



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 365 110**

51 Int. Cl.:

C12N 15/31 (2006.01)

C07K 14/22 (2006.01)

C07K 16/12 (2006.01)

A61K 39/095 (2006.01)

C12Q 1/68 (2006.01)

G01N 33/53 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **97933727 .6**

96 Fecha de presentación : **11.07.1997**

97 Número de publicación de la solicitud: **0951552**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.10.1999**

54

Título: **ADN y proteínas o péptidos específicos de bacterias de la especie *Neisseria meningitidis*, procedimientos para su obtención y sus aplicaciones biológicas.**

30

Prioridad: **12.07.1996 FR 96 08768**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
22.09.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
22.09.2011

73

Titular/es: **Institut National de la Sante et de la
Recherche Medicale (INSERM)
101, rue de Tolbiac
75654 Paris Cédex 13, FR**

72

Inventor/es: **Nassif, Xavier;
Tinsley, Colin;
Achtman, Mark;
Ruelle, Jean-Louis;
Vinals, Carla y
Merker, Petra**

74

Agente: **Ruo Null, Alessandro**

ES 2 365 110 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

ADN y proteínas o péptidos específicos de bacterias de la especie *Neisseria Meningitidis*, procedimientos para su obtención y sus aplicaciones biológicas

5 [0001] La invención se refiere a los ADN y a las proteínas y péptidos, específicos de bacterias de la especie *Neisseria meningitidis* (en lo sucesivo en este documento abreviada Nm), a su procedimiento de obtención y a sus aplicaciones biológicas, en particular para la detección de infecciones meningocócicas y meningitis.

10 [0002] Se sabe que Nm constituye uno de los principales agentes de la meningitis cerebroespinal.

[0003] Estudios realizados en los Estados Unidos han demostrado que del 5 al 10% de la población son portadores asintomáticos de la cepa (o cepas) de Nm. Los factores de transmisión de Nm no se conocen bien. Para una proporción de individuos infectados, Nm se introduce en el flujo sanguíneo, donde puede provocar una meningocemia y/o progresa en el flujo cerebroespinal para provocar una meningitis. Sin tratamiento antibiótico rápido, la infección puede desarrollarse de manera fulgurante y volverse mortal.

[0004] En comparación con otros patógenos, Nm presenta la característica de poder atravesar la barrera hematoencefálica con objeto de colonizar las meninges. Por lo tanto, el estudio de la patogenicidad de Nm no es solamente importante en el cuadro de la meningitis, sino también en el cuadro de cualquier enfermedad que afecte al cerebro.

[0005] Se concibe por tanto el interés de disponer de herramientas específicas de esta especie bacteriana para las aplicaciones anteriormente contempladas.

25 [0006] Genéticamente Nm está muy próxima a bacterias de la especie *Neisseria gonorrhoeae* (en lo sucesivo en este documento abreviada Ng) y de la especie *Neisseria lactamica* (en lo sucesivo en este documento abreviada NI). Sin embargo su patogenicidad es muy diferente.

30 [0007] Nm coloniza la nasofaringe, después atraviesa el epitelio faríngeo para invadir el espacio sub-mucoso, siendo por tanto responsable de septicemia y meningitis.

[0008] Ng es sobre todo responsable de infecciones localizadas del tracto genito-urinario. Ésta coloniza la mucosa genital, después atraviesa el epitelio, invade a continuación el sub-epitelio donde se multiplica y es responsable de una fuerte reacción inflamatoria. Son posibles infecciones gonocócicas diseminadas, aunque son raras y son de hecho solo ciertas cepas. En cuanto a NI, se considera que se trata de una cepa no patógena, dado que no es responsable de invasión localizada o general.

40 [0009] Por tanto, una primera consideración lleva a tener en cuenta el hecho de que Nm y Ng, aun siendo bacterias muy próximas, presentan poderes patógenos diferentes.

[0010] Aunque el genoma de estas bacterias es fuertemente homólogo, sólo partes limitadas del genoma del Nm y de Ng deben codificar factores de virulencia específicos, responsables de su patogénesis.

45 [0011] Está claro que Nm presenta, con respecto a Ng, secuencias de ADN que le son específicas y que deben intervenir al nivel de la expresión de su poder patógeno específico.

[0012] La especie Nm se subdivide en serogrupos basados en la naturaleza de polisacáridos capsulares.

50 [0013] Se han definido al menos 13 serogrupos, entre los cuales los serogrupos A, B y C son responsables de aproximadamente 90% de los casos de meningitis. Los grupos A y C se observan en las formas epidémicas de la enfermedad. El grupo B es el serogrupo más normalmente aislado en Europa y en los Estados Unidos.

55 [0014] La cápsula, presente en Nm y ausente en Ng, ha servido de base para la elaboración de vacunas contra la meningitis meningocócica.

[0015] Los polisacáridos de la cápsula de Nm se han utilizado para la elaboración de una vacuna que se ha mostrado eficaz para prevenir la meningitis en adultos provocada por meningococos de los serogrupos A, C, W135 e Y.

60 [0016] Sin embargo, el polisacárido de Nm del grupo C se muestra débilmente inmunógeno en niños menores de dos años, mientras que el polisacárido de Nm del grupo B no es inmunógeno en el ser humano y comparte epítopos con glucoproteínas de adhesión presentes en las células neuronales humanas.

65 [0017] No existe por tanto vacuna universal que pueda prevenir las infecciones provocadas por el conjunto de los serogrupos de meningococos y que pueda responder a la variabilidad antigénica característica de los patógenos

bacterianos en general y de Nm en particular.

5 **[0018]** Gracias a la reactividad cruzada del polisacárido del grupo B de Nm con los antígenos humanos, a la multiplicidad de los serogrupos y a la variabilidad antigénica del Nm, las estrategias propuestas actualmente no pueden conducir a una vacuna eficaz en todas las situaciones.

[0019] Las investigaciones se han concentrado por tanto en el estudio de elementos característicos responsables de la especificidad de la patogénesis meningocócica.

10 **[0020]** La mayoría de los genes que se han estudiado en cualquiera de las dos bacterias Nm o Ng poseen su homólogo en la segunda bacteria.

15 **[0021]** De la misma manera, la mayoría de los factores de virulencia hasta ahora identificados en Nm tienen una contrapartida en Ng, es decir la pilina, las proteínas PilC, las proteínas de opacidad y los receptores de lactoferrina y transferrina.

20 **[0022]** Los atributos específicos de los meningococos caracterizados en la técnica anterior son la cápsula, las proteínas Frp análogas a las toxinas RTX, las proteínas de la membrana externa Opc, la glutatión peroxidasa, la porina PorA y el gen rotamasa.

[0023] Entre éstos, sólo la cápsula se presenta invariablemente en las cepas virulentas de Nm. Sin embargo, numerosos patógenos extracelulares poseen una cápsula sin atravesar por tanto la barrera hematoencefálica.

25 **[0024]** Por tanto, los atributos aún no identificados deben ser responsables de la especificidad de la patogénesis meningocócica. Probablemente secuencias de ADN presentes entre los meningococos pero ausentes en los gonococos codifican estos atributos.

30 **[0025]** Los autores de la invención han desarrollado una nueva vía de enfoque basada en el aislamiento sustractivo de genes Nm específicos, debiendo estar estos genes unidos a la patogénesis específica de Nm y, más particularmente, al paso de la barrera hematoencefálica.

35 **[0026]** El método sustractivo desarrollado en la técnica anterior ha llevado a la producción de marcadores epidemiológicos para determinados aislados de Nm. Estos marcadores tienen una utilidad limitada: no abarcan el conjunto de serogrupos de la especie Nm.

40 **[0027]** A diferencia de estos estudios, los trabajos de los inventores han conducido, comparando Nm con el conjunto del cromosoma de Ng, escindido de manera aleatoria, a la puesta a punto de medios para clonar el conjunto de los ADN presentes en Nm y ausentes en Ng, proporcionando así herramientas de alta especificidad con respecto a Nm y permitiendo de esta manera responder por primera vez a la variabilidad genética de la especie.

45 **[0028]** Los términos “presente” y “ausente”, tal como se usan en la descripción y en las reivindicaciones en relación con los ADN de una cepa, o sus productos de expresión, se evalúan en relación con las mismas condiciones de hibridación (16 h a 65 °C, con NaPO₄ 0,5 M, pH 7,2; EDTA-Na 0,001 M, albúmina de suero bovino al 1% y dodecilsulfato de sodio al 7%, seguido de 2 lavados en una solución que comprende NaPO₄ 40 mM pH 7,2, EDTA 1 mM y SDS al 1%; realizándose el lavado final a 65°C durante 5 min), utilizando una misma sonda y una misma intensidad de marcaje de la sonda, una misma cantidad de ADN cromosómico y un mismo elemento de comparación (ADN cromosómico de la cepa homóloga).

50 De esta manera, se considera que el ADN está presente cuando la señal obtenida con la sonda es prácticamente la misma que la obtenida con la cepa de referencia.

[0029] Por otro lado, se considera que el ADN está ausente cuando esta señal aparece muy débil.

55 **[0030]** Una segunda consideración sobre las patogenicidades de Nm y Ng conduce a tener en cuenta su capacidad común para colonizar y penetrar la mucosa después de invadir el espacio sub-epitelial de esta última. Es muy probable que este proceso implique factores de virulencia comunes a los dos patógenos. A este respecto, se sabe que ya se ha identificado un determinado número de factores de virulencia en Nm y en Ng, como las proteínas pili, PilC, las proteínas de opacidad, las proteasas de IgA, las proteínas de unión a la transferrina y a la lactoferrina y lipooligosacáridos.

60 **[0031]** La gestión de los autores de la invención se amplía por tanto a la búsqueda de regiones de Nm, específicas de Nm y de Ng, pero ausentes en la especie no patógena NI y de una manera general a la búsqueda, por los medios disponibles de acuerdo con la invención, de regiones cromosómicas de ADN y de sus productos de expresión, específicos de una especie proporcionada.

65 **[0032]** Por tanto, la invención tiene por objeto proporcionar un ADN aislado específico de Nm o de Nm + Ng y

medios para su obtención, particularmente elaborando bancos formados exclusivamente por estos ADN específicos de Nm.

[0033] La invención también se refiere a los productos derivados de estas secuencias de ADN.

[0034] La invención también se refiere al aprovechamiento de caracteres específicos y exhaustivos de estos bancos para elaborar herramientas utilizables en diagnóstico.

(Rev. 1)

[0035] El ADN de la invención se **caracteriza por que** se trata

- del ADN de secuencia SEC ID N°: 10 o del ADN de secuencia SEC ID N°: 36 o de un ADN específico de Nm de la cepa Z2491 que se hibrida en transferencia de Southern con el ADN de la secuencia SEC ID N°: 10, pero no se hibrida en transferencia de Southern con una secuencia de ADN de una cepa de *Neisseria gonorrhoeae* (en lo sucesivo en este documento Ng), en las siguientes condiciones de hibridación:

16 h a 65°C, con una solución que comprende NaPO₄ 0,5 M, pH 7,2; EDTA-Na 0,001 M, albúmina de suero bovino al 1% y dodecilsulfato de sodio al 7%, seguido de 2 lavados en una solución que comprende NaPO₄ 40 mM pH 7,2, EDTA 1 mM y SDS al 1%; realizándose el lavado final a 65°C durante 5 min;

- o del ADN de secuencia SEC ID N°: 95, o de un ADN de Nm de la cepa Z2491 y de Ng que se hibrida en transferencia de Southern con el ADN de la secuencia SEC ID N°: 95, pero no se hibrida con una secuencia de ADN de una cepa de *Neisseria lactamica* (en lo sucesivo en este documento NI), en las siguientes condiciones de hibridación:

16 h a 65°C, con una solución que comprende NaPO₄ 0,5 M, pH 7,2; EDTA-Na 0,001 M, albúmina de suero bovino al 1% y dodecilsulfato de sodio al 7%, seguido de 2 lavados en una solución que comprende NaPO₄ 40 mM pH 7,2, EDTA 1 mM y SDS al 1%; realizándose el lavado final a 65°C durante 5 min;

(Rev. 2)

[0036] La invención también se refiere a los ADN complementarios sobre toda la longitud de las secuencias de ADN tales como las definidas anteriormente.

[0037] De manera sorprendente, la mayoría de las diferencias genéticas entre las cepas de meningococos y las de gonococos aparecen agrupadas en regiones distintas, que corresponderían a islotes de patogenicidad como se ha descrito anteriormente para *E. coli* e *Y. pestis*.

[0038] Estas regiones se proporcionan a modo indicativo pero no se incluyen en el campo de la invención a excepción de las secuencias definidas por encima de las regiones 2 y 4. Los ADN de la región 1 del cromosoma comprenden una o más secuencias, tal como se presentan en el cromosoma de *Neisseria meningitidis* Z2491 entre *tufA* y *pilT*.

[0039] En la región 1, se agrupan genes de la cápsula de *Neisseria meningitidis*.

[0040] Los ADN de este tipo presentan una secuencia correspondiente, total o parcialmente, a la SEC ID N°: 9, 13, 22 ó 30. Otros ADN se constituyen por una o varias secuencias, tal como se presentan en el cromosoma de *Neisseria meningitidis* Z2491 entre *pilQ* y λ 740 o la región 2 del cromosoma.

[0041] Dichos ADN presentan una secuencia que corresponde, total o parcialmente, a la SEC ID N°: 1, 2, 4, 6, 7, 10, 15, 31 ó 34. La región 2 comprende la secuencia de la invención SEC ID N°: 10 identificada anteriormente así como la secuencia de ADN SEC ID N°: 36 de 15620 pb.

[0042] Otros ADN corresponden a una o varias secuencias, tal como se presentan en el cromosoma de *Neisseria meningitidis* Z2491 entre *argF* y *opaB* o la región 3 del cromosoma.

[0043] Los ADN de esta región presentan una secuencia que corresponde total o parcialmente a la SEC ID N°: 8, 21, 23, 25, 26, 28, 29, 32 ó 35. Otros ADN presentan una o varias secuencias, tal como se presentan en el cromosoma de *Neisseria meningitidis* Z2491, pero no forman parte de las regiones 1, 2, 3 definidas anteriormente.

[0044] Dichos ADN comprenden una o varias secuencias que corresponden total o parcialmente a la SEC ID N°: 3, 5, 11, 12, 14, 16, 18, 19, 20, 24, 27 ó 33.

[0045] Otros ADN adicionales están presentes en la región 4 (arg J a reg F) o en la región 5 (marcador lambda 375 a pen A) en el cromosoma de Nm Z2491.

[0046] Los ADN de las regiones 4 y 5 y los que pueden hibridarse con estos ADN, siempre que expresen las

funciones propias de Nm, presentan la ventaja de intervenir de principalmente en la virulencia de Nm, implicándose en la etapa de colonización y de penetración iniciales y en la diseminación septicémica.

5 [0047] (Rev. 3) El ADN de secuencia SEC ID N°: 95, de acuerdo con la invención, definido anteriormente, se localiza en la región 4. Este ADN se **caracteriza por que** codifica una proteína exportada más allá de la membrana citoplásmica.

10 [0048] (Rev. 4) De acuerdo con otras disposiciones, la invención contempla los vectores de transferencia y de expresión, tales como plásmidos, cósmidos o bacteriófagos, que comprenden al menos un ADN de la invención tal como se define anteriormente.

[0049] (Rev. 5) También se contemplan las células hospedadoras, más particularmente las células bacterianas o células de Nm, transformadas por la inserción de al menos un ADN tal como se define anteriormente.

15 [0050] Otras células hospedadoras de la invención comprenden genes o fragmentos de genes específicos de Nm y se **caracterizan por que** su cromosoma tiene delecionado al menos un ADN de acuerdo con la invención, en particular un ADN responsable de la patogenicidad. Se trata más especialmente de células bacterianas, particularmente de Nm.

20 [0051] (Rev. 6) La invención también tiene por objeto los ARN cuya secuencia corresponde a la transcripción de una secuencia de ADN, tal como se define anteriormente, entendiéndose que estos ARN se hibridan con la secuencia SEC ID N°: 10, 36 ó 95.

25 [0052] Otro producto que se incluye en el campo de la invención está constituido por un polipéptido.

[0053] (Rev. 7) Este polipéptido se **caracteriza por que** está codificado por un ARN, tal como se ha definido anteriormente, entendiéndose, en lo que respecta a la secuencia SEC ID N°: 36, que se trata de fases de lectura de las posiciones 1330 a 2970 ó 3083 a 9025.

30 [0054] (Rev. 8) La invención también contempla un polipéptido, **caracterizado por que** presenta una cadena de aminoácidos codificada por una fase de lectura que se hibrida con la secuencia SEC ID N°: 10; o 36, que corresponde a las fases de lectura de las posiciones 1330 a 2970 ó 3083 a 9025; o 95; en las condiciones de hibridación tales como se definen anteriormente.

35 [0055] (Rev. 9) La invención contempla el polipéptido **caracterizado por que** presenta la secuencia SEC ID N°: 37 o SEC ID N°: 38.

[0056] De acuerdo con la invención, los diferentes productos considerados anteriormente se obtienen por vía sintética y/o biológica procediendo de acuerdo con las técnicas convencionales.

40 [0057] Los ácidos nucleicos también pueden obtenerse a partir de bancos constituidos por ADN específicos de Nm, tales como los elaborados de acuerdo con una técnica sustractiva, comprendiendo esta técnica:

- la mezcla de dos poblaciones de ADN,
- 45 - la realización de al menos una iteración de hibridación-amplificación sustractiva, y
- la recuperación del ADN o de los ADN deseados, opcionalmente seguido de su purificación para la eliminación de secuencias redundantes.

50 [0058] Las dos poblaciones de ADN que provienen respectivamente de una cepa de *Neisseria meningitidis*, dicha cepa de referencia, para la cual debe constituirse el banco específico, y una cepa de *Neisseria*, dicha cepa de sustracción, presentan una homología en las secuencias primarias de ADN superior a aproximadamente un 70% con la cepa de *Neisseria meningitidis*, siendo las secuencias de ADN de las cepas de sustracción y de referencia las obtenidas respectivamente por cizallamiento aleatorio y por escisión mediante una endonucleasa de restricción que puede producir fragmentos de tamaño inferior a aproximadamente 1 kb.

55 [0059] A modo indicativo, un proceso de obtención de bancos específicos de ADN de *Neisseria meningitidis*, comprende las etapas de:

- cizallamiento aleatorio del ADN cromosómico de una cepa de *Neisseria gonorrhoeae*, dicha cepa de sustracción, particularmente por pases repetidos a través de una jeringa,
- 60 - escisión del ADN cromosómico de una cepa de *Neisseria meningitidis*, dicha cepa de referencia, preferentemente por una enzima de restricción que produce fragmentos de tamaño inferior a aproximadamente 1 kb,
- ligamiento de los fragmentos de ADN de la cepa de referencia, escindidos por la enzima de restricción, con
- 65 - cebadores oligonucleotídicos apropiados,
- realización de una iteración de hibridación-amplificación sustractiva por:

- mezcla de dos poblaciones de ADN en condiciones apropiadas para la hibridación de las secuencias homólogas, a continuación
- amplificación de los fragmentos autohibridados y recuperación de estos fragmentos,
- digestión de estos fragmentos por una enzima de restricción y religamiento con cebadores oligonucleotídicos seguido de una
- purificación del ADN ligado y opcionalmente, una nueva iteración de hibridación sustractiva, que comprende la mezcla de fragmentos de ADN de *Neisseria gonorrhoeae* cizallada como se ha indicado anteriormente con los fragmentos de ADN de *Neisseria meningitidis* obtenidos de la iteración anterior, seguido, si se desea de la clonación de los ADN del banco.

[0060] Los cebadores utilizados son cebadores oligodesoxinucleotídicos adaptados a la endonucleasa de restricción usada y permiten una inserción en un sitio de clonación, tal como el sitio EcoRI del plásmido pBluescript. Dichos cebadores se seleccionarán ventajosamente entre los oligodesoxinucleótidos indicados en la lista de secuencias de las SEC ID Nos 36 a 45.

[0061] Los bancos obtenidos de esta manera están formados por ADN específicos de meningococos y ausentes en gonococos.

[0062] La especificidad de los ADN se ha verificado como se expone en los ejemplos, a cada iteración por transferencias de Southern, con genes comunes a la cepa de sustracción y a la cepa de referencia, o con el ADN total de cada una de las cepas digerido por una endonucleasa de restricción, tal como *ClaI*.

[0063] A cada iteración, se ha verificado del mismo modo la exhaustividad del banco de ADN por transferencia de Southern con sondas conocidas para ser específicas de la cepa de referencia, es decir, para *Neisseria meningitidis*, particularmente, los genes *frp*, *opc* y *rotamasa*.

[0064] Los experimentos realizados han demostrado que los bancos obtenidos carecen de genes que presentan una homología significativa con las especies de *Neisseria* que no sea *Neisseria meningitidis*, por ejemplo los genes, *ppk* o *pilC1*, y esto generalmente, tan solo en 2 ó 3 interacciones.

[0065] Si fuera necesario, pueden tomarse dos vías, no excluyentes entre sí.

[0066] Es posible realizar una (n+1) iteración, usando el ADN de la iteración n como población de ADN de la cepa de referencia.

[0067] En una variante, se realiza un segundo banco, independiente del primero, con una enzima de restricción de especificidad diferente a la utilizada en el primer banco, por ejemplo *Mbol*.

[0068] En cualquier caso, es preferible conservar cada uno de los productos obtenidos de cada una de las iteraciones realizadas.

[0069] La técnica sustractiva descrita anteriormente puede usarse para obtener bancos de ADN comunes entre Nm y Ng, aunque específicos con respecto a NI.

[0070] Ventajosamente se constituyen tres bancos diferentes, dos de estos por digestión del ADN cromosómico de Nm por *Mbol* y *Tsp5091* y el tercero, por digestión del ADN cromosómico de Nm con *MspI*. Dos series de sustracción permiten recuperar los ADN que presentan la especificidad buscada, como se describe en los ejemplos.

[0071] Aplicando el procedimiento anterior, se constituirán ventajosamente bancos de ADN específicos de especies proporcionadas de criptococos, de *Haemophilus*, de neumococos o también de *Escherichia coli*, o más generalmente de cualquier agente bacteriano que pertenezca a la misma especie y que disponga de patovares diferentes.

[0072] Asimismo, a partir de estos bancos, la invención proporciona medios para disponer de factores de virulencia específicos de una especie o pueden desarrollarse de una de variante proporcionada.

[0073] Dichos bancos constituyen por tanto herramientas que presentan un gran interés para disponer de atributos responsables de la especificidad de un patógeno, ilustrándose más especialmente esta aplicación en el contexto de la invención para la obtención de bancos que incluyen los atributos responsables de la especificidad de la patogénesis meningocócica.

[0074] El estudio de los productos de la invención, ácidos nucleicos, polipéptidos, ha permitido demostrar una especificidad absoluta con respecto a *Neisseria meningitidis*, cualquiera que sea la cepa y su variabilidad.

[0075] Estos productos son por tanto particularmente apropiados para el diagnóstico de infecciones y meningitis provocadas por *Neisseria meningitidis*, tanto en adultos como en niños y cualquiera que sea el serogrupo de la cepa

causante.

[0076] (Rev. 10) El método de diagnóstico, de acuerdo con la invención, de una infección meningocócica, y más particularmente de la meningitis meningocócica, para demostrar la presencia de *Neisseria meningitidis* en una muestra biológica, se caracteriza por las etapas de:

- poner en contacto, una muestra biológica a analizar, con un reactivo que comprenda la SEC ID N°: 10 o la SEC ID N°: 95; o el ADN complementario de estas secuencias, opcionalmente en forma de sonda nucleotídica, en condiciones que permitan una hibridación o una reacción, de tipo antígeno-anticuerpo respectivamente, y
- detectar el producto de reacción eventualmente formado.

[0077] Cuando el reactivo se elabora a partir de un ácido nucleico, éste puede presentarse en forma de sonda nucleotídica en la que el ácido nucleico, o un fragmento de este último, está marcado para permitir su detección. Los marcadores apropiados comprenden marcadores radioactivos, fluorescentes, enzimáticos o luminiscentes.

[0078] En una variante, el ácido nucleico se incluye en una célula hospedadora, utilizada como reactivo.

[0079] En estas diferentes formas, el ácido nucleico se utiliza tal cual o en forma de una composición con vehículos inertes.

[0080] (Rev. 11) La invención contempla de esta manera una composición, **caracterizada por que** comprende un polipéptido tal como se ha definido anteriormente, en asociación con un vehículo fisiológicamente aceptable.

[0081] La muestra utilizada en la etapa de puesta en contacto es una muestra biológica, obtenida de un mamífero, tal como líquido cefalorraquídeo, orina, sangre, saliva.

[0082] La etapa de detección se realiza en condiciones que permitan poner de manifiesto el producto de reacción cuando se ha formado. Medios convencionales aplican reacciones de fluorescencia, luminiscencia, tinción, radioactividad o también técnicas de autorradiografía. También es posible cuantificar el producto.

[0083] El método definido anteriormente puede aplicarse al diagnóstico de una reacción inmunitaria específica de una infección meningocócica.

[0084] Se utiliza por tanto como reactivo un polipéptido de acuerdo con la invención, codificado por dichas secuencias de ácidos nucleicos, que corresponde al producto natural, o un polipéptido modificado, pero que posee la actividad biológica e inmunológica del polipéptido natural correspondiente.

[0085] Ventajosamente se trata de un polipéptido exportado más allá de la membrana citoplásmica de *Neisseria meningitidis*, más particularmente de la parte de un polipéptido tal que corresponde a la región conservada del ADN.

[0086] En los siguientes ejemplos se proporcionan otras características y ventajas de la invención con objeto de su ilustración, sin limitar, no obstante, su alcance.

[0087] En estos ejemplos, se hará referencia las figuras 1 a 11 que representan respectivamente

- las figuras 1A, 1B, 1C, 1D, 1E, 1F y 1G el análisis del banco sustractivo *Tsp5091*,
- la figura 2, la distribución de las secuencias específicas de Nm con respecto a Ng sobre el cromosoma de la cepa Z2491, (parte izquierda) y secuencias específicas de Nm con respecto a NI (parte derecha),
- las figuras 3A a 3C, la reactividad de los clones de 3 regiones de cromosoma, contra un panel de cepas del género *Neisseria*,
- la figura 4, la posición, en la región 2 del cromosoma de Nm, de oligonucleótidos usados como sondas,
- las figuras 5, 6 y 7, transferencias de Southern de un panel de cepas del género *Neisseria*, usando partes de la región 2 de Nm como sondas,
- las figuras 8A a 8C, las transferencias de Southern con 3 bancos sustractivos sobre un panel de 12 cepas de *Neisseria*, y
- las figuras 9, 10 y 11, la reactividad de los clones de 3 bancos sustractivos con respecto a Nm, NI y Ng.

[0088] En los siguientes ejemplos, se han usado los siguientes materiales y métodos:

Cepas bacterianas - Para la realización de bancos sustractivos, se ha utilizado la cepa Z2491 de Nm (Achtman et al., 1991, J. Infect. Dis. 164, 375-382) las cepas MS11 (Swanson et al., 1974, Infect. Immun. 10, 633-644), y las cepas 8064 y 9764 de NI, entendiéndose que podría usarse cualquier otra cepa de la especie considerada.

[0089] Con el objeto de verificar la especificidad de estos bancos, se usaron 6 cepas de Nm, 4 cepas de Ng, dos cepas de NI (*Neisseria lactamica*) y una cepa de Nc (*Neisseria cinerea*).

[0090] Las seis cepas de Nm son: Nm Z2491 del serogrupo A, Nm 8013 del serogrupo C (colección XN), Nm 1121 no serogrupable (colección XN), Nm 1912 del serogrupo A (colección XN), Nm7972 del serogrupo A (colección XN) y Nm 8216 del serogrupo B (colección XN).

5 **[0091]** Las cuatro cepas de Ng son: Ng MS11 (Instituto Pasteur, Paris), Ng 403 (Instituto Pasteur, Paris), Ng 6934 (Instituto Pasteur, Paris), Ng WI (aislada a partir de una infección gonocócica diseminada), Ng 4CI, Ng 6493 y Ng FA 1090.

10 **[0092]** Las cepas de NI son NI 8064 y NI 9764 (colección XN) y la de Nc, Nc 32165 (colección XN).

Técnicas de genética molecular

15 **[0093]** Salvo que se indique lo contrario, las técnicas y reactivos utilizados corresponden a los recomendados por Sambrook *et al* (Sambrook et al 1989, Molecular Cloning: A Laboratory Manual. Cold Spring Harbor Laboratory Press). Los oligodesoxinucleótidos utilizados en este estudio son:

RBam12,	3' AGTGGCTCCTAG 54 (SEC ID N°: 54)
RBam24,	5' AGCACTCTCCAGCCTCTCACCGAG 3'; (SEC ID N°: 55)
Jbam12,	3' GATCCGTTTCATG 5'; (SEC ID N°: 60)
JBAM24,	5' ACCGACGTCGACTATCCATGAACG 3'; (SEC ID N°: 61)
REco12,	AGTGGCTCTTAA; (SEC ID N°: 56)
REco24,	5' AGCACTCTCCAGCCTCTCACCGAG 3'; (= RBam 24)
JEco12,	GTA CTTGCTTAA; (SEC ID N°: 62)
JEco24,	5' ACCGACGTCGACTATCCATGAACG 3'; (= JBam24)
NEco2,	AATTCTCCCTCG; (SEC ID N°: 64)
NEco24,	AGGCAACTGTGCTATCCGAGGGAG; (SEC ID N°: 65).

Transferencias sobre membranas (transferencias de Southern)

20 **[0094]** Las transferencias sobre membranas se realizaron por transferencias capilares sobre membranas de nailon cargadas positivamente (Boehringer Mannheim). Las hibridaciones se realizaron a 65°C en una solución que comprendía NaPi 0,5M pH 7,2/EDTA 1 mM/SDS 7%/ BSA 1%. Los lavados de las membranas se realizaron en una solución que comprendía NaPi 40mM pH 7,2/EDTA 1 mM/SDS al 1%. El lavado final se realizó a 65°C durante 5 min.

25 **[0095]** La sonda *frp*, obtenida con oligonucleótidos basados en la secuencia de *frpA* corresponde a 2,4 kb del extremo 5' del gen de la cepa Z2491. Las sondas *opc* y *rotamasa* correspondientes a genes completos se producen a partir de la cepa Z2491 utilizando oligonucleótidos realizados en base a las secuencias publicadas. Las sondas *pilC1* y *ppk* (polifosfato quinasa) corresponden a los insertos de los plásmidos pJL1 y pBluePPK6001, respectivamente.

Ejemplo 1: Realización de bancos de ADN presentes en Nm y ausentes en Ng

a. Banco "Mbol"

35 **[0096]** **Realización** - La endonucleasa *Mbol* escindió el ADN de Nm Z2491 y se sometió a dos iteraciones de un método, denominado en lo sucesivo en este documento CDA (Comprehensive Difference Análisis (Análisis Diferencial Comprensivo)). Este método comprende una hibridación sustractiva en presencia de un exceso de ADN cizallado de Ng MS11 y una amplificación por PCR de aquellas secuencias meningocócicas que, estando ausentes o no presentando homología significativa con el ADN de Ng MS11, podrían re-hibridarse.

40 **[0097]** El ADN cromosómico de la cepa Ng MS11 se cizalló de manera aleatoria por pasos repetidos a través de una jeringa hipodérmica hasta obtener fragmentos cuyo tamaño se graduó de 3 a 10 kb. Esos fragmentos de ADN se purificaron por extracción fenólica.

45 **[0098]** En cuanto al ADN cromosómico de la cepa Nm Z2491, se escindió por medio de la endonucleasa de restricción *Mbol*. Estos fragmentos de ADN (20 µg) se ligaron a 10 nmoles de oligonucleótidos hibridados Rbam12 y RBam24. Los cebadores sobrantes se eliminaron por electroforesis sobre un gel de agarosa al 2% a bajo punto de fusión. La β-agarasa escindió y digirió la parte de gel que contenía fragmentos amplificados de tamaño superior a 200 pb. Estos fragmentos se purificaron por extracción fenólica.

50 **[0099]** Con objeto de realizar una hibridación sustractiva (primera iteración), se mezclaron 0,2 µg de ADN de Nm, ligado a los oligonucleótidos RBam, con 40 µg de ADN de Ng en un volumen total de 8 ml de un tampón EE 3X (un tampón EE 1X está compuesto por N-(2-hidroxietil) piperazina-N'-(ácido sulfónico propano 3) 10 nM y EDTA 1 mM, su pH es de 8,0). Esta solución se cubrió con aceite mineral y el ADN se desnaturizó con calentamiento a 100°C durante 2 min. Se añadieron 2 µl de NaCl 5 M y se dejó hibridar la mezcla a 55°C durante 48 h. La mezcla de

reacción se diluyó a 1/10 en una solución precalentada compuesta por NaCl y tampón EE, y después se colocó inmediatamente sobre hielo.

[0100] Se añadieron 10 µl de esta solución a 400 µl de la mezcla de reacción para la PCR (Tris.HCl pH 9,0 10 mM; KCl 50 mM; MgCl₂ 1,5 mM; Triton X100 al 0,1 %; 0,25 mM de cada uno de los cuatro desoxinucleótidos trifosfato; Taq polimerasa 50 unidades por ml). La mezcla se incubó durante 3 min a 70°C para completar los extremos de los fragmentos rehibridados de ADN meningocócicos.

[0101] Después de la desnaturalización a 94°C durante 5 min y la adición del oligonucleótido RBam24 a razón de 0,1 nmol por 100 µl, las hibridaciones se amplificaron por PCR (30 ciclos de 1 min a 94°C, 1 min a 70°C y 3 min a 72°C seguido de 1 min a 94°C y 10 min a 72°C; Perkin-Elmer GeneAmp 9600).

