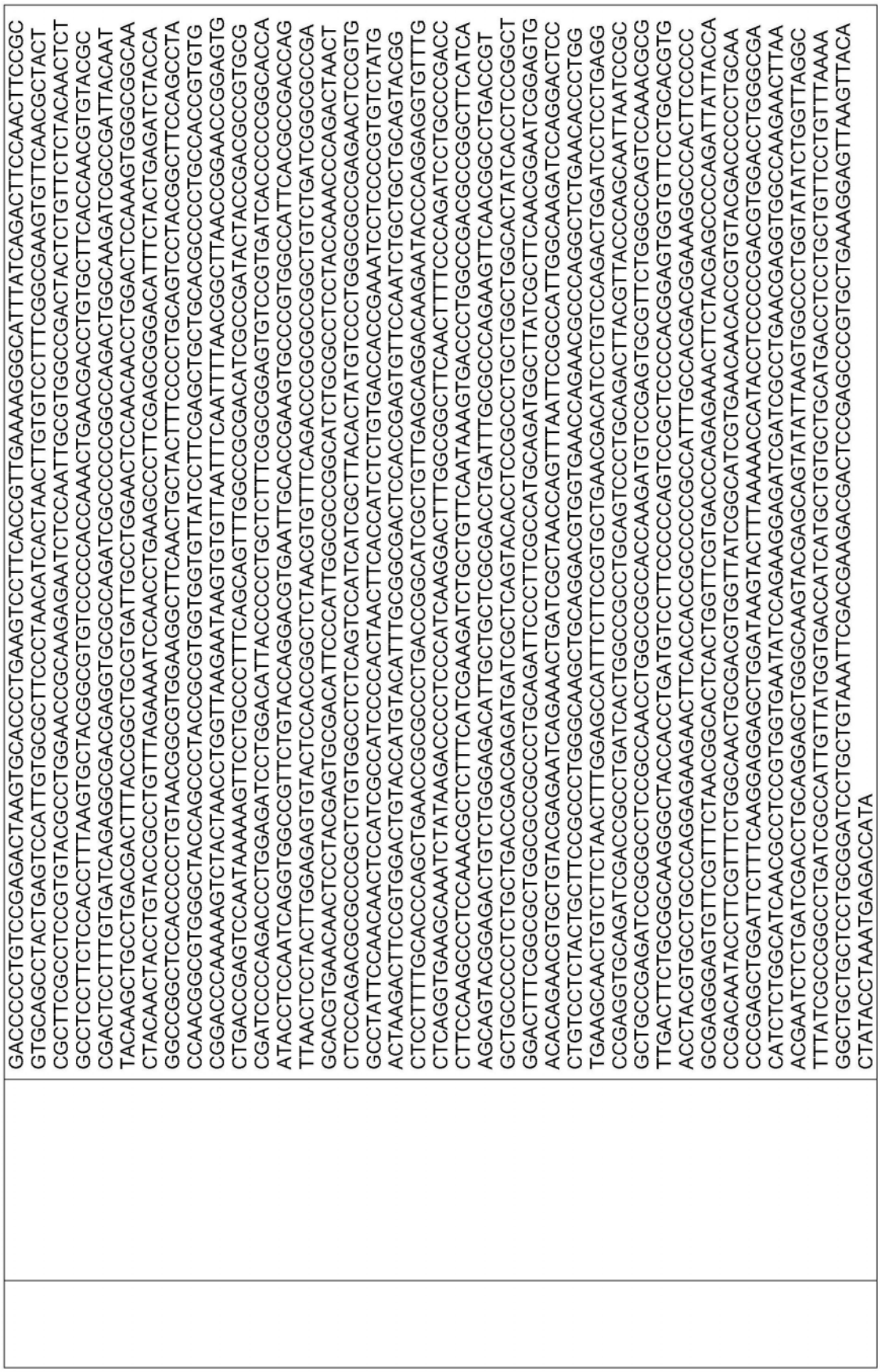
[1153]

256	2A6581	ATAGGTCTCACACATTAAAACAGCCTGTGGGTTGATCCCACCCACAGGCCCATTGGGCGCTAGCACTCTGGTATCAC
		GGTACCTTTGTGCGCCTGTTTTATACCCCCTCCCCCAACTGTAACTTAGAAGTAACACACACCGATCAACAGTCAGCG
		TGGCACACCAGCCACGTTTTGATCAAGCACTTCTGTTACCCCGGACTGAGTATCAATAGACTGCTCACGCGGTTGAAG
		GAGAAAGCGTTCGTTATCCGGCCAACTACTTCGAAAAACCTAGTAACACCGTGGAAGTTGCAGAGTGTTTCGCTCAGC
		ACTACCCCAGTGTAGATCAGGTCGATGAGTCACCGCATTCCCCACGGGCGACCGTGGCGGTGGCTGCGTTGGCGGC
		CTGCCCATGGGGAAACCCATGGGACGCTCTAATACAGACATGGTGCGAAGAGTCTATTGAGCTAGTTGGTAGTCCTC
		CGGCCCCTGAATGCGGCTAATCCTAACTGCGGAGCACACACCCTCAAGCCAGAGGGCAGTGTGTCGTAACGGGCAA
		CTCTGCAGCGGAACCGACTACTTTGGGTGTCCGTGTTTCATTTTATTCCTATACTGGCTGCTTATGGTGACAATTGAGA
		GATCGTTACCATATAGCTATTGGATTGGCCATCCGGTGACTAATAGAGCTATTATATATCCCTTTGTTGGGTTTATACC
		ACTTAGCTTGAAAGAGGTTAAAACATTACAATTCATTGTTAAGTTGAATACAGCAACATGTTCCGTGTTCCTGGTGCTGC
		TGCCCTTAGTGTCCTCCCAGTGTGTGAACCTGACCACCAGAACCCAGTTACCTCCCGCTTACACCAACTCCTTTACCC
		GCGGAGTGTACTACCCTGATAAGGTTTTTAGATCCTCCGTTCTGCATTCTACCCAAGACCTGTTTTTACCCTTCTTTTC
		CAACGTGACCTGGTTCCACGCTATCCACGTGTCCGGCACTAACGGCACTAAGCGCTTCGACAATCCTGTGCTCCCTT
		TTAACGACGGCGTGTACTTCGCTTCTACCGAAAAATCCAACATCATCCGCGGCTGGATCTTCGGAACTACCCTGGATT
		CTAAAACCCAGTCTTTATTAATCGTGAATAACGCCACCAACGTGGTTATTAAGGTCTGTGAGTTCCAATTTTGCAACGA
		CCCTTTCTTAGGCGTTTATTACCACAAAAACAATAAGTCTTGGATGGAGTCCGAATTCCGCGTGTACTCCTCTGCCAAC
		AATTGCACCTTTGAGTACGTGTCCCAGCCCTTCCTGATGGACCTGGAAGGCAAGGGCAATTTTAAAAATCTGCGC
		GAATTCGTTTTCAAGAACATCGACGGCTACTTTAAGATTTATTCCAAACATACCCCCATCAACCTGGTGCGCGATTTAC
		CCCAGGGCTTCTCCGCCTTAGAGCCCTTAGTGGATCTGCCTATCGGCATCAATATCACCGCTTTCAGACTCTGCTGG
		CCCTGCACAGATCCTACCTGACTCCCGGAGACTCTTCTTCTGGCTGGACCGCCGGAGCTGCCGCCTACTACGTGGG
		CTACCTGCAACCCCGCACCTTTCTGCTGAAGTACAACGAAAACGGCACCATCACAGACGCCGTTGACTGCGCTCTGG
		ACCCCCTGTCTGAGACTAAGTGCACCCTGAAGTCCTTCACTGTGGAGAAAGGAATCTACCAGACCTCCAACTTCCGC
		GTGCAGCCTACCGAATCCATTGTTCGCTTCCCTAACATTACTAATCTGTGCCCCTTCGGAGAAGTTTTCAACGCCACTA
		GATTCGCTTCCGTGTACGCCTGGAATCGCAAGCGCATCTCCAATTGCGTTGCTGACTACTCTGTGTTATACAATTCCG
		CCTCTTTTTCCACTTTCAAGTGCTACGGCGTGTCTCCTACCAAGCTGAACGACCTGTGTTTCACTAACGTGTACGCTG
		ATTCCTTTGTTATCCGCGGCGACGAGGTGAGACAGATCGCCCCTGGCCAGACCGGAAAAATCGCCGACTACAACTAC
		AAGTTACCCGACGATTTTACCGGCTGTGTTATTGCTTGGAACTCTAATAATCTGGACTCTAAAGTGGGCGGCAATTACA
		ACTACTTATATCGCCTGTTCAGAAAATCCAACCTGAAACCCTTCGAACGGGACATTTCCACCGAAATTTATCAGGCCG
		GCTCCACCCCCTGCAACGGAGTGGAGGGCTTCAATTGCTACTTCCCCCCTGCAATCCTACGGCTTTCAGCCCACCAAC
		GGCGTGGGATACCAGCCCTACCGCGTTGTTGTGTTATCCTTTGAACTGCTGCACGCTCCTGCTACTGTGTGCGGACC
		TAAAAATCCACCAATCTGGTGAAGAACAAGTGTGTGAATTTTAATTTTAACGGCCTGACCGGCACCGGAGTGCTGAC
		CGAGTCCAACAAAAAGTTTCTGCCCTTTCAGCAGTTCGGCCGGGACATTGCCGACACTACCGACGCTGTGAGGGATC
		CTCAGACCCTGGAGATTCTGGACATTACCCCTTGCTCCTTCGGAGGAGTTTCCGTGATCACCCCTGGCACCAATACTT
		CTAACCAAGTGGCTGTTTTATACCAGGACGTGAATTGTACTGAGGTGCCTGTGGCCATCCACGCCGATCAATTAACTC
		CCACCTGGAGAGTGTATTCCACCGGCTCTAACGTTTTCCAAACCCGCGCTGGCTGCTTAATCGGCGCTGAGCACGTG
		AACAACTCCTACGAGTGTGATATTCCTATCGGAGCCGGCATCTGTGCTTCCTACCAGACTCAGACCAACTCCCCCAGA
		CGCGCTAGGTCCGTGGCTTCCCAGTCTATTATCGCTTATACTATGTCCCTGGGAGCCGAGAATTCTGTTGCCTATTCC
		AATAACTCCATCGCCATTCCTACCAACTTTACCATCTCTGTGACCACCGAGATTCTGCCCGTGTCCATGACCAAAACTT
		CTGTGGATTGTACCATGTACATCTGTGGAGATTCCACCGAGTGCTCTAACCTGCTGCTGCAGTACGGCTCCTTTTGCA
		CCCAATTAAACCGCGCTCTGACTGGCATCGCCGTGGAGCAAGATAAAAACACCCAAGAGGTGTTCGCTCAGGTGAAG

[1154]

		CAGATCTACAAGACACCTCCCATTAAAGATTTCGGAGGCTTTAATTTCTCTCAGATCCTGCCCGACCCTTCTAAGCCCT
		CTAAACGCTCCTTCATCGAGGATCTGCTGTTCAACAAGGTTACCCTGGCCGACGCTGGCTTTATCAAACAGTACGGCG
		ACTGCTTAGGCGACATCGCCGCCCGCGATTTAATTTGCGCTCAGAAGTTCAACGGACTGACCGTGCTGCCTCCTCTG
		CTGACCGACGAAATGATCGCCCAATACACCTCCGCCCTGCTGGCTGGCACTATCACCTCCGGCTGGACCTTTGGCGC
		TGGAGCCGCTCTCTGCAAATCCCTTTCGCTATGCAGATGGCTTACCGCTTTAACGGAATCGGCGTGACCCAGAACGTGT
		TATACGAAAATCAGAAATTAATTGCCAATCAATTTAACTCTGCCATCGGCAAGATTCAGGATTCTCTGTCTTCTACTGCC
		TCTGCCTTAGGAAAACTGCAGGACGTGGTGAATCAGAACGCCCAGGCCCTGAATACCCTGGTTAAGCAACTGTCTTC
		CAATTTCGGCGCTATCTCCTCTGTGTTAAACGACATTCTGTCCCGCCTGGATCCTCCTGAGGCCGAAGTGCAAATTGA
		CCGCTTAATCACTGGCAGACTGCAATCCCTGCAAACCTACGTTACTCAACAGCTGATCAGAGCCGCCGAAATCCGCG
		CTTCTGCCAACTTAGCTGCTACCAAGATGTCCGAGTGCGTGCTGGGACAGTCCAAAAGAGTTGACTTTTGCGGAAAG
		GGCTACCACCTGATGTCCTTTCCCCAGTCCGCCCCCCACGGAGTTGTTTTCCTGCACGTTACTTACGTTCCTGCTCAA
		GAGAAGAACTTCACCACCGCTCCCGCTATTTGCCACGACGGCAAGGCTCATTTCCCCAGAGAGGGAGTGTTTGTGTC
		CAACGGCACTCACTGGTTTGTTACTCAGCGCAACTTCTACGAACCTCAGATCATCACCACTGACAATACCTTTGTGTC
		CGGAAACTGTGACGTGGTTATCGGCATTGTGAACAATACTGTGTACGACCCTTTACAACCTGAGCTGGATTCTTTTAAA
		GAAGAACTGGACAAGTACTTCAAGAACCACACCTCCCCCGACGTGGATCTGGGCGACATCTCCGGCATCAACGCCTC
		TGTGGTGAATATTCAGAAGGAGATTGATCGCCTGAACGAGGTTGCCAAGAATCTGAACGAGTCTCTGATCGACCTGCA
		GGAGCTGGGCAAGTACGAACAGTACATCAAGTGGCCCTGGTACATTTGGCTGGGCTTTATTGCTGGACTGATCGCTA
		TCGTTATGGTTACCATCATGCTGTGCTGTATGACCTCTTGCTGCTCCTGTCTGTTGCTCCTGCGGCTCCT
		GTTGTAAGTTTGACGAGGACGACTCCGAGCCTGTTCTGAAAGGAGTTAAACTGCACTACACCTAAATGAGACCATA
257	2A7581	ATAGGTCTCACACATTAAAACAGCCTGTGGGTTGATCCCACCCACAGGCCCATTGGGCGCTAGCACTCTGGTATCAC
		GGTACCTTTGTGCGCCTGTTTTATACCCCCTCCCCCAACTGTAACTTAGAAGTAACACACACCGATCAACAGTCAGCG
		TGGCACACCAGCCACGTTTTGATCAAGCACTTCTGTTACCCCGGACTGAGTATCAATAGACTGCTCACGCGGTTGAAG
		GAGAAAGCGTTCGTTATCCGGCCAACTACTTCGAAAAACCTAGTAACACCGTGGAAGTTGCAGAGTGTTTCGCTCAGC
		ACTACCCCAGTGTAGATCAGGTCGATGAGTCACCGCATTCCCCACGGGCGACCGTGGCGGTGGCTGCGTTGGCGGC
		CTGCCCATGGGGAAACCCATGGGACGCTCTCTAATACAGACATGGTGCGAAGAGTCTATTGAGCTAGTTGGTAGTCCTC
		CGGCCCCTGAATGCGGCTAATCCTAACTGCGGAGCACACACCCTCAAGCCAGAGGGCAGTGTGTCGTAACGGGCAA
		CTCTGCAGCGGAACCGACTACTTTGGGTGTCCGTGTTTCATTTTATTCCTATACTGGCTGCTTATGGTGACAATTGAGA
		GATCGTTACCATATAGCTATTGGATTGGCCATCCGGTGACTAATAGAGCTATTATATATCCCTTTGTTGGGTTTATACC
		ACTTAGCTTGAAAGAGGTTAAAACATTACAATTCATTGTTAAGTTGAATACAGCAACATGTTTGTGTTTCTGGTGCTGCT
		GCCTCTGGTGTCCTCTCAGTGTGTTAACCTGACCACCAGAACCCAACTGCCCCCCGCCTACACTAACTCTTTCACTCG
		CGGCGTGTACTACCCCGATAAAGTTTTCAGATCCTCCGTGCTCCATTCTACCCAAGACCTGTTCTTACCCTTTTCTCC
		AACGTGACCTGGTTCCACGCCATCCACGTGTCCGGCACTAACGGAACCAAGCGCTTCGATAATCCCGTGCTGCCTTT
		CAACGACGGAGTTTACTTTGCTTCCACCGAGAAGTCCAATATTATCCGGGGCTGGATCTTCGGCACCACACTGGATTC
		CAAAACCCAGTCCTTACTGATTGTGAACAACGCCACTAACGTGGTGATCAAGGTGTGTGAGTTCCAGTTCTGTAACGA
		CCCCTTTCTGGGCGTGTATTATCATAAAAACAACAAGTCCTGGATGGAGTCCGAGTTTAGAGTGTATTCTTCCGCTAAC
		AACTGCACCTTCGAATACGTGTCCCAGCCTTTCCTGATGGATCTGGAAGGAAAGCAGGGCAACTTCAAGAACTTACGC
		GAGTTCGTGTTCAAGAACATCGACGGCTACTTCAAAATTTACTCCAAGCACACCCCTATCAACTTAGTGAGAGATCTG
		CCCCAGGGCTTCTCCGCTCTGGAACCTCTGGTGGACTTACCCATTGGCATCAACATCACTCGCTTCCAAACACTGCTC
		GCTCTGCACCGCTCTTATCTGACCCCCGGCGACTCCTCTTCTGGCTGGACCGCCGGCGCCGCTGCCTATTACGTGG
		GATACCTGCAACCCCGCACCTTTCTGCTGAAATACAACGAAAACGGCACCATCACAGACGCTGTGGACTGCGCTCTG

[1155]


GACCCCCTGTCCGAGACTAAGTGCACCCTGAAGTCCTTCACCGTTGAAAAGGGCATTTATCAGACTTCCAACTTCCGC
GTGCAGCCTACTGAGTCCATTGTGCGCTTCCCTAACATCACTAACTTGTGTCCTTTCGGCGAAGTGTTCAACGCTACT
CGCTTCGCCTCCGTGTACGCCTGGAACCGCAAGAGAATCTCCAATTGCGTGGCCGACTACTCTGTTCTCTACAACTCT
GCCTCCTTCTCCACCTTTAAGTGCTACGGCGTGTCCCCCACCAAACTGAACGACCTGTGCTTCACCAACGTGTACGC
CGACTCCTTTGTGATCAGAGGCGACGAGGTGCGCCAGATCGCCCCCGGCCAGACTGGCAAGATCGCCGATTACAAT
TACAAGCTGCCTGACGACTTTACCGGCTGCGTGATTGCCTGGAACTCCAACAACCTGGACTCCAAAGTGGGCGGCAA
CTACAACTACCTGTACCGCCTGTTTAGAAAATCCAACCTGAAGCCCTTCGAGCGGGACATTTCTACTGAGATCTACCA
GGCCGGCTCCACACCCCCTGTAACGGCGTGGAAGGCTTCAACTGCTACTTTCCCCTGCAGTCCTACGGCTTCCAGCCTA
CCAACGGCGTGGGCTACCAGCCCTACCGCGTGGTGGTGTTATCCTTCGAGCTGCTGCACGCCCCTGCCACCGTGTG
CGGACCCAAAAAGTCTACTAACCTGGTTAAGAATAAGTGTGTTAATTTCAATTTTAACGGCTTAACCGGAACCGGAGTG
CTGACCGAGTCCAATAAAAAGTTCCTGCCCTTTCAGCAGTTTGGCCGCGACATCGCCGATACTACCGACGCCGTGCG
CGATCCCCAGACCCTGGAGATCCTGGACATTACCCCCTGCTCTTTCGGCGGAGTGTCCGTGATCACCCCCGGCACCA
ATACCTCCAATCAGGTGGCCGTTCTGTACCAGGACGTGAATTGCACCGAAGTGCCCGTGGCCATTCACGCCGACCAG
TTAACTCCTACTTGGAGAGTGTACTCCACCGGCTCTAACGTGTTTCAGACCCGCGCCGGCTGTCTGATCGGCGCCGA
GCACGTGAACAACTCCTACGAGTGCGACATTCCCATTGGCGCCGGCATCTGCGCCTCCTACCAAACCCAGACTAACT
CTCCCAGACGCGCCCGCTCTGTGGCCTCTCAGTCCATCATCGCTTACACTATGTCCCTGGGCGCCGAGAACTCCGTG
GCCTATTCCAACAACTCCATCGCCATCCCCACTAACTTCACCATCTCTGTGACCACCGAAATCCTCCCCGTGTCTATG
ACTAAGACTTCCGTGGACTGTACCATGTACATTTGCGGCGACTCCACCGAGTGTTCCAATCTGCTGCTGCAGTACGG
CTCCTTTTGCACCCAGCTGAACCGCGCCCTGACCGGCATCGCTGTTGAGCAGGACAAGAATACCCAGGAGGTGTTTG
CTCAGGTGAAGCAAATCTATAAGACCCCTCCCATCAAGGACTTTGGCGGCTTCAACTTTTCCCAGATCCTGCCCGACC
CTTCCAAGCCCTCCAAACGCTCTTTCATCGAAGATCTGCTGTTCAATAAAGTGACCCTGGCCGACGCCGGCTTCATCA
AGCAGTACGGAGACTGTCTGGGAGACATTGCTGCTCGCGACCTGATTTGCGCCCAGAAGTTCAACGGCCTGACCGT
GCTGCCCCCTCTGCTGACCGACGAGATGATCGCTCAGTACACCTCCGCCCTGCTGGCTGGCACTATCACCTCCGGCT
GGACTTTCGGCGCTGGCGCCGCCCTGCAGATTCCCTTCGCCATGCAGATGGCTTATCGCTTCAACGGAATCGGAGTG
ACACAGAACGTGCTGTACGAGAATCAGAAACTGATCGCTAACCAGTTTAATTCCGCCATTGGCAAGATCCAGGACTCC
CTGTCCTCTACTGCTTCCGCCCTGGGCAAGCTGCAGGACGTGGTGAACCAGAACGCCCAGGCTCTGAACACCCTGG
TGAAGCAACTGTCTTCTAACTTTGGAGCCATTTCTTCCGTGCTGAACGACATCCTGTCCAGACTGGATCCTCCTGAGG
CCGAGGTGCAGATCGACCGCCTGATCACTGGCCGCCTGCAGTCCCTGCAGACTTACGTTACCCAGCAATTAATCCGC
GCTGCCGAGATCCGCGCCTCCGCCAACCTGGCCGCCACCAAGATGTCCGAGTGCGTTCTGGGCCAGTCCAAACGCG
TTGACTTCTGCGGCAAGGGCTACCACCTGATGTCCTTCCCCCAGTCCGCTCCCACGGAGTGGTGTTCCTGCACGTG
ACCTACGTGCCTGCCCAGGAGAAGAACTTCACCACCGCCCCCGCCATTTGCCACGACGGAAAGGCCCACTTCCCCC
GCGAGGGAGTGTTCGTTTCTAACGGCACTCACTGGTTCGTGACCCAGAGAAACTTCTACGAGCCCCAGATTATTACCA
CCGACAATACCTTCGTTTCTGGCAACTGCGACGTGGTTATCGGCATCGTGAACAACACCGTGTACGACCCCCTGCAA
CCCGAGCTGGATTCTTTCAAGGAGGAGCTGGATAAGTACTTTAAAAACCATACCTCCCCCGACGTGGACCTGGGCGA
CATCTCTGGCATCAACGCCTCCGTGGTGAATATCCAGAAGGAGATCGATCGCCTGAACGAGGTGGCCAAGAACTTAA
ACGAATCTCTGATCGACCTGCAGGAGCTGGGCAAGTACGAGCAGTATATTAAGTGGCCCTGGTATATCTGGTTAGGC
TTTATCGCCGGCCTGATCGCCATTGTTATGGTGACCATCATGCTGTGCTGCATGACCTCCTGCTGTTCCTGTTTAAAA
GGCTGCTGCTCCTGCGGATCCTGCTGTAAATTCGACGAAGACGACTCCGAGCCCGTGCTGAAAGGAGTTAAGTTACA
CTATACCTAAATGAGACCATA

[1156]

258	2A8581	ATAGGTCTCACACATTAAAACAGCCTGTGGGTTGATCCCACCCACAGGCCCATTGGGCGCTAGCACTCTGGTATCAC
		GGTACCTTTGTGCGCCTGTTTTATACCCCCTCCCCCAACTGTAACTTAGAAGTAACACACACCGATCAACAGTCAGCG
		TGGCACACCAGCCACGTTTGATCAAGCACTTCTGTTACCCCGGACTGAGTATCAATAGACTGCTCACGCGGTTGAAG
		GAGAAAGCGTTCGTTATCCGGCCAACTACTTCGAAAAACCTAGTAACACCGTGGAAGTTGCAGAGTGTTTCGCTCAGC
		ACTACCCCAGTGTAGATCAGGTCGATGAGTCACCGCATTCCCCACGGGCGACCGTGGCGGTGGCTGCGTTGGCGGC
		CTGCCCATGGGGAAACCCATGGGACGCTCTAATACAGACATGGTGCGAAGAGTCTATTGAGCTAGTTGGTAGTCCTC
		CGGCCCCTGAATGCGGCTAATCCTAACTGCGGAGCACACACCCTCAAGCCAGAGGGCAGTGTGTCGTAACGGGCAA
		CTCTGCAGCGGAACCGACTACTTTGGGTGTCCGTGTTTCATTTTATTCCTATACTGGCTGCTTTATGGTGACAATTGAGA
		GATCGTTACCATATAGCTATTGGATTGGCCATCCGGTGACTAATAGAGCTATTATATATCCCTTTGTTGGGTTTATACC
		ACTTAGCTTGAAAGAGGTTAAAACATTACAATTCATTGTTAAGTTGAATACAGCAACATGTTCGTGTTCCTGGTGCTGC
		TGCCCCTGGTGTCCTCCCAGTGCGTCAACCTGACCACCCGGACCCAACTGCCCCCTGCCTATACCAATTCCTTCACC
		CGGGGCGTCTACTACCCCGACAAGGTGTTCCGGTCCTCTGTGCTCCACTCCACCCAGGACCTCTTCCTCCCCCTTTTT
		CTCCAACGTGACCTGGTTCCACGCCATCCACGTGTCTGGCACAAACGGAACCAAGCGCTTCGACAACCCTGTGCTCC
		CCTTCAACGACGGCGTGTACTTCGCCTCCACCGAGAAGTCCAACATCATCCGCGGCTGGATCTTCGGCACCACCCTC
		GACTCTAAGACCCAGTCCCTGCTGATTGTGAATAACGCCACCAACGTGGTGATCAAGGTGTGCGAATTTCAGTTCTGC
		AACGACCCCTTCCTGGGCGTTTACTACCATAAGAACAACAAGTCCTGGATGGAGTCCGAGTTCCGGGTGTATTCCTCT
		GCCAATAACTGCACCTTTGAGTACGTGTCCCAGCCCTTCCTGATGGACCTGGAGGGCAAGCAGGGCAATTTTAAAAA
		CCTGCGCGAGTTCGTGTTCAAGAACATCGACGGCTACTTCAAGATCTATTCCAAGCACACCCCTATCAACCTGGTGCG
		CGACCTGCCCCAGGGCTTTTCCGCTCTGGAGCCCCTGGTTGACCTGCCCATCGGCATCAACATCACCCGCTTCCAGA
		CTTTACTGGCCCTGCACCGCTCCTACCTGACCCCCGGCGATTCCTCTTCTGGCTGGACAGCCGGAGCCGCTGCCTAC
		TACGTGGGATACCTGCAGCCCCGCACCTTCCTGCTGAAGTACAACGAGAACGGAACCATTACAGACGCTGTCGACTG
		TGCTCTGGATCCCCTGTCCGAAACAAAGTGCACCCTGAAGTCCTTCACCGTGGAGAAGGGCATCTACCAGACCTCCA
		ACTTCCGCGTGCAGCCCACCGAGTCCATCGTGAGATTCCCCAACATCACTAACCTGTGCCCCTTCGGCGAGGTGTTC
		AACGCCACCCGCTTCGCCTCCGTGTACGCCTGGAACCGCAAGCGCATCTCCAACTGCGTTGCCGACTACTCTGTGCT
		CTACAACTCCGCCTCCTTCTCCACCTTCAAGTGCTACGGCGTGTCCCCCACCAAGCTGAACGACCTGTGCTTCACCAA
		CGTGTACGCCGACTCCTTCGTGATCCGCGGCGACGAGGTGCGCCAGATCGCCCCCGGCCAGACCGGAAAGATCGC
		CGATTACAATTACAAGCTGCCCGACGACTTCACCGGCTGCGTGATCGCCTGGAACTCCAACAATCTGGACTCCAAGG
		TTGGCGGCAACTACAACTACCTGTACCGCCTGTTCCGCAAGTCCAACCTGAAGCCCTTCGAGCGGGACATTTCCACA
		GAGATTTACCAGGCTGGCTCCACCCCCTGTAACGGAGTGGAGGGCTTCAACTGCTACTTCCCCCTGCAGTCCTACGG
		CTTCCAGCCCACCAACGGCGTGGGCTACCAGCCCTACCGCGTGGTGGTGCTGTCCTTCGAGCTGCTGCACGCCCCT
		GCCACCGTGTGCGGCCCCAAGAAGTCCACCAACCTGGTGAAGAACAAGTGCGTGAACTTCAACTTCAACGGACTGAC
		AGGCACCGGCGTGCTGACCGAGTCCAACAAGAAGTTCCTGCCCTTCCAGCAGTTCGGCCGGGACATTGCCGACACC
		ACCGACGCCGTGCGCGACCCCCAGACCCTGGAGATCCTGGACATCACCCCCTGCTCCTTCGGCGGAGTGTCCGTGA
		TCACCCCCGGCACCAACACCTCCAACCAGGTTGCCGTGCTGTACCAGGACGTTAACTGCACCGAGGTGCCCGTGGC
		CATCCACGCCGACCAGCTGACCCCCACCTGGCGCGTGTACTCCACCGGCTCCAACGTGTTCCAGACCCGCGCCGGC
		TGCCTGATCGGCGCCGAGCACGTGAACAACTCCTACGAGTGCGACATCCCCATTGGCGCCGGCATCTGCGCCTCCT
		ACCAGACCCAGACCAACTCCCCTCGCCGCGCCCGGTCCGTCGCCTCCCAGTCCATCATCGCCTACACCATGTCCCT
		GGGCGCCGAGAACTCCGTGGCCTACTCCAACAACTCCATTGCCATCCCCACCAACTTCACCATCTCCGTGACCACCG
		AAATCCTCCCCCGTGTCCATGACCAAGACCTCCGTGGACTGCACCATGTACATCTGCGGCGACTCCACCGAGTGCTCC
		AACCTGCTGCAGTACGGCTCCTTCTGCACCCAGCTGAATCGCGCCCTGACCGGCATCGCCGTGGAGCAGGACA

[1157]

		AGAACACCCAAGAGGTGTTCGCCCAGGTGAAGCAGATCTACAAGACACCTCCCATCAAGGACTTCGGCGGCTTCAAC
		TTCTCCCAGATCCTGCCCGACCCCTCCAAGCCCTCCAAGCGCTCCTTCATCGAGGACCTGCTGTTCAACAAGGTGAC
		CCTGGCCGACGCCGGCTTCATCAAGCAGTACGGCGACTGTCTGGGAGACATTGCCGCCCGCGACCTGATCTGCGCC
		CAGAAGTTCAACGGCTTAACCGTGCTGCCCCCTCTGCTGACCGACGAGATGATCGCCCAGTACACATCCGCTCTGCT
		GGCCGGCACCATCACCTCCGGCTGGACCTTTGGCGCTGGCGCTGCCCTGCAGATCCCCTTCGCTATGCAGATGGCC
		TACCGCTTCAACGGCATCGGCGTGACCCAGAACGTGCTGTACGAGAACCAGAAGCTGATCGCCAACCAGTTCAACTC
		CGCCATCGGCAAGATCCAGGACTCCCTGTCCTCCACCGCCTCCGCCCTGGGCAAGCTGCAGGACGTGGTGAACCAG
		AACGCCCAGGCCCTGAACACCCTGGTGAAGCAGCTGTCCTCTAACTTCGGCGCCATCTCCTCCGTGCTGAACGACAT
		TCTGTCCCGCCTGGATCCTCCTGAGGCCGAGGTGCAAATCGATCGCCTCATCACCGGCCGCCTGCAGTCCCTGCAG
		ACCTACGTGACACAGCAGCTGATCCGCCGCCGAGATCCGCGCCTCCGCCAACCTGGCCGCCACCAAGATGTCTG
		AGTGCGTGCTGGGCCAGTCCAAACGCGTTGACTTCTGCGGCAAGGGCTACCACCTGATGTCCTTCCCCCAGTCCGC
		CCCCCACGGCGTGGTGTTCCTGCACGTGACCTACGTGCCCGCCCAGGAGAAGAACTTCACTACCGCCCCCGCCATC
		TGCCACGACGGCAAGGCCCACTTCCCCCGCGAGGGCGTGTTCGTGTCCAACGGCACCCACTGGTTCGTGACCCAGC
		GCAACTTCTACGAGCCCCAGATCATCACCACCGACAACACCTTCGTGTCCGGCAACTGCGACGTGGTGATTGGCATC
		GTGAACAACACCGTGTACGACCCCCTGCAGCCCGAGCTGGACTCCTTCAAGGAGGAGCTGGACAAGTACTTTAAGAA
		CCACACCTCCCCCCGACGTGGACCTGGGCGACATCTCCGGCATCAACGCCTCCGTGGTGAACATCCAGAAGGAGATC
		GACCGCCTGAACGAGGTGGCCAAGAACCTGAACGAGTCCCTGATCGACCTGCAGGAGCTGGGCAAGTACGAACAGT
		ACATCAAGTGGCCCTGGTACATCTGGCTGGGCTTCATCGCCGGCCTGATCGCCATCGTGATGGTGACCATCATGCTG
		TGCTGCATGACCTCTTGCTGTTCCTGTCTGAAGGGCTGCTGCTCCTGCGGCTCCTGCTGCAAGTTCGACGAGGACGA
		CTCCGAGCCCGTGCTGAAGGGCGTGAAGCTGCACTACACCTAAATGAGACCATA
259	2A9581	ATAGGTCTCACACATTAAAACAGCCTGTGGGTTGATCCCACCCACAGGCCCATTGGGCGCTAGCACTCTGGTATCAC
		GGTACCTTTGTGCGCCTGTTTTATACCCCCTCCCCCAACTGTAACTTAGAAGTAACACACACCGATCAACAGTCAGCG
		TGGCACACCAGCCACGTTTTGATCAAGCACTTCTGTTACCCCGGACTGAGTATCAATAGACTGCTCACGCGGTTGAAG
		GAGAAAGCGTTCGTTATCCGGCCAACTACTTCGAAAAACCTAGTAACACCGTGGAAGTTGCAGAGTGTTTCGCTCAGC
		ACTACCCCAGTGTAGATCAGGTCGATGAGTCACCGCATTCCCCACGGGCGACCGTGGCGGTTGGCGTGGCGGC
		CTGCCCATGGGGAAACCCATGGGACGCTCTAATACAGACATGGTGCGAAGAGTCTATTGAGCTAGTTGGTAGTCCTC
		CGGCCCCTGAATGCGGCTAATCCTAACTGCGGAGCACACACCCTCAAGCCAGAGGGCAGTGTGTCGTAACGGGCAA
		CTCTGCAGCGGAACCGACTACTTTGGGTGTCCGTGTTTCATTTTATTCCTATACTGGCTGCTTATGGTGACAATTGAGA
		GATCGTTACCATATAGCTATTGGATTGGCCATCCGGTGACTAATAGAGCTATTATATATCCCTTTGTTGGGTTTATACC
		ACTTAGCTTGAAAGAGGTTAAAACATTACAATTCATTGTTAAGTTGAATACAGCAACATGTTCGTGTTCCTGGTGCTGC
		TCCCCCTGGTGAGCTCCCAGTGCGTCAACCTGACCACACGGACCCAGCTGCCCCCCGCCTATACCAACAGCTTCACC
		CGCGGCGTCTACTACCCCGACAAGGTGTTCCGGAGCAGCGTGCTGCACAGCACCCAGGACCTCTTCCTCCCCTTTTT
		TAGCAACGTGACCTGGTTCCACGCCATCCACGTGAGTGGCACCAACGGCACCAAGCGGTTCGACAACCCTGTGCTC
		CCCTTCAACGACGGCGTGTACTTCGCTAGCACAGAAAAAAGTAACATCATTCGGGGCTGGATCTTCGGCACCACACT
		GGATAGCAAAACCCAGAGCCTGCTGATTGTGAATAACGCCACCAACGTGGTGATCAAGGTGTGCGAGTTCCAGTTCT
		GCAACGACCCCTTCCTGGGCGTGTACTACCACAAGAACAACAAGAGCTGGATGGAGAGCGAGTTCCGCGTGTATAGC
		TCTGCCAACACTGCACCTTCGAGTACGTGAGCCAGCCCTTCCTGATGGACCTGGAGGGCAAGCAGGGCAATTTCAA
		AACCTGCGGGAGTTCGTGTTCAAGAACATCGACGGCTACTTCAAGATCTACAGCAAGCACACCCCCATCAACCTGG
		TGCGGGACCTGCCCCAGGGCTTTAGCGCTCTGGAGCCCCTGGTGGACCTGCCCATCGGCATCAACATCACCGCTT
		CCAAACCCTGTTGGCCCTGCACCGGAGCTACCTGACCCCTGGCGATAGCAGTAGTGGCTGGACAGCCGGAGCCGCC

[1158]

