

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 685 551**

51 Int. Cl.:

C12N 7/00	(2006.01)
A61K 35/76	(2015.01)
C07K 14/01	(2006.01)
G01N 33/569	(2006.01)
C12Q 1/68	(2008.01)
A23L 3/3463	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.05.2013 PCT/NL2013/050342**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.11.2013 WO13169102**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.05.2013 E 13724010 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.05.2018 EP 2847323**

54 Título: **Bacteriófago para biocontrol de Salmonella y en la producción o procesamiento de alimentos**

30 Prioridad:

07.05.2012 EP 12166986
07.05.2012 US 201261643420 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.10.2018

73 Titular/es:

MICREOS B.V. (100.0%)
Nieuwe Kanaal 7P
6709 PA Wageningen, NL

72 Inventor/es:

LOESSNER, MARTIN JOHANNES;
HAGENS, STEVEN;
SLIJKHUIS, ALBERT JOHANNES HENDRIKUS;
KLUMPP, JOCHEN ACHIM y
MARTI, ROGER

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 685 551 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

Bacteriófago para biocontrol de *Salmonella* y en la producción o procesamiento de alimentos

5 Campo de la invención

[0001] La invención se refiere al campo de la microbiología, específicamente a un bacteriófago, polipéptido y un polinucleótido correspondiente, una molécula de ácido nucleico y/o vector y/o célula que comprende tal polinucleótido, una composición que comprende dicho bacteriófago, polipéptido, polinucleótido, constructo,

10 vector y/o célula, preferiblemente para prevenir, tratar o diagnosticar la contaminación de y/o una condición en un individuo relacionado con *Salmonella*.

La invención se refiere además a una composición antimicrobiana para uso médico, preferiblemente para tratar ganado, o para uso como un aditivo alimenticio o como un desinfectante, o para detectar bacterias, preferiblemente en una solicitud de diagnóstico, donde dicha composición antimicrobiana comprende un

15 bacteriófago, polipéptido, polinucleótido correspondiente, constructo y/o vector y/o célula que comprende tal polipéptido y/o composición según la presente invención.

Antecedentes de la invención

[0002] Los elementos de *Salmonella enterica* son el agente causativo de salmonelosis, una de las principales enfermedades transmitidas por alimentos en todo el mundo. *Salmonella enterica* es altamente diverso, con más de 2'500 serovares reconocidos (Grimont and Weill, 2007). Muchas cepas de *Salmonella enterica* de varios serovares contienen genes de resistencia antimicrobiana localizados en la Isla genómica 1 de *Salmonella* (SGI1). Debido al gran número de diferente serovares y cepas, el biocontrol de *Salmonella enterica* es especialmente

25 desafiante.

Bacteriófagos aislados que muestran actividad lítica en determinados serotipos de *Salmonella* y E.coli O157:H7, se conocen en la técnica del resumen PREV201200141228 de la base de datos Biosis.

Hay una necesidad de nuevos antimicrobianos con características mejoradas que sean específicos para *Salmonella enterica* mientras que se dirigen a una amplia gama de huéspedes dentro de esa especie.

30 Descripción de la invención

[0003] La invención a la que se refiere la presente descripción, como expuesto en las reivindicaciones 1-14 está anexa en esta descripción.

35 [0004] Bacteriófagos, o para abreviar fagos, son virus que solamente infectan procariontas.

[0005] Están distribuidos en el ambiente en todas las partes y son las entidades autorreplicativas más abundantes en la tierra (estimada en 10^{32} (Rohwer y Edwards 2002; Brussow 2005)).

40 [0006] Aquí está provisto un bacteriófago aislado nuevo llamado Fago S16 que pertenece al orden de los *Caudovirales*. Fago S16 tiene una cola contráctil, que es la característica morfológica que define a la familia *Myoviridae*.

El Fago S16 es el primer bacteriófago estrictamente virulento no-tóxico con amplia gama de hospedadores del grupo T que solamente infecta bacterias de *Salmonella* que se hayan descrito. Fago S16 carece de cualquier tipo de factores de virulencia como es el caso de otros fagos del grupo T descritos en la bibliografía. Fago S16 es un elemento nuevo del género de los virus del grupo T4, que pertenecen al subgrupo del tipo T de y es el primer elemento completamente caracterizado de los fagos del grupo T4 limitados a infectar *Salmonella*.

45 [0007] Los bacteriófagos del tipo T se conocen en la técnica por estar caracterizados por un estilo vital estrictamente lítico (virulento), degradación del cromosoma huésped, y amplia gama de huésped contra las especies objetivo.

[0008] Los inventores sorprendentemente descubrieron que la gama huésped de este nuevo bacteriófago S16 resultó ser incluso más amplia que el único bacteriófago de amplia gama de huésped conocido por fecha específica por infectar la mayoría de los serovares del género *Salmonella*, Felix O1. Los inventores descubrieron que 25 de las 32 cepas de *Salmonella* y 13 del 14 mutantes LPS de S. Tm LT2 evaluado fueron infectados por fago S16.

50 La secuencia de genoma de fago S16 ha sido determinado y anotado (tabla 6).

[0009] El sistema de modificación de ADN de Fago S16 hace a su genoma inmunológico a muchos sistemas de restricción comunes, aportando este otra ventaja sobre Felix O1. Una proteína de unión al receptor del fago y receptor en la célula huésped son sus características clave. Para Fago S16, estas han sido identificadas como la subunidad distal de la fibra de cola larga que comprende una proteína única proteína gp38 (SEC ID n°: 11, codificada por SEC ID n°: 10) localizada en la punta de una proteína gp37 (SEC ID n°: 9, codificada por SEC ID

55

60

65

nº: 8) trimero; y proteína de membrana externa C (OmpC, SEC ID nº: 17, codificada por SEC ID nº: 16), respectivamente.

Esta subunidad distal de la fibra de cola larga, que es la estructura mínima requerida para la unión de OmpC, comprende una única proteína gp38 localizada en la punta de un trimero de proteína gp37.

Las características de unión al receptor son parecidas a las del fago T4, mientras la proteína de unión al receptor misma está estructuralmente más relacionada con la de fago T2, donde la fibra de cola y proteína de chaperón gp38 está también fijada a gp37 en la fibra de cola madura, que permite que Fago S16, a diferencia de Felix O1 que requiere el residuo de N-acetilglucosamina terminal del núcleo del lipopolisacárido externo (LPS) para infección (Lindberg, 1967; Lindberg y Holme, 1969), infecte también cepas rugosas profundas. Las cepas rugosas profundas se conocen en la técnica como cepas que llevan una mutación rugosa profunda relativamente común dando como resultado una deficiencia de lipopolisacáridos. Se ha descubierto que el Fago S16 no infecta las cepas que no pertenecen al género de *Salmonella*. Los inventores han descubierto que ninguna de las 6 cepas de *E. Coli* o 25 aislados apatogénicos fueron sensibles a Fago S16. Fago S16 infecta todas las especies y subespecies de *Salmonella* pero ninguna de las 28 evaluadas *Escherichia* incluyendo *E. Coli* O157:H7; National Center for Enterobacteria (NENT), otra designación: N06-1382), *Cronobacter* (43 cepa), *Enterobacter* (4 cepas), *Citrobacter* (1 cepa), *Klebsiella* (1 cepa), *Vibrio* (1 cepa strain), *Campylobacter* (1 cepa) and *Pseudomonas* (3 cepas) cepas evaluadas

No existen informes precedentes que muestren que cualquier fago del tipo T 4 infecte cualquier Cepa de *Salmonella*.

Aunque pueden existir otras barreras para la infección exitosa de fago de descendiente, el reconocimiento y la unión son esenciales para infección de una célula bacteriana.

La especificidad de las fibras de cola de fago para las moléculas receptoras y la identidad de porcentaje entre *Salmonella* ompC y *E. Coli* ompC (la máxima identidad de porcentaje entre *Salmonella* ompC y *E. Coli* ompC es ≤ 81%) puede explicar por qué de ninguno de los fagos específicos de *E. Coli* del tipo T4 se reportó que infectaran cepas de *Salmonella*.

Los inventores descubrieron que las fibras de cola larga de Fago S16 reconocen específicamente *Salmonella* OmpC. Aunque el Fago S16 no muestra ninguna adsorción significativa a una cepa de tipo salvaje *E. Coli* K12, la adsorción de Fago de cepa S16 se puede transferir a esta cepa por sustitución de ompC con el homólogo de *Salmonella*.

[0010] Estas conclusiones sugieren que fago S16 es únicamente adecuada para combatir *Salmonella*. La invención se representa por las reivindicaciones aquí.

[0011] En un primer aspecto, la presente invención proporciona un bacteriófago, preferiblemente un bacteriófago aislado, que pertenece al grupo de morfotipo *Myoviridae*, que comprende un genoma que comprende al menos un polinucleótido que codifica un polipéptido con una secuencia de aminoácidos con al menos 80% de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo consistente en SEC ID NO:3, 5, 7,9 y 11, y que comprende al menos una característica seleccionada del grupo consistente en:

- El genoma del bacteriófago es al menos 100kbp,
- El receptor del bacteriófago es proteína C de membrana externa de *Salmonella* (OmpC),
- El bacteriófago puede infectar y lisar al menos unas especie de *Salmonella*.

Preferiblemente, un bacteriófago según la invención comprende al menos 2, y de forma más preferible 3 de las características anteriores.

[0012] Un grupo de morfotipo se define aquí como una familia de diferentes subfamilias y géneros. Un bacteriófago según la presente invención tiene un genoma de preferiblemente al menos 100, 110, 120, 130, 140, 150, 155, 156, 157, 158,159 o 160 kbp en tamaño. Más preferiblemente, un bacteriófago según la presente invención tiene un genoma de aproximadamente 160 kbp, de la forma más preferible, el genoma es 160,221 pares de bases. Preferiblemente, un bacteriófago descrito según la presente descripción tiene un genoma que comprende al menos un polinucleótido que codifica un polipéptido con una secuencia de aminoácidos con preferiblemente al menos 50, 55, 60, 65, 70, 75% de identidad de secuencia con uno, preferiblemente dos, de forma más preferible tres y de la forma más preferible cuatro secuencias de aminoácidos diferentes seleccionadas del grupo consistente en SEC ID nº: 3, 5, 7,9 y 11. Un bacteriófago según la presente invención tiene un genoma que comprende al menos un polinucleótido que codifica un polipéptido con una secuencia de aminoácidos con preferiblemente al menos 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98,99 o 100% identidad de secuencia con uno, preferiblemente dos, más preferible tres y de la forma más preferible cuatro secuencias de aminoácidos diferentes seleccionadas del grupo consistente en SEC ID nº: 3, 5, 7,9 y 11.

[0013] Preferiblemente, el bacteriófago según la presente invención se enlaza a proteína C de membrana externa de *Salmonella* (OmpC). La unión del bacteriófago de la presente invención a OmpC se puede evaluar por cualquier ensayo de enlace adecuado conocido por un experto en la materia. Preferiblemente, la unión o adsorción de un bacteriófago según la presente invención a una célula bacteriana se evalúa a través de un ensayo pulldown descrito más detalladamente en el Ejemplo 1. En resumen, los cultivos overnight una cepa

bacteriana por ser evaluada (1 mL, OD₆₀₀=1,0 ± 0,05) se incuban con solución de fago (10 µL, 10⁹ PFU/mL) o caldo de Luria-Bertani (LB, comprendiendo preferiblemente 10g/L peptona de soja, 5g/L extracto de levadura, 10g/L NaCl y pH 7,5) como un control, incubado (10 min, RT) y centrifugado (20,000 g). Las unidades de formación de placas (PFU) en el sobrenadante se determinan por triplicado y la adsorción se calcula como la reducción de PFU en el sobrenadante.

Se supone que un bacteriófago de la presente invención enlaza a OmpC si en la adsorción se encuentra una reducción estadísticamente pertinente, de preferiblemente al menos 10, 20, 30, 40, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 60, 70, 80, 90, 95, 99 o 100% usando el ensayo pulldown tal y como se define aquí utilizando células a partir de Cepa de *Salmonella* mutante por delección ompC, tal como *Salmonella typhimurium* DT7155 ΔompC, en comparación con unas células de una Cepa de *Salmonella* de tipo salvaje, preferiblemente *Salmonella typhimurium* DT7155 wt.

[0014] Es más preferible según la presente invención un bacteriófago con una amplia gama de hospedadores, preferiblemente que sea capaz de infectar y lisar al menos 70, 80, 85, 90, 95 o 100% de todas las cepas de *Salmonella* que pertenecen al grupo consistente en *Salmonella* Infantis, Kentucky, Newport, Stanley, Hadar, Virchow, Typhimurium, Enteritidis, Agona, Anatum, Senftenberg, Montevideo, Muenster, Javiana, Heidelberg, Derby, Wien, Porci, Braederup, Panama, Panama, Newington, Livingston, Bredeney, Dublin, Cholerasuis, Give, Amherstiana, Salmone, Tennessee, Blockley, Indiana y Java.

En el contexto de la presente invención, amplia gama de hospedadores se entiende como al menos 70% de las cepas diferentes identificadas aquí están infectadas por un bacteriófago de la presente invención.

[0015] Incluso se prefiere más un bacteriófago según la presente invención donde dicho bacteriófago es capaz de infectar y lisar al menos 70, 75, 80, 85, 90,95 o 100% de cepas de *S. enterica*. Preferiblemente, un bacteriófago según la presente invención es capaz de infectar y lisar cepas mutantes (rugosa profunda) de *Salmonella* Re-LPS, donde solo están presentes residuos del núcleo interno de 2-keto-deoxi-d-octanoatp (KDO). Esto permite a un bacteriófago según la presente invención, a diferencia de Felix O1 que requiere el residuo de N-acetilglucosamina terminal del núcleo de LPS externo para infección (Lindberg, 1967; Lindberg and Holme, 1969), infectar también cepas rugosas.

Preferiblemente, un bacteriófago según la presente invención es capaz de infectar y lisar cepas de *Salmonella* LPS knock-out de síntesis. La infección y lisis de una cepa bacteriana dada con un bacteriófago según la presente invención se puede evaluar de forma cuantitativa por cualquier ensayo adecuado conocido por el experto en la técnica. En un ensayo preferido, la infección y lisis posterior se evalúa por un método del botón descrito en detalle en el Ejemplo 1. En resumen, las placas de LB agar secas se cubren con 4 mL de cultivo de fase log de una cepa bacteriana que debe evaluarse, el cultivo en exceso se retira y las placas de agar se secan durante 30 minutos (30°C)). 3 µL de diluciones de fago 10⁻² a 10⁻⁷ de lotes de producción con un título de 10¹¹ PFU/ml en un tampón de sodio-Magnesio (que comprende 5.8 g/L NaCl, 8 mM MgSO₄, 50 mM Tris-Cl, pH 7.4) se colocan sobre placas y se incuban durante toda la noche a 30°C. En el contexto de la presente invención, se supone que un bacteriófago infecta una cepa si se puede observar una única placa en cualquiera de los puntos.

[0016] Preferiblemente, el genoma de un bacteriófago según la presente invención es resistente a por lo menos 10, 15, 20, 25, 26, 27, 28, 29 30,31 o 32 de las siguientes enzimas de restricción: Eco521 (EagI), DpnI, HhaI, Eco1051 (SanBI), HincII (HindII), KpnI, MluI, MphI 1031 (NsiI), MspI (HpaII), NheI, SacI, Sall, OsiI (AelI) Van911 (PfiMI), PaeI (SphI), Eco881 (AvaI), MssI (PmeI), PvuII, PaeI (BspHI), BseJI (BsaBI), Bsp68I (NruI), TaqI, EcoRI, EcoRV (Eco321), HindIII, PaeI (BssHII), FspBI (BfaI) NdeI, MboI (todas las precedentes fabricadas por Fermentas GmbH), SspI (fabricada por GE Healthcare), PaeI, SmaI (SmiI), XcmI, ClaI (las cuatro últimas fabricadas por New England Biolabs).

La resistencia de restricción se puede evaluar utilizando cualquier ensayo adecuado conocido por el experto en la materia. Tal ensayo está descrito en detalle en el Ejemplo 1. En resumen, el fago purificado de ADN se incubaba con una enzima de restricción a una concentración, temperatura y durante un tiempo según las instrucciones del fabricante después de lo cual se pueden analizar electroforéticamente las muestras RFLP.

Un bacteriófago de la presente invención no es ninguno de los fagos T4 del grupo consistente en JS98, JS10, CC31 y F387/08.

[0017] Para que los bacteriófagos se puedan usar de forma segura en el biocontrol de patógenos transmitidos por vía alimentaria tales como *Salmonella*, tienen que ser estrictamente virulentos (evitando lisogenia) y no debe haber factores de virulencia conocidos, toxinas o genes de resistencia antibiótica codificados en el genoma de fago, y transducción generalizada, la transferencia del ADN huésped por partículas de fago, debe ser excluido (Hagens and Loessner, 2010).

Preferiblemente, un bacteriófago según la presente invención es estrictamente virulento (evitando lisogenia) que no comprende factores de virulencia o toxinas conocidas codificadas en su genoma. La ausencia de factores de virulencia o toxinas conocidas se puede evaluar por métodos bien conocidos por el experto en la técnica. En una forma de realización, la ausencia de factores de virulencia o toxinas conocidas se evalúa por secuenciación de genoma entero y selección de toxinas o factores de virulencia conocidos. Preferiblemente, factores de virulencia no deseados o toxinas incluyen cualquier tipo de toxina, gen de resistencia antibiótica, hemolisina, proteína antigénica fuerte y/o factor de inflamación.

[0018] Preferiblemente un bacteriófago según la presente invención no demuestra actividad de transducción, es

decir no muestra ninguna transferencia de ADN huésped a otras células huésped. La actividad de transducción se puede evaluar por ensayos bien conocido por el experto en la materia. Tal ensayo se describe en detalle en el Ejemplo 1. En resumen, se proporcionan dos cepas mutantes de *Salmonella*, la primera cepa resistente a un primer antibiótico y la segunda cepa resistente a un segundo antibiótico.

5 La primera cepa se infecta con un lisado obtenido a partir de la segunda cepa que ha sido infectada con un bacteriófago según la presente invención.

La actividad de transducción se analiza probando dicha primera cepa en su capacidad para cultivar colonias sobre las placas que contienen tanto el primer como el segundo antibiótico. En el contexto de la presente invención, se dice que un bacteriófago no muestra ninguna actividad de transducción si no ocurre crecimiento de colonias en este ensayo.

[0019] Se conoce que la frecuencia de transducción aumenta por mutaciones *rIIA*, *rIIB*, *stp* y *ac* (Young et al., 1982). Se prefiere que el bacteriófago según la presente invención exhiba genes funcionales *ndd*, *denB*, *rIIA* y *rIIB*. En el contexto de la presente invención, se puede asegurar funcionalidad a través de un ensayo de transducción.

[0020] Preferiblemente, un bacteriófago descrito tiene un genoma que tiene al menos 50, 55, 60, 65, 70, 75% de identidad de secuencia con el genoma de fago S16, depositado en CBS Fungal Biodiversity Centre bajo el número CBS130493 y representado aquí por SEC ID n°: 1. Un bacteriófago según la presente invención tiene un genoma que tiene al menos 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% identidad de secuencia con el genoma de fago S16, depositado en CBS Fungal Biodiversity Centre bajo el número CBS130493 y representado aquí por SEC ID n°: 1.

[0021] Un bacteriófago según la invención puede ser un bacteriófago mutante, quimérico y/o recombinante. El experto en la técnica puede construir un bacteriófago empezando en S16 por colocación de mutaciones en el genoma y/o delección y/o inserción de secuencias de codificación o partes de las mismas en el genoma usando métodos conocidos en la técnica.

[0022] De la forma más preferible, un bacteriófago según la presente invención es fago S16.

[0023] En un segundo aspecto, la presente invención proporciona un polipéptido, preferiblemente un polipéptido aislado, que comprende una secuencia de aminoácidos codificada por un gen de un bacteriófago según el primer aspecto de la presente invención, una variante de polipéptido, o un constructo de polipéptido quimérico. Preferiblemente, un polipéptido de la presente invención es obtenible a partir de un bacteriófago según el primer aspecto de la presente invención.

Preferiblemente dicho polipéptido descrito es un polipéptido de fibra de cola larga y tiene una secuencia de aminoácidos con al menos 50, 55, 60, 65, 70, 75% de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo consistente en SEC ID n°: 3, 5, 7, 9 y 11. Un polipéptido según la invención es un polipéptido de fibra de cola larga y tiene una secuencia de aminoácidos con al menos 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo consistente en SEC ID n°: 3, 5, 7, 9 y 11. En el fago S16 maduro, gp34-38 identificado aquí por SEC ID n°: 3, 5, 7, 9 y 11 codificado por SEC ID n°: 2, 4, 6, 8 y 10, respectivamente, son requeridos para formar la estructura de fibra de cola larga completa.

Más preferiblemente, dicho polipéptido descrito tiene una secuencia de aminoácidos con al menos 50, 55, 60, 65, 70, 75% identidad de secuencia con SEC ID n°: 9, codificado por SEC ID n° 8, siendo un polipéptido gp37, una subunidad de polipéptido distal de la fibra de cola larga (LTF). Un polipéptido según la invención tiene una secuencia de aminoácidos con al menos 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con la SEC ID n°: 9, codificado por SEC ID n°: 8, siendo un polipéptido gp37, una subunidad de polipéptido distal de la fibra de cola larga (LTF). Preferiblemente, dicho polipéptido tiene una longitud de al menos 500, 600 o 700 aminoácidos, y/o una longitud de como mucho 1000, 900, 800, o 750 aminoácidos. De la forma más preferible, dicho polipéptido tiene una longitud de 749 aminoácidos. También se prefiere una variante polipeptídica y/o un constructo de polipéptido que comprende un polipéptido de fibra de cola larga tal y como se define aquí.

[0024] Un polipéptido gp37 de la presente invención se puede producir de forma sintética o recombinante. Un método de producción recombinante para un polipéptido gp37 se describe de forma más detallada en Bartual et al., 2010 y en el Ejemplo 1. En breve, dicha producción requiere la coexpresión de los polipéptidos de chaperón gp57A y gp38. Preferiblemente, un polipéptido descrito gp38 tiene al menos 50, 55, 60, 65, 70, 75% de identidad de secuencia con la SEC ID n°: 11, codificada por SEC ID n°: 10, y una longitud de al menos 50, 100 o 150 aminoácidos y/o una longitud de como mucho 400, 300 o 250 aminoácidos. Más preferiblemente, dicho polipéptido según la divulgación tiene una longitud de 249 aminoácidos. Gp38 del polipéptido de la presente invención tiene al menos 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con la SEC ID n°: 11, codificada por SEC ID n°: 10, y un polipéptido descrito gp38 tiene una longitud de al menos 50, 100 o 150 aminoácidos y/o una longitud de como mucho 400, 300 o 250 aminoácidos. De la forma más preferible, dicho polipéptido tiene una longitud de 249 aminoácidos. Preferiblemente, un gp57A descrito tiene al menos 50, 55, 60, 65, 70, 75% de identidad de secuencia con la SEC

ID nº: 13, codificada por la SEC ID nº: 12, y una longitud de al menos 40, 50, 60 o 70 aminoácidos y/o una longitud de como mucho 100, 90, 80 o 78 aminoácidos.

Un polipéptido según la invención tiene una longitud de 75 aminoácidos.

Gp57A de la presente descripción tiene al menos 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con la SEC ID nº: 13, codificada por SEC ID nº: 12, y un polipéptido descrito gp57A tiene una longitud de al menos 40, 50,60 o 70 aminoácidos y/o una longitud de como mucho 100, 90 ,80 o 78 aminoácidos. De la forma más preferible, dicho polipéptido tiene una longitud de 75 aminoácidos.

Un polipéptido expresado según la presente invención se puede purificar utilizando cualquier método adecuado conocido por un experto en la técnica, tal como por cromatografía de afinidad por metal inmovilizado de flujo de gravedad (IMAC) utilizando perlas Ni-NTA de baja densidad de uso (Chemie Brunschwig AG, Basel, Suiza).

[0025] Preferiblemente, una subunidad distal de la fibra larga de la cola según la presente invención se enlaza a la proteína de membrana externa OmpC como establecido por un ensayo de enlace adecuado bien conocido por un experto en la técnica. En un ensayo preferido, la unión de la subunidad distal de la fibra larga de la cola según la presente invención se establece como se describe en detalle en el Ejemplo 1. Resumiendo, un trímero de polipéptido gp37 etiquetado de fluorescente ligado a gp38 según la presente invención se produce como se ha descrito anteriormente, donde los polinucleótidos que codifican gp37 (SEC ID nº: 8 que codifica SEC ID nº: 9) y gp38 (SEC ID nº: 10 que codifica SEC ID nº: 11), respectivamente, de la presente invención se clonan en un vector pHGFP Amp^r para transfección en un sistema de expresión (Loessner et al., 2002). 0,5 mL de un cultivo de fase log de la cepa bacteriana por ser evaluada se granulan y resuspenden en un tampón de 200 µL SM (5,8 g/L NaCl, 8 mM MgSO₄, 50 mM Tris, pH 7,4). Los complejos fluorescentes gp37/gp38 complejos, donde un complejo consiste en un trímero gp37 etiquetado con GFP y un gp38 sencillo fijado a este, se centrifugan para retirar agregados (30 min, 31. 000 g, 4°C) y aproximadamente 1 µg de complejos fluorescentes gp37/gp38 se añaden a las células bacterianas.

Después de una incubación de 10 minutos a temperatura ambiente, las células se lavan en un tampón SM.

Un microscopio axioplano de Zeiss con un aumento de 100x se usa para microscopía de fluorescencia (excitación: par de bases 450-490 nm, FT 510 nm, Lp(a), emisión 520 nm, Carl Zeiss AG, Alemania) se puede usar para evaluar la unión del complejo fluorescente gp37/gp38. En el contexto de la presente invención, se dice que el complejo gp37/gp38 enlaza a OmpC si no se puede detectar ninguna unión observable como evaluado por detección de la señal de fluorescencia si el enlace HGFP_gp37/gp38 se evalúa en un mutante de delección de *Salmonella* ompC de, preferiblemente *S. Tm* DT7155 ΔompC, en comparación con una cepa de *Salmonella* de tipo salvaje, preferiblemente *S. Tm* DT7155 peso. Otro ensayo de enlace preferido para evaluación de la unión OmpC por el complejo gp37/gp38 es ensayo pulldown tal y como se define aquí anteriormente. En el contexto de la presente invención, se dice que un complejo de la presente invención enlaza a OmpC si se detecta una reducción de al menos 15, 20, 25, 26, 27, 28, 29 o 30% de adsorción en un ensayo pulldown tal y como se define aquí anteriormente utilizando una expresión de cepa bacteriana OmpC, preferiblemente cepa de *Salmonella* de tipo salvaje, incluso más preferiblemente *Salmonella typhimurium* DT7155 wt, preincubado con el polipéptido complejo fluorescente gp37/gp38 tal y como se define aquí en comparación con una cepa bacteriana por incubación de dichas células con proteína verde fluorescente (GFP). En una forma de realización preferida, dicha expresión de cepa bacteriana OmpC, preferiblemente Cepa de *Salmonella* de tipo salvaje, incluso de forma más preferible *Salmonella typhimurium* DT7155 wt, que ha sido preincubada con 20 µg de complejo fluorescente gp37/gp38 tal y como se define aquí para 10 minutos antes de añadir un bacteriófago de la presente invención.

[0026] tro polipéptido preferido según la presente invención es una endolisina obtenible de un bacteriófago según el primer aspecto de la presente invención.

También se prefiere una variante de polipéptido y/o un constructo de polipéptido que incluye una endolisina tal y como se ha definido aquí.

[0027] Preferiblemente, un polipéptido de endolisina descrito tiene una secuencia de aminoácidos con al menos 50, 55, 60, 65, 70, 75% de identidad de secuencia con la SEC ID nº: 15, codificada por SEC ID nº: 14, y una longitud de al menos 50, 75 o 100 aminoácidos y/o como mucho 300, 250, 200 o 170 aminoácidos. Preferiblemente, dicho polipéptido de endolisina según la invención tiene una secuencia de aminoácidos con al menos 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98,99 o 100% identidad con la secuencia con SEC ID nº: 15, codificada por SEC ID nº: 14, y una endolisina descrita tiene una longitud de al menos 50, 75 o 100 aminoácidos y/o como mucho 300, 250, 200 o 170 aminoácidos. De la forma más preferible, dicho polipéptido de endolisina tiene una longitud de 166 aminoácidos. Preferiblemente dicho polipéptido de endolisina según la presente invención tiene actividad lítica. La actividad lítica se puede evaluar por cualquier método adecuado conocido por el experto en la técnica. En una forma de realización, la actividad lítica se puede evaluar espectrofotométricamente por medición de una reducción en la turbidez de suspensiones de célula de sustrato.

La turbidez se evalúa por medición de la densidad óptica a una longitud de onda de 600 nm, típicamente un cultivo es turbio cuando muestra una densidad óptica de al menos 0.3 OD a una longitud de onda de 600 nm. Preferiblemente, la actividad lítica se puede evaluar espectrofotométricamente por medición de una reducción en la turbidez de una suspensión de *Salmonella*, donde la turbidez se cuantifica por medición de OD₆₀₀ espectrofotométricamente (Libra S22, Biochrom). Más preferiblemente, 200 nM de un polipéptido de endolisina

según la presente invención se incuba junto con una suspensión de *Salmonella* con un OD₆₀₀ inicial de 1 ± 0.05 , como evaluado espectrofotométricamente (Libra S22, Biochrom), en el tampón PBS pH 7.4, 120 mM de cloruro sódico para 30 min a 37°C. La reducción en la turbidez se calcula por sustracción de OD₆₀₀ después de 30 min de incubación a partir de OD₆₀₀ antes de 30 min de incubación. En el contexto de la presente invención se supone que un polipéptido de la presente invención tiene actividad lítica, cuando se usa este ensayo se detecta una caída de turbidez de al menos 10, 20, 30, 40, 50 o 60%. Preferiblemente, se detecta una caída de al menos 70%.

[0028] Una forma de realización de la presente descripción comprende una variante de polipéptido. Una variante de polipéptido puede ser una forma de polipéptido que aparece de forma no natural. Una variante de polipéptido puede diferir en alguna forma modificada a partir de un polipéptido aislado de su fuente nativa. Una variante de polipéptido puede diferir en alguna forma diseñada del polipéptido aislado de su fuente nativa. Una variante de polipéptido se puede hacer por mutagénesis dirigida al sitio empezando por la secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido tal y como se define aquí e indicado por SEC ID n°: 2, 4, 6, 8, 10, 12 y/o 14. Preferiblemente, una variante de polipéptido contiene mutaciones que no alteran la función biológica del polipéptido codificado. Según una forma de realización preferida, una variante de polipéptido muestra actividad de unión a OmpC y/o una actividad lítica que es la misma o está mejorada en comparación con la actividad de unión a OmpC y/o una actividad lítica de la SEC ID n°: 3, 5, 7, 9, 11, 13 y/o 15, respectivamente, como medida en un ensayo que se ha definido aquí anteriormente.

[0029] La presente descripción proporciona además un polipéptido quimérico codificado por constructos de origen natural o polinucleótidos modificados como definido aquí más adelante. Preferiblemente, dicho polipéptido quimérico comprende al menos uno de los polipéptidos tal y como se ha definido aquí anteriormente y además comprende al menos un dominio funcional adicional.

Un dominio funcional en la presente descripción puede ser cualquier dominio que muestra actividad de señalización, catalítica, chaperón y/o de unión.

[0030] En una forma de realización preferida, la presente descripción se refiere a un polipéptido quimérico que comprende una endolisina tal y como se define aquí, enlazado de manera covalente a un pentapéptido hidrofóbico en su C-término, preferiblemente dicho pentapéptido hidrofóbico es Phe-Phe-Val-Ala-Pro, dando como resultado una acción bactericida aumentada de la endolisina especialmente hacia bacterias gram negativas como proporcionado por Ibrahim et al., 1994 (JBC 1994 Vol. 269, p. 5053-5063).

[0031] En un tercer aspecto la presente invención proporciona un polinucleótido, preferiblemente un polinucleótido aislado, que codifica un polipéptido, una variante de polipéptido o un polipéptido quimérico según el segundo aspecto de la presente invención. Un polinucleótido descrito tiene preferiblemente al menos 50, 60, 70% de identidad de secuencia con cualquiera de las secuencias de SEC ID n°: 2, 4, 6, 8, 10, 12 o 14. Preferiblemente, un polinucleótido según la presente descripción tiene preferiblemente al menos 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% identidad de secuencia con cualquiera de las secuencias de SEC ID n°: 2, 4, 6, 8, 10, 12 o 14. Un polinucleótido según la descripción puede tener la identidad de secuencia mínima con las secuencias correspondientes de SEC ID N° 2, 4, 6, 8, 10, 12 o 14, o alternativamente hibridan bajo condiciones rigurosas con estas secuencias dadas.

Condiciones de hibridación rigurosa son aquellas como se conocen en la técnica, por ejemplo, hibridación en 6 x SSC (20xSSC por 1000 ml: 175,3 g NaCl, 107,1 g de citrato sódico. 5H 20, pH 7,0), 0,1% SDS, 0,05% pirofosfato sódico, 5 * solución Denhardt y 20 µg/ml de esperma de arenque desnaturalizado ADN a 56°C durante 18-24 horas seguidas de dos lavados de 30 min. en 5 x SSC, 0,1 % SDS a 56°C y dos lavados de 30 min. en 2 x SSC, 0,1% SSC a 56°C. Preferiblemente un polinucleótido de la presente invención tiene una longitud de al menos 40, 50, 60, 70, 75, 100, 150, 200, 300, 400, 500, 600 o 700 aminoácidos y/o como mucho 1500, 1400, 1300, 1000, 900, 800, 750, 400, 300, 250, 170, o 100 aminoácidos.

[0032] Un polipéptido o polinucleótido, según la presente descripción, se puede derivar de uno de los polipéptidos o polinucleótidos presentados aquí por sustitución, inserción, delección, o adición de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 18, 20 o más nucleótidos o aminoácidos, respectivamente.

Un polipéptido según la presente descripción, se puede derivar de uno de los polipéptidos como identificados aquí añadiendo un aminoácido adicional N-terminal o C-terminal o fracciones químicas para aumentar la estabilidad, solubilidad y actividad.

[0033] Un polinucleótido según la presente descripción puede ser una variante de un polinucleótido con una secuencia de nucleótidos de SEC ID n°: 2, 4, 6, 8, 10, 12 o 14. Una variante de polinucleótido preferiblemente está compuesta de al menos 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 300, 400 o 500 par de bases. Variantes de polinucleótido se pueden utilizar para preparar una variante de polipéptido tal y como se ha definido aquí anteriormente.

Una variante de polinucleótido según la presente divulgación puede ser un fragmento de cualquiera de los polinucleótidos tal y como se define aquí anteriormente. Una variante de polinucleótido también puede ser un polinucleótido con una secuencia que difiere de SEC ID n°: 2, 4, 6, 8, 10, 12 o 14 en virtud de la degeneración del código genético. Una variante depolinucleótido también puede ser una variante alélica de un polinucleótido

con una secuencia de SEC ID nº: 2, 4, 6, 8, 10,12 o 14. Una variante alélica indica cualquiera de dos o más formas alternativas de un gen que ocupa el mismo locus de cromosoma. Una variante de polinucleótido preferido según la presente descripción tiene una secuencia de nucleótidos que contiene mutación(es) silenciosa(s). Alternativamente o en combinación, una variante de polinucleótido también se puede obtener por introducción de sustituciones de nucleótido, que no dan lugar a otra secuencia de aminoácidos del polipéptido codificado por el polinucleótido, pero que corresponde al uso de codón del organismo huésped destinado a la producción del polipéptido de la presente invención. Según una forma de realización preferida, una variante de polinucleótido según la presente invención codifica un polipéptido que todavía muestra su función biológica. Más preferiblemente, una variante de polinucleótido según la presente invención codifica un polipéptido que muestra actividad de unión OmpC o actividad de endolisina. Incluso más preferiblemente, una variante de polinucleótido según la presente invención codifica un polipéptido con actividad de unión OmpC mejorada o una actividad de endolisina tal y como se ha definido aquí anteriormente. La actividad mejorada se define aquí como que tiene al menos 110, 120, 130, 140, 150, 200, 300,400 o 500% o más de la actividad en comparación con la actividad del polipéptido de la presente invención. Los polinucleótidos según la presente invención que codifican un polipéptido que muestran actividad de unión a OmpC o actividad de endolisina se pueden producir sintéticamente o de forma recombinante por cualquier método adecuado conocido por el experto en la técnica. Todas estas variantes se pueden obtener usando técnicas conocidas por el experto en la materia, tal como selección de una biblioteca por hibridación (por ejemplo usando procedimientos de transferencia de Southern) bajo condiciones de hibridación bajas a medias a altas con un polinucleótido con la secuencia de nucleótidos de SEC ID nº: 2, 4, 6, 8, 10,12 o 14 o una variante de la misma que se puede usar para diseñar una sonda. Las condiciones de astringencia bajas a medias a altas significan prehibridación e hibridación a 42°C en 5X SSPE, 0.3% SDS, 200pg/ml esperma de ADN de salmón cortado y desnaturalizado, y bien 25% 35% o 50% de formamida para condiciones de astringencias bajas a medias a altas respectivamente.

Posteriormente, la reacción de hibridación se lava tres veces durante 30 minutos usando cada una 2XSSC, 0.2%SDS y bien 55°C, 65°C, o 75°C para astringencias bajas a medias a altas. La descripción proporciona además un constructo de ácidos nucleicos que comprende polinucleótidos según el tercer aspecto de la presente invención que codifica un polipéptido según el segundo aspecto de la presente invención y/o un dominio funcional en cualquier ubicación posible en el constructo. Un dominio funcional en la presente descripción puede ser cualquier dominio que muestra actividad de señalización, catalítica, chaperón y/o de unión. En una forma de realización preferida dicho dominio funcional es un dominio de unión para facilitar la purificación, también llamado un tag de purificación de proteína.

Tal tag de purificación de proteína de la presente descripción puede ser, pero no está limitado proteína de unión a quitina (CBP), proteína de unión de maltosa (MBP), glutationa-S-transferasa (GST); poli(His) tag, V5-tag, c-myc-tag, o HA-tag. Dicho constructo de ácidos nucleicos comprende secuencias de nucleótidos heterólogas están definidas aquí como un "constructo actualizado". La descripción proporciona un vector de expresión que comprende un polinucleótido según el tercer aspecto de la presente invención o constructo de ácidos nucleicos según la descripción. Preferiblemente, un vector de expresión comprende un polinucleótido según el tercer aspecto de la presente invención o un constructo de ácidos nucleicos según la descripción que está enlazado operativamente a una o varias secuencias de control, que dirigen la producción o expresión del polipéptido codificado en una célula, un sujecio, o un sistema de expresión libre de células.

[0034] Un vector de expresión se puede ver como un vector de expresión recombinante. Este vector puede ser un plásmido, un cósmido, un bacteriófago o un virus que se transforma por introducción de un polinucleótido según la presente invención. Tales vectores de transformación que permiten que se transforme el organismo huésped, se conocen por los expertos en la técnica y están ampliamente descritos en la bibliografía.

[0035] Otro objeto de la presente descripción es un proceso para la transformación del organismos huésped por introducción de al menos un polinucleótido según la presente invención, donde esta transformación se puede realizar por cualquier medio conocido adecuado que ha sido ampliamente descrito en la bibliografía específica y en particular en las referencias citadas en la presente solicitud, más particularmente por el vector según la presente descripción. La presente descripción proporciona una célula, que comprende un polinucleótido según el tercer aspecto de la presente invención, un constructo de ácidos nucleicos según la descripción o un vector de expresión según la descripción. Una célula puede ser cualquier célula microbiana, procariótica o eucariótica, que es adecuada para la expresión del polipéptido de la presente invención. En una forma de realización preferida, dicha célula es una *E. Coli*. En una forma de realización incluso más preferida dicha célula es *E. Coli* XLlblue MRF'.

[0036] En un aspecto preferido, la presente descripción proporciona una célula para propagación y/o producción de un bacteriófago de la presente invención.

Un bacteriófago de la presente invención se puede propagar y/o producir y opcionalmente purificar por cualquier método adecuado conocido por un experto en la materia en la técnica. Preferiblemente, un bacteriófago de la presente invención se propaga y purifica por la técnica de superposición en agar doble, como se ha descrito detalladamente en Gratia, 1936 y en el Ejemplo 1. En resumen, 4mL LC de agar blando (7.5 g/L NaCl, 5 g/L de extracto de levadura, 10 g/L triptona, 1% glucosa, 2 mM MgSO4, 10 mM CaCl2) se mezclan con 100 µL de cultivo bacteriano durante toda la noche, preferiblemente *Salmonella* Enteritidis número de aislado 13, y 10µl de dilución de bacteriófago de un bacteriófago de la presente invención y vertidos sobre placas de agar LB de fondo (6 g/L

agar). Las placas se incuban durante toda la noche a 30°C, las placas semiconfluentes se rebajan con 5 mL de tampón SM (5.8 g/L NaCl, 8 mM MgSO₄, 50 mM Tris, pH 7.4) durante 5 h a temperatura ambiente, el tampón SM se recoge de las placas y el fago se precipita PEG durante toda la noche a 0°C (8% PEG 8000 (Fluka) en 0.5 M NaCl).

5 Después del centrifugado (15 min, 10.000 g, 4°C) el granulado se resuspende en 5 mL de tampón SM y dos veces en gradiente purificado CsCl (gradiente escalonado) para producir partículas bacteriófagas altamente puras (Sambrook and Russel 2001).

La presente invención proporciona una composición que comprende un bacteriófago según el primer aspecto de la presente invención, y/o un polipéptido según el segundo aspecto de la presente invención, y/o un polinucleótido según el tercer aspecto de la presente invención, y/o un constructo de ácidos nucleicos según la descripción y/o un vector según la descripción y/o una célula según la descripción, preferiblemente dicha composición comprende un bacteriófago según el primer aspecto de la presente invención y/o endolisina según el segundo aspecto de la presente invención de presente invención, de la forma más preferible dicha composición comprende un bacteriófago según el primer aspecto de la presente invención.

15 Preferiblemente, una composición según la presente invención es un antimicrobiano, preferiblemente un conservante alimenticio o un desinfectante.

Preferiblemente dicho antimicrobiano es para matar una bacteria, preferiblemente una bacteria del género *Salmonella*, más preferiblemente una bacteria de la especie *Salmonella enterica*.

20 Preferiblemente, la composición según la presente invención muestra una propiedad de infección de *Salmonella* de amplia gama, que es estrictamente virulenta y no muestra propiedades de transducción, teniendo la actividad de unión a OmpC y/o la actividad lítica tal y como se ha definido aquí.

[0037] Una composición según la presente invención puede comprender una mezcla de diferentes bacteriófagos, y/o polipéptidos, y/o polinucleótidos, y/o constructos de ácidos nucleicos y/o vectores y/o células según la presente descripción. Una composición tal y como se define aquí puede comprender además uno o varios ingredientes activos adicionales, preferiblemente en una concentración conocida por ser eficaz. Activo se define aquí preferiblemente como que muestra actividad de unión a OmpC y/o LPS y/o actividad lítica como se ha definido en la presente anteriormente o que ayuda y/o aumenta cualquiera de tales actividades. Dentro de los ingredientes activos de la presente invención también se incluyen ingredientes conocidos en la técnica por mostrar actividad lítica hacia una o más procariotas que *Salmonella*, preferiblemente procariotas patógenas, incluso más preferiblemente bacterias patógenas, bacteriano incluso de forma más preferible foodborne patógenos, tales como, pero no limitadas a *Campylobacter jejuni*, *Clostridium perfringens*, *Escherichia coli*, *Bacillus cereus*, *Listeria monocytogenes*, *Shigella*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcal enteritis*, *Streptococcus*, *Vibrio cholera*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Vibrio vulnificus*, *Yersinia enterocolitica* y *Yersinia pseudotuberculosis*. Preferiblemente dicha sustancia activa está presente en una concentración conocida en la técnica para dar como resultado un número significativamente reducido de patógenos transmitidos por vía alimentaria que estarían presentes de otro modo. Preferiblemente, dicho uno o varios ingredientes activos adicionales se seleccionan del grupo consistente en otro bacteriófago, un agente bacteriostático, un agente bactericida, un antibiótico, un surfactante y/o una enzima. Un antibiótico puede ser cualquier antibiótico conocido en la técnica incluyendo agentes antibióticos y quimioterapéuticos, e incluyendo pero no limitándose a vancomicina, nisina, danofloxacina y neomicina. Un enzima útil en una composición de la presente invención incluye pero no está limitada a enzimas que ayudan en la desintegración de biopelículas (por ejemplo biopelículas encontradas en el equipo de procesamiento de alimento) tal como pero no limitado a enzimas de depolimerasa polisacárida y proteasa. Un surfactante útil en una composición de la presente invención ayuda a mojar la superficie de modo que los bacteriófagos se distribuyen debidamente sobre las varias superficies, y a solubilizar y eliminar la suciedad de modo que la *Salmonella* es accesible al bacteriófago. Surfactantes adecuados incluyen pero no se limitan a polisorbato (TWEEN) 80, 20 y 81 y Dobanols (Shell Chemical Co. RTM).

50 [0038] Una composición de desinfectante antimicrobiano de la presente invención puede comprender además desinfectantes de superficie conocidos en la técnica como tales pero no limitados a ácido benzoico y PBT, preferiblemente desinfectantes con los que es compatible un bacteriófago de la presente invención.

[0039] Otro bacteriófago en una composición según la presente invención puede ser cualquier fago conocido en la bibliografía, diferente del bacteriófago de la presente invención. Preferiblemente, este otro bacteriófago incluye, pero no está limitado a un fago de cola del orden de Caudovirales, consistente en *Myoviridae*, *Siphoviridae* y *Podoviridae*. De la forma más preferible, dicho otro bacteriófago es el fago Felix O1 de amplia gama de hospedadores. Felix O1 y un bacteriófago de la presente invención muestran una gama de hospedadores que se superponen en gran medida pero sin embargo complementarias. Conjuntamente con el tan estudiado fago Felix O1 de *Salmonella* de amplia gama de hospedadores, se puede conseguir una gama de hospedadores completa haciendo una combinación de Felix O1 con un bacteriófago de la presente invención únicamente útil para combatir bacterias de *Salmonella* en las aplicaciones varias, que se enumeran aquí de forma no limitada.

65 [0040] Además, como el fago Felix O1 y un bacteriófago de la presente invención tienen receptores diferentes en las células de *Salmonella* (respectivamente lipopolisacárido o LPS y OmpC), una mutación que lleva a la

resistencia a uno de los dos fagos todavía dejaría las células susceptibles al otro fago.

[0041] Una composición según la presente invención puede comprender además un excipiente, preferiblemente un excipiente farmacéuticamente aceptable. Una composición según la presente invención que comprende además un excipiente farmacéuticamente aceptable se designa aquí como una composición farmacéutica según la presente invención y es preferiblemente para uso como una medicina o como un medicamento. Los excipientes que se pueden usar como un vehículo para la entrega de un bacteriófago según el primer aspecto de la presente invención, un polipéptido según el segundo aspecto de la presente invención, polinucleótido según el tercer aspecto de la presente invención, un constructo de ácidos nucleicos según el cuarto aspecto de la presente invención, vector según el quinto aspecto de la presente invención y/o célula según el sexto aspecto de la presente invención serán evidentes para los expertos en la técnica. Preferiblemente una composición farmacéutica de la presente invención se usa en el tratamiento, prevención o retraso de una condición relacionada con *Salmonella* en un individuo.

[0042] Una composición de la presente invención puede estar en forma líquida, sólida, semilíquida o semisólida.

[0043] En un octavo aspecto, la presente invención proporciona un bacteriófago según el primer aspecto de la presente invención, y/o un polipéptido según el segundo aspecto de la presente invención, y/o un polinucleótido según el tercer aspecto de la presente invención, y/o una composición según el séptimo aspecto de la presente invención para uso como un medicamento, preferiblemente un medicamento para el tratamiento, prevención o retraso de una condición relacionada con *Salmonella* en un individuo. Preferiblemente, una composición según el séptimo aspecto de la presente invención es para el uso como un medicamento.

Este medicamento es preferiblemente para tratamiento, prevención o retraso de una condición relacionada con *Salmonella* en un individuo. Un individuo se define aquí como cualquier sujeto humano o animal, incluyendo ganado. La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica o médica. Una composición farmacéutica o médica se define aquí como cualquier sustancia con propiedades medicinales, que preferiblemente tenga propiedades antimicrobianas, más preferiblemente con propiedades antimicrobianas específicas, incluso más preferiblemente con la propiedad de lisar específicamente una bacteria de *Salmonella*. Incluso más preferiblemente, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica o médica para la prevención de una enfermedad. Preferiblemente, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica o médica para la prevención de una enfermedad infecciosa provocada por una bacteria, preferiblemente una bacteria del género *Salmonella*, más preferiblemente una bacteria de la especie *S. enterica*. Preferiblemente, dicha enfermedad infecciosa es salmonelosis.

[0044] Una composición farmacéutica según la presente invención puede utilizarse para tratar individuos, preferiblemente mamíferos e incluyendo animales, y seres humanos, infectados o que estén en riesgo de ser infectados con *Salmonella*. Cualquier forma de administración adecuada puede utilizarse para administrar dicha composición incluyendo pero no limitada a: oral aerosol u otro dispositivo para entrega a los pulmones, spray nasal, intravenoso, intramuscular, intraperitoneal, intratecal, vaginal, rectal, tópico, punción lumbar, y aplicación directa al cerebro y/o meninges. Una composición farmacéutica según la presente invención se puede administrar a un individuo o una célula, tejido u órgano de dicho individuo en una dosis efectiva una vez, dos veces, tres veces o más durante al menos una semana, un mes, seis meses, un año o más.

[0045] En una forma de realización, una composición de la presente invención se mezcla con el pienso de ganado, preferiblemente al ganado antes de la matanza, para controlar la *Salmonella* en dicho ganado. Preferiblemente, el ganado o carne derivada de ganado alimentado con la que la composición de la presente invención se mezcla, tiene una reducción en la cantidad de bacterias de *Salmonella* presente en comparación con ganado o carne derivada de ganado que ha sido alimentada con pienso donde la composición de la presente invención es ausente.

[0046] En otra forma de realización, una composición de la presente invención se usa para administración (IV) intravenosa de un sujeto tal y como se define aquí.

Por ejemplo, el fago libre según el primer aspecto de la presente invención, endolisina según el segundo aspecto de la presente invención y/o bacterias huéspedes que contienen la endolisina según la divulgación podrían estar en forma liofilizada y ser disueltas justo antes de la administración por inyección IV.

Una dosis efectiva se define aquí como una dosis que produce el efecto deseado que es una reducción en la cantidad de bacterias de *Salmonella* presente en un individuo o en una célula de dicho individuo tal y como se define aquí abajo y/o un tratamiento, prevención o retraso de una condición relacionada con *Salmonella* en un individuo tal y como se define aquí debajo.

La dosificación de administración para un bacteriófago se contempla para estar en el rango de aproximadamente 10^3 a aproximadamente 10^{13} PFU/por kg/por día, y preferiblemente aproximadamente 10^{12} PFU/por kg/por día.

La dosificación de administración para una endolisina se contempla que está en el rango de aproximadamente 2-2000 ng/por g/por día y preferiblemente aproximadamente 20-200 ng/por g/por día.

El bacteriófago, endolisina y/o bacterias huéspedes que contienen la endolisina se administran hasta que se consigue una eliminación exitosa de las bacterias de *Salmonella* o hasta que la cantidad de monocitogenes de *Salmonella* se reduce sustancialmente.

5 [0047] Una composición farmacéutica según la presente invención preferiblemente se dice que es activa, funcional o terapéuticamente activa o capaz de tratar, prevenir y/o retardar una condición relacionada con *Salmonella* cuando se reduce la cantidad de una bacteria de *Salmonella* presente en un individuo o en una célula de dicho individuo o en una línea celular o en un sistema *in vitro* celular libre y preferiblemente significa que 99%, 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 10%, 5% o menos de la cantidad inicial de una bacteria de *Salmonella* sigue siendo detectable.

Preferiblemente ninguna bacteria de *Salmonella* es detectable.

En este párrafo, la expresión "cantidad de bacterias de *Salmonella*" significa preferiblemente bacterias de *Salmonella* viables.

15 Las bacterias de *Salmonella* se pueden detectar utilizando técnicas estándar conocidas por el experto en la técnica tales como técnicas inmunohistoquímicas que usan anticuerpos específicos de *Salmonella* tales como separación inmunomagnética, aglutinación y ensayos inmunitarios enlazados por enzima, inmunocromatografía o detección de fluorescencia; ensayos de crecimiento de enriquecimientos específicos en medios selectivos tales como Xilosa-Lisina-Desoxicolato (XLD); y/o técnicas de ADN tales como PCR o hibridación.

20 Las Bacterias de *Salmonella* viables se pueden detectar utilizando técnicas estándar conocidas por el experto en la técnica tales como técnicas de cultivo bacteriano microbiológico y/o reacción en cadena de polimerasa de transcripción inversa cuantitativa en tiempo real para ensayo para ARNm bacteriano.

[0048] La reducción en el porcentaje de la cantidad de bacterias de *Salmonella* es preferiblemente evaluada en una muestra o tejido o en una célula de un individualmente por comparación con la cantidad presente en dicha muestra o individuo antes del tratamiento con dicha composición o polipéptido de la presente invención.

25 Alternativamente, la comparación puede estar hecha con una muestra o tejido o célula de dicho individuo que aún no ha sido tratada con dicha composición farmacéutica según la presente invención en el caso del tratamiento sea local.

30 [0049] En un noveno aspecto, la presente invención proporciona el uso de un bacteriófago según el primer aspecto de la presente invención, y/o un polipéptido según el segundo aspecto de la presente invención, y/o un polinucleótido según el tercer aspecto de la presente invención, y/o una composición según el séptimo aspecto de la presente invención, preferiblemente como un agente antimicrobiano, más preferiblemente como un conservante alimenticio o desinfectante, preferiblemente para controlar una bacteria, preferiblemente por lisado de dicha bacteria, preferiblemente una bacteria del género *Salmonella*, más preferiblemente una bacteria de la especie *Salmonella* enterica.

35 Preferiblemente, un bacteriófago, endolisina y/o célula que comprende dicho bacteriófago o endolisina o composición según la presente invención, se utiliza para reducir las cuentas de bacterias de *Salmonella* y/o para prevenir su crecimiento en primer lugar, en productos alimenticios (que incluyen pero no están limitados a la industria láctea) al igual que en las plantas de procesamiento de alimentos donde los productos alimenticios son procesados tal como en el equipamiento de procesamiento y otros sitios en las instalaciones de industria alimentaria, por ejemplo contenedor de almacenamiento alimenticio.

45 [0050] Un bacteriófago según el primer aspecto de la presente invención, y/o un polipéptido según el segundo aspecto de la presente invención, y/o un polinucleótido según el tercer aspecto de la presente invención, y/o un constructo de ácidos nucleicos según el cuarto aspecto de la presente invención y/o un vector según el aspecto quinto de la presente invención y/o una célula según el aspecto sexto de la presente invención, y/o una composición según el séptimo aspecto de la presente invención para uso como un agente antimicrobiano se aplica a o en productos alimenticios, y/o en varios sitios físicos en las plantas de procesamiento de alimentos sobre o en el equipamiento de procesamiento de alimento, por un número de medios que incluyen, pero no están limitados a adición, pulverización o aplicación directa de dicho bacteriófago, polipéptido, polinucleótido, constructo de ácidos nucleicos, vector, célula o composición

55 [0051] En otra forma de realización, un polipéptido según el segundo aspecto de la presente invención se puede aislar a partir de una célula según la divulgación o una célula según la divulgación con un polipéptido según el segundo aspecto de la presente invención se puede aplicar directamente o administrar sin aislamiento de dicho polipéptido.

Por ejemplo, una célula que produce un polipéptido de la presente invención podría ser administrada a un sujeto (humano o animal) o aplicada a una superficie donde el polipéptido de la presente invención sería segregada en el alimento, sobre una superficie o en el intestino del sujeto.

60 El polipéptido de la presente invención puede luego enlazar y lisar opcionalmente células bacterianas, preferiblemente una bacteria del género *Salmonella*, más preferiblemente una bacteria de la especie *Salmonella* enterica, presente en este medio.

65 Las aplicaciones tal y como se definen aquí significativamente reducen los números de bacterias de *Salmonella* que de otro modo estarían presentes.

[0052] En una forma de realización, unos conservantes alimenticios o desinfectantes de la presente descripción se usan en combinación con uno o más constituyentes activos adicionales.

El activo preferiblemente se define aquí como que muestra la unión de OmpC y/o LPS y/o actividad lítica como se ha definido en la presente anteriormente o ayuda y/o aumento de cualquiera de tales actividades.

5 En los constituyentes activos de la presente invención también incluyen constituyentes conocidos en la técnica para mostrar actividad lítica hacia unas o más otras procariontas que *Salmonella*, procariontas preferiblemente patogénicas, aún más bacterias preferiblemente patogénicas, aún más preferiblemente patógenos bacterianos que se transmiten por los alimentos, tales como, pero no limitados a *Campylobacter jejuni*, *Clostridium*
10 *perfringens*, *Escherichia coli*, *Bacillus cereus*, *Listeria monocytogenes*, *Shigella*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcal enteritis*, *Streptococcus*, *Vibrio cólera*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Vibrio vulnificus*, *Yersinia enterocolitica* y *Yersinia pseudotuberculosis*.

Preferiblemente dicha sustancia activa está presente en una concentración conocida en la técnica para suponer un número reducido significativamente de patógenos que se transmiten por los alimentos que de otro modo estarían presentes.

15 Preferiblemente, dicho uno o más constituyentes activos adicionales son seleccionados del grupo que consiste en un bacteriófago adicional, un agente bacterioestático, un agente bactericida, un antibiótico, un tensioactivo y/o una enzima.

Un antibiótico puede ser cualquier antibiótico conocido en la técnica incluyendo antibióticos y agentes quimioterapéuticos, y que incluyen pero no están limitados a vancomicina, nisina, danofloxacina y neomicina.

20 Una enzima útil en una composición de la presente invención incluye pero no está limitada a enzimas que ayudan en la dispersación de biopelículas (por ejemplo, biopelículas encontradas en equipamiento de procesamiento de alimentos) tales como pero no limitadas a enzimas de depolimerasa polisacárida y proteasa.

Los surfactantes útiles en una composición de la presente invención ayudan a mojar la superficie de modo que unos bacteriófagos se distribuyen debidamente sobre las varias superficies, y para solubilizar y eliminar suciedad de modo que la *Salmonella* son accesibles al bacteriófago.

25 Los surfactantes adecuados incluyen pero de forma no limitativa polisorbato (TWEEN) 80,20 y 81 y Dobanols (Shell Chemical Co. RTM).

[0053] Un bacteriófago adicional en una composición según la presente invención puede ser cualquier fago conocido en la bibliografía, diferente del bacteriófago de la presente invención.

Preferiblemente, tal bacteriófago adicional incluye, pero no está limitado a un fago de cola del orden de *Caurdovirales*, que consiste en *Myoviridae*, *Siphoviridae* y *Podoviridae*.

De la forma más preferible, dicho otro bacteriófago es el fago de rango de huésped ancho Felix O1.

35 Felix O1 y un bacteriófago de la presente muestra de invención en gran medida la superposición pero sin embargo un rango de huésped complementario.

Conjuntamente con el rango de huésped amplio bien estudiado *Salmonella* fago Felix O1 un rango de huésped casi completo se puede conseguir haciendo una combinación de felix O1 con un bacteriófago de la presente invención útil únicamente para combatir bacterias de *Salmonella* en las varias aplicaciones, que son enumeradas aquí sin límite.

40 [0054] Además, como el fago felix O1 y un bacteriófago de la presente invención tienen receptores diferentes en las células de *Salmonella* (Lipopolisacárido o LPS y OmpC, respectivamente), una mutación que conduce a resistencia para uno de los dos fagos todavía dejaría las células susceptibles al otro fago.

45 [0055] En otra forma de realización, la presente descripción se refiere al uso de un bacteriófago según el primer aspecto de la presente invención, y/o un polipéptido según el segundo aspecto de la presente invención, y/o un polinucleótido según el tercer aspecto de la presente invención, y/o constructo de ácidos nucleicos, vector y/o célula según la divulgación, y/o una composición según la invención la presente invención para detección de bacterias, más preferiblemente, para detección de bacterias del género *Salmonella*, más preferiblemente, una bacteria de la especie *Salmonella* enterica.

50 Preferiblemente, dicho bacteriófago, polipéptido, polinucleótido, constructo de ácidos nucleicos, un vector, célula y/o composición se usa en una aplicación de diagnóstico.

Posiblemente, dicho bacteriófago, polipéptido, polinucleótido, constructo de ácidos nucleicos, un vector, célula y/o composición se usa junto con otros agentes de detección.

55 [0056] En un décimo aspecto, la presente invención se refiere al uso de un bacteriófago según el primer aspecto de la presente invención, y/o un polipéptido según el segundo aspecto de la presente invención, y/o un polinucleótido según el tercer aspecto de la presente invención, y/o una composición según el séptimo aspecto de la presente invención para la producción de un medicamento, preferiblemente un medicamento para el
60 tratamiento, prevención o retraso de una condición relacionada con *Salmonella* en un individuo según el octavo aspecto de la presente invención.

[0057] En un aspecto decimoprimer, la presente invención proporciona un método para tratamiento, prevención o retraso de una condición relacionada con *Salmonella* en un individuo, que comprende administrar un bacteriófago según el primer aspecto de la presente invención, y/o un polipéptido según el segundo aspecto de la presente invención, y/o un polinucleótido según el tercer aspecto de la presente invención, y/o un constructo

de ácidos nucleicos según el cuarto aspecto de la presente invención y/o un vector según el aspecto quinto de la presente invención y/o una célula según el aspecto sexto de la presente invención, y/o una composición según el séptimo aspecto de la presente invención.

- 5 [0058] Preferiblemente, la presente invención proporciona el método de tratamiento, prevención o retraso de una enfermedad infecciosa.
 Más preferiblemente, la presente invención se refiere a un método de tratamiento, prevención o retraso de una enfermedad infecciosa provocada por una bacteria, preferiblemente una bacteria del género *Salmonella*, más preferiblemente una bacteria de la especie *S. Enterica*.
- 10 Preferido también es un método de tratamiento, prevención o retraso de la condición relacionada con *Salmonella* en un individuo.
 Un individuo se define aquí como cualquier sujeto humano o animal, incluyendo ganado.
 Preferiblemente, dicha enfermedad infecciosa es salmonelosis.
- 15 [0059] Cualquier forma de administración adecuada se puede usar en un método de tratamiento, prevención o retraso de la presente descripción incluido pero no limitado a: oral, aerosol u otro dispositivo de suministro a los pulmones, espray nasal, punción intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intratecal, vaginal, rectal, tópica, lumbar y aplicación directa al cerebro y/o meninges.
 Dicho método de tratamiento, prevención o retraso según la presente descripción puede incluir la administración de un bacteriófago según el primer aspecto de la presente invención, y/o un polipéptido según el segundo aspecto de la presente invención, y/o un polinucleótido según el tercer aspecto de la presente invención, y/o un constructo de ácidos nucleicos, vector y/o célula según la divulgación, y/o una composición según la invención a un individuo tal y como se define aquí o una célula, tejido u órgano de dicho individuo en una dosis efectiva una vez, dos veces, tres veces o más durante al menos una semana, un mes, seis meses, un año o más.
- 20 25 [0060] En un aspecto, un método de tratamiento, prevención o retraso de la presente invención abarca la adición de un bacteriófago según el primer aspecto de la presente invención, y/o un polipéptido según el segundo aspecto de la presente invención, y/o un polinucleótido según el tercer aspecto de la presente invención, y/o constructo de ácidos nucleicos, vector y/o célula según la divulgación, y/o una composición según la invención del pienso de ganado, preferiblemente a ganado antes de la matanza para controlar la *Salmonella* en dicho ganado.
 Preferiblemente, el ganado o carne derivada de ganado alimentado el pienso con el que la composición de la presente descripción se mezcla, tiene una reducción en la cantidad de bacterias de *Salmonella* presente en comparación con ganado o carne derivada de ganado que ha sido alimentado con pienso donde la composición de la presente descripción es ausente.
- 30 35 [0061] En otra forma de realización, un método de tratamiento, prevención o retraso de la presente invención abarca la administración (IV) intravenosa de un sujeto tal y como se define aquí.
 Por ejemplo, el fago libre según el primer aspecto de la presente invención, endolisina según el segundo aspecto de la presente invención y/o bacterias huéspedes que contienen la endolisina podrían ser en la forma liofilizada y ser disueltas justo antes de la administración por inyección IV.
 Una dosis efectiva se define aquí como una dosis que produce el efecto deseado que es una reducción en la cantidad de bacterias de *Salmonella* presente en un individuo o en una célula de dicho individuo tal y como se define aquí abajo y/o un tratamiento, prevención o retraso de una condición relacionada con *Salmonella* en un individuo tal y como se define aquí debajo.
 La dosificación de administración para un bacteriófago se contempla que está en el rango 40 de aproximadamente 10^3 a aproximadamente 10^{13} Pfu/por kg/por día y preferiblemente aproximadamente 10^{12} PFU/por kg/por día.
 La dosificación de administración para una endolisina se contempla que está en el rango de aproximadamente 2-2000 ng/por g/por día y preferiblemente aproximadamente 20-200 ng/por g/por día.
 El bacteriófago, endolisina y/o bacterias huéspedes que contienen la endolisina se administran hasta que se consigue la eliminación exitosa de las bacterias de *Salmonella* o hasta que la cantidad de monocitogenes de *Salmonella* se reduce sustancialmente.
- 40 45 50 55 [0062] Un método o tratamiento, prevención o retraso de la presente descripción se dice que es preferiblemente eficaz cuando reduce la cantidad de unas bacterias de *Salmonella* presentes en un individuo o en una célula de dicho individuo o en una línea celular o en un sistema *in vitro* celular libre y preferiblemente significa que 99%, 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 10%, 5% o menos de la cantidad inicial de unas bacterias de *Salmonella*, sigue siendo detectable o habría estado presente en el caso de que el método de tratamiento, prevención o retraso de la presente descripción no hubiera estado presente.
 Preferiblemente ninguna bacteria de *Salmonella* es detectable.
 En este párrafo, la expresión "cantidad de bacterias de *Salmonella*" significa preferiblemente bacterias de *Salmonella* viables.
 Las bacterias de *Salmonella* se pueden detectar utilizando técnicas estándar conocidas por el experto en la técnica tales como técnicas inmunohistoquímicas que usan anticuerpos específicos de *Salmonella* tal como separación inmunomagnética, aglutinación y ensayos inmunitarios enlazados por enzima, inmunocromatografía
- 60 65

o detección de fluorescencia; crecimiento de ensayos de enriquecimientos específicos en medios selectivos tales como Xilosa-Lisina-Desoxocolato (XLD); y/o técnicas de ADN tal como PCR o hibridación.