[0102] Los fragmentos meningocócicos amplificados se separaron en gel de los cebadores y de los ADN gonocócicos de altos pesos moleculares. Se realizó la digestión de estos con *Mbol* y se ligaron los nuevos oligonucleótidos JBam12 y JBam24. Estos ADN ligados se purificaron de nuevo en gel y se extrajeron con fenol.

[0103] Se realizó una segunda iteración de hibridación sustractiva sobre 40 µg de ADN Ng cizallado de manera aleatoria y 25 ng de ADN ligado a los oligonucleótidos JBam tal como los obtenidos al final de la primera iteración de hibridación sustractiva. Durante esta segunda iteración, se realizó la amplificación del ADN de Nm auto-hibridado usando el oligonucleótido Jbam24.

[0104] Especificidad – Con objeto de confirmar su especificidad para Nm, se marcaron las secuencias amplificadas después de la segunda iteración del método CDA y se utilizaron como sonda para el ADN digerido por *Clal* obtenido de un panel de seis cepas de *Neisseria meningitidis*, cuatro de *Neisseria gonorrhoeae*, uno de *Neisseria lactamica* y uno de *Neisseria cinerea*.

[0105] Las transferencias de Southern realizadas muestran que las secuencias amplificadas al final de la segunda iteración del método CDA presentan una fuerte reactividad con numerosas bandas que corresponden a los meningococos y no presentan reactividad con las bandas correspondientes a las cepas Ng, NI, Nc.

[0106] El banco “*Mbol*” aparece por tanto como específico para Nm.

[0107] Exhaustividad – Con objeto de ensayar la exhaustividad del banco, el conjunto de productos obtenidos en la primera y segunda iteraciones del método CDA así como los materiales cromosómicos iniciales de Nm Z2481 y de Ng MS11 se sometieron a electroforesis en gel de agarosa, se transfirieron sobre membrana y se pusieron en contacto con sondas que comprendían genes conocidos por ser específicos de meningococos, es decir *frp*, *opc*, rotamasa (transferencia de Southern).

[0108] De estas hibridaciones resultó que el gen *frp* específico de Nm está representado en el banco *Mbol* por un fragmento de 600 pb, pero no se observó ninguna actividad en los genes rotamasa y *opc*. El banco *Mbol*, aunque específico de Nm, no puede considerarse como exhaustivo.

[0109] Sin embargo, dada su elevada especificidad, los fragmentos obtenidos en la segunda iteración del método CDA para el banco *Mbol* pueden clonarse sobre el sitio *Bam*HI del plásmido pBluescript.

[0110] Una secuencia correspondiente a cualquiera de los genes específicos de Nm no puede incluirse en el banco sustractivo salvo si la porta un fragmento de restricción de tamaño apropiado. Esta condición depende de dos factores. En primer lugar, la probabilidad de que los fragmentos más grandes sean completamente específicos de Nm es baja. En segundo lugar, incluso si dichos fragmentos existiesen, estarían insuficientemente representados en el banco debido a limitaciones de la técnica PCR cuya eficacia de amplificación disminuye con el aumento del tamaño de los fragmentos. Los fragmentos de tamaño superior a aproximadamente 600 pb no se incluyen en el banco. Debido a la ausencia, en el cromosoma de Nm Z2491, de fragmentos *Mbo* de tamaño apropiado, los genes rotamasa y *opc* no puede incluirse en el banco. Una enzima cualquiera no puede por sí sola producir ningún fragmento pequeño correspondiente a un gen cualquiera específico de Nm. Por tanto, debe realizarse un segundo banco usando otra enzima de restricción con una especificidad diferente: *Tsp509*.

b. Banco “*Tsp509I*”

[0111] Realización - La enzima *Tsp509I* presenta la ventaja de producir fragmentos de tamaño más pequeño (inferiores a aproximadamente 1 kb) que la enzima *Mbol*.

[0112] *Tsp509I* reconoce la secuencia AATT y deja, en el extremo 5', una secuencia de 4 bases compatible con *Eco*RI. Los oligonucleótidos usados son Reco, Jeco y NEco.

[0113] El método seguido es de acuerdo con el seguido para la realización del banco “*Mbol*” descrito anteriormente. Con objeto de compensar la cantidad de fragmentos más grandes de menor peso molecular

producidos por *Tsp509I*, se usaron mayores cantidades de ADN meningocócicos para la primera iteración de hibridación sustractiva. En la primera iteración, se sometieron a hibridación sustractiva 400 ng de fragmentos de ADN de Nm y en la segunda 25 ng de fragmentos de ADN de Nm con 40 µg de ADN de Ng cizallado de manera aleatoria.

5 [0114] Para la realización de este banco “*Tsp509I*”, como control, se realizó una tercera iteración de hibridación sustractiva, usando 40 µg de ADN de Ng cizallado y 0,2 ng de fragmentos de Nm resultantes de una digestión por *Tsp509I* y de un re-ligamiento a los adaptadores NEco de fragmentos obtenidos al final de la segunda iteración.

10 [0115] **Especificidad** – Como se describe para el banco anterior, el producto obtenido de la segunda iteración del método CDA está marcado y se usa como sonda para un panel de cepas de *Neisseria*.

15 [0116] La figura 1A ilustra la hibridación por transferencia de Southern de productos de la segunda iteración del método CDA con el ADN digerido por *Clal* de: Nm en el carril a, Ng MS11 en el carril b, Nm 8013 en el carril c, Ng 403 en el carril d, Nm 1121 en el carril e, Ng 6934 en el carril f, Nm 1912 en el carril g, Ng WI (cepa DGI) en el carril h, Nm 7972 en el carril i, NI 8064 en el carril j, Nc 32165 en el carril k, Nm 8216 en el carril l.

20 [0117] De manera contraria a la fuerte reactividad observada con todas las cepas de Nm, con las cepas de Ng, NI y Nc se observa escasa o ninguna reactividad.

[0118] La especificidad del banco se ha estudiado más adelante haciendo reaccionar transferencias sobre membrana (transferencias de Southern) de productos obtenidos en cada una de las tres iteraciones del método CDA con sondas correspondientes a *pilC1* y *ppk*. Estos dos genes son comunes a Nm y Ng.

25 [0119] La figura 1B representa un gel de agarosa después de realizar la electroforesis de los cromosomas de Nm Z2491 y Ng Ms11, digeridos con *Tsp509* y los productos obtenidos en cada una de las iteraciones del método CDA.

30 [0120] En el carril a, se depositó 1 µg del cromosoma de Nm, en el carril b 1 µg de cromosoma de Ng, en el carril c 0,15 µg de los productos obtenidos en la primera iteración CDA, en el carril d 0,1 µg de los de la segunda iteración, en el carril e 0,05 µg de la tercera iteración, representando MW los marcadores de tamaño molecular.

[0121] Las figuras 1C y 1D representan geles realizados como se describe en la figura 1B después de transferencia sobre membrana (transferencias de Southern) e hibridación con *pilC1* (figura 1C) y *ppk* (figura 1D).

35 [0122] Al final de la segunda iteración del método CDA, las secuencias correspondientes a los genes *pilC1* y *ppk* se excluyen completamente del banco.

[0123] **Exhaustividad** - La exhaustividad del banco se ha examinado haciendo reaccionar los productos obtenidos en la hibridación sustractiva con sondas correspondientes a tres genes específicos de Nm (*frp*, rotamasa y *opc*).

40 [0124] Esas sondas específicas de Nm reaccionan con los productos de amplificación obtenidos en la primera y segunda iteración de hibridación sustractiva.

45 [0125] Las figuras 1E, 1F y 1G representan geles realizados como se describe en la figura 1B, después de transferencia sobre membrana (transferencias de Southern) e hibridación con *frpA* (figura 1E), rotamasa (figura 1F) y *opc* (figura 1G).

50 [0126] Una tercera iteración de hibridación sustractiva conduce sin embargo a la pérdida de secuencias específicas de Nm ya que los fragmentos que reaccionan con los genes rotamasa y *opc* están ausentes en esta tercera iteración.

[0127] Considerando en conjunto estos datos, resulta que los productos obtenidos en la segunda iteración del método CDA son específicos de Nm y también constituyen un banco exhaustivo de secuencias específicas de Nm.

55 [0128] Los productos obtenidos en esta segunda iteración se clonan a nivel del sitio *EcoRI* del plásmido pBluescript.

[0129] El banco producido por *Tsp509I* es más exhaustivo que el banco producido por *Mbol*, como lo suponían los argumentos teóricos basados en la producción enzimática de fragmentos de restricción más pequeños.

60 [0130] De acuerdo con este aspecto, también es preciso observar que el banco *Tsp509I* es menos redundante que el banco *Mbol*, es decir, que comprende menos duplicación de clones. Un 86% de los clones del banco *Tsp509I* corresponden a secuencias distintas mientras que solamente un 43% de los clones corresponden a secuencias distintas en el banco *Mbol* (datos no mostrados).

65

[0131] Por lo tanto, el banco producido por *Tsp509I* constituye una cepa de clones específicos de Nm.

Ejemplo 2: Análisis de clones de bancos sustractivos

5 **Clonación y secuenciación de los ADN específicos de Nm**

[0132] Se clonaron los ADN de bancos sustractivos a nivel del sitio *Bam*HI (banco *Mbol*) o *Eco*RI (banco *Tsp509I*) del plásmido pBluescript y después se transformaron en DH5 α de *E. coli*. Los insertos se amplificaron por PCR realizada en las colonias transformadas usando los cebadores M13-50 y M13-40, estando este último cebador biotinilado en su extremo 5'.

[0133] La secuenciación se realizó sobre cada producto de PCR después de la separación de las cadenas biotiniladas y no biotiniladas usando el sistema Dynabeads M-280 con estreptavidina (Dyna, Oslo). Las secuencias se exploraron de acuerdo sus homologías con secuencias anteriormente publicadas usando los programas informáticos Blastn y Blastx (NCBI, USA y Fasta).

[0134] Los productos de la PCR obtenidos de colonias de bacterias transformadas, después de usar los cebadores M13-40 y M13-50 como se ha descrito anteriormente, se marcaron por incorporación con cebamiento aleatorio de α -³²P-dCTP y se usaron como sonda para las transferencias sobre membrana del ADN cromosómico digerido por *Cla*I de las cepas Nm Z2491 y Ng MS11, como se ha descrito anteriormente con objeto de verificar su especificidad.

Mapeo de clones en el cromosoma de la cepa Nm Z2491

[0135] Se proporcionan los resultados de estudios efectuados con 17 clones del banco "*Mbol*" (indicados con la letra B) y 16 clones del banco "*Tsp509I*" (indicados con la letra E), presentando cada uno de estos clones una sola secuencia y su homólogo en Ng.

[0136] Las posiciones de las secuencias de ADN que corresponden a los productos específicos de Nm clonados, se determinaron con respecto al mapa publicado del cromosoma Nm Z2491 (Dempsey et al. 1995, J. Bacteriol. 177, 6390-6400) y usando transferencias sobre membranas (transferencias de Southern) de geles de agarosa habiéndose sometido a electroforesis en campo pulsado (PFGE).

[0137] Los clones específicos de Nm se usaron como sondas para una hibridación sobre membranas (transferencias de Southern) del ADN de Nm Z2491 digerido con enzimas en sitios de corte no frecuentes, es decir, *Pac*I, *Pme*I, *Sgf*I, *Bgl*II, *Spe*I *Nhe*I y *Sgf*I.

[0138] Los geles (20 x 20 cm) eran geles de agarosa al 1% en un tampón TBE 0,5X y se sometieron a electroforesis a 6 V/cm durante 36 horas de acuerdo con periodos de pulsación variantes de manera lineal entre 5 y 35 segundos.

[0139] Las hibridaciones sobre membrana (transferencias de Southern) se realizaron como se ha descrito anteriormente.

[0140] En la figura 2 se proporcionan los resultados obtenidos: la reactividad se encontró comparando con las posiciones de fragmentos de tamaño correspondiente en el mapa publicado. Las posiciones del conjunto de marcadores genéticos cartografiados por Dempsey *et al* (anteriormente citados) se visualizan usando puntos lineales cromosómicos en el mapa. Los genes específicos de Nm anteriormente divulgados se marcan con un asterisco. Los dos loci denominados "*frp*" corresponden a los genes *frpA* y *frpC*. Los loci "*piC*" corresponden a los genes *piC1* y *piC2* que son pares de genes homólogos y que no se distinguen en el mapa. La precisión de las posiciones de los clones específicos de Nm de la invención depende de solapamientos de fragmentos de restricción reactivos. En promedio, la posición es de +/- 20 kb.

[0141] Este mapeo demuestra una distribución no aleatoria de las secuencias específicas de Nm. La mayoría de las secuencias específicas de Nm pertenecen a tres grupos distintos. Uno de estos grupos (región 1) corresponde a la posición de genes relativos a la cápsula anteriormente descritos.

[0142] Se diferencian:

- E109, E138, B230 y B323 como la región 1,
- B322, B220, B108, B132, B233, B328, E139, E145 y B101 como la región 2, y
- B306, E114, E115, E124, E146, E120, E107, E137 y E142 como la región 3.

El 63% de las secuencias identificadas como específicas de meningococos se localizan en el interior de estas tres regiones distintas.

[0143] Este agrupamiento contrasta con la distribución de genes específicos de Nm anteriormente divulgados

(*frpA*, *frpC* *porA*, *opc* y la región relativa a la cápsula).

[0144] Esta técnica anterior sugirió de hecho que los genes específicos de Nm estaban, exceptuando los genes funcionales relativos a la cápsula, dispersos a lo largo del cromosoma.

[0145] El mapeo de secuencias específicas de Nm en el cromosoma conduce a un resultado inesperado con respecto a la técnica anterior.

[0146] La mayoría de las diferencias genéticas entre las cepas meningococales y gonococales ensayadas se agrupan en tres regiones distintas.

[0147] La región 1 agrupa genes relativos a la cápsula de los meningococos.

[0148] La función de los genes de otras regiones no se conoce pero homologías con secuencias publicadas (tabla 1) sugieren similitudes entre determinados genes de la región 3 y las proteínas tranposasas y de regulación de bacteriófagos. No se ha caracterizado ningún virus meningocócico y se tiende a imaginar que estas secuencias sean de origen fágico. De manera interesante, el genoma de *H. influenzae* también contiene una secuencia homóloga a la de la proteína de regulación Ner del fago Mu pero se desconoce si se trata de un gen funcional.

[0149] El clon B208 presenta una fuerte homología (48% de identidad, 91% de homología para 33 aminoácidos) con un clon de regiones conservadas (dominio III) en la clase de proteínas que se unen a sideróforos férricos dependientes de TonB.

[0150] La proximidad de este clon con los genes específicos de Nm *porA* y los genes regulados por hierro *frp*, y en particular la posibilidad de que se trate de una proteína receptora específica de Nm, expuesta en la membrana externa, hacen de éste un buen candidato para futuras investigaciones.

[0151] El clon B339 corresponde a la secuencia de inserción específica de Nm IS1106.

[0152] La escasa homología entre el clon B134 y la secuencia de inserción de *Aeromonas*, así como la presencia de copias múltiples del clon B134 entre las diversas cepas de Nm, sugieren que podría representar un nuevo tipo de secuencia de inserción específica de Nm

[0153] La posibilidad de que la regiones que contienen los clones específicos de Nm puedan corresponder a islotes de patogenicidad, como se ha descrito anteriormente para *E. coli* e *Y. pestis*, es de un interés particular.

[0154] Los clones aislados en esta invención permitirán comprender mejor la relevancia de regiones específicas de Nm permitiendo la clonación y la secuenciación de fragmentos cromosómicos más grandes y directamente para su uso para mutaciones de loci.

[0155] Finalmente, la detección de genes específicos de meningococos, eventualmente implicados en la patogenicidad del organismo, permite seleccionar antígenos apropiados que puedan usarse en una vacuna anti-meningocócica.

[0156] La eficacia y la rapidez del método de acuerdo con la invención permiten su uso en numerosas situaciones en las que se buscan las diferencias genéticas responsables de un fenotipo particular de uno a 2 patógenos próximos.

Estudio de la reactividad de clones de las regiones 1, 2 y 3 con respecto a un panel de cepas de *Neisseria*

[0157] Se reunieron los productos de la PCR correspondientes a los insertos de cada uno de los clones y se usaron como sondas de hibridación sobre membranas (transferencias de Southern) para un panel de cepas de Nm, de Ng, de NI y de Nc.

[0158] Las regiones 1 y 2 producen un número limitado de bandas para cada uno de los meningococos. Esto sugiere que estas regiones son tanto específicas de Nm como comunes a todos los meningococos.

[0159] La figura 3 ilustra la reactividad de clones de las regiones 1, 2 y 3 contra un panel de cepas de *Neisseria*. Los clones de la regiones 1 (figura 3A), 2 (figura 3B) y 3 (figura 3C) tomados en conjunto se utilizaron como sondas contra un panel de meningococos, gonococos y contra una cepa de NI y de Nc.

[0160] Los carriles son los siguientes: ADN de Nm Z2491 en el carril a, de Ng MS11 en el carril b, de Nm 8013, en el carril c, de Ng 403 en el carril d, de Nm 1121 en el carril e, de Ng 6934 en el carril f, de Nm 1912 en el carril g, de Ng WI (cepa DGI) en el carril h, de Nm 7972 en el carril i, de NI 8064 en el carril j, de Nc 32165 en el carril k, de Nm 8216 en el carril l.

[0161] De manera destacable, la región 3 solo presenta reactividad con los meningococos del serogrupo A. Esta región 3 es por tanto específica de un subgrupo de Nm.

[0162] Con objeto de evaluar las posibles funciones de las regiones clonadas, se realizó una comparación con secuencias conocidas en los bancos de datos.

5 [0163] La siguiente tabla 1 proporciona las posiciones de clones específicos en el mapa cromosómico y las homologías con secuencias conocidas.

10 **TABLA 1 - Posición de clones específicos en el mapa cromosómico y homologías con secuencias conocidas**

Nombre del clon*	Tamaño del inserto	Pac	Fragmentos reactivos					Sgf	Posición sobre Z2491	Homologías de secuencias proteicas
			Pme	Bgl	Spe	Nhe				
B305	259	18-20	15-17	22-23	18	11-13	2	λ 736		
B333	235		15-17	22-23	18	11-13	2	λ 736		
E109 ¹⁺	211		6-7	11-15	10	11-13	2	<i>tufA/ctrA</i>	proteína LipB de <i>N. meningitidis</i> (3×10^{-26})	
E138 ¹⁺	315	1	6-7	11-15	10	11-13	2	<i>tufA/ctrA</i>	proteína LipB de <i>N. meningitidis</i> (4×10^{-75})	
B230 ¹	356	1-3	6-7	1	10	11-13	2	<i>ctrA</i>	proteína KpsC de <i>E. coli</i> (3×10^{-53})	
B323 ¹	363	1	6-7	1	10	11-13	2	<i>ctrA</i>	proteína CtrB de <i>N. meningitidis</i> (2×10^{-64})	
B322 ²	210		2	16-18	6	1	5	<i>pilQ/λ.740</i>	HlyB de <i>S. marcescens</i> (4×10^{-15})	
B220 ²	341		2	16-18	6	≥ 18	5	<i>pilQ/λ.740</i>		
B108 ²	275		2	19-21	6	≥ 18	5	<i>pilQ/λ.740</i>		
B132 ²	411	2	2	19-21	6	≥ 18	5	<i>pilQ/λ.740</i>		
B233 ²	164	1-3	2	19-21	6	≥ 18	5	<i>pilQ/λ.740</i>		
B328 ²	256	1-3	2	22-23	6	≥ 18	5	<i>pilQ/λ.790</i>		
E139 ²	324	2	2	19-21	6	≥ 18	5	<i>pilQ/λ.790</i>		
E145 ²	343	2	2	19-21	6	≥ 18	5	<i>pilQ/λ.790</i>		
B101 ²	254	≥ 20	2	19-21	6	≥ 18	5	<i>pilQ/λ.740</i>		
E103q	334		2	11-15	3-5	10	3	λ 644		
B326§	314		2	11-15	3-4	10	3	λ 644		
B326 (escasa reactividad)			5	6	16	2	1	<i>argF</i>		
B342	167		2	19	3-4	6-7	3	<i>iga</i>		
E136	249		2	7	1	3	3	<i>lepA</i>		
B208	177		1	2	3-4	2	1	<i>porA</i>	Receptor de la pioquelina FeIII de <i>P. aeruginosa</i> (5×10^{-4})	
= B306 ^{3#}	219	11	5	11-12	5	2	4	<i>parC</i>		
E114 ³	227	11	5	11-12	5	2	4	<i>parC</i>		
E115 ^{3#}	251		5	11-15	5	2	4	<i>parC</i>		
E124 ³	208		5	11-12	5	2	4	<i>parC</i>		
E146 ³	146		5	11-15	5		4	<i>parC</i>		
E120 ³	263		5	3-4	5	16	4	<i>opaB</i>		
E107 ³	248	11	14-17	3-4	5	16	4	<i>opaB</i>		

Nombre del clon*	Tamaño del inserto	Pac	Fragmentos reactivos					Posición sobre Z2491	Homologías de secuencias proteicas
			Pme	Bgl	Spe	Nhe	Sgf		
E137 ³	274		14-17	3-4	5	16	4	opaB	Transposasa del Bacteriófago D3112 (6 x 10 ⁻¹²)
E142 ³	230		14-17	3-4	5	16	4	opaB	Proteína de tipo Ner de <i>H. influenzae</i> (6 x 10 ⁻²³) Proteína que se une al ADN de Ner, Fago mu (3 x 10 ⁻¹⁸)
E116	379	5-7	11-13	3-4	2	6-7	8	λ375	
B313	436	9	9	3-4	13-14	5	2	λ611	
B341	201	8-10	9	3-4	13-14	5	2	λ611	
E102	238		11-13	3-4	19	5	2	λ601	Proteína teórica HI1730 de <i>H. influenzae</i> (7 x 10 ⁻²⁴)
B134	428			múltiple					transposasa ISAS2, <i>Aeromonas salmonicida</i> (5 x 10 ⁻⁵)
B339	259			múltiple					transposasa IS 1106 de <i>N.meningitidis</i> (6 x 10 ⁻⁴⁵)
<p>Entre paréntesis se indica el significado de homologías encontradas, tal como proporciona el programa Blastx</p> <p>*) Los clones marcados con el exponente "1", "2" ó "3" pertenecen a las regiones "1", "2" ó "3" respectivamente del cromosoma de <i>N. meningitidis</i> Z2491.</p> <p>+) E109 y E138 son clones contiguos §) B306 y E115 se solapan #) B236 presenta también una débil reactividad en la región de <i>arg F</i></p> <p>q) El clon E103 contiene un sitio <i>Tsp5091</i> y puede por tanto contener dos insertos, sin embargo, como solo reacciona con un fragmento <i>Clal</i> (Oks) del cromosoma de <i>N. meningitidis</i> Z2491, sólo ocupa una posición en el mapa, este clon se incluye en este documento.</p>									

En primer lugar, puede observarse, que todos los clones de la región 1 corresponden a los genes implicados en la biosíntesis de la cápsula. Estos genes se han estudiado anteriormente entre los Nm del serogrupo B (Frosch et al. 1989, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86, 1669-1673 et Frosch et Muller 1993, Mol. Microbiol. 8 483-493).

5 [0164] A excepción de una escasa homología con el activador de hemolisina de *Serratia marcescens*, los clones de la región 2 no presentan ninguna homología significativa con las secuencias publicadas, ya sea a nivel del ADN o de las proteínas.

10 [0165] Estos dos clones de la región 3 presentan interesantes homologías con proteínas que se unen al ADN, en particular las proteínas de regulación y las proteínas transposasas de bacteriófagos.

[0166] El clon B208 presenta una fuerte homología con una de las regiones conservadas en una clase de receptores (sideróforo férrico dependiente de TonB).

15 [0167] Los clones B134 y B339 se hibridan con muchas regiones del cromosoma (al menos 5 y al menos 8, respectivamente).

20 [0168] Los datos concernientes a las secuencias demuestran que el clon B339 corresponde a la secuencia de inserción específica de Nm S1106.

[0169] La traducción del clon B143 presenta una homología limitada con la transposasa de una secuencia de inserción de *Aeromonas* (SAS2) (Gustafson et al. 1994, J. Mol. Biol. 237, 452-463). Los autores de la invención han

podido demostrar por transferencia sobre membrana (transferencias de Southern) que este clon es una entidad específica de Nm presente en múltiples copias en los cromosomas de cada meningococo del panel ensayado.

5 **[0170]** El resto de clones no presentan homología significativa con las secuencias de Neisseria publicadas ni tampoco con ninguna secuencia publicada. Estos clones constituyen por tanto, con la mayoría del resto de clones aislados, un banco de loci específicos de Nm totalmente novedoso.

Ejemplo 3: Estudio de la región 2 del cromosoma de Nm

10 Determinación y caracterización de la secuencia de la región 2

15 **[0171]** Se procede a una amplificación por PCR con el ADN cromosómico de la cepa Z2491 del serogrupo A, subgrupo IV-1, usando cebadores de oligonucleótidos elaborados a partir de cada una de las secuencias de clones de la región 2, de acuerdo con numerosas combinaciones diferentes. Se secuencian los productos de la PCR que se solapan a partir de 2 cadenas utilizando la técnica de terminación de cadena y la secuenciación automatizada (ABI 373 ó 377).

20 **[0172]** Para prolongar la secuencia más allá de los límites de los clones disponibles, se clonan fragmentos parciales SaulIIA de 15 kb, de la cepa Z2491, en Lambda DASH-II (Stratagène).

25 **[0173]** Se identifican los fagos que contienen los insertos solapando la región 2 por hibridación con clones como sondas de esta región. El ADN insertado y secuenciado a partir de los extremos de los insertos y esas secuencias se usan para elaborar nuevos cebadores que servirán para amplificar directamente el ADN cromosómico y no el ADN fágico.

30 **[0174]** Se obtiene una amplificación del ADN cromosómico usando nuevos cebadores y los de la secuencia anteriormente disponible.

35 **[0175]** Estos productos PCR son también secuencias a partir de 2 cadenas, lo que conduce a una secuencia completa de 15620 pb (SEC ID N°: 36). Se analizan las fases de lectura de esta secuencia que comienzan por ATG o GTG y que se caracterizan por un índice de uso de codones elevados. Este análisis revela 7 COL de ese tipo que completan la parte más grande de la secuencia de 15620 pb. Las posiciones de estas COL son las siguientes:

COL-1: 1330 a 2970 (SEC ID N°: 37); COL-2: 3083 a 9025 (SEC ID N°: 38); COL-3: 9044 a 9472 (SEC ID N°: 39); COL-4: 10127 a 12118 (SEC ID N°: 40); COL-5: 12118 a 12603 (SEC ID N°: 41); COL-6: 12794 a 13063 (SEC ID N°: 43); COL-7: 13297 a 14235 (SEC ID N°: 44); y COL-8: 14241 a 15173 (SEC ID N°: 45).

40 **[0176]** La COL-4 comienza con el codón GTG y solapa con una COL ligeramente más pequeña (SEC ID N°: 41) en la misma fase de lectura (9620-12118, fase 2) y que comienza por el codón ATG.

45 **[0177]** La COL-4 codifica una proteína que presenta homología estructural con una familia de polipéptidos que comprenden las piocinas (*Pseudomonas aeruginosa*), colchicinas e intiminas (*Escherichia coli*) que son toxinas bacterianas (piocinas, colchicinas) o proteínas de superficies implicadas en la adhesión de bacterias a las proteínas eucariotas. La COL-7 codifica una proteína cuya secuencia contiene una región posiblemente transmembrana y que presenta homología estructural con las proteínas periplásmicas o insertadas en la membrana externa de las bacterias. Las homología estructural de COL-4 y COL-7 se han identificado usando el programa PropSearch.

50 **[0178]** La búsqueda de secuencias homólogas a otras COL en el GenBank usando el programa BLAST ha revelado una homología entre las regiones N-terminales de COL-2 y la hemaglutinina filamentosa B de *Bordetella pertussis* (43% de similitud, 36% de identidad en 352 aminoácidos) y entre COL-1 y la proteína fhaC de *Bordetella pertussis* (35% de similitud, 27% de identidad en 401 aminoácidos). COL-1 y COL-2 son genes próximos en la cepa Z2491 y la hemaglutinina filamentosa B de *Bordetella pertussis* y fhaC son genes próximos en *Bordetella pertussis*, lo que refuerza la probabilidad de que esas homología reflejan homología funcional.

55 **[0179]** Confirmación de la especificidad de la región 2 con respecto a Nm.

60 **[0180]** Se efectúan transferencias de Southern usando sondas de ADN obtenidas por amplificación por PCR de diferentes partes de la región 2 usando cebadores oligonucleotídicos elaborados a partir de secuencias de clones de la región 2.

[0181] En la figura 4 se representa la posición aproximada de esos oligonucleótidos.

65 **[0182]** Se trata, en una mitad de COL-1, de los oligonucleótidos denominados R2001 (SEC ID N°: 46) y R2002 (SEC ID N°: 47), en una mitad de COL-1+ la mayor parte de COL-2, de los oligonucleótidos b332a (SEC ID N°: 48), e139a (SEC ID N°: 49), b132a (SEC ID N°: 50) y b233b (SEC ID N°: 51), y en 1/3 de COL-4+ COL-5 a 7, de los oligonucleótidos e145a (SEC ID N°: 52) y b101a (SEC ID N°: 53).

[0183] Las tres transferencias de Southern se realizaron en las condiciones de hibridación siguientes:

- 5 16 h a 65°C
- NaPO₄, 0,5 M, pH 7,2
- EDTA-Na 0,001 M
- 1% de dodecilsulfato de sodio.

[0184] Para el lavado, se calienta durante 10 min a 65°C y se utiliza NaPO₄ 0,5 M, pH 7,2; EDTA-Na 0,001 M, 1% de dodecilsulfato de sodio.

10 [0185] Las figuras 5, 6 y 7 representan respectivamente las transferencias de Southern obtenidas con cada una de las partes de COL mencionadas anteriormente.

15 [0186] Los 14 carriles corresponden respectivamente, en cada una de las transferencias Southern a

- 1: MS11 (Ng)
- 2: 403 (Ng)
- 3: FA1090 (Ng)
- 4: W1 (Ng)
- 20 5: 6493 (Ng)
- 6: marcador (lambda hindIII)
- 7: Z2491 (Nm, gpA)
- 8: 7972 (Nm gpA)
- 9: 8013 (Nm, gpC)
- 25 10: 1121 (Nm no agrupable)
- 11: 1912 (Nm, gpB)
- 13: 32165 (Nc)
- 14: 8064 (NI).

30 [0187] En estos experimentos se usó un solo panel proporcionado de cepas de *Neisseria* y cada pocillo se cargó con una cantidad similar de ADN digerido, estas 3 transferencias de Southern muestran claramente que las secuencias que corresponden a la región 2 se encuentran en todos los meningococos ensayados y que no existe en el genoma de Ng de las cepas ensayadas de secuencias homólogas significativas.

35 **Ejemplo 4: Identificación de regiones del genoma de Nm ausentes en NI y comunes con Ng**

[0188] Se procede de acuerdo con la técnica descrita en el ejemplo 1, pero se usa el ADN cromosómico de una cepa de Nm (Z2491) y 2 cepas de NI (colección XN) en el que se mezclan los ADN a partes iguales.

40 [0189] Se efectúan 2 sustracciones usando las series de cebadores R y J. También se realizan tres bancos diferentes.

45 [0190] Dos bancos, denominados Bam y Eco, se obtienen respectivamente por digestión del ADN cromosómico de Nm Z2491 por *Mbol* y *Tsp509I*; un tercer banco, denominado Cla, que resulta de la digestión del ADN cromosómico de Nm por *MspI*, se obtiene usando el juego de cebadores RMsp10, RMsp24, JMsp10 y JMsp24. En la siguiente tabla 2 se proporciona el conjunto de cebadores usados.

Tabla 2

Adaptadores para bancos diferenciales ADN cromosómico digerido por	Clonación en pBluescript por
<i>Mbol</i> →	<i>BamHI</i>
<i>Tsp509I</i> →	<i>EcoRI</i>
<i>MspI</i> →	<i>Clal</i>
Primera vuelta de sustracción	
RBam12: 3' AGTGGCTCCTAG	5' (SEC ID N°: 54)
RBam24: 5' AGCACTCTCCAGCCTCTCACCGAG	3' (SEC ID N°: 55)
REco12: AGTGGCTCTTAA	(SEC ID N°: 56)
RBam24: 5'AGCACTCTCCAGCCTCTCACCGAG (REco 24 = RBam 24)	3' (SEC ID N°: 55)
RMsp10: AGTGGCTGGC	(SEC ID N°: 57)
RMsp24: 5'AGCACTCTCCAGCCTCTCACCGAC	3' (SEC ID N°: 58)

**Adaptadores para bancos diferenciales
ADN cromosómico digerido por**

	Segunda vuelta de sustracción	Clonación en pBluescript por
Jbam12:	3' GTACTTGCCTAG	5' (SEC ID N°: 59)
JBam24:	5' ACCGACGTCGACTATCCATGAACG	3' (SEC ID N°: 60)
JEco12:	GTACTTGCTTAA	(SEC ID N°: 61)
JBam24:	5'ACCGACGTCGACTATCCATGA ACG (JEco 24 = JBam 24)	3' (SEC ID N°: 60)
JMsp10:	GTACTTGGGC	(SEC ID N°: 62)
JMsp24:	5' ACCGACGTCGACTATCCATGAACC	3'(SEC ID N°: 63)

[0191] Después de 2 sustracciones, se marca todo el producto de cada amplificación y se usa como sonda.

