

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 561 538**

(51) Int. Cl.:

A23K 1/17 (2013.01)

A61K 35/76 (2015.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.07.2012 E 12770428 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.01.2016 EP 2750519**

(54) Título: **Composiciones que comprenden bacteriófagos líticos de Salmonella UAB_Phi20, UAB_Phi78 y UAB_Phi87 y usos de los mismos**

(30) Prioridad:

27.07.2011 EP 11382257

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.02.2016

(73) Titular/es:

**UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA (100.0%)
Edifici A - Campus Universitari s/n
08193 Bellaterra (Cerdanyola del Vallès),
Barcelona, ES**

(72) Inventor/es:

**LLAGOSTERA, MONTSERRAT;
BARBÉ, JORGE;
BARDINA, CARLOTA;
CORTÉS, MARÍA PILAR y
SPRICIGO, DENIS AUGUSTO**

(74) Agente/Representante:

ARIZTI ACHA, Monica

ES 2 561 538 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).

Composiciones que comprenden bacteriófagos líticos de *Salmonella* UAB_Phi20, UAB_Phi78 y UAB_Phi87 y usos
de los mismos

DESCRIPCIÓN

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a nuevos bacteriófagos y cócteles de bacteriófagos que contienen los nuevos bacteriófagos y/o partes y/o productos de ellos, perteneciendo todos ellos al orden de Caudovirales. Los nuevos bacteriófagos y los cócteles de bacteriófagos que contienen los nuevos bacteriófagos y/o partes y/o productos de ellos son bacteriófagos específicos de *Salmonella* y tienen actividad lítica contra *Salmonella*. Los nuevos bacteriófagos y los cócteles de bacteriófagos que contienen los nuevos bacteriófagos y/o partes y/o productos de ellos, cuando se administran a animales son útiles para el control de diferentes serovariedades de *Salmonella*. La invención se refiere al uso de los nuevos bacteriófagos y las nuevas y seguras composiciones de cócteles de fagos como un antimicrobiano para el control de poblaciones de *Salmonella* en terapia animal y ganado en general, así como una composición de desinfección y esterilización para aplicar en mataderos, transporte de animales, industrias de procesamiento de alimentos y alimentos.

Antecedentes de la invención

20 La salmonelosis, debida a serovariedades de *Salmonella enterica* no tifoideas, es una de las enfermedades portadas por alimentos de las que se informa más frecuentemente en todo el mundo. Desde 1993 a 2003, las Enteritidis (84 %), Typhimurium (7 %), Virchow (1 %), Infantis (1 %) y Blockley (1 %), fueron las serovariantes de *S. enterica* principalmente aisladas de salmonelosis humana en la Unión Europea. Más recientemente, los datos de 2006 a 25 2007 corroboran que Enteritidis y Typhimurium continúan siendo las más prevalentes, aunque debe observarse un aumento de Typhimurium (16.5 %) y una reducción de Enteritidis (64.5 %) (EFSA, 2010).

Las aves de corral y los cerdos son depósitos conocidos de estos patógenos zoonóticos. *S. Enteritidis* es la causa más frecuente de salmonelosis humana en lo que se refiere a la Comunidad Europea. En general, esta serovariante es la más frecuentemente aislada de carne de ave de corral y especialmente en huevos de mesa, mientras que se 30 encuentra menos habitualmente en cerdos y vacas y productos de los mismos. La segunda serovariante más prevalente en seres humanos es *S. Typhimurium*, es la serovariante más frecuentemente aislada en cerdos, vacas y productos de los mismos y también estaba entre las tres serovariantes más aisladas de pollos de engorde y huevos de mesa (EFSA, 2010). También está bien documentado que en la última década, la resistencia a antibióticos está 35 aumentando en *S. enterica* no tifoidea, lo que significa que los animales son depósitos tanto de patógenos como de resistencia.

Debido a la gran preocupación acerca de zoonosis por *Salmonella*, se ha implementado un nuevo programa de control de *Salmonella* en poblaciones de cría de *Gallus gallus*. Este programa de control busca cumplir las dianas de 40 reducción de *Salmonella* establecidas por la regulación (EC) N.º 1003/2005 y abarca las siguientes serovariantes: *S. Enteritidis*, *S. Typhimurium*, *S. Infantis*, *S. Virchow* y *S. Hadar*. De forma similar, se ha implementado un programa de control o de supervisión para *Salmonella* en piaras o cerdos de matanza en diferentes países con el objetivo de tener datos más robustos acerca de la prevalencia de *Salmonella* en la producción de cerdos. Se han propuesto 45 diferentes estrategias y medidas para reducir la *Salmonella*. De hecho, el control intensificado de *Salmonella* en poblaciones animales, particularmente en aves de corral, y una mejor higiene en toda la cadena alimentaria debería ser la causa de la reducción de la tasa de notificación de casos de *Salmonella* en la Unión Europea. Una de estas medidas ha sido el uso de vacunas vivas o inactivadas para controlar *S. enteritidis* en aves de corral. Sin embargo, algunos autores dudan de su eficacia a largo plazo (Baumler *et al.*, 2000; Rabsch *et al.*, 2000). En este contexto, es necesario ampliar el alcance para investigación adicional para explorar nuevos enfoques además de los existentes, y 50 nuevas armas con las que combatir esos patógenos zoonóticos.

Dentro de este objetivo, el uso potencial de bacteriófagos en terapia humana y animal se ha revisado exhaustivamente en estos últimos años (Barrow y Soothil, 1997; Barrow, 2001; Sulakvelidze *et al.*, 2001; Summers, 2001; Merrill *et al.*, 2003; Matsuzaki *et al.*, 2005; Parisien *et al.*, 2008;). Además, también ha surgido su interés como agentes de biocontrol de bacterias zoonóticas en la producción de alimentos y animales y también de otras implicadas en biodeterioro y se han propuesto algunas estrategias (Barrow y Soothil, 1997; Joerger, 2002; Callaway *et al.*, 2004; Greer, 2005; Hudson *et al.*, 2005). Las características especiales de los fagos entre las que están su alta especificidad y su capacidad para autorreplicarse cuando infectan, los hace especialmente atractivos para evitar la enfermedad portada por alimentos, usándolos como agentes de biocontrol en las industrias de aves de corral y cerdos y en la producción de alimentos. Sin embargo, la estrecha gama de hospedadores de bacteriófagos es una 55 gran restricción para encontrar buenos fagos candidatos para terapia de bacteriófagos frente a *Salmonella enterica* debido a que estos fagos deben ser capaces de infectar una amplia serie de cepas y serovariantes de esta especie bacteriana.

Existe consenso acerca de bacteriófagos líticos que son los más adecuados para conseguir una reducción

- significativa de poblaciones bacterianas debido a su rápida destrucción bacteriana. Además, deben tenerse en cuenta criterios de seguridad relacionados con la propagación de genes de virulencia o resistencia a antibióticos que podrían estar en el genoma del fago. Por lo tanto, es necesario obtener datos genómicos que demuestren la imposibilidad de un ciclo lisogénico y la ausencia de factores de virulencia potenciales y/o genes de resistencia antimicrobiana en los genomas de fagos para aplicaciones terapéuticas. Además, debe observarse que la eficacia de los fagos en los alimentos probablemente varíen con cada fago, cada matriz alimentaria, y con las condiciones de aplicación incluyendo factores ambientales (EFSA, 2009).
- 5 Existen algunos trabajos que ensayan el efecto de diferentes bacteriófagos con respecto a su efecto inhibidor contra *Salmonella enterica*. Por lo tanto, se ha presentado una reducción de *S. Typhimurium* en el tracto digestivo de pollos después de inoculación oral de bacteriófagos líticos, aunque fue necesario un alto título de bacteriófagos y la inoculación se realizó poco después de la infección para maximizar el efecto (Berchieri *et al.*, 1991). Más recientemente, se han obtenido reducciones mucho más significativas en *S. Enteritidis* en los contenidos cecales de pollos de engorde inoculados por vía oral con bacteriófagos, algunos de los cuales pertenecen a la familia 10 *Myoviridae* y *Siphoviridae*, en diferentes tiempos (Fiorentin *et al.*, 2005a; Atterbury *et al.*, 2007; Filho *et al.*, 2007; Borie *et al.*, 2008) y también en *S. typhimurium* en experimentos que combinan la inoculación oral de bacteriófagos 15 con cultivos de exclusión competitivos (Toro *et al.*, 2005). En otro campo de aplicación que incluía la seguridad alimentaria, el tratamiento con bacteriófagos también redujo la concentración de *S. Enteritidis* en productos de aves de corral y pavo (Goode *et al.*, 2003; Higgins *et al.*, 2005; Fiorentin *et al.* 2005b; Bigwood *et al.*, 2008). Sin embargo, 20 todos estos trabajos son estudios parciales porque ninguno de ellos muestra una caracterización ni morfológica ni genómica de bacteriófagos, la gama de hospedadores de fagos, la eficacia de bacteriófagos para reducir *Salmonella* en aves de corral durante periodos largos y su eficacia en diferentes matrices y tampoco ningún criterio relacionado con la seguridad.
- 25 La presente invención describe los nuevos bacteriófagos líticos UAB_Phi20 y UAB_Phi78, que pertenecen a la familia *Podoviridae* y UAB_Phi87, que pertenece a la familia *Myoviridae*, todos ellos del orden de caudovirales. Los bacteriófagos son bacteriófagos específicos de *Salmonella* que infectan a diferentes serovariantes de *Salmonella* y un alto porcentaje de cepas no relacionadas clonalmente de las serovariantes *Typhimurium* y *Enteritidis*. Esos bacteriófagos mantienen su capacidad infecciosa a un intervalo de pH amplio. El genoma de esos bacteriófagos no 30 incluye ningún gen conocido o similar a los implicados en la virulencia bacteriana.
- La presente invención también describe composiciones de cócteles de bacteriófagos que contienen al menos uno de los bacteriófagos y/o partes y/o productos de los bacteriófagos de la invención. Esas composiciones de cóctel también pueden contener otros bacteriófagos líticos y/o partes y/o productos de ellos. Los nuevos bacteriófagos, 35 cuando se administran a animales, son útiles para la terapia por bacteriófagos a lo largo del tiempo de diferentes serovariantes de *Salmonella*. La presente invención se refiere al uso de estos nuevos bacteriófagos y las nuevas composiciones de cócteles de bacteriófagos para reducir la concentración de diferentes serovariantes de *Salmonella*, proporcionando dosis y programas de administración en animales y en diferentes matrices. La invención 40 se refiere al uso de los nuevos bacteriófagos y las nuevas composiciones de cóctel de fagos seguras como un antimicrobiano para el biocontrol de poblaciones de *Salmonella* en terapia animal y ganado en general así como una composición de desinfección y esterilización para aplicar en mataderos, transporte de animales, industrias del procesamiento de alimentos y alimentos.

Objetivos de la invención

- 45 La presente invención abarca los nuevos bacteriófagos UAB_Phi20, UAB_Phi78 y UAB_Phi87 que pertenecen al orden de caudovirales. UAB_Phi20 y UAB_Phi78 pertenecen a la familia *Podoviridae* mientras que UAB_Phi87 pertenece a la familia *Myoviridae*, y todos ellos son bacteriófagos específicos de *Salmonella*. Los nuevos bacteriófagos y/o partes y/o productos de ellos, cuando se administran a animales, son útiles para el control de diferentes serovariantes de *Salmonella*. La presente invención también describe composiciones de cócteles de bacteriófagos que contienen al menos uno de los nuevos bacteriófagos de la invención y/o partes y productos de ellos. Estas composiciones de cócteles se administran a animales y son útiles para el control de diferentes serovariantes de *Salmonella*. La presente invención se refiere al uso de las nuevas composiciones de cócteles de bacteriófagos para controlar diferentes serovariantes de *Salmonella*, proporcionando usos y programa de 50 administración, dosis y diferentes matrices en los que los títulos de *Salmonella* se reducen. La invención se refiere al uso de los nuevos cócteles de fagos seguros para reducir poblaciones de *Salmonella* en el alimento, es decir, como un antimicrobiano para el control de poblaciones de *Salmonella* en terapia animal y ganado en general, así como 55 una composición de desinfección y esterilización para aplicar en mataderos, transporte de animales, industrias de procesamiento de alimentos y alimentos.

60 **Bacteriófago (fago):** se refiere a cualquier virus que infecte a células procariotas.

Salmonella y serovariantes de Salmonella: como se indica por la presente invención, la *Salmonella* es un género bacteriano que pertenece a la familia de enterobacteriáceas. El género *Salmonella* contiene tres especies:

- 5 **Salmonella enterica, Salmonella bongori y Salmonella subterranea.** *Salmonella enterica* comprende seis subespecies. La subespecie I incluye cepas patógenas bien para seres humanos o bien para otros animales de sangre caliente. Las cepas de *Salmonella* se clasifican serológicamente en serovariantes (serotipos) usando el esquema de Kauffmann-White. Se han definido más de 2.540 serovariantes. Entre ellas, *S. Enteritidis*, *S. Typhimurium*, *S. Infantis*, *S. Virchow* y *S. Hadar* son diana para reducirse en poblaciones de cría de *Gallus gallus* en la Unión Europea. En relación con la salmonellosis humana en la Unión Europea, las serovariantes más prevalentes son *Enteritidis* y *Typhimurium* aunque se ha visto ahora un aumento de *Typhimurium* y una reducción de *Enteritidis*.
- 10 **Bacteriófagos específicos de *Salmonella*:** se refiere a cualquier bacteriófago capaz de infectar específicamente a células de *Salmonella*.
- 15 **Cóctel, cóctel de fagos, composición de cóctel, composición de cóctel de fagos:** como está comprendido en la presente invención, todos ellos son equivalentes y pueden usarse sin distinción. Se refieren a cualquier formulación que contenga al menos uno de los bacteriófagos UAB_Phi20, UAB_Phi78, UAB_Phi87 y/o partes y/o productos de ellos, por ejemplo enzimas de bacteriófagos como enzimáticos y proteínas de la cola. En esos cócteles, los bacteriófagos UAB_Phi20, UAB_Phi78, UAB_Phi87 y/o partes y/o productos de ellos pueden estar en proporción similar o diferente. Los cócteles pueden contener también adicionalmente otros bacteriófagos líticos y/o partes y/o productos de ellos. Los bacteriófagos líticos se seleccionan entre bacteriófagos líticos que infectan específicamente *Salmonella*, en los que los bacteriófagos no incluyen ningún gen conocido o similar a los implicados en la virulencia bacteriana. Principalmente, esos bacteriófagos podrían pertenecer a alguna de las tres familias de bacteriófagos (*Myoviridae*, *Siphoviridae* y *Podoviridae*) incluidas en el orden caudovirales que eran específicas para *Salmonella*.
- 20 Estas composiciones pueden contener también cualquiera de los vehículos conocidos del estado de la técnica, tales como vehículos adaptados para el uso de acuerdo con la presente invención, por ejemplo, disolventes, incluyendo formulaciones basadas en agua u otras tecnologías tales como encapsulación de bacteriófagos o partes y productos de ellas.
- 25 **Vehículo farmacéuticamente aceptable:** se refiere a un vehículo o diluyente que no provoca irritación significativa a un organismo y no anula la actividad biológica y propiedades del compuesto administrado. Para formulación de la composición en una preparación líquida, puede usarse un vehículo farmacéuticamente aceptable que es estéril y biocompatible tal como solución salina, agua estéril, solución de Ringer, solución salina fisiológica tamponada, etc.
- 30 **Animales:** como está comprendido en la presente invención, animal se refiere a cualquier animal de sangre caliente, incluidos seres humanos. En una realización preferida, los animales se seleccionan del grupo que comprende *Gallus gallus*, pavos y otras especies aviares, cerdos y vacas.
- 35 **Alimentos:** cualquier planta, animal o cualquier sustancia o material de plantas y animales (vegetales, carne, huevos, etc.) que proporcione soporte nutricional para la vida de seres humanos y animales.
- 40 **Ruta lítica (ciclo):** una serie de etapas después de la infección por bacteriófago que conduce a la replicación de bacteriófagos y la destrucción (lisis) de la célula hospedadora bacteriana.
- 45 **Ruta lisogénica (ciclo):** una serie de etapas que después de la infección por bacteriófago conduce a un estado genético (lisogenia) en el que el genoma de bacteriófago se replica como un profago junto con el del genoma del hospedador bacteriano.
- 50 **Factores de virulencia:** moléculas sintetizadas por células patógenas bacterianas que participan en el proceso patógeno de esas bacterias.
- 55 **Genes de resistencia antimicrobiana:** genes que codifican alguna molécula que permite el crecimiento de células bacterianas en presencia de un agente antimicrobiano al que esa célula bacteriana es habitualmente susceptible.
- 60 **Gama de hospedadores de bacteriófagos:** diversidad de cepas bacterianas que pueden infectarse por un bacteriófago.
- 65 **Matrices sólidas:** como está comprendido en la presente invención, las matrices sólidas se refieren a cualquier superficie que puede colonizarse por *Salmonella*. Esas matrices sólidas incluirían piel animal, superficies de granjas, mataderos, establos y/o corrales de aves y cerdos, cajas usadas durante el transporte de animales de granjas a las industrias de procesamiento de alimentos y otras instalaciones usadas durante el proceso de fabricación.
- Productos de bacteriófagos:** cualquier producto sintetizado por el bacteriófago con actividad antimicrobiana. Los factores líticos codificados son lisozimas, autolisina o virolisinas, también conocidas como enzimáticos. Todos ellos pueden actuar mediante: i) la formación de canales o poros a través de la membrana bacteriana; ii) inhibición de la biosíntesis de pared celular; iii) degradación de la pared o membrana celular; iv) despolarización y perforación de la

membrana bacteriana y v) la actividad nucleasa de algunos productos de fagos (Bernhardt *et al.*, 2002; Parisien *et al.*, 2008).

5 **Enzibioticos:** las hidrolasas de la pared celular bacteriana (BCWH) que lisan células bacterianas desde fuera. Las BCWH son enzimas que degradan el componente principal de la pared celular y provocan bacteriolisis (Hermoso *et al.*, 2007).

10 **Partes de los bacteriófagos:** cualquier parte individual del bacteriófago con actividad antimicrobiana, como los complejos de la cola de fago o proteínas de puntas de la cola (Parisien *et al.*, 2008).

10 **Objetivos de la invención**

En una realización, la presente invención se refiere a una composición de bacteriófago para la prevención de enfermedades infecciosas provocadas por *Salmonella* que comprende al menos uno de los bacteriófagos líticos de 15 *Salmonella* UAB_Phi20, UAB_Phi78 y UAB_Phi87 y/o partes y/o productos de ellos.

En otra realización, la composición contiene al menos dos de los fagos UAB_Phi20, UAB_Phi78 y UAB_Phi87 y/o partes y/o productos de ellos.

20 En otra realización la composición comprende los fagos UAB_Phi20, UAB_Phi78 y UAB_Phi87 y/o partes y/o productos de ellos.

En otra realización, la composición también contiene otros bacteriófagos líticos de *Salmonella* y/o productos y/o 25 partes de ellos. Los bacteriófagos líticos no incluyen ningún gen conocido o gen similar a los implicados en la virulencia bacteriana. En una realización preferida, esos bacteriófagos líticos pueden pertenecer al orden de caudovirales seleccionado de una colección de bacteriófagos líticos que infectan *Salmonella*.

30 En una realización adicional, los bacteriófagos y/o partes y/o productos de ellos en las composiciones están en la misma proporción. En otra realización, los bacteriófagos y/o partes y/o productos de ellos en las composiciones están en diferentes proporciones. En una realización preferida, la composición comprende los fagos UAB_Phi20, UAB_Phi78 y UAB_Phi87 en la misma proporción. En otra realización, la composición contiene solamente dos de los fagos UAB_Phi20, UAB_Phi78 y UAB_Phi87 y/o partes y/o productos de ellos. En otra realización, la composición contiene solamente uno de los fagos UAB_Phi20, UAB_Phi78 y UAB_Phi87 y/o partes y/o productos de cada uno de 35 ellos.

35 En otra realización, las composiciones de la invención incluyen adicionalmente un vehículo farmacéuticamente aceptable, disolvente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

40 En una realización adicional, la invención se refiere a las composiciones de la invención para uso farmacéutico.

45 En otra realización, la composición está en forma de una suspensión, formas de dosificación inyectables y/o administrables por vía oral, pulverizaciones o aerosoles, etc.

50 En otra realización, las formas de dosificación administrables por vía oral y/o inyectables se seleccionan del grupo que comprende comprimidos, trociscos, grageas, suspensiones acuosas o emulsionantes, polvo o gránulos, emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes o elixires.

55 En otra realización, la composición de la invención está en forma de un pienso para animales, agua potable, solución desinfectante o de limpieza.

60 En otra realización, la invención se refiere a un pienso para animales que comprende las composiciones de la invención. En una realización adicional, la invención se refiere a agua potable que comprende la composición de la invención. En una realización adicional, la invención se refiere a una solución de desinfección o de limpieza, que comprende las composiciones de la invención.

65 En una realización adicional, la invención se refiere al uso de las composiciones de la invención para controlar poblaciones de *Salmonella* en alimento y matrices sólidas. En una realización preferida, el alimento se selecciona del grupo que comprende verduras, carne y huevos. En otra realización preferida, las matrices sólidas se seleccionan del grupo que comprende piel de animales, superficies de granjas, mataderos, establos y/o corrales de aves y cerdos, cajas usadas durante el transporte de animales de las granjas a las industrias de procesamiento de alimentos u otras instalaciones usadas durante el proceso de fabricación.

70 En otra realización, la invención se refiere a las composiciones de la invención para uso en el tratamiento o prevención de infección por *Salmonella* en un animal.

En otra realización, la invención se refiere al uso del pienso para animales, agua potable y solución desinfectante o de limpieza de la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de infección por *Salmonella* en un animal.

- 5 En una realización adicional, la invención se refiere al tratamiento o prevención de infección por *Salmonella* que consiste en el tratamiento continuo diario de animales con composiciones y/o pienso para animales y/o agua potable de la invención. En una realización preferida, las dosis diarias preferidas por cada animal se seleccionan entre 10^9 y 10^{12} ufp/día y animal. En una realización más preferida, la dosis es de 10^{10} ufp/día y animal.
- 10 En una realización adicional, el tratamiento consiste en pulverizar la piel animal con composiciones de la invención. En una realización preferida, la concentración de bacteriófago preferida en las composiciones se selecciona del intervalo que comprende 10^9 a 10^{12} ufp/ml. En una realización más preferida, la concentración es de 10^{10} ufp/ml.

15 **Descripción de los dibujos**

- La Figura 1 muestra la electroforesis en gel de agarosa de patrones de restricción de *Eco RI* (carriles 3, 6 y 9), *EcoRV* (carriles 4, 7 y 10) y *HindIII* (carriles 5, 8 y 11) de ADN de fagos UAB_Phi20 (carriles 3 a 5), UAB_Phi 78 (carriles 6 a 8) y UAB_Phi87 (carriles 9 a 11). Los carriles 1 y 13 corresponden al marcador de ADN de bacteriófago lambda *HindIII* y los carriles 2 y 12 a marcadores de ADN de bacteriófago lambda *BstEII* y *Xphi714*. Esta figura muestra el patrón de digestión de ADN de cada nuevo bacteriófago de la presente invención (UAB_Phi20, UAB_Phi78 y UAB_Phi87) con tres enzimas de restricción diferentes (*EcoRI*, *EcoRV* y *HindIII*). Puede observarse que cada fago presenta un patrón de restricción de ADN propio.
- 25 La Figura 2 muestra la electroforesis en gel de campo pulsado (PFGE) de ADN de los fagos UAB_Phi20 (carril 3), UAB_Phi78 (carril 4) y UAB_Phi87 (carril 5). Los carriles 1 y 7 corresponden al marcador de PFGE lambda y los carriles 2 y 6, al marcador de PFGE de intervalo bajo. Esta figura muestra el tamaño del genoma de los tres bacteriófagos de *Salmonella* de la presente invención que son de aproximadamente 40 kb para los bacteriófagos UAB_Phi20 y UAB_Phi78 y aproximadamente 80 kb para UAB_Phi87, como se determina por técnica de PFGE.
- 30 35 La Figura 3 muestra las microfotografías electrónicas de los nuevos bacteriófagos UAB_Phi20 (A), UAB_Phi78 (B) y UAB_Phi87 (C). Se aplicaron bacteriófagos a rejillas electrónicas recubiertas con carbono y se tiñeron negativamente con acetato de uranilo 2 %. Las preparaciones se examinaron con un microscopio electrónico de transmisión. Las imágenes de microfotografías electrónicas revelaron que los nuevos bacteriófagos UAB_Phi20 y UAB_Phi78 pertenecían a la familia *Podoviridae* mientras que el nuevo bacteriófago UAB_Phi87 pertenecía a la familia *Myoviridae*, todos ellos del orden de caudovirales.
- 40 45 La Figura 4 ilustra los resultados de la cinética de destrucción *in vitro* cuando se infecta *S. Typhimurium* (Panel A) y *S. Enteritidis* (Panel B) con UAB_Phi20 (□), UAB_Phi78 (○), UAB_Phi87 (△), UAB_Phi20 y UAB_Phi87 (concentración 1:1) (X) y un cóctel de fagos (■). El cóctel de fagos contiene los UAB_Phi20, UAB_Phi78 y UAB_Phi87 a una proporción de 1:1:1. También se muestran cultivos bacterianos no infectados (□) y el tiempo de infección de fagos (□). Todos los ensayos cinéticos de destrucción se ensayan usando la relación fago/bacteria de 1. En este experimento, la cinética de destrucción del cóctel de fagos, compuesto por UAB_Phi20 y UAB_Phi87 o los tres fagos nuevos, a lo largo del tiempo es mejor que la obtenida con fagos individuales.
- 50 55 La Figura 5 muestra la eficacia del cóctel de fagos en la reducción de recuentos de *Salmonella* en el ciego de los pollos. El cóctel usado en el presente documento implica los nuevos fagos de la presente invención (UAB_Phi20, UAB_Phi78 y UAB_Phi87) a una proporción de 1:1:1. En este ensayo, los pollos se infectaron con *S. Typhimurium* por el método de infección de ave de cría. El cóctel de fagos se administró por vía oral a pollos cuando el tracto digestivo de los pollos estaba completamente colonizado por *Salmonella* (los valores en el ciego eran de 10^8 ufc/g). El programa de administración de cóctel de fagos a una dosis de 10^{10} ufp/animal fue dos veces al día los días 4 y 5 después de la infección por *Salmonella*. Se presentan recuentos de *Salmonella* del ciego de pollos no tratados con fagos individuales (♦) y pollos tratados con fagos (□) como \log_{10} ufc/g de contenido del ciego. Solamente pudo observarse una reducción del recuento de *Salmonella* durante los primeros dos días después del tratamiento. Estos datos indican que el tratamiento con cóctel de fagos no tiene un efecto significativo en la reducción de la concentración de *Salmonella* a lo largo del tiempo cuando el sistema digestivo de los animales está completamente colonizado por esta bacteria.
- 60 La Figura 6 ilustra la eficacia del cóctel de fagos en la reducción de los recuentos de *Salmonella* en el ciego de los pollos. El cóctel usado en el presente documento implica los fagos nuevos de la presente invención (UAB_Phi20, UAB_Phi78 y UAB_Phi87) a una proporción de 1:1:1. En estos experimentos, cada pollo se infectó por vía oral con *S. Typhimurium* a una dosis final de 10^5 ufc/animal. El cóctel de fago se administró un día antes (Panel A) y simultáneamente (Panel B) con respecto a la infección por *Salmonella*. En ambos casos, el cóctel de

- 5 fagos se volvió a administrar adicionalmente dos veces al día los días 1, 2 y 3 después de la infección y una vez al día los días 6, 8, 10, 13, 15 y 17 después de la infección. En cada administración, la dosis del cóctel de fagos aplicada fue de 10^{10} ufp/animal. Los recuentos de *Salmonella* del ciego de pollos de control individuales (♦) y los pollos tratados con fago (□) se presentan como \log_{10} de ufc/g de contenido del ciego. Se vio una alta reducción de la concentración de *Salmonella* durante los primeros días después del tratamiento, lo que indica una alta eficacia del cóctel de fagos en los primeros estadios de colonización por *Salmonella*. Además, se observó una reducción significativa de la concentración de *Salmonella* a lo largo del tiempo con el programa de dosificación ensayado.
- 10 10 La **Figura 7** muestra las diferentes serovariantes y cepas de *S. enterica* usadas para aislar y determinar la gama de hospedadores de los fagos de *Salmonella*, incluyendo los nuevos bacteriófagos y los bacteriófagos del cóctel de fagos descritos en el presente documento. En esta tabla, también se incluye el año de aislamiento de estas cepas y su origen.
- 15 15 La **Figura 8** muestra la serie de hospedadores de los nuevos bacteriófagos y los bacteriófagos del cóctel de la presente invención en las diferentes serovariantes y cepas que se han usado para este fin. Como puede observarse todas las serovariantes ensayadas se infectan por los nuevos bacteriófagos así como la mayor parte de cepas de *S. Typhimurium* y *S. Enteritidis*.
- 20 20 La **Figura 9** indica el porcentaje de infecciosidad a lo largo del tiempo de los nuevos bacteriófagos (UAB_Phi20, UAB_Phi78 y UAB_Phi87) después de exposición a valores de pH que varían de 2,0 a 9,0, simulando diferentes condiciones ambientales. La infecciosidad de los nuevos bacteriófagos descritos en el presente documento solamente se altera a valores de pH extremadamente ácidos.
- 25 25 La **Figura 10** muestra la estabilidad de los tres nuevos bacteriófagos a 4 °C en MgSO₄ 10 mM a lo largo de un periodo de un año. Esta estabilidad se mide como el porcentaje de infecciosidad de cada fago mantenida durante este periodo de tiempo a 4 °C. Estos datos indican una alta estabilidad de los nuevos bacteriófagos durante periodos de tiempo largos.
- 30 30 La **Figura 11** muestra la estabilidad de cada bacteriófago nuevo en agua potable a temperatura ambiente y a 37 °C durante una semana. De nuevo, la estabilidad se mide como el porcentaje de infecciosidad de cada fago. Estos datos son de interés para aplicaciones de cócteles de fagos en los que el vehículo preferido de nuevos bacteriófagos fue agua potable.
- 35 35 La **Figura 12** ilustra el efecto de un tratamiento de cóctel de fagos durante 3 y 6 horas a 32-33 °C en la reducción de la concentración de *Salmonella* en secciones de piel de cerdos. El cóctel usado en el presente documento estaba compuesto por los fagos UAB_Phi20, UAB_Phi78 y UAB_Phi87 a una proporción de 1:1:1. Se observó una reducción significativa de la concentración de *Salmonella* a lo largo del tiempo, lo que indica la posibilidad de aplicación de este nuevo cóctel de fagos para reducir el recuento de *Salmonella* en piel de cerdo.
- 40 40 La **Figura 13** ilustra el efecto del tratamiento con un cóctel de fagos durante 60 min a temperatura ambiente de trozos de lechuga romana, contaminados experimentalmente con *S. Typhimurium* y *S. Enteritidis*. El cóctel estaba compuesto por los fagos UAB_Phi20, UAB_Phi78 y UAB_Phi87 a una proporción de 1:1:1. Se observó una reducción significativa de la concentración de *Salmonella* a lo largo del tiempo, que indica la aplicación de un cóctel de fagos para reducir el recuento de *Salmonella* en alimentos o en procesos de fabricación de alimentos.
- 45 45 La **Figura 14** muestra el efecto del tratamiento con los nuevos fagos UAB_Phi20, UAB_78 y UAB_Phi87, solos o como un cóctel, durante 60 min a temperatura ambiente de trozos de lechuga romana, contaminados experimentalmente con *S. Typhimurium* y *S. Enteritidis*. Los datos obtenidos muestran que pueden usarse fagos individuales como UAB_Phi20 para el control de *Salmonella*.
- 50 50 La **Figura 15** ilustra el efecto de un tratamiento con cóctel de fagos durante periodos de tiempo muy cortos (aproximadamente 5 minutos) en la reducción de la concentración de *Salmonella* en trozos de pechuga de pollo, conservados durante una semana a 4 °C después del tratamiento. El cóctel usado en el presente documento estaba compuesto por los fagos UAB_Phi20, UAB_Phi78 y UAB_Phi87 a una proporción de 1:1:1. Se observó una reducción significativa de la concentración de *Salmonella* a lo largo del tiempo, lo que indica que la aplicación de este nuevo cóctel de fagos reduce el recuento de *Salmonella* en alimentos o en procesos de fabricación de alimentos a 4 °C.

60 60 Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a los nuevos bacteriófagos UAB_Phi20, UAB_Phi78 y UAB_Phi87, depositados en GenBank con los números de referencia GQ422450 (correspondiente a SEC ID N°: 1), GU595417 (correspondiente a SEC ID N°: 2), que pertenecen a la familia *Podoviridae* y JN225449 (correspondiente a SEC ID N°: 3), que

pertenecen a la familia *Myoviridae*, respectivamente. Esos bacteriófagos son bacteriófagos específicos de *Salmonella* del orden de Caudovirales. Los nuevos bacteriófagos, cuando se administran a animales, son útiles para el biocontrol de diferentes serovariantes de *Salmonella*. La presente invención, también describe cócteles de bacteriófagos que contienen al menos uno de los bacteriófagos y/o partes y/o productos de los bacteriófagos de la invención. Esas composiciones de cócteles también pueden contener otros bacteriófagos líticos y/o partes y/o productos de ellos. En esos cócteles, los bacteriófagos y/o partes y/o productos de ellos pueden estar en una proporción similar o diferente. Esos bacteriófagos líticos se seleccionan entre bacteriófagos líticos que infectan específicamente *Salmonella*, en los que esos bacteriófagos no incluyen ningún gen conocido o gen similar a los implicados en la virulencia bacteriana. La presente invención comprende el uso de los nuevos bacteriófagos y las nuevas composiciones de cócteles de bacteriófagos para controlar diferentes serovariantes de *Salmonella*, proporcionando programas de administración y dosis y matrices diferentes en los que se reduce la concentración de *Salmonella*. La invención se refiere al uso de los nuevos bacteriófagos y los nuevos cócteles de fagos seguros como un antimicrobiano para el biocontrol de poblaciones de *Salmonella* en terapia alimentaria de animales y ganado en general así como una composición de esterilización y desinfección para aplicar en mataderos, transporte de animales, industrias de procesamiento de alimentos y alimentos.

Caracterización de los fagos UAB_Phi20, UAB_Phi78, UAB_Phi87

En la presente invención, se aislaron bacteriófagos específicos de *Salmonella* de hisopos de cloacas o rectales de pollos de engorde y cerdos. Se seleccionaron fagos UAB_Phi20, UAB_Phi78 y UAB_Phi87 en el presente estudio porque eran capaces de infectar el 94 % de las cepas no relacionadas clonalmente de *S. Typhimurium* y *S. Enteritidis* (67 de las 71 cepas ensayadas) (Figura 8, Ejemplo 3). Además, los fagos seleccionados infectan las serovariantes Hadar, Infantis y Virchow (Figura 8, Ejemplo 3).

Los patrones de restricción de ADN de los tres fagos eran absolutamente diferentes entre ellos (Figura 1, Ejemplo 6).

Las microfotografías electrónicas de fagos teñidos negativamente UAB_Phi20 y UAB_Phi78 revelaron cabezas icosahédricas y colas cortas no contráctiles, lo que indica que los fagos seleccionados pertenecen a la familia *Povodiviridae* del orden de Caudovirales. De la misma manera, las microfotografías electrónicas de UAB_Phi87 revelaron también cabezas icosahédricas con colas largas, rígidas y contráctiles, características particulares de la familia *Myoviridae* del orden Caudovirales (Figura 3, Ejemplo 5).

El tamaño del genoma de los fagos UAB_Phi20, UAB_Phi78 y UAB_Phi87 es de 44,05, 43,94 kb y 87,60 kb, respectivamente, basándose en PFGE del ADN genómico de los tres fagos seleccionados (Figura 2, Ejemplo 6) y en los datos de secuenciación de ADN (Ejemplo 6). Las secuencias de genoma completo de los tres fagos se depositaron en GenBank con los números de referencia GQ422450, GU595417 y JN225449, respectivamente. El análisis de secuencias de ADN indicó que no se codificaba ningún gen de virulencia en los genomas de los tres fagos seleccionados.

40 Estabilidad de fagos frente a diferentes condiciones ambientales

Los fagos seleccionados fueron sensibles a valor de pH ácido extremo (pH=2,0) (Figura 9, Ejemplo 4). Sin embargo, el hecho de que mantuvieran una tasa de supervivencia que variaba entre el 60-80 % durante 30 min de tratamiento a pH 2,0 implica su capacidad para resistir el paso a través del estómago, donde se alcanzó el valor de pH menor. Estos datos indicaron claramente que los fagos seleccionados pueden administrarse por vía oral a animales.

Los fagos seleccionados pueden mantenerse fácilmente a 4 °C, debido a que el porcentaje de infección fue de más de 95 % durante un año a esa temperatura (Figura 10, Ejemplo 4). Además, los fagos seleccionados son capaces de mantener su capacidad infecciosa en agua potable a temperatura ambiente y a 37 °C durante al menos 7 días (Figura 11, Ejemplo 4).

Composiciones de cócteles de fagos

Como se ha comentado previamente, los bacteriófagos líticos son la mejor manera de conseguir una reducción significativa de poblaciones bacterianas debido a su rápida destrucción bacteriana, pero no es fácil encontrar buenos candidatos. En cualquier población bacteriana, pueden surgir fácilmente células resistentes a infección por fagos, por lo tanto se espera obtener mejores resultados si se emplea una combinación de diferentes fagos. Teniendo esto en cuenta, la invención propone cócteles para el biocontrol de diferentes serovariantes de *Salmonella*. Los cócteles de la presente invención comprenden al menos uno de los bacteriófagos UAB_Phi20, UAB_Phi78 y UAB_Phi87 y/o partes y/o productos de ellos. Estas composiciones de cócteles también pueden contener otros bacteriófagos líticos y/o partes y/o productos de ellos. En esos cócteles, los bacteriófagos y/o partes y/o productos de ellos pueden estar en una proporción similar o diferente. Estos bacteriófagos líticos se seleccionan de bacteriófagos líticos que infectan específicamente *Salmonella*, en los que esos bacteriófagos no incluyen ningún gen conocido o gen similar a los

implicados en la virulencia bacteriana.

En una realización de la presente invención, el cóctel comprende los fagos UAB_Phi20, UAB_Phi78 y UAB_Phi87 en la misma proporción. En otra realización, el cóctel comprende partes de UAB_Phi20, UAB_Phi78 y UAB_Phi87 en la misma proporción.

5 En otra realización, el cóctel comprende productos de UAB_Phi20, UAB_Phi78 y UAB_Phi87 en la misma proporción. En otra realización, el cóctel comprende los fagos UAB_Phi20, UAB_Phi78 y UAB_Phi87 y partes y productos de ellos, todos en la misma proporción. En otra realización, el cóctel comprende los fagos UAB_Phi20, UAB_Phi78 y UAB_Phi87 y partes de ellos, todos en la misma proporción. En otra realización, el cóctel comprende los fagos UAB_Phi20, UAB_Phi78 y UAB_Phi87 y productos de ellos, todos en la misma proporción. En otra realización, el cóctel comprende partes de los fagos UAB_Phi20, UAB_Phi78 y UAB_Phi87 y productos de ellos, todos en la misma proporción.

10 En otra realización, la proporción de fago y/o partes y/o productos de UAB_Phi20 en el cóctel es superior a la proporción de fagos y/o partes y/o productos de UAB_Phi78 y UAB_Phi87. En otra realización, la proporción de fago y/o partes y/o productos de UAB_Phi78 en el cóctel es superior a la proporción de fagos y/o partes y/o productos de UAB_Phi20 y UAB_Phi87. En otra realización, la proporción de fagos y/o partes y/o productos de UAB_Phi87 en el cóctel es superior a la proporción de fagos y/o partes y/o productos de UAB_Phi20 y UAB_Phi78.

15 La invención también se refiere a cócteles que contienen solamente dos de los fagos UAB_Phi20 UAB_Phi78 y UAB_Phi87 y/o partes y/o productos de ellos. De esta manera, en una realización, el cóctel comprende el fago UAB_Phi20 y/o partes y/o productos del mismo y fago UAB_Phi78 y/o partes y/o productos del mismo. En otra realización, el cóctel comprende el fago UAB_Phi20 y/o partes y/o productos del mismo y el fago UAB_Phi87 y/o partes y/o productos del mismo. En otra realización, el cóctel comprende el fago UAB_Phi78 y/o partes y/o productos del mismo y el fago UAB_Phi87 y/o partes y/o productos del mismo.

20 25 La invención también se refiere a un cóctel que contienen solamente uno de los fagos UAB_Phi20 UAB_Phi78 y UAB_Phi87 y/o partes y/o productos de ellos. De esta manera, en una realización, el cóctel comprende UAB_Phi20 y/o partes y/o productos del mismo; en otra realización el cóctel comprende UAB_Phi78 y/o partes y/o productos del mismo; y en una realización adicional el cóctel comprende UAB_Phi87 y/o partes y/o productos del mismo.

30 35 Como se comprende en la invención, cualquiera de los cócteles descritos previamente (cócteles que contienen los tres fagos UAB_Phi20 UAB_Phi78 y UAB_Phi87 y/o partes y/o productos de ellos, cócteles que contienen solamente dos de los fagos UAB_Phi20 UAB_Phi78 y UAB_Phi87 y/o partes y/o productos de ellos, y cócteles que contienen solamente uno de los fagos UAB_Phi20 UAB_Phi78 y UAB_Phi87 y/o partes y/o productos de ellos) también pueden contener otros bacteriófagos líticos y/o partes y/o productos de ellos. En esos cócteles, bacteriófagos y/o partes y/o productos de ellos pueden ser de proporción similar o diferente. Esos bacteriófagos líticos se seleccionan de bacteriófagos líticos que infectan específicamente *Salmonella*, en los que esos bacteriófagos no incluyen ningún gen conocido o gen similar a los implicados en la virulencia bacteriana.

40 La presente invención comprende el uso de los nuevos bacteriófagos y las nuevas composiciones de cócteles de bacteriófagos para controlar diferentes serovariantes de *Salmonella*, proporcionando programas de administración y dosis y diferentes matrices en los que se reduce la concentración de *Salmonella*.

45 De acuerdo con un aspecto de la presente invención, el bacteriófago y las composiciones de bacteriófagos pueden administrarse a animales en una formulación farmacéutica o como un componente del pienso para animales o en su agua potable.

50 Además, las composiciones de la presente invención pueden administrarse de una manera típica mediante cualquier vía tal como vías oral o parenteral, en particular, vías oral, rectal, tópica, intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, intraarterial, transdérmica, intranasal y de inhalación.

Las composiciones de la presente invención pueden incluir adicionalmente un vehículo farmacéuticamente aceptable y pueden formularse junto con un vehículo para proporcionar alimentos, medicinas y aditivos alimentarios.

55 55 Un vehículo farmacéuticamente aceptable se refiere a un vehículo o un diluyente que no provoca irritación significativa a un organismo y no anula la actividad biológica y las propiedades del compuesto administrado.

60 Para formulación de la composición en una preparación líquida, puede usarse un vehículo farmacéuticamente aceptable que es estéril y biocompatible tal como solución salina, agua estéril, solución de Ringer, solución salina fisiológica tamponada, etc.

Los ejemplos de formas de dosificación oral adecuados para la composición de la presente invención incluyen comprimidos, trociscos, grageas, suspensiones acuosas o de emulsionantes, polvos o gránulos, emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes o elixir.

Para administración no oral, la composición de la presente invención puede formularse en inyecciones para vías subcutánea, intravenosa o intramuscular, o pulverizaciones inhaladas mediante el tracto respiratorio, tales como aerosoles.

5 Como puede deducirse por los resultados de la presente invención, el programa de administración preferido de la presente invención para el tratamiento de animales consiste en el tratamiento continuo de estos animales con los nuevos bacteriófagos y los nuevos cócteles de bacteriófagos para controlar diferentes serovariantes de *Salmonella*. Este tratamiento continuo puede conseguirse mediante la administración de los nuevos bacteriófagos y/o los nuevos cócteles de bacteriófagos a través del agua potable y/o del alimento diario.

10 De esta manera, de acuerdo con otro aspecto, la presente invención se refiere a un pienso para animales y a agua potable, que comprende los bacteriófagos como un principio activo. El bacteriófago o la composición de bacteriófagos de la presente invención pueden prepararse por separado como un aditivo alimentario, y después 15 añadirse al pienso para animales, o directamente añadirse al pienso para animales.

15 La invención se refiere al uso de los nuevos bacteriófagos y los nuevos cócteles de fagos seguros como un antimicrobiano para el biocontrol de las poblaciones de *Salmonella* en terapia animal alimentaria y ganado en general, así como una composición de esterilización para aplicar en una superficie de una diana en industrias de 20 procesamiento de alimentos y alimentos.

20 De esta manera, de acuerdo con otro aspecto más, la presente invención se refiere a una solución de desinfección y de limpieza, que comprenden los bacteriófagos o la composición de bacteriófagos de la presente invención como un principio activo que puede usarse en matrices sólidas como superficies de granjas, mataderos, establos y/o corrales 25 de aves y cerdos, cajas usadas durante el transporte de animales de granjas a las industrias de procesamiento de alimentos u otras instalaciones empleadas durante el proceso de fabricación.

Ensayos de destrucción *in vitro*

30 Para conocer la cinética de destrucción de *Salmonella* infectadas con los fagos de la invención se realizaron ensayos de destrucción *in vitro*, usando *S. Enteritidis* y *S. Typhimurium*. Como se ha dicho previamente, estos bacteriófagos UAB_Phi20 (número de referencia GQ422450), UAB_Phi78 (número de referencia GU595417) y UAB_Phi87 (número de referencia JN225449) se identificaron en ensayos previos llevados a cabo en la presente invención. Pertenecen al orden de Caudovirales, e infectan *S. Enteritidis* y *S. Typhimurium*. El genoma de todos los 35 fagos no codifica ningún gen de virulencia y son estables frente a diferentes condiciones ambientales. Estas características hacen a los bacteriófagos útiles para los fines de la invención.

40 La cinética de destrucción de *Salmonella* infectadas con los fagos UAB_Phi20, UAB_Phi78 y UAB_Phi87 siguió un patrón para ambas serovariantes estudiadas (Figura 4, Ejemplo 7). Como se esperaba, la acción combinada de un cóctel de fagos, compuesto por UAB_Phi20, UAB_Phi78 y UAB_Phi87 (1:1) y UAB_Phi20, UAB_Phi78 y UAB_Phi87 (1:1:1) de la concentración de *Salmonella* fue más rápida y prolongada a lo largo del tiempo que el efecto del tratamiento de cultivos bacterianos con cada uno de los fagos individuales (Figura 4, Ejemplo 7).

45 Por lo tanto, se alcanzó una reducción de la concentración de *S. Typhimurium* de 3log10 ufc/ml después de 30 minutos de adición de un cóctel de fagos compuesto por los tres fagos nuevos. Este nivel de reducción bacteriana se mantuvo durante 8 horas, con un máximo de 4,4 log10 ufc/ml (Figura 4 panel A y Ejemplo 7). Ambos valores de reducción para *S. Enteritidis* tratada con el cóctel de fagos fueron 4log10 ufc/ml y 6,5 log10 ufc/ml, respectivamente (Figura 4 panel B y Ejemplo 7). Con respecto a estas cinéticas de destrucción el efecto de un cóctel de fagos presentado en el presente documento o *Salmonella* es mejor que el descrito por otro cóctel de fagos después de 4 50 horas de infección de fagos (Toro *et al.*, 2005).

Esos resultados hacen a los fagos UAB_Phi20, UAB_Phi78 y UAB_Phi87 apropiados para los fines de la invención.

Ensayos de destrucción *in vivo*, programas de administración y dosis preferidas

55 Después de los ensayos de destrucción *in vitro*, se realizaron ensayos de destrucción *in vivo*, es decir, el efecto de un cóctel de fagos en la concentración de *S. Typhimurium* en un modelo de pollo (pollo White Leghorn sin patógeno específico). En todos los ensayos, el cóctel de fagos estaba compuesto por UAB_Phi20, UAB_Phi78 y UAB_Phi87 (1:1:1).

60 Previamente, el tiempo de residencia de fagos en el sistema digestivo de pollo se determinó por administración oral de cóctel de fagos a una dosis de 10^{10} ufp de cada fago/animal. Los resultados de la presente invención muestran que el tiempo de residencia de fagos en el tracto intestinal variaba de 7 a 9 días, pero se detectó una reducción significativa en la concentración de fagos desde el día 4 de la administración de fagos a animales.

Se experimentó con dos tipos de infección por *S. Typhimurium* de pollos en ensayos de destrucción *in vivo*. En uno de ellos, se realizó la infección por *Salmonella* por el método de infección de ave de cría. Con este procedimiento, el contenido de *Salmonella* en el ciego de pollos fue de 10^8 ufc/g, aproximadamente. En el segundo, los pollos se infectaron experimentalmente por inoculación oral con *Salmonella* a una dosis de 10^5 ufc/animal. En ambos casos, el efecto de los fagos se evaluó midiendo la reducción en la concentración de *Salmonella* en el ciego de los animales. La concentración de cada fago en el cóctel fue de 10^{11} ufp/ml y 0,1 ml de ese cóctel se administraron por vía oral a animales.

La administración de cuatro dosis de cóctel de fagos a pollo completamente colonizado por *Salmonella* no mostró una reducción significativa de la concentración de *Salmonella* en el ciego de los animales (Figura 5, Ejemplo 8). Por el contrario, los pollos infectados experimentalmente con 10^5 células de *Salmonella* por animal y tratados con el cóctel de fagos, mostraron que la mejor eficacia del cóctel de fagos se conseguía cuando el programa de administración de los fagos era un día antes (Figura 6 panel A, Ejemplo 8) o justo antes (Figura 6 panel B, Ejemplo 8) de infección bacteriana y readministrado sucesivamente en días diferentes después de las primeras dosis. En estos casos, el programa de administración de los fagos en la reducción de *S. Typhimurium* fue significativa ($p<0,0001$). En ambos experimentos, se alcanzó una reducción de $4\log_{10}$ ufc/g en el contenido del ciego durante los primeros días después del tratamiento y se consiguió una reducción de $2\log_{10}$ ufc/g al final del experimento (Figura 6, Ejemplo 8). Con esta estrategia, la presente invención consigue mejores resultados en la reducción de *Salmonella* a lo largo del tiempo que los presentados por otros autores (Toro *et al.*, 2005; Atterbury *et al.*, 2007; Borie *et al.*, 2008; Filho *et al.*, 2007). Este resultado probablemente pueda generalizarse para aplicación de fagos para reducir poblaciones bacterianas no deseadas en el tracto intestinal de animales.

Como puede deducirse por los resultados de la presente invención, el programa de administración preferido de la presente invención consiste en el tratamiento continuo de animales con los nuevos bacteriófagos y los nuevos cócteles de bacteriófagos para controlar diferentes serovariantes de *Salmonella*.

Teniendo en cuenta todos estos resultados, la realización preferida de la presente invención se refiere al tratamiento diario continuo de animales con fagos y/o cócteles de la invención. En una realización de la presente invención, las dosis diarias preferidas por animal pueden variar entre 10^9 a 10^{12} o más preferentemente 10^{10} ufp/día y animal.

El tratamiento continuo puede conseguirse mediante administración de los nuevos bacteriófagos y/o los nuevos cócteles de bacteriófagos a través del agua potable y/o pienso diarios.

35 Aplicación del cóctel de fagos para reducir *Salmonella* en mataderos

Como se ha dicho previamente, la invención se refiere al uso de los nuevos bacteriófagos y los nuevos cócteles de fagos seguros como un antimicrobiano para el biocontrol de poblaciones de *Salmonella* en terapia animal y en ganado en general así como una composición de desinfección para aplicar en mataderos, transporte de animales, industrias de procesamiento de alimentos y alimentos. Esto comprende una solución de desinfección y limpieza, que comprende los bacteriófagos o composición de bacteriófagos de la presente invención como un principio activo que puede usarse en superficies de granjas, mataderos, establos y/o corrales de aves y cerdos, cajas usadas durante el transporte de animales, áreas contaminadas y otras instalaciones de producción.

El periodo antes de la matanza se considera crucial para la calidad microbiana de los productos finales en la cadena de producción de alimentos (Lo Fo Wang *et al.* 2002). De esta manera, la piel animal con ausencia de o colonización bacteriana mínima es esencial para un alimento seguro disponible para consumidores humanos. En este sentido, hasta donde alcanza el conocimiento de los inventores, no hay ningún informe acerca de la aplicación de fagos para reducir la concentración de *Salmonella* en piel de cerdos. En la presente invención, se contaminaron experimentalmente muestras de piel de cerdo (1500 cm^2) adquiridas en una carnicería con *S. Typhimurium* o *S. Enteritidis* a una concentración de 10^2 ufc/cm². Posteriormente, se pulverizaron los trozos de piel con una solución que contenía el cóctel de fagos (10^{10} ufp de cada fago/ml), se secaron y se mantuvieron 6 horas a 33°C . Esta condición de temperatura simula la temperatura de la piel de cerdos (Huynh *et al.*, 2005) y el tiempo de estabulación ideal (Warriss *et al.*, 1998). En ambos casos, la reducción de *Salmonella* fue extremadamente fuerte ($p<0,005$). De hecho, después de 3 h de tratamiento, no fue posible el recuento de colonias directo en ambas serovariantes (Figura 12, Ejemplo 9).

La presente invención es el primer informe que muestra reducción de *Salmonella* en piel de cerdos mediada por un cóctel de fagos. Por esta razón, los resultados obtenidos no pueden compararse con otros estudios. En general, la presente invención podría usarse para reducir *Salmonella* en la piel animal en el matadero durante el tiempo de espera.

