

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 652 336**

51 Int. Cl.:

C12N 7/01 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.02.2014 PCT/KR2014/001476**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.09.2014 WO14133289**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.02.2014 E 14756932 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.11.2017 EP 2961833**

54 Título: **Nuevo bacteriófago y composición antibacteriana que comprende el mismo**

30 Prioridad:

27.02.2013 KR 20130021498

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

01.02.2018

73 Titular/es:

**CJ CHEILJEDANG CORPORATION (100.0%)
CJ Cheiljedang Center 330 Dongho-ro Jung-gu
Seoul 100-400, KR**

72 Inventor/es:

**SHIN, EUN MI;
BAE, GI DUK y
KIM, JAE WON**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 652 336 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

Nuevo bacteriófago y composición antibacteriana que comprende el mismo

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un nuevo bacteriófago que tiene una actividad bactericida contra *Escherichia coli* enterotoxigénica (ETEC), y una composición antibacteriana que comprende el mismo. Además, la presente divulgación se refiere a un método de prevención o tratamiento de enfermedades animales utilizando el nuevo bacteriófago o la composición antibacteriana.

Técnica antecedente

La *Escherichia coli* (a la que se hace referencia de aquí en adelante como '*E. coli*') es una bacteria Gram-negativa con forma de bastón que pertenece al género *Escherichia* y la familia Enterobacteriaceae, y es una de las de la flora normal que existe en el intestino de distintos animales incluyendo los mamíferos. Se sabe que la mayoría de las cepas de *E. coli* no son patógenas y pueden producir infecciones oportunistas, pero algunas cepas altamente patógenas pueden producir diversas enfermedades intestinales y sepsis en animales incluyendo en seres humanos.

Un ejemplo de *E. coli* puede incluir la *E. coli* enterotoxigénica (ETEC), *E. coli* enteropatógena (EPEC), *E. coli* enterohemorrágica (EHEC), *E. coli* enteroagregante (EAEC), *E. coli* enteroinvasiva (EIEC), *E. coli* necrotóxigénica (NTEC), o similares. Se sabe que entre estas, la ETEC genera una enfermedad infecciosa asociada con *E. coli* en los cerdos.

Actualmente, como se cría colectivamente un gran número de cerdos en la industria porcina, la colibacilosis en suidos se ha destacado como la enfermedad más frecuente y problemática (Documento no patente 1). Recientemente, la incidencia de colibacilosis porcina ha aumentado en Corea, lo que ha producido el retraso de crecimiento y la muerte en cerdos jóvenes debido a la diarrea, lo que produce enormes pérdidas económicas a los ganaderos (Documento no patente 2).

Con el fin de prevenir y tratar la colibacilosis en los cerdos, se han administrado muchos antibióticos a los cerdos en la técnica anterior, pero cuando se hace un mal uso o se usan demasiados antibióticos, los antibióticos mal utilizados o muy utilizados pueden dar lugar a resistencias farmacológicas y permanecen en el cuerpo de los cerdos. Por lo tanto, actualmente, el uso de antibióticos se ha restringido en todo el mundo (Documento no patente 3).

Entre tanto, un bacteriófago es un tipo de virus especializado que infecta y destruye solamente las bacterias, y se puede auto-replicar solo en el interior de bacterias huéspedes. El bacteriófago tiene una alta especificidad de huésped en comparación con los antibióticos, y recientemente, como hay un serio problema de aparición de cepas resistentes a los antibióticos, hay un aumento del interés en el uso práctico de los bacteriófagos (Documentos no patentes 4 y 5).

Por lo tanto, se han llevado a cabo activamente investigaciones en bacteriófagos en distintos países por todo el mundo, y además de solicitudes de patente para bacteriófagos, han aumentado gradualmente los intentos de adquirir la aprobación de la Administración de Alimentos y Fármacos (FDA) para composiciones que contienen bacteriófagos.

Como técnica anterior para los bacteriófagos, se habían desvelado 7 clases de bacteriófagos para controlar la *E. coli* 0157: H en el Documento de Patente 1, y un bacteriófago que tenía actividad bactericida específica contra *Staphylococcus aureus* se había desvelado en el Documento de Patente 2. Además, se ha desvelado una proteína lítica derivada de un bacteriófago que destruye específicamente una estructura de peptidoglicano de la membrana celular bacteriana y los lisados bacterianos por la proteína lítica en el Documento de Patente 3.

Sin embargo, a pesar de la presencia de las siguientes técnicas anteriores, la tecnología asociada con el bacteriófago para prevenir y/o tratar las enfermedades infecciosas por ETEC que sigue siendo un problema importante en la industria ganadera que incluye la industria porcina sigue siendo insuficiente, de manera que se debería desarrollar un bacteriófago y una tecnología asociada con el bacteriófago.

[Documentos de la técnica anterior]

60 [Documentos de Patente]

(Documento de Patente 1) US Patente de EE. UU. N° 6.485.902

(Documento de Patente 2) Registro de Patente Coreana N° 10-0910961 B1

(Documento de Patente 3) Publicación de Patente Coreana abierta a inspección pública N° 10-2009-0021475 A

65

[Documentos no patente]

- (Documento no patente 1) Young Il Park, Swine production science, Sunjin Publishing group, 353-359, 1998
 (Documento no patente 2) Eu Chul Hong, master's thesis, Dankook University, Addition Effect of Egg Yolk in
 5 Early Weaned Piglets, 2001
 (Documento no patente 3) Mason HS et al., Trends in Biotech, 13:388-392, 1995
 (Documento no patente 4) Cislo M, et al., Arch. Immunol. Ther. Exp. 2:175-183, 1987 Arch Immunol. Ther. Exp.
 10 2:175-183, 1987
 (Documento no patente 5) Sung Hun Kim et al., Bacteriophage, novel alternative antibiotics, BioWave Vol.7 No.
 15, 2005,

Un artículo adicional de la técnica anterior es Cha et al, J. Vet. Med. Sci., 2012, 74, 1037-9, disclosing the *E. coli*
 15 infecting phage designated CJ12.

Divulgación de la invención

Problema técnico

20 Los presentes inventores llevaron a cabo estudios con el fin de resolver los problemas tales como las bacterias
 resistentes que se producen con el uso de antibióticos, los antibióticos que permanecen en la carne, y similares, y
 para prevenir y tratar eficazmente las enfermedades infecciosas por *E. coli* patógenas, y como resultado, los
 presentes inventores aislaron un nuevo bacteriófago ΦCJ20 (KCCM11362P) que tiene una actividad bactericida
 25 específica contra ETEC de la naturaleza.

Además, los presentes inventores identificaron las características morfológicas, bioquímicas y genéticas del nuevo
 bacteriófago y confirmaron que el bacteriófago tenía una excelente resistencia a ácidos, resistencia al calor, y
 similares, desarrollando de esta manera un antibiótico, un desinfectante, un aditivo alimentario, y otras
 30 composiciones utilizando el nuevo bacteriófago. Además, los presentes inventores desarrollaron una composición
 para prevenir o tratar enfermedades infecciosas por *E. coli*, y un método para prevenir y tratar la enfermedad
 utilizando la composición.

La presente invención proporciona un nuevo bacteriófago ΦCJ20 (KCCM11362P) que tiene una actividad bactericida
 35 específica contra ETEC.

Además, la presente invención proporciona una composición para prevenir y/o tratar enfermedades infecciosas por
 ETEC que contiene el bacteriófago ΦCJ20 (KCCM11362P) como principio activo.

40 Adicionalmente, la presente invención proporciona un antibiótico, un aditivo alimentario, un aditivo para el agua de
 bebida, un desinfectante, o un limpiador que contiene el bacteriófago ΦCJ20 (KCCM11362P) como principio activo.

La divulgación proporciona un método de prevención y/o tratamiento de enfermedades infecciosas por ETEC en
 animales excepto para seres humanos utilizando el bacteriófago ΦCJ20 (KCCM11362P) o una composición que
 45 contiene el bacteriófago ΦCJ20 (KCCM11362P) como principio activo.

Solución al problema

De acuerdo con una realización ejemplar de la presente invención, se proporciona un nuevo bacteriófago ΦCJ20
 50 (KCCM11362P) que tiene una actividad bactericida específica contra *Escherichia coli* enterotoxigénica (ETEC).

De acuerdo con otra realización ejemplar de la presente invención, se proporciona una composición para la
 prevención o tratamiento de una enfermedad infecciosa producida por ETEC, conteniendo la composición el
 bacteriófago ΦCJ20 (KCCM11362P) que se ha descrito anteriormente como principio activo.
 55

De acuerdo con otra realización ejemplar de la presente invención, se proporciona un antibiótico, un aditivo
 alimentario, un aditivo del agua de bebida, un desinfectante, o un limpiador que contiene el bacteriófago ΦCJ20
 (KCCM11362P) que se ha descrito anteriormente como principio activo.

60 La divulgación proporciona un método de prevención o tratamiento de una enfermedad infecciosa producida por
 ETEC, que comprende la administración del bacteriófago ΦCJ20 (KCCM11362P), o la composición que contiene el
 bacteriófago ΦCJ20 que se ha descrito anteriormente como principio activo a animales excepto seres humanos.

Efectos ventajosos de la invención

El bacteriófago ΦCJ20 (KCCM11362P) de acuerdo con la presente invención tiene un efecto de destrucción específica de la *Escherichia coli* enterotoxigénica (ETEC).

Además, el bacteriófago ΦCJ20 (KCCM11362P) de acuerdo con la presente invención tiene una resistencia a ácidos y resistencia al calor excelentes, de manera que el bacteriófago ΦCJ20 (KCCM11362P) se puede utilizar como un material para la prevención o tratamiento de enfermedades infecciosas por ETEC en distintos intervalos de temperatura o pH y se utiliza como un antibiótico, un aditivo alimentario, un aditivo para el agua de bebida, un desinfectante, un limpiador, o similares.

Adicionalmente, de acuerdo con la presente invención, las enfermedades infecciosas por ETEC se pueden prevenir o tratar mediante la administración del bacteriófago ΦCJ20 (KCCM11362P) o una composición que contiene el bacteriófago ΦCJ20 (KCCM11362P) como principio activo a animales excepto el ser humano.

Breve descripción de los dibujos

La FIG. 1 es una fotografía de microscopía electrónica de un nuevo bacteriófago ΦCJ20 (KCCM11362P, al que se hace referencia de aquí en adelante como 'ΦCJ20').

La FIG. 2 muestra un resultado de electroforesis en gel de campo pulsado (PFGE) del nuevo bacteriófago ΦCJ20.

La FIG. 3 muestra el resultado de la electroforesis en gel de dodecilsulfato sódico-poliacrilamida (SDS-PAGE) del nuevo bacteriófago ΦCJ20.

La FIG. 4 es un gráfico que muestra un resultado de un ensayo de resistencia a ácidos del nuevo bacteriófago ΦCJ20.

La FIG. 5 es un gráfico que muestra un resultado de un ensayo de resistencia al calor del nuevo bacteriófago ΦCJ20.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

De aquí en adelante, la presente invención se describirá con mayor detalle. Como los contenidos que no se describen en la presente memoria descriptiva pueden ser reconocidos y deducidos suficientemente por los expertos en la técnica o técnica similar, se omitirá una descripción de los mismos.

En detalle, en un aspecto general, la presente invención proporciona un nuevo bacteriófago ΦCJ20 (KCCM11362P) que tiene una actividad bactericida específica contra *Escherichia coli* enterotoxigénica (ETEC).

La ETEC, que es una bacteria Gram-negativa, con forma de bastón, es una bacteria aeróbica o anaeróbica facultativa que descompone la lactosa o fructosa para producir ácido y gas. La ETEC crece bien en un medio general y puede crecer a aproximadamente 7 a 48 °C, y una temperatura de crecimiento óptima es aproximadamente 35 a 37 °C. Además, la ETEC puede crecer en un intervalo de pH de 4,5 a 9.

Como la ETEC produce enterotoxinas similares a las de *Vibrio cholerae*, en el caso de la infección por ETEC, se presentan síntomas de la enfermedad similares a los del cólera. Las toxinas producidas se dividen en dos clases, es decir, una enterotoxina termolábil (LT) y una enterotoxina estable con calor (ST). Enterotoxina termolábil significa una enterotoxina que pierde su actividad en el caso de calentamiento a 60 °C durante 10 minutos, y la enterotoxina estable con calor significa que la enterotoxina no pierde su actividad sino que tiene resistencia en el caso del calentamiento a 100 °C durante 30 minutos.

En el caso en el que la concentración de ETEC llegue a 10^7 ufc (unidades formadoras de colonias) a 10^8 ufc por unidad de volumen (1 ml) de fluido sérico mientras la ETEC prolifera en la parte superior del intestino, la ETEC produce enfermedades infecciosas por *E. coli* tales como la colibacilosis.

Un bacteriófago es un virus específico de bacterias que infecta bacterias específicas para suprimir e inhibir el crecimiento de las bacterias y significa un virus que incluye ácido desoxirribonucleico de cadena sencilla o doble cadena (ADN) o ácido ribonucleico (ARN) como material genético.

El bacteriófago ΦCJ20 de acuerdo con la presente invención, que es una especie de bacteriófago que infecta selectivamente la ETEC, tiene una estructura de cápside isométrica pero no se observa cola (FIG. 1), y pertenece morfológicamente a los Podoviridae.

El bacteriófago ΦCJ20, que es un bacteriófago recién aislado por los presentes inventores, se depositó en el Centro de Cultivo de Microorganismos Coreano (361-221, Hongjedong, Seodamun-gu, Seúl, Corea) con el número de depósito KCCM11362P el 30 de enero de 2013.

En otro aspecto general, la presente invención proporciona una composición para prevenir o tratar enfermedades infecciosas por ETEC que contiene el bacteriófago ΦCJ20 como principio activo.

5 Como el bacteriófago ΦCJ20 tiene una actividad antibacteriana capaz de destruir específicamente la ETEC, se puede utilizar el bacteriófago ΦCJ20 para prevenir o tratar enfermedades generadas por la infección por ETEC. Un ejemplo, de la enfermedad infecciosa producida por ETEC puede incluir preferentemente colibacilosis, más preferentemente colibacilosis en cerdos, pero no se limita es esta.

10 El término “colibacilosis” como se utiliza en el presente documento significa una enfermedad producida por la infección de un animal con una *E. coli* patógena y presenta síntomas tales como sepsis, diarrea (diarrea neonatal y diarrea tras el destete), toxemia (edema y angiopatía cerebromedular), o similares. Entre estos, la sepsis es una infección sistémica aguda que frecuentemente se produce a los 2 o 3 días después del nacimiento y que tiene una alta tasa de mortalidad. La diarrea es el resultado más común de las infecciones del tracto gastrointestinal que se producen durante el periodo de lactación a la 1-2 semanas después del nacimiento e inmediatamente después del periodo de destete, y produce la muerte o el retraso del crecimiento. La toxemia se produce principalmente en lechones de 8-12 semanas de edad después del periodo de destete, y se acompaña frecuentemente por edema y signos neurológicos, seguidos por muerte repentina.

20 El término “prevención” como se utiliza en el presente documento se refiere a todas las acciones para proporcionar el bacteriófago ΦCJ20 y/o la composición que contiene el bacteriófago ΦCJ20 como principio activo a animales excepto seres humanos para suprimir la enfermedad correspondiente o retrasar la incidencia de la enfermedad.

25 El término “tratamiento” como se utiliza en el presente documento se refiere a todas las acciones para proporcionar el bacteriófago ΦCJ20 y/o la composición que contiene el bacteriófago ΦCJ20 como principio activo a los animales excepto seres humanos para permitir de esta manera que los síntomas de la enfermedad correspondiente producida por la infección mejoren o se alivien.

30 La composición para prevenir o tratar la enfermedad infecciosa producida por ETEC de acuerdo con la presente invención puede contener el bacteriófago ΦCJ20 en una cantidad preferentemente de 5×10^2 a 5×10^{12} ufp/ml, más preferentemente, 1×10^6 a 1×10^{10} ufc/ml.

35 La composición para prevenir o tratar la enfermedad infecciosa producida por ETEC de acuerdo con la presente invención puede contener adicionalmente un vehículo farmacéuticamente aceptable y se formula junto con el vehículo para proporcionarse de esta manera como un alimento, un fármaco, un aditivo alimentario, un aditivo del agua de bebida, y similares. La expresión ‘vehículo farmacéuticamente aceptable’ como se utiliza en el presente documento significa un vehículo o un diluyente que no estimula al organismo vino ni inhibe la actividad biológica y propiedades de un compuesto que se administre.

40 El tipo de vehículo que se puede utilizar en la presente invención no está particularmente limitado, y se puede utilizar cualquier vehículo a condición de que se utilice generalmente en la técnica y sea farmacéuticamente aceptable. Como ejemplos no restrictivos de vehículo, están la solución salina normal, agua estéril, solución salina tampón, solución de Ringer, una solución de albúmina para inyección, una solución de dextrosa, una solución de maltodextrina, glicerol, etanol, y similares. Se puede utilizar uno o una mezcla de al menos dos de estos vehículos.

45 Además, si fuera necesario, se puede añadir y utilizar adicionalmente otro aditivo general tal como un antioxidante, un tampón, un agente bacteriostático, y/o similares, y la composición se puede formular en una formulación para inyección tal como una solución acuosa, suspensión emulsión o similar, píldoras, capsulas, gránulos, comprimidos, o similares añadiendo adicionalmente un diluyente, un dispersante, un tensioactivo, un aglutinante, un lubricante, y/o similares, y entonces utilizarlo.

50 Un método de administración de la composición para prevenir o tratar enfermedades infecciosas por ETEC no está particularmente limitado, sino que se puede utilizar cualquiera de los métodos utilizados en general en la técnica. Como un ejemplo no restrictivo del método de administración es la administración de la composición por vía oral o parenteral.

55 Como ejemplos no restrictivos de la formulación para la administración oral, están trociscos, grageas, comprimidos, suspensiones acuosas, suspensiones oleosas, polvos preparados, gránulos, emulsiones, capsulas duras, capsulas blandas, jarabes, elixires, o similares.

60 En el fin de formular la composición de acuerdo con la presente invención en una formulación tal como un comprimido, una cápsula, o similar, la formulación puede contener adicionalmente un aglomerante tal como la lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidón, amilopectina, celulosa, gelatina; un excipiente tal como fosfato dicálcico, o similares; un desintegrante tal como el almidón de maíz, almidón de patata dulce, o similares; un lubricante tal como estearato magnésico, estearato cálcico, estearil fumarato sódico, cera de polietilenglicol, o similares. En el caso de la formulación en cápsulas, la formulación puede contener adicionalmente un vehículo líquido tal como aceite graso además de los materiales mencionados anteriormente.

Como método de administración parenteral, se puede utilizar un método de administración intravenosa, un método de administración intraperitoneal, un método de administración intramuscular, un método de administración subcutáneo, un método de administración local, o similares. Además, también se puede utilizar un método de aplicación o pulverización de la composición en el sitio de la enfermedad, pero la presente invención no se limita a estos.

Un ejemplo de la formulación para la administración parenteral puede incluir las formulaciones para inyección por inyección subcutánea, inyección intravenosa, inyección intramuscular, y similares; formulaciones para supositorios, formulaciones en pulverizador tales como formulaciones en aerosol capaces de ser inhalados a través del sistema respiratorio o similares, pero la presente invención no se limita a estas. Con el fin de formular la composición en la formulación en inyección, la composición de acuerdo con la presente invención se puede mezclar con un estabilizante o un tampón en agua para preparar de esta manera una solución o suspensión, y entonces, se puede formular la solución o suspensión en una dosis unitaria en una ampolla o vial. En el caso de la formulación de la composición en una formulación en pulverizador tal como la formulación en aerosol, o similar, se puede mezclar un propulsor, o similar junto con un aditivo de manera que se disperse un condensado disperso en agua o un polvo húmedo.

Una aplicación adecuada, pulverización o dosis de administración de la composición para prevenir o tratar enfermedades infecciosas por ETEC se pueden determinar de diferentes maneras dependiendo de factores tales como la edad, peso, sexo, grado de síntomas de la enfermedad, tipo de alimento, tasa de excreción de los animales diana, o similares, así como un método de formulación de la composición, un método de administración, un tiempo y/o vía de administración. En general, un veterinario experto habituado en la técnica puede determinar y prescribir fácilmente una dosis eficaz para el tratamiento deseado.

En otro aspecto general, la presente invención puede proporcionar un antibiótico que contiene el bacteriófago ΦCJ20 como principio activo.

El término 'antibiótico' como se utiliza en el presente documento significa un agente capaz de proporcionarse a animales incluyendo seres humanos en forma de fármaco para destruir bacterias de esta manera, y se corresponde con un concepto que indica colectivamente un conservante, un desinfectante, y un agente antibacteriano.

El antibiótico que contiene el bacteriófago ΦCJ20 de acuerdo con la presente invención como principio activo puede tener una alta especificidad para la ETEC en comparación con un antibiótico de acuerdo con la técnica anterior para que de esta manera no destruya bacterias beneficiosas sino que destruya bacterias patógenas específicas, y no induzca resistencia farmacológica, de manera que el antibiótico de acuerdo con la presente invención puede proporcionarse como un nuevo antibiótico que tiene un periodo de vida ampliado en comparación con el antibiótico de acuerdo con la técnica anterior.

En otro aspecto general, la presente invención puede proporcionar un aditivo alimentario o un aditivo en el agua de bebida que contiene el bacteriófago ΦCJ20 como principio activo.

El aditivo alimentario y el aditivo en el agua de bebida de acuerdo con la presente invención se puede utilizar de una manera en la que el bacteriófago ΦCJ20 o la composición que contiene el bacteriófago ΦCJ20 se prepara individualmente en forma de un aditivo alimentario o un aditivo en el agua de bebida y después mezclarlo con un alimento o agua de bebida, o de una manera en la que el bacteriófago ΦCJ20 o la composición que contiene el bacteriófago ΦCJ20 se añade directamente en el momento de preparación del alimento o el agua de bebida.

El bacteriófago ΦCJ20 de la composición que contienen el bacteriófago ΦCJ20 que se utiliza como aditivo alimentario o el aditivo en el agua de bebida de acuerdo con la invención puede ser un estado líquido o un estado en seco, y preferentemente, en una forma de polvo seco.

Un método de secado para la preparación del aditivo alimentario y el aditivo en el agua de bebida de acuerdo con la presente invención en forma de polvo seco, o está limitado particularmente, sino que se puede utilizar un método usado generalmente en la técnica. Como ejemplos no restrictivos del método de secado, están un método de secado natural al aire, un método de secado natural, un método de secado por pulverización, un método de secado por congelación, o similares. Se puede utilizar un solo método de estos métodos o al menos se pueden utilizar dos métodos juntos.

Se puede añadir otro microbio no patógeno adicionalmente al aditivo alimentario o aditivo en el agua de bebida. Ejemplos no restrictivos del microbio capaz de añadirse se puede seleccionar de entre un grupo que consiste en *Bacillus* sp. capaz de producir proteasas, lipasas y enzimas convertidoras de azúcares tales como *Bacillus subtilis*, o similares; *Lactobacillus* sp. que tienen actividad fisiológica y actividad de degradación de un material orgánico en condiciones anaeróbicas tales como el estómago de las vacas; mohos fúngicos que tienen efectos de aumento de peso en animales domésticos, producción de leche, y digestibilidad del alimento tal como *Aspergillus oryzae*, o similares; y levaduras tales como *Saccharomyces cerevisiae*, o similares. Se pueden utilizar uno o una mezcla de al menos dos de estos microbios.