Las bacterias de *Salmonella* viables se pueden detectar utilizando técnicas estándar conocidas por el experto en la técnica tales como técnicas de cultivo bacteriano microbiológico y/o reacción en cadena de polimerasa de transcripción inversa cuantitativa en tiempo real para ensayo para ARNm bacteriano.

[0063] La reducción en el porcentaje de la cantidad de unas bacterias de *Salmonella* es preferiblemente evaluada en una muestra o tejido o en una célula de un individuo por comparación con la cantidad presente en dicha muestra o individuo antes del tratamiento con dicha composición o polipéptido de la presente invención.

Alternativamente, la comparación puede estar hecha con una muestra o tejido o célula de dicho individuo que aún no ha sido tratada con dicha composición farmacéutica según la presente invención en el caso de que el tratamiento sea local.

[0064] En un aspecto decimosegundo, la presente invención se refiere a un método para contaminación microbiana de control en un producto alimenticio humano o animal, al y/o en el equipamiento de procesamiento de producto alimenticio humano o animal, en los contenedores de alimento humano o animal que comprende el contacto con un bacteriófago según el primer aspecto de la presente invención, y/o un polipéptido según el segundo aspecto de la presente invención, y/o un polinucleótido según el tercer aspecto de la presente invención, y/o una composición según el séptimo aspecto de la presente invención con el producto alimenticio humano o animal, el equipamiento de procesamiento producto alimenticio humano o animal y/o los contenedores de alimento humano o animal.

[0065] Preferiblemente, dicho método es de control de una bacteria del género *Salmonella*, más preferiblemente una bacteria de la especie *Salmonella* enterica.

Preferiblemente, dicho método de control incluye la reducción de cuentas de bacterias de *Salmonella* y/o la prevención de su crecimiento en primer lugar, en productos alimenticios (que incluyen pero no están limitados a la industria láctea) al igual que en las plantas de procesamiento de alimentos donde los productos alimenticios son procesados tal como en el equipamiento de procesamiento y otros sitios en las instalaciones de industria alimentaria, por ejemplo contenedor de almacenamiento alimenticio.

Un método de la presente invención abarca la aplicación de un bacteriófago según el primer aspecto de la presente invención, y/o un polipéptido según el segundo aspecto de la presente invención, y/o un polinucleótido según el tercer aspecto de la presente invención, y/o un constructo de ácidos nucleicos según el cuarto aspecto de la presente invención y/o un vector según el aspecto quinto de la presente invención y/o una célula según el aspecto sexto de la presente invención, y/o una composición según el séptimo aspecto de la presente invención de o en productos alimenticios, y/o en varios sitios físicos en las plantas de procesamiento de alimentos de o en el equipamiento de procesamiento de alimentos, por un número de medios que incluyen, pero no están limitados a adición, pulverización o aplicación directa de dicho bacteriófago, polipéptido, polinucleótido, constructo de ácidos nucleicos, vector, célula o composición.

[0066] En otra forma de realización, un polipéptido según el segundo aspecto de la presente invención se puede aislar a partir de una célula según el aspecto sexto de la presente invención o una célula según el aspecto sexto de la presente invención con un polipéptido según el segundo aspecto de la presente invención se puede aplicar directamente o administrar sin aislamiento de dicho polipéptido.

Por ejemplo, una célula que produce un polipéptido de la presente invención podría ser administrada a un sujeto (humano o animal) o aplicada a una superficie donde el polipéptido de la presente invención sería segregado en el alimento, sobre una superficie o en el intestino del sujeto.

El polipéptido de la presente invención puede luego enlazar y lisar opcionalmente células bacterianas, preferiblemente una bacteria del género *Salmonella*, más preferiblemente una bacteria de la especie *Salmonella* enterica, presente en este medio.

Las aplicaciones tal y como se definen aquí significativamente reducen los números de bacterias de *Salmonella* que de otro modo estarían presentes.

[0067] En un aspecto decimotercero, la presente invención se refiere a un método para la detección de la presencia de *Salmonella*, que comprende el contacto de un bacteriófago según el primer aspecto de la presente invención, un polipéptido según el segundo aspecto de la presente invención, un polinucleótido según el tercer aspecto de la presente invención, y/o composición según el séptimo aspecto de la presente invención con una muestra que se sospecha que contiene *Salmonella*.

En una forma de realización preferida, y detección de un cambio en la muestra.

La reducción en el porcentaje de cantidad de unas bacterias de *Salmonella* es preferiblemente evaluada en una muestra o tejido o en una célula de un individuo por comparación con la cantidad presente en dicha muestra o individuo antes del tratamiento con dicha composición o polipéptido de la presente invención.

Alternativamente, la comparación puede estar hecha con una muestra o tejido o célula de dicho individuo que aún no ha sido tratada con dicha composición farmacéutica según la presente invención en caso de que el tratamiento sea local.

Dicha muestra puede también ser una muestra de un producto alimenticio humano o animal, o una muestra de una superficie sólida, preferiblemente una superficie sólida donde los productos alimenticios son procesados o almacenados.

- 5 [0068] Preferiblemente, un bacteriófago de la presente invención se utiliza para identificar bacterias de *Salmonella* presentes en (o dentro de) productos alimenticios, al igual que aquellas bacterias de *Salmonella* presentes en el equipo o el ambiente general de las plantas de procesamiento de alimentos donde los productos alimenticios son procesados o en contenedores usados para almacenamiento de productos alimenticios y en animales infectados con *Salmonella*.
- 10 Cualquier método adecuado conocido por un experto en la técnica se puede usar para detección como se ha mencionado aquí.
Preferiblemente, se usa un método donde el vector de ADN recombinante se prepara usando el bacteriófago de la presente invención que es específico para *Salmonella*.
- 15 El vector incluye un sistema genético que comprende ADN que codifica la expresión de una o más proteínas detectables que no son un producto génico de bacterias de *Salmonella*.
El vector de ADN infecta las bacterias del género *Salmonella* y transfiere el sistema genético a las bacterias. Las proteínas detectables se expresan por las bacterias y la detección de las proteínas detectables indica la presencia de bacterias del género *Salmonella*.
- 20 Para detección de la presencia de bacterias del género *Salmonella*, se emplean genes marcadores. Estos son genes se pueden detectar tras la infección por el vector de una célula huésped adecuada y cultivo posterior de las células bajo condiciones adecuadas para la expresión de los genes marcadores.
Se prefiere que los genes marcadores sean los que no se encuentren en las bacterias del género *Salmonella* y que se inserten en el vector, un bacteriófago de la presente invención, usando técnicas recombinantes.
- 25 Tales genes y sus productos genéticos se conocen en la técnica; estos incluyen proteínas bioluminescentes tales como el gen lux que se produce en variantes en varias bacterias luminiscentes, por ejemplo del género *Vibrio*. La incorporación del gen lux permite la detección por medición de luminiscencia.
Un ejemplo del gen lux es gen luxAB de *Vibrio harveyi*.
Otras proteínas adecuadas incluyen pero de forma no limitativa luciferasa y proteínas fluorescentes tales como proteína verde fluorescente.
- 30 La reacción de detección puede tener lugar como superficie sólida que incluye pero no está limitada a una tira reactiva.
En esta forma de realización, el vector que contiene el gen marcador podría ser reversiblemente inmovilizado en o aguas abajo de una zona de aplicación de muestra.
Alternativamente, el vector podría ser incubado con la muestra antes de la aplicación en la tira reactiva.
- 35 Los anticuerpos anti-*Salmonella* serían irreversiblemente inmovilizados aguas abajo desde el vector y la zona de la aplicación de muestra.
Si una muestra se aplica que contiene *Salmonella*, el vector infectaría la *Salmonella* y las proteínas detectables serían expresadas.
Como la muestra mueve abajo la tira reactiva, la *Salmonella* se haría inmóvil por los anticuerpos anti-*Salmonella*.
- 40 Las proteínas marcadoras luego serían detectadas en la *Salmonella* inmovilizada.

[0069] En otro aspecto, la presente invención proporciona un equipo de partes, preferiblemente para la detección de *Salmonella* que comprende un bacteriófago, un polipéptido, un polinucleótido y/o una composición según la presente invención y además que comprende al menos uno de un reactivo de detección, un reactivo de etiquetado, una muestra de control, datos de control, instrucciones para uso, un reactivo de hibridación- o amplificación y un contenedor.

Definiciones

- 50 [0070] "Identidad de secuencia" se define aquí como una relación entre secuencias de dos o más aminoácidos (péptido, polipéptido o proteína) o secuencias de dos o más ácidos nucleicos (nucleótido; polinucleótido), determinadas comparando las secuencias.
En la técnica, "identidad" también significa el grado de relación de secuencia entre secuencias de aminoácidos o de nucleótidos, si es necesario, determinadas por la correspondencia entre cadenas de tales secuencias.
- 55 En la presente invención, la identidad de secuencia con una secuencia particular significa preferiblemente identidad de secuencia sobre toda la longitud de dicho polipéptido particular o secuencia de polinucleótidos.
La información de secuencia como está prevista aquí debería no ser interpretada así escasamente en cuanto a que requiere la inclusión de bases identificadas erróneamente.
La persona experta es capaz de identificar tales bases identificadas erróneamente y sabe cómo corregir este tipo de errores.
- 60 La "similitud" entre dos secuencias de aminoácidos se determina por comparación de la secuencia de aminoácidos y su aminoácido conservado sustituye de un péptido o polipéptido a la secuencia de un segundo péptido o polipéptido.
En una forma de realización preferida, la identidad o similitud se calcula sobre la entera SEQ ID N.º como se ha identificado aquí. La "identidad" y "similitud" se puede calcular fácilmente por métodos conocidos, que incluyen pero no están limitados a aquellos descritos en Computational Molecular Biology, Lesk, A.M., ed., Oxford
- 65

University Press, New York, 1988; Biocomputing: Informatics and Genome Projects, Smith, D. W., ed., Academic Press, New York, 1993; Computer Analysis of Sequence Data, Part I, Griffin, A.M., and Griffin, H. G., eds., Humana Press, New Jersey, 1994; Sequence Analysis in Molecular Biology, von Heine, G., Academic Press, 1987; and Sequence Analysis Primer, Gribskov, M. and Devereux, J., eds., M Stockton Press, New York, 1991; y Carillo, H., and Lipman, D., SIAM J. Applied Math., 48:1073 (1988).

[0071] Los métodos preferidos para determinar la identidad se diseñan para ofrecer la mayor correspondencia entre las secuencias evaluadas. Los métodos para determinar la identidad y similitud se codifican en programas informáticos disponibles públicamente. Los métodos de programa informático preferidos para determinar la identidad y similitud entre dos secuencias incluyen por ejemplo el paquete de programa GCG (Devereux, J., et al., Nucleic Acids Research 12 (1): 387 (1984)), BestFit, BLASTP, BLASTN, and FASTA (Altschul, S. F. et al., J. Mol. Biol. 215:403-410 (1990)). El programa BLAST X está disponible públicamente de NCBI y otras fuentes (BLAST Manual, Altschul, S., et al., NCBI NLM NIH Bethesda, MD 20894; Altschul, S., et al., J. Mol. Biol. 215:403-410 (1990)). El algoritmo de Smith Waterman bien conocido también se puede usar para determinar la identidad.

[0072] Los parámetros preferidos para la comparación de secuencia polipeptídica incluyen el siguiente: algoritmo: Needleman y Wunsch, J.I Mol. Biol. 48:443-453 (1970); matriz de comparación: BLOSSUM62 de Hentikoff y Hentikoff, Proc.Natl. Acad. El Sci. EE.UU. 89:10915-10919 (1992); penalización del espacio: 12; y penalización de longitud del espacio: 4.

Un programa útil con estos parámetros está disponible públicamente como el programa "Ogap" de Genetics Computer Group, situado en Madison, WI.

Los parámetros anteriormente mencionados son los parámetros por defecto para comparaciones de aminoácido (junto con ninguna penalización de espacios finales).

[0073] Los parámetros preferidos para comparación de ácido nucleico incluyen el siguiente: algoritmo: Needleman y Wunsch, J. Mol. Biol. 48:443-453 (1970); matriz de comparación: concordancia=+10; discordancia=0; penalización del espacio: 50; penalización de longitud del espacio: 3.

disponible como el programa Gap de Genetics Computer Group, situado en Madison, Wis.

Arriba se dan los parámetros por defecto para comparaciones de ácido nucleico.

[0074] Opcionalmente, al determinar el grado de similitud de aminoácidos, la persona experta también puede tener en cuenta las sustituciones de aminoácidos denominadas "conservadoras", como entenderá la persona experta.

Las sustituciones de aminoácidos conservadoras se refieren a la intercambiabilidad de residuos con cadenas laterales similares.

Por ejemplo, un grupo de aminoácidos con cadenas laterales alifáticas es glicina, alanina, valina, leucina e isoleucina; un grupo de aminoácidos con cadenas laterales hidróxilo-alifáticas es serina y treonina; un grupo de aminoácidos con cadenas laterales que contienen amida es asparagina y glutamina; un grupo de aminoácidos con cadenas aromáticas laterales es fenilalanina, tirosina, y triptófano; un grupo de aminoácidos con cadenas laterales básicas es lisina, arginina e histidina; y un grupo de aminoácidos con cadenas laterales con azufre es cisteína y metionina.

Los grupos de sustitución de aminoácidos conservadores preferidos son: valina-leucina-isoleucina, fenilalanina-tirosina, lisina-arginina, alanina-valina y asparagina-glutamina.

Las variantes de sustitución de la secuencia de aminoácidos descritas aquí son aquellas donde al menos un residuo en las secuencias descritas ha sido retirado y un residuo diferente se ha insertado en su posición.

Preferiblemente, el cambio aminoácido es conservador.

Las sustituciones conservadoras preferidas para cada uno de los aminoácidos de origen natural son de la siguiente manera: Ala a ser; Arg a lys; Asn a gln o su; Asp a glu; Cys a ser o ala; Gln a asn; Glu a asp; Gly a pro; su a asn o gln; Ile a leu o val; Leu a ile o val; Lys a arg; gln o glu; Meta leu o ile; Phe to met, leu o tyr; Ser a thr; Thr a ser; Trp a tyr; Tyr a trp o phe; y, Val a ile o leu.

[0075] Un polinucleótido se representa por una secuencia de nucleótidos.

Un polipéptido se representa por una secuencia de aminoácidos.

Un constructo de ácidos nucleicos se define como un polinucleótido que es aislado de un gen de origen natural o que ha sido modificado para contener segmentos de polinucleótidos que son combinados o superpuestos, de manera que de otro modo no existirían en la naturaleza.

Opcionalmente, un polinucleótido presente en un constructo de ácidos nucleicos está operativamente enlazado a una o más secuencias de control, que dirigen la producción o expresión de dicho péptido o polipéptido en una célula o en un sujeto.

[0076] Como se utiliza en este caso el término "secuencia heteróloga" o "ácido nucleico heterólogo" es una que no se ha descubierto que esté naturalmente operativamente enlazada como secuencia vecina de dicha primera secuencia de nucleótidos.

Como se utiliza en este caso, el término "heterólogo" puede significar "recombinante". "Recombinante" se refiere a una entidad genética diferente de la que generalmente se encuentra en la naturaleza.

Como se ha aplicado a una secuencia de nucleótidos o molécula de ácido nucleico, esto significa que dicha secuencia de nucleótidos o molécula de ácido nucleico es el producto de varias combinaciones de clonación, restricción y/o pasos de ligamiento, y otros procedimientos que suponen la producción de una construcción que es diferente de una secuencia o molécula encontrada en la naturaleza.

5

[0077] "Operativamente enlazado" se definido aquí como una configuración donde una secuencia de control es apropiadamente colocada en una posición relativa a la secuencia de nucleótidos codificante para el polipéptido de la invención, de manera que la secuencia de control dirige la producción/expresión del péptido o polipéptido de la invención en una célula y/o en un sujeto.

10

[0078] "Operativamente enlazado" también se puede usar para definir de una configuración donde una secuencia está apropiadamente colocada en una posición con respecto a otra secuencia codificante para un dominio funcional, de manera que se codifica un polipéptido quimérico en una célula y/o en un sujeto.

15

La expresión se entenderá que incluye cualquier paso implicado en la producción del péptido o polipéptido que incluye, pero no está limitado a, transcripción, modificación postranscripcional, traducción, modificación postraduccional y secreción.

20

Opcionalmente, un promotor representado por una secuencia de nucleótidos presente en un constructo de ácidos nucleicos está operativamente enlazado a otra secuencia de nucleótidos que codifica un péptido o polipéptido como se ha identificado aquí.

25

[0079] El término "transformación" se refiere a un cambio genético permanente o transitorio inducido en una célula después de la incorporación del nuevo ADN (es decir ADN exógeno a la célula).

30

Cuando la célula es una célula bacteriana, como se pretende en la presente invención, el término normalmente se refiere a un vector extracromosómico autorreplicativo que alberga una resistencia de antibiótico seleccionable.

35

[0080] Un vector de expresión puede ser cualquier vector que puede ser convenientemente sometido a procedimientos de ADN recombinante y puede provocar la expresión de una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido de la invención en una célula y/o en un sujeto.

40

Como se utiliza en este caso, el término "promotor" se refiere a un fragmento de ácido nucleico que funciona para controlar la transcripción de uno o más genes o ácidos nucleicos, situados aguas arriba con respecto a la dirección de transcripción del sitio de iniciación de transcripción del gen.

45

Se relaciona con el sitio de unión identificado por la presencia de un sitio de unión para polimerasa ARN dependiente del ADN, sitios de iniciación de transcripción y cualquiera de las otras secuencias de ADN, que incluyen, pero no están limitadas a sitios de unión de factor de transcripción, represor y sitios de unión a proteínas activadoras, y cualquiera de las otras secuencias de nucleótidos conocidas por un experto en la técnica para actuar directa o indirectamente para regular la cantidad de transcripción del promotor.

50

En el contexto de la invención, un promotor preferiblemente acaba en el nucleótido -1 del sitio de inicio de transcripción (TSS).

55

[0081] El "polipéptido" como se utiliza en este caso se refiere a cualquier péptido, oligopéptido, polipéptido, producto génico, producto de expresión o proteína.

60

Un polipéptido está compuesto por aminoácidos consecutivos.
El término "polipéptido" abarca moléculas de origen natural o sintético.

65

[0082] El término "secuencias de control" se define aquí para incluir todos los componentes, que son necesarios o ventajosos para la expresión de un polipéptido.

70

Cada secuencia de control puede ser nativa o extranjera a la secuencia de ácidos nucleicos que codifica el polipéptido.

75

Tales secuencias de control incluyen, pero de forma no limitativa, un líder, secuencias de iniciación de traducción óptima (como se describe en Kozak, 1991, J.Biol. Chem. 266:19867-19870), una secuencia de poliadenilación, una secuencia pro-peptídica, una secuencia de pre-propéptido, un promotor, una secuencia señal y un terminador de transcripción.

80

Como mínimo, las secuencias de control incluyen un promotor y señales de parada transcripcional y traslacional.

85

[0083] Las secuencias de control pueden estar previstas con enlaces con motivo de introducir sitios de restricción específicos que faciliten el ligamiento de las secuencias de control con la región de codificación de la secuencia de ácidos nucleicos que codifica un polipéptido.

90

[0084] La secuencia de control puede ser una secuencia promotora apropiada, una secuencia de ácidos nucleicos, que se reconoce por una célula huésped para la expresión de la secuencia de ácidos nucleicos.

95

La secuencia promotora contiene secuencias de control transcripcionales, que median la expresión del polipéptido.

100

El promotor puede ser cualquier secuencia de ácidos nucleicos, que muestre actividad transcripcional en la célula incluyendo promotores mutantes, truncados e híbridos, y se puede obtener de genes que codifican polipéptidos extracelulares o intracelulares bien homólogos o heterólogos a la célula.

105

[0085] La secuencia de control también puede ser una secuencia terminadora de transcripción adecuada, una secuencia reconocida por una célula huésped para terminar la transcripción.

La secuencia terminadora está operativamente enlazada al 3' terminal de la secuencia de ácidos nucleicos que codifica el polipéptido.

5 Cualquier terminador que sea funcional en la célula se puede utilizar en la presente invención.

[0086] La secuencia de control también puede ser una secuencia líder adecuada, una región no traducida de un ARNm que sea importante para traducción por la célula huésped.

La secuencia líder está operativamente enlazada al 5' terminal de la secuencia de ácidos nucleicos que codifica el polipéptido.

10 Cualquier secuencia líder, que sea funcional en la célula se puede utilizar en la presente invención.

[0087] La secuencia de control también puede ser una secuencia de poliadenilación, una secuencia que está operativamente enlazada al 3' terminal de la secuencia de ácidos nucleicos y que, cuando se transcribe, se reconoce por la célula huésped como una señal para añadir residuos de poliadenosina a ARNm transcrito.

15 Cualquier secuencia de poliadenilación, que sea funcional en la célula se puede utilizar en la presente invención.

[0088] En este documento y en sus reivindicaciones, el verbo "comprimir" y sus conjugaciones se usan en un sentido no limitativo que significa que los aspectos posteriores a la palabra están incluidos, pero los aspectos no específicamente mencionados no están excluidos.

20 Además, el verbo "consistir" se puede sustituir por "consistir esencialmente en", lo que significa que un producto o composición o una molécula de ácido nucleico o un péptido o polipéptido de un constructo de ácido nucleico o vector o célula, como se define aquí puede comprender componente(s) adicionales a los identificados específicamente; dichos componente(s) adicionales no alteran la única característica de la invención. Además, la referencia a un elemento por el artículo indefinido "un" o "una" no excluye la posibilidad de que más de uno de los elementos esté presente, a menos que el contexto requiera claramente que haya uno y solo uno de los elementos.

El artículo indefinido "un" o "una" así normalmente significa "al menos uno".

30 [0089] Los ejemplos siguientes se ofrecen solo para uso ilustrativo y no se destinan a limitar el alcance de la presente invención de ninguna manera.

Tabla de secuencias

SEQ ID N.º	Nombre (número de registro GenBank)	Organismo
1	- secuencia de genoma (HQ331142)	fago S16
2	- secuencia que codifica gp34	fago S16
3	- gp34; subunidad proximal de fibra de cola larga (AEO97169; gp166)	fago S16
4	- secuencia que codifica gp35	fago S16
5	- gp35; conector bisagra (AEO97170; gp167)	fago S16
6	- secuencia que codifica gp36	fago S16
7	- gp36; conector bisagra (AEO97171; gp168)	fago S16
8	- secuencia que codifica gp37	fago S16
9	- gp37; subunidad distal de fibra de cola larga (AEO97172; gp169)	fago S16
10	- secuencia que codifica gp38	fago S16
11	- gp38; chaperón para subunidad distal de fibra de cola larga (AEO97173; gp170)	fago S16
12	- secuencia que codifica gp57A	fago S16
13	- gp57A; chaperón para formación de fibra de cola (AEO97083; gp80)	fago S16
14	- secuencia que codifica endolisina	fago S16
15	- endolisina (AEO97074; gp72)	fago S16
16	- secuencia que codifica OmpC	S. Typhimurium DT7155
17	- OmpC	S. Typhimurium DT7155

35 El número de registro Genbank se da entre corchetes en la columna dos; el número de registro Genbank se sigue por el número consecutivo del producto génico S16 (referido a la tabla 6).

Además aquí, se hace referencia a las secuencias codificantes S16 y productos genéticos por los números gp de sus homólogos T4 (por ejemplo se hace referencia a S16 gp166 en la aplicación como gp34).

40 Descripción de las figuras

[0090]

Figura 1: Transmisión de electro micrografías de S16.

A: las fibras de cola están en la posición "de anclado" a lo largo de la cola (flecha); B: las fibras de cola están extendidas.

Tener en cuenta la estructura en dos partes de las fibras, que consiste en la parte proximal y distal, dividida por la "rodilla" (flecha); C: cola contraída y fibras de cola extendidas.

5 Tener en cuenta el tubo de cola (flecha) que sobresale desde la vaina de cola contraída, la característica morfológica distintiva de *Myoviridae*. (TEM, aumento de 52.000 veces, las barras son 100nm de longitud, 2% PWS; tomada por Dr. Rudi Lurz, Max Planck Institut, Berlín, Alemania).

Figura 2: Polimorfismo de la longitud de los fragmentos de restricción (RFLP) análisis de S16

ADN. El genoma es altamente resistente a la restricción.

10 De las 34 enzimas evaluadas, solo *Swal*, *TaqI*, *NdeI* y *SspI* son capaces de asimilar ADN genómico S16.

Figura 3: Comparaciones de secuencia entre S16, T4 y T2.

Las flechas representan secuencias codificantes anotadas.

Las tonalidades indican % identidad de secuencia de aminoácidos entre proteínas.

Figura 4: Árbol filogenético de proteínas de adhesina gp38.

15 S16 Gp38 es claramente colocado con los fagos tipo T2 pero representa una derivación separada (algoritmo UPGMA, 1000 réplicas de arranque, CLC bio).

Figura 5: Gradiente de desnaturalización SDS-PAGE de S16_gp37 a 65 °C.

Los números corresponden al período de incubación en minutos a 65 °C.

La muestra última fue hervida 10 minutos antes de cargar en el gel.

20 Figura 6: Dibujos de microscopía de fluorescencia de ensayos de unión de HGFP_gp37.

Contraste de fase (A, C, E, y G) e imágenes de fluorescencia (B, D, F, y H) de S. Tm.

DT7155 Peso (A; B), S. Tm.

DT7155 Δ ompF (C; D), S. Tm.

DT7155 Δ ompC (E; F) y S. Tm.

25 DT7155 Δ ompC::ompC(DT) inducido con 10 mM arabinosa (G, H).

Figura 7: Adsorción de S16 a S. Tm. DT7155.

La adsorción de S16 es significativamente influida por la presencia o ausencia de proteína de membrana externa C (OmpC).

A: S. Tm. DT7155 peso; B: S. Tm.

30 DT7155 Δ ompC; C: S. Tm.

DT7155 Δ ompC::ompC(DT) inducido con 10 mM arabinosa; D: S. Tm.

DT7155 Peso preincubado con GFP gp37; E: S. Tm.

DT7155 Peso preincubado con GFP. (Los valores indican promedios de 3 experimentos; las barras de error indican desviaciones estándar correspondientes)

35 Figura 8: Adsorción de S16 a *E. Coli* K-12.

La expresión de ompC(DT) en el *E. Coli* K-12 Δ ompC aumenta significativamente la adsorción de fago S16, mientras que la expresión de ompC(K-12) no.

A: S. Tm. DT7155 peso; B: *E. Coli* K-12 peso; C: *E. Coli* K-12 Δ ompC::ompC(DT) inducido con 10 mM

40 arabinosa; D: *E. Coli* K-12 Δ ompC::ompC(DT) inducido con 10 mM arabinosa. (Los valores indican promedios de 3 experimentos; las barras de error indican desviaciones estándar correspondientes)

Ejemplo 1

Materiales y métodos

45 [0091] Cepas y plásmidos: una visión general de las cepas y plásmidos usadas en este estudio se da en tabla 1 y tabla 2.

Otras cepas usadas en el análisis del rango de huésped se enumeran y son referenciadas en la tabla 6.

50 Todas las bacterias crecieron en medios LB a 37°C en tubos de ensayo en un agitador si no se indica de otro modo.

Las concentraciones de antibióticos usadas son de la siguiente manera: ampicilina (Amp, AppliChem GmbH, Darmstadt, Alemania): 100µg/ml; cloranfenicol (Cm, Sigma-Aldrich, St.Louis, U.S.A.): 25µg/ml; canamicina (Kan, Sigma-Aldrich): 200µg/ml para cultivos líquidos y 50µg/ml para placas de agar; tetraciclina (Tet, Sigma-Aldrich): 18µg/ml.

55 [0092] Propagación de fago y purificación: el bacteriófago fue propagado por el método de doble capa de agar (Gratia, 1936). 4 MI agar blando LC (7.5 g/l NaCl, 5 g/l extracto de levadura, 10 g/l triptona, 1% glucosa, 2 mM MgSO₄, 10 mM CaCl₂) fue mezclado con 100 µl de cultivo bacteriano durante toda la noche y 10 µl de dilución de fago y se vertió en placas de agar inferiores LB (6 g/l agar). Las placas fueron incubadas durante toda la noche a 30°C.

60 Las placas semiconfluentes fueron raspadas con 5 ml de tampón SM (5.8 g/l NaCl, 8 mM MgSO₄, 50 mM Tris, pH 7.4) durante 5 h a temperatura ambiente.

El tampón SM fue recogido de las placas y el fago fue precipitado PEG durante toda la noche a 0°C (8% PEG 8'000 Fluka; 0.5 M NaCl).

Después de la centrifugación (15 min., 10.000 g, 4°C) el fago fue resuspendido en el tampón SM de 5 ml y purificado dos veces el gradiente CsCl (gradiente escalonado) para producir partículas de fago altamente puras (Sambrook y Russel, 2001).

- 5 [0093] La preparación de ADN de fago: se dializaron fagos purificados en gradiente CsCl dos veces frente a un exceso de 1000 veces de tampón SM.
La solución fue ribonucleasa (10 µg/ml) y ADNsa (20 µg/ml) tratada durante 20 min. a 37 °C.
Después de la adición de 20 mM EDTA (pH 8) y proteinasa K (50 µg/ml, Fermentas) durante 1h a 56°C, ADN fue extraído con fenol/cloroformo y precipitado con etanol (Sambrook y Russel, 2001).
- 10 [0094] Análisis del polimorfismo de la longitud del fragmento de restricción (RFLP): 500 ng de ADN de fago purificado fueron digeridos con un exceso de digestión de al menos 20 veces según las instrucciones del fabricante.
Los modelos RFLP fueron analizados electroforéticamente.
- 15 La tabla 3 alista las enzimas de restricción usadas.
- [0095] Curva de crecimiento de única fase: todos los pasos fueron efectuados a 37°C en medios LB.
Durante toda la noche, fueron diluidos cultivos de 1:100 en medios LB y crecieron a una densidad óptica de 0.5 a 600 nm (OD600).
- 20 El fago fue añadido a una MOI de 0.01, mezclado e incubado durante 5 min. Después de este paso de adsorción, la suspensión fue diluida 100 veces en medios precalentados y unidades de formación de placas (Pfu) fueron determinadas posteriormente cada 5 minutos por exceso de digestión de agar blando estándar.
- 25 [0096] Ensayos de transducción: la capacidad de transducción generalizada fue evaluada utilizando dos mutantes diferentes de *Salmonella typhimurium* DT7155: Δ 1493::Cmr (Cm: cloranfenicol) y Δ PhoN::Kanr (Kan: canamicina), que creamos usando mutagénesis dirigida al sitio como se describe abajo.
El lisado de fago se preparó en la cepa Cmr y se usó para infectar la cepa Kanr.
Los cultivos fueron evaluados para crecimiento de colonias en placas que contenían ambos antibióticos.
- 30 [0097] La secuenciación de genoma, ensamblaje, anotación y comparación: secuenciación de genoma de fago S16 fue realizada por 454 tecnología de pirosecuenciación (reactivo de titanio FLX, GATC biotech AG, Konstanz, Germany).
Las secuencias fueron ensambladas en un único cóntigo usando un software ensamblador GS De Novo (Newbler, Version 2.3, Roche AG, Switzerland).
- 35 Además, se hicieron análisis utilizando CLC Main Workbench (Version 6.0, CLC bio).
Las longitudes leídas calculadas según el promedio 358 par de bases con 864 par de bases y 36 par de bases son las lecturas más larga y más corta respectivamente.
La cobertura media del genoma es 84.38 lecturas (mínima=31, máxima=130).
Los lugares con consenso no claro fueron amplificados por PCR y confirmados por secuenciación de Sanger (GATC Biotech AG, Konstanz, Germany).
- 40 La anotación preliminar del genoma de S16 se hizo utilizando el "Genome Annotation Transfer Utility" (GATU; disponible en <http://www.virology.ca/gatu>) y el bacteriófago T4 de genoma completo (NC_000866) como referencia (Tcherepanov et al., 2006).
La anotación fue refinada manualmente.
- 45 Los ARNt putativos fueron anotados utilizando tRNAscan-SE V.1.21 (disponible en <http://lowelab.ucsc.edu/tRNAscan-SE/> (Lowe and Eddy 1997)).
El genoma anotado de S16 está disponible bajo el número de registro GenBank HQ331142.
- 50 [0098] Análisis de rango de huésped: placas de agar LB seco fueron anegadas con 4ml de cultivos de fagos log, exceso de cultivo fue quitado y secado durante 30min. a 30°C. Las diluciones de fago de 3 µl 10⁻² a 10⁻⁷ de cepas CsCl >10¹² PFU/ml se pusieron sobre placas y se incubaron durante toda la noche a 30°C (método spot on the lawn).
- 55 [0099] Mutagénesis dirigida al sitio usando productos PCR: los mutantes de inserción en el *E. Coli* y *Salmonella enterica* subesp. *enterica* fueron creados tal y como se describe anteriormente (Datsenko y Wanner, 2000).
Las secuencias homólogas fueron elegidas de manera que los primeros 18 y últimos 36 nucleótidos del gen de interés permanecieron inalterados.
El resto del gen fue sustituido por el casete de resistencia (es decir, Δ ompC::Kanr, o simplemente Δ ompC para abreviar).
- 60 Las colonias resistentes fueron seleccionadas por tamaño de espacio.
Los clones positivos se purificaron en una sola colonia y posteriormente se les evaluó la sensibilidad de ampicilina (pérdida de pKD46).
Los mutantes de delección fueron complementados suministrando ompC de *S. Tm*.DT7155 (ompC(DT)) u ompC de *E. Coli* K-12 (ompC(K-12)) en trans en el vector pBAD18_Ampr inducible por arabinosa ((Guzman et al., 1995), gentilmente proporcionado por Dr. Thilo Fuchs, TU Munich).
- 65

[0100] Expresión de proteína y purificación: la fibra de cola larga de fago S16 fue clonada en el vector pHGFP Ampr (Loessner et al., 2002). Este plásmido permite la inducción de transcripción por IPTG (Isopropil-β-D-tiogalactopiranosido) e incluye un N-terminal 6xHis etiqueta (abreviamos la etiqueta 6xHis por una mayúscula H; es decir HGFP).

5 El chaperón gp38 específico gp37 fue clonada aguas abajo del gen de fibra de cola larga en una transcripción bicistrónica (usando AGGAGG como 13 RBS).

Gp57A, un chaperón de trimerización general, fue colocada en un segundo plásmido 14 (pBAD18_Cmr), bajo un promotor inducible de arabinosa. ((Guzman et al., 1995), gentilmente proporcionado por Dr. Thilo Fuchs, TU Munich).

10 La cepa de expresión usada fue *E. Coli* XL1 azul MRF (AG Stratagene, Basel, Suiza).

La expresión de proteína fue inducida con 0.5 mM IPTG (Axon Lab, Baden-Dattwil, Suiza) y realizada durante la noche a 20 °C.

La purificación se hizo por cromatografía de afinidad por metal inmovilizado de flujo de gravedad (IMAC) usando perlas Ni-NTA de baja densidad (Chemie Brunschwig AG, Basel, Suiza).

15 [0101] Análisis estadístico: los valores de datos fueron calculados según el promedio y las desviaciones estándar calculadas.

Se determinaron los p-valores de prueba T del estudiante (unilateral, dos muestras de varianzas desiguales, nivel de importancia $\alpha=0.05$) (Excel 2010, Microsoft).

20 [0102] Ensayos de unión con proteínas de fusión GFP: los ensayos de unión fueron efectuados usando cultivos de fase log. 0.5 ml fueron granulados y resuspendidos en tampón SM de 200 μ l.

Las proteínas fueron centrifugadas para eliminar agregados (30 min., 31.000 g, 4 °C) y aproximadamente 1 μ g de proteína se añadió a las células.

25 Después de 10 min. de incubación a temperatura ambiente, las células fueron lavadas en tampón Sm.

Un microscopio axoplásico Zeiss con un aumento de 100 veces fue usado para microscopía de fluorescencia (excitación: par de bases 450-490 nm, FT 510 nm, emisión: Lp(a) 520 nm, Carl Zeiss AG, Alemania)

30 [0103] Ensayos de reducción: 1 ml de cultivos durante toda la noche se ajustó a $OD_{600}=1.0 \pm 0.05$ y 10 μ l de solución de fago (10^9 pfu/ml) fueron adicionados.

Las muestras fueron incubadas durante 10 min. a temperatura ambiente y centrifugadas posteriormente (10 min., 20.000 g).

El sobrenadante fue quitado y pfu determinado por triplicado.

El porcentaje de adsorción fue determinado con respecto al control LB.

35 La inhibición del ensayo de reducción por HGFP_gp37 fue determinada con las alteraciones siguientes: las

células fueron preincubadas con ~20 μ g de HGFP_gp37 durante 10 min. antes de que el fago fuera adicionado.

También, la incubación con fago fue reducida a tres inversiones de los tubos de ensayo, que no redujo la unión del control positivo.

40 Resultados

[0104] El fago S16 es un Myovirus tipo T4 S16. El fago pertenece al orden *Caudovirales*.

Su cola contráctil es la característica morfológica definitoria de la familia *Myoviridae* (figura 1).

45 Además, S16 caracteriza una cabeza alargada ligeramente que es 117.2 ± 4.1 nm de largo y 91.5 ± 2.8 nm de ancho (plano-plano) (n=10).

Sus promedios de longitud de cola 120.2 ± 2.8 nm (n=10).

Es así morfológicamente muy similar al fago T4, cuya cabeza es 120 nm de largo y 85 nm de ancho con una cola 113 nm de longitud (Tetart et al., 2001; Calendar, 2006).

50 S16 se puede colocar en el grupo A2 de morfología de cabeza, que constituye aproximadamente 3.2% de todos los fagos de cola conocidos (Ackermann 1998).

La placa basal de S16 se representa en la figura 1 A, mientras los discos de vaina de cola son más visibles claramente en la figura 1B.

La contracción del collar y de la vaina de cola puede verse en la figura 1C.

55 Los filamentos (wac) que sostendrían la fibra de cola larga en su posición almacenada podrían no ser observados micrografías electrónicas.

[0105] El fago S16 específicamente infecta *Salmonella*. La infección de fago S16 fue evaluada en la *Salmonella* (32 cepas y 14 LPS mutantes de *S. Tm* LT2) y *E. Coli* (6 cepas más 25 aislados apatógenos no están en la tabla 4).

60 S16 es capaz de lisar todos menos uno de la *Salmonella* clínica aislada cuando se puntea.

Las placas únicas fueron observadas para 25 de los 32 aislados.

E. Coli no se descubrió que fueran sensibles a este fago.

Los LPS desactivan mutantes de *S. Tm*.

LT2 fueron todos infectados excepto uno.

65 Incluso cepas re-mutantes, que carecen por completo de cualquier azúcar después de los residuos de núcleo interno 2-keto-deoxi-d-octanoato (KDO), fueron sensibles.

El Rd2 mutante no fue infectado por S16.
Este resultado es bastante inexplicable, ya que ambos tipos de núcleo LPS más largo y más corto se pueden infectar y las cepas mutantes LPS deberían ser isogénicas.
Se ha probado que el fago S16 es muy activo en términos generales y específicamente contra la *Salmonella*.

[0106] S16 se replica rápidamente. Los parámetros de crecimiento son una parte integral de caracterización de fago.

La curvas de crecimiento de un paso fueron efectuadas por triplicado como se ha descrito anteriormente.

La ráfaga de fago comenzó después de un período de incubación total de 20 minutos y fue concluida en una incubación de 30 a 35 min.

La ráfaga media de tres experimentos individuales fue 37.2 ± 1.3 partículas por célula.

Así, la velocidad de crecimiento es comparable con otros fagos incluso T (latencia de 23 min. para ambos T2 y T4).

El tamaño de ráfaga, sin embargo, es inferior al proporcionado para fagos relacionados (T2: 135; T4: 150 (De Paepe and Taddei 29 2006)).

[0107] S16 no transduce ADN huésped. Algunos fagos se conocen no solo por empaquetar su propio ADN, sino también el de su organismo huésped.

Este proceso, llamado transducción, es una gran fuente de transferencia de gen horizontal (Sternberg y Maurer, 1991).

Si un fago en última instancia está destinado a un uso como un agente de biocontrol, la transducción debe ser excluida (Hagens y Loessner, 2010).

El fago P22 (HT mutante (Schmieger; 1972)) fue usado como un control positivo.

Con este fago, colonias resistentes a ambos Cm y Kan fueron observadas fácilmente.

Ninguna colonia resistente a ambos antibióticos fue observada con S16.

Por lo tanto, es un fago sin transducción bajo las condiciones probadas.

[0108] Secuenciación y ensamblaje de genoma. El genoma de S16 es 160.221bp de longitud y presenta un contenido G+C de 36.9% mientras su huésped presenta un G+C contenido de 52.2%. Es también altamente resistente a la restricción, con solo 4 de las 34 enzimas de restricción evaluadas que pueden asimilar S16 ADN (figura 2).

Una vista en perspectiva general del genoma de S16 y un alineamiento para T4 se dan en la figura 3.

Ciento ochenta y nueve (CDS) secuencias codificantes al igual que 3 genes ARNt (Met, Gln y Arg con anticodones, CAT, TTG y TCT respectivamente) fueron anotados.

Debido a la similitud de S16 con T4, podríamos asignar funciones a 61.38% de todos CDS.

El otro 38.62% representa ambas proteínas hipotéticas solo anotadas en S16 y otras que tienen homólogos parecidos en otros fagos tipo T4 pero ningunas funciones asignadas.

Los CDS son de media 704 nucleótidos en longitud, con 1.18 CDS por kb.

La capacidad codificante estimada es 83%.

El uso de codón de inicio anotado es: ATG, (88.36%) TTG (4.76%), ATT (2.65%), GTG, (2.12%) ATC y CTG con 1.06% cada uno.

S16 pertenece a los virus tipo T4.

El género ha sido revisado recientemente en el nivel de genoma y un conjunto de genes de núcleo se han definido (Petrov et al., 2010).

Una comparación de proteínas de genoma de núcleo entre S16 y T4 se da en la tabla 5.

Dos de los 39 genes del genoma de núcleo tipo T4 faltan en S16.

No hay gen de longitud total para uvsW (una recombinación ADN ARN helicasa y ATPasa dependiente del ADN) en el genoma S16.

En cambio, dos genes separados, más cortos fueron descubiertos.

Estas dos proteínas (nombradas uvsW 1 y 2) son muy similares a los residuos T4 uvsW 1 a través de 234 y 216 a través de 502 respectivamente.

La estructura cristalina de T4 uvsW ha sido dilucidada previamente (Sickmier et al., 2004; Kerr et al., 2007).

Se efectuó la predicción de la estructura secundaria de S16 uvsW 1 y 2 (utilizando HHpred; <http://toolkit.tuebingen.mpg.de/hhpred>).

Ambas proteínas tienen similitudes acérrimas para T4 uvsW (dominio 2oca_ A probabilidad 100%, E-valor $1,3 \cdot 10^{-33}$ y probabilidad: 99,97%, E-valor: $2 \cdot 10^{-30}$ para S16 uvsW 1 y 2 respectivamente).

Así, básicamente toda la proteína T4 uvsW se codifica en el genoma S16, sin embargo en dos genes separados. Si estos pueden realizar la misma función permanece desconocido.

El segundo gen de núcleo que falta es gp49 (endonucleasa VII).

Gp49 es una proteína esencial en T4 pero se ha descubierto que es sustituida por otras endonucleasas (con dominios catalíticos similares al I-TevII) en el fago de *E. Coli* RB16 y fago de *Aeromonas* 65 (Petrov, Nolan et al., 2006).

S16 presenta I-TevIII, una endonucleasa de inserción 269aa larga y muy similar al I-TevIII de fago RB3 (88.52% identidad, E-valor: 0.00 (Robbins et al., 2007)).

En T4, la endonucleasa de inserción I-TevIII es extinta.

Es solo 97 aminoácidos de largo con el dominio catalítico N-terminal que falta (Robbins et al., 2007).

I-TevIII de S16 compensa posiblemente la ausencia de gp49, ya que I-TevII lo hace en los casos de fago de *E. Coli* RB16 y fago 65 de *Aeromonas*.

Como una capa adicional de distinción, el género de fagos tipo T4 fue subdividido en los tipos de genoma.

Según aquellas definiciones, la presencia de genes de modificación de ADN (dos glicosiltransferasas y una dCMP hidroximetilasa) al igual que la posición en general de estructura de genoma S16 en el grupo de fagos incluso de tipo T (Petrov, Ratnayaka et al., 2010).

Ningunos factores de virulencia bacteriana o genes de toxina fueron descubiertos codificados en el genoma de S16.

La anotación completa puede encontrarse en la tabla 6.

[0109] Identificación y análisis *in silico* de genes de fibra de cola. Las fibras de cola larga (LTF) de fagos tipo T4 median el reconocimiento inicial, reversible de la superficie de célula huésped.

Esta interacción es más selectiva en la naturaleza que la unión de las fibras de cola corta que, en caso de T4, enlazan con el núcleo de LPS interno común para toda la Enterobacteria.

Gp34 a través de gp37 constituyen el LTF de segmentos proximales a distales.

Dos chaperones se requieren para trimerización del LTF.

El chaperón general gp57A y el gp37 específico gp38 (figura 3 muestra un alineamiento de genes S16, T2 y T4 LTF y sus chaperones (calendario 2006)).

En T4, la parte C-terminal de gp37 media la unión a su receptor.

La especificidad parece ser determinada por las denominadas cajas *His* (secuencia de consenso: GXHXX (Tetart et al., 1996)).

No se encontraron cajas *His* en S16 gp37.

En T2 y T6, en contraste, la unión se media por el mismo chaperón gp38.

Actúa como una adhesina, la unión a la parte C-terminal de gp37 y mediación de la unión a la superficie celular (Riede et al., 1985).

Las islas de glicina similares a aquellas descritas para T2 gp38 podrían también ser identificadas en S16.

Estas islas son regiones conservadas relativamente que delimitan regiones más diversas que posiblemente determinan la especificidad receptora de la adhesina (Tetart et al., 1996; Trojet et al., 2011).

La detección de homología y predicción de estructura secundaria (utilizando HHpred; <http://toolkit.tuebingen.mpg.de/hhpred>) de S16 gp37 y gp38 muestran más similitudes a las proteínas correspondientes de T2 que a las de T4.

Específicamente, ambos S16 y T2 gp37 tienen una similitud fuerte en su C-terminal para un dominio Endo-N-acetilneuraminidasa de fago K1F (probabilidades: 99,49 y 99,35 y E-valores: $2,6 \cdot 10^{-14}$ y $4,9 \cdot 10^{-13}$ respectivamente).

Las homologías estructurales débiles identificadas indican que gp38 de S16 y T2 se agrupan más cerca que gp38 de S16 y T4.

Comparando gp38 de S16 con aquellos de otros fagos secuenciados tipo T4 en un árbol filogenético claramente se agrupa S16 más cerca a T2 y T6 que T4 (figura 4).

De estos análisis, el LTF de S16 está previsto que tenga una estructura cercanamente relacionada a la de T2, con gp38 ligado al final de C-terminal de gp37.

[0110] Se obtuvo la proteína de fibra de cola larga purificada en toda su longitud (LTF). Análogamente al fago T4, se descubrieron dos chaperones que se requieren para el correcto plegado de subunidad distal de proteína LTF (gp37) de S16: gp38 y gp57A (Bartual et al., 2010; Leiman et al., 2010).

Ninguna proteína soluble podría ser obtenida sin la coexpresión de ambos (datos no mostrados).

El LTF de fagos tipo T4 son activos en un estado trimérico (Cerritelli et al., 1996).

Debido a su estructura de mosaico que indica la alta frecuencia de transferencia de gen horizontal, se supone que todos los gp37 homólogos de fagos tipo T4 son trímeros (Hashemolhosseini et al., 1996).

El purificado HGFP_gp37 fue analizado por gradiente de desnaturalización de calor SDS-PAGE para ilustrar la estructura oligomérica de la proteína (figura 5).

Se observó una desnaturalización gradual, claramente visible de bandas de peso molecular más alto en aquellas más ligeras, indicando una resolución de estructuras de orden más alto.

La movilidad electroforética de S16 HGFP gp37 desnaturalizado fue superior a lo previsto de predicciones *in silico*.

La proteína de longitud total tiene un peso molecular predicho de 108.5kDa, mientras que la banda observada se extiende justo debajo de 97kDa (figura 5, última línea).

Previamente se ha mostrado que gp37 del fago T2 está sometido a tratamiento proteolítico, que da como resultado la eliminación de sus 120 aminoácidos C-terminales (Drexler et al., 1986).

Tal eliminación proteolítica de C terminal de los últimos 120 aminoácidos supondría una proteína de 94.3kDa, que corresponde con el tamaño de banda observado.

La banda proteínica fue analizada mediante análisis MS/MS (Functional Genomics Centre Zurich, FGCZ, Zurich, Switzerland)

No hubo éxitos peptídicos para los 201 aminoácidos C-terminales de S16 gp37 salvo un único péptido 6aa.

Ambos chaperones fueron detectados también por MS/MS (2 péptidos para gp38 y 1 para gp57A).

En base a estas observaciones, combinadas con las predicciones estructurales (ver arriba), probablemente tenga lugar el procesamiento proteolítico de S16 gp37 C-terminal.

[0111] S16 LTF se enlaza a la proteína de membrana externa C (OmpC). Mediante la realización de ensayos de unión con el soluble, HGFP gp37, el receptor de S16 LTF podría ser identificado (figura 6).

S. Typhimurium DT7155 peso sirvió como control positivo (figura 6, A, B).

5 Debido a la similitud de S16s con T2 y T4 las proteínas receptoras de ambos de estos fagos fueron eliminadas para acceder a la unión de HGFP gp37.

La eliminación de OmpF (el receptor de fago T2 (Hantke; 1978)) no obstaculiza la decoración celular por HGFP gp37 (figura 6, C, D).

10 La delección de OmpC (el receptor de fago T4 (Yu y Mizushima 1982)) por otro lado, prohibió tal unión (figura 6E, F).

La fijación de HGFP gp37 podría ser restaurada proporcionando ompC en trans en pBAD18 Ampr (figura 6G, H). Estos resultados demuestran que OmpC es necesario y suficiente para la unión del S16 LTF a S. Typhimurium DT7155.

15 [0112] S16 se adsorbe a células con *Salmonella* OmpC. Ensayos de reducción fueron realizados para probar que la adsorción de fago entero depende también de OmpC (figura 7).

Aunque la adsorción de S16 a S. Typhimurium DT7155 Δ ompC pueda todavía ser observada, es muy inferior que la adsorción tipo salvaje (47.46% a diferencia del tipo salvaje: 98.43%, p-valor: 0.0084). Complementación con ompC(DT) en pBAD18 Ampr recuperó cerca de niveles de adsorción tipo salvaje (97.50%). Además, la adición de HGFP gp37 podría significativamente reducir la proporción de adsorción de S16 (67.25% en comparación con tipo salvaje: 98.43%, p-valor: 0.0483), mientras que HGFP solo no (93.76% proporción de adsorción).

Aunque resistente a la infección de fago, alguna adsorción de S16 a *E. Coli* K-12 puede observarse.

25 Es, sin embargo, significativamente inferior a S. Typhimurium DT7155 (28.06% vs. 98.43%, p-valor: 0.0127, Figura 8).

Una cepa *E. Coli* K-12 Δ ompC (CGSC4401) fue construida y complementada con el gen ompC de K-12 (ompC(K-12)) o el gen ompC de S. Typhimurium DT7155 (ompC(DT)).

La eliminación del gen ompC original de cepa K-12 y complementación con ompC(DT) aumentó significativamente la proporción de adsorción de S16 a 91.53% (p valor: 0.0155, Figura 8).

30 El mismo experimento se efectuó complementando con ompC(K-12).

Ningún aumento en la adsorción con respecto a *E. Coli* K-12 en peso fue observado (26.44%, Figura 8).

Este control excluye niveles intracelulares diferentes a través de efectos posibles de OmpC.

Estas conclusiones demuestran que no solo la unión LTF sino también la adsorción de partícula de fago completa también depende de OmpC.

35 Además, el fago S16 se enlaza específicamente a OmpC de S. Typhimurium y no OmpC de *E. Coli* K-12 en peso.

Exposición

40 [0113] Los fagos son los enemigos naturales de las bacterias.

Su uso para el control de patógenos bacterianos está actualmente siendo evaluado por muchos investigadores.

Las cepas de *Salmonella* enterica subespecie enterica son una de las principales causas de enfermedades transmitidas por los alimentos a nivel mundial.

45 Esta subespecie es muy diversa, con más de 2'500 serovares reconocidos (Grimont y Weill, 2007), lo que hace que la adquisición de fagos con un amplio rango huésped sea relativamente difícil.

En este trabajo, se ha descrito un nuevo rango huésped amplio de *Salmonella* Myovirus, S16.

La secuencia de genoma ha sido determinada como anotada.

S16 es un miembro nuevo del siempre género de expansión de virus tipo T4, que pertenece al subgrupo incluso de tipo T.

50 Para nuestro conocimiento, S16 es el primer miembro completamente caracterizado de los fagos tipo T4 limitados para infectar *Salmonella* (Petrov et al., 2010).

Su estructura de genoma se parece mucho a la del fago T4 (figura 3).

El rango huésped de S16 es muy amplio en el género *Salmonella*, mientras ningún *E. Coli* aislado probado fue susceptible.

55 Se puede discutir que S16 es un fago más adecuado para biocontrol que Felix O1 debido a dos cuestiones principales.

En primer lugar, Felix O1 requiere el residuo de n-acetilglucosamina terminal del núcleo de LPS externo para infección (Lindberg 1967; Lindberg and Holme 1969).

Se demostró que S16 requiere no más de los residuos 2-keto-deoxi-d-octanoato (KDO) del núcleo interno (Re mutantes), similares al T4.

60 Esto permite que S16, a diferencia de Felix O1, también infecte cepas profundamente rugosas.

De todas las cepas de desactivación de síntesis de núcleo de LPS isogénico secuencial de *Salmonella* typhimurium LT2 que evaluamos, una cepa fue resistente.

65 El núcleo LPS de este Rd2 mutante solo contiene los residuos 3 2-keto-deoxi-d-octanoate (KDO) y una única heptosa.

Solo en la base de la estructura de LPS no se podría encontrar ninguna explicación de por qué esta cepa debería demostrar ser resistente.

Otros cambios involuntarios en esta cepa pueden haber ocurrido, tales como efectos polares en la síntesis LPS dando como resultado estructuras aberrantes.

5 En segundo lugar, los sistemas de modificación de ADN de S16 hacen su genoma inmune para muchos sistemas de restricción comunes (figura 2), dándole una ventaja adicional sobre Felix O1.

Además de la especificidad, hay otros criterios diferentes para que los fagos sean usados en el biocontrol de patógenos transmitidos por alimentos.

10 Necesitan ser estrictamente virulentos (evitando la lisogenia) y no debe haber factores de virulencia o alérgenos conocidos codificados en el genoma de fago.

La transducción generalizada, la transferencia de ADN de huésped por partículas de fago, debe también ser excluida (Hagens y Loessner, 2010).

Los dos primeros puntos podrían ser excluidos por secuenciación y anotación del genoma entero.

El tercero fue evaluado por experimentos de transducción.

15 Ningún casete de transducción de resistencia fue observado en nuestra configuración con S16.

La transducción podría fácilmente ser observada en caso del fago P22 (un HT mutante (Schmieger, 1972)).

T4 mismo no se conoce por transducir ADN huésped sin diferentes mutaciones (Wilson et al., 1979).

20 Específicamente, las mutaciones en el gen para interrupción nuclear huésped (nnd) más endonucleasa IV (denB) y posiblemente genes en la región D1 (entre rIIb y denB) son todas requeridas para convertir T4 a un fago transductor generalizado.

La frecuencia de transducción se puede aumentar por mutaciones en rIIA rIIB, stp y CA (Young et al., 1982).

S16 presenta genes nnd, denB, rIIA y rIIB intactos.

Así, los prerequisites para transducción generalizada no se dan para este fago.

25 No tiene genes stp y CA, pero la ausencia de estos genes solo no es suficiente para la conversión a un fago transductor.

Así se puede concluir que S16 representa un candidato principal para biocontrol de *Salmonella* ssp.

Una proteína de unión al receptor de fagos y receptor son una de sus características claves.

Para S16, ambos han sido identificados.

La subunidad distal de la fibra de cola larga (LTF) de S16 ha sido identificada.

30 Es producto génico gp37.

Se pudo expresar y purificar gp37 (HGFP gp37) marcado con GFP en toda su longitud.

El método para la expresión usado fue primero descrito en (Bartual et al., 2010).

Los autores produjeron T4 LTF en grandes cantidades por coexpresión con los chaperones de trimerización gp57A y gp38.

35 En el mismo estudio, se propuso que este método se pudiera aplicar a otros fagos tipo T4.

En este presente trabajo se demostró que este método es de hecho aplicable también a otros fagos.

La proteína nativa HGFP gp37 obtenida se mostró claramente que es un oligómero por desnaturalización de calor SDS-PAGE (figura 5).

40 Su funcionalidad pudo ser establecida en ensayos de unión (figura 6) y por su capacidad para reducir la adsorción de fago (figura 7).

Mediante mutantes de delección se mostró que la proteína se enlaza específicamente a la proteína de membrana externa C (OmpC) de *Salmonella*.

S. Typhimurium DT7155 que carece de OmpC no se pudo marcar y visualizar por microscopía de fluorescencia y la unión se pudo reconstituir proporcionando OmpC en trans (figura 6).

45 También, los índices de adsorción de partículas de fago a células que carecen de OmpC se redujeron y pudieron ser reconstituidos por complementación con OmpC en trans (figura 7).

Además, se mostró que la unión de fago entero requiere *Salmonella* enterica ssp. enterica OmpC.

Los índices de adsorción de fago fueron inmensamente aumentados para *E. Coli* K-12 Δ ompC::ompC(DT) en comparación con ambos *E. Coli* K-12 tipo salvaje y *E. Coli* K-12 Δ ompC::ompC(K-12) (figura 8).

50 Así OmpC de *S. Typhimurium* DT7155 pero no de *E. Coli* K-12 resultó ser descubierto un receptor suficiente para adsorción de fago S16.

Puede haber estructuras de superficie adicionales a las que el S16 LTF puede enlazar, como es el caso para T4 (OmpC o LPS en el *E. Coli* B) y T2 (OmpF o FadL) (Hantke, 1978; Yu and Mizushima, 1982; Trojet et al., 2011).

55 Además OmpC y OmpF, las desactivaciones siguientes fueron evaluadas también: ompA, ompX, btuB, tonB y tsx. Ninguna de estas cepas mutantes mostró susceptibilidad disminuida para S16 (los datos no se mostraron).

Previamente se ha mostrado que las mutaciones en gp38 pueden cambiar la especificidad receptora.

El fago M1 tipo T2, por ejemplo, usa OmpA como su receptor.

Sin embargo, su especificidad se puede cambiar a OmpC u OmpT.

60 Estos cambios son aparentemente mediados por sustituciones de aminoácidos de principalmente tirosina, triptófano, serina o asparagina en las regiones variables entre islas de glicina (Hashemolhosseini et al., 1994; Tetart et al., 1998; Trojet et al., 2011).

Con esta flexibilidad, no es sorprendente encontrar una secuencia gp38 tipo T2 de unión a OmpC en vez de OmpF.

65 Ya que gp38 no actúa como la adhesina en caso de T4, el árbol filogenético de proteínas gp38 incluso T separa claramente T4 gp38 del resto.

En el grupo de fagos donde gp38 actúa como la adhesina, S16 define una derivación nueva separada (figura 4).

Tener en cuenta que todos los otros fagos representados en el árbol son fagos de *E. Coli*.
 Otros fagos incluso de *Salmonella* T se pueden colocar en esta misma derivación como S16 y la formación de un subgrupo nuevo de fagos incluso de T puede ser indicada.
 En este trabajo, el nuevo amplio rango de huésped de *Salmonella* fago S16 ha sido completamente caracterizado.
 Es el primer miembro del género tipo T4 específico para *Salmonella*.
 Su rango de huésped es incluso mayor que de Felix O1.
 Debido a sus sistemas de modificación de ADN y capacidad para infectar cepas ásperas, S16 se propone ser una elección superior como un agente biocontrol.

Tabla 1: cepas usadas en este estudio

<i>Salmonella</i> Typhimurium	DT7155	Materia de laboratorio
<i>Escherichia coli</i>	XL1 Blue MRF', Tetr	Stratagene, Santa Clara, CA, U.S.A.
<i>Escherichia coli</i> K-12 wild type	CGSC4401	Coli Genetic Stock Center, Yale University

Tabla 2: cepas usadas en este estudio

Plásmido	Características	Fuente/referencia
pBAD18 Amp ^r	Amp ^r ; transcripción inducible por arabinosa	(24)
pBAD18 Cm ^r	Cm ^r ; expresión inducible por arabinosa	(24)
pHGFP	Amp ^r ; expresión inducible IPTG; etiqueta 6xHis (N-terminal)	(43)
pKD3	Amp ^r ; casete Cm ^r flanqueado por P1 y P2	(17)
pKD4	Amp ^r ; casete <i>Kanr</i> flanqueado por P1 y P2	(17)
pKD46	Amp ^r , recombinasa roja, sensible a la temp., permisiva: 30°C	(17)

Tabla 3: Enzimas de restricción usadas en este estudio. Las enzimas fueron fabricadas por Fermentas GmbH (St. Leon-Rot, Germany), New England Biolabs (Ipswich, U.S.A.) o GE Healthcare (Little Chalfont, England)

Nombre	Secuencia diana 5'...3'	# de sitios	Efectos de metilación: Dam, Dcm, CpG, EcoKI, EcoBI	Fabricante
Eco52I (EagI)	C^AGGCC G	2	Bloqueado por CpG	Fermentas GmbH
Dpnl	G m6N^T C	38	Divide solo ADN metilado dam	Fermentas
HhaI	G C G^A C	230	Bloqueado por CpG	Fermentas
Eco105I (SnaBI)	T A C^A G T A	23	Bloqueado por CpG	Fermentas
HincII (HindII)	G T Y^A R A C	114	Alterado por CpG; bloqueado por EcoKI, EcoBI	Fermentas
KpnI	G G T A C^A C	4	No afectado	Fermentas
MluI	A^A C G C G T	10	Bloqueado por CpG	Fermentas
MpH1103I (NsiI)	A T G C A^A T	45	No afectado (EcoBI desconocido)	Fermentas
MspI (HpaII)	C^A C G G	312	No afectado	Fermentas
NheI	G^A C T A G C	3	Alterado por CpG	Fermentas
SacI	G A G C T^A C	34	No afectado	Fermentas
SalI	G^A T C G A C	8	Bloqueado por CpG Alterado por CpG;	Fermentas Fermentas
OliI (AelI)	C A C N N^A N N G T G	11	Bloqueado por EcoKI, EcoBI	
Van91I (PfiMI)	C C A N N N N^A N T G G	32	Bloqueado por Dcm	Fermentas
Pacl	T T A A T^A T A A	9	No afectado (EcoKI Desconocido)	New England

Nombre	Secuencia diana 5'...3'	# de sitios	Efectos de metilación: Dam, Dcm, CpG, EcoKI, EcoBI	Fabricante
				Biolabs
PaeI (SphI)	G C A T G [^] C	11	Bloqueado por EcoBI	Fermentas
Eco88I (AvaI)	C [^] Y C G R G	31	Alterado por CpG	Fermentas
MssI (PmeI)	G T T T [^] A A A C	12	Bloqueado por EcoKI	Fermentas
PvuII	C A G [^] C T G	40	No afectado (EcoBI desconocido)	Fermentas
PagI (BspHI)	T [^] C A T G A	72	Alterado por Dam and EcoBI	Fermentas
BseJI (BsaBI)	G A T N N [^] N N A T C	28	Bloqueado por Dam (EcoBI desconocido)	Fermentas
Bsp68I (NruI)	T C G [^] C G A	30	Bloqueado por CpG	Fermentas
Swal (SmiI)*	A T T T [^] A A A T	15	No afectado	New England Biolabs
TaqI*	T [^] C G A	337	Bloqueado por Dam	Fermentas
EcoRI	G [^] A A T T C	90	Alterado por CpG	Fermentas
EcoRV (Eco32I)	G A T [^] A T C	74	No afectado (EcoBI desconocido)	Fermentas
HindIII	A [^] A G C T T	88	Alterado por EcoBI	Fermentas
Paul (BssHII)	G [^] C G C G C	10	Bloqueado por CpG	Fermentas
XcmI	CCANNNNN [^] NNNNTGG	34	No afectado	New England Biolabs
Clal	AT [^] CGAT	35	Bloqueado por Dam, CpG	New England Biolabs
FspBI (BfaI)	C [^] T A G	234	No afectado	Fermentas
NdeI*	C A [^] T A T G	45	No afectado	Fermentas
MboI	[^] G A T C	38	Bloqueado por Dam, EcoBI	Fermentas
SspI*	A A T [^] A T T	172	No afectado	GE Healthcare

Tabla 4: análisis de rango de huésped de fago S16 (lisis en puntos: ++: comparable a *S. Typhimurium* DT7155; +: mayor que lisis reducida 2 log en comparación con *S. Typhimurium* DT7155; -: ninguna lisis observada; placas individuales: +: placas observadas; -: ninguna placa observada) *: (68), †: (49)

5

Fuentes 1: materia de lab.; 2: Prof. Dr. med. Helmut Brade (Research Center Borstel; Germany); 3: Novagen (Merck Biosciences); 4: Coli Genetic Stock Center (CGSC, Yale University, U.S.A.); 5: Prof. Horn / Prof. Frosch (University of Würzburg, Germany); 6: National Center for Enterobacteria (*NENT*); 7: Dr. Thilo Fuchs (Technical University of Munich, Germany); 8: Dr. Cheng-Hsun Chiu (Chang Gung Hospital, Taiwan); 9: Nicholas R. Thomson (Sanger Institute, UK); 10: Cepas del *Salmonella* Genetic Stock Centre (SGSC, University of Calgary, Canada) amablemente proporcionadas por Dr. Uwe Mamat (Research Center Borstel; Germany).