GCCTACTACGTGGGATACCTGCAGCCCCGGACCTTCCTGCTGAAGTACAACGAGAACGGCACAATCACAGACGCCGT		
GGACTGCGCCCTGGACCCCCTGAGCGAAACAAAGTGCACCCTCAAAAGTTTCACCGTGGAGAAGGGCATCTACCAG		
ACCAGCAACTTCCGGGTGCAGCCCACCGAGAGCATCGTGCGGTTCCCCAACACATCACCAACCTGTGCCCCTTCGGCG		
AGGTGTTCAACGCCACCCGGTTCGCCAGCGTGTACGCCTGGAACCGGAAGCGGATCAGCAACTGCGTGGCCGACTA		
CAGCGTGCTGTATAACAGTGCCAGCTTCAGCACCTTCAAGTGCTACGGCGTGAGCCCCACCAAGCTGAACGACCTGT		
GCTTCACCAACGTGTACGCCGACAGCTTCGTGATCCGGGGCGACGAGGTGCGGCAGATCGCCCCCGGCCAGACCG		
GCAAGATCGCCGATTACAATTACAAGCTGCCCGACGATTTCACCGGCTGCGTGATCGCCTGGAACAGCAACAACCTG		
GACAGCAAGGTGGGCGGCAACTACAACTACCTGTACCGGCTGTTCCGCAAAAGTAACCTGAAGCCCTTCGAGCGGG		
ACATCAGCACCGAGATCTACCAGGCCGGCAGTACCCCTTGCAACGGCGTCGAGGGCTTCAACTGCTACTTCCCCCTG		
CAGAGCTACGGCTTCCAGCCCACCAACGGCGTGGGCTACCAGCCCTACCGGGTGGTGGTTCTGAGCTTCGAGCTGC		
TGCACGCCCCTGCCACCGTGTGCGGCCCCAAGAAAAGCACCAACCTGGTGAAGAACAAGTGCGTGAATTTCAATTTT		
AACGGACTCACCGGAACCGGCGTGCTGACCGAGAGCAACAAGAAGTTCCTGCCCTTCCAGCAATTCGGCCGGGATA		
TTGCCGACACCACTGACGCCGTGCGGGACCCCCAGACCCTGGAGATCCTGGACATCACACCCTGTAGCTTCGGCGG		
GGTGAGCGTGATCACCCCCGGCACCAACACCAGCAACCAGGTGGCCGTGCTGTACCAGGACGTGAACTGCACCGAG		
GTGCCCGTGGCCATCCACGCCGACCAGCTGACCCCCACCTGGCGGGTGTACAGCACCGGCAGCAACGTGTTCCAGA		
CCCGGGCCGGCTGCCTGATCGGCGCCGAGCACGTGAATAACAGCTACGAGTGCGACATCCCCATCGGAGCCGGAAT		
CTGCGCCAGCTACCAGACCCAGACCAACAGCCCCCGGAGAGCCCGGAGCGTGGCCAGCGAGCATTATTGCCTAC		
ACCATGAGCCTGGGCGCCGAGAACAGCGTGGCCTACAGCAACAATAGTATTGCCATCCCCACCAACTTCACCATCAG		
CGTGACCACCGAAATCCTCCCCGTGAGCATGACCAAGACCAGCGTGGACTGCACCATGTACATCTGCGGCGACAGC		
ACCGAGTGCAGCAACCTGCTCCTGCAGTACGGCAGCTTCTGCACCCAGCTGAACCGGGCCCTGACCGGAATTGCCG		
TGGAGCAGGACAAGAACACCCAGGAGGTGTTCGCCCAGGTGAAGCAGATCTACAAGACACCTCCCATCAAGGACTTC		
GGCGGCTTCAACTTCAGCCAGATCCTGCCCGACCCCAGCAAGCCCAGCAAGCGGAGCTTCATCGAGGACCTGTTGT		
TCAACAAGGTGACCCTGGCCGACGCCGGCTTCATCAAGCAGTACGGCGACTGTCTCGGAGATATTGCCGCACGGGA		
CCTGATCTGCGCCCAGAAGTTCAACGGCCTGACCGTGCTGCCCCCACTGCTGACCGACGAGATGATCGCCCAGTAC		
ACAAGCGCTCTGCTCGCCGGCACCATCACCAGCGGCTGGACCTTCGGCGCCGGCGCTGCCCTGCAGATCCCCTTCG		
CCATGCAGATGGCCTACCGGTTCAACGGCATCGGCGTGACCCAGAACGTGCTGTACGAGAACCAGAAGCTGATCGC		
CAACCAGTTCAACAGCGCCATCGGCAAGATCCAGGACAGCCTGAGCTCCACCGCCAGCGCCCTGGGCAAGCTGCAG		
GACGTGGTGAACCAGAACGCCCAGGCCCTGAACACCCTGGTGAAGCAGCTGAGCAGCAACTTCGGCGCCATCAGCT		
CTGTGCTGAACGACATCCTGAGCCGGCTGGATCCTCCTGAGGCCGAGGTGCAAATCGATCGGCTCATCACCGGCCG		
GCTGCAGAGCCTGCAGACCTACGTGACACAGCAGCTGATCCGGGCCGCCGAGATCCGGGCCAGCGCCAACCTGGC		
CGCTACCAAGATGAGCGAGTGCGTGCTGGGCCAGAGCAAGCGGGTGGACTTCTGCGGCAAGGGCTACCACCTGATG		
AGCTTCCCCCAGAGCGCCCCCCACGGCGTGGTGTTCCTGCACGTGACCTACGTGCCCGCCCAGGAGAAGAACTTCA		
CCACCGCCCCCGCCATCTGCCACGACGGCAAGGCCCACTTCCCCCGGGAGGGCGTGTTCGTGAGCAACGGCACCC		
ACTGGTTCGTGACCCAGCGGAACTTCTACGAGCCCCAGATCATCACCACAGACAACACCTTCGTGAGCGGCAACTGC		
GACGTGGTCATCGGCATCGTGAACAACACCGTGTACGACCCCCTGCAGCCCGAGCTGGACAGCTTCAAGGAGGAAC		
TGGACAAGTACTTCAAGAACCACACCAGCCCCGACGTGGACCTGGGCGACATCAGCGGCATCAACGCCAGCGTGGT		
GAACATCCAGAAGGAGATCGACCGGCTGAACGAGGTGGCCAAGAACCTGAACGAGAGCCTGATCGACCTGCAGGAG		
CTGGGCAAGTACGAGCAGTACATCAAGTGGCCCTGGTACATCTGGCTGGGCTTTATTGCCGGCCTGATCGCCATCGT		
GATGGTGACCATCATGCTGTGCTGTATGACAAGCTGTTGCAGTTGCCTGAAGGGCTGCTGCAGCTGCGGCAGCTGCT		
GCAAGTTCGACGAGGACGACAGCGAGCCCGTGCTGAAGGGCGTGAAGCTGCACTACACCTAAATGAGACCATA		

[1159]

260	2A0681
	ATAGGTCTCACACACTAGGGCGCGCCAGTCCTCAAGCTGGGCCTGACACAACTGTGTTCACTAGCAACTACTCCCAG
	ACACCATGGTACTCCCGACTCCTGAGGTACTCCCTGCCGTTACTGCCCTGTGGGGCAAGGTGATACTCCCTGAAGTT
	GGTGGTGAGGCCCTGGGCAGGCTACTCCCGGTCTACCCTTGGACCCAGAGGTCGACTCGGACCGGCCACCATGTTT
	GTTTTCTTAGTTTTTATTACCTTTAGTTTCTTCCCAGTGTGTTAATTTAACTACTAGAACTCAATTACCTCCTGCTTATACT
	AATTCTTTTTACTAGAGGAGTGTATTATCCTGATAAGGTTTTTAGATCTTCTGTTCTGCACTCTACTCAGGATTTGTTCTT
	GCCCTTCTTCTCTAACGTGACCTGGTTCCACGCTATTCACGTTTCTGGAACCAACGGCACTAAGAGATTTGATAATCC
	CGTTTTGCCTTTTTAACGACGGAGTTTATTTCGCCTCTACCGAAAAATCTAACATCATTAGGGGCTGGATCTTTGGAACT
	ACCCTGGATTCTAAAACTCAATCTTTATTGATTGTGAATAACGCTACCAACGTTGTGATTAAAGTTTGTGAATTTCAATT
	TTGTAACGATCCTTTTCTGGGAGTTTTATTATCATAAAAACAATAAATCTTGGATGGAATCTGAATTCCGCGTTTATTCTT
	CTGCCAATAACTGTACCTTTGAGTACGTTTCTCAACCTTTCTTAATGGATTTAGAAGGAAAACAAGGCAATTTCAAAAAC
	TTAAGAGAATTTGTTTTTTAAAAATATTGACGGATATTTTAAAATTTATTCTAAGCATACTCCTATTAATTTAGTGAGAGAC
	TTACCCCAAGGATTTTCTGCTTTAGAACCTTTAGTTGACTTACCTATTGGAATCAATATCACTAGATTTCAAACTTTATTA
	GCTTTACATAGATCTTATTTAACTCCTGGAGATTCTTCCTCCGGCTGGACAGCCGGAGCCGCTGCTTATTACGTTGGA
	TATTTACAGCCTAGAACTTTTCTGCTGAAATATAACGAAAACGGAACCATTACCGACGCGTTGACTGTGCTCTGGATC
	CTTTATCTGAAACCAAGTGTACTTTAAAATCTTTTACCGTTGAAAAAGGAATTTATCAAACTTCTAATTTTAGAGTTCAAC
	CTACTGAATCTATCGTTAGATTCCCTAATATTACTAATTTGTGTCCCTTTGGAGAGGTTTTCAACGCTACTAGATTTGCC
	TCTGTTTACGCTTGGAATCGCAAGAGAATTTCTAATTGTGTGGCCGATTACTCCGTTTTGTATAACTCTGCTTCTTTCTC
	TACTTTTAAGTGTTACGGAGTTTCCCCTACTAAACTGAACGATTTGTGTTTTACTAACGTTTACGCTGATTCTTTTGTTAT
	TAGAGGCGACGAAGTTAGACAAATTGCTCCTGGACAAACTGGAAAGATTGCTGACTATAACTATAAACTGCCTGACGA
	TTTTACCGGCTGTGTTATTGCTTGGAATTCTAATAATTTAGATTCTAAAGTTGGAGGAAATTATAATTATTTATATAGATT
	ATTTAGAAAATCTAATTTAAAACCTTTTGAAAGAGATATTTCCACTGAGATTTACCAGGCTGGATCTACTCCTTGTAACG
	GCGTTGAGGGATTTAATTGTTATTTTCCTTTACAATCTTACGGATTTCAACCTACCTACCGAGTTGGATATCAACCTTAC
	AGAGTTGTGGTGCTGTCTTTTGAATTATTACACGCTCCCGCTACTGTTTGCGGCCCTAAAAAGTCTACTAATCTGGTTA
	AGAATAAGTGTGTGAATTTTAATTTCAACGGATTGACCGGAACTGGAGTTCTGACTGAATCTAATAAAAAATTTTTACCC
	TTTCAACAATTTGGAAGGGATATCGCTGATACTACTGACGCTGTTAGAGATCCTCAAACTTTAGAAATCCTGGATATTA
	CTCCTTGTTCTTTTGGAGGAGTTTCCGTTATTACTCCTGGCACTAATACTTCTAATCAAGTTGCTGTTTTATATCAAGAC
	GTTAATTGCACCGAAGTTCCTGTTGCTATTCACGCTGATCAGTTAACTCCTACTTGGAGAGTTTATTCTACTGGATCTA
	ACGTTTTTCAAACCAGAGCTGGCTGTTTAATCGGAGCTGAACACGTGAATAATTCTTACGAGTGCGATATTCCCATCG
	GAGCTGGAATTTGTGCCTCTTATCAAACTCAAACCAATTCTCCTAGGAGGGCTAGATCCGTTGCCTCTCAATCTATTAT
	TGCTTATACCATGTCTTTAGGAGCTGAAAATTCCGTTGCTTACTCTAACAATTCTATTGCTATTCCTACTAACTTTACTAT
	TTCTGTTACTACTGAAATTCTGCCCGTGTCCATGACTAAAACTTCTGTTGATTGTACTATGTATATTTGTGGAGATTCCA
	CTGAGTGTTCTAACCTGTTATTACAATACGGATCTTTTTGTACTCAATTAAATAGAGCTCTGACTGGAATTGCTGTTGAA
	CAGGACAAAAATACTCAAGAAGTTTTTGCCCAAGTTAAACAGATTTATAAAACTCCTCCTATTAAAGATTTTGGAGGATT
	TAATTTCTCTCAAATTTTACCTGACCCTTCTAAGCCTTCCAAAAGGTCTTTCATCGAAGATTTATTATTTAATAAAGTTAC
	CTTAGCCGACGCTGGATTTATTAAGCAATACGGAGATTGCTTAGGCGATATCGCTGCTAGAGACTTAATTTGTGCTCA
	AAAATTTAACGGATTAACTGTTTTACCTCCCCCTGTTAACTGACGAAATGATCGCTCAATATACTTCTGCTCTGTTAGCTG
	GAACTATTACTTCTGGCTGGACTTTTGGAGCTGGAGCTGCTTTACAAATTCCCTTTGCTATGCAGATGGCTTATAGATT
	TAACGGAATTGGAGTTACTCAAAACGTTTTATACGAAAATCAAAAATTAATTGCTAATCAATTTAATTCTGCTATTGGAA
	AAATTCAAGATTCCCTGTCTTCTACTGCTTCCGCTCTGGGAAAATTACAAGACGTTGTTAATCAAAACGCTCAAGCTTT
	GAATACCTTAGTTAAACAATTATCTTCCAATTTTGGAGCTATTTCTTCTGTTTTAAACGACATTTTATCTAGATTAGATCC

[1160]

	261	ATAGGTCTCACACACTAGGGCGCGCCAGTCCTCAAGCTGGGCCTGACACAACTGTGTTCACTAGCAACTACTCCCAG
	2A1681	ACACCATGGTACTCCCGACTCCTGAGGTACTCCCTGCCGTTACTGCCCTGTGGGGCAAGGTGATACTCCCTGAAGTT
		GGTGGTGAGGCCCTGGGCAGGCTACTCCCGGTCTACCCTTGGACCCAGAGGTCGACTCGGACCGGCCACCATGTTC
		GTGTTCTTAGTGCTGTTACCCCTGGTTTCTTCTCAGTGTGTCAATTTAACCACCAGAACCCAACTGCCTCCTGCCTATA
		CTAATTCCTTTACCCGCGGAGTTTACTATCCCGATAAGGTTTTTCGCTCCTCTGTTTTACACTCTACTCAGGACTTATTC
		TTACCCTTCTTCTCCAACGTTACTTGGTTTCACGCCATTCACGTTTCTGGAACCAACGGAACTAAGAGATTCGATAATC
		CTGTGTTACCTTTCAACGACGGAGTTTATTTTGCTTCCACTGAAAAATCCAATATCATTAGGGGCTGGATCTTTGGAAC
		CACTTTAGATTCCAAGACTCAATCTTTATTAATTGTGAATAACGCCACCAACGTGGTTATCAAAGTGTGTGAATTCCAAT
		TTTGTAACGACCCTTTCTTAGGCGTGTATTATCACAAAAATAATAAATCTTGGATGGAATCTGAATTTCGCGTTTACTCT
		TCCGCTAACAACTGCACTTTTGAGTACGTTTCCCAGCCTTTTCTGATGGATCTGGAAGGCAAACAGGGAAATTTTAAAA
		ATCTGAGAGAATTTGTTTTTAAGAACATTGACGGATATTTCAAGATCTATTCTAAACACACTCCCATCAATTTGGTTAGA
		GATTTACCTCAGGGCTTTTCTGCTTTAGAACCTTTAGTTGACCTGCCTATTGGAATCAACATTACTAGATTTCAAACTCT
		GTTAGCTCTGCATAGATCTTATTTAACTCCTGGAGATTCCTCCTCCTCCGGCTGGACCGCCGGAGCTGCTGCTTATTACGT
		TGGCTATTTACAACCCAGAACTTTTCTGTTAAAATATAACGAAAACGGCACCATCACTGACGCCGTGGATTGTGCTTTA
		GATCCCTTATCCGAAACTAAGTGTACTCTGAAATCCTTCACTGTTGAAAAAGGAATTTATCAGACCTCTAATTTTAGAGT
		GCAACCTACCGAATCTATTGTTAGATTTCCTAATATTACCAACTTGTGCCCTTTTGGCGAAGTTTTCAACGCTACTAGAT
		TTGCTTCTGTTTACGCTTGGAATAGAAAAAGAATTTCTAACTGTGTGGCTGACTATTCCGTGTTATACAATTCTGCCTCT
		TTTTCTACTTTTAAGTGTTACGGAGTGTCTCCCACTAAACTGAACGATTTGTGCTTTACCAACGTTTACGCTGATTCTTT
		TGTTATTAGAGGCGACGAGGTTCGCCAGATTGCCCCTGGCCAGACTGGCAAAATTGCTGACTATAACTATAAATTACC
		TGACGATTTTACCGGCTGCGTTATCGCTTGGAACTCTAATAATCTGGATTCTAAAGTTGGAGGAAACTACAATTATTTA
		TATAGATTATTTAGAAAATCTAATTTAAAACCCTTCGAGAGGGATATCTCTACTGAAATCTACCAAGCTGGATCTACTCC
		TTGCAACGGCGTTGAAGGATTTAATTGTTATTTTCCTTTACAATCTTACGGATTCCAACCTACTAACGGAGTTGGATATC
		AGCCTTATAGAGTGGTGGTTTTATCTTTCGAATTATTACACGCTCCCGCTACTGTGTGGACCCAAAAGTCTACTAA
		TTTAGTTAAAAATAAGTGTGTTAATTTCAATTTTAACGGACTCACTGGCACTGGAGTGTTAACTGAATCTAATAAAAAGT
		TCTTACCTTTCCAACAGTTCGGACGCGACATTGCCGACACCACTGACGCTGTGAGAGATCCCTCAAACCTTAGAGATTC
		TGGATATTACCCCTTGTTCCTTTGGAGGCGTTTCCGTTATCACTCCCGGAACTAACACTTCTAATCAGGTTGCCGTTTT
		ATATCAGGACGTTAATTGCACTGAAGTTCCTGTTGCTATTCACGCTGATCAACTGACTCCTACTTGGAGAGTTTATTCC
		ACTGGATCTAACGTTTTTCAGACTCGCGCCGGCTGTTTAATTGGAGCTGAACACGTGAACACAACTCCTACGAGTGCGAT

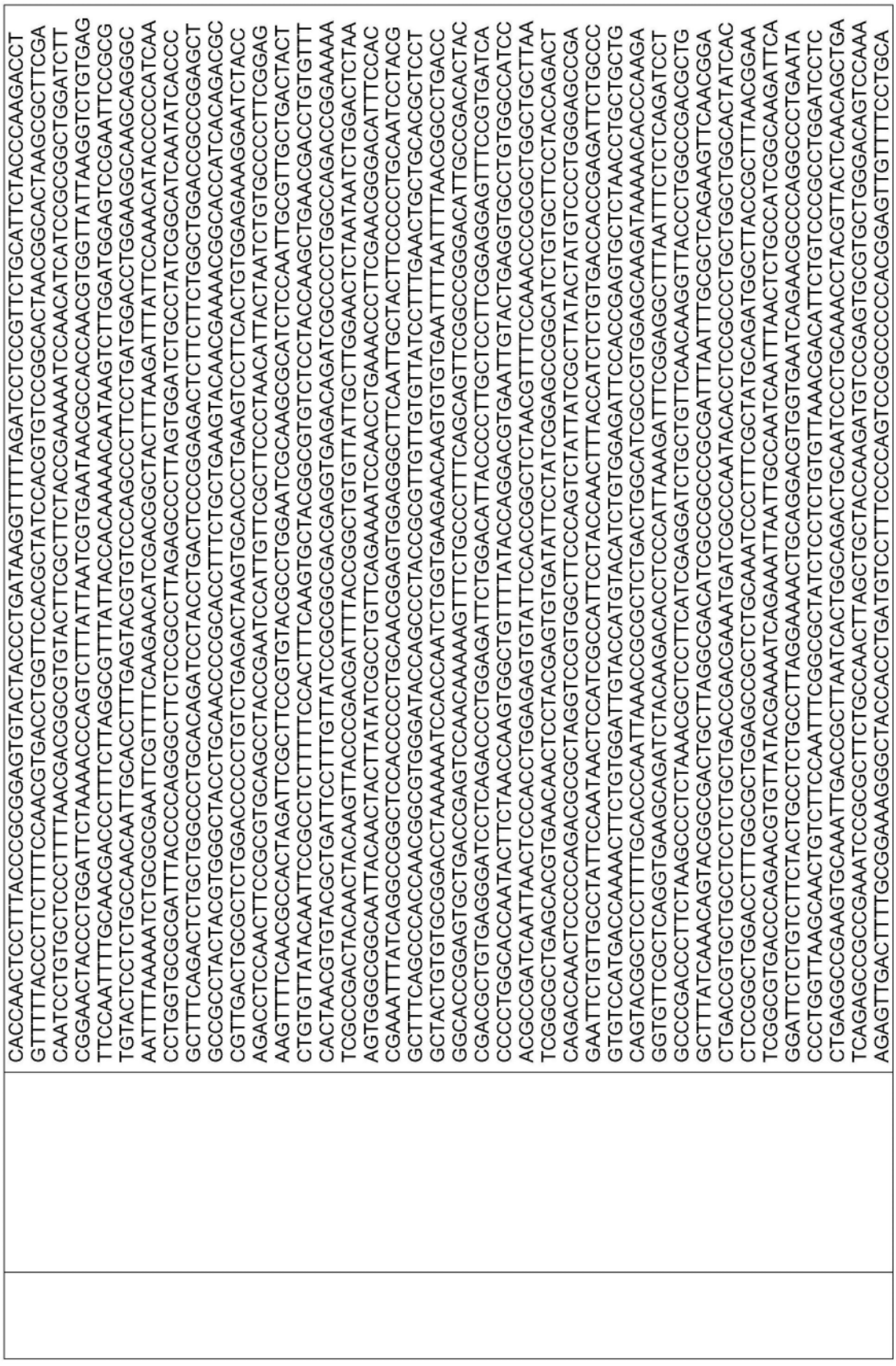
[1161]

	2A2681	ATAGGTCTCACACACTAGGGCGCGCCAGTCCTCAAGCTGGGCCTGACACAACTGTGTTCACTAGCAACTACTCCCAG
		ACACCATGGTACTCCCGACTCCTGAGGTACTCCCTGCCGTTACTGCCCTGTGGGGCAAGGTGATACTCCCTGAAGTT
		GGTGGTGAGGCCCTGGGCAGGCTACTCCCGGTCTACCCTTGGACCCAGAGGTCGACTCGGACCGGCCACCATGTTT
		GTTTTTCTGGTTTTATTACCCTTAGTGTCCTCCCAGTGCGTGAACTTAACTACCCGCACTCAGCTGCCTCCTGCCTATA
		CCAACTCTTTCACTAGAGGCGTTTACTATCCTGACAAAGTTTTTAGATCTTCTGTGCTGCATTCCACTCAAGATTTATTC
		CTGCCCTTCTTTCTAACGTTACTTGGTTTCACGCCATCCACGTGTCTGGCACCAACGGAACCAAACGCTTTGACAAC
		CCTGTGTTACCTTTTAACGACGGAGTTTACTTCGCCTCCACTGAAAAGTCCAATATTATCCGGGGCTGGATTTTCGGAA
		CCACCTTAGATTCTAAAACCCAGTCTCTGCTGATTGTGAACAACGCCACTAACGTGGTTATTAAAGTGTGCGAGTTTCA
		ATTTTGCAACGACCCTTTTCTGGGAGTTTATTACCACAAAAATAACAAATCTTGGATGGAGTCTGAATTTAGAGTGTATT
		CTTCCGCCAATAATTGCACCTTCGAGTACGTTTCCCAACCCTTTCTGATGGACTTAGAAGGAAAGCAAGGCAATTTCAA
		AAACCTGCGCGAATTTGTGTTCAAAAATATTGACGGCTATTTCAAAATTTACTCCAAGCATACCCCTATTAATTTAGTGC
		GCGATCTGCCTCAGGGCTTCTCTGCCTTAGAGCCTTTAGTGGACCTGCCTATTGGCATTAATATTACTCGCTTTCAGA
		CTTTACTGGCCCTGCATAGATCTTATTTAACTCCTGGAGACTCTTCTTCCGGCTGGACCGCTGGAGCCGCTGCCTACT
		ACGTTGGCTATCTGCAGCCTAGAACTTTTTTATTAAAGTACAACGAAAACGGAACCATCACTGACGCTGTTGATTGCGC
		CCTGGATCCTTTATCTGAAACAAAGTGCACCCTGAAGTCCTTCACCGTTGAAAAGGGCATTTACCAAACATCCAATTTT
		AGGGTTCAGCCTACTGAATCCATCGTGCGCTTTCCCAACATCACTAACTTGTGTCCCTTTGGCGAGGTGTTTAACGCC

[1162]

		ACTCGCTTTGCCTCTGTGTACGCCTGGAACAGAAAGAGAATTTCCAATTGCGTGGCTGATTATTCTGTGCTGTATAACT
		CCGCTTCTTTCTCCACCTTTAAGTGTTACGGAGTGTCCCCTACTAAACTGAACGACTTGTGCTTCACCAACGTTTACGC
		CGATTCTTTTGTGATTCGCGGCGACGAAGTTAGACAAATCGCCCCCGGACAGACCGGAAAGATCGCTGATTACAACT
		ATAAGTTACCTGACGACTTCACCGGCTGCGTGATTGCTTGGAATTCTAATAACTTAGACTCTAAAGTTGGAGGCAACTA
		CAATTACCTGTATAGATTATTCCGCAAATCTAACCTGAAACCTTTTGAGAGAGACATCTCCACCGAAATTTACCAAGCC
		GGCTCTACCCCCCTGCAACGGAGTTGAAGGATTTAATTGCTACTTTCCCCCTGCAGTCCTACGGATTCCAACCTACTAAC
		GGCGTTGGATACCAACCTTACAGAGTTGTGGTGCTGTCTTTTTGAATTATTACACGCCCCCTGCCACCGTTTGTGGCCCT
		AAGAAATCTACCAATCTGGTTAAAAACAAGTGTGTGAATTTTAATTTTAACGGCCTGACCGGCACTGGCGTTTTAACCG
		AGTCTAACAAGAAGTTTCTGCCTTTCCAACAATTTGGCAGAGACATCGCCGACACCACCGACGCTGTGCGCGATCCTC
		AAACCTTAGAAATTTTAGATATTACTCCTTGCTCTTTCGGCGGCGTTTCCGTTATTACTCCTGGAACCAATACCTCTAAT
		CAAGTGGCTGTGCTGTACCAGGACGTTAATTGCACTGAAGTGCCTGTGGCTATTCACGCCGATCAACTGACCCCCAC
		TTGGAGAGTTTATTCTACTGGATCTAACGTGTTCCAAACTAGAGCTGGCTGTCTGATCGGCGCCGAGCACGTTAATAA
		TTCTTACGAGTGTGATATCCCTATTGGCGCTGGCATTTGCGCCTCTTACCAGACCCAGACCAACTCCCCCCGCAGAG
		CTAGATCCGTGGCCTCTCAGTCCATTATTGCCTATACTATGTCCTTAGGAGCCGAAAATTCTGTGGCTTACTCCAACAA
		TTCTATTGCCATTCCCACTAATTTTACTATCTCTGTGACTACCGAAATCCTGCCCGTGTCCATGACTAAGACCTCCGTG
		GACTGCACCATGTATATCTGCGGAGACTCTACTGAGTGTTCCAACTTATTACTGCAGTACGGCTCTTTCTGTACTCAGC
		TGAATAGAGCCCTGACTGGAATTGCTGTGGAGCAAGACAAAATACCCAGGAGGGTGTTCGCTCAGGTGAAACAAATTT
		ATAAGACCCCTCCCATCAAAGATTTTGGAGGCTTCAATTTTTCTCAAATTCTGCCCGACCCCTCCAAGCCTTCCAAAAG
		ATCCTTTATTGAAGATCTGCTGTTCAATAAGGTTACTTTAGCCGACGCCGGCTTCATTAAGCAGTACGGAGATTGTCTG
		GGCGATATTGCTGCCCGCGACCTGATTTGCGCTCAGAAGTTCAACGGATTAACCGTTCTGCCTCCTCTGCTGACTGA
		CGAGATGATTGCTCAGTATACTTCTGCCCTGCTGGCTGGAACTATTACCTCTGGCTGGACCTTCGGCGCCGGAGCTG
		CTCTGCAAATTCCCTTCGCCATGCAAATGGCTTACAGATTTAACGGCATCGGAGTTACTCAAAACGTGCTGTACGAAA
		ACCAAAAATTAATTGCCAACCAGTTCAATTCCGCTATCGGCAAAATTCAGGATTCTCTGTCTTCTACTGCTTCCGCTTTA
		GGCAAACTGCAAGACGTTGTTAACCAGAACGCCCAAGCTTTAAACACCCTGGTTAAGCAGCTGTCCTCTAATTTTGGC
		GCTATCTCTTCTGTTCTGAACGACATTTTATCTAGACTGGACCCCCCCTGAAGCCGAGGTGCAGATTGATAGATTAATCA
		CCGGAAGACTGCAATCCCTGCAGACCTACGTTACCCAGCAATTAATCAGAGCCGCCGAGATCAGAGCCTCTGCCAAC
		TTAGCTGCCACCAAAATGTCCGAGTGTGCTGGGACAGTCCAAGCGCGTGGACTTCTGTGGAAAGGGATACCACCT
		GATGTCTTTTCCTCAATCTGCTCCCCACGGAGTTGTGTTTCTGCACGTTACTTACGTGCCTGCCCAAGAGAAAAACTTT
		ACTACCGCCCCCCGCTATTTGCCACGACGGCAAGGCTCACTTCCCTAGAGAAGGAGTTTTTTGTGTCTAACGGAACCCA
		TTGGTTTGTGACTCAAAGAAATTTTTACGAGCCTCAAATCATTACCACCGATAACACTTTTGTTCCGGCAATTGTGAC
		GTGGTGATTGGAATCGTTAACAACACCGTTTACGACCCTTTACAGCCCGAATTAGACTCTTTTAAAGAGGAGTTAGATA
		AATATTTTAAAAACCATACCTCTCCCGACGTGGACCTGGGAGATATTTCCGGAATTAACGCTTCTGTTGTGAATATCCA
		GAAAGAGATCGACAGATTAAACGAGGTTGCTAAAAATTTAAACGAATCCCTGATTGACCTGCAGGAGCTGGGCAAATA
		CGAACAATATATTAAGTGGCCTTGGTATATTTGGTTAGGCTTCATCGCTGGATTAATCGCTATTGTTATGGTGACTATTA
		TGTTGTGTTGTATGACTTCCTGCTGTTCTTGCTTAAAAGGCTGCTGTTCCTGCGGATCCTGTTGTAAATTCGACGAGGA
263	2A3681	CGATTCCGAGCCTGTTTTAAAAGGAGTGAAATTACATTATACTTAAATGAGACCATA
		ATAGGTCTCACACACTAGGGCGCGCCAGTCCTCAAGCTGGGCCTGACACAACTGTGTTCACTAGCAACTACTCCCAG
		ACACCATGGTACTCCCGACTCCTGAGGTACTCCCTGCCGTTACTGCCCTGTGGGGCAAGGTGATACTCCCTGAAGTT
		GGTGGTGAGGCCCTGGGCAGGCTACTCCCGGTCTACCCTTGGACCCAGAGGTCGACTCGGACCGGCCACCATGTTC
		GTGTTCCTGGTGCTGCTGCCCTTAGTGTCCTCCCAGTGTGTGAACCTGACCACACCAGAACCCAGTTACCTCCCGCTTA

[1163]


CACCAACTCCTTTACCCGCGGAGTGTACTACCCTGATAAGGTTTTTAGATCCTCCGTTCTGCATTCTACCCAAGACCT
GTTTTTACCCTTCTTTTCCAACGTGACCTGGTTCCACGCTATCCACGTGTCCGGCACTAACGGCACTAAGCGCTTCGA
CAATCCTGTGCTCCCTTTTAACGACGGCGTGTACTTCGCTTCTACCGAAAAATCCAACATCATCCGCGGCTGGATCTT
CGGAACTACCCTGGATTCTAAAACCCAGTCTTTATTAATCGTGAATAACGCCACCAACGTGGTTATTAAGGTCTGTGAG
TTCCAATTTTGCAACGACCCTTTCTTAGGCGTTTATTACCACAAAAACAATAAGTCTTGGATGGAGTCCGAATTCCGCG
TGTACTCCTCTGCCAACAATTGCACCTTTGAGTACGTGTCCCAGCCCTTCCTGATGGACCTGGAAGGCAAGCAGGGC
AATTTTAAAAATCTGCGCGAATTCGTTTTCAAGAACATCGACGGCTACTTTAAGATTTATTCCAAACATACCCCCATCAA
CCTGGTGCGCGATTTACCCCAGGGCTTCTCCGCCTTAGAGCCCTTAGTGGATCTGCCTATCGGCATCAATATCACCC
GCTTTCAGACTCTGCTGGCCCTGCACAGATCCTACCTGACTCCCGGAGACTCTTCTTCTGGCTGGACCGCCGGAGCT
GCCGCCTACTACGTGGGCTACCTGCAACCCCGCACCTTTCTGCTGAAGTACAACGAAAACGGCACCATCACAGACGC
CGTTGACTGCGCTCTGGACCCCCTGTCTGAGACTAAGTGCACCCTGAAGTCCTTCACTGTGGAGAAAGGAATCTACC
AGACCTCCAACTTCCGCGTGCAGCCTACCGAATCCATTGTTCGCTTCCCTAACATTACTAATCTGTGCCCCTTCGGAG
AAGTTTTCAACGCCACTAGATTCGCTTCCGTGTACGCCTGGAATCGCAAGCGCATCTCCAATTGCGTTGCTGACTACT
CTGTGTTATACAATTCCGCCTCTTTTTCCACTTTCAAGTGCTACGGCGTGTCTCCTACCAAGCTGAACGACCTGTGTTT
CACTAACGTGTACGCTGATTCCTTTGTTATCCGCGGCGACGAGGTGAGACAGATCGCCCCTGGCCAGACGGGAAAAA
TCGCCGACTACAACTACAAGTTACCCGACGATTTTTACCGGCTGTGTTATTGCTTGGAACTCTAATAATCTGGACTCTAA
AGTGGGCGGCAATTACAACTACTTATATCGCCTGTTCAGAAAATCCAACCTGAAACCCTTCGAACGGGACATTTCCAC
CGAAATTTATCAGGCCGGCTCCACCCCCTGCAACGGAGTGGAGGGCTTCAATTGCTACTTCCCCCTGCAATCCTACG
GCTTTCAGCCCACCAACGGCGTGGGATACCAGCCCTACCGCGTTGTTGTTATCCTTTGAACTGCTGCACGCTCCT
GCTACTGTGTGCGGACCTAAAAAATCCACCAATCTGGTGAAGAACAAGTGTGTGAATTTTAATTTTAACGGCCTGACC
GGCACCGGAGTGCTGACCGAGTCCAACAAAAAGTTTCTGCCCTTTCAGCAGTTCGGCCGGGACATTGCCGACACTAC
CGACGCTGTGAGGGATCCTCAGACCCTGGAGATTCTGGACATTACCCCTTGCTCCTTCGGAGGAGTTTCCGTGATCA
CCCCTGGCACCAATACTTCTAACCAAGTGGCTGTTTTATACCAGGACGTGAATTGTACTGAGGTGCCTGTGGCCATCC
ACGCCGATCAATTAACTCCCACCTGGAGAGTGTATTCCACCGGCTCTAACGTTTTCCAAACCCGCGCTGGCTGCTTAA
TCGGCGCTGAGCACGTGAACAACTCCTACGAGTGTGATATTCCTATCGGAGCCGGCATCTGTGCTTCCTACCAGACT
CAGACCAACTCCCCCAGACGCGCTAGGTCCGTGGCTTCCCAGTCTATTATCGCTTATACTATGTCCCTGGGAGCCGA
GAATTCTGTTGCCTATTCCAATAACTCCATCGCCATTCCTACCAACTTTACCATCTCTGTGACCACCGAGATTCTGCCC
GTGTCCATGACCAAAACTTCTGTGGATTGTACCATGTACATCTGTGGAGATTCCACCGAGTGCTCTAACCTGCTGCTG
CAGTACGGCTCCTTTTGCACCCAATTAAACCGCGCTCTGACTGGCATCGCCGTGGAGCAAGATAAAAACACCCAAGA
GGTGTTCGCTCAGGTGAAGCAGATCTACAAGACACCTCCCATTAAAGATTTCGGAGGCTTTAATTTCTCTCAGATCCT
GCCCGACCCTTCTAAGCCCTCTAAACGCTCCTTCATCGAGGATCTGCTGTTCAACAAGGTTACCCTGGCCGACGCTG
GCTTTATCAAACAGTACGGCGACTGCTTAGGCGACATCGCCGCCGCCGCGATTTAATTTGCGCTCAGAAGTTCAACGGA
CTGACCGTGCTGCCTCCCTCTGCTGACCGACGAAATGATCGCCCAATACACCTCCGCCCTGCTGGCTGGCACTATCAC
CTCCGGCTGGACCTTTGGCGCTGGAGCCGCTCTGCAAATCCCTTTCGCTATGCAGATGGCTTACCGCTTTAACGGAA
TCGGCGTGACCCAGAACGTGTTATACGAAAATCAGAAATTAATTGCCAATCAATTTAACTCTGCCATCGGCAAGATTCA
GGATTCTCTGTCTTCTACTGCCTCTGCCTTAGGAAAACTGCAGGACGTGGTGAATCAGAACGCCCAGGCCCTGAATA
CCCTGGTTAAGCAACTGTCTTCCAATTTCGGCGCTATCTCCTCTGTGTTAAACGACATTCTGTCCCGCCTGGATCCTC
CTGAGGCCGAAGTGCAAATTGACCGCTTAATCACTGGCAGACTGCAATCCCTGCAAACCTACGTTACTCAACAGCTGA
TCAGAGCCGCCGAAATCCGCGCTTCTGCCAACTTAGCTGCTACCAAGATGTCCGAGTGCGTGCTGGGACAGTCCAAA
AGAGTTGACTTTTGCGGAAAGGGCTACCACCTGATGTCCTTTCCCCAGTCCGCCCCCCACGGAGTTGTTTTCCTGCA

[1164]