[0192] Se efectúa un control de bancos sustractivos por transferencia de Southern sobre un papel de 12 cepas de *Neisseria* (ADN cromosómico escindido por *Clal*). Las condiciones de hibridación son idénticas a las proporcionadas en el ejemplo 1.

[0193] Estas transferencias de Southern se proporcionan en las figuras 8A a 8C, que se refieren, respectivamente, al banco *Mbol/BamHI*, al banco *MspI/Clal* y al banco *Tsp5091/ECORI*.

[0194] Los 12 carriles corresponden respectivamente a:

- 1: Nm Z2491 (grupo A)
- 2: NI 8064
- 3: Nm 8216 (grupo B)
- 4: NI 9764
- 5: Nm 8013 (grupo C)
- 6: Ng MS11
- 7: Nm 1912 (grupo A)
- 8: Ng 4C1
- 9: Nm 1121 (no agrupable)
- 10: Ng FA1090
- 11: Nc 32165
- 12: Nm 7972 (grupo A).

[0195] El examen de las transferencias de Southern muestra que las secuencias continuas en cada banco son específicas de Nm y no se encuentran en NI. Además, la reactividad observada con las cepas de Ng sugiere que algunas de estas secuencias están presentes en Ng.

[0196] Después, cada uno de estos bancos se clonó en pBluescript en el sitio *BamHI* para Bam o *EcoRI* para Eco o *Clal* para Cla. Con objeto de confirmar la especificidad de los clones con respecto al genoma de Nm, se procedió a una restricción de clones individuales y a su radiomarcaje. Los clones que mostraron una reactividad tanto para Nm como para Ng se conservaron para estudios ulteriores. Estos clones se representan en las figuras 9, 10 y 11, que proporcionan los perfiles, con respecto a Nm, NI y Ng, de 5 clones del banco Bam (figura 9), de 16 clones del banco Eco (figura 10) y de 13 clones del banco Cla (figura 11).

[0197] Estos clones se han secuenciado usando cebadores universales e inversos. Se trata de

- clones Bam
B11 parcial de 140 pb (SEC ID N°: 66), B13 parcial calculado de 425 pb (SEC ID N°: 67), B26 de 181 pb (SEC ID N°: 68),
B33 de 307 pb (SEC ID N°: 69), B40 de 243 pb (SEC ID N°: 70),
- clones Cla
C16 de 280 pb (SEC ID N°: 72), C20 parcial calculado de 365 pb (SEC ID N°: 73), C24 parcial calculado de 645 pb (SEC ID N°: 74), C29 parcial calculado de 245 pb (SEC ID N°: 75), C34 de 381 pb (SEC ID N°: 76), C40 de 269 pb (SEC ID N°: 77), C42 de 203 pb (SEC ID N°: 78), C43 de 229 pb (SEC ID N°: 79), C45 de 206 pb (SEC ID N°: 80), C47 de 224 pb (SEC ID N°: 81), C62 de 212 pb (SEC ID N°: 82) y C130 (5'...) calculado de 900 pb (SEC ID N°: 83) y
- clones Eco
E2 de 308 pb (SEC ID N°: 84), E5 parcial, calculado de 170 pb (SEC ID N°: 85), E22 parcial calculado de 300 pb (SEC ID N°: 86), E23 de 273 pb (SEC ID N°: 87), E24 de 271 pb (SEC ID N°: 88), E29 de 268 pb (SEC ID N°: 89), E33 parcial calculado de 275 pb (SEC ID N°: 90), E34 parcial, calculado de 365 pb (SEC ID N°: 91), E45 de 260 pb (SEC ID N°: 92), E59 calculado superior a 380 pb (SEC ID N°: 93), E78 de 308 pb (SEC ID N°: 94), E85 de 286 pb (SEC ID N°: 95), E87 de 238 pb (SEC ID N°: 96), E94 parcial, superior a 320 pb (SEC ID

Nº: 97), E103 parcial, superior a 320 pb (SEC ID Nº: 98) y E110 de 217 pb (SEC ID Nº: 99).

[0198] La cartografía de cada clon se ha efectuado sobre el cromosoma de Nm Z2491 procediendo como se ha descrito en el ejemplo 2. Los resultados obtenidos se proporcionan en la parte derecha de la figura 2. Se constata que estos clones corresponden a las regiones denominadas 4 y 5. Estas regiones están por tanto constituidas por secuencias presentes tanto en Nm como en Ng, pero no se encuentran en Ni. Por tanto se considera que se trata de secuencias que codifican factores de virulencia responsables de la colonización inicial y de la penetración de la mucosa. La región 4 se localiza entre *argF* y *regF* sobre el cromosoma de Nm 2491 y la región 5 entre el marcador lambda 375 y *penA*. Esta región contiene probablemente secuencias que codifican una variante Opa y una proteína de unión a transferrina.

[0199] Una comparación con las secuencias conocidas en las bases de datos ha demostrado que en la región 4 sólo el clon C130 presenta una homología, a saber con *MspI* de metilasa. En la región 5, no se ha encontrado ninguna homología con secuencias conocidas con los clones C8, E2, B40, C45, E23 y E103. Para el resto de clones, las homologías son las siguientes:

B11 arginina descarboxilasa SpeA; C29 arginina descarboxilasa SpeA; C62 transportador de oxoglutarato/malato; E34 elemento repetitivo de ADN; E94 endopeptidasa MepA murina; C47 citrato sintasa PrpC; E78 citrato sintasa PrpC.

Ejemplo 5: Composición de vacuna que incluye en su espectro una profilaxis considerada anti-meningocócica y destinada para prevenir cualquier forma de infección por *Neisseria meningitidis*

[0200] El péptido codificado por una secuencia que incluye la SEC ID Nº: 10 se conjuga con una toxina.

[0201] Este péptido conjugado se añade entonces a una composición que comprende la vacuna anti-*Haemophilus* y anti-neumococo, o cualquiera otra vacuna de la infancia.

[0202] La composición resultante puede, después de haberse esterilizado, inyectarse por vía parenteral, subcutánea o intramuscular.

[0203] Esta misma composición también puede pulverizarse a nivel de las mucosas usando un pulverizador.

LISTA DE SECUENCIAS

[0204]

(1) INFORMACIONES GENERALES:

(1) SOLICITANTE.

- (A) NOMBRE: I.N.S.E.R.M.
- (B) CALLE: 101, rue de Tolbiac
- (C) CIUDAD: PARIS CEDEX 13
- (E) PAÍS: FRANCIA
- (F) CÓDIGO POSTAL: 75654

(ii) TÍTULO DE LA INVENCION: ADN, proteínas y péptidos específicos de bacterias de la especie *Neisseria meningitidis*, procedimientos para su obtención y sus aplicaciones biológicas

(iii) NÚMERO DE SECUENCIAS: 99

(iv) FORMA DESCIFRABLE POR ORDENADOR:

- (A) TIPO DE SOPORTE: disquete
- (B) ORDENADOR: IBM PC compatible
- (C) SISTEMA OPERATIVO: PC-DOS/MS-DOS
- (D) PROGRAMA INFORMÁTICO: PatentIn Release Nº 1.0, Versión Nº 1.30 (CEB)

(2) INFORMACIONES PARA LA SEC ID Nº: 1:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 257 pares de bases
- (B) TIPO: nucleótido
- (C) NOMBRE DE CADENAS: simple
- (D) CONFIGURACIÓN: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)

(vi) ORIGEN:

(A) ORGANISMO: *Neisseria meningitidis*

(B) CEPA: Z2491

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N°: 1

GATCCGCTGC CCGCAGAAGA ATATCAAGAC ATCTTCGATT TTATGAAACA GTATGACTTG 60

TCTTACCCGT ATGAATATCT GCAGGATTGG ATAGATTACT ATACGTTCAA AACCGATAAG 120

CTGGTATTTG GTAACGGGAA GCGAGAGTGA GCCGTAAAAC TCTGAGCTCC TGTTTTATAG 180

ATTACAACCT TAGGCCGTCT TAAAGCTGAA AGATTTTCSA AAGCTATAAA TTGAAGCCCT 240

TCCACAGTAC ATAGATC 257

(2) INFORMACIONES PARA LA SEC ID N°: 2:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 276 pares de bases

(B) TIPO: nucleótido

(C) NÚMERO DE CADENAS: simple

(D) CONFIGURACIÓN: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)

(vi) ORIGEN:

(A) ORGANISMO: *Neisseria meningitidis*

(B) CEPA: Z2491

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N°: 2

GATCATGTTT AAATAGATAG GCATGGGAAG CTGCAGCTCT AACGTCCATG AAAATATGTT 60

GCATAGCTGC AAGCGGAAAG CCTTTTCTT CATCTACATA ATCTATAGAG TCAAGGCAAC 120

CGCTATTGAA ATTAGCAGTA TTGCCTATGA TTACATTAGT AATATGCTCA TACCATTTTT 180

GGGTGGTCAT CATATTGTGC CCCATTGTTA TCTCCTTATA TTGGTTTTAG AAGGAACTTT 240

GACAGGAAGA ATAACGGCCT TACCTGTTTG ACGATC 276

(2) INFORMACIONES PARA LA SEC ID N°: 3:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 428 pares de bases

(B) TIPO: nucleótido

(C) NÚMERO DE CADENAS: simple

(D) CONFIGURACIÓN: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)

(vi) ORIGEN:

(A) ORGANISMO: *Neisseria meningitidis*

(B) CEPA: Z2491

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N°: 3

GATCTGGTGG TETTTGCACA GGTAGGGCCA TACTTGTTCG GGA CTGAGTT TGGGGGGAT 60
 AAGGGTGTCS ATGTGCTGAA TCAGCTGGGA ATCJAGCTTA TAGGGTTGTG GCTTACGGTG 120
 TTTGATAGTC CCGTITTGCC GCTGGGCTTT TTCGGGCGTG TATTGCTGCC CTTGGGTGGG 180
 GTGCCGTCTG ATTTGGGGC TGATGGTGCT TTGTGGGGG TTAAGCTGTT TGGCGATTTC 240
 GGTGACGGTG CAGTGGGGG ACAGGATTG GATGTGGTAT CGTTCGCCCTT GGGTCAGTTG 300
 CSTGTAGCTC ATGSCAATCT TTCTTGCAGG AAAGGCGTA TGCTACGGCA TACTGGCCTT 360
 TTTCTGTTAG GGAAGTTGC ACITCAAATG CGAATCGCC GACCTCTTC AGTTACAGCA 420
 GCTTGATC 426

(2) INFORMACIONES PARA LA SEC ID N°: 4:

- 5 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
 (A) LONGITUD: 390 pares de bases
 (B) TIPO: nucleótido
 (C) NÚMERO DE CADENAS: simple
 (D) CONFIGURACIÓN: lineal

- 10 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)
 (vi) ORIGEN:
 (A) ORGANISMO: *Neisseria meningitidis*
 (B) CEPA: Z2491

15 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N°: 4

GATCCTGCAT TGACATGGC CTTGGCTGTG AGGGTATTGT GACCGTAAA GTGGGCATTA 60
 CCGTTGGCCA ATAAGGATAC ATGACCGTCT GCAGAAACAG CATGAAGGCC GTCTGAAAGG 120
 ATATTGECCT GCAATGOGGT GGTTCGAGA GCCTTGGCTG CGTTCAGCTT GGTATTGCGA 180
 AGCTGAATAT TGCTTTTGGC TGCTGAATG TGCAGATTAC CGAGTTGGT ACGCAGATTG 240
 GTATTGGTAA CATTAGCAA GCCTGCCTCC ACACCCATGT CTTTGGAGG AGTGAGGGTT 300
 TTACTGGTGC CGGTAATATG GGCAGCGTTA TCGATTTC AATGGATGCT GGCGGGCAGA 360
 CAAATCTTIA TCAACATTCA AATTGAGATC 390

20 (2) INFORMACIONES PARA LA SEC ID N°: 5:

- 25 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
 (A) LONGITUD: 177 pares de bases
 (B) TIPO: nucleótido
 (C) NÚMERO DE CADENAS: simple

(D) CONFIGURACIÓN: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)

(vi) ORIGEN:

(A) ORGANISMO: *Neisseria meningitidis*

(B) CEPA: Z2491

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N°: 5

GATCAGATTG GTGAAGACGG TATTACCGTC AATGTTGCAG GCCGTTCCGG ATATACGGCG 60

AAAATCGACG TGTCTCCGAG TACCGATTG GCGGTTTATG GCCATATTGA AGTTGTACGG 120

GGTGCAACGG GGTGACCCA ATCCAATTCA GAGCCGGGTG GAACCGTCAA TTTGATC 177

(2) INFORMACIONES PARA LA SEC ID N°: 6:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 341 pares de bases

(B) TIPO: nucleótido

(C) NÚMERO DE CADENAS: simple

(D) CONFIGURACIÓN: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)

(vi) ORIGEN:

(A) ORGANISMO: *Neisseria meningitidis*

(B) CEPA: Z2491

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N°: 6

GATCAATGAT GCTACTATTC AAGCGGGCAG TTCGGTGTAC AGCTCCACCA AAGGCGATAC 60

TGAATTGGGT GAAAATACCC GTATTATTGC TGAAAACGTA ACCGTATTAT CTAACGGTAG 120

TATTGGCAGT GCTGCTGTAA TTGAGGCTAA AGACACTGCA CACATTGAAT CGGGCAAACC 180

GCTTTCYTTA GAAACCTCGA CCGTTGCCTC CAACATCCGT TTGAACAACG GTAACATTAA 240

AGGCGGAAAG CAGCTTGCTT TACTGGCAGA CGATAACATT ACTGCCAAA CTACCAATCT 300

GAATACTCCC GGCAATCTGT ATGTTTCATAC AGGTAAAGAT C 341

(2) INFORMACIONES PARA LA SEC ID N°: 7:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 164 pares de bases

(B) TIPO: nucleótido

(C) NÚMERO DE CADENAS: simple

(D) CONFIGURACIÓN: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)

(vi) ORIGEN:

(A) ORGANISMO: *Neisseria meningitidis*

(B) CEPA: Z2491

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N°: 7

GATCCAACTG TTTGATTTTA CTGGCTGCTT CTCCATGCGC GGTATTGACC AAAGCCGCAA 60
 GGATATTGCG TCCAGATTG TCTTTCAGGC TGGCGCGCTT GACAGCGTA TTAATCAGTG 20
 CCGCACTGCC CCGATTGCT AGGTTGACGG TCAGTTGTT GATC 164

(2) INFORMACIONES PARA LA SEC ID N°: 8:

- 5 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
 (A) LONGITUD: 219 pares de bases
 (B) TIPO: nucleótido
 (C) NÚMERO DE CADENAS: simple
 (D) CONFIGURACIÓN: lineal

- 10 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)
 (vi) ORIGEN:
 (A) ORGANISMO: *Neisseria meningitidis*
 (B) CEPA: Z2491

- 15 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N°: 8

GATCAATCAC ACATCTTGTG ATTTTTCGA TTCTTTCATT TGGTTTCTA ATGTTTCAAT 60
 TCTTGGGGCC ATTTCCTGAA TGGCTTAGT CAAAACGGGG ATGAAAGCCT GGTATTGAC 120
 GGTGTAGGTA TGGTTTGTG TATTTACCAT CCGCAATCGA CCATATTCAT CTTCCAGCGC 180
 AGCAATGTCC TGGGCAATAA ACCAATGCCG CAACCGATC 219

(2) INFORMACIONES PARA LA SEC ID N°: 9:

- 20 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
 (A) LONGITUD: 356 pares de bases
 (B) TIPO: nucleótido
 (C) NÚMERO DE CADENAS: simple
 (D) CONFIGURACIÓN: lineal

- 25 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)
 (vi) ORIGEN:
 (A) ORGANISMO: *Neisseria meningitidis*
 (B) CEPA: Z2491

- 30 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N°: 9

GATCTTGGGT AAGCCCCAA CTTGCATAGA AAGGCAGGCC GTAGCAGCTG ACTTTTTTGC 60
 CCGCAACAA GGCCTCAAAA CCGGTCAGCG AAGTCATGCT ATGTATTTCG TCTGCTATT 120
 GGAGACAGGT CAGGATGTG GCTTGTTCGG CCGTTTGGTC GGCATATCGT GCAGCATCAT 180
 CAGGGGAAAT ATGGCCGATG CCGTTACCGC TGACTIONC GGGATGCGGT TTGTAGATGA 240
 TATAGGCATT GGGTTTCTGT TCGGTAACG TACGGAGCAA ATCCAGATTG CCGTAGATTT 300
 GGGGCGAACG GTAGCGGATA GACGCATCAT CTTCAACCTG GCGGGAAACG AGGATC 356

- 35 (2) INFORMACIONES PARA LA SEC ID N°: 10:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 210 pares de bases
- (B) TIPO: nucleótido
- (C) NÚMERO DE CADENAS: simple
- (D) CONFIGURACIÓN: lineal

5

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)

(vi) ORIGEN:

- (A) ORGANISMO: *Neisseria meningitidis*
- (B) CEPA: Z2491

10

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N°: 10

```
GATCCGCTTT CAGTTTCGGT ACCGGTGGCA TCAGTCAAGT CCGTTTTGTG CACCAAACCG 60
CGTCCATATG AAACATAAAA CAAATCGCTT AAGCCCAAAG GGTATATGAA CSATAAAGCS 120
ACATTTCCCTT GATATTTGCC GGTCCGTTTTG CCGCCCGCAT CATCTATACC GATACTGAAC 180
CGTATGGGTT TATTCTGCTG CCATTTGATC 210
```

15

(2) INFORMACIONES PARA LA SEC ID N°: 11:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 259 pares de bases
- (B) TIPO: nucleótido
- (C) NÚMERO DE CADENAS: simple
- (D) CONFIGURACIÓN: lineal

20

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)

(vi) ORIGEN:

- (A) ORGANISMO: *Neisseria meningitidis*
- (B) CEPA: Z2491

25

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N°: 11

```
GATCCCGAAA CGCAATTGGT CGAAAGCTAT ATGCTGAAAG ATGTGTGTGGG GTTTTGGGAC 60
AGGCGAGGTT TGGGCGATGG GAAAGAAGCC GACCGGCCC ATCGGCAAAA ACTGATTGAT 120
GTCCGTGCTA AAACCTATAC TCATTCGGAT GGGCAGTGGG GCTGGATAGA TTTGGTGTTC 180
GTTATCCTTG ACCGCAGCTC CCGCGATTTG GGTACGGCCT ATGATTTGTT GAGGGATGTT 240
ATCCTTAAAA TGATTGATC 259
```

30

(2) INFORMACIONES PARA LA SEC ID N°: 12:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 436 pares de bases
- (B) TIPO: nucleótido
- (C) NÚMERO DE CADENAS: simple
- (D) CONFIGURACIÓN: lineal

35

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)

(vi) ORIGEN:

- (A) ORGANISMO: *Neisseria meningitidis*
- (B) CEPA: Z2491

40

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID Nº: 12

GATCAAATGG ATGATTTATA TAGAATTTTC TTTTACGACT GCGTGCCGTT TGAAAAGAAA 60
 ATGCACAATC CCGTATCTCA TCGTGOCATA GATTTTTCAG AGACTCCGGA AGCCATATTT 120
 CGTTGCAATC TGCATACCGA ATTGAAGAAG AAGCGTAAAT TAGCGTTAAG TTTAGGCAAG 180
 CTGTGGGACA ATACAGCATG GATATTAAAA CCCCAAGTCA TGAAAAATCT TCTGAAAAAC 240
 CCGTCAACTC AAATTACEGA AAACGATGTC GTGCTOGATG TTAACAACAAA AGGTGTAGAT 300
 ATGCGTATAG GCTTGGATAT TTEATCTATT ACCTTAAAAA AACCAAGCOGA TAAAATCATC 360
 TTGTTTCTCG GTGATTCCGA TTTTGTCCCA GCAGCCAAAT TAGCCAGACG GGAAGGTATC 420
 GATTTTATTC TTGATC 436

(2) INFORMACIONES PARA LA SEC ID Nº: 13:

5

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 363 pares de bases
- (B) TIPO: nucleótido
- (C) NÚMERO DE CADENAS: simple
- (D) CONFIGURACIÓN: lineal

10

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)

(vi) ORIGEN:

- (A) ORGANISMO: *Neisseria meningitidis*
- (B) CEPA: Z2491

15

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID Nº: 13

GATGTTTTTA CGTGCAATC GAGCTTTGTG GTGCGCTCGC CTAAAAGCCA ATCTTCTCTC 60
 AATGGCCTGG GTGCCATTTT GCAGGGCACA GGTTTTGCCC GTGCGCAAGA CGATATTTAT 120
 ACCGTGCAGG AATATATGCA GTGCGTTTCS GCTTTGGATG CGTTGCSTAA GAAAATGCC 180
 ATTGCGGATT TTTATGAAAA AGAAGGCGAT ATTTTCAGCC GTTTTAATGG TTTTGGCCTG 240
 CGTGGCGAGG ATGAGGCGTT TTATCAATAC TACCGTGATA AGGTATCCAT CCATTTTGAC 300
 TCTGTCTCAG GCATTTCCAA TTTGAGCGTT ACATOGTTTA ATGCCGSTGA ATCTCAAAAG 360
 ATC 363

20

(2) INFORMACIONES PARA LA SEC ID Nº: 14:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 314 pares de bases
- (B) TIPO: nucleótido
- (C) NÚMERO DE CADENAS: simple
- (D) CONFIGURACIÓN: lineal

25

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)

- (vi) ORIGEN:
 - (A) ORGANISMO: *Neisseria meningitidis*
 - (B) CEPA: Z2491

5 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID Nº: 14

```
GATCTTGGGT CATTATATC TTCACGATA TTGCAATTAC CGCGTTCCA GTTGAAATAA 60
CAACGACTAA AATTGTAGTT CCTAAAAGAA TCATTGCTAT TCTTGOSTAC CATTCCCAA 120
TAATTGOGCC CGACAATTTT CATTAAATGC TCCATCAGTT CTTTACTTC OGGAAATCTG 180
CTGTAATCTG ACATAAGAGC CATAATTGAA CTATCAAGGC CGTAACAGCC ATAGGTTTTA 240
ATACGGTTTT CGGCGTGTTC CCAAATGCAA TTAGTGTATT CGTAGCCTTT TACAAATTTA 300
TGGTTTTGGG GATC 314
```

(2) INFORMACIONES PARA LA SEC ID Nº: 15:

- 10 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
 - (A) LONGITUD: 256 pares de bases
 - (B) TIPO: nucleótido
 - (C) NÚMERO DE CADENAS: simple
 - 15 (D) CONFIGURACIÓN: lineal

- (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)
- (vi) ORIGEN:
 - (A) ORGANISMO: *Neisseria meningitidis*
 - 20 (B) CEPA: Z2491

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID Nº: 15

```
GATCATACGA ATCTACCTA AAATACCCCG TCSCGATTT AGGATTGGCT ACATAAAGCT 60
CATTATAAGG GTATTTTGAT GACATGATAC GGTAAATTC ATTGCCGTTG TTTATCCTGA 120
TTCTATAAAT TGTTCAACA GCAAAGCCTC TGGATTCCCT TAATTGATTA TAATATTGCC 180
TGTATGTTTG TACATCATGT CTTGTCAGG GCTCTCAGG AGTCCTCAGA ATAGCAATCC 240
CGTTAAATTT CGGATC 256
```

25 (2) INFORMACIONES PARA LA SEC ID Nº: 16:

- (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
 - (A) LONGITUD: 235 pares de bases
 - (B) TIPO: nucleótido
 - 30 (C) NÚMERO DE CADENAS: simple
 - (D) CONFIGURACIÓN: lineal

- (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)
- (vi) ORIGEN:
 - (A) ORGANISMO: *Neisseria meningitidis*
 - 35 (B) CEPA: Z2491

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID Nº: 16

GATCCACGCC TGTGCGTACC TTGGCTTTT GTTCGCCAAA CAAGGCATT AAGGTTGAGG 60
 ACTTGCCGAC ACCTGTGCA CCGACAAGCA AGACATCCAA ATGACGGAAA CCGGCTGCTG 120
 TGACTTTTIG CCGATTICA GAAATACGGT AACGATGCAT ATGGGCTCCT ACCAGCCAAA 180
 AAAAGAAGCA ACCGTGCTAA TCGCCCGTCC AATCGCTTTT GCAGCACCGC CGATC 255

(2) INFORMACIONES PARA LA SEC ID Nº: 17:

5

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 259 pares de bases
- (B) TIPO: nucleótido
- (C) NÚMERO DE CADENAS: simple
- (D) CONFIGURACIÓN: lineal

10

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)

(vi) ORIGEN:

- (A) ORGANISMO: *Neisseria meningitidis*
- (B) CEPA: Z2491

15

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID Nº: 17

GATCCAACCG GCATCGCTGT CCTTACTGG TGTGGTTTGA CCGCTGATTT GTCCTTCTTC 60
 GTCAACTTCT ATGGCCGAC GCTGTTTCT GCGCGCGTC TGGATAATGG TGGCATCAAC 120
 GACGGGGGGG GATGCTTCT CTATTTTAG GCGTTTTTG GTCAGTTGGC AGTTAATCAG 180
 TTGAGTAAT TCGGACAGG TGTGTCTTG CGCCAGCCAG TTGCGGTAGC GGCATAAGGT 240
 ACTGTAATGG GGGATGATC 259

20

(2) INFORMACIONES PARA LA SEC ID Nº: 18:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 201 pares de bases
- (B) TIPO: nucleótido
- (C) NÚMERO DE CADENAS: simple
- (D) CONFIGURACIÓN: lineal

25

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)

(vi) ORIGEN:

- (A) ORGANISMO: *Neisseria meningitidis*
- (B) CEPA: Z2491

30

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID Nº: 18

GATCTGTGCC GTTGATTTTA TCTTTCAGAT GCAGCATCGA ATATCGGAAA GCCAAATCAG 60
 CAATTCTTTT TGCATCGTGT GGATTTTGAG ACGGGCCTAA TGACCGTACC CGCTTAATAA 120
 AAAATGCACC GTCAATCAAA ATGGCGGTTT TCATATTGCT TCCCTATAT TTGTCAAAGA 180
 TATAAAAAAG CCTTGGGAT C 201

(2) INFORMACIONES PARA LA SEC ID N°: 19:

- 5 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
 (A) LONGITUD: 334 pares de bases
 (B) TIPO: nucleótido
 (C) NÚMERO DE CADENAS: simple
 10 (D) CONFIGURACIÓN: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)

(vi) ORIGEN:

- (A) ORGANISMO: *Neisseria meningitidis*
 (B) CEPA: Z2491

15 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N°: 19

AATTCAAAGS AGGCATTTGT TGCAAGAAAA GTACAAAGTG ATTTGCAAAA AGCATTGAAT 60
 GCTAGCAACT ATAACAAGCA GCAATATGCA AGACGTGCGG CAACAGCGTT AGAGAATGCT 120
 TCAAAATCAA AAGTTATGGC AGCGAATTCT TTTTGATCTA TCTTGTGCGA ACGGGTCAAA 180
 TATTCTTGT ACATTGAGTT AATOGTACCA ATGCGCCTAA CCACATTTTC ATCAGAAAAAT 240
 ATGGAAATAA TAGCATCCCT ATACGCACCT AGTGTAAATAT TGTTTCTAAT ATTAGTTATA 300
 GCATTATTGG AATACATAAT AGCACCTCCA AATT 334

20 (2) INFORMACIONES PARA LA SEC ID N°: 20:

- 25 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
 (A) LONGITUD: 238 pares de bases
 (B) TIPO: nucleótido
 (C) NÚMERO DE CADENAS: simple
 (D) CONFIGURACIÓN: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)

(vi) ORIGEN:

- (A) ORGANISMO: *Neisseria meningitidis*
 (B) CEPA: Z2491

30 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N°: 20

AATTCCTGCG CACCTTTGCC GATGGGGAGA TAATGCGCTT TTTGCAGCAT TCTGCCCTGA 60
 TGGCCGCGGA AACCGGCTTT CAGGTGCGTA CTCTCGAAC CCATCACTTC CGGCACATCA 120
 AATCGGCCCC CCACGCACAC ATAGCGGTAC ATGCCCTGCA CGGCACGCAC CAGTTTCAAG 180
 GTCTGCGCTT TGCGGGGGGT ATAACGCCAA TAGGAATAGA CCGGTTGGCC GTCCAATT 238

(2) INFORMACIONES PARA LA SEC ID N°: 21:

- 5 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
 (A) LONGITUD: 249 pares de bases
 (B) TIPO: nucleótido
 (C) NÚMERO DE CADENAS: simple
 (D) CONFIGURACIÓN: lineal

- 10 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)
 (vi) ORIGEN:
 (A) ORGANISMO: *Neisseria meningitidis*
 (B) CEPA: Z2491

- 15 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N°: 21

AATTGGGCGA GATGCTGCGG GAAACGGATT TAAAACAGAT TGCGGGGGCA GTGTTGAAGA 60
 CGAAGGATGA GGCGGCATTG CAGAAGGTGG TGAAAAOGGC CAAAGGCAAT GCGGGAAAC 120
 TGTCGAAGCT GCTGCTGATT GTGGACTATT TGTTGCAGST TAACCCIGAT GTTGATTGG 180
 ATGATGATGT AATCGAACAC GCGGAAACCT ATTTAATCCA CTAACCTTT GACAGATAAG 240
 GCAATAATT 249

20 (2) INFORMACIONES PARA LA SEC ID N°: 22:

- (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA
 (A) LONGITUD: 212 pares de bases
 (B) TIPO: nucleótido
 (C) NÚMERO DE CADENAS: simple
 (D) CONFIGURACIÓN: lineal

- 25 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)
 (vi) ORIGEN:
 (A) ORGANISMO: *Neisseria meningitidis*
 (B) CEPA: Z2491

- 30 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N°: 22:

AATTTATGTA CGGTTTTGCC GTTTGCAGTC AGCCAGTGG CAAGGGGCAG AAAAAATCG 60
 CCGACAGGGC CTTGAAGCAG CAGGATATTT TCTGCGCTT CAAGCAGSTT TTGCAGTTA 120
 TTTTTGAGGA CGTCTGTTT CATGTTGCAA TGTTGTTTIG TTTTTATGT AATAGTTTAA 180
 GGTGAACTT TCAAGCATAC GCCAAGAGAA TT 212

(2) INFORMACIONES PARA LA SEC ID Nº: 23:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 227 pares de bases
- (B) TIPO: nucleótido
- (C) NÚMERO DE CADENAS: simple
- (D) CONFIGURACIÓN: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)

(vi) ORIGEN:

- (A) ORGANISMO: *Neisseria meningitidis*
- (B) CEPA: Z2491

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID Nº: 23:

AATTCAGTGC CTGGGTCATA TCAAGGCTAC CTTGTGGTTC AGGGTTACTG TATCGGCCGC 60
GGCATGGAAG GCTTCAATAT GCAGCTTCAG CCAGCCGTGC TGCGGGCGG ATGCGGTTAC 120
TTGGATGGAT TGGGCGGTT TGGACTGAAT CAGGGCTGC AAGGCTTGCT CGGCGTACTG 180
TTTGGCCAGT ACTTGGATGC GCTTTAAATG CTTTGGCGG CGCAATT 227

(2) INFORMACIONES PARA LA SEC ID Nº: 24:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 167 pares de bases
- (B) TIPO: nucleótido
- (C) NÚMERO DE CADENAS: simple
- (D) CONFIGURACIÓN: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)

(vi) ORIGEN:

- (A) ORGANISMO: *Neisseria meningitidis*
- (B) CEPA: Z2491

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID Nº: 24:

GATCCAGGAC TCAAAAACCG ATTCTCTAAT AGAGTGTCTA ATATCCCAAT CTTTTTACC 60
CCCTCTGCTG TAGAATTGAT AGAGAAAGTT TGTCTATCTT TTTCATATAC CCATGCCTTC 120
TTTTTATCAT TGTAGCTAAC ATAACCGCCA AACAAATGCTT CTAGATC 167

(2) INFORMACIONES PARA LA SEC ID Nº: 25:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 251 pares de bases
- (B) TIPO: nucleótido
- (C) NÚMERO DE CADENAS: simple
- (D) CONFIGURACIÓN: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)

(vi) ORIGEN:

- (A) ORGANISMO: *Neisseria meningitidis*
- (B) CEPA: Z2491

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID Nº: 25:

AATTCTTGGG GOCATTTCTT GAATGGCTTT AGTCAAÁAAG GGGATGAAAG TTTCGTATTC 60
GACGGTGTAG GTATCGTTTG TTTTATTAC CATCGGCAAT CGACCATATT CATCTTCCAG 120
CGCAGCAATG TCCTGGGCAA TAAACCAATG CCGCAACCGA TCTTCTTTAT GACTGCGGTC 180

CTTGATTGGA TTCGCCACC ATTGCGGAC TTTGTCCCT CGTTCATCTG CCGGCAAGTC 240
TTTGAATAAT T 251

(2) INFORMACIONES PARA LA SEC ID Nº: 26:

- 5 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
 - (A) LONGITUD: 207 pares de bases
 - (B) TIPO: nucleótido
 - (C) NÚMERO DE CADENAS: simple
 - (D) CONFIGURACIÓN: lineal
- 10 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)
- (vi) ORIGEN:
 - (A) ORGANISMO: *Neisseria meningitidis*
 - (B) CEPA: Z2491
- 15 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID Nº: 26:

AATTCGGAC TATCGGGAT GCGTAGTTT TCGCGTGGG CAAGAGCAGG TGTGGGATAA 60
GTTAGGTGAT TTGCCGATG GCGTCAGCCT GACCCCGCCT GAATCGGTAA ATATTGACGG 120
CTTAAAATCC GTAAAACCTG TCGATTAAA TGCTGCCGCT CAGGCTTTTA TTAACAAGCA 180
CGCGGSTATC GACAGGATAC CTGAATT 207

