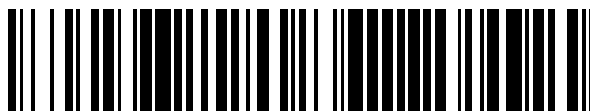


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 759 617**

51 Int. Cl.:

A01K 67/027 (2006.01)

C07K 16/28 (2006.01)

C07K 16/40 (2006.01)

C07K 16/46 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.03.2013 PCT/US2013/029624**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.12.2013 WO13187953**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.03.2013 E 13710268 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.10.2019 EP 2858487**

54 Título: **Animales no humanos humanizados con loci restringidos de cadena pesada de inmunoglobulina**

30 Prioridad:

12.06.2012 US 201261658466 P

22.06.2012 US 201261663131 P

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

11.05.2020

73 Titular/es:

REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.
(100.0%)

777 Old Saw Mill River Road
Tarrytown, NY 10591 , US

72 Inventor/es:

MACDONALD, LYNN;
MCWHIRTER, JOHN;
TU, NAXIN;
STEVENS, SEAN y
MURPHY, ANDREW, J.

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 759 617 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

Animales no humanos humanizados con loci restringidos de cadena pesada de inmunoglobulina

5 **Campo**

Se describen animales no humanos modificados genéticamente que comprenden una complejidad génica variable de cadena pesada de inmunoglobulina reducida, en donde los animales no humanos son capaces de expresar una proteína ADAM6 o un fragmento funcional de la misma. Se describen animales no humanos modificados genéticamente que expresan anticuerpos de un número restringido de segmentos génicos variables de cadena pesada de inmunoglobulina y/o variantes de los mismos, en donde los animales no humanos carecen de un gen ADAM6 endógeno funcional pero retienen la función ADAM6, incluidos los ratones que comprenden una modificación de un locus endógeno de región variable de cadena pesada (V_H) de inmunoglobulina que hace que el ratón sea incapaz de producir una proteína ADAM6 funcional y da como resultado una pérdida de fertilidad. Se describen los ratones modificados genéticamente que comprenden un locus V_H de inmunoglobulina caracterizado por un número restringido de segmentos génicos V_H , por ejemplo, un único segmento V_H de inmunoglobulina, por ejemplo, un segmento génico V_{H1-69} humano o un segmento génico V_{H1-2} humano, y que además comprenden la función ADAM6, incluyendo ratones que comprenden una secuencia de ácido nucleico ectópica que restaura la fertilidad a un ratón macho.

Se describen ratones, células, embriones y tejidos genéticamente modificados que comprenden una secuencia de ácido nucleico que codifica un locus ADAM6 funcional, en donde los ratones, células, embriones y tejidos expresan una cadena pesada de inmunoglobulina procedente de un único segmento génico V_H humano. Adicionalmente, los ratones, células, embriones y tejidos carecen de un gen ADAM6 endógeno funcional, pero conservan la función ADAM6 caracterizada por la presencia de una secuencia de ácido nucleico ectópica que codifica una proteína ADAM6. Se describen métodos para hacer secuencias de anticuerpos en animales fértiles no humanos que son útiles para unir patógenos, incluidos patógenos humanos.

Antecedentes

Los animales no humanos, por ejemplo, ratones, han sido modificados genéticamente para ser herramientas útiles en métodos para hacer secuencias de anticuerpos para su uso en tratamientos humanos basados en anticuerpos. Los ratones con loci humanizados de región variable (por ejemplo, genes V_H , D_H y J_H , y genes V_L y J_L) se usan para generar dominios variables de cadena pesada y ligera relacionados para su uso en tratamientos de anticuerpos. Los ratones que generan anticuerpos completamente humanos con cadenas pesadas y ligeras relacionadas son conocidos en la materia. Para la creación de estos ratones, fue necesario desactivar los genes endógenos de inmunoglobulina de ratón para que los transgenes completamente humanos aleatoriamente integrados funcionaran como el repertorio expresado de inmunoglobulinas en el ratón. Dichos ratones pueden hacer anticuerpos humanos adecuados para su uso como tratamientos humanos, pero estos ratones muestran problemas sustanciales con sus sistemas inmunitarios. Estos problemas conducen a varios obstáculos experimentales, por ejemplo, los ratones no son prácticos para generar repertorios de anticuerpos suficientemente diversos, requieren el uso de soluciones de reingeniería extensas, proporcionan un proceso de selección clonal subóptimo probablemente debido a la incompatibilidad entre elementos humanos y de ratón, y una fuente poco fiable de poblaciones grandes y diversas de secuencias variables humanas necesarias para ser realmente útil para elaborar tratamientos humanos.

Los tratamientos de anticuerpos humanos están diseñados en base a las características deseadas con respecto a los antígenos seleccionados. Los ratones humanizados se inmunizan con los antígenos seleccionados, y los ratones inmunizados se usan para generar poblaciones de anticuerpos a partir de las cuales identificar dominios variables de cadena pesada y ligera relacionados de alta afinidad con las características de unión deseadas. Algunos ratones humanizados, tales como los que tienen una humanización de solo regiones variables en loci endógenos de ratón, generan poblaciones de linfocitos B que son similares en carácter y número a las poblaciones de linfocitos B de ratón de tipo silvestre. Como resultado, una población extremadamente grande y diversa de linfocitos B está disponible en estos ratones para detectar anticuerpos, que reflejan una gran cantidad de diferentes reordenamientos de inmunoglobulinas, para identificar dominios variables de cadena pesada y ligera con las características más deseables.

Sin embargo, no todos los antígenos provocan una respuesta inmunitaria que exhibe una gran cantidad de reordenamientos de una amplia selección de segmentos variables (V). Esto es, la respuesta inmunitaria humoral humana a determinados antígenos aparentemente está restringida. La restricción se refleja en la selección clonal de linfocitos B que expresan solo determinados segmentos V que se unen a ese antígeno particular con una afinidad y especificidad suficientemente altas. Algunos de dichos antígenos son clínicamente significativos, es decir, varios son patógenos humanos bien conocidos. Se presume que el segmento V expresado en la respuesta inmunitaria humana es un segmento V que, en combinación con un segmento D humano y J humano, es más probable que genere un anticuerpo de alta afinidad útil que un segmento V seleccionado aleatoriamente que no se ha observado en una respuesta de anticuerpos humanos a ese antígeno.

Se presume que la selección natural, a lo largo de milenios de experiencia entre los seres humanos y el patógeno, ha seleccionado el fundamento o base más eficaz a partir de la cual diseñar su arma más eficaz para neutralizar el patógeno del segmento génico V seleccionado. Existe una necesidad en la materia de anticuerpos superiores que se unan y/o neutralicen antígenos como los patógenos discutidos anteriormente. Existe una necesidad de generar más rápidamente secuencias útiles a partir de segmentos génicos V seleccionados, incluidos segmentos génicos V seleccionados polimórficos y/o mutados de forma somática y generar más rápidamente poblaciones útiles de linfocitos B que tengan reordenamientos de los segmentos génicos V con diversos segmentos génicos D y J, que incluyen versiones mutadas de forma somática de los mismos, y en particular reordenamientos con regiones CDR3 únicas y útiles. Existe una necesidad de sistemas biológicos mejorados, por ejemplo, animales no humanos (tales como, por ejemplo, ratones, ratas, conejos, etc.) que puedan generar secuencias de regiones variables de anticuerpos terapéuticamente útiles a partir de segmentos génicos V seleccionados en mayor número y diversidad que, por ejemplo, se puede lograr en animales modificados existentes, al mismo tiempo que se reducen o eliminan los cambios nocivos que pueden resultar de las modificaciones genéticas. Existe una necesidad de sistemas biológicos mejorados genomanipulados para tener un sistema inmunitario humoral comprometido para seleccionar clonalmente secuencias variables de anticuerpos procedentes de segmentos génicos V restringidos y seleccionados, que incluyen, pero no se limitan a, dominios variables humanos de cadena pesada y ligera relacionados, útiles en la fabricación de tratamientos basados en anticuerpos humanos contra antígenos seleccionados, incluidos determinados patógenos humanos. Sigue existiendo una necesidad en la materia de fabricar ratones modificados genéticamente mejorados que sean útiles para generar secuencias de inmunoglobulina, incluidas secuencias de anticuerpos humanos, dirigidas a la eliminación de patógenos que afectan a la población humana.

Existe una necesidad en la materia de anticuerpos terapéuticos que sean capaces de neutralizar antígenos víricos, *por ejemplo*, VIH y VHC, incluidos anticuerpos específicos de antígeno que contienen cadenas pesadas procedentes de un único segmento génico humano variable. También existe una necesidad de más métodos y animales no humanos para fabricar anticuerpos útiles, incluidos anticuerpos que comprenden un repertorio de cadenas pesadas procedentes de un único segmento V_H humano y que tienen un conjunto diverso de secuencias CDR que incluyen cadenas pesadas que se expresan con cadenas ligeras humanas relacionadas, y que incluyen la restauración de efectos desfavorables resultantes de la inserción de secuencias genómicas humanas en el genoma de los animales no humanos. Se necesitan métodos para seleccionar CDR para proteínas de unión basadas en inmunoglobulina que proporcionan una diversidad mejorada de proteínas de unión entre las cuales elegir, y una diversidad mejorada de dominios variables de inmunoglobulina, incluidas composiciones y métodos para generar dominios variables de inmunoglobulina mutados de forma somática y seleccionados clonalmente para su uso, por ejemplo, en la fabricación de tratamientos humanos.

Resumen

La invención proporciona un ratón que tiene en su genoma:

(a) una secuencia genómica humana no reordenada que comprende un único segmento génico V_H humano, uno o más segmentos génicos D_H humanos y uno o más segmentos génicos J_H humanos, en donde el único segmento génico V_H humano, el uno o más segmentos génicos D_H humanos, y el uno o más segmentos génicos J_H humanos están unidos operativamente a un gen de región constante de cadena pesada de inmunoglobulina de ratón, y en donde el único segmento génico V_H humano es V_H1-2, V_H1-69, V_H2-26, V_H2-70, o una variante polimórfica de los mismos; y

(b) una secuencia que codifica una proteína ADAM6a de ratón o un fragmento funcional de la misma y una secuencia que codifica una proteína ADAM6b de ratón o un fragmento funcional de la misma, en donde la proteína ADAM6a de ratón o fragmento funcional de la misma y la proteína ADAM6b de ratón o fragmento funcional de la misma son funcionales en un ratón macho, en donde dichas secuencias codificantes están ubicadas en una posición diferente de un locus ADAM6 de un ratón de tipo silvestre de modo que, en respuesta a la exposición a un antígeno, los linfocitos B del ratón expresan dominios variables de cadena pesada humanos expresados a partir de una secuencia humana de región variable de cadena pesada que incluye un segmento génico V_H que es idéntico a o una versión hipermutada de forma somática de, V_H1-2, V_H1-69, V_H2-26, V_H2-70, o una variante polimórfica de los mismos; en donde dicho ratón carece de un gen ADAM6 endógeno funcional.

La invención proporciona además un ratón que comprende en su genoma una secuencia de ácido nucleico que comprende un único segmento génico V_H humano, al menos un segmento génico D_H humano y al menos un segmento génico J_H humano, en donde el único segmento génico V_H humano, el uno o más segmentos génicos D_H humanos, y el uno o más segmentos génicos J_H humanos están unidos operativamente a un gen de región constante de cadena pesada de inmunoglobulina de ratón, en donde el único segmento génico V_H humano es V_H1-2, V_H1-69, V_H2-26, V_H2-70, o una variante polimórfica de los mismos, en donde el ratón carece de un gen ADAM6 endógeno funcional, y en donde el ratón comprende secuencias ectópicas de ADAM6 de ratón que codifican una proteína ADAM6a o un fragmento funcional de la misma y una proteína ADAM6b o un fragmento funcional de la misma.

La invención proporciona adicionalmente una célula o tejido procedente de un ratón de la invención, en donde la célula o tejido comprende

(a) una secuencia genómica humana no reordenada que comprende un único segmento génico V_H humano, uno o más segmentos génicos D_H humanos y uno o más segmentos génicos J_H humanos, en donde el único segmento génico V_H humano, el uno o más segmentos génicos D_H humanos, y el uno o más segmentos génicos J_H humanos están unidos operativamente a un gen de región constante de cadena pesada de inmunoglobulina de ratón, en donde el único segmento génico V_H humano es V_H1-2, V_H1-69, V_H2-26, V_H2-70, o una variante polimórfica de los mismos; y

(b) una secuencia que codifica una proteína ADAM6a o un fragmento funcional de la misma y una secuencia que codifica una proteína ADAM6b o un fragmento funcional de la misma, en donde la proteína ADAM6a de ratón o fragmento funcional de la misma y la proteína ADAM6b de ratón o fragmento funcional de la misma son funcionales en un ratón macho, en donde dichas secuencias codificantes están ubicadas en una posición diferente de un locus ADAM6 de un ratón de tipo silvestre.

La invención también proporciona un método para fabricar un anticuerpo humano que comprende una cadena pesada de inmunoglobulina procedente de un único segmento génico V_H humano, comprendiendo el método

(a) inmunizar un ratón de la invención con un antígeno de interés;

(b) permitir que dicho ratón genere una respuesta inmunitaria con respecto al antígeno de interés; y,

(c) identificar o aislar una secuencia de región variable de cadena pesada de inmunoglobulina que codifica un dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina de un anticuerpo generado por el ratón, en donde el anticuerpo se une al antígeno de interés.

La invención proporciona además un método para modificar un locus de cadena pesada de inmunoglobulina de un ratón para proporcionar un ratón cuyo genoma comprende un locus de cadena pesada de inmunoglobulina que incluye un único segmento V_H humano, comprendiendo el método:

(a) realizar una primera modificación del locus de cadena pesada de inmunoglobulina de ratón que incluye la inserción de un único segmento V_H humano y da como resultado una reducción o eliminación de la actividad ADAM6 endógena de ratón en un ratón macho, en donde el único segmento génico V_H humano es V_H1-2, V_H1-69, V_H2-26, V_H2-70, o una variante polimórfica de los mismos; y,

(b) realizar una segunda modificación del ratón para restaurar la actividad de ADAM6 en el ratón, que comprende la expresión de secuencias que codifican una proteína ADAM6a de ratón o un fragmento funcional de la misma y una proteína ADAM6b de ratón o un fragmento funcional de la misma, en donde la proteína ADAM6a de ratón o fragmento funcional de la misma y la proteína ADAM6b de ratón o fragmento funcional de la misma son funcionales en un ratón macho.

La invención proporciona adicionalmente un método para generar un anticuerpo específico contra un antígeno que comprende las etapas de:

(a) inmunizar un ratón de la invención con el antígeno;

(b) aislar al menos una célula del ratón que produce un anticuerpo específico contra el antígeno; y

(c) cultivar al menos una célula que produce un anticuerpo de la etapa (b) y obtener dicho anticuerpo.

La invención también proporciona el uso de un ratón de acuerdo con la invención, para obtener una secuencia de ácido nucleico que codifica un dominio humano variable de cadena pesada de inmunoglobulina.

Se describen loci de inmunoglobulina genéticamente modificados que comprenden un número restringido de segmentos génicos de región variable de cadena pesada diferentes (es decir, genes V, genes V_H, segmentos génicos V_H o segmentos génicos V), por ejemplo, no más de uno, dos o tres genes V diferentes; o no más de un miembro de la familia del segmento génico V presente, por ejemplo, en una única copia o en múltiples copias y/o que comprende uno o más polimorfismos, y en varios aspectos los loci carecen de una secuencia que codifique una proteína ADAM6 funcional endógena.

Se describen los loci que son capaces de reordenar y formar un gen que codifica un dominio variable de cadena pesada que procede de un repertorio de genes V de cadena pesada que está restringido, por ejemplo, que es un único segmento génico V_H o seleccionado de una pluralidad de variantes polimórficas del único segmento génico V_H, en donde, en varios aspectos, los loci carecen de un gen ADAM6 funcional endógeno o fragmento funcional del mismo.

Se describen loci de inmunoglobulina modificados que incluyen loci que carecen de un gen ADAM6 endógeno funcional y que comprenden secuencias humanas de inmunoglobulina, por ejemplo, un segmento V humano unido operativamente a una secuencia constante de inmunoglobulina humana o no humana (o quimérica humana/no humana) (y en unión operativa con, por ejemplo, un segmento D y/o J). Se describen loci modificados que comprenden múltiples copias de un único segmento génico V_H, incluyendo en donde una o más de las copias comprenden una variante polimórfica, y una secuencia de nucleótidos ectópica que codifica una proteína ADAM6 o un fragmento de la misma que es funcional en el animal no humano. Se describen loci modificados que comprenden

múltiples copias de un solo segmento V_H, unidos operativamente con uno o más segmentos D y uno o más segmentos J, unidos operativamente a una secuencia constante de inmunoglobulina no humana, por ejemplo, una secuencia de ratón o de rata o humana. También se describen animales no humanos que comprenden dichos loci humanizados, en donde los animales no humanos tienen fertilidad de tipo silvestre.

5 Se describen animales no humanos que comprenden un locus variable de cadena pesada de inmunoglobulina (por ejemplo, un transgén o como inserción o reemplazo en un locus variable de cadena pesada de animal no humano endógeno) que comprende un único segmento V_H unido operativamente a un segmento génico D y/o J. En diversos aspectos, el único segmento génico V_H está unido operativamente a uno o más segmentos génicos D y/o uno o más
10 J en el locus génico endógeno variable de cadena pesada de inmunoglobulina del animal no humano. En diversos aspectos, los animales no humanos comprenden además una secuencia de nucleótidos ectópica que codifica una proteína ADAM6 u homólogo u ortólogo de la misma que es funcional en el animal macho no humano que comprende el locus de cadena pesada modificado. En diversos aspectos, la secuencia de nucleótidos ectópica es contigua al segmento V_H único, un segmento génico D o un segmento génico J. En diversos aspectos, la secuencia
15 de nucleótidos ectópica es contigua a una secuencia no inmunoglobulina en el genoma del animal no humano. En un aspecto, la secuencia de nucleótidos ectópica está en el mismo cromosoma que el locus de cadena pesada modificado. En un aspecto, la secuencia de nucleótidos ectópica está en un cromosoma diferente que el locus de cadena pesada modificado.

20 Se describen animales no humanos que se modifican en sus loci de región variable de cadena pesada de inmunoglobulina para eliminar todos o sustancialmente todos (por ejemplo, todos los segmentos funcionales, o casi todos los segmentos funcionales) los segmentos V_H endógenos de inmunoglobulina y que comprenden un segmento V_H1-69 humano (o un segmento V_H1-2 humano) unido operativamente a un segmento D y J o un segmento J en el locus endógeno de región variable de cadena pesada de inmunoglobulina del animal no humano. También se
25 describen animales no humanos que comprenden dichos loci y que carecen de un gen(es) ADAM6 endógeno(s).

Se describen métodos para hacer secuencias humanas de inmunoglobulina en animales no humanos. En diversos aspectos, las secuencias humanas de inmunoglobulina proceden de un repertorio de secuencias V de inmunoglobulina que consisten esencialmente en un único segmento V humano, por ejemplo, V_H1-69 o V_H1-2, y uno
30 o más segmentos D y J o uno o más segmentos J. Se describen métodos para hacer secuencias humanas de inmunoglobulina en animales, tejidos y células no humanos, en donde las secuencias humanas de inmunoglobulina se unen a un patógeno.

En un aspecto, se describen construcciones de ácido nucleico, células, embriones, ratones y métodos para fabricar ratones que comprenden una modificación que da como resultado una proteína ADAM6 de ratón endógena no funcional o un gen ADAM6 (por ejemplo, un ratón con genes inactivados o una eliminación en un gen ADAM6 endógeno), en donde los ratones comprenden una secuencia de ácido nucleico que codifica una proteína ADAM6 u ortólogo u homólogo o fragmento de la misma que es funcional en un ratón macho. En un aspecto, los ratones comprenden una secuencia de nucleótidos ectópica que codifica una proteína ADAM6 de roedor u ortólogo u
40 homólogo o fragmento funcional de la misma; en un aspecto específico, la proteína ADAM6 de roedor es una proteína ADAM6 de ratón.

En un aspecto, se describen construcciones de ácido nucleico, células, embriones, ratones y métodos para hacer ratones que comprenden una modificación de un locus de inmunoglobulina de ratón endógeno, en donde los ratones comprenden una proteína ADAM6 u ortólogo u homólogo o un fragmento de la misma que es funcional en un ratón macho. En un aspecto, el locus de inmunoglobulina de ratón endógeno es un locus de cadena pesada de inmunoglobulina, y la modificación reduce o elimina la actividad ADAM6 de una célula o tejido de un ratón macho. En un aspecto, el locus de inmunoglobulina de ratón endógeno es un locus de cadena pesada de inmunoglobulina, y la modificación mantiene o sostiene la actividad ADAM6 de una célula o tejido de un ratón macho.
50

En un aspecto, se describe un locus de cadena pesada de inmunoglobulina modificado que comprende un repertorio de segmento V de cadena pesada que está restringido con respecto a la identidad del segmento V, y que comprende uno o más segmentos D y uno o más segmentos J, o uno o más segmentos J. En un aspecto, el segmento V de cadena pesada es un segmento humano. En un aspecto, el locus de cadena pesada de
55 inmunoglobulina modificado carece de un gen ADAM6 endógeno. En un aspecto, el locus de cadena pesada modificado comprende además una secuencia de nucleótidos que codifica una proteína ADAM6. En un aspecto específico, la secuencia de nucleótidos es contigua al segmento génico V, D y/o J en el locus de cadena pesada de inmunoglobulina modificado.

60 En un aspecto, el locus modificado es un locus no humano. En un aspecto, el locus no humano se modifica con al menos una secuencia humana de inmunoglobulina. En un aspecto, el locus no humano se modifica con al menos una secuencia humana de inmunoglobulina y una secuencia que codifica una proteína ADAM6.

En un aspecto, la restricción es para un miembro de la familia del segmento V. En un aspecto, el un miembro de la familia del segmento V está presente en dos o más copias. En un aspecto, el un miembro de la familia del segmento V está presente como dos o más variantes (por ejemplo, dos o más formas polimórficas del miembro de la familia del
65

segmento V). En un aspecto, el segmento V es un miembro de la familia del segmento V humano. En un aspecto, el un miembro de la familia del segmento V está presente en una serie de variantes como se observa en la población humana con respecto a esa variante. En un aspecto, el miembro de la familia del segmento V se selecciona de la Tabla 1. En un aspecto, el miembro de la familia del segmento V está presente en una serie de variantes como se muestra, para cada segmento V, en varios alelos desde 1 alelo hasta el número de alelos que se muestran en la columna derecha de la Tabla 1.

En un aspecto, se describen ratones que comprenden una secuencia de nucleótidos ectópica que codifica un ADAM6 de ratón u ortólogo u homólogo o fragmento funcional del mismo; también se describen ratones que comprenden una secuencia de nucleótidos endógena que codifica un ADAM6 de ratón u ortólogo u homólogo o fragmento del mismo, y al menos una modificación genética de un locus de inmunoglobulina de cadena pesada. En un aspecto, la secuencia de nucleótidos endógena que codifica un ADAM6 de ratón u ortólogo u homólogo o fragmento del mismo se ubica en una posición ectópica en comparación con un gen ADAM6 endógeno de un ratón de tipo silvestre.

En un aspecto, se describen métodos para hacer ratones que comprenden una modificación de un locus de inmunoglobulina de ratón endógeno, en donde los ratones comprenden una proteína ADAM6 u ortólogo u homólogo o un fragmento de la misma que es funcional en un ratón macho.

En un aspecto, se describen métodos para hacer ratones que comprenden una modificación genética de un locus de cadena pesada de inmunoglobulina, en donde la aplicación de los métodos da como resultado ratones machos que comprenden un locus de cadena pesada de inmunoglobulina modificado (o una eliminación del mismo), y los ratones machos son capaces de generar descendencia mediante apareamiento. En un aspecto, los ratones machos son capaces de producir esperma que puede transitar desde el útero de un ratón a través de un oviducto de ratón para fertilizar un óvulo de ratón.

En un aspecto, se describen métodos para hacer ratones que comprenden una modificación genética de un locus de cadena pesada de inmunoglobulina, en donde la aplicación de los métodos da como resultado ratones machos que comprenden un locus de cadena pesada de inmunoglobulina modificado (o una eliminación del mismo), y los ratones machos exhiben una reducción en la fertilidad, y los ratones comprenden una modificación genética que restaura en todo o en parte la reducción en la fertilidad. En diversos aspectos, la reducción de la fertilidad se caracteriza por la incapacidad del esperma de los ratones machos para migrar desde el útero de un ratón a través de un oviducto de ratón para fertilizar un óvulo de ratón. En diversos aspectos, la reducción de la fertilidad se caracteriza por el esperma que exhibe un defecto de migración *in vivo*. En diversos aspectos, la modificación genética que restablece total o parcialmente la reducción de la fertilidad es una secuencia de ácido nucleico que codifica un gen ADAM6 de ratón u ortólogo u homólogo o fragmento del mismo que es funcional en un ratón macho.

En un aspecto, la modificación genética comprende reemplazar los loci variables de cadena pesada de inmunoglobulina endógenos con un número restringido, por ejemplo, no más de uno, dos o tres segmentos génicos variables de cadena pesada (V_H) diferentes, uno o más segmentos génicos de diversidad de cadena pesada (D_H) y uno o más segmentos génicos de unión de cadena pesada (J_H) de otra especie (por ejemplo, una especie que no es de ratón). En un aspecto, la modificación genética comprende la inserción de un único segmento génico V_H de inmunoglobulina ortólogo, al menos un segmento génico D_H y al menos un segmento génico J_H en loci variables de cadena pesada de inmunoglobulina endógenos. En un aspecto específico, la especie es humana. En un aspecto, la modificación genética comprende la eliminación de un locus variable de cadena pesada de inmunoglobulina endógeno en su totalidad o en parte, en donde la eliminación da como resultado una pérdida de la función ADAM6 endógena. En un aspecto específico, la pérdida de la función ADAM6 endógena se asocia con una reducción de la fertilidad en ratones machos. En un aspecto, la modificación genética comprende la inactivación de un locus variable de cadena pesada de inmunoglobulina endógeno en su totalidad o en parte, en donde la eliminación no da como resultado una pérdida de la función ADAM6 endógena. La inactivación puede incluir el reemplazo o la eliminación de uno o más segmentos génicos endógenos que dan como resultado un locus de cadena pesada de inmunoglobulina endógeno que es sustancialmente incapaz de reordenarse para codificar una cadena pesada de un anticuerpo que comprende segmentos génicos endógenos. La inactivación puede incluir otras modificaciones que hacen que el locus de cadena pesada de inmunoglobulina endógeno sea incapaz de reordenarse para codificar la cadena pesada de un anticuerpo, en donde la modificación no incluye el reemplazo o la eliminación de segmentos génicos endógenos. Las modificaciones ejemplares incluyen inversiones cromosómicas y/o translocaciones mediadas por técnicas moleculares, por ejemplo, utilizando la colocación precisa de sitios de recombinación específicos del sitio (por ejemplo, tecnología Cre-lox).

En un aspecto, la modificación genética comprende la inserción en el genoma del ratón un fragmento de ADN que contiene un número restringido, por ejemplo, no más de uno, dos o tres segmentos génicos variables de cadena pesada (V_H) diferentes, uno o más segmentos génicos de diversidad de cadena pesada (D_H) y uno o más segmentos génicos de unión de cadena pesada (J_H) de otra especie (por ejemplo, una especie que no es de ratón) unido operativamente a una o más secuencias de región constante (por ejemplo, un gen IgM y/o un gen IgG). En un aspecto, el fragmento de ADN es capaz de sufrir un reordenamiento para formar una secuencia que codifica una cadena pesada de un anticuerpo. En un aspecto, la modificación genética comprende la inserción de un único

segmento génico V_H de inmunoglobulina ortólogo, al menos un segmento génico D_H y al menos un segmento génico J_H en el genoma del ratón. En un aspecto específico, la especie es humana. En un aspecto, la modificación genética comprende la eliminación de un locus variable de cadena pesada de inmunoglobulina endógeno en su totalidad o en parte para hacer que el locus de cadena pesada de inmunoglobulina endógeno no sea funcional, en donde la eliminación da como resultado, además, una pérdida de la función ADAM6 endógena. En un aspecto específico, la pérdida de la función ADAM6 endógena se asocia con una reducción de la fertilidad en ratones machos.

En un aspecto, se describen ratones que comprenden una modificación que reduce o elimina la expresión de ADAM6 de un alelo ADAM6 endógeno de manera que un ratón macho, que tiene la modificación, exhibe una fertilidad reducida (por ejemplo, una capacidad muy reducida de generar descendencia por apareamiento), o es esencialmente infértil, debido a la reducción o eliminación de la función ADAM6 endógena, en donde los ratones comprenden además una secuencia ectópica de ADAM6 u homólogo u ortólogo o fragmento funcional de la misma. En un aspecto, la modificación que reduce o elimina la expresión de ADAM6 de ratón es una modificación (por ejemplo, una inserción, una eliminación, un reemplazo, etc.) en un locus de inmunoglobulina de ratón. En un aspecto, el locus de inmunoglobulina es un locus de cadena pesada de inmunoglobulina.

En un aspecto, la reducción o pérdida de la función ADAM6 comprende una incapacidad o incapacidad sustancial del ratón para producir esperma que pueda viajar desde el útero de ratón a través de un oviducto de ratón para fertilizar un óvulo de ratón. En un aspecto específico, al menos aproximadamente un 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de los espermatozoides producidos en un volumen eyaculado del ratón son incapaces de viajar a través de un oviducto *in vivo* después de la copulación y fertilizar un óvulo de ratón.

En un aspecto, la reducción o pérdida de la función ADAM6 comprende una incapacidad para formar o una incapacidad sustancial para formar un complejo de ADAM2 y/o ADAM3 y/o ADAM6 en una superficie de una célula de esperma del ratón. En un aspecto, la pérdida de la función ADAM6 comprende una incapacidad sustancial para fertilizar un óvulo de ratón mediante la copulación con un ratón hembra.

En un aspecto, se describe un ratón que carece de un gen ADAM6 endógeno funcional y comprende una proteína (o una secuencia de nucleótidos ectópica que codifica una proteína) que confiere la funcionalidad ADAM6 en el ratón. En un aspecto, el ratón es un ratón macho y la funcionalidad comprende una fertilidad mejorada en comparación con un ratón que carece de un gen ADAM6 endógeno funcional.

En un aspecto, la proteína está codificada por una secuencia genómica ubicada dentro de un locus de inmunoglobulina en la línea germinal del ratón. En un aspecto específico, el locus de inmunoglobulina es un locus de cadena pesada. En otro aspecto específico, el locus de cadena pesada comprende un único segmento génico V_H humano, al menos un D_H humano y al menos un J_H humano. En otro aspecto específico, el locus de cadena pesada comprende un segmento génico V_H humano, 27 segmentos génicos D_H humanos y seis segmentos génicos J_H humanos. En un aspecto, la proteína ectópica está codificada por una secuencia genómica ubicada dentro de un locus de no inmunoglobulina en la línea germinal del ratón. En un aspecto, el locus de no inmunoglobulina es un locus transcripcionalmente activo. En un aspecto específico, el locus transcripcionalmente activo es el locus ROSA26. En un aspecto específico, el locus transcripcionalmente activo está asociado con la expresión específica de tejido. En un aspecto, la expresión específica de tejido está presente en los tejidos reproductivos. En un aspecto, la proteína está codificada por una secuencia genómica insertada de forma aleatoria en la línea germinal del ratón.

En un aspecto, el ratón comprende una cadena ligera humana o quimérica humana/de ratón o quimérica humana/de rata (por ejemplo, variable humana, constante de ratón o de rata) y una cadena pesada quimérica variable humana/constante de ratón o rata. En un aspecto específico, el ratón comprende un transgen que comprende un gen de cadena ligera quimérico variable humana/constante de rata o ratón constante unido operativamente a un promotor transcripcionalmente activo, por ejemplo, un promotor ROSA26. En un aspecto específico adicional, el transgén de cadena ligera quimérico humano/de ratón o rata comprende una secuencia de región variable de cadena ligera humana reordenada en la línea germinal del ratón.

En un aspecto, la secuencia de nucleótidos ectópica se ubica dentro de un locus de inmunoglobulina en la línea germinal del ratón. En un aspecto específico, el locus de inmunoglobulina es un locus de cadena pesada. En un aspecto, el locus de cadena pesada comprende un único segmento génico V_H humano, al menos un D_H humano y al menos un J_H humano. En un aspecto específico, el locus de cadena pesada comprende un único segmento génico V_H humano, 27 segmentos génicos D_H humanos y seis segmentos génicos J_H humanos. En un aspecto, la secuencia de nucleótidos ectópica se ubica dentro de un locus de no inmunoglobulina en la línea germinal del ratón. En un aspecto, el locus de no inmunoglobulina es un locus transcripcionalmente activo. En un aspecto específico, el locus transcripcionalmente activo es el locus ROSA26. En un aspecto, la secuencia de nucleótidos ectópica se coloca aleatoriamente insertada en la línea germinal del ratón.

En un aspecto, se describe un ratón que carece de un gen ADAM6 endógeno funcional, en donde el ratón comprende una secuencia de nucleótidos ectópica que complementa la pérdida de la función ADAM6 del ratón. En un aspecto, la secuencia de nucleótidos ectópica confiere al ratón la capacidad de producir descendencia que es comparable a un ratón de tipo silvestre correspondiente que contiene un gen ADAM6 endógeno funcional. En un

aspecto, la secuencia confiere al ratón la capacidad de formar un complejo de ADAM2 y/o ADAM3 y/o ADAM6 en la superficie de la célula de esperma del ratón. En un aspecto, la secuencia confiere al ratón la capacidad de viajar desde el útero de un ratón a través de un oviducto de ratón a un óvulo de ratón para fertilizar el óvulo.

- 5 En un aspecto, el ratón que carece del gen ADAM6 endógeno funcional y que comprende la secuencia de nucleótidos ectópica produce al menos aproximadamente un 50 %, 60 %, 70 %, 80 % o 90 % del número de camadas de un ratón de tipo silvestre de la misma edad y cepa en un periodo de tiempo de seis meses.

- 10 En un aspecto, el ratón que carece del gen ADAM6 endógeno funcional y que comprende la secuencia de nucleótidos ectópica produce al menos aproximadamente 1,5 veces, aproximadamente 2 veces, aproximadamente 2,5 veces, aproximadamente 3 veces, aproximadamente 4 veces, aproximadamente 6 veces, aproximadamente 7 veces, aproximadamente 8 veces, o aproximadamente 10 veces o más progenie cuando se cría durante un periodo de tiempo de seis meses que un ratón de la misma edad y la misma cepa o similar que carece del gen ADAM6 endógeno funcional y que carece de la secuencia de nucleótidos ectópica que se cría sustancialmente durante el mismo periodo de tiempo y sustancialmente bajo las mismas condiciones.

- 15 En un aspecto, el ratón que carece del gen ADAM6 endógeno funcional y que comprende la secuencia de nucleótidos ectópica produce un promedio de al menos aproximadamente 2 veces, 3 o 4 veces mayor número de crías por camada en un periodo de reproducción de 4 o 6 meses que un ratón que carece del gen ADAM6 endógeno funcional y que carece de la secuencia de nucleótidos ectópica, y que se cría durante el mismo periodo de tiempo.

- 20 En un aspecto, el ratón que carece del gen ADAM6 endógeno funcional y que comprende la secuencia de nucleótidos ectópica es un ratón macho, y el ratón macho produce esperma que cuando se recupera de los oviductos aproximadamente a las 5-6 horas después de la copulación refleja una migración en el oviducto que es al menos 10 veces, al menos 20 veces, al menos 30 veces, al menos 40 veces, al menos 50 veces, al menos 60 veces, al menos 70 veces, al menos 80 veces, al menos 90 veces, 100 veces, 110 veces o 120 veces o más que la de un ratón que carece del gen ADAM6 endógeno funcional y que carece de la secuencia de nucleótidos ectópica.

- 25 En un aspecto, el ratón que carece del gen ADAM6 endógeno funcional y que comprende la secuencia de nucleótidos ectópica cuando copula con un ratón hembra genera esperma que es capaz de atravesar el útero y entrar y atravesar el oviducto dentro de aproximadamente 6 horas con una eficacia que es aproximadamente igual a la del esperma de un ratón de tipo silvestre.

- 30 En un aspecto, el ratón que carece del gen ADAM6 endógeno funcional y que comprende la secuencia de nucleótidos ectópica produce aproximadamente 1,5 veces, aproximadamente 2 veces, aproximadamente 3 veces o aproximadamente 4 veces o más camadas en un periodo de tiempo comparable a un ratón que carece del gen ADAM6 funcional y que carece de la secuencia de nucleótidos ectópica.

- 35 En un aspecto, se describe un ratón que comprende en su línea germinal una secuencia de ácido nucleico no de ratón que codifica una proteína de inmunoglobulina, en donde la secuencia de inmunoglobulina no de ratón comprende una inserción de un gen ADAM6 de ratón u homólogo u ortólogo o fragmento funcional del mismo. En un aspecto, la secuencia de inmunoglobulina no de ratón comprende una secuencia humana de inmunoglobulina. En un aspecto, la secuencia comprende una secuencia humana de cadena ligera de inmunoglobulina. En un aspecto, la secuencia comprende un único segmento génico V_H , uno o más segmentos génicos D_H y uno o más segmentos génicos J_H ; en un aspecto, la secuencia comprende uno o más segmentos génicos V_L y uno o más segmentos génicos J_L . En un aspecto, el único segmento génico V_H , uno o más D_H , y uno o más J_H , o uno o más segmentos génicos V_L y J_L , no se reordenan. En un aspecto, el único segmento génico V_H , uno o más D_H , y uno o más J_H , o uno o más segmentos génicos V_L y J_L , se reordenan. En un aspecto, después de la reordenación del único segmento génico V_H , uno o más D_H , y uno o más J_H , o uno o más segmentos génicos V_L y J_L , el ratón comprende en su genoma al menos una secuencia de ácido nucleico que codifica un gen ADAM6 de ratón u homólogo u ortólogo o fragmento funcional del mismo. En un aspecto, después de la reordenación, el ratón comprende en su genoma al menos dos secuencias de ácido nucleico que codifican un gen ADAM6 de ratón u homólogo u ortólogo o fragmento funcional del mismo. En un aspecto, después de la reordenación, el ratón comprende en su genoma al menos una secuencia de ácido nucleico que codifica un gen ADAM6 de ratón u homólogo u ortólogo o fragmento funcional del mismo. En un aspecto, el ratón comprende el gen ADAM6 u homólogo u ortólogo o fragmento funcional del mismo en un linfocito B. En un aspecto, el ratón comprende el gen ADAM6 u homólogo u ortólogo o fragmento funcional del mismo en un linfocito no B.

- 40 En un aspecto, se describen ratones que expresan una región variable de cadena pesada de inmunoglobulina humana o fragmento funcional de la misma a partir de un locus endógeno de cadena pesada de inmunoglobulina de ratón, en donde los ratones comprenden una actividad ADAM6 que es funcional en un ratón macho. En un aspecto, la región variable de cadena pesada de inmunoglobulina humana comprende un segmento génico V_H humano polimórfico. En un aspecto, la región variable de cadena pesada de inmunoglobulina humana comprende un segmento génico V_{H1-69} humano. En un aspecto, la región variable de cadena pesada de inmunoglobulina humana comprende un segmento génico V_{H1-2} humano.

En un aspecto, los ratones machos comprenden un único alelo ADAM6 endógeno no modificado u ortólogo u homólogo o fragmento funcional del mismo en un locus ADAM6 endógeno.

- 5 En un aspecto, los ratones machos comprenden una secuencia ADAM6 de ratón ectópica u homólogo u ortólogo o fragmento funcional de la misma que codifica una proteína que confiere la función ADAM6.

En un aspecto, los ratones machos comprenden una secuencia ADAM6 u homólogo u ortólogo o fragmento funcional de la misma en una ubicación en el genoma del ratón que se aproxima a la ubicación del alelo ADAM6 endógeno del ratón, por ejemplo, en 3' de una secuencia del segmento génico V y en 5' de un segmento génico D inicial. En un aspecto específico, los ratones machos comprenden una secuencia ADAM6 u homólogo u ortólogo o fragmento funcional de los mismos en 3' de un segmento génico V_H humano y en 5' de un segmento génico D_H humano. En otro aspecto específico, los ratones machos comprenden una secuencia ADAM6 u homólogo u ortólogo o fragmento funcional de la misma en 5' de un segmento génico V_H humano. En otro aspecto específico, los ratones machos comprenden una secuencia ADAM6 u homólogo u ortólogo o fragmento funcional de la misma en 5' de un locus quimérico de cadena pesada que comprende un único segmento génico V_H humano, uno o más segmentos génicos D_H y uno o más segmentos génicos J_H. En un aspecto, el locus quimérico de cadena pesada comprende un segmento génico V_H 1-69 humano, 27 segmentos génicos D_H humanos y seis segmentos génicos J_H humanos. En un aspecto, el locus quimérico de cadena pesada comprende un segmento génico V_H 1-2 humano, 27 segmentos génicos D_H humanos y seis segmentos génicos J_H humanos.

En un aspecto, los ratones machos comprenden una secuencia ADAM6 u homólogo u ortólogo o fragmento funcional de la misma flanqueada cadena arriba, cadena abajo o cadena arriba y cadena abajo (con respecto a la dirección de transcripción de la secuencia ADAM6) de una secuencia de ácido nucleico que codifica un segmento génico variable de inmunoglobulina o un segmento génico de diversidad de inmunoglobulina. En un aspecto específico, el segmento génico variable de inmunoglobulina es un segmento génico humano. En un aspecto, el segmento génico variable de inmunoglobulina es un segmento génico humano, y la secuencia que codifica el ADAM6 de ratón u ortólogo u homólogo o fragmento del mismo funcional en un ratón está entre segmentos génicos V_H humanos; en un aspecto, el ratón comprende un segmento génico V_H humano, y la secuencia está en una posición 5' del segmento génico V_H; en un aspecto, la secuencia está en una posición 3' del segmento génico V_H; en un aspecto, la secuencia está en una posición entre el segmento génico V_H y el primer segmento génico D_H. En un aspecto específico, el segmento génico D_H es el primer segmento génico D_H. En un aspecto, el ratón comprende dos segmentos génicos V_H, y la secuencia está en una posición entre los dos segmentos génicos V_H; en un aspecto, la secuencia está en una posición entre un segmento génico V_H y un segmento génico D_H. En un aspecto específico, el segmento génico D_H es el primer segmento génico D_H.

En un aspecto, los ratones machos comprenden una secuencia ADAM6 u homólogo u ortólogo o fragmento funcional de la misma que se ubica en una posición en un locus endógeno de inmunoglobulina que es igual o sustancialmente igual que en un ratón macho de tipo silvestre. En un aspecto específico, el locus endógeno es incapaz de codificar la cadena pesada de un anticuerpo. En un aspecto específico, el locus endógeno se coloca en una ubicación en el genoma del ratón macho que lo hace incapaz de codificar la cadena pesada de un anticuerpo. En diversos aspectos, los ratones machos comprenden una secuencia ADAM6 ubicada en el mismo cromosoma que los segmentos génicos humanos de inmunoglobulina y la secuencia ADAM6 codifica una proteína ADAM6 funcional.

45 En un aspecto, se describe un ratón macho que comprende un gen ADAM6 endógeno no funcional, o una eliminación de un gen ADAM6 endógeno, en su línea germinal; en donde las células de esperma del ratón son capaces de transitar un oviducto de un ratón hembra y fertilizar un óvulo. En un aspecto, los ratones comprenden una copia extracromosómica de un gen ADAM6 de ratón u ortólogo u homólogo o fragmento funcional del mismo que es funcional en un ratón macho. En un aspecto, los ratones comprenden un gen ADAM6 ectópico de ratón u ortólogo u homólogo o fragmento funcional del mismo que es funcional en un ratón macho.

En un aspecto, se describen ratones que comprenden una modificación genética que reduce la función ADAM6 endógena del ratón, en donde el ratón comprende al menos alguna funcionalidad ADAM6 proporcionada por un alelo endógeno no modificado que es funcional en todo o en parte (por ejemplo, un heterocigoto), o por expresión de una secuencia ectópica que codifica un ADAM6 o un ortólogo u homólogo o fragmento funcional del mismo que es funcional en un ratón macho.

En un aspecto, los ratones comprenden la función ADAM6 suficiente para conferir a los ratones machos la capacidad de generar descendencia por apareamiento, en comparación con los ratones machos que carecen de un ADAM6 funcional. En un aspecto, la función ADAM6 se confiere por la presencia de una secuencia de nucleótidos ectópica que codifica un ADAM6 de ratón o un homólogo u ortólogo o fragmento funcional del mismo. En un aspecto, la función ADAM6 es conferida por un gen ADAM6 endógeno presente en un locus endógeno de inmunoglobulina, en donde el locus endógeno de inmunoglobulina es incapaz de codificar la cadena pesada de un anticuerpo. Los homólogos u ortólogos de ADAM6 o fragmentos de los mismos que son funcionales en un ratón macho incluyen aquellos que restauran, total o parcialmente, la pérdida de capacidad de generar descendencia observada en un ratón macho que carece de suficiente actividad ADAM6 endógena de ratón, por ejemplo, la pérdida de capacidad

observada en un ratón con genes inactivados ADAM6. En este sentido, los ratones con genes inactivados ADAM6 incluyen ratones que comprenden un locus endógeno o fragmento del mismo, pero que no es funcional, es decir, que no expresa ADAM6 (ADAM6a y/o ADAM6b) en absoluto, o que expresa ADAM6 (ADAM6a y/o ADAM6b) en un nivel que es insuficiente para soportar una capacidad esencialmente normal de generar descendencia de un ratón macho de tipo silvestre. La pérdida de función puede deberse, por ejemplo, a una modificación en un gen estructural del locus (es decir, en una región codificante ADAM6a o ADAM6b) o en una región reguladora del locus (por ejemplo, en una secuencia en 5' del gen ADAM6a o en 3' de la región codificante ADAM6a o ADAM6b, en donde la secuencia controla, total o parcialmente, la transcripción de un gen ADAM6, la expresión de un ARN ADAM6 o la expresión de una proteína ADAM6). En varios aspectos, los ortólogos u homólogos o fragmentos de los mismos que son funcionales en un ratón macho son aquellos que permiten que un espermatozoide de un ratón macho (o la mayoría de las células de esperma en la eyaculación de un ratón macho) transiten un oviducto de ratón y fertilicen un óvulo de ratón.

En un aspecto, los ratones machos que expresan la región variable de inmunoglobulina humana o fragmento funcional de la misma comprenden suficiente actividad ADAM6 para conferir a los ratones machos la capacidad de generar descendencia al aparearse con ratones hembras y, en un aspecto, los ratones machos exhiben una capacidad para generar descendencia cuando se aparean con ratones hembras que es, en un aspecto, al menos un 25 %, en un aspecto, al menos un 30 %, en un aspecto, al menos un 40 %, en un aspecto, al menos un 50 %, en un aspecto, al menos un 60 %, en un aspecto, al menos un 70 %, en un aspecto, al menos un 80 %, en un aspecto, al menos un 90 % y, en un aspecto, casi igual, a la de los ratones con uno o dos alelos endógenos no modificados ADAM6.

En un aspecto, los ratones machos expresan suficiente ADAM6 (o un ortólogo u homólogo o fragmento funcional del mismo) para permitir que una célula de esperma de los ratones machos atraviese un oviducto de ratón hembra y fertilice un óvulo de ratón.

En un aspecto, la funcionalidad ADAM6 se confiere por una secuencia de ácido nucleico que es contigua a una secuencia cromosómica de ratón (por ejemplo, el ácido nucleico se integra aleatoriamente en un cromosoma de ratón; o se coloca en una ubicación específica, por ejemplo, dirigiéndose el ácido nucleico a una ubicación específica, por ejemplo, mediante inserción mediada por recombinasa específica del sitio (por ejemplo, mediada por Cre) o recombinación homóloga). En un aspecto, la secuencia ADAM6 está presente en un ácido nucleico que es distinto de un cromosoma del ratón (por ejemplo, la secuencia ADAM6 está presente en un episoma, es decir, extracromosómicamente, por ejemplo, en una construcción de expresión, un vector, un YAC, un transcromosoma, etc.).

En un aspecto, se describen ratones y células modificados genéticamente que comprenden una modificación de un locus endógeno de cadena pesada de inmunoglobulina, en donde los ratones expresan al menos una porción de una secuencia de cadena pesada de inmunoglobulina, por ejemplo, al menos una porción de una secuencia humana, en donde los ratones comprenden una actividad ADAM6 que es funcional en un ratón macho. En un aspecto, la modificación reduce o elimina la actividad ADAM6 del ratón. En un aspecto, el ratón se modifica de modo que ambos alelos que codifican la actividad ADAM6 están ausentes o expresan un ADAM6 que no funciona sustancialmente para soportar el apareamiento normal en un ratón macho. En un aspecto, el ratón comprende además una secuencia de ácido nucleico ectópica que codifica un ADAM6 de ratón u ortólogo u homólogo o fragmento funcional del mismo. En un aspecto, la modificación mantiene la actividad ADAM6 del ratón y hace que un locus endógeno de cadena pesada de inmunoglobulina sea incapaz de codificar una cadena pesada de un anticuerpo. En un aspecto específico, la modificación incluye inversiones y/o translocaciones cromosómicas que hacen que el locus endógeno de cadena pesada de inmunoglobulina sea incapaz de codificar una cadena pesada de un anticuerpo.

En un aspecto, se describen ratones y células modificados genéticamente que comprenden una modificación de un locus endógeno de cadena pesada de inmunoglobulina, en donde la modificación reduce o elimina la actividad ADAM6 expresada a partir de una secuencia ADAM6 del locus, y en donde los ratones comprenden una proteína ADAM6 u ortólogo u homólogo o fragmento funcional de la misma. En diversos aspectos, la proteína ADAM6 o fragmento de la misma está codificada por una secuencia ADAM6 ectópica. En diversos aspectos, la proteína ADAM6 o fragmento de la misma está codificada por un alelo ADAM6 endógeno. En diversos aspectos, el ratón comprende un primer alelo de cadena pesada de inmunoglobulina que comprende una primera modificación que reduce o elimina la expresión de un ADAM6 funcional del primer alelo de cadena pesada de inmunoglobulina, y el ratón comprende un segundo alelo de cadena pesada de inmunoglobulina que comprende una segunda modificación que no reduce sustancialmente o no elimina la expresión de un ADAM6 funcional del segundo alelo de cadena pesada de inmunoglobulina.

En un aspecto, la segunda modificación se ubica en 3' (con respecto a la direccionalidad transcripcional del segmento génico V del ratón) de un segmento génico final V del ratón y se ubica en 5' (con respecto a la direccionalidad transcripcional de la secuencia constante) de un gen constante de cadena pesada de inmunoglobulina de ratón (o quimera humano/ratón) o fragmento del mismo (por ejemplo, una secuencia de ácido nucleico que codifica un humano y/o ratón: C_{H1} y/o bisagra y/o C_{H2} y/o C_{H3}).

- En un aspecto, la modificación es en un primer alelo de cadena pesada de inmunoglobulina en un primer locus que codifica un primer alelo ADAM6, y la función ADAM6 resulta de la expresión de un ADAM6 endógeno en un segundo alelo de cadena pesada de inmunoglobulina en un segundo locus que codifica un ADAM6 funcional, en donde el
- 5 segundo alelo de cadena pesada de inmunoglobulina comprende al menos una modificación de un segmento génico V, D y/o J. En un aspecto específico, la al menos una modificación del segmento génico V, D y/o J es una eliminación, un reemplazo con un único V_H humano, uno o más D_H, y/o uno o más segmentos génicos J_H, un reemplazo con un segmento génico V_H (o V_{HH}), D_H y/o J_H de camélido, un reemplazo con un segmento génico V_H (o V_{HH}), D_H y/o J_H de camélido, un reemplazo de una secuencia de cadena pesada con una secuencia de cadena ligera
- 10 y una combinación de las mismas. En un aspecto, la al menos una modificación es la eliminación de uno o más segmentos génicos V_H, D_H y/o J_H y un reemplazo con uno o más segmentos génicos V_L y/o J_L (por ejemplo, un segmento génico V_L y/o J_L humano) en el locus de cadena pesada.
- En un aspecto, la modificación está en un primer alelo de cadena pesada de inmunoglobulina en un primer locus y
- 15 un segundo alelo de cadena pesada de inmunoglobulina en un segundo locus, y la función ADAM6 resulta de la expresión de un ADAM6 ectópico en un locus no de inmunoglobulina en la línea germinal del ratón. En un aspecto específico, el locus no de inmunoglobulina es el locus ROSA26. En un aspecto específico, el locus no de inmunoglobulina es transcripcionalmente activo en el tejido reproductivo.
- En un aspecto, la modificación está en un primer alelo de cadena pesada de inmunoglobulina en un primer locus y
- 20 un segundo alelo de cadena pesada de inmunoglobulina en un segundo locus, y la función ADAM6 resulta de la expresión de un ADAM6 ectópico en el primer alelo de cadena pesada de inmunoglobulina. En un aspecto, la modificación está en un primer alelo de cadena pesada de inmunoglobulina en un primer locus y un segundo alelo de cadena pesada de inmunoglobulina en un segundo locus, y la función ADAM6 resulta de la expresión de un
- 25 ADAM6 ectópico en el segundo alelo de cadena pesada de inmunoglobulina.
- En un aspecto, se describe un ratón que comprende un heterocigótico u homocigoto con genes inactivados de ADAM6. En un aspecto, el ratón comprende además una secuencia de inmunoglobulina modificada que es una secuencia humana de inmunoglobulina o humanizada, o una secuencia humana de inmunoglobulina o de ratón
- 30 camelizada o camélida. En un aspecto, la secuencia de inmunoglobulina modificada está presente en el locus endógeno de cadena pesada de inmunoglobulina de ratón. En un aspecto, la secuencia de inmunoglobulina modificada comprende una secuencia génica variable de cadena pesada humana en un locus endógeno de cadena pesada de inmunoglobulina de ratón. En un aspecto, la secuencia génica variable de cadena pesada humana reemplaza una secuencia génica variable de cadena pesada de ratón endógena en el locus endógeno de cadena
- 35 pesada de inmunoglobulina de ratón.
- En un aspecto, se describe un ratón incapaz de expresar un ADAM6 endógeno de ratón funcional a partir de un locus endógeno ADAM6 de ratón. En un aspecto, el ratón comprende una secuencia de ácido nucleico ectópica que codifica un ADAM6 o fragmento funcional del mismo, que es funcional en el ratón. En un aspecto específico, la
- 40 secuencia de ácido nucleico ectópica codifica una proteína que rescata una pérdida en la capacidad de generar descendencia exhibida por un ratón macho que es homocigoto para un ADAM6 inactivado. En un aspecto específico, la secuencia de ácido nucleico ectópica codifica una proteína ADAM6 de ratón.
- En un aspecto, se describe un ratón que carece de un locus ADAM6 endógeno funcional y que comprende una
- 45 secuencia de ácido nucleico ectópica que confiere la función ADAM6 de ratón. En un aspecto, la secuencia de ácido nucleico comprende una secuencia endógena ADAM6 de ratón o un fragmento funcional de la misma. En un aspecto, la secuencia endógena ADAM6 de ratón comprende una secuencia codificante de ADAM6a y ADAM6b ubicada en un ratón de tipo silvestre entre el segmento génico V de cadena pesada (V_H) de inmunoglobulina de ratón en 3' y el segmento génico D de cadena pesada (D_H) de inmunoglobulina de ratón más en 5'.
- 50 En un aspecto, la secuencia de ácido nucleico comprende una secuencia que codifica ADAM6a de ratón o fragmento funcional de la misma y/o una secuencia que codifica ADAM6b de ratón o fragmento funcional de la misma, en donde la ADAM6a y/o ADAM6b o fragmento(s) funcional(es) de la misma está operativamente unida a un promotor. En un aspecto, el promotor es un promotor humano. En un aspecto, el promotor es el promotor ADAM6 de ratón. En un aspecto específico, el promotor ADAM6 comprende una secuencia ubicada entre el primer codón del primer gen
- 55 ADAM6 más cercano al segmento génico D_H de ratón más en 5' y la secuencia señal de recombinación del segmento génico D_H más en 5', en donde 5' se indica con respecto a la dirección de transcripción de los genes de inmunoglobulina de ratón. En un aspecto, el promotor es un promotor vírico. En un aspecto específico, el promotor vírico es un promotor de citomegalovirus (CMV). En un aspecto, el promotor es un promotor de ubiquitina.
- 60 En un aspecto, el promotor es un promotor inducible. En un aspecto, el promotor inducible regula la expresión en tejidos no reproductivos. En un aspecto, el promotor inducible regula la expresión en tejidos reproductivos. En un aspecto específico, la expresión de las secuencias ADAM6a y/o ADAM6b de ratón o fragmentos funcionales de las mismas está regulada evolutivamente por el promotor inducible en los tejidos reproductivos.
- 65 En un aspecto, el ADAM6a y/o ADAM6b de ratón se seleccionan de ADAM6a de SEQ ID NO: 1 y/o ADAM6b de

secuencia SEQ ID NO: 2.

En un aspecto, el promotor ADAM6 de ratón es un promotor de SEQ ID NO: 3. En un aspecto específico, el promotor ADAM6 de ratón comprende la secuencia de ácido nucleico de SEQ ID NO: 3 directamente cadena arriba (con respecto a la dirección de transcripción de ADAM6a) del primer codón de ADAM6a y se extiende hasta el final de la SEQ ID NO: 3 cadena arriba de la región codificante ADAM6. En otro aspecto específico, el promotor ADAM6 es un fragmento que se extiende desde aproximadamente 5 a aproximadamente 20 nucleótidos cadena arriba del codón de inicio de ADAM6a hasta aproximadamente 0,5 kb, 1kb, 2 kb o 3 kb o más cadena arriba del codón de inicio de ADAM6a.

En un aspecto, el promotor ADAM6 de ratón es un promotor de SEQ ID NO: 73. En un aspecto específico, el promotor ADAM6 de ratón comprende la secuencia de ácido nucleico de SEQ ID NO: 73 directamente cadena arriba (con respecto a la dirección de transcripción de ADAM6a) del primer codón de ADAM6a y se extiende hasta el final de la SEQ ID NO: 73 cadena arriba de la región codificante ADAM6.

En otro aspecto específico, el promotor ADAM6 es un fragmento que se extiende desde aproximadamente 5 a aproximadamente 20 nucleótidos cadena arriba del codón de inicio de ADAM6a hasta aproximadamente 0,5 kb, 1kb, 2 kb o 3 kb o más cadena arriba del codón de inicio de ADAM6a.

En un aspecto, el promotor ADAM6 de ratón es un promotor de SEQ ID NO: 77. En un aspecto específico, el promotor ADAM6 de ratón comprende la secuencia de ácido nucleico de SEQ ID NO: 77 directamente cadena arriba (con respecto a la dirección de transcripción de ADAM6a) del primer codón de ADAM6a y se extiende hasta el final de la SEQ ID NO: 77 cadena arriba de la región codificante ADAM6. En otro aspecto específico, el promotor ADAM6 es un fragmento que se extiende desde aproximadamente 5 a aproximadamente 20 nucleótidos cadena arriba del codón de inicio de ADAM6a hasta aproximadamente 0,5 kb, 1kb, 2 kb o 3 kb o más cadena arriba del codón de inicio de ADAM6a.

En un aspecto, la secuencia de ácido nucleico comprende la SEQ ID NO: 3 o un fragmento de la misma que cuando se coloca en un ratón que es infértil o que tiene baja fertilidad debido a la falta de ADAM6, mejora la fertilidad o restaura la fertilidad a una fertilidad de tipo silvestre. En un aspecto, la SEQ ID NO: 3 o un fragmento de la misma confiere a un ratón macho la capacidad de producir una célula de esperma que es capaz de atravesar un oviducto de ratón hembra para fertilizar un óvulo de ratón.

En un aspecto, la secuencia de ácido nucleico comprende la SEQ ID NO: 73 o un fragmento de la misma que cuando se coloca en un ratón que es infértil o que tiene baja fertilidad debido a la falta de ADAM6, mejora la fertilidad o restaura la fertilidad a una fertilidad de tipo silvestre. En un aspecto, la SEQ ID NO: 73 o un fragmento de la misma confiere a un ratón macho la capacidad de producir una célula de esperma que es capaz de atravesar un oviducto de ratón hembra para fertilizar un óvulo de ratón.

En un aspecto, la secuencia de ácido nucleico comprende la SEQ ID NO: 77 o un fragmento de la misma que cuando se coloca en un ratón que es infértil o que tiene baja fertilidad debido a la falta de ADAM6, mejora la fertilidad o restaura la fertilidad a una fertilidad de tipo silvestre. En un aspecto, la SEQ ID NO: 77 o un fragmento de la misma confiere a un ratón macho la capacidad de producir una célula de esperma que es capaz de atravesar un oviducto de ratón hembra para fertilizar un óvulo de ratón.

En un aspecto, se describe un ratón que comprende una eliminación de una secuencia de nucleótidos endógena que codifica una proteína ADAM6, un reemplazo de un segmento génico V_H endógeno de ratón con un segmento génico V_H humano y una secuencia de nucleótidos ectópica que codifica una proteína ADAM6 de ratón u ortólogo u homólogo o fragmento de la misma que es funcional en un ratón macho.

En un aspecto, el ratón comprende un locus de cadena pesada de inmunoglobulina que comprende una eliminación de una secuencia de nucleótidos endógena de locus de inmunoglobulina que comprende un gen ADAM6 endógeno, comprende una secuencia de nucleótidos que codifica uno o más segmentos génicos humanos de inmunoglobulina, y en donde la secuencia de nucleótidos ectópica que codifica la proteína ADAM6 de ratón está dentro o directamente adyacente a la secuencia de nucleótidos que codifica el uno o más segmentos génicos humanos de inmunoglobulina.

En un aspecto, el ratón comprende un reemplazo de todos o sustancialmente todos los segmentos génicos V_H endógenos con una secuencia de nucleótidos que codifica un único segmento génico V_H humano, y la secuencia de nucleótidos ectópica que codifica la proteína ADAM6 de ratón está dentro o directamente adyacente a, la secuencia de nucleótidos que codifica el único segmento génico V_H humano. En un aspecto, el ratón comprende además un reemplazo de uno o más segmentos génicos D_H endógenos con uno o más segmentos génicos D_H humanos en el locus génico D_H endógeno. En un aspecto, el ratón comprende además un reemplazo de uno o más segmentos génicos J_H endógenos con uno o más segmentos génicos J_H humanos en el locus génico J_H endógeno. En un aspecto, el ratón comprende un reemplazo de todos o sustancialmente todos los segmentos génicos V_H, D_H y J_H endógenos y un reemplazo en los loci génicos V_H, D_H y J_H endógenos con un único segmento génico V_H humano,

uno o más segmentos génicos D_H humanos, y uno o más segmentos génicos J_H humanos, en donde el ratón comprende una secuencia ectópica que codifica una proteína ADAM6 de ratón. En un aspecto específico, la secuencia ectópica que codifica la proteína ADAM6 de ratón se coloca cadena arriba o en 5' del único segmento génico V_H humano. En otro aspecto específico, la secuencia ectópica que codifica la proteína ADAM6 de ratón se coloca cadena abajo o en 3' del único segmento génico V_H humano. En otro aspecto específico, la secuencia ectópica que codifica la proteína ADAM6 de ratón se coloca entre el único segmento génico V_H humano y el primer segmento génico D_H humano presente. En otro aspecto específico, el ratón comprende una eliminación de todos o sustancialmente todos los segmentos génicos V_H de ratón, y un reemplazo con un único segmento génico V_H humano, y la secuencia de nucleótidos ectópica que codifica la proteína ADAM6 de ratón se coloca cadena abajo del segmento génico V_H1-69 humano y cadena arriba del segmento génico D_H1-1 humano. En otro aspecto específico, el ratón comprende una eliminación de todos o sustancialmente todos los segmentos génicos V_H de ratón, y un reemplazo con un único segmento génico V_H humano, y la secuencia de nucleótidos ectópica que codifica la proteína ADAM6 de ratón se coloca cadena abajo del segmento génico V_H1-2 humano y cadena arriba del segmento génico D_H1-1 humano.

En un aspecto específico, el ratón comprende un reemplazo de todos o sustancialmente todos los segmentos génicos V_H endógenos con una secuencia de nucleótidos que codifica un único segmento génico V_H, y la secuencia de nucleótidos ectópica que codifica la proteína ADAM6 de ratón está dentro o directamente adyacente a, la secuencia de nucleótidos que codifica el único segmento génico V_H humano.

En un aspecto, la secuencia de nucleótidos ectópica que codifica la proteína ADAM6 de ratón está presente en un transgen en el genoma del ratón. En un aspecto, la secuencia de nucleótidos ectópica que codifica la proteína ADAM6 de ratón está presente extracromosómicamente en el ratón.

En un aspecto, se describe un ratón que comprende una modificación de un locus endógeno de cadena pesada de inmunoglobulina, en donde el ratón expresa un linfocito B que comprende una secuencia de inmunoglobulina reordenada unida operativamente a una secuencia génica de región constante de cadena pesada, y el linfocito B comprende en su genoma (por ejemplo, en un cromosoma de linfocitos B) un gen que codifica una ADAM6 u ortólogo u homólogo o fragmento de la misma que es funcional en un ratón macho. En un aspecto, la secuencia de inmunoglobulina reordenada unida operativamente a la secuencia génica de la región constante de cadena pesada comprende una secuencia V, D y/o J de cadena pesada humana; una secuencia V, D y/o J de cadena pesada de ratón; una secuencia V y/o J de cadena ligera humana o de ratón. En un aspecto, la secuencia del gen de la región constante de cadena pesada comprende una secuencia de cadena pesada humana o de ratón seleccionada del grupo que consiste en una C_H1, una bisagra, una C_H2, una C_H3, y una combinación de las mismas.

En un aspecto, se describe un ratón que comprende un locus endógeno de cadena pesada de inmunoglobulina funcionalmente silenciado, en donde la función ADAM6 se mantiene en el ratón, y además comprende una inserción de uno o más segmentos génicos humanos de inmunoglobulina, en donde el uno o más segmentos génicos humanos de inmunoglobulina incluyen un único segmento génico V_H humano, uno o más segmentos génicos D_H humanos y uno o más segmentos génicos J_H humanos. En un aspecto, el uno o más segmentos génicos humanos de inmunoglobulina incluyen un segmento génico V_H1-69 humano, 27 segmentos génicos D_H humanos y seis segmentos génicos J_H humanos. En un aspecto, el uno o más segmentos génicos humanos de inmunoglobulina incluyen un segmento génico V_H1-2 humano, 27 segmentos génicos D_H humanos y seis segmentos génicos J_H humanos.

En un aspecto, se describe un ratón modificado genéticamente, en donde el ratón comprende un gen de cadena ligera de inmunoglobulina funcionalmente silenciado, y además comprende un reemplazo de uno o más segmentos génicos endógenos de región variable de cadena pesada de inmunoglobulina con un único segmento génico humano de región variable de cadena pesada de inmunoglobulina, en donde el ratón carece de un locus ADAM6 endógeno funcional, y en donde el ratón comprende una secuencia de nucleótidos ectópica que expresa una proteína ADAM6 de ratón o un ortólogo u homólogo o fragmento de la misma que es funcional en un ratón macho.

En un aspecto, se describe un ratón que carece de un locus o secuencia ADAM6 endógena de ratón funcional y que comprende una secuencia de nucleótidos ectópica que codifica un locus ADAM6 de ratón o fragmento funcional de un locus o secuencia ADAM6 de ratón, en donde el ratón es capaz de aparearse con un ratón del sexo opuesto para producir una progenie que comprende el locus o secuencia ADAM6 ectópica. En un aspecto, el ratón es macho. En un aspecto, el ratón es hembra.

En un aspecto, se describe un ratón modificado genéticamente, en donde el ratón comprende un segmento génico humano de región variable de cadena pesada de inmunoglobulina en un locus génico endógeno de región variable de cadena pesada de inmunoglobulina de ratón, el ratón carece de una secuencia ADAM6 funcional endógena en el locus génico endógeno de región variable de cadena pesada de inmunoglobulina de ratón, y en donde el ratón comprende una secuencia de nucleótidos ectópica que expresa una proteína ADAM6 de ratón o un ortólogo u homólogo o fragmento de la misma que es funcional en un ratón macho.

En un aspecto, la secuencia de nucleótidos ectópica que expresa la proteína ADAM6 de ratón es extracromosómica.

En un aspecto, la secuencia de nucleótidos ectópica que expresa la proteína ADAM6 de ratón está integrada en uno o más loci en un genoma del ratón. En un aspecto específico, uno o más loci incluyen un locus de inmunoglobulina.

En un aspecto, se describe un ratón que expresa una secuencia de cadena pesada de inmunoglobulina de un locus endógeno de cadena pesada de inmunoglobulina de ratón modificado, en donde la cadena pesada procede de un segmento génico V humano, un segmento génico D y un segmento génico J, en donde el ratón comprende una actividad ADAM6 que es funcional en el ratón.

En un aspecto, el ratón comprende un único segmento génico V humano, una pluralidad de segmentos génicos D y una pluralidad de segmentos génicos J. En un aspecto, los segmentos génicos D son segmentos génicos D humanos. En un aspecto, los segmentos génicos J son segmentos génicos J humanos. En un aspecto, el ratón comprende además una secuencia de región constante de cadena pesada humanizada, en donde la humanización comprende un reemplazo de una secuencia seleccionada de una C_H1, bisagra, C_H2, C_H3, y una combinación de las mismas. En un aspecto específico, la cadena pesada procede del segmento génico V humano, un segmento génico D humano, un segmento génico J humano, una secuencia C_H1 humana, una secuencia bisagra humana o de ratón, una secuencia C_H2 de ratón y una secuencia C_H3 de ratón. En otro aspecto específico, el ratón comprende además una secuencia de región constante de cadena ligera humana.

En un aspecto, el ratón comprende un gen ADAM6 que está flanqueado en 5' y 3' por segmentos génicos endógenos de cadena pesada de inmunoglobulina. En un aspecto específico, los segmentos génicos endógenos de cadena pesada de inmunoglobulina son incapaces de codificar una cadena pesada de un anticuerpo. En un aspecto específico, el gen ADAM6 del ratón está en una posición que es la misma que en un ratón de tipo silvestre y los loci génicos endógenos variables de cadena pesada de inmunoglobulina del ratón son incapaces de reordenarse para codificar una cadena pesada de un anticuerpo.

En un aspecto, el segmento génico V está flanqueado en 5' (con respecto a la dirección transcripcional del segmento génico V) por una secuencia que codifica una actividad ADAM6 que es funcional en el ratón.

En un aspecto, el segmento génico V está flanqueado en 3' (con respecto a la dirección transcripcional del segmento génico V) por una secuencia que codifica una actividad ADAM6 que es funcional en el ratón.

En un aspecto, el segmento génico D está flanqueado en 5' (con respecto a la dirección transcripcional del segmento génico D) por una secuencia que codifica una actividad ADAM6 que es funcional en el ratón.

En un aspecto, el segmento génico J está flanqueado en 5' (con respecto a la dirección transcripcional del segmento génico J) por una secuencia que codifica una actividad ADAM6 que es funcional en el ratón.

En un aspecto, la actividad ADAM6 que es funcional en el ratón resulta de la expresión de una secuencia de nucleótidos ubicada en 5' del segmento génico D más en 5' y en 3' del único segmento génico V (con respecto a la dirección de transcripción del segmento génico V) del locus endógeno de cadena pesada de inmunoglobulina de ratón modificado.

En un aspecto, la actividad ADAM6 que es funcional en el ratón resulta de la expresión de una secuencia de nucleótidos ubicada en 5' del segmento génico J más en 5' y en 3' del segmento génico J más en 3' (con respecto a la dirección de transcripción del segmento génico D) del locus endógeno de cadena pesada de inmunoglobulina de ratón modificado.

En un aspecto, la actividad ADAM6 que es funcional en el ratón resulta de la expresión de una secuencia de nucleótidos ubicada en 5' del único segmento génico V humano (con respecto a la dirección de transcripción del segmento génico V) del locus endógeno de cadena pesada de inmunoglobulina de ratón modificado.

En un aspecto, la secuencia de nucleótidos comprende una secuencia seleccionada de una secuencia ADAM6b de ratón o fragmento funcional de la misma, una secuencia ADAM6a de ratón o fragmento funcional de la misma, y una combinación de las mismas.

En un aspecto, la secuencia de nucleótidos posicionada cadena arriba (en 5') o cadena abajo (en 3') del único segmento génico V humano se coloca en orientación de transcripción opuesta con respecto al segmento génico V humano. En un aspecto específico, la secuencia de nucleótidos codifica, de 5' a 3' con respecto a la dirección de transcripción de los genes ADAM6, y la secuencia ADAM6a seguida de una secuencia ADAM6b.

En un aspecto, el ratón comprende un único segmento génico V_H humano yuxtapuesto o contiguo con una secuencia ADAM6 de ratón o fragmento funcional de la misma.

En un aspecto, el ratón comprende un segmento génico V_H1-69 humano yuxtapuesto o contiguo con una secuencia ADAM6 de ratón o fragmento funcional de la misma.

En un aspecto, el ratón comprende un segmento génico V_H1-2 humano yuxtapuesto o contiguo con una secuencia ADAM6 de ratón o fragmento funcional de la misma.

5 En un aspecto, el ratón comprende un único segmento génico V_H humano, y la secuencia ADAM6 de ratón o fragmento funcional de la misma está yuxtapuesta o contigua con segmentos génicos endógenos de cadena pesada de inmunoglobulina, en donde los segmentos génicos endógenos de cadena pesada de inmunoglobulina son incapaces de reordenarse para codificar una cadena pesada de un anticuerpo.

10 En un aspecto, la secuencia que codifica la actividad ADAM6 que es funcional en el ratón es una secuencia ADAM6 de ratón o fragmento funcional de la misma.

15 En un aspecto, se describe un ratón que comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica un ADAM6 de ratón (u homólogo u ortólogo o fragmento funcional del mismo) en una célula portadora de ADN de linaje de linfocitos B no reordenados, pero no comprende la secuencia de ácido nucleico que codifica el ADAM6 de ratón (u homólogo u ortólogo o fragmento funcional del mismo) en un linfocito B que comprende loci de inmunoglobulina reordenados, en donde la secuencia de ácido nucleico que codifica el ADAM6 de ratón (u homólogo u ortólogo o fragmento funcional del mismo) ocurre en el genoma en una posición que es diferente de una posición en la que aparece un gen ADAM6 de ratón en un ratón de tipo silvestre. En un aspecto, la secuencia de ácido nucleico que codifica el ADAM6 de ratón (u homólogo u ortólogo o fragmento funcional del mismo) está presente en todas o sustancialmente todas las células portadoras de ADN que no son de linaje de linfocitos B reordenados; en un aspecto, la secuencia de ácido nucleico está presente en las células de la línea germinal de ratón, pero no en un cromosoma de un linfocito B reordenado.

25 En un aspecto, se describe un ratón que comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica un ADAM6 de ratón (u homólogo u ortólogo o fragmento funcional del mismo) en todas o sustancialmente todas las células portadoras de ADN, incluyendo linfocitos B que comprenden loci de inmunoglobulina reordenados, en donde la secuencia de ácido nucleico que codifica el ADAM6 de ratón (u homólogo u ortólogo o fragmento funcional del mismo) ocurre en el genoma en una posición que es diferente de una posición en la que aparece un gen ADAM6 de ratón en un ratón de tipo silvestre. En un aspecto, la secuencia de ácido nucleico que codifica el ADAM6 de ratón (u homólogo u ortólogo o fragmento funcional del mismo) está en un ácido nucleico que es contiguo al locus de inmunoglobulina reordenado. En un aspecto, el ácido nucleico, que es contiguo al locus reordenado de inmunoglobulina, está un cromosoma. En un aspecto, el cromosoma es un cromosoma que se encuentra en un ratón de tipo silvestre y el cromosoma comprende una modificación de un locus de inmunoglobulina de ratón.

35 En un aspecto, se describe un ratón modificado genéticamente, en donde el ratón comprende un linfocito B que comprende en su genoma una secuencia ADAM6 u ortólogo u homólogo de la misma. En un aspecto, la secuencia ADAM6 u ortólogo u homólogo de la misma está en un locus de cadena pesada de inmunoglobulina. En un aspecto específico, el locus de cadena pesada comprende segmentos génicos endógenos de cadena pesada de inmunoglobulina que son incapaces de reordenarse para codificar la cadena pesada de un anticuerpo. En un aspecto, la secuencia ADAM6 u ortólogo u homólogo de la misma está en un locus que no es de un locus de inmunoglobulina. En un aspecto, la secuencia ADAM6 está en un transgen conducido por un promotor heterólogo. En un aspecto específico, el promotor heterólogo es un promotor no de inmunoglobulina. En un aspecto específico, el linfocito B expresa una proteína ADAM6 u ortólogo u homólogo de la misma.

45 En un aspecto, un 90 % o más de los linfocitos B del ratón comprenden un gen que codifica una proteína ADAM6 o un ortólogo de la misma o un homólogo de la misma o un fragmento de la misma que es funcional en el ratón. En un aspecto específico, el ratón es un ratón macho.

50 En un aspecto, el genoma del linfocito B comprende un primer alelo y un segundo alelo que comprende la secuencia ADAM6 u ortólogo u homólogo de la misma. En un aspecto, el genoma del linfocito B comprende un primer alelo pero no un segundo alelo que comprende la secuencia ADAM6 u ortólogo u homólogo de la misma.

55 En un aspecto, se describe un ratón que comprende una modificación en uno o más alelos endógenos de cadena pesada de inmunoglobulina, en donde la modificación mantiene uno o más alelos ADAM6 endógenos.

60 En un aspecto, la modificación hace que el ratón sea incapaz de expresar una cadena pesada funcional que comprende segmentos génicos endógenos de cadena pesada reordenados de al menos un alelo de cadena pesada y mantiene un alelo ADAM6 endógeno ubicado dentro del al menos un alelo endógeno de cadena pesada de inmunoglobulina.

65 En un aspecto, los ratones son incapaces de expresar una cadena pesada funcional que comprende segmentos génicos endógenos de cadena pesada reordenados de al menos uno de los alelos endógenos de cadena pesada de inmunoglobulina, y los ratones expresan una proteína ADAM6 de un alelo ADAM6 endógeno. En un aspecto específico, los ratones son incapaces de expresar una cadena pesada funcional que comprende segmentos génicos endógenos de cadena pesada reordenados de dos alelos endógenos de cadena pesada de inmunoglobulina, y los ratones expresan una proteína ADAM6 de uno o más alelos ADAM6 endógenos.

En un aspecto, los ratones son incapaces de expresar una cadena pesada funcional de cada alelo endógeno de cadena pesada, y los ratones comprenden un alelo ADAM6 funcional ubicado dentro de 1, 2, 3, 4, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110 o 120 o más Mpb cadena arriba (con respecto a la dirección de transcripción del locus de cadena pesada de ratón) de una secuencia de región constante de cadena pesada de inmunoglobulina de ratón. En un aspecto específico, el alelo ADAM6 funcional está en el locus endógeno de cadena pesada de inmunoglobulina (por ejemplo, en una región V-D intergénica, entre dos segmentos génicos V, entre un segmento génico V y uno D, entre un segmento génico D y uno J, *etc.*). En un aspecto específico, el alelo ADAM6 funcional se ubica dentro de una secuencia intergénica de 90 a 100 kb entre el segmento génico V final de ratón y el primer segmento génico D de ratón.

En un aspecto, se describe un ratón que comprende una modificación en uno o más alelos ADAM6 endógenos.

En un aspecto, la modificación hace que el ratón sea incapaz de expresar una proteína ADAM6 funcional de al menos uno de los uno o más alelos ADAM6 endógenos. En un aspecto específico, el ratón es incapaz de expresar una proteína ADAM6 funcional de cada uno de los alelos ADAM6 endógenos.

En un aspecto, los ratones son incapaces de expresar una proteína ADAM6 funcional de cada alelo ADAM6 endógeno, y los ratones comprenden una secuencia ADAM6 ectópica.

En un aspecto, los ratones son incapaces de expresar una proteína ADAM6 funcional de cada alelo ADAM6 endógeno, y los ratones comprenden una secuencia ADAM6 ectópica ubicada dentro de 1, 2, 3, 4, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110 o 120 o más kb cadena arriba (con respecto a la dirección de transcripción del locus de cadena pesada de ratón) de una secuencia de región constante de cadena pesada de inmunoglobulina de ratón. En un aspecto específico, la secuencia ADAM6 ectópica está en el locus endógeno de cadena pesada de inmunoglobulina (por ejemplo, en una región V-D intergénica, entre dos segmentos génicos V, entre un segmento génico V y uno D, entre un segmento génico D y uno J, *etc.*). En un aspecto específico, la secuencia ADAM6 ectópica se ubica dentro de una secuencia intergénica de 90 a 100 kb entre el segmento génico V final de ratón y el primer segmento génico D de ratón. En otro aspecto específico, se elimina la secuencia V-D intergénica endógena de 90 a 100 kb, y la secuencia ADAM6 ectópica se coloca entre un único segmento génico V humano y un primer segmento génico D humano. En otro aspecto específico, se elimina la secuencia V-D intergénica endógena de 90 a 100 kb, y la secuencia ADAM6 ectópica se coloca en 5' o cadena arriba del único segmento génico V humano.

En un aspecto, se describe un ratón macho infértil, en donde el ratón comprende una eliminación de dos o más alelos ADAM6 endógenos. En un aspecto, se describe un ratón hembra que es portador de un rasgo de infertilidad masculina, en donde el ratón hembra comprende en su línea germinal un alelo ADAM6 no funcional o genes inactivados de un alelo ADAM6 endógeno.

En un aspecto, se describe un ratón que comprende un segmento génico endógeno V, D y/o J de cadena pesada de inmunoglobulina que es incapaz de reordenarse para codificar una cadena pesada de un anticuerpo, en donde la mayoría de los linfocitos B del ratón comprenden un gen ADAM6 funcional.

En un aspecto, el ratón comprende segmentos génicos endógenos intactos V, D y J de cadena pesada de inmunoglobulina que son incapaces de reordenarse para codificar una cadena pesada funcional de un anticuerpo. En un aspecto, el ratón comprende al menos uno y hasta 89 segmentos génicos V, al menos uno y hasta 13 segmentos génicos D, al menos uno y hasta cuatro segmentos génicos J, y una combinación de los mismos; en donde el al menos uno y hasta 89 segmentos génicos V, al menos uno y hasta 13 segmentos génicos D, al menos uno y hasta cuatro segmentos génicos J son incapaces de reordenarse para codificar una región variable de cadena pesada de un anticuerpo. En un aspecto específico, el ratón comprende un gen ADAM6 funcional ubicado dentro de los segmentos génicos endógenos V, D y J de cadena pesada de inmunoglobulina intacta. En un aspecto, el ratón comprende un locus endógeno de cadena pesada que incluye un locus ADAM6 endógeno, en donde el locus endógeno de cadena pesada comprende 89 segmentos génicos V, 13 segmentos génicos D y cuatro segmentos génicos J, en donde los segmentos génicos endógenos de cadena pesada son incapaces de reordenarse para codificar una región variable de cadena pesada de un anticuerpo y el locus ADAM6 codifica una proteína ADAM6 que es funcional en el ratón.

En un aspecto, se describe un ratón que carece de un segmento génico V, D y J endógeno de cadena pesada de inmunoglobulina, en donde la mayoría de los linfocitos B del ratón comprenden una secuencia ADAM6 u ortólogo u homólogo de la misma.

En un aspecto, el ratón carece de segmentos génicos endógenos de cadena pesada de inmunoglobulina seleccionados de dos o más segmentos génicos V, dos o más segmentos génicos D, dos o más segmentos génicos J y una combinación de los mismos. En un aspecto, el ratón carece de segmentos génicos de cadena pesada de inmunoglobulina seleccionados de al menos uno y hasta 89 segmentos génicos V, al menos uno y hasta 13 segmentos génicos D, al menos uno y hasta cuatro segmentos génicos J, y una combinación de los mismos. En un aspecto, el ratón carece de un fragmento de ADN genómico del cromosoma 12 que comprende aproximadamente

tres megabases del locus endógeno de cadena pesada de inmunoglobulina. En un aspecto específico, el ratón carece de todos los segmentos génicos endógenos V, D y J de cadena pesada funcionales. En un aspecto específico, el ratón carece de 89 segmentos génicos V_H, 13 segmentos génicos D_H y cuatro segmentos génicos J_H.

- 5 En un aspecto, se describe un ratón, en donde el ratón tiene un genoma en la línea germinal que comprende una modificación de un locus de cadena pesada de inmunoglobulina, en donde la modificación del locus de cadena pesada de inmunoglobulina comprende el reemplazo de una o más secuencias de región variable de inmunoglobulina de ratón con una secuencia de región variable de inmunoglobulina no de ratón, y en donde el ratón comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica una proteína ADAM6 de ratón. En un aspecto preferido, las
- 10 secuencias D_H y J_H y al menos 3, al menos 10, al menos 20, al menos 40, al menos 60, o al menos 80 secuencias V_H del locus endógeno de cadena pesada de inmunoglobulina se reemplazan por secuencias de cadena pesada de inmunoglobulina no de ratón. En otro aspecto preferido, las secuencias D_H, J_H y todas las V_H del locus endógeno de cadena pesada de inmunoglobulina se reemplazan por un único segmento génico V de inmunoglobulina no de ratón, uno o más segmentos génicos D y una o más secuencias del segmento génico J. Las secuencias de
- 15 inmunoglobulina no de ratón pueden no reordenarse. En un aspecto preferido, las secuencias de inmunoglobulina no de ratón comprenden regiones D_H y J_H no reordenadas completas y una única secuencia V_H no reordenada de las especies no de ratón. En otro aspecto preferido, las secuencias de inmunoglobulina no de ratón son capaces de formar una región variable completa, es decir, una región variable reordenada que contiene segmentos V_H, D_H y J_H unidos para formar una secuencia que codifica una región variable de cadena pesada, de especies no de ratón. Las
- 20 especies no de ratón pueden ser Homo sapiens y las secuencias de inmunoglobulina no de ratón pueden ser secuencias humanas.

- En un aspecto, se describe un locus de cadena pesada de inmunoglobulina que comprende un único segmento V humano funcional. En un aspecto, el único segmento V humano funcional se selecciona de un segmento V_H1-2, V_H1-3, V_H1-8, V_H1-18, V_H1-24, V_H1-45, V_H1-46, V_H1-58, V_H1-69, V_H2-5, V_H2-26, V_H2-70, V_H3-7, V_H3-9, V_H3-11, V_H3-13, V_H3-15, V_H3-16, V_H3-20, V_H3-21, V_H3-23, V_H3-30, V_H3-30-3, V_H3-30-5, V_H3-33, V_H3-35, V_H3-38, V_H3-43, V_H3-48, V_H3-49, V_H3-53, V_H3-64, V_H3-66, V_H3-72, V_H3-73, V_H3-74, V_H4-4, V_H4-28, V_H4-30-1, V_H4-30-2, V_H4-30-4, V_H4-31, V_H4-34, V_H4-39, V_H4-59, V_H4-61, V_H5-51, V_H6-1, V_H7-4-1, y V_H7-81. En un aspecto, el único segmento V humano funcional es un segmento V_H1-69; en un aspecto específico, el único segmento V humano funcional está presente en
- 25 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 o 13 formas polimórficas encontradas en la población humana. En un aspecto, el único segmento V humano funcional es un segmento V_H1-2; en un aspecto específico, el único segmento V humano funcional está presente en 1, 2, 3, 4, o 5 formas polimórficas encontradas en la población humana.

- En un aspecto, el locus de cadena pesada de inmunoglobulina es un locus modificado de un animal no humano. En un aspecto, el locus de cadena pesada de inmunoglobulina no humana modificado está presente en el animal no humano en una posición en el genoma en la que el locus no humano no modificado correspondiente se encuentra en el animal no humano de tipo silvestre. En un aspecto, el locus modificado de cadena pesada de inmunoglobulina no humana está presente en un transgén en un animal no humano.

- 40 En un aspecto, el único segmento génico V humano funcional es un segmento génico V_H1-69. En un aspecto, el segmento génico V_H1-69 comprende la SEQ ID NO: 37. En un aspecto, el segmento génico V_H1-69 procede de la SEQ ID NO: 37. En un aspecto, el segmento génico V_H1-69 es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, o al menos un 98 % idéntico a la SEQ ID NO: 37.

- 45 En un aspecto, el único segmento génico V humano funcional está codificado por la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 37.

- En un aspecto, el único segmento génico V humano funcional es un segmento génico V_H1-2. En un aspecto, el segmento génico V_H1-2 comprende la SEQ ID NO: 63. En un aspecto, el segmento génico V_H1-2 procede de la SEQ ID NO: 63. En un aspecto, el segmento génico V_H1-2 es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, o al menos un 98 % idéntico a la SEQ ID NO: 63.

- En un aspecto, el único segmento génico V humano funcional está codificado por una secuencia de nucleótidos que comprende la SEQ ID NO: 63.

- 55 En un aspecto, el único segmento V humano funcional está unido operativamente a uno o más segmentos D y uno o más segmentos J, o uno o más segmentos J. En un aspecto, el segmento V y uno o más segmentos D y/o J están unidos operativamente a una secuencia de región constante de cadena pesada de inmunoglobulina. En un aspecto, la secuencia de la región constante de cadena pesada de inmunoglobulina se selecciona de una secuencia C_H1, una bisagra, una C_H2, una C_H3 y una combinación de las mismas. En un aspecto, la C_H1, bisagra, C_H2, C_H3, o una combinación de las mismas son cada una secuencias constantes endógenas no humanas. En un aspecto, al menos una de la C_H1, bisagra, C_H2, C_H3, o combinación de las mismas es una secuencia humana. En un aspecto específico, la C_H1 y/o la bisagra son secuencias humanas.
- 60

- 65 En un aspecto, se describe un locus endógeno de cadena pesada de inmunoglobulina no humano modificado, que comprende un reemplazo de todos los segmentos V funcionales con un único segmento V humano, en donde el

locus de cadena pesada de inmunoglobulina no humano es incapaz de reordenarse para formar un gen variable de cadena pesada que procede de un segmento V que no es el único segmento V humano.

En un aspecto, el único segmento V humano es V_H1-69. En un aspecto, el único segmento V humano es V_H1-2.

5 En un aspecto, el locus comprende al menos un segmento D_H humano o no humano, y un segmento J_H humano o no humano. En un aspecto específico, el locus comprende un segmento D_H humano y un segmento J_H humano. En un aspecto específico, el locus comprende un segmento J_H humano. En otro aspecto específico, el locus comprende un V_H1-69 humano, todos los segmentos D_H humanos funcionales y todos los segmentos J_H humanos funcionales.

10 En un aspecto, los segmentos V, D y J humanos (o segmentos V y J) están unidos operativamente a un gen de región constante de ratón en un locus endógeno de cadena pesada de ratón. En un aspecto específico, el locus de cadena pesada de ratón comprende un repertorio de tipo silvestre de secuencias de región constante de inmunoglobulina de ratón.

15 En un aspecto, se describe un animal no humano modificado genéticamente, en donde el único segmento génico V de cadena pesada de inmunoglobulina funcional del animal no humano se selecciona de un segmento V_H1-2, V_H1-3, V_H1-8, V_H1-18, V_H1-24, V_H1-45, V_H1-46, V_H1-58, V_H1-69, V_H2-5, V_H2-26, V_H2-70, V_H3-7, V_H3-9, V_H3-11, V_H3-13, V_H3-15, V_H3-16, V_H3-20, V_H3-21, V_H3-23, V_H3-30, V_H3-30-3, V_H3-30-5, V_H3-33, V_H3-35, V_H3-38, V_H3-43, V_H3-48, V_H3-49, V_H3-53, V_H3-64, V_H3-66, V_H3-72, V_H3-73, V_H3-74, V_H4-4, V_H4-28, V_H4-30-1, V_H4-30-2, V_H4-30-4, V_H4-31, V_H4-34, V_H4-39, V_H4-59, V_H4-61, V_H5-51, V_H6-1, V_H7-4-1, y V_H7-81 humano. En un aspecto, el segmento génico V de cadena pesada es un segmento génico V_H1-69 humano. En un aspecto, el segmento génico V de cadena pesada es un segmento génico V_H1-2 humano.

20 En un aspecto, se describe un animal no humano modificado genéticamente, en donde el animal no humano comprende un único segmento V_H humano funcional, y en donde el animal no humano es sustancialmente incapaz de formar un gen de dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina reordenado que carece del único segmento V_H humano funcional.

25 En un aspecto, se describe un animal no humano modificado genéticamente, en donde la única región variable de cadena pesada de inmunoglobulina expresada en el animal no humano procede de uno de un segmento humano seleccionado de un segmento génico V_H1-2, V_H1-3, V_H1-8, V_H1-18, V_H1-24, V_H1-45, V_H1-46, V_H1-58, V_H1-69, V_H2-5, V_H2-26, V_H2-70, V_H3-7, V_H3-9, V_H3-11, V_H3-13, V_H3-15, V_H3-16, V_H3-20, V_H3-21, V_H3-23, V_H3-30, V_H3-30-3, V_H3-30-5, V_H3-33, V_H3-35, V_H3-38, V_H3-43, V_H3-48, V_H3-49, V_H3-53, V_H3-64, V_H3-66, V_H3-72, V_H3-73, V_H3-74, V_H4-4, V_H4-28, V_H4-30-1, V_H4-30-2, V_H4-30-4, V_H4-31, V_H4-34, V_H4-39, V_H4-59, V_H4-61, V_H5-51, V_H6-1, V_H7-4-1, y V_H7-81 humano. En un aspecto, el segmento humano es un segmento V_H1-69. En un aspecto, el segmento humano es un segmento V_H1-2. En un aspecto, la única región variable de cadena pesada de inmunoglobulina expresada por el ratón procede de un único miembro de la familia del segmento V y, en un aspecto, la única región variable de cadena pesada de inmunoglobulina procede de una variante polimórfica del único miembro de la familia del segmento V.

30 En un aspecto, se describe un animal no humano que comprende un repertorio de segmentos génicos V de cadena pesada de inmunoglobulina restringido, en donde el animal no humano además comprende uno o más segmentos variables de cadena ligera κ de inmunoglobulina humanos (Vκ). En un aspecto, el uno o más segmentos Vκ están unidos operativamente a uno o más segmentos J humanos. En un aspecto específico, los segmentos J son segmentos Jκ humanos. En otro aspecto específico, el animal no humano no expresa una cadena ligera λ de inmunoglobulina. En otro aspecto específico, el animal no humano no comprende un locus humano funcional o endógeno funcional variable de cadena ligera λ de inmunoglobulina.

35 En un aspecto, el animal no humano es un ratón.

40 En un aspecto, se describe un animal no humano que comprende un repertorio de segmentos génicos V de cadena pesada de inmunoglobulina restringido, en donde el animal no humano además comprende uno o más segmentos variables de cadena ligera κ de inmunoglobulina humanos (Vκ). En un aspecto, el uno o más segmentos Vκ están unidos operativamente a uno o más segmentos J humanos. En un aspecto específico, los segmentos J son segmentos Jκ humanos. En otro aspecto específico, el animal no humano no expresa una cadena ligera λ de inmunoglobulina. En otro aspecto específico, el animal no humano no comprende un locus humano funcional o endógeno funcional variable de cadena ligera λ de inmunoglobulina.

45 En un aspecto, el animal no humano comprende un reemplazo en el locus endógeno Vκ de inmunoglobulina no humano de todos o sustancialmente todos los segmentos endógenos Vκ funcionales con uno o más segmentos Vκ humanos funcionales. En un aspecto específico adicional, el reemplazo es con todos o sustancialmente todos los segmentos Vκ humanos funcionales de inmunoglobulina.

50 En un aspecto, el animal no humano comprende un reemplazo en el locus endógeno Jκ de inmunoglobulina no humano de todos o sustancialmente todos los segmentos endógenos Jκ humanos de inmunoglobulina con uno o más segmentos Jκ humanos funcionales de inmunoglobulina. En un aspecto específico adicional, el reemplazo es con todos o sustancialmente todos los segmentos Jκ humanos funcionales de inmunoglobulina.

55 En un aspecto, el animal no humano comprende un reemplazo en el locus endógeno Jκ de inmunoglobulina no humano de todos o sustancialmente todos los segmentos endógenos Jκ humanos de inmunoglobulina con uno o más segmentos Jκ humanos funcionales de inmunoglobulina. En un aspecto específico adicional, el reemplazo es con todos o sustancialmente todos los segmentos Jκ humanos funcionales de inmunoglobulina.

60 En un aspecto específico, el animal no humano comprende un locus de región variable de cadena pesada de inmunoglobulina que comprende un repertorio de segmentos V que consiste esencialmente en un único segmento V y/o variantes polimórficas del mismo. En un aspecto, el único segmento V de cadena pesada de inmunoglobulina es un segmento V_H1-69 humano, y el animal no humano comprende además un reemplazo de todos los segmentos D_H no humanos funcionales con todos los segmentos D_H humanos funcionales, y además comprende un reemplazo de todos los segmentos J_H no humanos funcionales con todos los segmentos J_H humanos funcionales, y en donde el

65 En un aspecto específico, el animal no humano comprende un locus de región variable de cadena pesada de inmunoglobulina que comprende un repertorio de segmentos V que consiste esencialmente en un único segmento V y/o variantes polimórficas del mismo. En un aspecto, el único segmento V de cadena pesada de inmunoglobulina es un segmento V_H1-69 humano, y el animal no humano comprende además un reemplazo de todos los segmentos D_H no humanos funcionales con todos los segmentos D_H humanos funcionales, y además comprende un reemplazo de todos los segmentos J_H no humanos funcionales con todos los segmentos J_H humanos funcionales, y en donde el

locus de región variable de cadena pesada de inmunoglobulina está unido operativamente a una secuencia génica de región constante humana o no humana. En un aspecto específico, la secuencia génica de región constante es una secuencia génica de región constante no humana endógena. En un aspecto específico, el animal no humano reordena segmentos en el locus de cadena pesada de inmunoglobulina no humano para formar un gen que codifica la región variable de cadena pesada que comprende una secuencia V_H1-69 humana, una secuencia D_H humana, una secuencia J_H de ratón y una secuencia de región constante de ratón.

En un aspecto específico, el animal no humano comprende un locus de región variable de cadena pesada de inmunoglobulina que comprende un repertorio de segmentos V que consiste esencialmente en un único segmento V y/o variantes polimórficas del mismo. En un aspecto, el único segmento V de cadena pesada de inmunoglobulina es un segmento V_H1-2 humano, y el animal no humano comprende además un reemplazo de todos los segmentos D_H no humanos funcionales con todos los segmentos D_H humanos funcionales, y además comprende un reemplazo de todos los segmentos J_H no humanos funcionales con todos los segmentos J_H humanos funcionales, y en donde el locus de región variable de cadena pesada de inmunoglobulina está unido operativamente a una secuencia génica de región constante humana o no humana. En un aspecto específico, la secuencia génica de región constante es una secuencia génica de región constante no humana endógena. En un aspecto específico, el animal no humano reordena segmentos en el locus de cadena pesada de inmunoglobulina no humano para formar un gen que codifica la región variable de cadena pesada que comprende una secuencia V_H1-2 humana, una secuencia D_H humana, una secuencia J_H de ratón y una secuencia de región constante de ratón.

En un aspecto, se describe un linfocito B que comprende el gen reordenado. En un aspecto específico, el linfocito B es de un ratón como se describe que se ha inmunizado con un antígeno de interés, y el linfocito B codifica un anticuerpo que se une específicamente al antígeno de interés. En un aspecto, el antígeno de interés es un patógeno. En un aspecto específico, el patógeno se selecciona de un virus de la gripe, un virus de hepatitis (por ejemplo, virus de hepatitis B o hepatitis C) y un virus de inmunodeficiencia humana. En un aspecto específico, el linfocito B codifica un anticuerpo de alta afinidad mutado de manera somática (por ejemplo, aproximadamente 10⁻⁹ K_D o inferior) que comprende una región variable de cadena ligera humana (por ejemplo, una región variable de cadena ligera κ humana) que se une específicamente al antígeno de interés.

En un aspecto, se describe un animal no humano que comprende un repertorio de segmentos V de cadena pesada de inmunoglobulina restringido, en donde el animal no humano comprende uno o más segmentos variables de cadena ligera λ (Vλ) humanos. En un aspecto, el uno o más segmentos Vλ humanos están unidos operativamente a uno o más segmentos J humanos. En un aspecto específico, los segmentos J son segmentos Jλ humanos. En otro aspecto específico, el animal no humano no expresa una cadena ligera κ. En otro aspecto específico, el animal no humano no comprende un locus humano o no humano funcional variable de cadena ligera κ.

En un aspecto, el animal no humano comprende un reemplazo de todos o sustancialmente todos los segmentos Vλ no humanos funcionales de inmunoglobulina con uno o más segmentos Vλ humanos funcionales de inmunoglobulina. En un aspecto específico adicional, el reemplazo es con todos o sustancialmente todos los segmentos Vλ humanos funcionales de inmunoglobulina.

En un aspecto, el animal no humano comprende un reemplazo de todos o sustancialmente todos los segmentos Jλ no humanos funcionales de inmunoglobulina con uno o más segmentos Jλ humanos funcionales de inmunoglobulina. En un aspecto específico adicional, el reemplazo es con todos o sustancialmente todos los segmentos Jλ humanos funcionales de inmunoglobulina.

En un aspecto específico, el animal no humano comprende un locus de región variable de cadena pesada (V_H) de inmunoglobulina que comprende solo un único segmento V_H, en donde el único segmento V_H es un segmento V_H1 - 69 humano o un segmento V_H1-2 humano, y comprende además un reemplazo de todos los segmentos D_H no humanos funcionales con todos los segmentos D_H humanos funcionales, y además comprende un reemplazo de todos los segmentos J_H no humanos funcionales con todos los segmentos J_H humanos funcionales, y en donde el locus de región V_H está unido operativamente a una secuencia génica de región constante humana o no humana. En un aspecto específico, la secuencia génica de región constante es una secuencia génica de región constante no humana, por ejemplo, una secuencia génica constante no humana endógena. En un aspecto específico, el animal no humano reordena segmentos en el locus de cadena pesada de inmunoglobulina no humano para formar un gen que codifica una región variable de cadena pesada de inmunoglobulina que comprende una secuencia V_H1-69 humana (o una secuencia V_H1-2 humana), una secuencia D_H humana, una secuencia J_H humana y una secuencia endógena de región constante humana.

En un aspecto, se describe un linfocito B que comprende el gen reordenado. En un aspecto específico, el linfocito B es de un animal no humano como se describe que se ha inmunizado con un antígeno de interés, y el linfocito B codifica un anticuerpo que se une específicamente al antígeno de interés. En un aspecto, el antígeno es una proteína humana seleccionada de un ligando, un receptor de superficie celular y una proteína intracelular. En un aspecto, el antígeno de interés es un patógeno. En un aspecto específico, el patógeno se selecciona de un virus de la gripe, un virus de hepatitis (por ejemplo, virus de hepatitis B o hepatitis C) y un virus de inmunodeficiencia humana. En un aspecto específico, el linfocito B codifica un anticuerpo de alta afinidad mutado de manera somática

(por ejemplo, aproximadamente 10^{-9} K_D o inferior) que comprende una región variable de cadena ligera humana (por ejemplo, una región variable de cadena ligera λ humana) que se une específicamente al antígeno de interés.

5 En un aspecto, se describe un animal no humano que comprende un repertorio de segmentos V de cadena pesada de inmunoglobulina restringido, en donde el animal no humano comprende un segmento V_H1-69 humano (o un segmento V_H1-2 humano) en un transgen, en donde el segmento V_H1-69 humano está unido operativamente en el transgen a un segmento D_H humano o no humano, y/o un segmento J humano o no humano, y el transgen comprende además un gen de región constante humano o no humano, o una región constante quimera humana/no humana (por ejemplo, una C_H1, bisagra, C_H2, C_H3 o una combinación de las mismas en donde al menos una
10 secuencia es no humana, por ejemplo, seleccionada de bisagra, C_H2 y C_H3 y/o bisagra). En un aspecto, el animal no humano es un ratón o rata y el gen no humano D, J y/o región constante es un gen de ratón o rata o quimera humano/ratón o rata.

15 En un aspecto, el animal no humano comprende un transgen que comprende un locus de región variable de cadena ligera de inmunoglobulina que comprende uno o más segmentos V λ y segmentos J λ humanos de inmunoglobulina, o uno o más segmentos V κ y segmentos J κ humanos de inmunoglobulina, y un gen humano de región constante de cadena ligera κ o λ de inmunoglobulina, de modo que el transgen se reorganice en el animal no humano para formar un gen reordenado de cadena ligera κ o λ de la inmunoglobulina.

20 En un aspecto específico, el animal no humano comprende un transgen que tiene un locus variable de cadena pesada de inmunoglobulina que comprende un único segmento V que es un segmento V_H1-69 humano (o un segmento V_H1-2 humano), uno o más segmentos D humanos, uno o más segmentos J humanos, y un gen constante humano unido operativamente al locus variable de cadena pesada, de modo que el ratón expresa a partir del transgén un anticuerpo completamente humano procedente del segmento V_H1-69 (o el segmento V_H1-2). En un
25 aspecto, el animal no humano no comprende un locus endógeno funcional de región variable de cadena pesada de inmunoglobulina. En un aspecto específico, el animal no humano comprende un locus endógeno no funcional de región variable de cadena pesada de inmunoglobulina que comprende una eliminación de un segmento endógeno D_H no humano y/o endógeno J_H no humano, de modo que el animal no humano es incapaz de reordenar el locus endógeno de región variable de cadena pesada de inmunoglobulina para formar un gen de anticuerpo no humano reordenado. En un aspecto específico, el animal no humano comprende una eliminación de una secuencia de
30 cambio unida operativamente a una región constante endógena de cadena pesada de ratón. En un aspecto específico, la secuencia de cambio es una μ secuencia de cambio no humana (por ejemplo, de ratón). En otro aspecto, el animal no humano comprende además una carencia de un locus endógeno funcional variable de cadena ligera seleccionado de un locus κ de inmunoglobulina y un locus λ de inmunoglobulina. En un aspecto específico, el
35 animal no humano comprende una eliminación de una secuencia J κ y/o J λ , de modo que el animal no humano es incapaz de reordenar una cadena ligera κ de inmunoglobulina no humana endógena y/o región variable de cadena ligera λ de inmunoglobulina no humana endógena para formar una cadena ligera κ de inmunoglobulina endógena no humana reordenada y/o un gen endógeno no humano reordenado de cadena ligera λ de inmunoglobulina.

40 En un aspecto, el animal no humano comprende una eliminación de una secuencia endógena no humana de cadena ligera κ de inmunoglobulina que da como resultado una inactivación funcional de cadena ligera κ de inmunoglobulina no humana endógena. En un aspecto, el animal no humano comprende una eliminación de una secuencia endógena no humana de cadena ligera λ de inmunoglobulina que da como resultado una inactivación funcional de cadena
45 ligera λ de inmunoglobulina no humana endógena.

En un aspecto, se describe un roedor que comprende un repertorio variable de cadena pesada de inmunoglobulina procedente de no más de un segmento V_H humano o uno o más polimorfos del mismo, de un segmento D seleccionado de un repertorio de uno o más segmentos D, y de un segmento J seleccionado de un repertorio de uno
50 o más segmentos J; en donde el roedor comprende una ADAM6 ectópica u ortólogo u homólogo o un fragmento de la misma que es funcional en un roedor macho.

En un aspecto, el segmento V_H humano está presente en 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 o más variantes polimórficas, en donde cada variante polimórfica está unida operativamente a un segmento D y/o J tal que cada variante polimórfica es capaz de reordenar y formar un dominio variable de cadena pesada reordenado con cualquiera de los
55 uno o más segmentos D y cualquiera de los uno o más segmentos J. En un aspecto, un roedor es un ratón o una rata. En un aspecto, el repertorio de segmentos D comprende dos o más segmentos D. En un aspecto, el repertorio de segmentos J comprende dos o más segmentos J. En un aspecto, los segmentos D y/o J son segmentos humanos. En un aspecto, la secuencia ADAM6 ectópica es una secuencia ADAM6 de un roedor de tipo silvestre de la misma especie. En un aspecto, un roedor es un ratón o una rata. En un aspecto, la secuencia ADAM6 ectópica u
60 ortólogo u homólogo o fragmento de la misma que es funcional en el roedor macho está en el mismo cromosoma que el repertorio variable de cadena pesada de inmunoglobulina modificado; en un aspecto, está en un cromosoma diferente.

65 En un aspecto, se describe una construcción de nucleótidos que comprende una secuencia que codifica un único segmento V_H humano de cadena pesada de inmunoglobulina y/o variantes polimórficas de la misma y una o más D_H y una o más secuencias J, en donde la construcción comprende al menos un brazo de homología homólogo a un

locus no humano variable de cadena pesada de inmunoglobulina, o un sitio de reconocimiento de recombinasa (por ejemplo, un sitio lox). En un aspecto, el segmento V es un segmento V_H1-69 o un segmento V_H1-2.

5 En un aspecto, se describe una construcción de nucleótidos, que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica un único segmento V humano de cadena pesada de inmunoglobulina, en donde el único segmento V_H es un segmento V_H1-69 (o V_H1-2). En un aspecto, la construcción comprende un sitio de reconocimiento de recombinasa específico del sitio. En un aspecto, la construcción comprende un primer brazo de homología de ratón cadena arriba del segmento V_H1-69 (o V_H1-2) y un segundo brazo de homología de ratón cadena abajo del segmento V_H1-69 (o V_H1-2), y en donde el primer brazo de homología de ratón es homólogo a una región de un cromosoma de ratón
10 inmediatamente cadena arriba de una región variable de cadena pesada de inmunoglobulina de ratón pero sin incluir un segmento funcional variable de cadena pesada de inmunoglobulina de ratón. En un aspecto, la construcción comprende la SEQ ID NO: 6. En un aspecto, la construcción comprende la SEQ ID NO: 74. En un aspecto, la construcción comprende la SEQ ID NO: 75. En un aspecto, la construcción comprende la SEQ ID NO: 76.

15 En un aspecto, el único segmento V_H restringido está en un animal no humano, o el segmento V_H restringido está en un locus no humano de cadena pesada de inmunoglobulina (por ejemplo, *in situ* o en un transgen), y el animal no humano o locus no humano de cadena pesada de inmunoglobulina se selecciona de un animal o locus de ratón, rata, conejo, cerdo, bovino (por ejemplo, vaca, toro, búfalo), ciervo, oveja, cabra, pollo, gato, perro, hurón, primate (por ejemplo, tití o macaco de la India). En un aspecto específico, el animal no humano o locus es un locus de ratón
20 o rata.

En un aspecto, se describe un vector de direccionamiento, que comprende (a) una secuencia de nucleótidos que es idéntica o sustancialmente idéntica a una secuencia de nucleótidos del segmento génico humano de región variable; y, (b) una secuencia de nucleótidos que codifica un ADAM6 de ratón u ortólogo u homólogo o fragmento del mismo
25 que es funcional en un ratón.

En un aspecto, el vector de direccionamiento comprende además un promotor unido operativamente a la secuencia que codifica el ADAM6 de ratón. En un aspecto específico, el promotor es un promotor ADAM6 de ratón.

30 En un aspecto, se describe una construcción de nucleótidos para modificar un locus variable de cadena pesada de inmunoglobulina de ratón, en donde la construcción comprende al menos un sitio de reconocimiento de recombinasa específico de sitio y una secuencia que codifica una proteína ADAM6 u ortólogo u homólogo o fragmento de la misma que es funcional en un ratón.

35 En un aspecto, se describe una construcción de ácido nucleico, que comprende un brazo de homología cadena arriba y un brazo de homología cadena abajo, en donde el brazo de homología cadena arriba comprende una secuencia que es idéntica o sustancialmente idéntica a una secuencia humana de región variable de cadena pesada de inmunoglobulina, el brazo de homología cadena abajo comprende una secuencia que es idéntica o sustancialmente idéntica a una secuencia de región variable de inmunoglobulina humana o de ratón, y dispuesta
40 entre los brazos de homología cadena arriba y cadena abajo hay una secuencia que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica una proteína ADAM6 de ratón. En un aspecto específico, la secuencia que codifica el gen ADAM6 de ratón está unida operativamente con un promotor de ratón con el que está unida la ADAM6 de ratón en un ratón de tipo silvestre.

45 En un aspecto, se describe una célula aislada de un ratón genéticamente modificado como se describe en el presente documento. En un aspecto, la célula es un linfocito. En un aspecto, el linfocito es un linfocito B. En un aspecto específico, el linfocito B comprende una secuencia ADAM6 ectópica u ortólogo u homólogo o secuencia que codifica un fragmento funcional de la misma, en donde el linfocito B expresa un dominio variable de cadena pesada procedente de un segmento génico V_H humano.
50

En un aspecto, se describe una célula o tejido, en donde la célula o tejido procede de un animal no humano como se describe en el presente documento, y comprende un repertorio de segmentos V_H restringido. En un aspecto, el repertorio de segmentos V_H está restringido a un único miembro de la familia del segmento V_H y/o variantes polimórficas del mismo. En un aspecto específico, el único segmento V_H es un segmento V_H1-69 humano o un
55 segmento V_H1-2 humano. En un aspecto, la célula o tejido procede del bazo, ganglio linfático o médula ósea del animal no humano.

En un aspecto, la célula es una célula ME. En un aspecto, la célula es un linfocito B. En un aspecto, la célula es una célula germinal.
60

En un aspecto, el tejido se selecciona de tejido conectivo, muscular, nervioso y epitelial. En un aspecto específico, el tejido es tejido reproductivo.

65 En un aspecto, la célula y/o tejido procedente de un ratón como se describe en el presente documento se aísla para su uso en uno o más ensayos *ex vivo*. En diversos aspectos, el uno o más ensayos *ex vivo* incluyen mediciones de propiedades físicas, térmicas, eléctricas, mecánicas u ópticas, un procedimiento quirúrgico, mediciones de

interacciones de diferentes tipos de tejidos, el desarrollo de técnicas de imagen o una combinación de los mismos.

En un aspecto, el animal no humano es un ratón.

- 5 En un aspecto, se describe un embrión no humano que comprende segmentos V_H restringidos de cadena pesada como se describe en el presente documento. En un aspecto, el embrión comprende una célula ME donante que comprende el segmento V_H restringido y las células embrionarias hospedadoras.

En un aspecto, el animal no humano es un ratón.

- 10 En un aspecto, una célula no humana comprende un cromosoma o fragmento del mismo de un animal no humano como se describe en el presente documento. En un aspecto, la célula no humana comprende un núcleo de un animal no humano como se describe en el presente documento. En un aspecto, la célula no humana comprende el cromosoma o fragmento del mismo como resultado de una transferencia nuclear.

- 15 En un aspecto, se describe un núcleo procedente de un animal no humano como se describe en el presente documento. En un aspecto, el núcleo es de una célula diploide que no es un linfocito B.

- 20 En un aspecto, se describe una célula pluripotente, pluripotente inducida o totipotente procedente de un animal no humano como se describe en el presente documento. En un aspecto específico, la célula es una célula madre embrionaria (ME) de ratón.

- 25 En un aspecto, se describe una célula pluripotente inducida no humana que comprende un repertorio restringido de segmentos V_H . En un aspecto, la célula pluripotente inducida procede de un animal no humano como se describe en el presente documento.

En un aspecto, se describe un hibridoma, que comprende una secuencia de un linfocito de un ratón como se describe en el presente documento. En un aspecto, el linfocito es un linfocito B.

- 30 En un aspecto, se describe una hibridoma o cuadroma, procedente de una célula de un animal no humano como se describe en el presente documento. En un aspecto, el animal no humano es un ratón o rata.

- 35 En un aspecto, se describen células de ratón y embriones de ratón, que incluyen, pero no se limitan a, células ME, células pluripotentes y células pluripotentes inducidas, que comprenden modificaciones genéticas como se describe en el presente documento. Se describen células que son XX y células que son XY. Las células que comprenden un núcleo que contiene una modificación como se describe en el presente documento también se describen, por ejemplo, una modificación introducida en una célula mediante inyección pronuclear. También se describen células, embriones y ratones que comprenden un gen ADAM6 introducido por virus, por ejemplo, células, células, embriones y ratones que comprenden una construcción de transducción que comprende un gen ADAM6 que es funcional en el ratón.

- 45 En un aspecto, se describe una célula de ratón modificada genéticamente, en donde la célula es incapaz de expresar una cadena pesada que comprende segmentos génicos endógenos reordenados de cadena pesada de inmunoglobulina, y la célula comprende un gen ADAM6 funcional que codifica una proteína ADAM6 de ratón o un fragmento funcional de la misma. En un aspecto, la célula comprende además una inserción de segmentos génicos humanos de inmunoglobulina. En un aspecto específico, los segmentos génicos humanos de inmunoglobulina son segmentos génicos de cadena pesada que están unidos operativamente a las regiones constantes de cadena pesada de ratón, de modo que al reordenarse codifican una cadena pesada funcional de un anticuerpo que comprende una región variable humana.

- 50 En un aspecto, se describe una célula de ratón modificada genéticamente; en donde la célula carece de un locus ADAM6 endógeno funcional de ratón, y la célula comprende una secuencia de nucleótidos ectópica que codifica una proteína ADAM6 de ratón o un fragmento funcional de la misma. En un aspecto, la célula comprende además una modificación de una secuencia génica endógena variable de cadena pesada de inmunoglobulina. En un aspecto específico, la modificación de la secuencia génica endógena variable de cadena pesada de inmunoglobulina comprende una eliminación seleccionada de una eliminación de un segmento génico V_H de ratón, una eliminación de un segmento génico D_H de ratón, una eliminación de un segmento génico J_H de ratón, y una combinación de las mismas. En un aspecto específico, el ratón comprende un reemplazo de una o más secuencias V_H , D_H y/o J_H de inmunoglobulina de ratón con una secuencia humana de inmunoglobulina. En un aspecto específico, la secuencia humana de inmunoglobulina se selecciona de un V_H humano, un V_L humano, un D_H humano, un J_H humano, un J_L humano y una combinación de los mismos.

- 65 En un aspecto, la célula es una célula totipotente, una célula pluripotente o una célula pluripotente inducida. En un aspecto específico, la célula es una célula ME de ratón.

En un aspecto, se describe un linfocito B de ratón, en donde el linfocito B de ratón comprende un gen reordenado de

cadena pesada de inmunoglobulina, en donde el linfocito B comprende en un cromosoma del linfocito B una secuencia de ácido nucleico que codifica una proteína ADAM6 u ortólogo u homólogo o fragmento de la misma que es funcional en un ratón macho. En un aspecto, el linfocito B de ratón comprende dos alelos de la secuencia de ácido nucleico.

5 En un aspecto, la secuencia de ácido nucleico está en una molécula de ácido nucleico (por ejemplo, un cromosoma de linfocitos B) que es contigua al locus reordenado de cadena pesada de inmunoglobulina de ratón.

10 En un aspecto, la secuencia de ácido nucleico está en una molécula de ácido nucleico (por ejemplo, un cromosoma de linfocitos B) que es distinta de la molécula de ácido nucleico que comprende el locus reordenado de cadena pesada de inmunoglobulina de ratón.

15 En un aspecto, el linfocito B de ratón comprende una secuencia génica reordenada variable de inmunoglobulina no de ratón unida operativamente a un gen de región constante de inmunoglobulina humano o de ratón, en donde el linfocito B comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica una proteína ADAM6 u ortólogo u homólogo o fragmento de la misma que es funcional en un ratón macho.

20 En un aspecto, la secuencia de ácido nucleico está en una molécula de ácido nucleico (por ejemplo, un cromosoma de linfocitos B) que se ubica en o dentro del locus génico más cercano con respecto a la secuencia génica reordenada variable de inmunoglobulina no humana.

En un aspecto, la secuencia de ácido nucleico está en una molécula de ácido nucleico (por ejemplo, un cromosoma de linfocitos B) que es contigua a la secuencia reordenada de región variable de inmunoglobulina no humana.

25 En un aspecto, se describe una célula de ratón somática, que comprende un cromosoma que comprende un locus modificado de cadena pesada de inmunoglobulina, y una secuencia de ácido nucleico que codifica un ADAM6 de ratón u ortólogo u homólogo o fragmento del mismo que es funcional en un ratón macho. En un aspecto, la secuencia de ácido nucleico está en el mismo cromosoma que el locus modificado de cadena pesada de inmunoglobulina. En un aspecto, la secuencia de ácido nucleico está en un cromosoma diferente que el locus modificado de cadena pesada de inmunoglobulina. En un aspecto, la célula somática comprende una única copia de la secuencia de ácido nucleico. En un aspecto, la célula somática comprende al menos dos copias de la secuencia de ácido nucleico. En un aspecto específico, la célula somática es un linfocito B. En un aspecto específico, la célula es una célula germinal. En un aspecto específico, la célula es una célula madre.

35 En un aspecto, se describe un célula germinal de ratón, que comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica un ADAM6 de ratón (u homólogo u ortólogo o fragmento funcional del mismo) en cromosoma de la célula germinal, en donde la secuencia de ácido nucleico que codifica el ADAM6 de ratón (u homólogo u ortólogo o fragmento funcional del mismo) está en una posición en el cromosoma que es diferente de una posición en un cromosoma de una célula germinal de ratón de tipo silvestre. En un aspecto, la secuencia de ácido nucleico está en un locus de inmunoglobulina de ratón. En un aspecto, la secuencia de ácido nucleico está en el mismo cromosoma de la célula germinal que un locus de inmunoglobulina de ratón. En un aspecto, la secuencia de ácido nucleico está en un cromosoma diferente de la célula germinal que el locus de inmunoglobulina de ratón. En un aspecto, el locus de inmunoglobulina de ratón comprende un reemplazo de al menos una secuencia de inmunoglobulina de ratón con al menos una secuencia de inmunoglobulina no de ratón. En un aspecto específico, la al menos una secuencia de inmunoglobulina no de ratón es una secuencia humana de inmunoglobulina. En un aspecto, la secuencia humana de inmunoglobulina es una secuencia de cadena pesada de inmunoglobulina.

50 En un aspecto, se describe una secuencia de dominio variable de anticuerpo hecha en un animal no humano como se describe en el presente documento.

En un aspecto, se describe un tratamiento humano, que comprende un dominio variable de anticuerpo que comprende una secuencia procedente de un animal no humano como se describe en el presente documento.

55 En un aspecto, se describe un método para obtener una secuencia de región variable de anticuerpo de un animal no humano, en donde la secuencia de región variable de anticuerpo procede de un segmento V_H1-69 o un segmento V_H1-2 humano, en donde el método comprende (a) inmunizar un animal no humano con un antígeno de interés, en donde el animal no humano comprende un reemplazo en el locus endógeno de cadena pesada de inmunoglobulina de todos o sustancialmente todos los segmentos variables no humanos con un único segmento variable humano, en donde el único segmento variable humano es un segmento V_H1-69 o un segmento V_H1-2, y en donde el animal no humano es sustancialmente incapaz de formar una secuencia de región variable de cadena pesada de inmunoglobulina que no proceda de un segmento V_H1-69 humano o un segmento V_H1-2; (b) permitir que el animal no humano genere una respuesta inmunitaria con respecto al antígeno de interés; y, (c) identificar o aislar una secuencia de región variable de cadena pesada de inmunoglobulina del animal no humano, en donde el anticuerpo se une al antígeno de interés.

65 En un aspecto, el único segmento variable humano es un segmento V_H1-69.

En un aspecto, la secuencia de región variable de anticuerpo procede de la SEQ ID NO: 37. En un aspecto, la secuencia de región variable de anticuerpo es al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, o al menos un 98 % idéntico a la SEQ ID NO: 37. En un aspecto, la secuencia de región variable de anticuerpo comprende la SEQ ID NO: 37.

En un aspecto, el único segmento variable humano es un segmento V_H1-2.

En un aspecto, la secuencia de región variable de anticuerpo procede de la SEQ ID NO: 63. En un aspecto, la secuencia de región variable de anticuerpo es al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, o al menos un 98 % idéntico a la SEQ ID NO: 63. En un aspecto, la secuencia de región variable de anticuerpo comprende la SEQ ID NO: 63.

En un aspecto, se describe un método para generar un repertorio de regiones humanas variables de anticuerpos en un animal no humano, en donde las regiones humanas variables de cadena pesada del repertorio proceden del mismo miembro de la familia de genes V_H y uno de una pluralidad de segmentos D_H y uno de una pluralidad de segmentos J_H, en donde el repertorio se caracteriza por tener secuencias de inmunoglobulina FR1 (marco 1), CDR1, FR2, CDR2 y FR3 de cadena pesada de un único miembro de la familia de genes V_H. En un aspecto, el repertorio se caracteriza además por tener una pluralidad de diferentes secuencias CDR3 + FR4.

En un aspecto, la única familia de genes V_H se selecciona de la familia V_H 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7. En un aspecto específico, la única familia de genes V_H es la familia V_H 1. En un aspecto, el único miembro de la familia de genes V_H se selecciona de V_H1-2, V_H1-69, V_H2-26, V_H2-70, y V_H3-23. En un aspecto específico, el único miembro de la familia de genes V_H es V_H 1-69.

En un aspecto, el repertorio comprende secuencias de cadena pesada FR1, CDR1, FR2, CDR2 y FR3 procedentes de un segmento V_H1-69. En un aspecto específico, el repertorio comprende secuencias de cadena pesada FR1, CDR1, FR2, CDR2 y FR3 procedentes de la SEQ ID NO: 38. En un aspecto específico, el repertorio comprende secuencias de cadena pesada FR1, CDR1, FR2, CDR2 y FR3 de la SEQ ID NO: 38.

En un aspecto, el repertorio comprende secuencias de cadena pesada FR1, CDR1, FR2, CDR2 y FR3 procedentes de un segmento V_H1-2. En un aspecto específico, el repertorio comprende secuencias de cadena pesada FR1, CDR1, FR2, CDR2 y FR3 procedentes de la SEQ ID NO: 64. En un aspecto específico, el repertorio comprende secuencias de cadena pesada FR1, CDR1, FR2, CDR2 y FR3 de la SEQ ID NO: 64.

En un aspecto, se describe un método para generar una pluralidad de diferentes secuencias CDR3 y FR4 en un animal no humano, que comprende exponer un animal no humano que comprende un locus génico variable de cadena pesada de inmunoglobulina con un repertorio de segmentos V_H restringido a un único miembro de la familia del segmento V_H a un antígeno de interés, lo que permite que el animal no humano desarrolle una respuesta inmunitaria al antígeno, en donde la respuesta inmunitaria genera un repertorio de linfocitos B cuyos dominios variables de cadena pesada proceden cada uno del miembro de la familia del único segmento V_H y que comprende una pluralidad de diferentes secuencias CDR3 y FR4.

En un aspecto, el miembro de la familia del único segmento V_H es humano. En un aspecto, el animal no humano se selecciona de un ratón, una rata, y un conejo. En un aspecto, el antígeno de interés se selecciona de un ligando, un receptor, una proteína intracelular y una proteína secretada. En un aspecto, el antígeno de interés es un patógeno humano.

En un aspecto, se describe una secuencia de nucleótidos que codifica una región variable de inmunoglobulina fabricada en un animal no humano como se describe en el presente documento.

En un aspecto, se describe una secuencia de aminoácidos de región variable de cadena pesada de inmunoglobulina o de cadena ligera de inmunoglobulina de un anticuerpo fabricada en un animal no humano como se describe en el presente documento.

En un aspecto, se describe una secuencia de nucleótidos de región variable de cadena pesada de inmunoglobulina o de cadena ligera de inmunoglobulina que codifica una región variable de un anticuerpo fabricado en un no humano como se describe en el presente documento.

En un aspecto, se describe un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo (por ejemplo, Fab, F(ab)₂, scFv) fabricado en un animal no humano como se describe en el presente documento.

En un aspecto, se describe un método para fabricar un animal no humano genéticamente modificado, que comprende reemplazar uno o más segmentos génicos de cadena pesada de inmunoglobulina cadena arriba (con respecto a la transcripción de los segmentos génicos de cadena pesada de inmunoglobulina) de un locus ADAM6 endógeno del animal no humano con uno o más segmentos génicos humanos de cadena pesada de

- inmunoglobulina, y reemplazar uno o más segmentos génicos de inmunoglobulina cadena abajo (con respecto a la transcripción de los segmentos génicos de cadena pesada de inmunoglobulina) del locus ADAM6 del animal no humano con uno o más segmentos génicos humanos de cadena pesada o cadena ligera de inmunoglobulina. En un aspecto, el uno o más segmentos génicos humanos de inmunoglobulina que reemplazan uno o más segmentos
- 5 génicos endógenos de inmunoglobulina cadena arriba de un locus ADAM6 endógeno del animal no humano incluyen segmentos génicos V. En un aspecto, los segmentos génicos humanos de inmunoglobulina que reemplazan uno o más segmentos génicos endógenos de inmunoglobulina cadena arriba de un locus ADAM6 endógeno del animal no humano incluyen segmentos génicos V y D. En un aspecto, el uno o más segmentos génicos humanos de inmunoglobulina que reemplazan uno o más segmentos génicos endógenos de inmunoglobulina cadena abajo de un
- 10 locus ADAM6 endógeno del animal no humano incluyen segmentos génicos J. En un aspecto, el uno o más segmentos génicos humanos de inmunoglobulina que reemplazan uno o más segmentos génicos endógenos de inmunoglobulina cadena abajo de un locus ADAM6 endógeno del animal no humano incluyen segmentos génicos D y J. En un aspecto, el uno o más segmentos génicos humanos de inmunoglobulina que reemplazan uno o más segmentos génicos endógenos de inmunoglobulina cadena abajo de un locus ADAM6 endógeno del animal no humano incluyen segmentos génicos V, D y J. En un aspecto específico, el uno o más segmentos génicos que reemplazan uno o más segmentos génicos endógenos de inmunoglobulina cadena abajo de un locus ADAM6 endógeno del animal no humano incluyen un único segmento génico V, uno o más segmentos génicos D y uno o más segmentos génicos J.
- 15
- 20 En un aspecto, el uno o más segmentos génicos de cadena pesada de inmunoglobulina cadena arriba y/o cadena abajo del gen ADAM6 se reemplazan en una célula pluripotente, pluripotente inducida o totipotente para formar una célula progenitora modificada genéticamente; la célula progenitora modificada genéticamente se introduce en un hospedador; y, el hospedador que comprende la célula progenitora modificada genéticamente se gesta para formar un animal no humano que comprende un genoma procedente de la célula progenitora modificada genéticamente. En un aspecto, el hospedador es un embrión. En un aspecto específico, el hospedador se selecciona de una premórula de ratón (por ejemplo, etapa de 8 o 4 células), un embrión tetraploide, un agregado de células embrionarias o un blastocisto.
- 25
- 30 En un aspecto, se describe un animal no humano, en donde el animal no humano tiene un repertorio de linfocitos B que expresa dominios variables de cadena pesada de inmunoglobulina procedentes de un miembro de la familia del único segmento V. En un aspecto, al menos un 10 %, al menos un 20 %, al menos un 30 %, al menos un 40 %, al menos un 50 %, al menos un 60 %, al menos un 70 %, al menos un 80 %, al menos un 90 %, o al menos un 95 % del repertorio de linfocitos B del dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina de animal no humano expresado en el repertorio de linfocitos B procede del mismo miembro de la familia del segmento V. En un aspecto específico, el porcentaje es al menos un 90 %. En un aspecto, el repertorio de linfocitos B consiste esencialmente en linfocitos B periféricos (de sangre). En un aspecto, el repertorio de linfocitos B consiste esencialmente en linfocitos B esplénicos. En un aspecto, el repertorio de linfocitos B consiste esencialmente en linfocitos B de médula ósea. En un aspecto, el repertorio de linfocitos B consiste esencialmente en linfocitos B periféricos, linfocitos B esplénicos y linfocitos B de médula ósea.
- 35
- 40 En un aspecto, se describe un animal no humano modificado genéticamente, en donde más de un 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, o más de un 90 % de los linfocitos B del animal no humano que expresan un dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina expresan un dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina procedente de un miembro de la familia del único segmento génico V_H. En un aspecto, al menos un
- 45 75 % de los linfocitos B del animal no humano que expresan un dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina expresan un dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina procedente del miembro de la familia del único segmento génico V_H. En un aspecto específico, el porcentaje es al menos un 90 %. En un aspecto, todos los linfocitos B que expresan un dominio de cadena pesada proceden del único miembro de la familia del gen V_H.
- 50
- 55 En un aspecto, se describe un ratón genéticamente modificado que forma una población de linfocitos B específicos de antígeno en respuesta a la inmunización con un antígeno de interés, en donde al menos un 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 % o más de un 90 %, de dicha población de linfocitos B específicos de antígeno expresa cadenas pesadas de inmunoglobulina que proceden todas del mismo segmento génico V_H. En un aspecto, al menos un 75 % de la población de linfocitos B específicos de antígeno expresa cadenas pesadas de inmunoglobulina procedentes del mismo segmento génico V_H. En un aspecto, todos linfocitos B específicos de antígeno expresan una cadena pesada que procede del mismo segmento génico V_H.
- 60
- 65 En un aspecto, se describe un animal no humano que comprende un repertorio de segmentos génicos V_H restringido, en donde la restricción es a un segmento génico V_H1-69 humano o un segmento génico V_H1-69 que es al menos aproximadamente un 75,5 %, 76,5 %, 86,7 %, 87,8 %, 94,9 %, 96,9 %, 98 % o 99 % idéntico a un segmento génico V_H1-69*01. En un aspecto específico, el repertorio restringido se selecciona de una o más de las variantes V_H1-69 de la Figura 7.

menos aproximadamente un 94,9 %, 95,9 %, 96,9 %, 98 % o 99 % idéntico a un segmento génico V_H1-2. En un aspecto específico, el repertorio restringido se selecciona de una o más de las variantes V_H1-2 de la Figura 10.

En un aspecto, el animal no humano es un ratón.

5 En un aspecto, se describe un animal no humano que comprende un repertorio de segmentos V_H humanos restringido, que comprende además un locus humanizado de segmento variable de cadena ligera de inmunoglobulina, en donde la relación de cadenas ligeras λ a κ expresadas en el ratón es aproximadamente la misma que en un ratón de tipo silvestre.

10 En un aspecto, se describe un animal no humano, que comprende un locus de cadena pesada de inmunoglobulina restringido caracterizado por la presencia de un único segmento génico V_H, uno o más segmentos génicos D_H y uno o más segmentos génicos J_H, en donde el único segmento génico V_H es un segmento génico V_H polimórfico.

15 En un aspecto, el segmento génico V_H polimórfico es un segmento génico V_H humano que está asociado con un alto número de copias en poblaciones humanas. En un aspecto, el segmento génico V_H humano se selecciona de V_H1-2, V_H1-69, V_H2-26, V_H2-70, V_H3 -23, o una variante polimórfica de los mismos. En un aspecto específico, el segmento génico V_H humano es un segmento génico V_H1-69. En otro aspecto específico, el segmento génico V_H humano es un segmento génico V_H1-2.

20 En un aspecto, el único segmento génico V_H está unido operativamente a un gen humano, de ratón o quimera humano/de ratón de región constante de inmunoglobulina. En un aspecto específico, el gen de región constante de inmunoglobulina es un gen de región constante de ratón. En un aspecto, el gen constante de inmunoglobulina comprende una secuencia humana seleccionada de un C_H1 humano, una bisagra humana, un C_H2 humano, un C_H3 humano y una combinación de los mismos. En un aspecto, el gen constante de ratón está en un locus endógeno de cadena pesada de inmunoglobulina.

25 En un aspecto, el animal no humano comprende además un segmento génico V_L humano de inmunoglobulina unido operativamente a un segmento génico J y un gen constante de cadena ligera. En un aspecto específico, el segmento génico V_L y/o el segmento génico J se seleccionan de un segmento génico κ humano y un segmento génico λ humano. En un aspecto, los segmentos génicos V_L y/o J son segmentos génicos κ humanos.

30 En diversos aspectos, el animal no humano comprende una eliminación de todos o sustancialmente todos los segmentos génicos V_H endógenos.

35 En diversos aspectos, el animal no humano comprende un locus génico endógeno inactivado de región variable de cadena pesada. En diversos aspectos, el locus génico endógeno inactivado variable de cadena pesada no está unido operativamente a un gen endógeno de región constante de cadena pesada.

40 En un aspecto, se describe un animal no humano, en donde el animal no humano se caracteriza por la expresión de inmunoglobulina sérica, en donde más de un 80 % de la inmunoglobulina sérica comprende un dominio humano variable de cadena pesada y un dominio humano variable de cadena ligera afín, en donde el dominio variable humano de cadena pesada procede de un repertorio de segmentos génicos V_H que consiste esencialmente en un único segmento génico V_H humano y/o variantes polimórficas del mismo.

45 En un aspecto, el único segmento génico V_H humano es un segmento génico V_H1-69 humano y/o variantes polimórficas del mismo. En un aspecto, el único segmento génico V_H humano es un segmento génico V_H1-2 humano y/o variantes polimórficas del mismo.

50 En un aspecto, se describe un animal no humano, que comprende, en su línea germinal, un reemplazo en un locus endógeno de cadena pesada de inmunoglobulina de todos o sustancialmente todos los segmentos génicos V_H endógenos con un único segmento génico V_H humano y/o variantes polimórficas del mismo.

55 En un aspecto, el animal no humano comprende además un reemplazo en un locus endógeno de cadena ligera de inmunoglobulina de todos o sustancialmente todos los segmentos génicos V_L endógenos con uno o más segmentos génicos V_L humanos. En un aspecto específico, el ratón comprende además uno o más segmentos génicos J_L humanos unidos operativamente a los segmentos génicos V_L humanos.

60 En un aspecto, se describe un animal no humano que expresa un anticuerpo que comprende al menos un polipéptido de inmunoglobulina de dominio variable humano/dominio constante no humano, en donde el animal no humano expresa una proteína ADAM6 no humana u ortólogo u homólogo de la misma de un locus endógeno de cadena pesada de inmunoglobulina. En un aspecto, el locus endógeno de cadena pesada de inmunoglobulina es incapaz de reordenarse para codificar una cadena pesada funcional de un anticuerpo.

65 En un aspecto, se describe un animal no humano que expresa un anticuerpo que comprende al menos un polipéptido de inmunoglobulina de dominio variable humano/dominio constante no humano, en donde el animal no

humano expresa una proteína ADAM6 no humana u ortólogo u homólogo de la misma a partir de un locus distinto de un locus de inmunoglobulina.

5 En un aspecto, la proteína ADAM6 u ortólogo u homólogo de la misma se expresa en un linfocito B del animal no humano, en donde el linfocito B comprende una secuencia de inmunoglobulina reordenada que comprende una secuencia variable humana y una secuencia constante no humana.

10 En un aspecto, la secuencia constante no humana es una secuencia de roedor. En un aspecto, el roedor se selecciona de un ratón, una rata, y un hámster.

15 En un aspecto, se describe un método para fabricar un animal no humano macho infértil, que comprende hacer que un alelo ADAM6 endógeno de una célula ME donante no sea funcional (o inactivar dicho alelo), introducir la célula ME donante en un embrión hospedador, gestar el embrión hospedador en una madre sustituta, y permitir que la madre sustituta dé a luz a una progenie procedente total o parcialmente de la célula ME donante. En un aspecto, el método comprende además la progenie reproductiva para obtener un animal no humano infértil macho.

20 En un aspecto, se describe un método para fabricar un animal no humano con una modificación genética de interés, en donde el animal no humano es infértil, comprendiendo el método las etapas de (a) hacer una modificación genética de interés en un genoma; (b) modificar el genoma para inactivar un alelo ADAM6 endógeno, o hacer que un alelo ADAM6 endógeno no sea funcional; y, (c) emplear el genoma para hacer un animal no humano. En diversos aspectos, el genoma es de una célula ME o se utiliza en un experimento de transferencia nuclear.

25 En un aspecto, se describe un animal no humano hecho usando un vector de direccionamiento, construcción de nucleótidos o célula como se describe en el presente documento.

En un aspecto, se describe una progenie de un apareamiento de un animal no humano como se describe en el presente documento con un segundo animal no humano que es un animal no humano de tipo silvestre o genéticamente modificado.

30 En un aspecto, se describe un método para mantener una cepa animal no humana, en donde la cepa animal no humana comprende un reemplazo de una secuencia no humana de cadena pesada de inmunoglobulina con una o más secuencias heterólogas de cadena pesada de inmunoglobulina. En un aspecto, la una o más secuencias heterólogas de cadena pesada de inmunoglobulina son secuencias humanas de cadena pesada de inmunoglobulina.

35 En un aspecto, la cepa animal no humana comprende una eliminación de uno o más segmentos génicos V_H , D_H y/o J_H . En un aspecto, el animal no humano comprende además un único segmento génico V_H humano, uno o más segmentos génicos D_H humanos y/o uno o más segmentos génicos J_H humanos. En un aspecto, el animal no humano comprende un único segmento V_H humano, al menos 27 segmentos génicos D_H humanos y al menos seis segmentos génicos J_H humanos. En un aspecto específico, el animal no humano comprende un único segmento V_H humano, 27 segmentos génicos D_H humanos y seis segmentos génicos J_H humanos, en donde dicho único segmento génico V_H humano, 27 segmentos génicos D_H humanos, y seis segmentos génicos J_H humanos están unidos operativamente a un gen de región constante. En un aspecto, el gen de región constante es un gen de región constante no humano. En un aspecto, el gen de región constante comprende una secuencia génica de región constante de ratón o rata seleccionada de una C_H1 , una bisagra, una C_H2 , una C_H3 , y/o una C_H4 o una combinación de las mismas. En diversos aspectos, el único segmento génico V_H humano es un segmento génico V_{H1-69} humano o un segmento génico V_{H1-2} humano.

50 En un aspecto, el método comprende generar un heterocigoto de animal no humano macho para el reemplazo de la secuencia de cadena pesada de inmunoglobulina no humana, y criar el animal no humano macho heterocigoto con un animal no humano hembra de tipo silvestre o una hembra de tipo silvestre animal no humano que es homocigoto o heterocigoto para la secuencia de cadena pesada humana. En un aspecto, el método comprende mantener la cepa animal no humana criando repetidamente machos heterocigotos con hembras que son de tipo silvestre u homocigóticas o heterocigotas para la secuencia de cadena pesada humana.

55 En un aspecto, el método comprende obtener células de animales no humanos machos o hembras homocigotos o heterocigotos para la secuencia de cadena pesada humana, y emplear esas células como células donantes o núcleos a partir de ellas como núcleos donantes, y usar las células o núcleos para producir animales no humanos genéticamente modificados usando células hospedadoras y/o gestando las células y/o núcleos en madres sustitutas.

60 En un aspecto, solo los animales machos no humanos que son heterocigotos para el reemplazo en el locus de cadena pesada se crían en animales hembras no humanos. En un aspecto específico, los animales hembras no humanos son homocigotos, heterocigotos o de tipo silvestre con respecto a un locus de cadena pesada reemplazado.

65 En un aspecto, los animales no humanos comprenden además un reemplazo de secuencias variables de cadena

ligera λ y/o κ en un locus endógeno de cadena ligera de inmunoglobulina con secuencias heterólogas de cadena ligera de inmunoglobulina. En un aspecto, las secuencias heterólogas de cadena ligera de inmunoglobulina son secuencias humanas variables de cadena ligera λ y/o κ de inmunoglobulina.

5 En un aspecto, el animal no humano comprende además un transgen en un locus distinto de un locus endógeno de inmunoglobulina, en donde el transgen comprende una secuencia que codifica una secuencia heteróloga de cadena ligera λ o κ reordenada o no reordenada (por ejemplo, V_L no reordenada y J_L no reordenada, o $V_L J_L$ reordenadas) unida operativamente (para no reordenada) o fusionada (para reordenada) a una secuencia de región constante de cadena ligera de inmunoglobulina. En un aspecto, la secuencia heteróloga de cadena ligera λ o κ es humana. En un
10 aspecto, la secuencia de región constante se selecciona de roedor, ser humano y primate no humano. En un aspecto, la secuencia de región constante se selecciona de ratón, rata, y hámster. En un aspecto, el transgen comprende un promotor no de inmunoglobulina que impulsa la expresión de las secuencias de cadena ligera. En un aspecto específico, el promotor es un promotor transcripcionalmente activo. En un aspecto específico, el promotor es un promotor ROSA26.

15 En un aspecto, se describe un método para fabricar un animal no humano genéticamente modificado, que comprende insertar una secuencia de nucleótidos no humana que comprende un segmento génico no humano de inmunoglobulina en el genoma del animal para una primera modificación, en donde la inserción mantiene un gen ADAM6 endógeno, que hace que el locus endógeno de cadena pesada de inmunoglobulina del animal no humano
20 no sea funcional para una segunda modificación. En un aspecto, la primera modificación se realiza cadena arriba de un gen endógeno de región constante de cadena pesada de inmunoglobulina y la segunda modificación se realiza para invertir, translocar o colocar fuera del enlace operativo el locus endógeno de cadena pesada de inmunoglobulina de modo que el locus endógeno de cadena pesada de inmunoglobulina es incapaz de reordenarse para codificar una región variable de cadena pesada funcional.

25 En un aspecto, se describe un método para fabricar un animal no humano genéticamente modificado, que comprende reemplazar una secuencia de nucleótidos no humana que comprende un segmento génico no humano de inmunoglobulina y una secuencia de nucleótidos de ADAM6 no humana (u ortólogo u homólogo o fragmento funcional de la misma en un animal no humano macho) con una secuencia que comprende un segmento génico
30 humano de inmunoglobulina para formar un primer locus quimérico, luego insertar una secuencia que comprende una secuencia que codifica ADAM6 no humano (o una secuencia que codifica un ortólogo u homólogo o funcional fragmento de la misma) en la secuencia que comprende el segmento génico humano de inmunoglobulina para formar un segundo locus quimérico.

35 En un aspecto, el segundo locus quimérico comprende un segmento génico humano variable de cadena pesada (V_H) de inmunoglobulina. En un aspecto, el segundo locus quimérico comprende un segmento génico humano variable de cadena ligera (V_L) de inmunoglobulina. En un aspecto específico, el segundo locus quimérico comprende un segmento génico humano V_H o un segmento génico humano V_L unido operativamente a un segmento génico humano D_H y un segmento génico humano J_H . En un aspecto específico adicional, el segundo locus quimérico está
40 unido operativamente a un tercer locus quimérico que comprende una secuencia C_H1 humana, o una secuencia C_H1 humana y bisagra humana, fusionada con una secuencia $C_H2 + C_H3$ de ratón.

En un aspecto, se describe el uso de un ratón que comprende una secuencia de nucleótidos ectópica que comprende un locus o secuencia ADAM6 de ratón para hacer un ratón macho fértil, en donde el uso comprende
45 aparear el ratón que comprende la secuencia de nucleótidos ectópica que comprende el locus o secuencia ADAM6 de ratón con un ratón que carece de un locus o secuencia endógena ADAM6 de ratón funcional, y que obtiene una progenie que es una hembra capaz de producir progenie que tiene el locus o secuencia ADAM6 ectópica o que es un macho que comprende el locus o secuencia ADAM6 ectópica, y el macho exhibe una fertilidad que es aproximadamente la misma que la fertilidad que exhibe un ratón macho de tipo silvestre.

50 En un aspecto, se describe el uso de un ratón como se describe en el presente documento para hacer una secuencia de nucleótidos de región variable de inmunoglobulina.

En un aspecto, se describe el uso de un ratón como se describe en el presente documento para hacer un Fab
55 completamente humano o un $F(ab)_2$ completamente humano.

En un aspecto, se describe el uso de un ratón como se describe en el presente documento para hacer una línea celular inmortalizada.

60 En un aspecto, se describe el uso de un ratón como se describe en el presente documento para hacer un hibridoma o cuadroma.

En un aspecto, se describe el uso de un ratón como se describe en el presente documento para hacer una biblioteca de fagos que contiene regiones variables de cadena pesada humana y regiones variables de cadena ligera humana.

65 En un aspecto, las regiones variables de cadena pesada humana proceden de un segmento génico V_H1-69 humano

que comprende una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 57 y SEQ ID NO: 59.

5 En un aspecto, las regiones variables de cadena pesada humana proceden de un segmento génico V_H1-69 humano que comprende una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 60 y SEQ ID NO: 62.

10 En un aspecto, las regiones variables de cadena pesada humana proceden todas de un segmento génico V_H1-2 humano que comprende una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 69 y SEQ ID NO: 71.

15 En un aspecto, las regiones variables de cadena pesada humana proceden de un segmento génico V_H1-2 humano que comprende una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 70 y SEQ ID NO: 72.

20 En un aspecto, se describe el uso de un ratón como se describe en el presente documento para generar una secuencia de región variable para producir un anticuerpo humano, que comprende (a) inmunizar un ratón como se describe en el presente documento con un antígeno de interés, (b) aislar un linfocito del ratón inmunizado de (a), (c) exponer el linfocito a uno o más anticuerpos marcados, (d) identificar un linfocito que es capaz de unirse al antígeno de interés, y (e) amplificar una o más secuencias de ácido nucleico de región variable a partir del linfocito generando así una secuencia de región variable.

25 En un aspecto, el linfocito procede del bazo del ratón. En un aspecto, el linfocito procede de un ganglio linfático del ratón. En un aspecto, el linfocito procede de la médula ósea del ratón.

30 En un aspecto, el anticuerpo marcado es un anticuerpo conjugado con fluoróforo. En un aspecto, el uno o más anticuerpos conjugados con fluoróforo se seleccionan de una IgM, una IgG y/o una combinación de las mismas.

En un aspecto, el linfocito es un linfocito B.

35 En un aspecto, la una o más secuencias de ácido nucleico de región variable comprende una secuencia de región variable de cadena pesada. En un aspecto, la una o más secuencias de ácido nucleico de región variable comprende una secuencia de región variable de cadena ligera. En un aspecto específico, la secuencia de región variable de cadena ligera es una secuencia de región variable de cadena ligera κ de inmunoglobulina. En un aspecto, la una o más secuencia de ácido nucleico de región variable comprende una secuencia de región variable de cadena pesada y una cadena ligera κ.

40 En un aspecto, se describe el uso de un ratón como se describe en el presente documento para generar una secuencia de región variable de cadena pesada y ligera κ para producir un anticuerpo humano, que comprende (a) inmunizar un ratón como se describe en el presente documento con un antígeno de interés, (b) aislar el bazo del ratón inmunizado de (a), (c) exponer los linfocitos B del bazo a uno o más anticuerpos marcados, (d) identificar un linfocito B de (c) que sea capaz de unirse al antígeno de interés, y (e) amplificar una secuencia de ácido nucleico de región variable de cadena pesada y una secuencia de ácido nucleico de región variable de cadena ligera κ del linfocito B generando así las secuencias de región variable de cadena pesada y cadena ligera κ.

50 En un aspecto, se describe el uso de un ratón como se describe en el presente documento para generar una secuencia de región variable de cadena pesada y ligera κ para producir un anticuerpo humano, que comprende (a) inmunizar un ratón como se describe en el presente documento con un antígeno de interés, (b) aislar uno o más ganglios linfáticos del ratón inmunizado de (a), (c) exponer los linfocitos B de uno o más ganglios linfáticos a uno o más anticuerpos marcados, (d) identificar un linfocito B de (c) que sea capaz de unirse al antígeno de interés, y (e) amplificar una secuencia de ácido nucleico de región variable de cadena pesada y una secuencia de ácido nucleico de región variable de cadena ligera κ del linfocito B generando así las secuencias de región variable de cadena pesada y cadena ligera κ.

60 En un aspecto, se describe el uso de un ratón como se describe en el presente documento para generar una secuencia de región variable de cadena pesada y ligera κ para producir un anticuerpo humano, que comprende (a) inmunizar un ratón como se describe en el presente documento con un antígeno de interés, (b) aislar la médula ósea del ratón inmunizado de (a), (c) exponer los linfocitos B de la médula ósea a uno o más anticuerpos marcados, (d) identificar un linfocito B de (c) que sea capaz de unirse al antígeno de interés, y (e) amplificar una secuencia de ácido nucleico de región variable de cadena pesada y una secuencia de ácido nucleico de región variable de cadena ligera κ del linfocito B generando así las secuencias de región variable de cadena pesada y cadena ligera κ. En diversos aspectos, el uno o más anticuerpos marcados se seleccionan de una IgM, una IgG y/o una combinación de las mismas.

65

En diversos aspectos, el antígeno de interés es un patógeno que afecta a sujetos humanos que incluyen, por ejemplo, un antígeno vírico. Los ejemplos de patógenos víricos incluyen, por ejemplo, principalmente los de las familias de Adenoviridae, bacterias Picornaviridae, Herpesviridae, Hepadnaviridae, Flaviviridae, Retroviridae, Orthomyxoviridae, Paramyxoviridae, Papovaviridae, Poliomavirus, Rhabdoviridae y Togaviridae. Dichos virus ejemplares normalmente varían entre 20-300 nanómetros de longitud. En diversos aspectos, el antígeno de interés es un antígeno vírico seleccionado de un virus de hepatitis (por ejemplo, HCV, HBV, etc.), un virus de inmunodeficiencia humana (VIH) o un virus de la gripe.

En diversos aspectos, se describe el uso de un ratón como se describe en el presente documento para generar una secuencia de región variable de cadena pesada y ligera κ para producir un anticuerpo humano, que comprende además fusionar las secuencias de región variable de cadena pesada y ligera amplificadas a las secuencias de región constante de cadena pesada y ligera humanas, que expresan las secuencias fusionadas de cadena pesada y ligera en una célula, y recuperan las secuencias expresadas de cadena pesada y ligera generando así un anticuerpo humano.

En diversos aspectos, las regiones constantes de cadena pesada humana se seleccionan de IgM, IgD, IgA, IgE e IgG. En varios aspectos específicos, la IgG se selecciona de una IgG1, una IgG2, una IgG3 y una IgG4. En diversos aspectos, la región constante de cadena pesada humana comprende una C_H1 , una bisagra, una C_H2 , una C_H3 , una C_H4 , y una combinación de las mismas. En diversos aspectos, la región constante de cadena ligera es una región constante κ de inmunoglobulina. En diversos aspectos, la célula se selecciona de una célula HeLa, una célula DU145, una célula Lncap, una célula MCF-7, una célula MDA-MB-438, una célula PC3, una célula T47D, una célula THP-1, una célula U87, una célula SHSY5Y (neuroblastoma humano), una célula Saos-2, una célula Vero, una célula CHO, una célula GH3, una célula PC12, una célula retiniana humana (por ejemplo, una célula PER.C6™) y una célula MC3T3. En un aspecto específico, la célula es una célula CHO.

En un aspecto, se describe un método para generar un anticuerpo quimérico de roedor-humano inverso específico contra un antígeno de interés, que comprende las etapas de inmunizar un ratón como se describe en el presente documento con el antígeno, aislar al menos una célula del ratón que produce un anticuerpo quimérico de ratón-humano inverso específico contra el antígeno, cultivar al menos una célula que produce el anticuerpo quimérico de ratón-humano inverso específico contra el antígeno, y obtener dicho anticuerpo.

En un aspecto, el anticuerpo quimérico humano-ratón inverso comprende un dominio variable de cadena pesada humano fusionado con un gen constante de cadena pesada de ratón o rata, y un dominio variable de cadena ligera humano fusionado con un gen constante de cadena ligera de ratón o rata o ser humano. En un aspecto específico, el dominio variable de cadena pesada humano contiene un segmento génico reordenado V_{H1-69} humano o V_{H1-2} humano.

En un aspecto, el cultivo de al menos una célula que produce el anticuerpo quimérico de roedor-humano inverso específico contra el antígeno se realiza en al menos una célula de hibridoma generada a partir de la al menos una célula aislada del ratón.

En un aspecto, se describe un método para generar un anticuerpo completamente humano específico contra un antígeno de interés, que comprende las etapas de inmunizar un ratón como se describe en el presente documento con el antígeno, aislar al menos una célula del ratón que produce un anticuerpo quimérico de roedor-humano inverso específico contra el antígeno, generar al menos una célula que produce un anticuerpo completamente humano procedente del anticuerpo quimérico de roedor-humano inverso específico contra el antígeno, y cultivar al menos una célula que produce el anticuerpo completamente humano, y obtener dicho anticuerpo completamente humano.

En diversos aspectos, la al menos una célula aislada del ratón que produce un anticuerpo quimérico de roedor-humano inverso específico contra el antígeno es un esplenocito o un linfocito B.

En diversos aspectos, el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal.

En diversos aspectos, el anticuerpo comprende un dominio variable de cadena pesada que contiene un segmento génico reordenado V_{H1-69} humano o V_{H1-2} humano.

En diversos aspectos, la inmunización con el antígeno de interés se lleva a cabo con proteínas, ADN, una combinación de ADN y proteína, o células que expresan el antígeno.

En un aspecto, se describe el uso de un ratón como se describe en el presente documento para hacer una secuencia de ácido nucleico que codifica una región variable de inmunoglobulina o fragmento de la misma. En un aspecto, la secuencia de ácido nucleico se usa para hacer un anticuerpo humano o fragmento de unión a antígeno del mismo. En un aspecto, el ratón se usa para hacer una proteína de unión a antígeno seleccionada de un anticuerpo, un anticuerpo multiespecífico (por ejemplo, un anticuerpo biespecífico), un scFv, un scFv biespecífico, un diacuerpo, un triacuerpo, un tetracuerpo, un V-NAR, un V_{HH} , un V_L , un F(ab), un F(ab)₂, una DVD (por ejemplo, proteína de unión a antígeno de dominio variable doble), una SVD (es decir, proteína de unión a antígeno de dominio

variable único) o un activador de linfocitos T biespecífico (BiTE).

En un aspecto, se describe un método para fabricar una proteína de unión a antígeno humana, que comprende exponer un animal no humano modificado genéticamente como se describe en el presente documento a un antígeno de interés, permitir que el animal no humano desarrolle una respuesta inmunitaria al antígeno, obtener del animal no humano una secuencia de ácido nucleico de dominio variable de cadena pesada que codifica un dominio variable de cadena pesada humano que se une específicamente al antígeno de interés, fusionar la secuencia de ácido nucleico de dominio variable de cadena pesada con una secuencia de región constante humana, y expresar en una célula de mamífero un anticuerpo que comprende la secuencia de dominio variable de cadena pesada humana y la secuencia de región constante humana. En un aspecto, la célula de mamífero es una célula CHO. En un aspecto, el animal no humano comprende un repertorio de segmentos génicos V_H humano que consiste esencialmente en un único segmento génico V_H humano, opcionalmente presente en dos o más variantes polimórficas del mismo, unido operativamente a uno o más segmentos D y/o J humanos. En un aspecto, el repertorio de segmentos génicos V_H humano está en un locus endógeno del segmento génico V_H no humano. En un aspecto, el repertorio de segmentos génicos V_H humano está en un locus que no es endógeno del segmento génico V_H . En un aspecto, el segmento génico V_H humano se reordena con un segmento D humano y un segmento J humano para formar un gen VDJ humano reordenado unido operativamente a una secuencia de región constante, en donde la secuencia de región constante se selecciona de una secuencia humana y una secuencia de roedor (por ejemplo, una secuencia de ratón o rata o hámster). En un aspecto, la secuencia de región constante comprende una secuencia seleccionada de una C_H1 , una bisagra, una C_H2 , una C_H3 , y una combinación de las mismas; en un aspecto específico, la secuencia de región constante comprende una C_H1 , una bisagra, una C_H2 y una C_H3 . En un aspecto, el dominio variable humano y la secuencia constante se expresan en la célula de mamífero con un dominio variable de cadena ligera humano afín obtenido del mismo ratón (por ejemplo, secuencia obtenida del mismo linfocito B que la secuencia del dominio variable humano); en un aspecto, la secuencia que codifica el dominio variable de cadena ligera humano obtenida del ratón se fusiona con una secuencia que codifica una secuencia constante de cadena ligera humana, y la secuencia de cadena ligera y la secuencia de cadena pesada se expresan en la célula de mamífero.

En un aspecto, se describe un método para hacer un dominio variable de cadena pesada de anticuerpo que se une a un antígeno de interés, que comprende expresar en una única célula (a) una primera secuencia V_H de un animal no humano inmunizado como se describe en el presente documento, en donde la primera secuencia V_H se fusiona con una secuencia génica C_H ; y (b) una secuencia génica V_L de un animal no humano inmunizado como se describe en el presente documento, en donde la secuencia génica V_L se fusiona con una secuencia génica C_L humana; mantener la célula en condiciones suficientes para expresar un anticuerpo; y, aislar el dominio variable de cadena pesada de anticuerpo. En un aspecto, la secuencia génica V_L está relacionada con la primera secuencia V_H .

En un aspecto, la célula comprende una segunda secuencia génica V_H de un animal no humano inmunizado como se describe en el presente documento, en donde la segunda secuencia génica V_H se fusiona con una secuencia génica C_H , en donde la primera secuencia génica V_H codifica un dominio V_H que se une específicamente a un primer epítipo, y la segunda secuencia génica V_H codifica un dominio V_H que se une específicamente a un segundo epítipo, en donde el primer epítipo y el segundo epítipo no son idénticos.

En un aspecto, las secuencias de región constante son todas secuencias de región constante humanas.

En un aspecto, se describe un método para hacer un anticuerpo biespecífico humano, que comprende hacer el anticuerpo biespecífico usando secuencias génicas de región variable humanas de linfocitos B de un animal no humano como se describe en el presente documento.

En un aspecto, el método comprende (a) identificar un linfocito seleccionado clonalmente del animal no humano, en donde el animal no humano ha sido expuesto a un antígeno de interés y se le ha permitido desarrollar una respuesta inmunitaria al antígeno de interés, y en donde el linfocito expresa un anticuerpo que se une específicamente al antígeno de interés, (b) obtener del linfocito o del anticuerpo una secuencia de nucleótidos que codifica una región variable de cadena pesada humana que se une específicamente al antígeno de interés, y (c) emplear la secuencia de nucleótidos que codifica la región variable de cadena pesada humana que se une específicamente al antígeno de interés en la fabricación del anticuerpo biespecífico. En un aspecto específico, la región variable de cadena pesada humana comprende un segmento génico V_{H1-2} o V_{H1-69} reordenado.

En un aspecto, las etapas (a) a (c) se realizan por primera vez para que un primer antígeno de interés genere una primera secuencia de región variable de cadena pesada humana, y las etapas (a) a (c) se realizan una segunda vez para que un segundo antígeno de interés genere una segunda secuencia de región variable de cadena pesada humana, y en donde la primera secuencia de región variable de cadena pesada humana se expresa fusionada con una primera región constante de cadena pesada humana para formar una primera cadena pesada humana, la segunda secuencia de región variable de cadena pesada humana se expresa fusionada con una segunda región constante de cadena pesada humana para formar una segunda cadena pesada humana, en donde la primera y la segunda cadena pesada humana se expresan en presencia de una única cadena ligera humana expresada a partir de un segmento génico reordenado V_{K1-39} humano o V_{K3-20} humano. En un aspecto específico, la única cadena ligera humana comprende una secuencia de línea germinal.

En un aspecto, el método comprende (a) clonar regiones variables de cadena pesada de linfocitos B de un animal no humano como se describe en el presente documento que ha sido expuesto a un primer antígeno de interés, y el mismo animal no humano, o un animal no humano diferente que es genéticamente igual y ha sido expuesto a un segundo antígeno de interés; y (b) expresar en una célula las regiones variables de cadena pesada de (a) con la misma región constante de cadena pesada y la misma cadena ligera para producir un anticuerpo biespecífico.

En un aspecto, se describe el uso de un animal no humano como se describe en el presente documento, para obtener una secuencia de ácido nucleico que codifica un dominio variable de cadena pesada humano. En un aspecto, el dominio variable de cadena pesada comprende un segmento génico V_H humano reordenado seleccionado de V_H1-2 y V_H1-69.

En un aspecto, se describe el uso de un animal no humano como se describe en el presente documento, para obtener una célula que codifica un dominio variable de cadena pesada humano. En un aspecto, el dominio variable de cadena pesada comprende un segmento génico V_H humano reordenado seleccionado de V_H1-2 y V_H1-69.

En un aspecto, se describe el uso de un ratón como se describe en el presente documento para hacer un dominio variable de anticuerpo humano. En un aspecto, se describe el uso de un animal no humano como se describe en el presente documento para hacer un anticuerpo humano. En un aspecto, el anticuerpo humano es un anticuerpo biespecífico humano. En diversos aspectos, el dominio variable y/o el anticuerpo comprende un segmento génico V_H humano reordenado seleccionado de V_H1-2 y V_H1-69.

En un aspecto, se describe el uso de un animal no humano como se describe en el presente documento para seleccionar un dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina humana. En un aspecto, el dominio variable de cadena pesada comprende un segmento génico V_H humano reordenado seleccionado de V_H1-2 y V_H1-69.

En un aspecto, se describe el uso de un ratón como se describe en el presente documento para introducir una secuencia ADAM6 ectópica en un ratón que carece de una secuencia ADAM6 endógena funcional del ratón, en donde el uso comprende aparear un ratón como se describe en el presente documento con el ratón que carece de la secuencia ADAM6 endógena funcional de ratón.

En un aspecto, se describe el uso de material genético de un ratón como se describe en el presente documento para hacer un ratón que tenga una secuencia ADAM6 ectópica. En un aspecto, el uso comprende la transferencia nuclear usando un núcleo de una célula de un ratón como se describe en el presente documento. En un aspecto, el uso comprende clonar una célula de un ratón como se describe en el presente documento para producir un animal procedente de la célula. En un aspecto, el uso comprende emplear un esperma o un óvulo de un ratón como se describe en el presente documento en un proceso para hacer un ratón que comprende la secuencia ADAM6 ectópica.

En un aspecto, se describe un método para hacer un ratón macho fértil que comprende un locus modificado de cadena pesada de inmunoglobulina, que comprende fertilizar una primera célula germinal de ratón que comprende una modificación de un locus endógeno de cadena pesada de inmunoglobulina con una segunda célula germinal de ratón que comprende un gen ADAM6 u ortólogo u homólogo o fragmento del mismo que es funcional en un ratón macho; formar una célula fertilizada; permitir que la célula fertilizada se convierta en un embrión; y, gestar el embrión en un sustituto para obtener un ratón.

En un aspecto, la fertilización se logra mediante el apareamiento de un ratón macho y un ratón hembra. En un aspecto, el ratón hembra comprende el gen ADAM6 u ortólogo u homólogo o fragmento del mismo. En un aspecto, el ratón macho comprende el gen ADAM6 u ortólogo u homólogo o fragmento del mismo.

En un aspecto, se describe el uso de una secuencia de ácido nucleico que codifica una proteína ADAM6 de ratón o un ortólogo u homólogo de la misma o un fragmento funcional de la proteína ADAM6 correspondiente para restaurar o mejorar la fertilidad de un ratón que tiene un genoma que comprende una modificación de un locus de cadena pesada de inmunoglobulina, en donde la modificación reduce o elimina la función ADAM6 endógena.

En un aspecto, la secuencia de ácido nucleico está integrada en el genoma del ratón en una posición ectópica. En un aspecto, la secuencia de ácido nucleico está integrada en el genoma del ratón en un locus endógeno de inmunoglobulina. En un aspecto específico, el locus endógeno de inmunoglobulina es un locus de cadena pesada. En un aspecto, la secuencia de ácido nucleico está integrada en el genoma del ratón en una posición distinta de la de un locus endógeno de inmunoglobulina.

En un aspecto, se describe el uso del ratón como se describe en el presente documento para la fabricación de un medicamento (por ejemplo, una proteína de unión a antígeno), o para la fabricación de una secuencia que codifica una secuencia variable de un medicamento (por ejemplo, una proteína de unión a antígeno), para el tratamiento de un trastorno o enfermedad humana. En un aspecto, la secuencia variable de un medicamento comprende un segmento génico polimórfico V_H humano. En un aspecto, la secuencia variable de un medicamento comprende un

segmento génico V_H1-69 humano. En un aspecto, la secuencia variable de un medicamento comprende un segmento génico V_H1-2 humano.

En un aspecto, se describe una construcción de ácido nucleico que codifica un dominio variable de inmunoglobulina hecho en un ratón como se describe en el presente documento. En un aspecto, el dominio variable es un dominio variable de cadena pesada. En un aspecto específico, el dominio variable de cadena pesada comprende un segmento génico V_H humano seleccionado de V_H1-2, V_H1-69, V_H2-26, V_H2-70 o V_H3-23. En otro aspecto específico, el dominio variable de cadena pesada comprende un segmento génico V_H1-2 humano. En otro aspecto específico, el dominio variable de cadena pesada comprende un segmento génico V_H1-69 humano.

En un aspecto, el dominio variable es un dominio variable de cadena ligera. En un aspecto específico, el dominio variable es un dominio variable de cadena ligera κ que está asociado con un dominio variable de cadena pesada humano que comprende un segmento génico V_H1-69 humano reordenado. En un aspecto específico, el dominio variable es un dominio variable de cadena ligera κ que está asociado con un dominio variable de cadena pesada humano que comprende un segmento génico V_H1-2 humano reordenado.

En un aspecto, se describe el uso de un ratón como se describe en el presente documento para hacer una construcción de ácido nucleico que codifica un dominio variable de inmunoglobulina humano. En un aspecto, el dominio variable es un dominio variable de cadena ligera. En un aspecto, el dominio variable es un dominio variable de cadena ligera κ que comprende un segmento génico V_K humano reordenado seleccionado de V_K4-1, V_K5-2, V_K7-3, V_K2-4, V_K1-5, V_K1-6, V_K3-7, V_K1-8, V_K1-9, V_K2-10, V_K3-11, V_K1-12, V_K1-13, V_K2-14, V_K3-15, V_K1-16, V_K1-17, V_K2-18, V_K2-19, V_K3-20, V_K6-21, V_K1-22, V_K1-23, V_K2-24, V_K3-25, V_K2-26, V_K1-27, V_K2-28, V_K2-29, V_K2-30, V_K3-31, V_K1-32, V_K1-33, V_K3-34, V_K1-35, V_K2-36, V_K1-37, V_K2-38, V_K1-39 y V_K2-40.

En un aspecto, el dominio variable es un dominio variable de cadena pesada. En un aspecto específico, el dominio variable de cadena pesada comprende un segmento génico V_H humano reordenado seleccionado de V_H1-2, V_H1-69, V_H2-26, V_H2-70 o V_H3-23. En un aspecto específico, el dominio variable de cadena pesada comprende un segmento génico V_H1-69 humano reordenado. En un aspecto específico, el dominio variable de cadena pesada comprende un segmento génico V_H1-2 humano reordenado.

En un aspecto, se describe el uso de un ratón como se describe en el presente documento para hacer un dominio variable de inmunoglobulina humano. En un aspecto, el dominio variable es un dominio variable de cadena ligera. En un aspecto, el dominio variable es un dominio variable de cadena ligera κ que comprende un segmento génico V_K humano reordenado seleccionado de V_K4-1, V_K5-2, V_K7-3, V_K2-4, V_K1-5, V_K1-6, V_K3-7, V_K1-8, V_K1-9, V_K2-10, V_K3-11, V_K1-12, V_K1-13, V_K2-14, V_K3-15, V_K1-16, V_K1-17, V_K2-18, V_K2-19, V_K3-20, V_K6-21, V_K1-22, V_K1-23, V_K2-24, V_K3-25, V_K2-26, V_K1-27, V_K2-28, V_K2-29, V_K2-30, V_K3-31, V_K1-32, V_K1-33, V_K3-34, V_K1-35, V_K2-36, V_K1-37, V_K2-38, V_K1-39 y V_K2-40.

En un aspecto, el dominio variable es un dominio variable de cadena pesada. En un aspecto específico, el dominio variable de cadena pesada comprende un segmento génico V_H humano reordenado seleccionado de V_H1-2, V_H1-69, V_H2-26, V_H2-70 o V_H3-23. En un aspecto específico, el dominio variable de cadena pesada comprende un segmento génico V_H1-69 humano reordenado. En un aspecto específico, el dominio variable de cadena pesada comprende un segmento génico V_H1-2 humano reordenado.

Los diversos aspectos y realizaciones son capaces de usarse juntos, a menos que se indique expresamente lo contrario o el contexto prohíba claramente el uso conjunto.

Breve descripción de las figuras

La **Figura 1** muestra una ilustración general, no a escala, de una serie de etapas de direccionamiento y de ingeniería molecular empleadas para hacer un vector de direccionamiento para la construcción de un locus modificado de cadena pesada que contiene un único segmento génico V_H1-69 humano, veintisiete segmentos génicos D_H humanos y seis J_H humanos en un locus endógeno de cadena pesada de inmunoglobulina.

La **Figura 2** muestra una ilustración general, no a escala, de una serie de etapas de direccionamiento y de ingeniería molecular empleadas para hacer un vector de direccionamiento para la construcción de un locus modificado de cadena pesada que contiene un único segmento génico V_H1-2 humano, veintisiete segmentos génicos D_H humanos y seis J_H humanos en un locus endógeno de cadena pesada de inmunoglobulina.

La **Figura 3** muestra una ilustración general, no a escala, de una serie de etapas de direccionamiento y de ingeniería molecular empleadas para hacer un vector de direccionamiento para la construcción de un locus modificado de cadena pesada que contiene un único segmento génico V_H1-69 humano, veintisiete D_H humanos, seis segmentos génicos J_H humanos y un fragmento genómico ectópico que codifica ADAM6 de ratón en un locus endógeno de cadena pesada de inmunoglobulina.

La **Figura 4** muestra una ilustración general, no a escala, de una serie de etapas de direccionamiento y de ingeniería molecular empleadas para hacer un vector de direccionamiento para la construcción de un locus modificado de cadena pesada que contiene un único segmento génico V_H1-2 humano, veintisiete D_H humanos, seis segmentos génicos J_H humanos y un fragmento genómico ectópico que codifica ADAM6 de ratón en un

locus endógeno de cadena pesada de inmunoglobulina.

La **Figura 5** muestra el alineamiento de nucleótidos del segundo exón para cada uno de los trece alelos informados para el gen V_H1-69 humano. Las bases en minúsculas indican diferencias de nucleótidos en la línea germinal entre los alelos. Las regiones determinantes de complementariedad (CDR, de sus siglas en inglés) se indican con cuadros alrededor de la secuencia. Los guiones indican espacios artificiales para el alineamiento de secuencia adecuado. V_H1-69*01 (SEQ ID NO: 37); V_H1-69*02 (SEQ ID NO: 39); V_H1-69*03 (SEQ ID NO: 41); V_H1-69*04 (SEQ ID NO: 43); V_H1-69*05 (SEQ ID NO: 45); V_H1-69*06 (SEQ ID NO: 47); V_H1-69*07 (SEQ ID NO: 49); V_H1-69*08 (SEQ ID NO: 51); V_H1-69*09 (SEQ ID NO: 53); V_H1-69*10 (SEQ ID NO: 55); V_H1-69*11 (SEQ ID NO: 57); V_H1-69*12 (SEQ ID NO: 59); V_H1-69*13 (SEQ ID NO: 61).

La **Figura 6** muestra el alineamiento de proteínas de la secuencia génica variable de cadena pesada madura para cada uno de los trece alelos informados para el gen V_H1-69 humano. Los aminoácidos en minúscula indican diferencias en la línea germinal entre los alelos. Las regiones determinantes de complementariedad (CDR, de sus siglas en inglés) se indican con cuadros alrededor de la secuencia. Los guiones indican espacios artificiales para el alineamiento de secuencia adecuado. V_H1-69*01 (SEQ ID NO: 38); V_H1-69*02 (SEQ ID NO: 40); V_H1-69*03 (SEQ ID NO: 42); V_H1-69*04 (SEQ ID NO: 44); V_H1-69*05 (SEQ ID NO: 46); V_H1-69*06 (SEQ ID NO: 48); V_H1-69*07 (SEQ ID NO: 50); V_H1-69*08 (SEQ ID NO: 52); V_H1-69*09 (SEQ ID NO: 54); V_H1-69*10 (SEQ ID NO: 56); V_H1-69*11 (SEQ ID NO: 58); V_H1-69*12 (SEQ ID NO: 60); V_H1-69*13 (SEQ ID NO: 62).

La **Figura 7** muestra una matriz de porcentaje de identidad/porcentaje de similitud para las secuencias de proteínas alineadas del gen variable maduro para cada uno de los trece alelos informados para el gen V_H1-69 humano. El porcentaje de identidad entre los alelos V_H1-69 se indica arriba de los cuadros sombreados y el porcentaje de similitud se indica debajo de los cuadros sombreados. Las puntuaciones para el porcentaje de identidad y el porcentaje de similitud se puntuaron con una herramienta de alineamiento ClustalW (v1.83) utilizando el programa informático MacVector (MacVector, Inc., North Carolina).

La **Figura 8** muestra el alineamiento de nucleótidos del segundo exón para cada uno de los cinco alelos informados para el gen V_H1-2 humano. Las bases en minúsculas indican diferencias de nucleótidos en la línea germinal entre los alelos. Las regiones determinantes de complementariedad (CDR, de sus siglas en inglés) se indican con cuadros alrededor de la secuencia. Los guiones indican espacios artificiales para el alineamiento de secuencia adecuado. V_H1-2*01 (SEQ ID NO: 63); V_H1-2*02 (SEQ ID NO: 65); V_H1-2*03 (SEQ ID NO: 67); V_H1-2*04 (SEQ ID NO: 69); V_H1-2*05 (SEQ ID NO: 71).

La **Figura 9** muestra el alineamiento de proteínas de la secuencia génica variable de cadena pesada madura para cada uno de los cinco alelos informados para el gen V_H1-2 humano. Los aminoácidos en minúscula indican diferencias en la línea germinal entre los alelos. Las regiones determinantes de complementariedad (CDR, de sus siglas en inglés) se indican con cuadros alrededor de la secuencia. Los guiones indican espacios artificiales para el alineamiento de secuencia adecuado. V_H1-2*01 (SEQ ID NO: 64); V_H1-2*02 (SEQ ID NO: 66); V_H1-2*03 (SEQ ID NO: 68); V_H1-2*04 (SEQ ID NO: 70); V_H1-2*05 (SEQ ID NO: 72).

La **Figura 10** muestra una matriz de porcentaje de identidad/porcentaje de similitud para las secuencias de proteínas alineadas del gen variable maduro para cada uno de los cinco alelos informados para el gen V_H1-2 humano. El porcentaje de identidad entre los alelos V_H1-2 se indica arriba de los cuadros sombreados y el porcentaje de similitud se indica debajo de los cuadros sombreados. Las puntuaciones para el porcentaje de identidad y el porcentaje de similitud se puntuaron con una herramienta de alineamiento ClustalW (v1.83) utilizando el programa informático MacVector (MacVector, Inc., North Carolina).

Descripción detallada

Esta invención no se limita a los métodos ni a las condiciones experimentales descritas en particular, ya que dichos métodos y condiciones pueden variar. También debe entenderse que la terminología utilizada en el presente documento únicamente tiene el fin de describir realizaciones particulares, y no se pretende que sea limitante, ya que el alcance de la presente invención se define por las reivindicaciones.

A menos que se defina de otro modo, todos los términos y frases utilizadas en el presente documento incluyen que los términos y las frases que son habituales en la técnica, salvo que se indique claramente lo contrario o sea claramente evidente a partir del contexto en el que se usa un término o frase. Aunque puede usarse cualquier método y material similar o equivalente a los descritos en el presente documento en la práctica o ensayo de la presente invención, a continuación, se describen métodos y materiales particulares.

La expresión "sustancial" o "sustancialmente" cuando se usa para referirse a una cantidad de segmentos génicos (por ejemplo, "sustancialmente todos" los segmentos génicos V) incluye segmentos génicos tanto funcionales como no funcionales e incluye, en varios aspectos, por ejemplo, un 80 % o más, un 85 % o más, un 90 % o más, un 95 % o más, un 96 % o más, un 97 % o más, un 98 % o más, o un 99 % o más de todos los segmentos génicos; en varios aspectos, "sustancialmente todos" los segmentos génicos incluyen, por ejemplo, al menos un 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de segmentos génicos funcionales (es decir, no pseudogénicos).

El término "reemplazo" incluye en donde una secuencia de ADN se coloca en el genoma de una célula de tal manera que reemplaza una secuencia dentro del genoma con una secuencia heteróloga (por ejemplo, una secuencia humana en un ratón), en el locus de la secuencia genómica. La secuencia de ADN así colocada puede incluir una o más secuencias reguladoras que son parte del ADN fuente utilizado para obtener la secuencia así colocada (por

ejemplo, promotores, potenciadores, regiones no traducidas en 5' o 3', secuencias señal de recombinación apropiadas, etc.). Por ejemplo, en varios aspectos, el reemplazo es una sustitución de una secuencia endógena por una secuencia heteróloga que da como resultado la producción de un producto génico a partir de la secuencia de ADN así colocada (que comprende la secuencia heteróloga), pero no la expresión de la secuencia endógena; el reemplazo es de una secuencia genómica endógena con una secuencia de ADN que codifica una proteína que tiene una función similar a una proteína codificada por la secuencia genómica endógena (por ejemplo, la secuencia genómica endógena codifica un gen o dominio de inmunoglobulina, y el fragmento de ADN codifica uno o más genes o dominios humanos de inmunoglobulina). En diversos aspectos, un gen endógeno o fragmento del mismo se sustituye con un gen humano correspondiente o fragmento del mismo. Un gen humano correspondiente o fragmento del mismo es un gen o fragmento humano que es un ortólogo de, un homólogo de, o es sustancialmente idéntico o el mismo en estructura y/o función, que el gen endógeno o fragmento del mismo que se sustituye.

El ratón como modelo genético se ha mejorado en gran medida mediante tecnologías transgénicas y de desactivación, que han permitido el estudio de los efectos de la sobreexpresión o eliminación dirigida de genes específicos. A pesar de todas sus ventajas, el ratón aún presenta obstáculos genéticos que lo convierten en un modelo imperfecto para enfermedades humanas y una plataforma imperfecta para probar tratamientos humanos o hacerlos. Primero, aunque aproximadamente un 99 % de los genes humanos tienen un homólogo de ratón (Waterston et al. 2002, Initial sequencing and comparative analysis of the mouse genome, *Nature* 420:520-562), los posibles tratamientos a menudo fallan en la reacción cruzada o reacción cruzada inadecuada, con ortólogos de ratón de las dianas humanas previstas. Para evitar este problema, los genes diana seleccionados se pueden "humanizar", esto es, el gen de ratón puede eliminarse y reemplazarse por la secuencia génica ortóloga humana correspondiente (por ejemplo, los documentos US 6.586.251, US 6.596.541 y US 7.105.348). Inicialmente, los esfuerzos para humanizar genes de ratones mediante una estrategia de "humanización de inactivación más transgénica" implicaban cruzar un ratón que portaba una eliminación (es decir, inactivado) del gen endógeno con un ratón que portaba un transgén humano integrado aleatoriamente (véase, por ejemplo, Brill et al., 2006, Tolerance to factor VIII in a transgenic mouse expressing human factor VIII cDNA carrying an Arg(593) to Cys substitution, *Thromb Haemost* 95:341-347; Homanics et al., 2006, Production and characterization of murine models of classic and intermediate maple syrup urine disease, *BMC Med Genet* 7:33; Jamsai et al., 2006, A humanized BAC transgenic/knockout mouse model for HbE/beta-thalassemia, *Genomics* 88(3):309-15; Pan et al., 2006, Different role for mouse and human CD3delta/epsilon heterodimer in preT cell receptor (preTCR) function: human CD3delta/epsilon heterodimer restores the defective preTCR function in CD3 gamma- and CD3 gammadelta-deficient mice, *Mol Immunol* 43:1741-1750). Pero esos esfuerzos se vieron obstaculizados por limitaciones de tamaño; las tecnologías de inactivación convencionales no fueron suficientes para reemplazar directamente los genes grandes de ratón con sus grandes homólogos genómicos humanos. Raramente se intenta un enfoque sencillo de reemplazo homólogo directo, en el que un gen endógeno de ratón se reemplaza directamente por el gen homólogo humano en la misma ubicación genética precisa del gen de ratón (es decir, en el locus endógeno de ratón), debido a dificultades técnicas. Hasta ahora, los esfuerzos de reemplazo directo implicaban procedimientos elaborados y onerosos, lo que limitaba la longitud del material genético que podía manejarse y la precisión con la que podía manipularse.

Los transgenes humanos de inmunoglobulina introducidos exógenamente se reordenan en linfocitos B precursores en ratones (Alt et al., 1985, Immunoglobulin genes in transgenic mice, *Trends Genet* 1:231-236). Este hallazgo fue explotado por ratones genomanipulados utilizando el enfoque inactividad-más-transgénicos para expresar anticuerpos humanos (Green et al., 1994, Antigen-specific human monoclonal antibodies from mice engineered with human Ig heavy and light chain YACs, *Nat Genet* 7:13-21; Lonberg et al., 1994, Antigen-specific human antibodies from mice comprising four distinct genetic modifications, *Nature* 368:856-859; Jakobovits et al., 2007, From XenoMouse technology to panitumumab, the first fully human antibody product from transgenic mice, *Nat Biotechnol* 25:1134-1143). La cadena pesada de inmunoglobulina de ratón y los loci de cadena ligera κ se inactivaron en estos ratones mediante la eliminación dirigida de porciones pequeñas pero críticas de cada locus endógeno, seguido de la introducción de loci génicos humanos de inmunoglobulina como grandes transgenes aleatoriamente integrados, como se describió anteriormente, o minicromosomas (Tomizuka et al., 2000, Double trans-chromosomal mice: maintenance of two individual human chromosome fragments containing Ig heavy and kappa loci and expression of fully human antibodies, *PNAS USA* 97:722-727). Dichos ratones representaron un avance importante en ingeniería genética; los anticuerpos monoclonales completamente humanos aislados de ellos produjeron un posible tratamiento prometedor para tratar una variedad de enfermedades humanas (Gibson et al., 2006, Randomized phase III trial results of panitumumab, a fully human anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody, in metastatic colorectal cancer, *Clin Colorectal Cancer* 6:29-31; Jakobovits et al., 2007; Kim et al., 2007, Clinical efficacy of zanolimab (HuMax-CD4): two Phase II studies in refractory cutaneous T-cell lymphoma, *Blood* 109(11):4655-62; Lonberg, 2005, Human antibodies from transgenic animals, *Nat Biotechnol* 23:1117-1125; Maker et al., 2005, Tumor regression and autoimmunity in patients treated with cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 blockade and interleukin 2: a phase I/II study, *Ann Surg Oncol* 12:1005-1016; McClung et al., 2006, Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density, *New Engl J Med* 354:821-831). Pero, tal como se ha tratado anteriormente, estos ratones exhiben un desarrollo comprometido de linfocitos B y deficiencias inmunitarias en comparación con los ratones de tipo silvestre. Dichos problemas potencialmente limitan la capacidad de los ratones para soportar una respuesta humoral vigorosa y, por consiguiente, generar anticuerpos completamente humanos contra algunos antígenos. Las deficiencias pueden deberse a una funcionalidad ineficaz debido a la introducción aleatoria de los transgenes de inmunoglobulina humanos y la expresión incorrecta resultante debido a la falta de elementos de

control cadena arriba y cadena abajo (Garrett et al., 2005, Chromatin architecture near a potential 3' end of the IgH locus involves modular regulation of histone modifications during B-Cell development and *in vivo* occupancy at CTCF sites, Mol Cell Biol 25:1511-1525; Manis et al., 2003, Elucidation of a downstream boundary of the 3' IgH regulatory region, Mol Immunol 39:753-760; Pawlitzky et al., 2006, Identification of a candidate regulatory element within the 5' flanking region of the mouse IgH locus defined by pro-B cell-specific hypersensitivity associated with binding of PU.1, Pax5, and E2A, J Immunol 176:6839-6851), interacciones entre especies ineficaces entre dominios constantes humanos y componentes de ratón del complejo de señalización del receptor de linfocitos B en la superficie celular, que pueden afectar los procesos de señalización necesarios para la maduración, proliferación y supervivencia normal de linfocitos B (Hombach et al., 1990, Molecular components of the B-cell antigen receptor complex of the IgM class, Nature 343:760-762), e interacciones entre especies ineficaces entre inmunoglobulinas humanas solubles y receptores de Fc de ratón que podrían reducir la selección de afinidad (Rao et al., 2002, Differential expression of the inhibitory IgG Fc receptor FcγRIIB on germinal center cells: implications for selection of high-affinity B cells, J Immunol 169:1859-1868) y concentraciones séricas de inmunoglobulina (Brambell et al., 1964, A Theoretical Model of Gamma-Globulin Catabolism, Nature 203:1352-1354; Junghans y Anderson, 1996, The protection receptor for IgG catabolism is the beta2-microglobulin-containing neonatal intestinal transport receptor, PNAS USA 93:5512-5516; Rao et al., 2002; Hjelm et al., 2006, Antibody-mediated regulation of the immune response, Scand J Immunol 64:177-184; Nimmerjahn y Ravetch, 2007, Fc-receptors as regulators of immunity, Adv Immunol 96:179-204). Estas deficiencias pueden corregirse mediante la humanización *in situ* de solo las regiones variables de los loci de inmunoglobulina de ratón dentro de sus ubicaciones naturales en los loci endógenos de cadena pesada y ligera. Esto daría como resultado de manera eficaz ratones que producen anticuerpos "quiméricos inversos" (es decir, V humano:C de ratón) que serían capaces de interacciones y selección normales con el entorno del ratón basándose en la retención de las regiones constantes de ratón. Tomando este enfoque, se puede construir una versión particular de un locus humanizado en función de la complejidad del locus quimérico que se desee. Además, dichos anticuerpos quiméricos inversos pueden reformatearse fácilmente en anticuerpos completamente humanos con fines terapéuticos.

Los animales genéticamente modificados que comprenden una inserción o un reemplazo en el locus endógeno de cadena pesada de inmunoglobulina con secuencias heterólogas de inmunoglobulina (por ejemplo, de otra especie) pueden hacerse junto con inserciones o reemplazos en loci endógenos de cadena ligera de inmunoglobulina o junto con transgenes de cadena ligera de inmunoglobulina (por ejemplo, transgenes quiméricos de cadena ligera de inmunoglobulina o completamente humano completamente de ratón, etc.). Las especies de las cuales proceden las secuencias heterólogas de cadena pesada de inmunoglobulina pueden variar ampliamente; como con las secuencias de cadena ligera de inmunoglobulina empleadas en reemplazos de secuencia de cadena ligera de inmunoglobulina o transgenes de cadena ligera de inmunoglobulina. Ejemplos de secuencias heterólogas de cadena pesada de inmunoglobulina incluyen secuencias humanas.

Las secuencias de ácido nucleico de región variable de inmunoglobulina, por ejemplo, segmentos V, D y/o J, se obtienen en diversos aspectos de un animal humano o no humano. Los animales no humanos adecuados para proporcionar segmentos V, D y/o J incluyen, por ejemplo, peces óseos, peces cartilaginosos tales como tiburones y rayas, anfibios, reptiles, mamíferos, aves (por ejemplo, pollos). Los animales no humanos incluyen, por ejemplo, mamíferos. Los mamíferos incluyen, por ejemplo, primates no humanos, cabras, ovejas, cerdos, perros, bovino (por ejemplo, vaca, toro, búfalo), ciervo, camellos, hurones y roedores y primates no humanos (por ejemplo, chimpancés, orangutanes, gorilas, tífes, macaco de la India, babuinos). Los animales no humanos adecuados se seleccionan de la familia de roedores que incluyen ratas, ratones y hámsteres. En un aspecto, los animales no humanos son ratones. Como se desprende del contexto, se pueden usar varios animales no humanos como fuentes de dominios variables o segmentos génicos de región variable (por ejemplo, tiburones, rayas, mamíferos, por ejemplo, camellos, roedores tales como ratones y ratas).

De acuerdo con el contexto, los animales no humanos también se usan como fuentes de secuencias de región constante para usarse en conexión con secuencias o segmentos variables, por ejemplo, secuencias constantes de roedores se pueden usar en transgenes unidos operativamente a secuencias variables humanas o no humanas (por ejemplo, secuencias variables de primates humanas o no humanas unidas operativamente a, por ejemplo, secuencias constantes de roedor, por ejemplo, ratón o rata o hámster). Por lo tanto, en varios aspectos, los segmentos V, D y/o J humanos están unidos operativamente a secuencias génicas de región constante de roedores (por ejemplo, ratones, ratas o hámsteres). En algunos aspectos, los segmentos V, D y/o J humanos (o uno o más genes VDJ o VJ reordenados) están unidos operativamente o fusionados a una secuencia génica de región constante de ratón, rata o hámster en, por ejemplo, un transgen integrado en un locus que no es un locus endógeno de inmunoglobulina.

En un aspecto específico, se describe un ratón que comprende un reemplazo de segmentos génicos V_H, D_H y J_H en un locus endógeno de cadena pesada de inmunoglobulina con un único V_H humano, uno o más D_H, y uno o más segmentos génicos J_H, en donde el único V_H humano, el uno o más D_H, y el uno o más segmentos génicos J_H están unidos operativamente a un gen endógeno de cadena pesada de inmunoglobulina; en donde el ratón comprende un transgen en un locus distinto de un locus endógeno de inmunoglobulina, en donde el transgén comprende un segmento génico V_L humano y J_L humano no reordenado o reordenado unido operativamente a una región constante de ratón o rata o humana. En diversos aspectos, el único segmento génico V_H humano es un segmento

génico polimórfico. En un aspecto, el único segmento génico V_H humano es un segmento génico V_H1-69 humano o un segmento génico V_H1-2 humano.

Se describe un método para el reemplazo genético *in situ* del locus génico variable de cadena pesada de inmunoglobulina de la línea germinal de ratón con un locus restringido de cadena pesada de inmunoglobulina de la línea germinal humana y el reemplazo de los loci génicos variables de cadena ligera κ de inmunoglobulina de la línea germinal de ratón con loci de cadena ligera κ de inmunoglobulina de la línea germinal humana, mientras que se mantiene la capacidad de los ratones para generar descendencia. Específicamente, se describe el reemplazo preciso de seis megabases de los loci génicos variables de cadena pesada y de cadena ligera κ de inmunoglobulina de ratón con secuencias humanas de cadena pesada y de cadena ligera κ de inmunoglobulina, mientras se dejan intactas las regiones constantes del ratón. Como resultado, se han creado ratones que tienen un reemplazo preciso de todo su repertorio variable de inmunoglobulina de línea germinal con secuencias variables de inmunoglobulina de línea germinal humana, mientras se mantienen regiones constantes de ratón. Las regiones variables humanas están unidas a regiones constantes de ratón para formar loci quiméricos de ratón-humano de inmunoglobulina que se reordenan y expresan a niveles fisiológicamente apropiados. Los anticuerpos expresados son "quimeras inversas", es decir, comprenden secuencias de región variable humana y secuencias de región constante de ratón.

Los ratones genéticamente modificados descritos en el presente documento exhiben un sistema inmunitario humoral completamente funcional y proporcionan una fuente abundante de secuencias humanas de región variable de inmunoglobulina maduras por afinidad natural para producir anticuerpos farmacéuticamente aceptables y otras proteínas de unión a antígeno que son eficaces para combatir antígenos patógenos, por ejemplo, antígenos víricos.

La genomanipulación de secuencias humanas de inmunoglobulina en el genoma de un ratón, incluso en ubicaciones precisas, por ejemplo, en los loci endógenos de inmunoglobulina de ratón, puede presentar determinados desafíos debido a la evolución divergente de los loci de inmunoglobulina entre el ratón y el hombre. Por ejemplo, las secuencias intergénicas intercaladas dentro de los loci de inmunoglobulina no son idénticas entre ratones y seres humanos y, en algunas circunstancias, pueden no ser funcionalmente equivalentes. Las diferencias entre ratones y seres humanos en sus loci de inmunoglobulina aún pueden dar como resultado anomalías en ratones humanizados, particularmente cuando se humanizan o manipulan determinadas porciones de loci endógenos de cadena pesada de inmunoglobulina de ratón. Algunas modificaciones en los loci de cadena pesada de inmunoglobulina de ratón son perjudiciales. Las modificaciones perjudiciales pueden incluir, por ejemplo, la pérdida de la capacidad de los ratones modificados para aparearse y producir descendencia. En diversos aspectos, la genomanipulación de secuencias humanas de inmunoglobulina en el genoma de un ratón incluye métodos que mantienen secuencias endógenas que, cuando están ausentes en cepas de ratón modificadas, son perjudiciales. Los efectos perjudiciales ejemplares pueden incluir la incapacidad de propagar cepas modificadas, la pérdida de la función de genes esenciales, la incapacidad de expresar polipéptidos, etc. Dichos efectos perjudiciales pueden estar relacionados directa o indirectamente con la modificación diseñada en el genoma del ratón.

