

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 654 473**

51 Int. Cl.:

C12N 7/00 (2006.01)

A61K 35/76 (2015.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.02.2014** **PCT/KR2014/001535**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.09.2014** **WO14133301**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.02.2014** **E 14757633 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.11.2017** **EP 2961836**

54 Título: **Nuevo bacteriófago y composición antibacteriana que lo comprende**

30 Prioridad:

27.02.2013 KR 20130021501

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

13.02.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

SEO, HYO SEEL;
SHIN, EUN MI;
BAE, GI DUK y
KIM, JAE WON

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 654 473 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 lo comprende

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un nuevo bacteriófago que tiene una actividad bactericida específica contra *Escherichia coli* patógena aviar (APEC por las siglas en inglés *avian pathogenic Escherichia coli*) y a una composición antibacteriana que lo comprende. Asimismo, la presente invención se refiere un método para la
10 prevención o tratamiento de enfermedades de aves de corral que utiliza el nuevo bacteriófago o la composición antibacteriana.

Técnica anterior

15 *Escherichia coli* (denominada en lo sucesivo '*E.coli*') es una bacteria Gram negativa, con forma de varilla corta que pertenece al género *Escherichia* y a la familia *Enterobacteriaceae*, y es una de las especies de la flora normal existente en el intestino de varios animales, incluidos los mamíferos. Se sabía que la mayoría de las cepas de *E.coli* son no patógenas y pueden causar infecciones oportunistas, pero algunas cepas muy patógenas provocan diversas enfermedades intestinales y septicemia en animales, incluidos los seres humanos.

20 Se sabía que entre estas cepas de *E.coli*, de forma particular, *E.coli* patógena aviar (APEC), que es *E.coli* infectada a través del tracto respiratorio de pájaros, por ejemplo, pollos, patos, pavos, o similares, se infiltra en el cuerpo a través de las mucosas respiratorias. APEC provoca varias enfermedades tales como septicemia, granuloma, aerosaculitis, salpingitis, artritis, o similar, en aves. De forma particular, APEC causa un daño económico significativo a la industria avícola por el hecho de que APEC causa enfermedades respiratorias principalmente en aves de corral,
25 o similares, de manera que APEC se convierte en un problema.

Mientras tanto, el bacteriófago es un tipo de virus especializado que infecta y destruye únicamente bacterias, y puede autorreplicarse únicamente dentro de las bacterias hospedadoras. El bacteriófago tiene una fuerte especificidad hospedadora en comparación con los antibióticos, y recientemente, un problema de aparición de bacterias resistentes contra la utilización de antibióticos ha sido grave, de manera que se ha incrementado el interés en la utilización práctica del bacteriófago (Documentos de no Patente 1 y 2).

30 Por lo tanto, en muchos países del mundo se ha realizado activamente una investigación con respecto al bacteriófago, y, además de una solicitud de patente para el bacteriófago, ha aumentado gradualmente un intento para obtener la aprobación de la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA por las siglas en inglés *Food and Drug Administration*) para una composición que contenga el bacteriófago.

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

45 Sin embargo, a pesar de la presencia de las siguientes técnicas anteriores, una tecnología asociada al bacteriófago para prevenir y/o tratar enfermedades infecciosas por APEC, que es un problema importante en la cría de aves, incluidas las aves de corral, es todavía insuficiente, de manera que se debería desarrollar un bacteriófago y una tecnología asociada al bacteriófago.

50 **Documentos de la técnica anterior***Documento de Patente*

(Documento de patente 1) Patente de Estados Unidos N°. 6,485,902
55 (Documento de patente 2) Registro de Patente de Corea N°. 10-0910961 B1
(Documento de patente 3) Publicación de Patente Coreana en trámite N°. 10-2009-0021475 A

Documento de No Patente

60 (Documento de No Patente 1) Cislo M, et al., Arch. Immunol. Ther. Exp. 2:175-183, 1987
(Documento de No Patente 2) Sung Hun Kim et al, Bacteriophage, Novel Alternative Antibiotics, BioWave Vol.7 No. 15, 2005, BRIC

Problema técnico

65 Los presentes inventores llevaron a cabo estudios para resolver problemas tales como las bacterias resistentes que

se originan con la utilización de antibióticos, y antibióticos que permanecen en la carne, y similares, y previenen y tratan de forma eficaz enfermedades infecciosas en aves. Como resultado, los presentes inventores aislaron de la naturaleza, un nuevo bacteriófago, ΦCJ23 (KCCM11365P), que tenía una actividad bactericida específica contra APEC, que producía enfermedades respiratorias en aves de corral.

Asimismo, los presentes inventores identificaron características morfológicas, bioquímicas, y genéticas del nuevo bacteriófago, y confirmaron que el bacteriófago tenía excelente resistencia al ácido, resistencia al calor, y similares, por lo que desarrollaron un antibiótico, un desinfectante, un aditivo para pienso, y otras composiciones utilizando el nuevo bacteriófago. Además, los presentes inventores desarrollaron una composición para prevenir o tratar enfermedades infecciosas que se producen en aves, y un método para prevenir o tratar la enfermedad utilizando la composición.

La presente invención proporciona un bacteriófago ΦCJ23 (KCCM11365P) que tiene una actividad bactericida específica contra *Escherichia coli* patógena aviar (APEC).

Asimismo, la presente invención proporciona una composición que, como ingrediente activo, comprende el bacteriófago ΦCJ23 (KCCM11365P) de la invención, en particular para su utilización para prevenir o tratar una enfermedad infecciosa provocada por APEC.

Además, la presente invención proporciona un aditivo para pienso, un aditivo para agua potable para aves, un desinfectante, o un limpiador que, como ingrediente activo, comprende el bacteriófago ΦCJ23 (KCCM11365P) de la invención.

Adicionalmente, la presente invención proporciona un bacteriófago ΦCJ23 (KCCM11365P) según la invención, para su utilización para prevenir o tratar una enfermedad infecciosa provocada por APEC.

Solución técnica

Una realización ejemplar de la presente invención proporciona un bacteriófago ΦCJ23 (KCCM11365P) que tiene una actividad bactericida específica contra *Escherichia coli* patógena aviar (APEC).

Otra realización ejemplar de la presente invención, proporciona una composición que, como ingrediente activo, comprende el bacteriófago ΦCJ23 (KCCM11365P) de la invención, en particular para su utilización para prevenir o tratar una enfermedad infecciosa provocada por APEC.

Otra realización ejemplar de la presente invención, proporciona un aditivo para pienso, un aditivo para agua potable para aves, un desinfectante, o un limpiador que, como ingrediente activo, comprende el bacteriófago ΦCJ23 (KCCM11365P) de la invención.

Otra realización ejemplar de la presente invención proporciona un bacteriófago ΦCJ23 (KCCM11365P) según la invención, para su utilización para prevenir o tratar una enfermedad infecciosa provocada por APEC.

Efectos ventajosos

El bacteriófago ΦCJ23 (KCCM11365P) según la presente invención tiene actividad bactericida específica contra *Escherichia coli* patógena aviar (APEC).

Asimismo, dado que el bacteriófago ΦCJ23 (KCCM11365P) de la presente invención tiene excelente resistencia al ácido, resistencia al calor, y resistencia a la sequía, se puede utilizar no solo como material para prevenir o tratar enfermedades infecciosas por APEC en varios intervalos de temperatura o de pH, sino que también se utiliza como antibiótico, aditivo para pienso, aditivo para agua potable, desinfectante, y limpiador, o similar.

Además, según la presente invención, las enfermedades infecciosas por APEC se pueden prevenir o tratar administrando el bacteriófago ΦCJ23 (KCCM11365P) o una composición que contiene el bacteriófago ΦCJ23 (KCCM11365P) como ingrediente activo para aves.

Descripción de los dibujos

La figura 1 es una fotografía con microscopio electrónico de un nuevo bacteriófago ΦCJ23 (KCCM11365P, que en lo sucesivo en este documento, se denominará "ΦCJ23").

La figura 2 muestra el resultado de una electroforesis en gel de campo pulsante (PFGE, por las siglas en inglés *pulsed field gel electrophoresis*) del nuevo bacteriófago ΦCJ23.

La figura 3 muestra el resultado de una electroforesis en gel de poliacrilamida con dodecilsulfato sódico (SDS-PAGE por las siglas en inglés *sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis*) del nuevo bacteriófago ΦCJ23.

La figura 4 es un gráfico que muestra el resultado de un ensayo de resistencia al ácido del nuevo bacteriófago

ΦCJ23.

La figura 5 es un gráfico que muestra el resultado de un ensayo de resistencia al calor del nuevo bacteriófago ΦCJ23.

5 Mejor forma de realización

En lo sucesivo en este documento, se describirá detalladamente la presente invención. Dado que los contenidos que no se describen en la presente memoria descriptiva pueden ser suficientemente reconocidos o inferidos por los expertos en la materia o en una materia similar, se omitirá una descripción de los mismos.

De forma detallada, una realización de la presente invención proporciona un nuevo bacteriófago ΦCJ23 (KCCM11365P) que tiene actividad bactericida específica contra *Escherichia coli* patógena aviar (APEC).

APEC, que es *E.coli* infectada a través del tracto respiratorio de aves tales como, pollos, patos, pavos, o similares, se infiltra en el cuerpo de las aves a través de la mucosa respiratoria para provocar varias enfermedades tales como septicemia, granuloma, aerosaculitis, salpingitis, artritis, o similares. APEC es una bacteria Gram negativa, con forma de varilla similar a una *E.coli* general, tiene motilidad debido a los flagelos peritricos, y es una bacteria anaerobia facultativa o aerobia que descompone la lactosa o fructosa para producir ácido y gas.

APEC crece bien en un medio general, y puede crecer a una temperatura de aproximadamente 7 a 48°C, y una temperatura de crecimiento óptima es de aproximadamente 35 a 37°C. De forma particular, los factores de virulencia se expresan eficazmente a aproximadamente 42 °C, que es una temperatura que se aproxima a la temperatura corporal del ave. Asimismo, APEC puede crecer en un intervalo de pH de 4,5 a 9,0.

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 (ADN) o ácido ribonucleico (ARN), mono o bicatenario, como material genético.

El bacteriófago ΦCJ23 de la presente invención, que es un bacteriófago selectivo de la especie que infecta selectivamente APEC, tiene una estructura de una cápside isométrica pero no se observa cola (figura 1), y pertenece morfológicamente al género *Podoviridae*. Los resultados obtenidos comparando los homólogos de la secuencia del genoma del bacteriófago ΦCJ23 y las secuencias del genoma descodificadas de otros bacteriófagos son los mismos que los enumerados en la Tabla 2. La actividad del bacteriófago ΦCJ23 fue estable entre un pH de 3,5 y un pH de 11,0 (resistencia al ácido, véase FIG 4). Cuando se expuso a 60°C durante 1 hora, el bacteriófago ΦCJ23 no disminuyó más de un logaritmo (resistencia al calor, véase la FIG 5).

El bacteriófago ΦCJ23, que era un bacteriófago recién aislado por los presentes inventores, se depositó en el Centro Coreano de Cultivos de Microorganismos (361-221, Hongjedong, Seodamun-gu, Seúl, Corea) con el número de depósito KCCM11365P el 30 de enero de 2013.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición para la prevención o el tratamiento de enfermedades infecciosas por APEC que, como ingrediente activo, contiene el bacteriófago ΦCJ23.

Puesto que el bacteriófago ΦCJ23 tiene actividad antibacteriana capaz de destruir específicamente APEC, se puede usar para prevenir o tratar enfermedades generadas por infección por APEC. Un ejemplo preferido de las enfermedades infecciosas por APEC, es la colibacilosis aviar, pero la presente invención no se limita a lo anteriormente mencionado. Las aves incluyen, pero sin limitación, al menos uno del grupo que consiste en pollo, pato o pavo.

La colibacilosis aviar, que es una enfermedad producida cuando el tracto respiratorio de las aves, o similares, se infecta por *E.coli* patógena, produce varias lesiones tales como aerosaculitis, perihepatitis, peritonitis, pericarditis, salpingitis, onfalitis, osteomielitis o septicemia, o similares, por lo tanto inhibe el crecimiento y provoca mortalidad en las aves infectadas.

El término "prevención" como se utiliza en el presente documento, se refiere a todas las acciones de proporcionar a los afectados el bacteriófago ΦCJ23 y/o la composición que, como ingrediente activo, comprende el bacteriófago ΦCJ23, suprimir la enfermedad correspondiente o retrasar que se origine la enfermedad.

El término "tratamiento" como se utiliza en el presente documento, se refiere a todas las acciones de proporcionar a los afectados el bacteriófago ΦCJ23 y/o la composición que, como ingrediente activo, comprende el bacteriófago ΦCJ23, para permitir de esta manera que se mejore o alivie el síntoma de la enfermedad correspondiente provocada por la infección.

La composición de la invención para su utilización para prevenir o tratar la enfermedad infecciosa provocada por APEC según la presente invención, puede contener el bacteriófago ΦCJ23 en una cantidad de preferentemente 5x 10² a 5x 10² ufp/ml, más preferentemente, de 5x10⁶ a 5x10¹⁰ ufp/ml.

La composición de la invención para su utilización para prevenir o tratar la enfermedad infecciosa provocada por APEC según la presente invención, puede contener además un transportador farmacéuticamente aceptable, y se puede formular junto con el transportador para suministrarse como un alimento, un fármaco, un aditivo para pienso, o un aditivo para agua potable, etc. La expresión "transportador farmacéuticamente aceptable" como se utiliza en el presente documento, se refiere a un transportador o diluyente que no estimula el organismo vivo ni inhibe la actividad ni las propiedades biológicas de un compuesto administrado.

Un tipo de transportador que se puede utilizar en la presente invención no supone una limitación especial, y se puede utilizar cualquier transportador según se utiliza generalmente en la técnica y siempre que sea farmacéuticamente aceptable. Un ejemplo no restrictivo de transportador, es solución salina, agua estéril, solución de Ringer, solución salina tamponada, solución de inyección de albúmina, solución de dextrosa, solución de maltodextrina, glicerol, etanol, y similares. Estos pueden utilizarse solos o en una mezcla de al menos dos de ellos.

Asimismo, si fuera necesario, otro aditivo general, tal como un antioxidante, un tampón y/o un agente bacteriostático, etc., se pueden añadir y utilizar, y la composición se puede formular en una formulación para inyección tal como una solución acuosa, suspensión, emulsión, o similar, píldoras, cápsulas, gránulos, comprimidos, o similares añadiendo de forma adicional un diluyente, un dispersante, un tensioactivo, un aglutinante y/o un lubricante, etc., y después utilizarse.

Un método de administración de la composición de la invención para su utilización para prevenir o tratar enfermedades infecciosas por APEC según la invención, no supone una limitación especial, sino que se puede utilizar cualquier método utilizado generalmente en la técnica. Como ejemplo no restrictivo del método de administración, la composición se puede administrar por vía oral o parenteral.

Un ejemplo no restrictivo de la formulación para la administración oral, son trociscos, pastillas para chupar, comprimidos, suspensiones acuosas, suspensiones oleaginosas, polvos preparados, gránulos, emulsiones, cápsulas duras, cápsulas blandas, jarabes o elixires, etc.

Para formular la composición según la presente invención en una formulación tal como un comprimido, o una cápsula, etc., la formulación puede contener además un aglutinante tal como lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidón, amilopectina, celulosa o gelatina; un excipiente, tal como fosfato dicálcico, o similar; un disgregante, tal como almidón de maíz, o almidón de batata, o similar; un lubricante, tal como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearil fumarato de sodio, cera de polietilenglicol, o similar. En el caso de la formulación en cápsulas, la formulación puede contener además un transportador líquido, tal como aceite graso, además de los materiales anteriormente mencionados.

Como un método de administración parenteral, se puede utilizar un método de administración intravenosa, abdominal, intramuscular, subcutánea, o local, etc. Asimismo, se puede utilizar también un método de aplicación o pulverización de la composición sobre un lugar enfermo, pero la presente invención no se limita a estos métodos.

Un ejemplo de la formulación para la administración parenteral puede incluir formulaciones para inyección, tales como inyección subcutánea, inyección intravenosa, inyección intramuscular, o similares; formulaciones para supositorios; o formulaciones de pulverización tales como formulaciones en aerosol que pueden inhalarse a través del sistema respiratorio, o similar, pero la presente invención no se limita a estas formulaciones. Para formular la composición en la formulación para inyección, la composición según la presente invención puede mezclarse en agua con un estabilizador o un tampón para preparar de este modo una solución o suspensión, y después, la solución o suspensión preparada se puede formular en una dosis unitaria en forma de ampolla o vial. En el caso de formular la composición en la formulación de pulverización, tal como la formulación en aerosol, o similar, se puede mezclar un propulsor, o similar, junto con un aditivo para que se pueda dispersar un condensado dispersado en agua o polvo húmedo.

Una dosis adecuada de aplicación, pulverización o administración de la composición de la invención, para su uso para prevenir o tratar enfermedades infecciosas por APEC de acuerdo con la invención, puede determinarse de distinto modo dependiendo de factores tales como la edad, el peso, el sexo, el grado de síntoma de la enfermedad, la ingestión de alimento, la velocidad de excreción de los animales sujetos a la administración, así como del método de formulación de la composición, del método de administración, del tiempo y/o de la vía de administración. En general, un veterinario con experiencia normal en la técnica puede determinar y recetar fácilmente una dosis efectiva para el tratamiento deseado.

En otra realización, la presente invención proporciona un bacteriófago Φ CJ23 de la invención como un ingrediente activo para su utilización como un antibiótico.

El término "antibiótico" como se utiliza en el presente documento, significa un agente que puede proporcionarse a sujetos, incluidos los seres humanos, en forma de fármaco para de esta manera destruir bacterias, y corresponde a un concepto que indica colectivamente un conservante, un desinfectante, y un agente antibacteriano.

El bacteriófago ΦCJ23 de la invención, como ingrediente activo para su utilización como antibiótico según la presente invención, puede tener, de forma ventajosa, gran especificidad por APEC en comparación con un antibiótico convencional, de manera que no destruye las bacterias beneficiosas sino las bacterias patógenas específicas, y no induce resistencia al fármaco, de manera que el bacteriófago ΦCJ23 (KCCM11365P) de la invención, como ingrediente activo para su utilización como antibiótico según la presente invención, puede proporcionarse como un nuevo antibiótico que tiene una vida útil prolongada en comparación con un antibiótico convencional.

En otra realización, la presente invención proporciona un aditivo para pienso y un aditivo para agua potable para aves, de forma particular, aves de corral, que como ingrediente activo contiene el bacteriófago ΦCJ23 (KCCM11365P).

La expresión "aves de corral" como se utiliza en el presente documento, es un concepto que indica colectivamente animales pertenecientes a las aves entre animales domésticos. Las aves de corral no se limitan especialmente, pero pueden incluir, preferentemente, al menos una seleccionada del grupo que consiste en pollos, patos y pavos.

El aditivo para pienso o el aditivo para agua potable para aves según la presente invención, puede utilizarse de una manera en la que el bacteriófago ΦCJ23 o la composición que lo contiene, se prepara individualmente en forma de un aditivo para pienso o aditivo para agua potable, y después se mezcla con un pienso o con agua potable, o de una manera en la que el bacteriófago ΦCJ23 o la composición que lo contiene, puede añadirse directamente durante la preparación del pienso o del agua potable.

El bacteriófago ΦCJ23 o la composición que lo contiene, utilizado como aditivo para pienso o aditivo para agua potable según la presente invención, puede estar en un estado líquido o seco, y preferentemente, en forma de polvo seco.

Un método de secado para la preparación del aditivo para pienso y del aditivo para agua potable según la presente invención en forma de polvo seco no está especialmente limitado, sino que se puede utilizar un método usado de forma general en la técnica. Como ejemplo no restrictivo del método de secado, se encuentran un método de secado al aire, un método de secado natural, un método de secado por pulverización, un método de liofilización, o métodos similares. Estos métodos se pueden usar solos o se pueden usar al menos dos métodos juntos.

Al aditivo para pienso o al aditivo para agua potable de la invención, puede añadirse otro microbio no patógeno. Un ejemplo no restrictivo del microbio que puede añadirse se puede seleccionar de un grupo que consiste en *Bacillus subtilis*, que puede producir proteasa, lipasa, y/o enzima convertidora de azúcar, tal como *Bacillus subtilis*, o similar; *Lactobacillus sp.*, que tiene actividad fisiológica y actividad de degradación para un material orgánico en condiciones anaerobias, tales como las del estómago de una vaca; hongos del moho, que tienen los efectos de aumentar el peso del animal doméstico, la producción de leche y la digestibilidad del pienso, tal como *Aspergillus oryzae*, o similar; y levaduras, tales como *Saccharomyces cerevisiae*, o similares. Estos microbios se pueden utilizar solos o en una mezcla de al menos dos de ellos.

El aditivo para pienso o el aditivo para agua potable que, como ingrediente activo, contiene el bacteriófago ΦCJ23 según la presente invención, puede contener además otros aditivos, según se necesite. Son ejemplos no restrictivos de aditivos utilizables, un aglutinante, un emulsionante, un conservante, y similares, que se añaden para evitar que la calidad del pienso o del agua potable se deteriore; aminoácidos, vitaminas, enzimas, probióticos, agentes aromatizantes, compuestos no proteicos de nitrógeno, silicatos, tampones, agentes colorantes, extractantes, u oligosacáridos, y similares, que se añaden para aumentar la utilidad del pienso o del agua potable. Por otra parte, el aditivo puede incluir además un agente de mezcla de pienso, o similar. Estos aditivos se pueden utilizar solos o en una mezcla de al menos dos de ellos.

El aditivo para pienso puede estar contenido en una cantidad de 0,05 a 10, más preferentemente de 0,1 a 2 partes en peso basado en 100 partes en peso de pienso. El aditivo para agua potable de la invención puede estar contenido en una cantidad de 0,0001 a 0,01, más preferentemente de 0,001 a 0,005 partes en peso basado en 100 partes en peso de agua potable. La actividad del bacteriófago ΦCJ23 contra APEC puede mostrarse suficientemente en el intervalo anteriormente mencionado.

En otra realización, la presente invención proporciona un pienso o agua potable preparados añadiendo un aditivo para pienso o un aditivo para agua potable que como ingrediente activo contiene el bacteriófago ΦCJ23 o añadiendo directamente el bacteriófago ΦCJ23.

El pienso utilizado en la presente invención no está especialmente limitado, sino que puede utilizarse cualquier pienso utilizado generalmente en la técnica. Un ejemplo no restrictivo del pienso puede incluir piensos vegetales tales, como granos, raíces y frutos, subproductos de procesamiento de productos alimentarios, algas, fibra, subproductos farmacéuticos, grasas, almidones, cucurbitáceas, o subproductos del grano; y piensos para animales tales como proteínas, materiales inorgánicos, grasas, minerales, proteínas unicelulares, plancton animal, o productos alimentarios. Estos piensos se pueden utilizar solos o en una mezcla de al menos dos de ellos.

El agua potable utilizada en la presente invención no está especialmente limitada, sino que puede utilizarse cualquier agua potable utilizada generalmente en la presente invención.

En otra realización, la presente invención puede proporcionar un desinfectante o un limpiador que, como ingrediente activo, contiene el bacteriófago ΦCJ23. Una formulación del desinfectante o limpiador no está limitada de forma particular, se puede formular en cualquier formulación conocida en la técnica.

El desinfectante puede pulverizarse para eliminar APEC, y puede pulverizarse en una región donde vivan aves, en un matadero, en una zona de mortalidad, en un lugar donde se cocine o en los utensilios para cocinar, o en lugares similares, pero la presente invención no se limita a estos lugares.