(2) INFORMACIONES PARA LA SEC ID Nº: 27:

- 20 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
 - (A) LONGITUD: 379 pares de bases
 - (B) TIPO: nucleótido
 - (C) NÚMERO DE CADENAS: simple
 - (D) CONFIGURACIÓN: lineal
- 25 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)
- (vi) ORIGEN:
 - (A) ORGANISMO: *Neisseria meningitidis*
 - (B) CEPA: Z2491
- 30 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID Nº: 27:

AATTGTTTTGG GAATAATCCA AACAAACAGC ATCAGGATAG CCGCGGGGT CAGGCTGCCT 60

GAAAGGATTT TGCCGGGTT TTTTGTAGGC AAAGCCGAGC AGAAACCAA GCAACAGCAG 120
 CATGGTGTCC CAATAGCCGA TTGAGAATAG GATGGCCAAA CCTTCTAGGA AATGGCGTAA 180
 ATCGTTTGTG GTAACCATGG GTAGTTCCFG TGGTTAAATG TGCAGGCTGC TTTTGGCCGA 240
 ACCTTGCCGC ATCTCAAAAG CAGCCTGCGC TTCAGCCTTG CATTACGCAG TAAAATAATG 300
 AATATTTGTA ACGGCTTGGG TATTTTTTGT CAATATTCOC GCCCTTCCTT TAACAGCTGC 360
 CGCGCTTTC GTTAAAATT 379

(2) INFORMACIONES PARA LA SEC ID N°: 28:

5 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
 (A) LONGITUD: 274 pares de bases
 (B) TIPO: nucleótido
 (C) NÚMERO DE CADENAS: simple
 (D) CONFIGURACIÓN: lineal

10 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)
 (vi) ORIGEN:
 (A) ORGANISMO: *Neisseria meningitidis*
 (B) CEPA: Z2491

15 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N°: 28:

AATTCGCCGA AATCAGGCTG CTGCTCGATA ATCGGCCGGG CGGATTGGGG TTGTGCCTCG 60
 ATTAAATCCA TCTTGTCTTG CAGACGTTTG GCGTGGCCTT TGGGGGGGGG TTCGGCCAGT 120
 TGTTCCATCC GGGTTTCCGC AAATGCCGCC CGTTTGTTCG CATTGAATAC CGCTTTGCAA 180
 ATCACCTTGC CCTGCATATC CTTCACAATC ACATGGTGGG CATGTTGGAT GTCGTAAGCC 240
 ACCCGTACCT TCTGACCGCT GTAATCCAGC AATT 274

(2) INFORMACIONES PARA LA SEC ID N°: 29:

20 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
 (A) LONGITUD: 263 pares de bases
 (B) TIPO: nucleótido
 (C) NÚMERO DE CADENAS: simple
 (D) CONFIGURACIÓN: lineal

25 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)
 (vi) ORIGEN:
 (A) ORGANISMO: *Neisseria meningitidis*
 (B) CEPA: Z2491

30 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N°: 29:

AATTCGGTTC TTATTGGGCT TTTTCATEC ATCGGGTATG CCTGAAGGGA ACGCAAACCC 60
 TGCCACTTGC CCATCGCTCC ATTCCCGCAT TAGCGCGTCT GAOCGCAAGT GTTCTCGGCG 120
 CCAATCAAGC CACGCGTGCC GCATTGGGCG GTTGTCTGTC TGAAAACCTC GCAGTGCCTT 180
 TGCAACCGGC CCATCATTAA CTTCAATCAA ATAAATCATT ATATTGGCGT TCATTTTTCC 240
 TAGACCTTGG CCACATCCAA ATT 263

(2) INFORMACIONES PARA LA SEC ID N°: 30:

- 5 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
 (A) LONGITUD: 316 pares de bases
 (B) TIPO: nucleótido
 (C) NÚMERO DE CADENAS: simple
 (D) CONFIGURACIÓN: lineal

- 10 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)
 (vi) ORIGEN:
 (A) ORGANISMO: *Neisseria meningitidis*
 (B) CEPA: Z2491

- 15 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N°: 30:

AATTGTTCAA GAAAAAAGTC GGCACGGGCG GGCACGGGG AAAATGGGTT GACGCGGTCT 60
 TTTTCTAAGG TGATGTAGTA GGGGCGGAAA TAGCCTTCTT CAAACGCCA GAAACTGGCT 120
 TGGTTTTGCT TTGCAATGCG TTTTGCAATG ACGTGATAAG GGGGTGTGTC GCCAAAGCAG 180
 ACAACGGCCT GGATGTGATG TTGAGTGATG TATTCTTGCA AAAACTCAGG AAAGGCGTGG 240
 TAGTTGTGCT TAAAAACAAC GGTATGGGCT TGAGTGGGCG GATAAAAATA GTCGTGCGCT 300
 GCATTAAAGT TGAATT 316

(2) INFORMACIONES PARA LA SEC ID N°: 31:

- 20 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
 (A) LONGITUD: 324 pares de bases
 (B) TIPO: nucleótido
 (C) NÚMERO DE CADENAS: simple
 (D) CONFIGURACIÓN: lineal

- 25 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)
 (vi) ORIGEN:
 (A) ORGANISMO: *Neisseria meningitidis*
 (B) CEPA: Z2491

- 30 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N°: 31:

AATTCATCA ACGAAAACA CATCAGCATC AAAACAACG GTGGTAATGC CGACTTAAA 60
 AACCTTAACG TCCATGCCAA AAGCGGGCA TTGAACATTC ATTCCGACCG GGCATTGAGC 120
 ATAGAAAATA CCAAGCTGGA GTCTACCCAT AATACGCATC TTAATGCACA ACACGAGCGG 180
 GTAACGCTCA ACCAAGTAGA TGCCTAOCGA CACCGTCATC TAAGCATTAC CGGCAGCCAG 240
 ATTTGGCAAA ACGACAAACT GCCTTCTGCC AACAACTGG TGGCTAACGG TGTATTGGCA 300
 CTCATGCGC GCTATTCCCA AATT 324

(2) INFORMACIONES PARA LA SEC ID N°: 32:

5 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
 (A) LONGITUD: 230 pares de bases
 (B) TIPO: nucleótido
 (C) NÚMERO DE CADENAS: simple
 (D) CONFIGURACIÓN: lineal

10 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)
 (vi) ORIGEN:
 (A) ORGANISMO: *Neisseria meningitidis*
 (B) CEPA: Z2491

15 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N°: 32:

AATTATGCAA AAAACGCAA CGCGAAAAA CTGGCACCGC GCGGATATTG TTGCTGCTT 60
 GAAAAAGAAA GGCTGGTCAC TTCGAGCACT TTCAATAGAA GCGGGTTGT CGCGAATAC 120
 GCTTAGAAGC GCACTGGCCG CCCCTTATCT TAAGGGAGAA AGGATTATTG CGGCTGCAAT 180
 CGGAGTGGAA CGGAAGAGA TTTGGTCCGA ACGGTATGCA GATCGGAATT 230

(2) INFORMACIONES PARA LA SEC ID N°: 33:

20 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
 (A) LONGITUD: 249 pares de bases
 (B) TIPO: nucleótido
 (C) NÚMERO DE CADENAS: simple
 (D) CONFIGURACIÓN: lineal

25 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)
 (vi) ORIGEN:
 (A) ORGANISMO: *Neisseria meningitidis*
 (B) CEPA: Z2491

30 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N°: 33:

AATTTAATCG GTGGAATGCC TGTTCACCG CACCAATCCC GCTGAATACG GTTGCTAATC 60
 TAATATGTGA ATCAGGTTTA AGAAAAGTTT TAGATTTCCA ACCTTGTGTA CTGGGAAAGA 120
 GCAAAGTTTT TTTAATCGA GATCGTGTG TGTGTGCCAT TGTGAAATA GTCATACTTA 180
 TATCGTCTG TTTATCTTAT CAATATGAAA ACTACATCGT TGATTGCCCT GACAATGCCT 240
 TGGTCAATT 249

(2) INFORMACIONES PARA LA SEC ID N°: 34:

5 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
 (A) LONGITUD: 343 pares de bases
 (B) TIPO: nucleótido
 (C) NÚMERO DE CADENAS: simple
 (D) CONFIGURACIÓN: lineal

10 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)
 (vi) ORIGEN:
 (A) ORGANISMO: *Neisseria meningitidis*
 (B) CEPA: Z2491

15 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N°: 34:

AATTCTTGTG CCGGAGTCCA AGTATATTT ACCCTCCTGC GAGCTAAAAG ACTATTATTC 60
 TCCAATGCCA CAGTAGCCGC ATTACCCGCC GTATTACAT CCGCTTAAAC CAATGCCACT 120
 GCGCTGCCTG CGATAATCTG CGAGTAGGCT ATGACTTTTT GGGGTCTCTG GGGTGACAGT 180
 TTGCCTACAT CCGGTCCGTC CAACAGGGTT TCTCCACCA TCTCCCGAC TGCCGCGCG 240
 AATTGGCCGT CCGACATT GCCTTTATTT GCTACCGCG ATGCACAGCC TGCTACGGCA 300
 TGGGCTATCT TGTGGGCAAT GTAGTCTTTC CTGAGATTAA ATT 343

(2) INFORMACIONES PARA LA SEC ID N°: 35:

20 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
 (A) LONGITUD: 184 pares de bases
 (B) TIPO: nucleótido
 (C) NÚMERO DE CADENAS: simple
 (D) CONFIGURACIÓN: lineal

25 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)
 (vi) ORIGEN:
 (A) ORGANISMO: *Neisseria meningitidis*
 (B) CEPA: 22491

30 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N°: 35:

AATTCTTCAA ACATCGTTTC GATAATCGGG TCGGTGTACA CACTGATGCG GTGCGCCGCA 60
CGGCTTTGAC CGGCTCGGAA AATATAGGCG GTGGCTTTGC CGTCGGGGAT GTCGACGCAC 120
CAACGCCAGA TGGCTCTTC GGTATTCAAA CAATCACCAG CACAGCTTTC ACCTGCGGG 180
AATT 184

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N°: 36:

TATGCTCAAT CTCATTTTCA AAATGCAAAA CTTTCTGAT TTTTCTACT TTTTGCTCAA	60
TATTAGGAAG GTTTTAGGCA ATTGAAAATT TTTTGGGCA TTTTATGCG TCAAAATTCG	120
TTAACAGACT ATTTTTGCAA AGGTCTCGT CTGTAAAAGC AAGGATAGGG CATCTGCCCT	180
TTTGATTGTT TGATTAAOEA TACAAGGAGT TTCAAAATGA GAGTTTTATA GTGGATTAAC	240
AAAAACCAGT ACAGCGTTGC CTGGCCTTGC CGTACTATT GTACTGTCTG CCGCTTCTG	300
GCCTTGTCTT GATTAAATTT TAATCCACTA TATGTGTTCA TGAAATGACT TGGGTGGGAG	360
GCTCAGGTAA TGGCAACAA AGTTCATATT ATTGCGAAAT TTGCGAATCT GCAGGGCTTA	420
ACGATACGGG AAATCCTGAT AAATCTTTAG GATTGCCAAA CAATAOFTC AGTAATCCGC	480
CTGGTTGGGG AGCTACAATC GGAGCTTTAG CAGGTAGCCG CATAGGTATG CCTGAATTTG	540
GTAOFTTGC GAGCCATGCC ATTGAAAATT TCGACTGCTC ATGGTATCGA CFTTATAGGG	600
AAATTGCCGA AACGATTGAA CGAGAATATT CAGGGGTTT GCCTTAATAG TTGAGGAGGT	660
CATGATGTTT GCCAAACATT ATCAATTCAT CGCACTCGGC ATCATGCTGC TTCTTTATAT	720
GTTGATTCTC TATACGACCG ATTTTTCCAA TGTGAOGTAT TGGATGCTGT TTTTATCTG	780
TTTTATTACA GGAAAAATAT TAGCTOFTT GTTAGAGAAA AGCTTTAAAT AAAATAGCAG	840
CTAGTCGCAA AAGTCTCTCT GAAACFTTT CAGGGGGCTT TTCTAAAATA CATCCAFTT	900
OCTAATCCCT ATTTTCAA AAGGAAATCT ATGCCCATC TGCAAAACCT GTCTTTGGGC	960
TTAAAGAAAA AGCTGCCCTG TATCCTGCAA ACAGAAATAT CAGAATGCGG CTTGGCATGT	1020
CTGGGGCTG TGGGGGATT TCATGTTTC CATACGAATT TACGGCACT GGGTTCAAAA	1080
TACTGTCEGA GACCTTTGCA AAATCCCCA AAATCCCTA AATGTCTGG TGGGAATTTT	1140
GGGGAATTTT GCAAAGTCT CATTCTATAA CTGTAAATAC TTTTAAATTT ATGACAAAAT	1200
AGTAAATATT GCTAAAATAA TATTGATGTC ATGAAATTTT TTCTGCTCC ATGTCTGTTG	1260
GTTATCCTGG CTGTCAATCC CCTTAAACC TTAGCTGGCG ATGAAAACGA TGCAGAACTT	1320
ATCGTTCCA TGCAGCTCA GCAGCACATA GATGCTGAAT TGTTAACTGA TGCAATGTC	1380

CGTTTCGAGC AACCATTTGA GAAGAACAAT TATGTCCTGA GTGAAGATGA AACACCGTGT	1440
ACTCGGGTAA ATTACATTAG TTTAGATGAT AAGACGGCGC GCAAATTTTC TTTTCTTCCT	1500
TCGTGCTCA TGAAGAAAC AGCTTTTAAA ACTGGGATGT GTTTAGGTTT CAATAATTG	1560
AGCAGGCTAC AAAAAGCCGC GCAACAGATA CTGATTGTGC GTGGCTACCT CACTTCCCAA	1620
GCTATTATCC AACACAGAA TATGGATTCC GGAATTCGA AATTACGGGT ATCAGCAGGC	1680
GAAATAGGGG ATATCCGCTA TGAAGAAAA CGGGATGGGA AGTCTGCCGA GGGCAGTATT	1740
AGTGCATTCA ATAACAAAT TCCCTTATAT AGGAACAAAA TTCTCAATCT TCGCGATGTA	1800
GAGCAGGGCT TGGAAAACCT GCGTCGTTG CCGAGTGTTA AAACAGATAT TCAGATTATA	1860
CGTCCGAAG AAGAAGGCAA AAGCGATTA CAGATCAAAT GGCAGCAGAA TAAACCCATA	1920
CGTTTCAGTA TCGGTATAGA TGATGCGGGC GGCAAAACGA CCGGCAAATA TCAAGGAAAT	1980
GTCCCTTTAT CTTTCGATAA CCTTTTGGC TTAAGCGATT TGTTTTATGT TTCATATGGA	2040
CGCGTTTTGG TGCACAAAAC GGACTTGA CTGATGCCACCG GTACGGAAAC TGAAGCGGA	2100
TCCAGAAGTT ACAGCGTCCA TTATTCGGTG CCGTAAAAA AATGGCTGTT TTCTTTAAT	2160
CACAATGGAC ATCGTTACCA CGAAGCAACC GAAGGCTATT CCGTCAATTA CGATTACAAC	2220
GGCAAAACAAT ATCAGAGCAG CCTGGCCGCC GAGCGCATGC TTTGGCGTAA CAGTTTCAT	2280
AAAAC TTCAG TCGGAATGAA ATTATGGACA CGCCAAACCT ATAAATACAT CGACGATGCC	2340
GAAATCGAAG TGCACCGCG CCGCTCTGCA GGCCTGGGAAG CGAATTGCG CCACCGTGCT	2400
TACCTCAACC GTTGGCAGCT TGACGGCAAG TTGTCTTACA AACGCGGGAC CGGCATGGC	2460
CAAAGTATGC CCGCACCTGA AGAAAACCGC GCGGTA CTA TTCCAGGCAC ATCCCTATG	2520
AAAATCATAA CGCGCGATT GGATGCAGCG GCCCGTTTA TGTGGGCAA ACAGCAGTTT	2580
TTCTACGCAA CGGCATTCA AGCTCAATGG AACAAAACGC CTTTGGTTGC CCAAGACAAG	2640
TTGTCTATCG GCAGCGGCTA CACCGTTGCG GGATTTGATG GGGAGCAGAG TCTTTTCGGA	2700

GAGCGAGGTT TCTACTGGCA GAATACTTFA ACTTGGTATT TTCATCCGAA CCATCAGTTC 2760
 TATCTCGGTG CGSACTATGG CCGCGTATCT GGCBAAGTG CACAATATGT ATCGGGCAAG 2820
 CAGCTGATEG GTGCAGTGGT CCGCTTCAGA GGAGGGCATA AAGTAGGCGG TATGTTTGGT 2880
 TATGATCTGT TTGCGGGCAA GCGGCTTCAT AAACCCAAAG GCTTTCAGAC GAACAACACC 2940
 GTTTACGGCT TCAACTTGAA TTACAGTTTC TAAGCTCTGA ATTTTTTTAC TGATATTTAG 3000
 ACGGTCTTTC CTATCCCTCA GACTGTCAAA CTTTACCTAC GTACTTGGCG CGCAGTAGGT 3060
 TCATCTTCAA AATGGAATAG ACATGAATAA AGGTTTACAT CGCATTATCT TTAGTAAAAA 3120
 GCACAGCACC ATGGTTGCAG TAGCCGAAAC TGCCAACAGC CAGGGCAAAG GTAACAGGC 3180
 AGGCAGTTGG GTTCTGTTT CACTGAAAAC TTCAGGCGAC CTTTGGGCA AACTCAAAAC 3240
 CACCGTTAAA AGCTTGGTCT GCTCTTTGGT TTCCCTGAGT ATGGTATTGC CTGCCCATGC 3300
 CCAAATTACC ACCGACAAAT CAGCACTTAA AAACCAGCAG GTCGTTATCC TTA AAAACCAA 3360
 CACTGGTGCC CCGTTGGTGA ATATCCAAAC TCCGAATGGA CGCGGATTGA GCCACAACCG 3420
 CTATACGCAG TTTGATGTTG ACAACAAAGG GGCAGTGTTA AACAAAGACC GTAACAATAA 3480
 TCGTTTTCTG GTCAAAGGCA GTGCGCAATT GATTTTGAAC GAGGTAGCGG GTAACGGCTAG 3540
 CAAACTCAAC GGCATCGTTA CCGTAGGCGG TCAAAAAGGCC GACGTGATTA TTGCCAACCC 3600
 CAACGGCATT ACCGTTAATG GCGCGGGCTT TAAAAATGTC GGTGGGGCCA TCTTAACTAT 3660
 CGGTGGGCCC CAAATGGCA AAGAOGGTGC ACTGACAGGA TTTGATGTGC GTCAAGGCAC 3720
 ATTGACCGTA GGAGCAGCAG GTTGGAAATGA TAAAGGCGGA GCCSACTACA CCGGGTACT 3780
 TGCTOGTGCA GTTGETTTGC AGGGGAAATT ACAGGGTAAA AACCTGGCGG TTTCTAACCG 3840
 TCCTCAGAAA GTAGATTAAG CCAGCGGGGA AATCAGTGCA GGTACGGCAG CCGGTAAGAA 3900
 ACCGACTATT GCCCTTGATA CTGCGSACT GGGCGGTATG TAGCGGACA GCATCACACT 3960
 GATTGCCAAT GAAAAAGGCG TAGCGTCAA AAATGCCGCG ACACTCGAAG CCGCCAAGCA 4020
 ATTGATTGTG ACTTGTTCAG GCGGCATTGA AAACAGCGGC CGCATGGCCA CCACTGCGGA 4080

CGGCACCGAA GCTTCACCGA CTTATCTCTC CATCGAAACC ACGAAAAAG GAGCGGCAGG 4140
 CACATTTATC TCCAATGGTG GTGGATCGA GAGCAAAGGC TTATTGGTTA TTGAGACGGG 4200
 AGAAGATATC AGCTTGCGTA ACGGAGCCGT GGTGCAGAAT AACGGCAGTC GCCCAGCTAC 4260
 CAOGGTATTA AATGCTGGTC ATAATTTGGT GATTGAGAGT AAAACTAATG TGAACAATGC 4320
 CAAAGGCTCG GCTAATCTGT CGGCGGGCGG TGTACTACG ATCAATGATG CTA CTATTCA 4380
 AGCGGGCAGT TCCGTGTACA GCTCCACCAA AGGCGATACT GAATTGGGTG AAAATACCGG 4440
 TATTATTGCT GAAAAAGTAA CGGTATTATC TAAGCGTAGT ATTGGCAGTG CTGCTGTAAT 4500
 TGAGGCTAAA GACACTGCAC ACATTGAATC GGGCAAACCG CTTTCTTTAG AAACCTCGAC 4560
 CGTTGCCTCC AACATCGGTT TGAACAAOGG TAACATTAAG GCGGAAAGC AGCTTGCTTT 4620
 ACTGGCAGAC GATAACATTA CTGCCAAAAC TACCAATCTG AATACTCCCG GCAATCTGTA 4680
 TGTTCATACA GGTAAAGATC TGAATTTGAA TGTTGATAAA GATTTGTCTG CCGCCAGCAT 4740
 CCATTTGAAA TCGATAAAG CTGCCCATAT TACCGGCACC AGTAAAACCC TCACTGCCTC 4800
 AAAAGACATG GGTGTGGAGG CAGGCTTGCT GAATGTTACC AATACCAATC TCGTACCAA 4860
 CTCGGTAAT CTGCACATTC AGGCAGCCAA AGGCAATATT CAGCTTGGCA ATACCAAGCT 4920
 GAACGCAGCC AAGGCTCTCG AAACCACCGC ATTGCAGGGC AATATCGTTT CAGACGGCCT 4980
 TCATGCTGTT TGTGAGAAG GTGATGTATC CTTATTGGCC AACGGTAATG CCGACTTTAC 5040
 CGTCACAAT ACCCTGACAG CCAAGGCOGA TGTCAATGCA GGATCGGTTG GTAAAGGCCG 5100
 TGTGAAAGCA GACAATACCA ATATCACTTC ATCTTCAGGA GATATTACGT TGGTTGCGCG 5160
 CAOGGTATT CAGCTTGGTG ACGGAAAACA ACGCAATTCA ATCAAACGAA AACACATCAG 5220
 CATCAAAAAC ACGGTGGTA ATGCCGACTT AAAAAACCTT AACGTCCATG CCAAAAGCGG 5280
 GGCATTGAAC ATTCATTCOG ACCGGGCATT GAGCATAGAA AATACCAAGC TGGAGTCTAC 5340
 CCATAATACG CATGTTAATG CACAACACGA GCGGGTAACG CTCAACCAAG TAGATGCTTA 5400

CGCACACCGT CATCTAAGCA TTACCGGCAG CGAGATTTGG CAAAACGACA AACTGCCTTC	5460
TGCCAACAAG CTGGTGGCTA ACGGTGTATT GGCACCTCAAT GCGCGCTATT CCCAAATTGC	5520
CGACAACACC ACGCTGAGAG CCGGTGCAAT CAACCTTACT GCGGTACCG CCTAGTCAA	5580
GGCGGGCAAC ATCAATTGGA GTACCGTTTC GACCAAGACT TTGGAAGATA ATGCCGAATT	5640
AAAACCAATTG GCGGGAAGGC TGAATATTGA AGCAGGTAGC GGCACATTAA CCATCGAACC	5700
TGCCAACCGC ATCAGTGGCC ATACEGAOCT GAGCATCAAA ACAGGCGGAA AATTGCTGTT	5760
GTCTGCAAAA GGAGGAAATG CAGGTGCGCC TAGTGTCTAA GTTTCCTCAT TGGAAGCAAA	5820
AGGCAATATC CGTCTGGTTA CAGGAGAAAC AGATTTAAGA GGTCTAAAA TTACAGCCGG	5880
TAAAAACTTG GTTGTGGCCA CCACCAAAGG CAAGTTGAAT ATCGAAGCCG TAAACAACTC	5940
ATTCAGCAAT TATTTCTTA CACAAAAAGC GGTGAACTC AACCAAAAAT CCAAAGAATT	6000
GGAACAGCAG ATTGGCGAGT TGAAAAAAG CTGGCTAAA AGCAAGCTGA TTCCAACCTT	6060
GCAAGAAGAA CGGACCGTC TCGCTTTCTA TATTCAAGCC ATCAACAAGG AAGTTAAAGG	6120
TAAAAAAGCC AAAGGCAAAG AATACCTGCA AGCCAAGCTT TCTGCACAAA ATATTGACTT	6180
GATTTCCGCA CAAGGCATCG AAATCAGCGG TTCCGATATT ACGGCTTCCA AAAAACTGAA	6240
CCTTCAAGCC GCAGGCGTAT TGCCAAAGGC AGCAGATTCA GAGGCGGCTG CTATTCTGAT	6300
TGAGGGCATA ACGGACCAAT ATGAAATTGG CAAGCCACC TACAAGAGTC ACTACGACAA	6360
AGCTGCTCTG AACAAAGCCTT CAGTTTGAC CGGACGTACG GGGTAAGTA TTCATGCAGC	6420
TGCGGCACTC GATGATGCAC GTATTATTAT CCGTGCATCC GAAATCAAAG CTCCTCAGG	6480
CAGCATAGAC ATCAAAGCCC ATAGTGATAT TGTACTGGAG GCTGGACAAA ACGATGCCTA	6540
TACCTTCTTA AAAACCAAAG GTAAAAGCG CAAAATCATE AGAAAAACCA AGTTTACCAG	6600
CACCCGGGAC CAOCTGATTA TGCCAGCCCC CGTGGAGCTG ACCGCCAAGC GTATCACGCT	6660
TCAGGCAGGC GGCAACATCG AAGCTAATAC CACCGCTTC AATGCCOCTG CAGGTAAAGT	6720
TACCTGGTT GCGGTGAAG AGCTGCAACT GCTGGCAGAA GAAGGCATCC ACAAGCAGSA	6780

GTTGGATGTC CAAAAAAGCC GCGGCTTTAT CGGCATCAAG GTAGGTAAGA GCAATTACAG 6840
 TAAAAACGAA CTGAACGAAA CCAAAATTGCC TGTCCGGTTC GTCGCCAAA CTGCAGCCAC 6900
 CCGTTCAGGC TGGGATACCG TGCTOGAAGG TACCGAATTC AAAACCACGC TGGCCGGTGC 6960
 CGACATTCAG GCAGGTGTAG GCGAAAAAGC CCGTGTCSAT GCGAAAATTA TCCTCAAAGG 7020
 CATTGTGAAC CGTATCCAGT CGGAAGAAAA ATTAGAAAAC AACTCAACCG TATGGCAGAA 7080
 ACAGGCCGGA CGCGGCAGCA CTATCGAAAC GCTAAAAC TG CCGAGCTTGG AAAGCCCTAC 7140
 TCGGCCAAA TTGTCCGCAC CGGCGGCTA TATCGTGGAC ATTCOGAAAG GCAATCTGAA 7200
 AACCGAAATC GAAAAGCTGT CCAAACAGCC CGAGTATGCC TATCTGAAAC AGCTCCAAGT 7260
 AGCGAAAAAC ATCAACTGGA ATCAGGTGCA GCTTGCTTAC GACAGATGGG ACTACAAACA 7320
 GGAGGGCTTA ACGGAAGCAG GTGGGGGAT TATGGCACTG GCGFTTACCG TGGTCACTC 7380
 AGGCGCAGGA ACGGAGCCG TATTGGGATT AAAGGTGCG GCGCGCGCG CAACCGATGC 7440
 AGCATTGCGC TCTTTGGCCA GCCAGGCTTC CGTATCGTTC ATCAACAACA AAGGCGATGT 7500
 CGGCAAAACC CTGAAAGAGC TGGGCAGAAG CAGCAOGGTG AAAAACTGG TGGTTGCCGC 7560
 CGTACCGCA GCGTAGCCG ACAAATGGG CGCTTGGSCA CTGAACAATG TCAGCGATAA 7620
 GCAGTGGATC AACAACTGA CGTCAACCT AGCCAATGCG GGCAGTGCOS CACTGATTAA 7680
 TAGCGCTGTC AACGGGGCA GCCTGAAAGA CAATCTGGAA GCGAATATCC TTGCGSCTTT 7740
 GGTCAATAAC GCGCATGGAG AAGCAGCCAG TAAAATCAA CAGTTGGATC AGCACTACAT 7800
 AGTCCACAAG ATTGCCCATG CCATAGCGGG CTGTGCGGCA GCGGCGGGA ATAAGGGCAA 7860
 GTGTCAAGAT GGTGCGATAG GTGCGGCTGT GGGCGAGATA GTCGGGGAGG CTTTGACAAA 7920
 CGGCAAAAAT CCTGACACTT TGACAGCTAA AGAAOCGAA CAGATTTTGG CATAAGCAA 7980
 ACTGGTTGCC GGTACGGTAA GCGGTGTGTT CCGCGCGGAT GTAAATGCGG CCGGGAATGC 8040
 GCCTGAGGTA GCGGTGAAA ATAATCAGCT TAGCGACAAA GAGGGTAGAG AATTTGATAA 8100

CGAAATGACT GCATCGGCCA AACAGAATAA TCCTCAACTG TGCAGAAAAA ATACTGTAAA	8160
AAAGTATCAA AATGTTGCTG ATAAAAGACT TGCTGCTTGG ATTGCAATAT GTACGGATAT	8220
ATCCCGTAGT ACTGAATGTA GAACAATCAG AAAACAAGAT TTGATCGATA GTAGAAGGCT	8280
TCATTTCATCT TGGGAGGCAG GTCTAATTGG TAAAGATGAT GAATGSTAT AATTATTCAG	8340
CAAATCTTAC ACCCAAGCAG ATTTGGCTTT ACAGTCTTAT CATTGAATA CTGCTGCTAA	8400
ATCTTGGCTT CAATCGGGCA ATACAAAGCC TTTATCGAA TGGATGTCCG ACCAAGGTTA	8460
TACACTTATT TCAGSAGTTA ATCCTAGATT CATTCCAATA CCAAGAGGCT TTGTAAAACA	8520
AAATACAGCT ATTACTAATG TCAAATACCC GGAAGGCATC AGTTTGGATA CAAACCTAAA	8580
AAGACATCTG GCAAATGCTG ATGGTTTTAG TCAAGAACAG GGCATTAAAG GAGCCGATAA	8640
CCGCACCAAT TTTATGSCAG AACTAAATTC ACGAGGAGGA CGGTAATAAT CTGAAACCCA	8700
AACTGATATT GAAGGCATTA CCGAATTAA ATATGAGATT CCTACACTAG ACAGSACAGS	8760
TAAACCTGAT GGTGGATTTA AGGAAATTC AAGTATAAAA ACTGTTTATA ATCTAAAAA	8820
ATTTTCTGAT GATAAAATAC TTCAAATGGC TCAAATGCT GCTTCACAAG GATATTCAAA	8880
AGCCTCTAAA ATTGCTCAA ATGAAAGAAC TAAATCAATA TCGAAAGAA AAAATGTCAT	8940
TCAATTCTCA GAAACCTTTC ACGGAATCAA ATTTAGATCA TATTTTGATG TAAATACAGS	9000
AAGAATTACA AACATTCAAC CAGAATAATT TAAAGGAAAA ATTATGAAAA ATAATATTTT	9060
TCTAACTTA AATAAAAAAT CTATAAATAA CAACCATTTT GTTATTTGGA TTTTTTTGA	9120
AACAATTAC CAATTTGAAA CTAAAGATAC GCITTTAGAG TGTTTTAAAA ATATTACAAC	9180
TACCGACAT TTTGGAGTAA TAGGTGCTCA ATATGAAAA ATAGATGCTA CCAGATGGAT	9240
TGGAGATTAT GAAGAGGTAA ATGGATTTGA GTATATTGAT AAAGCTCCTT CTATTTATTT	9300
TTCACTTGGG GATGATTTCA ATCTGAAGA ATTAATTATA CCTATTAATT TAGCATATCA	9360
TTACTTITAAT ATTGCAATAT CTGATTTCTT AATAGCTCAC CCTGAATATC AAAAAAAGTG	9420
TAAAGAAATA CAAAAACAT ATTCTCAAAC AAACGTGAGC CTGCATGAAA CCTAAAAATCC	9480

ATGGGTAAGG TGTGTGCTTC AGCACGCCAG CSTTCCATGA TTTACGGCTC AATGCCCTCT	9540
GAAAAGCTCA CAATTTTICA GACGSCATTT GTTATGCAAG TAAATATTCA GATTCCCTAT	9600
ATACTGCCCA GACGGGTGGG TGCTGAAGAC ACCCCCTAGG CTTGCTGCAG AACTTTGGG	9660
TAAAACCGGT GTGAGCATTG GGCACCGTA TGCCAATGAG AACAGTCGCA TCCTGCTCAG	9720
CACCACGGAT ATCAGTTGG AAAACGGCAA AATCAAAATT CAATCTTACG GTGACCAATA	9780
TTACTATGGG AGACAGAGCG AACTCFATAC CTTTGAACGC CGCAGCTACA AAACCTGCAA	9840
ATGGTACAAC CGCAAACACA TTAOOGAAGT CAAAGAACAC AAAAAAGCCA AGCCCGACGC	9900
AGTAAACCTC AGCGCATCC AAGGCATCGA CATCAATCT GGTGGCAGCA TCGACGGCTA	9960
CGCCACCGCA TTGGATGCC CCAAAGGCAG CATTACATC GAAGCCGGGC GGAAATTGAC	10020
ACTCTATGCC GTAGAAGAGC TCAACTACGA CAAACTAGAC AGCCAAAAAA GGCGCAGATT	10080
TCTGGCATC AGCTACAGCA AAGCACAGGA CACCACCAAC CAATTCATGA AAACCGGCT	10140
GCCCTCAAGG GTAGTTGCAG AATCAGCCAA CCTCCAATCG GGCTGGGATA CCAAACCTGCA	10200
AGGCACACAG TTTGAAACCA CACTGGGTGG CGCAACCATA CGCGCAGGG TAGGTGAGCA	10260
GGCAOOGGCA GATGCCAAGA TTATCCTCGA AGGGATCAA AGCAGCATCC ACACAGAAAC	10320
CSTGAGCAGC AGCAAATCTA CTCTATGGCA AAAACAGGCA GGACGGGCA GTAACATCGA	10380
AACTTGCAG TGGCGAGTT TCAOOGTCC CSTTGCSCCC GTACTGTCCG CACCGGGGG	10440
TTACATTGTC GACATTCGA AAGGCAATCT GAAAACCCAA ATCGAAACCC TCACCAAGCA	10500
GCCGAGTAT GCTTATTTGA AACCACTCA AGTTGGGAAA AACATCAACT GGAATCAGGT	10560
GCAGCTTGT TACGATAAAT GGGACTACAA ACAGGAGGGC ATGACACCCG CAGCAGCAGC	10620
TGTGTCGTT ATGTCCTAA COTATTGAC CTACGGTGA CIGTCCGCC CCGCAGCCG	10680
CGGAACGGCG GGCGGGCAG GCGCAGGAGC GGGAGGAGCC GCAGCAGGAA CCGCAGCCG	10740
AACTGGAGTA GCAGCAGGAA CGCAGCCAC AACCGAGTA GCAGCAGGCA CATCAGCTGC	10800

