



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 279 552**

51 Int. Cl.:

C12N 15/86 (2006.01)

C12N 15/11 (2006.01)

C12N 9/02 (2006.01)

C12N 5/10 (2006.01)

C12Q 1/26 (2006.01)

C12Q 1/68 (2006.01)

C07K 16/40 (2006.01)

A61K 38/44 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61K 48/00 (2006.01)

G01N 33/50 (2006.01)

G01N 33/573 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **97950244 .0**

86 Fecha de presentación : **05.12.1997**

87 Número de publicación de la solicitud: **0941341**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **15.09.1999**

54

Título: **Secuencia nucleotídica que codifica una flavina mono-oxigenasa, proteína correspondiente y sus aplicaciones en los campos del diagnóstico y de la terapia.**

30

Prioridad: **06.12.1996 FR 96 15032**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.08.2007

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.08.2007

73

Titular/es: **Serono Genetics Institute S.A.**
route Nationale 7
91030 Evry Cédex, FR
INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA
RECHERCHE MEDICALE (INSERM)

72

Inventor/es: **Blumenfeld, Marta;**
Tchoumakov, Ilia;
Garchon, Henri-Jean y
Bach, Jean-François

74

Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Secuencia nucleotídica que codifica una flavina mono-oxigenasa, proteína correspondiente y sus aplicaciones en los campos del diagnóstico y de la terapia.

La presente invención se refiere a una flavina mono-oxigenasa 2 humana (hFMO2), mutada, así como a sus secuencias nucleotídicas y polipeptídicas. La presente invención también se refiere a vectores de clonación y/o de expresión que contienen dichas secuencias nucleotídicas y células transformadas por estos vectores así como a métodos de preparación de dichos polipéptidos. La invención también comprende métodos de selección de compuestos y de diagnóstico de predisposición a patologías y/o deficiencias ligadas a esta FMO2 humana mutada así como composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos destinados al tratamiento y/o a la prevención de estas patologías.

Las flavinas mono-oxigenasas (FMOs) (Lawton *et al.*, 1994) forman una familia de enzimas microsomales que catalizan la oxidación NADPH-dependiente de numerosos compuestos orgánicos exógenos (xenobióticos) que poseen un heteroátomo nucleófilo como en particular el átomo de nitrógeno, azufre, fósforo o selenio (Ziegler, D. M., 1988; Ziegler, D. M., 1993), se trate de medicamentos, pesticidas u otras sustancias potencialmente tóxicas. La cisteamina es el único sustrato endógeno de las FMOs conocido actualmente.

Las FMOs representan una familia multigénica. La expresión de formas diferentes de FMOs depende a la vez del tejido y de la especie considerados.

Las FMOs han sido localizadas en diferentes tipos de tejidos, en particular, el hígado, los pulmones y los riñones.

Hasta el día de hoy, se han caracterizado cinco isoformas de las FMOs en la especie de referencia, el conejo. Su homología es de 50-60%. También se puede citar el documento Yueh *et al.* (AC U59453, EMBL Database, Heidelberg), que describe la secuencia de la proteína FMO2 del macaco. Cuatro de estas isoformas, FMO1, FMO3, FMO4 y FMO5 han sido identificadas en el hombre (secuencias GeneBank M64082, M83772, Z11737 y L37080 respectivamente). Entre las especies mamíferas, la homología entre FMO ortólogas es superior al 80%. La existencia de una FMO2, incluso otras isoformas, en el hombre, se puede postular razonablemente.

Las FMOs se asocian al retículo endoplasmático y están implicadas en la detoxificación de compuestos xenobióticos, permitiendo la mono-oxigenación transformar la xenobiótica en sustancia más polar, etapa preliminar antes de su excreción. También pueden estar implicadas en la activación metabólica de diferentes compuestos tóxicos y/o carcinogénicos presentes en el medioambiente.

El mecanismo de la reacción FMO se ha descrito de forma detallada (Poulsen, L. L. *et al.*, 1995). En oposición a todas las demás oxidasas o mono-oxigenasas conocidas, las FMOs tienen la propiedad única de formar una enzima intermedia estable 4 α -hidroperoxiflavina, NADP(H)- y oxígeno-dependiente, en ausencia de sustrato oxidable. Como la energía de catálisis ya está presente en la enzima FMO antes del contacto con su sustrato potencial, no es necesario que la adecuación del sustrato sea tan precisa como para otros tipos de enzimas. Esta característica específica de la FMO es responsable de la gran variedad de sustancias aceptadas por las FMOs (incluyendo por ejemplo los alquil- y aril-aminas terciarias y secundarias, numerosas hidracinas, tiocarbamidas, tioamidas, sulfidas, disulfidas y tioles).

Numerosas moléculas, compuestos activos de medicamentos, están reconocidas como sustratos de las FMOs, bien por una N-oxidación, o bien por una S-oxidación (Gasser, 1996), entre los que se encuentran principalmente anti-depresivos, antipsicóticos, antiulcerosos, vasodilatadores y anti-hipertensores.

Aunque algunos sustratos de FMO se oxidan a derivados menos activos, numerosos compuestos nucleófilos se pueden metabolizar en intermedios que pueden ser más reactivos y/o potencialmente tóxicos; más bien que ser excretados, dichos productos pueden inducir respuestas tóxicas por fijación covalente a macromoléculas celulares, o por otros mecanismos. Por ejemplo, las mercaptopirimidinas y las tiocarbamidas se pueden activar de forma predominante por una actividad FMO (Hines *et al.*, 1994). De forma más precisa, se ha demostrado que la nefrotoxicidad asociada al conjugado glutatión de la acroleína está ligado a su metabolismo en el que interviene la FMO renal; la FMO forma un S-óxido que a continuación se libera, por reacción de eliminación catalizada en medio básico, en forma de acroleína citotóxica (Park, S. B. *et al.*, 1992). Así, las FMOs pueden desempeñar un importante papel tanto en las primeras etapas de toxicidad química como en la detoxificación de compuestos xenobióticos.

Tal como se ha descrito anteriormente, un gran número de medicamentos actualmente en fase de ensayos clínicos, o ampliamente prescritos, contienen funciones de carácter nucleófilo de tipo nitrógeno, azufre, fósforo u otros. Sin embargo, el papel de la FMO en el metabolismo oxidativo de los medicamentos y de los compuestos químicos endógenos en el hombre no se conoce bien.

Cashman *et al.* (1996) han estudiado recientemente las contribuciones de las enzimas FMOs en el metabolismo fisiológico de la cimetidina y de la S-nicotina *in vivo*. La mayor parte de sus resultados confirma el hecho de que la actividad FMO3 del hígado de adulto es responsable de la oxigenación de la cimetidina y de la S-nicotina, siendo esta oxigenación estereoespecífica. Los autores muestran además que la estereoquímica de los metabolitos principales de la cimetidina y de la S-nicotina en los pequeños animales de experimentación es diferente a la observada en el hombre, y sugieren que diferentes isoformas de FMOs pueden ser predominantes según las especies, lo que puede

tener consecuencias importantes en relación con la elección de los animales de experimentación para los programas de elaboración y de desarrollo de medicamentos para el hombre.

La FMO1 se conoce por manifestarse en el hombre en los riñones, pero no en el hígado. La FMO2 se manifiesta mayoritariamente en los pulmones en todas las especies de mamíferos ensayados. La FMO3 ha sido aislada en el hombre en el hígado donde es predominante en el adulto. La FMO3 es la isoforma más importante implicada en la sulfoxidación de la metionina y en la oxigenación estereo-específica de la cimetidina y de la S-nicotina. La FMO3 presenta una especificidad por su sustrato más grande que la de las FMO1 encontradas en el hígado de la mayoría de las especies animales estudiadas. La FMO4 es una isoforma menor cuya función y especificidad de sustrato son poco conocidas. Está presente en el hígado humano y también se manifiesta en el cerebro donde podría estar implicada en la oxidación de medicamentos antidepresivos como la imipramina. La FMO5 se manifiesta en el hígado del hombre de forma menos importante que la FMO3. Su aparente falta de eficacia como enzima implicada en el metabolismo de medicamentos sugiere que podría estar implicada en una función fisiológica.

Los diferentes perfiles de expresión de las isoformas de FMO según los tejidos y/o especies constituyen por lo tanto probablemente un factor significativo que contribuye a las diferencias de actividades FMO observadas entre los tejidos y/o entre especies. Así, la variedad de las formas de FMOs podría tener un impacto significativo en la diferencia de las respuestas de los tejidos y/o especies frente a la exposición a un compuesto xenobiótico. En efecto, las diferencias observadas entre los tejidos y/o especies en la respuesta a los compuestos xenobióticos y en su toxicidad están ligadas por una parte importante a las variaciones de actividad y de especificidad implicadas en el metabolismo de estos sustratos por las FMOs. Factores genéticos y especificidad tisular en la expresión de las FMOs son importantes factores de estas variaciones.

En relación con los factores genéticos, se ha descrito por ejemplo la trimetilaminuria, patología presente en el 1% de los sujetos blancos británicos y que se manifiesta por un fuerte olor a pescado estropeado en el aire expirado, el sudor o la orina, está ligada a una deficiencia de origen genético del funcionamiento de una FMO hepática.

Por las razones aducidas anteriormente, existe por lo tanto actualmente una necesidad importante de identificar nuevas isoformas de FMO así como los polimorfismos genéticos eventualmente asociados, que presentan especificidades en cuanto a sus sustratos y/o su perfil de expresión tisular, que podrían estar implicadas en el metabolismo de medicamentos o de sustancias exógenas presentes en el medioambiente como por ejemplo los pesticidas, o incluso podrían estar implicadas en una función fisiológica. Este es precisamente el objetivo de la presente invención.

Varios genes de la familia de las FMOs humanas han sido localizados en la región 1q23-25 del cromosoma 1 por hibridación *in situ* del cromosoma en metafase.

Desde que tal región candidata se define, es necesario tener acceso al fragmento del genoma que cubre el intervalo en el que se sitúa(n) el(los) gen(es) buscado(s). Esta etapa pasa por el establecimiento de un mapa físico, es decir el recubrimiento de la región por un conjunto de fragmentos clonados y ordenados. En la actualidad, gracias a los datos del mapa integrado CEPH/Génethon del genoma humano, aproximadamente el 80% del genoma está recubierto por clones de YACs, sub-clonados en BACs cuya localización en los cromosomas se hace por medio de marcadores polimorfos y genéticamente ordenados (Chumakov *et al.*, 1995). Este mapa físico-genético permite ganar un tiempo considerable, principalmente por la utilización de la secuenciación exhaustiva de las regiones de interés.

Así, según la presente invención, se ha establecido, después de la localización del BAC 123H04M en el locus genético 1q24-25 anteriormente citado, que la inserción que lleva contiene las partes 3' de hFMO3, 5' de hFMO1, así como la secuencia completa de hFMO2, y la de otro nuevo gen miembro de la familia FMO, el hFMOx.

Además, gracias a la utilización de bancos de etiquetas 5', se puede verificar la expresión de los genes candidatos identificados como antes: la identificación de una etiqueta que hibrida a una de las secuencias candidatas indica, ya que ésta resulta de un banco de ADNc, la presencia de ARNm y por lo tanto de una expresión de las secuencias en cuestión en los tejidos considerados.

La presente invención describe principalmente un polinucleótido aislado, cuya secuencia SEQ ID N° 1 está parcialmente representada en la Figura 2, y que codifica para un polipéptido de secuencia SEQ ID N° 3 representada en la Figura 1.

La presente invención describe igualmente un polinucleótido aislado, cuya secuencia SEQ ID N° 4 está parcialmente representada en la Figura 10, y que codifica para un polipéptido de secuencia SEQ ID N° 6.

Estas dos secuencias nucleotídicas son las de dos genes que codifican para nuevas enzimas de la familia de las mono-oxigenasas de flavina (FMO) humanas, respectivamente hFMO2 y hFMOx. Esto se ha establecido por comparación de las secuencias identificadas con las secuencias ya conocidas de FMO: homologías estructurales muy fuertes entre las dos secuencias estudiadas y las de las FMO, homologías muy fuertes entre la primera secuencia y las FMO2 conocidas, principalmente la de macaco (FMO2 de macaco: secuencia GeneBank U59453), así como una homología no suficiente de la segunda secuencia con ninguna de las FMO ya catalogadas en el hombre, han sido las conclusiones alcanzadas.