- El aditivo alimentario o el aditivo en el agua de bebida que contiene el bacteriófago ΦCJ20 de acuerdo con la presente invención como principio activo puede contener además otros aditivos, según se necesite. Como ejemplos no restrictivos del aditivo que se puede utilizar, están un aglutinante, un emulsionante, un conservante, y similares, que se añaden con el fin de evitar que se deteriore la calidad del alimento o el agua de bebida; aminoácidos, 5 vitaminas, enzimas, probióticos, agentes saborizantes, compuestos nitrogenados no proteicos, silicatos, tampones, agentes colorantes, extractantes, oligosacáridos, y similares, que se añaden con el fin de aumentar la utilidad del alimento o el agua de bebida. De otra manera, el aditivo puede incluir adicionalmente un agente de mezcla de pienso, o similares. Se pueden utilizar uno o una mezcla de al menos dos de estos aditivos.
- 10 El aditivo alimentario puede estar contenido con un contenido de 0,05 a 10, más preferentemente 0,1 a 2 partes por peso basándose en 100 partes por peso del pienso. El aditivo del agua de bebida puede estar con un contenido de 0,0001 a 0,01, más preferentemente de 0,001 a 0,005 partes por peso basándose en 100 partes de peso de agua de bebida. La actividad del bacteriófago ΦCJ20 contra ETEC puede presentarse suficientemente en el intervalo mencionado anteriormente.
- 15 En otro aspecto general, la presente invención proporciona un alimento o agua de bebida que se preparan añadiendo un aditivo alimentario o un aditivo del agua de bebida que contiene el bacteriófago ΦCJ20 como principio activo o se añade directamente el bacteriófago ΦCJ20.
- 20 El alimento utilizado en la presente invención no está particularmente limitado, sino que se puede utilizar cualquier alimento que se utiliza en general en la técnica. Un ejemplo no restrictivo del alimento puede incluir alimentos vegetales tales como granos, raíces y frutos, subproductos del procesamiento de alimentos, algas, fibra, subproductos farmacéuticos, grasa, almidones, cucurbitáceas, o subproductos de granos; y alimentos animales tales como proteínas, materiales inorgánicos, grasas, minerales, proteínas celulares únicas, planctons animales, o 25 alimentos. Se puede utilizar uno o una mezcla de al menos dos de estos alimentos.
- El agua de bebida que se utiliza en la presente invención no está particularmente limitada, sino que se puede utilizar en la presente invención cualquier agua de bebida que se utilice en general.
- 30 En otro aspecto general, la presente invención puede proporcionar un desinfectante o limpiador que contenga el bacteriófago ΦCJ20 como principio activo. Una formulación de desinfectante o limpiador no está particularmente limitada, sino que se puede formular un desinfectante o limpiador en cualquier formulación conocida en la técnica.
- 35 El desinfectante puede pulverizarse para eliminar la ETEC en una región donde viven los animales, un matadero, un área de generación de mortalidad, un sitio de cocina o equipamiento de cocina, o similares, pero la presente invención no se limita a estos.
- El limpiador se puede utilizar para lavar superficies cutáneas o cada uno de los sitios del cuerpo del animal expuestas o que se van a exponer a la ETEC, por la presente invención no se limita a estos.
- 40 En otro aspecto general, la presente invención proporciona un método de prevención o tratamiento de enfermedades infecciosas utilizando el bacteriófago ΦCJ20 o la composición que comprende el bacteriófago ΦCJ20 como principio activo.
- 45 En detalle, el método de prevención o tratamiento de enfermedades infecciosas puede incluir la administración del bacteriófago ΦCJ20 o la composición que contiene el bacteriófago ΦCJ20 como el principio activo a las dianas infectadas por ETEC o que está en riesgo de infección por ETEC excepto a seres humanos en una dosis farmacéuticamente eficaz. Será evidente para los expertos en la técnica que cuando se administra la composición farmacéutica a un paciente, la dosis total diaria adecuada se puede determinar por el médico o veterinario 50 encargado dentro del alcance del sano juicio médico.
- Se puede determinar una dosis específica farmacéuticamente eficaz del bacteriófago ΦCJ20 o al composición que contiene el bacteriófago ΦCJ20 como principio activo para un animal específico considerando un tiempo de administración y una vía de administración del bacteriófago ΦCJ20 o la composición que contiene el bacteriófago 55 ΦCJ20, una tasa de secreción de la composición, un periodo de duración de la dieta, o similar, además del tipo y grado de la respuesta deseada, una edad, un peso, un estado de salud general, sexo o dieta de individuo correspondiente. Además, la dosis farmacéuticamente eficaz puede cambiarse de varias maneras de acuerdo con distintos factores tales como los ingredientes o fármacos u otras composiciones utilizados simultáneamente o por separado y factores similares bien conocidos en el campo médico.
- 60 El bacteriófago ΦCJ20 de acuerdo con la presente invención o la composición que comprende el bacteriófago ΦCJ20 como principio activo se puede administrar como una forma farmacéutica (pulverizador nasal) a animales o administrarse en un método para añadirlo directamente a un alimento o el agua de bebida de los animales y luego suministrar el alimento o agua de bebida. Además, el bacteriófago ΦCJ20 o la composición que contiene el mismo 65 se puede mezclar con un alimento o agua de bebida en forma de aditivo alimentario o aditivo en el agua de bebida y entonces se administran.

- La vía de administración y el método de administración del bacteriófago ΦCJ20 de acuerdo con la presente invención o la composición que contiene el bacteriófago ΦCJ20 como el principio activo no están particularmente limitados, sino que se puede utilizar cualquier vía de administración y método de administración, a condición de que el bacteriófago ΦCJ20 o la composición que contiene el mismo puede llegar al correspondiente tejido diana. Es decir, el bacteriófago ΦCJ20 o la composición que contiene el bacteriófago ΦCJ20 como principio activo se puede administrar mediante distintas vías orales y parenterales. Como ejemplo no restrictivo de la vía de administración, se pueden llevar a cabo la administración oral, rectal, local, intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, intra-arterial, subcutánea y nasal, por inhalación, o similares.
- De aquí en adelante, la presente invención se describirá en detalla mediante los Ejemplos. Sin embargo, estos Ejemplos son solamente para ilustrar la presente invención, y el alcance de la presente invención no está limitado a estos Ejemplos.

Ejemplo 1. Aislamiento del bacteriófago que infecta la ETEC

<Ejemplo 1-1>

Exploración del bacteriófago y aislamiento de un único bacteriófago

- Después de obtener 50 ml de muestra de heces de cerdo y muestras ambientales en Samwhaw Gps. Breeding Agri. en el área de Gwangcheon, Hong seonggun, Provincia de Chungchong, se centrifugaron a 4.000 rpm durante 10 minutos, se filtró el sobrenadante con un filtro de 0,45 μm para preparar una solución de muestra, y entonces se llevó a cabo un método de depósito de agar blando utilizando la solución de muestra preparada. El método de deposición de agar blando es un método de observación de una acción de lisis del bacteriófago utilizando células huésped que crecen en el agar superior (unido a un medio sólido utilizando un 0,7 % de agar).

- En detalle, se mezclaron 18 ml de filtrados de la muestra con 150 μl de una solución de cultivo agitada ($DO_{600} = 2$) de ETEC (SNU105) obtenido en el Colegio de Medicina Veterinaria, Universidad Nacional de Seúl y 2 ml de medio de Luria Bertani (LB) 10 (triptona 10 g/l; extracto de levadura 5 g/l; y NaCl 10 g/l) y se cultivaron a 30 °C durante 18 horas. Después, la solución de cultivo se centrifugó a 4.000 rpm durante 10 minutos, y se filtró el sobrenadante con un filtro de 0,45 μm. Entonces, después de una solución mezclada de 3 ml de 0,7 % (p/v) de agar y 150 μl de la solución de cultivo agitada ($DO_{600} = 2$) de ETEC (SNU105) se vertió y endureció en un medio LB en una placa, se depositaron 10 μl de la solución de muestra enzima, seguido por el cultivo a 30 °C durante 18 horas. Luego se confirmó que la placa se había formado.

- Como se sabe que una clase de bacteriófago está presente en una única placa, se intentó la separación de un único bacteriófago de la placa formada. En detalle, la placa se añadió a 400 μl de una solución SM (NaCl (5,8 g/l); $MgSO_4 \cdot 7H_2O$ (2 g/l); 1 M de Tris-Cl (pH 7,5, 50 ml)) y se dejó a temperatura ambiente durante 4 horas, obteniendo de esta manera una solución de bacteriófago. A continuación, se mezclaron 100 μl de la solución de bacteriófago con 5 ml de 0,7 % (p/v) de agar y 150 μl de la solución de cultivo agitada ($DO_{600} = 2$) de ETEC (SNU105), seguido por la realización del método de deposición del agar blando utilizando un medio LB que tiene un diámetro de 150 m. El cultivo se llevó a cabo hasta que la ETEC se lisó completamente. Después de terminar el cultivo, se añadieron 5 ml de solución SM al medio LB en la placa y se dejó a temperatura ambiente durante 4 horas, obteniendo de esta manera una solución de bacteriófagos.

- Después de recuperar la solución y añadir a la mismos un 1 % (v/v) de cloroformo, la mezcla se mezcló durante 10 minutos, seguido por centrifugación a 4.000 rpm durante 10 minutos, obteniendo de esa manera un sobrenadante. El sobrenadante obtenido se filtró con 0,45 μm, obteniendo de esta manera una muestra final.

< Ejemplo 1-2>

Cultivo a gran escala y purificación de bacteriófagos

- El bacteriófago obtenido en el Ejemplo 1-1 se cultivó a gran escala utilizando ETEC (SNU105), y entonces se purificó el bacteriófago del mismo.

- En detalle, después de que la ETEC (SNU105) se cultivó con agitado, y se centrifugó una alícuota de $1,5 \times 10^{10}$ ufc a 4000 rpm durante 10 minutos y entonces se re-suspendió en 4 ml de la solución SM. El bacteriófago de $1,5 \times 10^6$ ufp se inoculó en el mismo (multiplicidad de infección (MOI) = 0,0001), y se dejó a temperatura ambiente durante 20 minutos. A continuación, la solución se inoculó en 150 ml de medio LB y se cultivó a 30 °C durante 5 horas.

- Después de terminar el cultivo, se añadió cloroformo en una cantidad de un 1 % (v/v) de un volumen final y se agitó durante 20 minutos. Después se añadieron las enzimas de restricción DNasa I y RNasa A para tener una concentración final de 1 μg/ml, respectivamente, y la solución se dejó a 30 °C durante 30 minutos. Después, se añadieron NaCl y polietilenglicol (PEG) para tener concentraciones finales de 1 M y un 10 % (p/v), respectivamente, y adicionalmente se dejó a 4 °C durante tres horas, seguido por centrifugación a 4 °C y 12.000 rpm durante 20

minutos, obteniendo de esa manera los precipitados.

El precipitado obtenido se suspendió en 5 ml de una solución SM y se dejó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Entonces se añadió 1 ml de cloroformo a la misma y se agitó, seguido por centrifugación a 4 °C y 4000 rpm durante 20 minutos, obteniendo de esta manera un sobrenadante. A continuación, se filtró el sobrenadante con un filtro de 0,45 µm, y se llevó a cabo la ultracentrifugación (35.000 rpm, 1 hora, 4 °C) utilizando un método de gradiente de densidad de glicerol (densidad: 40 %, 5 % de glicerol), purificando de esta manera el bacteriófago.

El presente inventor denominó al bacteriófago obtenido extrayendo la muestra de las heces de cerdo y que tiene actividad bactericida específica contra la ETEC como "Bacteriófago ΦCJ20" y se depositó el bacteriófago en el Centro de Cultivo de Microorganismos Coreano (361-221, Hongjedong, Seodamun-gu, Seúl, Corea) con el número de depósito KCCM11362P el 30 de enero de 2013.

Ejemplo 2

Examen de la infección de *E. coli* por ΦCJ20

Con el fin de confirmar si el bacteriófago ΦCJ20 purificado en el Ejemplo 1 tiene una actividad lítica o no sobre especies de *E. coli* distintas de la ETEC (SNU105), se llevó a cabo la infección cruzada con otras especies de *E. coli*.

En detalle, se cultivaron 2 tipos de cepas de ETEC (SNUJG280 y SNU105) y 11 tipos de cepas de *E. coli* no patógenas (MC4100, BL21(DE3), Rosetta(DE3), 2616, 281, 1917, DH5a, GM2929, Turner(DE3), W3110, y K12G), obteniendo de esta manera soluciones de cultivo, respectivamente. Entonces cada una de las soluciones de cultivo y el bacteriófago ΦCJ20 purificado se utilizaron para llevar a cabo el método de deposición de agar blando, y se confirmó si se formaba o no una placa.

Los resultados se formaron en la siguiente Tabla 1.

Tabla 1

[Tabla 1]

Serotipo)	cepa	Formación de placa○
<i>E. coli</i> no patógena	MC4100	○
	BL21(DE3)	○
	Rosetta(DE3)	○
	2616	x
	281	x
	1917	○
	DH5a	○
	GM2929	○
	Turner	○
	W3110	○
	K12G	○
ETEC	SNUJG280	○
	SNU105	○

Como se muestra en la Tabla 1, se puede confirmar que el bacteriófago ΦCJ20 purificado en el Ejemplo 1 tenía actividad lítica en los 9 tipos de cepas de *E. coli* no patógenas (MC4100, BL21(DE3), Rosetta(DE3), 1917, DH5a, GM2929, Turner(DE3), W3110, y K12G) pero no tenía actividad lítica en los restantes 2 tipos de cepas de *E. coli* no patógenas (2616 y 281) entre las cepas de *E. coli* no patógenas.

Ejemplo 3

Observación de la morfología de ΦCJ20

El bacteriófago Φ CJ20 purificado en el Ejemplo 1 se diluyó en una solución de gelatina al 0,01 %, y entonces se fijó en una solución de glutaraldehído al 2,5 %. El bacteriófago fijado se depositó en una placa de mica revestida de carbono (ca. 2,5 x 2,5 mm), se adaptó a la misma durante 10 minutos, y se lavó con agua destilada estéril. Se montó una película de carbono en una rejilla de cobre, se tiñó con un 2 % de acetato de uranilo durante 30 a 60 segundos, se secó, y se investigó utilizando un microscopio de transmisión electrónica (JEM-1011, 80 kV, magnificación: 3120.000 a 3200.000) (FIG. 1).

La FIG. 1 es una fotografía de microscopía electrónica del bacteriófago Φ CJ20. Se puede apreciar que el bacteriófago Φ CJ20 tiene una cápside isométrica pero no tiene una cola, de manera que el bacteriófago Φ CJ20 pertenece morfológicamente a Podoviridae.

Ejemplo 4

Análisis del tamaño de ADN genómico de Φ CJ20

Se extrajo el ADN del bacteriófago Φ CJ20 purificado en el Ejemplo 1.

En detalle, se añadieron 20 mM de ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), 50 μ g/ml de proteinasa K, y un 0,5 % (p/v) de dodecil sulfato sódico (SDS) a una solución de cultivo del bacteriófago Φ CJ20 purificado y se dejó a 50 °C durante 1 hora. Se añadió un volumen igual de fenol (pH 8,0) y se agitó, seguido por centrifugación a temperatura ambiente y 12.000 rpm durante 10 minutos, obteniendo de esta manera un sobrenadante.

El sobrenadante se mezcló con un volumen igual de PC (fenol: cloroformo = 1:1) y se centrifugó a temperatura ambiente y 12.000 rpm durante 10 minutos, obteniendo de esta manera un sobrenadante. El sobrenadante se mezcló con un volumen igual de cloroformo y se centrifugó a temperatura ambiente y 12.000 rpm durante 10 minutos, obteniendo de esta manera un sobrenadante. El sobrenadante obtenido se mezcló secuencialmente con un 105 (v/v) de 3 M de acetato sódico y un doble volumen de etanol frío al 95 %, basándose en el volumen total, y se dejó a -20 °C durante 1 hora. Posteriormente, se llevó a cabo la centrifugación a 0 °C y 12.000 rpm durante 10 minutos, y el precipitado se obtuvo retirando el sobrenadante. Entonces, se añadieron 50 μ l de tampón Tris-EDTA (TE) (pH 8,0) al mismo para disolver de esta manera el precipitado obtenido. El ADN extraído se diluyó 10 veces, y se midió la concentración midiendo la absorbancia a una DO_{260} .

A continuación, se cargó 1 μ g de ADN en un 1 % de gel de agarosa de electroforesis en gel de campo pulsado (PFGE), y se llevó a cabo la electroforesis a temperatura ambiente durante 20 horas utilizando un sistema BIORAD PFGE programa 7 (tamaño de intervalo: 25-100 kb; rampa de cambio de tiempo: 0,4-2,0 segundos, forma lineal; tensión directa 180 V; tensión inversa: 120 V) (FIG. 2).

La FIG. 2 es una fotografía de electroforesis en gel de campo pulsado (PFGE) del ADN genómico del bacteriófago Φ CJ20, y se puede confirmar que el ADN genómico del bacteriófago Φ CJ20 tiene un tamaño de aproximadamente 40 kb. En la FIG. 2, M es el ADN que se vuelve en una referencia para medir el peso molecular.

Ejemplo 5

Análisis del patrón proteico de Φ CJ20

Se mezclaron 15 μ l de una solución de bacteriófago Φ CJ20 purificado con un título de 10^{10} ufp/ml con 3 μ l de una solución de muestra de 5 SDS, y se calentó durante 5 minutos. Entonces, se llevó a cabo la SDS-PAGE al 12 % (FIG. 3).

La FIG. 3 es una fotografía de electroforesis que muestra un resultado de la SDS-PAGE que se lleva a cabo en el bacteriófago Φ CJ20, y se observaron proteínas principales que tenían tamaños de aproximadamente 46,5 kDa, 43 kDa, 39,5 kDa, y 17,1 kDa.

Ejemplo 6

Análisis de las características genéticas de Φ CJ20

Con el fin de confirmar las características genéticas del bacteriófago Φ CJ20 purificado en el Ejemplo 1, el ADN del bacteriófago Φ CJ20 se analizó utilizando el secuenciador de titanio FLX (Roche), que es un aparato de análisis genético. Los genes se ensamblaron en MacroGen INC. utilizando GS y el software de ensamblaje GS de nuevo (Roche). El análisis de secuencia de una fase de lectura abierta se llevó a cabo utilizando el software GeneMark.hmm, Glimmer v3.02, y FGENESB. La identificación de la fase de lectura abierta se llevó a cabo utilizando el programa BLASTP e InterProScan.

La secuencia genómica del bacteriófago tiene distintas similitudes que la del bacteriófago expuesto existente, pero se confirmó que un bacteriófago del que todas las fracciones eran completamente iguales (100 %) a los del

bacteriófago de la presente invención no existen. Por lo tanto, se puede confirmar que el bacteriófago era un bacteriófago aislado recientemente.

5 La siguiente Tabla 2 muestra los resultados obtenidos comparando homólogos de la secuencia genómica del ΦCJ20 y se muestran posteriormente secuencias descodificadas del genoma de otros bacteriófagos, y la secuencia genómica parcial del ΦCJ20.

Tabla 2

[Tabla 2]

Consulta				Sujeto	Valoración	Identities	
Nombre	Longitud	Inicio	Final	Descripción	E-Valor	Coincidencia /Total	Pct. (%)
contig00001_orf00002	354	1	351	proteína hipotética conservada PseT.3 [fago de Enterobacterias vB_EcoM-VR7]	5E-42	110/117	94
contig00001_orf00004	489	7	486	VR7_gp239 hipotética conservada [Fago de Enterobacterias vB-EcoM-VR7]	2E-82	152/160	95
contig00001_orf00038	933	1	930	Iniciador de la placa base del tubo de cola [fago de Shigella SP18]	4E-172	309/310	99
contig00001_orf00047	465	1	462	Proteína de unión a ssADN y reparación de recombinación UvsY [fago de Shigella SP18]	1E-82	152/154	98
contig00001_orf00072	492	1	489	Proteína terminasa pequeña [fago de Enterobacterias vB_EcoM-VR7]	1E-77	162/163	99
contig00001_orf00074	801	1	798	Proteína gp15 de terminación y estabilizadora de la vaina de la cola [fago de Enterobacterias vB_EcoM-VR7]	1E-142	264/266	99
contig00001_orf00066	261	1	135	Proteína del núcleo de procápside precursora de péptidos internos [fago de Shigella SP18]	1E-16	45/45	100
contig00001_orf00076	939	1	936	Proteína gp13 del cuello [fago de Enterobacterias vB_EcoM-VR7]	3E-169	308/312	98
contig00001_orf00093	456	1	453	proteína hipotética conservada 57B [fago de Enterobacterias vB_EcoM-VR7]	3E-82	150/151	99

ES 2 652 336 T3

Consulta				Sujeto	Valoración	Identidades	
Nombre	Longitud	Inicio	Final	Descripción	E-Valor	Coincidencia /Total	Pct. (%)
contig00001_orf00087	603	1	600	Subunidad en cuña gp53 de la placa base [fago de Enterobacterias vB_EcoM-VR7]	2E-112	192/200	96
contig00002_orf00005	456	1	453	lisozima [fago de Enterobacterias T7]	4E-81	143/151	94
contig00002_orf00007	699	1	633	gp2.5 [fago de Enterobacterias 13a]	4E-105	208/211	98
contig00002_orf00011	309	1	300	gp1.7 [fago de Enterobacterias 285P]	1E-47	92/102	90
contig00002_orf00035	1032	1	996	gp10A [fago de Enterobacterias 13a]	1E-137	313/333	93
contig00003_orf00016	363	1	360	SP18gp253 hipotética conservada [fago de Shigella SP18]	3E-62	117/120	97
contig00001_orf00056	1008	1	1005	ARN ligasa 2 [fago de Shigella SP18]	6E-172	321/335	95
contig00001_orf00101	390	10	387	Proteína de fago hipotética [<i>Escherichia</i> phage wV7]	6E-66	120/126	95
contig00001_orf00089	825	1	822	Proteína gp2 protectora final de ADN [fago de Enterobacterias vB_EcoM-VR7]	7E-147	273/274	99
contig00001_orf00019	348	1	345	Cochaperona de ensamblaje de cápside con GroEL [fago de Shigella SP18]	2E-61	115/115	100
contig00001_orf00008	906	1	903	polinucleótido 5'-cinasa y 3'-fosfatasa [fago de Shigella SP18]	1E-170	287/301	95
contig00001_orf00006	321	1	318	EpJS10_0215 hipotética conservada [fago de Enterobacterias JS10]	2E-50	102/106	96
contig00001_orf00020	324	1	321	Proteína accesoria de inhibición del fenotipo de lisis rápida [fago de Shigella SP18]	5E-53	105/107	98

ES 2 652 336 T3

Consulta				Sujeto	Valoración	Identidades	
Nombre	Longitud	Inicio	Final	Descripción	E-Valor	Coincidencia /Total	Pct. (%)
contig00001_orf00017	582	1	579	Desoxicitidilato desaminasa [fago de Enterobacterias vB_EcoM-VR7]	6E-111	191/193	98
contig00001_orf00081	870	1	867	Conector de fibra de la cola de cuña de placa base [fago de Shigella SP18]	5E-161	286/289	98
contig00001_orf00013	360	1	357	SP18gp231 hipotética conservada [fago de Shigella SP18]	2E-47	113/119	94
contig00001_orf00037	324	1	321	SP18gp210 hipotética conservada [fago de Shigella SP18]	3E-51	104/107	97
contig00001_orf00079	666	1	663	Subunidad cuña de la placa base y punta de la cola [fago de Shigella SP18]	2E-118	215/221	97
contig00002_orf00043	903	1	900	exonucleasa [fago de Enterobacterias T7]	6E-168	293/300	97
contig00003_orf00017	912	7	876	Proteína de unión al ADN de cadena sencilla [fago de Shigella SP18]	6E-145	287/290	98
contig00001_orf00063	819	1	816	Proteína central de procápside [fago de Enterobacterias vB_EcoM-VR7]	5E-99	267/272	98
contig00001_orf00044	729	1	726	Ensamble catalítico del núcleo de la placa base [fago de Shigella SP18]	2E-128	241/242	99
contig00001_orf00088	354	1	351	Proteína de terminación de la cápside [fago de Shigella SP18]	2E-64	115/117	98
contig00001_orf00023	369	1	366	SP18gp221 hipotética conservada [fago de Shigella SP18]	4E-68	122/122	100
contig00001_orf00046	390	1	387	Subunidad en cuña de la placa base [fago de Enterobacterias vB_EcoM-VR7]	5E-66	128/129	99
contig00001_orf00053	849	1	846	Proteína de la cápside externa [fago de Shigella SP18]	3E-141	268/282	95