A pesar de la función inmunitaria humoral casi de tipo silvestre observada en ratones con loci humanizados de inmunoglobulina, existen otros desafíos encontrados cuando se emplea un reemplazo directo de secuencias de inmunoglobulina que no se encuentran en algunos enfoques que emplean transgenes integrados aleatoriamente. Las diferencias en la composición genética de los loci de inmunoglobulina entre ratones y seres humanos ha conducido al descubrimiento de secuencias beneficiosas para la propagación de ratones con segmentos génicos reemplazados de inmunoglobulina. Específicamente, los genes ADAM de ratón ubicados dentro del locus endógeno de inmunoglobulina están presentes de manera óptima en ratones con loci reemplazados de inmunoglobulina, debido a su papel en la fertilidad.

Se realizó un reemplazo preciso e *in situ* de seis megabases de las regiones variables de los loci de cadena pesada de inmunoglobulina de ratón (V_H-D_H-J_H) con un locus humano restringido de cadena pesada de inmunoglobulina, dejando las secuencias de ratón flanqueantes intactas y funcionales dentro de loci híbridos, que incluyen todos los genes de cadena constante de ratón y regiones de control transcripcional de locus (Figura 1 y Figura 8). Se realizaron etapas de genomanipulación adicionales para mantener secuencias de ratón que confieren al ratón la capacidad de aparearse y producir descendencia de una manera comparable a un ratón de tipo silvestre (Figura 9 y Figura 10). Específicamente, se introdujeron un único V_H humano, 27 D_H, y seis segmentos génicos J_H y genes ADAM6 de ratón a través de vectores de direccionamiento BAC quiméricos en células ME de ratón usando tecnología de ingeniería genética VELOCIGENE® (véase, por ejemplo, la patente de los EE.UU. 6.586.251 y Valenzuela et al., 2003, High-throughput engineering of the mouse genome coupled with high-resolution expression analysis, Nat Biotechnol 21:652-659).

Ratones con segmentos génicos restringidos variables de cadena pesada de inmunoglobulina

Se describen animales no humanos que comprenden loci de inmunoglobulina que comprenden un número restringido de genes V_H, y uno o más genes D y uno o más genes J, al igual que los métodos para fabricarlos y usarlos. Cuando se inmunizan con un antígeno de interés, los animales no humanos generan poblaciones de linfocitos B con regiones variables de anticuerpo procedentes solo del gen V_H restringido y preseleccionado o de un conjunto de genes V_H (por ejemplo, un gen V_H preseleccionado y sus variantes). En diversos aspectos, se describen

animales no humanos que generan poblaciones de linfocitos B que expresan dominios variables de anticuerpos humanos que son dominios humanos variables de cadena pesada, junto con dominios humanos variables de cadena ligera afines. En diversos aspectos, los animales no humanos reordenan segmentos génicos humanos variables de cadena pesada y segmentos génicos humanos variables de cadena ligera a partir de loci endógenos modificados de inmunoglobulina de ratón que comprenden un reemplazo o inserción de las secuencias de región variable no reordenadas no humanas con secuencias de región variable no reordenadas humanas.

Los primeros trabajos sobre la organización, estructura y función de los genes de inmunoglobulina se realizaron en parte en ratones con loci endógenos inactivados y se genomanipularon para tener loci transgénicos (colocados aleatoriamente) con genes humanos parciales de inmunoglobulina, por ejemplo, un repertorio parcial de genes humanos de cadena pesada unido con un gen constante humano, insertado aleatoriamente en el genoma, en presencia o ausencia de un transgén humano de cadenas ligera. Aunque estos ratones eran algo menos que óptimos para producir anticuerpos útiles de alta afinidad, facilitaron determinados análisis funcionales de loci de inmunoglobulina. Algunos de estos ratones tenían tan solo dos o tres, o incluso un único, gen variable de cadena pesada.

Los ratones que expresan cadenas pesadas de inmunoglobulina completamente humanas procedentes de un único gen V_H5-51 humano y 10 genes D_H humanos y seis genes J_H humanos, con genes constantes humanos μ y γ 1, en un transgen insertado aleatoriamente (y loci endógenos inactivados de inmunoglobulina) se han informado (Xu y Davis, 2000, Diversity in the CDR3 Region of V_H Is Sufficient for Most Antibody Specificities, Immunity 13:37-45). Las cadenas pesadas de inmunoglobulina completamente humanas de estos ratones se expresan principalmente con una de las dos cadenas ligeras λ completamente de ratón procedentes del locus endógeno de cadena ligera λ de ratón (solo V λ 1-J λ 1 o V λ 2-J λ 2), y no pueden expresar ninguna cadena ligera κ (los ratones son Ig κ ^{-/-}). Estos ratones exhiben disfunción severamente anormal en el desarrollo de linfocitos B y la expresión de anticuerpos. Según se informa, los números de linfocitos B son un 5-10 % de los tipos de tipo silvestre, los niveles de IgM un 5-10 % de los de tipo silvestre, y los niveles de IgG1 son solo un 0,1-1 % de los de tipo silvestre. El repertorio de IgM observado reveló una diversidad de unión altamente restringida. Las cadenas pesadas completamente humanas muestran una longitud de CDR3 en gran medida idéntica en todos los antígenos, el mismo uso de J_H (J_H2) en todos los antígenos y un resto Q de unión inicial, lo que refleja una determinada falta de diversidad de CDR3. Las cadenas ligeras λ completamente de ratón casi todas tenían una sustitución W96L en J λ 1 como resto de unión inicial. Según los informes, los ratones no pueden generar ningún anticuerpo contra el polisacárido bacteriano. Debido a que los dominios variables humanos se acoplan con cadenas ligeras de ratón, la utilidad de las regiones variables humanas es muy limitada.

Se han informado de otros ratones que tienen un único gen humano V_H3-23, genes humanos D_H y J_H y genes de cadena ligera de ratón, pero exhiben una diversidad limitada (y, por lo tanto, una utilidad limitada) debido en parte al posible mal emparejamiento entre dominios V_H humanos y V_L de ratón (véase, por ejemplo, Mageed et al., 2001, Rearrangement of the human heavy chain variable region gene V3-23 in transgenic mice generates antibodies reactive with a range of antigens on the basis of VHCDR3 and residues intrinsic to the heavy chain variable region, Clin. Exp. Immunol. 123:1-5). Del mismo modo, los ratones que llevan dos genes V_H (3-23 y 6-1) junto con los genes humanos D_H y J_H en un transgen que contiene el gen humano constante μ (Bruggemann et al., 1991, Human antibody production in transgenic mice: expression from 100kb of the human IgH locus, Eur. J. Immunol. 21:1323-1326) y los expresan en cadenas IgM humanas con cadenas ligeras de ratón pueden exhibir un repertorio limitado por mal emparejamiento (Mackworth-Young et al., 2003, The role of antigen in the selection of the human V3-23 immunoglobulin heavy chain variable region gene, Clin. Exp. Immunol. 134:420-425).

También se han informado de otros ratones transgénicos que expresan cadenas pesadas totalmente humanas restringidas a V_H a partir de un transgen humano insertado aleatoriamente en el genoma, con un repertorio λ humano limitado expresado a partir de un transgen insertado aleatoriamente completamente humano, (véase, por ejemplo, Taylor et al., 1992, A transgenic mouse that expresses a diversity of human sequence heavy and light chain immunoglobulins, Nucleic Acids Res. 20(23):6287-6295; Wagner et al., 1994, Antibodies generated from human immunoglobulin miniloci in transgenic mice, Nucleic Acids Res. 22(8):1389-1393). Sin embargo, se sabe que los ratones transgénicos que expresan anticuerpos completamente humanos a partir de transgenes integrados aleatoriamente en el genoma de ratón, y que comprenden loci endógenos dañados, exhiben diferencias sustanciales en la respuesta inmunitaria en comparación con los ratones de tipo silvestre que afectan la diversidad de los dominios variables de anticuerpo obtenibles a partir de dicho ratón.

Los animales no humanos útiles que generan una población diversa de linfocitos B que expresan dominios variables de anticuerpos humanos a partir de un repertorio génico restringido V_H y uno o más genes D y uno o más genes J serán capaces de generar, preferentemente en algunos aspectos, repertorios de genes de región variable reordenados que serán suficientemente variados. En diversos aspectos, la diversidad incluye diversidad de unión, hipermutación somática y diversidad polimórfica en la secuencia génica V_H (para aspectos en donde los genes V_H están presentes en formas polimórficas). La diversidad combinatoria ocurre en el emparejamiento del gen V_H con uno de una pluralidad de dominios humanos variables de cadena ligera afines (que, en varios aspectos, comprenden diversidad de unión y/o hipermutaciones somáticas).

Los animales no humanos que comprenden un repertorio génico V_H humanos restringidos y un repertorio génico V_L humano completo o sustancialmente completo generarán, en diversos aspectos, poblaciones de linfocitos B que reflejan las diversas fuentes de diversidad, como la diversidad de unión (por ejemplo, VDJ, unión VJ, adiciones P, adiciones N), diversidad combinatoria (por ejemplo, cadenas ligeras humanas, cadenas pesadas humanas restringidas a V_H afines) e hipermutaciones somáticas. En aspectos que comprenden una restricción del repertorio de V_H a un gen V_H humano, el gen V_H humano puede estar presente en dos o más variantes. En diversos aspectos, la presencia de dos o más formas polimórficas de un gen V_H enriquecerá la diversidad de los dominios variables de la población de linfocitos B.

Las variaciones en las secuencias de la línea germinal de los segmentos génicos (por ejemplo, genes V) contribuyen a la diversidad de la respuesta de anticuerpos en seres humanos. La contribución relativa a la diversidad debido a las diferencias en la secuencia génica V varía entre los genes V.

El grado de polimorfismo varía entre las familias de genes y se refleja en una pluralidad de haplotipos (tramos de secuencia con polimorfismos heredados conjuntamente) capaces de generar una mayor diversidad como se observa en las diferencias de haplotipos V_H entre individuos relacionados y no relacionados en la población humana (véase, por ejemplo, Souroujon et al., 1989, Polymorphisms in Human H Chain V Region Genes from the VHIII Gene Family, J. Immunol. 143(2):706-711). Algunos han sugerido, en base a datos de familias de genes V_H humanos polimórficos particularmente, que la diversidad de haplotipos en la línea germinal es un contribuyente importante a la heterogeneidad génica V_H en la población humana, que se refleja en la gran diversidad de diferentes genes V_H de línea germinal en la población humana (véase, Sasso et al., 1990, Prevalence and Polymorphism of Human VH3 Genes, J. Immunol. 145(8):2751-2757).

Aunque la población humana muestra una gran diversidad de haplotipos con respecto al repertorio génico V_H debido al polimorfismo generalizado, determinados polimorfismos se reflejan en alelos prevalentes (es decir, conservados) observados en la población humana (Sasso et al., 1990). El polimorfismo de V_H se puede describir en dos formas principales. La primera es la variación que surge de la variación alélica asociada con diferencias entre la secuencia de nucleótidos entre alelos del mismo segmento génico. La segunda surge de las numerosas duplicaciones, inserciones y/o deleciones que se han producido en el locus de cadena pesada de inmunoglobulina. Esto ha dado como resultado una situación única en la que los genes V_H procedentes mediante duplicación de genes idénticos difieren de sus alelos respectivos por una o más sustituciones de nucleótidos. Esto también influye directamente en el número de copias de genes V_H en el locus de cadena pesada.

Los alelos polimórficos de los segmentos génicos humanos variables de cadena pesada de inmunoglobulina (genes V_H) han sido en gran parte el resultado de la inserción/eliminación de segmentos génicos y diferencias de un único nucleótido dentro de las regiones codificantes, los cuales tienen el potencial de tener consecuencias funcionales en la molécula de inmunoglobulina. La Tabla 1 expone los genes V_H funcionales enumerados por la familia de genes V_H humanos y el número de alelos identificados para cada gen V_H en el locus humano de cadena pesada de inmunoglobulina. Hay algunos hallazgos que sugieren que los genes V_H polimórficos han sido implicados en la susceptibilidad a determinadas enfermedades tales como, por ejemplo, artritis reumatoide, mientras que en otros casos un vínculo entre V_H y una enfermedad ha sido menos claro. Esta ambigüedad se ha atribuido al número de copias y la presencia de varios alelos en diferentes poblaciones humanas. De hecho, varios genes V_H humanos demuestran una variación en el número de copias (por ejemplo, V_{H1-2} , V_{H1-69} , V_{H2-26} , V_{H2-70} , y V_{H3-23}). En diversos aspectos, los ratones humanizados como se describen en el presente documento con repertorios de V_H restringidos comprenden múltiples variantes polimórficas de un miembro de la familia del único V_H (por ejemplo, dos o más variantes polimórficas de V_{H1-2} , V_{H1-69} , V_{H2-26} , V_{H2-70} o V_{H3-23} , que reemplazan todos o sustancialmente todos los segmentos funcionales V_H de ratón en un locus endógeno de ratón. En un aspecto específico, las dos o más variantes polimórficas de ratones descritas en el presente documento están en número hasta e incluyendo el número indicado para el miembro de la familia V_H correspondiente en la Tabla 1 (por ejemplo, para V_{H1-69} , 13 variantes; para V_{H1-2} , cinco variantes; etc.).

Las variantes comúnmente observadas de genes V_H humanos particulares se conocen en la materia. Por ejemplo, uno de los polimorfismos más complejos en el locus V_H pertenece al gen V_{H1-69} . El gen humano V_{H1-69} tiene 13 alelos informados (Sasso et al., 1993, A fetally expressed immunoglobulin VH1 gene belongs to a complex set of alleles, Journal of Clinical Investigation 91:2358-2367; Sasso et al., 1996, Expression of the immunoglobulin VH gene 51p1 is proportional to its germline gene copy number, Journal of Clinical Investigation 97(9):2074-2080) y existe en al menos tres haplotipos que llevan duplicaciones del gen V_{H1-69} , lo que da como resultado múltiples copias del gen V_H en un locus dado. Estos alelos polimórficos incluyen diferencias en las regiones determinantes de complementariedad (CDR), que pueden influir dramáticamente en la especificidad del antígeno. La Tabla 2 establece los alelos informados para los genes V_{H1-69} humanos y V_{H1-2} humanos y las SEC ID NO para las secuencias de ADN y proteínas de las regiones variables maduras de cadena pesada.

El ADN genómico representativo y las secuencias de proteínas de longitud completa de un gen V_{H1-69} se exponen en la SEQ ID NO: 4 y la SEQ ID NO: 5, respectivamente. La Figura 5 y la Figura 6 establecen alineamientos de ADN y proteínas de trece alelos V_{H1-69} informados, respectivamente. Las secuencias de ADN y proteínas representativas de un gen V_{H1-2} se exponen en la SEQ ID NO: 63 y la SEQ ID NO: 64, respectivamente. La Figura 8 y la Figura 9 establecen alineamientos de ADN y proteínas de cinco alelos V_{H1-2} informados, respectivamente. La Figura 7 y la

Figura 10 establecen una matriz de porcentaje de identidad/similitud para secuencias de proteínas alineadas que corresponden a trece alelos V_H1-69 humanos informados y cinco alelos V_H1-2 humanos informados, respectivamente. En diversos aspectos, el locus modificado descrito en el presente documento comprende un gen V_H seleccionado de la Tabla 1, presente en dos o más números de copias, en donde el número de copias incluye hasta e incluye el número de alelos mostrados en la Tabla 1. En un aspecto, el locus modificado descrito en el presente documento comprende un gen V_H1-69 o V_H1-2 seleccionado de la Tabla 2, presente en dos o más números de copias, en donde el número de copias incluye hasta e incluye el número de alelos mostrados en la Tabla 1.

Tabla 1

Familia V _H	Gen V _H	Alelos
Familia V _H 1	1-2	5
	1-3	2
	1-8	2
	1-18	3
	1-24	1
	1-45	3
	1-46	3
	1-58	2
Familia V _H 2	1-69	13
	2-5	10
	2-26	1
	2-70	13
	3-7	3
	3-9	2
	3-11	4
	3-13	4
	3-15	8
	3-16	2
	3-20	1
	3-21	4
	3-23	5
	3-30	19
	3-30-3	2
Familia V _H 3	3-30-5	1
	3-33	6
	3-35	1
	3-38	2
	3-43	2
	3-48	4
	3-49	5
	3-53	4
	3-64	5
	3-66	4
	3-72	2
	3-73	2
	3-74	3
	4-4	7
Familia V _H 4	4-28	6
	4-30-1	1
	4-30-2	5
	4-30-4	6
	4-31	10
	4-34	13
	4-39	7
	4-59	10
	4-61	8
	5-51	5
Familia V _H 5	6-1	2
Familia V _H 6	7-4-1	5
Familia V _H 7	7-81	1

Tabla 2

Alelo IgHV1-69	Número de acceso	SEQ ID NO: (ADN/Proteína)
IgHV1-69*01	L22582	37/38
IgHV1-69*02	Z27506	39/40
IgHV1-69*03	X92340	41/42

(continuación)

Alelo IgHV1-69	Número de acceso	SEQ ID NO: (ADN/Proteína)
IgHV1-69*04	M83132	43/44
IgHV1-69*05	X67905	45/46
IgHV1-69*06	L22583	47/48
IgHV1-69*07	Z29978	49/50
IgHV1-69*08	Z14309	51/52
IgHV1-69*09	Z14307	53/54
IgHV1-69*10	Z14300	55/56
IgHV1-69*11	Z14296	57/58
IgHV1-69*12	Z14301	59/60
IgHV1-69*13	Z14214	61/62
Alelo IgHV1-2	Número de acceso	SEQ ID NO: (ADN/Proteína)
IgHV1-2*01	X07448	63/64
IgHV1-2*02	X62106	65/66
IgHV1-2*03	X92208	67/68
IgHV1-2*04	Z12310	69/70
IgHV1-2*05	HM855674	71/72

Uso de genes variables de cadena pesada dependiente de antígeno

- 5 El uso preferencial dependiente de antígeno de los genes V_H puede explotarse en el desarrollo de tratamientos humanos dirigidos a antígenos clínicamente significativos. La capacidad de generar un repertorio de dominios variables de anticuerpos usando un gen V_H particular puede proporcionar una ventaja significativa en la búsqueda de dominios variables de anticuerpos de alta afinidad para usar en tratamientos humanos. Los estudios sobre el uso de genes V_H de ratones y humanos indiferenciados en dominios variables de anticuerpos revelan que la mayoría de los dominios variables de cadena pesada no proceden de ningún gen V_H particularmente único o utilizado de forma dominante. Por otro lado, los estudios de respuesta de anticuerpos a determinados antígenos revelan que, en algunos casos, una respuesta de anticuerpos particular muestra un uso sesgado de un gen V_H particular en el repertorio de linfocitos B después de la inmunización.
- 10
- 15 Aunque el repertorio de V_H humano es bastante diverso, según algunas estimaciones, la frecuencia esperada de uso de cualquier gen V_H dado, suponiendo una selección aleatoria de genes V_H , es de aproximadamente un 2 % (Brezinschek et al., 1995, Analysis of the Heavy Chain Repertoire of Human Peripheral B Cells Using Single-Cell Polymerase Chain Reaction, J. Immunol. 155:190-202). Pero el uso de V_H en linfocitos B periféricos en seres humanos está sesgado. En un estudio, la abundancia del gen V funcional siguió el patrón $V_{H3} > V_{H4} > V_{H1} > V_{H2} > V_{H5} > V_{H6}$ (Davidkova et al., 1997, Selective Usage of VH Genes in Adult Human Lymphocyte Repertoires, Scand. J. Immunol. 45:62-73). Un estudio inicial estimó que la frecuencia de uso de la familia V_{H3} era de aproximadamente 0,65, mientras que la frecuencia de uso de la familia de V_{H1} era de aproximadamente 0,15; estas y otras observaciones sugieren que la complejidad de la línea germinal del repertorio V_H humano no se refleja con precisión en el compartimento de linfocitos B periféricos en seres humanos que tienen un repertorio V_H de línea germinal normal, una situación similar a la observada en el ratón, es decir, la expresión génica de V_H no es estocástica (Zouali y These, 1991, Probing VH Gene-Family Utilization in Human Peripheral B Cells by In Situ Hybridization, J. Immunol. 146(8):2855-2864). De acuerdo con un informe, el uso del gen V_H en seres humanos, de mayor a menor, es $V_{H3} > V_{H4} > V_{H1} > V_{H5} > V_{H2} > V_{H6}$; los reordenamientos en los linfocitos B periféricos revelan que el uso de la familia V_{H3} es más alto de lo esperado en función del número relativo de genes V_{H3} de la línea germinal (Brezinschek et al., 1995). De acuerdo con otro informe, el uso de V_H en seres humanos sigue el patrón $V_{H3} > V_{H5} > V_{H2} > V_{H1} > V_{H4} > V_{H6}$, basado en el análisis de linfocitos B pequeños inmunocompetentes periféricos activados por mitógeno de hierba carmín (Davidkova et al., 1997, Selective Usage of VH Genes in Adult Human B Lymphocyte Repertoires, Scand. J. Immunol. 45:62-73). Un informe afirma que entre los miembros de la familia V_{H3} más utilizados se encuentran 3-23, 3-30 y 3-54 (Brezinschek et al., 1995). En la familia V_{H4} , los miembros 4-59 y 4-4b se encontraron con mayor frecuencia (*Id.*), así como 4-39 y 4-34 (Brezinschek et al., 1997, Analysis of the Human VH Gene Repertoire, J. Clin. Invest. 99(10):2488-2501). Otros postulan que el repertorio de cadena pesada activado está sesgado a favor de una alta expresión de V_{H5} y una menor expresión de V_{H3} (Van Dijk-Hard y Lundkvist, 2002, Long-term kinetics of adult human antibody repertoires, Immunology 107:136-144). Otros estudios afirman que el gen V_H más utilizado en el repertorio humano adulto es V_{H4} -59, seguido de V_{H3} -23 y V_{H3} -48 (Arnaout et al., 2001, High-Resolution Description of Antibody Heavy-Chain Repertoires in Humans, PLoS ONE 6(8):108). Aunque los estudios de uso se basan en números de muestras relativamente pequeños y, por lo tanto, presentan una gran variación, en conjunto, los estudios sugieren que la expresión del gen V no es puramente estocástica. De hecho, estudios con antígenos particulares han establecido que, en determinados casos, el conjunto está firmemente apilado contra determinados usos y en favor de otros.
- 30
- 35
- 40
- 45

Con el paso del tiempo, se hizo evidente que el repertorio observado de dominios variables de cadena pesada humanos generados en respuesta a determinados antígenos está altamente restringido. Algunos antígenos se asocian casi exclusivamente con anticuerpos neutralizantes que tienen solo determinados genes V_H particulares, en

el sentido de que los anticuerpos neutralizantes eficaces proceden esencialmente de un único gen V_H . Tal es el caso de una serie de patógenos humanos clínicamente importantes.

Se han observado cadenas pesadas procedentes de V_{H1-69} en una variedad de repertorios de anticuerpos específicos de antígeno de importancia terapéutica. Por ejemplo, V_{H1-69} se observó con frecuencia en las transcripciones de cadena pesada de un repertorio de IgE de linfocitos de sangre periférica en niños pequeños con enfermedad atópica (Bando et al., 2004, Characterization of $V_H\epsilon$ gene expressed in PBL from children with atopic diseases: detection of homologous V_{H1-69} derived transcripts from three unrelated patients, Immunology Letters 94:99-106). Las cadenas pesadas procedentes de V_{H1-69} con un alto grado de hipermutación somática también se producen en los linfomas de linfocitos B (Pérez et al., 2009, Primary cutaneous B-cell lymphoma is associated with somatically hypermutated immunoglobulin variable genes and frequent use of V_{H1-69} and V_{H4-59} segments, British Journal of Dermatology 162:611-618), mientras que algunas cadenas pesadas procedentes de V_{H1-69} con secuencias esencialmente de línea germinal (es decir, hipermutación somática escasa o nula) se han observado entre autoanticuerpos en pacientes con trastornos sanguíneos (Pos et al., 2008, V_{H1-69} germline encoded antibodies directed towards ADAMTS13 in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura, Journal of Thrombosis and Haemostasis 7:421-428).

Adicionalmente, se ha descubierto que los anticuerpos neutralizantes contra antígenos víricos como el VIH, la gripe y la hepatitis C (VHC) utilizan secuencias procedentes de la línea germinal y/o de V_{H1-69} mutadas somáticamente (Miklos et al., 2000, Salivary gland mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma immunoglobulin VH genes show frequent use of V_{H1-69} with distinctive CDR3 features, Blood 95(12):3878-3884; Kunert et al., 2004, Characterization of molecular features, antigen-binding, and *in vitro* properties of IgG and IgM variants of 4E10, an anti-HIV type I neutralizing monoclonal antibody, Aids Research and Human Retroviruses 20(7):755-762; Chan et al., 2001, V_{H1-69} gene is preferentially used by hepatitis C virus-associated B cell lymphomas and by normal B cells responding to the E2 viral antigen, Blood 97(4):1023-1026; Carbonari et al., 2005, Hepatitis C virus drives the unconstrained monoclonal expansion of V_{H1-69} -expressing memory B cells in type II cryoglobulinemia: A model of infection-driven lymphomagenesis, Journal of Immunology 174:6532-6539; Wang y Palese, 2009, Universal epitopes of influenza virus hemagglutinins?, Nature Structural & Molecular Biology 16(3):233-234; Sui et al., 2009, Structural and functional bases for broad-spectrum neutralization of avian and human influenza A viruses, Nature Structural & Molecular Biology 16(3):265-273; Marasca et al., 2001, Immunoglobulin Gene Mutations and Frequent Use of V_{H1-69} and V_{H4-34} Segments in Hepatitis C Virus-Positive and Hepatitis C Virus-Negative Nodal Marginal Zone B-Cell Lymphoma, Am. J. Pathol. 159(1):253-261).

El sesgo de uso de V_H también se observa en la respuesta inmunitaria humoral a *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib PS) en seres humanos. Los estudios sugieren que la familia V_{HIII} (la subfamilia V_{HIIIb} en particular, $V_{H9.1}$) caracteriza exclusivamente la respuesta humoral humana a Hib PS, con diversos genes D y J (Adderson et al., 1991, Restricted Ig H Chain V Gene Usage in the Human Antibody Response to *Haemophilus influenzae* Type b Capsular Polysaccharide, J. Immunol. 147(5):1667-1674; Adderson et al., 1993, Restricted Immunoglobulin VH Usage and VDJ Combinations in the Human Response to *Haemophilus influenzae* Type b Capsular Polysaccharide, J. Clin. Invest. 91:2734-2743). Los genes J_H humanos también muestran un uso sesgado; J_{H4} y J_{H6} se observan a aproximadamente un 38-41 % en linfocitos B periféricos en seres humanos (Brezinschek et al., 1995).

El uso de V_H en seres humanos infectados con VIH-1 está sesgado contra el uso de V_{H3} y está a favor de las familias de genes V_{H1} y V_{H4} (Wisniewski et al., 1996, Human Antibody Variable Region Gene Usage in HIV-1 Infection, J. Acquired Immune Deficiency Syndromes & Human Retrovirology 11(1): 31-38). Sin embargo, el análisis de ADNc de la médula ósea de pacientes afectados reveló un uso significativo de V_{H3} no expresado en el repertorio funcional de linfocitos B, donde los Fabs que reflejan el uso de V_{H3} exhibieron una neutralización *in vitro* eficaz del VIH-1 (*Id.*). Podría postularse que la respuesta inmunitaria humoral a la infección por VIH-1 posiblemente se atenúa debido a la restricción de V_H ; los animales no humanos modificados como se describe en el presente documento (no infectables por VIH-1) podrían ser útiles para generar dominios de anticuerpos neutralizantes procedentes de genes V_H particulares presentes en los animales genéticamente modificados descritos en el presente documento, pero procedentes de genes V_H diferentes a los observados en el repertorio restringido de seres humanos afectados.

Por lo tanto, la capacidad de generar dominios variables de anticuerpos humanos de alta afinidad en ratones con restricción de V_H , por ejemplo, (restringido, por ejemplo, a un miembro de la familia de V_{H3} y sus polimorfos) inmunizados con VIH-1 podría proporcionar un recurso rico para diseñar tratamientos humanos neutralizantes del VIH-1 eficaces mediante la extracción minuciosa del repertorio restringido (por ejemplo, restringido a un miembro de la familia V_{H3} o sus variante(s)) de dicho ratón inmunizado.

La restricción de la respuesta de anticuerpos humanos a determinados patógenos puede reducir la probabilidad de obtener regiones variables de anticuerpos de seres humanos afectados que pueden servir como trampolines para diseñar anticuerpos neutralizantes de alta afinidad contra el patógeno. Por ejemplo, la respuesta inmunitaria humana a la infección por VIH-1 está restringida clonalmente a lo largo de la infección por VIH-1 y hacia la progresión del SIDA (Muller et al., 1993, B-cell abnormalities in AIDS: stable and clonally restricted antibody response in HIV-1 infection, Scand. J. Immunol. 38:327-334; Wisniewski et al., 1996). Adicionalmente, los genes V_H en general no están presentes en todas las formas polimórficas en los individuos; determinados individuos en determinadas poblaciones

poseen una variante, mientras que los individuos en otras poblaciones poseen una variante diferente. Por lo tanto, la disponibilidad de un sistema biológico que está restringido a un único gen V_H y sus variantes proporcionará, en varios aspectos, una fuente de diversidad hasta ahora no explotada para generar regiones variables de anticuerpos (por ejemplo, dominios humanos de cadena pesada y ligera afines) basados en un gen V_H restringido.

Los ratones genéticamente modificados que expresan regiones variables de cadena pesada humanas con un uso restringido del segmento génico V_H son útiles para generar un repertorio relativamente grande de regiones humanas variables de cadena pesada de inmunoglobulina de alta afinidad con unión diversa, combinatoriamente diversa y somáticamente mutadas de un repertorio restringido de otro modo. Un repertorio restringido, en este caso, se refiere a una limitación predeterminada en genes de la línea germinal que da como resultado que el ratón no pueda formar un gen de cadena pesada reordenado que proceda de cualquier gen V que no sea un gen V preseleccionado. En aspectos que emplean un gen V preseleccionado pero no un gen D y/o J preseleccionado, el repertorio está restringido con respecto a la identidad del gen V pero no del gen D y/o J . La identidad del gen V preseleccionado (y cualquier gen D y/o J preseleccionado) no se limita a ningún gen V particular.

El diseño de un ratón para que reordene un único gen V_H (presente como un único segmento o un conjunto de variantes) con una variedad de segmentos génicos D y J humanos (por ejemplo, segmentos D_H y J_H) proporciona una máquina de permutación de diversidad de unión *in vivo*/diversidad combinatoria/hipermutación somática que se puede utilizar para iterar mutaciones en secuencias resultantes de región variable de cadena pesada reordenadas (por ejemplo, $V/D/J$ o V/J , según sea el caso). En dicho ratón, el proceso de selección clonal opera para seleccionar regiones variables adecuadas que se unen a un antígeno de interés que se basa en un único gen V_H preseleccionado (o variantes del mismo). Debido a que los componentes de selección clonal del ratón están dedicados a la selección basada en el único segmento génico V_H preseleccionado, el ruido de fondo se erradica en gran medida. Con una selección juiciosa del segmento génico V_H , se puede seleccionar un número relativamente mayor de anticuerpos específicos de antígeno seleccionados clonalmente en un período de tiempo más corto que con un ratón con una gran diversidad de segmentos V .

La preselección y la restricción de un ratón a un único segmento V proporciona un sistema para permutar las uniones $V/D/J$ a una velocidad que es, en varios aspectos, más alta que la observada en ratones que de otro modo tendrían hasta 40 o más segmentos V para recombinar con regiones D y J . La eliminación de otros segmentos V libera el locus para formar más combinaciones $V/D/J$ para el segmento V preseleccionado que lo observado de otra manera. El mayor número de transcripciones que resultan de la recombinación del V preseleccionado con uno de una pluralidad de D y uno de una pluralidad de segmentos J alimentará esas transcripciones en el sistema de selección clonal en forma de prelinfocitos B , y el sistema de selección clonal está así dedicado al ciclo de linfocitos B que expresan la región V preseleccionada. De esta forma, el organismo puede seleccionar más regiones V únicas procedentes del segmento V preseleccionado de lo que sería posible en un período de tiempo dado.

En diversos aspectos, se describen ratones que mejoran la diversidad de unión de las recombinaciones V/D para la región V preseleccionada, porque todas o sustancialmente todas las recombinaciones del locus variable de cadena pesada de inmunoglobulina serán del segmento V preseleccionado y los segmentos D y J que se colocan en dichos ratones. Por lo tanto, los ratones proporcionan un método para generar una diversidad de segmentos $CDR3$ usando una base o un repertorio de genes V_H restringido.

Ubicación genómica y función del ratón ADAM6

Los ratones machos que carecen de la capacidad de expresar cualquier proteína ADAM6 funcional exhiben sorprendentemente un defecto en la capacidad de los ratones para aparearse y generar descendencia. Los ratones carecen de la capacidad de expresar una proteína ADAM6 funcional en virtud de un reemplazo de todos o sustancialmente todos los segmentos génicos de región variable de inmunoglobulina de ratón con segmentos génicos humanos de región variable. La pérdida de la función ADAM6 se debe a que el locus ADAM6 se ubica dentro de una región del locus génico endógeno de región variable de cadena pesada de inmunoglobulina de ratón, proximal al extremo 3' del locus del segmento génico V_H que está cadena arriba de los segmentos génicos D_H . Con el fin de reproducir ratones que sean homocigotos para un reemplazo de todas o sustancialmente todas las secuencias endógenas variables de cadena pesada de ratón con una secuencia restringida de cadena pesada humana, generalmente es un enfoque engorroso establecer machos y hembras que sean homocigotos para la secuencia humana restringida de cadena pesada y aguardan un apareamiento productivo. Las camadas exitosas son bajas en frecuencia y tamaño. En cambio, los machos heterocigotos para la secuencia humana restringida de cadena pesada se han empleado para aparearse con hembras homocigotas para el reemplazo para generar una progenie que sea heterocigota para la secuencia humana restringida de cadena pesada, criándose luego un ratón homocigoto a partir de la misma. Los inventores han determinado que la causa probable de la pérdida de fertilidad en los ratones machos es la ausencia en los ratones machos homocigotos de una proteína ADAM6 funcional.

En diversos aspectos, los ratones machos que comprenden un gen ADAM6 dañado (es decir, no funcional o marginalmente funcional) exhiben una reducción o eliminación de la fertilidad. Debido a que en los ratones (y otros roedores) el gen ADAM6 se ubica en el locus de cadena pesada de inmunoglobulina, los inventores han determinado que para propagar ratones, o crear y mantener una cepa de ratones, que comprende un locus

humanizado de cadena pesada de inmunoglobulina, se emplean varios esquemas de reproducción o propagación modificados. La baja fertilidad, o infertilidad, de ratones machos homocigotos para un locus génico humanizado variable de cadena pesada de inmunoglobulina hace que sea difícil mantener dicha modificación en una cepa de ratón. En diversos aspectos, mantener la cepa comprende evitar los problemas de infertilidad exhibidos por los ratones machos homocigotos para el locus humanizado de cadena pesada.

En un aspecto, se describe un método para mantener una cepa de ratón como se describe en el presente documento. La cepa de ratón no necesita comprender una secuencia ectópica ADAM6 y, en varios aspectos, la cepa de ratón es homocigota o heterocigota para una inactivación (por ejemplo, una inactivación funcional) de ADAM6.

La cepa de ratón comprende una modificación de un locus endógeno de cadena pesada de inmunoglobulina que da como resultado una reducción o pérdida de fertilidad en un ratón macho. En un aspecto, la modificación comprende una eliminación de una región reguladora y/o una región codificante de un gen ADAM6. En un aspecto específico, la modificación comprende una modificación de un gen ADAM6 endógeno (región reguladora y/o codificante) que reduce o elimina la fertilidad de un ratón macho que comprende la modificación; en un aspecto específico, la modificación reduce o elimina la fertilidad de un ratón macho que es homocigoto para la modificación.

En un aspecto, la cepa de ratón es homocigota o heterocigota para una inactivación (por ejemplo, una inactivación funcional) o una eliminación de un gen ADAM6.

En un aspecto, la cepa de ratón se mantiene mediante el aislamiento de un ratón que es homocigoto o heterocigoto para la modificación de una célula, y el empleo de la célula donante en el embrión hospedador, y la gestación del embrión hospedador y la célula donante en una madre sustituta, y la obtención a partir de la madre sustituta de una progenie que comprende la modificación genética. En un aspecto, la célula donante es una célula ME. En un aspecto, la célula donante es una célula pluripotente, por ejemplo, una célula pluripotente inducida.

En un aspecto, la cepa de ratón se mantiene mediante el aislamiento de un ratón que es homocigoto o heterocigoto para la modificación de una secuencia de ácido nucleico que comprende la modificación, y la introducción de la secuencia de ácido nucleico en un núcleo hospedadora, y la gestación de una célula que comprende la secuencia de ácido nucleico y el núcleo hospedador en un animal adecuado. En un aspecto, la secuencia de ácido nucleico se introduce en un embrión de ovocito hospedador.

En un aspecto, la cepa de ratón se mantiene mediante el aislamiento de un ratón que es homocigoto o heterocigoto para la modificación de un núcleo, y la introducción del núcleo en una célula hospedadora, y la gestación del núcleo y la célula hospedadora en un animal adecuado para obtener una progenie que es homocigota o heterocigota para la modificación.

En un aspecto, la cepa de ratón se mantiene mediante el empleo de la fertilización *in vitro* (FIV) de un ratón hembra (tipo silvestre, homocigoto para la modificación, o heterocigoto para la modificación) que emplea un espermatozoide de un ratón macho que comprende la modificación genética. En un aspecto, el ratón macho es heterocigoto para la modificación genética. En un aspecto, el ratón macho es homocigoto para la modificación genética.

En un aspecto, la cepa de ratón se mantiene mediante la cría de un ratón macho que es heterocigoto para la modificación genética con un ratón hembra para obtener una progenie que comprende la modificación genética, la identificación de una progenie masculina y una hembra que comprende la modificación genética, y el empleo de un macho que es heterocigoto para la modificación genética en una cría con una hembra que es de tipo silvestre, homocigota o heterocigota para la modificación genética para obtener la progenie que comprende la modificación genética. En un aspecto, la etapa de criar un macho heterocigoto para la modificación genética con una hembra de tipo silvestre, una hembra heterocigota para la modificación genética, o una hembra homocigota para la modificación genética se repite para mantener la modificación genética en la cepa de ratón.

En un aspecto, se describe un método para mantener una cepa de ratón que comprende un reemplazo de un locus génico endógeno variable de cadena pesada de inmunoglobulina con una o más secuencias humanas de cadena pesada de inmunoglobulina, que comprende criar la cepa de ratón para generar ratones machos heterocigotos, en donde los ratones machos heterocigotos se crían para mantener la modificación genética en la cepa. En un aspecto específico, la cepa no se mantiene mediante la reproducción de un macho homocigoto con una hembra de tipo silvestre, o una hembra homocigótica o heterocigótica para la modificación genética.

La proteína ADAM6 es miembro de la familia de proteínas desintegrina y metaloproteasa (ADAM, de sus siglas en inglés A Disintegrin And Metaloprotease), que es una gran familia de proteínas que tiene diversas funciones, incluida la adhesión celular. Algunos miembros de la familia ADAM están implicados en la espermatogénesis y la fertilización. Por ejemplo, ADAM2 codifica una subunidad de la proteína fertilina, que está implicada en las interacciones espermato-óvulo. ADAM3, o cirtestina, parece necesaria para la unión de los espermatozoides a la zona pelúcida. La ausencia de ADAM2 o ADAM3 da lugar a infertilidad. Se ha postulado que ADAM2, ADAM3 y ADAM6 forman un complejo en la superficie de los espermatozoides de ratón. El gen homólogo humano (ADAM6 humano), que normalmente se encuentra entre los segmentos génicos V_H humanos V_{H1-2} y V_{H6-1} en el locus humano de cadena

pesada de inmunoglobulina, parece ser un pseudogen. En ratones, hay dos genes ADAM6, ADAM6a y ADAM6b, que se encuentran en una región intergénica entre los segmentos génicos V_H y D_H de ratón, y en el ratón los genes ADAM6a y ADAM6b están orientados en orientación transcripcional opuesta a la de los segmentos génicos circundantes de inmunoglobulina. En ratones, aparentemente se requiere un locus ADAM6 funcional para la fertilización normal. Un locus o secuencia ADAM6 funcional, entonces, se refiere a un locus o secuencia ADAM6 que puede complementar, o rescatar, la fertilización reducida drásticamente exhibida en ratones machos con loci ADAM6 endógenos ausentes o no funcionales.

La posición de la secuencia intergénica en ratones que codifica ADAM6a y ADAM6b hace que la secuencia intergénica sea susceptible de modificación cuando se modifica una cadena pesada endógena de ratón. Cuando los segmentos génicos V_H se eliminan o reemplazan, o cuando los segmentos génicos D_H se eliminan o reemplazan, existe una alta probabilidad de que un ratón resultante exhiba un déficit severo en fertilidad. Para compensar el déficit, el ratón se modifica para incluir una secuencia de nucleótidos que codifica una proteína que complementará la pérdida en la actividad de ADAM6 debido a una modificación del locus endógeno ADAM6 de ratón. En diversos aspectos, la secuencia de nucleótidos complementaria es una que codifica un ADAM6a de ratón, un ADAM6b de ratón, o un homólogo u ortólogo o fragmento funcional del mismo que rescata el déficit de fertilidad. Alternativamente, se pueden emplear métodos adecuados para preservar el locus ADAM6 endógeno, mientras que las secuencias endógenas de cadena pesada de inmunoglobulina que flanquean el locus ADAM6 de ratón son incapaces de reordenarse para codificar una región variable endógena de cadena pesada funcional. Los métodos alternativos ejemplares incluyen la manipulación de grandes porciones de cromosomas de ratón que posicionan los loci endógenos de región variable de cadena pesada de inmunoglobulina de tal manera que son incapaces de reordenarse para codificar una región variable de cadena pesada funcional que está unida operativamente a un gen endógeno constante de cadena pesada. En diversos aspectos, los métodos incluyen inversiones y/o translocaciones de fragmentos cromosómicos de ratón que contienen segmentos génicos endógenos de cadena pesada de inmunoglobulina.

La secuencia de nucleótidos que rescata la fertilidad se puede colocar en cualquier posición adecuada. Se puede colocar en la región intergénica, o en cualquier posición adecuada en el genoma (*es decir*, ectópicamente). En un aspecto, la secuencia de nucleótidos se puede introducir en un transgen que se integra aleatoriamente en el genoma del ratón. En un aspecto, la secuencia se puede mantener episomalmente, esto es, en un ácido nucleico separado en lugar de en un cromosoma de ratón. Las posiciones adecuadas incluyen posiciones que son transcripcionalmente permisivas o activas, por ejemplo, un locus ROSA26 (Zambrowicz et al., 1997, PNAS USA 94:3789-3794), un locus BT-5 (Michael et al., 1999, Mech. Dev. 85:35-47), o un locus Oct4 (Wallace et al., 2000, Nucleic Acids Res. 28:1455-1464). Las secuencias de nucleótidos dirigidas a loci transcripcionalmente activos se describen, por ejemplo, en el documento US 7.473.557.

Alternativamente, la secuencia de nucleótidos que rescata la fertilidad se puede acoplar con un promotor inducible para facilitar la expresión óptima en las células y/o tejidos apropiados, por ejemplo, tejidos reproductivos. Los promotores inducibles ejemplares incluyen promotores activados por medios físicos (por ejemplo, promotor de choque térmico) y/o químicos (por ejemplo, IPTG o tetraciclina).

Adicionalmente, la expresión de la secuencia de nucleótidos se puede unir a otros genes para lograr la expresión en etapas específicas de desarrollo o dentro de tejidos específicos. Dicha expresión se puede lograr colocando la secuencia de nucleótidos en un enlace operativo con el promotor de un gen expresado en una etapa específica de desarrollo. Por ejemplo, las secuencias de inmunoglobulina de una especie genomanipulada en el genoma de una especie hospedadora se colocan en un enlace operativo con una secuencia promotora de un gen CD19 (un gen específico de linfocitos B) de la especie hospedadora. Se logra la expresión específica de linfocitos B en etapas de desarrollo precisas cuando se expresan las inmunoglobulinas.

Otro método más para lograr una expresión fuerte de una secuencia de nucleótidos insertada es emplear un promotor constitutivo. Los promotores constitutivos ejemplares incluyen SV40, CMV, UBC, EF1A, PGK y CAGG. De forma similar, la secuencia de nucleótidos deseada se coloca en un enlace operativo con un promotor constitutivo seleccionado, que proporciona un alto nivel de expresión de las proteínas codificadas por la secuencia de nucleótidos.

El término "ectópico" pretende incluir un desplazamiento, o una colocación en una posición que normalmente no se encuentra en la naturaleza (por ejemplo, la colocación de una secuencia de ácido nucleico en una posición que no es la misma posición en la que se encuentra la secuencia de ácido nucleico en un ratón de tipo silvestre). El término, en varios aspectos, se usa en el sentido de que su diana está fuera de su posición normal o adecuada. Por ejemplo, la expresión "una secuencia de nucleótidos ectópica que codifica..." se refiere a una secuencia de nucleótidos que aparece en una posición en la que normalmente no se encuentra en el ratón. Por ejemplo, en el caso de una secuencia de nucleótidos ectópica que codifica una proteína ADAM6 de ratón (o un ortólogo u homólogo o fragmento de la misma que proporciona el mismo o similar beneficio de fertilidad en ratones machos), la secuencia se puede colocar en una posición diferente en el genoma de ratón a la que normalmente se encuentra en un ratón de tipo silvestre. En dichos casos, se crearán nuevas uniones de secuencia de secuencia de ratón mediante la colocación de la secuencia en una posición diferente en el genoma del ratón que en un ratón de tipo silvestre. Un homólogo u

ortólogo funcional de ADAM6 de ratón es una secuencia que confiere un rescate de la pérdida de fertilidad (por ejemplo, la pérdida de la capacidad de un ratón macho de generar descendencia mediante apareamiento) que se observa en un ratón ADAM6^{-/-}. Los homólogos u ortólogos funcionales incluyen proteínas que tienen al menos aproximadamente un 89 % de identidad o más, por ejemplo, hasta un 99 % de identidad, con la secuencia de aminoácidos de ADAM6a y/o con la secuencia de aminoácidos de ADAM6b, y que puede complementar, o rescatar la capacidad de aparearse con éxito, de un ratón que tiene un genotipo que incluye una eliminación o inactivación de ADAM6a y/o ADAM6b.

La posición ectópica puede estar en cualquier lugar (por ejemplo, como con la inserción aleatoria de un transgen que contiene una secuencia ADAM6 de ratón), o puede estar, por ejemplo, en una posición que se aproxima (pero no es exactamente la misma) a su ubicación en un ratón de tipo silvestre (por ejemplo, en un locus endógeno modificado de inmunoglobulina de ratón, pero cadena arriba o cadena abajo de su posición natural, por ejemplo, dentro de un locus modificado de inmunoglobulina pero entre diferentes segmentos génicos, o en una posición diferente en una secuencia intergénica V-D de ratón). Un ejemplo de una colocación ectópica es mantener la posición que normalmente se encuentra en ratones de tipo silvestre dentro del locus endógeno de cadena pesada de inmunoglobulina, mientras que los segmentos génicos endógenos circundantes de cadena pesada pueden reordenarse para codificar una cadena pesada funcional que contiene una región endógena constante de cadena pesada. En este ejemplo, esto se puede lograr mediante la inversión del fragmento cromosómico que contiene los loci endógenos variables de cadena pesada de inmunoglobulina, por ejemplo, usando sitios de recombinación específicos de sitio genomanipulados colocados en posiciones que flanquean el locus de región variable. Por lo tanto, tras la recombinación, los loci endógenos de región variable de cadena pesada se colocan a una gran distancia de los genes endógenos de región constante de cadena pesada, evitando así que la reordenación codifique una cadena pesada funcional que contiene una región constante endógena de cadena pesada. Otros métodos ejemplares para lograr el silenciamiento funcional del locus génico endógeno variable de cadena pesada de inmunoglobulina mientras se mantiene un locus ADAM6 funcional resultará evidente para los expertos al leer esta divulgación y/o en combinación con métodos conocidos en la materia. Con dicha colocación del locus endógeno de cadena pesada, los genes ADAM6 endógenos se mantienen y el locus endógeno de cadena pesada de inmunoglobulina se silencia funcionalmente.

Otro ejemplo de una colocación ectópica es la colocación dentro de un locus humanizado de cadena pesada de inmunoglobulina. Por ejemplo, un ratón que comprende un reemplazo de uno o más segmentos génicos V_H endógenos con un único segmento génico V_H humano, en donde el reemplazo elimina una secuencia ADAM6 endógena, puede ser genomanipulado para tener una secuencia ADAM6 del ratón ubicada dentro de una secuencia intergénica que se encuentra entre el único segmento génico V_H humano y un segmento génico D_H humano. Otro ejemplo de una colocación ectópica es la colocación de la secuencia ADAM6 de ratón en una posición 5' (con respecto a la dirección de transcripción del único segmento génico V_H humano) al segmento génico V_H humano. Una posición 5' del único segmento génico V_H humano puede estar muy cerca, por ejemplo, de unos pocos cientos de pares de bases a unos pocos kb, o distante, por ejemplo, de varios kb a cientos de kb o incluso de una megabase o mayor, en relación con el segmento génico V_H humano. La modificación resultante generaría una secuencia ADAM6 de ratón (ectópica) dentro o contigua, o incluso en el mismo cromosoma, con una secuencia génica humana, y la colocación (ectópica) de la secuencia ADAM6 de ratón dentro de la secuencia génica humana puede aproximarse a la posición de la secuencia ADAM6 de ratón (es decir, dentro de la región intergénica V-D). Las uniones de secuencia resultantes creadas por la unión de una secuencia ADAM6 de ratón (ectópica) dentro o adyacente a una secuencia génica humana (por ejemplo, una secuencia génica de inmunoglobulina) dentro de la línea germinal del ratón serían nuevas en comparación con la misma posición o similar en el genoma de un ratón de tipo silvestre.

En diversos aspectos, se describen animales no humanos que carecen de un ADAM6 u ortólogo u homólogo del mismo, en donde la falta hace que el animal no humano sea infértil, o reduce sustancialmente la fertilidad del animal no humano. En diversos aspectos, la falta de ADAM6 u ortólogo u homólogo del mismo se debe a una modificación de un locus endógeno de cadena pesada de inmunoglobulina. Una reducción sustancial en la fertilidad es, por ejemplo, una reducción en la fertilidad (por ejemplo, frecuencia de reproducción, crías por camada, camadas por año, etc.) de aproximadamente un 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, o 95 % o más. En diversos aspectos, los animales no humanos se complementan con un gen ADAM6 de ratón u ortólogo u homólogo o fragmento funcional del mismo que es funcional en un macho del animal no humano, en donde el gen ADAM6 complementado u ortólogo u homólogo o fragmento funcional del mismo rescata, por lo tanto, la reducción de la fertilidad en su totalidad o en parte sustancial. Un rescate de la fertilidad en parte sustancial es, por ejemplo, una restauración de la fertilidad de manera que el animal no humano exhiba una fertilidad de al menos un 70 %, 80 % o 90 % o más en comparación con un locus de cadena pesada no modificado (es decir, un animal sin una modificación del gen ADAM6 u ortólogo u homólogo del mismo).

La secuencia que confiere al animal genéticamente modificado (es decir, el animal que carece de un ADAM6 funcional u ortólogo u homólogo del mismo, debido a, por ejemplo, una modificación de un locus de cadena pesada de inmunoglobulina) se selecciona, en varios aspectos, de un gen ADAM6 u ortólogo u homólogo del mismo. Por ejemplo, en un ratón, la pérdida de la función ADAM6 se rescata mediante la adición de, en un aspecto, un gen ADAM6 de ratón. En un aspecto, la pérdida de la función ADAM6 en el ratón se rescata mediante la adición de un ortólogo u homólogo de una especie estrechamente relacionada con respecto al ratón, por ejemplo, un roedor, por

ejemplo, un ratón de una cepa o especie diferente, una rata de cualquier especie, un roedor; en donde la adición del ortólogo u homólogo al ratón rescata la pérdida de fertilidad debido a la pérdida de la función ADAM6 o la pérdida de un gen ADAM6. Los ortólogos y homólogos de otras especies, en varios aspectos, se seleccionan de una especie relacionada filogenéticamente y, en varios aspectos, exhiben un porcentaje de identidad con el ADAM6 endógeno (u ortólogo) que es aproximadamente un 80 % o más, un 85 % o más, un 90 % o más, un 95 % o más, un 96 % o más, o un 97 % o más; y rescatan la pérdida de fertilidad relacionada con ADAM6 o el ortólogo de ADAM6 o (en un no ratón). Por ejemplo, en una rata macho genéticamente modificada que carece de la función ADAM6 (por ejemplo, una rata con una región variable de cadena pesada de inmunoglobulina endógena reemplazada por una región variable de cadena pesada de inmunoglobulina humana, o un inactivado en la región de cadena pesada de inmunoglobulina de rata), la pérdida de fertilidad en la rata se rescata mediante la adición de un ADAM6 de rata o, en algunos aspectos, un ortólogo de un ADAM6 de rata (por ejemplo, un ortólogo ADAM6 de otra cepa o especie de rata, o, en un aspecto, de un ratón).

Por lo tanto, en varios aspectos, los animales genéticamente modificados que no exhiben fertilidad o exhiben una reducción en la fertilidad debido a la modificación de una secuencia de ácido nucleico que codifica una proteína ADAM6 (u ortólogo u homólogo de la misma) o una región reguladora unida operativamente con la secuencia de ácido nucleico, comprenden una secuencia de ácido nucleico que complementa, o restaura, la pérdida de fertilidad donde la secuencia de ácido nucleico que complementa o restaura la pérdida de fertilidad proviene de una cepa diferente de la misma especie o de una especie relacionada filogenéticamente. En diversos aspectos, la secuencia de ácido nucleico complementaria es un ortólogo u homólogo ADAM6 o un fragmento funcional del mismo. En diversos aspectos, el ortólogo u homólogo ADAM6 complementario o fragmento funcional del mismo es de un animal no humano que está estrechamente relacionado con el animal genéticamente modificado que tiene el defecto de fertilidad. Por ejemplo, cuando el animal modificado genéticamente es un ratón de una cepa particular, se puede obtener un ortólogo u homólogo ADAM6 o un fragmento funcional del mismo de un ratón de otra cepa, o un ratón de una especie relacionada. En un aspecto, donde el animal genéticamente modificado que comprende el defecto de fertilidad es del orden Rodentia, el ortólogo u homólogo ADAM6 o fragmento funcional del mismo es de otro animal del orden Rodentia. En un aspecto, el animal genéticamente modificado que comprende el defecto de fertilidad es de un suborden Myomorpha (por ejemplo, jerbos, ratones saltarines, hámsteres como ratones, hámsteres, ratas y ratones del Nuevo Mundo, topillos, ratones y ratas verdaderas, jerbos, ratones espinosos, ratas con cresta, ratones trepadores, ratones de abazón de las rocas, ratas coliblancas, ratas y ratones de Madagascar, lirones espinosos, ratas topo, ratas de bambú, zokores), y el ortólogo u homólogo ADAM6 o fragmento funcional del mismo se selecciona de un animal de orden Rodentia, o del suborden Myomorpha.

En un aspecto, el animal genéticamente modificado es de la superfamilia Dipodoidea, y el ortólogo u homólogo ADAM6 o fragmento funcional del mismo es de la superfamilia Muroidea. En un aspecto, el animal genéticamente modificado es de la superfamilia Muroidea, y el ortólogo u homólogo ADAM6 o fragmento funcional del mismo es de la superfamilia Dipodoidea.

En un aspecto, el animal genéticamente modificado es un roedor. En un aspecto, el roedor se selecciona de la superfamilia Muroidea, y el ortólogo u homólogo ADAM6 es de una especie diferente dentro de la superfamilia Muroidea. En un aspecto, el animal genéticamente modificado es de una familia seleccionada entre Calomyscidae (por ejemplo, hámsteres similares a ratones), Cricetidae (por ejemplo, hámster, ratas y ratones del Nuevo Mundo, topillos), Muridae (ratones y ratas auténticos, jerbos, ratones espinosos, ratas con cresta), Nesomyidae (ratones trepadores, ratones de abazón de las rocas, ratas coliblancas, ratas y ratones de Madagascar), Platacanthomyidae (por ejemplo, lirón espinoso), y Spalacidae (por ejemplo, ratas topo, ratas del bambú, y zokores); y el ortólogo u homólogo ADAM6 se selecciona de una especie diferente de la misma familia. En un aspecto específico, el roedor genéticamente modificado se selecciona de un ratón o rata auténtico (familia Muridae), y el ortólogo u homólogo ADAM6 es de una especie seleccionada de un jerbo, un ratón espinoso o una rata con cresta. En un aspecto, el ratón genéticamente modificado es de un miembro de la familia Muridae, y el ortólogo u homólogo ADAM6 es de una especie diferente de la familia Muridae. En un aspecto específico, el roedor genéticamente modificado es un ratón de la familia Muridae, y el ortólogo u homólogo ADAM6 es de una rata, jerbo, ratón espinoso o rata con cresta de la familia Muridae.

En diversos aspectos, uno o más ortólogos u homólogos ADAM6 de roedores o fragmentos funcionales de los mismos de un roedor en una familia restaura la fertilidad a un roedor genéticamente modificado de la misma familia que carece de un ortólogo u homólogo ADAM6 (por ejemplo, Cricetidae (por ejemplo, hámsteres, ratas y ratones del Nuevo Mundo, topillos); Muridae (por ejemplo, ratones y ratas auténticos, jerbos, ratones espinosos, ratas con cresta)).

En diversos aspectos, se evalúa la funcionalidad de los ortólogos ADAM6, homólogos y fragmentos de del mismo para determinar si el ortólogo, homólogo o fragmento restaura la fertilidad a un animal no humano macho genéticamente modificado que carece de actividad ADAM6 (por ejemplo, un roedor, por ejemplo, un ratón o rata, que comprende un inactivado de ADAM6 o su ortólogo). En diversos aspectos, la funcionalidad se define como la capacidad de un espermatozoide de un animal genéticamente modificado que carece de un ADAM6 endógeno u ortólogo u homólogo del mismo para migrar a un oviducto y fertilizar un óvulo de la misma especie de animal genéticamente modificado.

En diversos aspectos, se pueden hacer ratones que comprenden eliminaciones o reemplazos del locus endógeno de región variable de cadena pesada o porciones del mismo que contienen una secuencia de nucleótidos ectópica que codifica una proteína que confiere beneficios de fertilidad similares al ADAM6 del ratón (por ejemplo, un ortólogo u un homólogo o un fragmento del mismo que es funcional en un ratón macho). La secuencia de nucleótidos ectópica puede incluir una secuencia de nucleótidos que codifica una proteína que es un homólogo u ortólogo ADAM6 (o fragmento de la misma) de una cepa de ratón diferente o una especie diferente, por ejemplo, una especie de roedor diferente, y que confiere un beneficio en la fertilidad, por ejemplo, mayor número de camadas durante un período de tiempo específico, y/o mayor número de crías por camada, y/o la capacidad de un espermatozoide de un ratón macho para atravesar un oviducto de ratón para fertilizar un óvulo de ratón.

En un aspecto, el ADAM6 es un homólogo u ortólogo que es al menos de un 89 % a un 99 % idéntico a una proteína ADAM6 de ratón (por ejemplo, al menos de un 89 % a un 99 % idéntico a ADAM6a de ratón o ADAM6b de ratón). En un aspecto, la secuencia de nucleótidos ectópica codifica una o más proteínas seleccionadas independientemente de una proteína al menos un 89 % idéntica a ADAM6a de ratón, una proteína al menos un 89 % idéntica a ADAM6b de ratón y una combinación de las mismas. En un aspecto, el homólogo u ortólogo es una proteína de rata, hámster, ratón o cobaya que es o se modifica para que sea aproximadamente un 89 % o más idéntica a ADAM6a de ratón y/o ADAM6b de ratón. En un aspecto, el homólogo u ortólogo es o es al menos un 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % idéntico a un ADAM6a de ratón y/o ADAM6b de ratón.

ADAM6 ectópico en ratones de cadena pesada humanizada

Los desarrollos en el direccionamiento de genes, por ejemplo, el desarrollo de cromosomas artificiales bacterianos (BAC, de sus siglas en inglés), ahora permiten la recombinación de fragmentos genómicos relativamente grandes. La ingeniería BAC ha permitido la posibilidad de realizar grandes eliminaciones, y grandes inserciones, en células ME de ratón.

Los ratones que producen anticuerpos humanos han estado disponibles desde hace algún tiempo. Aunque representan un avance importante en el desarrollo de anticuerpos terapéuticos humanos, estos ratones muestran una serie de anomalías significativas que limitan su utilidad. Por ejemplo, muestran un desarrollo comprometido de linfocitos B. El desarrollo comprometido puede deberse a una variedad de diferencias entre los ratones transgénicos y los ratones de tipo silvestre.

Los anticuerpos humanos podrían no interactuar de manera óptima con los receptores de prelinfocitos B o linfocitos B de ratón en la superficie de las células de ratón que indican la maduración, la proliferación o la supervivencia durante la selección clonal. Los anticuerpos completamente humanos podrían no interactuar óptimamente con un sistema de receptores Fc de ratón; los ratones expresan receptores Fc que no muestran una correspondencia individual con los receptores Fc humanos. Finalmente, varios ratones que producen anticuerpos completamente humanos no incluyen todas las secuencias genuinas de ratones, por ejemplo, elementos potenciadores cadena abajo y otros elementos de control de locus, que pueden ser necesarios para el desarrollo de linfocitos B de tipo silvestre.

Los ratones que producen anticuerpos completamente humanos generalmente comprenden loci endógenos de inmunoglobulina que están desactivados de alguna manera, y los transgenes humanos que comprenden segmentos génicos variables y constantes de inmunoglobulina se introducen en una ubicación aleatoria en el genoma del ratón. Mientras el locus endógeno esté lo suficientemente desactivado para no reordenar segmentos génicos para formar un gen funcional de inmunoglobulina, se puede lograr el objetivo de producir anticuerpos completamente humanos en dicho ratón, aunque con el desarrollo comprometido de linfocitos B.

Aunque obligado a producir anticuerpos completamente humanos a partir del locus transgénico humano, la generación de anticuerpos humanos en un ratón aparentemente es un proceso desfavorable. En algunos ratones, el proceso es tan desfavorable que da como resultado la formación de cadenas pesadas quiméricas variables humanas/ constantes de ratón (pero no cadenas ligeras) a través del mecanismo de conmutación *trans*. Mediante este mecanismo, las transcripciones que codifican anticuerpos completamente humanos experimentan el conmutación de isotipo en *trans* del isotipo humano a un isotipo de ratón. El proceso está en *trans*, porque el transgen completamente humano está ubicado aparte del locus endógeno que retiene una copia no dañada de un gen de región constante de cadena pesada de ratón. Aunque en dichos ratones la conmutación *trans* es evidente, el fenómeno aún es insuficiente para rescatar el desarrollo de linfocitos B, que sigue estando francamente afectado. En cualquier caso, los anticuerpos con conmutación *trans* producidos en dichos ratones retienen cadenas ligeras completamente humanas, ya que el fenómeno de la conmutación *trans* aparentemente no ocurre con respecto a las cadenas ligeras; la conmutación *trans* probablemente se basa en secuencias de conmutación en loci endógenos utilizados (aunque de manera diferente) en la conmutación de isotipo normal en *cis*. Por lo tanto, incluso cuando los ratones genomanipulados para producir anticuerpos completamente humanos seleccionan un mecanismo de conmutación *trans* para producir anticuerpos con regiones constantes de ratón, la estrategia sigue siendo insuficiente para rescatar el desarrollo normal de linfocitos B.

Una preocupación principal en la fabricación de tratamientos humanos basados en anticuerpos, por ejemplo, anticuerpos antipatógenos, es identificar dominios variables útiles que reconocen específicamente epítopos particulares y los unen con una afinidad deseable, generalmente, pero no siempre, con alta afinidad. Los ratones, como se describe en el presente documento, que contienen un reemplazo preciso de las regiones variables de cadena pesada de inmunoglobulina de ratón con un número restringido de segmentos génicos humanos variables de cadena pesada de inmunoglobulina en los loci endógenos de ratón, muestran un desarrollo de linfocitos B de tipo silvestre y las regiones variables generadas en respuesta a la inmunización son completamente humanas, en donde las cadenas pesadas proceden de un único segmento génico V_H humano. Por lo tanto, dichos ratones proporcionan una plataforma para generar un panel de regiones determinantes de complementariedad (CDR) de cadena pesada que están específicamente dirigidas a unirse a un antígeno dado, por ejemplo, un virus patógeno.

Los ratones, como se describe en el presente documento, contienen un reemplazo preciso a gran escala de loci génicos variables de línea germinal de cadena pesada de inmunoglobulina (IgH) de ratón con un locus humano restringido variable de cadena pesada de inmunoglobulina y cadena ligera de inmunoglobulina (por ejemplo, cadena ligera κ , Igk) con un locus génico humano equivalente variable de cadena ligera κ de inmunoglobulina, en los loci endógenos. Este reemplazo preciso da como resultado un ratón con loci híbrido de inmunoglobulina que produce cadenas pesadas y ligeras que tienen regiones variables humanas y una región constante de ratón. El reemplazo preciso de los segmentos V_H - D_H - J_H y V_K - J_K de ratón deja las secuencias de ratón flanqueantes intactas y funcionales en los loci híbridos de inmunoglobulina. El sistema inmunitario humoral del ratón funciona como el de un ratón de tipo silvestre. El desarrollo de linfocitos B no se ve obstaculizado en ningún aspecto significativo y se genera un panel somáticamente mutado de CDR de cadena pesada humana en el ratón tras la exposición al antígeno.

Los ratones, como se describe en el presente documento, son posibles porque los segmentos génicos de inmunoglobulina para las cadenas pesadas y ligeras κ se reordenan de manera similar en seres humanos y ratones, lo que no quiere decir que sus loci sean iguales o incluso tan claramente que no lo sean. Sin embargo, los loci son lo suficientemente similares como para que la humanización del locus génico variable de cadena pesada se pueda lograr mediante el reemplazo de aproximadamente tres millones de pares de bases de secuencia contigua de ratón que contiene todos los segmentos génicos V_H , D_H y J_H con una secuencia genómica humana contigua que contiene un locus humano restringido de cadena pesada.

En algunos aspectos, el reemplazo adicional de determinadas secuencias génicas de región constante de ratón con secuencias génicas humanas (por ejemplo, el reemplazo de la secuencia C_H1 de ratón con la secuencia C_H1 humana y el reemplazo de la secuencia C_L de ratón con la secuencia C_L humana) da como resultado ratones con loci híbridos de inmunoglobulina que producen anticuerpos que tienen regiones variables humanas y regiones constantes parcialmente humanas, adecuadas para, por ejemplo, hacer fragmentos de anticuerpos completamente humanos, por ejemplo, Fab's completamente humanos. Los ratones con loci híbridos de inmunoglobulina exhiben un reordenamiento normal de segmentos génicos variables, frecuencias de hipermutación somática normales y conmutación de clase normal. Estos ratones exhiben un sistema inmunitario humoral que es indistinguible de los ratones de tipo silvestre, y muestran poblaciones de células normales en todas las etapas del desarrollo de linfocitos B y estructuras de órganos linfoides normales, incluso cuando los ratones carecen de un repertorio completo de segmentos génicos humanos de región variable. La inmunización de estos ratones da como resultado fuertes respuestas humorales que muestran una amplia diversidad de CDR de cadena pesada y uso de segmentos génicos variables de cadena ligera.

El reemplazo preciso de segmentos génicos de la región variable de línea germinal de ratón permite producir ratones que tienen loci parcialmente humanos de inmunoglobulina. Debido a que los loci parcialmente humanos de inmunoglobulina se reordenan, hipermutan y conmutan de clase normalmente, los loci parcialmente humanos de inmunoglobulina generan anticuerpos en un ratón que comprende regiones variables humanas. Las secuencias de nucleótidos que codifican las regiones variables pueden identificarse y clonarse, luego fusionarse (por ejemplo, en un sistema *in vitro*) con cualquier secuencia de elección, por ejemplo, cualquier isotipo de inmunoglobulina adecuado para un uso particular, dando como resultado un anticuerpo o proteína de unión a antígeno procedente totalmente de secuencias humanas.

La humanización a gran escala mediante métodos de recombinación se utilizó para modificar las células madre embrionarias (ME) de ratón para reemplazar con precisión hasta tres megabases del locus de inmunoglobulina de cadena pesada de ratón que incluía esencialmente todos los segmentos génicos V_H , D_H y J_H de ratón con una secuencia genómica humana que contiene un locus humano restringido de cadena pesada que incluye un único segmento génico V_H humano, 27 segmentos génicos D_H humanos y seis segmentos génicos J_H humanos. Se usó hasta un segmento de media megabase del genoma humano que comprende una de las dos repeticiones que codifican esencialmente todos los segmentos génicos humanos V_k y J_k para reemplazar un segmento de tres megabases del locus de cadena ligera κ de inmunoglobulina de ratón que contiene esencialmente todos los segmentos génicos V_k y J_k de ratón.

Los ratones con dichos loci reemplazados de inmunoglobulina pueden comprender una interrupción o eliminación del locus ADAM6 endógeno de ratón, que normalmente se encuentra entre el segmento génico V_H más en 3' y el segmento génico D_H más en 5' en el locus de cadena pesada de inmunoglobulina de ratón. La interrupción en esta

región puede conducir a la reducción o eliminación de la funcionalidad del locus ADAM6 endógeno de ratón. Si uno, o ambos, de los segmentos génicos V_H más en 3' del repertorio humano de cadena pesada se usan en la construcción del locus humano restringido de cadena pesada, una región intergénica que contiene un pseudogen que parece ser un pseudogen ADAM6 humano está presente entre estos segmentos génicos V_H, es decir, entre V_H1-2 y V_H1-6 humanos. Sin embargo, los ratones machos que comprenden esta secuencia intergénica humana exhiben una reducción en la fertilidad (véase el documento USSN 13/404.075).

Se describen ratones que comprenden los loci humanos restringidos de cadena pesada y humanos equivalentes de cadena ligera κ como se describió anteriormente, y que también comprenden una secuencia de ácido nucleico ectópica que codifica un ADAM6 de ratón, donde los ratones exhiben fertilidad esencialmente normal. En un aspecto, la secuencia de ácido nucleico ectópica comprende una secuencia ADAM6a de ratón y/o una secuencia ADAM6b de ratón o fragmentos funcionales de la misma colocados entre un V_H1-69 humano y un D_H1-1 humano en un locus endógeno modificado de cadena pesada. En un aspecto, la secuencia de ácido nucleico ectópica es la SEQ ID NO: 77, colocada entre un V_H1-69 humano y un D_H1-1 humano en un locus endógeno modificado de cadena pesada. La dirección de transcripción de los genes ADAM6 de la SEQ ID NO: 77 es opuesta con respecto a la dirección de transcripción de los segmentos génicos humanos circundantes. En un aspecto, la secuencia de ácido nucleico ectópica comprende una secuencia ADAM6a de ratón y/o una secuencia ADAM6b de ratón o fragmentos funcionales de la misma colocados cadena arriba (o en 5') de un segmento génico V_H1-2 humano en un locus endógeno modificado de cadena pesada. En un aspecto, la secuencia de ácido nucleico ectópica es la SEQ ID NO: 73, colocada cadena arriba (o en 5') de un segmento génico V_H1-2 en un locus endógeno modificado de cadena pesada. La dirección de transcripción de los genes ADAM6 de la SEQ ID NO: 73 es opuesta con respecto a la dirección de transcripción de los segmentos génicos humanos circundantes (por ejemplo, un segmento génico V_H1-2 humano).

Aunque los ejemplos en el presente documento muestran el rescate de la fertilidad mediante la colocación de la secuencia ectópica entre los segmentos génicos humanos indicados, las personas expertas reconocerán que se espera que la colocación de la secuencia ectópica en cualquier locus transcripcionalmente permisivo adecuado en el genoma de ratón (o incluso extracromosómicamente) rescate de manera similar la fertilidad en un ratón macho.

El fenómeno de complementar un ratón que carece de un locus ADAM6 funcional con una secuencia ectópica que comprende un gen ADAM6 de ratón u ortólogo u homólogo o fragmento funcional del mismo es un método general que es aplicable al rescate de cualquier ratón con loci ADAM6 endógeno no funcional o mínimamente funcional. Por lo tanto, una gran cantidad de ratones que comprenden una modificación disruptiva de ADAM6 del locus de cadena pesada de inmunoglobulina se puede rescatar con las composiciones y métodos descritos en el presente documento. Por consiguiente, la presente divulgación comprende ratones con una amplia variedad de modificaciones de loci de cadena pesada de inmunoglobulina que comprometen la función endógena de ADAM6. Algunos ejemplos (no limitativos) se proporcionan en esta descripción. Además de los ratones descritos, las composiciones y métodos relacionados con ADAM6 se pueden usar en muchas aplicaciones, por ejemplo, cuando se modifica un locus de cadena pesada en una amplia variedad de formas.

En un aspecto, se describe un ratón que comprende una secuencia ADAM6 ectópica que codifica una proteína ADAM6 funcional (u ortólogo u homólogo o fragmento funcional de la misma), un reemplazo de todos o sustancialmente todos los segmentos génicos V_H del ratón con un único segmento génico V_H humano, un reemplazo de todos o sustancialmente todos los segmentos génicos D_H de ratón y segmentos génicos J_H con segmentos génicos D_H humanos y J_H humanos; en donde el ratón carece de una región C_H1 y/o bisagra. En un aspecto, el ratón produce una proteína de unión a un dominio variable único que es un dímero de las cadenas de inmunoglobulina seleccionadas de: (a) V_H humano - C_H1 de ratón - C_H2 de ratón - C_H3 de ratón; (b) V_H humano - bisagra de ratón - C_H2 de ratón - C_H3 de ratón; y, (c) V_H humano - C_H2 de ratón - C_H3 de ratón.

En un aspecto, la secuencia de nucleótidos que rescata la fertilidad se coloca cadena arriba (o en 5') de una secuencia humana de región variable de cadena pesada de inmunoglobulina (por ejemplo, cadena arriba de un segmento génico V_H1-2 o V_H1-69 humano) en un ratón que tiene un reemplazo de uno o más segmentos génicos variables de cadena pesada de inmunoglobulina de ratón (mV_H, mD_H, y/o mJ_H) con uno o más segmentos génicos humanos variables de cadena pesada de inmunoglobulina (hV_H, hD_H y/o hJ_H), y el ratón comprende además un reemplazo de uno o más segmentos génicos variables de cadena ligera κ de inmunoglobulina de ratón (mV_k y/o mJ_k) con uno o más segmentos génicos humanos variables de cadena ligera κ de inmunoglobulina (hV_k y/o hJ_k).

En un aspecto, la secuencia de nucleótidos que rescata la fertilidad se coloca dentro de una secuencia humana de región variable de cadena pesada de inmunoglobulina (por ejemplo, entre un segmento génico V_H1-69 o V_H1-2 humano y un D_H1-1 humano) en un ratón que tiene un reemplazo de uno o más segmentos génicos variables de cadena pesada de inmunoglobulina de ratón (mV_H, mD_H, y/o mJ_H) con uno o más segmentos génicos humanos variables de cadena pesada de inmunoglobulina (hV_H, hD_H y/o hJ_H), y el ratón comprende además un reemplazo de uno o más segmentos génicos variables de cadena ligera κ de inmunoglobulina de ratón (mV_k y/o mJ_k) con uno o más segmentos génicos humanos variables de cadena ligera κ de inmunoglobulina (hV_k y/o hJ_k).

En un aspecto, el uno o más segmentos génicos variables de cadena pesada de inmunoglobulina de ratón

comprende aproximadamente tres megabases del locus de cadena pesada de inmunoglobulina de ratón. En un aspecto, el uno o más segmentos génicos variables de cadena pesada de inmunoglobulina de ratón comprende al menos 89 segmentos génicos V_H , al menos 13 segmentos génicos D_H , al menos cuatro segmentos génicos J_H o una combinación de los mismos del locus de cadena pesada de inmunoglobulina de ratón. En un aspecto, el uno o más

5 segmentos génicos humanos variables de cadena pesada de inmunoglobulina comprende un número restringido de (por ejemplo, uno, dos o tres) segmentos génicos V_H , al menos 27 segmentos génicos D_H , al menos seis segmentos génicos J_H o una combinación de los mismos de un locus humano de cadena pesada de inmunoglobulina. En un aspecto específico, el número restringido de segmentos génicos V_H humanos es uno.

10 En un aspecto, el uno o más segmentos génicos variables de cadena ligera κ de inmunoglobulina de ratón comprende aproximadamente tres megabases del locus de cadena ligera κ de inmunoglobulina de ratón. En un aspecto, el uno o más segmentos génicos variables de cadena ligera κ de inmunoglobulina de ratón comprende al menos 137 segmentos génicos V_k , al menos cinco segmentos génicos J_k o una combinación de los mismos del locus de cadena ligera κ de inmunoglobulina de ratón. En un aspecto, el uno o más segmentos génicos humanos

15 variables de cadena ligera κ de inmunoglobulina comprende aproximadamente media megabase de un locus humano de cadena ligera κ de inmunoglobulina. En un aspecto específico, el uno o más segmentos génicos humanos variables de cadena ligera κ de inmunoglobulina comprende la repetición proximal (con respecto a la región constante κ de inmunoglobulina) de un locus humano de cadena ligera κ de inmunoglobulina. En un aspecto, el uno o más segmentos génicos humanos variables de cadena ligera κ de inmunoglobulina comprende al menos 40

20 segmentos génicos V_k , al menos cinco segmentos génicos J_k o una combinación de los mismos de un locus humano de cadena ligera κ de inmunoglobulina.

En un aspecto, la secuencia de nucleótidos se coloca entre dos segmentos génicos humanos de inmunoglobulina. En un aspecto específico, los dos segmentos génicos humanos de inmunoglobulina son segmentos génicos de

25 cadena pesada. En un aspecto, la secuencia de nucleótidos se coloca entre un segmento génico V_{H1-69} humano y un segmento génico D_{H1-1} humano. En un aspecto, la secuencia de nucleótidos se coloca entre un segmento génico V_{H12} humano y un segmento génico D_{H1-1} humano. En un aspecto, el ratón modificado de este modo comprende un reemplazo de segmentos génicos variables de cadena pesada de inmunoglobulina de ratón con un único segmento génico V_H humano, 27 segmentos génicos D_H humanos y seis segmentos génicos J_H humanos, y un

30 reemplazo de los segmentos génicos variables de cadena ligera κ de inmunoglobulina de ratón con al menos 40 segmentos génicos V_k humanos y cinco segmentos génicos J_k humanos.

En un aspecto, un locus ADAM6 funcional de ratón (u ortólogo u homólogo o fragmento funcional del mismo) está presente en medio de segmentos génicos de ratón que están presentes en el locus endógeno de región variable de

35 cadena pesada de ratón, siendo dicho locus incapaz de reordenarse para codificar una cadena pesada funcional que contiene una región constante endógena de cadena pesada. En un aspecto, el locus endógeno de cadena pesada de ratón comprende al menos uno y hasta 89 segmentos génicos V_H , al menos uno y hasta 13 segmentos génicos D_H , al menos uno y hasta cuatro segmentos génicos J_H y una combinación de los mismos. En diversos aspectos, un locus ADAM6 funcional de ratón (u ortólogo u homólogo o fragmento funcional del mismo) codifica una o más

40 proteínas ADAM6 que son funcionales en el ratón, en donde la una o más proteínas ADAM6 comprenden la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 y/o una combinación de las mismas.

En un aspecto, un locus ADAM6 funcional de ratón (u ortólogo u homólogo o fragmento funcional del mismo) está presente en medio de segmentos génicos humanos que reemplazan segmentos génicos endógenos de ratón. En un

45 aspecto, se eliminan al menos 89 segmentos génicos V_H de ratón y se reemplazan con uno, dos o tres segmentos génicos V_H humanos, y el locus ADAM6 de ratón está presente inmediatamente adyacente al extremo 3' de los segmentos génicos V_H humanos, o entre dos segmentos génicos V_H humanos. En un aspecto, se eliminan al menos 89 segmentos génicos V_H de ratón y se reemplazan con un único segmento génico V_H humano, y el locus ADAM6 de ratón está presente inmediatamente adyacente al extremo 3' del segmento génico V_H humano. En un aspecto

50 específico, el locus ADAM6 de ratón está presente en 3' del segmento génico V_H dentro de aproximadamente 20 kilobases (kb) a aproximadamente 40 kilobases (kb) del extremo 3' del segmento génico V_H humano insertado. En un aspecto específico, el locus ADAM6 de ratón está presente en 3' del segmento génico V_H dentro de aproximadamente 29 kb a aproximadamente 31 kb del extremo 3' del segmento génico V_H humano insertado. En un aspecto específico, el locus ADAM6 de ratón está presente dentro de aproximadamente 30 kb del extremo 3' del

55 segmento génico V_H humano insertado. En un aspecto específico, el locus ADAM6 de ratón está presente dentro de aproximadamente 30.184 pb del extremo 3' del segmento génico V_H humano insertado.

En un aspecto específico, el reemplazo incluye segmentos génicos V_{H1-69} y D_{H1-1} humanos, y el locus ADAM6 de ratón está presente cadena abajo del segmento génico V_{H1-69} y cadena arriba del segmento génico D_{H1-1} . En un

60 aspecto específico, el locus ADAM6 de ratón está presente entre un segmento génico V_{H1-69} humano y un segmento génico D_{H1-1} humano, en donde el extremo 5' del locus ADAM6 de ratón está a aproximadamente 258 pb del extremo 3' del segmento génico V_{H1-69} humano y el extremo 3' del locus ADAM6 está a aproximadamente 3.263 pb en 5' del segmento génico D_{H1-1} humano. En un aspecto específico, el locus ADAM6 de ratón comprende la SEQ ID NO: 3 o un fragmento de la misma que confiere la función ADAM6 dentro de las células del ratón. En un aspecto

65 específico, el locus ADAM6 de ratón comprende la SEQ ID NO: 73 o un fragmento de la misma que confiere la función ADAM6 dentro de las células del ratón. En un aspecto específico, el locus ADAM6 de ratón comprende la

SEQ ID NO: 77 o un fragmento de la misma que confiere la función ADAM6 dentro de las células del ratón. En un aspecto específico, la disposición de los segmentos génicos humanos es entonces la siguiente (de cadena arriba a cadena abajo con respecto a la dirección de transcripción de los segmentos génicos humanos): V_H1-69 humano-locus ADAM6 de ratón-D_H1-1 humano. En un aspecto, la orientación de uno o más de ADAM6a de ratón y ADAM6b de ratón del locus de ADAM6 de ratón es opuesta con respecto a la dirección de transcripción en comparación con la orientación de los segmentos génicos humanos. Alternativamente, el locus ADAM6 de ratón está presente en 5', o cadena arriba de, el único segmento génico V_H humano.

En un aspecto específico, el reemplazo incluye segmentos génicos V_H1-2 y D_H1-1 humanos, y el locus ADAM6 de ratón está presente cadena abajo del segmento génico V_H1-2 y cadena arriba del segmento génico D_H1-1. En un aspecto específico, el locus ADAM6 de ratón está presente cadena arriba o en 5', de un segmento génico V_H1-2 humano y un segmento génico D_H1-1 humano, en donde el extremo 5' del locus ADAM6 de ratón está a aproximadamente 32.833 pb del extremo 5' del segmento génico V_H1-2 humano y el extremo 3' del locus ADAM6 está a aproximadamente 18.078 pb del extremo 5' del segmento génico V_H1-2 humano. En un aspecto específico, el locus ADAM6 de ratón comprende la SEQ ID NO: 3 o un fragmento de la misma que confiere la función ADAM6 dentro de las células del ratón. En un aspecto específico, el locus ADAM6 de ratón comprende la SEQ ID NO: 73 o un fragmento de la misma que confiere la función ADAM6 dentro de las células del ratón. En un aspecto específico, el locus ADAM6 de ratón comprende la SEQ ID NO: 77 o un fragmento de la misma que confiere la función ADAM6 dentro de las células del ratón. En un aspecto específico, la disposición de los segmentos génicos humanos es entonces la siguiente (de cadena arriba a cadena abajo con respecto a la dirección de transcripción de los segmentos génicos humanos): locus ADAM6 de ratón-V_H1-2 humano-D_H1-1 humano. En un aspecto, la orientación de uno o más de ADAM6a de ratón y ADAM6b de ratón del locus de ADAM6 de ratón es opuesta con respecto a la dirección de transcripción en comparación con la orientación de los segmentos génicos humanos. Alternativamente, el locus ADAM6 de ratón está presente en 3', o cadena abajo de, el único segmento génico V_H humano.

Del mismo modo, un ratón modificado con uno o más segmentos génicos V_L humanos (por ejemplo, segmentos V_K o V_λ) que reemplazan todos o sustancialmente todos los segmentos génicos endógenos V_H de ratón pueden modificarse para mantener el locus ADAM6 endógeno de ratón, como se ha descrito anteriormente, por ejemplo, mediante el empleo de un vector de direccionamiento que tiene un brazo de homología cadena abajo que incluye un locus ADAM6 de ratón o fragmento funcional del mismo, o para reemplazar un locus ADAM6 dañado de ratón con una secuencia ectópica posicionada entre dos segmentos génicos V_L humanos o entre los segmentos génicos V_L humanos y un segmento génico D_H (ya sea humano o de ratón, por ejemplo, V_λ + m/hD_H), o un segmento génico J (ya sea humano o de ratón, por ejemplo, V_K + J_H). En un aspecto, el reemplazo incluye dos o más segmentos génicos V_L humanos, y el locus ADAM6 de ratón o fragmento funcional del mismo está presente entre los dos segmentos génicos V_L más en 3'. En un aspecto específico, la disposición de los segmentos génicos V_L humanos es entonces la siguiente (de cadena arriba a cadena abajo con respecto a la dirección de transcripción de los segmentos génicos humanos): V_L3-1 humano-locus ADAM6 de ratón-V_L3' humano. En un aspecto, la orientación de uno o más de ADAM6a de ratón y ADAM6b de ratón del locus de ADAM6 de ratón es opuesta con respecto a la dirección de transcripción en comparación con la orientación de los segmentos génicos V_L humanos. Alternativamente, el locus ADAM6 de ratón está presente en la región intergénica entre el segmento génico V_L humano más en 3' y el segmento génico D_H más en 5'. Este puede ser el caso si el segmento D_H más en 5' es de ratón o humano.

En un aspecto, se describe un ratón con un reemplazo de uno o más segmentos génicos V_H endógenos de ratón, y que comprende al menos un segmento génico D_H endógeno de ratón. En dicho ratón, la modificación de los segmentos génicos V_H endógenos de ratón puede comprender una modificación de uno o más de los segmentos génicos V_H más en 3', pero no del segmento génico D_H más en 5', donde se tiene cuidado para que la modificación de uno o más segmentos génicos V_H más en 3' no interrumpa ni haga que el locus ADAM6 endógeno de ratón no sea funcional. Por ejemplo, en un aspecto, el ratón comprende un reemplazo de todos o sustancialmente todos los segmentos génicos V_H endógenos de ratón con un único segmento génico V_H humano, y el ratón comprende uno o más segmentos génicos D_H endógenos y un locus ADAM6 endógeno funcional de ratón.

En otro aspecto, el ratón comprende la modificación de los segmentos génicos V_H endógenos más en 3' de ratón, y una modificación de uno o más segmentos génicos D_H endógenos de ratón, y la modificación se lleva a cabo para mantener la integridad del locus ADAM6 endógeno de ratón en la medida en que el locus ADAM6 endógeno permanece funcional. En un ejemplo, dicha modificación se realiza en dos etapas: (1) reemplazar los segmentos génicos V_H endógenos de ratón más en 3' con un único segmento génico V_H humano utilizando un vector de direccionamiento con un brazo de homología cadena arriba y un brazo de homología cadena abajo en donde el brazo de homología cadena abajo incluye todo o una porción de un locus ADAM6 funcional de ratón; (2) luego reemplazar el segmento génico D_H endógeno de ratón con un vector de direccionamiento que tiene un brazo de homología cadena arriba que incluye todo o una porción funcional de un locus ADAM6 de ratón.

En diversos aspectos, el empleo de ratones que contienen una secuencia ectópica que codifica una proteína ADAM6 de ratón o un ortólogo u homólogo u homólogo funcional de la misma es útil cuando las modificaciones interrumpen la función de ADAM6 endógeno de ratón. La probabilidad de alterar la función ADAM6 endógena de ratón es alta cuando se realizan modificaciones en los loci de inmunoglobulina de ratón, en particular cuando se modifican las

regiones variables de cadena pesada de inmunoglobulina de ratón y secuencias circundantes. Por lo tanto, dichos ratones proporcionan un beneficio particular cuando se hacen ratones con loci de cadena pesada de inmunoglobulina que se eliminan en su totalidad o en parte, se humanizan en su totalidad o en parte, o se reemplazan (por ejemplo, con secuencias V_k o V_λ) en su totalidad o en parte. Los expertos en la materia conocen los métodos para realizar las modificaciones genéticas descritas para los ratones descritos a continuación.

Los ratones que contienen una secuencia ectópica que codifica una proteína ADAM6 de ratón, o una proteína sustancialmente idéntica o similar que confiere los beneficios de fertilidad de una proteína ADAM6 de ratón, son particularmente útiles junto con modificaciones a un locus génico variable de cadena pesada de inmunoglobulina de ratón que interrumpe o elimina la secuencia ADAM6 endógena de ratón. Aunque se describe principalmente en relación con ratones que expresan anticuerpos con regiones variables humanas y regiones constantes de ratón, dichos ratones son útiles en relación con cualquier modificación genética que altere los genes ADAM6 endógenos de ratón. Las personas expertas reconocerán que esto abarca una amplia variedad de ratones genéticamente modificados que contienen modificaciones de loci génicos variables de cadena pesada de inmunoglobulina de ratón. Estos incluyen, por ejemplo, ratones con una eliminación o un reemplazo de todos o una porción de segmentos génicos de cadena pesada de inmunoglobulina de ratón, independientemente de otras modificaciones. Se describen a continuación ejemplos no limitantes.

En algunos aspectos, se describen ratones genéticamente modificados que comprenden un gen ADAM6 ectópico de ratón, roedor u otro (u ortólogo u homólogo o fragmento) funcional en un ratón, y uno o más segmentos génicos humanos de región variable y/o de constante de inmunoglobulina. En diversos aspectos, otros genes ADAM6 ortólogos u homólogos o fragmentos funcionales en un ratón pueden incluir secuencias de bovinos, caninos, primates, conejos u otras secuencias no humanas.

En un aspecto, se describe un ratón que comprende una secuencia ADAM6 ectópica que codifica una proteína ADAM6 funcional, un reemplazo de todos o sustancialmente todos los segmentos génicos V_H de ratón con un único segmento génico V_H humano; un reemplazo de todos o sustancialmente todos los segmentos génicos D_H de ratón con uno o más segmentos génicos D_H humanos; y un reemplazo de todos o sustancialmente todos los segmentos génicos J_H de ratón con uno o más segmentos génicos J_H humanos.

En un aspecto, el ratón comprende además un reemplazo de una secuencia de nucleótidos C_H1 de ratón con una secuencia de nucleótidos C_H1 humana. En un aspecto, el ratón comprende además un reemplazo de una secuencia de nucleótidos de bisagra de ratón con una secuencia de nucleótidos de bisagra humana. En un aspecto, el ratón comprende además un reemplazo de un locus variable de cadena ligera de inmunoglobulina (V_L y J_L) con un locus humano variable de cadena ligera de inmunoglobulina. En un aspecto, el ratón comprende además un reemplazo de una secuencia de nucleótidos de región constante de cadena ligera de inmunoglobulina de ratón con una secuencia de nucleótidos humana de región constante de cadena ligera de inmunoglobulina. En un aspecto específico, la V_L , J_L , y C_L son secuencias de cadena ligera κ de inmunoglobulina. En un aspecto específico, el ratón comprende una secuencia de región constante de inmunoglobulina C_H2 de ratón y C_H3 de ratón fusionada con una secuencia de bisagra humana y C_H1 humana, de modo que los loci de inmunoglobulina de ratón se reordenan para formar un gen que codifica una proteína de unión que comprende (a) una cadena pesada que tiene una región variable humana, una región C_H1 humana, una región bisagra humana y una región C_H2 de ratón y C_H3 de ratón; y (b) un gen que codifica una cadena ligera de inmunoglobulina que comprende un dominio variable humano y una región constante humana.

En un aspecto, se describe un ratón que comprende una secuencia ADAM6 ectópica que codifica una proteína ADAM6 funcional, un reemplazo de todos o sustancialmente todos los segmentos génicos V_H de ratón con uno o más segmentos génicos V_L humanos y, opcionalmente, un reemplazo de todos o sustancialmente todos los segmentos génicos D_H y/o segmentos génicos J_H con uno o más segmentos génicos D_H humanos y/o segmentos génicos J_H humanos u, opcionalmente, un reemplazo de todos o sustancialmente todos los segmentos génicos D_H y segmentos génicos J_H con uno o más segmentos génicos J_L humanos.

En un aspecto, el ratón comprende un reemplazo de todos o sustancialmente todos los segmentos génicos V_H , D_H , y J_H de ratón con uno o más segmentos génicos V_L , uno o más D_H , y uno o más J (por ejemplo, J_k o J_λ), en donde los segmentos génicos están unidos operativamente a una región de bisagra endógena de ratón, en donde el ratón forma un gen reordenado de cadena de inmunoglobulina que contiene, de 5' a 3' en la dirección de la transcripción, V_L humano - D_H humano o de ratón - J humano o de ratón - bisagra de ratón - C_H2 de ratón - C_H3 de ratón. En un aspecto, la región J es una región J_k humana. En un aspecto, la región J es una región J_λ humana. En un aspecto, la región V_L humana se selecciona de una región V_λ humana y una región V_k humana.

En aspectos específicos, el ratón expresa un anticuerpo de dominio variable único que tiene una región constante de ratón o humana y una región variable procedente de una V_k humana, una D_H humana y una J_k humana; una V_k humana, una D_H humana y una J_λ humana; una V_λ humana, una D_H humana y una J_λ humana; una V_λ humana, una D_H humana y una J_k humana; una V_k humana, una D_H humana y una J_λ humana; una V_λ humana, una D_H humana y una J_k humana. En un aspecto específico, las secuencias de reconocimiento de recombinación se modifican para

permitir que se produzcan reordenamientos productivos entre segmentos génico V, D y J citados o entre segmentos génicos V y J citados.

- 5 En un aspecto, se describe un ratón que comprende una secuencia ADAM6 ectópica que codifica una proteína ADAM6 funcional (u ortólogo u homólogo o fragmento funcional de la misma), un reemplazo de todos o sustancialmente todos los segmentos génicos V_H de ratón con uno o más segmentos génicos V_L humanos, un reemplazo de todos o sustancialmente todos los segmentos génicos D_H de ratón y segmentos génicos J_H con segmentos génicos J_L humanos; en donde el ratón carece de una región C_H1 y/o bisagra.
- 10 En un aspecto, el ratón carece de una secuencia que codifica un dominio C_H1 . En un aspecto, el ratón carece de una secuencia que codifica una región bisagra. En un aspecto, el ratón carece de una secuencia que codifica un dominio C_H1 y una región bisagra.
- 15 En un aspecto específico, el ratón expresa una proteína de unión que comprende un dominio humano variable de cadena ligera de inmunoglobulina (λ o κ) fusionado a un dominio C_H2 de ratón que está unido a un dominio C_H3 de ratón.
- 20 En un aspecto, se describe un ratón que comprende una secuencia ADAM6 ectópica que codifica una proteína ADAM6 funcional (u ortólogo u homólogo o fragmento funcional de la misma), un reemplazo de todos o sustancialmente todos los segmentos génicos V_H de ratón con uno o más segmentos génicos V_L humanos, un reemplazo de todos o sustancialmente todos los segmentos génicos D_H y J_H de ratón con segmentos génicos J_L humanos.
- 25 En un aspecto, el ratón comprende una eliminación de una secuencia génica de región constante de cadena pesada de inmunoglobulina que codifica una región C_H1 , una región bisagra, una región C_H1 y una bisagra, o una región C_H1 y una región bisagra y una región C_H2 .
- 30 En un aspecto, el ratón produce una proteína de unión a un dominio variable único que comprende un homodímero seleccionado entre los siguientes: (a) V_L humano - C_H1 de ratón - C_H2 de ratón - C_H3 de ratón; (b) V_L humano - bisagra de ratón - C_H2 de ratón - C_H3 de ratón; (c) V_L humano - C_H2 de ratón - C_H3 de ratón.
- 35 En un aspecto, se describe un ratón con un locus endógeno desactivado de cadena pesada endógena de inmunoglobulina, que comprende un locus ADAM6 endógeno desactivado o eliminado de ratón, en donde el ratón comprende una secuencia de ácido nucleico que expresa un anticuerpo humano o de ratón o humano/de ratón u otro quimérico. En un aspecto, la secuencia de ácido nucleico está presente en un transgen integrado que se integra aleatoriamente en el genoma del ratón. En un aspecto, la secuencia de ácido nucleico está en un episoma (por ejemplo, un cromosoma) que no se encuentra en un ratón de tipo silvestre.
- 40 En un aspecto, el ratón comprende además un locus endógeno desactivado de cadena ligera de inmunoglobulina. En un aspecto específico, el locus endógeno de cadena ligera de inmunoglobulina se selecciona de un locus de cadena ligera kappa (κ) y lambda (λ). En un aspecto específico, el ratón comprende un locus endógeno desactivado de cadena ligera κ y un locus desactivado de cadena ligera λ , en donde el ratón expresa un anticuerpo que comprende un dominio humano variable de cadena pesada de inmunoglobulina y un dominio humano de cadena ligera de inmunoglobulina. En un aspecto, el dominio humano de cadena ligera de inmunoglobulina se selecciona de un dominio humano de cadena ligera κ y un dominio humano de cadena ligera λ .
- 45 En un aspecto, se describe un animal genéticamente modificado que expresa un anticuerpo quimérico y expresa una proteína ADAM6 u ortólogo u homólogo de la misma que es funcional en el animal genéticamente modificado.
- 50 En un aspecto, el animal genéticamente modificado se selecciona de un ratón y una rata. En un aspecto, el animal genéticamente modificado es un ratón, y la proteína ADAM6 u ortólogo u homólogo de la misma es de una cepa de ratón que es una cepa diferente que el animal genéticamente modificado. En un aspecto, el animal genéticamente modificado es un roedor de la familia Cricetida (por ejemplo, un hámster, una rata o ratón del Nuevo Mundo, un topillo) y el ortólogo u homólogo de la proteína ADAM6 es de un roedor de la familia Muridae (por ejemplo, un ratón o rata auténtica, jerbo, ratón espinoso, rata con cresta). En un aspecto, el animal genéticamente modificado es un roedor de la familia Muridae, y el ortólogo u homólogo de la proteína ADAM6 es de un roedor de la familia Cricetidae.
- 55 En un aspecto, el anticuerpo quimérico comprende un dominio variable humano y una secuencia de región constante de un roedor. En un aspecto, el roedor se selecciona de un roedor de la familia Cricetidae y un roedor de la familia Muridae. En un aspecto específico, el roedor de la familia Cricetidae y de la familia Muridae es un ratón. En un aspecto específico, el roedor de la familia Cricetidae y de la familia Muridae es una rata. En un aspecto, el anticuerpo quimérico comprende un dominio variable humano y un dominio constante de un animal seleccionado de un ratón o rata; en un aspecto específico, el ratón o la rata se seleccionan de la familia Cricetidae y la familia Muridae. En un aspecto, el anticuerpo quimérico comprende un dominio humano variable de cadena pesada, un dominio humano variable de cadena ligera y una secuencia de región constante procedente de un roedor seleccionado de ratón y rata, en donde el dominio humano variable de cadena pesada y la cadena ligera humana son afines. En un aspecto
- 60
- 65

específico, afín incluye que la cadena pesada humana y los dominios humanos variables de cadena ligera sean de un solo linfocito B que expresa el dominio humano variable de cadena ligera y el dominio humano variable de cadena pesada juntos y presenten los dominios variables juntos en la superficie de un linfocito B individual.

- 5 En un aspecto, el anticuerpo quimérico se expresa a partir de un locus de inmunoglobulina. En un aspecto, el dominio variable de cadena pesada del anticuerpo quimérico se expresa a partir de un locus endógeno reordenado de cadena pesada de inmunoglobulina. En un aspecto, el dominio variable de cadena ligera del anticuerpo quimérico se expresa a partir de un locus endógeno reordenado de cadena ligera de inmunoglobulina. En un aspecto, el dominio variable de cadena pesada del anticuerpo quimérico y/o el dominio variable de cadena ligera del anticuerpo quimérico se expresa a partir de un transgen reordenado (*por ejemplo*, una secuencia de ácido nucleico reordenada procedente de una secuencia de ácido nucleico no reordenada integrada en el genoma animal en un locus que no sea un locus endógeno de inmunoglobulina). En un aspecto, el dominio variable de cadena ligera del anticuerpo quimérico se expresa a partir de un transgen reordenado (*por ejemplo*, una secuencia de ácido nucleico reordenada procedente de una secuencia de ácido nucleico no reordenada integrada en el genoma del animal en un locus distinto de un locus endógeno de inmunoglobulina).

En un aspecto específico, el transgen se expresa a partir de un locus transcripcionalmente activo, *por ejemplo*, un locus ROSA26, *por ejemplo*, un locus ROSA26 murino (*por ejemplo*, de ratón).

- 20 En un aspecto, se describe un animal no humano, que comprende un locus humanizado de cadena pesada de inmunoglobulina, en donde el locus humanizado de cadena pesada de inmunoglobulina comprende una secuencia ADAM6 no humana u ortólogo u homólogo de la misma.

- 25 En un aspecto, el ortólogo u homólogo ADAM6 no humano es una secuencia que es ortóloga y / u homóloga a una secuencia ADAM6 de ratón, en donde el ortólogo u homólogo es funcional en el animal no humano.

En un aspecto, el animal no humano es un roedor seleccionado de un ratón, una rata, y un hámster.

- 30 En un aspecto, el animal no humano se selecciona de un ratón, una rata y un hámster y el ortólogo u homólogo ADAM6 es de un animal no humano seleccionado de un ratón, una rata, y un hámster. En un aspecto específico, el animal no humano es un ratón y el ortólogo u homólogo ADAM6 es de un animal que se selecciona de una especie de ratón diferente, una rata, y un hámster. En un aspecto específico, el animal no humano es una rata, y el ortólogo u homólogo ADAM6 es de un roedor que se selecciona de una especie diferente de rata, un ratón y un hámster. En un aspecto específico, el animal no humano es un hámster, y el ortólogo u homólogo ADAM6 es de un roedor que se selecciona de una especie de hámster diferente, un ratón y una rata.

- 40 En un aspecto específico, el animal no humano es del suborden Myomorpha, y la secuencia ADAM6 es de un animal seleccionado de un roedor de la superfamilia Dipodoidea y un roedor de la superfamilia Muroidea. En un aspecto específico, el roedor es un ratón de la superfamilia Muroidea, y el ortólogo u homólogo ADAM6 es de un ratón o una rata o un hámster de la superfamilia Muroidea.

- 45 En un aspecto, el locus humanizado de cadena pesada comprende un único segmento génico V_H humano, uno o más segmentos génicos D_H humanos y uno o más segmentos génicos J_H humanos. En un aspecto específico, el segmento génico V_H humano, el uno o más segmentos génicos D_H humanos, y el uno o más segmentos génicos J_H humanos están unidos operativamente a uno, o más, genes humanos de región constante quiméricos y/o de roedor (*por ejemplo*, ratón o rata). En un aspecto, los genes de región constante son de ratón. En un aspecto, los genes de región constante son de rata. En un aspecto, los genes de región constante son de hámster. En un aspecto, la secuencia de región constante comprende una secuencia seleccionada de una bisagra, una C_H2 , una C_H3 , y una combinación de las mismas. En un aspecto específico, los genes de región constante comprenden una secuencia bisagra, una C_H2 y una C_H3 .

- 50 En un aspecto, la secuencia ADAM6 no humana es contigua a una secuencia humana de cadena pesada de inmunoglobulina. En un aspecto, la secuencia ADAM6 no humana se coloca dentro de una secuencia humana de cadena pesada de inmunoglobulina. En un aspecto específico, la secuencia humana de cadena pesada de inmunoglobulina comprende un segmento génico V, D y/o J.

- 60 En un aspecto, la secuencia ADAM6 no humana se yuxtapone con un segmento génico V. En un aspecto, la secuencia ADAM6 no humana se posiciona entre dos segmentos génicos V. En un aspecto, la secuencia ADAM6 no humana se yuxtapone entre un segmento génico V y uno D. En un aspecto, la secuencia ADAM6 de ratón se posiciona entre un segmento génico V y uno J. En un aspecto, la secuencia ADAM6 de ratón se yuxtapone entre un segmento génico D y uno J.

- 65 En un aspecto, se describe un animal no humano modificado genéticamente, que comprende un linfocito B que expresa un dominio V_H humano afín con un dominio V_L humano de un locus de inmunoglobulina, en donde el animal no humano expresa una proteína no humana no de inmunoglobulina del locus de inmunoglobulina. En un aspecto, la proteína no humana no de inmunoglobulina es una proteína ADAM. En un aspecto específico, la proteína ADAM es

una proteína ADAM6 u homólogo u ortólogo o fragmento funcional de la misma.

En un aspecto, el animal no humano es un roedor (por ejemplo, ratón o rata). En un aspecto, el roedor es de la familia Muridae. En un aspecto, el roedor es de la subfamilia Muridae. En un aspecto específico, el roedor de la subfamilia Murinae se selecciona entre un roedor y una rata.

En un aspecto, la proteína no humana no de inmunoglobulina es una proteína de roedor. En un aspecto, el roedor es de la familia Muridae. En un aspecto, el roedor es de la subfamilia Muridae. En un aspecto específico, el roedor se selecciona de un ratón, una rata, y un hámster.

En un aspecto, los dominios V_H y V_L humanos están unidos directamente o a través de un enlazador a una secuencia de dominio constante de inmunoglobulina. En un aspecto específico, la secuencia de dominio constante comprende una secuencia seleccionada de una bisagra, una C_H2 , una C_H3 , y una combinación de las mismas. En un aspecto específico, el dominio V_L humano se selecciona de un dominio V_k o V_λ .

En un aspecto, se describe un animal no humano modificado genéticamente, que comprende en su línea germinal una secuencia humana de inmunoglobulina, en donde el esperma de un animal macho no humano se caracteriza por un defecto de migración *in vivo*. En un aspecto, el defecto de migración *in vivo* comprende una incapacidad de los espermatozoides del animal macho no humano para migrar desde un útero a través de un oviducto de un animal hembra no humano de la misma especie. En un aspecto, el animal no humano carece de una secuencia de nucleótidos que codifica una proteína ADAM6 o un fragmento funcional de la misma. En un aspecto específico, la proteína ADAM6 o fragmento funcional de la misma incluye una proteína ADAM6a y/o ADAM6b o fragmentos funcionales de la misma. En un aspecto, el animal no humano es un roedor. En un aspecto específico, el roedor se selecciona de un ratón, una rata, y un hámster.

En un aspecto, se describe un animal no humano, que comprende una secuencia humana de inmunoglobulina contigua a una secuencia no humana que codifica una proteína ADAM6 u ortólogo u homólogo o fragmento funcional de la misma. En un aspecto, el animal no humano es un roedor. En un aspecto específico, el roedor se selecciona de un ratón, una rata, y un hámster.

En un aspecto, la secuencia humana de inmunoglobulina es una secuencia de cadena pesada de inmunoglobulina. En un aspecto, la secuencia de inmunoglobulina comprende un único segmento génico V_H . En un aspecto, la secuencia humana de inmunoglobulina comprende uno o más segmentos génicos D_H . En un aspecto, la secuencia humana de inmunoglobulina comprende uno o más segmentos génicos J_H . En un aspecto, la secuencia humana de inmunoglobulina comprende un único segmento génico V_H , uno o más segmentos génicos D_H y uno o más segmentos génicos J_H .

En un aspecto, la secuencia de inmunoglobulina comprende un único segmento génico V_H que está asociado con el polimorfismo en los repertorios humanos naturales. En un aspecto específico, el único segmento génico V_H se selecciona de V_{H1-2} , V_{H1-69} , V_{H2-26} , V_{H2-70} o V_{H3-23} humano. En otro aspecto específico, el único segmento génico V_H es V_{H1-2} . En otro aspecto específico, el único segmento génico V_H es V_{H1-69} .

En un aspecto, la secuencia de inmunoglobulina comprende un único segmento génico V_H que está asociado con múltiples copias en repertorios humanos naturales. En un aspecto específico, el único segmento génico V_H se selecciona de V_{H1-2} , V_{H1-69} , V_{H2-26} , V_{H2-70} o V_{H3-23} humano. En otro aspecto específico, el único segmento génico V_H es V_{H1-2} . En otro aspecto específico, el único segmento génico V_H es V_{H1-69} .

En diversos aspectos, el segmento génico V_H se selecciona de V_{H6-1} , V_{H1-2} , V_{H1-3} , V_{H2-5} , V_{H3-7} , V_{H1-8} , V_{H3-9} , V_{H3-11} , V_{H3-13} , V_{H3-15} , V_{H3-16} , V_{H1-18} , V_{H3-20} , V_{H3-21} , V_{H3-23} , V_{H1-24} , V_{H2-26} , V_{H4-28} , V_{H3-30} , V_{H4-31} , V_{H3-33} , V_{H4-34} , V_{H3-35} , V_{H3-38} , V_{H4-39} , V_{H3-43} , V_{H1-45} , V_{H1-46} , V_{H3-48} , V_{H3-49} , V_{H5-51} , V_{H3-53} , V_{H1-58} , V_{H4-59} , V_{H4-61} , V_{H3-64} , V_{H3-66} , V_{H1-69} , V_{H2-70} , V_{H3-72} , V_{H3-73} y V_{H3-74} .

En diversos aspectos, el segmento génico V_H se selecciona de la Tabla 1 y está representado en los repertorios humanos naturales por cinco o más alelos. En un aspecto específico, el gen V_H se selecciona de V_{H1-2} , V_{H1-69} , V_{H2-5} , V_{H2-70} , V_{H3-15} , V_{H3-23} , V_{H3-30} , V_{H3-33} , V_{H3-49} , V_{H3-64} , V_{H4-4} , V_{H4-28} , $V_{H4-30-2}$, $V_{H4-30-4}$, V_{H4-31} , V_{H4-34} , V_{H4-39} , V_{H4-59} , V_{H4-61} , V_{H5-51} y V_{H7-4-1} .

En un aspecto, el animal no humano es un ratón, y el ratón comprende un reemplazo de segmentos génicos V_H endógenos de ratón con un único segmento génico V_H humano, en donde el segmento génico V_H humano está unido operativamente a un gen de región C_H de ratón, tal que el ratón reordena el segmento génico V_H humano y expresa una cadena pesada quimérica de inmunoglobulina inversa que comprende un dominio V_H humano y un C_H de ratón. En un aspecto, un 90-100 % de los segmentos génicos V_H de ratón no reordenados se reemplazan con un segmento génico V_H humano no reordenado. En un aspecto específico, todos o sustancialmente todos los segmentos génicos V_H endógenos de ratón se reemplazan con un segmento génico V_H humano no reordenado. En un aspecto, el reemplazo es con un segmento génico V_{H1-69} humano no reordenado. En un aspecto, el reemplazo es con un segmento génico V_{H1-2} humano no reordenado. En un aspecto, el reemplazo es con un segmento génico V_{H2-26}

humano no reordenado. En un aspecto, el reemplazo es con un segmento génico V_H2-70 humano no reordenado. En un aspecto, el reemplazo es con un segmento génico V_H3-23 humano no reordenado.

5 En un aspecto, el ratón comprende un reemplazo de todos los segmentos D_H y J_H de ratón con al menos un segmento D_H humano no reordenado y al menos un segmento J_H humano no reordenado. En un aspecto, el al menos un segmento D_H humano no reordenado se selecciona de 1-1, 1-7, 1-26, 2-8, 2-15, 3-3, 3-10, 3-16, 3-22, 5-5, 5-12, 6-6, 6-13, 7-27, y una combinación de los mismos. En un aspecto, el al menos un segmento J_H humano no reordenado se selecciona de 1, 2, 3, 4, 5, 6 y una combinación de los mismos.

10 En diversos aspectos, la secuencia humana de inmunoglobulina está en un enlace operativo con una región constante en la línea germinal del animal no humano (por ejemplo, el roedor, por ejemplo, el ratón, rata o hámster). En un aspecto, la región constante es una región constante humana, quimérica humana/de ratón o quimérica humana/de rata o quimérica humana/de hámster, de ratón, de rata o de hámster. En un aspecto, la región constante es una región constante de roedor (por ejemplo, de ratón, rata o hámster). En un aspecto específico, el roedor es un ratón o una rata. En diversos aspectos, la región constante comprende al menos un dominio C_H2 y un dominio C_H3.

15 En un aspecto, la secuencia humana de cadena pesada de inmunoglobulina está ubicada en un locus de cadena pesada de inmunoglobulina en la línea germinal del animal no humano (por ejemplo, el roedor, por ejemplo, el ratón, la rata o el hámster). En un aspecto, la secuencia humana de cadena pesada de inmunoglobulina está ubicada en un locus de cadena pesada no de inmunoglobulina en la línea germinal del animal no humano, en donde el locus no de cadena pesada es un locus transcripcionalmente activo. En un aspecto específico, el locus no de cadena pesada es un locus ROSA26.

25 En diversos aspectos, el animal no humano comprende además una secuencia humana de cadena ligera de inmunoglobulina (por ejemplo, una o más secuencias V y J de cadena ligera no reordenadas, o una o más secuencias VJ reordenadas) en la línea germinal del animal no humano. En un aspecto específico, la secuencia de cadena ligera de inmunoglobulina es una secuencia de cadena ligera κ de inmunoglobulina. En un aspecto, la secuencia humana de cadena ligera de inmunoglobulina comprende uno o más segmentos génicos V_L. En un aspecto, la secuencia humana de cadena ligera de inmunoglobulina comprende uno o más segmentos génicos J_L.

30 En un aspecto, la secuencia humana de cadena ligera de inmunoglobulina comprende uno o más segmentos génicos V_L y uno o más segmentos génicos J_L. En un aspecto específico, la secuencia humana de cadena ligera de inmunoglobulina comprende al menos 16 segmentos génicos V_k y cinco segmentos génicos J_k. En un aspecto específico, la secuencia humana de cadena ligera de inmunoglobulina comprende al menos 30 segmentos génicos V_k y cinco segmentos génicos J_k. En un aspecto específico, la secuencia humana de cadena ligera de inmunoglobulina comprende al menos 40 segmentos génicos V_k y cinco segmentos génicos J_k. En diversos aspectos, la secuencia humana de cadena ligera de inmunoglobulina está en un enlace operativo con una región constante en la línea germinal del animal no humano (por ejemplo, roedor, por ejemplo, ratón, rata o hámster). En un aspecto, la región constante es una región constante humana, quimérica humana/de roedor, de ratón, de rata o de hámster. En un aspecto específico, la región constante es una región constante de ratón o rata. En un aspecto

40 específico, la región constante es una región constante κ de ratón (nCκ) o una región constante κ de rata (rCκ).

En un aspecto, el animal no humano es un ratón y el ratón comprende un reemplazo de todos o sustancialmente todos los segmentos génicos V_k y J_k con al menos seis segmentos génicos V_k humanos y al menos un segmento génico J_k. En un aspecto, todos o sustancialmente todos los segmentos génicos V_k y J_k se reemplazan con al menos 16 segmentos génicos V_k humanos (V_k humanos) y al menos un segmento génico J_k. En un aspecto, todos o sustancialmente todos los segmentos génicos V_k y J_k se reemplazan con al menos 30 segmentos génicos V_k humanos y al menos un segmento génico J_k. En un aspecto, todos o sustancialmente todos los segmentos génicos V_k y J_k se reemplazan con al menos 40 segmentos génicos V_k humanos y al menos un segmento génico J_k. En un aspecto, el al menos un segmento génico J_k comprende dos, tres, cuatro o cinco segmentos génicos J_k humanos.

50 En un aspecto, los segmentos génicos V_k humanos comprenden V_k4-1, V_k5-2, V_k7-3, V_k2-4, V_k1-5 y V_k1-6. En un aspecto, los segmentos génicos V_k comprenden V_k3-7, V_k1-8, V_k1-9, V_k2-10, V_k3-11, V_k1-12, V_k1-13, V_k2-14, V_k3-15 y V_k1-16. En un aspecto, los segmentos génicos V_k humanos comprenden V_k1-17, V_k2-18, V_k2-19, V_k3-20, V_k6-21, V_k1-22, V_k1-23, V_k2-24, V_k3-25, V_k2-26, V_k1-27, V_k2-28, V_k2-29 y V_k2-30. En un aspecto, los segmentos génicos V_k humanos comprenden V_k3-31, V_k1-32, V_k1-33, V_k3-34, V_k1-35, V_k2-36, V_k1-37, V_k2-38, V_k1-39 y V_k2-40.

60 En un aspecto específico, los segmentos génicos V_k comprenden segmentos génicos humanos κ contiguos de inmunoglobulina que abarcan el locus humano de cadena ligera κ de inmunoglobulina desde V_k4-1 hasta V_k2-40, y los segmentos génicos J_k comprenden segmentos génicos contiguos que abarcan el locus humano de cadena ligera κ de inmunoglobulina desde J_k1 hasta J_k5.

65 En un aspecto, la secuencia humana de cadena ligera de inmunoglobulina está ubicada en un locus de cadena ligera de inmunoglobulina en la línea germinal del animal no humano. En un aspecto específico, el locus de cadena ligera de inmunoglobulina en la línea germinal del animal no humano es un locus de cadena ligera κ de inmunoglobulina. En un aspecto, la secuencia humana de cadena ligera de inmunoglobulina está ubicada en un

locus de cadena ligera no de inmunoglobulina en la línea germinal del animal no humano que es transcripcionalmente activo. En un aspecto específico, el locus no de inmunoglobulina es un locus ROSA26.

En un aspecto, se describe un método para hacer un anticuerpo humano, en donde el anticuerpo humano comprende dominios variables procedentes de una o más secuencias de ácido nucleico de región variable codificadas en una célula de un animal no humano como se describe en el presente documento.

En un aspecto, se describe un método para fabricar un anticuerpo anti-idiotipo, en donde el anticuerpo anti-idiotipo comprende dominios variables procedentes de una o más secuencias de ácido nucleico de región variable codificadas en una célula de un animal no humano como se describe en el presente documento, comprendiendo el método exponer un animal no humano como se describe en el presente documento a un anticuerpo que comprende dominios variables humanos. En un aspecto, el anticuerpo anti-idiotipo es específico o puede unirse a un dominio humano variable de cadena pesada. En un aspecto, el anticuerpo es específico o puede unirse a un dominio humano variable de cadena ligera.

En un aspecto específico, el anticuerpo anti-idiotipo es específico o puede unirse a un dominio humano variable de cadena pesada, en donde el dominio humano variable de cadena pesada comprende un segmento génico V_H humano reordenado seleccionado de V_{H6-1} , V_{H1-2} , V_{H1-3} , V_{H2-5} , V_{H3-7} , V_{H1-8} , V_{H3-9} , V_{H3-11} , V_{H3-13} , V_{H3-15} , V_{H3-16} , V_{H1-18} , V_{H3-20} , V_{H3-21} , V_{H3-23} , V_{H1-24} , V_{H2-26} , V_{H4-28} , V_{H3-30} , V_{H4-31} , V_{H3-33} , V_{H4-34} , V_{H3-35} , V_{H3-38} , V_{H4-39} , V_{H3-43} , V_{H1-45} , V_{H1-46} , V_{H3-48} , V_{H3-49} , V_{H5-51} , V_{H3-53} , V_{H1-58} , V_{H4-59} , V_{H4-61} , V_{H3-64} , V_{H3-66} , V_{H1-69} , V_{H2-70} , V_{H3-72} , V_{H3-73} y V_{H3-74} .

En un aspecto específico, el anticuerpo anti-idiotipo es específico o puede unirse a un dominio humano variable de cadena pesada, en donde el dominio humano variable de cadena pesada comprende un segmento génico V_H humano reordenado seleccionado de V_{H1-2} , V_{H1-69} , V_{H2-5} , V_{H2-70} , V_{H3-15} , V_{H3-23} , V_{H3-30} , V_{H3-33} , V_{H3-49} , V_{H3-64} , V_{H4-4} , V_{H4-28} , $V_{H4-30-2}$, $V_{H4-30-4}$, V_{H4-31} , V_{H4-34} , V_{H4-39} , V_{H4-59} , V_{H4-61} , V_{H5-51} y V_{H7-4-1} .

En un aspecto específico, el anticuerpo anti-idiotipo es específico o puede unirse a un dominio humano variable de cadena ligera, en donde el dominio humano variable de cadena ligera comprende un segmento génico V_K humano reordenado seleccionado de V_{K4-1} , V_{K5-2} , V_{K7-3} , V_{K2-4} , V_{K1-5} , V_{K1-6} , V_{K3-7} , V_{K1-8} , V_{K1-9} , V_{K2-10} , V_{K3-11} , V_{K1-12} , V_{K1-13} , V_{K2-14} , V_{K3-15} , V_{K1-16} , V_{K1-17} , V_{K2-18} , V_{K2-19} , V_{K3-20} , V_{K6-21} , V_{K1-22} , V_{K1-23} , V_{K2-24} , V_{K3-25} , V_{K2-26} , V_{K1-27} , V_{K2-28} , V_{K2-29} , V_{K2-30} , V_{K3-31} , V_{K1-32} , V_{K1-33} , V_{K3-34} , V_{K1-35} , V_{K2-36} , V_{K1-37} , V_{K2-38} , V_{K1-39} y V_{K2-40} .

En un aspecto específico, el anticuerpo anti-idiotipo es específico o puede unirse a un dominio humano variable de cadena ligera, en donde el dominio humano variable de cadena ligera comprende un segmento génico V_{K1-39} humano reordenado.

En un aspecto específico, el anticuerpo anti-idiotipo es específico o puede unirse a un dominio humano variable de cadena ligera, en donde el dominio humano variable de cadena ligera comprende un segmento génico V_λ humano reordenado seleccionado de $V_{\lambda3-1}$, $V_{\lambda4-3}$, $V_{\lambda2-8}$, $V_{\lambda3-9}$, $V_{\lambda3-10}$, $V_{\lambda2-11}$, $V_{\lambda3-12}$, $V_{\lambda2-14}$, $V_{\lambda3-16}$, $V_{\lambda2-18}$, $V_{\lambda3-19}$, $V_{\lambda3-21}$, $V_{\lambda3-22}$, $V_{\lambda2-23}$, $V_{\lambda3-25}$, $V_{\lambda3-27}$, $V_{\lambda3-32}$, $V_{\lambda2-33}$, $V_{\lambda2-34}$, $V_{\lambda1-36}$, $V_{\lambda1-40}$, $V_{\lambda7-43}$, $V_{\lambda1-44}$, $M_{\lambda5-45}$, $V_{\lambda7-46}$, $V_{\lambda1-47}$, $V_{\lambda5-48}$, $V_{\lambda9-49}$, $V_{\lambda1-50}$, $V_{\lambda1-51}$, $V_{\lambda5-52}$, $V_{\lambda10-54}$, $V_{\lambda11-55}$, $V_{\lambda6-57}$, $V_{\lambda4-60}$, $V_{\lambda8-61}$ y $V_{\lambda4-69}$.

En un aspecto, se describe un método para fabricar un anticuerpo anti-idiotipo, en donde el anticuerpo anti-idiotipo comprende dominios variables procedentes de una o más secuencias de ácido nucleico de región variable codificadas en una célula de un animal no humano que comprende un locus restringido de cadena pesada de inmunoglobulina que comprende un único segmento génico V_H humano, 27 segmentos génicos D_H y seis segmentos génicos J_H , y en donde el anticuerpo anti-idiotipo es específico o es capaz de unirse a un dominio humano variable de cadena pesada que comprende un segmento génico V_{H1-69} humano reordenado, comprendiendo el método exponer el animal no humano a un anticuerpo que comprende el segmento génico V_{H1-69} humano reordenado y aislar el anticuerpo anti-idiotipo del animal no humano. En un aspecto específico, el único segmento génico V_H humano se selecciona de un segmento génico V_{H1-2} humano o un segmento génico V_{H1-69} humano.

En un aspecto, se describe un método para fabricar un anticuerpo anti-idiotipo, en donde el anticuerpo anti-idiotipo comprende dominios variables procedentes de una o más secuencias de ácido nucleico de región variable codificadas en una célula de un animal no humano que comprende un locus restringido de cadena pesada de inmunoglobulina que comprende un único segmento génico V_H humano, 27 segmentos génicos D_H y seis segmentos génicos J_H , y en donde el anticuerpo anti-idiotipo es específico o es capaz de unirse a un dominio humano variable de cadena ligera que comprende un segmento génico V_{K1-39} humano reordenado, comprendiendo el método exponer el animal no humano a un anticuerpo que comprende el segmento génico V_{K1-39} humano y aislar el anticuerpo del animal no humano. En un aspecto específico, el único segmento génico V_H humano se selecciona de un segmento génico V_{H1-2} humano o un segmento génico V_{H1-69} humano.

En un aspecto, se describe una composición farmacéutica, que comprende un polipéptido que comprende un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que procede de una o más secuencias de ácido nucleico de región variable

aisladas de un animal no humano como se describe en el presente documento. En un aspecto, el polipéptido es un anticuerpo. En un aspecto, el polipéptido es un anticuerpo solo de cadena pesada. En un aspecto, el polipéptido es un fragmento variable de cadena única (*por ejemplo*, un scFv).

- 5 En un aspecto, se describe el uso de un animal no humano como se describe en el presente documento para hacer un anticuerpo. En diversos aspectos, el anticuerpo comprende uno o más dominios variables que proceden de una o más secuencias de ácido nucleico de región variable aisladas del animal no humano. En un aspecto específico, las secuencias de ácido nucleico de región variable comprenden segmentos génicos de cadena pesada de inmunoglobulina. En un aspecto específico, las secuencias de ácido nucleico de región variable comprenden
10 segmentos génicos de cadena ligera de inmunoglobulina.

Ejemplos

- 15 Los siguientes ejemplos se proporcionan para describir a los expertos en la materia cómo hacer y usar los métodos y composiciones descritos en el presente documento. A menos que se indique otra cosa, la temperatura se indica en grados Celsius, y la presión es la atmosférica o casi atmosférica.

Ejemplo 1

20 Construcción de un locus humanizado restringido de IgH

- Un locus humano de cadena pesada genomanipulado de manera única que contiene un único segmento génico V_H humano ubicado cadena arriba de todos los segmentos génicos D_H y J_H humanos puede construirse mediante recombinación homóloga usando ADN de cromosoma bacteriano artificial (BAC). Los ejemplos de segmentos
25 génicos V_H humanos empleados para la construcción de dicho locus de cadena pesada de inmunoglobulina incluyen segmentos génicos V_H polimórficos y/o segmentos génicos V_H asociados con una variación en el número de copias, tales como, por ejemplo, V_H1-2, V_H1-69, V_H2-26, V_H2-70, y V_H3-23. La tecnología de ingeniería genética VELOCIGENE® puede emplearse para la creación de un locus de cadena pesada que contiene solo V_H usando varias construcciones de selección (véase, por ejemplo, la patente de los EE.UU. 6.586.251 y Valenzuela, D.M. et al., 2003, High-throughput engineering of the mouse genome coupled with high-resolution expression analysis. Nature Biotechnology 21(6): 652-659).
30

- Estrategia ejemplar para la construcción de un locus humano restringido V_H1-69 de IgH (Figura 1).** En la primera etapa, un BAC humano modificado que contenía múltiples segmentos génicos V_H humanos distales (en 5'), incluido V_H1-69, un casete de selección cadena arriba (por ejemplo, higromicina) y un brazo de homología de ratón en 5' se dirigió mediante recombinación homóloga con un segundo casete de selección (por ejemplo, espectinomicina), que también contenía una secuencia señal de recombinación modificada (Etapa 1, Figura 1). Esta secuencia señal de recombinación (SSR) modificada introdujo dos mutaciones puntuales (T a A y G a A) en la región de SSR en 3' del gen humano V_H1-69 cambiando el nonúmero SSR a la secuencia consenso óptima. Por lo tanto, la
40 Etapa 1 dio como resultado un fragmento genómico humano que contenía el segmento génico V_H1-69 humano con una SSR modificada en 3', un sitio de restricción AsiSI único a aproximadamente 180 pb cadena abajo de la SSR y un casete de espectinomicina.

- La Etapa 2 incluyó el uso de un casete de neomicina (Neo) flanqueado por sitios Frt para eliminar el casete de selección (higromicina) y segmentos génicos adicionales V_H humanos cadena arriba (en 5'). Esta modificación fue dirigida, mediante recombinación homóloga, de 5' al segmento génico V_H1-69 humano para dejar intactos aproximadamente 8,2 kb de la región promotora del V_H1-69 humano y el brazo de homología de ratón en 5'.
45

- La Etapa 3 incluyó otro casete de selección (espectinomicina) flanqueado por sitios de restricción genomanipulados de manera única (*por ejemplo*, PI-SceI y AsiSI) dirigidos mediante recombinación homóloga a un fragmento genómico humano que contiene los primeros tres segmentos génicos funcionales V_H humanos y todos los segmentos génicos D_H y J_H humanos (Figura 1). El fragmento genómico humano estaba previamente dirigido mediante recombinación homóloga con un casete de neomicina y contenía brazos de homología en 5' y 3' que contenían la secuencia genómica de ratón en 5' y 3' del locus endógeno de cadena pesada, incluido el potenciador intrónico en 3' y el gen IgM. Esta modificación eliminó la secuencia genómica de ratón en 5' y los segmentos génicos V_H humanos, dejando aproximadamente 3,3 kb de la región intergénica V_H-D_H cadena arriba del segmento génico D_H1-1 humano, todos los segmentos D_H y J_H humanos, y el fragmento genómico de ratón en 3' que contenía el potenciador intrónico en 3' y el gen IgM (Figura 1).
50
55

- La Etapa 4 se realizó mediante el uso de los sitios de restricción únicos (descritos anteriormente) para cortar, seguido de la unión de los dos BAC modificados de la Etapa 2 y la Etapa 3, que produjeron la construcción de direccionamiento final. La construcción de direccionamiento final para la creación de un locus modificado de cadena pesada que contiene un segmento génico V_H1-69 humano, todos los segmentos génicos D_H humanos y todos los segmentos génicos J_H humanos en las células ME contenían, de 5' a 3', un brazo de homología en 5' que contenía aproximadamente 20 kb de secuencia genómica de ratón cadena arriba del locus endógeno de cadena pesada, un sitio Frt en 5', un casete de neomicina, un sitio Frt en 3', aproximadamente 8,2 kb del promotor V_H1-69 humano, el
60
65

segmento génico V_H1-69 humano con una SSR modificada en 3', 27 segmentos génicos D_H humanos, seis segmentos J_H humanos y un brazo de homología en 3' que contenía aproximadamente 8 kb de secuencia genómica de ratón cadena abajo de los segmentos génicos J_H de ratón, incluido el potenciador intrónico en 3' y el gen IgM (Figura 1).

Estrategia ejemplar para la construcción de un locus humano restringido V_H1-2 de IgH (Figura 2). De forma similar, se emplean otros segmentos génicos V_H polimórficos en el contexto de regiones constantes de cadena pesada de ratón para construir una serie de ratones que tienen un número restringido de segmentos V de cadena pesada de inmunoglobulina (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5), en donde los segmentos V son variantes polimórficas de un miembro de la familia génica V. Los segmentos génicos V_H polimórficos ejemplares proceden de segmentos génicos V_H humanos que incluyen, por ejemplo, V_H1-2, V_H2-26, V_H2-70, y V_H3-23). Dichos segmentos génicos V_H humanos se obtienen, por ejemplo, mediante síntesis de novo (por ejemplo, Blue Heron Biotechnology, Bothell, WA) usando secuencias disponibles en bases de datos publicadas. Por lo tanto, los fragmentos de ADN que codifican cada gen V_H, en algunos aspectos, se generan de forma independiente para su incorporación en vectores de direccionamiento, como se describe en el presente documento. De esta forma, los loci modificados múltiples de cadena pesada de inmunoglobulina que comprenden un número restringido de segmentos génicos V_H se genomanipulan en el contexto de regiones constantes de cadena pesada de ratón. En la Figura 2 se muestra una estrategia de direccionamiento ejemplar para crear un locus humanizado restringido de cadena pesada que contiene un segmento génico V_H1-2 humano, 27 segmentos génicos D_H humanos y seis segmentos génicos J_H humanos.

En resumen, un clon BAC humano modificado que contiene tres segmentos génicos V_H humanos (V_H6-1, V_H1-2, V_H1-3), 27 segmentos génicos D_H humanos y seis segmentos génicos J_H humanos (véase el documento USSN 13/404.075; presentado el 24 de febrero de 2012) se utiliza para crear un locus humanizado restringido de cadena pesada que contiene un segmento génico V_H1-2 humano. Este clon BAC modificado une funcionalmente los segmentos génicos humanos de cadena pesada mencionados anteriormente con el potenciador intrónico de ratón y la región constante de IgM. El locus de cadena pesada basado en V_H1-2 humano restringido se logra mediante dos recombinaciones homólogas usando el clon BAC humano modificado descrito anteriormente. En la primera recombinación homóloga, 205 pb del segmento génico V_H6-1 humano (desde aproximadamente 10 pb cadena arriba (en 5') del codón de inicio V_H6-1 en el exón 1 hasta aproximadamente 63 pb cadena abajo (en 3') del comienzo del exón 2) en el clon BAC humano modificado se elimina mediante recombinación homóloga bacteriana usando un casete de espectinomicina (aadA) flanqueado por sitios de restricción de P1-SceI únicos (Figura 2, BHR 1). Esto permite la posterior eliminación del casete aadA sin interrumpir otros segmentos génicos humanos dentro del locus restringido de cadena pesada. En la segunda recombinación homóloga, el extremo 5' del clon BAC humano modificado que incluye todo el segmento génico V_H1-3 humano y aproximadamente 60 pb cadena abajo (en 3') del segmento génico se elimina mediante recombinación homóloga usando un casete de higromicina que contiene que contiene sitios de restricción flanqueantes AsiSI en 5' y AscI en 3' (Figura 2, BHR 2). Tal como se ha descrito anteriormente, el casete de espectinomicina se elimina opcionalmente después de la confirmación del vector de direccionamiento final que incluye la eliminación de los dos segmentos génicos V_H humanos que flanquean el segmento génico V_H1-2 humano (Figura 2, parte inferior). Un vector de direccionamiento V_H1-2 humano ejemplar se expone en la SEQ ID NO: 75.

El empleo de segmentos génicos polimórficos V_H en un locus restringido de cadena pesada de inmunoglobulina representa un enfoque novedoso para generar anticuerpos, poblaciones de anticuerpos y poblaciones de linfocitos B que expresan anticuerpos que tienen cadenas pesadas con diversas CDR procedentes de un único segmento génico V_H humano. La explotación de la maquinaria de hipermutación somática del animal hospedador junto con la asociación combinatoria con los dominios humanos reordenados variables de cadena ligera de inmunoglobulina dan como resultado la genomanipulación de cadenas pesadas únicas y pares V_H/V_L únicos que expanden el repertorio inmunitario de animales genéticamente modificados y mejoran su utilidad como una plataforma de próxima generación para elaborar tratamientos humanos, especialmente útil como plataforma para fabricar anticuerpos neutralizantes específicos para patógenos humanos.

En base a la estructura final deseada del locus, uno de los otros segmentos génicos V_H humanos puede sustituirse de manera similar usando clones BAC humanos que contienen el segmento génico V_H humano deseado. Por lo tanto, el uso de la estrategia descrita anteriormente para la incorporación de segmentos génicos V_H polimórficos adicionales y / u otros en el locus de cadena pesada de inmunoglobulina de ratón permite la generación de nuevos repertorios de anticuerpos para su uso en la neutralización de patógenos humanos que de otro modo podrían evadir eficazmente el sistema inmunitario del hospedador.

Las células ME dirigidas anteriormente descritas se utilizan como células ME donantes y se introducen en un embrión de ratón en la fase de 8 células mediante el método VELOCIMOUSE® (*supra*). Se identifican ratones que tienen un locus humanizado de cadena pesada que contiene un único segmento génico V_H humano, todos los segmentos génicos D_H y J_H humanos unidos operativamente a los genes de región constante de inmunoglobulina de ratón mediante genotipado usando una modificación del ensayo de alelos (Valenzuela *et al.*, *Supra*) que detectó la presencia del casete de neomicina, el segmento génico V_H humano y una región dentro de los segmentos génicos D_H y J_H humanos, así como las secuencias endógenas de cadena pesada. La Tabla 3 expone los cebadores y las sondas que se usan para confirmar que los ratones albergan un locus restringido de cadena pesada que contiene un

único segmento génico V_H1-69 humano, 27 segmentos génicos D_H humanos y seis segmentos génicos J_H humanos.

Los ratones que llevan un locus genomanipulado de cadena pesada que contiene un único segmento génico V_H humano pueden criarse en una cepa de ratón delectora FLPe (véase, por ejemplo, Rodríguez, C.I. et al. (2000) High-efficiency deleter mice show that FLPe is an alternative to Cre-loxP. *Nature Genetics* 25: 139-140) para eliminar cualquier casete de neomicina Frt'ed introducido mediante el vector de direccionamiento que no se elimina, por ejemplo, en la fase de célula ME o en el embrión. Opcionalmente, el casete de neomicina se retiene en los ratones.

Las crías se genotipan y una cría heterocigota para un locus humanizado de cadena pesada que contiene un único segmento génico V_H humano, todos los segmentos D_H y J_H humanos unidos operativamente a los genes endógenos constantes de inmunoglobulina de ratón se seleccionan para caracterizar el repertorio de cadena pesada de inmunoglobulina.

Tabla 3

Nombre (Región detectada)	Secuencia (5'-3')	SEQ ID NO:
hyg	Directo: TCGGCCGAT CTTAGCC	7
(casete de higromicina)	Inverso: TTGACCGATT CTTGCGG	8
	Sonda: ACGAGCGGGT TCGGCCCAT C	9
neo	Directo: GGTGGAGAGG CTATTCGGC	10
(casete de neomicina)	Inverso: GAACACGGCG GCATCAG	11
	Sonda: TGGGCACAAC AGACAATCGG CTG	12
hlgH9T	Directo: TCCTCCAACG ACAGGTCCC	13
	Inverso: GATGAACTGA CGGGCACAGG	14
(secuencia genómica D _H - J _H humana)	Sonda: TCCCTGGAAC TCTGCCCCGA CACA	15
	Directo: CTCTGTGGAA AATGGTATGG AGATT	16
77h3	Inverso: GGTAAGCATA GAAGGTGGGT ATCTTT	17
(segmento génico V _H 1-69 humano)	Sonda: ATAGAACTGT CATTGTTGCC AGCAATCCCA	18
	Directo: TGGTCACCTC CAGGAGCCTC	19
mlgHA7	Inverso: GCTGCAGGGT GTATCAGGTG C	20
(secuencia genómica D _H - J _H de ratón)	Sonda: AGTCTCTGCT TCCCCCTTGT GGCTATGAGC	21
88710T	Directo: GATGGGAAGA GACTGGTAAC ATTTGTAC	22
(secuencia genómica V _H de ratón en 3')	Inverso: TTCCTCTATT TCACTCTTTG AGGCTC	23
	Sonda: CCTCCACTGT GTTAATGGCT GCCACAA	24
mlgHd10	Directo: GGTGTGCGAT GTACCCCTCTG AAC	25
(secuencia genómica V _H de ratón en 5')	Inverso: TGTGGCAGTT TAATCCAGCT TTATC	
	Sonda: CTAAAAATGC TACACCTGGG GCAAAACACC TG	26 27
mlgHp2	Directo: GCCATGCAAG GCCAAGC	28
(secuencia genómica J _H de ratón)	Inverso: AGTTCTTGAG CCTTAGGGTG CTAG	29
	Sonda: CCAGGAAAAT GCTGCCAGAG CCTG	30

Ejemplo 2

Regenomanipulación de genes ADAM en un locus humanizado restringido de IgH

Los ratones con loci humanizados de cadena pesada de inmunoglobulina en los que los segmentos génicos endógenos de región variable (VDJ) han sido reemplazados y/o eliminados carecen de expresión de genes ADAM6 endógenos. En particular, los ratones machos que comprenden dichos loci humanizados de cadena pesada de inmunoglobulina demuestran una reducción en la fertilidad. Por lo tanto, la capacidad de expresar ADAM6 se regenomanipuló en ratones con loci humanizados de cadena pesada, aunque restringidos, para perpetuar las cepas modificadas de ratones utilizando métodos de reproducción normales.

Regenomanipulación de genes ADAM6 en un locus humano restringido V_H1-69 de IgH (Figura 3). Un locus restringido de cadena pesada de inmunoglobulina que contiene un único segmento génico V_H1-69 humano ubicado cadena arriba de todos los segmentos génicos D_H y J_H humanos se regenomanipularon para contener un fragmento genómico que codifica ADAM6a y ADAM6b de ratón (SEQ ID NO: 77) mediante recombinación homóloga usando ADN de BAC. Esto se logró mediante la tecnología de ingeniería genética VELOCIGENE® (*supra*) en una serie de seis etapas que incluyeron la modificación de ADN de BAC que contiene secuencias de ratones y humanas que produjeron un vector de direccionamiento final que contiene un locus humanizado restringido de cadena pesada contiguo con regiones constantes de cadena pesada de ratón y genes ADAM6 de ratón.

Primero, se preparó un fragmento genómico de ratón que codificaba ADAM6a y ADAM6b de ratón para su inserción en un locus humanizado de cadena pesada que contiene un único segmento génico V_H mediante una serie de tres recombinaciones bacterianas homólogas que implican diferentes casetes de selección para posicionar de manera

única los sitios de restricción alrededor de los genes ADAM6 de ratón (Figura 3, Etapas 1 - 3). En la primera etapa, el ADN de BAC de ratón que contenía una porción del locus de cadena pesada de inmunoglobulina de ratón se dirigió con un casete de neomicina flanqueado por sitios de recombinación, que fue genomanipulado para contener sitios de restricción AsiSI únicos. En la segunda etapa, el fragmento modificado de ratón que contenía genes ADAM6 de ratón y el casete de neomicina se dirigió para eliminar los segmentos génicos D_H y J_H de ratón y reemplazarlos con un casete de espectinomicina que contenía un sitio de restricción Ascl único colocado en 5' del gen de selección. En la tercera etapa, el fragmento doblemente modificado de ratón que contenía un casete de neomicina colocado entre los genes ADAM6 del ratón y un casete de espectinomicina se dirigió para cambiar el casete de neomicina por un casete de higromicina. Esto se llevó a cabo de modo que el fragmento genómico modificado de ratón que contenía los genes ADAM6 pudiera insertarse mediante la unión de fragmentos genómicos compatibles en un locus humanizado de cadena pesada que contiene el único segmento génico V_H .

En la cuarta etapa, un locus humanizado de cadena pesada que contiene un segmento génico V_{H1-69} humano, 27 segmentos génicos D_H humanos y seis segmentos génicos J_H humanos se dirigió por separado mediante recombinación homóloga bacteriana con un casete de espectinomicina que contiene sitios únicos de restricción I-CeuI y Ascl en ubicaciones en 5' y 3' en el casete, respectivamente (Figura 3, arriba a la izquierda). Después de esta etapa, el fragmento genómico modificado que contiene un locus humanizado restringido de cadena pesada, casetes de neomicina y espectinomicina y el fragmento de ratón modificado que contiene los genes ADAM6, casetes de higromicina y espectinomicina se digirieron por separado con enzimas de restricción I-CeuI y Ascl para crear fragmentos genómicos modificados mediante unión (Figura 3, centro). En la quinta etapa, los fragmentos genómicos digeridos apropiados se purificaron y se unieron para producir un locus humanizado regenomanipulado de cadena pesada que contiene un único segmento génico V_H humano, 27 segmentos génicos D_H humanos, seis segmentos génicos J_H humanos y un fragmento genómico de ratón integrado que codifica ADAM6a y ADAM6b con resistencia a neomicina e higromicina. En la etapa final (Etapa 6), el casete de higromicina se eliminó mediante digestión con AsiSI seguido de la relegación de los extremos compatibles.

Esta etapa produjo el vector de direccionamiento final para la reinserción de secuencias ADAM6a y ADAM6b de ratón en un locus humanizado restringido de cadena pesada, que contenía, de 5' a 3', un brazo de homología en 5' que contenía aproximadamente 20 kb de secuencia genómica de ratón cadena arriba del locus endógeno de cadena pesada, un sitio Frt en 5', un casete de neomicina, un sitio Frt en 3', aproximadamente 8,2 kb del promotor V_{H1-69} humano, el segmento génico V_{H1-69} humano con una SSR modificada en 3', un fragmento genómico de ratón que contenía aproximadamente 17711 pb de secuencia genómica de ratón que incluye genes ADAM6a y ADAM6b de ratón (SEQ ID NO: 77), un fragmento genómico humano que contiene 27 segmentos génicos D_H humanos y seis segmentos génicos J_H humanos, y un brazo de homología en 3' que contenía aproximadamente 8 kb de la secuencia genómica del ratón cadena abajo del locus endógeno de cadena pesada que incluye el potenciador intrínico y el gen de la región constante de IgM (vector de direccionamiento $V_{H1-69}/A6$ humano, SEQ ID NO: 74; Figura 3, abajo).

Regenomanipulación de genes ADAM6 en un locus humano restringido V_{H1-2} de IgH (Figura 4).

Un locus restringido de cadena pesada de inmunoglobulina que contiene un único segmento génico V_{H1-2} humano ubicado cadena arriba de todos los segmentos génicos D_H y J_H humanos se regenomanipularon para contener un fragmento genómico que codifica ADAM6a y ADAM6b de ratón (SEQ ID NO: 73) mediante recombinación homóloga usando ADN de BAC. Esto se logró mediante la tecnología de ingeniería genética VELOCIGENE® (*supra*) en una serie de etapas que incluyeron la modificación de ADN de BAC que contiene secuencias de ratones y humanas que produjeron un vector de direccionamiento final que contiene un locus humanizado restringido de cadena pesada contiguo con regiones constantes de cadena pesada de ratón y genes ADAM6 de ratón.

Un clon BAC humano modificado que contiene un único segmento génico V_{H1-2} humano flanqueado por casetes de higromicina en 5' y de espectinomicina en 3', 27 segmentos génicos D_H humanos, seis segmentos génicos J_H humanos, un potenciador intrínico de cadena pesada de ratón y una región constante de IgM de ratón (descrito anteriormente en el Ejemplo 1) se modificó para contener un fragmento genómico que codifica genes ADAM6 de ratón. Esto se logra mediante un método de ensamblaje de ADN isotérmico modificado denominado en el presente documento ensamblaje isotérmico mediado por oligonucleótido, que se basa en el método descrito en Gibson et al. (2009, Enzymatic assembly of DNA molecules up to several hundred kilobases, Nature Methods 6(5):343-345). Este método modificado no requiere identidad de secuencia entre los fragmentos unidos. En cambio, la identidad de secuencia es impartida por un oligonucleótido que sirve para unir los dos fragmentos. Adicionalmente, el oligonucleótido sirve como plantilla que añade identidad de secuencia al final de uno de los fragmentos. El fragmento extendido permite la hibridación con el segundo fragmento. Específicamente, se empleó un ensamblaje isotérmico mediado por oligonucleótido para reemplazar el casete de higromicina con un fragmento NotI-Ascl que contiene un brazo de homología de IgH de ratón distal de 20 kb, el gen ADAM6a de ratón, un casete de neomicina flanqueado por sitios Frt y el gen ADAM6b de ratón.

En resumen, el clon BAC humano modificado que contiene un locus humano restringido de cadena pesada V_{H1-2} (Figura 4, arriba a la izquierda) se digiere con AsiSI y Ascl para eliminar el casete de higromicina, y un BAC modificado de ratón que contiene los genes ADAM6 de ratón (Figura 4, arriba a la derecha) se digiere con NotI y Ascl para eliminar el fragmento que contiene el brazo del ratón en 5' y liberar los genes ADAM6 del ratón que

flanquean el casete de neomicina. Los dos fragmentos de BAC digeridos se mezclan posteriormente con oligonucleótidos de unión en 5' y 3' y se incuban durante 1 hora a 50 °C en una mezcla de reacción de ensamblaje (exonucleasa T5, ADN polimerasa Phusion, ADN ligasa Taq, DTT 10 mM, PEG8000 al 5 % (p/v), NAD 1 mM, dNTP 0,2 mM, MgCl₂ 10 mM, y Tris-HCl 100 mM). El oligonucleótido de unión en 5' contiene una superposición de 38 pb con la secuencia en 5' del sitio AsiSI del clon BAC humano modificado que contiene V_H1-2 humano, y una superposición de 30 pb con el sitio NotI y la secuencia adyacente en 3' del clon BAC modificado de ratón que contiene genes ADAM6. El oligonucleótido de unión en 3' contiene una superposición de 26 pb con la secuencia en 5' del sitio Ascl del clon BAC modificado de ratón que contiene genes ADAM6, un sitio Ascl y una superposición de 35 pb con la secuencia en 3' del sitio Ascl del clon BAC modificado humano que contiene V_H1-2 humano. La reacción de ensamblaje se transforma en *E. coli* y se selecciona el producto correcto con la selección de kanamicina y espectinomicina. Para crear el vector de direccionamiento final, el casete de espectinomicina se elimina mediante digestión con P1-SceI seguido de reunión.

El vector de direccionamiento final contiene, de 5' a 3', un brazo de homología de IgH de ratón distal de 20 kb, un gen ADAM6a de ratón, un sitio Frt en 5', un casete de neomicina, un sitio Frt en 3', un gen ADAM6b de ratón, un fragmento genómico humano de ~ 18 kb, un segmento génico V_H1-2 humano, un fragmento genómico humano de - 46,6 kb, un único segmento génico V_H6-1 humano inactivado, 27 segmentos génicos D_H humanos, seis segmentos génicos J_H humanos y un brazo de homología de ratón en 3'de 8 kb que contiene un potenciador intrónico de IgH de ratón y una región constante de IgM (SEC ID NO: 76).

Cada uno de los vectores de direccionamiento finales (descritos anteriormente) se usó para electroporar células ME de ratón que contenían un locus endógeno de cadena pesada eliminado para crear células ME modificadas que comprenden una secuencia genómica de ratón colocada ectópicamente que comprende secuencias ADAM6a y ADAM6b de ratón dentro de un locus humanizado restringido de cadena pesada. Las células ME positivos que contienen el fragmento genómico ectópico de ratón dentro del locus humanizado de cadena pesada se identificaron mediante un ensayo de PCR cuantitativa utilizando sondas TAQMAN™ (Lie y Petropoulos, 1998, *Advances in quantitative PCR technology: 5'nuclease assays*, Curr Opin Biotechnol 9(1):43-48).

Las células ME dirigidas anteriormente descritas se utilizaron como células ME donantes y se introdujeron en un embrión de ratón en la fase de 8 células mediante el método de genomanipulación de ratones VELOCIMOUSE® (véase, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos N.º 7.6598.442, 7.576.259, 7.294.754). Los ratones que llevan un locus humanizado de cadena pesada que contiene un número restringido de segmentos génicos humanos y una secuencia genómica ectópica de ratón que comprende secuencias ADAM6a y ADAM6b de ratón se identificaron mediante genotipado utilizando una modificación del ensayo de alelos (Valenzuela *et al.*, 2003) que detectó la presencia de los genes ADAM6a y ADAM6b de ratón dentro del locus humanizado restringido de cadena pesada, así como las secuencias humanas de cadena pesada.

Las crías se genotipan y se selecciona una cría heterocigota para un locus humanizado restringido de cadena pesada que contiene un fragmento genómico ectópico de ratón que comprende secuencias ADAM6a y ADAM6b de ratón para caracterizar la expresión y fertilidad del gen ADAM6 de ratón.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

<120> Animales no humanos humanizados con loci restringido de cadena pesada de inmunoglobulina

<130> 8000A-WO

<140> TBA

<141> Presentado en este documento

<150> 61/658.466

<151> 12/06/2012

<150> 61/663.131

<151> 22/06/2012

<160> 77

<170> FastSEQ para Windows versión 4.0

<210> 1

<211> 754

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

ES 2 759 617 T3

<400> 1

Met	Leu	Ser	Leu	Thr	Trp	Gly	Met	Arg	Leu	Val	Glu	Arg	Pro	Val	Val
1				5					10					15	
Pro	Arg	Val	Leu	Leu	Leu	Leu	Phe	Ala	Leu	Trp	Leu	Leu	Leu	Leu	Val
			20					25					30		
Pro	Val	Trp	Cys	Ser	Gln	Gly	His	Pro	Thr	Trp	Arg	Tyr	Ile	Ser	Ser
		35				40						45			
Glu	Val	Val	Ile	Pro	Arg	Lys	Glu	Ile	Tyr	His	Thr	Lys	Gly	Leu	Gln
	50					55					60				
Ala	Gln	Arg	Leu	Leu	Ser	Tyr	Ser	Leu	Arg	Phe	Arg	Gly	Gln	Arg	His
65					70					75					80
Ile	Ile	His	Leu	Arg	Arg	Lys	Thr	Leu	Ile	Trp	Pro	Arg	His	Leu	Leu
			85						90					95	
Leu	Thr	Thr	Gln	Asp	Asp	Gln	Gly	Ala	Leu	Gln	Met	Glu	Tyr	Pro	Phe
			100					105					110		
Phe	Pro	Val	Asp	Cys	Tyr	Tyr	Ile	Gly	Tyr	Leu	Glu	Gly	Ile	Leu	Gln
		115					120					125			
Ser	Met	Val	Thr	Val	Asp	Thr	Cys	Tyr	Gly	Gly	Leu	Ser	Gly	Val	Ile
	130					135						140			
Lys	Leu	Asp	Asn	Leu	Thr	Tyr	Glu	Ile	Lys	Pro	Leu	Asn	Asp	Ser	Gln
145					150					155					160
Ser	Phe	Glu	His	Leu	Val	Ser	Gln	Ile	Val	Ser	Glu	Ser	Asp	Asp	Thr
			165						170					175	
Gly	Pro	Met	Asn	Ala	Trp	Lys	His	Trp	Ser	His	Asn	Thr	Gly	Ser	Pro
			180					185					190		
Ser	Ser	Arg	Leu	Glu	Tyr	Ala	Asp	Gly	Ala	Pro	Arg	Leu	Ser	Ser	Lys
		195					200					205			
Asn	Tyr	Ala	Thr	His	Pro	Ala	Ala	Ile	Lys	Gly	His	Phe	Gln	Ala	Thr
	210					215					220				
His	Ser	Val	Tyr	Ser	Ala	Ser	Gly	Gly	Asp	Lys	Leu	Ser	Ser	Thr	Val

ES 2 759 617 T3

225					230					235				240
Glu	Tyr	Leu	Phe	Lys	Val	Ile	Ser	Leu	Met	Asp	Thr	Tyr	Leu	Thr
				245					250				255	
Leu	His	Met	Arg	Tyr	Tyr	Val	Phe	Leu	Met	Thr	Val	Tyr	Thr	Glu
			260					265					270	
Asp	Pro	Phe	Ser	Gln	Asp	Phe	Arg	Val	Pro	Gly	Gly	Gln	Ala	His
		275					280					285		
Phe	Tyr	Glu	Arg	Val	Phe	Tyr	Ala	His	Phe	Arg	Pro	Asp	Ala	Gly
	290					295				300				
Ile	Ile	Asn	Lys	Asn	Ser	Pro	Gly	Asp	Asp	Ala	Val	Asn	Pro	Ala
305					310				315					320
Arg	Ser	Ile	Cys	Ser	Pro	Ser	Ala	Leu	Ile	Cys	Leu	Gly	Gln	His
			325						330					335
Arg	Asn	Pro	Leu	Phe	Leu	Ser	Ile	Ile	Ile	Thr	Asn	Arg	Val	Gly
		340						345					350	
Ser	Leu	Gly	Leu	Lys	His	Asp	Glu	Gly	Tyr	Cys	Ile	Cys	Gln	Arg
	355						360					365		
Asn	Thr	Cys	Ile	Met	Phe	Lys	Asn	Pro	Gln	Leu	Thr	Asp	Ala	Phe
	370					375					380			
Asn	Cys	Ser	Leu	Ala	Glu	Ile	Ser	Asn	Ile	Leu	Asn	Thr	Pro	Asp
385					390					395				400
Met	Pro	Cys	Leu	Phe	Tyr	Asp	Arg	His	Val	Tyr	Tyr	Asn	Thr	Ser
				405					410					415
Thr	Tyr	Lys	Phe	Cys	Gly	Asn	Phe	Lys	Val	Asp	Asn	Asn	Glu	Gln
			420					425					430	
Asp	Cys	Gly	Ser	Gln	Lys	Ala	Cys	Tyr	Ser	Asp	Pro	Cys	Cys	Gly
	435						440					445		
Asp	Cys	Arg	Leu	Thr	Pro	Gly	Ser	Ile	Cys	Asp	Lys	Glu	Leu	Cys
	450					455				460				
Ala	Asn	Cys	Thr	Tyr	Ser	Pro	Ser	Gly	Thr	Leu	Cys	Arg	Pro	Ile
465					470				475					480
Asn	Ile	Cys	Asp	Leu	Pro	Glu	Tyr	Cys	Ser	Gly	Ser	Lys	Phe	Ile
			485					490						495
Pro	Asp	Asp	Thr	Tyr	Leu	Gln	Asp	Gly	Thr	Pro	Cys	Ser	Glu	Glu
		500						505					510	
Tyr	Cys	Tyr	Lys	Gly	Asn	Cys	Thr	Asp	Arg	Asn	Ile	Gln	Cys	Met
	515						520					525		
Ile	Phe	Gly	Val	Ser	Ala	Lys	Asn	Ala	Asn	Ile	Lys	Cys	Tyr	Asp
	530					535					540			
Asn	Lys	Gln	Arg	Phe	Arg	Phe	Gly	His	Cys	Thr	Arg	Ala	Glu	Glu
545					550				555					560
Leu	Thr	Phe	Asn	Ala	Cys	Ala	Asp	Gln	Asp	Lys	Leu	Cys	Gly	Arg
			565					570						575
Gln	Cys	Thr	Asn	Val	Thr	Asn	Leu	Pro	Phe	Leu	Gln	Glu	His	Val
			580					585					590	
Phe	His	Gln	Ser	Val	Ile	Ser	Gly	Val	Thr	Cys	Phe	Gly	Leu	Asp
	595						600					605		
His	Arg	Gly	Thr	Glu	Thr	Ala	Asp	Ala	Gly	Leu	Val	Arg	His	Gly
	610					615					620			
Pro	Cys	Ser	Arg	Gly	Lys	Phe	Cys	Asp	Arg	Gly	Ala	Cys	Asn	Gly
625					630					635				640
Leu	Ser	Arg	Leu	Gly	Tyr	Asp	Cys	Thr	Pro	Glu	Lys	Cys	Asn	Phe
			645						650					655
Gly	Val	Cys	Asn	Asn	Arg	Arg	Asn	Cys	His	Cys	His	Phe	Gly	Trp
			660					665					670	
Pro	Pro	Lys	Cys	Lys	Glu	Glu	Gly	His	Ser	Gly	Ser	Ile	Asp	Ser
	675						680					685		
Ser	Pro	Pro	Val	Gln	Arg	Arg	Ile	Ile	Lys	Gln	Asn	Leu	Glu	Pro

ES 2 759 617 T3

```

        690              695              700
Val Tyr Leu Arg Ile Leu Phe Gly Arg Ile Tyr Phe Leu Phe Val Ala
705              710              715              720
Leu Leu Phe Gly Ile Ala Thr Arg Val Gly Val Thr Lys Ile Phe Arg
              725              730              735
Phe Glu Asp Leu Gln Ala Ala Leu Arg Ser Trp Gln Glu Gln Ala Lys
              740              745              750
Asp Lys

```

<210> 2
 <211> 756
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 2

```

Met Leu Ser Leu Thr Trp Gly Met Arg Leu Val Glu Arg Pro Val Val
1              5              10              15
Pro Arg Val Leu Leu Leu Phe Ala Leu Trp Leu Leu Leu Leu Val
              20              25              30
Pro Val Trp Cys Ser Gln Gly His Pro Thr Trp Arg Tyr Ile Ser Ser
              35              40              45
Glu Val Val Ile Pro Arg Lys Glu Ile Tyr His Thr Lys Gly Leu Gln
50              55              60
Ala Gln Arg Leu Leu Ser Tyr Ser Leu His Phe Arg Gly Gln Arg His
65              70              75              80
Ile Ile His Leu Arg Arg Lys Thr Leu Ile Trp Pro Arg His Leu Leu
              85              90              95
Leu Thr Thr Gln Asp Asp Gln Gly Ala Leu Gln Met Asp Tyr Pro Phe
              100              105              110
Phe Pro Val Asp Cys Tyr Tyr Ile Gly Tyr Leu Glu Gly Ile Pro Gln
              115              120              125
Ser Met Val Thr Val Asp Thr Cys Tyr Gly Gly Leu Ser Gly Val Met
130              135              140
Lys Leu Asp Asp Leu Thr Tyr Glu Ile Lys Pro Leu Asn Asp Ser Gln
145              150              155              160
Ser Phe Glu His Leu Val Ser Gln Ile Val Ser Glu Ser Asp Asp Thr
              165              170              175
Gly Pro Met Asn Ala Trp Lys His Trp Ser His Asn Thr Gly Ser Pro
              180              185              190
Ser Ser Arg Leu Glu Tyr Ala Asp Gly Ala Pro Arg Ile Ser Ser Lys
              195              200              205
Asn Tyr Ala Thr His Pro Ala Ala Ile Lys Gly His Phe Gln Ala Thr
210              215              220
Asn Ser Val Tyr Asn Ser Ala Ala Gly Asp Lys Leu Ser Ser Thr Val
225              230              235              240
Gly Tyr Leu Phe Gln Val Ile Ser Leu Met Asp Thr Tyr Leu Thr Asn
              245              250              255
Leu His Met Arg Tyr Tyr Val Phe Leu Met Thr Val Tyr Thr Asn Ser
              260              265              270
Asp Pro Phe Arg Leu Glu Phe Ala Val Pro Gly Gly Ser Ala Tyr Asn
              275              280              285
Tyr Tyr Val Ser Val Phe Tyr Asn Lys Phe Lys Pro Asp Ala Gly Val
290              295              300
Leu Leu Asn Lys Tyr Gly Pro Gln Asp Asn Gln Val Asn Pro Ala Glu
305              310              315              320
Arg Ser Ile Cys Ser Ser Leu Ala Leu Ile Cys Ile Gly Lys Tyr Asp

```

ES 2 759 617 T3

Arg	Asn	Pro	Leu	Phe	Leu	Ser	Pro	Ile	Ile	Thr	Asn	Arg	Val	Gly	Arg
			340					345					350		
Ser	Leu	Gly	Leu	Lys	Tyr	Asp	Glu	Gly	Tyr	Cys	Val	Cys	Gln	Arg	Arg
		355					360					365			
Asn	Thr	Cys	Ile	Met	Phe	Arg	His	Pro	Gln	Leu	Thr	Asp	Ala	Phe	Ser
	370					375					380				
Asn	Cys	Ser	Leu	Ala	Glu	Ile	Ser	Asn	Ile	Leu	Asn	Thr	Pro	Gly	Leu
385					390					395					400
Met	Pro	Cys	Leu	Phe	Tyr	Asp	Arg	His	Val	Tyr	Tyr	Asn	Thr	Ser	Leu
			405						410						415
Thr	Tyr	Lys	Phe	Cys	Gly	Asn	Phe	Lys	Val	Asp	Asn	Asp	Glu	Gln	Cys
			420					425					430		
Asp	Cys	Gly	Ser	Gln	Lys	Ala	Cys	Tyr	Ser	Asp	Pro	Cys	Cys	Gly	Asn
		435					440					445			
Asp	Cys	Arg	Leu	Thr	Pro	Gly	Ser	Ile	Cys	Asp	Lys	Glu	Leu	Cys	Cys
		450				455					460				
Ala	Asn	Cys	Thr	Tyr	Ser	Pro	Ser	Gly	Thr	Leu	Cys	Arg	Pro	Ile	Gln
465					470					475					480
Asn	Ile	Cys	Asp	Leu	Pro	Glu	Tyr	Cys	Asn	Gly	Thr	Lys	Tyr	Ile	Cys
			485						490						495
Pro	Asp	Asp	Thr	Tyr	Leu	Gln	Asp	Gly	Thr	Pro	Cys	Ser	Glu	Asp	Gly
			500					505					510		
Tyr	Cys	Tyr	Lys	Gly	Asn	Cys	Thr	Asp	Arg	Asn	Ile	Gln	Cys	Met	Glu
		515					520					525			
Ile	Phe	Gly	Val	Ser	Ala	Lys	Asn	Ala	Asn	Ile	Lys	Cys	Tyr	Asp	Ile
	530					535					540				
Asn	Lys	Gln	Arg	Phe	Arg	Phe	Gly	His	Cys	Thr	Arg	Ala	Glu	Glu	Ser
545					550					555					560
Leu	Thr	Phe	Asn	Ala	Cys	Ala	Asp	Gln	Asp	Lys	Leu	Cys	Gly	Arg	Leu
			565						570						575
Gln	Cys	Thr	Asn	Val	Thr	Asn	Leu	Pro	Tyr	Leu	Gln	Glu	His	Val	Ser
			580					585					590		
Phe	His	Gln	Ser	Ile	Ile	Ser	Gly	Phe	Thr	Cys	Phe	Gly	Leu	Asp	Glu
		595					600					605			
His	Arg	Gly	Thr	Glu	Thr	Thr	Asp	Ala	Gly	Met	Val	Arg	His	Gly	Thr
	610					615					620				
Pro	Cys	Ser	Lys	Ser	Lys	Phe	Cys	Asp	Gln	Gly	Ala	Cys	Ser	Gly	Ser
625					630					635					640
Leu	Ser	His	Leu	Gly	Tyr	Asp	Cys	Thr	Pro	Glu	Lys	Cys	Ser	Phe	Arg
			645						650					655	
Gly	Val	Cys	Asn	His	Arg	Asn	Cys	His	Cys	His	Phe	Gly	Trp	Lys	
			660				665					670			
Pro	Pro	Glu	Cys	Lys	Glu	Glu	Gly	Leu	Ser	Gly	Ser	Ile	Asp	Ser	Gly
		675					680					685			
Ser	Pro	Pro	Val	Gln	Arg	His	Thr	Ile	Lys	Gln	Lys	Gln	Glu	Pro	Val
	690					695					700				
Val	Tyr	Leu	Arg	Ile	Leu	Phe	Gly	Arg	Ile	Tyr	Phe	Leu	Phe	Val	Ala
705					710					715					720
Leu	Leu	Phe	Gly	Ile	Ala	Thr	Arg	Val	Gly	Val	Thr	Lys	Ile	Phe	Arg
			725						730					735	
Phe	Glu	Asp	Leu	Gln	Ala	Thr	Leu	Arg	Ser	Gly	Gln	Gly	Pro	Ala	Arg
			740					745					750		
Asp	Lys	Pro	Lys												
			755												

<210> 3
 <211> 16790
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 3

ES 2 759 617 T3

taactataac	ggctcctaagg	tagcgagggga	tgacagatttc	tctgtttcagt	gcactcaggg	60
tctgcctcca	cgagaatcac	catgcccttt	ctcaagactg	tgttctgtgc	agtgcctgt	120
cagtggaat	ctggagagca	tgttccatg	agcttgtgag	tagtatatct	agtaagccat	180
ggcttttgt	taatgggtgat	gtttacata	ccagttctct	ggcttaataa	tgaggtgatg	240
attctatggt	cctgtaacgc	ttctcaact	gggtcctaag	tctttcttca	ctccatctat	300
tcctctaagg	aatgatcctg	aaaatcccat	cacaaactat	aggagatggg	aaccatcaaa	360
aaacacagtg	acaaagaggt	gggaacgcac	caggggttcag	gaaccatatt	ttaaaaagat	420
atcgtaaata	acttcttaaa	agagatatag	acaaatctcc	attaatacgg	agaccagagg	480
cctaaggcta	agaaccaatg	gtgggtcaag	gtctcctgct	acccgaggag	caaacgtaga	540
gcagtttcta	atgattttatt	taaaatatag	aatcaaaagt	accagtttgc	aattttgaaa	600
gattttatttc	agcaatgcaa	caacatcagg	tggtgccgag	tccaacacgt	cttatgtccc	660
atgatataaaa	caaaggccat	ccagaactgt	ggactggagt	tctaccttgt	cccctaataga	720
cattcagatt	ttttttccat	tctctttatc	ttagaggaga	caggggggcta	actcatttta	780
cttgtccttt	gcttgttctt	gccaagaacg	taaagcagct	tgcaagtctt	caaacctaaa	840
tatcttagta	actctacac	gagtggcaat	gccaaagagc	agtgcacaaa	agaggaagta	900
aatacgacca	aagagtattc	ttaaatacac	tactggctct	aggttctgtt	ttattatgct	960
cctttgaacc	ggaggggacc	cactgtctat	gtctccactg	tgtccctctt	ctttgcactt	1020
tggagggctc	caacccaaaat	ggcaatggca	attccgacga	ttgttacaca	ctcctctgaa	1080
attgcatttt	tctgggggtgc	agtcataacc	caaacgagat	aaacttccat	tgcaagctcc	1140
tcgatcacag	aacttaccct	ttgaacacgg	ggtaccatgt	ctcaccaatc	cagcatctgc	1200
tgtttctgtc	ccacgatggt	catcaagccc	aaagcaggta	accccagaga	taaccgattg	1260
atggaatgaa	acatgttctt	gcaaaaatgg	aagattgggt	acattgggtac	actgcaacct	1320
tccacacagc	ttgtcctgat	cagcacaagc	attgaaatgtg	aggctttctt	ctgctctagt	1380
acaatgcccc	aatcgaaacc	gttgtttgtt	gatgtcatag	cacttaatat	tagcattctt	1440
agcacttaca	ccaaagattt	ccatgcattg	tatgttgcga	tcagtgcagt	tacctttata	1500
gcagtaaccc	tcttctgagc	atggtgtccc	atcttgcaga	taagtgtcat	ctgggcaaat	1560
gaacttagag	ccactacagt	actctggaag	atcacatag	ttctggatag	gtctgcagag	1620
tgtcccagaa	ggactgtaag	tgcaatttgc	acagcataat	tctttatcac	aaatgctacc	1680
aggtgttaac	ctgcaatcat	ttccacagca	gggatctgaa	taacatgcct	tttgggagcc	1740
acagtcacac	tgtcatttgt	tatctacttt	gaagtttcca	caaaacttat	aagtcaatga	1800
tgtattataa	taaacatgac	ggtcatagaa	aagacatggc	atcagatcag	gagtattaag	1860
tatgttgctt	atctctgcaa	gggaacaatt	gctgaaagca	tctgttaatt	gaggattttt	1920
gaacatgatg	caggtgttcc	tctctggca	gatacagtag	cctcatcat	ctcttaggcc	1980
taaaactcctt	ccaacacgat	tggttattat	aatagataaa	aataaaaggat	ttcgaccatg	2040
ttgaccaaga	caaattaggg	ctgagggaga	acataactc	ctctcagctg	gattaacagc	2100
atcatctcct	ggcgaattct	tgttaattat	agctcctgca	tcaggcctaa	aatgagcata	2160
aaatactctc	tcatagaaag	tatgagcctg	cctcctgga	actcgaaaat	cttgtgaaaa	2220
tggatcagcc	tcggtataca	cagtcattgag	aaagacatag	taccgcatat	gaagattggg	2280
cagataggtg	tccattaaac	taatgacttt	aaacaaatac	tcaacagtag	atgaaagttt	2340
gtcacctcca	gaagcactat	atacagaatg	ggttgcttga	aagtggcctt	ttatagcagc	2400
tggatgtgta	gcgtaattct	tactagatag	tctgggagct	ccatctgcat	attccaatct	2460
ggaggaggga	gaacctgtat	tatggctcca	gtgcttccat	gcattcatag	gccctgtgtc	2520
atcagactca	gatactatct	gagaaacaag	gtgttcaaag	ctctgtgaat	cattgagggg	2580
tttgatttca	taggttaagg	tatccaactt	tatgacctct	gacaggcccc	cataacaagt	2640
atccacagtg	accatggatt	gcaggatccc	ctccaggtag	ccaatatagt	aacaatctac	2700
aggaaaaaag	gggtactcca	tctgtaaggc	tccttgggtc	tcttgagttg	tcagcaacaa	2760
gtgtctgggc	caaagtgtg	tctttctccg	caggtggatg	atatgtctct	ggccccgaaa	2820
acgcaagcta	tacgagagca	gtcttttgtc	ttgaagctct	ttggtatggg	agatctcctt	2880
ccgaggaata	accacctccg	atgagatgta	acgccaaagt	ggatggcctt	gagaacacca	2940
gactggaacc	aggaggagca	gccagagtgc	aaatagcaag	aggaggaccc	tggggaccac	3000
aggtctttcc	actagcctca	tgccccaggt	cagagataac	atcctgggtg	gagctaactc	3060
cctctgctgt	ggccactgcc	tgggtctagaa	aatactgaca	gaggactaaa	aacctcctca	3120
ggctcccaac	ctaagtgggt	acccagacaa	ctggagttag	gtaacagtca	ctgggtgtgg	3180

ES 2 759 617 T3

caggaattga gtctgaatgt gttagctgag gttgagggtta aatattgtca aaagggatgt 3240
 ctataaatgt gcctggacaa gaaaagtcag aagcagcaag gagtgtctct gacaggctca 3300
 atcctttctt ttcttttttt gaagttcaaa atatcatttc cactggaatg tatttggttc 3360
 ccagtgtgac tctgggtctc ttcttaggag tcaatatttc ttatatctt ggctcatgtt 3420
 ttccacagtt gttctaaact cttgttttgt tttgttttgt tgtttgtttg aaagttagaa 3480
 gtaaatactg tctatattag ctttttagct ataaatgatt gtttttattt cttctaataca 3540
 tgttttgttt gagtttttgt taaactatct acaaatgagt tttttttttc cttttgggtg 3600
 ttgctcgaaa gtttggagct ttctgttaat attgtgttgt tgtttctcca atattattag 3660
 acctgagaat tctacctggg tacctgtgaa ctccagaatt tttaaaaaatt ccactctctg 3720
 ggaacattat ctctgacccc gtctgaggcc gaagtggctg tccccctcca acctttagta 3780
 tctttctttc ctgactattg ggatttcttc aagcaatcag gctgatgggt tctcagcagt 3840
 gagaccagta gactgtcggg atgaacgtcg aagagtctgc cacacactcc gggttcatca 3900
 acagtgtctt cgcgtctctt actttttagt aaggaaatgc agcctctgag tttctctcaa 3960
 gaaatcattg atgaaagggg gaaaagatgg gtatcaccgg gatttcatga caagccctgg 4020
 ctacagacag tgagcaaggc ctacagcccc aaagataggc tgccctgcaa catgtattta 4080
 taagataagg gaaaaaaatg ggtagttgga gggttgatca acttacttcc tctcaaacat 4140
 atatatctca tctaagtgtg caggggaaaa ctctgtagaa ctactgggat acctgtcac 4200
 cccaggagc ctcatgaata agtctctgct tctgccttgt agccatgagc attactgcac 4260
 ctgatacccc tgcagcttcc tagggaagag ggaggaagtg acttggcccc tgtctggtta 4320
 aggtaaagagg agataaatcc cttctcattg attaggggtg gaggggtcat gtgctctatc 4380
 attgtgagcc cagttgggac atgggtttat accaaagtca tcaactctgag gttctgtgta 4440
 ccaccaggct gaactcccat atcctacatg gacataggac aacaccaagc agaaggaggt 4500
 tttaggacta aactgaagga cagagatgcg gtttctaaac aactagggag tgccagggcc 4560
 agcctctcta accactatag gacactgtgg agtctgggtt caaagagaga ttactcaagg 4620
 tcttagcac tgattacaga gcatactca gatgccttct gctgaccaga tgtatctttg 4680
 cataactctg cttaccagat tcagaaaatt gatgccacat agccaagtgg actttcagga 4740
 acagacgatt taaaaacagg cagagagatg tgagagaaag gagaaggaga gagagaggg 4800
 agagggagag aagagagagg gagacggaga aggaaagagg gagaaggaga aggagagaag 4860
 gggcatggac agagggaggg acagaaggag agaggagata gagaggggga taaggagaag 4920
 gggagggagg gagagagaga gaaggctaag tctttccata cctgggtccc aatacctctt 4980
 ataaccacag cacatgggtt cacatatcac aatgcgggtg ggatatagat aactgtaaat 5040
 acttgtgaaa ataattggggc tgagatctgg ggttttcatg atagtttcaa agtcaccgta 5100
 ctgactaaaa ccttccactg gcccatctcc agcttcceta tctgagggtg tcaaatttcc 5160
 cactaagtgt gtttagaaaag atctccacct ttttgcctt gtcttccagt gccccacct 5220
 cgttctgggt tcccacatct gatgtcttct cagtgtattt ggccctgct gctccacagc 5280
 tacaaacccc ttcctataat gagctctgtg ctgagccatc atcctgaatc atccacctt 5340
 aagcagatgt tttgcttatt tttcctgtgt cctactaca gaggaagggt aggcctgtag 5400
 aagctgaagc atctcacctc attccaagca cctcagttct ctaaatgtgc cccctgtgtt 5460
 ccagaagtgc aaactcaagc atcttttatt catctatctt agagggccac atgtgtgta 5520
 gtgttataag atgaaattta aagcattaat tattcctaac aagccaatta aacaagccaa 5580
 aaacattcat cagtcattcc catggaacct ctgaagcatc ttctgtctct aacctgggt 5640
 ttccaggggc tgetctggga tcacaggagc tgtcctgtct accagccata taaggcaga 5700
 cctatcagaa ttacaccaga cttctacca tagactataa aagccagaat atcctggaca 5760
 gatgttatat agaaactaag agaacacaaa tgccagccca ggctactata ccagcaaaa 5820
 ctctcaatta ccactgatga agaaaccaag atattccatt acaagtccaa atttacacaa 5880
 tatctttcca taaatccagc cctacaaagg atagcagatg gaaaactcca acacaggtag 5940
 gaaaactaca cctagaaaag agcactaaa gtaatcatct tcaacacact caaagaaga 6000
 taaccacaca aacataatc cactctaac aacaaaaata aagtaggcaa caatcactat 6060
 tcttaatat ctcttttaac atcaatggac tcaattctcc aataaaaaga catagactaa 6120
 cagactgaat acataaacag gacacagcat tttgtgcat aaagcaaaca cagcgttact 6180
 ttttttttcc taaatgacat tttttattag atattgtctt tattgacatt tcaaagtgtt 6240
 tcccctttcc tgggtttacc tctgaaatcc cctatctcct cccctcccc ctgctacca 6300
 atccacccac tcccacttcc aggcctggc aatccoctat atttgggcat agagccttca 6360
 caggaccaag gtaactctct tgcattgatg accaactagt ccattctctg ctacaaatgc 6420
 agctagatct atgagtccca ccatgttttc ttttgttgtt ggtttcatgc cagggagctc 6480
 ttggagtact gattgggtca tattgttgtt ctccctatgg ggttacaaaa cccttcaact 6540
 tcttgggtcc tttctctggc tgctcattg gggaccttgt gcgaagtcca atggatgact 6600
 gtgagcatcc acttctgtat ttgccaggca ctggcagagc ctctcagaag acagctatat 6660

ES 2 759 617 T3

caagatcctg	gcagcaaget	cttgtttggt	tccacaaaag	tgtctgggtg	ttgtctatgg	6720
gatggatccc	caaaggggca	gtctctggat	ggtcattcct	tcagtctctg	ttccacactt	6780
tgtctcttta	actccttcca	tgactatttt	attcctccct	ctaagaagga	ccgaagtatt	6840
catacttttg	tcttccctct	tgaaattcat	gtgttttgtg	aattgtatct	ttgatattcc	6900
gaacttctgg	gctaataatc	acttatcagt	gagtgaatat	catgtgtgtt	cttatgtgat	6960
tgagttaacc	cactcaggat	gatatccctc	agaaccatcc	atgtgtctaa	gaatttaatg	7020
aattcattgt	ttttaatagc	tgaggagtac	tccatttgtg	aaatgtacca	cattttctgt	7080
acccattgtt	ctcttgaggg	acatctgggt	tctttaaagc	ttctggacat	taaataaag	7140
gctgctatgg	aaatagtggg	gaatgtgtcc	ttattacatg	ttggagcacc	ttctgggtat	7200
atgccagga	gtgctattgc	tggatccctc	gatagtacta	tgtccaattt	tctgaggaa	7260
tgccaaactg	atttacagag	tggttgtacc	agcttgcaat	tccaccagca	atggagaaat	7320
gttccctctc	ctccacatcc	tcaccaacat	ctgctgcac	ctcaatttgt	tcttagtgat	7380
tcagacaggt	gtgaggtgga	atatcagggg	tgtttggcat	ttccctgatg	actagtata	7440
ttgaaaaaaa	ttttaagtgt	ttctcagcca	ttcagtatcc	ttcagttgag	aattcactgt	7500
ttagctctgt	actcaggttt	ttttaatagg	gttatttggg	ttctcggagt	ctaactctt	7560
gaattctttc	tatatattgg	atattagccc	tctgtcatat	ttaggattgg	taaagatctt	7620
tcccaatatg	ttggctgcct	ttttgtgtcc	tttgccctac	agaacctttt	taattttatg	7680
aggtcccat	tgttaattct	tcattttaca	gcacaagcca	ttgggtgtct	gttcaaaaat	7740
ctttccccc	gaacctatc	ttcgaggatc	ttccccactt	tctcctctat	aagtttcagt	7800
gtctctatta	ttgtgctgag	gggtaccgaa	gttccctatc	cgaagtccct	attctctaga	7860
aagtatagga	acttctcgcg	cgtctggcct	ccgagggcct	cgcgcggggt	ttggcgccct	7920
cccgcgggcg	ccccctcct	cacggcgagc	cttgccacgt	cagacgaagg	gcgcagcgag	7980
cgtcctgac	cttcgcgccg	gacgctcagg	acagcggccc	gctgctcata	agactcggcc	8040
ttagaacccc	agtatcagca	gaaggacatt	ttaggacggg	acttgggtga	ctctagggca	8100
ctggttttct	ttccagagag	cggaacaggg	gaggaaaagt	agtcctctct	cggcgattct	8160
gcggagggat	ctccgtgggg	cggtgaacgc	cgatgattat	ataaggacgc	gccgggtgtg	8220
gcacagctag	ttccgtcgca	gccgggattt	gggtcgcggt	tcttgtttgt	ggatcgctgt	8280
gatcgtcaat	tggtagtag	cgggctgctg	ggctggccgg	ggctttcgtg	gccgcggggc	8340
cgtcgggtg	gacggaagcg	tgtggagaga	ccgccaaggg	ctgtagtctg	ggctccgcgag	8400
caaggttgcc	ctgaactggg	ggttgggggg	agcgcagcaa	aatggcgggt	gttcccgagt	8460
cttgaatgga	agacgcttgt	gaggcggggt	gtgaggtcgt	tgaacaagg	tggggggcat	8520
ggtggcggg	aagaacccaa	ggtcttgagg	ccttcgctaa	tgcgggaaag	ctcttattcg	8580
ggtgagatgg	gctggggcac	catctgggga	ccctgacgtg	aagtttgtca	ctgactggag	8640
aactcgggtt	gtcgtctgtt	gcgggggcgg	cagttagggc	ggtgcccgtt	ggcagtgac	8700
ccgtaccttt	gggagcgccg	gccctcgtcg	tgtcgtgacg	tcacccgttc	tgttggctta	8760
taatgcaggg	tggggccacc	tgcgggtagg	tgtgcggtag	gcttttctcc	gtcgcaggac	8820
gcagggttcg	ggcctagggg	aggctctcct	gaatcgacag	gcgcgggacc	tctggtgagg	8880
ggagggataa	gtgaggcgct	agtttctttt	gtcggtttta	tgtacctatc	ttcttaagta	8940
gctgaagctc	cggttttgaa	ctatgcgctc	ggggttgggc	agtgtgtttt	gtgaagtttt	9000
ttaggcacct	tttgaaatgt	aatcatttgg	gtcaatatgt	aattttcagt	gttagactag	9060
taaattgtcc	gctaaattct	ggcggttttt	ggcttttttt	ttagacgtcc	tagattggga	9120
acccgggtct	ctcgaattgt	tgacaattaa	tcctcgccat	agtatatcgg	catagtataa	9180
tacgacaagg	tgaggaaacta	aacctgaaa	aagcctgaac	tcaccgcgac	gtctgtcgag	9240
aagtttctga	tcgaaaagtt	cgacagcgct	tcgacctga	tgcagctctc	ggaggggcaa	9300
gaatctcgtg	ctttcagctt	cgatgttaga	ggcggtggat	atgtcctgcg	ggtaaatagc	9360
tgcgcgatg	gtttctacaa	agatcgttat	gtttatcggc	actttgcac	ggccgcgctc	9420
ccgattccgg	aagtgcctga	cattggggaa	ttcagcgaga	gcctgacctc	ttgcattctc	9480
cgcggtgcac	aggggtgtcac	gttgcaagac	ctgcctgaaa	ccgaactgcc	cgtgtttctg	9540
cagccggctg	cggaggccat	ggatgcgac	gctgcggccg	atcttagcca	gacgagcggg	9600
ttcgccccat	tcggaaccga	aggaatcggg	caatacacta	catggcgtag	tttcatatgc	9660
gcgattgctg	atccccatgt	gtatcactgg	caaactgtga	tggacgacac	cgtcagtgcg	9720
tcgttcgcgc	aggctctcga	tgagctgatg	ctttgggccc	aggactgccc	cgaagtccgg	9780
cacctcgtgc	acgcggattt	cggctccaac	aatgtcctga	cggacaatgg	ccgcataaca	9840
gcggctattg	actggagcga	ggcgatgttc	ggggattccc	aatacgaggt	cgccaacatc	9900
ttctttctgga	ggccgtgggt	ggcttgtatg	gagcagcaga	cgcgctactt	cgagcggagg	9960
catccggagc	ttgcaggatc	gccgcggctc	cgggcgtata	tgtcccgcat	tggctcttgac	10020
caactctatc	agagcttggg	tgacggcaat	ttcgaatgat	cagcttgggc	gcagggtcga	10080
tgcgacgcaa	tcgtccgac	cggagccggg	actgtcgggc	gtacacaaat	cgcgccgaga	10140

agcgcggccg	tctggaccga	tggctgtgta	gaagtactcg	ccgatagtgg	aaaccgacgc	10200
cccagcactc	gtccgagggc	aaaggaatag	gggatccgc	tgtaagtctg	cagaaattga	10260
tgatctatta	aacaataaag	atgtccacta	aaatggaagt	ttttcctgtc	atactttgtt	10320
aagaaggggtg	agaacagagt	acctacattt	tgaatggaag	gattggagct	acgggggtgg	10380
gggtgggggtg	ggattagata	aatgcctgct	ctttactgaa	ggctctttac	tattgcttta	10440
tgataaatgtt	tcatagttgg	atatcataat	ttaaacaagc	aaaaccaa	taagggccag	10500
ctcattcctc	ccactcatga	tctatagatc	tatagatctc	tcgtgggac	attgtttttc	10560
tcttgattcc	cactttgtgg	ttctaagtac	tgtggtttcc	aaatgtgtca	gtttcatagc	10620
ctgaagaacg	agatcagcag	cctctgttcc	acatacactt	cattctcagt	attgttttgc	10680
caagttctaa	ttccatcaga	cctcgacctg	cagcccctag	agaagtccct	attccgaagt	10740
tcctattctc	tagaaagtat	aggaacttcc	tagggtttaa	acccgcgggtg	gagctctgat	10800
gtgggaaacg	ttcagtgttc	aggaaccata	tgattttatt	aaaatataga	atcaaaaagta	10860
ccaatttgca	gttttgaaag	atttattcca	gtgtaagcat	tagcaatgca	ccaacatcag	10920
gtgatttctg	aatccaacac	gtcttatgtc	ctcatgatat	taaaaaaaaa	aaaaggccat	10980
ccagaactgt	gaacttgagt	tctaccttgt	tcctactga	cattcagatt	ttcttttttg	11040
cattctcttt	atcttacagg	agacaggagg	ggagggctaa	ctcattttac	tttggcttgt	11100
cccttgctgg	tccttgccca	gaacgtaaag	tagcttgcaa	gtcttcaaat	ctaaaaatct	11160
tagtaactcc	tacacgagtg	gcaatgccaa	agagcagtg	acaaaagagg	aagtaaatac	11220
gaccaaagag	tattcttaaa	tacaccactg	gctcttggtt	ttgttttatt	gtgtgccttt	11280
gaactggagg	ggacccactg	tctatgctcc	cacttagtcc	ctcttctttg	cactctggag	11340
gcttccaacc	aaaatgacaa	tggcaattcc	gatgattggt	acacactcct	ctaaaactgc	11400
atttttctgg	ggtgcagtea	taaccocaa	gagataaact	tcactgcaa	gctccttgat	11460
cacagaactt	acttttggag	cagggggtag	catgtctcac	cattccagca	tctgtgtgtt	11520
ctgtcccacg	atgttcatca	agcccaaagc	aggtaaaccc	agagataatc	gattgatgga	11580
atgaaacatg	ttcttgcaaa	tatggaagat	tggtagacatt	ggtacactgc	aaccttccac	11640
acagcttgct	ctgatcagca	caagcattga	atgtgaggct	ttcttctgct	ctagtacaat	11700
gccc aaatcg	aaaccgttgt	ttgttgatgt	catagcactt	aatattagca	ttcttagcac	11760
ttacacccaa	gatttccatg	cattgtatgt	tcgatcagt	gcagttacct	ttatagcagt	11820
aaccatcttc	tgagcatggg	gtcccatctt	gcagataagt	gtcatctggg	caaagtattt	11880
tagtcccatt	acagtactct	ggaagatcac	atatgtttctg	gataggctctg	cagagtgtcc	11940
cagaaggact	gtaagtgc aa	tttgcacagc	ataattcttt	atcacaaatg	ctaccagggtg	12000
ttaacctgca	atcatttcca	cagcagggtg	ctgaataaca	tgccttttgg	gagccacagt	12060
cacactgctc	atcgttatct	actttgaagt	ttccacaaaa	cttataagtc	aatgatgtat	12120
tataataaac	atgacggtea	tagaaaagac	atggcatcag	accaggagta	ttaagtattgt	12180
tgcttatctc	tgcaagggaa	caattgctga	aagcatctgt	taattgagga	tgtctgaaca	12240
taatgcagg	gttcttctc	tggcagacac	agtacccctc	atcatatttt	aagcctaaac	12300
tccttccaac	acgattgggt	attataggag	ataaaaaata	aggatttctga	tcataatttac	12360
caatacaaat	taggggctaag	gaagaacata	tactcctctc	agctggatta	acctggttat	12420
cttgtggccc	atacttatta	agtaaaactc	ctgcatcagg	cttaaaattta	ttataaaaga	12480
ctgacacata	gtaattataa	gccgaccctc	ctggaactgc	aaactcaagt	cgaaatggat	12540
cagaattggg	gtacacagtc	atgagaaaga	catagtaccg	catatgaaga	ttggtcagat	12600
aggtgtccat	taaaactaatg	acttgaaaca	aatacccaac	agtagatgaa	agtttgtcac	12660
ctgcagcaga	attatataca	gaattgggtg	cttgaaagtg	gccttttata	gcagctggat	12720
gtgtagcgtg	gttcttacta	gatattctgg	gagctccatc	tgcatattcc	aatctggagg	12780
agggagaacc	tgtattatgg	ctccagtgtc	tcctatgcatt	cataggccct	gtgtcatcag	12840
actcagatac	tatctgagaa	acaaggtgtt	caaagctctg	tgaatcattg	aggggtttga	12900
tttcataggt	aaggctcatct	aacttcatga	cccctgacag	gccccataa	caagtatcca	12960
cagtgaccat	ggattgtggg	atcccccca	ggtagccaat	atagtaacaa	tctacaggaa	13020
aaaaggggta	atccatctgt	aaggctcctt	ggtcatcttg	agttgtcagc	aacaagtgtc	13080
tgggccaat	gagtgtcttt	ctccgcagg	ggatgatatg	tctctggccc	cgaaaatgca	13140
agctatatga	gagcagtcct	tgtgcttgaa	gtccttttgt	atggtagatc	tccttccgag	13200
gaataaccac	ctccgatgag	atgtaacgcc	aagtaggatg	gccttgagaa	caccagactg	13260
gaaccaggag	gcgcagccag	agtgc aaata	gcaagaggag	gaccctgggg	accacaggtc	13320
tttccactag	cctcatgccc	caggtcagag	ataacatcct	gggtggagct	aaatccctct	13380
gctgtggcca	ctgcctgggc	tagaaaatac	tgacagagga	ctaaaaacct	cctcaggctc	13440
ccaacctaa	tggttaccca	gacaactgga	gttaggtaac	agtcactggg	tgtggcagga	13500
attgagctctg	aatgtgttag	ctgaggttga	ggttaaata	tgtcaaaagg	gatgtctata	13560
aatgtgctctg	gacaagaaaa	gtcagaagca	gcaaggagtg	tctctgacag	gctcaatcct	13620