La estructura exónica de los genes de la familia FMO ya conocidos se conserva totalmente en la secuencia nucleotídica hFMO2 según la invención. Las secuencias de cada uno de los 9 exones del polinucleótido según la invención (Figura 3) presentan grados de homología que varían del 95% al 98% del ADN con la secuencia correspondiente del ARN mensajero de la FMO2 de macaco (Figura 4). Las divergencias entre las dos secuencias nucleotídicas, así como su significación para con la secuencia peptídica, están presentes en la Figura 5. La secuencia polinucleotídica SEQ ID N° 1 según la invención codifica para un polipéptido de secuencia SEQ ID N° 3 de 535 aminoácidos (Figura 1); la secuencia SEQ ID N° 2 del ARN mensajero anteriormente mencionada, así como la secuencia polipeptídica de la proteína humana son homologas al 97% con las de la FMO2 de macaco (Figuras 6 y 7), lo que ha permitido la identificación del polipéptido según la invención como la FMO2 humana. El polipéptido de secuencia SEQ ID N° 3, representado en la Figura 1, presenta también un alto grado de homología con otras flavinas-mono-oxigenasas 2 de mamíferos; sus grados de homología con otras proteínas de la familia de las flavinas-mono-oxigenasas son menos grandes.

Tal como se ha mencionado anteriormente, la ausencia de homología suficiente entre las secuencias correspondientes a la hFMOx -secuencias genómica (SEQ ID N° 4), de ARN mensajero (SEQ ID N° 5), y peptídica (SEQ ID N° 6)- y las secuencias de las FMOs conocidas, ha permitido concluir que se trata de una nueva isoforma de la FMO.

La presente invención describe por lo tanto las secuencias de ADN o de ARN, pudiendo ser el ADN genómico, ADN complementario o sintético, de las FMOs, principalmente de hFMO2 y hFMOx, así como las proteínas correspondientes.

La presente invención describe además vectores de clonación y/o de expresión que contienen dichas secuencias nucleotídicas, células transformadas por estos vectores o animales que contienen dichas células, así como métodos de preparación de dichos polipéptidos en forma de polipéptidos recombinantes.

La invención también describe métodos de selección de un compuesto capaz de modular la actividad FMO.

La invención describe igualmente métodos de diagnóstico de predisposición a trastornos ligados a la FMO así como composiciones farmacéuticas destinadas al tratamiento y/o a la prevención de estos trastornos.

Un primer ejemplo de dichos trastornos podría ser el glaucoma primario de ángulo abierto (GPAO). En efecto, por una parte Sunden *et al.* (1996), así como los inventores (Belmouden *et al.*, 1996), han identificado la región cromosómica GLC1A, que contiene entre otras secuencias de genes las conocidas de la familia de las FMOs, en lq23-25, como ligada a la aparición del GPAO juvenil (GPAO-J). Por otra parte, se ha sugerido anteriormente (Schwartzman *et al.*, 1987) un posible papel de las mono-oxigenasas en la etiología del glaucoma. En efecto, metabolitos de reacciones de oxidación, que inhiben la actividad Na⁺, K⁺ ATPasa en la córnea, contribuirían a la regulación de la transparencia de la córnea y de la secreción humoral ocular; ahora bien, una opacidad de la córnea y una hipertensión ocular son los dos criterios principales de diagnóstico del glaucoma.

Así, los inventores han identificado un sitio de heterocigosis, que presenta una segregación de orden genotípico en una familia estudiada por la presencia en su seno de numerosos miembros que padecen la GPAO-J, en el exón 8 del polipéptido hFMO2 según la invención.

Prosiguiendo con la investigación de los polimorfismos presentes en poblaciones elegidas de forma adecuada, y situados en secuencias correspondientes a las contenidas en la inserción del BAC 123H04M, o más generalmente en las secuencias FMOs, se podrán identificar principalmente las mutaciones asociadas a las patologías o trastornos ligados a una alteración de la FMO.

Las diferentes isoformas de las FMOs parecen distinguirse menos por la especificidad tisular de su expresión que por los sustratos cuya transformación catalizan. Como se ha indicado anteriormente, la expresión de las FMOs se ha puesto en evidencia en el hígado, los pulmones, los riñones o el cerebro.

El efecto patógeno de un déficit funcional de una FMO podría resultar de una capacidad reducida de los tejidos donde se manifiesta a resistir al estrés oxidativo.

Más generalmente, por su papel en el metabolismo oxidativo y su función de detoxificación, las FMOs podrían estar implicadas en cualquier patología degenerativa o tóxica, demostrada o por probar, principalmente aquellas en las que puede ponerse en evidencia una muerte celular programada y en las enfermedades degenerativas del sistema nervioso central.

De forma general, las patologías ligadas al funcionamiento de las FMOs, se recogen bajo el nombre de “trastornos ligados a la FMO”.

Entre los trastornos ligados a la FMO, se pueden citar por ejemplo, pero sin limitarse a ellos:

- oxidación de medicamentos, sustratos de FMO, en derivados menos activos, que implican una pérdida de eficacia de dicho medicamento;

- no metabolización de medicamentos activos en forma de metabolitos, pérdida de eficacia de dicho medicamento;
- no metabolización de xenobióticos tóxicos y/o carcinógenos, de ellos sustancias exógenas presentes naturalmente en la alimentación, tales como alcaloides vegetales, o sustancias tóxicas presentes en el medioambiente, tales como los pesticidas o los herbicidas;
- metabolización de medicamentos en intermedios que pueden ser más reactivos, implicando una sobredosificación con posibilidad de efecto secundario;
- metabolización de xenobióticos, de ellos medicamentos u otras sustancias exógenas, en intermedios que pueden ser potencialmente tóxicos; y/o
- alteración de la función fisiológica en la que está implicada la FMO; en particular, la alteración del funcionamiento de FMO, podría estar implicada en la sintomatología del glaucoma.

Por "FMO", se entiende la designación de una cualquiera de las FMOs humanas conocidas, FMO1, FMO3, FMO4 y FMO5, o nuevamente descritas en la presente solicitud de patente, es decir FMO2 o FMOx.

Algunos de estos trastornos podrían tener un origen multigénico pero para todos, las modificaciones de una o varias FMOs contribuyen a la aparición del trastorno o a su agravación.

Las secuencias nucleotídicas

La presente invención se refiere, en primer lugar, a una secuencia nucleotídica aislada, caracterizada porque codifica para la variante de la proteína FMO2 humana de secuencia SEQ ID N° 3 que presenta un resto lisina en lugar de un resto ácido glutámico en posición 402 de la secuencia SEQ ID N° 3.

La presente invención también se refiere a una secuencia nucleotídica aislada según la invención, caracterizada porque codifica para la variante de la proteína FMO2 humana de secuencia SEQ ID N° 3 que presenta un resto lisina en lugar de un resto ácido glutámico en posición 402 de la secuencia SEQ ID N° 3 y que comprende una secuencia elegida entre:

- a) la secuencia nucleotídica que va del nucleótido en posición 2001 al nucleótido en posición 2056 de la secuencia nucleotídica SEQ ID N° 1,
- b) la secuencia nucleotídica que va del nucleótido en posición 2405 al nucleótido en posición 2542 de la secuencia nucleotídica SEQ ID N° 1,
- c) la secuencia nucleotídica que va del nucleótido en posición 10026 al nucleótido en posición 10214 de la secuencia nucleotídica SEQ ID N° 1,
- d) la secuencia nucleotídica que va del nucleótido en posición 13341 al nucleótido en posición 13503 de la secuencia nucleotídica SEQ ID N° 1,
- e) la secuencia nucleotídica que va del nucleótido en posición 16036 al nucleótido en posición 16178 de la secuencia nucleotídica SEQ ID N° 1,
- f) la secuencia nucleotídica que va del nucleótido en posición 20558 al nucleótido en posición 20757 de la secuencia nucleotídica SEQ ID N° 1,
- g) la secuencia nucleotídica que va del nucleótido en posición 21972 al nucleótido en posición 22327 de la secuencia nucleotídica SEQ ID N° 1,
- h) la secuencia nucleotídica que va del nucleótido en posición 24411 al nucleótido en posición 24483 de la secuencia nucleotídica SEQ ID N° 1 en la que el nucleótido en posición 24431 de la secuencia SEQ ID N° 1 es una adenosina en lugar de una guanina,
- i) la secuencia nucleotídica que va del nucleótido en posición 25487 al nucleótido en posición 25899 de la secuencia nucleotídica SEQ ID N° 1,
- j) la secuencia nucleica SEQ ID N° 1 en la que el nucleótido en posición 24431 es una adenosina en lugar de una guanina, y
- k) la secuencia nucleica SEQ ID N° 2 en la que el nucleótido en posición 1266 es una adenosina en lugar de una guanina.

La invención comprende además una secuencia nucleotídica aislada, caracterizada porque se elige entre las secuencias que codifican para un polipéptido que comprende el polipéptido de secuencia SEQ ID N° 3 que presenta un resto lisina en lugar de un resto ácido glutámico en posición 402, o complementario de una secuencia según la presente invención.

Se debe comprender que la presente invención no se refiere a las secuencias nucleotídicas genómicas en el estado natural, se trata de secuencias que han sido aisladas, es decir que han sido extraídas directa o indirectamente, por ejemplo por copia (ADNc), habiendo sido modificado su entorno al menos parcialmente.

Así, se puede tratar tanto de ADNc como de ADN genómico parcialmente modificado o contenido en secuencias al menos parcialmente diferentes de las secuencias que los contienen de forma natural.

Estas secuencias también podrían ser calificadas de “no naturales”.

Por “secuencia nucleica”, se entiende un fragmento de ADN y/o de ARN natural aislado, o de síntesis, designando una cadena precisa de nucleótidos, modificados o no, que permiten definir un fragmento, segmento o región de un ácido nucleico.

Por “alelos”, se entiende designar las secuencias mutadas naturales correspondientes a polimorfismos que pueden existir en el ser humano y, principalmente, los que pueden conducir al desarrollo de trastornos ligados a la FMO.

Por “variante proteica”, se entiende designar el conjunto de proteínas mutadas que pueden existir en el ser humano, que corresponden principalmente a truncamientos, sustituciones, deleciones y/o adiciones de restos de aminoácidos, así como las variantes artificiales que sin embargo se llamarán también “variantes proteicas”. En el caso presente, las variantes están ligadas en parte a la aparición de trastornos ligados a la FMO.

Según la invención, los fragmentos de secuencias nucleicas pueden codificar principalmente para dominios de la proteína o bien se pueden utilizar como sonda o como iniciador en procedimientos de detección o de identificación o de amplificación. Estos fragmentos presentan un tamaño mínimo de 10 bases y se preferirán fragmentos de 20 bases, y preferentemente 30 bases.

Según la invención, la homología es únicamente de tipo estadístico, y significa que las secuencias presentan como mínimo el 80%, y preferentemente 90% de nucleótidos en común.

La Figura 1 representa la secuencia SEQ ID N° 3, la Figura 2 representa parcialmente la secuencia SEQ ID N° 1 de la FMO2, la Figura 10 representa parcialmente la secuencia SEQ ID N° 4 de la FMOx, tal como han sido secuenciadas en un genoma de un individuo que no presentaba trastornos FMO visibles.

La estructura del gen de la hFMO2 se ha identificado en la Figura 3.

La secuencia SEQ ID N° 4 de la FMOx está parcialmente representada en la Figura 10.

La invención también describe fragmentos de estas secuencias, en particular secuencias que codifican para polipéptidos que han guardado todo o parte de la actividad de la proteína FMO.

Algunas de estas secuencias se pueden identificar remitiéndose principalmente a la Figura 3 que esquematiza la organización de hFMO2.

Estas secuencias parciales se pueden utilizar en numerosas aplicaciones, tal como se va a describir más adelante, principalmente para efectuar construcciones proteicas de tipo FMO o de tipos diferentes, pero también para realizar por ejemplo proteínas similares a la FMO.

Si las secuencias descritas son, en general, las secuencias normales, la invención se refiere así a una secuencia mutada que comprende una mutación puntual.

La presente invención se refiere así a una secuencia nucleotídica mutada en la que la mutación puntual es no silenciosa, es decir que conduce a una modificación del aminoácido codificado en relación con la secuencia normal. La invención describe que algunas mutaciones se pueden fijar en aminoácidos que estructuran las proteínas FMO o los fragmentos correspondientes a éstas, principalmente en las regiones correspondientes a los sitios catalíticos, a los sitios reguladores o a los sitios de fijación de los cofactores; las mutaciones también se pueden fijar en las secuencias implicadas en el transporte y el direccionamiento; también pueden en particular suprimir las cisteínas o, por el contrario, hacerlas aparecer, pero también cambiar el carácter de la proteína, bien en el plano de la carga, o bien el plano de la hidrofobicidad.