ES 2 652 336 T3

Consulta				Sujeto	Valoración	Identidades	
Nombre	Longitud	Inicio	Final	Descripción	E-Valor	Coincidencia /Total	Pct. (%)
contig00001_orf00042	459	1	456	Subunidad gp28 del núcleo distal de la placa base [fago de Enterobacterias vB_EcoM-VR7]	3E-83	150/152	98
contig00001_orf00064	639	1	636	Proteína y proteasa del núcleo de matriz de procápside [fago de Shigella SP18]	4E-118	210/212	99
contig00001_orf00052	669	1	666	Inhibidor de la proteasa gp21 de procápside [fago de Shigella SP18]	2E-91	206/222	92
contig00001_orf00045	624	1	621	Subunidad del núcleo de placa base [fago de Shigella SP18]	4E-115	206/207	99
contig00001_orf00086	178 8	1	178 5	Subunidad central de la placa base y lisozima de la cola [fago de Shigella SP18]	0	588/595	98
contig00001_orf00094	366	1	363	VR7_gp156 hipotética conservada [fago de Enterobacterias vB_EcoM-VR7]	2E-48	119/121	98
contig00001_orf00016	336	1	333	SP18gp229 hipotética conservada [fago de Shigella SP18]	2E-54	108/111	97
contig00002_orf00001	408	1	405	proteína 4.7 [fago de Enterobacterias T7]	2E-54	123/135	91
contig00002_orf00013	102 3	1	102 0	ADN ligasa [fago de Enterobacterias T7]	0	317/359	88
contig00002_orf00027	150 0	1	975	gp17 [fago de Enterobacterias 13a]	6E-120	268/330	81
contig00002_orf00033	591	1	588	Proteína de la cola [fago de Yersinia pestis phiA1122]	2E-99	194/196	98
contig00003_orf00003	411	1	408	endonucleasa II [fago de Shigella SP18]	5E-72	136/136	100
contig00003_orf00008	861	1	858	dTMP timidilato sintasa [fago de Enterobacterias vB_EcoM-VR7]	2E-146	245/286	85
contig00003_orf00019	669	1	648	Cargador de gp41 ADN helicasa [fago de Shigella SP18]	4E-118	211/216	97

ES 2 652 336 T3

Consulta				Sujeto	Valoración	Identidades	
Nombre	Longitud	Inicio	Final	Descripción	E-Valor	Coincidencia /Total	Pct. (%)
contig00001_orf00110	306	1	303	SP18gp146 hipotética conservada [fago de Shigella SP18]	4E-50	99/101	98
contig00001_orf00058	128 1	1	127 8	Proteína vertex de la cápside [fago de Enterobacterias vB_EcoM-VR7]	0	411/426	96
contig00001_orf00041	1746	1	1743	Subunidad del núcleo de la placa base determinante de la longitud de la cola [fago de Shigella SP18]	0	570/581	98
contig00001_orf00084	1959	1	1956	Subunidad en cuña de la placa base [fago de Shigella SP18]	0	648/652	99
contig00001_orf00080	1785	1	1782	Subunidad gp10 en cuña de la placa base y punta de la cola [fago de Enterobacterias vB_EcoM-VR7]	0	583/594	98
contig00001_orf00040	1095	1	1092	Protección del tubo de cola de la placa base [fago de Shigella SP18]	0	362/364	99
contig00001_orf00090	600	1	597	Proteína gp3 de terminación de la cola y estabilizador de la vaina [fago de Enterobacterias vB_EcoM-VR7]	2E-112	199/199	100
contig00001_orf00068	492	1	489	Proteína del tubo de la cola [fago de Shigella SP18]	2E-93	161/163	98
contig00001_orf00091	678	1	675	gp1 desoxinucleósido monofosfato cinase [fago de Enterobacterias vB_EcoM-VR7]	2E-127	222/225	98
contig00001_orf00032	717	1	714	SP18gp215 hipotética conservada [fago de Shigella SP18]	3E-128	235/238	98
contig00001_orf00025	366	1	363	SP18gp220 hipotética conservada [fago de Shigella SP18]	1E-66	120/121	99
contig00001_orf00001	405	1	402	Inhibidor de transcripción de huésped [fago de Shigella SP18]	2E-61	131/134	97

Consulta				Sujeto	Valoración	Identidades	
Nombre	Longitud	Inicio	Final	Descripción	E-Valor	Coincidencia /Total	Pct. (%)
contig00001_orf00112	594	1	591	SP18gp145 hipotética conservada [fago de Shigella SP18]	7E-100	193/197	97
contig00001_orf00075	786	1	753	Proteína del cuello [fago de Enterobacterias vB_EcoM-VR7]	1E-144	251/251	100
contig00002_orf00006	456	1	453	gp3 [fago de Enterobacterias 13a]	1E-82	149/151	98
contig00002_orf00017	1080	1	1077	Proteína cinasa [fago de Enterobacterias T7]	2E-163	325/359	90
contig00002_orf00024	360	1	357	gp18.5 [fago de Enterobacterias 13a]	1E-57	112/119	94
contig00002_orf00030	591	1	588	Proteína interna del virión [fago de Yersinia pestis phiA1122]	1E-74	178/196	90
contig00003_orf00009	582	1	579	Frd dihidrofolato reductasa [fago de Enterobacterias vB_EcoM-VR7]	6E-105	187/193	96
contig00003_orf00011	342	1	339	SP18gp249 hipotética conservada [fago de Shigella SP18]	3E-59	111/113	98
contig00003_orf00014	366	1	363	SP18gp252 hipotética conservada [fago de Shigella SP18]	2E-60	113/121	93

Véase por favor la [secuencia del genoma parcial de ΦCJ20] adjunta.

Ejemplo 7

5

Ensayo de estabilidad de ΦCJ20 dependiendo del pH

10 Con el fin de confirmar si el bacteriófago ΦCJ20 puede tener estabilidad o no en un ambiente a pH bajo en el estómago, se llevó a cabo un ensayo de estabilidad en un amplio intervalo de pH (pH 3,0, 3,5, 4,0, 5,5, 6,4, 7,5, 8,3, 9,2, y 11,0).

15 Para el ensayo, se prepararon soluciones a distintos pH (tampón de acetato sódico (pH 4,0, pH 5,5, y pH 6,4), tampón de citrato sódico (pH 3,0 y pH 3,5), tampón de fosfato sódico (pH 6,9 y pH 7,4), y solución Tris-HCl (pH 8,2, pH 9,0, pH 9,8, y pH 11,0)) a una concentración de 0,2 M, respectivamente.

15

20 Después, 180 µl de cada una de las soluciones de pH se mezclaron con 20 µl de solución de bacteriófago que tiene un título de $2,1 \times 10^{10}$ ufp/ml de manera que una concentración de cada pH era de 1 M, y cada una de las soluciones de pH se dejó a temperatura ambiente durante 2 horas. En un grupo de control, 20 µl de solución de bacteriófago ($2,1 \times 10^{10}$ ufp/ml) se mezcló con 180 µl de solución SM y entonces se dejó a temperatura ambiente durante 2 horas. Entonces, la reacción de solución se diluyó poco a poco, 10 µl de la solución diluida en cada paso se depositó y se cultivó a 30 °C durante 18 horas por un método de depósito en agar blando, y el título se midió mediante la presencia o ausencia de lisis (FIG. 4).

20

La FIG. 4 muestra un resultado del ensayo de resistencia al ácido del bacteriófago ΦCJ20. Como se muestra en la FIG. 4, se puede confirmar que el bacteriófago ΦCJ20 no pierde su actividad y era estable en un intervalo de pH de 5,0 a 11,0 en comparación con el grupo de control.

5 **Ejemplo 8**

Estabilidad del ensayo de ΦCJ20 dependiendo de la temperatura

10 Se llevó a cabo un ensayo para confirmar la estabilidad contra el calor generado durante un procedimiento de formulación del bacteriófago en el caso de utilizar el bacteriófago como una formulación de aditivo alimentario entre las formulaciones del bacteriófago.

15 En detalle, 100 µl de solución de bacteriófago ΦCJ20 que tiene una concentración de $2,0 \times 10^{10}$ ufp/ml se dejó a 37 °C, 42 °C, y 60 °C durante 0, 30, 60, y 120 minutos, respectivamente. Entonces, las soluciones anteriores se diluyeron poco a poco, 10 µl de la solución diluida en cada una de las etapas se depositó y cultivó a 30 °C durante 18 horas por un método de deposición de agar blando, y se midió el título mediante la presencia o ausencia de lisis (FIG. 5).

20 La FIG. 5 muestra un resultado de un ensayo de resistencia al calor del bacteriófago ΦCJ20. Como se muestra en la FIG. 5, el bacteriófago ΦCJ20 mantenía su actividad incluso expuesto a 53 °C durante hasta 2 horas, pero su actividad estaba reducida según el tiempo de exposición, cuando se exponía a 60 °C.

Ejemplo 9

25 Ensayo de espectro de infección de ΦCJ20 en cepas de ETEC de tipo silvestre

Se ensayó si el bacteriófago ΦCJ20 tenía actividad lítica o no en 15 cepas de ETEC de tipo silvestre obtenidas en el Colegio de Medicina Veterinaria, Universidad Nacional de Seúl y Universidad de Guelph en Canadá distintas de la ETEC (SNU105) utilizada en el experimento.

30 En detalle, 10 µl de una solución de bacteriófago ΦCJ20 que tenía un título de 10^9 ufp/ml se mezcló con 150 µl de una solución de cultivo agitado ($DO_{600} = 2$) de cada una de las cepas se depositó y cultivó a 30 °C durante 18 h por un método de depósito en agar blando. Entonces, se observó si se formaba o no una placa.

35 Los resultados se mostraron en la Tabla 3 siguiente.
Tabla 3

[Tabla 3]

Serotipo	Cepa	Formación de placas
ETEC	SNU345	x
	SNU105	o
	SNU0122	x
	SNU0149	o
	SNUJG280	o
	SNUF4	o
	SNU162	o
	SNU160	o
	SNU107	o
	CANRO8	o
	SNU2618	x
	SNU2617	x
	SNU193	x
	SNU274	o
	SNU3220	o

ES 2 652 336 T3

Como se muestra en la Tabla 3, el bacteriófago mostraba la infectividad del serotipo F K88 (SNU105, SNU107, SNU160, SNU162, SNUF4, SNU3220, CANR08, y SNUJG280) así como ETEC O-serotipo 0149 (SNU107, SNUF4, SNUJG280, SNU3220, CANR08, y SNU0149) que es la causa más común de diarrea en cerdos granjas generales. Por lo tanto, se puede esperar que el bacteriófago muestre una excelente eficacia en el momento de la aplicación actual del bacteriófago.

5

<110> CJ CheilJedang Corporation

10

<120> Nuevo bacteriófago y composición antibacteriana que comprende el mismo

<130> P13-5115

15

<150> KR 13/021498

<151> 27-02-2013

<160> 3

<170> KopatentIn 2.0

20

<210> 1

<211> 35693

<212> ADN

<213> una parte de ADN del nuevo bacteriófago CJ20 Contig00001

25

<400> 1

ES 2 652 336 T3

gtgaccgtca tgacggaatt tatgtctata aagggaccaa gaaaattggt ctcatgactg	60
acttgoggaa aaaactcgcc tocaataaaa agttgaaggc gaaacaaaaa gaatatcgcg	120
ataaaaaatc agaagagcgg aaagaagcac tgcatagaatc tgttcctgaa atggttgact	180
tcttaaagaa ccatttggtt aaatatgatg cagaagtgtt catcaatcag acccaaccta	240
atgtgcatat caatggatgt gtttggtatg ttgtggttga acccctgaca cttcaacacc	300
gcctgggaat taaacaccca gtgttaaccc aggatgatat ggcggatgaa gttggtaatc	360
agttccgcat ttcagcatct gacagtacaa atcacatcct cctgaatggt ttatcccagg	420
atgatattgt tgaggtaatc atcaagttat gcaaataagt aatctcactg cagggcttat	480
gctcgcctg atagtaactg ctggtagtgg tttctatcta aaagcaaaag tggataatct	540
caagacagcg gtggcggaag tcaccaaaagt cgcagaagat aatgcgaaaa atctgcaatc	600
agtaaaagac caggttaatc aaattaatct ccttgaccaa cagcgccagg aatatggttga	660
actcctgcag aaggaaaatg ataaaactcg cgcagatgca aaacgtgcta aggttgtggc	720
tgccaagcct aaattagttg aaaaacagat taatcagtca tttgataagt tcgcccagga	780
cttocaggag ctcaccaaat gatgaaatct atcatggcag tatgtttggc tattggactc	840
gtttcatgcg cccagaagcc cgttgtggag cccacaatcc aagttcatcc taattggcct	900
gttgcatagg ctgattacaa acagcaatgg gaagttaagg taattgatgg tcaagtctgg	960
gttggtatgc cttttgaagc atcgcaagaa ttcaggattt ggatgaatga tgtaaaaagg	1020
tatgtacatg accaaaaagg tatgttatgt tattatcggt ctgaactaaa agaggaacgt	1080
tgcaaatgat tgagtcttgt atcgatgggt cggatgtcat tctatttggc tttacatgct	1140
tttgttttgg aatcgtgctt agcatgtgta taaatggtat ttttgaaag tagtttacia	1200
actcctggga gcagagtata atgctcctac ggattataaa atttgaggaa atgactatga	1260
cattacgtga taacagtttt gtggctaagc ctgaatacat ttcaggtggt aaatcccctg	1320

ES 2 652 336 T3

cattacaaaa gctcttaaaa ttagggtoct gtgcaagtac accaattgaa aagaaggcaa 1380
cttttgattt tgcttgggct atgggtggacg gtattgatgt agtaagacag gtaacttttt 1440
atgctccggg cgctattaag ccttcgcaa ttattaatct ggatggaagt aattatatta 1500
ctattcagca ttggtatcgt atgatgcgac ctgtttggga ataccoggaa tttattgaag 1560
aatacaatga aaaagaacgt attcgtgagc tagtaaaaag ttttgaatac ggggctaaac 1620
gccatggcca aatgcaatct gccgctgcac ttggtgatgt ttctgaaagt gcagcttatg 1680
aaactggtaa aatcottaaa acctgtcgcg aagaacttta taaggagctt ggcgtatgaa 1740
agagttatta gagaattaca tcaagtgttc agacaattat attgattcat gtcgcgggcg 1800
tgtatatttg gatttggacc gcggaatggg attgaatgat gaagaccctg caaaagcctt 1860
agatgatgca ggcaaagctc tacgtaaagc ggcaaaagct caaggcgtgg atatgggtga 1920
gctaaagaat catttaatta tgttcatctc tgcaaatact cgccgcaagt caagcaataa 1980
ggcagtagct gaattaaatg aagggcgtgt tgaattgcgt attcagcttc ttaaaactct 2040
gttaggaatt aatgatgaa gagaattatt ctgactgttg gttgtcctgg ttccggcaag 2100
agtacctgga cgcgtgaatt catcgttaag aaccctgggt tctttaatat caaccgagat 2160
gattatcgtc aatccattat gggatcatgaa gccogtcatg aatacaataa ctccaagaag 2220
aaagaaggca tcgttacctg tatgcagttt gatgcagcga agggatattt gtatggcggt 2280
gattctgtta aggggtgtaat tatttcagac accaacttga atcctgaacg ccgtttgatg 2340
tgggaaacct ttgctaaaga atacggctgg aaagttgaat ataaagtatt tgatgttctt 2400
tgactgaac tggttaaacg caacaatcgc cgtggtccaa aagcggtaac aattgatggt 2460
ctgcgttcca tgtatggtca tatgcgtaca ttcttggtc ttctgttta taaaggaact 2520
cctggtcaac caaaagccat tatctttgac ctggacggaa cattggcttt gcatgtggct 2580
cgtgggccat ttgagcttgc aaaactgtct actgatgcac caaacgaaat ggttgttcag 2640
tacctgaaaa tgcttcatca cgcagggtat agtattatca cagtatcogg gcgcgaatct 2700
ggtaccgaag aaaatccaac ggaatattat gaagccacca aagcctggat ggataagtat 2760
gaaattcctt gggaaactca tatccagcgc gagcaagggt acgaccgtaa agatgatatt 2820
gtgaaggaag aatcttctg gaacaaaatt gcaccacatt atgatgtgaa attagcagtt 2880
gacgaccgca gtcaagtcgt tgagatgtgg cgtcatattg gtgttgaatg ctggcaagta 2940
gctcacggtg acttttaatg aataatatcg aaaagatttt tcgtacaatc gaagaaattg 3000
aaaaacgtaa atgcttttctc ttccggagtat ggcctttaac tgatggacgt attggcctgg 3060
atgttatgga ctataaagat gaagacaagg tcgatggtgg tatttttaaa tccgctccag 3120
aactcttagc cttcttggaa gaacattatg tataacaaac accatgaagt tgaagaagaa 3180

ES 2 652 336 T3

gcttataaag agcttcagaa actggtaggg cagaatatgt ctctgctct tatcaacaac 3240
ctggctgcac tgcgcaatga tatcaacgaa cgatacaagg gogaatatta tgttgaattc 3300
gttccgctga ctgaagtcac tgaccgattt atcgttaatg tcaaggtgca taccgtccat 3360
taacgcttta aaaatthtat gttataatgg ggtctaggtc ctttggatac cccaataact 3420
aagcgagaaa agaatgtht cctacatatt ctgaaattgt taaagtagtt tttagtcaga 3480
ttgtatctga ttatctatac gaaagcgtcg acgtgtcgac tgaactaaag gtgcatggtc 3540
gtttgtctgc tattctggaa atcatgttcc cggatgcagt tgatgcaatc actgthcaac 3600
tcacgcctgg cgcagcattt gcaattgttc cattaataat tgataaccac atthtggcta 3660
thtcatgcaa aatggacttc cagaaacaaa cggtagttgt cgaagcaatt taagtthta 3720
ctthcaccac ggatgggtga taatgaattt catcaacaca tgaggaaaac aaaatgagta 3780
atthctthtga agaaggaaa gthttacaagt tgcacatctga aaattgcaa aaacagtht 3840
atthccggag gctgggcagc taattaccaa atthccaaat acatcggat gactccgtht 3900
gaagtgaaaa thgtacctga taccgcgaag cggtggaaga aaagthtgtg agatthcgtth 3960
gattgatgaa aagaattht gggatthtggc aaaaatatct ggtgcacaga acaggcatca 4020
tggagcaatg thtthtctg ctggthcatt gtctgatgaa thtgattatt tcatccaagc 4080
ggaagthtgg gthtaagccag aagthgaacc tgtgccagt gaaactgcat cagthtggaa 4140
atthcttht gthtaaaaatg gcaagattga gattaactct cgtcatgtgt caaaagaata 4200
tgcggaaggc gaagcagagc gtctgtthaa ccgtggthact gthgaagatt gctatattat 4260
caagggcgt atcacaaaag thtctatcat thaaacagta aaacaggaga caatctgatg 4320
cttagcgaaa cccaattac thtthgaagag thccacgaaa aagthgaaggc atthgctcaa 4380
gcgatgatta atcgcgtatc agagcgattc cctgctgca cthtthcaagt thttcaggaa 4440
tctgcaocga gththttht thtthttht cggaaaatta ctctaaaagg thgtgaccaa 4500
thgacccaac thgaattht thtthgacggc ctggthtgaag cgcagcgagt gthattthcaa 4560
thgatgaattt aatggatatt thcaaagaag cactthaaaa thgattthagg gaccatcgta 4620
agthtgaccc agaaacaact gcattthtca aagthaacgct thgaaatgat gctctthtth 4680
aaagthtth cccaagthaat thtgatgcgg thtthttht agaaagctct gthgaaatth 4740
thgagcgaat gthtthttht atthtthtggc ataagaaaa acgctthcagc gacggthgata 4800
gtataattac aacacatgth aagagcatta cthaaatthc acatgthata thctgthtth 4860
aaactatth aaccaattat ctctgthtga thgthaaatgaa accaactact gthctgcaaa 4920
thgcataact thgtatctcaa gaatcaaaat thtthctctg gaaagthgga gctgthattg 4980
aaaagaatgg cgcattatt thtacagggt athaatgtht ccctgcaagg gggthtaact 5040
gthtgcagca thcgggaagc caagthttht thctgthata accthaacct gthctctctc 5100

ES 2 652 336 T3

ctggacataa gccagaatgc gtgagattcg gtcaggttga ccgttttgta ttggcgaaaag 5160
 ctcacgcgga agaacattct gcatgggtcaa agaacaacga aattcatgcc gagcttaatg 5220
 cgattctggt tgcagccaga atgggttcat caattgaagg cgctactatg tatgtgacgc 5280
 tttctccttg ccctgattgt gcaaaggcaa tttctcaatc aggaatcaag aaattggttt 5340
 actgtgaaac gtatgataag aatattcctg gttgggatga tatcctgaag aatgcaggaa 5400
 ttgaagtgtt caatgtgcct aagcgtagtc tagacaaatt gaactgggaa aacattaacg 5460
 aatthttgtg tgaataatga aatthcgtct agthaaattt tcagggtcaa actcaaaagg 5520
 cgaaagctta gtacgctatt cagtagaata caaaaagtac tttttctctc gctggaaatc 5580
 gtactataaa tccgagtggg ttccgcgccga aacgaactat aaaacggtgc ctattcttga 5640
 aaattgtcac catctattgc gtgctctaaa agagcgtaat gcaaccacta ttaaaactgt 5700
 ttggaataa ttatgatttt aactgaacaa gaaacaattc gtcttctgtga aaaagtcaag 5760
 actatcttgt ctgttggtt tcatgaagtt ctgtttgaaa aagcagatgg cagcgttctg 5820
 cgtatgactt gtaactcgga cctggacctg cttccatata aagaaatcca gaccctgga 5880
 ccagaagctc ataaagaacc agttagctat atccgggtat ttgatacca gcttaatgaa 5940
 tggcgttcat tctgtttcaa taaattgatt tccgtgaatg ggctacagac cgagactctg 6000
 cttgtccttt aatgcttcaa acggtgcgtg ttattattaa tacatgacca aacaacatgg 6060
 attaaatag gaattacca ttaaagcagt aggtgaatat attatthttg tttctgagcc 6120
 aaagcaagct ggtgatgaag aaactacggc atcaggtatc gttatcggaa aactccatca 6180
 ggggtgaaatc ccagagatgt gtgaagtatt ttcggttggc ccagatgtc ctgaaggtht 6240
 ctgtgaagta ggtgatttga ctctcttcc ggttggaag attgcaaacg ttccacatcc 6300
 tctggttct ctgggactta agcaggctaa agaagttaag cagaaattg tgacctgcca 6360
 ttataaagct gttccttctc tttataagta aaattagcgt tataaataat aatattgatt 6420
 ggttgatgtc atacagagct ttgctggtgt atggggttag ctaatcctaa acggtggact 6480
 acaactgaga gacttgccgc aaggaagtga aattcagaag aacgtgtcca ccaaattctc 6540
 acctcatatt gaggttctta aaatgtcttt aaacaacaa ttacaacacg ctctogaact 6600
 gcaacgcact gcatggaata acggtcacga aaactacggc gcatctattg atgttgaagc 6660
 cgaagcactg gaaattctgc agtatttcaa acatcttaac cgggttcaaa ccgaacctg 6720
 cgcagtgtc gaagcaaaag atgaactgaa atthgctaag ccgctggcat ctgctgcccg 6780
 taaagctgtt cgcatttht tctgaacct gaagtaagct gtaggtgatt cgctacctta 6840
 gtgcggctag aaaatcgagg agcctcgaa ctgctgatt aatgattcgc gaatcattat 6900
 agththtaaga ccccgagcgt thtacggtgt acctcttga tgtatthttg actatcacgc 6960