El limpiador utilizarse para limpiar la superficie de la piel o cualquier sitio del cuerpo de las aves expuesto o que se expondrá a APEC, pero la presente invención no se limita a estos sitios.

En otra realización, la presente invención proporciona un bacteriófago ΦCJ23 (KCCM11365P) de la invención para su utilización para prevenir o tratar una enfermedad infecciosa provocada por APEC.

De forma detallada, el bacteriófago ΦCJ23 (KCCM11365P) de la invención para su utilización para prevenir o tratar una enfermedad infecciosa provocada por APEC según la presente invención, puede incluir administrar el bacteriófago ΦCJ23 o la composición que lo contiene, como ingrediente activo, a las aves infectadas por APEC o que están en riesgo de infección de APEC en una dosis farmacéuticamente eficaz. Será obvio para los expertos en la técnica, que cuando la composición farmacéutica se administra a un paciente, la dosis diaria total adecuada puede determinarla un médico o un veterinario tratante, dentro del alcance de su buen criterio médico.

Una dosis específica, farmacéuticamente eficaz, del bacteriófago ΦCJ23 o de la composición que lo contiene, como ingrediente activo, para un ave específica, puede determinarse considerando un tiempo de administración y una vía de administración del bacteriófago ΦCJ23 o de la composición que lo contiene, una velocidad de secreción de la composición, un periodo de duración de la terapia, o similares, además de un tipo y grado de la respuesta deseada, edad, peso, estado de salud general, sexo, o dieta del individuo correspondiente. Asimismo, la dosis farmacéuticamente eficaz puede cambiarse de diversas maneras según varios factores, tales como los ingredientes de los fármacos u otras composiciones utilizados simultáneamente o por separado, y factores similares bien conocidos en un campo médico.

El bacteriófago ΦCJ23 según la presente invención, o la composición que lo contiene, como ingrediente activo, puede administrarse a las aves como una forma farmacéutica (pulverizador nasal) o puede administrarse en un método directamente añadido a un pienso o al agua potable de las aves y después suministrar el pienso o el agua potable. Asimismo, el bacteriófago ΦCJ23 o la composición que lo contiene, puede mezclarse en un pienso o agua potable en forma de aditivo para pienso o aditivo para agua potable y después administrarse.

La vía de administración y el método de administración del bacteriófago ΦCJ23 según la presente invención, o la composición que lo contiene como ingrediente activo, no están limitados de forma particular, sino que puede utilizarse cualquier vía de administración y método de administración siempre que el bacteriófago ΦCJ23, o la composición que lo contiene, pueda llegar al tejido diana correspondiente. Es decir, el bacteriófago ΦCJ23, o la composición que lo contiene como ingrediente activo, pueden administrarse a través de varias vías orales o parenterales. Puede realizarse un ejemplo no restrictivo de la vía de administración, oral, rectal, local, intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, intraarterial, subcutánea, nasal, o por inhalación, etc.

En lo sucesivo en este documento, la presente invención se describirá en detalle mediante los Ejemplos. Sin embargo, estos Ejemplos tienen como fin ilustrar únicamente la presente invención, y un alcance de la presente invención no está limitado en estos Ejemplos.

Ejemplo 1: Aislamiento de bacteriófago infectado por APEC

Ejemplos 1-1. Detección de bacteriófago y aislamiento de un solo bacteriófago

Después de obtener 50 ml de una muestra de heces y muestras ambientales de áreas de una granja de patos en Boryeng, provincia de Chungchong del Sur, se centrifugó a 4.000 rpm durante 10 minutos, el sobrenadante se filtró con un filtro de 0,45 μm para preparar una solución de muestra, y después se realizó un método de superposición con agar blando utilizando la solución de la muestra preparada. El método de superposición con agar blando es un método de observación de una acción lítica de bacteriófago utilizando células hospedadoras que crecen en la parte superior del agar (unida a un medio sólido utilizando agar al 0,7 %).

De forma detallada, 18ml de filtrados de muestra se mezclaron con 150μl de una solución de cultivo agitada (DO₆₀₀=2) de APEC(E10-4) obtenida en la Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad de Kunkuk y 2ml de 10x medio LB (triptona 10 g/l; extracto de levadura 5 g/l; y NaCl 10 g/l) y se cultivó a 37 °C durante 18 horas. A continuación, la solución de cultivo se centrifugó a 4.000 rpm durante 10 minutos, y el sobrenadante se filtró

utilizando el filtro de 0,45µm. A continuación, después de verter una solución mixta de 3ml de agar al 0,7 % (p/v) y 150 µl de solución de cultivo agitada ($DO_{600}=2$) de APEC (E10-4) y endurecer en un medio de placa LB, se vertieron 10µl de la solución de muestra sobre la misma, seguido de cultivo a 37 °C durante 18 horas. A continuación, se confirmó que se había formado una placa.

Como se sabe que en una sola placa existe un tipo de bacteriófago, se pretendía aislar un solo bacteriófago de la placa formada. De forma detallada, la placa se añadió a 400µl de una solución de SM (NaCl 5,8g/l; $MgSO_4 \cdot 7H_2O$ 2g/l; Tris-Cl 1M (pH 7,5) 50ml) y se dejó a temperatura ambiente durante 4 horas, obteniéndose de esta manera una solución de bacteriófago.

Posteriormente, 100 µl de la solución de bacteriófago se mezclaron con 12 ml de agar al 0,7 % (p/v) y 500 µl de la solución de cultivo agitada ($DO_{600}=2$) de APEC (E10-4), seguido de la realización del método de superposición con agar blando utilizando un medio de placa de LB que tiene un diámetro de 150 mm. El cultivo se realizó hasta que se produjo la lisis total de APEC. Una vez terminado el cultivo, se añadieron 15 ml de la solución de SM al medio de placa LB y se dejó a temperatura ambiente durante 4 horas, obteniéndose de esta manera una solución de bacteriófago.

Después de recuperar la solución y de añadir cloroformo al 1 % (v/v) a la misma, la mezcla se llevó a cabo durante 10 minutos, seguido de centrifugación a 4000 rpm durante 10 minutos, obteniendo de esta manera un sobrenadante. El sobrenadante obtenido se filtró con un filtro de 0,45 µm, obteniendo de esta manera una muestra final.

Ejemplos 1-2. Cultivo a gran escala y purificación de bacteriófago

El bacteriófago obtenido en el Ejemplo 1-1 se cultivó a gran escala utilizando APEC (E10-4), y después, el bacteriófago se purificó del mismo.

De forma detallada, después de cultivar por agitación APEC (E10-4), una alícuota de $1,5 \times 10^{10}$ ufc se centrifugó a 4000 rpm durante 10 minutos y después se volvió a suspender en 4 ml de la solución de SM. El bacteriófago de $1,5 \times 10^6$ ufp se inoculó en la misma (multiplicidad de infección (MOI) = 0,0001), y se dejó a temperatura ambiente durante 20 minutos.

Posteriormente, la solución se inoculó en 150 ml del medio de LB y se cultivó a 37 °C durante 6 horas. Una vez terminado el cultivo, se añadió cloroformo a una cantidad de 1 % (v/v) de un volumen final y se agitó durante 20 minutos. A continuación, se añadieron las enzimas de restricción DNasa I y RNasa A de manera que se obtuvo una concentración final de 1 µg/ml, respectivamente, y la solución se dejó a 30 °C durante 30 minutos. A continuación, se añadieron NaCl y polietilenglicol (PEG) de manera que se obtuvieron concentraciones finales de 1M y 10 % (p/v), respectivamente, y se dejaron adicionalmente a 4 °C durante 3 horas, seguido de centrifugación a 4 °C y a 12.000 rpm durante 20 minutos, obteniéndose de esta manera precipitados.

El precipitado obtenido se suspendió en 5 ml de solución de SM y se dejó a temperatura ambiente durante 20 minutos. A continuación, se añadieron al mismo 4ml de cloroformo y se agitó, seguido de centrifugación a 4 °C y a 4.000 rpm durante 20 minutos, obteniendo de esta manera un sobrenadante. Posteriormente, el sobrenadante se filtró con un filtro de 0,45 µm, y se realizó una ultracentrifugación (35.000 rpm, 1 hora, 4 °C) utilizando un método de gradiente de densidad de glicerol (densidad: 40 %, 5 % glicerol), purificando de esta manera el bacteriófago.

Los presentes inventores denominaron al bacteriófago obtenido extrayendo la muestra de la muestra de heces de la granja y con la actividad bactericida específica contra APEC, "bacteriófago ΦCJ23" y depositaron el bacteriófago en el Centro Coreano de Cultivos de Microorganismos (361-221, Hongjedong, Seodaemun-gu, Seúl, Corea) con el número de depósito KCCM11365P el 30 de enero de 2013.

Ejemplo 2: Estudio sobre infección por ΦCJ23 de APEC

Para confirmar si el bacteriófago ΦCJ23 purificado en el Ejemplo 1 tenía o no actividad lítica en cepas de *E.coli* distintas de APEC (E10-4), se realizó infección cruzada con otras especies de *E.coli*.

De forma detallada, entre las cepas silvestres de *E.coli* obtenidas en la Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad de Kunkuk, se cultivaron dos tipos de cepas de APEC (E10-4 y E09-35) y seis tipos de cepas no patógenas de *E.coli* (E09-1, E09-10, E09-13, E09-14, E09-15, y E09-16), respectivamente, obteniendo de esta manera soluciones de cultivo. Cada una de las soluciones de cultivo y el ΦCJ23 purificado se utilizaron para realizar el método de superposición con agar blando, y se confirmó si se formaba o no una placa.

Los resultados se indicaron en la siguiente Tabla 1.

Tabla 1

Nombre de la cepa	Formación de placa
APEC (E10-4)	O
APEC (E09-35)	O
<i>E. coli</i> (E09-1)	X
<i>E. coli</i> (E09-10)	X
<i>E. coli</i> (E09-13)	X
<i>E. coli</i> (E09-14)	X
<i>E. coli</i> (E09-15)	X
<i>E. coli</i> (E09-16)	X

Como se muestra en la Tabla 1, se puede apreciar que el bacteriófago Φ CJ23 purificado en el Ejemplo 1 no tuvo la actividad lítica sobre las cepas no patógenas de *E. coli*.

Ejemplo 3: Observación de la morfología de Φ CJ23

El bacteriófago Φ CJ23 purificado en el Ejemplo 1 se diluyó en una solución de gelatina al 0,01 % y a continuación, se fijó en una solución de glutaraldehído al 2,5 %. El bacteriófago fijado se vertió en una placa de mica recubierta con carbono (aprox. 2,5 mm x 2,5 mm), adaptada al mismo durante 10 minutos, y se lavó con agua destilada estéril.

En una rejilla de cobre se montó una película de carbono, teñida con acetato de uranilo al 4 % durante 30 a 60 segundos, se secó, y se estudió utilizando un microscopio electrónico de transmisión (JEM-1011, 80 kV, aumento x 120.000 a x 200.000) (Figura 1).

La Figura 1 es una fotografía de microscopía electrónica del bacteriófago Φ CJ23. Se consideró que el bacteriófago Φ CJ23 tiene un morfotipo con cabeza icosaédrica de un tamaño de aproximadamente 40 nm sin cola, de manera que morfológicamente pertenece a la familia *Podoviridae*.

Ejemplo 4: Análisis de tamaño de ADN genómico de Φ CJ23

Se extrajo ADN genómico del bacteriófago Φ CJ23 purificado en el Ejemplo 1.

De forma detallada, a una solución de cultivo del bacteriófago Φ CJ23 purificado, se añadió ácido etilendiaminatetraacético (AEDT) 20mM, 50 µg/ml de proteinasa K y dodecilsulfato de sodio (SDS) al 0,5 % (p/v), y se dejó a 50 °C durante 1 hora. A continuación, se añadió y agitó un volumen equivalente de fenol (pH 8,0), seguido de centrifugación a temperatura ambiente y a 12.000 rpm durante 10 minutos, obteniendo de esta manera un sobrenadante.

El sobrenadante se mezcló con un volumen equivalente de PC (fenol: cloroformo= 1:1) y se centrifugó a temperatura ambiente y a 12.000 rpm durante 10 minutos, obteniendo de esta manera un sobrenadante. El sobrenadante se mezcló con un volumen equivalente de cloroformo y se centrifugó a temperatura ambiente y a 12.000 rpm durante 10 minutos, obteniendo de esta manera un sobrenadante. El sobrenadante obtenido se mezcló secuencialmente con acetato de sodio 3M para dar el 10 % (v/v) del volumen total y un volumen doble de etanol frío al 95 %, y se dejó a -20 °C durante 1 hora.

Posteriormente, se realizó la centrifugación a 0 °C y a 12.000 rpm durante 10 minutos, y el precipitado se obtuvo eliminando el sobrenadante. A continuación, se añadió 50µl de tampón Tris-EDTA (TE) (pH 8,0) al mismo para disolver el precipitado obtenido. El ADN extraído se diluyó 10 veces, y se midió una concentración midiendo la absorbancia a DO₂₆₀.

A continuación, se cargó 1µg de ADN en gel de agarosa de electroforesis en gel de campo pulsante (PFGE) al 1 %, y durante 20 horas utilizando 7 programas del sistema PFGE de BIORAD (intervalo de tamaño: 25-100 kb; rampa de tiempo de conmutación: 0,4-2,0 segundos, forma lineal; voltaje directo: 180 V; voltaje inverso: 120 V) (figura 2).

La figura 2 es una fotografía de una electroforesis en gel de campo pulsante (PFGE) del ADN genómico del bacteriófago Φ CJ23, y se puede confirmar que el ADN genómico del bacteriófago Φ CJ23 tiene un tamaño de aproximadamente 71 kpb.

Ejemplo 5: Análisis del patrón proteico de ΦCJ23

Se mezclaron 15 µl de solución purificada de bacteriófago ΦCJ23 con un título de 10^{10} ufp/ml con 3 µl de una solución de muestra de SDS 5X, y se calentó durante 5 minutos. A continuación, se realizó SDS-PAGE al 15 % (Figura 3).

La figura 3 es una fotografía de una electroforesis que muestra un resultado de SDS-PAGE realizado en el bacteriófago ΦCJ23, y se observaron proteínas principales que tenían un tamaño de aproximadamente 40 kDa, 43 kDa, y 53 kDa.

Ejemplo 6: Análisis de las características genéticas de ΦCJ23

Para confirmar las características genéticas del bacteriófago ΦCJ23 purificado en el Ejemplo 1, el ADN del bacteriófago ΦCJ23 se analizó usando un secuenciador de titanio FLX (Roche), que es un aparato de análisis genético. Los genes se ensamblaron en MacroGen Inc. utilizando GS y el programa informático ensamblador de novo (Roche). El análisis de secuencias de un marco abierto de lectura se realizó usando los programas informáticos GeneMark.hmm, Glimmer v3.02 y FGENESB. La identificación del marco abierto de lectura se realizó usando BLASTP y el programa InterProScan.

La secuencia del genoma del bacteriófago tuvo varias similitudes con la del bacteriófago existente descrito, pero se confirmó que no había ningún bacteriófago cuyas fracciones fueran todas completamente equivalentes (100 %). Por lo tanto, se puede confirmar que el bacteriófago era un bacteriófago recién aislado.

La siguiente Tabla 2 muestra los resultados obtenidos comparando homólogos de la secuencia del genoma del bacteriófago ΦCJ23 y secuencias del genoma descodificadas de otros bacteriófagos.

Tabla 2

Consulta				Sujeto	Puntuación	Identities	Porcentaje
Nombre	Longitud	Principio	Final	Descripción	Valor E	Coincidencia/Total	(%)
contig00001_orf00004	163	1	165	proteína gp2.4 hipotética [fago vB_EcoP_G7C de <i>Escherichia</i>]	2E-23	51/55	92
contig00001_orf00002	436	1	435	subunidad A de ARN polimerasa nmap1 [fago vB_EcoP_G7C de <i>Escherichia</i>]	3E-74	142/146	97
contig00001_orf00001	324	1	321	proteína gp1 hipotética [fago vB_EcoP_G7G de <i>Escherichia</i>]	8E-46	94/107	87
contig00001_orf00005	129	1	126	proteína gp6 hipotética [fago vB_EcoP_C7C de <i>Escherichia</i>]	1E-12	37/42	88
contig00001_orf00017	1218	1	1215	subunidad A de ARN polimerasa RNAP2 [fago vB_EcoP_G7C de <i>Escherichia</i>]	0	358/406	88
contig00001_orf00011	315	1	312	proteína gp11 hipotética [fago vB_EcoP_G7C de <i>Escherichia</i>]	5E-45	84/104	80
contig00001_orf00008	222	1	219	supuesta proteína de fago [fago vB_EcoP_G7C de <i>Escherichia</i>]	4E-32	64/73	87
contig00001_orf00006	309	1	303	proteína gp9 hipotética [fago vB_EcoP_G7C de <i>Escherichia</i>]	2E-45	93/101	92
contig00001_orf00015	819	1	816	subunidad B de ARN polimerasa RNAP1 [fago vB_EcoP_G7C de <i>Escherichia</i>]	9E-152	261/272	95
contig00001_orf00009	258	1	252	proteína gp9.2 hipotética [fago vB_EcoP_G7C de <i>Escherichia</i>]	3E-25	59/84	70
contig00001_orf00013	351	1	348	proteína gp14 hipotética [fago vB_EcoP_G7C de <i>Escherichia</i>]	1E-60	107/116	92

Consulta				Sujeto	Puntuación	Identities	Porcentaje
Nombre	Longitud	Principio	Final	Descripción	Valor E	Coincidencia/Total	(%)
				<i>Escherichia</i>]			
contig00001_orf00019	879	46	876	proteína decoradora de cápside [fago vB_EcoP_G7C de <i>Escherichia</i>]	4E-119	220/277	79
contig00001_orf00012	381	1	378	proteína gp12 hipotética [fago vB_EcoP_G7C de <i>Escherichia</i>]	1E-61	112/126	88
contig00001_orf00018	183	76	180	proteína gp16.1 hipotética [fago vB_EcoP_G7C de <i>Escherichia</i>]	5E-08	25/35	71
contig00001_orf00020	189	1	186	proteína gp17.1 hipotética [fago vB_EcoP_G7C de <i>Escherichia</i>]	4E-28	61/62	98
contig00001_orf00023	186	1	183	proteína gp17.2 hipotética [fago vB_EcoP_G7C de <i>Escherichia</i>]	1E-24	58/61	95
contig00001_orf00027	507	1	504	dCTP desaminasa [fago vB_EcoP_G7C de <i>Escherichia</i>]	5E-87	157/168	93
contig00001_orf00025	1053	1	1050	proteína gp24 hipotética [fago vB_EcoP_G7C de <i>Escherichia</i>]	0	331/350	94
contig00001_orf00026	1178	1	1173	proteína gp25 hipotética [fago vB_EcoP_G7C de <i>Escherichia</i>]	0	374/391	95
contig00001_orf00029	279	91	219	supuesta proteína de inmunidad de membrana [fago vB_EcoP_G7C de <i>Escherichia</i>]	6E-17	41/43	95
contig00001_orf00031	444	1	441	proteína gp29 hipotética [fago vB_EcoP_G7C de <i>Escherichia</i>]	8E-70	133/147	90
contig00001_orf00032	945	1	942	timidilato sintasa [fago vB_EcoP_G7C de <i>Escherichia</i>]	3E-148	261/314	83
contig00001_orf00034	213	1	210	proteína gp31 hipotética [fago vB_EcoP_G7C de <i>Escherichia</i>]	2E-33	67/70	95
contig00001_orf00037	2568	1	2562	proteína tipo rHA [fago vB_EcoP_G7C de <i>Escherichia</i>]	0	734/854	85
contig00001_orf00035	327	1	321	proteína gp32 hipotética [fago vB_EcoP_G7C de <i>Escherichia</i>]	2E-25	79/108	73
contig00001_orf00045	305	1	297	proteína gp40 hipotética [fago vB_EcoP_G7C de <i>Escherichia</i>]	1E-45	93/99	93
contig00001_orf00043	531	1	528	proteína gp38 hipotética [fago vB_EcoP_G7C de <i>Escherichia</i>]	4E-92	168/176	95
contig00001_orf00041	351	1	346	proteína gp36 hipotética [fago vB_EcoP_G7C de <i>Escherichia</i>]	8E-56	108/116	93
contig00001_orf00048	981	1	978	proteína gp42 hipotética [fago vB_EcoP_G7C de <i>Escherichia</i>]	1E-176	316/326	96
contig00001_orf00044	2580	1	2577	ADN polimerasa [fago vB_EcoP_G7C de <i>Escherichia</i>]	0	830/859	96

Consulta				Sujeto	Puntuación	Identities	Porcentaje
Nombre	Longitud	Principio	Final	Descripción	Valor E	Coincidencia/Total	(%)
contig00001_orf00051	804	1	887	proteína de unión de ADNmc [fago vB_EcoP_G7C de <i>Escherichia</i>]	1E-110	215/229	93
contig00001_orf00059	759	1	750	proteína gp44 hipotética [fago vB_EcoP_G7C de <i>Escherichia</i>]	8E-138	246/250	98
contig00001_orf00042	1311	1	1308	ADN helicasa [fago vB_EcoP_G7C de <i>Escherichia</i>]	0	423/436	97
contig00001_orf00040	396	1	393	proteína gp35 hipotética [fago vB_EcoP_G7C de <i>Escherichia</i>]	1E-51	119/131	90
contig00001_orf00039	2049	1	2046	proteína tipo rHB [fago vB_EcoP_G7C de <i>Escherichia</i>]	0	576/665	86
contig00001_orf00055	123	1	120	proteína gp47.2 hipotética [fago vB_EcoP_G7C de <i>Escherichia</i>]	3E-13	34/40	85
contig00001_orf00053	441	1	294	proteína gp47 hipotética [fago vB_EcoP_G7C de <i>Escherichia</i>]	2E-25	73/103	70
contig00001_orf00049	2154	1	2101	proteína DNS [fago vB_EcoP_G7C de <i>Escherichia</i>]	0	695/717	96
contig00001_orf00047	498	1	495	supuesta endonucleasa de asentamiento de HNH [fago vB_EcoP_G7C de <i>Escherichia</i>]	1E-90	160/165	96
contig00001_orf00052	555	1	552	proteína gp46 hipotética [fago vB_EcoP_G7C de <i>Escherichia</i>]	1E-98	181/184	98
contig00001_orf00063	444	1	441	supuesta proteína estructural [fago vB_EcoP_G7C de <i>Escherichia</i>]	1E-47	109/153	71
contig00001_orf00065	842	7	840	supuesta proteína de cola [fago vB_EcoP_G7C de <i>Escherichia</i>]	9E-136	265/278	95
contig00001_orf00081	10713	2713	10710	ARN polimerasa de virión [fago vB_EcoP_G7C de <i>Escherichia</i>]	0	2410/2689	89
contig00001_orf00071	345	1	342	proteína gp58 hipotética [fago vB_EcoP_G7C de <i>Escherichia</i>]	2E-57	113/114	99
contig00001_orf00076	1221	1	1218	proteína gp57 hipotética [fago vB_EcoF_G7C de <i>Escherichia</i>]	3E-170	386/406	95
contig00001_orf00068	642	1	639	proteína gp55 hipotética [fago vB_EcoP_G7C de <i>Escherichia</i>]	5E-102	206/213	96
contig00001_orf00064	2655	1	2652	proteína gp53 hipotética [fago vB_EcoP_G7C de <i>Escherichia</i>]	0	810/887	91
contig00001_orf00060	519	37	513	gp49 [fago N4 de <i>Enterobacteria</i>]	2E-65	144/159	90
contig00001_orf00069	1203	1	1200	proteína de cubierta principal [fago vB_EcoP_G7C de <i>Escherichia</i>]	0	359/400	89
contig00001_orf00072	2271	1	2268	proteína portal [fago vB_EcoP_G7C de	0	735/761	96

Consulta				Sujeto	Puntuación	Identities	Porcentaje
Nombre	Longitud	Principio	Final	Descripción	Valor E	Coincidencia/Total	(%)
				<i>Escherichia</i>]			
contig00002_orf00005	348	1	342	proteína gp71 hipotética [fago vB_EcoP_G7C de <i>Escherichia</i>]	1E-51	99/114	86
contig00002_orf00002	1593	1	1587	subunidad A de terminasa [fago vB_EcoP_G7C de <i>Escherichia</i>]	0	521/529	98
contig00001_orf00074	636	1	630	N-acetilmuramidasa [fago vB_EcoP_G7C de <i>Escherichia</i>]	4E-103	199/211	94
contig00001_orf00073	225	2	189	supuesta proteína transmembrana Rz/Rzt [fago vB_EcoP_G7C <i>Escherichia</i>]	5E-24	55/56	98
contig00001_orf00072	330	49	321	proteína gp63 hipotética [fago vB_EcoP_G7C de <i>Escherichia</i>]	2E-21	66/91	72
contig00002_orf00001	711	1	708	supuesta proteína de cola [fago vB_EcoP_G7C de <i>Escherichia</i>]	4E-134	232/236	98
contig00002_orf00003	690	1	687	proteína gp69 hipotética [fago vB_EcoP_G7C de <i>Escherichia</i>]	5E-114	223/229	97
contig00002_orf00004	279	1	276	proteína gp70 hipotética [fago vB_EcoP_G7C de <i>Escherichia</i>]	3E-27	69/92	75
contig00002_orf00006	815	1	312	proteína gp71.1 hipotética [fago vB_EcoP_G7C de <i>Escherichia</i>]	2E-43	84/104	80
contig00003_orf00004	2115	64	2112	proteína de espícula de la cola [fago vB_EcoP_CBA120 de <i>Escherichia</i>]	0	510/689	74

Ejemplo 7: Ensayo de estabilidad de ΦCJ23 dependiendo del pH

5 Para confirmar si el bacteriófago ΦCJ23 puede tener estabilidad o no en un ambiente de pH bajo en el estómago, se realizó un ensayo de estabilidad a un intervalo de pH amplio (pH 2,1, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 5,5, 6,4, 7,5, 8,3, 9,2 y 11,0)

10 Para el ensayo, se prepararon varias soluciones de pH (tampón de acetato de sodio (pH 2,1, pH 4,0, pH 5,5, y pH 6,4), tampón de citrato de sodio (pH 2,5, pH 3,0, y pH 3,5), tampón de fosfato de sodio (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 A continuación, se mezclaron 90µl de cada una de las soluciones de pH con 10µl de solución de bacteriófago que tenía un título de 2,0x 10¹⁰ ufp/ml de modo que una concentración de cada solución de pH llegara a 1M, cada una de las soluciones de pH se dejó a temperatura ambiente durante 2 horas. En un grupo de control, se mezclaron 20µl de la solución de bacteriófago (2,0x10¹⁰ ufp/ml) con 180µl de solución SM y se dejó a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, la solución de reacción se diluyó gradualmente, y 10µl de cada una de las soluciones diluidas se vertieron y se cultivó a 37 °C durante 18 horas mediante un método de recubrimiento con agar blando, y el título se midió a través de la presencia o ausencia de lisis.