AGCTATCACC ACAGCCGCAG GCAAAGCCGC ACTGSCCAGT CTCCGCAGCC AAGCCGCAGT 10860
 TTCCCTCATC AACAAACAAG GAGACATAAA CCATACCCCTG AAAGAACTGG GCAAAAAGCAG 10920
 CACCGTCAGA CAGGCCGCCA CCGCCGCCCT AACCSCAGGC GTACTGCAGG GCATAAGCCG 10980
 GCTGAACACC CAAGCAGCCG AAGCCGTCAG CAAACATTTT CACAGTCCCG CAGCAGGCCA 11040
 ACTGACCCCT AACCTGATCA ACAGCACCCG TCCCGCAAGT GTCCATACCG CCATCAACCG 11100
 CCGCAGCCCTG AAAGACAACT TGGGCGATGC CCGACTGGGT GCGATAGTCA GTACCGTACA 11160
 CCGAGAAGTA CCGAGCAAAA TCAAATTTAA TCTCAGCCAA GACTACATTG CCCACAAGAT 11220
 AGCCCATGCC GTAGCAGCCT GTGCATCCGC GGTAGCAAAT AAAGGCAAAT GTGGGACCG 11280
 CCGAATCCGC GCGCAGTCCG CCGAGATGGT GCGAGAAACC CTGTTGGACG GAGCGATGT 11340
 AGGCAAACCTG TCACCCCAAG AACGCCAAAA AGTCATAGCC TACTCCGAGA TTATCCGAGG 11400
 CAGCCGAGTG GCATTGTTA AAGGGGATGT GAATACCCCG GTGAATGCCG CTACTGTGGC 11460
 AGTGGAGAAT AATAGTCTTT TAGCTCCGAG GAGGGTAAAT ATACGTTGGA CTCGCGACA 11520
 AGAATTGGAA CATGAATATG CCATTCTTGA AATCCAGGCC ATTACCAATC AAATCCGAAG 11580
 GCTGGATCCG AAATTTAACG GGATTGCTAT TCTGAGGACT CCTGGAGAGC CGTGGACAAG 11640
 ACATGATGTA CAAACATACA GGCAATATTA TAATCAATTA AGGGAATCCA GAGGCTTTGC 11700
 TGTGAACCA ATTTATAGAA TCAGGATAAA CAACCGCAAT GAATTTAACC GTATCATGTC 11760
 ATCAAAATAC CCTTATAATG AGCTTTATGT AGCCAATCCT AAATCGCGCA CCGGGTATTT 11820
 TAGGGTAGAT TCGTATGATC CTGCGACAAG GGAAATTATT TCAAGAAAAT TTACCCAATT 11880
 TTCTCAAATC CAAGAAAGTA CCGGGATTGG TTATATCAAG GAGGCTGTTA GAAAATATAG 11940
 CCTGGTACT GTCATTTCCA ATGTTCCAAG TACACCTACT ACGATAAGAG GAAGAAAGCT 12000
 TGAAGGAAAA CTTATTTTAG AAGTTCTGTC TCAGGTCAAT CCAATTCAC AATCTGTATT 12060
 AAGGGCCGCA CAAGAAGAAA ATGTTATCAT TAGAGATACA ACAGGAAGGA TTTACAAATG 12120
 AAGAAAGATA TTTTTTATTG TGAGCAGTGG TCTTATGGTT ATAAGAGACT TCATAAGCCT 12180

TTTTCTGAGA AACAAAGCTGA GGAAAAACAT CTTAAAGGGG AGTTATATAC TGGCGTAATA 12240
GFTTCGGCGA CACAACCTGA ATATGTAATT ACETTGGGAG AGGAAGTAGG TTTTTTTTGG 12300
GTAAATTTTT TCGATAAATT TGGAAAGGAT TATTTAACCC ATCAATTTCA AAAATATTC 12360
AATTCGAATT ATTATTTTCT TTCTATGGCT GTATGGAGAG ATTATATAAC TTTGGAATCT 12420
CATGACTTAG CAGAAGGATA TACTTATTTT TCCAATGAAA ATACGGATGA TTGCTATGTT 12480
TTGAAACAAG ATTTTATTAA TAATGAGCGA TATGAAAAAA CAGAATTATA TTCCCAAAAA 12540
GATAAGGTAA TTCTATTTCC AAAGTTTGGT GAATATGATT TGGTGTAAA TCCGGACATT 12600
ATTAATTAA GTTTAAGGC CGTCTGAAAA AAATTTCAA GGCCTTTTAT TATTGGGTTT 12660
GGAATCTGAG GATAAAGCTG ATAAAAACCA GGAAATTATC AGATTGCTAT ATACGTATTG 12720
TTGTACAGAC TAAAGGCAGC AATCAATCA CTATTGCTTA CCCACAAAA TAAATTGATT 12780
ATATGGAATA ATCATGAATA AGAGAATGAA AATGTGTCTT GCTTGTCAAC AAGGCTATCT 12840
CTACCATTGG AAACCTAAAT ATCTTCATGA TGAATTATT CTGTGTGATG AATGGGATGC 12900
AGTATGGCTC AAAGGTATGA ATATATTTTA TGGAGAATAT GAAAAAGATT TTTATTCCTA 12960
TGTTCCTTTC ATGGAATCCC AAGGTATAAC GAGTGAATGT ATTTGGGAAG GAGATTTGTT 13020
TGATCATCEA TATTATGAAG ATGAAAACTC AAATGATATG GATTGATGGA AATTTAAGC 13080
CTGCGTAGGT ACGATTAGCC ATCAAAAGGC GTAATCATA GCAAGATTAT CAACAGAGAG 13140
GGCTGGCAGC GATATACCAC CCACAAGATT GCCCATGCCA TAGGGGGCTG TGGGGCAGCG 13200
GCGGGGAATA AGGGCAAGTB TCAGGATGGT GCGATAGGCG CTGCAGTGCG TGAGATTGTT 13260
GGTGAGGCTT TGGTTAAGAA TACTGATTTT AGTCGTATGA GTGGACCGA AATCGAAAA 13320
GCTAAAGCGA AGATTACTGC CTATTCAAAA CTGGTTGCCG GCACTGCCTC TGGCGTTGTA 13380
GGGGGGGATG TGAATACAGC GCGAATGCG GCACAGATAG CGGTGGAGAA TAATACTTTG 13440
TATCCTAGAT GCGTTGGTGC AAAGTGTGAT GAATTTCAA AGGAACAACA AAAATGGATA 13500

GGTGAAAATC CTGAAGAATA TCGAGAAGTT TTGCTTTTTT AGACAGGATT TATTCEAATT 13560
ATCGGTGATA TACAGAGTTT TGTACAAGCA CAGACCGCTG CCGATCACCT GTTTGCTTTG 13620
CTGGGTGTGG TTCGGGTAT CGGTGAATCG ATACAGGCTT ATAAAGTAGC GAAAGCGGCA 13680
AAAAATTTAC AAGGCATGAA AAAAGCCTTG GACAAGGCAG CAACCGTTGC CACTGCACAG 13740
GGCTATGTCA GCAAAAACCA AATCAAAATC GGTCAAAC TG AATTAAGGGT TACTGCAGCA 13800
ACTGACAAAC AATTGCTGAA AGCTATTGGC GAAGGAAGGG ACAOGACAGG TAAAATGACC 13860
GAGCAGTTAT TTGACTCTTT AGCTAAACAA AATGGCTTCA GAGTGTCTTC GGGCGGCAAA 13920
TAGGGCGGAA ATAACGGTTT TGATCATGTA TGGCAGGCTG CCGATGGTAG TGTGTTTTTG 13980
ATTGTAGAAA GTAAGCAGAT TAGGAACGGT ACGGTACAGC TGAATCCGAA TGGTGGGGT 14040
GGATATACGC AAATGAGTGA GGATTGGATT AGACAAGTIT TAGATCAATT ACCCGATGGT 14100
AGTCCCGCTA AAGCTGTGT CTTCAAAGCA AATAAGAAGC GCACATTAAG AACAGCAATA 14160
GCAGGCGTTG ATCGTCAAAC AGGTAAGGCC GTTATTCTTC CTGTCAAAGT TCCTTCTAAA 14220
ACCAATATAA GGAGATAACA ATGGGGCACA ATATGATGAC CACCCAAAAA TGGTATGAGC 14280
ATATTACTAA TGTAAATGATA GGCAATACTG CTAATTTCAA TAGCGGTTGC CTTGACTCTA 14340
TAGATTATGT AGATGAAAGA AAAGGGCTTC CGCTTGCAGC TATGCAACAT ATTTTCATGG 14400
ACGTTAGAGC TGCAGCTTCC CATGCCTATC TATTTGAACA TGATCTTAAG AAATTCAAGC 14460
AATATGCTTA TGTTCAGSA AAGCTGGGGG TTTTGTGAG TGTAAATTCT ACAGACCGCT 14520
AACCGTCTT CTTTCCCTGT GACATGCTCA ACATTCAAAA TCGATGTTT CTGATGCTGA 14580
TGAGCGACAG CCCACAGCTG CGTGAGTTTC TGGTGGGCAA TATCGACAAC ATCGCCAAAG 14640
ATACAGAAGC CTTTATAAAC CGCTAOGACC TCAACCGGCA TATGATTTAC AATACTCTGC 14700
TGATGGTGA GGGTAAGCAG CTTGATCGGT TGAACAACG TAGCGAGAAA GTCTTGGGCG 14760
ATCCACCCC TAGCAAATGG CTGCAAAAGC GGTGTAGGA TTACCGCTTC TTCTGCGCTT 14820
TCGCGAACA GGATGCGGAG GCAATGAAAG CCGCCTTAGA GCGCTTTTC GATAAAAAAA 14880

CCGCGCGTAT GCGTGCCAAA GAAACATTGT CCTATTTGGA TTTCTACCTG CAGCCGCAAA 14940
 TCGTTACCTA CGCCAAAATC GCATCCATGC ACGGTTTGA TTTGGGCATA GATCAAGAAA 15000
 TCTCACCAGAG GGATTTGATT GTTTACGATC CGCTGCCGGC AGACGAATAT CAAGACATCT 15060
 TCGATTTTAT GAAACAGTAT GACTTGTCTT ACCCGTATGA ATATCTGCAG GATTGGATAG 15120
 ATTACTATAC GTTCAAAAACC GATAAGCTGG TATTTGGTAA CGCGAAGCGA GAGTGAGCCG 15180
 TAAAACCTCG AGCTCCTGTT TTATAGATTA CAACTTTAGG CCGTCTTAAA GCTGAAAGAT 15240
 TTTGAAAAGC TATAAATTGA AGCCCTTCCA CAGTACATAG ATCTGTGTTG TGGCGGGGCT 15300
 TTACCAGGCT GATTGCCGGA GAAGAACTCA ACCTGCTGCG AAAACAAGGC ATGAGATCTT 15360
 TGCAATAACA TGAGTTGAGA CCTTTGCAA AAAGCCCTTC CCGACATCC GAAACCCAAA 15420
 CACAGGATTT CCGCTGTTTT CGTACCAAAT ACCTCCTAAT TTTACCCAAA TACCCCTTA 15480
 ATCTCTCTCG GACACCCGAT AATCAGGCAT CCGGGCTGCC TTTTAGGGCG CAGCGGGGCG 15540
 ATTTAGCCTG TTGGCCGCTT TCAACAGGTT CAAACACATC GCCTTCAGGT GGCTTTGCGC 15600
 ACTCACTTTG TCATTTCCAA 15620

(2) INFORMACIONES PARA LA SEC ID N°: 37:

- 5 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
 - (A) LONGITUD: 580 aminoácidos
 - (B) TIPO: aminoácido
 - (C) NÚMERO DE CADENAS: simple
 - (D) CONFIGURACIÓN: lineal
- 10 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: péptido
- (ix) CARACTERÍSTICA:
 - (A) NOMBRE/CLAVE: Proteína
 - (B) UBICACIÓN: 1...580
- 15 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N°: 37:

Met Lys Phe Phe Pro Ala Pro Cys Leu Leu Val Ile Leu Ala Val Ile
1 5 10 15

Pro Leu Lys Thr Leu Ala Ala Asp Glu Asn Asp Ala Glu Leu Ile Arg
 20 25 30
 Ser Met Gln Arg Gln Gln His Ile Asp Ala Glu Leu Leu Thr Asp Ala
 35 40 45
 Asn Val Arg Phe Glu Gln Pro Leu Glu Lys Asn Asn Tyr Val Leu Ser
 50 55 60
 Glu Asp Glu Thr Pro Cys Thr Arg Val Asn Tyr Ile Ser Leu Asp Asp
 65 70 75 80
 Lys Thr Ala Arg Lys Phe Ser Phe Leu Pro Ser Val Leu Met Lys Glu
 85 90 95
 Thr Ala Phe Lys Thr Gly Met Cys Leu Gly Ser Asn Asn Leu Ser Arg
 100 105 110
 Leu Gln Lys Ala Ala Gln Gln Ile Leu Ile Val Arg Gly Tyr Leu Thr
 115 120 125
 Ser Gln Ala Ile Ile Gln Pro Gln Asn Met Asp Ser Gly Ile Leu Lys
 130 135 140
 Leu Arg Val Ser Ala Gly Glu Ile Gly Asp Ile Arg Tyr Glu Glu Lys
 145 150 155 160
 Arg Asp Gly Lys Ser Ala Glu Gly Ser Ile Ser Ala Phe Asn Asn Lys
 165 170 175
 Phe Pro Leu Tyr Arg Asn Lys Ile Leu Asn Leu Arg Asp Val Glu Gln
 180 185 190
 Gly Leu Glu Asn Leu Arg Arg Leu Pro Ser Val Lys Thr Asp Ile Gln
 195 200 205
 Ile Ile Pro Ser Glu Glu Glu Gly Lys Ser Asp Leu Gln Ile Lys Trp
 210 215 220
 Gln Gln Asn Lys Pro Ile Arg Phe Ser Ile Gly Ile Asp Asp Ala Gly
 225 230 235 240
 Gly Lys Thr Thr Gly Lys Tyr Gln Gly Asn Val Ala Leu Ser Phe Asp
 245 250 255

Asn Pro Leu Gly Leu Ser Asp Leu Phe Tyr Val Ser Tyr Gly Arg Gly
 260 265 270

Leu Val His Lys Thr Asp Leu Thr Asp Ala Thr Gly Thr Glu Thr Glu
 275 280 285

Ser Gly Ser Arg Ser Tyr Ser Val His Tyr Ser Val Pro Val Lys Lys
 290 295 300

Trp Leu Phe Ser Phe Asn His Asn Gly His Arg Tyr His Glu Ala Thr
 305 310 315 320

Glu Gly Tyr Ser Val Asn Tyr Asp Tyr Asn Gly Lys Gln Tyr Gln Ser
 325 330 335

Ser Leu Ala Ala Glu Arg Met Leu Trp Arg Asn Arg Phe His Lys Thr
 340 345 350

Ser Val Gly Met Lys Leu Trp Thr Arg Gln Thr Tyr Lys Tyr Ile Asp
 355 360 365

Asp Ala Glu Ile Glu Val Gln Arg Arg Arg Ser Ala Gly Trp Glu Ala
 370 375 380

Glu Leu Arg His Arg Ala Tyr Leu Asn Arg Trp Gln Leu Asp Gly Lys
 385 390 395 400

Leu Ser Tyr Lys Arg Gly Thr Gly Met Arg Gln Ser Met Pro Ala Pro
 405 410 415

Glu Glu Asn Gly Gly Gly Thr Ile Pro Gly Thr Ser Arg Met Lys Ile
 420 425 430

Ile Thr Ala Gly Leu Asp Ala Ala Ala Pro Phe Met Leu Gly Lys Gln
 435 440 445

Gln Phe Phe Tyr Ala Thr Ala Ile Gln Ala Gln Trp Asn Lys Thr Pro
 450 455 460

Leu Val Ala Gln Asp Lys Leu Ser Ile Gly Ser Arg Tyr Thr Val Arg
 465 470 475 480

Gly Phe Asp Gly Glu Gln Ser Leu Phe Gly Glu Arg Gly Phe Tyr Trp
 485 490 495

Gln Asn Thr Leu Thr Trp Tyr Phe His Pro Asn His Gln Phe Tyr Leu
 500 505 510

Gly Ala Asp Tyr Gly Arg Val Ser Gly Glu Ser Ala Gln Tyr Val Ser
 515 520 525

Gly Lys Gln Leu Met Gly Ala Val Val Gly Phe Arg Gly Gly His Lys
 530 535 540

Val Gly Gly Met Phe Ala Tyr Asp Leu Phe Ala Gly Lys Pro Leu His
 545 550 555 560

Lys Pro Lys Gly Phe Gln Thr Thr Asn Thr Val Tyr Gly Phe Asn Leu
 565 570 575

Asn Tyr Ser Phe
 580

(2) INFORMACIONES PARA LA SEC ID N°. 38:

5 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
 (A) LONGITUD: 1981 aminoácidos
 (B) TIPO: aminoácido
 (C) NÚMERO DE CADENAS: simple
 (D) CONFIGURACIÓN: lineal

10 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: péptido
 (ix) CARACTERÍSTICA:
 (A) NOMBRE/CLAVE: Péptido
 (B) UBICACIÓN: 1...1981

15 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N°. 38:

Met Asn Lys Gly Leu His Arg Ile Ile Phe Ser Lys Lys His Ser Thr
 1 5 10 15

Met Val Ala Val Ala Glu Thr Ala Asn Ser Gln Gly Lys Gly Lys Gln
 20 25 30

Ala Gly Ser Ser Val Ser Val Ser Leu Lys Thr Ser Gly Asp Leu Cys
 35 40 45

Gly Lys Leu Lys Thr Thr Leu Lys Thr Leu Val Cys Ser Leu Val Ser
 50 55 60

Leu Ser Met Val Leu Pro Ala His Ala Gln Ile Thr Thr Asp Lys Ser
 65 70 75 80

Ala Pro Lys Asn Gln Gln Val Val Ile Leu Lys Thr Asn Thr Gly Ala
 85 90 95

Pro Leu Val Asn Ile Gln Thr Pro Asn Gly Arg Gly Leu Ser His Asn
 100 105 110

Arg Tyr Thr Gln Phe Asp Val Asp Asn Lys Gly Ala Val Leu Asn Asn
 115 120 125

Asp Arg Asn Asn Asn Pro Phe Leu Val Lys Gly Ser Ala Gln Leu Ile
 130 135 140

Leu Asn Glu Val Arg Gly Thr Ala Ser Lys Leu Asn Gly Ile Val Thr
 145 150 155 160

Val Gly Gly Gln Lys Ala Asp Val Ile Ile Ala Asn Pro Asn Gly Ile
 165 170 175

Thr Val Asn Gly Gly Gly Phe Lys Asn Val Gly Arg Gly Ile Leu Thr
 180 185 190

Ile Gly Ala Pro Gln Ile Gly Lys Asp Gly Ala Leu Thr Gly Phe Asp
 195 200 205

Val Arg Gln Gly Thr Leu Thr Val Gly Ala Ala Gly Trp Asn Asp Lys
 210 215 220

Gly Gly Ala Asp Tyr Thr Gly Val Leu Ala Arg Ala Val Ala Leu Gln
 225 230 235 240

Gly Lys Leu Gln Gly Lys Asn Leu Ala Val Ser Thr Gly Pro Gln Lys
 245 250 255

Val Asp Tyr Ala Ser Gly Glu Ile Ser Ala Gly Thr Ala Ala Gly Thr
 260 265 270

Lys Pro Thr Ile Ala Leu Asp Thr Ala Ala Leu Gly Gly Met Tyr Ala
 275 280 285

Asp Ser Ile Thr Leu Ile Ala Asn Glu Lys Gly Val Gly Val Lys Asn
 290 295 300

Ala Gly Thr Leu Glu Ala Ala Lys Gln Leu Ile Val Thr Ser Ser Gly
 305 310 315 320

Arg Ile Glu Asn Ser Gly Arg Ile Ala Thr Thr Ala Asp Gly Thr Glu
 325 330 335

Ala Ser Pro Thr Tyr Leu Ser Ile Glu Thr Thr Glu Lys Gly Ala Ala
 340 345 350

Gly Thr Phe Ile Ser Asn Gly Gly Arg Ile Glu Ser Lys Gly Leu Leu
 355 360 365

Val Ile Glu Thr Gly Glu Asp Ile Ser Leu Arg Asn Gly Ala Val Val
 370 375 380

Gln Asn Asn Gly Ser Arg Pro Ala Thr Thr Val Leu Asn Ala Gly His
 385 390 395 400

Asn Leu Val Ile Glu Ser Lys Thr Asn Val Asn Asn Ala Lys Gly Ser
 405 410 415

Ala Asn Leu Ser Ala Gly Gly Arg Thr Thr Ile Asn Asp Ala Thr Ile
 420 425 430

Gln Ala Gly Ser Ser Val Tyr Ser Ser Thr Lys Gly Asp Thr Glu Leu
 435 440 445

Gly Glu Asn Thr Arg Ile Ile Ala Glu Asn Val Thr Val Leu Ser Asn
 450 455 460

Gly Ser Ile Gly Ser Ala Ala Val Ile Glu Ala Lys Asp Thr Ala His
 465 470 475 480

Ile Glu Ser Gly Lys Pro Leu Ser Leu Glu Thr Ser Thr Val Ala Ser
 485 490 495

Asn Ile Arg Leu Asn Asn Gly Asn Ile Lys Gly Gly Lys Gln Leu Ala
 500 505 510

Leu Leu Ala Asp Asp Asn Ile Thr Ala Lys Thr Thr Asn Leu Asn Thr
 515 520 525

Pro Gly Asn Leu Tyr Val His Thr Gly Lys Asp Leu Asn Leu Asn Val
 530 535 540

Asp Lys Asp Leu Ser Ala Ala Ser Ile His Leu Lys Ser Asp Asn Ala
 545 550 555 560

Ala His Ile Thr Gly Thr Ser Lys Thr Leu Thr Ala Ser Lys Asp Met
 565 570 575

Gly Val Glu Ala Gly Leu Leu Asn Val Thr Asn Thr Asn Leu Arg Thr
 580 585 590

Asn Ser Gly Asn Leu His Ile Gln Ala Ala Lys Gly Asn Ile Gln Leu
 595 600 605

Arg Asn Thr Lys Leu Asn Ala Ala Lys Ala Leu Glu Thr Thr Ala Leu
 610 615 620

Gln Gly Asn Ile Val Ser Asp Gly Leu His Ala Val Ser Ala Asp Gly
 625 630 635 640

His Val Ser Leu Leu Ala Asn Gly Asn Ala Asp Phe Thr Gly His Asn
 645 650 655

Thr Leu Thr Ala Lys Ala Asp Val Asn Ala Gly Ser Val Gly Lys Gly
 660 665 670

Arg Leu Lys Ala Asp Asn Thr Asn Ile Thr Ser Ser Ser Gly Asp Ile
 675 680 685

Thr Leu Val Ala Gly Asn Gly Ile Gln Leu Gly Asp Gly Lys Gln Arg
 690 695 700

Asn Ser Ile Asn Gly Lys His Ile Ser Ile Lys Asn Asn Gly Gly Asn
 705 710 715 720

Ala Asp Leu Lys Asn Leu Asn Val His Ala Lys Ser Gly Ala Leu Asn
 725 730 735

Ile His Ser Asp Arg Ala Leu Ser Ile Glu Asn Thr Lys Leu Glu Ser
 740 745 750

Thr His Asn Thr His Leu Asn Ala Gln His Glu Arg Val Thr Leu Asn
 755 760 765

Gln Val Asp Ala Tyr Ala His Arg His Leu Ser Ile Thr Gly Ser Gln
 770 775 780

Ile Trp Gln Asn Asp Lys Leu Pro Ser Ala Asn Lys Leu Val Ala Asn
 785 790 795 800

Gly Val Leu Ala Leu Asn Ala Arg Tyr Ser Gln Ile Ala Asp Asn Thr
 805 810 815

Thr Leu Arg Ala Gly Ala Ile Asn Leu Thr Ala Gly Thr Ala Leu Val
 820 825 830

Lys Arg Gly Asn Ile Asn Trp Ser Thr Val Ser Thr Lys Thr Leu Glu
 835 840 845

Asp Asn Ala Glu Leu Lys Pro Leu Ala Gly Arg Leu Asn Ile Glu Ala
 850 855 860

Gly Ser Gly Thr Leu Thr Ile Glu Pro Ala Asn Arg Ile Ser Ala His
 865 870 875 880

Thr Asp Leu Ser Ile Lys Thr Gly Gly Lys Leu Leu Leu Ser Ala Lys
 885 890 895

Gly Gly Asn Ala Gly Ala Pro Ser Ala Gln Val Ser Ser Leu Glu Ala
 900 905 910

Lys Gly Asn Ile Arg Leu Val Thr Gly Glu Thr Asp Leu Arg Gly Ser
 915 920 925

Lys Ile Thr Ala Gly Lys Asn Leu Val Val Ala Thr Thr Lys Gly Lys
 930 935 940

Leu Asn Ile Glu Ala Val Asn Asn Ser Phe Ser Asn Tyr Phe Pro Thr
 945 950 955 960

Gln Lys Ala Ala Glu Leu Asn Gln Lys Ser Lys Glu Leu Glu Gln Gln
 965 970 975

Ile Ala Gln Leu Lys Lys Ser Ser Pro Lys Ser Lys Leu Ile Pro Thr
 980 985 990

Leu Gln Glu Glu Arg Asp Arg Leu Ala Phe Tyr Ile Gln Ala Ile Asn
 995 1000 1005

Lys Glu Val Lys Gly Lys Lys Pro Lys Gly Lys Glu Tyr Leu Gln Ala
 1010 1015 1020

Lys Leu Ser Ala Gln Asn Ile Asp Leu Ile Ser Ala Gln Gly Ile Glu
 1025 1030 1035 1040

Ile Ser Gly Ser Asp Ile Thr Ala Ser Lys Lys Leu Asn Leu His Ala
 1045 1050 1055

Ala Gly Val Leu Pro Lys Ala Ala Asp Ser Glu Ala Ala Ala Ile Leu
 1060 1065 1070

Ile Asp Gly Ile Thr Asp Gln Tyr Glu Ile Gly Lys Pro Thr Tyr Lys
 1075 1080 1085

Ser His Tyr Asp Lys Ala Ala Leu Asn Lys Pro Ser Arg Leu Thr Gly
 1090 1095 1100

Arg Thr Gly Val Ser Ile His Ala Ala Ala Ala Leu Asp Asp Ala Arg
 1105 1110 1115 1120

Ile Ile Ile Gly Ala Ser Glu Ile Lys Ala Pro Ser Gly Ser Ile Asp
 1125 1130 1135

Ile Lys Ala His Ser Asp Ile Val Leu Glu Ala Gly Gln Asn Asp Ala
 1140 1145 1150

Tyr Thr Phe Leu Lys Thr Lys Gly Lys Ser Gly Lys Ile Ile Arg Lys
 1155 1160 1165

Thr Lys Phe Thr Ser Thr Arg Asp His Leu Ile Met Pro Ala Pro Val
 1170 1175 1180

Glu Leu Thr Ala Asn Gly Ile Thr Leu Gln Ala Gly Gly Asn Ile Glu
 1185 1190 1195 1200

Ala Asn Thr Thr Arg Phe Asn Ala Pro Ala Gly Lys Val Thr Leu Val
 1205 1210 1215

Ala Gly Glu Glu Leu Gln Leu Leu Ala Glu Glu Gly Ile His Lys His
 1220 1225 1230

Glu Leu Asp Val Gln Lys Ser Arg Arg Phe Ile Gly Ile Lys Val Gly
 1235 1240 1245

Lys Ser Asn Tyr Ser Lys Asn Glu Leu Asn Glu Thr Lys Leu Pro Val
 1250 1255 1260

Arg Val Val Ala Gln Thr Ala Ala Thr Arg Ser Gly Trp Asp Thr Val
 1265 1270 1275 1280

Leu Glu Gly Thr Glu Phe Lys Thr Thr Leu Ala Gly Ala Asp Ile Gln
 1285 1290 1295

Ala Gly Val Gly Glu Lys Ala Arg Val Asp Ala Lys Ile Ile Leu Lys
 1300 1305 1310

Gly Ile Val Asn Arg Ile Gln Ser Glu Glu Lys Leu Glu Thr Asn Ser
 1315 1320 1325

Thr Val Trp Gln Lys Gln Ala Gly Arg Gly Ser Thr Ile Glu Thr Leu
 1330 1335 1340

Lys Leu Pro Ser Phe Glu Ser Pro Thr Pro Pro Lys Leu Ser Ala Pro
 1345 1350 1355 1360

Gly Gly Tyr Ile Val Asp Ile Pro Lys Gly Asn Leu Lys Thr Glu Ile
 1365 1370 1375

Glu Lys Leu Ser Lys Gln Pro Glu Tyr Ala Tyr Leu Lys Gln Leu Gln
 1380 1385 1390

Val Ala Lys Asn Ile Asn Trp Asn Gln Val Gln Leu Ala Tyr Asp Arg
 1395 1400 1405

Trp Asp Tyr Lys Gln Glu Gly Leu Thr Glu Ala Gly Ala Ala Ile Ile
 1410 1415 1420

Ala Leu Ala Val Thr Val Val Thr Ser Gly Ala Gly Thr Gly Ala Val
 1425 1430 1435 1440

Leu Gly Leu Asn Gly Ala Ala Ala Ala Ala Thr Asp Ala Ala Phe Ala
 1445 1450 1455

Ser Leu Ala Ser Gln Ala Ser Val Ser Phe Ile Asn Asn Lys Gly Asp
 1460 1465 1470

Val Gly Lys Thr Leu Lys Glu Leu Gly Arg Ser Ser Thr Val Lys Asn
 1475 1480 1485

Leu Val Val Ala Ala Ala Thr Ala Gly Val Ala Asp Lys Ile Gly Ala
 1490 1495 1500

Ser Ala Leu Asn Asn Val Ser Asp Lys Gln Trp Ile Asn Asn Leu Thr
 1505 1510 1515 1520

Val Asn Leu Ala Asn Ala Gly Ser Ala Ala Leu Ile Asn Thr Ala Val
 1525 1530 1535

Asn Gly Gly Ser Leu Lys Asp Asn Leu Glu Ala Asn Ile Leu Ala Ala
 1540 1545 1550

Leu Val Asn Thr Ala His Gly Glu Ala Ala Ser Lys Ile Lys Gln Leu
 1555 1560 1565

Asp Gln His Tyr Ile Val His Lys Ile Ala His Ala Ile Ala Gly Cys
 1570 1575 1580

Ala Ala Ala Ala Ala Asn Lys Gly Lys Cys Gln Asp Gly Ala Ile Gly
 1585 1590 1595 1600

Ala Ala Val Gly Glu Ile Val Gly Glu Ala Leu Thr Asn Gly Lys Asn
 1605 1610 1615

Pro Asp Thr Leu Thr Ala Lys Glu Arg Glu Gln Ile Leu Ala Tyr Ser
 1620 1625 1630

Lys Leu Val Ala Gly Thr Val Ser Gly Val Val Gly Gly Asp Val Asn
 1635 1640 1645

Ala Ala Ala Asn Ala Ala Glu Val Ala Val Lys Asn Asn Gln Leu Ser
 1650 1655 1660

Asp Lys Glu Gly Arg Glu Phe Asp Asn Glu Met Thr Ala Cys Ala Lys
 1665 1670 1675 1680

Gln Asn Asn Pro Gln Leu Cys Arg Lys Asn Thr Val Lys Lys Tyr Gln
 1685 1690 1695

Asn Val Ala Asp Lys Arg Leu Ala Ala Ser Ile Ala Ile Cys Thr Asp
 1700 1705 1710

Ile Ser Arg Ser Thr Glu Cys Arg Thr Ile Arg Lys Gln His Leu Ile
 1715 1720 1725

Asp Ser Arg Ser Leu His Ser Ser Trp Glu Ala Gly Leu Ile Gly Lys
 1730 1735 1740

Asp Asp Glu Trp Tyr Lys Leu Phe Ser Lys Ser Tyr Thr Gln Ala Asp
 1745 1750 1755 1760