ES 2 652 336 T3

gtcagaaaaa ggttatctgt ctaagccgtg gttggatga tgacgaggtt tatggttatc 7020
 ctgtcgttaa atatccgaaa cctaagtgtc ccttcgaggg cttgocgagg caacgtcaat 7080
 aagtcctgca ttctatttta aagagaatth aatatggcta agaaagaagt taaagttggt 7140
 gatggctcct ccaaacgcgc tggttacaag cgtgcgtcca acaagcgaat caatcaggta 7200
 actgataaac ttcaggctcg tgctcgtcgc gtattgcgtg ccgatgcagc ttgctttggt 7260
 aagccgaaaag cataagttca gggactcttc ggagtcctct ttttattttc cataaagggg 7320
 tttacaacag ggtttgacca gtgcataatg attccatact gagttacaca ataaaacact 7380
 ggagaataaa atgaaaatca atcttaactc atacatcaaa ggtaaagacc acgacggtta 7440
 caaagccatt gaaactaaag aatgcaatg gcacttgtat aaagaacagt ttgaattcgt 7500
 ttcttgtatg actccagaag gtccttctga tgacttctcc tggaaaatta tggtaacaaa 7560
 cttttttact ggtgatacct acgaactgaa aactttgatt cttggcaaga ttcgttghtaa 7620
 gacctatgaa gatgaagaaa ctggttatth tgaagatgth acatggthtc aaaatggthc 7680
 caccactgct gatgatttga ttgaaaaaat gaaagctaa ggtgaattaa atttagataa 7740
 ttggattaa gtcgcataaa acagtttact ttggtacagg ttatgatatt atagacctg 7800
 accaacaat gaaaacaact ggagaataaa atgaactaca tcaactttga acgcaaatat 7860
 gtttctaact gcatcccagg ttcttctgaa gttatttgc tgtggaaaca taaaaatggt 7920
 tcagtgtcgc aaattgaaca gtatatgact cctaactacg tttatatgcg atttgaaaa 7980
 ggtatcactc tttcaatcac tatgaccggt tcaaccttha aaattgctth agatgatgat 8040
 ttccgtgaac gtgatttagg gactcatcct tgctggaatg gtgthaatcg caagccgthg 8100
 gthaaaactt ggattcgtca tatcctgggt aacaaagcaa aacctgaaca cctggaagca 8160
 atctttgatg tagttcttaa tgaattgat atctaactc aaacggggcg aaagcccctt 8220
 gaggaaaata ctatgtttat gactacttac tttgatacac gtaaaaattt ctgtgaagth 8280
 gtcttttcta aagcaagccc aggcgtacct gctgataagc aaccaactaa agaatccatt 8340
 aaaaactatg cggatatagt ttgccagth gaattcagga ctgtthaatg acgtgatact 8400
 ctggcaatca ccaagcttag ccgcgacatt gatattgacc caattgcagc acgtgaagth 8460
 aattcgtctg atattaatg cggtaatgth aaatcacacg gthtccagat gaggtthctaa 8520
 tgaaactatt tctatcgcaa accgtccagth taaaaggcgt aggtattcct ggaatgattt 8580
 ctaagthctt gcctgcttht caattagthca atatttccat taaagaagca tatgcagthc 8640
 tgtgggthga cggaacagaa gacgthcgc tgggtgthga gthgtctgta atcaaatgth 8700
 taaagcgag ataatatgth taagaaactg attcagaaaa tthtgggaac agaatgtht 8760
 gaagthactt atcgcgthaac tgacgtgagth ccattggccc gaaatattga accatatact 8820
 aaaacaatta aatgctgaa atctgacgth ggattatcta ttaagaccg tctacctgth 8880

ES 2 652 336 T3

tatggtcatt gggctgatgt agatattatc agcgtcaaag atatttaagg aaccttcatg 8940
attaagaaat tatttaaaaa gctgtttggc ttggaaatgg ttgaagttac ttatcgtggt 9000
attgatttat cacctccata tgcttggat gaagatgcta ttaagactgt tgtaatgcca 9060
aaaacatata gggggcggtc aattaatcc agattaccgg accacggtat gtggatgca 9120
accaagatta tcagtgtcaa agatgtctga gttagaaatc agaagcaatt tcccatggcc 9180
gtcatgtgca ttaagtaact ttgctaaacg gccttttgtt atggaggcca tccagtttgg 9240
gggtcttgaa ggcttccctc aagggtgtaa ggtgaaaaat catgaacaac aaaaacgtat 9300
atitgggatg tccggettgg ccgcccagca aagtggaaga gcttatgcaa gagctgcgga 9360
ccgtgggacg cttttctggc ttggaattcc cttttcaaga tactctgcag catggaaaga 9420
gttgatataca aatgcatatt ttgaagcagc gtcctaaaac agagggtttc gcgatgcgtt 9480
acaatccaca aaaggcaaag ttttaagca ttgatggcg agccacctta ctgttcatga 9540
tacaatattg actgaacaag aatttattga catacttaac caattgagag atgcattatg 9600
aaaccogtta ttttaacaga tattgatggc gtatgtttgt catggcagtc aggottgcct 9660
tatttogccc aaaaatacaa tttaccctg gaacatatcc ttaagatgat tcaggatgaa 9720
aaatttga cccctggtaa actgttcaat tgtgatgaag agttgggagc acagttgatt 9780
gagaaatata actgttcaga ttttattogc tatttgtctc cttacgcaga tgogttaagg 9840
gttattaata acctcaaga gcaatatgat tttgtggctg ttactgccct aggtgattcc 9900
attgacgccc gtctgaatcg tcaattcaac ctgaatgctt tgttccctgg tgcatttaa 9960
gaagtgatga tgtgtggcca tacagcctct aaagaagagt tattccagaa agcgaagacc 10020
aaatataatg tcgtttgta tattgatgac cttgcacacc attgcgacca tgcgagtgaa 10080
atccttgaag tcccgttta ttggatggcc cgtggcgaac gtgatgctat tcctaaaaca 10140
gcttccaaag tttttaattg ggacgatatt gctggacagc ttaaactgaa acacaaagat 10200
gaaccagtoa aaccagaatt caccctgat gaactccgta aactggaaga gttgtttcgt 10260
gaaactcgcc gtcttcaaca acaaatgcaa caaggctggc agccaggta accatggacc 10320
cctggatata atccagcata tccatatcaa tatggcccac gcgtaggtac tggcattgaa 10380
tattggtaca atcaaccgac tgggtggcca gggggtaatt gatgtttgtc gttcatacta 10440
tttctgatta cggctctact actaccatgg attatggcca tgttaatcag tttattcgtc 10500
atgtgaatca tgattactcg tttgatatta acccagccaa agaccatccg gtttggcgtg 10560
aatgtgttga gcaagggttt atctatgttc actttatgtc taagttaa ccagatgggc 10620
gaatgagatt tgtgttcaat tatcacaac gcctggattt gcttttgaa gatgtggcat 10680
ataatagagc caacgactaa gaggtgatta tgattttaga tattttaa gaaattgctg 10740

ES 2 652 336 T3

caaccgattc cactaaagag aaacaagcta tcctggaatc atattctgac aatgaaaccc 10800
ttaaacgcgt gtatcgtttg acatattcca aaggcatcca gttctatatt aagaaatggc 10860
caaaacctgg gacaaagact caaagctttg gtatgctgaa tatcgatgat atgcttgact 10920
ttatcgaatt cacattagcc tctcgtaaata taacaggtaa tgctgcaatc gaggaattat 10980
ctggctatat tgctgatggg aaaaaggctg atggtgaagt cctgcggcgt gttatgatgc 11040
gtgacctgga atgtggggca tccgtatcaa ttgcaaataa ggtttgaaa ggtttaattc 11100
ctgaacaacc gcagatgctc gcttcttcc atgatgaagc cggatttgcc aagaacatta 11160
agttcccgcc ctttgcgcaa ttgaaagccg accgctctcg gtgttttgca gaagttcgtg 11220
gcgatgagtt ggatgatggt cgattgttat cccgagctgg caacgaatac ctcaagcttg 11280
accttcttaa aaaggaattg attgaagcta cccgtgaagc gcgtgagaga catcctgagg 11340
gcgttttgat tgacggtgag ttagtatatc atgaacagaa aatagctccc cagaatgacg 11400
gtttgggctt cctttttgac gattcagatg agattgcccc tgcaacaaga actgcggaat 11460
caagaacctt ttcaaatggt ctggcaaca aatcattgaa aggaactatt tcggcagcag 11520
aagcttcttg catgaaattc caggtttggg attatgttcc gctgattgaa gtctattctg 11580
atgttaagat tctcaatccg ttgaaatacg atgtgcgttt tgctgttctg gaaaaaatga 11640
ttgcagataa cgtggtgctg catggttttg accgcatgat tctgattgaa aaccatggtg 11700
ttaacaatct cgatgaagcg aaggttatct ataagaaata tgtggatgaa ggtcttgaag 11760
gtattatcct taagaacatg gcacgattt gggaaaacaa gcgctcaaag aacttgatac 11820
agttcaaaga agtaattgac attgcaatgg aatcattgg atattaogag cagataaag 11880
accoggataa gattggcggg gttgtgcttc gttcttcttg tggttaagatt acaaataact 11940
gtggttctgg gtttaaagac acaactcaag ttaaagataa gaaaaccaa aatgggta 12000
ctattccgat tgaggagcgt catgaaatgg accgtgaagc cttgatggtt aaagctcgta 12060
aaggtgaatt ggttgaatg attgctgact gtgaatgtaa tggttggtt acttccgaaa 12120
ctcgtaaaga taatacggtt gcattgttcc tgccgattat caaagggttc cgtttcgata 12180
aagaccatgc agacacattc gaagatgtat ttggcgactg ggcaaagacc gggtaaaat 12240
aacaaggggc ttcggccctt tttagtataa atacatcata ttttataagg aacctattat 12300
gtctgaacaa ttaaatgaac tctttgacaa atatatcgaa gccttcgggtt atcctgtcat 12360
taatatgaac caaaataca aggtcccaca ggtttgcaa ttcgggtgtc ctgggaccaa 12420
ttctcttatg gctcgtttga tgcaattcac gggcaaagaa acagttaaac agtataaacg 12480
cggatgatgca attgcccagg tattcctgct ctccgggact tcacatggcc atgctgttcc 12540
tctgaagggt ggtctaggtg aaaaacctct tgatgcaatt aacctgattt ttgttacagt 12600
gtgggaaagc attaaactgg gcaaacctga tgtagtcttg ttccgtttcc catccaaaaa 12660

ES 2 652 336 T3

gatgaaagga caagaccaag ctgttattcg tattatgaat cgactgattc aaatgaaaac 12720
cagcggggcgt tatcatgttc ttccgaatgc ttctggcctc ggtaaaaaga acgcttatgt 12780
aattatgtac aaaaagggtg ttgacctgct ttcggttgat ggtatgccac cagtcctga 12840
gaaatatcaa aaagttgaaa ctaaagttgg cgatgtattc accaataaag atacaggtgc 12900
tcaagtctcc aaacaagaaa tcgcagccga agttctgatt gacgcagcaa acaaaaagac 12960
cgacgctgct gttgcccaaa aactaaaat cagtcgccga gctattgcac aagcccagta 13020
cgcaccaagt gattccgtgc cagaagggtg ggacgaaatt gatgcagaag ctgctaagtt 13080
tagtcgaccg gctacggcag aacttatoga tgattatgaa gaactggaaa tttttgttcg 13140
accttcogaa acgaatacta tggctogtat gcgcgcagca gatgaggcta tgcgagcaaa 13200
tggtgtttgg aaagaagaaa ttcgtgttga agactctgac ccaattttta accgtatgca 13260
tcgtgaactt aaacgtgcc ctggtggcag tatgaagcag atgcagattt ttgccgaatc 13320
atgtgocgag attcttaacc ttgcgaaagc tgcatttato gaaagaaaaa tgaatgatgc 13380
tcctcctaac ctggatgcag ccaactatgc agcctcgctc tgggaaaaag aatacacaag 13440
cgccattcgt gttgcagtta aagactttgc cgaagaagca tcagaaaaca ctottaattt 13500
cacagcaggg tatactgaca accgtttcca ttatggccag cgagaagcaa ttgcagatta 13560
ttgtggagca aactatgctg atattaataa ttatgtgatg ggcaaatatt atgaagaaga 13620
agctgaattc ctaaacttag acagagttgt cgaacaatt aaggaattgg attcggcctt 13680
tgaaattgga cataagttgc cgcctaatac aactctttgg cgtggtcaat atttaaatgt 13740
tcctacattt gataaaatta agcaatogaa attattttat ttcaggaact atgtatcaac 13800
gtcgtttaaa ccgattatct ttggtggttg ggtggcgaac gttgctatgg ctgcagttca 13860
tcaggactat cgtgatggga catctttcca ggctgatgac gaaattgttt taccagatat 13920
gccggatgca cgccgcgacc acgtaatgat gcatgttggg tggaaaattt ctggggcgga 13980
cttaattaac gtaattgttc ctggggaatt gtcaggcaac ccatccgagc aggaagttat 14040
tcttcccggt ggaactgtag ttaagattac caaaattact gatgcttcgt atcaaggaaa 14100
cgcgaacgtc aaaatgctgg aagctgatat ccagactacg gaccaactgg atgaaaatgc 14160
agttatctat gatggtgatg tgttgatgga aactggtgag cttgtcgttt atcagggcaa 14220
ggaaacagaa gagccagcag aatctgttga ctttgcacgc tttgcatcct ctggggtaac 14280
gaagaaagtc aatcaaggtc ttggtattct tgctagttgt attaatttgg aagctattcc 14340
tcctaaattc ctttcgtagg ggtttacaag cacaaggaag tgcgatacaa tgttcatatc 14400
aattgcacat gaggaaaata aatgaaatc atcttttcgc tttaatggtc aggaactggt 14460
agttgagaat gttatcccg cttcagaaga gtttgacagc gcggtgggta atgaactgcg 14520

ES 2 652 336 T3

gcgcgtgttt ggcgaagata agaagtttga ccttcgcoct gttgaaaact ttgtaaattc 14580
 tgaacaaaca gaaaatattt ttaatggtgt agtaactggg caacttgaat ctgaagcacc 14640
 aattgcaatt acagtatttg ttaagaaaga agctgtcatg actgcaacag gtttcatttc 14700
 attccgcaaa taaaaaaggg accttcgggt ccttttcttt ttataatata cgttaacttc 14760
 tcccagaacc agtaaacgta ttgtatagac ttgttaatcc agattgagca ccagacaagc 14820
 gactcaattt ggcaacttct gcgttcaagt tgttatctga actaatacca gatacacctt 14880
 taataacctt atcttccaac cattccaatg cagcagctct tcccaccgca ccagttgaca 14940
 taacgcgata agcaaaagtt acatcaaagt tagctatctg attatcccct tcatagctca 15000
 attcagggcg tgatacactt acaggaacac aaccggttaa cataacaacc gtatgtggta 15060
 acccattacg cgaatgaagg ttaacctgaa tatcagcttc aacgtcttca ggcaaagccc 15120
 ttagttgggt aactgggtcc tgtacagagt taaccaatc gttaaatgct ctgaagttcc 15180
 ccgcctctga atccattcta aagctcaata ccaacggaga atattctctc cctgttatct 15240
 tgatatttgg cgcattatgg ttaaggtcca tttcgtagtt caatgtgta tccggaagct 15300
 taacagagtg aactaataga ccagccgttg gataagccat attaaagaa tcaagcaggt 15360
 aagtaccaac ctcaaattcc cctaataatg attgcacaac acggttactc attgcaccga 15420
 taagatattt gcttatccct gatttacgaa taagcttttg tgttcoggca gtaacaagag 15480
 ttgttatccc ttgagttaag tcacctgtg ttaatccgaa ccaatctgag ttaacaggaa 15540
 ggttgctgaa taatgcgcca ccaaactggt ccagaagatt ctgagattta gaggaaggtg 15600
 cggtcgcgaa gaccacacta aaaaggttat tcctttgcaa gtogatatta atcgcttgtg 15660
 tttgaaattc ttgtaaagta aacattagaa accttcgca tataatgagc cacggttaag 15720
 cgtaatgatt tcacggaaag tgatttcaag tacaaaagtc gatggcaggt taggagcaat 15780
 agccaatcca ccgaaatgac catctgggga tttatcgaat cttatgctct gaatctgaca 15840
 cggcccaaat agctccccgc gaccatcata cgagcttgta tcgccaaagt tgcggatata 15900
 ccaaatggta gggttagaga ccaccagaac gttcgttagg aagcttgta tctcttcacc 15960
 gagcaacttg ccgtcaaagt tatcgattgc ttcttttttg aaggtggatt tataccatgt 16020
 atcgattttt tctttcagct cggagcaaa cgaactttta ccagtttccc cataggagta 16080
 atagttaaaa atctcgtata tcttcactat ctggattaag tcctgggctg aacgtgggtg 16140
 catttcccat gtgtaaactt ttgtcctggt atccgggcca gcgtacatgc ttcttgccgt 16200
 tgtgtaaatc tgttcaccgt ggtcggccat tacaccgttt gtaactgatt cgagtgcgcc 16260
 gaaaactgca gtogatgcaa tgttactaag aatgccagta gctgagccac cacctttcgt 16320
 aataagagac tcaccaacat cgttgaatcg atgcgatagc gattctacat cagacttoga 16380
 acgaggcaac aggatatttg caacagcgtt cgaatcaaaa cttttacctg ttgaaccggc 16440

ES 2 652 336 T3

tccggttaat tttgatttag caaaagatgt taaactttta accgggtaa atgaagcacc 16500
 gttggaaact ttctttaatg aagtcaattg gcttgacctg tctgagcgtg attccggaga 16560
 tgttcttgaa ctgaaattgt atgccgtgaa taacagacca tttttataaa ggtcattaac 16620
 tccgatatca tctgaagaat cattaccgga agctcgttct gctggatatt gcgccacaat 16680
 agtagcttga gtctgggcag cttttgactg cccagcggag gtcttagaac ctccgttaa 16740
 taaaccgca atatcaatat cgagttcttt tactttcatg ttattcctta gttaattctc 16800
 gtggcctgtc tcatgccagg ggcaggggtt gaactttgag gaggcattatt gtattgcgtc 16860
 ctggaagtct tctgaatatt attgacctg ttaatttggt cctgagccgg tgcattcctg 16920
 tatttatttt ctttggcctt catgccttgg tcaaccttcg cagcttggtg tgcattccgga 16980
 gaagtcttaa catccggcgg ttttaacttc ggctcgtctt tgaacttctc aagagactta 17040
 tcaagttttt ccaacagggc gcgcatattc aggtctttcg gagctccacc ttttgcata 17100
 gcagggctag ctaattggtt ttcaatgta gctctcattt ccagcgcatt ctttttatcg 17160
 gttgcgtctg gcttcattag attgtcggca gtttgggtca aacgaataat atcagcctgt 17220
 gotttgtcac gcttcttgaa atagtccaga cgttcttctt ccggaaggtc totgaagctt 17280
 gtgtcaatac cgcctgcgcg aagttggtca gcttgcttct tggttaagatt accatatttt 17340
 tcggcttgat taattagttc aggtttatcc ttatacttct tattcatctt ctctgcagct 17400
 tcattgctt cagccgaacg tttgtcatga tattttgcta tcttggttg gtcttcatca 17460
 tccagagttg ccctgtatt ttgctgataa gacatcaaag ccgagcttc cacattatcg 17520
 gctaaatcgc ccatccaggg gattttgctt aagatagctg aatcagttt cgaatccca 17580
 agcataagaa gttgagccat gttcttctgt aagttgacca tcccacggat aatagcttca 17640
 gctaatccca accaattctt ttgactaaac atcgtctcgg cgttcttagc ccaggctatt 17700
 agtccttoga gcaacgggcc ccattctttg aacttattat taaattcaac ccatcctttt 17760
 tcgaattgct tcatgaaata ttggaagtaa actcgtatcg catcgatacc gaataccaac 17820
 aacaataat caccaataag cttggctgct tcggctgctg ccgtaattgt atatttgaac 17880
 agcatcccg agattcggtc agctacagaa atcogatcct taaatccttt ttccggttatc 17940
 ttcgaagggt tatcaagctt atcgcgcgaga gaccaagtgt tagtctcttt accttctgca 18000
 tcattctttg gctgctccgg ttccggtatg aagtctgctt ctggcttttg ttcttcaggc 18060
 ggtatgagcg ccggaacgct cgctgtgggc ttattctctt caggtctctg taatgcatcc 18120
 tcaacgggtt taaggctttc agaaccagcc acaggagacg tgacgcctat tttaccgctt 18180
 atcattgcgc tgagtttgtc gagcttatct gagagaatat ccgtaagggt tttaatccct 18240
 tgttgagtct tctcgggtggc ttccggcgtc agttcagacc cagcactgat atcctggaga 18300

ES 2 652 336 T3

actccattat tggtttggat attctctata atctgattac ccttatcctc aatagcttcc 18360
gatacaagtt cggtegcage ctgagtattt gtaagagtcg tattcagatt cgatagttca 18420
tcattctggt cagcagagag ggcttccgcc ctcttttggt gtgctaattc ttcgataagc 18480
tttttattcg gtccaccacg tctgaagctc gtttgctcgg agttcttatt catttaggag 18540
ttccattatt ttcagtaacc ccttaacagg accattcggg cccgggattg ctaatgtgct 18600
tgtgatatcg tctgccact tagcaacaaa agcaggcata tccagaaagt ctggaacatc 18660
ttccccgaga taaaggtct ccaggagatt gtcaactggt ccgaattctt catacggttt 18720
attggagcgg aatttaaagt tctttccttg ataagagaat tcaaggcgt gacagatata 18780
aacatcatcc agcttatatg taaatccatt aatctcgcgt ttgtctttta gcttaccatt 18840
gaattccaga agatgtaaag atacaaagtc ggattcggct gctgtaagat tagggaatat 18900
cgattgcata atctttctta atgcaacata aggattagggt tcgtttttaa tcagattgtg 18960
atgcttgagt ccaagcttgg gcacatgaat ctctttatca cccagctgta tttcttcgt 19020
cggcagaatc agttttaagt tcatttttaa ccttcgggtg ttcttcaact tcgataggct 19080
taccattggt aaacatatag aggtttgtaa ttgatgtatt gttactcact tcatgaataa 19140
cttcgtctac gtaaaaaatca tatttgaatt ggttcttcgg gtcataaaaa tttatcttat 19200
caccocgggt taattcaaag tccocgtatg ttttgacgtg cgcgtaacca tcatattgag 19260
acatggttat taatcgttgt gcttcctcga aaccatttcg gtatgtgtaa tctgcatagc 19320
ccccggaacg agataccaga atgctgtttt gtccttcccc aaaagttatt ctggttgcgt 19380
tcttatcaag gaatgaatgc gcgtacacgg ttgcgttttc atatggtttt cttgtatgtt 19440
ggtttgcttt tgtaaacat tcaaaatcga aggctaacgg agtctcagag tttgtacaa 19500
actgaccaac caatcgaggt tcaccacca caaaattaat cggctcttgt gtggttaacc 19560
attcataatc ctgaataact atgccatcga tatcttcca tacaataca aatttatcag 19620
actcaaccgc aagacctact tcccttatga attccatata ttggttcac gaatcacacc 19680
atggaacatt aggagcataa acgtttatgc cgtttatcgg aggagcaagt aatggtcgg 19740
cctgataaat taccocggtc atttctacta atggttcttg tacactcggg taaaacatac 19800
gactaaattt caggtcttca attcgtgaa taggcgccag ttgaattgta attatgttat 19860
cacccttga atccacagaa actgcaaagt gtttgcttcc atatattctg gattgagttc 19920
ggtcagagtt ggcattctta acggagacct gaataatttg ttcacogttc atttttgtat 19980
gtaagttctt tgtgtcgtag aattgcaaca gacctcatt tcttcogtaa agagaatcac 20040
gcatggtcat agttgtaaat gtcgcagcca gttctacaaa acggtgttcg agccaggcat 20100
cataatcttc gtaaaggcgt atgctgatat taggaaagcc ttcacogctgc atagatttag 20160
ctgtcatttc ttcaagtct tctcaactaa cgataaagca atacctcgtt cgatgggaat 20220