Cepa	Misc Info	Otras denominaciones	Lisis puntos	en Placas individuales	Fuente
<i>S. Typhimurium</i>		DT7155	++	+	1
<i>E. Coli</i>	LPS quimotipo R1	F470*	-	-	2
<i>E. Coli</i>	LPS quimotipo R2	F576*	-	-	2
<i>E. Coli</i>	LPS quimotipo R3	F653†	-	-	2
<i>E. Coli</i>	LPS quimotipo R4	F2513†	-	-	2
<i>E. Coli</i>	LPS quimotipo B	BL21 (DE3)	-	-	3
<i>E. Coli</i>	LPS quimotipo K-12	CGSC4401	-	-	4

ES 2 685 551 T3

Fuentes 1: materia de lab.; 2: Prof. Dr. med. Helmut Brade (Research Center Borstel; Germany); 3: Novagen (Merck Biosciences); 4: Coli Genetic Stock Center (CGSC, Yale University, U.S.A.); 5: Prof. Horn / Prof. Frosch (University of Würzburg, Germany); 6: National Center for Enterobacteria (*NENT*); 7: Dr. Thilo Fuchs (Technical University of Munich, Germany); 8: Dr. Cheng-Hsun Chiu (Chang Gung Hospital, Taiwan); 9: Nicholas R. Thomson (Sanger Institute, UK); 10: Cepas del *Salmonella* Genetic Stock Centre (SGSC, University of Calgary, Canada) amablemente proporcionadas por Dr. Uwe Mamat (Research Center Borstel; Germany).

Cepa	Misc Info	Otras denominaciones	Lisis puntos	en Placas individuales	Fuente
S. Senftenberg	Aislado clínico		++	+	5
S. Enteritidis C	Aislado clínico		++	+	5
S. Virchow	Aislado clínico		+	+	5
S. Indiana	Aislado clínico		++	+	5
S. Enteritidis A	Aislado clínico		++	+	5
S. Enteritidis	Aislado clínico	N2939-08	+	-	6
S. Enteritidis	Aislado clínico	N90-09	+	+	6
S. Javiana	Aislado clínico	N2427-08	++	+	6
S. Montevideo	Aislado clínico	N2888-08	++	+	6
S. Montevideo	Aislado clínico	N1689-08	+	-	6
S. Newport	Aislado clínico	N2932-08	++	+	6
S. Newport	Aislado clínico	N2889-08	++	+	6
S. Senftenberg	Aislado clínico	N1589-08	+	+	6
S. Typhimurium	Aislado clínico	N59-09	+	-	6
S. Typhimurium	Aislado clínico	N62-09	++	-	6
S. Typhimurium	Aislado clínico	N75-09	+	-	6
S. Enteritidis	Aislado clínico	N239-07	++	+	6
S. Enteritidis	Aislado clínico	N289-07	-	-	6
S. Hadar	Aislado clínico	N284-07	++	+	6
S. Hadar	Aislado clínico	WS 2691	+	+	1
S. Typhimurium		<i>DT104</i>	++	+	1
S. Typhimurium LT2		ATCC 14028	++	+	7
S. Choleraesuis		SC-B67	+	+	8
S. Gallinarum		287/91	++	+	9
S. Enteritidis PT4	secuenciada	P125109	++	+	9
S. e. Salamae	subsp. 30 : l,z28 : z6	N09-2794	++	+	6
S. e. arizonae	subsp. 56 : z4,z23 : -	N09-0860	++	+	6
S. e. diarizonae	subsp. 61 : c : z35	N09-2338	+	-	6
S. e. houtenae	subsp. 38 : z4,z23 : -	N09-2589	++	+	6
S. bongori	48 : z35 : -	N268-08	+	+	6
S. e. enterica	subsp. <i>O rugosa</i> : i : -	N2592-08	++	+	6
S. indica	614.25:a:e,n,x	N2576-03	++	+	6

Fuentes 1: materia de lab.; 2: Prof. Dr. med. Helmut Brade (Research Center Borstel; Germany); 3: Novagen (Merck Biosciences); 4: Coli Genetic Stock Center (CGSC, Yale University, U.S.A.); 5: Prof. Horn / Prof. Frosch (University of Würzburg, Germany); 6: National Center for Enterobacteria (*NENT*); 7: Dr. Thilo Fuchs (Technical University of Munich, Germany); 8: Dr. Cheng-Hsun Chiu (Chang Gung Hospital, Taiwan); 9: Nicholas R. Thomson (Sanger Institute, UK); 10: Cepas del *Salmonella* Genetic Stock Centre (SGSC, University of Calgary, Canada) amablemente proporcionadas por Dr. Uwe Mamat (Research Center Borstel; Germany).

Cepa	Misc Info	Otras denominaciones	Lisis puntos	en Placas individuales	Fuente
S. LT2	Typhimurium lisa	SL3770	++	+	10
S. LT2	Typhimurium lisa	SA1355	++	+	10
S. LT2	Typhimurium Ra LPS mutante	SA1627	++	+	10
S. LT2	Typhimurium Ra LPS mutante	SL3749	++	+	10
S. LT2	Typhimurium Rb1 LPS mutante	SL733	++	+	10
S. LT2	Typhimurium Rb2 LPS mutante	SL3750	++	+	10
S. LT2	Typhimurium Rb3 LPS mutante	SL3748	++	+	10
S. LT2	Typhimurium Rc LPS mutante	SL1306	++	+	10
S. LT2	Typhimurium Rd1 LPS mutante	SL3769	++	+	10
S. LT2	Typhimurium Rd2 LPS mutante	SL3789	-	-	10
S. LT2	Typhimurium Re LPS mutante	SL1102	++	+	10
S. LT2	Typhimurium Re LPS mutante	SA1377	++	+	10
S. LT2	Typhimurium Re LPS mutante	SL3600	++	+	10
S. LT2	Typhimurium RfaP LPS mutante	SH7770	++	+	10

[0114] Todas las cepas LPS mutantes de la fuente No. 10 se obtienen del Salmonella Genetic Stock Center, SGSC (University of Calgary, Canada) y se pueden buscar del catálogo libremente disponible: <http://people.ucalgary.ca/~kesander/catalogue.html>

5

Tabla 5: Comparación del las proteínas de genoma de núcleo tipo T4 de S16 y T4 en el nivel de aminoácidos. Proteínas de genoma de núcleo elegidas y dispuestas como se define en (Petrov et al., 2010)

Grupo funcional	GenT4	S16 CDS	Función (putativa)	aa S16	aa T4	% identidad	aa
Replicación, reparación y recombinación de ADN	gp43	gp28	ADN Polimerasa	897	898	80.11	
	gp45	gp32	abrazadera deslizante trimérica	228	228	80.35	
	gp44	gp31	cargador de abrazadera deslizante	321	319	77.33	
	gp62	gp30	complejo	187	187	73.40	
	gp41	gp20	complejo helicasa-primasa con gp61	457	475	77.08	

ES 2 685 551 T3

Grupo funcional	GenT4	S16 CDS	Función (putativa)	aa S16	aa T4	% identidad	aa
	gp59	gp162	cargador y regulador gp43 de helicasa primasa	217	217	76.15	
	gp32	gp161	proteína de unión monocatenaria	301	301	75.91	
	gp46	gp35	subunidades de una recombinación nucleasa	561	560	75.27	
	gp47	gp36	complejo requerido para iniciación de replicación de ADN	340	339	72.43	
	uvsW	gp114/ gp115	recombinación de ADN-ARN helicasa, ATPasa dependiente de ADN; dos genes pequeños encontrados en S16	326/314	587	34.63 39.73	/
Metabolismo auxiliar	nrdA	gp152	subunidades de un aerobio	751	754	82.25	
	nrdB	gp147	complejo ribonucleótido reductasa	177	388	36.25	
Expresión de gen	gp33	gp163	proteína esencial que media interacciones de gp55-gp45-ARN polimerasa en transcripción posterior	104	112	64.04	
	gp55	gp40	factor sigma para la transcripción posterior de unión de ARNm	179	185	78.07	
	regA	gp29	represor translational; también implicado en el desarrollo nucleoide del huésped	120	122	73.17	
Morfogénesis de fago	gp3	gp81.1	terminador de vaina	195	176	55.05	
	gp4	gp83	proteína de terminación de cabeza	149	150	68.21	
	gp5	gp85	componente del núcleo de la lisozima de la placa basal	577	575	74.39	
	gp6	gp87	componente cuña de placa basal	646	660	76.85	
	gp8	gp89	cuña de la placa basal	337	334	75.44	
	gp13	gp95	proteína de terminación de cabeza	309	309	75.48	
	gp14	gp96	proteína de terminación de cabeza	256	256	74.13	
	gp15	gp97	proteína de terminación de cola	263	272	63.70	
	gp16	gp98	subunidades del	165	164	75.60	
	gp17	gp99	terminasa para empaquetado de ADN	612	610	82.38	
	gp18	gp100	subunidad de vaina de la cola	658	659	76.82	
	gp19	gp101	subunidad del tubo de la cola	163	163	76.22	
	gp20	gp102	proteína vértice portal de cabeza	521	524	79.81	
	gp21	gp105	proteína de núcleo procápside y proteasa	213	212	7.48	
	gp22	gp106	proteína de núcleo procápside	273	269	9.61	
	gp23	gp107	precursor de proteína de cabeza principal	519	521	83.94	
	gp25	gp118	subunidad cuña de la placa basal	131	132	83.46	
	gp26	gp119	subunidad de centro de placa basal	209	208	63.33	
	gp34	gp166	subunidad de fibra de cola proximal	1273	1289	47.41	
	gp35	gp167	proteína bisagra de fibra de cola	393	372	30.64	
	gp36	gp168	subunidad de proteína de fibra de cola distal pequeña	221	221	42.67	

Grupo funcional	GenT4	S16 CDS	Función (putativa)	aa S16	aa T4	% identidad	aa
	gp37	gp169	subunidad de proteína de fibra de cola distal larga	749	1026	24.50	
	gp49	-	endo VII; requerida para empaquetamiento de ADN. No encontrado en S16	-	157	-	
	gp53	gp84	componente cuña de la placa basal	191	196	69.04	

Tabla 6: Tabla de anotación de S16 < indica una orientación inversa. Tamaño [nt] incluye el codón de frenado, mientras que el tamaño [aa] no.

CDS	Producto	Pos.	Tamaño [nt]	Tamaño [aa]	Comienzo
1	rIIA	10-2'124<	2115	704	ATG
2	rIIA.1	2225-2428<	204	67	ATG
2.1	proteína hipotética	2748-2903<	156	51	ATG
2.2	región C-terminal de subunidad de Gp60 ADN topoisomerasa II grande	2938..3273<	336	111	ATT
3	endonucleasa de inserción	3452-4261<	810	269	ATG
4	Subunidad de ADN topoisomerasa II grande	4258-5811<	1554	517	ATG
5	proteína hipotética	5851-6216<	366	121	ATG
5.1	proteína reguladora putativa de la familia FmdB	6238..6417<	180	59	ATG
6	proteína hipotética	6417-6851<	435	144	ATG
6.1	modificador cef de supresor tARNs	6851..7045<	195	64	ATG
7	proteína hipotética	7108-7545<	438	145	ATG
8	endonucleasa DexA	7605-8300<	696	231	ATG
9	ADN helicasa	8531-9856<	1329	442	ATG
9.1	Dda.1 Proteína hipotética	9853-10149<	297	98	ATG
10	factor anti-sigma srd putativo	10149-10931<	783	260	ATG
11	modB ADP-ribosilasa	11019-11651<	633	210	ATG
12	modA.2 Proteína hipotética	11710-11904<	195	64	ATG
13	modA.3 Proteína hipotética	11904-12389<	486	161	ATG
14	epítipo postulado de sigma32	12404-12607<	204	67	ATG
14.1	proteína hipotética	12604-12843<	240	79	ATG
15	proteína cápsida externa pequeña soc	12923-13168<	246	81	ATG
15.1	Proteína hipotética	13202-13354<	153	50	ATG
16	gp56 dCTP pirosofatasa	13354-13872<	519	172	ATG
17	gp61 ADN primasa	14119-15147<	1029	342	ATG
18	gp61.1 proteína hipotética conservada	15186-15650<	465	154	ATG
18.1	Proteína hipotética	15669-15866<	198	65	ATG
18.2	Proteína hipotética	15879-16199<	321	106	ATT
19	Proteína hipotética	16230-16454<	225	74	TTG
20	gp41 ADN primasa-helicasa	16451-17824<	1374	457	ATG

ES 2 685 551 T3

CDS	Producto	Pos.	Tamaño [nt]	Tamaño [aa]	Comienzo
21	chaperón de ensamblaje de vértice de cabeza gp40	17901-18260<	360	119	ATG
22	proteína recombinasa tipo RecA	18260-19423<	1164	387	ATG
23	b-gt beta glucosil transferasa	19705-20781<	1077	358	ATG
24	beta-glucosil-HMC-alfa-glucosil-transferasa	20778-21614<	837	278	TTG
25	gp42 dCMP hidroximetilasa	21605-22342<	738	245	ATG
26	Imm inmunidad a la proteína de membrana de superinfección	22339-22587<	249	82	ATG
27	Proteína hipotética	22616-23104<	489	162	ATG
28	gp43 ADN polimerasa	23125-25181<	2694	897	ATG
29	proteína represora translacional RegA	25920-26282<	363	120	ATG
30	subunidad de cargador de abrazadera gp62	26285-26848<	564	187	ATG
31	subunidad de cargador de abrazadera gp44	26848-27813<	966	321	ATG
32	abrazadera deslizante gp45	27882-28568<	687	228	ATG
33	proteína de unión de RpbA ARN polimerasa, función desconocida	28610-29002<	393	130	ATG
34	proteína hipotética conservada	29019-29210<	192	63	ATG
35	subunidad de endonucleasa gp46	29207-30892<	1686	561	ATG
35.1	gp46.1 proteína hipotética	30889-31011<	123	40	ATG
36	gp47 subunidad endonucleasa	31092-32114<	1023	340	ATG
36.1	proteína hipotética	32169-32516<	348	115	TTG
36.2	a-gt.2 proteína hipotética	32534-32677<	144	47	ATG
37	a-gt.3 proteína hipotética conservada	32671-32883<	213	70	ATG
38	a-gt.4 Proteína hipotética	32864-33193<	330	109	ATG
39	a-gt.5 Proteína hipotética	33203-33430<	228	75	ATG
40	factor gp55 sigma para transcripción posterior	33414-33953<	540	179	ATG
41	Proteína hipotética	34023-34310<	288	95	ATG
42	Proteína hipotética	34399-34569<	231	76	ATG
43	Proteína hipotética	34562-34825<	264	87	ATG
44	Proteína hipotética	34562-34825<	264	87	ATG
44.1	Proteína hipotética conservada	35271-35456<	186	61	ATG
45	NrdH tioredoxina	35873-36184<	312	103	ATG
45.1	Proteína hipotética	36255-36353<	99	32	ATG
46	NrdG ribonucleótido reductasa anaeróbica	36627-37118<	492	163	TTG
47	NrdD ribonucleótido reductasa anaeróbica	37108-38931<	1824	607	ATG
48	Proteína hipotética conservada	38928-40013<	1086	361	ATG
48.1	Proteína hipotética	40594-40758<	165	54	ATG

ES 2 685 551 T3

CDS	Producto	Pos.	Tamaño [nt]	Tamaño [aa]	Comienzo
49	Proteína conservada	4078-40897<	150	49	ATG
50	gp49.2 Proteina hipotética	40882-41190<	309	102	ATG
50.1	Proteina hipotética	41190-41354<	165	54	ATG
50.2	Proteina hipotética	41535-41750<	216	71	ATG
51	NrdC tioredoxina	41759-42022<	264	87	ATG
52	Proteina hipotética	42022-42528<	507	168	ATG
52.1	Proteina hipotética	42802-43029<	228	75	ATG
52.2	Proteina hipotética	43019-43249<	231	76	ATG
53	Proteina hipotética	44276-45058<	783	260	ATG
53.1	Proteina hipotética	45169-45300<	132	43	ATG
54	Proteina hipotética	45965-46315<	351	116	ATG
54.1	Proteina hipotética	46339-4661 1<	273	90	TTG
55	NrdC.10 Proteina hipotética conservada	46619-47596<	978	325	ATG
55.1	Proteina hipotética	47676-47924<	249	82	TTG
55.2	Proteina hipotética	48039-48293<	255	84	ATG
56	nrdC.11 Proteina hipotética	48297-49055<	759	252	ATG
56.1	mdC.11 Proteina hipotética	49181-49282<	102	33	TTG
57	Proteina hipotética	49868-50293<	426	141	ATG
58	Proteina hipotética	50290-50751<	462	153	ATG
59	Proteina hipotética	50751-50999<	249	82	ATG
60	Proteina hipotética	51097-51411<	315	54	ATG
60.1	Proteina hipotética	51442-51606<	165	104	ATG
61	MobD.2 Proteina hipotética conservada	51603-51713<	111	36	ATG
62	Proteina hipotética	51766-52185<	420	139	ATG
63	rl.-1 Proteina hipotética	52289-52675<	387	128	ATG
63.1	regulador de inhibición de lisis rl	52665-52994<	330	109	ATT
64	rl.1 Proteina hipotética conservada	52961-53173<	213	70	ATG
65	Tk timidina kinasa	53221-53799<	579	192	ATG
66	Tk.1 Proteina hipotética conservada	53799-53987<	189	62	ATG
66.1	Proteina hipotética	53984-54157<	174	57	ATG
67	tk.4 Proteina hipotética	54365-54817<	453	150	ATG
67.1	Proteina hipotética	54814-55215<	402	133	TTG
67.2	modificador de Valyl de la tARN sintetasa	55212-55523<	312	103	ATC
68	s.8 Proteina hipotética conservada	55532-56080<	549	182	ATG
69	ARN endonucleasa de sitio específico RegB	56099-56566<	468	155	ATG
69.1	Proteina hipotética	56644-56874<	231	76	ATG
70	Vs.8 Proteina hipotética conservada	56902-57444<	543	180	ATG
70.1	Proteina hipotética	57622-57885<	264	87	ATG
71	lp4 proteina	57969-58469<	501	166	TTG

ES 2 685 551 T3

CDS	Producto	Pos.	Tamaño [nt]	Tamaño [aa]	Comienzo
72	e Lisozima mureína hidrolasa	58432-58932<	501	166	ATG
72.1	Proteína hipotética	59441-59656<	216	71	TTG
73	Proteína hipotética	59843-60394<	552	183	ATG
74	gp30.3 Proteína hipotética conservada	60416-60859<	444	147	ATG
74.1	Proteína hipotética	60892-60990<	99	32	CTG
74.2	Proteína hipotética	61042-61149<	108	35	ATG
75	Proteína hipotética	61377-61958<	582	193	CTG
76	Trna.2 Proteína hipotética conservada	62254-62541<	288	95	ATG
77	Trna.3 Proteína hipotética conservada	62541-62753<	213	70	ATG
77.1	Trna.4 proteína de membrana predicha hipotética conservada	62928-63113<	186	61	ATG
77.2	Proteína hipotética	63176-63409<	234	77	ATG
78	Proteína hipotética	63470-63781<	312	103	TTG
79	57B Proteína hipotética	63760-64218<	459	152	ATG
80	gp57A chaperón para formación de fibra de cola larga	64215-64442<	228	75	ATG
81	gp1 desoxinucleótido monofosfato quinasa	64439-65164<	726	241	ATG
81.1	proteína de finalización de cola y estabilizadora de vaina gp3	65164..65751<	588	195	TTG
82	proteína protectora del extremo del ADN gp2	65838-66674<	837	278	ATG
83	proteína de terminación de la cabeza gp4	66674-67123<	450	149	ATG
84	gp53 subunidad cuña de la placa basal	67175-67750	576	191	ATG
85	gp5 subunidad de núcleo de la placa basal y lisozima de cola	67750-69483	1734	577	ATG
86	gp5.1 Proteína hipotética	69513-70022	510	169	ATG
86.1	gp5.4 Proteína hipotética conservada	70022-70315	294	97	ATG
87	gp6 Subunidad cuña de la placa basal	70315-72255	1941	646	ATG
88	gp7 Subunidad cuña de la placa basal	72252-75353	3102	1033	ATG
89	Gp8 subunidad cuña de la placa basal	75346-76359	1014	337	ATG
90	Gp9 conector de fibra de cola cuña de la placa basal	76440-77312	873	290	ATG
91	Gp10 ssubunidad cuña de la placa basal y alfiler de la cola	77309-79117	1809		ATG
92	Gp11 subunidad cuña de la placa basal y alfiler de la cola	79117-79770	654	217	ATG
93	fibra de cola corta gp12	79770-81194	1425	474	ATG
94	Wac filamentos de fibrina del cuello	81205-82596	1392	463	ATG
95	proteína de cuello Gpl3	82628-83557	930	309	ATG
96	proteína de cuello Gpl4	83574-84344	771	256	ATG
97	proteína de finalización y estabilizadora de vaina de cola Gp15	84440-85231	792	263	ATG

ES 2 685 551 T3

CDS	Producto	Pos.	Tamaño [nt]	Tamaño [aa]	Comienzo
98	proteína terminasa pequeña Gp16	85241-85738	498	165	ATG
99	proteína terminasa grande Gp17	85716-87554	1839	612	ATG
100	proteína de vaina de cola Gp18	87588-89564	1977	658	ATG
100.1	proteína hipotética	89900-90220	321	106	TTG
101	proteína de tubo de cola Gp19	90344-90835	492	163	ATG
102	proteína portal del vértice Gp20	90984-92549	1566	521	ATG
103	proteína de núcleo procápside Gp67	92549-92785	237	78	ATG
104	Gp68 proteína de núcleo procápside	92785-93210	426	141	ATG
104.1	I-TevIII	93210-93815	606	201	ATG
105	proteína de armadura de núcleo procápside Gp21 y proteasa	93793-94434	642	213	ATG
106	proteína de núcleo procápside Gp22	94468-95289	822	273	ATG
107	proteína principal de cápside Gp23	95311-96870	1560	519	ATG
108	proteína de vértice procápside Gp24	96967-98250	1284	427	ATG
109	proteína de vértice de cabeza Gp24	98250-99530	1281	426	ATG
109.1	proteína hipotética	99552-100115<	564	187	ATG
110	Rn1B RNA ligasa 2	100094-101101<	1008	335	ATG
110.1	proteína hipotética	101463-101819<	357	118	ATG
111	hoc proteína cápside externa de cabeza	102130-103224<		364	ATG
112	Inh inhibidor de proteasa procápside gp21	103262-103936<	675	224	ATG
113	pndonucleasa de inserción	103988-104623	636	211	GTG
114	ADN helicasa dependiente de ATP; uvsW	104626-105606	981	326	GTG
115	helicasa; uvsW	106408-107352	945	314	GTG
115.1	UvsW.1 Proteína hipotética	107360-107587	228	75	ATG
116	uvsY.-2 Proteína hipotética	107649-107813<	165	54	ATG
117	proteína de unión de ssADN, recombinación y reparación	107854-108267<	414	137	TTG
118	Gp25 subunidad cuña de la placa basal	108358-108753<	396	131	ATG
119	gp26 subunidad del núcleo de la placa basal	108753-109382	630	209	ATG
119.1	gp26 iniciación de traslación interna in-frame	108753-108992<	240	79	ATG
120	Gp51 proteína de ensamblaje del núcleo de la placa basal	109434-110186	753	250	ATG
121	Gp27 subunidad del núcleo de la placa basal	110183-111325	1143	380	ATG
122	gp28 subunidad distal del núcleo de la placa basal	111297-111824	528	175	ATG
123	gp29 núcleo de la placa basal	111821-113554	1734	577	ATG
124	Gp48 subunidad de la placa basal	113564-114616	1053	350	ATG
125	Gp54 subunidad de la placa basal	114161-115533	918	305	ATG
125.1	alt.3 Proteína hipotética conservada	115565..115885 <	321	106	ATT

ES 2 685 551 T3

CDS	Producto	Pos.	Tamaño [nt]	Tamaño [aa]	Comienzo
126	alt ADP-ribosiltransferasa	115916-118024<	2109	702	ATG
127	Gp30 ADN ligasa	118254-119705<	1452	483	ATG
128	gp30.2 Proteína hipotética conservada	119763-120383<	621	206	ATG
128.1	gp30.5 Proteína hipotética	120380-120577<	198	65	ATG
129	gp30.7 Proteína hipotética conservada	121001-121360<	360	119	ATG
130	Proteína hipotética	121431-121907<	477	158	ATG
131	gp30.9 Proteína hipotética conservada	122040-122219<	180	59	ATG
132	rIII proteína accesoria de inhibición de lisis, fenotipo de lisis rápido	122424-122672<	249	82	ATG
133	gp31 cochaperón de ensamblaje de cabeza con GroEL	122774-123097<	324	107	ATG
134	gp31.1 Proteína hipotética conservada	123159-123470<	312	103	ATG
135	gp31.2 Proteína hipotética	123475-123708<	234	77	ATG
136	deoxicitidilato deaminasa	123705-124271 <	567	188	ATG
137	Proteína hipotética	124271-124642<	372	123	ATG
137.1	Proteína hipotética	124639-124866<	228	75	ATG
138	Proteína hipotética	125162-125377<	216	71	ATG
139	Cd.4 Proteína hipotética conservada	125370-125567<	198	65	ATG
140	Cd.5 Proteína hipotética	125564-125767<	204	67	ATG
141	pseT polinucleótido kinasa	125767-126657<	891	296	ATG
141.1	Proteína hipotética	126665-126802<	138	45	ATG
142	PseT.2 Proteína hipotética conservada	126783-127073<	291	96	ATG
143	PseT.3 proteína de membrana predicha hipotética conservada	127070-127417<	348	115	ATG
144	Alc inhibidor de transcripción de huésped	127408-127908<	501	166	ATG
145	rnIA ARN ligasa A	127973-129103<	1131	376	ATG
146	denA endonucleasa II	129100-129513<	414	137	ATG
147	NrdB subunidad pequeña de NDP reductasa aeróbica	129542-130075<	534	177	TTG
148	I-TevIII endonucleasa de inserción (defectiva)	130180-130497<	318	105	ATG
149	Proteína hipotética (nrdB intron)	130180-130989<	810	269	TTG
150	NrdB subunidad pequeña de NDP reductasa aeróbica	131136-131813<	678	225	ATG
151	ModB endonucleasa de inserción	131810-132538<	729	242	ATG
152	nrdA subunidad grande de NDP reductasa	132538-134793<	2256	751	ATG
152.1	Proteína hipotética	134908-135096<	189	62	ATG
152.2	Proteína hipotética	135211-135438<	228	75	ATG
153	dTMP timidilato sintasa	135435-136295<	861	286	ATG
154	Proteína hipotética	136292-136642<	351	116	TTG
155	Proteína hipotética	136639-136953<	315	104	GTG

ES 2 685 551 T3

CDS	Producto	Pos.	Tamaño [nt]	Tamaño [aa]	Comienzo
156	Frd dihidrofolato reductasa	136950-137543<	594	197	ATG
156.1	Proteína hipotética	137543-137785<	243	80	ATG
156.2	Proteína hipotética	137782-137877<	96	31	ATG
157	Proteína hipotética	138083-138409<	327	108	ATG
158	Frd.1 Proteína hipotética conservada	138409-138684<	276	91	ATG
159	Frd.2 Proteína hipotética conservada	138747-139127<	381	126	ATG
159.1	Frd.2 Proteína hipotética conservada	139149-139523	375	124	ATC
160	Frd.3 Proteína hipotética	139532-139759<	228	75	ATG
160.1	Proteína hipotética	139822-140142	321	106	CTG
161	proteína de unión de ADN monocatenario Gp32	140654-141559<	906	301	ATG
162	cargador Gp59 de ADN helicasa gp41	141573-142226<	654	217	ATG
163	proteína gp33 accesoria de transcripción tardía del promotor	142223-142537<	315	104	ATG
164	dsbA proteína de unión de ADN bicatenario	142515-142790<	276	91	ATG
165	RnasaH	142792-143721 <	930	309	ATG
166	gp34 subunidad proximal de fibra de cola larga	143791-147612	3822	127 3	ATG
167	gp35 conector bisagra	147624-148805	1182	393	ATG
168	gp36 conector bisagra	148872-149537	666	221	ATG
169	gp37 subunidad distal de fibra de cola larga	149546-151795	2250	749	ATG
170	gp38 proteína de reconocimiento de receptor	151823-152572	750	249	ATG
171	t mediador de lisis de holina	152592-153248	657	218	ATG
172	AsiA proteína anti-sigma 70	153252-153524<	273	90	ATG
172.1	Proteína hipotética	153616-153876<	261	86	ATG
172.2	Proteína hipotéticaCre	154132-154257<	126	41	TTG
172.3	Proteína hipotética	154250-154447<	198	65	ATG
173	Proteína hipotética	154466-154795<	330	109	ATG
173.1	Proteína hipotética	154804-154959<	156	51	ATG
174	MotA activador de transcripción de periodo intermedio	154966-155610<	645	214	ATG
174.1	Proteína hipotética	155789-155926<	138	45	ATG
175	Gp52 ADN subunidad media de topisomerasa II	155917-157254<	1338	445	ATG
175.1	Proteína hipotética	157397-157582<	186	61	ATG
175.2	Proteína hipotética	157600-157743<	144	47	ATG
176	Ndd proteína de desestructuración del nucleoide	157755-158201 <	447	148	ATG
176.1	Proteína hipotética	158268-158357<	90	29	ATG
177	DenB ADN endonucleasa IV	158440-158997<	558	185	ATG

CDS	Producto	Pos.	Tamaño [nt]	Tamaño [aa]	Comienzo
177.1	Proteína hipotética	158930..159253 < 253	324	107	ATT
178	rIIB protector de la lisis temprana inducida por profago	159313-160221 <	909	302	ATG

Referencias

- 5 [0115]
 Ackermann, H. W., (1998) Tailed bacteriophages: the order *Caudovirales*. *Adv Virus Res* 51: 135-201.
 Bartual, S. G., C. Garcia-Doval, J. Alonso, G. Schoehn & M. J. van Raaij, (2010) Two-chaperone assisted soluble expression and purification of the bacteriophage T4 long tail fibre protein gp37. *Protein Expr Purif* 70: 116-121.
- 10 Brussow, H. K., E., (2005) Phage ecology. In: *Bacteriophages: biology and application*. Boca Raton, FL: CRC Press, pp. 129-163.
 Calendar, R., (2006) *The Bacteriophages*. Oxford University Press.
 Cerritelli, M. E., J. S. Wall, M. N. Simon, J. F. Conway & A. C. Steven, (1996) Stoichiometry and domainal organization of the long tail-fiber of bacteriophage T4: a hinged viral adhesin. *Journal of Molecular Biology* 260: 767-780.
- 15 Datsenko, K. A. & B. L. Wanner, (2000) One-step inactivation of chromosomal genes in *Escherichia coli* K-12 using PCR products. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97: 6640-6645.
 Drexler, K., I. Riede & U. Henning, (1986) Morphogenesis of the long tail fibers of bacteriophage T2 involves proteolytic processing of the polypeptide (gene product 37) constituting the distal part of the fiber. *J Mol Biol* 191: 267-272.
- 20 Gratia, A., (1936) Des relations numeriques entre bacteries lysogenes et particules de bacteriophage. *Annales de l'Institut Pasteur*: 57:652-676.
 Grimont, P. A. D. & F.-X. Weill, (2007) Antigenic formulae of the *Salmonella* Serovars. WHO Collaborating Centre for Reference and Research on *Salmonella* (WHOCC-Salm).
- 25 Guzman, L. M., D. Belin, M. J. Carson & J. Beckwith, (1995) Tight regulation, modulation, and high-level expression by vectors containing the arabinose PBAD promoter. *J Bacteriol* 177: 4121-4130.
 Hagens, S. & M. J. Loessner, (2010) Bacteriophage for biocontrol of foodborne pathogens: calculations and considerations. *Curr Pharm Biotechnol* 11: 58-68.
- 30 Hantke, K., (1978) Major outer membrane proteins of *E. Coli* K12 serve as receptors for the phages T2 (protein Ia) and 434 (protein Ib). *Mol Gen Genet* 164: 131-135.
 Hashemolhosseini, S., Z. Holmes, B. Mutschler & U. Henning, (1994) Alterations of Receptor Specificities of Coliphages of the T2 Family. *Journal of Molecular Biology* 240: 105-110.
 Hashemolhosseini, S., Y. D. Stierhof, I. Hindennach & U. Henning, (1996) Characterization of the helper proteins for the assembly of tail fibers of coliphages T4 and lambda. *J Bacteriol* 178: 6258-6265.
- 35 Kerr, I. D., S. Sivakolundu, Z. Li, J. C. Buchsbaum, L. A. Knox, R. Kriwacki & S. W. White, (2007) Crystallographic and NMR analyses of UvsW and UvsW.1 from bacteriophage T4. *J Biol Chem* 282: 34392-34400.
 Leiman, P. G., F. Arisaka, M. J. van Raaij, V. A. Kostyuchenko, A. A. Aksyuk, S. Kanamaru & M. G. Rossmann, (2010) Morphogenesis of the T4 tail and tail fibers. *Virol J* 7: 355.
- 40 Lindberg, A. A., (1967) Studies of a receptor for felix O-1 phage in *Salmonella* minnesota. *J Gen Microbiol* 48: 225-233.
 Lindberg, A. A. & T. Holme, (1969) Influence of O side chains on the attachment of the Felix O-1 bacteriophage to *Salmonella* bacteria. *J Bacteriol* 99: 513-519.
- 45 Loessner, M. J., K. Kramer, F. Ebel & S. Scherer, (2002) C-terminal domains of *Listeria monocytogenes* bacteriophage murein hydrolases determine specific recognition and high-affinity binding to bacterial cell wall carbohydrates. *Mol Microbiol* 44: 335-349.
 Petrov, V.M., Ratnayaka, S., Nolan, J.M., Miller, E.S. and Karam, J.D. (2010) Genomes of the T4-related bacteriophages as windows on microbial genome evolution. *Virol J* 7: 292-311.
- 50 Riede, I., M. Degen & U. Henning, (1985) The receptor specificity of bacteriophages can be determined by a tail fiber modifying protein. *EMBO J* 4: 2343-2346.
 Robbins, J. B., M. Stapleton, M. J. Stanger, D. Smith, J. T. Dansereau, V. Derbyshire & M. Belfort, (2007) Homing endonuclease I-TevIII: dimerization as a means to a double-strand break. *Nucleic Acids Res* 35: 1589-1600.
- 55 Rohwer, F. & R. Edwards, (2002) The Phage Proteomic Tree: a genome-based taxonomy for phage. *J Bacteriol* 184: 4529-4535.
 Sambrook & Russel, (2001) *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*. Cold Spring Harbor Laboratory Press.
 Schmieger, H., (1972) Phage P22-mutants with increased or decreased transduction abilities. *Mol Gen Genet* 119: 75-88.

Sickmier, E. A., K. N. Kreuzer & S. W. White, (2004) The crystal structure of the UvsW helicase from bacteriophage T4. *Structure* 12: 583-592.

Sternberg, N. L. & R. Maurer, (1991) Bacteriophage-mediated generalized transduction in *Escherichia coli* and *Salmonella typhimurium*. *Methods Enzymol* 204: 18-43.

5 Tcherepanov, V., A. Ehlers & C. Upton, (2006) Genome Annotation Transfer Utility (GATU): rapid annotation of viral genomes using a closely related reference genome. *BMC Genomics* 7: 150.

Tetart, F., F. Repoila, C. Monod & H. M. Krisch, (1996) Bacteriophage T4 host range is expanded by duplications of a small domain of the tail fiber adhesin. *Journal of Molecular Biology* 258: 726-731.

10 Tetart, F., C. Desplats & H. M. Krisch, (1998) Genome plasticity in the distal tail fiber locus of the T-even bacteriophage: recombination between conserved motifs swaps adhesin specificity. *Journal of Molecular Biology* 282: 543-556.

Tetart, F., C. Desplats, M. Kutateladze, C. Monod, H. W. Ackermann & H. M. Krisch, (2001) Phylogeny of the major head and tail genes of the wide-ranging T4-type bacteriophages. *J Bacteriol* 183: 358-366.

15 Trojet, S.N., Caumont-Sarcos, A., Perrody, E., Comeau, A.M. and Krisch, H.M. (2011) The gp38 adhesins of the T4 superfamily: a complex modular determinant of the phage's host specificity. *Genome Biol Evol* 3:674-686.

Wilson, G. G., K. Y. Young, G. J. Edlin & W. Konigsberg, (1979) High-frequency generalised transduction by bacteriophage T4. *Nature* 280: 80-82.

20 Young, K. K., G. J. Edlin & G. G. Wilson, (1982) Genetic analysis of bacteriophage T4 transducing bacteriophages. *J Virol* 41: 345-347.

Yu, F. & S. Mizushima, (1982) Roles of lipopolysaccharide and outer membrane protein OmpC of *Escherichia coli* K-12 in the receptor function for bacteriophage T4. *J Bacteriol* 151: 718-722.

LISTADO DE SECUENCIAS

25 [0116]

<110> Microos B.V.

30 <120> Bacteriófago para biocontrol de Salmonella y en la producción o procesamiento de alimentos

<130> P6036996PCT

<160> 17

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1

35 <211> 160221

<212> ADN

<213> Desconocido

<220>

<223> Bacteriófago de Salmonella S16

40 <400> 1

ES 2 685 551 T3

aattacctct tagatggcgc cctggagcgc cgcaattttc atgatgtcag tgtagtattc 60
ttctcgagaa atgtagtatt cttcaagcat ataccaaadc actgggtatt ttttagcaaa 120
ttcgtcagaa gctttattaa aatcagactt tgacgataag atgagtttat tataaatctt 180
ataacataaa gcaatttttt cagcggcttc tgactgattt actgtttgtt taatagagcg 240
gtaatttaac gcttccgcta tacggttaag aactaaagac ttttccagc tatcaccgga 300
gataaaattc ttcagcaacg gattaagcgc ttttatatta atcatagcgt tgaagcgtct 360
gatattaaac aaatgtggat gaattaaatc atcaagtacg tcgtcaatca aatctgcgta 420
actatcagct aaaacatcaa aaactgaagt tagagaatta ttgtctttga catatttcat 480
tgcgctagga cgaatagtat aaaattcttt tataatctgcc gctttacatg cttgtctaac 540
atthtcaatg ctgtaactcg tagagcattc tgttcttaac tcaacaatgt cttctcgatt 600
aattccaact gctaaacctt ccaattcacg aacttcattt gcagttaaaa acaaattagt 660
cgattcccaa tgaagttctg aatccaattt ccatagatga acattcggag atthtggacg 720
tttaaccgca tctgaattat ctggcttatt gatttcagca tctttggcac gggcttgctc 780
catatcagaa gctthtaaaaa taactacttc atcgccttca aacaacttct tggcaagctc 840
tacaacttct aaatggtctt cattattcgg gtcaattaaa ataacttgac agcctttatg 900
aatattaagg taactcatcc cacgaatagt gcttgctctg cggthtggct tatcgtcaat 960
cataaaaaca atctthttct gattaacatg aattaagcca gatgccgaat atcgtattacg 1020
cgtgctccat gaattactaa tthtgccgcg ttcagccata tcgccgacaa agtaagtata 1080
catattagat gaatacattt tathttcgag agcacgttg tcgaaataat caagccattc 1140
gcggcaagtt ttgccttgaa tthttgattg gctattacca ataatagcaa gagacctgct 1200
ggaaaatttc tthtaactcac ggaccagctc tcgcttattg gttatactth caagatgtht 1260

ES 2 685 551 T3

gatatcgtct cttagatttg tttcttcgat tttattaatt ttattgcgaa tagcttcgat 1320
agtttcttca ttgtaagaaa gctcttcacg gctaggagta atatcaagtt cacctaattc 1380
aaaattaaca taaaccgtgc tatacttggtt attcagccat tcgcatttga taccaggaac 1440
ttcttgaacc ttaatcggat aaacaattcg tccataaatt gcatacaaat tcgaatcagt 1500
atcaaaataa gagcgttggtt tattaaacca ttgcttttct ggagtgaact cttcgaaata 1560
atcaatattg atattagcac cttcaatttc tggttcaaca ccagcaaatg tgcgcaaagt 1620
acgacggact tcatgatgcc acttatcaat atcgtcagtt tttacagga cagtaatttc 1680
aataccagtg tattcatctt cttccattgc tgtgtcaaac agcggataa tttctggacc 1740
agtatttttc attatagcgg tgtaaccgcg cttacggcct ttatgacaag aaacgactgt 1800
aaaagttttt gtatagctaa atggagattt tgagccaaga cccattgccc cgatgaaatc 1860
atltgagtcg gctttagttg aagcaaaata agtattatac aagcctggag catcatcagt 1920
tccacgaatt tgttcatcgc tcatacctgg gccaaaatcg cgaattacga agcgcgggtc 1980
tatacgagta ggaactttaa tagtgaacgg acgagtttgg ccattcagtt tatgagcatc 2040
aagacagtta gtagataatt cacgaacgat agcgtaaatt ttattggtat ataacttgtc 2100
tgaaagaacc atgaacgctt tcatgttggt ctcaatgcc aacttacttg ccttctgatt 2160
ggctgaacca aaaatctgct cttcttcttg tttataaatc atcttttct ctcattcaat 2220
taaattaatc ttggttacgc ttaatcaatt ctgcaacttc tagaagtct tctgccgttg 2280
cgggtgtggt ttgtatttta aaccgtattt ccttaaagcg ttctttaaa tcttcagctt 2340
cactcatgtc aaaaaatctt tgaatgatgc ggtactctt atatacagc tcatcaaata 2400
ataccataca aacgttaaag cttttcattt cctacctctc tgaggatggc tgcaaactgg 2460
ctcatagtgt gtttttcacg tacagagtaa accagcctca aagcggtttg ttgtaggttc 2520
accggaatga tctggttggt ttcaactaat acagcaatat gttctatcat attagagaat 2580
ttatttaacc agatttcac tgggtgattc tctgttttat tcagaaacat atctttacta 2640
tctctaattg ttgctgctac gttgtataaa ttaacataac ttccgtaag cattttcata 2700
gctgtaatca ccatactaaa aagggactcc cgaaggagtc cctgttatta ccatgtggct 2760
tttgacacca tacctgtaac tttcttcaaa gagttgtocg gctgacgaac acgaaatagta 2820
gccatatac cagggagagg aagagcatct cccacatat aaccgaaact tccatctaca 2880
agcgttacc agatttgtga cataaactct cctatacggg cggaaatacc gtattattta 2940
ttcactcatc cagacctgag gaggagcagc atcattacc ataaccattt caaaaagttc 3000
tttcaattt ggaggtaatg aaactacatc atacaccggc ttctggataa ctogttcata 3060
ctcatcttct tctaaagaac caagtccctt gatataacga agtttccatc ctgtgagttt 3120

ES 2 685 551 T3

atctttttca gcttcatact cagcggcatt gtaataccat ttttgctcag agcccttgga 3180
 cataataatc accgggggtt taacaaaaag aatacgacct tcttcgaaca acttcggcca 3240
 attagcaaaa aatgctaaca gacttgata aattgacct gtgccaaata tctctattgt 3300
 gaggtatata aatgattagc ccgaaggcta accatcaaca tcagcatcgg tcatgatggc 3360
 gatgttttta taattcaaag aagaagtga tgtacggcgt acgattgtct gggctttata 3420
 tgacttcata tcgatttcag tttctttaac tttagcaaat ttcatttaa acctcataaa 3480
 attttcatc aggagtcaa ccgttttta actgattgaa cgcgattttg aacagtttcg 3540
 ttttgatagt tatattatta accgttttcc atttagcaat tccggttttc ttataactaa 3600
 ctgggtcata aacgtagca taccaatcat aaagggacgg aatcaactta actgcgctctg 3660
 gattggtttt agatttgta taccaagggt tagatttttc aagggcggct gctacttttg 3720
 tagcgtttaa cgtgttacca actccgcata aaccaaggtc ctttattaa gggtcgtccg 3780
 ttcttagtct ataggttgtg ttatctttat ccttgtaaac tccgatatct ttcacacctt 3840
 caaatttct tccgtaattt acgccaacc aatcttcttc agtgtattcg cctttcgtca 3900
 gtaatcgaca ttctccagtt tctttatttc taagtaaaat tttgtcacgc atgaactcag 3960
 cagaccaatc tgaatcata ttaacataat ttttcctggc tatttcataa agtttagaac 4020
 gaaatattgt tccagaattc attatccggt tcaaagcata agacatttct ttgtttttat 4080
 gaattttaa caataaccag tgcgcaataa aatgttcgcg atatgtcaat tttaccaaat 4140
 tatctgaagt atctaacca cccatgcttc ttggaagtat atgatgaatt tctcctttaa 4200
 ccggcggaac cctggtttta ccccgggaaa ttagtttttc atatatcaa ctataattca 4260
 tactaagtct tttacttttt tccagacgcc atcaataaaa atttcgtcat tgatattaac 4320
 tacaatatct tcaccggcaa catttacagt ataccattgt tcgccggctt caacttccgt 4380
 gaatgggtct tcaccaatga ctaaccaggt aattgcacaa atatcaaaga tttctttggt 4440
 tttcaaagca tcacctgcag acattcccca ggtgttcac actttaccac gtaatggata 4500
 accgccatga agggcacggt cacgagtatt aattagataa ccaatagcag aatcaccttc 4560
 tgtaagaac aaagttggtt ctactttatc attaccatat tcaccagctt tgatgtggtt 4620
 atgaacttta gctttggccg cctttttcgc tgctttgggt tctgctgcct tctcagccgc 4680
 cagtttacgt gctaacgcag cttcaataat cggcattaaa atagcatcag atttcataat 4740
 ctgattagaa attttctttg catcgagatt taagtgagat ttaatttcgc cccatggact 4800
 tgtaagacgc tctttgggtt gcgagcaca gcgcaagtta ctcatatctc gaataaacat 4860
 caacacagta aaacactcct taatacgagc tttgtttact tcaattttgt gtttacgttt 4920
 aatagccgga attaattcat tagcaatttc gtcaataaca taatcaatat gcgaaccgcc 4980
 attctttgta tgaatgtgt taacataagt catttgacga aaaccatctg gagaattacc 5040

ES 2 685 551 T3

```

tatcgccaaa gaataatfff cttcatcaat aatgatagca tttttatcat actgcttaga 5100
atattttttg aaattactat caactttfff attgttaaat ttaaattcaa tttttggata 5160
aacgactgcc aatgtctgca aacggccag cataatatca aataaacat catcaaaatt 5220
gttcatttcg aaatggctaa aatctggaat aaattctacc ttagttcctt tataagagga 5280
ttttttggat ttccaagaaa cattgtcaga attattgcta caagaaactg ttaattcatt 5340
ttctccatca gatgtttgac ctttaaacat aacagagaaa atattagtca atgaagaacc 5400
aacaccgttt tgccccccag ttttacgctc ttcacagct ccaaagtffc cgcctgcctt 5460
agttttcgtc cacgctgcta ctgggccagg aatttcttca ccctcaggag tagtaacct 5520
agcctgtgga attccacggc cattatcttc tacggcact ttgcttggg aagaatcgat 5580
attgactgaa attttattag caaatftaaa acttgtagcg atagcttcat caacagagtt 5640
atcgataatt tcatcaataa gtttgagaac gccagctacg tatgtaccc gcttaaattc 5700
gccaaaaaca aaacgctcat gaaattcgtt agatacactt ccgatgtaca ttccaggacg 5760
cttaagaacg tgttccttgt cagagagcat ttgaatttta ttttcaatca tgttattatc 5820
ccagtttgaa tttgtctgat aattatatca tcaatttaat ttagcaatta attcatcag 5880
atatttcatg agatgatgaa gcccgggagc cccatatata ggagaacaca aacttgaatt 5940
aggtttttta caaaatatgg tgtgaatagc ttgctcttca ctttcgtatg aaaacgtcaa 6000
agtttgctta taccgatcat cataatagc agcataatta ttttcttcaa ttacgataaa 6060
ttcttgaaca actttataat atttttgtaa caagatgtac cgtccgttat ccaatttagt 6120
cggaacaat gcgaatttat attttccaat cgtcgttca actaatctaa gcttgcgggc 6180
ggcattcttt tgaattgaag attttccaaa taccataata ttttctcac tcagccgtta 6240
agaataatcg cgatttttgt atccgttgta atgaacagcg ggcgcagcgg tttctcgga 6300
catttttctt tcacaattca gaaatgaaca ttcaattggt tcatcacggt ctgagacctt 6360
gcccactctt tctacctttt cacgcagcgc ttgcacgtg taatcataaa ttggcattat 6420
agtaatcctt ttaacatttc aatagccgct ttgacttgat ttttattagt aattgctaaa 6480
gtgatatgag gaatttcatt ttcttctgaa gcttcatatt cgtcatcatt agccgcgaa 6540
ttaagtgttt ccaacttaaa atatttagct tcgtcaggca agataaagaa atattcatta 6600
ctagttttaa taccagaata ttctggtatt ttgtcaatta tatcttgcgc gccgcataga 6660
gcctggctta atgttataat tgcttcagcg gagccacacc aattaacgct taaaacttta 6720
aaaaatccgc catttttatt aatgaaatta ataattgatt tgttgtgtct atgagctttg 6780
acaaatccgt cgtaatcttt aatagaatac cattgacctt taacgaaatg tgttaaattc 6840
tgtgtagtca ttgatagtt tccttccaat aagaagttcc gttttcattg atgtaacgaa 6900

```

ES 2 685 551 T3

ctaccgcata gattgcacgg ctgttttctg aaacgtaggc gtatgtatga tgttctagat 6960
gtccttgaac ttctttttgc acaatagtca actctggggt gaacaagata tcttcaaact 7020
gctcttgtgt taaaatgcgg ttcatttatt ttctctggtt gttttgatag ggttatagta 7080
tcataaccct caaggaagt aaacagtta aactttcacg ctacagaaaac ggcttgaacg 7140
gattactgct gggataacta aatccaaatc tttagtagcc attaaagcgt attcacctg 7200
ataaaccacg ttcgcaactt ctctgcctgc aatatcataa accaaggtaa ctaatccaca 7260
cttacggta caaatgtgac agtctccctg accgcccggaa tgctcgattg ctgcatctgc 7320
gtttcgaatt cgtacaatat cgccaatttc aataacacaa cgctgagaag cttctttctg 7380
ataagtgtcg ttttcagaca catagtagtc ttttacataa attgtgttat tagttttaac 7440
atcgcgcaga cgatatccgt cacgcttga atgacctaga acaataccaa cacgaccagc 7500
atthttacca ctaattacac gaagttcagt acctttagca aacatattat cacctttcaa 7560
ttttcagatt tgagaaatta ttttatatta aaatatttaa agcgttatcc acgacctttt 7620
ggaagtgaag gagagtcaat ttcagcaccg accggagctt cttctaagcc aagcgcatat 7680
cgttgagcat acttcagcat cagaatatct ttagcacaat catggatact atcatgagcg 7740
atgaaccctg caagtacacc attacgcaat ggagttgttg ttaaatttct agtcatcagc 7800
agagcttcta ttgctgtacg gatatctgc tggttccaga atttacatgg ttccaaatta 7860
aatgtgtcaa tatctttatc ttcaattctt ttccggagtt caccttcacg taggatatca 7920
acaagaatag gaaagtcaaa tgactgtccg cggcaccatc cgaatgagtt ccatgcatct 7980
actccgttat ctttcaggaa ttttaagaagt ttataaagtc cttcgacgtg gtcaatgtca 8040
tcatcagacg gtgcaagggt agctctagct tcagctgact gctttttcca ccaagctaaa 8100
gtacttgac cgaataaccg aatggacgc tgagaccgga ggtcaaactt tagtttcatt 8160
cccctagaaa ctagttcgtc gaacgtttcg ataacttccg gattagggtc aaaaactacc 8220
accgcacagt caataactgc tgatcgagaa acgttaccga atgtctccca atcaataata 8280
aaatctttta cgcccggcat agatattctt taaattcatt aatctgttta gatattttat 8340
cattaattga tataagcggg acttgtcctt ggaaccaagc gatactcata gcttcgtcgc 8400
gaatctcgtt tagttgaagc aataacgtag attgatgacc gcgccaccaa gcatcttcgg 8460
gtttgttaat ttcaatagca ttaatcaact tatcaaaatc atcaatatca agagtaaaca 8520
tatttgttcc ttatacaaag aaaacatcat ggccggccacg agttgcaccc acataaagaa 8580
gttctagctt aaacttatta tcgctgctta cgtgaataca cggagtataa atgaaactac 8640
tatctacaga aataccctga gctttatgga acggtgaaca aggtaaagct ttaaccttat 8700
gaaatthttc tttagcatcc cagaattctg accaaggagc tttaccgcct ttattccagt 8760
ttttataagt atctgcctgc tttgccaaga aaaactgaaa tttgttcatt tcttgttctg 8820

ES 2 685 551 T3

cagatattac attaatthtc tcacgagcat attcttcacg gtcataagtt tctacatcta 8880
 aaaccagtg acgaattaga tgttcaccag atactccctt tgctccaag aatgaagatg 8940
 tgtaatctgc acttagaata cgaacatatt gaccattagt aaataatggt tcatggaatt 9000
 tttttccctc aaatacaagt tccctcatta aagggtcttg cataacaata acttctccta 9060
 ctacgaacgc ttcttcggtt tgatataaac gtctacgaat gatagagttt aatttatcaa 9120
 cggacttatt tgtgaatgcg agcattcggg tttcaaaca atcttcgggt gatttgacga 9180
 tactaaaata ttgcatcata aaatcttta gtgccgttgt acttgtaaat ccatgcacac 9240
 catgaccatc aacagthttt tcgtaaatcc atgaaccggt tcttatatca gtagcaacat 9300
 caataatcgg agcgttactg cgcattactt cagtaagatt taattgttta aaatctttat 9360
 gaataaagaa aggagatata tgagcttctg tttctccagg gtcaaccgga cgaatttgag 9420
 cgacatctcc aatagcggact atagtacacc atttaggaat tgaagccatt agtatthtaa 9480
 ataatttgcg gtcccacatt gaagcttctg cacatattag cactcggcat gatgctaaat 9540
 ctggcacttc tttttgttca aacaacatac tttcttcata tgttgthggg ttaattthta 9600
 aaattthtatg aatagtatta gcttccatgc cggacaattt ggthaatact tttthggctg 9660
 catgtgtagg agccgtcaaa ataataccag tttcggcagt agaaactaaa tgctccatga 9720
 taaattthgt taacgtagtt ttaccagtac ccgctggacc gttgatagta acatgthttt 9780
 tctthtcttt tatagctcta atagthtcat caaatgctag tttctggcca gaagtcaact 9840
 gctcaaatgt aatcatacca ctgataccct thtaacactt aatgtthtca taattthgtct 9900
 gthcattcta cthtcaattt cagaaagctt thtaaacctt atthcaactt tatcgaacca 9960
 gaaacgacgt thcttaattg tagthtctac thtaccgaca thcaatata gagthaagata 10020
 agththtagc tgctcatagt gcttcacagc atcatcaaat thtcataga thgtagcctt 10080
 tccagattcg aagtacggga gthcaaaccc gtctthtctt thgtagacta acatgtatcc 10140
 atagtgcac acaththgcc tcggataagt tgtaacaatg thgcagaaag tggaagacct 10200
 tthtccagct tcgctthtct caaacgagat aaaththgga aacgagthaag acctthgata 10260
 ataatatcat aatctthcac ggtgaththt gctthgctat tctththgga thcagcgcct 10320
 gaagthacag cthcagaaga cgggaththt tcaaatatc thcttaatgt thtaattccg 10380
 cctthgatgc gagthtctag agaatcggga gthgctthtct gthtccggc thgctthaaga 10440
 tgactgcggc gggcctgcac gthtgcctaa atgogthtag cthcttcacg gcggacaccg 10500
 gaaaththtag accaatcagc ctctthgtc caatcatgag thtctaatac aaagtcagaa 10560
 tgattgaggt caacagcag thctacaact thgtththtag agthcaacggc ggaacgatg 10620
 cgcgcagcta gthctthctg cththtaatg aggtcatcaa thtcaagth ggcgcgctg 10680

ES 2 685 551 T3

ttattgtact tcattttaac aggaataacg ttgccttcta catatccttt gttggttatca 10740
 aaccgctoga gagtcatttg gtcaggccca agttccttct tgaacttttc tcctgaatat 10800
 gcacaagtat cttgctccat gatgttcac c aagtaactca aagaaagatt aaattcttta 10860
 cttctagaag aagcactttt gtatgtatga accaaacggt gagcgataac aatttcacga 10920
 ggcatggcca taacgatatt ccttatttgc tttttatgcg aatgtggtat aatggtttca 10980
 aggattattc taatacactc tatccgaaa gtaaacggtt agaatgaata aaaatccaaa 11040
 tgatatacag tatatgacgg agataaaggg tcatactgta actcttcaat ctccactatc 11100
 tcaaattgtg ttccaatagg gaacatccat tcactcttct cattgacat ttcaagttta 11160
 tccagtcttt catcaaaaat aaaatctggg tctatgctgt gcataaattc tgtgtctggc 11220
 gcagccagaa gcatattcag tgcgtgctct tgatagttaa aagcaaatgg gcaattacgt 11280
 aatgacaaaa tagtatgagt accatacaca ctccctccag cgaattgtct tgctgtggaa 11340
 aatctgatg taaacgacgt aactcggta tcagcaataa ttcttctac agccatattt 11400
 ttcaaccaag cttcggtagc ttttgacact cctctgtaga gttcaactgg aacgtcagaa 11460
 ctaatatgct tacgtataat tttgtccagt tctacatgca aagttttgtc aattttatca 11520
 ttcatacact gccaaagtat gctctgttca aatcactga acatcttaat tttttcttca 11580
 tacaatccat agagattggt atcaactatg ttacaacga tttcattaag ctgagaattt 11640
 gtgtataaca taatagcctc cgtagtttac agaagctatc ataacacatt ttgactggga 11700
 tgtaaacggt tattctgtcc acggagccca aggaggaggg tctaaccaga tagaagagag 11760
 ttcttctacg aaagtgtcgt tgagttttac accatgccgt aaggcaagaa caaaaagctc 11820
 ttgtttgatt tcagcacgtc ggttgccaaa tgcttctgaa ttttttgact ggtcttcttc 11880
 aaataaatca aataaatccg acattacata cctctgatgt atttgacagc agttacggac 11940
 atagtttttt cttcaaatcc attacgacga attccagtat cattaaaatg atgccaaatg 12000
 aatttttoca attcaacgat gtgttcagga gtatttaca taaatttttt gaagattttt 12060
 ttgccatata catctgtacg acacaaagg tgcgtaaaat tgaattccgg aaaaatgtat 12120
 ttctgactaa gcaaagtttc taccatacca aacggtgaat tttcgcattt gtcgatatta 12180
 caatcatgaa tgatttctaa caatgcattt tcgggaattc gcattttcat aaactgcttt 12240
 tctagattat tataatgctc gtttgaaaaa ggtgcagggt caccatactg agttagaaca 12300
 acttcaaaact tttctcgagt ttcttctact cgtcgattag ttcttttata gaatttcaact 12360
 acaaatgact ttgttttcat atttttcatg atattctctt attttatgac ttatcgccgt 12420
 aatgttagt taaaagcttt ttagcttcta ttgaaatag ttttagcttct tgttcattgc 12480
 gccaatctct agcgtattct tccgcttcat gttgaagttc ttgctcaact ttagcaaccc 12540
 attcatcctc taaatgagta ggtgtttcaa accaattttt gaattcttcg taccatcggt 12600

ES 2 685 551 T3

taatcataac caggatgtcc caaagcgaat aacagatfff tcacctacaa agtgaaaagtg 12660
 agcctcatat acgacacgta aagcagtacc ttctcacgg tagcaatgaa taaagatgtc 12720
 tactaaatca tacagatttg ggctatfctg gataaacaaa tgfctatgaa ttaagcgatt 12780
 tgcaataaga ctattgatac caccaacttc ttcaactggc ttcattccagt tagatgffff 12840
 cataatatta tctctatttg ataaaaaat tatatcatat cgtttaaaag caaaaaaggg 12900
 actcccgaag gagtcctgc aatcaatcac ctggtactac tggcggtagc cctttaaaca 12960
 tatcagcgtt tttggcaatc caagcgtctc tttggctctc ttcaaaaacg gtagaatacg 13020
 ccgctffffc ggaaggggaag agttgataat gagaaccagc aatttgatgc acgtcggagt 13080
 aaagcttaa agctacagaa acttccatac cttttacttc accgtcggca tttgtatggt 13140
 caaacgtfff tacgftaaca taactcatgt aattctcctt tgttgattac atgagtatff 13200
 attaatagtt atttaaagcc tctactatat ctgctatgat atcttcagaa tcgccaataa 13260
 gttctcgaag agatttgtag ttatcttctg gacttagagg atttaagccc caatatttta 13320
 ttaaagcatt ttcaatatca gaatatgaaa tcattagtag cctcggffff gccgctcaa 13380
 gttttcagca tttttcagat agtaaagttt aaagatttct tcagccgaca tgcctaatac 13440
 ttggaacata ttcaacacaa agtgaagaat atcaatcatt tcaaatttaa tttctaattg 13500
 gtcttttgaa gacatttcag aaataagacg attgcgtaat tctgcatggt gtgctttcca 13560
 cggtttccag acagaagaag cagccttctc gccattagac ataccgccca gagaagtcaa 13620
 cagctcacgg aattcgtcat cgatataatc tttctgatta cgtagccaat caacaacttc 13680
 accagcttta gctaagtcac ctggattgag gttatagtag ggtttatcat ttgctagacg 13740
 cacttgcaat gatffffgca tgtcaagcat cacttgaagc gggftcaatac cagcattcac 13800
 agcatcataa tacgcattff ctgctffffc attgccagag atgagttgag aacattcatt 13860
 aaaatgggcc attatatttc ctgtcaaagt attaaatagt ttaggaggat ttatgtctga 13920
 aaaaattaaa accccagaaa ataaaaatct gaagtctcaa ttcgftgaga acaaaggtaa 13980
 attaatctta gttggagfta ttacagctgt aataacagca tggaactata ttatcatccc 14040
 tttcgcatta gcatatgggt ttactttacc tccaattcca ttgataaag ttattcattt 14100
 cattatgctc ggaggatfff aaactccaat ctttgagtaa ttcttaaggc gaagttgagc 14160
 catcaaacc gaagatatat tttcggaaat atatffffc atgtcttcaa ctttcgcccc 14220
 ttcattffff atcatatcat taatgtctff ttctttccat tgagatttat cccaaaacac 14280
 aactctttcg ccagcgtcta tcaaacgctt cattcgtctg attgtgtctt cttttcttgg 14340
 ttcattgctc ataatccata ctctatcttc tttaaatgga accaaatcca aatcaatagc 14400
 gccaccggtg atggcaatag cattgcccac gaacaatgag tctatcgggc cttctaatac 14460

ES 2 685 551 T3

aaaaatattt tgaccggtct ttgctgtgtc taatccgtat atttttgttg catgttcggt 14520
 tcgtttaatt gttatgtatt tttgaggggc gtctttacgc aatgctcttc cttgaaaact 14580
 ttcaataata cttttctcat taaagattgg aattactaaa cgaggctcat tacgttctgt 14640
 tttataagtt cgggattaa cggaattcac caaagctggc cattccatcg taaaatacaa 14700
 acggttccaa cgcgattttg gaatacaacg atgtttaacg tattttataa taggatgctc 14760
 ttctgacaaa ctatctaagc ggctgcaatg aactaattta attccttctg gttctttaat 14820
 ttcaactttt ttcacctctg gttttgtatc aggcttaaaa gtcattttgt cttttctgag 14880
 ttctaaaata aactcacggt ataaatcagg ttcatattcc tttaaataca cccaattgg 14940
 ttttcataa tcacagttat aacacttcaa aaatacatca tcgcccgtgc cataagccca 15000
 aaaacgagct ttaaatgctt ctttctgtga gtcgccacag actgggcagc ggcagttta 15060
 cttgaattgg gatacgttgt ttacttgacg aaagcgaggt aagtgagata atgcgcgaaa 15120
 tgcaaaactca ttgtgaacct aagacatata ttctcctaag tggccttatt tctaaggcca 15180
 ttatattaca atttcttaag attaacttta atgcgcttac gttttgaggg gatttgttct 15240
 ggacccttgt tggttattgc tccggttgtg gtaccagagg cgatattctg gacacttcca 15300
 ccggaatcac cggctacat gtcctcgaac atagggagag catcaaata ctctttctgt 15360
 tcggattcgg ttatattgta tctagaagcg attgaagacc aagctgacat catagaagct 15420
 attccattta aaccgggaac agttgacatc attcgcctca ttgaacgaac agccgcgtga 15480
 aacggagtat acgctgcctt ttcttcaggg gttgatggtc gtttaagcac gctgcctttt 15540
 tcgtcaatga tttttgcttc atatgcgttc cattcagtga atggtttttg cattagacga 15600
 ataaacttat atgcataaac agcatctata ccgtttttaa tagtgctcat aaacacctcc 15660
 tacgatattt aatcaataac aaaaacggct ttatttccgt ttgcgtctgt tacttcataa 15720
 gtatctctgt catagagagg tataaacat tctacatcag tatctgacat aacagaaata 15780
 atatctctg aaatttttgt catttcgtat tcttcaaata aacgaaacac atcgatattt 15840
 gtacttgtgc aagttgcagt agacatttag cctctcattt aaagtccaat ccattccagc 15900
 acttcaggaa ctgatttatt ttcacaataa agattagtgc cagcaactac caaatcattc 15960
 tggctgacat ctcaatgag catcttttga ttgcattag ctccagcaag aaggtcttta 16020
 attagcttag gttttaccgt atcccaatca ccttcgacaa atttaaggca ttgaatagaa 16080
 ttataatcag ctactcccgg agttgcatgg gctggaactg ctgaacatga tgctactacc 16140
 aatacgagac ttgcaattaa ctttttcatt attactctcc agtttgttga taaagtaata 16200
 gtatcacatc cttccatgga tgtaaacggc caactcaaac ttttcattgc ttcttcaaaa 16260
 gtaattttt taacggaaaag ataccgccc gagctaattt tcttaccatt gctaaggagc 16320
 accagtgctc cgtagtccca tcctgataaa tctattgagt tccatatatc aacacatact 16380