Estas mutaciones también pueden intervenir en las secuencias de iniciación y/o reguladoras de los genes FMO humanos, que pueden tener efectos sobre la expresión de la proteína, principalmente en su tasa de expresión.

Entre los fragmentos nucleotídicos que pueden ser interesantes, principalmente para el diagnóstico, hay que mencionar también las secuencias genómicas intrónicas del gen FMO, por ejemplo las secuencias de empalme entre los intrones y los exones.

La invención comprende así las secuencias nucleotídicas según la invención, caracterizadas porque comprenden al menos la mutación G.1263mac.A, tal como se definirá más adelante en los ejemplos.

La invención comprende igualmente las secuencias nucleotídicas como iniciador nucleico caracterizadas porque dichas secuencias se eligen entre las secuencias SEQ ID N° 7, SEQ ID N° 8, SEQ ID N° 9 y SEQ ID N° 10.

La invención se refiere además a las secuencias nucleotídicas como sonda específica, caracterizadas porque dichas secuencias se eligen entre las secuencias SEQ ID N° 11, SEQ ID N° 12, SEQ ID N° 13 y SEQ ID N° 14.

Los polipéptidos codificados por las secuencias nucleotídicas según la invención, principalmente el polipéptido de secuencia SEQ ID N° 3, que presenta un resto lisina en lugar de un resto ácido glutámico en posición 402, forman por supuesto parte de la invención.

En la presente descripción, los términos de proteína, polipéptido o péptido son intercambiables.

La presente invención cita también las secuencias nucleotídicas que pueden comprender nucleótidos no naturales, principalmente azufrados o de estructura α o β .

Se ha dicho en la presente invención que las secuencias se refieren, por supuesto, tanto a las secuencia de ADN como de ARN, así como a las secuencias que se hibridan con ellas, lo mismo que los ADN de doble cadena correspondientes.

Entre los fragmentos de ácidos nucleicos interesantes, hay que citar en particular los oligonucleótidos anti-sentido, es decir cuya estructura asegura, por hibridación con la secuencia blanco, una inhibición de la expresión del producto correspondiente. También hay que citar los oligonucleótidos sentido que, por interacción con proteínas implicadas en la regulación de la expresión del producto correspondiente, inducirán bien una inhibición, o bien una activación de esta expresión.

Como esto se describirá más adelante, para ciertas aplicaciones, puede ser necesario prever construcciones mixtas, proteína/ADN/compuesto químico, principalmente por ejemplo la utilización de agentes intercalantes.

Las proteínas, polipéptidos o péptidos correspondientes a las secuencias mencionadas anteriormente, están en forma no natural, es decir que no se han tomado en su medioambiente natural sino que se han podido obtener por purificación a partir de fuentes naturales o bien obtenidas por recombinación genética, como se describirá más adelante.

La invención cita también los mismos polipéptidos o proteínas obtenidos por síntesis química y que pueden comprender aminoácidos no naturales.

La presente invención cita las proteínas recombinantes así obtenidas tanto en forma glicosilada como no glicosilada y que pueden presentar o no la estructura terciaria natural.

Los vectores y las células

La presente invención también se refiere a vectores de clonación y/o de expresión que comprenden una secuencia nucleotídica según la invención.

Estos vectores de clonación y de expresión podrían comprender elementos que aseguren la expresión de la secuencia en una célula huésped, principalmente secuencias de iniciación y secuencias de regulación eficaces en dicha célula.

El vector que se trata podría ser de replicación autónoma o bien estar destinado a asegurar la integración de la secuencia en el seno de los cromosomas de la célula huésped.

En el caso de sistemas de replicación autónoma, en función de la célula huésped, procariota o eucariota, se utilizarán preferentemente sistemas de tipo plasmídico o sistemas virales, virus vectores que pueden ser principalmente adenovirus (Perricaudet *et al.*, 1992), retrovirus, poxvirus o virus herpéticos (Epstein *et al.*, 1992). El profesional conoce las tecnologías utilizables para cada uno de estos virus.

Así, se conoce la utilización como vector viral de los virus defectivos cuyo cultivo se efectúa en células de complementación, lo que evita los riesgos eventuales de proliferación de un vector viral infeccioso.

Cuando se desee la integración de la secuencia en los cromosomas de la célula huésped, será necesario prever por una y otra parte de la secuencia nucleotídica que se va a integrar una o varias secuencias procedentes de la célula huésped para asegurar la recombinación. Se trata aquí de procedimientos que están ampliamente descritos en la técnica

anterior. Se podrán, por ejemplo, utilizar sistemas de tipo plasmídico o viral; dichos virus serán, por ejemplo, retrovirus (Temin 1986) o los AAV, *Adenovirus Associated Virus* (Carter 1993).

La invención se refiere también a las células procariotas o eucariotas transformadas por un vector según la invención y ello con el objetivo de asegurar la expresión de una proteína FMO natural o variante o bien, por ejemplo, de uno de sus dominios.

Los animales, caracterizados porque contienen una célula transformada según la invención, forman también parte de la invención.

La invención comprende además un procedimiento de producción de un polipéptido según la invención, caracterizado porque se cultiva una célula según la invención y porque se recupera la proteína producida.

Tal como se ha indicado anteriormente, la presente invención se refiere también a los polipéptidos, obtenidos por cultivo de células así transformadas y la recuperación del polipéptido manifestado, pudiendo realizarse dicha recuperación de forma intracelular o bien de forma extracelular en el medio de cultivo cuando el vector ha sido previsto para asegurar la secreción del polipéptido por el desvío, por ejemplo, de una secuencia "líder", manifestándose la proteína en forma de una pre-proteína o pre-pro-proteína. Las construcciones que permiten la secreción de los polipéptidos son conocidas, tanto para sistemas procariotas como para sistemas eucariotas. Algunos polipéptidos FMO podrían llevar su propio sistema de secreción o de inserción de membrana.

Entre las células utilizables para la producción de estos polipéptidos, hay que señalar por supuesto las células bacterianas (Olins y Lee, 1993) pero también las células de levadura (Buckholz, 1993), lo mismo que las células de animales, en particular los cultivos de células de mamíferos (Edwards y Aruffo, 1993) y también las células de insectos en las que se pueden utilizar procedimientos utilizando por ejemplo baculovirus (Luckow, 1993).

Las células así obtenidas pueden permitir preparar polipéptidos naturales o variantes FMO, y también fragmentos de estos polipéptidos, principalmente polipéptidos que pueden responder a los diferentes dominios que se tratan.

La invención también comprende los anticuerpos mono- o policlonales dirigidos contra los polipéptidos según la invención, preferentemente, caracterizados porque se obtienen por reacción inmunológica de un organismo humano o animal con un agente inmunógeno constituido por un polipéptido según la invención, principalmente un polipéptido recombinante o sintético según la invención.

La invención se refiere igualmente a los anticuerpos según la invención, caracterizados porque se trata de anticuerpos marcados, principalmente para análisis por imagen.

Estos anticuerpos monoclonales o policlonales marcados y correspondientes principalmente a toda o parte de las proteínas mutadas se podrán utilizar por ejemplo como agente de imagen, *in vivo* o *ex vivo* en muestreos biológicos (imagen mediante anticuerpos acoplados a una molécula detectable en imagen de tipo *PET-scan*, por ejemplo).

Los modelos celulares

En el marco de la presente invención, las células transformadas o animales no humanos, según la invención, también podrían utilizarse como modelo para la selección *in vitro* de productos implicados directamente o indirectamente en la actividad de la FMO2 mutada, esto con el fin de estudiar las diferentes interacciones consideradas. Podrían utilizarse también para la selección *in vitro* de productos que interactúan con la FMO2 mutada, como agonista, principalmente de activador enzimático, o como antagonista, principalmente de inhibidor enzimático.

Otra aplicación potencial de la caracterización de estos genes es, por lo tanto, la posibilidad de identificar compuestos, principalmente proteicos, que interaccionan con estas FMOs. Se puede tratar tanto de inhibidores como de activadores, de sustratos o de cofactores, por ejemplo. Su identificación permitirá su utilización en función de sus interacciones con la proteína normal o la proteína variante. En particular, se podrá buscar el aislamiento de los agentes que tengan efectos diferentes sobre las FMOs normales y variantes.

También se ha descrito que se podrán utilizar estos modelos celulares para estudiar el metabolismo de xenobióticos, medicamentos u otros, por una FMO, normal o variante. Esto se podría realizar en la identificación del poder tóxico de algunos compuestos, en la selección y el desarrollo de compuestos de toxicidad reducida, o de actividad incrementada, o en el de FMOs modificadas, que tengan un mejor poder de metabolización de los compuestos de interés.

Este tipo de modelo celular se puede realizar utilizando técnicas de ingeniería genética. Se trata, según el tipo de células que se deseen utilizar, de clonar el gen en cuestión en su forma normal o en su forma mutada en un vector de expresión, se trate de un vector de replicación autónoma o de un vector de integración, llevando dicho vector el conjunto de elementos que permitan la expresión del gen en la célula que se trata, o teniendo ésta el conjunto de elementos que permitan la expresión de la secuencia que se trata.

Se obtienen así células eucariotas o procariotas que manifiestan la o las proteínas FMO, normales o variantes, que podrán entonces constituir modelos que permitan ensayar a la vez las interacciones de diferentes productos con las

proteínas FMO o sus variantes, o ensayar compuestos, principalmente productos químicos de síntesis, que pueden interaccionar con el producto del gen FMO, normal o mutado, y ello añadiéndoles al medio de cultivo de dichas células.

- 5 Hay que señalar, en particular, que los productos en cuestión podrían ser tanto agentes de actividad antagonista como agonista.

La utilización de modelos celulares para ensayar compuestos farmacéuticos es bien conocida, por lo que no hay lugar para detallar este tipo de modelo. Sin embargo, se pueden citar, entre las técnicas utilizadas, la “*Phage Display*”
10 (Allen *et al.*, 1995), y los métodos de doble-híbrido (Luban y Goff., 1995).

Estos modelos pueden ser de tipo *in vitro*, por ejemplo cultivos de células humanas, bien en cultivo normal, o bien opcionalmente en forma de órgano aislado.

- 15 La presente invención describe también organismos tales como los animales, en particular ratones, que manifiestan el fenotipo correspondiente a la FMO normal o variante de origen humano. Aquí también, estos animales se podrían utilizar como animales modelos para ensayar la eficacia de ciertos productos farmacéuticos.

La presente invención se refiere a métodos de diagnóstico de predisposición a un glaucoma juvenil en un paciente, caracterizados porque se determina a partir de una toma de muestra biológica de dicho paciente la presencia de la mutación G.24431A en al menos una secuencia que codifica para FMO2 por análisis de toda o parte de una secuencia nucleica correspondiente a dicho gen, siendo la presencia de al menos una tal mutación indicativo de una predisposición de dicho paciente al glaucoma juvenil ligado a la FMO2.

- 25 Es importante precisar que la presente invención no describe en detalle más que la hFMO2 y hFMOx, pero se describe aquí que los métodos de diagnóstico y las composiciones con objetivos terapéuticos descritos se refieren tanto a las FMOs anteriores como a la FMO1, FMO3, FMO4 y FMO5. En efecto, las FMOs en general intervienen en el metabolismo de los xenobióticos y trastornos a los que están asociados, tales como, por ejemplo, los xenobióticos y los trastornos ligados a la FMO citados anteriormente.

30 La mutación que se investiga para la invención es la mutación G.1263mac.A. (localizada en la Figura 6).

Las secuencias de ácidos nucleicos analizadas podrán ser tanto del ADN genómico, un ADNc o un ARNm.

- 35 Tal como se ha descrito anteriormente, entre los trastornos ligados a la FMO que se pueden poner en evidencia, se entienden más particularmente las patologías asociadas al metabolismo de xenobiótico tales como las citadas anteriormente, o asociadas a la función biológica de la FMO, pero pueden existir otros trastornos que se podrían ligar a una anomalía de las FMOs.