		CGTTACTTACGTTCCTGCTCAAGAGAAGAACTTCACCACCGCTCCCGCTATTTGCCACGACGGCAAGGCTCATTTCCC
		CAGAGAGGGAGTGTTTGTGTCCAACGGCACTCACTGGTTTGTTACTCAGCGCAACTTCTACGAACCTCAGATCATCAC
		CACTGACAATACCTTTGTGTCCGGAAACTGTGACGTGGTTATCGGCATTGTGAACAATACTGTGTACGACCCTTTACA
		ACCTGAGCTGGATTCTTTTAAAGAAGAACTGGACAAGTACTTCAAGAACCACACCTCCCCCGACGTGGATCTGGGCG
		ACATCTCCGGCATCAACGCCTCTGTGGTGAATATTCAGAAGGAGATTGATCGCCTGAACGAGGTTGCCAAGAATCTGA
		ACGAGTCTCTGATCGACCTGCAGGAGCTGGGCAAGTACGAACAGTACATCAAGTGGCCCTGGTACATTTGGCTGGGC
		TTTATTGCTGGACTGATCGCTATCGTTATGGTTACCATCATGCTGTGCTGTATGACCTCTTGCTGCTCCTGTCTGAAAG
		GCTGTTGCTCCTGCGGCTCCTGTTGTAAGTTTGACGAGGACGACTCCGAGCCTGTTCTGAAAGGAGTTAAACTGCAC
		TACACCTAAATGAGACCATA
264	2A4681	ATAGGTCTCACACACTAGGGCGCGCCAGTCCTCAAGCTGGGCCTGACACAACTGTGTTCACTAGCAACTACTCCCAG
		ACACCATGGTACTCCCGACTCCTGAGGTACTCCCTGCCGTTACTGCCCTGTGGGGCAAGGTGATACTCCCTGAAGTT
		GGTGGTGAGGCCCTGGGCAGGCTACTCCCGGTCTACCCTTGGACCCAGAGGTCGACTCGGACCGGCCACCATGTTT
		GTGTTTCTGGTGCTGCTCCTCTGGTGTCCTCTCAGTGTGTTAACCTGACCACCAGAACCCAACTGCCCCCCGCCTA
		CACTAACTCTTTCACTCCGCGGCGTGTACTACCCCGATAAAGTTTTCAGATCCTCCGTGCTCCATTCTACCCAAGACCT
		GTTCTTACCCTTTTTCTCCAACGTGACCTGGTTCCACGCCATCCACGTGTCCGGCACTAACGGAACCAAGCGCTTCGA
		TAATCCCGTGCTGCCTTTCAACGACGGAGTTTACTTTGCTTCCACCGAGAAGTCCAATATTATCCGGGGCTGGATCTT
		CGGCACCACACTGGATTCCAAAACCCAGTCCTTACTGATTGTGAACAACGCCACTAACGTGGTGATCAAGGTGTGTGA
		GTTCCAGTTCTGTAACGACCCCTTTCTGGGCGTGTATTATCATAAAAACAACAAGTCCTGGATGGAGTCCGAGTTTAG
		AGTGTATTCTTCCGCTAACAACTGCACCTTCGAATACGTGTCCCAGCCTTTCCTGATGGATCTGGAAGGAAAGCAGGG
		CAACTTCAAGAACTTACGCGAGTTCGTGTTCAAGAACATCGACGGCTACTTCAAAATTTACTCCAAGCACACCCCTATC
		AACTTAGTGAGAGATCTGCCCCAGGGCTTCTCCGCTCTGGAACCTCTGGTGGACTTACCCATTGGCATCAACATCACT
		CGCTTCCAAACACTGCTCGCTCTGCACCGCTCTTATCTGACCCCCGGCGACTCCCTCTTCTGGCTGGACCGCCGGCGC
		CGCTGCCTATTACGTGGGATACCTGCAACCCCGCACCTTTCTGCTGAAATACAACGAAAACGGCACCATCACAGACG
		CTGTGGACTGCGCTCTGGACCCCCTGTCCGAGACTAAGTGCACCCTGAAGTCCTTCACCGTTGAAAAGGGCATTTAT
		CAGACTTCCAACTTCCGCGTGCAGCCTACTGAGTCCATTGTGCGCTTCCCTAACATCACTAACTTGTGTCCTTTCGGC
		GAAGTGTTCAACGCTACTCGCTTCGCCTCCGTGTACGCCTGGAACCGCAAGAGAATCTCCAATTGCGTGGCCGACTA
		CTCTGTTCTCTACAACTCTGCCTCCTTCTCCACCTTTAAGTGCTACGGCGTGTCCCCCACCAAACTGAACGACCTGTG
		CTTCACCAACGTGTACGCCGACTCCTTTGTGATCAGAGGCGACGAGGTGCGCCAGATCGCCCCCGGCCAGACTGGC
		AAGATCGCCGATTACAATTACAAGCTGCCTGACGACTTTACCGGCTGCGTGATTGCCTGGAACTCCAACAACCTGGAC
		TCCAAAGTGGGCGGCAACTACAACTACCTGTACCGCCTGTTTAGAAAATCCAACCTGAAGCCCTTCGAGCGGGACAT
		TTCTACTGAGATCTACCAGGCCGGCTCCACCCCCTGTAACGGCGTGGAAGGCTTCAACTGCTACTTTCCCCTGCAGT
		CCTACGGCTTCCAGCCTACCAACGGCGTGGGCTACCAGCCCTACCGCGTGGTGGTGTTATCCTTCGAGCTGCTGCA
		CGCCCCTGCCACCGTGTGCGGACCCAAAAAGTCTACTAACCTGGTTAAGAATAAGTGTGTTAATTTCAATTTTAACGG
		CTTAACCGGAACCGGAGTGCTGACCGAGTCCAATAAAAAGTTCCTGCCCTTTCAGCAGTTTGGCCGCGACATCGCCG
		ATACTACCGACGCCGTGCGCGATCCCCAGACCCTGGAGATCCTGGACATTACCCCCTGCTCTTTCGGCGGAGTGTCC
		GTGATCACCCCCGGCACCAATACCTCCAATCAGGTGGCCGTTCTGTACCAGGACGTGAATTGCACCGAAGTGCCCGT
		GGCCATTCACGCCGACCAGTTAACTCCTACTTGGAGAGTGTACTCCACCGGCTCTAACGTGTTTCAGACCCGCGCCG
		GCTGTCTGATCGGCGCCGAGCACGTGAACAACTCCTACGAGTGCGACATTCCCATTGGCGCCGGCATCTGCGCCTC
		CTACCAAACCCAGACTAACTCTCCCAGACGCGCCCGCTCTGTGGCCTCTCAGTCCATCATCGCTTACACTATGTCCCT
		GGGCGCCGAGAACTCCGTGGCCTATTCCAACAACTCCATCGCCATCCCCACTAACTTCACCATCTCTGTGACCACCG

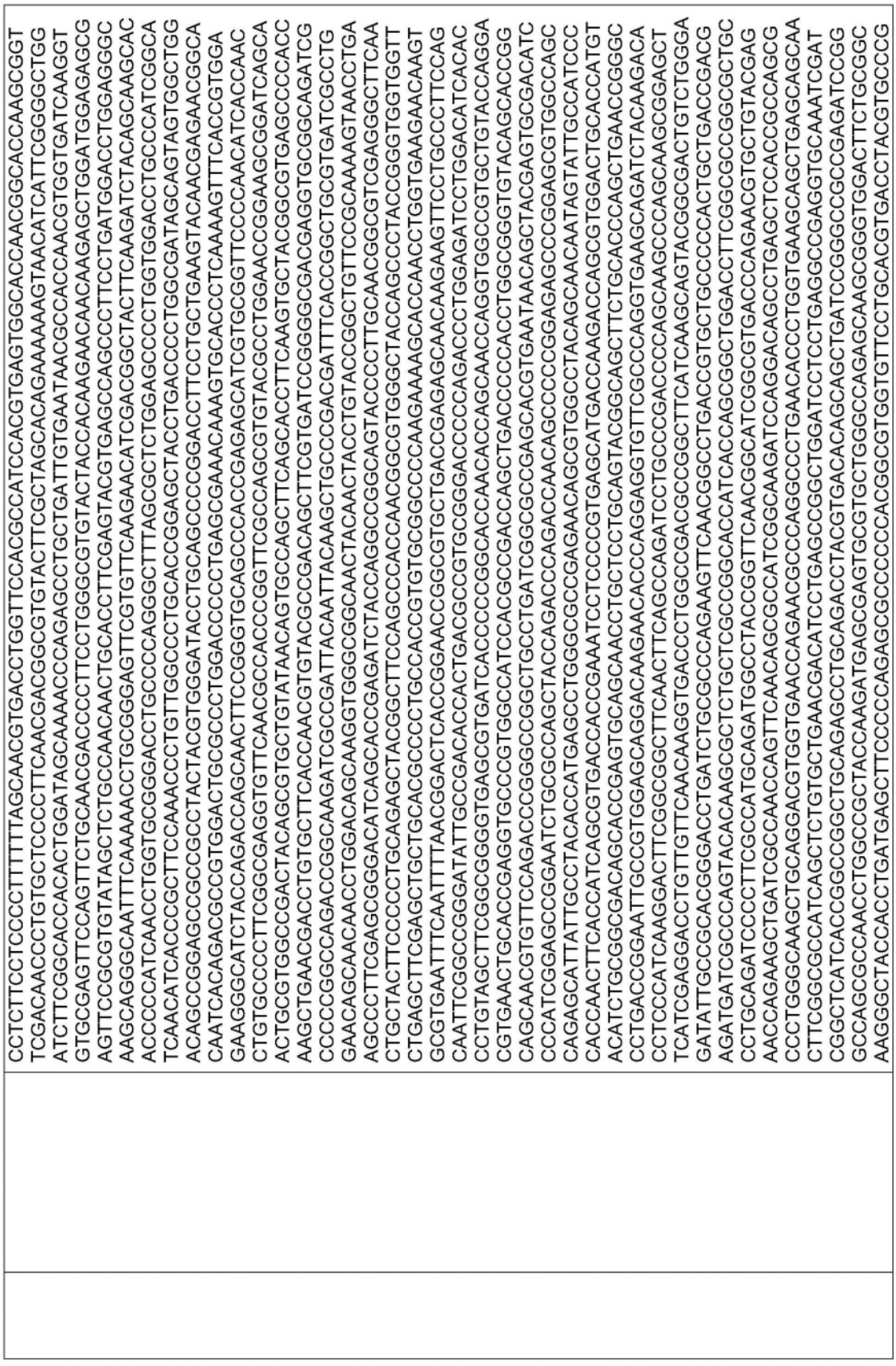
[1165]

	265	2A5681
AAATCCTCCCCGTGTCTATGACTAAGACTTCCGTGGACTGTACCATGTACATTTGCGGCGACTCCACCGAGTGTTCCA	ATAGGTCTCACACACTAGGGCGCGCCAGTCCTCAAGCTGGGCCTGACACAACTGTGTTCACTAGCAACTACTCCCAG	
ATCTGCTGCTGCAGTACGGCTCCTTTTGCACCCAGCTGAACCGCGCCCTGACCGGCATCGCTGTTGAGCAGGACAAG	ACACCATGGTACTCCCGACTCCTGAGGTACTCCCTGCCGTTACTGCCCTGTGGGGCAAGGTGATACTCCCTGAAGTT	
AATACCCAGGAGGTGTTTGCTCAGGTGAAGCAAATCTATAAGACCCCTCCCATCAAGGACTTTGGCGGCTTCAACTTT	GGTGGTGAGGCCCTGGGCAGGCTACTCCCGGTCTACCCTTGGACCCAGAGGTCGACTCGGACCGGCCACCATGTTC	
TCCCAGATCCTGCCCGACCCTTCCAAGCCCTCCAAACGCTCTTTCATCGAAGATCTGCTGTTCAATAAAGTGACCCTG	GTGTTCCTGGTGCTGCTGCCCCTGGTGTCCTCCCAGTGCGTCAACCTGACCACCCGGACCCAACTGCCCCCTGCCTA	
GCCGACGCCGGCTTCATCAAGCAGTACGGAGACTGTCTGGGAGACATTGCTGCTCGCGACCTGATTTGCGCCCAGA	TACCAATTCCTTCACCCGGGGCGTCTACTACCCCGACAAGGTGTTCCGGTCCTCTGTGCTCCACTCCACCCAGGACC	
AGTTCAACGGCCTGACCGTGCTGCCCCCTCTGCTGACCGACGAGATGATCGCTCAGTACACCTCCGCCCTGCTGGCT	TCTTCCTCCCCTTTTTCTCCAACGTGACCTGGTTCCACGCCATCCACGTGTCTGGCACAAACGGAACCAAGCGCTTCG	
GGCACTATCACCTCCGGCTGGACTTTCGGCGCTGGCGCCGCCCTGCAGATTCCCTTCGCCATGCAGATGGCTTATCG	ACAACCCTGTGCTCCCCTTCAACGACGGCGTGTACTTCGCCTCCACCGAGAAGTCCAACATCATCCGCGGCTGGATC	
CTTCAACGGAATCGGAGTGACACAGAACGTGCTGTACGAGAATCAGAAACTGATCGCTAACCAGTTTAATTCCGCCAT	AGGGCAATTTTAAAAACCTGCGCGCGAGTTCGTGTTCAAGAACATCGACGGCTACTTCAAGATCTATTCCAAGCACACCC	
TGGCAAGATCCAGGACTCCCTGTCCTCTACTGCTTCCGCCCTGGGCAAGCTGCAGGACGTGGTGAACCAGAACGCC	TTCGCCATCCCCGCTTCCAGACTTTACTGGCCCTGCACCGCTCCTACCTGACCCCCGGCGATTCCTCTCTTCTGGCTGGACAGC	
CAGGCTCTGAACACCCTGGTGAAGCAACTGTCTTCTAACTTTGGAGCCATTTCTTCCGTGCTGAACGACATCCTGTCC	CGGAGCCGCTGCCTACTACGTGGGATACCTGCAGCCCCGCACCTTCCTGCTGAAGTACAACGAGAACGGAACCATTA	
AGACTGGATCCTCCTGAGGCCGAGGTGCAGATCGACCGCCTGATCACTGGCCGCCTGCAGTCCCTGCAGACTTACG	CAGACGCTGTCGACTGTGCTCTGGATCCCCCTGTCCGAAACAAAGTGCACCCTGAAGTCCTTCACCGTGGAGAAGGGC	
TTACCCAGCAATTAATCCGCGCTGCCGAGATCCGCGCCTCCGCCAACCTGGCCGCCACCAAGATGTCCGAGTGCGTT	ATCTACCAGACCTCCAACTTCCGCGTGCAGCCCACCGAGTCCATCGTGAGATTCCCCAACATCACTAACCTGTGCCC	
CTGGGCCAGTCCAAACGCGTTGACTTCTGCGGCAAGGGCTACCACCTGATGTCCTTCCCCCAGTCCGCTCCCCACG	CTTCGGCGAGGTGTTCAACGCCACCCGCTTCGCCTCCGTGTACGCCTGGAACCGCAAGCGCATCTCCAACTGCGTT	
GAGTGGTGTTCCTGCACGTGACCTACGTGCCTGCCCAGGAGAAGAACTTCACCACCCGCCCCCGCCATTTGCCACGA	GCCGACTACTCTGTGCTCTACAACTCCGCCTCCTTCTCCACCTTCAAGTGCTACGGCGTGTCCCCCACCAAGCTGAA	
CGGAAAGGCCCACTTCCCCCGCGAGGGAGTGTTCGTTTCTAACGGCACTCACTGGTTCGTGACCCAGAGAAACTTCT		
ACGAGCCCCAGATTATACCACCGACAATACCTTCGTTTCTGGCAACTGCGACGTGGTTATCGGCATCGTGAACAACA		
CCGTGTACGACCCCCTGCAACCCGAGCTGGATTCTTTCAAGGAGAGGAGCTGGATAAGTACTTTAAAAACCATACCTCCC		
CCGACGTGGACCTGGGCGACATCTCTGGCATCAACGCCTCCGTGGTGAATATCCAGAAGGAGATCGATCGCCTGAA		
CGAGGTGGCCAAGAACTTAAACGAATCTCTGATCGACCTGCAGGAGCTGGGCAAGTACGAGCAGTATATTAAGTGGC		
CCTGGTATATCTGGTTAGGCTTTATCGCCGGCCTGATCGCCATTGTTATGGTGACCATCATGCTGTGCTGCATGACCT		
CCTGCTGTTCCTGTTTAAAAGGCTGCTGCTCCTGCGGATCCTGCTGTAAATTCGACGAAGACGACTCCGAGCCCGTG		
CTGAAAGGAGTTAAGTTACACTATACCTAAATGAGACCATA		

[1166]

		CGACCTGTGCTTCACCAACGTGTACGCCGACTCCTTCGTGATCCGCGGCGACGAGGTGCGCCAGATCGCCCCCGGC
		CAGACCGGAAAGATCGCCGATTACAATTACAAGCTGCCCGACGACTTCACCGGCTGCGTGATCGCCTGGAACTCCAA
		CAATCTGGACTCCAAGGTTGGCGGCAACTACAACTACCTGTACCGCCTGTTCCGCAAGTCCAACCTGAAGCCCTTCG
		AGCGGGACATTTCCACAGAGATTTACCAGGCTGGCTCCACCCCCTGTAACGGAGTGGAGGGCTTCAACTGCTACTTC
		CCCCTGCAGTCCTACGGCTTCCAGCCCAACGGCGTGGGCTACCAGCCCTACCGCGTGGTGGTGCTGTCCTTCG
		AGCTGCTGCACGCCCCTGCCACCGTGTGCGGCCCCAAGAAGTCCACCAACCTGGTGAAGAACAAGTGCGTGAACTT
		CAACTTCAACGGACTGACAGGCACCGGCGTGCTGACCGAGTCCAACAAGAAGTTCCTGCCCTTCCAGCAGTTCGGCC
		GGGACATTGCCGACACCACCGACGCCGTGCGCGACCCCCAGACCCTGGAGATCCTGGACATCACCCCCTGCTCCTT
		CGGCGGAGTGTCCGTGATCACCCCCGGCACCAACACCTCCAACAACCAGGTTGCCGTGCTGTACCAGGACGTTAACTGC
		ACCGAGGTGCCCGTGGCCATCCACGCCGACCAGCTGACCCCCACCTGGCGCGTGTACTCCACCGGCTCCAACGTGT
		TCCAGACCCGCGCCGGCTGCCTGATCGGCGCCGAGCACGTGAACAACTCCTACGAGTGCGACATCCCCATTGGCGC
		CGGCATCTGCGCCTCCTACCAGACCCAGACTCCCCTCGCCGCGCCCGGTCCGTCGCCTCCCAGTCCATCATC
		GCCTACACCATGTCCCTGGGCGCCGAGAACTCCGTGGCCTACTCCAACAACTCCATTGCCATCCCCACCAACTTCAC
		CATCTCCGTGACCACCGAAATCCTCCCCGTGTCCATGACCAAGACCTCCGTGGACTGCACCATGTACATCTGCGGCG
		ACTCCACCGAGTGCTCCAACCTGCTGCAGTACGGCTCCTTCTGCACCCAGCTGAATCGCGCCCTGACCGGCATC
		GCCGTGGAGCAGGACAAGAACACCCAAGAGGTGTTCGCCCAGGTGAAGCAGATCTACAAGACCCCAATCAAGG
		ACTTCGGCGGCTTCAACTTCTCCCAGATCCTGCCCGACCCCTCCAAGCCCTCCTTCATCGAGGACCTG
		CTGTTCAACAAGGTGACCCTGGCCGACGCCGGCTTCATCAAGCAGTACGGCGACTGTCTGGGAGACATTGCCGCCC
		GCGACCTGATCTGCGCCCAGAAGTTCAACGGCTTAACCGTGCTGCCCCCTCTGCTGACCGACGAGATGATCGCCCA
		GTACACATCCGCTCTGCTGGCCGGCACCATCACCTCCGGCTGGACCTTTGGCGCTGGCGCTGCCCTGCAGATCCCC
		TTCGCTATGCAGATGGCCTACCGCTTCAACGGCATCGGCGTGACCCAGAACGTGCTGTACGAGAACCAGAAGCTGAT
		CGCCAACCAGTTCAACTCCGCCATCGGCAAGATCCAGGACTCCCTGTCCTCCACCGCCTCCGCCCTGGGCAAGCTG
		CAGGACGTGGTGAACCAGAACGCCCAGGCCCTGAACACCCTGGTGAAGCAGCTGTCCTCTAACTTCGGCGCCATCT
		CCTCCGTGCTGAACGACATTCTGTCCCGCCTGGATCCTCCTGAGGCCGAGGTGCAAATCGATCGCCTCATCACCGGC
		CGCCTGCAGTCCCTGCAGACCTACGTGACACAGCAGCTGATCCGCGCCGCGAGATCCGCGCCTCCGCCAACCTGG
		CCGCCACCAAGATGTCTGAGTGCGTGCTGGGCCAGTCCAAACGCGTTGACTTCTGCGGCAAGGGCTACCACCTGAT
		GTCCTTCCCCCAGTCCGCCCCCCACGGCGTGGTGTTCCTGCACGTGACCTACGTGCCCGCCCAGGAGAAGAACTTC
		ACTACCGCCCCCCGCCATCTGCCACGACGGCAAGGCCCACTTCCCCCGCGAGGGCGTGTTCGTGTCCAACGGCACCC
		ACTGGTTCGTGACCCAGCGCAACTTCTACGAGCCCCAGATCATCACCACCGACAACACCTTCGTGTCCGGCAACTGC
		GACGTGGTGATTGGCATCGTGAACAACACCGTGTACGACCCCCTGCAGCCCGAGCTGGACTCCTTCAAGGAGGAGC
		TGGACAAGTACTTTAAGAACCACACCTCCCCCGACGTGGACCTGGGCGACATCTCCGGCATCAACGCCTCCGTGGTG
		AACATCCAGAAGGAGATCGACCGCCTGAACGAGGTGGCCAAGAACCTGAACGAGTCCCTGATCGACCTGCAGGAGC
		TGGGCAAGTACGAACAGTACATCAAGTGGCCCTGGTACATCTGGCTGGGCTTCATCGCCGGCCTGATCGCCATCGTG
		ATGGTGACCATCATGCTGTGCTGCATGACCTCTTGCTGTTCCTGTCTGAAGGGCTGCTGCTCCTGCGGCTCCTGCTG
		CAAGTTCGACGAGGACGACTCCGAGCCCGTGCTGAAGGGCGTGAAGCTGCACTACACCTAAATGAGACCATA
266	2A6681	ATAGGTCTCACACACTAGGGCGCGCCAGTCCTCAAGCTGGGCCTGACACAACTGTGTTCACTAGCAACTACTCCCAG
		ACACCATGGTACTCCCGACTCCTGAGGTACTCCCCTGCCGTTACTGCCCTGTGGGGCAAGGTGATACTCCCTGAAGTT
		GGTGGTGAGGCCCTGGGCAGGCTACTCCCGGTCTACCCTTGGACCCAGAGGTCGACTCGGACCGGCCACCATGTTC
		GTGTTCCTGGTGCTGCTCCCCCTGGTGAGCTCCCAGTGCGTCAACCTGACCACACGGACCCAGCTGCCCCCCGCCT
		ATACCAACAGCTTCACCCGCGGCGTCTACTACCCCGACAAGGTGTTCCGGAGCAGCGTGCTGCACAGCACCCAGGA

[1167]


CCTCTTCCTCCCCTTTTTTAGCAACGTGACCTGGTTCCACGCCATCCACGTGAGTGGCACCAACGGCACCAAGCGGT
TCGACAACCCTGTGCTCCCCTTCAACGACGGCGTGTACTTCGCTAGCACAGAAAAAAGTAACATCATTCGGGGCTGG
ATCTTCGGCACCACACTGGATAGCAAAACCCAGAGCCTGCTGATTGTGAATAACGCCACCAACGTGGTGATCAAGGT
GTGCGAGTTCCAGTTCTGCAACGACCCCTTCCTGGGCGTGTACTACCACAAGAACAACAAGAGCTGGATGGAGAGCG
AGTTCCGCGTGTATAGCTCTGCCAACAACTGCACCTTCGAGTACGTGAGCCAGCCCTTCCTGATGGACCTGGAGGGC
AAGCAGGGCAATTTCAAAAACCTGCGGGAGTTCGTGTTCAAGAACATCGACGGCTACTTCAAGATCTACAGCAAGCAC
ACCCCCATCAACCTGGTGCGGGACCTGCCCCAGGGCTTTAGCGCTCTGGAGCCCCTGGTGGACCTGCCCATCGGCA
TCAACATCACCCGCTTCCAAACCCTGTTGGCCCTGCACCGGAGCTACCTGACCCCTGGCGATAGCAGTAGTGGCTGG
ACAGCCGGAGCCGCCGCCCTACTACGTGGGATACCTGCAGCCCCGGACCTTCCTGCTGAAGTACAACGAGAACGGCA
CAATCACAGACGCCGTGGACTGCGCCCTGGACCCCCTGAGCGAAACAAAGTGCACCCTCAAAAGTTTCACCGTGGA
GAAGGGCATCTACCAGACCAGCAACTTCCGGGTGCAGCCCACCGAGAGCATCGTGCGGTTCCCCAACATCACCAAC
CTGTGCCCCTTCGGCGAGGTGTTCAACGCCACCCGGTTCGCCAGCGTGTACGCCTGGAACCGGAAGCGGATCAGCA
ACTGCGTGGCCGACTACAGCGTGCTGTATAACAGTGCCAGCTTCAGCACCTTCAAGTGCTACGGCGTGAGCCCCACC
AAGCTGAACGACCTGTGCTTCACCAACGTGTACGCCGACAGCTTCGTGATCCGGGGCGACGAGGTGCGGCAGATCG
CCCCCGGCCAGACCGGCAAGATCGCCGATTACAATTACAAGCTGCCCGACGATTTCACCGGCTGCGTGATCGCCTG
GAACAGCAACAACCTGGACAGCAAGGTGGGCGGCAACTACAACTACCTGTACCGGCTGTTCCGCAAAAGTAACCTGA
AGCCCTTCGAGCGGGACATCAGCACCGAGATCTACCAGGCCGGCAGTACCCCTTGCAACGGCGTCGAGGGCTTCAA
CTGCTACTTCCCCCTGCAGAGCTACGGCTTCCAGCCCACCAACGGCGTGGGCTACCAGCCCTACCGGGTGGTGGTT
CTGAGCTTCGAGCTGCTGCACGCCCCTGCCACCGTGTGCGGCCCCAAGAAAAGCACCAACCTGGTGAAGAACAAGT
GCGTGAATTTCAATTTTAACGGACTCACCGGAACCGGCGTGCTGACCGAGAGCAACAAGAAGTTCCTGCCCTTCCAG
CAATTCGGCCGGGATATTGCCGACACCACTGACGCCGTGCGGGACCCCCAGACCCTGGAGATCCTGGACATCACAC
CCTGTAGCTTCGGCGGGGTGAGCGTGATCACCCCCGGCACCAACACCAGCAACCAGGTGGCCGTGCTGTACCAGGA
CGTGAACTGCACCGAGGTGCCCGTGGCCATCCACGCCGACCAGCTGACCCCCACCTGGCGGGTGTACAGCACCGG
CAGCAACGTGTTCCAGACCCGGGCCGGCTGCCTGATCGGCGCCGAGCACGTGAATAACAGCTACGAGTGCGACATC
CCCATCGGAGCCGGAATCTGCGCCAGCTACCAGACCCAGACCAACAGCCCCCGGAGAGCCCCGGAGCGTGGCCAGC
CAGAGCATTATTGCCTACACCATGAGCCTGGGCGCCGAGAACAGCGTGGCCTACAGCAACAATAGTATTGCCATCCC
CACCAACTTCACCATCAGCGTGACCACCGAAATCCTCCCCGTGAGCATGACCAAGACCAGCGTGGACTGCACCATGT
ACATCTGCGGCGACAGCACCGAGTGCAGCAACCTGCTCCTGCAGTACGGCAGCTTCTGCACCCAGCTGAACCGGGC
CCTGACCGGAATTGCCGTGGAGCAGGACAAGAACACCCAGGAGGTGTTCGCCCAGGTGAAGCAGATCTACAAGACA
CCTCCCATCAAGGACTTCGGCGGCTTCAACTTCAGCCAGATCCTGCCCGACCCCAGCAAGCCCAGCAAGCGGAGCT
TCATCGAGGACCTGTTGTTCAACAAGGTGACCCTGGCCGACGCCGGCTTCATCAAGCAGTACGGCGACTGTCTGGGA
GATATTGCCGCACGGGACCTGATCTGCGCCCAGAAGTTCAACGGCCTGACCGTGCTGCCCCCACTGCTGACCGACG
AGATGATCGCCCAGTACACAAGCGCTCTGCTCGCCGGCACCATCACCAGCGGCTGGACCTTCGGCGCCGGCGCTGC
CCTGCAGATCCCCTTCGCCATGCAGATGGCCTACCGGTTCAACGGCATCGGCGTGACCCAGAACGTGCTGTACGAG
AACCAGAAGCTGATCGCCAACCAGTTCAACAGCGCCATCGGCAAGATCCAGGACAGCCTGAGCTCCACCGCCAGCG
CCCTGGGCAAGCTGCAGGACGTGGTGAACCAGAACGCCCAGGCCCTGAACACCCTGGTGAAGCAGCTGAGCAGCAA
CTTCGGCGCCATCAGCTCTGTGCTGAACGACATCCTGAGCCGGCTGGATCCTCCTGAGGCCGAGGTGCAAATCGAT
CGGCTCATCACCGGCCGGCTGCAGAGCCTGCAGACCTACGTGACACAGCAGCTGATCCGGGCCGCCGAGATCCGG
GCCAGCGCCAACCTGGCCGCTACCAAGATGAGCGAGTGCGTGCTGGGCCAGAGCAAGCGGGTGGACTTCTGCGGC
AAGGGCTACCACCTGATGAGCTTCCCCCAGAGCGCCCCCCACGGCGTGGTGTTCCTGCACGTGACCTACGTGCCCG

[1168]

		CCCAGGAGAAGAACTTCACCACCGCCCCCGCCATCTGCCACGACGGCAAGGCCCACTTCCCCCGGGAGGGCGTGTT
		CGTGAGCAACGGCACCCACTGGTTCGTGACCCAGCGGAACTTCTACGAGCCCCAGATCATAACCACAGACAACACCT
		TCGTGAGCGGCAACTGCGACGTGGTCATCGGCATCGTGAACAACACCGTGTACGACCCCCTGCAGCCCGAGCTGGA
		CAGCTTCAAGGAGGAACTGGACAAGTACTTCAAGAACCACACCAGCCCCGACGTGGACCTGGGCGACATCAGCGGC
		ATCAACGCCAGCGTGGTGAACATCCAGAAGGAGATCGACCGGCTGAACGAGGTGGCCAAGAACCTGAACGAGAGCC
		TGATCGACCTGCAGGAGCTGGGCAAGTACGAGCAGTACATCAAGTGGCCCTGGTACATCTGGCTGGGCTTTATTGCC
		GGCCTGATCGCCATCGTGATGGTGACCATCATGCTGTGCTGTATGACAAGCTGTTGCAGTTGCCTGAAGGGCTGCTG
		CAGCTGCGGCAGCTGCTGCAAGTTCGACGAGGACGACAGCGAGCCCCGTGCTGAAGGGCGTGAAGCTGCACTACAC
		CTAAATGAGACCATA
267	P51	ATGTACCGGATGCAGTTGTTGTCCTGTATAGCTCTTTCCCTTGCATTGGTCACTAATTCTGTGAACCTCACCACTCGCA
		CACAGCTACCTCCCCGCGTACACTAATTCATTTACCAGGGGCGTCTATTATCCTGATAAGGTGTTCCGGAGTTCAGTGT
		TGCATAGCACTCAAGACCTGTTCCTGCCCTTCTTCTCCAATGTCACTTGGTTTCATGCGATACATGTGTCTGGTACCAA
		CGGAACGAAGAGATTTGATAACCCCGTACTGCCATTCAATGATGGCGTATACTTTGCTTCGACTGAAAAATCCAACAT
		CATCAGGGGCTGGATTTTTGGTACAACGCTTGATTCCAAGACCCAGTCCCTCCTTATTGTGAACAATGCGACCAACGT
		CGTGATAAAGGTCTGTGAGTTTCAGTTCTGCAATGACCCATTCCTTGGAGTGTATTATCACAAGAACAACAAATCGTGG
		ATGGAGTCAGAGTTTAGGGTGTACAGCAGCGCTAACAACTGTACATTTGAGTATGTGAGTCAGCCGTTTCTGATGGAT
		CTTGAGGGCAAACAGGGCAATTTTAAGAATCTCAGAGAATTTGTGTTCAAGAACATTGATGGTTACTTTAAGATCTATA
		GCAAACATACGCCAATCAACTTGGTTCGTGATCTGCCACAGGGATTTAGCGCACTGGAACCTCTCGTTGACTTGCCCA
		TAGGTATTAACATCACCAGGTTCCAGACGCTCTTGGCATTACACCGTAGTTATCTGACCCCCGGGGACTCCAGTTCCG
		GATGGACTGCAGGAGCCGCTGCCTACTATGTGGGTTACCTCCAGCCCAGGACCTTTCTTTTGAAATATAACGAGAAC
		GGCACAATCACTGATGCTGTGGACTGCGCATTGGATCCTTTGTCAGAGACTAAGTGCACTCTGAAGTCATTCACAGTC
		GAGAAAGGCATTTACCAGACGTCTAACTTCAGGGTTCAGCCTACTGAGTCCATCGTGAGATTCCCAAACATCACAAAT
		CTTTGTCCCTTCGGTGAGGTATTCAATGCGACACGATTTGCCTCAGTGTACGCGTGGAATCGGAAGAGGATCTCCAAT
		TGCGTGGCCGACTACTCCGTCTTATACAACTCAGCTAGCTTTTCAACATTCAAGTGCTATGGCGTGAGCCCTACCAAG
		CTCAATGACCTGTGCTTCACTAATGTGTATGCCGACTCTTTTGTCATTCGCGGCGACGAGGTCCGACAAATCGCCACCG
		GGCCAAACCGGTAAAATTGCCGACTACAACTACAAGCTGCCTGACGACTTCACCGGCTGCGTAATCGCCTGGAACAG
		CAATAACCTGGATAGCAAAGTGGGCGGAAACTACAACTACCTGTACCGGCTCTTTAGAAAGTCCAACCTGAAACCATT
		CGAGCGCGATATCTCGACCGAAATCTACCAGGCGGGCAGCACCCCCTGTAATGGTGTAGAAGGGTTCAATTGTTACT
		TTCCACTCCAGAGTTATGGGTTCCAGCCGACCAATGGCGTCGGTTATCAACCATATCGCGTTGTGGTGTTGTCCTTTG
		AGCTGCTACACGCCCCAGCTACAGTGTGCGGGCCAAAGAAAAGCACAAATCTTGTCAAGAACAAATGCGTTAACTTTA
		ATTTTAATGGACTCACAGGTACAGGAGTCCTGACCGAATCTAATAAGAAGTTCCTGCCCTTTCAACAGTTCGGACGAG
		ACATTGCCGACACCACCGATGCCGTTCGGGACCCACAGACCTTAGAAATTCTGGATATTACTCCATGTAGTTTTGGGG
		GAGTGTCTGTCATCACCCCTGGCACTAATACATCTAACCAGGTTGCAGTCCTCTACCAGGATGTGAACTGTACCGAAG
		TGCCGGTCGCTATTCACGCAGACCAGCTCACTCCTACCTGGCGGGTGTACTCCACAGGCTCTAACGTGTTTCAGACA
		CGTGCAGGGTGCCTAATCGGCGCAGAGCATGTAAATAACTCCTATGAGTGTGATATCCCCATCGGAGCCGGGATCTG
		CGCTTCCTACCAGACACAAACGAATAGTCCCGGATCTGCCTCAAGCGTGGCATCTCAATCCATTATAGCATATACGAT
		GTCCCTTGGAGCTGAAAACAGCGTTGCGTATTCAAACAATAGTATCGCTATTCCAACCAATTTTACAATTAGCGTGACC
		ACAGAAATACTCCCTGTGAGCATGACCAAGACCAGTGTAGACTGTACTATGTACATCTGCGGCGACAGTACTGAGTGT
		AGCAATCTGCTGCTACAGTATGGGTCCTTCTGTACTCAGCTTAATCGGGCTCTCACCGGAATCGCTGTAGAGCAAGAT
		AAAAACACACAAGAAGTGTTTGCTCAAGTGAAGCAGATCTATAAGACACCTCCCATCAAGGATTTCGGTGGGTTCAAC

[1169]

		TTTAGCCAGATTCTGCCCGATCCGTCTAAACCGTCCAAGCGAAGTTTCATCGAAGACCTGCTTTTCAATAAGGTCACG
		CTGGCAGATGCTGGATTTATCAAACAGTACGGCGACTGTCTGGGCGATATCGCCGCAAGAGACTTGATATGCGCCCA
		AAAGTTTAATGGGTTAACCGTCCTTCCACCGCTCCTGACAGACGAGATGATCGCCCAGTATACAAGTGCCTTATTAGC
		TGGGACCATTACTAGTGGATGGACATTTGGCGCCGGGGCTGCTCTACAGATACCCTTCGCCATGCAGATGGCTTACC
		GCTTCAACGGAATCGGAGTTACCCAGAACGTACTGTACGAAAATCAGAAACTCATAGCTAATCAATTTAACTCTGCCAT
		CGGGAAGATTCAGGATTCCCTGTCGTCTACAGCGTCCGCCTTGGGGAAACTGCAAGATGTAGTGAACCAGAACGCCC
		AGGCCTTAAATACTCTGGTCAAGCAGTTATCTTCAAATTTCGGAGCAATTAGCTCTGTGTTGAACGATATTCTTTCCAG
		GCTGGACCCTCCAGAAGCCGAAGTGCAAATAGACCGGCTCATCACGGGGCGCTTGCAAAGCCTGCAAACCTATGTCA
		CCCAGCAACTGATTCGAGCAGCCGAGATCCGGGCCAGTGCTAATCTGGCCCGCCACAAAAATGAGCGAGTGCGTCCT
		CGGGCAGAGCAAACGCGTAGACTTCTGCGGTAAAGGCTATCACCTGATGAGCTTCCCCTCAGAGCGCCACCCCACGGG
		GTGGTCTTCCTCCACGTTACCTACGTCCCTGCGCAGGAGAAGAACTTCACTACGGCCCCTGCAATTTGCCACGATGG
		CAAGGCCCACTTTCCCAGGGAGGGGGTCTTCGTTTCCAACGGGACTCATTGGTTCGTGACTCAGAGAAATTTTTATGA
		ACCTCAGATCATTACCACTGATAATACATTCGTGTCTGGCAACTGTGATGTGGTTATTGGGATAGTTAATAATACGGTA
		TACGACCCACTCCAGCCCGAGCTGGACTCCTTCAAAGAGGAGCTGGACAAGTACTTTAAAAATCACACCTCACCTGAT
		GTGGACCTAGGTGACATATCTGGCATAAATGCTAGCGTGGTTAACATTCAGAAGGAAATCGACAGACTCAACGAGGT
		GGCCAAAAATCTGAACGAGAGTCTGATCGACCTGCAGGAGTTGGGAAAATATGAACAGGGGTATATCCCTGAAGCCC
		CCAGGGACGGCCAGGCTTACGTCAGAAAGGATGGAGAGTGGGTGCTCTTGAGCACCTTCCTGTAA
	268	ATGGGAGTCAAAGTTCTGTTTGCCCTGATCTGCATCGCTGTGGCCGAGGCCAAGgttaatcttacaaccagaactcaattacccctgc
		atacactaattctttcacacgtggtgtttattaccctgacaaagtttcagatcctcagtttacattcaactcaggacttgttcttaccttttccaatgttactggttccatgctatacа
		tgtctctgggaccaatggtactaagaggtttgataaccctgtcctaccatttaatgatggtgtttatttgcttccactgagaagtctaacatataagaggctggatttttggtactact
		ttagattcgaagacccagtccctacttattgttaatacgctactaatgttgttattaaagtctgtgaatttcaatttgtgatgctctcttgggtgtttattaccacaaaaacaacaa
		aagttggatggaaagtgagttcagagtttattctagtgcgaataatgcactttgaatatgtctctcagccttttcttatggacctgaaggaaaacagggtaatttcaaaaatctta
		gggaatttgtgtttaagaatattgatggttatttaaaatatatctaagcacacgcctattaatttagtgcgtgatctccctcaggggttttcggccttagaaccattggtagatttgcca
		ataggtattaacatcactaggtttcaaacttacttgctttacatagaagtttatttgactcctggtgattcttcttcaggttggacagctggtgctgcagcttattatgtgggttatcttcaa
		cctaggacttttctattaaaatataatgaaaatggaaccattacagatgctgtagactgtgcacttgaccctctcagaaaacaaagtgtacgttgaaatcctcactgtagaaaa
		aggaatctatcaaacttctaactttagagtccaaccaacagaatctattgttagatttcctaatattacaaacttgtgccctttggtgaagttttaacgccaccagatttgcatccgt
		gtatgcttggaacaggaagagaatcagcaactgttgtctgattattctgtcctatataattccgcatcatttttccacttttaagtgttatggagtgtctcctactaaattaaatgatctct
		gctttactaatgtctatgcagattcatttgtaattagaggtgatgaagtcagacaaatcgctccagggcaaactggaaagattgctgattataattataaattaccagatgattttac
		aggctgcgttatagcttggaattctaacaatctgattctaaggttggtggtaattataattacctgtatagattgtttaggaagtctaatctcaaacctttgagagagatatttcaact
		gaaatctatcaggccggtagcacaccttgtaatggtgttgaaggttttaattgttactttccttacaatcatatggttgttggttaccaacccatacagagtа
		gtagtactttcttttgaacttctacatgcaccagcaactgtttgtggacctaaaaagtctactaatttggttaaaaacaaatgtgtcaatttcaacttcaatggtttaacaggcacagg
		tgttcttactgagtctaacaaaaaagtttctgccttccaacaatttggcagagacattgctgacactactgatgctgtccgtgatccacagacacttgagattcttgacattcaccat
		gttcttttggtggtgtcagtgttataacaccaggaacaaatactttctaaccaggttgctgttctttatcaggatgttaactgcacagaagtcctcgttgctattcatgcagatcaactta
		ctcctacttggcgtgtttattctacaggttctaatgttttcaaacacgtgcaggctgtttaataggggctgaacatgtcaacaactcatatgagtgtgacatacccattggtgcaggt
		atatgcgctagttatcagactcagactaattcctcggcagcgccagcagtgtagctagtcaatccatcattgcctacactatgtcactggtgcagaaaattcagttgcttactcta
		ataactctattgccatacccacaaatttactatagtgttaccacagaaattctaccagtgtctatgaccaagacatcagtagattgtacaatgtacatttgtggtgattcaactgaa
		tgcagcaatctttgttgcaatatggcagttttgtacacaatttaaaccgtgcttaactggaatagctgttgaacaagacaaaaacacccaagaagttttgcacaagtcaaaca
		aatttacaaaacaccaccaattaaagatttgtggtgtttaatttttcacaaatattaccagatccatcaaaaccaagcaagaggtcatttattgaagatctactttcaacaaagtg
		acacttgcagatgctggcttcatcaaacaatatggtgattgccttggtgatattgctgctagggacctcatttgtgcacaaaagtttaacggcctttactgttttgccacctttgctcac
		agatgaaatgattgctcaatacacttctgcactgttagcgggtacaatcacttctggttggaccttttggtgcaggtgctgcattacaaataccatttgctatgcaaatggcttatagg