ES 2 685 551 T3

tgtagtgact catccgctac tatgaacttc tcgtgacat ctcggtcacg attggcaatt 16440
 aaaacataaa tcaaaattta agttcctctg caagtgcgctc cagcttagct cgggctgatg 16500
 tctggctctgt gcggttgtgt ctattagcct cggcttttcg ttgctgagct ccggatgttt 16560
 cagtaactgg agttggctga gttccacctt cctgtgcaat ttcaaccag cgctgatttc 16620
 ctttcttaac gcctaccgca aacttattoc aaatattttt atcgccataa cgagatttaa 16680
 tctgcttgat gagttgttgt cccatctgag caagttcttc tgtctcaatc acagcaagca 16740
 tgaagtccgc cgttgccggt aagccagctg attctgcaat gtcggacata ttcatatcag 16800
 aagcatccca tgcaccacga ccaacctgag ccgcagacca gactacagtt tctgattcta 16860
 ctgccaatgc acggagtctc tcggcaattg ctttactaa agtgaactg ttttcagtat 16920
 aaacacgaat acgacaagaa ccacatattc ctagatagtc aatcataatg atatcaggaa 16980
 caaaattctt ttttaagttt aactcattta gtaaagctct aaatgtgttc gcattagctc 17040
 cgccggtagg atattgttta atgattaaac gaccaagagt atttttatct cgccattttt 17100
 ccatcttacc tttgtattct gcatatgaca cattgccatc atcaatatca tccaaagata 17160
 catcaagcag gttagcatca atacgtttag cgcagacctc ctcggccatc tccatggaga 17220
 tataaagaac attcttacca gtttgaagat aatcagctgc taaagaacac aatccaagag 17280
 acttaccaac gttaacacca gccatgagaa tgttgagagt gccagtttct gcccgcctc 17340
 tagtgatacg gttcaaaata ttcatacaaga atggaacttt acgagccttg ttctgatacg 17400
 ctaaccaacg agcttcataa tcttccatcc aatcatgacc gacataagag tcaaaactaa 17460
 tagaaagagc ttgacgcata atgtctggaa ttgctccaac atccggaat tttttatttc 17520
 ttttttctgg cggtagttca gcggttcggtt gaatttcaat gatttttgat gttgcggtat 17580
 acatcgcatg agactgtaca tatttctcag tctcttttac caaccatgct tggctttctg 17640
 gcgtatctgc taatttatca attaattttt tagcttgttc agcttcagat tcgcctagag 17700
 ttgaattgct taatgcaata ttcaaagcat tgattgaagg gacagattga tattcgttga 17760
 tatgtttttg taataagtta aacacatfff tagccgggcc atgttcaaaa tattctgaat 17820
 ccatatatgg ccaaactfff gcgaaatata cttgattaaa aataagatgc gataatattg 17880
 tttctaccac ggtaacctca ttaaaataat ttgaaacggt ttttattacg ctcagctaac 17940
 gcttgctcaa tttgaatttt aacacatfff tcaacatgcg gagctagttc tgcttttcta 18000
 tcttcggata atgtagaaaa atctacagaa attcgtttc cattgtgatt tattgatgtg 18060
 acataaacta tatgtgaaga accatcttct aatgtagca aaatttcttg tactatatta 18120
 gccattgcct ttttgacaat atctaagat ttttggtaaa ctctttctgt cctctcaaat 18180
 tccccctcct gagagggggc ttcttcgacg acttcaagat ttaaatctaa ttcgcttaaa 18240

ES 2 685 551 T3

```

tcataatcgt cttgtttcat tattcgtcca tcatagagtc aaggtcacatc tcaattgctg 18300
ccggagacgg agcatgagaa ccttcgggag ctttgaaaac ctccagtttt gaattaatca 18360
atgcatcaac ttcagcatca acaaccgcat tactatcaat tgcgcccagt tgatatttac 18420
gtttaattgc atcaccgaat ggttgatgct tgaacatcgg tccccagaaa tctacgcaag 18480
atgtagctgc tgcgcccatt gatttttctt cacgaacctt tccaccggtt tcaatgtcca 18540
aatattcggc agcataccaa ccattttttg gtttaactac aaaccggagc tccaatgcca 18600
tttcaagcaa accagaatac gggcaatac caccgtcaaa tttaacatca ataaagaact 18660
tagatttctc ttttaactgta cgagattttt ctgctgttaa aacaaactga taaccttgca 18720
aatcagtacc gcttttaac tgcagtttac caataataaa cacggtatcc gcagaataca 18780
tcggaccagt accaccggtc attaccgttt tactgaacat ttcaatagtt tcaattgtat 18840
ggttaactgc aacacatgga atgttcttaa tactgaagta tggagtaacg atacggaaca 18900
gagatttcaa tgttttcgca cgggtcatal ctgcgaccga tttttcgttc aacgcatctt 18960
cagtttcttt cttggaagcc aggttaccaa ttgagtcgat gaatacaata accttttcac 19020
cacgctcaat ttcttctagc tgattacca tatcaatctt aagttgttca acagactgaa 19080
caggagtatg aataacacgg tcagggtcaa cgcctataga tttcagataa gccggagtaa 19140
taccgaattc actatcatag aacagacaaa ttgcatcagg atgttttctc atataagcac 19200
tgaccattgt cagagacata ttcgatttaa agtgcttga cggaccagca aagattgtta 19260
aaccagactg cataccacca tctaattccc cactgattgc aatgttcagc atcggatttt 19320
tagtacggat aacgtctttt tcgttgaaga attttgactt agttagttcc gcggtcattt 19380
tagaagtgga tgttttaac agacagagatt ttaaatcaga cattcatttt ttccataagt 19440
ctccattata tttttctcat aggtttaaag gatagagtaa ttatatcaa acaaatttaa 19500
agcgatttaa cttttattac gcacttaatt ggtgagttga ccattgattt togaggttta 19560
gacattttaa cctcagggc atcctcagtt cttttaatcc aacttttcta tggacagtat 19620
ttttctttct tggatcatg atttccggtt taaatttttg aaagaaggtta cactagaagt 19680
ataccttcgc gaaaattttt aaacttacag gtcaatagcc ttgcggaact cttcttgcca 19740
aattggtttt tcatcaagat atttttgag aattttgtgc tgatatttca aagtttcaac 19800
acggaactct tcatcttctt taatcttgtt gattttatct actaattctt gacgattact 19860
cacataaaag aatcattac cttccatgat attcatgtca gggcaaacg tgctatcgaa 19920
gaatgccact gcagtagatg ctgagcttc ccatacacga ggagtgattt ggttgttatc 19980
gtaggtttta tcacctaata caatagtagc atacggggtt gagttgcgtt gaaccatttc 20040
acgagagtct actttaccgg ggaataccgg cggagttgtc caagaaatt ctgggttctt 20100
gaactgttct gctttcactg aaccaaagaa ttcaacatcc aatccagtat caaataggta 20160

```

ES 2 685 551 T3

ttcaatcatt ttagcttcac ggttaccaga acggaaaagtg ccgccataaa tcaggtctcg 20220
 ctttttgatg ccatctgcyg caatcttaaa gacactatga tacatthttat gacgggtccaa 20280
 agcaaaatga acgaattcta gtttatcgya taaacatcca actaaacgat cagaatgaat 20340
 tttcttgcat tgctctagat ttcttccttg agatacaata cgcattggag atgttacaat 20400
 gaattgttct tctttatatt tactggacca tttctthtta gacatccttc gccaaagcttg 20460
 ctcaaacyga agacyaatat cgytgaacaa ataataaatt tttgatttat acttattcat 20520
 gaacataata gcttctttgt tcatcttatt ttcttcgcyg ccatagaagt tcagagcagc 20580
 attaacyacc aataacyggt catacacatt cgygtctthtt actgaatcga aagaaattcc 20640
 atactgtgta tthttcattg aaataaggtc aacatcaaga cccatatctt ttaaacyattc 20700
 ggacaaataa attgtttctg aagcaggygt tgtthtaaac ccctggatgt tattgccccat 20760
 attaataata gcaatthttca tagtgtcgyt tcaatctcgc taaatthtat aaaagcatct 20820
 gacttctgct tthtagcaac acacatacga agtactthca aaggttcatc agtaccaaac 20880
 atagthttgg ttgygtcacc ttctgatttc caccgagctt gagtthggaa gtcagcatga 20940
 atthtttcca gcyctctggt ctgtthtagca gcattacyga tagatgatac accgcctgga 21000
 gcttgcctt tacctgattt aacygatat ttaaaatcg ccaaatgagg ataaccata 21060
 ttaatgagtt taagaaacyg gtatgtatct tcggataggt ctactatacc atatccaatg 21120
 tcatcgycag aaagthtgc taaatcataa aaagtattg taaaccgya agagttctca 21180
 cgyaatgac cccatthtaga gtcaatcttg aatattggya agcyagcyt accatgataa 21240
 aagccgyagt ccatcgyt tcaacataa agacaaagat tattaaattc atcccaggtc 21300
 attccaacat catggagaat gcyccgytca tctthttcgc gaatthccgt tgtatgaata 21360
 gtagtatcat catccaacat ccagatcgyt tgtccttgat acatthcgyt aattaacyga 21420
 cgytaccag caatcccatt tacatcatcc ggytagtta ctatthtagc aattgtgcta 21480
 tatcgythtt cgtattcttc tthttgagat tcgcyaaacta caagatgagc gacataacct 21540
 ttaggyaaca tgtctaggyc agtaactgcc ccgacygat tataacttg aattacaaat 21600
 tgaatcattt ccaataacct ttgtaatctt tctthgatat atgagthtca ccagtatggt 21660
 aaaaatggtc aactagatag aagtgycgy aataaacyt caaactacct acgttccaaa 21720
 taatgcyacc aactacytat tthttatcgc ggcacygtt aagtgtthgt actaataatt 21780
 ctaacacyt tthttgcaa gcatagctat ttctaaaacc gaagactaca tcattgcttc 21840
 tcatactcac aacygcatga acttgctcat cgygaattaa atattgaacc gtgtthgtac 21900
 acatgaaatc actcatacgy tcacygttat aatcagcty catactgga cgytataaaa 21960
 tcataattcc gcygcygaa tctggyttga cactcagttc agccacacaa cttgcaaat 22020

ES 2 685 551 T3

ggttataatt atctttattc caaattgcc atccgtagtt tgagttaatc tcgccgtttt 22080
 tggatgaaat ctgggtcccaa attgctggag tttttcctgg aatgtcttta acgaataaac 22140
 tttgagactt ataccattct aattcgcggg ctacatattc atcattaact gaaccacaaa 22200
 taagtcttc atctgcaata aaagatgcgc cgataatttc aatagttttt acgccagttt 22260
 tgtcaataac aaactcttca ttttcgagag ctacagcaaa ttcctgacga atgtcttgta 22320
 ctgtcaaagg tgtgataatc attttgcctc ttttaattacg ataatttgtt gaggttggtt 22380
 attttttcgc tcggcgacga atgcccaaat taaagcaacc aacctccaa tgaaagtcca 22440
 accaaaaata agatttaaaa agaaaattcc aacattagat tttgtccac gaagaagagc 22500
 aataatccac ggaagaaaat acgctaaaaa cgctaagaac aatgaaccaa aaccaagtgc 22560
 cgctgtacc aatacgatag tttccattat aatttcctct attttatcaa atgatttatt 22620
 tagcgttttt agccatacat ttattaaaag ctttcacttt tccgcctgaa cgataatgaa 22680
 taactgccag acgagtttta ttatttggat ttttgaagta ttgttcacga agaacttctt 22740
 catgagcttc tacaacaaat tcacacattc tgatagcttt ttccttttta tcgagtgcag 22800
 cttgacgttc atcgccttca gctactgatt ttttaattgc agcttcaagc ggactattcg 22860
 cgcgcggttc ttcaatttct ttaatagcgt taagagtttc ctgcgagact tgagaagttg 22920
 cacgagtata aaccattcca gaagctggct tataaaccaa attacctca cttccataat 22980
 gtggttgca ataagttga atagaacaac ctgctaaagt agttgctgct agaacaatca 23040
 atgatttcaa attaaatttc attttatttt cctcatttgt tttgatgaga taatagtaac 23100
 acatccttc atggatgtaa acggttagaa gtcaaacata tcttctaag atgctttctc 23160
 ttcgtagtcc ataccagcag cctcacacat gccagtcaa ggtttgaca aagacttctg 23220
 aaagagcgt gtgtaatcca tccaagcaa tacttctgaa cgaatttct gtggcaactc 23280
 agtaccggat ggccaagcaa tacacttatc accaaacggg tttccttcac gcaaaggaac 23340
 aatcattact ttattcccct caagaattgg agtagcgtg aaccagcag tcgctcggtt 23400
 gtaagtcaa gcacctgaa tgtggaacgg acacttaaat ccaggccatc cgttatcatc 23460
 atactggcg atgtcattac atgtctaac ttctgcaatg attttgtaat caagaccacg 23520
 gtattctttt tcaaactggt tgtaatattc ttgtactgat ttttcacctt ctggaagcat 23580
 acgacgaata ctttcttcca atgctgcctg caccgccttt ggagtagaag attgctgagt 23640
 ttccatacc atgattttta gatgcggtc agtgtaacga gtatcttcca tgtcatatac 23700
 gttcaatgca taacgtttct tagctttcca gaaaccgcca atacccttg aaccaagagg 23760
 aggacaagaa atagcctcac ggtccatag cattaagtgt tctttattat tcatgtactc 23820
 gcaaagctca cggtaagctt tgtcaatcat aggttccatt ttttcttac caaattgggtt 23880
 catgaattca accaaatcat tggatttttt aaaacgctct aaacctactt tttcaattac 23940

ES 2 685 551 T3

tttatcaaca gaaacgtaaa ctgagtcagt gtcgcctgcc gctataaaat cttcatttgt 24000
 tgtaccgcat actcgggttaa gatactcgtt aatcttacga gcaatccact ggataccaac 24060
 ctgaccgaac agagtgatag cagtcgcatt acgaaggcca aaatcgcga aataaatggt 24120
 accgagagca ccataaagac tgttgatgag aatcttacgg ttcaactggt ttgtattagc 24180
 caaaatactc gcaagttcac aatcatgcag catcgctttc agagctgaca cacttaacct 24240
 gtagagttca ttcttcactt catcgctaaa atctttataa cgctcaacct gaattttacc 24300
 gccagttcca cgggattttg aagcgataac agcattaata acttcgatgt tacggttttc 24360
 ggcttgctgc tttttcttcc aatctttacg ttggaaaaat accttcgcaa tctcaaccgg 24420
 gataatacct tcacggctctt tgtgatacat ccaaccattt ggtgaacatg aatatgtgtc 24480
 actaggacgc ggtgctgttc cattgatgta ttcatgaatt ggatgaagct taaactgacc 24540
 agcgatagtt tctggactga tattcacttg acgaatgata cttggataaa gagacgtcaa 24600
 gtcaaaaactc atgatataat tacgagcaca tgcttttggg tcaaatacgt aagcaccggg 24660
 gaagctctgc ttaacatgag aagctccttg cggaaacctc cgcttatctt ctttgagact 24720
 attgaaaata atagcatccc aggttttaat cgggctcatt acaccgcca aaggcatttt 24780
 agcgtaataa gacatactaa ttgctaggtc gatgaacca cgaacttggg cgataccttg 24840
 caccgattca acgtccatga tgttataact aatataacgt tgatggttcg tttcacgcaa 24900
 tttgttaatc ggaccatcat aaggcagttt accttttttg gtctcatatt ttgcgacata 24960
 atccaaagta taagacgggt ggttcgtgaa actgtacttt ttgtacaaat ccatgtaatc 25020
 aagaatagtt acgccatcaa tgctaaatac ttctttatca ccatacatgt tagtgataat 25080
 ttttagatttc acgcgattga ttgggtgaaa acgcttcacg gaacgttcac ctagaacttg 25140
 cttaacgcgg ttcatgatat acggaatac aaaaccttca atgttccaac cggtgaaaat 25200
 tgctggacgc ttttgttccc aaagacgaat atattccatc aatagttcgg cttcagtttc 25260
 aaacggtaga taaacaacct ggtcaagaat atcttgcgga acttcatcgc cgccgtctgc 25320
 ttcgcaccga gctgctaact ttttatccca tttggatact gaccataca acgaatggag 25380
 taaatcaaag acataaaatt tgtcatcaat ggaatcgtaa tgagtgatag catcaatttc 25440
 atattctgct ttcacgggtt ctgggaattt atcgccagta acttcgatgt cacagttcgc 25500
 tacacgaatg aatcttcggt cataaacaat ttcggaacca tatgtgtcac tgatatatgc 25560
 gagtttaaaa tcatccattc ccattgcttc aagaccgaca tcttccatgc gcttgaacca 25620
 atcacgggca tccttcattg taggaaaatt aattggttcg cagtccttcc catagatgtc 25680
 tttgaatttt gatggtttat caacatgacg gaacagagtc ggagaatatt cgacgcgccg 25740
 agttttttct acgccatctt caatatatcg ttcaacaata tcattaccaa cagtttctac 25800

ES 2 685 551 T3

```

agatacataa aatttcataa ggttccttag tttttccagt ggtccgagtg attagacctt 25860
gggtgtatta tattctattc tttgaatagc agaaaaggcc cggaggcctt ttcattgagt 25920
tacgcgccta tagtatattt cgcgataagt ttccaatcgt ctttttgctt aaatgtgatg 25980
acgcggaaat ttttttgcag agcttgacaga gaacctctgt ctacgagttc gattaaacct 26040
caatcttcca ggagttgagc aattgagtcg cggcggataa tatcttcatc atcaatagtg 26100
actggccgtc cgtccagttt aagcatctct ttaaaatgaa ctacataata aagaccctgc 26160
ttctgtaaga tatgacaact ttgatataat acacggtctc tgttattagc aataccata 26220
cgagtaagag tttcttttac tttcaggaag tcttcaggtt gtttcagttt aatttcgac 26280
atthttacca ttccaatgct tgttttttaa attgtttttg ttctttaaca tttttggtca 26340
cgtctttcaa aaattcatct gtgaccaacc ctttggtctc ttttaatact acgccaatt 26400
tacctttgcg ttctaggggt tctctataaa cctgagcgtc atttaatta atagtataat 26460
atthcattaa taccctgaga ataagtatct cctgggtatc ctctattaac ttagcccaact 26520
taccaaacg gcggccttga ggaacagcag ctacatata gttgaaatgt gcttcatctg 26580
acagttcaga accgataaga ttcattgtat aaactgctgt catgcattcc ggatgttgcg 26640
ataacgcatt ttcaaccatg aatttgttat attctttttg agcgatggaa cattgtttct 26700
tttcgtaaat tgcgccgatt atthcaaaaa attcatthtc tgctttctgt ttgaaagtat 26760
cagccatthc ttgaaacttg ttccaatctt tagaatacca agctacctga tgctcattaa 26820
attgacgtc atcatcaaat aaactcatta tttccactca ttattaagtt cagctgttaa 26880
acgcaagaac atatacatca catgaagttc agtatttgag gcaactcctt tgtactggtt 26940
gttttcacca ataatttctg acattgccat tataccaggt cctttaagca tagagtataa 27000
ttcttcggcg agtttaccta caaaccaaga gtaatcagta gaatattttg gagccaaagc 27060
octaagctgt ttaacatctc gattttttag agcatcaatc acatctgaaa ttgaaactaga 27120
gtcttttagtt acaatactca gaattccagc atccagaacg cctttggagc aatacatatc 27180
aagttcgcca atagtcttac gaaaatctgg aaagttcttt ttaactaaag cagcaacaac 27240
ttthaaatcg gcgatttcaa tgttttcatt tttacatatt tcaaccatac gacgaatcat 27300
ctgtttcatc attgtttgac ggtcttcttc tgttgcttg ccaaatttaa ttactcgga 27360
acgcgaacga agtggttcaa taatgccgtc aatattggtg gcagtaataa taacagaaca 27420
gttacttgaa tatgcttcta aaaatgaacg caaatgacgc tgagattcag caagtccaga 27480
acggtcaaat tcgtcaataa caataacttt ttgacgacct tcaatagaag cagaacttgc 27540
aaaattagtt aatggcccac ggacaaaaac aattttaca tctgaacct tcaacaacat 27600
catatcagca tttgtgtcat tacacaaagc ttttgctgta gttgttttac ctgtacctg 27660
tgaagcagat accagaatca tatgagggat tttaccgctt ttaacaattt tattcattgt 27720

```

ES 2 685 551 T3

ttgcggtcg gcggcgggaa ggatacattc ttcaattgta gaaggacgat accgttgttc 27780
 aaggatgtgt tctttttcgt taattgtaat cataatttcc tcatattaat attcaaagca 27840
 atggggccgt aaccccattt taaatcattt tatttacagc attaaaaatc atgagtagaa 27900
 tcagcttcca tagctactac ataacttgca tgttcacctt caaacttagc tgctgttttc 27960
 ttaccatcag cccacagcat caatttgtat gaagcgggtt gcattttcat attagccatg 28020
 ttaataacaa agttaaagt attggtgccg tcatagtcac ccaaagtcaa agaataat 28080
 acacgaacca aagcagaatc ttcaacttta ttataacat tcagaataat tttaccatct 28140
 ttgttagtga atgtgatggt atcaatctgc aaaccgcgag aaactcgcat cagctgctga 28200
 aggtcttcac ctttaaaatc tacaataact gaagcgaccg ggaacggaat tggtttgctc 28260
 ggaaaaacaa tgggtgcttg gtcagctgct ggccagaaaa tagttgaacg agcatctgcg 28320
 attttcacat taccatcatc tgccatggaa atctctgcgt cttcattgac caaacggaga 28380
 ataccagaa aaccattcaa atcataaatt gctacttcaa aatcaattgt gtctgcgata 28440
 gttgcttcag cataagttgt gccgtttaca gcacgtgtca tgataaagt accctgctta 28500
 agcatgatac cagagttaat agtagagaaa tttttcagaa tattcagagt atctttagac 28560
 agtttcatta tttttccttt caattacacg ttaataaga tttattatat tacttaaaag 28620
 tttttgcaag ttcttcgata acttcttcag ataccagcaa agcagcagaa atcaattggt 28680
 catcagcgtt aacacagaaa tcatcttcaa gacgctcgcc accaatacgg tccagaacaa 28740
 attagcgcc ggcagaaaca gattcattgt aatgcttccg catcagttca atccatttat 28800
 catttacggt gcggtcaatt gactgataat atgcatggcg cgcttcagca atagggatac 28860
 gtttgcggt aagttcagca ccttgttcac ccatagcaag taccatgct cgacgaattt 28920
 tgttttggtt attagggtta gagtcagtac gtacattttt aggctggata tctttagtat 28980
 caattgcaaa attcaagttc ataataatct ctattcaatt aatcaaagta ttctattact 29040
 gtccaagcgg tgttgcggtt agacattatt ttaacatatt cgtctttaa agcatctctg 29100
 agctgtattt cagtaactaa gtggtcttca cctgaaaaat tattagtcag tatatatctt 29160
 ttaatttccg gtacggccaa cagctgttg ccatTTTTaa agtctgtcat tttccatta 29220
 ccgtgaatct gccaaactttc ttcatctgaa gatggtgtcc ataatcctgc gggcatggt 29280
 ctttatggct tatgataaag atattactat cagtcattcc attgagaatt gttcctactc 29340
 gcttaatacc ttcattatca aacgcgcat cataaacttc atcaagaaag agacagttaa 29400
 ttttaacatt agaaactttt tcagcaatgt ctgccacgt gaacagcaac gcaatatcaa 29460
 tacgagcttt ttgccttg ctgaatgacg cataactgaa ttcttcgcg ccgcgagatt 29520
 taatagtttc ggtgaattct tcgttcaaag taaagacata atcagcttcc ataattttaa 29580

ES 2 685 551 T3

gatactgatt aatctgtttg ttgaacatcg gaatatatth gctaataata gctcccttga 29640
taccogaatc tttcagcatt tcagttaaaa tgcctcogat atatthttcc ataaccatat 29700
tggatttggg atcaactatt ttattcaatt cttcgttaag cgtthttaatc tcatctgcat 29760
gattgatgaa ttctthttgat gctthttcaa tgcgcgctth tactthttta gcctthttcta 29820
ctgthtgaat taaagthtgc thttthtagatt ttatgtcttg agcaagthta cgtthcgtth 29880
taacgthtgc ctcatattca tatactagtg tctctagatt ggctctatga cthttctaacg 29940
actctgattt atgthttacat tcattaatct tatcgttaat ctgagtgact agagatgacc 30000
cagagtctaa ttgthtgcag catgthgggc atgaacctcc agaathgatac aaagaacaa 30060
cctthattata tgagthcaatt ttagactthaa tcaacagagth ttgattacca atthtcagthaa 30120
acgcggaccg agggthctthca tcaagcacga tagatgthaa acgctcagth gctthttthcaa 30180
thttcggattt aatagaacgth gctthcagthc caagthctac atacatggthc tgaaaacgag 30240
ctataththtc tctctgatagc thttthctggc gthtcaacgth ctctthcataa atthttaatct 30300
gthtgataat tccgthctthc thttgctthca acacagagac thtgthaatth atthctctthaa 30360
tatgagattt atthcaatthaa tccatthctag ctaatgthaa aactthcagc aagthctthctaa 30420
ctaatthctcg gcgagctgga gtactthaaac ccatgthacgg thgthaaacca gctgthaccaa 30480
gcacaactac thgctthaaag ctggaataag acatthttgat aagthctthca aaathagctth 30540
gaaaatctth aacagaagct gcctcgtthca ggcgaactcc gthctcagtht atthcaaaga 30600
tattcggctth thgaccgthc thttatataaa aatgctthacc gthcactthcc atthcaaagct 30660
ctacthaacat atctthttthaa thaatagagth ttattagtht acctthctthaa atthcaccgga 30720
acggtthtgc aaataaagca aatgthaatag ctthccagcat ggtactctthc ccaccgctth 30780
thttgctggth gatgagagtht thttgtacct tatcaagtht aathatcaatg ggcgaacctg 30840
ccactgacat aatgthctgth tactthgatgth ggtthtaactth aathgthttth atgthgtthatt 30900
ctcgcgaata thaatgctggc aathatthccag cataaaatct thcgthataat gctthacatc 30960
aaaatattct thgcatgata caccthaatga acactcagat gthaaacaaac thtatgctth 31020
aaacctgctg thctthcggthc agthattcaat atthaccatac caacctthgct thaaatthaa 31080
thcatgagth thcagagtht thgaacctgth atataaagtht gathtagcata thttthaaact 31140
gctthcctgth catcatcggga thaatcagtht aaagagththaa thattctthc cathaagthtca 31200
agthaaactth thaatthctac thcagctthct thcatcaactth caagagatht atcaatctth 31260
gaaacggtac gaagctcatg aacaactthtt thcagthtctg thttcaaattth tggagagthct 31320
thtatcaactth ctgthgataat gacacgaact gaaathattth thgthaacgatht aathatcaaat 31380
thaccctthaa atgthataaat thttthttthga thgctcagcat thttcgtthttc gathaaatca 31440
aaactgthcat ctcagagthc ctgthatccag aaacctcgcg ggtcattthct gthctccgca 31500

ES 2 685 551 T3

gtaagtgtcc atggcgtgcc aatataatgg acattagctg cgctagagat agtatgaaag 31560
 tgtccagaac gaacatgttt atatTTTTTA aggaaatcag gttccaaccc gtgggatttt 31620
 agtcctttgt aataataaaa accacttaat tcccaatgac caatacaaat atcggcatca 31680
 gatgttttga tgtgattcat tataatcgac gcgtttctct cgcacatcca cggaatcata 31740
 tcaatcaaac aacctcaaaa atctacagtt tcaggagtat catgaattat gatatgggtca 31800
 tatttaccta ataactcagt gattgcattc ggatgcattt tgtttttata gtgaagatcg 31860
 tggttaccta cgatgggtgtg catcgtaata ccagcttcac ctaaagaagt tgctatctca 31920
 cgagcaaaat ccatagtctt gtgagtgata gctttacgaa cgtcaaaaat atcaccatat 31980
 tgaaccaca tagttatccc atgctttttg gagtattcaa tcttttggcg tattccgtct 32040
 cgttgaatat tctggagcca tgggtcatcg cccttaactc ctaaagtcca gtcacctgta 32100
 tggagaattt tcatatTTTA acctgtacaa aaatgataat taattatacc atgtatataa 32160
 aaagcaaat agtacgcgca caatatTTTT gaaacgtttg actgggtaat tttgtgaata 32220
 aactcacatt tttcttctgg cgataattcg tgatttctga tgagtgcgcg gcaaggatat 32280
 tttgggtgat aatctttctt taaaactaaa agtaactcat ctaaatatcc gcaactatca 32340
 taagcatgcc gaagtTTAAC aatatcaaca tgcttaatgc gttcaaaatc tttagagctt 32400
 tgtactgtac ttcgccaatg cacttcatta tcttttagtcg ttggagaaat ataaactgca 32460
 actcttagtt cagtgtcatt taatttaatt ttttccatta ttacctcaaa gaacaaaggg 32520
 agcctcggct cccttaaatt ttacgatatg ttatagtatt ttcagctttt gctttatcgt 32580
 gtaacagttt gaattgtgac atcattccag acatgctggt atgtatTTTT gtataatcaa 32640
 cagtcttctt tggagtttct gtcacgattt ttaccatttc caccaccggt taacttgaaa 32700
 agtatcagcc caaactaatg ttttttcatc tatagcaatc tctgaacttt tagttacacc 32760
 atacggacca agaattttgt atgtgttttt agaagttttt agagccattg ttccattaac 32820
 catagataga gtgaaacaag cattaacttt aagacgtttg aatttaacct ttactattgc 32880
 catttacaat ttcccaaatc tgtcgcagag tggtttccca ctgtactttg acaagttcat 32940
 ctgtataagg ttggcgtaaa atgtcccag atttctcgat agcatatttg tacgccgcga 33000
 agttatTTTC tagtactgct ctttgcgcat gctcatttaa acgtttaagt tcttttgcat 33060
 gctttttata aatTTTCgct gctttagcgt tagcttcttg acgtgttgct tcttccattc 33120
 gagcgataat ttgttctact tcttctgggt ttcatcaat tttattgata ttatcaataa 33180
 tctctggaga catttaatta ccttatTTTG gaaataatc caatgaaaa taaaatccgt 33240
 cgggagatac aacatattga tgaggaactt cttttccatc aacaataaat gtaatatcgt 33300
 cgggattagt tgggtcaata tgaatatcca tttcaagaac ttccttaaa tacatTTTA 33360

ES 2 685 551 T3

gtatataagg aatagcttct aattctggaa tatcttcaag cattcctgcg aggtcaatct 33420
 tcagcctcat ataaaaaatc caaattcgga gaatcgtcta cttcaacact ctttttgtca 33480
 gaccctggtg cttttaggtg agattcttca taatgcgtca ttttatcgta gatgtcctga 33540
 atgaacgttt catctgctaa cgcgaccata tcatcgtcac gactgtcata gacattgtga 33600
 acaaaatagc tatatttctt tgccatctct ttgcgttctt ttttgatagc ctgaacgaaa 33660
 gcattaaaac aagcctgagt tatgtatgca tgtgggtttt tgtatttctc ttcgtcaaag 33720
 tttttgagac ctttaatagc agcctcaact ccatcagaaa tcatttcatc tttccatgat 33780
 tgggtgtatc ctgaaaagt aaacgcgtt gacaatccct cggaaataag cataatagct 33840
 tttccaatag tgtcattctg acggacaagc gttccttctg gcgcttctct acatttttgt 33900
 ttccattcac atattgctt gtaaagctct ttgttgttta catagtcagc cattaatacc 33960
 tcatcgcctc aagtttatat atacttttat tatatcatat ttgtgggaca agaggttatt 34020
 tgctaattag aagaacgaag aatgcaatac atctgaaaaa gttgttcacc aatttcttta 34080
 aattggtcaa ataaaagaaa ataagctgtg tatgaataca agtcattatc ttcccaaaaa 34140
 tcggtgaaac tattaacat ttcggtataa tctttttggt tgagttttga agcatgagaa 34200
 tgccaatata ctccaggcat cacaccagtt tcaaatttaa tcccacatc ataatcaaca 34260
 ctaaaaaatac caaaattctc aataattaat ttaagttctg ttcttttcat tgctcctcac 34320
 atgtttcggc agttaacttc aaattatcag atttttagca gcttctaaag ctttatccat 34380
 tgaactgaat gcatctaccg agtgataatc tttacctgtg tattcatata accaccaggc 34440
 gtcaaagtct tcttcaataa cgtaaccaac accgttcttc gaagtacct caatcatcag 34500
 cctcccatct tcaacagaag catcaaatcc cgcgagttct aaatctgcaa caatttgttc 34560
 tttattcatt cagatattcc tcaagctctt ttcttgttaa tccttcattc cacatagtag 34620
 aaggattagg acagtcagtg ttgctagtac taataggata atatctcatt tctttaccga 34680
 gagcatacag acatccaaat gcttcgtaat aattaacagc ttgttgagtt tcaatccggt 34740
 cgggcaatga aatagccttt gcgcctgtaa tagtgggttt caagtaaact gcaataagtg 34800
 ctatgccttc gccgaattcg ctcatctcgc cgccttaaca attttgaggt caacaaatcc 34860
 tttcttgcgc tgatttttca ttttacgaat agtgcgttcg gaaatttcag gttttttatt 34920
 tgttggaaata ccaaaagcat ctagattaaa ttcatcaata atatagcaaa caatcaattc 34980
 gogaattcga gcttttccaa tcttctggtc gttctcttcc atagttccat gaagagcagt 35040
 ttcccattca tctaaaattt caggcgtgac aataacagat ttgaattcac catcaacttt 35100
 catttcttca acttttagga aaacaaaaga gttcagaacg tttttgatag cttgcgacat 35160
 gttattttcc tcattggctg ttagatgttt gacatagaga ttttaaatta aaatccctat 35220
 agcaaaactca actcatctgt atgttttttag cattatgaac aattttgaaa ttatccttog 35280

ES 2 685 551 T3

```

acataccaac ctttatcttg ccacgcttcg cctttatacc aacgagtcac atcataaccg 35340
ccattgtcgc gaaccgttcc attatcataa atgaaatact catctgatgt gaaatattca 35400
tgacgaatac acttgcoggt aatTTTTgaa gtcacacacag cttcttggtg agtcattatg 35460
cacctcttac agcatcaatc aattctcgtc ccacagtatc caattcactt gtgtatacat 35520
ccggaaccag agctttaata caattactca ttcgtcccgg gtagtggtga gcatgattga 35580
gcgaaacatc tgtccgacaa cccttcgcc ggaaaaaac ttcttcgtca gagatttcaa 35640
ctgtgagtgg cactttatcg gtggatgaag tacgaataat catttcatac ttaatcatac 35700
tcgttttaga tacgataatc atctttaact ccatttggtt ggtatgaggt aatagtaaca 35760
cagtttttgg aggatgtaaa cgttgatgat gaaagaaaag agggaccgct agggtccttc 35820
ggatttaaaag tcaatatatt atattagaat gatacaagaa tgggatagag tatcactctt 35880
cgtccaggtt ataacctaag acgctaagtt gttctaatag gtgggatttg ttgcgtattc 35940
tttggttgtt caaaaagacg ataggatata gtagagctaa actcggataa ctacctacac 36000
gtttagccgc ttcagtaatt cgtctctgt catagacaaa tccaacttcg ttttcgtttg 36060
gaattattac atcgtaaaaa gcataagga tattttcatc atccaaagt ttacgaattg 36120
aatagcaggc cggacaccgg cctactgtct caggaattcc gtatatttct atttttgca 36180
acatcttatt tcttcaataa gcgcttcaat ttgtttaagt ttatcttcaa tgaagcttt 36240
ggaggttgat tcaattatgt atttctcgtc aacttcatac agaacatctt tgcgtagaa 36300
gttgaataaa cagctttggt caaaatcgtc cgcgtcaaaa atacgcttat catgactaag 36360
aattctcatg acttcagcat gttcaccata cccatttaat tctagtactt taaatgcgcc 36420
gcctttgagc ttgtcataaa gtttttcatc accttttggc cgtcgcgcag ataaccattt 36480
gcttactctc gccgggttat aagcgtacca ttgacctgct ttgaattcag taatcatatt 36540
aatattgtcc aaagaaaatg aaagcataaa gagcagggaa ctcttcaact aaacgctcaa 36600
tgtaactgta catgtacact tgaagttcat gaatccaagg atagtgaatc tgcatttaac 36660
cattcctcat tgtgttgttt ccatagccgc tggttatctg aaccacgcca tggcttatca 36720
gttgggttat cttgttcata tttaccatca ataataacat caatgtattt tagcaattca 36780
aggtgcttga tgtcttcaaa cttgtaacca gtccacatcc agatatcttt tttgggaaa 36840
cgcgctttaa cccatttaac tagagcttca atatcttctc tgtttcctcg ataaagaggg 36900
tctcctccag taagagtaag tccttgatg tatggttttg aaagatgttc tgcgatttct 36960
tttactgtat tagtgtaaa tgtctcaccg ttgcaagggt tccaagtgct tttattatag 37020
catccttgcc atttatgaat acaaccgta acgaaaagaa cgaccctgca accagggcca 37080
ttcacaaaat cgcattgata aattctatca tatttcaatg tgttttgtcc tatgcatgat 37140

```

ES 2 685 551 T3

ttctttattc ttacctaggt taaatcctcg atcagaagga ttaccgagat atccgcaagt 37200
 ccttctaata gtattcatct tcttaggatt agtctcgcca caaacagtac attcaaatcc 37260
 gttttcagtt ggtttcattt catgagttga cccgcaactc aacattttat caactggcat 37320
 attaacacca aaataatcca gtttttctac agcataatcc cagactgctt caagagcttg 37380
 aatatttctc ttcatatcag gcaattcaac ataagatatg tgtccaccct ttgcaatgaa 37440
 gtggtatttt gcttctcggg caattttttc gaatggagaa attttttctt caactgaaac 37500
 atggaagcta ttagtatacc atcctttgtc ggttacacct ttgactattc catgttcggc 37560
 tgcgtcaatt ttacagaaac gataacataa cgattctgcc ggggtactat aaaggctaaa 37620
 agcatatcct gtttctctcg tccattcgcg tagataatca ttcatgtgtt taagcactaa 37680
 ttaccgatg cctttgtggg tcattagttc aagctcgtga attccgatat atccaagcga 37740
 aatagaactt ctaccatttt taaacaactc aatgatttca tcatctggtt tcattcgaac 37800
 gccaaaagct ccttcttgat acagaatcgg agctacagaa gcttttacac cttttaacga 37860
 ttcaatacga agcagcaacg cgtctttaca aatcttcatt cggcagtcta gtagacgcat 37920
 gaacatgttt aaatctgttt tgccgttgac ctgagaatcc aaagctatac gaggaagatt 37980
 taatgtaaca acacctaaat tattgcgtcc gtcaagaata aatttaccat cgggaatttt 38040
 ccatgcgctc aaaaagcttc tacaccccat tggagataca ggaataggag aaccagtaat 38100
 cttacgatta tttttggcgc taataatata gggatacatt cgcttagaag cgcattctaa 38160
 agctagtgtt ttgatatacat aatttgggtc ttcactatga agatttaaac cttcttcaac 38220
 gaacataacc aatttaggaa aaattggagt aattccatga cgacctaatc ctogaatacg 38280
 atttttaaga atagcttggt gaattagttt ttcttcccaa gatgtcccca taccaaatgt 38340
 aatggtaacg aaagggtgtt ggccgttaga actgaaaaga gtattaactt catattcata 38400
 tccttgaaaa gcatcgaata catctttttc tgttttttct tgagcgtata attcagcttc 38460
 tggaatatga tatcgcgag cgtcttcgat atgtttgttg aaagttgctt ctacataagg 38520
 agctagtact tggtcgacat tagcaaatgt agttccacca tattgatgag aagctacttg 38580
 agctgtaatt tgagccatta cggcagttgc tacaccaatt gaatttgatg tttcaatttc 38640
 agcattaccg agtttaaac cttttgaag cattccggct aaatctacta agcaacagtt 38700
 agtaaacgga agcgatggtg aataatccat gtcataaaaa tggataattc ctttatcatg 38760
 agcatctagt atagagactg gaatgacct acgggcgaca tgottagaaa caatgccggc 38820
 cataaggtca cgttgggtgg gaaatacccg cgaatcttta ttgcgctttt catttaaaag 38880
 gtctgtatta gttctatcaa acagacctt gatttcagtt tcaattgtca ttttaagcct 38940
 ttctttaaat aatagacata atcttcaagc cattctattg tcaatagaat ttcttcgggg 39000
 ctttttaaat tagcctttat ttctttaaaa gaatttgta ttattttaga agtatgttca 39060

ES 2 685 551 T3

attttaatag tttctactaa atttaaagtc gaaagtctct caatgtaaga ctttttatct 39120
 tcaatttgta atttaataat ctgccagat ttaacaaatt tagaacagct tccacgatta 39180
 gaaccaaaga attcttcgac ttcggaattt gacgcaaact ttttaccagt ttccacatgt 39240
 tgaaacttcc atcgctgacg tcgaattgaa ggatgtagtg tccatcgatc ttttataata 39300
 tcaagttttc catttaataa atttgtaata tgagacgatg aaatcatt ttttcttgca 39360
 aattcagctt gatttattac ttcgatttcg cacgaattta gttcatcca aattttaaat 39420
 ttagaaacag aatgatacac tgataatttt tcttcctttg agcgaccaa ttgccagcca 39480
 gaatctaat acttttgaac atcatcgggt ttaacatatt tggttttttg accaatttta 39540
 tacatcatcg gccatgaaac atgctcattt cctttgtcaa aattcatcca tcgagcaata 39600
 tcttctctg ttaaactatc gaagcagtta gggttaaaat gcccgcaat ttgtttgttt 39660
 aaccacatag ggtctcgtaa tacgtcatta gcaagttgca tttccatttc agccattaaa 39720
 gttttacccc aagttggata ccatccaaca attagatatt ctttaggctt tataccattt 39780
 tccaacatcg aattcaattc atttgatgaa gatgtataag tcttccaatc tgattcttca 39840
 aatccttttt taggaccgcg tttaaacggt gaaggggag ctttaattct tttccaaatc 39900
 tttttagcgc ctacatactt tttaccgtct tcaaacgtga ttacataaac aaatccaata 39960
 ttatttttaa tatctgtttc ttcaaaaaca gaccaatgac cataatctga cattataaat 40020
 acatcctttt tactaatatt atgatgtatt tatacaataa gctaaacat taatttatct 40080
 aaattataga gccaatacgt ccttgcccat ttcttacggt ttcggatttg agctttagtc 40140
 ggcttagtag agaaccacca agaaatttta taccatcat cttcaataat ttcaaaaact 40200
 ttattcacta aactcatatt aaattccatc actttttagt attcggagta tcaaataatg 40260
 atatgctaca atccgattt ccagttatat gacaacttgt aaatagagcc cagcggctca 40320
 aagcatgttt acctaaaatt tttctagacc tgttattaga ttcttcatta ctgagagtca 40380
 tattaagtct tggaaaataa acagaagtta taccagttat ttctccggtg tcagtaaaac 40440
 tcgtatagca tttggaaata acaatttcat cgccaggat aataccata tctttgaaat 40500
 agtctatcac atcaccaagc tcatgcttaa ctttaaaaac ttccggtttt actgtaagtt 40560
 taagtccagt taaattcatt ataatttact caattaaaaa ttaacaagc gattaattct 40620
 tttataccga cgaattaatc gcggagtcaa cttagaaacg ctcaaaaaccg tcgtaaatgt 40680
 tccgtctttg ttagatataa cgaatttcca tatgcaagaa ccatctagct ttttgtcatg 40740
 aataatttta gtattcatta aagccctcac aatctagcat ctcgttcatc gtgggttcat 40800
 tataacatgg ttcttcatct gtgtaaactg gttcttctgg ttcgggctct acggtttccc 40860
 accgagctgc ccaccatggt tttaaagcgt aaccattct gtgattgtcc tcatcacgac 40920

ES 2 685 551 T3

gcgttcttgt ttttcaacaa gcgaaacatc aggttcattg taataccaat ccgaatgata 40980
 tgaaccggaa cgagtttcat ttacagcaac atgaacatca tgctttttgc tgtagtaaac 41040
 tacctgtcgg tattgatatt tgtggtcttg aaccagctct tcggcttcca ctttttcgag 41100
 atattcagaa tcgtcaaaat cataatattc gttataccca tcatggtcctt ccatgatttc 41160
 tttagaata tcagtttgc caggagctat tattcacctc gtaaattgatt aagctgttcg 41220
 tcatcaacc aactctcaag tccagatggc aggtcgcatt caatctgcca aagtaactct 41280
 tcaacttcgt ataaccgaaa gagctcttct tgtttaataa ctgcttcgctc gtcattcaat 41340
 tcaatcgttt tcattgtagt gtccacataa acttaaaaag attttcttgg accactgcgt 41400
 catcccaacc ccagacatta atatcttctg ctaattcagt tggaagaaca tcaagaacct 41460
 gttgagcagt cggagctgat atacaaattc ttttggcgca tcggctataa gcagctaaaa 41520
 actcgtcata gttattaatc ataaagtctc accatacaat caccgtattt ccattttgac 41580
 ataacttttt caccctaga gtaagttact tcaaccttag ctogattgatt ttttatttga 41640
 acaattcggc cggtttcaag accaccgtaa ccataataa gcgcaattat atcattaacg 41700
 aaaagctcct ttccgcgata atcacgcatg taatcttgac cttcaacct gcgttctatc 41760
 accgaaaata ctgcgcgaat ttatcaaac caccaatata acttccatct ggagcaaata 41820
 tttgcggtac ggtaagaccg atttgtgtat ctctccaag acgagtcaaa agttcagcaa 41880
 taatttcac gtcaaataca ctttttctg gcatgatatt gatgaattca tatggttgtt 41940
 ttttaacatc cagaagacgt ttagcgttat cacagaatac gcatttatga atgttgctgt 42000
 cgtaaccgaa tactttgaac attattttac ctctacaggg aatacttgag ctaattttgc 42060
 ggcaatagct ttatcaataa tttcgctaaa actttcgttc aatcgagaaa caatcatttc 42120
 ttcataattg cgttcattaa tcttaattgc atcagcgata taattttcca ttcgtttagc 42180
 tgctgcgtct accgagctca caagtgagtc caaaagtgt tcatgcgcta tacgttcagc 42240
 ttcttctttc atcactcgtt tgagttcaac tgtaccctta acattccagc cattacgctc 42300
 aaaaaacttc tcgagctctt tgcgaaaccg atcttctacg ttaggaatgt tagaacctg 42360
 aaaagcaatt tcagatttaa ctgcttcagc aattttattt ttggagtct taacaacaag 42420
 ttctttaaca atattgtaa tcacggattg ttgtaaagca actcgcattg cagagccttc 42480
 aggaacaac tgacgaactg cgtgagtatc taattttaaa tcaatcattc tgtaataacc 42540
 tcatagtatg cgtcgcctgc cgctagataa attctgtcag atatattttt atacgattt 42600
 ttagtaaat tttgatttgc tttatgttta aaataaatta catcaaaagc tgtagccgag 42660
 ttaatacagt tatgaataaa attaatatca gttttttcgc cggcgtcaat agtgtgtgt 42720
 acaataattt cagcgtgtaa tttacgaagt tctttaaaa gagacttcat ttctctgat 42780
 tcgcacattg cgtcagatga actaaagga ttcataacta acctcaatat caaatttacc 42840

ES 2 685 551 T3

aatttcacga aaaattaaat tcaacaaatc ctcttcagta aaattggacg atgagcagca 42900
actagcgaat ggatgaagtt cattatattg tacaccatca ataactacat cgtatccctc 42960
ggctgaattc cagcaacca gatcgcaatc tccactatca gcatacagct tagttacttc 43020
aattttcatt tagcaccttt gtaaatttgt gtttacattt acggcatttc attttaagaa 43080
ctttagtatg ccaattaatt aattgaactt gatttgtttc gcattttggg caaggagtaa 43140
cttgtttcat ggaccgttca cgacggtccg ccatttctaa tacagtattc caatcaattt 43200
caaaatcttc ttcattttga actaaatctt cttttaattg gttccgcata atactgcatt 43260
agcctcttta agtttctgtg attgttcttt aagacgttta agttttaaat tagacttctt 43320
aattttatca cttaaactct tttgactga tacttctttt tcaatttcca cttaattag 43380
gtcaataaag tgttgaattt gattagaac atgagtttct accaatcgt cagttgtctc 43440
aaactgcatt gtcggagaaa atttattata aaccaccgga ttattagcgt caatgcgccg 43500
tgaataagtt ccaactaatag tatctttcat atcttcagtc tctttcaatt tgatattaat 43560
tttaattctt gttttacggt ttgaatcgcc ataattaata tcgacattaa catcttcaac 43620
ataattcata tgctttaaac cagcagcaaa ttgttcagct ataattctag aacattatc 43680
agactgccca atcatcattt taattgaaaa ttgaatatca taatctctta aaggagacgt 43740
agttacttca gtttgaacat atctcaaccg gttgataaaa cactgagaat attcatgaat 43800
taaggtttta cggccaagtg taataatttg tttgtattca ctctttaaag cattaataaa 43860
tttgatttta aaaatttcag acttttcaca aataattttt cgttcactcg ttgaatttct 43920
ttcttcagtg aacatattca atgcacttaa ttccatgaat gagcgcaagc gcatcactga 43980
cgtgatatat gaagttattt tacaacgagt cacttcttga aaaaattcat catatgtttt 44040
attatacgtt ttaatagaat aaaaattata attgaatttg ttaaacagaa aattcaatgt 44100
tttagcatcc agaccttttg aaacaaaagc atcaatata tgctttgtcc gagttttatt 44160
ttcataacca aatcaaaaca ctggcttcat atattctttt aaatctgctg ctgttttaat 44220
ttcttcaaat ttcatttcaa ttatctccag aatccgtaa cccattataa cactattaat 44280
tagtaagcat tttaacagca gatgggcggt tataaaaaggc gtgagtattg tcatcaactg 44340
ctttagtaaa agtagctttg aactcaattt cgccgcgata atttacatca actgctccgg 44400
gtaatgaacc ataaacagta gctccatttt caagacgcac catcatttta gcagatactc 44460
cccaatagtc ttggtaaatt tttgttgaaa ctactctgcc ttttactact tgttttcctt 44520
caggtgcttc gccttttagtt gctttaagtt tatcgtagta agcattgaac cattcttcgg 44580
agtatttctg aattgcttca agaatacttt tatgggctct aatttctgcc atcaaaactg 44640
cagtattatc ttcaagttcc caatgcttat atggttcggg gacttcaata gggcatccgt 44700

ES 2 685 551 T3

aaagcttgag ctcatthaagc atatcagatg ttaaaccgaag tttccaccag ccaaaatctc 44760
 cagtgaattc cggcttatct aaaacatcga gctcagtaac atacggaag taactccctc 44820
 catgataagc ttcaacttcg ccaagttcat tttcccaaag ataaccgtca aacggagcat 44880
 gtggacggtc gtcaattccc catgttggtg caaccacct ttcaaatcct tcgcgactgt 44940
 agagagtctt cgcccatcct gcattcaatt cctgagcgcg tttttcaact ttcgctcggc 45000
 gagcagcagc tgctttgca ttttcatcta agattgaatt gatgatatca gttaacattt 45060
 tagtctccgt tagtagatta cgaaactatc atatactaaa cttaatgctg tgtaaaccggc 45120
 tgaagtaaaa atttttaag ttaaccagaa cggttaagag gaactttctt aggaaggatg 45180
 attaatacata ttacgaggat ataaaaatgc cccagcgaag cggggcgta cactagtggc 45240
 aagatggcgc aacatcgtca ccttggacc aggctgaatt ggaagatact ttattagcat 45300
 attccattt tctgttaag tcatttagcc cagcttgcct ttttgcgtat gacgcttgc 45360
 gatatcggtc cattgttatt aaagattttg tcattgtgga caaaagtttt cgctacctt 45420
 cattgccata attgcaata agcgtctctat tatattccgg cactaaaaat gaaagcgagt 45480
 gccaatgtc agacaaatgc tcagccttta attttaactc ttttaacggca atagtttttc 45540
 ttaacttttc aatcattgtc aattatcctc ggtttgctaa tgcgtattca ttagcattaa 45600
 tataatcctc agcaaaaacg atatcacgca tttttagttg aattacaaat agagagtcta 45660
 aaaactcagc tggtttaatc tcgatagaca tttcttcttt aataatttct attaccgctc 45720
 ggtgtaattc atctttagtc atcatttacc tgcaattaaa acaccgacca taaaaataat 45780
 ccagaacggg taaaagaaa ccattgacca ttctgcaact atttttgtca gtttctgttt 45840
 agtagtacga cagctcagc ctggcattcc aatacaccaa gcaaattttc taacaaataa 45900
 aaaaccgata attaaataag caactacacc taatacaatt aaaattttcca taattacacc 45960
 gccattataa acccaatgca tcccgttctg attcggtaa ttttgctaaa gcttgttcgc 46020
 gtactcgttt aatgcgctct tctttgtctt tggcagtttc tggttgaata tcaaaacct 46080
 ttttaacgat aaatgaaagc gtctttccat ctgcaaatat aactgttaa gcttcttttg 46140
 acgtgtctga aacatgtccg tcaactgccgt accagattt accggcgaca ctctcacgcg 46200
 cttttcata cgagtcatag tatccataat gttgagttct gcggtcatct ggggatatcg 46260
 tagcttccca gacctttca attttactgc taataatagt tgtattatta atcattttta 46320
 attcctcata tatggctttc acaatttacc cttaaagaat tctgcccggg aagcacgttt 46380
 aggttcgcag ttccaatatt tatctttaca cggagtgcta caaaacttat gttgccaact 46440
 acgcttcgta ataacccttc ggcaataag acaatacatt tttgtcccta ctttactaa 46500
 agtgttgta tcgtaaattg gtttcattac attataacga gtatctaatt ctctctctc 46560
 aacgtaatcc caatcttcat otaatocgta tcccattatc ctttgcctca attattaatt 46620

ES 2 685 551 T3

atttcaacat tgttacttct gagatttcac gccaatTTTT ctogtctggt gctacgaaat 46680
 ccgccaaata caaggcagta cgtaaagata cattgogaag acgatttacg ttatttttca 46740
 taaattcaag aacatctaca acttgtgaat tacgtaatcc gcgattttgc aacatccggg 46800
 tattcataat aacttcttca acacggacca ttatttcttc atttgaatga acgcctaaat 46860
 ctaaataaac tgaacgtgat accaaagcgg cgagatgtgg tgctaatttg cttccgcggt 46920
 ctaattcttt atcaatatca acgtttgtga taaaaactac tgttccctca tattcaaatt 46980
 catttgggat gtttttttct tccaagtaag aagaagcagt actccagcaa accttgcggt 47040
 tatcgccoga atccaaagca gctttaagaa gatttagaat atccatatca gaaaatacat 47100
 ccacatcatc aataagcaga actgaattag cattgogaga ttoccaaagg cggcagtaaa 47160
 gaccaatccc ggaaatTTTA ccattgactg atttatattc aattctacca tcattgtgag 47220
 ctttttctaa tgctttatcc aaggtgtaag ttttaccat acccgcagct cccgagatga 47280
 taagtgaacg aatgttacca tttataatac cattcgtcat aaatcccata acgttaaagc 47340
 gottattaat gcgagctttc atatcatcta cgctttogat aagttcaatc ttttttagtag 47400
 ttccgctgta gctgatattc gatttgtaaa cccaaacacc ttttttctta cagtcaatca 47460
 ttacgaatac tttaccatca ccctgggcgg catcttcggg tttcaaagtt tccgggaacc 47520
 attcccctac taattogaac gtcccggaaa tttcttttcc gaagttaata cctttattga 47580
 tagtgatggt tgtcatttta ttctccaagt taattttggt ttaccattta tttggtatga 47640
 agtaatagta tcatcatttc ataccgttgt aacattatt ttttgaaatt tgcgttttta 47700
 actgtaactt catcttctgg gttgaaaacg aactgcttaa ataatgtttc tgcttttgga 47760
 ttgaaaatca tagtgaagaa agttaagta ccaggttcaa cttcacgaac cccacaaata 47820
 tcgtattcaa cgttatcaac aatgagtttg tttgagttca gtgcatcttt agctttgatt 47880
 acagaagttt cgattttcag ggtaactttc attttattct ccaagttagt ttttgtttta 47940
 ccatttattt ggtatgaggt aatagtatca cagtttttgg agcatgtaaa ccttttttga 48000
 aatttttctt caaaaacaac aaaacctccc gaaggagggt atttgagta tttttctagc 48060
 tgacgctcag cgaaccgttt agggagcatc aacaaccatt ttaagatatg ccagagacc 48120
 gttaagataa aacacggtaa ccataatagt aatacaaca ggtaagaaga agtgcctca 48180
 atcgtccctc gtttaacaag ggcatttggt ataaaccagc cgcatgtag ataaactaac 48240
 gtaacaatga taggcataat ccaccaaacg tgagctaaaa gtaaagtaac cataattcac 48300
 cggtagtaat ggttgtgatt ttcaagataa acctcttcca agaacttgtc ccagaatgtc 48360
 atatcaattt tgttaggcat tccattttta gacgcagtca ttgccagtgc ttcaacttca 48420
 tctacgatgt cttcaagact agcttggaca tctttgaatg ggattaatcc ttgcttaatt 48480

ES 2 685 551 T3

tctaagatga atggcgcagt acaaagagga tattttaagt cgcctgtttt gtaaatttcc 48540
 ttttaactgat atccagcacg gtacgcatga ctacagagctt tccaatcaat gccttcgtta 48600
 gcttcctgcct ttcgtgctcg ttcgccatat tcaactatcaa gtttgtttaa agactgtttg 48660
 agctcagtaa cagagagtgt agtctgggat ttgcgtccta agacgggtata gaacgtctgt 48720
 gggccagttt tctcgtgggt atggaatacc cattcacaga attcattctc tggaagacga 48780
 tgtttaatat cttcaacctt agtgcgtcgg acccggacta tatcatcttc taggtaatca 48840
 acccattttt caggaacatc attaataatt tctaaaacctt gacgaagagc agccaggcgc 48900
 gaacctttta caccatattt ggcagcttgt ttcttgacat atccaagata agatttcata 48960
 ttagtgggtg aaaaccgcca acggttgtct tggataaatt tccaaacatc aggaaggctg 49020
 gatttgacaa caagtcccgg aggagtatga agcatatcca acgcgacagt ttcacccgtt 49080
 gcggcctaat gaaagaagta tttcaatgaa tacaattcat ggtccacgtc gtctttggtg 49140
 tttttagttt aagtgttatt ggtgttaaaa tttgtgtggt tcatagcccg tccaagcaga 49200
 atgtctcggg catttggaac aaaaatttct ttaaaatcga catcactctc aggcgtagat 49260
 gtaccgtata aatgacttcc aaaatagctt tttacaactg ttttcatatt agccccaaaa 49320
 taatcogtac gcagaaagcg cgtcttcatc tttaaaatta atcatttcaa ttttacgagt 49380
 attttctgtt tcaacaacta cagcagagca gctatcatta acataaacta ctttccaata 49440
 tccagaactt gaaggttttag aaagcatatc accaacagcc acaggaacat taatgaattt 49500
 tttcttattt acaactttac ataatgtata tttttgaggy tcaaaaacaa gttcttcgcc 49560
 tttatattca acaatagaaa aatgttcaac tttgaaaaaa tctgagccgt tataatctaa 49620
 aattcctgtc ttaaagtcca cacgaacgat agcatccggg tctccaacta ctgtgccaaa 49680
 tatataattc tggcgcctcg cgtccggaaa ttctccaaaa caagttttac ctactacacg 49740
 tatttcgtat tttttggttc cagcgaggtc aatcaaaata ttaagaatat cgccagtttc 49800
 aattggcact agttccgggt caattactgt cttggatttt ttaaataaaa ttttgctcat 49860
 gtttttctca tagataaata tgtagacctt tagcaaactc aataagagct ttgccgtttt 49920
 cacaagctgt attagcttgc tcttcacttt cattatattt cgagaccagt gaaagcatac 49980
 caattttttg atgaactgaa taatgagtca catcaatcat acgatattct cgacggctctg 50040
 gatgagattc gcgagataca ttcttaataa cacttgggtt atgcattggg tataagcacc 50100
 aatcatttaa tccgcgaatc aaagccatgc tagtaacaac ttttttataa ggaagtttag 50160
 tgatataacc caagaccctg gtttcagggt ccttcattgc gaagctgata tctgaataag 50220
 atgctaactt catttgttta acgatagaca aagataattt cttctttggt gttacaattt 50280
 cgatttccat catttttctt gcataaattc aatatgtgga cagaattttt ctttgcgagc 50340
 ttaataaaaa gcgaagataa tattaggctg ttgttcagca taagcaccat ttctggcagc 50400

ES 2 685 551 T3

ttccatttt ttatattctt tcctttcttt tcgatgttcg cggaaactgt aaattccatt 50460
 accaatgcat ataagtatac caaaaacaac tgctagtata agccaaccaa taattaaccc 50520
 aggaataaac gcctctactg aagaaagaat tacaccgcat tgggcaaaca accaaatagc 50580
 taaatctgca ccaatacccc agctggcgaa acaaactacg aatatagcaa ataacaaaag 50640
 gaaagcatgc caaacacctt tccaaaaata aggacataaa gaatatggag cgatttcaga 50700
 accattcata gtaacaagtt tatagtgcc aagagccttta ttgatttgca ttattcattt 50760
 cctttcatag aaggcagtac aacggtcaaa tagtcacgaa gtttttcagc ttcagctttc 50820
 aacagaaaaa tttctacatc ttcgtcttca taatctttat gaattatgct aacaatctca 50880
 tagttttgtc cttgacactt atgctcaata acatttaagt tgagaacact tatttcgcca 50940
 aaagacgcat caattacatt agcttcgcga ccaacacctt taaaattcat cacagtcatt 51000
 actatctcct attattaaca atacaattat aattaaaaga actatagata ttatagtctc 51060
 aaaccataa agcgtataaa attctatcat ttatgcttat cctgttcctt tttgattggt 51120
 tttgttagca atataagaca ttttagcagc ataaacataa gaagaacttt tatgaataat 51180
 ttgagctaaa tggggtagtg cttcagtatc tttataaac ctttctagct gtgaacgaca 51240
 tattccatct tccaacattt catcgtatat ggtatacatc aaaaacccgg tctggccctt 51300
 gtactggcaa atttcaattc gttcattgcc gtcataacaa cgagtaacaa gcaaatcacc 51360
 tacttcaagt tttggaaaac tcatcttaca ctcccagata ttaaagttca ttgtaaactt 51420
 actttagcaa attcagcgat attattcatt gtccactggt tccaagcaa gagttactac 51480
 aatgttttca atagattgca ctaagtgttg ttttgcacca gttgataaat catactgaca 51540
 taacgaatta gctaattcaa ttaactttct tttagtctct tcatgagctg tttcgtcata 51600
 tttcattgta aacttcctt aaccaattca acgatgcat tcacaagatt gtaagtaaac 51660
 aatggatgat tgtattgaac gaacagataa acagcaataa taacgttttt catatatcct 51720
 ccatatgatg agataattat actatatctc atcatgaatg tacaatcaaa aattaaatga 51780
 tttcaaaaac gctttttcat ctatcgggct attattttta gcgtattcag catcttttgg 51840
 gtcactaaat tcattatctt tcaattctgc gcagaaatga attgctccac caaaattagt 51900
 aaaaactcgg ttcaaattat aaaccgtgct tcgctctgaa gtctcaacgc ccatatcagc 51960
 caaagaagat tcagttacgt attctttaat accatcaaaa cttttatact ttcgaatatg 52020
 ttaacaaac caagatttag aataccaaa atctaccaag aatggatgac tcaaaacaat 52080
 aagtttgc aatagactct ctgagacttc agtttcggta cgatgaattc catagacatg 52140
 atacagaact cggccagga caaatcttc gaatttagct ttcattgatat tttcctcatt 52200
 tgttttgata agttaatagt atcacagttt ttagaggatg taaacggttg atatgaaaat 52260

ES 2 685 551 T3

gccctggact gatgccaggg cgataggatt actccaaggt aaggaggtac ttcagttggt 52320
 aaaatgctcc aacaatctca tccaccgtgt tctgtatagc gcgaggaatt ttatcataaa 52380
 ttgctcaga ttcagttaag atgagttcaa tcatTTTTat agtgtcgctt ggcaaagtct 52440
 tttgttctgg aatgtcogga acgtaaggct tgccagaaaa gcctagccat tgttcaccaa 52500
 acttatcaat caagtcaggt aattcatcaa atataaaatt gtatgcttta tgacgagcat 52560
 agcttttagt ttcgaaatga gctgaatgaa aatatgaacg agaaaccatt aacaagccaa 52620
 gatatctatt ggcttcggtt gatttgccgc ctttagcaaa atcttcaaat ttcatgttct 52680
 tccttttcag taaatcgatt agtgtaatat tcttttagcaa cctctacacc agcagcttcg 52740
 cacgtgctag tacatggttg tctatcccat tttgacttaa caaatgagaa gaattgctca 52800
 ctttccggtt tattataaat tttatattga gtatacactt taagcgcacc ctcaaaatac 52860
 tcatcaaatt taggattaaa cgtgtctgca tgtactggaa cacacataat tccaataagc 52920
 gcagatagaa atagagctct taaggccata atoggcctcc ttatTTTTgt ccagtgtttt 52980
 gtttgctgctg taatacagcc ttaacttcac tgaggatatt tccagctta cgtttacgtg 53040
 tataatctgc tttcgaaccg tatagacgta attcttcttg aagggtgcgaa ataccatgcc 53100
 caatctcagc acgaagtctg tccaattggt ctacagtaag attacgaagt tgcttttctg 53160
 ttaaagtctg catatacacc tcattagtta gtaatagtat ttataaatgt agtactatta 53220
 ttacatacca gttaatcacc accagtgttt gcggcaaaga gatacatact tatcttcgcc 53280
 acctaactct attgtattac cttctttcac agcgtttcca ttttcgtcta tacgagccac 53340
 catggtagct tttcttcogc aatgacaaac gcctttcatt tctatcaatt tgcagcaac 53400
 cgccaaaaga gaagctgaac cagtaaataa tttacctcta aaatctgtgc gcaatccata 53460
 tgccataact ggaacattat agatatccac gattttacat aactcatgaa cattagcttc 53520
 agttaaaaat tgcgcttcat caacaaatac gcaatgaata tctogttgag tttgagccca 53580
 tttgaaaaat tcaaatatat ccatatcagg cgtgattaca ttagcttctt gcggaagacc 53640
 aatgcgtgac acaactcag ttgccgaatc tctatcatca attcccgtt tgagaattaa 53700
 tgtaccata ccacgttctt tatagttatg agcagctgta agaagagaag ctgatttccc 53760
 ggcatctatg cttgcatagt taaaatacaa ttgagccatt ataagtcctt cactaaattt 53820
 tccagatatt gttctagagc attttcagct tttgttaatt tatctgataa ttgataatat 53880
 gtttcagcgt cgccataatc agaattaatc tcaaacgaca tatctttttc caaatcaatt 53940
 atactactaa tcatctgaag tatatcatgc ttttgttcct ttgtcatgtc gttatctcat 54000
 ctaaataattt tttaaacgct gctttatcgt catctaaaat tttacgataa gtttcccaat 54060
 catgaccagt aattaattca gtttcataat taatttgaga attcaaaatc tcttcgacta 54120
 aataaagtat ttctttattt tgctcagtag taatcatact ggctctcctg gttcaatcca 54180