Teniendo cuenta estos resultados, una realización preferida de la presente invención se refiere a pulverizar las pieles animales con una solución de los nuevos bacteriófagos y/o los nuevos cócteles de bacteriófagos en el agua

potable o en cualquier otro vehículo durante 3 horas a temperatura ambiente antes de la matanza (Figura 12, Ejemplo 9). En una realización de la presente invención, la concentración de bacteriófagos preferida puede variar entre 10^8 y 10^{12} ufp/ml, más preferentemente 10^{10} ufp/ml.

5 **Aplicación de los fagos y cóctel de fagos para reducir *Salmonella* en las industrias de procesamiento de alimentos y alimentos**

Un reto relevante para producción de alimentos es asegurar la seguridad alimentaria por medidas de control coordinadas aplicadas en diferentes etapas de la cadena alimentaria (desde la granja hasta la mesa). Los alimentos 10 son una fuente de *Salmonella*, y no solamente productos derivados de animales sino también verduras. Se conoce bien la presencia y persistencia de *Salmonella* en muchas verduras, incluyendo la lechuga (Wells y Butterfield, 1997; Kakiomenou *et al.*, 1998; Weissinger *et al.*, 2000; Natvig *et al.*, 2002; Islam *et al.*, 2004). De esta manera, otro objeto de la presente invención es la aplicación de los nuevos fagos y/o cócteles de la invención en alimentos para reducir la *Salmonella*.

15 En la presente invención, se infectaron experimentalmente muestras de lechuga con *S. Typhimurium* o *S. Enteritidis* a una concentración comprendida entre 10^4 y 10^5 ufc/g. A continuación, las muestras de lechuga se sumergieron en una solución que contenían cóctel de fagos (10^9 ufp de cada fago/ml). El cóctel de fagos estaba compuesto por UAB_Phi20, UAB_Phi78 y UAB_Phi87 (1:1:1). El mayor efecto del cóctel de fagos se encontró en la reducción de la concentración de *S. Typhimurium* (Figura 13, Ejemplo 10). Se alcanzó una reducción de $3,4\log_{10}$ ufc/g y $1,9\log_{10}$ ufc/g en lechuga después de 30 min de tratamiento para *S. Typhimurium* y *S. Enteritidis*, respectivamente ($p<0,0001$) (Figura 13, Ejemplo 10). El fago UAB_Phi20 fue el más eficaz para reducir *Salmonella*, alcanzando valores similares a los obtenidos con el cóctel de bacteriófagos después de 60 min de tratamiento de las lechugas infectadas experimentalmente, con *S. Typhimurium* y *S. Enteritidis* (Figura 14, Ejemplo 10).

25 La presente invención es el primer informe que muestra una reducción significativa de *Salmonella* en verduras mediada por bacteriófagos y un cóctel de fagos.

30 Además, de forma similar a lo que sucede con la lechuga, el cóctel de fagos de la presente invención produce una reducción del número de *Salmonella* en trozos de pechuga de pollo infectados experimentalmente con 10^4 ufc/g de *Salmonella*. En este caso, se obtuvieron reducciones de $3,9\log_{10}$ y $1\log_{10}$ ufc/g de *S. Typhimurium* y *S. Enteritidis*, respectivamente ($p<0,0001$), después de la conservación en la nevera (4 °C) durante 7 días de trozos de pechuga de pollo, tratados durante 5 min con el cóctel de bacteriófagos (Figura 15, Ejemplo 10). Se han presentado otros estudios de tratamiento de carne de pollo con fagos. Sin embargo, sus diseños experimentales fueron diferentes de 35 los realizados en el presente documento (Goode *et al.*, 2003; Fiorentin *et al.* 2005b; Higgins *et al.*, 2005; Bigwood *et al.*, 2007). Por lo tanto, no sería adecuada una comparación directa entre los experimentos de los inventores y los indicados.

40 Teniendo en cuenta todos esos resultados, una realización preferida de la presente invención se refiere al tratamiento de verduras con fagos y/o cócteles de la invención. En una realización de la presente invención, el modo preferido de tratamiento es mantener el alimento sumergido durante 30-60 min a temperatura ambiente en una solución de los nuevos bacteriófagos y/o los nuevos cócteles de bacteriófagos en agua potable o en cualquier otro vehículo. En una realización de la presente invención, la concentración de bacteriófagos preferida puede variar entre 10^8 y 10^{12} ufp/ml, más preferentemente 10^9 ufp/ml.

45 En otra realización de la presente invención, un modo preferido de tratamiento de los alimentos es sumergirlos durante 5-10 minutos a 4 °C en una solución de los nuevos bacteriófagos y/o cócteles en solución salina o en agua potable (Figura 11, Ejemplo 4). En una realización de la presente invención, la concentración de bacteriófagos preferida puede variar entre 10^8 y 10^{12} ufp/ml, más preferentemente 10^9 ufp/ml.

50 **REFERENCIAS**

- Ackermann H.W. 1998. Tailed bacteriophages: the order Caudovirales. *Adv. Virus Res.* 51: 135-201.
- Atterbury R.J., Van Bergen M.A. P., OrtizF., Lovell M.A., Harris J.A., Boer A.G. de, Wagenaar J.A., Allen V.M., Barrow P.A. 2007. Bacteriophage therapy to reduce *Salmonella* colonization of broiler chickens. *Appl. Environ. Microbiol.* 73: 4543-4549.
- Atterbury R.J., Connerton P.L., Dodd C.E., Rees C.E., Connerton I.F. 2003. Isolation and characterization of *Campylobacter* bacteriophages from retail poultry. *Appl. Environ. Microbiol.* 69: 4511-4518.
- Barrow P.A. 2001. The use of bacteriophage for treatment and prevention of bacterial disease in animals and animals models of human infection. *J. Chem. Technol. Biotechnol.* 76: 677- 682.
- Barrow P.A. y Soothill J.S. 1997. Bacteriophage therapy and prophylaxis: rediscovery and renewed assessment of potential. *Trends Microbiol.* 5: 268-71.
- Bäumler A.J., Hargis B.M., Tsolis R.M. 2000. Tracing the origins of *Salmonella* outbreaks. *Science* 287: 50-2.
- Berchieri A. Jr., Lovell M.A., Barrow P.A. 1991. The activity in the chicken alimentary tract of bacteriophages lytic

- for *Salmonella typhimurium*. Res. Microbiol. 142: 541-992.
- Bernhardt T.G., Wang I.N., Struck D.K., Young R. 2002. Breaking free: "Protein antibiotics" and phage lysis. Res. Microbiol. 153: 493-501.
 - Bigwood Y., Hudson J.A., Billington C. 2008. Phage inactivation of foodborne pathogens on cooked and raw meat. Food Microbiol. 25: 400-406.
 - Borie C., Albala I., Sánchez P., Sánchez M.L., Ramírez S., Navarro C., Morales M.A., Retamales J., Robeson J. 2008. Bacteriophage treatment reduces *Salmonella* colonization of infected chickens. Avian Diseases. 52: 64-67.
 - Callaway T.R., Anderson R.C., Edrington T.S., Genovese K.J., Harvey R.B., Poole T.L., Nisbet D.J. 2004. Recent pre-harvest supplementation strategies to reduce carriage and shedding of zoonotic enteric bacterial pathogens in food animals. Anim. Health Res. 5: 35-47.
 - Connerton P.L., Loc Carrillo C.M., Swift C., Dillon E., Scott A., Rees C.E., Dodd C.E., Frost J., Connerton I.F. 2004. Longitudinal study of *Campylobacter jejuni* bacteriophages and their hosts from broiler chickens. Appl. Environ. Microbiol. 70: 3877-83.
 - Datsenko K.A. y Wanner B.L. 2000. One-step inactivation of chromosomal genes in *Escherichia coli* K-12 using PCR products. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97: 6640-5.
 - EFSA. 2009. The use and mode of action of bacteriophages in food production. Scientific Opinion of the Panel on Biological Hazards (Question No EFSA-Q-2008-400). The EFSA Journal 1076: 1-26.
 - EFSA. 2010. Analysis of the baseline survey on the prevalence of *Campylobacter* in broiler batches and of *Campylobacter* and *Salmonella* on broiler carcasses in the EU 2008. The EFSA Journal 8(03): 1503.
 - Filho A.R.L., Higgins J.P., Higgins S.E., Gaona G., Wolfenden A.D., Tellez G., Hargis B.M. 2007. Ability of bacteriophages isolated from different sources to reduce *Salmonella* enteric serovar Enteritidis in vitro and in vivo. Poult. Sci. 86: 1904-1909.
 - Fiorentin L., Vieira N.D., Barioni W. Jr. 2005a. Oral treatment with bacteriophages reduces the concentration of *Salmonella Enteritidis* PT4 in caecal contents of broilers. Avian Pathol. 34: 258-63.
 - Fiorentin L., Vieira N.D., Barioni W. Jr. 2005b. Use of lytic bacteriophages to reduce *Salmonella Enteritidis* in experimentally contaminated chicken cuts. Brazilian J. of Poultry Sci. 7: 255-260.
 - Goode D., Allen V.M., Barrow P.A. 2003. Reduction of experimental *Salmonella* and *Campylobacter* contamination of chicken skin by application of lytic bacteriophages. Appl. Environ. Microbiol. 69: 5032-5036.
 - Greer G.G. 2005. Bacteriophage control of foodborne bacteria. J. Food Prot. 68: 1102-11.
 - Hermoso, J.A., Garcia, J.L., Garcia, P. 2007. Taking aim on bacterial pathogens: from phage therapy to enzybiotics. Curr. Op. Microbiol. 10: 1-12.
 - Higgins J.P., Higgins S.E., Guenther K.L., Huff W., Donoghue A.M., Donoghue D.J., Hargis B.M. 2005. Use of a specific bacteriophage treatment to reduce *Salmonella* in poultry products. Poult. Sci. 84: 1141-1145.
 - Hudson J.A., Billington C., Carey-Smith G., Greening G. 2005. Bacteriophages as biocontrol agents in food. J. Food Prot. 68: 426-37.
 - Huynh T.T.T., Aarnink A.J.A., Verstegen M.W.A., Gerrits W.J.J., Heetkamp M.J.W., Kemp B., Canh T.T. 2005. Effects of increasing temperatures on physiological changes in pigs at different relative humidities. J Anim Sci. 83: 1385-1396.
 - Islam M., Morgan J., Doyle M. P., et al. 2004. Persistence of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium on lettuce and parsley and in soils on which they were grown in fields treated with contaminated manure composts or irrigation water. Foodborne Pathog. Dis. 1: 27-35.
 - Joerger R.D. 2003. Alternatives to antibiotics: bacteriocins, antimicrobial peptides and bacteriophages. Poult. Sci. 82: 640-7. 21
 - Kakiomenou K., Tassou C., Nychas G. J. 1998. Survival of *Salmonella enteritidis* and *Listeria monocytogenes* on salad vegetables. World J. of Microbiol. and Biotechnol. 14: 383-387.
 - Lo Fo Wong D.M.A., Hald T., van der Wolf P.J., Swanenburg M. 2002. Epidemiology and control measures for *Salmonella* in pigs and pork. Livestock Production Sci. 76: 215-222.
 - Matsuzaki S., Rashel M., Uchiyama J., Sakurai S., Ujihara T., Kuroda M., Ikeuchi M., Tani T., Fujieda M., Wakiguchi H., Imai S. 2005. Bacteriophage therapy: a revitalized therapy against bacterial infectious diseases. J. Infect. Chemother. 11: 211-9.
 - Merrill C.R., Scholl D., Adhya S.L. 2003. The prospect for bacteriophage therapy in Western medicine. Nat. Rev. Drug Discov. 2: 489-97.
 - Muniesa M., Blanch A.R., Lucena F., Jofre J. 2005. Bacteriophages may bias outcome of bacterial enrichment cultures. Appl. Environ. Microbiol. 71: 4269-75.
 - Natvig E.E., Ingham S. C., Ingham B. H., et al. 2002. *Salmonella enterica* serovar Typhimurium and *Escherichia coli* contamination of root and leaf vegetables grown in soils with incorporated bovine manure. Appl. Environ. Microbiol. 68: 2737-2744.
 - Parisien A., Allain B., Zhang J., Mandeville R., Lan C.Q. 2008. Novel alternatives to antibiotics: bacteriophages, bacterial cell wall hydrolases, and antimicrobial peptides. J. Appl. Microbiol. 104: 1-13.
 - Rabsch W., Hargis B.M., Tsolis R.M., Kingsley R.A., Hinz K.H., Tscharte H., Baumler A.J. 2000. Competitive exclusion of *Salmonella enteritidis* by *Salmonella gallinarum* in poultry. Emerg. Infect. Dis. 6: 443-8.
 - Regulation EC No. 1003/2005. Implementing regulation (EC) No. 2160/2003 as regards a Community target for the reduction of the prevalence of certain *Salmonella* serotypes in breeding flocks of *Gallus gallus* and amending Regulation (EC) No. 2160/2003. 30 de junio de 2005.

- Sulakvelidze A., Alavidze Z., Morris J.G. Jr. 2001. Bacteriophage Therapy. *Antimicrob. Agents Chemother.* 45: 649-659.
- Summers W.C. 2001. Bacteriophage therapy. *Annu. Rev. Microbiol.* 55: 437-451.
- Toro H., Price S.B., McKee A.S., Hoerr F.J., Krehling J., Perdue M., Bauermeister L. 2005. Use of bacteriophages in combination with competitive exclusion to reduce *Salmonella* from infected chickens. *Avian Dis.* 49: 118-24.
- Warris P.D., Brown S.N., Edwards J.E., Knowles T.G. 1998. Effect of lairage time on levels of stress and meat quality in pigs. *Anim. Sci.* 66: 255-261.
- Weissinger W.R., Chantarapanont W., Beuchat L.R. 2000. Survival and growth of *Salmonella* bairdii in shredded lettuce and diced tomatoes, and effectiveness of chlorinated water as a sanitizer. *Int. J. Food Microbiol.* 62: 123-131.
- Wells J.M., Butterfield J.E. 1997. *Salmonella* contamination associated with bacterial soft rot of fresh fruits and vegetables in the marketplace. *Plant Disease.* 81: 867-872.

EJEMPLOS

La invención se describe ahora con referencia a los siguientes ejemplos. Estos ejemplos se proporcionan para el fin de ilustrar solamente y la invención no debería interpretarse de ningún modo como limitada a estos ejemplos sino que debería interpretarse que abarca todas y cada una de las variaciones que resultarán evidentes como resultado de las enseñanzas proporcionadas en el presente documento.

Análisis estadístico

Se usó estadística no paramétrica (ensayo de Mann-Whitney-Wilcoxon) para determinar la significación de la administración de cóctel de fagos en los diferentes ensayos de pollo. Se usaron estadísticas paramétricas (modelo lineal generalizado) para determinar la significación de los tratamientos con fago y cóctel de fagos del alimento. El nivel de significación se fijó al 5 %.

EJEMPLO 1. Cepas bacterianas y condiciones de crecimiento

Se usaron cepas no relacionadas clonalmente de *Salmonella enterica* serovariante Typhimurium y *Salmonella enterica* serovariante Enteritidis, respectivamente, para aislar fagos de *Salmonella* y para determinar los ensayos de gama de hospedadores de los fagos aislados (Figura 7). Estas cepas bacterianas se obtuvieron del Laboratori de Sanitat Animal (DARP, Generalitat de Catalunya, España) y del Hospital Vall d'Hebrón y el Hospital de Sant Pau (Barcelona, España). Se seleccionaron para presentar diferentes pulsotipos como se determina por el método de electroforesis en gel de campo pulsado.

Las cepas virulentas de Typhimurium ATCC14028 (Colección Americana de Cultivos Tipo) y *S. Enteritidis* LK5 (Centro de Reserva Genética de *Salmonella*, Universidad de Calgary) también se usaron para el aislamiento de fagos de *Salmonella*. Además y usando el sistema de recombinasa roja (Datsenko y Wanner, 2000), las cepas virulentas ATCC14028 y LK5 se marcaron respectivamente con un casete de resistencia a cloranfenicol y kanamicina en una secuencia intergénica, generando cepas ATCC14028ΩCm y LK5ΩKm. Estas cepas se emplearon para estudios de eficacia de los bacteriófagos seleccionados.

Además, las cepas 05S72, 10152 y 8546 de *S. Hadar*, las cepas 05S44 y 1056 de *S. Infantis* y las cepas 791/S y 9781 de *S. Virchow*, se usaron para los estudios de gama de los hospedadores de los bacteriófagos aislados (Figura 7 y 8).

Todas las cepas bacterianas se cultivaron de forma rutinaria en caldo de cultivo Luria Bertrani (LB) o en placas de agar, y, cuando fue necesario, se añadieron cloranfenicol (34 µg/ml) y kanamicina (150 µg/ml). Se realizó el cultivo a 37 °C tanto para cultivos en caldo como en placa durante 18 h.

EJEMPLO 2. Aislamiento y propagación de bacteriófagos

Se tomaron muestras (n=161) de hisopos de cloacas o rectales de pollos de engorde y de cerdos, respectivamente, de granjas de diferentes áreas geográficas de España del 2007 al 2009. Se aislaron bacteriófagos como se ha descrito (Connerton *et al.*, 2004; Muniesa *et al.*, 2005) o por un procedimiento de enriquecimiento. Brevemente, se diluyó 1 g de la muestra en 10 ml de tampón SM (Tris-HCl 50 mM [pH 7,5], NaCl 0,1 M, MgSO₄·7 H₂O 8 mM, gelatina 0,01 %) y se incubó a 4 °C durante 24 h. Después cada suspensión se sometió a centrifugación a 7000 x g durante 10 min. Para el procedimiento de enriquecimiento se diluyó 1 g de la muestra en 10 ml de agua de peptona y se incubó a 37 °C durante 18h. A continuación, se inoculó 1 ml de cultivo de enriquecimiento en 10 ml de caldo selectivo de Müller-Kauffmann y se incubó a 37 °C durante 24 h. Después, cada cultivo se sometió a centrifugación a 7000 x g durante 10 min.

Los sobrenadantes obtenidos de ambos métodos se filtraron a través de un filtro de jeringa de 0,45 µm. Después se

aplicaron puntualmente 10 µl de cada filtrado en las superficies de céspedes de *Salmonella* por el método de doble agar en capas. Después de incubación a 37 °C, se visualizaron placas de fagos y cada placa diferente se presionó y se resuspendió en 1 ml de MgSO₄ 10 mM estéril. A continuación, se prepararon 5 diluciones (1:10) y se sembraron en placas usando el doble agar en capas usando la misma cepa de ensayo de *Salmonella*. Este procedimiento se repitió al menos tres veces más para purificar los bacteriófagos.

5 Se obtuvieron lisados de bacteriófagos infectando diferentes cepas de *Salmonella* durante 5 h a 37 °C, cultivadas en caldo LB. Después de centrifugación de cultivos a 7000 x g rpm durante 10 min, el sobrenadante se filtró a través de un filtro de jeringa de 0,45 µm y el título de fagos se determinó sembrando diluciones seriadas en placas LB usando 10 el método de agar doble en capas. Cuando fue necesario, los bacteriófagos se purificaron por ultracentrifugación a 51.000 x g durante 2 h.

EJEMPLO 3. Selección de bacteriófagos

15 La gama de hospedadores de cada lisado de bacteriófagos se determinó aplicando puntualmente 10 µl del lisado (10⁸ ufp/ml) en céspedes de 76 cepas de *Salmonella*. Las placas se incubaron a 37 °C durante 24h y se registró la lisis bacteriana. Los bacteriófagos seleccionados infectan las serovariantes Hadar, Infantis y Virchow y una amplia serie de cepas que pertenecen a las serovariantes Typhimurium y Enteritidis (Figura 8).

20 Además, también se determinaron los perfiles de restricción de ADN del fago seleccionado. Para conseguir esto, se trató una suspensión de fago purificado con DNasa I (20 µg/ml) y RNasa I (25 µg/ml) a 37 °C durante 1 h. En lo sucesivo, aquí, se añadieron proteinasa K (0,2 mg/ml) y dodecil sulfato sódico (0,5 %) y se incubaron durante 1 h a 56 °C. Despues de la incubación, el ADN se purificó por extracción de fenol-cloroformo-alcohol isoamílico convencional. El ADN genómico se precipitó en 2 volúmenes de etanol con acetato sódico 3 M, pH 4,8. El sedimento 25 obtenido se lavó con etanol al 70 %, se secó y se resuspendió en 100 µl de agua de uso MQ. El ADN del fago se digirió con endonucleasas de restricción EcoRI, EcoRV y HindIII (Roche) según las recomendaciones del proveedor. Los fragmentos de ADN se sometieron a electroforesis en gel de agarosa (0,7 % y que contiene bromuro de etidio) en tampón de tris-acetato-EDTA (TAE) a tensión constante de 80 V y se visualizó por luz UV. Se usaron fragmentos convencionales de ADN de bacteriófago lambda HindIII y BstEII como marcadores para calcular el tamaño de 30 fragmentos de ADN.

35 Los fagos UAB_Phi20, UAB_Phi87 aislados de hisopos de cloacas de pollos de engorde, y UAB_Phi78 de cerdos se seleccionaron para caracterización adicional con respecto a su gama de hospedadores y su patrón de digestión de ADN (Figura 1).

EJEMPLO 4. Estabilidad de fagos frente a diferentes condiciones ambientales

El efecto del pH en la infecciosidad de los fagos UAB_Phi20, UAB_Phi78 y UAB_Phi87 de la presente invención se 40 determinó a 25 °C en MgSO₄ 10 mM a pH que variaba de 2,0 a 9,0. Se tomaron muestras de fagos cada una 30 min durante 2 h y se diluyeron en serie inmediatamente y se sembraron en placas usando el método de agar doble en capas. Las placas se incubaron a 37 °C durante 24h y se contaron las placas de fagos.

45 Se registró la estabilidad de los fagos en MgSO₄ 10 mM durante un año a 4 °C. Además, también se registró la estabilidad de los fagos en agua potable durante una semana a temperatura ambiente y a 37 °C. Se realizó valoración de los lisados como se ha descrito previamente.

50 Se determinó el efecto del pH, que varía de 2,0 a 9,0 en la infecciosidad de los tres fagos (Figura 9). Los tres fagos mantuvieron un porcentaje de infecciosidad mayor de 90 % durante 120 min a valores de pH de 4,0, 6,0 y 9,0, excepto los fagos UAB_Phi87 y UAB_Phi78 que tienen un porcentaje de infecciosidad de 85,2 % y 87,8 %, respectivamente, a pH 4 hasta 120 min. Por el contrario, la estabilidad de los tres fagos se redujo drásticamente a pH 2,0. El más sensible a la acidez fue UAB_Phi87, mientras que UAB_Phi20 fue el fago más estable.

55 También se determinó la estabilidad de los tres fagos mantenida durante un año a 4 °C. El porcentaje de infección fue mayor del 95 % durante el periodo estudiado (Figura 10). Solamente UAB_Phi78 mostró una ligera reducción con respecto a los otros fagos. De forma similar, los tres fagos presentaron una muy buena estabilidad en el agua potable durante 7 días (Figura 11). No se apreció ninguna alteración de la infecciosidad durante este periodo de tiempo a temperatura ambiente. Sin embargo, se observaron reducciones ligeras en la infecciosidad de los tres nuevos bacteriófagos descritos en el presente documento a 37 °C. No obstante, su infecciosidad fue mayor de 90 % después de una semana en estas condiciones.

60 Esos resultados demostraron que los fagos UAB_Phi20, UAB_Phi78 y UAB_Phi87 de la invención pueden mantenerse fácilmente en algún vehículo como MgSO₄ 10 mM durante un periodo de tiempo largo a 4 °C. Además, estos vehículos y agua potable pueden usarse como un vehículo para el fin de la administración de la invención. La alta estabilidad de los fagos a valores de pH bajos demostró que los fagos de la invención UAB_Phi20, UAB_Phi78 y

UAB_Phi87 pueden administrarse por vía oral y después usarse para el fin de la invención.

EJEMPLO 5. Microscopía electrónica

- 5 Se aplicaron fagos purificados (10^9 - 10^{10} ufp/ml) a rejillas electrónicas recubiertas con carbono y se tiñeron negativamente con uranil acetato al 2 %. Después de secar, las preparaciones se examinaron con un microscopio electrónico de transmisión JEOL 1400 a diferentes magnitudes. Se registraron la morfología y las dimensiones del fago.
- 10 Los fagos UAB_Phi20 y UAB_Phi78 pertenece morfológicamente la familia *Podoviridae* del orden Caudovirales, mientras que UAB_Phi87 pertenece a la familia *Myoviridae* del mismo orden (Ackermann, 1998). Por lo tanto, las microfotografías electrónicas del fago teñido negativamente UAB_Phi20, UAB_Phi78 reveló cabezas icosaédricas y colas cortas no contráctiles mientras que la microfotografía electrónica de UAB_Phi87 reveló también cabeza icosaédrica pero una cola contráctil, rígida, larga (Figura 3). Las dimensiones de cabeza de UAB_Phi20, UAB_Phi78 y UAB_Phi87 fueron de 60 ± 1.5 nm, 66 ± 1.7 nm y 68 ± 2.7 nm, respectivamente y la longitud de cola fue de 13 ± 0.7 nm, 14 ± 0.7 nm y 114 ± 4.3 nm, respectivamente.

EJEMPLO 6. Caracterización del genoma

- 20 Se realizó determinación del tamaño del genoma del fago usando electroforesis en gel de campo pulsado (PFGE) como se ha descrito previamente (Atterbury *et al.*, 2003). Los geles se procesaron usando un sistema BioRad CHEF DRIII en 0,5 TBE (Tris-borato 50 mM, EDTA 0,1 mM) durante 15 h a 6 V/cm con tiempo de cambio de 2 a 20 s durante 10 h y de 20 a 30 s durante 5 h. Los geles se tiñeron con bromuro de etidio y se visualizaron usando el Sistema GelDoc (BioRad). Se determinó el tamaño del genoma con el programa Fingerprinting II (BioRad).
- 25 Se realizó secuenciación de ADN por Sistemas Genómicos (España) usando una estrategia aleatoria. Se buscaron las fases abiertas de lectura (ORF) usando el programa ORF Finder del NCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gorf/gorf.html>). Se compararon las ORF potenciales frente a la base de datos de proteínas del NCBI usando la base de datos no redundante BLASTP (<http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>).
- 30 Basándose en PFGE del ADN genómico de los fagos seleccionados (Figura 2) y en los datos de secuenciación de ADN, el tamaño de genoma de los fagos UAB_Phi20, UAB_Phi78 y UAB_Phi87 fue de 44,05, 43,94 kb y XX,XX kb, respectivamente. Las secuencias del genoma completo de los fagos se depositaron en GenBank con el número de referencia GQ422450, GU595417 y JN225449, respectivamente. El estudio de la secuencia de ADN de los fagos seleccionados mostró que UAB_Phi20 tiene una homología significativa con fagos del tipo P22, UAB_Phi78 fue similar a fagos de tipo PS6 y UAB_Phi87 tiene una homología significativa con fagos de tipo Felix01. Estos datos concuerdan con los obtenidos por microscopía electrónica con respecto a caracterización morfológica (Ejemplo 5). El análisis de las secuencias de ADN indicó que no están codificados genes de virulencia en los genomas del fago seleccionado.

EJEMPLO 7. Ensayos de destrucción *in vitro*

- 40 Se infectaron cultivos de *S. Typhimurium* ATCC14028 y *S. Enteritidis* LK5 ($DO_{550} = 0,2$) con los bacteriófagos seleccionados para las composiciones de cóctel de fagos a una multiplicidad de infección (relación entre el número de fagos infecciosos por células viables bacterianas) de 1 ufp/ufc. Los cultivos se incubaron con agitación a 37 °C y se supervisaron tanto la absorbancia como la numeración bacteriana sembrando en placas diluciones en serie.

- 45 La concentración viable de *S. Typhimurium* se redujo 4,4, 3,4, 5,3, 4,3 y 4,4 log10 ufc/ml después de la infección con cada fago individual (UAB_Phi20, UAB_Phi78 y UAB_Phi87), una combinación de UAB_Phi20 y UAB_Phi78 (1:1) y con el cóctel de fagos (UAB_Phi20, UAB_Phi78 y UAB_Phi87 (1:1:1)), respectivamente (Figura 4 panel A). Además, se observó una reducción de 3 log10 ufc/ml después de ocho horas de tratamiento con el cóctel de fagos, que tiene un proporción 1:1:1 de los tres fagos seleccionados. Se vio un mayor efecto de los fagos en *S. Enteritidis* (Figura 4, panel B). Por lo tanto, la concentración viable de *S. Enteritidis* padeció una reducción de 5,6, 4, 5,4, 5,9 y 6,5 log 10 ufc/ml después de tratamiento con UAB_Phi20, UAB_Phi78, UAB_Phi87, una combinación de UAB_Phi20 y UAB_Phi87 (1:1) y el cóctel de fagos, respectivamente. En este caso, se obtuvo una reducción de 4 log 10 ufc/ml después de 8 horas de la infección con el cóctel de fagos, que tiene una proporción 1:1:1 de los tres fagos seleccionados.

- 50 La actividad infecciosa combinada de los tres fagos en el cóctel consigue una gran reducción de *Salmonella* a lo largo del tiempo. Esta reducción es mucho mejor que la conseguida por otros cócteles de fagos ensayados solamente durante 4 horas de infección por fago (Toro *et al.*, 2005). El hecho de que los fagos individuales de la invención no fueran tan eficaces para mantener bajas concentraciones de *Salmonella* a lo largo del tiempo justifica el uso de dos o tres fagos en un cóctel de bacteriófagos para el fin de la invención.

EJEMPLO 8. Experimentos en modelos animales

Se usaron pollos White Leghorn sin patógenos específicos (SPF) para ensayar la eficacia de las composiciones de cócteles de fagos en la reducción de la concentración de *S. Typhimurium* ATCC14028ΩCm en experimentos *in vivo*.

5 En este modelo, los animales son un depósito de *Salmonella* no tifoidea. Se espera que el tratamiento de los animales con el cóctel de fagos reduzca la concentración de *Salmonella* en el sistema digestivo de los pollos.

10 Se usaron para estos estudios huevos fértiles de pollos White Leghorn sin patógenos específicos (SPF) de Valo Lohmann Tierzucht (Salamanca, España). Los huevos fértiles se incubaron y eclosionaron en instalaciones de biocontención de nivel 3 para animales (BSL3) de CReSA (Cerdanyola del Vallès, España). Se alojaron pollos de todos los ensayos en cabinas aisladoras con filtración de aire. Se proporcionaron pienso y agua a voluntad. En todos los ensayos, se sacrificaron dos pollos antes de los experimentos para comprobar que permanecían sin infección natural de *Salmonella*.

15 15 Antes de ensayar el efecto de la composición de cócteles de fagos en *Salmonella* en pollos, se determinó el tiempo de residencia de fagos en el sistema digestivo del pollo. Para conseguir esto, los pollos se trataron con el cóctel de fagos a una dosis de 10^{10} ufp de cada fago/animal. Este cóctel estaba compuesto por UAB_Phi20, UAB_Phi78 y UAB_Phi87 (1:1:1) a una concentración de 10^{11} ufp de cada fago/ml en MgSO₄ 10 mM y se administraron por vía oral 0,1 ml. A continuación, los fagos se recuperaron del ciego por el procedimiento de enriquecimiento (Ejemplo 2) hasta el octavo día después de la administración de cócteles de fagos, pero se detectó una reducción significativa en la concentración de fagos el día 4 de la administración de fagos a animales.

20 25 Atendiendo a los resultados anteriormente comentados, se abordaron dos experimentos para determinar la eficacia del cóctel de fagos en la reducción de la concentración de *Salmonella* en pollos en los que se administró el cóctel de fagos a animales a una dosis de 10^{10} ufp/animal. Este cóctel estaba compuesto por UAB_Phi20, UAB_Phi78 y UAB_Phi87 (1:1:1) a una concentración de 10^{11} ufp de cada fago/ml en MgSO₄ 10 mM y se administraron por vía oral 0,1 ml.

30 35 En el primer experimento, los pollos se colonizaron con altas concentraciones de *Salmonella* (10^8 ufc/g de contenido del ciego) y solamente se administraron cuatro dosis del cóctel de fagos. Para hacer esto, se realizó una infección de siembra de pollos con *Salmonella*, que simula las condiciones naturales de la infección con esta bacteria, usando la metodología descrita en Fiorentin *et al.* (2005a). Se alojaron cada uno de dos grupos de treinta pollos de un día en aisladores separados. Ambos grupos se infectaron con *Salmonella*, pero solamente uno de ellos se trató con el cóctel de bacteriófagos (grupo de tratamiento). Antes de la administración del fago, ambos grupos se infectaron con *S. Typhimurium*. Para conseguir esto, se inoculó por vía oral a tres animales de cada grupo (grupos de control y de tratamiento) esta bacteria a una dosis de 10^8 ufc/animal mientras que los pollos restantes se infectaron por contacto. Se ha demostrado previamente que todos los pollos se han infectado con *Salmonella* por contacto después de tres días de la infección oral de los primeros tres animales. A continuación, se administraron dos dosis por día del cóctel de fagos (10^{10} ufp/animal) a los 4 y 5 días después de la infección por *Salmonella* a los animales del grupo de tratamiento. Se sacrificaron tres pollos de cada grupo y se les realizaron necropsias los días 0, 1, 2, 8, 15 y 22 después del tratamiento. Se recogieron muestras de bazo, hígado, íleon y ciego. De forma similar, también se tomaron hisopos cloacales de todas las aves restantes los mismos días. Las muestras se sometieron a detección de *Salmonella* y enumeración de fagos. En todos los casos, las muestras de tejidos se pesaron, se homogeneizaron y se diluyeron en serie en cloruro sódico 0,9 %. Se determinó la enumeración de *Salmonella* por siembra convencional en placas XLD complementadas con cloranfenicol y se incubaron a 37 °C durante 24 h. Al mismo tiempo, también se realizó un procedimiento de enriquecimiento. Para hacer esto, se incubaron homogeneizados tisulares e hisopos cloacales durante una noche en agua de peptona a 37 °C durante 24 h. A continuación, se diluyeron 0,2 ml de estos cultivos en 2 ml de caldo selectivo de Müller-Kauffmann y se incubaron a 37 °C durante 24 h. Después, se sembraron 0,1 ml en placas complementadas convenientemente XLD y se incubaron a 37 °C durante 24 h para bacteriología cualitativa. El programa de administración del cóctel de fagos ensayado en este ensayo produjo una reducción de 1 log10 con respecto al grupo de control durante los primeros dos días después del tratamiento ($p=0,055$) (Figura 5).

40 45 50 55 60 En el segundo experimento, los pollos se infectaron por vía oral con *Salmonella* un día después de la administración del cóctel de fagos y casi simultáneamente al tratamiento con fagos. Para realizar esto, se alojaron cada uno de tres grupos de 23 pollos de tres días en aisladores separados y se infectaron por vía oral con *Salmonella* a una concentración de 10^5 ufc/animal. Un grupo fue el control, el segundo se trató con el cóctel de fagos un día antes de la infección con *Salmonella* y el tercero recibió el tratamiento del cóctel de fagos simultáneamente a la infección bacteriana. Además, en los últimos dos grupos el cóctel de fagos también se administró dos veces al día los días 1, 2, y 3 después de la infección y una vez al día los días 6, 8, 10, 13, 15 y 17 después de la infección. Tres pollos de cada grupo se sacrificaron y se les realizaron necropsias los días 1, 2, 6, 8, 10, 13, 15 y 18 después de la inoculación bacteriana. Se realizaron toma de muestras y métodos de cultivo como se ha descrito anteriormente. Se obtuvieron resultados similares en ambos casos. Por lo tanto, se consiguió una reducción de aproximadamente 4log10 hasta el tercer día después del tratamiento y se obtuvo una reducción de 2log10 desde el día 7 (Figura 6

panel A) u 11 (Figura 6 panel B) hasta el final del experimento ($p<0,0001$). Estos valores de reducción de *Salmonella* a lo largo del tiempo son mejores que los indicados por otros autores (Toro et al., 2005; Atterbury et al., 2007; Borie et al., 2008; Filho et al., 2007).

- 5 Los resultados obtenidos indicaron claramente que el tratamiento oral con fagos o cócteles de fagos era capaz de reducir significativamente el nivel de *Salmonella* en el sistema intestinal de pollos antes de que los animales se colonizaran por esta bacteria o cuando la colonización bacteriana estuviera en una fase inicial. Además, el programa de administración de fagos o cócteles de fagos con este fin también debe ser casi diario, debido a que el tiempo de residencia de los fagos a las concentraciones deseadas en el tracto intestinal de los animales es muy corto.

10 **EJEMPLO 9. Aplicación de cóctel de fagos para reducir *Salmonella* de la piel animal**

Para simular una manera práctica de aplicar el cóctel de fagos en animales antes del sacrificio y por lo tanto reducir o anular la posible contaminación en el producto final, se diseñaron experimentos para evaluar la eficacia de cóctel de fagos para reducir la concentración de *Salmonella* en piel animal. El cóctel de fagos ensayado estaba compuesto por UAB_Phi20, UAB_Phi78 y UAB_Phi87 (1:1:1). La piel ensayada fue trozos de piel de cerdo (flanco posterior) obtenidos de una carnicería local.

20 Se contaminaron experimentalmente trozos de piel con *S. Typhimurium* ATCC14028ΩCm y *S. Enteritidis* LK5ΩKm. Se distribuyó un inóculo de 10^6 ufc/ml en NaCl 0,9 % uniformemente en cada trozo de piel de aproximadamente 1.500 cm² (2 µl/cm²). A continuación, las pieles se secaron durante 30 min en una cabina de flujo laminar. Por medio de este tratamiento, los inventores habían determinado previamente que la concentración final de *Salmonella* era de 10^2 ufc/cm². Después de la contaminación con *Salmonella*, la superficie se dividió en dos secciones iguales. Una de ellas se trató con cóctel de fagos y la otra fue el control. El tratamiento consistió en pulverizar la superficie completa con una solución de cóctel de fagos con 10^{10} ufp de cada fago/ml. El control también se pulverizó con una solución de MgSO₄ 10 mM sin bacteriófagos. A continuación, los trozos se secaron durante 30 minutos en una cabina de flujo laminar. Despues, los trozos se incubaron a 33 °C y se tomaron muestras por hisopo en 6 áreas de 25 cm² en diferentes tiempos. El hisopo (Copan Italia, Brescia) se colocó en un tubo con 2 ml de agua de peptona tamponada (Merck, Alemania). A continuación, se diluyó 1 ml y se sembró por duplicado en placas XLD, complementadas adecuadamente con cloranfenicol o kanamicina, y se incubó a 37 °C durante 24 h. Al menos, se alcanzó una reducción de 4log10 ufc/cm² y 2,0log10 ufc/cm² de *S. Typhimurium* y *S. Enteritidis*, respectivamente, después del tratamiento con el cóctel de fagos (Figura 12). En ambos casos, la reducción de la colonización por *Salmonella* fue significativa ($p<0,005$).

35 Los resultados obtenidos muestran que el cóctel de fagos de la presente invención es capaz de reducir la concentración de *Salmonella* en la superficie de la piel cuando se aplica simulando las condiciones de cerdos en un corral de retención en las industrias de procesamiento.

40 **EJEMPLO 10. Aplicación del cóctel de fagos a alimentos y procesos de fabricación de alimentos para reducir las poblaciones de *Salmonella***

Se han diseñado experimentos para evaluar la eficacia de fagos y cócteles de fagos para reducir la concentración de *Salmonella* en alimentos y en procesos de fabricación de alimentos. El cóctel de fagos ensayado estaba compuesto por UAB_Phi20, UAB_Phi78 y UAB_Phi87 (1:1:1). Los alimentos ensayados fueron trozos de la lechuga romana envasada (*Laetula sativa*) (lista para comer) y pechugas de pollo obtenidas de un supermercado.

50 Las muestras de lechuga romana se infectaron experimentalmente con *S. Typhimurium* ATCC14028ΩCm y *S. Enteritidis* LK5ΩKm sumergiendo los trozos de lechuga en suspensiones de esas bacterias a una concentración de 10^7 ufc/ml en NaCl en una relación de 1:10 (p/v) durante 5 minutos y después se secaron al aire durante 15 min en una cabina de flujo laminar. Por medio de este tratamiento, los inventores habían determinado previamente que la concentración final de *Salmonella* era 10^4 - 10^5 ufc/g de lechuga romana. Despues de la contaminación con *Salmonella*, se colocaron 25 g de lechuga en una bolsa Whirl-Pak (Nasco, Fort Atkinson, WI) que contenía 100 ml de un cóctel de fagos (10^{10} ufp de cada fago/ml de suspensión) en agua destilada estéril. Se realizó tratamiento de trozos de lechuga con fagos a 25 °C durante diferentes tiempos y agitación en un agitador vertical a 150 rpm. 55 Despues del tratamiento con fagos, para enumeración de *Salmonella*, la suspensión se descartó y se añadieron 100 ml de agua de peptona tamponada (Merck, Alemania) a cada bolsa y las muestras se golpearon por palas a 150 golpes durante 1 min. A continuación se diluyó en serie 1 ml y se sembró por duplicado en placas XLD, complementadas adecuadamente con cloranfenicol o kanamicina, y se incubaron a 37 °C durante 24 h. Se usó agua destilada estéril en lugar de cóctel de fagos como control negativo en todos los ensayos. Además, también se realizó un control sin contaminación por *Salmonella* y tratamiento de fagos en paralelo. Se alcanzó una reducción de 3,9log10 ufc/g y 2,2log10 ufc/g de *S. Typhimurium* y *S. Enteritidis*, respectivamente, después del tratamiento de trozos de lechuga con el cóctel de fagos durante 60 min (Figura 13).

60 Se ensayó la misma metodología pero tratando trozos de lechuga con los fagos individuales UAB_Phi20,

UAB_Phi78 y UAB_Phi87 a una concentración de 10^9 ufp/ml. Estos experimentos mostraron que UAB_Phi20 fue el fago más eficaz para reducir *Salmonella* (Figura 14). Por lo tanto, la concentración de *Salmonella* en trozos de lechuga tratados con este fago fue muy cercana a la de los trozos de lechuga tratados con el cóctel de bacteriófagos (Figura 14).

5 Las pechugas de pollo se cortaron y se infectaron experimentalmente con *S. Typhimurium* y *S. Enteritidis* sumergiendo los trozos en suspensiones de esas bacterias a una concentración de 10^6 ufc/ml en NaCl 0,9 % en una relación de 1:10 (p/v) durante 5 minutos a temperatura ambiente y después se descartó la suspensión. Por medio de este tratamiento los inventores habían determinado previamente que la concentración final de *Salmonella* era de 10 aproximadamente 10^4 ufc/g de trozos de pechuga de pollo. Después de la contaminación por *Salmonella*, se colocaron 25 g de trozos de pechuga de pollo en una bolsa Whirl-Pak (Nasco, Fort Atkinson, WI) que contenía 100 ml de un cóctel de fagos (10^9 ufp de cada fago/ml de suspensión) en solución salina 0,9 % en una relación de 1:10 (p/v) durante 5 minutos y después se descartó la suspensión. Después del tratamiento con fagos, los trozos de pechuga de pollo se mantuvieron en la nevera a 4 °C durante una semana. Se tomaron muestras diariamente y se 15 determinó la concentración de *Salmonella* como se ha descrito anteriormente. Se alcanzó una reducción de 3,9log10 ufc/g y 0,9log10 ufc/g de *S. Typhimurium* y *S. Enteritidis*, respectivamente, el día 7 de conservación de los trozos de pechuga de pollo a 4 °C después del tratamiento con cóctel de fagos (Figura 15).

20 Los resultados obtenidos muestran que los fagos de la presente invención y un cóctel de fagos son capaces de reducir la concentración de *Salmonella* en alimentos cuando se aplican en una suspensión a temperatura ambiente durante 30-60 minutos. Los fagos también son eficaces en la reducción de *Salmonella* en alimentos conservados a 4 °C durante 7 días, después de un tratamiento muy corto con fagos antes de la refrigeración de los alimentos. En ambos casos, la reducción de la colonización por *Salmonella* fue significativa ($p<0,0001$). Estos resultados indican 25 que los fagos y el cóctel de fagos pueden usarse para reducir *Salmonella* en alimentos y en procesos de fabricación de alimentos.

Aunque se han descrito en el presente documento realizaciones particulares de la invención para fines de descripción, se apreciará por los expertos en la materia que pueden realizarse numerosas variaciones de los 30 detalles sin alejarse de la invención como se describe en las reivindicaciones adjuntas.

30 LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Universitat Autonoma de Barcelona

35 <120> NUEVAS COMPOSICIONES DE BACTERÍOFAGOS DE SALMONELLA Y USOS DE LAS MISMAS

<130> AX110150EP

<160> 3

40 <170> PatentIn versión 3.5

<210> 1

<211> 44047

45 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Bacteriófago de *Salmonella* UAB_Phi20

50 <400> 1

ES 2 561 538 T3

ccgcataagc aaatgttgcg agcaacttgca gtaccttcgc ctttagtattt ccttcaagct	60
ttgccacacc agggtatttc cccgataacct tgtgtgcaaa ttgcatacaga tagttgatag	120
cctttgttt gtcgttctgg ctgagttgtg ctttaccgcga gaatgcagcc attccgaatc	180
cggcttgtga ttgogccatt cccatagcag ccatcacatc agtaccggaa agagagtca	240
aaggccgtac ccgtgggtgag tcactcatca tcgggcttt tggcgaatgg aatttagcta	300
cgcttcgag tctcatgcag catgtctcc cgatggcttg ttcaatccaa tccggttcac	360
cagttcacgc tctcgctcat gcagataatc catgccttc tgggtttgct ccgtcatctc	420
tctgacgctg cgtaattcag ctcgtcacg ttcacgctga tggtttgcgt ggtaatgct	480
ggttacggtc ataaataacct ctcccccct gatgaatcat taaaacgcgg ttaacgatgg	540
cgtgataacct ggcttcttg tcgtacagat aacgcctgac tgtgttgcgg tggcacgata	600
agcgccgtgc tacttctgtc tggttccat atgtctctat gagcatgtct ggaatggtt	660
tgacagtgtg tgtcatgcgg cctccggat aacctgctca tgactcagat attgaccaca	720
gcaactgacc aacaatctcg cttcacagc ggcttctct tcgttgcacc acctgcagaa	780
ccagttacaac ggccttcca tttcttgccct aaccttgcgg gcattgtcga aatgcagcgg	840
atagacaaca tcatcgaaaa ttgccgcagt ggtcattggg tattggattt tgctcatgct	900
gcctcgttcc tcgtgtcactg taggtcttta agcttctgct gataactccgc cttaatcgct	960
ttgcactctt cggtagtcca gcgatgcgc ttatggtcag attcgatttc gtctactgct	1020
gcaatcccta tgcgtcgat gagcatcagc cgataaggaa ccagttcccc gctcttgcgt	1080
tgattgcaca cgacgcattg cttatggata ttgcgttcat caaatoggag ctgaggtgcc	1140
gcagogggttgc ttcggtaatg cccggcatcc cactgagcag acgtgagcgt tccgcacgag	1200
atacatggta agtcgcggc tctttctctg atgaaggcgt ttacggatttgc ttgggtttgt	1260

ttaatccagt aactgcgggg ctttaaggcg agttttcgaa tcttcagttt atctttctgt	1320
ttttgctct ctgcgtcg tttcttcgt gctgttttt ctgttttc ggcgtcttg	1380
cttcgtcggt cgagtgtat cttggttcca cactctggag agcaccacca ctgattagcg	1440
aatgcagggt gaaaccatc cctacattct tcgttttgc atcgcttcg cgctgattta	1500
gccatcgctc tcttcctcg acattgagct attcggatcg ctcatcagtt ctgcgcagca	1560
cgcttcacat acatgaacct ccagcacatg cagcttctga cgcgcgttag cgacgtaa	1620
agcccgctcg acgctttctt tctggatttg aaggattgt gatgggctaa gcattattgg	1680
cgtctgtcat caggagaag acaatcatgg cggcgcggag aggtctgata tcaaataattg	1740
gactcacgccc tttgcacatc acacaccatt cagttactg gtctaagaaa gaaattctgt	1800
atttctcaat aatcgccat ggcgtctggcg gggttattaca tgggtcaaac ggcctat	1860
tagttggacc tcttactatc actgcgcctac aactgtcttc ttgtgtccct tgccatccca	1920
ggccgttaaa cttcttatgc cctgtcgcta tcgcgcactg cttgttaatt tcaaaaatcac	1980
ttaactgtga ataatccatt gtcatttcct cgcacgtatgt cttagccacc ggatatccca	2040
caggtgagcc gtgtatttg aaggttttac gtcagactct tttgggattt gcttgcgttt	2100
atttctggaa cgttcgttg gaaggatttt gcagtttcg cagattatgt cggtgataact	2160
tcgtcgctgt cgtgccatac gtccttccttc gtctctggca gccccaaatt acctactggc	2220
gaccgctcac atctgataca ccattggtgc caataagggtt gatttggccg gaatcgataa	2280
tcgtcttgc tttctccgca gggtagcag tggatgtcatgc ggcgtctcca aacctcgott	2340
tacattccag tgctaaccgg gttcgtctg accacttaac gccgcgtct gtaccgaatg	2400
cctgtataag ctctaatacg tccgcaact cgcttacacg catcctgctg gttgactggc	2460
ctattaccac gaagccatc ccggcaaggt tagggacaac atcctgctgc tttaggctg	2520
cggtaaacac acacttccag ctttcagcgt caagccatcg tccatgccag tttacctgac	2580
gtgagacatc accaaggcaa gccccaaagct tccgattttg gtcttaagctg cggttgcgtt	2640
cctgaatggt tactacgatt ggtttgggtt ggtctggaaag gatttgtgtt actgcgtgaa	2700
tggcatttttgc tggatgtgtt ggagatcgaa tttcaaggt tagtttttc atgtcttccc	2760
tctcccccaa ataaaaaggc ctgcgattac cagcaggcct gttaccaact cagtgtatgt	2820
aatagtcata cgtcagcccc ttgtgcatacg cgcttcgtgc gtccagcagg tgcatttgat	2880
gcctgtcaaa tctgtctggc ttgcgtctgg tcacatgcaaa caaatgttcc gttgcagaac	2940
cgctggtaaa ccgtaccaag cgagccaaaa cggtttttcg tcacgtatgt ttcagcaaat	3000
ggcgccggcgc tactgttctc gtcataacc gcttcccgat agagcatgt gattgagtt	3060
gcgtctgttt caatgcttcc tgaatcccgc aaatctgcgt ttgtcggcgc cttgtttggc	3120
cgcttcctcaa catcgccggaa gagctggctt agggagataa ctggagttt caggtcttcc	3180

gccatcgctt tcaggctacc ggagatatgt gctatggcga ggtcattacg ttccgctttt	3240
ggtttctcaa ttagcccgag atagtcagcc ataatcagtg acagattagg atgctcotgc	3300
ttgtggcggtt cgaaaaatgga cctgatttct tcgacagaca aacgcgatgc gtcaactacc	3360
cacacatcca gctctgccaag caacttcatc ccgcgtigcaa ctctcgccca tccttcatcg	3420
tccatacgtg acggggttacg cagcacactg accgacatca ttccctgcgc ggcaatccct	3480
ctctcaacaa cctgaatggc gctcatttcc atcgagaaaa tcaacacacc ggcggcggacg	3540
ccagaaccag gaataaacacg acttgccacg ctttcggcta tcttcagcgc cagttcggtt	3600
ttacccatac ctggacgagc agcaataatc acaaggcttt ctgcgttcat ccctccggtg	3660
atagcgtcaa gctttcgat tccggtcttc agggtatccg actcttctcc gttcctcaga	3720
cgccctgtcaa gcgtgtcagt gtagtcattt atgatttcac ccagtcgcac aggtttaaacc	3780
tcgttccgcg gtttcctgat ggtgacagg cgctttacaa gctcgtccat cgctctgcct	3840
gatgcgtcca gcgtgccgtt actgattggc tccogcatct catccagtag ctgtaaaacc	3900
tgacgcccgtt gataactgtc tgcaaccatt ccggcataac ctttcagggtt tgcagcgcgtg	3960
ggacatgacc gcgcagtcat catcacccgc gttgcgtatt catccccca ctccctggcc	4020
accatcagtc catcaatcag gttcctgttt ctggcctgct ttcaataac ttcaaaagat	4080
ttccggtaga gcggaattga gaatgcctca ggctccagtg ttgccagaac gtcactggcg	4140
gttgggtgtta atccgccaat cagcaagcca ccgataacgc tgcgcgtat atcctgtctc	4200
atagtgttcc ctcacgaatt gctatcagta ctttcggcgc tagcagataa tcaaaattag	4260
ctacccagtc acggtcgtta tcacccgaaat ggaatggct ggctgctgcc atgaacgcgtt	4320
tgacgtatgc ccggaatccg tcgatgttt tggttgcag tgaatcaatc agcttttca	4380
acttgcgttg tcgttcagaa ttgacctcca ctgcgttgg gagtctgtca ccaacaatct	4440
cgttttaggc agcaagatat tcgctgttgt taatcttggt aggtttcgc tttcagggtt	4500
tagaaccttc atgcacatccc ctttaggg gtaaggggt atttgtattt attgtctttt	4560
gtatattgtc ttttgcgtt gactgattcg gtaaatttgtt ttttaccgt tggtaagg	4620
ttagttttac cgatctggta aatgttttac cgaatccgtt aacccctgtc ttccactcgg	4680
aaatattttt attcatacca acctgacgcc ccacctgagt gagaacccccc attctgataa	4740
gctcggtttt ggccgttagaa catttgggtt ggcgcgttgc agttagttca gcaactgttt	4800
catttccgtt ccaatctatt ttttgcgtt aaccgtatgt cttgcgcac acagccataa	4860
caatcagtag ctgatgttga gtaagcccgag aaagcatgac agcttccagc agtgtatgg	4920
cagtccgggt gtagccatcg tcgagttctg ccacgcgtatg ctccacaacc tccagatgag	4980
gttttatcgg tgtaactgtt gcaagattac tcatgacattt tccttcag tattagcttc	5040