ES 2 652 336 T3

catatgcatg atgctatoga gcgtatattg gttctttacc agcaagtggg taatttgata 20280
 aaatacaaaag acttcatccg ggtaaggat aagcttaaag acatcaatca agtctgtata 20340
 ttogggttttg tgtttttcgc agcaaccata tgtaaaggga atataaaactg aatgcatttt 20400
 ctttaaggagc tcttogagac tctctatata aattgcatca ataacctgca tcttcgtttc 20460
 ttcaggaagg tcttcccaat tgtacttttg ttctgagtct tcgacagtct ggatgggtgtt 20520
 tagaacaagc tccgacttat ctttatattc cacttcaggg aacttaaatt gtatttttat 20580
 cctgcagtt tccattgtcg gatttatcaa tggaccttga ctcatattaa acaaagtctg 20640
 ctttgtcttt ttacattttt gacattogaa cgctaccggg acttttgtct taocgataga 20700
 ggaagtgaat accttcagga atatataagg tctccatgct ttcggatact ctccaaaata 20760
 atcttccaac agttogtcta ataattgttt ttgttcttgc acggatttgt tgttcatgtc 20820
 gttccgcaca agcagtaaag cacggtaatc agcgactgta aacggtttga aacgatgaac 20880
 tccgtctggc atttcacatc ttacgatatt ggccatagaa tcccctttta tctttattga 20940
 tatttataaa tacagtaaag gagcaaatta tgacttatga atttattgtc caaattaaaa 21000
 ataaaactat aaattgtagg gcttttacct tgcgcgaata caaagatttg cttcaggcaa 21060
 aattagaaaa gcgtatggaa cctgcaataa ttgaactgct taataaatgc actgatgcta 21120
 aagggttaaa caaacaggaa gctgaactgc ttcttattaa tctctgggca aatagtctcg 21180
 gagctgttaa tgtogagcat acatgggtat gogagtgtgg aaaggaacaa gatattcctg 21240
 tgactataag tcgogcaagc atcgtggatg agtctgaagt tattcgtgat ttoggggctg 21300
 ttaaaattaa attcogttat cctggaactg ttgaagatgg cgataaagga aaaatgattg 21360
 cttgttgtat cgaatatatt atcacggaag gcggcgagcg catcgttgtt gatgacttaa 21420
 atgaagccga aatcaggac ctgtacaatg caattaccct cgatgatata aatgcactaa 21480
 cggaagaact tctcaagcca caggtoaaa tggctattcc tatctcttgc gagtgtggag 21540
 cgcattctgt ccatgtaatt aaggggotta aagaattctt taagtttatg taaatgaata 21600
 taaacaaaat gtatagogat gtatctcctg acttgtcaat gagttgggat aaagacgttg 21660
 ctaaagtaac tggcgcaagg tccgttaaga acagccttct ggaataatc accacaagaa 21720
 aaggtcaag gccttttatg cctgaatttg gatgtgatat aagtaatcag ctttttgaga 21780
 atatcactcc attaatcaca gataccatta aacgcaacat cgtctccgag gtgoggaact 21840
 togaaccgag gataagcaat ctacaggttg cagttgtccc tatgtatgat gataactcca 21900
 ttatcgtaac ggttcagttc agcattgttg atgaccctga taccctcgaa caaatcagga 21960
 ttcagctaag tcaaaacggt taatgcttta attttatggc tgtataatgg ttctagacce 22020
 ttacattgga tacattatga aaacagagat tgaatataag ttggaagtat ttcaggacga 22080

ES 2 652 336 T3

gttagatgca gatttaaaaa ttgatggtac acaacttcaa tatgaaacac aaaacaacgt 22140
 tttgttgcat agcaaatggt tgagattgta tactaactgc aagaaagaaa taatgcgtct 22200
 tgagattcag aagaaaactg cactgaaaa acgactagac cattatacag gaaggggtga 22260
 cccaggggaa gaagtatgca tggatgtata cgagaagtca gaattgaaaa cagtcatggc 22320
 cgcggattca agcgtgctga agattgatac ttcaattcaa tattgggcac tactccagga 22380
 cttctgtagc gctgcattag atgggtgtaa gtcacgaagt ttcgactta aacatatggt 22440
 agaaataaga caattcgagg caggtaaagt atgaaacaga atattagtaa gattctcgac 22500
 gagatggtta tctctgcaa ctgaataact gaaattgta atgagatgaa agctcgtgct 22560
 gctattatga agagtactaa atagatatgt aagtttaact gaggagacaa tcatgtcaga 22620
 taagatttgt gttgtctgta aaactccaat cgattctgcg ttggttggtg atacagacca 22680
 aggtcogggt catccggggc cttgttataa ttatgttcag agtttgccag ttaocgaaaa 22740
 tacagaagag caactgaacg agaccaact tttaatttag ctagtgttgt taaccatttt 22800
 ggttttgccc cttocttttg gttggggcct ttttatttag aaatcttcgt cttcttcac 22860
 gtccatatcc tcaagctcgg cacgtttacc ggcaagagcg tcacgaacac tgatatcac 22920
 ggaatcttcc aattcagctt ctttgcctgc ctttttataa taaccttcca gctccttcag 22980
 accgtccatg gtctgacaag aacctatctt agacatgaag ctttcaattg ccgcttcata 23040
 cataatttct tcaaatgact tcattatatt tccacctggt taatgatata attgaatttt 23100
 tcgtctgcat accgctgaat acgttctaata gcgtgtttca gtgcaaagtt aatatgaaca 23160
 tatttttttt tagcgtttgc tgatttgggt ttgaccccca tatcatccac gatgtcccac 23220
 acgtttgctg tcgatttggg ttcatgtttt cgaagtacac gaccaattgt ctggagtaca 23280
 attacctttg acttgaccgg gtgagcgaaa ataatatgat ggaggttttt aacggaaatc 23340
 cccgttgaga atacaccgta tgaagctaca acaataatc cttttccatt ctctgccatg 23400
 accttcagag cattacgggt ttccggtatca acttccccgg aaacataata cacattctca 23460
 tgaccoggct ccttaagcat ttcaaacatc gatttaccgt gctcgatatt cttaaacatc 23520
 aaaaagacgt tttcatcttt tttagcaagc ttaagtgcaa ggtttggttac ccatttattt 23580
 ctacgogtag ctttcgtaat taccttgatt tcatcctgat aagttttacc tttcatttta 23640
 acggtgaatt catcaggata tcgaaggaaa atactattta tottaaggtc agtaacttgt 23700
 cttcatcca ttaattggga tgtggatact ggtttaaaga tatcaccaa cagaccata 23760
 tattgcataa ggtttgcttt gccgtcacgg agagaaccag agagaccaa tttaaacata 23820
 caattagtca ggccttgat aacggtcgaa atggatttac cagtagccat atggcattca 23880
 tcattcataa actgaccgaa ctgtgaaaac cattctttag gttgttttac tgccgtctga 23940
 taagtagaca cataaatcat tgcacggaa tcacgtttag ttccgggaac gataccgaga 24000

ES 2 652 336 T3

caagottotc	gagggaaaca	tctataatca	acaaagtc	taatcatctg	gtcaacgagc	24060
gcagttgtag	gtacaaggat	aagaaccttg	cottcatagt	tctcgagata	atatcgcgcc	24120
agaagcgctt	ggatgaggct	tttacctgca	gatgtaggta	agttcaatat	ttttcttctg	24180
ttgaccagac	cgctgtatac	ggcgtctggt	tggtaccaat	ggggagtaat	cttggtatgg	24240
cctgaataga	tttcttttga	ctogacccat	ttgtcgaatt	cttcgcgaga	gatttctttc	24300
ttctoggtga	tttgogggtc	aatccaaaat	gaataaccaa	actggtcagc	gaatttttta	24360
atctggttaa	ctaagccgta	cggtaattta	cggttataat	ccaggagacg	gatacgtccg	24420
tcccaaaactc	ccgctttgaa	tttaggggta	aaccgatagt	tttcggcttc	aaaactgaaa	24480
tagtcacgga	gttcatagaa	gatgctatct	tcacattcaa	catgtacatg	actaaaattt	24540
aaaaagttga	ttttgatatc	catgatgatt	ccaaggtaat	aaatataatc	atatttatac	24600
aataaccgag	gttcattatg	attgataaga	actatattga	ggaaattcgt	gtcctcgaga	24660
aaaaagaagc	caaagaaaaa	ttagccaaat	atgcagcatc	acttggtggt	gatgtaaga	24720
aaacaaaaac	ctttgataat	atggtgactg	acctggaagc	aggacttaaa	gcatttgctg	24780
acatgcctat	gcctgatgat	aatgaaggcc	tgagcatcac	tgaccttacc	gatgccgatg	24840
atgaattgct	aggtgctaaa	tttgatggcg	atgagtcagc	taaagaagaa	gctaaaactc	24900
tatttgatgc	tccaaccgaa	gcaaagggtg	aagttgttga	aatcgaagaa	ccaacagttg	24960
ttgtgggtga	agaagacggt	octtttgctg	aagaaaagtt	cgaagctgct	gttgctaaag	25020
ttatogaatc	tgaaaaacct	gtatttgctc	tgocaaaaaa	ctttagtcca	aatcttatgc	25080
ttattggcaa	gaaccctgga	ttctgtactg	ttccatggtg	gatttatcag	tggattgcog	25140
agactccaga	ttggaaagaa	cgtccaactg	ctttcccaca	tcccaccgcg	caccaaactc	25200
tatttagttt	gatttattac	atcaatcgta	atgggtctgt	tctagtacga	gaaactcgta	25260
actcatcttt	tgctacttta	aaataagggt	ttattatggc	ttataccgta	actattgctc	25320
ctttggcggc	tacggccggt	attggagcaa	caaccaattt	cactgcgacc	ggttcoggtg	25380
ctgcagctga	aggtaccgaa	tcatttgtct	ggaccggtga	tggcgttctc	caatcttctg	25440
tgactgctgc	aatggattat	gttgctggtg	gtccagcagg	cagtaagact	attaaagttg	25500
ttgcaacaac	tacaccagcg	gacggcggac	cagaaacagc	tgaagccgaa	acaactttaa	25560
ctatccagaa	taaaacaatg	tctgggtgtt	ctgtgacatt	aaccccagct	tcgattaatg	25620
ttccggaaga	caccatagct	tcatttaaaag	cagatgtagt	tggcgcaccg	agtggagcta	25680
cttttgcccta	ttcttggaag	aaagacgggt	ctcctgtagt	tggcaccacg	gatactttag	25740
caatcgatac	aagcgcgaa	ggttcccagt	taattgaagt	ttctggtggt	gtatctgcta	25800
cagattataa	tcctgttaca	gttaccaaaa	cggtaatgt	aactatcaca	gccaaagtcg	25860

ES 2 652 336 T3

cgccagttcc agagggtgaa ctaccttacg ttcattccgct gccagttcgt aattcagctt 25920
 atatctggtg tggttggtgg gttatggacg aaattcagaa aatgactctt gctgggcaag 25980
 actgaaaaac tgatgctcca gatagcccgt attatttgca ccgatatacc cttcaaaaaa 26040
 tgattaccga ctatccagag gttgatgtac aggaatctcg taatggtcga attattcatc 26100
 gcaccgcttt agaagctggt attatatacg attacgttta ttaattaaag agggaccttc 26160
 gggtccttt gtttttatgg tactgtacaa acgttgacctg gcataaaaaa cctgtttaca 26220
 agttaaaaat tccatgtaa gatagcttca ctaactcaac atgagaatca ttatggataa 26280
 ggttaaagta cattttctgc atgaatctgg tatgacattt attgaaatcg ccaaggtatt 26340
 aggcgggact gctaaagaga tggcaaaagc ctgggttgat gtagaacaag ctaaagctaa 26400
 atttaaacg aaagaaaaga ttgtttatcg taaacgttg aataacaaaa aggtgaagaa 26460
 atgacatttg cagaagaact acgccaata gccaaagagt cacaagataa agttgcaaat 26520
 gactttattg ctatatttcg caaagtggct attgcccgtg ccgagaatgg caaagatgct 26580
 gttaatatgg cagtttctga aaaagagtat gaagaaggaa accgtgcaaa gatattctgaa 26640
 tttctgctgg cagaaaaatt tacatcattt acctggaatt atgactggca agaagccaag 26700
 cccatgctgt atgtaaaatt ctgacccttt ttgcttcaaa taaaaatgcg gtataatggt 26760
 tctagaccct ttgtgactat taattccttt cagagaaaga aagtatagtg ggtctaattt 26820
 ataatgatat ttataacatc aaagtggag attatgttta aaaaatacaa cagccttgaa 26880
 aatcactata acaacaagtt cattgaaaag attcgtctac aaggcttcac cagcggtgaa 26940
 tgggtagctc gtgaaaagat tcatggtacc aatttttcat taattattga acaagacaat 27000
 gtgacatgog cgaaacgcac tggacctatc ctaccgcgag aagatttcta tggttatgaa 27060
 attgtattaa agaactacgc agattctatt aaatctgtgc agaaactttt gcaggatatt 27120
 aattaccagg ottaccagat ttatggcgag ttgcccggg caggtatcca gaagaatgtg 27180
 gattacggtg ataaagattt ctatgtgttt gatatccgog ttactaagga agatggctct 27240
 gaatccgtcc tgactgacac acttatggaa gccttctgca ttattcataa gtttaaagtt 27300
 gctccgccc tggctaccgg aagctttgaa gaccttatta aactccctaa tgacctggat 27360
 tctgtggtcc ctgattacaa ttttacagtg gataacgcag gattgactac agcaaatacc 27420
 actgattttg atgcaaaggt ggaaggtaaa gtattcactg ctgaaggatt tgtattaaaa 27480
 cctgatgttc ctgcctggtt acctaacggc gagcgtgtag cgattaaatg taagaactct 27540
 aaattcagtg aaaagaaaa gtctgataaa cctattaagg ctgctgttgt gttgtcccag 27600
 gaagacctgg atattttatg gaagttcact gattatgtga ctgttaaccg tattaataat 27660
 gttatcagta agattggtga agtatctccg aaagactttg gaaaggtaat gggtttgact 27720
 gtcaggata toctggaaga agctggctgt gaaggccttg aattgacca gtcagaaat 27780

ES 2 652 336 T3

cctgttgaag ttaaaaagca acttatcaca aatgtaagag aaacattaag acatgtttg 27840
attgcattaa ttagtgaata aaaaaagggc cgcaaggccc ttattctttt tccagtggg 27900
gaagtttaac accaagataa gaactcaatt ggctttgggt agccatctta tccatatcag 27960
ccccatcaat aaggcgggct ttttatcat cttagcaac ggtgtagggg ttagctgtca 28020
aagcataacg agctaacagt gcaaccgtag gctgtaagct ttcagggca acaataacct 28080
tgaattcccc aaccgatgta tcaccctcat catcaacttc gctaagccct tccgtataag 28140
gcgcataata caaagatgcg accgtctgac cctcgcccat atccgcattt acgccaacaa 28200
taacataatc gcatggacta ttcatactctg cataaagagg caaacggctt ttcagaacac 28260
cataggccaa ttcactctgg tcttctttt tctcaaccca gccagaagcg gctaaaatag 28320
ctgcacaacg ggaagaagca accgcatatg taccagcaa cgaagtctga cgttgaactg 28380
cagaattcat ttcacacata taataatata gggctcgtgc gcggtcctgt gcgttatcat 28440
atctggggtc agtgagattc aacacacctt ttcagaaac acctgtacc ttgaagcgag 28500
aactaacagt aataagggat tgcaatacat ccttattaat ttcctctgcc attgaaatgc 28560
cgagaatatt atcgatgaag tctgttgcat cgaaaccggt tgcttccagg tcoctgagcaa 28620
gctcgacagt taaagaagt tccaactttc tggatttaac ttcagtctgc catttatcga 28680
tacggaaaoc agcttcagca atttcaggat gcccctttc aaatttatca gtgaaagcag 28740
catctgacat cattcttata tgtccagcag caatggcttc agaaataact tcacctaaat 28800
cagtttcgag tgtcccggca aagggggaag ctccagaac tttgaatata acgctttcaa 28860
actgaaacat atcgccgact gcataagctt cgtctttggt cgtaaattct gggatattct 28920
tacgctcgaa cataccaatc tggcccgcga atgtcgctcc accaagatat gtcattttat 28980
catctggggg cagaacacga acaccataca acgctgcaac aggctgggta gttttctggt 29040
cggcaacgag tgctttaaaa attcgtttat tctgtgctg ggtataagaa agcaaattag 29100
gacgggagac ctggttggcc gccgttaatg ttgattcgtg aattagtgcg ttaatctttt 29160
gcatttacgc ctcataaatg attggcggaa gttaacacc gagcagataa gacatattgc 29220
totggccggc cattaaatcc atattagttg catcgataat acgagcttct ttgtcgtctt 29280
tagcaacggt gtaaggggta gctgaaagtg catatcgaa catcagggag atagatggct 29340
gcaaactgct tgggtccaca atgacctta acgcacctac gtgttcttca tcatctaagt 29400
ccaggccttc ggtataagga gcatagaaga ttgagcctac gacttcgttt ccaccgtaat 29460
tttctttaac gccaacggtt acataatcca atggactggt aacatcacag aatacaggaa 29520
gaccattaat caaataacgg taogctgtt caggaagcca ttgctcgtct tcaggtttat 29580
gcttcagcca gccagaacca gccaacatag cagcaacacg gctagaggca acaacaaagg 29640

ES 2 652 336 T3

taccggaata agatgtagtt ttctgaattt oggagttcat ttcgcaaacc agttcgtaca	29700
gtttacgtgc accttctgga gctgcatcat atgttaaadc gatggtgcca ttgtcagaaa	29760
cgccagttac tttataacgc ttggaaacgg taataagaga ctgaagaaca tctttgttaa	29820
tttcatctgc cataatagtg gcaagcaggt cttccaagaa agcaggagcg ttaaaccat	29880
ttgcttccat atcctgagca agttcaacag ttagtgagct tttcaattta cgtgttttaa	29940
coggagcatt ccatttatta acctggaata cagcattact aatctcaaca tcaccggctt	30000
caaatttctc ggtgtgtgcc gcatcaggaa ccaaacgaat ggttaatgca ataagacctt	30060
cttgcagaac atcagataac actgtttctt tggctgatgc aatggatta tcaaccagag	30120
ctttataaac ggtattttga tattttacat attcacctt agctacagge tgagtggctg	30180
tagttaattc tggaatagtt gtacggtctt tagaaccgac ttcgccacca taagtagcac	30240
cagtctggaa actgaattca ttatcaggag taagatattt aacaccgtac agagccgcaa	30300
ctggctgggt agtacgttgt tcagcgataa tatcgcggtg aatcaatttg gttgtagcac	30360
gggtcaaagc aacaagattc gggcggcca aggagttgct ggtagtggta gttgactcgc	30420
gcagtaattt gttaatctt gccatttgcg ctttccttt gtgatatact ttatttataa	30480
aagttgttta caaccgatt aagataagac ataatgattt cactactgagt taccaacaa	30540
tggagtctaa aatgaacaaa gtatctttcc ttcggaatac ctttaaaaat ctggaaattg	30600
aagttgttgc attggtcaac aaataccocaa atgggtgttaa tggtaatgct ctgaacaaac	30660
tagttaaaaa atatgaaaac ttagcatatg atactgattt ttggtggaat ggtaattatt	30720
ctaactcacac caaagacaaa tcaggttaact ggttgaaact tcaagagaac agtgtaatt	30780
tcagagacct catcaagcgc cgggtagaag ttcattttaa tggtatggta tgaaaacaag	30840
aaagggacct caagggctcc tttttattta acttaactca agattaaatt cccttaacat	30900
atacacgtct aaagtaaccg ttcaagccga ggctgttaac gatgtccggc ataccgttt	30960
gaatacgtct ggtcggagcc tgagctgccg ggtcagcga cgggttaata ccgataccgt	31020
aacgggtttt gaagccata accggtgga agtttttcgg gtcagagcca cgcagcggg	31080
tcagtgaac atatggtgcg tagtagatac cagcatccat ttcgtagcg cttttgtaac	31140
cgatggtgaa gtaatctgcg cgagcact ggtcagatgta gacacggtat ttgccacca	31200
gaacaccagc gaacacagct ttagtgggtg caacggtgaa acctttacc agaccctgag	31260
cagcataaga tacggaggta tcaactgcag ccagtacgtt aactacgtta cgggaagcga	31320
tgatgaagtt acctgcaaca cgaccggtct gacgagcgat ttcagcggct tctttatcaa	31380
tctggaacag taaagctttg aagctttcac cagcccaacg agcaccacgg atatcaatcg	31440
ggtcctggaa gtcaaacaca ccagctttag cgccaacggg gttggtcata ccagatttac	31500
caacctgagc ggagtagtta atccaatcga taacttcacg gttgatttcc agcataattt	31560

ES 2 652 336 T3

cggtagccag aataccactc aattcggcat cagcatccat accatgaaca gcgcgcaggt 31620
 cctgtgccag ttogatggag tagcttgctt tcagctgacg ggatttagct tcgataactt 31680
 gtttatcgat acggaagccc atttcgttcc acgggttata agtagaacgg ttaaagcctt 31740
 cctgcaattc ggcgatagaa gtagccatac cttcagcgat ttctgccaac ttaccagctt 31800
 cgagcagttt ggtaacttca gcgtcaagtt tagcagcate agtagcacca gcatacaagg 31860
 ttacagcttc aacagcctgg tagtgtgcag aaccgggtgc ttcgaagaag tgagaataaa 31920
 ttttaccaac agtaagcagt ttgcctgcag ccagtgcttc gaaagtttta gcagcgcctt 31980
 gaccagagaa catagcgttc ggagcataca tcgggtggaa agcttcttta gcaccagatg 32040
 caacagggtc tttaccgtaa actgcacgca gggcaaatac ctggccagtt gggttgttca 32100
 gaggtgttac gccacaaata tcaaacgcaa tcagatgagg gatagcacga cgaaccatac 32160
 ccataactgc cggccaatc tgagtactg caccagaggt ctggccagca gcgatattgg 32220
 tagcatcata accatggtca ccaccgattt cagcttcagt caggaaagaa ccaaatgctt 32280
 cggagathtt ttogtcacgg tattcaggag cggtcaggat atcttgcttc tggttttcaa 32340
 agatthtagc gatgatagct tgtttagaag caccaacgat ttcaggaaga gcttcgthtt 32400
 ccagcagagc ggaccathtt tgaactaatg cttctthttt catgtgttgt ataacttat 32460
 taaattaaga aattcgtgat gctgcgagag cagacaagtc cgcgaaggac agggtaggct 32520
 tggegccttt ttcttcaact gcttctgaga tgtaattcag tgccgcagca tcgtctacag 32580
 aattatthtat agctgcttcg gtgataggtt tttcggcggt gtctacctga cttttaacca 32640
 tttcaacgat agcccaatt ttggtaccga acgcatcgga ataatacata ctttctacca 32700
 gagaaccaac tttttctttc tgagattcgg tcaggtcttt ggtcgttca gtcaacgcaa 32760
 cttcacgttg gacataattg atataagcat cacgcttagc aacttcttcg aacagattag 32820
 cggthttctc tttctgttca gccagttctt cotgcatttc tgcaacaaca tcaacagatt 32880
 cttctggaac aacaacgttg tgctcaacga acagttcttt catgccagta aacatggatt 32940
 cgaacaggtc agctthtaatg ccacggtcga cagccagttt gthttcagca agccattctt 33000
 tagcaacgtg gtccaggaat ttagctgcag attctttcag tttttctctt gctthttcgt 33060
 cggattcttc tttattcttt tcgacttctt cttcagcttt ttcagcaatt ttctgaatgt 33120
 gagattctgc cagthtgatg gcgtgttgc tgacggtagc ttcgaataca gtgccgaagg 33180
 tagctthtgc ttccggggac aattaactg attcgaaaat actatcgaga gcaacggaag 33240
 catcgatggt ttgagcttca gaaatgagtt gthctthtaag catthttgtag tctgttgtt 33300
 aagatataca tttatthtata acgtctthta agcctctgcg agagccataa aggcgtcatc 33360
 ggcaactggtc tcggcttccg ccgthtgtga tctgttaatc tgctthtggt tgaccaagc 33420