40 Los instrumentos de diagnóstico basados en la presente invención, aunque puedan permitir un diagnóstico positivo y diferencial en un paciente tomado de forma aislada, serán preferentemente interesantes para un diagnóstico presintomático en el sujeto de riesgo, especialmente con antecedente familiar, y también es posible prever un diagnóstico ante-natal.

- 45 Además, la prueba de una mutación específica puede permitir un diagnóstico evolutivo, principalmente en cuanto a la intensidad del trastorno o a la época de su aparición.

Los métodos que permiten poner en evidencia la mutación en un gen en relación al gen natural son, por supuesto, muy numerosos. Esencialmente se pueden dividir en dos grandes categorías, el primer tipo de método es aquel en el que la presencia de una mutación se detecta por comparación de la secuencia mutada con la secuencia correspondiente natural no mutada, y el segundo tipo en el que la presencia de la mutación se detecta de forma indirecta, por ejemplo por la puesta en evidencia de apareamientos anómalos debidos a la presencia de la mutación.

En los dos casos, se preferirán en general los métodos en los que toda o parte de la secuencia evidencia la mutación, pudiendo realizarse estos métodos de amplificación por métodos llamados PCR o similares a la PCR (*PCR-like*). Por similares a la PCR se entenderá la designación de cualquier método que utilice reproducciones directas o indirectas de las secuencias de ácidos nucleicos, o bien en las que los sistemas de marcado se han amplificado, estas técnicas son, por supuesto, conocidas, en general se trata de la amplificación del ADN por una polimerasa; cuando la muestra de origen es un ARN conviene previamente efectuar una transcripción inversa. Actualmente existen numerosos procedimientos que permiten esta amplificación, por ejemplo los métodos llamados NASBA “*Nucleic Acid Sequence Based Amplification*” (Compton 1991), TAS “*Transcription Based Amplification System*” (Guatelli *et al.*, 1990), LCR “*Ligase Chain Reaction*” (Landegren *et al.*, 1988), “*Endo Run Amplification*” (ERA), “*Cycling Probe Reaction*” (CPR), y SDA “*Strand Displacement Amplification*” (Walker *et al.*, 1992), bien conocidos por el profesional.

- 65 La Tabla 1 presenta secuencias de iniciadores utilizables para amplificar las secuencias que interesan a la mutación G.1263mac.A.

El reactivo utilizado para detectar y/o identificar una mutación del gen FMO en una muestra biológica comprende una sonda llamada de captura y/o una sonda llamada de detección, comprendiendo al menos una de estas sondas una secuencia según la presente invención descrita anteriormente.

5 Investigación de mutaciones puntuales

De forma general, se pueden aplicar o adaptar varios métodos de detección, si es necesario, después de la amplificación de secuencias de interés por PCR. A modo de ejemplos, se pueden citar:

- 1) Secuenciación: comparación de las secuencias de varios individuos y/o determinación de un sitio de heterocigosis en un solo individuo.
- 2) “*Single nucleotide primer extension*” (Syvanen *et al.*, 1990). Ejemplos de iniciadores utilizables para detectar la mutación G.1263mac.A. por este método figuran en la Tabla 2.
- 3) RFLP “*Restriction Fragment Length Polymorphism*”. Un ejemplo de enzima de restricción utilizable para detectar la mutación G.1263mac.A. por RFLP se presenta en la Tabla 3.
- 4) Investigación de “*Single Strand Conformation Polymorphism*” (SSCP).
- 5) Métodos basados en la escisión de las regiones mal apareadas (escisión enzimática por la S1 nucleasa, escisión química por diferentes compuestos tales como la piperidina o el tetróxido de osmio, etc.).
- 6) Poner en evidencia heterodúplex en electroforesis.
- 7) Métodos basados en la utilización en hibridación de sondas oligonucleotídicas específicas de alelos: “*Allele Specific Oligonucleotide*” (ASO) (Stoneking *et al.*, 1991). Ejemplos de sondas utilizables para la detección de la mutación G.1263mac.A. por ASO figuran en la Tabla 4.
- 8) Método OLA “*Dual Color Oligonucleotide Ligation Assay*” (Samiotaki *et al.*, 1994).
- 9) Método ARMS “*Amplification Refractory Mutation System*” o ASA “*Allele Specific Amplification*”, o PASA “*PCR Amplification of Specific Allele*” (Wu *et al.*, 1989).

Esta lista no es exhaustiva, y se pueden utilizar otros métodos bien conocidos.

Investigación de modificaciones, por ejemplo de tipo deleciones

Otros métodos bien conocidos y basados en las técnicas de hibridación mediante sondas genómicas, sondas de ADNc, sondas oligonucleotídicas o de ribosondas se pueden utilizar para la investigación de este tipo de modificaciones.

Así, también forman parte de la invención los métodos de diagnóstico de una predisposición a un glaucoma juvenil ligado a la FMO2 mutada en un paciente según la invención, caracterizadas porque dicho análisis se realiza por hibridación, siendo realizada dicha hibridación preferentemente mediante al menos una sonda oligonucleotídica específica de alelo, o porque la presencia de una mutación se detecta por comparación con la secuencia correspondiente natural no mutada, o porque dicho análisis se realiza por secuenciación, o por migración electroforética, y más particularmente por SSCP o DGGE, o porque dicho análisis se realiza por una metodología dirigida a detectar un truncamiento de la proteína.

Forman parte de la invención, los métodos de diagnóstico de una predisposición a un glaucoma juvenil ligado a la FMO2 mutada en un paciente según la invención, caracterizados porque toda o parte de la secuencia nucleica del gen FMO se amplifica previamente a evidenciar la o las mutaciones, preferentemente la amplificación se realiza mediante PCR o similares a la PCR, siendo elegidos los iniciadores preferentemente para realizar la amplificación entre los iniciadores según la invención.

Los reactivos para detectar y/o identificar la mutación del gen FMO2 humano en una muestra biológica, caracterizados porque comprenden una sonda llamada de captura y/o una sonda llamada de detección, comprendiendo al menos una de estas sondas una secuencia según la invención, o un anticuerpo según la invención, también forman parte de la invención.

Métodos basados en la detección del producto del gen

La mutación del gen FMO2 humano es responsable de una modificación del producto de este gen, modificación utilizable para una aproximación diagnóstica. En efecto, las modificaciones de antigenicidad pueden permitir poner a punto anticuerpos específicos. Todas estas modificaciones se pueden utilizar en aproximación diagnóstica, gracias a varios métodos bien conocidos basados en la utilización de anticuerpos mono- o policlonales que reconozcan la proteína normal o variantes mutados, por ejemplo el método RIA o ELISA.

Finalmente, se describe aquí que también es posible diagnosticar una predisposición a trastornos ligados a la FMO, en un paciente, midiendo la actividad enzimática de la (o de las) FMO a partir de muestras biológicas de dicho paciente. La medida de esta (de estas) actividad(es), por comparación con un patrón, interno o externo, será en efecto indicativo de una predisposición a uno de los trastornos anteriormente citados.

Composiciones terapéuticas

La presente invención describe también los tratamientos terapéuticos, curativos o preventivos, de trastornos ligados a la FMO.

Se podrán utilizar los compuestos implicados directa o indirectamente en la actividad FMO, resultantes de la utilización de los modelos celulares descritos anteriormente.

En particular, se podrán utilizar los compuestos capaces de interaccionar con las FMOs, normales o variantes, como agonista o antagonista principalmente.

La presente invención describe igualmente composiciones terapéuticas que comprenden como principio activo un compuesto capaz de modular la actividad FMO, se puede tratar de compuestos de actividad pro-FMO, principalmente tales como se han descrito anteriormente, o compuestos de actividad anti-FMO.

De forma general, se entenderá por compuesto de "actividad pro-FMO" un compuesto que inducirá la actividad FMO, al contrario un compuesto anti-FMO tendrá tendencia a reducir la actividad FMO. El efecto real de estos tipos de actividades dependerá del tipo de enzima manifestado, normal o patológico.

De forma preferida, se podrán utilizar composiciones terapéuticas cuya actividad será diferente en relación con las enzimas FMOs normales y variantes.

En primer lugar es posible prever un tratamiento de sustitución, es decir composiciones terapéuticas caracterizadas porque comprenden como principio activo un compuesto de actividad pro-FMO; se podrá tratar principalmente de todo o parte de polipéptidos tales como se han descrito anteriormente, o bien de un vector de expresión de estos mismos polipéptidos, o bien incluso compuestos químicos o biológicos que tengan una actividad pro-FMO, una actividad similar a la FMO o que induzcan la producción de FMO.

También es posible utilizar composiciones terapéuticas en las que el principio activo tendrá una acción anti-FMO, en particular anti-FMO variante. En este caso se trata de un tratamiento supresor. Se podrá tratar, por ejemplo, de compuestos que interaccionan con dichas enzimas, principalmente compuestos proteicos, y en particular anticuerpos anti-FMO, principalmente cuando estos anticuerpos reconozcan las proteínas variantes. Se podrá tratar también de productos químicos que tengan una actividad anti-FMO, principalmente antagonistas de FMO variante.

Entre los numerosos compuestos farmacéuticos utilizables, hay que señalar muy particularmente, las secuencias anti-sentido que interaccionan con el gen FMO normal o mutado, o bien las secuencias sentido que actúan sobre la regulación de la expresión de estos genes, pudiendo estos productos interaccionar también en dirección 3' de los productos de expresión inducidos por las FMOs.

También es necesario mencionar los anticuerpos monoclonales que inhiben las FMOs, en particular las FMOs mutadas, y/o que inhiben los ligandos correspondientes y/o los productos inducidos por la actividad FMO, que pueden por lo tanto tener actividades pro- o anti-.

Es igualmente posible prever la expresión de proteínas o sus fragmentos *in vivo*, principalmente por la distorsión de la terapia génica y utilizando los vectores que han sido descritos anteriormente.

En el marco de la terapia génica, también es posible prever la utilización de las secuencias de los genes o de los ADNc anteriormente descritos "desnudos", esta técnica ha sido desarrollada principalmente por la sociedad Vical, que ha demostrado que era posible, en estas condiciones, manifestar la proteína en algunos tejidos sin recurrir al soporte de un vector viral principalmente.

Siempre en el marco de la terapia génica, también es posible prever la utilización de células transformadas *ex vivo*, que a continuación se podrán reimplantar, bien como están, o bien en el seno de sistemas de tipo organoide, tal como se conoce también en el estado de la técnica (Danos *et al.*, 1993). También se puede considerar la utilización de agentes que faciliten el reconocimiento de un tipo celular determinado, la penetración en las células o el transporte hacia el núcleo.

Así, la invención describe también una composición terapéutica, caracterizada porque comprende como principio activo al menos un compuesto capaz de modular la actividad FMO, preferentemente la actividad FMO2 y/o FMOx.

La invención describe igualmente una composición terapéutica caracterizada porque comprende como principio activo al menos un principio activo capaz de interaccionar con la FMO, preferentemente capaz de interaccionar con

la FMO2 y/o la FMOx, o una composición terapéutica caracterizada porque presenta una actividad diferente sobre la FMO normal y la FMO patológica.

La presente invención comprende una composición terapéutica, caracterizada porque comprende como principio activo al menos un agonista de la FMO2 humana mutada elegido entre los siguientes compuestos:

- a) una proteína o un polipéptido según la invención,
- b) un vector de expresión según la invención,
- c) una secuencia nucleotídica según la invención, caracterizada porque dicha secuencia es una secuencia sentido que induce la expresión de dicha FMO2 mutada.

La invención se refiere además a una composición terapéutica, caracterizada porque comprende como principio activo un antagonista de la FMO2 humana mutada, elegido entre los siguientes compuestos:

- a) un anticuerpo anti-FMO según la invención,
- b) una secuencia nucleotídica según la invención, caracterizada porque dicha secuencia es una secuencia antisentido que inhibe la expresión de dicha FMO2 mutada,
- c) una secuencia nucleotídica según la invención, caracterizada porque dicha secuencia es una secuencia sentido que inhibe la expresión de dicha FMO2 mutada.

La invención también describe una composición terapéutica según la invención, caracterizada porque el principio activo es una secuencia soluble que interacciona con FMO.

La invención tiene igualmente como objetivo la utilización de un principio activo capaz de modular la actividad de la FMO2 humana mutada para realizar un medicamento destinado al tratamiento y/o la prevención del glaucoma juvenil, caracterizado porque dicho principio activo se elige entre los compuestos agonistas o antagonistas de las composiciones terapéuticas de la invención.