ES 2 759 617 T3

ttctttttctt	tttttgaagt	tcaaaatato	atttccacgt	gaatgtatatt	ggttcccagt	13680
gtgactctgg	gtctctttct	aggagtcfaat	atttctttat	atcttggctc	atgtttctca	13740
cagttgttct	aattttottgt	tttgttttgt	ttgtttgttt	gaaogttagt	agtaaatact	13800
gtctatatta	gcctttttagc	tataaatgat	tgtttttatt	tcttctaate	atattttgtt	13860
tgagttttgg	ttaaaactatt	tacaaatgag	tttttttttt	ttccttttgg	gtgttgctcg	13920
aaagtttgga	gctttctgtt	aatattgtgt	tgttattttt	ccaatattat	tagacctgag	13980
aattctatct	gggtacctgt	gaactctaga	atttttaaaa	attccatctc	ttgggaacat	14040
tacctctgac	cccgctctgag	gccgaagtgg	ctgtccccc	ccaaccttta	gtatctttct	14100
ttcctgacta	ttgggatttc	ttcaagcaat	caggctgatg	ggttctcagc	agtgagacca	14160
gtagactgcc	ggatatgaacg	tcgaagagac	tgccacacac	tccaggttca	tcaacagtgc	14220
tttcgctgt	cttacttttg	tagaaggaaa	agcagcctct	gagttatctc	caagaaatca	14280
ttaatgaaag	agttaaaaga	tgggtatcac	ccggagtcca	tgacaagccc	tggctcagac	14340
acgtgagcaa	ggctctacagc	cccaaagata	ggctgccctg	caacatgtat	ttataagata	14400
gaagaaaaaa	atgggtgggt	ggagggttga	tcaacttact	tcctctcaaa	catatatact	14460
tcacttaagt	gtgcagggga	aaactctgta	ggactactgg	gattgttatt	atcattatta	14520
ttattattat	tattattatt	attattatta	ttattattaa	cttaaggcat	tttattagat	14580
attttcttca	tttagttttc	aaatgttatc	cccggaacct	cctatactct	ctccctgccc	14640
tgctcccaa	cccacccact	cctacatcct	ggccttgcca	ttccctata	ctgtggcaga	14700
tgatcttctg	aagaccaaga	gcctttctct	ccattgatgg	cctactaggg	tatectcttt	14760
tacatatgca	actagagtca	cagctctggg	gaggtattgc	ttagttcata	ttgtttttcc	14820
tcctataggg	ttgcagatcc	ctttagctcc	ttgggtactt	tcctagctc	ctccattggg	14880
ggccctgtgt	tccatccaat	agatgactgt	gagcatccac	ttctgtattt	gccagggtatt	14940
ggcatggatc	ttactgcacc	ttctgaactc	tctaagcagc	ttcctgggtc	acctccagga	15000
gcctcatgaa	taagtctctg	cttccccctt	gtggctatga	gcattactgc	acctgataca	15060
ccctgcagct	tcctagggaa	gagggaggaa	gtggcttggc	ccctgtctgg	ttaaggtaag	15120
aggagataaa	tcctctctca	tgaattaggg	tgagaagggt	catgtgctct	atcattgggtg	15180
accaacttgg	ggacatgggc	ttatacagtc	atcactctga	ggctctgtgt	accaccagac	15240
tgaactccca	tatcctacat	gcacatagga	caacaccaag	tagaaggagg	ttttaggact	15300
aaactgaagg	acagagatgg	ggtttctaaa	caactaggga	gtgccagggc	cagcctctct	15360
aaccactata	ggacactatg	gagtcctggt	acaaagagag	attactcaag	gtccttagca	15420
ctgattacag	agcatatctc	agatgccttc	tgctgaccag	atgtatcttt	gcataatctg	15480
ccatccaga	ttcagaaaat	tgatgccaca	tagccaagtg	gactttcagg	aacagacgat	15540
ttaaaaacag	gcagagagat	gtgagagaaa	ggagaaggag	agagagaagg	gagagggaga	15600
gaagagagag	ggagacggag	aaggaaagag	ggagaaggag	aaggagagaa	ggggcatgga	15660
cagaggggag	gacagaagga	gagaggagat	agagaggggg	ataaggaaga	aaggaggag	15720
ggagagagag	agaaggctaa	gtctttccat	acctgggtcc	caatacctct	tataacccaa	15780
gcacatgggt	tcagatatca	caatgcgggt	gggatataga	taactgtaaa	tacttgtgaa	15840
aataatgggg	ctgagatctg	gggttttcat	gatagtttca	aagtcactgt	actgactaaa	15900
accttccact	ggcccatctc	cagcttggtt	atctgagggt	atcaaatttc	ccactaagtg	15960
tgtttagaaa	gatctccacc	tttttgccct	agtcttccag	tgccccacct	acgttctggt	16020
ctccacatc	tgatgtcttc	tcagtgatcc	tgccctgcc	tgctccacag	ctacaaacct	16080
cttccatata	tgagctctgt	gctgagccat	catcctgaat	caatccacct	taagcagatg	16140
ttttgcttat	ttttcctgtg	tccatactac	agaggaaagg	taggcatgta	gaagctgagg	16200
catctcatct	cactctaaagc	acctcagtc	tctaaatgtg	cccctttgtt	tccagcagtt	16260
cagcctcaag	catcttttat	tcactcgtct	tagagggaca	catgtgctgt	agtgttataa	16320
gatgaaattt	aaagcattag	ttattcccaa	caagccaatt	aaacaagcca	aaaacattca	16380
tcagtcattc	ccatggaacc	tctgaagcat	cttctgtctc	taaccttgag	tttccatagg	16440
ctgctgtggg	atcacaggag	ctgtcctgtt	taccagccta	tcctgtccca	cgggattcag	16500
ttattagtgg	gtgcgagggg	gaccgcaaac	ctggaagaaa	atgggatttg	aagagaaaag	16560
agaaacgaag	accaagtaga	tcttttccca	tcaaggctct	cgtttattag	gctgagggtc	16620
ctggtgtaaa	gcagtcacgc	cggggaatag	gaaggggtcg	agggggaatt	ttacaaagaa	16680
caaagaagcg	ggcatctgct	gacatgaggg	ccgaagtcag	gctccaggca	gcgggagctc	16740
caccgcggtg	gcgccatttc	attacctctt	tctccgcacc	cgacatagat		16790

<210> 4
 <211> 872
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 4

ES 2 759 617 T3

```
gcaggatttta gggcttgggc tctcagcatc ccacacttgt acagctgatg tggcatctgt 60
gttttctttc tcatcgtaga tcaggctttg agctgtgaaa taccctgcct catgcataatg 120
caaataaacct gaggtcttct gagataaata tagatatatt ggtgccctga gagcatcaca 180
taacaaccac attctctctc taaagaagcc cctgggagca cagctcatca ccatggactg 240
gacctggagg ttctctcttg tggtaggcagc agctacaggt aaggggcttc ctagtccctaa 300
ggctgaggaa gggatcctgg tttagttaaa gaggatttta ttcacccctg tgtcctctcc 360
acaggtgtcc agtcccaggt gcagctgggt cagtctgggg ctgaggtgaa gaagcctggg 420
tcctcggtga aggtctctct caaggcttct ggaggcacct tcagcagcta tgctatcagc 480
tgggtgcgac agggccctgg acaagggtt gagtggatgg gagggatcat cctatcttt 540
ggtacagcaa actacgcaca gaagttccag ggcagagtca cgattaccgc ggacgaatcc 600
acgagcacac cctacatgga gctgagcagc ctgagatctg aggacacggc cgtgtattac 660
tgtgcgagag acacagtgtg aaaaccacac tctgagagt gtcagaaacc ctgagggaga 720
aggcagctgt gccgggctga ggagatgaca gggtttatta ggtttaaggc tgtttacaaa 780
atgggttata tttttgagaa aaaaagaaca gtagaaacaa gtacatactc ctctaatttt 840
aagataatta ttccattcaa gagtctgaat at 872
```

<210> 5
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 5

```
Met Asp Trp Thr Trp Arg Phe Leu Phe Val Val Ala Ala Ala Thr Gly
1          5          10          15
Gly Val Gln Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
20          25          30
Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr
35          40          45
Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
50          55          60
Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr
65          70          75          80
Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr
85          90          95
Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
100          105          110
Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
115
```

<210> 6
 <211> 99294
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> sintético

<400> 6

```
aagcttatct ctctgttget cagactcatc taggaatttc agaaatttct gttctagcat 60
ctcttcacagc ttttgtctcc aaccctcatt ctcttctttc tttttttttt taaattatat 120
gttctctgtc tttttaaaaa acttttttaa attaggtatt tatgtcattt acatttccaa 180
tgctatccca aaagtcccac ccacgctccc caaccacta tcccacccac ccactcccac 240
ttcttgcccc tggcattcac agtgtactga gacatataaa gtttgcacaa ccaatgggcc 300
```

ES 2 759 617 T3

tctctttcca	ctgatggcgc	actaggccat	cttctgatac	atatgcagct	agagacacga	360
gattctgggg	gtactgggta	gttcatattg	ttgttccacc	tataggggtg	cagatccctt	420
tagctccttg	gggtactttc	ctagctcctc	cattgggggc	cctgtgatcc	atccaatagc	480
tgactgtgag	catccacttc	tgtgtttgct	aggccccaga	tagctcaca	agagacagct	540
atatctgggt	cctttcagca	aaatcttgct	agtgtatgca	acggtgtcag	agtttggaag	600
ctgattatgg	gatggatccc	cggatatggc	attctctagt	tggttcaccc	ttttgtctca	660
gtccaaaact	ttgtctctgt	aactccttcc	atgggtgttt	tggtccaggt	tctaaggagg	720
ggcaaagtat	ccacactttg	gtcttcattc	ttcttgagtt	tcagtgtttt	tgcaaattgt	780
atcttatatc	ttgggtattc	taagtttctg	ggctaataac	cacttatcag	tgagtacaca	840
ttgtgtgagt	tcttttgtag	ttgggttacc	tcactcagta	tgatgccctc	caggtccacc	900
catttgccca	ggaatttcac	aaattccatt	tttttaatag	ctcagtagta	ctccattgtg	960
tagatgtacc	acattttctg	tattcattcc	tctgttgagg	ggcatctggg	ttctttccag	1020
cttctggcta	ttataaataa	ggctgctatg	aacatagtgg	agcatgtgac	cttcttaccg	1080
gttgggacat	cttctgggata	tatgcccagg	agaggtattg	ctggatcttc	cggtagtact	1140
atgtccaatt	ttctgaggaa	ctgacaaaact	gatttccaga	gtggttagta	ccagcttgca	1200
atcccaccaa	caatgagagg	agtgttcgtc	tttctccaca	tcctcaccag	catgctgctg	1260
tcacctgaat	ttttgatgct	tagccattct	gactgggtgtg	aggtggaatc	tcagggttgt	1320
tttgatttgt	atttccctga	tgattaagga	tgctgaacat	tttctcaggt	gcttctcagc	1380
cattcagtat	tcttttaggtg	agaattcttt	gttttagctct	aagcccattt	tttttaattg	1440
ggttatttga	ttttctggag	tccaccttct	tgagtttttt	tttccatttt	ttattacata	1500
atttctcaca	ttacatttcc	aatgctatcc	caaaagtccc	ccataccctc	cccccccaa	1560
ttccctaccc	accccttccc	atttttttgg	ccctggcggt	ccctgtact	ggggcatata	1620
aagtttgtgt	gtccaatggg	cttctctttc	cagtgtatgg	tgactaggcc	atcttttgat	1680
acatatgcag	ctagagtcaa	gagctcccg	gtactgggta	gttcataatg	ttgttccacc	1740
tataggggtg	cagatccctt	tagcttcttg	gggtactttc	ctagctcctc	cattgggagc	1800
cctgtgatcc	atccaatagc	tgactgtgag	catccacttc	tgtgtttgct	aggccccggc	1860
atagtctcac	aagagacagc	tacatctggg	tccttttgat	aaaatcttgc	tagtgtatgc	1920
aagggtgtca	gcatttggaa	gctgattatg	gggtggatcc	ctggatatgg	cagtctctac	1980
atgggtccac	cttttgtctc	agctccaaac	tttgtctctg	taacttcttc	catgagtgtt	2040
ttgttcccaa	ttctaaggag	gggcatagtg	tccacacttc	attcttcatt	cttcttgagt	2100
ttcatgtgtt	tagcaaatgt	tatcttatat	cttgggtatc	ctaggttttg	ggctaataac	2160
cacttatcag	tgagtacata	ttgtgtgagt	tcctttgtaa	atgtgttacc	tcactcagga	2220
tgacgccctc	cagggtccac	catttggcta	ggaatttcac	aaattcattc	tttttaatag	2280
ctgagttagta	ctccatttgt	taaatgtacc	acattttctg	tactcattcc	tctgttgagg	2340
ggcatctggg	ttctttatag	gttctggcta	ttataaataa	ggttgctatg	aacatagtgg	2400
agcatgtgtc	cttcttaccg	gttgagacat	cttctgggata	tatgcccagg	cagaggtattg	2460
ctggatcctc	cggtagtact	atgtccaatt	ttctgaggaa	ctgccagact	gatttccaga	2520
gtggttgtac	aagcctgcac	tctcaccac	aatggaggag	tgttcctctt	tctccacatc	2580
caagccagca	tctgctgtca	cctgaatttt	tgatcttagc	cattctgact	ggtgtgaggt	2640
ggaatctcag	ggttgttttg	atttgcattt	ccctgatgat	taaggatgtt	gaacattttt	2700
tccaggtgct	tctctgccat	tccgtattcc	tcaggtgaga	attctttgtt	cagttctgag	2760
ccccattttt	taatgggggt	atttgatttt	ctgaagtcca	ccttcttgag	ttctttatat	2820
atgttgggata	ttagtccctc	atctgattta	cgataggtaa	agatcccttc	ccaatctgtt	2880
gggtgtcttt	ttctcttatt	gacgggtgtc	tttgccttgc	agaaactttg	gagtgaggtt	2940
tttatatata	ttggatatta	gtccctctac	tgatttagga	taggtaaaga	tcctttccca	3000
atctgttggg	gacctttttg	tcttattgac	ggtgtctttt	gccttgacga	atctttgcaa	3060
ttttatgagg	tcgcatttgt	caattctcga	tcttacagca	caagtcattg	ctgttctgtt	3120
caggaatttt	tcctctgtgc	ccatatcttc	gaggtcttta	cctgctttct	cctctatatg	3180
tttgagtgtc	tctgggttaa	tgtggaggtc	cttaatccac	ttagatttga	ccttagtaca	3240
aggagatagg	aatggatcaa	ttcgcattct	tctacatgat	aaccgctagt	tgtgccagca	3300
ccatttgttg	ataatgctgt	cttttttcca	ctggatgggt	tttgcctcct	tgtctaagat	3360
caagtgcaca	taggtgtgtg	gggtcatttc	ttgggtcttc	attctatttc	atttgtctac	3420
ttgtctgttg	ttataccagt	accatgcaga	ttttatcaca	attgctctgt	agttaggttt	3480
taggtcaggc	atggtgatta	caccagaggt	tttttttacc	ccttgacaga	gtttttgcta	3540
tcctagggtt	tgtgttattt	cagatgaatt	tgcagattgc	cctttccagt	tcgttgaaga	3600
attgagttgg	aattttgatg	gggattgcat	tgaatctgta	gattgctttg	gcaatatagc	3660
catttttact	atattgatcc	tgccaatcca	tgagcatggg	agatctttcc	atcttctcaa	3720
atcttcttta	atttctttct	tcagagactt	gaagttcttg	tcatacagat	ctttcacttc	3780

```

cttagttaga gtcacgctaa ggtatTTTTat attatTTgtg actattgaga aggggtgttgt 3840
ttccctaatt tctttctcag cctgtttatc ctttgtgtac agaaaagcca ttgacttgtg 3900
ttagttaatc tcatatccag ctacttcact gaagcggttt atcagggttta ggagttctct 3960
ggtgtaattt ttagggtcac tcatatatac tatcatatca tctgcaaaaa gtgacatttt 4020
gaacttcttc tttccaattt gtatccccct gatctccttt tgttgtcgaa ttgctctggc 4080
aaggacatca agtactatat tgaataggta gggagaaaaat cggcacccct gtctagtccc 4140
tgatttttagt aggattgctt caagtttctc accattttact ttgatgttgg ctactggttt 4200
gctgttgaat gctttttatc atgttttaggt atgggccttg aattcctgat ctttccaaga 4260
cttttatcat gaaaggggtg tggattttgt caaatgcttt ctccagcctt tcattctgag 4320
gttgtgtctg tctttttccc tgagatgggt ttcctgtaag cagcaaaatg ttgggtcctg 4380
tttgtgtatg ccgtctgtta ttctatgtct ttttattggg gagtgtagtc cattgatatt 4440
aagatatatt aaggaaaagt aattgttgc tctattatt tttgttttta aagttggcat 4500
totgttcttg tggctgtctt cttttagggt tgttgaagga ttctttctt gctttttcta 4560
ggctgtgggt tccatccttg tattcatttt ttttctgtta ttatccttg aaggactgga 4620
ttcatggata gataatgtgt gaatttgggt ttgtcttggg atacttttgt ttctccatct 4680
acggtaattg agagtttggc tgggtatagt agcctgggct ggcaattgtg ttgtcttagt 4740
gtctatataa tgtctgtcca ggatcttctg gctttcatag tctgtggtga aaaatctggg 4800
gtaattctga taggcttgcc tttatatgtt acttgaattt ttactttact gcttttaata 4860
ttctttcttt atttagtgca tttgttgttc tgattattat gtgtcgggag gaatttcttt 4920
tctgggtccag tctatttggg gttctgtagg ctctctgtat gttcacgggc atctctttct 4980
tttaggtttgg gaagttttct tctataattt tgttgaagat atttgcctgg ccttcaagtt 5040
gaaaatgttc attctcatct actcctatta ttctgtagg tggctctctc ttcttctcct 5100
ggatttctct gatgttttga gttaggatct ttttgcattt tccattttct ttgattgttg 5160
tgcagatgtt ctctatggaa tottctgcac ctgatattct ctcttccatc tottgtagtc 5220
tggtgtctgat gctcgcact atggttccag atttctttcc tagggtttct atctccagt 5280
ttgccccact ttgggttttc tgtatagtgt ctacttccct ttttagatct agtatggttt 5340
tgttcatttc catcacctgt ttgggtgtgt tttcctgttt ttctttaaag acttgcaact 5400
cttttagcaga gttctcctgt atttaagtga gttattaaag tccttcttga tgtccagtac 5460
cataattgtg agatagtcc ttaaataccaa gtctagggtt ttgggtgtgt tggggtgccc 5520
tggactggct gagttgggag tgctgcattc tgatgatggt gagggtctt ggtttctgct 5580
agtaagatc ttacatctgc ctcttcccat ctggtaatct ctggagtcag ttgttaaagt 5640
tgtctctggt taaagcttgt tctctctgtg attctgttat tctcttccag cagacctggg 5700
agactagctc tttcctgagt ttcagtggtc agagcactct ctgcaggcag gatttctct 5760
ttcagggag gtgcacagat atctggtgtt cagatttgcc tcttggcaga agatgatggc 5820
ctgaaacagg acctgtccca gaagctgtta gcttctgtag tcaacactgt cacctgtgca 5880
gactagtctc ggtggagtcc gggaaaccaag atgtctcctg cagatgctct ggcattccct 5940
tctgggcccgg gtgatcacct ctctctggc aggggaagggt ccttgggtgt ccagaagctg 6000
aaagggggct gcctcagaag ctctgtggct actgcctgtc ccagagctg ttagcttctg 6060
tagtccacac tctcacctgt gcagactagt cttggtggag tctgggaacc aagatgtctc 6120
ccgcagatgc tccagccatt ctctcttttc tgttgcttat ttgacctat gaaatcctgg 6180
acatatagtt ctagtgttgc ttgtaatctc ttttctaagc caaggaattt tttttatcta 6240
gggcacaatc ttttgagaag acatattaaa tcaagagaat aaatattgca agaccaataa 6300
atgataagggt atctattttc tttaaatcca tcgtgtcaa accattcaaa atatctcac 6360
ataaagccaa aaagatattt attgtgttcc ccatcttagt tgagttcaag tcaatatttt 6420
ggtgccattt tgttgcagta aatctctaac acaaatatgc ctgggcaatg aaaacacaac 6480
tcagtttaata tgaatacaga ttgttcagat ctaccactac actaccatct tottcatcta 6540
agagacccct tagaacttgc agtttctcca ggccttgtgc ttctgcgtct cttttcttct 6600
tcttctctct ctacattgct tctctcataa acctacttct ttttttccct ccttctgttc 6660
catcttccct tttatctgcc caatcattag ctctccttta ttttacaat taaggtgtga 6720
agccggtttc taggaaatca cctgagtgt gacttgttcc ttgttcagag ccacgcacag 6780
gagaacagaa ttaacatcaa atataattat cccagggct atccacaaca cgtgcactct 6840
ataagatcac cacggactaa tgctggtctt caattacaac ataaacaaca aaaccccac 6900
atatatgttg aaacaaatcg aactatacaa agaattcaatg aaaccaggag ctgttctctt 6960
gagaaaaatc aacaagatag ataaacctt agccagacta accagagggc acagagacag 7020
talccaaatt aataaagtca gaaatgaaag gaagacataa caatgaaata tatcttaaaa 7080
taattaatct gtttgtagac tattagcagt tgaaaatatt aaaatcatgt tctacaaacg 7140
tggaattatt attgataatt ttctcactgt gcttgaaatt agcattttct taatgtttta 7200
cttcaaagag ttttgcctat tttgaaatat taaacatata ctactgata aaataatttc 7260

```

ES 2 759 617 T3

cctcctaaca	acactgataa	tcttttttta	agtaaaactga	ttattagaca	atgtacacag	7320
atatataatg	tgttttaaat	actctcccac	tgtcaggtgg	tatcatatag	ggcctttgaa	7380
tatattttta	aatgtattat	ttgtaatat	ttatgggtctc	tcctatgctt	atttctgaaa	7440
gaatattttg	tatgttttga	aacaatttag	tatttaacat	tagatatagg	atcctcagtt	7500
atggatagta	ttaaatattc	attaatgata	tttttaaggt	ataaaaggat	atgaatataa	7560
aagtttaaca	aattttatgt	attattttgat	tctaaaaata	ctcaatatta	ttaatatgtt	7620
tgatgtttaa	aatgcattta	aataataaaa	acatttaaaa	aaataaaaatc	aagaaatgag	7680
gttctaagca	gaggtcaagg	aaaatgagga	atagaaaaat	agtaaaaatc	aatatgtcca	7740
tttattcaag	gaaagctcct	acatagacat	tgaccagat	tagcaaatat	tatggctctc	7800
atattagttt	aagttaggag	actatgctta	tgttatctat	ttacattcta	aggagcctag	7860
acatttgtga	atggattaca	ttataagagg	aggatgtcta	cttaagtagg	catgaacgcc	7920
tgtgcattgc	accctatgag	ttccatcagc	attccatgat	tggagtatga	agaacagcat	7980
tatagacatt	accagaacc	ttagtgggtc	tagaatgcca	agataaaaaca	atctaaccctt	8040
ctggatagta	gggataaatg	ttcctatatc	atcagaattc	actgggtgcc	tgaggatgtt	8100
accctgctaa	ctgacaattc	acaggacatc	acatggattc	tgataagttg	cagaaaagag	8160
gagatgcatt	caattgggtc	tcctccttct	aagctgcaat	attaggtgca	tccaatttgt	8220
gaacttcaat	ttagattaca	atagacatga	ataatctgaa	ttcatgtagt	acatattttt	8280
gttttaatat	gagttaccat	tgttcagaaa	attaaataca	catgatcaca	tattcctaca	8340
tagtgctggt	agtttttcaac	atctctggga	caatattcca	aatatctcct	tcattagtga	8400
aaatatcaac	tactgtaaag	cttagctaac	atgcctttgc	aggaataaga	acatcctgga	8460
ttgaaagcta	cacagggaga	tgtaaaactt	tctaagcaca	cacattctcc	atccattagg	8520
atcatgggtc	atgagatttt	tctctctctc	ttcttcccat	taaatgcatg	tacatgcagg	8580
ttgggaaaca	gatttgtgtg	cagaatacat	ttgcttgatt	tccacttctc	tctcaatgca	8640
aatatttttg	aagtgttaat	tttgctgtga	gtaccacagt	ggttcttgc	ctttctgttg	8700
actcctgtct	gtgaatgttc	caggaattca	cacatggaca	cacgtggggc	tgcatctgag	8760
ctccagactc	actggtgtcc	ttctgtcctc	agctgctctg	gccagggcac	agcctcgtga	8820
attcaacaaa	gacctgatac	tctcttgttt	acacctcatt	acaaatggga	actgttagag	8880
gtggacccaa	ctgcatttcc	atgaggaaaag	cacatgagtt	tgagaggggc	gttgatgata	8940
aggtagaaac	aactttaatt	cataggctga	gatatcagtc	atcacctcca	gataaacaag	9000
agccatttct	tcctgcatct	gagccctgta	agcacactag	cttttaggaat	atgttactgc	9060
tgaagtcaga	ttgggcaact	tcatagtata	caatagaaaa	tctacctgca	gatgagttca	9120
gaaccagcag	ggggcacaat	ggggccaaga	atccctagca	gagagatgtg	gtgtgtgtgc	9180
aggggactct	gcatacctctg	tgggttccct	tcttaactta	catgtacctg	tagtgattga	9240
catgtaacgt	ttccacgctc	aaacactgtg	aagatacttt	gctaaacact	tcaaagattt	9300
atgttttctt	gatgtgtgca	tgtgtgtatt	cttttttgtt	tttagacaca	gggtttctct	9360
gtgtagtctt	ggctgcctcg	gaactcactc	tgtagaccag	gctggcctcg	aactcagaaa	9420
tctgcctgct	tctgcctccc	aagtgttgaa	gttaaagaca	tgtgccacca	ttgcctggcc	9480
atgtgtgtat	tcttgatgca	ctcttctggt	gacagatata	cagtttattt	ccataattta	9540
tttattgtga	tgggtgtgca	ataatcactt	atgtacaaat	gtttctgaag	tatatttagt	9600
tttgggtcatt	tgggtgatta	tttttttctt	tctagtatat	agcatttttg	aaaggtagat	9660
attaatttga	tgtatgggaa	ggaggctgta	aattctaata	acttagctgc	ttttgaaatt	9720
tgtcctcaat	tctatcatcc	ttgtaaccac	cttaaattcca	tctattagcc	ttgtcacaag	9780
tgagccactg	tctcaggctg	caaatctttt	tatagattag	gtcgtgatgt	tacatccaca	9840
gcctctgcac	aatgctcagg	ggtgggatat	gggatgaatt	ccctcagaca	gcattaggac	9900
ttggatctca	gcagactgat	tcttgaccca	aatgtctctt	cttctctagc	aggagtaagt	9960
ccttatctaa	gatgtactct	gctcatgaat	atgcaaatca	attgagtcta	tgggtggtaaa	10020
tatagggatg	tctacacccc	tcaaaaactt	aagatcactg	tctgtctcac	agtcacagga	10080
gtacacagga	catcaccatg	tgttgaggct	gtatcatcct	cttctctgta	gcaacagctg	10140
cacgtaaggg	gcttacagta	gcaggcttga	ggtctggcca	tacactcatg	tgacaatgac	10200
atccactctg	tccttccctt	cacagggtgtg	cactcccagg	tccagctgca	gcagtcctggg	10260
gctgagctgg	tgaggcctgg	ggcctcagtg	aagatttctt	gcaaggcttt	tggctacacc	10320
ttcacaaacc	atcatataaa	ctgggtgaag	cagaggcctg	gacaggcctt	ggactggatt	10380
ggatatatta	atccttataa	tgattatact	acgtacagaa	ccagaagttc	aaggggcaag	10440
ccacattgac	tgtagacaaa	tcctccagca	cagcctatat	ggagcttagc	agcctgacat	10500
ctgaggactc	tgcagtctat	tactgtgcaa	gacacagtgc	tacaaacaca	tcctgagtgt	10560
gtcagaaacc	ctggaggaga	agcaagcaga	gctggaatgg	agatgacaga	aagattatca	10620
tttagacttg	ctcagaaaga	gaaattttga	atgccattt	attgcctctt	ccttacagta	10680
ctatagtgcc	tgtttttgtt	gacattttca	aactaatttc	caaagtcact	accacaattt	10740

ES 2 759 617 T3

acaatcacat	aaaaagcaag	caaggataac	attatTTTTct	gtgcttactt	gccatttata	10800
ttcttgctta	ttctcatctc	actgaggtca	tattgggaca	ttaaatttct	ggggttactt	10860
tttattaaaa	atTTTTcatt	attcattcac	tttacaatct	tctagtcttc	ctctcacaca	10920
tgccctatcc	ctttctcttc	tgagaggatg	gagccctccc	tacctctgta	tcccttacc	10980
caggcacatc	aagtgtctgc	agtactagga	atattctctg	tcaatgctgc	cagacaaggc	11040
agacaagtta	ggggatcagg	attcacagga	aggcaacagc	ttgagggaca	gccccactg	11100
aagttattgg	tggattcaca	tgaagactga	gttgcacatc	tgtacatat	attcaggggt	11160
cctatttaca	gctcaagtag	actcttggtg	gtggtttagt	ctcttagaac	cccaagtgtc	11220
caggttagtt	gactctgtgg	gtcttctctt	ggagttccta	tccctccag	atccctcagt	11280
tcttctccca	actcttccat	aagacacccg	taggtccatc	caatggttgg	ttttgggttt	11340
ttctgcatct	ctttcagtca	gctgctgggt	ggagcatctc	tgaggataat	tatgagaagc	11400
tcttatgtgc	aagcataaca	ggatatcatt	attagtgtca	gggactggtg	cttggtccatg	11460
ggatgggtct	caagtttggg	cagttattttg	gccattccca	cagtctctga	taatctttgt	11520
ccctgcattt	cttgtagaca	ggaaaaatat	tgggttgaaa	gttttgtggg	tgggttggcg	11580
tctctattgc	tccactgggc	ttctttctgg	atataggagt	ttgctctctc	aggttccata	11640
ttcccaaagt	agtgtgtcac	actaagggtca	ctcccataca	gagggacact	cattctcttg	11700
ccacgtctct	gtccaccttc	attggacctg	aggttctctga	atcatacaga	actgcagtgtg	11760
tgcaaccaca	cagaacaagg	ctatctatca	gaggcctacc	ataccaggac	catcaagggt	11820
caccttactc	ccaatactga	ctacaaaaag	aacatcaagg	accaatgcag	tctatatgga	11880
taaacacact	tgaagaaca	caaacaagat	tgagggcaac	atgacacctc	caaagcatac	11940
ctaaccgagt	acagcatgcc	ctggatatcc	taacacaatc	aaaacacaag	aaagttacct	12000
taaatccagt	cttataaagg	tgatgaaggc	ctttaaatag	gaaatgaatt	aatccttagg	12060
ataatacag	acaatacatt	cgaacagata	gaggtcttta	ggaggaaaaga	aataaatccc	12120
tcaaagacat	acatgaaaat	acaattaaac	aggtgaaagt	aataactaca	atgggtgtaag	12180
acctaataat	ggaaatagaa	gcaataaagt	aacacaaaact	tagaatcttg	aaggtggaaa	12240
acctagagaa	caggaatact	agatgcaagg	atgatattct	ctaggtccat	ccatttgctt	12300
gcacaattta	tcatgtcctt	gcttttaata	gttgaacagt	atttcattgt	ttaaatgaac	12360
cacatgttct	gtctccatct	tctggatgag	gggtgagca	agtttttcca	cattctgggt	12420
attacaaata	gagctgctat	gaacctagta	gaaaacatat	cctgtgtatg	gtggagagtt	12480
ttggagtata	tcaccaagag	tgttatagct	gggtcttcat	gtagaactat	tcctaatttt	12540
ctgagaaatc	ccaagtcaga	tttctagaat	ggttgttcaa	gtgttcactc	caaccatcaa	12600
tggaggactg	ttttccttgc	cagcatgtgc	tgtattttga	gtttttgatc	ctagccagtt	12660
ttatcctgca	tttcacactt	agatatggac	tatggtacag	gacagagaga	aaccaacctt	12720
ctactacca	ggatattcta	cctgctacca	atttatttat	ttattttatt	atttatttat	12780
ttattttatt	atttatttat	attagagaac	aacaccatgc	agttttagaag	aagtactaag	12840
acgtcagtga	tgttatactg	tgctaacct	tgcattgtac	aatctcagct	ttcaggttaag	12900
acagtgcagt	actcttatgc	agtgccaaact	gtttctgat	tgtattttatg	gtctattgcc	12960
taggaatgac	ctcctctcaa	ataaacatgg	tcaaaagccc	atggcctgag	atgacagagc	13020
ccctagtaga	ccctagttgt	atttctgaag	tttagatata	ataatgactt	ataaataactt	13080
atgtttatac	aatagattag	agctgtcttc	agccatgacc	aaggagcttc	tgtgttcaat	13140
gaataatgat	tgatgcagac	attcgtgagt	ggtcaaagtg	gtgagaatga	ttagagagtc	13200
ctcagccaga	caagcgttaa	tgatatgaac	tttccaatat	attaactgta	ttaatgaata	13260
aatgcagaca	tcatatgaga	tctcattagt	agttcttagg	tattgcattt	ttatatataa	13320
ttatgcatat	cagtacatta	tagtgtataa	aggaaattgt	ctagcataat	agagaaaaat	13380
aggacagtca	agaaacaaaa	gagtagaaat	tatgggtgaa	atatgcagtg	tgaaatattt	13440
acatgaaaat	tttaaccata	tgtaaaattg	ttatttttgt	ttttcagaat	gagtttgctc	13500
attctttgac	attttttattc	ctgtgtgaaa	tatatcagga	tcatatgtat	cccattctga	13560
tggctctgact	tccactggga	atttccaata	tatctcttcc	aactaactga	ccagtttctt	13620
tttttcttat	tttctctctt	tctcgttttg	ttttgctttg	ttttgttttt	caagacaggg	13680
tttctctgtg	tagctctggc	tgtcctggaa	ctcactttgt	agatcaggct	ggcttcgagc	13740
tcataaatcc	acttgccctc	gctcctcgag	tgtctggatt	aaaggagtgg	ctaccacgcc	13800
cggtcagttt	ttttttttct	tataagaaca	acatttactg	gatgggtcact	tacatatcca	13860
gaggtttcagt	caattattat	caaggcagaa	cattggcagt	ggtccagtag	tcattggcact	13920
ggggaaggag	ctgagagatc	tacatcttgc	tccaaaggga	aagagggaata	gtctgacttc	13980
catgtgtttc	agaggagggt	ttcatttccc	acccccacag	tgacacactt	cctccaacac	14040
ggccacacct	cctaataattg	ccactcttgg	atcaagcata	ttcacaccac	aaaggaaagt	14100
ttagagataa	acattaagaa	aattaatgaa	gtcattttat	cttatatgct	caacatgact	14160
agtacttaaa	accataattt	tacatgtaca	atatttcatg	gcataacata	ttttttatat	14220

ttttattaga	tatttttcttt	atttatattt	caaattgtgat	accctttccc	aattccccctc	14280
caaaaatccc	ctatgccttc	ccctcatagc	cagctcccaa	accaccccac	tctgtctttc	14340
tggtcctggc	attccccat	actggggcat	aaaaccttca	caggaccaag	tgctctttct	14400
ccattgatgg	ccaattagge	catcctctgc	tacatatgca	gctagagcca	tgagttccac	14460
catgtgtttt	ctttgattgg	tggttttagtt	ccagggagct	ctgggggtat	tggttagttc	14520
atattgttcc	tcttatgggg	ctgcaaacc	tttcagcccc	ttgggtattt	tttctagctc	14580
cttcattggg	gacctgtggt	tccatccaat	ggatgagtga	gcctccactt	ttgtatttgt	14640
caggaaactgg	cagagtctct	caggagacaa	ttatatcagg	ctcctgtcag	caaaatctcg	14700
ttggcatctg	caatagtgtc	tgggtttggg	ggtgttttat	gggatggatt	tctgggtggg	14760
gcagtctctg	gattgtcatt	cttttagtct	ctgttccac	ctttgtcttt	gtaactccat	14820
ccatgggtat	tttgtcccc	cttcaaagaa	ggatcaaaat	atccacactt	tagtcttctt	14880
tcttcttgag	tctcatgtgt	ttttcaaatt	gtatcttggg	tattctgagc	ttctaggcta	14940
atatccactt	atcagtgagt	gattatcatg	tctgttcttt	tgtgattgag	ttacctcact	15000
tagcatgata	tctccagggt	ctatccattt	gtctaaagaat	ttcataaagt	cattgtcttt	15060
aatagctgca	tctgtactca	ttgtgtaa	gcaccacatt	ttcttttatcc	attcctctgt	15120
tgaggggacac	ttgggtttttc	ccagcttctg	gttattataa	ataaggctgc	tatgaacata	15180
gtggaacatg	tgtccttagt	acatgtttga	acatcttctg	ggtatatgcc	caggagtggg	15240
attgctggat	cttctggtgg	tactatgtcc	aaatttttgg	ggaaccatca	aactgatttc	15300
ctgagtgggt	gtacaagctt	gcaatcccac	accagcaata	gtggaatggt	catctttgtc	15360
caagtccctg	ccagcatctg	ctgtcacctg	agtttttgat	cttagccatt	cttactgggtg	15420
tgaggtggaa	tcttgggggt	gttttgattt	gcatttccct	gatgtttaag	ggttttgaac	15480
attttttaggt	gcttattaga	catttgggtat	tcttcagttt	agaaatcttt	gtttagctct	15540
gtaccacatt	tttgaatagg	gttatttggg	tttctggagt	ctaacttctt	gagttctttg	15600
tacatattgg	atattagccc	tctatcagat	ttagaattag	taaggatctt	tccccaaact	15660
gttgggtgggt	cttttgtctt	attgacagtg	tactttgcct	tagagaagct	ttgcaatttt	15720
atgaggtccc	atttgtcaat	tcttgatctt	atagtacaag	ccattgggtct	tttgttcagg	15780
aatttttccc	atgtgtccat	atgttcaagg	catttcccca	ctttctccac	tacaagtttt	15840
agtgtctctg	gttttatgtg	gagggtcctt	atccacttag	atttgagctt	tgtacaagga	15900
gataagaatg	gatagattca	cattcttcta	catgctctct	gccagttgag	ctagcaccat	15960
ttgttgaaaa	tgtctgtctt	tttttcccc	actggatggg	tttttagctct	tttggccaag	16020
atcaagtgc	cattgggtgtg	tgggttcatt	tcttgggtct	caattctagt	tcactgactt	16080
acctgtttgt	cactgtacaa	ggaccatgca	gcttttttca	caattgtctt	gtagtacagc	16140
ttgaggtctg	ggatgggtgat	tctaccagag	agattctttt	actgttgtga	ataattttttg	16200
ctatcatagg	atattttttt	atttcagatg	aatttacaaa	ttgtcttttc	taactctgtg	16260
aacaatttag	ttggaatttt	gattgtgatt	gctttgaata	ctcaagatat	aatttacaaa	16320
acacatgaaa	cttaacaagg	actactaaag	tgcagatact	togatccctc	ttagaagggg	16380
gaacaaaata	cccatagatg	gagttacaga	gacaaaagtt	ggagcagaga	ctataggaac	16440
gaccatccag	agggtccact	ggggatccat	catgtaaa	accacccaaa	acagacacta	16500
ttgtggatgc	caagaagaac	ttgtgacag	gagtctgata	tagctgtctc	ttgagaggct	16560
ctgccagggc	ctcagaaagt	ggaggctcac	agccatccat	tggatggagc	acagggtccc	16620
caatgaagga	gctagagaaa	gtactcaagg	agctgaaggg	gtttgcagcc	ccataggagg	16680
aacaacaata	tgaactaacc	agtaccccca	gagctccctg	ggactaaacc	accaatcaaa	16740
gaaaacacat	ggaggggactt	gaagctcttg	ctgcatttat	agcagaggat	ggcctagatg	16800
gtcatcaatg	ggaggagagg	tcaatgggtc	tgggaagggt	ccatgcccc	gtatagggga	16860
atgccagggc	cagggaagcag	gagtgggtgg	gctggggatc	agggaggggg	agatgatagg	16920
gcattttcag	tggggaaact	aggaaagagg	ataacattta	aaatataaat	aaagaaaata	16980
tctaattaaa	aaggattacc	tatgtgcatg	ggagctcatg	agcagcaggg	gtcactctaa	17040
ggccaataat	ccacatagag	cgatgagctg	tgtgtgaaca	ggactctgta	tctctgtgtg	17100
tttcttttct	taagtgtatt	aactgatctg	tccagctgtg	attgacatgt	gatgtctcca	17160
tgtctaaagg	cagtaaagat	tctctgttaa	ataccttaca	gacttatgtt	tacttgtttt	17220
tatttgcctt	tcatattttt	ttaaaaagtc	atacaatgta	ttctaataac	tcattctccc	17280
atctccaatt	tattctaagt	ttttcttaac	tcatccaacc	acacactttt	taattctgat	17340
aaagcaccct	cccccccaaa	aaaaaaccca	accaacccaa	aaaaaaaaaa	gccaagggaat	17400
ttaaaagggg	attgaaagca	aataaaaact	aaacaaaaaa	gtaaaaacta	cacacacaca	17460
cacacacaca	cacacacaca	cacacacaca	cacacactca	cacacacaca	cacacaccac	17520
acacacacac	acccatgcac	gaacacacac	acacacacac	acacacacac	acacacacac	17580
acacacacac	acacatggaa	tccagtaaaa	ccacaactct	ttacccatga	tacacaggaa	17640
aatataagtc	aaacaaacag	aatggaagaa	ggtggtatta	taaaaatgtc	tgcacaaata	17700

ES 2 759 617 T3

ccattaagtt	cattttcttg	ttggetacca	actgctaagc	ctgtctccct	tgattaattg	17760
tgcttatcat	ccccatgaa	ctccattgga	ggacactaat	ttttccttct	gtctccagga	17820
attgaagtgt	tgcagaactc	tcagtagcct	tatttacctg	cacaatacag	cctctaattcc	17880
aaccagtgaa	aattaccaca	tgagagactt	ccaaatgaaa	gaacaggtaa	agttgtctac	17940
tggaagcctt	agtaatatca	tgtaaatgcc	ttagaattta	atgacatatg	tcctcctctg	18000
agggttaataa	atccattttt	gtgcatatat	acctggaact	caccactaac	ataatacaac	18060
aattaaaaaa	ttccaacatg	gatgcagagg	aatccctgag	ggacatttgt	tgatttgtga	18120
gcacaatata	attatttttt	gggggggaaa	tgtctgaatg	ttaactcttt	accagtgata	18180
atctattcta	ttaatgtgta	cataggtagc	actaattaaa	atcactgtgt	tatcaggtaa	18240
tgaaacagag	gaagtaggat	gctgggaaac	agacttttgg	aagggtccaa	gggaaaccac	18300
agggacctag	tggtgataga	ttatggtgag	agctctgaga	gtggtcatag	atttatgcat	18360
atctcatatg	caattgaaaa	tttcaaagaa	tgaaaatcct	tatgaaatat	agaaataaca	18420
actttactta	tgtacatata	cttcatagta	caattttttac	actgtgcata	tttctcctgt	18480
aacatctggt	tcctcctatt	ttccttttatt	ctcctagaca	atttcaactga	tacaatctca	18540
tgtttttgta	taaatagttg	tatataacta	ttaaatacat	aagctgttaa	tgagtcttca	18600
ttaatgtctg	tgattttttt	attgtcttaa	ttaatactat	tatctctaatt	tgcatccaca	18660
ttttcaaaag	caatgtaaat	ttcttactca	tttctgttca	aaaacttctg	ttgttgtatc	18720
attaccatgc	cttagtgata	aaatcctttc	ttgacacatc	tatagctatt	gctataattt	18780
agttattgat	gatcctcctg	caataatcat	tgataggtaa	atatttttaag	cacttttact	18840
tttagtcatt	ttagtgagat	ttgaagtagt	atataacctg	ttggaaaggc	aaatattaat	18900
tcctatatat	tgaaagaaga	cgctaaaact	aaaaacatta	gccactttta	gatatcttct	18960
ccttcttctt	cttcttcttc	ttcttcttct	ttcttcttct	cttcttcttc	ttcttcttct	19020
ttcttcttct	cttcttcttc	ttcttcttct	cttcttcttc	ttcttcttct	ccttctcctt	19080
ctctcttctc	ttctcttctc	ttctcttctc	ccttcttctc	ttctcttctc	ccttcttctc	19140
ttctcttctc	ccttcttctc	ttctcttctc	ccttcttctc	ttctcttctc	ccttcttctc	19200
ttctcttctc	ttctcttctc	ttctcttctc	ttctcttctc	ttctcttctc	ttctcttctc	19260
ttctcttctc	ttctcttctc	ttctcttctc	ttctcttctc	ttctcttctc	ttctcttctc	19320
ccttctcctt	cccccttctt	cctcttcttc	ttcccttctt	ccttctcctc	aatctacaat	19380
ctgttaacat	attaacatgt	cccagagtag	agcaacagac	tcagggtcaa	catctactga	19440
gaaatttgcc	catgtagtta	acatctacag	catctgtcta	ggggttacaa	aaagtctatg	19500
ggatacaatt	cctcagaaag	gaataggatt	tggaacctgag	catactgctg	cctaacacat	19560
gaaatggcag	ttcttctcca	gctggactag	gtccttaact	aagaaatgca	ctgctcatga	19620
atatgcaaat	tacccaagtc	tatggcagta	aatacacaga	tgccacacac	ctgaagacaa	19680
cctatgaaca	atgttctctc	cacagtcctt	gaagacactg	attctaggac	cgaagttcct	19740
attccgaagt	tcctattctc	tagaaagtat	aggaacttct	cgcgcgtctg	gcctccgagg	19800
cctccgcgcc	gggttttggc	gcctcccgcc	ggcgccccc	tcctcacggc	gagcgctgcc	19860
acgtcagacg	aaggggcgag	cgagcgctct	gatccttccg	cccggaacgt	caggacagcg	19920
gcccgtgctt	cataagactc	ggccttagaa	ccccagtatc	agcagaagga	catttttagga	19980
cgggacttgg	gtgactctag	ggcactgggt	ttctttccag	agagcggaac	aggcgaggaa	20040
aagtagtccc	ttctcggcga	ttctcggcga	ggatctccgt	ggggcggtga	acgccgatga	20100
ttatataaag	acgcgcgggg	tgtggcacag	ctagtctcgt	cgcagccggg	atttgggtcg	20160
cggttcttgt	tgttgatctg	ctgtgatctg	cacttgggtga	gtagcgggct	gctgggctgg	20220
ccggggcctt	cgtggcgccc	gggcccctcg	gtgggacgga	agcgtgtgga	gagaccgcca	20280
agggtctgtg	tctgggtccg	cgagcaaggt	tgcctgaac	tggggggttg	ggggagcgca	20340
gcaaaatggc	ggctgttccc	gagtcttgaa	tggaagacgc	ttgtgaggcg	ggctgtgagg	20400
tcgttgaaac	aagggtgggg	gcatggtggg	cgcaagaac	ccaaggtctt	gaggccttcg	20460
ctaattgcgg	aaagctctta	ttcgggtgag	atgggctggg	gcacctctg	gggacctga	20520
cgtgaagttt	gtcactgact	ggagaactcg	gtttgtcgtc	tgttgcgggg	gcggcagtta	20580
tggcggtgcc	gttgggcagt	gcacccgtac	ctttgggagc	gcgcgccttc	gtcgtgtcgt	20640
gacgtcacc	gttctgttgg	cttataatgc	aggttggggc	cacctgcggg	taggtgtgcg	20700
gtaggctttt	ctccgtcgca	ggacgcaggg	ttcgggccta	gggtaggctc	tcctgaatcg	20760
acaggcgccg	gacctctggt	gaggggaggg	ataagtgagg	cgtcagtttc	tttggctcgt	20820
tttatgtacc	tacttcttta	agtagctgaa	gctccgggtt	tgaactatgc	gctcggggtt	20880
ggcgagtgtg	ttttgtgaag	tttttttagc	accttttgaa	atgtaatcat	ttgggtcaat	20940
atgtaatttt	cagtgttaga	ctagtaaatt	gtccgctaaa	ttctggccgt	ttttggcttt	21000
tttgttagac	gtgttgacaa	ttaatcatcg	gcatagtata	tcggcatagt	ataatacgac	21060
aagggtgagga	actaaaccat	gggatcgggc	attgaacaag	atggattgca	cgcaggttct	21120
ccggccgctt	gggtggagag	gctattcggc	tatgactggg	cacaacagac	aatcggctgc	21180

tctgatgcgc	cctgtgtccg	gctgtcagcg	caggggcgcg	cggtttcttt	tgtcaagacc	21240
gacctgtccg	gtgccctgaa	tgaactgcag	gacgaggcag	cgcggtctatc	gtggctggcc	21300
acgacgggcg	ttccttgccg	agctgtgtctc	gacgttgtca	ctgaagcggg	aagggactgg	21360
ctgctattgg	gcgaagtgcc	ggggcaggat	ctcctgtcat	ctcaccttgc	tcctgcccag	21420
aaagtatcca	tcattggtga	tgcaatgcgg	cggctgcata	cgcttgatcc	ggctacctgc	21480
ccattcgacc	accaagcgaa	acatcgcatc	gagcgagcac	gtactcggat	ggaagccggt	21540
cttgtcgatc	aggatgatct	ggacgaagag	catcaggggc	tcggcgccagc	cgaactgttc	21600
gccaggctca	aggcgccgat	gcccgcaggg	gatgatctcg	tcgtgaacca	tggcgatgcc	21660
tgcctggcca	atatcatggt	ggaaaatggc	cgcttttctg	gattcatcga	ctgtggccgg	21720
ctgggtgtgg	cggaccgcta	tcaggacata	gcgttggtca	cccgtgatat	tgctgaagag	21780
cttggcggcg	aatggggtga	cggcttccctc	gtgctttacg	gtatcgccgc	tcocgattcg	21840
cagcgcatcg	ccttctatcg	ccttcttgac	gagttcttct	qaggggatcc	gctgtaagtc	21900
tgcagaaatt	gatgatctat	taaacaataa	agatgtccac	taaaatggaa	gtttttctctg	21960
tcatactttg	ttaagaaggg	tgagaacaga	gtacctacat	tttgaatgga	aggattggag	22020
ctacgggggt	gggggtgggg	tgggattaga	taaatgcctg	ctctttactg	aaggctcttt	22080
actattgctt	tatgataatg	tttcatagtt	ggatatcata	atttaaaca	gcaaaccaa	22140
attaagggcc	agctcattcc	tcccactcat	gatctataga	tctatagatc	tctcgtggga	22200
tcattgtttt	tctcttgatt	cccactttgt	ggttctaagt	actgtggttt	ccaaatgtgt	22260
cagtttcata	gcctgaagaa	cgagatcagc	agcctctgtt	ccacatacac	ttcattctca	22320
gtattgtttt	gccaagttct	aattccatca	gacctcgacc	tgcagcccct	agagaagttc	22380
ctattccgaa	gttctctatc	tctagaaagt	ataggaaactt	cctaggggtt	caccggttaa	22440
atggcatgtc	ccctgttagt	ggttcatgca	agcagaagct	gtatcctgtt	tgacaaagat	22500
tcagcatgaa	aggtcctgct	acctaaaaaa	aaatagacag	atgagattta	attaacctaa	22560
ataatttttt	tcacaacaac	agagtgaata	cgcaattttac	agaatgacag	aaaacttttg	22620
cacactttgc	ctgtgacagg	gaactaatat	gaagaatttg	caaggaaactc	aaacaactct	22680
acaacaacaa	cagcaacaag	aaccaaataa	ctccgttaaa	atgagcaaa	gacatgagta	22740
gacattttca	aaagaacaca	tagaaatgga	taataaatat	ataaacaata	ctcaacatca	22800
ctaaccatca	gggaaatgca	aattaaaacc	acaataagat	atcatcttcc	accagtcaca	22860
atgactatta	ctaaaaactc	aaataatata	agatgttgct	gaggatggga	aatgaaggca	22920
actcttagac	attgttgatg	aggatgtaga	tgagtacaac	ctctgtggaa	aatgggtatgg	22980
agatttccca	gaaaactaga	aatagaactg	tcatttgggtc	cagcaatccc	actctgggt	23040
aactacccaa	aggaaaataa	actatttttt	caaaaagata	cccaccttct	atgcttacca	23100
taaaactact	ctcaatagca	catatgtcaa	actgagtgtc	tgccaaccga	tgattttata	23160
aaagaatata	gcattgtatg	acaattcaat	actagtccgc	cacaataagg	aatgaaactg	23220
tgtctttttg	agcaagatgc	atagaagtgg	gggacaatat	aattagtga	ctaactcaca	23280
aacagaatgt	cacatgtcac	acattattac	ttgtlaagtgg	gaggtaaaaca	gcgtgtacac	23340
aaggattttg	agagagaaat	tacacacatt	ggagacttac	aaggatgggc	gggcagaagg	23400
tgggagcatg	atgagtcatt	acataacagg	cacaatataa	aataattaag	aattgaccaa	23460
tgatcttaaa	attaaaatgt	agaatatgat	caataaatga	acttgatatt	agttgacctc	23520
attaaattta	aaaacttttt	ctactcaaat	gactgtaaga	aatgaatgc	cgggttacag	23580
atgagaaact	gtttgcgagt	caaataacca	ccaatgtaac	tataataaga	aacttcagaa	23640
ctcaactgtg	aataaaaaag	aaacaactga	tggataaatt	aggcaagggt	ttctacagac	23700
atctcgtcaa	agaagatgtg	cagatgacac	tgaagcatat	aaacaggatc	tcaacaggat	23760
tttccgttag	agaaattcaa	atcaagcccg	caaagagaca	ccactgtaca	cttttttaaa	23820
tggctgaaat	taagaagaaa	tacagataac	atcaatgctg	gtgagcatac	caggttgtcta	23880
gaggctaaaa	cattgtctaac	aggaatgcaa	aatgaaacag	atactcagga	aaataatttt	23940
tagttttctc	taaaatcaaa	cataccctta	acacctgaat	atctgcatca	gagaaaaaca	24000
atcttacatt	cacgcataac	ttctattcaa	atattcaaga	tatcgtgtgt	atgtgtgtta	24060
gaaagtaaaa	ataacataaa	tgtctcaaaa	tttgaatagg	tgaagaacta	ggaagcatct	24120
ataaattgaa	taccaccagc	aataaaaaaa	taacaagtga	ccgatacata	aactattaca	24180
ggtgaactcc	agacattgtg	ctaagtgaga	gaagccagtc	tcaaagatca	aagggaacaca	24240
gctgtaagca	ccacgggtcat	cctcaggtgt	cagtgggttg	ggctggactt	tctgtgtctc	24300
tttccgtgac	agaccagat	attgagctcc	accacttgca	gatggaaaat	cctattttca	24360
accatgcagt	gaggtttgaa	ctgcttcaca	gactgaacga	aacaaacacg	ggctcctttg	24420
aacagcgtcc	ggcattttgt	ccaaccacaa	gagaacgtcc	ctcagctctc	ccacctctctc	24480
ggtttctctcc	tgcagccag	cagccctgca	gtttagcctg	catctcccgt	gcacccaccc	24540
atctccctcc	aagcaccttc	ccccacaccc	tccactgttt	ctgagagcac	aggcaggctt	24600
tgaacttttc	cgcattctgt	tgttattgaa	gttaggatgt	ttaggacca	cttaaggatc	24660

ES 2 759 617 T3

atatttttatg	actgaattcc	agtgccectt	ctctcctggg	acagagtga	taaccaagtt	24720
tctgcagggtg	gagacgaagt	tgagcttttt	tcttcctcag	cctaggagat	gagcgcta	24780
tggagggttg	gcagaagctt	cccaccatcc	cagcactttg	gttctgggtg	ggcggaatcg	24840
gtgccatag	gcagagctag	aaaccgcgga	ctgaatgttc	ccagtggcac	tggaccagg	24900
gcagagcctc	catccacgag	tggggctcta	tggaagaagt	gagtctctgg	ctctcagtag	24960
ctctcgtcca	gcactgaacc	tcagcatcat	gtgctgtgtg	cagggtcaga	gggccaacgt	25020
actggccctt	gggaaagcgt	tctctctggg	gggagttggg	agaaggtgtc	ctgtcttctt	25080
ggctgcattc	gtccgcagtg	gagttttacat	catgctgagc	tgggatgtgg	aaggaaggaa	25140
gagcatctta	gatcaaata	gatgactggc	cttactgagt	tttctagatt	tctctgaata	25200
aatgtttctt	cactcactgt	gtgctgttag	agcttttoca	aacctgta	ttcccaaat	25260
aattttcact	ggtctcatga	gggcatggat	tcattgagcc	cctcatgctg	tcaaagagaa	25320
atagaactgt	tttttttttt	cacttcatag	cgaacatcca	tgggttatca	aataatgggc	25380
tggcttttct	tccaacactt	tacagacacc	atcaattttc	ttcttgctta	taaggtttta	25440
accagaagaa	tgtgtcatg	gtcttttctg	ttcttttgga	aggaatgccc	cctctactca	25500
cctccacttg	tctgcctgta	tttctatttg	tccttggttt	tcaacaattt	taataagatt	25560
tacctaaatg	tgtgtggggg	gagcatgggg	tgttatctctg	ctgttctgtg	ttctctgaga	25620
tgcattggatt	caccattttac	tctgtctcca	tttttgtgaa	aacaattaga	aaaaaagtca	25680
gtatgagccc	agaaacaagc	ctccctgaag	tgggcacagg	accacctggg	ggcgctcagg	25740
accactgaa	cacaagagcc	agccccaggg	caggtgcaga	tgcgggttaa	gttctggttt	25800
cctgtcaacc	ctgtggcttc	ctctccataa	aacagtttcc	tttgtggcat	atctctggat	25860
tccttatctc	gttcttctctg	tgaagtctct	gaagaagaaa	catttgtcgt	aacaagagaa	25920
aaactttctc	acatgcacca	aaggcagagt	cacctacagt	cacttactcc	tgtttctcaa	25980
tgtcaataag	ttaccaatgc	ttctgaagtt	aatcagctaa	atctataaaa	ggtgcgggtg	26040
ttaactcagc	attacagccc	agctcaacag	aactccaaag	gtcagccagc	agcagccagg	26100
aaaaagtga	tgtctgggcat	tggggcagag	ggagttacca	tccagtgcac	gagaagaaag	26160
cccccggtgt	ggctcattgtc	aggactccaa	tcccacagtt	ccaattgtag	gtgatgccag	26220
gcaaagggaag	agagaccccca	ccaatgggta	gtgtggatgt	cgagtttgat	gtttccacac	26280
tcacactcca	ggtgaatatg	aaaagattta	ttagctctat	ttctgaggtg	tctgctgaga	26340
gcagcacagt	cctctcaaga	aattacagat	tggaaatttc	tcagtagagc	aggaaaggag	26400
gctggctcag	ggctttataa	tgatttggtg	gtggggtcgg	cggggggggg	ggggcgtttc	26460
tactcaggag	aaggagcttg	tgtgatttaa	acctcacact	gacatcacat	gaggagctt	26520
ccatgatctc	ttactagatt	tcccatgtgt	gggggacaag	gatgaggag	aataaacctt	26580
aattcatcag	catcaaggca	ccaaaaatag	gacctgacac	tttattctcc	ctagcagctt	26640
aagaaaatga	gtgaaaaaga	gagataagag	tccaccatg	tgtgaaaag	catagctctt	26700
ggtaaagacg	agaaaaaggc	actcctacga	agaagggtt	gggcagaagc	tttatgttga	26760
agggtttgcc	taaagagaca	taatcaacag	gttacaggag	gggctactga	tgttcattga	26820
ggtggtcttc	acacatgcac	actgaacaaa	catgtctgta	acgtatgacc	cctgttccat	26880
taccagtggg	gacttagcat	ttaaattcat	tccagtcagg	ccctatgtgc	aaacagcaga	26940
agcagagaca	caaaggta	cagggtgcag	cctctgtgaa	cggccagagc	caggccatgg	27000
tcagcggctc	cggatttagga	gaaagttctc	gatatactg	tagtggttaa	tcaaagctgg	27060
ggttatgggt	tgtggaacag	gggtcagttc	atcagggggt	gggctgcaat	tgtcttcata	27120
gtgcttgtct	cagtgccggt	gcttactgag	ccactagaga	aaaagggtta	attgagcttc	27180
tttaaaatca	acattttgaa	ttattttatca	gacgtttcaa	atatgtcatg	ttgttttagat	27240
tctattgctg	gagagttaag	gtgatatttg	gggttttgta	actctgtttt	ttcatacttc	27300
ctgaattgct	tatctgtttg	cttttcatta	gctaaactat	cgtctcttct	tattttttaa	27360
ttcattctga	ttttgatgaa	tatttaattc	cctttagaat	gtgaatataa	tgtacattgt	27420
gtgggtatct	tgatatttggt	tcttggttta	cttagtggca	aagactctgt	aagagttcct	27480
tgtctataga	tagccattat	ttagtggctt	tctgaaatgg	tggtttttagt	accaaagtac	27540
tggacttggt	agtaggctca	ctgccccctg	caggtccctag	atagtggagg	cctcaggaac	27600
tgtttctcat	ttggaatgcc	tttgtttcag	cagattttgt	gttgggttgt	taagttcacc	27660
ctccacatta	gtagatgtcc	ttacagatta	gagctgactc	tggtagaagc	agttgagtgc	27720
atgcttgata	tctgtgcaca	gggagaagct	ctctgtgcc	tcaggcgatg	gactggtcta	27780
tgaatgacac	agtgacctga	gttccctgct	cagccctga	gaggtggacc	aagctggaca	27840
cacatgagcc	accgagcctg	gcaagcaaaa	gcgccagcct	tgatggaaat	ggcgagctga	27900
gcggcatcta	ctcagtgtgg	tttcttttgt	tattaagagc	tttagtgtgg	tggctgtttc	27960
aaattccctg	tgtagtagta	atatactggg	tatgtgagca	ggcccggtgt	cttttgcggg	28020
gttggaatca	ccgaagta	gagaagctaa	tctcattttc	aactgctgta	cactggtggt	28080
attgagtttg	tatgaggtca	tgcagtttga	acgtcaggcc	agtaggtggt	gctcgcaggt	28140

aagagccggc	tatggtggca	gcagaagggt	ttatgcttta	ctgggtgatta	aagtgggaaa	28200
cttggcggtg	tccagatcct	agagaaaaga	tttttagtta	tttctcattc	aacctgatac	28260
tacctgaaag	tctctcgaat	gtaactttta	ttttgtcgag	atgggttctt	tctataccca	28320
ttttttatgt	tttttttgtg	aaaggatggt	gtttcatcaa	atgcgttttc	agcatcaatt	28380
gaaaaaagtt	atatgtggat	taaagatcaa	aatgtaaaac	ctaacactat	aaaacctctg	28440
gataataaca	taggaaacag	aatttaggag	gtaagaactg	acaaagggtt	tataatgaaa	28500
atgctagaag	tagttgcaac	aaaattgaaa	attgacaaat	gggacctaac	taaattaaag	28560
aacttctgtg	cagcaaaaaga	cactatcgac	agagtaaaca	ggcaacctac	agaatgggaa	28620
ataaaaatatt	tgcagcctat	acatctgaca	aaggctccgac	acttagtata	tacatggaaa	28680
tttaacaaat	atacaagaaa	taaaaagtga	ccaaaggaca	tgaaaagaca	cttcaaaaaa	28740
gacctacatg	tggccaacaa	gcataggaaa	aaatgctgaa	tatcactatc	attagagaaa	28800
tacatatcaa	aacctcaatg	aggtaccgtc	tcacatcagt	caggatgggt	aatcttaaaa	28860
aaaaaataac	agatttttaa	ggttacagaa	aaaaggggaa	atttatacac	ttttggcggg	28920
aatataaatg	agttcaacca	ttgtggaaag	cagtgtggtg	atccctccaa	taacctaaaa	28980
cagaagtttc	atttgaccca	acaatcctac	aactggacat	atacctaaag	gaatataaac	29040
atgtagggtc	actgcagcac	tatccacaat	agcatagaca	tggaattttac	ctaaatcccc	29100
atcactggca	gaatgataga	gaaaaatgtg	gtacatacaa	ccatgggaata	ctatgcagct	29160
aaggaaagaa	tgaaactatg	tcctttgtag	gaacatgatg	gaactggcag	tcaatactct	29220
tagaaaacta	attcaggaac	agaaaaccag	atattatata	ttctccctta	tttgttggag	29280
ataaaataaa	gcaaatatct	ttccagggtc	tgagtcttcc	ttattcaaca	agtcattcta	29340
aattaagtgt	tcagcaagtt	gctgatactc	atctaaatat	tctatttcat	ctgggccact	29400
tacatcactc	aaaaagcaat	gagagctata	tttctaagggt	gggttctagg	ataataaata	29460
cctgaatagt	gagaatatga	aggatatgga	aactgggcca	cttatatcac	tcaaaaagga	29520
atgagagcta	tattttataag	gggggttcta	ggataataaa	tacctgaata	gtgagaatat	29580
gaaggatatg	gaaactgggc	cacttatatc	actcaaaaag	caatgaaagc	tatatattaca	29640
aggggggttc	taggataata	aatatctgaa	tagtgagaat	atgaaggata	tggatgggtt	29700
ttttttaact	caatgggcac	ataactgtgg	gagatactat	attcctatga	agaagggtatt	29760
cagacttcag	agataagtaa	tgtttcctac	attgtgcttg	tgacttggaa	gcagtggatt	29820
gaagagtgtg	ataagtgcc	agaccaagca	gaacagaaat	cagcatgtaa	agatgatgat	29880
ctatggatat	gatctaaaac	catgtaaata	cttcaaataa	ttctatttta	tgcagtttga	29940
aataaaacac	aaacttatct	aaaatacaaa	ttacttggta	attatttttg	agctatagag	30000
ttcaccaaga	aactcaaat	cctattttcta	tttcaacccc	tgattcctac	tgtcaatggg	30060
agggaaagtct	cagaaccaat	cacacatcag	acggcaaatc	tgtcaaccaa	gagtccttcc	30120
actgaaggac	ctgggagggtc	aggacctca	ggaaagtgtc	ggggacctg	tcttgggagt	30180
gccagcaga	tctcagaact	ctccatgggt	cctgctggac	actcatgtag	ggtaacgagt	30240
ggccaccttt	tcagtgttac	cagtgtgctc	tgagtgttcc	taatgggacc	aggatgggtc	30300
taggtgcctg	ctcaatgtca	gagacagcaa	tgggtcccaca	aaaaacccag	gtaatcttta	30360
ggccaataaa	atgtgggttc	acagtgtgga	gtgcatcctg	gggttgggggt	ttgttctgca	30420
gcgggaagag	cgctgtgcac	agaaagctta	gaaatggggc	aagagatgct	tttctcagg	30480
caggatttag	ggcttgggtct	ctcagcatcc	cacacttgta	cagctgatgt	ggcatctgtg	30540
ttttctttct	catcctagat	caggctttga	cgctgtgaaat	acctgtcctc	atgcatatgc	30600
aaataacctg	aggtcttctg	agataaatat	agatatattg	gtgccctgag	agcatcacat	30660
aacaaccaca	ttcctcctct	gaagaagccc	ctgggagcac	agctcatcac	catggactgg	30720
acctggagggt	tctcttttgt	ggtggcagca	gctacaggta	aggggtctcc	tagtcctaag	30780
gctgaggaag	ggatcctgggt	ttagttaaag	aggattttat	tcacctctgt	gtcctctcca	30840
cagggtgtcca	gtcccagggtg	cagctgggtgc	agctctgggc	tgagggtgaag	aagcctgggt	30900
cctcgggtgaa	ggtctcctgc	aaggcttctg	gaggcacctt	cagcagctat	gctatcagct	30960
gggtgcgaca	ggccccctgga	caagggtctg	agtggtggg	agggatcctc	cctatctttg	31020
gtacagcaaa	ctacgcacag	aagttccagg	gcagagtcc	gattaccggg	gacaaatcca	31080
cgagcacagc	ctacatggag	ctgagcagcc	tgagatctga	ggacacggcc	gtgtattact	31140
gtgcgagaga	cacagtgtga	aaaccacat	cctgagagtg	acaaaaaccc	tgaggagaaa	31200
ggcagctgtg	ccgggctgag	gagatgacag	gggttattag	gtttaaggct	gtttacaaaa	31260
tgggttatat	atttgagaaa	aaaagaacag	tagaaaacaa	tacatactct	aattttaaga	31320
taaatattcc	attcaagagt	cgtaatatata	gccaaattca	cagagtggaa	aaggcgcgat	31380
cgcgagagcag	gggatcctta	gatatgtggt	gggtttatct	caccttaggt	ctgaatatgg	31440
ggttgtctta	gactgttttg	tgctgttaga	atagaatacc	caagactggg	aaattttatac	31500
tgaacggaaa	tttatttctc	acagttctag	aggctgtgaa	gtccaagagc	acagggtgcca	31560
gagcaagtcc	aagagcaagg	gaaagtccaa	agcaagtcca	ggagcatctg	gcgaggacct	31620

ES 2 759 617 T3

tcttgcctgtg	tcacacacatg	gcggaaggca	agaaagagag	caagaggggg	ccgaactcac	31680
ccttttataa	cagcaccaat	cccacccatg	aggtggggac	cttatgacct	aatcactctt	31740
catactgtta	caatggcaat	gaaatttcaa	catgagtttt	ggaggagaga	agcatttcaa	31800
ccacagcaag	ggtgctccta	cctcctctct	cagggcatct	gcagaaagag	ctgcaactgc	31860
acgtccttcc	tccgtccatc	ctccatccct	tcccaatgtc	cgtgcataatc	ctgtgaccca	31920
ggaggtctgg	catagggggg	gtcctgcct	taggtctgag	gccctgtctg	aagaggggta	31980
ggtgaggagg	ccatctgatg	gtctgggcca	agacagtcac	aggacgcac	atttatcatc	32040
aaggaggctg	agggttgagt	ctccagggtc	agggaaactc	ccacaaagtg	ggaacctgc	32100
ccagctccac	acagcctctg	ctggggggacc	ctgctctggt	gcagagcctg	gggacaggtc	32160
ttgagctcag	ccagagctctg	ctcctctgtc	atttaggaac	taaaccaagc	ggcaggatgc	32220
tgagagccag	cccccatctg	accttacagg	gccaaaggctg	gggcctggg	ttccctcaa	32280
ggcgagcag	gactggagcc	ccaggcagtg	caggagtggc	caaagctggg	gcttctctca	32340
gagcccccaa	gcacacaggc	accaagaagg	gtaggacct	ggcctgagga	attggcacca	32400
aagccccaga	aactacctg	gacacctg	agagaggcct	ggaggggaag	caccaggcac	32460
tgctctccct	tctgatccca	cctgaggtgg	ctgccaagcc	cagagagccg	ctctgatgtc	32520
ccccagccct	gcagcccagg	gatacctgta	ctgtgccct	gggggacccc	tggccagtct	32580
gtgcaaagaa	gtcaccaccc	tacactcaga	gacagtgggg	gtcctcgtcc	cacatcctca	32640
gagcatggcc	cggctgctgc	agggatggtc	tcttggtcct	cagagcatgg	cccggctgct	32700
gcagggatgg	tctcctggtc	ctcagagcat	ggcccagctg	ctgcagggat	ggtctcctgg	32760
aggcccccca	gtgctctatt	gtcagggctc	cctccacccc	cccgcaccaa	gagagagcca	32820
gacccacagc	aggcttccag	tggtctcagg	tcacacccct	aggctgaccc	cagccccatt	32880
aacacctgcc	tgagaaagct	ccacgcacca	taggagcccg	tctgtcccaa	ctcttgacct	32940
ccgcttctca	gggcgtctgc	tgaaaaggct	gcaactgcac	atccttctct	cgtccgttcc	33000
cgatgtccgt	gtgtctcctg	tggccaggaa	ggtctttctc	gggacctgag	agccgctccc	33060
tgaagtgtcc	ccattgggaa	ggatggggcc	tgtgtctcca	ggctctggga	ggacagaatc	33120
ctgacctcaa	cagtggccgg	cacggacaca	actggcccca	tcccggggac	gctgaccagc	33180
gctgggcaac	ttttcccttc	cccagcagct	gagccccgag	cacctccct	gctccctac	33240
cacctccctt	tacaaggctg	tggcctctgc	acagatgata	atggagcttg	gctcattccc	33300
ctagagtccg	tagggagtta	aggacaaaac	tcagtttct	ccacctgaac	tcaagtctgc	33360
ctatgtttac	ctaatacacac	ctggtggaca	gttggacaa	acttgcacac	tcagagacac	33420
agacacttct	agaaatcatt	atctcctgtc	cccggggacc	ccactccagc	agaagctgc	33480
taggcactgg	cctgggccc	cctgctgtcc	taggaggtg	ctgacctct	gctgggtcc	33540
tgctcccagg	tccagagtca	gagcagactc	cagggacgct	gcaggctagg	aagccgcccc	33600
ctccaggcca	gggtctagt	cagggtgccc	ggacaagaaa	gattgtgaat	gcagggaatga	33660
ctggggccaca	cccctccgt	gcacgcccc	tcttgccctg	cacccacag	cccagcccc	33720
cgtgctggat	gccccccac	agcagaggtg	ctgttctgtg	atccctggg	aaagacgccc	33780
tcaacctcca	cctgttcca	cggcccaagg	aagacaagac	acaggccctc	tcctcacagt	33840
ctccccacct	ggctcctgct	gggacctca	aggtgtgaac	agggaggatg	gttgtctggg	33900
tggcccttag	gagcccagat	cttcaactca	cagaccccaa	cccaagcacc	cccttctgca	33960
gggcccagct	catccccctc	ctcctcctc	tgtctcctc	tctgctcctc	tacgggaaat	34020
ccgggactca	gcagtaaccc	tcaggaagca	ggcccaggc	gocgtttaat	aggaggcttc	34080
ctcacaatga	aacttttaga	aagccttgac	tacaatgatg	accttggtgt	ggctgtgaac	34140
actgtcagct	cccacagctg	ctgcagcaaa	aaatgtccat	agacagggtg	ggggcccggg	34200
gtcgtctgct	gtcctgctca	gcccacagca	cgcatggagg	atctgaggtg	ccacacctga	34260
cgcccaggcc	agaacatgcc	tcctccagg	gtgacctgcc	atgtcctgca	ttgtctggagg	34320
gacaggggca	gcctatgagg	atctggggcc	aggagatgaa	tctattaac	ccagaggaaa	34380
actaacagga	cccaagcacc	ctcccgttg	aagctgacct	gcccagaggg	gcctggggcc	34440
acccacacaca	ccggggcgga	atgtgtacag	gcccgggtct	ctgtgggtgt	tccgctaact	34500
ggggctccca	gtgctcacc	cacaactaaa	gcagccccca	gcctccagag	cccccgagg	34560
agatgccgcc	cacaagccca	gccccatcc	aggaggcccc	agagctcagg	gcgccggggc	34620
agattctgaa	cagccccgag	tcacgggtgg	tacaactgga	acgaccaccg	tgagaaaaac	34680
tgtgtccaaa	actgtctcct	ggccctgtc	ggaggccgcg	ccagagaggg	gagcagccgc	34740
ccgaaccta	ggtcctgtc	agctcacacg	accccagca	cccagagcac	aacggagtcc	34800
ccattgaatg	gtgaggacgg	ggaccagggc	tccagggggg	catggaagg	gctggacccc	34860
atcctactgc	tatgggtcca	gtgctcctgg	ccagaactga	ccctaccacc	gacaagagtc	34920
cctcagggaa	acgggggtca	ctggcacctc	ccagcatcaa	ccccaggcag	cacaggcata	34980
aacccacat	ccagagccga	ctccaggagc	agagacaccc	cagtaccttg	ggggacaccg	35040
acctgatga	ctccccactg	gaatccaccc	cagagtccac	caggaccaa	gaccccgccc	35100

ES 2 759 617 T3

ctgtctctgt	cctcactca	ggacctgctg	cgggcgggc	catgagacca	gactcgggct	35160
tagggaacac	cactgtggcc	ccaacctcga	ccaggccaca	ggcccttctt	tcctgccttg	35220
cggcagcaca	gactttgggg	tctgtgcaga	gaggaatcac	agaggcccca	ggctgagggtg	35280
gtgggggtgg	aagaccccca	ggaggtggcc	cacttccctt	cctccagct	ggaaccacc	35340
atgaccttct	taagataggg	gtgtcatccg	aggcaggtcc	tccatggagc	tcccttcagg	35400
ctcctccccg	gtcctcacta	ggcctcagtc	ccggctgcgg	gaatgcagcc	accacaggca	35460
caccaggcag	cccagaccca	gccagcctgc	agtgcacaag	cccacattct	ggagcagagc	35520
aggctgtgtc	tgggagagtc	tgggtcctcc	accgcccccc	cgcacacccc	acccacccct	35580
gtccaggccc	tatgcaggag	ggtcagagcc	ccccatgggg	tatggactta	gggtctcact	35640
cacgtggctc	cctcctggg	tgaagggttc	tcatgccag	atccccacag	cagagctggg	35700
caaagggtga	ggcagtggcc	ccaggggcac	cctgacctgg	accctcaggg	tcctctagcc	35760
ctggctgccc	tgtctgcctt	gggaggcctg	gactccacca	gaccacaggt	ccagggcacc	35820
gcccataggt	gctgcccaca	ctcagttcac	aggaagaaga	taagctccag	acccccaaag	35880
ctgggacctg	ccttctgccc	accgcttgta	gtccagacc	tcctgtcctc	ccccgaccac	35940
ttacacacgg	gccagggagc	tgttccacaa	agatcaaccc	caaaccggga	ccgctgggca	36000
ctcggggcgc	tgcacttcc	ctctccattt	gttcccagca	cctctgtgct	ccctccctcc	36060
tcctccttc	aggggaacag	cctgtgcagc	ccctccctgc	acccccacac	ctggggaggc	36120
ccaacctgc	ctccagccct	ttctcccccg	ctgctcttcc	tgcccataca	gacaaccttg	36180
gggtcccttc	cctgcagcct	acacctgggt	ctccaccag	acccctgtct	ctccctccag	36240
acacctctc	caggccaacc	ctgcacatgc	aggccctccc	cttttctgct	ggcagagcct	36300
cagtttctac	cctctgtgcc	tacccctgc	ctctcctgc	ccacaactcg	agctcttctt	36360
ctcctggggc	ccttgagcca	tggcactgac	cgtgcactcc	cacccccaca	ctgcccagtc	36420
cctcaccttc	ctcctggaca	ctctgacccc	gtccccctct	tggacccagc	cctggtattt	36480
ccaggacaaa	ggctcaccca	agtcttcccc	atgcaggccc	ttgcccctac	tgcccgggta	36540
cacggcagcc	tctgtgcac	agaagcaggg	agctcagccc	ttccacaggg	agaaggcact	36600
gaaagaaatc	ggcctccagc	accctgatgc	acgtccgcct	gtgtctctca	ctgcccgcac	36660
ctgcaggagg	gtcgggcact	ccctgtaaag	acgagggatc	caggcagcaa	catcatggga	36720
gaatgcaggg	ctcccagaca	gcccagccct	ctcgcaggcc	tctcctggga	agagacctgc	36780
agccaccact	gaacagccac	ggagcccget	ggatagtaac	tgagtcagtg	accgacctgg	36840
agggcagggg	agcagtgaac	cggagcccag	accataggga	cagagaccag	ccgctgacat	36900
cccagacccc	tcactggcgg	cccagaaca	ccgctggaa	acagaacaga	cccacattcc	36960
cacctggaac	aggggcagaca	ctgctgagcc	cccagcacca	gccctgagaa	acaccaggca	37020
acggcatcag	agggggctcc	tgagaaagaa	aggaggggag	gtctccttca	ccagcaagta	37080
cttcccttga	ccaaaaacag	ggtccacgca	actccccag	gacaaaggag	gagccccctg	37140
tacagcactg	ggctcagagt	cctctcccac	acaccttgag	tttcagacaa	aaacccccctg	37200
gaaatcatag	tatcagcagg	agaactagcc	agagacagca	agaggggact	cagtgcactcc	37260
cgcggggaca	ggaggatttt	gtgggggctc	gtgtcactgt	gaggatattg	tagtagtacc	37320
agctgtctata	cccacagtga	cacagcccca	ttcccaaagc	cctgctgtaa	acgcttccac	37380
ttctggagct	gaggggctgg	ggggagcgtc	tgggaagtag	ggcctagggg	tggccatcaa	37440
tgccccaaac	gcaccagact	cccccccaga	catcacccca	ctggccagtg	agcagagtaa	37500
acagaaaatg	agaagcagct	gggaagcttg	cacaggcccc	aaggaaagag	cttttggcggg	37560
tgtgcaagag	gggatgcggg	cagagcctga	gcagggcctt	ttgctgtttc	tgttttcttg	37620
tgcatagatg	tcataaaact	ggtgttcaag	atcgatggct	gggagtgagc	ccaggaggac	37680
agtgtgggaa	gggcacaggg	aaggagaagc	agccgctatc	ctacactgtc	atctttcaag	37740
agtttgccct	gtgcccacaa	tgtgtcatca	tgggatgctt	aacagctgat	gtagacacag	37800
ctaaagagag	aatcagtga	atggatttgc	agcacagatc	tgaataaatt	ctccagaatg	37860
tggagccaca	cagaagcaag	cacaaggaaa	gtgcctgatg	caagggcaaa	gtacagtgtg	37920
taccttcagg	ctgggcacag	acactctgaa	aagccttggc	aggaactccc	tgcacaaaag	37980
cagagccctg	caggcaatgc	cagctccaga	gcctccctg	agagcctcat	gggcaaagat	38040
gtgcacaaca	ggtgtttctc	atagccccc	actgagaatg	aagcaaacag	ccatctgaag	38100
gaaaacaggc	aaataaacga	tggcaggttc	atgaaatgca	aacccagaca	gccagaagga	38160
caacagtga	ggttacaggt	gactctgtgg	ttgagttcat	gacaatgctg	agtaattgga	38220
gtaacaaagg	aaagtccaaa	aaatactttc	aatgtgattt	cttctaaata	aaattttacag	38280
ccggcaaaat	gaactatctt	cttaagggat	aaactttcca	ctaggaaaac	tataaggaaa	38340
atcaagaaaa	ggatgatcac	ataaacacag	tggctgttac	ttctactggg	gaagggaagag	38400
ggtatgaact	gagacacaca	gggttggcaa	gtctcctaac	aagaacagaa	caaatacatt	38460
acagtacctt	gaaaacagca	gttaaaattc	taaatgtcaa	gaagaggaaa	atgcacacag	38520
ctgtgtttag	aaaattctca	gtccagcact	gttcataata	gcaaagacat	taacccagggt	38580

ES 2 759 617 T3

tggataaata	aacgatgaca	caggcaattg	cacaatgata	cagacataca	ttcagtatat	38640
gagacattga	tgatgtatcc	ccaaagaaat	gactttaag	agaaaaggcc	tgatatgtgg	38700
tggcactcac	ctccctgggc	atccccggac	aggctgcagg	cacactgtgt	ggcagggcag	38760
gctggtacct	gctggcagct	cctggggcct	gatgtggagc	aggcacagag	ccgtatcccc	38820
ccgaggacat	atacccccaa	ggacggcaca	gttggtagat	tccggagaca	agcaactcag	38880
ccacactccc	aggccagagc	ccgagagggg	cgcccatgca	cagggaggca	gagcccagct	38940
cctccacagc	cagcagcacc	cgtgcagggg	ccgccatctg	gcaggcacag	agcatgggct	39000
gggaggaggg	gcagggcacac	caggcagggg	tggcaccaac	tgaaaattac	agaagtctca	39060
tacatctacc	tcagccttgc	ctgacctggg	cctcacctga	cctggacctc	acctggcctg	39120
gacctacact	ggcctagacc	tcacctctgg	gcttcacctg	agctcggcct	cacctgactt	39180
ggaccttgcc	tgtcctgagc	tcacatgac	tgggcctcac	ctgacctggg	tttcactga	39240
cctgggcttc	acctgacctg	ggcctcatct	gacctgggcc	tcactggcct	ggacctcacc	39300
tggcctgggc	ttcacctggc	ctcaggcctc	atctgcacct	gtcccagggtc	ttgctggaac	39360
ctcagtagca	ctgaggtctg	aggggctcat	ccagggttgc	agaatgactc	tagaacctcc	39420
cacatctcag	ctttctgggt	ggaggcacct	ggtggcccag	ggaatataaa	aagcctgaat	39480
gatgcctgcg	tgatttgggg	gcaatttata	aaccctaaaag	gacatggcca	tgcagcgggt	39540
agggacaata	cagacagata	tcagcctgaa	atggagcctc	agggcacagg	tgggcacgga	39600
cactgtccac	ctaagccagg	ggcagaccgg	agtgtccccc	cagtagacct	gagagcgctg	39660
ggcccacagc	ctccctctgg	tgcctgtcta	cctcctcagg	tcagccctgg	acatcccggg	39720
tttcccagg	cctggcggtg	ggtttggggg	gaggtctgtg	tcactgtggt	attacgattt	39780
ttggagtgg	tattataccc	acagtgtcac	agagtcctac	aaaaaccat	ccttgggaac	39840
cttctgccac	agccctccct	gtggggcacc	gcgcgtgcc	atgttaggat	tttgactgag	39900
gacacagcac	catgggtatg	gtggctaccg	cagcagtgc	gcccgtgacc	caaacacaca	39960
gggcagcagg	cacaacagac	aagcccacaa	gtgaccaccc	tgagctcctg	cctgccagcc	40020
ctggagacca	tgaacagat	ggccaggatt	atcccatagg	tcagccagac	ctcagtccaa	40080
caggtctgca	tcgctgctgc	cctccaatac	cagtccggat	ggggacaggg	ctggcccaca	40140
ttaccatttg	ctgccatocg	gccaacagtc	ccagaagccc	ctccctcaag	gctggggccac	40200
atgtgtggac	cctgagagcc	ccccatgtct	gagttagggc	accaggaagg	tggggctggc	40260
cctgtgcact	gtccctgccc	ctgtgtgtcc	tggcctgcct	ggccctgaca	cctgggcctc	40320
tcctgggtca	tttccaagac	agaagacatt	cccaggacag	ctggagctgg	gagtcctca	40380
tcctgcctgg	ccgtcctgag	tcctgcgcct	ttccaaacct	caccocggga	gccaacagag	40440
gaatcacctc	ccacaggcag	agacaaagac	cttccagaaa	tctctgtctc	tctcccagct	40500
gggcacctc	ttccagggca	gtcctcagtg	atatcacagt	gggaaccac	atctggatcg	40560
ggactgcccc	cagaacacaa	gatggcccac	agggacagcc	ccacagccca	gcccttccca	40620
gacccctaaa	aggcgtccca	ccccctgcat	ctgcccagg	gtcctaaactc	caggaggact	40680
gactcctgca	cacccctcctg	ccagacatca	cctcagcccc	tcctgggaagg	gacaggagcg	40740
cgcaagggtg	agtcagaccc	tcctgcctc	gatggcaggc	ggagaagatt	cagaaaggctc	40800
tgagatcccc	aggacgcagc	accactgtca	atggggggcc	cagacgcctg	gaccagggcc	40860
tgcgtgggaa	aggcctctgg	gcacactcag	gggctttttg	tgaagggtcc	tcctactgtg	40920
tgactacagt	aactaccaca	gtgatgaacc	cagcagcaaa	aactgaccgg	actcccagg	40980
tttatgcaca	cttctccgct	cagagctctc	caggatcaga	agagccgggc	ccaagggttt	41040
ctgccagac	cctcgccctc	tagggacatc	ttggccatga	cagcccatgg	gctgggtgcc	41100
cacacatcgt	ctgccttcaa	acaagggtct	cagagggtctc	tgagggtgacc	tcactgatga	41160
ccacagggtg	cctggccctc	tccccaccag	ctgcaccaga	ccccgtcatg	acagatgccc	41220
cgattccaac	agccaattcc	tggggccagg	aatcgtctga	gacaccagcc	tccttccaac	41280
acctcctgcc	aattgcctgg	attcccaccc	cggttggaat	caagaggaca	gcatccccca	41340
ggctcccaac	aggcaggact	cccacacct	cctctgagag	gcccgtgtgt	tcctgagggc	41400
caggctgcag	acagtccccc	tcacctgcca	ctagacaaat	gcctgtctga	gatgtcccca	41460
cctggaaaat	accactcatg	gagccccccag	ccccagggtac	agctgtagag	agagtctctg	41520
aggcccttaa	gaagtagcca	tgcccagttc	tggcgggacc	ctcggccagg	ctgacaggag	41580
tggacgctgg	agctgggccc	atactgggccc	acataggagc	tcaccagtga	gggcaggaga	41640
gcacatgccg	gggagcaccc	agcctcctgt	tgaccagagg	ccggtcccag	agcccaggag	41700
gctgcagagg	cctctccagg	gggacactgc	gcattgtctg	tccttgagca	gccccccacg	41760
tccccagttc	tggggggccc	tggcacagct	gtctggaccc	tctctattcc	ctgggaagct	41820
cctcctgaca	gccccgcctc	cagttccagg	tgtggttatt	gtcagggggg	gtcagactgt	41880
ggtggataca	gctatggtta	ccacagtgg	gctgcccata	gcagcaacca	ggccaagtag	41940
acaggccctc	gctgtgcagc	cccaggcctc	cagctcacct	gcttctcctg	gggctctcaa	42000
ggctgctggt	ttctgcactc	tcccctctgt	ggggagggtt	ccctcagtg	gagatctgtt	42060

ES 2 759 617 T3

ctcaacatcc	cacggcctca	ttcctgcaag	gaaggccaat	ggatgggcaa	cctcacatgc	42120
cggggctaag	atagggtggg	cagcctggcg	gggacaggac	atcctgctgg	ggatatctgtc	42180
actgtgcta	gtggggcaact	ggctcccaaa	caacgcagtc	cttgccaaaa	tccccacggc	42240
ctccccgcct	aggggctggc	ctgatctcct	gcagtcctag	gaggctgctg	acctccagaa	42300
tggctccgtc	cccagttcca	gggcgagagc	agatcccagg	ccggctgcag	actgggaggc	42360
cacccccctc	ttcccagggt	tcaactgcagg	tgaccagggc	aggaaatggc	ctgaacacag	42420
ggataaccgg	gccatcccc	aacagagtc	acccccctc	gctctgtacc	ccgcaccccc	42480
caggccagcc	catgacatcc	gacaacccca	caccagagtc	actgccccgt	gctgcccctag	42540
ggaggacccc	tcagccccc	cctgtgtctag	aggactgggg	aggacaggac	acgccctctc	42600
cttatgggtc	ccccacctgg	ctctggctgg	gacccctggg	gtgtggacag	aaaggacgct	42660
tgcctgattg	gccccagga	gcccagaact	tctctccagg	gaccccagcc	cgagcaccoc	42720
cttaccagc	acccagccct	gccccctctc	cctctgtctc	tctctctatc	accccatggg	42780
aatccagaat	ccccaggaag	ccatcaggaa	gggtctgagg	aggaaagtgg	gccactgcac	42840
caccaggcag	gaggctctgt	ctttgtgaac	ccagggaggt	gccagcctcc	tagagggtat	42900
ggtccaccct	gcctatggct	cccacagtgg	caggctgcag	ggaaggacca	gggacgggtg	42960
gggggagggc	tcaggggccc	gcggtgtctc	catcttggtg	gagcctatct	ctctcaccca	43020
cggactcgcc	cacctcctct	tcacctctgg	cacacgtcgt	ccacaccatc	ctaagtccca	43080
cctacaccag	agccggcaca	gccagtgcag	acagaggctg	gggtgcaggg	ggggccgactg	43140
ggcagcttcg	gggagggagg	aatggaggaa	ggggagtcca	gtgaagaggc	ccccctcccc	43200
tgggtccagg	atcctcctct	gggaccccc	gatcccatcc	cctccaggct	ctgggaggag	43260
aagcaggatg	ggagaatctg	tgcgggaccc	tctcacagtg	gaatacctcc	acagcggctc	43320
aggccagata	caaaagcccc	tcagttagcc	ctccactgca	gtgctggggc	tggggcgagc	43380
cgctcccaca	caggatgaac	ccagcacccc	gaggatgtcc	tgccaggggg	agctcagagc	43440
catgaaggag	caggatatgg	gacccccgat	acaggcacag	acctcagctc	cattcaggac	43500
tgccacgtcc	tgccttggga	ggaacccctt	tctctagtcc	ctgcaggcca	ggaggcagct	43560
gactcctgac	ttggacgcct	attccagaca	ccagacagag	gggcaggccc	cccagaacca	43620
gggatgagga	cgccccgtca	aggccagaaa	agaccaagtt	gcgctgagcc	cagcaaggga	43680
aggtcccaaa	acaaaccagg	aagtttctga	aggtgtctgt	gtcacagtgg	agtatagcag	43740
ctcgtcccac	agtgcacact	gccaggccag	aaaccccatc	ccaagtcagc	ggaatgcaga	43800
gagagcagg	aggacatgtt	taggatctga	ggccgcacct	gacacccagg	ccagcagacg	43860
tctcctgtcc	acggcacccct	gccatgtcct	gcatttctgg	aagaacaagg	gcaggctgaa	43920
gggggtccag	gaccaggaga	tgggtccgct	ctacccagag	aaggagccag	gcaggacaca	43980
agccccctcc	ccattgaggc	tgacctgccc	agagggctcct	ggggccaccc	aacacaccgg	44040
ggcggaatgt	gtgcaggcct	cgggtctctgt	gggtgttccg	ctagctgggg	ctcacagtgc	44100
tcaccccaca	cctaaaacga	gccacagcct	ccggagcccc	tgaaggagac	cccgcccaca	44160
agcccagccc	cccccagga	ggcccagag	cacagggcgc	cccgctggat	tctgaacagc	44220
cccagatcac	agtgggtata	actggaacta	ccactgtgag	aaaagcttcg	tccaaaacgg	44280
tctcctggcc	acagtccggag	gccccgcag	agaggggagc	agccacccca	aacccatgtt	44340
ctgcgggtc	ccatgacccc	gtgcacctgg	agccccacgg	tgccccact	ggatgggagg	44400
acaagggccg	ggggctccgg	cgggtcgggg	caggggcttg	atggcttctc	tctgcctgtg	44460
ccccattgcc	cctggctgga	gttgacctt	ctgacaagtg	tctcagaga	gtcagggatc	44520
agtggcacct	cccaacatca	accccagca	gcccaggcac	aaaccccaca	tccagggccca	44580
actccaggaa	cagagacacc	ccaataccct	gggggacccc	gacctgatg	actcccgtcc	44640
catctctgtc	cctcacttgg	ggcctgtctg	ggggcgagca	cttgggagca	aactcaggct	44700
taggggacac	cactgtgggc	ctgacctcga	gcaggccaca	gaccttccc	tctgtccctg	44760
gtgcagcaca	gactttgggg	tctgggcagg	gaggaaactc	tggcaggtea	ccaagcacag	44820
agcccccagg	ctgaggtggc	cccaggggga	accccagcag	gtggcccact	accttctctc	44880
ccagctggac	cccattgtct	cccgaagata	gggtgtccat	ccaaggcagg	tcttccatgg	44940
agcccccttc	aggctcctct	ccagacccca	ctgggcctca	gtccccactc	taggaatgca	45000
gccaccacgg	gcacaccagg	cagcccaggc	ccagccaccc	tgcagtggcc	aagcccacac	45060
cctggaggag	agcaggggtg	gtctgggagg	ggctgggtct	cccaccccca	ccccacctg	45120
cacaccccac	ccacccttgc	ccgggcccc	tcagggagg	tcagagcccc	catgggatat	45180
ggacttaggg	tctcactcac	gcacctcccc	tcttgggaga	aggggtctca	tgccagatc	45240
ccccagcag	cgctgggtcac	aggtagaggc	agtggcccca	ggggcaccct	gacctggccc	45300
ctcaggctcc	tctagccctg	gctgcccctg	tgtccctggg	aggcctgggc	tccaccagac	45360
cacaggtcta	gggcaccgcc	cacactgggg	ccgcccacac	acagctcaca	ggaagaagat	45420
aagctccaga	cccccaggcc	cgggacctgc	cttgctgcta	cgacttctct	ccccagacct	45480
cgttgccctc	ccccgtccac	ttacacacag	gccagggaagc	tgttcccaca	cagaccaacc	45540

ES 2 759 617 T3

ccagacgggg	accacctggc	actcaggtca	ctgccatttc	cttctccatt	cacttccaat	45600
gcctctgtgc	ttcctccctc	ctccttccct	cgggggagca	ccctgtgcag	ctcctccctg	45660
cagtccacac	cctggggaga	cccgacctg	cagcccacac	cctggggaga	cctgacctc	45720
ctccagccct	ttctcccccg	ctgctcttgc	caccacacaa	gacagccctg	gggtcctgtc	45780
cctacagccc	cccccagtt	ctctacctag	acccgtcttc	ctccctctaa	acacctctcc	45840
caggccaacc	ctacacctgc	aggccctccc	ctccactgcc	aaagaccctc	agtttctcct	45900
gcctgtgccc	acccccgtgc	tcctcctgcc	cacagctcga	gctcttccct	tcctagggcc	45960
cctgagggat	ggcattgacc	gtgccctcgc	accacacac	tgcccatgcc	ctcacattcc	46020
tcctggccac	tcagacccca	ctccctctc	aggcctggct	ctgggtatttc	tgggacaaaag	46080
ccttacccaa	gtctttccca	tgcaggcctg	ggcccttacc	ctcactgccc	ggttacaggg	46140
cagcctccctg	tgcacagaag	cagggaagctc	agcccttcca	caggcagaag	gcactgaaag	46200
aaatcggcct	ccagcgcctt	gacacacgtc	tgctgtgtgc	tcctactgcc	cgcacctgca	46260
gggaggctcg	gcactccctc	taaagacgag	ggatccaggc	agcagcatca	caggagaatg	46320
cagggtctacc	agacatccca	gtcctctcac	aggcctctcc	tgggaagaga	cctgaagacg	46380
cccagtcac	ggagtctaac	accaaaccctc	cctggaggcc	gatgggtagt	aacggagtca	46440
ttgccagacc	tggaggcagg	ggagcagtga	gcccagagcc	acaccatagg	gccagaggac	46500
agccactgac	atcccaagcc	actcactggt	ggtcccacaa	caccccatgg	aaagaggaca	46560
gaccacacagt	cccacctgga	ccagggcaga	gactgctgag	accagcacc	agaaccaacc	46620
aagaaacacc	aggcaacagc	atcagagggg	gctctggcag	aacagaggag	gggagggtctc	46680
cttcaccagc	aggcgcttcc	cttgaccgaa	gacaggatcc	atgcaactcc	cccaggacaa	46740
aggaggagcc	ccttgttcag	cactgggctc	agagtccctc	ccaagacacc	cagagtctca	46800
gacaaaaacc	ccctggaatg	cacagtctca	caggagagc	cagccagagc	cagcaagatg	46860
gggtcagtg	acccccgcag	ggacaggagg	atthtgtggg	ggctcgtgtc	actgtgagga	46920
tattgtacta	atgggtgtatg	ctataccccc	agtgcacacg	ccccattccc	aaagccctac	46980
tgcaaacgca	ttccacttct	ggggctgagg	ggctggggga	gcgtctggga	aatagggtctc	47040
aggggtgtcc	atcaatgccc	aaaacgcacc	agactccctc	ccatacatca	caccaccag	47100
ccagcgagca	gagtaaaccag	aaaatgagaa	gcaagctggg	gaagcttgca	caggccccc	47160
ggaaagagct	ttggcggggtg	tgtaagaggg	gatgcgggca	gagcctgagc	agggcctttt	47220
gctgtttctg	ctttcctgtg	cagagagttc	cataaactgg	tgttcgagat	caatggctgg	47280
gagtgagccc	aggaggacag	cgtgggaaga	gcacagggaa	ggaggagcag	ccgtatcct	47340
acactgtcat	ctttcgaaag	tttgccctgt	gccacactg	ctgcatcatg	ggatgcttaa	47400
cagctgatgt	agacacagct	aaagagagaa	tcagttagat	ggatttgagc	cacagatctg	47460
aataaattct	ccagaatgtg	gagcagcaca	gaagcaagca	cacagaaagt	gcctgatgca	47520
aggacaaaagt	tcagtgggca	ccttcaggca	ttgctgctgg	gcacagacac	tctgaaaagc	47580
cctggcagga	actccctgtg	acaaagcaga	accctcaggc	aatgccagcc	ccagagccct	47640
ccctgagagc	ctcatgggca	aagatgtgca	caacaggtgt	ttctcatagc	cccaaactga	47700
gagcaaaagca	aacgtccatc	tgaaggagaa	caggcaata	aacgatggca	ggttcatgaa	47760
atgcaaaacc	agacagccac	aagcacaaaa	gtacagggtt	ataagcgact	ctggttgagt	47820
tcatgacaat	gctgagtaat	tggagtaaca	aagtaaaactc	caaaaaatac	tttcaatgtg	47880
atthtcttcta	aataaaattt	acaccctgca	aatgaactg	tcttcttaag	ggatacattt	47940
ccagtttaga	aaaccataaa	gaaaaccaag	aaaaggatga	tcacataaac	acagtgtgtg	48000
ttacttctgc	tggggaagga	agagggtatg	aactgagata	cacagggtgg	gcaagtctcc	48060
taacaagaac	agaacgaata	cattacagta	ccttgaaaac	agcagttaaa	cttctaaatt	48120
gcaagaagag	gaaaatgcac	acagttgtgt	ttagaaaatt	ctcagtcacg	cactgttcat	48180
aatagcaaag	acattaacc	aggtcggata	aataagcgat	gacacaggca	attgcacaat	48240
gatacagaca	tatatttagt	atatgagaca	tcgatgatgt	atccccaaat	aaacgacttt	48300
aaagagataa	agggctgatg	tgtggtggca	ttcacctccc	tgggatcccc	ggacagggtg	48360
caggctcact	gtgcagcagg	gcaggcgggt	acctgctggc	agttcctggg	gcctgatgtg	48420
gagcaagcgc	agggccatat	atcccggagg	acggcacagt	cagtgaattc	cagagagaag	48480
caactcagcc	acactcccca	ggcagagccc	gagagggacg	cccacgcaca	gggaggcaga	48540
gcccagcacc	tcgcagccca	gcaccacctg	cgcacgggcc	accaccttgc	aggcacagag	48600
tgggtgctga	gaggaggggc	agggacacca	ggcagggtga	gcacccagag	aaaactgcag	48660
acgctccaca	catccacctc	agcctccctc	gacctggacc	tcactggcct	gggcctcact	48720
taacctgggc	ttcacctgac	cttggcctca	cctgacttgg	acctgcctg	tcccaagctt	48780
tacctgacct	gggcctcaac	tcacctgaac	gtctcctgac	ctgggtttta	cctgtcctgg	48840
aactcacctg	gccttggtct	ccctgacct	ggacctcatc	tggcctgggc	ttcacctggc	48900
ctgggcctca	cctgacctgg	acctcatctg	gcctggacct	cacctggcct	ggacttcacc	48960
tggcctgggc	ttcacctgac	ctggacctca	cctggcctcg	ggcctcaact	gcacctgctc	49020

caggtcttgc	tggagcctga	gtagcactga	gggtgcagaa	gctcatccag	ggttggggaa	49080
tgactctaga	agtctcccac	atctgacctt	tctgggtgga	ggcagctggt	ggccctggga	49140
atataaaaat	ctccagaatg	atgactctgt	gatttgtggg	caacttatga	acccgaaagg	49200
acatggccat	ggggtgggta	gggacatagg	gacagatgcc	agcctgaggt	ggagcctcag	49260
gacacaggtg	ggcacggaca	ctatccacat	aagcgaggga	tagacccgag	tgtcccaca	49320
gcagacctga	gagcgctggg	cccacagcct	ccctcagag	ccctgctgcc	tcctccggtc	49380
agccctggac	atcccaggtt	tcccaggcc	tggcggtagg	tttagaatga	ggtctgtgtc	49440
actgtggtat	tacgatattt	tgactgggta	ttataaccac	agtgtcacag	agtccatcaa	49500
aaacccatgc	ctggaagctt	cccgccacag	ccctcccat	ggggccctgc	tgccctctca	49560
ggtcagcccc	ggacatcccc	ggtttcccca	ggctggcg	taggtttggg	gtgaggtctg	49620
tgtcactgtg	gtattactat	ggttcgggga	gttattataa	ccacagtgtc	acagagtcca	49680
tcaaaaaccc	atccctggga	gcctcccgcc	acagccctcc	ctgcagggga	ccggtacgtg	49740
ccatgttagg	attttgatcg	aggagacagc	accatgggta	tgggtggctac	cacagcagtg	49800
cagcctgtga	cccaaaccgg	cagggcagca	ggcacgatgg	acaggccctg	gactgaccac	49860
gctgggctcc	agcctgccag	ccctggagat	catgaaacag	atggccaagg	tcaccctaca	49920
ggtcatccag	atctggctcc	gaggggtctg	catcgtctgt	gcccctccaa	cgccagtcca	49980
aatgggacag	ggacggcctc	acagcaccat	ctgctgccat	caggccagcg	atcccagaag	50040
ccctccctc	aaggctgggc	acatgtgtgg	acactgagag	ccctcatatc	tgagttaggg	50100
caccaggagg	gaggggctgg	ccctgtgcac	tgtccctgcc	cctgtgggtc	ctggcctgcc	50160
tggcctgac	acctgagcct	ctcctgggtc	atttccaaga	cagaagacat	tccttgggag	50220
agccggagct	gggcgtcgtc	catcctgccc	ggcgtcctg	agtccctgtc	atttccagac	50280
ctcaccgggg	aagccaacag	aggactcgcc	tcccacattc	agagacaaag	aaccttccag	50340
aaatccctgc	ctctctcccc	agtggacacc	ctcttccagg	acagtcccca	gtggcatcac	50400
agcggcctga	gatccccagg	acgcagcacc	gctgtcaata	ggggcccca	atgcctggac	50460
cagggcctgc	gtgggaaagg	cctctggcca	cactcgggct	ttttgtgaag	ggccctcctg	50520
ctgtgtgact	acagtaacta	ccatagtgat	gaaccacagt	gcaaaaactg	gctggaaacc	50580
caggggctgt	gtgcacgcct	cagcttggag	ctctccaggga	gcacaagagc	cgggcccaag	50640
gatttgtgcc	cagaccctca	gcctctaggg	acacctgggt	catctcagcc	tgggctgggt	50700
ccctgcacac	catcttccct	caaatagggg	cttcagaggg	ctctgaggtg	acctcactca	50760
tgaccacagg	tgacctggcc	cttccctgcc	agctatacca	gacctgtctc	tgacagatgc	50820
ccgattcca	acagccaatt	cttgggacct	tgaatagctg	tagacaccag	ctcattcca	50880
gtacctcctg	ccaattgcct	ggattcccat	cctggctgga	atcaagaagg	cagcatccgc	50940
caggctccca	acaggcagga	ctcccgca	ccctcctctg	agaggccgct	gtgttcogca	51000
gggccaggcc	ctggacagtt	ccctcacct	gccactagag	aaacacctgc	cattgtctgc	51060
cccacctgga	aaagaccact	cgtggagccc	ccagcccag	gtacagctgt	agagacagtc	51120
ctcgaggccc	ctaagaagga	gccatgccc	gttctgccgg	gacctctggc	caggccgaca	51180
ggagtggacg	ctggagctgg	gcccacactg	ggccacatag	gagctcacca	gtgagggcag	51240
gagagcacat	gcccggggagc	acccagcctc	ctgctgacca	gaggcccgct	ccagagccca	51300
ggaggctgca	gaggcctctc	cagggagaca	ctgtgcatgt	ctggtacctc	agcagcccc	51360
cagtcacca	gtcctggggg	ccctgggtc	agctgtctgg	gcccctccctg	ctccctggga	51420
agctcctcct	gacagccccg	cctccagttc	caggtgtggt	tattgtcagg	cgatgtcaga	51480
ctgtggtgga	tatagtggct	acgattacca	cagtgtgtcc	gcccatagca	gcaaccaggc	51540
caagtagaca	ggccccctgct	gcccagcccc	aggcatccac	ttcacctgct	tctcctgggg	51600
ctctcaaggc	tgctgtctgt	cctctggccc	tctgtgggga	gggttccctc	agtgggaggt	51660
ctgtgtccca	gggcagggat	gatttgagata	gaaatcaaag	gctggcaggg	aaaggcagct	51720
tccgcctctg	agagggtgcag	gcagcaccac	ggagccacgg	agtcacagag	ccacggagcc	51780
ccatttgtgg	gcatttgaga	gtgctgtgcc	ccggcgaggc	ccagccctga	tggggaagcc	51840
tgtcccatcc	cacagccccg	gtcccacggg	cagcgggcac	agaagctgcc	aggttgtcct	51900
ctatgatcct	catccctcca	gcagcatccc	ctccacagtg	gggaaactga	ggcttggagc	51960
accacccggc	cccctggaaa	tgaggctgtg	agccagaca	gtggggccag	agcactgtga	52020
gtaccccggc	agtacctggc	tgcagggatc	agccagagat	gccaaacctc	gagtgcaccg	52080
cctacaggag	gtaccggccc	caccaggcc	actcgattaa	tgtccaaccc	ctgcctctgg	52140
agacctcttc	cagtaccacc	agcagctcag	cttctcaggg	cctcatccct	gcaagggaagg	52200
tcaagggtctg	ggcctgccag	aaacacagca	ccctccctag	ccctggctaa	gacagggtgg	52260
gcagacggct	gtggacggga	catattgtctg	gggcatttct	cactgtcact	tctgggtggg	52320
agctctgaca	aaaacgcaga	ccctgccaaa	atccccactg	cctcccgcta	ggggctggcc	52380
tggaatcctg	ctgtcctagg	aggetgtctga	cctccaggat	ggctccgtcc	ccagttccag	52440
ggcgagagca	gatccccaggc	aggetgtagg	ctgggaggcc	acccctgcc	ttgccggggg	52500

tgaatgcagg	tgcccaaggc	aggaaatggc	atgagcacag	ggatgaccgg	gacatgcccc	52560
accagagtgc	gcccccttcc	gtctctgcacc	ctgcaccccc	caggccagcc	cacgacgtcc	52620
aacaactggg	cctgggtggc	agccccaccc	agacaggaca	gaccagcac	cctgaggagg	52680
tcttgccagg	gggagctaag	agccatgaag	gagcaagata	tggggccccc	gatacaggca	52740
cagatgtcag	ctccatccag	gaccacccag	cccacaccc	gagaggaacg	tctgtctcca	52800
gcctctgcag	gtcgggaggc	agctgacccc	tgacttggac	ccctattcca	gacaccagac	52860
agaggcgag	gccccccaga	accagggttg	agggacgccc	cgtaaaagcc	agacaaaacc	52920
aaggggtgtt	gagcccagca	agggaaaggcc	cccaaacaga	ccaggagggtt	tctgaagggtg	52980
tctgtgtcac	agtgggggat	agcagcagct	ggtaccacag	tgacactcac	ccagccagaa	53040
accccatcc	aagtcagcgg	aagcagagag	agcagggagg	acacgttttag	gatctgagac	53100
tgacactgac	acccaggcca	gcagacgtct	ccccccaggg	gcaccccacc	ctgtcctgca	53160
tttctgcaag	atcagggggc	gcctgagggg	gggtctaggg	tgaggagatg	gggtccctgt	53220
acaccaagga	ggagttaggc	aggtcccgag	cactctcccc	attgaggctg	acctgcccag	53280
agagtccctg	gcccccccca	cacaccgggg	cggaatgtgt	gcaggccctcg	gtctctgtgg	53340
gtgttccgct	agctggggct	cacagtgtct	acccacacc	taaaatgagc	cacagcctcc	53400
ggagcccccg	caggagaccc	cgcccacaag	ccagccccc	acccaggagg	cccagagact	53460
cagggcgccc	cgtcggatcc	cgaacagccc	cgagtcacag	cggttataac	cggaaaccacc	53520
actgtcagaa	tagctacgtc	aaaaactgtc	cagtggccac	tgccggaggc	cccgccagag	53580
agggcagcag	ccactctgat	cccattgtct	gcccgtccc	atgaccccca	gcacgaggag	53640
ccccacagt	tccccactgg	atgggaggac	aagagctggg	gattccggcg	ggctggggca	53700
ggggcttgat	cgcctccttc	tgccgtggct	ccagtcccc	tggttgagg	tgaccctct	53760
gacaagtgtc	ctcagagaga	caggcatcac	cggcgccctc	caacatcaac	cccaggcagc	53820
acaggcacia	acccacatc	cagagccaac	tcaggagca	gagacacccc	aataccctgg	53880
gggaccccg	ccctgatgac	ttcccactgg	aattcgccgt	agagtccacc	aggaccaaag	53940
acctgccc	tgctctgtc	cctcactcag	gacctgtgc	cgggcgaggc	cttgggagca	54000
gacttgggct	taggggacac	cagtgtgacc	ccgaccttga	ccaggacgca	gacctttcct	54060
tcttttccct	gggcagcaca	gactttgggg	tctgggcccag	gaggaaacttc	tggcaggctcg	54120
ccaagcacag	aggccacagg	ctgagggtggc	cctggaaaga	cctccaggag	gtggccactc	54180
cccttccctc	cagctggacc	ccatgtcctc	cccaagataa	gggtgccatc	caaggcaggt	54240
gtccttgg	gccccattca	gactcctccc	tggaacccac	tgggcctcag	tcccagctct	54300
ggggatgaag	ccaccacaag	cacaccaggc	agccagggcc	cagccaccct	gcagtgcaca	54360
agcacacact	ctggagcaga	gcagggtgcc	tctgggaggg	gctgagctcc	ccaccccacc	54420
cccactgca	cacccacccc	acccctgcc	agcggctctg	caggagggtc	agagccccc	54480
atgggggatg	gacttagggg	ctcactcacg	tggtcccat	catgagtga	ggggcctcaa	54540
gcccagggtc	ccacagcagc	gcctgtcgca	agtggaggca	gaggcccgag	ggccaccctg	54600
acctggctcc	tgagggttcc	gcagcccagg	ctgcctgtct	gtccctggga	ggcctgggct	54660
ccaccagacc	acagggtccag	ggcaccgggt	gcaggagcca	ccacacaca	gctcacagga	54720
agaagataag	ctccagaccc	ccagggccag	aacctgcctt	cctgctactg	cttccctgcc	54780
cagacctggg	cgccctcccc	cgtccactta	cacacaggcc	aggaagctgt	tcccacacag	54840
aacaacccca	aaccaggacc	gcctggcact	caggtggctg	ccatttccct	ctccatttgc	54900
tcccagcgcc	tctgtcctcc	ctggttccct	cttcggggga	acagcctgtg	cagccagctc	54960
ctgcagccca	caccctgggg	agacccaacc	ctgcctgggg	cccttccaac	cctgtctctc	55020
ttactgccc	cccagaaaac	tctggggctc	tgccctgca	gtccctaccc	tggtctccac	55080
ccagacccct	gtgtatcact	ccagacaccc	ctcccaggca	aacctgcac	ctgcaggccc	55140
tgctctcttc	tgctcgtaga	gcctcagttt	ctccccctg	tgcccacacc	ctacctctc	55200
ctgcccacaa	ctctaaactct	tcttctcctg	gagccctga	gccatggcat	tgacctgccc	55260
ctcccaccac	ccacagccca	tgccctcacc	ttctcctgg	ccactccgac	ccgccccct	55320
ctcaggccaa	gccttggtat	ttccaggaca	aaggctcacc	caagtctttc	ccaggcaggc	55380
ctgggctctt	gcctcactt	cccggttaca	cgggagcctc	ctgtgcacag	aagcagggag	55440
ctcagccctt	ccacaggcag	aaggcactga	aagaaatcgg	cctccagcac	cttgacacac	55500
gtccgcccgt	gtctctcact	gcccgcacct	gcagggaggc	tccgcactcc	ctctaaagac	55560
aagggatcca	ggcagcagca	tcacgggaga	atgcagggct	cccagacatc	cagtcctctc	55620
cacaggcctc	tcttggaag	agacctgcag	gcaccaccaa	acagccacag	aggctgctgg	55680
atagtaactg	agtcaatgac	cgacctggag	ggcaggggag	cagtgagccg	gagccatac	55740
cataggggaca	gagaccagcc	gctgacatcc	cgagctcctc	aatgggtggcc	ccataacaca	55800
cctaggaaac	ataacacacc	cacagcccca	cctggaaacag	ggcagagact	gctgagcccc	55860
cagcaccagc	cccaagaaac	accaggcaac	agtatcagag	ggggctcccc	agaaagagag	55920
gaggggagat	ctccttcacc	atcaaatgct	tcccttgacc	aaaaacaggg	tccacgcaac	55980

ES 2 759 617 T3

tccccagga	caaaggagga	gccccctata	cagcactggg	ctcagagtcc	tctctgagac	56040
accctgagtt	tcagacaaca	accogctgga	atgcacagtc	tcagcaggag	aacagacca	56100
agccagcaaa	agggacctcg	gtgacaccag	tagggacagg	aggattttgt	gggggctcgt	56160
gtcactgtga	ggatattgta	gtgggtggtag	ctgctactcc	cacagtgaca	cagacccatt	56220
cccaaagccc	tactgcaaac	acacccactc	ctggggctga	ggggctgggg	gagcgtctgg	56280
gaagttaggt	ccaggggtgt	ctatcaatgt	ccaaaatgca	ccagactccc	cgccaaacac	56340
caccccacca	gccagcgagc	agggtaaaaca	gaaaatgaga	ggctctggga	agcttgacac	56400
ggccccaagg	aaagagcttt	ggcgggtgtg	caagagggga	tgcaggcaga	gcctgagcag	56460
ggccttttgc	tgtttctgct	ttcctgtgca	gagagtcca	taaaactggtg	ttcaagatca	56520
gtggctggga	atgagcccag	gagggcagca	tgtgggaaga	gcacagggaa	ggaggagcag	56580
ccgctatcct	acactgtcat	ctttcaaaag	tttgccctgt	gaccacacta	ttgcatcatg	56640
ggatgcttaa	gagctgatgt	agacacagct	aaagagagaa	tcagtggatg	gaatttgacg	56700
catagatctg	aataaactct	ccagaatgtg	gagcagtaca	gaagcaaaca	cacagaaagt	56760
gcctgatgca	aggacaaagt	tcagtgggca	ccttcaggca	ttgctgctgg	gcacagacac	56820
tctgaaaagc	cttggcagga	tctccctgcg	acaaagcaga	accctcaggg	aatgccagcc	56880
ccagagccct	ccctgagagc	gtcatgggga	aagatgtgca	gaacagctga	ttatcataga	56940
ctcaaactga	gaacagagca	aacgtccatc	tgaagaacag	tcaaataagc	aatggtaggt	57000
tcattgcaatg	caaaccacaga	cagccagggg	acaacagtag	agggctacag	gcggcctttgc	57060
ggttgagttc	atgacaatgc	tgagtaattg	gagtaacaga	ggaaagccca	aaaaataactt	57120
ttaatgtgat	ttcttctaaa	taaaatttac	accaggcaaa	atgaactgtc	ttcttaagggt	57180
ataaactttc	ccctggaaaa	actacaagga	aaattaagaa	aacgatgac	acataaacac	57240
agttgtggtt	acttctactg	gggaaggaag	agggatgag	ctgagacaca	cagagtcggc	57300
aagtctccaa	gcaagcacag	aacgaatata	ttacagtacc	ttgaatacag	cagttaaact	57360
tctaaatcgc	aagaacagga	aatgcacac	agctgtgttt	agaaaattct	cagtcacagca	57420
ctattcataa	tagcaaagac	attaacccag	gttgataaaa	taaagtatga	cacaggcaat	57480
tgcacaatga	tacagacata	catttagtac	atgagacatc	gatgatgtat	cccaaagaa	57540
atgactttaa	agagaaaagg	cctgatgtgt	ggtggcactc	acctccctgg	gatccccgga	57600
caggttgacg	gcacactgtg	tggcagggca	ggctggtaca	tgctggcagc	tcctggggcc	57660
tgatgtggag	caagcgcagg	gctgtatacc	ccaaggatg	gcacagtcag	tgaattccag	57720
agagaagcag	ctcagccaca	ctgcccaggc	agagcccag	agggacgccc	acgtacaggg	57780
aggcagagcc	cagctcctcc	acagccacca	ccactgtgc	acgggcccac	accttgacgg	57840
cacagagtgg	gtgctgagag	gaggggcagg	gacaccaggc	agggtgagca	cccagagaaa	57900
actgcagaag	cctcacacat	ccacctcagc	ctccctgac	ctggacctca	cctggtctgg	57960
acctcacctg	gcctgggcct	cacctgacct	ggacctcacc	tggcctgggc	ttcacctgac	58020
ctggacctca	cctggcctcc	ggcctcacct	gcacctgtct	caggtcttgc	tggaaacctga	58080
gtagcactga	ggctgcagaa	gctcatccag	ggttggggaa	tgactctgga	actctcccac	58140
atctgacctt	tctgggtgga	ggcatctggt	ggccctggga	atataaaaag	ccccagaatg	58200
gtgcctgcgt	gatttggggg	caatttatga	acccgaaaag	acatggccat	ggggtgggta	58260
gggacatagg	gacagatgcc	agcctgaggt	ggagcctcag	gacacagttg	gacgcggaca	58320
ctatccacat	aagcagggga	cagacccag	tgttcttgca	gtagacctga	gagcgtctgg	58380
cccacagctc	ccctcgggtg	ccctgctgcc	tcctcaggtc	agccctggac	atcccggtt	58440
tccccagccc	agatggtagg	tttgaagtga	ggtctgtgtc	actgtggtat	tatgattacg	58500
tttgggggag	ttatcgttat	acccacagca	tcacacggtc	catcagaaac	ccatgccaca	58560
gcctccccc	caggggacgg	ccgctgcca	tgttacgatt	ttgatcgagg	acacagcgcc	58620
atgggtatgg	tggctaccac	agcagtgcag	ccatgaccc	aaacacacag	ggcagcaggc	58680
acaatggaca	ggcctgtgag	tgacctgct	gggtccagc	ccgccagccc	cggagaccat	58740
gaaacagatg	gccaaagtca	ccccacagtt	cagccagaca	tggctccgtg	gggtctgcat	58800
cgtgctgcc	ctctaacacc	agcccagatg	gggacaaggc	caaccccaca	ttaccatctc	58860
ctgctgtcca	cccagtggtc	ccagaagccc	ctccctcatg	gctgagccac	atgtgtgaac	58920
cctgagagca	ccccatgtca	gagtaggggc	agcagaaggg	cggggctggc	cctgtgcact	58980
gtccttgac	ccatggctcc	tcgctgctc	ggccttgaca	cctgagcctc	ttctgagtc	59040
tttctaagt	agaagacatt	ccgggggaca	gcggagctg	ggcgtcgtc	atcccgccg	59100
gcgctcctga	gtcctgcttg	tttccagacc	tcaccaggga	agccaacaga	ggactcacct	59160
cacacagtca	gagacaaaga	accttcacaga	aatccctgtc	tcactcccca	gtgggcacct	59220
tcttccagga	cattcctcgg	tcgcatcaca	gcaggcaccc	acatctggat	caggacggcc	59280
cccagaacac	aagatggccc	atggggacag	ccccacaacc	caggccttcc	cagaccccta	59340
aaaggcgtcc	caccccctgc	acctgcccc	gggctaaaaa	tccaggaggg	ttgactcccg	59400
cataccctcc	agccagacat	cacctcagcc	ccctcctgga	ggggacagga	gcccgggagg	59460

ES 2 759 617 T3

gtgagtcaga	cccacctgcc	ctcgatggca	ggcggggaag	attcagaaag	gcctgagatc	59520
cccaggacgc	agcaccactg	tcaatggggg	ccccagacgc	ctggaccagg	gcctgcgtgg	59580
gaaaggccgc	tgggcacact	caggggcttt	ttgtgaaggc	ccctcctact	gtgtgactac	59640
ggtgactacc	acagtgatga	aactagcagc	aaaaactggc	cggacaccca	gggaccatgc	59700
acactttctca	gcttgagct	ctccaggacc	agaagagtca	ggtctgaggg	tttgtagcca	59760
gacctctggc	ctctagggac	accctggcca	tcacagcggg	tgggctggtg	ccccacatgc	59820
catctgctcc	aaacaggggc	ttcagagggc	tctgaggtga	cttcactcat	gaccacaggt	59880
gccttgcccc	cttccccgcc	agctacaccg	aacctgtccc	caacagctgc	cccagttcca	59940
acagccaatt	cctggggccc	agaattgctg	tagacaccag	cctcgttcca	gcacctcctg	60000
ccaattgccc	ggattcacat	cctggctgga	atcaagaggg	cagcatccgc	caggctccca	60060
acaggacagg	ctcccgacac	ccctcctctg	agaggccgct	gtgttccgca	gggcccagcc	60120
ctggacagtt	cccttcacct	gccactagag	aaacacctgc	cattgtcgtc	cccacctgga	60180
aaagaccact	cgtggagccc	ccagccccag	gtacagctgt	agagagactc	cccaggggat	60240
ctaagaagga	gccatgcgca	gttctgcccg	gacctcggc	caggccgaca	ggagtggaca	60300
ctggagctgg	gcccacactg	ggccacatag	gagctcacca	gtgagggcag	gagagccat	60360
gcccggggagc	acccagcctc	ctgctgacca	gaggcccgtc	ccagagccca	ggaggctgca	60420
gaggcctctc	caggggggaca	ctgtgcatgt	ctggtccctg	agcagccccc	cacgtcccca	60480
gtcctggggg	cccctggcac	agctgtctgg	acctccctg	ttccctggga	agctcctcct	60540
gacagccccg	cctccagttc	caggtgtggt	tattgtcagg	gggtgtcaga	ctgtggtgga	60600
tacagctatg	gttaccacag	tggctgtgce	catagcagca	accaggccaa	gtagacaggc	60660
ccctgctgtg	cagccccagg	cctccacttc	acctgcttct	cctggggctc	tcaaggctac	60720
tgttgtctgt	actctgccct	ctgtggggag	ggttccctca	gtgggaggtc	tgttctcaac	60780
atcccagggc	ctcatgtctg	cacggaaggc	caatggatgg	gcaacctcac	atgccgcggc	60840
taagataggg	tgggcagcct	ggcggggggc	agtacatact	gctgggggtg	ctgtcactgt	60900
gcctagtggg	gcactggctc	ccaaacaacg	cagtcctcgc	caaaatcccc	acagcctccc	60960
ctgctagggg	ctggcctgat	ctcctgcagt	cctaggaggc	tgctgacctc	cagaatgtct	61020
ccgtccccag	ttccagggcg	agagcagatc	ccaggccggc	tgcagactgg	gaggccaccc	61080
cctccttccc	agggttcact	ggaggtgacc	aaggtaggaa	atggccttaa	cacagggatg	61140
actgcgccat	cccccaacag	agtcagcccc	ctcctgctct	gtacccccga	ccccccaggc	61200
cagtcacaga	aaaccagggc	cccacatcag	agtcactgcc	tggccccggc	ctggggcgga	61260
ccctcagccc	cccaccctgt	ctagaggact	tggggggaca	ggacacaggc	cctctcctta	61320
tggttccccc	acctgcctcc	ggccgggacc	cttggggtgt	ggacagaaag	gacacctgcc	61380
taattggccc	ccagggaacc	agaacttctc	tccagggacc	ccagcccag	caccccccta	61440
cccaggaccc	agccctgccc	ctcctccctc	ctgctctcct	ctcatcacc	catgggaatc	61500
cggtatcccc	aggaagccat	caggaagggc	tgaaggagga	agcggggccg	tgcaccaccg	61560
ggcaggaggc	tccgtcttcg	tgaacccagg	gaagtgccag	cctcctagag	ggtatggtcc	61620
accttgccctg	gggctcccac	cgtggcaggc	tgcggggaag	gaccagggac	ggtgtggggg	61680
agggtcagg	gccctgcccg	tgtcctccca	tcttcgggtga	gcctccccct	tcaccacacc	61740
tcccgcccac	ctcctctcca	ccttggtctg	acgtcttcca	caccatcctg	agtcttacct	61800
acaccagagc	cagcaaagcc	agtgcagaca	aaggctgggg	tgcagggggg	ctgccagggc	61860
agcttcgggg	aggggaaggat	ggagggaggg	gaggtcagtg	aagaggcccc	cttccccctg	61920
gtccaggatc	ctcctctggg	acccccgat	cccatcccc	cctggctctg	ggaggagaag	61980
caggatggga	gaatctgtgc	gggacctctc	cacagtggaa	tatccccaca	gcggctcagg	62040
ccagacccaa	aagccctca	gtgagccctc	cactgcagtc	ctgggcctgg	gtagcagccc	62100
ctcccacaga	ggacagaccc	agcaccgccg	agaagtcctg	ccagggggag	ctcagagcca	62160
tgaagagca	ggatatgggg	tccccgatac	aggcacagac	ctcagctcca	tccaggccca	62220
ccgggaccca	ccatgggagg	aacacctgtc	tccgggttgt	gaggtagctg	gcctctgtct	62280
cggacccccc	tccagacacc	agacagaggg	gcaggccccc	caaaaccagg	gttgagggat	62340
gatccgtcaa	ggcagacaag	accaaggggc	actgacccca	gcaagggaag	gctcccaaac	62400
agacgaggag	gtttctgaag	ctgtctgtat	cacagtgggg	tatagcagtg	gctggtacca	62460
cagtgacact	gcgccaggcca	gaaaccccgt	cccaagtcag	cggaaagcaga	gagagcaggg	62520
aggacacgtt	taggatctga	ggccgcacct	gacaccagg	gcagcagacg	tctccccctc	62580
agggcaccc	ccaccgtcct	gcgtttcttc	agaaataggg	gcggcctgag	gggttccagg	62640
gccaggcgat	agggtccctc	taccccaagg	aggagccagg	caggacccga	gcaccgtccc	62700
cattgagget	gacctgcccc	gacgggcctg	ggcccccccc	acacaccggg	gcgggaatgtg	62760
tgcaggcccc	agtctctgtg	ggtgttccgc	tagctggggc	ccccagtgct	cacccacac	62820
ctaaagcgag	ccccagcctc	cagagccccc	taagcattcc	ccgcccagca	gcccagcccc	62880
tgccccccacc	caggaggccc	cagagctcag	ggcgctggt	cggattctga	acagccccga	62940

ES 2 759 617 T3

gtcacagtgg	gtataactgg	aacgaccacc	gtgagaaaaa	ctgtgtccaa	aactgactcc	63000
tggcagcagt	cggaggcccc	gccagagagg	ggagcagccg	gcctgaaccc	atgtcctgcc	63060
ggttcccacg	acccccagca	cccagagccc	cacggtgtcc	ccgttggata	atgaggacaa	63120
gggctggggg	ctccggtggt	ttgcccaggg	gacttgatca	catccttctg	ctgtggcccc	63180
attgcctctg	gctggagttg	acccttctga	caagtgtcct	cagaaagaca	gggatcaccg	63240
gcacctccca	atatcaaccc	caggcagcac	agacacaaac	cccacatcca	gagccaactc	63300
caggagcaga	gacaccccaa	cactctgggg	gaccccaacc	gtgataactc	cccactggaa	63360
tccgccccag	agtctaccag	gaccaaaggc	cctgccctgt	ctctgtccct	cactcagggc	63420
ctcctgcagg	gcgagcgctt	gggagcagac	tccgtcttag	gggacaccac	tgtgggcccc	63480
aactttgatg	aggccactga	cccttccttc	ctttcctggg	gcagcacaga	ctttggggtc	63540
tgggcagggg	agaactactg	gctgggtggc	aatacagag	ccccaggcc	gaggtggccc	63600
caagaaggcc	ctcaggagggt	ggccactcca	cttctcccca	gctggacccc	aggctcctcc	63660
caagataggg	gtgccatcca	aggcaggtcc	tccatggagc	ccccttcaga	ctcctcccg	63720
gaccccaactg	gacctcagtc	cctgctctgg	gaatgcagcc	accacaagca	caccaggaag	63780
cccaggccca	gccacctgc	agtgggcaag	cccacactct	ggagcagagc	agggtgcgtc	63840
tgggaggggc	taacctcccc	acccccacc	ccccatctgc	acacagccac	ctaccactgc	63900
ccagaccctc	tgcaggagggt	ccaagccacc	atggggtatg	gacttaggggt	ctcactcacg	63960
tgcctccctc	cctgggagaa	ggggcctcat	gccagatcc	ctgcagcact	agacacagct	64020
ggaggcagtg	gccccagggc	cacctgacc	tggcatctaa	ggctgtctca	gccagacag	64080
cactgcccgtt	cctgggaagc	ctgggctcca	ccagaccaca	ggtccagggc	acagcccaca	64140
ggagccaccc	acacacagct	cacaggaaga	agataagctc	cagaccccag	ggcgggacct	64200
gccttctctg	caccacttac	acacaggcca	gggagctgtt	cccacacaga	tcaaccccaa	64260
accgggactg	cctggcacta	gggtcactgc	catttccctc	tccattccct	cccagtgcct	64320
ctgtgtctcc	tccttctggg	gaacacctg	tgcagccct	ccctgcagcc	cacacgctgg	64380
ggagacccca	ccctgcctcg	ggccttttct	acctgtctga	cttgccgccc	acccaaacaa	64440
ccctgggtac	gtgacctgc	agtcctcacc	ctgatctgca	accagacccc	tgtccctccc	64500
tctaaacacc	cctcccaggc	caactctgca	cctgcaggcc	ctccgctctt	ctgccacaag	64560
agcctcaggt	tttctacct	gtgcccaccc	cctaaccct	cctgcccaca	acttgagttc	64620
ttcctctcct	ggagcccttg	agccatggca	ctgaccctac	actcccaccc	acacactgcc	64680
catgccatca	ccttctctct	ggacactctg	accccgctcc	cctccctctc	agaccgggcc	64740
ctgggtatttc	caggacaaag	gtccacccaa	gtcttcccca	tgcaggccct	tgcctcact	64800
gcctggttac	acgggagcct	cctgtgcgca	gaagcaggga	gtcagctct	tccacaggca	64860
gaaggcactg	aaagaaatca	gcctccagt	ccttgacaca	cgctccgctg	tgtctctcac	64920
tgcctgcacc	tgcagggagg	ctccgcactc	cctctaaaga	tgaggggatcc	aggcagcaac	64980
atcacgggag	aatgcagggc	tcccagacag	cccagccctc	tgcaggccct	ctcctgggaa	65040
gagacctgca	gccaccactg	aacagccacg	gaggctgctg	gatagtaacc	gagtcagtga	65100
ccgacctgga	gggcaggggg	gcagtgaacc	ggagcccata	ccatagggac	agagaccagc	65160
cgctaacatc	ccgagccctc	cactggcgcc	ccgagaacac	cccgtggaaa	gagaacagac	65220
ccacagtccc	acctggaaca	gggcagacac	tgttgagccc	ccagcaccag	ccccaaagaa	65280
cactaggcaa	cagcatcaga	gggggctcct	gagaaaagaga	ggagggggagg	tctccttcac	65340
catcaaattgc	ttcccttgac	caaaaacagg	gtccacgcaa	ctccccagg	acaaaggagg	65400
agccccctgt	acagcactgg	gtcagagtc	ctctctgaga	caggetcagt	ttcagacaac	65460
aacccgctgg	aatgcacagt	ctcagcagga	gagccaggcc	agagccagca	agaggagact	65520
cggtgacacc	agtctcctgt	agggacagga	ggattttgtg	ggggttcgtg	tcactgtgag	65580
catattgtgg	tggtgactgc	tattcccaca	gtgacacaac	cccattccta	aagccctact	65640
gcaaacgcac	ccactcctgg	gactgagggg	ctgggggagc	gtctgggaag	tatggcctag	65700
gggtgtccat	caatgcccac	aatgcaccag	actctcccca	agacatcacc	ccaccagcca	65760
gtgagcagag	taaacagaaa	atgagaagca	gctgggaagc	ttgcacaggc	cccaaggaaa	65820
gagctttggc	aggtgtgcaa	gaggggatgt	ggcagagacc	tcagcagggc	cttttgcctg	65880
ttctgcttcc	ctgtgcagag	agttccataa	actggtattc	aagatcaatg	gctgggagtg	65940
agccaggagg	gacagtgtgg	gaagagcaca	gggaaggagg	agcagccgct	atcctacact	66000
gtcatctttt	gaaagtgtgc	cctgtgccca	caatgtcgca	tcattgggatg	cttaacagct	66060
gatgtagaca	cagctaaaga	gagaatcagt	gaaatgcatt	tgcagcacag	atctgaataa	66120
atcctccaga	atgtggagca	gcacagaagc	aagcacacag	aaagtgcctg	atgccaaggc	66180
aaagtctcagt	gggcaccttc	aggcattgct	gctgggcaca	gacactctga	aaagcactgg	66240
caggaaactgc	ctgtgacaaa	gcagaacctc	caggcaatgc	cagccctaga	gcccttctctg	66300
agaacctcat	gggcaaagat	gtgcagaaca	gctgtttgtc	atagccccaa	actatggggc	66360
tggacaaaagc	aaacgtccat	ctgaaggaga	acagacaaat	aaacgatggc	aggttcatga	66420

ES 2 759 617 T3

aatgcaaact	aggacagcca	gaggacaaca	gtagagagct	acagggcggt	ttgogggtga	66480
gttcatgaca	atgctgagta	attggagtaa	cagaggaaag	cccaaaaaat	acttttaatg	66540
tgattttctt	taaataaaaat	ttacacccgg	caaaatgaac	tatotttctta	agggataaac	66600
tttcccttgg	aaaaactata	aggaaaatca	agaaaacgat	gatcacataa	acacagtggg	66660
ggttacttct	actggggaag	gaagagggtg	tgagctgaga	cacacagagt	cggcaagtct	66720
cctaacaaga	acagaacaaa	tacattacag	tacottgaaa	acagcagtta	aacttctaaa	66780
tgcgaagaag	aggaaaatgc	acacacctgt	gtttagaaaa	ttctcagtc	agcactgttc	66840
ataatagcaa	agacattaac	ccaggttggg	taaataagcg	atgacacagg	caattgcaca	66900
atgatacaga	catacattca	gtatatgaga	catcgatgat	gtatcccca	agaaatgact	66960
ttaaagagaa	aaggcctgat	gtgtggtggc	aatcacctcc	ctgggcatcc	ccggacaggc	67020
tgagggctca	ctgtgtggca	gggcaggcag	gcacctgctg	gcagctcctg	gggcttgatg	67080
tggagcaggc	acagagctgt	atatcccca	ggaagggtaca	gtcagtgcat	tccagagaga	67140
agcaactcag	ccacactccc	tggccagaac	ccaagatgca	cacccatgca	caggagggca	67200
gagcccagca	cctccgcagc	caccaccacc	tgcgcacggg	ccaccacett	gcaggcacag	67260
agtgggtgct	gagaggaggg	gcagggacac	caggcagggt	gagcaccag	agaaaactgc	67320
agaagcctca	cacatccacc	tcagcctccc	ctgacctgga	cctcacctgg	cctgggcctc	67380
acctgacctg	gacctcaact	ggcctgggct	tcacctggcc	tgggcttcac	ctgacctgga	67440
cctcacctgg	cctcgggctt	cacctggcct	gggcttcacc	tggcctgggc	ttcacctgac	67500
ctggacctca	cctggcctgg	gcctcacctg	acctggacct	cacctggcct	gggcttcacc	67560
tggcctgggc	ttcacctggc	ctgggcttca	cctgacctgg	acctcacctg	gcctgggctt	67620
cacctgacct	ggacctcacc	tggcctcggg	cctcacctgc	acctgctcca	ggctctgctg	67680
gagcctgagt	agcactgagg	ctgtagggac	tcattccagg	ttgggggaatg	actctgcaac	67740
tctccacat	ctgacctttc	tgggtggagg	cacctgggtg	cccagggaat	ataaaaagcc	67800
ccagaatgat	gcctgtgtga	tttgggggca	atttatgaac	ccgaaaggac	atggccatgg	67860
ggtgggtagg	gacagtaggg	acagatgtca	gcctgagggt	aagcctcagg	acacaggtgg	67920
gcatggacag	tgtccacctc	agcgaggggc	agaccogagt	gtccctgcag	tagacctgag	67980
agcgtggygc	ccacagcctc	ccctcggggc	cctgctgcct	cctcagggtc	gocctggaca	68040
tcccggtttt	ccccaggcct	ggcggttaggt	ttgaagtggg	gtctgtgtca	ctgtggtatt	68100
actatgatag	tagtggttat	tactaccaca	gtgtcacaga	gtccatcaaa	aactcatgcc	68160
tgggagcctc	ccaccacagc	cctccctgcg	ggggaccgct	gcctgcccgt	ttaggatttt	68220
gacgaggagc	acgggcgccat	gggtatgggt	gctaccacag	cagtgcagcc	catgacccaa	68280
acacacgggg	cagcagaaac	aatggacagg	ccacaagtg	accatgatgg	gctccagccc	68340
accagcccca	gagaccatga	aacagatggc	caaggtcacc	ctacagggtc	tccagatctg	68400
gctccaaggg	gtctgcacag	ctgctgcctt	cccaacgcca	aaccagatgg	agacagggcc	68460
ggccccatag	caccatctgc	tgcctgccac	ccagcagttc	cgggaagccc	tccttgaacg	68520
ctggggccag	tgtgtgaacc	ctgcgagccc	cccatgtcag	agttaggggca	gcaggagggc	68580
ggggctggcc	ctgtgcaact	tcactgcccc	tgtgggtccc	ggcctgcctg	gocctgacac	68640
ctgagcctct	cctgggtcat	ttccaagaca	ttcccaggga	cagccggagc	tgggagtcgc	68700
tcactcctgc	tggctgtcct	gagtcctgct	catttcacga	cctcaccagg	gaagccaaca	68760
gaggactcac	ctcacacagt	cagagacaac	gaaccttcca	gaaatccctg	tttctctccc	68820
cagttagaga	aacctctctc	cagggtttct	cttctctccc	acctctctcc	aggacagtcc	68880
tcagcagcat	cacagcggga	acgcacatct	ggatcaggac	ggccccaga	acacgcgatg	68940
gcccattggg	acagcccagc	ccttcccaga	cccttaaaag	gtatccccc	cctgcacctg	69000
ccccagggct	caaactccag	gaggcctgac	tcctgcacac	cctcctgcca	gatattacct	69060
cagccccctc	ctggaggggg	caggagccc	ggagggtgag	tcagaccac	ctgcccctca	69120
tggcaggcgg	ggaagattca	gaaaggcctg	agatccccag	gacgcagcac	cactgtcaat	69180
ggggggccca	gacgcctgga	ccagggcctg	tgtgggaaag	gcctctggcc	acactcaggg	69240
gctttttgtg	aagggccctc	ctgctgtgtg	actacgggtg	taactccac	agtgatgaaa	69300
ccagcagcaa	aaactgaccg	gactgcagg	gtttatgcac	acttctcggc	tggagctct	69360
ccaggagcac	aagagccagg	ccgagggtt	tgtgcccaga	ccctcggcct	ctagggacac	69420
ccgggccatc	ttagccgatg	ggctgatgcc	ctgcacaccc	tgtgctgcca	aacaggggct	69480
tcagagggtc	ctgaggtgac	ttactcatg	accacaggtg	ccctgggtccc	ttacttgcca	69540
gctgcaccag	acctgtttcc	gagagatgcc	ccagttccaa	aagccaattc	ctggggccgg	69600
gaattactgt	agacaccagc	ctcattccag	taactcctgc	caattgcctg	gattcccatc	69660
ctggctggaa	tcaagagggc	agcatccgcc	aggctcccaa	caggcaggac	tcccacacac	69720
cctcctctga	gaggccgctg	tgttccgcag	ggccaggccg	cagacagttc	cctcacctg	69780
cccatgtaga	aacacctgcc	attgtcgtcc	ccacctggca	aagaccactt	gtggagcccc	69840
cagccccagg	tacagctgta	gagagagtcc	tcgaggcccc	taagaaggag	ccatgcccag	69900

ttctgcccggg	accctcggccc	aggccgacag	gagtggacgc	tggagctggg	cccacactgg	69960
gccacatagg	agctcaccag	tgagggcagg	agagcacatg	ccggggagca	cccagcctcc	70020
tgctgaccag	agaccggtcc	cagagcccag	gaggctgcag	aggcctctcc	agggggacac	70080
agtgcattgt	tggtccttga	gcagccccca	ggctctctag	cactgggggc	ccctggcaca	70140
gctgtctgga	ccctccctgt	tccctgggaa	gctcctcttg	acagccccgc	ctccagttcc	70200
aggtgtgggt	attgtcaggg	ggtgccaggc	cgtggttagag	atggctacaa	ttaccacagt	70260
ggtgccgccc	atagcagcaa	ccaggccaag	tagacagacc	cctgccacgc	agccccaggc	70320
ctccagctca	cctgctttct	ctggggctct	caaggctgct	gtctgccctc	tggccctctg	70380
tggggagggt	tccctcagtg	ggaggtctgt	gctccagggc	agggatgact	gagatagaaa	70440
tcaaaggctg	gcagggaaaag	gcagcttccc	gccctgagag	gtgcaggcag	caccacagag	70500
ccatggagtc	acagagccac	ggagccccca	gtgtgggctg	gtgaggggtg	tgggctcccg	70560
gcaggcccag	ccctgatggg	gaagcctgcc	ccgtcccaca	gcccagggtc	ccaggggcag	70620
caggcacaga	agctgccaa	ctgtgctcta	cgatcctcat	ccctccagca	gcattccact	70680
cacagtgggg	aaactgagcc	ttggagaacc	accagcccc	ctggaaacaa	ggcggggagc	70740
ccagacagt	ggcccagagc	actgtgtgta	tccctggcact	aggtgcaggg	accaccggga	70800
gatccccatc	actgagtggc	cagcctgcag	aaggacccaa	cccccaaccag	gccgcttgat	70860
taagctccat	ccccctgtcc	tgggaacctc	ttcccagcgc	caccaacagc	tgggcttccc	70920
aggccctcat	ccctccaagg	aaggccaaa	gctgggcttg	ccaggggcac	agtaccctcc	70980
cttgccctgg	ctaagacagg	gtgggcagac	ggctgcagat	aggacatatt	gctggggcat	71040
cttgctctgt	gactactggg	tactggctct	caacgcagac	cctaccaaaa	tccccactgc	71100
ctccccgtct	aggggctggc	ctggctctct	cctgctgtcc	taggaggtcg	ctgacctcca	71160
ggatggcttc	tgtccccagt	tctagggccca	gagcagatcc	caggcaggct	gtaggctggg	71220
aggccacccc	tgtccttgcc	gaggttcagt	gcaggcaccc	aggacaggaa	atggcctgaa	71280
cacagggatg	actgtgccat	gccctacctc	agtcggcccc	tttctactct	gcaacccccca	71340
ctccccaggt	cagcccatga	cgaccaacaa	cccaacacca	gagtcactgc	ctggccctgc	71400
cctggggagg	accctcagc	ccccaccctg	tctagaggag	ttggggggac	aggacacagg	71460
ctctctcctt	atgggttcccc	cacctggctc	ctgccgggac	ccttgggggtg	tggacagaaa	71520
ggacgcctgc	ctaattggcc	cccaggaacc	cagaacttct	ctccagggac	cccagcccga	71580
gcacccccct	accagggacc	cagccctgcc	cctcctcccc	tctgctctcc	tctcatcact	71640
ccatgggaat	ccagaatccc	caggaagcca	tcaggaaggg	ctgaaggagg	aagcggggcc	71700
gctgcaccac	cgggcaggag	gctccgtctt	cgtgaaccca	gggaagtgcc	agcctccatg	71760
agggatatgt	ccaccctgcc	tggggctccc	accgtggcag	gctgcgggga	aggaccaggg	71820
acgggtgtggg	ggagggtcca	gggcccctga	ggtgctccat	cttggtatgag	cccatccctc	71880
tcacccaccg	accgcgccac	ctcctctcca	ccctggccac	acgtcgtcca	caccatcctg	71940
agtcaccact	acaccagagc	cagcagagcc	agtgcagaca	gaggctgggg	tgcagggggg	72000
ccgccagggc	agctttgggg	agggaggaat	ggaggaaggg	gaggctcagt	aagaggcccc	72060
cctccccctg	gtctaggatc	cacctttggg	acccccggat	cccatccctc	ccaggctctg	72120
ggaggagaag	caggatggga	gattctgtgc	aggacctct	cacagtggaa	tacctccaca	72180
gcggtcagg	ccagatacaa	aagccccctc	gtgagccctc	cactgcagt	cagggccttg	72240
gggcagcccc	tcccacagag	gacagaccca	gcaccccga	gaagtccctg	cagggggagc	72300
tcagagccat	gaaggagcaa	gatattggga	ccccaatact	ggcacagacc	tcagctccat	72360
ccaggcccac	caggaccac	catgggtgga	acacctgtct	ccggccccctg	ctggctgtga	72420
ggcagctggc	ctctgtctcg	gacccccatt	ccagacacca	gacagaggga	caggcccccc	72480
agaaccagt	ttgagggaca	ccctgtcca	gggcagccaa	gtccaagagg	cgcgctgagc	72540
ccagcaagg	aaggccccc	aacaaaccag	gaggtttctg	aaagtgtctg	tgtcacagtc	72600
gggtatagca	gcggctacca	caatgacact	gggcaggaca	gaaaccccat	cccaagtcat	72660
ccgaaggcag	agagagcagg	caggacacat	ttaggatctg	aggccacacc	tgacactcaa	72720
gccaacagat	gtctccccct	cagggcgcgc	tgccctgttc	agtgttccctg	agaaaacagg	72780
ggcagcctga	ggggatccag	ggccaggaga	tgggtccctc	ctaccccagag	gaggagccag	72840
gcggaatcc	cagccccctc	ccatttgagg	ccatcctgcc	cagagggggc	cggacccacc	72900
ccacacaccc	aggcagaatg	tgtgcaggcc	tcaggctctg	tgggtgcctg	tagctggggc	72960
tgccagtctc	cacccacac	ctaagggtgag	ccagaccgc	cagagcctcc	acaggagacc	73020
ccaccagcga	gcccagcccc	taccagggag	gcccagagc	tcagggcgc	tgggtggatt	73080
ctgaacagcc	ccgagtcacg	gtgggtatag	tgggagctac	taccactgtg	agaaaagcta	73140
tgtccaaaac	tgtctcccg	ccactgctgg	aggcccagcc	agagaaggga	ccagccgcgc	73200
gaacatacga	ccttcccaga	cctcatgacc	ccagcactt	ggagctccac	agtgtcccca	73260
ttggatgggt	aggatggggg	ccggggccat	ctgcacctcc	caacatcacc	cccaggcagc	73320
acaggcacia	accccaaata	cagagccgac	accaggaaca	cagacacccc	aataccctgg	73380

ES 2 759 617 T3

```

gggaccctgg ccttgggtgac ttcccactgg gatccacccc cgtgtccacc tggatcaaag 73440
acccacacgc tgtctctgtc cctcactcag ggcttgcaga ggggggggtg ctttggagca 73500
gactcaggtt taggggccac cattgtgggg cccaacctcg accaggacac agatttttct 73560
ttcctgccct ggggcaacac agacttttgg gtctgtgcag ggaggacctt ctggaaagtc 73620
accaagcaca gagccctgac tgaggtggtc tcaggaagac cccaggagg gggcttgtgc 73680
cccttctctc catgtggacc ccatgcccc caagataggg gcatcatgca gggcaggtcc 73740
tccatgcagc caccactagg caactccctg gcgcgggtcc cactgcgc cccatcccgg 73800
ctctggggat gcagccacca tggccacacc aggcagcccc ggtccagcaa ccctgcagt 73860
cccaagccct tggcaggatt cccagaggct ggagcccacc cctcctcctc ccccccacac 73920
tgcacacaca cactacccc ctgcccagtc cccctccagg aggggttggag ccgccatag 73980
gggtggggct cagggtctca ctcactgct tccttctctg ggcaaaggag cctcgtgccc 74040
cgggtccccc tgacggcgct gggcacaggt gtgggtactg ggccccaggg ctctccagc 74100
cccagctgcc ctgtctctcc tgggaggcct gggcaccacc agaccaccag tccagggcac 74160
agccccaggg agccgcccac tggcagctca caggaagaag ataagcttca gacctcagg 74220
gccgggagct gccttctctc cacccttcc tgcccagac ctccatgccc tcccccaacc 74280
acttacacac aagccaggga gctgtttcca cacagttaa ccccaaacca ggacggcctg 74340
gcactcgggt cactgccatt tctgtctgca ttcgctccca gcgcccctgt gtccctccc 74400
tcttccctcc tctcttctt cctgcattgg gtcatgccc cagagtgcc ggtgcaggtc 74460
agccctgagc ttggggtcac ctctcactg aaggcagcct cagggtgccc aggggcaggc 74520
aggggtgggg tgaggcttcc agctccaacc gctccactag ccgagactaa ggaagtga 74580
ggcagccaga aatccagacc attccatagc aaatggattt cattaaagtt accagactc 74640
agtgttaagta acatgagccc catgcacaac aatcccttat gaaggggaag tcagtgtcgc 74700
ctcggatttc ttgaaaaaca caaaaactta tcaatgcctg taaaagtctg ttgaaagaa 74760
aatatgattc aagaatgtta tgcccaacaa agctggcata tttctaccc ggacacactc 74820
agggaatgtg gtcccttgag tgcttctctc actgcgtaaa tctacgtgg tgtttaagca 74880
tattcataaa tgtgtatgtc tatttttatg tgtaagatgg ttcattttta ttttatttat 74940
tcaatatgta caataaagaa tattgacaaa taggtcggac atgggtggctc ccacctgtaa 75000
tcccagccct ttgggaggcc gaggcgggca gatcacctga ggtctggagt tcgagaccag 75060
cctggccaac atgatgaaaa cccatctcta ctaaaaatac aaagattagc caggcatggt 75120
ggtgcatgcc tgtaatccca gccactcagg agctgagac aggagaaatg cgtgaaccgc 75180
gaaggcggag gttgcagtga gccagatca caccactgca ctccagcctg gcgacagagc 75240
aagattccat ctcaaaaaaa aaaaaagaca aagaaatttg ttttttgaa taaagacaaa 75300
tttcatcaca cgaagataaa gatgcaaagc tccagacagg aaggcacgga cagcacagt 75360
aagcccgag cgggcgctgg ggggcccagg gcctggcggg ggtgccagcg tctctcggtt 75420
cctaccatgg ccactccagc ctgtgttctc acgaggatgg ctgtgcaatg ctaggagcgt 75480
gttcgaagct ctagggcaac cactggaagt gaggtgagg agcagagccc agaggcccg 75540
ggagctgatg aaaagaaagc tggagaaagt gtttgcctgc tcccacatg gtaagaaaag 75600
atagaaagag agagcacacg gcaaaggagg cttgctgagg gactctttac aatggcttgc 75660
acagagctca ggggtcttgg gaggttaggg cctgcgcag ggcagtcacc ccagcctgct 75720
gaccaaggtt tgctgcaggc agctctgggg gtggttaggg cgcggtccct ggagccccc 75780
ctcaaggga cagggcagca gagtgggcca aggccagggt cggctgcaag cgtgccagg 75840
acttggggct cttacatcag cagccactga tgcagctggc ccagagagag gcgcgagca 75900
ggttgccctc aggggacaaa ccaggctcga gaggtgagg cagtggatgg agccacaca 75960
acccgggga cgggtgacac gcacgttcat gcacatctga cccttctctc ctccacaaac 76020
agggtccccc gccttcccca tgggtgcgaa aaagcaaaat gtagacgttt tttctttttt 76080
aattcatggt ttaattgaca aatgaagccg tatatattta ttgtgtacaa catgatgctt 76140
taaaatatgt atacatcgtg gaacagcaac gttgagctaa tttaacacgc attacttcac 76200
atacttgtca tcttttgtgg cgagaatgct taaaatccac tctcttagta ttttttaaga 76260
atgcaataca ttgttgtaaa ctgtggtcac cgtcatgcat agccaaagctc ccgacctcac 76320
cctcctgcca gctcaggctg tgcacctttt caccagcacc ccccaccccg gccctgggc 76380
ctggtaacta ccactctata ctctacgtat gagttcagct ttttaagatt ccacagatga 76440
atgagatcat acagtatttg cttctatgct ctggttatt ttagttaaca cactgtcctc 76500
cagatccatc cgttggttga aatgacagg tttcattctt tttaaagtct aaagactatt 76560
ccattgtgtc aatggacctc atttgcctta tccatgcac aactatggac atttaggttg 76620
attccatttc ttagctgttg tggatggtgc tgcagtaaac atggggctgc agatgtctct 76680
tcaacatact gacatcatgt cctttggata aatacccagt agtgggatcg ctggatcaca 76740
atgtacagtt ttttttttaa tggaaacttt cattttttgg tgaaattagg aaaacagata 76800
aaaccacag aatccaaaat atatgtgaag atgcaaaaaa cagttgacat tgggcagagg 76860

```

tcacatggaa	ggaagtgaat	acatgacggg	gtgtgagggc	ccagaggcag	ctgaaatacg	76920
ctttctaaac	acaaggacct	ottctgagag	ggcagaagtt	ttatcctgca	catgcaatga	76980
ccagcacagc	taaaatacac	tttctaaaca	tgaggacctc	ttctgagagg	gcagctttat	77040
cctgcaaatg	caatgaccag	cacaggaccc	agaataaaga	gagttgccag	cggacgcctg	77100
gtgtccatgt	gtccagggtga	gttcgagatg	cggacggcgc	tggccagcca	gtcacaccct	77160
aagtcaatct	gctgcatgca	tttgtccttg	ccacagcaga	aaacgagaaa	gcctttgggc	77220
tgcaaagctt	cacaggctcc	tcttctcccg	actccatgga	aacagctaca	aagagcaggc	77280
ccagtagagc	ttaattcatg	aaaatgagta	ataaacttga	actggaacag	tatcgacttt	77340
ttagaaacgg	cagcaaagtg	tataaaaaat	attcaccaga	acaatatctc	caaacgatga	77400
gatgagaatt	tcagccaagt	aatcctccat	ggatagaaaa	taatgaaggg	attggattta	77460
tgaaggaaaa	tcattggagct	caaatacaag	aaaagagaat	caaaaatgaa	caggaggaga	77520
taaaatatgg	tttggccaaa	gttacaaaaat	aaatttttta	aaaacccttc	atcatggcaa	77580
gtagaaagag	cgagaggaaa	aacagatccc	gtggaagaca	caaataggac	atggggagaa	77640
aaatgaatga	gatgaaacag	agcagaaata	aaatttttacg	gaactaaaga	caagtgatct	77700
gaacctgcct	ggggcctggg	ggacctcgcc	accctgaagg	gaaagaacat	gcctggctgg	77760
ctttgccacc	tgctcattgc	agagccccac	agcttgcaac	aaacataggc	ggtagccagg	77820
gagtggttac	agcaggcctt	gagcaagacc	cagtgttgtg	ctgacttcag	gtctgacca	77880
gcactgtcat	agtgggtgg	tccatagtgg	tagtgggggt	gcttgtgtca	ctccaccccc	77940
atctccagga	ggctcagaac	agacagagag	agactccatt	tgtttgggag	aaagtaaggg	78000
atgagaacaa	gagtctctgc	ctggtaatcc	agagaattat	tctagatctt	ggccaagatt	78060
atcaaaagct	tacctctatg	agtcttttgg	gcttggagtc	ccccaaagc	agatatagct	78120
aagatcacaa	cacccaagtc	cttttgaata	tgtgggaaga	cttcccaagg	acaggagcaa	78180
acaaacaagc	ccagactgca	aaaaaacaag	ccgagactgc	aataaacacc	tcactcttca	78240
atgcccaggc	actgaagaac	atctcctagc	agcaacacca	tccaggaaaa	catggcctca	78300
accagtgaac	taaataaggc	accagggacc	agtctcggag	aaatagaggt	atgttatctt	78360
tcagagaatt	caaagtagct	ttgttgagga	aactcaaaga	aattcaagat	aacacagtga	78420
aggaattcag	aatccttatcc	gataaattta	acagagattg	aagcaattaa	aaagaattaa	78480
gcagaaatta	tggagctgaa	aatgcaatt	ggcatactga	aaaatgcctc	agagtatttt	78540
catagcctca	tatatcaagt	agaagaaaga	attagtgagc	ttgaaaacag	gctattttgga	78600
aaagcacgat	aaaaggagac	aaaagagaaa	agaataaata	acaatgaagc	atatctacag	78660
gatctagaaa	atagcctcaa	aaggccaaat	ctaagaatta	ttagccttaa	agaggagga	78720
gagaaagagg	gatggagagt	ttattcaaag	ggataataac	agaaaacttc	ccaaacctag	78780
agaaagatat	caatatccaa	atgcaagaag	gatgtagtac	accaaggaga	tttaatgcaa	78840
agaagactac	ctcaaggcat	tcaatactca	aactcccata	tgacaaggac	tttaaaaaga	78900
tcctaaaagc	agcaaaagaa	aagaaatgaa	taaaatacta	tggagctcca	atatgtctgg	78960
cagcagactt	ttcagtgaag	acttttatatg	ccaggagaga	gtgtcataat	ggatttaaag	79020
tgctgaagga	aaaaactttt	accctcgaac	agtatatgctg	gtgaaattat	ccttcaaaca	79080
tgaaggagaa	ataattttgtt	tccagacaaa	tgttgagggg	tttcatgaac	accagacctg	79140
tcttttaaga	aatgctaaag	ggagtacttc	aatcagaaag	aaacacgtta	gtgaacaata	79200
agaaatcatc	tgaaggcaca	aaactcaccg	gtaatatgaa	gtacacagaa	aaacacagaa	79260
tattataaca	ctgtaactgt	ggtgtgtaaa	ctccttttgt	ttgttttgtt	gtttgttgtt	79320
ttgttttgtt	ttttagacgg	agttttgctc	cagcccaggc	tggagtgcaa	tggcacaatc	79380
tcagctcact	gcaacttcca	cctcccgggt	tcaagcaatt	ctcctgcctc	agcctcccaa	79440
gtagctggga	ttacaggcat	gtgctaccat	gtccagctaa	ttttgtattt	tagtagagac	79500
ggtgtttcac	catgttggtc	aggctagcct	tatcttgagt	agaaaaacta	aatgatgaag	79560
caatgaaaaa	taataactac	aactttttcaa	gacatagtac	aataagatat	aatcataaac	79620
aaaaagttaa	aaggtggagg	gatgaagtta	aggcatagag	tctttattag	ttttcttttt	79680
acttgtctgt	ttatgcaaac	agtgttaagt	tgctcatcagt	ttaaaataat	gggtcataag	79740
atactatttg	caagcctcat	ggtaacgtca	aaccaaaagc	aatacaacag	atacacaaaa	79800
aacaaaaagc	aagaagctaa	attacgtcat	cagagaaaat	caccttccat	aaaaggaaga	79860
cggagaaaaa	aatgaagaga	gagaagacca	aaagcaaata	gcaatatggc	aggagtaagt	79920
ccttacttat	caataatacc	attgaaatga	aatggactaa	actctccaat	caaaagacat	79980
agagtggctg	aatcaattaa	agaaaaaaca	agaccatttg	atctgttgtc	cacagaaac	80040
acactttatc	tataaagaca	cacatagact	gaaaacaaag	ggatggaaaa	agatactcca	80100
cgccaatgga	aaccaaaaga	agagcaggag	tagctacact	tatatcaggc	aaaatagatt	80160
tcaagacaaa	aactataaga	agagacaagg	tcactaatga	taaacaggtc	aattcagcaa	80220
gaggatataa	caattgtaaa	tatatatgca	cccaatgctg	gagcaccag	atatataaag	80280
caagtattta	ctagagctaa	agagagaaat	agactccaat	gcaataatag	ctggagattt	80340

ES 2 759 617 T3

caacatccca	ctttcaacat	tgaacagatc	ctccagatag	aaaatcaaca	aagaaatatt	80400
ggacttaatc	tgcactatcg	accaaattgga	tctaacagat	atttacagaa	cattttcatcc	80460
aacagctgca	gaacacacat	tcttttcttc	agcacataga	tcattctcaa	ggatagacca	80520
tatgttgggt	cacaaaacaa	gtttttaaatt	attcaaatac	attgaaataa	tatcaagcat	80580
cttctgtgac	cacaatggac	taaaactaga	aalcaataac	aagaggaatt	ttggaaacta	80640
tataaatata	tggaaattaa	tgaatgctga	gtgggtcaat	gaagcaatta	agaaggaaac	80700
tgaatttttt	cttggaacga	atgatcatgg	aaacagaaaa	taccaaaacc	tatgggatac	80760
agcaaaagca	gtactaagag	ggaagttttac	agctacaaat	gottacatta	aaaaagaaga	80820
aaaacttcaa	taaaaaaaacc	taacaatgca	tcttaaagaa	ctagaaaagc	aagaggaaat	80880
caaatccaaa	attagtagaa	gaaaacagta	aaggtcagag	cagaaataag	taaaattgaa	80940
atgaagaaaa	caatacaaaa	gatcaataaa	acaacagggt	gttttcttga	aaagttaaac	81000
aaaattgaca	aaccttttagc	cagactaaga	aaaaaagaca	gaagatccaa	ataaataaaa	81060
tcagagatga	aaaagggtgac	attacaactt	acaccacaga	aattcaaagg	atcattagt	81120
gctactataa	gcaactatat	gccaataaat	tggaaaatct	agaagaaatg	cagaaattcc	81180
tagacacata	caacctccca	agattaaacc	aagaagaaat	tcaaaacctg	aacagactga	81240
taacaagtaa	tggatcaaaa	gccgtaataa	aaagcctccc	agtaaagaga	agcccaggac	81300
ccgacggctt	cactgctgaa	ttctaccaa	catttaaagt	agaactaata	ccaatcctac	81360
tcaaaactatt	ccaaaaaata	gagggtggaag	gaatacttca	aaactcatta	tacgaggcca	81420
gtattaacct	gacaccaaaa	ctagacaaag	acacatgaaa	aaaagaaaac	tacaggccaa	81480
tatgtctgat	gaatattgac	acaaaaatcc	tcaacaaaat	actagcaaac	caaattcaac	81540
tacacattag	aaagtctcact	catcatgacc	aagtgggaatt	tatctaactt	gggatgcaaa	81600
gatgggttcaa	catatgcaaa	tcaatcaatg	tgatcatca	tatcaacaga	atgaacaaca	81660
aaaaccattt	gatcatttaa	ttgatactga	aaaagcattt	gataaaatcc	aacattcctt	81720
cataataaaa	attctcttct	atactaggta	caaaagaaac	ttacctcaac	ataataaagc	81780
catatatgac	agtcccacag	tatgatacta	aatgaggaaa	aactgagagc	ctttctctta	81840
cgatctggaa	catgacaaa	atgccactt	tcatcactgt	tattcaacat	agtactggaa	81900
gtcctagctg	gagcagatcag	acaagagaaa	gatataaaa	acatccaaat	tggaaaggaa	81960
taagtcaaat	tatcctcatt	tgcatatggt	atgatcttct	atttagagct	aactaaagac	82020
tccaccaaaa	aaagttatta	gaactgacga	acaaattcag	taaagctgca	ggatacaaaa	82080
tcaacataca	aaaatcagta	gcattttctat	atgccaaaca	tgaccaatgt	gaaaaagaaa	82140
ttaaaaagta	accctattta	caataaccac	aaataaacac	ctaggaatta	accaagagg	82200
taaaagattt	ctgtaatgaa	aactataaaa	cactgatgaa	agaaattgaa	gagtacacca	82260
aaaaatggaa	agcaattgca	tgttcattgga	ttagaagaat	cagtgttggt	ataatgtcca	82320
tactatccaa	agcaatctac	agattcaatg	caatccttat	caaaatacca	atgacatcat	82380
tcacagaaat	agaaaaaaa	aatcctaaaa	tttaoctgga	accacaaaga	cccagaatag	82440
ccaaagctct	cctaagcaaa	aagaacgaaa	ctgtagggaat	gacattgcct	gtcttcaaat	82500
tctactacag	agctatagat	agtaaccaaa	acagcgtggt	actggcataa	aaacagacac	82560
agagacaaac	agaacaaaat	ttaaaaacc	agaaataaat	ccacacacct	acagcaaatt	82620
catttttgac	aaagttgcca	agaacatact	ctggggaata	gataatgata	tctcttcaat	82680
aaatagtgtg	gggaaaactg	gatattccata	tacataacag	tgaactaga	cccctctctc	82740
tctcactata	tacaaaaatc	aaatcaaaat	tgtttaagga	cttaaatcta	agacctcata	82800
ctatgaaacc	actgcaagac	aaccttgagc	gaaactctcc	aagacatcag	tccaggcaaa	82860
gatttcttga	gtaatatccc	acaagcacag	acaaccaaag	caaaaatgga	caaattggat	82920
cacatcaagt	taaaaagctt	ctgcacagta	agggaaacaa	ccaacaaaat	gaagagacaa	82980
cccacagaat	gggagaaaat	atttgaaaaa	tacctatctg	gcaagggatt	aaaaaccaga	83040
atatatgcag	aatatataag	gagctcaaac	agtgcctatg	aaaaaaaaat	ctaataatct	83100
gatttaaaaa	tgggaaaaat	gttagaatag	acatttctta	aaataagaca	tacagatggc	83160
aaaccgacat	ggaacgggtg	tcaacatcat	ggattatcac	agaaacacaa	tcaatcaaaa	83220
ctaaaactaa	aatgtgctat	catctcacc	cagttaaaat	ggctgatatc	cagaagacag	83280
gcaataacaa	atgctggcaa	ggatgtgggg	aaaaggagc	ccccatacac	tgttgctggg	83340
attgtaaatt	agtacaacca	ctgtggagag	cagcatgaaa	gttctcctaaa	aaactgaaa	83400
aaagctacca	taggatccag	caatcccact	gctgtgtata	tactacaaaa	gaaagggaagt	83460
cagtatatga	agaggtatct	gcactcccat	gtttgttgca	gccctgttca	caacagccaa	83520
gatttggaag	caacctaaagt	gtccatcagc	agttgaatgt	ataaagaaaa	tgtgggtgcat	83580
atacacaatg	gagtattatt	caataataaa	aaggaatgag	attgagtcac	ttgcaacaac	83640
atggatggaa	ctggagatca	ttatgtgaag	tgaataaagc	caggcacaga	aagacaaaca	83700
ttacaatglt	cttacttatt	aatgagatct	aaaaatcaaa	acaattgcac	ccatgttcat	83760
aaagagtaaa	aggatgggta	ccagatgctg	agaacgggtg	tggggggata	gggaaagggtg	83820

gcagtggtta	acgggtacaa	aaaaatagaa	agaatgaata	agacttgcta	cttgatagca	83880
cagcaagggtg	gctatagtca	gtaatttagt	tgtatatattt	taataatgaa	aggtgtataa	83940
ttggattgtt	tctaacacaa	aggataatgc	ttaagaggat	ggatacccca	ttttccatga	84000
tgtgattatt	tcacattgca	cgcctagatc	aaaacatcca	atgtacccca	taaatatata	84060
catcttctat	gtacccataa	aaattctgta	aaataaaaata	tataaaaaga	ggtgacagat	84120
atggaagaca	ggcaaagaag	agacgacatc	cacataatcc	gagtaccta	gaaagaatgg	84180
agtccagtg	atctcaggag	ccaccattct	aagccaattt	tctctgggtc	tctcagtcac	84240
cctaccaata	cgtgggcaat	cttgttttat	ttcaggatag	agtttttgaa	attatagatt	84300
taagtatgct	ttctgttcta	ttacttttgg	taattaattt	tagaaagaac	taatttgggc	84360
acaaatttga	aaaaattcta	aatccaaaaa	aaaaaagaaa	aaaacacaca	cacaatcatc	84420
tataaggggg	atgatgacca	gtcctagatt	atctaccagg	cacattcaag	atcagtaaat	84480
ggtaggacaa	aacctgtagg	gtccttaagg	gggaaagaag	tagtggatag	tccagagtct	84540
atatacagcc	aactgttctt	gaagaaaaaa	ggctgctgaa	aaggagtccc	aaacattcta	84600
taatccataa	tctcatgatg	aaactactag	aggaagacca	ccagccatca	aaaggtgctt	84660
ggagaaccca	gggccaagaa	ccaaaagtaa	atattaagtg	tccttaactg	cgagactaag	84720
atagaaatga	ctgtggggga	ccatgtggcc	tcaacagagg	tgaaatggtg	tctgcctgac	84780
aaagtggaca	ttttacaatg	atcaaaacac	agaatatgag	atagagagca	cttctgaatt	84840
actgctcac	tccaaataac	tctcagccaa	aggacttcag	taaaaccaa	ttgggcata	84900
tagacagtac	aaacaaattc	taagaaaata	atattactga	ttacaatcac	atgatgctag	84960
agatggagg	gaaaaggaag	aggaaaccag	gtaatttcac	actcgtatat	agtaaagaac	85020
taaagtacat	tgtccaaaga	agaacaaaga	atatttttga	aagttataaa	ggtagccact	85080
acacatgaaa	gatagcaaa	aacaagaaaa	cttaagatgg	aaaacttttt	ggaagcataa	85140
gaatagaaaa	tataaactac	taagataaga	ttgaagccaa	acagatctat	gaaaacaaca	85200
aacatcaatg	gccttaactt	gcctattaaa	aggaagagac	tttcaaattg	gaccacaaga	85260
taaaacccaa	ctctatatag	catatgagta	ttacacacaa	aatgggaaaa	gctgaaaaaa	85320
cttgggcaaa	attcacccca	agcaaattcc	actgtttcct	ttgggacaaa	atgccaaagc	85380
ccatgccagg	gaagatgatt	ctcctcagac	cttctcctca	ctctcccagt	cctcttaggg	85440
aaggaattgg	gtgttagagg	agggagactc	tgtcgattat	cagctgaagc	agtgggtgtc	85500
tcttgcttg	cttctgaact	gggaaatgaa	gcagcaagac	tctttctgct	gtgtctttgc	85560
ccagaagggc	catcccccca	gagcagagta	ccaggccgg	caggagcagt	ggtggaagcg	85620
tggaaaccac	gtctcctaca	gcagagacca	tcagaagcgg	agcctcgggt	ataagggaaa	85680
caacgcgttc	tccctaacct	gggagtga	gacagcgtca	ttcctcacag	tgataccctg	85740
tgttctagcc	atctggccca	tgacagagcc	agcccagagc	cagcccagag	ccagccctc	85800
accatcctgg	agcctggcca	gctcgccaag	ctgcaccata	ggcctggaag	gcgtggagac	85860
ctgcggcagt	gccctgtcct	cccgtgaggc	ctgccatccc	tgccaggggt	cgctctggc	85920
ttctccttct	ccaggaccgc	acgggtccaga	ggctcagtgc	ctggagtagg	tgttgccctc	85980
ctgcttctag	gccagacccc	tcccttgttc	ctgaccccg	gcctttccct	ctggcttggg	86040
catccagggc	cctgtctcag	ctggggagct	gctcctgctc	aaggactgtc	ttccgcggga	86100
tcgaaaggcc	gcgtcctgaa	caatgcgtgg	gccacgtgag	cggagcaggc	tctaaaggcc	86160
gcgtcctaaa	cagtgcgtgg	gccacgtgag	cggagcaggc	tctaaaggcc	gcgtcctaaa	86220
cagtgcgtgg	gccacgtgag	cggagcaggc	tctaaaggcc	gcgtcctaaa	cagtgcgtgg	86280
gccacgtgag	cggagcaggc	tctaaaggcc	gcgtcctaaa	cagtgcgtgg	gccacgtgag	86340
cggagcaggc	tctaaaggcc	gcgtcctaaa	cagtgcgtgg	gccacgtgag	cggagcaggc	86400
tctaaaggcc	gcgtcctaaa	cagtgcgtgg	gccacgtgag	cggagcaggc	tctaaaggcc	86460
gcgtcctaaa	cagtgcgtgg	gccacgtgag	cggagcaggc	tctaaaggcc	gcgtcctaaa	86520
cagtgcgtgg	gccacgtgag	cggagcaggc	tctaaaggcc	gcgtcctaaa	cagtgcgtgg	86580
gccacgggag	cggagcagac	tctaaaggcc	gcgtcctaaa	cagtgcgtgg	gccacgtgag	86640
cggagcggcc	tctccactgc	cctcggggcc	gcagctccca	gctcagctcc	cagccctgct	86700
cagggcagcc	aggccaggag	gtaccatcca	ggctaagtga	ccctcagggg	ggacaggtgc	86760
cccaggagat	gccagctggt	gggagaggct	gggggaccaa	ctogacctgg	cctgtgggccc	86820
ctgcccctgg	cacccattgt	aggatccagc	cgccacgcct	gtgacactcg	tgtgctttcc	86880
ctggtgtgtg	cttgtggcag	gtgggggcag	agggctctca	ggccagagag	ccactcccc	86940
agcgcagac	cacccctctt	ctcaactccc	cacctcacc	cctcacaggt	gcctcccagg	87000
ccatcagggc	ccaaccaccc	ctaaacaaat	gggttctcgg	cccctcgtgg	ctggaggtgg	87060
gttctctcac	cattcccagc	ctaagactcc	atccccatgc	tggcagctgt	tcaaccatgt	87120
ctagagagat	ccactgtccc	agacagcacc	tcagggtccc	ccgtcctgcc	tggaaacctg	87180
taggaaactc	cacaaaccgc	cgccattctg	tccacacccc	tacaggagcc	ccaaccctct	87240
ccccacatcc	aggcttccct	cccagacccc	tcatccctgc	ccgcacgggtg	cctgaggggg	87300

ccttcttggg	cagcgccetaa	gcaagccccc	agcacccttc	ggcccccctca	aggcacacag	87360
gccccctttc	cacccagcct	caggaaacca	cctgtgtcct	ccaacgacag	gtcccagcct	87420
cccagccttt	gccttgctg	tctctctccc	tggactctg	ccccgacaca	gaccctcccc	87480
agcaagcccg	caggggcacc	tccctgccc	ccagacaccc	tgtgcccgtc	agttcatccc	87540
cagcagaggc	cctcaccagg	cacaccccca	tgtcacacc	tggccccagg	cctcagcctc	87600
cctgagggcc	ccacccagcc	cgcgtctggc	cagtgtgctg	tgcaaagccc	ctcaccagca	87660
ctcggcgga	ggcagccagt	gcaggcctgg	ggagggctc	tccttagacc	accttgacc	87720
ttccctggca	cccaccatgg	gaagagctga	gactcactga	ggaccagctg	aggctcagag	87780
aagggaccca	gcactggtgg	acacgcaggg	agcccacgcc	agggcgccgt	ggtgagtga	87840
gcccagtgcc	accactgag	gcctcccggt	cagtgggacg	acggtgaaca	ggtggaacca	87900
accaggcaac	ccccgcggg	ccccacagac	gggatcagag	caggaaaggc	ttcctgcccc	87960
tgcaggccag	cgaggagccc	tggcgggggc	cgtggccctc	caggcgagga	ggctccccctg	88020
gccaccgcca	cccgggcctc	tctgtgtctg	ggaaaacaag	tcagaaagca	agtggatgag	88080
aggtggcggtg	acagaccag	cttcagatct	gctctaattt	acaaaagaaa	aggaaaaaca	88140
cacttggcag	ccttcagcac	tctaattgatt	ctaacagca	gcaaattatt	ggcacaagac	88200
tccagagtga	ctggcagggt	tgagggctgg	ggtctcccac	gtgttttggg	gctaacagcg	88260
gaagggagag	cactggcaaa	ggtgctgggg	gcccctggac	ccgacccgcc	ctggagaccg	88320
cagccacatc	agcccccagc	cccacaggcc	cctaccagc	cgcagggttt	tggctgagct	88380
gagaaccact	gtgctaactg	gggacacagt	gattggcagc	tctacaaaaa	ccatgctccc	88440
ccgggacccc	gggtgtggg	tttctgtagc	cctggctca	gggtgactc	accgtggctg	88500
aatacttcca	gcactggggc	cagggcaccc	tggtcacctg	ctcctcaggt	gagtctgctg	88560
tctggggata	cgggggagcc	aggtgtactg	ggccagcaaa	gggctttggc	ttcagacttg	88620
gggacagggtg	ctcagcaaa	gaggtcggca	ggagggcgga	gggtgtgttt	ttgtatggga	88680
gaagcaggag	ggcagaggct	gtgctactgg	tacttcgac	tctggggccg	tggcaccttg	88740
gtcactgtct	cctcaggtga	gtcccactgc	agccccctcc	cagtcttctc	tgtccaggca	88800
ccaggccagg	tatctggggg	ctgcagccgg	cctgggtctg	gcctgaggcc	acaccagctg	88860
ccatccctgg	ggtctccgcc	atgggctgca	tgccagagcc	ctgctgtcac	ttagccctgg	88920
ggccagctgg	agcccccaag	gacaggcagg	gaccccctg	ggcttcagcc	ccgtcaggga	88980
ccctccacag	gtagcaagca	ggccgagggc	agggacggga	aggagaagtt	gtgggcagag	89040
cctgggctgg	ggctgggcgc	tggctgttca	tgtgccgggg	accaggcctg	cgttttagtg	89100
tggctacaag	tgttggagc	actggggcca	gggcagcccg	gccaccgtct	ccctgggaac	89160
gtcacccctc	cctgcctggg	tctcagcccg	gggtctgtg	tggctgggga	cagggacgcc	89220
ggctgcctct	gctctgtgct	tgggccatgt	gacccatctg	agtgtcctgc	acgggcacag	89280
gtttgtgtct	gggcaggaac	agggactgtg	tcctgtgtg	atgcttttga	tatctggggc	89340
caagggacaa	tggtcacctg	ctcttcaggt	aagatggctt	tccttctgcc	tcctttctct	89400
gggcccagcg	tcctctgtcc	tggagctggg	agataatgtc	cgggggctcc	ttggtctgcg	89460
ctggggcatg	tggggccctc	cggggctcct	tctccggctg	tttgggacca	cgttcagcag	89520
aaggcctttc	tttgggaact	gggactctgc	tgtgtgggca	aagggtgggc	agagtcatgc	89580
ttgtgctggg	gacaaaatga	ccttgggaca	cggggctggc	tgccacggcc	ggcccgggac	89640
agtccgagag	tcagggtttt	gtgcacccct	taatggggcc	tcacacaatg	tgactacttt	89700
gactactggg	gccagggaac	cctgggtcac	gtctcctcag	gtgagtcctc	acaacctctc	89760
tcctgcttta	actctgaagg	gttttgcctg	atttttgggg	ggaaataaagg	gtgctgggtc	89820
tcctgccaa	agagcccccg	agcagcctgg	ggggctcagg	aggatgccct	gggtcaacag	89880
cggccacaca	gacgaggggc	aagggtcca	gatgtcctt	cctcctgagc	ccagcagcac	89940
gggtctctct	gtggccaggg	ccaccctagg	cctctggggg	ccaatgcccc	acaacccccg	90000
ggcctcccc	gggctcagtc	tgagagggtc	ccagggaagt	agcggggcgc	cagttcttgc	90060
ctggggctct	ggcattgttg	tcacaatgtg	acaactgggt	cgacccctgg	ggccaggga	90120
ccctgggtcac	cgtctcctca	ggtgagtcct	caccaccccc	tctctgagtc	cacttaggga	90180
gactcagctt	gccagggtct	cagggtcaga	gtcttggagg	cattttggag	gtcaggaaag	90240
aaagccgggg	agaggggacc	ttcgaatggg	aaccagcct	gtcctcccca	agtccggcca	90300
cagatgtcgg	cagctggggg	gtccttccgg	ctggtctggg	gtgacctctc	tccgcttcac	90360
ctggagcatt	ctcaggggct	gtcgtgatga	ttcgtgggtg	ggactctgtc	ccgctccaag	90420
gcaccgcctc	tctgggacgg	tgcccccccg	gggtttttgg	actcctgggg	gtgacttagc	90480
agcgtctgc	ttgcagttgg	acttcccagg	ccgacagtgg	tctggcttct	gaggggtcag	90540
gccagaatgt	ggggtacgtg	ggaggccagc	agagggttcc	atgagaaggg	caggacaggg	90600
ccacggacag	tcagcttcca	tgtgacggcc	ggagacagaa	ggtctctggg	tggctgggtt	90660
tttgtggggg	gaggatggac	attctgccat	tgtgattact	actactacta	cggataggac	90720
gtctggggcc	aagggaccac	ggtcacctgc	tcctcaggta	agaatggcca	ctctagggcc	90780

tttgttttct	gctactgcct	gtgggggttc	ctgagcattg	cagggttggtc	ctcgggggcat	90840
gttccgaggg	gacctgggcg	gactggccag	gaggggacgg	gcactggggt	gccttgagga	90900
tctgggagcc	tctgtggatt	ttccgatgcc	tttggaaaat	gggactcagg	ttgggtgogt	90960
ctgatggagt	aactgagcct	ctagactgag	cattgcagac	taatcttggg	tatttgtccc	91020
tgagggagcc	ggctgagaga	agttgggaaa	taaactgtct	agggatctca	gagcctttag	91080
gacagattat	ctccacatct	ttgaaaaact	aagaatctgt	gtgatgggtg	tggtggagtc	91140
cctggatgat	gggatagggg	ctttggaggc	tcatttgagg	gagatgctaa	aacaatccta	91200
tggctggagg	gatagttggg	gctgtagttg	gagattttca	gtttttagaa	taaaagtatt	91260
agctgcgga	tatacttcag	gaccacctct	gtgacagcat	ttatacagta	tccgatgcct	91320
agggacaaa	agtggagtg	ggcactttct	ttagatttgt	gaggaatgtt	ccacactaga	91380
ttgtttaaaa	cttcatttgt	tgggaaggaga	gctgtcttag	tgattgagtc	aagggagaaa	91440
ggcatctag	ctcggctctca	aaagggtagt	tgtgtcttag	agaggtctgg	tgaggcctgc	91500
aaaagtcag	ctttcaaagg	aacacagaag	tatgtgtatg	gaatattaga	agatgttgct	91560
tttactctta	agttggttcc	taggaaaaat	agttaaatac	tgtgacttta	aaatgtgaga	91620
gggttttcaa	gtactcattt	ttttaaatgt	ccaaaattct	tgtcaatcag	tttgagggtct	91680
tgtttgtgta	gaactgatat	tacttaaagt	ttaaccgagg	aatgggagtg	aggctctctc	91740
ataacctatt	cagaactgac	ttttaacaat	aataaattaa	gtttcaaata	tttttaaattg	91800
aattgagcaa	tgttgagttg	gagtcaagat	ggcggatcag	aaccagaaca	cctgcagcag	91860
ctggcaggaa	gcaggtcctg	tggcaaggct	atttggggaa	gggaaaataa	aaccactagg	91920
taaaacttgta	gctgtggttt	gaagaagtgg	ttttgaaaca	ctctgtccag	ccccacccaa	91980
ccgaaagtcc	aggctgagca	aaacaccacc	tgggtaattt	gcatttctaa	aataagttga	92040
ggattcagcc	gaaactggag	aggctctctt	ttaacttatt	gagttcaacc	ttttaattttt	92100
agcttgagta	gttctagttt	ccccaaactt	aagtttatcg	acttctaaaa	tgtattttaga	92160
attcattttc	aaaattaggt	tatgtaagaa	attgaaggac	tttagtgtct	ttaatttcta	92220
atatattttg	aaaacttctt	aaaattactc	tattattctt	ccctctgatt	attggtctcc	92280
attcaattct	tttccaatac	ccgaagcatt	tacagtgaat	ttgttcatga	tcttttttag	92340
ttgtttgttt	tgccttacta	ttaagacttt	gacattctgg	tcaaaacggc	ttcacaaatc	92400
tttttcaaga	ccactttctg	agtattcatt	ttagggagaa	gacttttttt	ttaaataaat	92460
gcaattatct	agacttattt	cagttgaaca	tgtgtgttgg	tggttgagag	gacactcagt	92520
cagtcagtg	cgtgaagggc	ttctaagcca	gtccacatgc	tctgtgtgaa	ctccctctgg	92580
cctgtcttat	tggtgaatgg	gccaaagggt	tgagaccagg	ctgctgctgg	gtaggcctgg	92640
actttgggtc	tcccaccag	acctgggaat	gtatggttgt	ggcttctgcc	acccatccac	92700
ctggctgctc	atggaccagc	cagcctcggt	ggctttgaag	gaacaattcc	acacaaagac	92760
tctggacctc	tccgaaacca	ggcaccgcaa	atggtaagcc	agaggcagcc	agaggtgtgg	92820
ctgctgctct	taaagcttgt	aaactgtttc	tgtttaagag	ggactgagtc	ttcagtcatt	92880
gcttttagggg	gagaaagaga	catttgtgtg	tcttttgagt	accgttgtct	gggtcactca	92940
catttaactt	tctttgaaaa	actagtaaaa	gaaaaatgtt	gcctgttaac	caataatcat	93000
agagctcatg	gtacttttag	gaaatcttag	aaagcgtgta	tacaattgtc	tggaattatt	93060
tcagttaagt	gtattagttg	aggtagctgt	gctgtctcta	cttcagttat	acatgtgggt	93120
ttgaattttg	aatctattct	ggctcttctt	aagcagaaaa	tttagataaa	atggatacct	93180
cagtgggttt	taatgggtgg	tttaatatag	aaggaattta	aattggaagc	taattttaga	93240
tcagtaagga	gggaccag	ctaagaaggc	aatcctggga	ttctggaaga	aaagatgttt	93300
ttagttttta	tagaaaacac	tactacatct	ttgatctaca	actcaatgtg	gtttaatgaa	93360
tttgaagttg	ccagtaaatg	tacttccctg	ttgttaaaga	atggtatcaa	aggacagtgc	93420
ttagatccga	ggtgagtggt	agaggacagg	ggctggggta	tggtatcgca	gaagggaaggc	93480
cacagctgta	cagaattgag	aaagaataga	gacctgcagt	tgaggccagc	aggctcggtg	93540
gactaactct	ccagccacag	taatgaccca	gacagagaaa	gccagactca	taaagcttgc	93600
tgagcaaaat	taagggaaca	aggttgagag	ccctagtaag	cgaggctcta	aaaagcacag	93660
ctgagctgag	atgggtgggc	ttctctgagt	gcttctaaaa	tgcgctaaac	tgaggtgatt	93720
actctgaggt	aagcaaagct	gggcttgagc	caaaatgaag	tagactgtaa	tgaactggaa	93780
tgagctgggc	cgctaagcta	aactaggtct	gcttaaccga	gatgagccaa	actggaatga	93840
acttcattaa	tctaggttga	atagagctaa	actctactgc	ctacactgga	ctgttctgag	93900
ctgagatgag	ctggggtgag	ctcagctatg	ctacgctgtg	ttggggtgag	ctgatctgaa	93960
atgagatact	ctggagtagc	tgagatgggg	tgagctgggg	tgagctgagc	tgggctgagc	94020
tagactgagc	tgagctaggg	tgagctgagc	tggtgtagct	gagctaagct	ggggtgagct	94080
gagctgagct	tggtgtagct	agggtgagct	gggtgagct	ggggtgagct	gagctgagct	94140
ggggtgaagct	gggatgagct	ggggtgagct	gagctgagct	ggagtgagct	gagctgggct	94200
gagctggggt	gagctgggct	gagctgggct	gagctgggct	gagctggggt	gagctgagct	94260

ES 2 759 617 T3

ggggtgagct	gagctgagct	ggggtgagct	gagctgagct	ggggtgagct	ggggtgagct	94320
gagctggggt	gagctgagct	gagctggggt	gagctgagct	ggggtgagct	gagctgagct	94380
ggggtgagct	gagctgagct	gagctgagct	gagctggggt	gagctgagct	gagctgagct	94440
ggggtgagct	ggggtgagct	gagctgagct	ggagtgagct	gagctggggt	gagctggggt	94500
gagctggggt	gagctggggt	gagctgagct	gagctgagct	gagctggggt	gagctgagct	94560
gagctggggt	gagctgagct	ggggtgagct	gggctgagct	gagctgagct	gagctgagct	94620
gagctgagct	gagctgagct	gagctgagct	gagctgagct	gagctgagct	gagctgagct	94680
ggggtgagct	gagctgagct	gggctgagct	ggggtgagct	gggctgagct	gggctgagct	94740
gggctgagct	ggggtgagct	gagctggggt	gagctgagct	gagctggggt	gagctgagct	94800
gagctggggt	gagctgagct	gagctggggt	gagctgagct	gagctgagct	ggggtgagct	94860
gagctgagct	gggctgagca	gggctgagct	ggggtgagct	gagctgagct	ggggtgagct	94920
gggctgagct	gggctgagct	gagctgagct	gggctgagct	gggctgagct	gggctgagct	94980
gggctgagct	gggctgagct	ggggtgagct	gagctggggt	gagctggggt	gagctgagct	95040
ggggtgagct	gagctggggt	gagctgagct	gagctggggt	gagctgagct	ggggtgagct	95100
gagctgagct	ggggtgagct	gagctgagct	ggggtgagct	gagctagggt	gaactggggt	95160
gggtgagctg	gagtgagctg	agctgaggtg	aactggggtg	agccgggatg	ttttgagttg	95220
agctggggtg	agatgagctg	aactggggtg	aactgggatg	agctgtgggtg	agcggagctg	95280
gattgaactg	agctgtgtga	gctgagctgg	ggtcagctga	gcaagagtga	gtagagctgg	95340
ctggccagaa	ccagaatcaa	ttaggctaag	tgagccagat	tgtgctggga	tcagctgtac	95400
tcagatgagc	tgggatgagg	taggctggga	tgagctgggc	tagctgacat	ggattatgtg	95460
aggctgagct	agcatgggct	ggcctagctg	atgagctaag	cttgaatgag	cggggctgag	95520
ctggactcag	atgtgctaga	ctgagctgta	ctggatgac	tggtgtaggg	tgatctggac	95580
tcaactgggc	tggctgatgg	gatgcgccag	gctgaactag	gctcagataa	gttaggctga	95640
gtagggcctg	gttgagatgg	tccgggatga	gctgggaaaa	gatggactcg	gaccatgaac	95700
tgggctgagc	tgggttggga	gaccatgaat	tgagctgaac	tgagtgcagc	tgggataaac	95760
tgggttgggc	taagaataga	ctacctgaat	tgtgccaaac	tccgctggga	tcaattggaa	95820
attatcagga	tttagatgag	coggactaaa	ctatgctgag	ctggactggg	tggatgtgtt	95880
gaactggcct	gctgctgggc	tggcatagct	gagttgaact	taaatgagga	aggctgagca	95940
aggctagcct	gcttgcatag	agctgaactt	tagcctagcc	tgagctggac	cagcctgagc	96000
tgagttaggtc	taaactgagt	taaaaatcaa	cagggataat	ttaacagcta	atttaacaag	96060
cctgaggtct	gagattgaat	gagcagagct	gggatgaact	gaatgagttt	caccaggcct	96120
ggaccagtta	ggctaggacc	tccgttctata	gaggcagact	gtgtgctaca	gtggagtttc	96180
aagatgatte	catgagtcct	ccccgccccc	aacataaccc	accttccctc	taccctacac	96240
cctctgtctg	tgtgtaaatc	ccagctttgt	gctgtgatac	agaagcctga	gccccctccc	96300
cacctccacc	tacctattac	tttgggatga	gaatagttct	cccagccagt	gtctcagagg	96360
gaagccaagc	aggacaggcc	caaggctact	tgagaagcca	ggatctaggc	ctctccctga	96420
gaacgggtgt	tcatgccctc	agagttggct	gaagggccag	atccacctac	tctagaggca	96480
tctctccctg	tctgtgaagg	cttccaaagt	cacgttccctg	tggctagaag	gcagctccat	96540
agccctgctg	cagtttcgtc	ctgtatacca	ggttcaccta	ctaccatata	tagccctgcc	96600
tgcccttaaga	gtagcaacaa	ggaaatagca	gggtgtagag	ggatctcctg	tctgacagga	96660
ggcaagaaga	cagattctta	ccccctccatt	tctcttttat	ccctctctgg	tcctcagaga	96720
gtcagtcctt	cccaaatgtc	ttccccctcg	tctcctgcga	gagccccctg	tctgataaga	96780
atctgggtggc	catgggctgc	ctggcccggtg	acttccctgc	cagcaccatt	tccttcacct	96840
ggaactacca	gaacaacact	gaagtcatcc	agggatcag	aaccttccca	acactgagga	96900
cagggggcaa	gtacctagcc	acctcgcagg	tgttgctgtc	tcccaagagc	atccttgaag	96960
gttcagatga	atacctggta	tgcataatcc	actacggagg	caaaaaacaaa	gatctgcatg	97020
tgcccatctc	aggtaagaac	caaacctctc	cagcaggggt	gcccaggccc	aggcatggcc	97080
cagagggagc	agcggggtgg	ggcttagggc	aagctgagct	cacaccttga	cctttcatte	97140
cagctgtctg	agagatgaac	cccaatgtta	atgtgttcgt	cccaccacgg	gatggcttct	97200
ctggccctgc	accacgcaag	tctaaactca	tctgcgaggc	cacgaacttc	actccaaaac	97260
cgatcacagt	atcctggcta	aaggatggga	agctcgtgga	atctggcttc	accacagatc	97320
cggtgaccat	cgagaacaaa	ggatccacac	cccaaaccta	caaggtcata	agcacactta	97380
ccatctctga	aatcgactgg	ctgaacctga	atgtgtacac	ctgccgtgtg	gatcacaggg	97440
gtctcacttc	cttgaagaac	gtgtcctcca	catgtgctgc	cagtgagtgg	cctgggctaa	97500
gcccactgcc	tagccctccc	agattaggga	agtcctccta	caattatggc	ataatgccac	97560
cagacatggt	catttgctcc	ttgaactttg	gctccccaga	gtggccaagg	acaagaatga	97620
gcaataggca	gtagaggggt	gagaatcagc	tggaaggacc	agcatcttcc	cttaagtagg	97680
tttgggggat	ggagactaag	cttttttcca	acttcacaa	tagatatgtc	ataacctgac	97740