actttctcca actcagcccg aaatcgacca ggctgtttga agctggataa gaaccgatca	5100
cgtagtatgt ttttgtgtaa tttgtcctgg tcaggactga gttgtttgg cataattact	5160
cctgtggatt gatccagtc ttctacatca ggctcaaaa ctgttccccgc agtcttgagg	5220
cttttctttt gtcagcagat ggcactttt ctttgcact tctgccact cctcatcctc	5280
gacacccac tccagaacccg ccaataacat cccatcttc ggaatgaaat cgcccttcca	5340
tcgtgaaatt tgagattcgt taatgcctaa cgcacatcagcg actttacgct gtccacgaaat	5400
agctatccgg ttaaggatgc tgctggtaat tgctgtggct ttctttcgag tgcttgcag	5460
ttccatatgt gaacattcct gtagttaata gttagttgtg cgcattcggt gatgcgcctt	5520
gaaatagggtt taccgcgttg tcggcggttc agattggtaa agagcgttt gcttacgccc	5580
cttggcgata agcgttttct tggtaacttca gggcgccagc tgtaacgatc tctaattcggt	5640
atgcgtcttt ctctggata acttccttcc actgagagac cgctgcacatcg ctaatgccta	5700
aagccttagc tactgcacgc tgggttccga agtggtcgt aacatcttc ttgtacatag	5760
actcgctccg aaattaaaga acacttaaat tatctactaa aggaatctt agtcaagttt	5820
attnaagatg acttaactat gaatacacaa ttgatgggtg agcgatttcg cgctcgaaga	5880
aaaaaaactca agatttagaca agccgctttt ggtaagatgg tggagtgtc taatgttca	5940
atatcgcaat gggagcgctc ggagactgag ccaaattgggg agaacctgtt ggcaatttcg	6000
aaggcttcc agtgcgtcccc tgactatttg ctgaaaggag attnaagcca gacaaacgtt	6060
gcctatcata gtaggcata gccaagagga tcataccctc ttatcagttt ggtaagcgca	6120
gggcaatgga tggaaagctgt agaaccttat cacaagcgcg cgatagagaa ctggcacgac	6180
accactgttag attgttcaga agattcattt tggcttgatg tccaaagggtga ctctatgaca	6240
gcacccggcag ggttaagcat tccagaagga atgataattc tgggtgatcc cgaagtcgaa	6300
ccaaagaaacg gcaagctgt tggtcaaaa tttagagggtg aaaacgagggc cacattcaaa	6360
aaatttagtta tggatgcagg ccgaaagttt taaaaccat taaacccaca atatccgatg	6420
atagaaatca acggaaactg caaaatcatt ggcgttagttt ttgacgcaaa actcgcaat	6480
cttccataag gggcacccgc ccctcacact acatttcct taaaatca aataaaaact	6540
taagtaacga taaaatattt aagtttctt caaaataca cttgaccatt taattaagaa	6600
gtcttaaatt ttagccatca gcaggacgct ggttagccaaa cgaaaaggca acgctcttta	6660
acttcgatga tgcgttgaca aagcgcgaac aaataccaaa cgagattggc ttggactggc	6720
gtgtgggtt gcttaggcct ctatgttac cgatcgccggcc ggactgagaa gccacttgaa	6780
atccggaaat tgagacaggt tccggcgcca gtaccaaaagc catttcacat gaggattaaa	6840
tcatgacggt tattcacctac gggaaagtcaa cgtttgcagg caatgctaaa actcgccgtc	6900
atgagcggcg cagaaagcta gccatagagc ggcacaccat ctgcaatatc atcgattcaa	6960

tttttggctg cgatgctcct gatgcttctc aggaagttaa agccaaaaga attgaccgtg	7020
tcaccaaagg catttgcgtt ggccggAACgc gtcagaaggaa agttgaaggaa ggatctgtac	7080
ttcttccagg cgtacgactt tacgcggctg gtcatcgtaa gagcaaacaa ataacagcgaa	7140
ggtaaggtat ttgtcggtta agtgcgttatt ttttgagctg ttctgtctgt acaataagtt	7200
cattcataag aatgtctgac ttcccggcaa atctcatgta gcactcatta aaatactttt	7260
ccgggataat aaaacggtca atatcaggat atccaatagc agaaggcaat cgagtgataa	7320
tccctttttt gagcaatgaa attgcttcag ggcttcctt ttctgtcttt agctggttat	7380
tagcggctac agcgaatgcc aaatacgctc tttctccaag agttaacgaa tcaaacaat	7440
cccgaaacgac ttttcttct ctgtccttac gccgctgagc agttgatgcc tcaattctt	7500
cagtaacagc gtgataaacg gaattaacaa caccgttaag cacatagcta acgcagaaca	7560
acaggatgta atacatccag taatgaggaa gtatttctgg attatgcagg tttatccatt	7620
cttttacgct taccggcata acaataatca atacgatcag gatgattagc atatgaatca	7680
actgtttaag tgcatttcct tgcaggaaaa aacgcattaa ctccctgccac catgagttgt	7740
tcatcggcga ttctttttt actctctgta ggggtgaata gagtttatcc gatttctcgc	7800
tgttagggta cacgagaacc accgagcctg acgtggtaa aagacaggca caatcttac	7860
taccgcaatc cactatttga gatgagatat ggaagaagaa tttgaagagt tgcgaagagca	7920
tcctcaggat gtgatggaaac aataccagga ctaccatat gactacgact attgatacaa	7980
atcaatggtg tagtgcgtttt gtgaaatgca aaggctgcaaa gcttgcgtc gaatgtatgg	8040
taaaggctga gaaaatggct ctggtgagag aagatggaaa gattgtcgat aaatggcaaa	8100
tcagaaccac gaaaatgatt gccagagagc tggaaaaact aaaggctata tagtctgtct	8160
tcttttggca gcaagccaca gaggtgaata tgaaagacat accgcattgg gatgttgatg	8220
aaagattacat tgcgtatgtt actgaaggc acattctgtt ttccgcgcgag aacgccaata	8280
agcagggaaat aaaattggca agtgcagctc ctgagcttct cgaggctctg ttaagcatta	8340
tgcgtatggc acatgacgtg agcgagtggg acgctgtgtc cgcgcaggct cgcgcagcca	8400
tcggcaaggc tctggggaaa gagtgatggc gtggattaag tgttagtgagc ggatgccgga	8460
atccggaatt actgtgtttt gatattgtgt ttgcatttca aatttctcgg gaatttacac	8520
catgaggaag ccagtaattt aggcaaagaa ctcaaagcag gacacgcgtt taatcaagca	8580
tgcgcgcgtg actcaactggc tgccattacc tgaatcacca agcgaataag cacctatacg	8640
agatttacga gtctgctatg tgagcaatat cgctcgtaac cgaatgagga cgaagactcg	8700
ttctgtgttat tggagaatca tcccttgata gtcttgcgc tctatatggg cggcattttt	8760
tttgcctggc gaaaatatga aattacgtgt ctggcatatc ccgcaggatcc ctatgaagcc	8820

attcattgt a gaagtggta gtgtgaaga aggtgtacga atgatggatg cactggctga	8880
ttatgacgcc tttcagtatg acaacaacat caagcctgat tactgcaacg ccaacggttt	8940
acagatgttt gacgagagcc ttaccgacca ggatttggaa gatatggaac tggatgatcg	9000
ctggattgat tggatagcg agtgcagtg ttacgacgac ccgcgtgaat atctcgaaag	9060
cctgaaagaa gaaacgacag ccgcctgagt gcggctttt catatccgca tctgagttag	9120
tatttattca agtgctcagc ctcatgcaat cacacacaac ataaggaact cccatgatta	9180
tgcgaatcgc gggaaaggct cgcatggcg tttccagtt acacgaatca cttttagatc	9240
gcatcacccg caaattacgc gctggctgga aacggctggc agacatcctt aatcgcctg	9300
gagtgcgcgag ccatgactat tgtgcctgtt aacggaacca tccttgtca gcaaggcaat	9360
cgtgagttt acaagctcta cgaagcatcc ttccggata cgaaggaagg taacagcgc	9420
gcatacgcat gggcatcatc aatcgcataatg ggctggaaag attgtcagga cgaagactgg	9480
aatcgaaatc atgcagcatg aatttagtga cgaagaattt atcgcgttta tctctctgaa	9540
aattgaggaa gaggttgagc aacaaatcaa cttagccgca gaacggcaaa atccgattat	9600
tgggtggat gaatttgcgg ggttacttc atgaatctgg atctgttaga tgaaccgttc	9660
gctgctgaag atattgagtg gcgaatacag caaagcggga aaacacgcga tggaaagttt	9720
tggctatgg tgctggctt tgtcacgaaac agggcaatca taaaacgcctt ggacgatgtt	9780
tgcggaaagg cccgatggcg caatgaatat cgcgatattc caaacaatgg cggcggtt	9840
tgcggaaat caatcaagat tgatccgaa tggtaacta aatggatgc cgctgaaaac	9900
acgcaggtag aagccgtcaa aggccgtgt tcaggagcaa tgaagcgcgc agccgttca	9960
tgggaaatag gacggtatct gtataatctt gaggaaggat ttgcgcagat atccagagat	10020
aagaaacaag gatggcacag ggcaaaactg aaggatggaa caggattttt ctggctccct	10080
ccatcgctgc cggactgggc catgcacgca tcatgcaatc aaccatcacc agaaaatacc	10140
aaccagaaat ctccatcggt tgactgcgaa caaatctga aagacttcag cgattatgca	10200
gcaacagaaa ctgacaagaa aaagctaatt gagagatatc agcatgactg gcaattattt	10260
gctggcgtacg atgatgcgca gacaaaatgc gttcaggtaa tgaatatcag aataaatgag	10320
cttaaacagg tggcttaatg agaagattaa acataactcc agctgagatg gagtcagttt	10380
ggggtcgcgtt ggtagcttgc cgtgcagcag aacatctggg octaacata aatcgtttt	10440
attacatgc aaaaaaactg tcattaaaaa cggcatttgt taagccaaga tggagcgcac	10500
acgaagacaa aagaatgcac agcgttatct catcaggcta tacacaaaga aatgttagcaa	10560
aaattctcggtt gcaagtgaa gagtcggtaa aaagcaggct atcacgtttt cggaaagaaat	10620
aaccctatac gtaccacatt attcggataa cctaccctgg agtaaattat gcctgcac	10680
ctatatggtg cggatgaccc ggcacactgc tccggtagct ccaagtcgga ggtgctggaa	10740

aatataaaaa acaatctcg a cgcgtttctt gctctgccac cgaaaacaaa agcagaacgg	10800
aagtacccgac gcgatataca actcgagaa aaacaggaaa aagaccgaat aaacgaaaca	10860
gcaatccgac cattccgaaa agccacttac accaaattca ttgaaataga cccgcgcctt	10920
aaaaattacc gttcgegtta cggcgctatc agcaataact gagggattca tcatgagagg	10980
tttgtctac gaccaaggaa tccttccatc ggaaatgatt attcgacacc gcttcaagcc	11040
catcaacgat attccacgac aagaaatgct ggcgagaaag agtttccat cagtgaatca	11100
aaacaaatat ctgaatgcga tgtggcgag tggaaagaaa tgaaacaaat gacactaatt	11160
gagatggatg gatttctgaa aggtaaatgc atccccacgag atttaaaggt taaogaaaaca	11220
aacgctgaat atctggtgcg taaatttgct gaagcggagg ccaagatttc cgcgctggcc	11280
gaagaccacc agagagcgat tgagtcaatt aagcaggctg attcggctgt taagttggca	11340
cacgagaagt tttaggcgct ggcttcggag aatgcggcac tgaaaaaaatc agaggtcgaa	11400
ttcaacgaat attgtcgctg cgagtgcgag gacgccagga atctattcca gggggcgat	11460
ttgttggagc cagtgtgaag ccggcagcg cgcagaaacc ggagcgtata cggtgtacgt	11520
aagaatttcg agcaactgccc gacccaaaaa tgatgaataa aatagatatt taaaagaggt	11580
aatatgaaga atttttcaa aataattact gatttcatcg cggatatttc ctttgcata	11640
tttgcataat ttttatgcat gttattcgta tacaacacag gaccatcaat tgggtgtata	11700
tcattttta ttgcattaat tatttatatc atttttcatt tttttactc atttcttgcata	11760
aaaatcataa aaaaaatatt caaataagta tttaaaatta ttgttttgag gtacaaattc	11820
agcgcaataa aacagagcaa ctaaaaaaaaa ttaggcgtag cgaagtggaa aaggactgtc	11880
atgtactgga cctgtgagctg gtccggagag caatgtacgg gaaagagcga aatactgtca	11940
ttgatatgag caggaatatc gatagccagt aaatcactcc tgtggtaata caggccactt	12000
gtgactgtg aaggtcgctt catctgaac accggtaag tccagcattt taagtgaaaa	12060
gcagccagca ggccgttctg ctggccata ttcctctatt ttgcgcgacc acactaaagt	12120
gccacacagg tatctgccag aacggcctg agataataaa tataaaagca gttactgcct	12180
acctcaagaa gtatgcgctc atgatcattt aaagctctt taaagagact gataataagc	12240
ttgtcaatata aatattatgc agtctctatt aagcgctgg tttatttgcataatc	12300
atatagttga ctttcgagt aagagtttc ttgcaaagac aaataaacgt gttttatatc	12360
tctgaataaa catacatcac catgaatatg agcctctata taattccctt catagccctt	12420
accataatta gaatgagcta aaaattttc gtccttagcc attttaacca aactctaaa	12480
gcaattataa caaaaaaaaat catttgaca ggatgcaatc aggttctcca tatgccaaaa	12540
tgttagataat ttactcgat ccaggccaaa ttgtggccg tagatataa aaggtgagaa	12600

tgtacagttt	gtttttacat	tatcatttaa	ttcaaaaaat	gattcccat	aggcgctggc	12660				
acctccattt	tcaccgttca	gaaagtccag	tgcagcataa	attggctcgc	ttgttgtct	12720				
aaaagttcta	ctgttggag	tatatgtcac	ggaaaaaccg	cctgtctgac	catatgggc	12780				
ataaggtgaa	tctgcaagct	tctccagttc	aatgctta	gtttcaactg	aatcacgccc	12840				
gacattataa	gcaggtaaat	ctcccggtct	gcaaccta	gcataagagt	tca	12900				
tttat	tttttttttt	aagagagaga	caaagtcaat	ttttgtgc	ttaaaaattta	ttgtcagecg	12960			
ggcattttgt	aaaatatcca	ccatcttatt	tagtaagaga	g	ccatcttatt	tttcggcacc	13020			
acactcacgg	cttacccccc	tgagcgctt	ttctcttatt	atgtcagcgt	cgcgctgaca	13080				
cctggaatga	atatgcgcaa	gtacttgc	tccaaaaagg	cgaccataca	cctttttag	13140				
ctcttcattt	ctgagaccgc	aaaacacttc	gtcaaaagaa	agcctgtacg	ctgcgcattac	13200				
agaacctctc	gccgttctgc	tttctggaaa	tagcggaaaca	tcttcaacaa	catttcttaac	13260				
ttgctgaatg	tctgaagaca	gtggagtacg	tccggcattt	ttttccttat	ctgtttccag	13320				
atattccgga	acctttatac	ttccactatg	gcagataggt	ttgagcatat	gtctcctgaa	13380				
tttttatgac	taatata	tta	ttcactttcg	ctgacgtatt	ctttatcagg	ctgatatttc	13440			
aacacttctt	agcagoctt	tagaagagca	aataaagcat	gctaataatt	ttataaaata	13500				
cttaacctac	ccactattgt	agtcaataaa	ccatca	ttat	aaaaaa	atttcctgaa	13560			
taataacaat	aaatctggta	aggactt	aaaaatagc	caa	atcacac	attattaaga	13620			
aaaccactac	aatcaaaatc	ggtaactatc	agcttcagg	gggtctcag	gttatcatg	13680				
cgatcggtt	aaaggatgaa	ctactattgc	ggtctgaatt	gagggagtt	tgataaaagtt	13740				
ttgataaccg	ttcgaataact	aataataaaa	acggggacgt	taagtc	ccccg	ttttgttt	13800			
taacaattat	cg	tttattaca	tattcgcat	aatcg	ccaaactcac	tacatttcag	13860			
cagcttagcg	c	ttccatca	ggcgttcaaa	gtc	atagg	tcg	13920			
gccttccata	c	tttaacaa	tcagg	tcg	ggctcgaac	ca	13980			
tacattgcca	aaa	acatatc	aaccatttga	taa	agttgaa	attatcattc	14040			
aaaaaaatc	cagtaactgt	ctttacaac	tcattgatta	tca	aaaacgtt	gattatagtt	14100			
ttggggaga	gttttottca	agatcca	ttttcacgc	cag	tacatttgc	aacatgatgc	14160			
tactagtggc	aaccccaat	agtgaagctt	ctacatttgt	tgaggtcgct	cga	agaaaca	14220			
ccggaacagc	cactcgata	tccttctta	tacttca	ctgac	ccact	ggaggttca	14280			
tatgtgtgga	cg	tttgcac	aagoacagac	ccg	cgaaagaa	tac	ctggccga	14340		
tgaagccgag	cgc	atatcg	ttatgaccc	tga	acc	ccgtaca	acgtggcgcc	14400		
cgg	taccaaa	gttctgtgc	tca	gtgaa	acg	gagcaa	ctgc	atccggatt	14460	
ctggggattt	g	gcgcaggat	gttggataa	acc	acc	gctg	atta	atgcac	gggtttagagac	14520

tgccggccacc	agcagaatgt	ttaaaccgct	atggcaacat	ggccgagcta	tcgtgttgc	14580
tgatggttgg	tttgagtgga	agaaggaagg	cgacaagaaa	cagccgtatt	tcattcacag	14640
aaaggacggg	aagccgatat	tcatggctgc	cattggcagt	acaccgtttg	agcgccggcga	14700
tgacgcagag	ggattcctga	ttgttacctc	cgccagctgat	aaaggtctgg	tagacattca	14760
cgaccgtcgt	cctctcggtc	tgtcacctgg	caccgcgcga	aaatggatgc	gccagggcat	14820
aagcgggaag	gaggttagagg	agataattac	tgatggtgcc	gtgccgacag	ataaaattac	14880
ctggcacgcc	gtgaagcgcg	ccgttggcaa	tgtaaaaat	caaggggaag	agctgatcaa	14940
acccgttacc	tgactattgg	cagatcgaa	aatctggtcg	tataccgagg	tgaaagcatt	15000
tctcgcttca	tagcccactg	ttgcgacatc	ccctaccgg	cgaagtacag	cgtccccttc	15060
ccgtctttg	cattaagatg	gtccagtaact	tccatcaact	tcgcactatc	ggcgccgcgc	15120
gcgttacgt	cgaaaaggtt	gagttgcgct	acgcctgac	tgaagaagtc	tccactgttt	15180
cacctgtgca	tcatcagtgc	tgtctgatgt	tgtttgtcca	ggaatatott	tgttcaccgc	15240
accacattcg	cctggtgccgg	tgaatatcgt	gctcagttaa	gacgccaccg	ggctgtcaga	15300
tagctaccca	gcacctcatc	cacaagagcg	cgccaggccat	ccagaaattc	tttttcgca	15360
ctatccatcg	cacttactcc	gatagtaact	tctgcacccgg	tatcgctgac	cagcccgac	15420
gatttcagca	cttcgtcata	cagttccgg	tacgtgtctt	cataatccga	tatggcttt	15480
tcacgaagcg	cgtaaagcg	ttcoggcaact	ttgcgttcca	gcacgctgtg	taacggcccc	15540
cactgcagta	tccatTTact	gaacccgctg	tttcagcgg	ttttcacctg	aagctccgca	15600
gcctgaaggt	ctgaaaccgt	cacgcggaa	acgtcaaaga	aacgcatttc	tgacgtcact	15660
ctggtcagct	caagtgattc	tttcagctta	ttctggaaacg	ccagatagac	ctcaacgtca	15720
tcgactaaag	ccagtgttcc	ggcttttcc	cgccaaatct	gttccagttgt	tgccaggcgg	15780
aacatctcac	gccccgtgga	aaccagcccc	tggagattgt	tgtcttattc	cccttttct	15840
gcattatgt	ccagttgtac	gttattcattc	tggtgcaggg	catgtgtgac	ccggtcctcg	15900
caggttgcgt	ttgcctctgt	tgccatggca	aaggTTTTG	ctctcagcgc	agcatctca	15960
gccagttgtg	tcaGCCAGGA	tgatatctgt	gccttaaagc	ccgcttctt	tttgaagtt	16020
tccgtctcac	gcagtctgtc	caggaccagg	ctgaaggcgg	cgccgttatac	ttccagtcgg	16080
aacgcctgcc	atctgtctgc	ctggggccgt	tcccccctccc	gtgcagacgt	cagccagtca	16140
gcgaccgoca	ggtgcagtgc	ccgggcttcc	cggggacgg	aaggccccgc	catatcgaag	16200
tgtatcctga	tgcctgaatg	gcdaatgatg	tcccgcagag	cctgcagagt	gcgtacagac	16260
agtggattcc	cgtccagata	tacgcgtgcc	gctgaagaca	gaccgcgtgag	gtttgcggc	16320
aggcgggtca	gctggttatg	agagacatcc	agctcctgt	gtcctggcga	catctccggc	16380

aggctggta gccgattatt ataggccccac agcttctgtt gtcctgacgg cagcgccggc	16440
aggctggta gtttgttacc agagaccctc agctcccgta gtgcggggg catctccggc	16500
aggctggta gctggttatt agagaccggc agatccctta gtcctggggg caacgtcgcc	16560
aggctggcca gccaaattatt ataggccccac agcttctgtt gtcctggggg cagcgatggc	16620
aggctggta gttgttaggtt accagagacc tccagctccc gtatgccttc cgccaactcc	16680
ggcaggctgg tcagattatt atcaggaata accagtgtt gatatgcgg tggtaaacagg	16740
tctggtaagg tggtaagacc tgacgctccc acgttaagca ctggattgcc gttattcagg	16800
caatcacgca ttccctgtac cactgctgctgg cggccgggtt actctcctgc tgggcattcc	16860
cttccatt ttgaccagac agcatcatac tctgtgcct tctgtgaaac cggtgtggca	16920
gggcggaggg atgtcccgga tgccctctcc gcgaattctg tgcattctcc tccgggtct	16980
gtgtccatga tgaagtcatg tgcttcactg taccctgac aattcacggt atagttcccg	17040
gcatcatcaa gagtgattta caatatctcc ttgtgcctg catccagaat acaaaaactga	17100
tttataccat ccgttaca ctgaatattc tccctccacg cggggaaagg aagcgctttt	17160
aaacgcgcaa actggctgct gatatgatca ggcaacattt cccggggccgg atggcaaagt	17220
tcagcgagac actgttgcgc ttcttcgtaa ttttctgcg ggaaaaaaac ctgaattttt	17280
tccatataaa ttttttccgg agatgcctt ggtgcgcgtt caccagcaat agcctgcata	17340
cttacagaag gttgtgtatt gcggatatta aacatattcc actgcctaattt tacagcaca	17400
atgaaaagag attaacgcag acacacgcattt caagcatttca attaacgata tatatttagc	17460
aataaacgac aaataacata caattagttt tattagctca gacgttatct gacagttacc	17520
ggttatattt acaggtatct gtcagattac atctggctta aatttttctc agaccagatg	17580
cgttttccat caagtaacgt ttccatcgcc gtccggccac agcacatttt tccctgatgg	17640
gttcgtcat tattatagt gaccatccat tcatcaagat ccgattgtaa tgtatcaaaa	17700
tccatataacttttgcg gaacgttacc tgataaaatt cgttcagtat cgttttatgg	17760
aaccgcgtgc agatgccatt ggtctgggg gacatgcctt tgcgtttcggt gtgttcgtat	17820
tcatttatct ccagataaaag ctgataatca tgatgttcca ctttgcgcac atattctgtt	17880
ccctgtctg tcagttatct tagcatcgcc aggcctgag actcataaaaa cggcagtaca	17940
cgatcattca gcaaatcaggc cgctgtatcc ggcgtttgg tgatatacgat cttgcagtca	18000
gccacccctcg agtatgtatc aacgaacgttc tgctgataga ttccggcaac gccttcagg	18060
ttgcggacgt agaacgtgtc ctgtgacccc agatatcccg gatgaacggt ttcaatctca	18120
ccacaggctt catcatcaact ggctttacgc tccagcgccgg cgatctggca gtcagttcaa	18180
tgccatcgcc ggccactttt tcttccagcg ctttcaggcg tttttgaag ttctcaaggt	18240
tgtggcgccag ccagacggaa tggacatcac taccggagat aaaaacgtcc tttttgcgc	18300

gttcggtgct gaccatgggc cgggaacgca acggcataat caacaacagc ttgctcagg	18360
gcctcatcggtacggttttt aaggtaggt acgcggcgac tacgatttat cagcgcatca	18420
acggccgcctt catcgccag ttcacgataa cggtaaaacg tatcgcgcga gacgcccatt	18480
atttacagg ctttcgacac gttgtgagc tcttcagcca gattgagcaa accggcttt	18540
tgtttgatga cgggattggt agtatgaagc atgagagttt cctcgtgtt tgtataagga	18600
ttcgacaccc atatcaaaac cggttaactct caaccttca aggccatatg tcagatcaag	18660
tcgcgactaa tacatTTAAT aagagaaaac atattattac cctcatagta aacagtatta	18720
aataagccgg gatatatctg atgttcaatc agtccctcat atagggttag caccatagcg	18780
agttgttttcaaaaaaaca cagactgttggaaactttattatcactttg acatttgc当地	18840
tacatgacac atgatttagt tcagccacca ttataggaa agtccattt ccatactcat	18900
ttactcactt ctccctgcgg aaaaagaaat gcagtatacg cagcgtggtg ctttgc当地	18960
aaccaggcgc gagcaacacg gcaatgtga tcggcgtcag aatgagttcg gaatcgcat	19020
tggcaaaca ggcgcacagt cgtaataacc caccagcagt tccggcagga ctgcgacaat	19080
gtcgttaagag aggccctcag ccaggcaaaa cagcgctacg gtgcgcggc gcttgctgag	19140
gaagtgaacc tggggcctga ggtacaatgt aaaaacgata gcttcagcc tgccgc当地	19200
gggtctgcgg cgatctcagt ccggagcaat ttgaaaacca gaaacctcgct taaggctgtg	19260
tccacaatac gcccacagga tcaaaactgt cagtgtggct ggcttacaaa aatgaagtga	19320
agttgattga tataacaac actcctgata atgttaactg gcctgttcct cggggggagc	19380
gagccagccaa ggtttgaag agcacatgaa ctcactttca tatgaattaa ttacatggg	19440
aaataaaaata taatagtgttatcattttt atttaagtta aatattttat aaatggttt	19500
tatTTTactca cctgatggta atgaataacg tttaatatct atagtaaagg atgtgtAAC	19560
cgttaaggata gtgtgccaca atttaacagg taacatatta taaaacacgt taagagcgt	19620
tttttagcaa tggcttaat attaccatcc tcactatatt ctgcctttac aatagcggca	19680
gactcccaag atcagcaaaa agcagaaaca attaagccca taccaccaa gatgtgttgt	19740
ctttggcctg cggacgtgcc cttccccgaa gattggtttta aatgtgttag aggttattga	19800
gtataaattt atatatacta accagtaacc atatcagttt tgacagacag gccttcttca	19860
tatTTGCTAT aaataaggcc tgagcttcc tgacaaattta taaaactactg gctggtttct	19920
ccggccagac aggctttaaa gtatcaacac ggtttacctg taccgggtac tttctccatg	19980
ccagaagaga agctttttct ttatcggttg cttcgtccag atccactgca tcctgttaacg	20040
gctgcgatTTTttcagatgtt atttgcagga gcctgttttt ggtttcttcc gcctgacgaa	20100
gctgcgctgc ttttcagcc gcttcgtctt ttacccagac cttacccattt ccattccatt	20160

tatggtattc accaactggt gaaactgatg tgacatttc gggcaacgga ccaggctcg	20220
agatataaac ctgattgcgg gttgttgtgt cgtaaacccgt ctgcggcgg tgatcctcat	20280
gcagactcca cggttgggtt tcagcgtcaa aaacagctat atgactggag ggaatatoag	20340
gagggggcag atcagtacag tttgccggta atccccgtg cggccggata tatgcac	20400
ctgcgc当地 aaattcggtt gtatctgaac gaagattaaa aattttattt gtctgcgc当地	20460
gttcgctcat tttaaaaagtc attatgccag cctcactatg tagttaaatg caatatttt	20520
aaccgtgggtt tccgc当地 cgtctgc当地 cacaataacg acgtgtccgt gtggaccgat	20580
atacatggtg tgctcatgc当地 ctccgatata aactgtatgt gcatggtagc cagcggc当地	20640
tgtccatgca ccacccccc当地 gctgaaatga ggtgtgattt gatatcccc agtatgaatt	20700
gatataacg ccgaactggt gagtattgatt gcccgtggta ttgggtcgatt tccgtccgta	20760
atcaaaggat gaggttagatt ttgccc当地 gtcagtatcc tgccccc当地 cgggtgtgc当地	20820
gtgcgattta ttgccgtcca tttcttgc当地 caatacggca cgtccactga tggc当地tacc	20880
ctttattgtc cagcctctca tgtcaggat aacgc当地ggac ggatacgcta tagccagtaa	20940
cgggtaagca gatttacgta aggactgccc atacataaaa gcataaccac catccggag	21000
cacatcagac ggccatgcaaa tcgc当地ccccc tactggatgc gatatccggag gtgggtttag	21060
tgtgggttag agcattgccc attcggacca ctcagc当地cg cggatctc gatgactgc当地	21120
aatatatgc当地 ggc当地ctggcg caccgtt当地t cccgctccag ccaatgagga tt当地cccatc	21180
accggc当地ccg gtcagacgta aaatatttcc gtattgc当地 cggatagccat tggtaaaac	21240
ctgc当地ccatt atcaggccac tategctgca tcttgc当地ta ccagtc当地gt cgggaaagc当地	21300
ggc当地cgat gccagtc当地gt tc当地gtcaac agccgtaccc gatgc当地ggga ggc当地ccgat	21360
attttgc当地aca aacagc当地gt tttccggaat atcgc当地ccg ttc当地gtgatt ttagtaatgc当地	21420
atcggc当地ggcg tgattt当地gg tttccgtaa accaactgtat tc当地gataagac cgtcaacgct	21480
ttt当地ctgac agc当地ccgtca gt当地gtcgca cagc当地ggctgc tt当地ccgca gttt当地ttag	21540
tacagtggtg gcaaagttcg gatc当地gttacc cagc当地cgatca gccagttt当地t tc当地gtgtc当地	21600
cagc当地ttcc ggc当地cagaac caaccaactg tgctacttcc gc当地gccc当地aa acgctglocal	21660
ggcaat当地tca atacctgc当地ag ctgtggt当地tc cggagtt当地gt gatgtt当地ggcg taccagtc当地	21720
tgccggactg tccagc当地ggg ctttagc当地tgc cacctcaccc ataacggt当地tt ttaccgc当地t	21780
tgggtgtggct gccagc当地gtt cc当地gttact gtc当地gtggca ctgcttaact taacgataacc	21840
ttt当地tgc当地tcc aggc当地gttacc cttccaggga aatcacgtcc gcgatgtt当地t ctgccc当地gtt	21900
tgccggcatct tctgctctgg tggctgtgc tccggc当地agca gatgtt当地ttt ggc当地ccgat	21960
tgatgc当地gtg gatc当地gtatgc cggccggatgt agtggatgc当地tccgatgtc当地t atgacgaggc当地	22020
ggctgtt当地gc当地t ctggccgatgt ctgtacttgc当地t tgacgtt当地gt gatgtt当地t cagatgtt当地t	22080

cgatgaggct gccgatgcgg ctgccgcctt ttccgacgct gccgcccag tggctgacgc	22140
acctgcata cccgcactgg aagccgcctg cgtttctgac gtcttcgcgg cggtttcgga	22200
tgtccggcg cgctctgctg atgtctgcgc cggcgtcgctg ctggcggctg cggcagcagc	22260
tgaatcgccg gccggcgtac gggaggcatc tgcattcgct tcagatgttt tcgctgcggc	22320
tgccgatgcg gctgccgcgg ttctggctgt gtcagccgac gccgcgcgtgg ctgatgcctc	22380
ccccggctttt gtggtagccg tacctgcgct gctctccgca gatgctgcgg atgaggctgc	22440
ctgtgtggct gatgcttctg ccgctccggc tgcattcaact gctgccgtgg cgctttccga	22500
tgcctgaccc gctgatgtct gcgcctgttc agatgcctgc cctgcggcgg tggcattccg	22560
cgtgcctcc gatgcctggc gggcaacttc ttccaccatc gcctcaaaac gccgcagcgc	22620
ctccggcgg acgttgttctt ctgtcatggc ccccagaaaa tcattcaggg tgcccggtt	22680
tgaatcatcg taaaccgtaa taactccggc atgtgacggg ggataccgt ccaccaggag	22740
cgtgacagtg tactgcccct gctccacatc catgctgttag cgcccgccgt catccggatt	22800
ttctgtatgcc accgtattca cgaccaccgt cgtactggtc cggcaggcct tcagctgaat	22860
ggtgtcagttc tgtaccggcg ttcccgtacc atccttoagt acgcccggaa taagtactgg	22920
catattgcct ccataaaaaaa gccggccgc aggaggcatt cagattcatt cacatctcag	22980
cactgattat cgggttcaag taaatatgcc ggcagagaac actggacgct ccgcgtgatt	23040
gtttttccct ttgcctcgcg gtgctgttcc tgcccacggt cggtgccggt ataaatccgg	23100
gtctggtttt caatattgct gttcccgatt cctttccgt tatcggcaac ggcagcgtg	23160
gaaaataaaaaa cggacaggga aagccctgcc gccagcgaaa ttacgcgcga catagtcata	23220
tctgttcctt gtaaacgaa agagaccgga aatccggta gtttgtgaag ttgttccccg	23280
accggaaac catcaccagc ggccagacgg aagcagacgt ggtgtactgc ccacgaaccc	23340
tcagagaaac gctgatatcc acgacaggtg aagtggtgta gaccggaaag acaacggct	23400
gatacatggc cggaaaggccct ggggtatacg ggataacccgc cggcgttttc acctggccgt	23460
taatatttat cgtgacggtg atggcacccgg agccaccgtt acgctcacag ttgcgcattca	23520
ccgtgatggt ttccctatc tgataggtgg cgctgtcggt ataccgtgtt gaggtgctgc	23580
gttcgtcggt cgtgcacctg atgttcacgc cctgcattgac ttttgagccg cagatatcac	23640
cgacaaactc tcttgottct atcacgccag aaaacttacc ggaggtggca ttgatttctc	23700
ccgtaaacga gccagataca gcggtgatat gcccgcgtat atccgcattt ttgcagtc	23760
gctttccatc cggcgccagg gaaaatgcgg gaggattccc gccactggta atggtcggcg	23820
cgctcagata ttccaggaac gcctcattca tgattatctg gtcgcctgc atgacgaatc	23880
cggcgcttc gttccgttt gccgggttaa tataagcaat gcgcattccgc gccaccagga	23940

actggcttat	cttccccgtca	ggcgtgtctt	ccatgctcag	tccaaagtccg	gccacataat	24000			
atttgcgcgc	tttggtatgc	tctattttga	cgcgcgcacat	ggcggtccat	ttatcgtag	24060			
catcctgc	cca	ctcatttagaa	aactgctgca	gtttgtggc	gttatactcc	gtcagttcca	24120		
ccttc	ccag	cagttcccta	cccaggtgac	tttcagttat	ctgcgccttg	aaaaaatcca	24180		
gatagc	cgtgc	ggcatcggt	ctggcctg	cggcgcc	cacgaatgcg	gatttaccga	24240		
cctgat	ttac	cgcgcggata	taaaaatagt	aatccctg	gggcctgata	ttcacactgg	24300		
ccgc	tatcca	gtacagcgcc	gttcccagat	atcg	gtcgcc	gtttccacc	tgatggat	24360	
ccgt	aatctg	cgcgtctgaa	aaccagaact	catactgcac	cgtcggtcg	tataccgcct	24420		
gacgc	gggtgt	ggctgtat	tggaaatagc	caggggtgag	ttcgataat	gatggtgc	24480		
ccggc	gcgg	gatgct	gaaac	tgtgtgt	cgggtctc	ctgtgt	ttggctgtca	24540	
ccgc	cctg	gacagggtg	tagcgcccc	gcgtcagccc	ccggaaccgg	tactgcgtat	24600		
ccggc	gttcc	tgcgtgtt	accagecggt	ca	tgcgttcc	acgttca	ggc	24660	
gcaaa	aaaa	cgaggcgccc	ttaacgactc	g	gggtgtgc	ccagcg	gac	24720	
actgt	ccctc	ctccgc	aaga	at	ttctgtgg	tcagatgt	tatcgccgg	ggaacgg	24780
cg	taatcg	tccgggtt	gc	gatcg	aat	tg	ccccgtt	gt	24840
ccggc	acat	ctgtacgg	cg	gtgatgg	cat	ac	ttccgtt	cc	24900
cacac	ccgg	gagacg	ctgg	cg	ca	gcgtt	cc	ggac	24960
ccac	gcgt	cggtat	ccgg	ctgac	ctgaa	cctg	ca	tcggt	25020
ccac	gctg	ac	ggc	atcca	tca	aggctt	cc	ggac	25080
gc	aggta	at	ccctgt	ca	agg	tcag	tt	ggc	25140
gccc	cccag	g	ctgtat	cccg	gc	ataat	cc	gt	25200
cgt	ggcg	ca	ccctaa	cc	ca	atccgt	cc	ggc	25260
tttt	at	ccac	agcc	cg	g	cggt	cc	ggc	25320
ccat	tttac	cagatt	gcgt	atcg	atgt	gtgc	cc	gttcc	25380
tggat	gtct	ccag	ccat	ta	agg	gttca	cc	atggcg	25440
c	ttccg	actg	aa	ac	gt	gtcc	cc	at	25500
tg	ccgg	tata	gg	gt	gt	ccct	cc	at	25560
cg	ttcc	actg	aa	ac	gt	gtcc	cc	at	25620
ta	cgt	gtct	ccat	ac	gt	gtcc	cc	at	25680
c	agg	ccat	at	ac	gt	gtcc	cc	at	25740
cc	cgcc	at	ccat	ac	gg	gtat	cc	at	25800
ac	ccgg	att	gtgt	at	gg	gttcc	cc	at	25860

gcgctaccgg atcgtaattc gacggcacat gaataatccg cccaaaaaaa tggtaatttc	25920
gcgtcacctg ctggctgcgg aactgctcaag actccacctg caggccaatt acggcggtgt	25980
tgggatagcg ctgccggaca tcaataatct cggtatacga cgaccagacc gtgttgttct	26040
gtaaactggtc agtggtaactg tatgccgtca cacgtaccat ccggataccca aatggccggg	26100
gagggagatt atccactatc accgaggcca gatactgtgt ggttgtttc ccggtaatcg	26160
taatctcttt ttccaccacc cactgaccat agcgctcaag atggatttgc agcctgaccg	26220
atgtcggatt gcggtegccc ttgtgttgg cctccaccag tgactgcacg ccgaacgtaa	26280
aacgcaggcg gtcaatattt gcagccgtga tggttctgtt caccggatttgc tcgtatttga	26340
cctgtacacc aagcaccgtc tggcgccgg acgattcaaa tccctccagc ggggtctgtt	26400
cctgctcacc gacgcggtat accaccttca cggcgtggat attcgtgttca ccgtcgccgt	26460
ccaccaccgg cgtctggttt accagaacac tttgcagacc gttcaccggg ctttctatcg	26520
gtcccttagt gatggcatcg atgacgctca gcagctgcgt ggatttaagg ttatccggtg	26580
cctcgccggg cgtatgcctt tttccgcgc cctttccat ttattacccc gtaaaacgac	26640
aaaaccgccc ggaggcggtt ctgtctgaat ctgttctgtt gtcagccgc aatcaccaca	26700
acctgaccac catctccttc atcagcggtt ctgacttctt gggaaatcac gcgtgacccc	26760
acctgcacatc cgccgtacag caccggcaac gtgttaccgt tggcaaccat attatccagc	26820
gacgagaaat acgtgttctg cctggcggtt tcggtctgtt tcatttcgga catttttagt	26880
tttggtgcca gcatctgcgc cacaccgccc agaaccatcg acgccccgtt catatacata	26940
ccggataccg cgcgcgtcc cagccagctt gccgggttcc accaggcaac ggcaatcagc	27000
gccgcaccaa gcacccgcctg aaacaccccg ccagatttgg ccccgcccaag acgcggcaca	27060
atatgaatca cgcgcgcagg cggcagcggtt tcatgcaggg tggttgtcaag ggtatcagcc	27120
gtAACATCGT CTCCGGCTAT GCGTACCTGA TACCAAGCCGT CGTTAGTTT CTGCCGGAGA	27180
CCGGGCAACT GTACCGCCAG TGCCCGACA GCTTCAGCAC CACTGGCTAC CTGCAGGCTG	27240
ACGCGGCGGC AAAATCGTT CAGATCCCCG TAAAGGCAGA TGCGCGCCAT GCCCGGTGTC	27300
GCCAGATGGA GTGCGTGCCT CGTTGCCATT TGTCGGTATA CCTCTCACGT TTACTCAGTT	27360
GTTCAAGGAAT ATGGTGCAGC AGCTCTCCGT CGCCGCGAGTA AATCGCTCGT TGGTTGGAA	27420
CGGAGGAGCC AAAGCAGCAA ATCAACACGT CGCCGGGCTG CGCACTGGCT GCGCTGACAC	27480
GGTAAAACCC CGTCGTCTCC AGATTATCCA GATAGAGATT GTCACCATGC CGCCACCAGT	27540
CGTCTCCCG GTGAAAATCC GGCAATATCAA TCCCCGCCAG ATGATAGGCA TCACGGAACA	27600
CGCTGTAACA GTCAAAAACC CCATGTTAT AATGCCGTCC GGTCAAGGTGT GGCACACAGC	27660
GGAAATTATG TACCTGGCCG CGCATAACCA GCCACCACGG CAGGTGCTT TGAACCTGCA	27720

gcctgoggta cacatcgctc agatacggct ggccgcagg atggctgtga accagcgcca	27780
caatatcccc ctgcgtttca gcccctcagcc agtccctccgg cgccatacgg aaataatcc	27840
ccggcgccggc agaaatattc acacagggga gataccgttc tcccgctgt gttctcacca	27900
cgaagccgca cgactccgca ggcgcacacc gtcgggcgtg cgccagaata tcctgttctt	27960
tcatgtatgt ttactgtgaa agtttattaa tggagaggaa accgccaaag tttccggat	28020
tgttacgcag ggcgcatccc cgggcgcagc ggctgcaggc atctttgcc ggatcgccgg	28080
tagggttatac aaattcatct gcgcacagctg gtcccgtata accgcattcg tcagagcggt	28140
atatccatgt acaggtattt gccacgataa ttccgcgggg gaagacacat ccgtccgtt	28200
cagtcggtgt tgccaggaca aatgtcgac ttaccgcgt cagatcactg cactgctoga	28260
tcacccatcg gcttacggat tcctgctccg ggtcagcctc ctgggtgcgg ttttggaaaat	28320
tcacggcatac gagaaacccg gcatatacta tcctgcggat gaccgtcgcc ccaaccaggc	28380
tatgcaaatac ctccaccatt ccggtcacca tacccgtaaag attggatacc ttcaagtgcg	28440
ggcgccgcagc tgccgcatttgc cggccattt caaatccgca acogtctaca ggataaacgt	28500
catatttccg tccctgcacag gtaaccgcct ccccccatttc atttgcctcg ttacaaaaaa	28560
aataacgatc accgcccagac tgtgtcagat cgatttccca caaagtgate ctggccggact	28620
gcccgcgttt agcggattcg ttcaagcgtat cctgcgaaat gtcctgcatac actccctcctc	28680
agataacaac ctgttcaaaa gtcgtggta cagtcaccca aagagagcca acgttaatcg	28740
accatttgcg gcaaatacacc cgaatttgcg tccaggtata aggccgcgtc cagagaaagg	28800
atttcactcc accgtggccgg gataaaaatg cctcaaggatt ctgtatgttcc ctccattaa	28860
tccggaccgt tacgttatac ttccgcagat ggttgcgtccag cccggctgga cggccgtt	28920
catacccgta acccagttt atggaggtga cttttgggtt tgattccact gtcataatcg	28980
ggccggatctt ccagttaaat gtttccatttgc ttatcgccct cctccagcaaa taccccccgtc	29040
acgcgcactgc tggtgcgcaga aatcaatggc ggatttttt ccaatgttat atacggccat	29100
taatgcctgc ggaccaatct gtccgttgcc ggagtagtttgc tggatttcaa tggtgtactc	29160
aggccaaac atcgccatcc ctccgtaaacc ggctgcacg acacccagct tacccgtcagc	29220
accacgacga agtggtaata ttgcctccgg tcctgcctcg cccatcaccgc cggcacctt	29280
ggcaaaagca aaaaatgtcg ggccgatataac aatgtctggc ctgtactggc tgagtccgtc	29340
cgaacggtaac acgcccgcgtt ccgcattccgg aataaccgac agcgcgcagc aactgtatgc	29400
ccctgatgtt gtactgcgcg ctgcgcgtgt gccaaggccg aacattgcac gcaactgaacc	29460
caacagtttta gaagccgcaaa tacgtgcctc cattttgcac aggtcagccaa ggatggagac	29520
cgtcaggctc cggaaactgc ccttccggt cacggcaaaa ttccgcatac tgccgcacat	29580
gcacgtttaat gcgtttgcgaa aacgttctc cgtcatgcct gcacattgc cggccgtgc	29640

cagaaagtta tccagcgccc	gcgacgcccc	cagcgtccag	tctccctgcg	cagcgtcaac	29700	
tttcgcattg taatccgccc	actcagccag	ccggcgatcg	agactgcctt	tcagcgctg	29760	
ctccgcctga cgatattcgt	cagaaccgta	tgtcccttt	gccttgctgt	cgcgtttaag	29820	
ctgctccagt tggtcctggt	agtgcgtgt	aattttcaga	cgcttgcgt	atcgccacg	29880	
ttgctgatcg cccataccca	tttgtggccag	cgccattgcg	tgctgttgcc	tgacgcggga	29940	
ttcttcgtca gcgagctggc	tggtaaatgt	gagcgtctt	ttcttcagtt	cattaaggc	30000	
attctggtgt tgcaaattcct	gttgtgagat	atccagcttc	tgttagcgcaa	gcgcaatttc	30060	
atccttatgt gccagtagc	tttggtcattc	cgccgtcagt	tttttacggg	acaaatcagc	30120	
gatgcgctgc tgaaatgaca	aaagctgctt	atgcgcctcc	gtcatttttt	cggtcgtgga	30180	
aagcttcgag	gccccgtatct	gccttcagt	ctgcgcctgt	tgctggctgt	30240	
cagtcgcctg gcctcgctgt	tgtggtaagt	ctttggcttt	ttgcgcctgtt	gtgacaacgc	30300	
cttttatga cgttcatttt	cgcgctccag	tgoggcattt	cgtacagcag	catcgccata	30360	
ctgcatggcg gtaatgcgcg	ccacccccc	ttgggtgcgc	agggattcag	tttcattatc	30420	
ccgggttcage gggcggttct	gtcggttcgg	acgtttctgc	gtttcctgat	aattacgtc	30480	
tgcctgcgcc ttgcatcca	gcaggtcctt	ctggcgttt	tgttcctgaa	gttagttcag	30540	
ctgatgcgtga tctgttccag	tctggaaaga	agacaccgta	cagggcggtt	ttatgtogag	30600	
cgcgattttt tcctgcagtg	tcgcgtatctt	ttcatcgagc	gtgtttccc	gcccgtatc	30660	
cagcatccga tccccatgc	acttcgcgc	atcacccaca	gcattccatg	cttttcaat	30720	
ccagcccaaga ttgtcggtt	cgtccccat	ccgcttattt	atttcttccg	aatacgogga	30780	
catggcaatt ttgcggat	cagccactct	tccctgcgt	cccagtaccc	tgattttgtt	30840	
aagctgggtg gctgtcagaa	aatgcagtgt	cctgtccagt	tctttcgccg	cattcaccgg	30900	
atcatccgc aggcgtttaa	actggcggt	ggtttcatcc	actgattgtc	ccacgttttc	30960	
ctgcattctg gtgcgggtac	gggataccat	tgccattgcc	tgcccggtaa	acgctccgct	31020	
accgaccacc tggccagca	cgccctgcagc	atcgatgcgt	gtgacgccc	ttccggcag	31080	
cgacttcgac atcgcataa	gctggcctgt	ggttttccg	gcataactcc	cggcagaat	31140	
aagctgttta ttgaacgtct	cgctttccctt	agcgccctca	tagtaggcct	tgcccagccc	31200	
gtaaacagca gcagccacgc	cgccagccag	cccgccgagc	atcatgcct	tcggagacat	31260	
cagttgcgtcg atccacccgg	cgcggttagc	gagcgtgata	ccacttcccc	gcagtgcccc	31320	
gaaattccca cggccagct	caccagccag	cacgcccagt	tcacgacggg	cagcagcgct	31380	
tttcagtccct	agcgtatggg	tggcagtcc	ggtagcgtcc	agtttacgga	tataaatatc	31440
tgaggcgcta ctgacaccca	gttcagccgc	cttcacccgc	agcagctcgg	tacgggagag	31500	

gcccgttacc gtcgtctgct ctttcaggcg gcgtataaac tgtgcgtttt tctgcgtggc	31560
cagcgcttcg gcatcggtaa gtcacgggt cttectggcg gtttcagaca ccagcgccag	31620
ataatcgccc tgtgagatat ctccgcgtcc tttgcctgt cgtacctgct cctggatacg	31680
ctgcagctcc tgcagaccac cgcttaactg ttttacactg tcaatctggc ggtaaaaagc	31740
agcaacttgtc ctgtctgtg ctgcgcac agccgctgac tgccgtgtt cctcacgcag	31800
tttccttccc agtgcctcca cccgctgtcg cgtctgatcc acatccgcgc ccagacgcgt	31860
actggccgct gcgctttct ccacagcgga actgtacgcg gtactgctgg cagtcacttg	31920
ctccagactg gcggacgtcc ggccgcgtgc ctccgtotgc ttatccagaa aacgctgcac	31980
ccggccgct gaacgttctg agtaccaggc cgcatcggtc agcaattttt taatgcgcgg	32040
aacttcgttt cggaaactctg cgctgtcgat acttaaatca atgaccaggc tcgctatctg	32100
gtccatagcg gacacctccg gtaataccott cgccccaggat catcagttca tcatccgttt	32160
tttcgtgcaa cgactcagga tcagtgtatca ggctgaacat ttctgcatcg tgatgcgtgc	32220
ctgttaaccag tccggaaatc agcgatttca gcggtgaaa ctccgcattcc agcaacatgt	32280
cactgaagct gttttcccg aaatgctccg cccactcacc cagctctgtc gcactcattt	32340
ccggccagcat ctgcgcacag tctggcgcc ggaactcaeg cgccgcgcgc atcacaaacg	32400
ccagctcccg gttcaggact ttccggagt ggtcggtcc ttttactcc cgctgtcg	32460
ttccgtcgat gccggaagac gcataaccact cagggacaga accatatcag cgccacgtcc	32520
cagcgcctca taagaccatt ccagtcgtac ggactcatac agggcgccggg cttacttc	32580
tttttgctt tcacacaggg agcgggatac cagccatgca ttaatatcca cccccatctg	32640
cataaattct gtctgacgt ctgcattccgt cagggtttca ggctgtcgat catagtctgc	32700
cgtccgtgc tgaataaaact tcagataatc cacacgttgc agggcagaaa gctcaactgag	32760
cacgatggaa tgcccaccgt agttaaaggc gtctgtattt agaaacatga tgattttcca	32820
tagaagcccc ggaaccgggg cggactgata agagagggtt atgacgcgt cactgtcact	32880
gctgccaccg cgacaagact gcccgtactg ctgataccaa caatattcac gctgcccgc	32940
ttcacgcctt taaccgtggc cacattatcc ttcaagcgta cggggcgat cagcggatcg	33000
gcgggtcgaa cctgcagcgt tttatctgac gcgttatcag gttttaccgt aaatgtcagc	33060
gtgggtgggg ctccggcagc caccgtggca ctggccggcg caacggtcac gccggatacg	33120
ctgactacgt caggtgtatac ctccctccgca agagaaggac gcccgcgc ggtgatttt	33180
acgctgcgtg tcacccatcc tttggacgtc acgggtttac ccagtgaact cagccagccg	33240
cggaacacat caaccgtccc gtaggatac ctgatacgga aggccgcgaac ttccgggtg	33300
tcaaaacagct caaccagttt tttctgtccg gtctcacccg gtttccaggc cagcgtggcc	33360
gtgggtgtcag cgacgctttt ctgcacatgc gtatgtgtt tccagtaggc attttcatca	33420