Bajo otro aspecto, la invención describe también un procedimiento de biodegradación o de biosíntesis de un compuesto orgánico o inorgánico, caracterizado porque utiliza un polipéptido o una célula según la invención.

Los polipéptidos de actividad FMO podrían en efecto ser utilizados ventajosamente para biodegradar según las reacciones de oxidación, tales como se han descrito por ejemplo por Ziegler (Ziegler *et al.*, 1993), los compuestos substratos de FMO, en particular los compuestos tal como se han citado en la presente descripción, o ser utilizados para la biosíntesis del compuesto de interés a partir de dichos compuestos substratos de FOM, principalmente para la biosíntesis de un medicamento, aditivo alimentario, pesticida o herbicida.

Se citan aquí procedimientos de elaboración del compuesto de interés, caracterizados porque utilizan un polipéptido o una célula según la invención. Los polipéptidos o células según la invención, podrían en efecto utilizarse ventajosamente *in vitro* para determinar la metabolización potencial del compuesto de interés y para analizar los metabolitos eventualmente obtenidos, su toxicidad y/o su actividad. Los resultados obtenidos permitirán confirmar el compuesto o reformularlo de forma que resulte o no un substrato de FMO, o de forma que los metabolitos formados sean diferentes.

Finalmente, la invención describe aquí la utilización de un polipéptido o de una célula según la invención para la detoxificación de un compuesto xenobiótico, substrato de FMO. Estos compuestos xenobióticos pueden estar presentes en el medioambiente, tales como pesticidas o herbicidas, presentes naturalmente en las plantas como ciertos alcaloides, o pueden corresponder a compuestos farmacéuticos.

Otras características y ventajas de la presente invención aparecerán con la lectura de los ejemplos que siguen, realizada refiriéndose a los siguientes dibujos anexos:

- Figura 1: Secuencia polipeptídica correspondiente a la secuencia SEQ ID N° 3 anteriormente mencionada de hFMO2, homóloga humana de la FMO2 de macaco.

- Figura 2: Secuencia nucleotídica correspondiente parcialmente a la secuencia SEQ ID N° 1 del gen que codifica para la hFMO2, homóloga humana de la FMO2 de macaco.

En vista de las homologías de los ARN mensajeros conocidos de genes de la familia de las mono-oxigenasas de flavina, estos genes comparten la misma estructura exón/intrón:

- exón 1: no traducido, variable en tamaño y en secuencia,
- exón 2: principio de la región que codifica, código para los aminoácidos 1-44,

ES 2 279 552 T3

exón 3: aminoácidos 45-107,

exón 4: aminoácidos 108-161,

5 exón 5: aminoácidos 162-209,

exón 6: aminoácidos 210-275,

10 exón 7: aminoácidos 276-394,

exón 8: aminoácidos 395-419,

exón 9: aminoácidos 420-535, fin del codificador y región no traducida 3'.

15 Los intrones son variables en tamaño y en complejidad.

Se han aislado en primer lugar la secuencia de tres fragmentos del BAC 123H04M que contienen la totalidad de los exones de este homólogo.

20 Fragmento 1: que contiene los exones 1 y 2,

Fragmento 2: que contiene el exón 3,

25 Fragmento 3: que contiene los exones 4 a 9.

A continuación se han completado las secuencias de dos intrones.

30 - Figura 3:

Figura 3A: Descripción de la estructura exón/intrón del gen que codifica para hFMO2, homóloga humana de la FMO2 de macaco.

35 Se indican las posiciones de los comienzos y finales de exones en las secuencias nucleotídicas SEQ ID N° 1 y N° 2.

Figura 3B: Descripción de la estructura exón/intrón del gen que codifica para hFMOx.

40 Se indican las posiciones de dichos comienzos y finales de los exones en las secuencias nucleotídicas SEQ ID N° 4 y N° 5.

- Figura 4: Homología entre el gen FMO2 de macaco y su homólogo humano tal como el representado en la figura 2.

45 La región 5' no traducida diverge ligeramente de la secuencia de macaco tal como se ha presentado en la figura 2.

- Figura 5: Determinación de las posiciones variantes de la secuencia del ARNm de hFMO2 humana en relación a la secuencia homóloga de macaco; influencia de las variaciones en la secuencia proteica.

50 - Figura 6: Homologías entre las secuencias de ARNm de la FMO2 de macaco y de su homólogo humano.

La posición de la mutación G.1263mac.A está señalada por una flecha vertical.

55 - Figura 7: Homologías entre las secuencias peptídicas de la FMO2 de macaco y de su homólogo humano.

- Figura 8: Análisis de la segregación del polimorfismo G.1263mac.A en la familia estudiada.

60 El ADN genómico de los individuos 3, 4 y 7 a 14 se ha amplificado por PCR, y la secuencia de los fragmentos obtenidos se ha analizado para detectar sitios de heterocigosis que se segregan con la enfermedad.

Los símbolos llenos indican los individuos afectados por GPAO juvenil. Los símbolos tachados indican individuos no genotipados. Los individuos 11 y 12 son gemelos.

65 G/G = homocigotos para la base en posición homóloga de la posición 1263 del ARNm de la FMO2 de macaco.

G/A = heterocigotos para la base en posición homóloga de la posición 1263 del ARNm de la FMO2 de macaco.

ES 2 279 552 T3

- Figura 9: Localización cromosómica del BAC123H04M por hibridación *in situ* fluorescente.

(A) Se observa una señal específica en los dos cromosomas 1. En la foto (8) se representa solo uno de los dos cromosomas 1. En (C), solo se observan las bandas R de este cromosoma, demostrando que la señal de la sonda 123H04M se localiza en la banda lq23.

- Figura 10: Secuencia nucleotídica correspondiente parcialmente a la secuencia SEQ ID N° 4 del gen que codifica para la isoforma hFMOx humana.

Este gen presenta una tasa de homología del 75% en ADN y del 70% en aminoácidos con los ARNs mensajeros de mono-oxigenasas de flavina presentes en el BAC 123H04M.

En esta figura preliminar se presenta en cuatro fragmentos:

fragmento 1: código para el exón 2 (primer exón código),

fragmento 2: exón 3,

fragmento 3: exones 4 a 8,

fragmento 4: exón 9.

Ejemplos

Aislamiento del BAC 123H04M

Para identificar un gen que codifica para una nueva FMO, se ha aislado un BAC ("*Bacterial Artificial Chromosome*") correspondiente a la región candidata anteriormente localizada en el cromosoma 1. Se ha preparado un banco de BACs que cubre el genoma humano completo a partir del ADN de una línea linfoblástica humana derivada del individuo n° 8445 de las familias del CEPH. Esta línea se ha utilizado como fuente de ADN de alto peso molecular. El ADN ha sido digerido parcialmente por la enzima de restricción BamH1, y luego se ha clonado en el sitio BamH1 del plásmido pBeloBacII. Los clones así obtenidos han sido mezclados ("*pool*") y seleccionados según un procedimiento de análisis tridimensional anteriormente descrito para la selección de los bancos de YACs ("*Yeast Artificial Chromosome*") (Chumakov *et al.*, 1992). Las mezclas tridimensionales obtenidas han sido seleccionadas por PCR mediante iniciadores que incorporan el marcador D1S3423(WI-10286). Este STS ("*Sequence Tagged Site*") había sido localizado anteriormente en la región candidata. Se ha aislado así un clon del BAC 123H04M.

Después de la digestión por la enzima de restricción NotI, el tamaño del inserto contenido en este BAC se ha determinado en un gel de agarosa 0,8% después de migración por electroforesis en campo alterno (CHEF) (4 horas a 9 volts/cm, con un ángulo de 100°, a 11°C en tampón 0,5xTAE). Así se ha demostrado que el BAC 123H04M contiene un inserto de 180 kb.

Localización cromosómica del BAC 123H04M por hibridación *in situ* fluorescente (FISH)

La localización cromosómica del BAC en la región candidata lq23-q25 se ha confirmado por hibridación *in situ* fluorescente (FISH) en cromosomas metafásicos, según el método descrito por Cherif *et al.*, 1990. El BAC 123H04M ha sido localizado más precisamente en la banda lq23 del cromosoma 1 (Figura 9).

Secuenciación del inserto del BAC 123H04M

Para secuenciar el inserto del BAC 123H04M, se han preparado tres bancos diferentes de sub- clones a partir del ADN sometido a ultrasonidos de este BAC.

Después de incubación durante una noche, las células resultantes de tres litros de cultivo se tratan mediante lisis alcalina según técnicas clásicas. Después de centrifugación del producto en un gradiente de cloruro de cesio, se purifican 52 µg de ADN del BAC 123H04M. 7 µg de ADN se han sometido a ultrasonidos en tres condiciones diferentes, para obtener fragmentos cuyos tamaños se distribuyen de forma uniforme de 1 a 9 kb. Los fragmentos obtenidos se han tratado en un volumen de 50 µl con 2 unidades de Polimerasa Vent durante 20 minutos a 70°C, en presencia de 4 deoxitri-fosfatos (100 µM). Los fragmentos en los extremos libres que resultan de esta etapa se han separado por electroforesis en gel 1% de agarosa de bajo punto de fusión (60 voltios durante 3 horas). Los fragmentos agrupados según sus tamaños se han extirpado y las bandas obtenidas se han tratado con agarosa. Después de la extracción con cloroformo y diálisis en columnas Microcon 100, el ADN en disolución se ha ajustado a una concentración de 100 ng/µl. Se ha efectuado un ligamiento, una noche de incubación, poniendo en presencia 100 ng del ADN fragmentado del BAC 123H04M y 20 ng de ADN del vector linealizado por digestión enzimática, y tratado con fosfatasa alcalina. Esta reacción se ha realizado en un volumen final de 10 µl en presencia de 40 unidades/µl de T4 ADN ligasa (Epicentro). Los productos de ligamiento sirvieron a continuación para transformar mediante electroporación, bien una cepa XL-Blue (para los plásmidos multicopias), o bien una cepa D10HB (para los sub- clones resultantes del BAC). Los

clones lacZ⁻ y resistentes al antibiótico se han transplantado individualmente en microplacas para almacenamiento y secuenciación.

Así se han obtenido:

- 864 sub-clones resultantes de la inserción de fragmentos de 2 a 3 kb en el sitio SmaI del plásmido puc18;
- 1728 sub-clones que corresponden a la inserción de fragmentos de 1,5 a 2 kb en el sitio BamHI (que se convierte en libre) del plásmido BluescriptSK;
- 288 sub-clones que contienen fragmentos de 4 a 7 kb insertados en el sitio PmlI de un vector BAC modificado.

Las inserciones de estos sub-clones se han amplificado por PCR en cultivos bacterianos incubados una noche utilizando los iniciadores de los vectores que flanquean las inserciones. La secuencia de los extremos de estas inserciones (en promedio 500 bases de cada lado) se ha determinado por secuenciación automática fluorescente en secuenciador ABI 377, equipado con un programa ABI Prism DNA Sequencing Analysis (versión 2.1.2).

Los fragmentos de secuencia que provienen de las sub-BACs se han recogido en el programa Gap4 de R. Staden (Bonfield *et al.*, 1995). Este programa permite la reconstrucción de una secuencia completa a partir de fragmentos de secuencias. La secuencia de dicho alineamiento de los diferentes fragmentos es la secuencia consenso.

Finalmente, se han utilizado técnicas de secuenciación dirigida (movimiento sistemático del iniciador) para completar las secuencias y enlazar los contiguos.

Análisis de las secuencias

Los exones potenciales del BAC 123H04M se han detectado por investigación de homología en los bancos públicos de proteínas, de ácidos nucleicos y de EST (*Expressed Sequence Tags*).

Bancos de datos

Se han utilizado refusiones locales de los principales bancos públicos. El banco de proteínas utilizado está constituido por la fusión no redundante de los bancos Genpept (traducción automática de GenBank, NCBI; Benson *et al.*, 1996); Swissprot, (George *et al.*, 1996); y PIR/NBRF (Bairoch *et al.*, 1996). Las repeticiones han sido eliminadas por el programa "nrdb" (dominio público, NCBI; Benson *et al.*, 1996). Las repeticiones internas se han ocultado a continuación por el programa "xnu" (dominio público, NCBI; Benson *et al.*, 1996). El banco resultante, llamado NR-PU (No-Redundante-Proteína-Única) ha servido de referencia para las investigaciones de las homologías proteicas. Las homologías encontradas con este banco han permitido localizar regiones que codifican potencialmente para un fragmento de proteína al menos emparentado con una proteína conocida (exones códigos). El banco de EST utilizado está compuesto por sub-secciones "gbest" (1-9) de Genbank (NCBI; Benson *et al.*, 1996). Contiene fragmentos de transcritos públicos.