ES 2 685 551 T3

ttctggagta tattgaaaga atccttcacc aacgtgattc ttacacgttt tgttgagca 54240
 atataaccac caatcccacg cattataagg tggagtattc atcagcccggt cattacataa 54300
 agaaaatact acgggccatt tacaatcttt acaacgggtgt ttttctttta tatgagtttg 54360
 cattttagcc atcccaatcc acaacaataa tatcaatgtc aggagtaaac atatcaataa 54420
 tcaactcaat tttattccaa tcaccgcctg cgataccggc accaatgcga ggaatataaa 54480
 tcacaggcct gaataattgt ctttttagccc aacaatttaa gccctggaaa gcatagagta 54540
 atgcaccata attgatgtta ggacctggct cgtattgggt ataaagatta aagcaaattt 54600
 gaccacgttc gccagtcgct tgagtgtaat ttcccaattt atctgggtct gcatgctcag 54660
 tttcgtaaac atcaatttcc aaaataggag gatatgcctt agctagttgt ccagctactc 54720
 ctgcacccat tgtatggaaa caattacaac cgtgagctac attgtgacct tctaagaata 54780
 tttttacaat atcgcctttg atatatTTTT taatcatttt ttccacatat aagttgaata 54840
 ttcgtcaaca tcattatata ctctaataaa aaatgtatcg cacgttttca ttatagtttt 54900
 cgctgtgtta taactatcaa atgacgctat caaaaacgat tgctctattt ctcccttagc 54960
 gcttttctog cagccoctga tattaaaaga accaacgggt ataacgactt ggtcaccttt 55020
 atcattataa ttataaaacg atataccaag aagctcttta attggaatat aaattaattc 55080
 tacatttctg ttaaaagaac cggaagtttc aatttgttta ccggttaatg ctaaaacctc 55140
 ttcgggatag cctgggagtt tttcccaggc attcaacgca aatgtaacga ataataaaca 55200
 tattaatttt ttcaattagt taatcctctc atgtattgct ctaataatct atttcggtaa 55260
 tcaaaacaga ttcagttatt tggagcttta tcacacagat tattaagttg tttagtttta 55320
 cgatttatta aaacgttcca ctccgatttt gatttagatg ctcttactcc gtcttcatac 55380
 gccccgtcca attgcaagga caagatatca atacattctg cgtttgtaga acaaaatgat 55440
 ttagcgattt taagcgattc ctccatatta tcaccagaag catttgctcc tgatataagc 55500
 aaaagactaa gcacaagagc gattttttgc attattctac ctcaattctc aatagtttat 55560
 ttgactttag ataatatgct ttttctagga cttgactagc atatctgttt ccagatttcc 55620
 agttgttccc ggcgttgtaa cttgcaatag cttttcgcatt attaccatta tatctattta 55680
 accaataaga aagttcaata tatgaccatg acgctgaatt cgagcgttta ttcaacattt 55740
 taattatttc agcatcagtc atttccatc caatttgttt caatctagcc cgcatgttg 55800
 gaagatagtt ttgaaacatt ccatatgctt ggtgaccaga ttttcctttg gttttcaacc 55860
 cagcgggaaga ttcttgccag accaaagctg ccataatata acctagccct ttattatcat 55920
 agcggtttg cttgtgttta tatttgccat cctttgcaaa ttgctctcca aactgataag 55980
 cataattcag attttcgagt tggacattac tgaagttgtg ctccgaccca aaggccattg 56040

ES 2 685 551 T3

aacaaaaggc caatagacct acgcatagag cttttttcat gtttacctca tttaaaactt 56100
 aaagataaat tacgtgtttg ctagtttttc cttcgtatct atttgtatta acaaaagcca 56160
 tccgacactg catagaataa ggagtagaga aagttttacc aggagtaggt tttgaaacag 56220
 tgaaaccaag ccaaagagtt ttgtcagtga tttcaaggcg aagaggtcga tactcaatat 56280
 ttgggtctaa attttctttt gcatctggtc gttccgggag ctcaagaaat tcattaactt 56340
 cgacaacatg atttgaaagc ttgtgaaaaa gttcaaaaac atagttctcg tcaatttctc 56400
 gttgaatggc gcggtccaat aaatgctgag aatattttac atgaaaacct ggaactccag 56460
 cggattcgca tgctgctttt atttcggaat taatttttagc aaattccggt tcaaaaagac 56520
 gacgaagttt gttgcggcgg atgaatactt ctgcgttagt tgacatttat ttctcctctt 56580
 tatgatataa gattataata acacatccag aggagaaagt aaacggtttg taggcctaat 56640
 gtcttagttg tatttcactt cctcatttgt agcaatatca tattcaacta aacgaatagg 56700
 ctcttccatc ccatacccac tcatagagat ataagtggat ggataaattg tttcttttcc 56760
 gtccaagta ccgccggacc atgcttccat aaagtcttgt tcgccggaat taactagcca 56820
 atcaacaat gatttaaggg ccatttccga cccttcaata acgatttttag ccattgatgct 56880
 tacaccttat aatgataaat cttattgcat tcctatcaca aaaaattgcg gtgcgcgagt 56940
 ttgattgttt ttataacaat caactcgaca acaatactgc atggtttcca tatgaacatc 57000
 gtaaagctta tccatattcag gagcttttac aggttcatca attatataca agattcttga 57060
 aagcgataga cctcgggaatt tgtatccttt attgcctata aaactacgca cagaatcagt 57120
 gaacaagcga aatcggatat catcattaga ataacgcgaa aattcctttt taatgtgatt 57180
 tgcggaaagt tcagcgtatg ccgatttatt ggataaaaaca ataaccgttc cactatcata 57240
 cagccaattg gcggcgaagt tagttacagc gattgattta ccagattggc gccaccgctc 57300
 tagtcgaaga gtgcaatatt cttaagcag ggtttctaata ggccggaacc agccattttt 57360
 gcaaatttca tctactctag catcagaatg atgtgtaaaa gcattcatca gggatagata 57420
 tgggtgcagtt aaaaatgttc tcatttgttt ctcttaagtt tgtggccogt tacgtcggcg 57480
 catgattggg ccttctaccg ctatgtaaac ctattaccgc acttgggctc gaccttatta 57540
 caggttgga aaggttcatc actcagagga cacgacgttc atgaggagag gctgcgttac 57600
 cctttattag gcaggaaatg ttaagcttt accgcctgaa acaattccaa aattatcaaa 57660
 atcgtcttca acatcagaag ggtctacctt tttaccaggt acaacataag caatttcgcg 57720
 gcgtttagca tgagtaacaa tttctttacc taagccgtta aagaaagaat agccatttgc 57780
 ttttagagac ccaaagtctt ctgcgtcgcc agtaaatgca cgaacttta atgvcctttt 57840
 tggagctttt actgactcgt taataaattc ttcgtaagtt ttcatttaat ttccagtatt 57900
 aaccaaatag ttagtaacgt tctgtagaat aattataaca tcatctacag aacgtgtaaa 57960

ES 2 685 551 T3

catttaaatt atttgattga tttgacgtat cgggtaacac ctttgtcatt gacaaatgca 58020
atcttaccgc ggctgttata cattgtcaca gtacgctgat agccataagt ctgtttaccc 58080
gcctgataac caatcaaagc gaagttatct tcaccaggct tgttcagttt agctttgata 58140
cgttcatggc cataagccat taaacttctc tgatcacctg tgttcaatgc tttgcaaca 58200
ctttcatcgt caacagagga acaaaaatcc tcaaatgaac tgaacttggc gtggctcttg 58260
ttgtaaagtt tgccttcaac tacataatta tagccataa catccatata aacttcagta 58320
ccatcttcaa gtactacagt gatcttctga cctttcttgt atttcagcag accatcagta 58380
gattcgttaa tgataatctg agaaattacg cgggcttcat tgataaaatc ttcataagtt 58440
ttcatatgct ttccaagttc ctgtttcaaa agttttaata acgcggcggg cgcgattagt 58500
tgtttgtctg taccatttag attgagctaa atttacagca gctctatccc aatctttagc 58560
ttttagtaaa gccatagaat ttttaaaacc cgctacacca gctacacca tttgaaaaac 58620
catgttaatc agagcagcca gacgaggttc atcaccaata aaagaattat atacggggcg 58680
taatacagaa ttagaaagaa ttcctgaaat agctttttca acgtctgtat taaaaatttt 58740
ttcagcttcc gctttagtaa ttttaccgga tgtagcccg ccaacaagac ggtccaactc 58800
gctaatagct accgatttat tagggttttt agtcaaaaga tgacctatac cgacgggtcca 58860
aaaaccttca gtatctttat aaatttcaag ttttaagcct tcgtcgtatgc gaagcatgtc 58920
aaaaatgttc ataatacctc cttaataaga ggtatttatt attcccact ttttcaaaa 58980
aggctcgcca tgaattcttc caggcgagtt tctacggacg atgcaacacc ggatgatgta 59040
gaaacaagat aaccgctcat aggactgaaa ctttctaaat tgctttccat ttcgtatttg 59100
atgtgtctt cggactcgtt atcgctaaat gaatagagat aattatatcc ctttgaattt 59160
acgtaaattg ctacactcat catatcacc atgaatagcg catcattaac acaccagaag 59220
ctgctaattg ctcaacagaa taaatccacg tttttgtata ttttcgacat aagtctacta 59280
actcacctat gtcatgaacc acaacggatg ttaaaggcag agttatatga cccgtattag 59340
ttaatactat cgctttcggg tcatcaataa ctaagtgtc aatcttctcg tcttctaaat 59400
aatttacaag ttcttcgagt ttattcgtat accatccaaa ttatatagta cgtccttcga 59460
cgatttttagc gaaagaccaa tttttagtaa tgaattcaat tattaattc aattctttag 59520
cttcgacaat atcagttacg tggttttcgt gatttccagt attcagaaca gcacgaaaac 59580
gatcgaattt accaaaatca ttagttactt tatcgtatgt tacagtgtta aatttagcca 59640
tgattttatt ctccaagta attttgttt accatttatt tggatgaag taataataac 59700
acatccgtcc atggatgtaa acggttgaag taaaaattt taaagttaac cagaacggtt 59760
gagagattgg atacagaaag gataatagat tataaatcta tacaataaaa aatgccctag 59820

ES 2 685 551 T3

agttaaacta gggcgtgaga gattaaatct tatagaacct gaacggattht atatggaaag 59880
 caagcattgc tctaggtatc ggacgggata acaagcttht aagthtccac ccgcaataaa 59940
 ctctaggtga aaattgaatt thtccaattc ttagataagg aacagcagca aaaactcccc 60000
 aagcgtcatc gttccacata aacagccatc catgatgagc thtatccgga gaacccgatt 60060
 ctacattagg gthtccacga taatgaaact ctgaagtagc gggcggcca aggacataat 60120
 atgcaaagtt ataagcttha thtccacaca gccatgctac gcgttgaaag tathtaccta 60180
 aaactggaat thtccgaccag cgtcfaatat gtccacggtc tccatcaata ggattgtcgt 60240
 atgthtccat ccaacggaat cctthaggta agtgaccagt cthtccagaa tagaatggaa 60300
 caataaatgg agccaataca acagctaaaa ccatagaaat gaaatctagt ggaacaagaa 60360
 aatccatga agcgtattht agaaatthtag tcataatcta ctctaattaa aatathtatt 60420
 gaagcgaatt tcgaattcta gtcaattgag cgcataatc ccgctccgta agaatagtht 60480
 ccgthtcttht athtthtacc attgaatgag ttaatgtagc gttacgggtt gctaaaagag 60540
 ctctthtgaa ccgctcgttht tgggacagtg catcatatgc tcttgatgatt aaathtthgat 60600
 aagcctctga cgaccgatga ataggaacac cacgccagta caatgtctga gttggccacc 60660
 atcgtthtct thtacctthg aathtagctt gtcttccaac taaagtcaa acatgctctt 60720
 gcatttcaac cgaagaaaat ttgagggatt gtaaaaaatc ctccattgaa gcacatttha 60780
 ctccgtcaat thcaaatgaa tgtggagcaa agttgcttha tgaagacgac ggataacccg 60840
 accctgaacc aatatccatt taatcaacct tataaaciaa tatggaggga thtatccctc 60900
 catcatatta atactgacta cgcaththtag cthtaatggc thtaagttgc ggagaatcat 60960
 tgccgtatgc thtccaaaag accaththcag caccgttgtht thccatggag tgaacgataa 61020
 thttaccgth cthtaccttht tctacaccag cthgatagcg thggaaatcg ctgthtagtha 61080
 thttcthaaa gtctthgata tcaccthaa tctcatatga gaaattgaag ccgctccact 61140
 tactthcatt gataaattct tggtaagtht tcattgtht ctgcctagth aatahaaata 61200
 ththtattat agcataaaga gthgaaatha ggaththaac cthtatatagth tgcacagacg 61260
 tatctgcctt cgaattctc actaagthta agcaactatth caathhaatt ggtcagagaca 61320
 gaagattct aaccthaac ctacggthta gaagaccgth gctctatact athaagctat 61380
 gcctcgaaa tagththtgcg tctatatact tctccgtcgt aataththtgc gacaagacgc 61440
 thtacthgac tgtgtgatat ththaatatt ttagagacat cagaaaccca ccaaththta 61500
 gththtacca cgtctthttht taagththaat tgagacgtag athaattctag acctctaath 61560
 thggctthtag cactaccagc thtctctagth thaacaccgg ccaathhaag thgttctctg 61620
 gthcagat caactcttht tccaththgta tggaggtctt thththththt gctaththgta 61680
 gcgcaataaa caththtcaat agaathaagth ccagaathcac cgatgcgaca catacaath 61740

ES 2 685 551 T3

tgttgagctt tattaccgcy tttttctaatt tttccagttg aaatccacca attaagccag 61800
 gactcatatg taaataacca ttctatgttt cttagccttcg cctttcttct ttgattttca 61860
 tatttaactt tcatgtttat tgctttcact cggctatcca attttaagaa gagtgagagt 61920
 cttagtcttg tacggagtaa ccttttatac attggcagct atcgcgcgat tcgcacttcc 61980
 gataaatgga gttaccgta cactctaatt tggtgggaa tactgggctc gaaccagtgc 62040
 atcccgaat caaaatccg tgccttacca acttggctaa ttccaatta tttggtggcc 62100
 cttgctggtt tcgatccagc tacctatcag ttatgagctg acagctctcc cattgagcta 62160
 aagggccgta attctattat gaaaggctct atgttaagaa cctttggtaa tagagggtac 62220
 ttattaataa taacactaat ttcttaaagc aaattaaaac gtatgcagat atattttacg 62280
 aatatgtttc aattttaacg gattttcaaa aatattgtag tcctttcggc catcttcagt 62340
 tagtaaaaag aactcaaaat tgacagtgtt aaactcacgc tcatttccta ccattttaac 62400
 gacagaagag ctccgggtcaa tgtcaatata ttcaacttca aaatatgata aaattccgtg 62460
 ttcttcaatt aatgatttgg cagccacctg gtcagttgcy tatccggttt cagtattatt 62520
 tacagctgtg tagagaatca tcaccacact cctttgtcaa taatagtgtg agtgttggca 62580
 ttcacaattt gccaccattt ggcaggttag aaactgtgtt taggcttttt ctgattttct 62640
 tcgataagtt cacgaagctc atcttcagaa aaagcagtag caattaaatc attgtatccg 62700
 cccgcgggat aataattatc accgccaaat aacaagaaat tgactttagt catatttacc 62760
 ttttaaacat ctgatgagtc atgtagacaa taaccgctaa ccataaaaat aactattaa 62820
 tcgacgttaa gacaaggcct gctataattc cagcaaaaagc aaaatcccac tcagtgaatt 62880
 ctttcttgtc aaaattatag ttttttctaa aatatttctg aatttcttta agctttttca 62940
 ttagaaaattt tgtccataac aaatgatact acgccgagaa ccgctacggc aatgaaagca 63000
 ctcatagttt cagctttaga taaaattgct aaagaccctg ccatgataga aaaaccaaag 63060
 ccaccaagac ataactactc agatatatta cgaataagtt cacaacgttt cattttattt 63120
 tcctcatttg ttttgatag gttatagtat cataaccctc aaggaaagta aacggttaa 63180
 tcgcccgtc gtcttttgca atattaagaa tagtatcata caattcctca gcttccttcc 63240
 ggcgggcca gatttttagt tactcttcat attgctcaat cttagaaagc atagatttta 63300
 cagatgaata atggtttttc aacttttga tttcagaaat agtaaacgt ttatctaggc 63360
 cttcgttcaa ataagtcgat tcgttaacaa attctttaa agatttcata atagttccat 63420
 gtttgttgat agagttatag tatcataacc tgcaagaaat gtaaaatggt tacattttac 63480
 ttccacgaat gacaccatag gttgcgaaat catcagtgat atctttagca gaatttctac 63540
 ctgtttcaat atatgcaata tcagattttt tcgaaaaaga agtgattttg ttataattag 63600

ES 2 685 551 T3

agtctaataaa ggtgtaacca ttacgcatta gattttcaaa atcttcagca togccacgtc 63660
 ctttaaaatc taccattttg taagtgtttt tcttactaag acctataggc catgattttt 63720
 cggtaagaaa agcttcgcta ataaattcctt gataagtttt catttttaaat cttctgtcca 63780
 attaatttta agtggttcctt tatactccct gtcaagtata acagggactt ggactatgcc 63840
 cgaaaattgg gcaggtccta cgttgtagct cagtgtgatg tgtggagaat aatcatcaaa 63900
 atcatgagta gctccgaggg cgcgggcgta attgtgacga aatttaagat agtcagagtc 63960
 cagaactaaa accaatgttc tgccatcttg cgtgtcccag acttggagtt ctccagaatt 64020
 tgctacttca aaacttcag tagaaaccac ataaggcaca ttaaccgag aatagcaaat 64080
 agtgctatgt atttatgtc ttggaactgg attaggaacc ttcaattctc gctgaaggtt 64140
 ctcaatttca tctaattgtc tatcgctaaa ttttgctgca acgtagagtc cagaactaaa 64200
 gtcttggaat ttcattcttc atcatccggc gttgcggta actcatcaat tttttcaaga 64260
 atagcttcaa aggtcacttg gccttcaaca acttctagac cgattttttc tacaatttta 64320
 cttaccaaat cgcttagcga ctgaaccgtg ttagtagttt cagcaaattg ctcatcaaa 64380
 tcaaaaagac gagctttaag aacagttaca gtagcttcaa gctgtttaat tttatcagtc 64440
 attttaaac ctttttaatt tttgcataaa gttcttctaa agaaccgtca ttagtaataa 64500
 ctgtatcgcc ttgtttaata ggcaagccag cttctgttat atgagtgtca acttttgaat 64560
 tgactgagct aggacgaact acatgaatta ccgtagcacc catcgccta gccgcgtcca 64620
 attcatggtc ttgacgagtg tctggtacta taaaataatc gagatttttt ccaaaattat 64680
 ctaaatagac cagagaaaac catttaacc aatacatag gtcgaagtga ttgacctga 64740
 tgtctgtccc aagggtctgc atgagacgac gaactgacca ttcattctca atactattta 64800
 tagtgtcttt aattattgaa agagaacgat ggtcgatata tccgttataa aaataagcat 64860
 ttttaataga taacgtacca cttagccatg acatggcaga ctcaatgatg tttataactt 64920
 gcaccttga aattttcaaa tcaacttcac ggtcataatc aattccttcc caatcacttc 64980
 gatttaaac tggaaacaat ttaccgaggt cttttgacat aatagcaact tgataagcat 65040
 agcaaagagc atctttaatt ggtccagcta attggtgctt aattgcgcca taattttcca 65100
 ttatgtaatc agcggttgtg tcctttccac ttcgtttttt accaatcaaa aaaattaatt 65160
 tcattatttc ctcatagatg gatgcattcc aatgcgttga ttagcagcct cggccatatt 65220
 ttgccgtggt gtaataattc taccatcttt ttctatttgc aaataacttat acggcatgat 65280
 ggcttgacat gttacagctg ggtcagatc ttctgtgtag ttgtattcca cttcgcctaa 65340
 gtcgcttatc caacatccat agtaatgaat agacaaaaca attctagttt tgctattgtc 65400
 taaaatatga aactgacgt gttcaggcat actgccgtcg cgccatgcga agttatctcc 65460
 agtttgatag ttgtttatgc ctatcatcca ttgatacatc tgacgccaag agtccagttc 65520

ES 2 685 551 T3

ttcattccacc aaaaatctga taaccagtgg gtcgaattcg aacggtgaac caggaaggtt 65580
 cgctcgcca agaccatag tgccagagg aatatcagta acaggaattc ttataccagg 65640
 tatattagct gattgcgct taagcgtaaa accttttgtc aagccaacat ccggaatgtc 65700
 tacaacaaag ttagttatgt tggtttgatt gtatatctgt tgtgtgttca atctgctttt 65760
 ctccagatgt tgttataatg aatttgcct tccggttaat caaataatca accagaagaa 65820
 caagaaagta aatagaatta tgatttccat acagcgtttg cgctgaaacg tttacctta 65880
 ctttggaat totgaagagg taacataact acatttgcct aatcagcagg ttttaattca 65940
 atcaaaactcc cctttatatg accaggtaaa tatgctttaa tcattttatc tgcacctga 66000
 aatcctttca cttgactcca gttcactttc aatttcgttt tgtttgttat agttggagtg 66060
 ttagaatact gcttttagcag ctcttcaaga aattggtgcc gagcctttgg cggaatatag 66120
 tgtaagttca atccatacat taatgtagaa ttgccttgtt taccattcc taaataaatt 66180
 attaatgaa atctatcca atatggaaga gtatctttat gcttagcatc atacataaa 66240
 gcatataatt tccaggttg aggttttgtt acttgatggc ctctgatgtt ctttttgata 66300
 gtctcgaga accatttagc agatttatta ttgactgccg ctcttcatt tctaattta 66360
 tcggaagcg aagacctgaa actattaatc attatcagtt gtctttcttg ctttgacaac 66420
 ttattagcag gtttccctc aagtttagca atctttctg cgaacttat cttagaagaa 66480
 taccttgaca tagccttagt gaaagtagca taaggattt ctttgactc agcaaattct 66540
 tttgagctca tcccttgga ttttagctta ttaaattcaa gccctatttc aacctttc 66600
 ttttcatttc ttgaaactgg tttaggacga gtagtagaac ttgcagcctc gccaatgatt 66660
 tcaaaaatag ccattatcct tccacccta gtcttcgaag accatcttct gttataaatc 66720
 tgaactgat attatTTTT tctgctactt gtaacgcagc tttccactta tcagtattta 66780
 ctgaatatgt ataaattgaa togatgatc ttttcttgc tgctgtagtt aatttagcag 66840
 gtttaggagg agggactgtt tcttttttg gtttacttc aaagaaaaac tcttggcctg 66900
 tatcaaattt cacccaaaa tccatgaaat atcggcgttt tttgccgtcg gcattgctaa 66960
 agtatggaat taccacttct tctgaattcc acttcactac ttgaggattt gtatcgacc 67020
 atctcataaa aaactgttcc catgaagagc gataagttat tttacggatg tctcctctat 67080
 attttgatg gttcgttggg gtgaaccttc ctgaatatgc cattattatc tcctctaata 67140
 aatactaata ttatttatat gtgggagagg ttccatgatt ttttctttt tcgaccaat 67200
 tgattataag gcaaaaactg tcgataaaa ttccaaaact attaaatga ctgacatctt 67260
 tcgcaattac aaatcttact ttaaactgtt tgccggcggg tatcgtctaa gaacttatta 67320
 cattcaagga agtccaagac ccgaagaact agcttatcaa atttacggaa actctcagtt 67380

ES 2 685 551 T3

atattgggtt cttttatfff gtaatgataa ttatgaccg tattacggct ggataatffc 67440
acaagatgct tcttatcttg cagcaatgca gcgttatgaa aaagcgggag gagaacaagt 67500
actttatcac gtagatgaaa atggcgagcg ctattataat ctaatagaag accctaataa 67560
ccctggfact tggtatgata aaggcgacct agaaatgaaa taccctcaat acaatggagc 67620
tctcgctgca gttgatattt atgaagctgc tatcattgat aatgaaaaaa gacgagaaat 67680
aaaaattatt tctcctaatt atatcgattc gtttattaac gacttaatta gagagatgga 67740
gattgcttaa tggatatgat taataacaac gtcgaatggt ttgtcggcgt tgtagaagat 67800
agaatggacc cgttaaaaca aggacgagtt cgtgtgagag ttataggtct tcatccattc 67860
cagaaagttc aaggccctgt atcgggaatg ccaacagaag accctccatg gatgagtggt 67920
ttacaaccta taacatccgc atctatgtca ggaataggcg gttctgtcac tggaccogtc 67980
gaaggaactc atgtttatgg tcattggttg gacaaatatt gtactaatgg tttagtgatg 68040
ggcacatacg gagtaaatgc cagagttaga ccaaacta cagagggttt ctctgatcca 68100
actggccaat atcccggtta cttaggtaat gataactaac ttttgaacca aggcggcgaa 68160
gcggtgattg agtcaatccc taacgttatt caagataata accctgatac agctattaat 68220
cccagcgaca cagattttatc aaatattcca gaagataata atccaaatta tactatagaa 68280
gctatgcttc gcccgcgaca aggtcttcgt ttgaaagtat actgggacac tgaaggatac 68340
ccgactatcg gtattgggca tcttatcatg agacaaagag tccgtgatat gactcaaatt 68400
aataaagtgc tttcaaatca agttggaaga gaagttaaag gaaatcccgg ttctatatca 68460
atggatgaag catccgcatt atttgctaaa gacctagctg atatgcaaag agatataaaa 68520
accaactcaa aagtcggtcc agtttatgtc aaaaatgaata aatcgagaca aatggctcct 68580
gaaaatatga gttttcaaat gggagttggt ggtgtagcta atttactaa tatgcttaa 68640
gccatggatg aaggccggtg gaaagatgca tataacgaat ctcgaaactc tttatggttt 68700
cagcagacta aaggacgagc ttctagagta tctatgatta ttcttactgg taatatggaa 68760
tcgtacggtg ttcctgttaa tccggttcaa ggaaaatctg ttggtgctca attagctact 68820
gttaaagctt cagttaatcc aagcgacct cctatacaca gtgacagcag aattcttttt 68880
aaagagcctg tatcatcata taaaggacaa tacccttatg tccatacaat ggaaactgaa 68940
tctggtcaca ttcaagaatt tgatgatact ccgggttatg aaagatatcg tcttgttcac 69000
ccaacaggga catatgaaga agtagctcct gatggaagaa gaactagaaa aacagtaaat 69060
gatttatacg atattgctaa tggatgatgga aattatattag tttccggtga taaaaaggta 69120
aacgttggtg cagatgaaac atactataac atggccaaca gattacatca aattgacgga 69180
aataatattt tgtttatccg tggagatgaa acaaaaactg tcgaaggaga tggaaactt 69240
tacgttaaag gaaatataaa gatagtcgtt gacggaaatg ctgatattctt ggtaaaggga 69300

ES 2 685 551 T3

gatgctaaaa ctcaggttga aggaaatcac gattatacag taaacggaaa cgtaaaatgg 69360
actgtaaata gtagtgtaa tatgacagtt gctgggaatt ggtcagaaac tatgagctca 69420
atgtcttcta tagctcaggg ccaatatact attgatggca gtcgtgtgga cattggttta 69480
taaatattaa ttattgacta actggaaatt atatggccca gataacttccc gttaatacat 69540
ccctcggcga tattcaagaa ggcggggctg ttgatttgac tttcactgct cagcttgatg 69600
ctactgatac attaaagtca ataaatataa tagattatca gccaaacttct ggtataatag 69660
ttgaagggtc cagatactac ggaaattata atagcgtatt ttcatttgga gctgatgcat 69720
taaaatatcg tgaaggcgat gaattaaana ccgcagcaac ttgggaggat ttacctcctc 69780
ccaaaactgc agatttatat atgtggagag ccctagttc actccagaga acttttacgt 69840
atacggttga atgtatatat gaatatcagt cggaaagagtc ttctggcggg tctggggaat 69900
caggaggtac aactcctcca ccggtcgaac gaagaataac aaaaacatat actcaattag 69960
tttacggaaa ttggagtcgt tggggaataa aacttcgtga atatgtgtat gcgggggaact 70020
aatggcaggt ttaagtttta atcaatgtat aacatctggg catgatgcat ttctcctac 70080
cgtaattaat tcaactcagc caaaagtgtt tactggcggg attccgggat tagttgatgg 70140
agaccaaata actcctcata cacgcatcgt aaaaccatat gacacgcacg gtggagcagt 70200
ccagccaaga acatctaaag tttatgtgac tggaaagaaa gctgttcaa tggctgacct 70260
tatttcatgc ggcgatacag tcgcgcaatc ttcttataag gttttcataa aataatggca 70320
gaccaatta actatcaatt aacgcgcacc gtaaacgcta ttccggacat tttttagga 70380
ggaacattcg gtgaaatcaa gagagattta cttgattggc ttccggggca aaacgagttt 70440
ctagattatg attttgaagg ttctcgttta aacgtattat tagacctttt agcttataat 70500
acactttaca ttcagcaatt tggtaatagc gcagtctacg aatcatttat gagaactgca 70560
aacttgagaa gttccgtagt tcaagctgct caggacaatg gatatttacc ttcttcaaag 70620
tcagcggcgc aaattgaaat aatgcttgaa tgtactcatg ctttaaattg gaacactata 70680
agtattcctc gtggtacaag atttttggcg tacgcgttag aaacttctgt taaccatat 70740
tcatttgtaa caacagaaga agtcacagca gttcgtgatg ctaataataa gtattttcca 70800
cgaattaaat tagttcaagg ccgaattggt cgtactgaat tacgatatga taaaatgaag 70860
cctatcatta ttcgtgattc caatattgac cgtaatgaag ttaaattatc ggtaaatgga 70920
gttgaatgga ctaactggac ccgccgctct atggttcacg caggttctac atctacaatt 70980
tattatatgc gtgaaactgt agacgggcat actgaaatth tcttcggaga aggtgaacag 71040
agtgtgtcag ttgcgggtgg ggctcttgaa gccaaatata ttggcggatt aaaaccggtg 71100
caagactcta ccatcgttat agaatatatt cgcactgaag gagctgctgc aaatggggcg 71160

ES 2 685 551 T3

acagaattca gttatgctga tacttttaaat tatataacag ttcaaagaat atatgaaaac 71220
 cctgatgact ccaaagatta tgttggagct gacggcggcg gcgaccatga agatatagaa 71280
 cgtatccgtg aacttggcac gataaagaga gaaactcaac aacgttgctg aactgcaacc 71340
 gactatgaca cttttgtttc agagcgtttt ggctctatcg ttcaagcagt ccaaacattt 71400
 actgatatgt ataaacctgg ttatgcattt attgctatca agcctaaatc cggtttgtac 71460
 ttaacttcag tacaacgaga agatattcag aactatttga agcaatataa cttagcacct 71520
 attactccat ctgttatatc tccgaactat ttgtttttga gacataatat taaagtatct 71580
 tatgctgctga ataaattaca agaaacggac caatggctca gaggcaaagt cttagaccag 71640
 attgatagat attatattga cgaagttgaa atttttaatg cgtcatttgc taaatctaag 71700
 atgttaacct atattgacga tgcagaccat agtattattg gttcgtctgc gacaattcaa 71760
 atggttcgcg aagttcaaaa cttctttaaa acaccggaat ctggtattaa atattataat 71820
 caaatgatta acaggtcatt agagtcaaac tctttcactt ttcacggtga agattctgat 71880
 tatatggtta gaatagttgg ttcagacccc gaccaaagt gaattggtaa agttataatt 71940
 ggcccgttta aagacggcga tgtaaagaa aaccaagata tccagcctta catgggaacc 72000
 gattttaata agcttaatgc agaaaatcgt gataagtact atgtaattgg gaaattaat 72060
 taccaggag atataactta ttggaatatt tcggcaatag acttaacgtc tgaacaattt 72120
 gaggttcaaa ctatcgagct ttattctaca ccaaaggaag ataacatttt cacaagagat 72180
 ggttcattaa tagtttttga gaatgatttg cgtcctcaat acacaacat tgaattggag 72240
 cctatagcac aatgacagta aaagcaccat cagtaacgag tctcagaatt gttaaattgt 72300
 cagcaaacca tgttcatatt aaatgggatg atgttgggtgc taacttttac tattttgttg 72360
 aactcgcaaa caccgcgaca tcagaagggg tctctttaga cccctctaga tatcaatgga 72420
 gaaatctagg atacacgtca gaaaacgaat ttttcgaaag tggatttatt cgaccgaacg 72480
 attattatgt tatgctgtg tcagttgcag ctcaaggggt tgaacgctct aattgggtac 72540
 aaactgaaga atttcaaaca tttttaacaa acgcatatac gtttcagtct atgctcgaaa 72600
 tgactttggc taataaattc atcagagaaa aatttactaa taacaatcaa agttatgtag 72660
 atttcaaccg tgatacagtt atggcggctt taatggatga gtcatttcaa tttagcccta 72720
 attatgaaat agtatcgtca atttctgacc atatattatt tgaagaagaa tatcatgaaa 72780
 taaaagtag catttctgctg gtatgtaaag acataaaccg agtaatgcta atggaatctg 72840
 aaggaatttt atatctgttt gaaagatttc agcctgtagt aaaagtttct aacaacaaag 72900
 gtcaaaacttg gcaagcagtt aaattactaa acgaccgtgt tggtaatcca gtttccgta 72960
 ctgtgtatta tcaaagtga tatacaactt atttgcttgg atacgataga attttttatg 73020
 gacgtaaaag taatgatata agatggtcct cagatgaagt tcgtttttct tctcaggacg 73080

ES 2 685 551 T3

ttactttcgc taaaattggc gaccaactta aacttggatt tgatggtgaa atatttgtaa 73140
 catatgcatc tttgccggca gacgtttcca gaattgctga agctataaca actactgatg 73200
 atttcatata tgttgtagcc agagataaag ttcgttttgc taaaacgcgc aatgvcgcta 73260
 ttgaccaaga cacattatca cctacattcg gtgaaaaatt atttgagcca gaagtactaa 73320
 caataactgg taatccaaaa gcagtggtct ataaaatgga agctgttaat ggtaaagttt 73380
 ttgctcttat tactggcgaa gttaaagaag acaggatgga cccgactggt ccagaaaacg 73440
 taatagattc tcaatcaaaa ggaatttaca ttcttcagtc cgataataca tttaagcgtg 73500
 tatttggtaa tacagaagaa gaacggcgtc ggatagagca tggttatact tctatgtcta 73560
 ccaacggaac agaagtattc atttcttcta gcaattttaa atttttaaat gaccaaattg 73620
 tgcaagaccg agacacagcg ttaaaacatg atttgtagg agccggttaa tatgaatttc 73680
 cgcgcgaaatg gctttctgat aagcattatc atatgatgtc ttttagagct gacgaaaaat 73740
 ctggttatga acaatttggt cccggcgcta tgaattatta tgctgaacca ttttttagct 73800
 ggtctagaaa atctggtact cgctgctgga ttaataattc tgatagaatt gtggttgttt 73860
 attcaaatac tactcataca aaaataattg aactcatgg ttccggttct ccagaacgag 73920
 ttttgcatga attctgggat aaaggcactt gtactgtaac tgctccaaat gttgaattca 73980
 acggatttac taaatacgtc tctggtattc tcttttataa atcttccggt gaaataattt 74040
 catattacga attcaattat cgtgttcgag atgaaactaa aataatttg aaaccgctctg 74100
 aatattcct taaagcttat ttgcaaaatc aagagcgaga aacggaatgg aagccagaag 74160
 aacgagacgg aatacaagac ccagatttaa gaccggtgat tagaactatg atgcctgaca 74220
 gctatttgct agaggacaca aattttgaaa aattctgtga cgcatatatt caatacttat 74280
 ctgatggata tggaactcaa tataacaatc tattgaattt gataagaaac caatatccac 74340
 gagaaaaaga ctcatgggaa tatctttggt ctgaagtata caaaagaaac atttatctta 74400
 acaaagataa gcgggatgcy gtatcaagat ttttogaagc tagacgttca gatttttatt 74460
 caacaaaagg tattgaagct tcttataagt tttgttttaa actcttatat aacgaagacg 74520
 ttgaaataga aatagagtct aactctgga ccgaatatga catagttatt ggatctgatt 74580
 ctattaatga agacttagtt ggtcaaacca tttatactcc aactggacgt tgtaatgta 74640
 cttatattga aaggtcttat tcaaaaggaa aacttcagtg gaacgtaaca attcacaact 74700
 tattaggacg ctttaattcaa ggccaagaag taaaggctga acgctatcca ggctttaatg 74760
 gaatgatagt tagaggtggt cgtggttaagg aattagtaga aaatactatt gattacatca 74820
 accgcaaccg ttcttattat gttatgaaaa tacgttcaaa tcttccaaca tcaagatata 74880
 gtaatgatgt gtttaagattt gttcatcccg ttggatttgg ctttattggt attacgttat 74940

ES 2 685 551 T3

tgactatggt cataaacgtg ggtttaacta tgaaacatgt ccaaaactata atcaataaat 75000
 acaaaaaacta caaatgggat gctggtatac cgacttttta tccagatcga gtagcatcat 75060
 tagattcaag tggaaatgta gaaaaagacc cagtcacagg tgaagtaatt tatcttcctg 75120
 gaccaatgtc tggatttgca tatcctgtcc cggctgacta tgactctgag aatgataatt 75180
 ctattttcca aggtcaaaact cctactgagc gtcggaaatc aatgagtcog ttattcgcac 75240
 aatctgccgt aactttttct caattcagag acttagttga gcagcgtttg attgataaaa 75300
 caggctcgcc tcgcgaacct aataatcaa cacaggtaa aatagatgaa tgattcaagc 75360
 gtaatttatc gtgcgattgt tacttcaaag tttcgcactg aaaaaatgca gaatttttat 75420
 gattcgcagc gagattcggc aaataaaaaa tcactttata taactttcgg tcgttctact 75480
 ccttgggctg ataatgagaa tgagggtggg tttgccccac ctatccagt tgacgatact 75540
 caggcgttag ttgatattgt gactaacatg atgggttctg taaaagtat gccatcaatg 75600
 ttagacgcta ttgttccaag aaaagattgg ggtgatataa gatatccaaa cccacgtaac 75660
 tttcaaatg gagaaattgt tgtagttaat agtgctccat ataatgcaac tgaggttggt 75720
 gctggttggg tagtttatcg tgtgcttgat attccagatt ctggaacttg ctctatacaa 75780
 gatataaaca acaaagatga gtgtattaaa ttaggtggtg aatggacctc ttctatacca 75840
 agcgcataac ctctcgtgg aagaggtgat gcagaaaaag ggactttgac tatagacaca 75900
 aacgatggat atttatggga gtatttgtat gaaattccac cagatgtgtc aattaacaga 75960
 tgcacaaatg aatatattgt cgttccttgg ccgatgaaa tagctgaaga cccaatcaga 76020
 tggggattgc agaataatct ttcttggcaa caagatgatt atgggttaat ttatagagta 76080
 aaagcttaca ctatgagatt taaagcgtac tttgactcag tttattttcc cgaggccgct 76140
 cttcccggca atgatggttt taggcagatt tcagttatag tcaatccgct tgaaaagaaa 76200
 gataaaccta atgaccctaa tgtaagcgt gaagatttgt actacaagcc tcatgatttg 76260
 gaacgtcatt caggcgagat gatttacatg gaaaatagag ctctattat tatggcaatg 76320
 gaccaaactg aagaataaaa tatcattttt gaattctagc agggactcct tcgggagtcc 76380
 cttttttatt gcataaatat aaatataaag aatagacgga taccacttga ggaatagata 76440
 tgtataatca agaaccaaaa caattaatcg acgtcgggta aatcggtaac gcctctactg 76500
 gtgatattct attcgcagcc ggtttaaaac ttaattctaa tatgaacgca atttataatt 76560
 cgttcgggta ccaacgcaaa atgtctttag atagtggaca aggaactact ggtcaagtta 76620
 tccatgccac aggttattac caaaaatcag aaaatccggc thtagatttt caaactccgg 76680
 tgcaaaacgg ctctatgcat gacattgata catcagctgg tccagtcggt gttagattag 76740
 accaagggtg ccgtggagaa ggtgtgtttt ttattaactc aagcggctct atttcagtc 76800
 agaaccggtt gacaatagaa cctaaagaca attttgtcgg catctctgga ccgctttag 76860

ES 2 685 551 T3

tgacttctcc atttagtga attaaagtat ggtgtatttc tgatgatggc ggacggtcag 76920
 tatggaacta ttcaatcaga aacatgtttg gggattatca tgacccggtc caaggaactt 76980
 ggcaaatacc agtcgcgggg gtagttgatt ttcctctttt tcataaaaat gaatataatag 77040
 cttcaaaaact tttagttact tctaggtcta atgacggtaa aagaataaag tcttccgaaa 77100
 taaatatatt aatagatgta gtaactaata cagtgatatc tactgaatac gctgttatgc 77160
 gagtaggagc gttaacagaa gaggacgata tcgtaactta ttcttttagt ataagcggaa 77220
 caggaatgat aacgatgact gctaacggcg catcaggatt aagagtagct gttaaatcta 77280
 tcacaactca gaaaatcggg gcagcacaat gaaacaagat ttaaaaattg gagctgtggt 77340
 tgatgacggc tctggagact acctgcgtaa aggtggcggaa aaaattaata ataacttcaa 77400
 tgagttgtat tatcaactag gcgatggta tttcccgcat gcagcaggcg cgtggaaaac 77460
 tttcaaatca gctgataact caattctgac agccgacttt gggcgttctt atgttttaga 77520
 tacaaccgct ggcagaatga catttgaatt accaaaggga aatactccag attataacca 77580
 tgttattcga gttagagatg tatttggtac ttggcagaca aatccgggta ccattactcc 77640
 agcggcggga gatactctga agggtaatcc aaaccaatc gaatttaatg ttccactgac 77700
 tgatttagaa cttgtttatt gccctcctgg acgctgggaa tatgtagaaa ataaacaaat 77760
 taacaaaatc agtaattcag atttagcttc tgtaattcgt aaagaatfff tagtagaaac 77820
 tcaagaccaa gttgattttt tagacgtttt tgacgggtac gattataata aagctaatac 77880
 ccaggctctat catcgtgga acattcttta ttatggaaaa gaatttagcg aaaatagtga 77940
 ttacggctct cctggagcta caccgatga agtagttgct ttaaatggta aagatattcg 78000
 tttacgtcaa aatgcaata ttggtgatac agtaatagtt gtttcttacg ttgatggtat 78060
 tagtcaatgg cgtagttctt ataataaacg ccaaattatg ttactggatt cttctaaaac 78120
 aatcaagtt tcagttcccg gttcaacatt cgtagcgcgat ttgaaaaata ctgatacatt 78180
 cacagtagaa atgtttggat tgactttaca tgacccgata aatcctaatt cgttggaagt 78240
 tgaatttaac ggcataagtc aagtgttagt gggacaacc ggtttgcctg aagtctattg 78300
 tcaaggagct gacgcagata cttatgagtc ttgcgttgc cttggaggaa cttggacttc 78360
 atctaataatg gattattcag tcaatfffga tacagataac cgtattgfff ctatcacaac 78420
 agaccgagaa atggaacacg gcgatattat taccataaaa tggataata acaatattgg 78480
 aactaccaca agcatggaag atattattca agagactgat tctctttata tctctcaagg 78540
 cggccaatt catttaactg ggcaagtttc aataaccgat tatgataatc ctcgtattcc 78600
 gaatactgaa cctgtagcac caacagatgt tttggtcaca agtccgatg ctttatttga 78660
 ttttaatttat ccagttggaa ctatctacga aaacgctggt aatccaaata atccagctac 78720

ES 2 685 551 T3

ttatatgggt attggtcgat gggattgtg gggcaagga ctagtactg ttggttgaa 78780
 ttcagatgta aatgacccaa gatttgctat gaataacaac gatttagata tttctggaca 78840
 gccatctcac actgccgtg gaactactgg agaaatttct gttagtatat caaatgaaaa 78900
 ccttcctact actcaaaccg atgagaaaat gctaatagca gacaacaacg gtccaattgt 78960
 cgtaggtggt tgtcaaattg acccagatga tacaggcca gttatacta aataccgca 79020
 agactacgag aagactaatg aaagtcatgt caatgttaaa tcaacttgaca atgttcaacc 79080
 gtcaattacc gtatatcgct ggtaaggat tgataatga gcgtaatgag tactaaagcg 79140
 ggtgttaaat cccgctattc tgataatatt cagtttatac ctctgcctaa taataacgat 79200
 gtaatgagta agcagccata tggtagctta acaatttctg agtattcaaa aggcattgaa 79260
 tccctaacc tacaatcagc aattaatgat gttagaaatt ttaccattcg tcctataaat 79320
 tctatagaaa ttaacacaga cggcgtttct ccagaaggaa tttctcaaac cgacacctgg 79380
 acattcgctg gtacagttgt taaaccggat ggagctactg gcgatgctat ttttctgtg 79440
 ttcggttttc cggtgacagt aactgttga gatactgccg aagaagttac cgcaaaagct 79500
 aaattagttt tggaagatgc agttcttaa aattttatta ttaacacagt ttcgcaaggg 79560
 ttgactgggg ctgaacttac agtttcttat attgataacc aaactcatgt tcttaaacgg 79620
 gaaacacggt ttggcattac agtaagttca actatcgtat ctccagctaa accgggttat 79680
 ggagcttggc cacgtatagg acaaaaaacc gaaacattag aaggttcagc ggaccgggta 79740
 ttgttgcact actttaagag attagcataa tgcaaaaca cactctaaa cacatatcag 79800
 atgaatcaa atatgtaaca ttgacccaa ctaatagtgg ttttaatgaa aatataacta 79860
 atgtgcagga tgctttatct gctattagcg ttgatggtat ttcaggagtt ccacaagcta 79920
 cagaaaccgt cgcaggtaaa gctagaattg caactcaatt ggaagtcgat gctggtggtt 79980
 ctgaggatc atttataaca ccagcaacgt tatcatatag gatgcaacgt ccagaagcga 80040
 gtacaactgt acttggtgta actcaatatg caactgatga agaggtata gctggaactg 80100
 ctacaaaccg cactattggt gcgtcatcgt tgaaggctac tatagacaat gtttttacag 80160
 ttagaacatc aactgaaact tccaatggtg ttttaaaaat atcatctacg ccagctgctc 80220
 aagctggcgt agatgacacc acagcaatga caccattaaa aaccaaaaa gctatagctg 80280
 cagcaactgc tcttattcca gcttggggac ctgctactga atcagagcaa ggtgtagttc 80340
 gtttgcaac attgtctcaa ttaagagacc ctaatataag agacggttat tcagtgtctc 80400
 catttacggt gaatcagtg caatctactg agtcaaattt aggtgctatt aagcttgcaa 80460
 catcagggtc tatggatgga gttctgacc atacaactgc tgtaactcca tatcgttttg 80520
 cttccactag agcgacaacg ggaagagcag ggacaactat tttgtccaat gatttgaatg 80580
 gagatgggtc taaagcatta tcagctaact cagcagttct tccaagtaat agggcagcgg 80640

ES 2 685 551 T3

tatcagctgg agtatatgaa catgatactg ccgctgataa caagtacatg acacgaaata 80700
atcttaaagc ttatttacct gttggtacta tgacacttgc tgcttataat tacgacaccg 80760
gtaattgctt gaaatgtaat ggctcgttgg taaataagca tcaatggcct gaattatttg 80820
ctgtcattgg atttacttat ggcggagatt ggggagataa ctttgctatt cctgatatgc 80880
gcggcttagt tccacgcgga tttgatgatg ggcgtggtct tgacccaggg cgaggttttg 80940
gcagttatca agaagatacg atgcagcaaa taactgctgg atggacaatg gatgaccaag 81000
cagtaacttc aaactatcct ccttcgggag catgtgaagc tagagattat ggctctgtca 81060
actatgacgc aagttctgat gatagaaaat ggcgcggatt tagaatgtat ttcgactcag 81120
ctagacaaac tcgagtttct catgaaactc gccagaagaa ccttgcaactt aactatgtaa 81180
ttgtagctcg ataaagagga aattatggaa ttaaagccat taccgtttgt taatggcctt 81240
ccagaagaag gccaacagcg tataaattgg attaaaaatg gggaggaatt aggcgcggca 81300
agtactaaat ttggtactga cgggtgaacta aatcgtggtc ccaatcaagt acagtctaac 81360
gtggtcgtaa tagatgaaaa cgttagaaaa cttgcagaag cttcgactga aatgtcagct 81420
caaatatcaa ccatcaatag cgtgtagaa gtttctggta atactgaagc tctttctcaa 81480
attggtaaaa atacaacaga tattggttta ttaaagcaat ctactactac aatacaagat 81540
ggagtgcttg aactagacac tcgagtgtca tttatcgaag aagatgttg agtttttaat 81600
ccttctcttg atacgcttca acgcccaatt cgcgatgatt tgtattggat taaaaaagaa 81660
atggggcaat atccgggcca ggatataaat ggacaagctg taaccggaaa tgaagcgacc 81720
gggatgaaac gccgaattat taataactct tcagcaatta ataatacaa tgagcgttta 81780
tctaaactcg agaaatcttt ttctgactca gatgtaggtt ctttaacatc tgaagttaca 81840
agcattaggg cagaattagg gccgaaacct actggaacta ttgaccctat atattctcgt 81900
ttaacaaaa tgaatggtag tattggcggg cttgctatta acatggaaga cgtcatggat 81960
tccataggat ataactccgg tgtaacaagc attattggat tagtaaatac aaacacttcc 82020
gatattgtta gtataaatgg aaaattatct aactcaacga cgggagttag accaagatta 82080
gatattggtt aagctaaaat cgggagacgat gcttctacaa attcaatcaa tggaagaata 82140
aaaacaaaca ctaattcaat taacaattta aatcaaatg ttggggctga tacttcttcc 82200
ggattgaggg gacaagtagc ttggataaat caaacagtag gtattgttcc tagtggttct 82260
tctccatctc cgacttctgt gatttataga gtagaccatt tagaaactca acaagatgct 82320
actaatagtt caattcaaga tttacaaatt gaaattggtg ataactga gggacttaaa 82380
ggccaagtaa ttcgtttaa tactactatt aatggtactt cttctggcgg gacagtagaa 82440
caaaaaggat tgcttctctac ggtcaaagag cacgaagaaa gtatcaataa aataaaccta 82500

ES 2 685 551 T3

gatatgcaaa atcttattcc agaagccccg atggacggaa aggcttatgt gcgtagagat 82560
gggtcatggg ttgatattac aactttaact ccataatata aagggccgaa aggcccttga 82620
ggtaacttatg tctattcacg ctccacaaaa ccctaagaa ttaaaagacg ctattttaac 82680
tagacttggc gctccaattt taaatgttga actcacagaa gacatgattt ataattgcat 82740
tcaaagagcg cttgaattat tcggagagta tcattatgat ggtttaata aaggctatca 82800
tatgttttat atcggatgat atgaagaact ttataagcat ggagtatttg atttaagagg 82860
ctcaaatatt tttgctgtaa ctaagatagt tcgactaat gttggctcta ttacttctat 82920
ggacggcaac gcgacttacc catggtttac tgatttttta ttaggaatgg ctggtataaa 82980
tggcggaatg ggaagtctt gtaacaaatt ttacggccct aacgcttttg gtgcagactt 83040
gggttatttt acccagttaa tgacttatat gactatgatg caagacatgt tgtctccact 83100
gccggattat tggtaacaat gagctaata gcaattaaag gtcattggta atttccagaa 83160
acacgatatt attatcatag aagtttttac actagcttat tcgggagttg ataaaactgt 83220
tgaaacaaa gctggatatg gatatgcagg taaagccgac caatggctta tttctgacca 83280
atgggataat atggacaggt ctttgccaca acggcgtgct ggagaagacg caaacgtaa 83340
gcagggcgca tataataatc gttgggtgaa agattatgag actaccttag cgaagaact 83400
tctaggtcag gttttagcta aacaccaagg aatgcaatta cccggtggag tcaactctaaa 83460
cggagagaga ttgttagacg aagctgaaag agaaaaagaa agattgagag aagaattata 83520
tttactcgat cctccttttg ggattttgat tggtaattg agaggaatta aaaatgatga 83580
ataataattt attcgcaaag ttgaaaaata aaaacggata tgaaaaaaca aatggtgcta 83640
atattctcaa tccgtatgta aattttaacg ggataaaaa caccatca ttggcagaca 83700
ctcttgtagc tgaatcaatt caaatgcgcg gcgtggaatg ctattatatt ccaagagaat 83760
atgttaaacc tgaccagtta tttggagaag acttacaaaa taaatttact aaagcttggg 83820
tgtttgccgc ttatgttaac tcatttgaag gatatgaagg agctaactca ttttttagta 83880
aattcggtat gcaagtttcc gacgaaataa ctttatccat aaatcctgga ttatttaagc 83940
atcaaaccaa tggactgag ccaaaggag gagatttaat ttatttcaa atggataata 84000
gtttgtttga aataaattgg gttgaacctt acgaccggt ctaccaagt ggaactaact 84060
caattogtaa aataacagca ggtaaattta tttactcagg cgaagaactt aatccagaat 84120
tgcagaaaaa tcctggtatt gaaattccag aatttagtga attggattta tctccggtta 84180
aaaatcttga cggctctgct gatattggag aaattcaata cgaggaagtc gaccagatta 84240
ataaagaagc ttctgaattt gttaaagaat atgtagtaat aaacggacgc ggcattaatg 84300
acccgcagaa cactagccca tttgatgatg gttttatgtc ataaatataa ttataaacat 84360
actaggccct tagtggcctt tggagaaaaa attgttcgga catttttata actcgtcttt 84420

ES 2 685 551 T3

cagacggtac attttgctta tgggtgattt attctctaatt attcaagtag caagaacccg 84480
 cgaagacact ggaactagat acataaaaagt ccctgttact tatgcatcaa aagaacattt 84540
 tatgatgaaa cttacaacaaat ggacttcagt taactctcaa caagatggtg ctaaggttga 84600
 aacaattcct ccacgaatta atttacatct cgttgatggt atgtataacg gaacatataa 84660
 aactaatata tctaataagga ctgctcttca acaagctgat cctaaaccaa ctactatttc 84720
 tcaatttaatt ccaactccat ataaaatgat ttttgaattg ggaattttta cgcggtatga 84780
 agatgatatg tatcaaattg ttgagcagat acttccatat tttcaacctc atttcaacac 84840
 tacaatgacc gaacaattcg gtgatgagat tgaattcgaa cgagatatta gaattgtttt 84900
 tcaatctata tcagtagatg aacaaattga cggagacaac atcagtagac gtagacttga 84960
 atggtctatt atgtttgaag ttcaagggtg gatgtatccg ccgcagcgtg atattaaagg 85020
 cgaaatcaga acagtttatt tggattttca tgctaatacc cgtgaattag ttccagaagg 85080
 aattttcgaa tccggtgact cagaagttga accacgggat gtcaatgttc aggattgga 85140
 cgggagactct aaacaaactt attcttctaa tatacctatt cctactccgc ctgccctcc 85200
 agggccaaga attgtaaaag aagatgatta gtgaggaaaa atgagcgaac aattagatat 85260
 taccaaactc ttagatatcg gggaaatccc tggattgat ggggaagaaa ttccggtata 85320
 tgaaaaatta gaattagtag aagtaaaaag taatccaaat gaccgtaaac cagacttaga 85380
 agatgattac acggtcggtc gtaaaaatat gcattttcaa caacagatgt tgatggacgc 85440
 cgcaaaaata tttttagaga ctgctaaaaa cgcggatagt ccaagacaca tggaagtatt 85500
 tgctacttta atgggtcaga tgacgactac taataaagaa attctaaaac ttcacaaaga 85560
 gatgaaagaa attactgccg aaaacgttgg aacacaaggt ggcaatcaaa ctaataacat 85620
 tgaaaacgca acgttctata tgagttctcc tactgacctg atggacgaat taggagattc 85680
 atatgaatct caagagcgtc aggagaaatt agtaaatgga acagactcaa ccgtataacg 85740
 ttctgaatga cgctcatccg ctgaatgatg ccaataaaat tgtaattaa caccaggtc 85800
 agctagaag aatggttgac caaggaatta attggattaa atcgcagtgg gacgataagt 85860
 ggtatccaga aaaatttgat gattatttaa gaataaacia aattgtaaag attaaattac 85920
 aggggtgaaga cccagataat tttcagactt ttaaaaataa aaacgtaaaa cgttctaggt 85980
 atatgggtct tccaaaccta aaacgctcta atatcaaagt taattacacc aaggagatga 86040
 ttcttgagtg gaaaaaatgc cgcgatgata ttgtttattt tgctgaaaca tattgtgcta 86100
 tcacacacat tgactacggt acgataaaag ttcagttacg agattatcag cgtgatatgc 86160
 ttagaattat gcataaaaaa cgtatgacag tttgtaactt gtctcgccag cttggtaaaa 86220
 caactgtagt agctattttt cttgcgcaact ttgcctgttt taataaagac aaagctattg 86280

ES 2 685 551 T3

gtatthttggc gcataaaggT tcaatgtctg ctgaagtact ggaccgtaca aaacaagcta 86340
 ttgagttatt accagatthtt ctccagcctg gtattgttga atggaacaaa gtttctattg 86400
 aattagacaa tgggtcatct ataggagctt acgcgtcgtc tccggatgct gtgcgtggta 86460
 actcattogc gatgatttac atcgacgaat gcgcatttat tcttaacttc atagacgcat 86520
 ggcttgctat tcaaccagta atttcatccg gtcgacggtc taaaattatt atcacaacga 86580
 ctctaatgg attgaacat ttctatgata tttgggatgc agcaataact ggtaaatccg 86640
 ggthtgagcc atatactgct atatggaact cggthaaaga acgcctatac gatgataacg 86700
 acgtgttoga tgacggthtg caatggagct cacagacgat ttctgcttca tgccttgaaC 86760
 agthtaaaCa ggaacactgc gctgaattcc acggaacttc aggtactctt atttctggta 86820
 tgaaacttgc taatatggaa tggacggaaC taactccaga ttcttatgga tttagcaaat 86880
 ttaaagaacc agaagaaggT cataaatata tagcaacatt agatagtga gaaggccgcg 86940
 gacaagatta tcacgcattg catataattg atataacaaa tccaatatgg gaacaagthg 87000
 gagtgttca cagtaattct atttctcctc ttattcttcc ggatattcatt atgagatctc 87060
 ttattgagta caatgaggct ccaatthata ttgaattgaa ctctaccggT gthtccgthg 87120
 caaatctct ttatatggat ttagaatatg agggagtht ttgtgattca atgcaagact 87180
 taggcatgaa acaactaga agaactaagc ccgtaggthg ttcggcatta aaagattthaa 87240
 tagaaaaaga taagctaatt ttgcaccaca aagcaactat ccaagaattc cgcactthct 87300
 cagagaaagg gthtctatgg gcagctgaag acggatacca tgatgacttg gtgatgagcc 87360
 thgttattth tgcttgthta tccacacaaa ctaaattcac tgaatatgct gaaaaagatg 87420
 atatgcgtct agcttctgaa gthtctcagc gtgaattaga agatatgaat gacgattacg 87480
 caccagtagt thtcttgat gcagthggccg gggccgagta caaccCaact gaacacgthc 87540
 thtgcgtthg ataaatatac taaagcacac atctagagga thtattcatg gctthactct 87600
 cgcggggcgt tgagctcaaa gaaactagth tacaagcac tattgttaat aatgctacag 87660
 gccgtgccgc tatcgtgthg aaatthcaat ggggtcctgc atttCaggta attcagthaa 87720
 ccaatgaagt tgaactcgtc gattthattg gtactcctaa tagcgaact gctgattatt 87780
 ttatgtcagc tatgaacttc ttgcaatagC gtaatgattt acgtgtagca cgtgcagthta 87840
 atcgtgacgt ggcgaaaaac tcttctccta ttgcagaaa tattgaaacc acaatthccg 87900
 cggctgthtc taactataca gthggcgatg ttatccgthg acgtcataat atggatgthaa 87960
 ttgaaactgc tggtaaagth actcgtgtag atcgtgacgg taaaattctg ggagthgata 88020
 thctactgg taaaattatc gcttatgca aaagtactaa ccaatatcca gacctagthc 88080
 caaactggac tgcagaaata gcttcaagth ctctggcgt atctgthact attactctg 88140
 gaaaaattat cactgattct ggtatththg taactgaacc tgaaaatgct tatgaagcta 88200

ES 2 685 551 T3

ttcgtaatac cactttccag aacaatttga aaaaatatgg tatgccgggt gtagttgctc 88260
 tttatccagg tgaatcggc tctcaacttg aaattgaaat tgtttcaaaa gctacgtatg 88320
 aaaagggcgc ggcatctgaa ctttcaattt atccaacggg cgggaactcga gttactaccg 88380
 cacgggcagt atttggttat ggtccacaaa ctgatgacca atacgcgatt attgttcgcc 88440
 gtgatggagc aattgtagag tcagctgttc tttcaactaa agaaggcgaa aaagacattt 88500
 acggaaataa catctatatg gatgattatt ttgccaaagg ttctagtaac tatatTTTTg 88560
 gaacagcaat aggctggcct aaaggTTTTt ctggcatcat caaattgaac ggcggcattt 88620
 ctgcgaactc agctgttacc gcaggcgatg taatgcaagc atgggattta tttgctgacc 88680
 gcgaagcatt gcacgttaac ttacttattg ctggcgcgtc tgcaggcgaa agtttagaat 88740
 ttgcttctac tgtgcagaaa cacgtagttt ctattgccga cgaacgcaa gattgtcttg 88800
 ctttaatttc tcctccgctg gaaattatcg taaatattcc gttaactcgt gctattgata 88860
 acttggttaa ctggcgtaca gcatcggcag cttataccga cgataacatg aacatcagtt 88920
 caacttacgc atttattgat ggtaactata aatatcaata tgataagtac aatgatgta 88980
 accgttgggt gccactttct gctgatatgg cgggtctgtg cgctcgtact gataatgta 89040
 gtcaaccttg gatgtctcca gctggttata accgtggtca aattctgaac gtaattaaac 89100
 tagctgttga agctcgtcaa ccgcaacgtg accgtttgta tcaagaagca attaaccgg 89160
 ttactggcac aggtggtgat ggttttgttc tgtttggcga taaaactgct accaaagttc 89220
 caactccatt tgaccgtgtt aacgttcgtc gtttgtttaa tatgctgaaa acgaatatcg 89280
 gtaattcatc gaaatatcgt ctgtttgaga ttaacgataa ctttactcgt tcttcttcc 89340
 gcatggaaac tagccagtat ctgcaggaa ttaaagctct tgggtggtatg tatgagtatc 89400
 gcgtagtttg tgatactact aataacacc ccatcggcat cgatcgtaat gagtttgttg 89460
 caagctttta tgtgaagccc gcgagatcga taaattatat taccctcaac ttcgttgcaa 89520
 ctgcgactgg tgcggtttc gacgaattga tcggaccgca ataatatctc actgggcctt 89580
 cgggcccttt ggattaaaag tgattatctc taaaactgtt aagataaaaa tcgttcctca 89640
 gaacttcaag tacttctcta atcttgata taaactatct ccgcttgag cagttaaaca 89700
 tggatttgaa tattattcta tcgatgttag tgtagagcat ctaaaacctg gatcaaatat 89760
 tgatgtagaa tgtgtatgtg ataaatgcag tgagcattat actcaaagat tttgtagaaa 89820
 tactgatgta tgttatgaat gtagaagtgg aaaatttaag ctcggaata aaattggaac 89880
 taagaacaaa ggaaaaatct tggtttctat gcacggcgaa aatcatctc gttggaatcc 89940
 aaacaaatca gactacaata agtacgcttc tgaagttcgt cgcataacca atagaaataa 90000
 atcgatttat tcaaagtggg aaaatttcga taaaatcgga ttatgtggtg tagaaggagc 90060