tcaagatagt catcgcttc cgcatctgca ctcatttctc cgggctgcag atcctaata 33480
cctgccagtc gcagccagtc atcatcagcc agtggatitt taaacgcac gcccgtgccg 33540
gtatacagcc agaatgtgg tccggcgct ttctttta ccagtgggtt tggtgttccc 33600
atcatatcct cctcagttgg tataaggtagt coggttaagta atttctgcca tcccccacgt 33660
tgccatttcg ctgtcacgct ggtagtcata acccagcggg gtcatggtat cgataaggcg 33720
ctccagacca ctaaccttcc ccagcgcagg aaagatttt tcttccatcc agatatcaag 33780
ctctgtatca ggagcctgag ccctcagaaa aactgccgtt tggagagtag cctgcccagtc 33840
atcctcatcg gtcataaggc ctgtatactg tgagtctgtc agccagacag ctattgcggg 33900
taaatcttcc tggcttacga aagcaggaag tccatcaaaa agagtacag gtgcgccag 33960
cacggattcc agctttcca gaacggcccg goggattaat gtgtgtttgc tcatacagaat 34020
gcctcccttc ctccccggcc tgaaggccgg ggaggaaagg aggccgtttt ccggctaact 34080
gtctttgca taatcacatt ttctctttt atatgtgaag ccatgaaacg cgcatataaa 34140
taccggttt accccacgac tgagcaggct gagcttttag ctcagacgtt cgggtgtgt 34200
cgtttctgtct acaactccat cctccgctgg cgtaccgatg cgtactacga gcaaaggaa 34260
aagatcggtt acctacaggc caacgctcgc attacggcgc tgaaaaagga gccagaattt 34320
gcctggctta acgacgtttc ctgcgttccc ctccagcagt ctgtgcgcua ccaacaaacc 34380
gcctttgcta acttcttcgc cggacggct gcatatccgg ctttcaaaaag caaacggcac 34440
aagcagcgg ctgagttcac tgcgagcggg tttaaatacc gcaacggcaa gctgtacatg 34500
gcaaaagaaca aaatccctt agacgtgcgc tggagtcgtc cgtgcgcgtct 34560
accgtcacca ttccaaaga tgccgcaggg cggtaactttg ttctgtgcct ttgcgaattt 34620
gaacccgcac cactgccat cacctcttca atggcggca ttgtatgtgg tttaaaagat 34680
ttgttctgtca ccgataccgg attcaggcttcc ggcaatcccc gccataccgc taaatacgcg 34740
gctcgctgg cactactcca ggcgggtta agcaaaaagg ccaaaaggctc aaagaacccg 34800
gccaaggccc gttaaaggt ggcccgactc cacgcgaaaa ttgtctgattt cggactggat 34860
gccctgcaca aggcatacccg caaactgatt aacgataacc aagttgtatg tgcgtatcc 34920
ctgaaagtga ggaacatgtatccgcgatccatccaa aagcaatagc agacgcgagc 34980
tggggcgaac ttgtgcgcua gctccggtaaaaggcgttccatccaa aagcaatagc agacgcgagc 35040
gccattgacc agttttccc ttctcttttttccatccaa cgtgttagct gttgcgggtt caccatgaaa 35100
aaaatgcctt ttgtatgttcg taaatggcag tgccctgagt gcaactgaa ccacgaccgg 35160
gacgttaacg cggcacgtaa tatcaagct gcccggctgg cagtgttagc ccacggagag 35220
cctgtaaatc ctgtatccgcgatccatccaa aagcaatagc agacgcgagc 35280

gtccttcagg	gcggggagca	gtcaacgtga	aagataaaagc	ctcagttgtt	gtttcagggc	35340
ataccagg	tgcgtcgca	tttcgtcg	aatcaagctt	tgtgtggcgc	tttcgaatgc	35400
ctgagtcaat	ggtccggaaa	gaggaatttt	cactacatcg	attggataac	ggttttccc	35460
gttaacgcgt	cgcataacat	gccagcg	tttagcc	tgctgaataa	aggcatccc	35520
gaacagat	ggcccgattt	taagcacact	tccgcgatac	agcagttgc	ccctccgtt	35580
gctcatcctg	acctgtgcag	cgcccaactt	tatggcggg	aggttcccc	ggtaatccg	35640
tatccggca	gagcg	tttac	cg	ggctttaat	aacctcacc	35700
cagottcagc	ggaagtcc	ttac	ctgtt	atctccgg	acagtctccc	35760
acgggttgcc	actgaaacag	cttctg	gc	cacgcgattc	acagcccaga	35820
gggaaccatc	tgtcggtcaa	ggctgtt	ca	attccggatc	gcattttcaa	35880
cagaatgcct	ccggaaacc	ccggc	tttta	ggccggggag	cagtcaaaca	35940
cctgcgc	ttatccgtcg	ggggcg	ccc	ctgc	agaataatac	36000
accagccgga	gtgatgcgat	ccacccagaa	ggtgcac	agaatggta	gtgtgtccgg	36060
gegottcaga	tggactgtca	gggatgttt	gacaaaaat	gtaggottgt	ccccatcaat	36120
ccggacac	ccggcgg	ccat	acact	ttcaggatcg	tcaaataacgc	36180
ggccctg	agaacgc	ccgg	agg	tttgcgtt	ccatcac	36240
atcatcagcc	tgagaaatcg	cgttatcaaa	cagg	tttgc	actgcgaca	36300
cttacagttc	aataataagt	cctgcagcaa	tcag	tcgt	gtgtgtccacc	36360
gcgcgggtt	tcccgcata	accatatcca	gttcccgg	actgtccg	tcgatggc	36420
agatgtgt	tgtacgtgc	gc	cc	tttgcgtt	ccatcccgg	36480
ggggactat	ggattcatca	ctgtcattt	ccac	acgc	aaatgc	36540
ccg	ttcc	ccat	atg	acgc	ggatgc	36600
ccggagc	accaagc	gtc	caag	ccgc	atgc	36660
ttgcccataaa	agatcc	cc	at	ccgg	tttgc	36720
atgcttaacc	gacagt	gaca	atg	acaa	actc	36780
caga	ctgttat	at	tc	ccgg	ccgc	36840
aa	gggt	cc	at	tttgc	ccat	36900
agcggatacc	ttctgc	cc	gt	cc	ccat	36960
tttcgg	ttatc	ca	at	cc	ccat	37020
aatacc	gaac	gac	ac	cc	ccat	37080
ttgaacc	gcgt	gtat	cc	aa	ccgtt	37140
agactt	ccc	atc	ac	gg	tttgc	37200

ccagatcata agtcgggtca aaggttccc tgtcctgctc tgaccatTTT ttacctgtgg	37260
cctgaataat gttattcccg ggggagcgac caaaatccac ctccacggtg tcaaactgct	37320
cgccctgcat ggtgtatttc cegttcagca ccgcactgac ggcctgcatac tcctccacct	37380
ggacgatggc cttcttccca tgcttcaggt tatcggtcag aatgcgcaga cgacggtagg	37440
ccggatcgTT aaggctggcc gggcttcac ccggcagacg ctcaacaacc tgcgcatagt	37500
taacttcatg cttcggtttg acataccccg gacgcagttac ggcgtttcc cggccgggt	37560
tacgcagaac cttccctcca accaccggag atacataaGc ggcaatcggt gttttcagg	37620
taattttgtc cagcatgact tcctggtag gaaatgtcac agtacgccgaaa aaaaacaggg	37680
tcaaggaagag tgggttaaat ttaactttct gctcggtata acccagcaac tggcggtgg	37740
taaaacaatcc cataaaatgt gtacctccga cgTTaaatac gataaaggcc gttcgccgg	37800
cttcttatta cggtaaagcg gctgtactga cggcgcttcc ggcgaatgca tttgcctgt	37860
taatggcatac cacactttc ggccatgccaa gtgattctgt ggcaaaagggtc cggctttcc	37920
agtaacgtcag caggTTTCC gaccgtccca gctcaaggGC cagaaccccg accggccgttcc	37980
cgcccttctg cccgtccccag gccaccagtt tcccgggtgt atcatccagc atcaggGGCG	38040
tcaagcatcggt tggccggcc gttatcccgat tgactcccgat tgccggatgt gccggatagt	38100
taccggcgaat gatgcggtaa tccgcacgtt tctcaatagt ggtggtaaat gacatgtgt	38160
ctcccttatca ggtggctgaa gtaccggaa tactcatcaa caacgtcgTT tcggtatcat	38220
tactgtggTC ttaccgcgg gatatggggc cggggaaatg agactgcataa aaagcatcaa	38280
atgcgttgtt catgctcagc cccgcattac cggatttgc cggcgccggca gccagcaggt	38340
cacgggcctg atctgtggTC ataccaggca tgacagccag ttttccgc aactttcac	38400
ggcccttgcg ctcatcaagc gccatcacgg catcatgaag tgacgttgc gcaagcgatcg	38460
gcgatgctgc cagaatggTT ctggcctgtt ccacgcgtat ctccggcatg gccggcagtg	38520
tctgtgcgag tgTTTcccgaa ccaccagtt ctccaggGC aaggatacgg tcagcggtgc	38580
tggtagtata cggccggccg gggcagccaa gaatagactt cggctgacca acgctcatTC	38640
ccggatgcggc ggcgcacatc tggccagtg cctcatgccc cctggcctcc gggcaacccaa	38700
gaattccat tacgcgctgg tttcctgcg tgacagcgTC agctgcactt aattcaggca	38760
tagtgcctcc tggcttgcgatag ctgtgtatAG cttctgcacat cacggcgtatc gctcgacgcag	38820
cattcaccat tccatctgcg agtcggtag tgataatggc ctggccgtca tacactgcgc	38880
cctccgtcgC cattaccgca tcgacagacaa accccgtgta cggggccact ttttctgcaaa	38940
acatctttctt ggcctcgTC attcgctgtCT ggtagtcggc atggacgctt tccggtaatt	39000
tctggctggg cgtcagatca gcttgcgtg cgccagaata gataaggGTg atatcgatcc	39060

cttcctgttt cagttttcg gcgttagctgg tatgcgcacat caccacacca attgatccca	39120
ttctggacgt ctgggtcaca agacggtgcg aacaggctgc cgccagcaac atggccgccc	39180
aacaggctgt ttcatttgcg agtccccaga caggttctg ttgcgcacatc cggcaaata	39240
tgtcagcaca gtcääaacgcc ccggcagccct gaccgcctgg actgtcaata tccagcagaa	39300
tgcctttac ctccggatct gaaaccgcct gttgtagccg ggcagtgata ccgtcatagc	39360
cggcatcccc tgaaaaggga cgcattccgc cgagtttatg aaccagtgtt cggtcacgg	39420
gtaataccgc aataccgttc actacctgat aaaaacgtgc ctgcggctt ccgtcgcca	39480
taaaatcgcc tgtgaccagt gccatatccg actgatccag actttcgta ttaccggaa	39540
tgtgcaggct gttaatgcct gactccatgc ccagcgcgc aaaaaaaacc cgcgcataagg	39600
cgggttcaag cagcaacgga gcactggttg cctggctgat gatgtgcggg agattacgtt	39660
gcacgccttt cctcctccgt ctgacggctc gccgcgatct gttgtgata ggtatcggt	39720
atccataaccg gacgcgaaag tccggctgcc cgccgttctt cggattccct gacctgctgg	39780
cggaatatct cctggtaatc ctgcggccata atggcgagtt cttttcata ggtactcaga	39840
ccggcoctcaa tacgcacac ggattcctga acctccttga gtccgtcaat cgccatacg	39900
ccggcaccaa tccactccoga ggggtccag ctggatcggtt cctccagaa gaaaaacctg	39960
gccccggggtg cccggataac tccccgtatc agcgcctctt ccagccagca gaaaaacatt	40020
tgtgtcgcca gccgtccggc aatgaacccgg cgccgcacca gaaaatagca ccaggactca	40080
ttggcagatg cgcggggcgt ggaatagctg acctgagaat aatcacgcga aagctgctca	40140
taagagaccc ccagccggc ggcaatatac cggagcagcg cctgtccag cgctgaaaag	40200
ccattatcgg aatcctgcgc agtctgcaga ttcaagctcat cacccggta caggtgggaa	40260
attttacac cggccagttt gatactgttg gtactgtaat agcgggcata atttgccagc	40320
atgttaacaa gaggcgtatc tttgttatct gggccgtga tgtattcaaa ggctttctcg	40380
gaatogagtt cgcccttat cgtggggcg tacatggctt tgacaatcgc ggactgaagc	40440
tgcgttgcct gcagggtatc aagcatcttc agccgcctca tcacactgtaa aactgattt	40500
gcacccgcgc tctgtccgtc ctcaaccggc tcgaaaatat gtaacatcgc gggcgtccg	40560
gacggcagaa aacgaggaat acgggtccag cgttccac cagccacccgg ccagtcata	40620
tcacagacat gataggcggag ggctttcca ttccggtccg tttccactcc tgcgcgaagc	40680
tggcggtttc cgcgggcata ccccggttg tccacccgtt tggactgac agccttgaat	40740
cgggtacgga aaacctgcgt ggttcagcg tcccagacag gctggagaaa aatttcacca	40800
ttaaaggcgt gaacgcacac gccttcacgg atgaactctg taaaagtacg ctccccctcg	40860
gcattccatcc cgcacaaat accatcgcaaa tattctgtcc atgcagcttc aacctcatcc	40920
acaaaactct tcgctgcgt ctcacgcata ccaagatagc gccagttgg acgatagctg	40980

ataagaaaaca ggtgtccgac aatatgatcc ttgtgcagcg ccaccgcatt tgctgcaata	41040
ccattattac ggaccagatc atcagccgc gcattgccga ggcgcaacga aggcagcagc	41100
gcggcatcca cgctttccgc cgggggcata cagtcagccca tctgtccgcc gaaaccgatc	41160
cccccgccgg tgtatcccag acttccgc acgggggtgc cgtgaacatc caccagaacc	41220
gggggtgcgt tcacagtctc acccccacag gtgcggcg ggcaccattg cacagtgacg	41280
cctcaagttc cgcgacatat ttttcagat cccctaccga tgtcgccgtta aattcaaccc	41340
gtcgccagtc tttctgaacc gtcgccaccc gtttcccgt catcaggta tgcagcgcga	41400
cgcggggttc ctgttagtca gtgattgttg ccattaactc ctctgccag cattgcggcc	41460
agttgttcaa gtgtcggtt atcctgtct tcgctttcc ttgatgtcgc cagcgcctcc	41520
agatccagtt gccagcgctg cacagacacc cgtaacgctg cactggcata gacaagacaa	41580
tccagcgctt cgttacgacg tccttggca tccataaca gccggaattt tccgttaacc	41640
agtttctcca ccagcttcc ggctaccagt tgcttcgtt ccacccctcg aaaaacatcc	41700
ggattatccg gaaagcggtat cgccataaggc gtggatcggt cggcaggcgca agtaaccgac	41760
ccatttctgg ctgtaaagcat ttcttggca gtatcgtac cgatttcgca caggaatacc	41820
ccgctctgggt tgcgtttttt aggcatggta ataacgggtt ttccgtaaac ggaggccct	41880
ttgacaggca gcacgcggaa aatgccgtgt tttttggcgt gtttatagac gatttctgca	41940
tcgataccgc cgatataccca gcagatacgg gaaatggaaa tatccgtccc gtcagcatga	42000
cgatattttt tattaatgac ggcataccaca cgctgcaggg tatccatcata atcatgcgt	42060
cccatgataa ttgcgttatac aataaggaaa gccttccgc ccggcgccca gccccagaca	42120
tacatttcat aacggttacg ctgggagtcg ataccagcg tcagatacac caccgcgtcc	42180
ggaacccggcg ccgcataatg aatcactttt tccagcaaaa gtcgtggct gagttttcg	42240
gccacccgcct ttgcataagg ctgcggcaac gtgggtttta taaagggtttt cacaccattt	42300
ggatctttca ggcatacccg ccagtcataa ataatctgta tccaggtggta aaaggactg	42360
taagccgtcc agatataggaa ggtaatggat cgtggcgccg gaaacctcctc accggacgac	42420
ctgaaataag ccagtcatac gctgtccac atgcctgtgt tatcgcaaat ccagccgcgt	42480
gttttctgtat caagttccga ttgcggatc acgcataccat tatgttcaca aaggtaatac	42540
accgtctccg gttgttttcc ctcccatatc agaccgaacg gctgtactgcc atcaccgaat	42600
ttaaggtaact gtttttcgac acaatgcggaa cacggtacat gaaaacgcataaaaatgcgc	42660
gattcatttg ccgcattttc aatctggcat gaccccttga cttttgggtgt ggagcccgaa	42720
atggattttag gcccagacaga accttcaata cgtttatccc ccagcagcgt cggcgaacct	42780
tctttctgca catccggctc aaaagatgac aattcgtcat agcagaccac atccaccgat	42840

tttcacggt agttttggc tgctgcaccg ccgaggcacc agaaccgcac accggaagaa	42900
aagcgttca gggtaagcgt gttatcacga tggtaacgcc cgaaccaggg ggccagctcc	42960
agcaatacag gaacatcccata gatagtggc tccacgtggg atttcataaa atccctcagcg	43020
gatgagtcgg tcggctggaa cagcaggctg ttgcgcgact tgtgctctat gaaataggct	43080
tccaccccca gcaacatttt ggtatagccc acgcgggcag acttaatgag gtttacaacg	43140
cggatcagtt catacccccatt cgcggttcatt atcgctacct gaaacggcag cgtttcccat	43200
ttgcgggggg ttagggagga ctctttggc agatagtaat actcatcagc ccactgcacg	43260
gtggtaagcg gtacgggaat atgaagcgct atcagccgt tagtatggc tctgttgca	43320
ttattcgccc tgcgctctcc ggaaatcatc ggtccacttc tccacatccg ctatcggtgc	43380
ggccctgcct gacgcctgg cgatttccgt tctgaccaca tcgatgtgcg actggcacag	43440
atcaggatat ttgcgtgtat ataccagcgg tacccttgcg agtatccctg ctatccctg	43500
agccacccgt tgcaggatgt aggtgaacag ttcggtctca agaaccagcc ctgcgcgctc	43560
agcattttta agttcctgcg catccgcctg ggctttgtc aggoggtgcg gctcatagtc	43620
gatggtgccg ggattaagat ctgattccgc agcggcacgt aaatcatcaa ctatccctg	43680
cagctttca tttcaatag acgcatcagc ctccgcgtac catgaaatcg ctgcgcgggt	43740
gtcgaacact gttcgttac cttttccctcc tccggaaaca agtggcagcc cctggcttg	43800
ccaggctgtg acagttctga cgtcacaacc aaaaatttca gccagtttt tttgttccac	43860
gttcatggaa aagtctcccg gaaacaggaa aggatctgcg atctcggtt ttaactaaaa	43920
acgttatcca gcagatcctt tctttttct aaaaaaacct ttaaaaacag gaaataaaca	43980
ataagaagaa cggatctggc ttttctctga aaatttcat aaggagtgaa atccctgcgac	44040
gctgcgg	44047

<210> 2
 <211> 43931
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Bacteriófago de *Salmonella* UAB_Phi78

<400> 2

5

10

ES 2 561 538 T3

ctagggcggc ctgagaaggc ctgagagagt cgcttagtgt gggccaaagg gagaccggag	60
gccgaccgag agcgagcgag agggacacgc ggaggacgct tgacagcgtg tgcggcggtg	120
ggctatctgt tcctttgctc ctcacttgcgt ttgctccgct tacgctacgc ttcactcacg	180
cccttgcgtta cottagggac ttccttatcg tgtaccttgg gacagtctta gtaaaataacct	240
tagtcaacttc ctttagtagct tccttagtgta gtagcttagt ggctatctat tgctgtctta	300
gtgttacctt agtgattgca tagctacgct ataagatgcg aataggtcgc ggtcggtaga	360

ccgctaaaga aagagaagaa taataagatg cagtcggagg aacaccagaa cacaggccaa	420
cctatcctag ccttgtatct attgttttt ccttggtcca acaagttaga caacctatct	480
tattcttagt gaggttaactt agtgttgaca agtaggttt agtgaataac tatgcacatcac	540
gtaggcggtg ctgaggcacc tagtagccag ctagtaaggc atatgaagtg actagtgtct	600
acattgctct ttaataatct gggtgtgtct cgataggtca actaacaaaa ggtgaactgt	660
catggcttta attagtatga agaagttaaa cacgggagag gctcttaacc tatttaactc	720
cgaggagtgg gatctatcta aagggtata tacttgcct tgcttcaaacc gaaataagga	780
aacaggtgaa gtttgcgtt tgccgtataa ggtaaaagta gattacttta tacatatgaa	840
aggtaatgct tctcttaaca gattgcacat acaaaagagc gcagctaaat ctatagcatc	900
tttgtgtgt aaacaattaa aggatataaa agagatacca aactattaaa gatatggtcg	960
gogcaagctg gcctatcaag acacaaccta gctcttaac aatttgctta gtgtaaccta	1020
tgtaagccgt ggttaattac ttattgaatg aggaattaac tatgacaaga ctgtacaaag	1080
atgattcaag cggcgcttat tacacacttt gcgggaggac tttataactt ctcaatggtg	1140
caacaggttag acgtcttatac ttttatcttg ctacacatag agcatgtata catagtggtt	1200
tgcagctagt tggtataaac tttaagagga agcaactatg atgaccttga accgttagaga	1260
agctagcgca gtcttacta tggtgtttg gatgatacgta aacaacgaaa tgatgactga	1320
tgatgagcta ggccttacc atgccttcg taatgaaggt tggatgata ctgtaaacaa	1380
ggaacgcaac atactgaagg agctaataa tgttaaaca cacgatatac acgcaatgca	1440
gcacatccgc aggtcttatac aattgggggg gcaaatctgg gattaagtgc tacaatctga	1500
atgactctag cactatgtat gaggttaactc tcatgagaag atacaaccat gatacgctgt	1560
tatgggtact atctgaatgg ggtatagact atgaagatgt gattacagaa gaaatctaaa	1620
ttagttgttg acaaccacgg cttacaaggta tacattaagc atcaagaagt aaagttcttt	1680
aacaaatcag gtgaactaag tcggataggt taacgcatac gaggcttgcg agtatacctag	1740
agggttaacct aactaactaa gaggattaa ttatgtctta ctctaaacatg acttacgcta	1800
acgtttataa ccacgcttac tcctgtctgg atgagtagat tcgatatac gatgtacgac	1860
attatgacga agcaactgat aagattcatg aggctgcgga taatgcgggtt cccgtctatt	1920
acaaagatat ttctcagta atggctagcg gtggaaatcga tcatgaattc gaagattcag	1980
gcttaataacc ggacactaag gatgtgacac gcattctaca agctcgatt tatgagcaac	2040
tgactatcga tctgtatgaa gtggtagcag acttgcttaa tgaatatactt gaagaagtag	2100
aagctgaaga agacgaggag gaggaaataaa tggttgctgg taagctttat aacttcatgt	2160
tctccgatgg tatcatgctg aaatgcttc ttgcttgc taaaatgcga gaggagacac	2220

ttgaaactac atatacacta attatgtgac actataagag gcttaacagg tcatacctgc	2280
gagggtgacc gattaaacca acttaaagag gtgtaaacat gaaaactttg attaatgtgc	2340
tggcttgott cctacttggt tctatcatct tgcttgc tag tgctggcg tt aagattgaat	2400
ctcatcatta tgactttgga acttgcaaac atttgatggt aggccggcgca atgtggcata	2460
catggtatga gtgatttagcc tatagctcat ttatggct atgtgatatt cacttaacta	2520
actaaggtaa gcaattatga ctactgaaaaa cactgttgc tccgtccgtg aagctgcaac	2580
tgctgaaatc aaggtacact tagatacaat tggcaccgccc tatctgaaag ttggttccct	2640
cttgaatgaa ctacgcggtg acyttgagaa tcaacgtgac ttctgtctt atgtagaagc	2700
tgaattcagc attaagaagg cacaatgcta taacctgatg aacgtagcgc gttgcttga	2760
cggtgacgag cgtttcaaag gcgtgtccat gcgtgtcatg ctcgcctta tcccgttgc	2820
tgatgatggc gcaatcatgg ataaggccgc cggacttgcc gctaacggcg aactagacac	2880
caaggccgtg aatgcacttg ttcgcgtc taaggctgtg aaggctgaag ccagccaatc	2940
acaagccgaa gacacaaaaag ccgctgagaa ggccgcctt gtagaatctg aggcattaca	3000
aagcgtgccg catgaggtac cacccggagg cgacgaatcc gcacccgtgg aggatgcgcc	3060
agcgactacc gaggccgcag cgcttaagct agataatgt gagaacaccg agaacgcggc	3120
tatggcttgc ctgtggcgca aaatcaagac gctgaccgag caactgaccg cagcaaacga	3180
cgcgcattcgca gaactgacca gcacacgcga gaccaagaag gcagccgcgc ctatgttgc	3240
tcaattcaaa tctaagtgtc tctatgtcg ctttaggtctg agcgcggagg aggcggagaa	3300
gaaaacagca gttataagg ctaaacgtga acttgttaag cttggatacg gagaaggctca	3360
tgaagcttgg gatctgattc aagaggctgt taccacactt actgagaaat aatagttgac	3420
ttatagagcg tcattaagta agatggcgct caattaagtt atctagcact taacggagta	3480
aacaagatgc aagacttaca cgctatccag cttcaattag aagaagagat gtttaatgg	3540
ggcatttcgtc gtttgcgaa agaccaacaa cgccagattg cagcaggtac cgagagtgc	3600
acggcatgga accgcccct gttgtccgaa cttattgcac ctatggctga aggtattcag	3660
gcttataaag aggagtacga aggcaagaaa ggtcggtgc ctcgcgcatt ggcatttc	3720
cagtgtagaaaatgaagt tgcagcatac atcactatga aggtatgtt ggtatgtc	3780
aatactgatg ttactttca ggctattgca atgagcgtac cgagcgcac cgaagacca	3840
gtgcgtttta gcaagttaga aggtcacgccc gctaaatact ttgagaaggt taagaaatca	3900
ctcaaggctc gccgtactaa gtcctatcgt cacgcgcaca acgtatgt agtggctga	3960
aagtcaatgtc cagaaaaaga cgctgacttt gaccgttggg aggcattggcc caaagaggct	4020
caattgcaaa ttggtaatc cttgtttgaa atcttagagg gcaagcgtatt ctataacgg	4080
gaacctgtat ttatgcgtgc tatgcgcact tatggcggca agactattta ctacttacag	4140

acttctgaaa	gtgttaggtca	gtggattage	gcgttcaaag	agcacgtac	gcaattaagc	4200
ccagcttatg	ctccttgctg	agtcccttct	cgtccttggaa	aaaccccatt	caacggtgga	4260
ttccatactg	agaaggtagc	tagtcgtatt	cgccttgtaa	aaggcaaccg	cgaacatgtg	4320
cgcaagttaa	ctcaaaagca	gatgccaaag	gtttataagg	ctatcaatgc	cctacagaat	4380
acgcaatggc	aatcaacaa	ggacgttatta	gcagttattt	aggaagtgtat	tcgcttagac	4440
ctcggttatg	gtgtgccgtc	cttcaagccc	ctgattgaca	aggagaacaa	gccagctaacc	4500
cctgtgcctg	ttgaattcca	gcacctgccc	ggtcgtgaac	tgaaagaaat	gctctccct	4560
gagcagtggc	aacaatttat	caactggaaa	ggtgagtgtg	cccgctgtat	taccgcagaa	4620
actaaggcgc	gttcaaagtc	cggcccggtt	gttcgcatgg	tagggcaggc	ccgtaaatata	4680
agcacctttg	aatccattta	cttcgtgtac	gcaatggaca	gccgttcccg	tgtatacgcg	4740
cagtctagca	cgctctctcc	gcagtctaacc	gacttaggca	aggcattact	ccgctttacc	4800
gaaggacgcc	ctgtagacag	cgtagaggcg	cttaaatgg	tctgcgtgaa	tggcgctaac	4860
ctttgggggt	gggacaagaa	aatttttgc	gtacgcgtgt	ctaacgtgtt	ggacgaagag	4920
ttccaggata	tgtgccgcga	catgccgcga	gaccctctca	cgttcaactca	atggccaaaa	4980
cgggacgcgc	cttatgaatt	cctcgcatgg	tgctttgagt	acgctcaata	ccttgactta	5040
gtagaggaag	gaaggggccga	cgagttccgc	acacacctgc	cagtacatca	ggacgggtcc	5100
tgctccggta	ttcagcacta	tagcgctatg	cttcgcgtatg	aagttagggc	caaggctgtt	5160
aacctgaaac	cgtccgatac	gccgcaggat	atttacgggg	cgttagcgca	ggttgttata	5220
aagaagaatg	cgctatacat	ggatgcagac	gatgcaacta	cgtttacttc	tggtagcgta	5280
acactgtccg	gtgcagaact	gcgagcaatg	gttagcgcat	gggatagcat	tggattacc	5340
cgcagcttaa	ccaaaaagcc	agtgtatgacc	ttgccttatg	gttctactcg	cttaacttgc	5400
cgtgaatctg	tgattgacta	catcgtagac	ttagaggaga	aagaggcgca	gaaggcagta	5460
gcagaagggc	ggacggcaaa	caaggttcat	ccgtttgaag	acgaccgtca	agactacctg	5520
actccggcgc	cagcatataa	ctacatgacg	gcattaatct	ggccttctat	ttctgaggtt	5580
gttaaggcac	caattgttagc	gatgaagatg	atacgccagc	ttgcacgctt	tgcagcgaaa	5640
cgcaatgaag	ggctgatgta	caccctgcct	actggcttca	tcttagaaca	gaagattatg	5700
gcaaccgaga	tgttacgtgt	gcgtacctgc	ctgatgggtg	atatcaagat	gtcgcttcag	5760
gttgaacgg	atatagtaga	tgaagctgct	atgatggcg	cagcagcacc	taacttgcgt	5820
cacggtcatg	atgcaagtca	ccttatacctt	accgtatgtg	aattggtaga	caaagggtta	5880
actagtatcg	cggtaatcca	cgtacttttc	ggcactcatg	ccgacaaacac	tctcactctt	5940
agagtggcac	ttaaaggcga	gatggttgca	atgtatagtg	aaggccatgc	acttcagaaaa	6000

ttactggacg agcacgaaga tcgttgatg gttgatactg gcatgaagt gcctgagcaa	6060
ggggagtttgc accttaacga aatcatggaa tctgaatacg tggttccta atagattaaat	6120
aaacatacag gtcagccttc gggctggcct ttctttcac ctactacttg taacattca	6180
ttaacaagtc taacgtgtg gacacgatgc ggatttaagg gacactctag gactaaccgt	6240
cggagacgga aagtaatagg tagtaatagg aagtagtagg taagtaaggt aactataagg	6300
tacttaggtt acttcttcctt attaccttcct tcttaatagg gagggcagac actaggttgt	6360
ctaacgtgtt ggacagaacc tatttacgtg acactattga acaagattaa actttcaagg	6420
aggtaacatg cgtaaatotat tagctcaaattt ggttagagcaa gcaggttata ctatacatgc	6480
agacggtact atcacaggta agcgcggaaa tatcttgaag ccttggcttc agacttccgg	6540
ctatcagggtt gtgaacatgt tgttcaagaa gggacaaca accacaacac ttgtgcatacg	6600
tattatcgca agtaaatact gcccatgctc agatcaacta gctaattatgt taaaccacaa	6660
ggacggagac aagaccaata acgtcttcctc taatctggaa tggattacac gcagacagaa	6720
ccgcaaccac taccttgggt ttgaagatta catgacactt acggcaaacg atgcccgtag	6780
aaagaacaat gagcgtacta tcgctcgatcg taaattactt aaacaactta ataagtgggg	6840
aataaatcat gcgtaccaac ttcgagaaaa tccgtaaagc taaccgtgac tttgacatgg	6900
aagtttaaggg gaagaagttg aacaaagtca agcgcgacccg ttctgtaaa cgtgcgtgga	6960
tggaggctgc ataacatggc gattgtgaac aacatttcctt gcccgtgatg ccaacgcaac	7020
ggacatgata aatcgggcaa tcacctcatg atatttgggg atggcgctgg ttactgtAAC	7080
cgtggtaact tccataatag tggcggcccc tactaccaca aaccgaaagg tggcatagaa	7140
atcaactgagc ttccattttttt tggcaacattt aagtatacac cttcacagtt ccgtgaactt	7200
gaaaaggaag ggaagataag cgaccctaag ctgcgcgcctt ttgcacttgg cggtatgcgt	7260
atgaaagatc gttgggaggt gatgaatgac gaagaaaggg cggagcaaga agcagaatgg	7320
cagcttgcacg ttgagttgggtt ctttgcactt aaaaggaaga accttgcatac acgacacatt	7380
cgcggagaca tttgcgcctt ctatgtgtc cgagtcggtc atgatggaga aggcaagggtt	7440
aacaggcatt actaccctcg ctgcggatgtt ggcaaaacttgg taggcgcctaa gtgcggacgg	7500
ctacctaag actttaaatgtt tggacaccta ggttttttttgc tggcaacca agacatgttc	7560
ggcataaca caatgtctaa cgtgttgac aagggacgcc gtaaaagatac cctgctcata	7620
gttaggtggatgc cttggccgcac caacagatgc ttctggattc tgccaaaggc	7680
acgaagtgggg aagggcaacc ctatcatgtg tggctatca acaagggcga ggcttgcctt	7740
gaagagatcg tgcagaaccg tgaggcacatc tcacaattca agaagattat gtggggcttc	7800
gacggcgatg aggttagggca gaagctgaac caacaagcgg cccgcctatt ccacggtaag	7860
tcttatatcc ttgagttttt tgcgtggatgc aaggacgcata acaaggcgat tatggctggc	7920

ES 2 561 538 T3

aaatctaagg agttcgtcga tgcatggttc aatgccaagt cgtcagatga ggtcttgcgt
agccagatta aatccatcgatctcaaagg gataagctga aggctgcacg accggAACCG
ggattgtctt ggcccttggcc taagctgaac aagataaccc ttggcatacg taagcatcag
ctaatcatcg tcggcgctgg ttctggtgta ggttaagacgg agttccctcg cgaagtagtg
aagcatctca ttgaagaaca cggtgaatct gtcgggtatta tctctacggaa agacccgatg
gttaagggtct cccgcgcatt cattggtaag tggatagata agcgtattga actaccccca
accatatgacc caagggaaaga tggctaccgt gaggtattcg actacacggaa ggaagaggcc
aacgctgcta togactacgt tgctgacact ggttaagctgt tcgtggctga ccttgaaggt
gactattcaa tggagaaggt agagcagact tgccttgagt tcgaggcaat gggtattcc
aacatcatca ttgataactt aacaggaatt aaatttagatg aacggaaattt tggtggtaaa
gttggtgccgc ttgatgagtg cgtcaaaaga atcggcacta tcaaagacgg acatccggtt
actatcttcc ttgtctcgca ctttacacgt cttcggggc aacgtaccc acacgaagaa
ggtggcgagg ttatccttgc tgacttccga ggctcaggag ctatcgatt ctgggcttct
taacgccttgg ggattgagcg taatacaagg gttgaaacgc ttgatgaaag gactaccacg
tacatotcat gtgtcaaaga ccgagaccaa ggcacatcaca ctggcactaa ggtgatgctt
aaaggcgatg ttagtacagg tagattgatg gaaccgacaa gcacgtacta ggtcatttga
tacaggcgct ccaaaagagc aagctgtacc tgatgaatta ggtgacacta tagaagataa
cacacaggag tttaaatgg atgaactagg cttttgggtt ttcattgggtt tatgtatcg
tatgattaac cttagacaaac ttgccatgct aattaagtag tgccttatac agggcttgc
caacatgttgc gacaggctct tattaagcac attaactaac tggagattaa ctatgaagct
taactaaaa gtaggtgaac gtgtacgtaa tattcgtttt ggatctgcac ggcagggtg
gcaagggtgcc gtcatcggtt taacagagga ggagtacgaa gttcgatggg attgcggaga
gaagcaggct tatcttcgtc gettctcaca caagaacctt gagcgcacac atgttagcaag
caaatgcacc tgtgtacacg atgaactgtg tgaccgctgt gtcgtcaag tcaagtttgc
actgacattc atggagcggt atggtgcagg tcacaagaca cttgcggaaag cagcgtggaa
tgtgctcactt atcgaacgct ctaatgggtt gcaaggtaact gaagcgtgag cgtcgtaatg
tgatcacagg ccagacacaa gcagaaatgc aagcacagta cggccagca aaggccgtt
tcatattcaa cacccgtaca ttagggcgca gtacaggtaa agccctttcg catcttaggc
gaggccatgt gtaatcctgg tattgtata cgttatgaag atgttagacca tgcaatatct
gaaggtacga gtaatagatgtt gtttgcac agacacttttgc aacaggtttt acgtgacact
ataggtgagc gcaagggtt tacctttgag cgcggccatg ttacattaa ccctatcgat
9780

acggaggaaa cctatgtcac gcaatgacag caagcacagc ctgaagttcc ttgagcagca	9840
tgaagacott gcagcaaagg taactaacca agcattcctg tttgcacaac tcacactggc	9900
tgaagctaag aagaacagcc ttactcgta acagattatt aaggaaggtt gccgtggtgc	9960
aactcgctg attaagaacc acagaagtgg tgctcgctag ttaataagtc gtggcttgc	10020
taacatgttg gacaggtcac tatcatatta attggaggaa ttactgtatg attaattacg	10080
attctgattg ggattacgaa gattcattac agcctgaacc ggagacacca gactacaagt	10140
ttgaaacgga ggcaatgtat gaagactatt aaactaagta aagtttgctc ttgcggtaaa	10200
ggttatcgca gtcgtataga tggtaagtgt gggcattgca gatctaagaa agaggctgt	10260
ttgtttgata agtaccacca tgaattagcc tataactatc ctcatctcac acctaattct	10320
ttattaggaa ttggctatacg ggttaataac tttggagcag tctatgaaat caattgattg	10380
gaagagggag gcggaaggc gtatcctagt gatggatgcg gaagctaaag gtctgcttgc	10440
tgctatccgc tacgggcattc gtgaagatgt qcatatcatt tgctgcattgg acttgcttac	10500
taccgaggag ttccctttct ttgacccata tgagatgcgt gaccctgaag caagagaacg	10560
cctgaaaagag tgggaaggcc atcaagatgg tgacttggtt gatgggttta acttcctgaa	10620
gtactgtgaa gctatcggt cacagaacctt cttaggatat gacggcctgc tctttgagaa	10680
agcattccct aatatctgga aaggctttaa ctacacagag aagcgcggca agggcaggct	10740
ccgtgccgac ctgtgtctg tgccggcatt ggacacactg gtgatgagcc gcctgttaaa	10800
ccccgataga cgccctccctc cgcaagcata cgccaaaggt atggtaacg tgcggccatca	10860
ctctattgag ggcattggta tccgtatcgg tgcgtataag cctgagaacg aggactggc	10920
taagctgaca gaccacatgg ttcattgtgt acgtgaggac gtggcgatcg gtctgtac	10980
gttcctgtgg ctatataatg gcgagtggat ggagcacaag cggcggtgg gttgtgactt	11040
gataggcatt ggcattgaga cggccattca catggagtct attgtacac tggagatgtc	11100
ccgtcaagcg gagcgtggct tccgggttggaa tatagacaag gcactggcac gatgccagga	11160
acttgaccag aagatcgacg agacgggtgc agcattccga cctcacatgc caatcgctat	11220
caagtctaaa cccttcaaacc ctcaagagaa gcaggaggcag gttagatgcag caaactcatt	11280
tagttacag aatcagattt gttttacgt tggagccat gctttcattt atgcccggcg	11340
gcgctccgat aggaagactg tatggtcagt cactactaa tcaggtgatt ggtcggtac	11400
tgtcaagaaa gacttccctc acatccgagg aaacatcaat gatactccga gcattaaaca	11460
catcgccca tatacacccctg tcacccctcga agatatcccg cttggcaacc gagataccgt	11520
taagcagggtt ctgtatgact ttgggtggcg ggggtttgag ttcaacgcaca ctgaacaatc	11580
ttatctggac gaggcatggag tggcgctaa accttggagt ggaaagataa atgagaagtc	11640
ccttacttta tggcaggaaa gggctgcacg tgaaggtaag tcagtcctg attgggtgtt	11700

gggtatcgct gcatggtaca tactcgtttc ccgtcgtggt cagatcctca accgtggtga	11760
tgttgaacc ttcgatgcaa cggggcggttgc cccctcgaa gctggtgtac gaaagtgtcg	11820
cggccttata cctgttagcct ttaataagga gctaggtatc aatgcacaga cgtactacga	11880
aacgtatggc tactggccta cgtccgataa ggtatgacgga gagtggcgtt ttcccgtgt	11940
tgcattttctt attggcactt ctacggtccg tatgcgtcac aggaatgtgg ttaacatccc	12000
cgctatgtggc ctttaccctc ttctgtgattt attcatagct ggtaaaggta agatgattct	12060
tggttgtgac ggtgcaggc tggagttgcg tgtactctcg cacttcatga acgaccctga	12120
gtaccaagag atcgtcctgc atggtgacat tcatacacat aaccagctca aggctggcct	12180
gcctaagcgt gatatggcga agacctttat ctacgcattc ttgtatggct caggtattgc	12240
caacctcgct gcggtatgtg gcgttaactga agatgagatg aaggaagtttgc ttgcacgctt	12300
ttagatagag ctaccttcat tggcaagact tcgtgagaat gttattgcgg caggtaatcg	12360
atatggatac ctccaggcac ctgacggtca ttggggccgc atccgtatga gcgggtgggt	12420
acttaaagag cacaccatgc ttaacgtatt actccagatg acaggctcat tgtgcattgaa	12480
gtatgcatttgc tttaaggcct ttgcagtcat gcgcgtgaa ggtgtggcac tagatgacat	12540
gggaaatccg tgtggcgtgg ctaacgtaca cgatgaaatc cagatggaag taccagaaga	12600
ggaggtgttg taccttgact atgaattgcc ttgcacgtgc gaaggtttgc aaaatgagaa	12660
gcaagccatc aaagctgtgt tcgaccctga agagaaacgt gtgcattgtgg actcagaggg	12720
tcgtatgtgg tctgtgtcta acttggttga agttgtatgc gctgtggtg tgctgcgttg	12780
tcagcgtcgc taccacaggg ctggtcataat tatcgctgac gccatgactt gggctggcaa	12840
gtatcttaac atgcgtgcc ctatggctgg cgaatataaa ataggtgcaa gttggaaagga	12900
gacacactaa tgcaaacagt tattatcata ggagttgtat tattattcgc ggtagtat	12960
tgggccttctt caggtactga cccagattgt gatggtaatt acgattaagt tagattcacc	13020
taaatttttc ttacttgatt taggtgacac tatagaagga cagccaaggtaatcttagtt	13080
attaaggcag tataggtat taggtatata aggagaataa atatgtctat ggtaactatc	13140
cttgcgtcaaa tgtctcagta cctgcgttagc ctgtctgttc gtatgaagaa caaggctatc	13200
aaggcaatta aagatcgcat cgctgttagtt gagggcggagc aggttagagtt agaagagagc	13260
cgaagcaatc gcatggttga ttgccacaag cgatactatg catcttgcata agaccttcgt	13320
gctcgatacg tcaaagaggt ggctgagttt ctggagcgtc atgagacgga gcagcgtaat	13380
ctgaaggcag actttgaaga gaacaagcgc actattgcac ttacctctca ggctgcattct	13440
aatgaactga agcgtgaact tgtaatgtttt agttctgaac tggataacct aaccaagtaa	13500
ttaggtgaca ctgtagaaca ataggtcgat taagttcggc ctatgattgt atcgtgtaac	13560

caaaaggagg aattaattaa tggctcgtaa tgaatttaac ttttgtctg aaattgccac	13620
ttcaactggt ggggtattca agaacccaga tggggcgcac catgaagctg ttatctcagg	13680
catcattcat gttggttctt ttcaagatat attcaagaaa ggtaacacta ctgaagtcaa	13740
gaagccagct aactttgtac tggcaaggt tggctgtatg ggcgtatgaag acaacaacga	13800
tgtactct cgcattggagc agtggatggc tggccgcgtg aagtcaggcg acaaggctac	13860
gcttaccaag ttcctgaatg cagttgaccc gcgtgagcag cttggagggt tcgtactt	13920
cattggagaa tgcattgaccg taagcatggt tggcgatgac aaaggtggta agaatgaaga	13980
tggcacccccc aagtatgtt actgaaagggtt attcggcggtt atgcggata agctgaagaa	14040
gctggactg gtcagggtt aagaggaagg tctgaccatg acagtcaca tcaccctcgaa	14100
caagctgacc aaagacatca tcgactctat ccctgcacac cttgtccgtc agtacctgt	14160
aaatgagaca ctcgtggca agaacctgtc agtagctggc tctcacgtag agactatcat	14220
tgtctgaagct cgtggcgctg accctgagtg gaagaaggcc aagaagaaag acaatgacgc	14280
taacacggaa gacgtaaacg agctagacac cggcgctgtt gttccgcagg aagtgcggaa	14340
agcgcagaat gccccggcac ctgctatggaa tgaagatgtt gagtattaaat taatcaagga	14400
ggtttaatga aagtagaaacg agtaacccta cacttcaacg cccgcgttaac gtcgtggc	14460
ggcacgcagt tcatttcttt tagcgaggc aaggcatacc aagacttgca ctacattacc	14520
cgtgaaggc accacgtcgtt gaattatagc gacccgggtga ctggcaaacg tcacggcatc	14580
ggattcccta tgacggacat ccgtcagacc aatacgattt tggtaacttca acgcgttggaa	14640
caaaatggta tccttttatt tagggacac tatagaagag agaattttaa tcggcgataa	14700
tgccaccatt aacagaagga gaattttaaat atgttcaacta tcgaaactat cgtaaacogt	14760
gttgttaaag ggcgtaccct ggtatccgtt gagttttca ttatcgctga tgaagctggc	14820
tgcgtggtag ctggactaa ggcttatgtt acccggtaaag aagctcaggc taagattgac	14880
cgcatggta actttgtgc tggctggag ttgcacgtg cttgttccc ggagcaggct	14940
gacaaagctc agattggtaa ggctaacatc gtatgttactt atctggactg gattgaagca	15000
ggtaaggctg tgaaagaagc taagtctgtt gaagttgtt aagctgtgc cgaagaagct	15060
ccgggttgcgtg ctcaagggtggc cgaagaagaa gagttctaaat taacatgcccc tgcgttgc	15120
agtgttaggca gggctttgc gtaatagata ttggagaata aattatgcgg tctattgtt	15180
ctcggtttaaa agcagactat gaaagcttattt atgaccatct aaccatgaca tcttattttaa	15240
atgtgtatata taaactggac gggagcttgc tccatctcaa gaaatataact cagaaagact	15300
tgtttgagtt aggttattgg atttggctt atgaagagat agctgaaaag gttctgttttgc	15360
aagttctcaa ggagtggcct acatgtcaag accaaacttc gagttcgagg ctacagtgtc	15420
ggaagacagt agtacatcc tgcgtggcgtac tgaaggtaag agaatcgctc tcatacatgg	15480

ggacatgatt ccctacatca ttggttacac tatcaatgag atgacacttg tccgagctat	15540
gactcgtgtt aagtcaaggac aagttagagcg cattgaagat acacctgagt gtaagcaagc	15600
ttgcgatcgc gtaaaactcca tgcttaactc ttgggtgtat ggccgagaat gtgatgctgc	15660
acgcacatcttc ctcacaaaagt cagatgctaa cttccgctta cgcttggcct tcaccaagcc	15720
ctacaagggt acacgaaagg cagacaaacc tccatttttc tatgagatgc gacaacattt	15780
gataagtgtg catggtgcag aactggcaga tggagaggaa gcagatgacc ttatgaggcat	15840
cgcacaatgg gacagtcatc gccgccttctt gcaagaggta ggtaacgagt totcaatagg	15900
aagccctgag cataagggtgt totccgatac tgttattgtt tctgoggata aagacctaatt	15960
gatagtaccg ggatggcact tgcaaccggg aagcgagatg aaatgggttg aacctatggg	16020
ctggccttgcac cttcgcgta aggctaacgg gcaggtcaaa gacottaaag gtgcaggcct	16080
caagtttttc tatgcacaga tgattatagg tgacgacata gataactatg caggcatccc	16140
cggacgtggg gccaagttatg cttataacct cttgtatagt tgcaagactg agaaggaaact	16200
ctatatggct gtgcttgggt cctacaagtc taagttcgga gaaagtcaag tcaagctaaa	16260
gaaccataga ggaacataacc gcatcgcaa ggctttgtat cttatgttag aatgtggtag	16320
cttggcccat atggcaagggt tcaaaggcga catctggcgt gcggataaga atccaattgt	16380
gtggggagat gatgattcat ggcaatcaga ttgaaggctt cggaggtagc tgactacaag	16440
aaggagttac ttgagaagca gaaatggaaa tgccctttat gcgggtgttag cctcaaggct	16500
gtcactgcaa ttaaccgtgt acttgatcat gaccatgaga caggcttcgt ccgtgcagta	16560
gtttgtcgag gttgcaatgg tgccggagggt aagatcttag gtgttatttc tggttatgtt	16620
aaggcaggta acaatcgcta cttccaactg aagtggctgg agaacttgta taattactgg	16680
aagttacatc aaacacactca cactgataag ctgtatcata agcataagac tgaggcggag	16740
aagcgcgagg ctcgcaatcg caaggctcgc ttggcatacg caagaaagaa ggagggtaaa	16800
gttggtaag ctacgctcac tgtataaaga ctccgaggta cttgtatgcaa tagagcaggc	16860
taccgacgag aaaggtaatg ttaattataa cgagatggct aaggattttgt ctgctcatcc	16920
ggtcggtaag aagattacac gacagcttcgc tcgttactgg catggtaat tcatgcatac	16980
caagaagaat ggtgactact accagactct ttctcaggag gataagcgcac tcaaagaagc	17040
acgtaagctc aggactcctg accgctatga ggatctggct attgtaccat tgcctgactc	17100
gcctcataga agtgtactgg taatccctga cactcatgca ctttatgaac acccagacac	17160
cttggagttc ttggcagcag tggcggcagc cttccgtcct gatacggtgg tgcacttagg	17220
tgtatgaggca gacaaacatg ccctgtcatt ccacgatagt gaccctaacc ttgactccgc	17280
tggtatggag ttagagaagg cccgtgtctt catgcacaag ctgcaccgga tggttccgggt	17340

catgcgcctg tgccactcca accacggctc tatgcacttc cgcaaggcaa ggcgcaggaa	17400
tattcctgtc caataacctgc gcaccttaccg tgaagtcttc ttcccgcattt gaggcggaga	17460
tcagtggat tggcagcata cccatgttct ggagttaccc aatggagagc aggttgcatt	17520
caagcaccag ccagcagggtt ctgtgttagc agatgcggca catgagcgaa tgaatcttgtt	17580
gtgtggcac ttgcattggca agatgtcagt agagttatgcg cgcaacaccc atgaggcgtt	17640
ttgggctgtg caaggtggct gtcttattga tgagtcatct cgcgcatgg cttatggacg	17700
ttagtccaaag tacaagccag cactagttt cgtgggttattt gtagaaggtt tacctcgat	17760
tgtcccaatg cagaccaatg cagaaggccg ttgggttgaa aagatttaag tgacactata	17820
gaacaaaggc ctaggttaaa cttaacttgc tggcgatcc aaacggattt tcactagacc	17880
ttgattgtat agtgaatggc ggaattaata tggctaaatt taaagttagt gatgaagttt	17940
agcgttaaaga agatgactat agtgaagcat ggcttgcattt atgttagagag ggttagattca	18000
gtccaaacga tgcattgtt gttggaaaagg tattcgttcc tggttctttt attacactcc	18060
gaggtgtgac tggggcttgg gttgttgcattt gttttttttt gtttccataag aaggaagact	18120
cttgcacat ggtttttttt gtttccataag aaggaagact	18180
caatcattgc ccgttagcatg accggaaaggc aattcgttgg ttactgtatg ggtttttttt	18240
tgaagtatcg tctacgttgc ggtttttttt gtttccataag aaggaagact	18300
actactacaa agacctgttc cagaaggcatc gccatgaatg tattttttttt gtttccataag	18360
gaacatatttcc gttttttttt gtttccataag aaggaagact	18420
taaggcatagg gttttttttt gtttccataag aaggaagact	18480
acggggatggc atctttttttt gtttccataag aaggaagact	18540
tcgttacttgc gttttttttt gtttccataag aaggaagact	18600
tgctgggttc tacctaggcg agttttttttt gtttccataag aaggaagact	18660
ttcaggtgtt gttttttttt gtttccataag aaggaagact	18720
agataacttacattttttttt gtttccataag aaggaagact	18780
gacggatgtt acattttttttt gtttccataag aaggaagact	18840
tccacctaag aatgcattttttttt gtttccataag aaggaagact	18900
gtttgcacatg aagcacatcg atgcaggaaag agaagggttgc gttttttttt gtttccataag	18960
ctatgaatct ggtttttttt gtttccataag aaggaagact	19020
cttaacatgc attgggtttttt gtttccataag aaggaagact	19080
tatctttttttt gtttccataag aaggaagact	19140
tgaagatgtt acccgatattt gtttccataag aaggaagact	19200
taagatattt gtttccataag aaggaagact	19260