Las homologías encontradas con este banco han permitido localizar regiones potencialmente transcritas (presentes en el ARN mensajero).

El banco de ácidos nucleicos (diferentes a los EST) utilizado contiene cualquier otra sub-sección de Genbank y de EMBL (Rodriguez-Tome *et al.*, 1996) cuyas repeticiones se han eliminado como antes.

Programas

Se ha utilizado el conjunto del programa BLAS (dominio público, Altschul *et al.*, 1990) de investigación de homologías entre una secuencia y bancos de datos proteicos o nucleicos. Los umbrales de significación dependen de la longitud y la complejidad de la región ensayada así como del tamaño del banco de referencia. Se han ajustado y adaptado a cada análisis.

Identificación de polimorfismos genéticos asociados a la FMO en relación a un polimorfismo fenotípico asociado a la aparición del glaucoma juvenil GPAO-J, enfermedad de transmisión autosomal dominante (locus GLC1a)

Detección de Polimorfismos/Mutaciones

1) Extracción del ADN

El ADN se extrae de la sangre venosa periférica después de lisis celular, digestión proteica, partición orgánica y finalmente precipitación alcohólica.

La sangre (20 ml) se extrae por punción venosa periférica en un tubo que contiene EDTA.

ES 2 279 552 T3

Se diluye con un volumen de agua bidestilada. Después de 10 minutos, las células se recogen por centrifugación a 1.600 g durante 10 minutos. Esta manipulación se repite.

5 Las células blancas son lisadas en presencia de 20 ml de tampón CLB (Tris 10 mM pH 7.6, 5 mM MgCl₂, saca-rosa 0,32 M, Triton X-100 1% (v/v)). Los núcleos se recogen por centrifugación a 1.600 g durante 10 minutos. Esta manipulación se repite.

10 Los núcleos se lavan una vez en el tampón RSB (Tris 10 mM pH 8, NaCl 10 mM, EDTA 10 mM). El precipitado se vuelve a poner en suspensión en 2 ml de tampón RSB al que se ha añadido lauril sulfato de sodio (1%) y la proteinasa K (200 mg/ml). La mezcla se incuba a 55°C durante al menos 3 horas y regularmente agitado.

15 La disolución de ADN así obtenida se extrae a continuación con un volumen de fenol equilibrado con un tampón 50 mM Tris pH 8. Esta operación se repite y completa mediante una extracción con un volumen de cloroformo/alcohol isoamílico (24:1 v/v).

20 El ADN se precipita con un volumen de isopropanol, se lava con etanol (70%), se seca y finalmente se vuelve a suspender en 1 ml de tampón TE (Tris 10 mM pH 8, EDTA 0,5 mM). La concentración de ADN se evalúa midiendo la absorbancia a 260 nm utilizando la equivalencia de 50 µg/ml de ADN por una unidad de absorbancia. La concentración de ADN se ajusta entonces a 200 µg/ml.

2) Amplificación del ADN genómico

25 Los iniciadores oligonucleotídicos utilizados para la amplificación genómica de las secuencias exónicas derivadas del BAC 123H04M, tal como se han mencionado anteriormente para análisis informático, se han definido mediante un programa OSP (Hillier *et al.*, 1991).

30 Todos estos iniciadores contienen, en dirección 5' de las bases específicamente dirigidas por la amplificación, una cola oligonucleotídica común, destinada a permitir la secuenciación de los fragmentos amplificados (PU para los iniciadores en dirección 5' y RP para los iniciadores en dirección 3'; secuencias expuestas en la Tabla 5).

30 Los iniciadores oligonucleotídicos se han sintetizado según el método de las fosforamiditas, en un sintetizador GENSET UFPS 24.1.

35 La amplificación de cada secuencia exónica anteriormente mencionada se ha realizado mediante reacción de amplificación en cadena por polimerasa (PCR), en las siguientes condiciones:

	Volumen final	50 µl
	ADN genómico	100 ng
40	MgCl ₂	2 mM
	dNTP (para cada uno)	200 µM
	Iniciador (para cada una)	7,5 pmoles
	AmpliTaQ Gold DNA polimerasa (Perkin)	1 unidad
45	*Tampón de PCR	1 X

*: (10X = Tris HCl 0,1M pH 8,3, KCl 0,5M)

50 La amplificación se realiza en un termociclador Perkin Elmer 9600 o MJ Research PTC200 con tapa calentadora. Después de calentamiento a 94°C durante 10 minutos, se efectúan 35 ciclos. Cada ciclo comprende: 30 segundos a 94°C, 1 minuto a 55°C y 30 segundos a 72°C. Un segmento final de elongación de 7 minutos a 72°C termina la amplificación.

55 La cantidad de productos de amplificación obtenida se determina en microplaca de 96 pozos, mediante fluorimetría, utilizando el agente intercalante Picogreen (Molecular Probes).

3) Detección de los polimorfismos/mutaciones

60 - Secuencia

Los productos de la amplificación genómica mediante PCR se han secuenciado en un secuenciador automático ABI 377, utilizando iniciadores fluorescentes marcados por los fluorocromos ABI (Joe, Fam, Rox y Tamra) y la ADN polimerasa Thermosequanase (Amersham).

65 Las reacciones se han realizado en microplacas de 96 pozos, en termociclador Perkin Elmer 9600, en las condiciones clásicas de ciclos de temperatura:

ES 2 279 552 T3

- 8 ciclos: desnaturalización: 5 seg. a 94°C; hibridación: 10 sg.; elongación: 30 seg. a 72°C, luego
- 13 ciclos: desnaturalización: 5 seg. a 94°C; elongación: 30 seg. a 72°C.

5 Se han utilizado 6 unidades de Thermosequanase, y 5-25 ng de producto de amplificación mediante reacción de secuencia.

Después de los ciclos de amplificación, los productos de las reacciones de secuencia se precipitan en etanol, se vuelven a poner en suspensión en un tampón de carga que contiene formamida, se desnaturalizan, y se depositan en geles de acrilamida 4%; las electroforesis (2 horas 30 a 3.000 Voltios) se realizan en secuenciadores ABI 377 equipados con programas informáticos ABI de colección y de análisis (ABI Prism DNA Sequencing Analysis Software, versión 2.1.2.).

- *Análisis de las secuencias*

15 Siendo el GPAO-J una enfermedad dominante, los datos de secuencia obtenidos se han analizado para detectar la presencia de sitios de heterocigosis entre los pacientes que padecen glaucoma juvenil. Los sitios de heterocigosis se han confirmado después de comparar secuencias de dos hebras de ADN genómico de cada individuo afectado. Un sitio de heterocigosis se retiene como mutación candidata responsable de la aparición de trastornos ligados a la FMO si está presente en la población de miembros de una misma familia, mientras está ausente en general en los controles no emparentados con la familia.

- *Resultados*

25 Entre todos los fragmentos de amplificación derivados del BAC 123H04M estudiados, uno entre ellos presenta un sitio de heterocigosis que se segrega con la aparición del glaucoma juvenil en una genealogía representada en la Figura 8.

Este sitio de heterocigosis (G/A) está presente en 7 pacientes afectados de GPAO-J mientras que está ausente de 3 pacientes sanos homocigotos (G/G), todos procedentes de la misma familia. Además, 99 controles no emparentados son asimismo homocigotos (G/G) para este sitio, indicando que la frecuencia de alelo A en la población general es inferior a 0,005.

35 El sitio está contenido en el exón 8 del gen que codifica para la proteína hFMO2 según la invención; la mutación descrita transforma el ácido glutámico en posición 402 de la secuencia SEQ ID N°1 de la hFMO2 en lisina (Figura 1).

Es sorprendente observar que el cálculo de los resultados lod que integran los datos anteriores para diferentes hipótesis de frecuencias de cada alelo en la población general, indica una probabilidad superior a 100 contra 1 de que la heterocigosis (G/A) descrita esté ligada al GPAO-J (Tabla 6). Esta probabilidad es significativa debido a que el análisis se refiere a una sola familia.

Los iniciadores que han permitido la amplificación del fragmento de ADN que contiene este sitio de heterocigosis se describen en la Tabla 1.

TABLA 1

Secuencias de los iniciadores utilizados para amplificar la región exónica derivada del BAC 123H04M y que contiene un sitio de heterocigosis ligado al GPAO juvenil

Locus del fragmento: FMO2/Exón 8

Tamaño del fragmento amplificado: 420

55 Iniciadores:

En dirección 5':

PU (SEQ ID N° 7): 5'TCACATAGAGTGCTATGGGGG

60 En dirección 3':

RP (SEQ ID N° 8): 5'CTTAGGAA GAAGATAAAAATGCAAC

ES 2 279 552 T3

TABLA 2

Ejemplos de iniciadores para detectar la mutación G.1263mac.A mediante “Single Nucleotide Primer Extensión”

- 5 a) SEQ ID N° 9: 5' AATGTCCATCATCATAGTTCTCT 3' (antisentido)
y/o
b) SEQ ID N° 10: 5' TAGGCTTGTTAGCCTGCCCTCA 3' (sentido)

TABLA 3

Identificación de la mutación G.1263mac.A mediante RFLP

15 5' CCCTCAGAGAGAA 3' “normal”
sitio DdeI (C TNAG)

20 5' CCCTCAaAGAGAA 3' “mutante”
sin ruptura

TABLA 4

Ejemplo de sondas para la detección de la mutación G.1263mac.A por la técnica ASO

Específico del alelo G

35 SEQ ID N° 11: 5' CCTCAGAGAGAACTAT 3' y su complementario:

40 SEQ ID N° 12: 3' GGAGTTCTCTTGATA 5'

Específico del alelo A

45 SEQ ID N° 13: 5' CCTCAAGAGAACTAT 3' y su complementario:

50 SEQ ID N° 14: 3' GGAGTTTCTCTTGATA 5'

TABLA 5

55 *Secuencia de los iniciadores utilizados para la secuenciación de los fragmentos de amplificación a partir de ADN genómico*

60 PU 5' TGTAACGACGGCCAGT

RP 5' CAGGAAACAGCTATGACC

TABLA 6

Resultados lod entre el polimorfismo G.1263mac.A y el GPAO juvenil en la familia estudiada en función de la frecuencia de dos alelos en la población general

Frecuencia del alelo anómalo (A)	Θ (tasa de recombinación)	Resultado Lod
0,01	0	2,07
0,001	0	2,10
0,0001	0	2,10
0,00001	0	2,10

Lista de secuencias

SEQ ID N° 1

SEQ ID N° 2

SEQ ID N° 3

SEQ ID N° 4

SEQ ID N° 5

SEQ ID N° 6

SEQ ID N° 7

SEQ ID N° 8

SEQ ID N° 9

SEQ ID N° 10

SEQ ID N° 11

SEQ ID N° 12

SEQ ID N° 13

SEQ ID N° 14

Referencias

Allen J.B., Walberg M.W., Edward M.C. & Elledge S.J. Finding prospective partners in the library: the two hybrid system and phage display find a match. *TIBS* 20: 511-516 (1995).

Altschul, Stephen F., Gish W., Miller W., Myers E.W., & Lipman D.J. Basic local alignment search tool. *J. Mol. Biol.* 215: 403-10 (1990).

Bairoch A. & Apweiler R. The SWISS-PROT protein sequence data bank and its new supplement TREMBL. *Nucleic Acids Res.* 24: 21-25 (1996).

Belmouden A., Adam M.F., Dupont de Dinechin S., Brézin A.P., Rigault P., Chumakov I., Bach J-F., & Garçon H-J., 1996, Recombinational and physical mapping of the locus for primary open-angle glaucoma (GLC1A) on chromosome 1q23-q25. *Genomics*, en prensa.

Benson D.A., Boguski M., Lipman D.J. & Ostell J. GenBank. *Nucleic Acids Res.* 24: 1-5 (1996).