ES 2 759 617 T3

```

acagtgttct cttgactgca ggtccctcca cagacatcct aaccttcacc atccccccct 97800
cctttgccga catcttcctc agcaagtccg ctaacctgac ctgtctggtc tcaaacctgg 97860
caacctatga aaccttgaat atctcctggg cttctcaaag tggatgaacca ctggaaacca 97920
aaattaaaaat catggaaagc cctcccaatg gcaccttcag tgctaagggt gtggctagtgt 97980
tttgtgtgga agactggaat aacaggaagg aatttgtgcg tactgtgact cacagggatc 98040
tgccttcacc acagaagaaa ttcattctcaa aacccaatgg taggtatccc cctttccctt 98100
ccccccaat tgcaggaccc ttctgtgacc tcatagggag ggcaggtcct cttccaccct 98160
atcctcacta ctgtcttcac ttacagaggt gcacaaacat ccacctgctg tgtacctgct 98220
gccaccagct cgtgagcaac tgaacctgag ggagtcagcc acagtcacct gcctgggtgaa 98280
gggtctctct cctgcagaca tcagtgtgca gtggcttcag agagggcaac tcttgcccca 98340
agagaagtat gtgaccagtgt ccccgatgcc agagcctggg gcccaggct tctactttac 98400
ccacagcacc ctgactgtga cagaggagga atggaaactcc ggagagacct atacctgtgt 98460
tgtaggccac gagggcctgc cacacctggt gaccgagagg accgtggaca agtccactgg 98520
taaaccacaca ctgtacaatg tctccctgat catgtctgac acaggcggca cctgctattg 98580
accatgctag cgttcaacca ggcaggccct ggggtgtccag ttgctctgtg tatgcaaact 98640
aaccatgtca gagtgagatg ttgcatttta taaaaattag aaataaaaaa aatccattca 98700
aacgtcactg gttttgatta tacaatgctc atgcctgctg agacagttgt gttttgcttg 98760
ctctgcacac accctgcata cttgcctcca ccttgcccct tctctacct tgcagtttc 98820
ctccttgtgt gtgaactcag tcaggcttac aacagacaga gtatgaacat gcgattcctc 98880
cagctacttc tagatatatg gctgaaagct tgcctgctg caggctgact ctagaggatc 98940
cccggtacc gagctcgaaat tcgcccata gtgagtcgta ttacaattca ctggccgtcg 99000
ttttacaacg tcgtgactgg gaaaaccctg gcgttaccca acttaatcgc cttgcagcac 99060
atcccccttt cgcagctgg cgtaatagcg aagaggcccg caccgatcgc ccttcccaac 99120
agttgcgcag cctgaatggc gaatggcgcc tgatggcgta ttttctcctt acgcatctgt 99180
gcggtatttc acaccgcata tgggtgactc tcagtacaat ctgctctgat gccgcatagt 99240
taagccagcc ccgacaccgg ccaacacccg ctgacgcgaa ccccttgcg cgc 99294

```

<210> 7
 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> sintético

<400> 7
 tgcggccgat cttagcc 17

<210> 8
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> sintético

<400> 8
 ttgaccgatt ccttgagg 18

<210> 9
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> sintético

<400> 9
 acgagcgggt tcggccatt c 21

<210> 10
 <211> 19
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

	<220> <223> sintético	
5	<400> 10 ggtggagagg ctattcggc	19
10	<210> 11 <211> 17 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
15	<220> <223> sintético	
	<400> 11 gaacacggcg gcatcag	17
20	<210> 12 <211> 23 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
25	<220> <223> sintético	
	<400> 12 tgggcacaac agacaatcgg ctg	23
30	<210> 13 <211> 19 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
35	<220> <223> sintético	
40	<400> 13 tcctccaacg acaggtccc	19
45	<210> 14 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
50	<220> <223> sintético	
	<400> 14 gatgaactga cgggcacagg	20
55	<210> 15 <211> 24 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
60	<220> <223> sintético	
	<400> 15 tcctggaac tctgccccga caca	24
65	<210> 16 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	

	<220> <223> sintético	
5	<400> 16 ctctgtggaa aatggtatgg agatt	25
10	<210> 17 <211> 26 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
15	<220> <223> sintético	
	<400> 17 ggtaagcata gaaggtgggt atcttt	26
20	<210> 18 <211> 30 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
25	<220> <223> sintético	
	<400> 18 atagaactgt catttgggcc agcaatccca	30
30	<210> 19 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
35	<220> <223> sintético	
40	<400> 19 tggtcacctc caggagcctc	20
45	<210> 20 <211> 21 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> sintético	
50	<400> 20 gctgcagggt gtatcagggt c	21
55	<210> 21 <211> 30 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> sintético	
60	<400> 21 agtctctgct tccccctgt ggctatgagc	30
65	<210> 22 <211> 28 <212> ADN <213> Secuencia artificial	

	<220> <223> sintético	
5	<400> 22 gatgggaaga gactggtaac attgtac	28
10	<210> 23 <211> 26 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
15	<220> <223> sintético	
	<400> 23 ttcctctatt tcactcttg aggctc	26
20	<210> 24 <211> 27 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
25	<220> <223> sintético	
	<400> 24 cctccactgt gtaatggct gccacaa	27
30	<210> 25 <211> 23 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
35	<220> <223> sintético	
40	<400> 25 ggtgtgcgat gtaccctctg aac	23
45	<210> 26 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> sintético	
50	<400> 26 tgtggcagtt taatccagct ttatc	25
55	<210> 27 <211> 32 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> sintético	
60	<400> 27 ctaaaaatgc tacacctggg gcaaaacacc tg	32
65	<210> 28 <211> 17 <212> ADN <213> Secuencia artificial	

	<220> <223> sintético	
5	<400> 28 gccatgcaag gccaaagc	17
10	<210> 29 <211> 24 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
15	<220> <223> sintético	
	<400> 29 agttcttgag ccttagggtg ctag	24
20	<210> 30 <211> 24 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
25	<220> <223> sintético	
	<400> 30 ccaggaaaat gctgccagag cctg	24
30	<210> 31 <211> 22 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
35	<220> <223> sintético	
40	<400> 31 aactacgcac agaagttcca gg	22
45	<210> 32 <211> 18 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
50	<220> <223> sintético	
	<400> 32 gctcgtggat ttgtccgc	18
55	<210> 33 <211> 16 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
60	<220> <223> sintético	
	<400> 33 cagagtcacg attacc	16
65	<210> 34 <211> 19 <212> ADN <213> Secuencia artificial	

ES 2 759 617 T3

<220>
<223> sintético

5 <400> 34
tgagcagcac cctcacgtt 19

<210> 35
<211> 23
10 <212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> sintético

15 <400> 35
gtggcctcac aggtatagct gtt 23

<210> 36
<211> 18
20 <212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> sintético

25 <400> 36
accaaggacg agtatgaa 18

<210> 37
<211> 296
<212> ADN
<213> Homo sapiens

30

35 <400> 37

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcage agctatgcta tcagctgggt ggcacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcccta tctttggtac agcaaactac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaga 296

<210> 38
<211> 98
40 <212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 38

45

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ser
1				5					10					15	
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Gly	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr
			20					25					30		
Ala	Ile	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
		35					40					45			
Gly	Gly	Ile	Ile	Pro	Ile	Phe	Gly	Thr	Ala	Asn	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe
	50					55				60					
Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Glu	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr
65					70					75					80
Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Arg														

ES 2 759 617 T3

<210> 39
<211> 294
<212> ADN
<213> Homo sapiens

5 <400> 39

```
caggtccagc tgggtgcaatc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatacta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaagg atcatcccta tccttggtat agcaaactac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gaga      294
```

10 <210> 40
<211> 98
<212> PRT
<213> Homo sapiens

15 <400> 40

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ser
1				5					10					15	
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Gly	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr
			20					25					30		
Thr	Ile	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
			35				40					45			
Gly	Arg	Ile	Ile	Pro	Ile	Leu	Gly	Ile	Ala	Asn	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe
	50					55				60					
Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr
65					70					75				80	
Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90				95		
Ala	Arg														

<210> 41
<211> 275
<212> ADN
<213> Homo sapiens

20 <400> 41

25

```
caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcccta tctttggtac agcaaactac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgatgac acggc      275
```

<210> 42
<211> 91
<212> PRT
<213> Homo sapiens

30 <400> 42

ES 2 759 617 T3

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr
 85 90

<210> 43
 <211> 296
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 43

cagggtccagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggaagg atcatcccta tccttggtat agcaaactac 180
 gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 240
 atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaga 296

<210> 44
 <211> 98
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 44

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Arg Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg

<210> 45
 <211> 294
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 45

cagggtccagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcccta tctttggtac agcaaactac 180
 gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accacggacg aatccacgag cacagcctac 240
 atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gaga 294

ES 2 759 617 T3

<210> 46
<211> 98
<212> PRT
<213> Homo sapiens

5
<400> 46

```

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1           5           10           15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
          20           25           30
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
          35           40           45
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
          50           55           60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Thr Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
        65           70           75           80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

```

Ala Arg 85 90 95

10
<210> 47
<211> 296
<212> ADN
15 <213> Homo sapiens

<400> 47

```

cagggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcttgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatccta tctttggtac agcaaactac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggaaca aatccacgag cacagcctac 240
atgggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaga 296

```

20
<210> 48
<211> 98
<212> PRT
25 <213> Homo sapiens

<400> 48

```

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1           5           10           15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
          20           25           30
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
          35           40           45
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
          50           55           60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
        65           70           75           80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
          85           90           95
Ala Arg

```

30
<210> 49
<211> 233
<212> ADN

ES 2 759 617 T3

<213> Homo sapiens

<400> 49

```
agaagcctgg gtccctcggtg aaggtctcct gcaagggcttc tggaggcacc ttcagcagct 60
atgctatcag ctgggtgcga caggcccttg gacaagggct tgagtggatg ggaaggatca 120
tccctatctt tggtagcagca aactacgcac agaagttcca gggcagagtc acgattaccg 180
cggacgaatc cactagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct gag          233
```

<210> 50

<211> 77

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 50

```
Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr
  1              5              10              15

Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
      20              25              30
Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr
      35              40              45
Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr
      50              55              60
Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu
      65              70              75
```

<210> 51

<211> 296

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 51

```
caggtccagc tgggtcaatc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcttgcaagg cttctggagg cacttcagc agctatacta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaagg atcatcccta tccttggtac agcaaaactac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaga          296
```

<210> 52

<211> 98

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 52

ES 2 759 617 T3

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Thr Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Arg Ile Ile Pro Ile Leu Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg

<210> 53
 <211> 296
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens
 <400> 53

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggaagg atcatcccta tccttggtat agcaaactac 180
 gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 240
 atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaga 296

<210> 54
 <211> 98
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 54

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Arg Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg

<210> 55
 <211> 296
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens
 <400> 55

caggtccagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcccta tccttggtat agcaaactac 180
 gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 240
 atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaga 296

ES 2 759 617 T3

<210> 56
<211> 98
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 56

```

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1           5           10           15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
      20           25           30
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
      35           40           45
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50           55           60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65           70           75           80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
      85           90           95
Ala Arg

```

<210> 57
<211> 296
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 57

```

caggtccagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaagggtc 60
tccctgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaagg atcatcccta tccttggtac agcaaaactac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcctgtg attactgtgc gagaga      296

```

<210> 58
<211> 98
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 58

```

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1           5           10           15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
      20           25           30
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
      35           40           45
Gly Arg Ile Ile Pro Ile Leu Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50           55           60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65           70           75           80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
      85           90           95
Ala Arg

```

<210> 59
<211> 296
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 59

ES 2 759 617 T3

```

cagggtccagc tgggtgcagtc tgggggctgag gtgaagaagc ctggggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg ctctctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcccta tctttggtac agcaaactac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaga 296

```

<210> 60
 <211> 98
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 60

```

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1           5           10           15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
      20           25           30
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
      35           40           45
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50           55           60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65           70           75           80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
      85           90           95
Ala Arg

```

<210> 61
 <211> 296
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 61

```

cagggtccagc tgggtgcagtc tgggggctgag gtgaagaagc ctggggtcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg ctctctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcccta tctttggtac agcaaactac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaga 296

```

<210> 62
 <211> 98
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 62

ES 2 759 617 T3

```

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1          5          10          15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
 20          25          30
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35          40          45
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50          55          60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65          70          75          80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85          90          95
Ala Arg

```

<210> 63
 <211> 305
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 63

```

gagcccaactc ccaggtgcag ctggtgcagt ctgggggctga ggtgaagaag cctgggggcct 60
cagtgaaggt ctcttgcaag gcttctggat acaccttcac cggctactat atgcactggg 120
tgcgacaggc ccctggacaa gggcttgagt ggatgggacg gatcaacctt aacagtgggtg 180
gcacaaacta tgcacagaag ttccagggca gggtcaccag taccaggac acgtccatca 240
gcacagccta catggagctg agcaggctga gatctgacga cagggtcgtg tattactgtg 300
cgaga
305

```

<210> 64
 <211> 98
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 64

```

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1          5          10          15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
 20          25          30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35          40          45
Gly Arg Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50          55          60
Gln Gly Arg Val Thr Ser Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65          70          75          80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Val Val Tyr Tyr Cys
 85          90          95
Ala Arg

```

<210> 65
 <211> 307
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 65

ES 2 759 617 T3

```

gagcccaactc ccaggtgcag ctggtgcagt ctggggctga ggtgaagaag cctggggcct 60
cagtgaaggt ctcttgcaag gcttctggat acaccttcac cggctactat atgcactggg 120
tgcacacaggc ccttggaaca gggcttgagt ggatgggatg gatcaaccct aacagtgggtg 180
gcacaaacta tgcacagaag tttcagggca gggtcaccat gaccagggaac acgtccatca 240
gcacagccta catggagctg agcaggctga gatctgacga cacggccgtg tattactgtg 300
cgagaga                                           307

```

<210> 66
 <211> 98
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 66

```

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1          5          10          15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35          40          45
Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50          55          60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65          70          75          80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85          90          95
Ala Arg

```

<210> 67
 <211> 307
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> variación
 <222> (124)...(124)
 <223> n = a, g, t, o c

<400> 67

```

gagcccaactc ccaggtgcag ctggtgcagt ctggggctga ggtgaagaag cttggggcct 60
cagtgaaggt ctcttgcaag gcttctggat acaccttcac cggctactat atgcactggg 120
tgcacacaggc ccttggaaca gggcttgagt ggatgggatg gatcaaccct aacagtgggtg 180
gcacaaacta tgcacagaag tttcagggca gggtcaccat gaccagggaac acgtccatca 240
gcacagccta catggagctg agcaggctga gatctgacga cacggccgtg tattactgtg 300
cgagaga                                           307

```

<210> 68
 <211> 98
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> (38)...(38)
 <223> Xaa = cualquier aminoácido

<400> 68

ES 2 759 617 T3

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Leu	Gly	Ala
1				5					10					15	
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Gly	Tyr
			20					25					30		
Tyr	Met	His	Trp	Val	Xaa	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
		35					40					45			
Gly	Trp	Ile	Asn	Pro	Asn	Ser	Gly	Gly	Thr	Asn	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe
	50					55				60					
Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Arg	Asp	Thr	Ser	Ile	Ser	Thr	Ala	Tyr
65					70					75				80	
Met	Glu	Leu	Ser	Arg	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Arg														

<210> 69
 <211> 294
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 69

cagggtgcagc	tggtgcagtc	tggggctgag	gtgaagaagc	ctggggcctc	agtgaaggtc	60
tcctgcaagg	cttctggata	cacottcacc	ggctactata	tgcaactgggt	gcgacaggcc	120
cctggacaag	ggcttgagtg	gatgggatgg	atcaacccta	acagtgggtgg	cacaaactat	180
gcacagaagt	ttcagggtcg	ggtcaccatg	accagggaca	cgtccatcag	cacagcctac	240
atggagctga	gcaggctgag	atctgacgac	acggccgtgt	attactgtgc	gaga	294

<210> 70
 <211> 98
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 70

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

1				5					10					15	
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Gly	Tyr
			20					25					30		
Tyr	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
		35					40					45			
Gly	Trp	Ile	Asn	Pro	Asn	Ser	Gly	Gly	Thr	Asn	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe
	50					55				60					
Gln	Gly	Trp	Val	Thr	Met	Thr	Arg	Asp	Thr	Ser	Ile	Ser	Thr	Ala	Tyr
65					70					75				80	
Met	Glu	Leu	Ser	Arg	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Arg														

<210> 71
 <211> 346
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 71

ES 2 759 617 T3

```

aggatgtggg ttttcacact gtgtctctcg cacagtaata caccgaccgtg tcgtcagatc 60
tcagcctgct cagctccatg taggetgtgc tgatggacgt gtccctgggc atgggtgaccc 120
tgccttgaaa cttctgtgca tagtttgtgc caccactgtt agggttgacg cgtcccatcc 180
actcaagccc ttgtccaggg gctgtgcgca cccagtgcac atagtagccg gtgaagggtg 240
atccagaagc cttgcaggag accttcactg aggccccagg cttcttcacc tcagccccag 300
actgcaccag ctgcacctgg gaggggacac ctgtggagac tcgcga 346

```

<210> 72
 <211> 98
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 72

```

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1          5          10          15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
 20          25          30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35          40          45
Gly Arg Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50          55          60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65          70          75          80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Val Val Tyr Tyr Cys
 85          90          95
Ala Arg

```

<210> 73
 <211> 14781
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> sintético

<400> 73

ES 2 759 617 T3

taactataaac	ggtcctaagg	tagcgaggga	tgacagatto	tctgttcagt	gcactcaggg	60
tctgcctcca	cgagaatcac	catgtccctt	ctcaagactg	tgttctgtgc	agtgcctgt	120
cagtggaaat	ctggagagca	tgcttccatg	agcttgtgag	tagtatactt	agtaagccat	180
ggcttttgtg	taatgggtgat	gttctacata	tcagttctct	ggcttaataa	tgaggtgatg	240
attctatggt	cctgtaacgc	ttcctcaact	gggtcctaag	tctttcttca	ctccatctat	300
tcctctaagg	aatgatcctg	aaaatcccat	cacaaactat	aggagatggg	aaccatcaaa	360
aaacacagtg	acaaagaggt	gggaacgcat	cagggttcag	gaaccatatt	ttaaaaagat	420
atcgtaaata	acttcttaaa	agagatatag	acaaatctcc	attaatacgg	agaccagagg	480
cctaaggcta	agaaccaatg	gtggctcaag	gtctcctgct	acccgaggag	caaacgtaga	540
gcagtttcta	atgattttatt	taaaatatag	aatcaaaaagt	accagtttgc	aattttgaaa	600
gatttatttt	agcaatgcaa	caacatcagg	tggtgccgag	tccaacacgt	cttatgtccc	660
atgatataaa	caaaggccat	ccagaactgt	ggactggagt	tctacctgtt	ccctaatga	720
cattcagatt	ttttttccat	tctctttatc	ttagaggaga	cagggggcta	actcatttta	780
cttgtccttt	gcttgttctt	gccaagaacg	taaaagcagt	tgcaagtcct	caaacctaaa	840
tatcttagta	actcctacac	gagtggcaat	gccaaagagc	agtgcaacaa	agaggaaagta	900
aatacgacca	aagagtattc	ttaaatacac	tactggctct	aggttctgtt	ttattatgctg	960
cctttgaacc	ggagggggacc	cactgtctat	gtctccactg	tgtccctctt	ctttgcactt	1020
tggagggctc	caacaaaaat	ggcaatggca	attccgacga	ttgttacaca	ctcctctgaa	1080
attgcatttt	tctgggggtgc	agtcataacc	caaacgagat	aaacttccat	tgcaagctcc	1140
tcgatcacag	aacttaccct	ttgaacacgg	ggtaccatgt	ctcaccaatc	cagcatctgc	1200
tgtttctgtc	ccacgatgtt	catcaagccc	aaagcaggta	accccgagag	taaccgattg	1260
atggaatgaa	acatgtttct	gcaaaaatgg	aagattgggtg	acattgggtac	actgcaacct	1320
tccacacagc	ttgtcctgat	cagcacaagc	attgaaatgtg	aggctttctt	ctgctctagt	1380
acaatgcccc	aatcgaaacc	gttgtttgtt	gatgtcatag	cacttaatat	tagcattttt	1440
agcacttaca	ccaaagattt	ccatgcattg	tatgttgoga	tcagtgcagt	tacctttata	1500
gcagtaaccc	tcttctgagc	atgggtgtccc	atcttgcaga	taagtgtcat	ctgggcaaat	1560
gaacttagag	ccactacagt	actctggaag	atcacatatg	ttctggatag	gtctgcagag	1620
tgtcccagaa	ggactgtaag	tgcaatttgc	acagcataat	tctttatcac	aaatgctacc	1680
agggtttaac	ctgcaatcat	ttccacagca	gggatctgaa	taacatgcct	tttgggagcc	1740
acagtccac	tgctcattgt	tatctacttt	gaagtttcca	caaaaacttat	aagtcaatga	1800
tgtattataa	taaacatgac	ggtcatagaa	aagacatggc	atcagatcag	gagtattaa	1860
tatgttgctt	atctctgcaa	gggaacaatt	gctgaaagca	tctgttaatt	gaggattttt	1920
gaacatgatg	caggtgttcc	ttctctggca	gatacagtag	ccctcatcat	gttttaggcc	1980
taaactcctt	ccaacacgat	tggttattat	aatagataaa	aataaaggat	ttcgaccatg	2040
ttgaccaaga	caaattaggg	ctgagggaga	acataactc	ctctcagctg	gattaacagc	2100
atcatctcct	ggcgaattct	tgtttaattat	agctcctgca	tcaggccctaa	aatggaacata	2160
aaatactctc	tcatagaaa	tatgagcctg	ccctcctgga	actcgaaaat	cttgtgaaaa	2220
tggatcagcc	tgggtatata	cagtcatgag	aaagacatag	taccgcata	gaagattgg	2280
cagataggtg	tccattaaac	taatgacttt	aaacaaatac	tcaacagtag	atgaaagt	2340
gtcacctcca	gaagcactat	atacagaatg	ggttgcttga	aagtggcctt	ttatagcagc	2400
tggatgtgta	gcgtaattct	tactagatag	tctgggagct	ccatctgcat	attccaatct	2460
ggaggaggga	gaacctgtat	tatggctcca	gtgcttccat	gcattcatag	gccctgtgtc	2520
atcagactca	gatactatct	gagaaacaag	gtgttcaaa	ctctgtgaat	cattgagggg	2580
tttgatttca	taggtaaggt	tatccaactt	tatgacccct	gacaggcccc	cataacaagt	2640
atccacagtg	accatggatt	gcaggatccc	ctccaggtag	ccaatatagt	aacaactcac	2700
aggaaaaaag	gggtactcca	tctgtaagcc	tcttggttca	tcttgagttg	tcagcaacaa	2760
gtgtctgggc	caaatgagtg	tctttctccg	caggtggatg	atatgtctct	ggccccgaaa	2820
acgcaagcta	tacgagagca	gtctttgtgc	ttgaagtcc	ttggtatgg	agatctcctt	2880
ccgaggaata	accacctccg	atgagatgta	acgccaaagt	ggatggcctt	gagaacacca	2940
gactggaacc	aggaggagca	gccagagtgc	aaatagcaag	aggaggacce	tggggaccac	3000
aggtctttcc	actagcctca	tgccccaggt	cagagataac	atcctgggtg	gagctaactc	3060
cctctgctgt	ggccactgcc	tggtctagaa	aatactgaca	gaggactaaa	aacctcctca	3120
ggctcccaac	ctaagtgggt	acccagacaa	ctggagttag	gtaacagtca	ctgggtgtgg	3180
caggaattga	gtctgaatgt	gttagctgag	gttgaggtta	aatattgtca	aaagggatgt	3240
ctataaatgt	gcctggacaa	gaaaagtcag	aagcagcaag	gagtgtctct	gacaggtcca	3300
atcctttctt	ttcttttttt	gaagttcaaa	atatcatttc	cacgtgaatg	tatttgggtc	3360
ccagtgtgac	tctgggtctc	ttcttaggag	tcaatatctt	tttatatctt	ggctcatggt	3420

ES 2 759 617 T3

tttcacagtt	gtttetaactt	cttgttttgt	tttgtttgtt	tgtttgtttg	aaagttagaa	3480
gtaaataactg	tctatattag	ccttttagct	ataaatgatt	gtttttattt	cttctaataca	3540
tgttttgttt	gagttttggt	taaaactattt	acaaatgagt	tttttttttc	cttttgggtg	3600
ttgctcgaaa	gtttggagct	ttctgttaat	attgtgttgt	tgtttctcca	atattattag	3660
acctgagaat	tctacctggg	tacctgtgaa	ctccagaatt	tttaaaaatt	ccatctcttg	3720
ggaacattat	ctctgacccc	gtctgaggcc	gaagtggctg	tccccctcca	accttttagta	3780
tctttctttc	ctgactattg	ggattttcttc	aagcaatcag	gctgatgggt	tctcagcagt	3840
gagaccagta	gactgtcggg	atgaacgtcg	aagagtcctg	cacacactcc	gggttcatca	3900
acagtgcctt	cgcgtctctt	actttttag	aaggaaatgc	agcctctgag	ttttctccaa	3960
gaaatcattg	atgaaagggg	gaaaagatgg	gtatcaccgg	gagttcatga	caagccctgg	4020
ctcagacacg	tgagcaagggt	ctacagcccc	aaagataggc	tgccctgcaa	catgtattta	4080
taagatagga	gaaaaaaatg	ggtagttaga	gggttgatca	acttacttcc	tctcaaacat	4140
atatatctca	tctaagtgtg	caggggaaaa	ctctgtagaa	ctactgggat	acctgctcac	4200
ccccaggagc	ctcatgaata	agtctctgct	tctgccttgt	agccatgagc	attactgcac	4260
ctgatacccc	tgcagcttcc	tagggaagag	ggaggaagtg	acttgcccc	tgtctggtta	4320
aggtaagagg	agataaatcc	cttctcattg	attaggggtga	gaggggtcat	gtgctctatc	4380
attggtgacc	cagttgggac	atgggtttat	accaaagtca	tcaactctgag	gttctgtgta	4440
ccaccaggct	gaactcccat	atcctacatg	gacataggac	aacaccaagc	agaaggaggt	4500
tttaggacta	aactgaagga	cagagatgcg	gtttctaaac	aactagggag	tgccagggcc	4560
agcctctcta	accactatag	gacactgtgg	agtctggtta	caaagagaga	ttactcaagg	4620
tccttagcac	tgattacaga	gcatactctca	gatgccttct	gctgaccaga	tgtatctttg	4680
cataatctgc	ctatccagat	tcagaaaatt	gatgccacat	agccaagtgg	actttcagga	4740
acagacgatt	taaaaacagg	cagagagatg	tgagagaaag	gagaaggaga	gagagaaggg	4800
agagggagag	aagagagagg	gagacggaga	aggaaagagg	gagaaggaga	aggagagaag	4860
gggcatggac	agagggaggg	acagaaggag	agaggagata	gagaggggga	taaggaagaa	4920
gggagggagg	gagagagaga	gaaggctaag	tctttccata	cctgggtccc	aatacctctt	4980
ataaccaag	cacatgggtt	cacatatcac	aatgcggttg	ggatatagat	aactgtaaat	5040
acttgtgaaa	ataatggggc	tgagatctgg	ggttttcatg	atagtttcaa	agtcaccgta	5100
ctgactaaaa	ccttccactg	gcccactctcc	agcttccctaa	tctgagggta	tcaaatttcc	5160
cactaagtgt	gttttagaaa	atctccacct	ttttgcccct	gtcttccagt	gccccacct	5220
cgttctggtc	tcccacatct	gatgtcttct	cagtgattct	ggccctgccc	gctccacagc	5280
tacaaacccc	ttcctataat	gagctctgtg	ctgagccatc	atcctgaatc	aatccacctt	5340
aagcagatgt	tttgcttatt	tttctgtgtg	ccatactaca	gaggaaagggt	aggcagtgtat	5400
aagctgaagc	atctcacctc	attccaagca	cctcagtcct	ctaaatgtgc	ccccttggtt	5460
ccagaagctg	aacctcaagc	atcttttatt	cattcatctt	agagggccac	atgtgctgta	5520
gtgttataag	atgaaattta	aagcattaat	tattcctaac	aagccaatta	aacaagccaa	5580
aaacattcat	cagtcattcc	catggaacct	ctgaagcatc	ttcctgctct	aaccttgggt	5640
tttccagggc	tgctctggga	tcacaggagc	tgctctgtct	accagccata	taaaggcaga	5700
cctatcagaa	ttacaccaga	cttctcacca	tagactataa	aagccagaat	atcctggaca	5760
gatgttatac	agaaactaag	agaacacaaa	tgccagccca	ggctactata	cccagcaaaa	5820
ctctcaatta	ccatcgatga	agaaaccaag	atattccatt	acaagtccaa	atttacacaa	5880
tatctttcca	taaataccagc	cctacaaagg	atagcagatg	gaaaactcca	acacaggtag	5940
gaaaactaca	ccttagaaaag	agcactaaag	taatcatctt	tcaacacact	caaaagaaga	6000
taaccacaca	aacataatcc	caactctaac	aacaaaaata	aagtaggcaa	caatcactat	6060
tccttaatat	ctcttttaac	atcaatggac	tcaattctcc	aataaaaaaga	catagactaa	6120
cagactgaat	acataaacag	gacacagcat	tttgcctgat	aaagcaaaca	cagcgttact	6180
tttttttttc	taaatagacat	tttttattag	atattgtctt	tattgacatt	tcaaattgtta	6240
tcccccttcc	tggttttacc	tctgaaatcc	cctatctctt	ccccctcccc	ctgctcacca	6300
atccacccac	tcccacttcc	aggccctggc	aatcccttat	atttgggcat	agagccttca	6360
caggaccaag	gtactctcct	tgcattgatg	accaactagt	ccattctctg	ctacaaatgc	6420
agctagatct	atgagtccca	ccatgttttc	ttttgttgtt	ggtttcatgc	cagggagctc	6480
ttggagtact	gatttggttca	tattgttgtt	ctccctatgg	ggttacaaaa	cccttcaact	6540
tcttgggtcc	tttctctggc	tgcctcattg	gggaccttgt	gcgaagtcca	atggatgact	6600
gtgagcatcc	acttctgtat	ttgccaggca	ctggcagagc	ctctcagaag	acagctatat	6660
caagatcctg	gcagcaagct	cttgttggta	tccacaaaag	tgtctggtgg	ttgtctatgg	6720
gatggatccc	caaaggggca	gtctctggat	ggtcattcct	tcagtctctg	ttccacactt	6780
tgtctcttta	actccttcca	tgactatttt	attcctccct	ctaagaagga	ccgaagtatt	6840
catacttttg	tcttcctctt	tgaaattcat	gtgttttgtg	aattgtatct	ttgatattcc	6900

ES 2 759 617 T3

```

gaactttctgg gctaatatcc acttatcagt gagtgaatat catgtgtgtt cttatgtgat 6960
tgagttacct cactcaggat gatatccctcc agaaccatcc atttgtctaa gaatttaatg 7020
aattcattgt ttttaatagc tgaggagtac tccattgtgt aaatgtacca cattttctgt 7080
acccattgtt ctcttgaggg acatctgggt tctttaaagc ttctggacat taaatataag 7140
gctgctatgg aaatagtggg gaatgtgtcc ttattacatg ttggagcatc ttctgggtat 7200
atgccagga gtgctattgc tggatcctct gatagtacta tgtccaattt tctgaggaac 7260
tgccaaactg atttacagag tggttgtacc agcttgcaat tccaccagca atggagaaat 7320
gttccccctc ctccacatcc tcaccaacat ctgctgtcac ctcaatttgt tcttagtgat 7380
tcagacaggt gtgaggtgga atatcagggg tgtttggcat ttccctgatg actagtgata 7440
ttgaaaaaaa ttttaagtgt ttctcagcca ttcagttatc ttcagttgag aattcactgt 7500
ttagctctgt actcaggttt ttttaatagg gttatttggg ttctggagt ctaacgtctt 7560
gaattctttc tatataattg atattagccc ttgtccatat ttaggattgg taaagatgtt 7620
tcccaatatg ttggctgccc ttttgtgtcc ttggccttac agaacccttt taattttatg 7680
aggtcccat tgcataattct tcattttaca gcacaagcca ttgggtgtct gttcaaaaat 7740
ctttccccct gaacctatc ttcgaggatc tccccactt tctcctctat aagtttcagt 7800
gtctctatta ttgtgctgag ggcgatcgca ccggtgaaac cctaggaagt tcctatactt 7860
tctagagaat aggaacttcg gaataggaac ttctctaggg gctgcaggtc gaggtctgat 7920
ggaattagaa cttggcaaaa caatactgag aatgaagtgt atgtggaaca gaggtgctg 7980
atctcgttct tcaggctatg aaactgacac atttggaaac cacagtactt agaaccacaa 8040
agtgggaatc aagagaaaaa caatgatccc acgagagatc tatagatcta tagatcatga 8100
gtgggaggaa tgagctggcc cttaatttgg ttttgcttgt ttaaattatg atatccaact 8160
atgaaacatt atcataaagc aatagtaaag agccttcagt aaagagcagg catttatcta 8220
atccccccc acccccaccc cgtagctcc aatccttcca ttcaaaatgt aggtactctg 8280
ttctacccct tcttaacaaa gtatgacagg aaaaacttcc attttagtgg acatctttat 8340
tgtttaatag atcatcaatt tctgcagact tacagcggat cttcagaaga actcgtcaag 8400
aaggcgatag aaggcgatgc gctgcgaatc gggagcggcg ataccgtaaa gcacgaggaa 8460
gcggtcagcc cattcgccgc caagctcttc agcaatatca cgggtagcca acgctatgtc 8520
ctgatagcgg tccgccacac ccagccggcc acagtcgatg aatccagaaa agcggccatt 8580
ttccaccatg atattcgcca agcaggcatc gccatgggtc acgacgagat cctcgccgtc 8640
gggcatgcgc gccttgagcc tggcgaacag ttoggtggc gcgagccct gatgctctc 8700
gtccagatca tctgatcga caagaccggc ttccatccga gtacgtgtc gctcgatgcg 8760
atgtttcgtc tgggtggtcga atgggcaggg agccggatca agcgtatgca gccgccgat 8820
tgcatacgc atgtggata cttctcggc aggagcaagg tgagatgaca ggagactctg 8880
ccccggcact tgcaccaata gcagccagtc ccttccgct tcagtgaaca cgtcgagcac 8940
agctgcgcaa ggaacgccc tctggtccag ccacgatagc cgcgctgcct cgtcctgcag 9000
ttcattcagg gcaccggaca ggtcggtctt gacaaaaaga accgggcgc cctgcgctga 9060
cagccggaac acggcggcat cagagcagcc gattgtctgt tgtgccagt catagccgaa 9120
tagcctctcc acccaagcgg ccggagaacc tgcgtgcaat ccatcttgtt caatcatggt 9180
ggatgggtta gtctctcacc ttgtcgtatt atactatgcc gatatactat gccgatgatt 9240
aattgtcaac aattcgagag acccgggttc ccaatctaga gctcgacgtc taacaaaaaa 9300
gccaaaaacg gccagaatct agcggacaat ttactagtct aacactgaaa attacatatt 9360
gacccaaatg attacattc aaaaggtgcc taaaaaactt cacaaaacac actcgccaac 9420
cccgagcgca tagttcaaaa ccggagcttc agctacttaa gaagataggt acataaaacc 9480
gaccaaagaa actgacgcct cacttatccc tcccctcacc agaggtccgg cgcctgtcga 9540
ttcaggagag cctaccctag gcccgaaacc tgcgtcctgc gacggagaaa agcctaccgc 9600
acacctaccg gcaggtggcc ccacctgca ttataagcca acagaacggg tgacgtcacg 9660
acacgacgag ggcgcgcgt cccaaaggta cgggtgcact gcccaacggc accgccataa 9720
ctgcgcgcgc cgcaacagac gacaaaccga gttctccagt cagtgacaaa cttcacgtca 9780
gggtccccag atggtgcccc agcccatctc acccgaataa gagctttccc gcattagcga 9840
aggcctcaag accttgggtt cttgccgcgc accatgcccc ccacctgtt tcaacgacct 9900
cacagccgcg ctcaacagcg tcttccattc aagactcggg aacagccgcc attttgtctg 9960
gtccccccca acccccagtt cagggaaccc ttgctcgcgg acccagacta cagcccttgg 10020
cgtctctctc acacgtcttc gtcccacoga cgggcgcgg gccacgaaa gccccgcca 10080
gccacagcgc ccgtactca ccaagtgaag atcacagcga tccacaaca agaaccgca 10140
cccaaatccc ggtgcgacg gaactagctg tgccacacc ggcgctcct tatataatca 10200
tcggcgttca ccgccccacg gagatccctc cgcagaatcg ccgagaagg actacttttc 10260
ctgcctgtt ccgtctctg gaaagaaaac cagtgccta gagtcacca agtcccgctc 10320
taaaatgtcc ttctgctgat actggggttc taaggccgag tcttatgagc agcgggcgcg 10380

```

tgctctgagc	gtccggggcgg	aaggatcagg	acgctcgcgtg	cgcccttcgt	ctgacgtggc	10440
agcgctcgcc	gtgaggagggg	ggggcgccgc	gggaggcgcc	aaaacccggc	gcgagggcct	10500
cggaggccag	acgcgcgaga	agttcctata	ctttctagag	aataggaact	tcggaatagg	10560
aacttcggta	ccgcgatcgc	gatgtgggaa	cgcttcagtg	ttcaggaacc	atatgattta	10620
tttaaaatat	agaatcaaaa	gtaccaattt	gcagttttga	aagattttatt	ccagtgttaag	10680
catttagcaat	gcaccaacat	cagggtgattt	ctgaatccaa	cacgtcttat	gtcctcatga	10740
tattaaaaaa	aaaaaaaggc	catccagaac	tgtgaacttg	agttctacct	tgttccctac	10800
tgacattcag	attttctttt	ttgcattctc	tttatcttac	aggagacagg	aggggaggggc	10860
taactcattt	tactttggct	tgtcccttgc	tggtccttgc	ccagaacgta	aagtagcttg	10920
caagtcttca	aatctaaaaa	tcttagtaac	tcctacacga	gtggcaatgc	caaagagcag	10980
tgcaacaaag	aggaagtaaa	tacgacaaaa	gagtattctt	aaatacacca	ctggctcttg	11040
tttttgtttt	attgtgtgcc	tttgaactgg	aggggaccca	ctgtctatgc	tcccacttag	11100
tcctctctct	ttgcactctg	gaggcttcca	acaaaaatga	caatggcaat	tccgatgatt	11160
gttaacaaat	cctctaaaaa	tgcatttttc	tggggtgcag	tcataaccca	aatgagataa	11220
aacttccactg	caagctcctt	gatcacagaa	cttacttttg	gagcaggggg	taccatgtct	11280
caccatttcca	gcactctgtt	tttctgtccc	acgatgttca	tcaagcccaa	agcaggtaaa	11340
cccagagata	atcgattgat	ggaatgaaac	atgttcttgc	aaatatggaa	gatttggtag	11400
attggtacac	tgcaaccttc	cacacagctt	gtcctgatca	gcacaagcat	tgaatgtgag	11460
gctttctctt	gctctagtac	aatgccccaa	tcgaaaccgt	tgtttgttga	tgtcatagca	11520
cttaatatata	gcattcttag	cacttacacc	aaagatttcc	atgcattgta	tgttgcgatc	11580
agtgcagtta	cctttatagc	agtaaccatc	ttctgagcat	ggtgtcccat	cctgcagata	11640
agtgtcatct	gggcaaatgt	atttagtccc	attacagtac	tctggaagat	cacatatgtt	11700
ctggataggt	ctgcagagtg	tcccagaagg	actgtaagtg	caatttgcac	agcataattc	11760
tttatcacaa	atgctaccag	gtgttaacct	gcaatcattt	ccacagcagg	gatctgaata	11820
acatgccttt	tgggagccac	agtcacactg	ctcatcgta	tctactttga	agtttccaca	11880
aaactttataa	gtcaatgatg	tattataata	aacatgacgg	tcatagaaaa	gacatggcat	11940
cagaccagga	gtattaagta	tgttgcttat	ctctgcaagg	gaacaattgc	tgaagcatc	12000
tgtaatttga	ggatgtctga	acataatgca	ggtgttccct	ctctggcaga	cacagtaccc	12060
ctcatcatat	tttaagccta	aactccttcc	aacacgattg	gttattatag	gagataaaaa	12120
taaaggattt	cgatcatatt	taccaataca	aattagggct	aaggaagaac	atatactcct	12180
ctcagctgga	ttaacctggg	tatcttgtgg	cccatactta	ttaagtaaaa	ctcctgcate	12240
aggctttaat	ttattataaa	agactgacac	atagtaatta	taagccgacc	ctcctggaac	12300
tgcaaaactca	agtcgaaatg	gatcagaatt	ggtgtacaca	gtcatgagaa	agacatagta	12360
ccgcatatga	agattgggtca	gatagggtgc	cattaaacta	atgacttgaa	acaaataccc	12420
aacagtagat	gaaagtttgt	cacctgcagc	agaattatat	acagaatttg	ttgcttgaaa	12480
gtggcctttt	atagcagctg	gatgtgtagc	gtagttctta	ctagatatlc	tgggagctcc	12540
atctgcataat	tccaatctgg	aggaggggaga	acctgtatta	tggctccagt	gcttccatgc	12600
attcataggc	cctgtgtcat	cagactcaga	tactatctga	gaaacaagggt	gttcaaagct	12660
ctgtgaatca	ttgaggggtt	tgatttccata	ggtaagggtca	tctaacttca	tgacccctga	12720
caggccccca	taacaagtat	ccacagtgc	catggattgt	gggatccctc	ccaggtagcc	12780
aatatagtaa	caatctacag	gaaaaaagg	gtaatccatc	tgttaaggctc	cctgggtcatc	12840
ttgagttgtc	agcaacaagt	gtctgggcca	aatgagtgct	tttctccgca	ggtggatgat	12900
atgtctcttg	ccccgaaaat	gcaagctata	tgagagcagt	ctttgtgctt	gaagtccttt	12960
ggtatggtag	atctccttcc	gaggaataac	cacctccgat	gagatgtaac	gccaagtagg	13020
atggccttga	gaacaccaga	ctggaaccag	gaggagcagc	cagagtgcac	atagcaagat	13080
gaggaccctg	gggaccacag	gtctttccac	taggctcatg	cccaggttca	gagataacat	13140
cctgggtgga	gctaaaatccc	tctgctgtgg	ccactgcctg	gtctagaaaa	tactgacaga	13200
ggactaaaaa	cctcctcagg	ctcccaacct	aagtggttac	ccagacaact	ggagttaggt	13260
aacagtcact	gggtgtggca	ggaattgagt	ctgaatgtgt	tagctgaggt	tgaggttaaa	13320
tattgtcaaa	agggatgtct	ataaatgtgc	ctggacaaga	aaagtcagaa	gcagcaagga	13380
gtgtctctga	caggctcaat	cctttctttt	ctttttttga	agttcaaaat	atcatttcca	13440
cgtgaatgta	tttggttccc	agtgtgactc	tgggtctctt	tctaggagtc	aatatttctt	13500
tatatcttgg	ctcatgtttc	tcacagttgt	tctaatttct	tgttttgttt	tgtttgtttg	13560
tttgaacgtt	agtagtaaat	actgtctata	ttagcctttt	agctataaat	gattgttttt	13620
atttcttcta	atcatatttt	gtttgagttt	tggttaaaat	atttacaaat	gagttttttt	13680
tttttctttt	tgggtgttgc	togaaagttt	ggagctttct	gttaaatattg	tgttgttatt	13740
tttccaatat	tattagacct	gagaattcta	tctgggtacc	tgtgaactct	agaattttta	13800
aaaatttccat	ctcttgggaa	cattacctct	gacccgtct	gaggccgaag	tggctgtccc	13860

ES 2 759 617 T3

```

cctccaacct ttagtatctt ttttctctga ctattgggat ttcttcaagc aatcaggctg 13920
atgggttctc agcagtgaga ccagtagact gccggtatga acgtcgaaga gactgccaca 13980
cactccaggt tcatcaacag tgctttcgcg tctcttactt ttgtagaagg aaaagcagcc 14040
tctgagttat ctccaagaaa tcattaatga aagagttaaa agatgggtat caccggagt 14100
tcatgacaag cctggctca gacacgtgag caaggctctac agccccaag ataggctgcc 14160
ctgcaacatg tatttataag atagaagaaa aaaatgggtg gttggagggt tgatcaactt 14220
acttctctc aaacatatat atctcatcta agtgtgcagg ggaaaactct gtaggactac 14280
tggtattgtt attatcatta ttattattat tattattatt attattatta ttattattat 14340
taacttaagg cattttatta gatattttct tcatttagtt ttcaaagtgt atccccggaa 14400
cctctatac tctctcctg cctgctccc caacccccc actcctacat cctggccctg 14460
gcattccctc ataactgtgc agatgatctt cgtaagacca agagcctttc ctcccattga 14520
tggtcacta ggtatctctc tttacatat gcaactagag tcacagctct ggggaggtat 14580
tgcttagttc atattgtttt tctctctata ggggtgcaga tccctttage tctttgggta 14640
ctttctctag ctctccatt gggggcctg tgttccatcc aatagatgac tgtgagcatc 14700
cacttctgta tttgccaggt attggcatgg atcttactgc accttctgaa ctctctaagc 14760
agctttctctg gtgggcgcgc c 14781

```

<210> 74
 <211> 117034
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> sintético

<400> 74

```

aagcttatct ctctgttgc cagactcatc taggaatttc agaaatttct gttctagcat 60
ctcttccagc ttttgtctcc aacctcatt ctcttcttct ttttttttt taaattatat 120
gttctctgtc tttttaaaaa actttttaaa attaggtatt tatgtcattt acatttccaa 180
tgctatccca aaagtccac ccacgtccc caacccacta tcccaccac cactccccc 240
ttcttggccc tggcattcac agtgaactga gacatataaa gtttgcacaa ccaatgggccc 300
tctctttcca ctgatggcgc actaggccat cttctgatac atatgcagct agagacacga 360
gattctgggg gtaactggtt gttcatattg ttgttccacc tatagggttg cagatccttt 420
tagctccttg ggtactttct ctagctctc cattgggggc cctgtgatcc atccaatagc 480
tgactgtgag catccacttc tgtgtttgct agggcccaga tagtctcaca agagacagct 540
atatctgggt cctttcagca aaatcttgct agtgtatgca acggtgtcag agtttgggag 600
ctgattatgg gatggatccc cggatatggc attctctagt tggttcatcc ttttgtctca 660
gtccaaaact ttgtctctgt aactccttcc atgggtgttt tgttcccagt tctaaggagg 720
ggcaaagtat ccacactttg gtcttcattc ttcttgagtt tcatgtgttt tgcaaatlgt 780
atcttatatc ttgggtattc taagtttctg ggctaatac cacttatcag tgagtacaca 840
ttgtgtgagt tcttttgtga ttgggttacc tcactcagta tgatgcctc caggtccatc 900
catttgccta ggaatttcat aaattcattc tttttaatag ctcagtagta ctccattgtg 960
tagatgtacc acattttctg tattcattcc tctgttgagg ggcattctgg ttctttccag 1020
cttctggcta ttataaataa ggctgctatg aacatagtg agcatgtgac cttcttaccg 1080
gttgggacat cttctggata tatgccagg agaggtattg ctggatcttc cggtagtact 1140
atgtccaatt ttctgaggaa ctgacaaaact gatttccaga gtggttagta ccagcttgca 1200
atcccaccaa caatgagagg agtgttcgtc tttctccaca tctcaccag catgctgctg 1260
tcacctgaat ttttgatgct tagccattct gactgggtgt aggtggaatc tcagggttgt 1320
tttgatttgt atttccctga tgattaagga tgetgaacat tttctcaggt gcttctcagc 1380
cattcagtat tctttagggt agaattcttt gtttagctct aagccccatt tttttaatgg 1440
ggttatttga tttctggag tccaccttct tgagtttttt ttccatttt ttattacata 1500
atttctcaa ttacatttcc aatgctatcc caaagtcct ccataccctc cccccccaa 1560
ttccctaccc acccttccc atttttttgg cctggcggt cccctgtact ggggcatata 1620
aagtttgtgt gtccaatggg cttctcttcc cagtgatggc tgactaggcc atcttttgat 1680
acatatgcag ctagagtcaa gagctcccg gtactggtta gttcataatg ttgttccacc 1740
tatagggttg cagatccctt tagcttcttg ggtactttct ctagctctc cattgggagc 1800

```

```

cctgtgatcc atccaatagc tgactgtgag catccacttc tgtgtttgct aggcocccggc 1860
atagtctcac aagagacagc tacatctggg tccctttgat aaaatcttgc tagtgtatgc 1920
aagggtgtca gcatttggaa gctgattatg ggggtggatcc ctggatatgg cagtctctac 1980
atgggtccatc cttttgtctc agctccaaac tttgtctctg taacttcttc catgagtgtt 2040
ttgttcccaa ttctaaggag gggcatagtg tccacacttc attcttcatt cttcttgagt 2100
ttcatgtgtt tagcaaattg tatcttatat cttgggtatc ctaggttttg ggctaataac 2160
cacttatcag tgagtacata ttgtgtgagt tccctttgtaa atgtgttacc tcaactcagga 2220
tgacgccctc cagggtccatc catttggtca ggaatttcat aaattcattc tttttaatag 2280
ctgagtagta ctccattgtg taaatgtacc acattttctg tactcattcc tctgttgagg 2340
ggcatctggg tttctttatg gttctggcta ttataaataa ggttgctatg aacatagtgg 2400
agcatgtgtc cttcttaccg gttgagacat cttctggata tatgccagg cgaggtattg 2460
ctggatccctc cggtagtact atgtccaatt ttctgaggaa ctgccagact gatttccaga 2520
gtggttgtac aagcctgcac tctaccaaac aatggaggag tgttccctct tctccacatc 2580
cacgccagca tctgctgtca cctgaatttt tgatcttagc cattctgact ggtgtgaggt 2640
ggaatctcag ggttgttttg atttgcattt ccctgatgat taaggatgtt gaacattttt 2700
ttcaggtgct tctctgccat tccgtattcc tcaggtgaga attctttgtt cagttctgag 2760
ccccattttt taatggggtt atttgatttt ctgaagtcca ccttcttgag ttctttatat 2820
atgttggtata ttagtccctt atctgattta cgataggtaa agatcccttc ccaatctgtt 2880
ggtggtcttt ttctcttatt gacgggtgtc tttgcccctgc agaaactttg gagtgaattc 2940
tttatatata ttgatatta gtcccctatc tgatttagga taggtaaaga tcccttccca 3000
atctgttggt gacctttttg tcttattgac ggtgtctttt gccttgacga atctttgcaa 3060
ttttatgagg tccgatttgt caattctcga tcttacagca caagtcattg ctgttctgtt 3120
caggaatttt tectctgtgc ccatacttcc gaggccttta cctgctttct cctctatatg 3180
tttgagtgtc tctggtttta tgtggagttc cttaatccac ttagatttga ccttagtaca 3240
aggagatagg aatggatcaa ttcgcattct tctacatgat aaccgctagt tgtgccagca 3300
ccatttggtg ataatgctgt cttttttcca ctggatgggt tttgctccct tgtctaagat 3360
caagtgacca taggtgtgtg ggttccattc tgggtcttca attctatttc attgggtctac 3420
ttgtctgttg ttataccagt accatgcaga ttttatcaca attgctctgt agtagagttt 3480
taggtcaggg atgggtgatta caccagaggt tttttttatc cttgagcaga gtttttgcta 3540
tcttaggttt tgtgttattt cagatgaatt tgcagattgc cctttccagt tctgtgaaga 3600
attgagtttg aattttgatg gggattgcac tgaattctga gattgctttg gcaatatagc 3660
catttttact atattgatcc tgccaatcca tgagcatggg agatctttcc atctttccta 3720
atcttcttta atttctttct tcagagactt gaagttcttg tcatacagat ctttccactc 3780
cttagttaga gtcacgctaa ggtattttat attatttgtg actattgaga aggggtgtgt 3840
ttccctaatt tctttctcag cctgtttatc ctttgtgtac agaaaagcca ttgacttgtg 3900
ttagttaatc tcatatccag ctacttccact gaagcgggtt atcaggttta ggagttctct 3960
ggtgtaattt ttagggtcac tcatatatac tatcatatca tctgcaaaaa gtgacatttt 4020
gacttcttcc tttccaattt gtatccctct gatctccttt tgttgtcgaa ttgctctggc 4080
aaggacatca agtactatat tgaataggta gggagaaaat cggcacctct gtctagtcct 4140
tgattttagt aggattgctt caagtttctc accattttact ttgatgttgg ctactgggtt 4200
gctgttgaat gctttttatc atgttttagt atgggccttg aattcctgat tcttccaaga 4260
cttttatcat gaaagggtgt tggattttgt caaatgcctt ctccagcctt tcatcttag 4320
gttgtgtctg tctttttccc tgagatgggt ttccctgtaag cagcaaaatg ttgggtctctg 4380
tttgtgtagc ccgtctgtta ttctatgtct ttttattggg gagttgagtc cattgatatt 4440
aagatatatt aaggaaaagt aattgttgtt tccattattt tttgttttta aagttggcat 4500
tctgttcttg tggctgtctt cttttagggt tgttgaagga ttcccttctt gctttttcta 4560
ggctgtgggt tccatccttg tattcatttt tttctgttta ttatccttg aaggactgga 4620
ttcatggata gataatgtgt gaatttggtt ttgtcttgga atacttttgt ttctccatct 4680
acggtaattg agagtttggc tgggtatagt agcctgggct ggcaattgtg ttgtcttagt 4740
gtctatataa tgtctgtcca ggatcttctg gctttcatag tctgtggtga aaaatctgg 4800
gtaattctga taggcttgcc tttatatgtt acttgaattt ttcacttact gcttttaata 4860
ttctttcttt ttttagtgca tttgttgttc tgattattat gtgtcgggag gaatttcttt 4920
tctggtccag tctatttgga gttctgtagg ctctctgtat gttcacgggc atctctttct 4980
ttaggttttg gaagttttct tctataattt tgttgaagat atttgcctgg ccttcaagtt 5040
gaaaatgttc attctcatct actcctatta ttctgtatgg tggctctctc atttgtctct 5100
ggatttctct gatgttttga gttaggatct ttttgcattt tccattttct ttgattgttg 5160
tgcagatgtt ctctatggaa tctctgcac ctgatattct ctcttccatc tcttgtagtc 5220
tgttgctgat gctcgcactc atggttccag atttctttcc tagggtttct atctccagtg 5280

```


ttgccccact	ttgggttttc	tgtatagtgt	ctaactccct	ttttagatct	agtatggttt	5340
tgttcatttc	catcacctgt	ttgggtgtgt	tttctgtttt	ttctttaaag	acttgcaaact	5400
cttttagcaga	gttctcctgt	atttaagtga	gttattaaag	tccttcttga	tgtccagtac	5460
cataattgtg	agatatgcct	ttaaatccaa	gtctagggtt	ttgggtgtgt	tgggggtgcc	5520
tggactggct	gagttgggag	tgctgcattc	tgatgatggg	gagtggtcct	ggtttctgct	5580
agtaagattc	ttacatctgc	ctttcgccat	ctggtaatct	ctggagtcag	ttgttaaagt	5640
tgtctctggg	taaagcttgt	tcctctcggt	attctgttat	tctctccag	cagacctggg	5700
agactagctc	tttctgagt	ttcagtggtc	agagcactct	ctgcaggcag	gatttccctc	5760
ttcagggag	gtgcacagat	atctggtgtt	cagatttgcc	tcctggcaga	agatgatggc	5820
ctgaaacagg	acctgtccca	gaagctgtta	gcttctgtag	tcaacactgt	ccacctgtgc	5880
gactagtctc	ggtaggagtc	gggaaccaag	atgtctcctg	cagatgctct	ggcattccct	5940
tctgggccc	gtgatcacct	ctctctggc	aggggaagg	ccctggtgtc	tggaaaccca	6000
aaagggggct	gcctcagaag	ctctgtggct	actgcctgtc	ccagaagctg	ttagcttctg	6060
tagtccacac	tctcacctgt	gcagactagt	cttggtggag	tctgggaacc	aagatgtctc	6120
ccgcagatgc	tccagccatt	ctctcttttc	tggttgcttat	tttgacctat	gaaatcctgg	6180
acatatagtt	ctagtgttgc	ttgtaatctc	ttttctaagc	caagggaattt	tttttatcta	6240
gggcacaate	ttttgagaag	acataattaa	tcaagagaat	aaatattgca	agaccaataa	6300
atgataagg	atctattttc	tttaaatacca	tcgctgtcaa	accattcaaa	atatectcac	6360
ataaagccaa	aaagatatatt	attgtgtttc	ccatcttagt	tgagttcaag	tcaatatattt	6420
ggtgccattt	tggtgcagta	aatctctaac	acaaatatgc	ctgggcaatg	aaaacacac	6480
tcagtttaata	tgaatacaga	ttgttcagat	ctaccactac	actaccatct	tcttcattcta	6540
agagacccct	tagaacttgc	agtttctcca	ggccttgtgc	ttctgcgctg	cttttcttct	6600
tcttctctct	ctacattgct	tctctcataa	acctacttct	ttttttccct	ccttctgttc	6660
catcttccct	tttatctgcc	caatcattag	ctctctttta	ttttacaaat	taagggtgtga	6720
agccgggttc	taggaaatca	cctgagtgtc	gacttgttcc	ttgttcagag	ccacgcacag	6780
gagaacagaa	ttaacatcaa	atataattat	ccccagggtc	atccacaaca	cgtgcacact	6840
ataagatcac	cacggactaa	tgctggtctt	caattacaac	ataaaacaaca	aaaaccccac	6900
atatatgtgg	aaacaaatcg	aactatacaa	agaatcaatg	aaaccaggag	cttgttcttt	6960
gagaaaaatc	aacaagatag	ataaaccctt	agccagacta	accagagggc	acagagacag	7020
tatccaaatt	aataaagtca	gaaatgaaag	gaagacataa	caatgaaata	tatcttaaaa	7080
taattaatct	gttttagac	tattagcagt	tgaaaatatt	aaaatcatgt	tctacaaaag	7140
tggaattatt	attgataaatt	ttctcactgt	gcttgaaatt	agcattttct	taatgtttaa	7200
cttcaaagag	tttttgctat	tttgaaatat	taaacatata	cttactgata	aaataatttc	7260
cctcttaaca	acactgataa	tcttttttta	agtaaactga	ttattagaca	atgtacacag	7320
atatataatg	tgttttaaat	actctcccac	tgtcagggtg	tatcatatag	ggcctttgaa	7380
tatattttta	aatgtattat	ttgtaatat	ttatgggtctc	tcctatgctt	atctctgaaa	7440
gaatatattg	tatgttttga	aacaatttag	tattttaacat	tagatatagg	atcctcagtt	7500
atggatagta	ttaaatattc	attaatgata	tttttaagg	ataaaaggat	atgaatataa	7560
aagtttaaca	aattttatgt	attatttgat	tctaaaaata	ctcaatatata	ttaatatgtt	7620
tgatgtttta	aatgcattta	aataataaaa	acattttaaaa	aaataaaaatc	aagaaatgag	7680
gttctaagca	gaggtcaagg	aaaatgagga	atgaaaaaat	agtaaaaatc	aatatgtcca	7740
tttattcaag	gaaagctcct	acatagacat	tgaccagat	tagcaaatat	tatggctctc	7800
atattagttt	aagttaggag	actatgctta	tgttatctat	ttacattcta	aggagcctag	7860
acatttggtga	atggattaca	ttataagagg	aggatgtcta	cttaagtagg	catgaacgcc	7920
tgtgcattgc	accctatgag	ttccatcagc	attccatgat	tggagtatga	agaacagcat	7980
tatagacatt	accagaacc	ttagtggttc	tagaatgcca	agataaaaaca	atctaaccct	8040
ctggatagta	gggataaatg	ttcctatatc	alcagaattc	actggtgccc	tgaggatgtt	8100
acctgtctaa	ctgacaattc	acaggacatc	acatggattc	tgataaagttg	cagaaaagag	8160
gagatgcatt	caattggtcc	tcctccttct	aagctgcaat	attaggtgca	tccaatttgt	8220
gaacttcaat	ttagattaca	atagacatga	ataatctgaa	ttcatgtagt	acatattttt	8280
gttttaatat	gagttaccat	tgttcagaaa	attaaatata	catgatcaca	tattctcata	8340
tagtgcgtgt	agttttttcac	atctctggga	caatatccca	aatatctcct	tcattagtga	8400
aaatatcaac	tactgtaaag	cttagctaac	atgcctttgc	aggaataaga	acatcctgga	8460
ttgaaagcta	cacagggaga	tgtaaaactt	tetaagcaca	cacatttctcc	atccattagg	8520
atcatgggtcc	atgagatttt	tctctctctc	ttcttcccat	taaatgcatg	tacatgcagg	8580
ttgggaacaa	gattgtgttg	cagaatacat	ttgcttgatt	tccacttccct	tctcaatgca	8640
aatatttttg	aagtgttaat	tttgctgtga	gtaccacagt	ggttcttgct	ctttctgttg	8700
actcctgtct	gtgaatgttc	caggaattca	cacatggaca	cacgtggggc	tgcattctgag	8760

```

ctccagactc actgtttgtcc ttctgtcctc agctgctctg gccagggcac agcctcgtga 8820
attcaacaaa gaccttgatc tctcttgttt acacctcatt acaaatggga actgttagag 8880
gtggacccaa ctgcatttcc atgaggaaag cacatgagtt tgagagggtc gttgatgata 8940
aggtagaaac aactttaatt cataggctga gatatcagtc atcacctcca gataaacaag 9000
agccatttct tcttgcattc gagccctgta agcacactag ctttaggaat atgttactgc 9060
tgaagtcaga ttgggcaact tcatagtata caatagaaaa tctacctgca gatgagttca 9120
gaaccagcag ggggcacaaat gggggcaaga atccctagca gagagatgtg gtgtgtgtgc 9180
aggggactct gcatectctg tggtttccct tcttaactta catgtacctg tagtgattga 9240
catgtaacgt ttccacgctc aaacactgtg aagatacttt gctaaacact tcaaagattt 9300
atgttttctt gatgtgtgca tgtgtgtatt cttttttgtt tttagacaca gggtttctct 9360
gtgtagtctc ggtgcctctg gaactcactc tgttagaccag gctggcctcg aactcagaaa 9420
tctgcctgct tctgcctccc aagtgtgtaa gttaaagaca tgtgccacca ttgcctggcc 9480
atgtgtgtat tcttgatgca ctcttctgtt gacagatata cagtttattt ccataattta 9540
tttattgtga tgggtgctgca ataactactt atgtacaaat gtttctgaag tatatttagt 9600
tttggctcatt tgggtgatta ttttttctt tctagtatat agcattttgg aaaggtagat 9660
attaattgta tgtatgggaa ggaggtgta aattctaata acttagctgc ttttgaaatt 9720
tgtctcaat tctatcatcc ttgtaaccac cttaaatoca tctattagcc ttgtcacaag 9780
tgagccactg tctcaggctg caaatctttt tatagattag gtctgtatgt tacatccaca 9840
gcctctgcac aatgctcagg ggtgggatat gggatgaatt cctcagaca gcattaggac 9900
ttgatctca gcagactgat tcttgaccca aatgtctctt cttctctagc aggagtaagt 9960
ccttatctaa gatgtactct gctcatgaat atgcaaatca attgagtcta tggtygtaaa 10020
tatagggatg tctacacccc tcaaaaactt aagatcactg tctgtctcac agtcacagga 10080
gtacacagga catcaccatg tgttgagct gtatcatcct cttcctgtta gcaacagctg 10140
cacgtaaggg gcttacagta gcaggcttga ggtctggcca taccctcatg tgacaatgac 10200
atccactctg tcttctccctt cacaggtgtg cactcccagg tccagctgca gcagtctggg 10260
gctgagctgg tgaggcctgg ggcctcagtg aagatttctt gcaaggcttt tggctacacc 10320
ttcacaaaac atcatataaa ctgggtgaag cagaggcctg gacagggcct ggactcgatt 10380
ggatatatta atccttataa tgattatact agctacagaa ccagaagttc aagggraagg 10440
ccacattgac tgtagacaaa tctccagca cagcctatat ggagcttagc agcctgacat 10500
ctgaggactc tgcagtctat tactgtgcaa gacacagtgc taaaaacaca tctgagtgt 10560
gtcagaaacc ctggaggaga agcaagcaga gctggaatgg agatgacaga aagattatca 10620
tttagacttg ctcagaaaga gaaattttga atgcccattt attgcctctt ccttacagta 10680
ctatagtgc tgtttttgtt gacattttca aactaatltc caaagtcact accacaattt 10740
acaatcacat aaaaagcaag caaggataac attattttct gtgcttactt gccatttata 10800
ttcttgctta ttctcatctc actgaggtca tattgggaca ttaaatttct ggggttactt 10860
tttattaaaa atttttcatt attcattcac tttacatcct tctagtcttc ctctcacaca 10920
tgccctatcc ctttctcttc tgagaggatg gagccctccc taccctcgta tcccttacc 10980
caggcacatc aagtgtctgc agtactagga atattctctg tcaatgctgc cagacaaggc 11040
agacaagtta ggggatcagg attcacagga aggcaacagc ttgagggaca gccccactg 11100
aagttattgg tggattcaca tgaagactga gttgcacatc tgctacatat attcaggggt 11160
cctatttaca gctcaagtag actcttgttg gtggtttagt cttctagaac ccaagtgct 11220
caggttagtt gactctgtgg gtcttctt ggagttcta tcccctccag atcccactg 11280
tcttctccca actcttccat aagacacccg taggtccatc caatgttttg ttttgggttt 11340
ttctgcatct gcttcagtea gctgctgggt ggagcatctc tgaggataat tatgagaagc 11400
tcttatgtgc aagcataaca ggatatcatt attagtgtca gggactggtg cttggccatg 11460
ggatgggtct caagtttgggt cagttatttg gccattccca cagtctctga taatctttgt 11520
cctgcatttt cttgtagaca ggaaaaatat tgggttgaaa gttttgtggg tgggttggcg 11580
tctctattgc tccactgggc ttctttctgg atataggagt ttgcctcttc aggttccata 11640
ttcccaaaagt agtgtgtcac actaaggtea ctcocataca gagggacact cattctcttg 11700
ccacgtctct gtccaccttc attggacctg aggttcttga atcatacaga actgcatgtg 11760
tgcaaccaca cagaacaagg ctatctatca gaggcctacc ataccaggac catcaagggt 11820
caccttactc ccaatactga ctacaaaag aacatacagg accaatgcag tctatatgga 11880
taaacacact tgaagaaga caaacaagat tgagggcaac atgacacctc caagcatatc 11940
ctaaccgagt acagcatgcc ctggatatcc taacacaatc aaaacacaag aaagttacct 12000
taaatccagt cttataaagg tgatgaaggc ctttaaatag gaaatgaatt aatccttagg 12060
ataatacagg acaatacatt cgaacagata gaggtcttta ggaggaaaga aataaatccc 12120
tcaaagacat acatgaaaat acaattaaac aggtgaaagt aataactaca atggtgtaag 12180
acctaataat ggaaatagaa gcaataaagt aacacaaact tagaatcttg aaggtggaaa 12240

```

ES 2 759 617 T3

acctagagaa	caggaatact	agatgcaagg	atgatatctt	ctagggtccat	ccattttgctt	12300
gcacaattta	tcatgtcctt	gottttaata	gttgaacagt	atttcattgt	ttaaataaac	12360
cacatgttct	gtctccattc	tctggatgag	gggttgagca	agtttttcca	cattctggct	12420
attacaaata	gagctgctat	gaacctagta	gaaaacatat	cctgtgtatg	gtggagagtt	12480
ttggagtata	tcaccaagag	tgttatagct	gggtcttcat	gtagaactat	tcctaatttt	12540
ctgagaaatc	ccaagtcaga	tttctagaat	ggttggtcaa	gtgttccactc	caaccatcaa	12600
tggaggactg	ttttcccttg	cagcatgtgc	tgtattttga	gtttttgac	ctagccagtt	12660
ttatcctgca	tttcacactt	agatatggac	tatggtacag	gacagagaga	aaccaacctt	12720
ctactcacca	ggatattcta	cctgctacca	atttatttat	ttattttattt	atttatttat	12780
ttattttattt	attttattat	attagagaac	aacacocatg	agttttagaag	aagtctaag	12840
acgtcagtg	tgttatactg	tgcctaacct	tgcattgtac	aatctcagct	ttcaggtaag	12900
acagtgcagt	actcttatgc	agtgccaaact	gttttctgat	tgtattttatg	gtctattgcc	12960
taggaatgac	ctcctctcaa	ataaacatgg	tcaaaaagccc	atggcctgag	atgacagagc	13020
ccctagtaga	ccctagtgtg	atttctgaag	tttagatatac	ataatgactt	ataaataactt	13080
atgtttatag	aatagattag	agctgctctc	agccatgacc	aaggagcttc	tgtgttcaat	13140
gaataatgat	tgatgcagac	attcgtgagt	ggtcaaagtg	gtgagaatga	ttagagagtc	13200
ctcagccaca	caagcgttaa	tgatatgaac	tttccaatat	attaactgta	ttaatgaata	13260
aatgcagaca	tcatatgaga	tctcattagt	agttcttagg	tattgcattt	ttatatacaa	13320
ttatgcata	cagtacatta	tagtgtataa	aggaaattgt	ctagcataat	agagaaaaat	13380
aggacagtca	agaaacaaaa	gagttagaat	tatgggtgaa	atatgcagtg	tgaatatattt	13440
acatgaaaat	tttaaccata	tgtaaaattg	ttatttttgt	ttttcagaat	gagtttgcct	13500
attctttgac	atttttattc	ctgtgtgaaa	tatatcagga	tcatatgtat	cccattctga	13560
tggctgact	tccactggga	atttccaata	tatctcttcc	aaactaactga	ccagtttctt	13620
tttttcttat	tttctctctt	tctcgttttg	ttttgctttg	ttttgttttt	caagacaggg	13680
tttctctgtg	tagctctggc	tgtcctggaa	ctcactttgt	agatcaggct	ggcttcgagc	13740
tcataaatcc	acttgccctc	gctcctgag	tgtctgggatt	aaaggagtgg	ctaccacgcc	13800
cggctagttt	ttttttttct	tataagaaca	acatttactg	gatgggtcact	tacatattca	13860
gaggttcagt	caattattat	caaggcagaa	gcatggcagt	ggtccagtag	tcatggcact	13920
ggggaaggag	ctgagagatc	tacatcttgc	tccaaaggga	aagaggaata	gtctgacttc	13980
catgtgttcc	agaggagggt	ttcattttccc	accccccacag	tgacacactt	cctccaacac	14040
ggccacacct	cctaataattg	ccactcttgg	atcaagcata	ttcacaccac	aaaggaaagt	14100
ttagagataa	acattaagaa	aattaatgaa	gtcattttat	cttatatgct	caacatgact	14160
agtacttaaa	accataaatt	tacatgtaca	atatttcatg	gcataacata	ttttttatat	14220
ttttattaga	tattttcttt	atttatattt	caaatgtgat	accctttccc	aattcccctc	14280
caaaaatccc	ctatgccttc	ccctcatagc	cagctcccaa	acccacccac	tctgtcttcc	14340
tggctcctgg	attcccctat	actggggcat	aaaaacctca	caggaccaag	tgcctcttct	14400
ccattgatgg	ccaatttagg	catcctctgc	tacatatgca	gctagagcca	tgagttccac	14460
catgtgtttt	ctttgattgg	tggtttagtt	ccagggagct	ctgggggtat	tggtttagtt	14520
atattgttcc	tccatggggg	ctgcaaacc	tttcagcccc	ttgggtattt	tttctagctc	14580
cttcattggg	gacctgtgc	tccatccaat	ggatgagtga	gcctccactt	ttgtatttgt	14640
caggaactgg	cagagtctct	caggagacaa	ttatatccag	ctcctgtcag	caaaatctcg	14700
ttggcatctg	caatagtgtc	tgggttttgt	ggtgttttat	gggatggatt	tctgggtggg	14760
gcagtctctg	gattgtcatt	ccttttagtct	ctgcttccac	ctttgtcttt	gtaactccat	14820
ccatgggtat	tttgttcccc	cttcaaagaa	ggatcaaaaat	atccacactt	tagtcttcc	14880
tcttcttgag	tctcatgtgt	ttttcaaatt	gtatcttggg	tattctgagc	ttctaggcta	14940
atatccactt	atcagtgagt	gattatcatg	tctgttcttt	tgtgattgag	ttacctcact	15000
tagcatgata	tctcctcagg	ctatccattt	gtctaagaat	ttcataaagt	cattgtcttt	15060
aatagctgca	tctgactcaa	ttgtgtaaat	gcaccacatt	ttcttttatcc	attcctctgt	15120
tgaggagacac	ttggtttttt	ccagcttctg	gttattataa	ataaggctgc	tatgaacata	15180
gtggaacatg	tgtccttagt	acatgttggg	acatcttctg	ggtatatgcc	caggagtggg	15240
attgtctggat	cttctgggtg	tactatgtcc	aaatttttgg	ggaaccatca	aactgatttc	15300
ctgagtggtt	tacaagctt	gcaatcccac	accagcaata	gtggaatgtt	catctttgtc	15360
caagtccttg	ccagcatctg	ctgtcacctg	agtttttgat	cttagccatt	cttactggtg	15420
tgagggtggaa	tcttgggggt	gttttgattt	gcatttccct	gatgtttaag	ggttttgaac	15480
atttttaggt	gcttattaga	catttggtat	tctcagttt	agaaatcttt	gttttagctct	15540
gtaccacatt	tttgaatagg	gttatttggg	tttctggagt	ctaacttctt	gagttctttg	15600
tacatattgg	atattagccc	tctatcagat	ttagaattag	taaggatctt	tccccaact	15660
gttgggtggt	cttttgcctt	attgacagtg	tactttgcct	tagagaagct	ttgcaatttt	15720

ES 2 759 617 T3

atgaggtccc	atgtgtccat	tcttgatctt	atagtacaag	ccattggtct	tttgttcagg	15780
aatttttccc	atgtgtccat	atgttcaagg	catttcccca	ctttctccac	tacaagtttt	15840
agtgtctctg	gttttatgtg	gaggtccttg	atccacttag	atgtgagctt	tgtacaagga	15900
gataagaatg	gatagattca	cattctctta	catgctctct	gccagttgag	ctagcaccat	15960
ttgttgaaaa	tgtgtctctt	tttttccccc	actggatggt	tttttagctct	tttggccaag	16020
atcaagtgc	cattggtgtg	tgggttcatt	tcttggtctt	caattctagt	tcactgactt	16080
acctgtttgt	cactgtacaa	ggaccatgca	gcttttttca	caattgctct	gtagtacagc	16140
ttgaggtctg	ggatggtgat	tctaccagag	agattctttt	actggttgga	ataatttttg	16200
ctatcatagg	atattttttt	atttcagatg	aatttacaaa	ttgctctttc	taactctgtg	16260
aacaattgag	ttggaatttt	gatttgtgatt	gctttgaata	ctcaagatat	aattttacaa	16320
acacaagaat	cttaacaagg	actactaaag	tgcagatact	tcgactcttc	ttagaagggg	16380
gaacaaaaata	cccatagatg	gagttacaga	gacaaaagtc	ggagcagaga	ctatagggaac	16440
gaccatccag	aggtccacct	ggggatccat	catgtaaaca	accacccaaa	acagacacta	16500
ttgtggatgc	caagaagaac	ttgttgacag	gagtctgata	tagctgtctc	ttgagaggct	16560
ctgccagggc	ctcagaaagt	ggaggctcac	agccatccat	tggatggagc	acagggtccc	16620
caatgaagga	gctagagaaa	gtactcaagg	agctgaaggg	gtttgcagcc	ccataggagg	16680
aacaacaata	tgaactaacc	agtaacccca	gagctccctg	ggactaaacc	accaatcaaa	16740
gaaaacacat	ggagggactt	gaagctcttg	ctgcatttat	agcagaggat	ggcctagatg	16800
gtcatcaatg	ggaggagagg	tcaatggtcc	tgggaagggt	ccatgcccc	gtatagggga	16860
atgccagggc	caggaagcag	gagtgggttg	gctggggatc	agggaggggg	agatgatagg	16920
gcattttcag	tggggaaact	aggaaagagg	ataacattta	aaatataaat	aaagaaaata	16980
tctaattaaa	aaggattacc	tatgtgcatg	ggagctcatg	agcagcaggg	gtcactctaa	17040
ggccaataat	cccatagag	cgatgagctg	tgtgtgaaca	ggactctgta	tcctctgttg	17100
tttctcttct	taagtgtatt	aactgatctg	tccagctgtg	attgacatgt	gatgtctcca	17160
tgtctcaagc	cagtaaagat	tctctgttaa	ataccttaca	gacttatgtt	tacttgtttt	17220
tatttgcctt	tcataatttt	ttaaaaagtc	atacaatgta	ttctaataac	tcattctccc	17280
atctccaatt	tattctaaag	ttttcttaac	tcatccaacc	acacactttt	taattctgat	17340
aaagcacccc	cccccccaaa	aaaaaaccca	accaacccaa	aaaaaaaaaa	gccaaggaat	17400
ttaaaagggg	attgaaagca	aataaaaaact	aaacaaaaaa	gtaaaaacta	cacacacaca	17460
cacacacaca	cacacacaca	cacacacaca	cacacactca	cacacacaca	cacacaccac	17520
acacacacac	acccatgcac	gaacacacac	acacacacac	acacacacac	acacacacac	17580
acacacacac	acacatggaa	tccagtaaaa	ccacaactct	ttacccatga	tacacaggaa	17640
aatataagtc	aaacaaacag	aatggaagaa	ggtggtatta	taaaaatgtc	tgcacaaata	17700
ccattaagtt	cattttcttg	ttggctacca	actgctaagc	ctgtctccct	tgatttaattg	17760
tgtttatcat	cccctatgaa	ctccattgga	ggacactaat	ttttccttct	gtctccagga	17820
altgaagtgt	tgcagaactc	tcagtagctt	tatttacctg	cacaatacag	cctctaattc	17880
aaccagttaa	aattaccaca	tgagagactt	ccaaatgaaa	gaacaggtaa	agttgtctac	17940
tggcaagctt	agtaatatca	tgtaaatgcc	ttagaattta	atgacatatg	tcactctctg	18000
aggttataaa	atccattttg	gtgcataatat	acctgaaact	caccactaac	ataatacaac	18060
aattaaaaaa	ttccaacatg	gatgcagagg	aatccctgag	ggacatttgt	tgatttgtga	18120
gcacaatata	attatttttt	gggggggaaa	tgtctgaatg	ttactctttt	accagtgata	18180
atctattcta	ttaatgtgta	cataggtagc	actaatttaa	atcactgtgt	tatcaggtaa	18240
tgaacacag	gaagtaggat	gctgggaaac	agacttttgg	aaggtoocaa	gggaaaccac	18300
agggacctag	tgggtgataga	ttatgggtgag	agtccctgaga	gtggctcatag	attatagcat	18360
atttcatatg	caattgaaaa	tttcaaagaa	tgaaaaatcct	tatgaaatat	agaaataaca	18420
actttactta	tgtacatata	cttcatagta	caattttttac	actgtgcata	tttctcctgt	18480
aacatctggg	tcctctctatt	ttccttttatt	ctcctagaca	atttccactga	tacaatctca	18540
tgtttttgta	taaatagttg	tatataacta	ttaaatacat	aagctgttaa	tgagtcttca	18600
ttaatgtctg	tgattttttt	attgtcttaa	ttataactat	tatctctaat	tgcacccaca	18660
ttttcaaaag	caatgtaaat	ttcttactca	tttctgttca	aaaacttctg	ttgttgtatc	18720
attaccatgc	cttagtgata	aaatcctttc	ttgacacatc	tatagctatt	gctataattt	18780
agttattgat	gatcctctctg	caataatcat	tgataggtaa	atatttttaag	cacttttact	18840
tttagtctat	ttagtgagat	ttgaagtagt	tgataacctg	ttggaaaggc	aaatattaat	18900
tcacatatag	tgaagaaga	cgtataaact	aaaaacatta	gccactttta	gatattctct	18960
ccttctctct	cttctctctc	ttcttctctc	ttcttctctc	cttctctctc	ttcttctctc	19020
cttctctctc	cttctctctc	ttcttctctc	cttctctctc	ttcttctctc	ccttctctct	19080
cttctctctc	ttcttctctc	ttcttctctc	ccttctctct	ttcttctctc	ccttctctct	19140
ttcttctctc	ccttctctct	ttcttctctc	ccttctctct	ttcttctctc	ccttctctct	19200

ES 2 759 617 T3

ttcctttctt	tctttcttct	tttctttctt	tctttcttct	tttctttctt	tctttcttct	19260
tttctttctt	tctttcttct	tttctttctt	ctctctctcc	tttctttctt	ttctctctcc	19320
ccttcacctt	cccttctctt	cctctttccc	ttccctctct	ccttctctct	aatctacaat	19380
ctgttaacat	attaacatgt	cccagagtag	agcaacagac	tcagggtcaaa	catctactga	19440
gaaatttgcc	catgtagtta	acatctacag	catctgtcta	gggggttacia	aaagtctatg	19500
ggatacaatt	cctcagaaag	gaataggatt	tggacctgag	catactgctg	cctaacacat	19560
gaaatggcag	ttctttctcca	gctggactag	gtccttaact	aagaaatgca	ctgctcatga	19620
atatgcaaat	tacccaagtc	tatggcagta	aatacacaga	tgtccacacc	ctgaagacaa	19680
cctatgaaca	atgttctctc	cacagtcctc	gaagacactg	attctaggac	cgaagtctct	19740
attccgaagt	tcctattctc	tagaaagtat	aggaaactct	cgcgcgtctg	gcctccgagg	19800
cctccgcgcc	gggttttggc	gcctcccgcc	ggcgccccc	tcctcacggc	gagcgtctgc	19860
acgtcagacg	aagggcgccg	cgagcgctct	gatccttccg	cccggaacgt	caggacagcg	19920
gcccgtctgt	cataagactc	ggccttagaa	ccccagtatc	agcagaagga	catttttagga	19980
cgggacttgg	gtgactctag	ggcactgggt	ttctttccag	agagcgggaa	aggcgaggaa	20040
aagtagtccc	ttctcggcga	ttctcggcga	ggatctccgt	ggggcgggtga	acgccgatga	20100
ttatataagg	acgcgcgggg	tgtggcacag	ctagtctccg	cgcagccggg	atttgggtcg	20160
cggttcttgt	ttgtggatcg	ctgtgatcgt	cacttgggtga	gtagcgggct	gctgggctgg	20220
ccggggcttt	cgtggccgcc	gggcccgtcg	gtgggacgga	agcgtgtgga	gagaccgcca	20280
agggtcttag	tctgggtccg	cgagcaaggt	tgccctgaac	tgggggttgg	ggggagcgca	20340
gcaaaatggc	ggctgttccc	gagtcttgaa	tggaaagacg	ttgtgaggcg	ggctgtgagg	20400
tcgttgaaac	aaagtggggg	gcattgggtgg	cggcaagaac	ccaaggtctt	gagcccttcg	20460
ctaattgccc	aaagctctta	ttcgggtgag	atgggtctgg	gcacctctct	gggaccctga	20520
cgtgaagttt	gtcactgact	ggagaactcg	gtttgtctgc	tgttgccggg	gcccagttta	20580
tggcggtgcc	gttgggcagt	gcaccgcgtac	ctttggggagc	gcgcgccctc	gtcgtgtcgt	20640
gacgtcacc	gttctgttgg	cttataatgc	aggttggggc	cacctgccgg	taggtgtgcg	20700
gtaggctttt	ctcgtcgca	ggacgcaggg	ttcgggccta	gggtaggctc	tcctgaatcg	20760
acaggcgccg	gacctctggt	gaggggaggg	ataagttagg	cgtcagtttc	tttggctcgt	20820
tttatgtacc	tatctcttta	agtagctgaa	gtcccggttt	tgaactatgc	gctcgggggt	20880
ggcgagtgtg	ttttgtgaag	tttttttaggc	accttttgaa	atgtaatcat	ttgggtcaat	20940
atgtaatttt	cagtgttaga	ctagtaaatt	gtccgctaaa	ttctggccgt	ttttggcttt	21000
tttgttagag	gtgttgacaa	ttaatcatcg	gcatagtata	tcggcatagt	ataatacag	21060
aaagtgaggga	actaaaccat	gggatcgcc	attgaacaag	atggattgca	cgcaggttct	21120
ccggccgctt	gggtggagag	gctattcgcc	tatgactggg	cacaacagac	aatcggctgc	21180
tctgatgcgc	ccgtgttccg	gctgtcagcg	caggggcgcc	cggttctttt	tgtcaagacc	21240
gacctgtccg	gtgccctgaa	tgaactgcag	gacgaggcag	cgcggctatc	gtggctggcc	21300
acgacggggc	ttccttgccg	agctgtgctc	gacgttgtca	ctgaagcggg	aagggactgg	21360
ctgctattgg	gcgaagtgc	ggggcaggat	ctcctgtcat	ctcaccttgc	tcctgccgag	21420
aaagtatcca	tcatggctga	tgcaatgcgg	cggctgcata	cgtttgatcc	ggctacctgc	21480
ccattcgacc	accaagcgaa	acatcgcatc	gagcgagcac	gtactcggat	ggaagccggt	21540
cttgtcgatc	aggatgatct	ggacgaagag	catcaggggc	tcgcgccagc	cgaactgttc	21600
gccaggctca	aggcgcgcac	gcccgcaggg	gatgatctcg	tcgtgaccca	tggcgatgcc	21660
tgcttgcaga	atatcatggg	ggaaaatggc	cgttttctcg	gattcatcga	ctgtggccgg	21720
ctgggtgtgg	cggaccgcta	tcaggacata	gcgttggcta	cccgatgat	tgtgaagag	21780
cttggcggcg	aatgggctga	cgccttctct	gtgctttacg	gtatcgccgc	tcccgaattcg	21840
cagcgcacgc	ccttctatcg	ccttcttgac	gagttcttct	gaggggatcc	gctgtaagtc	21900
tgcagaaatt	gatgatctat	taaacaataa	agatgtccac	taaaatggaa	gtttttctct	21960
tcatactttg	ttaagaaggg	tgagaacaga	gtacctacat	tttgaatgga	aggattggag	22020
ctacgggggt	gggggtgggg	tgggattaga	taaatgcctg	ctctttactg	aaggctcttt	22080
actattgctt	tatgataatg	tttcatagtt	ggatatcata	atttaaacaa	gcaaaaccaa	22140
attaagggcc	agctcatctc	tcccactcat	gatctataga	tctatagatc	tctcgtggga	22200
tcattgtttt	tctcttgatt	cccactttgt	ggttctaagt	actgtgggtt	ccaaatgtgt	22260
cagtttcata	gcoctgaagaa	cgagatcagc	agcctctggt	ccacatacac	ttcattctca	22320
gtattgtttt	gccaaagtct	aattccatca	gacctcgacc	tgcagccctt	agagaagttc	22380
clattccgaa	gttccctatc	tctagaaagt	atagggaact	cctaggggtt	cacccgttaa	22440
atggcatgtc	cctctgttagt	ggttcatgca	agcagaagct	gtatcctggt	tgacaaagat	22500
tcagcatgaa	aggctctgct	acctaaaaaa	aaatagacag	atgagattta	attaacctaa	22560
ataatttttt	tcacaacaac	agagtgaata	cgcattttac	agaatgacag	aaaacttttg	22620
cacacttttg	ctgtgacagg	gaactaatat	gaagaatttg	caagggaact	aaacaactct	22680

ES 2 759 617 T3

acaacaacaa	cagcaacaag	aaccaaataa	ctccgttaaa	atgagcaaag	gacatgagta	22740
gacattttca	aaagaacaca	tagaaatgga	taataaatat	ataaacaata	ctcaacatca	22800
ctaaccatca	gggaaatgca	aattaaaacc	acaataagat	atcatcttcc	accagtcaca	22860
atgactatta	ctaaaaactc	aaataaatatc	agatgttgct	gaggatggga	aatgaaggca	22920
actcttagac	attgtttgatg	aggatgtaga	tgagtacaac	ctctgtggaa	aatgggtatgg	22980
agattttcca	gaaaactaga	aatagaactg	tcattttggtc	cagcaatccc	actactgggt	23040
aactacccaa	aggaaaataa	actattattt	caaaaagata	cccaccttct	atgcttacca	23100
taaaactact	ctcaatagca	catatgtcaa	actgagtgtc	tgccaaccga	tgattttata	23160
aaagaatata	gcatgtatgc	acaattcaat	actagtcagc	cacaataagg	aatgaaactg	23220
tgtcttttgc	agcaagatgc	atagaagtgg	gggacaatat	aattagtga	ctaactcaca	23280
aacagaatgt	cacatgtcac	acattattac	ttgttaagtgg	gaggtaaaca	gcgtgtacac	23340
aaggatttgt	agagagaaat	tacacacatt	gggacttac	aaggatgggc	gggcagaagg	23400
tgaggatcatg	atgagtcatt	acataacagg	cacaatataa	aataattaag	aattgacca	23460
tgatcttaaa	attaaaatgt	agaatatgat	caataaatga	acttgatatt	agttgacctc	23520
attaaattta	aaaacttttt	ctactcaa	gactgttaaga	aaatgaatgc	ccggttacag	23580
atgagaaact	gtttgcgagt	caaataacca	ccaatgtaac	tataataaga	aacttcagaa	23640
ctcaactgtg	aataaaaaag	aaacaactga	tggaataaatt	aggcaagggt	ttctacagac	23700
atttcgtcaa	agaagatgtg	cagatgacac	tgaagcatat	aaacaggatc	tcaacaggat	23760
tttcctgttag	agaaattcaa	atcaagcccg	caaagagaca	ccactgtaca	cttttttaaa	23820
tggctgaaat	taagaagaaa	tacagataac	atcaatgctg	gtgagcatac	caggttgcta	23880
gaggctaaaa	cattgtctaac	aggaatgcaa	atgaaacag	atactcagga	aaataatttt	23940
tagttttctc	taaaaatcaaa	cataccctta	acacctgaat	atttgcatca	gagaaaaaca	24000
atcttacatt	cacgcataac	ttctattcaa	atattcaaga	tatcgtgtgt	atgtgtgtta	24060
gaaagtaaaa	ataacataaa	tgtctcaaaa	tttgaatagg	tgaagaacta	ggaagcatct	24120
ataaattgaa	taccaccagc	aataaaaaaa	taacaagtga	ccgatacata	aactattaca	24180
ggtgaactcc	agacattgtg	ctaagtgaga	gaagccagtc	tcaaagatca	aaggacacaca	24240
gctgtaagca	ccacggtoat	cctcaggtgt	cagtggtttg	ggctggactt	tctgtgtctc	24300
tttcttgacc	agaccagat	attgagctcc	accacttgca	gatggaaaat	cctattttca	24360
accatgcagt	gaggtttgaa	ctgcttcaca	gactgaacga	aaacaaacag	ggctcctttg	24420
aacagcgtcc	ggcattttgtt	ccaaccacaa	gagaacgtcc	ctcagctctc	ccacctctct	24480
ggttctctcc	tgcagccag	cagccctgca	gtttagcctg	catctcccgt	gcattccacc	24540
atctccctcc	aagcaccttc	ccccacacc	tccactgttt	ctgagagcac	aggcaggctt	24600
tgaacttttc	cgcattctgt	tgttattgaa	gttaggatgt	ttaggacca	cttaaggatc	24660
atattttatg	actgaattcc	agtgcctctt	ctctcctggg	acagagtgc	taaccaagtt	24720
tctgcaggtg	gagacgaagt	tgagcttttt	tcttctcag	cctaggagat	gagcgtaat	24780
tggagggttg	gcagaagctt	cccaccatcc	cagcactttg	gttctggttg	ggcggaaatc	24840
gtgccatagg	gcagagctag	aaaccgcgga	ctgaatgttc	ccagtggcac	tggaccagag	24900
gcagagcctc	catccacgag	tggggctcta	tggaagaagt	gagtctcttg	ctctcagtag	24960
ctctcgtcca	gcactgaacc	tcagcatcat	gtgctgtgtg	cagggtcaga	gggccaacgt	25020
actggccctc	gggaaagcgt	ttctcttggt	gggagttggt	agaagggtgc	ctgtctctct	25080
ggctgcattc	gtccgcagtg	gagttttacat	catgctgagc	tgggatgtgg	aaggaaggaa	25140
gagcatctta	gatcaaatat	gatgactggc	cttactgagt	ttcttagatt	ttcttgaata	25200
aatgtttctt	cactcactgt	gtgctgttag	agtctttcca	aaactgtaat	ttcccaaaat	25260
aattttcact	ggtctcatga	gggcatggat	tcattgagcc	cctcatgctg	tcaaagagaa	25320
atagaactgt	tttttttttt	cacttcatag	cgaacatcca	tgggttatca	aataatgggc	25380
tggcttttct	tccaacactt	tacagacacc	atcaattttc	ttcttgctta	taaggtttta	25440
accagaagaa	tgctgtcatg	gtcttttctg	ttcttttgga	aggaatgccc	cctctactca	25500
cctccacttg	tctgcctgta	tttctatattg	tttttggttt	tcaacaattt	taataagatt	25560
tacctaaatg	tgtgtggggg	gagcatgggg	tgttattctg	ctgttctgtg	ttctctgaga	25620
tgcatggatt	caccattttac	tctgtctcca	tttttgtaga	aacaattaga	aaaaaagtca	25680
gtatgagccc	agaaacaagc	ctccctgaag	tgggcacagg	accacctggg	ggcgctcagg	25740
accactgaa	cacaagagcc	agccccaggg	caggtgcaga	tgcgggttaa	gttctgggtt	25800
cctgtcaacc	ctgtggcttc	ctctccataa	aacagtttcc	tttgtggcat	atctctggat	25860
tccttatcct	gttcttctctg	tgaagtctct	gaagaagaaa	catttgctgt	aacaagagaa	25920
aaactttctc	acatgcacca	aaggcagagt	cacctacagt	cacttactcc	tgtttctcaa	25980
tgtcaataag	ttaccaatgc	ttctgaagtt	aatcagctaa	atctataaaa	ggtgcggtgt	26040
ttaactcagc	attacagccc	agctcaacag	aactccaaag	gtcagccagc	agcagccagg	26100
aaaaagtgca	tgtctgggcat	tggggcagag	ggagttacca	tccagtgc	gagaagaaag	26160

```

cccccggtggt ggtcattgtc aggaactccaa tcccacagtt ocaattgtag gtgatgccag 26220
gcaaaggaag agagaccccca ccaatggtta gtgtggatgt cgagtttgat gtttccacac 26280
tcacactcca ggtgaatatg aaaagattta ttagctctat ttctgaggtg tctgctgaga 26340
gcagcacagt cctctcaaga aattacagat tggaaatttc tcagtagagc aggaaaggag 26400
gctggctcag ggctttataa tgatttggtg gtggggtcgg cggggggggg ggggcgtttc 26460
tactcaggag aaggagcttg tgtgatttaa acctcacact gacatcacat gaggggagctt 26520
ccatgatttc ttactagatt tcccatgtgt gggggacaag gatgaggggag aataaacctt 26580
aattcatcag catcaaggca ccaaaaatag gacctgacac ttattctcc ctagcagctt 26640
aagaaaatga gtgaaaaaga gagataagag tccacccatg tgctgaaaag catagctctt 26700
ggtaaaagac agaaaaaggc actcctacga agaagggggt gggcagaagc ttattgctga 26760
agggttttggc taaagagaca taatcaacag gttacaggag gggtactga tgttcattga 26820
gggtggtcctc acacatgcat actgaacaaa catgtctgta acgtatgacc cctgttccact 26880
taccagtggg gacttagcat tttaaattcat tccagtcagg ccctatgtgc aaacagcaga 26940
agcagagaca caaagggtact caggggtgcag cctctgtgaa cggccagagc caggccatgg 27000
tcagcgggtct cggattagga gaaagttcct gatatactg tagtgttcaa tcaaagctgg 27060
ggttatgggt tgtggaacag gggtcagttc atcagggggg gggctgcaat tgtcttcata 27120
gtgcttgtct cagtgcgggt gcttactgag ccactagaga aaaagggtta attgagcttc 27180
tttaaaatca acattttgaa ttatttatca gacgtttcaa atatgtcatg ttgttttagat 27240
tctattgtct gagagttaag gtgatatttg gggttttgta actctgtttt ttcatacttc 27300
ctgaattgct tatctgtttg cttttcatta gctaaactat cgttctctct tattttttaa 27360
ttcattctga ttttgatgaa tatttaattc ctttagaat gtgaatataa tgtacattgt 27420
gtgggtattt tgattttgggt tcttggttta cttagtggca aagactctgt aagagttcct 27480
tgtctataga tagccattat ttagtggctt tctgaaatgg tggttttagt accaaagtac 27540
tggacttgtg agtaggctca ctgcccctg caggtcctag atagtggagg cctcagggaac 27600
tgtttctcat ttggaatgcc tttgtttcag cagattttgt gttgggttgt taagttcacc 27660
ctccacatta gtagatgtcc ttacagatta gagctgactc tggtagaagc agttgagtgc 27720
atgcttgata tctgtgcaca gggagaagct ctctgttgcc tcaggcgatg gactggtcta 27780
tgaaatgcac agtgacctga gttccctgct cagcccctga gaggtggacc aagctggaca 27840
cacatgagcc accgagcctg gcaagcaaaa gcgccagcct tgatggaaat ggcgagctga 27900
gcggcatcta ctcagtgtgg tttcttttgt tattaagagc tttagtgtgg tggtgtttc 27960
aaattcccg ttagtagta atatactgg tatgtagca ggcgcgtggt cttttgcggg 28020
gttggaatca ccgaagtaat gagaagctaa tctcattttc aactgctgta cactggtggt 28080
attgagtttg tatgaggtca tgcagtttga acgtcaggcc agtaggtggt gctcgcaggt 28140
aagagccggc tatggtggca gcagaagggt ttatgcttta ctggtgatta aagtggaaga 28200
cttggcgtgt tccagatctt agagaaaaga tttttagtta tttctcattc aacctgatac 28260
tacctgaaag tctctcgaa gtaactttta tttgtcgag atgggttctt tctataccca 28320
ttttttatgt tttttttgtg aaaggatgtt gtttcatcaa atgctgtttc agcatcaatt 28380
gaaaaaagtt atatgtggat taaagatcaa aatgtaaaac ctaacactat aaaacctctg 28440
gataataaca taggaaacag aatttaggag gtaagaactg acaaagggtt tataatgaaa 28500
atgctagaag tagttgcaac aaaattgaaa attgacaaat gggacctaa gaaattaaag 28560
aacttctgta cagcaaaaaga cactatcgac agagttaaaca ggcaacctac agaattggaa 28620
ataaaatatt tgcagcctat acatctgaca aaggtccgac acttagtata tacattgaaa 28680
tttaacaaac atacaagaaa taaaaagtga ccaaaggaca tgaaaagaca cttcaaaaaa 28740
gacctacatg tggccaacaa gcataggaaa aaatgctgaa tatcactatc attagagaaa 28800
tacatatcaa aacctcaatg aggtaccgtc tcacatcagt caggatggct aatcttaaaa 28860
aaaaaataac agatttttaa ggttacagaa aaaaggggaa atttatacac ttttggcggg 28920
aatataaatg agttcaacca ttgtggaag cagtgtggtg atccctcaa taacctaaaa 28980
cagaagtttc atttgaccca acaatcctac aactggacat atacctaaag gaatataaac 29040
atgtaggttc actgcagcac tatccacaat agcatagaca tgggaatttac ctaaatcccc 29100
atcactggca gaatgataga gaaaaatgtg gtacatacaa ccatggaata ctatgcagct 29160
aaggaaagaa tgaaactatg tctttttagt gaacatgatg gaactggcag tcaatactct 29220
tagaaaacta attcaggaac agaaaaccag atattatata ttctccctta ttgttgagg 29280
ataaataaaa gcaaatatc ttcaggggcc tgagtcttcc ttattcaaca agtcattcta 29340
aattaagtgt tcagcaagtt gctgatactc atctaaatat totatttcat ctgggccact 29400
tacatcactc aaaaagcaat gagagctata tttctaaggg gggttctagg ataataaata 29460
cctgaatagt gagaatatga aggatatgga aactgggcca cttatatcac tcaaaaagga 29520
atgagagcta tatttataag gggggttcta ggataataaa tactgaata gtgagaatat 29580
gaaggatatg gaaactgggc cacttatatc actcaaaaag caatgaaagc tatatttaca 29640

```

```

agggggggttc taggataata aatatctgaa tagtgagaat atgaaggata tggatgggttt 29700
ttttttaact caatgggcac ataactgtgg gagatactat attcctatga agaagggtatt 29760
cagacttcag agataagtaa tgtttcctac attgtgcttg tgacttggaa gcagtggatt 29820
gaagagtgtg ataagtggcc agaccaagca gaacagaaat cagcatgtaa agatgatgat 29880
ctatggatat gatctaaaac catgtaaaata cttcaaataa ttctatttaa tgcagtttga 29940
aataaaacac aaactttattc aaaatacaaaa ttacttggta attatttttg gagctatgag 30000
ttcaccaaga aactcaaatt cctattttcta tttcaacccc tgattcctac tgtcaatggg 30060
aggggaagtct cagaaccaat cacacatcag acggcacaatc tgtcaaccaa gagtctttcc 30120
actgaaggac ctgggaggtc aggaccctca ggaaagtgtc ggggaccctg tcttgggagt 30180
gcccagcaga tctcagaact ctccatgggt cctgctggac actcatgtag ggtaacgagt 30240
ggccaccttt tcaagtgttac cagtgtgctc tgagtgttcc taatgggacc aggtatgggtc 30300
taggtgcctg ctcaatgtca gagacagcaa tgggtccaca aaaaaccag gtaatcttta 30360
ggccaataaa atgtgggttc acagttagga gtgcctctg ggggtgggtt ttgttctgca 30420
gcggaagag cgctgtgcac agaaagctta gaaatggggc aagagatgtc tttcctcagg 30480
caggatttag ggcttggctc ctcagcatcc cacacttgta cagctgatgt ggcatctgtg 30540
ttttctttct catcctagat caggctttga gctgtgaaat accctgcctc atgcatatgc 30600
aaataacctg aggtcttctg agataaatat agatatattg gtgcctgag agcatcacat 30660
aacaaccaca ttctcctct tctcctttgt ggtggcagca gctacaggta aggggcttcc tagtcttaag 30720
acctggaggt tctcctttgt ttagttaaag aggtatttat tcacctgt gtctctcca 30780
gctgaggaag ggtcctgggt cagctgggtc agtctggggc tgaggtgaag aagcctgggt 30840
caggtgtcca ggtccaggtg aaggcttctg gaggcacct cagcagctat gctatcagct 30900
cctcggtgaa ggtctcctgc caagggtctg agtggatggg agggatcatc cctatctttg 31020
gggtgcgaca ggccctgga ctacgcacag aagttccagg gcagagtcac gattaccacg gaccaatcca 31080
gtacagcaaa ctacatggag ctgagcagcc tgagatctga ggacacggcc gtgtattact 31140
cgagcacagc cacagtgtga aaacccacat cctgagagtg acaaaaacc tgagggagaa 31200
gtgcgagaga ccgggctgag gagatgacag ggtttattag gttaaaggct gtttacaaaa 31260
ggcagctgtg atttgagaaa aaaagaacag tagaaacaag tacatactcc tctaatttta 31320
tgggttatat tccattcaag agtcgtaata taagccaaat tcacagagtg gaagctcgag 31380
agataaatat tcttgatgat ggtacctaac tataacggtc ctaaggtagc gagggatgac 31440
cgcccgccag ttcagtgcac tcagggctctg cctccacgag aatcaccatg tctttctcca 31500
agactgtgtt ctgtgcagtg cctgtcagtg ggaaatctgg agagcatgct tccatgagct 31560
tgtgagtagt atatctagta agccatggct ttgtgttaat ggtgatgttc tacataccag 31620
ttctctggct taataatgag gtgatgatcc tatgttctct taacgcttcc tcaactgggt 31680
cctaagtctt tcttcactcc atctatttct ctaaggaatg atctgaaaa tcccatcaca 31740
aactatagga gatgggaacc atcaaaaaac acagtgcaca agaggtggga acgcatcagg 31800
gttcaggaac catattttta aaagatatcg taaataactt cttaaaagag atatagacaa 31860
atctccatta atacggagac cagaggccta aggctaagaa ccaatgggtg ctcaaggctc 31920
cctgctaccc gaggagcaaa cgtagagcag tttctaataa tttattttaa atatagaatc 31980
aaaagtacca gtttgcaatt ttgaaagatt tatttcagca atgcaacaac atcaggtggt 32040
gcccagtcga acaggtctta tgtcccatga tataaacaaa ggccatccag aactgtggac 32100
tggagtctca cttgtcccc taatgacatt cagatttttt ttccattctc tttatcttag 32160
aggagacagg gggttaactc attttacttg tcttttgcct gttcttgcca agaacgtaaa 32220
gcagcttgca agtcttcaaa cctaaatata ttagttaact ctacacgagt ggcaatgcca 32280
aagagcagtg caacaaagag gaagtaaata cgaccaaaga gtattcttaa atacactact 32340
ggctctaggt tctgttttat tatgcgcctt tgaaccggag gggaccact gtctatgctc 32400
ccactgtgtc cctcttcttt gcacttttga gggctccaac caaaatggca atggcaatcc 32460
cgacgattgt tacacactcc tctgaaattg catttttctg ggggtgcagtc ataaccacaa 32520
cgagataaac ttccattgca agctcctcga tcacagaact tacccttga acacggggta 32580
ccatgtctca ccaatccagc atctgctgtt tctgtccac gatgttcac aagcccaaag 32640
caggtaacc cagagataac cgattgatgg aatgaaacat gttcttgcaa aaatggaaga 32700
ttggtgacat tggtagact caaccttcca cagacttgt cctgatcagc acaagcattg 32760
aatgtgagc ttcttctctg tctagtacaa tgcccacaa gaaaccgttg tttgttgatg 32820
tcatagcact taatattagc attcttagca cttacaccaa agatttccat gcattgtatg 32880
ttgcgatcag tgcagttacc tttatagcag taacctctt ctgagcatgg tgtcccatct 32940
tgcagataag tgtcatctgg gcaaatgaac ttagagccac tacagtactc tggagatca 33000
catatgttct ggataggtct gcagagtgtc ccagaaggac tgtaagtga atttgcacag 33060
cataattctt tatcacaaat gctaccaggt gttaacctgc aatcatttcc acagcaggga 33120

```


ES 2 759 617 T3

tctgaataaac	atgcctttttg	ggagccacag	tcacactgct	cattgtttatc	tactttgaag	33180
tttccacaaa	acttataagt	caatgatgta	ttataataaa	catgacggtc	atagaaaaga	33240
catggcatca	gatcaggagt	attaagtatg	ttgcttatct	ctgcaaggga	acaattgctg	33300
aaagcatctg	ttaattgagg	atttttgaac	atgatgcagg	tgttccttct	ctggcagata	33360
cagtaccctc	catcatgttt	taggcctaaa	ctccttccaa	cacgattggg	tattataata	33420
gataaaaaata	aaggattttcg	accatgttga	ccaagacaaa	ttagggctga	gggagaacat	33480
atactcctct	cagctggatt	aacagcatca	tctcctggcg	aattcttgtt	aattatagct	33540
cctgcatcag	gcctaaaatg	agcataaaat	actctctcat	agaaagtatg	agcctgcctc	33600
cctggaactc	gaaaatcttg	tgaaaatgga	tcagcctcgg	tatacacagt	catgagaaag	33660
acatagtacc	gcataatgaag	attgggtcaga	taggtgtcca	ttaaactaat	gactttaaac	33720
aaatactcaa	cagtagatga	aagttttgtca	cctccagaag	cactatatac	agaatgggtt	33780
gcttgaaagt	ggccttttat	agcagctgga	tgtgtagcgt	aattcttact	agatagtctg	33840
ggagctccat	ctgcatattc	caatctggag	gaggggagaa	ctgtattatg	gctccagtgc	33900
ttccatgcat	tcataggccc	tgtgtcatca	gactcagata	ctatctgaga	aacaagggtg	33960
tcaaagctct	gtgaatcatt	gaggggtttg	atttcatagg	taaggttata	caactttatg	34020
acccttgaca	ggcccccata	acaagtatcc	acagtgaacca	tggattgcag	gatccctctc	34080
aggtagccaa	tatagtaaca	atctacagga	aaaaaggggt	actccatctg	taaggctcct	34140
tggtcatctt	gagttgtcag	caacaagtgt	ctgggccaaa	tgagtgtctt	tctccgcagg	34200
tggtatgatat	gtctctggcc	ccgaaaacgc	aagctatacg	agagcagtct	ttgtgcttga	34260
agtcctttgg	tatggtagat	ctccttccga	ggaataacca	cctccgatga	gatgtaacgc	34320
caagltgggt	ggccttgaga	acaccagact	ggaaccagga	ggagcagcca	gagtgcaaac	34380
agcaaggagg	ggacctgagg	gaccacaggt	ctttccacta	gcctcatgcc	ccaggtcaga	34440
gataacatcc	tgggtggagc	taactccttc	tgtgtggccc	actgcctggt	ctagaaaata	34500
ctgacagagg	actaaaaacc	tctcagggtc	cccaacctaa	gtggttacct	agacaactgg	34560
agttaggtaa	cagtcactgg	gtgtggcagg	aattgagtct	gaatgtgtta	gctgaggttg	34620
aggttaaata	ttgtcaaaaag	ggatgtctat	aaatgtgcct	ggacaagaaa	agtcagaagc	34680
agcaaggagt	gtctctgaca	ggctcaatcc	tttcttttct	ttttttgaag	ttcaaaatat	34740
catttccacg	tgaatgtatt	tgggtcccag	tgtgactctg	ggctctcttc	taggagctca	34800
tatttcttta	tatcttgggt	catgtttttc	acagttgttc	taacttcttg	ttttgttttg	34860
tttgtttggt	tggttgaaag	ttagaagtaa	atactgtcta	tattagcctt	ttagctataa	34920
atgattgttt	ttatttcttc	taatcatggt	ttgittgagt	tttggttaaa	ctatttaca	34980
atgagttttt	tttttccctt	tgggtgttgc	tcgaaagtgt	ggagctttct	gttaatatgt	35040
tgttgttggt	tctccaalat	tattagacct	gagaattcta	cctgggtacc	tgtgaactcc	35100
agaattttta	aaaattccat	ctcttgggaa	cattatctct	gaccccgctc	gaggccgaag	35160
tggtgtgtcc	cctccaacct	ttagtatctt	tctttcctga	ctattgggat	ttcttcaagc	35220
aatcaggctg	atgggttctc	agcagtgaga	ccagtagact	gtcggtatga	acgtcgaaga	35280
gtctgccaca	cactccgggt	tcatacaacag	tgctttcgcg	tctcttactt	ttgtagaagg	35340
aaatgcagcc	tctgagtttt	ctccaagaaa	tcattgatga	aagggtgaaa	agatgggtat	35400
caccgggagt	tcatgacaag	ccttggctca	gacacgtgag	caagggtctac	agccccaag	35460
ataggctgcc	ctgcaacatg	tatttataag	ataggagaaa	aaaatgggta	gttggagggt	35520
tgatcaactt	acttctcttc	aaacatatat	atctcatcta	agtgtgcagg	ggaaaactct	35580
gtagaactac	tgggatacct	gctcaccccc	aggagcctca	tgaataagtc	ctgcttctg	35640
ccttgtagcc	atgagcatta	ctgcacctga	taccctgca	gcttcctagg	gaagagggag	35700
gaagtgactt	ggcccttgtc	tgggttaagg	aagaggagat	aaatcccttc	tcattgatta	35760
gggtgagagg	ggctcatgtc	tctatcattg	gtgaccaggt	tgggacatgg	gtttatacca	35820
aagtcatcac	tctgaggttc	tgtgtaccac	caggctgaac	tcccatatcc	tacatggaca	35880
taggacaaca	ccaagcagaa	ggaggtttta	ggactaaaact	gaaggacaga	gatgcgggtt	35940
ctaaacaact	agggagtgcc	agggccagcc	tctctaacca	ctataggaca	ctgtggagtc	36000
tggttacaaa	gagagattac	tcaaggctct	tagcaactgat	tacagagcat	atctcagatg	36060
ccttctgctg	accagatgta	tctttgcata	atctgcctat	ccagattcag	aaaattgatg	36120
ccacatagcc	aagtggactt	tcaggaacag	acgatttaaa	aacaggcaga	gagatgtgag	36180
agaaaggaga	aggagagaga	gaaggagag	ggagagagaa	gagagggaga	cggagaagga	36240
aagagggaga	aggagaagga	gagaaggggc	atggacagag	ggagggacag	aaggagagag	36300
gagatagaga	gggggataag	gaagaagggg	gggagggaga	gagagagaag	gctaagtctt	36360
tccatacctg	ggtcccaata	cctcttataa	cccaagcaca	tggtttcaca	tatcacaatg	36420
cggttgggat	atagataact	gtaaataact	gtgaaaataa	tggggctgag	atctgggggt	36480
ttcatgatag	tttcaaagtc	accgtactga	ctaaaacctt	ccactggccc	atctccagct	36540
tcctaactctg	aggggtatcaa	atttcccaact	aagtgtgttt	agaaagatct	ccaccttttt	36600

```

gcccttgtct tccagtgcgc cacctacggt ctgggtctccc acatctgatg tcttctcagt 36660
gattctgggc ctgcctgctc cacagctaca aaccccttcc tataatgagc tctgtgctga 36720
gccatcatcc tgaatcaatc caccttaagc agatgttttg cttatttttc ctgtgtccat 36780
actacagagg aaaggtaggc atgtagaagc tgaagcatct caccctcattc caagcaccct 36840
cagtctctaa atgtgcccc ttgtttccag aagtgcaccc tcaagcatct tttattcatt 36900
catcttagag ggccacatgt gctgtagtgt tataagatga aatttaaagc attaattatt 36960
cctaacaagc caattaaaca agccaaaaac attcatcagt cattcccatg gaacctctga 37020
agcatcttcc tgctctaacc ttgggttttc cagggtctgt ctgggatcac aggagctgtc 37080
ctgtctacca gccatataaa ggcagaccta tcagaattac accagacttc tcaccataga 37140
ctcaaaaagt cagaatatcc tggacagatg ttatacagaa actaagagaa cacaaatgcc 37200
agcccaggct actataccca gcaaaactct caattaccat cgatgaagaa accaagatat 37260
tccattacaa gtccaaaatt acacaatatc tttccataaa tccagcccta caaaggatag 37320
cagatggaaa actccaacac aggttaggaaa actacaccct agaaagagca ctaaagtaat 37380
catctttcaa cacactcaaa agaagataac cacacaaaca taattccacc tctaacaaca 37440
aaaataaagt aggcaacaat cactattcct taatatctct tttaacatca atggactcaa 37500
ttctccaata aaaagacata gactaacaga ctgaatacat aaacaggaca cagcattttg 37560
ctgcataaag caaacacagc gttacttttt ttttctaaa tgacattttt tattagatat 37620
tgtctttatt gacatttcaa atgttatccc ctctcctggg ttacctcttg aaatcccta 37680
tctctcccc ctccccctgc tcaccaatcc acccactccc acttccaggc cctggcaatc 37740
ccctatattt gggcatagag ccttcacagg accaaggtag tctccttgca ttgatgacca 37800
actagtccat tctctgtac aaatgcagct agatctatga gtcccaccat gtttcttttt 37860
gttgggtggt tcatgccagg gagctcttgg agtactgatt ggttcatatt gttgttctcc 37920
ctatggggtt acaaaacct tcaacttctt gggtctttc tctggctgcc tcattgggga 37980
ccttgtgcga agtccaatgg atgactgtga gcatccactt ctgtatttgc caggcactgg 38040
cagagcctct cagaagacag ctatatcaag atcctggcag caagctcttg ttggtatcca 38100
caaaagtgtc tgggtggttg ctatgggatg gatcccaaaa ggggcagctc ctggatggtc 38160
attccttcag tctctgttcc acactttgtc tctttaaactc ctccatgac tattttattc 38220
ctccctctaa gaaggacoga agtattcata ctltgtctt ccttcttgaa attcatgtgt 38280
tttgtgaatt gtatctttga tattccgaac tltctggcta atatccactt atcagtgagt 38340
gaatatcatg tgtgttctta tgtgattgag ttacctcact caggatgata tctccagaa 38400
ccatccattt gtctagaat ttaatgaatt cattgttttt aatagctgag gagtactcca 38460
ttgtgtaaat gtaccacatt ttctgtacct atgttctct tgagggacat ctgggttctt 38520
taaagcttct ggacattaaa tataaggctg ctatggaaat agtggagaat gtgtccttat 38580
tacatgttgg agcatcttct gggatatatg ccaggagtgc tattgttggg tctctgata 38640
gtactatgtc caattttctg aggaactgcc aaactgattt acagagtggg tgtaccagct 38700
tgcaattcca ccagcaatgg agaaatgttc ccttctctcc acatcctcac caacatctgc 38760
tgtcacctca atttgttctt agtgattcag acaggtgtga ggtggaatat cagggttgtt 38820
tggcatttcc ctgatgacta gtgatattga aaaaaatttt aagtgtttct cagccattca 38880
gtattcttca gttgagaatt cactgttttag ctctgtaactc aggttttttt aatagggtta 38940
tttgggtttc tggagtctaa cgtcttgaat tctttctata tattggatat tagcctctg 39000
tcatatttag gattggtaaa gatctttccc aatatgttgg ctgccttttt gtgtcctttg 39060
ccttacagaa cctttttaat tttatgaggt cccatttgcct agttcttcat tttacagcac 39120
aagccattgg tgttctgttc aaaaatcttt cccctgaac cctatcttct aggatcttcc 39180
ccactttctc ctctataagt ttcagtgtct ctattattgt gctgagggcg atcgcgatgt 39240
gggaacgctt cagtgttcag gaaccatatg atttatttaa aatatagaat caaaagtacc 39300
aatttgcagt tttgaaagat ttattccagt gtaagcatta gcaatgcacc aacatcaggt 39360
gatttctgaa tccaacacgt cttatgtcct catgatatta aaaaaaaaaa aaggccatcc 39420
agaactgtga acttgagttc taccttgttc ctaactgaca ttcagatttt ctttttttga 39480
ttctctttat cttacaggag acaggagggg agggctaaact cattttactt tggcttgtcc 39540
cttgctggtc cttgcccaga acgtaaagta gcttgcaagt cttcaaatct aaaaatctta 39600
gtaactccta cagcagtggc aatgccaaag agcagtgcac caaagaggaa gtaaatcaga 39660
ccaaagagta tctttaaata caccactggc tctgtttttt gttttattgt gtgcctttga 39720
actggagggg acccactgtc tatgtctcca cttagtccct cttcttttga ctctggaggc 39780
ttccaaccaa aatgacaatg gcaattccga tgattgttac acactcctct aaaactgcat 39840
ttttctgggg tgcagtcata acccaaatga gataaacttc cactgcaagc tcttgatca 39900
cagaacttac ttttggagca gggggtacca tgtctacca ttcagcatc tgttgtttct 39960
gtcccacgat gttcatcaag cccaaagcag gtaaaccacag agataatcga ttgatggaat 40020
gaaacatggt cttgcaaata tggaagattg gtgacattgg tacactgcaa ccttccacac 40080

```

```

agcttgtcct gatcagcaca agcattgaat gtgaggcttt cttctgctct agtacaatgc 40140
ccaaatcgaa accgttggtt gttgatgtca tagcacttaa tattagcatt cttagcactt 40200
acaccaaaaga tttccatgca ttgtatgttg cgatcagtg c agttaccttt atagcagtaa 40260
ccatcttctg agcatggtgt cccatcttgc agataagtg catctgggca aatgtattta 40320
gtcccattac agtactctgg aagatcacat atgttctgga taggtctgca gagtgtccca 40380
gaaggactgt aagtgcgaatt tgcacagcat aattctttat cacaatgct accagggtgtt 40440
aacctgcaat catttccaca gcagggatct gaataacatg ccttttgga gccacagtca 40500
cactgctcat cgttatctac tttgaagttt ccacaaaact tataagtcaa tgatgtatta 40560
taataaacat gacggtcata gaaaagacat ggcacagac caggagtatt aagtatgttg 40620
cttatctctg caagggaaca attgctgaaa gcatctgtta attgaggatg tctgaacata 40680
atgcaggtgt tccttctctg gcagacacag taccctcat catattttta gcctaaactc 40740
cttccaacac gatttggttat tataggagat aaaaataaag gatttcgac atatttacca 40800
atacaaatta gggctaagga agaacatata ctctctcag ctggattaac ctggttatct 40860
tgtggcccat acttattaag taaaactcct gcatcaggct taaatttatt ataaaagact 40920
gacacatagt aattataagc cgacctcct ggaactgcaa actcaagtcg aaatggatca 40980
gaattgggtg acacagtcac gagaaagaca tagtacgca tatgaagatt ggtcagatag 41040
gtgtccatta aactaatgac ttgaaacaaa taccacacag tagatgaaag tttgtcacct 41100
gcagcagaat tatatacaga attggttgct tgaaagtggc cttttatagc agctggatgt 41160
gtagcgtagt tcttactaga tattctggga gctccatctg catattccaa tctggaggag 41220
ggagaacctg tattatggct ccagtgttc catgcatc a taggcctgt gtcacagac 41280
tcagatacta tctgagaaac aaggtgttca aagctctgtg aatcattgag ggttttgatt 41340
tcataggtaa ggcatctaa ctctatgacc cctgcaggc ccccataaca agtatccaca 41400
gtgaccatgg attgtgggat cccctccagg tagccaatat aglaacaatc tacaggaaaa 41460
aaggggtaat ccatctgtaa ggctccttgg tcatcttgag ttgtcagcaa caagtgtctg 41520
ggccaaatga gtgtctttct ccgcagggtg atgatatgtc tctggcccccg aaaatgcaag 41580
ctatatgaga gcagtctttg tgcttgaagt ccttgggtat ggtagatctc cttccgagga 41640
ataaccacct ccgatgagat gtaacgccaa gtaggatggc cttgagaaca ccagactgga 41700
accaggagga gcagccagag tgc aaatagc aagaggagga ccctggggac cacaggctct 41760
tccactagcc tcatgcccc ggtcagagat aacatcctgg gtggagctaa atccctctgc 41820
tgtggccact gctgtgtcta gaaaatactg acagaggact aaaaacctcc tcaggctccc 41880
aacctaagtg gttacccaga caactggagt taggtaacag tcaactgggtg tggcaggaat 41940
tgagtctgaa tgtgttagct gaggttgagg ttaaatattg tcaaaaggga tgtctataaa 42000
tgtgcttggga caagaaaagt cagaagcagc aaggagtgtc tctgacaggc tcaatccttt 42060
cttttctttt tttgaagttc aaaatatcat ttccacgtga atgtatttgg tteccagtgt 42120
gactctgggt ctctttctag gagtcaatat ttctttatat cttggctcat gtttctcaca 42180
gttgtttctaa tttcttgttt tgttttgttt gtttgttga acgttagtag taaatactgt 42240
ctatattagc ctttttagcta taaatgattg tttttatttc ttctaactcat attttgtttg 42300
agttttggtt aaactattta caaatgagtt ttttttttt ccttttgggt gttgctcgaa 42360
agtttgagc tttctgttaa tattgtgttg ttatttttcc aatattatta gacctgagaa 42420
ttctatctgg gtacctgtga actctagaat ttttaaaaat tccatctctt ggaacatta 42480
cctctgacct cgtctgaggg cgaagtggct gtcacctcc aacctttagt atcttcttt 42540
cctgactatt gggatttctt caagcaatca ggtgatggg ttctcagcag ttgagaccagt 42600
agactgccgg tatgaacgtc gaagagactg ccacacactc caggttcatc aacagtgtct 42660
tcgctctct tacttttgta gaaggaaaag cagcctctga gttatctcca agaaatcatt 42720
aatgaaagag ttaaaagatg ggtatcacc ggagttcatg acaagccctg gctcagacac 42780
gtgagcaagg tctacagccc caaagatagg ctgccctgca acatgtattt ataagataga 42840
agaaaaaat ggggtggttg agggttgatc aacttacttc ctctcaaaca tatatatctc 42900
atctaagtgt gcaggggaaa actctgtagg actactggga ttgttattat cattattatt 42960
attattatta ttattattat tattattatt attattaact taaggcattt tattagatat 43020
tttcttcatt tagttttcaa atgttatccc cggaacctcc tatactctct cctgccctg 43080
ctccccact caccactcc tacatcctgg cctgtgcatt cccctatact gtggcagatg 43140
atcttctgaa gaccaagagc ctttctccc attgatggc tactaggcta tcctctttta 43200
catatgcaac tagagtcaca gctctgggga ggtattgctt agttcatatt gtttttctc 43260
ctataggggt gcagatccct ttagctcctt gggtactttc totagctcct ccattggggg 43320
ccctgtgttc catccaatag atgactgtga gcatccact ctgtatttgc caggatttgg 43380
catggatctt actgcacct ctgaactctc taagcagctt tctgtgtcac ctccaggagc 43440
ctcatgaata agtctctgct tccccctgt ggctatgagc attactgcac ctgatacacc 43500
ctgcagcttc ctagggaaga gggaggaagt ggcttggccc ctgtctggtt aaggtaagag 43560

```

gagataaattc ccttctcatg aattaggggtg agaaggggtca tgtgctctat cattgggtgac 43620
 caacttggggg acatggggtt atacagtcac cactctgagg ctctgtgtac caccagactg 43680
 aactcccata tctacatgc acataggaca acaccaagta gaaggagggtt ttaggactaa 43740
 actgaaggac agagatgggg tttctaaaca actagggagt gccagggcca gcctctctaa 43800
 ccactatagg acactatgga gtctgggttac aaagagagat tactcaaggt ccttagcact 43860
 gattacagag catatctcag atgccttctg ctgaccagat gtatctttgc ataactctgc 43920
 tatccagatt cagaaaattg atgccacata gccaaagtga ctttcaggaa cagacgattt 43980
 aaaaacaggc agagagatgt gagagaaagg agaaggagag agagaaggga gagggagaga 44040
 agagagaggg agacggagaa ggaaagaggg agaaggagaa ggagagaagg ggcatggaca 44100
 gagggaggga cagaaggaga gagggagat agagggggat aaggaagaaa ggagggaggg 44160
 agagagagag aaggctaagt ctttccatac ctgggtccca atacctetta taaccaaggc 44220
 acatgggttc agatatcaca atggcggttg gatatagata actgtaaaata cttgtgaaaa 44280
 taatggggct gagatctggg gttttcatga tagtttcaaa gtcactgtac tgactaaaac 44340
 cttccactgg cccatctcca gcttggttaat ctgagggtat caaatttccc actaagtgtg 44400
 tttagaaaga tctccacctt tttgcctag tcttccagt cccacacctac gttctggtct 44460
 cccacatctg atgtcttctc agtgattctg gcctgcctg ctccacagct acaaaccct 44520
 tctataatg agctctgtgc tgagccatca tctgaatca atccacctta agcagatgtt 44580
 ttgcttattt ttctgtgtc catactacag aggaagggtt ggcatgtaga agctgaggca 44640
 tctcatctca ctctaagcac cctcagtcct taaatgtgcc cttttgtttc cagcagttca 44700
 gctcaagca tcttttattc actcgtctta gagggacaca tgtgctgtag tgttataaga 44760
 tgaaatttaa agcattagtt attcccaaca gccaatttaa acaagccaaa aacattcctc 44820
 agtcattccc atggaaacct tgaagcatct tctgtctta accttgagtt tctaggggt 44880
 gctgtgggat cacaggagct gtctgtttta ccagcctatc ctgtcccacg ggattcagtt 44940
 attagtgggt gcgaggggga ccgcaaacct ggaagaaaat gggattggaa gagaaaagag 45000
 aaacgaagac caagtagatc ttttctatc aaggtctctg tttattaggc tgagggtgct 45060
 ggtgtaaagc atgcctgcg gggaaatagga aggggtcgag ggggaatttt acaaagaaca 45120
 aagaagcggg catctgctga catgagggcc gaagtcaggc tccaggcagc ggacactctg 45180
 catcttatct ctggaacata gatcctcctt gacagccttg ggggtgtcagg ccagggtcag 45240
 gtgtaactca tgtccttgga tggcatggga gttcagggaag agatagggaa gaggggacta 45300
 taattcagct tttacagcct caggtgccag gaaggcaaca gggaggaggg agtgactaca 45360
 ggctcctagc acgaggccat ttggcctgtc aggttggag attgtgaagg gctcatttc 45420
 tcatgggtatg gtctctgaca ccagccagaa aaaaaaaaaa tctccagtca atctacagaa 45480
 aggcagaaat atggagaacc ttctagaaga acagcaaccc ttgactgact ctgcagggca 45540
 gtctaagcac acaggttcct ctgagcccag tccctggctg tattcactca cacaggggcc 45600
 agcagtcctg agatgcctgc agcaggaagg ttctcactgt acctcagtc cactcagctcag 45660
 tcactttgta gtctccccac agcaaatcac aaccaatgca gttgtcacc ttgaggccat 45720
 tctcagtgta cgcctgggaa acactgtcca tttgcctgc tcatatgctg tctcagctca 45780
 cataaatttc ctccaagctc ctttacagaa acaaccaatt gacatacaaa ttaaagtaat 45840
 atgaagctct gtctgtacc aattcctaga acacctcagc tgctaaaatc taactgtgca 45900
 atacagagaa ctacctagat aatacctaac tccaatcttg aggtatctgt tgaagaggct 45960
 ttcagctatg aattaccaag agggatgcct gtgtctcta catcttaagg catctttctg 46020
 aagctcacac taccctcac agcgcacag cagcaggag atctgtatct ttctctctc 46080
 acaagagggc agaattcggg tgtcaactgt gacaaccctc cagcattaat ttctattagt 46140
 agatattttt tttacttaca tttaaatgt tatcccttc cccagtttt cctcctgaa 46200
 acccctatc ccatcaccac tctcctgtc caccaaccca cccattccat aagaaccaat 46260
 cagtacccca cccccccaga gctcccagg actaaaccag gaaccaaga gtacacatgg 46320
 aaggacccat agctccagct gcataggtag cactactttg aaaaggggga agatgatgaa 46380
 atcattactg tgggggaaat gcaaggaaga ttccaacaca tctaggcatc tatgaagatt 46440
 ttaagtcttc aaaatccaaa accaccacaa aatttaaaaa aaaaaaaagt agattctaaa 46500
 tgcagtcacc tgcaccagg gcttggggaa tcactcagca gccctagact gagaaagctt 46560
 ggagaaagta gaaatagaga aagtgtacag ccagtatcct ctagtactc acatccaaac 46620
 agggcctcct gactgtctg agcctgtcct aagaacagca atgatgccac agaaattttt 46680
 agagtgagcc ctgaaggaa ttgaggtga tatgagcaag ccagtccag aggaaaggaa 46740
 aacctataga gagaaaacag gtgagttagt gcattaaagg ggctgagcag ggagttctca 46800
 tcgctcccca gcaccagaaa taagagcctc tccggagctg ctgggacatg gaatgcagat 46860
 gattcggacc atcagcccca cagagacctt tcccactctg gctcagaaag aggcactgga 46920
 ccacagtttg agaggagaat cgaaagctga tatctctgta ttcacttagc ctgttacc 46980
 cccatgcacc caagtccaag gtgggagaaa cactgagggt ctaaaccag cccagagca 47040

actgccagta	ttaaataacca	gatttcagaa	gatgggaaat	cacctctctg	gtcattttttg	47100
ggacatgtaa	actgtaacag	gaaacatagg	accaatttta	gatggagcag	tcctatatcc	47160
ctaaccagtg	tgtaaataaa	acattcaaga	gtgccatcag	acaccacagt	ggtacaggag	47220
agatgagtg	acctagtga	tcaagagttc	cctcactaga	taaaccaaga	tgtagcccca	47280
ggaccaccca	ggcacctacc	aggactcccc	tccagaggtc	tgagccagtt	agctctagtt	47340
cattctatgt	ttcagaccaa	aacatcagaa	acaacagcat	ctccactgca	gatgaacccc	47400
taagccatac	agtgtaccca	aaggcagcac	cacagatggg	gaatgtgggg	gcgaagaagc	47460
ttgtatcaca	ttaagagtg	tgcccaatga	ctatttgcta	tcttcacagt	aagatgggca	47520
ctgatccccc	ccacaaaaac	atagtaggac	aaggacccct	aaataacatc	tgtcaagggg	47580
agctgtcaaa	tagccactga	gctgagatgg	ctcatacggg	gtgatataga	aaaacaggcc	47640
aaagaacctc	ctgtgttgca	agcacaaatg	ggaagctgtg	aatctccact	accttacaag	47700
aaaactgtac	caatctgcaa	gaacagggga	tacacagctt	tccacactgt	gtaggaaggc	47760
attggactct	cagatcatcc	aaggactagg	gctaaagtgg	ccatgtgtgg	gaaatacatc	47820
cactttataa	acctaccttg	tatccacatc	acacatggag	catctgctcc	tggctccctac	47880
ctcatgtggg	tgctgoggtg	ctgtacattg	agtctggggg	catgagtgtg	cccggtaaat	47940
tccttatcac	tcagatgaat	ttccagtcga	cactcatcac	cttgagtag	gaattttaaa	48000
agttagtgt	gatataagta	aagagagtca	ggaggggggg	ctgaaaggca	gacctgcaga	48060
aattctccag	agggtagagc	tcagaagcag	caagcaaaac	ttgggctaac	agaagagcaa	48120
acacagagct	caggcagaac	tacctggcaa	tgcgactggg	cacactgaaa	gcactgggca	48180
tcagactga	gccccaaata	tgcactcagg	atcctctgca	taataatgta	acataacagg	48240
aaggttagaa	caggccaaaa	gaggaaacag	acaaaatgcc	cctaaccaaa	gaagtataaa	48300
caaattggga	agagtaaaga	aggattgtaa	ggattgagta	ccacacagaa	catgctctta	48360
atggcctcaa	tgtctgaagc	aggaagaact	aagttaaaag	aaacatgttc	aacgggattc	48420
cctgtcactg	gaacttcacaa	caagcaaaat	tcaatcttct	tgttaaggag	atgagaagag	48480
aatatctgaa	ccttgtgttg	acagtgcctc	accccgactg	tcaggctgtg	ggaaatgcca	48540
gagcaatcac	taggaacaca	caaggatgag	ggagacgagg	gttaggacac	aacctatcat	48600
atatcccaca	agtatggaag	agcaagaact	tgtagagagc	agagaatggc	agacaaagca	48660
gcatatacat	aagtagatgg	ccagactata	caggaaagat	ctacatagcc	tgtgaggctt	48720
tctgacagaa	aagggcaggc	atgtctcaaa	gcacaatgcc	tggcttggga	cactgtctgc	48780
cctggatcct	ctcactccac	atgtaaggag	ctcacagcaa	aaccacacag	ccttccacaa	48840
gaggagaaga	aaaggtagct	tgtcagttag	gaagtcccc	agagacagac	catccagta	48900
gttcttatca	ttcctcccaa	agcagccacc	atccaggcac	tgagagacca	aaggctgttg	48960
ggaggtcagc	ctagaggcag	gctcagacct	ttcttgctcc	ctaggacctt	cctgaaaaga	49020
tagaagcaca	gaagtgaata	atctggacct	caactcagga	tgacaactga	aactcaaccg	49080
tgtgcctgg	gcccccaatg	ctctctacac	ctgcaggcgc	gccggagcag	gggatcctta	49140
gatattgggt	ggggttatct	caccttaggt	ctgaatatgg	ggttgtctta	gactgttttg	49200
tgtgtttaga	atagaatacc	caagactggg	aaatttatac	tgaacggaaa	tttatttctc	49260
acagttctag	aggctgtgaa	gtccaagagc	acaggtgcca	gagcaagtcc	aagagcaagg	49320
gaaagtccaa	agcaagtcca	ggagcatctg	gcgaggacct	tcttgctgtg	tcatcacatg	49380
gcggaaggca	agaaagagag	caagaggggg	ccgaactcac	ccttttataa	cagcaccaat	49440
cccaccatg	aggtggggac	cttatgacct	aatcactctt	catactgtta	caatggcatt	49500
gaaatttcaa	catgagtttt	ggaggagaga	agcatttcaa	ccacagcaag	ggtgtctcta	49560
cctcctctct	caggggcatct	gcagaaagag	ctgcaactgc	acgtccttcc	tccgtccatc	49620
ctccatccct	tcccaatgtc	cgtgcatact	ctgtgaccca	ggaggtctgg	catagggggg	49680
gctcctgcct	taggtctgag	gccctgtctg	aagaggggta	ggtgaggagg	ccatctgatg	49740
gtctggggca	agacagtcac	aggacgcac	atctatcatc	aaggaggctg	aggggttagt	49800
ctccagggtcc	agggaaactcc	ccacaaagtg	ggaaccctgc	ccagctccac	acagcctctg	49860
ctggggggacc	ctgctctggg	gcagagcctg	gggacaggtc	ttgagctcag	ccagagtctg	49920
cctccctgtc	atcttaggaac	taaaccaagc	ggcaggatgc	tggagcccag	cccccatctg	49980
accttacagg	gccaaaggctg	gggcccctggg	ttcccctcaa	ggcgcagcag	gactggagcc	50040
ccaggcagtg	caggagtggc	caaagctggg	gcttctccca	gagcccccaa	gcatcacggc	50100
accaagaagg	gtaggacct	ggcctgagga	atggcacca	aagccccaga	aactaccctg	50160
gacaccatgg	agagaggcct	ggaggggaag	caccaggcac	tgcctccctt	tctgatccca	50220
cctgaggtgg	ctgccaaagg	cagagagccg	ctctgatgtc	ccccagccct	gcagcccagg	50280
gatacctgta	ctgtgcccct	gggggacccc	tggccagctc	gtgcaaagaa	gtcaccaccc	50340
tacactcaga	gacagtgggg	gtcctcgtcc	cacatcctca	gagcatggcc	cggctgctgc	50400
agggatggtc	tcctgggtcc	cagagcatgg	cccgctgctc	gcagggatgg	tctcctggtc	50460
ctcagagcat	ggcccagctg	ctgcagggat	ggtctcctgg	aggcccccca	gtgctctatt	50520

ES 2 759 617 T3

gtcaggggtc cctccacccc cccgcaccaa gagagagcca gaccccagca aggettccag 50580
 tggcttcagg tcacacccct aggttgaccc cagccccatt aacacctgcc tgagaaagct 50640
 ccacgcacca gaactgaccg tctgtctcaa ctcttgacct cccgtttctca gggcgtctgc 50700
 tgaaaaggct gcaactgcac atccttctct cgtccgttcc cgaatgtccgt gtgtctctgc 50760
 tggccaggaa ggtctttctc gggacctgag agccgctccc tgaagtgtcc ccattgggaa 50820
 ggatggggcc tgtgtctcca ggctctggga ggacagaatc ctgacctcaa cagtggccgg 50880
 cacggacaca actggcccca tcccggggac gctgaccagc gctgggcaac ttttcccttc 50940
 cccgacgact gagccccgag caccctccct gctccctac caccctccct tacaaggctg 51000
 tggcctctgc acagatgata atggagcttg gctcatctcc cttagagtcgg tagggagtta 51060
 aggacaaaac tcagtttctc ccacctgaac tcaagtctgc ctatgtttac ctaatacacac 51120
 ctgggtggaca gtttgggaaa acttgacacac tcagagacac agacacttct agaaatcatt 51180
 atctccctgc cccggggacc cactccagc agaagtctgc taggcactgg cctgggccct 51240
 cctgtgtctc taggaggctg ctgacctct gcttggtcc tgtcccagg tccagagtca 51300
 gagcagactc cagggacgct gcaggctagg aagccgcccc ctccaggcca gggctagtgc 51360
 caggtgcccc ggacaagaaa gattgtgaat gcaggaatga ctggggccaca cccctccctg 51420
 gcacgcccc tcttgccctg caccaccag cccagccccc cgtgctggat gccccccac 51480
 agcagaggtg ctgttctgtg atccctggg aaagacgccc tcaacctcca cctgtccca 51540
 cggcccaagg aagacaagac acaggccctc tctcacagt ctcccccact ggctcctgct 51600
 gggaccctca aggtgtgaac agggaggatg gttgtctggg tggccctag gagccagat 51660
 ctctactcta cagaccccaa ccaagcacc ccttcttcca gggcccagct catccccctc 51720
 ctctccctc tgetctctc tegtgcctc tacgggaaat ccgggactca gcagtaacc 51780
 tcaggaagca gggcccaggc gccgtttaat aggaggcttc ctcaaatga aacttttaga 51840
 aagccttgac tacaatgatg acctgggtgt ggctgtgaac actgtcagct cccacagctg 51900
 ctgcagcaaa aaatgtccat agacagggtg gggggccggg gtcgtctgct gtctctca 51960
 gccacagca cgcattggag atctgaggtg ccacacctga cggccaggcc agaactatgc 52020
 tccctccagg gtgacctgcc atgtcttcca ttgctggagg gacaggggca gcctatgagg 52080
 atctggggcc aggagatgaa tctattaac ccagaggaaa actaacagga cccaagcacc 52140
 ctccccgttg aagctgacct gccagaggg gcctggggcc accccacaca cggggcgga 52200
 atgtgtacag gccccggtct ctgtgggtgt tccgtaact ggggctccca gtgtcaccc 52260
 cacaactaaa gcgagcccca gctccagag ccccggaagg agatgccgc cacaagccca 52320
 gccccatcc aggggcccc agagctcagg gcgcgggggc agattctgaa cagccccag 52380
 tcacgggtggg tacaactgga acgaccacc tgagaaaaac actgtctctc 52440
 ggccctgct ggaggccgag ccagagaggg gagcagccgc cccgaaccta ggtcctgctc 52500
 agctcacacg acccccagca ccagagcac aacggagtc ccattgaatg gtgaggacgg 52560
 ggaccagggc tccagggggg catggaagg gctggacccc atctactgc tatggctcca 52620
 gtgtctctgg ccagaactga cctaccacc gacaagagtc cctcagggaa acgggggtca 52680
 ctggcacctc ccagcatcaa cccaggcag cacaggcata aacccacat ccagagccga 52740
 ctccaggagc agagacacc cagtacctg ggggacaccg acctgatga ctccccactg 52800
 gaatccacc cagagtccac caggacaaa gaccccgccc ctgtctctgt cctcactca 52860
 ggacctgctg cggggcgggc catgagacca gactcgggt tagggaacac cactgtggcc 52920
 ccaacctoga ccaggccaca ggcccttct tctgcccct cggcagcaca gactttgggg 52980
 tctgttcaga gaggaatcac agaggccca ggctgaggt gtgggggtg aagacccca 53040
 ggaggtggcc cacttccctt cctccagct ggaacccacc atgacctct taagataggg 53100
 gtgtcatccg aggcaggctc tccatggag tccctcagg ctctccccg gtctcacta 53160
 ggctcagtc cgggtgcgg gaatgcagc accacaggca caccaggcag ccagaccca 53220
 gccagcctgc agtgcccaag cccacattct ggagcagagc aggtgtgtc tgggagagtc 53280
 tgggtccccc accgcccccc cgcacacccc accacccct gtccaggccc tatgcaggag 53340
 ggctcagagcc ccccatggg tatggactta gggctcact caagtggct cctcctggg 53400
 tgaaggggtc tcatgcccag atccccacag cagagctggt caaaggtgga ggcagtggcc 53460
 ccagggccac cctgacctgg acctcaggc tctctagcc ctggtgccc tgtgtccct 53520
 gggaggcctg gactccacca gaccacaggt ccagggcacc gccataggt gctgccaca 53580
 ctcagttcac aggaagaaga taagtccag acccccaaga ctgggacctg ccttctgccc 53640
 accgcttgta gctccagacc tccgtgcct ccccgaccac ttacacacgg gccagggagc 53700
 tgttccacaa agatcaaccc caaacggga ccgctggca ctggggccgc tgccacttcc 53760
 ctctccattt gttcccagca cctctgtgt cctccctcc tccctccttc aggggaacag 53820
 cctgtgcagc cctcctctgc accccacacc ctggggaggc ccaacctgc ctccagccct 53880
 ttctcccccg ctgtcttctc tgccatcca gacaacctg gggctccatc cctgcagcct 53940
 acacctggt ctccaccag acctctgtct ctccctccag acacctctc caggccaacc 54000

ctgcacatgc	aggccctccc	cttttctgct	gccagagcct	cagttttctac	cctctgtgcc	54060
tacccctgc	ctcctcctgc	ccacaactcg	agctcttcct	ctcctggggc	ccctgagcca	54120
tggcactgac	cgtgcactcc	cacccccaca	ctgcccctgc	cctcaccttc	ctcctggaca	54180
ctctgacccc	gctccccctc	tggaccacagc	cctgggtattt	ccaggacaaa	ggctcaccca	54240
agtcttcccc	atgcaggccc	ttgccctcac	tgcccgggta	cacggcagcc	tcctgtgcac	54300
agaagcaggg	agctcagccc	ttccacaggc	agaaggcact	gaaagaaatc	ggcctccagc	54360
accctgatgc	acgtccgccc	gtgtctctca	ctgcccgcac	ctgcaggagg	gctcggcact	54420
ccctgtaaag	acgaggggac	caggcagcaa	catcatggga	gaatgcaggg	ctcccagaca	54480
gcccagccct	ctcgcaggcc	tctcctggga	agagacctgc	agccaccact	gaacagccac	54540
ggagcccgtc	ggatagtaac	tgagtcagtg	accgacctgg	agggcagggg	agcagtgaac	54600
cggagcccag	accataggga	cagagaccag	ccgctgacat	cccagacccc	tcactggcgg	54660
ccccagaaca	ccgcgtggaa	acagaacaga	cccacattcc	cacctggaac	agggcagaca	54720
ctgctgagcc	cccagcacca	gcccagagaa	acaccaggca	acggcatcag	agggggctcc	54780
tgagaaagaa	aggaggggag	gtctccttca	ccagcaagta	cttcccttga	ccaaaaacag	54840
ggtcacagca	actccccacg	gacaaaggag	gagccccctg	tacagcactg	ggctcagagt	54900
cctctccccc	acaccctgag	tttcagacaa	aaacccccctg	gaaatcatag	tatcagcagg	54960
agaactagcc	agagacagca	agaggggact	cagtgcactcc	cgccggggaca	ggaggatttt	55020
gtgggggctc	gtgtcactgt	gaggatattg	tagtagtacc	agctgctata	cccacagtga	55080
cacagcccca	ttcccaaagc	cctgctgtaa	acgcttccac	ttctggagct	gaggggctgg	55140
ggggagcgtc	tgggaagtga	ggcctagggg	tggccatcaa	tggccaaaac	gcaccagact	55200
cccccccaga	catcacccca	ctggccagtg	agcagagtaa	acagaaaatg	agaagcagct	55260
gggaagcctg	cacaggcccc	aaggaaaagag	ctttggcggg	tgtgcaagag	gggatgcggg	55320
cagagcctga	gcagggcctt	ttgctgtttc	tgctttcctg	tgcagatagt	tccataaact	55380
ggtgttcaag	atcgatggct	gggagtggac	ccaggaggac	agtgtgggaa	gggcacaggg	55440
aaggagaagc	agccgctatc	ctacactgtc	atctttcaag	agttttgcct	gtgcccacaa	55500
tgctgcatca	tgggatgctt	aacagctgat	gtagacacag	ctaaagagag	aatcagtga	55560
atggatttgc	agcacagatc	tgaataaatt	ctccagaatg	tggagccaca	cagaagcaag	55620
cacaaggaaa	gtgcctgatg	caagggcaaa	gtacagtgtg	taccttcagg	ctgggcacag	55680
acactctgaa	aagccttggc	aggaactccc	tgcaacaaag	cagagccctg	caggcaatgc	55740
cagctccaga	gcccctccctg	agagcctcat	gggcaaagat	gtgcacaaca	ggtgtttctc	55800
atagccccaa	actgagaatg	aagcaaacag	ccatctgaag	gaaaacaggc	aaataaacga	55860
tggcagggtc	atgaaatgca	aaccacagca	gccagaagga	caacagtga	ggttacaggt	55920
gactctgtgg	ttgagttcat	gacaatgctg	agtaattgga	gtaacaaagg	aaagtccaaa	55980
aaatactttc	aatgtgattt	cttctaaata	aaattttacag	ccggcaaaaat	gaactatctt	56040
cttaagggat	aaactttcca	ctaggaaaac	tataaggaaa	atcaagaaaa	ggatgatcac	56100
ataaacacag	tggctcgttac	ttctactggg	gaagggaagag	ggtatgaact	gagacacaca	56160
gggttggcaa	gtctcctaac	aagaacagaa	caataacatt	acagtacctt	gaaaacagca	56220
gttaaaattc	taaattgcaa	gaagaggaaa	atgcacacag	ctgtgttttag	aaaatttctca	56280
gtccagcact	gttcataata	gcaaagacat	taacccagggt	tggataaata	aacgatgaca	56340
caggcaattg	cacaatgata	cagacataca	ttcagtatat	gagacattga	tgatgtatcc	56400
ccaaagaaat	gacttttaag	agaaaaggcc	tgatatgtgg	tggcactcac	ctccctgggc	56460
atccccggac	aggctgcagg	cacactgtgt	ggcagggcag	gctggtagct	ctgggcagct	56520
cctggggcct	gatgtggagc	aggcacagag	ccgtatcccc	ccgaggacat	atacccccaa	56580
ggacggcaca	gttgggtacat	tccggagaca	agcaactcag	ccacactccc	aggccagagc	56640
ccgagaggga	cgcocatgca	cagggaggca	gagcccagct	cctccacagc	cagcagcacc	56700
cgtgcagggg	ccgccatctg	gcaggcacag	agcatgggct	gggaggaggg	gcagggacac	56760
caggcagggt	tggcaccaac	tgaaaattac	agaagtctca	tacatctacc	tcagccttgc	56820
ctgacctggg	cctcacctga	cctggacctc	acctggcctg	gacctcacct	ggcctagacc	56880
tcacctctgg	gcttcacctg	agctcggcct	caactgactt	ggaccttgcc	tgtcctgagc	56940
tcacatgatc	tgggcctcac	ctgacctggg	tttcacctga	cctgggcttc	acctgacctg	57000
ggcctcatct	gacctggggc	tcactggcct	ggacctcac	tggcctgggc	ttcactgggc	57060
ctcaggccctc	acttgcaact	gctccaggct	ttgctgggaa	ctcagtagca	ctgaggctgc	57120
aggggctcat	ccagggttgc	agaatgactc	tagaacctcc	cacatctcag	ctttctgggt	57180
ggaggcacct	ggtggcccag	ggaatataaa	aagcctgaat	gatgcctgcg	tgatttgggg	57240
gcaatttata	aacccaaaag	gacatggcca	tgcagcgggt	agggacaata	cagacagata	57300
tcagcctgaa	atggagcctc	agggcacagg	tgggcacgga	cactgtccac	ctaagccagg	57360
ggcagaccgg	agtgtccccg	cagtagacct	gagagcgtcg	ggcccacagc	ctccctcggg	57420
tgccctgcta	cctcctcagg	tcagccctgg	acatcccggg	tttccccagg	cctggcggta	57480

ES 2 759 617 T3

```

ggttttggggg gaggtctgtg tcaactgtggg attacgattt ttggagtggt tattataccc 57540
acagtgtcac agagtccatc aaaaacccat ccttgggaac cttctgccc agccctccct 57600
gtggggcacc gccgctgcc atgttaggat tttgactgag gacacagcac catgggtatg 57660
gtggctaccg cagcagtga gcccgtagc caaacacaca gggcagcagg cacaacagac 57720
aagcccacaa gtgaccaccc tgagctcctg cctgccagcc ctggagacca tgaaacagat 57780
ggccaggatt atcccatagg tcagccagac ctacgtccaa caggtctgca tcgctgctgc 57840
cctccaatac cagtccggat ggggacagg ctggcccaca ttaccatttg ctgccatccg 57900
gccaacagtc ccagaagccc ctccctcaag gctggggcac atgtgtggac cctgagagcc 57960
ccccatgtct gagtaggggc accaggaagg tggggctggc cctgtgcaact gtccttccc 58020
ctgtggctcc tggcctgcct ggccctgaca cctgggcctc tccctgggtca ttcccaagac 58080
agaagacatt ccagagacag ctggagctgg cagtccatca tccctgectgg ccgtcctgag 58140
tccctgcgct tccaaaacct caccgggaa gccaacagag gaatcacctc ccacaggcag 58200
agacaaagac cttccagaaa tctctgtctc tctcccaggt gggcaccctc ttccagggca 58260
gtcctcagtg atatcacagt gggaacccac atctggatcg ggactgcccc cagaacacaa 58320
gatggcccac agggacagcc ccacagccca gcccttccca gacccctaaa aggcgtccca 58380
ccccctgcat ctgccccagg gctcaaactc caggaggact gactcctgca caccctcctg 58440
ccagacatca cctcagcccc tccctggaagg gacaggagcg cgcaagggtg agtcagaccc 58500
tccctgcctc gatggcaggc ggagaagatt cagaaaagtc tgagatcccc aggacgcagc 58560
accactgtca atggggggccc cagacgcctg gaccagggcc tgcgtgggaa aggcctctgg 58620
gcacactcag gggctttttg tgaagggtcc tccactgtg tgactacagt aactaccaca 58680
gtgatgaacc cagcagcaaa aactgaccgg actcccaagg tttatgcaca cctctccgct 58740
cagagctctc caggatcaga agagccgggc ccaagggttt ctgccagac cctcggcctc 58800
tagggacatc ttggccatga cagcccatgg gctggtgccc cacacatcgt ctgccttcaa 58860
acaagggtct cagagggtct tgaggtgacc tcaactgatga ccacaggtgc cctggccctc 58920
tccccaccag ctgcaccaga ccccgctcat acagatgccc cgattccaac agccaattcc 58980
tggggccagg aatcgctgta gacaccagcc tccctccaac acctcctgcc aattgcctgg 59040
attcccatcc cggtttgaat caagaggaca gcacccccca ggctcccaac aggcaggact 59100
cccacacct cctctgagag gccgctgtgt tccgtagggc caggtgcag acagtcccc 59160
tcacctgcca ctagacaaat gccctgctga gatgtcccca cctggaaaat accactcatg 59220
gagccccag ccccaggtag agctgtagag agagtctctg agggccctaa gaagtagcca 59280
tgcccagttc tgcccggacc ctggccagg ctgacaggag tggaagctgg agctgggccc 59340
atactgggac acataggagc tcaccagtga gggcaggaga gcacatgccg gggagcacc 59400
agcctcctgc tgaccagagg cccgtcccag agcccaggag gctgcagagg cctctccagg 59460
gggacactgt gcattgtgtg tccctgagca gccccccacg tcccagtc tgggggcccc 59520
tggcacagct gtctggaccc tctctattcc ctgggaagct cctcctgaca gccccgcctc 59580
cagttccagg tgtggttatt gtcagggggt gtcagactgt ggtggataca gctatggtta 59640
ccacagtggg gctgcccata gcagcaacca ggccaagtag acaggccct gctgtgcagc 59700
cccaggcctc cagctcacct gcttctcctg gggctctcaa ggctgctgtt ttctgcactc 59760
tccctctgt ggggagggtt cctcagtg gagtctgtt ctcaacatcc cagggcctca 59820
ttcctgcaag gaaggccaat ggatgggcaa cctcacatgc cggggctaag atagggtggg 59880
cagcctgggc gggacaggac atcctgctgg ggtatctgtc actgtgccta gtggggcact 59940
ggctcccaaa caacgcagtc cttgccaaaa tcccacggc ctccccegt agggctggc 60000
ctgatctcct gcagtcctag gaggtgctg acctccagaa tggctccgtc cccagttcca 60060
gggcgagagc agatcccagg cgggtgcag actgggaggc caccctctcc ttcccagggt 60120
tcaactgcag tgaccagggc aggaatggc ctgaacacag ggataaccgg gccatcccc 60180
aacagagtcc acccctcct gctctgtacc ccgcaccccc caggccagcc catgacatcc 60240
gacaacccca caccagagtc actgcccggg gctgcccctag ggaggacccc tcagcccca 60300
ccctgtctag aggactgggg gtgtggacag acgcccctctc cttatggttc ccccacctgg 60360
ctctggctgg gacccttggg gtgtggacag aaaggacgct tgccctgattg gccccagga 60420
gcccagaact tctctccagg gacccagcc cgagcaccoc cttaccaggg acccagccct 60480
gcccctcctc cctctgctc tctctctc accccatggg aatccagaat ccccaggaag 60540
ccatcaggaa gggctgaggg aggaagtggg ggcactgcac caccaggcag gaggctctgt 60600
ctttgtgaac ctagggagggt ccagcctcc tagaggttat ggctccacct gcctatggct 60660
cccacagtgg caggtgcag ggaaggacca gggacggtgt gggggagggc tcagggcccc 60720
gcgggtgtct catcttggat gagcctatct ctctcaccca cggactcgcc cacctcctct 60780
tcaccctggc cacacgtcgt ccacaccatc ctaagtccca cctacaccag agccggcaca 60840
gccagtgcag acagaggctg ggggtgcagg gggccgactg ggcagcttcg gggaggagg 60900
aatggaggaa ggggagttca gtgaagggc cccctcccc tgggtccagg atcctcctct 60960

```


gggacccccg	gatcccatcc	cctccaggct	ctgggaggag	aagcaggatg	ggagaatctg	61020
tgccgggacc	tctcacagtg	gaatacctcc	acagcggtcc	aggccagata	caaaagcccc	61080
tcagttagcc	ctccactgca	gtgctggggc	tgccggcagc	cgctcccaca	caggatgaac	61140
ccagcacc	gaggatgtcc	tgccaggggg	agctcagagc	catgaaggag	caggatatgg	61200
gacccccgat	acaggcacag	acctcagctc	cattcaggac	tgccacgtcc	tgccttgga	61260
ggaacccctt	tctctagtc	ctgcaggcca	ggaggcagct	gactcctgac	ttggacgcct	61320
attccagaca	ccagacagag	gggcaggccc	cccagaacca	gggatgagga	cgccccgtca	61380
aggccagaaa	agaccaagtt	gcgctgagcc	cagcaaggga	aggccccaa	acaaaccagg	61440
aagtttctga	aggtgtctgt	gtcacagtgg	agtatagcag	ctcgtccac	agtgacactc	61500
gccaggccag	aaacccatc	ccaagtcagc	ggaatgcaga	gagagcaggg	aggatattgt	61560
taggatctga	ggccgcacot	gacacccagg	ccagcagacg	tctcctgtcc	acggcacctt	61620
gccatgtcct	gcatttcttg	aagaacaagg	gcaggctgaa	gggggtccag	gaccaggaga	61680
tggttcgct	ctaccagag	aaggagccag	gcaggacaca	agccccctcc	ccattgaggc	61740
tgacctgcc	agagggctct	gggcccaccc	aacacaccgg	ggcggaatgt	gtgcaggcct	61800
cggctctgt	gggtgttccg	ctagctgggg	ctcacagtgc	tcaccccaca	cctaaaacga	61860
gccacagcct	ccggagcccc	tgaaggagac	cccgccaca	agcccagccc	ccaccagga	61920
ggccccagag	cacaggggcg	cccgtcggat	tctgaacagc	cccgagtcac	agtgggtata	61980
actggaacta	ccactgtgag	aaaagcttcg	tcacaaacgg	tctcctggcc	acagtcggag	62040
gccccgccag	agagggggagc	agccacccca	aaccatgtt	ctgccggctc	ccatgacccc	62100
gtgcacctgg	agccccacgg	tgtccccact	ggatgggagg	acaagggccg	ggggctccgg	62160
cgggtcgggg	caggggcttg	atggcttcc	tctgcgtgg	ccccattgcc	cctggctgga	62220
gttgacctt	ctgacaagtg	tcctcagaga	gtcagggatc	agtggcacct	cccaacatca	62280
acccccagca	gcccaggcac	aaaccccaca	tcaggggcca	actccaggaa	cagagacacc	62340
ccaataccct	gggggacccc	gacctgatg	actcccgctc	catctctgtc	cctcacttgg	62400
ggcctgtgc	ggggcgagca	cttgggagca	aactcaggct	taggggacac	cactgtgggc	62460
ctgacctcga	gcaggccaca	gaccttccc	tcctgcctg	gtgcagcaca	gactttgggg	62520
tctgggcagg	gagggaacttc	tggcaggcca	ccaagcacag	agccccaggg	ctgagggtgg	62580
cccaggggga	accccagcag	gtggcccact	accttctctc	ccagctggac	cccatgtctt	62640
ccccagata	gggggtgcat	ccaaggcagg	tcctccatgg	agcccccttc	aggctcctct	62700
ccagaccca	ctgggctcca	gtccccactc	taggaatgca	gccaccacgg	gcacaccagg	62760
cagccaggc	ccagccaccc	tgcagtgccc	aagccacac	cctggaggag	agcagggtgc	62820
gtctggggag	ggctgggctc	cccaccccca	ccccacctg	cacacccac	ccacccttgc	62880
ccgggcccc	tgcaggaggg	tcagagcccc	catgggatat	ggacttaggg	tctcactcac	62940
gcacctcccc	tcctgggaga	aggggtctca	tgcccagatc	ccccagcag	cgctggtcac	63000
aggtagaggc	agtggcccca	gggcccacct	gacctggccc	ctcaggctcc	tctagccctg	63060
gctgccctgc	tgtccctggg	aggcctgggc	tcaccagac	cacaggctca	gggcaccgcc	63120
cacactgggg	ccgcccacac	acagctcaca	ggaagaagat	aagctccaga	ccccaggccc	63180
cgggacctgc	cttgcctgta	cgaacttctg	ccccagacct	cgttgccctc	ccccgtccac	63240
ttacacacag	gccagggaagc	tgttcccaca	cagaccaacc	ccagacgggg	accacctggc	63300
actcaggcca	ctgcatcttc	cttctccatt	cacttccaat	gcctctgtgc	ttctccctc	63360
ctccttctct	cggggggagca	cctgtgtcag	ctcctccctg	cagtcacac	cctggggaga	63420
cccgaccctg	cagcccacac	cctggggaga	cctgacccctc	ctccagccct	tctcccccg	63480
ctgctcttgc	cacccaccaa	gacagccctg	gggtcctgtc	cctacagccc	ccaccagtt	63540
ctctacctag	acccgtcttc	ctcctcttaa	acacctctcc	caggccaacc	ctacacctgc	63600
aggccctccc	ctccactgcc	aaagaccctc	agtttctcct	gcctgtgccc	acccccgtgc	63660
tcctcctgcc	cacagctcga	gctcttctc	tcctaggggc	cctgagggat	ggcattgacc	63720
gtgccctcgc	acccacacac	tgcccatgcc	ctcacattcc	tctggccac	tcagcccca	63780
ctcccccttc	aggcctggct	ctggtatttc	tgggacaaa	ccttacccaa	gtctttccca	63840
tgcaggcctg	ggcccttacc	ctcactgcc	ggttacaggg	cagcctcctg	tgcacagaag	63900
cagggagctc	agcccttcca	caggcagaag	gcactgaaag	aaatcggcct	ccagcgctt	63960
gacacacgtc	tgctgtgtgc	tctcactgcc	cgcacctgca	gggaggctcg	gcactccctc	64020
taaaagcag	ggatccaggc	agcagcatca	caggagaatg	cagggtacc	agacatcca	64080
gtcctctcac	aggcctctcc	tgggaagaga	cctgaagacg	cccagtcaac	ggagtctaac	64140
accaaaccctc	cctggaggcc	gatgggtagt	aacggagtca	ttgccagacc	tggaggcagg	64200
ggagcagtga	gcccagagccc	acaccatagg	gccagaggac	agccactgac	atcccaagcc	64260
actcactgg	ggctccacaa	caccccatgg	aaagaggaca	gacccacagt	cccacctgga	64320
ccagggcaga	gactgctgag	acccagcacc	agaaccaacc	aagaaacacc	aggcaacagc	64380
atcagagggg	gctctggcag	aacagaggag	gggaggtctc	cttcaccagc	aggcgcttcc	64440

ES 2 759 617 T3

cttgaccgaa	gacaggatcc	atgcaactcc	cccaggacaa	aggaggagcc	ccctgttcag	64500
cactgggctc	agagtccctc	ccaagacacc	cagagtttca	gacaaaaacc	ccctggaatg	64560
cacagtctca	gcaggagagc	cagccagagc	cagcaagatg	gggctcagtg	acaccgcgag	64620
ggacaggagg	attttgtggg	ggctcgtgtc	actgtgagga	tattgtacta	atgggtgatg	64680
ctatacccac	agtgcacacg	ccccattccc	aaagccctac	tgcaaaogca	ttccacttct	64740
ggggctgagg	ggctggggga	gcgtctggga	aatagggctc	aggggtgtcc	atcaatgccc	64800
aaaacgcacc	agactccccc	ccatacatca	caccaccagc	ccagcgagca	gagtaaacag	64860
aaaatgagaa	gcaagctggg	gaagcttgca	caggccccc	ggaaagagct	ttggcgggtg	64920
tgtaagaggg	gatgcgggca	gagcctgagc	agggcctttt	gctgtttctg	ctttcctgtg	64980
cagagtgatc	cataaactgg	tgctcgagat	caatggctgg	gagtgaagcc	aggaggacag	65040
cgtgggaaga	gcacagggaa	ggaggagcag	ccgctatcct	acactgtcat	ctttcgaaag	65100
tttgccctgt	gcccacactg	ctgcatcatg	ggatgcttaa	cagctgatgt	agacacagct	65160
aaagagagaa	tcagtgagat	ggattttgcag	cacagatctg	aataaattct	ccagaatgtg	65220
gagcagcaca	gaagcaagca	cacagaaagt	gctgtatgca	aggacaaagt	tcagtgggca	65280
ccctcaggca	ttgctgctgg	gcacagacac	tctgaaaagc	cctggcagga	actccctgtg	65340
acaaagcaga	accctcaggg	aatgccagcc	ccagagccct	ccctgagagc	ctcatgggca	65400
aagatgtgca	caacagggtg	ttctcatagc	cccaaactga	gagcaaagca	aacgtccatc	65460
tgaaggagaa	caggcaaata	aacgatggca	ggttcatgaa	atgcaaaacc	agacagccac	65520
aagcacaana	gtacagggtt	ataagcgact	ctgggtgagt	tcattgacaat	gctgagtaat	65580
tgagtaaca	aagtaaactc	caaaaaatac	tttcaatgtg	atttcttcta	aataaaattt	65640
acaccctgca	aaatgaactg	tcttcttaag	ggatcacatt	cccagttaga	aaaccataaa	65700
gaaaaccagg	aaaaggatga	tcacataaac	acagtgggtg	ttacttctgc	tggggaagga	65760
agagggtatg	aactgagata	cacagggttg	gcaagtctcc	taacaagaac	agaacgaata	65820
cattacagta	ccttgaaaac	agcagttaaa	cttctaaatt	gcaagaagag	gaaaatgcac	65880
acagtttgtg	ttagaaaatt	ctcagtccag	cactgttcat	aatagcaaag	acattaaccc	65940
aggtcggata	aataagcgat	gacacaggca	attgcacaat	gatacagaca	tatatattag	66000
atatgagaca	tcgatgatgt	atccccaat	aaacgacttt	aaagagataa	agggctgatg	66060
tgtggtggca	ttcacctccc	tgggatcccc	ggacagggtg	caggctcact	gtgcagcagg	66120
gcaggcgggt	acctgctggc	agttcctggg	gctgtatgtg	gagcaagcgc	agggccatat	66180
atcccgagg	acggcacagt	cagtgaattc	cagagagaag	caactcagcc	acactcccca	66240
ggcagagccc	gagagggacg	cccacgcaca	gggaggcaga	gcccagcacc	tccgcagcca	66300
gcaccacctg	cgcacggggc	accaccttgc	aggcacagag	tgggtgctga	gaggaggggc	66360
agggacacca	ggcagggtga	gcaccagag	aaaactgcag	acgcctcaca	catccacctc	66420
agcctccccc	gacctggacc	tcactggcct	gggcctcact	taacctgggc	ttcacctgac	66480
cttggcctca	cctgacttgg	acctgcctg	tcccaagctt	tacctgacct	gggcctcaac	66540
tcacctgaac	gtctcctgac	ctgggtttta	cctgtcctgg	aactcacttg	gccttggctt	66600
ccctgacct	ggacctcacc	tggcctgggc	ttcacctggc	ctgggcctca	cctgacctgg	66660
acctcatctg	gcttggacct	cacctggcct	ggacttcacc	tggcctgggc	ttcacctgac	66720
ctggacctca	ccttggcctg	ggcctcacct	gcacctgtc	caggctcttg	tggagcctga	66780
gtagcactga	gggtgcagaa	gctcatccag	ggttggggaa	tgactctaga	agtctcccac	66840
atctgacctt	tctgggtgga	ggcagctggg	ggccttggga	atataaaaat	ctccagaatg	66900
atgactctgt	gatttgtggg	caacttatga	accgaaagg	acatggccat	ggggtgggta	66960
gggacatagg	gacagatgcc	agcctgaggt	ggagcctcag	gacacagggt	ggcacggaca	67020
ctatccacat	aagcgaggga	tagaccagag	tgccccaca	gcagacctga	gagcgctggg	67080
cccacagcct	ccctcagag	ccctgctgcc	tctccggtc	agccctggac	atccaggtt	67140
tccccaggcc	tggcggtagg	tttagaatga	ggtctgtgtc	actgttggtat	tacgatattt	67200
tgactgggta	ttataaccac	agtgtcacag	agtccatcaa	aaaccoatgc	ctggaagctt	67260
cccgccacag	ccctccccc	ggggccctgc	tgccctctca	ggtcagcccc	ggacatcccc	67320
ggtttcccca	ggctggggcg	taggtttggg	gtgaggtctg	tgctactgtg	gtattactat	67380
ggttcgggga	gttattataa	ccacagtgtc	acagagtcca	tcaaaaaccc	atccctggga	67440
gcctcccgcc	acagccctcc	ctgcagggga	ccggtacgtg	ccatgttagg	attttgatcg	67500
aggagacagc	accatgggta	tgggtggctac	cacagcagtg	cagcctgtga	cccaaaccgc	67560
cagggcagca	ggcacgatgg	acaggcccg	gactgaccac	gctgggctcc	agccctggag	67620
ccctggagat	catgaaacag	atggccaagg	tcacctaca	ggtcatccag	atctggctcc	67680
gaggggtctg	catcgctgct	gccctcccaa	cgccagtcca	aatgggacag	ggacggcctc	67740
acagcaccat	ctgctgccat	caggccagcg	atcccagaag	ccctccctc	aaggctgggc	67800
acatgtgtgg	acactgagag	ccctcatatc	tgagtggggg	caccaggagg	gaggggctgg	67860
ccctgtgcac	tgtccctgcc	cctgtgggtc	ctggcctgcc	tggccctgac	acctgagcct	67920

ES 2 759 617 T3

ctcctgggtc	atttccaaga	cagaagacat	tctctggggac	agccggagct	gggcgtcgct	67980
catcctgccc	ggccgtcctg	agtccctgtc	atttccagac	ctcaccgggg	aagccaacag	68040
aggactcgcc	tcccacattc	agagacaaag	aaccttccag	aaatccctgc	ctctctcccc	68100
agtggacacc	ctcttccagg	acagtccctca	gtggcatcac	agcggcctga	gatccccagg	68160
acgcagcacc	gctgtcaata	ggggccccc	atgcctggac	cagggcctgc	gtgggaaagg	68220
cctctggcca	cactcgggct	ttttgtgaag	ggccctcctg	ctgtgtgact	acagtaacta	68280
ccatagtgat	gaacccagtg	gcaaaaactg	gctggaaacc	caggggctgt	gtgcacgcct	68340
cagcttggag	ctctccagga	gcacaagagc	cgggcccagg	gatttgtgcc	cagacctca	68400
gcctctaggg	acacctgggt	catctcagcc	tgggctggtg	ccctgcacac	catcttctc	68460
caaatagggg	cttcagaggg	ctctgaggtg	acctcactca	tgaccacagg	tgacctggcc	68520
cttccctgcc	agctatacca	gacctgtct	tgacagatgc	cccgattcca	acagccaatt	68580
cctgggaccc	tgaatagctg	tagacaccag	cctcattcca	gtacctcctg	ccaattgcct	68640
ggattcccat	cctggctgga	atcaagaagg	cagcatccgc	caggctccca	acaggcagga	68700
ctcccgaca	ccctcctctg	agaggccgct	gtgttccgca	gggcccaggcc	ctggacagtt	68760
cccctcacct	gccactagag	aaacacctgc	cattgtcgtc	cccacctgga	aaagaccact	68820
cgtggagccc	ccagccccag	gtacagctgt	agagacagtc	ctcgaggccc	ctaagaagga	68880
gccatgccca	gttctgcccg	gacctcggc	caggccgaca	ggagtggacg	ctggagctgg	68940
gcccacactg	ggccacatag	gagctcacca	gtgagggcag	gagagcacat	gcccggggagc	69000
accagcctc	ctgctgacca	gaggcccgct	ccagagccca	ggaggctgca	gaggcctctc	69060
caggagagaca	ctgtgcatgt	ctggtacct	agcagccccc	cacgtcccca	gtcctggggg	69120
cccctggctc	agctgtctgg	gcccctcctg	ctccctggga	agctcctcct	gacagcccg	69180
cctccagttc	cagggtgtgt	tattgtcagg	cgatgtcaga	ctgtggtgga	tatagtggct	69240
acgattacca	cagtggtgcc	gcccatagca	gcaaccaggc	caagtagaca	ggcccctgct	69300
ggcagcccc	aggcatccac	ttcactgtct	tctcctgggg	ctctcaaggc	tgctgtctgt	69360
cctctggccc	tctgtgggga	gggttccctc	agtgggaggt	ctgtgtctca	gggcagggat	69420
gattgagata	gaaatcaaag	gctggcaggg	aaaggcagct	tcccgccctg	agagggtgcag	69480
gcagcaccac	ggagccacgg	agtccacagag	ccacggagcc	cccattgtgg	gcatttgaga	69540
gtgctgtgcc	cccggcaggg	ccagccctga	tggggaagcc	tgccccatcc	cacagcccgg	69600
gtcccacggg	cagcgggcac	agaagctgcc	aggttgtcct	ctatgatect	catccctcca	69660
gcagcatccc	ctccacagtg	gggaaactga	ggcttgagc	accaccgggc	cccctggaaa	69720
tgaggctgtg	agcccagaca	gtgggcccag	agcatgtga	gtaccccggc	agtagctggc	69780
tgacggggtc	agccagagat	gcccaccctc	gagtgaaccag	cctacaggag	gatccggccc	69840
caccagggcc	actcgattaa	tgtcaacccc	cctgccctgg	agacctcttc	cagtaccacc	69900
agcagctcag	cttctcaggg	cctcatccct	gcaagggaagg	tcaagggctg	ggcctgccag	69960
aaacacagca	ccctccctag	ccctggctaa	gacagggtgg	gcagacggct	gtggacggga	70020
catattgtctg	gggcatttct	cactgtcact	tctgggtggg	agctctgaca	aaaacgcaga	70080
ccctgccaaa	atccccactg	cctcccgtca	ggggtctggc	tggaatcctg	ctgtcctagg	70140
aggctgctga	cctccaggat	ggctccgtcc	ccagttccag	ggcgagagca	gatcccaggc	70200
aggctgtagg	ctgggaggcc	acccctgccc	ttgccggggg	tgaatgcagg	tgcccaaggc	70260
aggaaatggc	atgagcacag	ggaatgaccg	gacatgcccc	accagagtgc	gccccttctc	70320
gctctgcacc	ctgcaccccc	caggccagcc	cacgacgtcc	aacaactggg	ctgggtggc	70380
agccccaccc	agacaggaca	gaccagcac	cctgaggagg	tactgccagg	gggagctaag	70440
agccatgaag	gagcaagata	tggggccccc	gatacaggca	cagatgtcag	ctccatccag	70500
gaccacccag	cccacaccct	gagaggaacg	tctgtctcca	gcctctgcag	gtcgggaggc	70560
agctgacccc	tgacttggac	ccctattcca	gacaccagac	agaggcgcag	gccccccaga	70620
accagggttg	agggacgccc	cgtcaaagcc	agacaaaacc	aaggggtgtt	gagcccagca	70680
agggaaggcc	cccaaacaga	ccaggaggtt	tctgaagggtg	tctgtgtcac	agtggggtat	70740
agcagcagct	ggtaccacag	tgacactcac	ccagccagaa	accccatctc	aagtcagcgg	70800
aagcagagag	agcaggggagg	acacgttttag	gatctgagac	tgacactgac	accagggcca	70860
gcagacgtct	cccctccagg	gcaccccacc	ctgtcctgca	tttctgcaag	atcaggggag	70920
gcttgagggg	gggtctaggg	tgaggagatg	ggtccctgtg	acaccaagga	ggagttaggc	70980
aggtcccgag	cactctcccc	attgaggtcg	acctgcccag	agagtcctgg	gcccaccca	71040
cacaccgggg	cggaatgtgt	gcaggcctcg	gtctctgtgg	gtgttccgct	agctggggct	71100
cacagtgtct	acccacacac	taaaatgagc	cacagcctcc	ggagcccccg	caggagaccc	71160
cgcccacaag	cccagccccc	acccaggagg	ccccagagct	cagggcgccc	cgtcggtatc	71220
cgaacagccc	cgagtccacg	cgggtataac	cggaaaccac	actgtcagaa	tagctacgtc	71280
aaaaactgtc	cagtggccac	tgccggaggc	cccgccagag	agggcagcag	ccactctgat	71340
cccatgtcct	gcccggctcc	atgaccccca	gcacgcggag	ccccacagtg	tccccactgg	71400

atgggaggac	aagagctggg	gattccggcg	ggtcggggca	ggggcttgat	cgcatacttc	71460
tgccgtggct	ccagtgcacc	tggttgagg	tgaccttct	gacaagtgtc	ctcagagaga	71520
caggcatcac	cggcgccctc	caacatcaac	cccaggcagc	acaggcacia	acccacatc	71580
cagagccaac	tccaggagca	gagacacccc	aataccctgg	gggaccccca	ccctgatgac	71640
ttcccactgg	aattcgccgt	agagtccacc	aggaccaaag	accctgcctc	tgccctctgtc	71700
cctcactcag	gacctgctgc	cgggcgaggc	cttgggagca	gacttgggct	taggggacac	71760
cagtgtgacc	ccgaccttga	ccaggacgca	gacctttcct	tcctttcctg	gggcagcaca	71820
gactttgggg	tctgggccag	gaggaacttc	tggcaggctg	ccaagcacag	aggccacagg	71880
ctgagggtggc	cctggaaaga	cctccaggag	gtggccactc	cccttcctcc	cagctggacc	71940
ccatgtcctc	cccaagataa	gggtgccatc	caaggcagg	gtcccttggg	gccccattca	72000
gactcctccc	tggaacccac	tgggcctcag	tcccagctct	ggggatgaag	ccaccacaag	72060
cacaccaggg	agcccaggcc	cagccaccct	gcagtgccca	agcacacact	ctggagcaga	72120
gcagggtgac	tctgggaggg	gctgagctcc	ccaccccacc	cccacctgca	caccccaccc	72180
accctgccc	agcggctctg	caggagggtc	agagccccc	atggggatg	gacttaggg	72240
ctcactcacg	tggtctccat	catgagtga	ggggcctcaa	gcccagggtc	ccacagcagc	72300
gcctgtcgca	agtggaggca	gaggcccgag	ggccaccctg	acctgggtcc	tgagggttct	72360
gcagcccagg	ctgccctgct	gtccctggga	ggctgggct	ccaccagacc	acagggtccag	72420
ggcaccgggt	gcaggagcca	cccacacaca	gtcacagga	agaagataag	ctccagaccc	72480
ccaggggccag	aacctgcctt	cctgctactg	cttctgccc	cagacctggg	cgccctcccc	72540
cgtccactta	cacacaggcc	aggaagctgt	tcccacacag	aacaacccca	aaccaggacc	72600
gcctggcact	caggtggctg	ccatttcctt	ctccatttgc	tcccagcgcc	tctgtcctcc	72660
ctgggttctc	cttcggggga	acagcctgtg	cagccagctc	ctgcagccca	cacctgggg	72720
agacccaacc	ctgcctgggg	cccttccaac	cctgctgctc	ttactgccc	cccagaaaac	72780
tctggggctc	tgctccctga	gtccctaccc	tggtctccac	ccagaccctt	gtgtatcact	72840
ccagacaccc	ctcccaggca	aacctgtcac	ctgcaggccc	tgctctcttc	tgctgctaga	72900
gcctcagttt	ctccccctg	tgcccacacc	ctacctctc	ctgcccacaa	ctctaactct	72960
tcttctcctg	gagcccccga	gccatggcat	tgacctgccc	ctcccaccac	ccacagccca	73020
tgccctcacc	ttcctcctgg	ccactccgac	ccgccccct	ctcaggccaa	gccttggtat	73080
ttccaggaca	aaggctcacc	caagtctttc	ccaggcaggc	ctgggtctct	gcctcactt	73140
ccgggttaca	cgggagcctc	ctgtgcacag	aagcaggggag	ctcagccctt	ccacaggcag	73200
aaggcactga	aagaaatcgg	cctccagcac	cttgacacac	gtccgcccgt	gtctctcact	73260
gcccgcacct	gcaggggagg	tccgcactcc	ctctaaagac	aagggatcca	ggcagcagca	73320
tcacgggaga	atgcagggct	cccagacatc	ccagtcctct	cacaggcctc	tcttgggaag	73380
agacctgcag	ccaccaccaa	acagccacag	aggctgctgg	atagtaactg	agtcaatgac	73440
cgacctggag	ggcaggggag	cagtgcagcc	gagcccatac	catagggaca	gagaccagcc	73500
gctgacatcc	cagactcctc	aatgggtggc	ccataacaca	cctaggaaac	ataacacacc	73560
cacagcccca	cctggaacag	ggcagagact	gctgagcccc	cagcaccagc	cccaagaaac	73620
accaggcaac	agtatcagag	ggggctcccc	agaaagagag	gaggggagat	ctccttcacc	73680
atcaaagtct	tcccttgacc	aaaaacagg	tccacgcaac	tccccagga	caaaggagga	73740
gccccctata	cagcactggg	ctcagagtcc	tctctgagac	accctgagtt	tcagacaaca	73800
accgctgga	atgcacagtc	tcagcaggag	aacagaccac	agccagcaaa	agggacctcg	73860
gtgacaccag	tagggacagg	aggattttgt	gggggtctcg	gtcactgtga	ggatattgta	73920
gtgggtgtag	ctgctactcc	cacagtgaac	cagaccatt	cccaaagccc	tactgcaaac	73980
acacccactc	ctggggctga	ggggctgggg	gagcgtctgg	gaagtaggg	ccaggggtgt	74040
ctatcaatgt	ccaaaatgca	ccagactccc	cgccaaacac	cacccaccca	gccagcgagc	74100
agggtaaaac	gaaaatgaga	ggctctggga	agcttgcaac	ggccccaagg	aaagagcttt	74160
ggcgggtgtg	caagagggga	tgccaggcaga	gcctgagcag	ggccttttgc	tgtttctgct	74220
ttcctgtgca	gagagtccca	taaactgggt	ttcaagatca	gtggctggga	atgagcccag	74280
gagggcagtc	tgtgggaaga	gcacaggga	ggaggagcag	ccgctatcct	acactgtcat	74340
ctttcaaaag	tttgccctgt	gaccacacta	ttgcatcatg	ggatgcttaa	gagctgatgt	74400
agacacagct	aaagagagaa	tcagtgcag	gaatttgag	catagatctg	aataaactct	74460
ccagaatgtg	gagcagtaca	gaagcaaaac	ccagaaaagt	gcctgatgca	aggacaaagt	74520
tcagtgggca	ccttcaggca	ttgtgctggt	gcacagacac	tctgaaaagc	cttggcagga	74580
tctccctgcg	acaaaagcaga	accctcaggc	aatgccagcc	ccagagccct	ccctgagagc	74640
gtcatgggga	aagatgtgca	gaacagctga	ttatcataga	ctcaaactga	gaacagagca	74700
aacgtccatc	tgaagaacag	tcaaataagc	aatggtaggt	tcatgcaatg	caaaccagca	74760
cagccagggg	acaacagtag	agggctacag	gcggctttgc	ggttgagttc	atgacaatgc	74820
tgagtaattg	gagtaacaga	ggaaagccca	aaaaatactt	ttaatgtgat	ttcttctaaa	74880

ES 2 759 617 T3

taaaattttac	accaggcaaa	atgaactgtc	ttcttaaggg	ataaactttc	ccctggaaaa	74940
actacaagga	aaattaagaa	aacgatgac	acataaacac	agttgtgggt	acttctactg	75000
gggaaggaag	agggatatgag	ctgagacaca	cagagtcggc	aagtctccaa	gcaagcacag	75060
aacgaatata	ttacagtacc	ttgaatacag	cagttaaact	tctaaatcgc	aagaacagga	75120
aatgcacac	agctgtgttt	agaaaattct	cagtcacagc	ctattcataa	tagcaaagac	75180
attaaccacg	gttgataaaa	taaattgatga	cacaggcaat	tgcacaatga	tacagacata	75240
catttagtac	atgagacatc	gatgatgtat	ccccaaagaa	atgactttta	agagaaaagg	75300
cctgatgtgt	ggtggcactc	acctccctgg	gatccccgga	caggttgcag	gcacactgtg	75360
tggcagggca	ggctggtaca	tgctggcagc	tcctggggcc	tgatgtggag	caagcgcagg	75420
gctgtatacc	cccaaggatg	gcacagtcag	tgaattccag	agagaagcag	ctcagccaca	75480
ctgcccaggc	agagcccag	agggacgccc	acgtacaggg	aggcagagcc	cagtcctccc	75540
acagccacca	ccacctgtgc	acgggccacc	accttgacgg	cacagagtgg	gtgctgagag	75600
gaggggcagg	gacaccaggc	aggggtgagca	cccagagaaa	actgcagaag	cctcacacat	75660
ccacctcagc	ctcccccgac	ctggacctca	cctggctctg	acctcacctg	gcttgggccc	75720
cacctgacct	ggacctcacc	tgacctgggg	ttcacctgac	ctggacctca	cctggcctcc	75780
ggcctcacct	gcacctgctc	caggtctttg	tggaaacctga	gtagcactga	ggctgcagaa	75840
gctcatccag	ggttggggaa	tgactctgga	actctccac	atctgacctt	tctgggtgga	75900
ggcatctggt	ggcctggga	atataaaaaag	cccagaatg	gtgcttgcgt	gatttggggg	75960
caatttatga	acccgaaagg	acatggccat	ggggtgggta	gggacatagg	gacagatgcc	76020
agcctgaggt	ggagcctcag	gacacagttg	gagcgggaca	ctatccacat	aagcgaggga	76080
cagaccggag	tgctcctgca	gtagacctga	gagcgtctgg	cccacagcct	cccctcggtg	76140
ccctgctgcc	tcctcaggtc	agccctggac	atcccgggtt	tccccaggcc	agatggtagg	76200
tttgaagtga	ggtctgtgtc	actgtggtat	tatgattacg	tttgggggag	ttatcgttat	76260
accacagca	tcacacggtc	catcagaaac	ccatgccaca	gcccctcccg	caggggaccg	76320
ccgctgcca	tggtacgatt	ttgatcgagg	acacagcgcc	atgggtatgg	tggtaccac	76380
agcagtgcag	ccatgaccc	aaacacacag	ggcagcaggc	acaatggaca	ggcctgtgag	76440
tgaccatgct	gggtccagc	ccgccagccc	cggagaccat	gaaacagatg	gccaaaggtca	76500
ccccacagtt	cagccagaca	tggtctcctg	gggtctgcat	cgctgctgcc	ctctaacc	76560
agcccagatg	gggacaaggc	caaccccaca	ttaccatctc	ctgctgtcca	cccagtggtc	76620
ccagaagccc	ctccctcatg	gctgagccac	atgtgtgaac	cctgagagca	cccctgtcca	76680
gagttagggg	agcagaaggc	cggggctggc	ctgtgctact	gtccctgcac	ccagtgtccc	76740
tcgctgcct	ggcctgaca	cctgagcctc	ttctgagtc	tttctaagat	agaagacatt	76800
cccggggaca	gcccggagctg	ggcgctgctc	atccgcgccg	gcccgtcctga	gtcctgcttg	76860
tttccagacc	tcaccaggga	agccaacaga	ggactcacct	cacacagtca	gagacaaaga	76920
accttccaga	aatccctgtc	tactcccca	gtgggcacct	tcttccagga	cattcctcgg	76980
tcgcatcaca	gcaggcacc	acatctggat	caggacggcc	cccagaacac	aagatggccc	77040
atggggacag	cccacacacc	caggccttcc	cagaccccta	aaaggcgctc	cacccctgc	77100
acctgcccc	gggtataaaa	tcaggaggc	ttgactccc	cataccctcc	agccagacat	77160
cacctcagcc	ccctcctgga	ggggacagga	gcccgggagg	gtgagtcaga	cccactgccc	77220
ctcgatggca	ggcggggaag	attcagaaag	gctgagatc	cccaggacgc	agcaccactg	77280
tcaattgggg	cccagacgc	ctggaccagg	gctgtgctgg	gaaaggccgc	tgggcacact	77340
caggggcttt	ttgtgaaggc	ccctcctact	gtgtgactac	ggtgactacc	acagtgatga	77400
aactagcagc	aaaaactggc	cggacaccca	gggaccatgc	acacttctca	gcttggagct	77460
ctccaggacc	agaagagtca	ggtctgaggg	tttgtagcca	gaccctcggc	ctctagggac	77520
accttgcca	tcacagcgga	tgggctggtg	ccccacatgc	catctgctcc	aaacaggggc	77580
ttcagagggc	tctgaggtga	cttactcat	gaccacaggt	gcccctggcc	cttcccgcgc	77640
agctacaccg	aaccctgtcc	caacagctgc	cccagttcca	acagccaatt	cctggggccc	77700
agaattgctg	tagacaccag	cctegtcca	gcacctcctg	ccaattgect	ggattcacat	77760
cctggctgga	atcaagaggg	cagcatccgc	caggctccca	acaggcagga	ctcccgcaca	77820
ccctcctctg	agaggccgct	gtgttccgca	gggccaggcc	ctggacagtt	ccctcacct	77880
gccactgag	aaacacctgc	cattgtcgtc	cccactgga	aaagaccact	cgtggagccc	77940
ccagccccag	gtacagctgt	agagagactc	ccaggggat	ctaagaagga	gcatgcgca	78000
gttctgccgg	gacctcggc	caggccgaca	ggagtggaca	ctggagctgg	gcccacactg	78060
ggccacatag	gagctacca	gtgagggcag	gagagcacat	gcccggggagc	accagcctc	78120
ctgctgacca	gaggccgctc	ccagagcccc	ggaggctgca	gaggcctctc	cagggggaca	78180
ctgtgcatgt	ctggtccctg	agcagcccc	cacgtcccca	gtcctggggg	cccctggcac	78240
agctgtctgg	acctccctg	ttccctggga	agctcctcct	gacagcccc	cctccagttc	78300
caggtgtggt	tattgtcagg	gggtgtcaga	ctgtggtgga	tacagctatg	gttaccacag	78360

tggtgctgcc	catagcagca	accaggccaa	gtagacaggc	ccctgctgtg	cagccccagg	78420
ccctccacttc	acctgcttct	cctggggctc	tcaaggtcac	tggtgtctgt	actctgccct	78480
ctgtggggag	ggttccctca	gtgggaggtc	tggtctcaac	atcccagggc	ctcatgtctg	78540
cacggaaggc	caatggatgg	gcaacctcac	atgccgcggc	taagataggg	tgggcagcct	78600
ggcgggggac	agtacatact	gctgggggtg	ctgtcactgt	gcctagtggg	gcactggctc	78660
ccaaacaacg	cagtcctcgc	caaaatcccc	acagcctccc	ctgctagggg	ctggcctgat	78720
ctcctgcagt	cctaggaggc	tgttgacctc	cagaatgtct	ccgtccccag	ttccaggggc	78780
agagcagatc	ccaggccggc	tgcagactgg	gaggccaccc	ccctcctccc	agggttcact	78840
ggaggtgacc	aaggtaggaa	atggccttaa	cacagggatg	actgcgccat	cccccaacag	78900
agtacgcccc	ctcctgctct	gtaccccgcg	ccccccaggc	cagtcacaga	aaaccagggc	78960
cccacatcag	agtcactgcc	tggcccggcc	ctgggcggga	ccctcagcc	cccaccctgt	79020
ctagaggact	tggggggaca	ggacacaggc	cctctcctta	tggttcccc	acctgcctcc	79080
ggccgggacc	cttggggtgt	ggacagaaag	gacacctgcc	taattggccc	ccaggaaccc	79140
agaacttctc	tccagggaac	ccagcccgag	caccccctta	cccaggaccc	agccctgccc	79200
ctcctccctc	ctgctctcct	ctcatcacc	catgggaatc	cggtatcccc	aggaagccat	79260
caggaagggc	tgaaggagga	agcggggccg	tgcaccaccg	ggcaggaggc	tccgtcttcg	79320
tgaaccagg	gaagtgccag	cctcctagag	ggtatggtcc	accctgcctg	gggctccccc	79380
cgtggcaggc	tgcggggaag	gaccagggac	ggtgtggggg	agggctcagg	gccctgcggg	79440
tgtctctcca	tcttcgggtga	gcctccccct	tcaccacccg	tcccgccccc	ctcctctcca	79500
ccctggctgc	acgtcttcca	caccatcctg	agtcctacct	acaccagagc	cagcaaagcc	79560
agtgacagca	aaggctgggg	tgcaggggcg	ctgccagggc	agcttcgggg	agggaaggat	79620
ggaggggagg	gaggtcagtg	aagaggcccc	cttcccctgg	gtccaggatc	ctcctctggg	79680
acccccggat	cccatcccc	cctggctctg	ggaggagaag	caggatggga	gaatctgtgc	79740
gggacctctc	cacagtggaa	tatccccaca	gcggctcagg	ccagacccaa	aagccctca	79800
gtgagccctc	actgcagtc	ctgggcttgg	gtagcagccc	ctcccacaga	ggacagaccc	79860
agcacccccga	agaagtccctg	ccagggggag	ctcagagcca	tgaagagca	ggatatgggg	79920
tccccgatac	aggcacagac	ctcagctcca	tccaggccca	ccgggaccca	ccatggggag	79980
aacacctgtc	tccgggttgt	gaggtagctg	gcctctgtct	cggaccccc	tccagacacc	80040
agacagaggg	gcaggccccc	caaaaccagg	gttgagggat	gatccgtcaa	ggcagacaag	80100
accaaggggc	actgacccca	gcaagggaag	gctcccaaac	agacgaggag	gtttctgaag	80160
ctgtctgtat	cacagtgggg	tatagcagtg	gttggtacca	cagtgcact	cgccaggcca	80220
gaaaccccgt	cccaagtcag	cgggaagcaga	gagagcaggg	aggacacgtt	taggatctga	80280
ggccgcacct	gacacccagg	gcagcagacg	tctcccctcc	agggcacctc	ccaccgtcct	80340
gcgtttcttc	aagaataggg	gcggcctgag	ggggtccagg	gccaggcgat	aggctccctc	80400
taccccaagg	aggagccagg	caggaccoga	gcaccgtccc	cattgaggct	gacctgccc	80460
gacgggctgt	ggcccccccc	acacaccggg	gcggaatgtg	tgcaggcccc	agtctctgtg	80520
ggtgttccgc	tagctggggc	ccccagtgct	cacccacac	ctaaagcgag	ccccagcctc	80580
cagagccccc	taagcattcc	cgcgccagca	gcccagcccc	tgcccccacc	caggaggccc	80640
cagagctcag	ggcgccctgt	cggattctga	acagccccga	gtcacagtgg	gtataactgg	80700
aacgaccacc	gtgagaaaaa	ctgtgtccaa	aactgactcc	tggcagcagt	cggaggcccc	80760
gccagagagg	ggagcagccg	gcctgaacct	atgtcctgcc	ggttcccatg	acccccagca	80820
cccagagccc	cacggtgtcc	cgttggata	atgaggacaa	gggctggggg	ctccggtggt	80880
ttgcggcagg	gacttgatca	catccttctg	ctgtggcccc	attgcctctg	gctggagtgt	80940
acccttctga	caagtgtcct	cagaaagaca	gggatcaccc	gcacctccca	atatcaaccc	81000
caggcagcac	agacacaaac	cccacatcca	gagccaaact	caggagcaga	gacaccccaa	81060
cactctgggg	gaccccaacc	gtgataactc	cccactggaa	tccgccccag	agtctaccag	81120
gaccaaaggc	cctgcctctg	ctctgtccct	cactcagggc	ctcctgcagg	gcgagcgtt	81180
gggagcagac	tgggtcttag	gggacaccac	tgtgggcccc	aactttgatg	aggccactga	81240
cccttctctc	ctttcctggg	gcagcacaga	ctttggggtc	tgggcaggga	agaactactg	81300
gctggtggcc	aatcacagag	ccccaggccc	gaggtggccc	caagaaggcc	ctcaggaggt	81360
ggccactcca	cttccctcca	gctggacccc	aggtcctccc	caagataggg	gtgccatcca	81420
aggcaggtcc	tccatggagc	ccccctcaga	ctctcccgg	gacccactg	gacctcagtc	81480
ctgtctctgg	gaatgcagcc	accacaagca	caccagggaag	cccaggccca	gccaccctgc	81540
agtgggcaag	cccacactct	ggagcagagc	aggggtgcgtc	tgggaggggc	taacctcccc	81600
acccccccacc	ccccatctgc	acacagccac	ctaccactgc	ccagaccctc	tgcaggaggg	81660
ccaagccacc	atgggggtatg	gacttagggg	ctcactcacg	tgcctccctc	cctgggagaa	81720
ggggcctcat	gcccagatcc	ctgcagcact	agacacagct	ggaggcagtg	gccccagggc	81780
caccctgacc	tggcatctaa	ggctgctcca	gcccagacag	cactgccgtt	cctgggaagc	81840

ctgggctcca	ccagaccaca	ggteccagggc	acagcccaca	ggagccaccc	acacacagct	81900
cacaggaaga	agataagctc	cagaccccag	ggcgggacct	gccttctctgc	caccacttac	81960
acacaggcca	gggagctggt	cccacacaga	tcaaccccac	accgggactg	cctggcacta	82020
gggtcactgc	catttccctc	tccattccct	cccagtgcc	ctgtgctccc	tcttctctggg	82080
gaacaccctg	tgcagccctc	ccctgcagcc	cacacgctgg	ggagacccca	ccctgcctcg	82140
ggccttttct	acctgctgca	cttgccgccc	acccaaacaa	ccctgggtac	gtgaccctgc	82200
agtcttcacc	ctgatctgca	accagacccc	tgtccctccc	tctaaacacc	cctcccaggc	82260
caactctgca	cctgcaggcc	ctccgctctt	ctgccacaag	agcctcaggt	tttctctact	82320
gtgcccaccc	cctaaccctc	cctgcccaca	acttgagttc	ttctctctct	ggagcccttg	82380
agccatggca	ctgaccctac	actcccaccc	acacactggc	catgccatca	ccttctctct	82440
ggacactctg	accccgtctc	cctccctctc	agaccggccc	ctgggtatttc	caggacaaag	82500
gctcacccaa	gtcttcccca	tgcaggccct	tgcctcact	gcctggttac	acgggagcct	82560
cctgtgcgca	gaagcaggga	gctcagctct	tccacaggca	gaaggcactg	aaagaaatca	82620
gcctccagtg	ccttgacaca	cgtccgctg	tgtctctcac	tgcctgcacc	tgcaggagg	82680
ctccgcactc	cctctaaaga	tgagggatcc	aggcagcaac	atcacgggag	aatgcagggc	82740
tcccagacag	cccagccctc	tgcaggccct	ctcttgggaa	gagacctgca	gccaccactg	82800
aacagccacg	gaggctcgctg	gatagtaacc	gagtcagtg	ccgacctgga	gggcaggsga	82860
gcagtgaacc	ggagcccata	ccatagggac	agagaccagc	cgctaacatc	ccgagccctc	82920
cactggcggc	cccagaacac	cccgtggaac	gagaacagac	ccacagtccc	acctggaaca	82980
gggcagacac	tgtctagccc	ccagcaccag	ccccaagaaa	cactaggcaa	cagcatcaga	83040
gggggctcct	gagaaagaga	ggaggggagg	ctcctctcac	catcaaatgc	ttcctctgac	83100
caaaaacagg	gtccacgcaa	ctccccagg	acaaaggagg	agccccctgt	acagcactgg	83160
gctcagagtc	ctctctgaga	caggctcagt	ttcagacaac	aaccgctgg	aatgcacagt	83220
ctcagcagga	gagccaggcc	agagccagca	agaggagact	cggtgacacc	agtctctctg	83280
agggacagga	ggattttgtg	gggggtctgt	tactgtgag	catattgtgg	tgggtactgc	83340
tattcccaca	gtgacacaa	ccattccta	aagccctact	gcaaacgcac	ccactcctgg	83400
gactgagggg	ctggggggagc	gtctgggaag	tatggcctag	gggtgtccat	caatgcccaa	83460
aatgcaccag	actctcccca	agacatcacc	ccaccagcca	gtgagcagag	taaacagaaa	83520
atgagaagca	gctgggaagc	ttgcacaggc	cccaaggaaa	gagctttggc	agggtgtgca	83580
gaggggatgt	gggcagagcc	tcagcagggc	cttttctgt	ttctgtcttc	ctgtgcagag	83640
agttccataa	actggtatct	aagatcaatg	gctgggagtg	agcccaggag	gacagtgtgg	83700
gaagagcaca	gggaaggagg	agcagccgct	atcctacact	gtcatctttt	gaaagtgtgc	83760
cctgtgcccc	caatgctgca	tcaggggatg	cttaacagct	gatgtagaca	cagctaaaga	83820
gagaatcagt	gaaatgcatt	tgcagcacag	atctgaataa	atcctccaga	atgtggagca	83880
gcacagaagc	aagcacacag	aaagtgcctg	atgccaaagg	aaagtctcag	gggcaccttc	83940
aggcattgct	gctgggcaca	gacactctga	aaagcactgg	caggaaactgc	ctgtgacaaa	84000
gcagaaccct	caggcaaatgc	cagccctaga	gcccttctct	agaacctcat	gggcaaagat	84060
gtgcagaaca	gctgtttgtc	atagccccaa	actatggggc	tggacaaaagc	aaacgtccat	84120
ctgaaggaga	acagacaaat	aaacgatggc	aggttcatga	aatgcaaact	aggacagcca	84180
gaggacaaca	gtagagagct	acaggcggct	ttgcggttga	gttcatgaca	atgctgagta	84240
attggagtaa	cagaggaaag	ccccaaaaat	acttttaatg	tgattttctc	taaataaaat	84300
ttacaccggg	caaaaatgaac	tatcttctta	agggataaac	tttccctctg	aaaaactata	84360
aggaaaatca	agaaaacgat	gatcacataa	acacagtggg	ggttacttct	actggggaag	84420
gaagagggtg	tgagctgaga	cacacagagt	cggcaagtct	cctaacaaga	acagaacaaa	84480
tacattacag	taccttgaaa	acagcagtta	aacttctaaa	tgcgaagaag	aggaaaatgc	84540
acacacctgt	gtttagaaaa	ttctcagctc	agcactgttc	ataatagcaa	agacattaac	84600
ccaggtttga	taaataagcg	atgacacagg	caattgcaca	atgatacaga	catacattca	84660
gtatatgaga	catcgatgat	gtatccccaa	agaaatgact	ttaaagagaa	aaggcctgat	84720
gtgtggtggc	aatcacctcc	ctgggcatcc	ccggacaggc	tgcaggctca	ctgtgtggca	84780
gggcaggcag	gcacctgctg	gcagctcctg	gggcctgatg	tggagcaggc	acagagctgt	84840
atatecccaa	ggaagggtaca	gtcagtgcat	tccagagaga	agcaactcag	ccacactccc	84900
tggccagaac	ccaagatgca	caccatgca	cagggaaggc	gagcccagca	cctccgagc	84960
caccaccacc	tgcgcacggg	ccaccacctt	gcaggcacag	agtgggtgct	gagaggagg	85020
gcagggacac	caggcagggt	gagcaccacg	agaaaactgc	agaagcctca	cacatccacc	85080
tcagcctccc	ctgacctgga	cctcacctgg	cctgggcttc	acctgacctg	gacctcacct	85140
ggcctgggct	tcacctggcc	tgggcttcac	ctgacctgga	cctcacctgg	cctcgggcct	85200
cacctggcct	gggcttcacc	tggcctgggc	ttcacctgac	ctggacctca	cctggcctgg	85260
gcctcacctg	acctggacct	cacctggcct	gggcttcacc	tggcctgggc	ttcacctggc	85320