ggctggagag ttacgccatg ataaggagga ggcgtatgtc ttttGattca atgaaagcga	19320
cgaaggcagt tgaggttagca gaagctatct ttgatatgtc gtcttgggg attgaagtcc	19380
cttatacact tctgtctgtat gcagaagatt taggtctgtc tgtggaaagct atccgcgaga	19440
aagtggagga actgttatggc gacgaccaag aagaagcga ctatcaatat tgaagggtgg	19500
gatatgctgg agaatattat cctagctcca tcaagaccta gaccagataa gtcacacgaa	19560
gagtttagtat gggatgaagc caatgcgtat caagtctaaa cccacgcgct gctgtttgtg	19620
gtgcacatccat gataagacag gcttgcttgc tagatatccc tgagataatt accttaggga	19680
acagatatgt agaagaggaa gtcaggtag ttaagcacca ttcagctaca tgggatgcag	19740
atcaaagcgc acatcacctt tgtgcacccc ttaccagtaa ggatttattc ttatgggtgg	19800
ctgtagaaga tgggtttatc atagggttcc tggggccgc tgcacacatc atggcacctt	19860
ggtcctccggc acttgtggct tctgacctac tcttctacat cataccagaa aagcgagggt	19920
ctcttgcgtgg tggcgcttg ctcaaagctt acaagtcttg ggctaaggaa cgccgctgca	19980
tagaggcaag actgtctatc gcacatggta ttaatgagga acgtgtggg cggatgtata	20040
atcgatttagg gtttactccg ttccgtacag tggataactt gaagttttaa ggagataaca	20100
tgggtgttgt taagaaggca ttcaagcgg taggtctggc acaaaaggcg cctcgatttgc	20160
aggcagctaa gttccagca cagcaacttg agccggcagac tgaggttaaa tctgaagaca	20220
tccagattgg acaagatgtat gatgtcgcc catctgctaa aggttgcgt ggactcggttc	20280
gtcctgtage ctctagctt ggagtttaat atgcaagaca ctatacttga gtatgggtgt	20340
cagcgatcga agataccctaa actgtggag aagtttctt aaaaaacgcag cccttacatt	20400
gatagggcaa agcatttgc taagtttaca ctccccatacc tgatgaacaa caaaggagac	20460
aatgagactt cgcagaatgg ctggcagggt gtaggtgcac aagccaccaa tcattctagct	20520
aataagcttag cacaagtgtt attccctgcg caacgatcat tctccgtgt tgatttaaca	20580
gcaaaagggtg agaaggattt agatgaccga ggactgaaga agactcagtt agcaaccatc	20640
ttcgtcgcc tagaaaccac tgcaatgaag gcaactggagc aaagacagtt ccgccccagcc	20700
atagttgaag tggtaagca cttaatcgta gcaggttaatt gcctgttgta caaaccaagc	20760
aaagggtgcg tgagtgcagt acccatgcac cattatgttag ttaaccgtga cactaacgg	20820
gacttaatgg atgtaatctt tctgcaagag aaagcgctac gtacattcga cccagcaaca	20880
cgcattggcga tagaagggtt catgaagggt aagaaatgtt aagaggatga taacgtcaag	20940
ctatacaccc atgctcaata cgcagggtgaa ggtttctggaa agattaacca atctgctgac	21000
gacatccctg taggcaagga gaaccgcac aaggccgaga agtaccgtt cattccactg	21060
acatggaaagc gcagttatgg tgaggattgg ggccgacctt tagttgagga ttattctgg	21120

gacttgtttg ttatccagtt cttatccgag gcagtggccc gtggggctgc gctgatggct	21180
gacatcaaatacctgattcg ccccggtctcc caaaactgatg ttgatcaactt tgttaactca	21240
gggacaggcg aggtaatcac aggtgttagag gaagacattc atattgttca gtaggc当地	21300
tatgcagacc tgacacccat cagtgtgtg ctggaggtat acactcgacg catcggttt	21360
atcttcatga tggagaccat gacacgccgc gatgctgaac gtgttactgc cgtagagatc	21420
caacgcgacg cgcttgagat tgagcagaac atgggtggcg tatactccct gtttgccatg	21480
accatgcaga cacctattgc tatgtgggc ttgcaagagg ctgggtattc cttcaactgt	21540
gaactggtag atcctgtgat tgtaacaggt attgaagcat taggtcgcat ggcagaattg	21600
gataagctgg ctaactttgc acagtatatg tccttgcctc aaacatggcc tgaacctgca	21660
caacgtgcaa tccgggtgggg cgactacatg gattgggtac gtggcagat atctgctgaa	21720
ctccccattcc tcaaatactga ggaggagatg caacaagaga tggcgcagca agcacaggcc	21780
cagcaagagg ctatgcctaa cgaagggtgtg gctaaggctg taccgggtgt tattcaacaa	21840
gaaatgaagg agggtaatt agtggccttt gaatttgtat aaccgaccaa taaaactaca	21900
gctgctccgg ctgctgaaga gaacaaggag gtaacgaatg atgttgcgg tgctgacgct	21960
ggtactactg gcaggggatc ctctaaagatc cggacccgc aaggccaca gaatccggga	22020
agcaaaaaag ctaatcaggg cccgttggag aatttaggta agtctcaggg ggaggtaaa	22080
atatttctt catabctagg tgagccaaa atccagcatc tgggtttga tattccggct	22140
agaaaaagtaa ggagggaaaaa tgcgatcggg gaaccttctc cggtttagcg tgccgaagag	22200
taagaaagac gaatcgcagg gcccatttca agtataagcc caggttgggg aagaagtacg	22260
gataaacacga gatttttctt tggacgctac aggttttag gattcgcaaa ttgctggcgc	22320
gcagtc当地 gaattcgata tcagtc当地 ttggatggaa ggaaggcgcg agcaatctgg	22380
aggagtggc gcttgatact ct当地tgc当地 aagaactggaa agcatttaat gcagtgtatgc	22440
agtcaggcaa ccagttaccc cagcagtc当地 ctgtgc当地 gttagaaggat cgccgttaagg	22500
ctgc当地caggcc tgacgacaag cccaaactga ttgaaccaac ggctaccgct gctgc当地cgg	22560
aagacaatgc tcccttaagc cgggagcaggat acatccgaga gattgc当地ag ttggccaga	22620
agtatggacg tgaccgcaaa gggatggctg aagcacaggc acgtctggat gcacgtcgcc	22680
gc当地caggat ggc当地cggtt ct当地tgc当地 ctatggat gacactatag aagggaggt	22740
ccctccctaa acatatac当地 ttgat当地ata aggagattct gttggactg tggctccag	22800
ttaaagggtt tgaaggccgc tattctgtga gtaacagagg tggatcgatc agccatttga	22860
caggcaagcc actgacacag agttgtatata ctttc当地ata taaacaagtc agcctacaca	22920
aagatggtaa gcaagtgc当地 aagactgttca atagacttgt agccaggat ttc当地tccata	22980
accataatag cttgc当地ttc gtcaatcaca aagatgaaga caagacaaac aacgacgtta	23040

gcaacctaga atggtgtact tgtcaagtaca atacctagta tagttgcgcc aaagagttca	23100
cattcatatc gccagaagg aagggtggtg atgtgtttaa tttgtttcc ttctgtaaag	23160
caaacaaaact agataaagct gcaatgcaga aggtgagcgc tggcctacgt aaatcacaca	23220
aaggctggaa gtctactaca taaggagggtt tatacatgag taccccaaatt aacctgacca	23280
acgttgcagt ttecgcttcc gggaaagtag atagtcttct cattgagaag ttcaacggta	23340
aggtaaacga gcagtacctg aaggcgaaa acatcatgtc ctacttcgac gtacagaccg	23400
tcactggcac caacactgtg agcaacaaat acttgggtga aaccgagttg caggtactgg	23460
caccgggtca gtctccggct gctacctcta ctcaggccga taaaaaccag ttggtaattt	23520
atgccactgt tattgcccgt aataccgttgc ttcacactgca cgatgtacag ggtgacattt	23580
acagcctgaa gccgaagctg gcaaccaacc aagccaagca actgaagcgt atgaaagatg	23640
agatgctgat tcagcagatg atgtgggtg gtattgccaa cactcaagct aaacgtacca	23700
accccgctgt taagggtcat ggcttctcta tcaacgtaga gggtgcagaa ggtgaagcac	23760
tggtaaccc gcagtaacgtt atggctgtcg ttgagttcg cgttggaaacag cagttagagc	23820
aggaagtgga tatctccgtat gtggctatcc tgatgccgtg gctgtacttc aacgtactgc	23880
gtgatgcaga ccgtatcggtt gacaagaccc acaccatcg ccagtcgggt gcaaccattc	23940
agggcttcac cttgtccaggc tacaactgcc cgggttattcc gtccaaaccgt ttccccaaat	24000
actctcaggg ccagtctcac cacctgtgtt ccaatgagga taacggctat cggttatgacc	24060
cgctccccgc aatgaatggt gctatcgctg tattgtttac ggctgtatgcg ctgctgggtt	24120
gtcgctctat tgatgtgact ggtgacatct tctatgagaa gaaagagaag acctactaca	24180
ttgacacttt catggcggag ggtgcaatcc cggatcggtt ggaggctgtg tctgttgttta	24240
caactaagcg caatacgacc acgggtgcag tagaaggcaa cgatggcgcg cagcatacta	24300
tcgtcaagaa ccgagcacag cgcaaggctg tatatgtcaa gagcgttaac cccggcaggtt	24360
ctgctgctgc taacctgtct gctgaagatc tgggtgctgc tggtcgctgt gtgtatggctt	24420
acgacatcaa gccgactgca atgaatccoga ccaagtaata acctatgccc tatctacatt	24480
gcgttaggtt ggttcttttgg ttaggagga ttcatgcctg taattcaaca atcaagtgtat	24540
gttaggttaca tcatgtccga tgcaagcttt agcatcattt atagcaagct agaggccgtc	24600
aacctttgtt tgccggccat tggcgttgcag ggtgtggatt cccttgactc aggccgaccc	24660
gatgctgaag atgcgagtaa gatgttagac attgtatccc agcgcttcca gtacaataaaa	24720
ggcggtggtt ggtggttaa ccgtgaaccc aactggcgca tcgtgccga cactaatgg	24780
gaagtttaatc tacctaataa ctgcctagct gtgttgcagt gttatgcatt aggtgagcgt	24840
aaggtttctta tgacaatgcg tgcaggtaag ctgtattcca catggaaacca cacgtttgtat	24900

ES 2 561 538 T3

cttacaaaat gacatcatcg cgcaaaccat gcaactgtcc gatgatgcac agcgaaaa	28740
tggtgatgac agccaatggg aagatcacgt tatcaacgca cgcattggctg ttcaagacgg	28800
cctgtggat acctaccctg aactgcgtgg agataaggag tccatgcggg tagtaactaa	28860
cgccttcatg gagcagcaac ctaagatctt tgcaaaaaa gagactgcca agttgaagca	28920
ggaagctgaa tctcgatca agtctatgga atctcgatt ctgttggcta cacgtatgt	28980
tcctggagaa gctatgggtg atgccttgaa tcagttgcag aaagaagcta tggctatgca	29040
aatcaccaag caggagtttgc atgcgttgtt ttctcagttgc gcatctatac gtgcagctat	29100
tggtgatgat tctatgatcc aaggaaccaa ggctctcaag gatgagaatg gagtgtca	29160
ttatgaccga gtaggtcagt tgcaaaaaa ggatgtcag gccaaccgaa catggcgcc	29220
gcagaaccaa gtggcgctct ttgagaagaa ggatgtcag atcaaaggctt ttgaggctgg	29280
acagcttaac cgtgagcagc tacttcaggt tatgcagaac cataatgaaa tctcaggggg	29340
cactgcttgg tctgatagcg agatcaaatac tttatgttgc aggcaagcta aggttcgtgc	29400
tgagttgtcc aaactagaag acttgggtggc ccgtggtaaa catggcttc ctttaggctt	29460
gcaagacatc agcaaggaag accgcacggc gtatgttgtt gcattgggtt atgcctacac	29520
caagttggcc aatgacgaga taactcgatc cggagctact ggtgaagaag ctgaggccat	29580
ccgtggacgc tatgacgaca tgcaaaaaa ggatgtcag atcaaaggctt ttgaggaccc	29640
catcatcaaa gaacgatatg gctcgctaat gcaactatct tctgccaacc tgaaagatat	29700
gaaggttgaa cctgaagcat tacagactat tatgcagca cgtgattctt tccccggaaa	29760
tgcacgcccgg gcggtgatgg gtgacaagga gtatgccttt gcggagaact atgacttggc	29820
tacacgcacatg gttatacgc cggggcagggc catagagttt gcacagaatg catcgctgg	29880
cgataagctt cccggttctg ttatgaaaga attgaatgtt gaagtcgtatg gtgttagtt	29940
cgatgtggct agtggtagct ggcttacgcg tggcgacaaac atgagcgaca tgggacgtga	30000
tcttatgttta gaagaggccaa accagattgc ccgtctatg aaggttgcag gtcataacaa	30060
tgcacaccatt aagcgacatc ttaaatottt cctacagaat cagtcacactc aactatctt	30120
aggtttcttca actcaaggtt ttctggtaaa aggtgtatgtt agaacgcgtt gtgacactat	30180
aggcaccaac caaggagacg tacctacggt attacgttgcg taccttgcaca accataagca	30240
agccttgcgtt gatgcacatc gcggtatggc agaaggagac ttgtactttt atgttagactc	30300
taagcgccgtt atgtttacaa tacgtgttgc ttctggctgt gtaccgttta ctccagctat	30360
gcctttgtct gaaatcaaag gacaggactt actgaaggag cactacgaga aggcaatgtt	30420
agagcgccat gaggctaaaga agaacttttgc agctaatcag atgcgtatgtt ggggtgttgc	30480
cgggtatcaa gctcctgcac cagaaaagac tacagctaaatgacttggttt cccgtggat	30540
cgtgtacttc ctcatgtcactt cagccttgc atcaggttgc aatctacctt ccaacttttgc	30600

attcaactac aagaggaata acatggactt ctacaattat gtagctaaga ccgagaacgg	30660
ggccaacgta gggttcgacc gagtagctgg tgtataact ccgtacaaag atgcacacgg	30720
tcaatctgtg ggctacggtc acttcctcac ggaggaggag aagaagaatg gatacatcac	30780
tattggcga gataaagtac catttgcacc gggacaatet cagttaacac ctgagcgtgc	30840
aatgcgcctg cttgagcagg acatgaagag tcacgtacct agcacaaagg attggctgt	30900
acctttgtat gcaatgcata cgggagtgca acgtggcctc atggacttgt cttataactt	30960
aggcaaggct ggcataaga atgcgccaaa ggcttatgca gcattcaagg ctggcaagtt	31020
cactgatggg tttatcgaga tgctgtctac tgcatactact gaaggttaage gcagttcagg	31080
tctgctagtt cgcagggcag aacccataa cttgcaccaa agcggaggtg ctgttcccaa	31140
gattagcga gttggagacga gggaaagatgg ctccatgtac gttaggttct caggtaacat	31200
gtcagaagca tttgtgagca agtctatcct tggcaagata ggcaaagatg ggtggatgga	31260
agtctaccag cctaaagcag gagcaattgc aagcggcacc aaagtggcgc gcattaaact	31320
gtagtgtcat actcaagggtt gtctaacacg ttggacagcc tttatgaatg acattaacta	31380
aggaggtAAC atggctgacg atattagcca aagctgggtg acgttatctc aacgcagggtt	31440
gccgcctacc tttgcacaag tggcagaagc cgagcgtaag cttgaagaac aaagagctaa	31500
cgataaggc atgcagactg cactggaaag cgaatggcgc ctatacggtg gtcagcgtgc	31560
tattgaacgg catacaacgg agtttgcga acaagaaggc tacacagttc ctgagtcaac	31620
aaaagatgaa ctgtcaaaga ttcatggttt taaaattgca caggatattt tgaaggatgt	31680
taagtcacca gaagaattgc agttccgtat gtccaatgct atggcagaca aggagcggtc	31740
ggagatactt gcacgtaatg gattacagg gtttagcgca cagttagctg ctggatttt	31800
tgaccctagg gttgggctg cttctatggt tgccgcctc gtagctggtg cagtcaaggt	31860
cgtccgtgtc ggtcgatca taaagacggc agcagtggct ggtggcaga acgcagcatt	31920
ggaaaggccatc ctggccatgt gtgattacca gaaggcgca gatgatgtgc tggctgctgc	31980
tggcttttgtt atgataatgg gtggcactat cggggcagcc acacgtgaac gcatgcgcag	32040
aaagccggga gtacaaggcg tgaatgatgg tgctgaagca gtggtagatg acttggatac	32100
tgtcgtaaaa ggtcgatgc agtttgcgc atctgcggcc aaggctgtgc gtgaggctat	32160
ggagttatgc gcttacatgg ctgtcggttc ctatgaaccg ctgaaggcta aggaagtgg	32220
tatggatgtc gcaatcctct cccacttaga tgacctgaag gcgaactcta gcgtcgat	32280
gagtgccctcc gagaagggtt aactgaagga gcagatacgt cagcttgaag cagaaggcgc	32340
cactatgaaa ggtaaagg tagatgcccgt ggcagaagct gctgctgcta agggtgcgccc	32400
taagtctgtat gctgacaggc tggacttggta tggacttggta aaggcactgg cacgtcgctt	32460

tgatgagccg	cttgcggaca	tccaaacaag	actcgacgag	cttaatgcta	aactggcccg	32520
cgtggagaac	gtaggtaagt	ccaaggagga	gctgaagaga	ttctctagct	taactagaga	32580
gcagcaaatac	aaggagctag	ggtagatgc	tccggctcg	aaagtggaga	tgacaagtgc	32640
ggtagggaa	gctcttgcgg	ctatacgtgc	tgagaagaag	aagacaccaa	cgcaggccca	32700
tgcggaaatc	aaagcacagg	ctgaagagga	agtacggcag	aagcgagatg	attctatcg	32760
cgttaaacgt	gtagaggatt	cgaaaattgc	aggcgagcag	tttgaccgt	ctgatagecat	32820
ggaagacatt	atggacgacc	ttgcacgcga	agcctatcag	tctgaagtta	gacctgtgaa	32880
tctcaagggt	cttggttctg	tgttccgt	gattctgaac	tcaaagaacc	ctgtgttcg	32940
tggccttggc	ttgcgactgc	tggaaaacgc	acaagggttgt	gcctaccaag	gcaagactgc	33000
ctctatctta	tctaacgtat	atggtaactt	gattcgctt	goggagaaga	accgatacaa	33060
tgatggcttc	tctcagttca	tcaaggataa	caacctacgt	gctgttgcatt	acotgaaccc	33120
tgctgttacg	agagacttta	ataaccagat	ttacactgct	attgtcaaag	gtatacctga	33180
tgatCACCCA	cgtgggttta	agcttgctgc	tgaaggatc	gcagataaac	ttggctaaatgc	33240
ccttggaaatt	agaaaggctg	ctggtgagaa	aggcttcgaa	gatgtcaagt	cagcacgtga	33300
ctacatccct	gtaatctatg	atggtatcaa	ggtaactgaa	gcagtcaata	ggctgggttag	33360
cagcgaggcg	gttattggcc	tgttgtccaa	aggttatcag	actggtaagt	ataagatggg	33420
caagaaggca	gcagatgcac	tagctaaggt	tcagtatatac	cgcgcctccg	actcaaccc	33480
atcaagtcgt	gtggcctttg	acagggtagt	atcgcaagcaa	caacaagcac	agcttattga	33540
agacactgaag	aggcaggtg	tgcctgataa	catcatcgat	aacttcattg	aaggcactga	33600
gttgcagag	atggcggagt	ccttatctaa	ccgagctaag	gcaagcatgg	gtatcaatac	33660
tcaggctgaa	tatggcgaaa	tgaagggttca	ggacttgc	aacactaacg	taggtgagtt	33720
ggcggagaac	tacggcaaag	aggcagcagg	cggtgcagct	ttggcgccg	tggccttccc	33780
tacccgtcag	tctgtattga	atgggattga	cgcagcagaa	cgcgcaggac	gtaatatggc	33840
gggtgctgac	gccaaaggcaa	tcaaacagct	tagggcgaaa	tcagaaatgc	tcagggactc	33900
cgtgaagctc	atatacggca	acactatcga	cgcagaccca	aatgtggta	ttgtccgagg	33960
gactcgccgt	gtacgtgaaa	tcactggcct	gttgcgtttg	ggtcagatgg	gctttgcaca	34020
ggtgccggag	ttggcccgcg	ccattaccaa	gatgggagtg	ggtacagtgc	tgaagtcgat	34080
acctgccacg	aagttcttac	gctccgcgc	tggacgtaag	ggtggAACAG	cacaagggtga	34140
attactttag	cctgaactga	gggagatgga	agaactcata	ggctacatcg	gagaagacaa	34200
ctggctatca	ggttggaacg	taaggcacga	tgagttcg	gagaccgtcg	acaacatggg	34260
gcgtctgtcc	gccatcatcg	ataatggct	agctatgggt	agccgttatta	acacatggct	34320
gtctggtttc	aaggcaatac	agggtggttc	tgagaagatt	gtacgtgc	ctatcaataa	34380

gcgactcaag caacatttga tgggtgagcg ggagctacct aagcgtgacc ttgaagaagt	34440
cggtttggat gaggctacca tgaagcgact caagcgccac tttgatgaga acccgatgtat	34500
tgcgcactat aatggtgaga agattcgaaat gatgaatttt gacgctatgg agccagactt	34560
acgagaaaacc gtaggtgtgg cagtacgccg tatgtcaggt cgtcttattc agcgtaactt	34620
cattggcgat gaaggatatactt ggtatgaaataa gtggtggggt aaggctttaa ctcatgtttaa	34680
atcattctctt attgtgtcta ttgagaaaca gcttattcac gacttgcgtg gtgataagat	34740
tcaggcagca cagattatgg catggcttcc cttgctggc tttgcattcat acgctacaca	34800
gatgcagatg caggcaattt gacgagaaga ccgagacaag ttcttacggg agaagtttga	34860
tacacagaac atcgctatgg gtgtattcaa taaacttcca caagtagctg gctttggcct	34920
agctggagat gccttggcaa catteggcct tatgcctgac tccatgatgc aggcaccggg	34980
tcgtatggc ttccgccagc aaggatttgg cgacttggcgt gctgggtctg gtgtcataag	35040
tgatgtgtg aacttgtcac aggctttagt gaagtacgac aatggggacg acgatgttcc	35100
cactaggcag ttagtagata aggtacgacg tcttgcctt ttggcaaata cgattgggt	35160
aggtcagatg accaaggcca gcgtagactt attggaggac tgatgagtta tactttcaca	35220
gaacacacag cggtaggttc tcagacgact tatccgttta gctttgcgttgcgacaaag	35280
ggttacattt ggcacatcaga tattattgtg gaagtgttcc atgaaggaga gtggagttt	35340
acacatggtt ggggtctatc tggcacccac cagattacct tcaatgtac actaccagaa	35400
gggactaagt tccgcatacg tcgagatgtt gccaaagagt acccttacgc ggagtttgat	35460
agaggtgtgg ctcttgcataat gaaatcattt aacaactcct tcattcatat cttgcagatc	35520
acacaggaga ttcttgcattt ctttatccaa gaaggttact tcgtcaaaca gaatgtatct	35580
tggggcggtt acaagattac cgacccatgt gatggcacag accctcacga tgcgtgttac	35640
aaaggtcagc ttgacgcaat agacaggaag cacactgagt ggaatgaaca gcaagatatt	35700
gcaattgtcg gactcaaggc aggtatgaca tcaggcatct ctcaccgaac agtgccttgg	35760
gttacggtag cggctgggg agagcaagtc attagaccac cttacatctt tgaatcgccc	35820
ttgggtttcc ttgtatggagt gttgcagcat gaactgtcag gtgcagttac tatagtctaac	35880
agcactctca ctttctccga gccactacgt cgtggcacag aagtgtatgtt attgtatgtt	35940
agtcgtatttgc caacatcttc accgggtctg catatggagt tcaacaaggat cttgtatgc	36000
ggaactacgg aggttaggat tggatggcg ttctccata ttgtatctt cttgtatggc	36060
ctgttccaaac ctaagtcaac ttatcaaata aacggcgatc ttgttacatt ctccgagggt	36120
gtaccagctt gccatatgtc agcggatgtt gtcactttt aggaggttaag atgggttattt	36180
ccgaactggc tagcggcggtt atgaagtttgcg cggccatctgc ctttagtctca ggtgggtact	36240

tcctcggcat cagttgggac aattgggtac tgattgcgac attcatttat actgtgtgc 36300
aaatcgccga ttggttctac agcaaatact cgttatgtaa ggagaagaaa cgtggcaagt 36360
cataacaaac acgcccgtac ggaagatgag gtaggtaagc tacatagtgc tattcaccaat 36420
cttttcaaca agaaagctgc tgcaatcctc gctgcggtag aggaagaccc ttagatgcagca 36480
attgcgcgtgg tgtcaggtaa ggacatgggt gccatgtgtaa agtgggtgct agataatggc 36540
attacggcta cacctgctgc acagcacgaa gagtcgtcac tttctaaagcg ctttgctaaag 36600
atcaaagcag catctcaagg taaagtaatc caatttgctta aggaggccta atggcttagag 36660
caagggagtc acaagctgaa gcccttgccc gttgggaagc cctgcattgag ttacagcaaa 36720
cttttccgtt cactgttagca aggttactct catttgcgtca gttgttaatt aatactttaa 36780
tcactggcaa cccagacctg aaccgggtac aagcggatata tctgaaattc ctcttggag 36840
ggaacaaata ccggatggta gaggcacage gtggtcaggc taagacaacc attgcagcta 36900
tctacgctgc gtccgttatac atccacgagc cacataaacc tatcatgatt gtgtctcaga 36960
cagcgaagcg agcagaagaa atcgccgggt ggttatcaa aatattccgt ggtctggact 37020
tcttggagtt catgttgctt gatatctacg caggtgacaa ggctagtata aaaggctttg 37080
aaatccacta cacattgcgt ggttagcaca agtctccatc cgttgttgc tactctattg 37140
aaggcaggat gcagggtgcg cgtcagata tcattttggc ggatgacgta gagtcgttgc 37200
agaactctcg tactgcggca ggtagtgcgc tcttagaaga ctttaccaag gaatttgaat 37260
caatcaacca gttcggtgat atcatctact tggggacacc tcaaagcgta aactccatat 37320
acaacaacct cccggcacgt gtttatcaga ttccatctg gccccggtcgc tattctacac 37380
tagagcagga ggcttgcstat ggagacttcc tagegccccat gattcgtcag gatatgattg 37440
atgacccaag octacgctcc ggctacggca tcgacggtagc acaaggcgca cccacctgtc 37500
ctgaaaatgtt cgtacgacgag aagctcattt agaaggaaat ctctcagggt acagctaagt 37560
tccagttgca gttcatgtcg aacacacgtt tgatggatgc cgaccgttat cctcttcgtc 37620
ttaatcagct tatcttgatg agctttggta ctgacgttagt gcccggatg cccacttgg 37680
gttaacgactc ggttaaacctt atcagcgacg ccccgccgtt cgggaacaag cccacagact 37740
acctgtatcg gctgtgcgg cgtccgtatg agtggggcc tattcagctt cggctgtatgt 37800
atatcgaccc ggcagggtggc ggtaagaacg ggcacggagac gggcgttagcc attgtgttcc 37860
tgctggaaac ctttatctac gtctacaaag tcttcggcgt accggggcga tactccgaat 37920
ccggccctcag tcgcattgtg agagaggcaa agcaggcggaa ggtaaaagag gtcttcata 37980
agaagaactt cggtcatggt ggtttgagg cggtaattaa gccataacttc gaacgtgagt 38040
ggcctgcccga gttgaaagaa gattacgcca ctggtcagaa agaggccccgc atcattgaga 38100
cgctggagcc gtttatgtcc gcacacccgca tcatttcataa tgccgagatg atcaagcagg 38160

atgtcgatag cgtccagcac taccctcttg agattcgcat gagctacagc ctgtttgctc	38220
agatgtcgaa cataaccctt gagaaggat gcctgcggca cgatgaccgc ttagacgcgc	38280
tgtatggcgc tatacggcaa ttaacctctc agatagacta tgacgaggct aaccggataa	38340
atcgctctcg ggcgaaggag atgcgcgaat atctggagat gatgaccgcac cctctacgtc	38400
gccgggagtt cttcacagga caagaccacg gttatcgaaa acaagtgaac acgtcagtgg	38460
caatgcagcg ccgagtctac ggaaatgcgc cgacgatgag aatcaagtct cgaaataactc	38520
tttcttcaag aatatcaagg acttgtaat taggggacac tataggagga ggcccagaga	38580
ataagagaaa taacaaggat aatataggtt aaccttagtt atataggta ctatagtatg	38640
ggtgtactcc tgtacaccct attccttact tccttactat acttacataa taggagagag	38700
aatgtctaat agctatagta cacaacctct tacaggttaag tctgtctgta agcaggtaca	38760
acctgtgagt gaagcactaa tgcttcctgt aatctcaaaa gaggaggcta gtaagaaaaag	38820
caatgttatt aatgatgcca ccaaattcagg caaacagaaaa ggagccatgg tgtgtcttga	38880
ctcatctggt gcattaagta ttgcttattgc agttgatgac aaagaagatt ctaattggct	38940
gtccgttaca gcgggcaactt ctattacccc agcttaagaa gaggaggatt acatggctaa	39000
atatggtcaa ggttctgtta ctggtcaggc tttcagta aaggcagtac aaactattgc	39060
aacggcaatc cccatgcctg ttgttgctga agcagacett aagaagaaaa atcaccctat	39120
caacattaaa cacctatctg gtaagcagaa gggtgcgatg attgtgttg agaaaagaagg	39180
cccaaccctg tatattgcta ttgcacgtgg tagtgaacct actgacocctt gggatacaac	39240
cactatggag ggagaccctg tcactccaac aggggactaa taatgcttaa caagtacttc	39300
aagcgtaaag agttcgcttg cctgtgtgga tgcggcacat ccactgttga tgctgaatta	39360
ctacaggttag tcacagatgt gcgtgagcac tttggtgctc ctgtggttat cacttctggg	39420
catcgctgtg ctaagcacaat cttaaatgtt ggtggagctc gtggctccaa gcatctgctt	39480
ggcattgctg ctgacattaa cgtgaagggt gtatctccta tacgggtgcg agagtaccta	39540
tgcaataagt atcctgacaa gtacggcatt ggtgcttaca cgaacttcac acacatcgat	39600
gtgcgtctta acaaggctag gtggtaatga agggttgcatt tgcatactgt gagcgtaagg	39660
taaaggaggc cagtgaagct ggaaactaca ctgacttcca gaactatacg caccttctga	39720
acgaatggaa agtgaggcgt ggttgtgaaa ctgttaaaga gtaagaaggt agtagcagca	39780
ctggtaggtt tgggtgttagc gttggttct gtcggcatgg gtgttgagtt tggcgctcag	39840
actgcgcgtg cagttaccag tgggtgtctgc caagccgtag gctgtgaata aacttcttaa	39900
ggtgctggca ggtctacttg gcctgttggt tgcctacaag cgagaacaag agcagaagga	39960
ggctcaacgt gaagcgaatc atgctagcga caatctgtt gattggttcg ctgatcactt	40020

ccgggtgcgg gacggcgta ccagaacgcc caaccaagcc gacgctgacg gcagtgtacg	40080
agggtggacga taaggctcgc ttcagcaagc ctgatgtac acaacttggc ctgtacattt	40140
tatogctaga acgcggctac aattaataca tagtcttatg tatcatacac acacgattta	40200
ggtgacacta tagaagagaa gtatagtgcc gttctttga gcggcctatt actcaccagt	40260
cttcatgggg atggctggat attaatagga ggtttaatgt cattaactaa accacgttgc	40320
ttcaggaagg caagctatct aagtcagtta ggcacttgc agaatctacg taacactgga	40380
gatgacgtac ttgttatoga tggtgactac gagttcaacta acggagagac tgttagactc	40440
aaaggtcaac tggttcgat agagtgcgaa gctaagttca ttgggtatgg tgctttgatc	40500
ttcactaata tggctagttgg ttctgtggta gaaaagcctt tcataggaaag caagtccaca	40560
ccttgggtta tttacccttg gacagaagat ggaaagtggc ttacagatgc acaagcttt	40620
gctgctacat taaaacaatc taagaccgaa ggatatcaac cgggagtcaa cgattgggtt	40680
aagttccccg gacttgaagc attgtatgcg caagaggta aagatcagta tgttagtaccc	40740
acactggaca tccgtgactg cgttaggttt gaggttaagac ggcgtggcgg ctttatggca	40800
gcttattttgt ttcccaactg tcatactgt aagggtatttgc attctgacac catcatttgt	40860
ggtaaagacg gaatcataac ctttggaaac tttaggtggta aatggggaaat cggtaactat	40920
ggcataggtg gtcgtgtaca ttatggctca ggaagtgggt tgcaagttct tcgaaataat	40980
ggagggtgcac ctcacaacgg tggagttatt ggtgtaacct catggcgtgc aggtgagtt	41040
gggttcaaga catggcaagg ttctgttaggt gcaggtacat ctcgttaacta taaccttcag	41100
ttccgtgact cagttgcact gtctcccgta tggatggct ttgacttagg ctcagatcta	41160
ggaatggcac cagaagagga cagaccggaa gacttgcctg tgtctcaata ccctatgcac	41220
cagttaccta acaaccacat gtttgcataac atccttgcata tgaattcatt aggtgtgggt	41280
tttaggtatgg atggtcgcgg tggatgtatgcataatgtta ccgtacaaga ttgtgcaggt	41340
gcaggtatcc ttgcttatgc attcaaccgt accttctcta acattacggt gattgactgc	41400
aactacatga acttcgattc agaccagata atcatcatttgc gtcgtacat cgtaatggc	41460
atccggcccg ctggattaa acctcagcca tctaagggtt tggcatcag tgcacctaacc	41520
tcgaccctta gtgggattgt aggtaacgtg ccaccagacc gtatccttgc aggtAACATC	41580
cttgaccctg tggggatgtca tacaaggatt aatgggttta atagtgactc ggcagaactg	41640
agcttcagaa tccacaagct taccaagacc ttggatgtgc gtcgtatcc ctctacgcgt	41700
aatgggtggc cgggtacagg ttctgtcatgg acggagatga ctgcatttc agggtcagct	41760
ccaaatgctg ttcgttgc gattaaccgt ggagacttca aggcaactga gatccccgtg	41820
gcacctactg tgcttccaga tgaagcggttca agagaccaca actctattgc gtcgtatcc	41880
gatcaggagg ctctttggc ttttagtttaag aaaccaaaacg gaagtcttac acgaatgaag	41940

cttgcttaat ataggcagcg cgtagcgct gcttcacgc gaactttct taaaggttat	42000
catagtggta gccttcaga aaaggaggta acatgataca aagatttagt tcttccttag	42060
tgaagatgcc aaatggtctt acattgacac agtggttgca gcctgcaaac atcatcaagg	42120
tagatgatgc accgtacaat ggagaccta ttgctgcata taatgctgtt ccagttacag	42180
gtaattatgc tttggttctt accaaccaca cttacaatgc agttggcttg ttcgatgcag	42240
gtcgtAACAC gaaggctaac atcaccatca ttgggtgtgg tatgcctcaa cttgcaggag	42300
acagatcgcc atttggttgca gggtcggtta ctatcattaa gggtgcagta aagaactccg	42360
ccaagggttt ccagattgtt aacctaggta ttgattgtgg taacacagtt agtcgtacag	42420
attaccaacc tgcacgcttc gaagacccac tacagatata tgggtgtggc gctaattgtta	42480
acatcttcat cgataacgtg aaatgcctta gtgcagtttc tgttagatgaa cgaccggaa	42540
cacacagcat tctgttttag cagactgaag gtgtcaccat cggctatgtta gagtgcattt	42600
gtggcttca cggcctaacc atcaagtgcc gtaacctacg tgggggatt gcacattgtt	42660
atggtcagta tgggtatggc ttcatcatca agtccgatgc tgggtgtgca gcgagtcaca	42720
tctacatgga gcaattttagt gtaggacacc cagatcagtc tatgtggctt gatgtgcact	42780
tgggtgttat ctacgtatgcg cacgttgttga taaccatttga tagtggtagt attgggtgagt	42840
tgcattttgtt acgaggaact tgggtctga tacctgttga taacgcccact ggcaatatca	42900
ccaacttcca tattggacat tatgagtgcc accttactta cggcaaccac tactccctt	42960
ttatcaacaa caagggttta ggttggacta tgggtactca caacatcacg acctgtccat	43020
gtggtatcaa ggttagaccct gcatcagtgt atgtgaacat aggtactggt cgctctacaa	43080
acaacactga aagtgggtac tcttttgtt gcaacaccctt gattcatggt gaaactgattt	43140
cagatgcgaa tggtaagtat ggttagagt attctgggtt tcttaggtttt gatgtaaat	43200
agattcatgg attccagaat ccacttggga cttaactcagg gtacttttctt gctatccaaat	43260
ccctactgtg gcctgacgct gggtttgaag ctatggtaac aggtagaact gtgactttac	43320
gtgggttact cactaaaggc tctactgtcat ggtgcgggtca ggtgtttt gctgttaagg	43380
ctacacgaga cattcgtatc tacgtatggg ctgttggcat tgggtgttca atggttccctt	43440
tggaaacatg ggttcgttctt gctactgggtt gttttttt gatgtttt gatgtttt	43500
gcgaaggca gattgttagt ttcactggca gctacatctt caagtggatg atgtatgccc	43560
ttagtgaagt ctatcaagga gaaggctgttta cttccagaaca cagaagagct aatcaagttt	43620
ggtcgtgacc ctaaggcaggc ttatgccattt gcttaaggatg tacagcgacg tgcccttgaag	43680
aaggccttctt catcttagtg taacccaaagg gctggccat gttggccattt agtgtatca	43740
aaggagataa catgtatattt ccaatggaaag cagtagttagg tatcgatgtt ttgcttagtag	43800

ES 2 561 538 T3

	ggtttgcata ggtttgata gcacaataat ggtggtcaca aagtagccaa agtcaaaatt	43860
	ttgatataagg cgtgtgtcag gtctctcgcc ctccggctcg ccgggatgtc cccatagggt	43920
	gcctgtgggc g	43931
5	<210> 3	
	<211> 87603	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
10	<220>	
	<223> Bacteriófago de <i>Salmonella</i> UAB_Phi87	
	<400> 3	

cttcagagac tgctgcattg ccagttatgc tataccgcta aaattggta cccatatcg	60
attcgaaccg atacataaca cagattttaa gtctggccta tctgccaatt ggagtaatgg	120
agcattggcg ggggatgttg gaattgaacc aacttctcg atttcaaaga ccgagggttt	180
aaccttgtaa actaatcccc tttaaatctt tactttctta gtggatgaat aaagaatgcc	240
aacataaactc tttcccttga aaatgctctt tcttctggga caacacttt aagttccat	300
ccaaacataaaa ttctccagta aaattgttta ccaaagatt tgattgatgg tacaaaagcg	360
aataacccccc aagcattact gttccacatt aggagataac ctgtctgatt atttcaggg	420
ttagaactta cattgatatt acctttccac ttagtaacat ctttcacatc tcttcctaac	480
acatggtaag agaagttata agctttgttt ctccagagcc atccaaactct ctgcataatag	540
acaccaagct taccaatctt tctaatttta gcccattcggt cgacatgacc tttatcacca	600
tcaattgggt tgtcatatgt ctccatccat ctgaatccaa aaggagatg tcctttcttc	660
tcactgtaga atggaactac aaagggtgct aagataactg ctaggattgc tgcaaatggc	720
tctaacaag ctaagaaaat ccatgaaaca tattttaaatg atctcattgt ctaatcctcg	780
taaggaggtt agcattattt tttgtttctg agttttctgg taacattgtc tcaaaaattga	840
cgcactccca tccaaactttc aagaaaatgt gggtatctat agtgggaacc cttacaaact	900
caataactatt ggaattttca tgttcaacga cgattaatgt ttgcataaat tccctctact	960
tatctggcgc aggataaggg attcgaaccc ctattaacag cttcgttagac tggtgtctca	1020
tccatttcaa ctaatcctgc aaaattggtg ttccaagacg gattcgaacc gtcactagta	1080
caaggtttga gtttgcattcc tctgccaatt gggatactgg aacatggta tcactaaagg	1140
acttgaacct ttttcttcat ctgtttaagg tgatgttttta ccatataaac taagcgagta	1200
ttaaagaggt ctgaagttgt ggcgttaact caactccgtg gaatttggta cggtcttcag	1260
ttgacaccag cggtctttca cttgacctct gaattgggtgc tcccacaaagg attcgaaccc	1320
tgataagttt cttacaaggc aaccgtaata gccattata cgataggagc attaatttgg	1380
	1440

agcatccaga gggaaatcgaa ccctcaacct cagtttggaa gactgtattt ttcccggtta	1500
aactatggat gcactaatg gtggagtcac tgagaattga actcagttcc caagtttgc	1560
aaactcgaat ttaaccata taaactatga ccccattgtt tggtagcagg ggagggaatt	1620
gaaccatcg tcttactgtat taagagttag cgccataacc attttgctac acctgcatta	1680
atttggtagg agacaaggga ttcaaccctt caaacaccaa cttctaagga tggtaggttt	1740
accaattacc gtcaatctcc cattaaatct tttagagaa cttctaagaa cctaagcaac	1800
aaggttccac aacaagctgt aataaccctt gaagccctt aaaaagacct aatttggtct	1860
ttgcatagtc ttgtttaatc cggtgactag aaccccttggaa gagcttgata ttatctcttc	1920
tccgtgacac ctacttaggtg ctactgtgt cgtgtacgac aatacacgag ggataccaaa	1980
gcaacatccg aatgaagctt ggctttaat cttattaggc ggtaagtaaa ggagtgcac	2040
cctcaccgtt tctctacagt ggcaactgtt ttcaagacag tttggctacc attagccgt	2100
acccatcccc aataagactt tggcatggga cggaggagtt gaacccttt gaaacggttt	2160
tggaggccgt tgctcatgcc ttagagtctt aacatcgcc cacactataa ttctaagctt	2220
accgtatttt cacaacactg taaagccccctt cctcagatta tttacatgtt ctggaaaaca	2280
tgagatacag accacccctt tacacggaga cccgataagg tcgtctaagc aatctgctaa	2340
ctatttggca caccctacag gattcgaacc tgtaactaac gatttagaag accgttgctc	2400
tatccaattt aactaagggt gcattaatct ttaaagactc tcttagaaag cccttaaaga	2460
tgccccacatt attaatcata ccgtggcga gtacgcaaaa ttctttgatg agggatttggaa	2520
agacctcaact ggtgtttagc ctatcaagct actgcccggaa aaacattgtc gtttgcattt	2580
attttaattt tgcaaaatag acgctacgca acgaaaacta ttcaaaaaat gtacaacaaa	2640
tttccccaca ttgtgttacg tctaaccgtc atgtatttgtt gtttgaatta tacatattat	2700
gaagtatttt agttactata aagtggtcac atctcaatgt caacaacttt attgaaattt	2760
gtactggtag gtggaaatcgaa accaccgtt gttcccttac aggggagtgt tataaccctt	2820
ttaactatac cagcttggag gttcagatgg gaatcgaacc cacattcata gggcttatga	2880
gacccttgca ttaccttac tgcgactgaa ccatatttgtt agaagtggag ggattcgaac	2940
ccatcgccctg tcagattaaa agtctgcccgc atcaccattc tgctacactt ccattaaatt	3000
atctttgttag ataagctacc cagacttgtt taaggtctgt agcgatgtgc cttgttgggt	3060
ttaaatcttag aatttaccctt ttccaccctt gtggtcgcac actcacaagggt aagcttaata	3120
acttatactac aaagataatt accagaccgt tgtttatcat cttaagtgtt accattacac	3180
caactcgaca tctgcccgggtt gaaggaatcg aacccctcgcc ttttcttac cggagaaata	3240
gattgtttaa gttttgtgtt aaacgggtttt ctgtaaattt gttgagccag accaagtttt	3300

aaatttttc aaaattaaat tggcttggaaa atatcatacg tacttgctga atttggtctt	3360
ctgttccttt aaagaataact cgtaagaact cttaaggga ggggctaaat aaccctctca	3420
aaacatcatc ttgaaataact tattataatt tggcggttac gaagggattt gaaccctcat	3480
catctccgt gacaggggag tatttaacc agttaaacta cataacctt atttggtgtg	3540
ccgtgttagga gtcgaaccta ccgagtctca atgacaaggg atttacagtc cccaccgcta	3600
ccatctacgg gataacgaca catttaatt tggcggttag tcagggattc gaaccctgtg	3660
ccattcgttt aacaggcgac cgacataacc ttatgtgtttt octaacctta atacattgcc	3720
agacagtgtt ttttcttta tccgaaaaaa gtagtttgtt gctgaatacg gtcttctgca	3780
aaattggagg cgggtgcagg agtogaacct gcccatacca tgctaatgag acatgtgaga	3840
cgcctttct ctataccgc aattttaat gaccagacca aatatcttct ttgtccgatt	3900
tcgtgtcaga tgaataagat taagtttgc gcaattggtc ttctgtcaaa actggagttc	3960
cagaaggat ttgaaccctc aaatatccac tttgaaagag tggtgacttt accgttttgt	4020
ctactggAAC attaatttgg tctctgttgg aggacttggaa cctccggcct taccggcccc	4080
aacggAACgc tctaccaaggc tgagctaaac agagataaaac tttccaaact ctatgtAAC	4140
actttaacat tatttttag tggtgtaaa gaaactttttt aaaatatttt tcaagtatctt	4200
agaaaagctc tcatttcgtt tctatgtaga acatattaaa gggtatcaaa cacattgtca	4260
atacccttt taaaactttt taccagatgt aacggtaat cattactgtt ttgagcatta	4320
cgctgggtgg gtcAAacttc tcaccaccaa gcagagctt taaagtggct ggagagaacc	4380
ctgataccat tgctacacca ttatccttaa cagatacttc gcaagtgacca ttacggtttg	4440
ctaagtacca gaataactgt tggcattt cgtatccagc tttttgtac ttactctgaa	4500
ttgcttcaaa gtttgtacga ccatttgcac catcaacctg attaaactcc atatcagaga	4560
agataataag cttacttggc atatcttct gagtcaagtt gtttctctt cctacctcaa	4620
gaatacggtc aaaagctgt tggtaagttt tagtggaccata ttcaacatga cgcattaccc	4680
gacgatgacg gtttctttaaa tcaccactca gttcaatgaa atgagggttt gttgaataga	4740
ccatttaactc atctttaaag caacctgtat tgcgttctgc tacatacaag gcaagtgata	4800
caccaatatac aagggcagtg attgaaccaa gattcacccaa agacattgag cttgaaacat	4860
cagtcataca caagatgttt tcaccttctg ccatccaggatt tggaaagtgtt ttccactgtt	4920
cattagcaac atctgcattt ccatacttaa tagatttaat cacatcatat gggtaaacag	4980
caccacgtt aatcttaacc tcaccctttt gatgttttccatgtt gatgtaaatgtt ttgttaacgtt	5040
ctccatcttt acgggttaaag agctttggt aacgtgcagc agcgagtgaa ggaatcttgc	5100
tgttagtcaat cttaccaaac tcattagcag agatTTTGTG ctcaaccgttca ctagacagtg	5160
cagatagcag tggcgatac tccttctgc ttaagtttgc aaacttacag aaacgtttta	5220

ES 2 561 538 T3

caaactttt gtggcgttgt tttactcgta gcaaccactt agctgctaaa cctgctgttg 5280
cagggtctag taatgatgt totaaatgtt tgaaggcatc tgtatcgaaa cgagtaccta 5340
cgaagatttt gaagtcataa aaacgaccaa gttctgcaat cttatccata atgcgaagaa 5400
cctgtgttagg ttotaaaacc ttatcttcaa tcgcttgaag taaaacagtt cgaaaagctt 5460
tacgctcacc cataccttct cgtacatctc gcatatgcag taaaatacga actgcaacat 5520
caacatcctc acgcaaagct ttgtagaaca ggtctggtaa gatttctaca ttgctacggc 5580
ttgagccagc ggctttgtag aagtctacca gagcagacat tgatgaagta tggtttacag 5640
caccattttc agttcgacct gcatgaaggt ggcgtatgtt aaataactcg ctcatatttt 5700
actctcttct ctcattgttg tttgatgtga cagactttag agcaactttg tagagtctgt 5760
caacaccctt taaaattatt ttttgagagt cgctacagca gagaacgttg gtttggttatc 5820
tgtctgttgt tgaccaccgt tatcaggagt cttcttagtg tctgctgcaaa gtgttttcat 5880
ctcacctgtc gagtgagtaa agatagtctt accgacctca atcatgctct tgatggttac 5940
gtcatctgtg tttaaccgcg actctgcaag cttagcagcg tcccttgtaa caatcgcttc 6000
aaacagcttt gcagcaaact cagcagaatt atcaatggtc agttgagctt ttacgagtga 6060
gtttttgtta cgagacgcctt ttggcttcc agatgggtt ccagattgac cttttttaaa 6120
ctggccttgc tttgttctgt tttcattgg tatgcctctt ataagacctc taaaaggct 6180
tttaagataa aagatagata tccagaaaga tatctgttta aatagccctt ttagagggac 6240
cttttaagtt atcttctaag tatttataag cctacacctt gtcaagtaact ttgtcaacaa 6300
cttttttaac ttgcaatagt tcttgacttg ttgtatggat tactgtacca tcttacttaa 6360
agctgttaggt ctgccttggtt ctacaaagga gacttaatga gaaaatcaaa caaccgcag 6420
aaaggtaaaa ataccaatca ctgtaaaggaa tcaaaaagggt tagagttact ctactattca 6480
tcctctgaaa ttggctgtta cctgttcttt caaaattaca gaagacaaga ggattatcta 6540
tgtgttagttc ccaatttagaa atcgcagata ttatagattt atataaaaact gcaaagagtc 6600
atggctatat aacctaattt ggaaagaata gtcactacga tgctttgact ggaatgtatt 6660
tcagggcaat ggctcaacct agtgaacaac acttaatggt ttcttcaggt gagttactt 6720
cgtttctcta ttgcagcaaa atcataaaatc gcaggagaac tgaaaaatgt taacagtaag 6780
tttaattat aatagtgtatc gctctgtatc aattaattca ccatatgcaaa atgacctatt 6840
gaaagagcta gttaatcagt gtgatagagg tcttcactat gtccccaaatt ctttcaagca 6900
gaagactatt gctaataact tgatgcgtgt gacggttaca acatcaaatac caaactatga 6960
cattgatagt gaaagccctt actcttttagt ggctcttggg gaatgcagtc aattcaaact 7020
tgtatccac qactcagaaa catttcttaa octatttcc aqcccttattc acaataataa 7080

gtatgggtat gttgatggga gtgttaactt ctatccagcg aactacacct gtcatttatgat	7140
tgataatatg agaagtagca agcaagagcc tacagaaatt tcatttgatg tgaactctag	7200
tccagacgca gaaacaagta ataacttga tatgagttac gcactatcac ttagtaagaa	7260
atccgagttc attgattatg tcaatggatt tggtttaag tttgacgaga gcatgaatct	7320
caaaaaactt aagaacctac ttaagaccaa agcttaagta taagcagggg ctgatgcccc	7380
tttatctgtt tataaggata ttaatgaag gctaagagtg caaaagactt ttattgttc	7440
ctacaatcct atatccactc cgtggagaat ggtgaaagat acaatcttaa cgatgttatt	7500
gcatcacctt taacatggag aatgagtaaa tggcctgaag aggatattac accaacttcc	7560
gaacaaccca cctataaccc agaaattaaa ctcccagatt cagataagtt gctataacca	7620
atgttccaca ttgttggct tggtagttt cttatggata tccagttgt aattggtaag	7680
ggttataaaag ttgaaggtat tggtttagt gatgtgtctc cacaacataa aggctatttt	7740
agattaaacg cacgtttaga ggctaaaaag aaatgattaa agcaaagact tacccagact	7800
tcaaagaatt tgtaaatggt ttcattgcaa atgtaaaggc tggtaagagg tatgatttt	7860
gaacatatca agaagctatt ttaccactt cctatagttc atattggct gaagctgata	7920
tcgcagaagt tgagaagttt gactacaaac cagactacaa agtccctttt agtgatgatt	7980
tgctttacag catcggtgct caaatgagaa cttctgactt cttcatggat ttacaatacg	8040
caattatcaa tggtaaaagac gttgatatacg tttattgtga atggctggca agagttaa	8100
ctttctcaat gttgaatgct aagctgaaag atgctattaa gccaccagca attactcagc	8160
aaccaacagg ccaaacagtc aatgagggcg gtacactcac tcttaagtgtt ctagcaacta	8220
acgccactgg ctatcagtgg aagaaggatg gtgaggacat ccccaagtgcc acttctgcaa	8280
cttacacaaa acaatccgta gcacccctcg acgctggttc atacacttgt gttgtatctg	8340
gagagggtgg aacaagtgtc acctcagatg cagcaacggt tactgttaac gcaactgcctg	8400
tgattacaca gcaacccctt agccagacca ttaatgaagg tggaaacatc agtctatcag	8460
tgactgcaac aggtgcaaca ggttaccagt ggaagaaaga tggctctgac atcccttcag	8520
ctacaaacgc tacctatacg aagtctggtg cactgccagc agatgcaggt tcctataactt	8580
gtgttgcatac tggtgctgga ggttctgtta cttctaaccc tgcaacaatc acggtaaatg	8640
ctttgccagt tatcaactcag cagccaaacca atcaagaaat cactgaaggt gataccttga	8700
cactaagtgt tggctact ggtgcgcacag gttatcagtg gaagaagggt gaggaaaaca	8760
tcctagacgc aactactgca acttacacca aagaagggtgc aaccactgct gacgcaggaa	8820
gctacacctg tggtagttact ggtgcagggtg gctctgttaac atctaattgcg gcaacagttt	8880
cagttaaccc agcaggggag gcataatgca actctcaaga aaaggtttag aagctattaa	8940
gttctttgaa ggtctgaagt tagaggctt cgaagactct gcccggaaatcc caacaatcgg	9000