- Bonfield J.K., Smith K.F. & Staden R.** A new DNA sequence assembly program. *Nucleic Acids Res.* 23: 4992-9 (1995).
- Buckolz R.G.** Yeast System for the Expression of Heterologous Gene Products. *Curr. Op. Biotechnology* 4: 538-542 (1993).
- Cashman J.R., Park B.P., Berkman C.E. & Cashman L.E.** Rôle of hepatic flavin-monoxygenase 3 in drug and chemical metabolism in adult humans. *Chemico-Biological Interactions* 96: 33-46 (1995).
- Carter B.J.** Adeno-Associated virus vectors. *Curr. Op. Biotechnology* 3: 533-539 (1993).
- Cherif D., Julier C., Delattre O., Derré J., Lathrop G.M., & Berger R.:** Simultaneous localization of cosmids and chromosome R-banding by fluorescence microscopy – Applications to regional mapping of chromosome 11. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87: 6639-6643 (1990).
- Chumakov I., Rigault P., Guillou S., Ougen P., Billault A., Guasconi G., Gervy P., Le Gall I., Soularue P., Grinas P. et al.** Continuum of overlapping clones spanning the entire human chromosome 21q. *Nature* 359: 380-386 (1992).
- Chumakov I.M., Rignault P., Le Gall I. et al.** A YAC contig map of the human genome. *Nature* 377 suppl: 175-183 (1995).
- Compton J.** Nucleic Acid Sequence-Based Amplification. *Nature* 350: 91-92 (1991).
- Danos O., Moullier P. & Heard J.M.** Réimplantation de cellules génétiquement modifiées dans des néo-organes vascularisés. *Médecine/Sciences* 9: 62-64 (1993).
- Edwards C.P. y Aruffo A.** Current applications of COS cell based transient expression systems. *Curr. Op. Biotechnology* 4: 558-563 (1993).
- Epstein A.:** Les vecteurs herpétiques pour le transfert de genes-Médecine/Sciences 8: 902-911 (1992).
- George D.G., Barker W.C., Mewes H.W., Pfeiffer F. & Tsugita A.** The PIR-International Protein Sequence Database. *Nucleic Acids Res.* 24: 17-20 (1996).
- Guatelli J.C. et al.** Isothermal *in vitro* amplification of nucleic acids by multienzyme reaction modeled after retroviral replication. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87: 1874-1878 (1990).
- Hillier L. & Green P.** OSP.: a computer program for choosing PCR and DNA sequencing primers. *PCR Methods Appl.* 1: 124-8 (1991).
- Hines et al.,** *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 125, 1-6 (1994).
- Landegren U., Kaiser R., Sanders J. & Hood L.** A Ligase-mediated gene detection technique. *Science* 241: 1077-1080 (1988).
- Lawton M.P., Cashman J.R., Cresteil T., Dolphin C.T., Elfarra A.A., Hines R.N., Hodgson E., Kimura T., Ozols J., Phillips I.R., Philpot R.M., Poulsen L.L., Rettie A.E., Shephard E.A., Williams D.E., & Ziegler D.M.:** A nomenclature for the mammalian flavin-containing monooxygenase gene family based on amino acid sequence identities. *Arch. Biochem. Biophys.* 308: 1, 254-257 (1994).
- Luban J. & Goff S.P.** The yeast two-hybride system for studying protein – protein interactions. *Current Op. Biotechnology* 1995, 6: 59-64.
- Luckow V.A.** Baculovirus systems for the expression of human gene products. *Curr. Op. Biotechnology* 4: 564-572 (1993).
- Olins P.O. y Lee S.C.** Recent advances in heterologous gene expression in *E. coli* *Curr. Op. Biotechnology* 4: 520-525 (1993).
- Park, S.B. et al.,** *Chem. Biol. Toxicol.* 5, 193-201 (1992).
- Perricaudet M., Stratford-Perricaudet L., & Briand P.:** La thérapie génique par adénovirus- *La Recherche* 23: 471-473 (1992).
- Poulsen L.L. et al.,** *Chem. Biol. Interact.* 96, 57-73 (1995).

Rodriguez-Tome P., Stoehr P.J., Cameron G.N., & Flores T.P. The European Bioinformatics Institute (EBI) databases. *Nucleic Acids Res.* 24: 6-12 (1996).

Samiotaki M., Kwiatkowski M., Parik J., & Landegren U. Dual-color detection of DNA sequence variants through ligase-mediated analysis. *Genomics* 20: 238-242 (1994).

Schwartzman, M.L., Masferrer J., Dunn M.W., McGiff J.C., Abraham N.G., 1987, Curr Eye Res. 6: 623-630.

Schwartzman M.L., Balazy M., Masferrer J., Abraham N.G., McGiff J.C., Murphy R.C., 1987, PNAS USA 84: 8125-8129.

Stoneking M., Hedgecock D., Higuchi R.G., Vigilant L., & Erlich H.A. Population variation of human DNA control region sequences by enzymatic amplification and sequence-specific oligonucleotide probes. *Am. J. Hum. Genet.* 48: 370-382 (1991).

Sunden S.L.F., Alward W.L.M., Nichols, B.E., Rokhlina T.R., Nystuen A., Stone E.M. & Sheffield V.C. Fine mapping of the autosomal dominant juvenile open angle glaucoma (GLC1A) region and evaluation of candidate genes. *Genome research* 6: 862-869 (1996).

Syvänen A.C., Aalto-Setälä K., Harju L., Kontula K., & Soderlung H. A primer-guided nucleotide incorporation assay in the genotyping of Apo E. *Genomics* 8: 684-692 (1990).

Temin H.M.: Retrovirus vectors for gene transfer. In Kucherlapati R., ed. Gene Transfer, New York, Plenum Press, 149-187 (1986).

Walker G.T., Fraiser M.S., Schram J.L., Little M.C., Nadeau J.G., & Malinowski D.P. Strand Displacement amplification: an isothermal *in vitro* DNA amplification technique. *Nucleic Acids Res.* 20: 1691-1696 (1992).

Wu D.Y., Ugozzoli L. Pal B.K., Wallace R.B. Allele-specific amplification of b-globin genomic DNA for diagnosis of sickle cell anemia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86: 2757-2760 (1989).

Ziegler D.M., Drug Metab. Rev. 19, 1-32 (1988).

Ziegler D.M., Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol., 33, 179-199 (1993).

REIVINDICACIONES

1. Secuencia nucleotídica aislada, **caracterizada** porque codifica para la variante de la proteína FMO2 humana de secuencia SEQ ID N° 3 que presenta un resto lisina en lugar de un resto ácido glutámico en posición 402 de la secuencia SEQ ID N° 3.

2. Secuencia nucleotídica aislada según la reivindicación 1, **caracterizada** porque codifica para la variante de la proteína FMO2 humana de secuencia SEQ ID N° 3 que presenta un resto lisina en lugar de un resto ácido glutámico en posición 402 de la secuencia SEQ ID N° 3 y que comprende una secuencia elegida entre:

- a) la secuencia nucleotídica que va del nucleótido en posición 2001 al nucleótido en posición 2056 de la secuencia nucleotídica SEQ ID N° 1,
- b) la secuencia nucleotídica que va del nucleótido en posición 2405 al nucleótido en posición 2542 de la secuencia nucleotídica SEQ ID N° 1,
- c) la secuencia nucleotídica que va del nucleótido en posición 10026 al nucleótido en posición 10214 de la secuencia nucleotídica SEQ ID N° 1,
- d) la secuencia nucleotídica que va del nucleótido en posición 13341 al nucleótido en posición 13503 de la secuencia nucleotídica SEQ ID N° 1,
- e) la secuencia nucleotídica que va del nucleótido en posición 16036 al nucleótido en posición 16178 de la secuencia nucleotídica SEQ ID N° 1,
- f) la secuencia nucleotídica que va del nucleótido en posición 20558 al nucleótido en posición 20757 de la secuencia nucleotídica SEQ ID N° 1,
- g) la secuencia nucleotídica que va del nucleótido en posición 21972 al nucleótido en posición 22327 de la secuencia nucleotídica SEQ ID N° 1,
- h) la secuencia nucleotídica que va del nucleótido en posición 24411 al nucleótido en posición 24483 de la secuencia nucleotídica SEQ ID N° 1 en la que el nucleótido en posición 24431 de la secuencia SEQ ID N° 1 es una adenosina en lugar de una guanina,
- i) la secuencia nucleotídica que va del nucleótido en posición 25487 al nucleótido en posición 25899 de la secuencia nucleotídica SEQ ID N° 1,
- j) la secuencia nucleica SEQ ID N° 1 en la que nucleótido en posición 24431 es una adenosina en lugar de una guanina, y
- k) la secuencia nucleica SEQ ID N° 2 en la que el nucleótido en posición 1266 es una adenosina en lugar de una guanina.

3. Secuencia nucleotídica aislada, **caracterizada** porque se elige entre las secuencias que codifican para un polipéptido que comprende el polipéptido de secuencia SEQ ID N° 3 que presenta un resto lisina en lugar de un resto ácido glutámico en posición 402 o complementario de una secuencia según la reivindicación 1 ó 2.

4. Iniciador nucleico, **caracterizado** porque su secuencia se elige entre las secuencias SEQ ID N° 7, SEQ ID N° 8, SEQ ID N° 9 y SEQ ID N° 10.

5. Sonda nucleica, **caracterizada** porque su secuencia se elige entre las secuencias SEQ ID N° 11, SEQ ID N° 12, SEQ ID N° 13 y SEQ ID N° 14.

6. Polipéptido codificado por una secuencia nucleotídica según una de las reivindicaciones 1 a 3.

7. Polipéptido según la reivindicación 6 de secuencia de aminoácidos SEQ ID N° 3 que presenta un resto lisina en lugar de un resto ácido glutámico en posición 402.

8. Vector de clonación y/o de expresión en una célula huésped apropiada de una secuencia nucleotídica, **caracterizado** porque comprende una secuencia según una de las reivindicaciones 1 a 3.

9. Vector según la reivindicación 8, **caracterizado** porque comprende los elementos que permiten la expresión y/o secreción de dichas secuencias en dicha célula huésped.

10. Vector según una de las reivindicaciones 8 ó 9, **caracterizado** porque se trata de un vector de replicación autónoma.

11. Vector según una de las reivindicaciones 8 ó 9, **caracterizado** porque se trata de un vector de integración cromosómico.

12. Vector según una de las reivindicaciones 8 a 11, **caracterizado** porque se trata de un vector viral.

13. Vector según la reivindicación 12, **caracterizado** porque el vector se realiza sobre la base de un adenovirus, de un AAV, de un retrovirus, de un poxvirus o de un virus herpético.

14. Célula transformada por un vector según una de las reivindicaciones 8 a 13.

15. Célula según la reivindicación 14, **caracterizada** porque se trata de una célula procariota.

16. Célula según la reivindicación 14, **caracterizada** porque se trata de una célula eucariota.

17. Animal no humano, **caracterizado** porque contiene una célula según una de las reivindicaciones 14 a 16.

18. Procedimiento de producción de un polipéptido según las reivindicaciones 6 y 7 recombinante, **caracterizado** porque se cultiva una célula según una de las reivindicaciones 14 a 16 y porque se recupera la proteína producida.

19. Anticuerpos anti-FMO2 mutada humana policlonales o monoclonales específicamente dirigidos contra un polipéptido según una de las reivindicaciones 6 ó 7 que comprende la mutación lisina en posición 402 de la secuencia SEQ ID N° 3.

20. Anticuerpos policlonales o monoclonales según la reivindicación 19, **caracterizados** porque se obtienen por reacción inmunológica de un organismo humano o animal con un agente inmunógeno constituido por un polipéptido según una de las reivindicaciones 6 ó 7 que comprende la mutación lisina en posición 402 de la secuencia SEQ ID N° 3.

21. Anticuerpos según una de las reivindicaciones 19 ó 20, **caracterizados** porque se trata de anticuerpos marcados.

22. Utilización de un anticuerpo según la reivindicación 21, para la preparación de una composición destinada al análisis por imagen.

23. Utilización de células según una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16 o de un animal según la reivindicación 17 para la selección *in vitro* de productos implicados directa o indirectamente en la actividad de la FMO2 mutada.

24. Utilización de células según una de las reivindicaciones 14 a 16 o de un animal según la reivindicación 17 para selección *in vitro* de productos que interaccionan con la FMO2 mutada.

25. Método de diagnóstico de una predisposición al glaucoma juvenil en un paciente, **caracterizado** porque se determina a partir de una muestra biológica de dicho paciente la presencia de la mutación G24431A en el gen FMO2 por análisis de toda o parte de una secuencia nucleica correspondiente a dicho gen, siendo la presencia de al menos dicha mutación indicativa de una predisposición de dicho paciente al glaucoma juvenil.

26. Método según la reivindicación 25, en el que la secuencia de ácido nucleico analizada es un ADN genómico, un ADNc o un ARNm.