20 La figura 4 muestra un resultado del ensayo de la resistencia al ácido del bacteriófago ΦCJ23. Como se muestra en la figura 4, se puede confirmar que el bacteriófago ΦCJ23 no perdió su actividad y fue estable a un intervalo de pH de 3,5 a 11,0 en comparación con el grupo de control.

Ejemplo 8: Ensayo de estabilidad de ΦCJ23 dependiendo de la temperatura

25 Se realizó un ensayo para confirmar la estabilidad frente al calor generado durante un proceso de formulación del bacteriófago en el caso de utilizar el bacteriófago como una formulación de aditivo para pienso entre las formulaciones del bacteriófago.

De forma detallada, 100µl de la solución de bacteriófago ΦCJ23 que tenía una concentración de $6,5 \times 10^9$ ufp/ml se dejaron a 60 °C durante 30 minutos, y después las soluciones anteriores se diluyeron gradualmente. Se vertieron 10 µl de las soluciones diluidas en cada etapa y se cultivó a 37 °C durante 18 horas por un método de recubrimiento con agar blando, y se midió el título a través de la presencia o ausencia de lisis (figura 5).

5 La figura 5 muestra un resultado del ensayo de resistencia al calor del bacteriófago ΦCJ23. Como se muestra en la figura 5, el título del bacteriófago ΦCJ23 no disminuyó de un valor de aproximadamente 1 logaritmo o más cuando se expuso a 60 °C durante 1 hora.

10 **Ejemplo 9: Ensayo de espectro de infección de ΦCJ23 en cepas de tipo silvestre de APEC**

Se evaluó si el bacteriófago ΦCJ23 tenía o no actividad lítica en 6 cepas de tipo silvestre de APEC aisladas en la Facultad de Medicina Veterinaria, Universidad de Kunkuk distintas de la APEC (E10-4) utilizadas en el experimento.

15 De forma detallada, se vertieron 10µl de solución de bacteriófago ΦCJ23 que tenía un título de 10^8 ufp/ml y se mezclaron con 150 µl de una solución de cultivo agitado ($DO_{600}=2$) de cada una de las cepas y se cultivó a 37C durante 18 horas por un método de recubrimiento con agar blando. A continuación, se observó si se formaba o no una placa.

20 Los resultados se indicaron en la siguiente Tabla 3.

Tabla 3

Nombre de la cepa	Formación de placa
APEC (E09-6)	O
APEC (E09-11)	O
APEC (E09-35)	O
APEC (E10-03)	O
APEC (E10-04)	O
APEC (E10-05)	O

25 Como se muestra en la Tabla 3, se puede confirmar que el bacteriófago ΦCJ23 tuvo infectividad eficaz en APEC (incluido el serotipo O-78), que es una bacteria que provoca colibacilosis aviar en granjas avícolas en general. Mientras tanto, se sabe que el serotipo O-78 de APEC es una cepa que se encuentra muy frecuentemente en cepas de APEC aisladas en las granjas avícolas en general.

<110> CJ CheilJedang Corporation

<120> Nuevo bacteriófago y composición antibacteriana que lo comprende

<130> P13-5113

<150> KR 13/021501

<151> 2013-02-27

<160> 3

<170> KopatentIn 2.0

<210> 1

<211> 60125

<212> ADN

<213> parte de ADN de nuevo bacteriófago CJ23 Contig00001

<400> 1

tatcatcaac tattggagct atcatcatga ctactcaagc tactgtacgt atgaccgcag	60
gaactttact tggtagctgtt aactcagctg ctactactgt tgcagatacc ttcggtacag	120
caactaaagc agtaggtatg ctttaattcat atgtaagtac tatggcagag aaacaagcca	180
ttogtactaa attagaaatg catacctttg ttaataaaact ggcagaggaa acagctatga	240
ctgagactct gcgtaagaaa agtatcgagg aattctgcaa ggattcagag aacgctcgaa	300
tctataacgc agaattttct aaagtaattg acatcctgac taaagactaa gtcacttagg	360
agactcttcg gagtctcctg ttttgaacat tagatagata gtcaaaaagta gataactatc	420
tactttactt ctacttctaa aaaccaagac gctccgcgtc ttatggatga tgtaaatgca	480
tccactaatc attgaacttt tatccttttg tttgggtgtt ctctccgacg agttcaccgc	540
taaatcacat aaatctggag agtacaaaat gtctattcaa aaattcactt tcgggtcaatc	600
taacgctgct gcttctactg ctaaaactga caaaccaaaa gctcagttct ggctgaacat	660
tggttatgta gctaacgaag gctctgatga tgagaaattc atctctctgc ctactggtat	720
tccactggat actcaggagc cactgcctac taatagcagc aatgctgact tccgtgctat	780
gcgttgtgca cagaacgact tgetggaaca gtttaattgag tatgctcaga acctggaacc	840
aggtgaagaa ggtatcataa acctgcaagt tcaacttcgt cgtgtgaaag cagaggctgc	900
tgacatccca gcagacgaga ataaatatgc tcgtaaactg acttttctaat caaccaatag	960
actcccttcg gggagtcttt tatttttaac tagacgataa gctattttcta ctttttgagt	1020
atcttttagac gaagggtagt gaaacagtaa ccagatagat atagatttat attagaagag	1080
gaattaacca tgtagatttt catcgctttc tgtgtaattc tctactttct gggttggaag	1140
ttacgtcata aatggttgct tattgctaaa ctgccattcg ttactatcga gtgtctcatt	1200
gctagtatta aacacaagaa agcaatgact cagtactaca agcaacaagc agaagagttt	1260
gcaaagagga accagtgata ttcactaaca tagatgatgc cattgaagaa tgtatctttc	1320

gtaggtatca cactggtgta cagaaacgac actatggtgt tgtacaactc aatgggtatc	1380
aaatggttgt aagaattgta cgtaagaata aaccttttaa ctttatgtgg agtactaaat	1440
catgcgtaaa tcattaatca tgggaaccag agaagacgtg caaaagatga aagaacgtct	1500
ggttgctaag aaacagacgt ctgaaccagt acgtaagatt gttaccttca accattcatg	1560
tatcaagtaa ctaggagtcc tccattagga gggcttctat tttttattcc tgaatagtta	1620
gatatgtatt taaataggag aaataacctt gaatgaaatt gtttgatatac ttcctcaatc	1680
agctaagata gctgacagga atatccgtat ccacttacc cttccattaa gtaatccatt	1740
cactcgtaat gaaagaacca cagtagaaga tgtagaggta gcttatgaag cttacctccg	1800
taatcgctct attagtgggg acaaactaat tacagcagag atggaaagga ttgcatcctt	1860
tgtaacagat agtacaggca agcctgttg ctttaattgg acagagtctg atgttaacgt	1920
tattcgtaaa atattaatgg aggcattaaa tggctaaata taaggtaata cgctttgcag	1980
ataatgaacg tgggtattgg gcagaagtag agaaaaaac attctttgga accagtacat	2040
gggtaaaagt tagtacacat ggacacagt agtgcttcca taaatgggtt aataaagaaa	2100
ccggtgtatc cggttatgct gatactacc aatcagagat taatgacttc tatactgcc	2160
atcacattac taaggaataa acaaatgtt gttcagcact aattatggta tttgccaat	2220
ttgcaataaa ggaagaggag ttgctaata taagaagtgt agtcgtatat tacagaaaca	2280
acggaatcag aaagaatggg ataaggtgct aaataatcag cataaagaag agaatcaaca	2340
gatggctgtt aaagcatcta ctcaacgtat tcgccgtatt aactatatac aggggtatca	2400
gaaatgatta ttgcatatcc tacaggcaag actgtggaat atatgaagca tactattcaa	2460
gtgcctcact gggttaagta tatagcatta ctacctcgtc aatataagag tgctaatacc	2520
tcactaatag gattctctaa aaaacctaag ctaacagaaa acaatatctg ggtatcctct	2580
gggagacaag aagagattgg tttttgtgat ttgagtattg tcaataataa cgtttacct	2640
acgctggaga aagtagcatg aatattgaaa attatgaaat cactttagta acagcagaca	2700
gtaaaactgt gattaacaaa caattaaata atgaccctga gatgcttaac tgggttgacg	2760
agcaattttg tgatgttaac tcagcacagg taaccctacg gaatatgtca ggaaaagtag	2820
tagcatttac aggcaaggag ccagtatgaa aactattcta gtaatccatg attctacgtt	2880
tactgatgta gataagatga tgcgtaatat tgattatgta tctcagacaa gccaaagcatt	2940
caatgaagag tttactctgt actgcaatgc tgaatctcct ctgggttcta tccctaagga	3000
atcaggtcta ccattctcta cagagaactt cccggaagaa ccagactatg taatctcatt	3060
tatctatgac ttacatgatg gttctgaaac tagtgaatta gctatgaacc agtggcgtag	3120
taaacgtcct gtgtttgcat ttcaggtact taaaccatga agattatgtc attaggtgat	3180

ES 2 654 473 T3

gacaccaatg ctttacttgg tgtatctgca cgtccaatta tcattgttaa taaacatcac	3240
ggtaaatccg gtgagtatat tgggcgtggc tcaccattag gcaatccatt cgtcattggg	3300
aaacatggaa ccagagagca agtaattgct aagtataaag tctgggtaca agaacagatt	3360
gataaaggta atccagttgt actggatgaa cttaatcgtc tgggtaataa agccattgat	3420
gagaaaggat tagccttaca gtgcttctgt tatccaaaac catgtcatgg tgaggttatt	3480
aaagagaagc tagtaaaggc tatgtataac tactttgtag aaaatctaaa aggataat	3540
atgaaagaaa tcttagtatt cactactaat gtacttggac agcataacaa tgctgctgcc	3600
aaattagctt ataagaaaca cgggtgctgc tggggcatgg cctatggtca ttatggtaat	3660
agctttgcc ttcagtaaa ggatggttat ggtaaccgta ttaaagaagg tgctatctat	3720
ggcttcattg aaggctttat tgcatacgca tcttctaata cacaatggga tttcaaagta	3780
atgggagata actttctgga ccataacctg ttcaataatg tcaactggca tgtgctattg	3840
ccagaagcat ggcataaata cttaggtaat gottacaact attggagtta ataatactt	3900
atgaagaact atgggtctgt caagtcagag ccagagcact cacacgacac gatattctat	3960
gtgcattaca gaacgaatta aagagtcgta ctaagctggg tcacatatcc ggcttagtta	4020
aaatatctat gactagccta gtctggcctt atcagaagaa aagtaatgag tttaatggta	4080
atgggtctgca tgtacgcacg gactacatcg gtaatgaaaa cagtattcgt attacctttt	4140
ggactaagcg ttagttaatg gctgctccgc agcttttggg tattaatcac atttaggaga	4200
ataagcgatg tactcatcca ttgaacatca gaagcaactc gaaaaactat tcaataaaaa	4260
tcagctcttg cctcgcatga ggaaggaatt cgaggactcc gaagaaattg actttaaggc	4320
attcgctgcc tatttggaat ttgattataa gctgctcatt gacgcaatgg tgcagattgc	4380
cctacataaa cgtgctgaca tccaaactat gattggttct ctaatagagtc actcagatga	4440
tgctcagtac atcgctgact gtctgtataa gatggcagag aatgactgct tcaactatga	4500
ccctaccatc gacaagttcg gtgttatcta tgagattagt gaagatgtac agatggaact	4560
ggaagcattc cagtaccat tacctatcgt aagtgtcctt aagcctgtta agtgaaccg	4620
tgatactggg tactacgaaa gcagaggtag catcatactt aagaagaatc atcatgagat	4680
ggatgtctgt cttgatcaca tcaaccgcat gaacaatcaa cgtctctgca ttaactggga	4740
cgttgctaac tacgtaaaag actcccgctc taacatggat aaaccctaaag agggtgaaac	4800
ccgtcaggac tatgagaagc gtgttaaagc ctttgagaag tacagccgta cagctaagga	4860
agtaatggag ttagtgacca aagaaggtaa taacttctca ctggctcaca aatatgacaa	4920
acgtgggcgt acatatgcct gtggctacca catcaactat cagggaacca gttacaacaa	4980
agctgtactg gagttogctg ataaggagtt agtaaatgaa gactaacatt ggctcatatg	5040
agctatgggt taatgaagaa tgogtttact ccggtacata tgtgaagtgc ttatactttg	5100

aaaagcttta caagcttcaa aaccctgaga gtaaaacccat tatttataaa ctatctgccg	5160
acgtagtaac tggctaatacc atccaataag caggctctcc atagtgggga gccagaagc	5220
aaaaggaaca taaaatgcaa ctgttaaccg ctaaacaata cctgaaagta gatatcgcca	5280
ataactatgg tctggataaa aagacatggg atgagcgtat tgcctggttc gatgagaacg	5340
aagctaacct gcttaatctg gtagatgaag ctgaagattc tgcactgttc tatgctgggtg	5400
taaatgcatt gaaagatatg aaagcaggtg agcctattgg ttatgccgta gctctggatg	5460
ctacatcatc tggcttgcaa ttactggctt gtctgacggg tgaccgctct gctgctgaac	5520
tgtgtaacgt agttaattac atgggtgaga atggtaagcc attacgtcgt gatgcttata	5580
cagtcattca tcacaagatg ttggacatcc ttggtgaagc atctcgtatt aaacgtagtg	5640
acactaagca ggcagttatg actgcgttct acggctcaga agccaagcct aaagaagtat	5700
tcggtgaagg tattcgtctc aagacttttg agaattgaat ggaaactgtt gctagtggtc	5760
cttgggcatt gaacaagttc ttactgcaat gtggtaatcc agatgccaac cgttacatat	5820
ggatacttcc tgacaacttc cacgctgtca ttaaggatcat ggttcagaa gtacagactg	5880
ttaacttctt agggcaaacg ttcgacatta ctctgatggg tcagggtact gaagagaaga	5940
ctcgtatgct ctctgctaac atcaccact ctattgatgg gatgggtgga cgtgagatgc	6000
tgcgtcgttg taacttcgac cgtgacttag tgggaagctgt gcgagaactc tgcgatgaag	6060
gtccatcaga atatggggag attgcaggtg atctggagaa ggtacaagag ctatggagcc	6120
attatgagaa gtctggcttc ttatctttat ccactctgga ctatcttgac ccatgtacta	6180
ttgcttatgt agaccgtcag gtagtagcag atatgattga cactctgcct aagaaacccat	6240
tcctgtaat gactgtacat gactgcttcc gttgccatcc taactacggt aatgacctgc	6300
gtcgtcagta caatcagatc ctgtctgata ttgctaagag tgacctactg ggcttcatcc	6360
tgtctcaggt actggggcaa gagttctctg ctggtgaagc ggatgacagc ctctggcagg	6420
acattcttga aacagactat gcgttgagtt aataaactag cctcattcct tcgggagtg	6480
ggcatatttt ttgcttggag gtaacaacta tgctaatacc ttttgaagta atctctcagt	6540
taatactgat agttttatct gtactggttc tgtctacaat agttcatgcc cacaaatcta	6600
agtttgctta ttactactat ggagcatact cactaggctg ctttgtaatg gcaggatgga	6660
tagcttttgc tatctactgt gtaacaact aaccctcta acggagggtt tattttttta	6720
catgtcatgt atactaactc tgctatttac ttatgaggaa attgatatgc caactttgaa	6780
agtaggtttt aacaaaacca ctaatgttgc aactgtactg gatgccagtg gttctatccc	6840
aggtgggtcc gtagaagtag gaacctttgt acaccagat gccacttacc ctgatagctt	6900
agttatcttc catggtgttc gtgacctgct gtataaacgc tctgctaaag atccttctaa	6960

agaaggcttc	tggcctaaca	acatcgtgga	tatgcagtct	atctctattg	atatgaaagc	7020
tactccacga	ctgactattg	ctaccaaact	gcctcgtgta	gtctctacta	tcgaagggtga	7080
agacatcaac	tggcacgttg	atgtagcagg	tgggaaagca	ccatttactt	ataaatggca	7140
attcaaagct	gatactgctg	gagcagcatt	cgctgatatt	gattcagggtg	agaacgaatc	7200
cgctgctact	gcaacactga	ctcttaatga	cgtaacagct	acttctgctg	gtacttacaa	7260
agtgattggt	actgatgcta	atggaaccac	ggtagaggat	gagtcactat	tagctgtagg	7320
ctattacgaa	gcaagttcac	tggtagctac	tcctgattcg	ctggctctgt	ctgttgctgc	7380
tgatacaact	gctggtaaga	ctgtaacaat	tgttgctatg	cctgttggtt	catcttctgg	7440
tgttttatct	atcaagactg	ctccagattc	tggctcgtgt	acggctacca	ttgctggtaa	7500
cgtactgaca	gttaagccag	tggctgctgg	tgatactact	tctgtagtag	ttaccaatgg	7560
tacggtagat	ataactatcc	ctgttactgt	tgagaataa	gggtattctt	tgtttggggt	7620
tataaacctt	gagataaaac	cctcaagttt	gacctcccta	ttgaaggag	gtcttttttt	7680
gacttaagca	tcctggagcc	aggaaatgta	caaagaaatt	gcattcttct	cattcttatt	7740
aggtgggtta	ataggtgcag	gatttgtagc	tatttcta	acctactttg	gttctactcc	7800
aaattctgta	acgcaaacc	tcaagcatga	atgtgaattg	aatattctct	gtaatcaaaa	7860
ctgtgtaatg	cagttcgtac	cggagaagaa	atgaatatcc	acaatctaca	tttggttgag	7920
aaactgtatg	aagaatacaa	caacaaccga	caacaattag	ctagtttgaa	gaagtcacca	7980
catatggtga	aagtatcatt	caatggtacg	gatttaggac	cacaagccc	tacaagaata	8040
cttctggac	tactgtcctt	ttatcaaagg	agggttgctg	ttttagagaa	acgctttgaa	8100
catttaggtg	tagatttatc	accacttcca	gatgaaggag	aagagggatg	aaagtaacaa	8160
atcgttctga	gaacaatgag	gtaactttcg	gtgatgtgga	gcctgcta	ggttttattt	8220
ataaccagac	agtgtgttta	aagattcact	tacctgatgg	taaacctgct	gctgttgctg	8280
tagaaactgg	taaatcattc	tgtctatctg	caagtacatt	cgtaacacca	ataaacctgg	8340
aaggatatta	cctttgaaat	taacacagtc	ccaagcaatc	ttccttcgta	tggttcaagg	8400
tggctctgcc	accagcaacc	gtaataacaa	aaccgcacag	tctcttaaga	agctgggctt	8460
agtacagttc	aatgctggtc	ttgggtggtc	attaaccctt	atcgggtgtac	ttaaactcaa	8520
tgaattaaaa	ggtaactaaa	tgaaaacttt	atttaaagggt	attgcagtag	ctgcactgat	8580
agctttggct	ccaaatgcac	aagctattga	accagaacct	atcttggaag	gtgctcaggc	8640
ttatctggat	gacactcgtg	atgcgttcgg	acaaggatc	ttcatgggta	gtatgatctc	8700
ttacatcgag	agtactaata	actgtgttcc	tgaagggtatt	aagtattcgg	tcattctgcc	8760
taagattgcc	aaagtagtta	tttatgactc	tgcaatcctc	aagatgaaga	atacatctca	8820
aattgttggtg	tattcagtag	acaaggcgta	tcctgcact	aaatctta	tagcaattcc	8880