ES 2 561 538 T3

atcattccac aagtaaacact tgtacaacac tttggaaata ttgaagggtg tggtgcattt	10920
tttcaaccaa gcatcaattc ccctgcaaaa gtttgcagt tgactatgaa tgtaataac	10980
attagtgtt gccttgtga tgaagtccag tacttcaagt ttaatgacag agagggtgat	11040
gctgcactgt tgaagtatcg agcaaggctc gaaaaagaca tcgaccacaa agaacttgt	11100
acactgttg gtgacottca caaacttctt gaaaaagtta tgaagcgcac atactacatg	11160
aacaacggtt caatttatcac cacttaatt ccaccatgta tttcagagcc aattttaact	11220
gatgaagggtg gatactacgt ggtggcatca gcagattctg actgggtggat gaagaacacg	11280
gcacttaaga cggttatcga tgctatccgt gaacatatac cttcattcag cccgtggaaa	11340
ggtaaaagtg acgattttat cgcaactattg agtgaagaga gtaacaagcg tagcgcatta	11400
ctgcctaaaa aatactcttg accaagtata caatattaac tatgatggg gctatcgaga	11460
ggtggttccc ttttagttt ctggagaata gatatgccta aagtaaaaga acacgataaa	11520
attatttgt atgtgaaaca gaaccottcg aagagtgtt aggctgttgc gacacatgtc	11580
tgcataactg gcacagttt tttcgacca ctgaagaact tagacttga cataacacca	11640
aaccacacat ttagtaccc tgcaagactg tgccgcaggaa ctgtatactc aactgctgag	11700
attgagtctt tagctttcac aggtgcttac aagaacttta tagggattgc tttaaaggac	11760
tctgaagaat ctttaaatt tttcatggat gctgctaaag gtggtcatac acatctcatg	11820
ccagtttta agagagttga tacagaactt accagtaagt gtaaggagct acatagcaac	11880
ttagatgaac taaaacatc agttacaaag actactata ttattgaaga gaatcactta	11940
gagcatctt tcagacatat gttaaaagct ggctttactc caaacgaaat tacaagagag	12000
actcaacgtc agttcagaaa cgctatggtg aaagaatgaa aaaactaact acagttgaag	12060
attactacaa tctgtccta tttagaacaat accgtagaag ccagaatatc agaaaatgtt	12120
atggtaaaca tgctgaaggt gactttacc gttgctacga tgcagattta aaaggtgtaa	12180
cacctagagg gaaagtccctg caaagacttg ttgacottga gtggacaaa cgattgagag	12240
aggttggaaa atgatttacg aagaaagata caagatagat tatcaggata ctcgcacatca	12300
tacttcccta agagtaacta aaccaaacgg ggatactggt atcatagcac actttgggt	12360
tgattattgg tacggtacag gttgcttga aggctacaat aaagaatact tgaaagctt	12420
ctacagagat ttacaaaatg actacaacag gggtgttgc gaaaagaata agtgcattaa	12480
gcatgaatac catgccagag gttgtctgag tattgctatg atactggttt tcttcttagc	12540
aacattacta gccgtatcag caatttagtta catagtcaa gacttaacca ttacacagat	12600
taccgcaaag gtatatgatg tttggactt gtatgtgc ccttagttg gtatcatcat	12660
cgcactaatg agattcagag ttctataagaa acgtttaag gattctgagg ttaaacttga	12720
agaggttaagt aaagaatgca acctacaatt atagctgtat gtgttcgttt tgcaatcgct	12780

gaaatgatta acaaggcaat cttaaaagat gcctatggag aaactaagta atgattaaga	12840
cacctgtacc aatttttnga ttcccttcta ttgaagagtt taaagtttat cttgacaaaa	12900
acttctacaa tgagcagcct gttactctgc tgaagagcga cttatcagag cttcttgata	12960
tggttatcaa ggcaacttct gagaaggaac ctgagcagaa agctgagaag aagactagta	13020
agaaaatccga taagaagact gaaaagtctg agtagtaact tgaggggta cttgataacc	13080
cctttgtaga aacttagagg gtagcgaata tgcaaattcat tgctggtaa gaacttgaca	13140
tcatagatgc aaaaacacag aagtatatcg caacagtgaa ggctatagga gttagggatt	13200
ggaatactga ataccccatt caatgccttg tgctggaaaa gtttaaagtg aatggtatac	13260
acttttatca tggtaactac atcagctta acaaggacgg ctattggcgt ggtagtgacc	13320
atcctcaagc aaatgagtt gatatgtgc tagtgataacc acaaaaagtt aacccacaaa	13380
acgtaaaaga tatccttgta gaagcctatg aagaaggtat aatagatgtt gtgcattgt	13440
ttgaagaage tttaaagctc attatgccac atttagaattc tgaaaagctg acttttagaga	13500
tgcttaatag ggttattcgg agagctttagt aaaattaaag aagtcgttca aaaagccatg	13560
cttaacaatt caactaaaca tgaaatgtac atagagattt gtgataagct gaattgttca	13620
agacatgctg ctaaggttct tgtaagttgc tttatctggg aatgctcaga ggcttatatg	13680
caacatgttag cttttgatag ttctcactta ctaggtgatg tagaagctgg tgagaaactg	13740
aaagaacctg agatgaaaac agttcctaaa gttggtaatg tataccctct taaagatttc	13800
aagactggag aggttgtgc aaaaggtgta gttagatctg tttatcacga tggtaaatac	13860
ttacttaaaa tatttgagta tgatagccac tacacacact tatgtggat tacattctt	13920
gtAACAGAAAG aagacctcat taagaacaat ggcaacaagt ttgcagtccc agcttaccaa	13980
gttttacgt aatggtgtga tagatatgga aaaagataac ttAAAAGATG ttgaaggtaa	14040
ctaccttagta cttgattgga atgatattcg ggaagcacta tccgaagaaa gccttgacct	14100
gctagagcaa cttatcttct cagtagccca taccagaggt attgtaaacg gtAAAGAGCC	14160
acttgaagga atctttgttag agaagtctta tccgttctat gaagacacct tgcagaaagt	14220
ttaaaatgtac ttAAAGCAGA agaacgtaa agtagtcact atggttctc ttgggtggaca	14280
aaagatgtca gtgatggaag acatcaaccc taaaagacca aataagggtg tatgtatcaa	14340
aatcacaggt aaagaagatt acatcacaga aagtgacttt aatctgctat gtactggttc	14400
tgcaacatctt catggtttcc attacatcat ccatgtattc ccaatcaagg gagatgatat	14460
tatgatacag atacatgtatg gtgatagtgg atttactcat ttttatcaga ccactaagtc	14520
gtcattacga acaatccttg aaacactgat ttAAAATATC tagagcctcc ttaattgggg	14580
gcttttaat tttataaaat tttatcggtt gttccaacct ctgggtcacc atgatatgtg	14640

aacaaaatat ctacccttct taacaacctt cttaatctta ctctctatata agttatata	14700
tactatata tagtcttagta actatttagt ggtcttaata gaccatctgt atagcccttc	14760
taaatatcca tctaaacact cttctaacaa gccttcttaa caacctatac aatcacctta	14820
accacctctc tataccctct tagaagcccc tatacacctc ttaatctcta ggtagctat	14880
gacactctct ataggtgttc actaggtatt actaaggctc tatatagact gttttAACAA	14940
acttaaacagg aatatctca cagaccttat ctcacaaggt ctaacacggg actaacaagg	15000
tatcttataa gcctgtttat gcctgttattt taaaagact gtctaggtaa ttattcagaa	15060
ttttAAAATT ttataaaaat aggactatca agtcatttt tagggcttt gaaggaactg	15120
aaaaatatct gtctaggatg tatatctgct tggtagccct taacatccc gtaacatccc	15180
cTTTgcagaa ttTTAAAATA tcattaacaa tctcttaaca actctctcaa gctcttaaca	15240
tctcttcaga tgtcttaaca gattcttaac agaactaaca aggctgtac aagttcttaa	15300
cagtcgatac atggctttta tagtctctta acagatgact aacaagagct aacagggatt	15360
ggtaacaata ccaatttagtt aatttttaag agttattttg ttaagataat taacaagttc	15420
ctaacaagtg tctaattttt ttaacaagct attaacatgg tcactatccc ttttcttatac	15480
gttcccttcc ttTTCTTAGT gattccttaa acatacctt taaaagcttt ctatagctct	15540
ttgttaAGCCC ttTTAAGCCT ctccttagta gttacacccc aactgtacag acacctttt	15600
atagagctt acaggagott ttaaggctat gtcaaagact cttacaaggc tttacgttg	15660
tcttaacaga gatttaacaa ggggctaaaca agttgtac aagtgcctta aaagcataac	15720
tatgtaggga ttgttaagaa attgttaaga aaatgttaag ggggctagca tttacgtac	15780
tttttaagcaa ctTTGAAGTC acttcatagc ccctataaca tacttttaag acactaacaa	15840
taggattcga tagattocta tctcatagcc ctTTCTAGAT attcacaaga aactaacgag	15900
atgataaaagc ttacaccctt ataagattct tttaaggctc tgagaagctt tataaaggc	15960
tttttaagggt gagttaatgc aatcccttaa gttaggttga taaggctgtt atagagctt	16020
atagagcgtt taaacgggtg ccctccctt tcgggttatg ggcttatatt taagttgatt	16080
tgataagagg ttataagaga gactataagag ttattgttt taaggtctga taagattctg	16140
gaaaggtgat ggaaagagat tgtataagga ttcgatagat gtaaaaaagc ccctttaaat	16200
aggggctgtt gaggtatctg gggctaaata gccccctgc gtgcattgt tataatcttgc	16260
tttgggttag tacagggaga cgatttttc tccccatag tgataagtat aaccatcctt	16320
gagaacttct tggTTGTT cctccagaa ctcatccgaa ggattataat ctggatgtt	16380
ctgactgata agacccctca ccattcaaa ggcgttatca gtgcctgca gtcAAattt	16440
aacatccaga gagtaaaaac caaatttgtt aacagtagcg cgatgttgc ccatttttgc	16500
atctcttagt ttaagggttt tatgttagtgg ggaggttac cctcccggtt attgacaatt	16560

tacagacttt tgattgtctc gtcaatatct ttttcaatat cttaaaagt tttttctaag	16620
ttcttgatata gaaacgtaa accttcaccc agagtcttag agtaaccgct agtgcgtaaa	16680
tcatacagct tgatttcttc cacttcaaag agactcaccc cctcaccatt tacagcatag	16740
gccattgaca cagtatccc aggtgcgttg taaaacttgt ttaaggactt gatagaacgt	16800
tcataagcca ttttataact gtttaaaagg ttttaacgt gattgtgaac gtttttacac	16860
tcatctaagt aaagacctaa aaacatcccc agaagttccg cgacagctt catabaatgt	16920
gaaactacaa cagtagaaac attacgacga tggacgtaat aagccccgtt ttctgattt	16980
gtgatggttg caaagtgtac accattgcaaa cggaaatttcat aggtatctt aacaggctt	17040
gacattacag catttgaacg aatgaagttg atagcttcaa atttgcattt tttagaatct	17100
ccagtttagg actttatata gtggggagg tcattccctc cccgttgcatt agttaatttac	17160
ttgtttgat atctgattgc aagcaatttt ttaagtttat ctataaagaa tcttttaagt	17220
gaatccctt aagataaaacc ccctcgaaca aagttaccaa tgtcaagagg gattgtcaac	17280
acttttttag aagtttttg taagttctt attaactgtat gaatatttt tcaggtttt	17340
cgtagctgat acgctgatt tttagcaagt catcccagat tagcggggca atatgagaat	17400
aaccggattc acgtaatagc ttcattactt tacatctcg ttcaaatctg gttgtatagt	17460
gctcactatt taaaaccgtt ttaatccctt cattacttac atggataatc tgcattcaatt	17520
gaaaggggct gatatcctcg cccttgcattt attgctcaaa gtattttagg cactgcata	17580
gtgtcatctt atcgcttact tgagggttacc aagatgtatc cgctttatcg gtaattacag	17640
ttacataagc catctttga atctcctagt ttaagggctt tatttagtag ggaaggctcat	17700
tccctccccg ttgattgata atttacagac ttttacccgg attgtctatt ctttatcaat	17760
gataatttca tattgaccat caacgctgtc aaaataaacg cggcgctgt cttctgtctt	17820
aaagtaacat tgaatatcat cactggccgg atagtcttgc cttgtatct ggaaacccctg	17880
aatagcattt tctttactcc ctgttaactc ttcaagccct taaaatcgc atgaatgacc	17940
gttacaatg gaaaggatga ggttaacgggt tgtaagcatg atttaagcct cctaaaagcc	18000
cctagaaggg gtaatcagt gtttataagg tgattgtata ggttattata aaaagccctt	18060
taaatcttt tctgcgtatgt ttcccgctcg cgtgtccatg atgtcacaaaa aaacttgaat	18120
actgtcggac tggtgaacgc ttttagcgag aagttccaga gactcgtaa tatagtttaa	18180
attcgggtta tccagtgaag gcagacaaaa tggtaaaaac atagcattaa attcagtgg	18240
gtaaacccctt ttaatccagt ttaaatcgaa atattctgtaa aaacttgcac ccgcagacat	18300
attatcacaa gaataatcat cgtttaactc atcttctgga atatcaagtt ctaagataac	18360
aatattttgg gtttcatct ggaaagctgc ggtgatagcg gcattgcccc gagcttgctg	18420

gatacctca gagattatct cttccatcgtgcacatag attttatttt ctggataaac	18480
gtaaaaattccatccatat ccgaacaatt ccatgcacct gatggcttat caccgttatt	18540
aatcagggttagt atgaagtttt cttgagtagt accgtgaaag catttcattt ttgaatctcc	18600
tagtttaagg ttgttgataa atctctttat ctggggctta agatatcatc ttttaagccc	18660
cttgtaaagt actttatctg ttatTTTGA caactttaa aactgcaagg taacctaagc	18720
aatatgaatc accgaagaga gtccggccca tgaatgaatc ctctttgata tctttgcag	18780
tgacggtttt ttctacgccc tgaaaaagga ctacatcacc gaccttaata tctttgatgt	18840
gagtagtttc aatgtttaaa coggatgataa tagccatctt ttgaatctcc tagtttaagg	18900
gttttactta gtgggaaagg tcattccctc cccgttgatt agtaattac ttgcTTTAA	18960
aaccaaaatc aagagaaatt tttatagttc tgcataaatt gcacgcaga tatcacgaaa	19020
atcggtattt gttaaattac gttgtaccca tggtgcgaaa aagtcagcga ttgcAAAATT	19080
tgcaccatac tcgacggaca gccatacttt cacggcaa at ctaaacattt ttaaatcaag	19140
ctccctatttc attaccttag atttgcctaa catgtcggtc atttcatatt gtgcaccgtt	19200
tagcgtgata cctgctgcaa cgtagtcag tgagttttt acgcTTCAA cgtctaagat	19260
aacactttga atctccccga taatgtttt cagtgtctcg tctgggtctg atgtgtAAC	19320
agcattaatc cggtaacgg tcaaacgtgc ttttaagatt gataattcac ggctattaaat	19380
agtcattttt gaatctcta gtttaagatt aatgtggtaa aactctttat ctggggctta	19440
ctttatcgaa ctataagccc ctgtaaagt actttataact aaatgcagct ttttacctt	19500
taccatgatg taacttttg cgctattgtc gtaaaacatcc tgataaattc tgcgcaaACG	19560
tccttcgttag tatactttcc aactagttgg aatcttttc ccgtatccgg tagcagttt	19620
ttggaatctt gcaagttgcc aacttaagat atgtgttca gcttggaaat cctcgaagtg	19680
cattacaccc ttcacatagt ggcttagggt tacatTTAAG gtgcgaccgt tgtagtagt	19740
atacattttt taatctcta gtttaagggt tttacttagt ggggaaggTC attccctccc	19800
cgttgcattttt taatttactt gctttaaaaa ccaaaatcaa gagaaattt ttgcTTGTT	19860
taattcttga acaattacag cgtaatagtc ttttaagtca ctgatattta aagcatttt	19920
cagtgaatta taatcatcga ctaactgaaa atcatcttg aagatgtcac ttatctgata	19980
ggttttcgct ttatatctga agctcatctc tagccgcTTT atttgcctcat cactgaggcg	20040
ccctagaaag ctttctacaa ggctattgtt aacctgcgtgt gtgattgcct tatctgcgt	20100
attataggct ttatatgcct tatatagcgc gaaaatggca atgattgcag tgataccagt	20160
cattaaacatg gtgtttccctc tttacgtgat actttgcatt ttacagttat ctcataaggat	20220
tctaaataaat cgcttttaga ctttacagga cttttaaaag tatcatcata gatattaact	20280
tgcaataacag gtttttataa ctccctgcaa ctgttccata agcaaattcac tacacgacgg	20340

ccttttattt tgccgtgtaa ccattccata acatcatgac tattcattga tgtttcaatg	20400
aaatcaattt tggtagttaa tttgcttaga tttcacgca cttgatttga taatttcatt	20460
ttagaatctc ctatgttaag ggctttattt gataaatctc tttatctggg gctatcctac	20520
cagctgata accccgtgtaa aagaaatcta ttcaagtctt aaagatattc atcaactgaat	20580
cttttagtga ttccaaacgt tctaatactt cagattctgc gtctgaattt gtcacccttt	20640
cttttagtct atcctctaaa tcatcgccgt cacgataaca ccaatcgaaa gcataaccaa	20700
gataaaaaact ttctaaaacc gtgttaccgt ttgcattccac aactttcgcg gcaagggttgt	20760
actctgaagc ctctaaatct ctttcttagtt ctttctgtaa gcttgcgtaa gctcttttg	20820
atggattttc ccggccttgtt tttgcatagt cactagaaag ctgtttaagg ctgtaatgtaa	20880
aagggattgc atatTTaaaa tcattacgtt gacagttggg gttttgata gtcacgcccgc	20940
cctgatgggt gtctgtaaac ttccaattat caagattatg gcttgcgtca aagcaattgtaa	21000
cagttcgta aataatggtg aatttttctt ttacaacttc aaaggttagcg tctacagttt	21060
tcattttga atctcctagt ttaaggattt agtggtaaag ctctttatct ggggcttaag	21120
atatacaactt ttaagcccc taaaatgtac tttatcagat taaattgccaa gttaatgata	21180
agtgcatttt gtaaccttgtt ttagtgaaaa cattcaacttt accgagtgtt tttacacctt	21240
taaaaaaggtt atttgaactg cgtttttaggg ttaactgttt atcagccttt acgccccatc	21300
ttacagcaga ttgtttcccg ttgtcaacca ctttcccgca taactttta gocataacgc	21360
gagcgtcatc acgagttttt gcagcaatta caacgtttt gataatagcc atttttaaatgt	21420
tctccaattt aggattgagt ggtttttttt cttatctggg gcttacttta tcgaactata	21480
agcccccttgtt aaagtacttt atttgttaat tttgaagata gttacataac catcgctgcc	21540
gatgatttgtt gatgctccag cttttctac ttgatagccc atatTTcaa gatggtaaac	21600
agcatcatca taaccatatg cgccgcctg ataacgtctc ttatcacatc ttactaatac	21660
ctttccacgt cctgccagtg catttagtac ggcttttca cttgaaaagtg taccatctaa	21720
catggttgcc gttttttttt tgattctatt cccgtttaca tcatacttta aattgaatgc	21780
gtgaacaacg ataatgttac cttaaaattt ctcataactt gacttctcca gtgcgttgcg	21840
aaagttgtct ttgttgcata attaggtgc acgatatgcc atttttgaat ctccagttta	21900
ggactttattt tagtggggaa ggtcattccc tccccgttga tgcaaataact agataaccac	21960
gttccaaagag tcaagaaaaa attttaaaaa tattttggc aaaactgtaa tgaaacgggc	22020
gcacacgact accacaaaaac agaacacaaa tcaagaatta ttttcaatc cgctacaaat	22080
ttttctcttg acttttgggg agagggggag taagaggggg agaggggttg gtctggctct	22140
ctataaaaaac ctacctgcac aaatctaaaa tgatTTttt tgcccgaccc gaggcgggtc	22200

tgcacgtttt gaaaatgaaa aagcttttg gagattatct gcacagtttggaaaatgaatt	22260
ttctctttgg agttcaatat tttctctaca ggttctcta tagaaatcta cctgcacaat	22320
tctgaaatga aaaagccctc cttacctgaa aaatttacca gataagaaag gcttggtcta	22380
tttgtaatat tctacagagt ttcttagttc tttgcgtcta agaaggtaac ttctggtcaa	22440
gagaagatta actcaatatac ctcatcagtt cttgcataaga tataaggcatc tgcatcaactg	22500
ccaaatgtta ctgcaatcct gtgattgctc ttcgacaggt gggtaactag agcgtaactc	22560
agagacatct tttcaaccgg agggtaactt tcatgtatct tacctttct tcgtctgaag	22620
agggttaactg cgttatctgt gaacactgct acacctgcaaa agtattctgg ttcacagtag	22680
ttcttccaac ctgagcgtaa cttgtggtat atttctcctt catagacata tagataaaaca	22740
tctacactct tcatacactg attgatgata actgtgacag cttgagggtc cagcccacccg	22800
atacctgcac caatcatagg taaaccaact ttcttcaact ggttaacttc acagtatctg	22860
ttaagctgtt tcaaagatga ctctaaagca ctgtatctgt catctttacc agtcttaagc	22920
tgagtgtaaa ggttagctat acggccttgc tttaaacgtg ctacagagaa attacccagt	22980
aaattttcac agggtttgc tgcataccca cctgcataata gataaacttc tgtatcggtc	23040
tcatatgctt ttggtaaaag ttttagaaatc ttgtcagcga tacatgcacc cattaaattc	23100
atacagttgc aaccgtgacc aatgatgtca aacttacctt tatcaaatgc agcaaagata	23160
tcaccattga tgattttac aataccatt taacatctct cccaaagattc tttatcttct	23220
gaaggtttta cacgctgacc ttcatggtct acccagatgc acccacaacc ttcacataact	23280
actggcatttgc catagccagc tttaaagtca tcttcaggta taagaccttt taagtcacact	23340
gtatcagtc cgaacatcttgc gatagaacaa tctttgcaga agtcagccat tgataattgc	23400
ctcttgaatg atgataccct taccacaaacg acttttgc ttttccatg gttgtgagat	23460
gaagccacgc aagcaataac taaatgctaa tttttccctg taggtatca catcatttgc	23520
tgttaatggaa atcaatcttgc tttttccatgaaatgtcttgc gacggataa ttttccgtgt	23580
ctttttatct ctggctagaa ttactctcat aatttacctt ctcagtcgt tcatataaat	23640
caacatgctc aataactatca atgttgatata caatctttt gaagegttct atcaacttcgt	23700
tgtcagtc tcatatcaga caccaatgat tctggatgaa ttcttcaaga aggtcaacac	23760
aatctttaaa ggtttttgttcaacttcttgc ttoctactac tgcgattgtt ccataatagcc	23820
acttaccatt gccataagat acttgcgttca cggccaaacttc tttatcttgc tcgttagtaaa	23880
cggctacaaa gtcttccatca ttaatctgca tttgtaaatgtt cctctgttgg taattccacca	23940
tttttcaagcaaa agtattgttcaag gtacggcaac agtatttttca cctgttcttgc attgagcttc	24000
attctttgtat tacctacaaa atctttacca actaatgttca ggtatcaag tttttccatca	24060
ccattatcttgc ggtactgttcaac agagacatcttgc ttagcacatca accagataca tggttcgat	24120

gatgaactcttctgtaaagt acaaattcccttttagcgt cttaaattc tgcataagaa	24180
aatccacgat ttgttggtcg gaattgcata atcatttcct cgtttaaga actgctaaga	24240
tttctttaga gtctggtaag aaccatgtgt agtGatttc tttgatttct ggatgagtgt	24300
caacctttat ttgcactcttaccaacat gcttaagctg tgctgtgaca cttgcataa	24360
agatatgaca catcacatta tccataatgg ttggtaagaa atcaattcgc atataagttt	24420
cttttggtcg tggcaacagt aagtaacctt ctacatagaa agtatcttga ttctctgtca	24480
ttgctgttta ttccctaata aaatcatgtc aataagggtt ttagcttga ttgtgcactg	24540
gtaaaagccg tcacgataga actcaaggc tgctgctaca tcgctgcctg tggccctt	24600
gatgatatac cgtgattttt cttgagtgtt cttatcactc tcacttactt gggagttttt	24660
aatgtactg ttcactttgt tcgttgaaca ccctgacata attatcagta acacaaacat	24720
tataaaaactc tggcttagtt ttttcatatg ttagtaccc ttttgtgtgc ttattcttag	24780
caagcacatc tttcaaatca ttttgtaat tgggtgtcag tgtaactaat cttccctgat	24840
aagcatettt agcaacactt atgagctttt gattgtttt gtcagtttca gcaacttgg	24900
agtctctgtt agagtaccct ccccgacac cccggccaaac taagaaaaca attatgaaag	24960
tagcttgaca gaactcttta aatgtcattt aacaatctcc tgaaatgaaa aaggctcccg	25020
aaggagcctg tatcttaacc ttaaccgagg actttacaa ggatattcgc agccatcgaa	25080
gaagctttt cagcagcaac tacgcccagct ttgacagtgc tatcottaat agcagatacc	25140
gttgcagcat cagtaaagag ataagtgatt gttttggAAC cacttggaaa ggaaagcata	25200
agagtagttt ccagattgaa agagcgatac ggagcacctt ctttaacgat accttcagca	25260
cctaactctg aagccttacc catatcatag atagtcattca ggttttctt gtgtgcagtc	25320
gttgaaccaa cacctttac gtgcttcttta acgttcaaca atgcacgata ttacgaaatg	25380
ctaccatcag cttttacatt aacagcacgg aaaattttac cttcaagttt accttgcattt	25440
attttacgaa ctacttcaga tttgtttgcc gtatcgcca gtgttaccgtt aatgatatta	25500
ttcataagtt ttctctcaat gtttaactaa catggttta atgtgtggaa ggattctgtt	25560
caccttgc acattcttct ctgtatcttc tataaagcat actatattaa agtaaggcag	25620
aatgcaagac tgaatcatcc tcactttcaa actttctgca cttatagagt tagtcccaa	25680
accacgcata aaaagcatgt aatcatgtc tatgtatgc cttaaaaaca tctcagtagg	25740
tattctctga gattcacctc tcgetgtcaa gagtccaatg gcggcatgat tagcaattgc	25800
atcaataata ttgaaaacat acgttggttt tgcttaca gagtcaagca aatttagtgtt	25860
ctgtgaaaat gacccatcaa tcaattccgt tgagcaatct tcgtgattaa aatttgc	25920
aacaccatca atgtctgtca agataagggtt accttttctt acaaggcattt tattgactat	25980

gactaagcta tcacgactta cgcctatagt ttgtccagtc tctttatcta caacattcac	26040
aattggctct gatgtgtgga actcttcgag tgaacataca acttctcttg cagtgtctc	26100
aaaatcccta cactgttctg gagtccatac acaggaatca agacctaact catgaggatg	26160
taagtctaa gcatgacaca gtacttcatac agacttttt aatttttca tggtttacct	26220
tagaaatgtt tggtgcaaat tcacatttag cgataacttt catattgtta tagacatctt	26280
gagagtattt cttagctta gggattttgt acgaaataccc agcattatat gatgctaaaa	26340
ctttttgtaa agtcttctt gacttgggt gaccatgtac ctgggtccaa aactcaagct	26400
ctttgtgagt ttccttcgca gcataatcaa agtctcttaa gagtttcttt ttagccacat	26460
tagggctaat tttgttacgc tttacaacag tcttcagtg attctggaaa ataccataat	26520
catgtgtctt tttattctct accttcagac ctaactctga ctcttgtaag gotatagcag	26580
ctagagtgtat accccaacctt ttacccatat tattctcacc atactggtaa gcttttaaca	26640
tatttacttt ttggcttaatt gatagtctg ggcaagtcgac tgcataagat aagtgtgctg	26700
taaacattaa gcacaaacctt agaatcaatt tcttcattgg ttctcctgtt tagtttatcg	26760
tgacaacaat tatacagcac tctgcacaaa atacaataaa aaaaggccgc cggagcagcc	26820
ttttaagaaa ttacttattt gatttcacgt ttacggttggg agataagttc tccagcagta	26880
ccaaacgatga catgtaaagc ttcaagtccttgc ccattccatg ctggcagcac ttacggttga	26940
ttatcaacga ttgctgcaac ttccataacga gacgagcgc tcttcataatc gttgtatca	27000
gttgtacgg atacaacgac tcgtggatgg acacgaacct tcagaattgt atcacctgag	27060
aaacaacgaa cataatccca agcaccaaca tgaagacctt gagagcaagt cacgttacgg	27120
ttattatcaa ccattccaaacg tggcatttttca acaatgttac ccatttttccat aggtactctg	27180
taggtgtggg agtcaacccag cttgcattca cgagtagata ctgttttccat accaatgtat	27240
tagcatttttcatcaatttc aacatcaagg tgagatacga agccccaaag ttgttctacg	27300
gaatcttttag atgggttttc catcagtttt tcgaagaaca tcacaaggcg ttggaaacct	27360
ttatctccatgttcatcat gtgaagaata cggtaacca gagtagaaacg catctcaaca	27420
gcacccgtaga ataacttgc acctttgatt gtgatagcac cctgagtgaa gttttcgata	27480
gacttacgaa ttgttcatcag ttcaaagggt ttctttaact cacctttcac aacatgaact	27540
acaatctctt gatagttcgg atgagtagac tcaacaattt cagattctga accgtaaatc	27600
ataattacag agtcaccagt aatcatgtac tcaatcttgcatcttctg catagcttcg	27660
tgcagtttat ttactggagc ttctgtaca gcatctttaa caatctttc aactggtttg	27720
tcagctttctt ttttaaagggt cttagcaact tgcttcaaag tcttcgtac tgggttagaa	27780
gttagccctttt tattcccttt taaggttgat tcatgacgtt ctacagccacg accgactgaa	27840
cgggttggagg tattaaatttt ctgtgcaata gctgttttag tcagcttgcc ctctttaacc	27900

agtttgtaaa tttctgcgtc aatctgtgct ttagtttgg tagtcatctt attactctct	27960
cttgttagtt aataaaatcat tttgtgatgc tattctaagg ggottcaaag ccccttgtca	28020
aacactttaa tcgtaaattg tagtcccttc tggaacacac ttcacatcaa agcctaagaa	28080
cttactcact tcgataggtg acactttate ccaatctaaa tgagaaagca agaagtttc	28140
ttgtttctt tttgaaagat agtttgcac cttaatgacc atacggtcac cagctttctt	28200
gattttctt tacagcttg tatcggtgtc aaggcattct ttcaaagttt gcaacctgct	28260
aacagtgtaa gtgtatgcaa acggtgcaac aacgtattgg attttaccga agattgcctc	28320
aacagcatct tcattacctt ctaggaagat agtttgttt gtatctgtc aatagcaatg	28380
gccacgagaa atttccctgt tattgaacgt aaagtttctg gcaataatcc agctacttgt	28440
aaggtaaga acaccattca tgttagatgctg tgcatatac ctgttatgt taatccaatg	28500
aacatcagtt aagctgtcgt tcaagagttt ctcatctact tcaatccagt cttctggat	28560
cttttccaa tttgttttc ggaaaacata gactgtctt ccaataacat tagcaactga	28620
cttagctaca tcttctgggg atgagcaaaa acattcacca tcaactgtgt caccaattgc	28680
cttaatgtaa agctgaggtt cttaattgt atcaaagttc tctgaaacct ctttataagga	28740
agctacaccc tctgctggaa cagcttcca gagtttaca acaccttta cagcttctt	28800
acgctgataa tgggtttcot tatoagacat cttaacaatc tttacaacaagc ttttatcaag	28860
tttgtgtaga ttgatttagt catctaactc ttttcagtc gagaatacaa agacaatacc	28920
attgtatctg taaaacagac tagactcaact ggcataatgt cgacatgcac cacgcaagat	28980
ttgattgcgt cctacagtct tctcagtacc attttatttgc cgacggtcata ttataacaaa	29040
caaaaaactgt tcaatttggc ttttacgcata tgcaccaaag atattgaaca tacttgccctc	29100
ttgagtgttag gaaagtgcgtg ttgcacgaat cttaactctt aaagagttga acttgacata	29160
agcaactggg tcataaaagat aatctacttt aggtatatttgc tccctgttca tatcaaccc	29220
aatattgcct ttaccgtcac gttcataaat gactgagccg tcttctgcgt agataattcc	29280
acgacgaatg tttagcaatt ctcttccag agaatcaagc ttaacgccac cccactctag	29340
ctttggacac acagcattaa acatctctcg tgagttcaaa cgtaactcaag cataaggctg	29400
tgcacgtcc atgagtgttag gttggctatt aactttcttgcataacatctt ttgtatggc	29460
ttcagttatc ttttagtagt cctcaatgtat aacatttttgcgtgtcat tcatctgcaat	29520
tgcttcacga gaagctgcga tagcaactga accaataggc atgttagatgt ttacaaggtc	29580
tacgctccata cggaaaaattt ctggcaacac tttgaagaaa tcatcacca gtaatgcctc	29640
catgttaaca gggtaggcaat gtttacccat caccacatta aactctgtcc ttttaccact	29700
agaacgccag ctttgcttat gaatcatggc atcataaaca ccctcttcac gggcaatgac	29760

gttcatatatct gctaatacat cgtcgtaac ac aatattactt tctggttta cagcaaagta	29820
ttagtataca ttgccagcct cttcaaagaa ctggaaata cggtggtcag caactgccac	29880
acgtacagct aaaccattag gttctttgt tgggtagtg gtcagcttag ttacttgagg	29940
gataccatc tcaagataaa cagagtactt attaacaaca ccgtcaacat agctagacac	30000
tgtgaatgac tgagcaattg caaatgtgga ttttgagccg ataccattg caccaatgta	30060
gtcatttagag tcattctcg tagaagcccc gtaatttaga tacaaactca taactttatc	30120
atgagtcaat ccagttccaa aatcacgaac ttcaaagtaa ggctaaaaac gagtaggtaa	30180
atgcacatgg aacgggatat tctctttcc agcttcttc tgagcatcta ctgcattaca	30240
tgacagttca cgaataactg ccctttttt aaaggtatat acaccagaac tcaaaaggct	30300
gaacatttca ggtgtcattg taatctgtgc ttgagacgtc tctaaagaag ttgaactctt	30360
aatcaattct gcgtggcgt ttaccatgcg cataatactt tctctcagt ttactgttaa	30420
attacttatt aaacatttta ccagaaccac cacacatagg gcaacaacctt gcccttatgt	30480
accctctcc gttacagtag ccacattttt tgtgtctgc aaagtactta caaagaagggt	30540
aaacaaaatac tgctacacta ccaagtgaca gtaaaatttc tatccaatat gtttgcata	30600
ctcacctctc atattttgtt aaaggataaa gtttgcata ttttgcata ttgttagacac	30660
tgcaaaggta ctttcaagca tctgtttgtt tggattgttag aagttttctt taaaactcg	30720
aagtgcacaaac tggtgatgtt gtggaaagacc ttttacacaa acctttattt tgattgtgc	30780
tgcaaccttt ccagtcagtt ctcttttagc tgctactaaa attttgtga ggaacttatg	30840
accatcttca ggcttcttga tttttttttt acgttcttctt aagacaatgt tgatgttcat	30900
ttctttgatt ttcatagtt tttccagaaa ttaaaaaggc tcccttagga gcttcttata	30960
atataactttt aaagctgtttt gtttgcata ttttgcata caccacatgt tggttaccc	31020
aactgtctcag agttgttataa gactaaacgt aaagcacaag ctggatggtc aagtgcata	31080
gcaaaaactctt ggattccgag tccatctaca gtttgcata ttttgcata ccacataggt	31140
gctacaccac caaaaggcaga ctcttttaca ccactatctt ttttgcata ttttgcata	31200
ataatctttt taccaccaat gtttgcata gtttgcata caccacatgt aaaggtgtca	31260
cgagtcataactt actggtaagt gtaagggctt acaccaaaaca ctacgttataa gtttgcata	31320
ccctttttttt catacatgtt caggatttcg ttttgcata ccacatgtt gtttgcata	31380
tagataaggc cgatatgttc atccattacc tttaaccctt tagatgttataa gtttgcata	31440
aagatgttgc acatgttataa aatagcttca tcaatctccg ctacaggccg ttttgcata	31500
tttgcata gtttgcata agcatcttc agcaacactg tatcggttac ttcaaaagtct	31560
tctctgttca ccaccatttc atagcttctt gtttgcata acccaggccat aacatagttt	31620
atatcttcaaa gtttgcata gtttgcata caggacgggtt cttttttttt ttttgcata	31680

ES 2 561 538 T3

ctaagatgtt cataataaagc cttcttagca cactctaagt ggattgcttt ataaccctgtg	31740
acaatatgtt cagggtctcc agagtcagga cgaattacca gtttaccgtc acgttccata	31800
atttcttac ggagtgcgtgg taagatttct gacacagttc tccagaagtt ataagtatct	31860
gaaacaacac ttgcaatacc agttggtaa gtttctgtta agaagtgacg gaaggtttgt	31920
aattcacctt taaagcgtct ttccctttca atcaactcat taccacccca ccaagcaatg	31980
tttgcacaca ttacagagtg ttcaagtggct ggtacagaac taccaatatc agaaaattggg	32040
taagactgac catagattcg ttttagccgtg tatacagcag ggaagctatc agttccttta	32100
aagctggta agtgacccatc agcgtaaat gcgtcatcag taaagccgga cataaccacgc	32160
atagcaaagt cgtggcactg ataaggtaaa tgttaggtcgt tgtcacaagt aaggtcagcc	32220
cacttcttac agatgcgttt gtagtgcaat gcaatagtcg caatggtgca agocttccaa	32280
atctcagcag agaaaagcatc ttccagataa cctgctaccc aatggaaacc tgaaaacagt	32340
ttcttggaaaga caatcattgg gacacgcattc gggacaactg tgccttcttac ttagtgttat	32400
acttcactg gtagataacc taagtctgtga agtgcctccc aatgcgtctcg accogatagca	32460
tctttaccca gaacaccatt catgacttct aagatttctgt caattgttcc ttttttatca	32520
cgttcaaaga aagtggcggtt ccaatggtct accaagtaat ccttaacaaa acgttgaata	32580
ccaaaagcca ctacaccatc aattgcacaaa gggctgttaa accattgtc actacgtggt	32640
gtcagggttga acatcaagta ttctgttgca ctagggtaact ggtaaaacatg accagatttgc	32700
taagcatctg catttaaacc tgctggtaact gcataaagtg atttagtcat cttttaatct	32760
ctctcaaaat ggggctgtca agccccatc aagtttcaat caatggttgc tacagtaact	32820
tgtgcgttaat gtgttaagcc acggtcttta gcttcacccca aagagtttgt agttagata	32880
tggtcaatgc cattgtcaag taagtttca acacctttag agaaaataacc atgagttaca	32940
tagagttcca caogtttgc acctgcttca cgaagatgtt tagctgcctc tatgaagggtt	33000
cgccccacccat cacaatgtc atccagaatc atgacggttt tatctgtcaa atcaacatca	33060
tcaaggattc gcataccagt aatttcacca gtcattaaaggta tacgcacttt agacattgtg	33120
atataatggtt tatccacctc tttagggcg ttttcgtct tcttagtgc acctgcattct	33180
ggggctacta agaaaatcaat gcgtgggtca cttgcaaaagt gtactgccac atcttttgc	33240
ttcatgtct gaaaacactt aaataagtt tctgcaacat tactgtgagg gtcaagagca	33300
cataactgcat caaaacccat tgcattaaacg aggttagcaa agactttcag tgctgctgca	33360
tcaccccttgc acatgtggcg gtcgtatcga gcatttgta agaaccggaa aacaacgggtt	33420
ttcatcgctg atttctgggg aacaagactg tcaacggcat cottagccaa agctaatacgca	33480
aacagtgtat ctttgtcata cccctgtaca gtaaatataa cattatacaat cttaccagca	33540

ttacgctcag caaacttaac aaaatcttca gagaagttc caccatttc tccagatggg	33600
aattggatga tattaaattt ttctgtgtgg aagagtctct cttgtgcgggt gatgacggct	33660
tcaataacag ttttcatagt tttctctcta tctcaatcaa agttatgtt tgttactgcc	33720
attgcagatt tgcattttac agggctaca acgtggtaaa gtacactaca gttacctgtg	33780
ctgtctggta cagggttaac ccattgatgc tttatagttg gctctccaa atctttgtaa	33840
gagccatetg taaaattgtt taccatctca agtgcattt gttctggac atgaccacgt	33900
atcatgtaca tatcacaacc gttacccct tcactcaacta atggtaaaat tteccacttc	33960
tcttagcca ttgttaagggtt ccataaaac tgttttgaac ttcaacagga gagatattgc	34020
caaactgtta tagttgtgtt caagcacatc tggcatatata ttttgatat atttctcttg	34080
ctcttcatalog gtcatalog gggcttag aaggctatct cttgtttctt gtttatcagc	34140
tttagttgg ataaaccagt tgcacagtg gtgttccacca cttttgtaa tagttttgtg	34200
gtggcctaattt gtgaaggact gtttacctgt gatatcacaa agcttggta gcaactgcaat	34260
ggtgttcttc acaacaaaaac attcatacag attatctatg gtgttagtgc ggttaatatcg	34320
gaatagttact ctttcacgag tactgtcacg attccagaga atcatgtgat ttgagttaga	34380
agggtcgat tgggtggagt caatgaactc ttgacgttcc ttaaagctga gtccttgcac	34440
tgacatttgc gcccacgtt tcagggttga cagatacata ttatctccaa aataaaaagg	34500
gaacctttgc agtccccctt tagtatctgt ttactgagct actttcaaga tgcttgcac	34560
ttagatttca ctctcatcca taaactcttt tgcttctcca gtaacttttta caaagttatc	34620
taggcagata atcttcttat ctttcttgct gtaggttagc ttaacctttt caatatcttt	34680
cttagagctt ttctcttcattt tgaagagttt tacagctct ttgaatggta gatatgaacc	34740
atcattatca ctaatgaacc ctgtaccaca atagtagtag ttatactttt tagccataaaa	34800
ctggcacagt acgaaaatct gtaatttacg agtggtaaa actttactca tgattattta	34860
gcattttgt tacgtttacg gttacgagct tttttagctg cacgttaat tgctgctgca	34920
ccagttggtc gatgtgcttg tttttacca cctttccac gacctacata gatgttttc	34980
ataatctcat tagccagct ctcatccatc ttgaagttct gcataaggta agtcacatca	35040
acaccagtga gatacctaa tgaagctagt gctgtttta ctttgattt aaaactattc	35100
cagagtccca tttcatatct ctctcaatct tttcacaaaa tggtttaagt tctttttcag	35160
tgacacaaaac ggttaagttt gttctgtaga acattgtaaa gtacccttta ccgataaacct	35220
actttacgac gagacttact cggctctcca ttgacaatcg cttgccacc catactctt	35280
tctccagagg ttttggttat cagaaccacg atatggtttta actgttggtt tagatgaatc	35340
ataacttacca tcaatcacca cgtaacacata tttcattaca tcttaggtgaa ttttttcgtg	35400
taactgaaaaa cctgtccaga gccatatagt cttctctggg taaacagttt taacacgttt	35460

gcataatgtct gtaaccttctt gaatatttct atcatccaga ggttctccac caagtattga 35520
caaaccactg acagcattat cacccattag ctggatgatt ccgttagaggt ttgcataagt 35580
aaatacccttta ccagcattaa acttccaaga ctccctgtta aagcagcctt cacagtatg 35640
cttacaacca gctacgaata ggottcacacg aacccttca ccattagctg tgtcaaattgg 35700
tctaattctcc atgttaattca tctagttacc tcaccaatac atataaacgt tctttaaacc 35760
ttttcttcga attgttttac tcattcaaacc accacactgac aaggaacctg ttttagtaata 35820
aattcttcac agtgctctt aatgaagtct tgtaatggta cacaatcttgc tgcgcaagtc 35880
attagoataa tgtaactctgg attcatgatg ttttcaagac tgtagaagac aacatgtca 35940
gataattcat gaccgtcttc ttcagaccaa gttccagtga ctatagctaa tttgtcaagc 36000
aattcattag gcaacgctac accatcttct acggaatcac tttagaacgtt gtcacccatg 36060
tacaatgtaa agactgtatg gaatgttgag tatcttacgt gattctttc gcaagagcca 36120
cactctgagg cgtaatctt aagccactct aactgttttt ggttaactt aatcataatt 36180
tcaccttagt cgtaatgca ctgaatgcta tagctaacc taaaaatggt ttgaagcatg 36240
accataaaatc catctgacca tgatatgaga aaccccattt tgggtctgaa aaacccata 36300
ccataacact aaccccaaag aagaagatta gaatgtggag tatgtatatc atcgttttt 36360
atatcttaaa cattttaact tatctctcaa ttcacaataa gagagtccctaa aaaagaaccc 36420
tagtaagaca gaacatatga acaacocaaat aatattcttccat gccatgtctt acatccaaata 36480
aaaaaggtga tgtaagccctt tcaagaccca caccacccattt tcaagttttt catagaaatc 36540
ctgtcacgaa tctcagcaat ttttgcattca ttcattcggg attcacctttt aatcttagtc 36600
caccaccaat acccacacac tctgttaatc acagagatgt catgtaaatg gcaaacctca 36660
cattcttcaa catcagcattt tggctcttttgc ccacaatgtt cgccatgttgc taagtcaaaag 36720
ttaagtccctt gatagaaaacc tttcaacatc cctcttgtaa tacaactttt aagtgttgtt 36780
aagttttctg ggttagctac ctttacatac tggattctgc cgcctctaca gatatggaaag 36840
aatggttttt ctaagtcctg cttctcaat ggttagatat ctgtgtcaac attcatatgg 36900
aaactgtttt taaagtattt ctttatcagaa acaccttttga taacgccccaa catactctg 36960
aactgttttta gtttagtccc acaaagtgtat tctgttgttgc taccatagac ggcataataag 37020
aagccatctt cattctttaaa ctcttcagtt ttcattgtttaa tttatgtccag aacatcatat 37080
gcacaaactat agttccaaac ttcatgttgc cgtttaccctt cagcaagaac agacaactca 37140
tcaagagcag taacccaaaaa agaggctgtg aaagacttca caatatccccaa gccaacccattt 37200
tcagtaggtt tcttagtccc tttgtacaga ccacccatttgc tgaatgtcaag agggttagaa 37260
cttgcgtggca tattatgttgcattt catctgttgc cgtttaccctt ggttagtccctt ggttagtccctt 37320

aggtaacttat caagctcttt ccagaaaatct aaaccattct ctttagaata ctggtaaaatc	37380
attggtaagt tcaaagatac agcaccatg tttagcacgac ctacataaaa ctcttcacca	37440
tcttcgttat ggtatggtga taaaaatgct ctacacttgt tgttcaggta agttcgctac	37500
gcttaccccg ctttatccaa gctgcttact gtcaccagta agtcagact atatcttcta	37560
cttatttcta agtagcgtac catttcgagt cgcttgaccc tacaccgcta cattcatcac	37620
ggtttagtcgt tcggcattta gatgtattca aattcatgtt caaagtttatt atgctcttt	37680
acaccccttca atattgaaga gatagtcttg cgattatatac cgagtatatt ggataactct	37740
cgtattgact tagcaacaat aacttctttt gtcactttgt gtgtacccct cacagcata	37800
gaacgcttac aaaaccttgc gcaaccatc tcataacctt cttaacatt ctcagaatga	37860
gttccccatt ctaagttaga agcatggttg ttcaagttgt tatcatctt gtgtttaca	37920
attggaagat tgtttgggtt aggtacatat ttctcagcaa ctaacctatg gacatacatg	37980
tcacgattct tcttaccgta aaacttact ttcatatacc cagtggttga tttccactgt	38040
gtaagctcta caccatttc tctaaagact ctccgtctt cagtaacatg ataatttggc	38100
atgtaatact cctatgttat atagttctt acatcttaca tcatttagca caggattgtc	38160
tacatctgta gagtttccct gtttaggcac gttttagatg agctatagag cctgttaacc	38220
catcggtgaa ataacccttac cagaacgctc aaaagcctct gctacagcac catgaccaga	38280
tacacttaag aagtctggat acattgcttt agagcaacac tcaatagctt tactgtacag	38340
gtgactttga cagatatttt catcatgtct ctctggcata taaatataaa ccagtttagg	38400
gaatacaaca ggtttcttgc tcttaccttg accattcata cgaacatcta ggagggtact	38460
tgcaatcata tattgcagtc ggttatcttc attggacata tctgagtc当地 gtaacccgaa	38520
tgtcaaagtt gtgaatgcaaa aatccccacg gctacaaggt acagtgttta gtttatttc	38580
aagtgactgg aaaccttgcag tcagttcaat ctgtagctgc tccatgacat aattgtggta	38640
atgttcttta ggaataccat aagatgctgc ttttcagca tgatagcgtt gagaacttctt	38700
agcatacggta acaagttaccc tataaatctc tgctaaagta aagccaccaa attgctgtgc	38760
agttgctgaa agaactacgt caccataaac ctgttaaggct gacagttacag actttggttc	38820
acaatattca atgccagaca ttctaaagcc acctttcage actttaccaa tgtcaaacag	38880
gcaacagttg ataccaccaa aaatttaggtc tcttaaatca tggatataaga taaacccttt	38940
ttcaatggct tcaagttcct ctgggtttaa atggtaactgc ttaaagattt cttagtc当地	39000
ataaccacga ataattgaac cttttgtaga aattaaactg ctgtcaaagt tagcattctc	39060
acggtcaccc aagaagagcg tgcgtctagt ctttggtaa agctcatccc agttttgagc	39120
aacttcttta cggtaatttc tatatgttga gtaagactca taaatctgtt gattgacttc	39180
tgccaaagca ccctcaacaa tactgtgaat atcggttaca gaaatttagca aattattctg	39240

c tttagggac tttaccagaa tcctcataaaa tgctgactca agagctttag	taacatctgg	39300
t ggaagctct ttataaccaa ctctgttagc tgacttttg acggctgc ta aaactttttt		39360
g atatcggtt tcttcaggta agccgttctt tttataatc tgtactttgt tcattattgc		39420
c ccttacat actaaaaagg tttccagaaga gacccttca ttttaatct ttttagaaaa		39480
c ttccgaaag agttctctt gttttcagt tataccta ac tgtatctcta atatccgaa		39540
g ataaccat agtaacatgg ctccaaacaa tgaacctgc tcaaagtca g taaatagg	tt	39600
a acaataagc ataccaatca caatagctgg tgcataaca accaaacctt cccaaatgc		39660
t ttaagcatt attcacctct gccataaaat tctgttagcgt cccaaacagg ttttaggttt		39720
g tccatcagt tttcatgatg aacggcatct gacgaaactgg catctgtca atatccgtca		39780
g gtctgatag ttcatagtc tgccttaaca ttctcacaat atggtaata ccacgagctg		39840
ttgcaaaatt cttgcagtc tcacatttag ggcattccagt tttggagtaa attacataag		39900
t cattaagga acctctaaaa atccactatt caaatcatc acaacagtt tcaacaggt	a	39960
c gcaccgttc ttttgtctt gattagcatt ctgtcttta tcaatttcca ttttcttaat		40020
c atgtacttc aaagggtgg ttttaggac tacaaaatct ctggaaatgc caaacatatc		40080
a tacaatggg gcagcattat agtaaaccctt ctcattgaaga agctttgtat ttaatccaa	c	40140
t acagcacgt cttccggaga agatataata cgaccatttc ttttacttt caactacttc		40200
a tctaagatt actttaatct ctggaaagaat ttgttggaaa gctttctgcc actcatcatc		40260
t cttaaagt tttttttaaa cttcaatatc aattttagt gtaaggattt cgtcaagcat		40320
a aatttctgt accgcattttag caataccctg aaatttatc tgagcatcaa gtgcggaa	gt	40380
a catgcaaaag gatgccataa aagatatacc ttcaagtgc gtcactgca acagccctt		40440
c aagaatcaact ttatggaaat gtaaagggtc tttgtccaga agtgagtcgc gcacataact		40500
c aaggcgtat tttataccctt catccagtaa ttcttcaaga acacgattca cagttttaa		40560
t cgggtttgt acagcaacat tctggtaat ctcatcta agtggttcag ggtttttaat		40620
a cattgcctt acaatctctg agtaagtaag agcatgtagg tttcaatct cagactgctt		40680
c cataattgca gttgcata gatcatcaga gataaatggt gcaaaggca atgccaact		40740
c tttagcaact ttagtatctg cttcccactg ccacttaaga atctcaagca ttacacctga		40800
c attgatgct ggaacactct caaaatcaag acgtgattgt tcaaaaggaa actcatcttc		40860
t gaccaatct tttgtttttt gttgtttata aagctcaag attttgggt agtgtttatt		40920
a aagttagtca aagtttttc ttcaccacc taaaaagatt ggggtgttggtaatcatagc		40980
g tgatttctc ctttctttaat catttctaag gttgttttc tttctaaaac ttcccaattt		41040
t cttttgttga acatctcata aggtcttgac tagattttac catctgtgt agagatgtaa		41100

gagataccag caacccatga gtcatcctt ttttttatca tcatatctgt gctactcaca	41160
tagtacatecg ttttccgagg cttgtggagc aagtatataq gtcgctcatg tttttctatt	41220
aaatetttca tggtctctcc aaagtttaatt ttagagggtc ttttacgacc ctcatagtta	41280
ttaaaaactaa acaccacaac cctcgcaata agcatcttgc agtgcagatt tacctacacc	41340
aatgcgactg ttaaggtagt acatggttt catacctact gagttggcat aaatcatgtta	41400
cttcaaagct tgagacaatg ataccttctt agctttgca tagtcaacat agaaatctga	41460
agagatagct tgaccagtga acttttgaac aattgcataa caatcaatca ggtcaaaggt	41520
gtcaatatcc caagcaattt catagacata cttcaactct tcataatctg gaacaataaa	41580
cagtacgtta ccagttgcag actttttagt taaaataaaag tcacgaattt gatacaagcc	41640
atttgtcgta ttagttgcca gtgaagaact ctcattaggc atgtaagctt ctaatacaga	41700
gttacggatt ccaccatttt cttaataacg ttgtgctaag tcatccaat catabcttag	41760
ttttgcatac tgcttctcat caatcttctt gttagctgtc ttggaggaa cccaaccttc	41820
aggataactta gtgaacttca tgtattcagg tacaccgcgc tctttagcaa gtcttagaga	41880
agcttcatgc agatagtaag agtgcatctc tgcaagttcg tgaagctttg tcttcctgc	41940
tcttgaagag tagttcacgt agttttcgc aaggtaatga gccacattttaaaggccaat	42000
cccaacagaa cgacgcttct gaacatgggt gcgcacatcgac ggatacggat aatccataag	42060
gtcaataacg gagtcaacca ttgcaagagc ataataagca acgtcagcgt attcatctt	42120
tgaaattctc cctgcaacca aactagcttag gaagcaaaaga gctacctcac ctttctttt	42180
cacagcatca tctctgtaaa ggtctgtctc tttctcaaaag ccttacactg gcaacacaat	42240
ttccatacaa agatttgaca tcttcaaagg ctctttaaat ggcgtatgtg tttttgcatt	42300
atttgtgaag aatggataca cacggcctgt tgcataacgc tgctggataa acagtttagc	42360
aatttcacga gctttactc gtctgtgtt aacacctgaa tgtactgcac gaccaactgc	42420
catagcaaac tcatcagcag atgtctgttaa gaacatgtca tagagctttg gtgcacccctt	42480
gtaaagagaat agcaaccaat ctgtatcata ctgaacacac tggcagaaat aatcattttgt	42540
acccaaatgag tagtccatct cgttaataacg tttagaagga accgtttag ggtgtttcaa	42600
acgttagaaa tcttcaatct ggggtcttag agcagtgttag aagttgttag ctgaaccacc	42660
acgactcttc tgtttatttg ctctacaga tgaacgtaca agcttgcata aaggttagttt	42720
acccatgtgt tcgatagtgt tttgacggat accatcacca atagtgcgag tctccatca	42780
cataccaata ccagcttgc tttgtggcat atcataagca accttgcag caataccaa	42840
tgactcagca gtgtcgtttgc ttttaatcaa acagoatgac gcataaccgttgc attttagtagc	42900
tcttaaacca ttcaagataag gcgttaggagc attaatctta aggtcagata ggtaaagtgt	42960
tagcttgata acatcttgcgca gtcacggtg ctttgggtgc ttctcaaagg ctttcata	43020

cataccata aacataaaact gtggtgactc aaaaagtctt cccgtttaa tatcacggat	43080
accataactg tctctgaact gtttcaggac tgcataacca taagagatat ctttgagtg	43140
cacaatgtat cttgcaggt attcaagctc ttccctgagaa tagtccatct tctcccaaag	43200
tcctgtctc tccatatttt taacgaaggt aaccagcgta ggaaccttag taaagcctcc	43260
aaaggcttct ttgttagataa tccccagaag tagccgtcca gccatatctg agtactctt	43320
agtttgttta tcaacacaaa catcaatcat ggcttggtgc atctctttt tagtgcaacc	43380
ctcatagaca cgtttcatgg cttccatagt gacttctgac cagataattc cacgcttac	43440
tgcctcatgtat gcccacttat tcagtcttc tgggtcaaag cttaactactg taccgtttga	43500
tttttaatt gtcttaatca ttttgaatc ctacaggtga aaagagcctc cgaagaggtt	43560
cccttagttt aatcttggaa atttgctcat tctgccacat atcgtaaaac ttatcactta	43620
cttttgtac tgaagaagtg tgcatacaat tcagtgagaa ccatgatggt gtattatcat	43680
ccataattgt ttcaagttt tgtgtaacgt tcacatccat gtctgcaaca acataattac	43740
ctcgcatctt gcaaacaatt ctccaaaca agattgcact tctacctt cggcatcac	43800
agtacataac tgtgtctcg tgcttaacgt cttgtccogat actgtcaaca cctagcttag	43860
cacctgagat aatgtcatca taagatagct ttttgcttt agacacggta tttctccaag	43920
tttctttta gatataacca accgttagtca gtctttata caccctaaaa aagtggagcc	43980
atcacaactt tacccaaaagt atttctgtgt tggcagattt caaaggaata ctcttctca	44040
atatacatcc cgtatttcta caggactgct tttaaaactt gttcattatc cagaagtgt	44100
tctggagtct caccatactt ctcaagtaac gggcattca taaacaccgt catagagata	44160
ttgttagttt agaagtggct ctctgagcc acacattctt tattaatgtt ctgtaatcc	44220
attataacca accccttta accagcactt caggttatta gcattataat tcagttcgg	44280
gtatgaggtt atatgaaact gtcaccatc gtagtagaca atatctgaa tccatagtc	44340
attctcttta cagaaatctt tatctgcttt agaggttaatt ggattaacctt ctacaaaacc	44400
atctacaccc aaatccttta agctacatac aatacctttg cagataacgc atgtatcaga	44460
tactaccaca aaaagttctt ggcttcaag ctctacaatg tattcaccaa gctgtacttt	44520
agggagattt gattgcttca taatcttccc atcggctgca cggacaatcg cataccactc	44580
tttaccatca accactgaca ttctgatgat acactcttga ccagtagct tctcaatatc	44640
tgcaagacgt tttaaagctt ctccatagtc atctgtgtac ttccaggtcat tattatggca	44700
aacagcttc atagcaccgt tatgtcatg ttgtgacaga taaatcagac catcaagaac	44760
atattgcaaa tctgcctgag catccagtgt ctcaatgggg tcttttctt caattgctt	44820
tacaagctct tttgctttt caagcataca cagagactgg gattttaaag attcccaata	44880