Leu Ala Leu Gln Ser Tyr His Leu Asn Thr Ala Ala Lys Ser Trp Leu
 1765 1770 1775

Gln Ser Gly Asn Thr Lys Pro Leu Ser Glu Trp Met Ser Asp Gln Gly
 1780 1785 1790

Tyr Thr Leu Ile Ser Gly Val Asn Pro Arg Phe Ile Pro Ile Pro Arg
 1795 1800 1805

Gly Phe Val Lys Gln Asn Thr Pro Ile Thr Asn Val Lys Tyr Pro Glu
 1810 1815 1820

Gly Ile Ser Phe Asp Thr Asn Leu Lys Arg His Leu Ala Asn Ala Asp
 1825 1830 1835 1840

Gly Phe Ser Gln Glu Gln Gly Ile Lys Gly Ala His Asn Arg Thr Asn
 1845 1850 1855

Phe Met Ala Glu Leu Asn Ser Arg Gly Gly Arg Val Lys Ser Glu Thr
 1860 1865 1870

Gln Thr Asp Ile Glu Gly Ile Thr Arg Ile Lys Tyr Glu Ile Pro Thr
 1875 1880 1885

Leu Asp Arg Thr Gly Lys Pro Asp Gly Gly Phe Lys Glu Ile Ser Ser
 1890 1895 1900

Ile Lys Thr Val Tyr Asn Pro Lys Lys Phe Ser Asp Asp Lys Ile Leu
 1905 1910 1915 1920

Gln Met Ala Gln Asn Ala Ala Ser Gln Gly Tyr Ser Lys Ala Ser Lys
 1925 1930 1935

Ile Ala Gln Asn Glu Arg Thr Lys Ser Ile Ser Glu Arg Lys Asn Val
 1940 1945 1950

Ile Gln Phe Ser Glu Thr Phe Asp Gly Ile Lys Phe Arg Ser Tyr Phe
 1955 1960 1965

Asp Val Asn Thr Gly Arg Ile Thr Asn Ile His Pro Glu
1970 1975 1980

(2) INFORMACIONES PARA LA SEC ID N°: 39:

- 5 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
 (A) LONGITUD: 143 aminoácidos
 (B) TIPO: aminoácido
 (C) NÚMERO DE CADENAS: simple
 (D) CONFIGURACIÓN: lineal

- 10 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: péptido
 (ix) CARACTERÍSTICA:
 (A) NOMBRE/CLAVE: Péptido
 (B) UBICACIÓN:1..143

15 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N°: 39:

Met Lys Asn Asn Ile Phe Leu Asn Leu Asn Lys Lys Ser Ile Asn Asn
1 5 10 15

Asn His Phe Val Ile Ser Ile Phe Phe Glu Thr Ile Tyr Gln Phe Glu
20 25 30

Thr Lys Asp Thr Leu Leu Glu Cys Phe Lys Asn Ile Thr Thr Thr Gly
35 40 45

His Phe Gly Val Ile Gly Ala Gln Tyr Glu Lys Ile Asp Ala Thr Arg
50 55 60

Trp Ile Gly Asp Tyr Glu Glu Val Asn Gly Phe Glu Tyr Ile Asp Lys
65 70 75 80

Ala Pro Ser Ile Tyr Phe Ser Val Gly Asp Asp Phe Asn Pro Glu Glu
85 90 95

Leu Ile Ile Pro Ile Asn Leu Ala Tyr His Tyr Phe Asn Ile Ala Ile
100 105 110

Ser Asp Phe Leu Ile Ala His Pro Glu Tyr Gln Lys Lys Cys Lys Glu
115 120 125

Ile Gln Lys Thr Tyr Ser Gln Thr Asn Cys Ser Leu His Glu Thr
130 135 140

(2) INFORMACIONES PARA LA SEC ID N°: 40:

- 20 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA.
 (A) LONGITUD: 833 aminoácidos
 (B) TIPO: aminoácido
 (C) NÚMERO DE CADENAS: simple
 (D) CONFIGURACIÓN: lineal

25 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: péptido

(ix) CARACTERÍSTICA:
 (A) NOMBRE/CLAVE: Péptido
 (B) UBICACIÓN:1..833

5 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N°: 40:

```

Val Leu Lys Thr Pro Pro Thr Leu Ala Ala Glu Leu Ser Gly Lys Thr
i          5          10          15

Gly Val Ser Ile Ser Ala Pro Tyr Ala Asn Glu Asn Ser Arg Ile Leu
          20          25          30

Leu Ser Thr Thr Asp Ile Ser Ser Glu Asn Gly Lys Ile Lys Ile Gln
          35          40          45

Ser Tyr Gly Asp Gln Tyr Tyr Tyr Ala Arg Gln Ser Glu Leu Tyr Thr
          50          55          60

Phe Glu Arg Arg Ser Tyr Lys Thr Gly Lys Trp Tyr Asn Arg Lys His
          65          70          75          80

Ile Thr Glu Val Lys Glu His Lys Asn Ala Lys Pro Asp Ala Val Asn
          85          90          95

Leu Ser Ala Ser Gln Gly Ile Asp Ile Lys Ser Gly Gly Ser Ile Asp
          100         105         110

Ala Tyr Ala Thr Ala Phe Asp Ala Pro Lys Gly Ser Ile Asn Ile Glu
          115         120         125
    
```

Ala Gly Arg Lys Leu Thr Leu Tyr Ala Val Glu Glu Leu Asn Tyr Asp
 110 135 140

Lys Leu Asp Ser Gln Lys Arg Arg Arg Phe Leu Gly Ile Ser Tyr Ser
 145 150 155 160

Lys Ala His Asp Thr Thr Thr Gln Val Met Lys Thr Ala Leu Pro Ser
 165 170 175

Arg Val Val Ala Glu Ser Ala Asn Leu Gln Ser Gly Trp Asp Thr Lys
 180 185 190

Leu Gln Gly Thr Gln Phe Glu Thr Thr Leu Gly Gly Ala Thr Ile Arg
 195 200 205

Ala Gly Val Gly Glu Gln Ala Arg Ala Asp Ala Lys Ile Ile Leu Glu
 210 215 220

Gly Ile Lys Ser Ser Ile His Thr Glu Thr Val Ser Ser Ser Lys Ser
 225 230 235 240

Thr Leu Trp Gln Lys Gln Ala Gly Arg Gly Ser Asn Ile Glu Thr Leu
 245 250 255

Gln Leu Pro Ser Phe Thr Gly Pro Val Ala Pro Val Leu Ser Ala Pro
 260 265 270

Gly Gly Tyr Ile Val Asp Ile Pro Lys Gly Asn Leu Lys Thr Gln Ile
 275 280 285

Glu Thr Leu Thr Lys Gln Pro Glu Tyr Ala Tyr Leu Lys Gln Leu Gln
 290 295 300

Val Ala Lys Asn Ile Asn Trp Asn Gln Val Gln Leu Ala Tyr Asp Lys
 305 310 315 320

Trp Asp Tyr Lys Gln Glu Gly Met Thr Pro Ala Ala Ala Ala Val Val
 325 330 335

Val Ile Val Val Thr Val Leu Thr Tyr Gly Ala Leu Ser Ala Pro Ala
 340 345 350

Ala Ala Gly Thr Ala Gly Ala Ala Gly Ala Gly Ala Gly Gly Ala Ala
 355 360 365

Ala Gly Thr Ala Ala Gly Thr Gly Val Ala Ala Gly Thr Ala Ala Thr
 370 375 380

Thr Gly Val Ala Ala Gly Thr Ser Ala Ala Ala Ile Thr Thr Ala Ala
 385 390 395 400

Gly Lys Ala Ala Leu Ala Ser Leu Ala Ser Gln Ala Ala Val Ser Leu
 405 410 415

Ile Asn Asn Lys Gly Asp Ile Asn His Thr Leu Lys Glu Leu Gly Lys
 420 425 430

Ser Ser Thr Val Arg Gln Ala Ala Thr Ala Ala Val Thr Ala Gly Val
 435 440 445

Leu Gln Gly Ile Ser Gly Leu Asn Thr Gln Ala Ala Glu Ala Val Ser
 450 455 460

Lys His Phe His Ser Pro Ala Ala Gly Lys Leu Thr Ala Asn Leu Ile
 465 470 475 480

Asn Ser Thr Ala Ala Ala Ser Val His Thr Ala Ile Asn Gly Gly Ser
 485 490 495

Leu Lys Asp Asn Leu Gly Asp Ala Ala Leu Gly Ala Ile Val Ser Thr
 500 505 510

Val His Gly Glu Val Ala Ser Lys Ile Lys Phe Asn Leu Ser Glu Asp
 515 520 525

Tyr Ile Ala His Lys Ile Ala His Ala Val Ala Gly Cys Ala Ser Ala
 530 535 540

Val Ala Asn Lys Gly Lys Cys Arg Asp Gly Ala Ile Gly Ala Ala Val
 545 550 555 560

Gly Glu Met Val Gly Glu Thr Leu Leu Asp Gly Arg Asp Val Gly Lys
 565 570 575

Leu Ser Pro Gln Glu Arg Gln Lys Val Ile Ala Tyr Ser Gln Ile Ile
 580 585 590

Ala Gly Ser Ala Val Ala Leu Val Lys Gly Asp Val Asn Thr Ala Val
 595 600 605

Asn Ala Ala Thr Val Ala Val Glu Asn Asn Ser Leu Leu Ala Arg Arg
 610 615 620

Arg Val Asn Ile Arg Trp Thr Pro Arg Gln Glu Leu Glu His Glu Tyr
 625 630 635 640

Ala Ile Leu Glu Ile Gln Ala Ile Thr Asn Gln Ile Arg Arg Leu Asp
 645 650 655

Pro Lys Phe Asn Gly Ile Ala Ile Leu Arg Thr Pro Gly Glu Pro Trp
 660 665 670

Thr Arg His Asp Val Gln Thr Tyr Arg Gln Tyr Tyr Asn Gln Leu Arg
 675 680 685

Glu Ser Arg Gly Phe Ala Val Glu Pro Ile Tyr Arg Ile Arg Ile Asn
 690 695 700

Asn Gly Asn Glu Phe Asn Arg Ile Met Ser Ser Lys Tyr Pro Tyr Asn
 705 710 715 720

Glu Leu Tyr Val Ala Asn Pro Lys Ser Ala Thr Gly Tyr Phe Arg Val
 725 730 735

Asp Ser Tyr Asp Pro Ala Thr Arg Glu Ile Ile Ser Arg Lys Phe Thr
 740 745 750

Gln Phe Ser Gln Ile Gln Glu Ser Thr Gly Ile Gly Tyr Ile Lys Glu
 755 760 765

Ala Val Arg Lys Tyr Ser Pro Gly Thr Val Ile Ser Asn Val Pro Ser
 770 775 780

Thr Pro Thr Thr Ile Arg Gly Arg Lys Leu Glu Gly Lys Leu Ile Leu
 785 790 795 800

Glu Val Pro Ala Gln Val Asn Pro Ile Pro Gln Ser Val Leu Arg Ala
 805 810 815

Ala Gln Glu Glu Asn Val Ile Ile Arg Asp Thr Thr Gly Arg Ile Tyr
 820 825 830

Lys

(2) INFORMACIONES PARA LA SEC ID N°: 41.

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 833 aminoácidos

(B) TIPO: aminoácido

(D) CONFIGURACIÓN: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: proteína

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N°: 41:

Val Leu Lys Thr Pro Pro Thr Leu Ala Ala Glu Leu Ser Gly Lys Thr
 1 5 10 15

Gly Val Ser Ile Ser Ala Pro Tyr Ala Asn Glu Asn Ser Arg Ile Leu
 20 25 30

Leu Ser Thr Thr Asp Ile Ser Ser Glu Asn Gly Lys Ile Lys Ile Gln
 35 40 45

Ser Tyr Gly Asp Gln Tyr Tyr Tyr Ala Arg Gln Ser Glu Leu Tyr Thr
 50 55 60

Phe Glu Arg Arg Ser Tyr Lys Thr Gly Lys Trp Tyr Asn Arg Lys His
 65 70 75 80

Ile Thr Glu Val Lys Glu His Lys Asn Ala Lys Pro Asp Ala Val Asn
 85 90 95

Leu Ser Ala Ser Gln Gly Ile Asp Ile Lys Ser Gly Gly Ser Ile Asp
 100 105 110

Ala Tyr Ala Thr Ala Phe Asp Ala Pro Lys Gly Ser Ile Asn Ile Glu
 115 120 125

Ala Gly Arg Lys Leu Thr Leu Tyr Ala Val Glu Glu Leu Asn Tyr Asp
 130 135 140

Lys Leu Asp Ser Gln Lys Arg Arg Arg Phe Leu Gly Ile Ser Tyr Ser
 145 150 155 160

Lys Ala His Asp Thr Thr Thr Gln Val Met Lys Thr Ala Leu Pro Ser
 165 170 175

5

10

Arg Val Val Ala Glu Ser Ala Asn Leu Gln Ser Gly Trp Asp Thr Lys
 180 185 190

Leu Gln Gly Thr Gln Phe Glu Thr Thr Leu Gly Gly Ala Thr Ile Arg
 195 200 205

Ala Gly Val Gly Glu Gln Ala Arg Ala Asp Ala Lys Ile Ile Leu Glu
 210 215 220

Gly Ile Lys Ser Ser Ile His Thr Glu Thr Val Ser Ser Ser Lys Ser
 225 230 235 240

Thr Leu Trp Gln Lys Gln Ala Gly Arg Gly Ser Asn Ile Glu Thr Leu
 245 250 255

Gln Leu Pro Ser Phe Thr Gly Pro Val Ala Pro Val Leu Ser Ala Pro
 260 265 270

Gly Gly Tyr Ile Val Asp Ile Pro Lys Gly Asn Leu Lys Thr Gln Ile
 275 280 285

Glu Thr Leu Thr Lys Gln Pro Glu Tyr Ala Tyr Leu Lys Gln Leu Gln
 290 295 300

Val Ala Lys Asn Ile Asn Trp Asn Gln Val Gln Leu Ala Tyr Asp Lys
 305 310 315 320

Trp Asp Tyr Lys Gln Glu Gly Met Thr Pro Ala Ala Ala Ala Val Val
 325 330 335

Val Ile Val Val Thr Val Leu Thr Tyr Gly Ala Leu Ser Ala Pro Ala
 340 345 350

Ala Ala Gly Thr Ala Gly Ala Ala Gly Ala Gly Ala Gly Gly Ala Ala
 355 360 365

Ala Gly Thr Ala Ala Gly Thr Gly Val Ala Ala Gly Thr Ala Ala Thr
 370 375 380

Thr Gly Val Ala Ala Gly Thr Ser Ala Ala Ala Ile Thr Thr Ala Ala
 385 390 395 400

Gly Lys Ala Ala Leu Ala Ser Leu Ala Ser Gln Ala Ala Val Ser Leu
 405 410 415

Ile Asn Asn Lys Gly Asp Ile Asn His Thr Leu Lys Glu Leu Gly Lys
 420 425 430

Ser Ser Thr Val Arg Gln Ala Ala Thr Ala Ala Val Thr Ala Gly Val
 435 440 445

Leu Gln Gly Ile Ser Gly Leu Asn Thr Gln Ala Ala Glu Ala Val Ser
 450 455 460

Lys His Phe His Ser Pro Ala Ala Gly Lys Leu Thr Ala Asn Leu Ile
 465 470 475 480

Asn Ser Thr Ala Ala Ala Ser Val His Thr Ala Ile Asn Gly Gly Ser
 485 490 495

Leu Lys Asp Asn Leu Gly Asp Ala Ala Leu Gly Ala Ile Val Ser Thr
 500 505 510

Val His Gly Glu Val Ala Ser Lys Ile Lys Phe Asn Leu Ser Glu Asp
 515 520 525

Tyr Ile Ala His Lys Ile Ala His Ala Val Ala Gly Cys Ala Ser Ala
 530 535 540

Val Ala Asn Lys Gly Lys Cys Arg Asp Gly Ala Ile Gly Ala Ala Val
 545 550 555 560

Gly Glu Met Val Gly Glu Thr Leu Leu Asp Gly Arg Asp Val Gly Lys
 565 570 575

Leu Ser Pro Gln Glu Arg Gln Lys Val Ile Ala Tyr Ser Gln Ile Ile
 580 585 590

Ala Gly Ser Ala Val Ala Leu Val Lys Gly Asp Val Asn Thr Ala Val
 595 600 605

Asn Ala Ala Thr Val Ala Val Glu Asn Asn Ser Leu Leu Ala Arg Arg
 610 615 620

Arg Val Asn Ile Arg Trp Thr Pro Arg Gln Glu Leu Glu His Glu Tyr
 625 630 635 640

Ala Ile Leu Glu Ile Gln Ala Ile Thr Asn Gln Ile Arg Arg Leu Asp
 645 650 655

Pro Lys Phe Asn Gly Ile Ala Ile Leu Arg Thr Pro Gly Glu Pro Trp
 660 665 670
 Thr Arg His Asp Val Gln Thr Tyr Arg Gln Tyr Tyr Asn Gln Leu Arg
 675 680 685
 Glu Ser Arg Gly Phe Ala Val Glu Pro Ile Tyr Arg Ile Arg Ile Asn
 690 695 700
 Asn Gly Asn Glu Phe Asn Arg Ile Met Ser Ser Lys Tyr Pro Tyr Asn
 705 710 715 720
 Glu Leu Tyr Val Ala Asn Pro Lys Ser Ala Thr Gly Tyr Phe Arg Val
 725 730 735
 Asp Ser Tyr Asp Pro Ala Thr Arg Glu Ile Ile Ser Arg Lys Phe Thr
 740 745 750
 Gln Phe Ser Gln Ile Gln Glu Ser Thr Gly Ile Gly Tyr Ile Lys Glu
 755 760 765
 Ala Val Arg Lys Tyr Ser Pro Gly Thr Val Ile Ser Asn Val Pro Ser
 770 775 780
 Thr Pro Thr Thr Ile Arg Gly Arg Lys Leu Glu Gly Lys Leu Ile Leu
 785 790 795 800
 Glu Val Pro Ala Gln Val Asn Pro Ile Pro Gln Ser Val Leu Arg Ala
 805 810 815
 Ala Gln Glu Glu Asn Val Ile Ile Arg Asp Thr Thr Gly Arg Ile Tyr
 820 825 830
 Lys

(2) INFORMACIONES PARA LA SEC ID N°: 42:

- 5 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
 - (A) LONGITUD: 162 aminoácidos
 - (B) TIPO: aminoácido
 - (C) NÚMERO DE CADENAS: simple
 - (D) CONFIGURACIÓN: lineal
- 10 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: péptido
 (ix) CARACTERÍSTICA:
 - (A) NOMBRE/CLAVE: Péptido
 - (B) UBICACIÓN:1..162
- 15 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N°: 42:

Met Lys Lys Asp Ile Phe Tyr Cys Glu Gln Trp Ser Tyr Gly Tyr Lys
 1 5 10 15

Arg Leu His Lys Pro Phe Ser Glu Lys Gln Ala Glu Glu Lys His Leu
 20 25 30

Lys Gly Glu Leu Tyr Thr Ala Val Ile Gly Ser Ala Thr Gln Pro Glu
 35 40 45

Tyr Val Ile Thr Leu Arg Glu Glu Val Gly Phe Phe Ser Val Asn Phe
 50 55 60

Phe Asp Lys Phe Gly Arg Asp Tyr Leu Thr His Gln Phe Gln Lys Tyr
 65 70 75 80

Ser Asn Ser Asn Tyr Tyr Phe Leu Ser Met Ala Val Trp Arg Asp Tyr
 85 90 95

Ile Thr Leu Glu Ser His Asp Leu Ala Glu Gly Tyr Thr Tyr Phe Phe
 100 105 110

Asn Glu Asn Thr Asp Asp Cys Tyr Val Leu Lys Gln Asp Phe Ile Asn
 115 120 125

Asn Glu Arg Tyr Glu Lys Thr Glu Leu Tyr Ser Gln Lys Asp Lys Val
 130 135 140

Ile Leu Phe Pro Lys Phe Gly Glu Tyr Asp Leu Val Leu Asn Pro Asp
 145 150 155 160

Ile Ile

(2) INFORMACIONES PARA LA SEC ID N°: 43:

- 5 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
 - (A) LONGITUD: 90 aminoácidos
 - (B) TIPO: aminoácido
 - (C) NÚMERO DE CADENAS: simple
 - (D) CONFIGURACIÓN: lineal
- 10 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: péptido
- (ix) CARACTERÍSTICA:
 - (A) NOMBRE/CLAVE: Péptido
 - (B) UBICACIÓN:1..90
- 15 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N°: 43:

Met Asn Lys Arg Met Lys Met Cys Pro Ala Cys Gln Gln Gly Tyr Leu
1 5 10 15

Tyr His Ser Lys Pro Lys Tyr Leu His Asp Glu Ile Ile Leu Cys Asp
20 25 30

Glu Cys Asp Ala Val Trp Leu Lys Gly Met Asn Ile Phe Tyr Gly Glu
35 40 45

Tyr Glu Lys Asp Phe Tyr Ser Tyr Val Pro Phe Met Glu Ser Gln Gly
50 55 60

Ile Thr Ser Glu Cys Ile Trp Glu Gly Asp Leu Phe Asp His Pro Tyr
65 70 75 80

Tyr Glu Asp Glu Asn Ser Asn Asp Met Asp
85 90

(2) INFORMACIONES PARA LA SEC ID N°: 44:

- 5 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
 - (A) LONGITUD: 313 aminoácidos
 - (B) TIPO: aminoácido
 - (C) NÚMERO DE CADENAS: simple
 - (D) CONFIGURACIÓN: lineal
- 10 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: péptido
- (ix) CARACTERÍSTICA:
 - (A) NOMBRE/CLAVE: Péptido
 - (B) UBICACIÓN:1..313
- 15 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N°: 44:

Met Ser Ala Thr Glu Ile Glu Lys Ala Lys Ala Lys Ile Thr Ala Tyr
 1 5 10 15

Ser Lys Leu Val Ala Gly Thr Ala Ser Ala Val Val Gly Gly Asp Val
 20 25 30

Asn Thr Ala Ala Asn Ala Ala Gln Ile Ala Val Glu Asn Asn Thr Leu
 35 40 45

Tyr Pro Arg Cys Val Gly Ala Lys Cys Asp Glu Phe Gln Lys Glu Gln
 50 55 60

Gln Lys Trp Ile Arg Glu Asn Pro Glu Glu Tyr Arg Glu Val Leu Leu
 65 70 75 80

Phe Gln Thr Gly Phe Ile Pro Ile Ile Gly Asp Ile Gln Ser Phe Val
 85 90 95

Gln Ala Gln Thr Ala Ala Asp His Leu Phe Ala Leu Leu Gly Val Val
 100 105 110

Pro Gly Ile Gly Glu Ser Ile Gln Ala Tyr Lys Val Ala Lys Ala Ala
 115 120 125

Lys Asn Leu Gln Gly Met Lys Lys Ala Leu Asp Lys Ala Ala Thr Val
 130 135 140

Ala Thr Ala Gln Gly Tyr Val Ser Lys Thr Lys Ile Lys Ile Gly Gln
 145 150 155 160

Thr Glu Leu Arg Val Thr Ala Ala Thr Asp Lys Gln Leu Leu Lys Ala
 165 170 175

Ile Gly Glu Gly Arg Asp Thr Thr Gly Lys Met Thr Glu Gln Leu Phe
 180 185 190

Asp Ser Leu Ala Lys Gln Asn Gly Phe Arg Val Leu Ser Gly Gly Lys
 195 200 205

Tyr Gly Gly Asn Asn Gly Phe Asp His Val Trp Gln Ala Ala Asp Gly
 210 215 220
 Ser Val Val Leu Ile Val Glu Ser Lys Gln Ile Arg Asn Gly Thr Val
 225 230 235 240
 Gln Leu Asn Pro Asn Gly Ala Gly Gly Tyr Thr Gln Met Ser Glu Asp
 245 250 255
 Trp Ile Arg Gln Val Leu Asp Gln Leu Pro Asp Gly Ser Pro Ala Lys
 260 265 270
 Ala Ala Val Phe Lys Ala Asn Lys Asn Gly Thr Leu Lys Thr Ala Ile
 275 280 285
 Ala Gly Val Asp Arg Gln Thr Gly Lys Ala Val Ile Leu Pro Val Lys
 290 295 300
 Val Pro Ser Lys Thr Asn Ile Arg Arg
 305 310

(2) INFORMACIONES PARA LA SEC ID N°: 45:

- 5 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
 (A) LONGITUD: 311 aminoácidos
 (B) TIPO: aminoácido
 (C) NÚMERO DE CADENAS: simple
 (D) CONFIGURACIÓN: lineal

- 10 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: péptido
 (ix) CARACTERÍSTICA:
 (A) NOMBRE/CLAVE: Péptido
 (B) UBICACIÓN:1..311

- 15 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N°: 45:

Met Gly His Asn Met Met Thr Thr Gln Lys Trp Tyr Glu His Ile Thr
 1 5 10 15
 Asn Val Ile Ile Gly Asn Thr Ala Asn Phe Asn Ser Gly Cys Leu Asp
 20 25 30

Ser Ile Asp Tyr Val Asp Glu Arg Lys Gly Val Pro Leu Ala Ala Met
 35 40 45

Gln His Ile Phe Met Asp Val Arg Ala Ala Ala Ser His Ala Tyr Leu
 50 55 60

Phe Glu His Asp Leu Lys Lys Phe Lys Gln Tyr Ala Tyr Val Ala Gly
 65 70 75 80

Lys Leu Gly Val Leu Leu Ser Val Asn Ser Thr Asp Pro Glu Pro Phe
 85 90 95

Phe Phe Pro Cys Asp Met Leu Asn Ile Gln Asn Pro Met Phe Leu Met
 100 105 110

Leu Met Ser Asp Ser Pro Gln Leu Arg Glu Phe Leu Val Arg Asn Ile
 115 120 125

Asp Asn Ile Ala Asn Asp Thr Glu Ala Phe Ile Asn Arg Tyr Asp Leu
 130 135 140

Asn Arg His Met Ile Tyr Asn Thr Leu Leu Met Val Glu Gly Lys Gln
 145 150 155 160

Leu Asp Arg Leu Lys Gln Arg Ser Glu Lys Val Leu Ala His Pro Thr
 165 170 175

Pro Ser Lys Trp Leu Gln Lys Arg Leu Tyr Asp Tyr Arg Phe Phe Leu
 180 185 190

Ala Phe Ala Glu Gln Asp Ala Glu Ala Met Lys Ala Ala Leu Glu Pro
 195 200 205

Leu Phe Asp Lys Lys Thr Ala Arg Met Ala Ala Lys Glu Thr Leu Ser
 210 215 220

Tyr Phe Asp Phe Tyr Leu Gln Pro Gln Ile Val Thr Tyr Ala Lys Ile
 225 230 235 240

Ala Ser Met His Gly Phe Asp Leu Gly Ile Asp Gln Glu Ile Ser Pro
 245 250 255

Arg Asp Leu Ile Val Tyr Asp Pro Leu Pro Ala Asp Glu Tyr Gln Asp
 260 265 270

Ile Phe Asp Phe Met Lys Gln Tyr Asp Leu Ser Tyr Pro Tyr Glu Tyr
 275 280 285

Leu Gln Asp Trp Ile Asp Tyr Tyr Thr Phe Lys Thr Asp Lys Leu Val
 290 295 300

Phe Gly Asn Ala Lys Arg Glu
 305 310

(2) INFORMACIONES PARA LA SEC ID N°: 46:

- 5 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
 (A) LONGITUD: 21 pares de bases
 (B) TIPO: nucleótido
 (C) NÚMERO DE CADENAS: simple
 (D) CONFIGURACIÓN: lineal
- 10 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)
 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N°: 46:
 GCCACCGGTA CGGAAACTGA A 21

(2) INFORMACIONES PARA LA SEC ID N°: 47:

- 15 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
 (A) LONGITUD: 30 pares de bases
 (B) TIPO: nucleótido
 (C) NÚMERO DE CADENAS: simple
 (D) CONFIGURACIÓN: lineal
- 20 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)
 (iii) TEÓRICO: NO
 (iv) ANTISENTIDO: NO
- 25 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N°: 47:
 CCTGAATTCA TGTCTATTCC ATTTTGAAGA 30

(2) INFORMACIONES PARA LA SEC ID N°: 48:

- 30 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
 (A) LONGITUD: 31 pares de bases
 (B) TIPO: nucleótido
 (C) NÚMERO DE CADENAS: simple
 (D) CONFIGURACIÓN: lineal
- 35 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)
 (iii) TEÓRICO: NO
 (iv) ANTISENTIDO: NO
- 40 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N°: 48:
 CCGAGATCTT TAACCCTTTG GGCTTAAGCG A 31

(2) INFORMACIONES PARA LA SEC ID N°: 49:

- 45 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
 (A) LONGITUD: 29 pares de bases
 (B) TIPO: nucleótido
 (C) NÚMERO DE CADENAS: simple
 (D) CONFIGURACIÓN: lineal
- 50 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)
 (iii) TEÓRICO: NO
 (iv) ANTISENTIDO: NO
 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N°: 49:
 GGGAGATCTC CCGCTCGTGT TGTGCATTA 29

(2) INFORMACIONES PARA LA SEC ID Nº: 50:

- 5 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
 (A) LONGITUD: 28 pares de bases
 (B) TIPO: nucleótido
 (C) NÚMERO DE CADENAS: simple
 (D) CONFIGURACIÓN: lineal
- 10 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)
 (iii) TEÓRICO: NO
 (iv) ANTISENTIDO: NO
 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID Nº: 50:
 AAGAGATCTG CAGCCAAGGC TCTCGAAA 28

(2) INFORMACIONES PARA LA SEC ID Nº: 51:

- 20 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
 (A) LONGITUD: 26 pares de bases
 (B) TIPO: nucleótido
 (C) NÚMERO DE CADENAS: simple
 (D) CONFIGURACIÓN: lineal
- 25 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)
 (iii) TEÓRICO: NO
 (iv) ANTISENTIDO: NO
 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID Nº: 51:
 GGGAGATCTC AGGCTGCCGC CGTTGA 26

(2) INFORMACIONES PARA LA SEC ID Nº: 52:

- 35 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
 (A) LONGITUD: 28 pares de bases
 (B) TIPO: nucleótido
 (C) NÚMERO DE CADENAS: simple
 (D) CONFIGURACIÓN: lineal
- 40 (ii) TIPO DE MOLÉCULA ADN (genómico)
 (iii) TEÓRICO: NO
 (iv) ANTISENTIDO: NO
 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID Nº: 52:
 GGGAGATCTC ACCCCAAGAA CGCCAAAA 28

(2) INFORMACIONES PARA LA SEC ID Nº: 53:

- 50 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
 (A) LONGITUD: 31 pares de bases
 (B) TIPO: nucleótido
 (C) NÚMERO DE CADENAS: simple
 (D) CONFIGURACIÓN: lineal
- 55 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)
 (iii) TEÓRICO: NO
 (iv) ANTISENTIDO: NO
 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID Nº: 53:
 GGGAGATCTG AACGTATAGT AATCTATCCA A 31

(2) INFORMACIONES PARA LA SEC ID Nº: 54:

- 60 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
 (A) LONGITUD: 12 pares de bases
 (B) TIPO: nucleótido
 (C) NÚMERO DE CADENAS: simple
 (D) CONFIGURACIÓN: lineal
- 65 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)
 (iii) TEÓRICO: NO

(iv) ANTISENTIDO: NO
 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID Nº: 54:
 AGTGGCTCCT AG 12

5 (2) INFORMACIONES PARA LA SEC ID Nº: 55:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
 (A) LONGITUD: 24 pares de bases
 (B) TIPO: nucleótido
 10 (C) NÚMERO DE CADENAS: simple
 (D) CONFIGURACIÓN: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)
 (iii) TEÓRICO: NO
 15 (iv) ANTISENTIDO: NO
 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID Nº: 55:
 AGCACTCTCC AGCCTCTCAC CGAG 24

20 (2) INFORMACIONES PARA LA SEC ID Nº: 56:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
 (A) LONGITUD: 12 pares de bases
 (B) TIPO: nucleótido
 25 (C) NÚMERO DE CADENAS: simple
 (D) CONFIGURACIÓN: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)
 (iii) TEÓRICO: NO
 (iv) ANTISENTIDO: NO
 30 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID Nº: 56:
 AGTGGCTCTT AA 12

(2) INFORMACIONES PARA LA SEC ID Nº: 57:

35 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
 (A) LONGITUD: 10 pares de bases
 (B) TIPO: nucleótido
 (C) NÚMERO DE CADENAS: simple
 40 (D) CONFIGURACIÓN: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)
 (iii) TEÓRICO: NO
 (iv) ANTISENTIDO: NO
 45 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID Nº: 57:
 AGTGGCTGGC 10

(2) INFORMACIONES PARA LA SEC ID Nº: 58:

50 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
 (A) LONGITUD: 24 pares de bases
 (B) TIPO: nucleótido
 (C) NÚMERO DE CADENAS: simple
 (D) CONFIGURACIÓN: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)
 (iii) TEÓRICO: NO
 (iv) ANTISENTIDO: NO
 55 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID Nº:58:
 AGCACTCTCC AGCCTCTCAC CGAC 24

60 (2) INFORMACIONES PARA LA SEC ID Nº: 59:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
 (A) LONGITUD: 12 pares de bases
 65 (B) TIPO: nucleótido
 (C) NÚMERO DE CADENAS: simple

- (D) CONFIGURACIÓN: lineal
- (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)
 (iii) TEÓRICO: NO
 (iv) ANTISENTIDO: NO
 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N°: 59:
 GTACTTGCCT AG 12
- 5
- (2) INFORMACIONES PARA LA SEC ID N°: 60:
- 10
- (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
 (A) LONGITUD: 24 pares de bases
 (B) TIPO: nucleótido
 (C) NÚMERO DE CADENAS: simple
 (D) CONFIGURACIÓN: lineal
- 15
- (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)
 (iii) TEÓRICO: NO
 (iv) ANTISENTIDO: NO
 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N°: 60:
 ACCGACGTCG ACTATCCATG AACG 24
- 20
- (2) INFORMACIONES PARA LA SEC ID N°: 61:
- 25
- (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA.
 (A) LONGITUD: 12 pares de bases
 (B) TIPO: nucleótido
 (C) NÚMERO DE CADENAS: simple
 (D) CONFIGURACIÓN: lineal
- 30
- (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)
 (iii) TEÓRICO: NO
 (iv) ANTISENTIDO: NO
 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA SEC ID N°: 61:
 GTACTTGCTT AA 12
- 35
- (2) INFORMACIONES PARA LA SEC ID N°: 62:
- 40
- (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
 (A) LONGITUD: 10 pares de bases
 (B) TIPO: nucleótido
 (C) NÚMERO DE CADENAS: simple
 (D) CONFIGURACIÓN: lineal
- 45
- (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)
 (iii) TEÓRICO: NO
 (iv) ANTISENTIDO: NO
 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N°: 62:
 GTACTIGGGC 10
- 50
- (2) INFORMACIONES PARA LA SEC ID N°: 63:
- 55
- (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
 (A) LONGITUD: 24 pares de bases
 (B) TIPO: nucleótido
 (C) NÚMERO DE CADENAS: simple
 (D) CONFIGURACIÓN: lineal
- 60
- (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)
 (iii) TEÓRICO: NO
 (iv) ANTISENTIDO: NO
 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N°: 63:
 ACCGACGTCG ACTATCCATG AACG 24
- 65
- (2) INFORMACIONES PARA LA SEC ID N°: 64

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 12 pares de bases
- (B) TIPO: nucleótido
- (C) NÚMERO DE CADENAS: simple
- (D) CONFIGURACIÓN: lineal

5

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)

(iii) TEÓRICO: NO

(iv) ANTISENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N°: 64:
AATTCTCCCT CG

10

(2) INFORMACIONES PARA LA SEC ID N°: 65

15

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 24 pares de bases
- (B) TIPO: nucleótido
- (C) NÚMERO DE CADENAS: simple
- (D) CONFIGURACIÓN: lineal

20

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)

(iii) TEÓRICO: NO

(iv) ANTISENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N°: 65:
AGGCAACTGT GCTATCCGAG GGAG

25

(2) INFORMACIONES PARA LA SEC ID N°: 66:

30

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 140 pares de bases
- (B) TIPO: nucleótido
- (C) NÚMERO DE CADENAS: simple
- (D) CONFIGURACIÓN: lineal

35

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)

(iii) TEÓRICO: NO

(iv) ANTISENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N°: 66:

GATCAACTTT TCCGTGTTTG TCCATTACC GGTITGAATG AACCGATTGC GCGCGGCGG 60

TGTTGTTGGA CATTACCTGC GATTGAGAGG GTACGATTGA CCACTACATC GAGGAGAACG 120

GCAATCAGGG TACAATGCTA 140

40

(2) INFORMACIONES PARA LA SEC ID N°: 67:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA.