ES 2 654 473 T3

attagcttta ggagagtaag taaatggcaa gcatcgactc cttgaccgta tgtaattcac	8940
gtcaagcccg taactttatt atccgtgctc tgaaagcagg taacgtaccg ttcctgactt	9000
catcacctgg catgggtaaa tctgcaatca ttcgttctat tgcagaagaa tttggtatga	9060
aactgataga ccatcgctctg tctacttctg ccccggaaga cctttctggc ttaccattcc	9120
gtaatggtga ccgtgcagag tttatcccat tcgctgactt attcccgatt gagggggatg	9180
aagtaccaga aggttataat ggctggctcc tgttccttga tgagttcaac tcagctaaga	9240
aagaagtagt agctgctgca taaaaactaa ttctcgaccg tatgactggt cagaaaaaac	9300
ttcatcctaa tgtgatgatt gtctgtgctg gtaacaaagc tactgaccgt gccattgtta	9360
atcctctggg tactgcaatg cagtctcgtg tggttcactt tgaaatggaa ctttaacttcg	9420
acatctttgt tgaagatgta atgattcctc aacaatggga tgaacgtctg gttgcatttc	9480
tacatgctaa cccaggttat ctacatgact tcgaccacgc tcataagaac aaaacgttct	9540
gttgccctcg tacctgggac tttgttaata aagacctcaa gaaccttcca gaagggtctc	9600
tgctgatga agattccctg tactacagtg gatttggtac acctggttaag gctgtagagt	9660
ttgttcaatt cactcaggtg tataatcgta ttattacgat tgagaaagtg gtcaaagacc	9720
cattgggttg tccactaccg gaagataaca acctgtgttg ggctactgtt aacctctag	9780
ctaacaaaac tactgaagag aacttcgctg atgttcttca gtacatcgaa cgctttaaaa	9840
cggtcaccca taagattctg tacttccgta cagtaggcag aacattacca gaacttcagg	9900
ctactcctga atggcgtaag gctgctgcta atatctctcg ttacattcac ggataaaaaca	9960
atgaaccaat ttcctcagca cacacttagt gatgaacaac tcatgcgcga atatgaccgt	10020
attcaggcgc aggcgtttct cggacgcagt gctgccttct ttggttcatt actatgtagt	10080
cttaaattct catggaaacg tgaggattgt cccactgcat gtactgatgg gatagaactc	10140
catttcaacc cagacttctt tatctggatg tgtccagatg caagggaac agtattaatg	10200
catgaactat ggcatgtggc atatctacat gacatccgtc gtggaagccg tgacccggaa	10260
gtctggaacc aggcattgtg ccacttcatt aaccttcagt tagaggagga tggttacaag	10320
ttcactggta ttaatgaagg catttgcaaa gacctcaat ataaaggatg ggtcgaagaa	10380
gacatctacg atgacctgat gaagaacct cagaaaaggc agaagccgtc aggggggtgct	10440
ggagcaggtc ttgctggcga catgaaatcc cccacttcgg gacagtccca ggggtgctgc	10500
gtcaacaacg tagtacgtgc aatgcagagc cagaagatgg ctggtggaac aatgcccggt	10560
aagggtgctg gtcgtatgga agaggttatt acccaattcc ttaaaccagt ggttccatgg	10620
caagaagtac tcatgaactt ctttaccgac attgatgaca ctactatac gtgggccaga	10680
cctaaccgtc gttacactga catttatcta ccttcctcgg aagatgatga aggacgtcta	10740

ES 2 654 473 T3

cgacacctag cctactttga ggatgtatct ggttctatta gtagtgctga ctctctgcgt	10800
tttaactcag aggttgccca cgtaagagt caattcaatc ctaagaagat gaccctaatc	10860
accttcgacg atgttatcca ggaagaaata gacatcactg aagaagatac tttcgaagag	10920
attaagatta ctggacgtgg tggtaaaaac ctggaaccag tacgcgaatg gattattaag	10980
aataagccaa ccgctgcaat catattctct gatatgtatg ttcgtccaat ggaagaattg	11040
ccatttgata ttcctatcat ctggtgtgtt ctgaataatc ctaatgctac cgtacctttt	11100
ggggaggtag ttcatatccc taaaggaatg aaataatggg tgttaatggg aattctctat	11160
atcgttcac ctcagttgctg gatgtcccag accgtaagat atccgagcat ggtgtaagct	11220
atggattagg tgaagctggg tatgatattc gtatcaaaac ggatattacc ttctatcgct	11280
tatttgggtt gattccaatg gtgaaggctg ttgatagaaa taaagtatca cgccatttcg	11340
gcaagttcac attggcttca gcaattgaga agttcaacat gtccccttcc tgtgtagcta	11400
tcgttcacga taaatctaca tgggcaagac gtgcattatc tgtgttcaat accgtaatag	11460
agccaggatg gaaagggat ctcacctag aactgggtcta tcatggctgt aagaaattgc	11520
atatcccgcc tgggtgctggg atagctcaag tattatttca tctgggttcag gaacctgcta	11580
attacaatgg caagtatatg aaccaggaaa accaaccagt agctgctaga tcctcaaaat	11640
aaaggactat ccagcttaat caaggaaaca acatgtcagt atttcaagta actcaagaaa	11700
gtacaggat tgcctaacc attaatgca accaagtgat tgcagtacaa gaacttaccg	11760
caggtaactc tgctattact accgtaggag gtgatgtagt aattaccaa gaaacctatc	11820
gttcagtacg taattacttg aaaaaagctc ttgctcctgc aagcaaagat gctgagtaag	11880
tagctgccta aatagcccag catagttggg ctatttctga agaaactaac tcaacccac	11940
ataggaacca tcatggaatc tttagcagca atccttgctc tgttatttct attagctgta	12000
tacottatcc ctactattat tgcttttgca cgaggacacg cctctaagtg gggatttggg	12060
gtcctaataa ttgtattagg ctggtcttta gtcttctggg tagtagcact gatttgggca	12120
ctgtctaata aaggtcagaa tcaagttaca aacgtaactg ttgttcaaac caatagtggc	12180
agtaaaacag agtaactaac ctaagcatca ttgcatagtg gtgcttgtgg aagttaactc	12240
cagctcattg cttatccatc tcctaaccac agccaccta acccgtgggc ttttttattt	12300
acaggctactc ttatgtcaag cagacaaaat ggtaagtcta tcctgcaagg actggactta	12360
agtaagctgg aacaaactgc aatgcttact ttaggtaaaa ccatacatga ccaagtggaa	12420
atggatggga ttagttctga tgtctatgca aaaatgcagg ctcttattca gaaaggatgg	12480
cccagcagag tatttaatat acctacatac attccccag aaccctatct gaaatctaag	12540
gtagaccgaa tcatagataa gttctggctt aaccatgtg gagatgacat gcatctttac	12600
ctggctcaaa tacaaaagaa tcctcgtact aaggatgtgt ttaaaagtaa gagcactacc	12660

catcactacc	catggtatag	aaggggtagt	aaataactaat	gcgtatccca	ttcctaagaa	12720
aaaggggaaca	aaatcctggt	ctttataata	aaggcataga	ggatgagtat	gaactcaacc	12780
gtaaagctcg	ttcctacaca	acaaaattat	ttatggggac	taaaaccct	gatagattac	12840
tggactttgt	ttttgaacaa	gtctttatca	tatacagctt	agctatgtct	gctggttcac	12900
aagaagtaag	tgataaggca	agacatgctc	tctgtatgct	ccgtaaagag	tatgaagccc	12960
tcatgtatga	agacttgtac	tcctttaaag	aagaaaccgc	tgtagcatgt	tctgtggctc	13020
ttactgaagg	tgtagcagta	ttacaagaac	taccccgtag	tgagtttaag	ctgggtatacg	13080
ttcagggttaa	gagaatcaca	gagacaagaa	gtgggtatcac	taactatcta	aggtcattct	13140
aatgattaag	gcatcagtaa	ttgcagattc	cgttcaccca	gaaacaggaa	cccgatatcac	13200
aacctttgaa	ttggttttatc	cccgattcat	tcacagttag	tttatgactc	accgtgtatt	13260
caaccgcaat	gcttcaagta	gccgtgctat	tcctacctct	aagttaatcg	aacagggtcg	13320
caatgaacca	gtgatgccaa	gtcactgggg	caagaaccag	aaaggtatgc	aagcagatga	13380
agaactcact	cctatggaga	ttgaggatgc	taagtttata	tgggataacg	ctgcatctgc	13440
tgctgctgtg	tatgctgaac	agctacgccg	tgggcaagta	cataaacaga	ttgttaaccg	13500
tattctggaa	cccttcacac	atatccgtgt	agtggtaacc	tcaactagct	gggctaattt	13560
ctatggactg	cgtgaccaca	aagatgcaca	accggagatt	cgtgaactgg	ctcaagcaat	13620
gcgtaaggca	cacgaagaaa	gcacaccaag	agcattaccg	tatgggcaat	ggcatttgcc	13680
atatattgct	catattgacc	gtgttggggc	ttacaatttc	tgcaaacgta	atcgaattac	13740
acgcgatgaa	ccaagtgatg	aagaagtgca	tggactactt	ctcaaggtaa	gtgctgcacg	13800
ctgtgctcgt	gcttcctata	acaactttga	gggacgtccc	tctactattg	aggaagacct	13860
tggcttattt	gctaagttag	tggaaaacca	acctattcat	gcttcccaa	cggaacatca	13920
agctacgcct	atgaaccttg	gtgagaagta	tgtgaataac	atgaaccag	ttacctggga	13980
acaagggtgtt	acatccatgg	ataaagaagg	gaatctgtac	tcaggtaacc	tgctccactt	14040
tatccaattc	cgtaaattaa	ttcctgggtga	gactattact	gaatgaaaaa	actagctcta	14100
tacgcaatgc	taattagtag	cctactaaca	ctgacctacg	catacaaagt	tgcccttgct	14160
gtagaaacag	atatgcagtt	cattcgagct	agtattctgt	tctttgtaag	cgagattggt	14220
ttatgggtgtg	tttactactt	tgctcgtgac	tacgaagcaa	ttcgtgagca	agaagaagtg	14280
aaaaaaciaa	tgatacgatt	tgtagaacaa	aatcgtaagt	aaacctaaga	cctcctccgg	14340
gagggtctttt	tttggtttca	attaactctt	tcaggagggc	atatgcctgc	taaataccgt	14400
atcaaagaca	caccgcgtat	gtgtgagggt	gagaagggcg	acattgtata	tgccctgtatc	14460
caggatgatt	tcaatgctgc	tcagatgcta	acccaaatga	caaatacact	gcatgtgtca	14520

gtaacactgg accctaccgg tgactatcca tgcttcccta ttcctgccc	14580
taacctggag caaatccatg attaacctg aagtaattca tagtaaaacc	14640
ggtaaggctg tccactcag tgagattgca gtaactgggtg atattgctgc ttgtccagct	14700
aacattgcct ctctatgcat atgcatcgct gcactagcag aggaacgtaa gttatggctg	14760
gaaccaagca aggaaatgat tcaggctgggt ttagctgaag	14820
tacaaaacac gttagataac tgggaagaga acggcccact	14880
accatatgga acggtcaacg atataacaga tgacatggca	14940
tcagatatgg ctgtgtttgt attacaagca atggcaggta	15000
aacgcaatgg ctaatgtaaa tatcgctca gagaaaacgt	15060
atagcattca gattaatgggt ttaaccgagt atcaggctctt	15120
attcctaagt aatgcttttc aaaatagtcc tgtaggtcac	15180
catcctaattg atgaaccacg ggaagaagct gaacttcgta	15240
aagctatttt tgataagtgt aaacaagttc taatgtaagc	15300
aacatttaat ctggagagta aataaatggt agttgcagat	15360
accaacgaaa tagctacctc agcgacactg ggtggcaag	15420
aaacaattgc ctttggcacc tcagatgact cggcattctt	15480
ccatgtatta agtacttccc tgtataacaa tcctactctg	15540
gcagtagttc gtgagactat atgtaacagc tgggatgctc	15600
atattgaggc aggtaaaact gatacccta ttcgtatcac	15660
cattgatata gacaacttta ttaccttccg tgattacgggt	15720
agtggtattc cagatgaact cattggttcc atttatgggtg	15780
tctatgggtgc atctactaag aaagccaaca ttagtgttac	15840
tgggtggcttt ggtctgggat gtaaactctc attcgtttat	15900
acagatagct tacaggttac ttcattggaac caaggaaaga	15960
tgtctgtata taacgtagct aaggctgcga ttgagaatga	16020
tggtaagccg ggtattgtcc ctattgttac caatatacct	16080
actgaggaat cgggtctgga agttaaattc cagttaggca	16140
aacatgattt aaataccttt attcattaca tcaagtcaat	16200
ogtatttaac ggtgagatta aagctgagct tagtatccct	16260
aaactcgta aaacggaaga aggtaatagt attcaacaag	16320
gtgactacac ttactgaat acgctgggca tgtcatttga	16380
acctggttca tatgatatgt ctgatagatg gtatcagggc	16440
tatatgggta gcagtaacat atacgttcgc tacggtaatg	
taatgtaccc aattgtatcc agcccagcta gtgaagaagc	
tgtaggctctt atcctcaact tcatgaatat tattgggtgct	
gacaatttag tagttcaggc tgcaccagac acctagcta	
ttgctcctag tcgagaaaca ctgtctaacc agaagttaac	
cgacgatgggt attactactc tatgcgtaga ttagtagac	
cgtatggaga aagagattaa ggctaagatt cctgaagcca	
ttaagcaggt tgaagaatat gcctctgaat cctctactcg	
cttttgggaa tatccatctt tcttgggtgc tgttacagat	
agaactgttc aacgctatat gtcttctagt ttatggacta	
aacaacgtaa gcatcacata aagcactggc gtaacttacc	
caataaggcg ttattagctc gtccctgaata tgcaggctctt	
aagaagctgt atggtaaggc tatgcatgct cttaaggata	
ctcgtgagga aagtacatac tccccattct cagaattagt	
atatcgccat ctgcatttac	

ctcgacttgc tgctttaaaa acctctggta ttaagtggtc tggttacata atgaatcaag	16500
gcaaccgtgt tgacttggta aaaggtaaac ttactgacta ctttaggata tacaataact	16560
ctcaccaaag tattggcata ttactacca agaacgttgt agttactcga cgtttgtctg	16620
attgtgcaga ctctttctca tacttccctg aatacaatcg aggtgacctg gagcgtacag	16680
cttttgttca tgtcgttggc cctaagaaag gtgcagcaga ggaagctgta gctaagttca	16740
ctgctatggg ttatcgggtg attgacctta ctcaatataa tgagtgggac aaaccaacta	16800
acttccgtag ggaacaggct aagatagctg ctgagaaacg ggctaagaca atagctgtca	16860
ataaaaccaa agcaggagggt aaaactaatg ctctgatttc attgaatgca gttcttgggtg	16920
ctaccaggt acgtaataaa aatggggatt gggaaccag gccgtatatt cagaaagaat	16980
ttgctgaccc aagtcgtcat gagaaatatg gtttcgttga gatagaacag cctaagtact	17040
acgtactagc caatcagggt ggttctggta gtccgtgaac tgctcgaatt ggaaccatgt	17100
ggaaatggta tgagtgcct gatgagatga aagcagagac tggtgtctgt cgtaatacaa	17160
togaagctaa caaggccaaa cgacgagggtg ctatccacat tgatgatgtt cgcttttagtg	17220
aattgatgtc tgttattacc agcaaaggct tcaagaaata tgttactgaa catcgcatcg	17280
gtattcttga atacgtagga ctggatgaca gggaatactg ggaaattcta gacatactgg	17340
gtctaacctt caaaccttca cagaatctga ttttcaaacc agagtatgaa tgggcataatg	17400
actttttacg aaatcgacca caccgacaaca aagaaaaact tggtgaaatg ggttgattta	17460
agtcagttga tgacttagag ccatatgtaa aactgggtta tccccgtaac cataagtact	17520
ttaaagtact taatgattac aaagaattat tcagttatag ctggaataaa aatgacatcc	17580
tacagacgct ggacttaggt agtttgggtca aacaccttaa gaagaatcca gaggatattc	17640
ctgggtttta gtccctctac cgtaatcgtc taaataaaact gaaaggtaac taatctgatg	17700
aaaatcgaac tgatttctat catcgactg gcagttgaca gtcgtaacct tacattgtgg	17760
aagcccgatg gctccacgat tgtatatcct cagagagacc caccgggttg tgcatttgta	17820
tctgaagctc aaactaaagg tctgggaact accaaagacc aaatagaagt aaacatcgca	17880
ccagaagtaa acctgcgtac tgaatatctg gaagcagaga agaacactaa cggattcgtc	17940
cgtttcttca aggtagctaa agctaaactc aaagagttct tccaggatgg tacagggtgtt	18000
caacctgacc gtattatttc tgatattaag ctgggtaac ctactaagac actggtgtct	18060
aaagctatgg atacctttct ggctgtacag gccaatgaac cagaagtaac tgtaacagat	18120
ggttgttatg acaaacgtga caatctgatg tgggttactg gctgggacaa agaccataac	18180
catcctgcac tgggtcgttt tattaacgac gtaatgggtt gtgggtatga atatactaac	18240
accatgctca aacaggaatg gcctgttgca gttcgtgcag tatctgatga tgaaatgggt	18300

ES 2 654 473 T3

gagtttgcta	aacaagccga	acacatcaaa	ggggttcatg	ttgtattcac	cagtcgtaaa	18360
catacccac	caccttacat	tgaagtaact	aaagttacga	accaggataa	gctggctgct	18420
gcctcggaga	aactagctgc	attgggtgct	attagtactg	atgacgctaa	cttccacacc	18480
gatgtgaagg	aagatgaagt	ggttggtgct	gttaccaaca	atggggttat	ccccggagtt	18540
gagaacctgc	aacgtcactt	acgtcagtct	gccaaagctga	aagactacaa	gggctttact	18600
aagttccttg	aacgtctggc	tccggttatt	aaagaccgtc	tgactcagt	agaagacctg	18660
atgaagttca	tggaaactgc	tgaactgcct	attgccgatg	atggttcaat	cctgttcctc	18720
aaacgcctta	agtctagtgg	tatagaaaac	ggtaaaccgtg	tattcgttga	ctgtcactcg	18780
ggtaacattc	gtcaatgggt	aggctgtaaa	gtgcaggtag	gcgaagacct	ggtagaccct	18840
gaccgtcgtc	aggattgctc	taacggctctg	cacgtagcat	ccatgagcta	tctacgtggc	18900
ttcgggtgga	atgtgaccat	ccttggtaaa	gtagcaccgg	aagatgtatt	tgctgttcct	18960
cagtacagca	ccaataaaat	gogtgtatct	gcatacata	ttattgctga	actaccggaa	19020
gaggaacgta	ataatgttaa	taatggtatc	tacctgtcta	agacagaagt	aggtaaagaa	19080
ttgcttaatg	atgccatcgt	tgggaaccat	agctcaccta	ccacacttat	tatggttggg	19140
ggtcattatg	gtactaacct	caaatacact	aatctcacat	ctggttctgt	agaacaattc	19200
cgtacagttg	ctagcaaaga	agcactgaac	atggaagagt	cactgaatga	agctgtagct	19260
gctgaaccag	tgaaggctac	tgaccttaaa	cctgttatta	agaaggctcc	tactgtgaaa	19320
gaacaaatcc	aggaactggt	caaagagttc	cttactgcaa	caaccccaga	agataagtta	19380
gctgctgctg	accttctggt	agaactgcgt	ggtaaagctc	gtaagccttg	ggctgcattc	19440
gatgtgggta	atgatgtagt	agctaagatt	gctgatgtac	gtgctaccta	tacagctaag	19500
cctatttgga	aacctaaagc	tgtaagcag	gataagacag	ttaaacctac	taaatctaag	19560
cctgctatta	atagtactaa	tgccaacatc	atcagagggt	atctagcaga	tagtggtatg	19620
tctgattatc	agaaagccca	ctccattcat	gacctgaaac	gtgcagctaa	gaagtcttat	19680
gctgctatgg	gtcttactga	agaagagtgc	aaagccattg	ataagctgaa	gcaccacctt	19740
aagtaatagc	ctgttcaaat	agcctcactt	ataataaagt	gaggctatct	ttgaagagga	19800
aataagctat	gtctaaagta	ttcagaagta	atcgcaaagc	aactgatgaa	gacatcattc	19860
gtatgaatgc	tggttggtctg	tccctcgcaa	ctatcgctaa	gacgttgggg	gttcacccaa	19920
ccacagtcac	tttgogattg	cgttctctaa	acattgaacc	agccgacaca	cgtcggacgt	19980
tcattggaaa	cgtattacga	cctttaccaa	cccatgtggc	tgattggctg	tcagaacaag	20040
ttggtcctgc	ttatgagatt	cgctcatatg	taagagactt	gattctggag	gcatataata	20100
atcgccacct	taaccaagag	agtgagcatg	acaagttcat	ccgtttgtac	gctggcaaat	20160
acggaagcct	ggttccggaa	agcagtagca	aatccgacaa	gtaagaacat	tagtagccag	20220

atggggttgcc atttggaaga agtagaagaa atgcttcaga ccatttatcc aaatggtagt	20280
tacgatgcag aattactgca acgtgcacag gatgccatta caaatctggc aaatcatatg	20340
aagcgtaaag acaatgccta tcgcattgat gttagtaccg acctgctgga ctcaactggca	20400
gaccagattg ttacagcaac tggcgctcggc actttccttg ggatgaatgt ccctggagca	20460
ttggctgaag tcaatcgctc aaactattct aagtttgaag atggagaacc tgtcttcaat	20520
gagaacatga aagttatgaa agggaaagac tacactcccc cggatttaac cccttacatc	20580
taaccctcta cggagggttt ttactggag attttaatgt ttccaaacc taccaaagcc	20640
ccactgaaca aggggcaaga agcggttgcg aaggagttct tcgacttctt gctcgaccct	20700
aatgctaccg aattcaatat tagtggccca gggggaactg gcaagacatt cctgatgtcg	20760
cacctcattg atgacactat gcctgcatat atggaaactt gctcccttat gggaaccaag	20820
cccctatata acgaagtgtg tatgactgcg accacgaaca aggctgctga agttctggct	20880
caagctactg ggcgtccaac atctacctat cattccttcc agggattgat tgttaagaat	20940
gactttaaga ctggtgaggc taatgtcgta ccgtccaaat cattcaatat taagaagaac	21000
aaaatcatct tcgtagacga agcatccatg attgaccgtc agttacttaa atatgctcgt	21060
gaaggtaact accagtgcaa actgggtattt gtaggcgatg cttctcagct tctgcctgtt	21120
aaagagaata agtctccagt gtatgcaggt aatatcccaa cacactatct gactgaacag	21180
atgcgtaccg atgcaccgga acttaaagca ttgcaccagc aattgcgtga tacggtagaa	21240
ggtaagacag gcttcctgcc tattaatgt attccaggca tcattgattg ggtacagggg	21300
gaagagatgg agaaaactgg tctcagtcac ttactcaac ctactaatag ccgtattgtt	21360
gcttacacaa atgaccagggt tattaattac aataactaca ttcgtgaagc taatggctac	21420
gtgggtgagt actccattgg tgaacagcta gtctctaact ctgctattcg cttagggtgtg	21480
gataatcgtc tgtctatcga gcaagacgta aaactcattg accaggatag cagtactcgc	21540
atgattccag ttacagatga cctggaactg gaagtctgtg atagtactct ggaccttggc	21600
tatgggtgga ttgtaagtga agtcccagta cctaccgacc cagaatactt caaccgtttg	21660
gttaagtggc taggtaaaga gaagaactgg gaaccctact tccgtcttaa agaaaccatt	21720
ccagacctac gtgctactca tgcattgtact gtccataaat cacaaggctc tacttacgac	21780
acaatcttca ttgatgcaga tgacctctca agctgtcgcc aacctgatat ggttgcccgt	21840
ctgctttacg tcgctgtgtc tcgtgcccgt aagcagtag tgttttatgg caatcttgtc	21900
agtaagtatg gtggcttaac tttctaaggg aggatatatg cctcagattg gttcagcgac	21960
tattggctcag gttgccaata gcagtgagat agtcaaacac ctgttcttag cagaactggt	22020
tcgtcttgat agtgtgttaa acggtatcat tgataagaac gaccgtatca atggtattga	22080