ES 2 759 617 T3

ctgggcttca	cctgacctgg	acctcacctg	gcctgggctt	cacctgacct	ggacctcacc	85380
tggcctcggg	cctcacctgc	acctgctcca	ggtcttgcctg	gagcctgagt	agcactgagg	85440
ctgtagggac	tcattccagg	ttgggggaatg	actctgcaac	tctcccacat	ctgacctttc	85500
tgggtggagg	cacctgggtg	cccaggggaat	ataaaaagcc	ccagaatgat	gcctgtgtga	85560
tttgggggca	atttatgaac	ccgaaaggac	atggccatgg	ggtgggtagg	gacagtaggg	85620
acagatgtca	gcctgaggtg	aagcctcagg	acacaggtgg	gcctggacag	tgtccacctc	85680
agcgagggac	agacccgagt	gtccctgcag	tagacctgag	agcgctgggc	ccacagcctc	85740
ccctcggggc	cctgctgcct	cctcaggtca	gccttggaac	tcccgggttt	ccccaggcct	85800
ggcggtaggt	ttgaagtgag	gtctgtgtca	ctgtggtatt	actatgatag	tagtggttat	85860
tactaccaca	gtgtcacaga	gtccatcaaa	aactcatgcc	tgggagcctc	ccaccacagc	85920
cctccctgcg	ggggaccgct	gcctgcccgtg	ttaggatttt	gatcgaggac	acggcgccat	85980
gggtatgggt	gctaccacag	cagtgcagcc	catgacccaa	acacacgggg	cagcagaaac	86040
aatggacagg	cccacaagtg	accatgatgg	gtccagccc	accagcccca	gagaccatga	86100
aacagatggc	caaggtcacc	ctacaggtca	tccagatctg	gtccaagggt	gtctgcctcg	86160
ctgctgcctc	cccaacgcca	aaccagatgg	agacagggcc	ggccccatag	caccatctgc	86220
tgccgtccac	ccagcagtc	cgggaagcccc	tccctgaacg	ctggggccacg	tgtgtgaacc	86280
ctgcgagccc	cccattgtcag	agtaggggca	gcaggagggc	ggggctggcc	ctgtgcactg	86340
tactgcccc	tgtggtccct	ggcctgcctg	gcctgacac	ctgagcctct	cctgggtcat	86400
ttccaagaca	ttcccaggga	cagccggagc	tgggagtcgc	tcctcctgcc	tggctgtcct	86460
gagtctgtct	catttccaga	cctcaccagg	gaagccaaca	gaggactcac	ctcacacagt	86520
cagagacaac	gaaccttcca	gaaatccctg	ttctctccc	cagtgcagaga	aacctcttc	86580
cagggtttct	cttctctccc	acctcttccc	aggacagtc	tcagcagcat	cacagcggga	86640
acgcacatct	ggatcaggac	ggcccccaga	acacgcgatg	gcccattgggg	acagcccagc	86700
ccttcccaga	cccctaaaag	gtatccccac	cttgacacctg	ccccagggtc	caaactccag	86760
gaggcctgac	tcttgcacac	cctcctgcca	gatalcacct	cagccccctc	ctggaggggga	86820
caggagcccc	ggagggtgag	tcagacccac	ctgcctcaa	tggcaggcgg	ggaagattca	86880
gaaaggcctg	agatccccag	gacgcagcac	cactgtcaat	ggggggccca	gacgcctgga	86940
ccagggcctg	tgtgggaaag	gcctctggcc	acactcaggg	gctttttgtg	aagggcctc	87000
ctgctgtgtg	actacggtgg	taactcccac	agtgcagaaa	ccagcagcaa	aaactgaccg	87060
gactcgcagg	gtttatgcac	acttctcggc	tcggagctct	ccaggagcac	aagagccagg	87120
cccagggtt	tgtgcccaga	ccctcggcct	ctagggaac	ccgggccatc	ttagccgatg	87180
ggctgatgcc	ctgcacaccc	tgtgctgcca	aacaggggct	tcagagggtc	ctgagggtac	87240
ttactcatg	accacaggtg	ccctgggtcc	ttactgcca	gctgcaccag	acctgttcc	87300
gagagatgcc	ccagttccaa	aagccaattc	ctggggcccg	gaattactgt	agacaccagc	87360
ctcattccag	tacctcctgc	caattgcctg	gattcccac	ctggctggaa	tcaagagggc	87420
agcatccgcc	aggctcccaa	caggcaggac	tcccacacac	cctcctctga	gaggccgctg	87480
tgttccgcag	ggccaggccg	cagacagttc	ccctcacctg	cccatgtaga	aacacctgcc	87540
attgtcgtcc	ccacctggca	aagaccactt	gtggagcccc	cagccccagg	tacagctgta	87600
gagagagtcc	tcgaggcccc	taagaaggag	ccatgcccag	ttctgcccgg	acctcgggcc	87660
aggccgacag	gagtggacgc	tggagctggg	cccacactgg	gccacatagg	agctcaccag	87720
tgagggcagg	agagcacatg	ccggggagca	cccagcctcc	tgtgaccag	agacctgtcc	87780
cagagccccg	gaggctgcag	aggcctctcc	agggggacac	agtgcattgc	tggctcctga	87840
gcagccccca	ggctctctag	cactgggggc	ccctggcaca	gctgtctgga	ccctccctgt	87900
tccctgggaa	gtcctcctg	acagccccgc	ctccagttcc	aggtgtgggt	attgtcaggg	87960
ggtgccaggc	cgtggttagag	atggctacaa	ttaccacagt	ggtgccggcc	atagcagcaa	88020
ccaggccaag	tagacagacc	cctgccacgc	agccccaggc	ctccagctca	cctgcttctc	88080
ctggggctct	caaggctgct	gtctgcccctc	tggccctctg	tggggagggt	tccctcagtg	88140
ggaggctctg	gctccagggc	agggatgact	gagatagaaa	tcaaaggctg	gcagggaaag	88200
gcagcttccc	gccctgagag	gtgcaggcag	caccacagag	ccatggagtc	acagagccac	88260
ggagccccca	gtgtgggcgt	gtgagggtgc	tgggctcccg	gcaggccacg	ccctgatggg	88320
gaagcctgcc	ccgtcccaca	gcccagggtc	ccaggggcag	caggcacaga	agctgccaag	88380
ctgtgctcta	cgatcctcat	ccctccagca	gcctccactc	cacagtgggg	aaactgagcc	88440
ttggagaacc	accacgcccc	ctgggaaacaa	ggcggggagc	ccagacagtg	ggcccagagc	88500
actgtgtgta	tccctggcact	aggtgcaggg	accacccgga	gatccccatc	actgagtggc	88560
cagcctgcag	aaggacccaa	ccccaccag	gccgtttgat	taagctccat	ccccctgtcc	88620
tgggaacctc	ttcccagcgc	caccaacagc	tcggcttccc	agggccctcat	ccctccaagg	88680
aaggccaaag	gctgggcctg	ccaggggcac	agtaccctcc	cttgcctctg	ctaagacagg	88740
gtgggcagac	ggctgcagat	aggacatatt	gctggggcat	cttgcctctg	gactactggg	88800

tactggctct	caacgcagac	cctaccaaaa	tccccactgc	ctccccctgc	aggggctggc	88860
ctgggtctct	cctgctgtcc	taggaggtctg	ctgacctcca	ggatggcttc	tgtccccagt	88920
tctagggcca	gagcagatcc	caggcaggct	gtaggtggg	aggccacccc	tgtccttgcc	88980
gaggttcagt	gcaggcacc	aggacaggaa	atggcctgaa	cacagggatg	actgtgccat	89040
gccctaccta	agtccgcccc	tttctactct	gcaaccccc	ctccccaggt	cagcccatga	89100
cgaccaacaa	cccaacacca	gagtcactgc	ctggccctgc	cctggggagg	acccctcagc	89160
ccccaccctg	tctagaggag	ttggggggac	aggacacagg	ctctctcctt	atggttcccc	89220
cacctggctc	ctgccgggac	ccttgggggtg	tggacagaaa	ggacgcctgc	ctaattggcc	89280
cccaggaacc	cagaaattct	ctccagggac	cccagcccga	gcacccccctt	acccaggacc	89340
cagccctgcc	cctcctcccc	tctgctctcc	tctcatcact	ccatgggaat	ccagaatccc	89400
caggaagcca	tcaggaaggg	ctgaaggagg	aagcggggcc	gctgcaccac	cgggcaggag	89460
gctccgtctt	cgtgaaccca	gggaagtgcc	agcctcctag	agggtatggt	ccaccctgcc	89520
tggggctccc	accgtggcag	gctgcgggga	aggaccaggg	acggtgtggg	ggagggctca	89580
gggcccctga	ggtgctccat	cttggatgag	cccatccctc	tcacccaccg	acccgcccac	89640
ctcctctcca	ccttggccac	acgtcgtcca	caccatcctg	agtccacct	acaccagagc	89700
cagcagagcc	agtgcagaca	gaggctgggg	tgcagggggg	ccgccagggc	agctttgggg	89760
agggaggaat	ggaggaaggg	gaggtcagtg	aagaggcccc	cctccccctg	gtctaggatc	89820
cacctttggg	acccccggat	cccatccct	ccaggtcttg	ggaggagaag	caggatggga	89880
gattctgtgc	aggacctct	cacagtggaa	tacctccaca	ggggtcagg	ccagatacaa	89940
aagccccca	gtgagccctc	cactgcagtg	cagggcctgg	gggcagcccc	tcccacagag	90000
gacagaccca	gcaccccga	gaagtccctg	cagggggagc	tcagagccat	gaaggagcaa	90060
gatattggga	cccccaatact	ggcacagacc	tcagctccat	ccaggccac	caggaccac	90120
catgggtgga	acacctgtct	cggccccctg	ctggctgtga	ggcagctggc	ctctgtctcg	90180
gacccccatt	ccagacacca	gacagaggga	caggcccccc	agaaccagtg	ttgagggaca	90240
ccctgtctca	gggcagccaa	gtccaagagg	cgcgtgagc	ccagcaaggg	aaggcccca	90300
aacaaaccag	gaggtttctg	aagctgtctg	tgtcacagtc	gggtatagca	gcggtacca	90360
caatgacact	gggcaggaca	gaaaccccat	cccaagtcag	ccgaaggcag	agagagcagg	90420
caggacacat	ttaggatctg	aggccacacc	tgacactcaa	gccaacagat	gtctccccctc	90480
cagggcgcgc	tgcctgttc	agtgttctctg	agaaaacagg	ggcagcctga	gggatccag	90540
ggccaggaga	tgggtccct	ctaccccag	gaggagccag	gcggaatcc	cagccccctc	90600
ccattgagg	ccatcctgcc	cagaggggag	cggaccaccc	ccacacaccc	aggcagaatg	90660
tgtgcaggcc	tcaggctctg	tgggtgccgc	tagctggggc	tgcagtcct	caccccacac	90720
ctaaggtag	ccacagccgc	cagagcctcc	acaggagacc	ccacccagca	gccagcccc	90780
taccaggag	gccccagagc	tcagggcgc	tgggtggatt	ctgaacagcc	ccgagtcacg	90840
gtgggtatag	tgggagctac	taccactgtg	agaaaagcta	tgtccaaaac	tgtctcccg	90900
ccactgctgg	aggccagcc	agagaaggga	ccagccgccc	gaacatacga	ccttccaga	90960
cctcatgacc	cccagcactt	ggagctccac	agtgctccca	ttggatggtg	aggatggggg	91020
ccggggccat	ctgcacctcc	caacatcacc	ccagggcagc	acaggcacaa	accccaaattc	91080
cagagccgac	accaggaaca	cagacacccc	aataccctgg	gggaccttg	ccctggtgac	91140
ttccactgg	gatccacccc	cgtgtccacc	tggatcaaag	accccaccgc	tgtctctgtc	91200
cctcactcag	ggcctgctga	ggggcggtg	ctttggagca	gactcaggtt	taggggccc	91260
cattgtggg	cccaacctcg	accaggacac	agattttct	ttcctgcct	ggggcaaac	91320
agactttggg	gtctgtgcag	ggaggacctt	ctggaaagtc	accaagcaca	gagccctgac	91380
tgaggtggtc	tcaggaagac	cccaggagg	ggccttgtgc	cccttctct	catgtggacc	91440
ccatgcccc	caagataggg	gcacatgca	gggcaggctc	tcacatgcagc	caccactagg	91500
caactccctg	gcgcgggtcc	ccactgcgc	tccatcccg	ctctggggat	gcagccacca	91560
tggccacacc	aggcagccc	ggtccagcaa	ccctgcagtg	cccaagccct	tggcaggatt	91620
cccagaggct	ggagcccacc	cctcctcctc	ccccacacc	tgcacacaca	cacctacccc	91680
ctgcccagtc	cccctccagg	agggttgag	ccgcccatag	ggtgggggct	ccaggtctca	91740
ctcactcgct	tcccttctctg	ggcaaaggag	cctcgtgccc	cgggtccccc	tgacggcgct	91800
gggcacagg	gtgggtactg	ggccccagg	ctcctccagc	cccagctgcc	ctgctctccc	91860
tgggaggcct	gggcaccacc	agaccaccag	tccagggcac	agccccagg	agccgcccac	91920
tgcagctca	caggaagaag	ataagcttca	gacctcagg	gcggggagct	gccttctctg	91980
caccccttcc	tgccccagac	ctccatgccc	tcccccaacc	acttacacac	aagccaggga	92040
gctgtttcca	cacagttcaa	ccccaaacca	ggacggcctg	gcactcgggt	cactgccatt	92100
tctgtctgca	tctgctccca	gcgcccctgt	gttccctccc	tctctccctc	ttcctttctt	92160
cctgcattgg	gttcatgcog	cagagtgcga	ggtgcaggtc	agccctgagc	ttggggtcac	92220
ctcctcactg	aaggcagcct	cagggtgccc	aggggcaggc	aggggtgggg	tgaggcttcc	92280

```

agctccaacc gctccactag ccgagactaa ggaagtgaga ggcagccaga aatccagacc 92340
attccatagc aaatggattt cattaaagtt accagacttc agtgtaagta acatgagccc 92400
catgcacaac aatcccttat gaaggggaag tcagtgtcgc ctoggatttc ttgaaaaaca 92460
caaaaactta tcaatgcctg taaaagtcctg ttggaaagaa aatatgattc aagaatgtta 92520
tgcccaacaa agctggcata ttttctaccc ggacacactc aggggaatgtg gtcccttgag 92580
tgcttctctc actgcgtaaa tctacgtgg tgtttaagca tattcataaa tgtgtatgtc 92640
tatttttatg tgtaagatgg ttcatTTTTt ttttatttat tcaatatgta caataaagaa 92700
tattgacaaa taggctggac atggtggctc ccacctgtaa tccagccct ttgggaggcc 92760
gaggcgggca gatcacctga ggtctggagt tcgagaccag cctggccaac atgatgaaaa 92820
cccctctcta ctaaaaatac aaagattagc caggcatggt ggtgcatgcc tghtaatcca 92880
gccactcagg aggtcgagac agggagaaatg cgtgaacccg gaaggcggag gttgcagtga 92940
gccgagatca caccactgca ctccagccctg gcgacagagc aagattccat ctcaaaaaaa 93000
aaaaaagaca aagaaatttg tttttttgaa taaagacaaa ttcatcaca cgaagataaa 93060
gatgcaaagc tccagacagg aaggcacgga cagcacagtg aagcccgag cgggcgctgg 93120
ggggccaggg gcatggcggg ggtgccagcg tctctcggtt cctaccatgg ccactccagc 93180
ctgtgttctc acgaggatgg ctgtgcaatg ctaggagcgt gttcgaagct ctagggcaac 93240
cactggaagt gaggctgagg agcagagccc agaggcccg gtgagctgatg aaaagaaagc 93300
tggtgaaagt gtttgctgcc tcccaacatg ttaagaaaaag atagaaagag agagcacagc 93360
gcaaagggag cttgctgagg gactctttac aatggcttgc acagagctca gggggtctgg 93420
gaggctaggg cctgcgcag ggcagtcacc ccagcctgct gaccaagggt tgtgtcaggc 93480
agctctgggg gtggttgagg cgcggctcct ggagccaccc ctcaagggaa cgaggcagca 93540
gagtgggcca agggccaggc cggctgcaag gctgccagg acttggggtc cttacatcag 93600
cagccactga tgcagctggc ccagagagag gcgccagca ggttgccctc aggggacaaa 93660
ccaggctcga gagggtgagg cagtggatgg agccacaaca accccgggca cgggtgacac 93720
gcacgttcat gcacatctga ccttctctcc ctacccaaac aggtccccc tgcctcccca 93780
tggttgcgaa aaagcaaaat gtagacgttt tttctttttt aattcatgtt ttaattgaca 93840
aatgaagccg tatatatTTt ttgtgtacaa catgatgctt taaaatatgt atacatcgtg 93900
gaacagcaac gttgagctaa tttaacacgc attacttcac atacttgtca tcttttgtgg 93960
cgagaatgct taaaatccac tctcttagta ttttttaaga atgcaataca ttgttgtcaa 94020
ctgtggtcac cgtcatgcat agccaagctc ccgacctcac cctcctgcc gctcaggctg 94080
tgcacctctt caccagcacc cccaccccg gcccttgccc ctggtaacta ccactctata 94140
ctctacgtat gaggctcagc ttttaagatt ccacagatga atgagatcat acagtatttg 94200
ctttctatgc ctggcttatt ttagttaaca cactgtctc cagatccatc cgttgttgca 94260
aatgacaggg tttcattctt tttaaagtct aaagagtatt ccatttgtgc aatggacctc 94320
atttgcttta tccatgcacc aactatggac atttaggttg attccatttc ttagctgttg 94380
tggtggtgct tgcagtaaac atggggctgc agatgtctct tcaacatact gacatcatgt 94440
cctttggata aatacccagt agtgggatcg ctggatcaca atgtacagtt ttttttttaa 94500
tggaactttt catttttttg tgaaattagg aaaaacagata aaaccacag aatccaaaaa 94560
atatgtgaag gtagccaaaa cagttgacat tgggcagagg tcacatggaa ggaagtgaat 94620
acatgacggg gtgtgagggc ccagaggcag ctgaaatacg ctttctaaac acaaggacct 94680
cttctgagag ggcagaagtt ttatcctgca catgcaatga ccagcacagc taaaatacac 94740
tttctaaaca tgaggacctc ttctgagagg gcagctttat cctgcaaatg caatgaccag 94800
cacaggaccc agaataaaga gaggttgccag cggacgcctg gtgtccatgt gtccagggtg 94860
gttcgagatg cggacggcgc tggccagcca gtcacacct aagtcaatct gctgcatgca 94920
tttgtccttg ccacagcaga aaacgagaaa gcctttgggc tgcaaagctt cacaggctcc 94980
tcttctcccg actccatgga aacagctaca aagagcaggc ccagtagagc ttaattcatg 95040
aaaatgagta ataaacttga actggaacag tatcgacttt ttagaaacgg cagcaaatg 95100
tataaaaaat attcaccaga acaatatttc caaacgatga gatgagaatt tcagccaagt 95160
aatcctccat ggatagaaaa taatgaaggg attggattta tgaaggaaaa tcatggagct 95220
caaatacaag aaaagagaat caaaaatgaa caggaggaga taaaatatgg tttggccaaa 95280
gttacaaaat aaatttttta aaaacccttc atcatggcaa gtagaaagag cgagaggaaa 95340
aacagatccc gtggaagaca caaataggac atggggagaa aaatgaatga gatgaaacag 95400
agcagaaata aaatttttac gaactaaaga caagtgatct gaacctgcct ggggcctggg 95460
ggacctcgcc acctggaagg gaaagaacat gcctggctgg ctttgccacc tgcctattgc 95520
agagccccac agcttgcaac aaacataggc ggtagccagg gagtggttac agcaggcctt 95580
gagcaagacc cagtgttgtg ctgacttcag gtctgaccca gcactgtcat agtgggtggtg 95640
tccatagtgg tagtgggggt gcttgtgtca ctccaccccc atctccagga ggctcagaac 95700
agacagagag agactccatt tgtttgggag aaagtaaggg atgagaacaa gagtctctgc 95760

```

ES 2 759 617 T3

ctggtaatcc	agagaattat	tctagatctt	ggccaagatt	atcaaagcag	tacctctatg	95820
agtccttttg	gcttgaggtc	cccctaaagc	agatatagct	aagatcacaa	cacccaagtc	95880
cttttgaata	tgtgggaaga	cttcccaagg	acaggagcaa	acaaacaagc	ccagactgca	95940
aaaaaacaag	ccgagactgc	aataaacacc	tcactcttca	atgcccaggc	actgaagaac	96000
atctcctagc	agcaacacca	tccaggaaaa	catggcctca	accagtgaac	taaataaggc	96060
accagggacc	agtcctcgag	aaatagaggt	atgttatctt	tcagagaatt	caaagtagct	96120
ttgttgagga	aactcaaaga	aattcaagat	aacacagtg	aggaattcag	aatcctatcc	96180
gataaattta	acagagattg	aagcaattaa	aaagaattaa	gcagaaatta	tggagctgaa	96240
aaatgcaatt	ggcatactga	aaaatgcctc	agagtatttt	catagcctca	tatatcaagt	96300
agaagaaaga	attagtgagc	ttgaaaacag	gctattttgga	aaagcacgat	aaaaggagac	96360
aaaagagaaa	agaataaata	acaatgaagc	atatctacag	gatctagaaa	atagcctcaa	96420
aaggccaaat	ctaagaatta	ttagccttaa	agaggaggta	gagaaagagg	gatggagagt	96480
ttattcaaag	ggataataac	agaaaacttc	ccaaacctag	agaaagatat	caatatccaa	96540
atgcaagaag	gatgtagtac	accaaggaga	tttaatgcaa	agaagactac	ctcaaggcat	96600
tcaatactca	aactcccata	tgacaaggac	tttaaaaaga	tcctaaaagc	agcaaaaagaa	96660
aagaaatgaa	taaaatacta	tggagctcca	atatgtctgg	cagcagactt	ttcagtgaag	96720
acttttatatg	ccaggagaga	gtgtcataat	ggatttaaag	tgtctgaagga	aaaaactttt	96780
acctcgaac	agtatagctg	gtgaaattat	ccttcaaaca	tgaaggagaa	ataatttggt	96840
tccagacaaa	tgttgaggga	tttcatgaac	accagacctg	tccttttaaga	aatgctaaag	96900
ggagtacttc	aatcagaaag	aaacacgtta	gtgaacaata	agaaatcctc	tgaaggcaca	96960
aaactcacccg	gtaatagtaa	gtacacagaa	aaacacagaa	tattataaca	ctgtaactgt	97020
ggtgtgtaaa	ctccttttgt	ttgtttgttt	gtttgtttgt	ttgtttttgt	tttttagacg	97080
agttttgctc	cagcccaggc	tggagtgcaa	tggcacaaac	tcagctcact	gcaacttcca	97140
cctcccggtg	tcaagcaatt	ctcctgcctc	agcctcccaa	gtagctggga	ttacaggcat	97200
gtgctaccat	gtccagctaa	ttttgtattt	tagtagagac	ggtgtttcac	catgttggtc	97260
aggctagcct	tatcttgagt	agaaaaacta	aatgatgaag	caatgaaaaa	taataactac	97320
aacttttcaa	gacatagtac	aataagatat	aatcataaac	aaaaagttaa	aagggtggag	97380
gatgaagtta	aggcatagag	tctttattag	ttttcttttt	acttgtctgt	ttatgcaaac	97440
agtgttaagt	tgtcatcagt	ttaaaataat	gggtcataag	atactatttg	caagcctcat	97500
ggtaacgtca	aaccaaaagc	aatacaacag	atacacaaaa	aacaaaaagc	aagaagctaa	97560
attacgtcat	cagagaaaaa	caccttcact	aaaaggaaga	cggagaaaaa	aatgaagaga	97620
gagaagacca	aaagcaaata	gcaatatggc	aggagtaagt	ccttacttat	caataatacc	97680
attgaatgta	aatggactaa	actctccaat	caaaaagacat	agagtggctg	aatcaattaa	97740
agaaaaaaca	agaccatttg	atctgtttgt	cacaagaaac	acactttatc	tataaagaca	97800
cacatagact	gaaaacaaag	ggatggaaaa	agatactcca	cgccaatgga	aaccaaaagaa	97860
agagcaggag	tagctacact	tatatcaggc	aaaatagatt	tcaagacaaa	aactataaga	97920
agagacaagg	tcactaatga	taaacaggtc	aattcagcaa	gaggatataa	caattgtaaa	97980
tatatatgca	cccaatgctg	gagcacccag	atatataaag	caagtattta	ctagagctaa	98040
agagagaaat	agactccaat	gcaataatag	ctggagattt	caacatccca	ctttcaacat	98100
tgaacagatc	ctccagatag	aaaatcaaca	aagaaatatt	ggacttaatc	tgcactatcg	98160
accaaattgga	tctaacagat	atttacagaa	catttcacac	aacagctgca	gaacacacat	98220
tcttttcctc	agcacataga	tcattctcaa	ggatagacca	tatgttgggt	cacaaaacaa	98280
gttttaaaat	attcaaatac	attgaaataa	tatcaagcat	cttctgtgac	cacaatggac	98340
taaaactaga	aatcaataac	aagagggaatt	ttggaaacta	tataaatata	tggaaattaa	98400
tgaatgctga	gtgggtcaat	gaagcaatta	agaaggaaac	tgaatttttt	cttggaaacga	98460
atgatcatgg	aaacagaaaa	taccaaacc	tatgggatac	agcaaaaagca	gtactaagag	98520
ggaagtttac	agctacaaat	gcttacatta	aaaaagaaga	aaaacttcaa	taaaaaaacc	98580
taacaatgca	tcttaaagaa	ctagaaaagc	aagaggaaat	caaatccaaa	attagtagaa	98640
gaaaacagta	aaggtcagag	cagaaataag	taaaattgaa	atgaagaaaa	caatacaaaa	98700
gatcaataaa	acaacagggt	gttttcttga	aaagttaaac	aaaattgaca	aacctttagc	98760
cagactaaga	aaaaaagaca	gaagatccaa	ataaataaaa	tcagagatga	aaaagggtgac	98820
attacaactt	acaccacaga	aattcaaagg	atcattagtg	gctactataa	gcaactatat	98880
gccataaat	tggaaaatct	agaagaaatg	cagaaattcc	tagacacata	caacctccca	98940
agattaaacc	aagaagaaat	tcaaaacctg	aacagactga	taacaagtaa	tgagatcaaa	99000
gccgtaataa	aaagcctccc	agtaaagaga	agcccaggac	ccgacggctt	cactgctgaa	99060
ttctaccaa	catttaaagt	agaactaata	ccaatcctac	tcaaaactatt	ccaaaaaata	99120
gaggtggaag	gaatacttca	aaactcatta	tacgaggcca	gtattaacct	gacacaaaaa	99180
ctagacaaag	acacatgaaa	aaaagaaaaa	tacaggccaa	tatgtctgat	gaatattgac	99240

acaaaaatcc	tcaacaaaat	actagcaaac	caaattcaac	tacacattag	aaagtccact	99300
catcatgacc	aagtgggaatt	tatctaactt	gggatgcaaa	gatgggtcaa	catatgcaaa	99360
tcaatcaatg	tgatacatca	tatcaacaga	atgaacaaca	aaaaccattt	gatcatttaa	99420
ttgatactga	aaaagcattt	gataaaattc	aacattcctt	cataataaaa	attctcttct	99480
atactaggta	caaaagaaac	ttacctcaac	ataataaagc	catatatgac	agtcccacag	99540
tatgatacta	aatgaggaaa	aactgagagc	ctttcctcta	cgatctggaa	catgacaaag	99600
atgcccactt	tcctcactgt	tattcaacat	agtactggaa	gtcctagctg	gagcgatcag	99660
acaagagaaa	gatataaaa	acatccaaat	tggaaaggaa	taagtcaaat	tatcctcatt	99720
tgcatatggt	atgatcttct	atttagagct	aactaaagac	tcacacaaaa	aaagttatta	99780
gaactgcaga	acaaattcag	taaagctgca	ggatacaaaa	tcaacatata	aaactcagta	99840
gcatttctat	atgcccaaaa	tgaccaatgt	gaaaaagaaa	ttaaaaagta	accctattta	99900
caataaccac	aaataaacac	ctaggaatta	accaaagagg	taaaagattt	ctgtaatgaa	99960
aactataaaa	cactgatgaa	agaaattgaa	gagtacacca	aaaaatggaa	agcaattgca	100020
tggttcattg	ttagaagaat	cagtgttggt	ataatgtcca	tactatccaa	agcaatctac	100080
agattcaatg	caatccttat	caaaatacca	atgacatcat	tcacagaaat	agaaaaaaa	100140
aatcctaaaa	tttacgtgga	accacaaaag	cccagaatag	ccaaagctct	cctaagcaaa	100200
aagaacgaaa	ctgtaggaat	gacattgcct	gtcttcaaat	tctactacag	agctatagat	100260
agtaacccaa	acagcgtggt	actggcataa	aaacagacac	agagacaaac	agaacaaaat	100320
ttaaaaaccc	agaaataaat	ccacacacct	acagcaaatt	catttttgac	aaagttgcca	100380
agaacatact	ctgggggaata	gataatgata	tctcttcaat	aaatagtgtg	gggaaaactg	100440
gatatccata	tacataacag	tgaaactaga	ccctctctct	tctcactata	tacaaaaatc	100500
aaatcaaaa	tgtttaagga	cttaaatcta	agacctcata	ctatgaaacc	actgcaagac	100560
aaccttggcg	gaaactctcc	aagacatcag	tccaggcaaa	gatttcttga	gtaatatccc	100620
acaagcacag	acaaccaaag	caaaaatgga	caaattgggt	cacatcaagt	taaaaagctt	100680
ctgcacagta	agggaaacaa	ccaacaaaat	gaagagacaa	cccacagaat	gggagaaaat	100740
atttgaaaaa	tacccatctg	gcaagggatt	aaaaaccaga	atatatgcag	aatatataag	100800
gagctcaaac	agtgcctatg	aaaaaaaaat	ctaataatct	gatttaaaaa	tgggaaaaat	100860
gttagaatag	acatttctta	aaataagaca	tacagatggc	aaaccgacat	ggaacgggtg	100920
tcaacatcat	ggattatcac	agaaacacaa	tcaatcaaaa	ctaaaactaa	aatgtgctat	100980
catctcacc	cagttaaaat	ggctgatata	cagaagacag	gcaataacaa	atgctggcaa	101040
ggatgtgggg	aaaaggggag	cccatacac	tggtgctggg	attgtaaatt	agtacaacca	101100
ctgtggagag	cagcatgaaa	gttccctcaa	aaactgaaag	aaagctacca	taggatccag	101160
caatcccact	gctgtgtata	tactacaaaa	gaaagggaag	cagtatatga	agagggtatc	101220
gcactcccat	gtttgttgca	gccctgttca	caacagccaa	gatttgggaag	caacctaaag	101280
gtccatcagc	agttgaatgt	ataaagaaaa	tgtggtgcat	atacacaatg	gagtattatt	101340
caataataaa	aaggaatgag	attgagtcac	ttgcaacaac	atggatggaa	ctggagatca	101400
ttatgtgaag	tgaaataagc	caggcacaga	aagacaaaca	ttacaatggt	cttacttatt	101460
aatgagatct	aaaaatcaaa	acaattgcac	ccatgttcat	aaagagtaaa	aggatgggta	101520
ccagatgctg	agaacgggtg	tgggggggata	gggaaagggt	gcagtgggta	acgggtacaa	101580
aaaaatagaa	agaatgaata	agacttgcta	cttgatagca	cagcaagggt	gctatagtca	101640
gtaatttagt	tgtatatatt	taataatgaa	agggtgtata	ttggattggt	tctaacacaa	101700
aggataatgc	ttaagaggat	ggatacccca	ttttccatga	tgtgattatt	tcacattgca	101760
cgcttagatc	aaaacatcca	atgtacccca	taaataatata	catcttctat	gtaccataaa	101820
aaattctgta	aaataaaaata	tataaaaaga	ggtgacagat	atggaagaca	ggcaaagaag	101880
agacgacatc	cacataatcc	gagtacctaa	gaaagaatgg	agtcagtgcc	atctcaggag	101940
ccaccattct	aagccaattt	tctctggttc	tctcagtcac	cctaccaata	cgtgggcaat	102000
cttgttttat	ttcaggatag	agtttttgaa	attatagatt	taagtatgct	ttctgttcta	102060
ttacttttgg	taatttaattt	tagaaagaac	taatttgggc	acaaatttga	aaaaattcta	102120
aatccaaaaa	aaaaaagaaa	aaaacacaca	cacaatcatc	tataaggggg	atgatgacca	102180
gtcctagatt	tctcaccagc	cacattcaag	atcagtaaat	ggtaggacaa	aacctgtagg	102240
gtccttaagg	gggaaagaag	tagtggatag	tccagagtct	atatacagcc	aactgttctt	102300
gaagaaaaaa	ggctgctgaa	aaggagtccc	aaacattcta	taatccataa	tctcatgatg	102360
aaactactag	aggaagacca	ccagccatca	aaagggtgct	ggagaaccca	gggccaagaa	102420
ccaaaagtaa	atattaagtg	tccttaactg	cgagactaag	atagaaatga	ctgtggggga	102480
ccatgtgggc	tcaacagagg	tgaaatgggt	tctgcctgac	aaagtggaca	ttttacaatg	102540
atcaaaacac	agaatatgag	atagagagca	cttctgaatt	actgcctcac	tccaaataac	102600
tctcagccaa	aggacttcag	taaaacccaa	ttgggcatat	tagacagtac	aaacaaattc	102660
taagaaaata	atattactga	ttacaatcac	atgatgctag	agatggaggg	gaaaagggaag	102720

aggaaaaccag	gtaattttcat	actcgtatat	agtaaagaac	taaagtacat	tgtccaaaga	102780
agaacaaaga	atatttttga	aagttataaa	ggtagccact	acacatagaa	gatagcaaag	102840
aacaagaaaa	cttaagatgg	aaaacttttt	ggaagcataa	gaatagaaaa	tataaactac	102900
taagataaga	ttgaagccaa	acagatctat	gaaaacaaca	aacatcaatg	gccttaactt	102960
gcctattaaa	aggaagagac	tttcaaattg	gaccacaaga	taaaacccaa	ctctatatag	103020
catatgagta	ttacacacaa	aatgggaaaa	gctgaaaaaa	cttgggcaaa	attcacccca	103080
agcaaattcc	actgtttcct	ttgggacaaa	atgccaaagc	ccatgccagg	gaagatgatt	103140
ctcctcagac	cttctcctca	ctctcccagt	cctcttaggg	aaggaattgg	gtgttagagg	103200
agggagactc	tgctgattat	cagctgaagc	agtgggtgtc	tcctgcgttg	cttctgacct	103260
gggaaatgaa	gcagcaagac	tctttctgct	gtgtctttgc	ccagaagggc	catcccccca	103320
gagcagagta	cccaggccgg	caggagcagt	gggtggaagc	tggaaaaccac	gtctcctaca	103380
gcagagacca	tcagaagcgg	agcctcgggt	ataagggaag	caacgcgttc	tccttaacct	103440
gggagtgaac	gacagcgtca	ttcctcacag	tgataccctg	tggtctagcc	atctggccca	103500
tgacagagcc	agcccagagc	cagcccagag	ccagcccctc	accatcctgg	agcctggcca	103560
gctcgccaag	ctgcaccata	ggcctggaag	gcgtggagac	ctgcggcagt	gcctgtctct	103620
cccgtgaggc	ctgccatccc	tgccaggggg	cgcctctggc	ttctccttct	ccaggacccg	103680
acggtccaga	ggctcagtgc	ctggagtagg	tgttgccctc	ctgcttctag	gcccagaccc	103740
tcccttggtc	ctgaccccgg	gcctttccct	ctggcttgga	catccagggc	cctgtctcag	103800
ctggggagct	gctcctgtc	aaggactgtc	ttccgcggga	tcgaaaggcc	gcgtcctgaa	103860
caatgcgtgg	gccacgtaag	cggagcaggc	tctaaaggcc	gcgtcctaaa	cagtgcgtgg	103920
gccacgtgag	cggagcaggc	tctaaaggcc	gcgtcctaaa	cagtgcgtgg	gccacgtgag	103980
cggagcaggc	tctaaaggcc	gcgtcctaaa	cagtgcgtgg	gccacgtgag	cggagcaggc	104040
tctaaaggcc	gcgtcctaaa	cagtgcgtgg	gccacgtgag	cggagcaggc	tctaaaggcc	104100
gcgtcctaaa	cagtgcgtgg	gccacgtgag	cggagcaggc	tctaaaggcc	gcgtcctaaa	104160
cagtgcgtgg	gccacgtgag	cggagcaggc	tctaaaggcc	gcgtcctaaa	cagtgcgtgg	104220
gccacgtgag	cggagcaggc	tctaaaggcc	gcgtcctaaa	cagtgcgtgg	gccacgtgag	104280
cggagcaggc	tctaaaggcc	gcgtcctaaa	cagtgcgtgg	gccacgggag	cggagcagac	104340
tctaaaggcc	gcgtcctaaa	cagtgcgtgg	gccacgtgag	cggagcggcc	tctccactgc	104400
cctcggggcc	gcagctccca	gctcagctcc	cagccctgct	cagggcagcc	aggccaggag	104460
gtaccatcca	ggctaagtga	ccctcagggg	ggacaggtgc	ccaggagat	gccagctggt	104520
gggagagggt	gggggaccaa	ctcgacctgg	cctgtggggc	ctgcctggc	cacctattgt	104580
aggatccagc	cggcacgctc	gtgacactcg	tgtgctttcc	ctgggtgtgt	cttgtggcag	104640
gtgggggcag	agggtcctca	ggccagagag	ccactccccc	agcgccagac	cacctctctc	104700
ctcactcccc	cacctcacc	cctcacaggt	gcctcccagg	ccatcagggc	ccaaccaccc	104760
ctaaacaaat	gggttctcgg	cccctcgtgg	ctggaggtgg	gttctctcac	cattcccagc	104820
ctaagactcc	atccccatgc	tggcagctgt	tcaaccatgt	ctagagagat	ccactgtccc	104880
agacagcacc	tcagggtccc	ccgtcctgcc	tggaaacctg	taggaaactc	cacaaaccgc	104940
cgccattctg	tcacaccccc	tacaggagcc	ccaaccctct	ccccacatcc	aggettccct	105000
cccagacccc	tcatecctgc	ccgcacgggt	cctgaggggg	ccttcttggg	cagcgccata	105060
gcaagccccc	agcacccttc	ggccccttca	aggcacacag	gcccccttcc	caccagcctt	105120
caggaaacca	cctgtgtcct	ccaacgacag	gtcccagcct	cccagccttt	gccttgccctg	105180
ttcctctccc	tggaaactct	ccccgacaca	gacctccccc	agcaagcccg	caggggcacc	105240
tccccctgcc	ccagacaccc	tgtgcccgtc	agttcatccc	cagcagaggc	cctcaccagg	105300
cacaccccca	tgctcacacc	tggtcccagg	cctcagcctc	cctgagggcc	ccaccacagc	105360
cgcgtctggc	cagtgggtgc	tgcaaagccc	ctcaccagaa	ctcgccggaa	ggcagccagt	105420
gcaggcctgg	ggaggggctc	tccttagacc	accttgacc	ttccctggca	cccaccatgg	105480
gaagagctga	gactcactga	ggaccagctg	aggctcagag	aagggaacca	gcactggtgg	105540
acacgcaggg	agcccacgcc	agggcgcctg	ggtgagttag	gcccagtgcc	accactgtag	105600
gcctcccgtt	cagtgggacg	acgggtgaaca	ggtggaacca	accaggcaac	ccccgcgggg	105660
ccccacagac	gggatcagag	caggaaaggc	ttcctgcccc	tgaggccag	caggagcccc	105720
tggcgggggc	cgtggccctc	caggcgagga	ggctcccctg	gccaccgcca	ccggggcctc	105780
tctgctgctg	ggaaaacaag	tcagaaagca	agtggtatgag	aggtggcggt	acagaccag	105840
cttcagatct	gctctaattt	acaaaagaaa	aggaaaaaca	cacttggcag	ccttcagcac	105900
tctaattgatt	cttaacagca	gcaaattatt	ggcacaagac	tcagagtga	ctggcagggg	105960
tgagggctgg	ggtctccccc	gtgttttggg	gctaacagcg	gaagggagag	cactggcaaa	106020
ggtgctgggg	gcccctggac	ccgacccgcc	ctggagaccg	cagccacatc	agccccagc	106080
cccacaggcc	ccctaccagc	cgcagggttt	tggctgagct	gagaaccact	gtgctaactg	106140
gggacacagt	gattggcagc	tctacaaaaa	ccatgctccc	ccgggacccc	gggctgtggg	106200

ES 2 759 617 T3

tttctgtagc	ccttggctca	gggctgactc	accgtggctg	aatacttcca	gcactggggc	106260
cagggcaccc	tggtcaccgt	ctcctcaggt	gagtcgtctg	tctggggata	gcggggagcc	106320
aggtgtactg	ggccaggcaa	gggctttggc	ttcagacttg	gggacaggtg	ctcagcaaag	106380
gaggtcggca	ggagggcgga	gggtgtgttt	ttgtatggga	gaagcaggag	ggcagaggct	106440
gtgtactctg	tacttcgatc	tctggggcgc	tggcaccctg	gtcactgtct	cctcaggtga	106500
gtcccaactgc	agccccctcc	cagtctttct	tgtccaggca	ccaggccagg	tatctggggg	106560
ctgcagccgg	cctgggtctg	gcctgaggcc	acaccagctg	ccatccctgg	ggtctccgcc	106620
atgggctgca	tgccagagcc	ctgctgtcac	ttagccctgg	ggccagctgg	agcccccaag	106680
gacaggcagg	gaccccgctg	ggcttcagcc	ccgtcaggga	ccctccacag	gtagcaagca	106740
ggccgagggc	agggacggga	aggagaagtt	gtgggcagag	cctgggctgg	ggctggggcg	106800
tggctgttca	tgtgccgggg	accaggcctg	cgttttagtg	tggctacaag	tgcttgagag	106860
actggggcca	gggcagcccg	gccaccgtct	ccctgggaac	gtcacccctc	cctgcctggg	106920
tctcagcccg	ggggctctgt	tggctgggga	cagggaacgc	ggctgcctct	gctctgtgct	106980
tggggcatgt	gacccattcg	agtgtcctgc	acgggcacag	gtttgtgtct	gggcaggaaac	107040
agggactgtg	tccctgtgtg	atgcttttga	tatctggggc	caagggaaca	tggtcaccgt	107100
ctcttcagg	aagatggctt	tccttctgcc	tcctttctct	gggcccagcg	tcctctgtcc	107160
tggagctggg	agataatgtc	cgggggctcc	ttggtctgcg	ctgggccatg	tggggccctc	107220
cggggctcct	tctccggtcg	tttgggacca	cgttcagcag	aaggcctttc	tttgggaact	107280
gggactctgc	tgtctggggc	aagggtgggc	agagtcatgc	ttgtgctggg	gacaaaatga	107340
ccttgggaca	cggggctggc	tggccacggc	ggcccgggac	agtcggagag	tcagggtttt	107400
gtgcacccct	taatggggcc	tcccacaatg	tgactacttt	gactactggg	gccagggaac	107460
cctggctacc	gtctcctcag	gtgagtcctc	acaacctctc	tcctgcttta	actctgaagg	107520
gttttgctgc	atttttgggg	ggaaataagg	gtgctgggtc	tcctgccaa	agagccccgg	107580
agcagcctgg	ggggctcagg	aggatgccct	gaggcaacag	cggccacaca	gacgaggggc	107640
aagggtcca	gatgctcctt	cctcctgagc	ccagcagcac	gggtctctct	gtggccaggg	107700
ccaccctagg	cctctggggg	ccaatgcccc	acaacccccg	ggccctcccc	gggctcagtc	107760
tgagagggtc	ccagggacgt	agcggggcgc	cagttcttgc	ctgggggtct	ggcattgttg	107820
tcacaatgtg	acaactggtt	cgacccctgg	ggccaggga	ccctgggtcac	cgtctcctca	107880
ggtgagtcct	caccaccccc	tctctgagtc	cacttagggg	gactcagctt	gccagggtct	107940
cagggctcaga	gtcttgaggg	cattttggag	gtcaggaaag	aaagccgggg	agagggaccc	108000
ttcgaatggg	aaccagcct	gtcctcccca	agtccggcca	cagatgtcgg	cagctggggg	108060
gctccttcgg	ctggtctggg	gtgacctctc	tccgcttcac	ctggagcatt	ctcaggggct	108120
gtcgtgatga	ttgctgtgtg	ggactctgtc	ccgctccaag	gcacccgctc	tctgggacgg	108180
gtgccccccg	gggttttttg	actcctgggg	gtgacttagc	agccgtctgc	ttgcagttgg	108240
acttcccagg	ccgacagtgg	tctggcttct	gaggggtcag	gccagaatgt	ggggtacgtg	108300
ggaggccagc	agagggttcc	atgagaaggg	caggacaggg	ccacggacag	tcagcttcca	108360
tgtgagcccc	ggtagacagaa	ggctctctgg	tggctgggtt	tttgtggggg	gaggttgagc	108420
attctgccat	tgtgattact	actactacta	cggtagggac	gtctggggcc	aagggaaccac	108480
ggtcacgcgc	tctcagggtg	agaatggcca	ctctagggcc	tttgttttct	gctactgcct	108540
gtgggggttt	ctgagcattg	cagggttggtc	ctcggggcat	gttccgaggg	gacctggggc	108600
gactggccag	gaggggacgg	gcactggggg	gccttgagga	tctgggagcc	tctgtggatt	108660
ttccgatgcc	tttgaaaaat	gggactcagg	ttgggtgcgt	ctgatggagt	aactgagcct	108720
ctagactgag	cattgcagac	taatcttggg	tatttgtccc	tgagggagcc	ggctgagaga	108780
agttgggaaa	taaactgtct	agggatctca	gagcctttag	gacagattat	ctccacatct	108840
ttgaaaaact	agaatctgtg	gtgatggtgt	tgggtgagtc	cctggatgat	gggataggga	108900
ctttggaggc	tcatttgagg	gagatgctaa	aacaacctta	tggctggagg	gatagttggg	108960
gctgtagtgt	gagattttca	gttttttagaa	taaaagtatt	agctgcggaa	tatacttcag	109020
gaccacctct	gtgacagcat	ttatacagta	tccgatgcat	agggacaaa	agtggagtgg	109080
ggcactttct	ttagatttgt	gaggaatggt	ccacactaga	ttgtttaaaa	cttcatttgt	109140
tgggaaggaga	gctgtcttag	tgattgagtc	aaggagagaa	ggcatctagc	ctcgggtctca	109200
aaagggtagt	tgctgtctag	agaggctctg	tggagcctgc	aaaagtccag	ctttcaaagg	109260
aacacagaag	tatgtgtatg	gaatattaga	agatgttgct	tttactctta	agttgggtcc	109320
taggaaaaat	agttaaatac	tgtgacttta	aaatgtgaga	gggttttcaa	gtactcattt	109380
ttttaaatgt	ccaaaattct	tgtcaatcag	tttgaggctc	tgtttgtgta	gaactgatat	109440
tacttaaagt	ttaaccgagg	aatgggagtg	aggctctctc	ataacctatt	cagaactgac	109500
ttttaacaat	aataaattaa	gtttcaaata	tttttaaatg	aattgagcaa	tgttgagttg	109560
gagtcaagat	ggccgatcag	aaccagaaca	cctgcagcag	ctggcaggaa	gcagggtcatg	109620
tggcaaggct	atttggggaa	gggaaaataa	aaccactagg	taaacttgta	gctgtggttt	109680

ES 2 759 617 T3

gaagaagtgg	ttttgaaaca	ctctgtccag	ccccaccaa	ccgaaagtcc	aggctgagca	109740
aaacaccacc	tgggtaattt	gcattttctaa	aataagttga	ggattcagcc	gaaactggag	109800
aggctcctctt	ttactttatt	gagttcaacc	ttttaatttt	agcttgagta	gttctagttt	109860
ccccaaactt	aagtttatcg	acttctaaaa	tgtattttaga	attcattttt	aaaattaggt	109920
tatgtaagaa	attgaaggac	tttagtgtct	ttaaftttcta	atatattttag	aaaacttctt	109980
aaaattactc	tattattctt	ccctctgatt	attggtctcc	attcaattct	tttccaatac	110040
ccgaagcatt	tacagtga	ttgttcatga	tcttttttag	ttgtttgttt	tgccttacta	110100
ttaagacttt	gacattctgg	tcaaaacggc	ttcacaaatc	tttttcaaga	ccactttctg	110160
agtattcatt	ttaggagaaa	gacttttttt	ttaaatgaat	gcaattatct	agacttattt	110220
cagttgaaca	tgtctggttg	tgggtgagag	gacatcag	cagtcagtg	cgtgaagggc	110280
ttctaagcca	gtccacatgc	tctgtgtgaa	ctcctctgg	ccctgcttat	tgttgaattg	110340
gccaaaggct	tgagaccagg	ctgctgctgg	gtaggcctgg	actttgggtc	tcccaccag	110400
acctgggaat	gtatggttgt	ggcttctgcc	acctatccac	ctggctgctc	atggaccagc	110460
cagcctcgg	ggctttgaag	gaacaattcc	acacaaagac	tctggacctc	tccgaaacca	110520
ggcaccgcaa	atggttaagc	agaggcagcc	acagctgtgg	ctgctgctct	taaagcttgt	110580
aaactgtttc	tgtttaagag	ggactgagtc	ttcagtcatt	gctttagggg	gagaaagaga	110640
catttgtgtg	tcttttgagt	accgttgtct	gggtcactca	catttaactt	tccttgaaaa	110700
actagtaaaa	gaaaaatgtt	gcctgttaac	caataatcat	agagctcatg	gtactttgag	110760
gaaatccttag	aaagcgtgta	tacaattgtc	tgggaattatt	tcagttaagt	gtatttagttg	110820
aggctactgat	gctgtctcta	cttcagttat	acatgtgggt	ttgaattttg	aatctattct	110880
ggctcttctt	aagcagaaaa	tttagataaa	atggatacct	cagtggtttt	taattggtggg	110940
tttaatatag	aaggaaattta	aattggaagc	taatttagaa	tcagtaagga	gggaccag	111000
ctaagaaggc	aatcctggga	ttctggaaga	aaagatgttt	ttagttttta	tagaaaacac	111060
tactacattc	ttgatctaca	actcaatgtg	gtttaatgaa	tttgaagttg	ccagtaaatg	111120
tacttctctg	ttgttaaaga	atggtatcaa	aggacagtgc	ttagatccga	ggtgagtg	111180
agaggacagg	ggctggggta	tggatacgca	gaagggaaggc	cacagctgta	cagaattgag	111240
aaagaataga	gacctgcagt	tgaggccagc	aggctcggctg	gactaactct	ccagccacag	111300
taatgaccca	gacagagaaa	gccagactca	taaagcttgc	tgagcaaaa	taagggaaca	111360
aggttgagag	ccctagtaag	cgaggctcta	aaaagcacag	ctgagctgag	atgggtgggc	111420
ttctctgagt	gcttctaaaa	tgcgctaaac	tgaggtgatt	actctgaggt	aagcaaagct	111480
gggcttgagc	caaaatgaag	tagactgtaa	tgaactggaa	tgagctgggc	cgctaagcta	111540
aactaggctg	gcttaaccga	gatgagccaa	actggaatga	acttcattaa	tctaggttga	111600
atagagctaa	actctactgc	ctacactgga	ctgttctgag	ctgagatgag	ctggggtgag	111660
ctcagctatg	ctacgctgtg	ttggggtgag	ctgatctgaa	atgagatact	ctggagtagc	111720
tgagatgggg	tgagatgggg	tgagctgagc	tgggctgagc	tagactgagc	tgagctaggg	111780
tgagctgagc	tgggtgagct	gagctaagct	ggggtgagct	gagctgagct	tggctgagct	111840
agggtgagct	gggctgagct	ggggtgagct	gagctgagct	ggggtgagct	gggatgagct	111900
ggggtgagct	gagctgagct	ggagtgagct	gagctgggct	gagctggggt	gagctgggct	111960
gagctgggct	gagctgggct	gagctggggt	gagctgagct	ggggtgagct	gagctgagct	112020
ggggtgagct	gagctgagct	ggggtgagct	ggggtgagct	gagctggggt	gagctgagct	112080
gagctggggt	gagctgagct	ggggtgagct	gagctgagct	ggggtgagct	gagctgagct	112140
gagctgagct	gagctggggt	gagctgagct	gagctgagct	ggggtgagct	ggggtgagct	112200
gagctgagct	ggagtgagct	gagctgggct	gagctggggt	gagctgggct	gagctggggt	112260
gagctgagct	gagctgagct	gagctggggt	gagctgagct	gagctggggt	gagctgagct	112320
ggggtgagct	gggctgagct	gagctgagct	gagctgagct	gagctgagct	gagctgagct	112380
gagctgagct	gagctgagct	gagctgagct	gagctgagct	ggggtgagct	gagctgagct	112440
gggctgagct	ggggtgagct	gggctgagct	gggctgagct	ggggtgagct	ggggtgagct	112500
gagctggggt	gagctgagct	gagctgggct	gagctgagct	gagctggggt	gagctgagct	112560
gagctggggt	gagctgagct	gagctgagct	ggggtgagct	gagctgagct	gggctgagca	112620
gggctgagct	ggggtgagct	gagctgagct	ggggtgagct	gggctgagct	gggctgagct	112680
gagctgagct	gggctgagct	gggctgagct	gggctgagct	gggctgagct	gggctgagct	112740
ggggtgagct	gagctggggt	gagctggggt	gagctgagct	ggggtgagct	gagctggggt	112800
gagctgagct	gagctggggt	gagctgagct	ggggtgagct	gagctgagct	ggggtgagct	112860
gagctgagct	ggggtgagct	gagctagggt	gaactgggct	gggtgagctg	gagtgagctg	112920
agctgaggtg	aactggggtg	agccgggatg	ttttgagttg	agctggggtg	agatgagctg	112980
aactggggtg	aactgggatg	agctgtgtgtg	agcggagctg	gattgaaactg	agctgtgtga	113040
gctgagctgg	ggtcagctga	gcaagagtga	gtagagctgg	ctggccagaa	ccagaatcaa	113100
ttaggctaa	tgagccagat	tgtgctggga	tcagctgtac	tcagatgagc	tgggatgag	113160

ES 2 759 617 T3

taggctggga	tgagctgggc	tagctgacat	ggattatgtg	aggctgagct	agcatgggct	113220
ggcctagctg	atgagctaag	cttgaatgag	cgggctgag	ctggactcag	atgtgctaga	113280
ctgagctgta	ctggatgac	tggtgtaggg	tgatctggac	tcaactgggc	tggctgatgg	113340
gatgcgccag	gttgaactag	gctcagataa	gttaggctga	gtagggcctg	gttgagatgg	113400
ttcgggatga	gctgggaaaa	gatggactcg	gaccatgaac	tgggctgagc	tgggttggga	113460
gaccatgaat	tgagctgaac	tgagtgcagc	tgggataaac	tgggttgagc	taagaataga	113520
ctacctgaat	tgtgccaaac	tgggctggga	tcaattggaa	attatcagga	tttagatgag	113580
cgggactaaa	ctatgctgag	ctggactggg	tggatgtgtt	gaactggcct	gctgctgggc	113640
tggcatagct	gagttgaact	taaatagagga	aggctgagca	aggctagcct	gcttgcatag	113700
agctgaactt	tagcctagcc	tgagctggac	cagcctgagc	tgagtaggtc	taaactgagt	113760
taaaaaatcaa	cagggataat	ttaacagcta	atttaacaag	cctgaggtct	gagattgaat	113820
gagcagagct	gggatgaact	gaatgagttt	caccaggcct	ggaccagtta	ggctaggacc	113880
togttctata	gaggcagact	gtgtgtctaca	gtggagtttc	aagatgattc	catgagtcct	113940
ccccgccccc	aacataaccc	accttcctcc	tacctacac	gcctgtctgg	tgtgtaaatc	114000
ccagctttgt	gtgctgatac	agaagcctga	gcccccccc	cacctccacc	tacctattac	114060
tttgggatga	gaatagttct	cccagccagt	gtctcagagg	gaagccaagc	aggacaggcc	114120
caaggctact	tgagaagcca	ggatctaggg	ctctccctga	gaacgggtgt	tcatgccctc	114180
agagttggct	gaagggccag	atccacctac	tctagaggca	tctctccctg	tctgtgaagg	114240
cttccaaagt	cacgttcctg	tggctagaag	gcagctccat	agcctgctg	cagtttcgtc	114300
ctgtatacca	ggttcacct	ctaccatata	tagccttgcc	tgccttaaga	gtagcaacaa	114360
ggaaatagca	gggtgtagag	ggatctcctg	tctgacagga	ggcaagaaga	cagattctta	114420
ccccccatt	tctcttttat	cctctctctg	tctcagaga	gtcagtcctt	cccaaagtgc	114480
ttccccctcg	tctcctgoga	gagccccctg	tctgataaga	atctgggtggc	catgggctgc	114540
ctggcccggt	acttctctgc	cagcaccatt	tcttcacct	ggaactacca	gaacaacact	114600
gaagtcaccc	aggggtatcag	aaccttccca	acactgagga	cagggggcaa	gtacctagcc	114660
acctcgcagg	tgttgcctgc	tcccaagagc	atccttgaag	gttcagatga	atacctggta	114720
tgcaaaatcc	actacggagg	caaaaacaaa	gatctgcctg	tgcccattcc	aggtaagaac	114780
caaacctctc	cagcaggggt	gcccaggccc	aggcatggcc	cagagggagc	agcgggggtg	114840
ggcttagggc	aagctgagct	cacaccttga	ccttccattc	cagctgtcgc	agagatgaac	114900
cccaatgtaa	atgtgttcgt	cccaccacgg	gatggcttct	ctggccctgc	accacgcaag	114960
tctaaactca	tctgcgaggg	cacgaacttc	actccaaaa	cgatcacagt	atcctggcta	115020
aaggatggga	agctcgtgga	atctggcttc	accacagatc	cggtgaccat	cgagaacaaa	115080
ggatccacac	cccaaacct	caaggtcata	agcacactta	ccatctctga	aatcgactgg	115140
ctgaacctga	atgtgtacac	ctgcctgtg	gatcacaggg	gtctcacctt	cttgaagaa	115200
gtgtcctcca	catgtgctgc	cagtgaagtgg	cctgggctaa	gcccaatgcc	tagctctccc	115260
agattagggg	agtcctccta	caattatggc	caatgccacc	cagacatggg	catttgctcc	115320
ttgaactttg	gctccccaga	gtggccaagg	acaagaatga	gcaataggca	gtagaggggt	115380
gagaatcagc	tgggaaggacc	agcatcttcc	cttaagtagg	tttgggggat	ggagactaag	115440
cttttttcca	acttcacaa	tagatatgtc	ataacctgac	acagtgttct	cttgactgca	115500
ggtccctcca	cagacatcct	aaccttcacc	atccccccct	cctttgccga	catcttctct	115560
agcaagtccg	ctaacctgac	ctgtctggtc	tcaaacctgg	caacctatga	aaccttgaat	115620
atctcctggg	cttctcaaa	tggtgaacca	ctggaaacca	aaattaaaa	catggaaagc	115680
cctcccaatg	gcaccttcag	tgctaagggt	gtggctagtg	tttgtgtgga	agactggaat	115740
aacaggaagg	aatttgtgcg	tactgtgact	cacagggac	tgccttcacc	acagaagaaa	115800
ttcatctcca	aacccaatgg	taggtatccc	ccttccctt	ccccccaat	tgcaggacct	115860
ttcctgtacc	tcatagggag	ggcaggctct	cttccaccct	atcctcacta	ctgtcttcat	115920
ttacagaggt	gcacaaacat	ccacctgctg	tgtacctgct	gccaccagct	cgtgagcaac	115980
tgaacctgag	ggagtcagcc	acagtcacct	gcctggtgaa	gggcttctct	cctgcagaca	116040
tcagtgtgca	gtggcttcag	agagggcaac	tcttgcccca	agagaagtat	gtgaccagt	116100
ccccgatgcc	agagcctggg	gccccaggct	tctactttac	ccacagcate	ctgactgtga	116160
cagaggagga	atggaactcc	ggagagacct	atacctgtgt	tgtaggccac	gaggccctgc	116220
cacacctggt	gaccgagagg	accgtggaca	agtcactgg	taaaccacac	ctgtacaatg	116280
tctcctgat	catgtctgac	acaggcgcca	cctgctattg	accatgctag	cgctcaacca	116340
ggcaggccct	gggtgtccag	ttgctctgtg	tatgcaaaact	aacctatgtc	gagttagatg	116400
ttgcatttta	taaaaattag	aaataaaaaa	aatccattca	aacgtcactg	gttttgatta	116460
tacaatgctc	atgctgctg	agacagttgt	gttttgcttg	ctctgcacac	acctgcata	116520
cttgctccca	ccctggccct	tcctctacct	tgccagtttc	ctccttgtgt	gtgaactcag	116580
tcaggcttac	aacagacaga	gtatgaacat	gcgattcctc	cagctacttc	tagatatatg	116640

ES 2 759 617 T3

```

gctgaaagct tgcattgctg caggctgact ctagaggatc cccgggtacc gagctcgaat 116700
tcgccctata gtgagtgcta ttacaattca ctggccgtcg ttttacaacg tcgtgactgg 116760
gaaaaccctg gcgttaccca acttaatcgc cttgcagcac atcccccttt cgccagctgg 116820
cgtaatagcg aagaggcccg caccgatcgc cttcccaac agttgcgcag cctgaatggc 116880
gaatggcgcc tgatggcgta ttttctcctt acgcatctgt gcggtatctt acaccgcata 116940
tggtgcactc tcagtacaat ctgctctgat gccgcatagt taagccagcc ccgacaccgg 117000
ccaacacccg ctgacgcgaa ccccttgccg ccgc 117034

```

<210> 75
 <211> 150288
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> sintético

<400> 75

```

gcgcgccctg gcatggagga aatgacaaag attattagat tgaagacttt ctcagaaaat 60
gatattaagt cattaaggaa aaggaacaat ataacctgtg atttgagaaa ttttaattat 120
ttgagagatt tttcatataa tttttattct gcaagcaaat ttcagggatt gaattaataa 180
aactgatata gaacttcctc tgtaggatc tgtgtaaaca tcaatttctg aatcagtgtt 240
gtaaatattt tggaacacac acacaaatca cttttatct ctacttttat ctctattttt 300
aaaaatgcc aaaaaactca ttttgtgcat gtagcatttt gaattccac catcaatgca 360
tgatagtctt tggttttcca cattcatatt gccatttctc attatgagaa ttgtgtgttt 420
taaccattct aataggtgag taatggatc taatttttag ttaaatgcac atttccctaa 480
taaaaattca catttaacaa ttttcatata atttttgcca agatgcctct tctcatattt 540
ggttcatttt taactgcatt gttttctttt gattagtgtt aagtttactt gcataattgat 600
tataaaatca ttaacaaat taaaagaatt catttaacaa atatgtgact tgggaagtatt 660
ttctccaagt ctgcggctgt cttttactcc cttatcagta tgtattgcag aaaagtgtgt 720
gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt ttatacaaat ttagatttaa aaaatgtaaa atgttattca 780
tccacagatc atgtcttttg tattatatct gaaatctcat tataaaatac agtaatagca 840
attacttttt ccacgtctct aatctcagge tacaatcaac tcatgagtgt ttaagcttca 900
cctacttgat tagaggacta tcaacctaac atatttgga tacttctgta aaaagatgtg 960
ttcctcttcc tattatttct ttatttgatc acttattaat atgtgtattg gtttatggat 1020
gtctatttca tactctgaag aagatccatg ctacattatt cattttattt ttcaaaccac 1080
cacggcttta ttatgtgctg ggagctcatt gagtttggt cctgcacctc tacagctcac 1140
ctcatgcttt tgtttttgaa cacttccttg ttctctgcta ttataataaa ttctaaactc 1200
attttctata ttatcttttt catacataga atcagccatt tttctaaaga ttgcttgctt 1260
ctgatgttaa agaatagtat ttaaaaaatt gtaatactgg gtatgtgcat tgttaatgtg 1320
gtataagtac ttgcaggacc tctcaaccaa ctggcctagt aaactatgta tctaaccctc 1380
tgtaatgtga ttacattaaa aatgagaaca cactggtctc tctacccaat tatgctacca 1440
catggatctt tctagccttc cttccttgac tgtctataac ctctcactgc aaaatgagga 1500
accccatcca accatatgcc attttattac ttagctgcac aatttcagga cacatgcata 1560
gcagtatcag aaatgtaaaag ctgtaccctt gtaggaaaca tgtttatcta ctagaataga 1620
gtgcttatgt tcagtttctt tacactttta acttacagag tttcctcatt ttcaaagttc 1680
cttaggtcag caacttcatt ttccactttc tttagtgagg tcatttcaat gacactgtat 1740
aatttgattt atttgaaatt ctataaaagc caaaactgta gtcaagtga caacaacata 1800
tagaggatat tgcaggagtt tagagactgg tataaaataa gttaaaaaga cactgtttta 1860
gaagattaaa attattttta gtgatatgca atggttcaga tatgacacaa ttaatttgtc 1920
taagcacata gttttgtgat ggaaaaatata aacctaaata tatacaatta aaaaaaatt 1980
tagcagttca ttaacccaag gatcaaatgc agattgtata aaattatctc attacttatt 2040
ttgtgagggt ggagatttca tgagatgtat gcaacaaaga atgaggtaat tttcctgatt 2100
tgcatataag atgttgccat tcaactaaaga ccttlaattt tttaaattgt tttttttta 2160
aatcaatttt ctatgtgacc caggtttttt tctcttgaca agcaataaac ccacaggatt 2220
attttctttc cttggttgag aaatatttcc ccaaacttca gctcagttca ggcatacact 2280
gtcctgaat gggcatttac cctcagatgg gtacacacac ctgtcaacat gtggactctt 2340

```

ctgtcagaca	aacgcacctt	tactcacgtg	gattcttctc	tcagacaaac	acacatgtcc	2400
ccacgtggac	tctttcttca	gactaccaca	tatgttctta	catttactct	ttcttcagaa	2460
aacagacatt	tctctcatgtg	gactcttgtc	tcagacaagc	aaacatgtct	ccatgtgaac	2520
tcttctactca	cataagtaca	catatgtcca	cattgactgt	ttccttacac	aagtacatat	2580
atccaatgtc	gaattgttct	gtggcaaaat	gatctcaaga	taatgataat	cataaacccc	2640
ctccctgaca	aggcatagat	ctgtattttt	ttcattgcaa	cctaactttg	ccttattgtc	2700
aagaacagta	gtttgcagct	ctaaatatac	caattagaga	caggtgtcca	ttttctctgg	2760
aaacgtattt	ttatgttctt	actggacata	tttgttgata	atgtttgcta	ttatgaagat	2820
accccaacag	tgtccacatt	agagaataaa	aaatagtaat	gggcagatta	actctgtgca	2880
tccagaccca	gaaatccttt	gaccttgact	tccttgaat	gtagacacag	aggatggatg	2940
agcaatgctg	agcagtgcac	ccatgaccac	aaaaagaaag	acgtggaaat	gtgtcccttc	3000
cactttctcat	gaaaggcagc	tcaccccttg	ttccctcagg	ccctggcgag	gagccacccc	3060
atgtctgtgc	ccttctctcag	tgtccacacc	gtggggtctg	cattgatctg	gattctcttc	3120
tcacccctgt	caatattagt	gtccttcgta	aatcagggtc	agctgtggct	tctcctcag	3180
gggctgttct	cagtctgttt	gctgtgttca	cggaggtcct	gtgtgaagtt	tactgatgga	3240
gtcagagggg	gaaaaaattt	acagcccagt	gggtgagactc	tcctgcaaag	cctctgggtt	3300
cacctttact	ggttacagca	tgagcttgg	ccagcacgct	tcacaacagg	gatagggtgtg	3360
ggtgccaaca	gtgagtgatc	aagtatgaat	tctcagggtt	actttccatg	agtacaaata	3420
aattaacaat	ctcaagcaac	acccttttaa	gtgcagtctg	ccttacaatg	accaatctga	3480
aagccaagga	caaggtcatg	tattactgtg	agtgcacacag	tgagggaac	ctgtgtgtgag	3540
cccagacaca	aagctcaccg	cagggagaca	ggaggggact	atgtggtaga	tgtctgctcag	3600
aaccaccagg	gggcatcagg	accatcagg	aggggtgcaca	gaaccaccag	gagggggtca	3660
ggacaccagg	gggctctcag	aaccaccagg	gggcccctcag	gacaccagag	ggtgctcaga	3720
accaccagga	ggcgtctcag	acaccagg	gcgctcagaa	cactaggagg	tgctatgaat	3780
cactaggggg	cgctcaggac	acaagggagc	actcagaacc	accagggata	gctcaggata	3840
ccagggggca	ctcggaaccg	ccagggggcg	ctcaggacac	tagggggcg	tcagaaccac	3900
cagggggcac	tcaggaccat	cagggagggt	gcacagaacc	accaggagg	gctcaggaca	3960
ccagggggcg	ctcaggacca	caagggggcc	ctcaggacac	cagggggcac	tcggaaccac	4020
cagggggcac	tcagaaccat	cagggagggt	gcacagaacc	accaggagg	gctcaggacc	4080
accaggaggt	gctcaggaca	ccagggggcg	ctcagaacac	taggaggtgc	tatgaatcac	4140
tagggggcgc	tcaggacaca	aggagcact	cagaaccacc	agggatagct	caggacacca	4200
gggggcactc	ggaaccgcca	ggggcgctc	aggacactag	ggggcgctca	gaaccaccag	4260
gaggcactca	ggaccatcag	ggagggtgca	cagaaccacc	aggaggtgct	caggacacca	4320
gggggcgctc	agaacactag	gagggtgctat	gaatcactag	ggggcgctca	ggacacaagg	4380
gagcactcag	aaccaccagg	gatagctcag	gataccagg	ggcactcgga	accgccagg	4440
ggcgctcagg	acactagg	gcgctcagaa	ccaccagg	gcactcagga	ccatcaggga	4500
gggtgcacag	aaccaccagg	aggggctcag	gacaccagg	ggcgctcagg	accacaagg	4560
ggccctcagg	acaccagg	gcactcggaa	ccaccagg	gcactcagaa	ccatcaggga	4620
gggtgcacag	aaccaccagg	aggggctcag	gaccaccagg	aggtgctcag	gacaccagg	4680
ggcgctcaga	acactagg	gtgctatgaa	tcactagg	gcgctcagga	cacaaggga	4740
cactcagaac	caccaggat	agctcaggac	accagggggc	actcggaacc	gccagggggc	4800
actcaggaca	ctagggggca	ctcagaaccg	ccaagggcg	ctcagaagaa	cagggggtg	4860
ctcagaacac	cagagggtgc	tcagaagcac	cagggggcg	tcaggacacc	aaagggcact	4920
catgagactg	tggcaagg	gtgctgagaa	ccacaggatg	tgaccaagac	accaaggggc	4980
actcagaact	gccaggggt	gctcaggaca	ccagaggatt	ctcagaacca	ccaggggatg	5040
ctcaggaaac	tagcgggtgc	tcagaaccac	cggaggacac	tcagaaaacc	aggggatgct	5100
caggaaccac	cagggggcg	ccacgacacc	agagggcagt	cagaaccacc	ggggcatgct	5160
cagaaccacc	agggggcgct	caggacacca	ggggatgctc	aggacactag	ggggcgctcag	5220
gaaccaccag	gggacgctca	ggacactagt	aggggtctcag	aaccaccagg	ggatgctcag	5280
gacactagg	ggcgctcagg	aaccaccagg	ggtcaccac	gacaccagg	gtcgctcagg	5340
aaaccagagg	gtgccagg	aaccaggga	ggttcaggaa	ccaccagg	gcactgagga	5400
caccaagggg	tgtcagaac	caccagggg	cgctcaggaa	ccaccagg	gcgctcagga	5460
cactagtagg	cactgaggaa	ccaccagg	gcgctcagga	cactagtagg	cactgaggaa	5520
ccaccagg	gggctcagga	cactagtagg	cactgaggaa	ccaccagg	gcgctcagga	5580
cactagtagg	cactgaggaa	ccaccagg	gggctcagga	caccagagg	cgctcagaaa	5640
accaggggt	gctcagaacc	accaggggc	actcaggaa	caccagtgg	tgttcaggac	5700
agcaagaatg	gctcaggaca	ccagggagca	ctcaggacct	ccaaggggct	ctttggaggc	5760
agctccatat	caggtacctg	gggaggatga	ggtttccttt	tcaccttgg	tgattcctga	5820

ES 2 759 617 T3

```

cctgggtcaag caaaagtctt ccccaggatc tcttacgatg tcttccttgt aactcatggt 5880
ttcttttcacc tataaaacat taacttagaa caggggttca attcaacttt taactctgcc 5940
tatttttcaga gttatactag caatgatata tctcagtata ttttttttaa ttgtgtatat 6000
tcaatccaaa gtctggctct atgcacaatt tttttgtttt ctgtgctgtc agacacacta 6060
ttgtaaatgc ttttctaaca actcagcata tgcattgggt ccagtttctt ttccttttcat 6120
cggctgtttg tgcagatgaa acaccacttt aagggctcct gtccctccact ttggccctcg 6180
gtgtttctgct tctcaaactt tctccatctt ctctttttct gtcaaaatat tttatcttcc 6240
tcagtctcca tgcaggaaac aggaagtctt tttacttctt gtccctccatg tctggtaaat 6300
cagttcactt cttttcatga tcaactgaag caaccaagtt taggagagta acagtctctc 6360
ttagaataca ctctacctgc agacctctgc cctcattcac acttttctag ggtcctgcag 6420
acataacccc caccattctc tctttttccc taagtaccac agactaggct ctgcaactta 6480
tgctaccctc tgtgtgctca gcccaggggc tcagtagtgc tttcatgaag tccaaatccc 6540
taatgtgttt gccactctc agaccacct ccagcaagct gccattgtga ttgaatctcg 6600
caaagcatgg gctgctttca gtttcttatt gctggatgtt ctttattata aaggcatatt 6660
ggcaataaac gactagagtt tgtattgaaa attaacgcca aaaagttttt taaaaagttt 6720
ttcaaataga aaagtcttat cctgcctagt ttaaaaaaat acaatgttac tttaatcaat 6780
gatttaataa aaatttaagt gatgtttgtc ttattagtta ttcaatttat taataactga 6840
ctgatattta aaaagtaaat actggctggg cgcagtggct cagcctgtga atctcagcac 6900
tttgggaggg tgaggtgggt ggatcacctg aggtcgggaa ttcgagacca gctgaccaa 6960
catggagaaa cccctctct actaaaaata caaaattagc tgggcgtggc ggggaagctg 7020
aggcaggaga atcgcttgaa cctgggaggg ggaggttgcg gtgagccgag aacacgcat 7080
tgctactcag cctgggcgac aagaccaaaa ctctgtctca aaaaaaaaaa aaagtaata 7140
ccattgtaca cttaagtaat atatttggca agaattggat ttacattcat tcaaaaatga 7200
aaactgcaaat acgagttaca ttcaattaaa taattaaaat aatatagaaa aaaatgggtg 7260
tgttgttttg gtgtttaata tacattcatt tttgcattga cgggtatatg tgtcattgct 7320
gggctgttgt gtatgtgtgc gtgtgtgtgt gtgtctgtgt gtacaactat gaagtttaa 7380
atatattatt aaattacgta gttatattaa tccaaattta tcatgttaa atattaggaa 7440
aaaaacacca gtagagaaat tacagagaa atcagcaatg cctacagcat ttacaagagt 7500
cacattaata acaaacaaac tagttcaaat gtttagatat gacacatgca gtagaaaacg 7560
ttcacatggt attaacacaa aaatgggtga caactgagga aattataata cgttcattgat 7620
attggctaca taaatgctta tgatagtaat gcttttcatc catcaaatgc tatgataat 7680
gcttttcatc catcata ttttaatatg agatgctca catcttttct tgaataaat aaacatctgt ccaccacttc 7800
gatgatcatt tcaggattat cctctgaaat aattatccat aataatttta gtaacaatat 7860
tattttcaga agcctatttt ataaggctct tgaactatta tttttatgat tgttacttta 7920
tattttacac actttttatt tgaataaatt ataggttatc agaacaattg taaggaaaat 7980
acagtgtgtt cacatccatc tccaagtttt cactaaagtt aatatgtcaa aaaaaacatg 8040
ggacatggga ctaatatatt tacattgata agtttctgtt tattcagctc tgggatttat 8100
ttgaattttg ccaattttta acagtttctt ttttctctt ttcttttctt tttagataa 8160
gggtgctact tctattgct tttgtttgt tttttgtt aaccacgta accacatcaa 8220
attcagtcac catgttctc tcatactctc tggttaatca cagtttgggt cctgtctgtc 8280
ttccattga atattctata aatgaaacta gtcaaataag ttgattctgg tcaattatat 8340
atttacctat tttatcacgt ttgttttgtc aatcacagta agtgcgaat tcgctatctg 8400
ttatagatgt tagcctattt totatcccag atccattggt taaatctttg gtgatgcctt 8460
ttagaaaact gatcccttta cctatgtaa tatgccctt gattcctgaa agtcttatgt 8520
ctacctgtc tgaatttaac atagctaagc acgctttctt ttcgttcata ttttcatggt 8580
ccatgttttc ctgtatttaa cttttctatg tagagcaaat ttctgtacag agctagtagt 8640
tgggtcttgc tttttaaatc aactataata attctatttt aaaactggta ttactatttt 8700
tctgttaatt tctgttttaa tttggcattt tatgatcatg tttatttctc tattaactta 8760
ttgttttagt catcttttat gaatattgta ttggccctaa gatatacaat aagaattgtg 8820
tataatcaga ttctaattca aataacgtaa aacctcttca taggttgtag agctattata 8880
acttattctt ctaaacactc tttctcatc ttgtcttag tttattctca gtttgactt 8940
atatgtgcta taaaatataa tatgtgcatt tttatcatta catagacata tattagaaca 9000
attaaaaata taaaactac atttcaactt cattttttca ttcttgacca catgttttat 9060
ttggatagat tcatgtttcg gatgtatct atatggctac tcacctggc agaaaatttg 9120
ccaaagcacc tactgaagga tgaatgcact agcaataaat tttctcagaa tcgatttgtc 9180
ttacagggtg ttcatgtgac tttcgcttta aatgaaattt ttaatatata tagaattcca 9240
gtttgacttt aatttgtaat ttattttctt gtaactcatg attcattatt ttcttctga 9300

```

```

agatgggtcac acattccatt ctgctgggcc ttcattatag atatttgtgt gtatctattc 9360
agggctatat ttgcaattta tggatgccac aattatcaga gttgaagtca gcttctgctg 9420
tccacagaga tttcaagttc ctcccatgat acttgctttt gtgtccctgt ttgatccctg 9480
gtctttatat ttagttttcc ccagggaggg tgtctgtttc agctgtggaa agtgcaccct 9540
actgacagtt taaattgatg actgtgtggg gaaggaggtt ggacaaagcg ggacttcctc 9600
caaccttctg actgagtcct cttcttatgc aggagttagt agcatagttc tggggagtgg 9660
ccttccacat tgtcctgtcc ttaactcttt cccagggctt ggaacgtctt ttcccagaca 9720
caactgtttt tcaccagtgt cccagctttt ttaccacta tctttaccct aaagagtaag 9780
gattttcttc ctgaggaagg agatgggagg tgtttctgga tcaagtttcc ttggtgtcgt 9840
ctgtttcctt ttgtttctgt tgacttcacc acagtcata tgacacatgc ttggtggatg 9900
ttccccggga ggtagtggag gtgcattcag gcattccaca ggagctgctg tttttttccc 9960
cagtcaacac cacaagacac cagatgagga agttgtccgt ggatttttca agttctctag 10020
gaaaagcttg caagcactag gccaatctaa caccattagt acatgcatac taaaaaaaaa 10080
aaagtcatta agtattttct ggtagtctg tttctatctc aaatgccatc cagtggcacc 10140
tgccctacgt acactagcag gtaggctcctg gttctctctg caggctccta tcttctcaga 10200
tttcagtttt cttgtttgct tgggtgaaatc aactcagata tgttgaatgt tttttctctc 10260
ttttatttgt agctgttcag cttcgtttgt aatgaggtca gaataaaatc acagttttct 10320
catttttttc acattccac actgaatagc tgccttccgt ataaaagcca gaaactgaga 10380
gaacacattg aatatccatt acaggtgaat gttaaacaat ttgagatatg tttgtgtact 10440
ggaataaaat gctgcattac aatcaagtc tcatcattc acataaaaca tggccacatt 10500
ctcaaataat gtagggaact gagtccccct ccatctactg gctctcctg gggccctagc 10560
ctggccacac cttcttgag ggcagtcctt gacgccctgg gatcccgac caaaatttct 10620
gcctgtggag aacatgcctg actggtggag agctccaatc gggcagccct catgtgcaca 10680
caccagctta cacacttctt ccgaatactg taggttcacc caggcccaag taacttccca 10740
catcactttg cagtcacatg tctgtatagg tgggttttgc ttttcttctc ccaccattgc 10800
gtggagtgca gtccccctcc cccaccccaa ccaccatggc agaggaagct ttggtgggga 10860
aaaagccagg gccgctcctg tcagcgtccc gcacttgccg taattctgca cagagaatag 10920
cagatcatct cacacattca gaaatcactc ctgcttgtgg ggcatagaata cggcaccggg 10980
gcctgtgccc acaagtgtcc catccttgag ccaacacctc ctccagtgtg acctgaaca 11040
cagtcacca cagggcccca cagacgcaat gctctgcca ctgtggcgaa cactgcagg 11100
gaggcaggca ccagacacc cactagcact ctgcccagc tgccacacct ccaacagccc 11160
aggacagtgg attcctaacc ttaaggagcc ggagaacc aa gtcagggaact agtataactt 11220
ccccagagt cagagcacac agtctagggt ttgggagctg agcactggcc acctaaattt 11280
ttccagaaat gaagccagtt ggctgaatcc acctataacc acaatcaaac cctcaaggtc 11340
atccaatagg gtaaaagaaa ataaaaatgt atccaaaggt cagcaacttc aaagattgaa 11400
ggtggataag ccacaaaaga tgagaaagaa ccagtgc aaa agtcttgaaa acaaaaaggg 11460
cgccctcttt cctccaaaaca accacagcac ctcttcaaca gcagttctga atggggctga 11520
gatggctgaa atgacagaaa cagaactcag aatatggaga gtgaaaatgt agatgaatac 11580
agctatttat ggagaatact ataaatgttc ctcaaaaaat aaagaaacaa aatctactgt 11640
agaatccagc agtctcactg ctggctatgt atccaaagga aatgaaatca acatgtcaaa 11700
gagatatctg cactccatgt tcaggttcat tgagcatta tttaaaatag taagatatg 11760
gaaacatcct aaattcccat gaatggatga aaataaaag aaaatgcata cagacacaac 11820
agagtaatgt tcatccttaa ataagaagga aacctgcct ctgtgacagc atgcatgaat 11880
ctagaggacc ttatgccaa gtaaaacaagc caggaacaga ggaagagtca ttcatgattt 11940
cactgtatat attaaagcag tagacttgca gaggtagagt agaattgttg ttaccagggc 12000
ctagaggggt ggaactggaa agggagatgt ggggttaaagt gcacaacgtt ccagttagac 12060
cggaggtata agttatgcct ttctaagtca cagcatgtca actatagctg ataaggtagt 12120
atatatttca aaattactaa aaaaataaac attagaattt cccactaag aaatgataaa 12180
tttgtgaggt gatgaatata agcggcttga gttaccaggt tcataatgta tacatgtatc 12240
ataactaaac aacatatgtc ataaatatat gcaaaaatta tttgtaattt ataataaaat 12300
aagtttcata tttaaataat tacattaa ga aatgaacag aaactttcag atttcaagaa 12360
tattttatat atatatatat atactttaaa acaaaactgc aacagaatat agaaaataagt 12420
tttacgactc aatggaaaag aacagaattc aataaaaaact ggctaaaaga aacaacagct 12480
gcatcattat agaaaattct ggaataatca gccatataaa gattctcact ctcttagaac 12540
tagaattccc taggacttgt aattcctcct gacctgggtg ggaggcaaaa ggaagaacag 12600
ctaattggtg ttcagtgaat tttatacctg tgtgtacttc tgtgtcact cagcagaaag 12660
aaaagaagaa aagaaagaaa gagagaaaga aagaaacaga aagaaagaaa gaaagaagaa 12720
agaaagaaag aaagaaagaa agaaagaaag aaagaaagaa agaaagagaa agaaagaaga 12780

```

```

aggaagaagg aaggaaagaa aagaaagaaa gaaagagaga gagggagaga ggggaaggaag 12840
ggacagcaga agtcattgtg gtgtgtgtga aagcacaatc cttgggctcc cccacatcca 12900
tctctactcc agtcccatca atgtccagca aatacatttt ctaagatgaa gtatttttaa 12960
ctttctaaat cctgctagaa aacccctcag ctctttcagt ttigtctctat cacttgaatt 13020
attgaattaa atctagtttt tgtgggccta tcaataccat aagccaaaat aacacatgaa 13080
gaaattgcac tgagacacat gaaaaccttc tgaaagctcc ataatttcag atctgcattc 13140
ttattttccc gaacctaaat cactgaatag agactcagaa cgagttgatc ttgttccctga 13200
acgtgcacag agccaaggac atcctgtctg tctggaacag ctcaggtttg ttctgttttc 13260
tcttagagga tataaaatct tgagttaggg aaaaacagcc agggacaccc tgggctttgt 13320
tcttctctcc cctggaggca ggatgtcctt cagagctttg tcccagtggg taacacagct 13380
gctgaggtgt acaaccacg tggcctcggt ttggtcactt ttgcatgggt agcctgcttt 13440
gcaccatggc ctacaatatg cgtgtgtaac taatctgtct ccatcttcaa aatgacatta 13500
ttccacatca aatctagtgc aggtgcctca cacagaacat tctcaattac ctccatcatt 13560
cataaaattg atgccattaa tttcaagtat acatacatca gactcattta acgtattgtt 13620
attctcattg ttgaaacat aactttttaga tcaaataatt aacaataata aaaatataaa 13680
ttttgaagtc aggtaatgtg atttctctag ttgtgtcttc tttgctcaga atggcctggg 13740
ctgttctgca tcttttggtt ttccacatat attttaggat tttttaaaaa tttctgtgaa 13800
gaatatcatt gttgttttca tagggattgt actgagtctg tagattgctt taagtattat 13860
ggacatttta acaatattga atctttgaat tcataaacat ggaatattgt tccatcttgt 13920
gtctctttha tttcctcaat gttttataga tttattgtag ttttttttta ctttgttcac 13980
tacacattgt atgctgttac caaaacatca catataccca acaaatagaa atatatatac 14040
tattatgtgc ttataacaat taaaaattat gtatgtatat tgaatctatt caaaatcaga 14100
aactatttct ttttactggt tgtaaggctc tgtctctagg ctataaaaaa aatttgtaaa 14160
actcaacaga aagcataata taaacagaat tctaaaatga gtgaaaatct gaacaaacac 14220
ctcaccaaga aaaaatgtta tctgaaaata agaataata aaattgttca gtatcaattg 14280
tcataaactg atactcatat ttaccaata caaaagtaaa catgatgtat ttcaacagaa 14340
ttgattctca aatatttgta tactcataca gtggaatact atcagtcata aaaactatgg 14400
gttattaatt cagaagacaa cattttaaca ttttttctaa gtgaaggaag atggacaaaa 14460
gagactaagt attgtacaat tccattcatg agacctgcta aatacagtaa aattaaaagg 14520
attttaaaaa caggtttgtg ataggcaggg cttttgggga aagacaagag actgacttgg 14580
caaagctcag gggatatttt tagggtaaaa caaactgtgt gccattgtga tatgccta 14640
ttcttattat atttgttcag agttaatagt gtacgtttca accaactcgg tgattttata 14700
ttttctattt gctgatagag acatgttcat ttttgtcaat cactttgcta aatgtggctg 14760
agaggctggt gaaatgaacg ctgagcaaat gtattcacca aatctacaag agcaaattat 14820
ttgccaatgt ctgattgagt ggggtctata atgtatttga gattgggtgt ggggatgtta 14880
ttgtgtgaga tcatgatgtt tagaccatga cactctctgg tgagggatca ctcatcatt 14940
gcacatttaa tgaaaggcag gtaggaggag cagaagggga tgagtcacac tccagaccac 15000
agccacaggt tattgaaggc agaactgatg taatccccca aggtagacca ctgccctcc 15060
aaggtagcct tatcctagag ttgacacaca tccctgggaca ccagagacaa ctcttctct 15120
ccctttctc tgcacttcag ctggaagcaa ctgtctcacc gagcaccttg tgttaaggaa 15180
tgagagttcc tgttccaggt gtgagggccc aggtgcaccc acttgatcca gcacaagagc 15240
aagaacagcc ttccagaaaa tgacatcgcc tgaggtataa ccagctctca cctgtgcag 15300
cttctctgta ataaaaagga aactgttgaa acttccctcat aagtgtcctg ctgtgccatt 15360
ccctttgtcc ccacatgttc agttgtgtct gtccagatgt cacttttgtg tagggagatt 15420
agggttctgc ttccagtacc agaacacaca tgacctotta ggggacttca gggttttgct 15480
gacatatgtg atgatcttaa aagtcattag ctccatttct acatcaaaaa acatctgaac 15540
caaaggagca cataggctca ggcctgtaat ccagcactt tgggaagcca aggcagagga 15600
atcacttgag gtcaggaatt tgagaccagc ctggtgaaca tggtgaaacc ccgtctctac 15660
taaaaaatat atacaaaaat tagccaggcg tgggtggcact agcctgtaat ccagctact 15720
tgaaaggctg aggcaggaga attgcttgaa ccaggagggt ggagattgaa gtgagctgag 15780
atcgaccac ttactccag cctggggcac agagtgaagc tccatctaaa aaaaaaaaaa 15840
attatatata atatatatat atatatatat ataataata tatattatat atcatatata 15900
tattttatat aatatatatg tataattttta tatattatata atacatatca atatatgata 15960
tataatatgt atatatata tataatatgt atattcatat attatataat atgtatattg 16020
atatatatata cacatatata ttttgatata tatatatctc caaaccatct aaatatcaag 16080
tatttttttaa tccatctaag agctgaaatt gctgaaaaaa ctactccctc caaaagctgt 16140
agagacaggc acatccacag tcacagcaga gacttgctga cttggaagag aagctcctgg 16200
agacacattg gtgagaacat ttacctgggtg attatgctga atgtctggag gacaaatgtg 16260

```

ES 2 759 617 T3

gactaggggg	aggggtgagca	ctcctagagg	ctgtacaccc	cacacttggtg	tggactttgcc	16320
ctccaggggc	ttcaggtttct	cgtggaagca	attaaaatag	attccctata	gccatgaact	16380
ggggaggagt	aatcacggag	aaaagatgca	caaaaagact	tttctagaaa	gctcatccaa	16440
gggaagggtat	tctccaaaat	cttagttttat	gtgggggaag	gaaatacttc	caaattacag	16500
acccctcctc	ctcagccttc	ctctatcacg	caaatgataa	aattagccaa	gaggagtcag	16560
attcaaggcg	gtagccctgg	gtgcagcatc	tgcagaaggg	aggaaagaga	gaaaatcagc	16620
tgtatcactg	gagatttcctt	gtgaagggtca	ctgctcagga	gaagagggca	accaaaccag	16680
ggagagtcaa	ctgtaagaac	ataccatgct	cccttgcccc	acacattacc	tcctcaacag	16740
catcattaat	atggattaaa	gagggcagtg	tgattgcttt	agatctgttt	gagaaagaaa	16800
gtcacataact	gaggccctagg	gtcaggggtcg	gcggcacttc	ccgtgagtaa	gatactacga	16860
agaaggaaaa	attaggggtc	cataactgtg	aaaatcagcc	acagtgtgtg	tgagaatgtt	16920
tgtgttttgt	tttctgtgtg	tttgagttagg	agttattgga	acagcggacg	tggagttagc	16980
tttaatccac	atccatctgc	agcttcaggt	attctcagat	gcagtattca	tctgcaagag	17040
ccgaaatgag	aaaagagcca	cctccaaccc	cccagagtt	ttagcctccc	tttgtttcca	17100
gtgatccagt	gcactctagac	ctccaggaag	tggactccct	ggtgatttta	gcgattcttc	17160
tcctggagcc	accctgaaga	ggacattggg	tttccaaagg	cccattcact	atttcaagaa	17220
gtggtgccat	cagctcatgt	tgtcactgaa	ggagcattct	gagccagggc	acagtcactt	17280
cctagtgagc	tacagaggct	gagagaaaaa	tgctctgtga	gacccaatgg	gaagctccct	17340
gcagtgcag	gtctgggtgg	cagggagcgc	tagggcctcg	cccagcacag	gctgcagccc	17400
tggcagcagg	gcaagggagg	ctggggaggg	gttccctcca	gggtctgatg	tcttctcttt	17460
ctcggacaaa	catgctttta	taagttaaac	aagactttag	taaagactat	tgatgtgtct	17520
tttgttcttt	cagtatacag	ttctattttgt	aggatttata	taacctaaac	agtcaatgag	17580
aatcacatgt	aaaaggagaa	atttctagga	ttttcagata	ttttaalagg	taggagatgg	17640
agaaaaggga	tggttttatt	aattcagtg	ttgccaatct	taacagagac	agtagtaaga	17700
catgcagaaa	gcaaagccca	gaaaagtatg	aagggtgcaa	agtgccattt	aagtatgggt	17760
tcacttgagg	gaccatgttc	tgcgggaact	tgttttcagc	agacaatcta	ttttagcaga	17820
gttctgggca	tacaagggga	cacacatcat	taaacaaagg	ttgggacagg	gacttcagcg	17880
tcctactgtt	gcattggccc	taaattatgt	gtgttctctt	tctcatcttg	gatcaagtct	17940
agagctatga	aatagtatcc	ctcatgaata	tgcaataaac	ctgagattta	ctgaagtaaa	18000
tacagatctg	tctctgtgcc	tgagagcatc	accagcaac	cacatctgtc	ctctagagaa	18060
tcctctgaga	gctccgttcc	tcacctgga	ctggacctgg	aggatctctc	tcttgggtggc	18120
agcagccaca	ggtaagagge	tccttagtcc	cagtgatgag	aaagagattg	agtcagctcc	18180
agggagatct	catccacttc	tgtgttctct	ccacaggagc	ccactcccag	gtgcagctgg	18240
tgcagtctgg	ggctgagggtg	aagaagcctg	gggcctcagt	gaaggctctc	tgcaaggctt	18300
ctggatacac	cttcacccggc	tactatatgc	actgggtgcg	acaggccccc	ggacaagggc	18360
ttgagtggat	gggatggatc	aaccctaaca	gtggtggcac	aaactatgca	cagaagtctc	18420
agggcagggt	caccatgacc	agggacacgt	ccatcagcac	agcctacatg	gagctgagca	18480
ggctgagatc	tgacgacacg	gccgtgtatt	actgtgcgag	agacacagtg	tgaaaaccca	18540
catcctgagg	gtgtcagaaa	cccaaggggag	gaggcagctg	tgctggggct	gagaaatgaa	18600
agggattatt	attttttaatg	ttgttttacag	tatgtcatta	ataaattgaa	aaaaagtaac	18660
aatagaagta	tatactctaa	ttatatggga	actttgtttt	ttcagttttt	tcattttttt	18720
tttttttttt	ggtttgtttg	tgacagagtc	tcactctgcc	acccaggtcg	gagtgttaacg	18780
gcacaatctc	agctcactac	aacctccacc	tcctcaggtc	aagcaattct	cctgcctcgg	18840
cctccagagt	agttgggatt	acaggcaccc	gccaccatgc	ccggtgaatt	tttgtatttt	18900
tagtagagac	gggggtttcac	catgttagct	aggctggtct	caaactgctg	atctcaggtg	18960
atctaccctc	ctcagcctcc	caaagtctctg	ggattacagg	cgtgagccac	tgcgcctggc	19020
ccaattatat	gggaattggt	tatataatta	tcacctata	agcaaaattc	atggaggagg	19080
aaaagctcta	ctgaagaaag	ctgataccgg	cattcccattg	aaagtattctg	tgtagaagta	19140
agtattaaaa	tcagttgaat	aggcaaggca	tggtggctca	cgcctataat	cccagcactt	19200
tgggagaccg	aggcaggtgg	atcacaaggt	aaggagttca	agatcagcct	gcccagatg	19260
gtgaaacccc	ttctctacta	aaaatacaaa	gaattagctg	ggcgtgggtg	tgggtgcctg	19320
taatcgagc	gtctggggag	gctgaggcag	agaattgctt	gaacctggga	ggtgaagggt	19380
gcagtgcagcc	gagatcacgc	cactgcactc	cagcctgggc	gacagagtga	aactccatct	19440
caaaacaaaa	caaaacaaaa	caaaacaaaa	aaacagttga	ataaagtacc	ttagagtcac	19500
ctgttcaatt	aacatgttta	actccaaaga	aatactgaaa	atattttcca	aaaaggaagt	19560
gccattttac	gttcctacca	acagtgaata	agattttctt	ttctggagcc	ttgtcagtat	19620
tcactaatgc	tttgctgtgc	agcctgtgta	atattatagt	aaatgagtag	cagtatttaa	19680
tggttgtttt	aaatatacat	attcttaata	caaagtcctg	atgaacactt	ttttatacat	19740

ES 2 759 617 T3

tgttttatga	ggtgtgtgtt	cagatctatg	tatgccagaa	atgcctggca	gcgttaattt	19800
aagcacactg	tgagaatgac	cctatagttt	atgaagaatg	tatgttcaga	gctctgagct	19860
aagaaatcca	ggagctgtca	accagaagt	ttattccttg	tctgtgaagg	acatctgaat	19920
ccctggccta	tcccttgga	cacaggatgt	ccaggtgatt	gatgctcttt	gttaaactctg	19980
gaggttgcta	ggtagagggg	gctaagtga	aatcataata	taaactacac	gtgttttaca	20040
aatggtagtg	gttttctgt	ccaacacact	tttcctgggc	cacattgtat	gcaagtcctc	20100
aatacaccc	aggtcttgtt	catgggctcc	aggtctcctc	ttcagccttt	tggacatggg	20160
gccatgccta	ttacagtcaa	taggggtcta	gcattgacaac	tggtaggccc	agaacaagg	20220
caaagaaaat	cctgcaagct	cttagacaac	agtgtcaagg	aaggggagac	ctgtggggaa	20280
atcccaggga	ggccatgcac	atctctgtgg	gcccacagc	tgcaatcctt	gatggatggg	20340
gcccgcctgca	tgtgtacggg	gatgcctcca	aaatgcccac	agttctggag	gacctgttgc	20400
ctgaggtgga	tgtgacaatg	tgacaaagt	acagtcagat	tcttgagctg	tggcagctgt	20460
tggccactcc	tgactgcact	ctgagcaacc	actgaggcag	agctcattgc	acaggctagg	20520
gtgtgtcagc	cacgagaaca	gttgtaacta	taatgagatg	ccgcctgtag	ggataggata	20580
gcaaattgga	gaccattgtt	tatttggtag	gccatttaaa	gtgttgctga	ctgccacacc	20640
aatgcattag	gactactatg	actacgtcat	cctgggagcc	taagtcctgg	cgcccgatgt	20700
agagctccag	tgggaaggag	atgaaggtta	ggatgagtc	ataaagggtc	ttgctctgca	20760
gcccctgctt	tgtgtctca	cttgggtga	agagaatggg	aggtcaatgc	ggacaaagtc	20820
cagggtccag	gcttatcagt	caaatacttg	gtgtcatctg	gttacataag	actatagtta	20880
ttccatattt	catcatagat	aagataagat	gcaggtctac	tcattgtcca	ccacacaaa	20940
gcagattgga	gcctcccaag	gcctcctggg	acattggcga	tccctttattc	cccatttcgg	21000
caaaccctct	gggcccccat	ggcacttaga	caagaagggtg	ccccactgcg	actgttccaa	21060
aagggaggat	gagggctctg	aagaagctga	agtcacagtg	aaatgaatac	aaaccttggg	21120
agttctagtg	cagggacagc	cctgtgaatt	ggatgtagtc	agttaccctg	aggggttttag	21180
gtggggactg	tgttaaaggc	aaggacataa	gtgtgtgtcc	ctaagaccct	ggtctcaaa	21240
acagaaggaa	gctgaagtga	gatatactgt	ttaggagtag	caactgcact	acatgtcatg	21300
ccttacagtg	gtaggatgtg	acaaagaggg	ccactccaca	tcgggaacaa	ccttttagcag	21360
gctggctaaa	ggatgccttc	cagacacaaa	agccttgga	tgccaggaca	cagtctgtag	21420
ccaaatggta	cttgtgggtg	tcaccaccaa	cataaaagtg	ggccaactgt	gccagcagaa	21480
gttagcccca	cagaactttc	ccccaccta	gagaaggcag	tgccaccaca	tgccgaattc	21540
caccactgtg	gaattggggg	agcttagaat	tggattcaga	cacaagggga	gagagtggat	21600
cacagggtgg	cttctctatg	ggactagggg	tggagagtat	tatactctct	ggactcaaga	21660
tgagtaaaat	gacacccatc	acaaaccatc	cagccctatg	atggcacctt	tatggtaagt	21720
ggttgccagg	tccaaggggg	cgggttccaa	tgaggaagat	gccccacag	ctcgttctca	21780
atggcagact	atagaagagt	tgccaggatat	cttctgggag	tcgagatgag	gcatgcta	21840
tatgtctgag	attattgaag	tcccaacaat	gaattgttta	ctgcaaaata	aaagctacag	21900
ttatgtattc	agtgcctacc	caatggcatg	gtgcactgat	ttccacgtta	agccccctgg	21960
gagggcagcc	aacatttcat	gtgccccagg	tagttgtctg	cttaggagaa	aagaagaaac	22020
tgagtaagca	agggatgcac	cctactgtga	tgaagaacaa	tgccacacaa	ggaagagaga	22080
cagccaagga	gccagtcagg	gtggccagac	aacgaatgtg	ctctaactgg	caacacctac	22140
cagttctctg	ggcccatagc	ggcaataggt	ggttatggaa	gggccaagg	atgcagaccg	22200
gttgaactag	tgatacgacc	tgggggactg	cccccagac	cctgtgtagt	atacacagct	22260
tccatcctag	aacacatgag	aatggatatc	ttcttagggc	tgacctccca	aacaacggcc	22320
agggaaattc	aacggagagt	tagagtgggtg	atatgtgtga	ccaagcagaa	ggcaaaactg	22380
atgccagtag	agctgccaac	ccatggggag	tcccacagct	ggagcaacac	caccgcctct	22440
gggaggggaa	gatgatccaa	tcattgaagat	tgtaaggag	ctagcccagg	taggcattag	22500
gagggcactg	catggttctt	acaacagacc	tgcatggccc	atgcagaggc	cagttgagac	22560
atggagaatg	acagtagatt	actgggagtt	aaataagggtg	gtctcccag	tgaatgcagc	22620
tgttccta	atctcctcca	gtctgacgag	aataggagag	gtgttagcca	cgtagcattt	22680
ccttatcagt	ttagtcaata	ccttcttcag	catttctgtt	gccccagagt	caagatcaat	22740
ttgcattaac	ctaaaaagaa	caatggactt	ttactgtctt	gttccaggga	tatttacaca	22800
gcccacaa	ctacagcctag	tgacctccaa	cctcagtcga	tgggctgacc	caaaggggat	22860
acatgttttc	cactacattg	gtgttatcat	gataacctct	gagttctttt	tcagcttata	22920
aattacagcc	cctgtcttgc	tgtctcactt	gctgaataga	ggatgggagg	ttaatacaga	22980
caaaatccag	ggtccaggct	tatcagtcac	atagttgggtg	tcattctgggt	gggtaaaact	23040
aaagtcattc	catctgccat	catagataag	gtgcaggcct	acccacgtcc	caccacaaca	23100
aagcagctgc	aaactctcaa	ggccttcttg	agcatcagtg	tccttttatt	ccttttattt	23160
gacatccctg	aaggaggctg	ctaggggaga	ctgtgtccct	cctaaattca	tgtgctgaag	23220

tcccaaccct	tggtccttca	gaatgaaatc	atacttggat	tagtgtcctt	taaagaggtg	23280
aataagttaa	agtgaagattc	ctggagtgagg	gccctaattgc	aatctgaactg	ttgttataag	23340
aagaggaagc	aggagggagg	gtgcacaggc	cccgagggac	ggccatgtta	ccacagaaca	23400
gtgagaaggc	gccatctgca	tgccagggag	cgagacctca	gaggaaaccc	acccagctgg	23460
cagcttgatc	ttaggctttc	atcctccata	agtgtgagga	aattgggtttt	gtattgtaag	23520
ccatccgatc	tgtggtatft	cgttataaaa	gccctataaa	atgaatacag	taggtaatag	23580
gagagcttct	atacattgaa	aaagtccgat	ggccagaaaa	acctagacac	tcctgttcag	23640
acctgagcag	ggtgatggac	ctgctttggg	acaggagagg	ggaagagatg	aaccagcac	23700
ccagacccag	ctgagcccat	tcctcagcag	gccgtccctg	ggccggagct	tgcacaggtg	23760
tgaagaagcc	tgtcttgggc	ttcaggggct	catggagttg	gacggagaat	ggtgtagact	23820
caagaacacg	tcacgggtgt	gcccggtgtt	atctgaatgg	gatgtgttcc	taggtgtgtc	23880
tcaccccaa	agaagaatta	atcaggtctc	ttgggtctaaa	aagaggttgt	ggcatttgtg	23940
tgtattaata	actgtggtcg	gacagtaaat	tatgttaaac	tgttatggg	aaggcacaat	24000
ggaaagaaac	actttgttac	agaaggaaaa	aaaaggtgat	tatttaaagt	aggtgccttt	24060
gaaggtcacc	atgccaaagag	gagcccatca	catgatagtg	ctggcctttca	tgttcaggag	24120
atcaggaggg	tcgctccgct	ggcttttatg	acaccctaga	cagagctgag	agtgtaatgt	24180
atgaatggag	gggaagtggg	gagaggggag	gccaaatgtt	tgggtgggaat	ggaggggtcac	24240
tattggagcc	attaggaaat	acacaagcat	gaattatgct	ggaggacaga	acagtgttcc	24300
tggggaatat	tgtgttgctt	tgggagctgc	tgaacataca	ggagtttcac	tgttcctagt	24360
tctcaaattc	tctagactct	ctggacaacc	cagttttaaa	tattgggaat	ataggttaaga	24420
cacattcggt	attaaaaatt	attaagagaa	gatgtaggaa	gaaatttaaa	gtaatccatt	24480
tggttatgaa	aatttagtta	cagcgaactg	tgatgtccgt	ttcttacttg	gaataatgga	24540
atgtaagtca	ttagtcatct	caacggttca	ttttccata	accatcaatt	acaaaactgc	24600
tgagtaattt	cctgaattgc	ccaccataga	aactgacctc	acatttcctc	aatgagaaac	24660
tgccagtcct	gttgatccag	cctcgttctt	cccatcaggg	attttgtatc	tctgtggacg	24720
tgtggcacag	tgtgtcatat	ccatcgcat	atggcctcag	gaaagggcgc	agcctatcca	24780
tgcattgatga	agcttactta	ggggatgaag	ccgcctatgct	gggtgagcca	gtgccaacag	24840
ctgaaagaat	caactgcctg	gtgtatgatg	cttttatgaa	aacaagccca	gggcctcttg	24900
cattcttctg	tattagattc	tctggtgaag	atttttattc	attttctgct	gaaattgcca	24960
catataatta	cctggaagca	ttacaataaa	ctgatttggg	agttaactga	cttctggtg	25020
aggttaaaat	gagtgtcagg	tgcattagtga	gacagaccgg	agacatggat	gcattagcaaa	25080
cttgtgctca	ccatgggttc	tatcttagtt	agggaactt	ctgtaccttc	cttagatgtt	25140
caggcactcc	attgaggacc	ctggcataac	attatttatt	gacagaccat	agctcaaagt	25200
atagaactgg	atactacca	ggaggatata	ctattactat	tttatcttta	tcttaaaata	25260
tactcttcca	tctgaggtga	aaattaatcc	agatggtaga	acttattgca	gttactacag	25320
catttttagca	aatcaaaagc	cgcagaacaa	acatatggac	agatggcagg	tatgttttcg	25380
gaatcgtaaa	caagttcgtg	atgactgtaa	aaccaagggg	tgtctcacga	gggctggaaa	25440
cctctcacia	tgaacaaca	caatgaggat	ctttgaaaag	tactctgacc	tcctggtgag	25500
ctggctgata	tggaggtgga	gctccatgta	gaaagccaaa	ggaattttctg	caggacgtca	25560
tcattgccaag	cacagccgta	acctgggtcc	cagccctttt	cacacgctca	atggttagat	25620
cttgggaggg	aatcaaaagaa	gccatagtaa	aatatcaaaa	tttaaacccc	gattttgaaat	25680
ttaaaaagtg	ttaaaatatg	gttgtggcct	acactcagaa	aatctgtgtc	cttcagatgg	25740
tttctcagtg	gcaccagatg	gtttcaagtg	gtatttcatt	aaagtctctca	gtgaaattac	25800
cagacataga	ataaataaat	tgtcactgtc	ttaaatcaac	ccatgggaaa	ggaaaactgt	25860
gtaaatacag	cagagaggaa	acattgctca	agggaaaaac	aatctccaga	aagtattgtt	25920
aaagaaacag	aggccctctt	tcagccagc	gccgagcgat	gggcacctct	cgggacaact	25980
ggcacaaggg	ccgcaaagct	gggggcaaga	gaaggccctg	ccacaagaag	cggaagtatg	26040
agttggggcg	cccagctgcc	aacagcaaga	ctgaccctg	ccgcattcac	acagtccgtg	26100
tgcgaggagg	taacaagaaa	tactgtgcc	cgaggctgga	cgtggggaat	ttctcctggg	26160
gctcagaatg	ctgcgctggt	gaaacaagg	tcacgatgt	tgtctacaat	gcattccaata	26220
acgagctggt	tcgtaccaag	accgtggtga	agaattgcat	cgtgcccatc	gacagcacgc	26280
cctaccgaca	gtgggtacgag	tcccactgtg	cactgcccct	gggcccgaag	aaggagcca	26340
agctcactcc	tgggaagaa	gagattttaa	acaaaaaacg	atctaaaaaa	attcagaaga	26400
aatatgatga	aaggaagaag	aatgccaaaa	tgagcagttc	cctgggggag	cagttccagc	26460
agggcaagct	tcttgctgct	atggcttcaa	ggccgggaca	gtgtggccga	gcagatggct	26520
atgtgctaga	gggcaaagag	ttggagttct	atcttaggaa	aatcaaggcc	cagaaaggca	26580
aataaatcct	tgttttgtct	tcacccatgt	aataaagggt	tttattgttt	tgttcccaaa	26640
aaaaaaaaag	aaagaaaaag	aaacagaggc	atcacactta	ctagaaaaac	atattctatt	26700

tcatatatta	tgggggatatg	acgtgatgtt	ttgacatatg	cgggcattgt	gaaattatta	26760
aatcaagtaa	ataaacatgt	ccatcacctc	acatacttat	tttttatggt	gtaaacgtgt	26820
aaaatctact	ctcttatcag	ttttcaagta	tatagtacat	tagtatcatg	gaagtcacca	26880
tgtgtgcaa	tagatcttca	aacgaattcc	ttctatctaa	ccaaaactct	gtaccctttc	26940
accaacgtct	cagctttcac	atgccccga	cgccagcccc	tggtaggcac	cattctactc	27000
tctactctga	gttcaacatt	tttagattgc	agtcaaattg	gagatcatgg	agtaattttt	27060
tatacctggc	ttatttccact	caacataaag	agtcacatgc	tcaacatcac	taatcatcag	27120
ggaaatgcaa	attaaaacca	cgataagata	tcacctcaca	catgttacaa	tggcttagtc	27180
tcagtctgtc	tttttggtac	tataaccgaa	taccagagac	tgggcaattt	ctaaagaaaa	27240
ggaatttatg	ctttatgggtg	cttgagtcag	agaagtctaa	tatcaaggca	ctggcatctc	27300
acaagggcct	tctcactgcc	tcattctcaca	gcagagggtg	gtgagcaaga	gaccatttgt	27360
ccacgagaga	aaagagacca	tcttttatta	gaaattcact	cctataataa	ctaaccact	27420
ccattgatag	tgacagtaat	ccattcatga	ggacagagcc	ttcatgactt	gatcacataa	27480
taaaggtccc	acctctcaac	actgttgcct	ttaaagattat	ttccagatcc	taaacttttg	27540
gagacacatt	taaaccatag	cattccattc	ctaatatcaa	aattttatgtc	cttatcacia	27600
tgcaaatctc	attcattcca	tcccaattgt	ctccaaagtc	ttatccagca	tcagtgcata	27660
agtctgaagt	ccaaagtctc	atctaaatca	gtcttgagtg	tgactcgagg	cacaatttag	27720
cctgatataa	attgtttcca	tctgcgagcc	tataaagtca	aaacaagtta	tctactttca	27780
aatacagtga	acaatggggc	aggtatggga	tagaaattcc	cattccaaag	ctcagagaga	27840
ggcaaggaga	aagcgggtgc	tagttcaaaa	cccaacaggg	aaaaaacat	taagtcttat	27900
agctggaaaa	tcactctctt	taacggcatc	ttgtgcacac	tggggagggg	gatgggcccc	27960
caaggcctcc	ggcagtcctg	cctctatata	ttttctgggt	tcagtcact	cagccgctct	28020
cacaggtggg	actctcaggg	ctctagctct	cctaggctga	ctggaaactc	tttgtggtac	28080
ctccaaaccc	acatttctgc	ttggcattgt	gctaagggcc	cagtgtggtg	actctgtctc	28140
tgcaacaagt	cactgcccga	gaccttaggc	tgtccttagg	ctgcccagga	ccttaggcgc	28200
tcacacagat	tctttgaaat	ctaggtggag	aaagccatgc	cctcgtggtt	cttgtattct	28260
gcacacctgc	agaattaaca	acacatggat	gccatgggaag	ttgatgactt	gtaccattaa	28320
agtgatggct	tgagccacac	ctaggtcctc	ctgagccaca	gcattggcag	ccaaggagtg	28380
ctgtgcctgg	acaccgggaa	cagagtccta	aagtgcctgc	tagaagtcag	gccatagatt	28440
tccttcaaat	ttctcccacc	atataacctc	gttcatggct	ctgaacttcc	accttacaga	28500
aggacctagg	gatgaacaca	attcagccac	gttctttgcc	actttatggc	aaggatggcc	28560
tttgctccat	tttccgatga	gctattcttc	ttttctcct	gagacctcat	cagaacggcc	28620
tttattgtcc	acgggttctac	tgacattcta	atggtcatca	cctaaataat	ctctaagaag	28680
tttcagaatt	tcttcacagc	tctcttcttc	tgagtcctca	aaagaatcac	ctctagtgtt	28740
ctattcaggg	caatccagac	tttttatagt	ctgatccctc	aaattattcc	agtctttgtg	28800
cattactaca	tccacttcta	cattttgggg	tatttgttat	cgcaacagcc	ccacctcttg	28860
atactatttt	ttcgtcttag	tccactttgt	ggtgcataatga	gtgaatacca	cacactggct	28920
aaagtataag	gaaaagaaat	ttattttctc	ggcgcctctag	aggctgggaa	gtcaatatca	28980
aggtgttagc	atctggcaag	agccttcttg	ctgtgatgtc	catgtggaag	gcaggagagc	29040
aggtgogaag	gatggaaagg	ggtttaaact	cattttttta	tgaggaaacc	aggcctgtag	29100
taactaatct	gctaccacaa	tgagtaacct	actctgacga	taatggcatt	cattgcttca	29160
tgagggcaga	gcccctcatga	cctaattcatt	tcttaacatt	cccacctctg	gacactatgg	29220
aatttgggat	taagttttcca	atacacatcc	tttctaaaca	gcaggggctt	tttaatatgg	29280
tgaccaccca	aggctgcagg	aggetctgaa	gcagtggcct	gaggttggct	gtcctttgtg	29340
agaatggaga	gaagtgaact	gactcatgga	gacacaagta	gatgaggtaa	aggcattcat	29400
tgcttcatta	catggatggg	gaggtcgatt	gaaggcatta	acggattaaa	gatggtggca	29460
aaaccgtctg	aggtggagac	cacggggagt	ccatcagaaa	tggaggacac	gtcccaataa	29520
atgggtgcttc	atttccctgc	aaagcagaag	aaagcaaaaga	acaaaacaca	acatcatagt	29580
gtacactgag	cagtggattg	agagaagagt	ttcctaaggc	ataactgaca	gagtggagaa	29640
gacacacaaa	tctttgcatg	atgctaacat	ttggactgtg	gcttcattat	ttcttattaa	29700
tattttactg	aaatatcgct	agaaggagac	tgaaaatgaa	gtgtgaaaag	ttaaatggga	29760
tttctgctct	atgtcctttt	cagatgagag	gaactaggga	attccagggg	agaaacaata	29820
atagctgctg	agcaaggctt	ttgcagggca	ggacaaggaa	tcccaaaaga	gaaaacggaa	29880
acctcagctt	cactttgcat	ctgctcctga	gccaggtcct	gagcgacccc	tgtaggtcct	29940
gagtgcacct	ccgtagggtt	tgagcatccc	ttggttgctg	ggcgccctct	ggtggtgtct	30000
gagccctct	ggtggtttct	gagcccccgc	ccttatgtct	gacccctcct	ggtggtgtcc	30060
gagtgcacct	gctagtgtct	gagcccccgc	gtggtgtctg	agtcctcttc	ttagtgtctg	30120
agccacccta	ttagtgtctg	aggaccctgc	atggtgtctg	agcccccagt	tagtgtctga	30180

```

gccacctat tagtgtctga gccccctgg tgggtgtctga gcacaggaga gctcctctga 30240
aggaagggtc tacatgggga caggcgtgct tgtctcaggg aagggtccat gtggggacag 30300
gtgtgcttgt ctgaaggaag gtccacatg gagacaggtg tgcttgtctc agggaagggt 30360
ccacatgggg acaggtgagc ctgtctgagg ggacagaagt gcttgtctca aggaagggtc 30420
ctcatgtgga caggtgagct cttttgaggg aagggttgac ctggggacag gcatgcttgt 30480
ctgaggttaag ggtcctcctg gggacaggtg tgcttctctc agggaagggt ccacgtgggg 30540
acagaggtgc ttgtctaagg caagaatcca agtagggaca ggtgagctcg tctcagggaa 30600
gggtccaggt ggggacagtt gtgtcatct gagagaagcg ttgaagtggg gacaggtgtg 30660
cttgtctcaa ggaagggtcc atgtggggac aggtgtgcta gtatcaagaa aggtccaca 30720
tagggacagg tgtgcttctc tcagggaagg gtgcatgtgg ggacaggtgt gcacatcgga 30780
gagaatgggt cacctgggga caggtgtctt tgctcaggg aagagtccac cttctcaggg 30840
aagaagtgtg ctctcttgag ggaagggtgc acatggggac aggtgtgctt gtctcagggg 30900
agggtccatg tgggaacagg tgagctcatc tgagggaaga gtccacgtgg ggacaggtga 30960
gctcatctga ggggaagggt cacatgggga caagtgcct cgtctgaggg aagggtccac 31020
gtggggacag gtgagctcgt ctgaaggaag ggtccacttg gggaccgtg tgctcctctg 31080
aggggaagggt ccacgtgggg acaggtgtgc tctctggag ggaagggtcc acgtggggac 31140
aggtgagttc atctgaagga aggtccaca tggggacagt tatgtcctc tgagggaagg 31200
gtccatgtgg ggacaggtgt gcttgtctca gggaaagggt cacgtgggga caggtgtgct 31260
caccttgggg aagaggacag atgagctcat ctccaggaag gggccatgtg gggacaggac 31320
caagggttgg gacttcagca caagaattta ggaggaacac agtcttccct agcagcctcc 31380
ttcaggggatg tcaaataatt tccttctggt cctgtgaaa gccttaaagg ggtagggaaa 31440
gggcgttcaa cctgcacact cgtagagggg aaaccagctt cattagtaat cgttcatctg 31500
tggtaaaaag gcaggatttg aagcgtatga agatgggagt acggggcgtt ggaagacaaa 31560
gtgccacaca gcgcagcctt cgaaacacac cagggtcacg ttaagtttaa atggagtga 31620
cacattcgcc aggaaggga aatatattca cttttgaaga aacagtaatt tgtgtttctg 31680
attatgatct ggccttggat ttccctccc ctcataagca atgacagaat tggcagaaat 31740
atgtgaaacg ttagttctca gacatgagac acccacagag ggccccctgt gcccttccct 31800
gagagctgat cagctcctgc atctgaagaa atgacaaaag accaggagag aaccacacag 31860
aagcatcgga gggacagcac ctggggctct gatgggggtc ggaatagcat ctgttcccaa 31920
tagatggact aagtaaaaag tatcataatt cacaagagtt ttacatagca cagaagaaaa 31980
agttacccta tatcaactgt tgatcttgtg aatccaggaa ctctggattc aagggtggctg 32040
ggcacatctt gatttacgca ttccagggac acatgagaca tcagtcaata taagtaagaa 32100
ggacattagt tccatccaga aaggctgaga caactcaaa caagtccctc ccacttaggg 32160
cttccagggt acaggtaggt gagagacaga tggttgcatt cttttgagtt tctgalaagt 32220
gtttgcaaag gaggccatga ggatatgcac ctgtctctgt gagcagaggg acaactttta 32280
atagactggg aggcagattt gtctctgagt gtttccagct tgacggggcc caagatattt 32340
tcctttcaca atctggtaac ttcaaacaaa acttcaaagc cacaacaaaa caacacaca 32400
acaaaaagaa taagacatgg gtacttatta agagtagaaa aacattcagt ccccaaggaa 32460
aatattggca gtgtctacct ccacatgaca aaggagtaag cagtgtgagc cacagaaagg 32520
agcactatta acccacagag caaccgagaa taacacgggt gatgcgaggg cattggagcg 32580
acatcattgc attttgtaga ttccagaaaga aacggaaaag attgacggtg gtaaaagaga 32640
cagccctgct tccctctccc ttttccctcc ccgatgggc ctccagacca tgacctcag 32700
ctcctcccg cagtgcagca gctgccgtcc tgtccaggcc caccctctgc ccgcctctg 32760
gactgttacc tcattccctc ccggagtcca ggtgcccccc ggggtgtggt gcgggagcct 32820
ggggaggccc tttgttctct gtcagggtct ccctgggagg gacgcagcca ccgcagctgg 32880
ttggggcctg gcttcgcca ggacagtcc ttcctttccc attgtctttg gatgactatc 32940
gctgggctgg gacatgaggc gggcagaggg ggggtcacc cttaggacc ccctcttgct 33000
gctggggctc tgggcgtccc tggctccggg ccggtgttct caaggccgtc ccttgtggca 33060
ctatgcctcc tccgaggtgg tgattcccag gaaggagaca caccatagca aaggccttca 33120
gtttccgggc tggctgtcct acagcctgtg ttttgggggt aaagacacgt cattcacatg 33180
cggaggaaac accttctttg gctagacat ctgctggtga caactcagga tgaccaagga 33240
ctcttcgaga tgggtgacct ctacatccct ccagactgct agtacctcg ggcacctcag aggcacatg 33300
gaggtgcctc tgtccatggt caccgtcgac acgtgctatg gggacctcag attcccgcag gtttgaacat 33360
aggttgagcg accttgcgta cgaaatcaaa cccctccagg attcccgcag gtttgaacat 33420
gttgtttttc agatagtggc cgagcccaac gcaacagggc ccacatttag agatgatgac 33480
aatgagacag accccctgtt ctctgaagca aatgacagca tgaatcccag gatattcaat 33540
tcgctgtata gttctcatag aggcaatata aaaggccacg ttcaatgttc caattcatat 33600
tatcgcatat atggcaatat tacaacttgt tccaaagagg tggltccagat gttcagttct 33660

```

ES 2 759 617 T3

attgacagca	ttgctcaaaa	tattgatctg	cggtactata	tttatctttt	gaccatatat	33720
aataatcgtg	accagacccc	tgtgaatgaa	tatcgaatcc	agagtgcgaat	gtttacctat	33780
tttaaaacaa	ctttttttga	tacttttcat	gttcattcat	ccacactact	tattaaatac	33840
gtgccacatg	aatctaacta	tgaacctgaa	aggtataact	tctgttcccc	tatagccctg	33900
ttacacattg	gtactccagg	cagacattat	ttattggtag	ccgtcataat	aaccagaca	33960
cagatgagaa	gtattggtct	ggagtatgat	gataactact	gcacatgtca	gagaagggcc	34020
tcctgcatta	tgcagcgatt	tcctgggatg	acagatgCGT	tcagtaactg	ttcttatgga	34080
catgcacaaa	attgttttat	acattcaggc	cggtgtgttt	ttgaaacact	tgctcctgtg	34140
tataacgaaa	ccatgacaac	ggttcgtctg	ggaaacctca	tagtggaggg	gaggaggaa	34200
tgtgactgtg	gctccttcaa	gcagtgttat	gccagttatt	gctgccaaag	tgactgtcac	34260
ttaacaccgg	ggagcatctg	ccatatagga	gagtgtctga	caaactgcag	cttctcccca	34320
ccagggactc	tctgcagacc	tatccaaaat	atatgtgacc	ttccagagta	ctgtcacggg	34380
accaccgtga	catgtcccg	aaacgtttat	atgcaagatg	gaaccccggtg	cactgaagaa	34440
ggctactgct	atcgtgggaa	ctgcactgat	cgcaatgtgc	tctgcaaggc	gatctttggt	34500
gtcagtgtg	aggatgctcc	cgaggtctgc	tatgacataa	atcttgaaag	ctaccgattt	34560
ggacattgta	ttagacaaca	aacatatctc	agctaccagg	cttgtgcagg	aatagataag	34620
ttttgtggaa	gactgcagtg	taccaatgtg	acccatcttc	ccgggctgca	ggaacgtgtt	34680
tcattccatc	actcagtgag	aggagggttt	cagtgttttg	gactggatga	acaccatgca	34740
acagacacga	ctgatgttgg	gcgtgtgata	gatggcactc	cttgtgttca	tggaaacttc	34800
tgtaataaca	ccagtgcaa	tgtgactatc	acttcaactg	gtacaactg	ccaccctcag	34860
aagtgcggtc	atagaggagt	ctgcaacaac	agaaggaaact	gccattgcca	tataggctgg	34920
gatcctccac	tgtgcctaag	aagaggtgct	ggtgggagtg	tcaacagcgg	gccacctcca	34980
aaaagaacac	gttcCGTcaa	acaaagccag	caatcagtg	tgtatctgag	agtggctctt	35040
ggtcgtat	acgccttcat	aattgcactg	ctctttggga	cagccaaaaa	tgtgcgaact	35100
atcaggacca	ccaccgttaa	ggaagggaca	gttactaacc	ctgaataaca	ctaattcagc	35160
ctcccgatcc	ctgtaaagat	acagagaata	taacagcaaa	atctatgaaa	caggatcagg	35220
ggaagggatg	gcaaagctca	agtccacatt	tcttgaagtc	cacaggaagc	acagggtcct	35280
gtttcacatc	acagggaaac	gggaggcatt	ggcttctgtc	ccagggttctt	gtagggtcgt	35340
gatgctcact	ctgaaataaa	tcttcaaaaa	cacacattgg	tgcttccac	attttcttag	35400
actcctctgg	gagcccaaac	ttggccagaa	cctcttgcct	ggagagacat	gaatgagcat	35460
ctggctcttg	tcttgaggtc	tctggctcca	gaattaacgg	aagttgccac	cagctcctta	35520
cagggaacat	tcattgacatt	tctccagaag	agagctccag	agcaatgagc	ttctctattc	35580
cccaggtaat	ctgtccttct	ctaaaccCGa	agtcagttta	gggtgatcca	gggctactcc	35640
ctgttccctg	tctgttccct	acgggggtgc	tgtgggcttt	gcagtgagag	ggacttgggt	35700
tcaaattccc	caccaagcaa	atccccctac	ctggggccga	gcttcccgta	tgtgggaaaa	35760
tgaatccctg	aggtegattg	ctgcatgcaa	tgaattcaa	ctagaaaaat	aggtagacgt	35820
gaggggcaag	ctgtctgtca	tttagtgtga	gctctgtgag	tggcagctgc	ccccttctct	35880
cctgccccca	catttccctg	aactgaaaca	ggaagggaag	ctgagtaagt	cgtgatgagg	35940
aagagaaacc	aggctttag	cagcacaggc	tggctccgggt	ggaaaaacagg	gctaggtgta	36000
tcactgagtt	attgtaaagg	aaaatggaag	ttaaatgtat	aaataactga	atgagataac	36060
attttatttt	aacttaaaat	tcacactaat	attgactttt	aaaatgcagt	gtagatatgt	36120
cagagagaat	ttcaaaggca	aagcccaccg	acggaaagaaa	tcacccttcc	cataccatcc	36180
acagaaaact	gttgggtatt	tagggtagta	ctgagatcta	gcatttttct	gaatacatct	36240
gtggttctag	atgtcctgct	tccatagata	ttgttttagaa	ttcccacccc	tttctccaaa	36300
cacagcttga	tatcctttct	ctgaacctgt	tagaaatttc	ctccattcag	ctgtcataaa	36360
gatgcgagca	atccattcct	gtgcctctgt	cagtgtgttc	tattattttg	tggctgaacg	36420
ctaalggaca	gttaagtgtg	aggtcagtga	atacagtgc	ctccctctat	gtgtccttcg	36480
ggtgtgaggg	gttttgctga	tagagcagca	ggccccatcc	caccctttat	gcattctccg	36540
ccccacctc	acgctccagc	tgacctctcc	cctgtggcct	ggggcggttc	ccagggggaa	36600
tgacctctcc	tctctccagg	gcccaccac	tcagtgcctg	tgcaagacca	ccagccttgg	36660
caaggcccca	cctcgtgtca	gggctgtgt	cccctgcccc	accccctaaa	cagatgggaa	36720
ccactgggac	tctgctcagg	gcagggggcg	gaggtatgtg	tgaagggaag	gcaaatgtgc	36780
actctgttgg	agaaatatla	taggtagttt	gagcaaaaaa	tctaattgcca	tgggaacttt	36840
tagaatgata	cgtattttla	caaagaacat	gaccaataga	gtttgtattg	aagccaggaa	36900
aacactat	agagcaacag	caatatcaaa	aacacaagcc	aacagttcac	caagaaaaac	36960
caccattaac	cccatggaaa	tggctcttca	agagcatcgg	cacttaaatc	ctggaaatct	37020
gcctgcctca	gcacctgttg	tcctgacctg	ccctcctgtg	tgtcctaate	actcccaaac	37080
acggggcctg	cactgtggga	gattcacact	gtgccagggtg	gagggagcag	gacaactgct	37140

```

aacagggttgt tgggtgtggat gccgaggcca cccaagcagg tgtaaaactcc cacctgtggg 37200
gcagggaaga gtgcacggga gacatgtccc gggcataggg tgagggagag ctgtgggggc 37260
tctgggttct gaagtgggtt ctgaagaggg ttctggcctg gcagggataa gaccaaccag 37320
catgtgaggg caggctggag tctggacctc tgaagctgca agggctcatgg gctgcttggc 37380
cccaggggct gtccctggttc tctatggagt actttcaaac attctttctt cttccaatcc 37440
ccctccttct ctcccaaage ctgcatctcc caaatcctct ttgtcggatc ctcggttca 37500
ctctgcatcc gtccctgagca tcatctttcc aattccatcc tcttctcttc tgctatgtct 37560
aagctgctgt gaagccacct gctgtaattt actgctttat atttaattt gtaccgtaca 37620
tctgttctgt ttccctcctc ataaatgctt catttcatgc tcagcatctg agaacacaag 37680
gccttgtcag ctgtcacctc cttccgttct ctgtttcctt cctcctatcc ccatattgct 37740
catcatgtcc agtctcctgc catcctgaat gcttctgatg gaaggtctga gatgtctcat 37800
gagcactgtg aagattcttt gtaatgtgag ctgttccag gcaggaattc tccttcaccc 37860
agccctggaa gccaaagtata ggcagatggc catgtcfaat caaagactga gctaacttaa 37920
cagtggcttt gggttttaagg tttctccaat cccagggcca caggatttca ggggaattcag 37980
gtgagagtct gggtgttacc cttcaggagg ctgtaaacct catttcacct agtctacacc 38040
acagactatg gaaactatat atatatatag ttctgtccct ctagagaaac ctaatatgta 38100
tatatacaat atataatacg tattatatat tatataaat acgtattata tattatatat 38160
attatatata tattagagtt tattgaggag tattaacct acaatcaca ggtcccacag 38220
taggccatct gcaagctgag gagcaaggaa gccagtccga gtcccaaagc tgaagaattt 38280
gaagtctgat gttcgacggc aggaagcctc cagcacagga gaaagatgta ggctgggagg 38340
ctaagccagt ctagtctttt cactgttttc tgcctgctt atactctggc cacactggca 38400
gctgattaga tgggtgccac ctgagattaag ggtgggtctg cctttccag tttactggct 38460
caaatgttaa tctcctttgg caacacctc acagacacac ccaggatcaa tactttgcat 38520
gcttcaatcc aatcaagttg aactcagta tcaaccatca caagtcaccc ccttgtcaac 38580
ttgaacccat acaaatctcc tgagatcata cataatcttc aaataaagac aataataagg 38640
tcataattac acctaatgta atacaactat cttttgtaca accagaaatg caccaatccc 38700
caacccaaat gctattatgt aaagttaaga acacttaaat gctgatatga agtcaataaa 38760
ttttatgtca catgataaag gaaaaaagaa atgaaggaa tttcttagta caagtgtgta 38820
catgcacaaa catgttttta acaaaagaag aaggaaatac tgatgacaat tacagtctc 38880
atttctgcaa ctgatcacgt ggttgtagct ggtattgatg actacctct tctactacc 38940
attctgtalt ccctttgct tcagcaagca tcacagcagg tagagtttt cctcctagt 39000
gagtgatgca aaccttcatt cctgaagggt ctgggcatt tgtagtctg cctggattgg 39060
gctgttgtag tttcccgttg accttaatga cagggcatgg taatgttaag agacgcccta 39120
atggatctcc tgtattccat acatattctt ccttacctcc attgtggagt aatagactga 39180
ttgcatcttg atagtccagg tcaatcagcc cagccaacac tgtaactccc ctcttagcct 39240
gtggacttaa aggtaggagg ggcccaaagt ggccagggtg aaatctttac ttccagttta 39300
atggaattgt tgttgtttct cctgatggca gcattattcc cactggaact aagacctcta 39360
ggccaacaga atgtaatgtc atgggaccag gaagcaaaaa ttttgctagt ggatcactag 39420
gggtgatggg gaatgggtgc atttccactt ccacctttg attcctggat ccattgaatta 39480
tggctatggg agaaagagta ccataatatt gatgctgatt tggagcatac atggcctttt 39540
ggagagcttt gccccagccc tgcaaagtat tggagcctag ttgacattgt aattgtgact 39600
ttgaaaggcc attccattct tctatcaatc cagctgcttc aggatgatgg gaaaaatgg 39660
aagacaagtg aatcccatga gcatgagccc actgccacac ttcttttagcc gtaaaggagg 39720
tgcccttggc agaggcaatg ctatgtggaa tactgtgaca gtggataagg cattccatga 39780
ctccacagat ggtagtcttg gcagaagcat tgcatgcata tctgcagtaa gtgtctattt 39840
cagtgaggac aaacctctgc cctttccagg atggaagagg tccaatataa tccaacctgc 39900
catcaggtag ctactgac accctgagga atggtgtcat ttgggtagag acccagagcc 39960
aaaccagatc acgccaccca accctcccca aatctcatgt cctctttgca tttcaaaacc 40020
aatcatgcct tcccaacagt cccccaacat cttaactcat ttcagtatta actcaaaagt 40080
ccaaatccaa agtcacattg gagacaaggc aagtcccttt catctatgaa cctgtaaaat 40140
gaaaaacaag tcagttactt ccaagacaaa atgggggtac aggcattaga tacatgctcc 40200
catttcagtt gggagaaatg agccagaata aaggggcttc aggtcacatg caagcccaaa 40260
ctccagtggt gcagtcatta aatcttaaag cttcaaaata atctcctttg actccattcc 40320
tcacattcag ggcattgctta tgcaaagtgg gggctcctac aaccttggga agctctcacc 40380
ctgtggcttt gcagctctga ccccatggct gctctcatgg gctttgcaga gttcagccct 40440
cctggtgctc ctcatagagt gcatgcagct ttccaggtg cacagtgcac gccgttaatg 40500
gatctaccat tctgggtctc gaaagatggg ggccctcttc tcacagcccc attagtcact 40560
gtctccagtg gggactctgt gtgggggctc caacccaaca ttccctctct gcactgcct 40620

```

```

agcagaggct ctccatgaag gctttgcccc tggcgagac ttctggctgg acatccagtc 40680
atttctataa atcctctgag atctgggtgg aggatcacaa agctgaactc ttctcttccg 40740
cacatcccta ggcccaacat catgtagaag ccaccaatga ttgggggcttt ctgaagcaat 40800
ggcctgagct gtacattgga ctttttttagc cacagctaga cctggagcag ctgggacaca 40860
gggcaccaag tcccaaggct ccaaagagaa gctggggcct ggaccagcc catgaaaaca 40920
tttttccctg ataggcctcc aggcctgtga ttggaagggc tgctgcaaag atctccgaca 40980
tgccctggaa acattttccc cattgtcttg attattaata ttcatctctt cattacttat 41040
gcaaatttct gcagccaact tgaattttct cctagcaaat gtgtttttct ttactaccac 41100
atggccaggc tgcaaatttt ccaaactttt atgctctgtt tcccttttaa aaataagttc 41160
ctatttcaga tcatctctct caagggcaaa gtccacaga ttcttagggc agggacaaaa 41220
ttccatcaag cttgggtttta tacatttttag agaggcatga gacatcaatc aaatacatatt 41280
aagagacaca ttgggttggg ccagaaaggt ggaacaactc aaagctaggg cttccaggct 41340
ataggtgaat ttaaatattt tctggttgac aattggttga gtttgtctaa agacctggga 41400
tagatagaaa ggtaatgttc aggttaagat aaagattgta gagtccaaag ttcttttgaa 41460
gtcttatagt ggctgccctt agagataata ggtgacaaat gtttcttatt caaatcttag 41520
ttgaaactct taggattggg aggttctaga agaaaaagat ctagctatgt taatagagat 41580
tctttacaga tgcaaatttt cccccacaaa gaacagcttt gcagggccct ttctttcttt 41640
ctttctttct ttctttcttt ctttctttct ttctttcttt ctttctttct ttttttagatg 41700
gagttttgct cttgttgccc aggcctagagt ataattggcac gatcttgtct caccacaacc 41760
tccactcctt gggttcaagt aattctcttg cctcagtcct ccgagtagct atgtatcac 41820
gcattgcacc ccacaccgg ctaattcttg acttttagta gacacagggt ttgtccatgt 41880
tggtgaggct ggtctcgaa ccccaacctc aggtgatccg cccacctcag cctcccaaag 41940
tgctgggatt acaggcatga gccaccatgc cggcctgca gggccatctc agagtatggc 42000
aaagaaacat gttttggggg aaaatatattt gattttctta ttgtctcat aatgttatgc 42060
cagagtcagt ttggaaagta aatcatgata tataggttta aataaaacc atctgatgag 42120
aatttatgat ttgtagagca tgctcccca gactctttag ataggaattt gggcaagatg 42180
aaaaaaaaat cagagtttag tctcactac ctaagaccag ctacagcttg acttcaactgt 42240
tcatgtcact atcagcattt tagtcaaaac cactcaataa gtctctagga agttccaaac 42300
tttcccatat ctccctctct ctttcaagt tctccaaact gttccaaccg ctgccaggag 42360
gtaccagttt ccaaagttgc ttccagattt tgagttatct ttatagcagt tcccactcc 42420
tggtaccaat ttactatatt agtctgtttc cacagtgcta taaagaactg cccgaaagtg 42480
gttaatttgt aaagaaaaga ggtttaattg actcacagtg ctgtgtgggt agggtcggag 42540
gctcaggaaa cttgcaatca tgggtggaagt ggaagcaggc atgtgacaca tggcagcagg 42600
tgagagagag aaagagagag agagggaatg aaggaggaac caccatacat ggataaaacc 42660
atcagatctc atgagaactc actcactatc aggagaacat gaggacagca tgggggaaac 42720
caccctatg acccagtcac ctcccaccag gtccaccctt tgacacataa ggattactat 42780
ttgagatgag atttgtttaa tgacacagag ccaaaccaca tcagcatgtg acaaaggtct 42840
aatatcaaga atctatgagg gggcagttcc aaaaatggctg aataggaaca gctccagttc 42900
acagctccca gcatgagcta cacagaagac aggtgatttc tgcatttcca actgaggtag 42960
tgggttcatc tcacgggggc ttgttggaac gtgggggcag gacagtgggt gcagcccacc 43020
aagagtgagc tgaagcaggg cgaggcattg cctaaccag gaagtgcag gggtcaggga 43080
attcccgttc ctagccaagg gaagcgttga tggacggcac ctggaaaatc cggtcactcc 43140
caccctaata ctgcactttt ccaacggtct tagcaaatgg cacaccagga gattatatcc 43200
tatgcctggc ttggagggtc ccatgccac ggaacctgc ttattgctag cacagcagtc 43260
tgagatcaaa ctgcaagggt gcagtgaggg tgggggaggg gtgccacaa ttgctgaggc 43320
ttgagtaagt aaacaaagt gctgggaagc tcaaactggg tggagtccac tgcagctcaa 43380
ggagacctgt ctgcctctgt agactccacc tctgggggca gggcatagct gaacaaaagg 43440
cagcagaaac ctctgcagac ttaaattgtc ctgtctgaca gctttgaaga gagtagtgtt 43500
tctcccatat ggactttgag atctgagaat ggacagactg cctctcaag tgggtccctg 43560
acccccaggt agcctaactg ggaggcacc tccagtaggg gcagactgac accttacacg 43620
gctgggtgcc cctctgagat gaagcttcca gaggaattat caggcagcaa catttgctgt 43680
tcagcaatat tcgctgtctc gcagcctctg ctgctgatac ccaggaaaat agggctcgca 43740
gtagacctcc agcaaaactc aacagacctg cagctgaggg tctgactgt cagaaggaaa 43800
actaacaac agaaaaggaca tccacatgaa aacctatct gtacatcac attatcaaag 43860
acaaaaggta gataaaacca caaagatggg gaaaaaacag ggcagaaaag ctgaaaattc 43920
taaaaatcaa agtgctctc cccctccaaa ggaatgcag tctcgcag caatggaaca 43980
aagctggatg gagaatgact ttgatgagtt gagagaaggt ttcagatgat caaactctc 44040
cgagctaaag gaggaagttg gaaccattg caaagaagct aaaaacctg aaaaaagatc 44100

```

ES 2 759 617 T3

agatgagtag	ctaactagaa	taatcagtg	agagaagtcc	ttaaattgacc	tgatggagct	44160
gaaaaccatg	gtatgagaac	tacgtgatga	atgcacaagc	ttcagtagcc	gattcgatca	44220
actggaagaa	agggtatcag	tgattgaaga	tcaaatgaaa	gaaatgaagg	gagaagagaa	44280
gttttagagga	aaaaaaagta	aaaagaaaga	aacaaaccct	ccaagaaata	tcagactatg	44340
tgaaaagacc	aaatctatgt	ctgattgggtg	cacctgaaag	tgacagggag	aatggaacca	44400
agttggaaaa	cacctgcag	tatattatcc	agcagaactt	ccccaaccta	gcaagacagg	44460
ccaacattca	aattcaggaa	atacagagaa	ccccacaaag	atactcctcg	agaagagcaa	44520
ctccaagaca	cataattggt	agattcacca	aagttgaaat	gaaggaaaaa	atattaaggg	44580
cagccagaga	gaaaggtcgg	gttaccctca	aagggaagcc	catcagacta	acagctgatc	44640
tctcagcaga	aactctacaa	gccagaagag	agtggggggc	aatattcaac	attcttaaag	44700
aaaagaaatt	tcaaccacga	atctcatatc	catccaaact	aagcttcata	agtgaaggag	44760
aaataaaaatc	ctttacagac	aaacaaatgc	tgatagattt	tgatcatcac	aggcctgccc	44820
tacaggagct	cctgaaggaa	gcactaaaca	tggaaggaa	caactggtac	cagccactgc	44880
aaaaacatgc	caaatcataa	agaccaccaa	agcgagggaag	aaactgcac	aactaacgag	44940
ccaaataaac	agctaacatc	ataatgacag	gatcaaatc	acacataaca	atattaacct	45000
ttaattgaaa	tggtgtaaat	gctccaatta	aaagacacag	actggcaaata	tggataaaga	45060
gtcaagaccc	atcagtggtc	tgtattcagg	agacccatct	cacatgcaga	gacacacata	45120
ggctcaaaat	aaaggcatgg	aggaagatct	accaagcaac	tggaatacaa	aaaaaggcag	45180
gagttgcaat	cctagttctt	gataaaagag	acttttaaac	aacaaagatc	aaaagagacg	45240
aagaagacca	ttacataatg	gtaaagggtg	caattcaaca	agaagagcta	actatcctaa	45300
atatatatgc	atccaatata	ggagcaccca	gattcataaa	gcaagtcctt	ggagacctac	45360
aaagataactt	agattccac	acaataataa	tggtgagactt	taacacccca	ctgtcaacat	45420
tagacagatc	aacgagacag	aaagttaata	aggatatcca	gcaactgaac	tgggtctctg	45480
accaagcaga	cctaatagac	atctacagaa	ctctccaccc	caaatcaaca	gaatatacat	45540
tcttttccagc	accacaccac	acctattcca	aaattgacca	catagatgga	agtaaagcac	45600
tcctcagcaa	atgtaaaaga	acagaaatta	taacaaactg	tctctcagag	cacagtgcac	45660
tcaactcaga	actcaggatt	aagaaactca	ctcaaaacca	ctcaactaca	tggaaactga	45720
acaacctgct	cctgaatgac	tactgggtac	ataatgaaac	gaaggcagaa	ataaagatgt	45780
tctttgaaac	cagtgagaac	aaagacacaa	cataccagaa	tctctgggac	acattcaaa	45840
cagagtgtag	agggaatttt	atagcactaa	atgccacaaa	gagaaagcag	gaaaaatcta	45900
aaattgacac	cctaacatca	caattaaaag	agctagagaa	gcaagtgcac	acacattcaa	45960
aagccagcag	aaggcaagac	ataactaaga	tcagagcaga	actgaaggaa	acagagacac	46020
aaaaaaaccc	ttcaaaaaat	caatgaatcc	aggagctggt	tttttgaaaa	gatcaacaaa	46080
attgatagac	cactagcaag	actaataaag	aagaaaagag	agaagaatca	aatagatgca	46140
ataaaaaatg	ataaaggggg	tatcaccacc	gatccacacg	aaatacaaac	taccatcaga	46200
gaatactata	aacacctcta	cggaaataaa	ctagaaaatc	tagaagaaat	ggataaattt	46260
ctcgacacat	acaccatccc	aagactaaac	caggagaag	ttgaatctct	gaatagacca	46320
ataacaggct	ctgaaattga	ggcaataatt	aatagcttaa	caacccaaaa	aagtcacagga	46380
acagatggat	tcacagccga	attctaccag	agctacaagg	aggagctggt	accattcctt	46440
ctgaaactac	tccaatctat	agaaaaagag	ggaatcctcc	ctaaactcatt	ttatgaggcc	46500
agcatcatcc	taataccaaa	gacctggcga	gcacacacaa	aaaaaaagag	aatttttaggc	46560
caataaccct	gatgaacatc	aatgcaaaaa	tcttcaataa	aatactggca	aaccgaatcc	46620
agcagcacat	caaaaagctt	atccaccatg	atcaagtggg	cttcacccct	gggatgcaag	46680
tctggttcaa	catacgcaaa	tcaataaacg	taatccagca	tataaacaga	accaacgaca	46740
aaaaacacat	gattatctca	atagatgcag	aaaaggcctt	tgacaaaatt	caacaacact	46800
tcattgctaaa	aactctcaat	aaattagata	ttgatgggac	gtatctcaaa	ataataagag	46860
ctatctatga	caaaccacac	gccaatatca	tactgaatgg	gcaaaaacta	caagcattcc	46920
ctttgaaaagc	tggcacaaga	cagagacacc	ctctctcacc	actcctattc	aacatagtgt	46980
tggaagttct	ggccagggga	atcaggcagg	agaaggaaat	aaagggtatt	caattaggaa	47040
aagaggaagt	caaattgtcg	ctgtttgcag	atgacatgat	tgtatatcta	gaaaacccca	47100
tcgtctcagc	ccaaaatctc	cttaagctga	taagcaactt	cagcaaagtc	tcaagatata	47160
aatcaatgtg	gcaaaaatca	cacgcatttc	tataacccaa	taacagacaa	acagagagcc	47220
aaatcatgag	tgaactccca	ttcacaaattg	ttcacaagag	aataaaaatac	cttggaaatcc	47280
aacttacaag	ggacgtgaag	gacctcttca	aggagaacta	caaaccactg	ctcaatgaaa	47340
taaaagagga	tacaaacaaa	tggaataaca	ttccatgctc	atgggttagga	aggatcaata	47400
tcctgaaaat	ggccatactg	ccaaggttaa	tttatagatt	caatgacatc	cccatcaagc	47460
taccaatgac	tttcttcaca	gaattgggaa	aaactgcttt	aaagttcata	tggaaacaaa	47520
aaagagcctg	caatgtcaag	tcaatcctaa	gcacaaaagaa	caaagctgga	ggcatcacgc	47580

ES 2 759 617 T3

tacctgacct	caaactatac	tacgagggtta	cagtaaccaa	aacagcatgg	tactgggtacc	47640
aaaacagaga	tacagacca	tggaacagaa	cagagccctc	agaaataatg	ccgcatactc	47700
acaactatct	gatttttggc	aaacctgaca	aaaacaagaa	atgggaaaa	gattccctat	47760
ttaataaatg	gtgctgggaa	aactggctag	ccatatgtag	aaagctgaaa	ctggatccct	47820
tccttacaca	ttatacaaaa	attaattcaa	gaggattaaa	gacttaaatg	ttagacctaa	47880
aaccataaaa	accctagaag	aaaacctagg	caataccatt	caggacatag	gcatgggcaa	47940
ggacttcatg	tctaaaacac	caaaagcaat	gacaacaaaa	gccaaaattg	acaaatggga	48000
tctaattaaa	ctaaagagct	tctgcacagc	aaaagaaact	accatcagag	taaacaggca	48060
acctacagaa	tgggagaaaa	tttttgcaat	ctacttatct	gacaaagggc	taatatccag	48120
aatctacaat	gaactcaaac	aaattttaca	gaaaaacaaa	caacccccac	aaaaagtggg	48180
caaaggatat	gaatagacac	ttctcaaaag	aagacattta	tggaagccaa	agacacatga	48240
aaaaatgctc	atcatcacta	gccatcagag	aaatgcaaat	caaaaccaca	atgagatacc	48300
atctcacacc	agttagaacg	gcgatcatta	aaaagtcagg	aaacaacagg	tgctggagag	48360
gatgtggaga	aataggaaca	cttttacact	gttggtggga	ctgtaacta	gttcaacat	48420
tgtggaagtc	agtgtggcga	ttctcagg	atctagaact	agaaatacca	tttgaccag	48480
ccatcccatt	actgggtata	tacccaaagg	attataaaa	atgctgctat	aaagacacat	48540
gcacacgtat	gtttattg	gcactattca	caatagcaaa	gacttggaa	caacccatat	48600
gtccaacaat	gatagactgg	attaagaaaa	tgtggcacat	atacaccatg	gaatactctg	48660
cagccataaa	aaaggatgag	ttcatgtcct	ttgtagggac	atggatgaag	ctggaaacca	48720
tcattctcag	caaactatca	caaggacaaa	aagacaaaca	ctgcatgttc	tcattcatag	48780
tggggaatg	aacaatgaga	acacttggac	acaggaagg	gaacatcaca	caccagggcc	48840
gtttgtgggg	tggggggag	ggggaggat	agcatttagga	gatataccta	atgttaattg	48900
atgagtttat	gggtgcagca	caccaacatg	gcacatatat	acatatgtaa	caaacctgca	48960
cgttgtgcac	atgtacccta	aaacttaaag	tataataaaa	aaatttttaa	aaaaagaaac	49020
acctgctttt	ttctgttttc	catttgctta	gtagattttt	ctccatcctt	ttactttgag	49080
cctggggatg	tcattgcatg	tgagatgggt	ctcttgaaga	cagcatacat	ttgggtcttg	49140
cttctttctc	caacttggca	attctctgoc	ctttaattgg	ggcatttagc	ccattttacat	49200
tcaagggtta	tattgatatg	tgcataattc	atcctgttat	catgttgtta	gctgctcaat	49260
atgcagattt	gattgtatag	ttgatttata	gtggcaatcg	ttatgtactt	aagtgtgttt	49320
ttgtgggtgc	cagtaacggt	cttccattat	cataatttagc	aatcccttaa	gggctctctg	49380
taaggcaatc	tagtgggtgat	gaataccctt	agcatttgct	tgtctgaaaa	ggatcttatt	49440
ttctcttcac	ttgtgaagct	tcatttggct	agatatgaaa	ttcttgcttg	gaatttcttt	49500
ttcttaagaa	tgctgaatat	aggcccccaa	ttcttctctg	attgtacagt	ttctgctgaa	49560
acctccattg	ttagctcat	tgggttccct	ttgtatgtga	cctgaacctt	ctttctagct	49620
gcctctaata	ttttttttcc	tttcaacctt	taagagtctg	atgtctgatg	gctatatgtc	49680
ttagggatgg	ttgtcatgta	taatatcatg	cagaggttat	ttgcatttct	tgaatttgaa	49740
tgttggccctc	tctggtgagg	ttggagaaat	ttcatggag	gatagcctga	aatgtttttc	49800
aagtttcttt	ttttctcttt	ctcttcttaa	gggatacca	tgtgtcatag	atctgggtctt	49860
tttacataat	tgcacatttc	tctgagggtt	tatgccttct	tttttattct	ttgttcttta	49920
tttttgtctg	actgagttaa	ttcagagaat	cagtttttaa	gctctgtgat	tcttctctca	49980
gcttggctta	ttctgctgtt	aatacttgta	attgtattct	gaaattcttg	aagtgaattt	50040
tttagctcta	tcaaatcagt	ttgggtcttt	cttaaaatgg	ccatttctac	tttcagcttc	50100
tgtatcattt	tactttattt	cttagctccc	ttggattggg	tttcaacatt	ctcctgaatc	50160
tcagtgatct	tctttcctgt	gcataattctg	aattctatgt	ctgtcatttc	agccatttca	50220
gtcagggttaa	gaaccattgc	tgggaaacca	gtgtgattat	ttggaggtaa	gaagacactc	50280
tggatttttag	agttgcagag	tttcttgcac	taattctttc	tcactcttgt	gggctgtttc	50340
tttaatcttt	gaagtggctg	tcctttggat	gttttgtctc	tttttggtgt	tttttggtgt	50400
gtgtttttgt	ttgtttgttc	atttgtttgt	tttttgctct	tatcttcttt	gatactcttg	50460
caggtttgat	tgtgggtata	agtggattca	gttagctgtg	tttcttgaaa	atcttagagg	50520
gtccaggctc	acctcagcac	tcttgtgggtg	tgttctctgc	tctgggactg	ggccctggc	50580
tttattctct	ggcccttga	gtttagaaac	ttgtctgcat	ggaggggctg	aggtgttccc	50640
agtcactttg	ccacaacact	atagtagggg	gtgcccggca	aagcacttca	ttagagtgtg	50700
ggcagtgagg	tcacattctta	ctcatgggtg	ccagcagttg	tggagtcag	gcagggtgca	50760
catgcactctg	ctgggggtggg	ggtactggca	ggagcagagt	ggcagcatcc	ctacataggt	50820
tcctgctggc	agtcacagcg	cagtggaggtg	cccgtgtgtt	ggcagggaca	gggtgggtggg	50880
gcacacatgc	acatgcttgc	tgggtggtaga	gggagttgtg	atctgctgtg	cactcatgcc	50940
agcaaagcag	ttgggaggtta	ctatgggttg	actgggtgcac	atcagcagag	gctggcctgc	51000
tggaggtctc	caatgggttag	gcatgggtctg	ctggcaagg	agctatgatg	agggcccca	51060

```

ggaacacccc tgggtgggct tccaaggctg tactgcaagc aggcacagcc agcctggggc 51120
cccaggagag gccagaaggc aaggaaattc tcatttcaga tgggccctgt cccatggaca 51180
agaccaccct gctttattca ggtcccatag tcactctaag gttaaaatct cctagaggag 51240
gttggtgagc cttgggggat ggggtgtccc tggctgtgct ccactacagc cattctcatg 51300
tcaaacactc tgggctttac acagactgga gtccgtcccc tggcatctct ctaagcagct 51360
gtcccttcca gcacaagtgt ccatgggggt catgggggtc cctgctgcta ggattctgga 51420
ggcccatggc aacagcaggc cactcctcac ctgttcaact caacctttcc ccaggagttg 51480
ctgggagcca ggaatgagtc ctgggtgctt gcaccccat gcagggttcc catcttctc 51540
caccttcagc tcagcatctg tgtcctcccc cgtctactct caatccactc tcaatgcctc 51600
cccttcaaa atctgcttgg aaagcaccgc tcttcctgat gtctcactcc tcccatggca 51660
gatattctc ctggctgcat ctagtccagc atcttgactc gcctccaaag tctttttaat 51720
taccacttgc gttaaattag taactatcat ttacaatgg cctgtgattc tgttttgatc 51780
aaatattttg agccttttag catctataac aaatgttctc aaaaatcaaa atcctaaatc 51840
aagtctctgc cttagtctta tttctggggc ttattaaggc tataaaaatt aatcaccata 51900
aggttgtaca agctttttac agcttccagt caggctatga actccagtat caccacctcc 51960
agcctgataa ttacatatat tggaagaaaa tcagttaaag gactccctct agacccttga 52020
aagggtgtga gagacaacat ggtttcgcc tgcctcatgt gtcccagtc atccctgtgg 52080
ctgcctctgt ccacctcagc ttgcccactg tcttctctc ccaactgtct gccctgctga 52140
cttctggcct cagtgcacaga tgcaaagaca aggcgacagc cccacataga ccgtttaacc 52200
agtcccatc ttgcataagc taaatggcca gtgcacagtc tgttgcccag gctgggtctc 52260
aactcctggg cccaagtgat ccaccacctc tgaccccaa ggtgctggga ttacaggctt 52320
gagccacagt gcccagccaa gaaccggtt ttgagtgggc acctgggcac acacctgtaa 52380
acgcaacact ttgggaggcc aagggtgggag tgtggcttga ggccaggagg ttgaggttgc 52440
agtgcagctat gatggcacca cctcactcca gcgtgggtgg cagagtgaga tcttttagaa 52500
aaaaaaaaaa aaaaaacttg tttctctgct agcgggctc cgtgaccaa cacaacaca 52560
aacttccctc ccagaggggc caggaggggc tgggctgcag gaggtgctta gggcctctta 52620
gggaatggtg agtgaccacc caacgcaggc actcagcccc aggggcatat gcagagagag 52680
ggtccaggag gagctgggct gcaggaggtg cttagggcct cttagggaat ggtaagtgc 52740
caccacacgc aggcactcag cccagggggc atatgcagag agagggtcca ggaggagctg 52800
ggctgcagga ggtgattagg gctctcttag gaatggtgaa tgaccatcca acgcaggcac 52860
tcagcccccag ggcataatgc agagagaggc tgggaggaca ctttcagtga ctggggttac 52920
aaaccccaac cataagacat tgctggctct gtgagccgcc acctccagaa atctccact 52980
tagttcttag cacttatcca ctcttccct tctactct caattcctgg aggatgcct 53040
cctttctcag gctcagacca acctaccagc tccactctag acctgaacac atgactctc 53100
cctctgtctc cacctggaaa tctcatcagt gctcacatt tacactctg aaaatcaggt 53160
cctgcctacc caccctcttg ctccacctga tctctgcct gtttcagcca gagacctgc 53220
agtcctctt aactctcaaa cccacccatg tcgtgtgagc atactgactg tgttctatgc 53280
aagaaagagc agtttcttgg tggctctgct gttttattag tccaggggca aagcgttggc 53340
agagctggtt tcttctgaac cctgggaggg agattctggt ttcagcctt tccagattc 53400
tagaacccat attccttgc ctgtgtcccc ttcttccatc ttcaaaggcc atcctctcat 53460
ctctgtgtcc atcatcacat cacccttccc ctgactctgg ttctctgct tccactata 53520
agcacccttg tgattacatc ataccaccc agacaatgca gggccatatt ctcccctc 53580
gagattaatt taatcacatc taaaaagttc ctgctgcat atgaggtcac taaaccacat 53640
gttctggggg tttgaatgta aacatttggg ggatgcatta ttcagccacc cacaagcact 53700
gctccccact ggccacacac tatgcacagc cgagatcatg caagtgaggc acgttcatca 53760
acagcagctt cagcaggaaa ctatatgctc cactttctg ccatttgtat ctggattttt 53820
tttctgctat cattgtagaa agagtgggtat tgtaaaatta aagatggatt attttctttc 53880
tagaacactt tggcaatcta tccaacatta tttatccct tctgagtgtc aagtgtgagg 53940
tcattctttc attgagagct caatgcctac aattatgata atgcataatt ggtactttca 54000
cacatcagaa agttcttctt tcttaaaatc tgttcttgaa ttattcatc ttctctagct 54060
ttttgtgat ctattttata attttagaaa aatcagaaag taacttgaag tatctgtcat 54120
ctctacaggt ttacctcct ctttggggc ttcagaatgt catgacacgc ttttcccttg 54180
ctcatcacat ggtttctatg tatgagacct catcacagga gctgtggtcc cccgggagca 54240
ggcatctgtg gatggtgct tgcctctggc tgcgtgggacc tgtgtgctgc cagtggcact 54300
ccacgacagt gatltcccag ctcagttttg cagctccaga tgggtgggtga gacactagga 54360
ccactttgtg aacagcgagg gcttgggggt tgcctttcta ccatgtccag ggctgctgtt 54420
catgagggaa tgtttctaac ctgacatcat ggctgaagcc aacttagaac ctctctagcc 54480
gtatggggag taggtgagtg atacagatgt taattagctc agtggagoca ctcccctatg 54540

```


tagacatggt	acaaaacatt	atgctgtaca	gaataaatat	aggtcatttt	tatgtgtcaa	54600
tcaaaagaga	aactaattat	ttaaaaaaaa	aaaaaaaacc	tctctactca	agccgaaacc	54660
tcagctccag	tcccacaagt	cacacaaggc	tgctcccgtc	ctgtgtatgt	taaacctacc	54720
tcagaaatgc	aagggggcat	tcagggttca	ttctcaattc	aaatgccctt	tttaattttg	54780
tctattccta	gcacctggca	acttccagct	ctttttttcg	gggctcattc	attattttaa	54840
gcacgtataa	tttttcaccc	acattctaac	acatgtagta	ctgtagagaa	tccttcccta	54900
ggaggatcta	cagcattaga	aaagaattaa	gaactccaat	atttacaaga	aggaaaaagc	54960
aaaaagagat	caaaaaatgg	gcaacttcta	gaaatagaaa	accctcatga	gtatgatgat	55020
aaatcgctgg	cacacatgtg	aatagttact	tgatgcttat	agtgatgtct	gggaaaataa	55080
catgaaatac	ttataatctg	tttctcacac	atgtaattca	aaagaataga	gagaagatga	55140
tttgaaatat	tcttaagttt	gtaggaaaaa	agctacttcc	atatgcataa	ttgcatgtat	55200
tttgatactg	ccattattaa	gaactatcta	agaggggtcca	ttaaaaataa	aattttcttg	55260
ctgggacag	tggctcatgc	ctgtatccca	gcactttgga	aggccgaggg	agggtggctca	55320
cctgagggtca	gaagttcaaa	accagcctgg	ccaacatggg	gaaacgctgt	atctaccaaa	55380
aatacaaaaa	ttagctgggc	atggtggcat	gcacctgtag	tctgagctac	ttggggggct	55440
gaggcaggat	aatcgtttga	acccaagagg	tgtaggttgc	agtgagctaa	gatcatacca	55500
ccgactcca	gcctgacaga	caaagcaaga	ctctgtctca	aaaatattaa	aaaaaaattt	55560
ctcattccta	ttacagagta	atttaattca	ttaatgccct	gcccgtttac	aaaaactatt	55620
tgtaaaatac	taattgtaat	tgtgaaaaaa	tggcaattga	tactaatttt	aaattctaaa	55680
aacaggggcac	ccatatttaa	gattattctg	cagtaagaga	attagctata	acatttttga	55740
ataaggttga	gaaaaacatt	tccaacttac	aatggttggg	gagaagaaag	tttccagcac	55800
ggtagatgga	ccctaagagc	ccttggttga	ataataagac	aaaaagatat	acagagagat	55860
gagccagatg	aaggagagaca	gagagagaga	gagagagaga	gagagaggca	cagaaatgag	55920
agatacaaa	tgaaaagagg	caacctgtgg	ggcatcaga	tatttgtttt	ctgttttgtt	55980
tattctaaca	taaaggcagt	ggtgggtcat	cgatgtattt	agagttttgca	caatcactgt	56040
ggaacacaga	cagacacagg	ggaagaggag	aaacacaggg	cgggtggctt	cccttggact	56100
gttcttagtt	cctcaaaaac	taacagcttt	gcccaccta	agggaaactt	cagcagctgc	56160
tcttctgcca	taggcctctt	tectgccttg	tttctatgtg	gctgactgtt	tctgttccct	56220
caggctcttag	ctcatcagac	aggcatttat	tacctctgtg	tcaacagtgg	gagcttccat	56280
tactctctag	catgacactc	cccttccctc	tttaggaaat	ttaacatgga	agtgagtttg	56340
ccatcggcct	tctcccaca	gtgttaacag	tggtgaggaa	gccagcctgt	tccaccttgc	56400
ccctcccatg	attccaacac	tgagttcaga	cttgtcacat	ggaacttata	tttgcattgt	56460
tgtggcacag	acagatggac	ccaacctatg	attagtggat	ggatggatgg	atggatggat	56520
ggatggatgg	atggatggat	ggatagatgg	atggatggat	ggctgagtag	gtgtgtggat	56580
ggaagagtga	aaagatagat	ggatgcatgt	atgggtggat	gggtagggtg	atggatgcat	56640
ggatgggtgg	atggatgggt	gagtgagatga	atgggtgggt	aggtgggtgg	ctacatgcat	56700
ggatgagtac	ttggatagat	aagtgagtg	atggatggat	ggatggatga	atgggtatgt	56760
gaagggatgg	atgtattaga	gtgggtagtt	aggcaggcat	gagctgatag	tcaagtgttt	56820
gttaaaactgc	ctctctaata	taataatttg	tccggctgg	acgcgggtgg	tcatgtctgt	56880
aatcccaaca	ctttgggagg	ctgaggtggg	cggatcacaa	ggtcaagaga	ttgagaccat	56940
cctgaccaac	atggtgaaac	cctgtcttta	ctaaaaatac	aaaaattagc	tgggcgtggg	57000
ggcgtgcac	tatagttcca	gctactcggg	aggctgaggg	aggagaattg	cttgaacctg	57060
ggaggaagag	gctgcagtga	gctgagattg	tgccactgca	ctccagcctg	gtgacagagc	57120
aaagctctgt	ctcaaataat	aataataata	ataaataata	attgatctca	gccagcgcca	57180
agaaaaggca	gtctcccaat	agatagaaaa	caccgaaac	tggtcatcag	cagcttccct	57240
ataagatctc	aggcattggg	tgagtgggct	caagcatatg	cactaagagg	caaagtggca	57300
gagtttaact	ggcacataat	cttccctctag	gaacactcta	atagtaagag	aaggacacct	57360
caaatgagca	tgtgcacatt	tcattaaacc	cactgtgtat	gcagccccct	ccaagtgtct	57420
gcaggccact	gtacatgtgg	gcagccact	ccaaggggag	aatcaaggga	gaagaaatac	57480
aaatcccaga	accatgtcaa	tgtataaaaac	ccaagtcaa	gggccgggaca	gagcacttag	57540
atctctcaag	tcgcccactt	agccctcttc	caagtgtact	ttacttccct	tagttcccac	57600
tttaaaactt	taataaacat	ttactcctgc	tctaaaactt	gottgggtct	ctcactcttc	57660
tgtatgcccc	ttggccaaat	tctttcctcc	aaggaggcga	gaatcaagtt	gctgcagacc	57720
tgtatggatt	cgctcctgct	aacagatagc	tggatgggtg	gacagatgca	tgaattagtg	57780
gatggacgtt	tggatgtgtg	ggtgggtggg	tggattgtgg	gatggctgga	tgaatgcatg	57840
gctggatggg	tggacagatg	catgaattag	tggatggatg	tttggatgtg	tgagtgggtg	57900
ggtggattgt	gggatggctg	gatgaatgca	tggctggatg	ggtggacaga	tgcattgaatt	57960
cgtggatgga	cgttggatg	tgtgggtggg	tgggtggatt	gtgggatggc	tggatgaatg	58020

catggctgga	tgggtggaca	gatgcatgaa	ttcgtggatg	gacgtttgga	tgtgtgggtg	58080
gggtgggtgga	ttgtgggatg	gctggatgaa	tgcattggctg	gatgggtgga	cagatgcatg	58140
aattcgtgga	tggacgtttg	gatgtgtggg	tgggtgggtg	gattgtggga	tggctggatg	58200
aatgcatggc	tgggtgggtg	gatggatgca	tggataagtg	gtggacggat	ggacgggtga	58260
gtggatgggt	ggatgtgtgt	gtggatgggt	ggataggaaa	gccctctaata	tgattacagg	58320
gctcagtgtg	tgcttcaaca	tcatgatggc	atcatcaaat	tggtccctgt	atgaagcagt	58380
gggggaggag	agtgtaccag	gggagcagga	atgacttttc	tccagaatcg	acctctccca	58440
ccctgcagcc	tgggctgtgc	aggccacatt	ggagaagggtg	cggtcgacta	ctcctaaatg	58500
ttgttgtgtc	caatggcttg	ttgacgttga	tgtaggaatg	agcctacatc	tccaccatag	58560
atggaactgt	ttgggtcccc	aaagcagaaa	gctctctctg	ttgcagggtg	tgaagtcttc	58620
atcttctctc	gcttatacgg	aagctcacgc	atcccttggg	tggcaggcgt	caggttcctg	58680
tgcgactga	gttccccct	tacatgcttt	ggacagaagt	gtgagacaca	caagattgct	58740
gcaggaagtc	cacctgtggg	gatgtgtgca	cttctccagc	aagaacacga	gtctgtcat	58800
tgaccatcac	cacacataac	aaattaagtg	tccctttttt	gataaacagt	cattgtttca	58860
cagagtattc	ttttaaagtg	tataagttga	ctgcagttat	tattttttac	ttctgttact	58920
aattttactca	taattaggca	caattttacac	ttaagaaatt	tcttaaatagt	tttttcctcc	58980
ttaagggtgaa	ctacagtcag	ataacatact	tatcaattgt	ctctagctct	tgtcagaaaa	59040
acatatagat	gtgtgtgtgc	gtgtgtcttg	gcctttccaa	tgatgaatta	agatgtgcat	59100
tgagaaggca	ttcactttat	ttgacgttaa	ggaagtacca	agaagacgct	ctccacagac	59160
cttgggaaag	ccagcagctg	caccccgagg	ctgtgccagg	cagggaacaa	ggaggcagca	59220
ccacctgctg	ggcagggaag	atgtccctcc	agtccttggc	gcttctctgc	agaggcacia	59280
agagctgccc	cttctcctgg	gccttctcct	ggctgtatga	gattgtctcc	cgatatgcca	59340
aatcagggtt	gtgcatctga	ggctctgtct	agactctcag	ctccttctca	ctcctgcaaa	59400
gtgaagaaaa	caatgccaa	gggtcctgga	gggtctctca	cccctggaga	gttttgactc	59460
tcttcaatag	tctccactac	cctgccctca	ctccatgtcc	tccgtttctc	cctaaagcgg	59520
tgcccagctc	gattgcactg	tggcagggat	aacgaggggc	caggacatca	ggggagagaa	59580
gtttctacct	gagtcacagc	agcggctgcc	ctgcagaactc	ctgaagacac	aagacacatt	59640
tccatcccag	agaccagcg	aaatgcaacc	tcaggctaga	gacagccagt	tattttttct	59700
tgttctgtcc	tggagaggcc	actgagaaag	tcgagcccct	tgttgaggaa	aacatgagat	59760
ctctgtgtgt	cgctctctgc	ctgatggctg	tacctccatg	tgagtgtctc	agagatttca	59820
gaacgggggc	tgtgggtgtg	gggtctcctg	tgtgactcat	ctctttgctt	cttgtccctg	59880
agtgtcctgc	atcagatgca	gctactggag	tcatgccag	ggctgggtgag	gtcctcacag	59940
acctctgggc	ctggacccag	cagccctctg	ggaaggcgt	ggggcaacctc	agctccaggg	60000
gcagcacaca	cttcagccca	gcctttcttg	gccactctc	catctgtaga	gacacatcca	60060
aggcccagtt	atccctgcag	ctgagctccg	tgatggccaa	gggcaggggcc	gcacattccc	60120
gtgggagaca	gaatggggac	ctcagcgtga	gccagacac	aaacctccct	gcagggaagc	60180
acaagaccac	caggcggcgc	tccagaccac	acagcggccc	cagaagcagg	ttttaggggg	60240
cggggcagac	gtgtcccgct	tgagtcaggt	cattggtttt	actttccctg	agcaaaccggc	60300
ctctgccaa	gactcactgc	acctctcacc	ttcacagttg	tttttttttt	ttttttaatc	60360
acctgtaga	gttttgctag	ctaattttaga	tattgaggag	tgtttcatac	ttccttgggc	60420
ctctgcttgc	agaaacatag	caattgttag	gaggcacgtg	ggaaagcccc	ggctcgggtga	60480
cccgggggat	gctgtgtgtg	ccctggcaag	agggcgtcgg	gccgcagtaa	caaagggtca	60540
gacggctctc	agcctgcgcc	cgcggagtac	aacacataag	ggctgttaacc	taacgaaaaa	60600
agaatcgag	tgcaactgtc	ctgcatttga	gtttgtgatc	agttttgccc	tttgtcttta	60660
acaggttcta	acataaaaatt	ttgaatgttg	gttcaagccc	tgtgggtaaa	atgcacttac	60720
ccacattcct	taaacaaata	gaacactgag	gtggaaatgt	tttgaaaaag	tagttttcag	60780
acatttgtaa	acaagcatca	caggatcata	acctctgaga	aaagaaaaac	aatgaacga	60840
atcctgctat	tgcttgaaag	cagctgccag	gacacacgga	aaggcttagt	gagctgagcg	60900
gacagagagc	agagttcaag	gcagcagcag	cccaggggga	ggagcacccg	ggagcaggct	60960
gctgtgcagc	caggatgggc	cgggggtggg	cggggggaga	acagctggag	acttgccgca	61020
gggaggggga	tccctcaggt	ttggggctga	gaactgactt	atgctgact	tatgctgca	61080
tgaaaagaaa	ctactcgata	tcagggggaa	atcaccagaa	acctgtggac	ccaaactac	61140
acagagccta	cacaaggaaa	gcattgtttg	tgttctccca	gccagggttg	aaagaccttg	61200
agatatgtaa	agcttcaagc	aatcttccga	agtaatctcg	tgagttagtg	tgccacatta	61260
attcaggact	aaaggctgct	ctgaactgaa	cctaagaaat	gcttcaagtg	tagcctggag	61320
ccgggtgca	gtggctcaca	cctgtaatcc	cagcactgtg	ggaggccgag	gcaggcggat	61380
cacttgaggt	caggactttg	agaccagcct	ggccaacatg	gcaaaacctg	tctctactaa	61440
aaacacaaaa	attagctggg	cgtgggtggca	gatgcctgta	atcacctccc	acctggaccc	61500

ES 2 759 617 T3

ttcettgata	catcagaatt	acaactagag	atgagattgg	gggtggggaca	cagagccaaa	61560
ccgtatcaca	taggaacct	aaaggataat	aaagtaggaa	aacttccac	atcagtaacc	61620
ctttatccga	tagtaatccc	aattctgcaa	gtaaaactgt	gtgattttac	taagataacg	61680
gaatctttct	tacagaagga	ctttccagtg	caaaagctcc	ccaccctcac	catgaaatgc	61740
acgtgaccat	ttccaatttg	tgtaaagtcc	tcagttagta	ctgagacttc	ggaagggttag	61800
aaatcccttt	gctcatgctg	catgggtccg	atgagatgta	agaatcatta	gctaatagac	61860
atgcaacagc	ttttgtgtga	aagatgttat	gagacattta	aggtattttgc	ttgtgattac	61920
taagcattca	ttgtatcatt	ggagcacatg	tgcttttata	ccctggagaa	attccagtaa	61980
ttgaattgct	gggttgaatg	ggattttgat	ttggattaaa	tttaaactat	agattttatt	62040
tagggaaaac	tggcatctta	attatgttat	tggggggccc	ttgctcccag	agctcccaag	62100
atgggtggcg	gccgcttcca	aaatgaccgc	aggccacttc	caagatgggtg	gcaagcctca	62160
tgttctctga	cctgggggttc	ttggcctcac	ggattccaag	gaatggaagc	ttgggccatg	62220
cagttagtgt	tatagctcta	ttagaagccg	tgggtcacgg	aagagaaccg	tgggaaccag	62280
tgactagtgt	tcagctcgat	taggacgaac	ccaggcactt	agccgtgcag	gaacaatggc	62340
gagcatttgg	cccgatcgag	agtggcaatg	ggcgctcgc	tggatcagga	gcacagcgga	62400
taccctgatg	gatccggagg	gatggaagcc	agcgggtggg	ctcccacggg	ggcaaacagc	62460
agtgggtggc	ggtgagcgaa	agcgaagctc	gagccgtaac	aaacatggac	cagaagagtg	62520
cagttgcaag	atttagtaga	gtgaagacag	agctcccata	caaagggagg	ggacccaaag	62580
agggtagctg	ttaccggctc	gaatgcctgg	gtttatatcc	cgatcattgt	ccctcccgtc	62640
gtgctctcag	gtgatagatg	attggctatt	tctttacctc	ctgcttttgc	ctaattagca	62700
tttttagtgag	ctctctttac	tatctgattg	ctcgggtgtg	agctgagttg	aagccccgtg	62760
gtttaaagggt	ggaagtgggtc	accttcccag	ctgggcttag	ggattcttag	tccgcctagg	62820
aaatccagct	agtcctgtct	ctcaattaca	ctgagttttc	caatccatgc	atccaatatg	62880
tgggtgtatct	cttcataatg	tcatagcctc	tgagcaatgt	tttacaattt	tctgtgtaaa	62940
gaactccaca	togttttatg	tttcttctaa	ggtatatcct	gattgctttt	tatgtcttca	63000
caagttttttt	cctttcaaaa	ttaattttcc	aattgtttgg	tgctaatatg	ctcaaatgtc	63060
cttgatttttc	ttagtttgaa	cagtcctgtt	ttgttttggg	gattttatttt	tttttcagat	63120
tctttaagat	tttctatgtc	tataaccata	taatctctga	acagagacag	ttttgctttt	63180
tcctttcaac	ttgaggtagg	ttttctgggt	agttcaggac	ggcgaggcac	tgggtgggtg	63240
gtgttagcag	ctgcacgatg	ccttggagag	gacactctcg	ggggactgtg	gccgtgctc	63300
agctgtgacc	gtttctatag	caccagcagc	tgcggccacc	attcttatcc	aatttccaaa	63360
gccacaccac	aggccctctc	aagaacgagg	ctgtgaggct	atgccctctc	ctggacacat	63420
catcattccc	aagccccacg	atgtgggccc	catgggacgc	acacctttgt	ctgtccagac	63480
ctcagcccca	cctcctcacc	ctgcaccaga	actcttcaga	gcccagtgca	tgaatggggc	63540
taccaaggaa	atgagggtag	gttcttgaga	ggaaactggc	cctgcatttg	ggagctagga	63600
gtctgctaatt	tgcctggcca	gccctgtgca	gccctccgtg	gtacacgtcc	accccggtgc	63660
catcagtgcc	tccttccctgt	gcaagcctgg	acctcgccct	gggctcagga	tgggctgtag	63720
accgagaatg	caggcgggaa	agtctttgtc	tatcggggcc	atagtcagg	tctacagtga	63780
gtcagggaaa	gacctgtgga	ggtgtggatg	aggacaatgg	gtccaccatc	aacaggagga	63840
cacgggttcc	accccttgca	gaggcacagt	cccacatcac	tgggaggcag	ccacactcac	63900
tgctctgccc	tctctcaca	cagtgcagtt	tccacgttca	cagccccagc	agtcaccag	63960
gaatgcctcg	ggggcgccct	ttccccagtg	cactccgagc	cctcccttgg	ctgtgcggtg	64020
agctccatgc	ccaggagata	tccaccata	gtctctcgga	aagcagctga	cctgccatgc	64080
cctggaacca	caaatcccca	cagatcagcc	agcctgcagt	gggccttggg	tgtgggtgag	64140
agtgggtggc	cccccgcttc	cacccacag	atgcaacgcc	tgtgggtgac	gcatgtgagt	64200
actgaggagt	agagggtaga	actgtaggcc	ccgagaacca	cagaaactcg	ggtgttacac	64260
tctggggcca	tgtaaggaga	aagtgtcact	ggacagaaac	aggccctccc	tagacactgt	64320
gtgcgccata	gtcacctgtc	attagctctc	actcttgacg	attcatgatt	gaggtggtta	64380
aaaaaaaaaa	agctcctact	cacccatcca	accccatcct	ggggtgtttc	caccaccctt	64440
ggggtttggg	atgagctgcc	cttgcccact	gtgctctgtg	gacctccctt	tagaagctca	64500
cagctccctg	cactcggctc	catcctgccc	caccacacag	aagcaaaaac	cctctccttt	64560
ccactgcagg	cttttccctg	accagaatgc	tgacctgctg	cccttcactc	ccgaagtggt	64620
gggactgcct	ggggtggtgt	gggtgttgag	ccttcttact	ctagggacct	ggcacctggc	64680
cccaggggca	cagggatggg	gcatctgcct	agggatgcct	cctcatgcca	gggggtgggg	64740
gttagtagca	tggccctcca	ggatttgttg	catgaatgag	tgaatgggtg	aataaatgaa	64800
ggggatctga	tctatgaata	agggatatata	gactttggtt	gatgtaggac	gccaaatgct	64860
ggaatttcag	agtcatacaca	cccagggggc	ctgcctctga	gtcctctctt	gcatccaatc	64920
tgctgaagaa	catggctcta	gggaaaccca	gtttagagacc	tgagggcccc	ggctcttcaa	64980