- (A) LONGITUD: 192 pares de bases
- (B) TIPO: nucleótido
- (C) NÚMERO DE CADENAS: simple
- (D) CONFIGURACIÓN: lineal

45

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)

(iii) TEÓRICO: NO

(iv) ANTISENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N°: 67:

50

GATCGCGTA CTTGGTTTT CATATTTTC ATAGTCTTGT CCGTCGGGCA TCTTCCCGA 60
 CATCATCTAA ATTGTCTTT ATTGGTTTT AGCCACTCA TTGGGATAA ACAATATTCC 120
 GCCTTGCCTT CGGAATGTT CAAGCTAGCC TGCATCACC TAATCAGTT GCCCGTTACC 180
 GAGCCTTCGA GA 192

(2) INFORMACIONES PARA LA SEC ID N°: 68:

- 5 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
 (A) LONGITUD: 188 pares de bases
 (B) TIPO: nucleótido
 (C) NÚMERO DE CADENAS: simple
 (D) CONFIGURACIÓN: lineal
- 10 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)
 (iii) TEÓRICO: NO
 (iv) ANTISENTIDO: NO
 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N°: 68:

GATCGGCTG CCGGACGGGC GCAAAATTGC CGCCGAGGAA AGCGCGACA ACCAGGAGG 60

CAAAACCAGC GTATGGCAAT ACAACATCT CGTGTTCGGT ACGGCAGGCA TTTTCTGCTA 120

TGTCGGCGCG GAGGTGTCTA TCGTTCCTT GATGTC AAC GTATTGGTT ATCTGAAAGG 180

GCTGGATC 198

(2) INFORMACIONES PARA LA SEC ID N° 69:

- 20 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
 (A) LONGITUD: 304 pares de bases
 (B) TIPO: nucleótido
 (C) NÚMERO DE CADENAS: simple
 (D) CONFIGURACIÓN: lineal
- 25 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)
 (iii) TEÓRICO: NO
 (iv) ANTISENTIDO: NO
 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N°: 69:

GATCCCCAC TTTACCTGG GCAGATTTG CGGTTTCATT ACAATAGCGT ATTTATGGT 60
 TTGGSTTTGC GCTTGCCTT GCCCCCCCC CGCCTGTATG GGAAAACATC AATATGGGG 120
 TATAAAGCGC GGTATGGGG AAAACCTGCC GTTCCCAAGT TTTATTCATC TTTTATTCCT 180
 TGAGTTTGCC TTCACGGGAC GGGGCGGGC GCGGAACGGG GGGTTGGTA AACCGCCGA 240
 TTCGCGCCC GCGAATTGC TGATTGAAA GCTTACTTCC CCAFTTTAAC TTTGCACACT 300
GATC 304

(2) INFORMACIONES PARA LA SEC ID N°: 70:

- 5 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA.
 - (A) LONGITUD: 243 pares de bases
 - (B) TIPO: nucleótido
 - (C) NÚMERO DE CADENAS: simple
 - (D) CONFIGURACIÓN: lineal
- 10 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)
- (iii) TEÓRICO: NO
- (iv) ANTISENTIDO: NO
- (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N°: 70:

GATCAGACCC ATTTTCAGCG CACCGTAAGC GCGGATTTTC TCGAATTTTT CCAAAGCTGC 60
 GGCATCGTTG TTGATGTGT CTTCGAACTC TTTGCCCGTG TAGCCCAAGT CGGCGGCATT 120
 CAGGAAAACG GTCGGAATGC CCGCTTGAT GAGCGTGGCT TTCAAAAGGC CTATATTCGG 180
 CACATCAATT TCATCGACCA AATTGCCGGT TGGGAACATA CTGCTTCCG CGTCCGCTGG 240
ATC 243

(2) INFORMACIONES PARA LA SEC ID N°: 71

- 20 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA.
 - (A) LONGITUD: 236 pares de bases
 - (B) TIPO: nucleótido
 - (C) NÚMERO DE CADENAS: simple
 - (D) CONFIGURACIÓN: lineal
- 25 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)
- (iii) TEÓRICO: NO
- (iv) ANTISENTIDO: NO
- (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N°: 71:

**CGGCGGCGTAGTccgcccGcgACAGCGTTACCATAAGCGGGACAGACTACACCCCTTTATCT
 AACCCGCAAAGTTTGGATACGGAATTAATAATGGTTGCTTCAAGAAGCTCCCGAAATAG
 AAAATCCTTTCGACCGCGCGTTTATCTCCATAATAATTTGGCGTATCTTCAATATTT
 AAAGATTGCAATAAACGTACTGCCAGAACTGCATGACCTTGTCGCTGATGCGCTCCG**

(2) INFORMACIONES PARA LA SEC ID N°: 72:

- 30 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
 - (A) LONGITUD: 280 pares de bases
 - (B) TIPO: nucleótido

(C) NÚMERO DE CADENAS: simple
(D) CONFIGURACIÓN: lineal

5 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)
(iii) TEÓRICO NO
(iv) ANTISENTIDO: NO
(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA SEC ID N°: 72:

CGGTCAATCA CAAGAAAGTC AGCCGTCTGA TGGCGAAGAC GGGGCTGAAG GCAGTGATAT 60
GGCGGGGCAA ATACEGCTCG TTCAAAGGAG AAGTEGGCAA AATTGGGCGG AATATCCTGC 120
GACGCTGTTT CCATGCAGAA AAGCGGAATG AGAAATGGGT AACGGACGTT GCGGAGTTCA 180
ATGTAGGGCG AGAAAAGATA TACCTTTCTC CGATTATGGA TTTGTTTAAC GGGGAAATCG 240
TCAGTTACTG TATTCAGACC CGCCCGACTT TCGATTGGC 280

(2) INFORMACIONES PARA LA SEC ID N°: 73:

10 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
(A) LONGITUD: 120 pares de bases
(B) TIPO: nucleótido
15 (C) NÚMERO DE CADENAS: simple
(D) CONFIGURACIÓN: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)
(iii) TEÓRICO: NO
(iv) ANTISENTIDO: NO
20 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N°: 73:

CGGTCAAGAA CAGGCAAGGT AATGAAAATG CCTGAGGCAC GGACTGTGCT GCGAAGGAAA 60
ACTCCTTACC GAAGTCTTCT ATACCCAGGC TCAATAGCCG CTCAGGAGA GAGCTATCAT 120

(2) INFORMACIONES PARA LA SEC ID N°: 74:

25 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
(A) LONGITUD: 120 pares de bases
(B) TIPO: nucleótido
(C) NÚMERO DE CADENAS: simple
(D) CONFIGURACIÓN: lineal

30 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)
(iii) TEÓRICO: NO
(iv) ANTISENTIDO: NO
(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N°: 74

CGGTCAAGAA CAGGCAAGGT AATGAAAATG CCTGAGGCAC GGACTGTGCT GCGAAGGAAA 60
ACTCCTTACC GAAGTCTTCT ATACCCAGGC TCAATAGCCG CTCAGGAGA GAGCTATCAT 120

(2) INFORMACIONES PARA LA SEC ID N°: 75:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
(A) LONGITUD: 152 pares de bases
(B) TIPO: nucleótido
40 (C) NÚMERO DE CADENAS: simple
(D) CONFIGURACIÓN: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)

- (iii) TEÓRICO: NO
- (iv) ANTISENTIDO: NO
- (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA. SEC ID N°: 75:

CGGTGTTTT CTTAACAAIT CGCCGACTTC ATGGOGATAT TTAAGTGACA GTTGCTCCGC 60

CCACGCAGTT GCGCCGAACT CAGCAACCAG ACATTATACT GATTATGCAC ATCGGCAAGA 120

TCAAACGTAC CTATCGTAGT ATCGCAGACT GT 152

5 (2) INFORMACIONES PARA LA SEC ID N° 76

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 381 pares de bases
- (B) TIPO: nucleótido
- (C) NÚMERO DE CADENAS: simple
- (D) CONFIGURACIÓN: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA. ADN (genómico)

- (iii) TEÓRICO: NO
- (iv) ANTISENTIDO: NO
- (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N°: 76

CGGGAGGTTTTGTGCATCCTGATACCGATCGGTTGTTGTTGCTCAAAGGACAGAAGGC
CGCTGATAAACGAGATTACCTGTTTGTGCTATTGACGATTTTTATACTCTGCCATTTT
GCCAGACAAAACCGCAGACAGTGCTGCCAAGTTTCTGACCGAACATCTGGCCGACCCC
TGCTTGTACCTGATTGAGTACGCTTACTCTGACAATGATAGGTAATATAAAGAGCCGTC
CAACATGCTTTCGGTGCAGTTTGTATGATAATGGGATTGGTTGGAGGCTTGCCCGATT
TGCTTGTCCGCAGACCAACGGTAAGGCGGAGCGGGTTATCCGTACCTTGATGGAGATG
TGGCATGAGGAACAGTCGTTTGACAGACCG

20 (2) INFORMACIONES PARA LA SEC ID N°: 77

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD. 269 pares de bases
- (B) TIPO: nucleótido
- (C) NÚMERO DE CADENAS: simple
- (D) CONFIGURACIÓN: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)

- (iii) TEÓRICO: NO
- (iv) ANTISENTIDO: NO
- (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N°: 77:

CGGAGCATAA AATCGTTATT AAAGATAATG GTATAGGAAC GAGCTTCGAT GAAATCAATG 60

ATTTTTATTT GAGAATCGGT CGGAACAGAA GGGAAAGAAA ACAAGCCTCC CCGTGCGGAA 120

GAATTCCAAC GGGTAAAAAA GGCCTTGTA AATTGGCATT ATTGGGCTT GGCAACAAA 180

TTGAAATTC TACTATCCAG GGAAACGAAA GGGTACTTT TACTTTGGAT TATGCAGAGA 240

TTCGAAGAAG CAAGGETATT TATCAACCG 269

(2) INFORMACIONES PARA LA SEC ID N°: 78

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 203 pares de bases
- (B) TIPO: nucleótido

(C) NÚMERO DE CADENAS: simple
(D) CONFIGURACIÓN: lineal

- 5 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)
(iii) TEÓRICO: NO
(iv) ANTISENTIDO: NO
(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N°: 78:

**CGGATGAAAACGGCATAACGCgcCAAAGTATTTACGAACATCAaAGGCTTGAAGATACCG
CACACCTACATAGAAAACGGACGCGAAAAAGCTGCCGAAATCGACAGATGAGCAGCTTT
CGGCGCATGATATGTACGAATGGATAAAGAAGCCCAGAAAATATCGGGTCTATTGTCAT
TGTAGATGAAGCTCAAGACGTATGGCCG**

10 (2) INFORMACIONES PARA LA SEC ID N°: 79:

- (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
 (A) LONGITUD: 229 pares de bases
 (B) TIPO: nucleótido
 15 (C) NÚMERO DE CADENAS: simple
 (D) CONFIGURACIÓN: lineal

 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)
 (iii) TEÓRICO: NO
 20 (iv) ANTISENTIDO: NO
 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N°: 79

**CGGTTTCAGG TTGTGCGAA GGCTCGTAA CCGCAACCT GATTACGGT GATGCAGCA 50
GCTTGAACAT TCGGACGGC AAGGCGAAT ATGTTTATCC GCAATGAGTG GCGTAAAAAC 120
CAATAAAGAC AAATTTAGAT GATGTCGGG AAGATGCCG ACCGACAAGA CTATGCAAAA 180
TATGAAAAAC CAAGTACGGC GATCAGGCAT GGATGCACGA TCCAATCG 229**

(2) INFORMACIONES PARA LA SEC ID N°: 80:

- 25 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
 (A) LONGITUD: 207 pares de bases
 (B) TIPO: nucleótido
 (C) NÚMERO DE CADENAS: simple
 (D) CONFIGURACIÓN: lineal
 30 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)
 (iii) TEÓRICO: NO
 (iv) ANTISENTIDO: NO
 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N°: 80:

**CGGTCGCTT TATTTTGTGC AGGCATTATT TTTCATTTT GCCTTGACAG TTTGAAAATA 50
TTGTGTATCG GGGGGGGTA FTTGCTGACG TAAAAACTA TAAACGGCGC GCAAAATATG 120
GCTGACTATA TTATTGACTT TGATTTTGTG CTGCGCGGTG ATGGATAAAA TCCECAGCGA 180
TAAAGAATTT GCGAGAACCCT GATGCG 207**

(2) INFORMACIONES PARA LA SEC ID N°: 81

- 35 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
 (A) LONGITUD: 224 pares de bases
 40 (B) TIPO: nucleótido

(C) NÚMERO DE CADENAS: simple
(D) CONFIGURACIÓN: lineal

- 5 (ii) TIPO DE MOLÉCULA. ADN (genómico)
(iii) TEÓRICO: NO
(iv) ANTISENTIDO: NO
(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA. SEC ID N°: 81:

CGGCAAGAT TTGAGCTATC GGGTTAOGA CATTCTGGAT TTGGCACAAA AATGOGAGTT 60
TGAAGAAGTC GCCCACCTGC TGATTACGG CCATCTGCC AACAAATTGG AGCTGGCCGC 120
TTATAAAACC AAGCTCAAAT CCATGCGGG CCTGCCTATC OGTTGTGATTA AAGTTTTGGA 180
AAGCCTGCCT GCACATACCC ATCOGATGGA CGTAATGGGT ACOG 224

- 10 (2) INFORMACIONES PARA LA SEC ID N°: 82:

- (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA
(A) LONGITUD: 212 pares de bases
(B) TIPO: nucleótido
15 (C) NÚMERO DE CADENAS: simple
(D) CONFIGURACIÓN lineal

- (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)
(iii) TEÓRICO: NO
(iv) ANTISENTIDO: NO
20 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA. SEC ID N°: 82:

CGGGAACAGC CATTGCCAC GCCCACGGCC CCAAGAAAG ACGGAAACTA CTGCCATAAT 60
TTTCGGCAAT CAAGTTGACG ATTAAGGGT TGGGGCAGT TGCAGTAATA AACATAGCCG 120
ACGAAATGGG ATTGGAATGA TAGTTGACCA AAGCCAAATA TTTACCCATC TTGCCCTCTG 180
TGCCTTTTGC GGGATTGGAG CGTAACTGC CG 212

- 25 (2) INFORMACIONES PARA LA SEC ID N°: 83

- (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA.
(A) LONGITUD: 353 pares de bases
(B) TIPO: nucleótido
(C) NÚMERO DE CADENAS: simple
30 (D) CONFIGURACIÓN: lineal

- (ii) TIPO DE MOLÉCULA ADN (genómico)
(iii) TEÓRICO: NO
(iv) ANTISENTIDO: NO
(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N°: 83

CGGGAATTCT GAGCAGAATG AAAGAAAGCA GGCTTGATAA TTTCATAAAG TTATTGGAAG 60
AAAAAGGATT TACCGTCCAT TTGGTATTC ACAATACGGC TGATTAOGGA ATTCCCAAA 120
GCGTAAAAG ATTTACGTTA ATTGCAAACA GAATAACCA AGAAAAGCTG GAACCAGTCA 180
AGTATTGGGG CAAACGGCTT ACGGTAGCCG ATGTTTTGGG AATGGAAATG GCTTTCCCAA 240

35

CATTATTGCA GGACACCAAG ACGAAACCGA TTTTATGCAT AGCTGTGCGG GAATTATCTG 300

ATATCACTTG AACGATTGGC TTGATACCTA AAAACGGAGG AACCGTTGGC TTT 353

(2) INFORMACIONES PARA LA SEC ID Nº: 84:

- 5 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
 - (A) LONGITUD: 308 pares de bases
 - (B) TIPO: nucleótido
 - (C) NÚMERO DE CADENAS: simple
 - (D) CONFIGURACIÓN: lineal

- 10 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)
- (iii) TEÓRICO: NO
- (iv) ANTISENTIDO: NO
- (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID Nº: 84:

AATTCGGTAT CCAAACCTTG CGGGTTAGAT AAAGGGGTGT AGTCTGTCCC GCCTATGGTA 60

ACGCTGTGCG GGGGACTAC GCGGGAGCC TTTTCCAGT AAGTTTTCGG AAATCAGGCT 120

GTGGGTGGTT TTTAAGAAAT CCAACCAGTC AAACGGCTCG GGGCTGTCCA AACCGACAC 180

AGGTGCGGCT AACTTTCCCT CAGGTTGATT AACATTACGG CATCCGAATA TAACTTCCCG 240

CCTGCGGTTT GCGCGAGTTT AAGCAATGCC TCGGTATCGT ATTGATTATA AAGTGTTC 300

TTCCAATT 308

15 (2) INFORMACIONES PARA LA SEC ID Nº: 85:

- 20 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
 - (A) LONGITUD: 104 pares de bases
 - (B) TIPO: nucleótido
 - (C) NÚMERO DE CADENAS: simple
 - (D) CONFIGURACIÓN: lineal

- 25 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)
- (iii) TEÓRICO: NO
- (iv) ANTISENTIDO: NO
- (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID Nº: 85:

AATTCGTGTG CCGCGTCGAC AAACCGCTGA CGTAGCGGAT GTCTCATGCC ACGTTTCAA 60

GCAGGTTGAT GGGGGTAGC AACCCCTCGA TTTCACTGGG ATAT 104

(2) INFORMACIONES PARA LA SEC ID Nº: 86:

- 30 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
 - (A) LONGITUD: 89 pares de bases
 - (B) TIPO: nucleótido
 - (C) NÚMERO DE CADENAS: simple
 - (D) CONFIGURACIÓN: lineal

- 35 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)
- (iii) TEÓRICO: NO
- (iv) ANTISENTIDO: NO
- (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID Nº: 86:

AATTGCGTAG AGTGGGCTTC AGCCAOGTTT TTTCTTTTTC GGTGTTGAT TGGTGGGCTG 60

AACCACTTGT TTCGGAAATC CFTATCATG 89

(2) INFORMACIONES PARA LA SEC ID N°: 87:

- 5 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA.
 - (A) LONGITUD: 273 pares de bases
 - (B) TIPO: nucleótido
 - (C) NÚMERO DE CADENAS: simple
 - (D) CONFIGURACIÓN: lineal
- 10 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)
- (iii) TEÓRICO: NO
- (iv) ANTISENTIDO: NO
- (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N°: 87:

AATTTCCACC TATGCCCTAC GCAGCGATTA TCGTGGTTT ACCCAAAGGG TGATTATGGC 60

AAAAGCGGGG GGTGAGCGA CCGCTTTTG TTGCGGGGT TCAAACGGGT TTGATAGGA 120

AATGCAGGCA CSAAGGCTCS GCTGATTGTG ATGCACCTGA TGGGTTGCA CAGTGATTTT 180

TGCACAOGTT TGGATAAGGA TCGCGGGCGG TTTCAGTATC AAAC TGAAAA AATATCCTGC 240

TATGTTTCCA TCAATGCGC AAACGATAA ATT 273

(2) INFORMACIONES PARA LA SEC ID N°: 88:

- 20 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
 - (A) LONGITUD: 270 pares de bases
 - (B) TIPO: nucleótido
 - (C) NÚMERO DE CADENAS: simple
 - (D) CONFIGURACIÓN: lineal
- 25 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)
- (iii) TEÓRICO: NO
- (iv) ANTISENTIDO: NO
- (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N°: 88:

AATTCCTCCG CAGGGGAGG CTGTTTTTTC TTCCCTTCTG TTCGACCGA TTCTCAAATA 60

AAAATCATTG ATTTACCGA AGTTCATTCC TATACCATTG TCTTTAATAA CGATTTTATG 120

CTCCGTTTA TGAATAAEC TAACTTCCAC TTCGTAGCA CATGCATGTT AGGCATTGCG 180

TATCAACTCG GCAATGCGAG GAACAGTGTG CGAATACAAT CTTTACACCC AAATGTTGGA 240

TTAOGGTTGG CTCGAAACTC AATTTCAATT 270

(2) INFORMACIONES PARA LA SEC ID N°: 89:

- 30 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
 - (A) LONGITUD: 267 pares de bases
 - (B) TIPO: nucleótido
 - (C) NÚMERO DE CADENAS: simple
- 35

(D) CONFIGURACIÓN: lineal

- (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)
- (iii) TEÓRICO: NO
- (iv) ANTISENTIDO: NO
- (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N°: 89:

AATTATGAAC ACAAGCATCA TCGTTTCGSC TGGGTTGGTT GCGTTGGCAT TAGCAGGTG 60

CGGCTCAATC AATAATGTAA CCGTTTCGGA CCAGAAACTT CAGGAACTG CCGCGTTTGC 120

CTTGGGGGTC ACCAATGCG TAAAAATCAG CAACCGCAGC AATGAAGGCA TAAGCATCAA 180

CTTTACCGCA ACTGTGGGTA AGCGGTGAC CAATGCTATG TTACCAAGTGT AATCAGCACA 240

ATCGGGGTTA CCACTTCGGA TGCAATT 267

(2) INFORMACIONES PARA LA SEC ID N°: 90:

- (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
 - (A) LONGITUD: 234 pares de bases
 - (B) TIPO: nucleótido
 - (C) NÚMERO DE CADENAS: simple
 - (D) CONFIGURACIÓN: lineal
- (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)
- (iii) TEÓRICO: NO
- (iv) ANTISENTIDO: NO
- (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N°: 90:

AATTTTTATT TGGTTGGTAG TCATTTTGTG CAACTGAAAG ATATTGGTTT TCATCATTGC 60

TAAAGTCTAG TGCCCAATTGT GGCCTGTAAT AAGAGATTTT GTCTCTTTTT ACATGTTTGA 120

CGCTGACGGC ATACTGGGGA TCGATGACGG ATAATGTAAG TCTGTTGACA TCTGCAAGGC 180

TAAATCAATC ATCGGTATTG GATAATGCGT TGCCGATGTT TTGACTTGTA TGTT 234

(2) INFORMACIONES PARA LA SEC ID N°: 91:

- (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
 - (A) LONGITUD: 295 pares de bases
 - (B) TIPO: nucleótido
 - (C) NOMBRE DE CADENAS: simple
 - (D) CONFIGURACIÓN: lineal
- (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)
- (iii) TEÓRICO: NO
- (iv) ANTISENTIDO: NO
- (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N°: 91:

AATTGGCCG GCTGTGTCAA ATAATGCGTT ACTTTGGCCG GGTCTTGTTC TTGTAAAGTG 60
 GTGGTCTTTT TTTGGCGGTT ATCCCCATCT GTTTGAGTGC ATAGCAAATG GTGGCTGCCG 120
 TACAATCAAA TGTTTGGGGT TCATGCAGAT AGGCATCATG GTGTTGCCCA ATATATTGAG 180
 CCGGTTTTTG CCTATCCGAT TTGACGGCAT TTAGACCGGT AACTTGATGT TTTAAGCTGC 240
 CTGTTTGTTF AAAGGGGAAT CCACAAGTAA AGCGTGTTC TTGACAGGTT AAAAG 295

(2) INFORMACIONES PARA LA SEC ID Nº: 92:

- 5 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
 - (A) LONGITUD: 259 pares de bases
 - (B) TIPO: nucleótido
 - (C) NÚMERO DE CADENAS: simple
 - (D) CONFIGURACIÓN: lineal
- 10 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)
- (iii) TEÓRICO: NO
- (iv) ANTISENTIDO: NO
- (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID Nº: 92:

AATTGTGTAT ATCAAGTAGG ATGGGCATTT ATGCGTGACC TACAAAACCA AAAACAACCT 60
 ACCACCCTTA ATCAACTCCA CAAACCCCTCT TCAGACAACC TCGTTTTTTG AAAAACAATC 120
 TGTA AACAGA TAACTGCTGA AGAATACCGT TGCGGAGCC CAAAACCCGT ACTGCAACTT 180
 TTATTGTGAA CTTCDCATTA TGAGAAAATC CCTTTTCGTC CTCPTTCGT ATTGTCCTT 240
 ACTTACTGCC AGCGAAATT 359

(2) INFORMACIONES PARA LA SEC ID Nº: 93:

- 15 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
 - (A) LONGITUD: 379 pares de bases
 - (B) TIPO: nucleótido
 - 20 (C) NÚMERO DE CADENAS: simple
 - (D) CONFIGURACIÓN: lineal
- (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)
- (iii) TEÓRICO: NO
- 25 (iv) ANTISENTIDO: NO
- (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID Nº: 93:

AATTGCACCA CCGATGATG GGTACGCTC TGTTCGCAAT GCGACCGCG CCGCGGTGCC 60
 CGGTACGCTG CTC AACCTTG CCGCGGGGGA ACGGGTAAAG AAGTCGCTT CCGGCATCCT 120
 TCGGTACAT TGGGCTCGG TGCAGCGCCG AATGTCAGGA CCGACAATGG ACGCCACCA 180
 AAGCGGTTAT GAGCGCAGC GCACGCGTGA TGATGGAAGG TTGGGTCAGG GTGCGGGAAG 240
 ATTGTTTTAA AATTGGACGG CGAACCGGTC TATTGCTATT GCGTTATAC CCGCGCAAAG 300
 GCAGACCTG AAACGGTGC GTGCGGTGCA GGGCATGTAC GGCTATGTGT GCGTGGGGG 360
 CGGATTTGAT GTGCGGAAT 379

(2) INFORMACIONES PARA LA SEC ID N°: 94:

- 5 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
 (A) LONGITUD: 308 pares de bases
 (B) TIPO: nucleótido
 (C) NÚMERO DE CADENAS: simple
 (D) CONFIGURACIÓN: lineal

- 10 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)
 (iii) TEÓRICO: NO
 (iv) ANTISENIDO: NO
 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N°: 94:

AATTGTGTTG GCAGATGSCC GTGAATCAGC AGGTGGGCGA CTTCTTCAA CTCGCATTT 60
 TGTGCCAAAT CCAGAAATGC GTAACCGCGA TACGTCAAAT CGTTGCCGJT ACGCAACGST 120
 ACACAAAGCG GTATTACCGG CCGCAAAGCC AGAAAGCSCA ACGGATTTTT AGGTTTGAGG 180
 GTGGGGTTT GAGTAGTTTC AGTCATGGTA TTTCTCCTTT GTGTTTTTAT GGGTTTCGGG 240
 TTTTCAGAGC ACGATGCGG AATTGTTGAA AGGCAGTCTG AAAGCGGTAA ATCATTTTTG 300
 AAACAATT 308

15 (2) INFORMACIONES PARA LA SEC ID N°: 95:

- 20 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
 (A) LONGITUD: 286 pares de bases
 (B) TIPO: nucleótido
 (C) NÚMERO DE CADENAS: simple
 (D) CONFIGURACIÓN: lineal

- 25 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)
 (iii) TEÓRICO: NO
 (iv) ANTISENIDO: NO
 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N°: 95:

AATTCGGAGG AGCASTACCG CCAAGCGTTG CTGGCCTATT CCGGGGGTGA TAAAACAGAC 60
 GAGGGTATCC GCGTGATGCA ACAGAGCGAT TACGGCAACT TGTCCTACCA CATCGTAAT 120
 AAAAAATGTC TTTCATTTT TCGGCAAGC AATGACGCAC AAGCTCAGCC CAACACAAC 180
 GACCTATTG CCATTTTATG AAAAAGACGC TCAAAAAGGC ATTATCACAG TTGCAGGGT 240
 AGACCGCAGT GGAGAAAAGT TCAATGGCTC CAACCATTCG GGAATT 286

(2) INFORMACIONES PARA LA SEC ID N°: 96:

- 5 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
 - (A) LONGITUD: 238 pares de bases
 - (B) TIPO: nucleótido
 - (C) NÚMERO DE CADENAS: simple
 - (D) CONFIGURACIÓN: lineal
- 10 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)
- (iii) TEÓRICO: NO
- (iv) ANTISENTIDO: NO
- (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N°: 96:

AATTTGGATA CGTTGGAAAA GGGATATTTG ATTGGGAATG GGATGAAGAT AAGCGTAGAT 60
 GAGTTGGGGA AAAAAGTGT AGAACATATC GGTAAGAATG AACCGTTATT GTTGAAAAAT 120
 CTACTGGTTA ACTTCAATCA GGGAAAACAT GAAGAAGTTA GGAAGTTGAT TTATCAGTTG 180
 ATAGAGTTAG ATTTTCTGGA ACTTTTGTGA GGGATTCTAT GAAAAACTGG AAGCAATT 238

(2) INFORMACIONES PARA LA SEC ID N°: 97

- 20 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
 - (A) LONGITUD: 322 pares de bases
 - (B) TIPO: nucleótido
 - (C) NÚMERO DE CADENAS: simple
 - (D) CONFIGURACIÓN: lineal
- 25 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)
- (iii) TEÓRICO: NO
- (iv) ANTISENTIDO: NO
- (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N°: 97:

AATTOGGCAC GCAGGTTTTT TAAAAAAGG CGTTTGATGA CTTTGTGAT ATTGGCGGCT 60
 TCGGTGTAGT GCGCGCCCGC TTGGGCGGCT CTTGGGGGTC CATGAOGGAT TGAAGAGCG 120
 TGCGAAGAT TTCTGGACTG ATGTTGGGCC AGTEGAAATT GCGACACGG GAGGAATACC 180
 TGCCAACAAG AGTGCAAGCA GCGTAAATCA ACCACCCCEA CCGCAATCG CATGATAAA 240
 TCOGGCAATC ATGCAACCA AACCCAAAGC GAGTATTATG TATAAATCTT CCAATGTTCT 300

TAATCCCTGTT AACTTGCACC AA 322

(2) INFORMACIONES PARA LA SEC ID Nº. 98.