tatatcggtt	ggatttcttt	atcaagggga	gttctatcag	cgttctaattg	ctgccagacc	22140
tccaacctac	ggtgaacgat	taacacttaa	tccagaactt	tggcctgcaa	tggacaagta	22200
tctgaaagcc	tccagtcgcc	tgattatgga	agtacacctt	gtgaaccaga	ctgtatatcg	22260
cctggttcgt	ggttgatgt	cctatcagga	tgtacgtgat	gctttacctg	aatgcctggt	22320
agcccaggac	cagactggta	agtacaagga	actgccacgt	actcgtgaag	cagcctggac	22380
acttgctggt	gatacctatg	caataaaaca	gtatgagaag	attcttccct	ctattgagta	22440
ctatgcagct	tcccatctga	ttttctaagg	taaggctatg	cgttacatca	cctctcagga	22500
tacgggtaag	tatcctattg	ctatcctcgg	tcatcaaata	cgaagggagg	agatgattaa	22560
aacctacctg	ctgcctaattg	acctaagcat	ggaagatttc	atcttcacgt	aacttcattc	22620
tgcccccgcc	aagaagaaga	ctcctgcaag	ggagattaag	gagttcatac	agcaggagtt	22680
gcaacaagta	ctggacgatg	cagagactca	atacattatc	tgtaccgatt	ctgactactt	22740
caaaatactg	actaaagaag	caaaagcaga	ggctaacctc	ggctacgttt	gtgattcagt	22800
atggggtaag	cagaaggtta	tctatgcacc	tagctacaga	caggtctttt	atgacctcc	22860
tgtagtgaag	tctaagattg	ctcagggtat	ggatgcatta	cttaaccaca	tacgtgggca	22920
gtatgcagaa	ccaggtcagg	gaatcattga	gtttgaggct	tatccagata	ccccagagaa	22980
gattaaagcc	tggctagacc	agttgcttga	gatgaataag	ccattggcta	tagacatcga	23040
ggcattcggg	ttaaagcact	ataacgcagg	tataggaaca	attacgttct	gttggagtaa	23100
gacacaaggc	atagccttta	atgtggacta	cgagccgatt	cctggagcta	ctgaagcacc	23160
atacgggctg	atcaacagaa	atgatgttgt	togaaatctt	cttcgtgagt	tcttcattaa	23220
gtacactcaa	cggcagatgt	atcacaacat	tagctacgac	gtgtatgtgc	ttatctatca	23280
gttattcatg	gataacctga	ttgatacaga	aggcttactg	catggtatgg	aaatcatgct	23340
acgcaactgg	gactgtacta	agttaatcac	ctacctggct	actaacagtt	gtgctggtaa	23400
tcaccttagt	ctaaaagacc	aggctcagga	gtatgctggg	aactatgctc	aggatgacat	23460
taaagacatt	cgtcttattc	ctaatagagc	actcttacgt	tacaacctca	ttgatggttt	23520
atgtacctgg	tacacctatg	agaaacactg	ggatactctc	attgctgatg	accaactaga	23580
tgtttacaac	aacatcttta	agccagcctg	tgaagatatt	atccagatgc	agttaactgg	23640
tatgcccatg	aatatggata	ccgttaacca	agtagctaag	gagatggaaa	ctgacaggaa	23700
ccaggctctg	aaaactattc	gtgagtctaa	gctcatgaag	aactttaccc	tgatgcttcg	23760
tcaggaatgg	gtagatgata	agaatgctaa	gctcaagaag	aagcaggtaa	cacttgctga	23820
ctgtgatata	gagtttaata	ctaactccgg	tccacaacta	cagaagctat	tatttgacta	23880
tattggctta	ccggttcttg	gtcttactaa	gagcaagcaa	cctgctactg	acggtgacac	23940
tattaaagca	ctgcgtacac	acacgcagag	cgaagatggt	aaggaactgc	tcaatgcact	24000

tatcgactat aagctcgtgg ataagattat cacttcattc atcccggtt tccgtaatgc	24060
acaaccggga ccagatggat ggcaactacat attcggcaac ctcaatctgg ggggaacggg	24120
ttctggtaga ttatctgcct ctgagccaaa cctgcaaacc attccgtctg gctccaaata	24180
cgccaagaag attaagaaat gcttcgaagc acccccaggt tggatctttt gtggaactgga	24240
ctttgcaagc cttgaggacc gtatctcagc ttttaactact aaagacccta ataaattgcg	24300
tgtgtatact gacgggttcg atgggcactc cctcagagct aaattttatt tcggcgagca	24360
aatgcggat atagatgatt ctgtggaaag catcaactct attcagaaaa aatataaagc	24420
cttacgtagt gaatcgaaag ctcccacttt cttattgact tacggtggga cttatatggg	24480
cttgatgaaa aactgcggtt tcccggaaag gaaggctaag ttaatcgaat ccagatacca	24540
tgaaatgtat acggttagtg atgctgggt tcaagctaag ctagacgatg ctgccaaaac	24600
tggttatggt actgccgat tcggtttgag agtgcgtact cttttactgg ctcaagtatt	24660
acgtgggaca tgtaagactc cgtatgaagc agaagcagaa ggcagaactg ctggtaatgc	24720
tttagggcaa agctggtgtc tactaaataa ccgtgctggg tcagagttta tgcgtaaagt	24780
cagagccagt gagttcaggt tagatattcg tcttagtatt catattcatg atgctcagta	24840
cttcatgatt cgtgacaaca tggatacttt gcaattcacg aacaagcact tggttgaagc	24900
cgttaactgg caagaccatc ctgatattgc tcaccacagaa gttggtttgg gtggggaaact	24960
atccttgttt tacccaacgt gggctaacga gattgaaatt ccaaatcacg ctaccccaga	25020
agaagttcat caaataattc aaaaggcatt cgcgtgacca aaagtactaa agaaactggt	25080
gtcagaaaaat atcattggat ggtagcagca caggtagtat tccaacttcc taaagtggat	25140
gatggttccc tgcttaccat gaacacaatg ttgctcacag atgaacctta cgtgacctat	25200
aaagatttgg ctctgccaac tcaactctctg aaaatcagtc tggaccagcg ttctgacact	25260
tcagttgact tgaaagacat cgtttatctg tctcttagca acctgggtct gatgtctgaa	25320
ccagagttcc aggcaaacat gattcccaag gagaaataat ggctaagctc tccggtggat	25380
tgaataactg gtatgtagta ccagttaagc acctcaacg gaaagagcaa gagccatacc	25440
aagcagagtg tgaggatatt atccaagcac tgggcgatgac cttcgatgaa ggttgtgcct	25500
ttaaagctct atggcgaaat gctgctgccc gtatgggtaa tggtaaacct ggaaacactg	25560
ctgtttacga tgcagagaag ctggttcatt atgctaactg tattcttgct aaggagaagt	25620
tagctagtga gttatttccg gatcctgcta cgaatgtaaa taccgttggg agttattggc	25680
accatacaaa caatggtaaa cctcacttca ctaaagaatt ttcattcatt gagattgttt	25740
ataaagatga acgagatgaa atttactcgt ataacttcaa tcagctaagt gaaattaagt	25800
ggaactgggt tcacagatac aggattactt actaatgaag ataaccaaca accatgatgt	25860

ES 2 654 473 T3

atcactggcc ctggctgtat ggctattgca tgacgagtaa ctaattatga aacagaggat	25920
tgcccatgac aggctttttac agcttgtag ttatgaccct atttccggga tttttactcg	25980
taggaatacc ggaaaggtat ctggttacct aatgaagagt ggttacgttc aactccgtgt	26040
ggatagtgtg ttgtactatg ggcatatcct tgcattgggtc tatgtgcacg gtgtatggcc	26100
tacggataga attgaccata aggacaatat tggccatcac aactggatag ataacctcag	26160
agaagcgacc cacaagcaga ataaccagag tgctgtttta tctaaaacaa acacatctgg	26220
atttaagggg gtatcctttt caaagaattt aggtaaatac agagcaacta tttgggttaa	26280
cagtaaacca attacattag gttttacaga tgaccaaga gaagctgctg ttctctatga	26340
tgaagctgct ataactcatt atgggtgagtt tgctaaaact aataagcaat tgggactgtt	26400
atgaaactta ccaacaaaca cgacgttagt ctgactag ctgtatggct tgtaacggat	26460
gattatgatt atgtagacaa tcctaagtat ctgtctgtta ctacctgct taagccatt	26520
aagcaaatac tcatgaagca tctgttagat cttagtgacc agtcaattga tgttatggat	26580
ttctgtcca catcaatggg tactggttta catgattcta tcgagaaggc ctggaagctg	26640
ggtcataaga ctgcattgaa aaagttgggt tatcctcaac gagtaattga tgcagtagtc	26700
attaacccaa ccaaagcaga ctttgatgct aacctgacc ttatcccaat ctacattgaa	26760
cagcgtggaa ccaggatagt taagggttg actatcgggt gtaagttcga catcgtaaca	26820
gaaggtctgt tgcaggactt taagtctacc tcaacctatt cctgggttgc tggttccgt	26880
gatgatgaac ataagatgca aggcagcttg tatcgttgga ttcacaacga catcattacc	26940
gaagatgtaa tccgtattaa ctacatcttc actgacttca tgaaacacat ggctaatagc	27000
aatccgaact atcctgctaa tctgattatg cataaggata ttccgttgct atctgtcgag	27060
aaaactgaac gttgggtaga agagaagatt cacctcattg aaaagtactg gaatgcacct	27120
gaagaggaaa ttctgaatg tactgatgag gagttgtggc gaacagagcc acagttcaaa	27180
tacttctctg atgcttctaa ggtagatgta cctggagcca gaagtaccaa aaaatttgac	27240
gatatggcat ctgctcgtat cttcatggct gaaaaagggt gcaagggtgc tatcaaggtc	27300
gtggaggggc aggttaagcg ttgtctatac tgccctgtcg cgtccatttg caaacaaga	27360
gagagatatt ttccatcatg agtattgacc tgaccggagt cactcaccac cctgcaattg	27420
aagaaattgt agacgtgctg tgtaacaaga caaaaacaa cgacagagga ttcttccgtg	27480
tcgaagtagc ctacttctg gctaaaatgg catcctgcat ggggtgcaacc attgtcacta	27540
aagaccgtgg tgacttacca gtcaacattt acgctatggc attagcaacg tctggcttcg	27600
gtaaaggtea ctcggtaaat attattgaag acggcttcat gactggcttc cgtaaactgt	27660
ttatggaaga caccatgccg gtcattgcaa atgaccgttt atggaagatt gctaacgaac	27720
gtgctgctcg acaaggtaca gaccagaatg atgagtttga taaagtcgaa gcagagtata	27780

aacgtgctgg agcatatccg tttacgtttg actctggtac tccaccagca gttaaacagc	27840
tacgacataa gctgttaatg gctgggtgtg gttcaatcaa cctacagatt gatgaaattg	27900
gttcaaacct gttggctaac acggatgtat taactctgtt cctggaatta tatgaccagg	27960
gtaagggttaa acagaagtta accaagaaca ctgctgaaag tgttcgtggt gaagaactgg	28020
atggttaagac tccagctaac ctggtgctgt ttggcacgcc aagtaagcta ctagatggtg	28080
gtcagaccga agaccagttc tatgactttc tggatacagg gtagtcacgt cgttgcttat	28140
ttgccattgg gcatttagat aaacgagcac atgcaacaat gtccccagaa gaaatctacc	28200
gtaacctgat taagcaggat aacgtacagt ctctgggtta gtgggctaata cacttccaca	28260
gtctggctga tccaaacttg ttcggcttta agatggttgt agaagatgct gtgggtattg	28320
ctctgattac ttacaagatc gattgtgaga aacaagcaga agctatggct gaccacgaag	28380
aaattcgtaa ggctgaaatc tcccaccgtt actttaaaagc tcttaagctg gctggagcac	28440
tggcatttgt tgaccaaagt tcattcattg aaatgtctca tcttaacaa gcaatcttgc	28500
ttgtagaaga atccggggca gcattccagg gtattctcaa tcgtgagaaa gcctatgtga	28560
agctggctaa gtatatcgt tctgtaggta aagaagtgcac tcattgctgac ttactggagt	28620
cgttgccgtt ctataagagt ggcaatgcag ctctaatga gatgatgact cttgctacag	28680
catggggata caaacagcac atcatcatta agaaaacttt taatgaaggt attgagttct	28740
tccgtggaga gactctgaaa gagactgaca tcaatgagat gatagtggcc tatagtgata	28800
gctttgctta tgactacatt ggtgaacgtg taccgttcga ccagttgcat gtattaaccc	28860
aagctcccg tatgactgg gtaaaccatc acatgaagaa cgggcatcgt tccgaagaga	28920
acgttattcc aggatttaac atgattgtta ttgactgtga tgggtggagta ccactgcata	28980
cgtgccatga actgatgaag gaatataagt tcatgacctc taccactaaa cggcattctg	29040
atgaagagaa ccgcttccga ctgattattc caatgaacta tgagttacac ctcgacactg	29100
aggaatacaa agagtttatg aataacgtta tgtcttggct accgttcgaa acggatgaat	29160
ctgctaacca gcgagccaag aaatggatgt cctgtgagac tggttcctat cattacaatc	29220
ttgaagcaaa tctgttggac gtgcgtgact ttattcctcg tactagtaag aacgagcagt	29280
tccagaacca gatgaaggaa gtacagtcgt tggataatct ggagcgttgg ttcgctagtc	29340
gtattgctac cggtaatcgt aataatcaaa tgattaagta cgcactggca ttggttgaca	29400
gtggttggga ttttgccaa gtacagcaag ccgtccactc attcaataag aaactggcta	29460
atccattacc agatgatgaa ttgaatgcaa ccgtaatggc caccgtggct aaacgcttcg	29520
ctggcaaata agcaaacagg agtctttctt tgggttgaag gactcctaaa ttaaagagg	29580
aaaaataatg tccgaagtaa ttcccaatga tatgaacact cagctaatac tgattgcagg	29640

attctcagcg	agtggtaa	at	cagcatcact	gcgtaacatc	aggaaccagg	aacgctggct	29700
ctatctgaac	actgaggcag	gt	aaacgtct	acctttccgt	aacaagttca	atacctacaa	29760
catcgaagac	ccataccaaa	tct	gggaagc	atttgatgtt	gcctctcctg	gtggagaaat	29820
ggcagatgat	gttgatggta	tc	atcattga	ctcagcaact	tttatgatgg	atatgctgga	29880
atcccagtat	gttctgcctt	ct	gaaacac	gcaaaaggca	tggggggatt	ttgcacagtt	29940
ctttaagata	ctgctgcaac	aaaa	agtcgt	taagtttgg	aagccagtaa	tcattactgc	30000
tcctgctaaa	gacgaactgg	at	gaagctgc	tgggtgtgatg	aaaacgttca	tcccagtgaa	30060
aggctctctg	aagaataacg	gg	cttgaagc	ctacttctct	acagtgggtt	acgcagaacg	30120
tgtagacatt	aaagaactgg	aga	agtatgg	aaacaagatg	cttgaaatta	cggaggaaga	30180
acgtgattta	ggctataaac	at	gtattcca	gacccgtcca	accaagaagt	ctggttggtaa	30240
acgacttcgt	tctcctatgg	gt	atgttcga	taagtccgag	acttacattg	ataacgatgc	30300
ccagaaaactc	ttagaccacc	tgg	ctgaata	ctacgcttaa	gcgtttgtct	ggttggttaat	30360
cacttattag	gaaaatcata	tgt	cattgtt	cagtaatctg	aaagaaaaaa	ccaaaaacgt	30420
tgaagctgct	aaagactctc	tgg	gtgggtg	tggcttcgg	gcaaaagaaa	ccgatatcta	30480
cactgggtact	gtaaaagtag	ctt	acgtagg	caaagctgat	tctgggtgcag	actggatgca	30540
gttaattatt	gaagacctga	aaa	actctga	tggcgtgcct	gctggcgagt	tccgtgctca	30600
ggtgtacttc	acttctggta	at	gctaaagg	caacaagccg	acttacgaga	aaaatggtaa	30660
agagtacttc	ctgcctggct	ac	actgtcat	taacgacatg	atgctgatgg	ctactggtag	30720
tgaactgcct	gaagcagact	tc	gaagagaa	gattgtttaa	gtctacgact	acgacgctaa	30780
agcagaagtt	aataaatctg	tc	atggttcc	agttgacctg	gtaggccaga	ctgttacctt	30840
cgctctggaa	aaagttctgg	aaa	acaagca	ggttaaaggc	gacaacgggt	atgtagactc	30900
tgacgaaact	cgtgaagtaa	ac	gagattca	gaaagtgttt	cacccggaac	tgctgggtcac	30960
agtcgtcgag	gctcaggaag	cag	agaaggc	tgaaaaagaa	ctaaccacag	aactggctgt	31020
attctatgca	gcctggctgg	aaa	agaacaa	aggcaaaact	cgtgacaaga	ctaagagttc	31080
tgctgggtgg	aatggtaaag	gt	ggcttgcc	tcctaaacca	ggtgcaggtg	ctggcacggg	31140
tactgctcct	gctgggtggt	aat	cactgtt	tggtaaacgt	taatgaaaat	cccaattgtc	31200
ggtgcagaca	ttagtctccg	ca	attgggg	ttagctcgtg	ggatgctgga	cattgagttc	31260
ggcgtcttcg	agcaggtcga	act	ttaaactg	gttcaaactg	aagttgacca	caacaaacaa	31320
gttcgaacca	actccaaaga	tata	caagcc	gctcacgatt	tgtttcttgg	ttgtgaggaa	31380
tggttacgg	ctgctaaagc	agt	attcgt	gaagtaccag	taggctctca	gtctgctaac	31440
ggtatgaaat	cctatggcgt	at	gcgttaga	ttaataggtg	catttcgtgc	attgggttgt	31500
ccaatctttg	aagtatcccc	aatt	gaaaac	aaacttgcac	tggtcgggtga	taaaactgca	31560

totaaggaca	cgatgattcg	tgctgctcat	gccatctatc	ctgaagccaa	ctggctcaca	31620
gataagaagg	gcaaacttct	gaataagaat	gagcacttag	ctgatgcaat	cggtgcaatc	31680
catgctgggtg	taaatctccc	agctttccaa	aacctcctta	atttaataaa	ggcgtaacat	31740
gcaaatcatt	ttgaaccagt	ccgaagtaga	agctgctgta	caggcttatg	tcgatgatca	31800
aatcaatctt	gctggtgaca	tcaatattgt	catcaatgca	gacggtagac	cttccgttgg	31860
tatcaacgaa	gaggttcatg	aagatactcc	acccgtggga	gtagagaaga	aaactcgtcg	31920
ttctcgttaag	aaccacagag	aagctaaaca	tcgtccggta	gaaccagagc	cggaagaagt	31980
agttgaagag	gtaaaggtag	aagaaaccca	gacctctact	ggtggtcaga	acgagagttc	32040
tacgccggaa	cctgaagaag	aagcagtatc	tgaaccagaa	gcacaagaag	aagttgtgca	32100
ggaagaggct	aaggctgaag	aaccagcaga	gaaacctgct	actaagcctt	cactgttcgc	32160
tggccttaaa	cgtagttaat	ctggtaggtg	gctcagaagc	tgctgctagg	tgtggtagtg	32220
tttatagtcc	taatgctact	actggtcagg	attatagacg	tgtcggctcc	atacatagct	32280
tttatcatca	ctgtcattat	cctgtggaaa	tgtagtggtg	aacacggtgg	tgacaagccg	32340
ccagagtaac	aacaacaacc	gaaccagtgg	actttaatac	tctccgaagt	ccattgggtc	32400
aactgagact	aatatgaaca	aatttactat	tcactggctc	aacggaaagg	ttagttcttt	32460
catgggtgga	gaaccogttg	aaggaaagaa	agcatttcac	attgaatcag	aaggctgcaa	32520
aatcttagta	ccatatgctt	ggtatagaga	gggtgaagta	gaagcattaa	aaaagagtag	32580
ttaatatcgt	gaagggttct	gttagaatcc	tttgagatag	gaactcctat	cataaccttt	32640
cttaacttaa	tctttgccgt	atggcactga	cgtaggggtg	ggccccccat	ccgtcaggta	32700
aactatttta	agaatgggtt	atcacagaaa	atgtaaagca	acattcgggt	taatcaatgg	32760
cctctcccta	taggggccat	ttctgaatga	taggctatat	cccaaagggt	agtatctttg	32820
ggataaggct	tcagatccct	tatcaaacta	accgtcfaat	gttgagcatt	ttaatcacat	32880
aagcccctat	atgggctggg	ttaaatgtcg	gatagcatag	ctacctacag	catcgaattg	32940
ttaggtctta	catgcaatat	agggtataaa	gggaggactc	gtccccctcc	tcctattata	33000
atggctgagg	tagcacgtag	gcatgtgcag	agggtcgcta	cttctctcgc	tggttcgaat	33060
ccagcccccg	acctactgac	atcctatcaa	tgagtacatt	aagctaacgt	gcggagggtt	33120
acactgtagc	cggtgtaggt	ggagaagacg	gcagggtagc	tacctgtgct	tagtgtactc	33180
tttgatagtt	ttcgtaaagc	attatgoggt	tttttagaaa	cgaaccaata	acataaatgc	33240
aaacgatgat	gttgtttctg	tggcagccta	ataagccaag	cgtcagtcgg	gagtgagtcg	33300
tcctgattat	caaacgacca	tggagtgtcc	tcgtccgtgt	attagaaacg	gggagttaat	33360
caatgggtgtg	tgatagctca	aataggtaga	gcgtgaggct	acagtgtctg	atggtttgtg	33420

ggttcgattc ccacccatgc ctacagtcca gacgatatct gagtgactat aaaaacagat	33480
ggagccaggt ggaatccctg gcaattaatt ccggtgtagg tactagtgtc gtgcacggca	33540
taagtgttct ggttcgagtc cagacgccgg aaccaattat cagttgcacg agatggcttg	33600
atatgttcaa gtttggacta agtgtgacac cgctagattg gagagctgct gcggtaagct	33660
atagactcca accgggggtt cgaatccctc actggttaacc aattcaaagt agcattgcat	33720
agaacgcgaa aaggtacagc gacgttgcaa accaacggta ttgtaagggt cgagtcctta	33780
cctatgagca gtgacgactg caacagtgtc actctgaatt gtaagaatta tgggtgggtct	33840
ggtgaagtag ataggggttc attccctccg gtagagtaat ctactagcgt gcttggagca	33900
cgaataagac ttaatactgg tggttcgatt ccatccccc cctgcctattt gaggtgtaac	33960
agttaaacc agttgccgga agtgcctattc tagatacgtc gccaatgtgt gaacggtaag	34020
gctgtacagg actcggactc ccgcctcaaa ccaaagtcgc caggtaacta tggcaaacgg	34080
gtagtaacga actagtcatt cgtcaaacgc ccaccctatt atgagtcagc aagaacgcct	34140
tcacttaaac ttaaacaata taagcttaac gcaataatta tgtaggggta tghtaaggatt	34200
gcgaagaagg agccagttaa agtctggcat gactcactca tttatgccc cttagcttag	34260
acggggaaaag caaccgacta ataatcggaa ggtcactggt tcaaaccag tagtgggtac	34320
ttattaatag agaacatagt cctgattgca ttgcactcta aagacaatgc cggtgagaca	34380
gtccggcact ctaattattg aaaacatacc taacggtgtg agtatgagca gactataatg	34440
ctcaattaca gtttaactatt atcggactat caatcctgtt tgctggtaca agcaccggtg	34500
gtaatagtta actggcctag cctcattagc tgcgttaaag ctactaagtc cctcttcgga	34560
gggacttttt tatttgagta ttgatgaacg caatcatgct taagtacaaa ttcaaaccac	34620
tctatgaggc taataatggc aacagtaagt aaaaaagcaa tcgaagctaa gattaagagc	34680
gtttactatt ttaatgggtg tgatgcagtg aaatctgcat tcgttgatcc ttctgcactc	34740
ccggcagatg atttggctaa cctgggtctg gtaacctatt gtgttatcat tctggaaaac	34800
aattttaaaag ttgaagggtg atctgcttgc gtagacccaa ctatctatga tgagcagtta	34860
ggtcgccagt atgcatatga aaatgcattc aataagattt gggaattaga gggctaccta	34920
ctacgtcagg cactgcatga gaaggaagag actgctaaag ctttggcttc ctttgcagaa	34980
aacaatacct gtgatgggtg tggttgtaca atttgattca aagggtgatg gtagttttta	35040
ccgaaaggta ctgaactacc cgacaaagta gtaaggctca tgaagccaaa acaaaacaag	35100
ccctcctagt gagggctttc tcatttgagg tagttatgtc agaagaaatt aaagtccatt	35160
tcaccaacta cattggaacc aagtgtgtaa atggttttcc gatgagcaaa gaaacatact	35220
gcaaacttcg tggttgggat gtaccagcag atgaagaccc gctagaagaa ggctacttag	35280
tcgagtatcc agactctaag tccaaccatc cccaattccg tggctatatt agctgggtcac	35340