ES 2 652 336 T3

gtccggagca cttggccccc atactgogtc tactccaacc gtcaatttaa aaccttcatt 33480
 aacgatgcta taaccttttg ctgatttagt caggaacca agtccacgac tagatacgcc 33540
 aggaatccaa cctgetetta tattcgcage aagttatca cctggaccat ggtcgccttc 33600
 gataatacgc ggcgggcat atacatcatt ccctttccac cacatttctt cgataataat 33660
 tgctgcctgc atagggcaaa cgtttgccgc aggtggatgg ttaattctc caagagactg 33720
 cttggtttca acctgttcgg cgatatagtc cgcaacgget tttccaaaa tatgttagg 33780
 ataaagtcgt ttattacggt taacaacttc agctttagg aaaatacctt caatataaag 33840
 tcctggcttt aaaccgctgc tggaaaccatc atgagattcc aacatcggtc caccatcttt 33900
 aatttcgccc ggttgacccc agtgctgat tagtaactct ggtttctggt ccattaatca 33960
 agtccgaatg ctttacgctt agctcagct tttttgcgct tgcgctctgc tctgattgc 34020
 gtagatgggt ttgctctttt cgtttttagta gccagacggg caatttgacg acgtttagct 34080
 ttgaaagac cagttgtttg gaaagcatta cgcttacgag tagctcggtc ttttgcgcg 34140
 gtaactcac cgcgagacga tacatgttta acgataaatt cgtaagctg aacaccttca 34200
 ttcagagcgc cgataaccgt tgctttttcg tattcaccgg ctgcaaacat gttttctaca 34260
 ataataatta tatcgtcttt ttctaaggct tcagataatg aatcaaattg tccctgagct 34320
 tcttcggaaa cactttcgat gttttcaaga gtaattcgt aatcatcagg gataataaac 34380
 attattcatc gtccatca tcatcatcgt cgcctcgtc agcgtcatca gattcttttt 34440
 tgcctttctt ttctgcttta ccgctcctt tgcttcatc ttcattctt ttaggctctt 34500
 cgccttcaat catgatgaa cgtgcaattt caatcttaag ttcttcaatc aaactaccgc 34560
 atactgggcc aatgttttca gcaaaatatt tgcgaaaggc tacgaggtcg tttgatttaa 34620
 tggcttcaaa taaatcatcc attagaaatc ctcttcttct tcttcagggt tttgaaacg 34680
 agcctctttg gactccaatt caatttgctt agcttcttga ttaatttctt catcagacat 34740
 ctggaggaaa tccttcatag ccgtttgatg cgaaatata ttaccgataa acggttcagc 34800
 catcgttagc atattgattc tgcgttccat gatttctgca tctttcattt cggtgaaata 34860
 gctatcacgg ttgaaacgtaa ctttaataat atttagttcc ttgtccatt cctcttctga 34920
 aataactttt ttcaggataa ggtttgttt aagcgggtcg aggaaaactt cttcaaattt 34980
 attctgtagc tgccaatcc atttagcgaa attcaattca tcacgagtaa ttgtcgcgcc 35040
 tgcataaac ataacgccac tgttttggtc attagggata cgagataatg gaattcggag 35100
 agcctgatat aggttgttct taaaccaacg aacatcgtcc atatccgaca tgccttctgc 35160
 acccgggagt gtatcaactt cagtactgc tttaccatca cgacgttgca accaatagtc 35220
 ttctgtcatt gacatgttgt gctgttggtt tttgatttta cccgtggtg catcatatac 35280
 gacacggttt ttcacgtgt tcataatatg ttgcatatgt gctgctgctt tacgagacgg 35340

ES 2 652 336 T3

catattcccg gtatcgatat aaaagactcg gcggtctgga gcacgagtta tacgataaat 35400
gactaaagca tcttctaata gttttaattg gtttgcaggt ttaattgctc gttgcaagta 35460
tccgatgata ttcttgccac aacaatcgag taatccagaa tgcgcatata caatcgccgc 35520
gcgaggaatt tttatcttag tacctgcttc atatatacga ccatcggcac aataactttc 35580
atggccagta tcgtatacaa aatattctct gtaaccgtcg acaatttttg taccattttc 35640
catgcgtgta acgatttcac ggatgaactg gatttgtctt gggtaaggc gac 35693

<210> 2

<211> 16184

5 <212> ADN

<213> una parte de ADN del nuevo bacteriófago CJ20 Contig00002

<400> 2

gttocagtgg tctccaacc agcgcatgct ttottggggg gtctcaatga ccacctgagc 60
aatctcttcg gtacggcaac ctacttgat ttogtcatgt acccagcca tgtaogcaaa 120
gtcccatcc caaccatgct tcaagccttt ctctacgagc atctcttcgg tcttgataat 180
ccacagtttg cagattagag caccagcaga ttgcagtagg gtattcaggg cagcgtgagg 240
actacgaacg tgtacctac gaccatccag acctttaate cagcggcggt tccacttgac 300
ttgttgctca ccagctacc actgagagga ctogacaagt gtctgttga tagactogcg 360
gagtgotgca atcgctggg tgttctcaag gaatttotc ttgagttcct taccacgttc 420
tttaccagca cctacaatct gccagctct ctcatcgcca gcacataga ggaaccata 480
gataaacgct ttagcggtat ctgcattag gtcgtgttcc ttattatgct tatcacgggc 540
aacgtttggg gctaagtcgg cagcaattgc gttcttccag tgaatgtcac cattgagaat 600
ctcgtgagca tactcacgct tgtcaagcg agccatgaag tgtgccaagc atctcagctc 660
caaaccagag gcgtctatac cagcttgaac ocaaggotta cctgtaagtc cgtctaggtg 720
atgttcagcg ccaaaagcag agcggcaccg atcaccataa ggagagcggg caccgggtat 780
ctgtgogagg ttagggaaag cgtgagtgc gcgccagta acagcaccat tggggttaac 840
agaaccatga atttaccat cctcagcaac gtaacgaagc catgccttgt ctccctcagc 900
agactgtccg attctcttct gaatcatcaa gtattcttta ataaggtcga tagcggcttg 960
cttctcaggg tcatccactt ttactcctc taggacttca tcgtccacca caggagaacc 1020
tttgtctgtg tacttagtcg ggaccatcc agcctcttga agtttcttct gaatgtggtc 1080
acgggacgaa gggttaaaca ctacgtgctc taccggagta tatggggcac cagcaacgta 1140
ctcacgggta tccagttcac aaggctctcg gcottctcgc tgtgccttgt tcttaggctt 1200
cttaaagata ccaccaactt taggtgtctt aatgcgaggg tatttaggca gtggcttacc 1260
agtcctogga tggcagaaca tttcgggtgc accttaggc tgataccagc agccgaacgt 1320

10

ES 2 652 336 T3

ttcggtcagc ttacgcagca actctgagcg acgagcagct aactctacgt acaactcttc 1380
 gattgctttc gtgtcaaacg ggaatccggt acgctcttgc ttagcgagca gccatgcagc 1440
 acgatgttca acgtcaacgg cctcaaggga ttctgaccag aacgtagtgt atcctacgtc 1500
 cgtaaagtca atctcaggag ggaagtaatg ttgtcagag agtagcttct caaggagagc 1560
 tttagtgacc acaacgtcct gaacgttata gtccatcatc tcttcgttga agttccacca 1620
 ctccattcct tcaacgtatt cttcaccctg ctcttcaagc atacgottaa agtcgtcttt 1680
 gtattcaccc ttcctctcgc ctaagcgata accccacgcc tccaaagcgt gagaccctaaa 1740
 gcgtttaccg ggcaacttac cggaacgcag aagaccata tcggtgtctt tcagggttaga 1800
 gtgaatcaag cgtgacaaca caagtgtgtc aatacagttc tcacggggta ggtggaactc 1860
 acggttaagc tgtaacttag ccagtttggt caatgcggga acgtcatact tgtgaccgtt 1920
 gtggaacaca ataagaccgc ctctgtgcaac ctccgcttcc agcgcatacca gatacgcacc 1980
 gaagtcactc ggtcggtagc ttaogtactc atcgggtggag tagtcgtaga taaccctgca 2040
 gtggaactta gtgacgctct ctaagagggc gttagcttctg atgtcagaaa cgatcatatt 2100
 gatttctcct attgattatc gtgacttaac aatctcttca tacgaaacaa ctgtcaagaa 2160
 gcctgtgtta atcgggatga tcttatcagt aacgattgca cctcgtggag ttacaccact 2220
 aatgtaggac acttgtgoat acttatoact aatgagcga acataccat atccacaaac 2280
 aactccctg ccaaccttaa cccaatcacc agccttgatg tgggtcatag tgccttctc 2340
 gaacaccttg tggtcagct tggttaacttc tggtttcttc catccagtct gtcgtgtcca 2400
 agtccagcct aagtcttca agatgtggac agcggagcga ttcttagctt catgatattt 2460
 aacgtcctca agttcagctt ccagtttagc gatttctgct tggataactt tagggtcacg 2520
 catgataata tctcctatag tgagtcgaat agtattcatg aaggccacca ctttgccgac 2580
 cttgagtata ccaactcttag ctatcaatct tgtcaggat agccatagct tcatctacgc 2640
 gaccagcttc atggattgct gtcacggcag ctttggttaag cgcattgacc agacgcagtg 2700
 cttgctcctc tgtcaacgtc atacgctgag tgtgattctt agaggactta gagtccctcc 2760
 aacggtaaac catagtagcc tttccgttac gaacgttgat gtgaactcgg cggttccatt 2820
 ggtcggcggg atcggataga cggatagttt cagctacttg tgacatggta gtttctcctg 2880
 ttttaattact caaagaattt ggaaagttgt tgagcttgat tagctacacg agctgcctcg 2940
 gtaactttat tggatgcact gtcagccagt tcgtttgagc ggatagccag agcacgggac 3000
 tgtgtggcct cattacgggc ctctcgttcc aggcgcttag cttctacggt gtacaaacga 3060
 accagcagtt tgccaaactt cttaatcaat ttgaacatgg tatgtgtctc ctttagtgag 3120
 tcgtattaaa atcatcaaga atcctgtcag aagtcagtgt cgtttgacca gtctgttgac 3180

ES 2 652 336 T3

tccgagtgtg actcttcttc ccttgtgtaa ctgcacgggt cgagccacco tgtttccttg 3240
 ttgtactcca tgtagccagc aataccagta tcgccagtaa agcggcactt gagaatacga 3300
 acgaggacaa ggttaggcat atcaccttgc tggttacgct caagggcaat aatagtatca 3360
 gatagttggc gaagtgcgcc agaaccacgt aggtcagtaa tagaaacagg acgaccttc 3420
 tcatgtgctt tacctttgtc tgggttctta aggtgacata taacgaccag caccacacca 3480
 gttgacttag cgaacccttt gagcttggtc atcaggttgt caatcatctt gcgctcatcg 3540
 gattcaccag aagcggacac tacgattgag atgtggtcaa ggataattac gtcgcaacct 3600
 aagcctgagc gcatataggc cagcttagcg agaagcctat cggctctcagc ctcagcgaat 3660
 gagtcataaa gatggaacgt gtcggtaccg aatagttcat cgaaccattg gtcgaactta 3720
 ccgttctcaa tgatctctct cttagtgag tcggattgac gcaggcgtac atggttgtgc 3780
 agacctataa ggtcctcagc ggttctctca acggactcct caagcatcgc caagcctacc 3840
 ttcttgccca tcgctgtgcc ccattgtaga gcttgcgtac gaacgaacgt tgacttacc 3900
 ataccggagc cggaagttac cataatgact tcaccaccac gggcaccaag tgtcttatcg 3960
 ttgataccac tacagccact gaaaagtaga cctacggatt cctctgacga taagtgttca 4020
 cggattcgtt ctgtaacga aagagccgat accactccat caggaatcca cgggccagca 4080
 ttccagactt gctccatgat ttcaoggtcg tgaccattaa ggtgacactc attggcatcc 4140
 ttacacggaa ggactgccac tcgtacctta ccagcaggta gaacctgtgc ggcctcttcg 4200
 actgccttgc gtccagcttc gtccatgtcg aacatcaaga taatctgttc gaactggtca 4260
 aagtattcgt agttggcagc gcatgtcttc ttagcggcag gggcaccttg acccaacgac 4320
 actacaggat acttgacgtc ttgaagttcc atcacggtaa gcatgtcgat ttcaccttct 4380
 gtgacaacaa tcttcttacc gccattccac aagtgtcttc cgaacagggc atcactcttg 4440
 tgactaccag ttgtcttaaa gttcttatct ttatcgogaa ccttctggct cacaatgttg 4500
 ccgttctggt cacgatagtc agccacttgg tacatcacac cgtctacttt ggcaatccag 4560
 tagccagcct tctgacaggt ttcccttagag atgccacggg cagttaacgc ggagtaacgc 4620
 ccattggatt ccccaaagtt ccatacgttg taagtcatcg gtttacctcc accgactata 4680
 cgtcttcttg atgatagctc ctgtttacgt tcttctgagg ctggaacct gtgctcacat 4740
 acaaagcaaa attgatggcc gtcagaatac acagagttac catcagaaga cccacagttc 4800
 tcgcaaggag cgtgatatag gaaaatacta tcttgctcta attccatatg gttattcctt 4860
 aatcaacatt gcgaacaaag ggaaaccggt gtggtctccc tttagtgagt tcagttaatt 4920
 atccacggtc agaagtgacc agttggttag ttccaccaca acgottaagg tcgaacgatg 4980
 ggcaagcctt cggtgctaca tcgtgatgtg cgcgaagaac agcgccttta tacttagcca 5040
 gtagtgtgac aagcagtgag cggagggatt gcatttgggc tggcgtaaag ttagcatcga 5100

ES 2 652 336 T3

acttaccttt atcgtcaatg ccacctacaa ggcagacacc aatagagttg tggttgtgac 5160
 ccttagcgtg ggaacctata gccatctogt ctgaccttc ctccacagta ccatcgcggt 5220
 tgatgataaa gtgatatccc acatccagcc agccctgctc tttatgccac tggogaatct 5280
 cacggacacc tacgttctgg ttaggtttag tcgctgagca gtgaacaaag attgcgctcag 5340
 tagattcacg ttgtttaaac tgtacaogag ccattatttc tttcctccct togattgttt 5400
 cagcttgta aatggcacct cctttttggg ttctttgagc cattccacag gaattaattt 5460
 gtcagcaaac agaataccgt gcttctcaca ccattcgccg taactggtcg gagacccttt 5520
 atacagcttg gtacgtgagc ttgaaaatac cagacggatg tccagttcgg gaaactgttc 5580
 gcgaatcagt aagtgtttct ttcggtcgtc actctcccat aaacctttgg tttcaataaa 5640
 gattcogtta ggcagcagga agtctggagt gtagacatgg ttactcgag ggacaacgta 5700
 agggattttc cacagttcat agtagaactt aatgccctta ccctctagct gcttagagac 5760
 cttatcttct aggccggaac ggaatgtccc gacctttctg ataccacgog cagcgtatgc 5820
 gccagccact tagaagtctc cgtcttcgtc ttcttcgtag gactcactgt cgtcttcgtc 5880
 ccagctttct tcgctcgcgtg gtttgctcgc tttggtagaa ccagaggcaa catagccgtt 5940
 ctcttcaact tcgctcagccc aatcgtcttc gccgccacca aaggaagcca gttcgacaag 6000
 cattacggat tccagttgca gcttaacgct tgcacctaca gcggtgttcc acttgtaagg 6060
 aaccagagag tacttgactt tcagcttaga gccaccacog ataatcggta cgtcttccat 6120
 cttcttgccc ttggagtcaa ccacaaccag attgatgtgc ttggtctctt tggcttctt 6180
 gtcttgaaa gaogcgtagc atttgaactt aaaggtagtc gtaccgtcac cgttatcgaa 6240
 gaacggcatg tcgccctcat acggtttcag cggtttctta ccacgagcta cggctggcgg 6300
 gttggcctca tattctcaa cggcagcagc ataagcctct tcgtgacact tcacgatttc 6360
 atcgaccata cgttgacaac gagggctctt gttaggaatg gtcaggtaaa ctttatatac 6420
 accacgaggg ttoccaaagc cacgctcttc gttgccgtag tctggcttgg cgatgtaagc 6480
 gtaaggttca gcaataccca gcgcagaggt gaaaatcttc ttagccataa tgtaaatctc 6540
 cttcggttt cgtttagttt ctcagagggg gtcttctccc aatagtgagt cgtattactt 6600
 cgggtctaca catggacgca cacgagtaac ctcaaagcca gccggaacgt attgccatc 6660
 ggctaactcc agagcttcgt ctagggtctc agcgtagatt ggcacctcaa agaatgctc 6720
 agaggactct acggtagccc aaaacttctt attgtccaca ctaagtgaac ctgtatttac 6780
 gtttgacata tcagtaacct ctcgatagcc attggttgta aagtccatg tagtgaccag 6840
 cagattoctc gtcaccacgt totatacatt ctgtccacat tctgtggcac cttcacttg 6900
 gcttttccat attccacctc tatggcccaa tacattaagc gaagtaacgc tcccactcca 6960

ES 2 652 336 T3

gogcaaatta atccgaagta cagaacatcg ttaagcgtca tagcacttat ccttatgttt 7020
ctcgtacagt tcacataga atccagcttt cgccatgtct ttctctaagt aagccagttc 7080
ggacttctta ccagcaogta gtctgtactt taagatgttc ccgaagcaat aacctttgaa 7140
ctgctcacga gtcattgaac gagcaatcac ttogatagcc tcaatgtcgt caaacagcat 7200
gtagtgggaa ggcttagtga caccctcgat tggtttagct acaggttgac acgtatgtgg 7260
ataacggtea tctttctcta agcacgetat gcacaccate agaacacctc cttgattcgt 7320
ttgagtaaca gacggacgaa cgggaagcgg gtcactacca cactaagaac cggacgtttc 7380
ttgtctattg ctttttcaaa gtcaccacgg gtgataatga tgtggacgct tggtgccaaa 7440
ggaactgtgt caccaataag aggtaactta gctcggcget cgctcgaca tatgattgaa 7500
cggtcagcac ggcgaatcgt gaaattctta atgctcttgt tgtaatgaag tcgaaacata 7560
tagtgtctcc tttagttagt cgtattaagc gtgaccatct ggcatatcgt catcgtcget 7620
acagtgtagc gcaaggcatc ctatgatgat aattagcaat ggcattacgt acatcatgat 7680
gtgtacctcc tttagttagt cgtattaaac gcagaaaggc ccaccataag gtgagccagt 7740
gtggttacat tttctcttga gggttgtcct cggtgccacg gaacattacg aacgatgggt 7800
gacgcagaga gccgtcaggt gtttcctcca tgtacgcaat ctggcaagcg tgccogttgt 7860
agtaggtttc accttcaatg ttaactgtgt tggtaaattc atocattaag gtgcgagaga 7920
tgtttgtggc gttaactaca cgaccactct caagaagcac ctcaaaccg attactttac 7980
cttcattcgc taaaccttcg gttccccaca caagaccctg aatgatacca tcagcctcgt 8040
tctctggctt gagtttccac cagccggact tottaccgag cttatagata cacatcgggt 8100
ctttcacgat gagaccctca tgcccttctt ctgccttctt ctcgtacagt tgctgtagct 8160
ccaccatgtc gtagacctcg taagactcag ccgcttgcca ttcaatttca ggaagtatt 8220
cctgtagcag aggcagcatg ttcttaacgt gttcctgcat gagcaacgtc attacatcac 8280
aatcttctcc agactctaag atgtgcagcg ggaggatagc gtacagtttg acgtgaaggt 8340
gtccagtgtg caacttgaat ggaaccttat ctttcttacg gattggttca acgaataact 8400
cttcgtggaa ctcttggttc ttggtgtcgg tccacttggg acgcagtagg ccggaccctg 8460
tgttaaagtc cacgcctttg accatgagtt ccccatcaag cataaatcca tctctgtaga 8520
agcagcggtc atcgtcagc agacgcttcc agcgaacatc aaatccgttt aagtgtcca 8580
gtgccggaat cgttttagat acacgagaga gccagcaact gttagcggta ttgtctacgc 8640
agatattccc acgtacacca togtacttga tgtcagcgat aagatacca gcgttatcca 8700
gagctttctt aatggaagac totacgaaag acacggcttt aaacgggttt gtottaatgt 8760
tcatcataat gtttatctcc tattggttaa atgactaagg ccaactcaatg agcagacctta 8820
agcattatcc ctatactgag togtattact tccagtgtct caaatcgcta tgtaccttgc 8880

ES 2 652 336 T3

gcagccactc agtctgtgca ttacatcgga catcttcgtc tgactggtcg aaactcttgg 8940
ctgtcagtac caagccatta cgcaggacaa ttogaagagt ctctccagat accaatcggc 9000
gtagtgcgta gttctcatag cgataagtct cagtgaccac atcaacatcg tggctttctc 9060
tgagtcgctc gatagcatct ttgtatgctg ccagattacc gctgtataaa cgacccatct 9120
tattgaccct occagcagcg tttatgcgca cgggtgcgta atggcttatt aaacttacga 9180
cctttggttg octcgaagtc atgagcgta cggttagaac gtttggtcat cttttcgaag 9240
ttacgcatac ttaaagtoct ctattagtaa ttctttaatt taaatcttta attaacactt 9300
aagggtctta aagttaaacc ttaaggttct cctatagtga gtcgtattaa cgggaagaag 9360
gtcaatcata aaggccactc ttgcgaatgg ccttgagttt gtccctctat agtgagtctg 9420
attaatttga cgttatgoga acgcgaagtc tgacttaagg atgtcctgta ggttcaagtt 9480
acctttagcc ggaagtgctg gcattttatc caattgagac tcatgcaact ggtcggcgaa 9540
ctgctcatag aagtcagcca gtacatcaca agactcatag gtgtcaacca tagtttcgcg 9600
tacagctttg aacaggttgg cagcgtcagc cggaatggtc ccgaaggagt cgtgaatcag 9660
tgcaaacgat tcgattccgt acttctcatg tgcccacact acagtcttac gcaggtggct 9720
accatcttgg ctatgcacaa agttaggagc tatgcccggac tcttgcttgt gagcatcaat 9780
ctcgtatcc ttgtttgtgt taatggtagg ctgtagacgg aactgaccga ggaaaatcag 9840
gttcaagoga gtctggatag gcttcttgta ttctgcccac acagggaatc catcaggagt 9900
tacccaatgt acagcgcaac gcttgogaag aatctctcca gtcttcttat ctttgacctc 9960
agcagccagc agcttagcag cagacttaag ccagttcata gottcaaccg cagccaccac 10020
cgtgacgcta acagcttccc aaatcagttt agccatgtaa ccagcagcct gattcggttg 10080
agtgaacatc agaccttac cggaatcaat agctggctga atggtatctt ccagcacttg 10140
ttgacggaag ccgaactctt tggacctgta agccagcgtc atgactgaac gcttagtcac 10200
gctgcgagta acaccgtaag ccagccattg accagccagc gccttagtgc ccagtttgac 10260
tttctcagag atttcgccag tgttctcacc tgctcaaggta actacttctg tgtcggctcc 10320
gtttattacg tcttcttgca gaatcacggt gactttctta gcgacaatcc cgtagatgtc 10380
ctgaacggtg ggactaggca gcaggttaac agccataccg ccaacctcat ccaagagcat 10440
cgctgagaag tgctgaatgc cagagcaaga cccatcgaac gccagcggaa gagagcagtt 10500
gtagcttaat ccgtgggtct gtaccccagc gtactcaaag cagaacgcga ggaagcagaa 10560
cggagaatct tgctcagccc accaagtgtt ttccagtgga gacttggcgc aagccatgat 10620
gttctcgtgg ttgtcctcaa tgaacttgat gcgctcaggg aacggaacct tatcgacacc 10680
agegcagttt gcaccgtgga ttttcagcca gtagtaacce tctttaccga ttggtttacc 10740