[1170]

		tttaatggtattggagttacacagaaatgttctctatgagaaccaaaaattgattgccaacccaatttaatagtgctattggcaaaattcaagactcactttcttccacagcaagtgca
		cttggaaaacttcaagatgtggtcaaccaaaatgcacaagcttaaacaacgcttgttaaacaacttagctccaatttggtgcaatttcaagtgttttaaatgatatccttcacgtctt
		gaccctcccgaggctgaagtgcaaattgataggttgatcacaggcagacttcaaagttgcagacatatgtgactcaacaattaattagagctgcagaaatcagagcttctgct
		aatcttgctgctactaaaatgtcagagtgtgtacttggacaatcaaaaagagttgatttttgtggaaagggctatcatctatgtccttccctcagtcagcacctcatggtgtagtcttc
		ttgcatgtgacttatgtcctgcacaagaaaagaacttcacaactgctcctgccatttgtcatgatggaaaagcacacttcctgctgaaggtgtctttgtttcaaatggcacacact
		ggtttgtaacacaaaggaatttttatgaaccacaaatcattactacagacaacacatttgtgtctggtaactgtgatgttgtaataggaattgtcaacaacacagtttatgatcctttg
		caacctgaattagactcattcaaggaggagttagataaaatatttaagaatcatacatcaccagatgttgatttaggtgacatctctggcattaatgcttcagttgtaaacattcaaa
		aagaaattgaccgcctcaatgaggttgccaagaatttaaatgaatctctcatcgatctccaagaacttggaaagtatgagcagGGGTATATCCCTGAAGCCCC
		CAGGGACGGCCAGGCTTACGTCAGAAAGGATGGAGAGTGGGTGCTCTTGAGCACCTTCCTG
	269	ATGGGAGTCAAAGTTCTGTTTGCCCTGATCTGCATCGCTGTGGCCGAGGCCAAGgttaatcttacaaccagaactcaattacccccctgc
	P55	atacactaattctttcacacgtggtgtttattacctgacaaagtttcagatcctcagttttacattcaactcaggatttgttcttacctttctttccaatgttacttggttccatgctatacat
		gtctctgggaccaatggtactaagaggtttgataacctgtctcctaccatttaatgatggtgtttatttgcttccactgagaagtctaacatataatagaggctggatctttggtactact
		ttagattcgaagacccagtcctcactattgttaataacgctactaatgttgttattaaagtctgtgaatttcaatttgtaatgatccatttttgggtgtttattaccacaaaaacaacaa
		aagttggatggaaagtgagttcagagtttattctagtgcgaataaattgcactttgaatatgtctctcagcctttctttatggaccttgaaggaaaaacagggtaatttcaaaaatctta
		gggaatttgtgtttaagaatattggtgattttaaaaatatattctaagcacacgcctattaatttagtgcgtgatctcctcaggtttttcggctttagaaccattggtagatttgcca
		atagggtattaacatcactaggtttcaaacttttacttgcttacatagaagttatttgactcctggtgattcttcttcaggttggacagctggtgctgcagcttatattatgtgggttatcttcaa
		cctaggactttcttattaaaatatatgaaaatggaaccattacagatgctgtagactgtgcacttgaccctctctcagaaaacaaagtgtacgttgaaatcctcactgtagaaaa
		aggaatctatcaaacttctaacttagagtccaaccaacagaatctattgttagatttccttaatattacaaacttgtgcccttttggtgaagttttaacgccaccagatttgcatccgt
		gtatgcttggaacaggaagagaatcagcaactgttgctgattattctgtcctatataattccgcatcatttttccacttttaagtgttatggagtgtctcctactaaattaaatgatctct
		gctttactaatgtctatgcagattcatttgtaattagaggtgatgaagtcagacaaaatcgctccagggcaaactggaaagattgctgattataattataaattaccagatgatttttac
		aggctgcgttatagcttggaattctaacaatcttgattctaaggttggtggtaattataattacctgtatagattgtttaggaagtctaatctcaaacctttgagagagatatttcaact
		gaaatctatcaggccggtagcacaccttgtaatggtgttgaaggttttaattgttacttccttacaatcatatggttggttggttaccaacccactaatggtgttgaccaatacagagta
		gtagtactttctttgaacttctacatgcaccagcaactgtttgtggacctaaaaagtctactaatttggttaaaaacaaatgtgtcaatttcaacttcaatggtttaacaggcacagg
		tgttcttactgagtctaacaaaaagtttctgccttccaacaatttggcagagacattgctgacactactgatgctgtccgtgatccacacagacacttgagattcttgacattcaccaat
		gttcttttggtggtgtcagtgttataacaccaggaacaaatactttctaaccaggttgctgttcttatcaggatgttaactgcacagaagtcctgttgctattcatgcagatcaactta
		ctcctacttggcgtgtttattctacaggttctaatgttttttcaaacacgtgcaggctgtttaataggggctgaacatgtcaacaactcatatgagtgtgacatacccattggtgcaggt
		atatgcgctagttatcagactcagactaattcctcctggcagcgccagcagtgtagctaatcaatccatcattgcctactacttatgtcactttggtgcagaaaattcagttgcttactcta
		ataactctattgccatacccacacaaatttttacttattagtgttaccacagaaattctaccagtgtctatgaccaagacatcagtagattgtacaatgtacatttgtggtgattcaactgaa
		tgcagcaatctttgttgcaatatggcagttttgtacacaattaaaccgtgctttaactgggatagctgcttgaacaagacaaaaacacccaagaagttttgcacaagtcaaaca
		aatttacaaaacaccaccaattaaagatttggtggttttaatttttcacaaatattaccagatccatcaaaaccaagcaagaggtcatttattgaagatctactttcaacaaagtg
		acacttgcagatgctggcttcatcaaacaatatggtgattgccttggtgatattgctgctagggacctcatttgtgcacaaaagtttaacggccttactgttttgccaccttgctcac
		agatgaaatgattgctcaatacacttctgcactgttagcgggtacaatcacttctggttggaccttggtgcaggtgctgcattacaaatacctatttgctatgcaaatggcttatagg
		tttaatggtattggagttacacagaatgttctctatgagaaccaaaaattgattgccaacccaatttaatagtgccattgccaaaattcaagactcacttctccacagcaagtgca
		cttggaaacttcaagatgtggtcaaccaaaatgcacaagcttaaacaacgcttgttaaacaacttagctccaatttggtgcaatttcaagtgttttaaatgatatccttcacgtctt
		gaccctcccgaggctgaagtgcaaattgataggttgatcacaggcagacttcaaagttgcagacatatgtgactcaacaattaattagagctgcagaaatcagagcttctgct
		aatcttgctgctactaaaatgtcagagtgtgtacttggacaatcaaaaagagttgatttttgtggaaagggctatcatctatgtccttccctcagtcagcacctcatggtgtagtcttc
		ttgcatgtgacttatgtcctgcacaagaaaagaacttcacaactgctcctgccatttgtcatgatggaaaagcacacttcctgctgaaggtgtctttgtttcaaatggcacacact
		ggtttgtaacacaaaggaatttttatgaaccacaaatcattactacagacaacacatttgtgtctggtaactgtgatgttgtaataggaattgtcaacaacacagtttatgatcctttg
		caacctgaattagactcattcaaggaggagttagataaaatatttaagaatcatacatcaccagatgttgatttaggtgacatctctggcattaatgcttcagttgtaaacattcaaa
		aagaaattgaccgcctcaatgaggttgccaagaatttaaatgaatctctcatcgatctccaagaacttggaaagtatgagcagtatataaaatggccatggtacatttggctag

[1171]

		gttttatagctggcttgattgccatagtaatggtgacaattatgctttgctgtatgaccagttgctgtagttgtctcaagggctgttgttcttgtggatcctgctgcaaatttgatgaagac gactctgagccagtgctcaaaggagtcaaattacattacaca
270	P57	ATGGGAGTCAAAGTTCTGTTTGCCCTGATCTGCATCGCTGTGGCCGAGGCCAAGagagtccaaccaacagaatctattgttagatttcc taatattacaaacttgtgccctttggtgaagtttttaacgccaccagatttgcatcgtgtatgcttgaacaggaagagaatcagcaactgttgctgattattctgtcctatataa ttccgcatcatttccacttttaagtgttatggagtgtctcctactaaattaaatgatctctgctttactaatgtctatgcagattcatttgtaattagaggtgatgaagtcagacaaatcg ctccagggcaaactggaaagattgctgattataattataaattaccagatgatttacaggctgcgttatagcttgaattctaacaatcttgatttctaaggttggtggtaattatatatt acctgtatagattgtttaggaagtctaatctcaaaccttttgagagagatatttcaactgaaatctatcaggccggtagcacaccttgtaatggtgttgaaggttttaattgttacttccc tttacaatcatatggtttccaaccactactagagtagtagtacttctttttgaacttctacatgcaccagcaactgtttgtggacctaaaaagtcta ctaatttggttaaaaacaaatgtgtcaatttcGGGTATATCCCTCCAGGGACGGCCAGGCTTACGTCAGAAAGGATGGAGA GTGGGTGCTCTTGAGCACCTTCCTGTAA
271	P58	atgttgtttttcttgtttattgccactagtctctagtcagtgtgttaatcttacaaccagaactcaattacccctgcatacactaattctttcacacgtggtgtttattaccctgacaaagt tttcagatcctcagtttacattcaactcaggatttgttcttaccttctttccaatgttacttggttccatgctatacatgtctctgggaccaatggtactaagaggtttgataaccctgtcc taccatttaatgatggtgtttatttgcttccactgagaagtctaacatataataggaggctggatctttggtactacttagattcgaagacccagtccctacttattgttaataacgctac taatgttgttattaaagtctgtgaatttcaatttgtaatgatccatttttgggtgtttattaccacaaaaacaacaaaagttggatggaaagtgagttcagagtttattctagtgcgaat aattgcacttttgaatatgtctctcagccttttcttatggaccttgaaggaaaacagggtaatttcaaaaatcttagggaatttgtgttaagaatattgatggttatttaaaatatatct aagcacacgcctattaatttagtgcgtgatctccctcaggtttttcggcttagaaccattggtagatttgccaatagtattaacatcactaggtttcaaactttacttgcatttacata gaagttatttgactcctggtgattcttcttcaggttggacagctggtgctgcagcttattatgtgggttatctcaacctaggactttctattaaaatataatgaaaatggaaccattac agatgctgtagactgtgcacttgacctctctcagaaacaaagtgtacgttgaaatccttcactgtagaaaaaggaatctatcaaacttctaactttagagtccaaccaacaga atctattgttagatttcctaatattacaaacttgtgcctttggtgaagttttaacgccaccagatttgcatcgtgtatgcttgaacaggaagagaatcagcaactgtgttgctga ttattctgtcctatataattccgcatcatttccacttttaagtgttatggagtgtctcctactaaattaaatgatctctgctttactaatgtctatgcagattcatttgtaattagaggtgatga agtcagacaaatcgctccagggcaaactggaaagattgctgattataattataaattaccagatgatttacaggctgcgttatagcttgaattctaacaatcttgatttctaaggtt ggtggtaattatatacctgtatagattgtttaggaagtctaatctcaaaccttttgagaggagatatttcaactgaaatctatcaggccggtagcacaccttgtaatggtgttgaag gttttaatgttacttccttacaatcatagtgtttccaacccactaatggtgttggttaccaaccatacagagtagtagtatttcttttgaacttctacatgcaccagcaactgtttgtg gacctaaaaagtctactaatttggttaaaaacaaaatgtgtcaatttcaacttcaatggtttacaggcacaggtgttcttactgagtctaacaaaaagtttctgccttccaacaattt ggcagagacattgctgacactactgatgctgtccgtgatccacagacacttgagattcttgacattacaccattgttcttttggtgctagtgttataacaccaggaacaaatact tctaaccaggttgctgttcttatcagggtgttaactgcacagaagtcctgttgctattcatgcagatcaacttactcctactggcgttgtttattctacaggttctaatgttttcaaaca cgtgcaggctgtttaataggggctgaacatgtcaacaactcatatgagtgtgacatacccattggtgcaggtatatgcgctagttatcagactcagactaattctcctggcagcg ccagcagtgtagctagtcaatccatcattgcctacactatgtcacttggtgcagaaaattcagttgcttactctaataactctattgccatacccacaaatttactattagtgttacca cagaaattctaccagtgtctatgaccaagacatcagtagattgtacaatgtacattgtggtgattcaactgaatgcagcaatctttttgttgcaatatggcagttttgtacacaatta aaccgtgcttaactgggatagctgttgaacaagacaaaaacacccaagaagttttgcacaagtcaaacaaattacaaaacaccaccaattaaagatttggtggttttaatt tttcacaaatattaccagatccatcaaaaccaagcaagaggtcatttattgaagatctactttttcaacaaagtgacacttgcagatgctggcttcatcaaacaatatggtgattgc cttggtgatattgctgctagggacctcatttgtgcacaaaagtttaacggccttactgttttgccacctttgctcacagatgaaatgattgctcaatacacttctgcactgttagcgggt acaatcacttctggttggaccttggtgcaggtgctgcattacaaatacctattgctatgcaaatggcttataggtttaatggagttacacagaatgttctctatgagaacca aaaattgattgccaaccaatttaatagtgccattgtgcaaaattcaagactcacttcttccacagcaagtgcactggaaaacttcaagatgtggtcaaccaaaatgcacaagc tttaaacacgcttgttaaacaacttagctccaatttggtgcaatttcaagtgtttttaaatgatatccttcacgtcttgacgctcccgaggctgaagtgcaaattgataggttgatcac aggcagacttcaaagtttgcagacatatgtgactcaacaattaattgagctgcagaaatcagagcttctgctaatcttgctgctactaaaatgtcagagtgtgtactttgagacaat caaaaagagttgatttttgtggaaaggggctatcatcttatgtccttccctcagtcagcacctcatggtgtagtcttcttgcatgtgacttatgtccctgcacaagaaaagaacttcac aactgctcctgccatttgtcatgatggaaaagcacactttcctcgtgaaggtgtctttgtttcaaatggcacacactggtttgtaacacaaaggaatttttatgaaccacaaatcatt actacagacaacacatttgtgtctggtaactgtgatgttgtaatagggaattgtcaacaacacagtttatgatcctttgcaacctgaattagactcattcaaggaggagttagataaa tattttaagaatcatacatcaccagatgttgatttaggtgacatctctggcattaatgcttcagttgtaaacattcaaaaagaaattgaccgcctcaatgaggttgccaagaatttaa

[1172]

		atgaatctcatcgatctccaagaacttggaaagtatgagcagtatataaaatggccatggtacatttggctaggttttatagctggcttgattgccatagtaatggtgacaattat gctttgctgtatgaccagttgctgtagttgtctcaagggctgttgttcttgtggatcctgctgcaaatttgatgaagacgactctgagccagtgctcaaaggagtcaaattacattac aca
272	2A2361	ATGGGAGTCAAAGTTCTGTTTGCCCTGATCTGCATTGCTGTGGCCGAGGCCAAGAGAGTCCAACCAACAGAATCTATT GTTAGATTTCCTAATATTACAAACTTGTGCCCTTTTGGTGAAGTTTTTAACGCCACCAGATTTGCATCCGTGTATGCTTG GAACAGGAAGAGAATCAGCAACTGTGTTGCTGATTATTCTGTCCTATATAATTCCGCATCATTTTCCACTTTTAAGTGTT ATGGAGTGTCTCCTACTAAATTTAAATGATCTCTGCTTTACTAATGTCTATGCAGATTCATTTGTAATTAGAGGTGATGAA GTCAGACAAATCGCTCCAGGGCAAACTGGAAAGATTGCTGATTATAATTATAAATTACCAGATGATTTTACAGGCTGCG TTATAGCTTGGAATTCTAACAATCTTGATTCTAAGGTTGGTGGTAATTATAATTACCTGTATAGATTGTTTAGGAAGTCT AATCTCAAACCTTTTGAGAGAGATATTTCAACTGAAATCTATCAGGCCGGTAGCACACCTTGTAATGGTGTTGAAGGTT TTAATTGTTACTTTCCTTTACAATCATATGGTTTCCAACCCACTAATGGTGTTGGTTACCAACCATACAGAGTAGTAGTA CTTTCTTTTGAACTTCTACATGCACCAGCAACTGTTTGTGGACCTAAAAAGTCTACTAATTTGGTTAAAAACACAAATGTGT CAATTTCGGAGGAGAGGAAGCGGATACATCCCCGAGGCCCCCCGGGACGGCCAGGCCTACGTGCGGAAGGACGG CGAGTGGGTGCTGCTCAGCACCTTCCTG
273	2A3361	ATGGGAGTCAAAGTTCTGTTTGCCCTGATCTGCATTGCTGTGGCCGAGGCCAAGAGAGTCCAACCAACAGAATCTATT GTTAGATTTCCTAATATTACAAACTTGTGCCCTTTTGGTGAAGTTTTTAACGCCACCAGATTTGCATCCGTGTATGCTTG GAACAGGAAGAGAATCAGCAACTGTGTTGCTGATTATTCTGTCCTATATAATTCCGCATCATTTTCCACTTTTAAGTGTT ATGGAGTGTCTCCTACTAAATTTAAATGATCTCTGCTTTACTAATGTCTATGCAGATTCATTTGTAATTAGAGGTGATGAA GTCAGACAAATCGCTCCAGGGCAAACTGGAAAGATTGCTGATTATAATTATAAATTACCAGATGATTTTACAGGCTGCG TTATAGCTTGGAATTCTAACAATCTTGATTCTAAGGTTGGTGGTAATTATAATTACCTGTATAGATTGTTTAGGAAGTCT AATCTCAAACCTTTTGAGAGAGATATTTCAACTGAAATCTATCAGGCCGGTAGCACACCTTGTAATGGTGTTGAAGGTT TTAATTGTTACTTTCCTTTACAATCATATGGTTTCCAACCCACTAATGGTGTTGGTTACCAACCATACAGAGTAGTAGTA CTTTCTTTTGAACTTCTACATGCACCAGCAACTGTTTGTGGACCTAAAAAGTCTACTAATTTGGTTAAAAACACAAATGTGT CAATTTCGGAGGAGAGGAAGCGGATACATCCCCGAGGCCCCCCGGGACGGCCAGGCCTACGTGCGGAAGGACGG CGAGTGGGTGCTGCTCAGCACCTTCCTGGGAGGAGGAAGCAGAGTCCAACCAACAGAATCTATTGTTAGATTTC CTAATATTACAAACTTGTGCCCTTTTGGTGAAGTTTTTAACGCCACCAGATTTGCATCCGTGTATGCTTGGAACAGGAA GAGAATCAGCAACTGTGTTGCTGATTATTCTGTCCTATATAATTCCGCATCATTTTCCACTTTTAAGTGTTATGGAGTGT CTCCTACTAAATTTAAATGATCTCTGCTTTACTAATGTCTATGCAGATTCATTTGTAATTAGAGGTGATGAAGTCAGACAA ATCGCTCCAGGGCAAACTGGAAAGATTGCTGATTATAATTATAAATTACCAGATGATTTTACAGGCTGCGTTATAGCTT GGAATTCTAACAATCTTGATTCTAAGGTTGGTGGTAATTATAATTACCTGTATAGATTGTTTAGGAAGTCTAATCTCAAA CCTTTTGAGAGAGATATTTCAACTGAAATCTATCAGGCCGGTAGCACACCTTGTAATGGTGTTGAAGGTTTTAATTGTT ACTTTCCTTTACAATCATATGGTTTCCAACCCACTAATGGTGTTGGTTACCAACCATACAGAGTAGTAGTACTTTCTTTT GAACTTCTACATGCACCAGCAACTGTTTGTGGACCTAAAAAGTCTACTAATTTGGTTAAAAACACAAATGTGTCAATTTC
274	2A6361	ATGGGAGTCAAAGTTCTGTTTGCCCTGATCTGCATTGCTGTGGCCGAGGCCAAGAGAGTCCAACCAACAGAATCTATT GTTAGATTTCCTAATATTACAAACTTGTGCCCTTTTGGTGAAGTTTTTAACGCCACCAGATTTGCATCCGTGTATGCTTG GAACAGGAAGAGAATCAGCAACTGTGTTGCTGATTATTCTGTCCTATATAATTCCGCATCATTTTCCACTTTTAAGTGTT ATGGAGTGTCTCCTACTAAATTTAAATGATCTCTGCTTTACTAATGTCTATGCAGATTCATTTGTAATTAGAGGTGATGAA GTCAGACAAATCGCTCCAGGGCAAACTGGAAAGATTGCTGATTATAATTATAAATTACCAGATGATTTTACAGGCTGCG TTATAGCTTGGAATTCTAACAATCTTGATTCTAAGGTTGGTGGTAATTATAATTACCTGTATAGATTGTTTAGGAAGTCT AATCTCAAACCTTTTGAGAGAGATATTTCAACTGAAATCTATCAGGCCGGTAGCACACCTTGTAATGGTGTTGAAGGTT

[1173]

		TTAATTGTTACTTTCCTTTACAATCATATGGTTTCCAACCCACTAATGGTGTTGGTTACCAACCATACAGAGTAGTA
		CTTTCTTTTGAACTTCTACATGCACCAGCAACTGTTTGTGGACCTAAAAAGTCTACTAATTTGGTTAAAAACAAATGTGT
		CAATTTCGACATCATTAAGCTGCTCAACGAGCAGGTGAACAAGGAGATGAACAGCTCCAACCTGTACATGAGCATGAG
		CAGCTGGTGCTACACCCACAGCCTGGACGGCGCCGGCCTGTTCCTGTTTGACCACGCCGCTGAGGAATACGAGCAC
		GCCAAGAAACTGATCGTGTTCCTGAACGAGAACAACGTGCCCGTGCAGCTGACCAGCATCAGCGCCCCCGAGCACA
		AGTTCGAGAGCCTGACCCAGATCTTCCAGAAGGCCTACGAGCACGAGCAGCACATCAGCGAGAGCATCAACAACATC
		GTCGACCACGCCATCAAGGGCAAGGACCACGCCACCTTCAACTTCCTGCAGTGGTACGTGAGCGAGCAGCACGAGG
		AGGAGGTGCTGTTCAAGGACATCCTGGACAAGATCGAGCTGATCGGCAACGAGAACCACGGCCTGTACCTGGCCGA
		CCAGTACGTGAAGGGCATCGCCAAGAGCCGCAAAAGT
275	2A7361	ATGGGAGTCAAAGTTCTGTTTGCCCTGATCTGCATTGCTGTGGCCGAGGCCAAGAGAGTCCAACCAACAGAATCTATT
		GTTAGATTTCCTAATATTACAAACTTGTGCCCTTTGGTGAAGTTTTTAACGCCACCAGATTTGCATCCGTGTATGCTTG
		GAACAGGAAGAGAATCAGCAACTGTGTTGCTGATTATTCTGTCCTATATAATTCCGCATCATTTTCCACTTTTAAGTGTT
		ATGGAGTGTCTCCTACTAAATTAAATGATCTCTGCTTTACTAATGTCTATGCAGATTCATTTGTAATTAGAGGTGATGAA
		GTCAGACAAATCGCTCCAGGGCAAACTGGAAAGATTGCTGATTATATAATTATAAATTACCAGATGATTTTACAGGCTGCG
		TTATAGCTTGGAATTCTAACAATCTTGATTCTAAGGTTGGTGGTAATTATAATTTACCTGTATAGATTGTTTAGGAAGTCT
		AATCTCAAACCTTTTGAGAGAGATATTTCAACTGAAATCTATCAGGCCGGTAGCACACCTTGTAATGGTGTTGAAGGTT
		TTAATTGTTACTTTCCTTTACAATCATATGGTTTCCAACCCACTAATGGTGTTGGTTACCAACCATACAGAGTAGTAGTA
		CTTTCTTTTGAACTTCTACATGCACCAGCAACTGTTTGTGGACCTAAAAAGTCTACTAATTTGGTTAAAAACAAATGTGT
		CAATTTCGGAGGAGGAAGCGACATCATTAAGCTGCTCAACGAGCAGGTGAACAAGGAGATGAACAGCTCCAACC
		TGTACATGAGCATGAGCAGCTGGTGCTACACCCACAGCCTGGACGGCGCCGGCCTGTTCCTGTTTGACCACGCCGC
		TGAGGAATACGAGCACGCCAAGAAACTGATCGTGTTCCTGAACGAGAACAACGTGCCCGTGCAGCTGACCAGCATCA
		GCGCCCCCGAGCACAAGTTCGAGAGCCTGACCCAGATCTTCCAGAAGGCCTACGAGCACGAGCAGCACATCAGCGA
		GAGCATCAACAACATCGTCGACCACGCCATCAAGGGCAAGGACCACGCCACCTTCAACTTCCTGCAGTGGTACGTGA
		GCGAGCAGCACGAGGAGGAGGTGCTGTTCAAGGACATCCTGGACAAGATCGAGCTGATCGGCAACGAGAACCACGG
		CCTGTACCTGGCCGACCAGTACGTGAAGGGCATCGCCAAGAGCCGCAAAAGT
276	2A8361	ATGGGAGTCAAAGTTCTGTTTGCCCTGATCTGCATTGCTGTGGCCGAGGCCAAGAGAGTCCAACCAACAGAATCTATT
		GTTAGATTTCCTAATATTACAAACTTGTGCCCTTTGGTGAAGTTTTTAACGCCACCAGATTTGCATCCGTGTATGCTTG
		GAACAGGAAGAGAATCAGCAACTGTGTTGCTGATTATTCTGTCCTATATAATTCCGCATCATTTTCCACTTTTAAGTGTT
		ATGGAGTGTCTCCTACTAAATTAAATGATCTCTGCTTTACTAATGTCTATGCAGATTCATTTGTAATTAGAGGTGATGAA
		GTCAGACAAATCGCTCCAGGGCAAACTGGAAAGATTGCTGATTATATAATTATAAATTACCAGATGATTTTACAGGCTGCG
		TTATAGCTTGGAATTCTAACAATCTTGATTCTAAGGTTGGTGGTAATTATAATTTACCTGTATAGATTGTTTAGGAAGTCT
		AATCTCAAACCTTTTGAGAGAGATATTTCAACTGAAATCTATCAGGCCGGTAGCACACCTTGTAATGGTGTTGAAGGTT
		TTAATTGTTACTTTCCTTTACAATCATATGGTTTCCAACCCACTAATGGTGTTGGTTACCAACCATACAGAGTAGTAGTA
		CTTTCTTTTGAACTTCTACATGCACCAGCAACTGTTTGTGGACCTAAAAAGTCTACTAATTTGGTTAAAAACAAATGTGT
		CAATTTCCCCGGCAGCGGCTACATCCCCGAGGCCCCCCGGGACGGCCAGGCCTACGTGCGGAAGGACGGCGAGTG
		GGTGCTGCTCAGCACCTTCCTGAGCGGCCGGAGCGGCGGAGACATCATTAAGCTGCTGAACGAGCAGGTGAACAAG
		GAGATGAACAGCTCCAACCTGTACATGAGCATGAGCAGCTGGTGCTACACCCACAGCCTGGACGGCGCCGGCCTGT
		TCCTGTTTGACCACGCCGCTGAGGAATACGAGCACGCCAAGAAACTGATCGTGTTCCTGAACGAGAACAACGTGCCC
		GTGCAGCTGACCAGCATCAGCGCCCCCGAGCACAAGTTCGAGAGCCTGACCCAGATCTTCCAGAAGGCCTACGAGC
		ACGAGCAGCACATCAGCGAGAGCATCAACAACATCGTCGACCACGCCATCAAGGGCAAGGACCACGCCACCTTCAA

[1174]

		CTTCCTGCAGTGGTACGTGAGCGAGCAGCACGAGGAGGAGGTGCTGTTCAAGGACATCCTGGACAAGATCGAGCTG ATCGGCAACGAGAACCACGGCCTGTACCTGGCCGACCAGTACGTGAAGGGCATCGCCAAGAGCCGCAAAAGT
277	2A9361	ATGGGAGTCAAAGTTCTGTTTGCCCTGATCTGCATTGCTGTGGCCGAGGCCAAGAGAGTCCAACCAACAGAATCTATT GTTAGATTTCCTAATATTACAAACTTGTGCCCTTTTGGTGAAGTTTTTAACGCCACCAGATTTGCATCCGTGTATGCTTG GAACAGGAAGAGAATCAGCAACTGTGTTGCTGATTATTCTGTCCTATATAATTCCGCATCATTTTCCACTTTTAAGTGTT ATGGAGTGTCTCCTACTAAATTAAATGATCTCTGCTTTACTAATGTCTATGCAGATTCATTTGTAATTAGAGGTGATGAA GTCAGACAAATCGCTCCAGGGCAAACTGGAAAGATTGCTGATTATAATTATAAATTACCAGATGATTTTACAGGCTGCG TTATAGCTTGGAATTCTAACAATCTTGATTCTAAGGTTGGTGGTAATTATAATTACCTGTATAGATTGTTTAGGAAGTCT AATCTCAAACCTTTTGAGAGAGATATTTCAACTGAAATCTATCAGGCCGGTAGCACACCTTGTAATGGTGTTGAAGGTT TTAATTGTTACTTTCCTTTACAATCATATGGTTTCCAACCCACTAATGGTGTTGGTTACCAACCATACAGAGTAGTAGTA CTTTCTTTTGAACTTCTACATGCACCAGCAACTGTTTGTGGACCTAAAAAGTCTACTAATTTGGTTAAAAACAAATGTGT CAATTTCATCAACCACGTGGGCGGAACCGGCGGCGCCATCATGGCCCCCGTGGCCGTGACCCGGCAGCTGGTGGG CAGC
278	2A0461	ATGGGAGTCAAAGTTCTGTTTGCCCTGATCTGCATTGCTGTGGCCGAGGCCAAGAGAGTCCAACCAACAGAATCTATT GTTAGATTTCCTAATATTACAAACTTGTGCCCTTTTGGTGAAGTTTTTTAACGCCACCAGATTTGCATCCGTGTATGCTTG GAACAGGAAGAGAATCAGCAACTGTGTTGCTGATTATTCTGTCCTATATAATTCCGCATCATTTTCCACTTTTAAGTGTT ATGGAGTGTCTCCTACTAAATTAAATGATCTCTGCTTTACTAATGTCTATGCAGATTCATTTGTAATTAGAGGTGATGAA GTCAGACAAATCGCTCCAGGGCAAACTGGAAAGATTGCTGATTATAATTATAAATTACCAGATGATTTTACAGGCTGCG TTATAGCTTGGAATTCTAACAATCTTGATTCTAAGGTTGGTGGTAATTATAATTACCTGTATAGATTGTTTAGGAAGTCT AATCTCAAACCTTTTGAGAGAGATATTTCAACTGAAATCTATCAGGCCGGTAGCACACCTTGTAATGGTGTTGAAGGTT TTAATTGTTACTTTCCTTTACAATCATATGGTTTCCAACCCACTAATGGTGTTGGTTACCAACCATACAGAGTAGTAGTA CTTTCTTTTGAACTTCTACATGCACCAGCAACTGTTTGTGGACCTAAAAAGTCTACTAATTTGGTTAAAAACAAATGTGT CAATTTCGGAGGAGGAGGAAGCATCAACCACGTGGGCGGAACCGGCGCGCCATCATGGCCCCCGTGGCCGTGAC CCGGCAGCTGGTGGGCAGC
279	2A1461	ATGGGAGTCAAAGTTCTGTTTGCCCTGATCTGCATTGCTGTGGCCGAGGCCAAGATCAACCACGTGGGCGGAACCGG CGGCGCCATCATGGCCCCCGTGGCCGTGACCCGGCAGCTGGTGGGCAGCAGAGTCCAACCAACAGAATCTATTGTT AGATTTCCTAATATTACAAACTTGTGCCCTTTTGGTGAAGTTTTTTAACGCCACCAGATTTGCATCCGTGTATGCTTGGA ACAGGAAGAGAATCAGCAACTGTGTTGCTGATTATTCTGTCCTATATAATTCCGCATCATTTTCCACTTTTAAGTGTTAT GGAGTGTCTCCTACTAAATTAAATGATCTCTGCTTTACTAATGTCTATGCAGATTCATTTGTAATTAGAGGTGATGAAGT CAGACAAATCGCTCCAGGGCAAACTGGAAAGATTGCTGATTATAATTATAAATTACCAGATGATTTTACAGGCTGCGTT ATAGCTTGGAATTCTAACAATCTTGATTCTAAGGTTGGTGGTAATTATAATTACCTGTATAGATTGTTTAGGAAGTCTAA TCTCAAACCTTTTGAGAGAGATATTTCAACTGAAATCTATCAGGCCGGTAGCACACCTTGTAATGGTGTTGAAGGTTTT AATTGTTACTTTCCTTTACAATCATATGGTTTCCAACCCACTAATGGTGTTGGTTACCAACCATACAGAGTAGTAGTACT TTCTTTTGAACTTCTACATGCACCAGCAACTGTTTGTGGACCTAAAAAGTCTACTAATTTGGTTAAAAACAAATGTGTCA ATTTC
280	2A2461	ATGGGAGTCAAAGTTCTGTTTGCCCTGATCTGCATTGCTGTGGCCGAGGCCAAGATCAACCACGTGGGCGGAACCGG CGGCGCCATCATGGCCCCCGTGGCCGTGACCCGGCAGCTGGTGGGCAGCGGAGGAGGAAGCAGAGTCCAAC CAACAGAATCTATTGTTAGATTTCCTAATATTACAAACTTGTGCCCTTTTGGTGAAGTTTTTTAACGCCACCAGATTTGCA TCCGTGTATGCTTGGAACAGGAAGAGAATCAGCAACTGTGTTGCTGATTATTCTGTCCTATATAATTCCGCATCATTTT

[1175]

		CCACTTTTAAGTGTTATGGAGTGTCTCCTACTAAATTAAATGATCTCTGCTTTACTAATGTCTATGCAGATTCATTTGTA ATTAGAGGTGATGAAGTCAGACAAATCGCTCCAGGGCAAACTGGAAAGATTGCTGATTATAAATTATAAATTACCAGATG ATTTTACAGGCTGCGTTATAGCTTGGAATTCTAACAATCTTGATTCTAAGGTTGGTGGTAATTATAATTACCTGTATAGA TTGTTTAGGAAGTCTAATCTCAAACCTTTTGAGAGAGATATTTCAACTGAAATCTATCAGGCCGGTAGCACACCTTGTA ATGGTGTTGAAGGTTTTAATTGTTACTTTCCTTTACAATCATATGGTTTCCAACCCACTAATGGTGTTGGTTACCAACCA TACAGAGTAGTAGTACTTTCTTTTGAACTTCTACATGCACCAGCAACTGTTTGTGGACCTAAAAAGTCTACTAATTTGGT TAAAAACAAATGTGTCAATTTC
281	2A7520	ATGGGAGTCAAAGTTCTGTTTGCCCTGATCTGCATTGCTGTGGCCGAGGCCAAGAGAGTCCAACCAACAGAATCTATT GTTAGATTTCCTAATATTACAAACTTGTGCCCTTTTGGTGAAGTTTTTAACGCCACCAGATTTGCATCCGTGTATGCTTG GAACAGGAAGAGAATCAGCAACTGTGTTGCTGATTATTCTGTCCTATATAATTCCGCATCATTTTCCACTTTTAAGTGTT ATGGAGTGTCTCCTACTAAATTTAAATGATCTCTGCTTTACTAATGTCTATGCAGATTCATTTGTAATTAGAGGTGATGAA GTCAGACAAATCGCTCCAGGGCAAACTGGAAAGATTGCTGATTATAAATTATAAATTACCAGATGATTTTACAGGCTGCG TTATAGCTTGGAATTCTAACAATCTTGATTCTAAGGTTGGTGGTAATTATAATTACCTGTATAGATTGTTTAGGAAGTCT AATCTCAAACCTTTTGAGAGAGATATTTCAACTGAAATCTATCAGGCCGGTAGCACACCTTGTAATGGTGTTGAAGGTT TTAATTGTTACTTTCCTTTACAATCATATGGTTTCCAACCCACTAATGGTGTTGGTTACCAACCATACAGAGTAGTAGTA CTTTCTTTTGAACTTCTACATGCACCAGCAACTGTTTGTGGACCTAAAAAGTCTACTAATTTGGTTAAAAACAAATGTGT CAATTTCGGGTATATCCCTGAAGCCCCCAGGGACGGCCAGGCTTACGTCAGAAAGGATGGAGAGTGGGTGCTCTTGA GCACCTTCCTGTAA
283	奥密克戎刺突蛋白	MFVFLVLLPLVSSQCVNLITRTQSYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAISGTNGIKRFDNPVLPFN DGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSLLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLDVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFE YVSQPFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLGRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLLALHRSYLTPGD SSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLC PFDEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNFAPFFAFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGNEVSQIAPGQTGNI ADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNKLDSKVGGNYNYRYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGNKPCNGVAGVNCYFPLQSYGFR PTYGVGHQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDP QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQGVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAEYVNNSYE CDIPIGAGICASYQTQTKSHRRARSVASQSIIAYTMSLGAENSVAYSNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDS TECSNLLLQYGSFCTQLKRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKYFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKVTLAD AGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQ NVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSSTASALGKLQDVVNHNAQALNTLVKQLSSKFGAISSVLNDILSRLDKVEAEVQIDRLI TGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTA PAICHDGKAHFPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHT SPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCSCLK GCCSCGSCCKFDEDDSEPVLKGVKLHYT
284	奥密克戎 BA52P	MGVFLVLLPLVSSQCVNLITRTQSYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAISGTNGIKRFDNPVLPFN DGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSLLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLDVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFE YVSQPFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLGRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLLALHRSYLTPGD SSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLC

[1176]

		PFDEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNFAPFFAFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGNEVSQIAPGQTGNI ADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYRYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGNKPCNGVAGVNCYFPLQSYGFR PTYGVGHQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDP QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQGVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAEYVNNSYE CDIPIGAGICASYQTQTKSHRRARSVASQSIIAYTMSLGAENSVAYSNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDS TECSNLLLQYGSFCTQLKRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKYFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKVTLAD AGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQ NVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSSTASALGKLQDVVNHNAQALNTLVKQLSSKFGAISSVLNDILSRLDPPEAEVQIDRLI TGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTA PAICHDGKAHFPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHT SPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCSCLK GCCSCGSCCKFDEDDSEPVLKGVKLHYT
285	刺突-HexaP	MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDN PVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSLLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSA NNCTFEYVSQPFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLLALHRS YLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRF PNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIA PGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPL QSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTT DAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAEH VNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSIIAYTMSLGAENSVAYSNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCT MYICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSPIEDLL FNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGPALQIPFPMQMAYR FNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSSTPSALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPPE AEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPA QEKNFTTAPAICHDGKAHFPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEEL DKYFKNHTSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCC MTSCCSCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVLKGVKLHYT-
286	BA5-刺突-HexaP	MGVFLVLLPLVSSQCVNLITRTQSYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAISGTNGIKRFDNPVLPFN DGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSLLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLDVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFE YVSQPFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLGRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLLALHRSYLTPGD SSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLC PFDEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNFAPFFAFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGNEVSQIAPGQTGNI ADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYRYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGNKPCNGVAGVNCYFPLQSYGFR PTYGVGHQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDP QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQGVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAEYVNNSYE CDIPIGAGICASYQTQTKSHRRARSVASQSIIAYTMSLGAENSVAYSNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDS TECSNLLLQYGSFCTQLKRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKYFGGFNFSQILPDPSKPSKRSPIEDLLFNKVTLA