ctaaagctgc attcgaagct gcataccgtg acgtagaaaa aggttgtacc tttggtcacg	35400
cagtagagct tctcaaatca ggcttttagaa tgacccgtaa aggttggaac ggaaaaggaa	35460
tgtatatcac cttagtatct ggtgaaaatt gggccatgga taaacatgaa aataccgttt	35520
gtgagaaacg ggattggctg ggtattaaaa ccgttgataa ccagtttatg ccatgggttc	35580
catctcaatc agatgtatta gcagaagatt ggggtgttagc tcagtaaaaa taaaagcccc	35640
tcattagagg ggctttttca tttagttagt aagggttagc caagggttca ggttgtgggc	35700
acgtaagcct tgaccgaaac caaaggagta accaagattg cttgtgtcag caatactaaa	35760
gatgttgtcc tgaataggaa gaccaacgtt accaaacatg gtaggggttg gagccaacat	35820
agccatagca gcatgtactg ggttattacg aatcatggac actgcaactt ttgcagaacg	35880
aatcttaaaag ttgtagaacc acatcaaacc aacactttcc atataccac ggaatcgacc	35940
aggcagacgg tcatagttaa tgaactcttc cgttacacgc cccagtgtt cttcacgagt	36000
cttaccttta cgctgagtca gttcatcata gatgattgct ttagcaataa agtcagagta	36060
ctcaaccgtc ttctgaatac cctggaagag agcagtatcc ttagtgataa gtgcatagcg	36120
acctgcgtta cgaacagact taggcagctt atcagccagc tttccatgt attcgtggag	36180
tttaccttca gtaatcagga tgtcatcacg accaatacca gcatctgcaa ttgaagagaa	36240
ctcaccagct tccaacagag gccagatact caaacgttta tggctatcag agatggactg	36300
aatctcagcc ttgagtttac gaatctggtt cgggttagta gctgcacgta attctgttcc	36360
tgcatctacc tgacgcagac gagatttcag gtactgggtta atctcagcag tcttctgtgg	36420
aatgctctta gcaatgttct taaccggtac accacgagca accatctgat aaagggttagc	36480
caggaagtta acagcaggta cgactactga ctttaaccaca atcagagtct tagcttcttt	36540
aactaagttc tgaaccaggt tctcaccacc cattacatac ttataggcac ggttgccaaa	36600
gacaccagc atagctttct tgaaggtatc cagtgtttct ggtgaccaac gggaattacc	36660
agaccaggca tcacctacag aagctgcacg ataaccaga gcatcgttga gcatgtcacg	36720
acgtacccat aattcaccg gaccaaaca actttctgct ttctgacggg tttcaactgtt	36780
catcagctta agtgcatcgg cagttactgg gtccagttta gaaccaagaa ggttaacgta	36840
ctgggactta ttagaagcag acatcttaat gtogttctca tacatgctat gcagggttttc	36900
aatcagcata togttgaatc gctgagcctt agcttcttcc acctgacgac cacgccatac	36960
accgattgca cgagcaagat ggttctcacc ttcaatgtgc ttcagcatgt tagggccaat	37020
ggattgctca taagcaacca cattaccatt ggcatcatat acaggcagca gtgggttcatt	37080
accacgttca ccacgagcca gtgctttagt gatacggctc acggaaggct tgctcagtgt	37140
acgaccagct accatggttc ccatagtaaa gcccgtaaccg agatctacac caccagcagt	37200

attacgaacg ttctgtaaga taccttgoga gaaaggagcc tgtgcctgta ctgggtgcaaa	37260
gtagtagcta cgtgctggtc cacgattagc agagctaccc tgataagtac caagacgtac	37320
ataggatttc tcaatcaaact cagcaaactg actatcttca gcaacaatca gggttaacacc	37380
ctgcttggtc togctaggga tatatccttt gtactgggtc aagggtgcac gactatcaga	37440
cttagcttta gccatttcat ctttacgctg accaaccaga taagaagtag caaagtccat	37500
gccttcaatt tctgtctgag ccagtgaaga taacatctca cggtcagctc tattcattgc	37560
ttccagtgc tacaagtaa tcagtttatt caactgagct acatctacaa cagaacgtgt	37620
agtcttacgt tcaccagta aacgagaaat tgcagtagca ttacgtagca gggtgttacc	37680
aaccgtacct ttaatcatgt actgagccag ttgcttagat ttacgattaa tcagaggcca	37740
gtttcgtcca gcttgtttct gcaaactctgc ttccagttta ttaacctcac ggtcaacaat	37800
cttctgggtc gtcagcaagt caccgatttc atccagagac atagtgtcac gcagaacagc	37860
taagtcaagt ttaccatac cagtatgcat tgctttccac tcttcattag tcagcttacg	37920
gctgaactta gatgcgtag tggtaggcaa gtgttcacgg aactgttgac ggtcagcctg	37980
tacctgtgca cgtactgcct taatcaaact atatacagaa gcattgcct tagtacgtcc	38040
gattatgtca ttaaccaggt catggaaagg ttgcataact ttacctgggt tcattgcagc	38100
cataacacct tcagccacga ttgcaccatt cttctctgta gcaatagcag ctatcagttg	38160
tgcagcatga gcagcacctt taaccaatgg gttcttagta ttagctgcaa catcacgagc	38220
acctccaga gcacgggtag acagtacatc aatagagtc accagatact ggtagcacg	38280
gtcaatagca ttaccactag gagtagcaac ggaatcatag aaggactgtg cattgagact	38340
tgtctgcatg attgtctgag ccagtgcac cataccttcc tgtacgttg tagctttagt	38400
atcaccagct acacgagcat tcagactagc cattgcagca gtaccaatgt tagtcagcat	38460
tgcacaaaca gtattgcctg atttcttatt tgctttcatg acaggaatgt cagccagtac	38520
tttacgtact tcttactta ccattgccag accaacaag gtaggcagta aagaagaacg	38580
acctgtgca tcaaactcaa tgttgtagc acccataatg gtatcgaact tctgctgtgc	38640
atagtaacgg tcagcagggt tagtactatc cgggtcagtc atgaacgctt caacggtcag	38700
gttcttagta acatgtgtgt agtattcctg tgcacgagcc atagcagcag gggttaacagc	38760
agcctcagta gccagtgcag caacaatgtt agtaaagagg cgttgcttcc gcatattcat	38820
ggtgaagcca tgagcctgaa catcacgagt tacttttagt gcattcacta ctgcatcaga	38880
aaacttacct ttlogaatta cttgctgtac tggttctgaa ccgatgtagt cagtaatcag	38940
cttatcaaaa gtcttacct actcttccag acgagtattg tcaccatatg ctttgttatg	39000
gaacagggtg gtgtcttttg ccacagcagc agtaggagct tgtccacgca ttactacagc	39060
agagttaaac agtaggccag agaacatatc atctgcatta gccggagctt tcttacgtcc	39120

aaataccaga	cgcttgattg	cttcatatac	agcctgaacc	atagctttaa	gtgcagtggt	39180
tttcttctgc	ttaccaatca	attcacgggt	ggttaagccc	catgccatgt	actcattcaa	39240
tgcagcagct	ttagccattg	ctgggttcaat	gaagccatta	gacaaatgac	cattaatggt	39300
attgagagca	tcagcatatg	cttcacgtac	tgccgggggt	tcattcttaa	catccagagt	39360
acggaactgg	ttcatcaggt	cttcaatggt	ctggactgct	tcattaggag	tgccttcata	39420
gtgagccagt	acagattcaa	aagtagaagc	atgaaccaat	tcataacca	gagtctctaa	39480
agaaggagta	actaaataga	tggctcttct	atcaaagtta	gtccagccgt	atgcattacc	39540
tgcttcagca	gcttcaatat	cttcgggtgc	tgggcgagta	atattcttct	caatagcgta	39600
ggcatccagt	tgagaaggcg	taccataaac	aaccttgtag	tcttttagcag	caagggattt	39660
ctgtacttct	ttcaatactg	cttgetgttc	tggagacatc	tctttagcca	gcttagtgat	39720
agcagtattg	gacaacagac	gtacaccaga	cttcagtaca	cgaccaacct	gttccattgc	39780
cggctacttct	ttagctgggt	ctgcttttagc	agcacgtact	gcatcacgac	gcttatttaa	39840
ttcagcatca	aacagttcgt	tcagctttgc	tacttgctgg	tctacagtca	gaccttcaag	39900
agaaatttta	ccgtcgttca	catatggagc	accaacagca	gccatctggt	caacagtgac	39960
ttgtacctgg	ttcattacct	tgtggcgaat	atctacaccc	agagcaatgt	tacgcaggtt	40020
acgttcaatc	tggttcagca	caacacgtaa	caggtcacca	gtagcacctt	cacgetggtc	40080
atattccaga	gcagacttag	cgatagcctg	tttggtttta	tcagacagtt	tgctgaagtc	40140
tacattcttc	atgaacttag	cgtaggagtc	ataaacattc	ttgatagggt	tacctgcca	40200
ggaagtatat	acagcctcat	tagctttacg	acttgcatca	gtaatgtcat	tgataccaat	40260
gttcatacca	tcaaagattt	tcagggtatt	cttcggagca	cctttcatag	tagaaagggt	40320
ctgcatcatc	atgccatcac	cagtaocgat	ggtcataaat	ggaatacctg	ctacacctgc	40380
ctgtgaagga	gcatagatgc	tcattggcac	acgcatacgg	tcattctaagt	tggttagccaa	40440
tacttggtta	gcaacatcag	tattctcact	accagcaatg	tagaaagtct	gtgaaccagt	40500
ctcaatcatt	ggagccagtg	gagataatga	agcctggatt	tcattcagtt	ctttctgtgt	40560
taagaaatca	cccttcttcc	atgttgggtc	tttttctttt	tctgccagtt	tctcctgaac	40620
acgttgctgg	aacatgtctt	gcagaaccag	agattgaatc	tgggtagctt	tctgcaaatt	40680
ctcagtagag	tacatcagac	cttcacccac	ggtatttcgg	ataccagtac	gcattgggtc	40740
aacgaacaga	tggagcatat	tctcctgcaa	gttcttcaga	gcattacctg	atacagtaaa	40800
cttctgaggg	tctaacttac	cagtcagagc	accatctacc	tgctgaatag	acaactcacc	40860
tttacgcata	accggaacat	taccagttag	tgcttcata	gaagtaagga	aagtatccag	40920
catagcctga	gcatcagcct	cagacgcagc	ctccttacca	aacatagcca	tagctgggga	40980

aatgctaggg tcagcagcac gggcttgtag aacgtcactg aatcgttcat agatgacatc	41040
agtaattgca ctaaccattt tgcctgcaat accacgagca ccagaaccat agatggtaat	41100
agtcagtggg tttttagcga taccacgttt cagggtccaga gtaccatctt cattcaaatt	41160
aaagtcttta atgaacaggt ccattaactt ctggagatgg ttcattctgg tcataacagg	41220
aacgttgta cggtaagtac tacgtaattc attcagtgc tgttgacagac cattagtgg	41280
tgcttcatac aggtcaacgc tgcctcatg cgaatgatgc tcgttcattg tcttaccagc	41340
tttaccgaag aacaaaccac ctttggcagt attcttaatc cagtctgggg tgaacttacc	41400
accagtcatt aataccattg cgttgattgg tccgttggtt acaccatcag cttcaacgta	41460
cagtggggta ttaaagttgg tacggtcac actgttaagg taacgggcat attccatcag	41520
agccataaga gctacgaatg atttatcact acccaaagaa gtcttcagaa tatccactgc	41580
atcggcaggt aagtgtccag acttatcaaa ttcaaccatc atatcaacgg caggtttaag	41640
tttgccctcc agagctttag tcagctcatc tgacataact tcacgggaca ttttatgaac	41700
tttgataccc aatgcctgag ccagtccaag ctggaagtca gagaacgttt gactgttttc	41760
attacttaag tcgatggtag agaaggttg aaggattgct tcacgaacca gcttactgga	41820
ttgtgggttg ttcttaccaa gcatctgcac acgacctaca cgggtcatgt tgtagccgta	41880
gtgaataggt gtatccagtc cattctcctg ttcttaatt tgattgatta caccaaacia	41940
ggaatcatac gccatggaca cggacaggtt ttaccttcc agagacttag cagtattcac	42000
attcagcaat tctggattaa gagcaccagc acccattaac tccagaatgt tgtcacaacc	42060
caatgcttca tagaaattaa ccatcggcat atgtacacga aactcagtag cttgttctgc	42120
tttgagagca gctttctgtt ccgggggtatt cttaacagcc ggggttacgta actgagtttg	42180
agccacggaa ggaatgtcat caccagata caatttctct actgggttcta aaaggacagt	42240
ttcctcaata gcagtaggga atttattaat ggcacgtta tcatccagct tctcaatggt	42300
atacagacca acagtcttat tagattctgg gtcaatctca gacacatcta acatggactc	42360
tttaacttca cccatctcaa taagggaaga cagaatctct gtagccattg ccattgggat	42420
acccttggtg taccacagag gtgcattagg attacgattc aaacccaat aggattcaat	42480
cttttgagcc agtgagttag tagcttcaac cagggtctga gcattctcga agtcagccag	42540
aataccttct ggtagcagag atgcttccac accagtaata gcagctacgt ctttcatgtc	42600
tttaacagca gcattctgtg tagcagtcga tcgccattgc agaccagcaa gtacagcagt	42660
ttctaatagc tgggtcattga acttaagggt gtcaccatct ttctctacga tgtaagtaa	42720
cttaccacct acccaacggt tagcctcagt acctccgca aaacgtttac caacgttctt	42780
gttagcaagg aacttagcca gacggtcaga cagagtagtc ttcagagttt caccaaactc	42840
aaataagtcc tgataacgct taatcacatc acttgtgaga gcgttatttt ctttttgagt	42900

ES 2 654 473 T3

gaatgcttca	aagcgagcag	cagaagacag	tgctttctta	acatcagtca	aaggagattc	42960
agaaccaatg	gtacgagact	taggctcttc	tggtagggaa	aatgcttta	ggaactgggt	43020
tggtgtctta	tcattattat	agacaggga	cactgtttcc	atttccgata	aagggtttacc	43080
accaacggta	tagtctgctt	tcagttgagc	cagtgtatact	tcttccttct	caacggttatt	43140
ggtattacgt	tcagacgtat	ctacaccaat	ctgaataagt	gcattgtttg	cttcaacgaa	43200
agattgaaca	gtattgaatt	gttcagcagt	cagtttctga	ttatcaaaca	gttcagagaga	43260
tacaaatggg	tgctcactac	ctttatagaa	ggtagagcga	atagcaccag	tatccagaga	43320
catatcacga	taaccatcat	gcccaaatac	gtcggacaag	ctgatatggg	cgccattaga	43380
accaaccaca	gtaccatcag	caaacaacca	agggctttct	ctacgggtcac	cattcttatt	43440
aagagtttcc	tgtgaaatag	tattttcttt	cacataagca	tctctttcag	attcagtagt	43500
agagaacttct	tctgcttttg	gactagtctc	tttagtagga	gcagtcttat	tttctaccac	43560
tggtttatct	ttaggctgta	cagtagtggt	gtcctcttgc	actagtgcag	gagtttcatc	43620
aacctgattc	actggttcat	tagtctgttg	agactgagtg	gcacaaagac	caccttgaag	43680
gaactcttta	actacctggg	cagctggctt	gttcagacgt	gaatccaacg	aggtaacttt	43740
cacatgagaa	acattaagct	ccgggtaagc	cgtagcaagt	gcgttagcaa	tgctcagctac	43800
ggtcttagct	tccagtgcct	cttgctgggc	aaacttaaca	gacttgatat	cgtaaggatt	43860
gacaccgagg	ccagtacgac	tacgtaccca	ttcacgggaa	ggcgagagag	cctgataatg	43920
aacagactta	ttcttatccg	cattccccga	aatcagatgc	tcattcaacg	ctccgacctt	43980
attctgcatg	tgctggggca	acttcataaa	atcgctcaga	taagcggagg	ccaaatcgaa	44040
gttaccagag	ttatacgag	aacgaatgcg	tttcgcatgt	tgcaacgcag	agtactgtcc	44100
ttcattagaa	cgagactcat	cggttttaat	ctgtttacta	acaatatctt	gaggacgtaa	44160
gcctagttct	tctgctttag	cgctgaactc	tcgtgcaccc	tgtaataagg	cagcagcaga	44220
ttgcagggca	gcacgttgac	gattccccag	tgtaattctta	ccttcacttg	catgtttcag	44280
aacctggttc	actgaatctg	catccagcac	ttctggagat	acatcagcag	ccatagcaat	44340
gttggttgct	tggtgctgat	tagcttcttc	agtagctttc	agcttaccgg	cttcagcctg	44400
ttctctgaatc	atggaatgga	tggcacgaaa	tgacaggagt	actttagggg	tattctgtac	44460
gttagccatc	aggccggaga	attggtctac	gattgcagca	gcaggggaat	cttggtccag	44520
attagccaaa	gcacccgggt	cacggttaat	gaagctatcc	atagacatga	tattgtcata	44580
catctggatt	gcagcttcca	tttgaacgtt	agggctcttcg	gcagtattaa	ccaagtcagc	44640
catcttctga	atagcttcta	cacgggttagt	ggaaccagaa	acagcttcac	ggattgctgg	44700
gttagtttgt	tccaattcta	ccgggtcaaa	cttcattgcc	tgagttaagt	cagcagcata	44760

ctgggtagca	gcagctttct	cttctggaga	aatatccatt	gcattccactg	cttctgaac	44820
agttgcttga	gcttgctctg	cctgagcagt	agcttcttgt	gcagcagcgt	taaccgtagc	44880
atcagatacg	ggggatgctt	gttcattacg	cttagcaact	tcttccccac	gttgaaccag	44940
gatgttagta	ataggagaag	ctacttttgc	tagtgcctta	ccagccaaag	aagcaccagc	45000
cagggtagta	cgtacagcag	gaccaacggc	agcaccagca	gccttaacag	ttgcaccagg	45060
agcttgagca	actccagcag	aaccgaagcc	atacaatgaa	ccaagaccgg	ttgttccacc	45120
cacaccttta	agcaaatac	gcttagcatc	tacattacct	tgaattgcct	tgttctgtgc	45180
aaactgactt	gtaccagact	ggataccttc	ttctacagtc	tcacgcagca	tgtagaacc	45240
agcaccagcc	agtgaacct	ccttaagtgg	attaagttca	aacttggata	ccagtggacc	45300
agtaagagca	gcaaccggag	cagttaagcc	agcagcagta	ataccogttt	cagatgcagt	45360
ctggcgacgt	gcttcttcag	gagataaacc	gtctttaata	tgctgttggt	atacaggaga	45420
tttagcagcc	aattcactga	atggcatttc	cataatttca	ttagcagctc	gttggtatgc	45480
accaccagct	tccataacc	caattgctat	agcaggtgca	gcaacacgac	cagtagctaa	45540
tgcagtagct	gcaggacgtg	aacctaaactc	agcagctaag	gtaatgcctt	taacagcttt	45600
atcaccacct	accattactt	taccgagtgc	agatacacca	cgaatcaatg	gaccgccggt	45660
aaagagagaa	ccaacacctt	cagccagacc	atcagtagca	gccatgccat	tggaacaagg	45720
gttagcaaca	gaatcgtaag	catctcgacc	aatgcgagac	aggaagcaa	cgagatcact	45780
ttctccttta	gcaatatcct	gcttatagag	tttctcggtt	tcctgtgcag	atattacgtt	45840
ctggttctgt	actacattac	gacgagcatt	taatgcatca	gactgtaggt	tgtgtacacc	45900
tttattcaac	cagtcaagac	cggaagcaat	ggttgccccg	gcattatcat	tgaccaagcc	45960
tgtaccaaga	gcagcaatgc	ccccagaggt	attagcaaca	ccaagaccaa	caccagaaag	46020
ggtatcacca	agtgcctcac	catatgtacg	actcttagtt	aaatcacgac	gaacagcatt	46080
agctgcattg	acacgagcat	tgagaatgtc	cattccttgc	tcattgccat	acttgtttat	46140
gatttcaaga	ggagaggcat	tagtaaaatc	tgccgaaaa	gaacctgggt	caaatgcacc	46200
agcacctaag	ttaccagcac	ggcctgcctg	taattggtaa	gcgttctgtg	gggttagttg	46260
gaaggggctt	tgcccttggt	cagcttggtt	cagagaggtt	gcagtagaga	catcgacttg	46320
cttagcagta	gtgatgctgt	ctgcgaaacc	tgccagacgg	tcaaatgttg	acatagcatg	46380
attcctgttc	aaacttatat	cgtataagaa	gattcactgt	acagtaagtg	aatgtaagag	46440
aaaagccccg	gatggggctt	tattagtatg	taagatttta	tcgaggttgc	atataggag	46500
gtaaaccttc	tgctaatttt	cgataacgtt	tagctcgctc	ttcatcttca	cgactacgtt	46560
cacgttctac	tgaagcatta	gaacggaagt	tctgtggaac	cagatttccc	tggtcagcta	46620
ccacagtatt	aacagcagca	tctaatacag	ctcgtgccct	tgctaactca	gcctcacgag	46680

cagggatagt agcagcaagc ccgctttgcc cagcagctac acgacgacga gtatcagcaa	46740
gtaaggcttc tgcttgtgtt acctggttct gagcattagc aatattaccc tgtacctggg	46800
taagaacatt atcacgagca gtagcttcaa tgcttcccc acgacgtact gaacgtgcta	46860
gttctctggc aacggtatca tcaatacga taccctccacc accttcattg gagatgaacg	46920
gattaagtgc atcaagtgc cgactaatca taccctccgg tacgttggtg gtagactgct	46980
taagaatctc agcagctaca gcaggagact gcccggtatc ttgcataaca tcattgagtc	47040
gagcaatcat ccatcctttt tcagaacctt taaaagcatc cttagaaga cggctctgcta	47100
cttcaccaat agtagagttg tcacgtaatg cagcagcata attagcagta atggttccag	47160
tggtatcttc agactgacgt gcagcaactg tattgcctgc catgtttgag actacttgct	47220
gagtctgtaa ctgatcaagg ggtgctccta cttctgcctg tgcaattaac tggcgtgctt	47280
cactccacgg catatcctta taaccaccta cacctaagtc aggcaatgca gcccaggtct	47340
tagaaagggt accattctta cggtcattga agattgcttc agctatcttg tcctgtactt	47400
caggagtcac ttgctgatta cgccaatctg aaccaagcac tttaggggca tagtcttcca	47460
gagtagcttt attaatctga aatgcaccta caggagaatg acctgtgac gggttattaa	47520
tcatactctg ttgatgatta gtaacctcac ctagtgtcat ctacgtaata ggcttatcag	47580
tagcagcaaa ggtalagggt gcatcataag gagaaccaga acgagtagca gcagtlcccc	47640
gagcagagcc agaaggagac gtagcgtaag taccctgggaa tctctgggtt acacctcgca	47700
tgattgcagc acgtacacct ggagaagcat tctgcatagc agactctgcc aatgtaagag	47760
catccatagg agtggaagca ctacggaaaa tatccgtcag tataccggat gcagcttggtg	47820
aatcagcatc attacgttga gccacacca aatcaaagcg gttctgtgct tggttaatatg	47880
cctgaccacc ttgcccttga agacggctca gcatatccag ttgttggtcg gcagggagtg	47940
cagataatgc atcacgggtt tgggtccaatg cagtattaat acggttctgg tcaccagact	48000
gataagcctc agacaataaa cgaatagctg gagaagcatt atctaagca gagtcagtat	48060
tctgtaaaag accaaaacga taagcattgt agtcattaat tccctgctga ccttggtgag	48120
tcagaagagt acttgctcgc tcacccagat tctgcagggt atgttggtt acgagtgaag	48180
ggtcaacccc ctggaacaat gcaccggatg ccagagcatt acgatactca gtagggctctt	48240
gatactgcat agcattcatc atgacggcat tgccagcctc ctgcttgga gcgttctgga	48300
agttaccacg tgcatactt aagccggagg tggcggtacc aatcatgttg ccaaatgtgc	48360
gaatgctgtc accaactcca gagaagttag gtgcatcaac attacgcat gtaatttgag	48420
ccatgatggg ttctatttaa cgagttagct tattagctgc aatgtaagca tcagctgaag	48480
actggtcacg gttctctgca acagcacgac tacgagcacg gtcttccagt gcagtgttat	48540