ES 2 759 617 T3

tgagccatct	ccgtcccggg	gccttatatc	agcaagtgc	gcacacaggc	aaatgccagg	65040
gtgtggtttc	ctgttttaaa	gtagcctccc	ccgtgcaga	actgcagagc	ctgctgaatt	65100
ctggctgacc	agggcagtc	ccagactcga	gtgccatttc	attacctctt	tctccgcacc	65160
cgacatagat	tctcactcac	ctgtgccatc	tccggggaca	gtgtctctag	caacagtgct	65220
gcttggaact	ggatcaggca	gtcccccacg	agaggccctg	agtggctggg	aaggacatac	65280
tacagggtcca	agtgggtataa	tgattatgca	gtatctgtga	aaagtogaat	aaccatcaac	65340
ccagacacat	ccaagaacca	gttctccctg	cagctgaact	ctgtgactcc	cgaggacacg	65400
gctgtgtatt	actgtgcaag	agacacagtg	aggggaagtc	agtgtgagcc	cagacacaaa	65460
cctccctgca	gggatgctca	ggaccccaga	aggcaccacg	cactaccagc	gcaggggcca	65520
gaccaggagc	agggtgtggag	ttaagcaaaa	atggaacttc	ttgctgtgtc	ttaaactgtt	65580
gttggttttt	tttttttttt	ggctcagcaa	cagagatcat	agaaaacct	ttttcatatt	65640
tttgaaatct	gttcttagtc	taatggagat	tctctaatat	gtgacaatgt	ttttctcttg	65700
ctgttttttg	aattctttgt	ctttgacttt	tgacaacttg	acttttgaca	gtgtgectca	65760
aagaagtctt	attttgggtt	ctgtgaacct	cctggatctg	ggaagttttc	agctatgatt	65820
tcattaaacg	tgttttctac	accattttccc	tactcttttg	gaatacccat	aatgcaataa	65880
tttgttcact	taattgtgtc	ccataaatgc	tggggaattt	cttcattcct	ttttactctt	65940
ttttcttttt	tattcatctg	cctgaattat	ttcaaaagat	ctgtcttcaa	cttcagaaac	66000
tcttttgctt	ggcctagtct	aatcttgaag	gtctcaattg	tacttttaat	ttcattcatt	66060
gaattcttca	actctggaat	ttctgttggg	tcttttttat	gatacttalc	tctttgttga	66120
attcctcatt	caaatgataa	attgttttcc	tgatttcaat	gaattttcta	tctgtacact	66180
attgtatctc	cctgagtttc	ttagagatta	tcttttgaa	ttatttttct	gacattctgt	66240
atatttccct	atgattgggg	tctgctactg	gagaatgact	gttgtctttt	tcagggtgctg	66300
tgtttctctg	ccttttcatg	ttttatgtgt	tctacgttg	attttotacac	atctggcgga	66360
ccagtcaccc	cttgcaattt	aatggagtag	gttttgcagg	aaaagacttc	ctagtacaga	66420
cggtgtctcag	ggtgtcagtg	tggcggggcg	tgctggcttt	agttctaggt	tgacgcagta	66480
gcgtagtctc	catgtcgttt	cctcagctgc	cgccacatt	ggtgacgttt	gcgagtgtct	66540
cagtggcctg	ggctgagagg	tttgtggcag	tggaaagtgc	acgttgctag	aggtggactc	66600
accaggctgt	ttctgaggtc	gaggcacatg	catgcacatg	gtggattgac	caacttgggtg	66660
ccaggctcac	taggggttggg	gacatggggc	tgtttctcag	gcccaggatg	caaacacaag	66720
tctctttggc	tggcctgggg	gtgtggcttc	tgagggcaat	ccacagggct	gtttctcagg	66780
ttcaggacac	aagtgcacgg	ccgtcaact	ggcctgggca	tgtgtctccc	agggccacc	66840
catgggctct	ttctcagacc	caggacatgg	ccacatggct	tctcagctg	gcctgggtgt	66900
gtgtctgctg	gggggctgca	ggggcacagg	gttattttct	aggccggggg	catgggcgca	66960
cagctgcttg	ctggcttata	ggagtgcctg	ccagggggtg	cccatgatgc	tgtttctcag	67020
gcctaatttc	agggtgcagag	cctttgggca	ggtcaacggc	atacctgtgg	aaattggagt	67080
ggatgccaca	gggctatttc	tcagggtgct	gagtgtgggc	acatatccac	tctgccagcc	67140
tggagttagt	atcagggtgt	cgggtggctca	ggggcctctc	ctgctcaggg	gagggccctc	67200
agcagcttgg	ccaaatcaat	ggtggattca	ccttgggcag	gcctggcagg	ctcttctctc	67260
agctggatgt	gcagcagcag	gggttggggt	ttttgctgtg	caggggccaga	gtcacggcca	67320
atcctcagcc	taggctctgc	acagccaggg	ttgtggcatt	cagccaccca	gatattgggca	67380
tctgaagat	ggagccccaa	tgctagaaag	gggcagtggc	taccagcctc	agggcaggat	67440
gcactccaga	ggcggctccg	gtctcaaggt	ggcgtgggc	tgcagcagct	aggctcacag	67500
tggatgaatg	gggggcaggga	gtacacacct	tgtgctccta	atctgggata	attcctggca	67560
gctcccaaac	ttggctgagg	gcttgcaaaa	cctgtggaat	tctcctgttg	caagggtgtg	67620
agatgtttgc	agtggcagtg	ggtgctggcg	ggaaatctgc	ttaccttttc	cctacatggg	67680
aagtccctcc	tgtgtccaga	ccaatccgat	ctgggtgggg	aagacaaggc	tgcaaaggcc	67740
aggtgcctcc	atgctgcctc	ccgatcacca	cgggtgcgtt	tccacacctc	cactgcactc	67800
cgtcagctct	ccttcaacac	tccagtcaaa	ccttagctgt	ttcttctttg	ccttattcct	67860
tctcatggg	gaggggtgtg	gtgaacacca	ggcttctcta	agttcttcat	ccatcttgct	67920
gatgtcattc	tccatccagg	catgggtttt	taagaagtag	tgaatactga	aatttcagca	67980
gaggacacct	ctataaaaaat	tctgcaactg	gaaaacctcc	ttaaattggc	tgattgtcat	68040
tacaattgga	ggaaaactgc	caataatttc	aaatttagaa	ggctgagact	ctataaaca	68100
agactaacaa	tatgttttct	gatatttttc	cccaaaaata	tacttttcca	agacgaaaat	68160
ttttccaggg	tatataagca	catgtgctcc	aatgatacaa	caaatactta	ctaatacata	68220
gcaaatacct	taaatgtctt	ataacatctt	tcacacaaaa	gctgttgcat	gtctatttag	68280
taaaaattct	tatgtctcgt	ccagatcatg	cagcatgagc	aaagggattt	ttgaccttca	68340
aaagtctcag	tactaactga	ggactttaca	caaattggaa	atggtcacct	gcatttcatg	68400
gtgggtgggtg	ggagcttttg	cactggaaaa	tccttctgta	gagaagatcc	cattatcttg	68460

gtaaaattac	atagttttat	tttgagatt	gggattacca	actgataaag	ggttactgat	68520
gtggaagttt	tcctacttta	ttctctatt	aggttccat	gtgatatggt	ttggctctgt	68580
gtcccccccc	caatctcatc	tccaattgta	attcccatgt	gtccagggag	gggtccaggtg	68640
ggagtgatta	gatcaagggg	ggtttttccc	aggctgtttt	catgataggg	tgttatcatg	68700
agatatgatg	gtttaaaagt	ggcaggttcc	cctgctctct	ctctcgccctg	ctgccacata	68760
agacgtgcct	tgctttccct	tcaccttctg	ccatgattgt	aagtttcctg	aggcctcccc	68820
agccatgcgg	aactatgagt	caattaaacc	tcctctcttt	ataaattacc	cagtctcagg	68880
tagtatcttt	atagcgggtg	gaaaatggac	taatacacta	tggctttgaa	ttaataattt	68940
aaaatttgtc	agcttggcaa	taaaacatcc	tggtgacatt	tatttttttag	gtaatatatt	69000
aaattggcag	tttcattcat	gttttttcaa	attcttattt	tcaggggtgt	taaggccctt	69060
gctttgaact	tgggtggttc	ttacactcca	tgctgttagt	gaagagggac	cagggttggga	69120
ggcatttggt	tgggtggtgg	tcaggaaggg	cagagtgtat	tgagtgggt	ctgagtggat	69180
aatagctcat	cagtttggaa	tttataaatg	accagggatg	atttaaggag	attcctgccca	69240
gacacctatg	ccatggccat	gccctatctg	gatctccagc	cgtgagatga	gaaccacagc	69300
atgcggggga	gtctgttctg	tctgtcfaat	gttgtaagtg	gcacatgcta	ttggataatg	69360
tagaattgaa	tggatatcat	tttattatta	taattttacaa	acttcctaca	ataaacttat	69420
cacctttata	catagaaaaca	aatataagta	cattttccct	ccctatgtc	attttgagcc	69480
ctctctccaa	accatccctc	cactctgcga	ctcactgtcc	tgcatttggc	tatgctctgg	69540
caagtctctg	ttagacaagc	actcaccaga	ccacctactc	agcctccctt	cagcgcccac	69600
ctggcccacc	tgctcaaata	catgttgagt	ggcacacac	atggactgaa	caccatctat	69660
tcctatgcct	gccccagtga	ccgcactgag	cagcaagaga	gaaatgatcg	cattagctat	69720
caatttatgcc	aattcaaatg	ctggagtctt	tctcagatac	ttttcaatgt	tcaagaattg	69780
ttgattgtga	attctatacc	caatgaaact	atccttcaga	aatgagcaga	aaatggatac	69840
cttctcaaat	aaacaaaaac	taaaagaatt	cttgctacaa	gatgtactct	taaagactgg	69900
ctaaagggaag	ttcttcaaac	agcaaggaaa	ttgaattgat	cttatgtcct	gcacacttgc	69960
taaatttctc	ctcaatttta	gcagcactgt	ttagattcca	taggattttc	catacaaaaa	70020
gtcatgtggt	ctatatatat	agacagattt	tcctcttttc	cagtggggat	aaatttatgt	70080
ctttttcttt	ctgtgttaca	gcaggtagga	ctccagctac	aatgtttaa	agaagtgggtg	70140
aaaacagaca	ttcttgccctg	tttccctaacg	ttggagtttg	gtcttttact	atgggtgtcag	70200
atgttagctg	taggggtttt	ataaatgccc	ttcatcacat	tgagggaagt	tgctcctatg	70260
cctaattttc	tgagagtctt	ttaatgtgac	actcatgcta	gaattttatta	aatgctttct	70320
gtctactaag	atgattatgc	agttcttata	ttaacatgaa	taattacatt	tatttattct	70380
ttaatataca	ggcaattttg	cattcctgag	acaaacccca	tttagtcato	atgtgttgtt	70440
attgtttacat	attgttggat	tcaatttctc	caaaatttgt	taagaattgt	tacatctatg	70500
tttacaagga	agattagtct	gtaggggtatt	ttttcttata	ataactttgc	ctagttttgc	70560
aatcagggta	atgctggact	cacagaatga	gttgggaagc	tatttccctc	tcttccattt	70620
tctgaaagaa	tttgatataaa	attggaatta	tatcttctct	aaagggtttg	aagatttcat	70680
aatgaagtca	ttggccctaga	gttttctttg	tgggaaagtc	tttggttgtt	tgttttgttg	70740
tttgggtttt	tttttaagag	acacagtctc	actctgttgc	ccaggctgga	atgcagtgg	70800
gtaatcatag	ctcacagcag	cctcaacctc	ctgggtcaa	gcaatcctcc	tacctcagcc	70860
ttcagagttag	ctgggactac	gggcagtgtac	caccacaccc	agctgtttgt	ttgtttgttt	70920
atcgctttgt	cttggttttg	aggctcttatt	atgttgccca	ggctggtctt	gaactcctgg	70980
cctcaagtaa	tcctcatgcc	tcagcctccc	acagtgtctg	aattacaggc	atgagccact	71040
gcacacagac	tgtgggaaag	tttttaacta	aaaattcaat	tttctcttcc	ttttccagt	71100
agctttccag	tgtctttcaa	ttaatgtatc	tattttatct	aagttgttga	atttatgttc	71160
aaaatttttt	taaacaatat	tcctctctta	gaggttgaac	atctgtagaa	tctgtagtga	71220
tggcacctct	taaatccctg	atcttgcctc	tctgtgtcgt	ctctctttct	ctaalcagta	71280
tgccctaaagt	ttaatttcat	tgattttctt	aaaaaactgg	ttttggtttt	attgattttt	71340
ttccctagtt	ttttgtgtta	catttcattg	actctgtctc	tgatattttac	tatttccctt	71400
ctactgccta	cagtaagttt	aatttgctat	tttcttagtt	tcctaaagt	gaagctaagt	71460
ttattgactt	gaggcccttt	ctctgtctgg	atgcggatat	ttgtctgctaa	acatttccct	71520
ccaacaccat	gctgtgagtt	ttagttacag	cgggtctgga	gttggcctga	gaaattctac	71580
ttaaaccagct	gcacctatca	tgtaagtgtat	aaatgatgta	octgcctggc	cctcaccct	71640
ggtcaaagaa	tgggatgtac	taatgagcaa	tggtgtctgc	tagctgtgga	tttcaaggta	71700
ttttctgtgt	ggttttatca	tcagcattgt	ttgttgatga	ctgcaagact	gatgatttgc	71760
acctggcctc	ggtgagatcc	ccgaaagacc	ctgcagatgg	gctgggttact	tagcagaaaa	71820
tatgacaacg	tggccagcag	gaaacaggaa	ggtacaatcg	gctgcaggtg	agctgttggga	71880
agtaagttcc	aatttttcta	ttttgtattt	gcattttaat	agtgagactg	cgcttatgtt	71940

ES 2 759 617 T3

atltgtgtga	aacagcttta	ttcatagcac	tgtaatttaa	agagaaaacc	cattcatggg	72000
aacaacaaac	gacctagaca	ccaaggtagc	tcatgccatc	caaggetata	ctgtgcagtg	72060
attgggaaaa	tgggcactgg	tcccagaagt	ctgatcgaca	ctctgccact	ggctagtccc	72120
gtgctggggg	gcgaggatcc	acactctgcc	actggttagt	cccatgctgg	ggacaagtat	72180
ccacactctg	ccactggcta	gtcccgtgct	ggggggcgag	gatccacact	ctgccactgg	72240
ttagtcccat	gctggggaca	agtatccaca	ctctgccact	ggctagtccc	gtgctggggg	72300
gcaaggatcc	acactctgcc	actgattagt	gttgtgaaga	tttaaataaa	gaacccacac	72360
catattcttt	gacttgtgct	ttccgtatac	tgagagatag	taagagtaca	ttattattat	72420
ttataaagta	aactagaaag	cacatgggaa	gacaagaaga	aaacctgaat	aaacatgaat	72480
taccccatgt	tccctcaggag	aaaactttca	cactctgaag	gtacacaaat	tagcctacaa	72540
atttaagtga	aagcaaatag	actggtgtag	gtaccaatct	tcaatgtcac	agtgtttacat	72600
ggaaagtaaa	atacacaaga	acagcccaaa	agatggaaac	aatggacgtg	gtcaaatgac	72660
atcagtacaa	catccatagt	gtcctaagta	gccatcttta	aaatgggtta	gaaatgcctt	72720
caatcattca	cacagacaca	tgcattgaac	aaactctaag	aagtgttctt	acacgggaaa	72780
agcaagttac	agatgcatgg	gcatgatagt	gatgtagatg	tgtgtatgtg	catccacttc	72840
atacacaana	tacccagcat	cgccacatg	cctgctgtgt	gcgtaagtgt	gagcgagtgc	72900
acagacaaca	gcgtgcagaa	attcaaacca	agctgtgggt	acttgttacc	actgggaagg	72960
gagtcgggtca	cagagggaaa	gagaaacagg	acatcagcct	ttgacttcag	aactgttctt	73020
gcctttttcac	atcctgtgct	gttttcagca	tcacgggagc	ccttaacaca	catcacggga	73080
gtaagagtgt	gttagaggga	gcattcgggt	ggacagatat	tgccatggct	tgtggataga	73140
gttcacagtc	cttaataatc	cccagatgg	cagccaaagag	ctacgttctc	aatcacgcag	73200
cttcacccca	gaaactgaca	gaaacccaac	aacccaaaagg	tgctcattct	gacagcctca	73260
gcctgtgctg	gctcagatga	gcaaaaatgt	acagatatla	ataatgatgt	tgatttgaag	73320
agcacagagg	gggggtatgca	tgataagggt	ccaaattttt	accttaaaaa	agaatacatt	73380
tactttctcaa	tcacctacat	aacgatcatt	ttttaaaaaa	ctgatcaaat	ttggtgttac	73440
aagggcaogt	tgcaaattct	tctggctact	tttctctgac	tattctaatt	acgttaccgt	73500
gttttctcct	gtatgtgccc	gttcattgtga	atgtcatttc	tggtactttt	tctctgacta	73560
ttctaattac	gttaccgtgt	tttctcctgt	atgtgccctg	tcattgtgaat	gtcatttctg	73620
gctacttttc	tctgactatt	ctaattacat	taccgtgttt	tctgtatgt	gcccgttcat	73680
gtgaatgtca	tttctggcta	cttttctctg	actattctaa	ttacgttacc	atggtttctc	73740
ctatatgtgc	cogttcatgt	gaatgtcatt	tctggctact	tttctctgac	tattctaatt	73800
acgtttaccgt	gttttctcct	gtatgtgccc	gttcattgtga	atgtcatttc	tggtactttt	73860
tctctgacta	ttctaattac	attaccgtgt	tttctgttat	gtgcccgttc	atgtgaatgt	73920
catccaggca	gatttcccaa	atccggcttc	ctgtaaccaa	gggctgaaag	agggaacggg	73980
ttcctgggaa	tccttttttg	agtttatttt	acccggaggc	agaagcccac	ggttccgtga	74040
agagtctatt	gctctccctt	ctctcctttt	gtgtctctat	ttttaattga	caaaaaagca	74100
aatgtgaaga	ttcctggggg	acaatgcaaa	gtgacaatgc	ctgtctatat	tgtgggatga	74160
ttaaaacaag	gtaagtggca	tatccatcac	ctcacacact	tatcattttg	tgggtgagaac	74220
atltaaaatc	tcattctttta	gcaattttga	aatagtcatt	attgtttaat	atagtcacca	74280
tgctgtgcaa	cagatcaaaa	gaactgactc	ctcccatcag	cagaaacttc	atgccctttg	74340
accagcatct	ctcctttccc	cgtccacgac	taaccccacg	cccagagaaa	cagccaacac	74400
ccacctcgct	gctgccacac	gacatgtcgg	gctttgatgg	gatggagggtg	agggtgggga	74460
agacaattcc	aaagctggag	cactggcctc	acagctcaga	cactcttcta	cttatcctga	74520
gagaatgatg	tgctgagacc	aactaaacct	ccctgctct	tcccacatgg	cagaaaagag	74580
gcaacccagg	gaagccattg	ccaggacatc	atggtcaccc	aaccttgtgt	cagaaaggaa	74640
gcacctgccc	aggatgccat	agcaccacac	cctcatcccc	aaggaaacac	agcccagggc	74700
accatggaca	cccaaccgtc	atccccaggg	gaggacacag	cccagggcac	catggacacc	74760
caaccctcat	ccccaggggg	ggacacagcc	cagggtatct	tggacaccca	gccctcattc	74820
ctaggggagt	acacagccca	gggcatcttg	gacatccaac	cctcatcccc	agggaaggac	74880
acagcccagg	gcatcttggg	cacccaacct	tcattcccat	aagagcacac	agcccagggc	74940
atcgtggagg	cccgaccttc	atccctaggg	gaggacacag	cccagggcac	catggacacc	75000
caacctcat	ccccaggggg	agacacaacc	caggccacca	ttaacacca	atcatgtgca	75060
gggaggggtg	ccttggagcc	tgggactctt	gccagtgaag	cgggtggaaa	gaaactgagg	75120
atgcgatcag	cacacagaaa	tctcaggcag	cctaggatac	atgaggcctc	tcacccctgg	75180
gaacactgag	cagccaccag	gagcccacac	cttgagggtac	agcaggagcc	atgcgctctt	75240
gctcttgctc	actcacactc	ctgcacacag	ccactgacac	acgcctcctg	gcacgttgca	75300
gattaactcc	actggccttg	cacttgcaac	gctggaggct	gagaggatat	cccaggttct	75360
tttctcgtga	gaggggcagg	ctgactttca	ctctcctcca	tgtgctagag	gcagctccac	75420

ES 2 759 617 T3

caacactggc	tgccttgagt	ggatgcacct	ggctctggaa	ttcctgtcat	ttgcttttgg	75480
tccaggagcc	cctgcctcat	gtagctactt	aacagaaagg	aggaatccac	ccaggacatg	75540
cccagacggg	agcctcacag	gatggacagt	ggtgtctggg	gtcacgggca	gccctgaccc	75600
agcagcgcca	gcaccagcac	acccagtggg	gaaggcgggg	agggccaaac	gccaccacac	75660
gtttgttact	ccactgggtg	ggacccggca	ccctgcctt	cctgacaccc	tggagtccct	75720
gcctcctcct	agagccccca	agcccatctg	cctcagagca	tccagagaca	gacctgggga	75780
gccatttcct	caggcccttg	acaaggaaac	agggaaattc	aggttatggg	tgcctggggc	75840
aggtctcagg	caggtgctgg	gaaccagaga	gaggggtcac	cgcgaggcct	caggcctggc	75900
accagcactt	tgagcctcag	tttaccagcc	cacgaggtgc	tgagtctgga	ctggatgacc	75960
ttcccacccc	cagtgcacct	tgccctttcc	cgagcatgtc	agctctgttc	tgcctccttg	76020
gtgtgagcgc	aatgccactt	ttttctcaca	caaatacgaa	aggaggaagg	tgcctccatg	76080
gcctgtgtgc	ctgaggatgc	ctgtgtggag	gggtccattt	catcactggg	gtcactcaca	76140
ggaaggggac	aagccacctg	ccttgacgga	gcttactcca	cctccggcca	aggccggggg	76200
ggtccctcac	agagaacctg	aggcccagca	ggctgcagag	gtgctggcat	ggaatgactg	76260
ctcagacgcc	cggggccggc	agagaggacg	gatgtggggg	aggtgcacac	tgaggagcct	76320
ctccttgagg	gtggagacac	gtgcaccaca	tggaccagga	cacagtccac	gaagcctcgc	76380
atccccctga	gctgcagctc	aagggcctct	ctctgagccc	agagtcccac	ccctgggagg	76440
cagctgcccc	agctctgagg	gaggagggca	tccaccaggc	cctccatctc	ctggggggcac	76500
cagcccagcc	cagaggctct	gcaggactct	gcacctccaa	ttcatggcca	ggactttctg	76560
gatgtatctt	aaggactgag	gactccacat	cagggaccac	acaagaccgg	ggtcccgga	76620
acggggggtt	ggggtgagca	tgtcaccggg	atgggtgtg	gcgtcactct	ggtacttcac	76680
cgggacagcc	agggaccaaa	gccacgccct	cagccccacc	ccacccctgc	ctcacatggc	76740
aacgcagggt	ctgcagatgc	aggagagtga	gaagcatggg	agccaggcag	actagaggac	76800
ccgagctggg	gttgagcacc	tcctgttcta	cccagggcac	ggcctgtgag	actgcagggt	76860
gcctagtgtg	tgctgcaggg	tcaaggctct	gcccagggga	gcatgacatt	caggcccaga	76920
aattgcatcg	tgctgcacac	agtccaaggg	gataaccctg	tgaagtccag	gtcaccagca	76980
ggcttggggt	caagaccgag	ctgcagagga	caggtttctg	gaaggcacag	catcatgggt	77040
ggagggactt	ggagcaagg	ccttagcccc	gggaccagt	aatgtgtgcc	cttataggga	77100
aagggggtct	gtgcagaagg	aagtttagct	aaaatcatga	agtgagaggg	ctccccggga	77160
ttaaaggggt	gagcccta	gtaatcacaa	gtgtccttct	aggaggttgg	cagagggaga	77220
ctgacataga	cagaagccag	gtgaggtggg	aagcggaggc	agaggccgag	agagcagacg	77280
ctacgccctg	gccctgaaga	cggaggagga	gccgagagct	cagggatgga	gagactggag	77340
gaggcagggg	agttctcccc	gcaagcctgg	agggagcatg	gcctccagca	ccccagacc	77400
ttggccctgc	aggattcacc	tggacctgtg	gtataaatgg	tgtttaagcc	actgggctgt	77460
gcaaattgtc	atagcagcca	tggcgcatte	ctagaggggg	ccctgggtgg	gaccagcag	77520
gcagcgacgg	ggccctcaca	agcctgtgag	ccactcagag	ccgcgagagt	ggctaggctt	77580
ggtgaggtgc	aggccacggg	cacctccact	aaggcagcct	tagggcccac	acttctctct	77640
tctctctctc	tctctctata	tctctccctc	cctccttccc	tccctcccgc	tctcttgggt	77700
ggacagctct	ccatcatccc	cctggacatg	accacctccc	aaggccgagc	tggggcgctt	77760
tgctcgaggt	gagcactgac	atcctggggg	tgtgaggggc	acctgcccag	cggccccgtg	77820
tgcaggatgg	gcggtgggcc	ctagctggca	ctgggcata	ggccccgctg	gtgctcgag	77880
gctgcagctt	ttctgggggt	gctgggtatc	gtgaagcct	ccagagtctg	ggcctgggat	77940
ccctgcagtg	ctggctgagg	acaggcgggg	ctgggcagtg	agggcactgg	gtcactatca	78000
ccaccacagg	tttattactt	cactaggtgg	gacctggcac	ccctgccttc	ctgacaccct	78060
ggaatccctg	cctcctccta	cagcccccaa	gcccatctcc	ctcagagcct	ccagagacag	78120
acctggggag	gcattttctt	tgccccagc	agaagccggg	gaggccggga	aggcacagt	78180
ggtctaaagg	agaggatccc	aggactgcct	gaggggtgac	tccgacgagg	caagcataga	78240
gcccactgag	aagcgggggt	ggagccccac	cagggatggg	ctagttcctc	atgaaggacc	78300
aggaccaggg	aaggacaagg	gggctgtgtg	gggcagggtc	tgtatgccc	gagtcctgt	78360
gagcctggcc	cagacctgcc	tctctctttt	ctcattgggt	cccacaggte	cgtgggtggt	78420
gccgtatcgg	gaggccccat	ggtggcaggg	tggggacacc	tggtatacgt	cgcaggtgt	78480
gtccaatagg	ctcatgctca	caccttctcc	tggcactggg	gcaaagcctg	agcaccaggg	78540
cactgaagtg	agggcaaggc	ctcggggccc	cacaggatgg	ccgaggagac	agctgcaggg	78600
cgcttgggac	ccctgggtct	aggaggtaga	aggatacagc	ctgaaaaccc	acaccacaag	78660
ctcaccggcc	agtgcaggcc	cacagagctc	gaggaggcag	ccctgagcct	cccaggggaga	78720
gatgtctctg	gcacgcccgc	acaggccctg	ggttacaaac	cctagggcaca	gccagggaga	78780
ggcccaggcc	ccagtccagc	aaggggttgc	aggaagcaag	aggtccccgg	ccacagcatg	78840
agataagccc	atcaagccag	ggccaggtgg	gcaatgggag	gcaggcaggg	cttgggggtg	78900

agtcacctgct	gcagcgccgt	ccactgtcga	ccggaggagt	ttcttccctg	tgcgaggatcc	78960
acggggcctcc	tgtgagtgtg	tgcattgggca	caagtgtgtg	tgtggctctg	ctgtgtgtct	79020
gtacacacat	atgttttggg	tttttttgtg	tctcagacca	cagagtctgc	ccctccacc	79080
aaagcccagg	cagaaggatg	aaccacgcc	cctggggccc	aggcctcagc	agcctctgcg	79140
ggatcattgt	tcccagttgt	cacttgccct	tgccacagcc	ctatttctcc	acaattccct	79200
aaagtcctca	acatgcattt	aaggcacaaa	ggtgaaactg	cccagaaaaca	tctgactccg	79260
ccgtggaacc	caggagcaag	ctgggttagc	taaggagcgg	ggccgttggc	agaggctggg	79320
gatccaggct	gaactttgga	ggaggcatgt	ccagcatgg	gctcctgact	atgtcctcct	79380
gggacaaacc	caaaccgcct	ctttgaatat	gggagggact	ttgctggccc	cggccctgac	79440
cgcagcactt	ggaaactgag	gagtggtcgc	ctcctccgtg	tcacagctgc	ccgttcacca	79500
tcatagaagc	aactctgtca	cctccatggg	ccctctgtg	gctgctgcct	gggtccaagc	79560
tgagcccagc	tgcccaggcc	cagaaggaaa	gcccaggcca	ggtgcccagc	acagaggcag	79620
tcacataccc	cggggagagc	cacagcaagc	agccaatatt	gcccaggaga	ggagtagctg	79680
acaaggcaga	acgtgagctg	ccatcggtc	gagaggcttt	gctggctcct	ctggggctct	79740
ggacatgacc	aggaggagcg	agggagaag	tcgcatggtg	gtcccatcct	gggtggggcc	79800
tgatggcagc	tggccaccgc	tcccagagt	gcagccagat	gccagcgcca	ttcccacagt	79860
cacatcattg	gtcacagaat	gcaggacata	gagtgtcttc	tttccatcac	agtgtgtctc	79920
agacccatag	cctagggtag	acctggaaga	ttcaatgtcc	acacccgggg	ctggagcgta	79980
gccatgagcc	acgccccctg	cccgtgcatg	gaaagccagc	ccaagctctg	ctccatccct	80040
agccaaagtc	agtgtccttt	ccccctctcc	caagtgagct	ctagccacct	gctaccctg	80100
ccatctgagc	atgacagcct	tcattccatt	ggaactgggc	tctgccacca	gcaggcttgc	80160
agtcctgggc	agactccgtc	acctctctat	gctccagcct	ttccatctgc	acaggaggaa	80220
gatgatgatg	gtggtgatga	tgatggcgat	ggtttccttt	tgcatctgag	gcaaggacta	80280
attgagatga	tacacatcag	gcactgggta	tggtgctggt	ccttcttgag	cactcaatct	80340
atgtgagctg	tcttgtgaa	atgggtgtca	ccacatttcc	ccacgcagaa	catcctttgt	80400
ctgccatact	tgaacgtct	gccccaatac	taacagctcc	tcattggaaga	tgtgcacacc	80460
caccacacct	catactccca	aaggtgcccc	tgctttatca	agccaaagtc	cagccaggaa	80520
ctttacagca	gcattccctt	ccctctccaa	gcaccaagga	gcaaggcaaa	gcactacatc	80580
ttccatctgg	aggcaatgcc	acctcttct	cccattttca	ctgccatccc	taagaggcag	80640
tgttcccca	aaaggttcca	tagcagcctg	cctacagcaa	ctctgttccac	acgagtttca	80700
gcactccttg	agtggctccc	ctgccatgct	tggtctcttc	attcaccctc	ttctcctgct	80760
ccccgtgaca	ggcatagatt	ctgagtgatc	tggtacacatt	gctttgttta	ataacattac	80820
agcttctgtg	ctgaaaaaga	tacagcagat	agagaaggca	attgttgaac	acaaaatagt	80880
gacagcagag	atgacggcaa	ggtggcattt	ttcttttcta	gcaataaaac	ttaaagctga	80940
ctcaaggaga	aatggaaatc	ataattggaa	cagtaatcct	caagaaagca	ttaagattat	81000
taaataaattg	ccctcacaga	tgacttcagg	ccaagatggc	tttatgggtg	aagtttagac	81060
tttcacaaaa	ctaatacagt	cccataagaa	ctgtccagag	atttgaggga	acatgggaaa	81120
gtctattaaa	gggatcacaa	ttcacagtcc	ccagagtaaa	acatgggcta	acttgcattt	81180
tggcaaagag	ccaaatgtta	taaattgacat	cctagaaggc	caaattctgt	ccatctcgtt	81240
gaacaaggac	ttacaccagg	aatttagaac	tatttatagc	tcattcccacc	actcaggcca	81300
atgatgacct	atgatcatct	caccagaaat	ggaaagactc	agatgattaa	tagagtctca	81360
atttctctga	gacatctaag	agcccagccc	aagcccagac	ccaggagggc	accagcctc	81420
ggacagagaa	cactgatatc	acaccagccc	tccagaggga	agcagagact	ccttcaagct	81480
ctggaaacac	aggcccagac	agctgcccac	agttgggcag	gcttcaactg	aaacccaaat	81540
catgaagcta	ggtaacacct	ttacagattc	tttacattta	aaaatcatca	aaacaagagt	81600
aaataataaaa	ctcaaataat	attaatctaa	tatgtaaaag	tcttgtacca	ttattatgca	81660
aacaacatac	ataagctaata	aagaaaaaga	acaaatccct	taagaaatcg	gcaaaaagga	81720
tataacacaa	tttctaaaaag	aaaacaaatg	gctagcacac	ataaggaaaa	cactttgtga	81780
acagacattc	ttcagaacat	tattttataat	tataaaatag	ttgaaagcaa	gatagtgcct	81840
gaagaaatta	tgggtgcatc	attagtggga	ctattctgca	aacattccca	attatacttg	81900
tcacatatct	gtgataacgt	gacagccagc	attcatgggg	tgacctcatt	tggtaaaagg	81960
gtgcaaagct	caacacgcac	tgtgagatga	ctgtggtgta	aaattagtgg	gattattccg	82020
caaacattcc	caattatact	taccgcatat	ctgtgataaac	atgacagcat	tcttgggggtg	82080
acctcatttg	gtaaaagggt	gcaaagctca	acacgcattg	tgagatgact	ggtgtaaata	82140
caaagaccac	actgtgaaaa	ggagtccatc	aattaatcga	tgcttacctt	cagttttggg	82200
ctaattttta	aagtatgcta	taagcatatg	ctcctgttat	aacagaatgg	agggattatg	82260
agagatgatg	caggtgtgtc	ctgggcctcc	cctggcccac	tgggcccctag	agatgccttc	82320
ccaggcatcg	ctgtcagggc	ttccctcaga	gggagtcctg	tattgacctc	accaccaagg	82380

tctggagcag	gggatacetta	gatattgggtt	ggggttatct	caccttaggt	ctgaatatgg	82440
ggttgcttta	gactgttttg	tgtgtttaga	atagaataacc	caagactggg	aaattttatac	82500
tgaacggaaa	tttattttctc	acagttctag	aggtcttgaa	gtccaagagc	acaggtgcca	82560
gagcaagtcc	aagagcaagg	gaaagtccaa	agcaagtcca	ggagcatctg	gcgaggacct	82620
tcttgctgtg	tcatcacatg	gcggaaggca	agaaagagag	caagaggggg	ccgaactcac	82680
cctttttataa	cagcaccaat	cccacccatg	aggtggggac	cttatgacct	aatcactctt	82740
catactgtta	caatggcaat	gaaatttcaa	catgagtttt	ggaggagaga	agcattcaaa	82800
ccacagcaag	ggtgctccta	cctcctctct	cagggcacct	gcagaaagag	ctgcaactgc	82860
acgtccttcc	tccgtccate	ctccatccct	tcccaatgtc	cgtgcatatc	ctgtgaccca	82920
ggaggtctgg	catagggggg	gtcctctgct	taggtctgag	gccctgtctg	aagaggggta	82980
ggtgaggagg	ccatctgatg	gtctggggcca	agacagtcac	aggacgcac	atztatcatc	83040
aaggaggctg	aggggttgagt	ctccaggctc	agggaaactcc	ccacaaagtg	ggaacctctg	83100
ccagctccac	acagcctctg	ctgggggacc	ctgctctggt	gcagagcctg	gggacaggtc	83160
ttgagctcag	ccagagtctg	cctccctgtc	atttaggaac	taaaccaagc	ggcaggatgc	83220
tggagcccag	ccccatctg	accttacagg	gccaaaggctg	gggcccctggg	ttcccctcaa	83280
ggcgcagcag	gactggagcc	ccaggcagtg	caggagtggc	caaagctggg	gcttccctcca	83340
gagcccccaa	gcatcacggc	accaagaagg	gtaggaccct	ggcctgagga	attggcacca	83400
aagccccaga	aactacccctg	gacaccatgg	agagaggcct	ggaggggaag	caccaggcac	83460
tgcctccctc	tctgatccca	cctgagggtg	ctgccaagcc	cagagagccg	ctctgatgtc	83520
ccccagccct	gcagcccagg	gatacctgta	ctgtgcccct	gggggacccc	tggccagctc	83580
gtgcaaagaa	gtcaccaccc	tacactcaga	gacagtgggg	gtcctcgtec	cacatcctca	83640
gagcatggcc	cggctgctgc	agggatggtc	tcttggtcct	cagagcatgg	cccggctgct	83700
gcagggatgg	tctcctgggtc	ctcagagcat	ggcccagctg	ctgcagggat	ggtctcctgg	83760
aggcccccca	gtgctctatt	gtcagggtc	cctccacccc	cccgacccaa	gagagagcca	83820
gaccccagca	aggcttccag	tggcttcagg	tcacaccct	aggctgaccc	cagccccatt	83880
aacacctgcc	tgagaaagct	ccacgcacca	gaactgaccg	tctgctccaa	ctcttgacct	83940
cccgtttctca	gggcgtctgc	tgaaaaggct	gcaactgcac	atccttccctc	cgtccgttcc	84000
cgatgtccgt	gtgtctcctg	tggccaggaa	ggtctttctc	gggacctgag	agccgctccc	84060
tgaagtgtcc	ccattgggaa	ggatggggcc	tgtgtctcca	ggctctggga	ggacagaatc	84120
ctgacctcaa	cagtggccgg	cacggacaca	actggcccca	tcccggggac	gctgaccagc	84180
gctgggcaac	ttttcccttc	cccagcagct	gagccccgag	cacctccct	gctcccctac	84240
cacctccctt	tacaaggctg	tggcctctgc	acagatgata	atggagcttg	gctcattccc	84300
ctagagtccg	tagggagtta	aggacaaaac	tcagtttctc	ccacctgaac	tcaagtctgc	84360
ctatgtttac	ctaatacacac	ctgggtggaca	gtttggacaa	acttgacac	tcagagacac	84420
agacacttct	agaaatcatt	atctccctgc	ccgggggacc	ccactccagc	agaagtctgc	84480
taggcactgg	cctgggcct	cctgctgtcc	taggaggctg	ctgacctcct	gcctggctcc	84540
tgtccccagg	tcagagtca	gagcagactc	cagggacgct	gcaggctagg	aagccgcccc	84600
ctccaggcca	gggtctagtg	caggtgccca	ggacaagaaa	gattgtgaat	gcaggaatga	84660
ctggggccaca	ccctcccggt	gcagccccc	tcttgccctg	caccccacag	cccagccccc	84720
cgtgctggat	gccccccac	agcagagggtg	ctgttctgtg	atccctggg	aaagacgccc	84780
tcaacctcca	ccctgtccca	cggcccaagg	aaagacaagac	acaggccctc	tcttcacagt	84840
ctccccacct	ggctcctgct	gggacctca	agggtgtgaa	agggaggatg	gttgtctggg	84900
tggcccttag	gagcccagat	cttcaactcta	cagaccccaa	cccaagcacc	cccttctgca	84960
ggggccagct	catccccctc	ctcctccctc	tgtctcctc	tctgctcctc	tacgggaaat	85020
ccgggactca	gcagtaaccc	tcagggaagca	ggggccaggc	gccgtttaat	aggaggcttc	85080
ctcacaatga	aactttttaga	aagccttgac	tacaatgatg	accttggtgt	ggctgtgaac	85140
actgtcagct	cccacagctg	ctgcagcaaa	aaatgtccat	agacagggtg	ggggcccggg	85200
gtcgtctgct	gtcctgctca	gcccacagca	cgcattggagg	atctgagggtg	ccacacctga	85260
cggccaggcc	agaacatgcc	tccctccagg	gtgacctgcc	atgtcctgca	ttgtctggagg	85320
gacaggggca	gcctatgagg	atctggggcc	aggagatgaa	tctattaac	ccagaggaaa	85380
actaacagga	cccaagcacc	ctcccgttg	aagctgacct	gcccagaggg	gctggggccc	85440
accccacaca	ccggggcgga	atgtgtacag	gcccgggtct	ctgtgggtgt	tccgctaact	85500
ggggctccca	gtgctcacc	cacaactaaa	gcgagcccca	gcctccagag	cccccgagg	85560
agatgcgcc	cacaagccca	gccccatcc	aggaggcccc	agagctcagg	gcgccggggc	85620
agattctgaa	cagccccgag	tcacgggtggg	tacaactgga	acgaccaccg	tgagaaaaac	85680
tgtgtccaaa	actgtctcct	ggcccctgct	ggaggccgcg	ccagagaggg	gagcagccgc	85740
ccgaacctta	ggtcctgctc	agctcacacg	accccagca	cccagagcac	aacggagtcc	85800
ccattgaatg	gtgaggacgg	ggaccagggc	tccaggggtg	catggaaggg	gctggacccc	85860

ES 2 759 617 T3

atcctactgc	tatgggccca	gtgctcctgg	ccagaactga	ccctaccacc	gacaagagtc	85920
cctcagggaa	acgggggtca	ctggcacctc	ccagcatcaa	ccccaggcag	cacaggcata	85980
aacccacat	ccagagccga	ctccaggagc	agagacaccc	cagtaccctg	ggggacaccg	86040
accctgatga	ctccccactg	gaatccaccc	cagagtccac	caggacccaa	gaccccgccc	86100
ctgtctctgt	ccctcactca	ggacctgctg	cggggcgggc	catgagacca	gactcgggct	86160
tagggaacac	cactgtggcc	ccaacctcga	ccaggccaca	ggcccttctt	tcctgccctg	86220
cggcagcaca	gactttgggg	tctgtgcaga	gaggaaacac	agaggcccca	ggctgagggt	86280
gtgggggtgg	aagaccccca	ggagggtggc	cacttccctt	cctcccagct	ggaacccacc	86340
atgaccttct	taagataggg	gtgtcatccg	aggcaggctc	tcctatggagc	tccttccagg	86400
ctcctccccg	gtcctcacta	ggcctcagtc	cgggtcgagg	gaatgcagcc	accacaggca	86460
caccaggcag	cccagaccca	gccagcctgc	agtgcctcaag	cccacattct	ggagcagagc	86520
aggctgtgtc	tgggagagtc	tgggctcccc	accgcccccc	cgcacacccc	accacccctt	86580
gtccaggccc	tatgcaggag	ggtcagagcc	ccccatgggg	tatggactta	gggtctcact	86640
cacgtggctc	ccctcctggg	tgaaggggtc	tcctgcccag	atccccacag	cagagctggg	86700
caaaggtgga	ggcagtggcc	ccagggccac	cctgacctgg	accctcaggc	tcctctagcc	86760
ctggctgccc	tgtgttccct	gggaggcctg	gactccacca	gaccacaggt	ccagggcacc	86820
gcccataagg	gctgcccaca	ctcagttcac	aggaagaaga	taagctccag	accccccaag	86880
ctgggacctg	ccttcctgcc	accgcttgta	gtccagagcc	tcctgtgcct	ccccgaccac	86940
ttacacacgg	gccaggggagc	tgttccacaa	agatcaaccc	caaaccggga	ccgcttgcca	87000
ctcggggcgc	tgcacttcc	ctctccattt	gttcccagca	cctctgtgct	ccctccctcc	87060
tcctccttcc	aggggaacag	cctgtgcagc	ccctccctgc	accccacacc	ctggggaggc	87120
ccaaccttgc	ctccagccct	ttctcccccg	ctgctcttcc	tgcccattca	gacaacctgc	87180
gggtcccatc	cctgcagcct	acaccttggt	ctccacccag	acccctgtct	ctccctccag	87240
acacccctcc	caggccaacc	ctgcacatgc	aggccctccc	cttttctgct	gccagagcct	87300
cagttttctac	cctctgtgcc	taccccttgc	ctcctcctgc	ccacaactcg	agctcttctt	87360
ctcctggggc	ccttgagcca	tggcactgac	cgtgcactcc	cacccccaca	ctgcccctgc	87420
cctcaccttc	ctcctggaca	ctctgacccc	gtcccccctt	tggaccacag	cctgggtattt	87480
ccaggacaaa	ggctcaccca	agtcttcccc	atgcaggccc	ttgcccctac	tgcccgggta	87540
cacggcagcc	tcctgtgcac	agaagcaggg	agctcagccc	ttccacaggc	agaaggcact	87600
gaaagaaatc	ggcctccagc	accctgatgc	acgtccgcct	gtgtctctca	ctgcccgcac	87660
ctgcaggggag	gtcgggcact	cctgttaaag	acgagggatc	caggcagcaa	catcatggga	87720
gaatgcaggg	ctcccagaca	gccagccct	ctgcagggcc	ttctctggga	agagacctgc	87780
agccaccact	gaacagccac	ggagcccgt	ggatagtaac	tgagtcagtg	accgacctgg	87840
agggcagggg	agcagtgaac	cggagcccag	accataggga	cagagaccag	ccgctgacat	87900
cccagagccc	tactggcg	cccagaaaca	ccgcgtggaa	acagaacaga	cccacattcc	87960
cacctggaac	agggcagaca	ctgctgagcc	cccagcacca	ggcctgagaa	acaccaggca	88020
acggcatcag	agggggctcc	tgagaaagaa	aggaggggag	gtctccttca	ccagcaagta	88080
cttcccttga	ccaaaaacag	ggtccacgca	actccccag	gacaaaaggag	gagccccctg	88140
tacagcactg	ggctcagagt	cctctccccc	acaccctgag	tttcagacaa	aaacccccctg	88200
gaaatcatag	tatcagcagg	agaactagcc	agagacagca	agaggggact	cagtgactcc	88260
cgcggggaca	ggaggatttt	gtgggggctc	gtgtcactgt	gaggatattg	tagtagtacc	88320
agctgctata	cccacagtga	cacagcccca	ttcccaaagc	cctgctgtaa	acgcttccac	88380
ttctggagct	gaggggctgg	ggggagcgtc	tgggaagtag	ggcctagggg	tggccatcaa	88440
tgccccaaac	gcaccagact	cccccccaga	catcacccca	ctggccagtg	agcagagtaa	88500
acagaaaatg	agaagcagct	gggaagcttg	cacaggcccc	aaggaaagag	ctttggcggg	88560
tgtgcaagag	gggatgcggg	cagagcctga	gcagggcctt	ttgctgtttc	tgctttctctg	88620
tgcatatagt	tcataaaact	ggtgttcaag	atcgatggct	gggagtgagc	ccaggaggac	88680
agtgtgggaa	gggcacaggg	aaggagaagc	agccgctatc	ctacactgtc	atctttcaag	88740
agtttgccct	gtgcccacaa	tgtgtcatca	tgggatgctt	aacagctgat	gtagacacag	88800
ctaaagagag	aatcagtga	atggatttgc	agcacagatc	tgaataaatt	ctccagaatg	88860
tggagccaca	cagaagcaag	cacaaggaaa	gtgcctgatg	caagggcaaa	gtacagtgtg	88920
taccttcagg	ctgggcacag	acactctgaa	aagccttggc	aggaactccc	tggcaacaaag	88980
cagagccctg	caggcaatgc	cagctccaga	ggcctccctg	agagcctcat	ggcacaagat	89040
gtgcacaaca	ggtgtttctc	atagccccaa	actgagaatg	aagcaaacag	ccatctgaag	89100
gaaaacaggc	aaataaacga	tggcaggttc	atgaaatgca	aaaccagaca	gccagaagga	89160
caacagttag	ggttacagg	gactctgtgg	ttgagttcat	gacaatgctg	agtaatttga	89220
gtaacaaagg	aaagtccaaa	aaatactttc	aatgtgattt	cttctaaata	aaattttacag	89280
ccggcaaaat	gaactatctt	cttaagggat	aaactttcca	ctaggaaaac	tataaggaaa	89340

atcaagaaaa	ggatgatcac	ataaacacag	tggtcgttac	ttctactggg	gaaggaagag	89400
ggtatgaact	gagacacaca	gggttggcaa	gtctcctaac	aagaacagaa	caaatacatt	89460
acagtacctt	gaaaacagca	gttaaaattc	ttaattgcaa	gaagaggaaa	atgcacacag	89520
ctgtgttttag	aaaattctca	gtccagcact	gttcataata	gcaaagacat	taacccaggt	89580
tggataaata	aacgatgaca	caggcaattg	cacaatgata	cagacataca	ttcagtatat	89640
gagacattga	tgatgtatcc	ccaaagaaat	gactttaaag	agaaaaggcc	tgatatgttg	89700
tggcactcac	ctccctgggc	atccccggac	aggctgcagg	cacactgtgt	ggcagggcag	89760
gctggtacct	gctggcagct	cctggggcct	gatgtggagc	aggcacagag	ccgtatcccc	89820
ccgaggacat	atacccccaa	ggacgggcaca	gttgggtacat	tccggagaca	agcaactcag	89880
ccacactccc	aggccagagc	ccgagaggga	cgcccatgca	cagggaggca	gagcccagct	89940
cctccacagc	cagcagcacc	cgtgcagggg	ccgccatctg	gcaggcacag	agcatgggct	90000
gggaggaggg	gcagggcacac	caggcagggt	tggcaccaac	tgaaaattac	agaagtctca	90060
tacatctacc	tcagccttgc	ctgacctggg	cctcacctga	cctggacctc	acctggcctg	90120
gacctcacct	ggcctagacc	tcacctcttg	gcttcacctg	agctcggcct	cacctgactt	90180
ggaccttgcc	tgtcctgagc	tcacatgac	tgggcctcac	ctgacctggg	tttcacctga	90240
cctgggcttc	acctgacctg	ggcctcatct	gacctgggct	tcactggcct	ggacctcacc	90300
tggcctgggc	ttcacctggc	ctcaggcctc	atctgcacct	gctccaggct	ttgctggaac	90360
ctcagtagca	ctgaggctgc	aggggctcat	ccagggttgc	agaatgactc	tagaacctcc	90420
cacatctcag	ctttctgggt	ggaggcacct	ggtggcccag	ggaatataaa	aagcctgaat	90480
gatgcctgcg	tgatctgggg	gcaatttata	aacccaaaag	gacatggcca	tgcagcgggt	90540
agggacaata	cagacagata	tcagcctgaa	atggagcctc	agggcacagg	tgggcacgga	90600
cactgtccac	ctaagccagg	ggcagaccctg	agtgtccccg	cagtagacct	gaggcgcctg	90660
ggcccacagc	ctccccctgg	tgccttgcta	cctcctcagg	tcagccctgg	acatccccgg	90720
tttccccagg	cctggcggta	ggtttggggg	gaggtctgtg	tcactgtggt	attacgattt	90780
ttggagtggt	tattataccc	acagtgtcac	agagtccatc	aaaaacccat	ccctgggaac	90840
cttctgccc	agccctccct	gtggggcacc	gcccgtgcc	atgttaggat	tttgactgag	90900
gacacagcac	catgggtatg	gtggctaccg	cagcagtgca	gcccgtgacc	caaacacaca	90960
gggcagcagg	cacaacagac	aagcccacaa	gtgaccaccc	tgagctcctg	cctgccagcc	91020
ctggagacca	tgaacagat	ggccaggatt	atcccatagg	tcagccagac	ctcagtccaa	91080
caggtctgca	tcgctgctgc	cctccaatac	cagtcccgat	ggggacaggg	ctggcccaca	91140
ttaccatttg	ctgccatccg	gccaacagtc	ccagaagccc	ctccctcaag	ctggggccac	91200
atgtgtggag	cctgagagcc	ccccatgtct	atggggggcc	accaggaagg	tggggctggc	91260
cctgtgcact	gtccctgccc	ctgtggtccc	tggcctgcct	ggccctgaca	cctgggcctc	91320
tcctgggtca	tttccaagac	agaagacatt	cccaggacag	ctggagctgg	gagtcacatc	91380
tcctgcctgg	ccgtcctgag	tcctgcccct	ttccaaacct	cacccgggaa	gccaacagag	91440
gaatcacctc	ccacaggcag	agacaaagac	cttcagaaa	tctctgtctc	tctccccagt	91500
gggcacccctc	ttccagggca	gtcctcagtg	atatacacagt	gggaacccac	atctggatcg	91560
ggactgcccc	cagaacacaa	gatggcccac	agggacagcc	ccacagccca	gcccttccca	91620
gacccctaaa	aggcgtccca	ccccctgcat	ctgccccagg	gctcaaaactc	caggaggact	91680
gactcctgca	cacccctcctg	ccagacatca	cctcagcccc	tcctggaagg	gacaggagcg	91740
cgcaagggtg	agtcagaccc	tcctgcccct	gatggcaggc	ggagaagatt	cagaaaggtc	91800
tgagatcccc	aggacgcagc	accactgtca	atggggggcc	cagacgcctg	gaccaggccc	91860
tgcgtgggaa	aggcctctgg	gcacactcag	gggctttttg	tgaagggtcc	tcctactgtg	91920
tgactacagt	aactaccaca	gtgatgaacc	cagcagcaaa	aactgaccgg	actcccaagg	91980
tttatgcaca	cttctccgct	cagagctctc	caggatcaga	agagccgggc	ccaagggttt	92040
ctgccagac	cctcggcctc	tagggacatc	ttggccatga	cagcccatgg	gctggtgccc	92100
cacacatcgt	ctgccttcaa	acaaggcctt	cagagggtc	tgaggtgacc	tcactgatga	92160
ccacagggtg	cctggccccc	tccccaccag	ctgcaccaga	ccccgtcatg	acagatgccc	92220
cgattccaac	agccaattcc	tggggccagg	aatcgctgta	gacaccagcc	tccttccaac	92280
acctcctgcc	aattgcctgg	attcccaccc	cggttggaat	caagaggaca	gcacccccca	92340
ggctcccaac	aggcaggact	cccacacctc	cctctgagag	gcccgtgtgt	tcctgtaggc	92400
caggtccagc	acagtcccc	tcactgccca	gcctgctgta	gcctgctgta	gacgtcccca	92460
cctggaaaat	accactcatg	gagccccccag	ccccagggtac	agctgtagag	agagtctctg	92520
aggcccttaa	gaagtagcca	tgcaccagttc	tgcggggacc	ctcggccagg	ctgacaggag	92580
tggacgctgg	agctgggccc	atactgggccc	acataggagc	tcaccagtga	gggcaggaga	92640
gcacatgccg	gggagcacc	agcctcctgc	tgaccagagg	cccgtcccag	agcccaggag	92700
gctgcagagg	cctctccagg	gggacactgt	gcattgtctg	tccttgagca	gccccccacg	92760
tccccagtc	tgggggcccc	tggcacagct	gtctggaccc	tctctattcc	ctgggaagct	92820

```

cctcctgaca gccccgcctc cagttccagg tgtggttatt gtcagggggg gtcagactgt 92880
ggtggatata gctatggtta ccacagtggg gctgccata gcagcaacca ggccaagtag 92940
acaggccccc gctgtgcagc cccaggcctc cagctcacct gcttctcctg gggctctcaa 93000
ggctgctgtt ttctgcactc tccccctgtt ggggaggggt cctcagtggt gagatctgtt 93060
ctcaacatcc caccggcctca ttcttgcaag gaaggccaat ggatgggcaa cctcacatgc 93120
cgcggtctaa ataggggtggg cagcctggcg gggacaggac atcctgctgg ggtatctgtc 93180
actgtgccta gtgggggcaact ggctcccaaa caacgcagtc cttgccaaaa tccccacggc 93240
ctcccccgct aggggctggc ctgatctcct gcagtcctag gaggtgctg acctccagaa 93300
tggctccgtc cccagttcca gggcgagagc agatcccagg ccggctgcag actgggaggc 93360
caccctctcc ttcccagggt tcaactgcag tgacaggggc aggaatggc ctgaacacag 93420
ggataaccgg gccatcccc cccacagatcc acccctcct gctctgtacc cgcaccccc 93480
caggccagcc catgacatcc gacaacccca caccagagtc actgcccggg gctgccctag 93540
ggaggacccc tcagccccc cctgtctag aggactgggg aggacaggac acgcccctct 93600
cttatgggtc cccacctgg ctctggctgg gaccttggg gtgtggacag aaaggacgt 93660
tgcttgattg gccccagga gcccagaact tctctccagg gacccacgac cgagcaccac 93720
cttaccaggg acccagccct gcccctcctc cctctgctc tctctcacc accccatggg 93780
aatccagaat ccccaggaag ccatcaggaa gggctgaggg aggaagtggg gccactgcac 93840
caccaggcag gaggtctctgt ctttgtgaac ccagggaggt gccagcctcc tagagggtat 93900
ggtccaccct gcctatggct cccacagtgg caggctgcag ggaaggacca gggacgggtg 93960
gggggagggc tcaggggccc ggggtgctc catcttggat gagcctatct ctctaccca 94020
cggactcgcc caccctcctc tcacctggc cacagctgt acacaccatc ctaagtccca 94080
cctacaccag agccggcaca gccagtgcag acagagcgtg ggggtgcagg gggcggactg 94140
ggcagcttcg gggaggggagg aatggaggaa ggggagttca gtgaaggagg cccctcccc 94200
tgggtccagg atcctcctct gggaccccc gatcccatcc cctccaggct ctgggaggag 94260
aagcaggatg ggagaatctg tgggggaccc tctcacagt gaatacctcc acagcggctc 94320
aggccagata caaaagcccc tcagtgcagc ctccactgca gtgctggggc tgggggcagc 94380
cgctcccaca caggatgaac ccagcaccac gaggatgtcc tgccaggggg agctcagagc 94440
catgaaggag caggatatgg gacccccgat acaggcacag acctcagctc cattcaggac 94500
tgccacgtcc tgccctggga ggaacccctt tctctagtc ctgcaggcca ggaggcagct 94560
gactcctgac ttggagcctt attccagaca ccagacagag gggcaggccc cccagaacca 94620
gggatgagga cgccccgtca aggccagaaa agaccaagtt gcgctgagcc cagcaaggga 94680
aggtcccca acaaaccagg aagtttctga aggtgtctgt gtcacagtgg gtcacagtgg 94740
ctcgtcccac agtgacactc gccaggccag aaaccccatc ccaagtcagc ggaatgcaga 94800
gagagcaggg aggcacatgt taggatctga ggcgcacct gacacccagg ccagcagacg 94860
tctcctgtcc accgcaacct gccatgtcct gcatttctgg aagaacaagg gcaggctgaa 94920
gggggtccag gaccaggaga tgggtccgct ctaccagag aaggagccag gcaggacaca 94980
agccccctcc ccattgaggc tgacctgccc agagggtcct gggccacccc aacacaccgg 95040
ggcggaatgt gtgcaggcct cggctctctgt ggggtgtccg ctagctgggg ctcacagtgc 95100
tcaccccaca cctaaaacga gccacagcct ccggagcccc tgaaggagac cccgccaca 95160
agcccagccc ccacccagga gggcccagag cacaggggcg cccgtcggat tctgaacagc 95220
cccagtcac agtgggtata actggaacta ccactgtgag aaaagcttcg tccaaaacgg 95280
tctcctggcc acagtcggag gcccgcag agagggagag agccacccc aacctatgtt 95340
ctgcgggtc ccatgacccc gtgcacctgg agcccacagg tgtcccaact ggatgggagg 95400
acaagggccg ggggtccgg cgggtcgggg caggggcttg atggcttct tctgccgtgg 95460
ccccattgcc cctggctgga gttgacctt ctgacaagt tctcagaga gtcagggatc 95520
agtggcacct cccaacatca accccacgca gccaggcac aaacccaca tccagggcca 95580
actccaggaa cagagacacc ccaatacct gggggacccc gacctgatg actccgtcc 95640
catctctgtc cctcacttgg ggctgctgc gggcgagca cttgggagca aactcaggct 95700
taggggacac cactgtgggc ctgacctga gcaggccaca gaccttccc tctgccctg 95760
gtgcagcaca gactttgggg tctgggcagg gaggaacttc tggcaggtea ccaagcacag 95820
agccccaggg ctgagggtgg cccaggggga accccagcag gtggcccaact accttctc 95880
ccagctggac cccatgtctt ccccaagata ggggtgccat ccaaggcagg tctccatgg 95940
agccccctc agcctcctct ccagacccc ctgggctca gtcccaactc taggaatgca 96000
gccaccaggg gcacaccagg cagcccaggc ccagccacc tgcagtgcac aagccacac 96060
cctggaggag agcagggtgc gtctgggagg ggtggggctc cccaccccca ccccccctg 96120
cacacccac ccaccttgc ccggggcccc tgaggaggg tcagagcccc catgggatat 96180
ggacttaggg tctcactcac gcacctcccc tctgggaga aggggtctca tgcccagatc 96240
ccccagcag cgctggtcac aggtagaggc agtggcccca gggccacct gacctggccc 96300

```

```

ctcagggtcc tctageccctg gctgccctgc tgtccctggg aggcctgggc tccaccagac 96360
cacagggtcta gggcaccgcc cacactgggg ccgcccacac acagctcaca ggaagaagat 96420
aagctccaga cccccaggcc cgggacctgc cttgctgcta cgacttcctg cccagacct 96480
cgttgccctc ccccgccac ttacacacag gccaggaagc tgttcccaca cagaccaacc 96540
ccagacgggg accacctggc actcagggtca ctgccatttc cttctccatt cacttccaat 96600
gcctctgtgc ttctccctc ctccttccct cggggggagca ccctgtgcag ctcctccctg 96660
cagtccacac cctggggaga cccgacctg cagcccacac cctggggaga cctgacctc 96720
ctccagccct ttctccccc cgtctcttgc caccaccaa gacagccctg gggctcctgtc 96780
ctacagccc ccacctggt ctctacctag acctgtcttc ctccctctaa acacctctcc 96840
caggccaacc ctacacctgc aggcctccc ctccactgcc aaagacctc agtttctcct 96900
gcctgtgccc acccccgtgc tctcctgcc cacagctoga gcttctctc tcttagggcc 96960
cctgagggat ggcattgacc gtgccctgc accacacac tgcccatgcc ctcacattcc 97020
tctggccac tccagcccca ctccctctc aggcctggt ctgggtatttc tgggacaaag 97080
ccttacccaa gtcttccca tgcaggcctg ggccttacc ctactgccc ggttacaggg 97140
cagcctcctg tgcacagaag caggagctc agccttcca caggcagaag gcactgaaag 97200
aaatcggcct ccagcgcctt gacacacgtc tgctgtgtc tctactgcc cgcacctgca 97260
gggaggctcg gcactccctc taaagacgag gcatccaggc agcagcatca caggagaatg 97320
cagggtctacc agacatccca gtctctcac aggcctctcc tgggaagaga cctgaagacg 97380
ccagctcaac ggagtctaac accaaacctc cctggaggcc gatgggtagt aacggagtca 97440
ttgccagacc tggaggcagg ggagcagtga gcccgagccc acaccatagg gccagaggac 97500
agccactgac atcccaagcc actcactggt ggtcccacaa caccocatgg aaagaggaca 97560
gacccacagt cccacctgga ccagggcaga gctgtgtgag acccagcacc agaaccaacc 97620
aagaaacacc aggcaacagc atcagagggg gctctggcag aacagaggag gggaggctc 97680
cttaccagc aggcgtctcc cttgaccgaa gacaggatcc atgcaactcc cccaggacaa 97740
aggaggagcc cctgtttcag cactgggctc agagtctct ccaagacacc cagagtttca 97800
gacaaaaacc cctggaatg cacagtctca gcaggagagc cagccagagc cagcaagatg 97860
gggctcagtg acacccgcag ggacaggagg attttgtggg ggctcgtgtc actgtgagga 97920
tattgtacta atgggtgtat ctatacccac agtgacacag ccccatctcc aaagccctac 97980
tgcaaacgca ttccacttct ggggctgagg ggctggggga ggcctctggga aatagggctc 98040
aggggtgtcc atcaatgccc aaaacgcacc agactccct ccatacatca caccaccag 98100
ccagcgagca gagtaaacag aaaatgagaa gcaagctggg gaagcttgca caggcccaa 98160
ggaaagagct ttggcgggtg tgtaagaggg gatgcgggca gagcctgagc agggcctttt 98220
gctgtttctg ctttctgtg cagagagttc cataaactgg tgttcgagat caatggctgg 98280
gagtgagccc aggaggacag cgtgggaaga gcacagggaa ggaggagcag ccgtatcct 98340
acactgtcat ctttcgaaag tttgccttgt gccacactg ctgcatcatg ggatgcttaa 98400
cagctgatgt agacacagct aaagagagaa tcagtggagt ggatttgag cagagatctg 98460
aataaattct ccagaatgtg gagcagcaca gaagcaagca cacagaaagt gcctgatgca 98520
aggacaaagt tcagtgggca ccttcaggca ttgctgtctg gcacagacac tctgaaaagc 98580
cctggcagga actccctgtg acaaagcaga accctcaggc aatgccagcc ccagagccct 98640
cctgagagc ctcatgggca aagatgtgca caacagggtg ttctcatagc cccaaactga 98700
gagcaaagca aacgtccatc tgaaggagaa caggcaaata aacgatggca ggttcatgaa 98760
atgcaaacc agacagccac aagcacaaaa gatcagggtt ataagcgact ctggttgagt 98820
tcattgacaat gctgagtaat tggagtaaca agttaaactc caaaaaatac tttcaatgtg 98880
atctcttcta aataaaattt acacctgca aaatgaactg tcttcttaag ggatacattt 98940
ccagtttaga aaaccataaa gaaaaccaag aaaaggatga tcacataaac acagtgtgtg 99000
ttacttctgc tggggaagga agagggtatg aactgagata cacagggttg gcaagtctcc 99060
taacaagaac agaacgaata cattacagta ccttgaaaac agcagttaaa cttctaaatt 99120
gcaagaagag gaaaatgcac acagttgtgt ttagaaaatt ctactccag cactgttcat 99180
aatagcaaag acattaaccc aggtcggata aataagcgat gacacaggca attgcacaat 99240
gatacagaca tatatttagt atatgagaca tcgatgatgt atcccaaatt aaacgacttt 99300
aaagagataa agggctgatg tgtggtggca ttcacctccc tgggatcccc ggacaggttg 99360
cagcctcact gtgcagcagg gcaggcgggt acctgctggc agttcctggg ccctgatgtg 99420
gagcaagcgc agggccatct atcccgagg acggcacagt cagtgaattc cagagagaag 99480
caactcagcc acactcccca ggcagagccc gagagggagc cccacgcaca gggaggcaga 99540
gcccagcacc tccgcagcca gcaccacctg cgcacgggccc accaccttgc aggcacagag 99600
tgggtgctga gaggaggggc agggacacca ggcagggtga gcaaccagag aaaactgcag 99660
acgcctcaca catccacctc agcctccctt gacctggacc tcactggcct gggcctcact 99720
taacctgggc ttcacctgac cttggcctca cctgacttgg acctcgctg tcccaagctt 99780

```

tacctgacct	gggcctcaac	tcacctgaac	gtctcctgac	ctgggttttaa	cctgtcctgg	99840
aactcacctg	gccttggett	ccctgacct	ggacctcacc	tgacctgggc	ttcacctggc	99900
ctgggcctca	cctgacctgg	acctcatctg	gcctggacct	cacctggcct	ggacttcacc	99960
tggcctgggc	ttcacctgac	ctggacctca	cctggcctcg	ggcctcacct	gcacctgctc	100020
caggtcttgc	tggagcctga	gtagcactga	gggtgcagaa	gctcatccag	ggttggggaa	100080
tgactctaga	agtctccac	atctgacctt	tctgggtgga	ggcagctggt	ggccctggga	100140
atataaaaaat	ctccagaatg	atgactctgt	gatttgtggg	caacttatga	acccgaaagg	100200
acatggccat	ggggtgggta	gggacatagg	gacagatgcc	agcctgaggt	ggagcctcag	100260
gacacaggtg	ggcacggaca	ctatccacat	aagcgaggga	tagacccgag	tgtccccaca	100320
gcagacctga	gagcgctggg	cccacagcct	ccctcagag	ccctgctgcc	tcctccggtc	100380
agccctggac	atcccaggtt	tcccagggc	tggcggtagg	tttagaatga	ggtctgtgtc	100440
actgtggtat	tacgatatatt	tgactgggta	ttataaccac	agtgtcacag	agtccatcaa	100500
aaacccatgc	ctggaagctt	cccgccacag	ccctcccat	ggggccctgc	tgcctcctca	100560
ggtcagcccc	ggacatcccc	ggtttcccca	ggctggggcg	taggtttggg	gtgaggtctg	100620
tgtcactgtg	gtattactat	ggttcgggga	gttattataa	ccacagtgtc	acagagtcca	100680
tcaaaaaacc	atccctggga	gctcccgc	acagccctcc	ctgcagggga	ccggtacgtg	100740
ccatgttagg	atthttgatcg	aggagacagc	accatgggta	tgggtggctac	cacagcagtg	100800
cagcctgtga	cccaaaccgg	cagggcagca	ggcagcatgg	acaggcccg	gactgaccac	100860
gctgggctcc	agcctgccag	ccctggagat	catgaaacag	atggccaagg	tcaccctaca	100920
ggtcatccag	atctggctcc	gaggggtctg	catcgtctgt	gcctcccaa	cgccagtcca	100980
aatgggacag	ggacggcctc	acagcccat	ctgctgccat	caggccagcg	atcccagaag	101040
ccctccctc	aaggctgggc	acatgtgtgg	acactgagag	ccctcatatc	tgagtagggg	101100
caccaggagg	gaggggctgg	ccctgtgcac	tgtccctgcc	cctgtggtcc	ctggcctgcc	101160
tggccctgac	acctgagcct	ctcctgggtc	atttccaaga	cagaagacat	tcctggggac	101220
agccggagct	gggcgtcgtc	catcctgccc	ggcgtcctg	agtctgtctc	atttccagac	101280
ctcaccgggg	aagccaacag	aggactcgcc	tcccacattc	agagacaaag	aaccttccag	101340
aaatccctgc	ctctctcccc	agtggacacc	ctcttccagg	acagtccctc	gtggcatcac	101400
agcggcctga	gatccccagg	acgcagcacc	gctgtcaata	ggggcccaa	atgcctggac	101460
cagggcctgc	gtgggaaagg	cctctggcca	cactcgggct	ttttgtgaag	ggccctcctg	101520
ctgtgtgact	acagtaacta	ccatagtgat	gaaccacagt	gcaaaaactg	gctggaaacc	101580
caggggctgt	gtgcagcctc	cagcttggag	ctctccagga	gcacaagagc	cgggccccag	101640
gatttgtgcc	cagaccctca	gcctctaggg	acacctgggt	catctcagcc	tgggctggtg	101700
ccctgcacac	catcttctc	caaatagggg	cttcagaggg	ctctgaggtg	acctcactca	101760
tgaccacagg	tgacctggcc	cttccctgcc	agctatacca	gacctgtctc	tgacagatgc	101820
cccgattcca	acagccaatt	cctgggaccc	tgaatagctg	tagacaccag	cctcattcca	101880
gtacctcctg	ccaattgcct	ggattcccat	cctggctgga	atcaagaagg	cagcatccgc	101940
caggctocca	acaggcagga	ctcccgcaca	ccctcctctg	agaggccgct	gtgttccgca	102000
gggcccaggcc	ctggacagtt	ccctcacct	gccactagag	aaacacctgc	catttgtctc	102060
cccacctgga	aaagaccact	cgtggagccc	ccagccccag	gtacagctgt	agagacagtc	102120
ctcgaggccc	ctaagaagga	gccatgccc	gttctgccgg	gacctcggc	caggccgaca	102180
ggagtggacg	ctggagctgg	gcccacactg	ggccacatag	gagctcacca	gtgagggcag	102240
gagagcacat	gccggggagc	accagcctc	ctgctgacca	gaggcccgct	ccagagccca	102300
ggaggtgca	gaggectctc	cagggagaca	ctgtgcatgt	ctggtacctc	agcagccccc	102360
cacgtcccca	gtcctggggg	ccctggctc	agctgtctgg	gcctccctg	ctccctggga	102420
agctcctcct	gacagccccg	cctccagttc	caggtgtggt	tattgtcagg	cgatgtcaga	102480
ctgtggtgga	tatagtggct	acgattacca	cagtgtgtgc	gcccatagca	gcaaccaggc	102540
caagtagaca	ggccccctgt	ggcagcccc	aggcatccac	ttcacctgct	tctcctgggg	102600
ctctcaaggc	tgtgtgtctg	cctctggccc	tctgtgggga	gggttcctc	agtgggaggt	102660
ctgtgtctca	gggcagggat	gattgagata	gaaatcaaag	gctggcaggg	aaaggcagct	102720
tcccgccctg	agagggtgcag	gcagcaccac	ggagccacgg	agtcacagag	ccacggagcc	102780
cccattgtgg	gcatttgaga	gtgtgtgtgc	ccggcgaggc	ccagccctga	tggggaagcc	102840
tgtcccatcc	cacagcccg	gtcccacggg	cagggggcac	agaagctgcc	aggttgtcct	102900
ctatgatcct	catccctcca	gcagcatccc	ctccacagtg	gggaaactga	ggcttgagag	102960
accacccggc	ccctggaaa	tgaggctgtg	agccagacac	gtggggccag	agcactgtga	103020
gtaccccggc	agtacctggc	tgcagggate	agccagagat	gccaaccctc	gagtgaccag	103080
cctacaggag	gatccggccc	caccagggcc	actcgattaa	tgtcaccacc	cctgccctgg	103140
agacctcttc	cagtaccacc	agcagctcag	cttctcaggg	cctcatccct	gcaagggaag	103200
tcaagggtctg	ggcctgccag	aaacacagca	ccctccctag	ccctggctaa	gacaggggtg	103260

gcagacggct	gtggacggga	catattgctg	gggcatttct	caactgtcact	tctgggtggt	103320
agctctgaca	aaaacgcaga	ccctgccaaa	atccccactg	cctcccgcta	ggggctggcc	103380
tggaaatcctg	ctgtcctagg	aggctgctga	cctccaggat	ggctccgtcc	ccagttccag	103440
ggcgagagca	gatcccaggc	aggctgtagg	ctggggaggcc	acccctgccc	ttggcgggggt	103500
tgaatgcagg	tgcccaaggc	aggaaatggc	atgagcacag	ggatgaccgg	gacatgcccc	103560
accagagtgc	gcccccttct	gctctgcacc	ctgcaccccc	caggccagcc	cacgacgtcc	103620
aacaactggg	cctgggtggc	agccccaccc	agacaggaca	gaccagcac	cctgaggagg	103680
tcctgccagg	gggagctaag	agccatgaag	gagcaagata	tggggccccc	gatacaggca	103740
cagatgtcag	ctccatccag	gaccacccag	cccacaccct	gagaggaaag	tctgtctcca	103800
gcctctgcag	gtcgggaggc	agctgacccc	tgacttggac	ccctattcca	gacaccagac	103860
agaggcgag	gccccccaga	accagggttg	agggacggcc	cgtcaaagcc	agacaaaacc	103920
aaggggtggt	gagcccagca	agggaaggcc	cccaaacaga	ccaggagggt	tctgaagggtg	103980
tctgtgtcac	agtgggggtat	agcagcagct	ggtaccacag	tgacactcac	ccagccagaa	104040
accccatctc	aagtcagcgg	aagcagagag	agcaggggag	acacgtttag	gatctgagac	104100
tgcacctgac	accaggcca	gcagacgtct	ccccctcagg	gcaccccacc	ctgtcctgca	104160
ttcttgcaag	atcagggggc	gcctgagggg	gggtctaggg	tgaggagatg	gggtccctgt	104220
acaccaagga	ggagttaggc	aggccccag	cactctcccc	attgaggctg	acctgcccag	104280
agagtccctg	gcccacccca	cacaccgggg	cggaatgtgt	gcaggccctcg	gtctctgtgg	104340
gtgttcctgt	agctgggggt	cacagtgtct	accccacacc	taaaatgagc	cacagcctcc	104400
ggagcccccg	caggagaccc	cgcccacaag	ccagccccc	accaggagg	ccccagagct	104460
cagggcgccc	cgtcggattc	cgaacagccc	cgagtacacg	cgggtataac	cggaaccacc	104520
actgtcagaa	tagctacgtc	aaaaactgtc	cagtggccac	tgccggaggc	cccgccagag	104580
agggcagcag	ccactctgat	cccattgtct	gccggctccc	atgaccccca	gcacgaggag	104640
ccccacagtg	tccccactgg	atgggaggac	aagagctggg	gattccggcg	ggtcggggca	104700
ggggcttgat	cgcctctctc	tgccgtggct	ccagtgtccc	tggctggagt	tgaccttct	104760
gacaagtgtc	ctcagagaga	caggcatcac	cggcgccctc	caacatcaac	cccaggcagc	104820
acaggcacaa	accccacatc	cagagccaac	tccaggagca	gagacacccc	aataacctgg	104880
gggaccccca	ccctgatgac	ttcccactgg	aattcgccgt	agagtccacc	aggaccaaag	104940
accctgcctc	tgctctgtgc	cctcactcag	gacctgtctc	cgggcgaggc	cttgggagca	105000
gacttgggct	taggggacac	cagtgtgacc	ccgaccttga	ccaggacgca	gacctttcct	105060
tcctttcctg	gggcagcaca	gactttgggg	cctgggccag	gaggaacttc	tggcaggctcg	105120
ccaagcacag	agggcacagg	ctgagggtgg	cttggaagga	cctccaggag	tgggccactc	105180
cccttccctc	cagctggacc	ccatgtcctc	cccaagataa	gggtgccatc	caaggcagggt	105240
gctccttggg	gccccattca	gactcctccc	tggacccccc	tgggcctcag	tcccagctct	105300
ggggatgaag	ccaccacaag	cacaccaggc	agcccaggcc	cagccaccct	gcagtgtcca	105360
agcacacact	ctggagcaga	gcagggtgcc	tctgggaggg	gctgagctcc	ccaccccacc	105420
cccacctgca	caccccaccc	acccctgccc	agcggctctg	caggagggtc	agagccccac	105480
atgggggtatg	gacttaggggt	ctcactcacg	tggctcccat	catgagtga	ggggcctcaa	105540
gcccagggttc	ccacagcagc	gcctgtgcga	agtggaggca	gaggcccgag	ggccacctgt	105600
acctgggtccc	tgagggttct	gcagcccagg	ctgcctgtct	gtccctggga	ggcctgggct	105660
ccaccagacc	acaggctccg	ggcacggggt	gcaggggcca	cccacacaca	gtccagagga	105720
agaagataag	ctccagaccc	ccagggccag	aaactgcctt	cctgctactg	cttccctgccc	105780
cagacctggg	cgccttcccc	cgtccactta	cacacaggcc	aggaagctgt	tcccacacag	105840
aacaacccca	aaccaggacc	gcctggcact	cagggtggctg	ccatttccct	ctccatttgc	105900
tcccagcgcc	tctgtcctcc	ctggttctct	cttcggggga	acagcctgtg	cagccagtc	105960
ctgcagccca	caccttgggg	agacccaacc	ctgcctgggg	cccttccaac	cctgctgtct	106020
ttactgccc	cccagaaaac	tctgggggtcc	tgtccctgca	gtccctaccc	tgggtctccac	106080
ccagacccct	gtgtatcact	ccagacaccc	ctcccaggca	aacctgtcac	ctgcaggccc	106140
tgtcctcttc	tgctgctaga	gcctcagttt	ctcccccttg	tgcccacacc	ctacctctc	106200
ctgcccacaa	ctctaactct	tcttctcctg	gagccccctga	gcatggcat	tgacctgtcc	106260
ctcccaccac	ccacagccca	tgcctcacc	tctcctctgg	ccactccgac	cccgccccct	106320
ctcaggccaa	gccttgggtat	ttccaggaca	aaggctcacc	caagtctttc	ccaggcaggc	106380
ctgggtctct	gcctcactt	cccggttaca	cgggagcctc	ctgtgcacag	aagcagggag	106440
ctcagccctt	ccacaggcag	aaggcactga	aagaaatcgg	cctccagcac	cttgacacac	106500
gtccgcccgt	gtctctcact	gcccgaccc	gcaggggaggc	tccgactcc	ctctaaagac	106560
aagggatcca	ggcagcagca	tcacgggaga	atgcagggt	cccagacatc	ccagtcctct	106620
cacaggcctc	tcctgggaag	agacctgcag	ccaccaccaa	acagccacag	aggctgtgtg	106680
atagtaactg	agtcaatgac	cgacctggag	ggcaggggag	cagtgagccg	gagccatac	106740

cataggggaca	gagaccagcc	gctgacatcc	cgagctcctc	aatgggtggcc	ccataacaca	106800
cctagggaaac	ataacacacc	cacagcccca	cctggaacag	ggcagagact	gctgagcccc	106860
cagcaccagc	cccaagaaac	accaggcaac	agtatcagag	ggggctcccc	agaaaagagag	106920
gaggggagat	ctccttcacc	atcaaattgt	tcccttgacc	aaaaacaggg	tccacgcaac	106980
tccccagga	caaaggagga	gccccctata	cagcaactggg	ctcagagtcc	tctctgagac	107040
accctgagtt	tcagacaaca	acccgctgga	atgcacagtc	tcagcaggag	aacagaccaa	107100
agccagcaaa	agggacctcg	gtgacaccag	tagggacagg	aggattttgt	gggggctcgt	107160
gtcactgtga	ggatattgta	gtggtggtag	ctgctactcc	cacagtgaca	cagacccatt	107220
cccaaagccc	tactgcaaac	acacccactc	ctggggctga	ggggctgggg	gagcgtctgg	107280
gaagtagggt	ccaggggtgt	ctatcaatgt	ccaaaatgca	ccagactccc	cgccaaacac	107340
caccccacca	gccagcgagc	agggtaaaaca	gaaaatgaga	ggctctggga	agcttgacac	107400
ggccccaagg	aaagagcttt	ggcgggtgtg	caagagggga	tgcaggcaga	gcctgagcag	107460
ggccttttgc	tgtttctgct	ttcctgtgca	gagagttcca	taaactggtg	ttcaagatca	107520
gtggctggga	atgagcccag	gagggcagtc	tgtgggaaga	gcacagggaa	ggaggagcag	107580
ccgctatcct	acactgtcat	ctttcaaaaag	tttgccttgt	gaccacacta	ttgcatcatg	107640
ggatgcttaa	gagctgatgt	agacacagct	aaagagagaa	tcagtggagt	gaatttgcag	107700
catagatctg	aataaactct	ccagaatgtg	gagcagtaca	gaagcaacaa	cacagaaagt	107760
gcctgatgca	aggacaaaagt	tcagtgggca	ccttcaggca	ttgctgctgg	gcacagacac	107820
tctgaaaagc	cttggcgagga	tctccctgcg	acaaagcaga	accctcaggc	aatgccagcc	107880
ccagagccct	ccctgagagc	gtcatgggga	aagatgtgca	gaacagctga	ttatcataga	107940
ctcaaaactga	gaacagagca	aacgtccatc	tgaaagacag	tcaaataagc	aatggtaggt	108000
tcattgcaatg	caaaccacaga	cagccagggg	acaacagtag	agggctacag	gcggctttgc	108060
ggttgagttc	atgacaatgc	tgagtaattg	gagtaacaga	ggaaagccca	aaaaatactt	108120
ttaatgtgat	ttctttctaaa	taaaatttac	accaggcaaa	atgaactgtc	ttcttaaggg	108180
ataaactttc	ccctggaaaa	actacaagga	aaattaagaa	aacgatgatc	acataaacac	108240
agttgtgggt	acttctactg	gggaagggaag	aggggtatgag	ctgagacaca	cagagtccgg	108300
aagtctocaa	gcaagcacag	aacgaataca	ttacagtacc	ttgaatacag	cagttaaaact	108360
tctaaatcgc	agaacacagga	aaatgcacac	agctgtgttt	agaaaattct	cagtccagca	108420
ctattcataa	tagcaaagac	attaacccag	gttggataaa	taaatgatga	cacaggcaat	108480
tgcacaatga	tacagacata	catttagtac	atgagacatc	gatgatgtat	ccccaaagaa	108540
atgacttttaa	agagaaaagg	cctgatgtgt	ggtggcactc	acctccctgg	gatccccgga	108600
cagggtgcag	gcacactgtg	tggcagggca	ggctggtaca	tgctggcagc	tccctggggc	108660
tgatgtggag	caagcgcagg	gctgtatacc	cccaaggatg	gcacagtcag	tgaattccag	108720
agagaagcag	ctcagccaca	ctgcccaggc	agagcccgag	agggacgccc	acgtacaggg	108780
aggcagagcc	cagctcctcc	acagccacca	ccacctgtgc	acgggccacc	accttgccagg	108840
cacagagtgg	gtgctgagag	gaggggcagg	gacaccaggc	agggtgagca	cccagagaaa	108900
actgcagaag	cctcacacat	ccacctcagc	ctccctgac	ctggacctca	cctgggtctgg	108960
acctcacctg	gcctgggcct	cacctgacct	ggacctcacc	tggcctgggc	ttcacctgac	109020
ctggacctca	cctggcctcc	ggcctcacct	gcacctgctc	caggtcttgc	tggaaacctga	109080
gtagcactga	ggctgcagaa	gctcatccag	ggttggggaa	tgactctgga	actctccacc	109140
atctgacctt	tctgggtgga	ggcatctggt	ggcctctggga	atataaaaag	ccccagaatg	109200
gtgctgcgtg	gatttggggg	caatttatga	accgaaaagg	acatggccat	gggggtgggt	109260
gggacatagg	gacagatgcc	agcctgaggt	ggagcctcag	gacacagttg	gacgcgggaca	109320
ctatccacat	aagcgaggga	cagacccgag	tgttctctgca	gtagacctga	gagcgctggg	109380
cccacagcct	ccctcggtg	ccctgctgcc	tcctcaggte	agccctggac	atcccggtt	109440
tccccaggcc	agatggtagg	tttgaagtga	ggtctgtgtc	actgtggtat	tatgattacg	109500
tttgggggag	ttatcgttat	ccccacagca	tcacacggte	catcagaaaac	ccatgccaca	109560
gccctccccg	caggggaccg	ccgcgtgcca	tgttacgatt	ttgatcgagg	acacagcgcc	109620
atgggtatgg	tggctaccac	agcagtgcag	cccatgacct	aaacacacag	ggcagcaggc	109680
acaatggaca	ggcctgtgag	tgacctgct	gggctccagc	ccgccagccc	cggagaccat	109740
gaaacagatg	gccaaagtca	ccccacagtt	cagccagaca	tggctccgtg	gggtctgcat	109800
cgctgctgcc	ctctaaccac	agcccagatg	gggacaaggc	caacccaca	ttacctctc	109860
ctgctgtcca	cccagtggtc	ctccctcctg	gctgagccac	atgtgtgaac	109920	
cctgagagca	ccccatgtca	gagtaggggc	agcagaaggg	cggggctggc	cctgtgcaact	109980
gtccctgcac	ccatggctcc	tcgcctgct	ggccctgaca	cctgagcctc	ttctgagtca	110040
tttctaagat	agaagacatt	cccggggaca	gccggagctg	ggcgtcgtc	atcccccccg	110100
gocgtcctga	gtcctgcttg	tttccagacc	tcaccaggga	agccaacaga	ggactcacct	110160
cacacagtca	gagacaaaaga	accttccaga	aatccctgtc	tcactcccca	gtgggcacct	110220

tettccagga	cattcctcgg	tgcatacaca	gcaggcaccc	acatctggat	caggacggcc	110280
cccagaacac	aagatggccc	atggggacag	ccccacaacc	caggccttcc	cagaccccta	110340
aaaggcgtcc	cacccctcgc	acctgcccc	gggctaaaaa	tccaggaggc	ttgactcccg	110400
cataccctcc	agccagacat	cacctcagcc	ccctcctgga	ggggacagga	gcccgggagg	110460
gtgagtcaga	cccacctgcc	ctcgatggca	ggcgggggaag	attcagaaag	gcctgagatc	110520
cccaggacgc	agcaccactg	tcaatggggg	cccagacgc	ctggaccagg	gcctgogtgg	110580
gaaaggccgc	tgggcacact	caggggcttt	ttgtgaaggc	ccctcctact	gtgtgactac	110640
ggtgactacc	acagtgatga	aactagcagc	aaaaactggc	cggacaccca	gggaccatgc	110700
acacttctca	gcttgagct	ctccaggacc	agaagagtca	ggtctgaggg	tttgtagcca	110760
gacctctggc	ctctagggac	accctggcca	tcacagcgga	tgggctggtg	ccccacatgc	110820
catctgctcc	aaacaggggc	ttcagagggc	tctgaggtga	cttcaactcat	gcccacaggt	110880
gcccctggccc	cttccccgcc	agctacaccg	aacctgttcc	caacagctgc	cccagttcca	110940
acagccaatt	cctggggccc	agaattgctg	tagacaccag	cctcgttcca	gcacctcctg	111000
ccaattgcct	ggattcacat	cctggctgga	atcaagaggg	cagcatccgc	caggctccca	111060
acaggcagga	ctccgcaca	ccctcctctg	agaggccgct	gtgttccgca	gggccaggcc	111120
ctggacagtt	cccctcacct	gccactagag	aaacacctgc	cattgtcgtc	cccacctgga	111180
aaagaccact	cgtggagccc	ccagccccag	gtacagctgt	agagagactc	cccgagggat	111240
ctaagaagga	gccatgcgca	gttctgcccg	gacctcggc	caggccgaca	ggagtggaca	111300
ctggagctgg	gcccacactg	ggccacatag	gagctcacca	gtgagggcag	gagagcacat	111360
gcccggggagc	accagcctc	ctgctgacca	gaggcccgtc	ccagagccca	ggaggctgca	111420
gaggcctctc	cagggggaca	ctgtgcatgt	ctggtccctg	agcagccccc	cacgtcccca	111480
gtcctggggg	cccctggcac	agctgtcttg	acctccctg	ttccctggga	agctcctcct	111540
gacagccccc	cctccagttc	caggtgtggt	tattgtcagg	gggtgtcaga	ctgtggtgga	111600
tacagctatg	gttaccacag	tgggtgctgc	catagcagca	accaggccaa	gtagacaggc	111660
ccctgctgtg	cagccccagg	cctccacttc	acctgcttct	cctggggctc	tcaaggtcac	111720
tgttgctctg	actctgccct	ctgtggggag	ggttccctca	gtgggaggtc	tgttctcaac	111780
atcccagggc	ctcatgtctg	cacggaaggc	caatggatgg	gcaacctcac	atgccgcggc	111840
taagataggg	tgggcagcct	ggcgggggac	agtacatact	gctgggggtg	ctgtcaactgt	111900
gcctagtggg	gcactggctc	ccaaacaacg	cagtcctcgc	caaaatcccc	acagcctccc	111960
ctgctagtgg	ctggcctgat	ctcctgcagt	cctaggaggc	tgctgacctc	cagaatgtct	112020
ccgtccccc	ttccaggggc	agagcagatc	ccaggccggc	tgcagactgg	gaggccaccc	112080
cctccttccc	agggttcact	ggaggtgacc	aaggtaggaa	atggccttaa	cacagggatg	112140
actgcgccat	ccccaaacag	agtcagcccc	ctcctgctct	gtaccccgca	ccccccaggc	112200
cagtccacga	aaaccagggc	cccacatcag	agtcactgcc	tggcccggcc	ctggggcgga	112260
cccctcagcc	cccacctgt	ctagaggact	tggggggaca	ggacacaggc	cctctcctta	112320
tgggtccccc	acctgcctcc	ggccgggacc	cttgggggtg	ggacagaaag	gacacctgcc	112380
taattggccc	ccaggaaccc	agaacttctc	tccagggacc	ccagcccgag	cacccccctta	112440
cccaggaccc	agccctgccc	ctcctccctc	ctgtctcct	ctcatcacc	catgggaatc	112500
cggtatcccc	aggaagccat	caggaagggc	tgaaggagga	agcggggccg	tgcaccaccg	112560
ggcaggaggc	tccgtcttcg	tgaacccagg	gaagtgccag	cctcctagag	ggtatggtcc	112620
acctgcctg	gggctcccac	cgtggcaggc	tgcgggggaag	gaccagggac	ggtgtggggg	112680
agggctcagg	tcctgcggg	tgtcctccca	tcttcgggtg	gcctccccct	tcacccaccg	112740
tcccgcacc	ctcctctcca	ccctggctgc	acgtcttcca	caccatcctg	agtccacct	112800
acaccagagc	cagcaaagcc	agtgcagaca	aaggctgggg	tgcagggggg	ctgccagggc	112860
agcttcgggg	aggggaaggat	ggagggaggg	gaggtcagtg	aagaggcccc	cttcccctgg	112920
gtccaggatc	ctcctctggg	acccccggat	cccatccctc	cctggctctg	ggaggagaag	112980
caggatggga	gaatctgtgc	gggacctctc	cacagtggaa	tatccccaca	gcggctcagg	113040
ccagacccaa	aagccctca	gtgagccctc	cactgcagtc	ctgggcctgg	gtagcagccc	113100
ctccacacaga	ggacagaccc	agcaccocga	agaagtccctg	ccagggggag	ctcagagcca	113160
tgaaagagca	ggatatgggg	tccccgatac	aggcacagac	ctcagctcca	tccaggccca	113220
ccgggaccca	ccatgggagg	aacacctgtc	tccgggttgt	gaggtagctg	gcctctgtct	113280
cggacccccc	tccagacacc	agacagaggg	gcaggccccc	caaaaccagg	gttgagggat	113340
gatccgtcaa	ggcagacaag	accaaggggc	actgacccca	gcaagggaag	gctcccaaac	113400
agacgaggag	gtttctgaag	ctgtctgtat	cacagtgggg	tatagcagtg	gctggtacca	113460
cagtgcact	cggcaggcca	gaaaccccg	cccaagtcag	cggaagcaga	gagagcaggg	113520
aggacacgtt	taggatctga	ggccgcacct	gacaccagg	gcagcagacg	tctccctcc	113580
agggcaccct	ccaccgtcct	gcgtttcttc	aagaatagg	gcggcctgag	ggggtccagg	113640
gccaggcgat	aggtccctc	taccccaagg	aggagccagg	caggacccga	gcaccgtccc	113700

cattgaggct	gacctgcccc	gacgggcctg	ggcccacccc	acacaccggg	gcggaatgtg	113760
tgcaggcccc	agtctctgtg	ggtgttccgc	tagctggggc	ccccagtgt	cacccacac	113820
ctaaagcgag	ccccagcctc	cagagccccc	taagcattcc	ccgccagca	gcccagcccc	113880
tgccccacc	caggaggccc	cagagctcag	ggcgcttgt	cggattctga	acagccccga	113940
gtcacagtgg	gtataactgg	aacgaccacc	gtgagaaaaa	ctgtgtccaa	aactgactcc	114000
tggcagcagt	cggaggcccc	gccagagagg	ggagcagccg	gcctgaaccc	atgtcctgcc	114060
ggttcccatg	acccccagca	cccagagccc	cacgggtgtc	ccgttgata	atgaggacaa	114120
gggctggggg	ctcgggtgtg	ttgcggcagg	gacttgatca	catecttctg	ctgtggcccc	114180
attgcctctg	gctggagtgt	acccttctga	caagtgtcct	cagaaagaca	gggatcaccg	114240
gcacctcccc	atatcaaccc	caggcagcac	agacacaaac	cccacatcca	gagccaactc	114300
caggagcaga	gacaccccaa	cactctgggg	gaccccaacc	gtgataactc	ccactgggaa	114360
tccgccccag	agtctaccag	gaccaaaggc	cctgccctgt	ctctgtccct	cactcagggc	114420
ctcctgcagg	gcgagcgctt	gggagcagac	tgggtcttag	gggacaccac	tgtgggcccc	114480
aactttgatg	aggccactga	cccttctctc	ctttcctggg	gcagcacaga	ctttgggggtc	114540
tgggcaggga	agaactactg	gctggtggcc	aatcacagag	ccccaggcc	gagggtggccc	114600
caagaaggcc	ctcaggaggt	ggccactcca	cttctcccca	gctggacccc	aggtoctccc	114660
caagataggg	gtgccatcca	aggcaggtec	tccatggagc	cccttcaga	ctcctcccgg	114720
gacccccactg	gacctcagtc	cctgctctgg	gaatgcagcc	accacaagca	caccaggaag	114780
cccaggcccc	gccacctgc	agtgggcaag	cccacactct	ggagcagagc	agggtgcgtc	114840
tgggaggggg	taacctcccc	acccccacc	ccccactctg	acacagccac	ctaccactgc	114900
ccagaccctc	tgcaggaggg	ccaagccacc	atggggtag	gacttaggg	ctcactcacg	114960
tgcctccctc	cctgggagaa	ggggcctcat	gcccagatcc	ctgcagcact	agacacagct	115020
ggaggcagtg	gccccagggc	cacctgacc	tggcatctaa	ggctgctcca	gcccagacag	115080
cactgcggtt	cctgggaagc	ctgggctcca	ccagaccaca	ggtccagggc	acagcccaca	115140
ggagccaccc	acacacagct	cacaggaaga	agataagctc	cagaccccag	ggcgggacct	115200
gccttctctg	caccacttac	acacaggcca	gggagctgtt	cccacacaga	tcaaccccaa	115260
accgggactg	cctggcacta	gggtcactgc	catttccctc	tccattccct	cccagtgcct	115320
ctgtgtctcc	tccttctggg	gaacaccctg	tgcagccctc	ccctgcagcc	cacacgctgg	115380
ggagaccccc	ccctgcctcg	ggcctttct	acctgtgtca	cttgccgccc	acccaaacaa	115440
ccctgggtac	gtgacctgc	agtcctcacc	ctgatctgca	accagacccc	tgtccctccc	115500
tctaaacacc	cctcccaggc	caactctgca	cctgcaggcc	ctccgctctt	ctgccacaag	115560
agcctcaggt	tttctacct	gtgcccaccc	cctaaccctc	cctgccaca	acttgagttc	115620
ttctctctct	ggagcccttg	agccatggca	ctgaccctac	actccacccc	acacactgcc	115680
catgccatca	ccttctctct	ggacactctg	accccgctcc	cctccctctc	agacccgggc	115740
ctggtatttc	caggacaaag	gctcacccaa	gtcttcccca	tgcaggccct	tgcctcact	115800
gcctgggttac	acgggagcct	cctgtgcgca	gaagcaggga	gctcagctct	tccacaggca	115860
gaaggcactg	aaagaaatca	gcctccagtg	ccttgacaca	cgtccgctg	tgtctctcac	115920
tgcctgcacc	tgcagggagg	ctccgcactc	cctctaaaga	tgagggatcc	aggcagcaac	115980
atcacgggag	aatgcagggc	tcccagacag	cccagccctc	tgcaggccct	ctcctgggaa	116040
gagacctgca	gccaccactg	aacagccacg	gagggtcgtg	gatagtaacc	gagtcagtga	116100
ccgactctga	gggcagggga	gcagtgaacc	ggagcccata	ccatagggac	agagaccagc	116160
cgctaaccac	ccgagccctc	cactggcggc	cccagaacac	cccgtggaaa	gagaacagac	116220
ccacagtccc	acctggaaca	gggcagacac	tgtgtgagccc	ccagcaccag	ccccaaagaaa	116280
cactaggcaa	cagcatcaga	gggggctcct	gagaaagaga	ggagggggagg	tctccttcac	116340
catcaaagtc	ttcccttgac	caaaaacagg	gtccacgcaa	ctccccagg	acaaaggagg	116400
agccccctgt	acagcactgg	gctcagagtc	ctctctgaga	caggctcagt	ttcagacaac	116460
aacccgctgg	aatgcacagt	ctcagcagga	gagccaggcc	agagccagca	agaggagact	116520
cgggtgacacc	agtctcctgt	agggacagga	ggattttgtg	ggggttcgtg	tactgtgtgag	116580
catattgtgg	tggtgactgc	tattcccaca	gtgacacaa	ccatttcta	aagccctact	116640
gcaaacgcac	ccactcctgg	gactgagggg	ctgggggagc	gtctgggaag	tatggcctag	116700
gggtgtccat	caatgcccac	aatgcaccag	actctcccca	agacatcacc	ccaccagcca	116760
gtgagcagag	taaacagaaa	atgagaagca	cttgggaagc	ttgcacaggc	cccaaaggaaa	116820
gagcttttgg	agggtgtgcaa	gaggggatgt	gggcagagcc	tcagcagggc	cttttgcgtg	116880
ttctgctttc	ctgtgcagag	agttccataa	actgggtattc	aagatcaatg	gctgggagtg	116940
agcccaggag	gacagtgtgg	gaagagcaca	gggaaggagg	agcagccgct	atcctacact	117000
gtcatctttt	gaaagtttgc	cctgtgcccc	caatgctgca	tcatgggatg	cttaacagct	117060
gatgtagaca	cagctaaaga	gagaatcagt	gaaatgcatt	tgcagcacag	atctgaataa	117120
atcctccaga	atgtggagca	gcacagaagc	aagcacacag	aaagtgcctg	atgccaaaggc	117180

aaagttcagt	gggcaccttc	aggcattgct	gctggggcaca	gacactctga	aaagcactgg	117240
caggaactgc	ctgtgacaaa	gcagaacctt	caggcaatgc	cagccctaga	gcccttcctg	117300
agaacctcat	gggcaaagat	gtgcagaaca	gctgtttgtc	atagccccaa	actatggggc	117360
tggacaaagc	aaacgtccat	ctgaaggaga	acagacaaat	aaacgatggc	aggttcctga	117420
aatgcaaaact	aggacagcca	gaggacaaca	gtagagagct	acaggcggct	ttgcgggtga	117480
gttcatgaca	atgctgagta	attggagtaa	cagaggaaag	cccaaaaaat	acttttaatg	117540
tgattttcttc	taaataaaat	ttacacccgg	caaaatgaac	tatcttctta	agggataaac	117600
tttcccttgg	aaaaactata	aggaaaatca	agaaaacgat	gatcacataa	acacagtggg	117660
ggttacttct	actggggaag	gaagagggtg	tgagctgaga	cacacagagt	cggcaagtct	117720
cctaacaaga	acagaacaaa	tacattacag	taccttgaaa	acagcagtta	aaactctaaa	117780
tcgcaagaag	aggaaaatgc	acacacctgt	gttttagaaa	ttctcagtcc	agcactgttc	117840
ataatagcaa	agacattaac	ccaggttgga	taaataagcg	atgacacagg	caattgcaca	117900
atgatacaga	catacattca	gtatatgaga	catcgatgat	gtatccccaa	agaaatgact	117960
ttaaagagaa	aaggcctgat	gtgtggtggc	aatcacctcc	ctgggcatcc	ccggacaggc	118020
tgcaggctca	ctgtgtggca	gggcaggcag	gcacctgctg	gcagctcctg	gggcctgatg	118080
tggagcaggc	acagagctgt	atatccccaa	ggaaggtaca	gtcagtgcac	tccagagaga	118140
agcaactcag	ccacactccc	tggccagaac	ccaagatgca	cacctatgca	cagggaggga	118200
gagcccagca	cctccgcagc	caccaccacc	tggcgcaggg	ccaccacctt	gcaggcacag	118260
agtgggtgct	gagaggaggg	gcagggcacac	caggcagggt	gagcaccacg	agaaaaactgc	118320
agaagcctca	cacatccacc	tcagcctccc	ctgacctgga	cctcacctgg	cctgggcctc	118380
acctgacctg	gacctcacct	ggcctgggct	tcacctggcc	tgggcttcac	ctgacctgga	118440
cctcacctgg	cctcgggcct	cacctggcct	gggcttcacc	tggcctgggc	ttcacctgac	118500
ctggacctca	cctggcctgg	gcctcacctg	acctggacct	cacctggcct	gggcttcacc	118560
tggcctgggc	ttcacctggc	ctgggcttca	cctgacctgg	acctcacctg	gcctgggctt	118620
cacctgacct	ggacctcacc	tggcctcggg	cctcacctgc	acctgctcca	ggctcttgctg	118680
gagcctgagt	agcactgagg	ctgtagggac	tcattccagg	ttgggggaatg	actctgcaac	118740
tctcccacat	ctgacctttc	tgggtggagg	caoctgggtg	cccagggaat	ataaaaagcc	118800
ccagaatgat	gcctgtgtga	tttgggggca	atztatgaac	ccgaaaggac	atggccatgg	118860
ggtgggtagg	gacagtaggg	acagatgtca	gcctgaggtg	aagcctcagg	acacagggtg	118920
gcattggacag	tgtccacctc	agcgaggggac	agacccgagt	gtccctgcag	tagacctgag	118980
agcgctgggc	ccacagcctc	ccctcggggc	ctcgtgcctc	cctcagggtc	gccctggaca	119040
tcccgggttt	cccaggcctc	ggcggtaggt	ttgaagttag	gtctgtgtca	ctgtgggtatt	119100
actatgatag	tagtggttat	tactaccaca	gtgtcacaga	gtccatcaaa	aactcatgcc	119160
tgggagcctc	ccaccacagc	cctccctggc	ggggaccgct	gcattgccgt	ttaggatttt	119220
gacgaggac	acggcgccat	gggtatgggt	gctaccacag	cagtgcagcc	catgacccaa	119280
acacacgggg	cagcagaaac	aatggacagg	cccacaagtg	accatgatgg	gctccagccc	119340
accagcccca	gagaccatga	aacagatggc	caaggtcacc	ctacagggtc	tccagatctg	119400
gctccaaggg	gtctgcatcg	ctgctgcoct	cccaacgcca	aaccagatgg	agacaggggc	119460
ggccccatag	caccatctgc	tgccgtccac	ccagcagttc	cgggaagccc	tccctgaacg	119520
ctgggcccag	tgtgtgaacc	ctgcgagccc	cccattgtcag	agtaggggca	gcaggagggc	119580
ggggctgggc	ctgtgcactg	tcactgcccc	tgtgggtccc	ggcctgcctg	gccctgacac	119640
ctgagcctct	cctgggtcat	ttccaagaca	ttcccaggga	cagccggagc	tggtgagtcg	119700
tcactcctgc	tggctgtcct	gagtcctgct	cattttccaga	cctcaccagg	gaagccaaca	119760
gaggactcac	ctcacacagt	cagagacaa	gaaccttcca	gaaatccctg	tttctctccc	119820
cagtggagaga	aacctctctc	cagggtttct	cttctctccc	acctctctcc	aggacagtcc	119880
tcagcagcat	cacagcggga	acgcacatct	ggatcaggac	ggcccccaga	acacgggatg	119940
gcccattggg	acagcccagc	ccttcccaga	ccctaaaaag	gtatcccac	cttgacacctg	120000
ccccagggtc	caaactccag	gaggcctgac	tcctgcacac	cctcctgcca	gatatacact	120060
cagccccctc	ctggaggggga	caggagcccc	ggagggtgag	tcagaccac	ctgcccctca	120120
tggcaggcgg	ggaagattca	gaaaggcctg	agatccccag	gacgcagcac	cactgtcaat	120180
ggggggccca	gacgcctgga	ccagggcctg	tgtgggaaag	gcctctggcc	acactcaggg	120240
gctttttgtg	aagggccctc	ctgctgtgtg	cactcgggtg	taactcccac	agtgatgaaa	120300
ccagcagcaa	aaactgaccg	gactcgcagg	gtttatgcac	acttctcggc	tcggagctct	120360
ccaggagcac	aagagccagg	cccagggtt	tgtgcccaga	cctcggcct	ctaggggacac	120420
ccgggcccac	ttagccgatg	ggctgatgcc	ctgcacaccg	tgtgctgcca	aacaggggct	120480
tcagagggct	ctgaggtgac	ttactcatg	accacaggtg	ccctggctcc	ttactgcca	120540
gctgcaccag	acctgttcc	gagagatgcc	ccagttccaa	aagccaattc	ctggggccgg	120600
gaattactgt	agacaccagc	ctcattccag	tacctcctgc	caattgcctg	gattcccac	120660

ES 2 759 617 T3

ctggctggaa	tcaagagggc	agcatccgcc	aggctcccaa	caggcaggac	tcccacacac	120720
cctcctctga	gaggccgctg	tgttccgcag	ggccaggccg	cagacagttc	cctcacctg	120780
cccatgtaga	aacacctgcc	attgtcgtcc	ccacctggca	aagaccactt	gtggagcccc	120840
cagccccagg	tacagctgta	gagagagtcc	tccaggcccc	taagaaggag	ccatgcccag	120900
ttctgcccgg	accctcggcc	aggccgacag	gagtggacgc	tggagctggg	cccacactgg	120960
gccacatagg	agctcaccag	tgagggcagg	agagcacatg	ccggggagca	ccagccctcc	121020
tgctgaccag	agaccctgcc	cagagccccag	gaggctgcag	aggcctctcc	aggggggacac	121080
agtgcagtgc	tggtccctga	gcagccccca	ggctctctag	cactgggggc	ccctggcaca	121140
gctgtctgga	ccctccctgt	tccctgggaa	gctcctcctg	acagccccgc	ctccagttcc	121200
aggtgtggtt	attgtcaggg	ggtgccaggc	cgtggtagag	atggctacaa	ttaccacagt	121260
ggtgccgccc	atagcagcaa	ccaggccaag	tagacagacc	cctgccacgc	agccccaggc	121320
ctccagctca	cctgcttctc	ctggggctct	caaggctgct	gtctgccctc	tggccctctg	121380
tggggagggt	tccctcagtg	ggaggtctgt	gctccagggc	agggatgact	gagatagaaa	121440
tcaaaggctg	gcagggaaag	gcagcttccc	gccttgagag	gtgcaggcag	caccacagag	121500
ccatggagtc	acagagccac	ggagccccca	gtgtgggcgt	gtgagggtgc	tgggctcccg	121560
gcaggcccag	ccctgatggg	gaagcctgcc	cgtcccccac	gccagggtcc	ccaggggcag	121620
caggcacaga	agctgccaa	ctgtgctcta	cgatcctcat	ccctccagca	gcattccactc	121680
cacagtgggg	aaactgagcc	ttggagaacc	acccagcccc	ctggaaacaa	ggcggggagc	121740
ccagacagtg	ggcccagagc	actgtgtgta	tccctggcact	aggtgcaggg	accacccgga	121800
gateccccat	actgagtggc	cagcctgcag	aaggacccaa	ccccaccag	gccgcttgat	121860
taagctccat	ccccctgtcc	tgggaacctc	tccagagcgc	caccaacagc	tcggcttccc	121920
aggccctcat	ccctccaagg	aaggccaaag	gctgggcctg	ccaggggcac	agtaacctcc	121980
cttgccctgg	ctaagacagg	gtgggcagac	ggctgcagat	aggacatatt	gctggggcat	122040
cttgctctgt	gactactggg	tactggctct	caacgcagac	cctaccacaa	tccccactgc	122100
ctccctctgt	aggggctggc	ctggctctcc	cctgtctgtc	taggaggtcg	ctgacctcca	122160
ggatggcttc	tgtccccagt	tctagggcca	gagcagatcc	caggcaggct	gtaggctggg	122220
aggccacccc	tgtccctggc	gaggttcagt	gcaggcaccc	aggacaggaa	atggcctgaa	122280
cacaggggat	actgtgccat	gccctacctc	agtcgcgcc	ttctactctc	gcaacccccca	122340
ctccccaggt	cagcccatga	cgaccaacaa	ccccaaccca	gagtcactgc	ctggccctgc	122400
cctggggagg	accctcagc	ccccacctg	tctagaggag	ttggggggac	aggacacagg	122460
ctctctcctt	atggttcccc	cacttggtcc	ctgccgggac	ccttgggggtg	tggacagaaa	122520
ggagcctgc	ctaattggcc	cccaggaaac	cagaacttct	ctccagggac	cccagcccga	122580
gcacccctt	accagggacc	cagccctgcc	cctcctcccc	tctgctctcc	tctcatcact	122640
ccatgggaat	ccagaatccc	cagggaagcca	tcagggaagg	ctgaaggagg	aagcggggcc	122700
gctgcaccac	cgggcaggag	gctccgtctt	cgtgaaccca	gggaagtgc	agcctcctag	122760
agggatatgt	ccacctgcc	tggggctccc	accgtggcag	gctgcgggga	aggaccaggg	122820
acggtgtggg	ggagggctca	gggcccctga	ggtgtcccat	cttggatgag	cccatccctc	122880
tcacccaccg	accgcccac	ctcctctcca	ccctggccac	acgtcgtcca	caccatcctg	122940
agtcccacct	acaccagagc	cagcagagcc	agtgcagaca	gaggctgggg	tgcagggggg	123000
ccgccagggc	agctttgggg	agggaggaat	ggaggaaggg	gaggtcagtg	aagaggcccc	123060
cctccctctg	gtctaggatc	cacctttggg	accccggat	cccatccctc	ccaggtctctg	123120
ggaggagaag	caggatggga	gattctgtgc	aggacctctc	cacagtggaa	tacctccaca	123180
gcggtctcag	ccagatacaa	aagccctcca	gtgagccctc	cactgcagtg	cagggcctgg	123240
gggcagcccc	tcccacagag	gacagaccca	gcaccccgaa	gaagtccctg	caggggggagc	123300
tcagagccat	gaaggagcaa	gatattgggg	ccccataact	ggcacagacc	tcagctccat	123360
ccagggccac	caggaccac	catgggtgga	acacctgtct	ccggccctcg	ctggctgtga	123420
ggcagctggc	ctctgtctcg	gaccccat	ccagacacca	gacagaggga	cagggccccc	123480
agaaccagtg	ttgagggaca	cccctgtcca	gggcagccaa	gtccaaggag	cgcgctgagc	123540
ccagcaaggg	aaggccccc	aacaaaccag	gagggtttctg	aagctgtctg	tgtcacagtc	123600
gggtatagca	gcggctacca	caatgacact	gggcaggaca	gaaaccccat	cccaagtccag	123660
ccgaaggcag	agagagcagg	caggacacat	ttaggatctg	agggcacacc	tgacactcaa	123720
gccacagatg	gtctccctc	cagggcgccc	tgcctgttcc	agtgttctcg	agaaaacagg	123780
ggcagctga	ggggatccag	ggccaggaga	tgggtccctc	ctaccccgag	gaggagccag	123840
gcggggaatc	cagccctctc	ccatttgagg	ccatcctgcc	cagagggggc	cggacccacc	123900
ccacacaccc	aggcagaatg	tgtgcaggcc	tcaggctctg	tgggtgccgc	tagctggggc	123960
tgccagtcct	cacccacac	ctaagggtgag	ccacagccgc	cagagcctcc	acaggagacc	124020
ccacccagca	gccagcccc	taccagggag	gccccagagc	tcaggggccc	tgggtggatt	124080
ctgaacagcc	ccaggtcacg	gtgggtatag	tgggagctac	taccactgtg	agaaaagcta	124140

tgtccaaaac	tgtctccccg	ccactgctgg	agggccagcc	agagaaggga	ccagccgccc	124200
gaacatacga	ccttcccaga	cctcatgacc	cccagcactt	ggagctccac	agtgtcccca	124260
ttggatgggtg	aggatggggg	ccggggccat	ctgcacctcc	caacatcacc	cccaggcagc	124320
acaggcacaa	accccaaate	cagagccgac	accaggaaca	cagacacccc	aataccctgg	124380
gggacccctgg	ccctgggtgac	ttcccactgg	gateccacccc	cgtgtccacc	tggatcaaaag	124440
accccacccg	tgtctctgtc	cctcaactcag	ggcctgctga	ggggcgggtg	ctttggagca	124500
gactcaggtt	taggggccac	cattgtgggg	cccaacctcg	accaggacac	agatttttct	124560
ttcctgcctt	ggggcaacac	agactttggg	gtctgtgcag	ggaggacctt	ctggaaagtc	124620
accaagcaca	gagccctgac	tgaggtgggtc	tcaggaagac	cccaggagg	gggcttgtgc	124680
cccttccctt	catgtggacc	ccatgcccc	caagatagg	gcacatgca	gggcagggtc	124740
tccatgcagc	caccactagg	caactccctg	ggcgggtcc	ccactgcgcc	tccatcccg	124800
ctctggggat	gcagccacca	tggccacacc	aggcagcccg	ggtccagcaa	ccctgcagtg	124860
cccaagccct	tggcaggatt	cccagaggct	ggagccacc	cctcctcacc	ccccacacc	124920
tgcacacaca	cacctacccc	ctgcccagtc	ccctccagg	aggggttgag	ccgcccatag	124980
ggtgggggct	ccaggtctca	ctcactcgct	tcccttccctg	ggcaaaggag	cctcgtgccc	125040
cgggtccccc	tgacggcgct	gggcacagg	gtgggtactg	ggcccagg	ctcctccagc	125100
cccagctgcc	ctgctctccc	tgggaggcct	gggcaccacc	agaccaccag	tccagggcac	125160
agccccagg	agccgcccac	tgccagctca	caggaagaag	ataagcttca	gacctcagg	125220
gccgggagct	gccttccctg	caccccttcc	tgccccagac	ctccatgccc	ttccccaaac	125280
acttacacac	aagccaggga	gctgtttcca	cacagttcaa	ccccaaacca	ggagcgctctg	125340
gcactggggt	cactgccatt	tctgtctgca	ttcgtcccca	gcgcccctgt	gttccctccc	125400
tccctccctc	ttcctttctt	cctgcattgg	gttcatgccc	cagagtgcga	ggtgcaggtc	125460
agccctgagc	ttggggctac	ctcctcactg	aaggcagcct	cagggtgccc	aggggcaggc	125520
aggggtgggg	tgaggcttcc	agctccaacc	gctccactag	ccgagactaa	ggaagtgaga	125580
ggcagccaga	aatccagacc	attccatagc	aatggattt	cattaaagtt	accagacttc	125640
agtgtaaagta	acatgagccc	catgcacaa	aatcccttat	gaagggaag	tcagtgtcgc	125700
ctcggtattt	ttgaaaaaca	caaaaactta	tcaatgcctg	taaaagtctg	ttggaaagaa	125760
aatatgattc	agaatgtta	tgcccaacaa	agctggcata	ttttctaccc	ggacacactc	125820
agggaaatgtg	gtcccttgag	tgtctctctc	actgcgtaaa	tcctacgtgg	tgtttaagca	125880
tattcataaa	tgtgtatgtc	tatttttatg	tgtaagatgg	ttcattttta	ttttatttat	125940
tcaatatgta	caataaagaa	tattgacaaa	taggctggac	atggtggctc	ccacctgtaa	126000
tcccagccct	ttgggaggcc	gaggcgggca	gatcacctga	ggtctggagt	tcgagaccag	126060
cctggccaac	atgatgaaaa	cccatctcta	ctaaaaatac	aaagattagc	caggcatggt	126120
ggtgcattgc	tgtaatccca	gccactcagg	aggctgagac	aggagaaatg	cgtgaacccg	126180
gaaggccggag	gttgacagtga	gccgagatca	caccactgca	ctccagcctg	gcgacagagc	126240
aagattccat	ctcaaaaaaa	aaaaaagaca	aagaaatttg	tttttttgaa	taaagacaaa	126300
tttcatcaca	cgaagataaa	gatgcaaagc	tccagacagg	aaggcacgga	cagcacagtg	126360
aagcccgagg	cgggcgctgg	ggggccagg	gcattggcg	ggtgccagcg	tctctcggtt	126420
cctaccatgg	ccactccagc	ctgtgttctc	acgaggatgg	ctgtgcaatg	ctaggagcgt	126480
gttcgaagct	ctagggaac	cactggaagt	gaggctgagg	agcagagccc	agaggcccgt	126540
ggagctgatg	aaaagaaagc	tggagaaagt	gtttgctg	tcccaacatg	gtaagaaaag	126600
atagaaagag	agagcacacg	gcaaagggag	cctgctgagg	gactctttac	aatggcttgc	126660
acagagctca	gggggtctgg	gaggctagg	ccctgcgcag	ggcagtcacc	ccagcctgct	126720
gaccaagggtt	tgctgcaggc	agctctgggg	gtgggtgagg	cgcggtccct	ggagccacc	126780
ctcaaggga	cgaggcagca	gagtgggcca	aggcccagg	cggctgcaag	gctgccagg	126840
acttggggct	cttacatcag	cagccactga	tgcagctggc	ccagagagag	gcgcccagca	126900
ggttgccctc	aggggacaaa	ccaggctcga	gagggtgagg	cagtggatgg	agccacaaca	126960
accccgggca	cggttgacac	gcacgttcat	gcacatctga	cccttccctc	ctcaccacaa	127020
aggtccccc	gccttcccca	tggttgcgaa	aaagcaaaat	gtagacgttt	tttctttttt	127080
aattcatggt	tttaattgaca	aatgaagccg	tatatattta	ttgtgtacaa	catgatgctt	127140
taaaatatgt	atacatcggt	gaacagcaac	gttgagctaa	tttaacacgc	attacttcac	127200
atacttgta	ctttttgtgg	cgagaatgct	taaaatccac	tctcttagta	ttttttaaga	127260
atgcaataca	ttgttgtaaa	ctgtgggtcac	cgtcatgcat	agccaagctc	ccgacctcac	127320
cctcctgcca	gctcaggctg	tgcatccttt	caaccagcatc	ccccaccccg	gcccctggcc	127380
ctggtaacta	ccactctata	ctctacgtat	gagttcagct	ttttaagatt	ccacagatga	127440
atgagatcat	acagtatttg	ctttctatgc	ctggcttatt	ttagttaaca	cactgtcctc	127500
cagatccatc	cgttggtgca	aatgacagg	tttcatctct	tttaaagctc	aaagagtatt	127560
ccattgtgtc	aatggacctc	atttgcttta	tccatgcac	aactatggac	atttaggttg	127620

```

attccatttc ttagctgttg tggatgggtgc tgcagtaaag atgggggtgc agatgtctct 127680
tcaacatact gacatcatgt ccttttgata aataccaggt agtgggatcg ctggatcaca 127740
atgtacagtt ttttttttaa tggaaacttt catttttttg tgaaattagg aaaacagata 127800
aaacccacag aatccaaaat atatgtgaag atgccaaaaa cagttgacat tgggcagagg 127860
tcacatggaa ggaagtgaat acatgacggg gtgtgagggc ccagaggcag ctgaaatacg 127920
ctttctaaac acaaggacct cttctgagag ggcagaagtt ttatcctgca catgcaatga 127980
ccagcacagc taaaatacac tttctaaaca tggaggacct ttctgagagg gcagctttat 128040
cctgcaaagt caatgaccag cacaggacct agaataaaga gaggttgccag cggacgcctg 128100
gtgtccatgt gtccagggtga gttcgagatg cggacgggcg tggccagcca gtccacacct 128160
aagtcaatct gctcattgca tttgtccttg ccacagcaga aaacgagaaa gcctttgggc 128220
tgcaaaagctt cacaggctcc tcttctcccg actccatgga aacagctaca aagagcaggc 128280
ccagtagagc ttaattcatg aaaatgagta ataaacttga actggaacag tatcgacttt 128340
ttagaaacgg cagcaaagt tataaaaaat attcaccaga acaatatttc caaacgatga 128400
gatgagaatt tcagccaagt aatcctccat ggatagaaaa taatgaaggg attggattta 128460
tgaaggaaaa tcatggagct caaatacaag aaaagagaat caaaaatgaa caggaggaga 128520
taaaatatgg tttggccaaa gttacaaaat aaatttttta aaaacccttc atcatggcaa 128580
gtagaaagag cgagaggaaa aacagatccc gtggaagaca caaataggac atggggagaa 128640
aaatgaatga gatgaaacag agcagaaata aaatttttac gaactaaaga caagtgatct 128700
gaacctgcct ggggcctggg ggacctcgcc accctgaagg gaaagaacat gcctggctgg 128760
ctttgccacc tgctcattgc agagccccac agcttgcaac aaacataggc ggtagccagg 128820
gagtggttac agcaggcctt gagcaagacc cagtgttggt ctgacttcag gtctgaocca 128880
gcactgtcat agtggtggtg tccatagtgg tagtgggggt gcttgtgtca ctccaccccc 128940
atctccagga ggctcagaac agacagagag agactccatt tgtttgggag aaagtaaggg 129000
atgagaacaa gagtctctgc ctggtaatcc agagaattat tctagatctt ggccaagatt 129060
atcaaagcag tacctctatg agtcttttgg gcttggagtc cccctaaagc agatatagct 129120
aagatcacaa caccacagtc cttttgaata tgtgggaaga cttcccaagg acaggagcaa 129180
acaaacaagc ccagactgca aaaaaacaag ccgagactgc aataaacacc tcaactcttc 129240
atgcccaggc actgaagaac atctcctagc agcaacacca tccaggaaaa catggcctca 129300
accagtgaac taaataaggc accagggacc agtctcggag aaatagaggt atgttatctt 129360
tcagagaatt caaagtagct ttgttgagga aactcaaaga aattcaagat aacacagtga 129420
aggaattcag aatcctatcc gataaattta acagagattg aagcaattaa aaagaattaa 129480
gcagaaatta tggagctgaa aaatgcaatt ggcatactga aaaatgcata agagtatttt 129540
catagcctca tatatcaagt agaagaaaga attagtgagc ttgaaaacag gctattttgga 129600
aaagcacgat aaaaggagac aaaagagaaa agaataaata acaatgaagc atatctacag 129660
gatctagaaa atagcctcaa aaggccaaat ctaagaatta ttagccttaa agaggaggta 129720
gagaaagagg gatggagagt ttattcaaag ggataataac agaaaacttc ccaaacctag 129780
agaaagatat caatatccaa atgcaagaag gatgtagtac accaaggaga tttaatgcaa 129840
agaagactac ctcaaggcat tcaatactca aactcccata tgacaaggac tttaaaaaga 129900
tcctaaaagc agcaaaagaa aagaaatgaa taaaatacta tggagctcca atatgtctgg 129960
cagcagactt ttcagtgaag acttttatatg ccaggagaga gtgtcataat ggatttaaag 130020
tgctgaagga aaaaactttt accctcgaa cgttatagctg gtgaaattat ccttcaaaca 130080
tgaaggagaa ataatttgtt tccagacaaa tgttgaggga tttcatgaac accagacctg 130140
tcttttaaga aatgctaaag ggagtacttc aatcagaaag aaacacgtta gtgaacaata 130200
agaaatcatc tgaaggcaca aaactcacgg gtaatagtaa gtacacagaa aaacacagaa 130260
tattataaca ctgtaactgt ggtgtgtaaa ctctttttgt ttgtttgttt gtttgtttgt 130320
ttgtttttgt ttttagacgg agttttgtct cagcccaggc tggagtgcaa tggcacatct 130380
tcagctcact gcaacttcca cctccgggt tcaagcaatt ctctgctc ttttgtattt tagtagagac 130500
gtagctggga ttacaggcat gtgctaccat gtccagctaa ttttgtattt atatgtctgg 130560
ggtgtttcac catgtttggtc aggttagcct tatcttgagt agaaaaacta aatgatgaag 130620
caatgaaaaa taataactac aacttttcaa gacatagtac aataagatat aaatcataac 130680
aaaaagttaa aagtgaggg gatgaagtta aggcatagag tctttattag ttttcttttt 130740
acttgtctgt ttatgcaaac agtgtaagt ttgcatactg ttaaaataat gggtcataag 130800
atactatttg caagcctcat ggtaacgtca aaccaaagc aatacaacag atacacaaaa 130860
aacaaaaagc aagaagctaa attacgtcat cagagaaaaa caccttcaat aaaaggaaga 130920
cggagaaaaa aatgaagaga gagaagacca aaagcaata gcaatatggc aggagtaagt 130980
ccttacttat caataatacc attgaatgta aatggactaa actctccaat caaaagacat 131040
agagtggctg aatcaattaa agaaaaaca agaccattg atctgtgtgc cacaagaaac 131100
acactttatc tataaagaca cacatagact gaaaacaaag ggatggaaaa agatactcca

```

ES 2 759 617 T3

cgccaatgga	aaccaaagaa	agagcaggag	tagctacact	tatatcaggc	aaaatagatt	131160
tcaagacaaa	aactataaga	agagacaagg	tcactaatga	taaacagggtc	aattcagcaa	131220
gaggatataa	caattgtaaa	tatatatgca	cccaatgctg	gagcaccag	atatataaag	131280
caagtatttta	ctagagctaa	agagagaaat	agactccaat	gcaataatag	ctggagattt	131340
caacatccca	ctttcaacat	tgaacagatc	ctccagatag	aaaatcaaca	aagaaatatt	131400
ggacttaatc	tgcactatcg	accaaagtgga	tctaacagat	atttacagaa	catttcatcc	131460
aacagctgca	gaacacacat	tcttttcctc	agcacataga	tcattctcaa	ggatagacca	131520
tatgttgggt	cacaaaacaa	gttttaaaat	attcaaatac	attgaaataa	tatcaagcat	131580
cttctgtgac	cacaatggac	taaaactaga	aatcaataac	aagaggaatt	ttggaaacta	131640
tataaatata	tggaaattaa	tgaatgctga	gtgggtcaat	gaagcaatta	agaaggaaac	131700
tgaatttttt	cttggaaacga	atgatcatgg	aaacagaaaa	taccaaaacc	tatgggatac	131760
agcaaaagca	gtactaagag	ggaagtgttac	agctacaaat	gcttacatta	aaaaagaaga	131820
aaaacttcaa	taaaaaaacc	taacaatgca	tcttaaagaa	ctagaaaagc	aagaggaaat	131880
caaatccaaa	attagtagaa	gaaaacagta	aagggtcagag	cagaaataag	taaaattgaa	131940
atgaagaaaa	caatacaaaa	gatcaataaa	acaacagggtt	gttttcttga	aaagttaaac	132000
aaaattgaca	aaccttttagc	cagactaaga	aaaaaagaca	gaagatccaa	ataaataaaa	132060
tcagagatga	aaaagggtgac	attacaactt	acaccacaga	aattcaaagg	atcatttagtg	132120
gctactataa	gcaactatat	gccataaat	tggaaaatct	agaagaaatg	cagaaattcc	132180
tagacacata	caacctccca	agattaaacc	aagaagaaat	tcaaaacctg	aacagactga	132240
taacaagtaa	tgagatcaaa	gccgtaataa	aaagcctccc	agtaaagaga	agcccaggac	132300
ccgacggcct	cactgctgaa	ttctaccaaa	actttaaagt	agaactaata	ccaatcctac	132360
tcaaactatt	ccaaaaaata	gaggtggaag	gaataacttca	aaactcatta	tacgaggcca	132420
gtattaacct	gacaccaaaa	ctagacaaag	acacatgaaa	aaaagaaaac	tacaggccaa	132480
tatgtctgat	gaatattgac	acaaaaatcc	tcaacaaaat	actagcaaac	caaattcaac	132540
tacacattag	aaagttcact	catcatgacc	aagtgggaatt	tatctaactt	gggatgcaaa	132600
gatgggttcaa	catatgcaaa	tcaatcaatg	tgatacatca	tatcaacaga	atgaacaaca	132660
aaaaccatth	gatcattttaa	ttgatactga	aaaagcattt	gataaaaattc	aacattcctt	132720
cataataaaa	attctcttct	atactaggta	caaaagaaac	ttacctcaac	ataataaagc	132780
catatatgac	agtcccacag	tatgatacta	aatgaggaaa	aactgagagc	ctttcctcta	132840
cgactctgga	catgacaaag	atgcccactt	tcactactgt	tattcaacat	agtactggaa	132900
gtcctagctg	gagcgatcag	acaagagaaa	gatataaaaag	acatccaaat	tggaaaggaa	132960
taagtcaaat	tatcttcatt	tgcatatggt	atgatcttct	atttagagct	aactaaagac	133020
tccaccaaaa	aaagttatta	gaactgacga	acaaattcag	taaagctgca	ggatacaaaa	133080
tcaacataca	aaaatcagta	gcattttctat	atgccacaaa	tgaccaatgt	gaaaaagaaa	133140
ttaaaaagta	accctattta	caataaccac	aaataaacac	ctaggaatta	accaaagagg	133200
taaaagattt	ctgtaatgaa	aactataaaa	cactgatgaa	agaaattgaa	gagtacacca	133260
aaaaatggaa	agcaattgca	tgttcatgga	ttagaagaat	cagtgttggt	ataatgtcca	133320
tactatccaa	agcaatctac	agattcaatg	caatccttat	caaaatacca	atgacatcat	133380
tcacagaaat	agaaaaaaa	aatcctaaaa	tttacgtgga	accacaaaag	cccagaatag	133440
ccaaagctct	cctaagcaaa	agaacgaaa	ctgtagggaat	gacattgcct	gtcttcaaat	133500
tctactacag	agctatagat	agtaaccaaa	acagcgtggt	actggcataa	aaacagacac	133560
agagacaaac	agaacaaaat	ttaaaaaacc	agaaataaat	ccacacacct	acagcaaat	133620
catttttgac	aaagttgcca	agaacatact	ctggggaata	gataatgata	tctcttcaat	133680
aaatagtgtg	gggaaaactg	gatattccata	tacataacag	tgaaactaga	ccctctctct	133740
tctcactata	tacaaaaatc	aatcaaaaat	tgtttaagga	cttaaatcta	agacctcata	133800
ctatgaaacc	actgcaagac	aaccttggcg	gaaactctcc	aagacatcag	tccaggcaaa	133860
gatttcttga	gtaatatccc	acaagcacag	acaaccaaag	caaaaatgga	caaatgggat	133920
cacatcaagt	taaaaagcct	ctgcacagta	agggaaacaa	ccaacaaaat	gaagagacaa	133980
cccacagaat	gggagaaaat	atttgaaaaa	tacccatctg	gcaagggaatt	aaaaaccaga	134040
atatatgcag	aatatataag	gagctcaaac	agtgtctatag	aaaaaaaaat	ctaataatct	134100
gatttaaaaa	tgggaaaaat	gttagaatag	acatttctta	aaataagaca	tacagatggc	134160
aaaccgacat	ggaacgggtg	tcaacatcat	ggattatcac	agaaacacaa	tcaatcaaaa	134220
ctaaaactaa	aatgtgctat	catctcacc	cagttaaaaat	ggctgatatc	cagaagacag	134280
gcaataacaa	atgctggcaa	ggatgtgggg	aaaagggagc	ccccatacac	tgttgctggg	134340
attgtaaatt	agtacaacca	ctgtggagag	cagcatgaaa	gttctctcaa	aaactgaaag	134400
aaagctacca	taggatccag	caatcccact	gctgtgtata	tactacaaaa	gaaaggaagt	134460
cagtatatga	agaggtatct	gcactcccat	gtttgttgca	gccctgttca	caacagccaa	134520
gatttgggaag	caacctaaat	gtccatcagc	agttgaatgt	ataaagaaaa	tgtggtgcat	134580

atacacaatg	gagtattatt	caataataaa	aaggaatgag	attgagtcac	ttgcaacaac	134640
atggatggaa	ctggagatca	ttatgtgaag	tgaataaagc	caggcacaga	aagacaaaca	134700
ttacaatgtt	cttacttatt	aatgagatct	aaaaatcaaa	acaattgcac	ccatgttcac	134760
aaagagtaaa	aggatgggta	ccagatgctg	agaacgggtg	tggggggata	gggaaagggtg	134820
gcagtgggta	acgggtacaa	aaaaatagaa	agaatgaata	agacttgcta	cttgatagca	134880
cagcaagggtg	gctatagtca	gtaatttagt	tgtatatttt	taataatgaa	agggtgtataa	134940
ttggatttgt	tctaacacaa	aggataatgc	ttaagaggat	ggatacccca	ttttccatga	135000
tgtgattatt	tcacattgca	cgcctagatc	aaaacatcca	atgtacccca	taaatatata	135060
catcttctat	gtacccataa	aaattctgta	aaataaaaata	tataaaaaga	ggtgacagat	135120
atggaagaca	ggcaaagaag	agacgacatc	cacataatcc	gagtaacctaa	gaaagaatgg	135180
agtccagtgc	atctcaggag	ccaccattct	aagccaattt	tctctgggtc	tctcagtcac	135240
cctaccaata	cgtgggcaat	cttgttttat	tccaggatag	agtttttgaa	attatagatt	135300
taagtatgct	ttctgttcta	ttacttttgg	taattaattt	tagaaagaac	taatttgggc	135360
acaaatttga	aaaaattcta	aatccaaaaa	aaaaaagaaa	aaaacacaca	cacaatcatc	135420
tataaggggg	atgatgacca	gtcctagatt	tctcaccagc	cacattcaag	atcagtaaat	135480
ggtaggacaa	aacctgtagg	gtccttaagg	gggaaagaag	tagtggtatg	tccagagtct	135540
atatacagcc	aactgttctt	gaagaaaaaa	ggctgctgaa	aaggagtcc	aaacattcta	135600
taatccataa	tctcatgatg	aaactactag	aggaagacca	ccagccatca	aaagggtgctt	135660
ggagaaccca	gggccaagaa	ccaaaagtaa	atattaagtg	tccttaactg	cgagactaag	135720
atagaaatga	ctgtggggga	ccatgtggcc	tcaacagagg	tgaaatgggtg	tctgacctgac	135780
aaagtggaca	ttttacaatg	atcaaaacac	agaatatgag	atagagagca	cttctgaatt	135840
actgcctcac	tccaaataac	tctcagccaa	aggacttcag	taaaaccaaa	ttgggcatat	135900
tagacagtac	aaacaaattc	taagaaaata	atattactga	ttacaatcac	atgatgctag	135960
agatggaggg	gaaaaggaag	aggaaaccag	gtaatttcat	actcgtatat	agtaaagaac	136020
taaagtacat	tgtccaaaga	agaacaaaga	atattttgga	aagttataaa	ggtagccact	136080
acacatagaa	gatagcaaag	aacaagaaaa	cttaagatgg	aaaacttttt	ggaagcataa	136140
gaatagaaaa	tataaactac	taagataaga	ttgaagccaa	acagatctat	gaaaacaaca	136200
aacatcaatg	gccttaactt	gcctattaaa	aggaagagac	tttcaaattg	gaccacaaga	136260
taaaacccaa	ctctatatag	catatgagta	ttacacacaa	aatgggaaaa	gctgaaaaaa	136320
cttggggcaa	attcacccca	agcaaattcc	actgtttcct	ttgggacaaa	atgccaaagt	136380
ccatgccagg	gaagatgatt	ctcctcagac	cttctcctca	ctctccagct	cctcttaggg	136440
aaggaaattgg	gtgttagagg	agggagactc	tgtcgattat	cagctgaagc	agtgggtgtgc	136500
tcctgcgttg	cttctgacct	gggaaatgaa	gcagcaagac	tctttctgct	gtgtctttgc	136560
ccagaagggc	catcccccca	gagcagagta	cccaggccgg	caggagcagt	ggtggaagcg	136620
tggaaaccac	gtctcctaca	gcagagacca	tcagaagcgg	agcctcgggt	ataagggaaa	136680
caacgcgttc	tccttaacct	gggagtgaca	gacagcgtca	ttcctcacag	tgataccctg	136740
tgttctagcc	atctggccca	tgacagagcc	agcccagagc	cagcccagag	ccagcccctc	136800
accatcctgg	agcctggcca	gctcgccaag	ctgcaccata	ggcctggaag	gcgtggagac	136860
ctgcggcagt	gccctgtcct	cccgtgaggc	ctgccatccc	tgccaggggt	cgctctctggc	136920
ttctccttct	ccaggaccgc	acgggtccaga	ggctcagtgc	ctggagtagg	tgttgccctcc	136980
ctgcttctag	gccagaccgc	tccttgttgc	ctgcctcccg	gcctttccct	ctggctttgga	137040
catccattgg	cctgtctcag	ctggggagct	gtcctcgctc	aaggactgtc	ttccgcggga	137100
tcgaaaggcc	gcgtcctgaa	caatgcgtgg	gccacgtaa	cggagcaggc	tctaaaggcc	137160
gcgtcctaaa	cagtgcgtgg	gccacgtgag	cggagcaggc	tctaaaggcc	gcgtcctaaa	137220
cagtgcgtgg	gccacgtgag	cggagcaggc	tctaaaggcc	gcgtcctaaa	cagtgcgtgg	137280
gccacgtgag	cggagcaggc	tctaaaggcc	gcgtcctaaa	cagtgcgtgg	gccacgtgag	137340
cggagcaggc	tctaaaggcc	gcgtcctaaa	cagtgcgtgg	gccacgtgag	cggagcaggc	137400
tctaaaggcc	gcgtcctaaa	cagtgcgtgg	gccacgtgag	cggagcaggc	tctaaaggcc	137460
gcgtcctaaa	cagtgcgtgg	gccacgtgag	cggagcaggc	tctaaaggcc	gcgtcctaaa	137520
cagtgcgtgg	gccacgtgag	cggagcaggc	tctaaaggcc	gcgtcctaaa	cagtgcgtgg	137580
gccacgggag	cggagcagac	tctaaaggcc	gcgtcctaaa	cagtgcgtgg	gccacgtgag	137640
cggagcgccc	tctccactgc	cctcggggcc	gcagctccca	gctcagctcc	cagccctgct	137700
cagggcagcc	aggccaggag	gtaccatcca	ggctaagtga	ccctcagggg	ggacaggtgc	137760
cccaggagat	gccagctggt	gggagaggct	gggggaccaa	ctcgacctgg	cctgtggggcc	137820
ctgccctggc	caccatttgt	aggatccagc	cgccacgcct	gtgacactcg	tgtgctttcc	137880
ctggtgtgtg	cttgtggcag	gtgggggcag	agggctcctca	ggccagagag	ccactcccc	137940
agcgccagac	caccctcttc	ctcactcccc	cacctcacc	cctcacaggt	gcctcccagg	138000
ccatcagggc	ccaaccaccc	ctaaacaaat	gggttctcgg	cccctcgtgg	ctggaggtgg	138060

ES 2 759 617 T3

gtttctctcac	cattcccagc	ctaagactcc	atccccatgc	tggcagctgt	tcaaccatgt	138120
ctagagagat	ccactgtccc	agacagcacc	tcagggtccc	ccgtccctgcc	tggaaacctg	138180
taggaaactc	cacaaaccgc	cgccattctg	tccacacccc	tacaggagcc	ccaacctctt	138240
ccccacatcc	aggcttccct	cccagacccc	tcacccctgc	ccgcacgggtg	cctgaggggg	138300
ccttcttggg	cagcgccctaa	gcaagccccc	agcacccttc	ggcccccctca	aggcacacag	138360
gccccctttc	cacccagcct	caggaaacca	cctgtgtcct	ccaaagacag	gtcccagcct	138420
cccagccttt	gccttgctg	ttcctctccc	tggaaactctg	ccccgacaca	gaccttcccc	138480
agcaagcccg	caggggcaac	tcacctgccc	ccagacaccc	tgtgcccgtc	agttcatccc	138540
cagcagaggc	cctcaccagg	cacaccccca	tgtctacacc	tggccccagg	cctcagcctc	138600
cctgagggcc	ccacccagcc	cgcgctctgg	cagtggtgcg	tgcaaagccc	ctcaccacga	138660
ctcgggcgaa	ggcagccagt	gcaggcctgg	ggaggggctc	tccttagacc	accttgacc	138720
ttccctggca	cccacacagg	gaagagctga	gactcactga	ggaccagctg	aggctcagag	138780
aagggaacca	gcactggtgg	acacgcaggg	agccacacgc	agggcgccgt	ggtgagttag	138840
gcccagtgcc	acccactgag	gcctcccggt	cagtgggacg	acgggtgaaca	ggtggaacca	138900
accaggcaac	ccccgcccgg	ccccacagac	gggatcagag	caggaaaggc	ttcctgcccc	138960
tgcaggccag	cgaggagccc	tggcgggggc	cgtggccctc	caggcgagga	ggctccccctg	139020
gccaccgcca	ccccggcctc	tctgctgctg	ggaaaacaag	tcagaaagca	agtggatgag	139080
aggtggcgctg	acagaccacg	cttcagatct	gctctaattt	acaaaagaaa	aggaaaaaca	139140
cacttggcag	ccttcagcac	tctaatgatt	cttaacagca	gcaaattatt	ggcacaagac	139200
tccagagtga	ctggcagggt	tgagggtctg	ggtctcccac	gtgttttggg	gctaacagcg	139260
gaaggagag	cactggcaaa	ggtgctgggg	gccccggac	ccgacccgcc	ctggagaccg	139320
cagccacatc	agccccagc	cccacaggcc	ccctaccagc	cgcagggttt	tggctgagct	139380
gagaaccact	gtgctaactg	gggacacagt	gattggcagc	tctacaaaaa	ccatgctccc	139440
ccgggacccc	gggctgtggg	ttctctgtagc	ccctggctca	gggctgactc	accgtggctg	139500
aatacttcca	gcactggggc	cagggcaccc	tggtcaccgt	ctcctcaggt	gagtcctgctg	139560
tctggggata	gcggggagcc	aggtgtactg	ggccaggcaa	gggctttggc	ttcagacttg	139620
gggacaggtg	ctcagcaaaag	gaggtcggca	ggaggcgga	gggtgtgttt	ttgtatggga	139680
gaagcaggag	ggcagaggct	gtgctactgg	tacttcgac	tctggggccg	tggcaccttg	139740
gtcactgtct	cctcagggtga	gtcccactgc	agccccctcc	cagtcttctc	tgtccaggca	139800
ccaggccagg	tatctggggg	ctgcagccgg	cctgggtctg	gcctgaggcc	acaccagctg	139860
ccatccctgg	ggtctccgcc	atgggctgca	tgccagagcc	ctgctgtcac	ttagccctgg	139920
ggccagctgg	agcccccaag	gacaggcagg	gaccccgctg	ggcttcagcc	ccgtcaggga	139980
ccctccacag	gtagcaagca	ggccgagggc	agggacggga	aggagaagtt	gtgggcagag	140040
cctgggctagg	ggctgggcgc	tggctgttca	tgtgccgggg	accaggcctg	cgcttttagtg	140100
tggtactaac	tgcttggagc	actggggcca	gggcagcccg	gccaccgtct	ccctgggaac	140160
gtcacccctc	cctgcctggg	tctcagcccg	ggggtctgtg	tggctgggga	cagggacgcc	140220
ggctgcctct	gctctgtgct	tgggcatgt	gacccattcg	agtgtcctgc	acgggcacag	140280
gtttgtgtct	gggcaggaac	agggactgtg	tcctgtgtg	atgcttttga	tatctggggc	140340
caagggacaa	tggtaaccgt	ctcttcaggt	aagatggctt	tccttctgcc	tcctttctct	140400
gggcccagcg	tcctctgtcc	tggagctggg	agataatgtc	cgggggctcc	ttgggtctgcg	140460
ctggggcatg	tggggccctc	cggggctcct	tctccggctg	tttgggacca	cgttcagcag	140520
aaggcccttc	tttgggaact	gggactctgc	tgctggggca	aagggtgggc	agagtcatgc	140580
ttgtgctggg	gacaaaatga	ccttgggaca	cggggctggc	tgccacggcc	ggcccgggac	140640
agtccgagag	tcagggtttt	gtgcacccct	taatggggcc	tcccacaatg	tgactacttt	140700
gactactggg	gctggggaac	cctgggtcac	gtctcctcag	gtgagtcctc	acaacctctc	140760
tcctgcttta	actctgaagg	gttttgctgc	atttttgggg	ggaaataagg	gtgctgggtc	140820
tcctgccaaag	agagcccccg	agcagcctgg	ggggctcagg	aggatgccct	gaggcaacag	140880
cggccacaca	gacgaggggc	aagggtccca	gatgtcctt	cctcctgagc	ccagcagcac	140940
gggtctctct	gtggccaggg	ccaccttagg	cctctggggg	ccaatgccc	acaacccccg	141000
ggccctcccc	gggctcagtc	tgagaggggc	ccagggaagt	agcgggggcg	cagttcttgc	141060
ctggggctct	ggcattgttg	tcacaatgtg	acaactgggt	cgacccctgg	ggccagggaa	141120
ccctggtcac	cgtctcctca	ggtgagtcct	caccaccccc	tctctgagtc	cacttaggga	141180
gactcagctt	gccagggtct	cagggtcaga	gtcttgagg	cattttggag	gtcaggaaag	141240
aaagccgggg	agagggaccc	ttcgaatggg	aaccagcct	gtcctcccc	agtcgggcca	141300
catagtcggg	cagctggggg	gctccttcgg	ctggctctgg	gtgacctctc	tcgcttccac	141360
ctggagcatt	ctcaggggct	gtcgtgatga	ttcgtgggtg	ggactctgtc	ccgctccaag	141420
gcacccgctc	tctgggacgg	gtgcccccg	gggtttttgg	actcctgggg	gtgacttagc	141480
agccgtctgc	ttgcagttgg	acttcccagg	ccgacagtgg	tctggcttct	gaggggtcag	141540

```

gccagaatgt ggggtacgtg ggaggccagc agaggggtcc atgagaaggg caggacaggg 141600
ccacggacag tcagcttcca tgtgacgccc ggagacagaa ggtctctggg tggctgggtt 141660
tttgtggggg gaggatggac attctgccat tgtgattact actactacta cggtatggac 141720
gtctggggcc aagggaccac ggtcacccgc tcctcaggtg agaatggcca ctctagggcc 141780
tttgttttct gctactgcct gtgggggttc ctgagcattg caggttgggc ctctggggcat 141840
gttccgaggg gacctgggcg gactggccag gaggggacgg gcaactgggt gccttgagga 141900
tctgggagcc tctgtggatt ttccgatgcc tttggaaaat gggactcagg ttgggtgcgt 141960
ctgatggagt aactgagcct ctgactgag cattgcagac taatcttggg tatttgtccc 142020
tgagggagcc ggctgagaga agttgggaaa taaactgtct agggatctca gaggcttttag 142080
gacagattat ctccacatct ttgaaaaact aagaatctgt gtgatgggtg tgggtggagtc 142140
cctggatgat gggataggga ctttggaggc tcatttgagg gagatgctaa aacaatccta 142200
tggctggagg gatagttggg gctgtagttg gagattttca gtttttagaa taaaagtatt 142260
agctgccgaa tatacttcag gaccacctct gtgacagcat ttatacagta tccgatgcct 142320
agggacaaaag agtggagtgg ggcactttct ttagatttgt gaggaatgtt ccacactaga 142380
ttgttttaaaa cltcatthgt tgggaaggaga gctgtcttag tgattgagtc aaggggagaaa 142440
ggcatttagc ctccgtctca aaagggtagt tgctgtctag agaggtctgg ttgagcctgc 142500
aaaagtccag ctttcaaagg aacacagaag tatgtgtatg gaattattga agatgttgcct 142560
tttactctta agttggttcc taggaaaaat agttaaatat tgtgacttta aaatgtgaga 142620
gggttttcaa gtactcattt ttttaaatgt ccaaaattct tgtcaatcag tttgaggtct 142680
tgtttgtgta gaactgatat tacttaaagt ttaaccgagg aatgggagtg aggtctctct 142740
ataacctatt cagaactgac ttttaacaat aataaattaa gtttcaata tttttaaatg 142800
aattgagcaa tgttgagttg gagtcaagat ggccgatcag aaccagaaca cctgcagcag 142860
ctggcaggaa gcaggtcatg tggcaaggct atttggggaa gggaaaaata aaccactagg 142920
taaaacttga gctgtggttt gaagaagtgg ttttgaaaca ctctgtccag cccacccaaa 142980
ccgaaagtcc aggtcgagca aaacaccacc tgggtaattt gcatttctaa aataagttga 143040
ggattcagcc gaaactggag aggtcctctt ttaacttatt gagtccaacc ttttaatttt 143100
agcttgagta gttctagttt cccaaaactt aagtttatcg acttctaaaa tgtattttag 143160
attcattttc aaaaattagg tatgtaagaa attgaaggac tttagtgtct ttaatttcta 143220
atataattag aaaaactctt aaaattactc tattattctt cctctgatt attgggtctc 143280
attcaattct tttccaatac ccgaagcatt tacagtgaat ttgttcatga tcttttttag 143340
ttgtttgttt tgcttacta ttaagacttt gacattctgg tcaaacggc ttcacaaatc 143400
tttttcaaga ccactttctg agtattcatt ttaggagaaa gacttttttt ttaaatgaat 143460
gcaattatct agacttattt cagttgaaca tgctggttgg tggttgagag gacactcagt 143520
cagtcagtga cgtgaagggg ttctaagcca gtccacatgc totgtgtgaa ctccctctgg 143580
ccctgcttat tgttgaatgg gccaaaggct tgagaccagg ctgctgctgg gtaggcctgg 143640
actttgggtc tcccaccag acctgggaat gtatggttgt ggcttctgcc acccatccac 143700
ctggctgctc atggaccag cagcctcggt ggctttgaag gaacaattcc acacaaagac 143760
tctggacctc tccgaaaacca ggcaccgcaa atggtaagcc agaggcagcc acagctgtgg 143820
ctgctgctct taaagcttgt aaactgtttc tgcttaagag ggactgagtc ttcagtcatt 143880
gcttttaggg gagaaaagaga catttgtgtg tcttttgagt accgttgtct gggtcactca 143940
catttaactt tccttgaaaa actagtaaaa gaaaaatgtt gcctgttaac caataatcat 144000
agagctcatg gtactttgag gaaatcttag aaagcgtgta tacaattgtc tggattattt 144060
tcagttaagt gtattagttg aggtactgat gctgtctcta ctocagttat acatgtgggt 144120
ttgaattttg aatctattct ggctcttctt aagcagaaaa tttagataaa atggatacct 144180
cagtggtttt taatgggtgg tttaatatag aaggaaatta aattggaagc taatttagaa 144240
tcagtaagga gggaccaggg ctaagaaggc aatcctggga ttctggaaga aaagatgttt 144300
ttagttttta tagaaaacac tactacattc ttgatctaca actcaatgtg gtttaatgaa 144360
tttgaagttg ccagtaaatg tacttccctg ttgttaaaga atggatatca aggacagtc 144420
ttagatccga ggtgagtggt agaggacagg ggctggggtg tggatacgca gaaggaaggc 144480
cacagctgta cagaattgag aaagaataga gacctgcagt tgaggccagc aggtcggctg 144540
gactaactct ccagccacag taatgaccca gacagagaaa gccagactca taaagcttgc 144600
tgagcaaaat taagggaaca aggttgagag ccctagtaag cgaggctcta aaaagcacag 144660
ctgagctgag atgggtgggc ttctctgagt gcttctaaaa tgcgctaaac tgaggtgatt 144720
actctgaggt aagcaaaagc gggcttgagc caaaatgaag tagactgtaa tgaactggaa 144780
tgagctgggc cgctaaagct aactaggctg gcttaaccga gatgagccaa actggaatga 144840
acttcattaa tctaggttga atagagctaa actctactgc ctacactgga ctgttctgag 144900
ctgagatgag ctgggtgag ctcagctatg ctacgctgtg ttgggtgag ctgatctgaa 144960
atgagatact ctggagttag tgagatgggg tgagatgggg tgagctgagc tgggtgagc 145020

```

tagactgagc	tgagctaggg	tgagctgagc	tgggtgagct	gagctaagct	ggggtgagct	145080
gagctgagct	tggctgagct	aggggtgagct	gggctgagct	ggggtgagct	gagctgagct	145140
ggggtaaagct	gggatgagct	ggggtgagct	gagctgagct	ggagtgagct	gagctgggct	145200
gagctgggggt	gagctgggct	gagctgggct	gagctgggct	gagctgggggt	gagctgagct	145260
ggggtgagct	gagctgagct	ggggtgagct	gagctgagct	ggggtgagct	ggggtgagct	145320
gagctgggggt	gagctgagct	gagctgggggt	gagctgagct	ggggtgagct	gagctgagct	145380
ggggtgagct	gagctgagct	gagctgagct	gagctgggggt	gagctgagct	gagctgagct	145440
ggggtgagct	ggggtgagct	gagctgagct	ggagtgagct	gagctgggct	gagctggggt	145500
gagctgggct	gagctgggggt	gagctgagct	gagctgagct	gagctgggggt	gagctgagct	145560
gagctgggggt	gagctgagct	ggggtgagct	gggctgagct	gagctgagct	gagctgagct	145620
gagctgagct	gagctgagct	gagctgagct	gagctgagct	gagctgagct	gagctgagct	145680
ggggtgagct	gagctgagct	gggctgagct	ggggtgagct	gggctgagct	gggctgagct	145740
gggctgagct	ggggtgagct	gagctgggggt	gagctgagct	gagctgggct	gagctgagct	145800
gagctgggggt	gagctgagct	gagctgggggt	gagctgagct	gagctgagct	ggggtgagct	145860
gagctgagct	gggctgagca	gggctgagct	ggggtgagct	gagctgagct	ggggtgagct	145920
gggctgagct	gggctgagct	gagctgagct	gggctgagct	gggctgagct	gggctgagct	145980
gggctgagct	gggctgagct	ggggtgagct	gagctgggggt	gagctgggggt	gagctgagct	146040
ggggtgagct	gagctgggggt	gagctgagct	gagctgggggt	gagctgagct	ggggtgagct	146100
gagctgagct	ggggtgagct	gagctgagct	ggggtgagct	gagctagggt	gaactgggct	146160
gggtgagctg	gagtgagctg	agctgagggtg	aactgggggtg	agcggggatg	ttttgagttg	146220
agctgggggtg	agatgagctg	aactgggggtg	aactggggatg	agctgtggtg	agcggagctg	146280
gattgaactg	agctgtgtga	gctgagctgg	ggtcagctga	gcaagagtga	gtagagctgg	146340
ctggccagaa	ccagaatcaa	ttaggctaag	tgagccagat	tgtgctggga	tcagctgtac	146400
tcagatgagc	tgggatgagg	taggctggga	tgagctgggc	tagctgacat	ggattatgtg	146460
aggctgagct	agcatgggct	ggcctagctg	atgagctaag	cttgaatgag	cggggctgag	146520
ctggactcag	atgtgctaga	ctgagctgta	ctggatgac	tgggtgtaggg	tgatctggac	146580
tcaactgggc	tggctgatgg	gatgcgccag	gttgaactag	gctcagataa	gttaggctga	146640
gtagggcctg	gttgagatgg	tccgggatga	gctgggaaaa	gatggactcg	gaccatgaac	146700
tgggctgagc	tggggttggga	gaccatgaat	tgagctgaac	tgagtgcagc	tgggataaac	146760
tggggtgagc	taagaataga	ctacctgaat	tgtgccaaac	tgggctggga	tcaattggaa	146820
attatcagga	tttagatgag	ccggactaaa	ctatgctgag	ctggactgggt	tggatgtgtt	146880
gaactggcct	gctgctgggc	tggcatagct	gagttgaact	taaatgagga	aggctgagca	146940
aggctagcct	gcttgcatag	agctgaactt	tagcctagcc	tgagctggac	cagcctgagc	147000
tgagtagggtc	taaactgagt	taaaaatcaa	cagggataat	ttaacagcta	atttaacaag	147060
cctgaggtct	gagattgaat	gagcagagct	gggatgaact	gaatgagttt	caccaggcct	147120
ggaccagtta	ggctaggacc	tcttctctata	gaggcagact	gtgtgctaca	gtggagtttc	147180
aagatgattc	catgagtcct	ccccgccccc	aacataaccc	accttctctc	taccctacac	147240
gcctgtctcg	tgtgtaaata	ccagctttgt	gtgctgatac	agaagcctga	gccccctccc	147300
cacctccacc	tacctattac	tttgggatga	gaatagttct	cccagccagt	gtctcagagg	147360
gaagccaagc	aggacaggcc	caaggctact	tgagaagcca	ggatctaggc	ctctccctga	147420
gaacgggtgt	tcattgccct	agagttggct	gaagggccag	atccacctac	tctagaggca	147480
tctctccctg	tctgtgaagg	cttccaaagt	cacgttccctg	tggctagaag	gcagctccat	147540
agccctgctg	cagtttctgc	ctgtatacca	ggttcacctc	ctaccatata	tagccctgcc	147600
tgcccttaaga	gtagcaacaa	ggaaatagca	gggtgtagag	ggatctcctg	tctgacagga	147660
ggcaagaaga	cagattctta	ccccctccatt	tctcttttat	ccctctcttg	tcttcagaga	147720
gtcagtcctt	cccaaatgtc	ttccccctcg	tctcctgcga	gagccccctg	tctgataaga	147780
atctggtggc	catgggctgc	ctggccccggg	acttccctgcc	cagcaccatt	tccttcacct	147840
ggaactacca	gaacaacact	gaagtcaccc	agggatatcag	aaccttccca	acactgagga	147900
cagggggcaa	gtacctagcc	acctgcgagg	tgttgctgtc	tcccaagagc	atccttgaag	147960
gttcagatga	atacctggta	tgcaaaatcc	actacggagg	caaaaacaaa	gatctgcatg	148020
tgcccatctc	aggtaagaac	caaacctctc	cagcaggggt	gcccaggccc	aggcatggcc	148080
cagagggagc	agcgggggtg	ggcttaggcc	aagctgagct	cacaccttga	cctttcatte	148140
cagctgtcgc	agagatgaac	cccaatgtaa	atgtgttcgt	cccaccacgg	gatggcttct	148200
ctggccctgc	accacgcaag	tctaaactca	tctgcgaggc	cacgaacttc	actccaaaac	148260
cgatcacagt	atcctggcta	aaggatggga	agctcgtgga	atctggcttc	accacagatc	148320
cggtgaccat	cgagaacaaa	ggatccacac	cccaaacctc	caaggctcata	agcacactta	148380
ccatctctga	aatcgactgg	ctgaacctga	atgtgtacac	ctgccgtgtg	gatcacaggg	148440
gtctcacctt	cttgaagaac	gtgtcctcca	catgtgctgc	cagtgagtg	cctgggctaa	148500

ES 2 759 617 T3

```

gcccaatgcc tagccctccc agattagggg agtccctcta caattatggc caatgccacc 148560
cagacatggg catttgctcc ttgaactttg gctccccaga gtggccaagg acaagaatga 148620
gcaataggca gtagaggggt gagaatcagc tgggaaggacc agcatcttcc ctttaagtagg 148680
tttgggggat ggagactaag cttttttcca acttcacaac tagatatgtc ataacctgac 148740
acagtgttct cttgactgca ggtccctcca cagacatcct aaccttcacc atccccccct 148800
cctttgcca catcttcttc agcaagtccg ctaacctgac ctgtctggtc tcaaacctgg 148860
caacctatga aacctgaat atctcctggg cttctcaaag tggggaacca ctggaaacca 148920
aaattaaaat catggaaagc cctcccaatg gcaccttcag tgctaagggt gtggctagtgt 148980
tttgtgtgga agactggaat aacagggaagg aatttgtgcg tactgtgact cacagggatc 149040
tgccctcacc acagaagaaa ttcactctcaa aacccaatgg taggtatccc ccttccctt 149100
ccccccaat tgcaggaccc ttctgtacc tcatagggag ggcaggctct cttccacct 149160
atcctcacta ctgtcttcat ttacagagggt gcacaaacat ccacctgtgt tgtacctgtc 149220
gccaccagct cgtgagcaac tgaacctgag ggagtcagcc acagtcacct gctgggtgaa 149280
gggcttctct cctgcagaca tcagtgtgca gtggcttcag agagggcaac tcttgcccca 149340
agagaagtat gtgaccagt ccccgatgcc agagcctggg gccccaggct tctactttac 149400
ccacagcacc ctgactgtga cagaggagga atggaactcc ggagagacct atacctgtgt 149460
tgtaggccac gaggccctgc cacacctggg gaccgagagg accgtggaca agtccactgg 149520
taaaccacac ctgtacaatg tctccctgat catgtctgac acaggcggca cctgctattg 149580
accatgctag cgtcaacca ggcaggccct ggggtgtccag ttgctctgtg tatgcaaact 149640
aaccatgtca gagtgaatg ttgcatttta taaaaattag aaataaaaaa aatccattca 149700
aacgtcactg gttttgatta tacaatgctc atgctctgtg agacagttgt gttttgctt 149760
ctctgcacac acctgcata cttgctcca cctggccct tctctacct tgcagtttc 149820
ctccttgtgt gtgaactcag tcaggcttac aacagacaga gtatgaacat ggcattctc 149880
cagctacttc tagatatatg gctgaaaagt tgcctgcctg caggctcgact cttagaggatc 149940
cccggttacc gagctcgaat tcgcccata gtgagtcgta ttacaattca ctggccgtcg 150000
ttttacaacg tcgtgactgg gaaaacctg gcgttaccca acttaatcgc cttgcagcac 150060
atcccccttt cgcagctgg cgtaatagcg aagaggcccg caccgatcgc cttcccaac 150120
agttgocag cctgaatggc gaatggcgc tgatgcggtt tttctcctt acgcatctgt 150180
gcggtatttc acaccgcata tgggtgactc tcagtacaat ctgctctgat gccgcatagt 150240
taagccagcc ccgacaccg ccaacaccg ctgacgcgaa ccccttgc 150288

```

<210> 76
 <211> 185159
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> sintético

<400> 76

```

cggccgcgct taactatgcg gcatcagagc agattgtact gagagtgcac catatgcgggt 60
gtgaaatacc gcacagatgc gtaaggagaa aataccgcat caggcgccat tcgccattca 120
ggctgcgcaa ctggtgggaa gggcgatcgg tgcgggcctc ttgcctatta cgcagctgg 180
cgaaaggggg atgtgctgca aggcgattaa gttgggtaac gccagggttt tcccagtcac 240
gacgttgtta aacgacggcc agtgaattgt aatacgaact actatagggc gaattcgagc 300
tcgggtaccg gggatcctct agagtgcgac tgcaggcatg caagctttcc tctagactat 360
gttgctaagt ctttaagctta tctctctgtt gctcagactc atctaggaat ttcagaaatt 420
tctgttctag catctcttcc agcttttgtc tccaaacctc attctcttct ttcttttttt 480
ttttaaatta tatgttctct gtctttttta aaaacttttt aaaattagggt atttatgtca 540
tttacatttc caatgctatc ccaaaaagtc caccacgct ccccaacca ctatccacc 600
caccactcc cacttcttgg ccctggcatt cacagtgtac tgagacatat aaagtttgca 660
caaccaatgg gctctcttct cactgatgg ccgactaggg catcttctga tacatatgca 720
gctagagaca cgagattctg ggggtactgg ttagtccata ttgttgttcc acctataggg 780
ttgcagatcc ttttagctcc ttgggtactt tctctagctc ctccattggg ggccctgtga 840
tccatocaaat agctgactgt gagcatccac ttctgtgttt gctaggcccc agatagtctc 900
acaagagaca gctatatctg ggtcccttca gcaaaatctt gctagtgtat gcaacgggtgt 960

```

ES 2 759 617 T3

cagagtttgg aagctgatta tgggatggat ccccgatat ggcattctct agttgggttca 1020
 tctttttgtc tcagctccaa actttgtctc tgtaactcct tccatgggtg ttttgttccc 1080
 agttctaagg agggggcaaag tatccacact ttgggtcttca ttcttcttga gtttcatgtg 1140
 ttttgcaaat tgtatcttat atcttgggtg ttctaagttt ctgggctaata atccacttat 1200
 cagttagtac acattgtgtg agtctttttg tgattgggtt acctcactca gtatgatgcc 1260
 ctccaggtcc atccatttgc cttaggaattt cataaattca ttcttttttaa tagctcagta 1320
 gtactccatt gtgtagatgt accacatttt ctgtattcat tcctctgttg aggggcatct 1380
 gggttctttc cagcttcttg ctattataaa taaggctgct atgaacatag tggagcatgt 1440
 gaccttctta ccggttggga catcttcttg atatatgcc aggagaggtg ttgctggatc 1500
 ttccggtagt actatgtcca attttctgag gaactgacaa actgatttcc agagtgggtta 1560
 gtaccagctt gcaatccac caacaatgga aggagtgttc gtctttctcc acatctccac 1620
 cagcatgctg ctgtcacctg aatttttgat gcttagccat tctgactggt gtgaggtgga 1680
 atctcaggtt tgttttgatt tgtatttccc tgatgattaa ggatgctgaa cattttctca 1740
 ggtgcttctc agccattcag tattcttttag gtgagaattc tttgttttag tctaagcccc 1800
 attttttttaa tgggttatt tgattttctg gagtccacct tcttgagttt ttttttccat 1860
 tttttattac ataatttcc caattacatt tccaatgcta tcccaaaagt ccccatacc 1920
 ctcccccccc caattcccta cccaccctt cccatttttt tggccctggc gttccccctgt 1980
 actggggcat ataaagttt tgtgtccaat gggcttctct tccagtgat ggtgactag 2040
 gccatctttt gatacatatg cagctagagt caagagctcc cgggtactgg ttagttcata 2100
 atgttgttcc acctataggg ttgcagatcc ctttagcttc ttgggtactt tctctagctc 2160
 ctccattggg agccctgtga tccatccaat agctgactgt gagcatccac ttctgtgtt 2220
 gctaggcccc ggcatagtct cacaagagac agctacatct gggctccttt gataaaatct 2280
 tgctagtgtg tgcaagggtg tcagcatttg gaagctgatt atgggggtgga tccctggata 2340
 tggcagttct tacatgggtc atccttttgt ctcagctcca aactttgtct ctgtaacttc 2400
 ttccatgagt gttttgttcc caattctaag gaggggcata gtgtccacac ttcattcttc 2460
 attctctctg agtttcatgt gtttagcaaa ttgtatctta tatcttgggt atccataggt 2520
 ttgggctaata atccacttat cagttagtac atattgtgtg agttcctttg taaatgtgtt 2580
 acctcactca ggatgacgc ctccaggtcc atccatttgg ctaggatttt cataaattca 2640
 ttctttttta tagctgagta gtaactcatt gtgtaaatgt accacatttt ctgtactcat 2700
 tctctgttg aggggcatct gggttcttta taggttcttg ctattataaa taaggttgct 2760
 atgaacatag ttgagcatgt gtcttctta ccggttgaga catcttcttg atatagcc 2820
 aggcagagga ttgctggatc ctccggtagt actatgtcca attttctgag gaactgccag 2880
 actgatttcc agagtgggtg tacaagcctg cactctcacc aacaatggag gagtgttct 2940
 ctttctccac atccacgcca gcatctgtg tcacctgaat ttttgatctt agccattctg 3000
 actggtgtga ggtggaatct cagggttgtt ttgatttgca tttccctgat gattaaggat 3060
 gttgaacatt ttttccaggt gcttctctgc cattcgggtat tctcaggtg agaattcttt 3120
 gttcagttct gagccccatt ttttaatggg gttatttgat tttctgaagt ccaacttctt 3180
 gagttcttta tatatgttg atatttagtcc cctatctgat ttacgatagg taaagatcct 3240
 ttcccaatct gttggtggtc tttttctctt attgacgggt tcttttgct tgcagaaact 3300
 ttggagttag ttctttatat atattggata ttagtccctt atctgattta gtagaggtaa 3360
 agatcctttt ccaatctgtt ggtgaccttt ttgtcttatt gacggtgtct ttgtccttgc 3420
 agaacttttg caattttatg aggtcgcat ttgtcaattct ccatcttaca gcacaagtca 3480
 ttgctgttct gttcaggaat ttttctctg tgcccatatc tttagaggtt ttacctgctt 3540
 tctctctat atgtttgagt gtctctggtt taatgtggag ttccttaatc cacttagatt 3600
 tgaccttagt acaaggagat aggaatggat caattcgcat tcttctacat gataaccgct 3660
 agttgtgcca gcaccatttg ttgataatgc tgtctttttt ccactggatg gtttttgcct 3720
 ccttgtctaa gatcaagtga ccataggtgt gtgggttcat ttctgggtct tcaattctat 3780
 ttcattgggt tacttgtctg ttgttatacc agtaccatgc agattttatc acaattgctc 3840
 tgtagtagag ttttaggtca ggcattgggt ttacaccaga ggtttttttt atccttgagc 3900
 agagtttttg ctatcctagg ttttgtgta ttccagatga atttgcagat tgccttttcc 3960
 agttcgttga agaattgagt tggaaatttg atggggattg cattgaatct gtagattgct 4020
 ttggcaatat agccattttt actatattga tctgccaat ccatgagcat gggagatctt 4080
 tccatcttct caaatcttct tlaatttctt tcttcagaga cttgaagttc ttgtcataca 4140
 gatcttctac ttccttagtt agagtcaagg taaggatatt tatattattt gtgactattg 4200
 agaagggtgt tgtttcccta atttcttct cagcctgttt atcctttgtg tacagaaaag 4260
 ccattgactt gtgttagtta atctcatatc cagctacttc actgaagcgg tttatcaggt 4320
 ttaggagttc tctggtgtaa ttttaggggt cactcatata tactatcata tcatctgcaa 4380
 aaagtgcact tttgacttct tcttttccaa tttgtatccc cttgatctcc ttttgttgtc 4440

ES 2 759 617 T3

```

gaattgtctt ggcaaggaca tcaagtacta tattgaatag gtaggagaaa aatcggcacc 4500
cttgtctagt ccttgatctt agtaggattg cttcaagttt ctcaccattt actttgatgt 4560
tggtactctg tttgctgttg aatgcttttt atcatgttta ggtatggggc ttgaattcct 4620
gatctttcca agacttttat catgaaaggg tgttggaatt tgtcaaatgc tttctccagc 4680
ctttcattct gaggttgtgt ctgtcttttt ccttgagatg ggtttcctgt aagcagcaaa 4740
atgttgggtc ctgttttgtt agcccgctct ttattctatg tctttttatt ggggagttga 4800
gtccattgat attaagatat attaaggaaa agtaattggt gcttcctatt atttttgttt 4860
ttaaagttgg cattctgttc ttgtggctgt cttcttttag gtttggtgaa ggattccttt 4920
cttgcttttt ctaggctgtg gttccatcc ttgtattcat tttttttctg ttattatcct 4980
ttgaaggact ggattcatgg atagataatg tctgaatttg gttttgtctt ggaatacctt 5040
tgtttctcca tctacggtaa ttgagagttt ggctgggtat agtagcctgg gctggcaatt 5100
gtgttgtctt agtgtctata taatgtctgt ccaggatctt ctggctttca tagtctgttg 5160
tgaaaaatct ggtgtaattc tgataggctt gcctttatat gttacttgaa tttttcactt 5220
actgctttta atattctttc tttatttagt gcatttggtt ttctgattat tatgtgtcgg 5280
gaggaatttc tttctgtgtc cagtctattt ggagttctgt aggcctcttg tatgttcacg 5340
ggcatctctt tcttttaggt tgggaagttt tctctataaa ttttggtgaa gatatttgc 5400
ggcccttcaa gttgaaaatg ttcatctcca tctactccta ttattcgtat ggttgggtct 5460
ctcatttgtt cctggatttc ctggatgttt tgagtttaga tctttttgca ttttccattt 5520
tctttgattg ttgtgcagat gttctctatg gaatcttctg cactgatata tctctcttcc 5580
atctcttgta gttctgtgtt gatgtctgca tctatgggtc cagatttctt ccttaggggtt 5640
tctatctcca gtgttgcccc actttgggtt ttctgtatag tgtctacttc cctttttaga 5700
tctagtatgg ttttggtcat ttccatcacc tgtttgggtg tgttttctct ttttttttta 5760
aagacttgca actcttttag agagttctcc tgtatttaag tgagttatta aagtccttct 5820
tgatgtccag taccataatt gtgagatatg cctttaaatc caagtctagg tttttgggtg 5880
tgttgggggt ccttgactgt gctgagttgg gactgctgca ttctgatgat ggtgagtggt 5940
cttggtttct gctagtaaga ttcttacatc tgcctttcgc catctggtaa tctctggagt 6000
cagttgttaa agttgtctct ggttaaagct tgttctctct gtgattctgt tattctcttc 6060
cagcagacct gggagactag ctctttctct agtttcagtg gtcagagcac tctctgcagg 6120
caggatttcc tctttcaggg aaggtgcaca gatatactgt gttcagattt gcctcctggc 6180
agaagatgat ggctgaaac aggacctgtc ccagaagctg ttagcttctg tagtcaaac 6240
tgtcacctgt gcagactagt ctgggtggag tccgggaacc aagatgtctc ctgcagatgt 6300
tctggcatcc ccttctgggc cgggtgatca cctctctct ggcagggaag gtgccctgg 6360
gtctggaacc cgaaaagggg gctgctcag aagctctgtg gctactgcct gtcccagaag 6420
ctgttagctt ctgtagtcca cactctcacc tgtgcagact agtcttgggt gagtctggga 6480
accaagatgt ctccgcaga tgcctcagcc attctctctt ttctgttget tattttgacc 6540
tatgaaatcc tggacatata gttctagtgt tgcttgtaat ctcttttcta agccaaggaa 6600
ttttttttat ctagggcaca atcttttgag aagacatatt aaatcaagag aataaatatt 6660
gcaagaccaa taaatgataa ggtatctatt ttctttaaat ccactgctgt caaacattc 6720
aaaatatcct cacataaagc caaaaagata ttatttgtgt ttccatctt agttgagttc 6780
aagtcaatat tttggtgcca ttttgttgca gtaaatctct aacacaaata tgccctgggca 6840
atgaaaacac aactcagtta atatgaatac agattgttca gatctaccac tacactacca 6900
tcttctcat ctaagagacc ccttagaact tgcagtttct ccaggccttg tgcttctgcg 6960
ctgtttttct tcttcttctt cttctacatt gcttctctca taaacctact tcttttttct 7020
cctcttctgt ttccatcttc ccttttatct gccaatcat tagctctctt ttattttaca 7080
aattaagggt tgaagccggt ttctaggaaa tcacctgagt gctgacttgt tcttgttca 7140
gagccacgca caggagaaca gaattaacat caaatataat tatcccagg gctatccaca 7200
acacgtgcat cctataagat caccacggac taatgctggt cttcaattac aacataaaca 7260
acaaaaaccc cacatatatg tggaaacaaa tccaactata caaagaatca atgaaaccag 7320
gagcttgttc tttgagaaaa atcaacaaga tagataaacc cttagccaga ctaaccagag 7380
ggcacagaga cagtatccaa attaataaag tcagaaatga aaggaagaca taacaatgaa 7440
atatatctta aaataattaa tctgtttgta gactatttag agttgaaaat attaaaaatca 7500
tgttctacaa acgtggaatt attattgata attttctcac tgtgcttgaa attagcattt 7560
tcttaatggt taacttcaaa gagtttttgc tattttgaaa tattaaacat atacttactg 7620
ataaaaataa ttccctccta acaacactga taatcttttt ttaagtaaac tgattattag 7680
acaatgtaca cagatatata atgtgtttta aatactctcc cactgtcagg tggatatata 7740
tagggccttt gaatatattt ttaaattgat tatttgtaat attttatggt ctctctatg 7800
cttatttctg aaagaatatt ttgtatgttt tgaacaat tagtatttaa cattagatat 7860
aggatcctca gttatggata gtattaaata ttcattaatg atatttttaa ggtataaaa 7920

```

ES 2 759 617 T3

gatatgaata	taaaagttaa	acaaatttta	tgtattattt	gattctaaaa	atactcaata	7980
ttattaatat	gtttgatgtt	taaaatgcat	ttaaataata	aaaacattta	aaaaataaaa	8040
atcaagaaat	gaggtttctaa	gcagagggtca	aggaaaatga	ggaatagaaa	aatagtaaaa	8100
atcaatatgt	ccattttattc	aaggaaagct	cctacataga	cattgcacca	gattagcaaa	8160
tattatggct	ctcatattag	tttaagttag	gagactatgc	ttatgttata	tatttacatt	8220
ctaaggagcc	tagacatttg	tgaatggatt	acattataag	aggaggatgt	ctacttaagt	8280
aggcatgaac	gcctgtgcat	tgcaccctat	gagttccatc	agcattccat	gattggagta	8340
tgaagaacag	cattatagac	attaccagaa	accttagtgg	ttctagaatg	ccaagataaa	8400
acaatctaac	cttctggata	gtagggataa	atgttcctat	atcatcagaa	ttcactgggtg	8460
ccctgaggat	gttaccctgc	taactgacaa	ttcacaggac	atcacatgga	ttctgataag	8520
ttgcagaaaa	gaggagatgc	attcaattgg	tcctcctcct	tctaagctgc	aatattagggt	8580
gcatccaatt	tgtgaacttc	aatttagatt	acaatagaca	tgaataatct	gaattcatgt	8640
agtacatatt	tttgttttaa	tatgagttac	cattgttcag	aaaattaaat	acacatgac	8700
acatatctct	acatagtgtc	gttagttttt	cacatctctg	ggacaatatt	ccaaatatct	8760
ccttcattag	tgaataatct	aactactgta	aagcttagct	aacatgcctt	tgcaggaata	8820
agaacatcct	ggattgaaag	ctacacaggg	agatgtaaaa	ctttctaage	acacacattc	8880
tccatccatt	aggatcatgg	tccatgagat	ttttctctct	ctcttcttcc	cattaaatgc	8940
atgtacatgc	aggttgggaa	acagattgtg	ttgcagaata	catttgcttg	atttccactt	9000
ccttctcaat	gcaaatatct	ttgaagtgtt	aattttgtctg	tgagtaccac	agtggttctt	9060
gctctttctg	ttgactcctg	tctgtgaatg	ttccaggaat	tcacacatgg	acacacgtgg	9120
ggctgcactc	gagctccaga	ctcactgttg	tccttctgtc	ctcagctgct	ctggcccagg	9180
cacagcctcg	tgaattcaac	aaagaccctg	atctctcttg	tttacacctc	attacaaatg	9240
ggaactgtta	gaggtgggac	caactgcatt	tccatgagga	aagcacatga	gtttgagagg	9300
gtcgttgatg	ataaggtaga	aacaacttta	attcatagge	tgagatatca	gtcatcacct	9360
ccagataaac	aagagccatt	tcttctctgca	tctgagccct	gtaagcacac	tagcttttagg	9420
aatatgttac	tgtcgaagtc	agattgggca	acttcatagt	atacaataga	aatcttacct	9480
gcagatgagt	tcagaaccag	cagggggcac	aatggggcca	agaatcccta	gcagagagat	9540
gtggtgtgtg	tgcaggggac	tctgcaccc	ctgtggtttc	ctttcttaac	ttacatgtac	9600
ctgtagtgat	tgacatgtaa	cgtttccacg	ctcaaacact	gtgaagatac	tttgctaaac	9660
acttcaaaga	tttatgtttt	cttgatgtgt	gcatgtgtgt	attctttttt	gttttttagac	9720
acaggggttc	tctgtgtagt	cctggctgcc	ctggaaactca	ctctgtagac	caggctggcc	9780
tcgaactcag	aaatctgcct	gcttctgcct	cccaagtgtc	gaagttaaag	acatgtgcc	9840
ccattgcctg	gccatgtgtg	tattcttgat	gcactcttct	gttgacagat	acacagttta	9900
tttccataat	ttattttattg	tgatggtgct	gcaataatca	cttatgtaca	aatgtttctg	9960
aagtatatct	agttttgggc	atttgggtga	ttattttttt	ctttctagta	tatagcattt	10020
tggaaaggta	gatattaatt	gtatgtatgg	gaaggaggct	gtaaatctca	ataacttagc	10080
tgcttttgaa	atttgtctct	aattctatca	tccttgtaac	caccttaaat	ccatctatta	10140
gccttgtcac	aagttagcca	ctgtctcagg	ctgcaaatct	ttttatagat	taggtcgtga	10200
tgttacatcc	acagcctctg	cacaatgctc	aggggtggga	tatgggatga	attccctcag	10260
acagcattag	gacttggatc	tcagcagact	gattcttgac	ccaaatgtct	cttcttctct	10320
agcaggagta	agtccttata	taagatgtac	tcgtctcatg	aatatgcaaa	tcaatttagt	10380
ctatgggtta	aaatataggg	atgtctacac	cctcaaaaaa	cttaagatca	ctgtcgtctt	10440
cacagtcaca	ggagtacaca	ggacatcacc	atgtgttggg	gctgtatcat	cctcttctctg	10500
ttagcaacag	ctgcacgtaa	ggggcttaca	gtagcaggct	tgaggctctgg	ccatacactc	10560
atgtgacaat	gacatccact	ctgtccttcc	cttcacaggt	gtgcactccc	aggtccagct	10620
gcagcagtct	ggggctgagc	tgggtgaggcc	tggggcctca	gtgaagattt	cctgcaaggc	10680
ttttggctac	accttcacaa	accatcatat	aaactgggtg	aagcagaggc	ctggacaggg	10740
cctggactgg	attggatata	ttaatcctta	taatgattat	actagctaca	gaaccagaag	10800
ttcaagggca	aggccacatt	gactgtagac	aaatcctcca	gcacagccta	tatggagctt	10860
agcagcctga	catctgagga	ctctgcagtc	tattactgtg	caagacacag	tgctacaaac	10920
acatcctgag	tgtgtcagaa	accctggagg	agaagcaagc	agagctggaa	tggagatgac	10980
agaaagatta	tcatttagac	ttgttcagaa	agagaaatct	tgaatgccca	tttattgcct	11040
cttcccttaca	gtactatagt	gcctgttttt	gttgacattt	tcaaaactaat	ttccaaagtc	11100
actaccacaa	tttacaatca	cataaaaagc	aagcaaggat	aacattattt	tctgtgctta	11160
cttgccattt	atattcttgc	ttattctcat	ctcactgagg	tcattattggg	acattaaatt	11220
tctgggggtta	ctttttatta	aaaatttttt	attattcatt	cactttacat	ccttctagtc	11280
ttcctctcac	acatgcccta	tccctttctc	ctctgagagg	atggagccct	ccctaccctc	11340
gtatccccct	accagggcac	atcaagtgtc	tgcagtacta	ggaatattct	ctgtcaatgc	11400

tgccagacaa	ggcagacaag	ttaggggatac	aggattcaca	ggaaggcaac	agcttgaggg	11460
acagccccca	ctgaagttat	tgggtggattc	acatgaagac	tgagttgcac	atctgctaca	11520
tatattcagg	ggctctatct	acagctcaag	tagactcttg	ttgggtgggtt	agtctcttag	11580
aaccccaagt	gtccagggtta	gttgactctg	tgggtctctc	tttgaggttc	ctatccctc	11640
cagatccctc	agttctcttc	ccaactcttc	cataagacac	ccgtagggtcc	atccaatgtt	11700
tggttttggg	ttttcttgca	tctgcttcag	tcagctgctg	ggtggagcat	ctctgaggat	11760
aattatgaga	agctcttatg	tgcaagcata	acaggatatac	attattagtg	tcagggactg	11820
gtgcttggcc	atgggatggg	tctcaagttt	ggtcagttat	ttggccattc	ccacagtctc	11880
tgataatctt	tgtccctgca	tttcttgtag	acaggaaaaa	tattgggttg	aaagttttgt	11940
gggtgggttg	gcgtctctat	tgctccactg	ggcttctctc	tgatataggg	agtttgctc	12000
ttcaggtttc	atattcccaa	agtagtgtgt	cacactaagg	tcactcccat	acagagggac	12060
actcattctc	ttgccacgtc	tctgtccacc	ttcattggac	ctgagggttc	tgaatcatac	12120
agaactgcat	gtgtgcaacc	acacagaaca	aggctatcta	tcagaggcct	accataccag	12180
gaccatcaag	gttcacctta	ctccaatac	tgactacaaa	aagaacatca	aggaccaatg	12240
cagtctatat	ggataaacac	acttgaaaga	acacaaacaa	gattgagggc	aacatgacac	12300
ctccaaagca	tacctaacgg	agtacagcat	gccttgata	tcctaacaca	atcaaaacac	12360
aagaaagtta	ccttaaatcc	agtcttataa	agggtgatgaa	ggccttttaa	taggaaatga	12420
attaatcctt	aggataatac	aggacaatac	attcgaacag	atagaggtct	ttaggaggaa	12480
agaaataaat	ccctcaaaga	catacatgaa	aatacaatta	aacaggtgaa	agtaataact	12540
acaatgggtg	aagacctaaa	aatggaaata	gaagcaataa	agtaacacaa	acttagaatc	12600
ttgaaggttg	aaaacctaga	gaacaggaat	actagatgca	aggatgatat	cttctaggtc	12660
catccatttg	cttgccacaat	ttatcatgtc	cttgctttta	atagttgaac	agtatttcat	12720
tgtttaaatg	aaccacatgt	tctgtctcca	ttctctggat	gaggggggtga	gcaagttttt	12780
ccacattctg	gctattacaa	atagagctgc	tatgaacctc	gtagaaaaca	tatcctgtgt	12840
atgggtggaga	gttttggagt	atatcaccac	gagtgttata	gctgggtctt	catgtagaac	12900
tattcctaata	tttctgagaa	atcccaagtc	agatttctag	aatgggttgt	caagtgttca	12960
ctccaacccat	caatggagga	ctgttttcc	tgccagcatg	tgctgtatct	tgagtttttg	13020
atcctagcca	gttttatcct	gcatttcaca	cttagatatg	gactatggta	caggacagag	13080
agaaaccaac	cttctactca	ccaggatatt	ctacctgcta	ccaatttatt	tattttattt	13140
tttatttatt	tattttattt	tttatttatt	tattattagag	aacaacacca	tgcaagtttag	13200
aagaagtact	aagacgtcag	tgatgttata	ctgtgcctaa	acttgccattg	tacaattctc	13260
gctttcagggt	aagacagtg	atgactctta	tgcatgtcca	actgttttct	gattgtatct	13320
atgggtctatt	gcctaggaat	gacctcctct	caaataaaca	tggtcaaaaag	cccatggcct	13380
gagatgacag	agcccttagt	agaccctagt	tgtatttctg	aagtttagat	atcataatga	13440
cttataaata	cttatgttta	tacaatagat	tagagctgct	ctcagccatg	accaaggagc	13500
ttctgtgttc	aatgaataat	gattgatgca	gacattcgtg	agtgggtcaaa	gtgggtgagaa	13560
tgattagaga	gtcctcagcc	acacaagcgt	taatgatatg	aactttccaa	tatattaact	13620
gtattaatga	ataaatgcag	acatcatatg	agatctcatt	agtagttctt	aggtattgca	13680
tttttatata	caattatgca	tatcagtaca	ttatagtgtc	ttaaaggaaat	tgtctagcat	13740
aatagagaaa	aataggacag	tcaagaaaca	aaagagtga	aattatgggt	gaaatatgca	13800
gtgtgaaata	tttacctgaa	aatttttaacc	atatgtaaaa	ttgttatttt	gtttttttag	13860
aatgagtttg	ctcattcttt	gacattttta	ttcctgtgtg	aaatatatca	ggatcatatg	13920
tatcccatct	tgatgggtctg	acttccactg	ggaatttcca	atatactctc	tccaactaac	13980
tgaccagttt	ctttttttct	tattttctct	ctttctcgtt	ttgttttgc	ttgttttgtt	14040
tttcaagaca	gggtttctct	gtgtagctct	ggctgtcctg	gaactcactt	tgtagatcag	14100
gctggcttcg	agctcataaa	tccacttgcc	tctgcctcct	gagtgtctggg	attaaaggag	14160
tggtaccac	gccgggctag	tttttttttt	tcttataaga	acaacattta	ctggatgggtc	14220
acttacatat	tcagaggttc	agtcaattat	tatcaaggca	gaagcatggc	agtgggtccag	14280
tagtcatggc	actggggaag	gagctgagag	atctacatct	tgtccaaaag	ggaaagagga	14340
atagtctgac	ttccatgtgt	ttcagaggag	ggtttcattt	cccaccccca	cagtgcacac	14400
cttctcccaa	cacgggcaca	cctcctaata	ttgccactct	tggtatcaagc	atattcacac	14460
cacaaaggaa	agttttagaga	taaaacattaa	gaaaattaat	gaagtcattt	tatcttatat	14520
gctcaacatg	actagtactt	aaaaccataa	ttttacatgt	acaatatctc	atggcataac	14580
atatttttta	tatttttatt	agatatcttc	tttatttata	tttcaaatgt	gatacccttt	14640
cccaattccc	ctccaaaaat	cccttatgcc	ttccctcat	agccagctcc	caaaccacc	14700
cactcctgct	ttctggctct	ggcattcccc	tatactgggg	cataaaacct	tcacaggacc	14760
aagtgcctct	tctccattga	tggccaatta	ggccatcctc	tgctacatat	gcagctagag	14820
ccatgagttc	caccatgtgt	tttctttgat	tgggtgttta	gttccaggga	gctctggggg	14880

tattgggttag	ttcatattgt	tctctctatg	gggctgcaaa	ccctttcagc	cccttgggta	14940
ttttttctag	ctccttcatt	ggggaccctg	tgtcccatcc	aatggatgag	tgagcctcca	15000
cttttgtatt	tgtcaggaac	tggcagagtc	tctcaggaga	caattatata	aggctcctgt	15060
cagcaaaatc	tcgttggcat	ctgcaatagt	gtctgggttt	gggtggttgt	tatgggatgg	15120
atctctgggt	ggggcagtc	ctggattgtc	attcctttag	tctctgcttc	cacctttgtc	15180
tttgtaactc	catccatggg	tattttgttc	ccctttcaaa	gaaggatcaa	aatatccaca	15240
ctttagtctt	ccttcttctt	gagtcctcat	tgtttttcaa	attgtatctt	gggtattctg	15300
agcttctagg	ctaataatcca	cttatcagtg	agtattatc	atgtctgttc	ttttgtgatt	15360
gagttacctc	acttagcatg	atatcctcca	ggtctatcca	tttgtctaag	aatttcataa	15420
agtcattgtc	tttaattagct	gcacgtact	caattgtgta	aatgcaccac	atcttcttta	15480
tccattcctc	tgttgagggg	cacttggttt	ttcccagctt	ctgggtatta	taaataaggc	15540
tgctatgaac	atagtgggac	atgtgtcctt	agtacatgtt	ggaacatctt	ctgggtatat	15600
gcccaggagt	ggtattgtct	gatcttcttg	tggtagctat	tccaaatttt	tggggaacca	15660
tcaaaactgat	ttcctgagtg	gttgtacaag	cttgcaatcc	cacaccagca	atagtgggat	15720
gttcatcttt	gtccaagtcc	ttgccagcat	ctgctgtcac	ctgagttttt	gatcttagcc	15780
attcttactg	gtgtgaggtg	gaatcttggg	gttgttttga	tttgcatttc	cctgatgttt	15840
aagggttttg	aacattttta	ggtgcttatt	agacatttgg	tattcctcag	tttagaaatc	15900
tttgtttagc	tctgtaccac	atctttgaat	agggttattt	ggttttctgg	agtctaactt	15960
cttgagttct	ttgtacatat	tggatattag	ccctctatca	gatttagaat	tagtaaggat	16020
ctttcccaa	actgttgggt	gttcttttgt	cttattgaca	gtgtactttg	ccttagagaa	16080
gctttgcaat	tttatgaggt	cccatttgtc	aattcttgat	cttatagtac	aagccattgc	16140
tcttttgttc	aggaattttt	cccatgtgtc	catatgttca	aggcatttcc	ccactttctc	16200
cactacaagt	tttagtgtct	ctggttttat	gtggaggtcc	ttgatccact	tagatttgag	16260
ctttgtacaa	ggagataaga	atggatagat	tcacattctt	ctacatgctc	tctgccagtt	16320
gagctagcac	catttggtga	aaatgctgtc	ttttttttcc	cccactggat	ggtttttagc	16380
tcttttgccc	aagatcaagt	gaccattggg	gtgtgggttc	atttcttggg	cttcaattct	16440
agttcactga	cttacctgtt	tgtcactgta	caaggaccat	gcagcttttt	tcacaattgc	16500
tctgtagtac	agcttgaggt	ctgggatggg	gattctacca	gagagattct	tttactgttg	16560
tgaataattt	ttgctatcat	aggatatttt	tttatttcag	atgaatttac	aaattgctct	16620
ttctaactct	gtgaacaatt	gagttgggat	tttgattgtg	attgctttga	atactcaaga	16680
tataatttat	aaaacacatg	aaacttaaca	aggactacta	aagtgcagat	acttcgatcc	16740
ttcttagaag	ggggaacaaa	ataccatag	atggagtta	agagacaaag	ttcggagcag	16800
agactatagg	aacgaccatc	cagaggtcca	cctggggatc	catcatgtaa	acaaccaccc	16860
aaaacagaca	ctatttgtga	tgccaagaag	aaacttgctg	caggagtctg	atatactgt	16920
ctcttgagag	gctctgccag	ggcctcagaa	agtggaggct	cacagccatc	cattggatgg	16980
agcacagggt	ccccaatgaa	ggagctagag	aaagtactca	aggagctgaa	gggggttgca	17040
gccccatagg	aggaacaaca	atatgaacta	accagtaccc	ccagagctcc	ctgggactaa	17100
accaccaatc	aaagaaaaaca	catggaggga	cttgaagctc	ttgctgcatt	tatagcagag	17160
gatggcctag	atgggtcatca	atgggaggag	aggccaatgg	tcttgggaag	gttccatgcc	17220
ccagtatagg	ggaatgccag	ggccaggaag	caggagtggg	tgggctgggg	atcaggaggg	17280
gggagatgat	agggcatttt	cagtggggaa	actaggaaag	aggataacat	ttaaaatata	17340
aataaagaaa	atatctaat	aaaaaggatt	acctatgtgc	atgggagctc	atgcagcaga	17400
ggggtcactc	taaggccaat	aatccacata	gagcgatgag	ctgtgtgtga	acaggactct	17460
gtatcctctg	tggtttctct	tcttaagtgt	attaactgat	ctgtccagct	gtgattgaca	17520
tgtgatgtct	ccatgtctca	gccagtaaa	gattctctgt	taaatacctt	acagacttat	17580
gtttacttgt	ttttatttgc	ttttcatatt	tttttaaaaa	gtcatacaat	gtatttctaat	17640
aactcattct	cccatctcca	atctattcta	agtttttctt	aactcatcca	accacacact	17700
ttttaattct	gataaagcac	ccccccccc	aaaaaaaaac	ccaaccaacc	aaaaaaaaaa	17760
aaagccaagg	aatttaaaag	gggattgaaa	gcaataaaaa	actaaacaaa	aaagtaaaaa	17820
ctacacacac	acacacacac	acacacacac	acacacacac	acacacacac	tcacacacac	17880
acacacacac	cacacacaca	cacacccatg	cacgaacaca	cacacacaca	cacacacaca	17940
cacacacaca	cacacacaca	cacacacatg	gaattccagta	aaaccacaac	tctttaccca	18000
tgatacacag	gaaaaatata	gtcaaacaaa	cagaatggaa	gaagggtgga	ttataaaaaa	18060
gtctgcacaa	ataccattaa	gttcattttc	ttgttggcta	ccaactgcta	agcctgtctc	18120
ccttgattaa	tttgtcttat	catcccttat	gaactccatt	ggaggacact	aatttttctt	18180
tctgtctcca	ggaattgaag	tgttgcagaa	ctctcagtag	ctttattttac	ctgcacaata	18240
cagcctctaa	tccaaccagt	gaaaattacc	acatgagaga	cttccaaatg	aaagaacagg	18300
taaagtgtgc	tactggcaag	cttagtaata	tcatgtaaat	gccttagaat	ttaatgacat	18360

atgtcatcct	ctgagggttaa	taaatccatt	ttggtgcata	tataccctga	actcaccact	18420
aacataatac	aacaattaaa	aaattccaac	atggatgcag	aggaatccct	gaggacatt	18480
tgttgatttg	tgagcacaat	ataattat	tttggggggg	aaatgtctga	atgttaactc	18540
tttaccagtg	ataatctatt	ctattaatgt	gtacataggt	agcactaatt	aaaatcactg	18600
tgttatcagg	taatgaaaca	gaggaagtag	gatgctggga	aacagacttt	tggaggtcc	18660
caagggaaac	cacagggacc	tagtggtgat	agattatggt	gagagtcctg	agagtggcca	18720
tagattatag	catatttcat	atgcaattga	aaatttcaaa	gaatgaaaat	ccttatgaaa	18780
tatagaaata	acaactttac	ttatgtacat	atacttcata	gtacaatttt	tacactgtgc	18840
atatttctcc	tgtaacatct	ggttcctcct	attttccttt	attctcctag	acaatttcac	18900
tgatacaatc	tcattgtttt	gtataaatg	ttgtatataa	ctattaaata	cataagctgt	18960
taatgagctc	tcattaatgt	ctgtgatttt	tttattgtct	taattaatac	tattatctct	19020
aattgcatcc	acattttcaa	aagcaatgta	aatttcttac	tcattttctgt	tcaaaaactt	19080
ctgttgttgt	atcattacca	tgccttagtg	ataaaatcct	ttcttgacac	atctatagct	19140
attgctataa	tttagttatt	gatgatcctc	ctgcaataat	cattgatagg	taaatatttt	19200
aagcactttt	acttttagtc	attttagtga	gatttgaagt	agtatataac	ctgttggaaa	19260
ggcaaatatt	aattccatat	atgtgaaaga	agacgtataa	actaaaaaca	ttagccactt	19320
ttagatatct	tctccttctt	cttcttcttc	ttcttcttct	tcttcttctt	cttcttcttc	19380
ttcttcttct	tcttcttctt	cttcttcttt	ttcttcttct	cttcttcttc	tccttctcct	19440
tctccttctc	cttctcctct	tcctcctcct	tccttcttct	cttcttcttc	tccttcttct	19500
cttcttcttc	tccttcttct	cttcttcttc	tccttcttct	cttcttcttc	tccttcttct	19560
cttcttcttc	tccttcttct	cttcttcttc	ttcttcttct	cttcttcttc	ttcttcttct	19620
cttcttcttc	ttcttcttct	cttcttcttc	ttcttcttct	cttcttcttc	tccttcttct	19680
tccttctcct	tccttctcct	cttcttcttc	cttcttcttc	tccttctcct	tccttctcct	19740
ctcaatctac	aatctgttaa	catattaaca	tgcccagag	tagagcaaca	gactcaggtc	19800
aaacatctac	tgagaaat	gcccatgtag	ttaacatcta	cagcatctgt	ctaggggtta	19860
caaaaagtct	atgggataca	attcctcaga	aaggaatagg	atttggacct	gagcatactg	19920
ctgcctaaca	catgaaatgg	cagttcttct	ccagctggac	taggtcctta	actaagaaat	19980
gcactgctca	tgaatatgca	aattacccaa	gtctatggca	gtaaatacac	agatgtccac	20040
accctgaaga	caacctatgg	ccaatgtcct	ctccacagtc	cctgaagaca	ctgattctaa	20100
ctataacggt	cctaaggtag	cgagggatga	cagattctct	gttcagtgc	ctcagggtct	20160
gcctccacga	gaatcaccat	gtcctttctc	aagactgtgt	tctgtgcagt	gcctgtcag	20220
tggaaatctg	gagagcatgc	ttccatgagc	ttgtgagtag	tatatctagt	aagccatggc	20280
tttgtgttaa	tgtgtgatgt	ctacatatca	gttctctggc	ttataatga	ggtgatgatt	20340
ctatgttctc	gtaacgttct	ctcaactggg	tcctaagtct	ttcttctact	catctattcc	20400
tctaagggaat	gatcctgaaa	atcccatcac	aaactatagg	agatgggaac	catcaaaaaa	20460
cacagtgcac	aagaggtggg	aacgcacacg	ggttcaggaa	ccatatttta	aaaagatatc	20520
gtaaataact	tcttaaaaga	gatatagaca	aatctccatt	aatacggaga	ccagaggcct	20580
aaggctaaga	accaatggtg	gctcaaggtc	tcctgctacc	cgaggagcaa	acgtagagca	20640
gtttctaatg	atttatttta	aatatagaat	caaaagtacc	agtttgcaat	tttgaaagat	20700
ttatttccagc	aatgcaacaa	catcagggtg	tgccgagtc	aacacgtctt	atgtcccatg	20760
atataaacia	aggccatcca	gaactgtgga	ctggagtctc	accttgtccc	ctaattgacat	20820
tcagattttt	tttccattct	ctttatctta	gaggagacag	ggggctaact	cattttactt	20880
gtcctttgct	tgttcttgcc	aagaacgtaa	agcagcttgc	aagtcttcaa	acctaaatat	20940
cttagtaact	cctacacgag	tggcaatgcc	aaagagcagt	gcaacaaaga	ggaagtaa	21000
acgaccaaag	agtattctta	aatacactac	tggtcttagg	ttctgtttta	ttatgcgcct	21060
ttgaaccgga	ggggacccac	tgtctatgct	cccactgtgt	cctcttcttc	tgcactttgg	21120
agggctccaa	ccaaaatggc	aatggcaatt	ccgacgattg	ttacacactc	ctctgaaatt	21180
gcatttttct	ggggtgcagt	cataacccaa	acgagataaa	cttccattgc	aagctcctcg	21240
atcacagaac	ttaccccttg	aacacggggt	accatgtctc	accaatccag	catctgctgt	21300
ttctgtccca	cgatgttcat	caagcccaaa	gcaggtaacc	ccagagataa	ccgattgatg	21360
gaatgaaaca	tgttcttgca	aaaatggaag	attggtgaca	ttggtacact	gcaaccttcc	21420
acacagcttg	tctgtatcag	cacaagcatt	gaatgtgagg	ctttcttctg	cttctgtaca	21480
atgcccnaat	cgaaaacggt	gtttgttgat	gtcatagcac	ttaatattag	cattcttagc	21540
acttacacca	aagatttcca	tgcattgtat	gttgcgatca	gtgcagttac	ctttatagca	21600
gtaacctctc	tctgagcatg	gtgtcccatc	ttgcagataa	gtgtcatctg	ggcaaatgaa	21660
cttagagcca	ctacagtact	ctggaagatc	acatatgttc	tggataggtc	tgcagagtgt	21720
cccagaagga	ctgtaagtgc	aatttgcaca	gcataattct	ttatcacaaa	tgctaccagg	21780
tgttaacctg	caatcatttc	cacagcaggg	atctgaataa	catgcctttt	gggagccaca	21840