ES 2 561 538 T3

tcatcaactg taagggttgc tttgagtgtt tccacaacga agattccagt tttttactgc	44940
ttctcttgag ttaaacatTT ggactcCTT aaaatctgtt aaccTTtagc tctcgTgttt	45000
caatatattc cagatgctca cgtagctctt gacgTTtaag cattaggTgc tgcatTTtag	45060
actcaacagc ttcaacttct ttaattatttgc atttgcaaga attcgctcaa	45120
gttcttcaat cttgctgtca acttttgcTA catgactcac agctttactt ttgttaaaaca	45180
ttttatttctc tctcaatagt tatcaagcac aatttgcTTT cattacCTT tggattcttt	45240
tttcagcata tcataaagtT tcttttagtaa taaacttaat tgctgcaata ttggcattgt	45300
agaagagtct gagotTCgag tcaatCCttt ttgcattac atcgaattta tgtgaaggt	45360
ttgcttcacc atagactagg ccacCTTTg tggtagtagt ctgaataatg taaaagtcaa	45420
aaaattcttt tccaaagctc tcaatATctt tttaatata ctcagaagaa gtctcgtaag	45480
tcatccaatc actctcCTT gtgactacct tcttccgagt cttcccagca acttttcttt	45540
ttgtcacact gttaagttgt ttctttccta tataatatttgc tccagtcttc ttacagtgtta	45600
ctaaatagac aaagccaaaa tggTTtagtgg ggtcaacttc cccacataaa gatacccaat	45660
gaccgttaggt agggcaatttgc ccaaATCtt taatcttcat tcatacacgg ctcccaatta	45720
tatttcttga aagagaaaatt gtctttggta ttctcttgc tataatatttgc ccagaaatgc	45780
tgttccatta actctaACGG tggTTtagtggta acagtctgtc catcccatga cacataggta	45840
taagagtctt ttttagcata gagttcatag atagcatcaa gacactctt gtaggtctct	45900
ttaccatcta aagcattcat cacagctact ttaccagcac ctTTtagGCC gaagtagttg	45960
tctgcattat ctccagcaac agcctgataa cacaagaatt taaaacctac accaactgtt	46020
tttgcagctt ttggTTTGA ttgtatAGGA caatCCAGA tatCACCAAC attgttGTC	46080
gcaataaaaa ttaatggtga ttTTcataa gtcataatcaa tacaataagt ccTTcagct	46140
tgtcgaaggt ctTGtcaat actcataaga gcaGTTTCT tacCCatCTT ttcaGTTta	46200
gcaattacga ttGAATCGGC ttGGAAGCCC CCCCTTAAGA GCTGAACTC TGGTCTTGT	46260
aggagatact caCGACAAGC aactaagtgt gttggTGTGA cagcatCTT acggTTCCCT	46320
tgtatTTGgt gctcaagacc tttaatgtct ttatgtttat gcacacCTT ctctgttaaa	46380
taacCTACCC aagtTTTTC ttTACCAACA acCTTAAGCC attcCTGAAG AACCTGTTGA	46440
gtAGCCATGA tagTTCTTT ttCACTCTT GCTTCTTCC aagtCTGTCT ttCCCTTCA	46500
tcttcatCAA atGCTAGGCC aagCTTTCT acaaggATTc tCTGGTCTGC taaccatCTT	46560
gcAGCATCTT ttGCAATTATC aaATGATTCA gattCTTCTG CTGTGAGTTt attGACATAT	46620
ttatATTTG CTTCTCAAC tacacaAGCA CCTTATAGG caataCTGTc agagtcaata	46680
aagACATGTG taACTGAATC gggAAAGTTT ttTAATGTGT acttCTCCAT tGtGACTCTC	46740
cataTAAAAA agccccatac taagtacagg gcttAAAGT aactTTTAGA gattAGTtTT	46800

ctgtatcgaa	gtcttcatct	tcttcgtcat	ctgggtctgg	caagtcttca	tcgtcaccat	46860
catcagaatc	attcgaaggt	ttgtggtatt	ttgcgttcc	ttcagtgatt	tcaccgttat	46920
cttcaacacc	atcaagacca	agcatagcca	gttcgttcc	atccagttca	ggttcgccat	46980
tagcaccgtt	accaccagtg	taaggtacaa	gagttatcaat	gataaaactgt	tcctgaatag	47040
gttttgtcag	aacattgttc	tcaaaaagtgt	agaagtgagt	agaaaagaatc	acactaccaa	47100
aagaaccgtt	accgactgca	atatctggat	gaattacatc	atagttcttg	tcatcttcat	47160
gtttgtcaga	tgcttgagct	ttgattttct	tcatcggtg	tttaaacagct	acacgcttac	47220
catttacttc	tcaataaagc	ataacaggga	atgactgtt	agctgtccat	acagcaccat	47280
ctttataaagc	tgctgcacga	cttactttca	agatgttagta	agtgtatgt	tcaaaaagggt	47340
gtttacaacc	aaacttctct	tcgaagtcgt	ctgcatacac	tgcttcagta	gtgactttat	47400
ccccaacccctc	tggttttttc	ttagacttag	taaactcttt	aaacagcttg	ttaccatctt	47460
ctgcacagaat	tgaaacgctg	tagttacagt	ctttgcctgg	gaatttctta	tcaatggact	47520
tgcacccatcc	cggacgtggt	gaagtgttca	ggtaataaaa	ccagacatct	ttcagaaggt	47580
aacgcagagt	ttgacgttca	gtaccgttgt	acttctctac	cgtagcttcc	attttaacaa	47640
cttttagacat	tattnaaacc	tctatctcaa	tttatgaaga	gtaccaattc	tagttgttg	47700
atactctatt	gtcaaaatact	aattactgga	agttgtgtt	atctttagaa	gctgctttac	47760
gtgcagtttt	tccagtttctt	acacgttttt	cttcataagta	ttttgtgtt	tttccagcag	47820
tggcttttaa	ggaatccccca	aaaacttttt	caaatgctt	agagtgttcc	atgatattct	47880
ccgatatact	tgatattcaa	acacatttcc	tttcattata	aacagccaac	taatattatg	47940
ctgaggcaga	gcaatgatga	ccgtaatcat	gctctggtgg	aaatcttgtt	ttatctcaac	48000
ttccccatcg	catttcatgt	ggagcattct	atagaaccta	tcaatccttg	tcaaacactc	48060
ttcatgaaat	ttattnaaac	tttttttttc	aaaggagggt	gtgaacccct	ctctttata	48120
actatcactc	agtttcaat	gggcagtcat	ctgcataccctc	acttaataca	ggtggaaatcg	48180
ctgagctttg	acgctgtca	tcagtataga	cttcaccagg	ctcacggtca	aacacttcat	48240
cctcataatg	aggcaaagag	tcatacataat	ggtcttcagc	ttcaccaata	ccaaactgtt	48300
gacgaatatt	ttctgctgca	ccatcaatat	caacaccaca	tccagaagct	ttgataagac	48360
gtctctgtatc	tggattgtac	caagtatggc	cagcaatacc	tgttgactta	ccatgacgac	48420
gacacttagt	taacttgatt	tttgcatagt	ttttcttaac	agggtctggg	tcaaccttgc	48480
tacgcattaa	cagaatgttgc	ttcatagaaa	tctggaaata	cgcaccagaa	cctttgatata	48540
cctcttcaga	gataatctcca	ccttcggagt	tagccttctg	accacctgca	ctcttacgaa	48600
cgtgacagac	gttcacactgt	gcatactggt	agcgcttgca	acgacgcaat	agctcagaca	48660

aaacttcctc ttcatccgta tctgaacgtg acagagccaa cgtaataggg tcaagaataa	48720
taatcttaca gtctaaaacta ttaacaagat agtcaacaaa ctccagcaag ttatcttgg	48780
caatcgcccc ttgatggtca acgatgtgga tacgacgacc ttttagacagt tctgcgtgt	48840
ctacttttaa ttcatcccaa tcacgttcgt cataaggaat ctcagaaatc tgcttactta	48900
ggtggattgc acagagcatt tccataagtt cttcataggt atcttctaca ggaattacac	48960
cgtatattata atcagtttct ttccaagotg aataaatcat ctcacgagtg taagctgact	49020
tacctactga agatggtgct gcaatagttg taatctcacc taaaccataa ccaccataag	49080
ttaaacctgtt gaggtctccg aaagattctg ggaaaggaat caatggaatc tgaccacgat	49140
tcttcattgc ctcaaaacca tctgcgaagt tcttgatacc agcagggcag taacggggtg	49200
cattgttagat acgctgotta aacccttcaa gaactgtgtc tttctttta tagaactttg	49260
tccaccactc gttaaaggct ttcacaccct ctggatactg gaataaacga accttctcga	49320
tagggagaat gccagcagcc tcttggttag cttagcacc tgcttcatcg ttatcaaagc	49380
acaagtaaat ctcatcaa at gatgtgatgt actgatagtt gtcttgata gacttaatgt	49440
ttgcacactg tgggacagat acgtgacagt aattcttacg acgagacttg tccttaatcg	49500
caagagaagt catatagatt gtcgtgcac attccatctc accttcccag atgaatagac	49560
ggttaccacc ttctggagca atccatgaac cgaacattgc cagttcacct ttaatgtctc	49620
caacaccacc tgagaagtct tttagttac cacgttagtg ttctttggta tggtcttogg	49680
gataacggtg acgaacacgg tagccaacat gttctagctt gccatcttca ttacgttgt	49740
aagttggta gaaatgtgcg tcaatttcac cgtcactatc aatgtcaacc ttgatgccta	49800
aacgttcaag gactttgca ggaatcttcc tgcctttcaa gtccattgtc tctaggttt	49860
ctttacgtc atctaaatcc attccacgga aagtacggtt tttattatct gaaccagtag	49920
aataagtgtc cacgatttgt ctttatcaa aatcccactc tggaaacct ttattacaac	49980
taaagcaagt catcgataa gaatcatcat catgtggta gattgaacca gcatctgatg	50040
agccacaacg tggacatgca caatgaccaa taaactgacc agccttttc aatttacgac	50100
ctttagacat tagcacctct tcgtttagt tctgccttca atccattttc aatcttgcc	50160
agttcatgaa ttcatctgc aatcttttc ctgcgtgatt caactcttca cagacgttca	50220
atcattacct cattggaaag agatgagat tccactaaac ggtggtcaat aactttaaa	50280
ttgtctttta ctctcatctt cattctctct tttaaatctt caggatagct tttagctgc	50340
tctcaaggta tgcaagagta ccattattat gaataatgtc acgctcatat tttgtagaaa	50400
tcccattttc tgaaacatgt gatgaaacctt tgtccacatt gtctttttt acttcaatag	50460
tttggtgtgc aaatctactc agccactcag ctgcagatc aaatctaaa tcactgatta	50520
aaacaacacc ttcttgattt ctaagtgagc aaacgtcaaa gaaatttacc attcgaaaa	50580

caaggcttt agcccagaac ttgtcaccca taacttacg gataacttca gtgcggccaaa	50640
tctgttgaat ctgtcttgat gagaatttat acttcttgct aaatcccaga cgtgtcaata	50700
gagttggttt agcaacttcc ttaagttcca tgattaatcg tccggtaac tccgacataa	50760
gcttaaagtc catatggtaa cgttcatctc tgaaggtgaa ctccatagct tccgtactt	50820
tagtcataag ttcagagtat gataaatcaa aaacctgtgg agtctttta gtttcaccat	50880
acaggtcatt ccaagtcagg tcaaataatcc ttgatgcaga tagcttaagg ttgtctgcat	50940
aggccattac tgcaacattg tagcogtact catctctaa gatgttottc acaatagagc	51000
acgaggtgtc tttccagaa cgtgccttc cagtaaatgc gataatatty ctcattttat	51060
ctcccttaat tactaaaaag ccccaacta aggaggcttgc taagattta taaagactta	51120
gtgtagttgg tcagcagact cttttcagc catagctgag agttgcttca caaaatcatc	51180
accgaagttt atgcgaagtt tctcttcaat gattgaagca ccaatattca cccaaacatc	51240
attgattgct tgcatactaa caccaccagt catctcttca atgaactcaa tactcatacc	51300
catcatctgt gacagttgga ttagtgcaac gatattcatc atcgttagaga tagctggaaat	51360
cateagtgc actttcaactt gaagtgggtc tatatcagct acagagtcat tttcaacagc	51420
ttcttccaaa gactcttttag tttgctggat aatctccttgc attcgtgggt ttagttttc	51480
tacgccccaa tcaagttttt catatcgta aagtttcttcc tccatacgct tctcaagagc	51540
agccataaca gcacttggtg atgagataag cgtatcaata atgaaatcatc tgcttttagt	51600
cagcaacagt tccttatctt cgtctgacat cctgatatacg tcattttttt gcatttcata	51660
aaaaatgaac tcagcaagtgc catcaacacc aaccgcaata gatgccagag caagtgttagt	51720
gtctgtcaac atcatgttaa cctgttctgc aaaagcaccg ttatcagact tgctttcagg	51780
caagttatacg ttgcaggca taaactgttc tgtgttagttt ttcccacgaa taatcatgc	51840
catgtttctt acggcatttgc ttaaaaacgc ttctgtcaata cctttttttt caagcatctt	51900
ttctacatca atattcatat tatttcttc tcaagttgggtt aagtttctttt ctagaacattt	51960
ttaagttttc ggatgaagaa aagtcaagtgc tcttttcaga acgtggataa tagtgcctat	52020
cccaagaagt ttcaacatcg ttaatcagtg acgatagattt acacaggctt gtaccacttt	52080
gcaaccttctt tttaagagaa tctagtaaag caactgtgtc tttagtttca cgtctcgctg	52140
tagcaacatc ttcatatgc tcaaacaacag agcatttiaa gtcatcttca tagttttcag	52200
acaactctat ttcatgttgtt atatcaacca ttctctgttgc atggtagca tattccctt	52260
gagcagcaat gtcaagttct tccaaacttctt gcaaaagctt aacaaagtca gctatgtctg	52320
gggtgaacaaa cattttctgc atgtaagcctt tttaagta actattaagt tttaatctt	52380
tatcttaacg tattctatac gttatactttt aaagctttt aaaagcttattt aaataatctt	52440

ttaagaattt taaagtatct gtatagttaa actgttaagt aacottttaa gtaaaaaccca	52500
cttcgcaaag attaacacct tgtcaagttac attgtcaact tgcttttat aattttttgc	52560
agtaatgtat gaggttaatg attttagagg gagtaaaaat ggaaaacgta gatTTaaaa	52620
acttacattt ggTTggTgat acagaaaactg atggTTact ctttaggttc actaaagttc	52680
acgtaatggc tttgcagac tataaatctg acgatgaaga gccacctgta tgggtcttca	52740
cagatgagcc tatcctcggt cacaagtaca ctaagtacat taagggtggt ttacgtgaag	52800
gtgtgagtt tgcgttaaag gcaaaaacgac tttgtatcca taatggcctc ggTTatgact	52860
ggTgggTTTT caatcacatt gcaccggatt tatggaactt tgataatcca aaatgtaaGC	52920
cgtggagtaa ttTctttcag gattcttcta ttcaGtctcg tgTTcaGtgg atggatagac	52980
caactccaaa gggTTataaa ggtgctcatg gTTggctgc atggggTgct cgtgttggT	53040
ttcgtaaacc agagattgag cattggggTg tatggaatgc agaaattttc actcgtgtg	53100
tagaaagatAT ccgttattaac gccaAAAacta aacgggcact tgataatgag tatctcaAGC	53160
ttaagaagtG tggcatagac acttatgaaa cctacatgCG agctaaAGAA acatTTTCT	53220
ggatgagtca acaagctatt aatggctgga aagctgataa agagettatg gagttccatg	53280
tgaaggaact tgacaaATTG actaatgAGC ttGCTTCAGA ggTTGAACCA catTTCCtC	53340
caactattaa gaccaaAGGT aaagtGACTG gagaAGAGTT tgcaAAAGCT tggaatgagt	53400
atgttGAAAC atTTGGTcat GCAgatGGAC tgaAGAGAAT taccaAGTAC CCTAAGACAA	53460
agtatCGTca GCAAGGTGCGT AACGGTGAGA TGCAGACTTA tgAAATCAAAC CCAATTGGTA	53520
AGCCAACtAC AAAGATTTT AACATTGAAA AGAGAAATTG CTATACACCA ACCAACACTG	53580
taactGGTGA AGAGTACAAG GAAGGCTTG TAGCAATGAA GGATGCTCGT GCAATTGCA	53640
atgagttGAA TGCAAAGATT GGTAAGAAAT GCAAGACTG GAAGCCAGTA AAAACAGTC	53700
AAACTGTGAA GTACTATAAC AGTCACGTTG TTAACCACtT tGAACtTGAG TCAAGTCGCT	53760
ACACAGGTTT GATTGATGCA CGTATAACAC CAATTGAGTT TGAAGTTCT CGTATGACTC	53820
AGGTAGCAGT TGTAAAGAC TACTTGAAAT CAGTTGGTTG GATTCCAGAT GACTGGAACT	53880
ACAAGAAAGA CTCAGATGGT CGCCCTGTCA AAGTTGTG TGTTGAGCG GTGTGGTTG AGTTATGTTG	53940
TGATTACAAA GcateCTTAAG TGGCAGGAAA TGGTTGAGCG GTGTGGTTG AGTTATGTTG	54000
AGCATGAAGG TGTCCAGTAC ATTGAGCATA ACTGGTCTGT GAAGAAATAC ACAGATTG	54060
TTGAGCCTTG CTTAATCCGT ACTTCACCAA AACttACCGA ATCATCCTAT GATAcGATTG	54120
AAGGTGAGGT TGGACAGAAG ATTGCGAAAT ACTACACTT GATGCAcAGA CGCAGAACTA	54180
TTGAGAACTC AAAGGATGAT GAAAAAGGTT GGTTGAACCA GATTGCTCT GACGGTCGCC	54240
TTAGTGTGG TGCAATGGT GTTGGTACTT CAACTGGACG TATGACACAA TATGGTATTG	54300
TAACACGTACC GTCAGGTGCT GCTGTCTATG GGGAAACCAAT GAGGGCAGTG TGGATTG	54360

ES 2 561 538 T3

aagaaggtaacgttgta tctgttagaca tgaactcagc ccagctagtt ctcccttgta 54420
actttatggg tgacaaaagac ttccaccaaaag cggtaacgc aggtaaagaa gagattgagt 54480
ttattcgta agaagatgga cgcttattact gcaaacactt tgatgagttac ctcaacccag 54540
agattgataa gtaccttcgt tatgactctg agaatgaccc gtacgttgta tattcaggga 54600
ctgatgcaca tacactgaac agtatttact ttagcttgaa cgatgagcag gacatcttga 54660
cttgcgagc taatcaggat gagaatctt ttcattgagat tagcaaagggt cgtaagaaag 54720
ctaagaatgg tatctatgca ctgctgttcg gtgcaggta tgagaagttt gctaagacga 54780
ttaaggctgc aactactcag gagggtgcgc tgactaaaca gacttacttt atccgtttgc 54840
ctaaaattaa gaagctgtta gatgacttgg aagctgacta caaagcaact aaaaaggcac 54900
ttgaagaggt gttggtaag actgctgcaa tctctaaagg gggtttgc aagggtgctg 54960
gagcttggtt gtgggttaaaa tctccacata agttattgaa ctattgctc atgggttcag 55020
aggctcagat tcaaaatgag gcaattaacc ttgcttgcg tcgtatgatt gacgaaggaa 55080
tgatgaagtt aaatggcgtaa acccagcta ttgggtctcg tttgctctgt gcataatcag 55140
atgaaacgag ttggaaatgt ccagaaagta tgacggcaga ggtgaaagca gttactgact 55200
ggtattatgg acaagcttct aagaacttag gtcttaagaa agaaacactt gttacaggta 55260
ctggtaaggt tgtaaaaagc tggtatgagg tacactaatt agtattgaca aggtgctcag 55320
ggaagagttac ctataactat atcttgata ggaggtcaca tgacgtttc agagattgaa 55380
gttcagttgc aatgtgcagg ttattctcaa aaagagattt aagacatgct tattgttctt 55440
tgcagttggtt cttagaaattt gaaggtaagt cctgaatttc tgcgttaggt agatatctt 55500
attgctggag gtaaaattgc aaaagacaag acagggtact taaaaggta acgtgttagac 55560
attgagaatt tactatgagc caccgtggaa gaacccatgc agcgatgatg aaagggtcctt 55620
caaaggaaac tatcaagaac cgtaaggcaga agttgtttga gagaatgaac aggttaattt 55680
acaattcatc tcttcaggt tctgagaagg ttttcttgaa aggtatctg aaaagtattt 55740
cacaagaact tattgacatt gagtattgga gacaccaaaa atgacacttgc cagacgttat 55800
tcatcaactt catgacaatt gctacacccc agagttgatt cagggaaatgc ttattgttagt 55860
gatgccttagc aagttcttaa aagggtttaa tcgtgaggct taaaaggta cgcataatcct 55920
tatcggtgac ggtaaaggattt caagagaccg tacagggtttt cttaaaggta aacgtatttga 55980
tattctggag ttgctatgaa gaaaatgtac agtctctggg gaagggttgg taaaaggtttt 56040
gactggacac ttcttcgttc aaacgttaaa cgttagtgaat taccagaact catcactcac 56100
tatttaaaaa catacagaga ggttagactat cgtgaacaat aaggtaaga gttgtgtgaa 56160
aacaatgtttt acacttcggac taatttttttt aacttgcgtac aacccatctt atgaaaacaa 56220

agatgcttct tacagcctcc caccagagat gcaagattgc agagtctatg agttatatgg	56280
tgatactaca agtagagata ttattgtgt aagatgtcca aactctcaaa caacaacatc	56340
ttatgagtat ggcaaaaatg gc当地atcaca tactacggtt attgagttag gtttcacga	56400
t当地aaatcgctt actatcgtt atgatgttgt tc当地ccact acaaccatag	56460
ctcaacgtaa tccaatcgct ccacgagaag gt当地gtggt tc当地attgct ggttggactt	56520
acactgttga gagcatcatt cataagttt atgatgttgg tgatgttcaa gttatcgacg	56580
tagagattgg tggtaagaga aaatgactgt agaagataaa tt当地agaacg cagttttac	56640
agaagatggt gagcttggaa cattcattct tc当地gtttagt ggtaagctat tccgggtc	56700
tt当地gggtca aactgtttcc ataaaccaga taaaaatgac tt当地agctt acgcatgtaa	56760
tgcttgcaat acttggtatac actcagaggt taaaaatggc aatcctatac aaacaaaata	56820
aagatggtgc cttcaacgtc tggcatgcg tt当地gtttagg tgacaaagtt atcacaacct	56880
atggtaaaga aaatggcaag atgatgttgg aagagtacac agcagagct aagaacatcg	56940
gtaaaaagaa tgagogtaac gctgaacagc aagctcttt tgaagttgct gctaagtata	57000
aaaagcaagt tgacogtaaa ggttatgctt acacaaaaga gt当地gcacag aatactgaga	57060
aggttaggtgt acagcttgc catgatgtg caaaggtagt tc当地gaaag tatttgaagt	57120
tccotgctga tgctcaacca aaacttgatg gt当地cggtt taggatttca agagatgtg	57180
attcagtttag tttcacagct tatttgcgtg agaatactgt tt当地aacgtc ccagcagaac	57240
taatcccaga tttgcttttta ttacttaagt tacatccaca agttgaagat tttgatggtg	57300
agatttatgc tc当地ggttgg gatttagaag atattgtatc tatgattaag aatgctgaca	57360
atccagaccg tc当地cttctt aaattctact ggtatgatat ct当地gacaat tcaaaatctt	57420
ggcctgagcg tc当地gtgat tt当地gatctt cacctattgt tgatgtggg gatacctgt	57480
gagttgtcc tgtaacagact atccgtgtaa attcttggg agagttgtat gaagctcatg	57540
ataaaatgggt tgaagctgtat tt当地gatgtg caatgtaccg tt当地atctct gaagactct	57600
tctatgagtg tt当地ccacgt tc当地acttct tgat当地agca caagaagatg cacactgaag	57660
aatttaaagt gactgggtgt aagactgaca aacgtggtca tggtaagttc gttgttagaga	57720
ctcttcctaa cgtctttgtat gatgtctcat ggaagactac tc当地gagaag aaacagtatc	57780
ttgatgtgca tc当地gtatgag tt当地atcggtt accctttgac ggatgttgc cagaagatgt	57840
ctcgcaaggg tt当地tttacag tt当地ctgttgc gatgttgc taggattat gagtaaacta	57900
tgcttaagcat aatcataacta tt当地gcattag tt当地tctttgt gttgtcttac atcacaagta	57960
agctttggc cacatctttt gcaatgggtg tcttggatcc aatctttgt tt当地gtgacgc	58020
atatactat cagaactttt tt当地aaaag tt当地gtgacat agaaaatggt gtagtatac	58080
tgagcagcat aaaccaacgg gtactcacca gcatcactta agagtttct aagagggtt	58140

aatcgctgat gaagtacttc ttagatgact ttgtggtaa tcttctgagg gaggtaaaag	60060
aaagtctgac agtgttgcact gtagagaaca tgggaggaac tatcaaggc acttctgact	60120
gtttgttat gagectcttc gacttcgttc ctaagaacct tgatggatt ctggatgaag	60180
aagatgactg tgttagactt atattggtc ttgaaccagt ttttgaggaa aaatagatga	60240
aaattgaaca ctgctatgag tctgatggaa cacctatccg ttgtccacat tgggggtgt	60300
cagacttaca aggtgaggta agtgaatatac tcaacggc tattgctgaa gaaagtaccc	60360
gatgcacagg gtgtaatgaa attatcgctt tctggctta tggtcatac caaccctctc	60420
cacattttat ctaccatcat agtaaagttg tgaagagtg catcaactgg ttcattaaga	60480
aagggtttac aaaatgatta agctaataatt tgcaagtgg gaaaacggg aatttggtac	60540
tccaaactggt atgcgtggc ctcgacataa acaggacatg caagagttt agagactcac	60600
taaaaataac ttagtagtca tggtaatga gacttttaag actctggta gtaaaccttt	60660
accagaacgt gcaaaccctca tcttaacaaa ctctgtacca tacttagta tagactttgg	60720
caaagatgat gtaatgtatg ctaaagccag taaagagtca tttggagcat tttgaaata	60780
tcttgatagc tctattgatg aagatgtctt tgtaattggt ggtgcagggtg tccttgtcaa	60840
tgctttaccc tatgctggtg tgggttcca tacagtcttc cataaagttt ctgaagagc	60900
cactgtgcat ttaccttttggaaaactttt tgagaagctg tatgataatc gtgtatttac	60960
aaaggtacag tcaaaaccat cagaggatgg taaagcaact tttgaaattt atgttccaca	61020
agtgaaagga cactttgat atgtcacaag cagataacaat ttacaaaaat atcctgaacc	61080
atgttttac cgttggtgaa ctgcgtacta cacgaactgg agatgttac tctgcatttgc	61140
ctccacactca gtttagttt gatatgcgaa ctggttccc gctcttaaca tctaaacagg	61200
tgtttacacg gcaagtttattt gggggagttt tatggttccct gaatgggtgag aataagcttgc	61260
gtgaactccg ttacccgcaca tggggtaaa atgacggaga acgctggact atctggcag	61320
atgattttaa acgctggta agctctaattt attcttctga acaagattgg ttagaggatg	61380
cagggtggaaatctatggg gttcagtggaa gaaactttga aggtcataac ggttgggttgc	61440
tagaccaggta agagaccta gtaacgaaga tgaagggtga tatacagac ctgttacatgc	61500
ttgttaacgc ttggaaatgca gcagatatttgc cagcaactc aatggctcta gcacccgtc	61560
atgttctgtt tcagattttat atcactaatg aaggtgaagt tgacttacaa tggtatcagc	61620
gttctgtaga caccttttta ggacttccct ttaacattgc gtcttatggt tttattctgg	61680
aagttcttttgc caagatggct ggatacactc cacggtaattt gataagggtgc tttggagata	61740
ctcagattta tcagaaccac atgaagcagg tttatgaact gatgaacaat gaagagttcc	61800
atgcaccaac ttttgagatt ggtatccccat ttaacactt aagtgactta aaacatctca	61860
ctgcaagtga ctttattgggt ggttataaca attaccaaca tgcaggaaag attgaagcac	61920

ctttgtcagt aggtaaataa aacaaaaagg ctcctttta cgggagcctt aaactttact	61980
tttcaagtatt ctttgtgtc ttttcagtaa tagcttgag ggctgatact gattgagcca	62040
gattgttcac actatcagag aatttatcaa gagtcttagt aagtttgcg ttctcacccct	62100
taacatttcc taactggact ttctggttct ccatccctag ctgaaggcgc ctcataatcag	62160
actgtaaaatc acgaatagct gaatagttac ttttgaata attatctac tgctgttaact	62220
ttgttgtgac agacacttct tgcttaccac ttgaaacttg catcggttac tacatcccaa	62280
taacactaaa aataccaact acaattgcac caatattatt tttaaaagca tcctctagcc	62340
acttcattta ttctccccct taaaagctt ttctaagttt tctacgaact catcatcaat	62400
aggtgtgtct gtcttactcg caagatatct tgcaagctt aagaacactt tctcaatcat	62460
gtattcaactc agaagggata aaatgagttt ccagaagaag ctacotagat tttttagaag	62520
aattgctagg attgttaggca tttaatcacc tcatacgcca agatggtgag aataccata	62580
aagaatatta acaccatctt aacaatcagt caataaggat taacgcgtt ttacccaagc	62640
cattaatttg tagaactggt tagtaatact aaatgccgaa ccagagcctg tactaccagt	62700
tttaccacta actgtatggc tgtgagoacc aataccact gtgtgagcat ggtctccgtt	62760
agaggcagca gtaccagaca cagtgtgtga gtggcacca gctacactgg aaacctgagc	62820
atccctgag gctgaacac gttgtttacc accaatagag tcaccaccat aatgaccacc	62880
aactgtatgt gtatgagcac cagtgtgttt agtagaaacca ctcactgagt ggggtgtgagc	62940
accagtagta tcagtggttt tagtaccgtt gtcaaagcta gaggttgcgt cagagaaact	63000
atgagtggtt gaaggtaagt ttccaactgc taacgtaaaca gaatctgaac ctccagttgt	63060
agcaacatct gaaccgtttt ctgctgcaat tctaatacgat ctaccaacac cattgttcag	63120
atacgtccaa gttaaaccag ggagtgtgtt attagggtaa acattactgt taaaccatgt	63180
cacaatccct actggataga ttttatttcag gtctgttagag tcacttactg cctgtgcaat	63240
cttcgttca gtttctgctt tagtgtatgc accgatactt gaaggagttt gcttataactt	63300
ctctgtataa atttgtgtgtt agtctcttc aaaaccaaaa ccatcccttg atgacccata	63360
ccaaaaaccc ccattcctgtt agttgaattt taattgagca gagggagtag agcttgcacc	63420
ctgatacatt tggaaaacaa gctgtgttga gcctccacta taacctgtaa cattatacag	63480
tccagttta gcattccaaag caatgccatc actatcacct acctctgtac cagtacctgt	63540
ggaaacctgca tacataaattt totgatttgc tactgattgg gtaaaatatac tggcatctaa	63600
gttagaccaa tctgaaggtt taacctgtcc agtgattgtt aaagttgcatt tcatttcgaa	63660
tgttgagccg atggtaagcc ctttacctgt tttgttagttt aacagcccttta agttattatt	63720
gttatcggca tcgcccattac caacatacca cttggctgtc ccattcagcag ctaaccctct	63780

aatgaacaat gtcgttgcag ttttgcttt taacgcaaga gcttcaccat cagagtttat	63840
aacttgtcgc acagaaaatg tattggtegc attagtttgc gcaattgtac ttaatgttgc	63900
tgcggaaata taccttagagt caatgttagt ccaatctgaa gggtgaactt gtccagtgtat	63960
tctgacattt ttatgttgcg atactccagc agcatctaag accaaagagg tgtagtggt	64020
atagttgtat atagttcacac cagcacctga actaccttta ccaagatacc ataagttcc	64080
acccatcaa tcttttgcgaa gttagatacg ggattcggtt gctgtatgcac attgcagtg	64140
gatagcagca gcatttgcgaa taacactcat agtctaaat gtgttagcgc ctgtaaaagt	64200
attattgccat gctaactgtg caaatctctg attagcaact gtctgagtga agtatactgc	64260
atctaaagtta gcaaaaacttg aaggctgaac ttgaccagca atttgaagag ttctgttgac	64320
tgtcacccaaa ttttctgcgaa tagcaattga aacgtcagtt tttacattct tcaataacaag	64380
gttatgtgtg cccctattat cattacctag ataccatctg ttatgtccat ctgcatttg	64440
accacgaaga tagagtgtgt tgccctgagt gatattttta ataatgagtg ctgcattgtc	64500
agagaggata gcttgagttac ctctaaaggt attattcaca gcaagtcttgc catatcttc	64560
atcattctct tcatttagttc tcataccaag ctcatttagga ctggcttat tcagagtatg	64620
ataaaacagtt gctgaccttg aagcatctgc aatagttatg ttaagaccat ttgcgttaag	64680
ttttaaaagtc tttaaaacat cccccatagt aatctcagaa gagcctgttag ggtcaaaagac	64740
tgccttacca ccataaaagta acttaacaat ccctaagtca ccagtcatacg tactaccagc	64800
aatctgaaca aatcttcaaa gttaaaaga tgctaaagaaa tcttgatagg tcattcgacg	64860
gtcttcatca cccagcattt caggtctttt tttaaccctg acatgaagaa ggtcatctgc	64920
acggattgttca cggattgttgc ttaattcact caacttgcgaa tctgcatttgc tttttgtct	64980
ctggaaagag ggctatacag cccccctgtaa aagaattttt aagcggtct ttgcatacata	65040
taaaaccacaa aggatggtttgc ttcaacgctt aatgcgttgc cagcacctgt agtacctgtt	65100
gtacctgagt gagtatgttc agatgactgc aaagttactg tgccctttagt ggtatgagca	65160
ccaaattgcaaa cagtgtgtgt gtgagcacca attgcaacag tatgtgtgtg attacctgtt	65220
gtatgttttgc aaccgcttac aatgtgtgttgc tggtcaccatg ctacactggaa aacctgagca	65280
gtccctgagg cctgaacacg ttgtttacca ccaatagagt caccaccata atgaccacca	65340
actgtatgttgc tggattacc tgggttattt gttgaaccac tcactgagtgc ggtgtgagca	65400
ccagtgctat tagtggtctt tggtccataa tcgaaactgt ttgtgtctt attgcccgtaa	65460
tcaaaagccat caatagtaat agtagcacca tgagttatgtc caccaccatgt tagatagact	65520
gagttggctat gtgtatggtag attgttacta gataagctaa cactacttgc gccaaagtta	65580
ctaccaactgc gcctagaagc actatcataa cctacaagtgc ctcttcctct tgaaactaac	65640
tcccaagttac ctccacaaat taaatgttgc gaagggtttgc caggattcat agagagatgg	65700

atagtaccta ctggataaga agcctgaaca gccttgtaca agttatttac tgctcttgct	65760
gtacgcgtact tatctgcac ttcattataa aggttggatg ttgtccagtt ctgaacatta	65820
cctaaaccas cctgtgcttt agttgtattt tgtggattac tcttattcatt aatatgcgt	65880
tggacaaggc tattAACCTC ttctgaagac ataattgtt gatttgcct tgcctcatca	65940
acatttagtaa tgtctgataa attatttgca gcaactaact gaagagcatt gataacgtt	66000
tctaaaccas tttgtgtttt agtaacaccg tgggggttat ttcttaggct tgagtgtgga	66060
gcaagtaatt gctcaagagt acatcttta tcctcaatac cctgcttaag atggaagata	66120
tcactaaggt caattggtaa ggctgcttga ggcaaggcac taatttgaat ttccacctact	66180
gcccattatta agctcoctaca aattcataag tgtaaagggtt ttttgtactt gttgatgcag	66240
tacctgttcc ggtcttaata agactccagc cattagctac taaatctggt tgctcagtgg	66300
caaaaagacot tacttgcaca acagtaccat ttgttttctt caggagatag tttaagatat	66360
agttaaacca ttgtcgcccc ataggctcac cccttaataa accagtggcc tgaatttctg	66420
gtgggtgtaa tacttttagc tggttaccat cagcatctac ttcatctgtt gaccaattta	66480
aaaatgccat taagaacttc cttttgtcg tgatttatct ttcttacctt tgatgatttgc	66540
agctacttca gccataaacac cataatcacc acctgctaca gtttctttac caacgatgtt	66600
gttatctgtt gcggtgtaat ttttattaac cttaaagtaa totactgagc cactattagc	66660
cgttctgtca accctaaaaat aagcgtccct gacaccagca tctgctaaac tacctagtaa	66720
gttcttctct aaagaaccac ctgtgtgtt agtgacaaga ccctgttag catctgttac	66780
gaaccagtta tctttatcat caacaattgc taaggctgag tcagccacct ctacaggcgt	66840
ccaaagcagta ccattcagag ttacgtctct tagaataact gctgaaccaa tgggtgtgc	66900
agcaattttt gccaatgtgt acgctgtatc aatgacgtt tttcttgtat taactctgac	66960
tacaataccca gcagtcacag gtgcaatatg ctcaaaaatc tgtaaaaatg ttgcattata	67020
cagagtcatg atggcattct gtaaaaatgt tggagttgtt tcagaacgtc ttaggaaaat	67080
ctggatatac aacattgttc tgtatgttcc atcatcagca ccaagtggtc gtggacttt	67140
aattaatgaa ccaatgtgtt caagttgttgc tccaacagct tttctgatata tcccttca	67200
gtgcatttgc catgaaacat cttccaatgt ctgcaactca tcagtgtatag ctttcagtaa	67260
actcgtgttag atgaattttt cttaaactg tgtaacagtt ctttcatcaa gagttttata	67320
ataaaacatta tcaattttct gaaacattat tactccttag taatgggttca ctggctactt	67380
tcccatcatacg tatattggtc accatcaaca gtaattcttgc ctgtgtatata ctgtccatca	67440
ctaggaggtt ctgactgggtt atttggaaaga gctactttga ttccattaaat ctcaacaccc	67500
ttaatgacat cataaatgtt tccatagatt ctgttaggaa taacatcatt accaactttc	67560

agagttctgc cgtaagcgtt aatacattga acaatactat ctctgatatac ctcttctggg	67620
attgtcaage tcttccatc atataaagaa taagatactt tgacaaaagc atacttggt	67680
gttggtctgc taaaatagac attatgagct aaattgccta agtcataagc tgtcccaaag	67740
atagctccat aagccctgat accagcaggt ttggtatccc agattgcttg agcaacgta	67800
tcattttgac caccaactac aacaatctt aagattttg gtggagtcc ttctgaattt	67860
gtctcttcag tatcattttc cacacotgaa gcatctgata caccctgaac ccttttaacg	67920
gcagctacga ttgcacatcgag agtcttacca ccagtaactg ccaaagatcc taaatatctc	67980
tgacgaagct ctgtatcggt ttcttcattt ctacctgttg tcaggtcata tcggttgtat	68040
acactgtcaa ggccatctac agttgttca atttcgataa gtgtccagc taatgcaggg	68100
attgcaccaa cttcctcagc aacaacatca tggatagttg taattttgtt gaatgttaagg	68160
aacgtcgttag cagtcaccac catagggttg attcttgc当地 taatgtcacc ttcattttg	68220
taaactcgta atgctgaacc ctcattgata acttcggctt ttgc当地 accaccattg	68280
attgcacatcggt caagttcagt taatagcact gtgattgtat ctgaagatcc tggctgataa	68340
gagaaaaatag tggttatcaat aataataaca taatttgcat cagttcgtaa agagtttaact	68400
tcaagaacag cttcaacaca atatgatggt gttaatgtaa tggttgc当地 tggatagaag	68460
atattaccag cagtgc当地 tagtcttagtt gtagacggaa ttgttgc当地 agttgc当地	68520
gtaaactcta cttggccctc tgttagcctga gcoacatatac tgtatacagc gttt当地	68580
gtaatatcat caaggtaaa accttc当地 ttatcaatttgc当地 ttccaccatc ataaat	68640
gacaggactt catgagtgc当地 tgctaaagac cttgcaatttgc当地 aagccagaaa gagaccta	68700
tgactatctt cagaaacgtc aaggttgggt gaaatatctc taagaagtct cgatttgc当地	68760
ttatcaaaaa ttcttgc当地 tcttagagtt tgtaatcctg ttgttagttaa ttctgc当地	68820
agatattaac ctcttc当地 atgtctgtta aatatctgt tgtagtagtt gcatcaaaat	68880
taacagtcac ttcttc当地 gcattatcca ttgaagaaga atagttataag atgttggata	68940
catttc当地 ttcaacaagg taggcttca tgtaattatc aaagatagaa gtttctgtt	69000
taaatttggc aagttgtaaa tatggaaacc cagcagatgt attaaagaag acttcaccag	69060
ccctt当地 gcatctaata tgaagtctt gagcaacccg agtagcttta tc当地	69120
ggataattct aatttggtaa ccagtaatct ttaaatctcc atgagccaca tacactgaat	69180
ctgaacctaata agtggcaaca tagtcaccac ct当地 ttaaatttgc当地 tgcaaaatct gtttctt当地	69240
ttgtgc当地 gtagtacatc cctcaccaggc agggctgtc cagtaataat ggtgc当地	69300
ttcattaaag ctcacaccag ttgtgtcact gataaaatct gagccatgtc ttcttc当地	69360
tacatataag ttttagaaa tggatcatc acottcaaaag tagaagttac catcatc当地	69420
aactcttaac acagagtcac cgaaatgaag tcttaactgtc gttgggtctg gttt当地	69480

ctgtgttctt	gtgcagatgc	ctacgaaagc	tacacagtct	gaaatatcat	gtgtccttct	69540
catgtttgtt	tccatctgaa	cattcttgc	attgacaacg	aagtcatcta	aaggtaacat	69600
tgagaaaagct	aaccagcatc	tgtcattagt	tttacgggg	aatgttaaag	atgctccacc	69660
accacttgg	aattgaacag	gtacaccagt	aatctctggc	ataggtaaac	cgttaataga	69720
gtaaagtggc	ttaacagtgg	ctgtttgagt	cttgaatcg	aaagactgaa	taatggctgg	69780
taatccagta	tacagcttctt	ttctaaattc	atcaagacat	tctgaaacat	acccagacat	69840
tctagtaact	ggtgacttca	ttactccacc	ttctctaaat	ctagttcagt	tgtccaagca	69900
ccaccagtaa	agtcaagatt	atgagaaaaga	ccttttactc	gatactgacc	ttcaaaaatct	69960
tcactttccc	taatagtgtat	gttatcaccc	atcttaattc	tcccatctaa	atggattttg	70020
caacgaactc	cagtttaac	tttaataact	gtcttattct	cttttttaag	aacctttcta	70080
gttcttctgt	agtaaacctg	caaagagtcg	ataacgttat	atgggtaaat	ttcccaagaa	70140
agttgtctgg	ccttagcatt	aaaaggtact	actcggattt	gcttattaaa	tgtataccaa	70200
cgttagactac	tttcttcaca	aaccttgta	agtgcctctg	caacacttcc	ccagacacta	70260
aaaccattct	tgtaagtgt	accatcaata	cttgaaggt	cttcatcaat	aagtgagaag	70320
cctagtctat	tgactaaatc	tctgattaca	ttttacgtg	ttgttctgc	tttataagaa	70380
attgatgtct	taatcgttgt	tcttccatt	ttatcattgg	aacagataac	ctttgtatc	70440
atatacaacac	cacgcttata	tgtataagca	tactcaatag	tgcctagata	aattaatggg	70500
agatttgtcat	actcaataat	aaggtcaccc	ttcgcatctc	ttttaagcc	agtggtataa	70560
cctgtctaa	gcataactgt	tgcaccaacc	gtttaaatt	tggctctcat	ctctttattt	70620
aggttgtaga	tttcaaaagt	ggtatcatca	gaggttactt	tattttctg	agacgtataa	70680
gacacattac	aagtgaattg	taagttgtcg	aaatagtcca	tttgcata	atctttagca	70740
tggcttctgt	gtttatcatt	aaaggctgta	gtttca	ctacagccaa	ttgatagcac	70800
ctaaaaagaag	ccccagcagt	gctatctttt	acagacatta	taaattctcc	attaatctca	70860
tatcttcttg	agtgtataaa	ttaagctcaa	atgccttttc	tcttccgaag	ttatttctgg	70920
taggttgtaa	atcaigtacca	tacattcg	caacaaaaag	ctctccagct	aatgaaggaa	70980
ttacatagcg	tcctgtgatt	gactggctcg	caaggcattt	ctttcagat	aataatacat	71040
taccatcaac	atcagatagec	gtcaagaacc	atctgtcaag	cctctcttta	tactttaact	71100
caattacaaa	gacagtacca	tccagagtt	cagtttgcgt	agaccattct	gtatcaggaa	71160
caggaatata	ttgtgacatt	aataagtccc	cttcttattc	ggattcactg	agtgcctttg	71220
taatgccttt	ccagttccag	cagtattatt	atthaacgct	gctccagcat	ttctttcagc	71280
ctcttcactg	aatgttagtaa	cacctttct	tgtttcgca	gacattgagc	attttgcaag	71340

agcattgtct tcagcactag tgagttccct tacaccatta gcatctaggt caaataataa	71400
ctgacagttt aattnccat tacctaaact tggtagtg ttccctgtat tctttttact	71460
ggtagcaccc ccatcattag tagtagcagt cttgcctgtt gcagccgaaa tatcagtctg	71520
acccacaatg gttttgaagt taatttcctg aaaagttgc tggactctta gaccatttga	71580
aataccaaca tctttagaag cttaaaaact cgtataatg gaatcatcaa ttttaattcc	71640
gtccttacag ataaccgaaa taatttgctt ctggtcacgc cagcttcaa gagggtcaat	71700
gaagtttct actaattgac cctgacgagt taataacaag ctccctcat agccaaactac	71760
aacgacacca ctaatagtga ttgttctggg tgcttcttga acattatctg tgacggtttg	71820
ccctgattgc atgttctgtg tagtaacctg catagggctg tcaaattcca tgttttca	71880
tgctgataag gttaagaagg catctacatt atctcttaag tggaaataga tgccatctt	71940
gccactatat ttgatttgca tattagaatc ccataacatt attcttcctc tggatagctt	72000
gaacttagaa gaatgtcttc ttgattcttgc ttagtaatat ccaccatctt agtagcaatt	72060
tgtttaccat caagattgaa agtaacattc agggtttgtt tagtctgcat aggtaaacca	72120
gaagggtgtca tcatcattgg tgtctggta aacttattgg caaaattatc aatagatgtt	72180
gatagcttot ccatgataat ctcccaatta gatagaccat tatcaattaa ctttctgttg	72240
ccttcaacgt cttgagtgtt ctgtgcaaac tgaagttgac cattctcatc aaagaacatt	72300
ggcccttttg ggttttaat atttgcacca gcattttcaa atggtttgg taatgttaact	72360
tcactgttgtt tttagcagc atttgggtct gtggagccctc ttagcattaa tgctgaacca	72420
acagtagccaa gtgccattct cggtgctgtt actccacctg ctgctgcggc tgcttctccg	72480
gctgctgctg tacctgctgc actaacaacca agtcttgc ttagtttacc aaagataaccg	72540
ccaccaacca aaccacttag gagcttgact gctttgata ctacagcaac tgcaccacca	72600
attgtgacaa ctgttcccaa aaactcacca gcactttga ttatgttttg ctgactgttg	72660
tcaagggtctt tataccaagc tcttgcatacg tagtataatg cagatgttct gtacatgaag	72720
tctgtacga agtctagcag attactagca ctttttaaca gttttccaat cacaacaccc	72780
aaaggctgtg tactacccaa agaaccttgt aagaacattg caacggagtt agataactgt	72840
gaaatgcctt cactagaatt gttaaacagt gctacaagt tgttatccca catagccctc	72900
gcttgcacca ttgatgttg agtctgcttgc gacacagcat tcataccacc tgcttgcctg	72960
acaagttcag ccattcttc agatactta ggaagaacgt cttgagcaag aagtttacccg	73020
tcttgcatac tcttatcaag ttcttgcga gtcttaccaa tggcatcagc gaatagttgt	73080
acagcacccg ctaaacggtc acctaactgt ccacggagtt cttcagccctg aactttaccc	73140
tttgcacccaa tctgctggaa tgcaaccatg ataccttca agtcttcatac agtagcaccc	73200
ctgatacggg caaacattgc agcattctta tagaacttggg gaggaccctg aaaaccaagt	73260