ES 2 654 473 T3

aagacttaat	ctgggtgttc	aggttagtgt	tagtaacact	cttagcaaag	ttcaactggt	48600
ctttggctaa	cttattggcc	tggaaaccac	catagatatt	agctaataag	ccaatagcac	48660
ctagtectaa	ctggaagggt	ggtacgttca	gacccaactg	attagctgaa	ccagacagga	48720
aagaagtagg	ggtagatgca	cccaaattag	taccataacc	aatagctgca	cctgggttat	48780
agttcatagc	tggggtatta	aagttcggat	tgttattaga	catccaagac	atagcagctg	48840
gctgtggggt	ttgattgcct	gttaagaatg	acaaatccat	ggggattctc	ctgttaaaca	48900
aggtcagtat	taagggtcat	gtcagagaag	ctgccaacca	tgtttaaaga	catgtcagct	48960
atatctgaac	cagtcataag	agtcagagat	aagaaagaat	ccatcgactc	cattgacacg	49020
aattgcattg	ggtcaattac	accctgcccc	gcagtaccaa	acattttctc	atactgotta	49080
ttgattgcca	tcatatcagt	attgtactgc	tgcattacac	tctctgcttt	ctgaatagta	49140
gcagccgtag	atgcattaat	atactggcta	ataccattac	ctactgaact	ggtaagctgc	49200
atgatgttct	gagcattcat	catttcactg	gctaaggtag	ataaggatga	accagtagat	49260
agagcagtac	caacattcat	agctaccatt	gaagcaacag	cagcaatgat	aaaacctagc	49320
ttatcaccaa	agagtgaagt	ggatacttta	gtgataatag	ataccagaat	cattgcagca	49380
atggcgtttg	ctacagcacc	tactattaca	gcagctaata	caacaaaacc	gagtgcagcc	49440
ccaactgctc	catatgcccc	aagtatacct	gcaccaacag	tacctatagt	gaatacggat	49500
acaacgacag	caaccacaac	aaccacaatc	ttaaaggcag	atgtttgata	ccacttctgc	49560
ttaaccttct	tatatgagtt	catcactaag	taggagcagg	cagtggatag	ctgagtactt	49620
cgaatcagtg	acattgaacg	atagatgtta	gtatgtagtg	gaataatgaa	cccaactctc	49680
tctgcatcac	ccattgcttc	ggcaacatca	atatgcactg	acttattctt	atataccctg	49740
ttattgtgat	ttagaccag	tactctaagt	ttacggtaag	tgttattacc	atcctgcccc	49800
agcagttcat	actcctgcat	agaatagaat	gtagtggtaa	cctctaactt	cttagctgaa	49860
ccggagttac	tagcagttcg	tatgttcttg	cgagtaagag	ttatatcccc	tgcatacctg	49920
gctcgaagtt	gtccttgctt	agcaccagac	catgcttgcc	ctgagtgggt	agtttcagat	49980
acgtaattcc	aaccaatggt	catgtcatac	ttgtaatgct	tattactatg	taccctaaat	50040
tctctcttag	gtatgactgg	gtattctggc	agtgggtggag	gagttccaat	agtgtgcctt	50100
tcagtcctat	tccaccattc	tacatatgca	tcaactgcat	cattagctgc	ctgataacct	50160
gcaatcactg	cctccaaggt	tggatagggt	gggtcagggt	ggaatgcttc	agtagccatc	50220
tgaagaaac	ggtagatgta	ttccttagca	gtatcttcag	gagtattaag	agatagcca	50280
aatgtgccat	aaatgtactg	aatatcacct	atatcatcat	tcttcttaag	ctctgttact	50340
accttatcaa	tttttccacc	ggtagcttta	taaagagctt	tcttacagta	tggatagatt	50400
gggtcattct	ctaccatttg	tttatcgttc	ctgattggaa	taaattggata	gaatcgatta	50460

ES 2 654 473 T3

tcggtagcct cagtatcgaa cagttagtct agtgcaacgt taccagagtt ctgcttatag	50520
ataagcatct taggtgtacc aacagcagtc atctctgtat ctgtacgagt agtctgggag	50580
gaatacttac gaaccagtgt ctctgtggtt gtagtaattg tatcagtagc agtaacacca	50640
ccacctatat caactacgtt ggtagttaca gtagtgctgg attgaatctc accaaaacttt	50700
ttatgagtca ttaccctgtc agatacaact acagttacat catcggggtt ctgagtgaat	50760
cctttacgat aaaccttaac gtaagagttc cagttatcca cacttggttc agtgacagta	50820
ttgtcttcat ctggcttacc atcagagtaa acagagttag tatgtatggt cttagtaagg	50880
ttagttgtat tagctgttgt atcaattgat atggtagtcc atagcaaagt ggaaggtaag	50940
tcaccctcac tatcatagac agtagtcggt cctactaccg gtggattggt agaggagat	51000
ttatagaaag agtaatcagc atagagatac aaagcacctg gttcaaagtt agtaggtgtg	51060
aatttaatat tagaaccacc atccaggag gtcataagta ttctattagt atcttcattg	51120
atgtctatgt cgaatcgttc catgattcga ctaggagcat ttctataaag atattggtca	51180
caccattgct caaagtcagc aaagccaatt tctgctgct gaacatagac agactctcca	51240
gcagggtggtg taatttgacc ctctataaca gtaggggtcaa tcttagccaa tacacccaac	51300
gaagaaccag ccataccaac ttctgaatca tagtggttct tactccagct ggagaacaat	51360
cgcatacgaa taccaggtcc attcagataa ctatcagaga tagtgctgc catagtgaat	51420
cctgtattgg aaacaatgtt accgatgact acagtcttca tatagttagg acgtttgtgt	51480
atatccctg ccatgttata gacagaggat gctacgtata ctttagtctt cccactgaat	51540
aagcccatat tagttcagcc cgttggttagt cttcagcttg gtcaaaatgg tatcaatact	51600
tgcgttagtg aaaccattag gaggattcaa gccttcatca atagtcttct gtgtaatcca	51660
tgcacagta aacaacttag atgctttgac ttctgcatca cgttggttaag aagtaatctg	51720
ttgagagtac aactcttct gtttacctac agaaccagta acagtagcac catcactacg	51780
agtatccagt gtctgtgcac gttgtgcttc tgtctgctca gtaagcaatt taagctgttg	51840
aggtaacatc tgatttagcat taaacaatgc agcacaatac gtctcagact cagtagcaat	51900
cttcatctta gtaagagcgt attcactctt agcagacaat gcctgaatct tagccagtag	51960
aaactgagcc ttagaagtag ccagttgaac acgagcagta actgcctgaa tctgtgccat	52020
agcagcagcc cagtatgcct ggtcacgtcc aagtaagaac tgaacagcat tactcatgca	52080
tgattccatc atagcaatgt atgctttggt atattcacca ccagtaatac ggtagcttt	52140
aaactcagct ttaaggtagt tgtgagcaga ttccattaat gcatcaaagc taccactgcc	52200
tcctacttca cgggtagtaa gagattcatt gggtatttta gtaatagccc caaagattgg	52260
agaatcatct ccaccagga tatccattc aggaccagac atatcaatat caggaagggt	52320

aaagtcac	cccttagtta	actcttctag	gagtcgggta	gcttctacct	cagcagaaca	52380
agacataatc	attcctcttg	gttcaaaaag	aaacggccca	cggagttacc	ccagtgaacc	52440
gtgttgaa	cttagcttata	cgttaatcgt	taaggctacc	agcagcaatc	tgtgcttgag	52500
ccagctgagc	caattcagct	tcagtcaacg	gaggcagtac	ttcaatggag	aactcacgtg	52560
cttctgttgc	acgaatgtct	ggtaagccat	tcttaccttt	acgagtagta	atgttaatga	52620
acttacgttc	tttaaggaac	tcgtagatac	agtacggaat	atgataacca	ttgtcgggta	52680
cttcacogaa	cggaaacaaac	ttacgtacag	tacccatata	ttcgtagct	acgggtgataa	52740
tttaccocgg	caggtctttc	ttcttagggg	caagggtctg	gatacgtaca	cgaatcagtc	52800
gagtcctgttc	tgcacgaatc	ttctgaccca	gggtcatctt	cttaacacca	gcttcctgct	52860
tagcaccocaa	tgggttaaca	gcagcttctt	ctactactgg	ttcatctttt	acttgtgcag	52920
cttcaatctt	ctcacgaagc	ttttcaacgg	aaatgttggt	agagaactta	atattcatca	52980
acgttgcacg	ttgcttaaga	acttcaagtt	cgctaggcat	tgcaatatcg	ttaacgggat	53040
cttcggtgcc	ctgtacgttc	acttctacgt	cagtggtcgg	tttatcggtta	atgctcatgt	53100
tcataatttcc	tgtgggttcat	ttagttttat	taagaggggg	acttatgtcc	cccttgtttt	53160
atttcggact	attacagagg	agcaacagtc	ttaatcagag	ccagacgttc	tggacgttta	53220
accaggatac	catagtagca	cttgatagaa	ctgaagccag	tttcgccata	cgggtcatta	53280
cgggtcagcag	tttctttacc	cggcatctta	gtcatgatgg	tgaacttaac	agacttagca	53340
tcagtcctgga	agccaatggt	agagaaggag	tcatacccaa	ctaccagcat	cgggaatacg	53400
tcgtagtgtt	cctgaccaga	taccatagag	gtacggtaac	cggggttagt	agtaacctga	53460
gcaccagcac	ctgcccaatg	cagcatctct	ggaacctgga	tgatacggaa	cttatcaata	53520
caaccaattt	caccattcat	cagagtacca	gcatacagcat	agtgtctgaac	ttcgatgaat	53580
gctttattac	caaacaggtc	tttcatcgct	ttcagttctg	gaaccagttc	agaaccaacg	53640
tacattacac	gagtaccacc	gagtactttg	gtatctgtca	gtttagaacc	agtgtatgata	53700
gtagtctggg	tcggggtagc	gttctcagta	agaatctggt	caagacgcat	caggttctta	53760
taagaaacta	cagacggggg	agaaccttca	ccagtaatgg	tagcatcaga	gacggcagca	53820
cctgcataca	gtacagtacc	agcagcagcc	agcaggtctt	tctggagaac	agcttcagtc	53880
aactgtacag	caccgttcat	cagttcacga	gacaggtgtt	ctttcagttg	gtcatcagaa	53940
tcaaagtcca	aggactcttg	agtaaattcg	tagaagaagc	cgaatttatg	aatagagcct	54000
tcacgagcca	gacgagtaaa	gcctacacgg	ttaacacgac	caccattctc	tgacagcaga	54060
ggcagtttag	aagtgtgtt	accaacgtct	ttggaagagc	cataaagggt	accgttaacg	54120
atggtagcac	cattagcatc	aataccctgg	tcgttaatgt	tcttatcgtc	gagcaaagga	54180
acatactcgt	acaccttaac	agtcttaccg	tagttcttcg	gcattgttaac	ggtgttagcc	54240

agaggcataa aatactgggc tttacgagac tgaataatag ctttcttcag ccagtaatag	54300
gtattcatct ggtcggaacc agcaccatca atgctagatt tctgaccgtc aattggagcg	54360
ttatagttta acatatcatc tcattcctgt ttaaagacta cccggtactg ggagtttagc	54420
gaaatcttca tcaactcatag cgagtgggtt tacaataggt gttgctttac gtgtagcagc	54480
ccgattaagg gaagctgctt tagcttgctc actggttagcc agagtctgct taggttgtgc	54540
cacacgcact accggctgaa ctgctgggtt aactgcttgt actggttcag gcttagctac	54600
ttggttaaat gtccttgtt gtgcaagaag gttaccaacg tagttataag cctgaataaa	54660
cggagtacct accggaatct gacctaacac ctgaagacga ttcacttcat tagcaatggt	54720
gtcataaata ccattctcac gctgttcgtg aatggtgtgg agtaagccac gattctgata	54780
aagagcatct ttactggcag catcccatgt cgagctaata acacctaata tagcttgtcc	54840
ttcttgagta gactttaagt cgtcaatttc ggttgcaaaa tctgcttcgg tgtctgtaac	54900
acggtgtttg ccacctggt agttaatttc ctcttctgga ttaaagtcca gaggatctgt	54960
accagagtct ttcaacaact ttttaatggc ttcaggattc ttcttatcca ggtcaatcag	55020
gaaagaaagt ttttcctcat ccattaaacc gttgttctgt agcatcagca ttaccttacg	55080
gtacggctga agttcttgca tcttacgagt atagttagca cccatctgca tcaggctaata	55140
ggcctcctcc ggtgaacggg gagtaatcat tttgocgtta gctttaaag gagccatcaa	55200
cttctcgtaa ccttccttat agttgaagtc agcaggcaga ccttcagact gtttgcttc	55260
ttctttctgt tcctggcctg gttcagcagt agaaggttca gcttcagtaa tcggcttacc	55320
gttactatca acttctgtgt caacaacttt atcatcaact ttatcagaag ttaaagaatt	55380
tgctgaatca acttcatctg gttcagtttc aggggaggtt tcttctgttg gtaggtcttc	55440
aacagcaggg gtgtcaactt cttcatcagg agtctgtacg ccgttggtt ctgggttgtt	55500
ctgagtggaa gtatcttcct cagcaataat agctggggct tccatattca gaatctcatc	55560
atccgacatt gcgagaatgt cggaagctgt ggttgacgct tccgtagtca taggaaatat	55620
ctccggttaa ttattcgtct tcgggttcag cacgaactgc atcgagttct tcttctacct	55680
gaagaataac gtcagcttca ttttcaccca tacgaatggc gaggtcgagc caacgacgta	55740
agtgaccagc agcttgagcc atgttaagtg catctgcacg gttattcggt tcaagcagtg	55800
ggtcaccaga ctctgcacg taacgtgcac aatcttctac acagaactgt cgaaggatta	55860
ctttacggaa cagtggattc tccagaagtt tacgtacatc ctctgcgtgt gcaactgcac	55920
cttttagcagc ttccagtcga tgttccagtc ctgcgattgt tgattcttta ctcatgtgaa	55980
ggtctgcctt ataagttcat accaagagcc gatgctgggt cttggctagg gtcataaaat	56040
tggaactaa gagaataagt cgggtcttgc tgtgcagcta agtcacgttc ctgtaaagag	56100

ttcccgttag	tcaaagcggt	atatccgaca	gcagcagata	tgttgggggt	agtttcacct	56160
tcttttagtag	gtgttgtcaa	cgccttagtt	atgtgaaggt	tctggtttcc	ttgagattgt	56220
gcttttttgtt	tttccatata	acgagcatgt	ttagtaccag	attcctgttc	cagataatcc	56280
aggtcttttaa	ggtcaccact	agaaatagct	tcttttagcct	tagcattatt	gagtgcatac	56340
ttacttttca	actcttcatt	ctcaagctgt	gctttctgaa	ttgctaattg	cttaagctgt	56400
tcttccatag	ggctctggtg	tggctgccag	gtacgtaatt	catgagcaag	gtctggcata	56460
cgtttaagtt	ctgcaatctt	agctacaaga	gataatgtaa	tagtctggtc	aactgtatta	56520
cctaacgttt	gaaccatgaa	gctcaagtc	tgagatttct	ggttatcaat	ttcagcagta	56580
ttaatatcaa	cctcaatata	gaaattacct	ttaaggtctt	cacggttaat	ttctacgtac	56640
tgttcattgg	taatacgtac	tacttccttc	tcagataaga	atacggcatt	cattgcacaa	56700
atcttagtac	caatgtctgc	cataccctta	gctaatacga	gaaggattgc	catctcacgt	56760
ttggatgctg	catcgagtgc	accacgaata	ccagcagcca	catctccata	agctgcacca	56820
gttacacctc	cagagaatgc	tttaacacca	gttagtgctt	ctgcttcctg	gttctgcata	56880
tgagtcataa	ctattgccga	ctgaggtaac	tcagggaact	tgtgttccat	aatggcctga	56940
ctaggattgc	cctgcattgg	gttgtattca	tagtcttgcc	catcatcata	tcgacgacgg	57000
tttagagtat	ctaacatccc	tttaggataa	ccacgttgcc	cgtttgcaat	tcgacccaac	57060
aggtcaatca	tcccacgcat	ggttgcacca	agaattgctt	ggttatcccc	caacagttca	57120
gcatcagctt	caccgaagag	ttcacgttta	cgtggcatat	aaggaaacaac	taccaaaggc	57180
aacttaccat	ccgggaatgg	gttcttttcc	atacgaataa	gagtagaacc	aatccaggtg	57240
gcaacaatag	gctccagtga	accatcatca	ttgatgtcgt	agaatcccca	gtactcataa	57300
gcaactactt	tcttacgtag	tgcatcctta	aactggaagt	caccaggagt	tttactttca	57360
tggctctgggt	cagtcatagg	actggaactt	tcccagtcac	tcttatccaa	attgtgataa	57420
cggctcttgt	tcttcatgag	gtctgctttg	cacgtctcaa	acgagataac	tgcatacaaa	57480
gccttgtcca	aatcaccatt	acaactcggg	tcaataacta	cgttattagg	attaagcatt	57540
tcaacagtag	gtctgttaac	cagtgccttc	tctaccteta	cctcagtaac	tccagtctgg	57600
attgcataag	tagcttctcc	agtttcattg	aagtagttaa	cagcttctct	aatatcttcc	57660
ggcattgttt	cgtcatactc	acggggattt	tctgcctgaa	gctgtaaagc	ctgctgaaga	57720
atatctgctt	gttcttggtt	ctcaattgga	tacaactgga	agactgggtg	ttctgtttta	57780
atcttaacgg	tcttacgttc	ccaaccaata	cgggcaatac	cagtaccata	atctacgaca	57840
ctatgtacgt	aatcatccac	cagttttact	ttattaagct	gggtacggaa	ttggtagtta	57900
agaactaatt	cattctgtcg	tgacgctaac	tcatcctcaa	aagtaacagg	ggttacctta	57960
aagagtttat	tagatgagag	aaatgggtca	gataatggtg	cataacgcca	ctctgcctga	58020

cggcgaacca gtctaggttg gacttgtgag cgtcctttaa cctttggggg tttagccttg	58080
cctttgactt ccatcaagtc attccactca cgaatctgag ccatgattgc atcgtgagca	58140
ggttttagctg attccaaatc acccttcagt aattggatac ttggttcctt cttccagtc	58200
gttaactttct ctgattgagc cgggtctggt aaaggcttaa aagtgtcttg gtgttcata	58260
gttattcctg ttcaaaaagt ttaaggctcag cctgaatctg tttacccaac tcaattagtt	58320
ggctgtcacg gagtctaaca gttgcccgga gttcttcaac caaacgtctg ccttcttcaa	58380
gactgttgct gagtctggct gcatggcttg caagacttct gcaactcaaag gttccggctt	58440
cggcttgaog tttatatacc gatgctcgtc tttcagactg ttgcatccgg ctgtcataat	58500
cactgctaac gcgagcaagc tcgcttgctg aattactctc agccgtctgc aaccgggaag	58560
tgagtaaccc gacttcgtaa ctatggtttc tttggagagc attgtatttg tcctgtaatt	58620
tttgtagtgc cttctgatct tcaacctttt gggcatccca cttcttttga acagtagact	58680
gtccattgga attaccccaa aagtaaattg tggcccgag gaccaccacc agaagataag	58740
gccaaccttt agagattagc atcttcatta catgcctcca gtggcacatt gcctattcgg	58800
ttagctaccc aaccatacgt aaagtctggc atgtttaatg aggtgtagtg gttaaagtgc	58860
ttagcatcaa gtaacttaat cattacctga catgctgcaa ctttgctcgt tttttctgt	58920
aatgctttat atgcattaac agtacttgta ccgactttac catcaacctg tattttagg	58980
tagtctttgc catcacggga catttcatta agagattgct gcaaccactt agccggacgg	59040
gttacacccg tattaacacc agcatctacc agcttatgtg ttacagcagg agatatatca	59100
gcgaaggcta cgaagttagg cttaagtacg taatcatcaa tgtatatctc agcagccatc	59160
tctttagata aatccttcac agaaccatcc cagccatact cagtagccag aacttctttg	59220
tgagatttag ctacagcttg ggtaatacca tgattggtt caccacctgg gtcacgagga	59280
ttattttacat atcccccttc catataaaac actgccccca ggatagcagc gacaactcct	59340
cccactgcac cacctttcgt agcaagtttc tgttttagctt tcatgtgaat cttcctttga	59400
tcggaatcgt attaatctgc ctacaatatt taaggcaaac agcgcgattg caatattgga	59460
accatgggga atatcttcca ggatgtgacg aggtaatcct gtcagcattg gttgaatgat	59520
atctatggta gaaaacataa ttaacccgag cgtactaatc tggatggatg cccacttcca	59580
gcatcttttc cagttaggta ctaactctac ttttcttttt agcctgcgaa ccatgcgaat	59640
atctcccgtc ttgcagcagc caatacacca ataattgcac ctgccccagc ccacaccac	59700
ttaccaaaaa ttccagcacc aacaacttta tgcttaattg tgatgaactc ttcaatagta	59760
ggttcattct tagctaagct atcctccaca ttttttagtc tattgcctat gtcattgatt	59820
gaatcccgtg gttctaccag agtttctctc agcttctcac gatcctgcct gtccttctgc	59880