ES 2 652 336 T3

tttagccagc gtcagcagac ccttggatcat gtcggttaoct tgcgggttga acatagacac 10800
 agcgtaaaca cgaccgcgcc agtccatggt gtaagggaac cagatggcct tatggttagc 10860
 gaacttgta gcttgctcaa tcatgaacte taagctgata cggcgagact tgcgagcctt 10920
 gtccttgca tacacagcag cagcagcacg tttccatgog gtgagagcct caggattcgt 10980
 gtcgatgtct tccggtttca tcgggagttc ttcacgctca atcgctggga tgcctctac 11040
 agggcagtg ttcacttggt tgattacggt ggcgaccgct aggactttct tgttgatttt 11100
 ccatgcggtg ttttgcgcaa tgtaaatcgc cttgtacacc tcaggcatgt aaacatcttc 11160
 gtagcgcac agtgctttct tgctgtgagt acgcaccagt gccagaggac ggcgaccggt 11220
 agcccaatag ccaccgccag taataccagt ccacggctta ggaggaaacta cgcaaggttg 11280
 gaacatcggg gagatgccag ccagcgcacc tgcacgggtt gcgatagcct cagcgtattc 11340
 cggcgtgagt tcgatagtct cagagtcttg acccactacg ccagcgtttt ggcgatgtaa 11400
 gctaaccatt ccggttgact caatgagcat ctcaatgcag cgcaccoccta cgtgaatgga 11460
 gtcttccttg tgccacgaag accacgcctc gccaccaagt agacccttag agagcatgtc 11520
 agcctcgaca acttgcataa atgctttctt gtagacgtga cctacgcgct tgtaagctg 11580
 ttctcaacg cgcttcctga agtgcttagc ttcaaggta cggatgcgac caaagcgagc 11640
 ctcatcctcg atagctcgac cgattgcact ggctacagcc tgaacggtg tattgtctac 11700
 gctcgttagg caagccagcg ttgtcttaat ggtgatgtac gctacggctt ccggcttgat 11760
 ttcttgacg aattggaaag ctggttgacg cttgccacgc ttagcttgta cctcctcaaa 11820
 ccactcgttg atgcgtgcaa tcatcttggg tagcagggta gcaattagag gctttgcagc 11880
 agcgttatca gcaacctcac ccgccttaag ctgacgctca aacatcttgc ggaagcgtgc 11940
 ttcaccatc tcgtaagact catgctcaag ggccaactgt tcgcgagcca aacgctcacc 12000
 gtaatggtca gccagagtgt tgaacgggat agcagccagt tcgatgtcag agaagtcggt 12060
 cttagcgatg ttaattgtgt tcatttagtg cctcttcag ttagtaaate gtatctatc 12120
 aggccaccct aagtcagatg acctgtaaga taagactatc agccattag cattgcgtaa 12180
 agttgtttgt cgatggtgag cggagaccg ttagcगतag ccattcggtc agcttgaaac 12240
 cagtgcgctg cgactcgttc ctcaagcgc ttaaagtccc cagagaacat gttgaccag 12300
 agcatagcgt tattggttct tcctagtaca tccacagcta cctcatggtt acgcccgttct 12360
 tgacgttcag cccatcgcca cgcagcaagc attctttcgc gcttagcttt gtgtgcttta 12420
 cgtgccttgc ggttgcgacg tttgaatctg cgttaactca agcgagetac atgacgttct 12480
 ttacggtaact tagcgcggtc gattgctttc tggcgcgcga cttcctcgac ttccttgatg 12540
 agttcctcag ggtcaatgct gaatgcgcca ccgtctttct tctgtgagaa tgataccggg 12600
 tcggttatta ctggaacatc actatcatcg aacattatgt tcccactatg catatcgaac 12660

ES 2 652 336 T3

gatgcgattc catcaaagaa cttgcggtt aacttgcaag tctctacaaa ctccacgtcc 12720
caccocgtga ggtagtcata atccttagag ttacactcaa taacagcact tgcaatatca 12780
gcgtacttgt catgctcctc gttatcacac ggctcacact cattcagggc atcaagcacc 12840
accgtatagc acccagcatg acgctgtacg tcgtagacgt tagggatacc agcgcggccc 12900
tgatacatgc ggcagaatgc ggtatacgca gcacctgagt cctctttctt aaagccacc 12960
ttaatcactc tgtaggcag cagcgggtga ctataagcag ccgagaagt accattaccg 13020
agcatcttga aacctgcac agcogtgaga cactcaagg tagtccacca atcttggtgc 13080
tcaagtgcct gatttagttc tgtaatttcc ccatcgcatg tctcgctatt gaccatctcg 13140
accagtaagt cgatgagcat accttggcgc ttgtcaagtt cacagattgg tagcgccttg 13200
attgcgtoga tagcgttcat gatgtcgtg atgttcattg tagtgtgtcc tgtatgttcg 13260
ttatgagata gcgttcagtg tgttgattag tgctgttca agtgctgcac gtttcttggc 13320
ttaaactttt tctttcgcc tgtgccatgc cgcctttct tgctccttc ggcgttcgag 13380
gttgttctct cgccaagttc tgactattcg cctatttgca gcgtatagtg tgccattggg 13440
catatagcct ttctttaagc catcagtgc ttctatcata acgcagtgc ctttatagtt 13500
taccagtaa ataatggaaa gcgttgogca atagttcagg tgagtctta agcaggccta 13560
ttcctctgtt gcagtttgag cacagaagtc cccttaogtc tcccgtaatg tgtgaatggt 13620
caacacacag ttgcctgcct tcaatgcttt caggttgttt gcatatggcg cagaccocat 13680
gttgtgcttc atacatottg cggtaactg attcatctat accgtagttg atttttagat 13740
ggttgttgog octaogcttg gcgtccttga ttgccttato agttggtgca ccagcagctt 13800
ttgccttgc tcttcttcc ttttctgccc ttgccttgca tttcttacac gtaccgatgt 13860
gaccatctcg tgacgctgcg tttttagtgt acatattgag cggttttatc tcaccacatg 13920
ctatacacat tttggaacaa tgaagcataa agtttcctc agttgcaaga acattcagcc 13980
caattgaaga cgcttgoggt tgatgogcag ttcacgctta aggcgctcga tacgttgttt 14040
cattgcgaac ccatcaggtg tgcatacggt tgccccgttg gaagtatgga tgggcataac 14100
gtagtcttc ataccatatt gtttcatcat ttgcgcagtg ctcccgtgat aatacaagcg 14160
accaagtaag cgcacacagc tacacccaaa gactcccaa aggatgogcc tacagctaga 14220
cctagagcgg tgagtagacc gatagtaaac atatgcatta ctcccattaa agtaaagtga 14280
taatcataaa ggccactcat caggagcagc cttgggttta ccacttggtg gacttgaagg 14340
ctgttgctca tcgttccaac ctgcacatgt tgcttggtgc atcacacagg cttgatactc 14400
ctcttgcgct aaaatogggg ttacccaatg tgtgacctgt ttgcogtagc gcacaacgta 14460
gggtcatccc attgacctg gatagtactc acgcagcgtt acagtgcatt ggcctttgat 14520

ES 2 652 336 T3

tttagatggt gccagaagtt tactcatggt gttagtccta ttgcatggtg aatgataatc 14580
 atgaaggcca ctccgatgga gcgaocctga gcctatcact cagcagactc caaggotatt 14640
 gccttggtgt ttctgtacag ttcccttaagg tgttccattg cgagcgacca gtcgaagoca 14700
 catcgacca tgtcgcctata gaatagtaca gtttgagcgg tcagaccgta ttgctggtg 14760
 ttgttagcca ttactcttcg ccctcttcgt agtcttcctc ttccctgact tcctcaaggt 14820
 actcgttcag taagtcctca gcgctctccc agaggccaat cgtgagttgc tcatagatac 14880
 gtgcttgcaag aatacgaatc acgtccttgg tgtccggcat caggccagag tcttcgaact 14940
 caaggctgat accctcgcct gccattacgc taaagatgtc agcgtagtaa atcggtaagg 15000
 cgctatcggc tgcctcatgg attgcatcat gcaggctcatt agtgtcacgg atgtcagcat 15060
 aacgaatggt ttctttcagc atttcatagg cgtggtcgaa aacgttgtga taagtcatgt 15120
 tagacatagc cattttgtgt taccocgttg tgtatggta gtagtggata tcataaaggg 15180
 caccttgoga tacccttgag ttatccgcta gtcatgcacc caagagctat ttaccagatt 15240
 gttaaagagc atgtcggca ggtttcgtta gaccctagcg cgtttcagtg ttgocgctca 15300
 ctgtcgtttc atgtggtaca tcttacagct tttaaaggag gctgtcaacc tgttattott 15360
 ttgtgcgatg agtgaccgaa ttogactcat ggctagtgcc ttatccttgg cgggtcggg 15420
 gcaggtttct cggttcctat ccctacacc ttactgcatg tggtagatcg taccgtggtt 15480
 acttcatggt gtcaaccagt ttgtttcact ttgtgtgccg tgggtcgcctt aagtcacct 15540
 gaagacaccg tgcgtccggt tggcgctgct agtgttacct agcgatttgt atcttactac 15600
 atgttactgc gtgttgcaaa tgcctgtttt tcgtatgact tatcaggctg tctacttato 15660
 cggttgacc cggtatctca gggagtgggt tttgaccgtt gtcccgttga cgagatgaat 15720
 agtaacctca taggacact taagtcaata ctctttttta aattatttta atttctctct 15780
 tttaaagcct cttaagtag tctctctct tagtgagtcg tattaagac gatggctgaa 15840
 gattatctct ttataggtaa caacaaggcg tctttagga taggcttag gatggctttt 15900
 aggatggtct ttagaattat cttaagatg gggattgact gaatgggtct ttaagggtat 15960
 tctttaggtg ttggcttgat gaatgacttt aggaggatac tttaggagga tactttagga 16020
 ggatacttta ggaggctgaa cagatagga cacagagaga cactccact aacccttagg 16080
 accctccctc ggtccacctc aaggccact ttaaggccac ctcaaggctc gcaactccaaa 16140
 ggagtgact tagggacccc tatgggggga accttaggtg ctt 16184

<210> 3

<211> 16799

<212> ADN

<213> una parte de ADN del nuevo bacteriófago CJ20 Contig00003

<400> 3

5

ES 2 652 336 T3

catattcatt gacaatcatt tcatttgaaa tcagttgcat atccataata ttttcctcat 60
 tagtagcggg tgtaaccccg gggacccaaa gagttggcac ccaggcggtc atctttcttt 120
 ttggctcttg ctctaaaccc agaatcacct gtttgagctt tcagttcttt taacaatttg 180
 gccttcaggt cagtaatgaa accaatccgg cggctctcct tgtagacata gattccgtca 240
 ttactgtcac catatgcctg tgtaactcct tcatttgtaa ttaagtttaa catgttttag 300
 tcctcatcag tagttgatgg aaccattatg tatagaaagg aggggcttgt acacccttt 360
 tttattattc aggaaggatt acttcogctt ggtagtccga cggaatgtaa agtttatgat 420
 ttttaaggaa aactttattg atttgagcaa tcgtttgctt ggtttcctgc gggcgttgat 480
 atgtgttcat taatacggag aacaatcccg ggtatggttt acacaactct tgacctttaa 540
 tcgcaaacctc gcgacggctc tttcctgcta actgtttctg ggcatcaagc aacaatcca 600
 gcgtattaga cagataatcc agatgtacaa tggtaaaggc attaactttt tcgogagcat 660
 aatcatcacc agtaaacatg gcaataacat catctgcgcc gccggcaaca acaacttcaa 720
 acaggcgctc attattatta atggagtctt tagtatggtg cagagcacia taccattctg 780
 ttttcagctt gaacttctga ccacttgcca gctcgtagac gaaaccttca atctctttca 840
 taccacgaac attctcaatg ctccaccagg catatgcttc aaccaggaaa ggacggagtg 900
 cagcatcttt gaacagctca ggataaggaa tatattcgcc agtttcatta tgacgaacgt 960
 tcagtaaaat caggtcacgt tcctggtaag gcaaaacaat goggttggtt ggtgcaacat 1020
 attocatatt gcattgataa ccagcttcag tgatttcagt cacacgagcc ctgaacgctt 1080
 cacggtgccg ttgtttaaac acctgcagag attcagcagc ttgggagctt ttaattgacc 1140
 ctttgattt aaaagcaata ttggtctggt ccatataagt agaaaccaag ctaccatcag 1200
 cttttgcagt aaccaggaca acttcatcaa ggttaaggct catggtcatt ggttctcac 1260
 ccagattaaa gaatttttcc ataggacggg cagcaatgag aactggacca ttgtcatcca 1320
 tttcaaacat aatgccacga cactccagtg catcatcaag aagccaatca ctataggaag 1380
 catagttata gctgaagatg cggaaacttag tttcaaatgg agaaacaaaa tccgtataga 1440
 aaaaacttacc tttatoggat tcggcgcaaa gcttcattaa gttatcatat aattcaatca 1500
 tttcttcacc ttatgttggg aattccacgg gggattaaaa agcttgatga acatcggtc 1560
 ttccagagac atcgtttctga ctgacattgt gccaaagtca ttggtcattg acagattgaa 1620
 acattgtcgt gcatagaata ccaccttttt accttcttgt aaagcttcat gtatcatccg 1680
 ggatttggtt gaatcaactcg tctggtcagat tcggttaate gcagtcoggt aatagttgat 1740
 acgcttctta aggttggtcg tcttaccaat atacactagt tcatcatcaa ctgaaatagc 1800
 atagataaca tttttcttgt ttgcgagagt aaggataggg attttaccat cgactaactc 1860
 taactccgag tattttataa aactgtatct atcagcgatt tgtttcatgg gcaaaaaggg 1920

ES 2 652 336 T3

ccgaagccct ttccttatag atatttaoagg aaaccagcaa gaacattctc atcgacgtca 1980
 ttgtcaatct gggctaccag gtaagcagac aactcaactt cttgtggtgc agattgcaca 2040
 ttatcagagt taagatatc gcgaatccat ggaatcgggt gcttagtaga ttctaacacg 2100
 atttcacacg ggagaccaca ttgcttcata cgagaaaccg tcaggtaatc gatgaaccgg 2160
 ttaagaatct cgacgctcag cccggggagt ccaccatctt taaacagatg tacagcccat 2220
 tccttttctt gggcattgac ttccatgaaa atagctgcgg cttctgcttc acattcgtga 2280
 gcaattttaa cccattcgtc accgtcaaca ccagtctgca gctgacgaag aatatattgg 2340
 gtccccttaa gatggagctg ttcattcagc gcgatgaact tcattatctt cgcgttacct 2400
 tccatgattt ccatgttctt atggaagttg aaagtacatg caaaagatac ataaaaacga 2460
 atagcttcca ggcggttaat aacatgcagg cagagataaa gagacttcat caatactcgt 2520
 ttggcgatag cttcttgctt gatagctcgt tccaaacggt cgtccgcttc gggagtttct 2580
 ttggccagtt caacaaaagc aatctggctt tgccattgac gagttttatt cagaacatca 2640
 tcatagtaat gaccaatgga ttctgcaogc ttcattgattg catcatctaa caggatttctg 2700
 tcgaatacct tcgocgggct cgtatagaga tttcgcatta tgtgcgtata agaacgagag 2760
 tgaattgtct cgtggaatgt ccaggtctga atccatgtat caagactcgg gtcagaaaact 2820
 aatgoggota atgotgcagc tggagcaoga ccoctgaatac tatocagaag tgattgggat 2880
 ttcaggtgtg tggtaaaaat attttgctga tgttcaggaa gcttattaaa ttgggctcca 2940
 tccatcatca ggtttacttc ctcaggtcgc cagaagaatg ataattgctt ttctgttaat 3000
 tcttcgaaaa ctttatggcg ctggatatca taacgggcaa tccccaatcc tgaacaaaaa 3060
 aacatcggct cagotaaaac atccactgga gtggtattaa aaactgtact cattttattt 3120
 cctcaatagc tcatccatga gcataattat atcaaagttt acaggcggag cagtcttctg 3180
 ctttaggagc ttogatttctg taatcgtctg ttccggaacc atctcagatg ttatgataat 3240
 aaagggtttt tccacaaaaa taccagaagt acatcaggtc gtcaagcata actgacatcg 3300
 gaacttttcc tttcggataa ttctgcgggt cataatatgt attggctgat gctgactgac 3360
 aatccattt caacataatc gcgacttctg tcagataaag tttgttacct tgettagcta 3420
 gcacccatgc gtaatcgtac aatcctttat tgtgctcaat attgggcacg acttgattaa 3480
 aggaaccctc ttttgactct ttaatagaga ctggtccacg cggagggtctg atacogtttg 3540
 tactgttaga aacttgggaa gatgactcac aaggcataag tgctgataat gtgctattac 3600
 ggatgccatg cgcaaccagc tcttcccgca actgcgcca gtcacaaaac tagtttgag 3660
 ctgcgatttg gtcaatcttt ttattgtacc agtcgatag taattgcct cgagcccaac 3720
 gagtgtctga ataattctg caaggtcctt tttctttggc gagtttgatt gatgcaogga 3780

ES 2 652 336 T3

taaggccata	ttgtaatctc	tcgaacagtt	catgcgttaa	atcgtttgca	tcagtgtagg	3840
aagcgaaatt	gcttgccaac	catgcagcat	agttagtaac	cccaacaccc	aggttgcggc	3900
gttttttggc	tttcagagct	tctttaaccg	gataaccctg	gtagtccaac	agattatcaa	3960
gagcacgaac	ttgaacttcg	gctagctcgt	taatcttatc	ttggctctgc	cagtcaaaac	4020
tatccagaac	aaatgcagag	agggtgcaca	atccgatttc	agcgtcttcg	ctgttcacat	4080
cagtagtcgg	gattgcaatt	tcgcagcaaa	ggtttgattg	acgaatcgga	gcottatcgc	4140
ggatgaacgg	agtgtagtca	ttcacgttat	cgacgaactg	cggataaacc	ctggctgtac	4200
cggaacggtc	ggtcatgaat	aattcaaata	catcttttgc	tttgatacgt	ttcttacgaa	4260
ctgtcgggtc	tttttctaag	gcttcatata	actcacggaa	tttatccggg	ttatcaaaat	4320
atgaataata	caattcaccc	ccagcttcgt	gtggactaaa	cagagtgatg	taatcattct	4380
tggccagtcg	ttccatcatc	aggttattca	actggacacc	atagtccata	tgccctgatac	4440
ggttttcttc	aacgcctttg	ttgttcttca	gaacgagtaa	atcttcaact	tccaaatgcc	4500
aaataggata	ataagcagta	gcagcgccgc	cacggattcc	accttgtgaa	caggatttaa	4560
cagccgtttg	gaaatgtttc	cagaacggaa	taacaccagt	atgcttgact	tcaccatac	4620
cgattttoga	accttcggca	cgaatcatac	caacgttgat	gccgatacc	gcacgcttac	4680
tgatatattc	gatgattgaa	ttggcagtc	tattgattga	cttcagggag	tcagcagctt	4740
cgataaccac	gcaggaactg	aactgcctgg	taggtgttct	ggcgcccggc	atgataggtg	4800
taggcaacga	aacctgtcga	gtggatactg	catcataaaa	acggcaaacg	tgcttcagac	4860
ggtcogttgg	ttcatcctgg	tgcagtgcca	ttccgatagc	catgatagcg	aattgtggag	4920
tctcgtagat	ttcccagtg	gttttatctt	taaccaggtg	tttctcttcc	aactgcatcg	4980
cgctgcata	agtcaggcca	aaatcgcgtt	cgtgcttgat	acgagattcc	agataagtaa	5040
tctcttcagc	cgagtagctt	gacaacagct	cgggtcata	tttgccttca	ttaacacaat	5100
aagaaatctg	gtcaataaaa	gaacgtggct	caaactggcc	ataaacatct	ttacgcagag	5160
caaacatcgt	agccttcgct	gcaacgtatt	ggtaatctgg	ttcttcaacc	gagataagcc	5220
cagcagacac	tttgatgata	accgtctgaa	tatcacgagt	agtcatacca	tcgcgcagat	5280
gtggtttgat	tgtttcgtat	aattcatacg	ggtcgatatt	ggttccttca	catgaccagg	5340
aaagaacttt	aataattttc	tggccatcaa	aatcttgaga	tacgccacta	cttttttgta	5400
cttgcattgtt	ttcctctggt	ataaaatggg	gtcatgctta	tactaacaca	tgaccocctgg	5460
agcggaatcg	tatttataga	aggaagttaa	gtctgaccat	tacgaccaa	aataaaatgc	5520
cagcaatttg	aatttgcatt	agaccgccat	cgggtccgca	atcgttggat	gtgggtcgtg	5580
accttcgaga	acaaaatcat	ccggggtcat	gtgttgagtt	accagtaaa	gctgcatctc	5640
ggtatcgaac	tgactaaaac	cattcgggaa	attaatcgat	agtttcggca	gctgcttcgg	5700