ES 2 685 551 T3

ttatcagtta gatcacaagg tttctatcaa atacggattt tatcatcata taccagcaga 90120
 aattataggg tgtattgaca atttagagat aatcacttgg gaatccaata gagataagtc 90180
 cggtaaatct agtatcgatt tatgggattt acttaagtga tcatagaatt aacttaggga 90240
 ccttctaacg aggggccata aatatataca gatcacacaa ttaattcgt ctcgatggtt 90300
 ctggtgaatc tggagctata taaataaaca catagaggtt attatgtttc ttgatgacat 90360
 gactcgtgca tttgagctcg gcgacttagc tcgctcctaac ttgtttgaag tagaaattcc 90420
 gtaccttggc agaaacttta gctttaaatg taaagctgct ccaatgcccg ctggtatcgt 90480
 agaaaaagta ccagttggtt atatgaaccg taaaatcaac ttagctggtg accgtacatt 90540
 tgatgattgg actgtgacta tctataacga tgatgctcat actactcgtc aagctatcgt 90600
 tgactggcag gctatctgtc atggtcaagg caacgaaatt actggcggta ctccggctga 90660
 atataagaaa actgcggttg ttcgtcaata ccatcgtgat ggtaagacag taactaaaga 90720
 agtaacaatc accgggctgt ggccaactaa cgttggtgaa gtacaaatgg attgggattc 90780
 gaataacgag atagaaacgt ttgaagtaac gtttgcatg gactggtggt tgtaataaat 90840
 atattcaaac ctcaacttca ttgtttgaat atgttgcact tatcttaciaa tttatacggg 90900
 gaataaactt ccccgctcatt ttttagatgc tgcaaaaactg ttataaataa gtatatgctt 90960
 attacccctt cacgggagact ctaatgaatt tcaatatttt aagtcttttt gctccttggg 91020
 cgaaagaaga cgaacaaaat tataaagaac aaattaaata tgacttagag tctattactg 91080
 ctccaaaact ggatgacggt gcgcatgaga ttgagcttc agccaatgaa gcttcttata 91140
 acggcctggt ccaaaaaatg ctaggaagtc atgaacctgg catgaaaaat accagggagc 91200
 ttatcaatac ataccgtaat ttgatgaata attacgaagt tgataacgct gtacaagaaa 91260
 tagtaatgga ttctatcgtata tacgaagacg gtcacgaagt tggtgctatt gagcttgata 91320
 caacggattt tagtcaacgt ataaaagacc ggattattga agaatttaac gaagttttaa 91380
 attgtcttaa ttttcaaaga aaaggcgtg atcatttttag gcgttggtat atcgattcca 91440
 gaattttctt tcacaaaata ataatccaa aaaacgtcaa agaaggaatt caggagctcc 91500
 gtcgtttaga cccacgaaat gttcaatata tcagagaagt tgtaactgat atggaacaag 91560
 gagtaaaaat tgtaaaaggg tataaagaat attttatata cgacaccggc aatgagtctt 91620
 atcaatgcca cggcagaacg tatgatgccg gcacaaaaat aaaaattcct aatctgctg 91680
 tagtatatgc tcattctggt ctagtagatt gtactggaca aaatataatc ggatatttgc 91740
 atcgggctgt taaaccggct acccaactga aattgatgga agatgcttta gttatttacc 91800
 gtattaccgg tgctcctgac cgtcgtgtat tttatattga tacagggaa atgccttcac 91860
 gaaaggctgc gcaacacatg caaaatatca tgaacacgat gaaaaaccgt gttgtatatg 91920
 atgcatctac aggtaaaatt aaaaatcagc aacacaatat gtccatgacg gaagattatt 91980

ES 2 685 551 T3

ggttgcaacg tctgtacgga aaagcagtaa cagaaattga tactcttccg ggtatgtcag 92040
 gaatgagtga tatggatgac gttcgttggg tcagaaacgc tctttatatg gctttacgag 92100
 ttccattatc tctgtattcct aacgaccaac aaggcggagt tcaattcgat gctggcacat 92160
 ctatcactag agacgaatta agttttacaa aatttatccg tgagcttcag cataaatttg 92220
 aagaaatcct cttagaccct cttaaaacta atttaatttt aaaaggcgtg attactgaag 92280
 atgagtggaa tgatgaaata aataatatta agatttcatt ccaccgcat tcatatttct 92340
 ccgagcttaa agacgctgaa atcatggaac gcagaatcaa tatgcttcag atggccgaac 92400
 catttattgg taaatatatt tctgcatcgtt cagctatgaa agatattcct catatgagcg 92460
 acgaggaaat tgaacaagag gctaagcaaa ttgaacaaga gtctaagag gctcgttacc 92520
 aagcccaga aatcaagag gatttctaag gaaagtcaa tttatttccg catgcttacc 92580
 caacgacctc gttcaggcac gtaagctttt tgaagcatc atgcttgaaa ggactacgga 92640
 ttttaattgg gaacgcaag ttgaaattgc gcgttcgtt ttaattgaag gcaagagcc 92700
 aaaagacgaa gatgagtcag atgaaaaaga taaaaaaga tctgacgag ccatgaagg 92760
 cgatgacgaa gatgaggata actaatgtt cttatccctg aagaccatga attagtaatc 92820
 gaaaatgtcg agactcttat tccagaagct cagggccgtt acgagtcatt atcaaaagcg 92880
 ttaagcaaag acgatataaa tacaattgta gaaacatga ttgaaaccga taccgattta 92940
 gcaattgcac tctggttcaat taacgaagat atgcaaatta acgaatttat cgtaagcat 93000
 gtttcaagta aaggcgaat aactcgaact aaagaccgag ctactagagc tagaaacgca 93060
 tttcaacta caggattgtc taaagctaaa cgcgccaaa ttgctcgtaa ggcaaccaag 93120
 tcaaaacgcg ctaatccgct aggacaagct cgtggacttc gtaaactgaa gaaagctatg 93180
 aagcgcgca aagcgttagg attaagctaa tgaaaaaata tggtaaccac agaaaaattt 93240
 gggagcaggt taatggtcct ataccattag atgaatttgg acgtagttac catatacatc 93300
 atattgacgg aatccagcg aacaatgaat tatcaaatat attatgctta agcccaaag 93360
 accatthtga attacacagc tctcaaggcg atttcggggc agcgttttta ttactgaata 93420
 accatthtgc tttatccgca gaagagcgt ctgatattat atctaaggca aattcaaata 93480
 gatgaaaaa ttattctgat gctgaacgca aaagcataat aaataaaat agaaattcaa 93540
 atatatttac ttggtcttct gaaaggcttc gaagagagac tgggtgctaaa attagtgcac 93600
 cacactcagc caggaccaa gagcagaaag agcaagaatc aatattaaga tcttcttcta 93660
 taaaatctgc ttgaaatct agttcatttg acgctcaaag agaacatag tcaactaaag 93720
 ttgtatgtcc tcattgcgga agggaggagc aaaaagctgc tatgagcaga taccatthtgc 93780
 acaggtgcaa atatggaaga gcagttatta attgagaact ggggttacc cggtgagata 93840

ES 2 685 551 T3

aaagaaggaa aacctctaataat tgaatcagta gattcaaacy gagaaaaatt gcctcctggc 93900
ttgtatattg aaggaatatt cctccaagct gaagttgtga accgtaataa gcgtctttat 93960
ccaaaacgta tcttggaata agctgtcgcct aattacatga aagaacaggt tcagactaag 94020
caagcattag gagaattaaa ccatccacct cgcgctaatag ttgaccctat gcaagccgct 94080
ataattatag aagatatgtg gtggaagga aacgacgtat acggacgagc tcgtattatt 94140
gaaggtgacc acggtcccgg agataaatta gcagctaata tccgagcaggt ttggattccg 94200
gggtgtttcaa gtcgtggact tggttctttg actgaaacta acaaagggtta taagattgtg 94260
aacgaaggtt ttaaaacttac tgtagcgtt gatgcagtat ggggaccttc cgctccagat 94320
gcttgggtga ctccgaaaca aatttcggaa ggcacacaag attcggcacc agctgccaag 94380
aaaagtgtg atgaagcatt taagactctc gcagagagtt taaaagcatt ataataata 94440
atgtaactta acaacaggaa catcaaatg ctgaaacaag aacttatcgc tgaatccggt 94500
cgcgtggaaa tcgcggtaga actcgcagc gttttcgaat cagttgaact ttctccgaa 94560
gtaaaagcta acttcagcac tgtattcgaa gccgcagtt aaaaagggtc cgctgacctg 94620
gcagaaaaac gtattaatgc tctggtagaa gcagcagaag aaaaaggtta agacgaaaaa 94680
gaaaaagccg aagaagaagc tgaaaagaaa atcacagaag ctgcttctaa atttttcgac 94740
catttgccca aacaatggct gagcgaaaac cagattgctg ttgaccgtgg tattaaatct 94800
gagttgttcg aatctatgct ttctggaatg aaagaactct tcgttgaaca caacgttgta 94860
gtcccagaag aaagtgtcga cgttgtcgcct gaaatggaag aagaactagc tgagcagaaa 94920
gaagaaactg cgcgtctgtt cgaagaagtt tcaatgcgtg atgcttatat caattatgta 94980
agtctaccg ttgctgttaa tgaagccgtt aaagacctga ctgaaatctca gaaagaaaaa 95040
gttgaatctt taactgaag tatggaatat tctgatgctt ttggttccaa acttgaagca 95100
atcgtagaaa tggttaaagg tagtttttca gaaaatgagg cagtaaatga aagcataaat 95160
actgttgata ctgaggcaac tggccttaat ttcgtaactg aagcgggtgc tgaaccgtct 95220
gatccggcag aaaaagtagt agctccttca atggcagcat acttagctgg tgcaaaacgt 95280
ctctattaat ttaacaaggt tatacaacac atgaaaaaga ataaactcgt agaaaaatgg 95340
cagccgctgc tggaaaacga agaactgccg gaaattgttg gtgctagtaa aaaagctctg 95400
attgccaaaa ttcttgaaaa ccaggaagca gattttaag tatctccgga atacctgat 95460
gagaaaatcg ctcaagcttt cggttctttc ttgactgaag ctgaaattgg cggagaccac 95520
ggttacgatg ctcagaatat cgctgcaggt cagacttctg gcgcagtaac tcagattggg 95580
ccgctgtgta tgggtatggt ccgctcgtct atccctaacc tgattgcttt tgatatctgt 95640
ggcgttcagc caatgaacag ccctaccggt caggttttctg ctcttcgtgc tgtatacgg 95700
tctgacccgc tggctgataa agcaaaagaa gctttccatc cgatgtattc tccggacgca 95760

ES 2 685 551 T3

atgcattctg gtcaaggtgc cgctgagaaa ttcgctaaat tgaccgctgg cgttgctatc 95820
actgaaggcg atatcgttgt tcatgatttt gctgaaacag gtcgcgctta tctgcaggct 95880
gtagttgctg taactccaga tgctggcgct actgaccocg ctaaactcga cgctgctgta 95940
gttgctctga tggaagctgg tcagctggct gaaatcgctg aaggcatggc tacctctatc 96000
gctgaacttc aggaaggatt taacggttcc cagaataact cttggaatga aatgggtttc 96060
cgtatcgata aacaagttat cgaagctaaa tctcgccaac tgaaagctgc atattccatc 96120
gaattggcac aggacctccg tgctgttcac ggtatggatg ctgacgctga actgagtggc 96180
atthttggta ctgaaatcat gctggaaatt aaccgtgaag ttgtagattg gattaacttc 96240
tctgcacagg ttggtaaatc tggtatgacc cagactgttg gttctaaagc tgggtgattt 96300
gaccttcagg accctatcga tatccgcggc gctcgttggg ctggtgaaag ctttaaagct 96360
cttctgttcc agattgacaa agaagctgca gaaattgca cgtcagactgg ccgtgggtgct 96420
ggtaacttca tcatcgcttc ccgcaacgta gttaacgttc tggctgctgt tgataacttc 96480
gtatctcctg ctgctcaggg tctgggtcgt ggttttgaac ctgataccac taaagcagta 96540
ttcgtcgttg ttcttgccgg taaatcctgc gtctatattg accagtatgc tcgtcaggac 96600
tacttcacca tcggtataaa aggcgctaac gaaatggatg ctggtattta ctacgctcct 96660
tacgttgctc ttactccgct tcgtgggtcc gatccgaaga acttccagcc ggtcatgggg 96720
ttcaaaactc gttacggtat ccgtattaac ccgttcgctg attctgctgc acagcaacct 96780
aaaggccgta tcgtttccgg tatgccttct ctggtttaact ctggtggtaa gaacgcttac 96840
tttagacgag tttacgtcaa aggaatttaa gatttaacct taattaaggg aaccttcggg 96900
ttcccttttt tcgtttttga tgtaaaacaa tattataaat aaaatatatc acaaaggaa 96960
agcgcaatgg caaagattaa cgaattactg cgcgagctca ctacaacttc tagcagctct 97020
ttagctcgtc ctaatttggc tgctttgacc cgtgctacca ctaaattaat ttacagcgat 97080
attatcgcag aacaacgtac caatcaacct gtagcggctc tttatggagt aaaatatcta 97140
actccagata atgagtttag ttttcaaact ggtgctactt atggcggaca aatcagtgaa 97200
aaagaccgtg aaactattcc agaattaact agtaaaactc aaacacttgc agttgggtgat 97260
tattttaaat atcaaatgt cgtgtataaa gctttacaag ctaatccggt ggcatctaca 97320
agcgcaacag atttatcaga cgcactgcaa gaaggattaa tttctcttac ttgocgttta 97380
gttccagatg ctgctaatac tgaaaaattt gaagatactg atgttgaaat tagtagtgct 97440
gtatttgaag taaataaatg gaatgctcct gttaaaactc gtaaattgaa aacctcgttg 97500
actgtcgaac ttgocgagga tatggagtca aacgggttcg attctccggc atttttagaa 97560
gatttattgg ctacagttat ggctgatgaa attaataaag atgttcttca gtcactgatt 97620

ES 2 685 551 T3

acggtgtcta agcggtacaa agttacaggc gtttctgata atggattgt agacttgagt 97680
 tacgcaaatg ccccggaagc ttcacgcaa ctgtatgaaa tcgtgtgtga aatgaattca 97740
 gaaattcaga aaacaacttc ttattcgggt acttacgtag tagcttcttc tagagcagcc 97800
 gcattgctgg caggttcagg ctggttaaaa catcgtccag aagatgatga atggttgctc 97860
 tctaccgctg atggatatct gttaaatggg cttcctgtat tctgcatgt aaatagtcct 97920
 ctggattatg ttacagtagg cgtaaagaa aactacgggt gaaaagaagt agttggttct 97980
 attttttacg ctccatacac agaaggatta gacctagatg acccggacca tatcggtgca 98040
 tataaggtaa ttgttgacct agatagtttg caaccatcaa tttcattgat gatacgttat 98100
 gctttgtctg ctaaccgta tacagtagct aaagatgaga aagaagctcg catcatagat 98160
 gctactgaca tggataaaat ggctggacaa agtgatatgt catatttggg tggggtaaa 98220
 ctgcctaaaa taatttatga ggcgccttaa tgcaaaaaat agataattta attagagaat 98280
 ctactgtctc atcggccaac tcgcttgcc gtctaattt attgtcatat acaaaagcta 98340
 caaataagcg tattttcaaa tctctcgttg ctgaacagaa aactaatcag ccgattgctg 98400
 cgttatatgg aatacgtgtt cttaatccag ttgataaaat gacatattta ggcggcgcta 98460
 cttatgctgg tcaaatgggt ttgtctgaac gtgaatcatt accttagct tctactccat 98520
 cccaatcttt taataaaggt gagatgtttt tatttgaaga tgttgttttt aaagcgtag 98580
 aagataatcc attcgtgga acagctgaga ctgatatgag agaagttatt tcagaagcta 98640
 tcgctgctgg acatatcaga atggatctg acgccgctaa cacaaacaag tttgaaaatg 98700
 gtcaccacaga aattgccgaa gctggatttc gtattgataa atggcaaacc gaagttaaat 98760
 cccgtaaatt gaaaacctca ataactgttg agtagcaca ggatttagag tctaaggtt 98820
 ttgacgctcc aaattttatc gaagatgttt tagcagtaca aatggcggaa gaaattaata 98880
 aagatgttct tcagtcattg attacagtgt ccagccggtt taaagtacaa ggtatatcgg 98940
 aaaaaggtgt tttaaattta acggatccta aatacgataa tgctcaagac cgcgcgcgta 99000
 ctctttatta ttatatgtgc gaaatgaatt ccgcagttca gagacaaaca tcattttctg 99060
 gtacatacgc agtagcttca tctcgtatg ccgcgatttt agctgcatcc ggttgggttg 99120
 aaaaatcaga agaccaagat gagttagcat atggtgtatt aaaaaatggt ttgccactct 99180
 atgctgatgt aacagccca tgtgattacg ttattgtcgg tgtaaagct gatttaggtg 99240
 aaggacagac ggttgcatca ctgtattatg ctccgtatgt tgaggggcta gatgatgttg 99300
 atgaagaagg tgatacttct gttggtgagt tcaaagtaat tgttgaccca gatagtttac 99360
 agcctactat tgctctttta gctcggatg cattaactgc taatccatat acagtagcta 99420
 aagatgagaa agaggcacga gttattgatg gtgtgacat ggataaaatg gctaatcaaa 99480
 gccaatatag ttcttatctt ggcgttaagt taccaccgct tgagaaataa gaaaaaaggg 99540

ES 2 685 551 T3

ccttcgggccc cttataaaact aaatatatca aacttcgggag cataactgttc ttgtagctct 99600
 tcgaaaaactt tcttatcatt caaatttgta caaggatttc cgtgttgtct tgcaatacga 99660
 gtagctatac gagttccacc ctgttcttcc ccatttctta ctggacacca ataataaacg 99720
 cggccaaccg gtgacataca atcttctccc aaaacttgca tcgcatttcg acagaacaat 99780
 gtctttataa tatctcgttc agaatccagc cctggataag cttgcttagc tttgacgtaa 99840
 ctctttatac gagattcatt acttaaatca gaccagcaaa ccacgccaat accggtgtgg 99900
 caatgattaa acccatcata aggaataatc ctaagcgaaa gatgtctatc atatctgctc 99960
 aaccaagctt cgtctgagcc tggagctcca ccagaataag agaaatgacc agcctccgaa 100020
 aaggccaatc ccattaaact cattaagtca agatactttc ttggtgcttc tcttgaccgc 100080
 attaagtcta atcttaactt acgatttcta gccatttttc tctgatagta ttactcacia 100140
 cagtctgaag ttctcgtttt acgaggtccg gattatcagc atgaacaata tcaaacctt 100200
 ctcgtttagc ttcaataaag atatcctgta ttgtcagacc cataacctta ccgaagtctt 100260
 tagctttaac ttgcgcaata tgactaatca cgtagatac acggttccac gtagagtatt 100320
 cacagaggtt cgccagaacg gtcgagtcgt tactagttaa tacagcttta ggtttaattg 100380
 gcttatcaga tttttcttc tcaagtgaatc tggagttctt agatttaatt gcaatgcggg 100440
 tgccattatt aaagaaatca ggataaactg gtttttagtac gtaaccttca gcaacattat 100500
 catctgtcac taatgggtca aatacacaca aattgacttc tttcaaatca tcttttgctg 100560
 cttcgttata agctttgatt acagatgtaa aattatttg taattgaata agttcatcaa 100620
 aagaaccaca tccaataaat ggagccattt taaatccgaa ttcgttacag aacgaagtca 100680
 tcatcatatc gtccatataa agaacattac cattttgagt atttactaga atgtcaaata 100740
 cataaaagtc tttttcacca taatcaactt ctttctgaat tccttgaccg gcgaactcac 100800
 caaaaatttg ataagaactt actgaaccaa gttcattcgc attcatgcat cgttgaatag 100860
 ttttaataga ctcgtcataa ttcttcaata taatttcgtg gccatagaat gattcactag 100920
 gaagaatggg accactgcgc ttgcacgcag aaactgagtc tttggatacg atgattgaga 100980
 aattagtgcc atgaatttt tcacgagcta cccacaaacc gccatcttta ccttcaaacc 101040
 gaattttaga aataaattta ttgttgtagt ggttttcaag agaggagtac ttcttaaaca 101100
 tttttcacc attataaata gattaatatag agaacttcta ttcttttccg gcagagtgtg 101160
 atggttacta gatattatcc ttgaaacat tataccat aaattctta agcattttac 101220
 cacgtaatca taatatacgt gccggaaatt tggcattggt tccagtatgc cgtaaatcct 101280
 tcatctttta accatgacat gatatttctt ttgaaattag tttcttttg gtagaaaacc 101340
 agttgagtct tcccattttt ggcagcatta ttaattgatt cttcaattag ttcttttgc 101400

ES 2 685 551 T3

ttaacaaatc cttcattggt ataagaatct gctaagttac ggtatTTTTc tgataataac 101460
 atttagacct cgcttggaat aatacgaata tCGatgaaac taaaatcttt tgattgtcgt 101520
 aattcaatct gatttttatc accaacttca ataaccacta tttcatttaa ttcgatttca 101580
 gcgatattaa aagcaaatcg gtttttaatt atgttataaa gtatcacaag ataatggtca 101640
 ttgtaaaacg aactactatc tccaaaagaa tacgataatt ttttcataaa atctttgatt 101700
 gaacaccatt tgttcacacc aagcgatgct ggagcaaaca aattttcata cagcatataa 101760
 tcaatgatgt cagtaacaac tagttccgag tctatcagca cttgagttaa gtttttcata 101820
 ctattcctct cattttatta acaagtttct tacgacgaat attaacatca atatttgata 101880
 agtgtttacg ataaacaatc ttctctttgt ttttcgcttt atctcttgcg gcctcaactt 101940
 tagtaaacad taaagccgCG tcaaaagcac ttattccacc tataatTTta gcaatatctt 102000
 taaatgactt gccgTTTTca tgcacatgct gcactttaat ttctgTTTTc ataacatct 102060
 cttcgttggA attgaattca ttgtaatcat actttagaaa agcaaaaagG gccgcaaggG 102120
 cccttcatgt tatggataaa taataccagc ttctaaagca gaacgatgca caatatatcc 102180
 atttctagat tcctgaacat caacttctgg ataatcatta agcatttttg ctaataccgc 102240
 aagatgacaa taatatggtg tatcagcttc ggtagctggt ttccaatctt taccttcttc 102300
 agtgagcttc tggatggcat ccataaccCA ccagccaacc caaatataag ctgaatgacg 102360
 ttgtggaaga ggatgaacat aatcagtgG gcattcttcc ggaacaacag gttctgctgc 102420
 ttcaacagta acagacacat taccggtttt aactgaatct gtaaatccag attgtgacac 102480
 agtaacttca caagcatatg tcttcaagcc ttcagtagat tcagatacta ctcttggtgc 102540
 ttctgtcgag ttgtcatccc atttatacgc aagagtagca ccaggaatag cagggtttat 102600
 agaagctgtc aaattgaacg gaacatcaac tgttgcagta gacgggctcg aaatgtcaac 102660
 agtgaactca gggaaagtat tattttcaac agtaataact accgctctg gcgttatagt 102720
 ttgattgtta taatccggtg cagaaacggt aattaaaca gtcaaagaaa caggtcccgc 102780
 gacagtagca gtacgagtaa tatctttagt agtttcacca gtagaccaca aataatcaaa 102840
 tgttgcacca cttggggcac cttcaacatt tgcagaggct ttatattcct gtccaacttt 102900
 aaccgttggA gtagaagttg ataatgtacc ggttgcagtc atagttttat tattgactgt 102960
 aatggtagtt tgagcttctg cggtttcagG ttctccttcg gctggggttg tggttgccac 103020
 aaccttaact actttogaac ccgccggact agcccgatg taatccatgg tagcaataac 103080
 agaactctgt ggaaccccat caacggtcca taaaaagat tcggtacctg cagcagccgc 103140
 gccgctcca gtagcagtaa atttagtcgt tgctcctatg acagctgtag gcgttaaagG 103200
 ggcaattggt acggtaaatg ccatatttcc tccaaggagc ttttgctcct tttatTTTTg 103260
 tttagtataa gcgcacaaaa gatgaatttc ttgtttcgcg gataagaata aaaccgtcgc 103320

ES 2 685 551 T3

gttgaatata ataaatcaaa cttagaagag tttgatgcmc gtagcatgt ggaaaagaca 103380
 atggctcttc tttccagtca ggattttcag aaatccattg ataaatccac caaggtaaag 103440
 tataataacc tggattttta cccatcagtt gaaaatgagg attaaatgat tcggggagag 103500
 aaaagctttt attttcaaca accgcagtat catcaataat cttcattatt tcatcagcag 103560
 aggcagtttc tggaatacga actgcatctt ctggaatttc tttggttttc gccacttcta 103620
 aaacagtaat ggtttcttcg gctggagagt caataataag ctctttgact tctactttat 103680
 cttcgggttg aaccaaactt ttttgttctt ctttatcgtc gtcaattaag tcagaaattg 103740
 aaataccatc attatcttct ggaagaggag catcagcag cttttcaaat tcagcttcta 103800
 aatccaaaag catatcttcg aatgacttag ttttcttcaa ttaataacca aattgagatg 103860
 cgtactcatc gagcttatct ttagcttctt tcttttcaag tacacggatt tcttctatat 103920
 aattcatgct tagcatagtg ttgcctcttt agttatataa atatacttgt atttataaca 103980
 cggagatgtg aagttggaaa attgcaagta tcattatggt tatgaaataa ccaataatat 104040
 taatggtaa aagtatatag gaaaacactc aaccaacaat ttagatgatg gatacgtggg 104100
 ttcgggtgtt tttataaaaa aggccatcaa taagtatgga ttagaaaatt tcactaaaat 104160
 aattataaag aaatttgata catccaaaga agcttttgag tttgaagccg agatggtaac 104220
 agaagatggt gttaaaaacc gaatgtatta caatgcgaaa ccgggtggtt atggcggaa 104280
 ttatatgaca gaagagatta aaaagaagat gaaagagtca tctagaaaaa gatatctcaa 104340
 ttcgcctggc acaacattgg gaactacgtg ttatacaaat ggaaagaaaa atagattttt 104400
 aaaacctggc gataaaatac cagatggatt ttatattggt caagttattc caataaaaa 104460
 atgccgaaag ggggtgcgcc ttaaaccaac tacaactgga acattttggg ttaataacgg 104520
 aacaataaat aaacttatgc aaccgtcatc tgaaatocca gttggctttg ttaaaggtcg 104580
 cttgatgaag cgtggtatta atggtgaatt cataaagggt taattgtgga tataaaagt 104640
 cattttaaag actttagtca tgtttatata gaatgtgaag aatccattct attcgaacta 104700
 aaagactatt tttcattttt tgctgatggg tataaattta acccaaagt 104760
 aactggtcag gtaaaattta tttattagac cataaccgtc ttttaccttt cggtttagtt 104820
 ggtcaaatta aaaagttttg tgataacttt ggttacaat tttggattga ccaaaaaatt 104880
 tttgaaaag aagacttgct ccgtaatgac tttgatgaat ggtagggaa gctccagata 104940
 tactctggga acacaaaat tgaaccgat tggatcaaa aggatgctgt atatgaagg 105000
 atagtgaacc gcaggogtat tctaaattta cccacttctg ctggtaaatc ttaattcag 105060
 tgtcttcttt ctcgttatta tgttgaaaaa tatgaaggaa aaattttaat catcgtcca 105120
 acaattgcgt tagtagacca gatgattaat gatttttgcg attacgctt atttgtaaa 105180

ES 2 685 551 T3

cagcacatgc ttggtattcg atcgggtaca aggcgcgact cggatgctat gatttatgtc 105240
 gcaacctggc agactgcaat aaagcaacca aaagagtggg tttctcaatt tggtttgatg 105300
 atgaacgacg agtgctttga tggcgacaca ttaatcaaaa caccaaattg tgatgttaaa 105360
 attaaagaca tcaagcctgg tgataagatt tattcttata atgaagatac aaaagaagta 105420
 tttgaagatg aggtagttaa acttcataaa aacttaacta agtcatcatc tgaaaaaatg 105480
 tatgaactcg aatggacga cggtactatc ataaaagtaa cggtaacca taaattttta 105540
 acaaacagag gctgggctcag agccgatgaa ctactgaaa atgacgacat agtagaatgg 105600
 aaataaaaaat attacgoggc ccaagcggcc gcattctaac taagtctatg gtcaaaaacg 105660
 gtacaataaa tgctttaaaa gccatgtaca cgtggtgtat agataaacct agtgctttgg 105720
 tgtactgtta tgaaaataat tctattcaac ctaattgtaa attctgtggc gaagggtaa 105780
 attcaccgat taatagctat tgcaatccaa gatgtcaaat gaaacacctt ggoggatttc 105840
 ctaaagactg taatgttga aagaccccg ggaataaagg tcttaaagat aattctagac 105900
 attgcagtat agtaaatccg gaaaaatggg aagcagccaa gcataaata tccaagcta 105960
 attccggaga aaataacgga atgtatggtt gggataatga agaccagcga cggcgtcaaa 106020
 gcgaaactat aaaggctaaa atactttcag gcgaatttac tcctaatacc aataacagaa 106080
 gaacttcatt tgatgttgtg tatgatgaa aaaattacag aagcagctgg gaagcccgct 106140
 acgcttccat aaacaaaact gctgtacatg agagaatccg tgttccttat attggaaacg 106200
 atttaaagaa acacatttat atttcagatt ttttaaatcc ggaacaaaac gaaatcgtgg 106260
 aaatccgtcc ggcgtctcta tacgatgaca atcatccaaa aattgtggct attaaaaagt 106320
 attgtgattc caatggatat aaatatactc atattgatat agagtatttc tacgcgaacc 106380
 gtcatttgat agattacgat ggtttaggtg atgacacatc caggaaaatt acaaatgcga 106440
 ttaaaaagta taaaagaaat aaaaaaacct gacgttgat acaacttgca tgttaaaaca 106500
 aatcacaact attttgogaa tgggtgatta gcacataact gccacttagc taccggtaa 106560
 tcaatttcaa ctattgtttc tgggctgaat aattgcatgt tcaaattcgg tctttctggt 106620
 tctctgaaag atggtagagc taatatcatg cagtatgttg gaatgttcgg tgaaattttt 106680
 aaaccagttt caacatccaa attaattgaa gacggtcaag taacagaact taaaattaat 106740
 tctatcttct tgcgttacct ggatgaagcc acggttaaga tgaaaggtaa aacatatcaa 106800
 gaagaagtta aagctgtcac tggatttaaa agaagaaata aatgggttgc tgctcttgcc 106860
 aaacgattgg ctgataaagg cgaaaatgct tttgttatgt ttaaatttac tgcacatggt 106920
 aaagagcttt atcagatgat taaagacctt ggacatgaaa aagtttatta tgtttcaggc 106980
 gaagtgtcaa cagaaactcg taatgctctc aaagaaatgg cagaaaacgg taaaggaatt 107040
 attattgtag cttcttacgg agtattctct accggtattt ctgttaagaa tcttcatcac 107100

ES 2 685 551 T3

attatTTTTg ctcatggtgt aaaatctaaa attactgtat tgcaatcaat tggccgagtt 107160
 ctacgtaaac atgcgtcaaa aagcttagct acagtttggg atttaattga tgatttaggt 107220
 gttaaaccaa agtcagctaa cacaaagaaa aaatatgttc atattaatta tttgttaaag 107280
 catggtttag agcgtattca gcggtatgct gatgaaaaat ttaattacac tatgaaaact 107340
 atcgatcttt gaggaaacta tggaaattaa acaatttata cgtgaagcaa gcatcggttc 107400
 atttatgaat aaaatcgctc aatgccagac attagctgga ttagatgaac tggaagctta 107460
 ttacaagaaa agaattaaaa caactgaaat caatgacact gatgatatct ctattcgaga 107520
 cgctttggcg ggcaaaagaa tggattttga gtcagatgat gagtctgaag ttgaagaaga 107580
 tttctaatac aaaaaagccc cgaccacaag gaaggggcaa aaccaacaag ttggctatca 107640
 aactagact aaattagcaa ttgagtttcg tttaaatgct cttctgtatt ttcagatacc 107700
 ggcaattcaa cgacataatt ataacacggc ccaggatgaa caggaccttt atctgtgtga 107760
 acaaccaatg ccgaatcgat cggttgctta caaacagcgc agatttcaga cattgtttgt 107820
 ctcttttagt taattacata tctatttata cagttattta cccgcctcaa actgtctcat 107880
 ctcaataaca tgcttaattc caaaacctct ggatttaata gcatccattg ctctgagca 107940
 aaattcaagc aaaattcccc agtattgtaa actagtgta attttaagaa cttcagaatc 108000
 agctccaaa actgttttca tttcagactt ttcgtaacgg tccatgctaa aatcatctcc 108060
 atcaccacgt cccgtgtagt agtccaattt ctttttaaga gctgattttt tctgtgcttc 108120
 aatacgaagc atttctttac gaattgatga atgcttattt aaccattttc catacaaac 108180
 tggattatta gcagcttcgt attgtaattt agttgagtct aagattaat cttgtttcaa 108240
 ctcttctgt aaatcctcga gtttcaattc attacctctt tctgttcat ttgtaatctt 108300
 gttgttattg attgaaagga actaagacca ttataacct taatcactga aagcgtatca 108360
 tctattactt gaagcaagtt gtagtttaat ctgctcgata tcatcggat tatcaacaac 108420
 gctgaattga acttccacta taagcgtata atcatcataa actggagtga cattaactgc 108480
 taaatatcta atcctcggct cgtatgctcg tatagaagat tctatatttc gttgaacagt 108540
 gtcagcagtc aatggcgtca tattttcaaa taattggtcc gtaagcgagc aaccaaatt 108600
 tgggtcaaaa ggcctgcttc cttttctggt tgttataata cctaaaagag agtttttaat 108660
 tgcccgaagc ccgcgtgagc gcgctacgct tttatcccag tccattttaa attctgggtc 108720
 aatatctgaa tacaattttt ttatatcagc cattatatta acttaagaa ttctttaagc 108780
 ccctttatga tatgaacatg attttctccg cattcactgc atttaaccgg aactgcgagt 108840
 tgtactgtgg gttttagcag gagattttta atattaatga tatcgtcttc tgttatagca 108900
 gaatataaat ctctatttc tctgctgttt aaatcttcaa taccgatagt ttgcatta 108960

ES 2 685 551 T3

acgtgaatgg tttgaataca cgacgatatc atagaagcaa tgttctcatc ctogaaaaga 109020
 tttggatatac tgagttttat tttaaaatgt ctcaggttat accagagctc ctctggttca 109080
 tcgatacatg cgaatgtaaa gttaatcggc acttgtgttt catgtccgca ggaacacacc 109140
 catgtattctt ggtgattaac ctcacctaaa ctgtgagacc acaaatttac taacaataat 109200
 tcagattctt gcttgttcaa attttttagca tttgtacagt ttttaatcaa atctaatacg 109260
 ttttgcttta catgaccatt ttgttttagct atgattagat ttttatattc ttctagtgtta 109320
 aaagccctgc actcgatggc cttttcaccg attaggactt caaaattata gtcatagttc 109380
 atgatttact cctcttatta ctttatttat aaatattaat aaaggagacc acaatggcta 109440
 atatcatacg atgtgtgctt cctgatggcg ttcaccggtt caaacgggtt acagtccgag 109500
 attatcgaga ttttctgctt gttagaaacg atttactgaa caagtcatcg gacgagcaaa 109560
 ctaataatact aaatgaactt ttaaatgatt attttcccga atttcccga acttggagac 109620
 ctcatatfff tcttaaagtt tttaccgggt caataggaaa acaaaaata ccaattgcgt 109680
 tttcatgccc ggtttgcgaa aagaagaaac aaacattatt tgatttgcatt ttgaatgatt 109740
 taaaatctcc ggaagtagaa gttgctggtta ttaaaattta ttttaatttt cctgataaat 109800
 tttatgaaga taaagcccaa caaattaatg ataataaaa gtctgtttta tataacggaa 109860
 cagaaatfff atgggaagat ttatcagaag acgataagtt acaagttatc gacgctatag 109920
 atattgacac attagaaaaa ataataagtc aaatgacacc aatgagttta actcttaaaa 109980
 tgaaatgctg taaaactacc actataaaat atgaagattt tttaaatata ttttgtcttc 110040
 tattaatccc agatgaagtt tttagttttt atcagattaa ccatatgctg gtaaagaacc 110100
 aatacgatat gaacagcata atgaatatga tacctgtaga acgaagcata gctctttctt 110160
 tggtagagaa ggataatagc aaatgataac acaaattcca ggttttcca atttaagtat 110220
 aaaactttat caagattacg attcttggca aaccaaccga tacgtogagc ttgctgctac 110280
 cgtaataact ttaacaatgc gcgacggtct atatggtaga aatgaagggtg tattgcaatt 110340
 cttcgattca aagaatttac acactttaat ggacggcaga caaataatac aaatatccgt 110400
 agctaattca aatacaaaga aagtgcacaaa cagaatttat ggatgtaaac actatagcgt 110460
 atctgttgat tccaaaggag ataataatfff agctataaat ttaggactga tacatgaaat 110520
 agaagacctt aaatttagca gatgcttttt taatgatgct ggtgaatcac ttaaagaaat 110580
 gatcgggtgc atatatgaag ataaaccttt aatagctcct gctatcaaca caatcaacac 110640
 atacgttcct cgggttccgt ggactagcaa tataacaact tataagcagt acgtccgaga 110700
 tataggttta gctgtagata atgaccaatt tgtttttgta tgggaagaca tttatggttt 110760
 aaacatgatg gactataaca ctatggtaaa tcaagagacc acaaaagttg tagttggtga 110820
 acctaggaca ataggacaat ttgttaatga gcttgagtat aathtagctt atgattttga 110880

ES 2 685 551 T3

gtggctaact aaagccaact ctcatgtacg agaccctatt tttaacgcta ctatatattc 110940
 aactcattt atggataatg aaattccaag aatagtaact ggagatggta gcaatagtat 111000
 ttttgtttct aggtctggtg cgtattcggg gatgacatac aggaacggat atgaagaagc 111060
 agttcgtatc caaactatgg cgcaatatga tggttatgct acctgtaaaa tggttggaga 111120
 ttttgaaatg actccaggcg ataaaataaa tttcttcgat acaaagagac agttcagagc 111180
 tgatTTTTat atcgatgaag tcattcatga agtttccaat aatcaaagta taactactct 111240
 gtatatgTtt actaattctc gtagaataga gaatgttgaa ccaattaagg tgaaaaatga 111300
 acttaaacct gatacttcca attaagaaaa taaaatgcaa taataaagaa atatctattc 111360
 ctaagctcgg tttaaaacat catcatttaa taaaagaagt gagagaccta tcagaaaata 111420
 tggggatttt gttggattca atccaccag gcctcactgc agcagaatcc gacttagtgt 111480
 gtcttcattt attagaattc aacggtaa ataaagtctac tgtaacaaag gacggtttta 111540
 cttacaatat aatgacggt tatatatgcc aacggttaga atttcaatat caaggaatta 111600
 cttttattt tCGTtctcct gagaggtacg aagtttttac cacagtagat aaaatgctgt 111660
 cttcttgTtt tattaact aatttatccg acgaggcacc tgatttcctt agaatgccag 111720
 catttgTttc aaaatgggca gatgatataa caaacatgat agcaattcct ggtccacatg 111780
 aacctatcaa aggaacctct aaaatattag ggctatttga atgaaaaccg aaaacatgac 111840
 atcctttaga cgccgcaaag ttattgctga ttctaaagga gaaagagatg cagctgcggc 111900
 tgcatcaaat caagttgaat cattagattc tatagggtac aaattagact cagttcaatc 111960
 tgctacggag cttacatctg aagtaattga acagaaatcc aatgatatta tatccgctgt 112020
 gaatgacact acagctggtg ttgaattaac agccgaattt gctgagaata cttcaaagac 112080
 ggtaagagaa ttaacagatg taacatctgc gataagcgac aaaatatcta aattgacgga 112140
 tatgcttgag cagaaaatac aggcagttca acaaaaattt gttgatagct caaaggttac 112200
 cgatgatact cttaaagtca ttggagacag cattcctgag cccggtgaaa gtaatttacc 112260
 tgcaatcccg gaaaaaatat tcgataaacc tgaagaaaat aattctccgg atgctgattt 112320
 ctttccaact ttaccaagta aagccgaaga agttgataac aaaaaagact ccgataaaaa 112380
 aattcttgac actgaaaatt tgttaaaaga tttggctcggg actacaaaga ctgggttcaa 112440
 agcaacagtt tcaataacag ataagatata aatatgtta ttcaaatata ctgtgtccgc 112500
 tttagctgaa tcggcaaat tagctggaac ttttttgct attgtacttg gtatagattt 112560
 gcttagagcc cattttaaat attggagcga taaattcagc agcaactttg acgaattcag 112620
 tcaatccgcc ggagaatggg gtagtttatt gcaatctggt ctgggctctt tacaagaaat 112680
 taaaaaattc tgggaaaata atgactggtc cgggttagct gtggcaatag ttaaaggtct 112740

ES 2 685 551 T3

tgctgatggt ctttataatt taagcgaatt aatgtcttta ggcatttcaa aaatatccgc 112800
 cgctatntta agcgctcttg gatttgataa tgctgctcta tcaattaaag gtgctgctct 112860
 tgaaggattt caagcaagaa caggaaatga gctgaatgaa gaagaccaag atacattagc 112920
 tcggtatcaa actcgcgcaa ttcaagaagc gccggatgct tttgataaat tttccgaata 112980
 taagactaga gcttttgatt ttataacagc acgagataat aaaaacacca caacaacgga 113040
 acaagaacgg gaagctgaag ttaagaagt aaaatctctt ccagaagaag aattaaacga 113100
 gattaataaa aagagcaata acgctagagc cgctttagtt agatttgaaa aatatatggg 113160
 tgatgttgac octgaaaatg cgactaatat tgaatctctg gataaagctt acaataatgt 113220
 taaatctctt gttaatgatt ctgaactgaa taaagcccca gctattaata aggaattaga 113280
 agtacgttta caaaaagctg aagctagata tcagaaaatt aaaactgagt ctaagcctga 113340
 acctgctgcc ccatcagcct ctgaagacgt gcagaaagt caaaacatcg aaaaggcaga 113400
 acaagctaaa aaatcagatg ctaatcagag cagttcatct agcgttgta atgcccaagt 113460
 taataacgta aataatagta gaacaattca aactattaat cctgttactg ctacacctgc 113520
 tccgggtgta tttaaagcaa cggcgtaaa ctaaggaaaa attatgattg ttaaagagct 113580
 taaagatacg gctaaagaac tatggaataa aggcgaaaaa atttctgctg gtcaaagttc 113640
 tcaatcatct aaaattaa gactgtaac tgtacaatac ccgtctgagc gttcagctgg 113700
 taacgatggt acaggcaact tgagagttca cgatttata aaaaacggtc ttttatttac 113760
 cgcatacgat atgaattcta gaacctctgg tgatatgaga aacatgcgtc tgggagaact 113820
 cagacgtact tcacaagata tagtcaaac cgtgaccggt aaaaatacta aacaggttga 113880
 taaaatacct gttgctaata ttcttttgcc taggtctaaa tccgacgttg attcgacttc 113940
 gcataaattt aatgaogttg ctgattcttt aatttcaaga ggcgggggaa ctgctacggg 114000
 agttttaagt aatgttgcgt caactgctgt atttgggtgcg ttggagtctg taactcaagg 114060
 actaatggct gataataatg agcagatata caatacggct agaagcatgt atgctggcgc 114120
 tgataaccgc acaaaagtat tcacttggga cttactccg cgttctgttc atgaccttat 114180
 agctattggt gaaatatacg aatattttaa ttattattct tatgggtgaaa ctggtaattc 114240
 aacttttgca aaagaagtta aatctacttt agatgaatgg tataaatcca cttttttaga 114300
 tactttaaca octaccggtg ctctcaaaa cgatacagta tttgagaaaa taacttcatt 114360
 tttaaagtaac gttattggtg taagtaacc caccgtgtgg tatgtaagaa actttggtaa 114420
 tacttctaaa tttgatggta aaactgatat ttttggaccg tgccagatac aaagcatacg 114480
 atttgataaa actcctaacg gagttttcaa tggctgtgct gttgcaccaa acttaccgag 114540
 tacttttact ttagaataaa caatgcgtga aatacttaca ctcaataggt cgtcaatata 114600
 ttcggaaggt ttttaatgta tacttttagat gaatttaaaa atcaggcagc taatatagac 114660

ES 2 685 551 T3

ttccaaagaa caaatatggt tagctgcgtc tttgcgacta ctcttctgc gaaatcccag 114720
 cagttattgg accaatgttg agggatgcta tttaataatc ttccactgaa taatgactgg 114780
 cttgggttaa cgcaaggaga atttactcag ggcttaacaa atataataac ttctggtaca 114840
 agagatttaa ctagaaaatc tggcgtatcc aaatatctca ttggagctat gagtaaccga 114900
 gttgttcaat ctttattagg cgaattttaa gtaggaacat acctgattga ttttttcaat 114960
 atggtttata ctcaatcggg cttaatgatt tattctgtta aaataccaga gaatagattg 115020
 tcacatgaaa tggacttcat gcacaattct cctaataataa aaataactgg cagagattta 115080
 gaaccgttaa cagtgtcatt cagaatggac ccagaagctt caaattatag ggctatgcag 115140
 gattgggtta atgctgttca agaccggta acagggctta gagcacttcc aactgatggt 115200
 gaagctgata tacaagtcaa tttacacgct cgtaatggaa tacctcacac tgttattatg 115260
 ttcactgggt gcataccaat tagttgtgga gccccgaat tgacatatga gggagataat 115320
 cagattgctg tttttgatgt aacatttctt tatagagtga tgcaggcagg cgccgttggt 115380
 cgccaggcgg cgatagattg gttagaagat aaaactgtcg attcaataga taagataaat 115440
 cccgatttat ctctaaacgg aagtttaagc agactttcga gattaggagg agctggcggg 115500
 ggtatttcta atattgtaaa tagagtattc taaaaaggg gaccaacgcg gtcccttttt 115560
 ttagttaacg aaatacaaca aatcctacta cattagatat ttgattgtcc tcagcgataa 115620
 tactaattgc acacggaact tcaccaacta aattaccgga caatacgcca gaaatatagt 115680
 tatcagcttg tccttctttt accccaaatc tcggtaaagg gtgtaattga aaatttttgt 115740
 cagttccata caattcttga agcagttcat atgctgcttc attaaattca cgcgaaatcag 115800
 gtttagcatt tcaattaca atttcagtgc ttgcaatagc taaaatagat ttcataatat 115860
 gttcctcatg ttgatttagt ataattataa cacatcctc catggatgta aacggtcaat 115920
 cgacaaaacg atttgggtga tcgtcgaggt ctataaacga agctaaaaga gataaaacac 115980
 tggctctctc agatattttc ggggatttga caaaattacc aaaatcaatc aatccagcgc 116040
 ccaaactccc tcgttctgta tcatctgaat actctataac ttcaccagtt tccattaaat 116100
 ggtccccgtc ataaacaaca gtacattcag aaagtgttcc tgatgtcatg atttcagctt 116160
 gaatgaattt ttgattgctg tattccattc cgtcattata tgaagcatct gtgattttgt 116220
 taatttgaac catcgtacca cgaggtaaaa tgatttccat ttcactagtc atgttactta 116280
 aatcacctgg ataaatcaca ttaactttat gagcgcgctc aatagcccaa ccaacattaa 116340
 ctttaatacgc ctcttgttta actgggtcca ttttagactc ataatcgtct aatttaacgt 116400
 cttcaatgcc accgtcaata ttcaatacat tcctagtagc gtcagacgta aatgcgacac 116460
 cctgattacc tttccacccg ccaaaaataa tcggagctaa agaagttgat acataattcc 116520

ES 2 685 551 T3

taaaatagaa tactctgttt ttaaccaaag cttcatatat cggtttgcca attgtttgag 116580
 aacgccaaat tgtgattcct tctggtagtc tatcgctctt taaaaaagct ttatcctaac 116640
 tagaaatcgc ctttttgact tctttttctg ttaatgtatc atagttgtcg atagtgtatc 116700
 gaccgagtaa catattattg atatcagaat acgcagaacc aacatattct tttatgccct 116760
 gacgctcttc tttagtatat tgctttggag tgcggtacat agtaatatca cgaatattac 116820
 gagatactgt tttagcataa ccttgtaata gctcttttat aagcttaact ctttgcattg 116880
 tccatgcgcy ttcagcatgt tcttgctttt ctaaagcaga cataccataa ggagctgatt 116940
 ttatttgagc ctcaatgaaa ttatgcttat tttcttctaa tctgtcaagc atagtctgca 117000
 caaatgcttg catacttttg acagaagtta aattatcatc gccaatcgc tttaaaagct 117060
 cttttgaac atttttttct tctctttcaa aatccgtaaa tgtcttacct acgatttttg 117120
 aaacatgata gacaatttca cctgatgcag taagagctga tacagccttt gaagcttttg 117180
 agcttatagc atttaaaatc tctttggatt ctggaattat tttcgccgta gcaggtttac 117240
 taaattcagc ggcggtagct tcatagcgtt caaaatctgg gccttcaaaa cgttcagttt 117300
 ccaaagactg tgacatcgcg acctggcgac gagaaatttt agctcgagaa attacgcttt 117360
 gaactgaacg agtgtcattt tcctttgcaa tagatgaagc aattgccgtg tttttggaaa 117420
 cttgattgac ggttttaaca tcaacgtaaa cttcgcctac agcagtatca accttcttga 117480
 actcatccgt tgatatctct gggaccctg gaacggttga gaggtcaata tttttacgat 117540
 gaataagaat atatgcgtac ttcttatcat aatcccagag ttctttgagt ataacgtatt 117600
 tacctccagt gcggctacgg actaatcggc ccatgataat ctggagttga cgggcttctc 117660
 cgccaatttt agattttagt atacggaaca aactgcctc aattttatat tgacgcatag 117720
 atgaataaac aatattgaat acggtagaaa tagttccgat tgggtctgga cccaagtttt 117780
 tcattttaac caaagaacct ttttcgctca aagataaacat aactacgtgc gccatcttat 117840
 cgccaggctt aatattttta ttagtatcgc cgcctgacgt ataagtacac atacgaaaag 117900
 ccggcgtcgt accttggtca atttcgcca tagcaaaaat ctgtggtatt ttcgtttttg 117960
 gataaagatt tgtaaccgga aggtccaact tatcttcatc aaaaacttca ttttaattcta 118020
 acataaacag tcctctatag tttattatat ttatagacga aaaaagcccc gaagggctta 118080
 atacattttt gttacttctc gccagatttt aattcccgga gcttcttcaa atgatactac 118140
 atcttcaaaa tacttatcgc ctatatcca actattaaat tcgagctggt ttgttctgat 118200
 agctacatta ccattgtctg atagaacagt aacttctaataaaaatcgt aactcataat 118260
 ccagtaacct catggaaatc accccagata tctgcaaacg tattagcaac atctttatca 118320
 cgccgcatct ttattgcaat aggaagaaac agtttaacat aatcagttcg gccttctgcc 118380
 gccaaccaac cattacattc actttccaat acgcttccga tatattcttc ttggttttcc 118440

ES 2 685 551 T3

caaatgcgtg tacggtcaag ttcgtgagcg tcttttccgg gcttgtcttt taagcctgaa 118500
 ccggccttaa ctttaattaa cccgcattcc gattcaagat aaaaaccacc agcttttcct 118560
 ggatgtttac tatgcgata aattccaaca atacgaaggt caacagtaat tacttcttta 118620
 aatttatatt ggttttttga acgagcattc tcccaaaaac caccaatatt cttaagaata 118680
 atcccttcga gtcctttatc aacatatttg cgataaacga ctttagcttc gtcaagattg 118740
 tggacgatat ggttotcaat gagaatcatc tgagagtagt cttgaacatc tagttccagc 118800
 gctcggaaac gaacatcata cgcaaaacca ggttcttttc catcggaaata tactacatcc 118860
 aatggaacat aatccacac ttgaaacttc atacctgcag cttctttggc tgagatagtt 118920
 cctttcagag atttgttggc tagcccgttt gatgcagttc gagattcggt ttcttctgat 118980
 ttactcaatt cagtcaaatc accgaacata tcctctaattg gtccagaagg ttctttcaca 119040
 gcatgataaa ccaactcacc gtcaatcata accccgcccg gatgcagttc acgagcttct 119100
 ttggtcatat caataagttg ctgttttaac aaatctaac caagatattc attaccagca 119160
 cgagacagaa tttttacatc atctaattca tcaccacgaa cttcggcaaa cgccttgcg 119220
 ccatcagcct taagctgcgc aaatgcaggg aatttaatat tcttaagaat atctttttcg 119280
 ttataagatg aagcaagcat ttgtggttgt tctggaatta atccagccca aactttattt 119340
 gcaatagaac gggatgcacc acaacgaagg tcacgaagaa gaaccttttt caatacttct 119400
 gcatcagaga cattcaagtc tgcatataa cttgctaatt caacaatagc agcgttacca 119460
 gtaatttcac gagtggctaa gttatattca aggaaatcta aagcatcatc taaagttaac 119520
 attccaaaac attgtgtacg ctcaccagcg ccaggccact tcttgatgta atattgaagt 119580
 tttccgtcat aagtcattcg aaatacgcgc ttaaaaactt cattatcttt attgcgacga 119640
 atgattgctt ctttttcttt ggtagaacct atggctgcaa tttcattaat aatatctaaa 119700
 atcatattca tcttctctgt ttataaggat acaactatth tatcatatcc agattaaagc 119760
 ttttaaatat tcacgtcatg ccagcttttg acgtaattgc actctaattt aggttcatgg 119820
 ttcctttcac cgcgaggcat gtaaaacacc ttcgcccag aattatactg tttgaacacc 119880
 gctgctgcgg aatcagtatg tttgccagg tcatcaacgt aacaaacgac acgctcacca 119940
 tatttttcca ttacctgggt taatagagca tccttagatg cattataatc acataactaat 120000
 atttctttaa atgctcccgg aaaaagcgca ttaaatata actggcgatt tagatgagca 120060
 tcaactgagt tacctaacgc agtaaccgca acgaaatcgt aagttttctt taattcgta 120120
 acaactttca atgcatcttc ataaactgat agataccgta taaaatctga gttgttatat 120180
 tttacaataa gtttggttgc gaattcttct gaacaattaa aaagaacccc aggagcaata 120240
 aatttttcat caacctcat ttcaagaata tgatttaatg gaagattata tttctgggca 120300

ES 2 685 551 T3

aaatatggta aaccgctttg ccacttaacc aaaattccat caacgtcagt aacaattact 120360
 ggcttttctt gttccaaaat catacaattt ctcttaacat tgtaatagga gaaagttctt 120420
 gttccatgtg cacagaccga tttccgtcaa cccaatcaat ttcatatgca gctaaaacac 120480
 cgtacttagc aataggttta atcacatagc agatagttcc aggaatgcca gatgatttaa 120540
 gttgtactgt ctgaagttct ttgtattttg ctttcatact ttttcagcct taacccaaat 120600
 aacatcactc catatgccaa acggaggag agcttcctta actttgtgga attctgttgt 120660
 tttatcttcc cagaaccata gttttatttc tctagttact tggaaagaat ccatcgcccg 120720
 acctgacggt gaaacatcaa ttacatcaaa tgtaacttg taagttgat aaagacgctt 120780
 aattaactta gtcaataatt tcataatata accacccatg acggaatttc aaagaaatcg 120840
 ggagcatcaa tttcatactc aaccgaatga ttacgcacac gtacttcaat tacatcaatc 120900
 attgggcaat taatcatacg ttcaaatttg gcagctacag atttagcaac agatacaatc 120960
 attttcaatt cctcaagtgt tgggccgaa ggccctttaa ttaaaattca atttcgttag 121020
 caacaacatc ccacagtgtc tcaagttgtt cttcagtagc tcttttacca atagcccgcc 121080
 gtagataaag cttgacccaa agagccgat tagttttcca agaaggatga gtacttaaat 121140
 cgcgccggaa tatttcatca tgaaaaccaa cctttatttc tgaaccattg aactgaacat 121200
 ctaaagtgg accattttca aaactgatga aaacgtaatt atcttcccag tacatatcaa 121260
 tctgtgctac tgtaccgttg ttatgttccc acaataaagt ggtagaaata tcccaaccgt 121320
 tgtttgaac gtatttacgt ctgaagttag tgaagtccat gttattctcc gttgtatctg 121380
 tttgtttatt gagtttatac tataacacat acaacggagg atgtaaacgg ttagacaaaa 121440
 cttattttga catttttctt agcttctaac ttaagctctg tgataaaaaac atgataatta 121500
 tcacttggtg acatgcataa ttcttctgca attttcttg ctttttctaa agtaaagagg 121560
 ttcttttctg tttctctaaa aacgactgca cttccgcatt caagagagcg aacaacatg 121620
 aatgtttcag gtocctcagt ctacagattta aactcaattt ttccttgctt cacttcatca 121680
 aatcaaaca gattccaacc gagccagtct tggccgcaat ctgcgccatt ataacgcctg 121740
 tccaagaatt ctacttcagt gatatacttc ccaccgacag atacttgagt agctttaagc 121800
 caatcatttc caaacaagca tttgattttg gtgtcaaatg agtctaaatc gccaccccat 121860
 ttatcagtca tacggaatac atcaccaact tcaaagcatg ttttcataat ttctcatta 121920
 aatttaaact aagacagtat tggttattga gtttatacta taacacactt ttctgttaat 121980
 gtaaaccgca gacttttaga ataaaaaagg gactccttcg ggagtcctta acttatgctt 122040
 tatgctttct tacgcgatt accaaacgca gcgctgtgag caagaacttt acgagcacga 122100
 gatgctagct ggtcagccaa tggattgata cgagagttag acccacgctt gtagccagcg 122160
 cgttttagagg taccaacaac ttcttttact gcagttttg ctttagcttg tttagccatt 122220

ES 2 685 551 T3

ttcaatcttc catattggag aaatacaatg aactggtctt attgacactg ccagttctca 122280
 agccctcaaa gggactcttag gtttttgat atttaacgac aggataacca taaacctcgt 122340
 caacattcaa gaggcgcacc gtaaaacatt ttccggcagc ttctcgtttt tagctcacac 122400
 taaggcagtg aatctccaac gagttacttc aaagtaacta caaaatgccc aactgcttta 122460
 cgagctgaac tgcataagcc tttagcgaat ttttaattcgt cttttaaaag aagagcatca 122520
 cgaaaatcag cttgtgctgg attaagatgt ttaaaccctt tcagtacttc aagagcttca 122580
 gccaatatcat caattgatgc accgtaattt tcatgacctg cattccaggc agtgcggtgc 122640
 agagaaaagag cgtgttcaag ttgtttgttc atttaaaaag cctcaaatga ggtgaataaa 122700
 aggaaggcgg tataaggagt ttaagccctg cgccttccac catgtaatca gaaagattac 122760
 aataatattt atatcactta taaacgcacg ctaacgattt ataatgacaa gtaacaaatt 122820
 tttgtttaat ttcttttaggt tgcttaatgc ctaacgcaac taatggatga gttacattgc 122880
 gaatattacc aacaggcaac ggagttaaat caccaatttc tacgaagcca gcaggtacat 122940
 cagcaccaat tgaatatact tcacacattt caggaagttg gccctgaatt tctttaccta 123000
 agaaaatacc cgaatctgaa attttttcat caccagattg tgctggttct gataccaaaa 123060
 taacaaattc gcctagagct ttaataggaa gttccattct tacagtttac cttgcttgtt 123120
 aacatgaatt aataataaca tgaatttctt aaagcaaatt actgagtaat caactgaact 123180
 aatgttcag cctttacacc attaacagaa attagtttat caaaactaaa ggcgcgccag 123240
 ccttcacttt ctgtgtcata aactggaagc atatcaacag cttcttttctg ttttaactga 123300
 gattctttga ctaattcaaa atcactagga agaatatctc ggtcacgagt gcaacgcatt 123360
 gaacgaatgg ttccgtctgc tttttcaaaa accacctgag attcgccatt actcaacaca 123420
 gcttttagag tttcacgaag ttgtactttt tgctcggttg taagtttcat tttattaacc 123480
 tatgatagtt ttaattttat gtgcgccacg aacctttaat gcttcatgaa gttcttgaca 123540
 acgtttaagc cgctcttcaa ctttggtttt atcatcgata gatacataat cagtttgata 123600
 aagtactttc catttagaaa agaagttttt cttatattct actgagtatc caatattaat 123660
 tttagcgtaa gaactcaatc cagttgtttg tactaatcga gttttcattc ttcaattccg 123720
 cagtattcgt taatattatg ccagttcaat ttaccgaggc ttttcttggg aacattgaac 123780
 acctctatac cagcagcccg taagatatta tcccagccag gttcattttt atcgtaagtc 123840
 tcacaataaa ctaatgtttt aattccagat tgagcaatag cttttgcaca gtctggacat 123900
 ggagaaaagag ttacatacat tgtagctcct tcaattgatg aaccattacg agcggcgaac 123960
 aaaatagcat ttaattctgc gtgaatttca ttcacttttg accaagcgct atgagccgct 124020
 ctatgtttgc tagataaacc aaccctcgtt ggcttccatt catcttgacg taggcccgcac 124080

ES 2 685 551 T3

catttttctg tgattaacca gccttgggtca tctgcatggt cgcaacagtt aactcctcct 124140
gccggagaac cattataccc ggtagaaata atgdcggccat ttttctcaat aactgctcct 124200
actttccaag agcaacattt cgattcttga gaaactaagt aagcaatttg gagcactggt 124260
gaagctttca ttattttatc accaaataag ttgaacgatg tgttttaaca agacttattt 124320
cactaaacag tttttcaact gaaagtactg tcccgataat tatataacat ccgtctttaa 124380
agcgttcttt cttatctaataaacacatcgc ctgcaaatct tttacctact tcaatttctt 124440
cagtaaccca aggaacatct ccgagcagca cagcatcgtatgttgacggg tctattgaat 124500
taaagcaccg gtcaaaatgc aaaagagttt ttatttcttg gacgccgtct tcagtaaatt 124560
ctttgtcttc agacaaccaa ggacgacaag gacgatattc agtttcacga attcttctaa 124620
tagcttcaac tagtgtaatc ataaatttcc taaaatattt gtcatggtaa ctgaaccatc 124680
acgatttaac ttttaaccgg tgtgttgaga tttaaatcct tgctcaactg aaataataac 124740
accattagtt aacgggtcat ttgcgatagt aactgaacct ccaggaattt tgtagcaac 124800
ctgctgcgca aattttttag caagttctgt aaattcagtt cgactaaatg ttttatctga 124860
tgtcattatt cccaccata cactattttg aaactaataa aatcttcatt agaactatta 124920
aatcatcat tatcgcgatg ataaacaatg aagtcaaacg tataagaata tgagtcgtat 124980
gaagttatga tactatactt tatatcttcc catagaacac caaaaatcga cttgatatca 125040
gcatccatac gtaagtacag tgcattactt gggccttgggt taatataatt atccatcacg 125100
taagaaataa tttctttagc aatgccagta tatgacagac tactatttgc tottactttc 125160
attagtgcac cgtatgtacg ttgactttaa ctacgaattg agttacaact tctccaatag 125220
gattaaactc aacatgatac tcgcccttat agcgagaatt taaatctggt cgaatttggg 125280
caagcttatt gataagcgcg ggtgtcatac tcatacctac gcattgctgt aaaagcttgt 125340
atgcttcttc ttcaacttca tgatgtttgt tatacattat attcttcaa atattctagc 125400
acaatttcaa cggattttaa aatcccgcca ccaatgagtt cttcattgtc atagtccatt 125460
atgtctaaac caatagttcc atcgttttaa caatatgcac aaaacagata ttcttgtttc 125520
ttttcaattt ctgtaattaa atcaaaaatc tctttaagat tattcataag tcgtaggttt 125580
tccatgtag agggatttta gttttcttaa cagttaactc aataccggga ttttaatttc 125640
tcaacctaag acattcatcc catgctttaa tttcactgga aatgaataa aacataccat 125700
ctacagtaac aatacgtttt tcattattca tattaacaat agcccagatt tcatgatgag 125760
ttgccattaa aatctcaa agttaacttg ccagcattcg acgccaatac gtcgccacat 125820
ttctaccact tgagaccggt catcaacggc aagaactaca ttatacttat cagcaatatg 125880
ggtcaaaaag atttcttctt taactacatc atctttgga gaatcacctt gtgcccgctg 125940
aaaatggtct tctggaacac agatatgatt atcccataac caatgaagag tatgaatacg 126000

ES 2 685 551 T3

atactttaac ggttcatctt tagttccaga ttctctacca gatacagtta tgatthtata 126060
 tcctttatct gaaagcattt taagaaaatt aacaaccatt tccttaggag tatcttcccg 126120
 gagtttttct aagtcaaaag gagaacgatg actgttatct gcaagtgttc cgtcaaggtc 126180
 aaagataact gcctttgggtt tagacaaatc oggaacgtac attttctcaa cttccatcaa 126240
 ctgatagaaa tgacgcagaa tatcgattgg aacagccttt tcaccacgat actgattacg 126300
 cttagaagt tcagtcocatg gtacgctaaa tttcttgaac tcaatcacat actgccctt 126360
 gaaacgaagt tcccactttt ctgtggtttt tgggttcaag ttcgtgtctg caataatgac 126420
 accttggtta tgctccaaat taagtaaaga ctccgccggg gacatctgag ctgtagtcac 126480
 agctttttcg cgctgcttag agtatttcta atcattccgc gcatttagac caacaattt 126540
 ctcacgaaa tcatctcggc ttagaatata ccaaccggg ttctttgata caaactcatt 126600
 tgcccagggtg cttttacctg aaccggggca accaacagtc ataataatct ttttcatttt 126660
 tcacctaaga attgttcaag agcttcgatt ttattatcca aagggccgaa gcccttattt 126720
 tgtaaaaagt tttactgtat aatacacggt tacacaaata attaaaaca ctaatgggtc 126780
 catcatttac accgctcttc atttaagtct ttacgataat aacatctgt agcattagca 126840
 tcttttacgt atctgcttac atcatttaac caaattctca tttcttgaga ttcagcaaat 126900
 ggcattcaa cccaggttc tccgtcgata actttaaactt cccacttccc attccatact 126960
 gatataggtt cgggccatga tggatggatt aatggtttag ggacagctc tggcttgcta 127020
 gcacacccta ttagtaaagc catagatact atcagtaaca tgttccgaat catctagtgtg 127080
 attcctgtaa atctctggca aatgaattaa aactctcgtt gatttgtttt tcgacgagtc 127140
 ttggctttgc agccaccacg ttgcttttct tcgctcttt acgcattttc gcattagaag 127200
 tttccgtgat taatctattt gaactacgtt tctcatctaa aatthttata tttthaaaat 127260
 cttctttgag ttggtcaata gatttggcct gctcatctgc aacttctttt actgcatgca 127320
 aatcttcttt taacccttct acccgctgtg aaaggtaaaa aatagaacct gcaacaaca 127380
 ttccagctat tgccagcgtt tttatactta tttgcataat ttgacaatta cctctacaat 127440
 atcgtcttga gataatccgt tcataagac gtgatttggg gcgtctgatt gtgacacttt 127500
 aaatccttga atttcatctg ccatttctga cgaattcata tacggattat gaatacctaa 127560
 gcgatgctta ccataaattg ggtcaactgt tatatagcat ttacaatcat tgataagcac 127620
 gttaggttga gtgatattaa taatcacttc tgctccgtat ttcgtaagct ggthttcaag 127680
 aaaatthttc atthttcaa cagcttcagg catcgttctt tggcgagcct ctgtaacttt 127740
 attgtgttac tctthttgct tthttgcgct tthttgatcc gtggcgaatg cthttctgag 127800
 gtcagttaag tatccaacc gccgggaacc tthgaatacc gagataccgt cgtgatgagt 127860