ES 2 654 473 T3

tggtttctcaa acagagtctt caatcgttcc tccagtctga ctagaagcag ttcacctgat	59940
tcattcataa aattaccgta gtgatgtagt tagattcccc aacagggcca tatcataaga	60000
tgactcttag ataatactta gtatgatggg atacatccag acatagtgtc tggatatcaac	60060
aacgaggtaa ctatgtctat taaagatatt ttccaaagtg gtaaggatgt tgtgtgcaaa	60120
atgaa	60125

<210> 2

<211> 6122

<212> ADN

<213> parte de ADN de nuevo bacteriófago CJ23 Contig00002

<400> 2

5

taagcattac caagcaatgc atctaccatt gggtcattag aactgttctg acagtaagga	60
ttagaccaat ccttctttgc atcaaagggg ttgtgtgcgt tcatcgccat cctcgttggt	120
caaatttagt ttcggtaatt gaaatacttc cattagccag atcgtaatca acaacctcac	180
cacagatgct ttcatacgtt tgcagatact ctgctgcctt agcgttagct tccggagtat	240
tcaaaccggg gtggtaacga taaccacccc agttatgaag tgccgtcatt aacgtatctg	300
ctaagtcaac ttctgtttct tcatcaccgg taagtactgg gtgcttagct tgataagtta	360
cgtaagtgc ctcaaagtg cgaggctgca tacactgaat agtatcaggc cgaggggtga	420
agattgcatg agggctctgaa tcgtcgttca gtctacgtcg attccctgag ttatcaaaca	480
catttaagat tttaataaca tcatcctgga aaggtttcat gaacccatcc atgatatacg	540
ggtattgaat ctcaagagta ggcttagtaa accgggagta agcatatcga gattgaagag	600
ggtagtcagt acgaccttc ttcatctcca caatgcaact attagttcta agagggaaac	660
gactatgcag tcgtaccagt ccctcattaa tagcagccaa tatctctggc ttactatctg	720
gttcaatata taatctgtca tcagtgactg caccagtacc cttcaaggta cttaatgcca	780
agccacgata tacttccgat aatttctgca tggttcctca cacaatgtat gaacgtagtg	840
ggtaacact atcttcttct tcgtcatccc acattggatc acccttggtta tccaccatag	900
tcatacctgc ttgtgggttc caaggattga gataaccag catggagata gtatcaatac	960
agtcatcctt acctttaatc ccattaatgg tagctagttt aatctggccc atgaacagac	1020
ccataatagt tgaatccctc aactcttccg ggaagtacat cttaccagct ttgaaccaag	1080
gaactaccag gttaaagcgt gacagcttag aggttacagg acgtatgcct ggcttaccac	1140
cctcagagga tgcaaagtta aagaagacat tacgattaat catttccttc tgaaggagtg	1200
aatgaatcc attctgctgt cctgtgattt cgactccaac gttttgtggg tggatttcct	1260
gaaccagacg gaacaggcca tcaaagtttt tatccataag ctgacgatta gccacaccat	1320
caaccagaa ccaatctcca ttagaactat aagcccaaac tgatatgaca ctgtagtcac	1380

ES 2 654 473 T3

tggtctgttt	ctcogaagta	gcaaagtcgg	ttgtaatat	atagttgtag	caggacttca	1440
tccttaatag	ttgctgtctg	ctataaccatc	taatttcaact	atcctgaacc	agtctctcat	1500
cttcagaact	aattcgaagc	ataagttcct	gatagaagcc	tgccaactta	ccagtcttaa	1560
ctgccatgtc	atattgagcc	ttgatgtagt	cataagagaa	acggtcaccc	catgcaccct	1620
gaaattcttc	tctactgcaa	gggaacttct	cacacacagg	ccatacgttg	acatcccacg	1680
caccagactc	tactgcttca	atgataatat	cttctttatt	aaagggagta	ccattgaaga	1740
ttactttacg	acgggtagga	tcaagagcat	ggttcacacc	tttatagacg	gtatccttaa	1800
tagcttccat	actcgtcttg	gagttagcat	caccatcaact	aatcaagtca	tccagtacgc	1860
ataatgttgg	acgtttacca	tatatcttcg	taccacgaag	acctgtctta	gcaccaaaca	1920
gcttaacacc	tagacgatgt	ccttctacat	tacgaaactc	taacaggta	tccgtaaagg	1980
tagcttcagg	tatccattgc	tgaaggaact	cactattctt	gtaacgaaac	tcaatgttct	2040
taogtgcaga	tttagcaccg	ttatccattg	agtcagatac	ataaatcatt	ccttctactt	2100
taccagggt	tggtaaatgc	ccgaacactg	ccaggaacaa	tgtaaagtat	tccatgaata	2160
cagcagtctt	acctgcacca	cggaagcaca	gattaactac	atactggttc	gggctaata	2220
tcttatccaa	cattttcagg	tgaactggag	gtgttttggt	ggattcacc	tctttaccat	2280
taaccaactt	aataaagttg	gcaaaggtaa	gagcaaactg	actaggaaca	tagttggaag	2340
aattaaggtg	ggagtaatcc	acctgggtct	gccattcatc	cagttcctgc	ttaattaact	2400
cagacatctg	taatgtcctc	atctgcacgt	actagtttag	aaccagcaac	ctctttggta	2460
ggtacaccac	tattgattgc	attaatttgc	tgctcagcta	atgcagcaag	tgttgccctg	2520
aggtcagtta	atccagagtt	ctctctcaag	tccagattga	tattcgttac	ctggctcttt	2580
ggtttagcta	agtgggtaag	gatagagtta	gctgcacac	atcttacctt	ctcacttgct	2640
gctgtagtca	tcagttcaac	ctgaacattg	attgccttct	gataattatc	ctgggtcaca	2700
atccacactg	gaaccaaact	ttgttccatg	atgagggtta	ctaacttacc	cctgtgataa	2760
gcagatacat	aagcactaat	atctttctcg	ctgggtcctc	gtgcaacaag	ttctgcttgt	2820
cggttaggga	atgtcttgaa	gtaggcttcc	ttattggaat	aacctatgtg	tttataagtc	2880
acatactgaa	ctgcattcat	gtagtccgtg	gtcttaaact	taccttctt	cattacacca	2940
gagtaggaga	taaagttttc	acggaaggac	tcagcaacca	gttggctctg	ggttatgttg	3000
ttgatcgtgt	ctaccaactc	ctgggtcaca	ctgtttttga	agttagcagg	taaggcatta	3060
acaatctgct	gcttagtttag	ttcactcata	cttatctcgc	tacaaagtta	tgtctattaa	3120
agaagattct	tttcttgggg	tgagttaccc	cttgaagaaa	cgataccata	cagttacact	3180
ttagtcatga	tatagaaaaa	gttcatgata	ctaaatagta	tgtaatgttc	cgatgaccct	3240
attcccaaaa	ggagtaacct	ttgagaatct	atatgaaagc	cccagactct	agtgacaagt	3300

acttcgaact	agaccacact	aagattggct	tcctttcaga	tgatattatc	attacacatg	3360
atgaagacac	ctaccatgaa	ttagctggga	tgatgctgtt	agagaatcgt	ccaggcatta	3420
aagtcttaga	accaagagaa	acttactctt	tagataaaac	aatttcacat	cttgtgttct	3480
tcacaaaatt	acctcatagt	gtctccgtca	ggcgaagcaa	agacagtgtt	cggtatgacg	3540
tgacgatgtg	attagtcatg	ccgcctagta	gacagtggcg	gtactcgtaa	agagttaata	3600
acttctacag	tcagggttgc	ccggctcctt	tcctacctag	taggctaacg	atacacatgt	3660
atctagggtg	atgaactgac	ccgtgattga	aaacggtaag	gggtagagtc	gagaggctct	3720
accccatctt	tttttctgga	ggaatgcaat	tatgagcatc	tacgcttttg	atattgatat	3780
taccggagta	cttcataagc	aaggacctta	tctacttggg	gaaccagaaa	cagtaagtaa	3840
gttcattgct	ccctggcaat	ctgtgttctt	acctaactgt	gaagagtccc	atgagattgt	3900
tggctgtctt	ttcttatcaa	acctacaact	caatactgag	atacttaccg	aaccaaaggt	3960
gtatgacctc	actcgttatg	acggattcaa	tgagttcttc	cctgggtatac	gtttctataa	4020
aatacccggt	tgggaattga	tagttgacca	taacgtcttt	aataaaacac	tttccattta	4080
cttcagacca	ctttcctaaa	ggaaggagaa	tcaatcatga	aattcataat	gaccatcccc	4140
agttttgctg	aaaggagtc	tatgtataca	aatgacttct	ctttagaaga	agtcatgaat	4200
agtagccccc	aacatgtaat	cctagttcct	accttagagg	actaccatga	agtaaggggc	4260
cagttattct	tagcaggtaa	tgaccgtaag	gttgatgtga	ttgtcccacc	ttccgtctac	4320
tccttttagtg	atgcatatga	cgctctacct	ttcatgatgg	tatccgatga	ataccaatgg	4380
gatagtcgcc	ataagaatga	agaataccat	tactactatg	taaggaagta	agttatgcac	4440
ttcttcgggt	taagtagtcg	tagtacatgt	ccccttaatc	tgaggagtagg	taaatcccc	4500
tggttgggaa	taagtaaacc	catgaccatg	tactatgaac	cctgtaaaga	agcagatgag	4560
ttcataggaa	cctgtctaat	gttaggtgca	cctattacct	ttattaagat	aaatacttcc	4620
atcgaagttc	cagaggatgt	cgctgtatac	atcttctcct	ccagtgaacc	tatggtagct	4680
actactctta	caggcagact	cattaccctc	tatccttcc	catatttatc	tagcgacgga	4740
agctactaat	ggttatcagt	aaaatttatt	cagagctacc	tggggatgaa	tacaccacc	4800
ataaagaatt	aactaacctg	gatgctgatg	tactcatact	ggttcagac	gaacagtcct	4860
tgcatgaact	acaaggatta	ctcttcttat	acaataagaa	ttcggaagta	catctacttg	4920
aaccaggaac	accgatgtcc	tggcagggtg	gcttcagtc	ttggcatctc	aatacggaca	4980
agtacatact	atccttcgag	gataacaccc	caatctataa	ggaaagacaa	tgaaactaaa	5040
cacatcacc	tatccggtgc	agttagaagt	agtactcgac	cgggatacct	tcattaaaaa	5100
gtacaagaaa	cttaaagggt	atgagccaga	tttgaagggt	tgtaaggggt	atactacata	5160

ctctgataat aaggttctta tgggcatctt ctcagacccc ttgccaacgc ttatccatga	5220
agtaaaccac ttctgcttat gggattcga ttatattggt atgcctataa acagtagtaa	5280
tagtgaagcg tactgttact acatggatag cattcttgaa caggtactga agaatgaacg	5340
ttaaactatt aggtatgaaa ggtactgact tactgcacta ttcctctgaa ccagggaaag	5400
caatcattca cattatgtcc tacggaacct caacgcta attgagacca ggagagttag	5460
cagactttgc acagggacat aagctaatta ctaacagtaa tgcagagata gttatcctgc	5520
aaaatgggtga gtcagtatto ataccatacg gtgattatgt ctatgtattt agcaaagatg	5580
ctaccgtaag aaatagtagt ggtaatccta atcatccgga ctattactct ggtatagcac	5640
gcatcatcac cagaaagccc catcttacag gataacttac acaattaagc tcttaaggat	5700
attaaatgaa acttactaag ataggttatg ctgatggacc tatttccact accatacaa	5760
ccttacaaga ccttgtacct ggtagactca ctctattat cctagtacca gatgatcaga	5820
ctctacacga agttaaagga ttagctttac tactaaataa ggtgactatt gtagaagttc	5880
ttgaaccagg aaaggaatta ccgtggctct cctacatgta cccccctgg catgtgaata	5940
cggataagta cactcttacc tttggtatta ccagtgaact gcaaactcct cacttggtat	6000
atgcttcctc ctatttaact gcttataagt aggatagcta tcatattttt gcatatgaaa	6060
agtagcatag ttatgtatgg ctacagtggg gtggctgggg ctacaccctt aactcaacc	6120
at	6122

<210> 3
 <211> 3789
 <212> ADN
 <213> parte de ADN de nuevo bacteriófago CJ23 Contig00003
 <400> 3

ccatgtggtt cgtactgtct actgtaactt aggtaatctt aaactcctgt atgatttctt	60
aaatcagtagt gggatgggta ttggtgtaca gtctgagata gaacttaa at cactccctct	120
gaaaacaaag tatgcacgca tttatggcag gaaccgtagt aataaaagaa ccattaccga	180
ctacttatat gttgatgatg ataaatctgg aatcataccg gatgacccgg cagctacagg	240
ttcctgggta caagtatcca tgacctcaag tggtagtgag tccactaata caaataccta	300
tatagttggt gggatatacct ctgctggagg ggaaacttct ataccagttg agtttgatac	360
cgttggcata ccttttatta cagtaggggg attcacacag ctcaatggga agggtttcac	420
atattctact ggtgatactg agattaaatt agctcaggaa ctggaagaag gtgacgaagt	480
tattatgttc cttacagggt tgcctgcttc ccagatact gttgctattg ataactggaa	540
ggttggtaac tgggtatata attttggtaa tgctgtagga ggtgagcagg ttatagatat	600
cccattcgct ttcattgatg tacctgctgt gtataagaat ggggcaagat tgtataaagg	660

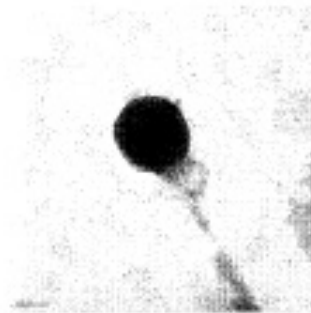
tttgcccaat aagtcataca ctgtcgatgc agagaataag agaattcttc tgacagaacc	720
acttgtaacc gatgataggg taattattac tattgggggc aatcaagaaa taatttatgt	780
ttctgataga acaatccagg aagtagctcg cggattcaac ttacgggatt ctgagataat	840
tttagatacg gatactgtta cctacttgaa tggtaaagtg gttgtgtatg tagcttctca	900
gcagaagtca tacaagctcc ctacactacc aactaatgtc agaattaaat ctgtagtagg	960
ggatttactc acttacgttc cgggtaacat tacagtttcc cttattccaa ttaacattat	1020
ttaagcaaag ggtcactaag tgacctttaa tagaaaaaca aagagggtcg tatgaacgag	1080
atgttcagtc aaggcggtaa aggttccact ggtattctta ccaacaagca agccattgcc	1140
cgtaagtttg gtattaagca gaatgaagtg gtctactttt ctgtaggagt agacttgggt	1200
ggatacaaag tcatttatga caagactact caacgtgctt actcattgcc tgtacttcca	1260
gcaggaacca ttgctgtaag tctcagtga catgcagctt tggttcattc agcaggtaca	1320
gttgatttgg gtgaactggc tgctgcacgt agagagtttg tatgcttctc tgattcattt	1380
actacgggct tagtagtaaa tactcgaaat gagcttttga tgcataatgg tattggttat	1440
acctacttag gttctctacc cgtaactatt gttgaaggga ccaacctgt tggcaacacg	1500
gactggaagt ctcaaacgga tcctaatttg cgtgctcagt tggcatctca ggatggtagt	1560
accttaattg gtagtgtacc tgacgtaact gccctggctt ctgtcggagc aacagtaggg	1620
tctagtgtaa tgctagattc atactcaggc tcttccgttg gtgggggtat tatgattgcg	1680
gttcctaata ctactcctgt agatgaagtt gtaactttca ccggtgcagg tgtgggtctgg	1740
aagcgtaagt tctttgaagg tactgctacg gtatatgatg cagggttatac tggtaggggg	1800
gatattgccc cattcattaa caaggtaaac tctgccggtt acgattgtct tgtacctaca	1860
tcagggacta tcagtaacac tatcttactg gatgtagcta agggggcttt agtaggagct	1920
aataagtgt aacctacgga actggaaggt gtaacaggag agtattactt aaccataatc	1980
aactctaata cggattacac agctcgtgat gccattaatg ctactgccct attaacaggt	2040
atttcctttg taggtaaagg tactcgaaag atgtgtttgg gtagtagtac tggaggggag	2100
atagcagaat tacgtatctc taactgtggg tttatatcta ccgcaggtat tgagtttaaa	2160
gataatgcat accgtattct atttgataag tgcactatct ctcgcagttt tactaactct	2220
gtaatcttta attccctggc taatgctggg gaggttataa aattcaacca ctgctggatg	2280
gttgataatg ggggtccatt tacttttgag aatgggcagt tcatctttga ttcattgctca	2340
ttaccagcag gtaaaaaggc aggctacttc gatccagtag tggcattaag tgataatgct	2400
accctagtat ttgctaacgg taatattgag tatcaacctg ggcagagctt tgtaggcttt	2460
actgtgagtg gaagctcacg cctcagtatt aaagattcta ctattctgct tccggaaggc	2520
tacagtacag tgcctattgt tagtaatggg gacggggtag ttagtttaaa taactgctca	2580

ttgccccctct acggtaacac aacgattgct actggatttg ccacaagaca gttgataggt	2640
ggctctagca agaaagtaat gtctagaggg tgcttccctc gtgcaggctt tattacaact	2700
aactggaatc taggaagcat tgtaagccct tatattaata gtattagcaa tggctcagga	2760
cagtttgaaa atacatctaa ctggacactc tctcaaactg gaacagggtgc tgtcactgct	2820
actacagcaa acgatgttcc taacgattta atgtttataa cttcttttgt tttatctgta	2880
ccatcagcag atgcagcagc taacttcact caaacaatca ttgattgtga accgggtcgt	2940
tattttcagc ttggtttttg ggctaaaaat acaacaacca ccctggcgtc aattagattc	3000
ctggaccagc aaggaaatgc tgttgcggtat tccataggat atatcatccc agtggtaaac	3060
acgttcaact tttacgcttt ggtggattgc gttcctccag gagcttataa agctgaaatt	3120
aattttaatg tttcctctgt tgttgggggc gtctgaatac acaatgcagt ttacggattg	3180
atttaattaa aactaaggcc caaactgggc cttttcttat atagagtta ctgtttgcat	3240
taccctaacc gatactgctg ttagagtaat tacttgcccg gataagttaa acatacccaa	3300
ctgaatacca tocaccatga atgggtcagt tgaaccaagt gtatatgtag ctaatacgtt	3360
atctctgtta gcaatatccg taccttgtag ttttaatacta gcgtctgaac ctactactgt	3420
agttccattg gttcgtcttg tttgcgttct ccattccctt gctgtaccag caccacctgc	3480
aatagttcct gagatacga cactaaacat tacctgggta ttcttggttc taacagggaa	3540
cttaagatta ccttcttcaa ttgttaatgc tgctgtaccc ccagggtgatt tagttatcca	3600
tggtaatgaa aagtaattga gccaggactg gtcatttact acctggctcc eggtecatgt	3660
atacaagtcc agaaggaaag tatcttctaa ctctgttggt gggatgggta gtagttcagg	3720
gggaagctct gaaacgttat tagcagaaac tattcggtcc ccatagcttc ccacaaccag	3780
caaaccccc	3789

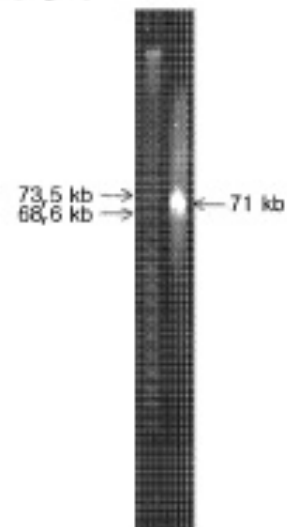
REIVINDICACIONES

- 5 1. Un bacteriófago ΦCJ23 (KCCM11365P) que tiene una actividad bactericida específica contra *Escherichia coli* patógena aviar (APEC).
2. Una composición que, como ingrediente activo, comprende el bacteriófago ΦCJ23 (KCCM11365P) de la reivindicación 1.
- 10 3. La composición según la reivindicación 2, para su utilización para prevenir o tratar una enfermedad infecciosa provocada por APEC.
4. La composición para su utilización para prevenir o tratar una enfermedad infecciosa provocada por APEC según la reivindicación 3, donde la enfermedad infecciosa es una colibacilosis aviar.
- 15 5. El bacteriófago ΦCJ23 (KCCM11365P) de la reivindicación 1 como ingrediente activo para su utilización como antibiótico.
6. Un aditivo para pienso o aditivo para agua potable para aves que, como ingrediente activo, comprende el bacteriófago ΦCJ23 (KCCM11365P) de la reivindicación 1.
- 20 7. Un desinfectante o limpiador que, como ingrediente activo, comprende el bacteriófago ΦCJ23 (KCCM11365P) de la reivindicación 1.
- 25 8. El bacteriófago ΦCJ23 (KCCM11365P) según la reivindicación 1, para su utilización para prevenir o tratar una enfermedad infecciosa provocada por APEC.
9. El bacteriófago para su utilización para prevenir o tratar una enfermedad infecciosa provocada por APEC según la reivindicación 8, donde la enfermedad infecciosa es una colibacilosis aviar.

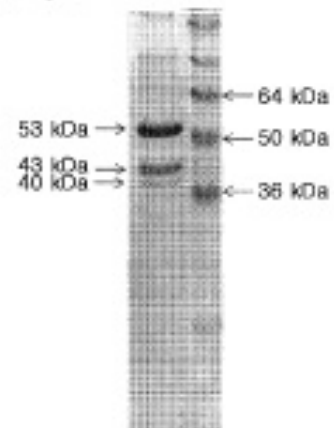
[Fig. 1]



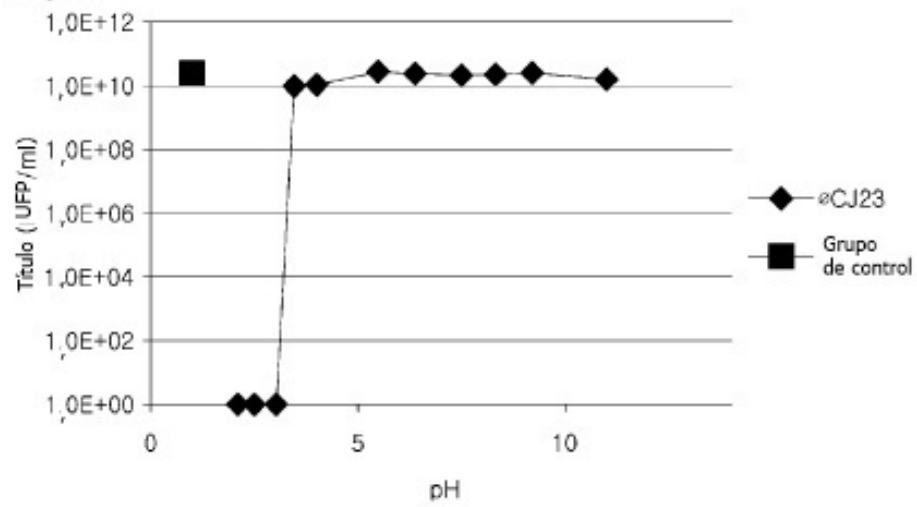
[Fig. 2]



[Fig. 3]



[Fig. 4]



[Fig. 5]