gttggttgag caccagcagc gaagttttag tactgcttca tagtatctgt gtagttctga	73320
ccaaatctgat gtgcgaatga tgcagcgaac attctggctt gctgggtatc tgctccaaag	73380
atagctgtgg aggccaactg tgcagactgt cttttacac ctgcttcgat agtctttgt	73440
gatagttcca gtaaagcata agctgaaaca aatccaccaa ctaattgacg taatgatgag	73500
ttagctctgt cctgttagcca agctgattct ttaactgatt ttaatctagc attttctgca	73560
ataacccaac gtttggttac gtcgatgagc tttttactt ccatctcata ctcaccaacc	73620
ttaccagtcc ctttgtatct gttgtagata ttttgcagaac tccctctgaa agaggctgcc	73680
atttggttac ttgaccacc gattttcc agtctacggg ttaaccctga atagaagttg	73740
ttgttaaaca ttctttccat ttgtctctga gcaacatcta ctctcgacc tctgggtgct	73800
ccaccaccac caacaggagg gatactctgc ccacotctac ctctacctgt tttgatagtg	73860
atttaccgt caacccatcat agcatctt aaggacttgt taataccctt tgcagtctt	73920
tttgcttgag tttcaagttt cttaaagagat ttaacacctt gtgaatcaag gttcaaggaa	73980
ctgttgagtg ctttattgtat tctgcccga gtagactgag catttttac aattctatta	74040
agtgccttccat gagaactttt attaggtttc acatcaaagg ctttattaaat atttctctca	74100
atacgttgag cagcttgcattt agacatcttc tcaactcttt gcaaaccctt aattaccctt	74160
tcactgaaac caagttccac aatgaagcta tcaactgtat attgtgccat tacatcccc	74220
ctgctcttct aagttcggtg taagcaattt cctctttata cgacctctga atttcaagaa	74280
attgtctcaa tgataataaaa tcagagaatg tcatacgaaa gagttggtca agtgtttctt	74340
tacacccttc cataccataa atagcaagca caaatttcat ctgcgtctgct tcttcataagg	74400
ttgcctctac agcagcatca gttagttggtg tctgttagagt gttacccatg tttactgaga	74460
agttaggctt ttgaaaatgc ttgcctcgaa aaaacttccg aagtttgcct ccagcgcaaa	74520
tgctaagtaa tcaataaaact cacctgtt tgcttggaaag tacgtatcaa tattaagtgg	74580
gaagtcatca acagttgccc cttgaaaatag taaggttagcc atttcttcaa ggtaatttc	74640
ttcaattctg tcaaaaacaag cttcaacaag ctctttaaat ggaaccattt gagcttcttt	74700
cttacccttg tcagtcagac ttgatagcat ctgtgcaaaa gttggaaacaa caattttacc	74760
caacttcata gacatcttaa taccatctct tgccccaaagc agaacgatat tcactttctt	74820
accatataatt actctagatg ctgtttcat tgtgatctt taatactttt aaaagaaaca	74880
aaaaaaggggaa agacctttta aagtctcccc cttataggat ttattaaaca cttgacgctg	74940
gaattgttga agtgttagtct agcttctcac aaccaaaaat ccaagttta gagttctgg	75000
cacggaccaag ttcaatctgt ggttagttcct gcaaccaagc attaataccg gttgccagaa	75060
cagagcctga tgggtcgtag attacgaagt tagaagagat atcttcttca agttccatata	75120

tgtcttgttt agottgaatt	75180
caatotcaat agtacctgtc	75240
ctacaactgg tgtcacaagt	75300
agccttaat ggcaatacca	75360
acatagccat tccaatttac	75420
ccaaagatagc cctgctaag	75480
tgtctgctaa agcaacttga	75540
ttctgttgac tgctcttgc	75600
tatcatcata agtaatctta	75660
tcaggtotga ttctaaccag	75720
taatccctct acgaaccact	75780
catctaaagc tgacttctga	75840
cagctacacc agtcaactga	75900
cataagcaat gtatgccatc	75960
ctgtcgaggt atacatactc	76020
ctgtaccttg tagtgctgat	76080
gaatctoaga agccattgct	76140
accagtcggt agaataagct	76200
tacttgcaat atacacagtc	76260
ctttggtaat aaccattgtg	76320
ctttgattgt tgggtcagct	76380
tgtctgaatc ttgtgctgt	76440
taattgaata gtcagtactt	76500
cacgtctacc aatataaagc	76560
ccttatatgc agcagagttt	76620
caacggactct ttcttcaaag	76680
ctctttagt tcctgcggtg	76740
ttcaatgtaa tatctacatt	76800
tttggagttt acatctagat	76860
tttcataaac caactcacca	76920
tcaggactga gtttttaca	76980
tgagataagt gtaatcattt	77040
caaggattaa atctctgact	
gaactcatct ctaatcttg	
tttaagctca agcataatac	

tgtgagcacc tttgccattt accgtaatta atactggaat ctgaaaagca attctgttagc	77100
aaactacatc atcctcaasaca aacttatcaa gaacccaacc ataagggttt gccgcatactt	77160
gacaatatac ggtaataaaat ggctggtcag gttttaaacc tttgtcattt gagttatcag	77220
aagggttaagc tctaattacg tttggtctat tatttttac acgagctagt ctgtgaccaa	77280
taacatccac taaggttcta actagacctt tttcaagttc tgctgtttct aactgcattc	77340
attttatccc ttctaaataat gatatattca taatgggacg tatgggctaa ttgctgtgac	77400
caatccatag tcataaatac ttcatactca tgaccatcaa tcataacaat atcagactca	77460
ttccactcta catcatctga agttctaagt ttatatgtgg tatacaggat tcttgatcg	77520
gtaagtctaa taccttccgg taaagcaatc tgtgtaccat tctttacaga acctttgata	77580
tatggctgga tattacctt acagttAAC tccacaatat ctgtgaaga tacccaatca	77640
ccatcatcggt tataataacc gtcttcagag actttacgct ttactacaaa gctgtgtctg	77700
tttaagagtc tcatttttta ataccccttot tagtagaaat tttataagca aggttatctc	77760
ttaagtcaacc tgtctcaaca agaggtgcgt taaagccttt tttcttgact gtggaaagg	77820
cgttaggagg gaggatagca gaattaccaa aacctctttt aattgccttt tgagcattct	77880
ttgcaaattgc ttctaaaggta tttgaagggt ctgtgttgag actgctaagt tgcttatata	77940
gattcttctt agtctgtctt aacaagggtct gtttgttttag catctgttg atttcaaaca	78000
acctacgata tactttacca gaagctgaag gaaccccaat aacttctgt aaatacatta	78060
aagcaggata agaaaaacca gagctatggt gaccttgc tttttttttt ccaacttgag	78120
cattagccgt ttgcaagttc ttcatagcccc cgactaattt tgctctagcg gggtaataa	78180
cccttttaac cattattcat ctgcgtcgat aataatacg ccattaacac ggttgcagta	78240
atctctgcct tcgtatctgg cagcatcacc atattctgt tatttcttgc cagagcaagg	78300
atctctgacga cgcatgtcaatc tttttttttt attaatacc cctgcataagg gtgtcctga	78360
aacagagctt ttaacaagggt cgtcataaac acgtttcaga gacttgaatc tggaaagg	78420
acgtaaataa acaccaccaa ctttctcattc tcccatcttgc gttttttttt agatgttttt	78480
tttaagagct ttgatggctg ctttcttttc atcctttcca gattcttagat agaaccactc	78540
tagcacagac tgctcaataa gaatttcattc attattatgt tctgtgcaga ggattcttac	78600
tctatcaaga gggttattgg ctgggtcgcc tttttttttt attataacac ctccttaaga	78660
atattatgtct ttggcggtcaag aacgaacatc taccagcaac tgaggacgag tacagtatgg	78720
cagcatgtaa gagtgagctt caaaatcgat accttcgtca cggttttttt cgtattcgaa	78780
tacgtacagt tcctgaccaa gtgtattgc ataacccatc ttaggacatg gaccatatgc	78840
aacttcgaag atgttggtttgc ttccacccag catagaaacg ttagggaaag catgaccaac	78900

accaacagtg tctgctacgc tatcaatgct caccagagtg tgaaccttac cacgcttgc	78960
tttgaactta ccgttgtact ggacaaactt aacaccaccc tagtagaaag tgttcatatg	79020
agcctgaacg ccgtcagttac caccaggctt cagagaacca gtaatctgtt gccaagccag	79080
tggagtctgc tgtgcaagat aagcatcacg aatcttaggg tgcttagtca gtttgctgaa	79140
gaatacacgg tcaacaacta cgtgaatttc ttcacccgtt attacagtgc cagtcattac	79200
ttcatcttcc atgtgcatac gcagtttctt aatagaagca tgcgtgtcag cattagggtt	79260
gtcaaggctcg aagtaaatag tcttcttctc aacgtcgaac tgcttgcata ggtcagcgta	79320
cagagtacca cgaggcatcaa caactttacc cttcagagct tgcataaaca ggaactcacg	79380
agtaatatcg aacttggtagtac gaatcttcat cagttcttgc gcacgtacta cagttcagt	79440
agtcaaggctcg tttgcagtgc ctggctgacg tacaccctga atttcatcag gagtaatgct	79500
ttcaacttctt ttgaagtaca tcattggaa gctgatttga cgaacacgct caggtgcgt	79560
agtctctgct ttacggctat cacggcttac cgcacatcaac aagctaataat cccaaatcagt	79620
caagtccatc aggaaagtat tttgggtgat tgggtgcata cggAACAGAC ctaagttgga	79680
aatataacca taagtatttgc ggtatagactg gacttcacca gtcaggtcag caaggaaaaa	79740
tctgttttt tcagaatttgc tcaacattgt aaaattctcc agaatgtctt attattgtta	79800
ttacaggcca gttggtagtac aatcaataacc tttggcagcc agagctgtct tgactgcac	79860
agcatcaaca cctgattcaa gagtaagcag gtcttttagt tctgcgtcac ggtaaataacc	79920
aaccactttc aactggccgt ggtaagacag ttgcaggtct gcataaaagt taacgataaca	79980
tacagaatca ggcgtgagctt cttctctgc tgcaacttta gtaccatttgc ctttcagaac	80040
ttcacctaca cggattttctg ttgaagcaac tgggggtgtac tctttgcgtt agtggccgt	80100
tggggtaacc tgcccataaa gaatgatatc attcagaggt tctcttttac ctaacttagt	80160
aaaaccttgc tatgccatata ttgtgttctt tatttgcataa gagatttttag agcatttgc	80220
agagccagtt tgcgttgc acgggtgtct tcggaaagcat tcttagctgg ttcttttct	80280
tcttcacca aatcagttc gccgtcatta cccatttttgc ccatacggtt ggagtgttca	80340
agaacacgcac cagcagttc tttcagcttgc gtaatttctg attcttttgc ttccatttgc	80400
gaagcatggg acggatgtt ttcattaaat ttcgttgc accttccat agcatttgcata	80460
aacagaacgc tcaaggggtt atcaagacca gcacccaaaa tagtcgttgc agcttctttt	80520
gcatcaaaacc caaaagcttc agcagaagca gaaatctt tagtcaaatac tgacaaagca	80580
gtttccgtt cttagctt catttgc accttgc gcaaaagcttc tagttcttgc	80640
ttttcttgc ttcacccgtt ttgcataa ttttttttgc ttttttttgc	80700
tcagaacccgtt gtaagtaatt taagaaatca ttttgcataa ttttttttgc	80760
agttcaagag cttccgttgc agaataaaaca ttcgccttgc ttttttttgc	80820

gagagattac gagattcggc tacaaaacct gtaaagggtt cgttaggtatc attaattctc	80880
tttigaagtc tttctttgt ttctactgag agtgcttggc atggtaacc catacctta	80940
aactcaccag ctgtatgac gttaattgtt acgcattct tttcaaattgc cttagttaat	81000
tcctgatgaa ccataattac accaatagaa ccaacatctg catctggta tgcaataatt	81060
tcttcagcag aagatgcaag agcgtatgca gcggacaag cgaactcatc tacataagca	81120
ataattttct tttggccctt tgaagccata atgtgacgtg ctaattcaaa gcaacctgaa	81180
gcttcaccac caccagaatc gatgtgcaga acaatagtct tgattgactc atctgctaaa	81240
gcttcgtcaa agcctctacg caaaccttca taagaactta atccacctgt acacattgca	81300
tcaatgaatg tcatacgatg ggtaaacca cccataatag ggataatagc aatgtcatct	81360
ttcaccttta aaagacttct tggttcaccc ttgggtttat caaagtttac tgctgctgg	81420
acatcaccca gcaatctgtt attcacataa gttgctgctg agtgagctaa tgattcagtg	81480
gctagtaaag gttgggttcaa taatctatca gcaagtctga agatattcga actcatttt	81540
actcacccta tttgtttaaa tctacagaga ctgaagagat aacatagata ctttcttcag	81600
caaagaattt aggtttgcta agagcaccag ttgccacgca tttatcgta gcatcccaca	81660
agctatagtg tgagaccgtt gcagaagctg gaacagtaat attaactgta tcttctgagg	81720
caattaagcc attatccgtt tcagaaaaat aaataaccac tggctgagta accttatttg	81780
ctgttagggc tgccgttggg tctacattgt gtaaaataat agtgcgttgg gttagcgtgg	81840
cgaggatttt attcttacca tcaatagttt atgttcccat taattaaacc ttacttttg	81900
tttaaggact gttgaatggt taccagattc atctaccaca tttacaatca tatcatatac	81960
tttacctttt acaagtactt tgtaatcatt ttgtaaaaaa atgtattcaa gtctgttgt	82020
ttcttttatta actgtcattt gagattgaaa tgcagtgtcg aggtaatga aagcggcttc	82080
aatgccttta acattgatac gtttatttgc gcagtttat aactttacac cccaaaggca	82140
tgaactgtca aatggaaattt taacaatttc actacaattt cctgaaataa acggtttcc	82200
actcattggc gcatcaagta acctgcaaat agtggaaacg tcagagactc caccatca	82260
aacataacct gaaaggctga cccttgcgc acgccttaca gataacttat cagtaatgat	82320
aaggacaccc ctatacgaat gcactcgtgt agcatttgc atagagataa cttcagccat	82380
tatatttttgc ctttatttgc tgtgttggg ttttcgttgc aagggttgc ttgcgttgc	82440
tctccagcgg tcttataacc atctcctgaa cggctttggc tattcggaga aagctttca	82500
gataactggct gagactcatc agcaggagga agaccaatat gtcgttcaag tttgttagat	82560
agcttttgtt caacttccaa agcacctact gcaacagttt tctgaatata agaaccaatt	82620
gcttcaaggt ctggagttt gatatcatca tatgtgattt gtacatgttc ttcatcatcc	82680

cacatattaa gagcataagt ctgtgcaact aaatcacggt taattacgtt ctttaattgc	82740
ttcagcagaa tatcgactga cattgctaat aggottgtct tagaatctgc aagagagaat	82800
gaaccatatt ttgactgacc catagcaaga acatctgaca taaatgccat cataattgc	82860
ttgaaatatac tgtcaatgtat agaacctgtta tcataatgttt tagcaccctg tcttagagact	82920
aatgagaact caaagatatac ctcttagta tctgggtcga tatatctagg ccagattaaa	82980
cctgctctgt cattagcaat catabcatta acaacagtt tgcaagtattg tacgaaagct	83040
ttctttcag gttctgcatt ttcatccaga taatctggtg gttaaccaat ctttggcata	83100
cctactaagt ctctgaaac accaacagct tcataacttt caatctgtac tttatacttc	83160
cacggtacat aagcattaag caatggtaa cgaccttctg ggttaccata ctcatcatca	83220
tacttaaaca gcatgaattt agctcgtgga agttttcttg ttatgtgtct ttctccaaga	83280
ttgattgttc cagcaatatg tgaaacattt ctcagattct gtcttacacc agtaactttt	83340
ctaaagtctt cgtcaaaata ccacttatca agtgttqact ggtttctgat tggtaattta	83400
ccccacccaa ttagaccatc atcaaatttt gactggtaact ttccctttt accctgacgt	83460
ttcttataaa cctttcggtt aacacagaac ccataagtgc agaatgacat tacagagttt	83520
ataaaaatctg cccaaatcatg ctccatgtca tccattaaag aattaaagaa gtctgtctt	83580
tcaagcattt tagggtcttg ctctttccc tttggaggta cgaatctcca gttgactttt	83640
ctgacaaaaca tcttaataat atttacagat gctgctacag cagggtcacg catcatata	83700
tggaaagttt taatactttc agggAACCTT agtgcctgac gaggttcttc atagattcta	83760
ccattcttaa ccttcagacc caaagaaccc acattcacca ttctaaatgg tggtaagctt	83820
tcttgtgttt ctgttaatttc tgccattctt ctcacccatc tatcaacgtc taagccccctc	83880
atatgggttt cctctcacta agtctgtgtg agcaccctt gatggggct tgaataattt	83940
aacttcgtta agactgttga aagcatcaact ggttagcatcc acttggtcat cttagtttt	84000
gccgtcacca caaaaaccc caagttcttg gaagtaagct tcgttccaac tacctctcaa	84060
gacttttaca agtccagctt cagaagcagc agaaaatccc gcaaaagcggg taactttatc	84120
tttattttttt ggcttagctc ttgcgcgata acctttctgg gcaagtttcc tggatgggaa	84180
tgttgcatag gatttaccag cagcgcctgg gtcttgaggg ataaaaatac cagttcgctt	84240
accgtcaattt tcagcagtc aattaatttg tggatgtact ccagagggtc tatctctaaa	84300
tcttactaca tcaatgatataatagcaacc gtcttttta gatttaccca tcttaacacc	84360
cgctgtccag tctggatitac ggtaatctc agatggtaaa gttgtgtctc agtccccatgc	84420
tctgacatca aacacatctt ctgggagtga atcaacaatc tcacaccatt gtctttgcac	84480
atagtttggaa ccttctgcac gagccttcca gttaccggaaa cgaagtcttg caacgtttac	84540
agggtgtgttgg ttttccaaact taccacgata tttaggttct aagaagtcaa gaattgggtt	84600

atcatcaatc gtaccagaga tgaagggtgt atgtctgagga atctcaagag ggaacattc	84660
aagaatcttgc ttctctccc aatcagaaaac catcacacca tcattcataa cataccaacg	84720
aatacgaccg cacttctca ggtctggta accttcttca tctaagaatg gctctaccca	84780
atcataaatg aagtggtctc tatctgggtt catagaaatc ttcatgtatg aatcaccc	84840
agcacctgaa cgtagacgag tctgttaggtt tgaaatctgt gaagcagaga agtgtgtacc	84900
ttcgtcaaag tagataqctg agtattcaat accctgtatga ctttcagcgt gctttcaag	84960
ttcttaggtt gtaaaacttga tagttccccc agaaggaaat gtgatagtca ttttctgctc	85020
gtgaggaatc ccaccaaact taccaaatacg tttctttgca gcaggccata aaccaccc	85080
taactgtgtt gtatttcgac ggaatatac agcattatacg ttagggtctt caataaatct	85140
taaagagtc attaacaatg cagcagttt accagcacca gcagcaccac catataaaaac	85200
caagtcagca ttagtatttta aaaacaccc tc tgagaaccc ggttgagggg ctacataatt	85260
cttattcagtc atcaatttga agataagtct aacttggctt ggtgtgtatc ttaataaaagt	85320
cagaatttga gttggaagga atttagaggg gtc tttaccg aatgatttga taatttctt	85380
tacttcatca gaaagccccca actctccagc taggactttc ctaacgtctt ccactcgctt	85440
ctgcttaaca gcatttaagt ccattaagca cctccgcaaa tagaattatt cagagtctgt	85500
agcagtctct tctttcttaa cttegaactt tgcatcaaca gcatcaagaa gtgcattccat	85560
agatgcctct ttaatatcaa tacctgtgc tacagataat ctgtctgcaa ttgcattcat	85620
agtgtctgc ataaattcca gttttttgtt agttcataa agttctttat aaacggtctc	85680
actcattatg ttttctccaa ataattaacc atgtttcccc taaaaaaaaga cggtacagag	85740
accgtcaagg agaaaccaca atgtacgtca gagacatact gtataaggct tcttataaag	85800
tataactctg taaaaaagcc ctgtctaaaa atactcttcg gtacgaaaag gaagaataact	85860
tatagcaggg cattattatt atttaatttgc agagagagag taaaataact tggagaatcc	85920
gaagggactc gaacccttat aaacctgttt tgcagacagg cacatagcca tttctgtcac	85980
ggattcaaat tggaggaaga taccagactt gaactggtac accgatttct cagctactgg	86040
cagtttagca aactgctccc ttaccttta gggtaatct tccattattt ctgtatgctc	86100
ctcttcattt ctgggtgttc aatagcatca attacaccag tttacaggg atcgtcaaac	86160
cagttggta agataccctgc taagaacccca ttgatattcg ttttaaggta ctctgcaata	86220
agggcagctt cttcttcaat catctgcaca acttcattcg tataagctgt aatctttgag	86280
ataccttcattt taatcttact aacagcttgg ttagctaaat cagaaacagt atcaagaccc	86340
ttatcaatag catcttgcata gtcacttaac acatcgtaa cactatctg tggactgtt	86400
atcgtgtcaa tagtttttg accatactct gtagcaacac ccataatacc actaaatgg	86460

gtacaaccaa cttgttctcc tgctgcaccc ataacattgg agtatccctt tgctacctgc	86520
atacgtgatg aaaactcatc aatagacttt tgaccgtagt ctgttagggt cttagtagtt	86580
gctgtagtgc ttgtcaggct tggtaaaag ctgttagaa ggactgttgt aagtccagca	86640
gcaacaagtt tctccttcat tgttagggct gttacagaac taatagagct tacaagtgat	86700
gtagaagcag ctacggttcc accgagaact gctgcaccag taataagtgg gttagagaac	86760
cctttaccgg ttttaagag attaaaaatc tccttacctt gttctgtcat ctcttcatt	86820
aagcacctt gaaattggta gtccagtggg atttgaaccc ttttctcatg ttttcagac	86880
acgcgttta accatataag ctacttggac tataaattgg ggtgacctac gggatttcaa	86940
cccgtataga ccatgttcac agcatgggtc attaccattt atgataaggc cacatttaag	87000
gactctcgta agaaccctta gaagtggcag cggcataagg atttgaacct taataggaca	87060
gcttcagaga ctgctgcatt gccagttatg ctataccgtc aaaattggta ctccatatcg	87120
gattcgaacc gatacataac acagattttt agtctggct ctctgccaat tggagtaatg	87180
gagcattggc gggggatgtt ggaattgaac caacttctt gattcaaag accgagggtt	87240
taacccgttta aactaatccc cttaaatct ttactttctt agtggatgaa taaagaatgc	87300
caacataact ctcccttg aaaatgtct ttcttctgg acaacacttt taagttcca	87360
tccaaacataa attetccagt aaaattgttt accaaagatt ttgattgatg gtacaaaagc	87420
gaataacccc caagcattac tgccacat taggagataa cctgtctgat tatcttcagg	87480
gttagaactt acattgatataccttcca cttagtaaca tcttcacat ctcttctaa	87540
cacatggtaa gagaagttt aagctttgtt tctccagagc catccaaactc tctgcatata	87600
gac	87603

REIVINDICACIONES

1. Una composición de bacteriófagos para la prevención de enfermedades infecciosas provocadas por *Salmonella* que comprende al menos uno de los bacteriófagos líticos de *Salmonella* UAB _Phi20, UAB_Phi78 y UAB_Phi87 y/o partes o productos de los mismos.
5
2. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 que contiene al menos dos de los fagos UAB _Phi20, UAB_Phi78 y UAB_Phi87 y/o partes o productos de los mismos.
- 10 3. Una composición de bacteriófagos de acuerdo con la reivindicación 2, que comprende los fagos UAB _Phi20, UAB_Phi78 y UAB_Phi87.
4. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 a 3 que también contiene otros bacteriófagos líticos de *Salmonella* o partes de los mismos.
15
5. Una composición de acuerdo con la reivindicación 4 en la que los bacteriófagos líticos podrían seleccionarse del orden de Caudovirales.
- 20 6. Una composición de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5, en la que los bacteriófagos y/o partes o productos de los mismos están en la misma proporción.
7. Una composición de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6, en la que los bacteriófagos y/o partes o productos de los mismos están en una proporción diferente.
- 25 8. Una composición de acuerdo con cualquier reivindicación previa que incluye adicionalmente un vehículo farmacéuticamente aceptable, un disolvente o un excipiente farmacéuticamente aceptable.
9. Una composición de acuerdo con cualquier reivindicación previa en forma de una forma de dosificación en suspensión, pulverización, aerosol, inyectable y/o administrable por vía oral.
30
10. Una composición de acuerdo con cualquier reivindicación previa en forma de un pienso para animales, agua potable, desinfectante o solución de limpieza.
- 35 11. Uso de las composiciones de las reivindicaciones 1 a 10 para controlar poblaciones de *Salmonella* en matrices sólidas seleccionadas del grupo que comprende matrices alimentarias, establos y/o corrales de aves y cerdos, cajas para el transporte de animales, mataderos y otras instalaciones de producción en industrias de procesamiento de alimentos.
- 40 12. Uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que se seleccionan matrices de alimentos del grupo que comprende verduras, carne y huevos.
13. La composición de las reivindicaciones 1 a 9, para uso en el tratamiento o prevención de infección por *Salmonella* en animales.
- 45 14. La composición de las reivindicaciones 1 a 9, para uso de acuerdo con la reivindicación 13, en la que el tratamiento es un tratamiento continuo diario, **caracterizado por que** el régimen de dosificación diario por animal por día se selecciona del intervalo que comprende de 10^9 a 10^{12} ufp/día y animal.

FIG. 1

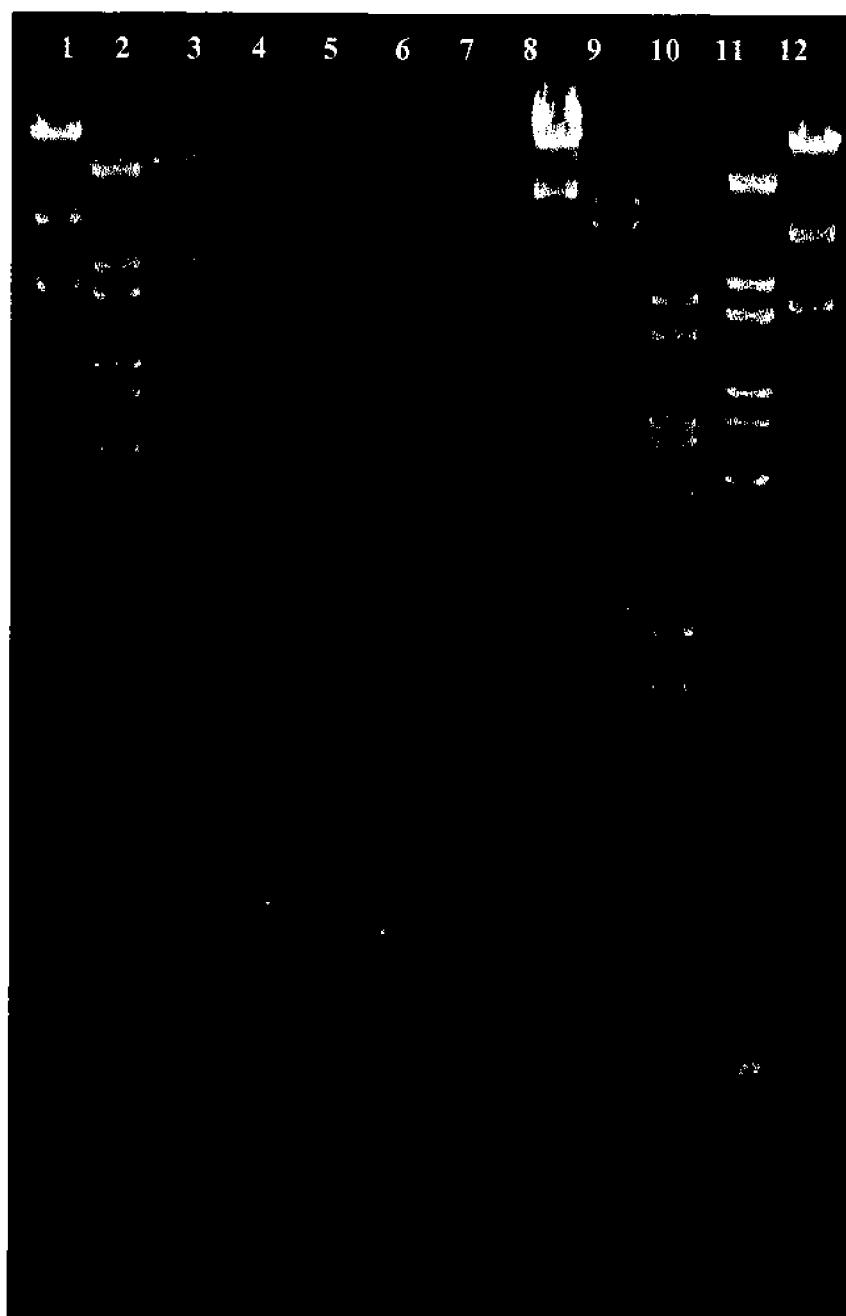


FIG. 2

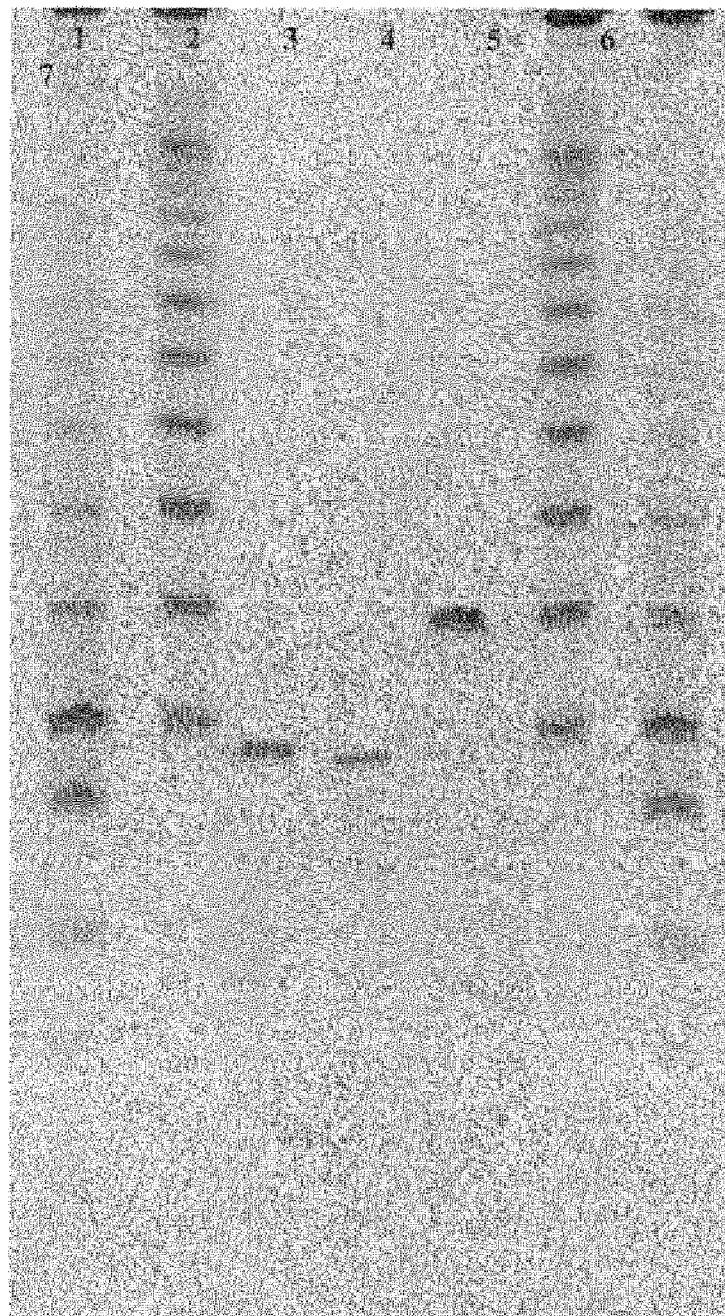


FIG. 3

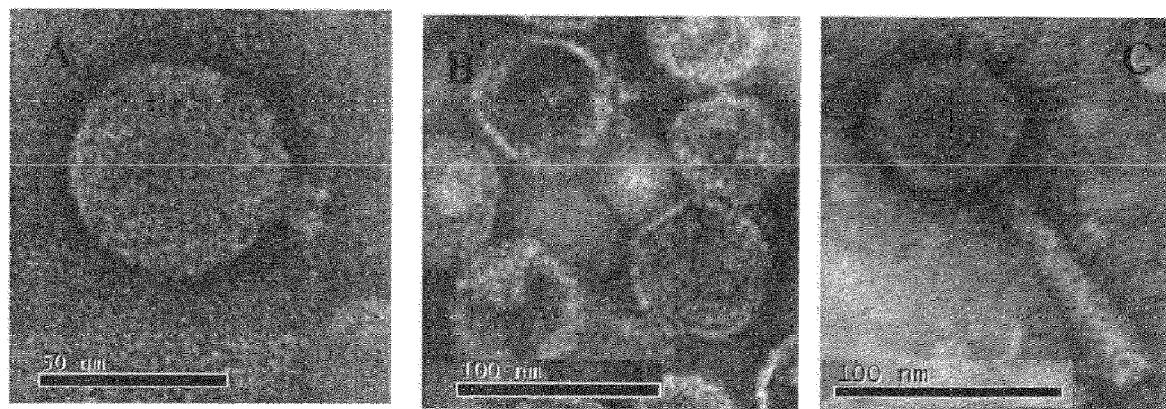


FIG. 4

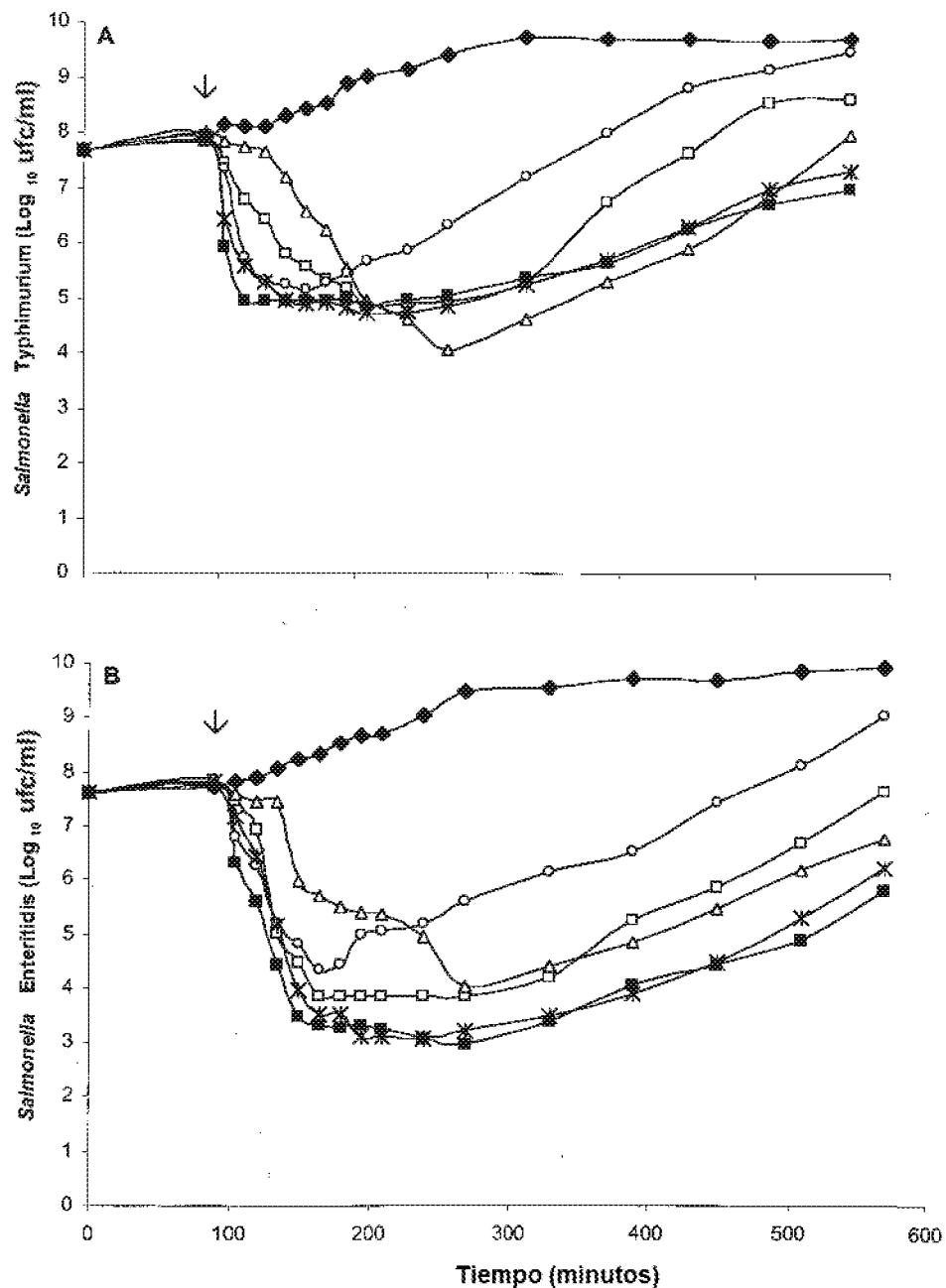


FIG. 5

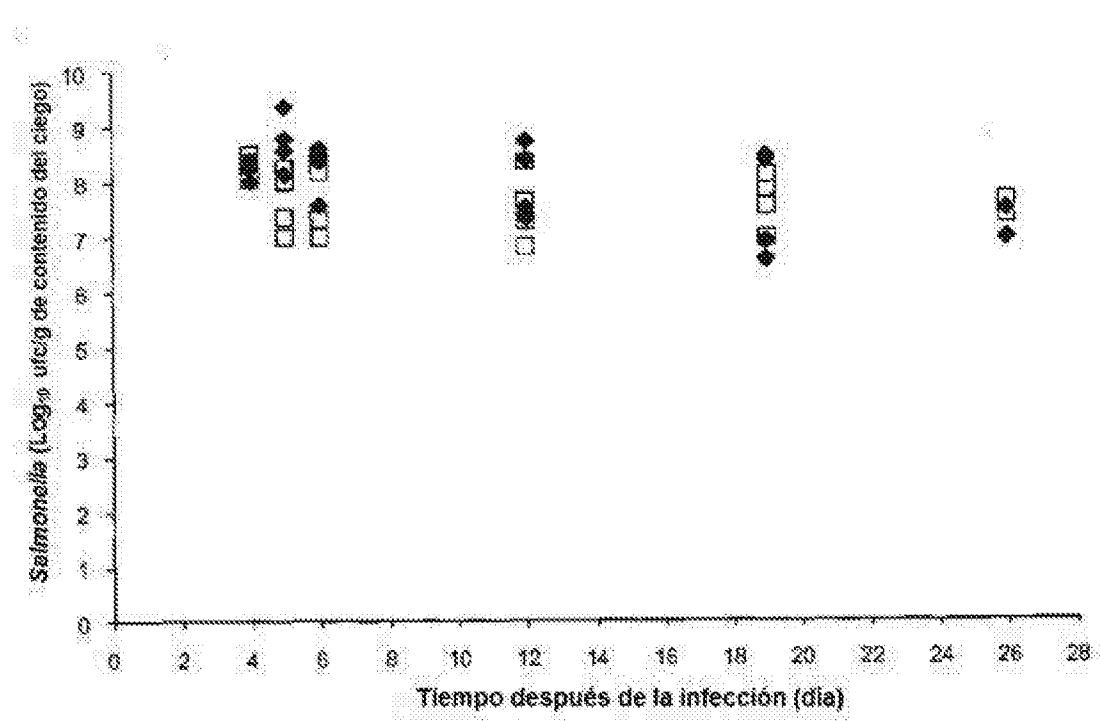


FIG. 6

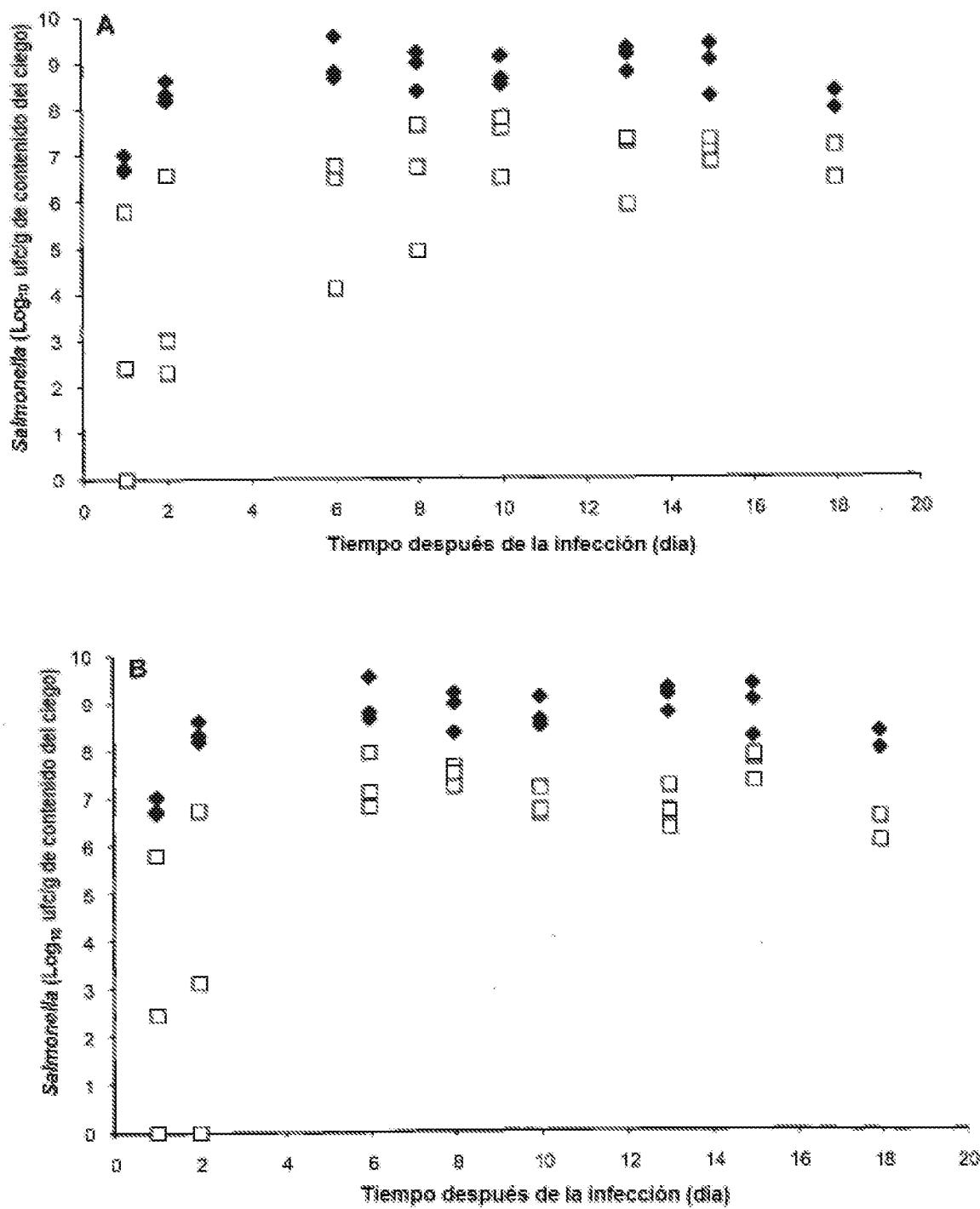


FIG. 7

Serovariante	Cepa	Año de aislamiento	Origen ^Y
Enteritidis	65	1983	A
	951*	1989	A
	6824	2000	A
	7129	2000	A
	7358*	2000	A
	7385	2000	A
	7593	2000	A
	7616	2000	A
	8044	2001	A
	8419	2001	A
	9310*	2003	A
	9451	2003	A
	9449*	2003	A
	9609*	2003	A
	F20.5CP/94	1994	H
	0/20.9 CG/98	1998	H
	2123/F06	2006	H
	1861/F06	2006	H
Hadar	10152		A
	8546		E
	05S72		H
Infantis	1056		A
	05S44		H
Typhimurium	1	1979	A
	16	1981	A
	124	1983	A
	421	1986	A
	976	1989	A
	887*	1989	A
	3360	1992	A
	4516	1994	A
	S4426*	1994	A
	S4354	1994	A
	S5832	1994	A
	S5833	1994	A
	S6254*	1994	A
	MG86	1994	A
	MG98	1994	A
	5419	1996	A
	S5827	1997	A
	S5857	1997	A
	5833	1997	A
	S5801	1997	A
	S5812	1997	A
	S5974	1997	A
	6231	1998	A

ES 2 561 538 T3

	6269	1998	A
	7627	2000	A
	7320	2000	A
	7653	2001	A
Serovariante	Cepa	Año de aislamiento	Origen*
Typhimurium	7987	2001	A
	8429	2001	A
	8647	2002	A
	8695	2002	A
	8862	2002	A
	8880*	2002	A
	9208	2002	A
	9222	2002	A
	9434	2003	A
	9849	2004	A
	9813	2004	A
	10182	2005	A
	10082	2005	A
	10175	2005	A
	10127	2005	A
	J/10.2 CP/96	1996	H
	D/20.5 CP/99	1999	H
	J/11.16 CP/01	2001	H
	1992/F06	2006	H
	1557/F06	2006	H
	1711/F06*	2006	H
	1624/F06*	2006	H
Virchow	9781		A
	791/S		H

FIG. 8

Bacterias		Fagos		
Serovariante	Cepa	UAB_Phi20	UAB_Phi78	UAB_Phi87
Enteritidis				
65	+	+	+	+
951	+	+	+	+
F20.5CP/94	+	+	+	+
0/20.9 CG/98	+	+	+	+
6824	+	+	+	+
7129	+	+	+	+
7358	+	+	+	+
7385	+	+	+	+
7593	+	+	+	+
7616	+	+	+	+
8044	+	+	+	+
8419	+	+	+	+
9310	+	+	+	+
9451	+	+	+	+
9449	+	+	+	+
9609	+	+	+	+
2123/F06	+	+	+	+
1861/F06	+	+	+	+
LK5	+	+	+	+
Hadar				
05S72	+	+	+	+
10152	+	+	+	+
8546	+	+	+	+
Infantis				
05S44	+	+	+	+
1056	+	-	+	+
Typhimurium				
1	+	+	+	+
16	-	-	-	-
124	+	+	+	+
421	+	+	+	+
976	-	+	-	-
887	+	+	+	+
3360	+	+	+	+
4516	+	+	+	+
S4426	+	+	+	+
S4354	+	-	+	+
S5832	+	+	+	+
S5833	+	+	+	+
56254	+	+	+	+
MG86	+	+	-	-
MG98	-	-	-	-
J/10.2 CP/96	+	+	+	+
5419	+	+	+	+
S5827	+	+	+	+
S5857	+	+	+	+
5833	+	+	+	+
S5801	+	+	+	+
S5812	+	+	+	+

		S5974	+	+	+
		6231	+	-	+
Bacterias		Fagos			
Serovariante	Cepa	UAB_Phi20	UAB_Phi78	UAB_Phi87	
Typhimurium	6269	+	+	+	
	D/20.5 CP/99	+	+	+	
	7627	+	+	+	
	7320	+	+	+	
	7653	+	+	+	
	7987	+	+	+	
	8429	+	+	+	
	J/11.16 CP/01	+	+	+	
	8647	+	+	+	
	8880	+	+	+	
	9208	+	+	+	
	8695	+	+	+	
	8862	+	+	+	
	9222	+	+	+	
	9434	+	+	+	
	9849	+	+	+	
	9813	+	+	+	
	10182	+	+	+	
	10082	+	+	-	
	10175	+	+	+	
	10127	+	+	+	
	1992/F06	+	+	+	
	1557/F06	+	+	+	
	1711/F06	+	+	+	
	1624/F06	+	+	+	
	ATCC 14028	+	+	+	
Virchow	791/S	+	-	+	
	9781	+	-	+	

+ Indica la capacidad para infectar.

- Indica la incapacidad para infectar

FIG. 9

Fagos	Valor de pH	Porcentaje de infecciosidad (%)			
		Tiempo de exposición (min)			
		30	60	90	120
UAB_Phi20	2,0	79,3	71,2	62,0	49,4
	4,0	100,0	98,8	100,0	90,0
	6,0	100,0	98,8	100,0	100,0
	9,0	98,8	98,8	98,8	98,8
UAB_Phi78	2,0	80,4	52,4	36,5	29,2
	4,0	98,7	98,7	97,5	87,8
	6,0	100,0	100,0	100,0	100,0
	9,0	98,7	98,7	97,5	97,5
UAB_Phi87	2,0	61,3	28,4	11,4	11,4
	4,0	94,3	94,3	93,2	85,2
	6,0	100,0	100,0	100,0	100,0
	9,0	100,0	98,8	98,8	98,8

FIG. 10

Tiempo de conservación (mes)	Porcentaje de infecciosidad (%)		
	UAB_Phi20	UAB_Phi78	UAB_Phi87
2	100	100	100
4	99	98,8	98,8
6	98	95,4	97,7
12	97,8	94,6	97,3

FIG. 11

Fagos	Temperatura (°C)	Porcentaje de infecciosidad (%)						
		Tiempo (día)						
		1	2	3	4	5	6	7
UAB_Phi20	25	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
	37	98,3	97,5	96,6	96,4	95,8	95,5	95,3
UAB_Phi78	25	100,0	100,0	100,0	99,6	98,8	98,1	98,0
	37	98,7	97,4	96,8	95,1	95,0	94,8	94,8
UAB_Phi87	25	99,3	99,1	98,4	98,1	98,0	98,0	98,0
	37	96,4	95,6	95,6	95,3	95,1	94,9	94,9

FIG. 12

Tiempo (h)	Concentración de <i>Salmonella</i> (\log_{10} ufc/cm ² ± DT)*					
	Typhimurium			Enteritidis		
	Control	Tratamiento con fago	Reducción	Control	Tratamiento con fago	Reducción
0	2,6 ± 0,19	2,6 ± 0,19	-	2,0 ± 0,11	2,0 ± 0,11	-
3	2,9 ± 0,17	< -0,097	> 2,9	2,2 ± 0,08	< -0,097	> 2,2
6	4,0 ± 0,03	< -0,097	> 4,0	3,2 ± 0,05	1,21 ± 0,13	2,0

* Media ± DT de seis experimentos independientes.

FIG. 13

Tiempo (minutos)	Concentración de <i>Salmonella</i> (\log_{10} ufc/g ± DT)*					
	Typhimurium			Enteritidis		
	Control	Tratamiento con fago	Reducción	Control	Tratamiento con fago	Reducción
0	4,3 ± 0,04	4,3 ± 0,04	-	4,0 ± 0,08	4,0 ± 0,08	-
30	4,3 ± 0,03	0,9 ± 0,7	3,4	4,3 ± 0,1	2,4 ± 0,01	1,9
60	4,2 ± 0,04	0,3 ± 0,6	3,9	4,5 ± 0,3	2,3 ± 0,4	2,2

* Media ± DT de cinco experimentos independientes.

FIG. 14

Bacteriófagos	Concentración de <i>Salmonella</i> (\log_{10} ufc/g ± DT)	
	Typhimurium	Enteritidis
Sin fago	5,2 ± 0,05	5,4 ± 0,03
UAB_Phi20	1,8 ± 0,3	3,9 ± 0,02
UAB_Phi78	4,8 ± 0,07	4,8 ± 0,04
UAB_Phi87	2,6 ± 0,09	5,1 ± 0,05
Cóctel de bacteriófagos	1,7 ± 0,2	3,3 ± 0,06

* Media ± DT de cinco experimentos independientes.

FIG. 15

Tiempo (día)	Concentración de <i>Salmonella</i> (\log_{10} ufc/g ± DT)*					
	Typhimurium			Enteritidis		
	Control	Tratamiento con fago	Reducción	Control	Tratamiento con fago	Reducción
0	4,6 ± 0,03	4,6 ± 0,03	-	4,4 ± 0,06	4,4 ± 0,06	-
1	4,4 ± 0,2	2,8 ± 0,2	1,6	4,4 ± 0,1	3,7 ± 0,2	0,7
2	4,2 ± 0,1	2,6 ± 0,2	1,6	4,4 ± 0,2	3,4 ± 0,1	1
5	4,0 ± 0,1	2,6 ± 0,2	1,4	4,0 ± 0,1	3,0 ± 0,3	1
7	4,2 ± 0,1	2,0 ± 0,2	2,2	4,0 ± 0,2	3,1 ± 0,3	0,9

* Media ± DT de cinco experimentos independientes.