ES 2 685 551 T3

accatacttt tctactaaag cttcgtagt gataagttgt aagttcattg ttaatctccg 127920
 tttagttggt gtaagaacat agtatcataa ctaaaccggag atgtaaaccg tcttattcgt 127980
 attcttttgg aatgaacggt ttgtagttct tcatgaacag ctctgtttacc ttcttgatag 128040
 ttgtgtcgta gtccatgcta tcattgaaca tcagcatcaa aattgtaaac aagaaccgta 128100
 aacgttcagc atcagccagt ctctttgcct cgcctgcgta tgttttacg tctaaaccac 128160
 gaagtttttg atacgacgta gagataaacg acaatgaacg gcgcagataa tcaagataaa 128220
 cttcttcgaa cttattaatt ttctttaaag aataagcatc gttagaaaaa agtcctttga 128280
 ggatcatcaga agcgttattc acaataactt caaatagtct atcatttttt gtgatagagt 128340
 ccttagtatg atgtaaagct gtgtaccaat cagtctttaa cttaaatcga agaccattgt 128400
 ccatcacaaa aacataacct tcaatccctt ccattgcttt aatatcggat acaaaatctc 128460
 cttccggaat ttcatacgac tctaccaaact actgacgaag aacaggtct ttagcgattt 128520
 cgttgtagtg aacataagct ccagtatcat tttcacggat attcaaaaga ataaggtctt 128580
 tttctgata agcgagaaca atacgatttt caggagatac gtattcaaag ttagctgtaa 128640
 aaccatcacg agctagttca agaagtctcc acaacaacgc ttcattgagt atgctagtaa 128700
 gcatagcaga agacaaataa gcttgttcag atttaagcga agactttgat ttaaagcgaa 128760
 gaatattgcc atccaaatag cttgacacca aagaaccatc ttctttcttc atcatatgaa 128820
 ccgcgtaga aagatcgagg ttcattgtaa acggagtttc atttaaatta aagaattttt 128880
 ccattggtct agaagcaatt cttactggta ctccgtcaat catttcaaac ataattcctc 128940
 gacactctaa agcatctgga agcaaccaat ctgaatatga agcatagtta taactaaaaa 129000
 ttctgtactt tagcccagac ggagaaatat catcacgata aaagaaccgt gattcgtccg 129060
 tatcattaca taaattcatc aaattgtcga atagctcttt catggtttag ccttgtggtg 129120
 agtgttccat ggaggattaa atcttttaac aaacataggt tcttcaagag acatcgtctc 129180
 taccgacatt gtaccaagtt catttgtcat gcttaagtta aagcattgac gagcccagaa 129240
 ttcaactttt ttacctcca ttaaagcttc taaaatcttt gctgatttta cggaatctga 129300
 agtctggtct tttctgttta tagcagtacg ataataattt atacgcttac gaagattttt 129360
 tgtttttcca atataaacia gtatcatcatc aacagcaatt gcataaacta cattcttctt 129420
 attggggacc tctatagttt taatagaggc atcttctagt aattcaagct cagcgtattt 129480
 tataaatgaa aattcattag caatatcttt catattaaaa aaggggccga agccctttac 129540
 cttaaaaata ttttttgaaa ccaataatta tattgtcgtc aacgtcgttg tcgatttgag 129600
 ctactaagta acttgaatt tcaacttctc gcggagcaga ttgtaccgca tctgagttta 129660
 agtattcacg aatccatgga attggatgac gagtaggagc atcgactatt gggcatgaa 129720
 gaccgcaact acgcatacga gaaactgtca aatagtcaac aaaatcatgc agaattttta 129780

ES 2 685 551 T3

cattcagacc tggcaaccg ccatctttga acaagtgaat agcccattct ttttcttggc 129840
 ggttgatttc catgaagata tcaactgctt cttgttcgca ttcacgagta atctgaaccc 129900
 attcgtcccc atctgcgcct tgttgaagct gacgaataat atattgagta cccttaagat 129960
 gcaactgttc atcacgagcg atgaacttca taatcttggg gttaccttcc attatttcca 130020
 tgttcttctg gaaattaaat gtaccgtacg ttcgattgag ctogctagtt ctcaaccggt 130080
 tctcttatga actgctgcat attactatgc agtccagact atatcacaat cccaaaggga 130140
 ttctccccat ttcgagtcgc ttgaccctac gtccgaagac tagtcggtga accttgcttt 130200
 gcaattgtcg ccgtgccaac gtttatatga tgacgggtgat aaatccttct tatcacagtg 130260
 tggacaattc aattgaattc tatttgatt gaatttcat cgttcgttgt gttttagata 130320
 aaatcccga cctttacctt tatgcccga gaaatcacat acaatttctt tttgggccgg 130380
 atgggttccg ttattaacca tttctaagt ttttatcgat gttcttttct tatgttcttc 130440
 tgataagaaa tgatgattgc catcatttac tctttttgat tgagtttttg attgcatttt 130500
 accaccgcaa aacacatgaa tgccttcctt tatagctttg gcattacggt cttaacttt 130560
 tttaatatgc ccgacttggt gaaaattatg tatacccaat gcaactcgat ttaaattaga 130620
 cttacgttgt atttcaccgc ttaaaagggtg aatgtaccg ttttctattt tagttttaat 130680
 agaggcaatg tttttagctc gcacttcagg aatattaana acttgtattt ttcgcgattt 130740
 agctgctttt gaagcaagtt ctgaaattc ttctgcagaa tatttcattc gtaactttat 130800
 cgcattgcaa gcttgataat ctttttgagc taaatgtaa tcataatggt cctgtataga 130860
 aaggcacatt aaattatcta aatcattatt ttcacggttc ccgtctttat gatgaatttc 130920
 ataagttcta ccattttcat cttttggtat agggccgttt tcttttatcc aaatttttct 130980
 ataattcaat tgtgcatcct cttaaaagta taaccatatt tataatatta tactaattaa 131040
 aggtgcaagc aaaaccttgg ctgctagttt tcctataaag gactttccag caattaaagg 131100
 agttttcgat aagcgttacc acttaaaaggc gcattttacg caaaagatac ataaaaacga 131160
 attgcttcaa gaccattgat gacatgcaa cacaaataa gtgctttcat taagtcacgt 131220
 ttagtttctt taacttggtc ttttgctct cgaataagtt cttcatcatg ctcagtggct 131280
 tcataaaact ctaaatacagc tttagaattt tcccagtaac gagttttacg aataacatca 131340
 tcatagtaac ggccaattga ttcagctcga gccataatag catcatctaa aacaatttca 131400
 tcaaaaattt tggccgggtc cgccaacagg ttacgcataa tgtgctgtga agaacgagag 131460
 tgaatcgttt cagagaaagt ccaagtctgg ttccaagtat ctaatgacgg gtcagaaatc 131520
 aaagcagaaa gaactgcagc aggagcccgt ccttgaatac tgtctaaaag agactgatat 131580
 ttcaagttgt taataaaaat attttttga tgctctggga gtttatcaaa ttgagctctg 131640

ES 2 685 551 T3

tcagtcacatca agttaacttc ttctgggagc cagaaaaatg agagctgctt ttcaatcagt 131700
 tcttcaaatag tacgggtgacg ctgaatatca taccgtgcta aaccaagacc gcttccgaaa 131760
 aacatcgggtt cattcaaaac attaactggt tgtgtattaa aaactgtact catttattca 131820
 cctttgctct tcctcttata catccttcag gaatagtttc agaggattca attaatat 131880
 tcttaaaccg gtcgcttata caaatcttac cacgggctcc ttataaattt cgtgggttta 131940
 ttttatcaaa attaggagta agcgaatacg accatctgaa tccgtaagca tactggaaat 132000
 ggccttcagc gcaatatttg atattagaac cgttcccatt aactgattta gcagcttcgg 132060
 atatagaagg aatgtctct atgaaattac cgtctaaatc aaatttgtgt atagttacag 132120
 aaacttcttc tgccctttta attaatggtt atttaattct ttctaaagaa tcttttagagt 132180
 gctttttgct aagcattccc ttgggggtgt ggttattagc taaatattct tcatatatt 132240
 tagaggattc ttcgaaaaat ctctctcggg gccaaagcata taatctatta ttaattctat 132300
 ttcgggattt atcgggtgac attaaagtga tagcacataa taaaccgtat gttttatgaa 132360
 ttttataaag caactgatgc gcaataaagt gttctcttgc gctcaatgcc actaagttat 132420
 ctttatcatc tgaaccacc atgcatcggg gaatgatgtg gtgattttcg gtatagccga 132480
 tgaaaggaga ggcttttcgc ctctccatta agctatcata tattctttga tagttcatta 132540
 taatttacia gctgcacagt catctgcttt tgggtgctca acttcatagt catctgtgcc 132600
 agaaccatct ctagtgttat gataatagag actttttccg ccaaaatacc agaagtaaag 132660
 caggtcacatca agcatcacac tcattggtac tttacctttt tcataattct gagggtcata 132720
 gtaagtatta gcagaagcgc tttgacacaa gaacttggtc atgatagcaa cttgagttag 132780
 gtaagggttg ttacctgtgt tagccaattt ccatgcaata tcataaaggc ctatgttgtg 132840
 ctcaatattg ggcacgactt gattaaagga accctctttt gactctttaa cagagactgg 132900
 tccacgcgga ggttcgatgc cgtttgtact gttagaaact tgggaagatg actcacacgg 132960
 cataagtgca gataagggtc tattacggat gccgtggcta accaggctct cccgcaagct 133020
 ctcccagtcacacacataat tgggcgctgc gatttggtca atctttttat tgtaccagtc 133080
 gataggtaat tcgcctctag accaacgagt ttctgaataa tattcgcaag gtcctttttc 133140
 tttggcgagt ttaattgagg ctttaatgag tgcatattgt aatctctcaa ataattcatg 133200
 agttaaatca tttgcatctg catatgatgc aaaattatca gccaaccaag cagcgtagtt 133260
 tgtgacacct acacctaatg cccggcgctt cttagctttc aatgcttctt ttacaggata 133320
 accttgatag tccaataaat tatctaaagc acgaacttga acttctgcaa gttcttcaat 133380
 cttgtcttgg tcctgccagt caaaattacc caacacaaat gcagctaagc tgcacaacgc 133440
 aatttcaggg tcatcactac caacgtcttt ggtcggtaaa gcaatttcta aacaaagatt 133500
 gctctgttta attggcgatg tttcacgaat gaacggagta taacggttca tattatcagt 133560

ES 2 685 551 T3

gaacgctgga tacactcgag ccgtgccaga acgttctgtc atgaacaatt caaacaattc 133620
 aagagctttg atgCGtttct tgCGaataat tggatttttt tctagttctt catacaattc 133680
 acggaattta tcttcatccc ggaaataaga atCGaacaat tCGccattag ccacatctgg 133740
 gctgaacagt gtgatgtacc ctttttacc gagacgttcc atcatcaaat cattgatttg 133800
 cagaccgtaa tctagatgac gaatgcgggt ttcactctaca cctttgttgt tctttaatac 133860
 caacaggttt tcaacctcaa gatgccacat tggataataa agagtagctg caccaccacg 133920
 tacaccgCct tgagaacaag attttactgc agtctgaaaa tgtttccaga aaggaattac 133980
 gccagtatgt tttacttCGc cattaccaat ttttgagcct tCagctCGaa tcataccgGc 134040
 gttgatgCCg ataccagctc gcttgctgat atacttaata atactgttac ttgCCgCatt 134100
 aatagaattc agtgaatCGc cagcttcaat aactacacaa gaactaaact gacgagtagg 134160
 agtacgagcc cctgCCataa tCGgtgtagg caatgaaatc tggCGagtag atacagcatc 134220
 ataaaaacga ataatatgag cCagacgatt ttctggttct tcttggtgta gtgCCatacc 134280
 aattagcatg aatgcaaatt gaggtgtctc gtaaatttta cCagttgaac ggtctttaac 134340
 cagatatttt tctttgagct gcatCGccc agcataagtt aaatcaaaat caggttCGtg 134400
 tttgattttt gattccaaga aagtgatttc ttcagctgaa tacttggaga gtaattctga 134460
 atcatattta ccctcattaa cacaataaga aatgtggtcg ataaaagacg gcggttCGaa 134520
 ttgtccgtac acttctttac gtaatCGgaa catagccagg ttagaagcaa catattgata 134580
 atccggttct tcttttgaaa tggagtttgc agctacttta atagcagctt gttgaatac 134640
 cttggtgcta attccgtctt ggatatggct ttaataacgc tcatataatt catatgggtc 134700
 aattgaagta ccttcagCGg cccatactaa aatcttttga agtttggatg gaataaattc 134760
 ctgtttaatt cccgatgatt ttactacttg cttttatat ccttagttat cagataattt 134820
 attttatcat caaagacttt tagcttatcg tttctcaaa gactaaaatg gcagccCGaa 134880
 ggctgcctgt agtgttatat ttattattta agcttctttt actacaacaa ctttaaccgG 134940
 gcttcggttc atgtcaatac tCagaaatat tgattggata atataaaaat atccattaat 135000
 cattatttgg cCGccttctt tcaattcagc accaatatca ctttcagttt cggcaatac 135060
 tttatcaccg tgctctgatg taaatttaat aagcataata ttctataga aacagattca 135120
 acgaaataat tataataaga aaaatgataa gcgcaatagt tagtttgttc atagcagtca 135180
 tactGCCagt atcatttaca aatctagtaa tcatcaca gcatcagtg ctgcttCGag 135240
 cacttcaatt aagtttCGaa cttggtctag aggtaactca aaacctaacg cagaatagtt 135300
 gattttcaga caaactctat cacagtaatt cgggtaaact acagccCGaa tttcttcttg 135360
 atatttGtct gtcacatggt ctatgataac ctgatgaaac atatcaccag gttcattcat 135420

ES 2 685 551 T3

atctttacgt ttaatcatac agccatTTTT cctttgattg tagggTggct ctcgtaaccg 135480
 tcaagaacaa aatccgccgg ggtcatatga gtgcaaacc aatacaactg catttcggTg 135540
 tcccagtctt caaaccttc aggaaaatta attttcagtt cacagagttc ttttggttt 135600
 cgacggagaa cttctttaca ctgttcaacg tggttcaaat atatgtgagt attaccacca 135660
 gtgaacacca gatgtccagg ttttaaccCa gtcattttag ctacaatatg aatcaaagca 135720
 gcataagatg caatgttaaa tggtaaacCa aggaagacat caacgcttcg ttgggaccac 135780
 attaaatcta aaaaccatt acgcacgTta aattggaacg catagtgaca cggTggaagc 135840
 gccatcttag agagctctag agggTtcag gctgtcaca tctgcctccg gtctgccggc 135900
 atttctttta ttctatcaat gactaacTtc aattggTcca cgcccatgaa atcacgccat 135960
 tgtttaccat aaaccggTcc tagttcaccg tcagtataac ccatcgaaac agcttgattt 136020
 tcataattat catcccagac ggttttccct tctgttcgag aaccatgttg aatttcacgg 136080
 aggtcatcta catttgTtga gccagataag aaccacaaca attcagcaat gcacgctTtc 136140
 cacgcgagtt tctttgtTgt tacagctgga aatccttccT gtaaatcaaa acgaagctga 136200
 gtgccaaata cagcaattgt tcccgtgcc gtacggTcat cagtctcata gccttcatca 136260
 aaaatgtgtt gaattagTtc ttgatattgt ttcattgttt tccaacttta aagagaattt 136320
 cgggcctttt cttttcaaaa cggccttgca tccaaaggag accatTttca actttcatat 136380
 aaccaagatt aatatagTcc aacatctgac gattactgaa aaacgctTta aatgttccat 136440
 ggTtagaacg tacatatata ccattagTgc acgcagagTg gatattctcc aacggcgccc 136500
 taacctcata aaaccatga ggaatagTaa catatttctc tggatttctg ttaaactggT 136560
 caattgtagg ggccattcca tcgataacca aagcccagtt cttttgcttc tcttcaacaa 136620
 ttaaacttaa ttttagcagTc aaaatgtTtc ctctgttaat gggTcgaaaa atattacatt 136680
 accggatttt ctaaaccgTc caaccattga acagcaaatt ccattaaagc gagtttgccc 136740
 tacgcttact gattgaaata tagttttcat ttcacgacac aattcaagac gaccaataac 136800
 cccatcaagc aaacaatgag aaccattcca tgaagaaatt gagtcaatat caaattcaag 136860
 aagataaatt ccatgaggaa tgttgaacg ctgccatttc ttttgactt catctttttc 136920
 caataaagtg attttgTata ttttattcat cacgccctct cataaacatc ttctgaaata 136980
 ttagtaagtt cgtcaatatt ataccaatga gtctcaacaa gttccatatc ttcactgata 137040
 ttccatataa aatctgcccga gagtttaata tcagaattta cacgatgttt tttgcgaata 137100
 gttgtgcata taattttatc tgcgTaaatt ctogaatgct caataatatg tgcaccgcca 137160
 ataacagaat aattggcatc atcgcgtTga ataaaacaat tatacccaaa atcatgccca 137220
 gaaactTgaa ctttattacc ttctaaaaat tgttgaaact gtgtttcatt gatatagagc 137280
 tcagcggttt gtcctgattt agtttttgca taaggacgag aaaaatcttg tactacaata 137340

ES 2 685 551 T3

tgagaacgtc catgaagttt tcctcttaag ctcataaatg tttttgcacc cataataaga 137400
 acagtatctt tagttctgga agcaaaattt tgcattgtctt gcttgatag tccccatgga 137460
 agaccagtgt ttaaccctaaa cgcaaatca tttttattgt cgacagtttt agtagggcaa 137520
 tacgcaaaaa ttaactgaat cattataata cctcaacata agcagatgtca gatggctcga 137580
 tataattggt tttgcattga cctttataat tattaatgca aaaataaaac tgcgatttgg 137640
 cattgctcca aaccaaattg accttatgca aatcaccttt tatagtttca actaaaaaca 137700
 cgctatcaaa atatgcttta tttgagcaaa tatcttcaat atttaaactt tgaaaaattt 137760
 ccattaaatt tatagttttc atcatccttg cctcatttta caattaggac aaattccacc 137820
 tgcaacaaa agtccgccgc cgcaatattt aactcccgag tcggttaaaa ttttcatctt 137880
 aagttcctaa tacgttcacg gatgatattc aaaaactgcc gtgtcatttc aatggttagct 137940
 tctcgccata agaagttgct attcatagca ttatattcag cagtcacatg gtcgtttaac 138000
 tcacataacg cgtgtagttt gccatgtttt actgcatcag aaattgcttt atcaaactct 138060
 tcttttgaca ttgtaatttg cattatttgt ttgaaccctt tttagaggct aaaaccatgg 138120
 tacgaagcat tctaaggcct ttatcaacag cttcagcaat ttcgcccgcc acgttctcat 138180
 tgaatagacc gagagttcct gatttgatat cttccattaa aatgtagttt atgtcatttt 138240
 cagttaaaga aatttctggg ccaattccac ctgaaaaatt aatcttacag aatacattct 138300
 gtccacgttg ttcttgtag cgaatattaa tgtgtgtcac accaggaaca tggtaaaact 138360
 gacaacgaac attaacttca ggagcagcag aacaccagat atcagccatt ataattcttc 138420
 cttagcttct ttaaattgatt ttttgaatc ttcaacgtat tcgataggaa tccagaacct 138480
 agaaccataa cgtcttcat agcatgggca catatcgcaa aactgttgcc aatgaatagt 138540
 tttaccttct acagtgaagg gagcttccat ttcgcataaa gactcttcaa caagttcaat 138600
 catcgctgga tttttgtcat aaatgcagaa attccaaaca cctttaactg tggaaatctt 138660
 aatgctttca cgttgtaatt tcattttatt atcctcattt gttttgatag ggttatagta 138720
 tcataacat aaccggtgt aaacggtcat ttgaaagttt tttgtaaaag ttcaatgatt 138780
 tcgtctacgt tttgttttgt aacaacaaa tgaattttag ttacaccgct agtatcttta 138840
 cattcgtcat caagaactgg ttcttcatat tcgcgaaagc aatagaactc attatcgtaa 138900
 agttcaaaat aacaatcacc tagaccatcg tcgcaaaagc actcaccatt agcgcagaca 138960
 atttcagtta caaaatattg gttgtcaaat aattctatag attttacttc aaaccaaccg 139020
 ccattttcgt ggataatata taccatttca gcattattca aagggttaa gccaaataaaa 139080
 tcattaataa gctctgggac tagttcgtat tttttgccta ttttcatttt gatttcctca 139140
 attattagtt attgaatggt aaaagttgct ttaatcaatg caatggcttc agcggcggtg 139200

ES 2 685 551 T3

ctttgattaa cctgcatgtg aatggtttgg gtgtcgacca caggagaatc atctacttcc 139260
 aagaagtatt tgaattcata ttcagcgagt tcaaaatagt cttcaccttt ctcgcacatg 139320
 gaagtaagga tggacccgtc tttcatttca accttttcaa caaagcactc accaccatac 139380
 atttgcatgt caagaacttt aaaactatct cgcgactctg ccatccgctt aaccataagc 139440
 gcgttatcat ctgggcagtc agcgatgaaa cgtttttttag cgcgccgggtt taatacgtaa 139500
 attttaccga ttttcatttt gatttcctca gttattcttt aattaaacc atataaaaca 139560
 ttttatcttc gggttccata ccttcgcagt actcaatttc cataaaacga ttaatagctt 139620
 ttaaaggacc attaatgaca acatttatgt tccatgattt ggaattctgt gaattagcga 139680
 tacgaagttc tgggtatcga ttacgaataa cttcttcaat gtattcaaaa tctacaacat 139740
 caatatcaac actagccatt ttattttctt catttgtttt gatagggtta tagtatcata 139800
 accataaacc attgtaaaca attaattgat atcactcata tacatttoga tatcttcata 139860
 ttcgcaaatt tccaaatact cgcggatata ttcaacttca ccaatgattt caactaaagg 139920
 ccatccgccca gcgggtccac gttctgctat aacgttaaac tccaatttac caggaagaat 139980
 ttccatgaac cgagtgcaat catcaaattc taaatcaata atcattccgc cttcatcttt 140040
 gataatttca catactaagt caagttctaa acgtgccatg atattttcct tcatttgttt 140100
 tgataaggta atagtaacgc agtttaaagc tgatgtaaac agttaattgc aaatttctgc 140160
 atcaacttta ctctttcaca acttaattca ttgcctagaa aatcataga caatagtcac 140220
 ttgcactctc aataacatcg tatgaggtta taccataact ataacctcat aatgtagtat 140280
 acgtcttatt gttccataaa ttcatctagc aaccaatcaa tgtcttccca ttgattatct 140340
 tcaagccatt tgcggatatt ttttccagac cgcggaagat aatcactgg ccatccgccg 140400
 ccggtgcctt cttcgattat aaggtaaaa tcaagaccat ggtcaacatc ataaaaacgg 140460
 cttccatcct caaaaattaa atcagttgca attccatgct cattgcggtg aacttcagct 140520
 acaatatcaa gttctaaacg tgccattttc aatttctca tttgttttga tgaataata 140580
 gtatcacagt tttggagga tgtaaacggt tagctccaga aacaacaag gagccogtag 140640
 gtccttttta ttattaaaga ccggtcaaaa tgtcgtccag gtcacatcg tcagatgaac 140700
 taacatctga agtagaattg ttagttgtag aaccagatga gaaagcttcc atatctttat 140760
 caaaagcgtc caggatca gctactttat cagcctgtcg ttcagctttt gctgcggcac 140820
 cgcccatagc agcagttccc ataactttct caaatttctt ttggttgtcg tcaaaagatt 140880
 taaatttatc tttagaggtc atttcagtta aatcaacat ctggtcattg agagatttct 140940
 gaacagattc atcgtcaata tttgggattt cagattggcc caagaatttc gattogtcgt 141000
 agttactaaa accggatact ttcttaactt tcagtacaaa gtttgcacct tcataaggac 141060
 aagttacatc aactggagtt tcacccatat cagtatcaac tgcaatcatt gcgttgattt 141120

ES 2 685 551 T3

tgtcccaaat tttcttacca aaacgatatt tgaaaacttt accttcattt tccggagaag 141180
 cgggtcttt aatgaccagg atatttgccc agtaagaagt tttgcgtttc agtagtttgt 141240
 attcttcggt atttgtgtg tagctatcat tcttgaaaag atattgacaa accggacaag 141300
 aatcgtaatc accatgagta gatgtgcagt tttcaatgta cactgatta tttttcttaa 141360
 agccgtggtt aatcagaaga gcaaacggag cagcttcttc atttttggaa ggcagaaaac 141420
 gaatcaccgc ttgaccatta cctgcgttgt cgagcttaag tttccattca ctttatctg 141480
 aatcttggaa accacctttg ttaccagaca gagcagccag ttgagcttga agttgagcgg 141540
 gatttttacg tttaaacata ttatttacct tattaatatt tacagttttt tacagttttt 141600
 acgaacagtt gttttgcttc taatgcatcg acatcaagaa ttttcttcta tgcgttgagc 141660
 ttagtgaat aatttgacca aactaaattg tccgttgcct ggtcatgatt atttataata 141720
 tccaaaaatg aatcaagaat tataaaagt tcaaaagaa taatactact ttgaagtagt 141780
 ttaaacacat atgatgtgtt gattttgtta ttatatacaa atatttcggt tagcgtttta 141840
 acttcaactt ttttgctgaa gtaatagata tttctgacgt cttcttcaa ggtgctttta 141900
 atcattttca atttgccgat atattctcta taaaatacaa gagcatcggc atcactgata 141960
 tctccaatcc aagcatcttg atttgcaaca agattgctca tgaagattat tgcaagctct 142020
 ttaagcttgt acttttctga tagtttttca aagaaatatt tatcggggcg cttctgatac 142080
 gccttatcag aaaccgcat acgccagttg tattttatta catcatatct gccagcgaag 142140
 tgatttttta acatcaagta caacaaatat actgatttgc cattgatgta tctattacca 142200
 tcagcgggca tgcggatttt aatcataaca gaaattctaa cgtattagtt ttttcaccac 142260
 gagagacact aggtcttagc atatgctcat cgatagcttc tgacctaatt ttttcaataa 142320
 taccgatgg tataaattha ggtacattg tttctgggat ggaattttct tccatccaca 142380
 tagtagtagc ttctaaatac cctaaccggt tttcttcaac taaagcttca ataataaatc 142440
 cgttttgtg cttatctagc aactcattta atttatcatt tttttcttta gtagatggaa 142500
 cgggaattgt ttogtcattt agtgaaaata gagtcataaa tttcaaccac tttatctttt 142560
 tcttctcaa actgttcacg agtatcttta tgatacattg ccaataattg attaaaagct 142620
 ttcgaatcga cgocataatc atctttggca gctgcttca aatcagcgat tagtactcga 142680
 taaccagaaa ttttcagaag atggtcagaa gcttctttaa ttttcttacg gaggtcttca 142740
 ccatgaatag cttcatcaaa ttctacagca actttctttt ctttggccat tttaaaactc 142800
 attaagtga ttagttaatt tagcaagacc cgacttcaca aagtaagaat aaatcttacc 142860
 gcgaggagggt gttttgtata attcataata ttctataatc ggtttagcaa tttcttctgg 142920
 aatataacta aaatcgataa gaactctatt ttcaagataa cgattatatt cggcttctgt 142980

ES 2 685 551 T3

taaaagcgat ttcattcctt ctggaccagc atctaaacac tgttcaagga gcttagttga 143040
 aaacgaagga gttcgctcac cgtcaatfff agtgtaccaa taatcagaac gtactttaac 143100
 tgatgcgatg ttatctttgc ggtcgccttt taacacttta gttaaacatt caagttcagc 143160
 gtcaccgggtt ttgcatacaa caaatfctt ttgcatcggg gaccactggt taacattagg 143220
 atatcgatga agttgtttta agtcaccgtc agaagaaaca atcataatff tatgtccctt 143280
 caaggaaga taaggaacaa gaataccaat atgggtcatca gcctcgtatt tgtcaatatt 143340
 catgacggta taaggcatat atttctggaa ttcatcaata attgtgcaa ttccagtaa 143400
 atatccttc caatcccaag tgctttcttc acgacctgt ttacggttct ttttataata 143460
 atatgcaata tcacgacgcc agtaacctga ttttagcgta tctgcgcaa tgataactff 143520
 ttcatatct tgtttgcgga attgtaggac attctttttg agtgtactta acacaagatg 143580
 tcgcatcata gatggctgaa tttctcttt atcagagaat gtgtttaacg ctgctgctaa 143640
 agcaatttgt gataaatcca ctaaaaacaat accttctfff gtttggctct ctccgcaaa 143700
 cagacaatct agatttgaca ttgaataatc tcattcagta gttaacgtaa ctattataaa 143760
 tacattctat aatagcaaat aggagcaatc atggccgaat taaaacgtaa gttcagagct 143820
 caagaaggtc tggacgctgc gggtgagaaa gtcacaaacg ttgccaaggc ggatcgcacg 143880
 gtcacgtccg atggcgtaa cgttgaatac cttatccaag aaaacacatt acaacaatat 143940
 gatagtactc gcggttatcc agcacatfff gctgtcatff atgataatcg tatttgggtg 144000
 tctaatagag aaattgctga accagcaggc gattttactg agctttactg gaattctgta 144060
 cgcactgatg caaaatggaa aacagtgtca tctggaacaa caaatfftaa atcaggtgat 144120
 tttatffcag ctgacactgc cggagaacaa gatatgaaat tcattcttcc tagcaatccg 144180
 caagatggcg ataccatfff tattaagat attggtggtc agccaggata tgcttctctt 144240
 actgtcgatg catctattca atccatagta tggatgggtt ctcaaataag aaccgctcaa 144300
 atgacgcatc catactcaca aatggtfff gttffcagta atcgtttggt gcaactffat 144360
 ataagtgata acgaatcaag agccacttat ataactccag ctagtattca tgaagcгаа 144420
 gcaggcgaaa atctagttag aagatttact tctggagcag aagttffat tactcttctt 144480
 aaacatgcta acaacggtga tataatffc gtagttgatt tagattctct taaccggtg 144540
 tttcatacta cattaaaaac ttatgaccaa aatactagta taggccaagt tggaactcat 144600
 gagatgcagt tccgtacttc cggagatgga tttgtagtat ttgattcagc tgataatffa 144660
 tggagagtat gggacggtga tttacgtacc cgcttgcgta ttgtaactga agatactgac 144720
 gttagaccaa attctcatat catggtfff ggggctaaca atgacgaaat aaagacagtt 144780
 aatctaaact tgcccgaatc tccagctatt ggagacacag taaaatffc tottaactat 144840
 atgagaaaag gqcaaacagt taatataaac gctactggaa ctgacacaat agcttcaaat 144900

ES 2 685 551 T3

attgaacttt tgcaatttcc aaaacgctct gattatccgc ctggagctac ttgggttcaa 144960
 agcagtactt taacgttcaa tggatgatgaa tcttatgttc caattttaga tttatcttac 145020
 atagaagatg aaaactctca atattgggta gttgcagata atactccgac cgttgaaaga 145080
 gtcgattcga ctaatgatga gaccocgagct cgttttaggtg ttattgcttt ggcaacccaa 145140
 gagcaagcta ataaagataa agaagataat ccagaaaaag aattagcgat tactccagaa 145200
 actttggcta accgtattgc tactaaaatc cgccgcggta ttgctcgctt agctactcaa 145260
 gctgaattag aagttaaaac tggcggggct ttattagatg atgtgattgt tactccgaaa 145320
 gttctgaatg accgtaccgc tttagaagac cgtcaaggcc tcgctgaatt agcaactcaa 145380
 tcagaaacta acgatggtgt tgatgattct agaattgtaa ctccgaaaaa gttacataac 145440
 cgcaaagctt cagaaatatt aaccggtatt ttggcgtagg ttaaaactgg aatttcaact 145500
 cttgcaggtg tagatagaga taaaaagga agtaacgtat atgactatac tgataatgaa 145560
 aaagctgtaa ctccagcttc tttatgtgaa aacaaagcta catatacatc acaaggtggt 145620
 tcatacttag ctacagaaac cgaagttatt cagggcactc cacatgacct taaagtgcct 145680
 acagtagtaa ctccagctga attgcataag aaaactgcta ctgaaacacg tattgggtttt 145740
 agtgaaattg ctacgcaaaa cgaagtcaat actgggacag atgatttccg ttatgttact 145800
 cctaagaaat taaatggccg taatgctacg gaagatttaa ctggtatttc gcgagtcgcg 145860
 acagacgctg aattcgctgc tggggagcta gataatgta tttctactcc taaaagatt 145920
 aagaattact tttcttctcc tgaccgtaa tctgttgta ctgaatctgg attagttgaa 145980
 tcaggttaact cctgggacca ttataacctt gatattcaaa aagcatctga gacgcaacgc 146040
 ggcacattac aattagccac acaagttctc actgacgctg gggttgatga cacgactgct 146100
 gtaactccga aaaagttaca agctaaaaag acatctgaaa cttctgaagg cattattcag 146160
 atagcgactc agtcagaaac aacaagtggc actgtaggaa ataaagctgt tcctccgaag 146220
 catctaaaat atgctatcca agaacaacct gattgggaag cttctcctct tcgtagaggt 146280
 ccagttaa at taacagaagg cgctttaacg tttgttggtg ataaagaatt tggttctggt 146340
 gtcaaatttg aactacaac tggcttttat attaatagata atgataagtt aatgcccga 146400
 aattatttca aatctggata tgctatatct ccctttgaaa tgaacaagac tcttcaaac 146460
 tttttgcaa taaacgcaac tgctgttaat tcgcataagt tagataatct tgattcaact 146520
 cagttcatca gaagagatat tgaccaaacg gtcgaagggt cgtaaactgt aacgcaacaa 146580
 acgaacta gtgctcctct agtatcctct agtactgcga agtttgtag tatgttggtt 146640
 actacagaag ctactatcgg ggacgctacg ggtcactctg tgattaatth ggacgctaaa 146700
 accaataaat gggttattga tggacaagct aattctcagt atttagattt tactgcccga 146760

ES 2 685 551 T3

actacagatg ttcttaagct caaacgagat ggagacgtta acgtagccca aacattatcg 146820
 gctggttaata gagtagatgc ttcaaaagc tttagcgtcg aaggtggtat aatggttatt 146880
 aatcctaccg ccaacaatat tcaaattggt tcacaatcta aagctactaa tatccaaaca 146940
 acagacgccg gaaacttgaa agttactgat acatcaggct cttctgtgat attgaccact 147000
 aaaaacgctg ttactatcgt aggtaataac ttcgttaata aagctggcga ttcaatgtct 147060
 ggccgtttag atatttctgc tgcaatgagt tcagtaatta ctgaagctaa agcgataggt 147120
 cctcttacta acgaaactgt gggaattggt tcagcagaaa tcataactga agatatctac 147180
 aaaacattgc ctggatttat ggttccaatt tattctgacg atggcgggtg taaagtaatt 147240
 ataggttatg tagattatga cccggctgat gcatcaaac gcggtgtaag agctccgggt 147300
 gtattatctc agattggaac gagtaaaaag gaattccat atcaaatatg gaaccctcgt 147360
 ccagctacag cttatacaga tgctaaatct tctctttgga ttagaacctg tgaccagtt 147420
 aaagtgcat tcaatgaatg gggaagagt tacactactg aagctcctgt tacgtctgct 147480
 gaaattggtg ccgtttctac agctggttct tcatttaata acttaacaat cagagactgg 147540
 ttacagattg gtaatgttgc cattacgcct aatcctgata cccaatctgt tgattttact 147600
 tggatacctt aatggaaaa atgatggcga gttttggtaa cggatatacc aaaactcaag 147660
 ttatttctga aaataattcc atcaaataca aaatttcatt tgctgcgggg tcggtttttt 147720
 cgacccttc ttctgcttat ttacctttc aggataatcc aataggtaac cagcaagatg 147780
 gtgctggtat aaatatcaga gtttttaatc cagcattgaa tactgtatct gctaagaaaa 147840
 catttttatt gacaccaat gataatgacc caggcaatag agcattcatt gaatatttgt 147900
 caacatttac tcaagataat actaacttgt taatattcac cacatcaggt gatattaaaa 147960
 cgagcaattt agtagagaat aaatttaagt ccatttattc aactatgtgg ccaaataaat 148020
 ggatgacatc tcggtattca tgtacttatt gcggtttatt ttcaataaaa aataataaaa 148080
 ttattgcca aaacgtaaca tattctgatg gagttcttcg ggacgaagac atcagacctg 148140
 ctttagaatt cgtttatgat aaagctgatg atattggagc taccgggttt tcttatagag 148200
 ctgttgaaga ttttgaagaa tacactagt cgcgcaaac aataaaaaga tatccagttg 148260
 attctgcttc gggcgtagaa attagctcaa ttggaatc tcctggcgat attctgttct 148320
 ggtcatttga atttttgcat ggagataata ttccgccgga agttccaggg acaataata 148380
 ataaaataag aatagaaata agatggttaa attcatctgg aggggtgatt aatcagtta 148440
 atggtgactc taaccacgca aatgctggaa aatggataca gcacgaaca actgttgaag 148500
 tcctgctga cgctgcccg atagttattc ttgcttctaa aactactcca actgatacgg 148560
 tcggtactgg aggtgttcgt agtatgatt taactgaaac ttcgcgagct actgaggcat 148620
 taacttctcc atctgcgata tcagttaatg gtattcgttt gaatactata gtttcaggag 148680

ES 2 685 551 T3

ataaccgac gctgcttatt ttacctgcta acgaagttga ttcaactggc aaaccattac 148740
 caggtgaaga tgtttcagga ataatttaca gttctgattg gagagagttt gagaaaaata 148800
 ttttaagggcc gaaagccct ttttctttgt aaaataacaa ataaatatga atatacttaa 148860
 gaggacttca tatggccgat ttaaaagcaa atagtacagt aggcggagct cogatatggc 148920
 ataaaggaaa ttttcctttg tctccggtag gtgatacgt actttataag actttcaaag 148980
 tctatacaga attcgataaa cctcaagcag tagataacga ttttgtttct aaagccgctg 149040
 gaggagaata tttaaaaaac gttaatttta aagaaggctt atcatttagc gacaaagatg 149100
 gagcttctgt ttttattggt gttcctaaaa atactacagc aacagctact tataccgcat 149160
 caataaaatt aaccggacaa ttcgctttag aaactcctga taataaacca tttatcatat 149220
 ttgacccaaa cgagtcattt agccctgatg tatatcgctt aactgttatg ggtgatatgc 149280
 tttctcgtca aatttatgat gaatccgga gagtTTTTTc tcctgggaat actccgtcaa 149340
 aagcgcaagt tgggttagat ttagtcgata acgctaagca agttcaactt gaaaaatctg 149400
 gtgttcaaac aatgaccggg gttttggctg ctccaaactt tataagtacc aatccggcaa 149460
 cggcagataa tcatgtagct cgTTTTgacc agattgtaat aaaagactca attcaagatt 149520
 ttggatatta tagttaagag gacatatggc tactataaaa caaatacaat ttaaaagaac 149580
 taaagtagca ggctctcgtc ctactgccgc tcaactcgct gaaggcgaac ttgctattaa 149640
 cttaaagac cgcaactatt tcacgaaaga cgatttgaac caaatcattg atttaggttt 149700
 tgcaaaaggc ggtgaagtat caggagatat cacgcagatt ggtaattata cccaaactgg 149760
 gaactataat ttaaccggcg atgctactat atcaggcaaa actactacaa gcacactgga 149820
 tgttgggtct gtttcagatc taagacagac aaactttaga ccagtattaa gcacaacaac 149880
 tggttctaata tttattatat caaactctgg cggcttgatt aaaccaatta ctttgacggt 149940
 agaaggcaca gctacaagtt caaacactat tctgcgccat tcagttgata ctactgtagc 150000
 agcttctgga tttatcgatt caattaatgt ttctttaaact ccgacggacg gcgctcttgt 150060
 tacagctctc aatggtactg tgaatatcgg tagttccctt aaaactccta aactttcagt 150120
 ttctggcgcg gaaactgctt tgggagatta tagtatttca atcggtgata atgatacagg 150180
 atttaaagtg aattctgatg gtgtattcag cttagtact gacagtaatt caatttatac 150240
 atactctcgt gataggacat attctaaccg tccaacaaat ttccggtata cgtctgactt 150300
 tgatgctacg acacctgctt tagctccgcc aggcacatgg ttagcttcag ttgaaactgc 150360
 aatagacggt aacgcttacg gcgatggaat gagctatctc ggtataaag ataccgcagg 150420
 ttatagtttt tatttcgcg cgggcgccac ttttaacgta gtttctaaag gtggatttaa 150480
 tgtagacaca gctgcggctt ttgccaaaac ggttgatgta tctgatattc taacatgcag 150540

ES 2 685 551 T3

ctctattatt aaagctaaag gccaggtca agttgatggt actagtgctg gtaatatcgc 150600
acttggtgga actattcaat gggcgccttc gtatatgagc ggaagcccaa atagagcacg 150660
agatacaata gctacagcag cttggggcga tgccgaccaa cgaattaacg tattagaaac 150720
atctgaccocg catggttggt ggtattatat acagcgcgca ggttctgaa gttcttctcc 150780
tacgggaata gaagggcgag tcaatggctc ttggcaggca tctgatttaa tttctgataa 150840
tactctaaga gtatctggag ctttcacttg tactagaaga aactccgcag gatggggtga 150900
taacgctgga tggtagctg gagcaacacc agtagtagct aaccaaggaa acgttcaaga 150960
aatggacccc ggtgtaggcg gtttttatcc tggatttgct caatataact ataatggcac 151020
tggatggaac caagcatttg ttctggggtt actaggccaa ggtgttcaga gatggcgtcg 151080
tgggtgatta gctcttagag gcgatggccc tgttgatgct ggacaacaaa ttgctcgttg 151140
gtattttagt caagaagacg gaagtttga atcagaaggt ccgcttaaag ctcttagtgt 151200
tcaagctgga caaataacat cttttggtg aaacgttaca aacgcgttag gcagtgcgtc 151260
tatagctatt ggcgataacg ataccggatt gcgctggggc ggcgatggtg tcgttcaaat 151320
tgtagctaat aacgctatcg taggcggatg gaattcaaca gatattttta ctgaagctgg 151380
taaacaata acatccaatg gaaattttaa tcaatggggc ggaggcgcga tttattgtag 151440
agacctaat gttagttccg acagaagaat taagaaagac ataaaagcat ttgaaaatcc 151500
cgtagatatt ttaagcacta taggcggtta tacttatctt attgaaaaag gatttaatga 151560
agatggaagt caggcttacg aagagtcgcg tggattaatt gctcaagaag tagaagctgt 151620
tcttctcgt ttagttaaaa tatccaatga tggaacaaaa gatgttaaaa gacttaatta 151680
taatggtata acagctttaa atactgctgc tataaatgta catactaaag aaattaatga 151740
gctcaaaaag caattaaaag agcttaaaga cattgttaag tttttaacta aataagagcc 151800
tacgggctct ttaggagata ttatggcagt tcaaggacct tgggtaggtt cgtcttatgt 151860
cgctgaaaca ggtcaaaact gggcctcatt agcggcgaat gaattaagag taacggagag 151920
gcccttttg atttcctcat ttataggcg ctctaaagaa gaaatttggg aatggactgg 151980
agaaaatcac agtttcaaca aagattggtt aataggcga cttcgcaata gaggtgttac 152040
tcctgtagta attaataata gagctcatca agtgtcttat actccaggcg cacctttatt 152100
tgaatttccc ggagacctc caaatgcata tattacactt aacatttatg cagatatata 152160
tggaagaggt ggtactggtg gagttgctta tttaggcgga aaccccggcg gagactgtat 152220
tcataattgg attggaaca gacttagaat aaacaaccaa ggctggattt gtggtggcgg 152280
aggcggcggc ggtggctttc gtggtgaca tactgaagct ggtggtggtg gcggacgacc 152340
tttgggagcg ggcggagttt caagcttaa tctaaacgga gacaatgcta ctttgggtgc 152400
tcccggcga gatatacaac ttggaacga ttatgcaggt aacggcggcg atgtcggtaa 152460

ES 2 685 551 T3

tcctggttca gctagttcag ccgaaatggg cggtaggagcg gctggacgag ctggtttagg 152520
 aacctcacct caatggataa atggttgtaa tattgctggt tcttggttat aaatatctct 152580
 aaggagataa tatggcttca aaaatctcgt taccaataac ggatataatt tttggagtgt 152640
 gggacagagt ttttaaagat aatgcatccg ggagggtttt agtctcccgg gttggttgg 152700
 taattatfff ctttgtactt ggattagttt ggtcaaaaag cgatgcaata ctaaccactt 152760
 acagagattc gtcttacgat gcgtacgca aaattataca acaagaacgc gaatcacgct 152820
 ttgaaacaac tgctctggaa cagcttcaaa tagttcacat atccagcggg gcagatttca 152880
 ctgctgtgta ttcgtttaga cctaaaaatt taaattatff tgttgattta atagcgtatg 152940
 agggtagatt accttcaacc gtttcggaaa aaagtcttga cggtttcccg gttgataaaa 153000
 ctactaatga atattctaca catttaggag gaagagtttt taaatcatca caagaatttg 153060
 cttttctacc gtcaaagaaa aaaacaactg aattaaaata catgttcagt tgccttact 153120
 tcaatttaga taatatatat gccggaactg tttctatgta ctggtacgac ggagctccaa 153180
 gtgtaagccc ggaacgactt gaatcgatat gtggccaagc cgctcgtaca ttaggaaggt 153240
 cacgttagaa attacttatt ggtatgcatc gtcagatgac gatagatata ttcaaactct 153300
 togttgaatt cttcaacaag cattcctttc tcttctgcag ttaaatacaga aattatffff 153360
 ctaaagctac tctgatttaa ctgcttccaa tttttatcag cactcatcgt ttcattgata 153420
 aaagcaataa agttatctcg tttatcaaca atatcatcgc gaccaaattt aattaacaaa 153480
 gacgcaatag taacaacttc acgagcaact tcaaacttag tcatcttata tccttttagta 153540
 tttatfffft aatcaataa acggtataga agtatagtat caaaatffta ttggtattgt 153600
 aaacggttga gtgaactaat ttaaaacttc ccaacgaacc atcagatgct caggttgagt 153660
 tatgtactca tttccagaat tgttcaactc aatggcgtag cggcctcctt gcattgcagc 153720
 tgatatatac cattcggtc ctactggacg aacctacgt cccatccaat gacagatttc 153780
 catggcctcg tgaaaagagt aatcttcttt gtccattgcc aaattaatca tcatgctttc 153840
 aatgtaacgc tgaatttcta cagtttgggt gctcataatt ttcccttcaa ttcttttagat 153900
 aaaatattat caaaataaat cacggcagct tcaagaatgt ttggattctg ataagtagaa 153960
 aatttgaaat tgcattccaga ataagacct cccatgtact tcacatgaac accgtacttt 154020
 ttatagacct tttcttctgc cctctcaatt tcgtcaggaa aatcacttcc aaactttcca 154080
 aatttaatta cttcagaagt gtgtaaataa ctgtgctctg tgacaatatt tttatgcttg 154140
 aaagtcattt gactgtcctt tgtgtttttg tttgcgtttg gagtcattaa tggatttctt 154200
 tttatffffa tgaaatccac ctttgttaaa atcattffff gccactgggt tattcaacta 154260
 attttctct tgcgttttta agctgcttaa cttgatgagc caaatgctgc agtggaatat 154320

ES 2 685 551 T3

tttcatcttg gttaagattt ogtctaatta attcaacaaa ccaactcatat tttggctctt 154380
 ttgataattc agccctaagt ttagcatttt ctgttcagc tatggtagct ctctgcctat 154440
 aatccattta aaattccttt gataattatt tgaaccacat ttaattctc atccataggg 154500
 atttctgaac agctttgttt accccgtaag aacgaattac tggctgactt tcttgaagtt 154560
 ctttataatc agctttataa acttcgcaag cagcgggaac aatgaacta attgctgcca 154620
 taaaatttgt acgttcacct aaaggattta ctgaactatc gcgaacaatc aatattttc 154680
 cagctttaac cttcacgata gttccaagat atgcaccatg ataccaata tcccaacctt 154740
 ctgaagtagg ttctacacaa cgctgaagtt cattcataat tgcaaaacgg ttcataatac 154800
 ttcctagact ttaacaacgt gttcaataaa taaccatgt ttattttcgc cttgagtgcc 154860
 ttgtataaag attctcactg cgtttggaa atctctagca aatatttcaa cccaatatgt 154920
 accaccacca atctcgtgaag tgattttata tttgttcata attcctcaca gtgtgtcaac 154980
 agagttgatg atagtttcaa tattttcttg agtacgaacg atatctaaat aaacattacc 155040
 attttagaa tgtttggcaa tcataccaag gtcttcaaag tgcttaactt gctcttcagt 155100
 cattttataa ccgaaatac ggaagttacc tttattgcta acctcgaac tgccaatacc 155160
 aatgtgcgt ttttcaagga ccgcgataaa gttactacga taaacatcaa gttttttgat 155220
 tttgaaaagt tcttctttag ttccaagaag ctccatcata aaatctttat ctgcttccat 155280
 atcacccgta atcgggagc gtttacgagt attgcgtttt tctagaagtt caggagcatt 155340
 ttcctgtgca taaagtaccg ccgcgtttga gatgatgtcc tgtgcttcac ccgtgattac 155400
 tagaccatca ccagattttt caattaatcc tttcttaatc aaaacaccaa tattactggt 155460
 gactgaagat gcagtcattt tatcttctaa ctgttcacga agttcagctg aagtgatgaa 155520
 atcttgttt gcaactttaa ctaaaatoga tgcagttttt tcattcagaa catcattaga 155580
 agctttgatg atataagtta cttttgacat tttgtttctc cgataatcta tttgtttggt 155640
 gataaagtaa tagtaacaca gtttaaacg gatgtaaacg gttgaagtaa aaattttta 155700
 agttaaccag aacggttgag agtaacgcag aagaaaggat gattaattat atggaccggg 155760
 ctctagaatt tactagagcc gcatagagtt acagcaaat ggagagaagt gcaagaagaa 155820
 gggctaaacc gcctaaaact acgacgattg acaacagccc ggctactaag accgggcttg 155880
 cataccaaag aaaaaccgcc agcgaatta tcagagctac tcgcatagct cctccaaatc 155940
 cttcatgaac tcaacttccg gagtggatc tttccagtac tgatactctt tcttgagctc 156000
 tttggcagcc tctacgagtt ttttggcttc atctgacgtt atgtgataaa tgttcatacc 156060
 aaccaattta tcaatatgag ccttgaacaa ttcagttttt tctagttctg ttacaagctg 156120
 cttacgagtt ttccttgaa taacaatttc acccgaaatt acttgttta tgaattgagc 156180
 tttagctact gccaaagtca actgagacaa aacgtcttca cgcttaact caattcgttt 156240

ES 2 685 551 T3

ttcaacaaaa gtcttacgga cttcaacaaa atgtttaatg agttcagacg ctttttgaaa 156300
 cttgtcgttt aacttgccat tttcgtcaat gacaacaatg aactgcgaaa gtttttcaat 156360
 taatttgaaa tctcgcatta cagcgtcatg ccgtttatct tcgtctgccg gtaaccata 156420
 atctttcttg aattttactt taaagccaaa cccagattht gaacagtcac ccgtataagt 156480
 aataaacctt ttgtcttcta acgggtcgag tactttttca atataagtat cacggtcaaa 156540
 tttatacggg atttcaactg tatacatctg tgtagctgaa gtgaatttat aaacaccgtg 156600
 taattcaact ccaccgtcat cagtcggaac aattttacca ttgaattttg gaaattcaac 156660
 ttctggctct ttatcaagct ttcctgtaa agcgagttta gtgcattcta caactgattt 156720
 aaaactgtgc ggaagaatat tagttgcgta cccggtagca ataccgcgaa caccatttaa 156780
 taatacggta ggaataaccg gaagataaaa agctggcggg gtatgttctt cgtctttgtg 156840
 ttttgagca atctctaagt ctttataaac tttacggaaa ttgtcagaaa tacggcaaaa 156900
 gatgtaacga gacgcagcag cttttgttac taaacgcgaa ccaaagttac cttgtccgtc 156960
 caataaaggg aaattgttat tccacgtatt agccatcagt gcccggcat cttgtgcaga 157020
 gccttcaccg tgatgatacc ctaaactcagc tactccgcca gcgactgatg caagcttatg 157080
 aaattttctt ttattacctt tgctgaggtc taatgctcga cgaataacaa aacgctgtac 157140
 tggtttaaat ccatcaatca tatttggaaat tgacagattt tctactgtgt agattgcgaa 157200
 ttcttttagct tcagatcaa taacttttg taaacttctt tcatttaatt gcatatgatt 157260
 tccaattacc aatgtatga actgacgtca attataacac gtgtaaagaa aagcgtcatc 157320
 tgtagtgcta taaaataaa gcttgcgaga attattccaa atatcgctaa acaaatcgcg 157380
 gcgattgtca aaattctcat ttaattatac cactataaga gaataaccgc tccagcgaca 157440
 gagcagctat tccgaaacac atagcgcaa gaactcttga cggaggggct aaccctccc 157500
 aaataaacat cccagaaact atgaataacg gtatcattat aataaacacg gtcgcccata 157560
 tagttttaat tgcattattc atattatttc ctagataatt taaaattgtt taaatgcggt 157620
 aatgactaaa actagaccaa gagtcaattg agcaacaac tgagccacga atgaagactc 157680
 tcgtgtcact gcagtgtaa ttgctaaacc aaaccacacc gcggcgatta ataatgtcaa 157740
 catttcaaat cctcttaata tttctgcaga ataaatttaa aattatcatt taacatgcga 157800
 ttcatttctt cgaggttctg aatgcatct tcgtgtttac gagtgaaagc taaagacaat 157860
 tgcctttac catgacctgt cgtaagaggt ttcatttttt cagctggaac gaataccacg 157920
 ctatacacct ggtgattatt gctcaaagta cgaccaagtt gagagcgtcc ttgtcgaat 157980
 tgcgataaag tattagaaaa cccggtttta gaacgttgac gaccaacgta actacgagat 158040
 accgcaaatc cagcgatatt cataataaag taaaaacctg ggcgagatag ttcttcttcc 158100

ES 2 685 551 T3

attggaatac caccaccca atttgcgttt ttaatcacgc caattacagt tgcgccagct 158160
 tttgacaaaag tttcgataga caaaaatgta cgacgggtca tattgatatc ctcaagttaa 158220
 gtaatttatt atcctataat atcacaaatt ttaattaatg taaacggta tgatagtttc 158280
 catagcaaca agctaaaaa aacgcaaac aacgggatac ataatatcca aattaagcac 158340
 caagctttac tgctcatgat tacctcttag taattagtca tgttatgttt tgatgaggta 158400
 atagtaacac atccttccat ggatgtaaac ggctgataat caaatcatta ggtaccaacc 158460
 ttcataactta cttcttttga caattttctt agtgtcttct gggccccaa cgaacactgg 158520
 ggtaaactcg aagcctccag ttaaattctc tacgacatct aatataatta tacagtctgc 158580
 aacttgatga ttcaggaatg gccctagatt aaccocataa ccatagggaa agttaccaga 158640
 gtatcccgta gtaactgaaa tccacttaga ctctgattga tgtgttttta cttcaatgcg 158700
 gagaccacag tatcttggat gcgcaagtac atcccatgcg aagggtgtaag ggcatcatg 158760
 attttcttga ccatgcatta cataaccatt aaccattctc gcgacggcct tttcagctaa 158820
 ttgcgctatc atgcaccttt taaccgoggc ctctttatct tggcctgggt cttttgacat 158880
 cgtgtaattt acgggtgtctt ttattttaac tctatcttct ggagttaaat cattcttccc 158940
 gggataaat gtcggcagtt tcttcagtct caacaacccc ggattgttct tgttcatttt 159000
 gctcacctgt ataaactgtct tttaccogaa gaataccaca ataaattcgg tcatcaaaat 159060
 ttaaactttc tttgtttgag agagcaaatt gtatgtgttc tttaccaata aaaacatcat 159120
 cgcaagtcag tacaccatca acattagggc caatcaccaa atocaaagca tacacatttt 159180
 gagctttgtg attgccgtgc aatcgtgatt cattaatttt cgaatcagaa acgttaatcc 159240
 aattaatcat aatcatctct taaagaaaaa gggaccgaag tcccttagaa ttaaattagc 159300
 gatgacgacg tattagaacg tgcaccattt gctagttaca tcttcaatta cttggtattt 159360
 acatgtacgc attttagcat cgccgtaatc aaccgggata gatactacat ctgcgggatg 159420
 aactttaact gaaacgatac ggtcactaga accacggaaa tagctaatat aactcttaga 159480
 gcaaacatgc aatccagctg aacatgtacg ttctgcatct tcatcaacct ggttacgagc 159540
 catttctaca gtaaccccag gggagttatc aaaagtgcgg ctatggcaat ctttgtagtt 159600
 ttcagtaaca actttccaag cgataaaatg gccgtcatca gtgatttcaa tatcgttcgc 159660
 aaccaagaaa tcaaacagac gagctacagc tttgcgactt gggttttcca tcaaattttc 159720
 aaggaaaggc atatagaatt cgaagttctc gccctgttcc atggatttca ggatacgctc 159780
 tgtgagacct gatttaattt cgatgtcttt atagaacaga cggccttcgt caattttaac 159840
 attaccttta acgtaagagg tcaaaccctt ttcagcgta acgatttcca atgcgccttc 159900
 aatatacca tcaatcaggc gctgcagagc aattttaaaa ccgggtagtt tatcatctgc 159960
 cggataagtt ttgtgagtg ccaaatcggg aattgagata aatttattag aagcgttcca 160020

ES 2 685 551 T3

gatatattct ggcgcagcaa ccggagtttc aactgcttca atttcttcta ctttagtttc 160080
ttgagccatt tctttaacta cgggcggat agtatctact gaacagttga agtgcttagc 160140
aatccagtct cgttttagc ctgaatcaac ataatcaacg atagacaatt tctgagaacg 160200
agtaaacatt tgtacggcca t 160221

- <210> 2
- 5 <211> 3822
- <212> ADN
- <213> Desconocido

- <220>
- <223> Bacteriófago de Salmonella S16

- 10 <400> 2

ES 2 685 551 T3

atggccgaat taaaacgtaa gttcagagct caagaaggtc tggacgctgc gggtgagaaa 60
gtcatcaacg ttgccaaaggc ggatcgcacg gtcatgtccg atggcgtaa cgttgaatac 120
cttatccaag aaaacacatt acaacaatat gatagtactc gcggttatcc agcacatfff 180
gctgtcattt atgataatcg ttttgggtg tctaatagag aaattgctga accagcaggc 240
gattttactg agctttactg gaattctgta cgactgatg caaaatggaa aacagtgtca 300
tctggaacaa caaatttaaa atcaggtgat tttatttcag ctgacactgc cggaagaaca 360
gatatgaaat tcattcttcc tagcaatccg caagatggcg ataccatfff tattaagat 420
attggtggtc agccaggata tgcttctctt actgtcgatg catctattca atccatagta 480
tggatgggtt ctcaaataag aaccgctcaa atgacgcac cactctcaca aatggttttc 540
gttttcagta atcgtttgtg gcaactttat ataagtgata acgaatcaag agccacttat 600
ataactccag ctagtattca tgaagcgcaa gcagcgaaa atctagttag aagatttact 660
tctggagcag aagtttttat tactcttctt aaacatgcta acaacggtga tataatftcc 720
gtagttgatt tagattctct taaccggtt tttcatacta cattaanaac ttatgaccaa 780
aatactagta taggccaagt tggaactcat gagatgcagt tccgtacttc cggagatgga 840
tttgtagtat ttgattcagc tgataattta tggagagtat gggacggtga tttacgtacc 900
cgcttgcgta ttgtaactga agatactgac gttagaccaa attctcatat catggttfff 960
ggggctaaca atgacgaaat aaagacagtt aatctaaact tgcccgaatc tccagctatt 1020
ggagacacag taaaaatftc tcttaactat atgagaaaag ggcaaacagt taatataaac 1080
gctactggaa ctgacacaat agcttcaaat attgaactft tgcaatftcc aaaacgctct 1140
gattatccgc ctggagctac ttgggttcaa agcagtactt taacgftcaa tgggtgatgaa 1200
tcttatgftc caatftftaga tttatcttac atagaagatg aaaactctca atattgggta 1260
gttgacagata atactccgac cgttgaaaga gtcgattcga ctaatgatga gacccgagct 1320

ES 2 685 551 T3

cgtttagtg ttattgcttt ggcaacccaa gagcaagcta ataaagataa agaagataat 1380
 ccagaaaaag aattagcgat tactccagaa actttggcta accgtattgc tactaaaatc 1440
 cgccgcggta ttgctcgttt agctactcaa gctgaattag aagttaaac tggcggggct 1500
 ttattagatg atgtgattgt tactccgaaa gttctgaatg accgtaccgc tttagaagac 1560
 cgtcaaggcc tcgctgaatt agcaactcaa tcagaaacta acgatggtgt tgatgattct 1620
 agaattgtaa ctccgaaaaa gttacataac cgcaaagctt cagaaatatt aaccggtatt 1680
 ttggcgtag ttaaaactgg aatttcaact cttgcaggtg tagatagaga tacaaaagga 1740
 agtaacgtat atgactatac tgataatgaa aaagctgtaa ctccagcttc tttatgtgaa 1800
 acaaagcta catatacatc acaaggtggt tcatacttag ctacagaaac cgaagttatt 1860
 cagggcactc cacatgacct taaagtgcct acagtagtaa ctccagtcga attgcataag 1920
 aaaactgcta ctgaaacacg tattggtttt agtgaaattg ctacgaaaaa cgaagtcaat 1980
 actgggacag atgatttccg ttatgttact cctaagaaat taaatggccg taatgctacg 2040
 gaagatttaa ctggtatttc gcgagtcgcg acagacgctg aattcgctgc tggggagcta 2100
 gataatgta tttctactcc taaaaagatt aagaattact tttcttctcc tgaccgtaaa 2160
 tctgttgta ctgaatctgg attagttgaa tcaggttaact cctgggacca ttataacctt 2220
 gatattcaa aagcatctga gacgcaacgc ggcacattac aattagccac acaagttctc 2280
 actgacgctg gggttgatga cacgactgct gtaactccga aaaagttaca agctaaaaag 2340
 acatctgaaa cttctgaagg cattattcag atagcgactc agtcagaaac aacaagtggg 2400
 actgtaggaa ataaagctgt tcctccgaag catctaaaat atgctatcca agaacaacct 2460
 gattgggaag cttctcctct tcgtagaggt ccagttaaat taacagaag cgctttaacg 2520
 tttgttggtg ataaagaatt tggttctggt gtcaaatttg aactacaac tggctcttat 2580
 attaatgata atgataagtt aatgccgga aattatttca aatctggata tgctatatct 2640
 ccctttgaaa tgaacaagac tcttcaaac tttttgcaa taaacgcaac tgctgttaat 2700
 togcataagt tagataatct tgattcaact cagttcatca gaagagatat tgaccaaacg 2760
 gtcgaagggt cgtaaacgtt aacgcaacaa acgaacacta gtgctcctct agtatcctct 2820
 agtactgcga agtttgtag tatgttggtt actacagaag ctactatcgg ggacgctacg 2880
 ggtcactctg tgattaatth ggacgctaaa accaataaat gggttattga tggacaagct 2940
 aattctcagt atttagatth tactgccgga actacagatg ttcttaagct caaacgagat 3000
 ggagacgtta acgtagccca aacattatcg gctggttaata gagtagatgc ttcaaaaggc 3060
 tttagcgtcg aagtggtat aatggttatt aatcctaccg ccaacaatat tcaattgggt 3120
 tcacaatcta aagctactaa tatccaaaca acagacgccg gaaacttgaa agttactgat 3180
 acatcaggct cttctgtgat attgaccact aaaaacgctg ttactatcgt aggtaataac 3240

ES 2 685 551 T3

ttcgtaata aagctggcga ttcaatgtct ggccgtttag atatttctgc tgcaatgagt 3300
 tcagtaatta ctgaagctaa agcgataggt cctcttacta acgaaactgt gggtaattgg 3360
 tcagcagaaa tcataactga agatatctac aaaacattgc ctggatttat ggttccaatt 3420
 tattctgacg atggcgggtg taaagtaatt ataggttatg tagattatga cccggctgat 3480
 gcatcaaaac gcggtgtaag agctccgggt gtattatctc agattggaac gagtaaaaag 3540
 gaattcacat atcaaatatg gaaccctcgt ccagctacag cttatacaga tgctaaatct 3600
 tctctttgga ttagaaccta tgaccagtt aaagggtgcat tcaatgaatg ggggaagagtt 3660
 tacactactg aagctcctgt tacgtctgct gaaattgggtg ccgtttctac agctggttct 3720
 tcatttaata acttaacaat cagagactgg ttacagattg gtaatgttcg cattacgcct 3780
 aatcctgata cccaatctgt tgattttact tggatacctt aa 3822