ES 2 759 617 T3

gtcacactgc	tcattgttat	ctacttttgaa	gtttccacaa	aacttataag	tcaatgatgt	21900
attataataa	acatgacggt	catagaaaag	acatggcatc	agatcaggag	tattaagtat	21960
gttgcttata	tctgcaaggg	aacaattgct	gaaagcatct	gttaattgag	gattttttgaa	22020
catgatgcag	gtgttccctc	tctggcagat	acagtacccc	tcatacatgtt	ttaggcctaa	22080
actccttcca	acacgattgg	ttattataat	agataaaaaat	aaaggatttc	gaccatgttg	22140
accaagacaa	attagggctg	agggagaaca	tatactcctc	tcagctggat	taacagcatc	22200
atctcctggc	gaattcttgt	taattatagc	tcttgcataca	ggcctaaaaat	gagcataaaa	22260
tactctctca	tagaaagtat	gagcctgccc	tcttggaact	cgaaaatcct	gtgaaaatgg	22320
atcagcctcg	gtatacacag	tcatagagaaa	gacatagtag	cgcatatgaa	gattggtcag	22380
ataggtgtcc	attaaactaa	tgacttttaa	caaatactca	acagtagatg	aaagtttgtc	22440
acctccagaa	gcactatata	cagaatgggt	tgcttgaaaag	tggcctttta	tagcagctgg	22500
atgtgtagcg	taattcttac	tagatagtct	gggagctcca	tctgcatatt	ccaatctgga	22560
ggagggagaa	cctgtattat	ggctccagtg	cttccatgca	ttcataggcc	ctgtgtcatc	22620
agactcagat	actatctgag	aaacaagggtg	ttcaaagctc	tgtgaatcat	tgaggggttt	22680
gatttcatag	gtaaggttat	ccaactttat	gacccctgac	agggccccc	aacaagtatc	22740
cacagtgcac	atggattgca	ggatccccctc	caggtagcca	atatagtaac	aatctacagg	22800
aaaaaagggg	tactccatct	gtaaggctcc	ttggtcatct	tgagttgtca	gcaacaagtg	22860
tctgggccc	atgagtgtct	ttctccgcag	gtggatgata	tgtctctggc	cccgaaaacg	22920
caagctatac	gagagcagtc	tttgtgcttg	aagtcctttg	gtatggtaga	tctccttccg	22980
aggaataacc	acctccgatg	agatgtaacg	ccaagtggga	tggccttgag	aacaccagac	23040
tggaaaccag	aggagcagcc	agagtgcata	tagcaagagg	aggaccctgg	ggaccacagg	23100
tctttccact	agcctcatgc	cccaggtcag	agataaacatc	ctgggtggag	ctaactccct	23160
ctgctgtggc	cactgcctgg	tctagaaaat	actgacagag	gactaaaaac	ctcctcaggc	23220
tcccaacctc	agtggttacc	cagacaactg	gagttaggta	acagtcactg	ggtgtggcag	23280
gaattgagtc	tgaatgtgtt	agctgaggtt	gaggttaaat	attgtcaaaa	gggatgtcta	23340
taaatgtgcc	tggacaagaa	aagtcagaag	cagcaaggag	tgtctctgac	aggctcaatc	23400
ctttcttttc	tttttttgaa	gttcaaaaata	tcatttccac	gtgaatgtat	ttggttccca	23460
gtgtgactct	gggtctcttt	ctaggagtca	atatttcttt	atatcttggc	tcatgttttt	23520
cacagttgtt	ctaacttctt	gttttgtttt	gtttgtttgt	ttgtttgaaa	gttagaagta	23580
aatactgtct	atattagcct	tttagctata	aatgattgtt	tttatttctt	ctaactcatg	23640
tttgtttgag	ttttggttaa	actatttaca	aatgagtttt	tttttccctt	ttgggtgttg	23700
ctcgaaagt	tggagctttc	tgttaatat	gtgtgtttgt	ttctccaata	ttatttagacc	23760
tgagaattct	acctgggtac	ctgtgaactc	cagaattttt	aaaaattcca	tctcttggga	23820
acattatctc	tgaccccgtc	tgaggccgaa	gtggctgtcc	ccctccaacc	tttagtatct	23880
ttctttctcg	actattggga	tttcttcaag	caatcaggct	gatgggttct	cagcagtgag	23940
accagtagac	tgtcgggtatg	aacgtcgaag	agtctgccac	acactccggg	ttcatcaaca	24000
gtgctttcgc	gtctcttact	tttgtagaag	gaaatgcagc	ctctgagttt	tctccaagaa	24060
atcattgatg	aaaggggtgaa	aagatgggtg	tcacccggag	ttcatgacaa	gccctggctc	24120
agacacgtga	gcaaggtcta	cagccccc	gataggctgc	cctgcaacat	gtatttataa	24180
gataggagaa	aaaaatgggt	agttggaggg	ttgatcaact	tacttctctt	caaacatata	24240
tatctcatct	aagtgtgcag	gggaaaactc	tgtagaacta	ctgggatacc	tgtcaccctc	24300
caggagcctc	atgaataagt	ctctgcttct	gccttgtagc	catgagcatt	actgcacctg	24360
ataccctgc	agcttcttag	ggaagaggga	ggaagtgcact	tggccctgt	ctggttaagg	24420
taagaggaga	taaataccct	ctcattgatt	agggtgagag	gggtcatgtg	ctctatcatt	24480
ggtgaccag	ttgggacatg	ggtttatacc	aaagtcatac	ctctgaggtt	ctgtgtacca	24540
ccaggctgaa	ctcccatatc	ctacatggac	ataggacaac	accaagcaga	aggaggtttt	24600
aggactaaac	tgaaggacag	agatgcggtt	tctaacaac	tagggagtgc	cagggccagc	24660
ctctctaacc	actataggac	actgtggagt	ctggttatac	agagagatta	ctcaaggtcc	24720
ttagcactga	ttacagagca	tatctcagat	gccttctgct	gaccagatgt	atctttgcat	24780
aatctgctta	tccagattca	gaaaattgat	gccacatagc	caagtggact	ttcaggaaca	24840
gacgatttaa	aaacaggcag	agagatgtga	gagaaaggag	aaggagagag	agaagggaga	24900
gggagagaag	agagagggg	acggagaagg	aaagagggag	aaggagaagg	agagaagggg	24960
catggagaca	gggagggaca	gaaggagaga	agagatagag	agggggataa	ggaagagggg	25020
agggagggag	agagagagaa	ggctaagttc	ttccatacct	gggtcccaat	acctcttata	25080
acccaagcac	atggtttcc	atatcacaat	gcggttgagg	tatagataac	tgtaaatact	25140
tgtgaaaata	atggggctga	gatctgggg	tttcatgata	gtttcaaagt	caccgtactg	25200
actaaaacct	tccactggcc	catctccagc	ttcctaactc	gagggtatca	aatttccac	25260
taagtgtgtt	tagaaagatc	tccacctttt	tgcccttgtc	ttccagtgc	ccacctacgt	25320

tctgggtctcc	cacatctgat	gtctttctcag	tgattcttggc	cctgcctgct	ccacagctac	25380
aaaccccttc	ctataatgag	ctctgtgtctg	agccatcctc	ctgaatcaat	ccaccttaag	25440
cagatgtttt	gcttattttt	cctgtgtcca	tactacagag	gaaaggtagg	catgtagaag	25500
ctgaagcctc	tcacctcatt	ccaagcacc	tcagtctcta	aatgtgcccc	cttgtttcca	25560
gaagtgcac	ctcaagcctc	ttttattcat	tcactcttga	gggccacatg	tgctgtagtg	25620
ttataagatg	aaattttaag	cattaattat	tcctaacaag	ccaattaaac	aagccaaaaa	25680
cattcatcag	tcattcccat	ggaacctctg	aagcatcttc	ctgctctaac	cttgggtttt	25740
ccagggctgc	tctgggatca	caggagctgt	cctgtctacc	agccatataa	aggcagacct	25800
atcagaatta	caccagactt	ctcaccatag	actataaaa	ccagaatata	ctggacagat	25860
gttatacaga	aactaagaga	acacaaatgc	cagcccaggc	tactataccc	agcaaaactc	25920
tcaattacca	tcgatgaaga	aaccaagata	ttccattaca	agtccaaatt	tacacaatat	25980
ctttccataa	atccagccct	acaaaggata	gcagatggaa	aactccaaca	caggtaggaa	26040
aactacaccc	tagaaagagc	actaaagtaa	tcacttttca	acacactcaa	aagaagataa	26100
ccacacaaac	ataattccac	ctctaacaac	aaaaataaag	taggcaacaa	tcactattcc	26160
ttaatatctc	ttttaacatc	aatggactca	attctccaat	aaaaagacat	agactaacag	26220
actgaatata	taaacaggac	acagcatttt	gctgcataaa	gcaaacacag	cgttactttt	26280
ttttttctaa	atgacatttt	ttattagata	ttgtctttat	tgacatttca	aatgttatcc	26340
cctttcctgg	tttaccctct	gaaatccctt	atctcctccc	cctccccctg	ctcaccaatc	26400
caccactctc	cacttccagg	ccttggaat	cccttatatt	tgggcataga	gccttcacag	26460
gaccaaggta	ctctccttgc	attgatgacc	aactagtcca	ttctctgcta	caaatgcagc	26520
tagatctatg	agtcaccaca	tgttttcttt	gtttgggtgg	ttcatgccag	ggagctcttg	26580
gagtactgat	tggttcatat	tgttgttctc	cctatggggg	tacaaaaccc	ttcaacttct	26640
tgggtccttt	ctctggctgc	ctcattgggg	accttgtgcg	aagtccaatg	gatgactgtg	26700
agcatccact	tctgtatttg	ccaggcactg	gcagagcctc	tcagaagaca	gctatatcaa	26760
gatcctggca	gcaagctctt	gttgggtatc	acaaaagtgt	ctgggtgggtg	tctatgggat	26820
ggatccccaa	aggggagctc	tctggatggg	cattccttca	gtctctgttc	cacactttgt	26880
ctctttaact	ccttccatga	ctattttatt	cctccctcta	agaaggaccg	aagtattcat	26940
acttttgtct	tccttcttga	aattcatgtg	ttttgtgaat	tgtatctttg	atattccgaa	27000
cttctgggct	aatatccact	tatcagttag	tgaatatcat	gtgtgttctt	atgtgattga	27060
gttacctcac	tcaggatgat	atcctccaga	accatccatt	tgtctaagaa	tttaatgaat	27120
tcattgtttt	taatagctga	ggagtactcc	atttgttaaa	tgtaccacat	tttctgtacc	27180
cattgtttct	ttgagggaca	tctgggttct	ttaaagcttc	tggacattaa	atataaggct	27240
gctatggaaa	tagtggagaa	tgtgtcctta	ttacatgttg	gagcatcttc	tgggtatatg	27300
cccaggagtg	ctattgctgg	atcctctgat	agtactatgt	ccaattttct	gaggaaactgc	27360
caaaactgatt	tacagagtgg	ttgtaccagc	ttgcaattcc	accagcaatg	gagaaatggt	27420
ccccttctct	cacatctcca	ccaacatctg	ctgtccacct	aatttgttct	tagtgattca	27480
gacagggtgtg	aggtggaata	tcagggttgt	ttggcatttc	cctgatgact	agtgatattg	27540
aaaaaaaatt	taagtgtttc	tcagccattc	agtattcttc	agttgagaat	tcactgttta	27600
gctctgtact	cagggttttt	taatagggtt	atttgggttt	ctggagtcta	acgtcttgaa	27660
ttctttctat	atattggata	ttagccctct	gtcatattta	ggattggtaa	agatctttcc	27720
caatatgttg	gctgcctttt	tgtgtccttt	gccttacaga	acctttttta	ttttatgagg	27780
tcccattttg	taattcttca	ttttacagca	caagccattg	gtgttctgtt	caaaaaatct	27840
tccccctgaa	ccctatcttc	gaggatcttc	cccactttct	cctctataag	tttcagtgtc	27900
tctattattg	tgctgagggc	gatcgaccgc	gtgaaacctc	aggaagtctc	tatactttct	27960
agagaatagg	aacttcggaa	taggaacttc	tctaggggct	gcaggctcag	gtctgatgga	28020
attagaactt	ggcaaaacaa	tactgagaat	gaagtgtatg	tggaacagag	gctgctgata	28080
tcgttcttca	ggctatgaaa	ctgacacatt	tggaaaccac	agtacttaga	accacaaagt	28140
gggaatcaag	agaaaaacaa	tgatcccacg	agagatctat	agatctatag	atcatgagtg	28200
ggagggaatga	gctggccctt	aatttgggtt	tgttgtttta	aattatgata	tccaaactatg	28260
aaacattatc	ataaagcaat	agtaaagagc	cctcagtaaa	gagcaggcat	ttatctaatc	28320
ccaccccacc	cccaccccgc	tagctccaat	ccttccattc	aaaatgtagg	tactctgttc	28380
tcacctttct	taacaaaagta	tgacaggaaa	aacttccatt	ttagtggaca	tctttattgt	28440
ttaatagatc	atcaattttct	gcagacttac	agcggatctt	cagaagaact	cgtcaagaag	28500
gcgatagaag	gcgatgcgct	gcgaatcggt	agcggcgata	ccgtaaagca	cgagggaagcg	28560
gtcagcccat	tcgccgccaa	gctcttcagc	aatatcacgg	gtagccaacg	ctatgtcctg	28620
atagcgggtc	gccacaccca	gccggccaca	gtcgatgaat	ccagaaaagc	ggccattttc	28680
caccatgata	ttcggcaagc	aggcatcgcc	atgggttcacg	acgagatcct	cgcgcgtcggg	28740
catgcgcgcc	ttgagcctgg	cgaacagttc	ggctggcgcg	agccctgat	gctcttcgtc	28800

ES 2 759 617 T3

cagatcatcc	tgatogacaa	gaccggcttc	catccgagta	cgtgctcgt	cgatgcgatg	28860
tttcgcttgg	tggtcgaatg	ggcaggtagc	cggatcaagc	gtatgcagcc	gccgcattgc	28920
atcagccatg	atggatactt	tctcggcagg	agcaagggtga	gatgcacagga	gacccctgcc	28980
cggcacttcg	cccaatagca	gccagtcctt	tcccgttcca	gtgacaacgt	cgagcacagc	29040
tgcgcaagga	acgcccgtcg	tggccagcca	cgatagccgc	gctgcctcgt	cctgcagttc	29100
attcagggca	ccggacaggt	cggctcttgac	aaaaagaacc	gggcgccccct	gcgctgacag	29160
ccggaacacg	gcggcatcag	agcagccgat	tgtctgttgt	gcccagtcac	agccgaatag	29220
cctctccacc	caagcggcgg	gagaacctgc	gtgcaatcca	tcttgttcaa	tcatggtgga	29280
tggttttagtt	cctcaccttg	tctgtattata	ctatgcggat	atactatgcc	gatgattaat	29340
tgtaacaact	tcgagagacc	cgggttccca	atctagagct	cgacgtctaa	caaaaaagcc	29400
aaaaacggcc	agaatttagc	ggacaattta	ctagtctaac	actgaaaatt	acatattgac	29460
ccaaatgatt	acattttcaaa	aggtgcctaa	aaaacttcac	aaaacacact	cgccaacccc	29520
gagcgcatag	ttcaaaaaccg	gagcttcagc	tacttaagaa	gataggtaca	taaaaccgac	29580
caaagaaact	gacgcctcac	ttatccctcc	cctcaccaga	ggtccggcgc	ctgtcgattc	29640
aggagagcct	accctagggc	cgaacctctg	gtcctgcgac	ggagaaaagc	ctaccgcaca	29700
cctacoggca	ggtggcccca	ccctgcatta	taagccaaca	gaacgggtga	cgtcacgaca	29760
cgacgagggc	gcgcgctccc	aaaggtacgg	gtgcactgcc	caacggcacc	gccataactg	29820
ccgccccgcg	aacagacgac	aaaccgagtt	ctccagtcag	tgacaaactt	cacgtcaggg	29880
tccccagatg	gtgccccagc	ccatctcacc	cgaataagag	ctttcccgcg	ttagcgaagg	29940
cctcaagacc	ttgggttctt	gccgcccacc	atgcccccca	ccttgtttca	acgacctcac	30000
agcccgcttc	acaagcgtct	tccattcaag	ctcggggaac	agccgccatt	ttgctgcgct	30060
ccccccaacc	cccagttcag	ggcaaccttg	ctcgcggacc	cagactacag	cccttggcgg	30120
tctctccaca	cgtctccgtc	ccaccgagcg	gcccggcggc	cacgaaagcc	ccggccagcc	30180
cagcagcccc	ctaactacca	agtgcgcatc	acagcgatcc	acaaacaaga	accgcgaccc	30240
aaatcccggc	tgcgaaggaa	ctagctgtgc	cacacccggc	gcgtccttat	ataatcatcg	30300
gcgttcaccg	ccccacggag	atccctccgc	agaatcgccg	agaagggact	acttttccct	30360
gcctgttccg	ctctctggaa	agaaaaccag	tgccctagag	tcacccaagt	cccgctcctaa	30420
aatgtccttc	tgtctgatact	ggggttctaa	ggccgagttc	tatgagcagc	gggcccgtgt	30480
cctgagcgtc	cgggcgggag	gacagggagc	ctcgtgcgc	ccttcgtctg	acgtggcagc	30540
gctcgcgtg	aggagggggg	cgcgcgcggg	aggcgccaaa	acccggcgcg	gaggcctcgg	30600
aggccagacg	cgcgagaagt	tctatactt	cttagagaat	aggaacttcg	gaataggaa	30660
ttcgggtaccg	cgatcgcgat	tggggaacgc	ttcagtggtc	aggaaccata	tgattttatt	30720
aaaatataga	atcaaaaagta	ccaatttgca	gttttgaaag	attttattcca	gtgtaagcat	30780
tagcaatgca	ccaacatcag	gtgattttctg	aatccaacac	gtcttatgtc	ctcatgatat	30840
taaaaaaaaa	aaaaggccat	ccagaactgt	gaacttgagt	tctaccttgt	tccctactga	30900
cattcagatt	ttcttttttg	cattctcttt	atcttacagg	agacaggagg	ggagggctaa	30960
ctcattttac	tttggtcttg	cccttgcctg	tccttgccca	gaacgtaaa	tagcttgcaa	31020
gtcttcaaat	ctaaaaatct	tagtaactcc	tacacgagtg	gcaatgccaa	agagcagtg	31080
aacaaagagg	aagtaaatat	gaccaaagag	tattctttaa	tacaccactg	gctcttgttt	31140
ttgttttatt	gtgtgccttt	gaactggagg	ggaccactg	tctatgctcc	cacttagtcc	31200
ctcttctttg	cactctggag	gcttccaacc	aaatgacaa	tggcaattcc	gatattgttt	31260
acacactcct	ctaaaaactgc	atttttctgg	ggtgcagtca	taacccaaat	gagataaaact	31320
tccactgcaa	gctccttgat	cacagaactt	acttttgagg	caggggggtac	catgtctcac	31380
cattccagca	tctgttggtt	ctgtcccacg	atgttcatca	agcccaaagc	aggtaaacc	31440
agagataatc	gattgatgga	atgaaacatg	ttcttgcaaa	tatggaagat	tggtgacatt	31500
ggtacactgc	aaccttcac	acagcttgct	ctgatcagca	caagcattga	atgtgaggct	31560
ttcttctgct	ctagtacaat	gcccaaactg	aaaccgttgt	ttgttgatgt	catagcactt	31620
aatatttagca	ttcttagcac	ttacaccaa	gatttccatg	cattgtatgt	tgcgatcagt	31680
gcagttacct	ttatagcagt	aacctcttcc	tgagcatggt	gtcccatctt	gcagataagt	31740
gtcatctggg	caaatgtatt	tagtcccatt	acagtactct	ggaagatcac	atatgttctg	31800
gataggtctg	cagagtgtcc	cagaaggact	gtaagtgcaa	tttgccacagc	ataattcttt	31860
atcacaaatg	ctaccagggtg	ttaacctgca	atcatttcca	cagcagggat	ctaataaaca	31920
tgccttttgg	gagccacagt	cacactgctc	atcgttatct	actttgaagt	ttccacaaaa	31980
cttataagtc	aatgatgtat	tataataaac	atgacggtca	tagaaaagac	atggcatcag	32040
accaggagta	ttaagtatgt	tgtttatctc	tgcgaaggaa	caattgctga	aagcatctgt	32100
taattgagga	tgtctgaaca	taatgcaggt	gttcttcttc	tggcagacac	agtaaccttc	32160
atcatatttt	aagcctaaac	tccttccaac	acgatttggt	attataggag	ataaaaaata	32220
aggatttcga	tcattatttac	caatacaaat	taggggctaag	gaagaacata	tactcctctc	32280

```

agctggatta acctggttat cttgtggccc atacttatta agtaaaactc ctgcatcagg 32340
cttaaattta ttataaaaga ctgacacata gtaattataa gccgaccctc ctggaactgc 32400
aaactcaagt cgaaatggat cagaattggg gtacacagtc atgagaaaga catagtaccg 32460
catatgaaga ttggtcagat aggtgtccat taaactaatg acttgaaaca aatacccaac 32520
agtagatgaa agtttgtcac ctgcagcaga attatataca gaattgggtg cttgaaagtg 32580
gccttttata gcagctggat gtgtagcgta gttcttacta gatattctgg gagctccatc 32640
tgcatattcc aatctggagg agggagaacc tgtattatgg ctccagtgc tccatgcatt 32700
cataggccct gtgtcatcag actcagatac tatctgagaa acaagggtgtt caaagctctg 32760
tgaatcattg aggggtttga tttcataggt aaggctcatc aacttcatga cccctgacag 32820
gccccataa caagtatcca cagtgacctt ggattgtggg atcccccca ggtagccaat 32880
atagtaacaa tctacaggaa aaaaggggta atccatctgt aaggctcctt ggtcatcttg 32940
agttgtcagc aacaagtgtc tggggccaaat gagtgtcttt ctccgcaggt ggatgatatg 33000
tctctggccc cgaaaatgca agctatatga gaggagtctt tgtgcttgaa gtcctttggg 33060
atggtagatc tcttccgag gaataaccac ctccgatgag atgtaacgcc aagtaggatg 33120
gccttgagaa caccagactg gaaccaggag gaggagccag agtgcaaata gcaagaggag 33180
gaccctgggg accacagggtc tttccactag cctcatgccc caggtcagag ataacatcct 33240
gggtggagct aaatccctct gctgtggcca ctgcctgggc tagaaaatac tgacagagga 33300
ctaaaaacct cctcaggctc ccaacctaa ggttaccca gacaactgga gttaggtaac 33360
agtcactggg tgtggcagga attgagctct aatgtgttag ctgaggttga ggttaaataat 33420
tgtcaaaagg gatgtctata aatgtgcctg gacaagaaaa gtcagaagca gcaaggagtg 33480
tctctgacag gctcaatcct tcttttctt ttttgaagt tcaaaatata atttccactg 33540
gaatgtattt ggttcccagt gtgactctgg gtctctttct aggagtcaat atttctttat 33600
atcttggctc atgtttctca cagttgttct aatttcttgt tttgttttgt ttgttttgtt 33660
gaacgttagt agtaataact gtctatatga gccttttagc tataaatgat tgtttttatt 33720
tcttctaact atatttttgt tgagttttgg ttaaactatt taaaaatgag tttttttttt 33780
ttccttttgg gtgttgctcg aaagtttgga gcttctgtt aatatttgtt tgttattttt 33840
ccaatattat tagacctgag aattctatct gggtaacctg gaactctaga atttttaaaa 33900
attccatctc ttgggaacat tacctctgac ccgtctgag gccgaagtgg ctgtccccc 33960
ccaaccttta gtatctttct ttcctgacta ttgggatttc ttcaagcaat caggctgatg 34020
ggttctcagc agtgagacca gttagactgc ggtatgaacg tcgaagagac tgccacacac 34080
tccctagctc tcaacagtgc tttcgcgtct cttcttttg tagaaggaaa agcagcctct 34140
gagttatctc caagaaatca ttaatgaaag agttaaaaga tgggtatcac ccggagttca 34200
tgacaagccc tggctcagac acgtgagcaa ggtctacagc cccaaagata ggctgcctg 34260
caacatgtat ttataagata gaagaaaaaa atgggtggtt ggaggggttg tcaacttact 34320
tctctcaaaa catatatatc tcatctaagt gtgcagggga aaactctgta ggactactgg 34380
gattgttatt atcattatta ttattattat tattattatt attattatta ttattattaa 34440
cttaaggcat tttattagat attttcttca tttagttttc aaatgttata cccggaacct 34500
cctatactct ctccctgccc tgetccccaa ccccccact cctacatcct ggccctggca 34560
ttccctata ctgtggcaga tgatcttctg aagaccaaga gcctttctc ccattgatgg 34620
cctactaggg tatctctttt tacatatgca actagagtca cagctctggg gaggtattgc 34680
ttagttcata ttgtttttcc tcttataggg ttgcagatcc ctttagctcc ttgggtactt 34740
tctctagctc ctccattggg gccctgtgt tccatccaat agatgactgt agcatccac 34800
ttctgtattt gccaggtatt ggcatggatc ttactgcacc ttctgaactc tctaagcagc 34860
tttctgggtc ggcgcgcctt ggcatggagg aaatgacaaa gattattaga ttgaagactt 34920
tctcagaaaa tgatattaag tcattaagga aaaggaacaa tataaacgtg tatttgagaa 34980
attttaatta tttgagagat ttttcataca atatttatct tgcaagcaaa tttcagggat 35040
tgaattaata aaactgatac agaacttcct ctgtagggtat ctgtgtaaac atcaatttct 35100
gaatcagtg tgtaaatatt ttggaacaca cacacaaatc acattttatc tctactttta 35160
tctctatttt taaaaatgcc aaaaaaactc attttgtgca tgtagcattt tgaattccca 35220
ccatcaatgc atgatagttc ttggttttcc acattcatat tgccatttat cattatgaga 35280
attgtgtgtt ttaaccattc taatagggtg gtaatgggtat ctaattttta gttaaatgca 35340
catttcccta ataaaaatc acatttaaca attttccatat aatttttgc aagatgcctc 35400
ttctcatatt tggttcattt ttaactgcat tgttttcttt tgattagttg taagtttact 35460
tgcatattga ttataaaatc atttaacaaa ttaaaagaat tcatttaaca aatatgtgac 35520
ttggaagtat tttctccaag tctgcggctg tcttttactc ccttatcagt atgtattgca 35580
gaaaagtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tttatacaaa ttttagattta aaaaatgtaa 35640
aatgttatct atccacagat catgtctttg gtatttatatc tgaaatctca ttataaaata 35700
cagtaaatgc aattactttt tccacgtctc taatctcagg ctacaatcaa ctcatgagtg 35760

```

ES 2 759 617 T3

tttaagcttc	acctacttga	ttagaggact	atcaacctaa	catattttgga	atactttctgt	35820
aaaaagatgt	gttcctcttc	ctattatcttc	tttattttgat	cacttatttaa	tatgtgtatt	35880
ggtttatgga	tgtctatcttc	atactctgaa	gaagatccat	gctacattat	tcatttttatt	35940
tttcaaacca	ccacggcttt	attatgtgct	gggagctcat	tgagtttgga	tcctgcaccc	36000
ttacagctca	cctcatgctt	ttgtttttga	acacttccct	gtttcctgct	attataataa	36060
attctaaact	cattttctat	attatctttt	tcatacatag	aatcagccat	ttttctaaag	36120
attgcttgct	tctgatgtta	aagaatagta	tttaaaaaat	tgtaatactg	ggtatgtgca	36180
ttgttaatgt	ggtataagta	cttgcaggac	ctctcaacca	actggcctag	taaactatgt	36240
atctaaccct	ctgtaatgtg	attacattaa	aatgagaaac	acactgggtct	ctctacccaa	36300
ttatgctacc	acatggatct	ttctagcctt	ccttccttga	ctgtctataa	cctctcactg	36360
caaaatgagg	aaccccatcc	aaccatagtc	cattttatta	cttagctgca	caatttcagg	36420
acacatgcat	agcagtatca	gaaatgtaaa	gctgtaccct	tgtaggaaac	atgtttatct	36480
actagaatag	agtgcctatg	ttcagtttct	ttacacttta	aacttacaga	gtttcctcat	36540
tttcaaagtt	ccttaggtca	gcaacttcac	tttccacttt	cttcagtgag	gtcatttcaa	36600
tgacactgta	taatttgatt	tatttgaaat	tctataaaaag	ccaaaactgt	agtcaagtga	36660
acaacaacat	atagaggata	ttcgaggagt	ttagagactg	gtataaaaata	agttaaaaag	36720
acactgttta	agaagattaa	aattatcttt	agtgatatgc	aatgggttcag	atatgacaca	36780
attaatttgt	ctaagcacat	agttttgtga	tggaaaatat	aaacctaaat	atatacaatt	36840
aaaaaaaaat	ttagcagttc	attaacccaa	ggatcaaatg	cagattgtat	aaaattatct	36900
cattacttat	tttgtgaggg	tggagatttc	atgagatgta	tgcaacaaaag	aatgaggtaa	36960
ttttctctga	ttgcataata	gatgtttgcca	ttcactaaaag	acctttaatt	ttttaaattg	37020
tttttttttt	aaatcaattt	tctatgtgac	ccaggttttt	ttctcttgac	aagcaaataa	37080
cccacaggat	tattttcttt	ccttggttga	gaaatatctt	ccaaaacttc	agctcagttc	37140
aggcatcac	tgtccctgaa	tgggcattta	ccctcagatg	ggtacacaca	cctgtcaaca	37200
tgtggactct	tctgtcagac	aaacgcacct	ttactcacgt	ggattcttct	ctcagacaaa	37260
cacacatgtc	cccacgtgga	ctctttcctc	agactaccac	atatgttctt	acatttactc	37320
tttctctcaga	aaacagacat	ttcctcatgt	ggactcttgt	ctcagacaag	caaacatgtc	37380
tccatgtgaa	ctcttcactc	acataagtac	acatatgtcc	acattgactg	tttccctaca	37440
caagtacata	tatccaatgt	cgaattgttc	tgtggcaaaa	tgatctcaag	ataatgataa	37500
tcataaaccc	cctccctgac	aaggcataga	tctgtatttt	tttcattgca	acctaacttt	37560
gccttattgt	caagaacagt	agttttgcagc	tctaaatata	ccaattagag	acaggtgtcc	37620
attttctctg	gaaacgtatt	tttatgttct	tactggacat	atttgttgat	aatgtttgct	37680
attatgaaga	taccccaaca	gtgtccacat	tagagaataa	aaaatagtaa	tgggcagatt	37740
aactctgtgc	atccagaccc	agaaatcctt	tgaccttgac	ttccctgaaa	tgtagacaca	37800
gaggatggat	gagcaatgct	gagcagtgca	cccatgacca	caaaaagaaa	gacgtggaaa	37860
tgtgtccctt	ccacttctca	tgaaaggcag	ctcatccctt	gttccctcag	gccctggcga	37920
ggagccaccc	catgtctgtg	cccttccctca	gtgtccacac	cgtgggggtct	gcattgatct	37980
ggattctctt	ctcatccctg	tcaatattag	tgtccttctg	aaatcagggtc	cagctgtggc	38040
ttctcctcac	ggggtctgtc	tcagttctgtt	tgtgtgttgc	acgggaagtcc	tgtgtgaagt	38100
ttactgatgg	agtcagaggg	ggaaaaaatt	tacagcccag	tggtgagact	ctcctgcaaa	38160
gcctctgggt	tcacctttac	tggttacagc	atgagcttgg	tcacgcacgc	ttcacaacag	38220
ggataggtgt	gggtgccaac	agtgaatgat	caagtatgaa	ttctcagggt	tactttccat	38280
gagtacaaat	aaattaacaa	tctcaagcaa	caccttttta	agtgcagttc	gccttacaat	38340
gaccaatctg	aaagccaagg	acaaggatcat	gtattactgt	gagtgcacaca	gtgagggaaa	38400
ccctgtgtga	gccagacac	aaagctcacc	gcaggggagac	aggaggggac	tatgtggtag	38460
atgtctgtca	gaaccaccag	ggggcatcag	gaccatcagg	gaggggtgcac	agaaccacca	38520
ggagggggctc	aggacaccag	ggggcgctca	gaaccaccag	ggggccctca	ggacaccaga	38580
gggtgctcag	aaccaccagg	aggcgctcag	gacaccaggg	ggcgctcaga	acactaggag	38640
gtgctatgaa	tcactagggg	ggcgtcagga	cacaagggag	cactcagaac	caccagggat	38700
agctcaggat	accagggggc	actcggaacc	gccagggggc	gctcaggaca	ctagggggcg	38760
ctcagaacca	ccagggggca	ctcaggacca	tcagggaggg	tgacacagaac	caccaggagg	38820
ggctcaggac	accagggggc	gctcaggacc	acaagggggc	cctcaggaca	ccagggggca	38880
ctcggaacca	ccagggggca	ctcagaacca	tcagggaggg	tgacacagaac	caccaggagg	38940
ggctcaggac	caccaggagg	tgtcaggagc	accagggggc	gctcagaaca	ctaggagggtg	39000
ctatgaatca	ctagggggcg	ctcaggacac	aaggggagcac	tcagaaccac	cagggatagc	39060
tcaggacacc	agggggcact	cgggaaccgc	agggggcgct	caggacacta	gggggcgctc	39120
agaaccacca	ggaggcactc	aggaccatca	gggagggtgc	acagaaccac	caggaggtgc	39180
tcaggacacc	agggggcgct	cagaacacta	ggaggtgcta	tgaatcacta	gggggcgctc	39240

ES 2 759 617 T3

aggacacaag	ggagcactca	gaaccaccag	ggatagctca	ggataccagg	gggcactcgg	39300
aaccgccagg	gggcgctcag	gacactaggg	ggcgctcaga	accaccaggg	ggcactcagg	39360
accatcaggg	agggtgcaca	gaaccaccag	gaggggctca	ggacaccagg	gggcgctcag	39420
gaccacaagg	gggccctcag	gacaccaggg	ggcactcggg	accaccaggg	ggcactcaga	39480
accatcaggg	agggtgcaca	gaaccaccag	gaggggctca	ggaccaccag	gaggtgctca	39540
ggacaccagg	gggcgctcag	aacactagga	ggtgctatga	atcactaggg	ggcgctcagg	39600
acacaaggga	gcactcagaa	ccaccaggga	tagctcagga	caccaggggg	cactcggaac	39660
cgccaggggg	cactcaggac	actagggggc	actcagaacc	gccaaagggg	gctcagaaga	39720
agcagggggg	gctcagaaca	ccagaggggtg	ctcagaagca	ccagggggcg	ctcaggacac	39780
caaagggcac	tcactgagact	gtggcaaggg	ggtgctgaga	accacaggat	gtgaccaaga	39840
caccaagggg	cactcagaac	tgccaggggg	tgctcaggac	accagaggat	gtcagaacc	39900
accaggggat	gctcaggaaa	ctagcgggtg	ctcagaacca	ccggaggaga	ctcagaaaac	39960
caggggatgc	tcaggaaacca	ccagggggcg	cccacgacac	cagagggcgag	tcagaaccac	40020
cggggcatgc	tcagaaccac	cagggggcg	tcaggacacc	aggggatgct	caggacacta	40080
ggggcgctca	ggaaccacca	ggggacgctc	aggacactag	taggggtctca	gaaccaccag	40140
gggatgctca	ggacactagg	gggcgctcag	gaaccaccag	gggtcaccca	ggacaccagg	40200
ggtcgctcag	gaaaccagag	ggtgcccagg	aaaccagggg	aggttcagga	accaccaggg	40260
ggcactgagg	acaccaaggg	gtgctcagaa	ccaccagggg	gcgctcagga	accaccaggg	40320
ggcgctcagg	acactagtag	gcactgagga	accaccaggg	ggcgctcagg	acactagtag	40380
gcactgagga	accaccaggg	ggggctcagg	acactagtag	gcactgagga	accaccaggg	40440
ggcgctcagg	acactagtag	gcactgagga	accaccaggg	ggggctcagg	acaccagagg	40500
tcgctcagaa	aaccaggggg	tgctcagaac	caccaggggg	cactcaggaa	ccaccagtgg	40560
gtgttcagga	cagcaagaat	ggctcaggac	accagggagc	actcaggacc	tccaaggggc	40620
tctttggagg	cagctccata	tcagggtacct	ggggaggatg	aggtttccct	tccaccttg	40680
gtgattcctg	acctgggtcaa	gcaaaagtct	tcccaggat	ctcttaccgat	gtcttccctg	40740
taactcatgg	ttctctttcac	ctataaaaca	ttaacttaga	acaggggttc	aattcaactt	40800
ttaactctgc	ctattttcag	agttatacta	gcaatgatat	atctcagtat	atctttttta	40860
attgtgtata	ttcaatccaa	agtctggctc	tatgcacaat	ttttttgttt	tctgtgctgt	40920
cagacacact	attgtaaagt	cttttctaac	aactcagcat	atgcatgggg	tccagtttct	40980
tttcttttca	tcggctgttt	gtgcagatga	aacaccactt	taaggggtcc	tgtctctccac	41040
tttggccctc	ggtgttctgc	ttctcaaact	tctccatct	tctctttttc	tgtcaaaata	41100
ttttatcttc	ctcagttctc	atgcaggaaa	caggaaagtc	ttttacttcc	tgtctctccat	41160
gtctggtaaa	tcagttcact	tcttttcatg	atcactgaag	ccaaccaagt	ttaggagagt	41220
aacagttctc	cttagaatac	actctacctg	cagacctct	gccctcatca	cacttttcta	41280
gggtctgca	gacataaccc	ccacccttcc	ctctttttcc	ctaagtacca	cagactaggg	41340
tctgcaactt	atgctacctt	ctgtgtgctc	agcccagggg	ctcagtagtg	ctttcatgaa	41400
gtccaaatcc	ctaattgtgt	tgcccactct	cagaccaccc	tccagcaagc	tgccattgtg	41460
attgaatcct	gcaaagcatg	ggctgctttc	agtttccctat	tgctggatgt	tctttattat	41520
aaaggcataat	tggcaataaa	cgactagagt	ttgtattgaa	aattaacgcc	aaaaagtttt	41580
ttaaaaagtt	tttcaaatag	aaaagttcta	tctgtcctag	tttaaaaaaa	tacaatgtta	41640
ctttaatcaa	tgattttaata	aaaatttaag	tgtatgttgt	cttattagtt	attcaattta	41700
ttaataactg	actgatattt	aaaaagtaaa	tactggctgg	gcgcagtgcc	tcacgcctgt	41760
aatctcagca	ctttggggagg	gtgaggtggg	tggatcacct	gaggtcggga	attcagagacc	41820
agcctgacca	acatggagaa	acccctctc	tactaaaaat	acaaaattag	ctgggcgtgg	41880
cggggaagct	gaggcaggag	aatcgcttga	acctgggagg	cggaggttgc	ggtgagccga	41940
gaacacgcca	ttgcaactca	gcctggggcg	caagaccaaa	actctgtctc	aaaaaaaaaa	42000
aaaagtaaat	accattgtac	acttaagtaa	tatatattgg	agaatggca	tttacattca	42060
ttcaaaaatg	aaactgcaaa	tacgagttac	attcaattaa	ataattaaaa	taatatagaa	42120
aaaaatgggt	gtgttgtttt	ggtgtttaat	atacattcat	ttttgcatgg	acgggtatat	42180
gtgtcattgc	tgggctgttg	tgtatgtgtg	cgtgtgtgtg	tgtgtctgtg	tgtacaacta	42240
tgaagtttaa	aatatattat	taaattacgt	agttatatta	atccaaattt	atcatgttaa	42300
aatattagga	aaaaaacacc	agtagagaaa	ttacagagaa	cacagcaat	gcctacagca	42360
tttacaagag	tcacattaat	aacaaacaaa	ctagttcaaa	tgtttagata	tgacacatgc	42420
agtagaaaac	gttcacatgg	tattaacaca	aaaatgggtg	acaactgagg	aaattataat	42480
acgttcatga	tattggctac	ataaatgctt	atgatagtaa	tgtttttcat	ccatcaaatg	42540
cttatgataa	tgtttttcat	ccatcatatt	atagatgata	aaacaactct	ataaacactt	42600
ccatcactag	cgttttaatat	gagatgcctc	acatcttttt	ctgaaataaa	taaacatctg	42660
tccaccactt	cgatgatcat	ttcaggatta	tctctgaaa	taattatcca	taataatttt	42720


```

agtaacaata ttatttttcag aagcctatatt tataagggtct ttgaactatt atttttatga 42780
ttgttacttt atatttttaca cactttttat ttggaataat talaggttat cagaacaatt 42840
gtaaggaaaa tacagtgtgt tcacatccat ctccaagttt tcaactaaagt taatatgtca 42900
aaaaaacat gggacatggg actaatatat ttacattgat aagttttctgt ttattcagct 42960
ctgggattta tttgaatttt gccaattttt aacagtttcc ttttttcctt tttcttttct 43020
ttttgagata aggtgtcact ttccctattgc tttttgtttg tttctttgtt caaccacgt 43080
aaccacatca aattcagtca ccatgttcct ctcatatctt ctggttaatc acagtttggg 43140
ttcctgctgt ctcccatgtg aatattctat aaatgaaact agtcaataa gttgattctg 43200
gtcacttata tattttaccta ttttatcacg tttgttttgt caatcacagt aagtgtcgaa 43260
ttcgctatct gttatagatg tttagcctatt ttctatccca gatccattgg ttaaatcttt 43320
gggtgatgct tttagaaaac tgatcccttt acccatgtga atatgccct tgattcctga 43380
aagtcttatg tctaccttgt ctgaatttaa catagctaag cacgctttct tttcgttcat 43440
atlttcatgg tccatgtttt cctgtattta acttttctat gtagagcaaa tttctgtaca 43500
gagctagtag ttgggtcttg ctttttaaat caactataat aattctattt taaaactggg 43560
attactattt ttctgttaat ttctgtttta atttggcatt ttatgatcat gtttatttct 43620
ctattaactt attgttttagt tcatctttta tgaatattgt attggcccta agatatacaa 43680
taagaattgt gtataatcag attctaattc aaataacgta aaacctcttc ataggttgta 43740
gagctattat aacttattct tctaaacact ctttctcatc cgttgtctta gtttattctc 43800
agtttgcact tatatgtgct ataaaaata atatgtgcat ttttatcatt acatagacat 43860
atattagaac aattaaaaat ataaaaacta catttcaact tcaatttttc attcttgacc 43920
acatgtttta tttggataga ttcatgtttc ggatgtatat catatggcta ctccacctgg 43980
cagaaaattt gccaaagcac ctactgaagg atgaatgcac tagcaataaa ttttctcaga 44040
atcgatttgt cttacagggg attcatttga ctttcgcttt aaatgaaatt tttaatatat 44100
atagaattcc agtttgactt taatttgtaa tttattttct tgtactcatg tattcattat 44160
tttcttctgt aagatggtea cacattccat tctgtctggc cttcattata gatatttgtg 44220
tgtatctatt cagggctata tttgcaattt atggatgcca caattatcag agttgaagtc 44280
agcttctgct gtccacagag atttcaagtt cctcccatga tacttgcttt tgtgtccctg 44340
tttgatcctg ggtctttata tttagttttc ccagggagg ctgtctgttt cagctgtgga 44400
aagtgcaccc tactgacagt ttaaattgat gactgtgtgg tgaaggaggg tggacaaagc 44460
gggaacttct ccaaccttct gactgagtc cttcttatg caggagtagt aagcatagtt 44520
ctggggagtg gccctccaca ttgtcctgtc ctttaactct tccccagggc tggaacgtct 44580
tttcccagac acaactgttt ttcaccagtg tcccagctt tttaccact atccttacc 44640
taaagagtaa ggatttcttt cctgaggaag gagatgggag gtgtttctgg atcaagtttc 44700
cttgggtgtg tctgtttcct tttgtttctg ttgacttcac cacagctcat atgacacatg 44760
ctttgggtgga tttccctggg aggtagtggg ggtgcattca ggcattccac aggagctgct 44820
gttcttttcc ccagtcaaca ccacaagaca ccagatgagg aagttgtccg tggatttttc 44880
aagttctcta ggaaaagctt gcaagcacta ggccaatcta acaccattag tacatgcata 44940
ctaaaaaaaa aaaagtcatt aagtatttct aggttagtct gtttctatct caaatgccat 45000
ccagtggcac ctgccctacg tacactagca ggtaggctct ggttctctct gcaggctcct 45060
atcttctcag atttcagttt tcttgtttgc ttggtgaaat caactcagat atgttgaatg 45120
ttttttctct cttttatttg tagctgttca gcttcgttgt taatgaggtc agaataaaa 45180
cacagttttt tcattttttt cacattccca cactgaatag ctgctttccg tataaaagcc 45240
agaaactgag agaacacatt gaatatccat tacagtgaa tgttaaacaa tttgagatat 45300
gtttgtgtac tggaaataaa tgtgtcatta caatcaagtc atcactcatt cacataaaac 45360
atggccacat tctcaaataa tgtagggacc tgagtgtccc tccatctact ggcctctcct 45420
ggggccctag cctggccaca cttctttgca gggcagctct ggacgccttg ggateccgca 45480
ccaaaatttc tgccttgga gaacatgcct gactgttggg gagctccaat cgggcagccc 45540
tcatgtgcac acaccagctt acacacttcc tccgaatact gtaggttcac ccaggcccac 45600
gtaacttccc acatcacttt gcagtcacat gtctgtatag gtgggttttg cttttcttgt 45660
cccaccattg cgtggagtg agtccccctc cccacccca accaccatgg cagaggaagc 45720
tttgggtggg aaaaagccag ggcgcctcct gtcagcgtcc cgcacttgcg ctaattctgc 45780
acagagaata gcagatcate tcacacatc agaaatcact cctgcttgtg gggcatgaat 45840
acggcacccg ggctgtgccc cacaagtgtc ccatccctga gccaacacct cctccagtgt 45900
gaccttgaac acagtcacca acagggcccc acagacgcaa tgctctgccc actgtggcga 45960
acacctgcag ggaggcagg acccagacac ccactagcac tctgccacag ctgccacacc 46020
tccaacagcc caggacagtg gattcctaac cttaaggagc cggagaacca agtcagggac 46080
tagtataact tccccagag tcagagcaca cagtctaggt gttgggagct gagcactggc 46140
cacctaaatt tttccagaaa tgaagccagt tggctgaatc caccttatac cacaatcaaa 46200

```

```

ccctcaagggt catccaatag ggtaaaaagaa aataaaaaatg tatccaaagg tcagcaactt 46260
caaagattga aggtgggataa gccacaaaag atgagaaaaga accagtgcga aagtccctgaa 46320
aacaaaaagg gcgcctctct tcttccaaac aaccacagca cctcttcaac agcagttctg 46380
aatggggctg agatgggctga aatgacagaa acagaactca gaatatggag agtgaaaatg 46440
tagatgaata cagctattta tggagaatac tataaatgtt cctcaaaaaa taaagaaaca 46500
aaatctactg tagaatccag cagtctcact gctggctatg tatccaaagg aaatgaaatc 46560
aacatgtcaa agagatatct gcactccatg ttcacgttca ttgcagcatt atttaaaata 46620
gtaaagatat ggaaacatcc taaattccca tgaatggatg aatgaataaa gaaaatgcat 46680
acagacacaa cagagtaatg ttcactctta aataagaagg aaacctgcc tctgtgacag 46740
catgcatgaa tctagaggac cttatgccaa gtgaacaacg ccaggaacag aggaagagtc 46800
attcatgatt tcaatgtata tattaagca gttagacttg agaggtagag tagaatgttg 46860
gttaccaggg cctagagggg tggactggga aagggagatg tgggttaaag tgcacaacgt 46920
tccagttaga ccggaggtat aagttatgcc tttctaattg acagcatgtc aactatagct 46980
gataaggtag tatatatctc aaaattacta aaaaaataaa cattagaatt tccccactaa 47040
gaaatgataa atttgtgagg tgatgaatat aagcggcttg agttaccag ttcataatgt 47100
atacatgtat cataactaaa caacatatgt cataaatata tgcaaaaatt atttgttaatt 47160
tataataaaa taagtttcat atttaaataa ttacattaag aaaatgaaca gaaactttca 47220
gatttcaaga atattttata tatatatata tatatcttaa aacaaacttg caacagaata 47280
tagaaataag ttttacgact caatggaaaa gaacagaatt caataaaaaac tggctaaaag 47340
aaacaacagc tgcattcatta tagaaaattc tggaataatc agccatataa agattctcac 47400
tctcttagaa ctagaattcc gtaggacttg taattctctc tgacctgggt gggaggcaaa 47460
aggaagaaca gctaattggtg attcagtgag ttttatacct gtgtgtactt ctgtgtctac 47520
tcagcagaaa gaaaagaaga aaagaaaagaa agagagaaaag aaagaaacag aaagaaagaa 47580
agaaagaaga aagaaagaaa gaaagaaaga aagaaagaaa gaaagaaaga aagaaagaga 47640
aagaaagaag aaggaagaag gaaggaaaga aaagaaagaa agaaagagag agagggagag 47700
aggaagggaa gggacagcag aagtcattgt ggtgtgtgtg aaagcacaat ccttgggctc 47760
ccccacatcc atctctactc cagtcccatc aatgtccagc aaatacattt tctaagatga 47820
agtattttaa actttctaaa tctgtctaga aaacctctca gctctttcag ttttgcctca 47880
tcacttgaat tattgaatta aatctagttt ttgtgggcct atcaatacca taagccaaaa 47940
taacacatga agaaattgca ctgagacaca tgaaaacctt ctgaaagctc cataatttca 48000
gatctgcatt cttatttccc cgaacctaaa tcatgaata gagactcaga acgagttgat 48060
cttgttcctg aacgtgcaca gagccaagga catcctgtct gtctggaaca cgtcaggttt 48120
gttctgtttt ctctagagg atataaaatc ttgagttagg gaaaaacagc cagggacacc 48180
ctgggctttg ttcttctctc cctggaggc aggatgtcct tcagagcttt gtcccagtg 48240
gtaacacagc tgctgagggtg tacaaccac gtggcctcgt tttggctact tttgcatggt 48300
gagcctgctt tgcaccatgg cctacaatat gcgtgtgtaa ctaatctgtc tccatcttca 48360
aaatgacatt attccacatc aaatctagtg caggtgcctc acacagaaca ttctcaatta 48420
cctccatcat tcataaaatt gatgccatta atttcaagta tacatacatc agactcattt 48480
aacgtattgt tattctcatt gtttgaacaa taacttttag atcaataaat taacaataat 48540
aaaaatataa attttgaagt caggtaatgt gatttctcta gttgtgttct ctttgcctcag 48600
aatggcttgg gctgttctgc atcttttgtt ttccacata tatttttagga ttttttaaaa 48660
atttctgtga agaatatcat tgttgttttc atagggttg tactgagtc gtgattgct 48720
ttaagtatta tggacatttt aacaatattg aatctttgaa ttcataaaca tggaaatttg 48780
ttccatcttg tgcctctttt atttcctcaa tgttttatag atttattgta gttttttttt 48840
actttgttca ttacacattg tatgcctgta ccaaaacatc acatataccc aacaaataga 48900
aatatatata ctattatgtg cttataacaa ttaaaaaatta tgtatgtata ttgaatctat 48960
tcaaaatcag aaactatttc ttttactgt ttgtaagggtc ttgtctctag gctataaaaa 49020
gaatttgtaa aactcaacag aaagcataat ataaacagaa ttctaaaatg agtgaaaatc 49080
tgaacaaaca cctcaccaag aaaaaatgtt atctgaaaat aagaatatat aaaattgttc 49140
agtatcaatt gtcataaact gatactcata ttaccaaaat acaaaagtaa acatgatgta 49200
tttcaacaga attgattctc aaatatttgt aactcctac agtggataac tatcagtcac 49260
aaaaactatg ggttattaat tcagaagaca acattttaac attttttcta agtgaggaa 49320
gatggacaaa agagactaag tattgtacaa ttccattcat gagacctgct aaatacagta 49380
aaattaaaag gattttaaaa acaggtttgt gataggcagg gcttttgggg aaagacaaga 49440
gactgacttg gcaaaagctc ggggatattt ttagggtaaa acaaaactgtg tgccattgtg 49500
atatgcctaa tttcttatta ttttgttca gagttaatag tgtacgtttc aaccaactcg 49560
gtgattttat attttctatt tgctgataga gacatgttca tttttgtcaa tcactttgct 49620
aaatgtggct gagaggctgt tgaaatgaac gctgagcaaa tgtattcacc aaatctacaa 49680

```

ES 2 759 617 T3

gagcaaatta	tttgcgaatt	gctgattgag	tggggtctat	aatgtatttg	agattgggtg	49740
tggggatggt	attgtgtgag	atcatgatgt	ttagaccatg	acactctctg	gtgagggatc	49800
actcattcat	tgcacattta	atgaaaggca	ggtaggagga	gcagaagggg	atgagtcaca	49860
ctcctgacca	cagccacagg	ttattgaagg	cagaactgat	gtaatccctt	aaggtagacc	49920
actgccccct	caagggtgacc	ttatccctaga	gttgacacac	atcctgggac	accagagaca	49980
actcctttct	tcccccttct	ctgcacttca	gctggaagca	actgtctcac	cgagcacctt	50040
gtgttaagga	atgagagtgc	ctgttccagg	tgtgagggcc	caggtgcac	cacttgatcc	50100
agcacaagag	caagaacagc	cttccagaaa	atgacatcgc	ctgaggtata	accagctctc	50160
acctgctgca	gcttctctct	aataaaaagg	aaactgttga	aacttctctc	taagtgtcct	50220
gctgtgccat	tccctttgtc	cccacatggt	cagttgtgtc	tgtccagatg	tcacttttgt	50280
gtagggagat	taggggttctg	cttccagtac	cagaacacac	atgacctctt	aggggacttc	50340
agggttttgc	tgacatatgt	gatgatctta	aaagtcatta	gctccatttc	tacatcaaaa	50400
aacatctgaa	ccaaaggagc	acataggctc	aggcctgtaa	tcccagcact	ttgggaagcc	50460
aaggcagagg	aatcacttga	ggtcaggaat	ttgagaccag	cctgggtgaac	atgggtgaaac	50520
cccgtctcta	ctaaaaaata	tatacaaaaa	ttagccaggc	gtgggtggcac	tagcctgtaa	50580
tcccagctac	ttgaaaggct	gaggcaggag	aattgcttga	accaggagg	tggagattga	50640
agtgagctga	gatcgcacca	cttcaactcca	gcctgggcca	cagagtgagc	ctccatctaa	50700
aaaaaaaaaa	aatttatata	tatatatata	tatatatata	tataataaat	atatattata	50760
tatcatatat	atattttata	taatatatat	gtatatTTTT	atatattata	catacatatc	50820
aataatatgt	atataatatg	tatatataat	atataatatg	tatatattata	tattatataa	50880
tatgtatatatt	gatatatatt	acacatatat	attttgatat	atatatatct	ccaaaccatc	50940
taaaatatcaa	gtattttttta	atccatctaa	gagctgaaat	tgctgaaaaa	actactccct	51000
ccaaaagctg	tagagacagg	cacatccaca	gtcacagcag	agacttgctg	acttgggaag	51060
gaagctcctg	gagacacatt	ggtgagaaca	tttacctggg	gattatgctg	aatgtctgga	51120
ggacaaatgt	ggactagggg	gagggtgagc	actcctagag	gctgtacacc	ccacacttgt	51180
gtggacttgc	cctccagggc	cttcagggttc	tctggaagc	aattaaaaata	gattccctat	51240
agccatgaac	tggggaggag	taatcacgga	gaaaagatgc	acaaaaagac	ttttctagaa	51300
agctcatcca	aggggaaggta	ttctccaaaa	tcttagttta	tgtgggggaa	ggaaataactt	51360
ccaaattaca	gacccctcct	cctcagcctt	cctctatcac	gcaaattgata	aaattagcca	51420
agaggagtca	gattcaaggc	ggtagccctg	ggtgcagcat	ctgcagaagg	gaggaaagag	51480
agaaaatcag	ctgtatcact	ggagattcct	tgtgaaggtc	actgctcagg	agaagagggc	51540
aaccaaacca	gggagagtca	actgtaagaa	cataccatgc	tccctgccc	cacacattac	51600
ctcctcaaca	gcatcattaa	tatggattaa	agagggcagt	gtgattgctt	tagatctgtt	51660
tgagaaagaa	agtcacatac	tgaggcctag	ggtcagggtc	ggcggcactt	cccgtgagta	51720
agatactacg	aagaaggaaa	aattaggggt	ccataactgt	gaaaatcagc	cacagtgtgt	51780
gtgagaatgt	ttgtgtttgt	gtttctgtgt	gtttgagtag	gagttatttg	aacagcggac	51840
gtggagtgtg	ctttaatcca	catccatctg	cagcttcagg	tattctcaga	tgcagtattc	51900
atctgcaaga	gccgaaatga	gaaaagagcc	acctccaacc	ccccagagt	tttagcctcc	51960
ctttgtttcc	agtgalccag	tgcactctaga	cctccaggaa	gtggactccc	tgggtatttt	52020
agcgattctt	ctcttggagc	cacctgaag	aggacattgg	gtttccaaag	gcccattcac	52080
tatttcaaga	agtggtgcc	tcagctcatg	ttgtcactga	aggagcatte	tgagccaggg	52140
cacagtcact	tcctagtgtg	ctacagagcc	tgaagaaaaa	atgctctgtg	agacccaatg	52200
ggaagctccc	tgcagtgcaa	ggtctgggtg	gcagggagcg	ctagggcctc	gcccagcaca	52260
ggctgcagcc	ctggagcagg	tgcaaggag	gctggggagg	ggttcctccc	aggggtctgat	52320
gtcttctctt	tctcgacaaa	acatgcttta	ataagttaaa	caagacttta	gtaaagacta	52380
ttgatgtgtc	tttgtgtctt	tcagtataca	gttctatttg	taggatttat	ctaactaac	52440
aagtcaatga	gaatcacatg	taaaaggaga	aatttctagg	attttcagat	atcttaatag	52500
gtaggagtgt	gagaaaaggg	atggttttat	taattcagtg	cttgccaatc	ttaacagaga	52560
cagtagtaag	acatgcagaa	agcaaagccc	agaaaagtat	gaaggtgtca	aagtgccatt	52620
taagtatggg	ttcacttggg	ggaccatgtt	ctgcgggaac	ttgttttcag	cagacaatct	52680
attttagcag	agttctgggc	atacaagggg	acacacatca	ttaaaacaagg	attgggacag	52740
ggacttcagc	tccccactgt	tgcattggcc	ataaattatg	tgtgttctct	ttctctctt	52800
ggatcaagtc	tagagctatg	aaatagtatc	cctcatgaat	atgcaaataa	cctgagattt	52860
actgaagtaa	atacagatct	gtcctgtgcc	ctgagagcat	caccagcaa	ccacatctgt	52920
cctctagaga	atcccttgag	agctccgttc	ctcaccatgg	actggacctg	gaggatcctc	52980
ttcttgggtg	cagcagccac	aggtaagagg	ctccctagtc	ccagtgtatg	gaaagagatt	53040
gagtcagtc	cagggagatc	tcattccactt	ctgtgtctc	tccacaggag	cccactccca	53100
ggtgcagctg	gtgcagctctg	gggctgaggt	gaagaagcct	ggggcctcag	tgaaggtctc	53160

ES 2 759 617 T3

ctgcaaggct	tctggataga	ccttcaccgg	ctactatatg	cactgggtgc	gacaggcccc	53220
tggacaagg	cttgagtgg	tgggatggat	caaccctaac	agtgggtggc	caaactatgc	53280
acagaagttt	cagggcaggg	tcacatgac	cagggacacg	tccatcagca	cagcctacat	53340
ggagctgagc	aggctgagat	ctgacgacac	ggcctgtat	tactgtgcga	gagacacagt	53400
gtgaaaaccc	acatcctgag	ggtgtcagaa	acccaaggga	ggaggcagct	gtgctggggc	53460
tgagaaatga	aagggattat	tatttttaat	gttgtttaca	gtatgtcatt	aataaattga	53520
aaaaaagtaa	caatagaagt	atatactcta	attatatggg	aactttgttt	tttcagtttt	53580
ttcatttttt	tttttttttt	tggtttggtt	gtgacagagt	ctcactctgc	caccagggct	53640
ggagtgtaac	ggcacaatct	cagctcacta	caacctccac	ctcccagggt	caagcaattc	53700
tctgcctcg	gcctccagag	tagttgggag	tacaggcacc	cgccaccatg	cccgggtgaat	53760
ttttgtattt	ttagtagaga	cgggggttca	ccatgttagc	taggctgggc	tcaaactgct	53820
gatctcaggt	gatctaccct	cctcagcctc	ccaaagtcc	gggattacag	gcgtgagcca	53880
ctgcgcctgg	cccaattata	tgggaattgt	ttatataatt	atcacccat	aagcaaaatt	53940
catggaggag	gaaaagctct	actgaagaaa	gctgataccg	gcattcccat	gaaagtatct	54000
gtgtagaagt	aagtattaaa	atcagttgaa	taggcaaggc	atgggtggctc	acgcctataa	54060
tcccagcact	ttgggagacc	gaggcaggtg	gatcacaagg	taaggagtcc	aagatcagcc	54120
tgcccaagat	ggtgaaaccc	cttctctact	aaaaatacaa	agaattagct	gggctggtgtg	54180
gtgggtgct	gtaatcgag	ctattcgga	ggctgaggca	gagaattgct	tgaacctggg	54240
aggtgaaggt	tgcagtgagc	cgagatcacg	ccactgcact	ccagcctggg	cgacagagtg	54300
aaactccatc	tcaaaacaaa	acaaaacaaa	acaaaacaaa	aaaacagttg	aataaagta	54360
cttagagtca	tctgttcaat	taacatgttt	aactccaaag	aaatactgaa	aataattttcc	54420
aaaaaggaag	tgccatttta	cgttcctacc	aacagtgaat	aagattttct	tttctggagc	54480
cttgtcagta	ttcactaatg	ctttgctgtg	cagcgttgt	aatattatag	taaataagta	54540
gcagtattta	atggttggtt	taaataataca	tattcttaat	acaaagtctt	gatgaacact	54600
ttttatataca	ttgttttatg	aggtgtgtgt	tcagatctat	gtatgccaga	aatgcctggc	54660
agcgttaatt	taagcacact	gtgagaatga	ccctatagtt	tatgaagaat	gtatgttcag	54720
agctctgagc	taagaaatcc	aggagctgtc	aaccacagaag	tttattcctt	gtctgtgaag	54780
gacatctgaa	tccctggcct	atcccttgga	acacaggatg	tccagggtgat	tgatgtctct	54840
tgttaaactc	ggagggtgct	aggttagagg	tgctaagtga	aaatcataat	ataaactaca	54900
cgtgttttac	aaatggtagt	ggttttctctg	tccaacacac	ttttcctggg	ccacattgta	54960
tgcaagtcct	caatacaccc	taggtcttgt	tcaggtggctc	caggtctcct	cttcagcctt	55020
ttggacatgg	tgccatgcct	attacagtca	ataggggtct	agcatgacaa	ctggtaggcc	55080
cagaacaagg	tcaaaagaaa	tcttgcaagc	tcttagacaa	cagtgtcaag	gaaggggaga	55140
cctgtgggga	aatcccaggc	aggccatgca	catctctgtg	ggcccaacag	ctgcaatcct	55200
tgatggatgg	ggcccgtgc	atgtgtacgg	ggatgcctcc	aaaatgccaa	aagttctgga	55260
ggacctgttg	cctgaggtgg	atgtgacaat	gtgacaaaag	gacagtcaga	ttcctgagct	55320
gtggcagctg	ttggccactc	ctgactgcac	tctgagcaac	cactgaggca	gagctcattg	55380
cacaggctag	ggtgtgtcag	ccacgagaac	agttgtaact	ataatgagat	gccgcctgta	55440
gggataggat	agcaaattgg	agaccattgt	ttatttggtg	ggccatttaa	agtgttgctg	55500
actgccacac	caatgcatta	ggactactat	gactacgtca	tcttgggagc	ctaagtcctg	55560
gcgtccgatg	tagagctcca	gtgggaagg	gatgaagggt	aggatgagtc	cataaagggt	55620
cttgcctctg	agccctgct	ttgctgtctc	acttggtgaa	cagagaatgg	gaggtcaatg	55680
cggacaaagt	ccagggtcca	ggcttatcag	tcaaatactt	ggtgtcatct	ggttacataa	55740
gactatagtt	attccatatt	tcacataga	taagataaga	tgcagggtcta	ctcatgtccc	55800
accacaccaa	agcagttgga	aacctcccaa	ggcctcctgg	gacattggcg	atcctttatt	55860
ccccatttgc	gcaaacccct	tgggccccca	tggcacttag	acaagaagg	gccccactgc	55920
gactgttcca	aaaggaggga	tgagggtctc	gaagaagctg	aagtcacagt	gaaatgaata	55980
caaaccttgg	gagttctagt	gcaggacag	ccctgtgaat	tggatgtagt	cagttaccct	56040
gaggggttta	ggtggggact	gtgttaaagg	caaggacata	agtgtgtgtc	cctaagacct	56100
tggctcctaaa	gacagaagga	agctgaagtg	agatatactg	tttaggagta	gcaactgcac	56160
tacatgtcat	gccttacgag	tgtaggatgt	gacaaagagg	gccactccac	atccggaaca	56220
acctttagca	ggctggctaa	aggatgcctt	ccagacacaa	aagccttgga	atgccaggac	56280
acagtctgta	gccaaaatgg	acttggtgtg	gtcaccacca	acataaaagt	gggccaactg	56340
tgcagcaga	agtttagccc	acagaacttt	ccccaccta	agagaaggca	gtgcaccaca	56400
atgcggaatt	ccaccactgt	ggaattgggg	gagcttagaa	ttggattcag	acacaagggg	56460
agagagtgga	tcacaggggtg	gcttctctat	gggatagggg	gtggagagta	ttatactctc	56520
tggactcaag	atgagtaaaa	tgacacccat	cacaaacccat	ccagccctat	gatggcacct	56580
ttatggtaag	tggttgcagg	ctccaagggg	gccgggtcca	atgagggaaga	tgccccca	56640

```

gctcgttctc aatggcagac tatagaagag ttgcaggata tcttctggga gtcgagatga 56700
ggcatgctaa ttatgtgtgag aattattgaa gtcccaacaa tgaattgttt actgcaaat 56760
aaaagctaca gttatgtatt cagtgcctac ccaatggcat ggtgcactga tttccacgtt 56820
aagccccctg ggagggcagc caacatttca tgtgcccag gtagttgctg acttaggaga 56880
aaagaagaaa ctgagtaagc aagggatgca cctactgtg atgaagaaca atggcaccaa 56940
aggaagagag acagccaagg agccagtcag ggtggccaga caacgaatgt gctctaactg 57000
gcaacaccta ccagttctct gggcccatag cggaatagg tggttatgga agggccacgg 57060
aagtcagacc ggttgaacta gtgatacgac ctgggggact gccaccaga cctgtgttag 57120
tatacacagc ttccatccta gaacacatga gaatggatat cttcttaggc gtgacctcc 57180
aaacaacggc cagggaaatc caacggagag tttagagtgg gatattgtgt accaagcaga 57240
aggcaaaact gctgccagta gagctgccaa ccatgggga gtccacagc tggagcaaca 57300
ccaccgcccc tgggagggga agatgatcca atcatgaaga ttgttaagga gctagcccag 57360
gtaggcatta ggaggccact gcatggttcc tacaacagac ctgcatggcc catgcagagg 57420
ccagttgaga catggagaat gacagtagat tactgggagt taaataaggt ggtctccga 57480
gtgaatgcag ctgttcctaa tatctctcc agtctgacga gaataggaga ggtgttagcc 57540
acgtagcatt tcttatcag tttagtcaat acctcttcca gcatttctgt tgcccagag 57600
tcaagatcaa tttgcattaa cctaaaaaga acaatggact tttactgtct tgttccaggg 57660
atatttacac agcccaaact tcacagccta gtgacctcca acctcagtcg atgggctgac 57720
ccaaagggga tacatgtttt ccactacatt ggtgttatca tgataacctc tgagtctttt 57780
ttcagcttat aaattacagc cctgtcttg ctgtctcact tgctgaatag aggtaggag 57840
gttaatacag acaaaatcca ggggtccagg ttatcagtca aatagtgggt gtcactctgt 57900
tgggtaaaac taaagtcatt ccactgcca tcatagataa ggtgcaggcc taccacgtc 57960
ccaccacaac aaagcagctg caaactctca aggccttctg gagcatcagt gtccttttat 58020
tccttttatt tgacatccct gaaggaggct gctaggggag actgtgtccc tcctaaatc 58080
atgtgtgtaa gtcccaacct ttggtccttc agaataaat catacttgga ttagtgtcct 58140
ttaagaggt gaataagtta aagttagatt cctggagtgg ggocctaag caatctgact 58200
gttggtataa gaagaggaag caggaggag ggtgcacagg ccccgaggga cggccatgtt 58260
accacagaac agtgagaagg cgccatctgc atgccaggga gcgagacctc agaggaaacc 58320
caccagctg gcagcttgat cttaggcttt catcctccat aagtgtgagg aaattggttt 58380
tgtattgtaa gccatccgat ctgtggtatt tegtataaa agccctataa aatgaataca 58440
gtaggtaata ggagagcttc tatacattga aaaagtcgga tggccagaaa accctagaca 58500
ctcctgttca gacctgagca ggggtatgga cctgctttgg gacaggagag ggaagagat 58560
gaaccagca cccagacca gctgagccca ttctcagca ggccgtccct gggccggagc 58620
ttgcacaggt gtgaaagagc ctgtcttggg cttcaggggc tcatggagtt ggacggagaa 58680
tgggtgtagac tcaagaacac gtcatcggtg tgcccggtt tatctgaatg ggatgtgttt 58740
ctaggggtgt ctcacccca aagaagaatt aatcaggctc cttgggctaa aaagaggtt 58800
tggcatttgt gtgtattaat aactgtggtc ggacagtaaa ttatgttaaa ctgcttatgg 58860
gaaggcacia tggaaagaaa cactttgtta cagaaggaaa aaaaaggtga ttatttaaat 58920
gaggtgcect tgaaggteac catgccaa gaagcccatc acatgatagt gctggctttc 58980
atgttcagga gatcaggagg gtccgtccgc tggcttttat gacaccctag acagagctga 59040
gagtgtaatg tatgaatgga ggggaagtgg agagagggga ggccaaatgt ttggtgggaa 59100
tggagggtca ctattggagc cattaggaaa tacacaagca tgaattatgc tggagacag 59160
aacagtgttc ctggggaata ttgtgttgc ttgggagctg ctgaacatac aggagtttca 59220
ctgttcttag ttctcaaatt ctctagactc tctggacaac ccagttttta atattgggaa 59280
tataggttag acacattcgt tattaataat tattaagaga agatgtagga agaaatttaa 59340
agtaatccat ttggttatga aaatttagtt acagcgaact gtgatgtccg tttcttactt 59400
ggaataatgg aatgtaagtc attagtcac tcaacggttc atttttccat aaccatcaat 59460
tacaaaactg ctgagtaatt tctgaattg cccaccatag aaactgacct cacatttctt 59520
caatgagaaa ctgccagtec cgttgatcca gctcgttct tcccatcagg gatthtgtat 59580
ctctgtggac gtgtggcaca gtgctgcata tccatcgga tatggcctca ggaaaggcgc 59640
cagcctatcc atgcatgatg aagcttactt aggggatgaa gcccgcatgc tgggtgagcc 59700
agtccaaca gctgaaagaa tcaactgcct ggtgtatgat gcttttatga aaacaagccc 59760
aggccctctt gcattcttct gtattagatt ctctggtgaa gatttttatt catttctgcc 59820
tgaaattgcc acatataatt acctggaagc attacaataa actgatttgg aagttaactg 59880
acttctggtg gaggttaaaa tgagtgtcag gtgcatagtg agacagaccg gagacatgga 59940
tgcatagcaa acttgtgtc accatggttt ctatcttagt tagggaaact tctgtacctt 60000
ccttagatgt tcaggcactc cattgaggac cctggcataa cattatttat tgacagacca 60060
tagctcaaag tatagaactg gatactacca agaggatat actattacta ttttatcttt 60120

```

ES 2 759 617 T3

atcttaaaat	atactcttcc	atctgaggtg	aaaattaatc	cagatggtag	aacttattgc	60180
agttactaca	gcatttttagc	aaatcaaaaag	ccgcagaaca	aacatattgga	cagatggcag	60240
gtatgttttc	ggaatcgtaa	acaagttcgt	gatgactgta	aaaccaaggg	gtgtctcacg	60300
agggctggaa	acctctcaca	atgaaacaac	acaatgagga	tctttgaaaa	gtactctgac	60360
ctcctgggtga	gctggctgat	atggaggctg	agctccatgt	agaaagccaa	aggaatttct	60420
gcaggacgtc	atcatgccaa	gcacagccgt	aacctgggtc	ccagcccttt	tcacacgctc	60480
aatggttaga	tcttggggagg	gaatcaaaga	agccatagta	aaatatcaaa	atttaaacc	60540
cgattttgaa	tttaaaaagt	gttaaaatat	ggttgtggcc	tacactcaga	aaatctgtgt	60600
ccttcagatg	gtttctcagt	ggcaccagat	ggtttcaagt	ggctattcat	taagtttctc	60660
agtgaaatta	ccagacatag	aataaataaa	ttgtcactgt	cttaaatcaa	cccatgggaa	60720
aggaaaactg	tgtaaatata	gcagagagga	aacattgctc	aagggaaaaa	caatctccag	60780
aaagtattgt	taaagaaaca	gaggccctct	ttccagccag	cgccgagcga	tgggcacctc	60840
tcgggacaac	tggcacaagg	gccgcaaagc	tgggggcaag	agaaggccct	gccacaagaa	60900
gcggaagtat	gagttggggc	gcccagctgc	caacagcaag	actgacccgt	gccgcatcca	60960
cacagtccgt	gtgcgaggag	gtaacaagaa	atactgtgcc	ccgaggctgg	acgtggggaa	61020
tttctcctgg	ggctcagaat	gctgcgctgg	tgaacaagg	gtcatcgatg	ttgtctacaa	61080
tgcatccaat	aacgagctgg	ttcgtacca	gacctgggtg	aagaattgca	tctgtcccat	61140
cgacagcacg	ccctaccgac	agtggtagca	gtcccactgt	gcactgcccc	tgggcccga	61200
gaagggagcc	aagctgactc	ctgaggaaga	agagatttta	aacaaaaaac	gatctaaaaa	61260
aattcagaag	aaatatgatg	aaaggaagaa	gaatgccaaa	atgagcagtc	tcttggggga	61320
gcagttccag	cagggcaagc	ttcttgctg	catggcttca	aggccgggac	agtgtggccg	61380
agcagatggc	tatgtgctag	agggcaaaga	gttggagtgc	tatcttagga	aaatcaaggc	61440
ccagaaaggc	aaataaatcc	ttgttttgc	ttcaccatg	taataaagg	gtttattgtt	61500
ttgttcccaa	aaaaaaaaa	gaaagaaaaa	gaaacagagg	catcacactt	actagaaaaa	61560
catattctat	ttcatatatt	atggggatat	gacgtgatgt	tttgacatat	gcgggcattg	61620
tgaattatt	aaatcaagta	aataaacatg	tccatcacct	cacatactta	ttttttatgg	61680
tgtaaacgtg	taaaatctac	tctcttatca	gttttcaagt	atatagtaca	ttagtatcat	61740
ggaagtacc	atgctgtgca	atagatcttc	aaacgaatc	cttotatcta	acaaaaactc	61800
tgtacccttt	caccaacgtc	tcagctttca	catgcccctg	acgccagccc	ctggtaggca	61860
ccattctact	cttactctg	agttcaacat	tttagattg	catgtgtgaa	tgagatcatg	61920
gagtaatttt	ttatacctgg	cttatttcac	tcaacataaa	gagtcaaatg	ctcaacatca	61980
ctaatacatca	gggaaatgca	aattaaaacc	acgataagat	atcacctcac	acatgttaca	62040
atggcttagt	ctcagtctgt	ctttttgtta	ctataaccga	ataccagaga	ctgggcaatt	62100
tctaaagaaa	aggaatttat	gctttatggt	gcttgagtca	gagaagtcta	atatcaaggc	62160
actggcatct	cacaagggcc	ttctcactgc	ctcatctcac	agcagagggtg	ggtgagcaag	62220
agaccatttg	tcacagagag	aaaagagacc	atcttttatt	agaaattcac	tcctataata	62280
actaaccac	tccattgata	gtgacagtaa	tccattcatg	aggacagagc	cttcatgact	62340
tgatcacata	ataaagggtc	cacctctcaa	cactgttgca	ttaaagatta	tttcagatc	62400
ctaaactttg	ggagacacat	ttaaaccata	gcattccatt	cctaatatca	aaatttatgt	62460
ccttatcaca	atgcaaatta	cattcattec	atcccaattg	tctccaaagt	cttatccagc	62520
atcagtgcaa	aagtctgaag	tccaaagtct	catctaaatc	agatatgagt	gtgactcgag	62580
gcacaattta	gctgatata	aattgtttcc	atctgcgagc	ctataaagtc	aaaacaagtt	62640
atctactttc	aaatacagtg	aacaatgggg	caggtatggg	atagaaattc	ccattccaaa	62700
gctcagagag	aggcaaggag	aaagcgggtg	ctagttcaaa	acccaacagg	gaaaaaaaca	62760
ttaagtctta	tagctggaaa	atcatcctct	ttaacggcat	cttgtgcaca	ctggggagg	62820
ggatggggcc	ccaaggcctc	cggcagtcct	gcctctatat	atcttctggg	ttcagtcac	62880
tcagccgctc	tcacaggtgg	gactctcagg	cctctagctc	tcttaggctg	actggaaact	62940
ctttgtggta	cctccaaacc	cacatttctg	cttggcattg	tgctaagggc	ccagtgtggt	63000
gactctgtct	ctgcaacaag	tcactgccc	agaccttagg	ctgtccttag	gctgcccag	63060
accttaggcc	gtccacagca	ttctttgaaa	tctaggtgga	gaaagccatg	cctctgtggt	63120
tcttgatttc	tgcacacctg	cagaattaac	aacacatgga	tgccatggaa	gttgatgact	63180
tgtaccatta	aagtgatggc	ttgagccaca	cctaggtcct	actgagccac	agcatgggca	63240
gccaaaggagt	gctgtgctg	gacaccggga	acagagtcc	aaagtgcctg	ctagaagtca	63300
ggccatagat	ttccttcaaa	tttctccac	catataacct	cgttcatggc	tctgaacttc	63360
caccttacag	aaggacctag	ggatgaacac	aattcagcca	cgttctttgc	cactttatgg	63420
caaggatggc	ctttgtctca	ttttccgatg	agctattctt	ctttttctcc	tgagacctca	63480
tcagaacggc	ctttattgtc	cacggttcta	ctgacattct	aatgggtcatc	acctaaataa	63540
tctctaagaa	gtttcagaat	ttcctcacag	ctctcttctt	ctgagtcctc	aaaagaatca	63600

ES 2 759 617 T3

cctctagtg	tctattcagg	gcaatccaga	ctttttatag	tctgatcctc	caaattatct	63660
cagtctttgt	gcattactac	atccacttct	acattttggg	gtatttggtta	tgcgaacagc	63720
cccacctctt	gatactgatt	tttcgtctta	gtccactttg	tgggtgcaatg	agtgaatacc	63780
acacactggc	taaagtataa	ggaaaagaaa	tttattttct	cgcagctcta	gaggctggga	63840
agtcaatata	aaggtgttag	catctggcaa	gagccttctt	gctgtgatgt	ccatgtggaa	63900
ggcaggagag	caggtgcgaa	ggatggaaa	gggtttaaac	tcatttttta	atgaggaacc	63960
caggcctgta	gtaactaata	tgctaccaca	atgagtaacc	tactctgacg	ataatggcat	64020
tcattgcttc	atgagggcag	agccctcatg	acctaatacat	ttcttaacat	tcccacctct	64080
ggacactatg	gaatttggga	ttaagtttcc	aatacacatc	ctttctaaac	agcaggggct	64140
ttttaaatagg	ttgaccaccc	aaggctgcag	gaggtctctga	agcagtggcc	tgaggttggc	64200
tgctcctttgt	tagaatggag	agaagtgaac	tgactcatgg	agacacaagt	agatgaggta	64260
aaggcattca	ttgcttcatt	acatggatgg	tgaggtcgat	tgaaggcatt	aacggattaa	64320
agatgggtggc	aaaaccgtct	gaggtggaga	ccacggggag	tccatcagaa	atggaggaca	64380
cgccccataa	aatgggtgctt	catttccctg	caaagcagaa	gaaagcaaag	aacaaaacac	64440
aacatcatag	tgtacactga	gcagtggatt	gagagaagag	tttcttaagg	cataactgac	64500
agagtggaga	agacacacaa	atctttgcat	gatgctaaca	tttggaactgt	ggcttcatta	64560
tttcttatta	atatttttact	gaaatatcgc	tagaaggaga	ctgaaaatga	agtgtgaaaa	64620
gttaaattggg	atttctgctc	tatgtccttt	tcagatgaga	ggaactaggg	aattccaggg	64680
aagaaacaat	aatagctgct	gagcaaggct	tttgcagggc	aggacaagga	atccccaag	64740
agaaaacgga	aacctcagct	tcactttgca	tctgctcctg	agccaggctc	tgagcgacc	64800
ctgtaggctcc	tgagtgcctc	tccgtaggtt	ctgagcatcc	cttgggttgc	ggcgccctc	64860
tgggtggtgtc	tgagccctc	tgggtggtttc	tgaagccccc	gccttatgtc	tgatcctccc	64920
tgggtggtgtc	cgagtgcctc	tgctagtgtc	tgagccccc	ggtggtgtct	gagtcctctt	64980
cttagtgtct	gagccaccct	attagtgtct	gaggaccctt	gatggtgtct	gagcccccag	65040
ttagtgtctg	agccacccta	ttagtgtctg	agcccccctg	gtggtgtctg	agcacaggag	65100
agctcctctg	aagggaagggt	ctacatgggg	acaggcgtgc	ttgtctcagg	gaagggtcca	65160
tgtggggaca	ggtgtgcttg	tctgaaggaa	ggttccacat	ggagacaggt	gtgcttgtct	65220
cagggaagggt	tccacatggg	gacaggtgag	cctgtctgag	gggacagaag	tgcttgtctc	65280
aagggaagggt	cctcatgtgg	acaggtgagc	tcttttgagg	gaagggttga	cctggggaca	65340
ggcatgcttg	tctgaggtaa	gggtcctcct	ggggacaggt	gtgcttctct	cagggaagggt	65400
tccacgtggg	gacagaggtg	cttgtctaag	gcaagaatcc	aagttagggac	aggtgagctc	65460
gtctcagggg	aggggtccagg	tggggacagt	tgtgtctcatc	tgagagaagc	gttgaagtgg	65520
ggacaggtgt	gcttgtctca	aggaagggtc	catgtggggg	caggtgtgct	agtatcaaga	65580
aagggtccac	atagggacag	gtgtgcttct	ctcagggaag	ggtgcatgtg	gggacaggtg	65640
tgcacatcgg	agagaatggt	ccacctgggg	acaggtgttc	ttgcctcagg	gaagagtcca	65700
ccttctcagg	gaagaagtgt	gctcctctga	gggaagggtg	cacatggggg	caggtgtgct	65760
tgtctcaggg	aagggtccat	gtgggaacag	gtgagctcat	ctgaggggaag	agtcacagtg	65820
gggacaggtg	agctcatctg	agggaaagggt	ccacatgggg	acaagtgacc	tcgtctgagg	65880
gaagggtcca	cgtggggaca	ggtgagctcg	tctgaaggaa	gggtccactt	ggggaccggt	65940
gtgctcctct	gagggaaagg	tccacgtggg	gacaggtgtg	ctcctctgga	gggaagggtc	66000
cagtggggga	caggtgagtt	catctgaagg	aagggtccac	atggggacag	ttatgtctct	66060
ctgaggggaag	ggtccatgtg	gggacaggtg	tgtgtgtctc	agggaaagggt	ccacgtgggg	66120
acaggtgtgc	tcaccttggg	gaagaggaca	gatgagctca	tctcaggga	ggggccatgt	66180
ggggacagga	ccaagggttg	ggacttcagc	acaagaattt	aggaggaaca	cagtcttccc	66240
tagcagcctc	cttcagggat	gtcaaatatt	ttccttctgt	tcctgtgaa	agccttaaag	66300
gggtagggaa	agggcgttca	acctgcacac	tcgtagaggg	gaaaccagct	tcattagtaa	66360
tcgttcatct	gtggtaaaaa	ggcaggattt	gaagcgatgg	aagatgggag	tacggggcgt	66420
tgggaagacaa	agtgccacac	agcgcagcct	tcgaaacaca	ccacggtcac	gttaagttaa	66480
aatggagtga	ccacattcgc	caggaaagggt	aaatatttac	acttttgaag	aaacagtaat	66540
ttgtgtttct	gattatgata	tggccttggg	tttccctctc	cctcataagc	aatgacagaa	66600
ttgtcagaaa	tatgtgaaac	gttagttctc	agacatgaga	caccacacaga	gggccccttg	66660
tgcccttccc	tgagagctga	tcagctcctg	catctgaaga	aatgaccaa	gaccaggaga	66720
gaaccacaca	gaagcatcgg	agggacagca	cctggggctc	tgatggggtc	aggaatagca	66780
tctgttccca	atagatggac	taagtaaaaa	gtatcataat	tcacaagagt	tttcatagc	66840
acagaagaaa	aagttaccct	atatcaactg	ttgatcttgt	gaatccagga	actctggatt	66900
caagggtggc	gggcacatct	tgatttacgc	atttcaggga	cacatgagac	atcagtcaat	66960
ataagtaaga	aggacattag	ttccatccag	aaaggctgag	acaactcaaa	gcaagtcctc	67020
cccacttagg	gcttccagggt	cacaggtagg	tgagagacag	atggttgcat	tctttttagt	67080

ES 2 759 617 T3

ttctgataag	tgtttgcaaa	ggaggccatg	aggatatgca	cctgtctctg	tgagcagagg	67140
gacaacttta	aatagactgg	gaggcagatt	tgtcctgagt	ggtttccagc	ttgacggggc	67200
ccaagatatt	ttcctttcac	aatctggtaa	cttcaaacaa	aacttcaaag	ccacaacaaa	67260
acaacacaa	acaaaaaaga	ataagacatg	ggtactttatt	aagagtagaa	aaacatttcag	67320
tccccaagga	aaatattggc	agtgtctacc	tccacatgac	aaaggagtaa	gcagtgtgag	67380
ccacagaaa	gagcactatt	aacccacaga	gcaaccgaga	ataacacggg	tgatgcgagg	67440
gcattggacg	cacatcattg	cattttgtag	attcagaaa	aaacggaaaa	gattgacggt	67500
ggtaaaagag	acagccctgc	ttccctctcc	cttttccctc	cccgatgagg	cctcacagcc	67560
atgaccctca	gcctcatccc	gcagtgcagc	agctgccgtc	ctgtccaggc	ccacccctcg	67620
ccccgccctg	ggactgttac	ctcattccct	ccggaggtcc	aggtgccccc	gggggtgtgg	67680
tgggggagcc	tggggaggcc	ctttgttctc	tgtcagggtc	tccttggggg	ggacgcagcc	67740
accgcagctg	gttggggcct	ggcttcgccc	aggacagtec	tttcttttcc	cattgtcttt	67800
ggatgactat	cgtcgggctg	ggacatgagg	cgggcagagg	cgcgggtcac	ccttaggacc	67860
ccccctcttc	tgtcggggct	ctgggcgctc	ctggctccgg	tccggtgttc	tcaaggccgt	67920
cccttgtggc	actatgcctc	ctccgaggtg	gtgattccca	ggaaggagac	acaccatagc	67980
aaaggccctc	agtttcccg	ctggctgtcc	tacagcctgt	gttttggggg	caaagacacg	68040
tcattcacat	gcggaggaaa	caccttcttt	ggcctagaca	tctgctggtg	acaactcagg	68100
atgaccaagg	agtcttgacg	atgggtgacc	cctacatccc	tccagactgc	tagtacctcg	68160
gctacctgga	ggaggtgcct	ctgtccatgg	tcaccgtcga	cacgtgctat	ggggacctca	68220
gaggcatcat	gaggctggac	gaccttgctg	acgaaatcaa	acccctccag	gattcccgca	68280
ggtttgaaca	tgttgttttt	cagatagtgg	cgcagcccaa	cgcaacaggg	cccacattta	68340
gagatgatga	caatgagaca	gacccctgt	tctctgaagc	aaatgacagc	atgaatccca	68400
ggatatctaa	ttcgtctgat	agttctcata	gaggcaatat	aaaaggccac	gttcaatgtt	68460
ccaattcata	ttatcgcata	tatggcaata	ttacaacttg	ttccaaagag	gtgggtccaga	68520
tgttcagctc	cattgacagc	attgctcaaa	atattgatct	gcggtactat	atztatcttt	68580
tgaccatata	taataatcgt	gacccagccc	ctgtgaatga	atatcgaatt	cagagtgcac	68640
tgtttaccta	ttttaaaaca	actttttttg	atacttttca	tgttcattca	tccacactac	68700
ttattaaata	cgtgccacat	gaatctaact	atgaacctga	aaggataaac	ttctgttccc	68760
gtatagccct	gttacacatt	ggtactccag	gcagacatta	tttattggta	gocgtcataa	68820
taaccagac	acagatgaga	agtattggtc	tggagtatga	tgataactac	tgacatgttc	68880
agagaagggc	ctcctgcatt	atgcagcgat	ttcctgggat	gacagatgcg	ttcagtaact	68940
gttcttatgg	acatgcacaa	aattgtttta	tacattcagg	ccggtgtgtt	tttgaacac	69000
ttgtcctctg	gtataacgaa	accatgacaa	cggttcgtctg	tggaaacctc	atagtggagg	69060
ggagggagga	atgtgactgt	ggctccttca	agcagtgtta	tgccagttat	tgttgccaaa	69120
gtgactgtca	cttaacaccg	gggagcatct	gccatatagg	agagtgtctg	acaaactgca	69180
gcttctcccc	accagggaact	ctctgcagac	ctatccaaaa	tatatgtgac	cttcagagct	69240
actgtcacgg	gaccaccgtg	acatgtcccc	caaacgttta	tatgcaagat	ggaacccctg	69300
gcactgaaga	aggctactgc	tatcgtggga	actgcactga	tgcgaatgtg	ctctgcaagg	69360
cgatcttttg	tgtcagtgtc	gaggatgtct	ccgaggtctg	ctatgacata	aatcttgaaa	69420
gctaccgatt	tggacattgt	attagacaac	aaacatatct	cagctaccag	gcttgtgcag	69480
gaatagataa	gttttgtgga	agactgcagt	gtaccaatgt	gacccatctt	ccccggctgc	69540
aggaacgtgt	ttcattccat	cactcagtga	gaggagggtt	tcagtgtttt	ggactggatg	69600
aacaccatgc	aacagacacg	actgatgttg	ggcgtgtgat	agatggcact	ccttgtgttc	69660
atggaaactt	ctgtaataac	accagtgca	atgtgactat	cacttcaactg	ggctacaact	69720
gccaccctca	gaagtgcggg	catagaggag	tctgcaacaa	cagaagggaac	tgccattgcc	69780
atataggctg	ggatcctcca	ctgtgcctaa	gaagaggtgc	tggtagggag	gtcaacagcg	69840
ggccacctcc	aaaaagaaca	cgttccgtca	aacaaagcca	gcaatcagtg	atgtatctga	69900
gagtggtctt	tggtcgtatt	tacgccttca	taattgcact	gctctttggg	acagccaaaa	69960
atgtgcgaac	tatcaggacc	accaccgtta	aggaagggaac	agttactaac	cctgaataac	70020
actaattcag	cctcccgatc	cctgtaaaga	tacagagaat	ataacagcaa	aatctatgaa	70080
acaggatcag	gggaagggat	ggcaaagctc	aagtccacat	ttcttgaagt	ccacaggaag	70140
cacaggttcc	tgtttcacat	cacagggaaa	cgggagggat	tggcttctgt	cccaggttct	70200
tgtaggtcgc	tgtgtctcac	tctgaaataa	atcttcaaaa	acacacattg	tggccttcca	70260
cattttctta	gactcctctg	ggagcccaaa	cttggccaga	acctcttgcc	tggagagaca	70320
tgaatgagca	tctggctctt	gtcctgaggt	ctctggctcc	agaattaacg	gaagttgccca	70380
ccagctcctt	acagggaaca	ttcatgacat	ttctccagaa	gagagctcca	gagcaatgag	70440
cttctcatt	ccccaggtaa	tctgtccttc	tctaaacccg	aagtcagttt	aggggtgatcc	70500
agggctactc	cctgttccct	gtctgttctc	cacgggggtg	ctgtgggctt	tgcagtgaga	70560


```

gggacttggg ttcaaatooc ccaccaagca aatcccccta cctggggccg agcttcccgt 70620
atgtgggaaa atgaatcoct gaggtcgatt gctgcatgca atgaaattca actagaaaaa 70680
taggtagacg tgaggggcaa gctgtctgtc atttagtgtg agctctgtga gtggcagctg 70740
ccccctttct tctgtcccc acatttctct gaactgaaac aggaagggaa gctgagtaag 70800
tcgtgatgag gaagagaaac caggcttgta gcagcacagg ctgggtccggg tggaaaacag 70860
ggctaggtgt atcactgagt tattgtaaag gaaaatggaa gttaaattga taaataactg 70920
aatgagataa catTTTTatt taacttaaaa ttcacactaa tattgacttt taaaatgcag 70980
tgtagatatg tcagagagaa tttaaaggc aaagcccacc gacggaagaa atcacccttc 71040
ccataccatc cacagaaaac tgttggtatt ctagggtagt actgagatct agcatttttc 71100
tgaatacatc tgtggttcta gatgtcctgc ttccatagat attggtttaga attcccacc 71160
ctttctccaa acacagcttg atatcctttc tctgaacctg ttagaaaattt cctccattca 71220
gctgtcataa agatgcgagc aatccattcc tgtgcctctg tcagtgtgtt ctattatttt 71280
gtggctgaac gctaattggc agttaagtgt gaggtcagtg aatacagtgc cctccctcta 71340
tgtgtccttc ggggtgtgagg ggttttgctg atagagcagc agggcccatc ccacccttta 71400
tgcctctccg ccccccacct cagctccag ctgacctctc ccctgtggcc tggggcgctc 71460
cccaggggga atgacctctc ctctctccag ggcccaccca ctgagtgcct gtgcaagacc 71520
accacgcttg gcacggcccc acctcgtgtc agggcctgtg tcccctgccc caccocctaa 71580
acagatggga accactggga ctctgctcag ggcagggggc ggaggtatgt gtgaaaggaa 71640
ggcaaattgt cactctgttg gagaaatatt ataggtagtt tgagcaaaaa atctaattgc 71700
atgggaactt ttagaatgat acgtatttta acaaagaaca tgaccaatag agtttgtatt 71760
gaagccagga aaacactatt tagagcaaca gcaatatcaa aaacacaagc caacagttca 71820
ccaagaaaaa ccaccattaa ccccatggaa atggtcttcc aagagcatcg gcacttaaat 71880
cctggaaatc tgctgcctc agcacctgtt gtctgacct gccctcctgt gtgtcctaatt 71940
cactcccaaa cacggggcct gcactgtggg agattcacac tgtgccaggt ggaggagca 72000
ggacaactgc taacagggtg ttggtgtgga tgccgaggcc acccaagcag gtgtaaactc 72060
ccacctgttg ggcagggaag agtgacagg agacatgtcc cgggcatagg gtgagggaga 72120
gctgtggggg ctctgggttc tgaagtgggt tctgaaggag gttctggcct gtgagggata 72180
agaccaacca gcatgtgagg ccaggctgga gtctggacct ctgaagctgc aagggtcatg 72240
ggctgcttgg ccccgagggc tgtcctggtt ctctatggag tactttcaaa cattctttct 72300
tcttccaatc cccctccttc tctcccaaag cctgcatctc ccaaatectc tttgtcgat 72360
cctcggttc actctgcac cgtcctgagc atcgatcttc caattccatc ctcttctctt 72420
ctgctatgtc taagctgctg tgaagccacc tgtgttaatt tactgtttta tatttaatat 72480
tgtaccgtac atctgttctg ttccctcat cataaatgct tcatttcatg ctgagcatct 72540
gagaacacaa ggccttgta gctgtcacct ccttccgttc tctgtttcct tctcctatc 72600
cccatattgc tcatcatgtc cagtctcctg ccactctgaa tgcttctgat ggaaggtctg 72660
agatgtctca tgagcactgt gaagattctt tgtaattgta gcttgttcca ggcaggaatt 72720
ctccttcacc cagccctgga agccaagtat aggcagatgg ccatgctcaa tcaaagactg 72780
agctaactta acagtggctt tgggttttaag gtttctccaa tcccaggggc acaggatttc 72840
agggaaattca ggtgagagtc tgggtgttac ccttcaggag gctgtaaact ccatttcacc 72900
tagtctacac cacagactat ggaaactata tatatatata gtctgtctcc tctagagaaa 72960
cctaatatgt atatatacaa tatataatc gtattatata ttatatataa tactatatt 73020
atattatata tattatata atattagagt ttattgagga gtattaaact cacaatcaca 73080
aggtcccaca gtaggccatc tgcaagctga ggagcaagga agccagtcct agtcccaaag 73140
ctgaagaatt tgaagtctga tgttcgacgg caggaagcat ccagcacagg agaaagatgt 73200
aggctgggag gctaagccag tctagtcttt tcacgttttt ctgctgctt tatatcctgg 73260
ccacactggc agctgattag atgggtgcca cctagattaa ggggtgggtct gcctttccca 73320
gtttactggc tcaaatgtta atctcctttg gcaacacctt cacagacaca cccaggatca 73380
atactttgca tgcttcaatc caatcaagtt gacactcagt atcaaccatc acaagtcac 73440
cccttgctca cttgaaccca tacaatctc ctgagatcat acataatctt caaataaaga 73500
caataataag gtcataatta cacctaattg aatacaacta tcttttgtac aaccagaaat 73560
gcaccaatcc ccaacccaaa tgcattatg taaagttaag aacacttaaa tgcgtatatg 73620
aagtcaataa attttatgtc acatgataaa ggaaaaaaga aatgaaggaa ttttcttagt 73680
acaagtgtgt acatgcacaa acatgttttt aacaaaagaa gaaggaaata ctgatgacaa 73740
ttacagtctt cattctgca actgatcagc tgggtgtagc tggattgat gactaccttc 73800
ttctactacc cattctgtat tccctttgcc ttacgaagc atcacagcag gtagagtttt 73860
ttctctagt ggagtgatgc aaaccttcac tctgaaggg tctgggccat ttgtagtct 73920
gcctggattg ggctgtgtga gtttcccgtt gaccttaatg acagggcatg gtaatgttaa 73980
gagacgcctt aatggatctc ctgtattcca tacatattct tcttacctc cattgtggag 74040

```

taatagactg	attgcatctt	gatagtcag	gtcaatcagc	ccagccaaca	ctgtaactcc	74100
cctcttagcc	tgtggactta	aaggtaggag	gggcccagg	tggccagggtg	gaaatcttta	74160
cttccagttt	aatggaattg	ttgttgtttc	tctgatggc	agcattatctc	ccactggaac	74220
taagacctct	aggccaacag	aatgtaattg	catgggacca	ggaagcaaaa	atcttgctag	74280
tggatcacta	gggtgatgg	tgaatgggtgc	catttccact	tccacccctt	gattcctgga	74340
tccatgaatt	atggctatgg	gagaaagagt	accataatatt	ggatgctgat	ttggagcata	74400
catggccttt	tggagagctt	tgccccagcc	ctgcaaagta	ttggagccta	gttgacattg	74460
taattgtgac	tttgaaaggc	cattccattc	ttctatcaat	ccagctgctt	caggatgatg	74520
gggaaaatgg	taagacaagt	gaatcccatg	agcatgagcc	cactgccaca	cttcttttagc	74580
cgtaaaggga	gtgccttggt	cagaggcaat	gctatgtgga	atactgtgac	agtggataag	74640
gcattcccatg	actccacaga	tggtagtctt	ggcagaagca	ttgcatgcat	atctgcagta	74700
agtgtctatt	tcagtgagga	caaacctctg	ccctttccag	gatggaagag	gtccaatata	74760
atccaacctg	ccatcaggta	gtcactgat	cacctgagg	aatgggtgtca	tttgggtaga	74820
gacccagagc	caaaccagat	cacgccaccc	aacccctccc	aaatctcatg	tctcttttgc	74880
atctcaaaac	caatcatgcc	ttcccaacag	tccccaaca	tcttaactca	tttcagtatt	74940
aactcaaaag	tccaaatcca	aagtccacatt	ggagacaagg	caagtccctt	tcacttatga	75000
acctgtaaaa	tgaaaaacaa	gtcagttact	tccaagacaa	aatgggggta	caggcattag	75060
atacatgctc	ccatttcagt	tgggagaaat	gagccagaat	aaaggggctt	caggtcacat	75120
gcaagcccaa	actccagtgg	ggcagtcatt	aaatcttaaa	gcttcaaaat	aatctccttt	75180
gactccattc	ctcacattca	gggcatgctt	atgcaaagtg	ggggctccta	caacctggg	75240
aagctctcac	cctgtggctt	tgcagctctg	accccatggc	tgctctcatg	ggctttgagc	75300
agttcagccc	tcttggtgct	tctcattgag	tgcattgcagc	ttttccaggt	gcacagtcca	75360
agccgttaat	ggatctacca	ttctggggct	tgaagatgg	tggccctctt	ctcacagccc	75420
cattagtcac	tgtctccagt	ggggactctg	tgtgggggct	ccaacccac	atttcccttc	75480
tgcactgccc	tagcagaggg	tctccatgaa	ggctttgccc	ctggcgagca	cttctggctg	75540
gacatccagt	catttctata	aatcctctga	gatctgggtg	gaggatcaca	aagctgaact	75600
cttctcttcc	gcacatccct	aggcccaaca	tcatgtagaa	gccaccaatg	attggggctt	75660
tctgaagcaa	tggcctgagc	tgtacattgg	acttttttag	ccacagctag	acctggagca	75720
gctgggacac	agggcaccaa	gtcccaaggc	tccaagaga	agctggggcc	tggaccagc	75780
ccatgaaaac	atctttccct	gataggcctc	caggcctgtg	attggaaggg	ctgctgcaaa	75840
gatctccgag	atgcccctga	aacattttcc	ccattgtctt	gattattaat	attcatctct	75900
tcattactta	tgc aaatttc	tgcagccaac	ttgaatttct	ccctagcaaa	tgtgtttttc	75960
tttactacca	catggccagg	ctgcaaattt	tccaactttt	tatgctctgt	ttccctttta	76020
aaaataagtt	cctattttcag	atcatctctc	tcaagggcaa	agttccacag	atttctaggg	76080
cagggacaaa	attccatcaa	gcttgggttt	atacatttta	gagaggcatg	agacatcaat	76140
caaatacatt	taagagacac	attgggttgg	tccagaaagg	tggaaacaact	caaagctagg	76200
gcttccaggc	tataggtgaa	tttaaatatt	ttctgggtga	caattgggtg	agtttgtcta	76260
aagacctggg	atagatagaa	aggtaattgt	cagggttaaga	taaagattgt	agagtccaaa	76320
gttcttttga	agtcttatag	tggctgcctt	tagagataat	aggtgacaaa	tgtttcctat	76380
tcaaactcta	gttgaactct	ttaggattgg	gaggttctag	aagaaaaaga	tctagctatg	76440
ttaatagaga	ttctttacag	atgcaaattt	tccccacaa	agaacagctt	tgcaggggcc	76500
tttctttctt	tttcttttcc	tttcttttct	tcttcttttc	tttcttttct	tttcttttcc	76560
tttttttagat	ggagttttgc	tcttgtttgc	caggctagag	tataatggca	cgatcttgtc	76620
tcaccacaac	ctccacctcc	tgggttcaag	taattctctc	gcctcagctc	cccagtagtc	76680
tatgattaca	ggcatgcacc	accacaccgc	gctaattctg	tatttttagt	agacacaggg	76740
tttctccatg	ttgggtgagc	tggctctgaa	ctcccaacct	cagggtgatcc	gccacctca	76800
gcctcccaaa	gtgctgggat	tacaggcatg	agccaccatg	cccggcctgc	agggccatct	76860
cagagtatgg	caaagaaaca	tgttttgggg	taaaatattt	tgattttctt	atttgtctca	76920
taatgttatg	ccagagtcag	tttgaaagt	aatcatgat	atataggttt	aaataaaacc	76980
catctgatga	gaatttatga	ttttagagc	atgcctcccc	agactcttta	gataggaatt	77040
tgggcaagat	gaaaaaaaaa	tcagagttta	gtcctcacta	cctaagacca	gctcagcttg	77100
gacttcactg	tatcagtcac	tatcagcatt	ttagtcaaaa	ccactcaata	agtctctagg	77160
aagtccaaaa	ctttcccaaa	tcttcccttc	tcttttcaag	ttctccaaac	tgttccaaac	77220
gctgccagga	ggtaaccagt	tccaaagtgt	cttccagatt	ttgagttatc	tttatagcag	77280
ttccccactc	ctgggtacca	tttactatat	tagtctgttt	ccacagtgtc	ataaagaact	77340
gcccgaaggt	ggtttaattt	taaagaaaag	aggtttaatt	gactcacagt	gctgtgtggt	77400
tagggctcga	ggctcaggaa	acttgcaatc	atggtggaag	tggagagcag	catgtgacac	77460
atggcagcag	gtgagagaga	gaaagagaga	gagagggaat	gaaggaggaa	ccaccatata	77520

ES 2 759 617 T3

tggataaaac	catcagatct	catgagaact	cactcactat	caggagaaca	tgaggacagc	77580
atgggggaaa	ccacccctat	gaccagtc	cctcccacca	ggteccacccc	ttgacacata	77640
aggattacta	tttgagatga	gattttgttta	atgacacaga	gccaaaccac	atcagcatgt	77700
gacaaaggtc	taatatcaag	aatctatgag	ggggcagttc	caaaatggct	gaataggaac	77760
agctccagtc	tacagctccc	agcatgagct	acacagaaga	caggtgattt	ctgcatttcc	77820
aactgaggta	ctgggttcat	ctcacggggg	cttggttgac	agtgggggca	ggacagtggg	77880
tgcagcccac	caagagtgg	ctgaagcagg	gcgaggcatt	gcctaacc	ggaagtgcaa	77940
ggggtcaggg	aattccccgt	cctagccaag	ggaagcgggtg	atggacggca	cctggaaaat	78000
ccggtcactc	ccacccta	actgcacttt	tccaacgggtc	ttagcaaatg	gcacaccagg	78060
agattatata	ctatgcctgg	cttgagggtt	cccattgccc	cggaaacctc	cttattgcta	78120
gcacagcagt	ctgagatcaa	actgcaaggt	ggcagtgagg	ctgggggagg	ggtgcccaca	78180
attgctgagg	cttgagtaag	taaacaaagt	ggctgggaag	ctcaaactgg	gtggagtcca	78240
ctgcagctca	aggagacctg	tctgcctctg	tagactccac	ctctgggggc	agggcatagc	78300
tgaacaaaag	gcagcagaaa	cctctgcaga	cttaaatgtc	cctgtctgac	agctttgaag	78360
agagtagtgt	ttctcccaca	tggactttga	gatctgagaa	tggacagact	gcctcctcaa	78420
gtgggtccct	gacccccgag	tagcctaact	gggagggccc	ctccagtagg	ggcagactga	78480
caccttacac	ggctgggtgc	ccctctgaga	tgaagcttcc	agaggaatta	tcaggcagca	78540
acatttgctg	ttcagcaata	ttcgctgttc	tgcagcctct	gctgctgata	cccaggaaaa	78600
tagggctctg	agtagacctc	cagcaaactc	caacagacct	gcagctgagg	gtcctgactg	78660
tcagaaggaa	aactaacaaa	cagaaaggac	atccacatga	aaaccccatc	tgtacatcac	78720
cattatcaaa	gacaaaaggt	agataaaacc	acaaagatgg	ggaaaaaaca	gggcagaaaa	78780
gctgaaaatt	ctaaaaaatca	aagtgcctct	ccccctccaa	aggaatgcag	ctcctcgcca	78840
gcaatggaac	aaagctggat	ggagaatgac	tttgatgagt	tgagagaagg	tttcagatga	78900
tcaaaactct	ccgagctaaa	ggaggaagtt	ggaaccatt	gcaaagaagc	taaaaacctt	78960
gaaaaaagat	cagatgagta	gctaactaga	ataatcagtg	tagagaagtc	cttaaatgac	79020
ctgatggagc	tgaaaaccat	ggtatgagaa	ctacgtgatg	aatgcacaag	cttcagtagc	79080
cgattcgcac	aactggaaga	aagggtatca	gtgattgaag	atcaaatgaa	agaaatgaag	79140
ggagaagaga	agtttagagg	aaaaaaaagt	aaaaagaaag	aaacaaaccc	tccaagaaat	79200
atcagactat	gtgaaaagac	caaactctatg	tctgatttgt	gcacctgaaa	gtgacaggga	79260
gaatggaacc	aagttggaaa	acaccctgca	gtatattatc	cagcagaact	tccccaacct	79320
agcaagacag	gccaacattc	aaattcagga	aatacagaga	accccacaaa	gatactcctc	79380
gagaagagca	actccaagac	acataattgt	tagattccac	aaagttgaaa	tgaaggaaaa	79440
aatattaagg	gcagccagag	agaaagggtcg	ggttaccctc	aaaggggaagc	ccatcagact	79500
aacagctgat	ctctcagcag	aaactctaca	agccagaaga	gagtgggggc	caatattcaa	79560
cattcttaaa	gaaaagaaat	ttcaaccacg	aatttcatat	ccatccaaac	taagcttcat	79620
aagtgaagga	gaaataaaat	cctttacaga	caaacaaatg	ctgatagatt	ttgtcatcac	79680
caggcctgcc	ctacaggagc	tcctgaagga	agcactaaac	atggaaagga	acaactggta	79740
ccagccactg	caaaaacatg	ccaaatcata	aagaccacca	aagcgaggaa	gaaactgcat	79800
caactaacga	gccaaataac	cagctaacat	cataatgaca	ggatcaaatt	cacacataac	79860
aatattaacc	tttaattgtaa	atgggctaaa	tgtcccaatt	aaaagacaca	gactggcaaa	79920
ttggataaag	agtcagagacc	catcagtggt	ctgtattcag	gagaccatc	tcacatgcag	79980
agacacacat	aggctcaaaa	taaaggcatg	gaggaagatc	taccaagcaa	ctggaaaaca	80040
aaaaaaggca	ggagttgcaa	tcctagtctc	tgataaaaga	gacttttaaac	caacaaagat	80100
caaaagagac	gaagaagacc	attacataat	ggttaaaggga	tcaattcaac	aagaagagct	80160
aactatccta	aatatatatg	catccaatac	aggagcacc	agattcataa	agcaagtcct	80220
tggagacct	caaagagact	tagattccca	cacaataata	atgggagact	ttaacacccc	80280
actgtcaaca	ttagacagat	caacgagaca	gaaagttaat	aaggatatcc	agcaactgaa	80340
ctcggctctg	caccaagcag	acctaataga	catctacaga	actctccacc	ccaaatcaac	80400
agaatataca	ttcttttcag	caccacacca	cacctattcc	aaaattgacc	acatagatgg	80460
aagtaaagca	ctcctcagca	aatgtaaaag	aacagaaatt	ataacaaact	gtctctcaga	80520
gcacagtgca	atcaaaactag	aactcaggat	taagaaactc	actcaaaacc	actcaactac	80580
atggaaaactg	acaaacctgc	tcctgaatga	ctactgggta	cataatgaaa	cgaaggcaga	80640
aataaagatg	ttctttgaaa	ccagtggagaa	caaagacaca	acataccaga	atctctggga	80700
cacattcaaa	gcagagtgt	gagggaaatt	tatagcacta	aatgccca	agagaaagca	80760
ggaaaaatct	aaaattgaca	ccctaacatc	acaattaaaa	gagctagaga	agcaagtgt	80820
aacacattca	aaagccagca	gaaggcaaga	cataactaag	atcagagcag	aactgaagga	80880
aacagagaca	caaaaaaacc	cttcaaaaaa	tcaatgaatc	caggagctgg	ttttttgaaa	80940
agatcaacaa	aattgataga	ccactagcaa	gactaataaa	gaagaaaaga	gagaagaatc	81000

ES 2 759 617 T3

aaatagatgc	aataaaaaat	gataaagggg	atatcaccac	cgatcccaca	gaaatacaaaa	81060
ctaccatcag	agaatactat	aaacacctct	acggaaataa	actagaaaaat	ctagaagaaa	81120
tggataaatt	tctcgacaca	tacaccatcc	caagactaaa	ccaggaagaa	gttgaatctc	81180
tgaatagacc	aataacaggc	tctgaaattg	aggcaataat	taatagctta	acaacccaaa	81240
aaagtccagg	aacagatgga	ttcacagccg	aattctacca	gagctacaag	gaggagctgg	81300
taccattcct	tctgaaacta	ttccaatcta	tagaaaaaga	gggaatcctc	cctaactcat	81360
tttatgaggc	cagcatcctc	ctaataccaa	agcctggcag	agacacaaca	aaaaaaaaaga	81420
gaatttttag	ccaataaacc	tgatgaacat	caatgcaaaa	atcctcaata	aaataactggc	81480
aaaccgaatc	cagcagcaca	tcaaaaagct	tatccaccat	gatcaagtgg	gcttcatccc	81540
tgggatgcaa	gtctgggtca	acatacgcaa	atcaataaac	gtaatccagc	atataaacag	81600
aaccaacgac	aaaaaacaca	tgatttatctc	aatgagtgca	gaaaaggcct	ttgacaaaaat	81660
tcaacaacac	ttcatgctaa	aaactctcaa	taaattagat	attgatggga	cgtatctcaa	81720
aataataaga	gctatctatg	acaaaccac	agccaatctc	atactgaatg	ggcaaaaact	81780
acaagcattc	cctttgaaag	ctggcacaag	acagagacac	cctctctcac	cactcctatt	81840
caacatagtg	ttggaagtgc	tggccagggc	aatcaggcag	gagaaggaaa	taaagggtat	81900
tcaattagga	aaagaggaag	tcaaattgtc	gctgtttgca	gatgacatga	ttgtatatct	81960
agaaaacccc	atcgtctcag	cccaaaatct	ccttaagctg	ataagcaact	tcagcaaagt	82020
ctcaagatac	aaaatcaatg	tgcaaaaatc	acacgcattt	ctataaccca	ataacagaca	82080
aacagagagc	caaatcatga	gtgaactccc	attcacaatt	gcttcaaaga	gaataaaaata	82140
ccttggaaat	caacttataa	gggacgtgaa	ggacctcttc	aaggagaact	acaaaccact	82200
gctcaatgaa	ataaaagagg	atacaaaaca	atggaaaaac	attccatgct	cattgggtagg	82260
aaggatcaat	atcctgaaaa	tggccatact	gcccagggtc	atttatagat	tcaatgacat	82320
ccccatcaag	ctaccaatga	ctttcttcac	agaattggga	aaaactgctt	taaagttcat	82380
atggaaccaa	aaaagagcct	gcaatgtcaa	gtcaatccta	agccaaaaga	acaaagctgg	82440
aggcatcacg	ctacctgact	tcaaactata	ctacgaggtt	acagtaacca	aaacagcatg	82500
gtactggtac	caaaacagag	atacagacca	atggaacaga	acagagccct	cagaaataat	82560
gccgcatatc	tacaactatc	tgatttttgg	caaacctgac	aaaaacaaga	aatgggaaaa	82620
cgattcccta	tttaataaat	ggtgctggga	aaactggcta	gccatatgta	gaaagctgaa	82680
actggatccc	ttccttacac	attatacaaa	aattaattca	agaggattaa	agacttaaat	82740
gttagacctc	aaaccataaa	aaccttagaa	gaaaacctag	gcaataccat	tcaggacata	82800
ggcatgggca	aggacttcat	gtctaaaaca	ccaaaagcaa	tgacaacaaa	agccaaaatt	82860
gacaaatggg	atctaattaa	actaaagagc	ttctgcacag	caaaagaaac	taccatcaga	82920
gtaaacaggc	aacctacaga	atgggagaaa	atttttgcaa	tctacttata	tgacaaaggg	82980
ctaatatcca	gaatctacaa	tgaactcaaa	caaatttaca	agaaaaacaa	acaaccccat	83040
caaaaagtgg	gcaaaggata	tgaatagaca	cttctcaaaa	gaagacattt	atggagccaa	83100
aagacacatg	aaaaaatgct	catcatcact	agccatcaga	gaaatgcaaa	tcaaaaccac	83160
aatgagatac	catctcacac	cagttagaac	ggcgatcatt	aaaaagtcag	gaaacaacag	83220
gtgctggaga	ggatgtggag	aaataggaac	actttttcac	tggttgggtgg	actgtaaact	83280
agttcaacca	ttgtggaagt	cagtgtggcg	attcctcagg	gatctagaac	tagaaatacc	83340
atttgaccca	gccatcccat	tactgggtat	atacccaaag	gattataaaa	catgctgcta	83400
taaagacaca	tgcaacagta	tgtttattgc	ggcactatct	acaatagcaa	agacttggaa	83460
ccaaccatac	tgtcccaaaa	tgatagactg	gattaagaaa	atgtggcaca	tatacccat	83520
ggaatactct	gcagccataa	aaaaggatga	gttcatgtcc	tttgtagggc	catggatgaa	83580
gctggaaaacc	atcattctca	gcaaactatc	acaaggacaa	aaagacaaa	actgcatgtt	83640
ctcattcata	ggtgggaatt	gaacaatgag	aacacttgga	cacaggaagg	ggaacatcac	83700
acaccagggc	ctgttgtggg	gtggggggag	tggggaggga	tagcattagg	agatatacct	83760
aatgttaatt	gatgagttaa	tgggtgcagc	acaccaacat	ggcacatata	tacatatgta	83820
acaaacctgc	acgttgtgca	catgtaccct	aaaacttaaa	gtataataaa	aaaatttttta	83880
aaaaaagaaa	cacctgcttt	tttctgtttt	ccatttgctt	agtagatttt	tctccatcct	83940
tttactttga	gcctggggat	gtcattgcat	gtgagatggg	tctcttgaag	acagcatata	84000
tttgggtctt	gcttctttct	ccaacttggc	aattctctgc	cctttaattg	gggcatttag	84060
cccatttaca	ttcaagggtta	atattgatat	gtgcataatt	catcctgtta	tctatgtgtt	84120
agctgctcaa	tatgcagatt	tgattgtata	tggtatttat	agtggcaatc	gttatgtact	84180
taagtgtggt	tttgtgggtg	ccagtaacgt	tcttccatta	tcataattag	caatccctta	84240
agggcctctt	gtaaggcaat	ctagtgggtga	tgaataccct	tagcatttgc	ttgtctgaaa	84300
aggatcttat	ttctccttca	cttgtgaagc	ttcatttggc	tagatatgaa	attcttgcct	84360
ggaattttct	ttctttaaga	atgctgaata	taggccccca	atctctctctg	gattgtacag	84420
tttctgctga	aacctccatt	gttagcctca	ttgggttccc	tttgtatgtg	acctgaacct	84480

tetttctagc	tgcctctaata	atTTTTTTTT	ctttcaacct	ttaagagtct	gatgtctgat	84540
ggctatatgt	cttagggatg	gttgtcatgt	ataatatcat	gcagaggtta	tttgcatttc	84600
ttgaatttga	atgttggcct	ctctgggtgag	gttggagaaa	ttttcatgga	ggatagcctg	84660
aaatgttttt	caagtttctt	tttttctctt	tctcttctta	agggatacca	atgtgtcata	84720
gatctgggtct	ttttacataa	ttgcacattt	ctctgagggt	ttatgccttc	ttttttattc	84780
tttgttcttt	atTTTTgtct	gactgagtta	attcagagaa	tcagttttta	agctctgtga	84840
ttctttcttc	agcttgggtct	attctgctgt	taatacttgt	aattgtattc	tgaaattctt	84900
gaagtgagtt	tttttagctct	atcaaatacag	tttggttctt	tcttaaaatg	gccatttcac	84960
ctttcagctt	ctgtatcatt	ttacttttatt	tcttagctcc	cttggattgg	gtttcaacat	85020
tctcctgaat	ctcagtgatc	ttctttctctg	tgcataattc	gaattctatg	tctgtcattt	85080
cagccattttc	agtcaggtta	agaaccattg	ctgggaaacc	agtgtgatta	tttggaggta	85140
agaagacact	ctggattttta	gagttgcaga	gttctcttga	tttaattctt	ctcatctttg	85200
tgggctgttt	ctttaatctt	tgaagtggct	gtccttttga	tgtttttgtc	ttttttgttg	85260
ttttttgggt	tgtgtttttg	tttgtttgtt	catttgtttg	ttttttgtct	ttatcttctt	85320
tgatactctt	gcaggtttga	ttgtggtata	aagtggattc	agttagctgt	gtttcttgaa	85380
aatcttagag	ggtccagget	cacctcagca	ctcttggtgt	gtgttctctg	ctctgggact	85440
gggccccctg	cttttattctc	tggccccctg	agtttagaaa	cttgcctgcat	tggaggggct	85500
gaggtgttcc	cagtcatttg	gccacaacac	tatagtaggg	ggtgccggcc	aaagcatttc	85560
attagagtgg	tggcagtggg	atccattctt	actcatgggt	gccagcagtt	gtggagtcac	85620
ggcagggtgc	acatgcactc	gctgggggtg	gggtactggc	aggagcagag	tggcagcact	85680
cctacatttg	tctctgctgg	cagtcacagc	gcagtggagt	gcccggtgtg	tggcagggac	85740
agggtgggtg	ggcacacatg	cacatgcttg	ctggtggtag	agggagttgt	gatctgctgt	85800
gcactcatgc	cagcaaagca	gttgggaggt	actatgggtg	gaactgggtg	catcagcaga	85860
ggctggcctg	ctggagggtc	ccaatgggtt	ggcatgggtc	gctggcaaag	gagctatgat	85920
gagggcccc	aggaaacacc	ctgggtgggc	ttccaaggct	gtactgcaag	caggcacagc	85980
cagcctgggg	ccccaggaga	ggccagaagg	caaggaaatt	ctcatttcag	atggggccctg	86040
tcccatggac	aagaccaccc	tgctttattc	aggtcccata	gtcactctaa	ggttaaaaatc	86100
tcttagagga	ggttgggtgag	ccttggggga	tgggtgtccc	ctggctgtgc	tccactacag	86160
ccattctcat	gtcaaacact	ctgggcttta	cacagactgg	agtcctgccc	ctggcatctc	86220
tctaagcagc	tgtcccttcc	agcacaagtg	tccatggggg	tcattggggc	tctgtctgtc	86280
aggattctgg	aggcccatgg	caacagcagg	ccactctca	cctgttcaac	tcaacctttc	86340
cccaggagtt	gctggggagc	aggaatgagt	cctgggtgct	ggcatcccca	tgcagggttc	86400
ccatcttctc	ccaccttcag	ctcagcatct	gtgtctctcc	ccgtctactc	tcaatccact	86460
ctcaatgcct	ccccttcaaa	gatctgcttg	gaaagcacc	gtcttctctg	tgtctcactc	86520
cctccatggc	agatattctc	cctggctgca	tctagtccgc	catcttgact	cgctccaaa	86580
gtctttttta	ttaccacttc	ggttaaatta	gttaactatc	ttttacaatg	gcctgtgatt	86640
ctgttttgat	caaataattt	gagcctttta	gcactctata	caaagtgtct	caaaaatcaa	86700
aatcctaaat	caagtctctg	ccttagtctt	atctctgggg	cttattaagg	ctataaaaaat	86760
taatcaccat	aaggttgtag	aagcttttta	cagcttccag	tcaggctatg	aactccagta	86820
tcaccacctc	cagcctgata	attacatata	ttggaagaaa	atcagttaaa	ggactccctc	86880
tagacccttg	aaagggtgtg	agagacaaca	tggtttcgcc	tgccttcctg	tgtcccagtc	86940
catccatttg	gctgcctctg	tccacctcag	cttgccactc	gtctttcctt	cccaactgtc	87000
tgccttgctg	acttctggcc	tcagtgcacg	atgcaaagac	aaggcgacag	ccccacatag	87060
accgtttaac	cagtcaccaca	tttgcataag	ctaaatggtc	atgtcacagt	ctgttgccca	87120
ggctgggtctc	aaactcctgg	gctcaagtga	tccaccacc	ttgaccccca	aggtgctggg	87180
attacaggct	tgagccacag	tgcacagcca	agaaccggt	tttgagtggg	caccttggca	87240
cacacctgta	aacgcaacac	tttgggaggc	caaggtggga	gtgtggcttg	aggccaggag	87300
gttgagggtg	cagtgcagcta	tgatggcacc	acctcactcc	agcgtgggtg	gcagagtgcg	87360
atcctttaga	aaaaaaaaaa	aaaaaaactt	gttttctctg	cagccgggct	ccgtgaccaa	87420
acacaaacac	aaacttcccc	tccagagggt	ccaggagggt	ctgggctgca	ggagggtgct	87480
agggcctctt	agggaatggg	aagtgaccac	ccaacgcagg	cactcagccc	caggggcata	87540
tgagagagga	gggtccagga	ggagctgggc	tgcaggaggt	gcttagggcc	tcttagggaa	87600
tggtaaagtga	ccaccacaacg	caggcactca	gccccagggt	catatgcaga	gagagggtcc	87660
aggaggagct	gggtgcagg	aggtgattag	ggcctcttag	ggaatggtaa	gtgaccatcc	87720
aacgcaggca	ctcagcccca	ggggcatatg	cagagagagg	ctgggaggac	actttcagtg	87780
actgggggta	caaaccacca	ccataagaca	ttgctggctc	tgtgagccgc	cacctccaga	87840
aatctcccac	ttagtcttta	gcacttatcc	actcttccct	tttctactc	tcaattcctg	87900
gaggatgccc	tcctttctca	ggctcagacc	aacctaccag	ctccactcta	gacctgaaca	87960

catgactcct	ccctctgtct	ccacctggaa	atctcatcag	tgcctcacat	ttacactcct	88020
gaaaatcagg	tcctgcctac	ccacctctct	gctccacctg	attcctgccc	tgttttcagcc	88080
agagaccttg	cagtctcctt	taactctcaa	accaccccat	gtcgtgtgag	catactgact	88140
gtgttctatg	caagaaagag	cagttttctg	gtggctcctg	ggttttatta	gtccagaggg	88200
aaagcgttgg	cagagctggg	ttctttctgaa	ccctggggagg	gagattctgt	tttcatgcct	88260
tttccagatt	ctagaaccca	tattccttgc	tctgtgtccc	cttcttccat	cttcaaaggc	88320
catcctctca	tctctgtgtc	catcatcaca	tcacctctcc	cctgactctg	gttctcctgc	88380
ttccacttat	aagcacccct	gtgattacat	catacccacc	cagacaatgc	agggccatat	88440
tctccctct	cgagattaat	ttaatcacat	ctacaaagtt	cctcgtgcca	tatgaggtca	88500
ctaaaccaca	tgttctgggg	gtttgaatgt	aaacatttgg	gggatgcatt	attcagccac	88560
ccacaagcac	tgctcccccac	tggccacaca	ctatgcacag	ccgagatcat	gcaagtggag	88620
caagttcctc	aacagcagct	tcagcaggaa	actatatgct	ccactttcct	gccatttgta	88680
tctggatttt	tttttcgcta	tcattgtaga	aagagtggta	ttgtaaaatt	aaagatggat	88740
tattttcttt	ctagaacact	ttggcaatct	atccaacatt	atttatcccc	ttctgagtg	88800
caagtgtgag	gtcattcttt	cattgagagc	tcaatgccta	caattatgat	aatgcatatt	88860
gggtactttc	acacatcaga	aagttcttct	ttcttaaaat	ctgttcttga	attattcatt	88920
cttctctagc	tttttgttga	tctattttat	aatttttagaa	aaatcagaaa	gtaacttgaa	88980
gtatctgtca	tctctacagg	tttacctccc	tctttgtggc	cttcagaatg	tcatgacacg	89040
cttttccctt	gtcatcaca	tggtttctat	gtatgagacc	tcatcacagg	agctgtggtc	89100
ccccggggag	aggcatctgt	ggatgggtgc	ttgctcctgg	ctgctgggac	ctgtgtgctg	89160
ccagtggcac	tccacgacag	tgatttccca	gctcagtttt	gcagctccag	atgggtgggtg	89220
agacactagg	accactttgt	gaacagcgag	ggcttggggg	ttgcttttct	accatgtcca	89280
gggtctgtgt	tcatgaggga	atgtttctaa	cttcacatca	tggctgaagc	caacttagaa	89340
cctctctagc	cgtatgggga	gtaggtgagt	gatacagatg	ttaatttagct	cagtggagcc	89400
actcccttat	gtagacatgt	tacaaaacat	tatgctgtac	agaataaata	taggtcattt	89460
ttatgtgtca	atcaaaaagag	aaactaatta	tttaaaaaaa	aaaaaaaaaac	ctctctactc	89520
aagccgaaac	ctcagctcca	gtcccacaag	tcacacaagg	ctgctcccg	cctgtgtatg	89580
ttaaacctac	ctcagaaatg	caagggggca	ttcaggtttc	attctcaatt	caaagtccct	89640
ttttaatttt	gtctattcct	agcacctggc	aacttccagc	tctttttttc	ggggctcatt	89700
cattatttta	agcacgtata	atttttccac	cacattctaa	cacatgtagt	actgtagaga	89760
atccttccct	aggaggatct	acagcattag	aaaagaatta	agaactccaa	tatttacaag	89820
aaggaaaaag	caaaaagaga	tcaaaaaatg	ggcaacttct	agaaatagaa	aacctctatg	89880
agtatgatga	taaatcgctg	gcacacatgt	gaatagttac	ttgatgctta	tagtgatgtc	89940
tgggaaaaata	acatgaaata	cttataatct	gtttctcaca	catgtaattc	aaaagaatag	90000
agagaagatg	atttgaaata	ttcttaagtt	tgtaggaaaa	aagctacttc	catatgcata	90060
attgcatgta	ttttgatact	gccattatta	agaactatct	aagagggtcc	attaaaaata	90120
aaattttctg	gctgggcaca	gtggctcatg	cctgtatccc	agcactttgg	aaggccgagg	90180
caggtggctc	acctgaggtc	agaagttcaa	aaccagcctg	gccaacatgg	tgaacgctg	90240
tatctaccaa	aaatacaaaa	attagctggg	catggtggca	tgcacctgta	gtctgagcta	90300
cttggggggc	tgaggcagga	taatcgtttg	aacccaagag	gtgtaggttg	cagttagcta	90360
agatcatacc	accgcactcc	agcctgacag	acaaagcaag	actctgtctc	aaaaatatta	90420
aaataaaaat	tctcatctct	attacagagt	aattttaatc	attaatgccc	tgccctgtta	90480
caaaactcat	ttgtaaaaata	ctaattgtaa	ttgtgaaaaa	atggcaattg	atactaattt	90540
taaattctaa	aaacagggca	cccatattta	agattattct	gcagtaagag	aattagctat	90600
aacattttgt	aataagggtg	agaaaacatt	ctccaactta	caatgggttg	tgagaagaaa	90660
gtttccagca	cggtagatgg	accctaagag	cccttgttga	aataataaga	caaaaagata	90720
tacagagaga	tgagccagat	gaagggagac	agagagagag	agagagagag	agagagaggg	90780
acagaaatga	gagatacaaa	gtgaaagagg	gcaacctgtg	gggtcatcag	atatttgttt	90840
tctgttttgt	ttattctaac	ataaaggcag	tgggtgggtca	tcgatgtatt	tagagtttgc	90900
acaatcactg	tggaaacacag	acagacacag	gggaagagga	gaaacacagg	gcggtggctt	90960
gcccttggac	tgttcttagt	tcctcaaaaac	gtaacagctt	tgcccaacct	aagggaactt	91020
tcagcagctg	ctcttctgcc	ataggcctct	ttcctgcctt	gttttctatg	ggctgactgt	91080
ttctgttctc	gcaggtctta	gctcatcaga	caggcattta	ttacctctgt	gtcaacagtg	91140
ggagcttcca	ttactctcta	gcattgacat	ccccttctct	ttttaggaaa	tttaacattg	91200
aagtgtgttt	gccatcggcc	ttctcccccac	agtgttaaca	gtgggtgagga	agccagcctg	91260
ttccaccttg	cccctcccat	gattccaaca	ctgagttcag	acttgtcaca	tggaaacttat	91320
ctttgcatgt	ttgtggcaca	gacagatgga	cccaaccatg	gatttagtga	tggatggatg	91380
gatggatgga	tggatggatg	gatggatgga	tggatagatg	gatggatgga	tggctgagta	91440

ggtgtgtgga tggagagtg aaaagataga tggatgcatg tatgggtgga tgggtaggtt 91500
 gatggatgca tggatgggtg gatggatggg tgagtggatg aatgggtggg taggtgggtg 91560
 gctacatgca tggatgagta cttggataga taagtgagtg gatggatgga tggatggatg 91620
 aatgggtatg tgaagggatg gatgtattag agtgggtagt taggcaggca tgagctgata 91680
 gtcaagtgat tgttaaactg cctctctaaa ataataattg gtctcggctg gacgcggtgg 91740
 ctcatgtctg taatcccaac actttgggag gctgaggtgg gcgatcaca aggtcaagag 91800
 attgagacca tcttgaccaa catggtgaaa cctgtctctt actaaaaata caaaaattag 91860
 ctgggcgtgg tggcgtgcat ctatagtctc agctactcgg gaggctgagg caggagaatt 91920
 gcttgaacct gggaggaaga ggctgcagtg agctgagatt gtgccactgc actccagcct 91980
 ggtgacagag caaagctctg tctcaaataa taataataat aataaataat aattgatctc 92040
 agccagcgcc aagaaaaggc agtctcccaa tagatagaaa acaccgaaa ctggtcatca 92100
 gcagcttctt gataagatct caggcattgg gtgagtgggc tcaagcatat gcactaagag 92160
 gcaaagtggc agagttaaac tggcacataa tcttctctta ggaacactct aatagtaaga 92220
 gaaggacacc tcaaatgagc atgtgcacat ttcattaaaac ccactgtgta tgcagccctt 92280
 cccaagtgtc ggcaggccac tgtacatgtg ggcagcccac tccaagggaa gaatcaaggg 92340
 agaagaaata caaatccag aaccatgtca atgtataaaa cccaagtca agggccggac 92400
 agagcactta gatctctcaa gtgcgccact tagccctctt ccaagtgtac tttacttctt 92460
 ttagttccca ctttaaaact ttaataaaca tttactcttg ctctaaaact tgcctgggtc 92520
 tctcactctt ctgtatgcc cttggccaaa tttcttctc caaggaggcg agaatcaagt 92580
 tgctgcagac ctgtatggat tgcctcctgc taacagatag ctggatgggt ggacagatgc 92640
 atgaattagt ggatggacgt ttggatgtgt ggggtgggtg gtggattgtg ggatggcttg 92700
 atgaatgcat ggctggatgg gtggacagat gcatgaatta gtggatggat gtttggatgt 92760
 gtgagtgggt ggggtggattg tgggatggct ggatgaatgc atggctggat ggggtggacag 92820
 atgcatgaat tgcgtggatgg acgtttggat gtgtgggtgg gtgggtggat tgtgggatgg 92880
 ctggatgaat gcatggctgg atgggtggat agatgcatga attcgtggat ggacgttttg 92940
 atgtgtgggt ggggtgggtg attgtgggat ggctggatga atgcatggct ggatgggtgg 93000
 acagatgcat gaattcgtgg atggacgtt ggatgtgtgg gtgggtgggt ggattgtggg 93060
 atggctggat gaatgcatgg ctgggtgggt ggatggatgc atggataagt ggtggacgga 93120
 tggacgggtg agtggatggg tggatgtgtg tgtggatggg tggataggaa agccctctaa 93180
 ttgattacag ggctcagtg gtgcttcaac atcatgatgg catcatcaca ttggtccctg 93240
 tatgaagcag tgggggagga gagtgtacca ggggagcagg aatgactttt ctccagaatc 93300
 gacctctccc accctgcagc ctgggtctgt ggtgacgttg atgtaggaa gagcctacat 93420
 actcctaaat gttgttgtgt ccaatggctt gttagcagaa agcctcttct gttgcaggtg 93480
 ctccaccata gatggaactg tttgggtccc gaagctcagc catcccttgg atggcaggcg 93540
 ctgaagtttc catcttcttc tgcctatagc agttcccccc ttacatgctt tggacagaag tgtgagacac 93600
 tcaagattgc tgcaggaaat ccacctgtgg ggatgctgag acttctccag caagaacacg 93660
 agtctgctca ttgaccatca ccacacataa caaattaagt gtcccttttt tgataacacg 93720
 tcattgtttc acagagtatt cttttaaaat gtataagttg actgcagtta ttatttttta 93780
 cttctgttac taatttactc ataattagga acaatttaca cttaagaaat ttcttaatag 93840
 ttttttcttc ctttaaggta actacagtc gataacatac ttatcaattg tctctagctc 93900
 ttgtcagaaa aacatataga tgtgtgtgtg cgtgtgtctt ggcctttcca atgatgaatt 93960
 aagatgtgca ttgagaaggc attcacttta tttgacgtta aggaagtacc aagaagacgc 94020
 tctccacaga cctgggaaa gccagcagct gcaccccgag gctgtgccag gcagggaaca 94080
 aggaggcagc accacctgct gggcagggaa aatgtcctcc cagtcctgag agcttctctg 94140
 cagaggcaca aagagctgcc ccttctcctg ggcttctcc tggctgtatg gctcctctcc 94200
 ccgatattgc aaatcagggt tgtgcatctg aggtctgtgc tagactctca gctccttctt 94260
 actcctgcaa agtgaagaaa acaatgccaa ggggtcctgg agggctctct acccctggag 94320
 agttttgact ctcttcaata gtctccacta cctgcctct actccatgtc ctccgtttct 94380
 ccctaaagcg gtgcccagtc tgattgcact gtggcaggga taacgagggg ccaggacatc 94440
 aggggagaga agtttctacc tgagtcacag cagcggctgc cctgcagact cctgaagaca 94500
 caagacacat ttccatccca gagaccagc gaaatgcaac ctcaggctag agacagccag 94560
 ttattttttc ttgttctgtc ctggagaggc cactgagaaa gtgcagcccc ttgttgagga 94620
 aaacatgaga tctctgtgtg tgcctctctg cctgatggct gtacctccat gtgagtgtct 94680
 cagagatttc agaacggggg ctgtgggctg tgggtctcgc ttgtgactca tctctttgct 94740
 tcttgccttc gagtgtcctg catcagatgc agctactgga gtcatgcccc gggctgtgta 94800
 ggctcctaca gactctggg cctggaccca gcagcctct ggggaaggcg tggggcacct 94860
 cagctccagg ggcagcacac acttcagccc agcctttctg ggccaactct ccatctgtag 94920

ES 2 759 617 T3

agacacatcc	aaggcccagt	tatccctgca	gctgagctcc	gtgatggcca	agggcagggc	94980
cgcacattcc	cgtgggagac	agaatgggga	cctcagcgtg	agcccagaca	caaacctccc	95040
tgcagggaag	cacaagacca	ccaggcgccg	ctccagacca	cacagoggcc	ccagaagcag	95100
gttttagggg	gcggggcaga	cgtgtccgcg	ttgagtcagg	tcattgggtt	tactttccct	95160
gagcaaacgg	cctctgccaa	ggactcactg	cacctctcac	cttcacagtt	gttttttttt	95220
tttttttaat	cacctgttag	agttttgcta	gctaatttag	atattgagga	gtgcttcata	95280
cttccttggg	cctctgcttg	cagaaacata	gcaattgtaa	ggaggcacgt	gggaaagccc	95340
cggctcgggt	accgggggga	tgctgctgtg	gccttgccaa	gagggcgctg	ggccgcagta	95400
acaaagggtc	agacggctct	cagcctgcgc	ccgcggagta	caacacataa	gggctgtaac	95460
ctaacgaaaa	aagaatcgca	gtgcaactgt	cctgcatttg	agtttgatgt	cagttttgcc	95520
ctttgtcttt	aacaggttct	aacataaaaat	tttgaatgtt	ggttcaagcc	ctgtgggtaa	95580
aatgcactta	cccacattcc	ttaaacaat	agaacactga	ggtggaaatg	ttttgaaaaa	95640
gtagttttca	gacatttgga	aacaagcatc	acaggatcat	aacctctgag	aaaagaaaaa	95700
caaatgaacg	aatcctgcta	ttgcctgaaa	gcagctgcca	ggacacacgg	aaaggcttag	95760
tgagctgagc	ggacagagag	cagagttcaa	ggcagcagca	gcccaggggg	aggagcaccg	95820
gggagcaggg	tgtgtgagc	ccaggatggg	ccgggggtgg	gcggggggag	aacagctgga	95880
gacttgccgc	agggaggggg	atccctcagg	tttggggctg	agaactgact	tatgcctgac	95940
ttatgcctgc	atgaaaagaa	actactcgat	atcaggggga	aatcaccaga	aacctgtgga	96000
cccaaaacta	cacagagcct	acacaaggaa	agcattgttt	gtgttctccc	agccaggggtg	96060
gaaagacctt	gagatatgta	aagcttcaag	caatcttccg	aagtaatctc	gtgagtagtg	96120
gtgccacatt	aattcaggac	taaaggctgc	tctgaactga	acctaaagaa	tgcttcaagt	96180
gtagcctgga	gcccgggtgc	agtggctcac	acctgtaatc	ccagcactgt	gggaggccga	96240
ggcaggcgga	tcaattgagg	tcaggacttt	gagaccagcc	tgcccaacat	ggcaaaacct	96300
gtctctacta	aaaacacaaa	aattagctgg	gcgtggtggc	agatgcctgt	aatcacctcc	96360
cacctggacc	cttccctgat	acatcagaat	tacaactaga	gatgagattg	gggtggggac	96420
acagagccaa	accgtatcac	ataggaacct	aaaaggataa	taaagtagga	aaacttccca	96480
catcagtaac	cctttatccg	atagtaatcc	caatctgcaa	agtaaaactg	tgtgatttta	96540
ctaagataac	ggaatcttct	ctacagaagg	actttccagt	gcaaaagctc	cccacctca	96600
ccatgaaatg	cacgtgacca	tttccaattt	gtgtaaagtc	ctcagttagt	actgagactt	96660
cgggaaggta	gaaatccctt	tgtctcatgt	gcatggtccg	gatgagatgt	aagaatcatt	96720
agctaataga	catgcaacag	ctttttgtgt	aaagatgtta	tgagacattt	aaggattttg	96780
cttgtgatta	ctaagcattc	attgtatcat	tggagcacat	gtgcttttat	accttgagg	96840
aattccagta	attgaattgc	tgggttgaat	gggattttga	tttggattaa	attttaaacta	96900
tagattttat	ttagggaata	ctggcatctt	aattatgtta	ttggggggcc	cttgcctcca	96960
gagctcccaa	gatggtggca	ggccgcttcc	aaaatgaccg	caggccactt	ccaagtggtt	97020
ggcaagcctc	atgttctctg	acctgggggt	cttggcctca	cggattccaa	ggaatggaag	97080
cttggggcat	gcagtgagtg	ttatagctct	attagaagcc	gtgggtcacg	gaagagaacc	97140
gtggaaccca	gtgactagtg	ttcagctcga	ttaggacgaa	cccaggcact	tagccgtgca	97200
ggaacaatgg	cgagcatttg	gcccgatcga	gagtggcaat	gggcgcctcg	ctggatcagg	97260
agcacagcgg	ataccctgat	ggatccggag	ggatggaagc	cagcgggtgg	tctcccacgg	97320
gggcaaacag	cagtgggtgga	cgggtgagcga	aagcgaagct	cgagccgtaa	caaacatgga	97380
ccagaagagt	gcagttgcaa	gatttagtag	agtgaagaca	gagctcccat	acaaagggag	97440
gggacccaaa	gagggtagct	gttacccgct	cgaatgcctg	ggtttatatc	ccgatcattg	97500
tcctctccgc	tgtgtctctc	ggtgatagat	gattggctat	ttctttacct	cctgcttttg	97560
cctaatttag	attttagtga	gctctcttta	ctatctgatt	ggtcgggtgt	gagctgagtt	97620
gcaagccccg	tgtttaaaag	tgggaagtgt	caccttccca	gctgggctta	gggattctta	97680
gtcggcctag	gaaatccagc	tagtctctgc	tctcaattac	actgagtttt	ccaatccatg	97740
catccaatat	gtgggtgtatc	tcttcatatg	ttcatagcct	ctgagcaatg	ttttacaatt	97800
ttctgtgtaa	agaactccac	atcgttttat	gtttcttcta	aggtatatcc	tgattgcttt	97860
ttatgtcttc	acaagttttt	tcctttcaaa	attaattttc	caattgtttg	gtgctaatat	97920
gctcaaatgt	ccttgatttt	cttagtttga	acagtccgtt	tttggttttg	ggatttattt	97980
ttttttcaga	ttctttaaga	ttttctatgt	ctataaccat	ataatctctg	aacagagaca	98040
gtttttgctt	ttcctttcaa	cttgaggtag	gttttctggg	tagtttcagga	cgcgcaggca	98100
ctgggtgggt	ggtgttagca	gctgcacgat	gccttgga	ggacactctc	gggggactgt	98160
ggccgctgct	cagctgtgac	cgttcttata	gcaccagcag	ctgcggccac	cattcttctc	98220
caatttccaa	agccacacca	caggccctct	caagaacgag	gcgtggaggc	tatgcctctc	98280
cctggacaca	tcacatctcc	caagccccc	gatgtggggc	ccatgggacg	cacacctttg	98340
tctgtccaga	cctcagcccc	acctctctcat	cctgcaccag	aactcttcag	agcccagctgc	98400

ES 2 759 617 T3

atgaaatggg	ctaccaagga	aatgagggta	ggttcctgag	aggaaactgg	ccctgcattt	98460
gggagctagg	agtctgctaa	ttcgccctggc	agccctgtgc	agccctccgt	ggctacagtc	98520
caccccgctgc	ccatcagtg	ctccttctctg	tgcaagcctg	gacctcgcc	tgggctcagg	98580
atgggctgta	gaccgagaat	gcaggcgggga	aagtctttgt	ctatcggggc	catagtcagg	98640
ttctacagtg	agtcaggga	agacctgtgg	aggtgtggat	gaggacaatg	gggtccaccat	98700
caacaggagg	acacgggttc	gaccccttgc	agaggcacag	tcccacatca	ctgggaggca	98760
gccacactca	ctgcctcgcc	ctctctctcac	acagtgcagt	ttccacgttc	acagccccag	98820
ccagtcacca	ggaatgccct	gggggcggcc	tttccccagt	gcactccgag	ccctcccttg	98880
gctgtgcgg	gagctccatg	cccaggagat	atccacccat	agtcctccgg	aaagcagctg	98940
acctgccatg	ccctgggaacc	acaaatcccc	acagatcagc	cagcctgcag	tgggccttgg	99000
atgtggtgag	gagtgggtggc	accccggttc	ccaccccaca	gatgcaacgc	ctgtgggtga	99060
cgcatgtgag	tactgaggag	tagagggtag	aaagttaggc	cccgagaacc	acagaaactc	99120
gggtgttaca	ctctggggcc	atgtaaggag	aagtgtcac	tggacagaaa	caggccccctc	99180
ctagacactg	tgtgcgccat	agtcacctgt	cattagctct	cactcttgca	gattcatgat	99240
tgaggtggtt	aaaaaaaaa	aagctcctac	tcacccatcc	aaccccatcc	tggggtgttt	99300
ccaccaccct	tggggttttg	gatgagctgc	ccttgcccac	tgtgctctgt	ggacctccct	99360
ttagaagctc	acagctccct	gcactcggct	ccatcctgcc	ccaccacaca	gaagcaaac	99420
ccctctctct	tccactgcag	gcttttctctg	gaccagaatg	ctgacctgct	gccccttca	99480
cccgagtggt	tgggactgcc	tggggtggtg	tgggtgttga	gccttcttac	tctagggacc	99540
tggcacctgg	ccccaggggc	acaggggatg	tgcactctgcc	tagggatgcc	tctcatgccc	99600
agggggtggg	ggttagtacc	atcggccctc	aggatttgtt	gcataaatga	gtgaatgggt	99660
gaataaatga	aggggatctg	atctatgaat	aagggtatat	agactttggt	tgatgtagga	99720
cgccaaatgc	tggaatttca	gagtcactcac	acccaggggc	cctgcctctg	agctcctctt	99780
tgcattccat	ctgctgaaga	acatggctct	agggaaaccc	agttgtagac	ctgagggccc	99840
cggctcttca	atgagccatc	tccgtcccg	ggccttatat	cagcaagtga	cgcacacagg	99900
caaatgccag	ggtgtggttt	cctgtttaaa	tgtagcctcc	cccgtgcag	aactgcagag	99960
cctgctgaat	tctggctgac	cagggcagtc	accagactcg	agtgccattt	cattacctct	100020
ttctccgcac	ccgacataga	ttctcactca	cctgtgccat	ctccggggac	agtgtctcta	100080
gcaacagtg	tgcttggaac	tggatcaggc	agtcaccatc	gagaggcctt	gagtggctgg	100140
gaaggacata	ctacaggctc	aagtgggtata	atgattatgc	agtatctgtg	aaaagtcgaa	100200
taaccatcaa	cccagacaca	tccaagaacc	agttctccct	gcagctgaac	tctgtgactc	100260
ccgaggacac	ggctgtgtat	tactgtgcaa	gagacacagt	gaggggaagt	cagtgtgagc	100320
ccagacacaa	acctccctgc	agggatgctc	aggaccccag	aaggcaccca	gcactaccag	100380
cgcaggcccc	agaccaggag	cagggtgtgga	gttaagcaaa	aatggaactt	cttgcctgtg	100440
cttaaaactgt	tgttgttttt	tttttttttt	tggctcagca	acagagatca	tagaaaaacc	100500
tttttcatat	ttttgaaatc	tgttcttagt	ctaattggaga	ttctctaata	tgtgacaatg	100560
tttttctctt	gctgtttttg	gaattctttg	tctttgactt	ttgacaactt	gactttttgac	100620
agtgtgcctc	aaagaagttc	tattttgggt	tctgtgaacc	tcctggatct	gggaagtttt	100680
cagctatgat	ttcattaaac	gtgttttcta	caccatttcc	ctactctttt	ggaataccca	100740
taatgcaaat	atgtgttcac	ttaatttgtg	cccataaatg	ctggggattt	tcttcatctc	100800
tttttactct	ttttttcttt	ttattcatct	gcctgaatta	tttcaaaaga	tctgtcttca	100860
acttcagaaa	ctcttttgc	tggcctagtc	taattcttgaa	ggtctcaatt	gtactttttaa	100920
tttcatccat	tgaattcttc	aactctggaa	ttctgtttgg	ttctttttta	tgatacttat	100980
ctctttgttg	aattcctcat	tcaaatgata	aattgttttc	ctgatttcac	tgaattttct	101040
atctgtacac	tattgtatct	ccctgagttt	ccttagagatt	atccttttga	attatttttc	101100
tgacattctg	tatatttctt	tatgattggg	gtctgctact	ggagaatgac	tgttgtcttt	101160
ttcagggtgc	gtgttttctg	gccttttcat	gttttatgtg	ttcctacgtt	gatttctaca	101220
catctggcgg	accagtcac	ccttgcaatt	taatggagta	ggttttgag	gaaaagactt	101280
cctagtacag	acgggtctca	gggtgtcagt	gtggcggggc	gtgctggcct	tagttctagg	101340
ttgacgcagt	agcgtagtct	ccatgtcgtt	tcttcagctg	ccgtccacat	tgggtgaogtt	101400
tgcgagtgtc	tcagtggcct	gggctgagag	gtttgtggca	gtggaagtgc	aacggttgcta	101460
gaggtggact	caccaggctg	tttctgaggt	cgaggcacat	gcatagcacat	ggtgatttga	101520
ccaacttggt	gccaggctca	ctagggttgg	ggacatgggg	ctgtttctca	ggcccaggat	101580
gcaaacacaa	gtctctttgg	ctggcctggg	gctgtggctt	ctgagggcaa	tccacagggc	101640
tgtttctcag	gttcaggaca	caagtgcagt	gccgctcaac	tggcctgggc	atgtgtctcc	101700
cagggccacc	ccatgggctc	tttctcagac	ccaggacatg	gccacatggc	ttcctcagct	101760
ggcctgggtg	tgtgtctgct	ggggggctgc	aggggcacag	ggttatttct	caggccgggg	101820
tcattgggcg	acagctgctt	gctggcttat	aggagtgcct	gccaggggtg	goccatgatg	101880

ES 2 759 617 T3

ctgttttctca	ggcctaattt	caggtgcaga	gcctttgggc	agggtcaacgg	catacctgtg	101940
gaaattggag	tggatgccac	agggctattt	ctcaggtgcc	tgagtgtggg	cacatatcca	102000
ctctgccagc	ctggagttag	tatcaggtgc	tccgtggctc	aggggcctct	cctgctcagg	102060
ggagggccct	cagcagcttg	gccaaatcaa	tgggtggattc	accctgggca	ggcctggcag	102120
gctcttcttc	cagctggatg	tgcagcagca	gggggtgggt	tttttgctgt	gcagggccag	102180
agtcacggcc	aatcctcagc	ctaggtctctg	cacagccagg	gttgtggcat	tcagccaccc	102240
agatatgggc	atcctgaaga	tggagcccca	atgctagaaa	ggggcagtg	ctaccagcct	102300
cagggcagga	tgcactccag	aggcggctcc	ggtctcaagg	tggcgctggg	ctgcagcagc	102360
taggtctaca	gtggatgaat	gggggcaggg	agtacacacc	ttgtgctcct	aatctgggat	102420
cattcctggc	agctcccaaa	cttggctgag	ggcttgcaaa	acctgtggaa	ttctcctggt	102480
gcaagggctg	tagatgtttg	cagtggcagt	gggtgctggc	gggaaatctg	cttacctttt	102540
ccctacattg	gaagtccctc	ctgtgtccag	accaatccga	tctgggtggg	gaagacaagg	102600
ctgcaaaggc	cagggtgcctc	catgctgcc	tccgatccac	acgggtgcgt	ttccacacct	102660
ccactgcact	ccgtcagttc	cccttcaaca	ctccagtcaa	accttagctg	tttcttcttt	102720
gccttattcc	ttcctcatgg	ggaggggtgtg	ggtgaacacc	aggcttctct	aagttcttca	102780
tccatcttgc	tgatgtcatt	ctccatccag	gcatgggttt	ttaagaagta	gtgaatactg	102840
aaatttcagc	agaggacacc	tctataaaaa	ttctgcaact	ggaaaacctc	cttaaattgg	102900
ctgattgtca	ttacaattgg	aggaaaactg	ccaataatlt	caaattttaga	aggctgagac	102960
tctataaaca	aagactaaca	atatgttttc	tgatattttt	ccccaaaata	atacttttcc	103020
aagacgaaaa	tttttccagg	gtatataagc	acatgtgctc	caatgataca	acaaataactt	103080
actaatcata	agcaaatacc	ttaaatgtct	tataacatct	ttcacacaaa	agctgttgca	103140
tgtctattag	ctaaaaatlc	ttatgtctcg	tccagatcat	gcagcatgag	caaagggatt	103200
tttgaccttc	aaaagtctca	gtactaactg	aggactttac	acaaattgga	aatgggtcacc	103260
tgcatttcat	gggtgggtgtg	gggagctttt	gcactggaaa	atccttctgt	agagaagatt	103320
ccattatctt	ggtaaaatta	catagtttta	ttttgcagat	tgggattacc	aactgataaa	103380
gggttactga	tgtggaagtt	ttcctacttt	attctctctat	taggttctca	tgtgatattg	103440
tttggtctctg	tgtccccacc	ccaatctcat	ctccaattgt	aattcccatg	tgtccaggga	103500
gggtccagg	gggagtgtat	agatcaagg	tgggttttcc	caggctgttt	tcatgatagg	103560
gtgttatcat	gagatatgat	ggtttaaaag	tggcagggtc	ccctgctctc	tctctcgcc	103620
gctgccacat	aagacgtgcc	ttgctttccc	ttcaccttct	gccatgattg	taagtttcc	103680
gaggcctccc	cagccatgcg	gaactatgag	tcaattaaac	ctcctctctt	tataaattac	103740
ccagtctcag	gtagtatctt	tatagcgggtg	tgaatattga	ctaatacact	atggctttga	103800
attaataatt	taaaatttgt	cagcttggca	ataaaacatc	ctgttgacat	ttatttttta	103860
ggtaataatt	ttcaattggc	gtttcattca	tgtttttaca	aattcttatt	ttcagggtgt	103920
tttaaggcctt	tgttttgaac	ttgggtgggtc	cttaccactcc	atgctgttag	tgaagaggga	103980
ccaggttggg	aggcattgggt	ttgggtgggtg	gtcagggaagg	gcagagtgtat	ttgagtagg	104040
tctgagtggg	taatagctca	tcagtttggg	atttataaat	gaccagggat	gatttaagg	104100
gattcctgcc	agacacctat	gccatggcca	tgccttatct	ggatctccag	ccgtgagatg	104160
agaacccagc	catgcggggg	agtctgttcc	ttctgctcaa	tgttgtaagt	ggcacatgct	104220
atttgataat	gtagaattga	atggatatca	ttttattatt	ataattttaca	aacttctctac	104280
aataaactta	tcacctttat	acatagaaac	aaatataagt	acattttccc	ttccctatgt	104340
catttttgagc	cctctctcca	aaccatcctc	ccactctgcg	actcactgtc	ctgcattttg	104400
ctatgctctg	gcaagtctctg	cttagacaag	cactcaccag	accacctact	cagcctccct	104460
tcagcgccca	cctggcccac	ctgctcaaat	acatggttag	tggtcacaca	catggactga	104520
acaccatcta	ttccatgcat	tgcgccagtg	accgcactga	gcagcaagag	agaaatgac	104580
gcattagcta	tcaattatgc	caattcaaat	gctggagtct	ttctcagata	cttttcaatg	104640
ttcaagaatt	gttgattgtg	aattctatct	ccaatgaaac	tatccttcag	aaatgagcag	104700
aaaatggata	ccttctcaaa	taaacaaaaa	ctaaaagaat	tcttgctaca	agatgtactc	104760
ttaaagactg	gctaaaggaa	gttcttcaaa	cagcaaggaa	attgaattga	tcttatgtcc	104820
tgcacacttg	ctaaatttcc	tctcaatttt	agcagcactg	tttagattcc	ataggatttt	104880
ccatacaaac	agtcattgtg	tctatatata	gagacagatt	ttcctctttt	ccagtgggga	104940
taaattttatg	tctttttctt	tctgtgttac	agcaggtagg	acctccagta	caatgttaaa	105000
cagaagtggg	gaaaacagac	attcttgcct	gtttcctaac	gttggagtgt	ggtcttttac	105060
tatggtgtca	gatgttagct	gtagggtttt	tataaatgcc	cttcacacac	ttgagggaagt	105120
ttgctctat	ccctaatttt	ctgagagtct	tttaattgtg	cactcatgct	agaattttatt	105180
aaatgctttc	tgtctactaa	gatgattatg	cagttcttat	attaacatga	ataattacat	105240
ttattttatc	tttaatatca	aggcaatttt	gcattcctga	gacaaacccc	atttagtcat	105300
catgtgttgt	tattgtttaca	tattgtttga	ttcaatttcc	tcaaaatttg	ttagaatttg	105360

ES 2 759 617 T3

ttacatctat	gtttacaagg	aagattagtc	tgtagggtat	tttttcttat	aataactttg	105420
cctagttttg	caatcagggg	aatgctggag	tcacagaatg	agttgggaag	ctatttcctc	105480
ctcttcattt	ttctgaaaga	atttgtataa	aattggaatt	atatcttcct	taaagggttg	105540
caagatttca	taatgaagtc	attggcctag	agttttcttt	gtgggaaagt	ctttgtttgt	105600
ttgttttgtg	gtttgggttt	tttttaaga	gacacagtct	cactctgttg	cccaggctgg	105660
aatgcagtg	tgtaatcata	gctcacagca	gcctcaacct	cctgggctca	agcaatcctc	105720
ctacctcagc	cttcagagta	gctgggacta	cgggcatgta	ccaccacacc	cagctgtttg	105780
tttgtttgtt	tatcgctttg	tcttgttttt	gaggtcttat	tatgttgccc	aggctggtct	105840
tgaactcctg	gcctcaagta	atcctcatgc	ctcagcctcc	cacagtgtctg	gaattacagg	105900
catgagccac	tgcacacaga	ctgtgggaaa	gtttttaact	aaaaattcaa	ttttctcttc	105960
cttttccagt	gagctttcca	gtgtctttca	attaatgtat	ctattttatc	taagtgttg	106020
aattttattg	caaaattttt	ttaaacaata	ttcctctctt	agaggttgaa	catctgtaga	106080
atctgtagt	atggcacctc	ttaaattcct	gatcttgctc	atctgtgtcg	tactcttttc	106140
tctaactcag	atgcctaagg	tttaatttca	ttgattttct	taaaaaactg	gttttggttt	106200
tattgtattt	tttccctagt	ttttgtgtt	acatttcatt	gacttctgct	ctgataattt	106260
ctatttcctt	tctactgcct	acagtaagtt	taatttgcta	ttttcttagt	ttcctaaagt	106320
ggaagctaa	tttattgact	tgaggccttt	cctctgtctg	gatggcgata	tttctgcta	106380
aacatttccc	tccaacacca	tgctgtgagt	tttagttaca	gcgggcttgg	agttggcctg	106440
agaaattcta	cttaaacagc	tgcacctatc	atgtaagtga	taaagtatgt	acctgcctgg	106500
ccctcacccc	tggtcaaaga	atgggatgta	ctaattgagca	atgttgctgc	gtagctgtgg	106560
atttcaaggt	attttctgtg	tggttttatc	atcagcattg	ttgtttgatg	actgcaagac	106620
tgatgatatt	caoctggcct	cggtgagatc	cccgaagac	cctgcagatg	ggctggttac	106680
ttagcagaaa	atatgacaac	gtggccagca	ggaaacagga	aggtacaatc	ggctgcaggt	106740
gagctgttgg	aagtaagttc	caattttcct	attttgtatt	tgcattttaa	tagctgagact	106800
gcgcttatgt	tatttgtgtg	aaacagcttt	attcatagca	ctgtaattta	aagagaaaac	106860
ccattcatgg	gaacaacaaa	cgacctagac	accaaggtag	ctcatgccat	ccaaggctat	106920
actgtgcagt	gattgggaaa	atgggcactg	gtcccagaag	tctgatcgac	actctgccac	106980
tggtctagtc	cgtgctgggg	ggcgaggatc	cacactctgc	cactgggttag	tcccatgctg	107040
gggacaagta	tccacactct	gccactggct	agtccccgtg	tggggggcga	ggatccacac	107100
tctgccactg	gttagtccca	tgctggggac	aagtatccac	actctgccac	tggctagtc	107160
cgtgctgggg	ggcaaggatc	cacactctgc	cactgattag	tgttgtgaag	atttaaataa	107220
agaaccocaca	ccatattctt	tgacttgtgc	tttccgtata	ctgagagata	gtaagagtac	107280
attattatta	tttataaagt	aaactagaaa	gcacatggga	agacaagaag	aaaacctgaa	107340
taaacatgaa	ttaccccatt	ttcctcagga	gaaactcttc	acactctgaa	ggtaacaaa	107400
ttagcctaca	aatttaattg	aaagcaata	gtactgttga	ggtaaccaatt	ctcaatgtca	107460
cagtgttaca	tggaaagtaa	aatacacaa	aacagcccaa	aagatggaaa	caatggacgt	107520
ggtcaaatga	catcagtaca	acatccatat	ggtcctaagt	agccatcttt	aaaatgggtt	107580
agaaatgcct	tcaatcattc	acacagacac	atgcattgaa	caaactctaa	gaagtgttct	107640
tacacgggaa	aagcaagtta	cagatgcatg	ggcatgatat	ggatgtagat	gtgtgtatgt	107700
gcatccact	catacacaaa	ataccagca	tgcgccacat	gcctgctgtg	tgcgtaatgt	107760
tgagcgagtg	cacagacaac	agcgtgcaga	aattcaaacc	aagctgtggg	tacttgttac	107820
cactgggaag	ggagtcggtc	acagagggaa	agagaaacag	gacatcagcc	tttgacttca	107880
gaactgttcc	tgccttttca	catcctgtgc	tgttttcagc	atcatcggag	cccttaacac	107940
acatcacggg	agtaagagt	tgtttagagg	agcattcggg	gggacagata	ttgccatggc	108000
ttgtggatag	agttcacagt	ccttaataat	ccccgagatg	gcagccaaga	gtacgttct	108060
caatcacgca	gcttcacccc	agaaactgac	agaaacccaa	caacccaaa	gtgtccattc	108120
tgacagcctc	agcctgtgct	ggctcagatg	agcaaaaatg	tacagatatt	aataatgatg	108180
ttgatttgaa	gagcacagag	gggggtatgc	atgataaggg	tccaaatttt	taccttaaaa	108240
agaatacat	ttacttctca	atcacctaca	taacgatcat	tttttaaaaa	actgatcaaa	108300
tttggtgltt	caagggcacg	ttgcaaattc	ttctggctac	ttttctctga	ctattcta	108360
tacgttaccg	tgttttctcc	tgtatgtgcc	cgttcatgtg	aatgtcattt	ctggctactt	108420
ttctctgact	attctaatta	cgttaccgtg	ttttctcctg	tatgtgccc	ttcatgtgaa	108480
tgtcatttct	ggctactttt	ctctgactat	tctaattaca	ttaccgtgtt	ttcctgtatg	108540
tgccegttca	tgtgaatgtc	atttctggct	acttttctct	gactattcta	attacgttac	108600
catggtttct	cctatatgtg	cccggttcag	tgaatgtcat	ttctggctac	ttttctctga	108660
ctatttcaat	tacgttacog	gtttttctcc	tgtatgtgcc	cgttcatgtg	aatgtcattt	108720
ctggctactt	ttctctgact	attctaatta	cattaccgtg	ttttctctga	tgtgcccggt	108780
catgtgaatg	tcatccaggc	agattttcca	aatccggcct	cctgtaacca	agggctgaaa	108840

ES 2 759 617 T3

gagggaaacgg	tttccctggga	atccttttttg	cagttttat	tacccggagg	cagaagccca	108900
cggttccgtg	aagagtctat	tgtctctccc	tctctccttt	tgtgtctcta	tttttaattg	108960
acaaaaaagc	aaatgtgaag	attcctgggg	tacaatgcaa	agtgacaatg	cctgtctata	109020
ttgtgggatg	attaaaaaa	ggtaagtggc	atatccatca	cctcacacac	ttatcatttt	109080
gtggtgagaa	catttaaaat	ctcatctttt	agcaattttg	aaatagtcat	tattgttaac	109140
tatagtcacc	atgctgtgca	acagatcaaa	agaactgact	cctcccatca	gcagaaactt	109200
catgcccctt	gaccagcatc	tctccttttc	ccgtccacga	ctaaccacca	gccccagaga	109260
acagccaaca	cccacctcgc	tgtctgccaca	cgacatgtcg	ggctttgatg	ggatggaggt	109320
gaggggtggg	aagacaattc	caaagctgga	gcactggcct	cacagctcag	acactcttct	109380
acttatcctg	agagaatgat	gtgctgagac	caactaaacc	tccccgtctc	ttcccacatg	109440
gcagaaaaga	ggcaaccag	ggaagccatt	gccaggacat	catgggtcacc	caacccttgt	109500
gcagaaaagg	agcaccctgc	caggatgcca	tagcacccaa	ccctcatccc	caaggaaaca	109560
cagcccaggg	caccatggac	acccaaccgt	catccccagg	ggaggacaca	gcccagggca	109620
ccatggacac	ccaaccctca	tccccagggg	aggacacagc	ccagggtatc	ttggacaccc	109680
agccctcatt	cctaggggag	tacacagccc	agggcacctt	ggacatccaa	ccctcatccc	109740
cagggaaagg	cacagcccag	ggcatcttgg	acacccaacc	ctcattccca	taagagcaca	109800
cagcccaggg	catcgtggag	gcccagacct	catccctagg	ggaggacaca	gcccagggca	109860
ccatggacac	ccaaccctca	tccccagggg	aagacacaac	ccaggccacc	attaacaccc	109920
aatcatgtgc	agggaggggtg	tccttgggagc	ctgggactct	tgccagtga	gcggtggaca	109980
agaaactgag	gatgcatca	gcacacagaa	atctcaggca	gcttaggata	catgaggcct	110040
ctcacccctg	ggaacactga	gcagccacca	ggagcccaca	ccttgaggta	cagcaggagc	110100
catgcgtctc	tgtctttgct	cactcacact	cctgcacaca	gccactgaca	cagccctctg	110160
tgcacgttgc	agattaactc	cactggcctt	gcacttgcaa	cgtctggaggc	tgagaggtat	110220
ccccagggtt	ttttctcgtg	agaggggcag	gctgactttc	actctcctcc	atgtgtctaga	110280
ggcagctcca	ccaacactgg	ctgccttgag	tggatgcacc	tggctctgga	attcctgtca	110340
tttgccttgg	atccaggagc	ccctgcctca	tgtagctact	taacagaaag	gaggaatcca	110400
cccaggacat	gcccagacgg	gagcctcaca	ggatggacag	tgggtgtctgg	ggtcacgggc	110460
agccctgacc	cagcagcgcc	agcaccagca	cacccagtgg	ggaaggcggg	gaggcccaaa	110520
cgccacccac	agtttgttac	tccactgggt	gggacccggc	acccctgcct	tcctgacacc	110580
ctggagtccc	tgcctcctcc	tagagccccc	aagcccactc	gcctcagagc	atccagagac	110640
agacctgggg	agccatttcc	tcaggccctg	gacaaggaaa	cagggaattc	caggttatgg	110700
gtgcctgggg	caggtctcag	gcaggtgctg	ggaaccagag	agaggggtca	ccgcgaggcc	110760
tcaggcctgg	caccagcact	ttgagcctca	gtttaccagc	ccacgagggtg	ctgagtctgg	110820
actggatggc	cttcccaccc	ccagtgaact	ctgccttttc	ccgagcatgt	cagctctgct	110880
ccagcatcct	ggtgtgagcg	caatgccact	ttttttctca	acaaatacga	aaggaggaag	110940
gtgccccccag	ggcctgtgct	cctgaggatg	cctgtgtgga	ggggtccatt	tcatcactgg	111000
tgtcactcac	aggaaggggac	gaagccacct	gccttgacgg	agcttactcc	acctccgccc	111060
aaggccgggg	aggtccctca	cagagaacct	gaggcccagc	aggctgcaga	ggtgctggca	111120
tggaatgact	gctcagacgc	cgggggcccg	cagagaggac	ggatgtgggg	gaggtgcaca	111180
ctgaggagcc	tctccttgga	ggtggagaca	cgtgcaccac	atggaccagg	acacagtcca	111240
cgaagcctcg	catccccctg	agctgcagct	caagggcctc	tctctgagcc	cagagtccca	111300
cccctgggag	gcagctgccc	cagctctgag	ggaggagggg	atccaccagg	ccctccatct	111360
cctggggggc	ccagcccagc	ccagaggctc	tgcaggactc	tgcacctcca	attcatggcc	111420
aggactttct	ggatgtatct	taaggactga	ggactccaca	tcagggacca	cacaagaccg	111480
gggtcccgga	cacgggggtt	gggggtgagc	atgtcacccg	gatgggctgt	ggcgtcactc	111540
tggtaactlca	tccggacagc	cagggaccac	agccacgccc	tcagccccac	cccacccctg	111600
cctcacatgg	caacgcaggg	tctgcagatg	caggagagtg	agaagcatgg	tagccaggca	111660
gactagagga	cccagactgg	ggttgagcac	ctccctgtct	acccagggca	tggcctgtga	111720
gactgcaggt	ggcctagtgt	gtgctgcagg	ctcaaggctc	tgccccaggg	agcatgacat	111780
tcaggccccag	aaattgcac	gtgctgcaca	cagtccaagg	ggataaccct	gtgaagtcca	111840
ggtcaccagc	aggcttgggg	tcaagaccga	gctgcagagg	acagggtttct	ggaaggcaca	111900
gcatcatggg	tggagggaact	tggagcaagg	tccttagccc	cgggaccagt	gaatgtgtgc	111960
ccttataggg	aaaggggggtc	tgtgcagaag	caagtttagct	gaaaatcatg	aagtggagag	112020
gctccccctg	attaaagggg	tgagccctaa	tgtaatcaca	agtgtccttc	taggaggttg	112080
gcagagggag	actgacatag	acagaagcca	gctgaggtgg	gaagcgaggg	cagaggccga	112140
gagagcgagc	gctacgccct	ggccctgaag	agcgaggagg	agccgagagc	tcagggatgg	112200
agagactgga	ggaggcgagg	aagttctccc	cgcaagcctg	gagggagcat	ggcctccagc	112260
acccccagac	cttggccctg	caggattcat	ctggacctgt	ggtataaatg	gtgtttaagc	112320

cactgggctg	tgcaaatgt	catagcagcc	atggcgccatt	cctagagggga	gccctgggtgg	112380
ggaccagca	ggcagcgagc	gggcccacac	aagcctgtga	gccactcaga	gccgcgagag	112440
tggctaggct	tggtgaggtg	caggcccacgc	gcacctccac	taaggcagcc	ttagggccca	112500
cacttccctc	ctctctctct	ctctctctat	ctctctccct	ccctccttcc	ctccctcccc	112560
ctctcttggt	tggacagctc	tccatcatcc	ccctggacat	gaccacctcc	caaggccgag	112620
ctggggcgct	ttgctcgagg	tgagcactga	catcctgggg	gtgtgagggg	caactgcccc	112680
ggggcccctg	gtgcaggatg	ggcggtgggc	cctagctggc	actgggcata	tgggccggct	112740
ggtgcctgca	ggctgcagct	tttctggggg	ggctgggac	agtgaaggcc	tccagagtct	112800
gggcctggga	tccctgcagt	gctggctgag	gacaggcggg	gctgggcagt	gagggcactg	112860
ggtcactatc	accacccacg	gtttattact	tcactagggt	ggacctggca	cccctgcctt	112920
cctgacaccc	tgggaatccct	gcctcctcct	acagccccc	agcccatctc	cctcagagcc	112980
tccagagaca	gacctgggga	ggcatttctt	ctgccccag	cagaagcccg	ggaggccggg	113040
aaggcacagt	gggtctaaag	gagaggatcc	caggactgcc	tgaggggtga	ctccgacgag	113100
gcaagcatag	agcccactga	gaagcggggt	gggagcccca	ccagggatgg	gctagtctct	113160
catgaaggac	caggaccacg	gaaggacaag	ggggcctgct	ggggcagggg	ctgctatgcc	113220
ggagtccctg	tgagcctggc	ccagacctgc	ctctctcttt	cctcattggt	ccccacaggt	113280
ccgtgggtgg	tgccttatcg	ggaggcccca	tggtggcagg	ggtgggacac	ctggtatacg	113340
tgcgcagggt	tgtccaatag	gctcatgctc	acaccttctc	ctggcacctg	ggcaaagcct	113400
gagcaccag	gcactgaagt	gagggcaagg	cctcgggggc	ccacaggatg	gccgaggaga	113460
cagctgcagg	gcgctggga	cccctgggct	caggaggtag	aaggatacag	cctgaaaacc	113520
cacaccacaa	gctcaccggc	cagtgcaggc	ccacagagct	cgaggaggca	gccctgagcc	113580
tcccagggag	agatgctctg	tgcacgcggg	cacaggccct	gggttacaaa	ccctaggcac	113640
agcccaggag	aggcccaggc	cccagtccag	caagggggtg	caggaagcaa	gaggtccccg	113700
gccacagcat	gagataagcc	catcaagcca	gggcccagg	ggcaatggga	ggcaggcagg	113760
gcttgggggt	gagtccctgc	tgcagcgccg	tccactgtcg	accggaggag	tttcttccct	113820
gtgctggagc	cacgggcctc	ctgtgagtgt	gtgcatgggc	acaagtgtgt	gtgtggctct	113880
gctgtgtgtc	tgtacacaca	tatgttttgg	gtttttttgt	gtctcagacc	acagagtctg	113940
cccctcccac	caaagcccag	gcagaaggat	gaacccacgc	ccctggggcc	caggcctcag	114000
cagcctctgc	gggatcattg	ttcccagttg	tcacttgctc	ttgccacagc	cctatttctc	114060
cacaattcct	taaagtccct	aacatgcatt	taaggcacaa	aggtgaaact	gccagaaac	114120
atctgactcc	gccgtggaac	ccaggagcaa	gctgggttag	ctaaggagcg	gggcccgttg	114180
cagaggctgg	ggatccaggc	tgaactttgg	aggaggcatg	tcccagcatg	ggctcctgac	114240
tatgtcctcc	tgggacaaac	ccaaaccgcg	tctttgaata	tgggaggggc	tttgctggcc	114300
ccggccctga	ccgcagcact	tggaaactga	ggagtggctg	cctcctccgt	gtcacagctg	114360
cccgttcacc	atcatagaag	caactctgtc	acctccatgg	gcccctctgt	ggctgtgtgc	114420
tgggtccaag	ctgagcccag	ctgcccaggc	ccagaaggaa	agcccaggcc	aggtgcccag	114480
cacagaggca	gtcacatacc	ccggggagag	ccacagcaag	cagccaatat	tgcccaggag	114540
aggagttagc	gacaaggcag	aacgtgagct	gccatcggtc	cgagaggctt	tgtgtgtctt	114600
cctgggggctc	tggacatgac	caggaggagc	gagggaagaa	gtcgcattgg	ggtcccatcc	114660
tgggtggggc	ctgatggcag	ctggccaccc	gtcccagagt	ggcagccaga	tgcacgcgcc	114720
attcccacag	tcacatcatt	ggtcacagaa	tgcaggacat	agagtgtctt	ctttccatca	114780
cagtgtgtgc	cagacccata	gcctagggtg	gacctggaag	attcaatgtc	cacacccggg	114840
gctggagcgt	agccatgagc	caagccccct	gcccgtgcat	ggaaagccag	cccaagctct	114900
gctccatccc	tagccaaagt	cagtgtcctt	tccccttctc	ccaagtgagc	tctagccacc	114960
tgcctaccct	gccatctgag	gatgacagcc	ttcattccat	tggaaacctg	ctctgccacc	115020
agcaggcttg	cagtccctgg	cagactccgt	cacctctcta	tgcctcagcc	tttccatctg	115080
cacaggagga	agatgatgat	ggtggtgatg	atgatggcga	tggtttcctt	ttgcatctga	115140
ggcaaggact	aattgagatg	atacacatca	ggcactgggt	atggtgctgg	tccttctctg	115200
gcaactcaatc	tatgtgagct	gtccttgtga	aatgggtgtc	accacatttc	cccacgcaga	115260
acatcctttg	tctgccatag	ttgaaacgct	tgccccata	ctaacagctc	ctcatgggaag	115320
atgtgcacac	ccaccacccc	tcataactcc	aaagggtgcc	gtgctttatc	aagccaaagt	115380
ccagccagga	actttacagc	agcatccctt	tccctctcca	agcaccaagg	agcaaggcaa	115440
agcaactacat	cttccatctg	gaggcaatgc	cacctctctc	tcccattttc	actgccatcc	115500
ctaagaggca	gtgcttcccc	aaaagggttc	atagcagcct	gcctacagca	actctgttca	115560
cacgagtttc	agcatccttg	cagtggctcc	cctgccatgc	tgtggctctt	cattcacctc	115620
cttctcctgc	tccccgtgac	aggcatagat	tctgagtgat	ctggatacat	tgtttgtttt	115680
aataacatta	cagcttctgt	gctgaaaaag	atacagcaga	tagagaaggc	aattgttgaa	115740
cacaaaatag	tgacagcaga	gatgacggca	agttggcatt	tttcttttct	agcaataaaa	115800

cttaaagctg	actcaaggag	aaatggaaat	cataattgga	acagtaatcc	tcaagaaagc	115860
attaagatta	ttaaataatt	gccctcacag	atgacttcag	gccaagatgg	ctttatgggt	115920
gaagtttaga	ctttcacaaa	actaatcagt	tcccataaga	actgctccag	gatttgagg	115980
aacatgggaa	agtctattaa	agggatcaca	attcacagtc	cccagagtaa	aacatgggct	116040
aacttgcaat	ttggcaaaga	gccaaatggt	ataaatgaca	tcctagaagg	ccaaattctg	116100
tccatctcgt	tgaacaagga	cttacaccag	gaatttagaa	ctatttatag	ctcatccac	116160
cactcaggcc	aatgatgacc	catgatcatc	tcaccagaaa	tggaaagact	cagatgatta	116220
atagagtctc	aatttctctg	agacatctaa	gagcccagcc	caagcccaga	cccaggagg	116280
caccagggcc	tggacagaga	acactgatat	cacaccagcc	ctccagagg	aagcagagac	116340
tccttcaagc	tctggaaaca	caggcccaga	cagctgcca	aagttgggca	ggcttccactg	116400
caaaccctaaa	tcatagaagc	aggtaacacc	tttacagatt	ctttacattt	aaaaatcatc	116460
aaaacaagag	taaataataa	actcaaataa	tattaatcta	atatgtaaa	gtcttgtacc	116520
attattatgc	aaacaacata	cataagctaa	taagaaaaag	aacaaatccc	ttaagaaatc	116580
ggcaaaaagg	atataacaca	atttctaaaa	gaaaacaaat	ggctagcaca	cataaggaaa	116640
acactttgtg	aacagacatt	cttcagaaca	ttattttataa	ttataaaata	gttgaaagca	116700
agatagtgcc	tgaagaaatt	atgggtgcata	cattagtggg	actattctgc	aaacattccc	116760
aattataact	gtcacatatc	tgtgataacg	tgacagccag	cattcatggg	gtgacctcat	116820
ttggtaaaa	gggtgcaaagc	tcaacacgca	ttgtgagatg	actgtgggtg	aaaatttagt	116880
ggattattcc	gcaaacattc	ccaattatac	ttaccgcata	tctgtgataa	catgacagca	116940
ttcatgggg	gacctcattt	ggtaaaagg	tgcaaagctc	aacacgcatt	gtgagatgac	117000
tgggtgaaat	acaaagacca	aactgtgaaa	aggagtccat	caattaatcg	atgcttacct	117060
tcagttttgg	gctaattttt	aaagtatgct	ataagcatat	gctcctgtta	taacagaatg	117120
gagggattat	gagagatgat	gcagggtgtg	cctgggcctc	ccctggccca	ctgggcccct	117180
gagatgcctt	cccaggccatc	gctgtcagg	cttccctcag	agggagtcc	gtattgacct	117240
caccaccaag	gtctggagca	ggggatcctt	agatattgg	tggggttatc	tcaccttagg	117300
tctgaatatg	gggttgtctt	agactgtttt	gtgctgttag	aatagaatac	ccaagactgg	117360
gaaattttata	ctgaacggaa	atthattttct	cacagttcta	gaggctgtga	agtccaagag	117420
cacagggtgcc	agagcaagtc	caagagcaag	ggaaagtcca	aagcaagtcc	aggagcatct	117480
ggcgaggacc	ttcttgcctg	gtcatcacat	ggcggaaggc	aagaaagaga	gcaagagggg	117540
gccgaactca	ccctttttata	acagcaccaa	tcccaccat	gaggtgggga	ccttatgacc	117600
taatcactct	tcatactgtt	acaatggcaa	tgaattttca	acatgagttt	tggaggagag	117660
aagcattcaa	accacagcaa	gggtgctcct	acctcctctc	tcagggcac	tgcagaaaga	117720
gctgcaactg	cacgtccttc	ctcctgcat	cctccatccc	ttcccaatgt	ccgtgcatat	117780
cctgtgacct	aggaggtctg	gcataggggg	tgctcctgcc	ttaggtctga	ggccctgtct	117840
gaagaggggt	agggtaggag	gccatctgat	ggctctggcc	aagacagtca	caggagcgc	117900
catttatcat	caaggaggct	gagggtttag	tctccaggtc	cagggaactc	cccacaaagt	117960
gggaaccttg	cccagctcca	cacagcctct	gctgggggac	cctgctctgg	tgcagagcct	118020
ggggacaggt	cttgagctca	gccagagtct	gctcctctgt	catttaggaa	ctaaaccaag	118080
cggcaggatg	ctggagccca	gcccccatct	gaccttacag	ggccaaggct	ggggccctgg	118140
gttccctctca	aggcgcagca	ggactggagc	cccaggcagt	gcaggagtgg	ccaaagctgg	118200
ggcttccctc	agagccccca	agcatcacgg	caccaagaag	ggtaggacct	tggcctgagg	118260
aattggcacc	aaagccccag	aaactacctt	ggacaccatg	gagagaggcc	tggaggggaa	118320
gcaccaggca	ctgcctcccc	ttctgatccc	acctgagggt	gctgccaaag	ccagagagcc	118380
gctctgatgt	ccccagccc	tgcagcccag	ggatacctgt	actgtgcccc	tgggggacct	118440
ctggccagtc	tgtgcaaaga	agtcaccacc	ctacactcag	agacagtggg	ggtcctcgtc	118500
ccacatcctc	agtgcatggc	ccggtctctg	cagggatgg	ctcctgggtc	tcagagcatg	118560
gcccggctgc	tgcagggatg	gtctcctgg	cctcagagca	tggcccagct	gctgcaggga	118620
tgggtcctctg	gaggcccccc	agtgtctctat	tgtcagggtc	ccctccacct	ccccgcacca	118680
agagagagcc	agaccccagc	aaggcttcca	gtggcttcag	gtcacacccc	taggctgacc	118740
ccagccccat	taacacctgc	ctgagaaagc	tccacgcacc	agaactgacc	gtctgtctca	118800
actcttgacc	tcccgtttct	aggcgtctg	ctgaaaaggc	tgcactgca	catccttct	118860
cgtccgttc	cggatgtccg	tgtgtctcct	gtggccagga	aggtctttct	cgggacctga	118920
gagccgtctc	ctgaagtgtc	cccattggga	aggatggggc	ctgtgtctcc	aggctctggg	118980
aggacagaat	cctgacctca	acagtggccg	gcacggacac	aactggcccc	atcccgggga	119040
cgtgaccag	cgtctgggca	cttttccctt	ccccgacgac	tgagccccga	gcacctccc	119100
tgctccccta	ccacctccct	ttacaaggct	gtggcctctg	cacagatgat	aattggagctt	119160
ggctcattcc	cctagagtgc	gtaggggagt	aaggacaaaa	ctcagtttcc	tccacctgaa	119220
ctcaagtctg	cctatgttta	cctaatacaca	cctggtggac	agtttggaca	aacttgcaca	119280

ctcagagaca	cagacacttc	tagaaatcat	tatctccctg	ccccggggac	cccactccag	119340
cagaagtctg	ctaggcactg	gcttggggccc	tcctgctgtc	ctaggaggct	gctgacctcc	119400
tgcttggtc	ctgtccccag	gtccagagtc	agagcagact	ccagggaagc	tgacaggctag	119460
gaagccgccc	cctccaggcc	agggctctagt	gcaggtgccc	aggacaagaa	agattgtgaa	119520
tgacaggaatg	actggggccac	acccctcccg	tgcaagcccc	ctcttgccct	gcaccccaaca	119580
gcccagcccc	ccgtgctgga	tgccccccca	cagcagagggt	gctgtttctgt	gatccccctgg	119640
gaaagacgccc	ctcaacctcc	accctgtccc	acggcccaag	gaagacaaga	cacaggccct	119700
ctcctcacag	tctccccacc	tggctcctgc	tgggaccttc	aagggtgtgaa	caggaggat	119760
ggttgtctgg	gtggcccccta	ggagcccaga	tcttcaactct	acagacccca	acccaagcac	119820
cccttctctgc	aggggccagc	tcctccccct	cctcctccct	ctgctctcct	ctcgtcgcct	119880
ctacgggaaa	tccgggactc	agcagtaacc	ctcaggaagc	aggggcccagg	cgccgttttaa	119940
taggaggctt	cctcacaatg	aaacttttag	aaagccttga	ctacaatgat	gaccttggtg	120000
tggctgtgaa	caactgtcagc	tcccacagct	gctgcagcaa	aaaatgtcca	tagacagggt	120060
gggggcccgg	ggtcgtctgc	tgtcctgtct	agcccacagc	acgcatggag	gatctgagggt	120120
gcacacacctg	acggccaggc	cagaacatgc	ctcccctccag	ggtgacctgc	catgtcctgc	120180
attgctggag	ggacaggggc	agcctatgag	gatctggggc	caggagatga	atcctattaa	120240
cccagaggaa	aaactaacagg	acccaagcac	cctccccgtt	gaagctgacc	tgcccagagg	120300
ggcctggggc	cacccacac	accggggcgg	aatgtgtaca	ggccccggtc	tctgtgggtg	120360
ttccgctaac	tggggctccc	agtgtccacc	ccacaactaa	agcgagcccc	agcctccaga	120420
gccccgaag	gagatgccgc	ccacaagccc	agcccccatc	caggaggccc	cagagctcag	120480
ggcgccgggg	cagattctga	acagccccga	gtcacgggtg	gtacaactgg	aacgaccacc	120540
gtgagaaaaa	ctgtgtccaa	aactgtctcc	tggccccctgc	tggaggccgc	gccagagagg	120600
ggagcagccg	ccccgaacct	aggtcctgct	cagctcacac	gacccccagc	acccagagca	120660
caacggagtc	ccatttgaat	ggtgaggacg	gggaccaggg	ctccaggggg	tcattggaag	120720
ggctggaccc	cctcctactg	ctatggtccc	agtgtcctcg	gccagaactg	accctaccac	120780
cgacaagagt	ccctcaggga	aacgggggtc	actggcacct	cccagcatca	accccaggca	120840
gcacaggcat	aaaccccaca	tccagagccg	actccaggag	cagagacacc	ccagtaccct	120900
gggggacacc	gacctgatg	actccccact	ggaatccacc	ccagagtcca	ccaggacca	120960
agaccccgcc	cctgtctctg	tcctcactc	aggacctgct	gcggggcggg	ccatgagacc	121020
agactcgggc	ttaggggaaca	ccactgtggc	cccaacctcg	accaggccac	aggcccttc	121080
ttcctgccct	ggggcagcac	agactttggg	gtctgtgcag	agaggaatca	cagaggcccc	121140
aggctgaggt	ggtgggggtg	gaagaccccc	aggaggtggc	ccacttccct	tcctcccagc	121200
tggaaaccac	catgaccttc	ttaagatagg	ggtgtcatcc	gaggcaggtc	ctccatggag	121260
ctcccttcag	gctcctcccc	ggtcctcact	aggcctcagt	cccggctgcg	ggaatgcagc	121320
caccacaggc	acaccaggca	gcccagacc	agccagcctg	cagtgcccaa	gcccacattc	121380
tggagcagag	caggctgtgt	tgggagagt	ctgggctccc	caccgcccc	ccgcacaccc	121440
caccaccccc	tgtccaggcc	ctatgcagga	gggtcagagc	cccccatggg	gtatggactt	121500
agggtctcac	tcacgtggct	ccctcctg	gtgaaggggt	ctcatgccc	gatccccaca	121560
gcagagctgg	tcaaagggtg	aggcagtggc	cccagggcc	ccctgacctg	gacctcagg	121620
ctcctctagc	cctggctgcc	ctgctgtccc	tgggaggcct	ggactccacc	agaccacagg	121680
tccagggcac	cgcccatagg	tgtgtcccac	actcagttca	caggaagaag	ataagctcca	121740
gacccccaa	actgggacct	gccttctctg	caccgcttgt	agctccagac	ctccgtgcct	121800
ccccgacca	cttacacacg	ggccagggg	ctgttccaca	aagatcaacc	ccaaaccggg	121860
accgctggc	actcggggcc	ctgcacctc	cctctccatt	tgttcccagc	acctctgtgc	121920
tcctccctc	cctcctctt	caggggaa	gctctgtgc	ccctccctg	caccccacac	121980
ctggggagg	cccaacctg	cctccagccc	ttcttccccc	gtgtctcttc	ctgcccattc	122040
agacaaccct	ggggctccat	ccctgcagcc	tacacctgg	tctccacca	gacctctgtc	122100
tctcctcca	gacacccctc	ccaggccaac	cctgcacatg	caggccctcc	ccttttctgc	122160
tggcagagcc	tcagtttcta	ccctctgtgc	ctacccctg	cctcctctg	ccacaaactc	122220
gagctcttcc	tctcctgggg	ccctgagcc	atggcactga	ccgtgcactc	ccacccccac	122280
actgcccag	ccctcacctt	cctcctggac	actctgaccc	cgtccccctc	ttggacccag	122340
ccctggtatt	tccaggacaa	aggctcacc	aagtcttccc	catgcaggcc	cttgccctca	122400
ctgcccgggt	acacggcagc	ctcctgtgca	cagaagcagg	gagctcagcc	cttccacagg	122460
cagaaggcac	tgaagaaat	cgccctccag	caccctgatg	caogtccgcc	tgtgtctctc	122520
actgcccga	cctgcaggga	ggctcggcac	tccctgtaaa	gacgagggat	ccaggcagca	122580
acatcatggg	agaatgcagg	gctcccagac	agcccagccc	tctcgcaggc	ctcctctggg	122640
aagagacctg	cagccaccac	tgaacagcca	cggagccgc	tggatagtaa	ctgagtcagt	122700
gaccgacctg	gagggcagg	gagcagtga	ccggagccca	gaccatagg	acagagacca	122760