- 5 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
 (A) LONGITUD: 316 pares de bases
 (B) TIPO: nucleótido
 (C) NÚMERO DE CADENAS: simple
 (D) CONFIGURACIÓN: lineal

- 10 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)
 (iii) TEÓRICO: NO
 (iv) ANTISENTIDO: NO
 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID Nº: 98

AATTTGTGGG CAATCTTCCC GGGTGGCTTT ATTTTGTGCA GGCATTATT TTCATTTTGG 60

GCTTGACAGT TTGGAGATAT TGTGTATCGG GGGGGGGTAT TTGCTGAAGT AAAAAACTAT 120

AAAGCGGCA GCAAAATATG GGTGACTATA TTATTGACTT TGATTTTGTG CTGGCGGGTG 180

ATGGATAAAA TGGCCAGGGA TAAAGATTTG CGAGAACCTG ATGCGGGGCT GTTGTTTGAAT 240

ATTTTGGACC TGTAAATTAG ATTTGGCTTC GGGGCGGCA CAATATGCG CCAAGCGGCG 300

CCACATTTT GGAAGC 316

15 (2) INFORMACIONES PARA LA SEC ID Nº: 99:

- (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
 (A) LONGITUD: 217 pares de bases
 (B) TIPO: nucleótido
 20 (C) NÚMERO DE CADENAS: simple
 (D) CONFIGURACIÓN: lineal

- (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)
 (iii) TEÓRICO: NO
 25 (iv) ANTISENTIDO: NO
 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA. SEC ID Nº: 99:

AATTOGGACA GTATGAATAC AGCGATTAA TACAAGGTAA GTTCATTACA ACGGAAAAAC 60

CTTTAAAGAA TAATATGAAA GGTATTACCT TGTTTGCCAA CGGGAATGGT AAATATGCC 120

GAGTTTTTCA CTGAATAGCG AATCCAGCCA TTTCTATTCA TATTTGACTG GATGGCTGAA 180

TGTGGACTTT ATAGATAATG ACGATGAAGA TTTAATT 217

REIVINDICACIONES

1. ADN aislado específico de *Neisseria* **caracterizado porque** se trata
 - del ADN de secuencia SEC ID N°: 10, o del ADN de secuencia SEC ID N°: 36 o de un ADN específico de Nm de la cepa Z2491 que se hibrida en transferencia de Southern con el ADN de la secuencia SEC ID N°: 10, pero no se hibrida en transferencia de Southern con una secuencia de ADN de una cepa de *Neisseria gonorrhoeae* (en lo sucesivo en este documento Ng), en las siguientes condiciones de hibridación:
 - 16 h a 65°C, con una solución que comprende NaPO₄ 0,5 M, pH 7,2; EDTA-Na 0,001 M, 1% de albúmina de suero bovina y 7% de dodecilsulfato de sodio; seguido de 2 lavados en una solución que comprende NaPO₄ 40 mM pH 7,2, EDTA 1 mM y SDS al 1%; realizándose el lavado final a 65°C durante 5 min;
 - o del ADN de secuencia SEC ID N°: 95 o, de un ADN o de un ADN de Nm de la cepa Z2491 y de Ng de la cepa MS11 que se hibrida en transferencia de Southern con el ADN de la secuencia SEC ID N°: 95, pero no se hibrida con una secuencia de ADN de una cepa de *Neisseria lactamica* (en lo sucesivo en este documento NI), en las siguientes condiciones de hibridación:
 - 16 h a 65°C, con una solución que comprende NaPO₄ 0,5 M, pH 7,2; EDTA-Na 0,001 M, 1% de albúmina de suero bovina y 7% de dodecilsulfato de sodio; seguido de 2 lavados en una solución que comprende NaPO₄ 40 mM pH 7,2, EDTA 1 mM y SDS al 1%; realizándose el lavado final a 65°C durante 5 min.
2. Los ADN complementarios sobre toda la longitud de las secuencias del ADN de acuerdo con la reivindicación 1.
3. El ADN de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** codifica una proteína exportada más allá de la membrana citoplásmica.
4. El ADN de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado porque** está insertado en un vector de transferencia o de expresión tal como un cósmido, plásmido o bacteriófago.
5. Célula hospedadora, más particularmente célula bacteriana o célula de Nm, transformada por inserción de al menos un ADN de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.
6. ARN, **caracterizado porque** su secuencia corresponde a la transcripción de una secuencia de ADN de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, entendiéndose que estos ARN se hibridan con la secuencia SEC ID N°: 10, 36 ó 95.
7. Polipéptido, **caracterizado porque** está codificado por un ARN de acuerdo con la reivindicación 6, entendiéndose, en lo que concierne a la secuencia SEC ID N°: 36, que se trata de fases de lectura de las posiciones 1330 a 2970 ó 3083 a 9025.
8. Polipéptido, **caracterizado porque** presenta una cadena de aminoácidos codificada por una fase de lectura que se hibrida con la secuencia SEC ID N°: 10; o 36, que corresponde a las fases de lecturas de las posiciones 1330 a 2970 ó 3083 a 9025; o 95; las condiciones de hibridación definidas en la reivindicación 1.
9. Polipéptido, **caracterizado porque** presenta la secuencia SEC ID N°: 37 ó SEC ID N°: 38.
10. Método de diagnóstico de una infección meningocócica y más particularmente meningitis meningocócica para demostrar la presencia de Nm en una muestra biológica, **caracterizado por que** comprende las etapas de:
 - poner en contacto una muestra biológica a analizar, con un reactivo que comprende la SEC ID N°: 10 o la SEC ID N°: 95, o el ADN complementario de estas secuencias, opcionalmente en forma de sonda nucleotídica, en condiciones que permitan una hibridación o una reacción de tipo antígeno-anticuerpo, respectivamente y
 - detección del producto de reacción eventualmente formado.
11. Composición, **caracterizada porque** comprende al menos un polipéptido de acuerdo con una de las reivindicaciones 7 a 9, en asociación con un vehículo fisiológicamente aceptable.

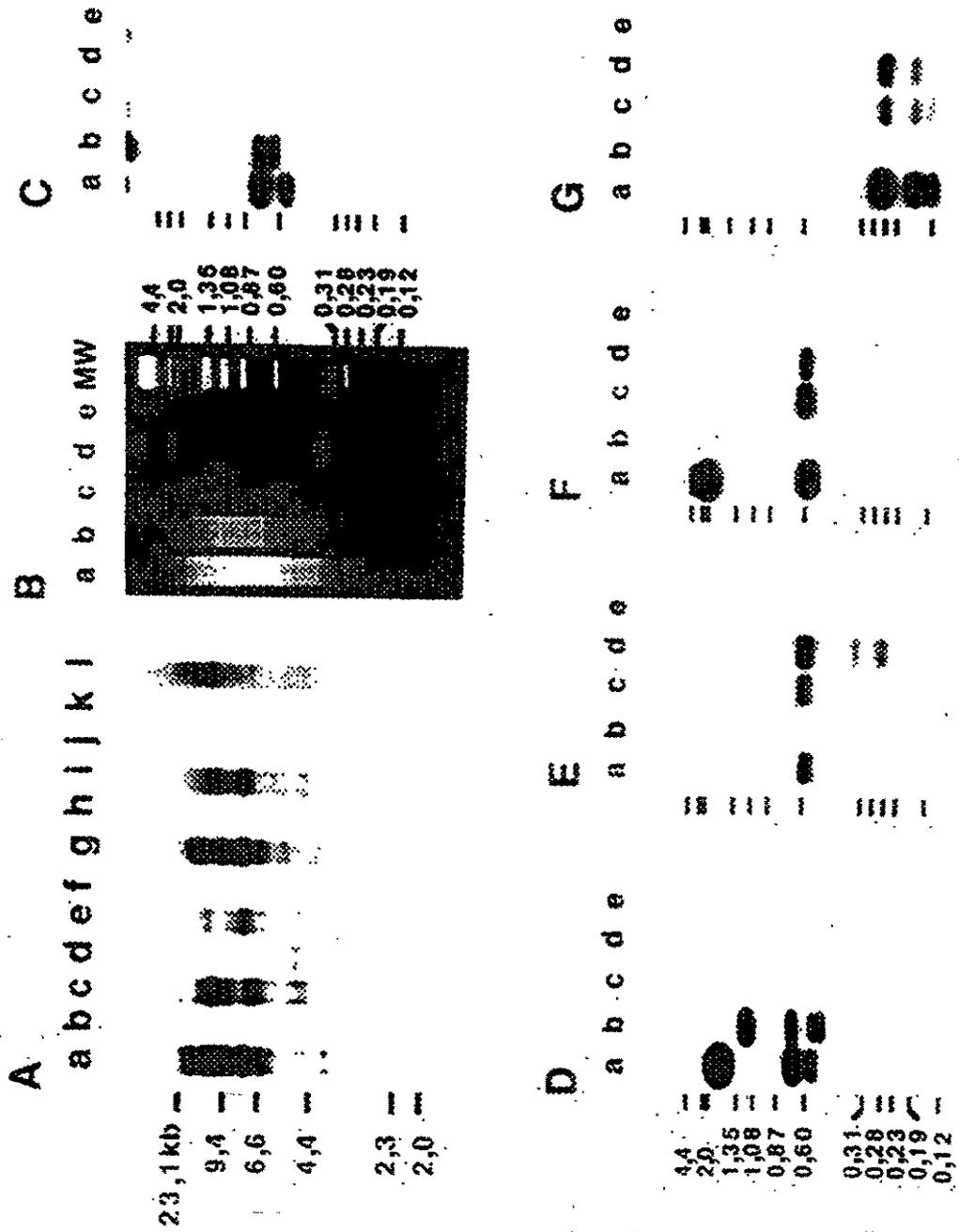
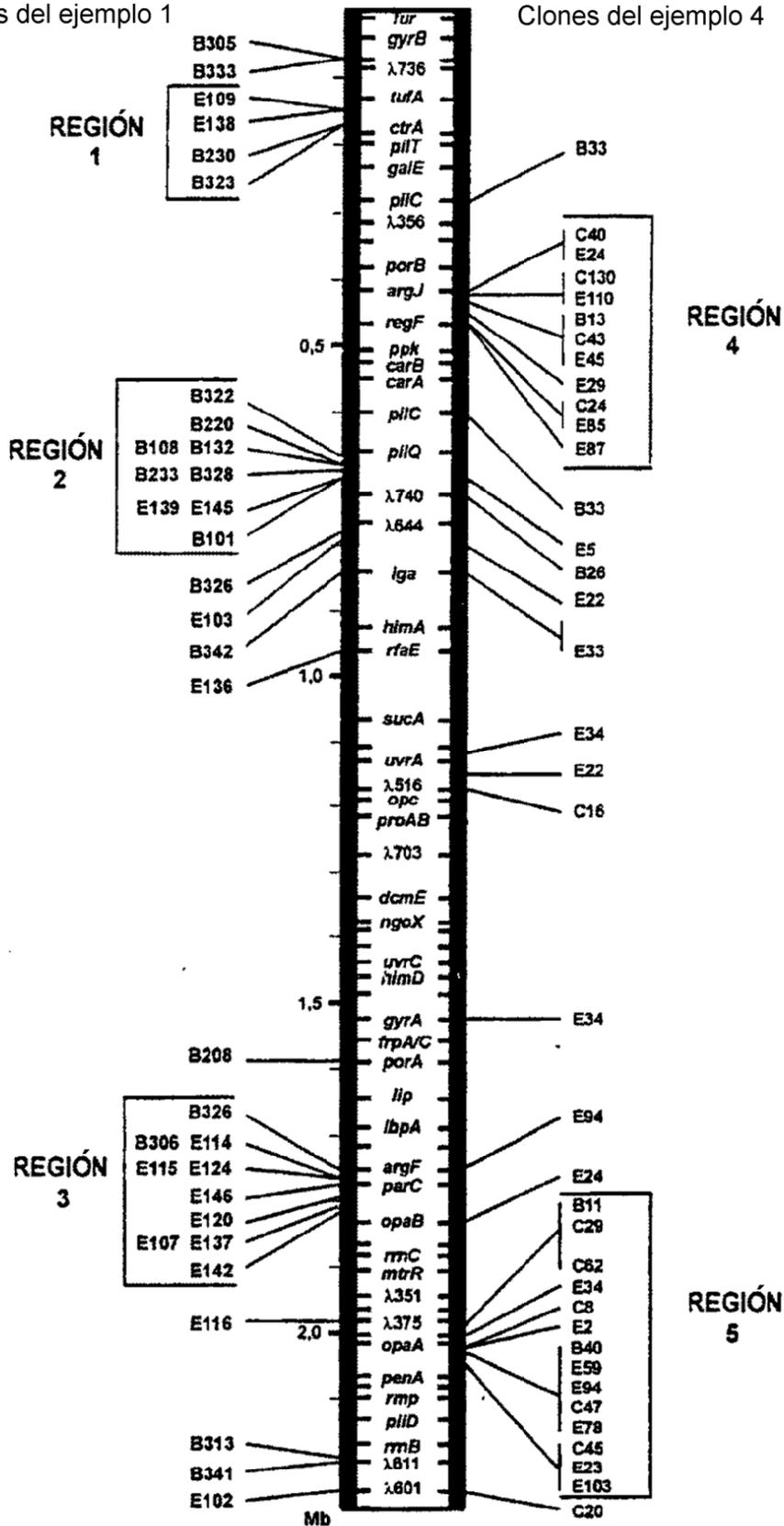


Figura 2

Clones del ejemplo 1

Clones del ejemplo 4



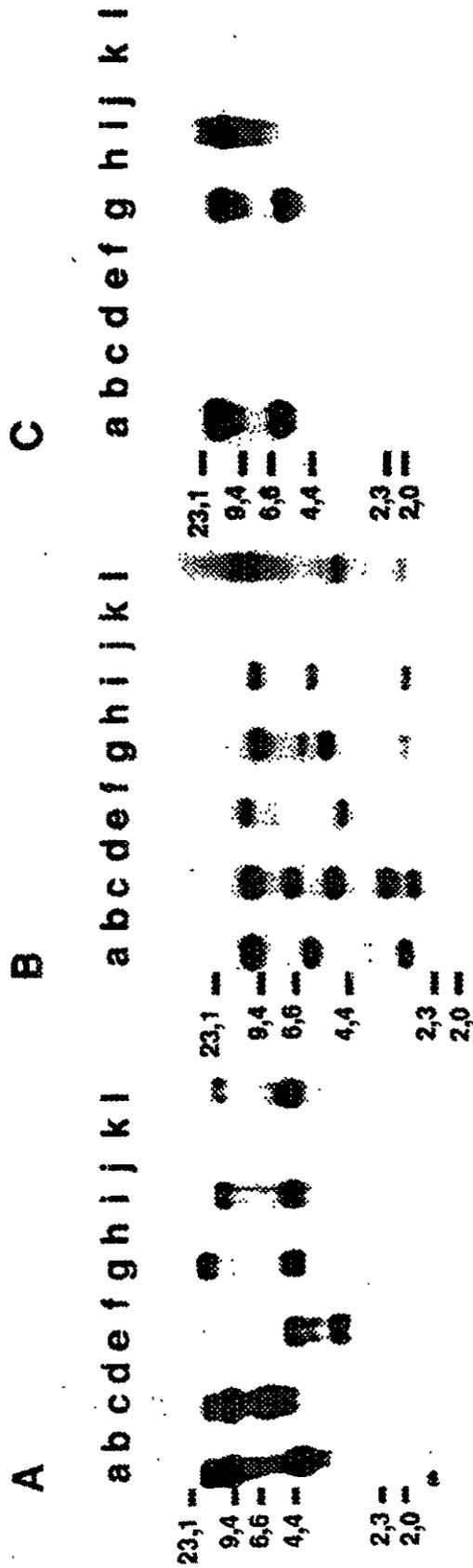


Figura 4

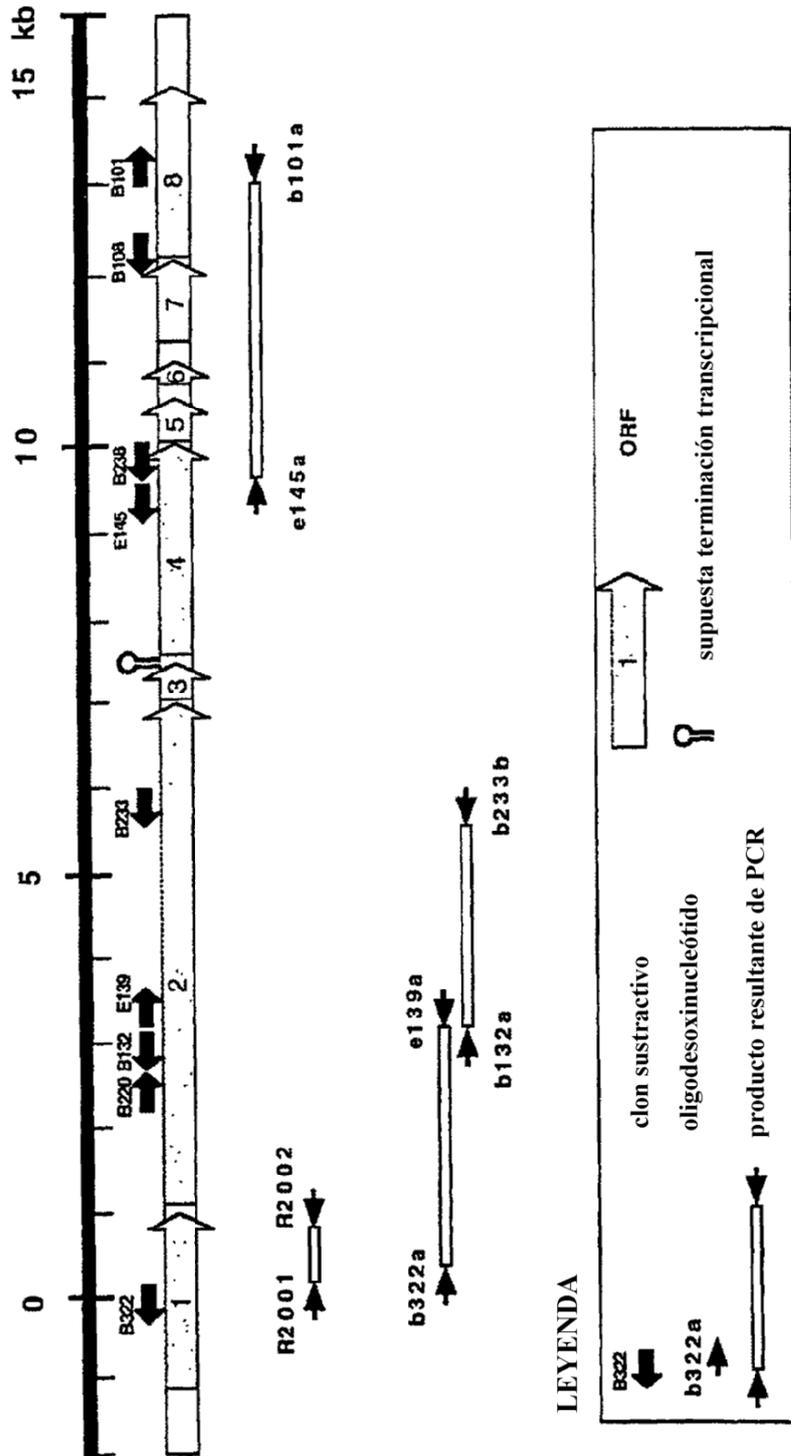


Figura 5

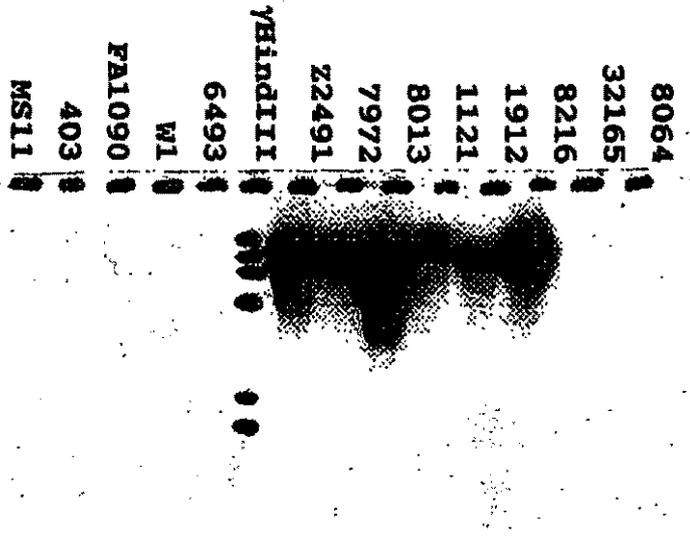


Figura 6

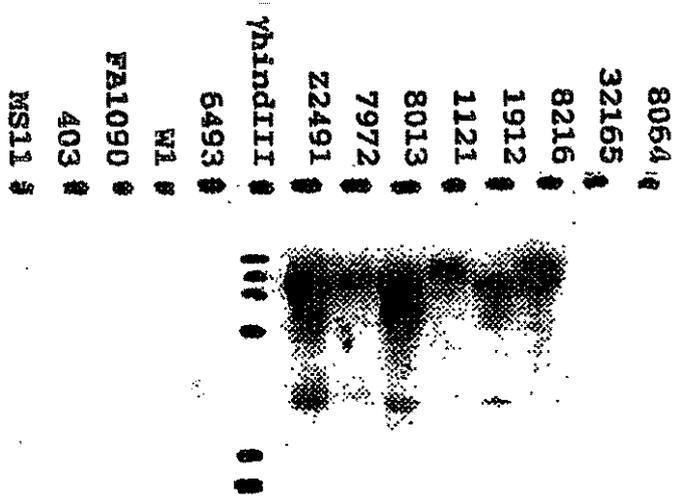


Figura 7

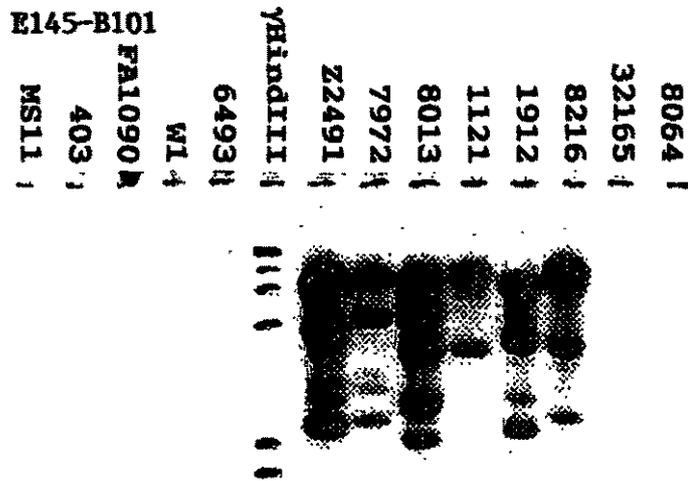


Figura 8A

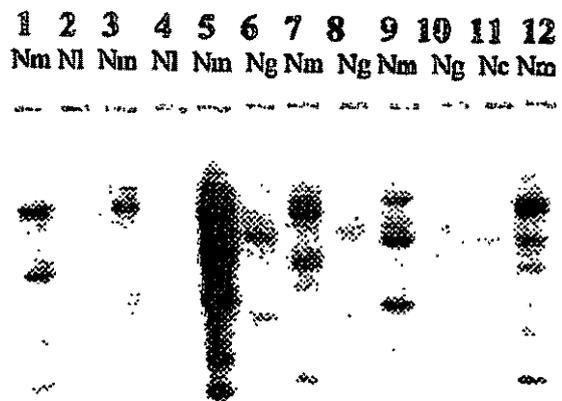


Figura 8B

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12
Nm NI Nm NI Nm Ng Nm Ng Nm Ng Nc Nm

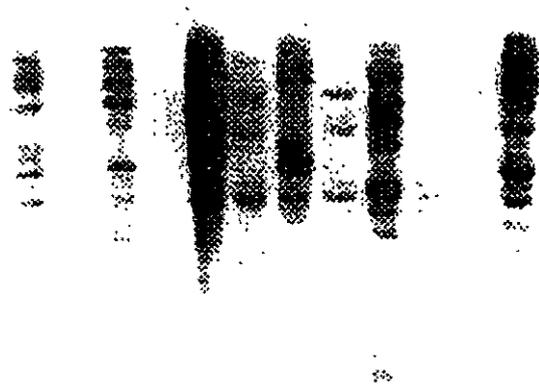


Figura 8C

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12
Nm NI Nm NI Nm Ng Nm Ng Nm Ng Nc Nm

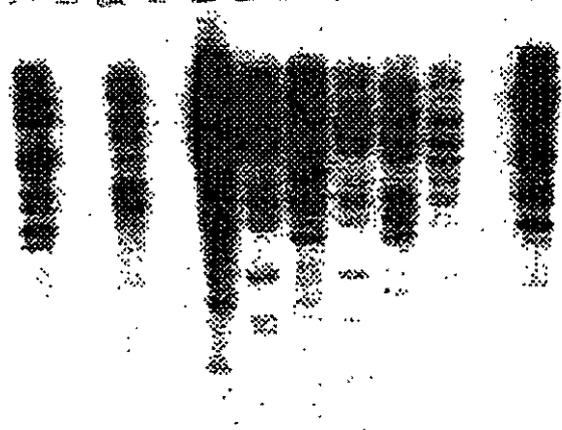


Figura 9

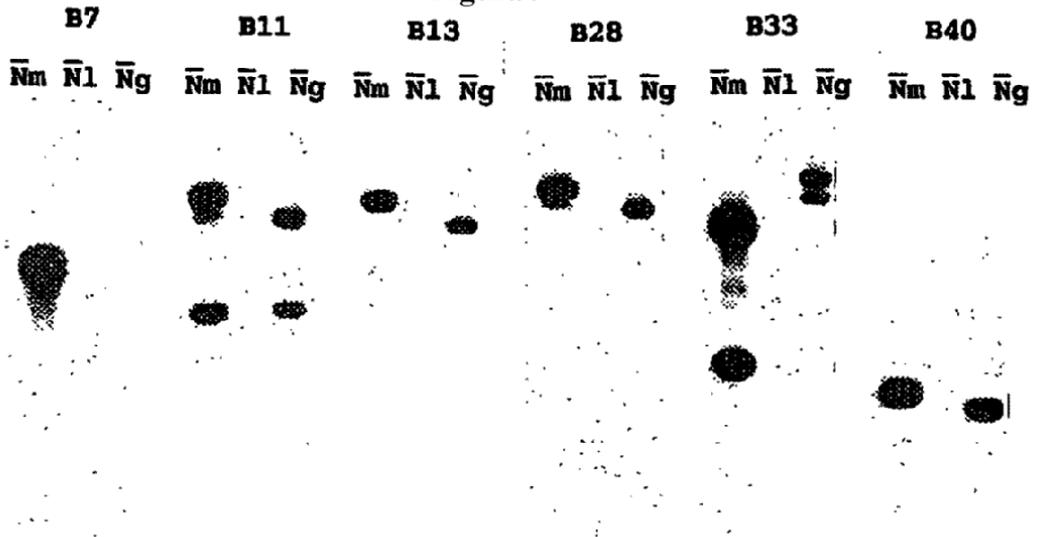


Figura 10

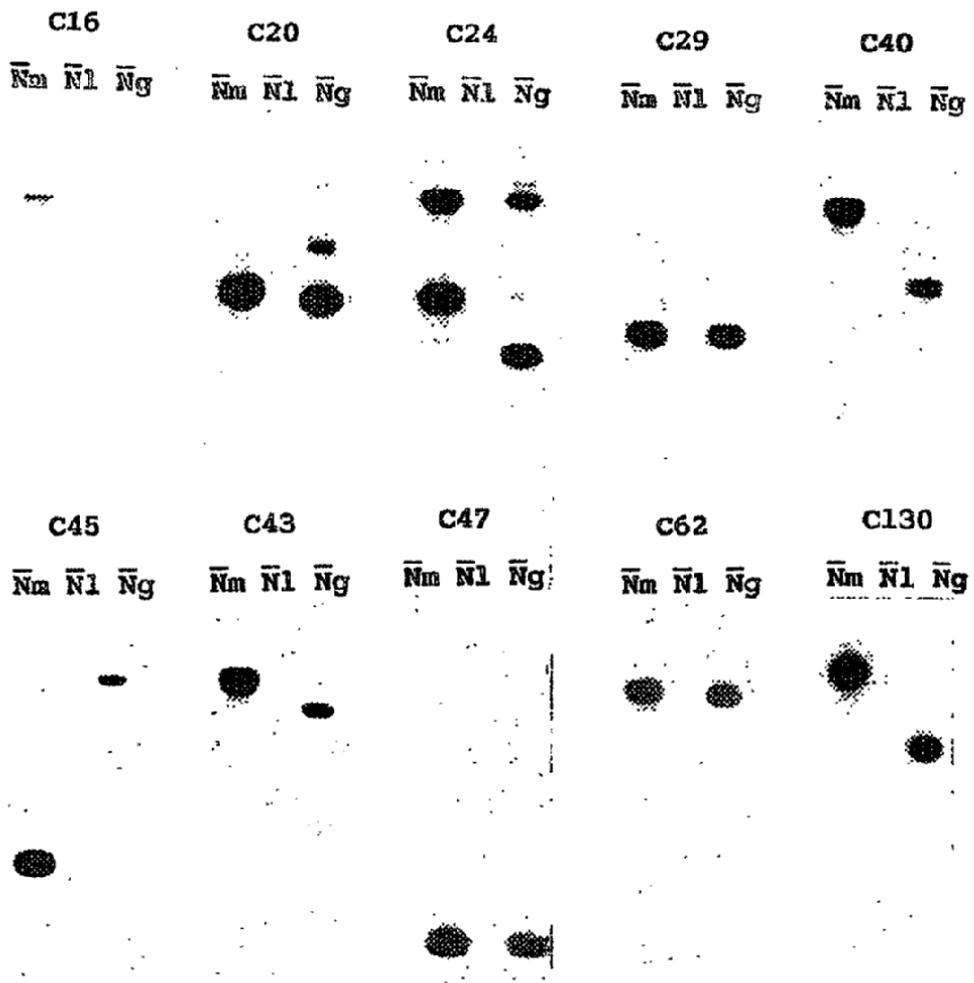
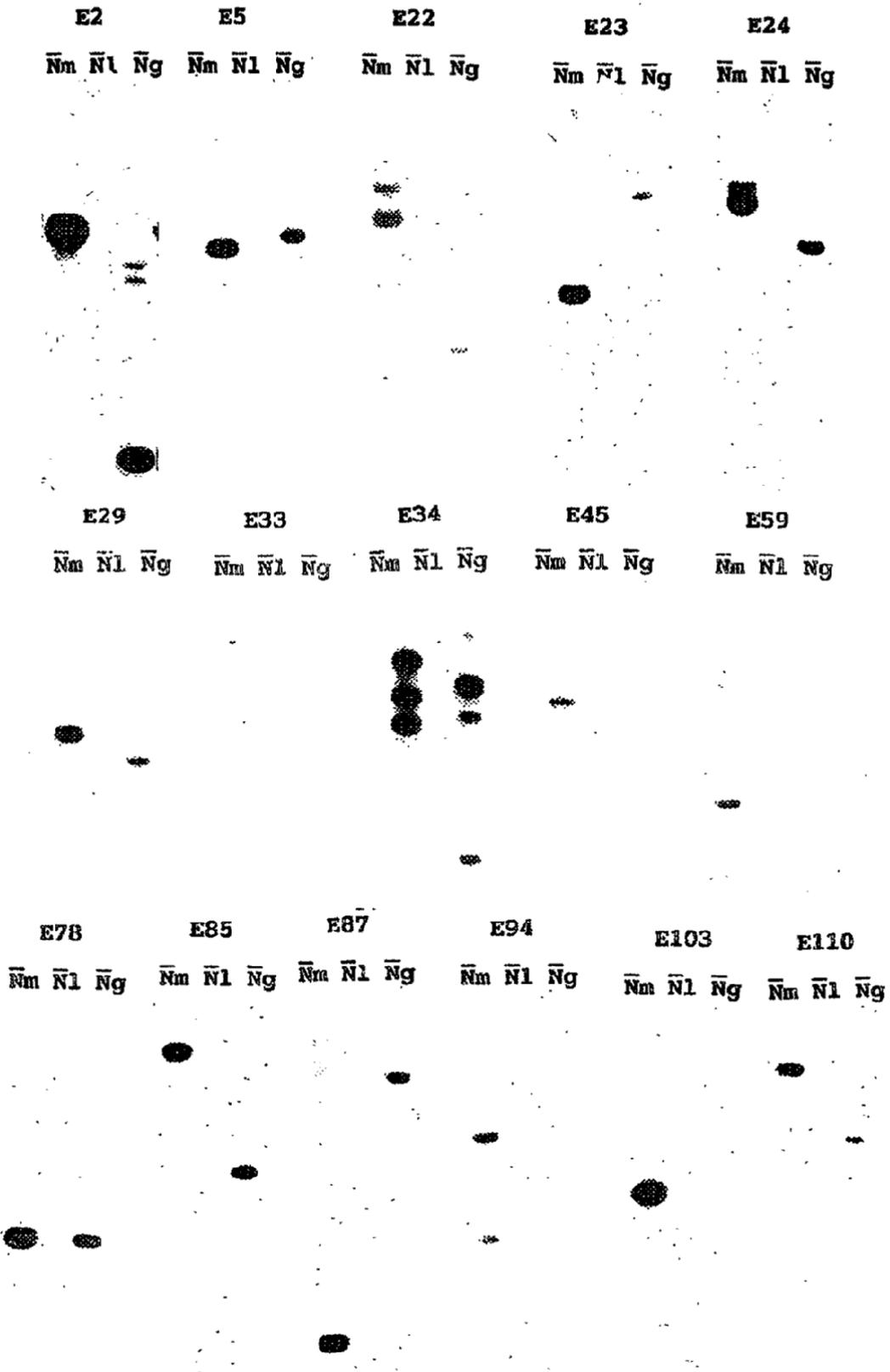


Figura 11



REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

5 Esta lista de referencias citadas por el solicitante es sólo para la comodidad del lector. No forma parte del documento de patente europea. Aunque se ha tomado especial cuidado en la compilación de las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la OEP rechaza toda responsabilidad a este respecto.

Documentos no de patentes citados en la descripción

- 10 • **Achtman et al.** J. Infect. Dis., 1991, vol. 164, 375-382 **[0089]**
- **Swanson et al.** Infect. Immun., 1974, vol. 10, 633-644 **[0089]**
- **Sambrook et al.** Molecular Cloning: A Laboratory Manual. Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989 **[0094]**
- **Dempsey et al.** J. Bacteriol., 1995, vol. 177, 6390-6400 **[0137]**
- **Frosch et al.** Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1989, vol. 86, 1669-1673 **[0164]**
- **Frosch ; Muller.** Mol. Microbiol., 1993, vol. 8, 483-493 **[0164]**
- 15 • **Gustafson et al.** J. Mol. Biol., 1994, vol. 237, 452-463 **[0170]**