ES 2 652 336 T3

ttcacgttct	aagacttctt	tacattggtc	aatgtggttc	atgtagatat	gcgtgttacc	5760
acccatgaat	accaactcac	ccggaaccag	ttcacacatt	tcggcgacga	tatgtaatag	5820
agtaccataa	gaaccaatat	caaattggcaa	accaggaat	acgtcaacgg	aacgctgata	5880
ccacaacaag	tccagaatac	cattatgcac	gttgaactga	taaagcaagt	gacaaggagg	5940
cagagccatt	ttatccagtt	cagccggggt	ccatgcggat	acaatctgac	gacggtcatt	6000
tggaacagtt	ttaattttgt	taataacatc	tttcagctgg	tcaacaccac	cgaaatcacg	6060
ccattgttta	ccatacacag	gaccagttc	gccatcaaca	taacctaata	cacgaccttg	6120
tgcttcaaag	ttctgggtccc	agatggctct	tttatcagag	tcagggccat	gcgtaatttc	6180
acgaagacgt	tcaacgttcg	tagaaccttc	caggaaccac	aaaagctcac	caacaactgc	6240
acgatatgcc	agacgtttta	cagtcggttc	cggaagcca	tcagccatgt	ccaacgaac	6300
tttggtgcca	aatgtcgcca	tagtaccagt	cccagtgccg	tcgtcagctc	gatagccaat	6360
gtcaaataca	gtttgaatca	agtcttgata	atctttcatt	tatatacagt	ctctgtaata	6420
tggttactt	catctatctt	ataccaatgg	gcttcaagca	tttcacgttt	gcttatatcg	6480
tacaggaaat	cactatccaa	ctgtactgtt	gagtttacgc	gatgcttttt	ataaattttg	6540
gtcatgacaa	tttcatccgc	ataaggtgca	gcggtctcta	acaatgattt	accaccaata	6600
acacagatat	aattttctga	agaaataaac	atctgagcag	gagaatctgg	cgggagata	6660
gaaacttttt	caccagaaat	caatttcaaa	taattagccc	acgtgatata	accacccgcc	6720
aactcaccag	cotcttgaac	tggatagcgt	cgcgctgggt	cagccacaac	gacgtgaaag	6780
cgccctttta	atatagacgg	taggctttca	aaggtttttg	ctcccatgag	cacgatagag	6840
ttttttgtgc	gagccttgaa	gtctgcaggt	tcctttttga	tatgaoccca	tggcagacca	6900
tcatcaagtc	caaattgcatt	ttcatcacga	ccatcaactg	ttttagttgg	agcataagcg	6960
aataactaatt	taatcataat	ttttcccacc	atgcaatagc	ttcattttgtg	tcatagaaaa	7020
tgtctgcatc	tattttaaca	ccatctttta	aaagtgtcac	tgctgcttta	aataattcat	7080
agttgttcac	agacatatca	gctgcatcat	taaaggcctt	ttcaaattca	ccagcatcag	7140
ggtcatttaa	tgcagtgaag	agtgtccagc	tatcactatc	atgatattca	aatactacaa	7200
tcattttaat	tccttaactg	tctttttaat	ggcagtaaaa	tctttgcgaa	tatcgagaat	7260
caatttgtaa	agatgtttta	ttgtatctgt	atcaaaatat	gataccgccc	aacgtgattg	7320
gcgaatatct	tctaatgaat	atttgctttc	acttgtagca	tatccaatga	taccactaat	7380
gcacttgta	ttaagcgtat	atctctgtgg	accatcaata	ttatttttag	gatagatgta	7440
aaggctccaa	tcaaatTTTT	gttcaagagt	attaacctta	acttcaagaa	tcagttcagg	7500
atgtgcatca	tcttttagcaa	aacaagtgta	ttcagcaagc	attatatttt	cctcacgctt	7560

tottagcaac	tttccagtca	gctttaaatt	ggtcaacatc	agagtgggtga	atccagaaac	7620
cagacgagct	gccatcttca	taaagaggac	aaccatcaca	ctcatctttc	caaccattt	7680
cacacaaagc	ttgttcagct	ttttccagag	cttctggatt	gttaccctgg	attgtgaagt	7740
accatttacc	tttaacttct	gaatctttga	tgctctcacg	ttgtaatttc	atthttattct	7800
ccagttattt	ggttaactcag	tatgggacca	ttatgtcata	gccccatttg	gttgtacact	7860
acttttttaa	ttttatcaag	ccatttgcca	agtttaatac	tttcottggg	ggctttttcc	7920
atacttctga	acttaactaa	taaaggatga	gtatcaacct	ccataacaag	attgggtgca	7980
agactgtggt	caccaacaag	ccacaatgag	tatgtttgaa	catcgaggcc	ataatttctg	8040
totttatgaa	ctcgtacacc	cattacttca	aattgttcgc	ttgctttttc	tactgcatcc	8100
aggaaatcat	ctttagtcac	attagacccc	aaaagttgct	ttaatcagtg	caatgacttc	8160
tgccgcatth	ttatgattta	cctgcacatg	aatggtttgg	gtatcaacat	aaggagcatc	8220
gccatcaact	tccaggaagt	gacagaattc	ccattcagcg	agttcaaagt	actcatcaga	8280
atccccata	ctattcagga	tggtgccatc	tttcatttca	actttttcaa	caaaataatc	8340
gccatcaata	aagcacatat	ccaggacttt	gaaggaactg	ccatgctggt	ccatcagctt	8400
gactatgcac	gaattatcat	caggactacc	agcgatgaat	tgthtttttag	cagcagggtc	8460
taatacgtaa	aattttaccag	tttccatcat	tttaatttcc	tcatttcagt	tggaacata	8520
ttagcatggt	cccgttggtt	tgtataactaa	gcttcaatca	aattcatata	aaatttagcg	8580
tcttccgggt	gcatcccttc	gcaatattca	ttttgcataa	agcgggtaag	gtcttcaaga	8640
ggaccctgga	cttcaatttg	aactactaaag	aattgggtat	ctttaatgta	agtcatacac	8700
aaagaaggat	aacgattgcg	gataacttgc	taagtgtatt	caaaatcaac	gatatcaata	8760
ttacttttag	ccattttatt	ttcctcatgt	agttgatagc	cctatagtat	ctcaaccata	8820
gaccogttgt	aaactgttat	ttgaaagctt	tttgtagaag	ttcaatgatt	tggtcgacgt	8880
tattagcatc	cacaacacaa	ttaatagaaa	ccgcccctga	aggtgttttt	gcataactgg	8940
agtattcgcg	gaagcaataa	aactcttctt	cactaagttc	aaaataatca	tcacccatgc	9000
catcatcatt	atagattgca	ccattagcac	aaatgatttc	ggttacataa	tcatagccgt	9060
ctgcacttga	tattgattta	acttcaaacc	aaccgccatt	ttcttgatg	atgtcgacca	9120
tactagcatt	cgatgaacta	atatcaatga	aagatttaat	acgatgtgga	ttgaactcat	9180
atthttttgcc	gattttccatt	tttatttctt	cagttgttat	cagtagttga	tggaatcatt	9240
atgccttagc	tcaaaggact	tgtacactac	tttttgaaaa	taaaaaaggc	accogaaggt	9300
ccctttatat	taaaggccag	ccagaaggtc	gtcaagacca	tcatcagaag	gctctggagt	9360
gcttgagca	gtcgcagcgc	gttcagactt	agcaggtttg	ctggaagtga	agtcttccat	9420
atctttatca	aaatogtcca	ggtcagcgc	cagtttatcg	gcttgccag	cagctttaga	9480

ES 2 652 336 T3

agcagcacca ccgagagcag ctgtacccat tactttagag aatttcttct gattctcttc 9540
 aagagattta aataccagca attcattcag gtcagacatg tcgtcccaaa gttttttctg 9600
 gaatgcttca tcattgatgc cggcgatttc agactggttc atgaatttgg aatcatcgta 9660
 gtttttataa ccggaacca gtttagattt cagtacgaag ttcgcacctt caaaaggaca 9720
 agttacatca atagctgttt cgcccatgtc aacatcgact tcaacctctt ggttgatttt 9780
 gtccatgatt ttcttaccba agcgatattt gaatacttga ccttcgtag acggaacagc 9840
 agggctctta atgaccagga tgtagocca gtaagaagta ttacgcttca gtttacgata 9900
 ttoggattcg tttgtattgt acaggtcatt cttattcatg tacgcacaca caggacagtt 9960
 ttcataatcg cgtgagtag aagtacagtt ttcaatatac cattgaccag cttttttaa 10020
 gccgtggta acgagcttga tgaatggaga tggattttct tcattcttag aaggcaggaa 10080
 acgaataacc gcagagccga cgccatcagt atctttcagt ttccattctt ttttatcgtc 10140
 agaagagaaa ccagaaccac cttaagagc gtaaggaa gcagccaggt cagcagggtt 10200
 tttacgttta aacatagaca tatgattttc cttagattat ttgattttta gcagttgttt 10260
 tgattacgta ttaattatac ttcaaagtgt ttgaagcgtt atttgacagt ttttaacggt 10320
 ctogatgaac aatttacgag cttaagaga atctatattt aagattttct tataggcatt 10380
 tagtttggtt gaatactttt cccaaaccaa gtcgtagtc tgttcatcat gtttatttat 10440
 aatacctaaa aatgaatcaa gcaaacaaaa cgtttcaaat gagataacat togattggag 10500
 aagtttgaaa atataacttg tattcacttt agtattatac tcgaaaatct cttggagcga 10560
 tttgacttgc actttcttac tgaagtaata gatgttcttt atatcatctt cgtatacttg 10620
 tctaattctt ttaagtctgc caatgtatto tctgtaaaat atcagagcat cggcatcact 10680
 tataatcgct atccatgat cctggttgc aaccagggtt gacatgaata ttaacgttaa 10740
 ttctttaaga gtgtacttat cgctaagctt ttcgaaaaa tacttatcgc gaogtttttg 10800
 ataagcacta tcggagattc gcatggtcca gttatatttg ataatatcat aacgaccga 10860
 aaaatgctgt ttgatggata agtacagttg gtatactgat ttaccattta tatatcggtt 10920
 gttatttgga ggcagcogaa tcgtaatcat aacaaaaagt ccagcgtatt agttttctgt 10980
 gtacgagaca tactcggacg aagcaggtta tcatcatatg cttcattcat aatcttatcg 11040
 acgattcccg caggatata tcgcgcaaaa ttgcctcag gaattccacg ttcttccaac 11100
 caggcagttg tagcttccag ataagacatt tcagttgact cgaccatggc ttcaatatca 11160
 agcccgtttt gctgcttact aatcgcccca gaaggcgatt cagttttctg tgtatcaaaa 11220
 ttaactaaag aggacatcat agagctocac agcttcggtt tttcatctt caaaocgctc 11280
 acgagtgcct ttatgataca ggccgagctg tgtattgaac atcttaccgt caacgcctaa 11340

ES 2 652 336 T3

ttcagttttt gccttatctt taaggctttt aatttcgtct gcatatgctt ccatttttaa 11400
 tttggtatcg gaagcagctt taatcagctt gggcagttca gcaccatgag tatcaggaca 11460
 aaattcaact ttcacttttt tctctttcat aatatacctt aataaaattc agcaatgttt 11520
 gcagttagtt tagacagacc agacttaaca aagtaaggat aaactttact tttggctggg 11580
 ataacgtagt tattatatcg ttctaagatt gaagcggata tttccgttgg gataaagtcc 11640
 atatcaatca acaattggtt ttcacagaat ctattatatt gctcttctgt taaaagcgtt 11700
 ttcagcacgt catggtcgta atagttgagc gcaatttgtt caagctcggc tgcacgtgtc 11760
 ggtggagtgc gttcaccttc ttcgtgagtg taataaaaat caccacgaac cttgatgctc 11820
 gacacgttat cttttttgtc acctttaaca acctttgtca cgcaatccat aagggcatcg 11880
 cctgatttag ttttgacata ttttttctgc atcggggacc attgtttcac cccagggaat 11940
 ttatgcaact gggtaaagtc accatctgaa gaaacaacca taaccggatg accgagacca 12000
 gtgagcaatt ttgttaatac tgcaatatgg tcatcagcct cgactttatc tatattcatc 12060
 acgatgtaag gcatatgttt ttccatttca tcgatgatga tgtgcatggc agcatgtaga 12120
 ccttcccaat cgaattgaga ctcttcgoga gctttcgcac ggtttttctt ataataataa 12180
 gatttcgttc gacgccaata accattcttc gagttatcaa cacaaataat tggaatcgta 12240
 taaccgagct tcttgaactg cacgatattt tttcggatag agttcagcac caagtggcgg 12300
 gtcattgcag ttgttacctt cggaaagcct gcgtctttgc cgaattcctg gaaggctgca 12360
 gccatgatga gctgactaaa atcgagtaac tgaaaaccat ctttttgacg gtcttcttca 12420
 gggagtaaaa aatctaaatt catatgaacc tctgttcaat tagttgactc gattatatta 12480
 gcataaaatt tttaaagcaa tataaataca cgtataccaa tcaataagga taaagcacat 12540
 ggccgatatt ttaaaaccag cattcagagc aacatccggt ctcgatgctg ctggtgagaa 12600
 agtcattaat gtcgctaaag ctgattactc agttttgtca gacggcgtta acgtagattt 12660
 ctttatagaa gaaaacacag ttcaacaata tgatgcaacg cgtggataca aaaagaactt 12720
 cgcagttatc tatgataacc gtatttgggt tcccacgcg gaaatcgag aaccagctgg 12780
 ctcatctgtt cagcaatatt ggactgcaac ccgtactgac ccgaaatggg aaactgttgc 12840
 atctccgact cgtcagctta attccgggga atttatcgcg gtcgactcag ctgcaagctt 12900
 taccacattt acattacccc cgaaccgcgac tgatgggtgat accatcgta ttaaagatat 12960
 cggtggtaat accggttata atgaaatcaa agttcaatcg agcaacgtac ctggtcaagg 13020
 taacccaaaag attgttcggt ttggtaatca gtattcagaa gttttaatta caaaaccgtt 13080
 ctcttataac atgcttatct tttcaaaccg ottatggcag ttttgggaag ccggtaacga 13140
 agaacgcgga ataagaattg aaccaagctc tggtaaatat cgaactcaag catcagattt 13200
 tattatgcgt cattatacga ctgcagaaaa aattacattt gttcttcta agtatgctaa 13260

ES 2 652 336 T3

ccaaggtgat attgtcaaat cggtagacat agatggatta gggccattat atcacctgga 13320
 tgttgaaacg tttgacgagt caagctctct gggtaaacag ggtcagcaca gtatggaatt 13380
 ccgtacaact ggtgatggct tcttcgttta taatgccact gaaaaactgt gggtgacttg 13440
 ggatggatgat aacaaaactc gcctgcgcgt aatccgtgac agtgtgaaat tgctgtcaaa 13500
 cgaaagtatt atcgtgttcg gtaatgataa caacacctcg cagacaatta acatcgacct 13560
 tccgacgggt gttcgtccag gggacgtagt taagattgct ctgaactatc ttcgcaaggc 13620
 acagactggt aatattaaag cttcggctac tgataaaatc gcgctctctg ttcagctgct 13680
 ccagttcccg aaacgttcgg aatatccacc ggatactgaa tgggtattgg ttgactcttt 13740
 gactttcaat ggtaacataa gttatacgcc agttatcgaa ttaagttatc ttgaagatac 13800
 ggттааgаас аtтаасtаtt gggттgттgс gсaaаасgtt ссgасtgtаg аасgаgttgа 13860
 ctcgaaggat gatttgacct gtgctcgtct ggggtgtatt gcattggcta accaggcaca 13920
 ggccaacgtt gaccatgaaa ataaccctga aaaagaatta gcaattactc cgcagacttt 13980
 ggctaaccgt gtggctactg aatcacgtcg tggтattgсa сgаattgсtа асactgсtсa 14040
 ggtgaaccag gatacgactt ttgctttcca ggatgatatt atcgtttctc cgaaaaagtt 14100
 aaacgaacgt acagctacag aaacaagacg tgggctcgca gaaatcgcca cacagcaaga 14160
 aactgatgca ggtatagatg atactacaat catcactcca cgcaagctac aagctcgtca 14220
 gggctccgaa agcttatctg gtatcgтaa gtatgttcct actactggga ctactccagc 14280
 agcaagccgt ataactgttg ggacaaacgt ttataataaa aatacaacca ctctggtaat 14340
 ttctccgaaa gctttggacc aatataaagc tgaccagaat aaccaaggtg ctgtatatct 14400
 ggctactcag tcagaagtta acgссggggс асaaааtаса ggattcagta actсggтсgt 14460
 gactccgaa acattaggtg cacgcagagc aacagattca aacctgggt таасgаgаt 14520
 tgcaactcag gctgaaacta atgссggаас сgattatacc агagctgtga сtссtаааас 14580
 gttgaatgac cgtaaagcaa cagaatcatt atccggcata gccgagattg ctacgcaatc 14640
 agaatttgat actggcactg atgatactcg tatcgcaacg ccattaaaaa ttaaaactag 14700
 acttaataat actgctcgtc cttctgttat tgcagcaagt ggtttagtag aaacagggac 14760
 gctctgggac cattatacgc tgaatattct tgaagcaaat gagactcaac gtggcactgc 14820
 aagactggct actcaacttg aagttaatac tggтactgас gataааасаа tсgттactсс 14880
 gcttaagttg atgtcgaaaa aagccacaga aggcaccgaa ggtattgttc gcatcgctac 14940
 tcgсgсgаgаа асtасгсgас gаасаagттс агттсггсt gттtсtссgг тtagтсtgаа 15000
 atggattgсg сagтссgаас саасатgggg агсаассасг асgасссгсг gттttgсtаа 15060
 gatgtctgaa ggtgcaatta cttttgtcgg таатgсаасt gсaggtтсgа сссaggtсt 15120

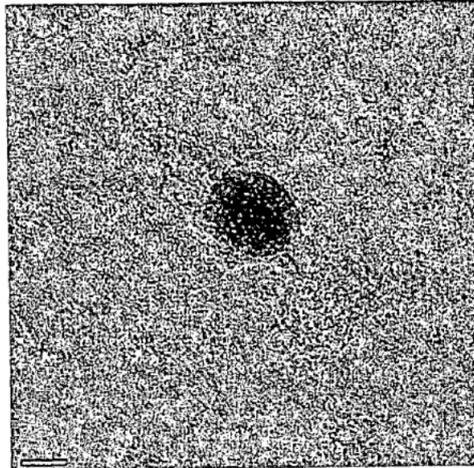
ES 2 652 336 T3

tgacctgtac	gagaaaaata	gctatgctat	ctctccgtat	gagttaaaca	aaacccttgg	15180
taacttcctg	ccgcgtttag	ctaaagcgc	agactcggat	aaactggata	acctggatag	15240
cacgcagttc	attcgtcgtg	atattgacca	aatcgttgaa	ggtacattaa	ccottagaaa	15300
gaacataaga	gttgatggtc	agctggcgac	tggtgggtacc	ggtgaatttg	gtggctcgtt	15360
ggctgctaac	tccacattta	ctatacgtaa	cacaggaact	ccgaccogta	tcgttttcga	15420
aaaaggtcct	gcatacoggtg	caaaccoggt	tcagtcaatg	agcatcogtg	tgtggggtaa	15480
ccagtatggt	ggcggttcgg	atagactcgc	ttctaccgtg	tttgaagttg	gtgatgaaac	15540
atctaatac	ttttattcgc	aacggaataa	tcttggtaat	attactttta	gtatcaacgg	15600
cacagttcaa	ccgattaacg	ttaatgcac	cggaacattg	aatgctaata	gtgcggcaac	15660
atgtgacgt	tcggtgactg	cacaaggtga	atgtataacc	tatagtgcaa	acgcatttag	15720
agctattaat	ggacagtacg	ggttctttat	tcgtaatgat	aactcgaaca	tcattttcat	15780
gcttacaagt	gcaaatgacc	agactgggtg	ctttaacgga	ttaagaccat	tagctattag	15840
taatacatct	ggccaagtaa	cgattgggtg	aagcttaatc	attgccaaag	gtgctactat	15900
aaatttgggt	ggtttaactg	ttaactcgag	aattcgttct	cagggtaacta	aacctgogga	15960
cctttattct	agaaaaccta	atgcagataa	taccggtttc	tggtccogtg	acgttaatga	16020
cgaagccact	tataagcaat	tcctcggtta	tttcaaatg	ggtgaaaaga	ctaacgaagt	16080
aaactggtctg	cottatttgg	agcgtgggtg	agaagttaaa	tcacctggta	cattgactca	16140
gtttggcaac	acgctgaatt	cactctatca	agactggatt	acttatccga	atactgctaa	16200
tgcaagcacc	actcgttggg	ctcgtacatg	gcagcagaac	aaaaacgcac	ggtctggttt	16260
tgttcaggtc	tttgatggcg	gtaaccacc	tcagccogtcg	gatattgggtg	cattgcctgc	16320
tgataacgct	tcgatgagta	acctgactat	cagggattgg	ttaagaatcg	gtaacgtacg	16380
tattgttcog	gaccocagtaa	ctaaatccgt	taaattcgaa	tggtattgata	caccataaga	16440
ggtattatgg	aaagatttat	ggctgaattt	ggacagggat	atgtccaagt	tcocgtgctt	16500
tctgaaaata	acgcagtaag	atataaattg	tcgattgctg	ggacttgtac	caaatogcca	16560
aaactatccct	acgttaagtt	tcaagatgag	gccttcgggc	ctcagaactt	ccaaaatgga	16620
ttaaacctta	ttgagattga	cccagtaaca	aatacaatca	ctgcaaccaa	aaactatggt	16680
ttcacaaaag	actatgatgt	catttcacag	gcctttgtga	cttatattaa	ttccattcca	16740
gcgggtagga	ttgtttgttt	gatatcgacg	gggaaattga	atgcttccca	aaactttaat	16799

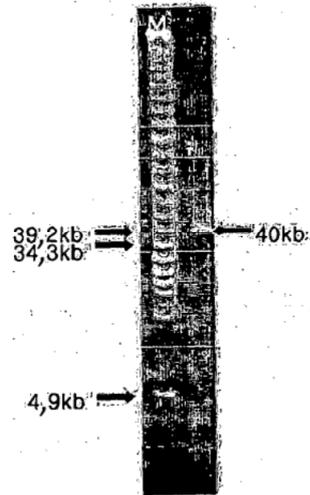
REIVINDICACIONES

- 5 1. Un bacteriófago ΦCJ20, depositado como KCCM11362P, que tiene una actividad bactericida específica contra la *Escherichia coli* enterotoxigénica (ETEC).
2. Una composición que comprende el bacteriófago de la reivindicación 1 como principio activo.
- 10 3. La composición de acuerdo con la reivindicación 2, para la prevención o tratamiento de una enfermedad infecciosa producida por la ETEC.
4. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, donde la enfermedad infecciosa es la colibacilosis.
- 15 5. El bacteriófago de la reivindicación 1 como principio activo para su uso como un medicamento antibiótico.
6. Un aditivo alimentario o aditivo en el agua de bebida que comprende el bacteriófago de la reivindicación 1 como principio activo.
- 20 7. Un desinfectante o limpiador que comprende un bacteriófago de la reivindicación 1 como principio activo.
8. El bacteriófago de acuerdo con la reivindicación 1, para la prevención o tratamiento de una enfermedad infecciosa causada por la ETEC.
- 25 9. El bacteriófago para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, donde la enfermedad infecciosa es la colibacilosis.

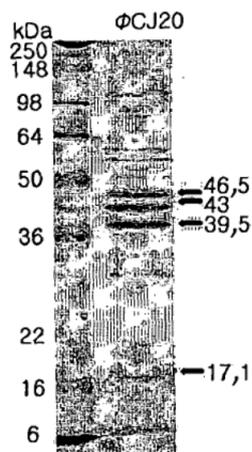
[Fig. 1]



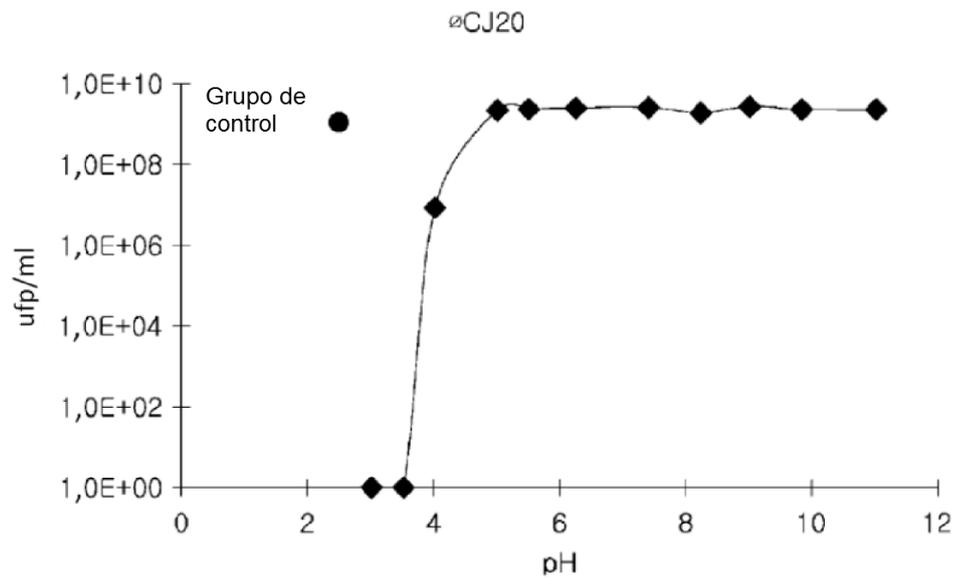
[Fig. 2]



[Fig. 3]



[Fig. 4]



[Fig. 5]