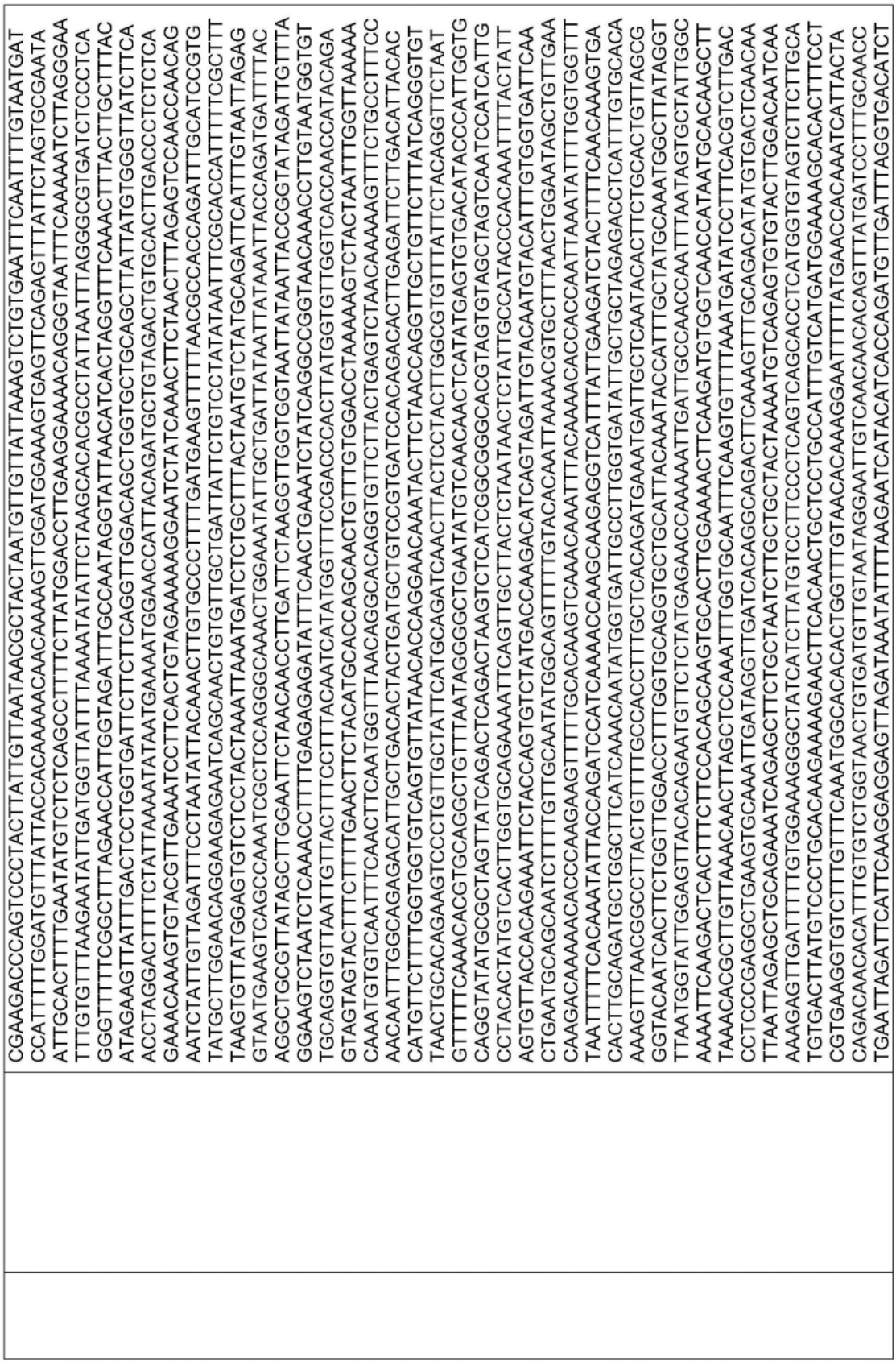
[1177]

		DAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGPALQIPFPMQMAYRFNGIGVT QNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSSTPSALGKLQDVVNHNAQALNTLVKQLSSKFGAISSVLNDILSRLDPPEAEVQIDRL ITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTT APAICHDGKAHFPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH TSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCSCL KGCCSCGSCCKFDEDDSEPVLKGVKLHYT-
287	分泌信号序列（带下划线） NSP13	MGVTAPRTLILLLLSGALALTETWAGSAVGACVLCNSQTSLRCGACIRRPFLCCKCCYDHVISTSHKLVLSVNPYVCNAPGC DVTDVTQLYLGGMSYYCKSHKPPISFPLCANGQVFGLYKNTCVGSDNVTDFNAIATCDWTNAGDYILANTCTERLKLFAAE TLKATEETFKLSYGIATVREVLSDRELHLSWEVGKPRPPLNRNYVFTGYRVTKNSKVQIGEYTFEKGDYGDAVVYRGTTTY KLNVGDYFVLTSHTVMPLSAPTLVPQEHYVRITGLYPTLNISDEFSSNVANYQKVGMQKYSTLQGPPGTGKSHFAIGLALYY PSARIVYTACSHAAVDALCEKALKYLPIDKCSRIIPARARVECFDKFKVNSTLEQYVFCTVNALPETTADIVVFDEISMATNYD LSVVNARLRAKHYVYIGDPAQLPAPRTLLTKGTLEPEYFNSVCRLMKTIGPDMFLGTCRRCPAEIVDTVSALVYDNKLKAHK DKSAQCFKMFYKGVITHDVSSAINRPQIGVVREFLTRNPAWRKAVFISPYNSQNAVASKILGLPTQTVDSSQGSEYDYVIFT QTTETAHSCNVNRFNVAITRAKVGILCIMSDRDLYDKLQFTSLEIPRRNVATLQ
288	分泌信号序列（带下划线） NSP12	MGVTAPRTLILLLLSGALALTETWAGSSADAQSFLNRVCGVSAARLTPCGTGTSTDVVYRAFDIYNDKVAGFAKFLKTNCCR FQEKDEDDNLIDSYFVVKRHTFSNYQHEETIYNLLKDCPAVAKHDFFKFRIDGDMVPHISRQRLTKYTMADLVYALRHFDEG NCDTLKEILVTYNCCDDDYFNKKDWYDFVENPDILRVYANLGERVRQALLKTVQFCDAMRNAGIVGVLTLDNQDLNGNWY DFGDFIQTTPGSGVPVVDSYYSLLMPILTLTRALTAESHVDTDLTKPYIKWDLLKYDFTEERLKLFDRYFKYWDQTYHPNCV NCLDDRCILHCANFNVLFSTVFPPTSFGPLVRKIFVDGVPFVVSTGYHFRELGVVHNQDVNLHSSRLSFKELLVYAADPAMH AASGNLLLDKRTTCFSVAALTNNVAFQTVKPGNFNKDFYDFAVSKGFFKEGSSVELKHFFFAQDGNAAISDYDYYRYNLPT MCDIRQLLFVVEVVDKYFDCYDGGCINANQVIVNNLDKSAGFPFNKWGKARLYYDSMSYEDQDALFAYTKRNVIPTITQMN LKYAISAKNRARTVAGVSICSTMTNRQFHQKLLKSIAATRGATVVIGTSKFYGGWHNMLKTVYSDVENPHLMGWDYPKCD RAMPNMLRIMASLVLARKHTTCCSLSHRFYRLANECAQVLSEMVMCGGSLYVKPGGTSSGDATTAYANSVFNICQAVTAN VNALLSTDGNKIADKYVRNLQHRLYECLYRNRDVDTDFVNEFYAYLRKHFSMMILSDDAVVCFNSTYASQGLVASIKNFKSV LYYQNNVFMSEAKCWTETDLTKGPHEFCSQHTMLVKQGDDYVYLPYPDPSRILGAGCFVDDIVKTDGTLMIERFVSLAIDA YPLTKHPNQEYADVFHLYLQYIRKLHDELTGHMLDMYSVMLTNDNTSRYWEPEFYEAMYTPHTVLQ
289	分泌信号序列（带下划线） NSP7	MGVTAPRTLILLLLSGALALTETWAGSSKMSDVKCTSVVLLSVLQQLRVESSSKLWAQCVQLHNDILLAKDTTEAFEKMVSLL SVLLSMQGAVDINKLCEEMLDNRATLQ
290	多联体（NSP13-G4S-NSP12-G4S-NSP7）	MGAVGACVLCNSQTSLRCGACIRRPFLCCKCCYDHVISTSHKLVLSVNPYVCNAPGCDVTDVTQLYLGGMSYYCKSHKPP ISFPLCANGQVFGLYKNTCVGSDNVTDFNAIATCDWTNAGDYILANTCTERLKLFAAETLKATEETFKLSYGIATVREVLSDR ELHLSWEVGKPRPPLNRNYVFTGYRVTKNSKVQIGEYTFEKGDYGDAVVYRGTTTYKLNVGDYFVLTSHTVMPLSAPTLVP QEHYVRITGLYPTLNISDEFSSNVANYQKVGMQKYSTLQGPPGTGKSHFAIGLALYYPSARIVYTACSHAAVDALCEKALKY LPIDKCSRIIPARARVECFDKFKVNSTLEQYVFCTVNALPETTADIVFDEISMATNYDLSVVNARLRAKHYVYIGDPAQLPAP RTLLTKGTLEPEYFNSVCRLMKTIGPDMFLGTCRRCPAEIVDTVSALVYDNKLKAHKDKSAQCFKMFYKGVITHDVSSAINR PQIGVVREFLTRNPAWRKAVFISPYNSQNAVASKILGLPTQTVDSSQGSEYDYVIFTQTTETAHSCNVNRFNVAITRAKVGIL CIMSDRDLYDKLQFTSLEIPRRNVATLQ**GGGGSGGGGSGGGGS**SADAQSFLNRVCGVSAARLTPCGTGTSTDVVYRAFDIYNDKV

[1178]

		AGFAKFLKTNCCRFQEKDEDDNLIDSYFVVKRHTFSNYQHEETIYNLLKDCPAVAKHDFFKFRIDGDMVPHISRQRLTKYTM ADLVYALRHFDEGNCDTLKEILVTYNCCDDDYFNKKDWYDFVENPDILRVYANLGERVRQALLKTVQFCDAMRNAGIVGVL TLDNQDLNGNWYDFGDFIQTTPGSGVPVVDSYYSLLMPILTLTRALTAESHVDTDLTKPYIKWDLLKYDFTEERLKLFDRYF KYWDQTYHPNCVNCLDDRCILHCANFNVLFSTVFPPTSFGPLVRKIFVDGVPFVVSTGYHFRELGVVHNQDVNLHSSRLSF KELLVYAADPAMHAASGNLLLDKRTTCFSVAALTNNVAFQTVKPGNFNKDFYDFAVSKGFFKEGSSVELKHFFFAQDGNAA ISDYDYYRYNLPTMCDIRQLLFVVEVVDKYFDCYDGGCINANQVIVNNLDKSAGFPFNKWGKARLYYDSMSYEDQDALFAY TKRNVIPTITQMNLKYAISAKNRARTVAGVSICSTMTNRQFHQKLLKSIAATRGATVVIGTSKFYGGWHNMLKTVYSDVENP HLMGWDYPKCDRAMPNMLRIMASLVLARKHTTCCSLSHRFYRLANECAQVLSEMVMCGGSLYVKPGGTSSGDATTAYAN SVFNICQAVTANVNALLSTDGNKIADKYVRNLQHRLYECLYRNRDVDTDFVNEFYAYLRKHFSMMILSDDAVVCFNSTYAS QGLVASIKNFKSVLYYQNNVFMSEAKCWTETDLTKGPHEFCSQHTMLVKQGDDYVYLPYPDPSRILGAGCFVDDIVKTDGT LMIERFVSLAIDAYPLTKHPNQEYADVFHLYLQYIRKLHDELTGHMLDMYSVMLTNDNTSRYWEPEFYEAMYTPHTVLQ**GG** **GGSGGGGSGG**SKMSDVKCTSVVLLSVLQQLRVESSSKLWAQCVQLHNDILLAKDTTEAFEKMVSLLSVLLSMQGAVDINKLC EEMLDNRATLQ
291	多联体（NSP13-G4furG4S-NSP12-G4furG4S-NSP7）	MGAVGACVLCNSQTSLRCGACIRRPFLCCKCCYDHVISTSHKLVLSVNPYVCNAPGCDVTDVTQLYLGGMSYYCKSHKPP ISFPLCANGQVFGLYKNTCVGSDNVTDFNAIATCDWTNAGDYILANTCTERLKLFAAETLKATEETFKLSYGIATVREVLSDR ELHLSWEVGKPRPPLNRNYVFTGYRVTKNSKVQIGEYTFEKGDYGDAVVYRGTTTYKLNVGDYFVLTSHTVMPLSAPTLVP QEHYVRITGLYPTLNISDEFSSNVANYQKVGMQKYSTLQGPPGTGKSHFAIGLALYYPSARIVYTACSHAAVDALCEKALKY LPIDKCSRIIPARARVECFDKFKVNSTLEQYVFCTVNALPETTADIVVFDEISMATNYDLSVVNARLRAKHYVYIGDPAQLPAP RTLLTKGTLEPEYFNSVCRLMKTIGPDMFLGTCRRCPAEIVDTVSALVYDNKLKAHKDKSAQCFKMFYKGVITHDVSSAINR PQIGVVREFLTRNPAWRKAVFISPYNSQNAVASKILGLPTQTVDSSQGSEYDYVIFTQTTETAHSCNVNRFNVAITRAKVGIL CIMSDRDLYDKLQFTSLEIPRRNVATLQ**GGGGRSKRSGGGGGS**SADAQSFLNRVCGVSAARLTPCGTGTSTDVVYRAFDIY NDKVAGFAKFLKTNCCRFQEKDEDDNLIDSYFVVKRHTFSNYQHEETIYNLLKDCPAVAKHDFFKFRIDGDMVPHISRQRLT KYTMADLVYALRHFDEGNCDTLKEILVTYNCCDDDYFNKKDWYDFVENPDILRVYANLGERVRQALLKTVQFCDAMRNAGI VGVLTLDNQDLNGNWYDFGDFIQTTPGSGVPVVDSYYSLLMPILTLTRALTAESHVDTDLTKPYIKWDLLKYDFTEERLKLF DRYFKYWDQTYHPNCVNCLDDRCILHCANFNVLFSTVFPPTSFGPLVRKIFVDGVPFVVSTGYHFRELGVVHNQDVNLHSS RLSFKELLVYAADPAMHAASGNLLLDKRTTCFSVAALTNNVAFQTVKPGNFNKDFYDFAVSKGFFKEGSSVELKHFFFAQD GNAAISDYDYYRYNLPTMCDIRQLLFVVEVVDKYFDCYDGGCINANQVIVNNLDKSAGFPFNKWGKARLYYDSMSYEDQD ALFAYTKRNVIPTITQMNLKYAISAKNRARTVAGVSICSTMTNRQFHQKLLKSIAATRGATVVIGTSKFYGGWHNMLKTVYSD VENPHLMGWDYPKCDRAMPNMLRIMASLVLARKHTTCCSLSHRFYRLANECAQVLSEMVMCGGSLYVKPGGTSSGDATT AYANSVFNICQAVTANVNALLSTDGNKIADKYVRNLQHRLYECLYRNRDVDTDFVNEFYAYLRKHFSMMILSDDAVVCFNS TYASQGLVASIKNFKSVLYYQNNVFMSEAKCWTETDLTKGPHEFCSQHTMLVKQGDDYVYLPYPDPSRILGAGCFVDDIVK TDGTLMIERFVSLAIDAYPLTKHPNQEYADVFHLYLQYIRKLHDELTGHMLDMYSVMLTNDNTSRYWEPEFYEAMYTPHTV LQ**GGGGRSKRSGGGGGS**SKMSDVKCTSVVLLSVLQQLRVESSSKLWAQCVQLHNDILLAKDTTEAFEKMVSLLSVLLSMQ GAVDINKLCEEMLDNRATLQ
292	奥密克戎 BA52P	ATGGGCGTTTTTCTTGTTTTATTGCCACTAGTCTCTAGTCAGTGTGTTAATCTTATAACCAGAACTCAATCATACACTAA TTCTTTCACACGTGGTGTTTATTACCCTGACAAAGTTTTCAGATCCTCAGTTTTACATTCAACTCAGGACTTGTTCTTAC CTTTCTTTTCCAATGTTACTTGGTTCCATGCTATCTCTGGGACCAATGGTATCAAGAGGTTTGATAACCCTGTCCTACC ATTTAATGATGGTGTTTATTTTGCTTCCACTGAGAAGTCTAACATAATAAGAGGCTGGATTTTTGGTACTACTTTAGATT

[1179]


CGAAGACCCAGTCCCTACTTATTGTTAATAACGCTACTAATGTTGTTATTAAAGTCTGTGAATTTCAATTTTGTAATGAT
CCATTTTTGGATGTTTATTACCACACAAAACAACAAAAGTTGGATGGAAAGTGAGTTCAGAGTTTATTCTAGTGCGAATA
ATTGCACTTTTGAATATGTCTCTCAGCCTTTTCTTATGGACCTTGAAGGAAAACAGGGTAATTTCAAAAATCTTAGGGAA
TTTGTGTTTAAGAATATTGATGGTTATTTTAAAATATATTCTAAGCACACGCCTATTAATTTAGGGCGTGATCTCCCTCA
GGGTTTTTCGGCTTTAGAACCATTGGTAGATTTGCCAATAGGTATTAACATCACTAGGTTTCAAACTTTACTTGCTTTAC
ATAGAAGTTATTTGACTCCTGGTGATTCTTCTTCAGGTTGGACAGCTGGTGCTGCAGCTTATTATGTGGGTTATCTTCA
ACCTAGGACTTTTCTATTAAAATATAATGAAAATGGAACCATTACAGATGCTGTAGACTGTGCACTTGACCCTCTCTCA
GAAACAAAGTGTACGTTGAAATCCTTCACTGTAGAAAAAGGAATCTATCAAACTTCTAACTTTAGAGTCCAACCAACAG
AATCTATTGTTAGATTTCCTAATATTACAAACTTGTGCCCTTTTGATGAAGTTTTTAACGCCACCAGATTTGCATCCGTG
TATGCTTGGAACAGGAAGAGAATCAGCAACTGTGTTGCTGATTATTCTGTCCTATATAATTTCGCACCATTTTTCGCTTT
TAAGTGTTATGGAGTGTCTCCTACTAAATTAAATGATCTCTGCTTTACTAATGTCTATGCAGATTCATTTGTAATTAGAG
GTAATGAAGTCAGCCAAATCGCTCCAGGGCAAACTGGAAATATTGCTGATTATATAATTATAAATTACCAGATGATTTTAC
AGGCTGCGTTATAGCTTGGAATTCTAACAACCTTGATTCTAAGGTTGGTGGTAATTATAATTACCGGTATAGATTGTTTA
GGAAGTCTAATCTCAAACCTTTTGAGAGAGATATTTCAACTGAAATCTATCAGGCCGGTAACAAACCTTGTAATGGTGT
TGCAGGTGTTAATTGTTACTTTCCTTTACAATCATATGGTTTCCGACCCACTTATGGTGTTGGTCACCAACCATACAGA
GTAGTAGTACTTTCTTTTGAACTTCTACATGCACCAGCAACTGTTTGTGGACCTAAAAAGTCTACTAATTTGGTTAAAAA
CAAATGTGTCAATTTCAACTTCAATGGTTTAACAGGCACAGGTGTTCTTACTGAGTCTAACAAAAAGTTTCTGCCTTTCC
AACAATTTGGCAGAGACATTGCTGACACTACTGATGCTGTCCGTGATCCACAGACACTTGAGATTCTTGACATTACAC
CATGTTCTTTTGGTGGTGTCAGTGTTATAACACCAGGAACAAATACTTCTAACCAGGTTGCTGTTCTTTATCAGGGTGT
TAACTGCACAGAAGTCCCTGTTGCTATTCATGCAGATCAACTTACTCCTACTTGGCGTGTTTATTCTACAGGTTCTAAT
GTTTTTCAAACACGTGCAGGCTGTTTAATAGGGGCTGAATATGTCAACAACTCATATGAGTGTGACATACCCATTGGTG
CAGGTATATGCGCTAGTTATCAGACTCAGACTAAGTCTCATCGGCGGGCACGTAGTGTAGCTAGTCAATCCATCATTG
CCTACACTATGTCACTTGGTGCAGAAAATTCAGTTGCTTACTCTAATAACTCTATTGCCATACCCACAAATTTTACTATT
AGTGTTACCACAGAAATTCTACCAGTGTCTATGACCAAGACATCAGTAGATTGTACAATGTACATTTGTGGTGATTCAA
CTGAATGCAGCAATCTTTTGTTGCAATATGGCAGTTTTTGTACACAATTAAAACGTGCTTTAACTGGAATAGCTGTTGAA
CAAGACAAAAACACCCAAGAAGTTTTTGCACAAGTCAAACAAATTTACAAAACACCACCAATTAAATATTTTGGTGGTTT
TAATTTTTCACAAATATTACCAGATCCATCAAAACCAAGCAAGAGGTCATTTATTGAAGATCTACTTTTCAACAAAGTGA
CACTTGCAGATGCTGGCTTCATCAAACAATATGGTGATTGCCTTGGTGATATTGCTGCTAGAGACCTCATTTGTGCACA
AAAGTTTAACGGCCTTACTGTTTTGCCACCTTTGCTCACAGATGAAATGATTGCTCAATACACTTCTGCACTGTTAGCG
GGTACAATCACTTCTGGTTGGACCTTTGGTGCAGGTGCTGCATTACAAATACCATTTGCTATGCAAATGGCTTATAGGT
TTAATGGTATTGGAGTTACACAGAATGTTCTCTATGAGAACCAAAATTGATTGCCAACCAATTTAATAGTGCTATTGGC
AAAATTCAAGACTCACTTTCTTCCACAGCAAGTGCACTTGGAAAACTTCAAGATGTGGTCAACCATAATGCACAAGCTT
TAAACACGCTTGTTAAACAACTTAGCTCCAAATTTGGTGCAATTTCAAGTGTTTTAAATGATATCCTTTCACGTCTTGAC
CCTCCCGAGGCTGAAGTGCAAATTGATAGGTTGATCACAGGCAGACTTCAAAGTTTGCAGACATATGTGACTCAACAA
TTAATTAGAGCTGCAGAAATCAGAGCTTCTGCTAATCTTGCTGCTACTAAAATGTCAGAGTGTGTACTTGGACAATCAA
AAAGAGTTGATTTTTGTGGAAAGGGCTATCATCTTATGTCCTTCCCTCAGTCAGCACCTCATGGTGTAGTCTTCTTGCA
TGTGACTTATGTCCCTGCACAAGAAAAGAACTTCACAACTGCTCCTGCCATTTGTCATGATGGAAAAGCACACTTTCCT
CGTGAAGGTGTCTTTGTTTCAAATGGCACACACTGGTTTGTAACACAAAGGAATTTTTATGAACCACAAATCATTACTA
CAGACAACACATTTGTGTCTGGTAACTGTGATGTTGTAATAGGAATTGTCAACAACACAGTTTATGATCCTTTGCAACC
TGAATTAGATTCATTCAAGGAGGAGTTAGATAAATATTTTAAGAATCATACACATCACCAGATGTTGATTTAGGTGACATCT

[1180]

		CTGGCATTAATGCTTCAGTTGTAAACATTCAAAAGAAATTGACCGCCTCAATGAGGTTGCCAAGAATTTAAATGAATC
		TCTCATCGATCTCCAAGAACTTGGAAAGTATGAGCAGTATATAAAATGGCCATGGTACATTTGGCTAGGTTTTATAGCT
		GGCTTGATTGCCATAGTAATGGTGACAATTATGCTTTGCTGTATGACCAGTTGCTGTAGTTGTCTCAAGGGCTGTTGTT
		CTTGTGGATCCTGCTGCAAATTTGATGAAGACGACTCTGAGCCAGTGCTCAAAGGAGTCAAATTACATTACACA
293	奥密克戎 BA52P	ATGGGCGTTTTTCTTGTTTTATTGCCACTAGTCTCTAGTCAGTGTGTTAATCTTATCACCAGAACTCAAAGCTACACTAA
		TTCTTTCACACGTGGTGTTTATTACCCTGACAAAGTTTTCAGATCCTCAGTTTTACATTCAACTCAGGATTTGTTCTTAC
		CTTTCTTTTCCAATGTTACTTGGTTCCATGCTATATCTGGGACCAATGGTATCAAGAGGTTTGATAACCCTGTCCTACC
		ATTTAATGATGGTGTTTATTTTTGCTTCCACTGAGAAGTCTAACATAATAAGAGGCTGGATCTTTGGTACTACTTTAGATT
		CGAAGACCCAGTCCCTACTTATTGTTAATAACGCTACTAATGTTGTTATTAAAGTCTGTGAATTTCAATTTTGTAATGAT
		CCATTTTTGGACGTTTTATTACCACACAAAAACAACAAAAGTTGGATGGAAAGTGAGTTCAGAGTTTATTCTAGTGCGAATA
		ATTGCACTTTTGAATATGTCTCTCAGCCTTTTCTTATGGACCTTGAAGGAAAACAGGGTAATTTCAAAAATCTTAGGGAA
		TTTGTGTTTAAGAATATTGATGGTTATTTTAAAATATATTCTAAGCACACGCCTATTAATTTAGGCCGTGATCTCCCTCA
		GGGTTTTTCGGCTTTAGAACCATTGGTAGATTTGCCAATAGGTATTAACATCACTAGGTTTCAAACTTTACTTGCTTTAC
		ATAGAAGTTATTTGACTCCTGGTGATTCTTCTTCAGGTTGGACAGCTGGTGCTGCAGCTTATTATGTGGGTTATCTTCA
		ACCTAGGACTTTTCTATTAAAATATAATGAAAATGGAACCATTACAGATGCTGTAGACTGTGCACTTGACCCTCTCTCA
		GAAACAAAGTGTACGTTGAAATCCTTCACTGTAGAAAAAGGAATCTATCAAACTTCTAACTTTAGAGTCCAACCAACAG
		AATCTATTGTTAGATTTCCTAATATTACAAACTTGTGCCCTTTTGACGAAGTTTTTAACGCCACCAGATTTGCATCCGTG
		TATGCTTGGAACAGGAAGAGAATCAGCAACTGTGTTGCTGATTATTCTGTCCTATATAATTTCGCACCCTTTTTCGCCT
		TTAAGTGTTATGGAGTGTCTCCTACTAAATTAAATGATCTCTGCTTTACTAATGTCTATGCAGATTCATTTGTAATTAGA
		GGTAACGAAGTCAGCCAAATCGCTCCAGGGCAAACTGGAAATATTGCTGATTATAATAACTTACCAGATGATTTTTA
		CAGGCTGCGTTATAGCTTGGAATTCTAACAATCTTGATTCTAAGGTTGGTGGTAATTATAATTACCGGTATAGATTGTTT
		AGGAAGTCTAATCTCAAACCTTTTGAGAGAGATATTTCAACTGAAATCTATCAGGCCGGTAACAAGCCTTGTAATGGTG
		TTGCCGGTGTGAATTGTTACTTTCCTTTACAATCATATGGTTTCCGGCCCACTTACGGTGTTGGTCACCAACCATACAG
		AGTAGTAGTACTTTCTTTTGAACTTCTACATGCACCAGCAACTGTTTGTGGACCTAAAAAGTCTACTAATTTGGTTAAAA
		ACAAATGTGTCAATTTCAACTTCAATGGTTTAACAGGCACAGGTGTTCTTACTGAGTCTAACAAAAAGTTTCTGCCTTTC
		CAACAATTTGGCAGAGACATTGCTGACACTACTGATGCTGTCCGTGATCCACAGACACTTGAGATTCTTGACATTACA
		CCATGTTCTTTTGGTGGTGTCAGTGTTATAACACCAGGAACAAATACTTCTAACCAGGTTGCTGTTCTTTATCAGGGCG
		TTAACTGCACAGAAGTCCCTGTTGCTATTCATGCAGATCAACTTACTCCTACTTGGCGTGTTTATTCTACAGGTTCTAAT
		GTTTTTCAAACACGTGCAGGCTGTTTAATAGGGGCTGAATACGTCAACAACTCATATGAGTGTGACATACCCATTGGT
		GCAGGTATATGCGCTAGTTATCAGACTCAGACTAAGTCTCACCGGCGGGCACGTAGTGTAGCTAGTCAATCCATCATT
		GCCTACACTATGTCACTTGGTGCAGAAATTCAGTTGCTTACTCTAATAACTCTATTGCCATACCCACAAATTTTACTAT
		TAGCGTGACCACTGAAATCCTCCCCGTGAGCATGACCAAGACCAGCGTGGACTGCACCATGTACATCTGCGGCGACA
		GCACCGAGTGCAGCAACCTGCTCCTGCAGTACGGCAGCTTCTGCACCCAGCTGAAGCGTGCTTTAACTGGGATAGCT
		GTTGAACAAGACAAAAACACCCAAGAAGTTTTTGCACAAGTCAAACAAATTTACAAAACACCACCAATTAAATACTTTG
		GTGGTTTTAATTTTTCACAAATATTACCAGATCCATCAAAACCAAGCAAGAGGTCATTTATTGAAGATCTACTTTTCAAC
		AAAGTGACACTTGCAGATGCTGGCTTCATCAAACAATATGGTGATTGCCTTGGTGATATTGCTGCTAGGGACCTCATTT
		GTGCACAAAAGTTTAACGGCCTTACTGTTTTGCCACCTTTGCTCACAGATGAAATGATTGCTCAATACACTTCTGCACT
		GTTAGCGGGTACAATCACTTCTGGTTGGACCTTTGGTGCAGGTGCTGCATTACAAATACCATTTGCTATGCAAATGGC
		TTATAGGTTTAATGGTATTGGAGTTACACAGAATGTTCTCTATGAGAACCAAAAATTTGATTGCCAACCAATTTAATAGTG
		CCATTGGCAAAATTCAAGACTCACTTTCTTCCACAGCAAGTGCACTTGGAAAACTTCAAGATGTGGTCAACCACAATGC

[1181]

		ACAAGCTTTAAACACGCTTGTTAAACAACTTAGCTCCAAGTTTGGTGCAATTTCAAGTGTTTTAAATGATATCCTTTCAC
		GTCTTGACCCTCCCGAGGCTGAAGTGCAAATTGATAGGTTGATCACAGGCAGACTTCAAAGTTTGCAGACATATGTGA
		CTCAACAATTAATTAGAGCTGCAGAAATCAGAGCTTCTGCTAATCTTGCTGCTACTAAAATGTCAGAGTGTGTACTTGG
		ACAATCAAAAAGAGTTGATTTTTTGTGGAAAGGGCTATCATCTTATGTCCTTCCCTCAGTCAGCACCTCATGGTGTAGTC
		TTCTTGCATGTGACTTATGTCCCTGCACAAGAAAAGAACTTCACAACTGCTCCTGCCATTTGTCATGATGGAAAAGCAC
		ACTTTCCTCGTGAAGGTGTCTTTGTTTCAAATGGCACACACTGGTTTGTAACACAAAGGAATTTTTTATGAACCACAAAT
		CATTACTACAGACAACACATTTGTGTCTGGTAACTGTGATGTTGTAATAGGAATTGTCAACAACACAGTTTATGATCCTT
		TGCAACCTGAATTAGACTCATTCAAGGAGGAGTTAGATAAATATTTTAAGAATCATACATCACCAGATGTTGATTTAGGT
		GACATCTCTGGCATTAATGCTTCAGTTGTAAACATTCAAAAAGAAATTGACCGCCTCAATGAGGTTGCCAAGAATTTAA
		ATGAATCTCTCATCGATCTCCAAGAACTTGGAAAGTATGAGCAGTATATAAAATGGCCATGGTACATTTGGCTAGGTTT
		TATAGCTGGCTTGATTGCCATAGTAATGGTGACAATTATGCTTTGCTGTATGACCAGTTGCTGTAGTTGTCTCAAGGGC
		TGTTGTTCTTGTGGATCCTGCTGCAAATTTGATGAAGACGACTCTGAGCCAGTGCTCAAAGGAGTCAAATTACATTACA
		CA
	294	ATGTTTGTTTTTCTTGTTTTATTGCCACTAGTCTCTAGTCAGTGTGTTAATCTTACAACCAGAACTCAATTACCCCCTGC
		ATACACTAATTCTTTCACACGTGGTGTTTATTACCCTGACAAAGTTTTCAGATCCTCAGTTTTACATTCAACTCAGGATT
		TGTTCTTTACCTTTCTTTTCCAATGTTACTTGGTTCCATGCTATACATGTCTCTGGGACCAATGGTACTAAGAGGTTTGAT
		AACCCTGTCCTACCATTTAATGATGGTGTTTATTTTGCTTCCACTGAGAAGTCTAACATAATAAGAGGCTGGATCTTTG
		GTACTACTTTAGATTCGAAGACCCAGTCCCTACTTATTGTTAATAACGCTACTAATGTTGTTATTAAAGTCTGTGAATTT
		CAATTTTGTAATGATCCATTTTTGGGTGTTTATTACCACACAAAAACAACAAAAGTTGGATGGAAAGTGAGTTCAGAGTTTA
		TTCTAGTGCGAATAATTGCACTTTTGAATATGTCTCTCAGCCTTTTCTTATGGACCTTGAAGGAAAACAGGGTAATTTCA
		AAAATCTTAGGGAATTTGTGTTTAAGAATATTGATGGTTATTTTAAAATATATTCTAAGCACACGCCTATTAATTTAGTGC
		GTGATCTCCCTCAGGGTTTTTCGGCTTTAGAACCATTGGTAGATTTGCCAATAGGTATTAACATCACTAGGTTTCAAAC
		TTTACTTGCTTTACATAGAAGTTATTTGACTCCTGGTGATTCTTCTTCAGGTTGGACAGCTGGTGCTGCAGCTTATTAT
		GTGGGTTATCTTCAACCTAGGACTTTTCTATTAAAATATAATGAAAATGGAACCATTACAGATGCTGTAGACTGTGCAC
		TTGACCCTCTCTCAGAAACAAAGTGTACGTTGAAATCCTTCACTGTAGAAAAAGGAATCTATCAAACTTCTAACTTTAGA
		GTCCAACCAACAGAATCTATTGTTAGATTTCCTAATATTACAAACTTGTGCCCTTTTGGTGAAGTTTTTTAACGCCACCAG
		ATTTGCATCCGTGTATGCTTGGAACAGGAAGAGAATCAGCAACTGTGTTGCTGATTATTCTGTCCTATATAATTCCGCA
		TCATTTTCCACTTTTAAGTGTTATGGAGTGTCTCCTACTAAATTAAATGATCTCTGCTTTACTAATGTCTATGCAGATTCA
		TTTGTAATTAGAGGTGATGAAGTCAGACAAATCGCTCCAGGGCAAACTGGAAAGATTGCTGATTATATAATTATAAATTAC
		CAGATGATTTTACAGGCTGCGTTATAGCTTGGAATTCTAACAATCTTGATTCTAAGGTTGGTGGTAATTATAATTACCTG
		TATAGATTGTTTAGGAAGTCTAATCTCAAACCTTTTGAGAGAGATATTTCAACTGAAATCTATCAGGCCGGTAGCACAC
		CTTGTAATGGTGTTGAAGGTTTTAATTGTTACTTTCCTTTACAATCATATGGTTTCCAACCCACTAATGGTGTTGGTTAC
		CAACCATACAGAGTAGTAGTACTTTCTTTTGAACTTCTACATGCACCAGCAACTGTTTGTGGACCTAAAAAGTCTACTA
		ATTTGGTTAAAAACAAATGTGTCAATTTCAACTTCAATGGTTTAACAGGCACAGGTGTTCTTACTGAGTCTAACAAAAAG
		TTTCTGCCTTTCCAACAATTTGGCAGAGACATTGCTGACACTACTGATGCTGTCCGTGATCCACAGACACTTGAGATTC
		TTGACATTACACCATGTTCTTTTGGTGGTGTCAGTGTTATAACACCAGGAACAAATACTTCTAACCAGGTTGCTGTTCT
		TTATCAGGATGTTAACTGCACAGAAGTCCCTGTTGCTATTCATGCAGATCAACTTACTCCTACTTGGCGTGTTTATTCT
		ACAGGTTCTAATGTTTTTCAAACACGTGCAGGCTGTTTAATAGGGGCTGAACATGTCAACAACTCATATGAGTGTGACA
		TACCCATTGGTGCAGGTATATGCGCTAGTTATCAGACTCAGACTAATTCTCCTCGGCGGGCACGTAGTGTAGCTAGTC
		AATCCATCATTGCCTACACTATGTCACTTGGTGCAGAAAATTCAGTTGCTTACTCTAATAACTCTATTGCCATACCCACA

[1182]