<210> 3

<211> 1273

5 <212> PRT

<213> Desconocido

<220>

<223> Bacteriófago de Salmonella S16

<400> 3

10

ES 2 685 551 T3

Met Ala Glu Leu Lys Arg Lys Phe Arg Ala Gln Glu Gly Leu Asp Ala
 1 5 10 15

Ala Gly Glu Lys Val Ile Asn Val Ala Lys Ala Asp Arg Thr Val Met
 20 25 30

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

Gln Tyr Asp Ser Thr Arg Gly Tyr Pro Ala His Phe Ala Val Ile Tyr
 50 55 60

Asp Asn Arg Ile Trp Val Ser Asn Arg Glu Ile Ala Glu Pro Ala Gly
 65 70 75 80

Asp Phe Thr Glu Leu Tyr Trp Asn Ser Val Arg Thr Asp Ala Lys Trp
 85 90 95

Lys Thr Val Ser Ser Gly Thr Thr Asn Leu Lys Ser Gly Asp Phe Ile
 100 105 110

Ser Ala Asp Thr Ala Gly Arg Thr Asp Met Lys Phe Ile Leu Pro Ser
 115 120 125

ES 2 685 551 T3

Asn Pro Gln Asp Gly Asp Thr Ile Phe Ile Lys Asp Ile Gly Gly Gln
 130 135 140

Pro Gly Tyr Ala Ser Leu Thr Val Asp Ala Ser Ile Gln Ser Ile Val
 145 150 155 160

Trp Met Gly Ser Gln Ile Arg Thr Ala Gln Met Thr His Pro Tyr Ser
 165 170 175

Gln Met Val Phe Val Phe Ser Asn Arg Leu Trp Gln Leu Tyr Ile Ser
 180 185 190

Asp Asn Glu Ser Arg Ala Thr Tyr Ile Thr Pro Ala Ser Ile His Glu
 195 200 205

Ala Gln Ala Gly Glu Asn Leu Val Arg Arg Phe Thr Ser Gly Ala Glu
 210 215 220

Val Phe Ile Thr Leu Pro Lys His Ala Asn Asn Gly Asp Ile Ile Ser
 225 230 235 240

Val Val Asp Leu Asp Ser Leu Asn Pro Leu Phe His Thr Thr Leu Lys
 245 250 255

Thr Tyr Asp Gln Asn Thr Ser Ile Gly Gln Val Gly Thr His Glu Met
 260 265 270

Gln Phe Arg Thr Ser Gly Asp Gly Phe Val Val Phe Asp Ser Ala Asp
 275 280 285

Asn Leu Trp Arg Val Trp Asp Gly Asp Leu Arg Thr Arg Leu Arg Ile
 290 295 300

Val Thr Glu Asp Thr Asp Val Arg Pro Asn Ser His Ile Met Val Phe
 305 310 315 320

Gly Ala Asn Asn Asp Glu Ile Lys Thr Val Asn Leu Asn Leu Pro Glu
 325 330 335

Ser Pro Ala Ile Gly Asp Thr Val Lys Ile Ser Leu Asn Tyr Met Arg
 340 345 350

Lys Gly Gln Thr Val Asn Ile Asn Ala Thr Gly Thr Asp Thr Ile Ala
 355 360 365

Ser Asn Ile Glu Leu Leu Gln Phe Pro Lys Arg Ser Asp Tyr Pro Pro
 370 375 380

ES 2 685 551 T3

Gly Ala Thr Trp Val Gln Ser Ser Thr Leu Thr Phe Asn Gly Asp Glu
385 390 395 400

Ser Tyr Val Pro Ile Leu Asp Leu Ser Tyr Ile Glu Asp Glu Asn Ser
405 410 415

Gln Tyr Trp Val Val Ala Asp Asn Thr Pro Thr Val Glu Arg Val Asp
420 425 430

Ser Thr Asn Asp Glu Thr Arg Ala Arg Leu Gly Val Ile Ala Leu Ala
435 440 445

Thr Gln Glu Gln Ala Asn Lys Asp Lys Glu Asp Asn Pro Glu Lys Glu
450 455 460

Leu Ala Ile Thr Pro Glu Thr Leu Ala Asn Arg Ile Ala Thr Lys Ile
465 470 475 480

Arg Arg Gly Ile Ala Arg Leu Ala Thr Gln Ala Glu Leu Glu Val Lys
485 490 495

Thr Gly Gly Ala Leu Leu Asp Asp Val Ile Val Thr Pro Lys Val Leu
500 505 510

Asn Asp Arg Thr Ala Leu Glu Asp Arg Gln Gly Leu Ala Glu Leu Ala
515 520 525

Thr Gln Ser Glu Thr Asn Asp Gly Val Asp Asp Ser Arg Ile Val Thr
530 535 540

Pro Lys Lys Leu His Asn Arg Lys Ala Ser Glu Ile Leu Thr Gly Ile
545 550 555 560

Leu Ala Leu Val Lys Thr Gly Ile Ser Thr Leu Ala Gly Val Asp Arg
565 570 575

Asp Thr Lys Gly Ser Asn Val Tyr Asp Tyr Thr Asp Asn Glu Lys Ala
580 585 590

Val Thr Pro Ala Ser Leu Phe Glu Asn Lys Ala Thr Tyr Thr Ser Gln
595 600 605

Gly Gly Ser Tyr Leu Ala Thr Glu Thr Glu Val Ile Gln Gly Thr Pro
610 615 620

His Asp Pro Lys Val Pro Thr Val Val Thr Pro Val Glu Leu His Lys

ES 2 685 551 T3

Pro Phe Glu Met Asn Lys Thr Leu Gln Asn Phe Leu Pro Ile Asn Ala
 885 890 895
 Thr Ala Val Asn Ser His Lys Leu Asp Asn Leu Asp Ser Thr Gln Phe
 900 905 910
 Ile Arg Arg Asp Ile Asp Gln Thr Val Glu Gly Ser Leu Thr Leu Thr
 915 920 925
 Gln Gln Thr Asn Thr Ser Ala Pro Leu Val Ser Ser Ser Thr Ala Lys
 930 935 940
 Phe Val Ser Met Leu Val Thr Thr Glu Ala Thr Ile Gly Asp Ala Thr
 945 950 955 960
 Gly His Ser Val Ile Asn Leu Asp Ala Lys Thr Asn Lys Trp Val Ile
 965 970 975
 Asp Gly Gln Ala Asn Ser Gln Tyr Leu Asp Phe Thr Ala Gly Thr Thr
 980 985 990
 Asp Val Leu Lys Leu Lys Arg Asp Gly Asp Val Asn Val Ala Gln Thr
 995 1000 1005
 Leu Ser Ala Gly Asn Arg Val Asp Ala Ser Lys Gly Phe Ser Val
 1010 1015 1020
 Glu Gly Gly Ile Met Val Ile Asn Pro Thr Ala Asn Asn Ile Gln
 1025 1030 1035
 Ile Gly Ser Gln Ser Lys Ala Thr Asn Ile Gln Thr Thr Asp Ala
 1040 1045 1050
 Gly Asn Leu Lys Val Thr Asp Thr Ser Gly Ser Ser Val Ile Leu
 1055 1060 1065
 Thr Thr Lys Asn Ala Val Thr Ile Val Gly Asn Asn Phe Val Asn
 1070 1075 1080
 Lys Ala Gly Asp Ser Met Ser Gly Arg Leu Asp Ile Ser Ala Ala
 1085 1090 1095
 Met Ser Ser Val Ile Thr Glu Ala Lys Ala Ile Gly Pro Leu Thr
 1100 1105 1110
 Asn Glu Thr Val Gly Asn Trp Ser Ala Glu Ile Ile Thr Glu Asp
 1115 1120 1125

ES 2 685 551 T3

Ile Tyr Lys Thr Leu Pro Gly Phe Met Val Pro Ile Tyr Ser Asp
 1130 1135 1140

Asp Gly Gly Gly Lys Val Ile Ile Gly Tyr Val Asp Tyr Asp Pro
 1145 1150 1155

Ala Asp Ala Ser Lys Arg Gly Val Arg Ala Pro Gly Val Leu Ser
 1160 1165 1170

Gln Ile Gly Thr Ser Lys Lys Glu Phe Thr Tyr Gln Ile Trp Asn
 1175 1180 1185

Pro Arg Pro Ala Thr Ala Tyr Thr Asp Ala Lys Ser Ser Leu Trp
 1190 1195 1200

Ile Arg Thr Tyr Asp Pro Val Lys Gly Ala Phe Asn Glu Trp Gly
 1205 1210 1215

Arg Val Tyr Thr Thr Glu Ala Pro Val Thr Ser Ala Glu Ile Gly
 1220 1225 1230

Ala Val Ser Thr Ala Gly Ser Ser Phe Asn Asn Leu Thr Ile Arg
 1235 1240 1245

Asp Trp Leu Gln Ile Gly Asn Val Arg Ile Thr Pro Asn Pro Asp
 1250 1255 1260

Thr Gln Ser Val Asp Phe Thr Trp Ile Pro
 1265 1270

<210> 4
 <211> 1182
 5 <212> ADN
 <213> Desconocido

<220>
 <223> Bacteriófago de Salmonella S16

<400> 4

ES 2 685 551 T3

atggcgagtt ttggtaacgg atataccaaa actcaagtta tttctgaaaa taattccatc 60
 aaatacaaaa tttcatttgc tgcgggggtcg gttttttcga ccccttcttc tgcttatttt 120
 acctttcagc ataatccaat aggtaaccag caagatggtg ctggtataaa tatcagagtt 180
 tttaatccag cattgaatac tgtatctgct aagaaaacat ttttattgac acccaatgat 240
 aatgaccag gcaatagagc attcattgaa tatttgtcaa catttactca agataatact 300
 aacttgtaa tattcaccac atcaggtgat attaaaacga gcaatttagt agagaataaa 360
 ttttaagtcca tttattcaac tatgtggcca aataaatgga tgacatctcg gtattcatgt 420
 acttattgcg gtttattttc aataaaaaat aataaaatta ttgccgaaaa cgtaacatat 480
 tctgatggag ttcttcggga cgaagacatc agacctgctt tagaattcgt ttatgataaa 540
 gctgatgata ttggagctac cgggttttct tatagagctg ttgaagattt tgaagaatac 600
 actagttccg cagcaacaat aaaaagatat ccagttgatt ctgcttcggg cgtagaaatt 660
 agctcaattg gaatatctcc tggcgatatt ctgttctggt catttgaatt tttgcatgga 720
 gataatattc cgccggaagt tccagggaca aataataata aaataagaat agaaataaga 780
 tggttaaatt catctggagg gtggattaaa tcagttaatg ttgactctaa ccacgcaaat 840
 gctggaaaat ggatacagca cgaacaaact gttgaagtcc ctgctgacgc tgcccggata 900
 gttattcttg cttctaaaac tactccaact gatacggctg gtactggagg tgttcgtagt 960
 atgattttaa ctgaaacttc gcgagctact gaggcattaa cttctccatc tgcgatatca 1020
 gttaatggta ttcgtttgaa tactatagtt tcaggagata acccgacgct gcttatttta 1080
 cctgctaacg aagttgattc aactggcaaa ccattaccag gtgaagatgt ttcaggaata 1140
 atttacagtt ctgattggag agagtttgag aaaaatattt aa 1182

5

<210> 5
 <211> 393
 <212> PRT
 <213> Desconocido

10

<220>
 <223> Bacteriófago de Salmonella S16

<400> 5

ES 2 685 551 T3

Met Ala Ser Phe Gly Asn Gly Tyr Thr Lys Thr Gln Val Ile Ser Glu
 1 5 10 15

Asn Asn Ser Ile Lys Tyr Lys Ile Ser Phe Ala Ala Gly Ser Val Phe
 20 25 30

Ser Thr Pro Ser Ser Ala Tyr Phe Thr Phe Gln Asp Asn Pro Ile Gly
 35 40 45

Asn Gln Gln Asp Gly Ala Gly Ile Asn Ile Arg Val Phe Asn Pro Ala
 50 55 60

Leu Asn Thr Val Ser Ala Lys Lys Thr Phe Leu Leu Thr Pro Asn Asp
 65 70 75 80

Asn Asp Pro Gly Asn Arg Ala Phe Ile Glu Tyr Leu Ser Thr Phe Thr
 85 90 95

Gln Asp Asn Thr Asn Leu Leu Ile Phe Thr Thr Ser Gly Asp Ile Lys

ES 2 685 551 T3

	100							105							110
Thr	Ser	Asn	Leu	Val	Glu	Asn	Lys	Phe	Lys	Ser	Ile	Tyr	Ser	Thr	Met
		115					120					125			
Trp	Pro	Asn	Lys	Trp	Met	Thr	Ser	Arg	Tyr	Ser	Cys	Thr	Tyr	Cys	Gly
	130					135					140				
Leu	Phe	Ser	Ile	Lys	Asn	Asn	Lys	Ile	Ile	Ala	Glu	Asn	Val	Thr	Tyr
145					150					155					160
Ser	Asp	Gly	Val	Leu	Arg	Asp	Glu	Asp	Ile	Arg	Pro	Ala	Leu	Glu	Phe
				165					170					175	
Val	Tyr	Asp	Lys	Ala	Asp	Asp	Ile	Gly	Ala	Thr	Gly	Phe	Ser	Tyr	Arg
			180					185					190		
Ala	Val	Glu	Asp	Phe	Glu	Glu	Tyr	Thr	Ser	Ser	Ala	Ala	Thr	Ile	Lys
		195					200					205			
Arg	Tyr	Pro	Val	Asp	Ser	Ala	Ser	Gly	Val	Glu	Ile	Ser	Ser	Ile	Gly
	210					215					220				
Ile	Ser	Pro	Gly	Asp	Ile	Leu	Phe	Trp	Ser	Phe	Glu	Phe	Leu	His	Gly
225					230					235					240
Asp	Asn	Ile	Pro	Pro	Glu	Val	Pro	Gly	Thr	Asn	Asn	Asn	Lys	Ile	Arg
				245					250					255	
Ile	Glu	Ile	Arg	Trp	Leu	Asn	Ser	Ser	Gly	Gly	Trp	Ile	Lys	Ser	Val
			260					265					270		
Asn	Val	Asp	Ser	Asn	His	Ala	Asn	Ala	Gly	Lys	Trp	Ile	Gln	His	Glu
		275					280					285			
Gln	Thr	Val	Glu	Val	Pro	Ala	Asp	Ala	Ala	Arg	Ile	Val	Ile	Leu	Ala
	290					295					300				
Ser	Lys	Thr	Thr	Pro	Thr	Asp	Thr	Val	Gly	Thr	Gly	Gly	Val	Arg	Ser
305					310					315					320
Met	Ile	Leu	Thr	Glu	Thr	Ser	Arg	Ala	Thr	Glu	Ala	Leu	Thr	Ser	Pro
				325					330					335	
Ser	Ala	Ile	Ser	Val	Asn	Gly	Ile	Arg	Leu	Asn	Thr	Ile	Val	Ser	Gly
			340					345					350		

ES 2 685 551 T3

Asp Asn Pro Thr Leu Leu Ile Leu Pro Ala Asn Glu Val Asp Ser Thr
 355 360 365

Gly Lys Pro Leu Pro Gly Glu Asp Val Ser Gly Ile Ile Tyr Ser Ser
 370 375 380

Asp Trp Arg Glu Phe Glu Lys Asn Ile
 385 390

- <210> 6
- <211> 666
- <212> ADN
- <213> Desconocido

- <220>
- <223> Bacteriófago de Salmonella S16

<400> 6

10 atggccgatt taaaagcaaa tagtacagta ggcggagctc cgatatggca taaaggaaat 60
 tttcctttgt ctccggtagg tgatagccta ctttataaga ctttcaaagt ctatacagaa 120
 ttcgataaac ctcaagcagt agataacgat tttgtttcta aagccgctgg aggagaatat 180
 ttaaaaaacg ttaattttta agaaggctta tcatttagcg acaaagatgg agcttctggt 240
 tttattggtg ttcctaaaaa tactacagca acagctactt ataccgcatc aataaaatta 300
 accggacaat tcgctttaga aactcctgat aataaacat ttatcatatt tgacccaaac 360
 gagtcattta gccctgatgt atatcgctta actggtatgg gtgatatgct ttctcgtcaa 420
 atttatgatg aatccggaag agttttttct cctgggaata ctccgtcaaa agcgcaagtt 480
 gggtagatt tagtcgataa cgctaagcaa gttcaacttg aaaaatctgg tgttcaaaca 540
 atgaccgggg ttttggtgct tccaaacttt ataagtacca atccggcaac ggcagataat 600
 catgtagctc gttttgacca gattgtaata aaagactcaa ttcaagattt tggatattat 660
 agttaa 666

- <210> 7
- <211> 221

ES 2 685 551 T3

Lys Thr Phe Lys Val Tyr Thr Glu Phe Asp Lys Pro Gln Ala Val Asp
 35 40 45

Asn Asp Phe Val Ser Lys Ala Ala Gly Gly Glu Tyr Leu Lys Asn Val
 50 55 60

Asn Phe Lys Glu Gly Leu Ser Phe Ser Asp Lys Asp Gly Ala Ser Val
 65 70 75 80

Phe Ile Gly Val Pro Lys Asn Thr Thr Ala Thr Ala Thr Tyr Thr Ala
 85 90 95

Ser Ile Lys Leu Thr Gly Gln Phe Ala Leu Glu Thr Pro Asp Asn Lys
 100 105 110

Pro Phe Ile Ile Phe Asp Pro Asn Glu Ser Phe Ser Pro Asp Val Tyr
 115 120 125

Arg Leu Thr Val Met Gly Asp Met Leu Ser Arg Gln Ile Tyr Asp Glu
 130 135 140

Ser Gly Arg Val Phe Ser Pro Gly Asn Thr Pro Ser Lys Ala Gln Val
 145 150 155 160

Gly Leu Asp Leu Val Asp Asn Ala Lys Gln Val Gln Leu Glu Lys Ser
 165 170 175

Gly Val Gln Thr Met Thr Gly Val Leu Ala Ala Pro Asn Phe Ile Ser
 180 185 190

Thr Asn Pro Ala Thr Ala Asp Asn His Val Ala Arg Phe Asp Gln Ile
 195 200 205

Val Ile Lys Asp Ser Ile Gln Asp Phe Gly Tyr Tyr Ser
 210 215 220

- 5 <210> 8
 <211> 2250
 <212> ADN
 <213> Desconocido

- <220>
 <223> Bacteriófago de Salmonella S16

ES 2 685 551 T3

<400> 8

atggctacta taaaacaaat acaatttaaa agaactaaag tagcaggctc tcgtcctact 60

gccgctcaac tcgctgaagg cgaacttgct attaacttaa aagaccgcac tattttcacg 120

aaagacgatt tgaaccaa at cattgattta ggttttgcaa aaggcggatga agtatcagga 180

5

ES 2 685 551 T3

gatatcacgc agattggtaa ttatacccaa actgggaact ataatttaac cggcgatgct 240
actatatcag gcaaaactac tacaagcaca ctggatggtg ggtctgtttc agatctaaga 300
cagacaaact ttagaccagt attaagcaca acaactggtt ctaattttat tatatcaaac 360
tctggcggct tgattaaacc aattactttg acggtagaag gcacagctac aagttcaaac 420
actattctgc gccattcagt tgatactact gtagcagctt ctggatttat cgattcaatt 480
aatgtttctt taaatccgac ggacggcgct cttgttacag ctctcaatgg tactgtgaat 540
atcggtagtt cccttaaaac tctaactt tcagtttctg gcgcggaaac tgctttggga 600
gattatagta tttcaatcgg tgataatgat acaggattta aatggaattc tgatggtgta 660
ttcagcttag ttactgacag taattcaatt tatacact ctcgtgatag gacatattct 720
aacgctcaa caaatttccg gtatacgtct gactttgatg ctacgacacc tgctttagct 780
ccgccaggca catggttagc ttcagttgaa actgcaatag acggtaacgc ttacggcgat 840
ggaatgagct atctcggtta taaagatacc gcaggttata gtttttattt ccgcggcggc 900
ggcactttta acgtagcttc taaaggtgga tttaatgtag acacagctgc ggcttttgc 960
aaaacggttg atgtatctga tattctaaca tgcagctcta ttattaaagc taaaggccca 1020
ggtcaagttg atgttactag tgctggtaat atcgcacttg gtggaactat tcaatgggtg 1080
ccttcgtata tgagcgggaag cccaaataga gcacgagata caatagctac agcagcttgg 1140
ggcgatgccg accaacgaat taacgtatta gaaacatctg acccgcatgg ttggtggtat 1200
tatatacagc gcgcaggttc tggaagttct tctcctacgg gaatagaagg gcgagtcaat 1260
ggctcttggc aggcactctga ttttaatttct gataaactc taagagtagc tggagctttc 1320
acttgtacta gaagaaactc cgcaggatgg ggtgataacg ctggatggta tgctggagca 1380
acaccagtag tagctaacca aggaaacgtt caagaaatgg accccggtgt aggcggtttt 1440
tatcctggat ttgctcaata taactataat ggcactggat ggaaccaagc atttgttctg 1500
gggttactag gccaaggtgt tcagagatgg cgtcgtggtg tattagctct tagaggcgat 1560
ggccctgttg atgctggaca acaaattgct cgttggattt ttagtcaaga agacggaagt 1620
ttggaatcag aaggtccgct taaagctcct agtgttcaag ctggacaaat aacatctttt 1680
ggtgtaaacg ttacaaacgc gttaggcagt gcgtctatag ctattggcga taacgatacc 1740
ggattgcgct ggggcggcga tggatcgtt caaattgtag ctaataacgc tatcgtaggc 1800
ggatggaatt caacagatat ttttactgaa gctggtaaac atataacatc caatggaat 1860
ttaaatcaat ggggcggagg cgcaatttat tgtagagacc ttaatgtag ttccgacaga 1920
agaattaaga aagacataaa agcatttgaa aatcccgtag atattttaag cactataggc 1980
ggttatactt atcttattga aaaaggattt aatgaagatg gaagtcaggc ttacgaagag 2040

ES 2 685 551 T3

tccgctggat taattgctca agaagtagaa gctgttcttc ctcgtttagt taaaatatcc 2100
aatgatggaa caaaagatgt taaaagactt aattataatg gtataacagc tttaaatact 2160
gctgctataa atgtacatac taaagaaatt aatgagctca aaaagcaatt aaaagagctt 2220
aaagacattg ttaagttttt aactaaataa 2250

- <210> 9
- 5 <211> 749
- <212> PRT
- <213> Desconocido

- <220>
- <223> Bacteriófago de Salmonella S16

- 10 <400> 9

ES 2 685 551 T3

Met Ala Thr Ile Lys Gln Ile Gln Phe Lys Arg Thr Lys Val Ala Gly
 1 5 10 15

Ser Arg Pro Thr Ala Ala Gln Leu Ala Glu Gly Glu Leu Ala Ile Asn
 20 25 30

Leu Lys Asp Arg Thr Ile Phe Thr Lys Asp Asp Leu Asn Gln Ile Ile
 35 40 45

Asp Leu Gly Phe Ala Lys Gly Gly Glu Val Ser Gly Asp Ile Thr Gln
 50 55 60

Ile Gly Asn Tyr Thr Gln Thr Gly Asn Tyr Asn Leu Thr Gly Asp Ala
 65 70 75 80

Thr Ile Ser Gly Lys Thr Thr Thr Ser Thr Leu Asp Val Gly Ser Val
 85 90 95

Ser Asp Leu Arg Gln Thr Asn Phe Arg Pro Val Leu Ser Thr Thr Thr
 100 105 110

Gly Ser Asn Phe Ile Ile Ser Asn Ser Gly Gly Leu Ile Lys Pro Ile
 115 120 125

Thr Leu Thr Val Glu Gly Thr Ala Thr Ser Ser Asn Thr Ile Leu Arg
 130 135 140

His Ser Val Asp Thr Thr Val Ala Ala Ser Gly Phe Ile Asp Ser Ile
 145 150 155 160

Asn Val Ser Leu Asn Pro Thr Asp Gly Ala Leu Val Thr Ala Leu Asn
 165 170 175

ES 2 685 551 T3

Gly Thr Val Asn Ile Gly Ser Ser Leu Lys Thr Pro Lys Leu Ser Val
180 185 190

Ser Gly Ala Glu Thr Ala Leu Gly Asp Tyr Ser Ile Ser Ile Gly Asp
195 200 205

Asn Asp Thr Gly Phe Lys Trp Asn Ser Asp Gly Val Phe Ser Leu Val
210 215 220

Thr Asp Ser Asn Ser Ile Tyr Thr Tyr Ser Arg Asp Arg Thr Tyr Ser
225 230 235 240

Asn Arg Pro Thr Asn Phe Arg Tyr Thr Ser Asp Phe Asp Ala Thr Thr
245 250 255

Pro Ala Leu Ala Pro Pro Gly Thr Trp Leu Ala Ser Val Glu Thr Ala
260 265 270

Ile Asp Gly Asn Ala Tyr Gly Asp Gly Met Ser Tyr Leu Gly Tyr Lys
275 280 285

Asp Thr Ala Gly Tyr Ser Phe Tyr Phe Arg Gly Gly Gly Thr Phe Asn
290 295 300

Val Ala Ser Lys Gly Gly Phe Asn Val Asp Thr Ala Ala Ala Phe Ala
305 310 315 320

Lys Thr Val Asp Val Ser Asp Ile Leu Thr Cys Ser Ser Ile Ile Lys
325 330 335

Ala Lys Gly Pro Gly Gln Val Asp Val Thr Ser Ala Gly Asn Ile Ala
340 345 350

Leu Gly Gly Thr Ile Gln Trp Val Pro Ser Tyr Met Ser Gly Ser Pro
355 360 365

Asn Arg Ala Arg Asp Thr Ile Ala Thr Ala Ala Trp Gly Asp Ala Asp
370 375 380

Gln Arg Ile Asn Val Leu Glu Thr Ser Asp Pro His Gly Trp Trp Tyr
385 390 395 400

Tyr Ile Gln Arg Ala Gly Ser Gly Ser Ser Ser Pro Thr Gly Ile Glu
405 410 415

Gly Arg Val Asn Gly Ser Trp Gln Ala Ser Asp Leu Ile Ser Asp Asn
420 425 430

ES 2 685 551 T3

Thr Leu Arg Val Ala Gly Ala Phe Thr Cys Thr Arg Arg Asn Ser Ala
 435 440 445

Gly Trp Gly Asp Asn Ala Gly Trp Tyr Ala Gly Ala Thr Pro Val Val
 450 455 460

Ala Asn Gln Gly Asn Val Gln Glu Met Asp Pro Gly Val Gly Gly Phe
 465 470 475 480

Tyr Pro Gly Phe Ala Gln Tyr Asn Tyr Asn Gly Thr Gly Trp Asn Gln
 485 490 495

Ala Phe Val Leu Gly Leu Leu Gly Gln Gly Val Gln Arg Trp Arg Arg
 500 505 510

Gly Val Leu Ala Leu Arg Gly Asp Gly Pro Val Asp Ala Gly Gln Gln
 515 520 525

Ile Ala Arg Trp Tyr Phe Ser Gln Glu Asp Gly Ser Leu Glu Ser Glu
 530 535 540

Gly Pro Leu Lys Ala Pro Ser Val Gln Ala Gly Gln Ile Thr Ser Phe
 545 550 555 560

Gly Val Asn Val Thr Asn Ala Leu Gly Ser Ala Ser Ile Ala Ile Gly
 565 570 575

Asp Asn Asp Thr Gly Leu Arg Trp Gly Gly Asp Gly Ile Val Gln Ile
 580 585 590

Val Ala Asn Asn Ala Ile Val Gly Gly Trp Asn Ser Thr Asp Ile Phe
 595 600 605

Thr Glu Ala Gly Lys His Ile Thr Ser Asn Gly Asn Leu Asn Gln Trp
 610 615 620

Gly Gly Gly Ala Ile Tyr Cys Arg Asp Leu Asn Val Ser Ser Asp Arg
 625 630 635 640

Arg Ile Lys Lys Asp Ile Lys Ala Phe Glu Asn Pro Val Asp Ile Leu
 645 650 655

Ser Thr Ile Gly Gly Tyr Thr Tyr Leu Ile Glu Lys Gly Phe Asn Glu
 660 665 670

Asp Gly Ser Gln Ala Tyr Glu Glu Ser Ala Gly Leu Ile Ala Gln Glu
 675 680 685

ES 2 685 551 T3

Val Glu Ala Val Leu Pro Arg Leu Val Lys Ile Ser Asn Asp Gly Thr
690 695 700

Lys Asp Val Lys Arg Leu Asn Tyr Asn Gly Ile Thr Ala Leu Asn Thr
705 710 715 720

Ala Ala Ile Asn Val His Thr Lys Glu Ile Asn Glu Leu Lys Lys Gln
725 730 735

Leu Lys Glu Leu Lys Asp Ile Val Lys Phe Leu Thr Lys
740 745

<210> 10

5 <211> 750

<212> ADN

<213> Desconocido

<220>

<223> Bacteriófago de Salmonella S16

10 <400> 10

ES 2 685 551 T3

atggcagttc aaggaccttg ggtaggttcg tcttatgtcg ctgaaacagg tcaaaactgg 60
gcctcattag cggcgaatga attaagagta acggagaggc ccttttggat ttcctcattt 120
atagggcgct ctaaagaaga aatttgggaa tggactggag aaaatcacag tttcaacaaa 180
gattggttaa taggcgaact tcgcaataga ggtggtactc ctgtagtaat taatataaga 240
gctcatcaag tgtcttatac tccagggcga cctttatttg aatttcccgg agaccttcca 300
aatgcatata ttacacttaa catttatgca gatatatatg gaagaggtgg tactggtgga 360
gttgcttatt taggcggaaa ccccggcgga gactgtattc ataattggat tggaaacaga 420
cttagaataa acaaccaagg ctggatttgt ggtggcggag gcggcggcgg tggctttcgt 480
gttgacata ctgaagctgg tgggtgtggc ggacgacctt tgggagcggg cggagtttca 540
agcttaaatac taaacggaga caatgctact ttgggtgctc ccgggcgagg atatcaactt 600
ggaaacgatt atgcaggtaa cggcggcgat gtcggtaatc ctggttcagc tagttcagcc 660
gaaatgggcg gtggagcggc tggacgagct gttgtaggaa cctcacctca atggataaat 720
gttggttaata ttgctggttc ttggttataa 750

- 5 <210> 11
- <211> 249
- <212> PRT
- <213> Desconocido
- <220>
- <223> Bacteriófago de Salmonella S16
- 10 <400> 11

ES 2 685 551 T3

Met Ala Val Gln Gly Pro Trp Val Gly Ser Ser Tyr Val Ala Glu Thr
 1 5 10 15

Gly Gln Asn Trp Ala Ser Leu Ala Ala Asn Glu Leu Arg Val Thr Glu
 20 25 30

Arg Pro Phe Trp Ile Ser Ser Phe Ile Gly Arg Ser Lys Glu Glu Ile
 35 40 45

Trp Glu Trp Thr Gly Glu Asn His Ser Phe Asn Lys Asp Trp Leu Ile
 50 55 60

Gly Glu Leu Arg Asn Arg Gly Gly Thr Pro Val Val Ile Asn Ile Arg
 65 70 75 80

Ala His Gln Val Ser Tyr Thr Pro Gly Ala Pro Leu Phe Glu Phe Pro
 85 90 95

Gly Asp Leu Pro Asn Ala Tyr Ile Thr Leu Asn Ile Tyr Ala Asp Ile
 100 105 110

Tyr Gly Arg Gly Gly Thr Gly Gly Val Ala Tyr Leu Gly Gly Asn Pro
 115 120 125

Gly Gly Asp Cys Ile His Asn Trp Ile Gly Asn Arg Leu Arg Ile Asn
 130 135 140

Asn Gln Gly Trp Ile Cys Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Phe Arg
 145 150 155 160

Val Gly His Thr Glu Ala Gly Gly Gly Gly Gly Arg Pro Leu Gly Ala
 165 170 175

Gly Gly Val Ser Ser Leu Asn Leu Asn Gly Asp Asn Ala Thr Leu Gly
 180 185 190

Ala Pro Gly Arg Gly Tyr Gln Leu Gly Asn Asp Tyr Ala Gly Asn Gly
 195 200 205

Gly Asp Val Gly Asn Pro Gly Ser Ala Ser Ser Ala Glu Met Gly Gly
 210 215 220

Gly Ala Ala Gly Arg Ala Val Val Gly Thr Ser Pro Gln Trp Ile Asn
 225 230 235 240

Val Gly Asn Ile Ala Gly Ser Trp Leu
 245

<210> 12

<211> 228

<212> ADN

5 <213> Desconocido

<220>

<223> Bacteriófago de Salmonella S16

<400> 12

```
atgactgata aaattaaaca gcttgaagct actgtaactg ttcttaaagc tcgtcttttt      60
gatttgaatg agcaatttgc tgaaactact aacacggttc agtcgctaag cgatttggtg      120
agtaaaattg tagaaaaaat cggctctagaa gttggttgaag gccaaagtac ctttgaagct      180
attcttgaaa aaattgatga gttaaccgca acgccgatg atgaatga                      228
```

5 <210> 13

<211> 75

<212> PRT

<213> Desconocido

<220>

10 <223> Bacteriófago de Salmonella S16

<400> 13

```
Met Thr Asp Lys Ile Lys Gln Leu Glu Ala Thr Val Thr Val Leu Lys
1           5           10           15

Ala Arg Leu Phe Asp Leu Asn Glu Gln Phe Ala Glu Thr Thr Asn Thr
          20           25           30

Val Gln Ser Leu Ser Asp Leu Val Ser Lys Ile Val Glu Lys Ile Gly
          35           40           45

Leu Glu Val Val Glu Gly Gln Val Thr Phe Glu Ala Ile Leu Glu Lys
          50           55           60

Ile Asp Glu Leu Thr Ala Thr Pro Asp Asp Glu
65           70           75
```

<210> 14

<211> 501

15 <212> ADN

<213> Desconocido

<220>

<223> Bacteriófago de Salmonella S16

<400> 14

ES 2 685 551 T3

atgaacattt ttgacatgct tcgcatcgac gaaggcttaa aacttgaaat ttataaagat 60
actgaagggtt tttggaccgt cggatataggt catcttttga ctaaaaacc taataaatcg 120
gtagctatta gcgagttgga ccgtcttggt ggccgggcta catccggtaa aattactaaa 180
gcggaagctg aaaaaatttt taatacagac gttgaaaaag ctatttcagg aattctttct 240
aattctgtat tacgccccgt atataattct tttattggtg atgaacctcg tctggctgct 300
ctgattaaca tggtttttca aatgggtgta gctggtgtag cgggttttaa aaattctatg 360
gctttactaa aagctaaaga ttgggataga gctgctgtaa atttagctca atctaaatgg 420
tacagacaaa caactaatcg cgcccgccgc gttattaaaa cttttgaaac aggaacttgg 480
aaagcatatg aaaacttatg a 501

5

<210> 15
<211> 166
<212> PRT
<213> Desconocido

10

<220>
<223> Bacteriófago de Salmonella S16

ES 2 685 551 T3

<400> 15

Met Asn Ile Phe Asp Met Leu Arg Ile Asp Glu Gly Leu Lys Leu Glu
 1 5 10 15

Ile Tyr Lys Asp Thr Glu Gly Phe Trp Thr Val Gly Ile Gly His Leu
 20 25 30

Leu Thr Lys Asn Pro Asn Lys Ser Val Ala Ile Ser Glu Leu Asp Arg
 35 40 45

Leu Val Gly Arg Ala Thr Ser Gly Lys Ile Thr Lys Ala Glu Ala Glu
 50 55 60

Lys Ile Phe Asn Thr Asp Val Glu Lys Ala Ile Ser Gly Ile Leu Ser
 65 70 75 80

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

Arg Leu Ala Ala Leu Ile Asn Met Val Phe Gln Met Gly Val Ala Gly
 100 105 110

Val Ala Gly Phe Lys Asn Ser Met Ala Leu Leu Lys Ala Lys Asp Trp
 115 120 125

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

Thr Asn Arg Ala Arg Arg Val Ile Lys Thr Phe Glu Thr Gly Thr Trp
 145 150 155 160

Lys Ala Tyr Glu Asn Leu
 165

- 5 <210> 16
- <211> 1137
- <212> ADN
- <213> Salmonella typhimurium

ES 2 685 551 T3

<400> 16

```

atgaaagtta aagtactgtc cctcctggta ccagctctgc tggtaggggg cgcagcgaat      60
gcggctgaaa tttataataa agacggcaac aaattagacc tgtttggtaa agttgatggc      120
ctgcactact tctctgacga caaaggcagc gatggcgacc agacctacat gcgtatcggc      180
ttcaaaggcg aaacgcaggt taacgatcag ctgaccgggt atggccagtg ggaatatcag      240
attcagggca accagactga aggcagcaac gactcctgga cgcgtgtggc gtttgccggg      300
ctgaaattcg ctgatgcagg ttccttcgat tatggtcgta actacggcgt aacctatgac      360
gtgacctcct ggaccgacgt tctgccggag ttcggcggcg acacctacgg cgctgacaac      420
tttatgcagc agcgtggtaa cggctatgct acctaccgta acaccgactt cttcggcctg      480
gtggatggtc tggacttcgc gttacagtat cagggcaaaa acggcagcgt gagcggtgaa      540
aacaccaacg gtcgcagcct gctgaaccag aacggcgcag gttacggcgg atcgctgact      600
tatgcaatcg gcgaaggctt ctctgtcggg ggcgctatca ccacgtctaa acgtactgcc      660
gatcagaaca acaccgctaa cgctcgcctg tatggtaacg gcgatcgcgc cacggtttac      720
accggcggcc tgaaatacga tgcgaacaac atctatctgg cagcgcagta ttctcagacc      780
tataacgcaa cccgttttgg tacctctaac ggtagcaacc cgtccacctc ttacggtttt      840
gccaaacaaag cgcagaactt tgaagtgggt gctcagtacc agttcgactt tggctcgcgt      900
ccgtctgtgg cttacctgca gtctaaagggt aaggacatca gcaacgggta cggcgcacgc      960
tatggcgacc aggacatcgt aaaatacgtt gatgtcggcg cgacttacta cttcaacaaa     1020
aacatgtcca cctatgttga ttacaaaatc aacctgctgg ataaaaacga ctttaccggc     1080
gatgcgggca tcaacaccga cgacatcgta gcgctgggtc tggtttacca gttctaa      1137

```

<210> 17

<211> 378

5 <212> PRT

<213> Salmonella typhimurium

<400> 17

```

Met Lys Val Lys Val Leu Ser Leu Leu Val Pro Ala Leu Leu Val Ala
1           5           10          15

```

Gly Ala Ala Asn Ala Ala Glu Ile Tyr Asn Lys Asp Gly Asn Lys Leu

ES 2 685 551 T3

	20						25						30			
Asp	Leu	Phe	Gly	Lys	Val	Asp	Gly	Leu	His	Tyr	Phe	Ser	Asp	Asp	Lys	
	35						40					45				
Gly	Ser	Asp	Gly	Asp	Gln	Thr	Tyr	Met	Arg	Ile	Gly	Phe	Lys	Gly	Glu	
	50					55					60					
Thr	Gln	Val	Asn	Asp	Gln	Leu	Thr	Gly	Tyr	Gly	Gln	Trp	Glu	Tyr	Gln	
65					70					75					80	
Ile	Gln	Gly	Asn	Gln	Thr	Glu	Gly	Ser	Asn	Asp	Ser	Trp	Thr	Arg	Val	
			85						90					95		
Ala	Phe	Ala	Gly	Leu	Lys	Phe	Ala	Asp	Ala	Gly	Ser	Phe	Asp	Tyr	Gly	
			100					105					110			
Arg	Asn	Tyr	Gly	Val	Thr	Tyr	Asp	Val	Thr	Ser	Trp	Thr	Asp	Val	Leu	
		115					120						125			
Pro	Glu	Phe	Gly	Gly	Asp	Thr	Tyr	Gly	Ala	Asp	Asn	Phe	Met	Gln	Gln	
	130					135					140					
Arg	Gly	Asn	Gly	Tyr	Ala	Thr	Tyr	Arg	Asn	Thr	Asp	Phe	Phe	Gly	Leu	
145					150					155					160	
Val	Asp	Gly	Leu	Asp	Phe	Ala	Leu	Gln	Tyr	Gln	Gly	Lys	Asn	Gly	Ser	
				165					170					175		
Val	Ser	Gly	Glu	Asn	Thr	Asn	Gly	Arg	Ser	Leu	Leu	Asn	Gln	Asn	Gly	
			180					185						190		
Asp	Gly	Tyr	Gly	Gly	Ser	Leu	Thr	Tyr	Ala	Ile	Gly	Glu	Gly	Phe	Ser	
		195					200					205				
Val	Gly	Gly	Ala	Ile	Thr	Thr	Ser	Lys	Arg	Thr	Ala	Asp	Gln	Asn	Asn	
	210					215					220					
Thr	Ala	Asn	Ala	Arg	Leu	Tyr	Gly	Asn	Gly	Asp	Arg	Ala	Thr	Val	Tyr	
225					230					235					240	
Thr	Gly	Gly	Leu	Lys	Tyr	Asp	Ala	Asn	Asn	Ile	Tyr	Leu	Ala	Ala	Gln	
				245					250						255	
Tyr	Ser	Gln	Thr	Tyr	Asn	Ala	Thr	Arg	Phe	Gly	Thr	Ser	Asn	Gly	Ser	
			260					265						270		

ES 2 685 551 T3

Asn Pro Ser Thr Ser Tyr Gly Phe Ala Asn Lys Ala Gln Asn Phe Glu
 275 280 285

Val Val Ala Gln Tyr Gln Phe Asp Phe Gly Leu Arg Pro Ser Val Ala
 290 295 300

Tyr Leu Gln Ser Lys Gly Lys Asp Ile Ser Asn Gly Tyr Gly Ala Ser
 305 310 315 320

Tyr Gly Asp Gln Asp Ile Val Lys Tyr Val Asp Val Gly Ala Thr Tyr
 325 330 335

Tyr Phe Asn Lys Asn Met Ser Thr Tyr Val Asp Tyr Lys Ile Asn Leu
 340 345 350

Leu Asp Lys Asn Asp Phe Thr Arg Asp Ala Gly Ile Asn Thr Asp Asp
 355 360 365

Ile Val Ala Leu Gly Leu Val Tyr Gln Phe
 370 375

Asn Pro Ser Thr Ser Tyr Gly Phe Ala Asn Lys Ala Gln Asn Phe Glu
 275 280 285

Val Val Ala Gln Tyr Gln Phe Asp Phe Gly Leu Arg Pro Ser Val Ala
 290 295 300

Tyr Leu Gln Ser Lys Gly Lys Asp Ile Ser Asn Gly Tyr Gly Ala Ser
 305 310 315 320

Tyr Gly Asp Gln Asp Ile Val Lys Tyr Val Asp Val Gly Ala Thr Tyr
 325 330 335

Tyr Phe Asn Lys Asn Met Ser Thr Tyr Val Asp Tyr Lys Ile Asn Leu
 340 345 350

Leu Asp Lys Asn Asp Phe Thr Arg Asp Ala Gly Ile Asn Thr Asp Asp
 355 360 365

Ile Val Ala Leu Gly Leu Val Tyr Gln Phe
 370 375

REIVINDICACIONES

- 5 1. Bacteriófago aislado del grupo de morfotipo del Myoviridae, que comprende un genoma que comprende al menos un polinucleótido que codifica un polipéptido con una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 80% de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID N.º: 3, 5, 7,9 y 11, y que comprende al menos una característica seleccionada del grupo que consiste en:
- el genoma del bacteriófago presenta al menos 100kbp,
 - el bacteriófago receptor es la proteína C de la membrana externa de *Salmonella*,
 - el bacteriófago puede infectar y lisar al menos una especie de *Salmonella*.
- 10 2. Bacteriófago aislado según la reivindicación 1 es el fago S16, número de almacenamiento CBS130493.
3. Endolisina obtenible a partir de un bacteriófago según la reivindicación 1 o 2.
- 15 4. Endolisina con una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 80% de identidad de secuencia con SEQ ID N.º: 15.
- 20 5. Polipéptido de fibra de cola larga con una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 80% de identidad de secuencia con una secuencia seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID N.º: 3, 5, 7, 9 y 11.
6. Polinucleótido que codifica un polipéptido según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5.
- 25 7. Composición que comprende un bacteriófago según la reivindicación 1 o 2, un polipéptido según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, y/o un polinucleótido según la reivindicación 6, preferiblemente dicha composición es un antimicrobiano, preferiblemente un conservante alimenticio o un desinfectante.
- 30 8. Composición según la reivindicación 7, que comprende además una sustancia activa adicional seleccionada del grupo que consiste en: un bacteriófago adicional, un agente bacterioestático, un agente bactericida, un antibiótico, un tensioactivo y una enzima.
- 35 9. Uso de un bacteriófago según la reivindicación 1 o 2, un polipéptido según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, un polinucleótido según la reivindicación 6, y/o una composición según la reivindicación 7 o 8 como un agente antimicrobiano, preferiblemente un conservante alimenticio o un desinfectante, salvo en lo que se refiere a un método para tratamiento del cuerpo humano o animal por cirugía o terapia practicada en el cuerpo humano o animal.
- 40 10. Bacteriófago según la reivindicación 1 o 2, un polipéptido según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, un polinucleótido según la reivindicación 6, y/o una composición según la reivindicación 7 o 8 para uso como un medicamento, preferiblemente un medicamento para el tratamiento, prevención o retraso de una condición relacionada de *Salmonella* en un individuo.
- 45 11. Uso de un bacteriófago según la reivindicación 1 o 2, un polipéptido según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, un polinucleótido según la reivindicación 6, y/o una composición según la reivindicación 7 o 8 para la producción de un medicamento, preferiblemente un medicamento para el tratamiento, prevención o retraso de una condición relacionada de *Salmonella* en un individuo.
- 50 12. Método para el control de contaminación microbiana en un producto alimenticio humano o animal, en y/o dentro de un equipamiento de procesamiento de producto alimenticio humano o animal, en y/o dentro de contenedores de alimento humano o animal que comprende el contacto con un bacteriófago según la reivindicación 1 o 2, un polipéptido según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, un polinucleótido según la reivindicación 6, y/o una composición según la reivindicación 7 o 8 con el producto alimenticio humano o animal, equipamiento de procesamiento de producto alimenticio humano o animal y/o contenedores de alimento humano o animal.
- 55 13. Método para la detección de la presencia de *Salmonella*, que comprende el contacto con un bacteriófago según la reivindicación 1 o 2, un polipéptido según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, un polinucleótido según la reivindicación 6, y/o una composición según la reivindicación 7 o 8 con una muestra que se sospecha que contiene *Salmonella* y detección de un cambio en la muestra.
- 60 14. Equipo de partes para la detección de *Salmonella* que comprende un bacteriófago según la reivindicación 1 o 2, un polipéptido según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, una composición según la reivindicación 7 o 8, y/o un polinucleótido según la reivindicación 6, y que comprende además al menos uno de un reactivo de detección, un reactivo de etiquetado, una muestra de control, datos de control, instrucciones de uso, un reactivo de hibridación- o amplificación y un contenedor.
- 65

Fig 1a

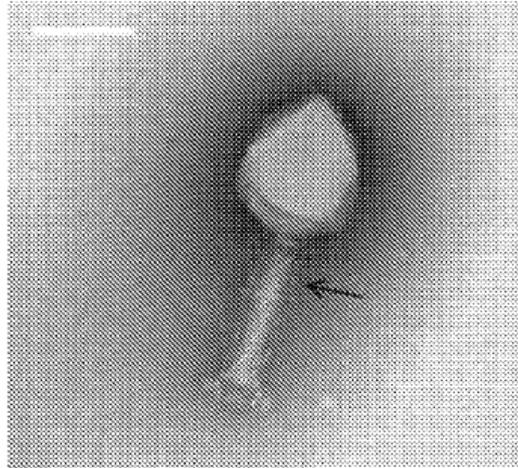


Fig 1b

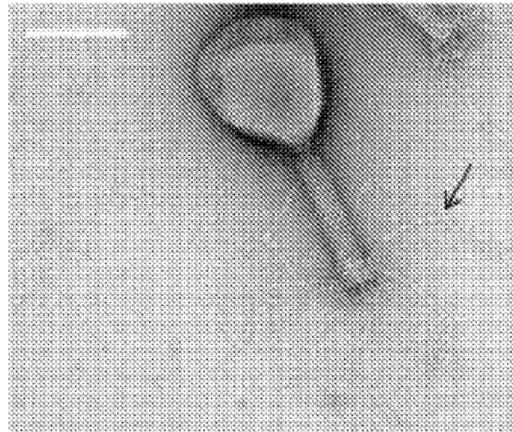


Fig 1c

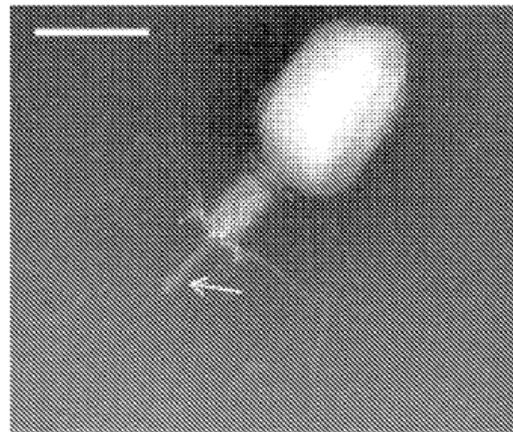


Fig 2

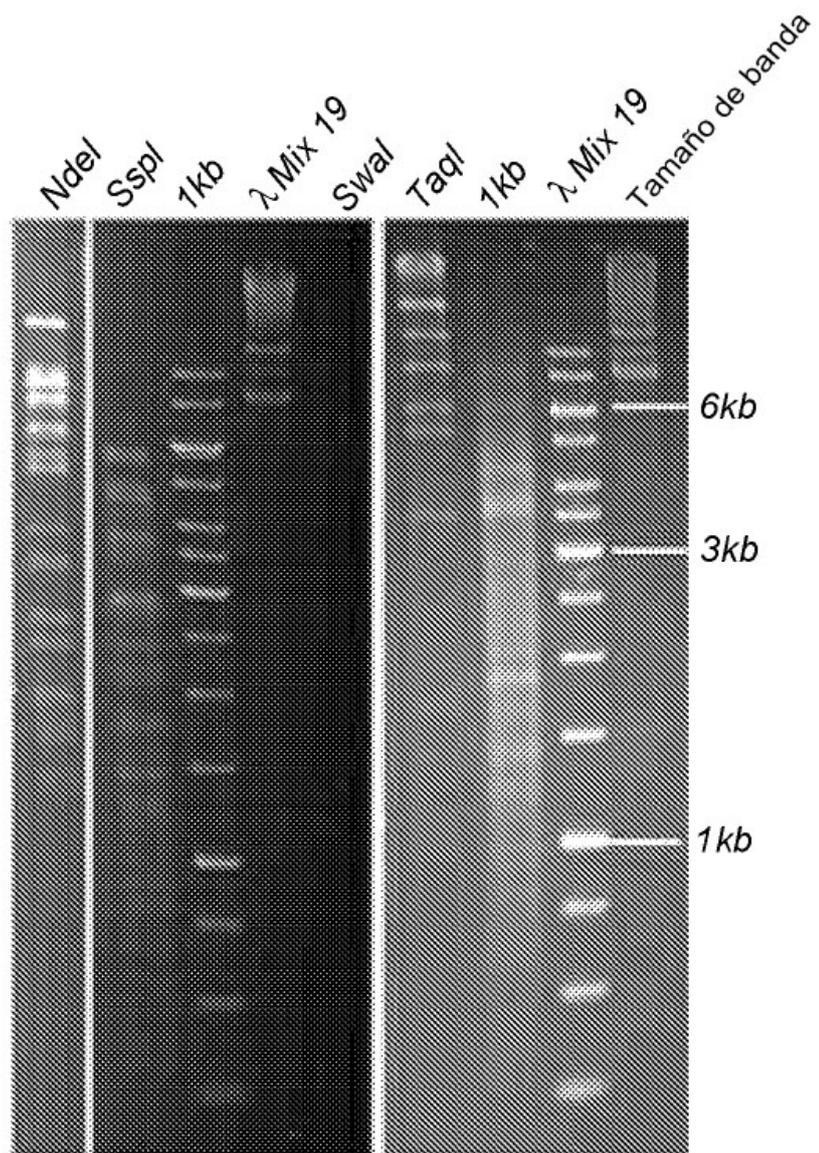
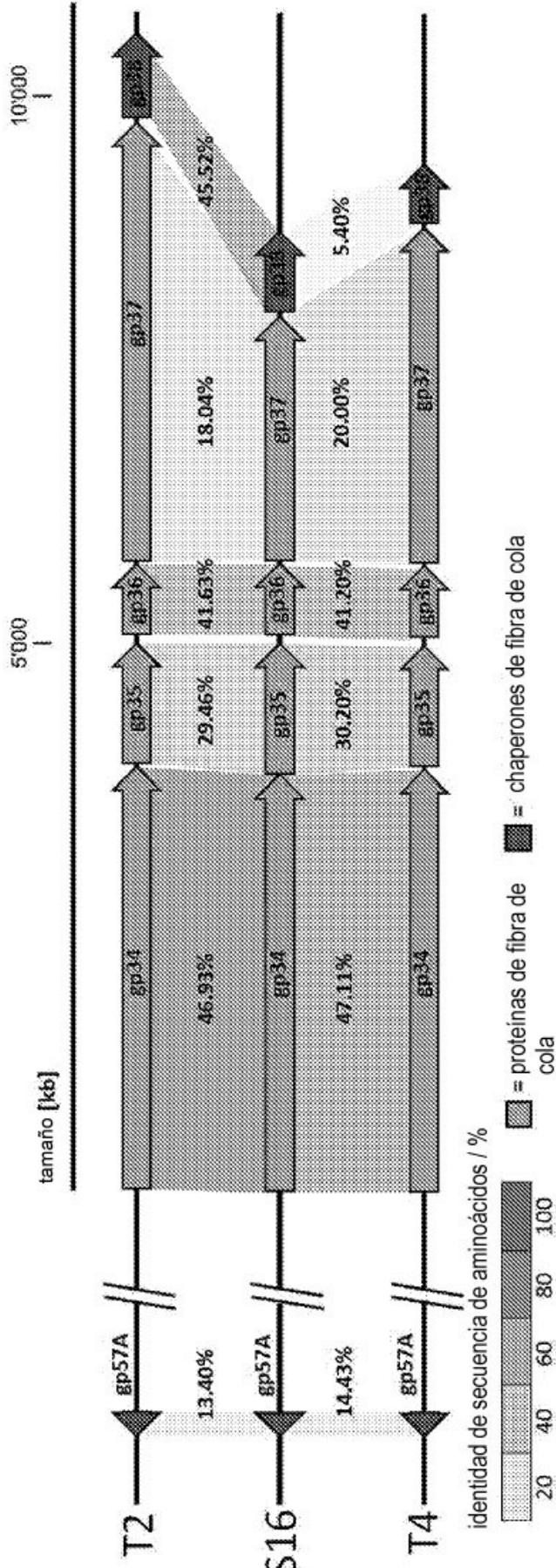


Fig 3



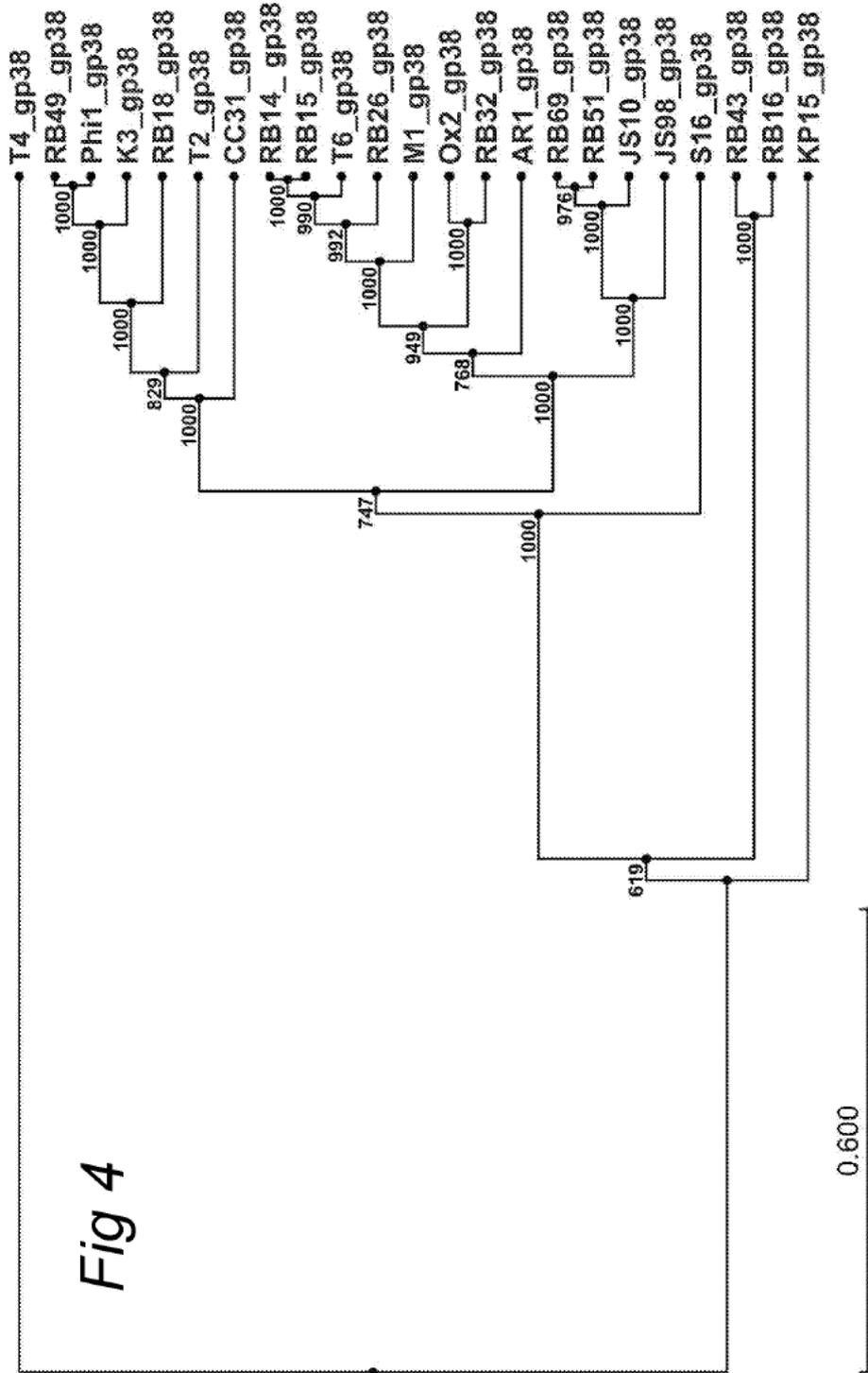


Fig 5

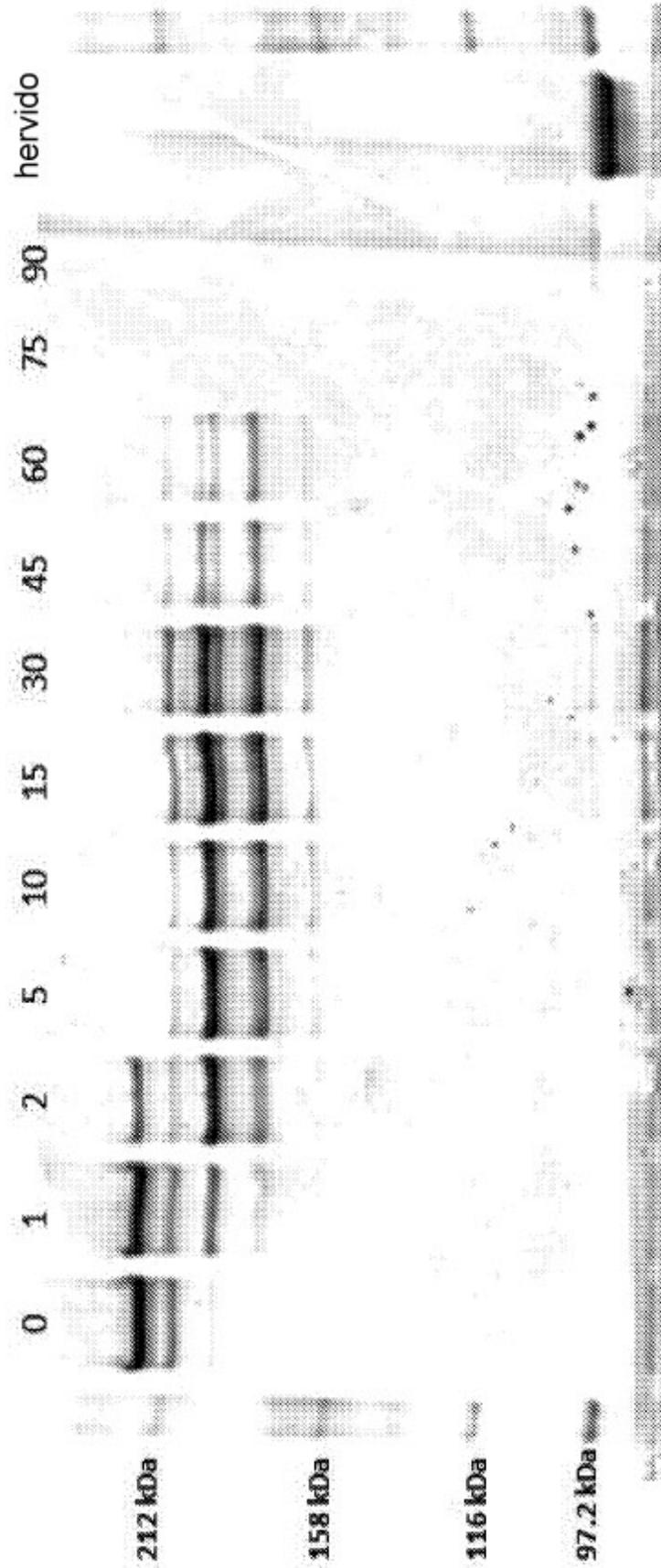


Fig 6a

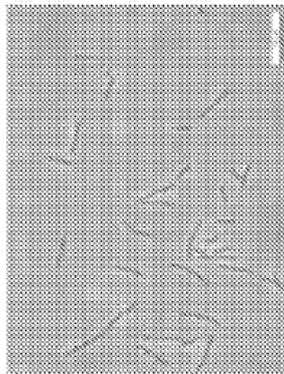


Fig 6c

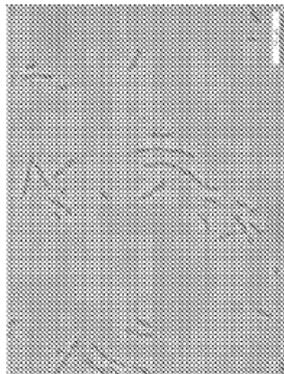


Fig 6e

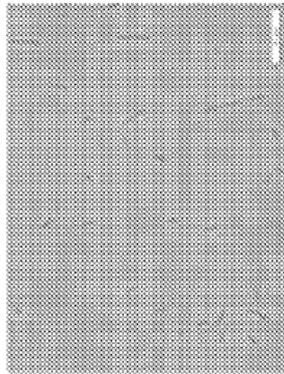


Fig 6g

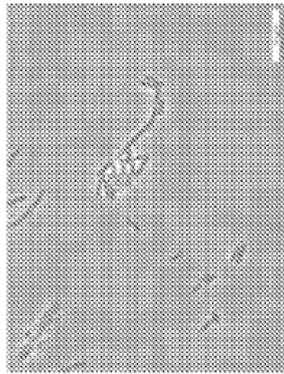


Fig 6b



Fig 6d

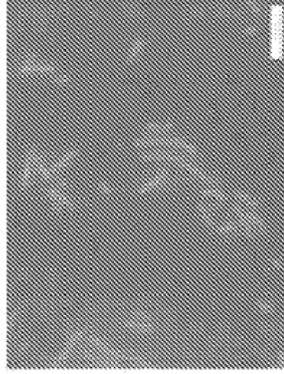


Fig 6f

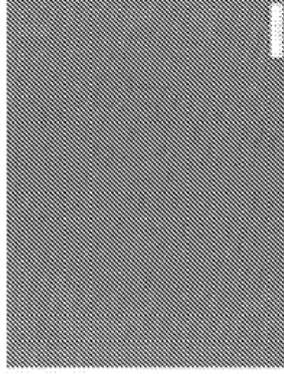


Fig 6h



Fig 7

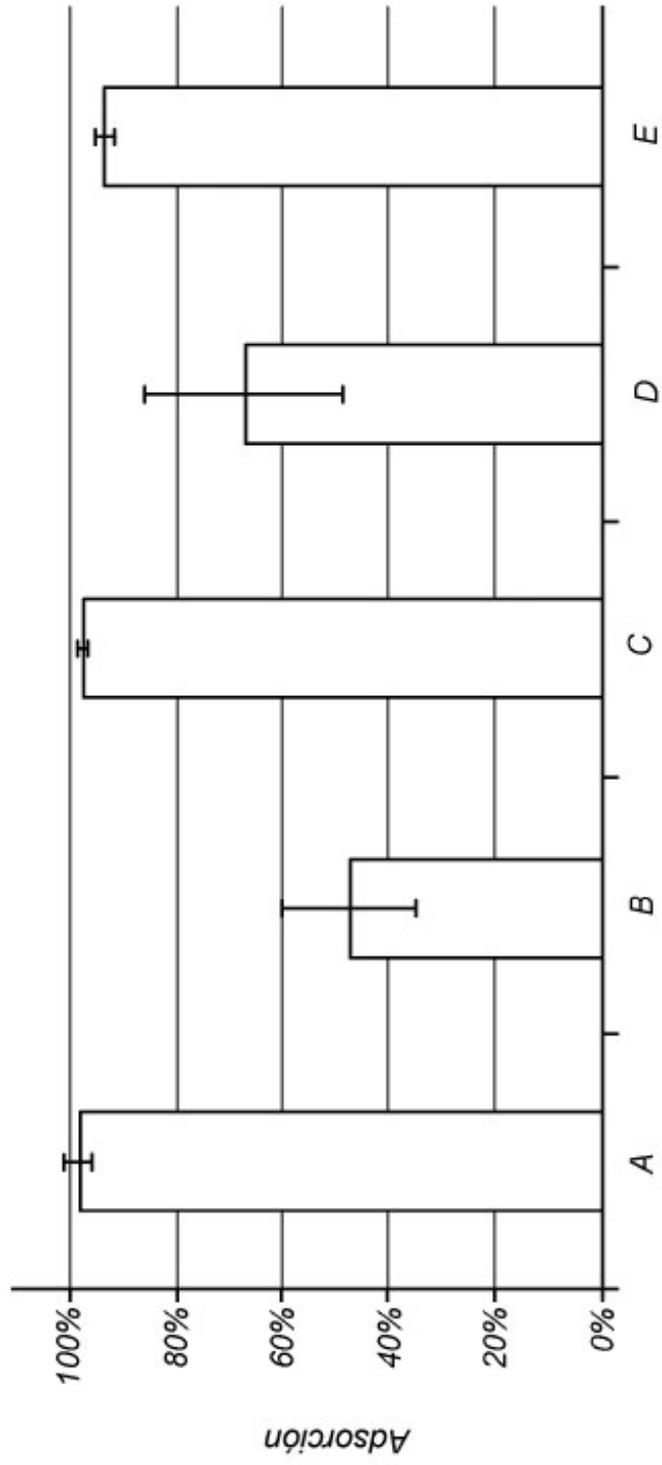


Fig 8