ES 2 759 617 T3

gocgctgaca	tcccagagccc	ctcactggcg	gccccagaac	accgcggtga	aacagaacag	122820
acccacattc	ccacctggaa	cagggcagac	actgctgagc	ccccagcacc	agccctgaga	122880
aacaccaggc	aacggcatca	gagggggctc	ctgagaaaga	aaggagggga	ggtctccttc	122940
accagcaagt	acttcctctg	acaaaaaaca	gggtccacgc	aactccccca	ggacaaaagg	123000
ggagccccct	gtacagcact	gggtccagag	tcctctccca	cacaccctga	gtttcagaca	123060
aaaacccccct	ggaaatcata	gtatcagcag	gagaactagc	cagagacagc	aagaggggac	123120
tcagtgactc	ccgcggggac	aggaggattt	tgtgggggct	cgtgtcactg	tgaggatatt	123180
gtagtagtac	cagctgctat	accacagtg	acacagcccc	attcccaaag	cctgtctgta	123240
aacgcttcca	cttctggagc	tgaggggctg	gggggagcgt	ctgggaagta	gggcctaggg	123300
gtggccatca	atgccccaaa	cgcaccagac	tcccccccag	acatcacccc	actggccagt	123360
gagcagagta	aacagaaaat	gagaagcagc	tgggaagcct	gcacaggccc	caaggaaaag	123420
gcttttggcgg	gtgtgcaaga	ggggatgccc	gcagagcctg	agcaggggcct	tttgctgttt	123480
ctgcttttct	cagtcatag	ttccataaac	tgggtttcaa	gacgatggc	tgaggatgag	123540
cccaggagga	catgttggga	agggcacagg	gaaggagaag	cagccgctat	cctacactgt	123600
catctttcaa	gagtttggcc	tgtgcccaca	atgctgcac	atgggatgct	taacagctga	123660
tgtagacaca	gctaaagaga	gaatcagtga	aatggatttg	cagcacagat	ctgaataaat	123720
tctccagaat	gtggagccac	acagaagcaa	gcacaaggaa	agtgcctgat	gcaagggcaa	123780
agtacagtgt	gtaccttcag	gctgggcaca	gacactctga	aaagccttgg	caggaaactcc	123840
ctgcaacaaa	gcagagccct	gcaggcaatg	ccagctccag	agccctccct	gagagcctca	123900
tgggcaaaaga	tgtgcacaa	aggtgtttct	catagcccca	aactgagaat	gaagcaaaaca	123960
gccatctgaa	ggaaaacagg	caaataaacg	atggcagggt	catgaaatgc	aaaccacagc	124020
agccagaagg	acaacagtga	gggttacagg	tgactctgtg	gttgagtcca	tgacaatgct	124080
gagtaattgg	agtaacaaag	gaaagtcaca	aaaatacttt	caatgtgatt	tcttctaaat	124140
aaaattttaca	gcccgcacaaa	tgaactatct	tcttaaggga	taaactttcc	actaggaaaa	124200
ctataaggaa	aatcaagaaa	aggatgatca	cataaacaca	gtggtcgtta	cttctactgg	124260
ggaaggaaga	gggtatgaac	tgagacacac	agggttggca	agtctcctaa	caagaacaga	124320
acaaatacat	tacagtacct	tgaaaacagc	agttaaaatt	ctaaattgca	agaagaggaa	124380
aatgcacaca	gctgtgttta	gaaaattctc	agtccagcac	tgttcataat	agcaaagaca	124440
ttaaccagg	ttggataaat	aaacgatgac	acaggcaatt	gcacaatgat	acagacatac	124500
attcagtata	tgagacattg	atgatgtatc	cccaaagaaa	tgactttaaa	gagaaaaggc	124560
ctgatatgtg	gtggcactca	cctccctggg	catccccgga	caggctgcag	gcacactgtg	124620
tggcagggca	ggctgtgacc	tgctggcagc	tcctggggcc	tgatgtggag	caggcacaga	124680
gccgtatccc	cccagggaca	tataccccc	aggacggcac	agttggtaca	ttccggagac	124740
aagcaactca	ccacactcc	caggccagag	cccagagggg	acgcccattg	acaggggaggc	124800
agagcccagc	tcctccacag	ccagcagcac	ccgtgcaggg	gccgccatct	ggcaggcaca	124860
gagcatgggc	tgggaggagg	ggcaggggaca	ccaggcaggg	ttggcaccaa	ctgaaaatta	124920
cagaagtctc	atacatctac	ctcagccttg	cctgacctgg	gcctcacctg	acctggacct	124980
cacctggcct	ggacctcacc	tggcctagac	ctcacctctg	ggcttcacct	gagctcggcc	125040
tcacctgact	tggaccttgc	ctgtcctgag	ctcacatgat	ctgggcctca	cctgacctgg	125100
gtttcacctg	acctgggctt	cacctgacct	gggcctcatc	tgacctgggc	ctcactggcc	125160
tggacctcac	ctggcctggg	cttcacctgg	cctcaggcct	catctgcacc	tgctccaggt	125220
cttgctggaa	cctcagtagc	actgaggctg	caggggctca	tccagggttg	cagaatgact	125280
ctagaacctc	ccacatctca	gctttctggg	tggaggcacc	tgggtggcca	gggaatataa	125340
aaagcctgaa	tgatgcctgc	gtgatttggg	ggcaatttat	aaacccaaaa	ggacatggcc	125400
atgcagcggg	tagggacaat	acagacagat	atcagcctga	aatggagcct	cagggcacag	125460
gtgggcacgg	acatgtcca	cctaagccag	gggcagaccc	gagtgtoccc	gcagtagacc	125520
tgagagcgct	gggcccacag	cctccctctg	gtgcctgct	acctcctcag	gtcagccctg	125580
gacatcccgg	gtttccccag	gcctggcggt	aggtttgggg	tgaggctctg	gtcactgtgg	125640
tattacgatt	tttggagtgg	ttattatacc	cacagtgtca	cagagtccat	caaaaaccca	125700
tccttgggaa	ccttctgcca	cagccctccc	tgtggggcac	cgccgcgtgc	catgttagga	125760
ttttgactga	ggacacagca	ccatgggtat	ggtggctacc	gcagcagtg	agcccgtagc	125820
ccaaacacac	agggcagcag	gcacaacaga	caagcccaca	agtgaccacc	ctgagctcct	125880
gocctgccag	cctggagacc	atgaaacaga	tggccaggat	tatcccatag	gtcagccaga	125940
cctcagtcac	acaggctctg	atcgctgctg	cctccaata	ccagtccgga	tggggacagg	126000
gctggcccac	attaccattt	gctgccatcc	ggccaacagt	cccagaagcc	cctccctcaa	126060
ggctggggcca	catgtgtgga	ccctgagagc	cccccatgtc	tgagtggggg	caccaggaag	126120
gtggggctgg	ccctgtgcac	tgtccctgcc	cctgtggctc	ctggcctgcc	tggccctgac	126180
acctgggcct	ctcctgggtc	atttccaaga	cagaagacat	tcccaggaca	gctggagctg	126240

ES 2 759 617 T3

ggagtccatc	atcctgacct	gccgtcctga	gtcctgogcc	tttccaaacc	tcacccggga	126300
agccaacaga	ggaatcacct	cccacaggca	gagacaaaga	ccttccagaa	atctctgtct	126360
ctctccccag	tgggcaccct	cttccagggc	agtccctcagt	gatatcacag	tgggaaccca	126420
catctggatc	gggactgccc	ccagaacaca	agatggccca	cagggaacagc	cccacagccc	126480
agcccttccc	agacccctaa	aaggcgctcc	accccttgca	tctgccccag	ggctcaaaact	126540
ccaggaggac	tgactcctgc	acacccctct	gccagacatc	acctcagccc	ctcctggaag	126600
ggacaggagc	ggcgaagggc	gagtcagacc	ctcctgccc	cgatggcagg	cggagaagat	126660
tcagaaaggt	ctgagatccc	caggacgcag	caccactgtc	aatggggggc	ccagacgcct	126720
ggaccagggc	ctgcgtggga	aaggcctctg	ggcacactca	ggggcttttt	gtgaagggtc	126780
ctcctactgt	gtgactacag	taactaccac	agtgatgaac	ccagcagcaa	aaactgaccg	126840
gactcccaag	gtttatgcac	acttctccgc	tcagagctct	ccaggatcag	aagagccggg	126900
cccaagggtt	tctgcccaga	ccctcgccct	ctaggggacat	cttggccatg	acagcccctg	126960
ggctggtgcc	ccacacatcg	tctgccttca	aacaagggtc	tcagagggtc	ctgaggtgac	127020
ctcactgatg	accacagggt	ccctggcccc	ttccccacca	gctgcaccag	accccgctcat	127080
gacagatgcc	ccgattccaa	cagccaattc	ctggggccag	gaatcgctgt	agacaccagc	127140
ctccttccaa	caactcctgc	caattgcctg	gattcccatc	ccggttgga	tcaagaggac	127200
agcatcccc	aggctcccaa	caggcaggac	tcccacacc	tctctgaga	ggccgctgtg	127260
ttccgtaggg	ccaggctgca	gacagtcccc	ctcacctgcc	actagacaaa	tgctgtctgt	127320
agatgtcccc	acctggaaaa	taccactcat	ggagccccca	gccccaggta	cagctgtaga	127380
gagagtctct	gaggccccct	agaagtagcc	atgccaggtt	ctgccgggac	cctcggccag	127440
gctgacagga	gtggacgctg	gagctgggcc	catactgggc	cacataggag	ctcaccagtg	127500
agggcaggag	agcacatgcc	ggggagcacc	cagcctcctg	ctgaccagag	gcccgtccca	127560
gagcccagga	ggctgcagag	gcctctccag	ggggacactg	tgcatgtctg	gtccctgagc	127620
agccccccac	gtccccagtc	ctgggggccc	ctggcacagc	tgtctggacc	ctctctatct	127680
cctgggaagc	tctcctgac	agccccgcct	ccagttccag	gtgtggttat	tgtcaggggg	127740
tgtcagactg	tgggtggatac	agctatggtt	accacagtgg	tgctgcccac	agcagcaacc	127800
aggccaagta	gacaggcccc	tgctgtgcag	ccccaggcct	ccagctcacc	tgcttctcct	127860
ggggctctca	aggctgctgt	ttctgtcact	ctccccctctg	tggggagggt	tccctcagtg	127920
ggagatctgt	tctcaacatc	ccacggcctc	attcctgcaa	ggaaggccaa	tggatgggca	127980
acctcacatg	ccggcgctaa	gatagggtgg	gcagcctggc	ggggacagga	catcctgctg	128040
gggtatctgt	cactgtgcct	agtggggcac	tggtccccaa	acaacgcagt	ccttgccaaa	128100
atccccacgg	cctccccgcg	taggggctgg	cctgatctcc	tgagctccta	ggaggctgct	128160
gacctccaga	atggctccgt	ccccagttcc	agggcgagag	cagatcccag	gccggctgca	128220
gactgggagg	ccacccccct	cttcccaggg	ctactgcag	gtgaccaggg	caggaaatgg	128280
cctgaacaca	gggataaccg	ggccatcccc	taacagagtc	cacccccctc	tgctctgtac	128340
cccgracccc	ccaggccagc	ccatgacatc	cgacaacccc	acaccagagt	cactgcccgg	128400
tgtctcccta	gggaggaccc	ctcagccccc	accctgtcta	gaggactggg	gaggacagga	128460
caagccctct	ccttatgggt	ccccacctg	gctctggctg	ggacccttgg	ggtgtggaca	128520
gaaaggagc	ttgcttgatt	ggcccccagg	agcccagaac	ttctctccag	ggaccccagc	128580
ccgagcacc	ccttaccag	gaaccagccc	tgccccctct	ccccctctgt	ctcctctcat	128640
caccccatgg	gaatccagaa	tccccaggaa	gccatcagga	agggctgagg	gaggaaagtg	128700
ggccactgca	ccaccaggca	ggaggctctg	tctttgtgaa	cccaggggag	tgccagcctc	128760
ctagagggtg	tgggtccacc	tgcttatggc	tcccacagtg	gcaggctgca	gggaaggacc	128820
agggacgggt	tgggggaggg	ctcaggggcc	cgggggtgct	ccatcttggg	tgagcctatc	128880
tctctcacc	acggactcgc	ccacctcctc	ttcacccctg	ccacacgtcg	tccacaccat	128940
cctaagtccc	acctacacca	gagccggcac	agccagtgc	gacagaggct	ggggtccagg	129000
ggggccgact	gggcagcttc	ggggaggagg	gaatggaggg	aggggagttc	agtgaagagg	129060
ccccccctcc	ctgggtccag	gacccctcct	tgggaccccc	ggatcccatc	ccctccaggc	129120
tctgggagga	gaagcaggat	gggagaatct	gtgcccggac	ctctcacagt	ggaataacct	129180
cacagcggct	caggccagat	acaaaagccc	ctcagtgggc	cctccactgc	agtgtggggc	129240
ctgggggcag	ccgctccac	acaggatgaa	cccagcacc	cgaggatgtc	ctgccagggg	129300
gagctcagag	ccatgaagga	gcaggatatg	ggacccccga	tacaggcaca	gacctcagct	129360
ccattcagga	ctgccacgtc	ctgcctggg	aggaacccct	ttctctagtc	cctgcaggcc	129420
aggaggcagc	tgactcctga	cttggaagcc	tattccagac	accagacaga	ggggcaggcc	129480
cccagaacc	agggatgagg	acgccccgtc	aaggccagaa	aagaccaagt	tgcgtgagc	129540
ccagcaaggg	aaggtcccca	gaagtttctg	gaagtttctg	aaggtgtctg	tgccacagtg	129600
gagtatagga	gctcgtccca	cagtgacact	ggccaggcca	gaaaccccat	cccaagtcag	129660
cggaatgcag	agagagcagg	gaggacatgt	ttaggatctg	aggccgcacc	tgacacccag	129720

ES 2 759 617 T3

gccagcagac	gtctcctgtc	cacggcacc	tgccatgtcc	tgcatttctg	gaagaacaag	129780
ggcaggctga	aggggggtcca	ggaccaggag	atgggtccgc	tctaccaga	gaaggagcca	129840
ggcaggacac	aagccccctc	cccattgagg	ctgaacctgcc	cagagggtcc	tgggcccacc	129900
caacacaccg	gggcgggaatg	tgtgcaggcc	tcggtctctg	tgggtgttcc	gctagctggg	129960
gctcacagt	ctcaccacc	acctaaaaacg	agccacagcc	tccggagccc	ctgaaggaga	130020
ccccgcccac	aagcccagcc	cccaccagg	aggccccaga	gcacaggggc	ccccgtcggg	130080
ttctgaacag	ccccagtgca	cagtgggtat	aactggaact	accactgtga	gaaaagcttc	130140
gtccaaaacg	gtctcctggc	cacagtcgga	ggccccgcca	gagaggggag	cagccacccc	130200
aaacccatgt	tctgcgggt	cccatgacc	cgtgcacctg	gagccccacg	gtgtccccac	130260
tggatgggag	gacaagggcc	gggggctccg	gcggttcggg	gcaggggctt	gatggcttcc	130320
ttctgccgtg	gccccattgc	ccctggctgg	agttgacctt	tctgacaagt	gtcctcagag	130380
agtcagggat	cagtggcacc	tcccaacatc	aacccccagc	agcccaggca	caaacccccac	130440
atccaggggc	aactccagga	acagagacac	cccaataccc	tgggggaccc	cgaccctgat	130500
gactcccgct	ccatctctgt	ccctcacttg	gggcctgctg	cggggcgagc	acttgggagc	130560
aaactcaggc	ttaggggaca	ccactgtggg	cctgacctcg	agcaggccac	agacccttcc	130620
ctcctgcctt	ggtgcagcac	agactttggg	gtctgggcag	ggaggaaactt	ctggcagggtc	130680
accaagcaca	gagccccag	gctgaggtgg	ccccaggggg	aaccccagca	ggtggccccac	130740
taccccttct	cccagctgga	ccccatgtct	tccccagat	aggggtgcca	tccaaggcag	130800
gtcctccatg	gagccccctt	caggctcctc	tccagacccc	actgggcctc	agtccccact	130860
ctaggaatgc	agccaccacg	ggcacaccag	gcagcccagg	cccagccacc	ctgcagtgcc	130920
caagcccaca	ccctggagga	gagcagggtg	cgtctgggag	gggctgggct	ccccaccccc	130980
acccccacct	gcacacccca	cccaccttg	cccgggcccc	ctgcaggagg	gtcagagccc	131040
ccatgggata	tggacttagg	gtctcactca	cgcacctccc	ctcctgggag	aaggggtctc	131100
atgccagat	ccccccagca	gcgctggta	caggtagagg	cagtggcccc	agggccaccc	131160
tgacctggcc	cctcaggctc	ctctagccct	ggctgccttg	ctgtccctgg	gaggcctggg	131220
ctccaccaga	ccacaggctt	agggcacccg	ccacactggg	gcccgcacac	cacagctcac	131280
aggaagaaga	taagctccag	acccccaggc	ccgggacctg	ccttgctgct	acgacttctt	131340
gccccagacc	tggttgccc	cccccgcca	cttacacaca	ggccaggaag	ctgttccccac	131400
acagaccaac	cccagacggg	gaccacctgg	cactcagggtc	actgccattt	ccttctccat	131460
tcaactccaa	tgcctctgtg	cttctctcct	cctccttctt	tggggggagc	accctgtgca	131520
gctcctccct	gcagtcacac	ccctggggag	acccgacctt	gcagcccaca	ccctggggag	131580
acctgacctt	cctccagccc	tttctcccc	gctgctcttg	ccaccaccca	agacagccct	131640
gggggtcctgt	ccctacagcc	cccaccaggt	tctctacctc	gacctgtctt	cctccctcta	131700
aacacctctc	ccaggccaac	cctacacctg	caggccctcc	cctccactgc	caaagacctt	131760
cagtttctct	tgcctgtgcc	cacccccgtg	ctcctctctc	ccacagctcg	agctcttctt	131820
ctcctagggc	ccctgaggga	tggcattgac	cgtgccctcg	cacccacaca	ctgcccactgc	131880
cctcacattc	ctcctggcca	ctccagcccc	actccctctt	caggcctggc	tctggtattt	131940
ctgggacaaa	gccttaccca	agtctttccc	atgcaggcct	gggccccttac	cctcactgcc	132000
cggttacagg	gcagcctcct	gtgcacagaa	gcagggagct	cagccccttc	acaggcagaa	132060
ggcactgaaa	gaaatcgccc	tccagcgctt	tgacacacgt	ctgcctgtgt	ctctcactgc	132120
ccgcacctgc	agggaggctc	ggcactccct	ctaaagacga	gggatccagg	cagcagcatc	132180
acaggagaa	gcagggctac	cagacatccc	agtcctctca	caggcctctc	ctgggaagag	132240
acctgaagac	gcccagtcaa	cggagtctaa	caccaaacct	ccctggaggc	cgatgggtag	132300
taacggagtc	attgccagac	ctggaggcag	gggagcagtg	agcccagacc	cacaccatag	132360
ggccagagga	cagccactga	catcccaagc	cactcactgg	tggtcccaca	acaccccatg	132420
gaaagaggac	agacccacag	tcccacctgg	accagggcag	agactgctga	gaccagcagc	132480
cagaaccaac	caagaaacac	caggcaacag	catcagaggg	ggctctggca	gaacagagga	132540
ggggagggtct	ccttcaccag	caggcgcttc	ccttgaccga	agacaggatc	catgcaactc	132600
ccccaggaca	aaggaggagc	cccttggttc	gcactgggct	cagagtcttc	tccaagacac	132660
ccagagtttc	agacaaaaac	ccctgggaat	gcacagtctc	agcaggagag	ccagccagag	132720
ccagcaagat	ggggctcagt	gacacccgca	gggacaggag	gattttgtgg	gggctcgtgt	132780
cactgtgagg	atattgtact	aatggtgtat	gctataccca	cagtgcacac	gccccattcc	132840
caaagcccta	ctgcaaacgc	attccacttc	tggggctgag	gggctggggg	agcgtctggg	132900
aaatagggct	caggggtgtc	catcaatgcc	caaaacgcac	cagactcccc	tccatacatc	132960
acacccacca	gccagcgagc	agagtaaaca	gaaaatgaga	agcaagctgg	ggaagcttgc	133020
acaggcccca	aggaaagagc	tttgcggggt	gtgtaagagg	ggatgcgggc	agagcctgag	133080
cagggccttt	tgctgtttct	gctttctgt	gcagagagtt	ccataaactg	gtgttcgaga	133140
tcaatggctg	ggagtgcacc	caggaggaca	gcgtgggaag	agcacaggga	aggaggagca	133200

```

gccgctatcc tacactgtca tctttcgaaa gtttgccttg tgcccacact gctgcatcat 133260
gggatgctta acagctgatg tagacacagc taaagagaga atcagtgaga tggatttgca 133320
gcacagatct gaataaattc tccagaatgt ggagcagcac agaagcaagc acacagaaag 133380
tgctgatgc aaggacaaag ttcagtgggc accttcaggc attgctgctg ggcacagaca 133440
ctctgaaaag ccttggcagg aactccctgt gacaaagcag aaccctcagg caatgccagc 133500
cccagagccc tccctgagag cctcatgggc aaagatgtgc acaacaggtg tttctcatag 133560
cccaaaactg agagcaaagc aaacgtccat ctgaaggaga acaggcaaat aaacgatggc 133620
aggttcatga aatgcaaacc cagacagcca caagcacaaa agtacagggt tataagcgac 133680
tctgggtgag ttcatgacaa tgctgagtaa ttggagtaac aaagtaaaact ccaaaaaata 133740
ctttcaatgt gatttcttct aaataaaatt tacacctgc aaaatgaact gtcttcttaa 133800
gggatacatt tcccagttag aaaaccataa agaaaaccaa gaaaaggatg atcacataaa 133860
cacagtgggtg gttacttctg ctggggaagg aagagggtat gaactgagat acacagggtg 133920
ggcaagtctc ctaacaagaa cagaacgaat acattacagt acctgaaaa cagcagttaa 133980
acttctaaat tgcaagaaga ggaaaatgca cacagttgtg tttagaaaat tctcagtcca 134040
gcactgttca taatagcaaa gacattaacc caggtcggat aaataagcga tgacacaggc 134100
aattgcacaa tgatacagac atatatttag tatatgagac atcgatgatg tatcccaaaa 134160
taaacgactt taaagagata aagggctgat gtgtggtggc attcacctcc ctggggatecc 134220
cggacagggtt gcaggctcac tgtgcagcag ggcaggcggg tacctgctgg cagtctctgg 134280
ggcctgatgt ggagcaagcg cagggccata tatcccgagg gacggcacag tcagtgaatt 134340
ccagagagaa gcaactcagc cacactcccc aggcagagcc cgagagggac gccacgcac 134400
agggagggcag agcccagcac ctccgcagcc agcaccacct gcgcacgggc caccaccttg 134460
cagggcacaga ttgggtgctg agaggagggg cagggaacac aggcagggtg agcaccacaga 134520
gaaaactgca gacgcctcac acatccacct cagcctcccc tgacctggac ctactggcc 134580
tgggcctcac ttaacctggg cttcacctga ccttggcctc acctgacttg gacctgcct 134640
gtcccaagct ttacctgacc tgggcctcaa ctacactgaa cgtctcctga cctgggttta 134700
acctgtcctg gaactcacct ggcttggct tccctgacc tggacctcat ctggcctggg 134760
cttcacctgg cctgggcctc acctgacctg gacctcatct ggctggacc tcacctggcc 134820
tggacttcac ctggcctggg cttcacctga cotggacctc acctggcctc gggcctcacc 134880
tgcacctgct ccaggctctg ctggagcctg agtagcactg aggggtgcaga agctcatcca 134940
gggttgggga atgactctag aagtctccca catctgacct ttctgggtgg aggcagctgg 135000
tggccctggg aatataaaaa tctccagaat gatgactctg tgatttggg gcaacttatg 135060
aacccgaaag gacatggcca tgggtgggt agggacatag ggacagatgc cagcctgagg 135120
tggagcctca ggacacaggt gggcacggac actatccaca taagcgaggg atagaccoga 135180
gtgtcccaac agcagacctg agagcgctgg gccacagcc tccctcaga gccctgctgc 135240
ctcctccggg cagccctgga catcccaggt tccccaggc ctggcggtag gtttagaatg 135300
aggtctgtgt cactgtggta ttacgalatt ttgactgggt attataacca cagtgtcaca 135360
gagtccatca aaaacccatg cctggaagct tcccgcaca gccctcccca tgggggcctg 135420
ctgcctcctc aggtcagccc cggacatccc ggggttcccc aggctgggag gtaggtttgg 135480
ggtagaggtc gtgtcactgt ggtattacta tgggtcgggg agttattata accacagtgt 135540
cacagagtc atcaaaaacc catccctggg agcctccgc cacagccctc cctgcagggg 135600
accggtacgt gccatgttag gattttgate gaggagacag caccatgggt atggtggcta 135660
ccacagcagt gcagcctgtg acccaaacc gcagggcagc aggcacgatg gacaggcccg 135720
tgactgacca cgctgggctc cagcctgcca gccctggaga tcatgaaaca gatggccaag 135780
gtcacccctac aggtcatcca gatctggctc cgaggggtct gcategctgc tgccctccca 135840
acgccagtc aaatgggaca gggacggcct cacagcacca tctgtgcca tcaggccagc 135900
gatcccagaa gccctcctc caaggctggg cacatgtgtg gacactgaga gccctcatat 135960
ctgagtaggg gcaccaggag ggaggggctg gccctgtgca ctgtccctgc cctgtggte 136020
cctggcctgc ctggcctga cacctgagcc tctctgggt catttccaag acagaagaca 136080
ttcctgggga cagecggagc tgggcgtgc tcatectgcc cggcgtcct gagtctgct 136140
catttccaga cctcacccgg gaagccaaca gaggactcgc ctcccacatt cagagacaaa 136200
gaaccttcca gaaatccctg cctctctccc cagtggacac cctcttccag gacagtcctc 136260
agtggcatca cagcggcctg agatccccag gacgcagcac cgctgtcaat aggggcccc 136320
aatgcctgga ccagggcctg cgtgggaaag gccctggcc acactcgggc tttttgtgaa 136380
gggcccctct gctgtgtgac tacagtaact accatagtga tgaaccaggt ggcaaaaact 136440
ggctggaaac ccaggggctg tgtgcacgcc tcagcttggg gctctccagg agcacaagag 136500
ccgggcccga ggatttgtgc ccagaccctc agcctctagg gacacctggg tcactcagc 136560
ctgggctggg gccctgcaca ccactctct ccaaataggg gcttcagagg gctctgaggt 136620
gacctcactc atgaccacag gtgacctggc ccttccctgc cagctatacc agaccctgtc 136680

```

ES 2 759 617 T3

ttgacagatg	ccccgattcc	aacagccaat	tccctgggacc	ctgaatagct	gtagacacca	136740
gcttcattcc	agtacctcct	gccaattgcc	tggattccca	tccctggctgg	aatcaagaag	136800
gcagcatccg	ccaggctccc	aacaggcagg	actcccgcac	accctcctct	gagaggccgc	136860
tgtgttccgc	agggccaggc	cctggacagt	tcccctcacc	tgccactaga	gaaacacctg	136920
ccattgtcgt	ccccacctgg	aaaagaccac	tcgtggagcc	cccagcccca	ggtacagctg	136980
tagagacagt	cctcgaggcc	cctaagaagg	agccatgccc	agttctgccc	ggaccctcgg	137040
ccaggccgac	aggagtggac	gctggagctg	ggcccacact	gggccacata	ggagctcacc	137100
agtgagggca	ggagagcaca	tgccggggag	caccagcct	cctgctgacc	agaggcccgt	137160
cccagagccc	aggaggctgc	agaggcctct	ccaggggagac	actgtgcatg	tctgggtacct	137220
aagcagcccc	ccacgtcccc	agtcctgggg	gcccctggct	cagctgtctg	ggccctccct	137280
gctccctggg	aagctcctcc	tgacagcccc	gcctccagtt	ccagggtgtgg	ttattgtcag	137340
gcgatgtcag	actgtgggtg	atatagtggc	tacgattacc	acagtgggtg	cgcctcatagc	137400
gcaaccagg	ccaagtagac	aggcccttgc	tgccgagccc	caggcatcca	cttcacctgc	137460
ttctcctggg	gctctcaagg	ctgctgtctg	tccctgtggc	ctctgtgggg	aggggtccct	137520
cagtgggagg	tctgtgctcc	agggcaggga	tgattgagat	agaaatcaaa	ggctggcagg	137580
gaaaggcagc	ttcccgcct	gagagggtga	ggcagcacca	cggagccacg	gagtcacaga	137640
gccacggagc	ccccattgtg	ggcatttgag	agtgtctgtc	ccccggcagg	cccagccctg	137700
atggggaaag	ctgtcccatc	ccacagcccc	ggtcccacgg	gcagcgggca	cagaagctgc	137760
caggttgtcc	tctatgatcc	tcatccctcc	agcagcatcc	cctccacagt	ggggaaactg	137820
aggcttggag	caccaccccg	ccccctggaa	atgaggctgt	gagcccagac	agtgggcccc	137880
gagcactgtg	agtaccccg	cagtaacctg	ctgcagggat	cagccagaga	tgccaaaccc	137940
tgagtgacca	gcctacagga	ggatccggcc	ccaccacagg	cactcgatta	atgctcaacc	138000
ccctgccttg	gagacctctt	ccagtaccac	cagcagctca	gcttctcagg	gcctcatccc	138060
tgcaagggaag	gtcaagggct	gggcctggca	gaaacacagc	accctcccta	gccctggcta	138120
agacaggggtg	ggcagacggc	tgtggacggg	acatattgct	ggggcatttc	tcaactgtcac	138180
ttctgggttg	tagctctgac	aaaaacgcag	accctgccaa	aatccccact	gcctcccgct	138240
aggggctggc	ctggaatcct	gctgtcctag	gaggctgctg	acctccagga	tggtctcgtc	138300
cccagttcca	gggcgagagc	agatcccagg	caggctgtag	gctgggaggc	cacccttgcc	138360
cttgccgggg	ttgaatgcag	gtgcccgaag	caggaaatgg	catgagcaca	gggatgaccg	138420
ggacatgccc	caccagagtg	cgccccttcc	tgtctctgcac	cctgcacccc	ccaggccagc	138480
ccacgacgtc	caacaactgg	gcctgggtgg	cagccccacc	cagacaggac	agacccagca	138540
cctgaggag	gtcctgccag	ggggagctaa	gagccatgaa	ggagcaagat	atggggcccc	138600
cgatacaggc	acagatgtca	gtcccatcca	ggaccaccca	gcccacaccc	tgagagggaac	138660
gtctgtctcc	agcctctgca	ggtcgggagg	cagctgaccc	ctgacttggg	ccccatttcc	138720
agacaccaga	cagaggcgca	ggccccccag	aaccagggtt	gagggacgcc	ccgtcaggag	138780
cagacaaaac	caagggtgtg	tgagcccagc	aagggaaggc	ccccaaacag	accaggaggt	138840
ttctgaagggt	gtctgtgtca	cagtggggta	tagcagcagc	tggtaccaca	gtgacactca	138900
cccagccaga	aaccccatte	caagtcagcg	gaagcagaga	gagcaggggg	gacacgttta	138960
ggatctgaga	ctgcacctga	caccacggcc	agcagacgtc	tcccctccag	ggcacccccac	139020
cctgtcctgc	atttctgcaa	gatcaggggc	ggcctgaggg	gggtcttagg	gtgaggagat	139080
gggtcccttg	tacaccaagg	aggagttagg	caggtcccga	gcactctccc	cattgaggct	139140
gacctgccca	gagagtctctg	ggcccacccc	acacaccggg	gcggaatgtg	tgacggcctc	139200
ggtctctgtg	ggtgttccgc	tagctggggc	tcacagtgtc	cacccccacac	ctaaaatgag	139260
ccacagcctc	cggagccccc	gcaggagacc	ccgccacaaa	gcccagcccc	caccacaggag	139320
gccccagacc	tcagggcgcc	ccgtcggatt	ccgaacagcc	ccgagtcaca	gcgggtataa	139380
ccggaaccac	cactgtcaga	atagctacgt	caaaaactgt	ccagtggcca	ctgcggaggg	139440
ccccgccaga	gagggcagca	gccactctga	tcccatgtcc	tgccggctcc	catgaccccc	139500
agcacgcgga	gccccacagt	gtccccactg	gatggggagg	caagagctgg	ggattccggc	139560
gggtcggggc	aggggcttga	tgcctcctt	ctgccgtggc	tccagtccc	ctggctggag	139620
ttgacccttc	tgacaagtgt	cctcagagag	acaggcatca	ccggcgccctc	ccaacatcaa	139680
ccccaggcag	cacaggcaca	aacccccat	ccagagccaa	ctccaggagc	agagacaccc	139740
caataacctg	ggggaccccc	accctgatga	cttcccactg	gaattcgccg	tagagtccac	139800
caggacaaa	gacctgtcct	ctgcctctgt	cctcactca	ggacctgtg	ccgggcgagg	139860
ccttggggagc	agacttgggc	ttagggggaca	ccagtgtgac	cccagacctg	accaggacgc	139920
agaccttttc	ttccttctcc	ggggcagcac	agactttggg	gtctggggcca	ggaggaactt	139980
ctggcaggtc	gccaaacaca	gagccacag	gctgaggtgg	ccctggaaaag	acctccagga	140040
ggtggccact	cccttctctc	ccagctggac	cccattgtcct	ccccaaagata	aggggtgcat	140100
ccaaggcagg	tgctccttgg	agccccatcc	agactcctcc	ctggacccca	ctgggcctca	140160

gtcccagctc	tggggatgaa	gccaccacaa	gcacaccagg	cagcccaggc	ccagccaccc	140220
tgcagtgcce	aagcacacac	tctggagcag	agcagggtgc	ctctgggagg	ggctgagctc	140280
cccacccccac	ccccacctgc	acaccccacc	cacccctgcc	cagcggctct	gcaggagggg	140340
cagagcccca	catgggggat	ggacttaggg	tctcactcac	gtggctccca	tcatgagtga	140400
aggggcctca	agcccaggtt	cccacagcag	cgcctgtcgc	aagtggaggc	agaggcccca	140460
gggccaccct	gacctggtcc	ctgaggttcc	tgcagcccag	gctgccctgc	tgtccctggg	140520
aggcctgggc	tccaccagac	cacaggtcca	gggcaccggg	tgcaggagcc	accacacac	140580
agctcacagg	aagaagataa	gctccagacc	cccagggcca	gaacctgcct	tctgtctact	140640
gcttctctgc	ccagacctgg	gcgcctccc	cgtccactt	acacacaggc	caggaagctg	140700
ttcccacaca	gaacaacccc	aaaccaggac	cgcctggcac	tcagggtggc	gccatttctt	140760
tctccatttg	ctcccagcgc	ctctgtcctc	cttggttcct	ccttcggggg	aacagcctgt	140820
gcagctcctc	cctgcagccc	acacccctgg	gagacccaac	cctgcctggg	gcccttccaa	140880
ccctgctgct	cttactgccc	accagaaaa	ctctggggtc	ctgtccctgc	agtccctacc	140940
ctggtctcca	cccagacccc	tgtgtatcac	tccagacacc	cctcccaggc	aaaccttgca	141000
cctgcaggcc	ctgtctcttt	ctgtcgttag	agcctcagtt	tctccccctt	gtgcccacac	141060
cctacctcct	cctgcccaca	actctaactc	ttcttctcct	ggagcccctg	agccatggca	141120
ttgacctctg	cctcccacca	cccacagccc	atgcctcac	cttccctcct	gccactccga	141180
ccccgcccc	tctcaggcca	agccctggta	tttccaggac	aaaggctcac	ccaagtcttt	141240
cccaggcagg	cctgggctct	tgcctcact	tcccggttac	acgggagcct	cctgtgcaca	141300
gaagcaggga	gtcagccct	tccacaggca	gaaggcactg	aaagaaatcg	gcctccagca	141360
ccttgacaca	cgtccgccc	tgtctctcac	tgcctgcacc	tgcagggagg	ctccgcactc	141420
cctctaaaga	caagggatcc	aggcagcagc	atcacggggg	aatgcagggc	tcccagacat	141480
ccagtcctc	tcacaggcct	ctcctgggaa	gagacctgca	gccaccacca	aacagccaca	141540
gaggtctctg	gatagtaact	gagtcaatga	ccgacctgga	gggcaggggga	gcagtgagcc	141600
ggagcccata	ccatagggac	agagaccagc	cgtgacatc	ccgagctcct	caatggtggc	141660
cccataaac	acctaggaaa	cataacacac	ccacagcccc	acctggaaca	gggcagagac	141720
tgttgagccc	ccagcaccag	ccccaaagaa	caccaggcaa	cagtatcaga	gggggctccc	141780
gagaaaagaga	ggaggggaga	tctccttcac	catcaaatgc	ttcccttgac	caaaaacagg	141840
gtccacgcaa	ctcccccagg	acaaaggagg	agccccctat	acagcactgg	gtcagagctc	141900
ctctctgaga	caccttgagt	ttcagacaac	aacccgctgg	aatgcacagt	ctcagcagga	141960
gaacagacca	aagccagcaa	aagggacctc	ggtgacacca	gtagggacag	gaggattttg	142020
tgggggctcg	tgtcaactgt	aggatattgt	agtgggtgga	gctgctactc	ccacagtgc	142080
acagacccat	tcccaaagcc	ctactgcaaa	cacacccact	cctggggctg	aggggctggg	142140
ggagcgtctg	ggaagtaggg	tccaggggtg	tclatcaatg	tccaaaatgc	accagactcc	142200
ccgccaacaa	ccaccccacc	agccagcgag	cagggtaaac	agaaaatgag	aggctctggg	142260
aagcttgac	aggccccaag	gaaagagctt	tggcgggtgt	gcaagagggg	atgcaggcag	142320
agcctgagca	gggccttttg	ctgtttctgc	tttctgtg	agagagttcc	ataaactggt	142380
gttcaagatc	agtggctggg	aatgagccca	ggagggcagt	ctgtgggaag	agcacaggga	142440
aggaggagca	gcccgtatcc	tacactgtca	tctttcaaaa	gtttgccttg	tgaccacact	142500
attgcatcat	gggatgctta	agagctgatg	tagacacagc	taaagagaga	atcagtgaga	142560
tgaatttgca	gcatagatct	gaataaactc	tccagaatgt	ggagcagtag	agaagcaaac	142620
acacagaaag	tgcctgatgc	aaggacaaag	ttcagtgggc	accttcaggc	attgtgctg	142680
ggcacagaca	ctctgaaaag	ccttggcagg	atctccctgc	gacaaagcag	aaccttcagg	142740
caatgccagc	cccagagccc	tccctgagag	cgtcatgggg	aaagatgtgc	agaacagctg	142800
attatcatag	actcaaaactg	agaacagagc	aaacgtccat	ctgaagaaca	gtcaaataag	142860
caatggtagg	ttcatgcaat	gcaaaccag	acagccaggg	gacaacagta	gagggtctaca	142920
ggcggctttg	cgggttgagtt	catgacaatg	ctgagtaatt	ggagtaacag	aggaaaagccc	142980
aaaaaatact	tttaattgtga	tttcttctaa	ataaaattta	caccaggcaa	aatgaactgt	143040
cttcttaagg	gataaacttt	cccctggaaa	aactacaagg	aaaattaaga	aaacgatgat	143100
cacataaaca	cagtttgtgt	tacttctact	ggggaaggaa	gagggtatga	gctgagacac	143160
acagagtccg	caagtctcca	agcaagcaca	gaacgaatac	attacagtag	cttgaataca	143220
gcagttaaac	ttctaaatcg	caagaacagg	aaaatgcaca	cagctgtgtt	tagaaaattc	143280
tcagtccagc	actattcata	atagcaaaag	cattaaacca	ggttgataaa	ataaatgatg	143340
acacaggcaa	ttgcacaatg	atcacagacat	acatttagta	catgagacat	cgatgatgta	143400
tccccaaaga	aatgacttta	aagagaaaag	gcctgatgtg	tgggtggcact	cacctccctg	143460
ggatccccgg	acaggttgca	ggcacactgt	gtggcagggc	aggctggtac	atgctggcag	143520
ctcctggggc	ctgatgtgga	gcaagcgcag	ggctgtatac	ccccagggat	ggcacagtca	143580
gtgaattcca	gagagaagca	gctcagccac	actgcccagg	cagagcccga	gagggacgcc	143640

cacgtacagg gaggcagagc ccagctcctc cacagccacc accacctgtg caggggccac 143700
caccttgacg gcacagagtg ggtgctgaga ggaggggacg ggacaccagg cagggtgagc 143760
accagagaa aactgcagaa gcctcacaca tccacctcag cctccctga cctggacctc 143820
acctggtctg gacctcacct ggctggggcc tcacctgacc tggacctcac ctggcctggg 143880
cttcacctga cctggacctc acctggcctc oggcctcacc tgcacctgct ccaggctctg 143940
ctggaacctg agtagcactg aggttgacga agctcatcca gggttgggga atgactctgg 144000
aactctccca catctgacct ttctgggtgg aggcactctg tggccctggg aatataaaaa 144060
gccccagaat ggtgacctg gattttgggg gcaatttatg aaccgaaag gacatggcca 144120
tgggggtggg agggacatag ggacagatgc cagcctgagg tggagcctca ggacacagtt 144180
ggacgoggac actatccaca taagcgaggg acagaccga gtgttcctgc agtagacctg 144240
agagcgctgg gccacagcc tccctcggt gcctgctgc ctctcaggt cagccctgga 144300
catcccggtt tccccaggc cagatggtag gtttgaagtg aggtctgtgt cactgtggta 144360
ttatgattac gtttggggga gttatcgta taccacagc atcacacggt ccatcagaaa 144420
cccatgccac agcctcccc gcaggggacc gccgctgccc atgttacgat tttgatcgag 144480
gacacagcgc catgggtatg gtggtacca cagcagtgc gcccatgacc caaacacaca 144540
gggcagcagg cacaatggac aggcctgtga gtgacctgc tgggctccag cccgccaggc 144600
ccggagacca tgaaacagat ggccaaggtc accccacagt tcagccagac atggctccgt 144660
gggtctgca tgcctgctgc cctctaacc cagcccagat ggggacaagg ccaacccac 144720
attaccatct cctgctgtcc acccagtggt ccagaaagcc cctccctcat ggctgagcca 144780
catgtgtgaa cctgagagc accccatgct agagtgggg cagcagaagg gcggggctgg 144840
cctgtgcac tgtccctgca cccatggctc ctgcctgcc tggccctgac aactgagcct 144900
cttctgagtc atttctaaga tagaagacat tccccgggac agccggagct gggcgtcgt 144960
catcccgccc ggccgtcctg agtccgtctt gtttcagac ctaccaggg aagccaacag 145020
aggactcacc tcacacagtc agagacaaag aaccttcag aaatccctgt ctactcccc 145080
agtgggcacc ttcttccagg acattcctcg gtgcacac agcaggcacc cacatctgga 145140
tcaggacggc cccagaaaca caagatggcc catggggaca gcccacaaac ccaggccttc 145200
ccagacccct aaaaggcgtc ccacccctg cactgcccc agggctaaaa atccaggagg 145260
cttgactccc gcataccctc cagccagaca tcacctcagc cccctcctgg aggggacagg 145320
agcccgagg ggtgagtcag acccacctgc cctcgatggc aggcggggaa gattcagaaa 145380
ggcctgagat cccagggac cagcaccact gtcgaatggg gccccagacg cctggaccag 145440
ggcgtgcgtg gaaaaggccg ctgggcacac tcaggggctt ttgtgaagg cccctcctac 145500
tgtgtgacta cggtgactac cacagtgatg aaactagcag caaaaactgg ccggacaccc 145560
agggaccatg cacacttctc agcttgaggc tctccaggac cagaagagtc aggtctgagg 145620
gtttgtagcc agaccctcg cctctaggga caccctggcc atcacagcg atgggctgg 145680
gccccacatg ccatctgtc caaacagggg ctccagaggg ctctgaggtg acttactca 145740
tgaccacagg tgccctggcc ccttccccgc cagctacacc gaacctgtc ccaacagctg 145800
ccccagttcc aacagccaat tctgggggccc cagaattgct gtagacacca gcctcggtcc 145860
agcacctcct gccattgccc tggattcaca tctggctgg aatcaaggag gcagcatccg 145920
ccaggctccc aacaggcagg actcccgcc accctcctct gagaggccgc tgtgttccgc 145980
agggccagg cctggacagt tccccccacc tggcctaga gaaacacct ccattgtcgt 146040
ccccacctg aaaaggccc tctgggagcc cccagccca ggtacagctg tagagagact 146100
ccccgaggga tctaagaagg agccatggcc agttctgccc ggacctcgg ccaggccgac 146160
aggagtggac actggagctg ggccacact gggccacata ggagctcacc agtgagggca 146220
ggagagcaca tgccggggag caccagcct cctgctgacc agaggcccg cccagagccc 146280
aggaggctgc agaggcctc ccagggggac actgtgcatg tctggctccc gaggagcccc 146340
ccacgtcccc agtccctggg gccctgggca cagctgtctg gacctccc gtccctggg 146400
aagctcctcc tgacagcccc gctccagtt ccagggtgtg ttattgtcag ggggtgtcag 146460
actgtgggtg atacagctat ggttaccaca gtgggtgctg ccatagcagc aaccaggcca 146520
agtagacagg cccctgctgt gcagccccag gctccactt cactgcttc tctgggggt 146580
ctcaaggtea ctgttgtctg tactctgccc tctgtgggga ggttccctc agtgggaggt 146640
ctgttctcaa catccaggg cctcatgtct gacgggaagg ccaatggatg ggcaacctca 146700
catgcgcgg ctaagatagg gtgggcagcc tggcggggga cagtacatac tgctggggtg 146760
tctgtcactg tgccatagg ggcaactggc cccaaacaac gcagtccctg ccaaaatccc 146820
cacagcctcc cctgctaggg gctggcctga tctcctgcag tctaggagg ctgctgacct 146880
ccagaatgtc tccgtcccca gttccagggc gagagcagat ccaggcccg ctgcagactg 146940
ggaggccacc cctcctccc cagggttcac tggaggtgac caaggtagga aatggcctta 147000
acacagggat gactgcgcca tcccccaaca gagtcagccc cctcctgtc tgtacccgc 147060
acccccagg ccagtcacag aaaaccaggg cccacatca gagtactgc ctggcccggc 147120

cctggggcgg	accctcagc	ccccaccctg	tctagaggac	ttggggggac	aggacacagg	147180
ccctctcctt	atgggtcccc	cacctgcctc	cggccggggac	ccttgggggtg	tggacagaaa	147240
ggacacctgc	ctaattggcc	cccaggaacc	cagaacttct	ctccagggac	cccagcccga	147300
gcacccccctt	accaggacc	cagccctgcc	cctcctcccc	tctgctctcc	tctcatcacc	147360
ccatgggaat	cgggtatccc	caggaagcca	tcaggaaggg	ctgaaggagg	aagcggggcc	147420
gtgcaccacc	gggcaggagg	ctcgtcttcc	gtgaaccacg	ggaagtgcc	gcctcctaga	147480
gggtatggtc	cacctgcct	ggggctcccc	ccgtggcagg	ctgccccgaa	ggaccaggga	147540
cgggtggggg	gagggctcag	ggcctgcgg	gtgctcctcc	atcttcgggtg	agcctcccc	147600
ttcacccacc	gtccccccca	cctcctctcc	accctggctg	cacgtcttcc	acaccatcct	147660
gagtccctacc	tacaccagag	ccagcaaagc	cagtgcagac	aaaggctggg	gtgcaggggg	147720
gctgccaggg	cagcttcggg	gaggggaagg	tggagggagg	ggaggtcagt	gaagaggccc	147780
ccttccccctg	ggtccaggat	cctcctctgg	gacccccgga	tcccatcccc	tccgtgctct	147840
gggagagaaa	gcaggatggg	agaatctgtg	cgggaccctc	tcacagtgg	atatccccac	147900
agcggctcag	gccagaccca	aaagccctcc	cgtgagccct	ccactgcagt	cctgggcctg	147960
ggtagcagcc	cctccacag	aggacagacc	cagcaccccg	aagaagtcc	gccaggggga	148020
gctcagagcc	atgaaagagc	aggatatggg	gtccccgata	caggcacaga	cctcagctcc	148080
atccaggccc	accgggaccc	accatgggag	gaacacctgt	ctccgggttg	tgaggtagct	148140
ggcctctgtc	tccgacccca	ctccagacac	cagacagagg	ggcaggcccc	ccaaaaccag	148200
ggttgaggga	tgatccgtca	aggcagacaa	gaccaagggg	cactgacccc	agcaagggaa	148260
ggctcccaaa	cagacgagga	ggtttctgaa	gctgtctgta	tcacagtggg	gtatagcagt	148320
ggctggtacc	acagtgcac	tcgccaggcc	agaaaccccc	tcccaagtca	gcggaagcag	148380
agagagcagg	gaggacacgt	ttaggatctg	aggccgcacc	tgacaccacg	ggcagcacag	148440
gtctccccctc	cagggcaccc	tccaccgtcc	tcgctttctt	caagaatagg	ggcggcctga	148500
gggggtccag	ggccaggcga	taggtccctc	tgacccccaa	gaggagccag	gcagcccccg	148560
agcaccgtcc	ccattgaggg	tgacctgccc	agacgggcct	gggccccacc	cacacaccgg	148620
ggcggaatgt	gtgcaggccc	cagtctctgt	gggtgttccg	ctagctgggg	ccccagtgcc	148680
tcaccccaca	cctaaagcga	gccccagcct	ccagagcccc	ctaagcatte	cccgcccagc	148740
agcccagccc	ctgccccccac	ccaggaggcc	ccagagctca	gggcgcctgg	tccgattctg	148800
aacagccccg	agtcacagtg	ggtataactg	gaacgaccac	cgtgagaaaa	actgtgtcca	148860
aaactgactc	ctggcagcag	tccgaggccc	cgccagagag	gggagcagcc	ggcctgaacc	148920
catgtcctgc	cgggttcccat	gacccccagc	acccagagcc	ccacggtgtc	cccgttggtat	148980
aatgaggaca	agggctgggg	gctccggtgg	tttgccggcag	ggacttgatc	acatccttct	149040
gctgtggccc	cattgcctct	ggctggagtt	gaccttctctg	acaagtgtcc	tcagaaagac	149100
agggatcacc	ggcacctccc	aatatcaacc	ccaggcagca	cagacacaaa	ccccacatcc	149160
agagccaact	ccaggagcag	agacacccca	acactctggg	ggaccccaac	cgtgataact	149220
ccccactgga	atccgcccc	gagtctacca	ggaccaaagg	ccctgcctctg	tctctgtccc	149280
tcactcaggg	cctcctgcag	ggcgagcgt	tgggagcaga	ctcggcttta	ggggacacca	149340
ctgtgggccc	caactttgat	gaggccactg	acccttccct	cctttcctgg	ggcagcacag	149400
actttgggggt	ctgggcaggg	aagaactact	ggctggtggc	caatcacaga	gccccaggcc	149460
cgaggtggcc	ccaagaaggc	cctcaggagg	tggccactcc	acttccctcc	agctggaccc	149520
caggtcctcc	ccaagatagg	ggtgccatcc	aaggcaggtc	ctccatggag	cccccttcag	149580
actcctcccg	ggaccccact	ggacctcagt	cctgctctctg	ggaatgcagc	caccacaagc	149640
acaccaggaa	gcccaggccc	agccaccctg	cagtgggcaa	gcccacactc	tggagcagag	149700
cagggtgcgt	ctgggagggg	ctaacctccc	cacccccccac	ccccatctg	cacacagcca	149760
cctaccactg	cccagaccct	ctgcaggagg	gccaagccac	catgggggtat	ggacttaggg	149820
tctcactcac	gtgcctcccc	tctggggaga	aggggcctca	tgcccagatc	cctgcagcac	149880
tagacacagc	tggaggcagt	ggccccaggg	ccacctgac	ctggcatcta	aggtgctcc	149940
agcccagaca	gcactgccgt	tcttgggaag	cctgggctcc	accagaccac	aggtccaggg	150000
cacagcccac	aggagccacc	cacacacagc	tcacaggaag	aagataagct	ccagacccca	150060
ggcggggacc	tgccttccctg	ccaccactta	cacacaggcc	agggagctgt	tcccacacag	150120
atcaacccca	aaccgggact	gcctggcact	agggtcactg	ccatttccct	ctccattccc	150180
tcccagtgcc	tctgtgctcc	ctccttctgg	ggaacacccct	gtgcagcccc	tccctgcage	150240
ccacacgtcg	gggagacccc	accctgcctc	gggccttttc	tacctgctgc	acttgccgcc	150300
cacccaaaca	accctgggta	cgtgaccctg	cagctctcac	cctgatctgc	aaccagaccc	150360
ctgtccctcc	ctctaaacac	ccctcccagg	ccaactctgc	acctgcaggc	cctccgctct	150420
tctgccacaa	gagcctcagg	ttttcctacc	tgtgcccaac	ccctaaccac	tctgcccac	150480
aacttgagtt	cttctctctc	tggagccctt	gagccatggc	actgacccta	cactcccacc	150540
cacacactgc	ccatgccatc	accttccctc	tggacactct	gaccccgctc	ccctccctct	150600

cagacccggc	cctggtat	ccaggacaaa	ggctcacc	agtcttcccc	atgcaggccc	150660
ttgccttcac	tgcttggtta	caegggagcc	tcctgtgcgc	agaagcaggg	agctcagctc	150720
ttccacaggc	agaaggcact	gaaagaaate	agcctccagt	gccttgacac	acgtccgcct	150780
gtgtctctca	ctgcctgcac	ctgcagggag	gctccgcact	ccctctaaag	atgagggatc	150840
caggcagcaa	catcacggga	gaatgcaggg	ctcccagaca	gcccagccct	ctcgagggcc	150900
tctcctggga	agagacctgc	agccaccact	gaacagccac	ggaggtcgct	ggatagtaac	150960
cgagtcagtg	accgacctgg	agggcagggg	agcagtgaac	cggagcccat	accatagggg	151020
cagagaccag	ccgctaacat	cccagagcccc	tcactggcgg	ccccagaaca	ccccgtggaa	151080
agagaacaga	cccacagtcc	cacctggaac	agggcagaca	ctgctgagcc	cccagcacca	151140
gccccaaagaa	acactaggca	acagcatcag	agggggctcc	tgagaaagag	aggaggggag	151200
gtctccttca	ccatcaaatg	cttcccttga	ccaaaaacag	ggtccacgca	actccccag	151260
gacaaaggag	gagccccctg	tacagcactg	ggctcagagt	cctctctgag	acaggctcag	151320
tttcagacaa	caacccgctg	gaatgcacag	tctcagcagg	agagccaggc	cagagccagc	151380
aagaggagac	tcggtgacac	cagtctcctg	tagggacagg	aggattttgt	gggggttcgt	151440
gtcactgtga	gcataattgtg	gtggtgactg	ctattcccac	agtgcacaaa	ccccattcct	151500
aaagccctac	tgcaaacgca	cccactcctg	ggactgaggg	gctggggggag	cgtctgggaa	151560
gtatggccta	ggggtgtcca	tcaatgcccc	aatgcacca	gactctcccc	aagacatcac	151620
cccaccagcc	agtgagcaga	gtaaacagaa	aatgagaagc	agctgggaag	cttgacaggg	151680
ccccaaggaa	agagcttttg	caggtgtgca	agaggggatg	tgggcagagc	ctcagcaggg	151740
ccttttgctg	ttctgtcttt	cctgtgcaga	gagttccata	aactgggtatt	caagatcaat	151800
ggctgggagt	gagcccagga	ggacagtgtg	ggaagagcac	aggggaaggag	gagcagccgc	151860
tatcctacac	tgtcatcttt	tgaaagtttg	ccctgtgccc	acaatgctgc	atcatgggat	151920
gcttaacagc	tgatgtagac	acagctaaag	agagaatcag	tgaaatgcat	ttgcagcaca	151980
gatctgaata	aatcctccag	aatgtggagc	agcacagaag	caagcacaca	gaaagtgcct	152040
gatgccaaag	caaagtccag	tgggcacctt	caggcattgc	tgctgggcac	agacactctg	152100
aaaagcactg	gcaggaactg	cctgtgacaa	agcgaacccc	tcaggcaatg	cagcccttag	152160
agcccttcc	gagaacctca	tgggcaaaga	tgtgcagaac	agctgtttgt	catagcccca	152220
aactatgggg	ctggacaaag	caaacgtcca	tctgaaggag	aacagacaaa	taaacgatgg	152280
caggttcctg	aaatgcaaac	taggacagcc	agaggacaac	agtagagagc	tacaggcggc	152340
tttgcggttg	agttcatgac	aatgctgagt	aattggagta	acagaggaaa	gccccaaaaa	152400
tacttttaat	gtgattttct	ctaaataaaa	tttacacccg	gcaaaatgaa	ctatcttctt	152460
aaggggataaa	ctttccctctg	gaaaaactat	aaggaaaatc	aagaaaacga	tgatcacata	152520
aacacagtgg	tggttacttc	tactggggaa	ggaagagggg	atgagctgag	acacacagag	152580
tcggcaagtc	tcctaacaag	aacagaacaa	atacattaca	gtaccttgaa	aacagcagtt	152640
aaactttctaa	atcgcaagaa	gaggaaaatg	cacacacctg	tgttttagaaa	attctcagtc	152700
cagcactgtt	cataatagca	aagacattaa	ccaggtttgg	ataaataagc	attgcacacag	152760
gcaattgcac	aatgatacag	acatacatte	agtatatgag	acatcgatga	tgtatcccca	152820
aagaaatgac	tttaaagaga	aaaggcctga	tgtgtgggtg	caatcacctc	cctgggcctc	152880
cccggacagg	ctgcaggctc	actgtgtggc	agggcaggca	ggcacctgct	ggcagctcct	152940
ggggcctgat	gtggagcagg	cacagagctg	tatatcccca	aggaagggtac	agtcagtga	153000
ttccagagag	aagcaactca	gccacactcc	ctggccagaa	cccaagatgc	acacccatgc	153060
acagggaggc	agagcccagc	acctccgcag	ccaccaccac	ctgcgcacgg	gccaccacct	153120
tgagggcaca	gagtggtg	tgagaggagg	ggcagggaca	ccaggcaggg	tgagcaccca	153180
gagaaaaactg	cagaagcctc	acacatccac	ctcagcctcc	cctgacctgg	acctcacctg	153240
gcttgggcct	acctgacct	ggacctcacc	tggcctgggc	ttcacctggc	ctgggcttca	153300
cctgacctgg	acctcactg	gctcgggc	tcacctgggc	tgggcttcac	ctggccttgc	153360
cttcacctga	cctggacctc	acctggcctg	ggcctcacct	gacctggacc	tcacctggcc	153420
tgggcttcac	ctggcctggg	cttcacctgg	cctgggcttc	acctgacctg	gacctcacct	153480
ggcctgggct	tcacctgacc	tggacctcac	ctggcctcgg	gcctcacctg	cacctgctcc	153540
aggtcttgct	ggagcctgag	tagcactgag	gctgtagggg	ctcatccagg	gttgggggat	153600
gactctgcaa	ctctcccaca	tctgaccttt	ctgggtggag	gcacctgggtg	gcccagggaa	153660
tataaaaagc	cccagaatga	tgctgtgtgt	atttgggggg	aatttatgaa	cccgaaggga	153720
catggccatg	gggtgggtag	ggacagtagg	gacagatgtc	agcctgaggt	gaagcctcag	153780
gacacaggtg	ggcatggaca	gtgtccacct	aagcgagggg	cagacccgag	tgteccctgca	153840
gtagacctga	gagcgctggg	cccacagcct	cccctcgggg	ccctgctgcc	tcctcaggtc	153900
agccctggag	atccccgggt	tccccaggcc	tggcggttag	tttgaagtga	ggtctgtgtc	153960
actgtggtat	tactatgata	gtagtggtta	ttactaccac	agtgtcacag	agtcctatca	154020
aaactcatgc	ctgggagcct	cccaccacag	ccctccctgc	gggggaccgc	tgcatgccgt	154080

ES 2 759 617 T3

gttaggattt	tgatcgagga	cacggcgcca	tgggtatggt	ggctaccaca	gcagtgcage	154140
ccatgaccca	aacacacggg	gcagcagaaa	caatggacag	gcccacaagt	gaccatgatg	154200
ggctccagcc	caccagcccc	agagaccatg	aaacagatgg	ccaaggtcac	cctacaggte	154260
atccagatct	ggctccaagg	ggtctgcate	gctgctgccc	tcccaacgcc	aaaccagatg	154320
gagacagggc	cgccccata	gcaccatctg	ctgcccgtca	cccagcagtc	ccggaagccc	154380
ctccctgaac	gctggggccac	gtgtgtgaac	ctgcgagcc	ccccatgtca	gagtaggggc	154440
agcaggaggg	cggggctggc	cctgtgcaat	gtcaactgcc	ctgtggtccc	tggcctgcct	154500
ggccctgaca	cctgagcctc	tccctgggtca	tttccaagac	attcccaggg	acagccggag	154560
ctgggagtcg	ctcactcctg	ctggctgtcc	tgagtccctg	tcatttccag	acctcaccag	154620
ggaagccaac	agaggactca	cctcacacag	tcagagacaa	cgaaccttcc	agaaatccct	154680
gtttctctcc	ccagtgcagc	aaacctctct	ccagggtttc	tcttctctcc	cacctctctc	154740
caggacagtc	ctcagcagca	tcacagcggg	aacgcacatc	tggatcagga	cgccccccag	154800
aacacgggat	ggcccatggg	gacagcccag	cccttcccag	acccctaaaa	ggtatcccca	154860
ccttgccact	gccccagggc	tcaaaactca	ggaggcctga	ctcctgcaca	ccctcctgcc	154920
agatatcacc	tcagccccct	cctggagggg	acaggagccc	gggagggtga	gtcagaccca	154980
cctgcccctca	atggcaggcg	gggaagattc	agaaaggcct	gagatcccca	ggacgcagca	155040
ccactgtcaa	tgggggcccc	agacgcctgg	accagggcct	gtgtgggaaa	ggcctctggc	155100
cacactcagg	ggctttttgt	gaagggccct	cctgctgtgt	gactacggtg	gtaactccca	155160
cagtgatgaa	accagcagca	aaaactgacc	ggactcgcag	ggtttatgca	cacttctcgg	155220
ctcggagctc	tccaggagca	caagagccag	gcccaggggg	ttgtgcccag	acctctggcc	155280
tctagggaca	ccccggccat	cttagccgat	gggctgatgc	cctgcacacc	gtgtgctgcc	155340
aaacaggggc	ttcagagggc	tctgaggtga	cttcaactcat	gaccacaggt	gccctgggtcc	155400
cttcaactgcc	agctgcacca	gacctgttcc	cgagagatgc	ccagttcca	aaagccaatt	155460
cctggggccg	ggaattactg	tagacaccag	cctcattcca	gtacctcctg	ccaattgcct	155520
ggattcccat	cctggctgga	atcaagaggg	cagcatccgc	caggctccca	acaggcagga	155580
ctcccacaca	ccctcctctg	agaggccgct	gtgttccgca	gggcccaggcc	gcagacagtt	155640
ccctcacct	gcccattgtg	aaacacctgc	cattgtcgtc	cccacctggc	aaagaccact	155700
tgtggagccc	ccagccccag	gtacagctgt	agagagagtc	ctcaggcccc	ctaagaagga	155760
gccatgcccc	gttctgcctg	gacctctggc	caggccgaca	ggagtggacg	ctggagctgg	155820
gcccacactg	ggccacatag	gagctcacca	gtgagggcag	gagagcacat	gccccgggagc	155880
accagaccct	ctgctgacca	gagaccctgc	ccagagccca	ggaggctgca	gaggcctctc	155940
cagggggaca	cagtgcattg	ctggctccctg	agcagccccc	aggctctcta	gcaactggggg	156000
ccctggcac	agctgtcttg	acctctccctg	tccctgggga	agctcctcct	gacagccccc	156060
cctccagttc	cagggtgtgt	tattgtcagg	gggtgccagg	ccgtggtaga	gatggctaca	156120
attaccacag	tgggtgccgc	catagcagca	accaggccaa	gtagacagac	ccctgccacg	156180
cagccccagg	ccctcagctc	acctgcttct	cctgggctcc	tcaaggctgc	tgtctgcctc	156240
ctggccctct	gtggggaggg	tccctcagct	gggaggtctg	tgtctcaggg	cagggatgac	156300
tgagatagaa	atcaaaggct	ggcagggaaa	ggcagcttcc	cgccctgaga	ggtgcaggca	156360
gcaccacaga	gccatggagt	cacagagcca	cggagccccc	agtgtgggcg	tgtgaggggtg	156420
ctgggctccc	ggcaggccca	gccctgatgg	ggaagcctgc	ccgtccccc	agcccagggtc	156480
cccaggggca	gcaggcacag	aagctgccaa	gctgtgctct	acgatcctca	tccctccagc	156540
agcatccact	ccacagtggg	gaaactgagc	cttgaggaaac	caccagccc	cctggaaaca	156600
aggcgggggag	cccagacagt	gggcccagag	cactgtgtgt	atcctggcac	taggtgcagg	156660
gaccaccccg	agatcccat	cactgagtgg	ccagcctgca	gaaggaccca	acccaacca	156720
ggcggcttga	ttaagctcca	tccctctgct	ctgggaacct	cttcccagcg	ccaccaacag	156780
ctcgcttccc	caggccctca	tccctccagc	gtaggccaaa	ggctgggcct	gccaggggca	156840
cagtacccct	ccttgccctg	gctaagacag	ggtgggcaga	cggctgcaga	taggacatat	156900
tgtgggggca	tcttgctctg	tgactactgg	gtactggctc	tcaacgcaga	ccctacaaa	156960
atccccactg	cctccctctg	taggggctgg	cctggctctc	tctgctgtgc	ctaggaggct	157020
gctgaacctc	aggatggctt	ctgtccccag	ttctaggggc	agagcagatc	ccaggcaggc	157080
tgtaggctgg	gaggccaccc	ctgtccttgc	cgagggttcag	tgcaggcacc	caggacagga	157140
aatggcctga	acacagggat	gactgtgcca	tgcctacct	aagtccgccc	ctttctactc	157200
tgcaaccccc	actccccagg	tcagcccatg	acgaccaaca	acccaacacc	agagtcactg	157260
cctggccctg	ccctggggag	gacccctcag	ccccaccct	gtctagagga	gttgggggga	157320
caggacacag	gctctctcct	tatgggtccc	ccacctggct	cctgccggga	cccttggggg	157380
gtggacagaa	aggacgctg	cctaattggc	ccccaggaac	ccagaacttc	tctccaggga	157440
ccccagcccg	agcaccctct	taccagggac	ccagccctgc	ccctcctccc	ctctgctctc	157500
ctctcatcac	tccatgggaa	tccagaatcc	ccaggaagcc	atcaggaagg	gctgaaggag	157560

gaagcggggc	cgctgcacca	cggggcagga	ggctccgtct	tcgtgaacce	aggggaagtgc	157620
cagcctccta	gagggatatg	tcacacctgc	ctggggctcc	caccgtggca	ggctgcgggg	157680
aaggaccagg	gacggtgtgg	gggagggctc	agggccctgc	aggtgctcca	tcttgatga	157740
gcccattcct	ctcaccacc	gacccgcca	cctcctctcc	accctggcca	cacgtcgtcc	157800
acaccatcct	gagtcacc	tacaccagag	ccagcagagc	cagtgcagac	agaggctggg	157860
gtgcaggggg	gccgccaggg	cagctttggg	gagggaggaa	tggagggaagg	ggaggctcagt	157920
gaagaggccc	ccctcccttg	ggtctaggat	ccacctttgg	gacccccgga	tcccatcccc	157980
tccaggctct	gggaggagaa	gcaggatggg	agattctgtg	caggaccctc	tcacagtggg	158040
atacctccac	agcggctcag	gccagataca	aaagccctcc	agtgcgcctc	ccactgcagt	158100
gcaggggcctg	ggggcagccc	ctcccacaga	ggacagaccc	agcaccgccg	agaagtcctg	158160
ccagggggag	ctcagagcca	tgaaggagca	agatatgggg	accccaatac	tggcacagac	158220
ctcagctcca	tcaggcccca	ccaggaccca	ccatgggtgg	aacacctgtc	tccggccctc	158280
gctggctgtg	aggcagctgg	cctctgtctc	ggacccccat	tccagacacc	agacagaggg	158340
acaggccccc	cagaaccagt	gttgaggggc	acccctgtcc	agggcagcca	agtccaagag	158400
gcgcgctgag	cccagcaagg	gaaggccccc	aaacaaacca	ggaggtttct	gaagctgtct	158460
gtgtcacagt	gggtatagc	agcggctacc	acaatgacac	tgggcaggac	agaaacccca	158520
tcccaagtca	gccgaaggca	gagagagcag	gcaggacaca	tttaggatct	gaggccacac	158580
ctgacactca	agccaacaga	tgtctccctc	ccaggcgccc	ctgcctgtt	cagtgttcc	158640
gagaaaacag	gggcagcctg	aggggatcca	gggccaggag	atgggtcccc	tctaccccca	158700
ggaggagcca	ggcgggaatc	ccagccccc	ccccattgag	gccatcctgc	ccagaggggc	158760
ccggaccacc	cccacacacc	caggcagaat	gtgtgcaggc	ctcaggctct	gtgggtgccc	158820
ctagctgggg	ctgccagctc	tcaccccaca	cctaagggtga	gccacagccg	ccagagcctc	158880
cacaggagac	ccaccccagc	agcccagccc	ctacccagga	ggccccagag	ctcaggggcg	158940
ctgggtggat	tctgaacagc	cccaggtcac	ggtgggtata	gtgggagcta	ctaccactgt	159000
gagaaaagct	atgtccaaaa	ctgtctcccg	gccactgctg	gaggcccagc	cagagaaggg	159060
accagccgcc	cgaacatacg	accttcccag	acctcatgac	ccccagcact	tggagctcca	159120
cagtgtcccc	attggatggt	gaggatgggg	gccggggcca	tctgcacctc	ccaacatcac	159180
ccccaggcag	cacaggcaca	aacccccaat	ccagagccga	caccaggaac	acagacaccc	159240
caataccctg	ggggacccctg	gcccctggtga	cttcccactg	ggatccaccc	ccgtgtccac	159300
ctggatcaaa	gaccccaccg	ctgtctctgt	ccctcactca	gggcctgctg	agggggcggt	159360
gctttggagc	agactcaggt	ttagggggcca	ccattgtggg	gcccacccctc	gaccaggaca	159420
cagatttttc	tttctgccc	tggggcaaca	cagactttgg	ggtctgtgca	gggaggacct	159480
tctggaaaagt	caccaagcac	agagccctga	ctgaggttgt	ctcaggaaga	ccccaggag	159540
ggggcttgtg	ccccttccctc	tcattgtggac	cccatgcccc	ccaagatagg	ggcatcatgc	159600
agggcaggctc	ctccatgcag	ccaccactag	gcaactccct	ggcgccgggtc	cccactgcgc	159660
ctccatcccg	gctctgggga	tgcagccacc	atggccacac	caggcagccc	gggtccagca	159720
accctgcagt	gcccagccc	ttggcaggat	tcccagaggc	tggagcccac	ccctcctcat	159780
ccccccacac	ctgcacacac	acacctaccc	cctgcccagt	ccccctccag	gagggttggg	159840
gccgcccata	gggtggggggc	tccaggtctc	actcactcgc	ttcccttcc	gggcaaagga	159900
gctctgtgcc	ccggctcccc	ctgacggcgc	tgggcacagg	tgtgggtact	gggccccagg	159960
gctcctccag	ccccagctgc	cctgctctcc	ctgggaggcc	tgggcaccac	cagaccacca	160020
gtccagggca	cagccccagg	gagccgcccc	ctgccagctc	acagggaaga	gataagcttc	160080
agaccctcag	ggccggggagc	tgccttccctg	ccacccttc	ctgcccacga	cctccatgcc	160140
ctcccccaac	cacttacaca	caagccaggg	agctgtttcc	acacagtcca	accccaaac	160200
aggacggcct	ggcactcggg	tcactgccat	ttctgtctgc	attcgtctcc	agcgccctg	160260
tgttccctcc	ctcctccctc	cttcccttct	tcctgcattg	ggttcatgcc	gcagagtgc	160320
aggtgcagg	cagccctgag	cttggggctc	cctcctcact	gaaggcagcc	tcagggtgcc	160380
caggggcagg	cagggtgggg	gtgaggcttc	cagctccaac	cgctccacta	gccgagacta	160440
aggaagttag	aggcagccag	aaatccagac	cattccatag	caaattggatt	tcattaaagt	160500
taccagactt	cagtgtaaat	aacatgagcc	ccatgcacaa	caatccctta	tgaaggggaa	160560
gtcagtgtcg	cctcgatttt	cttgaaaaac	acaaaaactt	atcaatgcct	gtaaaagtct	160620
gttggaaga	aaatatgatt	caagaatggt	atgcccaaca	aaagctggcat	attttctacc	160680
cggacaacact	cagggaatgt	ggctccctga	gtgcttctct	cactgcgtaa	atcctactgc	160740
gtgttttaagc	atattcataa	atgtgtatgt	ctatttttat	gtgtaagatg	gttcattttt	160800
attttattta	ttcaatatgt	acaataaaga	atattgacaa	ataggctgga	catggtggct	160860
ccacctgta	atcccagccc	tttgggaggc	cgaggcgggc	agatcacctg	aggtctggag	160920
ttcgagacca	gcctggccaa	catgatgaaa	acccatctct	actaaaaata	caaagattag	160980
ccaggcatgg	tgggtcatgc	ctgtaatccc	agccactcag	gaggctgaga	caggagaaat	161040

ES 2 759 617 T3

gcgtgaaccc ggaaggcgga ggttgacgtg agccgagatc acaccactgc actccagcct 161100
 ggcgacagag caagattcca tctcaaaaaa aaaaaaagac aaagaaattt gtttttttga 161160
 ataaagacaa atttcatcac acgaagataa agatgcaaag ctccagacag gaaggcacgg 161220
 acagcacagt gaagcccggg gggggcgctg gggggccagg ggcatggcgg ggttgccagc 161280
 gtctctcggt tctaccatg gccactccag cctgtgttct cagcaggatg gctgtgcaat 161340
 gctaggagcg tgttcgaagc tctagggcaa cacttggaag tgaggctgag gagcagagcc 161400
 cagaggcccc tggagctgat gaaaagaaag ctggagaaag tgtttgctgc ctcccaacat 161460
 ggtaagaaaa gatagaaaga gagagcacac ggcaaaaggga gcttgctgag ggactcttta 161520
 caatggcttg cacagagctc agggggtctg ggaggctagg gccctgcgca gggcagtcac 161580
 cccagcctgc tgaccaaggt ttgctgcagg cagctctggg ggtggttgag gcgcgggtccc 161640
 tggagccacc cctcaaggga acgaggcagc agagtgggccc aaggcccagg tcggctgcaa 161700
 ggctgcccag gacttggggt ccttacatca gcagccactg atgcagctgg cccagagaga 161760
 ggcgcgcagc aggttgccctc caggggacaa accaggctcg agagggtgag gcagtggtatg 161820
 gagccacaaac aaccccgggc acgggtgaca cgcacgttca tgcacatctg acccttccctc 161880
 cctcaccaaa caggtccccc tgccttcccc atggttgcca aaaagcaaaa tgtagacgtt 161940
 ttttcttttt taattcatgt ttaattgac aaatgaagcc gtatataatt attgtgtaca 162000
 acatgatgct ttaaaatag tatcacatgt ggaacagcaa cgttgagcta atttaacacg 162060
 cactacttca catacttgct atcttttgtg gcagagaatgc ttaaaatcca ctctcttagt 162120
 attttttaag aatgcaatac attgttgta actgtggtca ccgtcatgca tagccaagct 162180
 cccgacctca cctcctgccc agctcaggct gtgcacctt tcaccagcat cccccacccc 162240
 ggcccctggc cctggtaact accactctat actctacgta tgagttcagc tttttaagat 162300
 tccacagatg aatgagatca tacagtattt gctttctatg cctggcttat tttagttaac 162360
 aactgtcct ccagatccat ccgttggtgc aaatgacagg gtttcattct ttttaagtc 162420
 taaagagtat tccattgtgt caatggacct catttgcttt atccatgcat caactatgga 162480
 catttaggtt gattccattt cttagctgtt gtggatggtg ctgcagtaaa catggggctg 162540
 cagatgtctc ttcaacatac tgacatcatg tcccttggtt aaatacccag tagtgggatc 162600
 gctggatcac aatgtacagt ttttttttta atggaactt tcattttttg gtgaaattag 162660
 gaaaacagat aaaaccaca gaatccaaaa tatatgtgaa gatgccaaaa acagttgaca 162720
 ttgggcagag gtcacatgga aggaagtga tacatgacgg ggtgtgaggg cccagaggca 162780
 gctgaaatac gctttctaaa cacaaggacc tcttctgaga gggcagaagt tttatcctgc 162840
 acatgcaatg accagcacag ctaaaataca ctttctaaac atgaggacct cttctgagag 162900
 ggcagcttta tctgcaaat gcaatgacca gcacaggacc cagaataaag agagttgcca 162960
 gcggacgcct ggtgtccatg tgtccagggt agttcgagat gcggacggcg ctggccagcc 163020
 agtcacaccc taagtcaatc tgctgcatgc atttgtcctt gccacagcag aaaacgagaa 163080
 agcctttggg ctgcaaagct tcacaggctc ctcttctccc gactccatgg aaacagctac 163140
 aaagagcagg cccagtagag ctttaattcat gaaaatgagt aataaacttg aactggaaca 163200
 gtatgcactt tttagaaacg gcagcaaagt gtataaaaaa tattcaccag aacaatattt 163260
 ccaaagatg agatgagaat ttcagccaag taactctcca tggatagaaa ataatgaagg 163320
 gattggattt atgaaggaaa atcatggagc tcaaatacaa gaaaagagaa tcaaaaatga 163380
 acaggaggag ataaaaatg gtttgcccaa agttacaaaa taaatttttt aaaaaccctt 163440
 catcatggca agtagaaaga gcgagaggaa aaacagatcc cgtggaagac acaaatagga 163500
 catggggaga aaaatgaatg agatgaaaca gagcagaaat aaaattttac ggaactaaag 163560
 acaagtgatc tgaacctgcc tggggcctgg gggacctgc caccctgaag ggaagaaca 163620
 tgcctggctg gctttgccac ctgctcattg cagagcccca cagcttgcaa caaacatagg 163680
 cggtagccag ggagtgggtt cagcaggcct tgagcaagac ccagtgttgt gctgacttca 163740
 ggtctgaccc agcactgtca tagtggtggt gtccatagtg gtagtggggg tgcttggtgc 163800
 actccacccc catctccagg aggtccagaa cagacagaga gagactccat ttgtttggga 163860
 gaaagtaagg gatgagaaca agagtctctg cctggtaatc cagagaatta ttctagatct 163920
 tggccaagat tatcaaagca gtacctctat gactctttt ggcttgaggt ccccttaaag 163980
 cagatatagc taagatcaca acaccaagt ccttttgaat atgtgggaag acttcccaag 164040
 gacaggagca aacaaacaag cccagactgc aaaaaaaca gccgagactg caataaacac 164100
 ctactcttc aatgccagc cactgaagaa catctcctag cagcaacacc atccaggaaa 164160
 acatggcctc aaccagtga ctaaataagg caccagggac cagtctcgga gaaatagagg 164220
 tatgttatct ttacagagaat tcaaagtagc tttgttgagg aaactcaaag aaattcaaga 164280
 taacacagtg aaggaattca gaatcctatc cgataaattt aacagagatt gaagcaatta 164340
 aaaaagaatta agcagaaatt atggagctga aaaatgcaat tggcatactg aaaaatgcat 164400
 cagagtattt tcatagcctc atatatcaag tagaagaaag aattagtgag cttgaaaaca 164460
 ggctatttgg aaaagcacga taaaaggaga caaaagagaa aagaataaat aacaatgaag 164520

catatctaca	ggatctagaa	aatagcctca	aaaggccaaa	tctaagaatt	attagcctta	164580
aagaggaggt	agagaaagag	ggatggagag	tttattcaaa	gggataataa	cagaaaactt	164640
cccaaacccta	gagaaagata	tcaatatcca	aatgcaagaa	ggatgtagta	caccaaggag	164700
atttaattgca	aagaagacta	cctcaaggca	ttcaatactc	aaactcccat	atgacaagga	164760
ctttaaaaaag	atcctaataag	cagcaaaaaga	aaagaaatga	ataaaatact	atggagctcc	164820
aatatgtctg	gcagcagact	tttcagtga	gactttatat	gccaggagag	agtgtcataa	164880
tggattttaa	gtgctgaagg	aaaaaacttt	taccctcgaa	cagtatagct	ggtgaaatta	164940
tccttcaaac	atgaaggaga	aataatttgt	ttccagacaa	atgttgaggg	atttcatgaa	165000
caccagacct	gtcttttaag	aaatgctaaa	gggagtactt	caatcagaaa	gaaacacgtt	165060
agtgaacaat	aagaaatcat	ctgaaggcac	aaaactcacc	ggtaatagta	agtacacaga	165120
aaaacacaga	atattataac	actgtaactg	tgggtgtgtaa	actccttttg	tttgtttgtt	165180
tgtttgtttg	tttgtttttg	tttttagacg	gagttttgct	ccagcccagg	ctggagtgca	165240
atggcacaat	ctcagctcac	tgcacttcc	acctcccggg	ttcaagcaat	tctcctgctt	165300
cagcctccca	agtactggg	attacaggca	tgtgctacca	tgtccagcta	attttgtatt	165360
ttagtagaga	cgggtgttca	ccatgttgg	caggctagcc	ttatcttgag	tagaaaaact	165420
aaatgatgaa	gcaatgaaaa	ataataacta	caacttttca	agacatagta	caataagata	165480
taaatcataa	caaaaagtta	aaagggtggag	ggatgaagtt	aaggcataga	gtctttatta	165540
gttttctttt	tacttgtctg	tttatgcaaa	cagtgttaag	ttgtcatcag	tttaaaataa	165600
tgggtcataa	gatactat	gcaagcctca	tggtaacgtc	aaaccaaag	caatacaaca	165660
gatacacaaa	aaacaaaag	caagaagcta	aattacgtca	tcagagaaaa	tcaccttcac	165720
taaaaggaag	acggagaaaa	gaatgaagag	agagaagacc	aaaagcaaat	agcaatatgg	165780
caggagtaag	tccttactta	tcaataatac	cattgaatgt	aaatggacta	aactctccaa	165840
tcaaaagaca	tagagtggct	gaatcaatta	aagaaaaaac	aagaccatt	gatctgttgt	165900
ccacaagaaa	cacactttat	ctataaagac	acacatagac	tgaaaacaaa	gggatggaaa	165960
aagatactcc	acgccaatgg	aaaccaaaga	aagagcagga	gtagctacac	ttatatcagg	166020
caaaatagat	ttcaagacaa	aaactataag	aagagacaag	gtcactaatg	ataaacagg	166080
caattcagca	agaggatata	acaattgtta	atatatatgc	acccaatgct	ggagcaccca	166140
gatataataa	gcaagtattt	actagagcta	aagagagaaa	tagactccaa	tgcaataata	166200
gctggagatt	tcaacatccc	actttcaaca	ttgaacagat	cctccagata	gaaaatcaac	166260
aaagaaatat	tggacttaat	ctgcactatc	gaccaaattg	atctaacaga	tatttacaga	166320
acatttcatc	caacagctgc	agaacacaca	ttcttttcc	cagcacatag	atcattotca	166380
aggatagacc	atatgttggg	tcacaaaaca	agttttaaaa	tattcaata	cattgaaata	166440
atatcaagca	tcttctgtga	ccacaatgga	ctaaaactag	aatcaataa	caagaggaat	166500
tttggaact	atataaatat	atggaaatta	atgaatgctg	agtgggtcaa	tgaagcaatt	166560
aagaaggaaa	ctgaaatttt	tcttggaacg	aatgatcatg	gaaacagaaa	ataccaaaac	166620
ctatgggata	cagcaaaaag	agtactaaga	gggaagttaa	cagctacaaa	tgcttacatt	166680
aaaaaagaag	aaaaacttca	ataaaaaaac	ctaacaaatgc	atcttaaaaga	actagaaaag	166740
caagaggaaa	tcaaatccaa	aattagtaga	agaaaacagt	aaaggtcaga	gcagaaataa	166800
gtaaaattga	aatgaagaaa	acaatacaaa	agatcaataa	aacaacagg	tgttttcttg	166860
aaaagttaaa	caaaattgac	aaacctttag	ccagactaag	aaaaaaagac	agaagatcca	166920
aataaataaa	atcagagatg	aaaaaggtga	cattacaact	tacaccacag	aaattcaaa	166980
gatcattagt	ggctactata	agcaactata	tgccaataaa	ttggaaaatc	tagaagaaat	167040
gcagaaattc	ctagacacat	acaacctccc	aagattaaac	caagaagaaa	ttcaaaacct	167100
gaacagactg	ataacaagta	atgagatcaa	agccgttaata	aaaagcctcc	cagtaaagag	167160
aagcccagga	cccgaaggct	tcaactgctga	attctaccaa	acatttaaa	tagaactaat	167220
accaatccga	ctcaactat	tccaaaaaat	agcgtggaa	ggaatacttc	aaaactcatt	167280
atagcaggcc	agtatttaacc	tgacacaaaa	actagacaaa	gacacatgaa	aaaaagaaaa	167340
ctacaggcca	atatgtctga	tgaatattga	cacaaaaatc	ctcaacaaaa	tactagcaaa	167400
ccaaattcaa	ctacacatta	gaaagtccac	tcacatgac	caagtggaa	ttatctaact	167460
tgggatgcaa	agatggttca	acatatgcaa	atcaatcaat	gtgatacatc	atatcaacag	167520
aatgaacaac	aaaaaccatt	tgatcattta	attgatactg	aaaaagcatt	tgataaaatt	167580
caacattcct	tcataataaa	aattctcttc	tatactaggt	acaaaagaaa	cttacctcaa	167640
cataataaag	ccatatatga	cagtcaccaca	gtatgatact	aatgagggaa	aaactgagag	167700
cctttcctct	acgatctgga	acatgacaaa	gatgccact	ttcatcactg	ttattcaaca	167760
tagtactgga	agtcctagct	ggagcgatca	gacaagagaa	agatataaaa	gacatccaaa	167820
ttggaaagga	ataagtcaaa	ttatcctcat	ttgcataagg	tatgatcttc	tatttagagc	167880
taactaaaga	ctccacaaa	aaaagttatt	agaactgacg	aacaaattca	gtaaagctgc	167940
aggatacaaa	atcaacatac	aaaaatcagt	agcatttcta	tatgccaaaa	atgaccaatg	168000

ES 2 759 617 T3

tgaaaaagaa	attaaaaagt	aaccctat	acaataacca	caaataaaca	cctaggaatt	168060
aaccaaagag	gtaaaagatt	tctgtaattga	aaactataaa	acactgatga	aagaaattga	168120
agagtacacc	aaaaaatgga	aagcaattgc	atgttcatgg	attagaagaa	tcagtgttgt	168180
tataatgtcc	atactatcca	aagcaatcta	cagattcaat	gcaatcctta	tcaaaatacc	168240
aatgacatca	ttcacagaaa	tagaaaaaaa	aaatcctaaa	atttacgtgg	aaccacaaag	168300
accagaata	gccaaagctc	tcctaagcaa	aaagaacgaa	actgtaggaa	tgacattgcc	168360
tgtcttcaaa	ttctactaca	gagctataga	tagtaaccaa	aacagcgtgg	tactggcata	168420
aaaacagaca	cagagacaaa	cagaacaaaa	tttaaaaacc	cagaaataaa	tccacacacc	168480
tacagcaa	tcatttttga	caaagttgcc	aagaacatac	tctggggaat	agataatgat	168540
atctcttcaa	taaatagtgt	ggggaaaact	ggatatccat	atacataaca	gtgaaactag	168600
acccctctct	ctctcactat	atacaaaaat	caaatcaaaa	ttgtttaagg	acttaaatct	168660
aagacctcat	actatgaaac	cactgcaaga	caaccttggc	ggaaactctc	caagacatca	168720
gtccagggca	agatttcttg	agtaatatcc	cacaagcaca	gacaaccaa	gcaaaaaatg	168780
acaaatggga	tcacatcaag	ttaaaaagct	tctgcacagt	aagggaacaa	accaacaaaa	168840
tgaagagaca	accacagaa	tgggagaaaa	tatttgaaaa	ataccatct	ggcaagggat	168900
taaaaaccag	aatatatgca	gaatatataa	ggagctcaaa	cagtgtctata	gaaaaaaaaa	168960
tctaataatc	tgatttataa	atgggaaaaa	tgttagaata	gacatttctt	aaaataagac	169020
atacagatgg	caaaccgaca	tggaaagggtg	ctcaacatca	tggattatca	cagaaacaca	169080
atcaatcaaa	actaaaacta	aaatgtgcta	tcattctcacc	ccagttaaaa	tggctgatat	169140
ccagaagaca	ggcaataaca	aatgctggca	aggatgtggg	gaaaaggagg	ccccatata	169200
ctgttgtctg	gattgtaaat	tagtacaacc	actgtggaga	gcagcatgaa	agttcctcaa	169260
aaaactgaaa	gaaagctacc	ataggatcca	gcaatccac	tgctgtgtat	atactacaaa	169320
agaaaggaag	tcagtatatg	aagagggtatc	tgcactccca	tgtttgttgc	agccctgttc	169380
acaacagcca	agatttggaa	gcaaccttaag	tgtccatcag	cagttgaatg	tataaagaaa	169440
atgtggtgca	tatacacaat	ggagtattat	tcaataataa	aaaggaatga	gattgagtca	169500
tttgcaacaa	catggatgga	actggagatc	attatgtgaa	gtgaaataag	ccaggcacag	169560
aaagacaaac	attacaatgt	tcttacttat	taatgagatc	taaaaatcaa	aacaattgca	169620
cccatgttca	taaagagtaa	aaggatgggt	accagatgct	gagaacggtg	gtggggggat	169680
agggaaaggt	ggcagtggtt	aacgggtaca	aaaaaataga	aagaatgaat	aagacttgct	169740
acttgatagc	acagcaaggt	ggctatagtc	agtaatttag	ttgtatat	ttaataatga	169800
aagggtgtata	attggattgt	ttctaacaca	aaggataatg	cttaagagga	tggatacccc	169860
attttccatg	atgtgattat	ttcacattgc	acgcttagat	caaaacatcc	aatgtacccc	169920
ataaatatat	acatcttcta	tgtaccata	aaattctgt	aaaaataaat	atataaaaaag	169980
aggtgacaga	tatggaagac	aggcaaaaga	gagacgacat	ccacataatc	cgagtaccta	170040
agaaagaaatg	gagtcagtg	catctcagga	gccaccatc	taagccaatt	ttctctgggt	170100
ctctcagtea	ccctaccaat	acgtgggcaa	tcttggttta	tttcaggata	gagtttttga	170160
aattatagat	ttaagtatgc	tttctgttct	attacttttg	gtaattaatt	ttagaaagaa	170220
ctaatttggg	cacaaatttg	aaaaaattct	aatccaaaa	aaaaaaagaa	aaaaacacac	170280
acacaatcat	ctataagggg	gatgatgacc	agtcctagat	ttctcaccag	ccacattcaa	170340
gatcagtaaa	tggtaggaca	aaacctgtag	ggtccttaag	ggggaaagaa	gtagtggata	170400
gtccagagtc	tatatacagc	caactgttct	tgaagaaaaa	aggctgctga	aaaggagttc	170460
caaacattct	ataatccata	atctcatgat	gaaactacta	gaggaagacc	accagccatc	170520
aaaagggtgct	tggagaacct	aggccaaga	accaaaagta	aatattaagt	gtccttaact	170580
gogagactaa	gatagaaatg	actgtggggg	accatgtggc	ctcaacagag	gtgaaatgg	170640
gtctgcctga	caaagtggac	attttacaat	gatcaaaaca	cagaatatga	gatagagagc	170700
acttctgaat	tactgectca	ctccaaataa	ctctcagcca	aaggacttca	gtaaaaacca	170760
attgggcata	ttagacagta	caaacaaatt	ctaagaaaaa	aatattactg	attacaatca	170820
catgatgcta	gagatggagg	ggaaaaggaa	gaggaaacca	ggtaatttca	tactcgtata	170880
tagtaaagaa	ctaaagtaca	ttgtccaaag	aagaacaaaag	aatatttttg	aaagttataa	170940
aggtagccac	tacacataga	agatagcaaa	gaacaagaaa	acttaagatg	gaaaactttt	171000
tggaaagcata	agaatagaaa	atataaaacta	ctaagataag	attgaagcca	aacagatcta	171060
tgaaaacaac	aaacatcaat	ggccttaact	tgccatttaa	aaggaagaga	ctttcaaatt	171120
ggaccacaag	ataaaaacca	actctatata	gcatatgagt	attacacaca	aaatgggaaa	171180
agctgaaaaa	acttgggcaa	aattcaccoc	tgcacaaatc	cactgtttcc	tttgggacaa	171240
aatgccaaagc	tccatgccag	ggaagatgat	tctcctcaga	ccttctcctc	actctccag	171300
tcctcttagg	gaaggaattg	ggtgttagag	gagggagact	ctgtcgatta	tcagctgaag	171360
cagtgggtg	ctcctgcgtt	gcttctgacc	tgggaaatga	agcagcaaga	ctctttctgc	171420
tgtgtctttg	cccagaagg	ccatccccc	agagcagagt	accaggccg	gcaggagcag	171480

ES 2 759 617 T3

tggtggaagc	gtggaaacca	cgtctcctac	aggagagacc	atcagaagcg	gagcctcggg	171540
tataagggaa	acaacgcgtt	ctccctaacc	tgggagtgc	agacagcgtc	attcctcaca	171600
gtgataccct	gtgttctagc	catctggccc	atgacagagc	cagcccagag	ccagcccaga	171660
gccagccct	caccatcctg	gagcctggcc	agctcgccaa	gctgcaccat	aggcctggaa	171720
ggcgtggaga	cctgcggcag	tgccctgtcc	tcccgtaggg	cctgccatcc	ctgccagggg	171780
tcgcctctgg	cttctccttc	tccaggaccg	cacgggtccag	aggctcagtg	cctggagtag	171840
gtgttgccct	cctgcttcta	ggcccagacc	ctcccttggt	cctgaccccg	ggcctttccc	171900
tctggcttgg	acatccaggg	cctgtctcta	gctggggagc	tgctcctgct	caaggactgt	171960
cttccgcggg	atcgaaaggg	cgcgtcctga	acaatgcgtg	ggccacgtaa	gcccagcagg	172020
ctctaaaggg	cgcgtcctaa	acagtgcgtg	ggccacgtga	gcccagcagg	ctctaaaggg	172080
cgcgtcctaa	acagtgcgtg	ggccacgtga	gcccagcagg	ctctaaaggg	cgcgtcctaa	172140
acagtgcgtg	ggccacgtga	gcccagcagg	ctctaaaggg	cgcgtcctaa	acagtgcgtg	172200
ggccacgtga	gcccagcagg	ctctaaaggg	cgcgtcctaa	acagtgcgtg	ggccacgtga	172260
gcccagcagg	ctctaaaggg	cgcgtcctaa	acagtgcgtg	ggccacgtga	gcccagcagg	172320
ctctaaaggg	cgcgtcctaa	acagtgcgtg	ggccacgtga	gcccagcagg	ctctaaaggg	172380
cgcgtcctaa	acagtgcgtg	ggccacgtga	gcccagcagg	ctctaaaggg	cgcgtcctaa	172440
acagtgcgtg	ggccacggga	gcccagcaga	ctctaaaggg	cgcgtcctaa	acagtgcgtg	172500
ggccacgtga	gcccagcagg	ctctccactg	ccctcggggg	cgcagctccc	agctcagctc	172560
ccagccctgc	tcagggcagc	caggccagga	ggtaccatcc	aggctaagtg	accctcaggg	172620
gggacaggtg	cccagggaga	tgccagctgt	tgggagaggg	tgggggacca	actcgacctg	172680
gcctgtgggg	cctgccctgg	ccaccatttg	taggatccag	ccgccacgcc	tgtgacactc	172740
gtgtgctttc	cctgggtgtg	gcttgtggga	ggtgggggca	gagggctcct	aggccagaga	172800
gccactcccc	cagcgccaga	ccaccctctt	cctcactccc	ccacctcacc	ccctcagagg	172860
tgccctccag	gccatcaggg	cccaaccacc	cctaacaaca	tgggttctcg	gcccctcgtg	172920
gctggaggtg	ggttctctca	ccattcccag	cctaagactc	catccccatg	ctggcagctg	172980
ttcaaccatg	tctagagaga	tccactgtcc	cagacagcac	ctcagggtcc	cccgctcctg	173040
ctggaacctt	gtaggaaact	ccacaaaccg	ccgccattct	gtccacaccc	ctcaggagcc	173100
cccaaccctc	tccccacatc	caggcttccc	tcccagaccc	ctcatccctg	cccgacagg	173160
gcctgagggg	gccttcttgg	gcagcgccca	agcaagcccc	cagcaccctt	cggccctctc	173220
aaggcacaca	ggcccccttt	ccaccacagc	tcaggaaacc	acctgtgtcc	tccaacgaca	173280
ggtcccagcc	tcccagcctt	tgccttgcc	gttccctctc	ctggaactct	gccccgacac	173340
agaccctccc	cagcaagccc	gcaggggcac	ctccctgtcc	cccagacacc	ctgtgcccgt	173400
cagttcatcc	ccagcagagg	ccctcaccag	gcacaccccc	atgctcacac	ctggccccag	173460
gcctcagcct	ccctgagggc	cccaccacag	ccgcgtctgg	ccagtgggtg	gtgcaaagcc	173520
cctcacccag	actcggcgga	aggcagccag	tgcaggcctg	gggaggggct	ctccttagag	173580
ccacttgacc	cttccctggc	accaccatg	ggaagagctg	agactcactg	aggaccagct	173640
gaggtcagca	gaagggaacc	agcactgggt	gacacgcagg	gagccccacg	cagggcgccg	173700
tggtgagtga	ggcccagtg	cacccactga	ggcctcccg	tcagtgggac	gacgggtgac	173760
aggtggaacc	aaccagggca	ccccgcggg	gccccacaga	cgggatcaga	gcaggaaagg	173820
cttctgcccc	ctgcaggcca	gcgaggagcc	ctggcggggg	ccgtggccct	ccaggcgagg	173880
aggctcccct	ggccaccgcc	acccgggcct	ctctgctgct	gggaaaacaa	gtcagaaagc	173940
aagtggatga	gaggtggcgt	gacagaccca	gcttcagatc	tgctctaatt	tacaaaagaa	174000
aaggaaaaac	acacttgcca	gccttcagca	ctctaattgat	tcttaacagc	agcaaattat	174060
tggcacaaga	ctccagagtg	actggcaggg	ttgagggctg	gggtctccca	cgtgttttgg	174120
ggctaacagc	ggaagggaga	gcactggcaa	aggtgctggg	ggcccttggg	cccgacccgc	174180
cctggagacc	gcagccacat	cagccccagc	ccccagagc	ccctaccag	ccgcagggtt	174240
ttggctgagc	tgagaaccac	tgtgctaact	ggggacacag	tgattggcag	ctctacaaaa	174300
accatgctcc	ccggggaccc	cgggctgtgg	gtttctgtag	ccctggctc	agggtgact	174360
caccgtggct	gaatacttcc	agcactgggg	ccagggcacc	ctggtcaccc	tctcctcagg	174420
tgagtctgct	gtctggggat	agcggggagc	cagggtgtact	gggccaggca	agggcttttg	174480
cttcagactt	ggggacaggt	gctcagcaaa	ggaggtcgcc	aggagggcgg	aggggtgtgt	174540
tttgtatggg	agaagcagga	gggcagaggg	tgtgctactg	gtacttcgat	ctctggggcc	174600
gtggcacctt	ggtcactgtc	tcctcaggtg	agtcccactg	cagccccctc	ccagtcttct	174660
ctgtccaggg	accaggccag	gtatctgggg	tctgcagccg	gcctgggtct	ggcctgaggc	174720
cacaccagct	gccatccctg	gggtctccgc	catgggctgc	atgccagagc	cctgctgtca	174780
cttagccctg	gggccagctg	gagcccccaa	ggacaggcag	ggacccccgt	gggcttcagc	174840
ccgctcaggg	accctccaca	ggttagcaagc	aggccgaggg	cagggacggg	aaggagaagt	174900
tgtgggcaga	gcctgggctg	gggctggggc	ctggctgttc	atgtgccggg	gaccaggcct	174960

```

ggcgttttagt gtggctacaa gtgcttggag cactggggcc agggcagccc ggccaccgtc 175020
tccctgggaa cgtcaccctt ccttgcctgg gtctcagccc ggggggtctgt gtggctgggg 175080
acagggagcg cggctgcctc tgcctctgtc ttgggccatg tgacccattc gagggtcctg 175140
cacgggcaca ggtttgtgtc tgggcaggaa cagggactgt gtccctgtgt gatgcttttg 175200
atatctgggg ccaagggaca atggtcaccg tctcttcagg taagatggct tctcttctgc 175260
ctcctttctc tgggcccagc gtccctctgtc ctggagctgg gagataatgt ccgggggctc 175320
cttgggtctgc gctgggccat gtggggccct ccggggctcc ttctccggct gtttgggacc 175380
acgttcagca gaaggccttt ctttgggaac tgggactctg ctgctggggc aaagggtggg 175440
cagagtcatg cttgtgctgg ggacaaaatg accttggggc acggggctgg ctgccacggc 175500
cggcccggga cagtcggaga gtcaggtttt tgtgcacccc ttaatggggc ctcccacaat 175560
gtgactactt tgactactgg ggcagggaac ccttggtcac cgtctctca ggtgagtcct 175620
cacaacctct ctcctgcttt aactctgaag ggttttgcctg catttttggg gggaaataag 175680
ggtgctgggt ctctgccaa gagagcccg gagcagcctg gggggctcag gaggatgcc 175740
tgaggcaaca gcggccacac agaaggggg caagggtctc agatgctct tctctctgag 175800
cccagcagca cgggtctctc tgtggccagg gccacctag gcctctgggg tccaatgcc 175860
aacaaccccc gggccctccc cgggctcagt ctgagagggt ccaggggacg tagcggggcg 175920
ccagttcttg cctggggtcc tggcattgtt gtcacaatgt gacaactggt tcgacccctg 175980
gggccaggga acctgggtca ccgtctctc aggtgagtc tcaccacccc ctctctgagt 176040
ccacttaggg agactcagct tgccagggtc tcagggtcag agtcttggag gcattttgga 176100
ggtcaggaaa gaaagccggg gagagggacc cttcgaatgg gaaccacagc tgtcctcccc 176160
aagtccggcc acagatgtcg gcagctgggg ggctcctcg gctggtctgg ggtgacctct 176220
ctccgcttca cctggagcat tctcaggggc tgtcgtgatg attgctggt gggactctgt 176280
cccgctccaa ggcacccgct ctctgggacg ggtgcacccc ggggtttttg gactcctggg 176340
ggtgacttag cagcgtctg cttgcagttg gacttcccag gccgacagt gtctggcttc 176400
tgaggggtca ggcagaatg tggggtacgt gggaggccag cagagggttc catgagaagg 176460
gcaggacagg gccacggaca gtcagcttcc atgtgacgcc cggagacaga aggtctctgg 176520
gtggctgggt ttttgtgggg tgaggatgga cattctgcca ttgtgattac tactactact 176580
acggtatgga cgtctggggc caagggacca cggtcaccgt ctctcagggt aagaatggcc 176640
actctagggc ctttgttttc tgcactgcc tgtggggttt cctgagcatt gcaggttggt 176700
cctcggggca tgtccgagg ggaacctggg ggaactggca ggaggggacg ggcactgggg 176760
tgctttgagg atctgggagc ctctgtggat ttccgatgc ctttggaaaa tgggactcag 176820
gttgggtgag tctgatggag taactgagcc tctagactga gcattgcaga ctaactttgg 176880
atatttgtcc ctgaggagc cggctgagag aagttgggaa ataaactgtc taggatctc 176940
agagccttta ggacagatta tctccacatc tttgaaaaac taagaatctg tgtgatggtg 177000
ttggtggagt ccttgatga tgggataggg actttggagg ctcatttgag ggagatgcta 177060
aaacaatcct atggctggag ggatagttgg ggctgtagtt ggagattttc agtttttaga 177120
ataaaagtat tagctgcgga atatacttca ggaccacctc tgtgacagca tttatacagt 177180
atccgatgca tagggacaaa gagtggagtg gggcactttc tttagatttg tgaggaatgt 177240
tccacactag attgtttaaa acttcatttg ttggaaggag agctgtctta gtgattgagt 177300
caaggagaaa aggcattctag cctcgggtctc aaaagggtag ttgctgtcta gagaggctctg 177360
gtggagcctg caaaagtcca gctttcaaag gaacacagaa gtatgtgtat ggaatattag 177420
aagatgttgc ttttactctt aagttggttc ctaggaaaaa tagttaaata ctgtgacttt 177480
aaaatgtgag aggtttttca agtactcatt tttttaaatg tccaaaattc ttgtcaatca 177540
gtttgaggtc ttgtttgtgt agaactgata ttacttaaaag tttaaccgag gaatgggagt 177600
gaggctctct cataacctat tcagaactga cttttaacaa taataaatta agtttcaaat 177660
atttttaaat gaattgagca atgttgagtt ggagtcaaga tggccgatca gaaccagaac 177720
acctgcagca gctggcagga agcaggctcat gtggcaaggc tatttgggga agggaaaata 177780
aaaccactag gtaaaactgt agctgtgggt tgaagaagt gttttgaaac actctgtcca 177840
gccccaccaa accgaaagtc caggctgagc aaaacaccac ctgggtaatt tgcatttcta 177900
aaataagttg aggattcagc cgaaactgga gaggtcctct ttaacttat tgagttcaac 177960
cttttaattt tagcttgagt agttctagtt tccccaaact taagtttatc gacttctaaa 178020
atgtatttag aattcatttt caaaattagg ttatgtaaga aattgaaggga ctttagtgtc 178080
tttaatttct aatataattt gaaaacttct taaaattact ctattattct tccctctgat 178140
tattggtctc caltcaattc ttttccaata cccgaagcat ttacagtgac tttgtcatg 178200
atctttttta gttgtttgtt ttgccttact attaagactt tgacattctg gtcaaacagg 178260
cttcacaaat ctttttcaag accactttct gagtattcat tttaggagaa agactttttt 178320
tttaaatgaa tgcaattatc tagacttatt tcagttgaac atgctggttg gtgggtgaga 178380
ggacactcag tcagtcagtg acgtgaaggg cttctaagcc agtccacatg ctctgtgtga 178440

```

ES 2 759 617 T3

actccctctg	gcoctgctta	ttgttgaatg	ggccaaaggt	ctgagaccag	gctgctgctg	178500
ggtaggcctg	gaactttgggt	ctcccaccca	gacctgggaa	tgtatggttg	tggcttctgc	178560
cacccatcca	cctggctgct	catggaccag	ccagcctcgg	tggctttgaa	ggaacaattc	178620
cacacaaaga	ctctggacct	ctccgaacc	aggcacccga	aatggtaagc	cagaggcagc	178680
cacagctgtg	gctgctgctc	ttaaagcttg	taaaactgtt	ctgcttaaga	gggactgagt	178740
cttcagtcac	tgcttttaggg	ggagaaagag	acattttgtg	gtctttttgag	taccgttgct	178800
tgggtcactc	acattttaact	ttccttgaaa	aactagtaaa	agaaaaatgt	tgctgtttaa	178860
ccaataatca	tagagctcat	ggtactttga	ggaaatctta	gaaagcgtgt	atacaattgt	178920
ctggaattat	ttcagttaag	tgtattagtt	gaggtactga	tgctgtctct	acttcagtta	178980
tacatgtggg	tttgaatttt	gaatctattc	tggctcttct	taagcagaaa	atttagataa	179040
aatggatacc	tcagtgggtt	ttaatgggtg	gtttaatata	gaaggaattt	aaattggaag	179100
ctaattttaga	atcagtaagg	agggacccag	gctaagaagg	caatcctggg	attctggaag	179160
aaaagatggt	tttagttttt	atagaaaaca	ctactacatt	cttgatctac	aactcaatgt	179220
ggtttaatga	atttgaagtt	gccagtaaat	gtacttctct	gttggttaaag	aatggtatca	179280
aaggacagtg	cttagatccg	aggtgagtgt	gagaggacag	gggctggggt	atggatacgc	179340
agaaggaagg	ccacagctgt	acagaattga	gaaagaatag	agacctgcag	ttgaggccag	179400
caggctcggt	ggactaactc	tccagccaca	gtaatgacct	agacagagaa	agccagactc	179460
ataaagcttg	ctgagcaaaa	ttaagggaac	aaggttgaga	gccctagtaa	gcgaggctct	179520
aaaaagcaca	gctgagctga	gatgggtggg	cttctctgag	tgcttctaaa	atgcgctaaa	179580
ctgaggtgat	tactctgagg	taagcaaagc	tgggcttgag	ccaaaatgaa	gtagactgta	179640
atgaactgga	atgagctggg	ccgctaagct	aaactagggt	ggcttaaccg	agatgagcca	179700
aactggaatg	aacttcatta	atctaggttg	aatagagcta	aactctactg	cctacactgg	179760
actgttctga	gctgagatga	gctggggtga	gctcagctat	gctacgctgt	gttggggtga	179820
gctgatctga	aatgagatac	tctggagtag	ctgagatggg	gtgagatggg	gtgagctgag	179880
ctgggctgag	ctagactgag	ctgagctagg	gtgagctgag	ctgggtgagc	tgagctaaag	179940
tggggtgagc	tgagctgagc	ttggctgagc	taggggtgagc	tgggctgagc	tggggtgagc	180000
tgagctgagc	tggggtgagc	tgggatgagc	tggggtgagc	tgagctgagc	tggagtgagc	180060
tgagctgggc	tgagctgggg	tgagctgggc	tgagctgggc	tgagctgggc	tgagctgggg	180120
tgagctgagc	tggggtgagc	tgagctgagc	tggggtgagc	tgagctgagc	tggggtgagc	180180
tggggtgagc	tgagctgggg	tgagctgagc	tgagctgggg	tgagctgagc	tggggtgagc	180240
tgagctgagc	tggggtgagc	tgagctgagc	tgagctgagc	tgagctgggg	tgagctgagc	180300
tgagctgagc	tggggtgagc	tggggtgagc	tgagctgagc	tggagtgagc	tgagctgggc	180360
tgagctgggg	tgagctgggg	tgagctgggg	tgagctgagc	tgagctgagc	tgagctgggg	180420
tgagctgagc	tgagctgggg	tgagctgagc	tggggtgagc	tgggctgagc	tgagctgagc	180480
tgagctgagc	tgagctgggg	tgagctgagc	tgagctgagc	tgagctgagc	tgagctgagc	180540
tgagctgagc	tggggtgagc	tgagctgagc	tgggctgagc	tggggtgagc	tgggctgagc	180600
tgggctgagc	tgggctgagc	tggggtgagc	tgagctgggg	tgagctgagc	tgagctgggc	180660
tgagctgagc	tgagctgggg	tgagctgagc	tgagctgggg	tgagctgagc	tgagctgagc	180720
tggggtgagc	tgagctgagc	tgggctgagc	agggctgagc	tggggtgagc	tgagctgagc	180780
tggggtgagc	tgggctgagc	tgggctgagc	tgagctgagc	tgggctgagc	tgggctgagc	180840
tgggctgagc	tgggctgagc	tgggctgagc	tggggtgagc	tgagctgggg	tgagctgggg	180900
tgagctgagc	tggggtgagc	tgagctgggg	tgagctgagc	tgagctgggg	tgagctgagc	180960
tggggtgagc	tgagctgagc	tggggtgagc	tgagctgagc	tggggtgagc	tgagctaggg	181020
tgaactgggc	tgggtgagct	ggagttagct	gagctgaggt	gaactggggt	gagccgggat	181080
gttttgagtt	gagctggggt	aagatgagct	gaactggggt	aaactgggat	gagctgtggt	181140
gagctggagct	ggattgaact	gagctgtgtg	agctgagctg	gggtcagctg	agcaagagtg	181200
agtagagctg	gctggccaga	accagaatca	attaggctaa	gtgagccaga	ttgtgctggg	181260
atcagctgta	ctcagatgag	ctgggatgag	gtaggctggg	atgagctggg	ctagctgaca	181320
tggattatgt	gaggctgagc	tagcatgggc	tggcctagct	gatgagctaa	gcttgaatga	181380
gcggggctga	gctggactca	gatgtgctag	actgagctgt	actggatgat	ctggtgtagg	181440
gtgatctgga	ctcaactggg	ctggctgatg	ggatgcgcca	ggttgaacta	ggctcagata	181500
agttaggctg	agtagggcct	ggttgagatg	gttcgggatg	agctgggaaa	agatggactc	181560
ggaccatgaa	ctgggctgag	ctgggttggg	agaccatgaa	ttgagctgaa	ctgagtgcag	181620
ctgggataaa	ctgggttgag	ctaagaatag	actacctgaa	ttgtgccaaa	ctcggtcggg	181680
atcaattgga	aattatcagg	atttagatga	gccggactaa	actatgctga	gctggactgg	181740
ttggatgtgt	tgaactggcc	tgtctctggg	ctggcctagc	tgagttgaac	ttaaatgagg	181800
aaggctgagc	aaggctagcc	tgcttgcata	gagctgaact	ttagcctagc	ctgagctgga	181860
ccagcctgag	ctgagtaggt	ctaaactgag	ttaaaaaatca	acagggataa	tttaacagct	181920

ES 2 759 617 T3

aatttaacaa	gectgaggtc	tgagattgaa	tgagcagagc	tgggatgaac	tgaatgagtt	181980
tcaccaggcc	tggaccagtt	aggctaggac	ctcgttctat	agaggcagac	tgtgtgtac	182040
agtggagttt	caagatgatt	ccatgagtc	tccccgcccc	caacataacc	caocttctct	182100
ctaccctaca	cgctgtctg	gtgtgtaaat	cccagctttg	tgtgtgata	cagaagcctg	182160
agccccctcc	ccacctccac	ctacctatta	ctttgggatg	agaatagttc	tcccagccag	182220
tgtctcagag	ggaagccaag	caggacaggc	ccaaggctac	ttgagaagcc	aggatctagg	182280
cctctccctg	agaacgggtg	ttcatgcccc	tagagttggc	tgaagggcc	gatccaccta	182340
ctctagaggc	atctctccct	gtctgtgaag	gcttccaaag	tcacgttcc	gtggctagaa	182400
ggcagctcca	tagccctgct	gcagtttctg	cctgtatacc	aggttccct	actaccatat	182460
ctagccctgc	ctgcccctaag	agtagcaaca	aggaatagc	aggggtgtaga	gggtctctct	182520
gtctgacagg	aggcaagaag	acagattctt	acccctccat	ttctctttta	tccctctctg	182580
gtctcagag	agtcagtcct	tcccaaatgt	cttccccctc	gtctctcg	agagccccct	182640
gtctgataag	aatctggtg	ccatgggctg	cctggcccgg	gacttctgc	ccagcaccat	182700
ttccttcacc	tggaaactacc	agaacaacac	tgaagtcatc	cagggtatca	gaaccttccc	182760
aacactgagg	acagggggca	agtacctagc	cacctcgag	gtgtgtctgt	ctcccaagag	182820
catccttgaa	ggttcagatg	aatacctggt	atgcaaaatc	cactacggag	gcaaaaacaa	182880
agatctgcat	gtgcccattc	caggtaagaa	ccaaaccctc	ccagcagggg	tgccagggcc	182940
caggcatggc	ccagagggag	cagcgggggtg	gggcttaggc	caagctgagc	tcacaccttg	183000
acctttcatt	ccagctgtcg	cagagatgaa	ccccaatgta	aatgtgttcg	tcccaccacg	183060
ggatggcttc	ctggccctg	caccacgcaa	gtctaaactc	atctgcgagg	ccacgaactt	183120
cactccaaaa	ccgatcacag	tatctggct	aaaggatggg	aagctcgtgg	aatctggctt	183180
caccacagat	ccggtgacca	togagaacaa	aggatccaca	ccccaaacct	acaaggtcat	183240
aagcacactt	accatctctg	aaatcgactg	gctgaacctg	aatgtgtaca	cctgcccgtgt	183300
ggatcacagg	ggtctcacct	tcttgaagaa	cgtgtctctc	acatgtctg	ccagttagtg	183360
gcctgggcta	agcccaatgc	ctagccctcc	cagattaggg	aagtcctct	acaattatgg	183420
ccaatgccac	ccagacatgg	tcatttgcct	cttgaacttt	ggctccccag	agtggccaag	183480
gacaagaatg	agcaataggc	agtagagggg	tgagaatcag	ctggaaggac	cagcatcttc	183540
ccttaagtag	gtttggggga	tggagactaa	gcttttttcc	aacttcacaa	ctagatatgt	183600
cataacctga	cacagtgctc	tcttgactgc	aggctccctc	acagacatcc	taaccttcac	183660
catccccccc	tcctttgcg	acatcttct	cagcaagtc	gctaacctga	cctgtctggt	183720
ctcaaacctg	gcaacctatg	aaacctgaa	tatctctgg	gcttctcaaa	gtggtgaacc	183780
actggaaacc	aaaattaaaa	tcattggaaag	ccctcccaat	ggcaccttca	gtgctaaggg	183840
tgtggctagt	gtttgtgtg	aagactggaa	taacaggaag	gaatttgtgc	gtactgtgac	183900
tcacagggat	ctgcccctac	cacagaagaa	attcatctca	aaacccaatg	gtaggtatcc	183960
cccccttccc	tccccctcaa	ttgcaggacc	cttctgttac	ctcataggga	gggcaggtcc	184020
tcttccaccc	tatctctact	actgtcttca	tttacagagg	tgcacaaaca	tccacctgct	184080
gtgtacctgc	tgccaccagc	tcgtgagcaa	ctgaacctga	gggagtcagc	cacagtcacc	184140
tgcctgggtga	agggcttctc	tcctgcagac	atcagtgctg	agtggcttca	gagagggcaa	184200
ctcttgcccc	aagagaagta	tgtgaccagt	gccccgatgc	cagagcctgg	ggccccaggc	184260
ttctacttta	cccacagcat	cctgactgtg	acagaggagg	aatggaaactc	cggagagacc	184320
tatacctgtg	ttgtaggcca	cgaggccctg	ccacacctgg	tgaccgagag	gaccgtggac	184380
aagtcacactg	gtaaaccac	actgtacaat	gtctccctga	tcattgtctga	cacaggcgcc	184440
acctgctatt	gaccatgcta	gcgtcaacc	aggcaggccc	tgggtgtcca	gttgcctctgt	184500
gtatgcaaac	taaccatgct	agagttagat	gttgcatctt	ataaaaaatta	gaaataaaaa	184560
aaatccattc	aaacgtcact	ggttttgatt	atacaatgct	catgcctgct	gagacagttg	184620
tgttttgctt	gctctgcaca	cacctgcct	acttgccctc	acctggccc	ttctcttacc	184680
ttgccagttt	cctccttgctg	tgtgaactca	gtcaggctta	caacagacag	agtatgaaca	184740
tgcgattcct	ccagctactt	ctagatatat	ggctgaaagc	ttgcatgcct	gcaggctgcac	184800
tctagaggat	ccccgggtac	cgagctcgaa	ttgcacctat	agttagtctg	attacaattc	184860
actggccgctc	gttttacaaac	gtcgtgactg	ggaaaacct	ggcgttacc	aacttaatcg	184920
ccttgacgca	catccccctt	tgcacagctg	gcgtaatagc	gaagaggccc	gcaccgatcg	184980
cccttcccaa	cagttgagca	gcctgaatgg	cgaattggcg	ctgatgcggg	attttctctc	185040
tacgcactctg	tgcggtattt	cacacgcact	atggtgcact	ctcagtacaa	tctgctctga	185100
tgcgcgatag	ttaagccagc	ccgcacaccc	gccaacaccc	gctgacgcga	acctcttgc	185159

<210> 77
 <211> 17728
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> sintético

<400> 77

taactataac	ggctcctaagg	tagcgaggga	tgacagattc	tctgttcagt	gcactcaggg	60
tctgcctcca	cgagaatcac	catgtccttt	ctcaagactg	tgttctgtgc	agtgccctgt	120
cagtggaaat	ctggagagca	tgttcccatg	agcttgtgag	tagtatatct	agtaagccat	180
ggcttttgtt	taatgggtgat	gttctacata	tcagttctct	ggcttaataa	tgaggatgatg	240
attctatggt	cctgtaacgc	ttcctcaact	gggtcctaag	tctttcttca	ctccatctat	300
tcctctaagg	aatgatcctg	aaaatcccat	cacaaactat	aggagatggg	aaccatcaaa	360
aaacacagtg	acaaagaggt	gggaacgcat	cagggttcag	gaaccatatt	ttaaaaagat	420
atcgtaaata	acttctttaa	agagatatag	acaaatctcc	attaatacgg	agaccagagg	480
cctaaggcta	agaaccaatg	gtggctcaag	gtctcctgct	acccgaggag	caaacgtaga	540
gcagttttcta	atgattttatt	taaaatatag	aatcaaaaagt	accagtttgc	aattttgaaa	600
gattttatttc	agcaatgcaa	caacatcagg	tgggtgccgag	tccaacacgt	cttatgtccc	660
atgatataaa	caaaggccat	ccagaactgt	ggactggagt	tctaccttgt	cccctaataga	720
cattcagatt	ttttttccat	tctctttatc	ttagaggaga	caggggggcta	actcatttta	780
cttgtccttt	gcttggttctt	gccaagaacg	taaagcagct	tgcaagtctt	caaacctaaa	840
tatcttagta	actcctacac	gagtggcaat	gccaaagagc	agtgcaacaa	agagggaagta	900
aatacgacca	aagagtattc	ttaaatacac	tactggctct	aggttctgtt	ttattatgcy	960
cctttgaacc	ggagggggacc	cactgtctat	gtccccaactg	tgtccctctt	ctttgcactt	1020
tggaggggctc	caacccaaaat	ggcaatggca	attccgacga	ttgttacaca	ctcctctgaa	1080
attgcatttt	tctgggggtgc	agtcataacc	caaacgagat	aaacttccat	tgcaagctcc	1140
tcgatcacag	aacttaccce	ttgaacaagg	ggtaccatgt	ctcaccaatc	cagcatctgc	1200
tgtttctgtc	ccacgatggt	catcaagccc	aaagcaggta	accccagaga	taaccgatgtg	1260
atggaatgaa	acatgttctt	gcaaaaatgg	aagattgggtg	acattggtac	actgcaacct	1320
tccacacagc	ttgtcctgat	cagcacaagc	attgaatgtg	aggctttctt	ctgctctagt	1380
acaatgcccc	aatcgaaacc	gttggtttgtt	gatgtcatag	cacttaatat	tagcattctt	1440
agcacttaca	ccaaagattt	ccatgcattg	tatgttgoga	tcagtgcagt	tacctttata	1500
gcagtaaccc	tcttctgagc	atggtgtccc	atcttgca	taagtgtcat	ctgggcaaat	1560
gaacttagag	ccactacagt	actctggaag	atcacatatg	ttctggatag	gtctgcagag	1620
tgtcccagaa	ggactgtaag	tgcaatttgc	acagcataat	tctttatcac	aatgtctacc	1680
agggtgtaac	ctgcaatcat	ttccacagca	gggatctgaa	taacatgcct	tttgggagcc	1740
acagtcacac	tgtcatttgt	tatctacttt	gaagtttcca	caaaaacttat	aagtcaatga	1800
tgtattataa	tgaacatgac	ggtcatagaa	aagacatggc	atcagatcag	gagtatttaag	1860
tatgttgctt	atctctgcaa	gggaacaatt	gctgaaagca	tctgttaatt	gaggattttt	1920
gaacatgatg	cagggtgttcc	ttctctggca	gatacagtac	ccctcatcat	gttttaggcc	1980
taaactcctt	ccaacacgat	tggttattat	aatagataaa	aataaaggat	ttcgaccatg	2040
ttgaccaaga	caaattaggg	ctgagggaga	acataactc	ctctcagctg	gattaacagc	2100
atcatctcct	ggcgaattct	tgtaatttat	agctcctgca	tcaggcctaa	aatgagcata	2160
aaatactctc	tcatagaaag	tatgagcctg	ccctcctgga	actcgaaaat	cttgtgaaaa	2220
tggatcagcc	tgggtataca	cagtcatgag	aaagacatag	taccgcatat	gaagattggt	2280
cagatagggtg	tccattaaac	taatgacttt	aaacaaatac	tcaacagtag	atgaaagtgtt	2340
gtcacctcca	gaagcactat	atacagaatg	gggtgcttga	aagtggcctt	ttatagcagc	2400
tggatgtgta	gcgtaattct	tactagatag	tctgggagct	ccatctgcac	attccaatct	2460
ggagggggga	gaacctgtat	tatggctcca	gtgcttccat	gcattcatag	gcctgtgtgc	2520
atcagactca	gatactatct	gagaaacaag	gtgttcaaag	ctctgtgaat	cattgagggg	2580
tttgatttca	taggtaagggt	tatccaactt	tatgacctct	gacaggcccc	cataacaagt	2640
atccacagtg	accatggatt	gcaggatccc	ctccaggtag	ccaatatagt	aacaatctac	2700
aggaaaaaag	gggtactcca	tctgtaaggc	tccttggtca	tcttgagttg	tcagcaacaa	2760
gtgtctgggc	caaataagtg	tctttctccg	cagggtggatg	atatgtctct	ggccccgaaa	2820
acgcaagcta	tacgagagca	gtctttgtgc	ttgaagtcc	ttggtatggt	agatctcctt	2880
ccgaggaata	accacctccg	atgagatgta	acgccaagtg	ggatggcctt	gagaacacca	2940
gactggaacc	aggaggagca	gccagagtgc	aaatagcaag	aggaggaccc	tggggaccac	3000

aggtctttcc	actagcctca	tgccccaggt	cagagataac	atcctgggtg	gagctaactc	3060
cctctgctgt	ggcactgcc	tggtctagaa	aatactgaca	gaggactaaa	aacctcctca	3120
ggctcccaac	ctaagtgggt	accagacaaa	ctggagttag	gtaacagtca	ctgggtgtgg	3180
caggaattga	gtctgaatgt	gttagctgag	gttgaggtta	aatattgtca	aaagggatgt	3240
ctataaatgt	gcctggacaa	gaaaagtcag	aagcagcaag	gagtgtctct	gacaggctca	3300
atcctttctt	ttcttttttt	gaagttcaaa	atatcatttc	cacgtgaatg	tatttggttc	3360
ccagtgtgac	tctgggtctc	tttctaggag	tcaatatttc	tttatatctt	ggctcatgtt	3420
tttcacagtt	gttctaactt	cctgttttgt	ttgttttgtt	tgtttgtttg	aaagttagaa	3480
gtaaaactgt	tctatattag	ccttttagct	ataaatgatt	gtttttatct	cctctaatac	3540
tgttttgttt	gagttttggt	taaactatct	acaaatgagt	tttttttttc	cctttgggtg	3600
ttgctcgaaa	gtttggagct	ttctgttaat	attgtgttgt	tgtttctcca	atattattag	3660
acctgagaat	tctacctggg	gtctgtgaa	ctccagaatt	tttaaaaaatt	ccatctcttg	3720
ggaacattat	ctctgacccc	gtctgaggcc	gaagtggctg	tccccctcca	acctttagta	3780
tctttctttc	ctgactattg	ggatttcttc	aagcaatcag	gctgatgggt	tctcagcagt	3840
gagaccagta	gactgtcggg	atgaacgtcg	aagagtctgc	cacacactcc	gggttcatca	3900
acagtgtctt	cgcgtctctt	actttttag	aaggaaatgc	agcctctgag	ttttctccaa	3960
gaaatcattg	atgaaagggg	gaaaagatgg	gtatcacccg	gagttcatga	caagccctgg	4020
ctcagacacg	tgagcaagggt	ctacagcccc	aaagataggc	tgccctgcaa	catgtattta	4080
taagatagga	gaaaaaaatg	ggtagttgga	gggttgatca	acttacttcc	tctcaaaccat	4140
atatactctc	tctaagtgtg	caggggaaaa	ctctgtagaa	ctactgggat	acctgtcac	4200
ccccaggagc	ctcatgaata	agtctctgct	tctgccttgt	agccatgagc	attactgcac	4260
ctgatacccc	tgacgtcttc	tagggaagag	ggagggaagt	acttggcccc	tgtctgggta	4320
aggtgaagag	agataaatcc	cctctcattg	attagggtga	gaggggtcat	gtgtctctatc	4380
attgggtgacc	cagttgggac	atgggtttat	accaaaagtc	tcactctgag	gttctgtgta	4440
ccaccaggct	gaactcccat	atcctacatg	gacataggac	aacaccaagc	agaaggaggt	4500
tttaggacta	aactgaagga	cagagatgcg	gtttctaaac	aactagggag	tgccagggcc	4560
agcctctctc	accactatag	gacactgtgg	agtctgggta	caaagagaga	ttactcaagg	4620
tccttagcac	tgattacaga	gcatactctc	gatgccttct	gctgaccaga	tgtatctttg	4680
cataatctgc	ctatccagat	tcagaaaaatt	gatgccacat	agccaagtgg	actttcagga	4740
acagacgatt	taaaaacagg	cagagagatg	tgagagaaag	gagaaggaga	gagagaaggg	4800
agagggagag	aagagagagg	gagacggaga	aggaaagagg	gagaaggaga	aggagagaag	4860
gggcatggac	agagggaggg	acagaaggag	agaggagata	gagaggggga	taaggaagaa	4920
gggagggagg	gagagagaga	gaaggctaag	tctttccata	cctgggtccc	aatacctctt	4980
ataacccaag	cacatgggtt	cacatatcac	aatgcggttg	ggatatagat	aactgtaaat	5040
acttgtgaaa	ataatggggc	tgagatctgg	ggttttcatg	atagtttcaa	agtcaccgta	5100
ctgactaaaa	ccttccactg	gcccactctc	agcttctctc	tctgagggta	tcaaatttcc	5160
cactaagtgt	gtttagaaag	atctccacct	ttttgccctt	gtcttccagt	gccccacctc	5220
cgtttctggc	tcccacatct	gatgtcttct	cagtgtattct	ggccctgccc	gctccacagc	5280
tacaaacccc	ttcttataat	gagctctgtg	ctgagccatc	atcctgaatc	aatccacctt	5340
aagcagatgt	tttgcctatt	tttccgtgtg	ccatactaca	gaggaaagggt	aggcatgtag	5400
aagctgaagc	atctcacctc	attccaagca	ccctcagctc	ctaaatgtgc	ccccttggtt	5460
ccagaagtgc	aacctcaagc	atcttttatt	cattcatctt	agagggccac	atgtgctgta	5520
gtgttataag	atgaaattta	aagcattaat	tattcctaac	aagccaatta	aacaagccaa	5580
aaacattcat	cagtcatctc	catggaacct	ctgaagcatc	ttcctgctct	aaccttgggt	5640
tttccagggc	tgctctggga	tcacaggagc	tgctctgtct	accagccata	taaaggcaga	5700
cctatcagaa	ttacaccaga	cttctcacca	tagactataa	aagccagaat	atcctggaca	5760
gatgttatac	agaaactaag	agaacacaaa	tgccagccca	ggctactata	cccagcaaaa	5820
ctctcaatta	ccatcgatga	agaaaccaag	atattccatt	acaagtccaa	atttacacaa	5880
tatctttcca	taaatccagc	cctacaaagg	atagcagatg	gaaaactcca	acacaggtag	5940
gaaaactaca	ccctagaaaag	agcactaaag	taatcatctt	tcaacacact	caaaagaaga	6000
taaccacaca	aacataatct	cacctctaac	aacaaaaata	aagtaggcaa	caatcactat	6060
tccttaatat	ctcttttaac	atcaatggac	tcaattctcc	aataaaaaaga	cataactata	6120
cagactgaat	acataaacag	gacacagcat	tttgcgtcat	aaagcaaaac	cagcgttact	6180
tttttttttc	taaatgacat	tttttattag	atattgtctt	tattgacatt	tcaaattgta	6240
tcccccttcc	tggtttaccc	tctgaaatcc	cctatctctc	ccccctcccc	ctgctcacca	6300
atccacccac	tcccacttcc	aggccctggc	aatccccctc	atttgggcat	agagccttca	6360
caggaccaag	gtactctcct	tgcattgatg	accaactagt	ccattctctg	ctacaaatgc	6420
agctagatct	atgagtccca	ccatgttttc	ttttgttggt	ggtttcatgc	caggagagctc	6480

ttggagtgact	gattgggttca	tattgtttgtt	ctccctatgg	ggttacaaaa	cccttcaact	6540
tcttgggtcc	tttctctggc	tgccctcattg	gggaccttgt	gcgaagtcca	atggatgact	6600
gtgagcatcc	acttctgtat	ttgccaggca	ctggcagagc	ctctcagaag	acagctatat	6660
caagatcctg	gcagcaagct	cttgtttggta	tccacaaaag	tgtctggtgg	ttgtctatgg	6720
gatggatccc	caaaggggca	gtctctggat	ggtcattcct	tcagtctctg	ttccacactt	6780
tgtctcttta	actccttcca	tgaactatttt	attcctccct	ctaagaagga	ccgaagtatt	6840
catacttttg	tcttctctct	tgaatctcat	gtgtttttgtg	aattgtatct	ttgatattcc	6900
gaacttcttg	gctaatatcc	acttatcagt	gagtgaatat	catgtgtgtt	cttatgtgat	6960
tgagttacct	cactcaggat	gatatccctcc	agaaccatcc	atttgtctaa	gaatttaatg	7020
aattcattgt	ttttaatagc	tgaggagtac	tccatttgtt	aaatgtacca	cattttctgt	7080
accttattgt	ctcttgaggg	acatctgggt	tctttaaagc	ttctggacat	taaatataag	7140
gctgctatgg	aaatagtggg	gaatgtgtcc	ttattacatg	ttggagcatc	ttctgggtat	7200
atgcccagga	gtgctattgc	tggatcctct	gatagtacta	tgtccaattt	tctgaggaac	7260
tgccaaactg	atttacagag	tggttgtacc	agcttgcaat	tccaccagca	atggagaaat	7320
gttccccctt	ctccacatcc	tcaccaacat	ctgctgtcac	ctcaatttgt	tcttagtgat	7380
tcagacaggt	gtgaggtgga	atatcagggt	tgtttggcat	ttccctgatg	actagtata	7440
ttgaaaaaaa	ttttaagtgt	ttctcagcca	ttcagtatcc	ttcagttgag	aattcgtctg	7500
ttagctctgt	actcagggtt	ttttaatagg	gttattttgt	ttctggaggt	ctaactgtct	7560
gaattctttc	tatatattgg	atattagccc	tctgtcatat	ttaggattgg	taaagatctt	7620
tcccaatatg	ttggctgcct	ttttgtctta	ttgagagtgt	cctttgcctt	acagaacctt	7680
tttaatttta	tgagggtcca	tttgetagtt	cttcatttta	cagcacaagc	cattgggtgt	7740
ctgttcaaaa	atctttcccc	ctgaacccta	tcttcagagga	tcttccccac	tttctcctct	7800
ataagtttca	gtgtctctat	tattgtgctg	agggcgatcg	cgatgtggga	acgcttcagt	7860
gttcaggaac	catatgattt	atttaaaata	tagaattcaaa	agtaaccaatt	tgcagttttg	7920
aaagatttat	tccagtgtaa	gcattagcaa	tgcaccaaca	tcaggtgatt	tctgaatcca	7980
acacgtctta	tgtcctcatg	atattaaaaa	aaaaaaaggc	catccagAAC	tgtgaacttg	8040
agttctacct	tgttccctac	tgacattcag	attttctttt	ttgcattctc	tttatcttac	8100
aggagacagg	aggggagggc	taactcattt	tactttggct	tgtcccttgc	tggctccttg	8160
ccagaacgta	aagttagctt	caagtcttca	aatctaaaaa	tcttagtaac	tcctacacga	8220
gtggcaatgc	caaagagcag	tgaacaaaag	aggaagtaaa	tacgacccaa	gagtattctt	8280
aaatacacca	ctggctcttg	tttttgtttt	attgtgtgcc	tttgaactgg	aggggaccca	8340
ctgtctatgc	tcccacttag	tccctcttct	ttgcactctg	gaggcttcca	acaaaaatga	8400
caatggcaat	tccgatgatt	gttacacact	cctctaaaaa	tgcatttttc	tgggggtgcag	8460
tcataaccca	aatgagataa	acttccactg	caagctcctt	gatcacagaa	cttacttttg	8520
gagcaggggg	taccatgtct	caccattcca	gcactctgtg	tttctgtccc	acgatgttca	8580
tcaagcccaa	agcaggtaaa	cccagagata	atcgattgat	ggaatgaaac	atgttcttgc	8640
aaatatggaa	gattggtgac	attggtacac	tgaaccttc	cacacagctt	gtcctgatca	8700
gcacaagcat	tgaatgtgag	gctttcttct	gctctagtac	aatgccccaa	tcgaaaccgt	8760
tgtttgttga	tgtcatagca	cttaatatata	gcattcttag	cacttacacc	aaagatttcc	8820
atgcatttga	tgttgcgata	agtgcagtta	cctttatagc	agtaaccatc	ttctgagcat	8880
ggtgtcccat	cttgacagata	agtgtcatct	gggcaaatgt	atttagtccc	attacagtac	8940
tctggaagat	cacatatgtt	ctggataggt	ctgcagagt	tcccagaagg	actgtaagt	9000
caatttgcac	agcataattc	tttatcacaa	atgctaccag	gtgttaacct	gcaatcattt	9060
ccacagcagg	gatctgaata	acatgccttt	tgggagccac	agtcacactg	ctcatctgta	9120
tctactttga	agtttccaca	aaacttataa	gtcaatgatg	tattataata	aacatgacgg	9180
tcatagaaaa	gacatggcat	cagaccagga	gtattaagta	tgttgcttat	ctctgcaagg	9240
gaacaattgc	tgaagcatc	tgttaattga	ggatgtctga	acataatgca	ggtgttccct	9300
ctctggcaga	cacagtaccc	ctcatcata	tttaagccta	aactccttcc	aacacgattg	9360
gttatttatag	gagataaaaa	taaaggattt	cgatcatatt	taccaataca	aattagggct	9420
aaggaagaac	atatactcct	ctcagctgga	ttaacctggt	tatcttgtgg	cccatactta	9480
ttaagtaaaa	ctcctgcata	aggettaaat	ttattataaa	agactgacac	atagtaatta	9540
taagccgacc	ctcctggaac	tgaacactca	agtcgaaatg	gatcagaatt	ggtgtacaca	9600
gtcatgagaa	agacatagta	ccgcataatga	agattgggtca	gataggtgtc	cattaaacta	9660
atgacttgaa	acaaataccc	aacagtatag	gaaagtgtgt	cacctgcagc	agaattatat	9720
acagacttgg	ttgcttgaaa	gtggcctttt	atagcagctg	gatgtgttag	gtagttctta	9780
ctagatatcc	tgggagctcc	atctgcata	tccaatctgg	aggagggaga	acctgtatta	9840
tggctccagt	gcttccatgc	attcataggc	cctgtgtcat	cagactcaga	tactatctga	9900
gaaacaaggt	gttcaaagct	ctgtgaatca	ttgaggggtt	tgatttcata	ggttaagggtca	9960

ES 2 759 617 T3

tctaaacttca	tgacccctga	caggccccca	taacaagtat	ccacagtgc	catggattgt	10020
gggacccct	ccaggtagcc	aatatagtaa	caatctacag	gaaaaaagg	gtaatccatc	10080
tgtaaggctc	cttggtcac	ttgagttgtc	agcaacaagt	gtctgggcca	aatgagtgct	10140
tttctccgca	ggtggatgat	atgtctctgg	ccccgaaaat	gcaagctata	tgagagcagt	10200
ctttgtgctt	gaagtccctt	ggtatggtag	atctcctcc	gaggaataac	cacctccgat	10260
gagatgtaac	gccaaagtag	atggccttga	gaacaccaga	ctggaaccag	gaggagcagc	10320
cagagtgcac	atagcaagag	gaggaccctg	gggaccacag	gtctttccac	tagcctcatg	10380
ccccaggtca	gagataacat	cctgggtgga	gctaaatccc	tctgctgtgg	ccactgcctg	10440
gtctagaaaa	tactgacaga	ggactaaaaa	cctcctcagg	ctcccaacct	aagtggttac	10500
ccagacaact	ggagttaggt	aacagtcact	gggtgtggca	ggaattgagt	ctgaatgtgt	10560
tagctgaggt	tgagggtaaa	tattgtcaaa	agggatgtct	ataaatgtgc	ctggacaaga	10620
aaagtcagaa	gcagcaagga	gtgtctctga	caggctcaat	cctttctttt	ctttttttga	10680
agttcaaaat	atcatttcca	cgtgaatgta	tttggttccc	agtgtgactc	tgggtctctt	10740
tctaggagtc	aatatttctt	tatatcttgg	ctcatgtttc	tcacagttgt	tctaatttct	10800
tgttttgttt	tgtttgtttg	tttgaacggt	agtgtaaaat	actgtctata	ttagcctttt	10860
agctataaat	gattgttttt	atttcttcta	atcatatttt	gtttgagttt	tgggttaaact	10920
atttacaat	gagttttttt	tttttctttt	tgggtgttgc	tcgaaagttt	ggagctttct	10980
gttaatatgt	tggtgttatt	tttccaatat	tattagacct	gagaattcta	tctgggtacc	11040
tgtgaactct	agaattttta	aaaatttccat	ctcttgggaa	cattacctct	gacccctctt	11100
gaggccgaag	tggctgtccc	cctccaacct	ttagtatctt	tctttcctga	ctattgggat	11160
ttcttcaagc	aatcaggctg	atgggttctc	agcagtgaga	ccagtagact	gccggtatga	11220
acgtcgaaga	gactgccaca	cactccaggt	tcacaaacag	tgctttcgcg	tctcttactt	11280
ttgtagaagg	aaaagcagcc	tctgagttat	ctccaagaaa	tcattaatga	aagagttaaa	11340
agatgggtat	cacccggagt	tcatgacaag	ccctggctca	gacacgtgag	caaggtctac	11400
agccccaagg	ataggtctgc	ctgcaacatg	tatttataag	atagaagaaa	aaaatgggtg	11460
gttggagggt	tgatcaactt	acttctctc	aaacataatat	atctcatcta	agtgtgcagg	11520
ggaaaactct	gtaggactac	tgggattgtt	attatcatta	ttattattat	tattattatt	11580
attattatta	ttattattat	taacttaagg	cattttatta	gatattttct	tcatttagtt	11640
ttcaaagtgt	atccccggaa	cctcctatac	tctctccctg	ccctgtctcc	caaccacccc	11700
actcctacat	cctggccctg	gcattccctt	atactgtggc	agatgatctt	cgtaagacca	11760
agagcctttc	ctcccattga	tggcctacta	ggctatcctc	ttttacatat	gcaactagag	11820
tcacagctct	ggggagggtat	tgcttagttc	atattgtttt	tcctcctata	gggttgacaga	11880
tccttttagc	tccttgggta	ctttctctag	ctcctccatt	ggggggccctg	tgttccatcc	11940
aatagatgac	tgtgagcatc	cacttctgta	tttggcaggt	attggcatgg	atcttactgc	12000
acctttcgaa	ctctctaagc	agctttcctg	gtcacctcca	ggagcctcat	gaataagtct	12060
ctgcttcccc	cttgtggcta	tgagcattac	tgcacctgat	acacctgca	gtctcctagg	12120
gaagaggagg	gaagtggctt	ggccctgtc	tgggttaagg	aagaggagat	aaatcccttc	12180
tcatgaatta	gggtgagaag	ggtcattgtc	tctatcattg	gtgaccaact	tggggacatg	12240
ggcttatata	gtcatcactc	tgaggctctg	tgtaccacca	gactgaactc	ccatatccta	12300
catgcacata	ggacaacacc	aagtagaagg	aggttttagg	actaaactga	aggacagaga	12360
tgggggtttt	aaacaactag	ggagtgcacg	ggccagcctc	tctaaccact	ataggacact	12420
atggagtctg	gttacaaaga	gagattactc	aaggctccta	gcactgatta	cagagcatat	12480
ctcagatgcc	ttctgctgac	cagatgtatc	tttgcataat	ctgcctatcc	agattcagaa	12540
aattgatgcc	acatagccaa	gtggactttc	aggaacagac	gatttaaaaa	caggcagaga	12600
gatgtgagag	aaaggagaag	gagagagaga	aggagagagg	agagaagaga	gaggagacag	12660
gagaaggaaa	gagggagaag	gagaaggaga	gaaggggcat	ggacagaggg	agggacagaa	12720
ggagagagga	gatagagagg	gggataagga	agaaaggagg	gagggagaga	gagagaaggc	12780
taagtctttc	catacctggg	tcccaatacc	tcttataaacc	caagcacatg	gtttcagata	12840
tcacaatgcg	gttgggatat	agataactgt	aaatacttgt	gaaaataatg	gggctgagat	12900
ctgggggttt	catgatagtt	tcaaagtcac	tgtactgact	aaaaccttcc	actggcccat	12960
ctccagcttg	ttaatctgag	ggtatcaaat	ttcccactaa	gtgtgttttag	aaagatctcc	13020
acctttttgc	cctagtcttc	cagtgcacca	cctacgttct	ggtctccac	atctgatgtc	13080
ttctcagtg	ttctggccct	gcctgctcca	cagctacaaa	cccccttcta	taatgagctc	13140
tgtgctgagc	catcatcctg	aatcaatcca	ccttaagcag	atgtttttgt	tatttttcc	13200
gtgtccatc	tacagaggaa	gggtaggcat	gtagaagctg	aggcatctca	tctcactcta	13260
agcacctca	gtctctaaat	gtgccccctt	gtttccagca	gttcagcctc	aagcatcttt	13320
tattcactcg	tcttagaggg	acacatgtgc	tgtagtgtta	taagatgaaa	tttaaagcat	13380
tagttattcc	caacaagcca	attaaacaag	ccaaaaacat	tcacagtc	ttcccatgga	13440

acctctgaag	catcttctctg	ctctaaccctt	gagtttctcta	gggctgctgt	gggatcacag	13500
gagctgtcct	gtttaccagc	ctatcctgtc	ccacgggatt	cagttattag	tgggtgcgag	13560
ggggaccgca	aacctggaag	aaaatgggat	tggaagagaa	aagagaaacg	aagaccaagt	13620
agatcttttc	ctatcaaggt	cttcgtttat	taggctgagg	tgcttggtgt	aaagcatgca	13680
tgcgggggaa	taggaagggg	tgcaggggga	attttacaaa	gaacaaagaa	gcgggcatct	13740
gctgacatga	gggccgaagt	caggctccag	gcagcggaca	ctctgcacat	tatctctgga	13800
acatagatcc	tccttgacag	ccttgggggtg	tcaggccagg	ctcaggtgta	actcatgtcc	13860
ttggatggca	tgggagttca	ggaagagata	gggaagaggg	gactataatt	cagcttttac	13920
agcctcaggt	gccaggaagg	caacagggag	gagggagtg	ctacaggctc	ctagcacgag	13980
ggcattttggc	ctgtcagggg	gggagattgt	gaagggtc	ctttctcatg	gtatgggtctc	14040
tgacaccagc	cagaaaaaaa	aaaaatctcc	agtcaatcta	cagaaaggca	gaaatatgga	14100
gaaccttcta	gaagaacagc	aacctttgac	tgactctgca	gggcagtc	agcacacagg	14160
ttctcttgag	cccagtcctc	ggctgtatct	actcacacag	ggcccagcag	tctggagatg	14220
cctgcagcag	gaaggttctc	actgtacctc	agtctcacag	ctcagtcact	ttgtagtctc	14280
cccacagcaa	atcacacca	atgcagttgt	caccttgag	gccattcctc	agtgaagcct	14340
gggaaacact	gtccatttgc	cctgctcata	tgctgtctca	gctcacataa	attcctcca	14400
agctccttta	cagaaacaac	caattgacat	acaaattaaa	gtaatatgaa	gctctgtcct	14460
gtaccaattc	ctagaacacc	tcagctgcta	aaatctaact	gtgcaataca	gagaactacc	14520
tagataatac	ctaactccaa	tcttgaggta	tctgttgagg	aggctttcag	ctatgaatta	14580
ccaagaggga	tgctgtgtc	tctacatct	taaggcatct	ttctgaagct	cacactaccc	14640
ttcacagcgc	cacagcagca	gggagattctg	tatctcttcc	tctccacaag	agggcagaat	14700
tgggtgtca	actgtgacaa	cctccagca	ttaatctcta	ttagtagata	ttttctttac	14760
ttacatttca	aatgttatcc	ccttccccag	ttttctctcc	ctgaaacccc	ctatcccatc	14820
acctatctcc	ctgctcacca	acctacccat	tccataagaa	ccaatcagta	ccccacccc	14880
ccagagctcc	cagggactaa	accaggaacc	aaagagtaca	catggaagga	cccatagctc	14940
cagctgcata	ggtagcacta	ctttgaaaag	ggggaagatg	atgaaatcat	tactgtgggg	15000
gaaatgcaag	gaagattcca	acacatctag	gcattctatga	agatttttaag	tcttcaaaat	15060
ccaaaaccac	cacaaaattt	aaaaaaaaaa	aaagtagatt	ctaaatgcag	tcacctgcac	15120
caggtgctctg	gggaatcact	cagcagccct	agactgagaa	agcttgagaa	aagtagaaat	15180
agagaaagtg	tacagccagt	atcctctagc	tactcacatc	caaacagggc	ctcctgactg	15240
ctctgagcct	gtcctaagaa	cagcaatgat	gccacagaaa	tttttagagt	gagccctgaa	15300
ggaacttgag	gctgatatga	gcaagccagt	cccagaggaa	aggaaaaccc	atagagagaa	15360
aacaggtgag	ttagtgcatt	aaaggggctg	agcaggaggt	tctcatcgct	ccccagcacc	15420
agaaataaga	gcctctccgg	agctgctggg	acatggaatg	cagatgattc	ggaccatcag	15480
ccccacagag	acctttccca	ctctggctca	gaaagaggca	ctggaccaca	gttggagagg	15540
agaatcgaaa	gctgatattc	ctgtattcac	ttagcctgtt	acctacccat	gcacccaagt	15600
ccaaggtggg	agaaacactg	agggctctaaa	cacagcccca	gagcaactgc	cagtattaaa	15660
taccagattt	cagaagatgg	gaaatcacct	ctctggctcat	ttttgggaca	tgtaaactgt	15720
aacaggaaac	ataggacca	tttaagatgg	agcagtccta	tatccctaac	ccagttgtaa	15780
ataaaacatt	caagagtgcc	atcagacacc	acagtggtag	aggagagatg	agtgtacctc	15840
gtgcatcaag	agttccctca	ctagataaac	caagatgtag	ccccaggacc	accagggcac	15900
ctaccaggac	tcccctccag	aggtctgagc	cagttagctc	tagttcattc	tatgtttcag	15960
acaaaaacat	cagaaacaac	agcatctcca	ctgcagatga	acctctaagc	catacagtg	16020
acccaaaggc	agcaccacag	atgggggaatg	tgggggcgaa	gaagcttgta	tcacattaag	16080
agtgttgccc	aatgactatt	tgtatctctc	acagtaagat	gggcactgat	ccccccacc	16140
aaaacatagt	aggacaagga	cccttaaata	acatctgtca	aggggagctg	tcaaatagcc	16200
actgagctga	gatggctcat	acgggggtgat	atagaaaaac	aggccaaaga	acctcctgtg	16260
ttgcaagcac	aatgggaag	ctgtgaatct	ccactacctt	acaagaaaac	tgtaccaatc	16320
tgcaagaaca	ggggatacac	agctttccac	actgtgtagg	aaggcattgg	actctcagat	16380
catccaagga	ctagggtcaa	agtggccatg	tgtgggaaat	acatccactt	tataaaccta	16440
ccttgatatc	acatcacaca	tggagcatct	gctcctggtc	cctacctcat	gtgggtgctg	16500
cgggtgctgta	cattgagtct	gggggcacga	gtgtgcccgg	taaattcctt	atcactcaga	16560
tgaatttcca	atcacacttc	atcaccttgg	agtggaatt	ttaaaagtta	tgtagatat	16620
aagtaaagag	agtcaggagg	gggggctgaa	aggcagacct	gcagaaattc	tcagagggt	16680
agagctcaga	agcagcaagc	aaaacttggg	ctaacagaag	agcaaacaca	gagctcaggc	16740
agaactacct	ggcaatgcga	ctgggcacac	tgaagcact	gggcatcagc	actgagcccc	16800
aaatatgcac	tcaggatcct	ctgcataata	atgtaacata	acaggaaggt	tagaacaggc	16860
caaaagagga	aacagaacaa	atgccccctaa	caaagaagt	ataaacaat	tgggaagagt	16920

ES 2 759 617 T3

aaagaaggat	tgtaaggatt	gagtaccaca	cagaacatgc	tcttaatggc	ctcaatgctg	16980
aagctaggaa	gaactaagtt	aaaagaaaca	tgttcaacgg	gattccctgt	cactggactt	17040
cacaacaagc	aaaattcaat	ctttctgtta	aggagatgag	aagagaatat	ctgaaccttg	17100
tgttgacagt	gccccacccc	gactgtcagg	ctgtgggaaa	tgccagagca	atcactagga	17160
acacacaagg	atgaggggaga	cgaggggttag	gacacaacca	tcatgatata	ccacaagtat	17220
ggaagagcaa	gaacttgtag	agagcagaga	atggcagaca	aagcagcata	tacataagta	17280
gatggccaga	ctatacagga	aagatctaca	tagcctgtga	ggctttctga	cagaaaaggg	17340
caggcatgtc	tcaaagcaca	atgcctggct	tgggacactg	tctgccctgg	atcctctcac	17400
tccacatgta	aggagctcac	agcaaaaacca	cacagccttc	cacaagagga	gaagaaaagg	17460
tagcttgtca	gtgaggaagt	ccccagaga	cagaccattc	cagtagttct	tatcattcct	17520
cccaaagcag	ccaccatcca	ggcactgaga	gaccaaaggc	tgttgggagg	tcagcctaga	17580
ggcaggctca	gacctttctt	gctccctagg	accttctctga	aaagatagaa	gcacagaagt	17640
gaataatctg	gacctcaact	caggatgaca	actgaaaactc	aaccgtgctg	cctgggcccc	17700
caatgctctc	tacacctgca	ggcgcgcc				17728

REIVINDICACIONES

1. Un ratón que tiene en su genoma:

- 5 (a) una secuencia genómica humana no reordenada que comprende un único segmento génico V_H humano, uno o más segmentos génicos D_H humanos y uno o más segmentos génicos J_H humanos, en donde el único segmento génico V_H humano, el uno o más segmentos génicos D_H humanos, y el uno o más segmentos génicos J_H humanos están unidos operativamente a un gen de región constante de cadena pesada de inmunoglobulina de ratón, y en donde el único segmento génico V_H humano es V_{H1-2} , V_{H1-69} , V_{H2-26} , V_{H2-70} , o una variante polimórfica de los mismos; y
- 10 (b) una secuencia que codifica una proteína ADAM6a de ratón o un fragmento funcional de la misma y una secuencia que codifica una proteína ADAM6b de ratón o un fragmento funcional de la misma, en donde la proteína ADAM6a de ratón o fragmento funcional de la misma y la proteína ADAM6b de ratón o fragmento funcional de la misma son funcionales en un ratón macho, en donde dichas secuencias codificantes están
- 15 ubicadas en una posición diferente de un locus ADAM6 de un ratón de tipo silvestre

de modo que, en respuesta a la exposición a un antígeno, los linfocitos B del ratón expresan dominios variables de cadena pesada humanos expresados a partir de una secuencia humana de región variable de cadena pesada que incluye un segmento génico V_H que es idéntico a o una versión hipermutada de forma somática de, V_{H1-2} , V_{H1-69} , V_{H2-26} , V_{H2-70} , o una variante polimórfica de los mismos; en donde dicho ratón carece de un gen ADAM6 endógeno funcional.

2. El ratón de la reivindicación 1, en donde:

- 25 (I) el único segmento génico V_H humano es una variante polimórfica de V_{H1-2} , V_{H1-69} , V_{H2-26} o V_{H2-70} ;
 (II) las secuencias codificantes están presentes en una posición en el genoma de ratón diferente de un locus endógeno de cadena pesada de inmunoglobulina;
 (III) las secuencias codificantes están yuxtapuestas o contiguas con la secuencia genómica humana no reordenada;
- 30 (IV) la secuencia genómica humana no reordenada está presente en un locus endógeno de cadena pesada de inmunoglobulina;
 (V) la secuencia genómica humana no reordenada está presente en un locus endógeno de cadena pesada de inmunoglobulina y las secuencias codificantes están presentes en una posición en el genoma de ratón diferente de un locus endógeno de cadena pesada de inmunoglobulina;
- 35 (VI) el ratón comprende una eliminación de todos o sustancialmente todos los segmentos génicos V_H endógenos; o
 (VII) el gen de región constante de cadena pesada de inmunoglobulina de ratón está en un locus endógeno de cadena pesada de inmunoglobulina.

40 3. El ratón de la reivindicación 1, en donde:

- (I) el único segmento génico V_H humano es V_{H1-69} ; o
 (II) el único segmento génico V_H humano es V_{H1-2} .

45 4. El ratón de la reivindicación 1, en donde:

- (I) la secuencia genómica humana no reordenada comprende el segmento génico V_{H1-69} humano, veintisiete segmentos génicos D_H humanos y seis segmentos génicos J_H humanos; o
 (II) la secuencia genómica humana no reordenada comprende el segmento génico V_{H1-2} humano, veintisiete
- 50 segmentos génicos D_H humanos y seis segmentos génicos J_H humanos.

5. El ratón de la reivindicación 1 o 4, que comprende además en su genoma uno o más segmentos génicos V_k humanos y uno o más segmentos génicos J_k humanos, en donde, opcionalmente, el uno o más segmentos génicos V_k humanos y uno o más segmentos génicos J_k humanos están presentes en un locus endógeno de cadena ligera de inmunoglobulina.

6. Un ratón que comprende en su genoma una secuencia de ácido nucleico que comprende un único segmento génico V_H humano, al menos un segmento génico D_H humano y al menos un segmento génico J_H humano, en donde el único segmento génico V_H humano, el uno o más segmentos génicos D_H humanos, y el uno o más segmentos

60 génicos J_H humanos están unidos operativamente a un gen de región constante de cadena pesada de inmunoglobulina de ratón, en donde el único segmento génico V_H humano es V_{H1-2} , V_{H1-69} , V_{H2-26} , V_{H2-70} , o una variante polimórfica de los mismos, en donde el ratón carece de un gen ADAM6 endógeno funcional, y en donde el ratón comprende secuencias ectópicas de ADAM6 de ratón que codifican una proteína ADAM6a o un fragmento funcional de la misma y una proteína ADAM6b o un fragmento funcional de la misma.

7. El ratón de la reivindicación 6, en donde:

- (I) las secuencias ADAM6 ectópicas de ratón están presentes en un locus endógeno de inmunoglobulina; o
- (II) las secuencias ADAM6 ectópicas de ratón están presentes en el genoma de ratón en una posición distinta de un locus endógeno de inmunoglobulina.

5

8. Una célula o tejido procedente del ratón de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la célula o tejido comprende

- (a) una secuencia genómica humana no reordenada que comprende un único segmento génico V_H humano, uno o más segmentos génicos D_H humanos y uno o más segmentos génicos J_H humanos, en donde el único segmento génico V_H humano, el uno o más segmentos génicos D_H humanos, y el uno o más segmentos génicos J_H humanos están unidos operativamente a un gen de región constante de cadena pesada de inmunoglobulina de ratón, en donde el único segmento génico V_H humano es V_H1-2, V_H1-69, V_H2-26, V_H2-70, o una variante polimórfica de los mismos; y
- (b) una secuencia que codifica una proteína ADAM6a o un fragmento funcional de la misma y una secuencia que codifica una proteína ADAM6b o un fragmento funcional de la misma, en donde la proteína ADAM6a de ratón o fragmento funcional de la misma y la proteína ADAM6b de ratón o fragmento funcional de la misma son funcionales en un ratón macho, en donde dichas secuencias codificantes están ubicadas en una posición diferente de un locus ADAM6 de un ratón de tipo silvestre.

20

9. Un método para fabricar un anticuerpo humano que comprende una cadena pesada de inmunoglobulina procedente de un único segmento génico V_H humano, comprendiendo el método

- (a) inmunizar el ratón de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 con un antígeno de interés;
- (b) permitir que dicho ratón genere una respuesta inmunitaria con respecto al antígeno de interés; y,
- (c) identificar o aislar una secuencia de región variable de cadena pesada de inmunoglobulina que codifica un dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina de un anticuerpo generado por el ratón, en donde el anticuerpo se une al antígeno de interés.

25

30 10. El método de la reivindicación 9, en donde:

- (I) el dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina es al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, o al menos un 98 % idéntico a la SEQ ID NO: 5;
- (II) el dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina comprende la SEQ ID NO: 5;
- (III) el dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina es al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, o al menos un 98 % idéntico a la SEQ ID NO: 64; o
- (IV) el dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina comprende la SEQ ID NO: 64.

35

40 11. Un método para modificar un locus de cadena pesada de inmunoglobulina de un ratón para proporcionar un ratón cuyo genoma comprende un locus de cadena pesada de inmunoglobulina que incluye un único segmento V_H humano, comprendiendo el método:

- (a) realizar una primera modificación del locus de cadena pesada de inmunoglobulina de ratón que incluye la inserción de un único segmento V_H humano y da como resultado una reducción o eliminación de la actividad ADAM6 endógena de ratón en un ratón macho, en donde el único segmento génico V_H humano es V_H1-2, V_H1-69, V_H2-26, V_H2-70, o una variante polimórfica de los mismos; y,
- (b) realizar una segunda modificación del ratón para restaurar la actividad de ADAM6 en el ratón, que comprende la expresión de secuencias que codifican una proteína ADAM6a de ratón o un fragmento funcional de la misma y una proteína ADAM6b de ratón o un fragmento funcional de la misma, en donde la proteína ADAM6a de ratón o fragmento funcional de la misma y la proteína ADAM6b de ratón o fragmento funcional de la misma son funcionales en un ratón macho.

45

50

12. Un método para generar un anticuerpo específico contra un antígeno que comprende las etapas de:

- (a) inmunizar el ratón de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 con el antígeno;
- (b) aislar al menos una célula del ratón que produce un anticuerpo específico contra el antígeno; y
- (c) cultivar al menos una célula que produce un anticuerpo de la etapa (b) y obtener dicho anticuerpo.

55

13. El método de la reivindicación 12, en donde:

60

- (I) el cultivo en la etapa (c) se realiza en al menos una célula de hibridoma generada a partir de la al menos una célula obtenida en la etapa (b);
- (II) la al menos una célula obtenida en la etapa (b) procede del bazo, un ganglio linfático o la médula ósea del ratón de la etapa (a); o
- (III) la inmunización con el antígeno de la etapa (a) se lleva a cabo con proteína, ADN, una combinación de ADN y proteína, o células que expresan el antígeno.

65

14. Uso del ratón de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para obtener una secuencia de ácido nucleico que codifica un dominio humano variable de cadena pesada de inmunoglobulina.

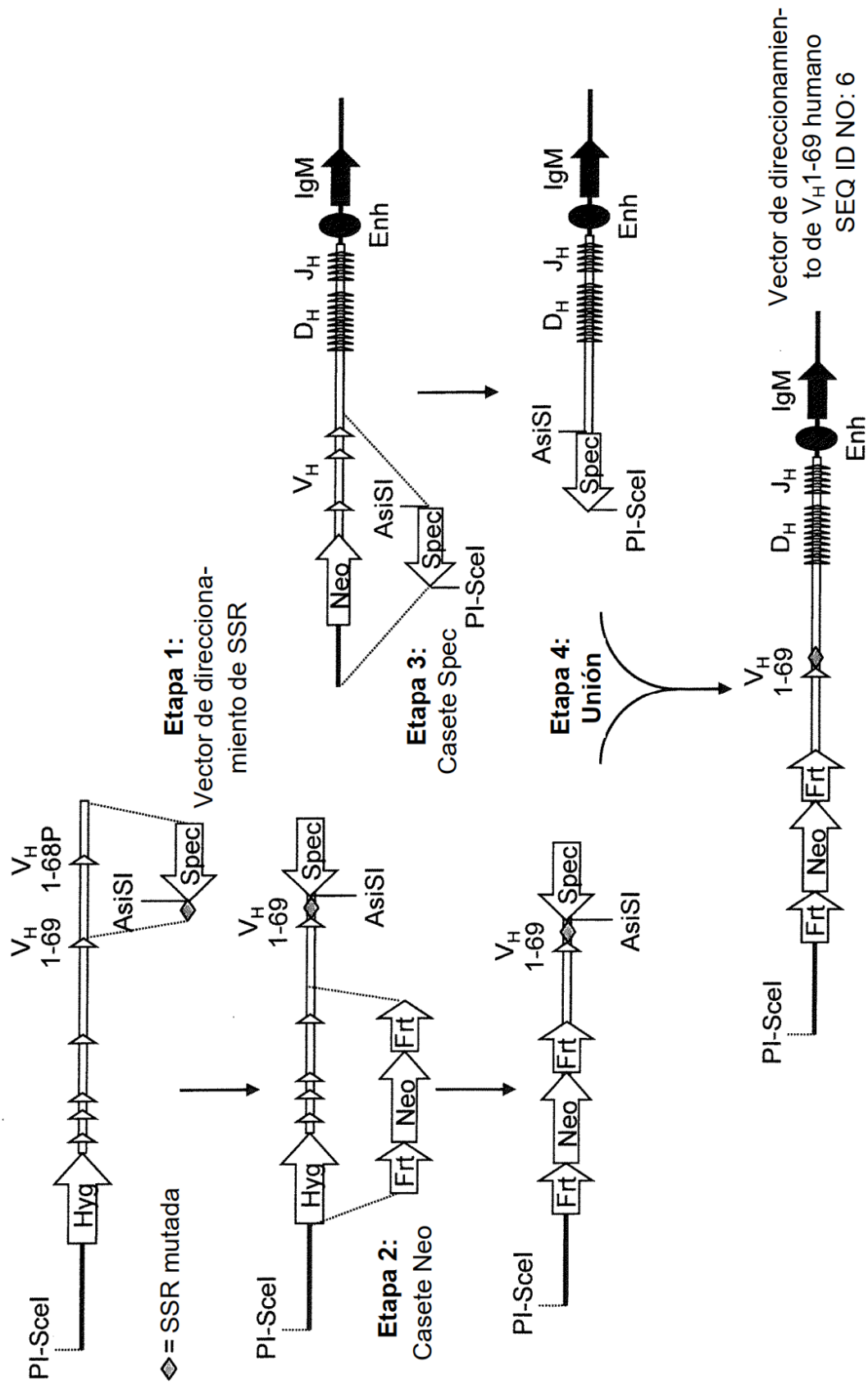


FIG. 1

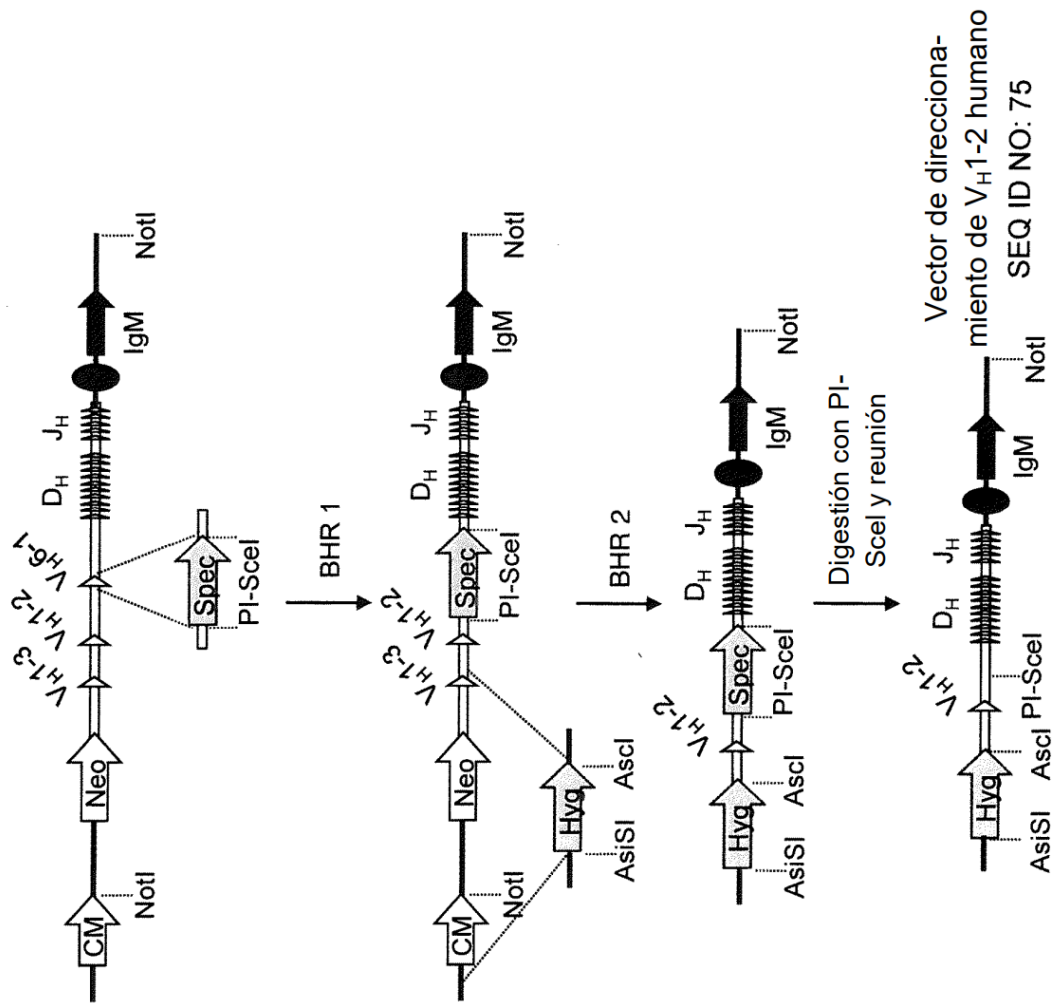


FIG. 2

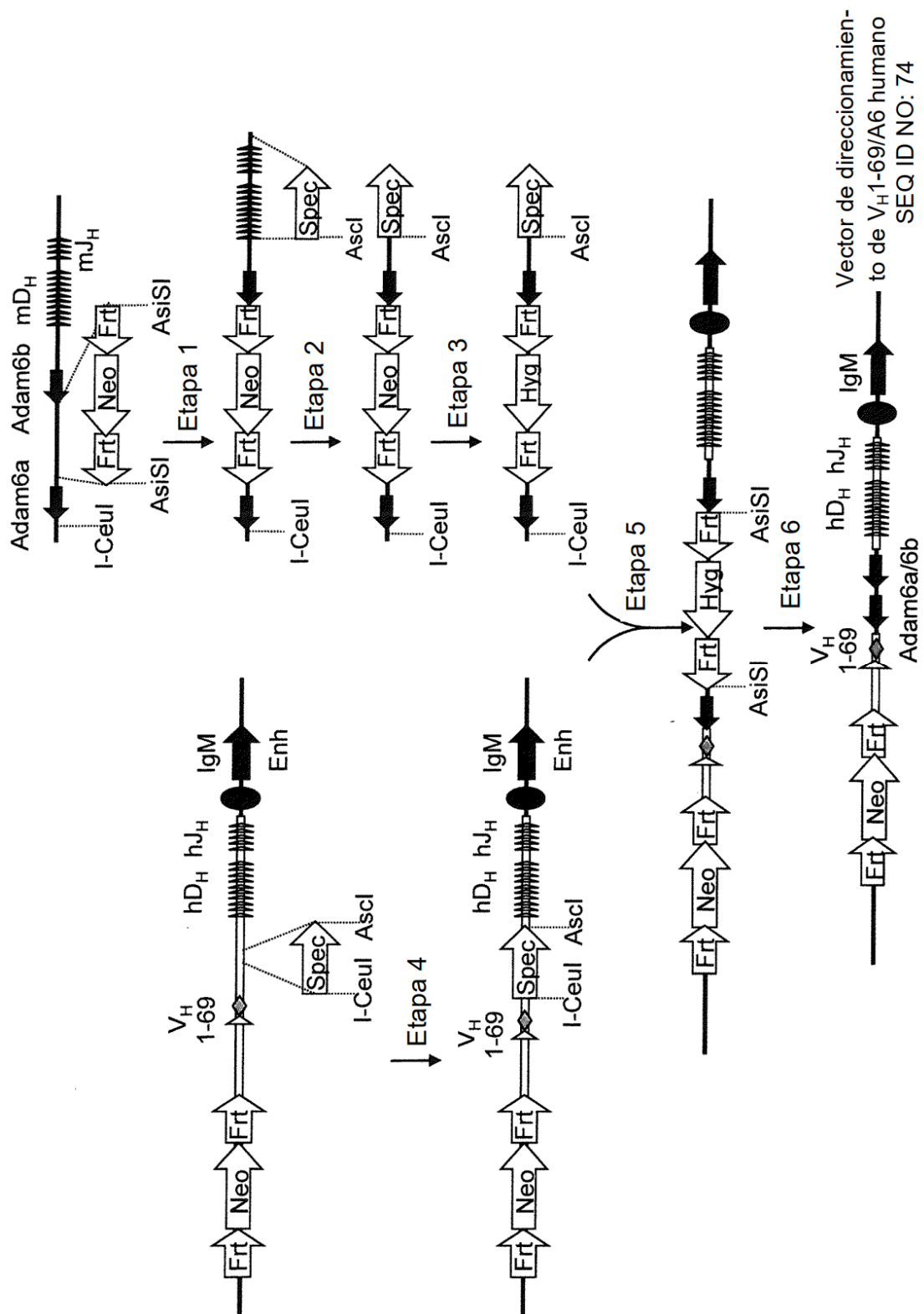


FIG. 3

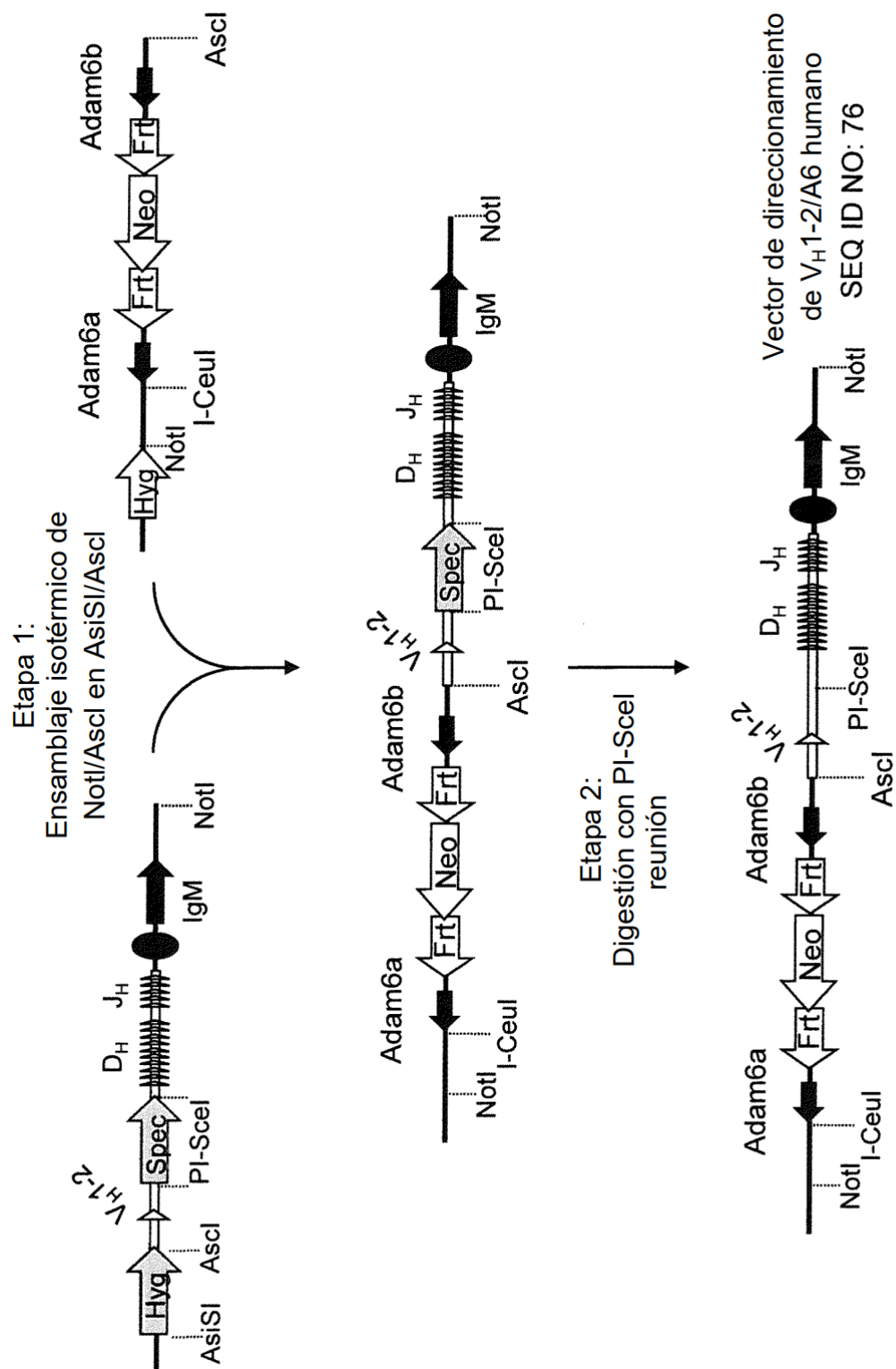


FIG. 4

```

      10      20      30      40      50      60      70
VH1-69*01  CAGGTgCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCT
VH1-69*02  CAGGTCCAGCTGGTGCAaTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCT
VH1-69*03  CAGGTgCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCT
VH1-69*04  CAGGTCCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCT
VH1-69*05  CAGGTCCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCT
VH1-69*06  CAGGTgCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCT
VH1-69*07  -----AGAAAGCCTGGGTCTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCT
VH1-69*08  CAGGTCCAGCTGGTGCAaTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCT
VH1-69*09  CAGGTgCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCT
VH1-69*10  CAGGTCCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCT
VH1-69*11  CAGGTCCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCT
VH1-69*12  CAGGTCCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCT
VH1-69*13  CAGGTCCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCT
      80      90      100     110     120     130     140     150
VH1-69*01  GGAGGCACCTTCAGCAGCTATGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGG
VH1-69*02  GGAGGCACCTTCAGCAGCTATaCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAaGG
VH1-69*03  GGAGGCACCTTCAGCAGCTATGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGG
VH1-69*04  GGAGGCACCTTCAGCAGCTATGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAaGG
VH1-69*05  GGAGGCACCTTCAGCAGCTATGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGG
VH1-69*06  GGAGGCACCTTCAGCAGCTATGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGG
VH1-69*07  GGAGGCACCTTCAGCAGCTATGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAaGG
VH1-69*08  GGAGGCACCTTCAGCAGCTATaCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAaGG
VH1-69*09  GGAGGCACCTTCAGCAGCTATGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAaGG
VH1-69*10  GGAGGCACCTTCAGCAGCTATGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGG
VH1-69*11  GGAGGCACCTTCAGCAGCTATGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAaGG
VH1-69*12  GGAGGCACCTTCAGCAGCTATGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGG
VH1-69*13  GGAGGCACCTTCAGCAGCTATGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGG
      160     170     180     190     200     210     220
VH1-69*01  ATCATCCCTATCTTTGGTACAGCAAACTACGCACAGAAGTTCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACGAATCC
VH1-69*02  ATCATCCCTATCTTTGGTATAGCAAACTACGCACAGAAGTTCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACaAATCC
VH1-69*03  ATCATCCCTATCTTTGGTACAGCAAACTACGCACAGAAGTTCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACGAATCC
VH1-69*04  ATCATCCCTATCTTTGGTATAGCAAACTACGCACAGAAGTTCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACaAATCC
VH1-69*05  ATCATCCCTATCTTTGGTACAGCAAACTACGCACAGAAGTTCAGGGCAGAGTCACGATTACCaCGGACGAATCC
VH1-69*06  ATCATCCCTATCTTTGGTACAGCAAACTACGCACAGAAGTTCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACaAATCC
VH1-69*07  ATCATCCCTATCTTTGGTACAGCAAACTACGCACAGAAGTTCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACGAATCC
VH1-69*08  ATCATCCCTATCTTTGGTACAGCAAACTACGCACAGAAGTTCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACaAATCC
VH1-69*09  ATCATCCCTATCTTTGGTATAGCAAACTACGCACAGAAGTTCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACaAATCC
VH1-69*10  ATCATCCCTATCTTTGGTATAGCAAACTACGCACAGAAGTTCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACaAATCC
VH1-69*11  ATCATCCCTATCTTTGGTACAGCAAACTACGCACAGAAGTTCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACGAATCC
VH1-69*12  ATCATCCCTATCTTTGGTACAGCAAACTACGCACAGAAGTTCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACGAATCC
VH1-69*13  ATCATCCCTATCTTTGGTACAGCAAACTACGCACAGAAGTTCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACGAATCC
      230     240     250     260     270     280     290
VH1-69*01  ACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAA
VH1-69*02  ACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGA ---
VH1-69*03  ACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGA ---
VH1-69*04  ACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAA
VH1-69*05  ACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGA ---
VH1-69*06  ACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAA
VH1-69*07  ACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAA
VH1-69*08  ACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAA
VH1-69*09  ACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAA
VH1-69*10  ACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAA
VH1-69*11  ACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAA
VH1-69*12  ACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAA
VH1-69*13  ACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAA

```

FIG. 5

VH1-69*01	10	20	30	40	50	60
	QVQLVQSGAEVKKPKGSSSVKVSCKASG	GTFS	SSYA	ISWVRQAPGQGLEWMG	GIPIFGTANY	
VH1-69*02	QVQLVQSGAEVKKPKGSSSVKVSCKASG	GTFS	SSYt	ISWVRQAPGQGLEWMG	rIPIlGiANY	
VH1-69*03	QVQLVQSGAEVKKPKGSSSVKVSCKASG	GTFS	SSYA	ISWVRQAPGQGLEWMG	GIPIFGTANY	
VH1-69*04	QVQLVQSGAEVKKPKGSSSVKVSCKASG	GTFS	SSYA	ISWVRQAPGQGLEWMG	rIPIlGiANY	
VH1-69*05	QVQLVQSGAEVKKPKGSSSVKVSCKASG	GTFS	SSYA	ISWVRQAPGQGLEWMG	GIPIFGTANY	
VH1-69*06	QVQLVQSGAEVKKPKGSSSVKVSCKASG	GTFS	SSYA	ISWVRQAPGQGLEWMG	GIPIFGTANY	
VH1-69*07	-----KPGSSSVKVSCKASG	GTFS	SSYA	ISWVRQAPGQGLEWMG	rIPIFGTANY	
VH1-69*08	QVQLVQSGAEVKKPKGSSSVKVSCKASG	GTFS	SSYt	ISWVRQAPGQGLEWMG	rIPIFGTANY	
VH1-69*09	QVQLVQSGAEVKKPKGSSSVKVSCKASG	GTFS	SSYA	ISWVRQAPGQGLEWMG	GIPIlGiANY	
VH1-69*10	QVQLVQSGAEVKKPKGSSSVKVSCKASG	GTFS	SSYA	ISWVRQAPGQGLEWMG	rIPIlGiANY	
VH1-69*11	QVQLVQSGAEVKKPKGSSSVKVSCKASG	GTFS	SSYA	ISWVRQAPGQGLEWMG	GIPIlGiANY	
VH1-69*12	QVQLVQSGAEVKKPKGSSSVKVSCKASG	GTFS	SSYA	ISWVRQAPGQGLEWMG	rIPIlGiANY	
VH1-69*13	QVQLVQSGAEVKKPKGSSSVKVSCKASG	GTFS	SSYA	ISWVRQAPGQGLEWMG	GIPIFGTANY	
	70	80	90	100		
VH1-69*01	AQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSE	DTAVY	CCARR			
VH1-69*02	AQKFQGRVTITADkSTSTAYMELSSLRSE	DTAVY	CCARR			
VH1-69*03	AQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSD	DT---				
VH1-69*04	AQKFQGRVTITADkSTSTAYMELSSLRSE	DTAVY	CCARR			
VH1-69*05	AQKFQGRVTITtDESTSTAYMELSSLRSE	DTAVY	CCARR			
VH1-69*06	AQKFQGRVTITADkSTSTAYMELSSLRSE	DTAVY	CCARR			
VH1-69*07	AQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSE	---				
VH1-69*08	AQKFQGRVTITADkSTSTAYMELSSLRSE	DTAVY	CCARR			
VH1-69*09	AQKFQGRVTITADkSTSTAYMELSSLRSE	DTAVY	CCARR			
VH1-69*10	AQKFQGRVTITADkSTSTAYMELSSLRSE	DTAVY	CCARR			
VH1-69*11	AQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSE	DTAVY	CCARR			
VH1-69*12	AQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSE	DTAVY	CCARR			
VH1-69*13	AQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSE	DTAVY	CCARR			

FIG. 6

% DE IDENTIDAD													
Alelo V _H 1-69	V _H 1-69*01	V _H 1-69*02	V _H 1-69*03	V _H 1-69*04	V _H 1-69*05	V _H 1-69*06	V _H 1-69*07	V _H 1-69*08	V _H 1-69*09	V _H 1-69*10	V _H 1-69*11	V _H 1-69*12	V _H 1-69*13
V _H 1-69*01	100	94,9	91,8	95,9	99	99	77,6	95,9	95,9	96,9	98	100	100
V _H 1-69*02	95,9	100	86,7	99	93,9	95,9	74,5	99	99	98	96,9	94,9	94,9
V _H 1-69*03	92,9	88,8	100	87,8	90,8	90,8	82,4	87,8	87,8	88,8	89,8	91,8	91,8
V _H 1-69*04	95,9	100	88,8	100	94,9	96,9	75,5	98	100	99	98	95,9	95,9
V _H 1-69*05	100	95,9	92,9	95,9	100	98	76,5	94,9	94,9	95,9	96,9	99	99
V _H 1-69*06	99,0	96,9	91,8	96,9	99	100	76,5	96,9	96,9	98	96,9	99	99
V _H 1-69*07	77,6	75,5	83,5	75,5	77,6	76,5	100	75,5	75,5	74,5	77,6	77,6	77,6
V _H 1-69*08	96,9	99	89,8	99	96,9	98	76,5	100	98	96,9	98	95,9	95,9
V _H 1-69*09	95,9	100	88,8	100	95,9	96,9	75,5	99	100	99	98	95,9	95,9
V _H 1-69*10	96,9	99	89,8	99	96,9	98	74,5	98	99	100	96,9	96,9	96,9
V _H 1-69*11	98	98	90,8	98	98	96,9	77,6	99	98	96,9	100	98	98
V _H 1-69*12	100	95,9	92,9	95,9	100	99	77,6	96,9	95,9	96,9	98	100	100
V _H 1-69*13	100	95,9	92,9	95,9	100	99,0	77,6	96,9	95,9	96,9	98	100	100
% DE SIMILITUD													

FIG. 7

```

10      20      30      40      50      60      70
VH1-2*01 GAGCCCACTCCAGGTG-CAGCTGGTGCAg-TCTG--GGGCTGAGGTGAAGAA--GCTTGGGGCCCTCAGTGAA
VH1-2*02 GAGCCCACTCCAGGTG-CAGCTGGTGCAg-TCTG--GGGCTGAGGTGAAGAA--GCTTGGGGCCCTCAGTGAA
VH1-2*03 GAGCCCACTCCAGGTG-CAGCTGGTGCAg-TCTG--GGGCTGAGGTGAAGAA--GCTTGGGGCCCTCAGTGAA
VH1-2*04 -----CAGGTG-CAGCTGGTGCAg-TCTG--GGGCTGAGGTGAAGAA--GCTTGGGGCCCTCAGTGAA
VH1-2*05 GAcCgtgtcgtCAGAtctCAGCctGctCAGCtCcatGTgagGCTgtGCTGAtgGACGTGtccctGtCcatgGTGAc
GAGCCCACTCCAGGTG-CAGCTGGTGCAg-TCTG--GGGCTGAGGTGAAGAA--GCTTGGGGCCCTCAGTGAA

80      90      100      110      120      130      140      150
VH1-2*01 GGTCTCTCTGCAAGGCTTCTGGATACACCTTCAcCGGCTACTATATGCACTGG--GTGCGA-----CAGGCCCC
VH1-2*02 GGTCTCTCTGCAAGGCTTCTGGATACACCTTCAcCGGCTACTATATGCACTGG--GTGCGA-----CAGGCCCC
VH1-2*03 GGTCTCTCTGCAAGGCTTCTGGATACACCTTCAcCGGCTACTATATGCACTGG--GTGCGA-----CAGGCCCC
VH1-2*04 GGTCTCTCTGCAAGGCTTCTGGATACACCTTCAcCGGCTACTATATGCACTGG--GTGCGA-----CAGGCCCC
VH1-2*05 cctgcCCTG--AaaCTTCTGtgcAtAgTtTgtgcCacCacCTgttagggTtGatCCGTcccatCCACTCAaGCCCt
GGTCTCTCTGCAAGGCTTCTGGATACACCTTCAcCGGCTACTATATGCACTGGTCCGTGCGATCCACTCAGGCCCC

160      170      180      190      200      210      220
VH1-2*01 TGGACAAGGCTTGAGTGGATGGGACGGGATCAACCCCTAACAGTGGTGGCAACAACCTATGCAcAGAAAGTTT--CAG
VH1-2*02 TGGACAAGGCTTGAGTGGATGGGATGGGATCAACCCCTAACAGTGGTGGCAACAACCTATGCAcAGAAAGTTT--CAG
VH1-2*03 TGGACAAGGCTTGAGTGGATGGGATGGGATCAACCCCTAACAGTGGTGGCAACAACCTATGCAcAGAAAGTTT--CAG
VH1-2*04 TGGACAAGGCTTGAGTGGATGGGATGGGATCAACCCCTAACAGTGGTGGCAACAACCTATGCAcAGAAAGTTT--CAG
VH1-2*05 TgtccAgGGCCtG-----TcGcAc--cCagtgcAtatAGTAgccGgtgAAggtgtatccAGAAgCCTTGcAG
TGGACAAGGCTTGAGTGGATGGGATGGGATCAACCCCTAACAGTGGTGGCAACAACCTATGCAcAGAAAGTTTGTGcAG

230      240      250      260      270      280      290      300
VH1-2*01 GGCAGGGTCAcCAgtACcAGGGACACGTCCA--TCAGCAC-AGCCTACATGGAGCTGAGCAGGCTGAGATCTGAC
VH1-2*02 GGCAGGGTCAcCAgtACcAGGGACACGTCCA--TCAGCAC-AGCCTACATGGAGCTGAGCAGGCTGAGATCTGAC
VH1-2*03 GGCAGGGTCAcCAgtACcAGGGACACGTCCA--TCAGCAC-AGCCTACATGGAGCTGAGCAGGCTGAGATCTGAC
VH1-2*04 GGCtGGGTCAcCAgtACcAGGGACACGTCCA--TCAGCAC-AGCCTACATGGAGCTGAGCAGGCTGAGATCTGAC
VH1-2*05 GAgAcctTCAcTgAggCccagGctcttCAcCTCAgCccCAgactgCAcc-AGCTGcAc--CTGgGA--Gtg
GGCAGGGTCAcCAgtACcAGGGACACGTCCAcCTCAcCTCAcCAGCCTACATGGAGCTGAGCAGGCTGAGATCTGAC

310      320      330
VH1-2*01 GACACGGtCGTGTATTACCTGTGCGGAGA---
VH1-2*02 GACACGGCCGTGTATTACCTGTGCGGAGAGAA
VH1-2*03 GACACGGCCGTGTATTACCTGTGCGGAGAGAA
VH1-2*04 GACACGGCCGTGTATTACCTGTGCGGAGAGAA
VH1-2*05 GACAC--CtGTGgAg-AcT-cGCGA-----
GACACGGCCGTGTATTACCTGTGCGGAGAGAA

```

FIG. 8

VH1-2*01	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS	GYTFTGYY	MHWVRQAPGQGLEWMG	50
VH1-2*02	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS	GYTFTGYY	MHWVRQAPGQGLEWMG	
VH1-2*03	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS	GYTFTGYY	MHWVxQAPGQGLEWMG	
VH1-2*04	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS	GYTFTGYY	MHWVRQAPGQGLEWMG	
VH1-2*05	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS	GYTFTGYY	MHWVRQAPGQGLEWMG	
	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS	GYTFTGYY	MHWVRQAPGQGLEWMG	
VH1-2*01	INPN SGGT	NYAQKFQGRVTsTRDTS	ISTAYMEELSR	LRSDDTVYYCAR
VH1-2*02	INPN SGGT	NYAQKFQGRVTMTRDTS	ISTAYMEELSR	LRSDDTAVYYCAR
VH1-2*03	INPN SGGT	NYAQKFQGRVTMTRDTS	ISTAYMEELSR	LRSDDTAVYYCAR
VH1-2*04	INPN SGGT	NYAQKFQGRVTMTRDTS	ISTAYMEELSR	LRSDDTAVYYCAR
VH1-2*05	INPN SGGT	NYAQKFQGRVTMTRDTS	ISTAYMEELSR	LRSDDTAVYYCAR
	INPN SGGT	NYAQKFQGRVTMTRDTS	ISTAYMEELSR	LRSDDTAVYYCAR

FIG. 9

% DE IDENTIDAD						
Alelo V_H1-2	$V_H1-2*01$	$V_H1-2*02$	$V_H1-2*03$	$V_H1-2*04$	$V_H1-2*05$	
$V_H1-2*01$	100	96,9	94,9	95,9	99,0	
$V_H1-2*02$	96,9	100	98,0	99,0	98,0	
$V_H1-2*03$	94,9	98,0	100	96,9	95,9	
$V_H1-2*04$	95,9	99,0	96,9	100	96,9	
$V_H1-2*05$	99,0	98,0	95,9	96,9	100	
% DE SIMILITUD						

FIG. 10