		AATTTTACTATTAGTGTTACCACAGAAATTCTACCAGTGTCTATGACCAAGACATCAGTAGATTGTACAATGTACATTTG
		TGGTGATTCAACTGAATGCAGCAATCTTTTGTTGCAATATGGCAGTTTTTGTACACAATTAAACCGTGCTTTAACTGGG
		ATAGCTGTTGAACAAGACAAAAACACCCAAGAAGTTTTTGCACAAGTCAAACAAATTTACAAAACACCACCAATTAAAG
		ATTTTGGTGGTTTTAATTTTTTCACAAATATTACCAGATCCATCAAAACCAAGCAAGAGGTCACCTATTGAAGATCTACTT
		TTCAACAAAGTGACACTTGCAGATGCTGGCTTCATCAAACAATATGGTGATTGCCTTGGTGATATTGCTGCTAGGGAC
		CTCATTTGTGCACAAAAGTTTAACGGCCTTACTGTTTTGCCACCTTTGCTCACAGATGAAATGATTGCTCAATACACTT
		CTGCACTGTTAGCGGGTACAATCACTTCTGGTTGGACCTTTGGTGCAGGTCCTGCATTACAAATACCATTTCCTATGC
		AAATGGCTTATAGGTTTAATGGTATTGGAGTTACACAGAATGTTCTCTATGAGAACCAAAAATTGATTGCCAACCAATTT
		AATAGTGCCATTGGCAAAATTCAAGACTCACTTTCTTCCACACCTAGTGCACTTGGAAAACTTCAAGATGTGGTCAACC
		AAAATGCACAAGCTTTAAACACGCTTGTTAAACAACTTAGCTCCAATTTTGGTGCAATTTCAAGTGTTTAAATGATATC
		CTTTCACGTCTTGACCCTCCCGAGGCTGAAGTGCAAATTGATAGGTTGATCACAGGCAGACTTCAAAGTTTGCAGACA
		TATGTGACTCAACAATTAATTAGAGCTGCAGAAATCAGAGCTTCTGCTAATCTTGCTGCTACTAAAATGTCAGAGTGTG
		TACTTGGACAATCAAAAAGAGTTGATTTTTGTGGAAAGGGCTATCATCTTATGTCCTTCCCTCAGTCAGCACCTCATGG
		TGTAGTCTTCTTGCATGTGACTTATGTCCCTGCACAAGAAAAGAACTTCACAACTGCTCCTGCCATTTGTCATGATGGA
		AAAGCACACTTTCCTCGTGAAGGTGTCTTTGTTTCAAATGGCACACACTGGTTTGTAACACAAAGGAATTTTTATGAAC
		CACAAATCATTACTACAGACAACACATTTGTGTCTGGTAACTGTGATGTTGTAATAGGAATTGTCAACAACACAGTTTAT
		GATCCTTTGCAACCTGAATTAGACTCATTCAAGGAGGAGTTAGATAAATATTTTAAGAATCATACATCACCAGATGTTG
		ATTTAGGTGACATCTCTGGCATTAATGCTTCAGTTGTAAACATTCAAAAAGAAATTGACCGCCTCAATGAGGTTGCCAA
		GAATTTAAATGAATCTCTCATCGATCTCCAAGAACTTGGAAAGTATGAGCAGTATATAAAATGGCCATGGTACATTTGG
		CTAGGTTTTATAGCTGGCTTGATTGCCATAGTAATGGTGACAATTATGCTTTGCTGTATGACCAGTTGCTGTAGTTGTC
		TCAAGGGCTGTTGTTCTTGTGGATCCTGCTGCAAATTTGATGAAGACGACTCTGAGCCAGTGCTCAAAGGAGTCAAAT
		TACATTACACA
	BA5-刺突-HexaP	ATGGGCGTTTTTCTTGTTTTATTGCCACTAGTCTCTAGTCAGTGTGTTAATCTTATCACCAGAACTCAAAGCTACACTAA
		TTCTTTCACACGTGGTGTTTATTACCCTGACAAAGTTTTCAGATCCTCAGTTTTACATTCAACTCAGGATTTGTTCTTAC
		CTTTCTTTTCCAATGTTACTTGGTTCCATGCTATATCTGGGACCAATGGTATCAAGAGGTTTGATAACCCTGTCCTACC
		ATTTAATGATGGTGTTTATTTTGCTTCCACTGAGAAGTCTAACATAATAAGAGGCTGGATCTTTGGTACTACTTTAGATT
		CGAAGACCCAGTCCCTACTTATTGTTAATAACGCTACTAATGTTGTTATTAAAGTCTGTGAATTTCAATTTTGTAATGAT
		CCATTTTTGGACGTTTATTACCACAAAAACAACAAAAGTTGGATGGAAAGTGAGTTCAGAGTTTATTCTAGTGCGAATA
		ATTGCACTTTTGAATATGTCTCTCAGCCTTTTCTTATGGACCTTGAAGGAAAACAGGGTAATTTCAAAAATCTTAGGGAA
		TTTGTGTTTAAGAATATTGATGGTTATTTTAAAATATATTCTAAGCACACGCCTATTAATTTAGGCCGTGATCTCCCTCA
		GGGTTTTTCGGCTTTAGAACCATTGGTAGATTTGCCAATAGGTATTAACATCACTAGGTTTCAAACTTTACTTGCTTTAC
		ATAGAAGTTATTTGACTCCTGGTGATTCTTCTTCAGGTTGGACAGCTGGTGCTGCAGCTTATTATGTGGGTTATCTTCA
		ACCTAGGACTTTTCTATTAAAATATAATGAAAATGGAACCATTACAGATGCTGTAGACTGTGCACTTGACCCTCTCTCA
		GAAACAAAGTGTACGTTGAAATCCTTCACTGTAGAAAAAGGAATCTATCAAACTTCTAACTTTAGAGTCCAACCAACAG
		AATCTATTGTTAGATTTCCTAATATTACAAACTTGTGCCCTTTTGACGAAGTTTTTAACGCCACCAGATTTGCATCCGTG
		TATGCTTGGAACAGGAAGAGAATCAGCAACTGTGTTGCTGATTATTCTGTCCTATATAATTTCGCACCCTTTTTCGCCT
		TTAAGTGTTATGGAGTGTCTCCTACTAAATTAAATGATCTCTGCTTTACTAATGTCTATGCAGATTCATTTGTAATTAGA
		GGTAACGAAGTCAGCCAAATCGCTCCAGGGCAAACTGGAAATATTGCTGATTATAATAAATTACCAGATGATTTTTA
		CAGGCTGCGTTATAGCTTGGAATTCTAACAATCTTGATTCTAAGGTTGGTGGTAATTATAATTACCGGTATAGATTGTTT
		AGGAAGTCTAATCTCAACCTTTTGAGAGAGATATTTCAACTGAAATCTATCAGGCCGGTAACAAGCCTTGTAATGGTG

[1183]

		TTGCCGGTGTGAATTGTTACTTTCCTTTACAATCATATGGTTTCCGGCCCACTTACGGTGTTGGTCACCAACCATACAG AGTAGTAGTACTTTCTTTTGAACTTCTACATGCACCAGCAACTGTTTGTGGACCTAAAAAGTCTACTAATTTGGTTAAAA ACAAATGTGTCAATTTCAACTTCAATGGTTTAACAGGCACAGGTGTTCTTACTGAGTCTAACAAAAAGTTTCTGCCTTTC CAACAATTTGGCAGAGACATTGCTGACACTACTGATGCTGTCCGTGATCCACAGACACTTGAGATTCTTGACATTACA CCATGTTCTTTTGGTGGTGTCAGTGTTATAACACCAGGAACAAATACTTCTAACCAGGTTGCTGTTCTTTATCAGGGCG TTAACTGCACAGAAGTCCCTGTTGCTATTCATGCAGATCAACTTACTCCTACTTGGCGTGTTTATTCTACAGGTTCTAAT GTTTTTCAAACACGTGCAGGCTGTTTAATAGGGGCTGAATACGTCAACAACTCATATGAGTGTGACATACCCATTGGT GCAGGTATATGCGCTAGTTATCAGACTAGACTCAGACTAAGTCTCACCGGCGGGCACGTAGTGTAGCTAGTCAATCCATCATT GCCTACACTATGTCACTTGGTGCAGAAAATTCAGTTGCTTACTCTATTAACTCTATTGCCATACCCACAAATTTTACTAT TAGCGTGACCACTGAAATCCTCCCCGTGAGCATGACCAAGACCAGCGTGGACTGCACCATGTACATCTGCGGCGACA GCACCGAGTGCAGCAACCTGCTCCTGCAGTACGGCAGCTTCTGCACCCAGCTGAAGCGTGCTTTAACTGGGATAGCT GTTGAACAAGACAAAAACACCCAAGAAGTTTTTGCACAAGTCAAACAAATTTACAAAACACCACCAATTAAATACTTTG GTGGTTTTAATTTTTCACAAATATTACCAGATCCATCAAAACCAAGCAAGAGGTCACCTATTGAAGATCTACTTTTCAAC AAAGTGACACTTGCAGATGCTGGCTTCATCAAACAATATGGTGATTGCCTTGGTGATATTGCTGCTAGGGACCTCATTT GTGCACAAAAGTTTAACGGCCTTACTGTTTTGCCACCTTTGCTCACAGATGAAATGATTGCTCAATACACTTCTGCACT GTTAGCGGGTACAATCACTTCTGGTTGGACCTTTGGTGCAGGTCCTGCATTACAAATACCATTTCCTATGCAAATGGC TTATAGGTTTAATGGTATTGGAGTTACACAGAATGTTCTCTATGAGAACCAAAAATTGATTGCCAACCAATTTAATAGTG CCATTGGCAAAATTCAAGACTCACTTTCTTCCACACCTAGTGCACTTGGAAAACTTCAAGATGTGGTCAACCACAATGC ACAAGCTTTAAACACGCTTGTTAAACAACTTAGCTCCAAGTTTGGTGCAATTTCAAGTGTTTTAAATGATATCCTTTCAC GTCTTGACCCTCCCGAGGCTGAAGTGCAAATTGATAGGTTGATCACAGGCAGACTTCAAAGTTTGCAGACATATGTGA CTCAACAATTAATTAGAGCTGCAGAAATCAGAGCTTCTGCTAATCTTGCTGCTACTAAAATGTCAGAGTGTGTACTTGG ACAATCAAAAAGAGTTGATTTTTGTGGAAAGGGCTATCATCTTATGTCCTTCCCTCAGTCAGCACCTCATGGTGTAGTC TTCTTGCATGTGACTTATGTCCCTGCACAAGAAAAGAAGTTCACAACTGCTCCTGCCATTTGTCATGATGGAAAAGCAC ACTTTCCTCGTGAAGGTGTCTTTGTTTCAAATGGCACACACTGGTTTGTAACACAAAGGAATTTTTTATGAACCACAAAT CATTACTACAGACAACACATTTGTGTCTGGTAACTGTGATGTTGTAATAGGAATTGTCAACAACACAGTTTATGATCCTT TGCAACCTGAATTAGACTCATTCAAGGAGGAGTTAGATAAATATTTTAAGAATCATACACCAGATGTTGATTTAGGT GACATCTCTGGCATTAATGCTTCAGTTGTAAACATTCAAAAAGAAATTGACCGCCTCAATGAGGTTGCCAAGAATTTAA ATGAATCTCTCATCGATCTCCAAGAACTTGGAAAGTATGAGCAGTATATAAAATGGCCATGGTACATTTGGCTAGGTTT TATAGCTGGCTTGATTGCCATAGTAATGGTGACAATTATGCTTTGCTGTATGACCAGTTGCTGTAGTTGTCTCAAGGGC TGTTGTTCTTGTGGATCCTGCTGCAAATTTGATGAAGACGACTCTGAGCCAGTGCTCAAAGGAGTCAAATTACATTACA CA
296	分泌信号序列（带下划线） NSP13	ATGGGCGTGACCGCCCCCCGGACCCTGATCCTGCTCCTGAGCGGCGCCCTGGCCCTGACCGAAACCTGGGCCGGC AGCGCCGTGGGCGCCTGCGTGCTGTAACAGTCAGACCAGCCTGCGGTGCGGCGCCTGCATCCGCAGGCCCTTC CTGTGCTGTAAGTGCTGCTACGACCACGTGATTAGCACAAGCCACACAAGCTCGTGCTCAGCGTGAACCCCTACGTGTG CAACGCCCCCGGCTGCGACGTGACAGACGTGACCCAGCTGTACCTGGGCGGAATGAGCTACTATTGTAAGAGTCAC AAGCCCCCTATCAGCTTCCCCCTGTGCGCCAACGGCCAGGTGTTCGGCCTGTACAAGAACACCTGCGTGGGCAGCG ACAACGTGACCGACTTCAACGCCATCGCCACCTGCGACTGGACCAACGCCGGCGACTACATCCTGGCCAACACCTG CACCGAGCGGCTGAAGCTGTTCGCCGCTGAAACACTGAAGGCCACCGAGGAAACCTTCAAGCTGAGCTACGGCATC GCCACCGTGCGGGAGGTGCTCAGCGATCGGGAACTGCACCTGAGCTGGGAGGTGGGCAAGCCCCGGCCTCCTCTG AACCGGAACTACGTGTTCACCGGCTACCGGGTGACCAAGAACAGCAAGGTGCAGATCGGCGAGTACACCTTCGAGA

[1184]

		AGGGCGACTACGGCGACGCCGTGGTCTACCGGGGCACCACAACCTACAAGCTGAACGTGGGCGACTACTTCGTGCT
		GACCAGCCACACCGTGATGCCCCTGAGCGCCCCCACCCTGGTGCCCCAGGAACACTACGTGCGGATCACCGGCCTG
		TACCCCACCCTGAACATCAGCGACGAGTTCAGCTCTAACGTCGCCAACTACCAGAAAGTGGGAATGCAGAAGTATAG
		CACACTGCAGGGCCCCCCAGGCACCGGCAAGAGCCACTTCGCCATCGGCCTGGCCCTGTACTACCCCAGCGCCCG
		GATCGTGTACACCGCCTGCAGCCACGCCGCCGTGGACGCCCTGTGCGAGAAGGCCCTGAAGTACCTGCCCATCGAC
		AAGTGCAGCCGGATCATTCCCGCTCGGGCTCGGGTGGAGTGCTTCGACAAGTTCAAGGTGAACAGTACCCTCGAGC
		AGTACGTGTTCTGCACCGTGAACGCCCTGCCCGAAACAACTGCCGACATCGTGGTGTTCGACGAGATCAGCATGGCC
		ACCAACTACGACCTGAGCGTGGTTAACGCCCGGCTGCGGGCCAAGCACTACGTGTACATCGGCGACCCCGCCCAGC
		TGCCCGCCCCCCGGACCCTGCTCACCAAGGGCACCCTGGAGCCCGAGTACTTCAACAGCGTGTGCCGGCTGATGAA
		GACCATCGGCCCCGACATGTTCCTGGGCACCTGCCGGCGGTGCCCCGCCGAGATCGTGGACACCGTGAGCGCCCT
		GGTGTACGACAACAAGCTGAAGGCCCACAAGGACAAGAGCGCCCAGTGCTTCAAGATGTTCTACAAGGGCGTGATCA
		CCCACGACGTGAGCAGCGCCATCAACCGGCCCCAGATCGGCGTGGTGCGGGAGTTCCTGACCCGGAACCCCGCCT
		GGCGGAAGGCCGTGTTCATCAGCCCCTACAACAGCCGAAGCGCCGTGGCCAGCAAGATCCTGGGCCTGCCCACCCA
		GACCGTGGACAGCTCTCAGGGCAGCGAGTACGACTACGTGATCTTCACCCAGACCACCGAAACAGCCCACAGCTGC
		AACGTCAACCGCTTCAACGTGGCCATCACCCGGGCCAAGGTGGGCATCCTGTGCATCATGAGCGACCGGGACCTGT
		ACGACAAGCTGCAGTTCACCAGCCTGGAGATCCCCCGGAGGAACGTGGCCACCCTGCAG
297	分泌信号序列（带下划线） NSP12	ATGGGCGTGACCGCCCCCCCGGACCCTGATCCTGCTCCTGAGCGGCGCCCTGGCCCTGACCGAAACCTGGGCCGGC
		AGCAGCGCCGACGCCCAGAGCTTCCTGAACCGGGTGTGCGGCGTGAGCGCCGCTCGGCTGACCCCTTGCGGAACC
		GGAACCAGTACCGACGTGGTCTACCGGGCCTTCGACATCTACAACGACAAGGTGGCCGGCTTCGCCAAGTTCCTGAA
		GACCAACTGCTGTCGGTTCCAGGAGAAGGACGAGGACGATAACCTGATCGACAGCTATTTCGTCGTGAAGCGGCACA
		CCTTCAGCAACTACCAGCACGAGGAAACCATCTACAACCTGCTCAAGGACTGCCCCGCCGTGGCCAAGCACGACTTC
		TTTAAGTTCCGGATCGACGGCGACATGGTGCCCCACATCAGTCGGCAACGGCTGACCAAGTACACCATGGCCGACCT
		CGTGTACGCCCTGCGGCACTTCGACGAGGGCAACTGCGACACCCTGAAGGAGATCCTGGTGACCTACAACTGCTGC
		GACGACGACTATTTCAATAAGAAGATTGGTACGATTTTGTGGAAAACCCTGACATCCTGCGGGTGTACGCCAACCTG
		GGCGAGCGGGTGCGGCAGGCCCTCCTGAAAACCGTCCAGTTCTGCGACGCCATGCGGAACGCCGGCATCGTGGGC
		GTGCTGACCCTGGATAACCAAGACCTGAACGGCAACTGGTACGACTTCGGCGACTTCATCCAGACCACACCCGGCAG
		CGGCGTGCCCGTGGTTGACAGCTACTATAGCCTGTTGATGCCCATCCTGACCCTGACCCGGGCCCTGACCGCCGAG
		AGCCACGTGGATACCGATCTGACAAAGCCCTACATCAAGTGGGACCTGCTGAAGTACGACTTCACCGAGGAGCGGCT
		GAAGCTGTTCGACCGGTACTTCAAGTACTGGGACCAGACCTACCACCCCAACTGCGTGGACGACCGGT
		GCATCCTGCACTGCGCCAACTTCAACGTGCTGTTCAGCACCGTGTTCCCCCCTACCAGCTTCGGCCCCCTGGTGCGG
		AAGATTTTCGTCGACGGCGTGCCCTTCGTGGTGAGCACCGGCTACCACTTCCGGGAGCTGGGCGTGGTGCACAACC
		AGGACGTGAACCTGCACAGCTCCGGCTGAGCTTCAAGGAGCTGCTGGTGTACGCCGCCGACCCCGCCATGCACGC
		CGCAAGCGGCAACCTGCTCCTGGACAAGCGGACCACCTGCTTCAGCGTGGCCGCCCTGACCAACAACGTGGCCTTC
		CAGACAGTGAAACCCGGAAACTTCAACAAGGACTTCTACGACTTCGCCGTGAGCAAGGGCTTCTTCAAGGAGGGCAG
		CAGCGTGGAGCTGAAGCACTTCTTCTTCGCCCAGGACGGCAACGCTGCCATTAGCGACTACGACTACTACCGGTACA
		ACCTGCCCACCATGTGCGACATCCGGCAGCTGTTGTTCGTGGTCGAGGTGGTGGACAAGTACTTCGACTGCTACGAC
		GGCGGCTGCATCAACGCCAACCAGGTGATCGTGAACAACCTGGACAAGAGCGCCGGCTTCCCCTTCAACAAGTGGG
		GCAAGGCCCGGCTGTACTACGACAGCATGAGCTACGAGGACCAGGACGCCCTGTTCGCCTACACCAAGCGGAACGT
		GATCCCCACCATCACCCAGATGAACCTGAAGTACGCCATCAGCGCCAAGAACCGGGCCCGGACCGTGGCCGGCGTG
		AGCATCTGCAGCACCATGACCAACCGGCAGTTCCACCAGAAGCTGCTCAAAAGTATCGCCGCTACCCGGGGCGCCA

[1185]

		CCGTGGTTATCGGCACCAGCAAGTTCTACGGCGGCTGGCACAACATGCTGAAGACCGTGTACAGCGACGTGGAGAA
		CCCCCACCTGATGGGCTGGGACTACCCCAAGTGCGACCGGGCCATGCCCAACATGCTGCGGATCATGGCCAGCCTG
		GTGCTGGCCCGCAAGCATACCACCTGCTGCAGCCTGAGCCACCGGTTCTACCGGCTGGCCAACGAGTGCGCCCAGG
		TGCTGAGCGAGATGGTGATGTGCGGCGGGAGCCTGTACGTGAAGCCCGGCGGCACCAGCTCTGGCGACGCCACCA
		CCGCCTACGCCAACACAGCGTGTTCAACATCTGCCAGGCCGTGACCGCCAACGTGAACGCCCTGCTCAGCACCGACGG
		CAACAAGATCGCCGACAAGTACGTGCGGAACCTGCAGCACCGGCTGTACGAGTGCCTGTACCGGAACCGGGACGTG
		GACACCGACTTCGTGAACGAGTTTTACGCCTACCTGCGGAAGCACTTCAGCATGATGATCCTGAGCGACGACGCCGT
		GGTGTGCTTCAACAGCACCTACGCCAGCCAGGGCCTGGTGGCCAGCATCAAGAACTTCAAGAGCGTGCTGTACTACC
		AGAACAACGTGTTCATGAGCGAGGCCAAGTGCTGGACCGAAACAGACCTGACCAACGACAACACCAGCCGGTACT
		CCAGCACACCATGCTGGTGAAGCAGGGCGACGATTACGTGTACCTGCCCTACCCCGACCCCAGCCGGATCCTGGGC
		GCCGGCTGCTTCGTGGACGACATCGTGAAGACCGACGGCACCCTGATGATCGAGCGGTTCGTGAGCCTGGCCATCG
		ACGCCTACCCCCCTGACCAAGCACCCCAACCAGGAGTACGCCGACGTGTTCCACCTGTACCTGCAGTACATCCGGAAG
		CTGCACGACGAGCTGACCGGCCACATGCTGGACATGTACAGCGTGATGCTGACCAACGACAACACCAGCCGGTACT
		GGGAGCCCGAGTTCTACGAGGCCATGTACACCCCCCACACCGTGCTGCAG
298	分泌信号序列（带下划线） NSP7	ATGGGCGTGACCGCCCCCCGGACCCTGATCCTGCTCCTGAGCGGCGCCCTGGCCCTGACCGAAACCTGGGCCGGC AGCAGCAAGATGAGCGACGTGAAGTGCACCAGCGTGGTCCTGCTCAGCGTGCTGCAGCAACTGCGGGTGGAGAGCT CCAGCAAGCTGTGGGCCCAGTGCGTCCAGCTCCACACGACATCCTGCTGGCCAAGGACACCACAGAGGCCTTCGA GAAGATGGTGAGCCTGTTGAGCGTGCTGCTGAGCATGCAGGGCGCCGTGGACATCAACAAGCTGTGCGAGGAAATG CTGGACAACCGGGGCCACCCTGCAG
299	多联体（NSP13-G4S-NSP12-G4S-NSP7）	ATGGGGGCCGTGGGCGCCTGCGTGCTGTAACAGTCAGACCAGCCTGCGGTGCGGCGCCTGCATCCGCAGGCCC TTCCTGTGCTGTAAGTGCTGCTACGACCACCGTGATTAGCACAAGCCACAAGCCTCGTGCTCAGCGTGAACCCCTACGT GTGCAACGCCCCCGGCTGCGACGTGACAGACGTGACCCAGCTGTACCTGGGCGGAATGAGCTACTATTGTAAGAGT CACAAGCCCCCTATCAGCTTCCCCCTGTGCGCCAACGGCCAGGTGTTCGGCCTGTACAAGAACACCTGCGTGGGCA GCGACAACGTGACCGACTTCAACGCCATCGCCACCTGCGACTGGACCAACGCCGGCGACTACATCCTGGCCAACAC CTGCACCGAGCGGCTGAAGCTGTTCGCCGCTGAAACACTGAAGGCCACCGAGGAAACCTTCAAGCTGAGCTACGGC ATCGCCACCGTGCGGGAGGTGCTCAGCGATCGGGAACTGCACCTGAGCTGGGAGGTGGGCAAGCCCCGGCCTCCT CTGAACCGGAACTACGTGTTCACCGGCTACCGGGTGACCAAGAACAGCAAGGTGCAGATCGGCGAGTACACCTTCG AGAAGGGCGACTACGGCGACGCCGTGGTCTACCGGGGCACCACAACCTACAAGCTGGGCGACTACTTCGT GCTGACCAGCCACACCGTGATGCCCCTGAGCGCCCCCACCCTGGTGCCCCAGGAACACTACGTGCGGATCACCGGC CTGTACCCCACCCTGAACATCAGCGACGAGTTCAGCTCTAACGTCGCCAACTACCAGAAAGTGGGAATGCAGAAGTA TAGCACACTGCAGGGCCCCCCAGGCACCGGCAAGAGCCACTTCGCCATCGGCCTGGCCCTGTACTACCCCAGCGCC CGGATCGTGTACACCGCCTGCAGCCACGCCGCCGTGGACGCCCTGTGCGAGAAGGCCCTGAAGTACCTGCCCATCG ACAAGTGCAGCCGGATCATTCCCGCTCGGGCTCGGGTGGAGTGCTTCGACAAGTTCAAGGTGAACAGTACCCTCGA GCAGTACGTGTTCTGCACCGTGAACGCCCTGCCCGAAACAACTGCCGACATCGTGGTGTTCGACGAGATCAGCATGG CCACCAACTACGACCTGAGCGTGGTTAACGCCCGGCTGCGGGCCAAGCACTACGTGTACATCGGCGACCCCGCCCA GCTGCCCGCCCCCCGGACCCTGCTCACCAAGGGCACCCTGGAGCCCGAGTACTTCAACAGCGTGTGCCGGCTGATG AAGACCATCGGCCCCGACATGTTCCTGGGCACCTGCCGGCGGTGCCCCGCCGAGATCGTGGACACCGTGAGCGCC CTGGTGTACGACAACAAGCTGAAGGCCCACAAGGACAAGAGCGCCCAGTGCTTCAAGATGTTCTACAAGGGCGTGAT CACCCACGACGTGAGCAGCGCCATCAACCGGCCCCAGATCGGCGTGGTGCGGGAGTTCCTGACCCGGAACCCCGC CTGGCGGAAGGCCGTGTTCATCAGCCCCTACAACAGCCAGAACGCCGTGGCCAGCAAGATCCTGGGCCTGCCCACC

[1186]

		CAGACCGTGGACAGCTCTCAGGGCAGCGAGTACGACTACGTGATCTTCACCCAGACCACCGAAACAGCCCACAGCT
		GCAACGTCAACCGCTTCAACGTGGCCATCACCCGGGCCAAGGTGGGCATCCTGTGCATCATGAGCGACCGGGACCT
		GTACGACAAGCTGCAGTTCACCAGCCTGGAGATCCCCCGGAGGAACGTGGCCACCCTGCAG**GGAGGAGGGGGCTC**
		TGGTGGCGGAGGAAGTAGCGCCGACGCCCAGAGCTTCCTGAACCGGGTGTGCGGCGTGAGCGCCGCTCGGCTGAC
		CCCTTGCGGAACCGGAACCAGTACCGACGTGGTCTACCGGGCCTTCGACATCTACAACGACAAGGTGGCCGGCTTC
		GCCAAGTTCCTGAAGACCAACTGCTGTCGGTTCCAGGAGAAGGACGAGGACGATAACCTGATCGACAGCTATTTCGT
		CGTGAAGCGGCACACCTTCAGCAACTACCAGCACGAGGAAACCATCTACAACCTGCTCAAGGACTGCCCCGCCGTG
		GCCAAGCACGACTTCTTTAAGTTCCGGATCGACGGCGACATGGTGCCCCACATCAGTCGGCAACGGCTGACCAAGTA
		CACCATGGCCGACCTCGTGTACGCCCTGCGGCACTTCGACGAGGGCAACTGCGACACCCTGAAGGAGATCCTGGTG
		ACCTACAACTGCTGCGACGACGACTATTTCAATAAGAAGATTGGTACGATTTTGTGGAAAACCCTGACATCCTGCGG
		GTGTACGCCAACCTGGGCGAGCGGGTGCGGCAGGCCCTCCTGAAAACCGTCCAGTTCTGCGACGCCATGCGGAAC
		GCCGGCATCGTGGGCGTGCTGACCCTGGATAACCAAGACCTGAACGGCAACTGGTACGACTTCGGCGACTTCATCC
		AGACCACACCCGGCAGCGGCGTGCCCGTGGTTGACAGCTACTATAGCCTGTTGATGCCCATCCTGACCCTGACCCG
		GGCCCTGACCGCCGAGAGCCACGTGGATACCGATCTGACAAAGCCCTACATCAAGTGGGACCTGCTGAAGTACGAC
		TTCACCGAGGAGAGCGGCTGAAGCTGTTCGACCGGTACTTCAAGTACTGGGACCAGACCTACCACCCCAACTGCGTGAA
		CTGCCTGGACGACCGGTGCATCCTGCACTGCGCCAACTTCAACGTGCTGTTCAGCACCGTGTTCCCCCCTACCAGCT
		TCGGCCCCCTGGTGCGGAAGATTTTCGTCGACGGCGTGCCCTTCGTGGTGAGCACCGGCTACCACTTCCGGGAGCT
		GGGCGTGGTGCACAACCAGGACGTGAACCTGCACAGCTCCCGGCTGAGCTTCAAGGAGCTGCTGGTGTACGCCGCC
		GACCCCGCCATGCACGCCGCAAGCGGCAACCTGCTCCTGGACAAGCGGACCACCTGCTTCAGCGTGGCCGCCCTG
		ACCAACAACGTGGCCTTCCAGACAGTGAAACCCGGAAACTTCAACAAGGACTTCTACGACTTCGCCGTGAGCAAGGG
		CTTCTTCAAGGAGGGCAGCGTGGAGCTGAAGCACTTCTTCTTCGCCCAGGACGGCAACGCTGCCATTAGCGACT
		ACGACTACTACCGGTACAACCTGCCCACCATGTGCGACATCCGGCAGCTGTTGTTCGTGGTCGAGGTGGTGGACAAG
		TACTTCGACTGCTACGACGGCGGCTGCATCAACGCCAACCAGGTGATCGTGAACAACCTGGACAAGAGCGCCGGCT
		TCCCCTTCAACAAGTGGGGCAAGGCCCGGCTGTACTACGACAGCATGAGCTACGAGGACCAGGACGCCCTGTTCGC
		CTACACCAAGCGGAACGTGATCCCCACCATCACCCAGATGAACCTGAAGTACGCCATCAGCGCCAAGAACCGGGCC
		CGGACCGTGGCCGGCGTGAGCATCTGCAGCACCATGACCAACCGGCAGTTCCACCAGAAGCTGCTCAAAAGTATCG
		CCGCTACCCGGGGCGCCACCGTGGTTATCGGCACCAGCAAGTTCTACGGCGGCTGGCACAACATGCTGAAGACCGT
		GTACAGCGACGTGGAGAACCCCCACCTGATGGGCTGGGACTACCCCAAGTGCGACCGGGCCATGCCCAACATGCTG
		CGGATCATGGCCAGCCTGGTGCTGGCCCGCAAGCATACCACCTGCTGCAGCCTGAGCCACCGGTTCTACCGGCTGG
		CCAACGAGTGCGCCCAGGTGCTGAGCGAGATGGTGATGTGCGGCGGGAGCCTGTACGTGAAGCCCGGCGGCACCA
		GCTCTGGCGACGCCACCACCGCCTACGCCAACAGCGTGTTCAACATCTGCCAGGCCGTGACCGCCAACGTGAACGC
		CCTGCTCAGCACCGACGGCAACAAGATCGCCGACAAGTACGTGCGGAACCTGCAGCACCGGCTGTACGAGTGCCTG
		TACCGGAACCGGGACGTGGACACCGACTTCGTGAACGAGTTTTACGCCTACCTGCGGAAGCACTTCAGCATGATGAT
		CCTGAGCGACGACGCCGTGGTGTGCTTCAACAGCACCTACGCCAGCCAGGGCCTGGTGGCCAGCATCAAGAACTTC
		AAGAGCGTGCTGTACTACCAGAACAACGTGTTCATGAGCGAGGCCAAGTGCTGGACCGAAACAGACCTGACCAAGG
		GCCCCCACGAGTTCTGCAGCCAGCACACCATGCTGGTGAAGCAGGGCGACGATTACGTGTACCTGCCCTACCCCGA
		CCCCAGCCGGATCCTGGGCGCCGGCTGCTTCGTGGACGACATCGTGAAGACCGACGGCACCCTGATGATCGAGCG
		GTTCGTGAGCCTGGCCATCGACGCCTACCCCCTGACCAAGCACCCCAACCAGGAGTACGCCGACGTGTTCCACCTG
		TACCTGCAGTACATCCGGAAGCTGCACGACGAGCTGACCGGCCACATGCTGGACATGTACAGCGTGATGCTGACCAA
		CGACAACACCAGCCGGTACTGGGAGCCCGAGTTCTACGAGGCCATGTACACCCCCCACACCGTGCTGCAG**GGAGGA**

[1187]

		GGGGGCTCTGGTGGCGGAGGAAGTAGCAAGATGAGCGACGTGAAGTGCACCAGCGTGGTCCTGCTCAGCGTGCTG CAGCAACTGCGGGTGGAGAGCTCCAGCAAGCTGTGGGCCCAGTGCGTCCAGCTCCACACAACGACATCCTGCTGGCCA AGGACACCACAGAGGCCTTCGAGAAGATGGTGAGCCTGTTGAGCGTGCTGCTGAGCATGCAGGGCGCCGTGGACAT CAACAAGCTGTGCGAGGAAATGCTGGACAACCGGGCCACCCTGCAG
300	多联体（NSP13-G4furG4S-NSP12-G4furG4S-NSP7）	ATGGGGGCCGTGGGCGCCTGCGTGCTGTGTAACAGTCAGACCAGCCTGCGGTGCGGCGCCTGCATCCGCAGGCCC TTCCTGTGCTGTAAGTGCTGCTACGACCACGTGATTAGCACAAGCCACAAGCTCGTGCTCAGCGTGAACCCCTACGT GTGCAACGCCCCCGGCTGCGACGTGACACGACGTGACCCAGCTGTACCTGGGCGGAATGAGCTACTATTGTAAGAGT CACAAGCCCCCTATCAGCTTCCCCCTGTGCGCCAACGGCCAGGTGTTCGGCCTGTACAAGAACACCTGCGTGGGCA GCGACAACGTGACCGACTTCAACGCCATCGCCACCTGCGACTGGACCAACGCCGGCGACTACATCCTGGCCAACAC CTGCACCGAGCGGCTGAAGCTGTTCGCCGCTGAAGGCCACCGAGGAAACCTTCAAGCTGAGCTACGGC ATCGCCACCGTGCGGGAGGTGCTCAGCGATCGGGAACTGCACCTGAGCTGGGAGGTGGGCAAGCCCCGGCCTCCT CTGAACCGGAACTACGTGTTCACCGGCTACCGGGTGACCAAGAACAGCAAGGTGCAGATCGGCGAGTACACCTTCG AGAAGGGCGACTACGGCGACGCCGTGGTCTACCGGGGCACCACAACCTACAAGCTGAACGTGGGCGACTACTTCGT GCTGACCAGCCACACCGTGATGCCCCTGAGCGCCCCCACCCTGGTGCCCCAGGAACACTACGTGCGGATCACCGGC CTGTACCCCACCCTGAACATCAGCGACGAGTTCAGCTCTAACGTCGCCAACTACCAGAAAGTGGGAATGCAGAAGTA TAGCACACTGCAGGGCCCCCCAGGCACCGGCAAGAGCCACTTCGCCATCGGCCCTGGCCCTGTACTACCCCAGCGCC CGGATCGTGTACACCGCCTGCAGCCACGCCGCCGTGGACGCCCTGTGCGAGAAGGCCCTGAAGTACCTGCCCATCG ACAAGTGCAGCCGGATCATTCCCGCTCGGGCTCGGGTGGAGTGCTTCGACAAGTTCAAGGTGAACAGTACCCTCGA GCAGTACGTGTTCTGCACCGTGAACGCCCTGCCCGAAACAACTGCCGACATCGTGGTGTTCGACGAGATCAGCATGG CCACCAACTACGACCTGAGCGTGGTTAACGCCCGGCTGCGGGCCAAGCACTACGTGTACATCGGCGACCCCGCCCA GCTGCCCGCCCCCCGGACCCTGCTCACCAAGGGCACCCTGGAGCCCGAGTACTTCAACAGCGTGTGCCGGCTGATG AAGACCATCGGCCCCGACATGTTCCTGGGCACCTGCCGGCGGTGCCCCGCCGAGATCGTGGACACCGTGAGCGCC CTGGTGTACGACAACAAGCTGAAGGCCCACAAGGACAAGAGCGCCCAGTGCTTCAAGATGTTCTACAAGGGCGTGAT CACCCACGACGTGAGCAGCGCCATCAACCGGCCCCAGATCGGCGTGGTGCGGGAGTTCCTGACCCGGAACCCCGC CTGGCGGAAGGCCGTGTTCATCAGCCCCTACAACAGCCAGAACGCCGTGGCCAGCAAGATCCTGGGCCTGCCCACC CAGACCGTGGACAGCTCTCAGGGCAGCGAGTACGACTACGTGATCTTCACCCAGACCACCGAAACAGCCCACAGCT GCAACGTCAACCGCTTCAACGTGGCCATCACCCGGGCCAAGGTGGGCATCCTGTGCATCATGAGCGACCGGGACCT GTACGACAAGCTGCAGTTCACCAGCCTGGAGATCCCCCGGAGGAACGTGGCCACCCTGCAG**GGAGGAGGGGGCAG** **ATCTAAGAGATCTGGTGGCGGAGGAAGT**AGCGCCGACGCCCAGAGCTTCCTGAACCGGGTGTGCGGCGTGAGCGC CGCTCGGCTGACCCCTTGCGGAACCGGAACCAGTACCGACGTGGTCTACCGGGCCTTCGACATCTACAACGACAAG GTGGCCGGCTTCGCCAAGTTCCTGAAGACCAACTGCTGTCGGTTCCAGGAGAAGGACGAGGACGATAACCTGATCG ACAGCTATTTCGTCGTGAAGCGGCACACCTTCAGCAACTACCAGCACGAGGAAACCATCTACAACCTGCTCAAGGAC TGCCCCGCCGTGGCCAAGCACGACTTCTTTAAGTTCCGGATCGACGGCGACATGGTGCCCCACATCAGTCGGCAAC GGCTGACCAAGTACACCATGGCCGACCTCGTGTACGCCCTGCGGCACTTCGACGAGGGCAACTGCGACACCCTGAA GGAGATCCTGGTGACCTACAACTGCTGCGACGACGACTATTTCAATAAGAAAGATTGGTACGATTTTGTGGAAAACCC TGACATCCTGCGGGTGTACGCCAACCTGGGCGAGCGGGTGCGGCAGGCCCTCCTGAAAACCGTCCAGTTCTGCGAC GCCATGCGGAACGCCGGCATCGTGGGCGTGCTGACCCTGGATAACCAAGACCTGAACGGCAACTGGTACGACTTCG GCGACTTCATCCAGACCACACCCGGCAGCGGCGTGCCCGTGGTTGACAGCTACTATAGCCTGTTGATGCCCATCCTG ACCCTGACCCGGGCCCTGACCGCCGAGAGCCACGTGGATACCGATCTGACAAAGCCCTACATCAAGTGGGACCTGC

[1188]

		TGAAGTACGACTTCACCGAGGAGCGGCTGAAGCTGTTCGACCGGTACTTCAAGTACTGGGACCAGACCTACCACCCC AACTGCGTGAACTGCCTGGACGACCGGTGCATCCTGCACTGCGCCAACTTCAACGTGCTGTTCAGCACCGTGTTCCC CCCTACCAGCTTCGGCCCCCTGGTGCGGAAGATTTTCGTCGACGGCGTGCCCTTCGTGGTGAGCACCGGCTACCAC TTCCGGGAGCTGGGCGTGGTGCACAACCAGGACGTGAACCTGCACAGCTCCCGGCTGAGCTTCAAGGAGCTGCTGG TGTACGCCGCCGACCCCGCCATGCACGCCGCAAGCGGCAACCTGCTCCTGGACAAGCGGACCACCTGCTTCAGCGT GGCCGCCCTGACCAACAACGTGGCCTTCCAGACAGTGAAACCCGGAAACTTCAACAAGGACTTCTACGACTTCGCCG TGAGCAAGGGCTTCTTCAAGGAGGGCAGCAGCGTGGAGCTGAAGCACTTCTTCTTCGCCCAGGACGGCAACGCTGC CATTAGCGACTACGACTACTACCGGTACAACCTGCCCACCATGTGCGACATCCGGCAGCTGTTGTTCGTGGTCGAGG TGGTGGACAAGTACTTCGACTGCTACGACGGCGGCTGCATCAACGCCAACCAGGTGATCGTGAACAACCTGGACAAG AGCGCCGGCTTCCCCTTCAACAAGTGGGGCAAGGCCCGGCTGTACTACGACAGCATGAGCTACGAGGACCAGGACG CCCTGTTCGCCTACACCAAGCGGAACGTGATCCCCACCATCACCCAGATGAACCTGAAGTACGCCATCAGCGCCAAG AACCGGGCCCGGACCGTGGCCGGCGTGAGCATCTGCAGCACCATGACCAACCGGCAGTTCCACCAGAAGCTGCTCA AAAGTATCGCCGCTACCCGGGGCGCCACCGTGGTTATCGGCACCAGCAAGTTCTACGGCGGCTGGCACAACATGCT GAAGACCGTGTACAGCGACGTGGAGAACCCCCACCTGATGGGCTGGGACTACCCCAAGTGCGACCGGGCCATGCC CAACATGCTGCGGATCATGGCCAGCCTGGTGCTGGCCCGCAAGCATACCACCTGCTGCAGCCTGAGCCACCGGTTC TACCGGCTGGCCAACGAGTGCGCCCAGGTGCTGAGCGAGATGGTGATGTGCGGCGGGAGCCTGTACGTGAAGCCC GGCGGCACCAGCTCTGGCGACGCCACCACCGCCTACGCCAACAGCGTGTTCAACATCTGCCAGGCCGTGACCGCCA ACGTGAACGCCCTGCTCAGCACCGACGGCAACAAGATCGCCGACAAGTACGTGCAGAACCTGCAGCACCGGCTGTA CGAGTGCCTGTACCGGAACCGGGACGTGGACACCGACTTCGTGAACGAGTTTTACGCCTACCTGCGGAAGCACTTCA GCATGATGATCCTGAGCGACGACGCCGTGGTGTGCTTCAACAGCACCTACGCCAGCCAGGGCCTGGTGGCCAGCAT CAAGAACTTCAAGAGCGTGCTGTACTACCAGAACAACGTGTTCATGAGCGAGGCCAAGTGCTGGACCGAAACAGACC TGACCAAGGGCCCCCACGAGTTCTGCAGCCAGCACACCATGCTGGTGAAGCAGGGCGACGATTACGTGTACCTGCC CTACCCCGACCCCAGCCGGATCCTGGGCGCCGGCTGCTTCGTGGACGACATCGTGAAGACCGACGGCACCCTGATG ATCGAGCGGTTCGTGAGCCTGGCCATCGACGCCTACCCCCTGACCAAGCACCCCAACCAGGAGTACGCCGACGTGT TCCACCTGTACCTGCAGTACATCCGGAAGCTGCACGACGAGCTGACCGGCCACATGCTGGACATGTACAGCGTGATG CTGACCAACGACAACACCAGCCGGTACTGGGAGCCCGAGTTCTACGAGGCCATGTACACCCCCACACCGTGCTGC AGGGAGGAGGGGGCAGATCTAAGAGATCTGGTGGCGGAGGAAGTAGCAAGATGAGCGACGTGAAGTGCACCAGCG TGGTCCTGCTCAGCGTGCTGCAGCAACTGCGGGTGGAGAGCTCCAGCAAGCTGTGGGCCCAGTGCGTCCAGCTCCA CAACGACATCCTGCTGGCCAAGGACACCACAGAGGCCTTCGAGAAGATGGTGAGCCTGTTGAGCGTGCTGCTGAGC ATGCAGGGCGCCGTGGACATCAACAAGCTGTGCGAGGAAATGCTGGACAACCGGGCCACCCTGCAG	
301	与 T4 foldon 多聚化结构域融合的 SARS-CoV-2 RBD 免疫原	MGVKVLFALICIAVAEAKRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVS PTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFE RDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNF*GYIPE* *APRDGQAYVRKDGEWVLLSTFL*
302	刺突	MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDN PVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSLLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSA NNCTFEYVSQPFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLLALHRS YLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRF

[1189]

		PNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIA PGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPL QSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTT DAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAEH VNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSIIAYTMSLGAENSVAYSNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCT MYICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLL FNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYR FNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSSTASALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPPE AEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPA QEKNFTTAPAICHDGKAHFPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEEL DKYFKNHTSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCC MTSCCSCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVLKGVKLHYT
	303	与 T4 foldon 多聚化结构域融合的 SARS-CoV-2 RBD 免疫原	ATGGGAGTCAAAGTTCTGTTTGCCCTGATCTGCATTGCTGTGGCCGAGGCCAAGAGAGTCCAACCAACAGAATCTATT GTTAGATTTCCTAATATTACAAACTTGTGCCCTTTTGGTGAAGTTTTTAACGCCACCAGATTTGCATCCGTGTATGCTTG GAACAGGAAGAGAATCAGCAACTGTGTTGCTGATTATTCTGTCCTATATAATTCCGCATCATTTTCCACTTTTAAGTGTT ATGGAGTGTCTCCTACTAAATTAAATGATCTCTGCTTTACTAATGTCTATGCAGATTCATTTGTAATTAGAGGTGATGAA GTCAGACAAATCGCTCCAGGGCAAACTGGAAAGATTGCTGATTATATAATTATAAATTACCAGATGATTTTACAGGCTGCG TTATAGCTTGGAATTCTAACAATCTTGATTCTAAGGTTGGTGGTAATTATAATTACCTGTATAGATTGTTTAGGAAGTCT AATCTCAAACCTTTTGAGAGAGATATTTCAACTGAAATCTATCAGGCCGGTAGCACACCTTGTAATGGTGTTGAAGGTT TTAATTGTTACTTTCCTTTACAATCATATGGTTTCCAACCCACTAATGGTGTTGGTTACCAACCATACAGAGTAGTAGTA CTTTCTTTTGAACTTCTACATGCACCAGCAACTGTTTGTGGACCTAAAAAGTCTACTAATTTGGTTAAAAACAAATGTGT CAATTTC*GGGTATATCCCTGAAGCCCCCAGGGACGGCCAGGCTTACGTCAGAAAGGATGGAGAGTGGGTGCTCTTGA* *GCACCTTCCTG*
	304	刺突	ATGTTCGTGTTCCTGGTGCTGCTGCCTCTGGTGTCCAGCCAGTGTGTGAACCTGACCACCAGAACACAGCTGCCTCC AGCCTACACCAACAGCTTTACCAGAGGCGTGTACTACCCCGACAAGGTGTTCAGATCCAGCGTGCTGCACTCTACCC AGGACCTGTTCCTGCCTTTCTTCAGCAACGTGACCTGGTTCCACGCCATCCACGTGTCCGGCACCAATGGCACCAAG AGATTCGACAACCCCGTGCTGCCCTTCAACGACGGGGTGTACTTTGCCAGCACCGAGAAGTCCAACATCATCAGAGG CTGGATCTTCGGCACCACACTGGACAGCAAGACCCAGAGCCTGCTGATCGTGAACAACGCCACCAACGTGGTCATCA AAGTGTGCGAGTTCCAGTTCTGCAACGACCCCTTCCTGGGCGTCTACTACCACAAGAACAACAAGAGCTGGATGGAA AGCGAGTTCCGGGTGTACAGCAGCGCCAACAACTGCACCTTCGAGTACGTGTCCCAGCCTTTCCTGATGGACCTGGA AGGCAAGCAGGGCAACTTCAAGAACCTGCGCGAGTTCGTGTTTAAGAACATCGACGGCTACTTCAAGATCTACAGCA AGCACACCCCTATCAACCTCGTGCGGGATCTGCCTCAGGGCTTCTCTGCTCTGGAACCCCTGGTGGATCTGCCCATC GGCATCAACATCACCCGGTTTCAGACACTGCTGGCCCTGCACAGAAGCTACCTGACACCTGGCGATAGCAGCAGCG GATGGACAGCTGGTGCCGCCGCTTACTATGTGGGCTACCTGCAGCCTAGAACCTTCCTGCTGAAGTACAACGAGAAC GGCACCATCACCGACGCCGTGGATTGTGCTCTGGATCCTCTGAGCGAGACAAAGTGCACCCTGAAGTCCTTCACCGT GGAAAAGGGCATCTACCAGACCAGCAACTTCCGGGTGCAGCCCACCGAATCCATCGTGCGGTTCCCCAATATCACCA ATCTGTGCCCCTTCGGCGAGGTGTTCAATGCCACCAGATTCGCCTCTGTGTACGCCTGGAACCGGAAGCGGATCAGC AATTGCGTGGCCGACTACTCCGTGCTGTACAACTCCGCCAGCTTCAGCACCTTCAAGTGCTACGGCGTGTCCCCTAC

[1190]

		CAAGCTGAACGACCTGTGCTTCACAAACGTGTACGCCGACAGCTTCGTGATCCGGGGAGATGAAGTGCGGCAGATTG
		CCCCTGGACAGACAGGCAAGATCGCCGACTACAACTACAAGCTGCCCGACGACTTCACCGGCTGTGTGATTGCCTG
		GAACAGCAACAACCTGGACTCCAAAGTCGGCGGCAACTACAATTACCTGTACCGGCTGTTCCGGAAGTCCAATCTGA
		AGCCCTTCGAGCGGGACATCTCCACCGAGATCTATCAGGCCGGCAGCACCCCTTGTAACGGCGTGGAAGGCTTCAA
		CTGCTACTTCCCACTGCAGTCCTACGGCTTTCAGCCCACAAATGGCGTGGGCTATCAGCCCTACAGAGTGGTGGTGC
		TGAGCTTCGAACTGCTGCATGCCCCTGCCACAGTGTGCGGCCCTAAGAAAAGCACCAATCTCGTGAAGAACAAATGC
		GTGAACTTCAACTTCAACGGCCTGACCGGCACCGGCGTGCTGACAGAGAGCAACAAGAAGTTCCTGCCATTCCAGCA
		GTTTGGCCGGGATATCGCCGATACCACAGACGCCGTTAGAGATCCCCAGACACTGGAAATCCTGGACATCACCCCTT
		GCAGCTTCGGCGGAGTGTCTGTGATCACCCCTGGCACCAACACCAGCAATCAGGTGGCAGTGCTGTACCAGGACGT
		GAACTGTACCGAAGTGCCCGTGGCCATTCACGCCGATCAGCTGACACCTACATGGCGGGTGTACTCCACCGGCAGC
		AATGTGTTTCAGACCAGAGCCGGCTGTCTGATCGGAGCCGAGCACGTGAACAATAGCTACGAGTGCGACATCCCCAT
		CGGCGCTGGAATCTGCGCCAGCTACCAGACACAGACAAACAGCCCTCGGAGAGCCAGAAGCGTGGCCAGCCAGAG
		CATCATTGCCTACACAATGTCTCTGGGCGCCGAGAACAGCGTGGCCTACTCCAACAACTCTATCGCTATCCCCACCAA
		CTTCACCATCAGCGTGACCACAGAGATCCTGCCTGTGTCCATGACCAAGACCAGCGTGGACTGCACCATGTACATCT
		GCGGCGATTCCACCGAGTGCTCCAACCTGCTGCTGCAGTACGGCAGCTTCTGCACCCAGCTGAATAGAGCCCTGAC
		AGGGATCGCCGTGGAACAGGACAAGAACACCCAAGAGGTGTTCGCCCAAGTGAAGCAGATCTACAAGACCCCTCCTA
		TCAAGGACTTCGGCGGCTTCAATTTCAGCCAGATTCTGCCCGATCCTAGCAAGCCCAGCAAGCGGAGCTTCATCGAG
		GACCTGCTGTTCAACAAAGTGACACTGGCCGACGCCGGCTTCATCAAGCAGTATGGCGATTGTCTGGGCGACATTGC
		CGCCAGGGATCTGATTTGCGCCCAGAAGTTTAACGGACTGACAGTGCTGCCTCCTCTGCTGACCGATGAGATGATCG
		CCCAGTACACATCTGCCCTGCTGGCCGGCACAATCACAAGCGGCTGGACATTTGGAGCAGGCGCCGCTCTGCAGAT
		CCCCTTTGCTATGCAGATGGCCTACCGGTTCAACGGCATCGGAGTGACCCAGAATGTGCTGTACGAGAACCAGAAGC
		TGATCGCCAACCAGTTCAACAGCGCCATCGGCAAGATCCAGGACAGCCTGAGCAGCACAGCAAGCGCCCTGGGAAA
		GCTGCAGGACGTGGTCAACCAGAATGCCCAGGCACTGAACACCCTGGTCAAGCAGCTGTCCTCCAACTTCGGCGCC
		ATCAGCTCTGTGCTGAACGATATCCTGAGCAGACTGGACCCTCCTGAGGCCGAGGTGCAGATCGACAGACTGATCAC
		AGGCAGACTGCAGAGCCTCCAGACATACGTGACCCAGCAGCTGATCAGAGCCGCCGAGATTAGAGCCTCTGCCAAT
		CTGGCCGCCACCAAGATGTCTGAGTGTGTGCTGGGCCAGAGCAAGAGAGTGGACTTTTGCGGCAAGGGCTACCACC
		TGATGAGCTTCCCTCAGTCTGCCCCTCACGGCGTGGTGTTTCTGCACGTGACATATGTGCCCGCTCAAGAGAAGAAT
		TTCACCACCGCTCCAGCCATCTGCCACGACGGCAAAGCCCACTTTCCTAGAGAAGGCGTGTTCGTGTCCAACGGCAC
		CCATTGGTTCGTGACACAGCGGAACTTCTACGAGCCCCAGATCATCACCACCGACAACACCTTCGTGTCTGGCAACT
		GCGACGTCGTGATCGGCATTGTGAACAATACCGTGTACGACCCTCTGCAGCCCGAGCTGGACAGCTTCAAAGAGGAA
		CTGGACAAGTACTTTAAGAACCACACAGCCCCGACGTGGACCTGGGCGATATCAGCGGAATCAATGCCAGCGTCGT
		GAACATCCAGAAAGAGATCGACCGGCTGAACGAGGTGGCCAAGAATCTGAACGAGAGCCTGATCGACCTGCAAGAA
		CTGGGGAAGTACGAGCAGTACATCAAGTGGCCCTGGTACATCTGGCTGGGCTTTATCGCCGGACTGATTGCCATCGT
		GATGGTCACAATCATGCTGTGTTGCATGACCAGCTGCTGTAGCTGCCTGAAGGGCTGTTGTAGCTGTGGCAGCTGCT
		GCAAGTTCGACGAGGACGATTCTGAGCCCGTGCTGAAGGGCGTGAAACTGCACTACACA
305	经修饰的 CVB3	TTAAAACAGCCTGTGGGTTGATCCCACCCACAGGCCCATTGGGCGCTAGCACTCTGGTATCACGGTACCTTTGTGCG
		CCTGTTTTATACCCCCTCCCCCAACTGTAACTTAGAAGTAACACACACCGATCAACAGTCAGCGTGGCACACCAGCCA
		CGTTTTGATCAAGCACTTCTGTTACCCCGGACTGAGTATCAATAGACTGCTCACGCGGTTGAAGGAGAAAGCGTTCGT
		TATCCGGCCAACTACTTCGAAAAACCTAGTAACACCGTGGAAGTTGCAGAGTGTTTCGCTCAGCACTACCCCAGTGTA

[1191]

		GATCAGGTCGATGAGTCACCGCATTCCCCACGGGCGACCGTGGCGGTGGCTGCGTTGGCGGCCTGCCCATGGGGA AACCCATGGGACGCTCTAATACAGACATGGTGCGAAGAGTCTATTGAGCTAGTTGGTAGTCCTCCGGCCCCTGAATG CGGCTAATCCTAACTGCGGAGCACACACCCTCAAGCCAGAGGGCAGTGTGTCGTAACGGGCAACTCTGCAGCGGAA CCGACTACTTTGGGTGTCCGTGTTTCATTTTATTCCTATACTGGCTGCTTATGGTGACAATTGAGAGATCGTTACCATA TAGCTATTGGATTGGCCATCCGGTGACTAATAGAGCTATTATATATCCCCTTTGTTGGGTTTATACCACTTAGCTTGAAA GAGGTTAAAACATTACAATTCATTGTTAAGTTGAATACAGCAAC
306	经修饰的 EV71	TTAAAACAGCTGTGGGTTGTCACCCACCCACAGGGTCCACTGGGCGCTAGTACACTGGTATCTCGGTACCTTTGTAC GCCTGTTTTATACCCCCTCCCTGATTTGCAACTTAGAAGCAACGCAAACCAGATCAATAGTAGGTGTGACATACCAGT CGCATCTTGATCAAGCACTTCTGTATCCCCGGACCGAGTATCAATAGACTGTGCACACGGTTGAAGGAGAAAACGTCC GTTACCCGGCTAACTACTTCGAGAAGCCTAGTAACGCCATTGAAGTTGCAGAGTGTTTCGCTCAGCACTCCCCCCGT GTAGATCAGGTCGATGAGTCACCGCATTCCCCACGGGCGACCGTGGCGGTGGCTGCGTTGGCGGCCTGCCTATGG GGTAACCCATAGGACGCTCTAATACGGACATGGCGTGAAGAGTCTATTGAGCTAGTTAGTAGTCCTCCGGCCCCTGA ATGCGGCTAATCCTAACTGCGGAGCACATACCCTTAATCCAAAGGGCAGTGTGTCGTAACGGGCAACTCTGCAGCGG AACCGACTACTTTGGGTGTCCGTGTTTCTTTTTATTCTTGTATTGGCTGCTTATGGTGACAATTAAAGAATTGTTACCAT ATAGCTATTGGATTGGCCATCCAGTGTCAAACAGAGCTATTGTATATCTCTTTGTTGGATTCACACCTCTCACTCTTGA AACGTTACACACCCTCAATTACATTATACTGCTGAACACGAAGCGGCCACC

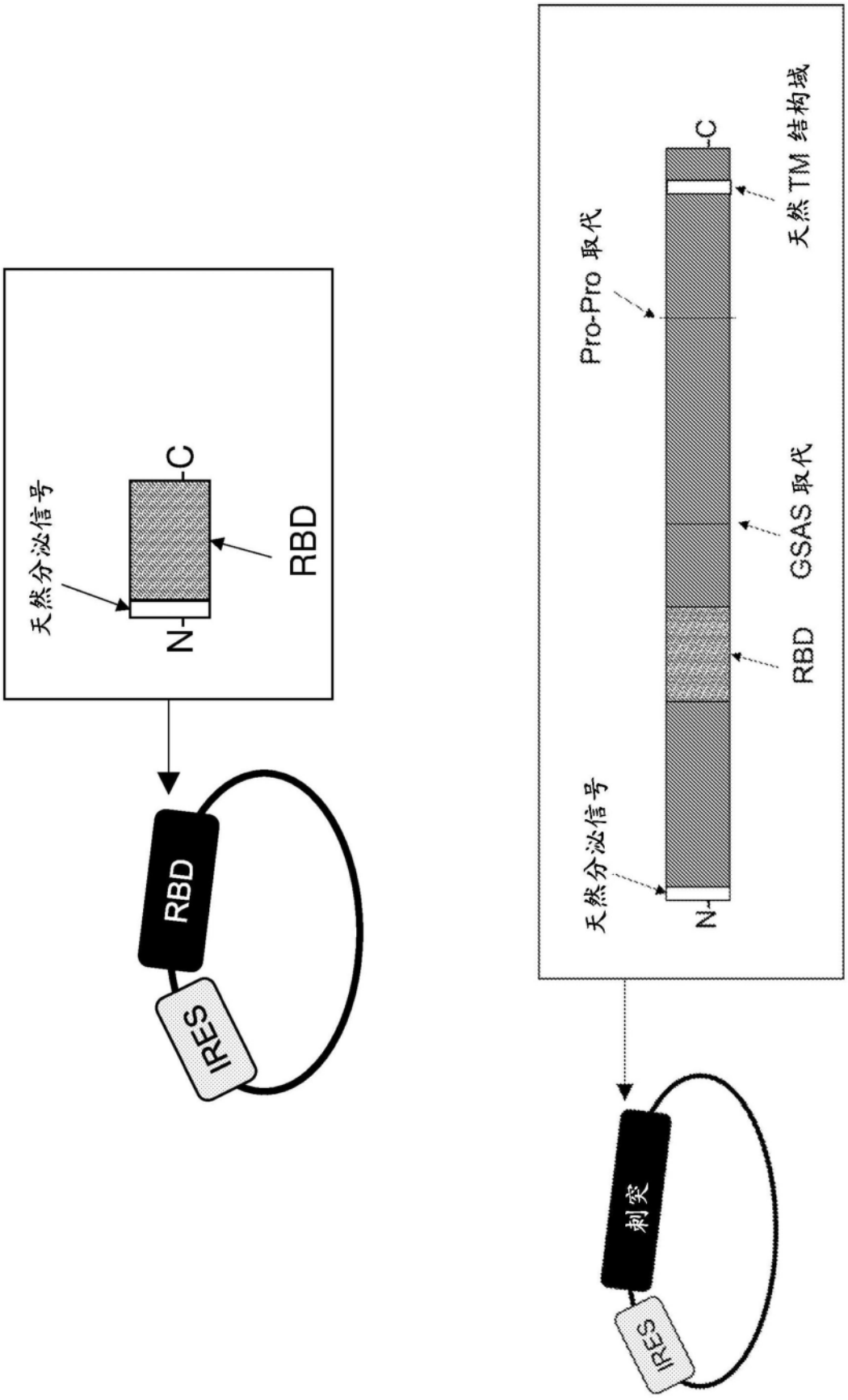

天然分泌信号
C
N
RBD
RBD
IRES
天然分泌信号
Pro-Pro 取代
C
天然 TM 结构域
GSAS 取代
RBD
N
刺突
IRES

图1

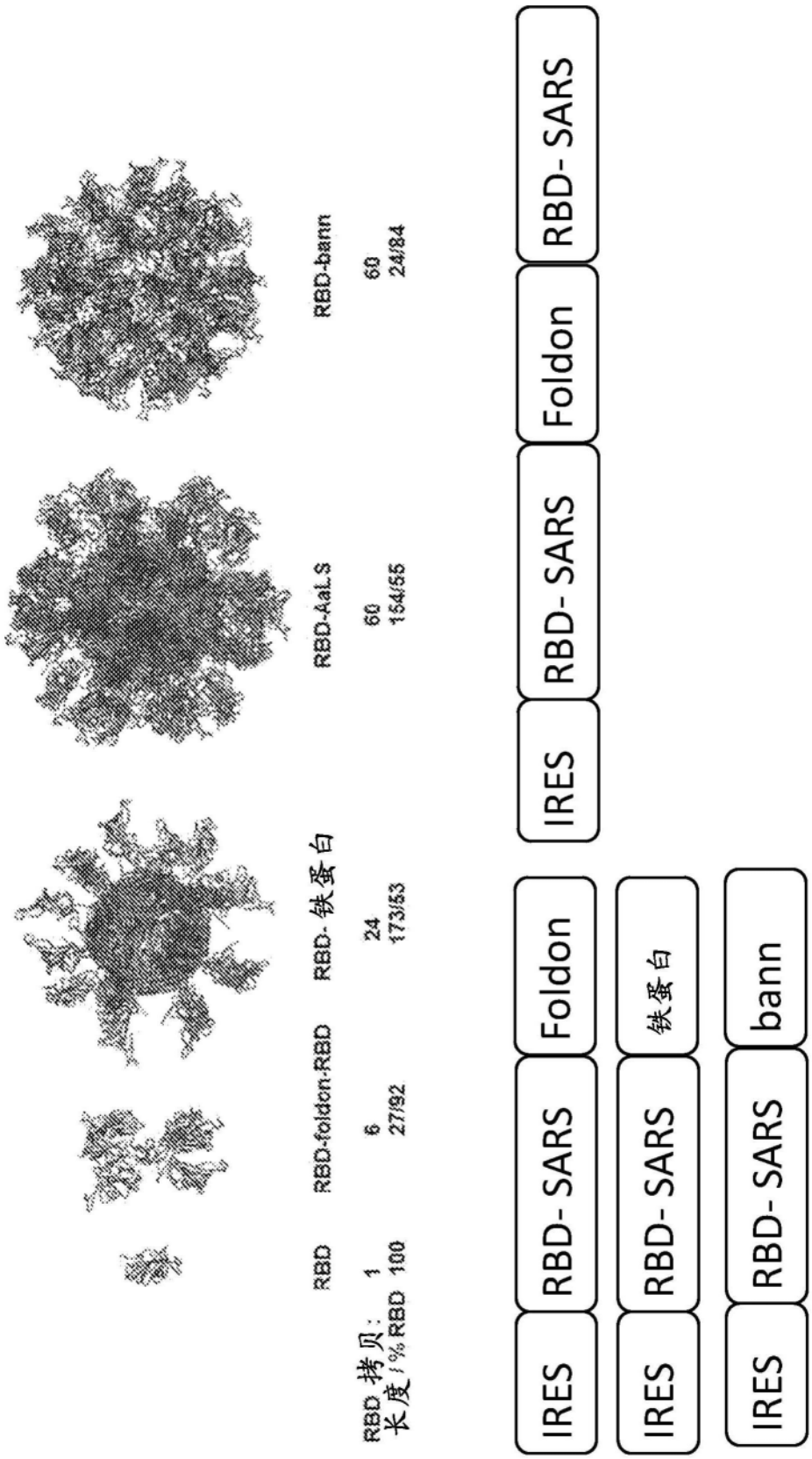
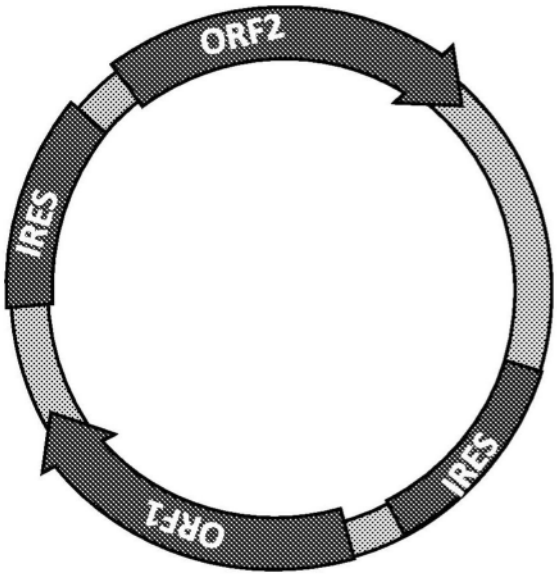
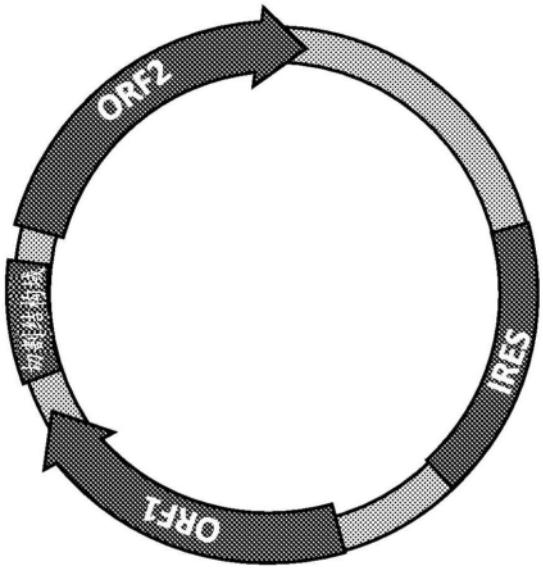

RBD
RBD-foldon-RBD
RBD-铁蛋白
RBD-AaLS
RBD-bann
RBD 拷贝：
长度 / % RBD
1
100
6
27/92
24
173/53
60
154/55
60
24/84
IRES
RBD- SARS
Foldon
IRES
RBD- SARS
铁蛋白
IRES
RBD- SARS
bann
IRES
RBD- SARS
Foldon
IRES
RBD- SARS

图2



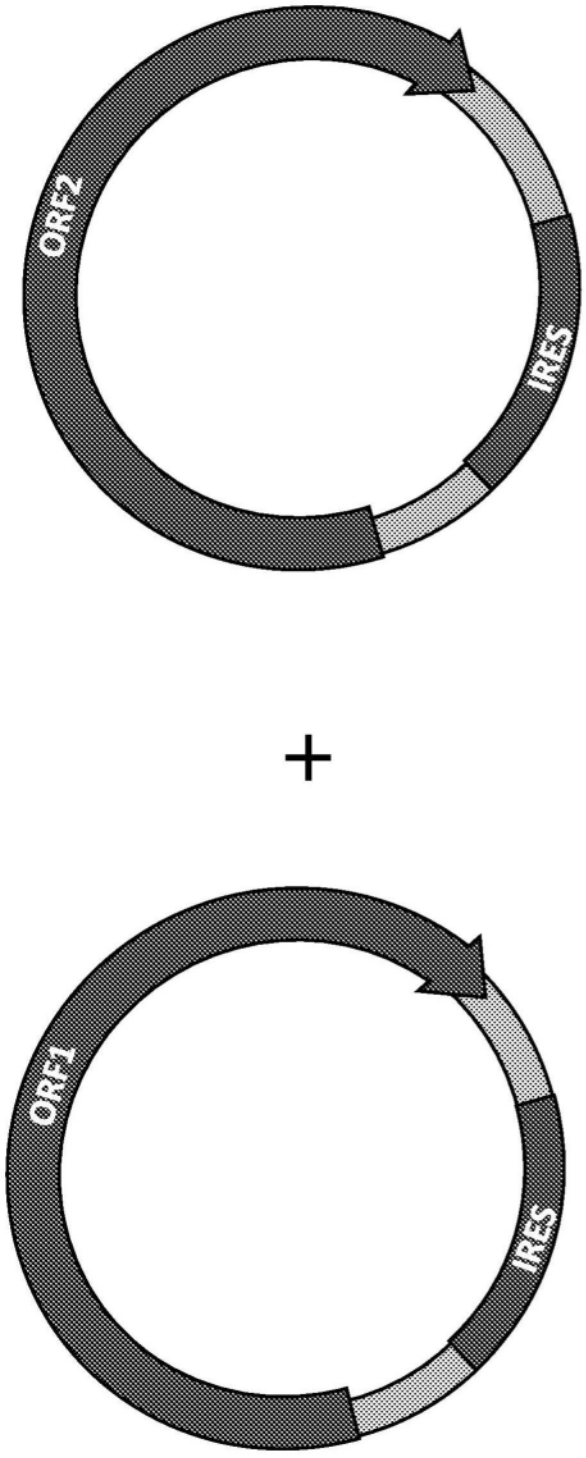
实例	ORF1	ORF2	其中
A	免疫原1	免疫原2	免疫原1和免疫原2各自均为冠状病毒免疫原
B	免疫原1	免疫原2	免疫原1是冠状病毒免疫原，并且免疫原2是除冠状病毒免疫原以外的免疫原
C	免疫原	佐剂	ORF1编码冠状病毒免疫原，并且ORF2编码多肽佐剂。

图3



实例	ORF1	切割位点	ORF2	其中
A	免疫原1	2A,弗林蛋白酶,或弗林蛋白酶-2A	免疫原2	免疫原1和免疫原2各自均为冠状病毒免疫原
B	免疫原1	2A,弗林蛋白酶,或弗林蛋白酶-2A	免疫原2	免疫原1是冠状病毒免疫原，并且免疫原2是除冠状病毒免疫原以外的免疫原
C	免疫原	2A,弗林蛋白酶,或弗林蛋白酶-2A	佐剂	ORF1编码冠状病毒免疫原，并且ORF2编码多肽佐剂。

图4



实例	ORF1	ORF2	其中
A	免疫原1	免疫原2	免疫原1和免疫原2各自均为冠状病毒免疫原
B	免疫原1	免疫原2	免疫原1是冠状病毒免疫原，并且免疫原2是除冠状病毒免疫原以外的免疫原
C	免疫原	佐剂	ORF1编码冠状病毒免疫原，并且ORF2编码多肽佐剂。

图5

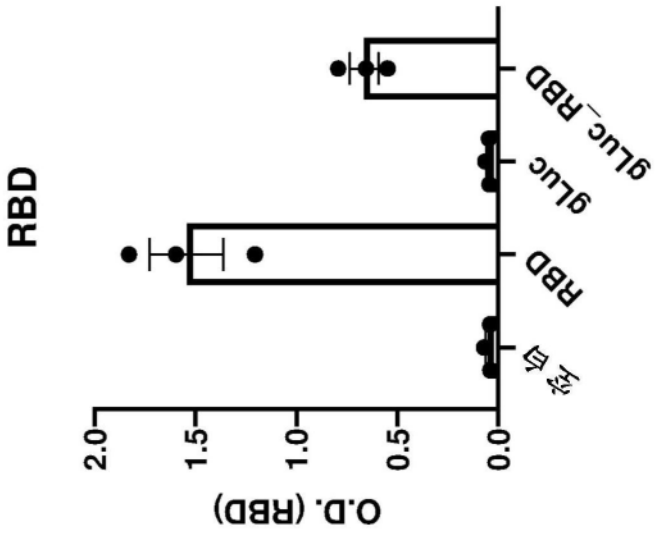

RBD
O.D. (RBD)
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
阴性
RBD
gLuc
gLuc_RBD

图6A

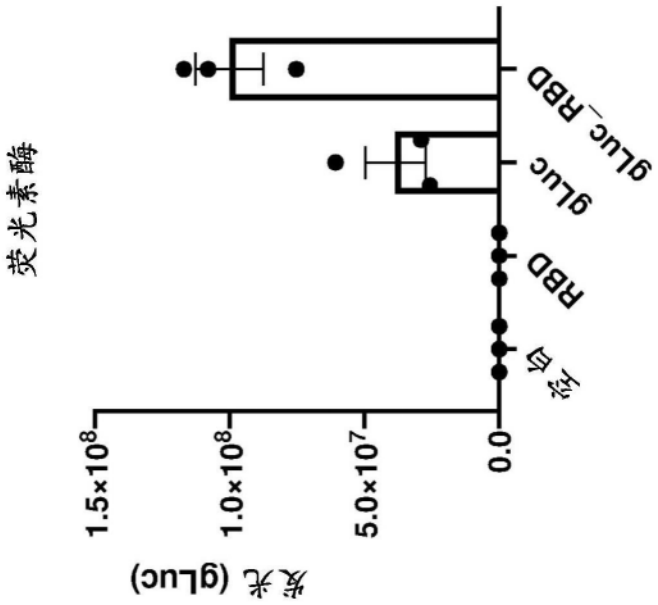

荧光素酶
荧光 (gLuc)
1.5×10^8
1.0×10^8
5.0×10^7
0.0
阴性
RBD
gLuc
gLuc_RBD

图6B

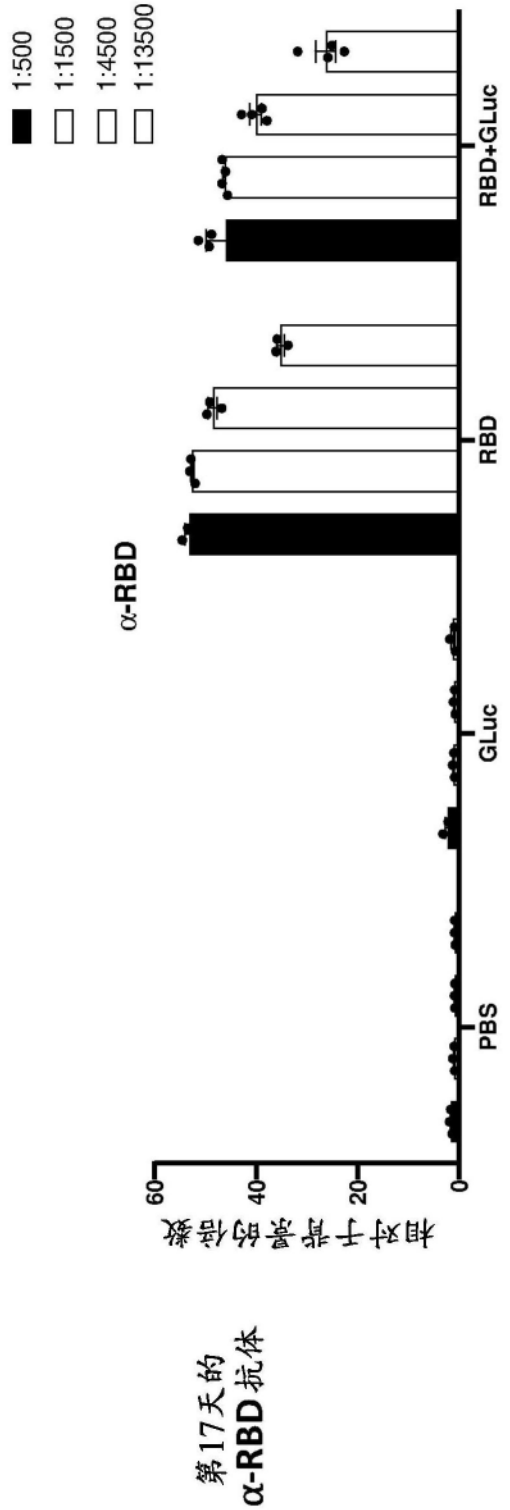

1:500
1:1500
1:4500
1:13500
α-RBD
PBS
GLuc
RBD
RBD+GLuc
0
20
40
60
相对于背景的倍数
第17天的
α-RBD抗体

图7A

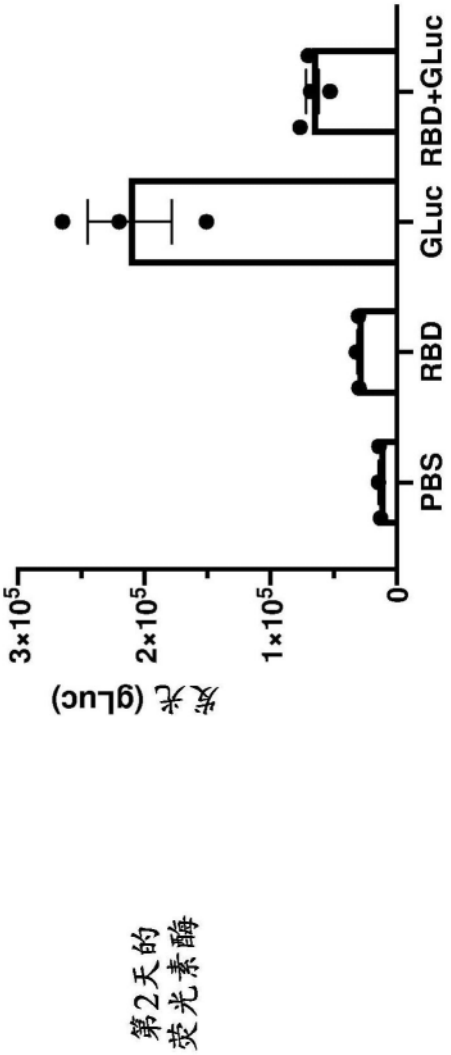


图7B

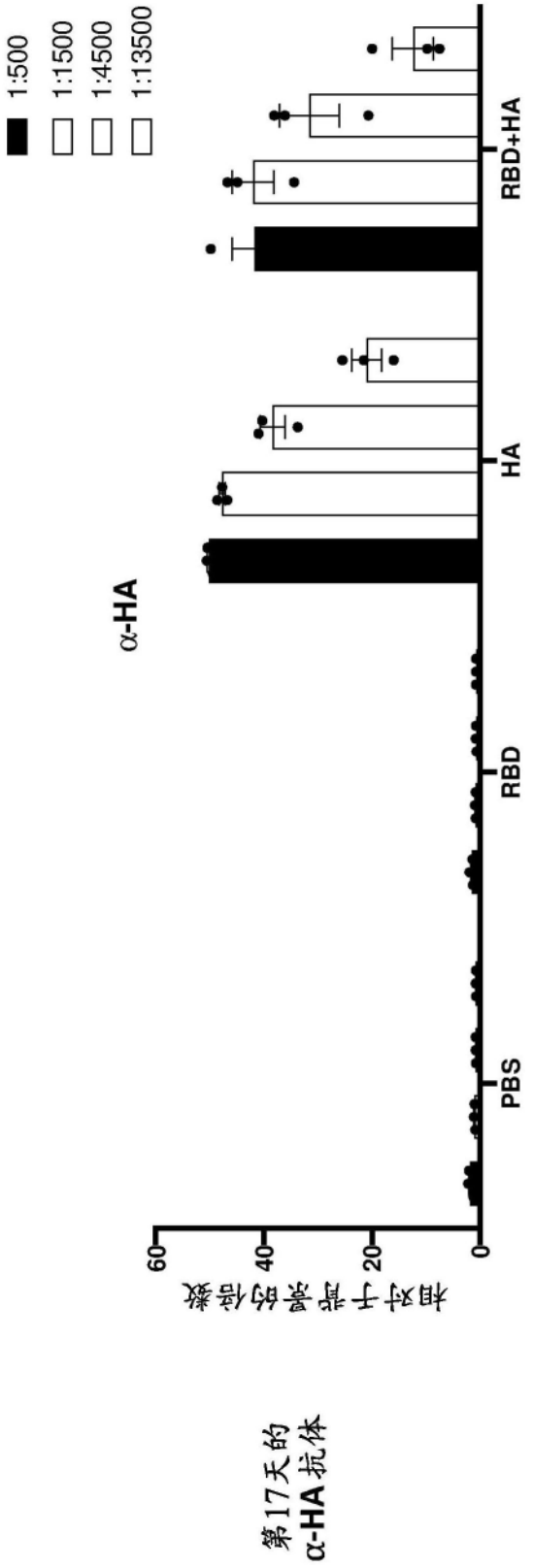

1:500
1:1500
1:4500
1:13500
α-HA
PBS
RBD
HA
RBD+HA
0
20
40
60
相对于背景的倍数
第17天的
α-HA抗体

图8A

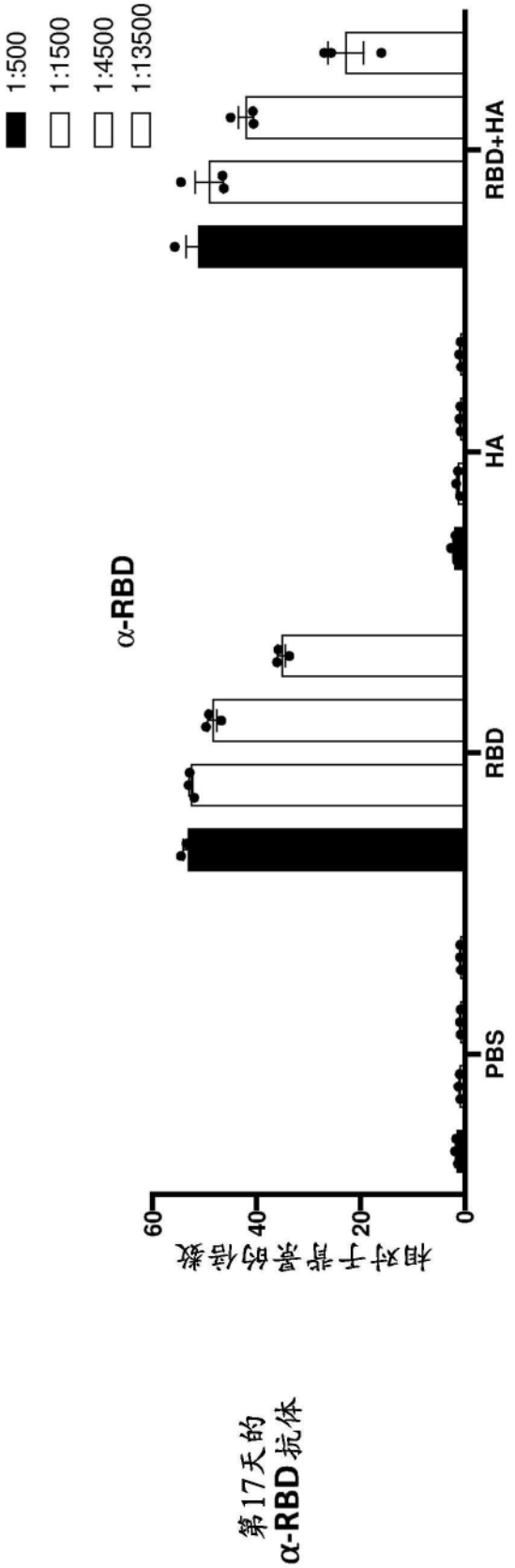

1:500
1:1500
1:4500
1:13500
α-RBD
PBS
RBD
HA
RBD+HA
0
20
40
60
相对于背景的倍数
第17天的
α-RBD抗体

图8B

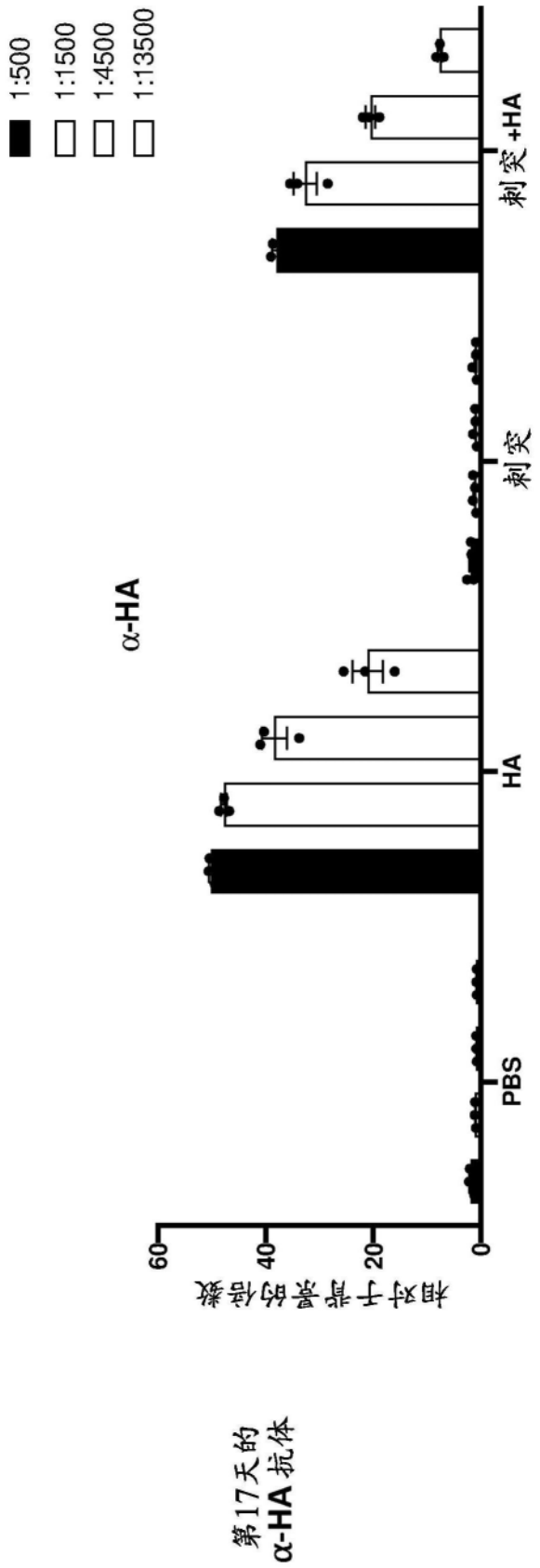

第17天的
α-HA 抗体
相对于背景的倍数
0
20
40
60
α-HA
1:500
1:1500
1:4500
1:13500
PBS
HA
刺突
刺突+HA

图9A

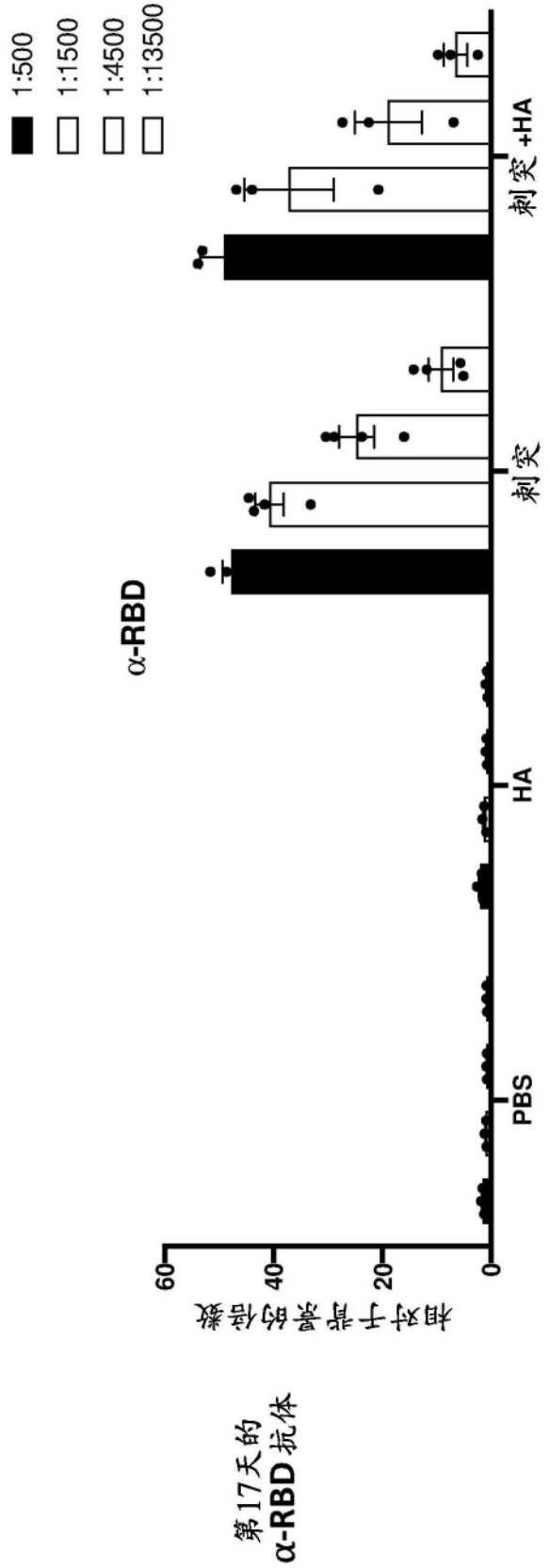

1:500
1:1500
1:4500
1:13500
α-RBD
PBS
HA
刺突
刺突+HA
0
20
40
60
相对于背景的倍数
第17天的
α-RBD 抗体

图9B

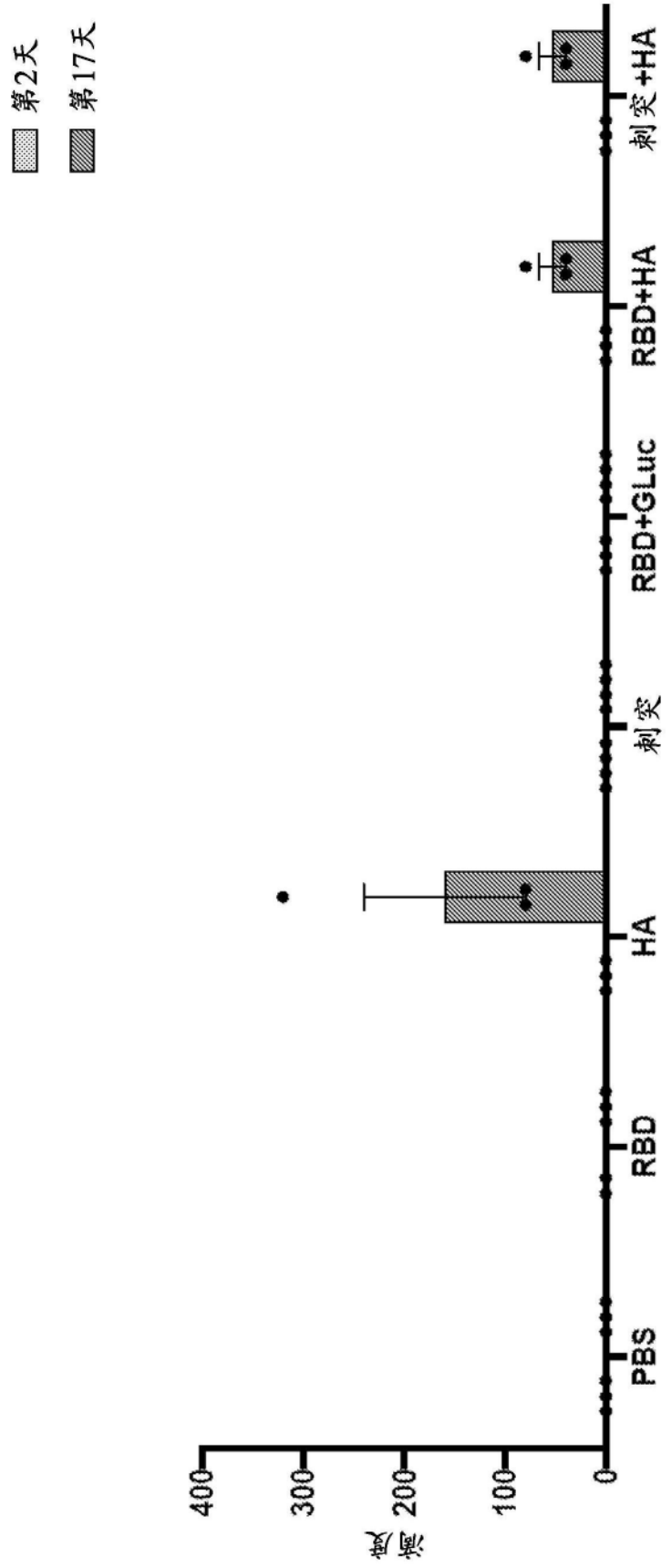


图10

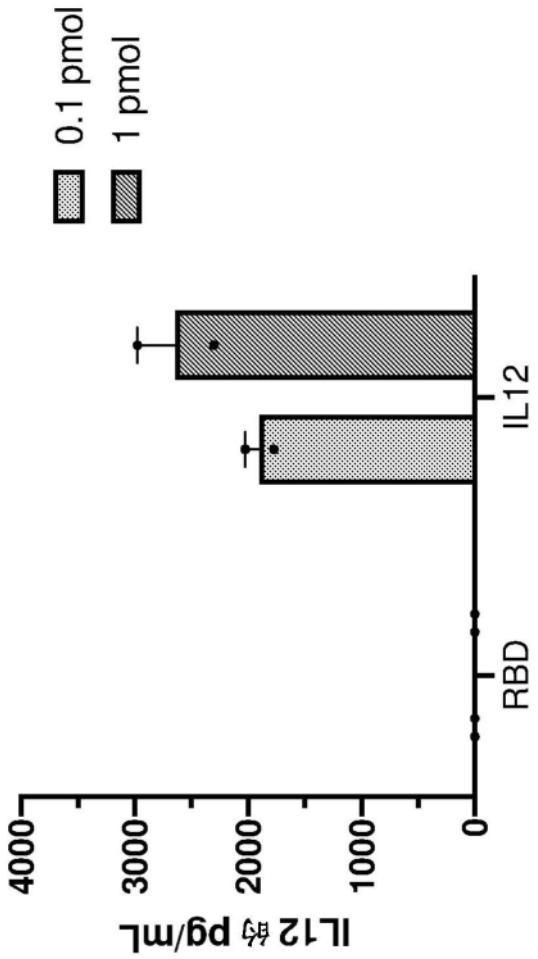

0.1 pmol
1 pmol
IL12
RBD
0
1000
2000
3000
4000
IL12 的 pg/mL

图11

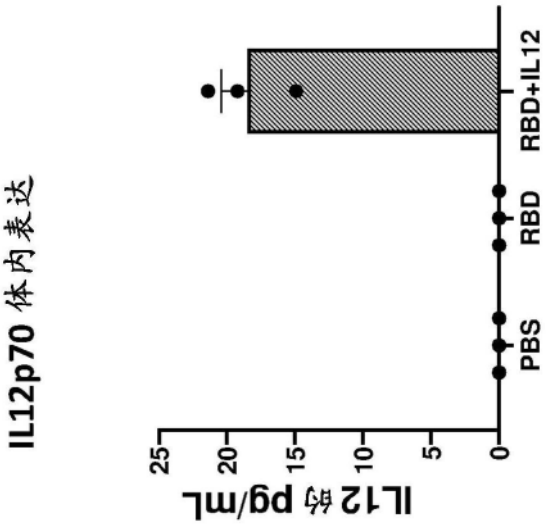

IL12p70 体内表达
PBS
RBD
RBD+IL12
0
5
10
15
20
25
IL12 的 pg/mL

图12A

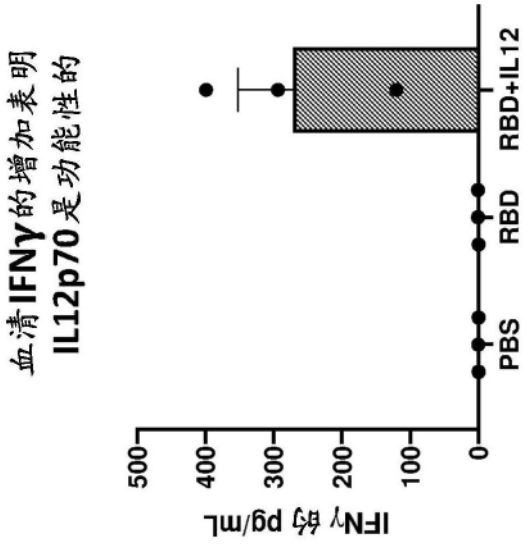

血清IFNγ的增加表明
IL12p70是功能性的
IFNγ的 pg/mL
500
400
300
200
100
0
PBS
RBD
RBD+IL12

图12B

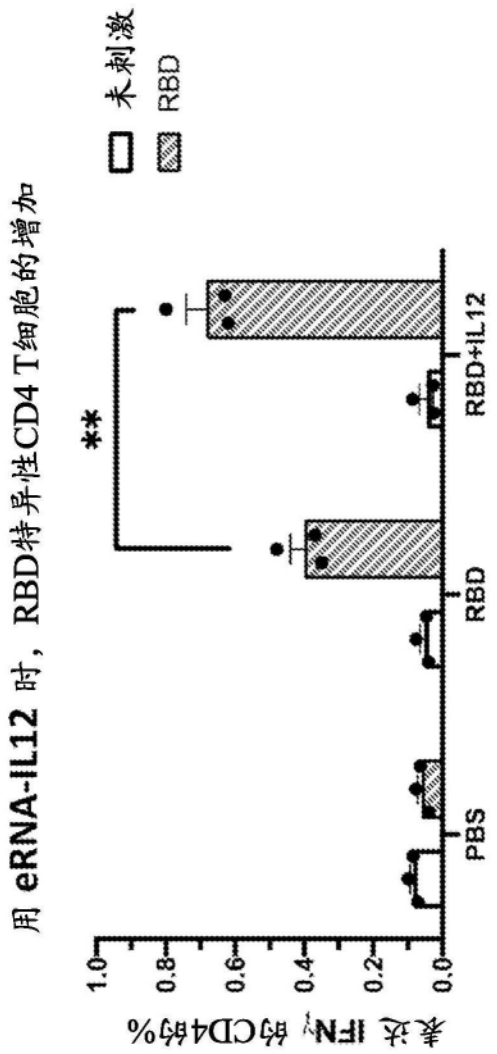

用 eRNA-IL12 时，RBD特异性CD4 T细胞的增加
未刺激
RBD
**
表达 IFNγ 的CD4的%
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
PBS
RBD
RBD+IL12

图13A

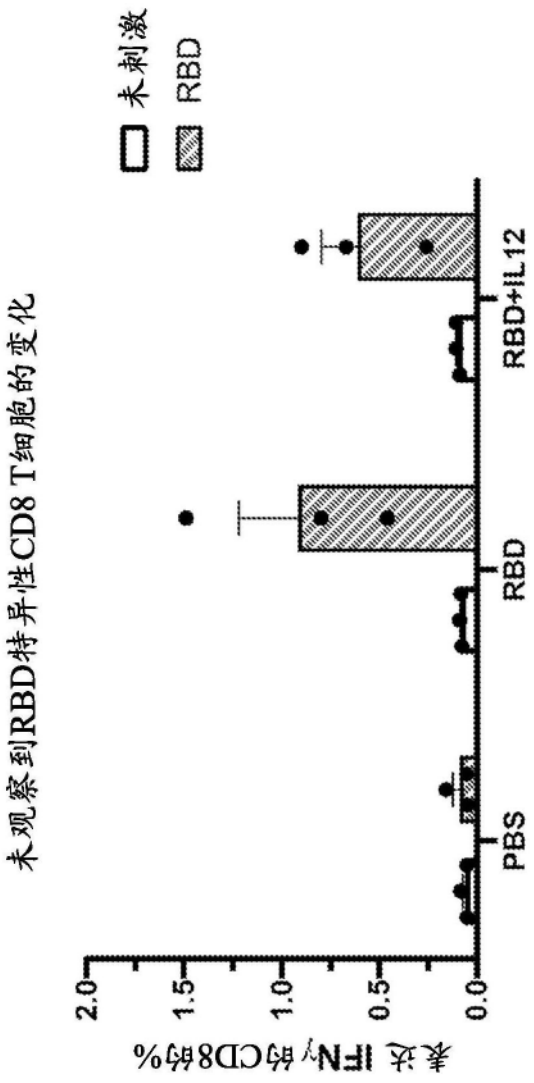

未观察到RBD特异性CD8 T细胞的变化
表达 IFNγ 的CD8的%
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
PBS
RBD
RBD+IL12
未刺激
RBD

图13B

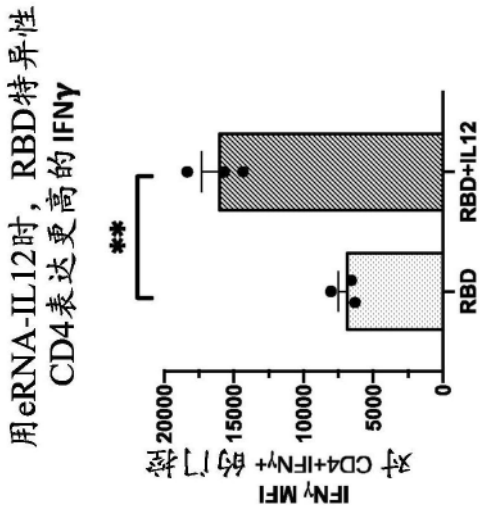

用eRNA-IL12时，RBD特异性
CD4表达更高的IFNγ
**
对 CD4+IFNγ+ 的门控
IFNγ MFI
20000
15000
10000
5000
0
RBD
RBD+IL12

图13C

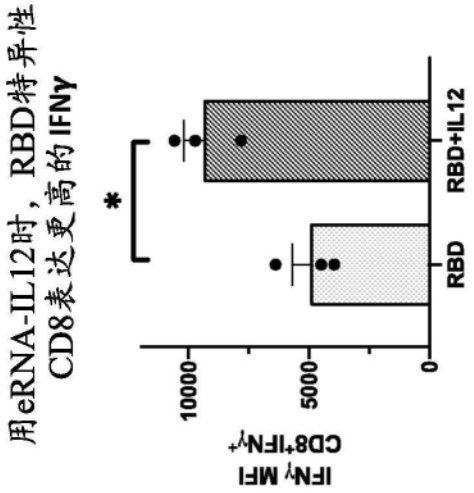

用eRNA-IL12时，RBD特异性
CD8表达更高的IFNγ
*
IFNγ MFI
CD8+IFNγ+
10000
5000
0
RBD
RBD+IL12

图13D

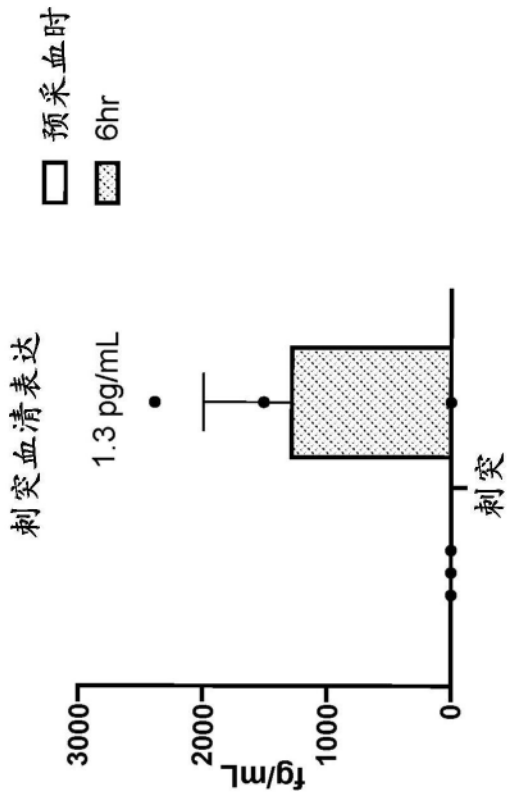

预采血时
6hr
刺突血清表达
1.3 pg/mL
3000
2000
1000
0
fg/mL
刺突

图14

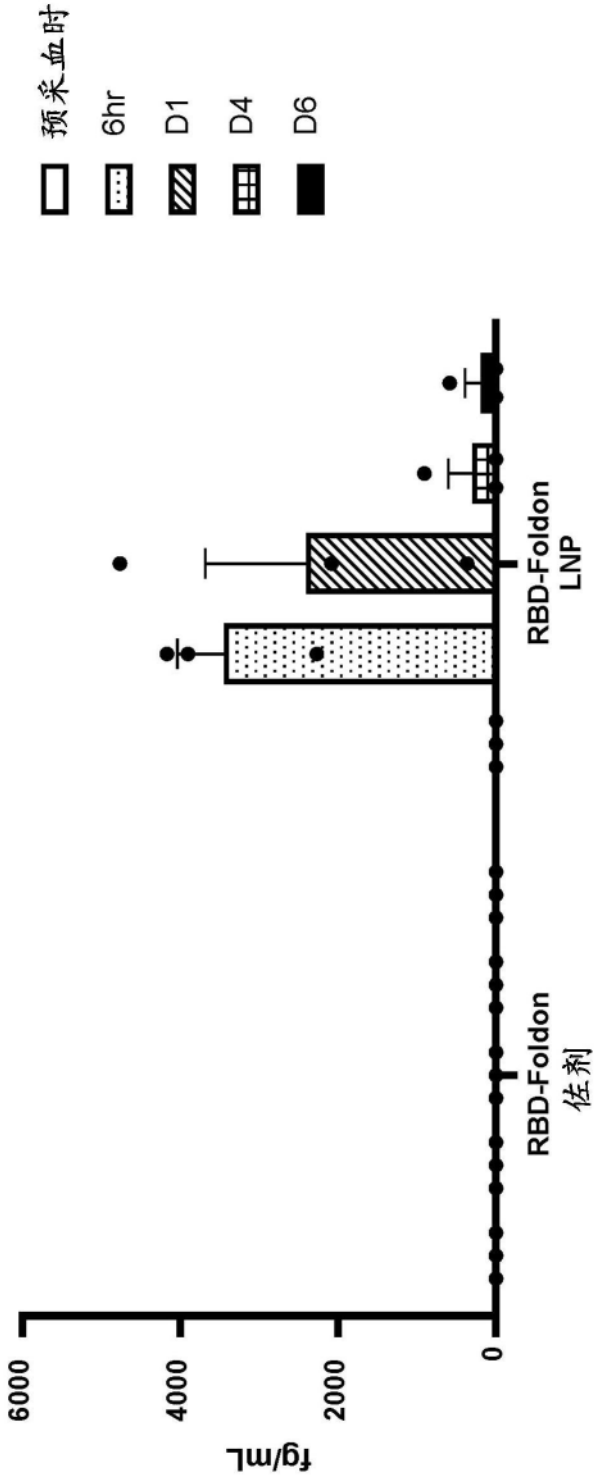

预采血时
6hr
D1
D4
D6
RBD-Foldon LNP
RBD-Foldon 佐剂
6000
4000
2000
0
fg/mL

图15

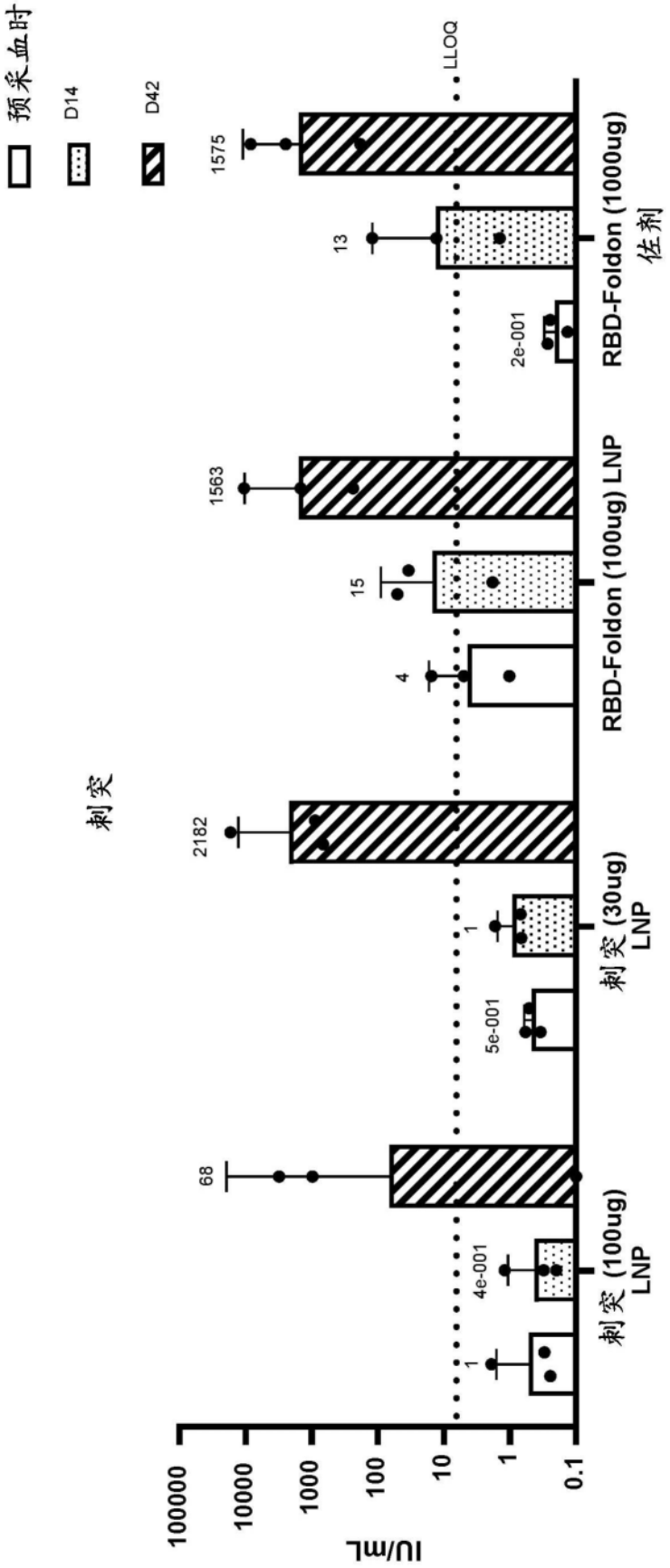

预采血时
D14
D42
刺突
IU/mL
100000
10000
1000
100
10
1
0.1
LLOQ
1
4e-001
68
刺突 (100ug) LNP
1
5e-001
2182
刺突 (30ug) LNP
4
15
1563
RBD-Foldon (100ug) LNP
2e-001
13
1575
RBD-Foldon (1000ug) 佐剂

图16A

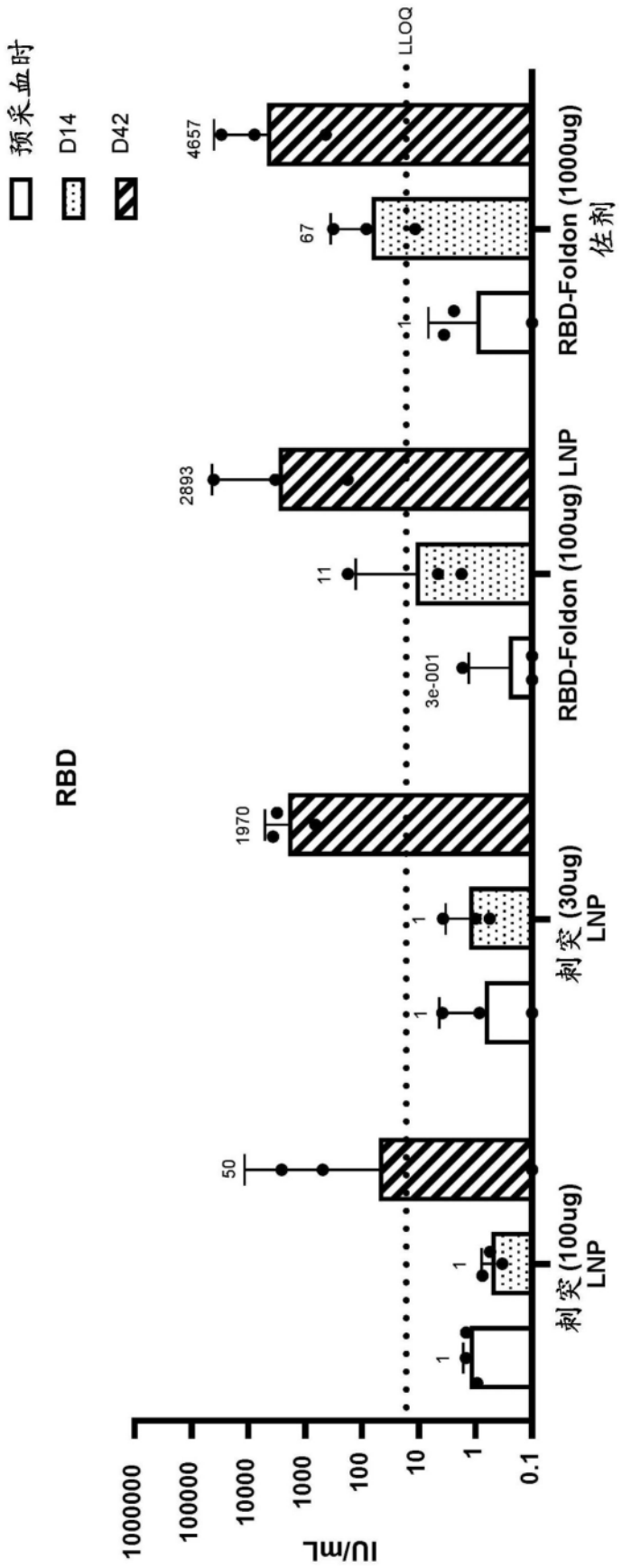

预采血时
D14
D42
RBD
IU/mL
1000000
100000
10000
1000
100
10
1
0.1
LLOQ
刺突(100ug) LNP
刺突(30ug) LNP
RBD-Foldon (100ug) LNP
RBD-Foldon (1000ug) 佐剂
50
1
1
1
1970
1
1
3e-001
11
2893
1
67
4657

图16B

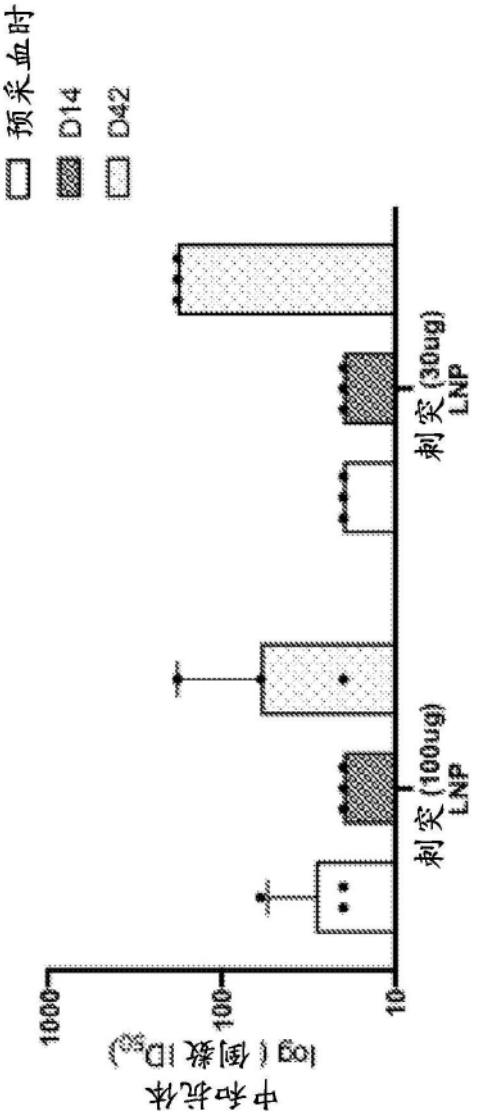

预采血时
D14
D42
刺突(30ug)
LNP
刺突(100ug)
LNP
1000
100
10
中和抗体
log(倒数ID50)

图17A

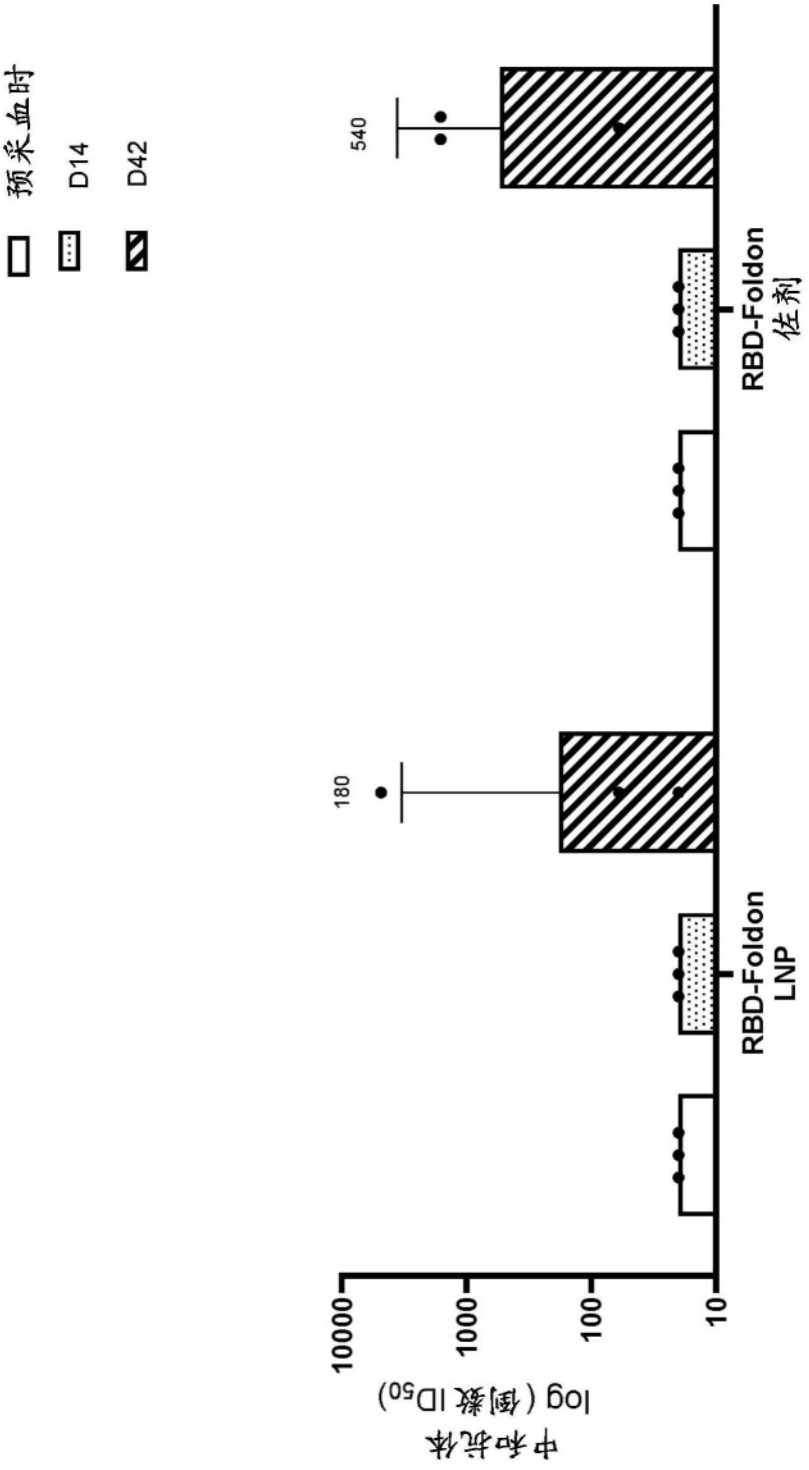

预采血时
D14
D42
中和抗体
log (倒数 ID50)
10000
1000
100
10
180
540
RBD-Foldon
LNP
RBD-Foldon
佐剂

图17B