27. Método según una de las reivindicaciones 25 ó 26, **caracterizado** porque dicho análisis se realiza por hibridación.

28. Método según una de las reivindicaciones 25 a 27, **caracterizado** porque la presencia de una mutación se detecta por comparación con la secuencia correspondiente natural no mutada.

29. Método según la reivindicación 27, **caracterizado** porque dicha hibridación se realiza mediante al menos una sonda oligonucleotídica específica del alelo.

30. Método según una de las reivindicaciones 25 ó 26, **caracterizado** porque dicho análisis se realiza por secuenciación.

31. Método según una de las reivindicaciones 25 ó 26, **caracterizado** porque dicho análisis se realiza por migración electroforética, y más específicamente por SSCP o DGGE.

32. Método según una de las reivindicaciones 25 a 31, **caracterizado** porque toda o parte de la secuencia nucleica del gen FMO2 mutada se amplifica previamente a la demostración de la mutación.

33. Método según la reivindicación 32, **caracterizado** porque la amplificación se realiza por PCR o por un método elegido entre el método NASBA (*Nucleic Acid Sequence based Amplification*), TAS (*Transcription based Amplifica-*

tion System), LCR (Ligase Chain Reaction), ERA (Endo Run Amplification), CPR (Cycling Probe Reaction) y SDA (Strand Displacement Amplification).

34. Método según una de las reivindicaciones 32 ó 33, **caracterizado** porque los iniciadores elegidos para realizar la amplificación se eligen entre los iniciadores definidos según la reivindicación 4.

35. Reactivo para detectar y/o identificar la mutación G24431A de la secuencia SEQ ID N° 1 del gen FMO2 humano en una muestra biológica, **caracterizado** porque comprende una sonda denominada de captura y/o una sonda denominada de detección, comprendiendo al menos una de estas sondas una secuencia según la reivindicación 5, o porque comprende un anticuerpo según una de las reivindicaciones 19 a 21.

36. Método de diagnóstico de una predisposición al glaucoma juvenil en un paciente, **caracterizado** porque se determina a partir de una muestra biológica de dicho paciente la presencia de la FMO2 mutada correspondiente a la mutación G24431A de la secuencia SEQ ID N° 1 del gen FMO2 por medio de un anticuerpo mono- o policlonal según una de las reivindicaciones 19 a 21.

37. Método según la reivindicación 36, **caracterizado** porque la detección se efectúa mediante un procedimiento ELISA o RIA.

38. Composición terapéutica **caracterizada** porque comprende como principio activo al menos un agonista de la FMO2 humana mutada correspondiente a la mutación G24431A de la secuencia SEQ ID N° 1, eligiéndose dicho agonista entre los siguientes compuestos:

- a) un polipéptido según la reivindicación 6 ó 7,
- b) un vector de expresión según una de las reivindicaciones 8 a 13,
- c) una secuencia nucleotídica según una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizada** porque dicha secuencia es una secuencia sentido que induce la expresión de dicha FMO2 mutada.

39. Composición terapéutica, **caracterizada** porque comprende como principio activo un antagonista de la FMO2 humana mutada correspondiente a la mutación G24431A de la secuencia SEQ ID N° 1, eligiéndose dicho antagonista entre los siguientes compuestos:

- a) un anticuerpo anti-FMO2 mutada, según una de las reivindicaciones 19 a 22,
- b) una secuencia nucleotídica según una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizada** porque dicha secuencia es una secuencia antisentido que inhibe la expresión de dicha FMO2 mutada,
- c) una secuencia nucleotídica según una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizada** porque dicha secuencia es una secuencia sentido que inhibe la expresión de dicha FMO2 mutada.

40. Utilización de un principio activo capaz de modular la actividad de la FMO2 humana mutada correspondiente a la mutación G24431A de la secuencia SEQ ID N° 1, para realizar un medicamento destinado al tratamiento y/o a la prevención del glaucoma juvenil, **caracterizada** porque dicho principio activo se elige entre un agonista o un antagonista tal como se han definido en las reivindicaciones 38 y 39.

FM02prot

MetAlaLysLysValAlaValIleGlyAlaGlyValSerGlyLeuIleSerLeuLysCys 60
 ATGGCAAGAAGGTAGCTGTGATTGGAGCTCGGGTCAGTGGCTAATTTCTCTGAACTCC
 CysValAspGluGlyLeuGluProThrCysPheGluArgThrGluAspIleGlyGlyVal 120
 TGTGTGGATGAGGCACTTGAGGCCACTTGCTTTGAGAGAACTGAAGATATTGGAGGAGTC
 TrpArgPheLysGluAsnValGluAspGlyArgAlaSerIleTyrGlnSerValValThr 180
 TGGAGGTTCAAAGAGAATGTGGAAGATGCCCCAGCAACTATCTATCAATCTGTCTTACC
 AsnThrSerLysGluMetSerCysPheSerAspPheProMetProGluAspPheProAsn 240
 AACACACAGCAAGAATGTCTCTTTTCAGTCACTTTCCAATGCTGAAGATTTTCCAAC
 PheLeuHisAsnSerLysLeuLeuGluTyrPheArgIlePheAlaLysLysPheAspLeu 300
 TTCTTGCAATAATTTCTAACTTCTGGAATATTTCAGGATTTTCTTAAAAAATTTGATCTG
 LeuLysTyrIleGlnPheGlnThrThrValLeuSerValArgLysCysProAspPheSer 360
 CTAAATATATTTCAGTTCCAGCAACTGTCTTCTAGTCTGAGAAATGTCCAGATTCTCA
 SerSerGlyGlnTrpLysValValThrGlnSerAsnGlyLysGluGlnSerAlaValPhe 420
 TCTCTGCCCCAATGGAAGGTTGTCACTCAGACCAACGCCAAGCAGCAGTGTCTCTTT
 AspAlaValMetValCysSerGlyHisHisIleLeuProHisIleProLeuLysSerPhe 480
 GACGCAGTTATGCTTTGCAGTGGCCACCACATTCTACCTCATATGCCACTGAAGTCATT
 ProGlyMetGluArgPheLysGlyGlnTyrPheHisSerArgGlnTyrLysHisProAsp 540
 CCAGGTATGGAGAGGTTCAAAGGCCAATATTTCATAGCCGCCAATACAAAGCATCCAGAT
 GlySerGluGlyLysArgIleLeuValIleGlyMetGlyAsnSerGlySerAspIleAla 600
 GGAATCTGAGGGAAGGCAATCTCTGCTGATTGCAATGGGAAGCTCGGCTCAGATATTCT
 ValGluLeuSerLysAsnAlaAlaGlnValPheIleSerThrArgHisGlyThrTrpVal 660
 GTTGAGCTGAGTAAGAATGCTCTCAGGTTTTATCAGCACAGCCATGCCAGCTGGCTC
 MetSerArgIleSerGluAspGlyTyrProTrpAspSerValPheHisThrArgPheArg 720
 ATGACCCGTATCTCTGAAGATGGCTATCTTGGGACTCAGTGTTCACACCCCGTTTCGT
 SerMetLeuArgAsnValLeuProArgThrAlaValLysTrpMetIleGluGlnGlnMet 780
 TCTATGCTCCCAATGTACTGGCAGGAACAGCTGTAAATGGATGATAGAACAAACAGATC
 AsnArgTrpPheAsnHisGluAsnTyrGlyLeuGluProGlnAsnLysTyrIleMetLys 840
 AATCGGTGCTTCAACCATGAAATATGCGCTTGAGCTCAAAACAAATACATTATGAAG

FIGURA 1

FM02prot

GluProValLeuAsnAspAspValProSerArgLeuLeuCysGlyAlaIleLysValLys 900
 GAACCTGTACTAAATGATGATGTCCCAAGTGGTCTACTCTGTGGAGCCATCAAGGTGAAA
 SerThrValLysGluLeuThrGluThrSerAlaIlePheGluAspGlyThrValGluGlu 960
 TCTACAGTGAAGAGCTCACAGAACTTCTGCCATCTTTGACCATGCAACAGTGGAGGAC
 AsnIleAspValIleIlePheAlaThrGlyTyrSerPheSerPheProPheLeuGluAsp 1020
 AACATTGATGTCATCATTTTTGCAACAGGATATAGTTTCTCTTTTCCTTCCTTGAAGAT
 SerLeuValLysValGluAsnAsnMetValSerLeuTyrLysTyrIlePheProAlaHis 1080
 TCACTCGTTAAAGTAGAGAATAATATGGTCTCACTGTATAAATACATATTGGGGCTCAC
 LeuAspLysSerThrLeuAlaCysIleGlyLeuIleGlnProLeuGlySerIlePhePro 1140
 CTGGACAAGTCAACCCTCGCGTGCATTGGTCTCATCCAGGDCCTAGGTTGCATTTTCCCA
 ThrAlaGluLeuGlnAlaArgTyrValThrArgValPheLysGlyLeuCysSerLeuPro 1200
 ACTGCTGAAGTTCAGCTCGTTGGGTGACAAGAGTTTTCAAAGGCTTGTGTAGGCTGGCC
 SerGluArgThrMetMetMetAspIleIleLysArgAsnGluLysArgIleAspLeuPhe 1260
 TCACAGAGAACTATGATGATGGACATTATCAAAGCAATCAAAAAGAAATGACCTGTTT
 GlyGluSerGlnSerGlnThrLeuGlnThrAsnTyrValAspTyrLeuAspGluLeuAla 1320
 GGAGAAAGCCAGAGCCAGAGCTTCCAGACCAATTATGTTGACTACTTGGACGAGCTGGCC
 LeuGluIleGlyAlaLysProAspPheCysSerLeuLeuPheLysAspProLysLeuAla 1380
 TTAGAGATAGGTCCGAAGCCAGATTTCCTCTCTCTTGTTCAAAGATCCTAAACTGGCT
 ValArgLeuTyrPheGlyProCysAsnSerTyr~~xxx~~TyrArgLeuValGlyProGlyGln 1440
 GTGAGACTCTATTTCCGACCTGCAACTCCTATNAGTATGCGCTGGTTGGCCCTGGCCAA
 TrpGluGlyPheArgAsnAlaIlePheThrGlnLysGlnArgIleLeuLysProLeuLys 1500
 TGGGAAGGATTCAAGAAATGCCATCTTCACCCAGAGCCAAAGAATACTGAGGCCACTCAAG
 ThrArgAlaLeuLysAspSerSerAsnPheSerValSerPheLeuLeuLysIleLeuGly 1560
 ACTCGGGCCCTGAAGGATTCACTAATTTCTCAGTTTCTTTTCTGTGAAAATCCTGGCC
 LeuLeuAlaValValValAlaPhePheCysGlnLeuGlnTrpSer***
 CTTCTTCTCTTGTGTGTGSCCTTTTTTTGCCCAACTCAATGGTCTAG 1600

FIGURA 1 (continuación)

ES 2 279 552 T3

fragment1.FMO2

CACAGAAGTT	ATCGAACTAT	ATATNTNACA	CAGCNAATGC	AGATGGGTTT	ATACAAAAAA
10	20	30	40	50	60
AAAATTGAGT	CATAGGCGAG	GGAAGAGAAA	ACCAGTTTGG	TTGTTATTTC	TCTAAGGTAT
70	80	90	100	110	120
AAGGCAACTT	AATGAGAGAA	CTTGTTGGTT	TGTTATTTC	CTAAGGTGTA	AGGCAACTTA
130	140	150	160	170	180
ATGAGAGAAC	TTGTTGGTTT	GTTATTTC	TAAGGTGTAA	GCAACTTAA	TGAGAGAACT
190	200	210	220	230	240
TGTCCTCACA	ACTCTGTGCT	TCTCAAAAAG	TACCATGTGG	TTTTAAGGAG	TTTTCTGTTC
250	260	270	280	290	300
AAATATGTAA	CAGAAAGTTA	AAAATGAAGC	AGGAGATACC	AGGGCTGATA	TGTATATTGT
310	320	330	340	350	360
TCTTATGATA	ATATACACAA	TTAAGGGAGC	TTGGACTCAT	CCAAGAAATC	TTCAAGGGGG
370	380	390	400	410	420
TGACTATGGG	GSCCTAAC	ATGTAGAGGG	GTGAAGGGGG	CCAACACCTT	CTTATTCTCC
430	440	450	460	470	480
TATAGTAAAC	GGAGTATTTT	CAAATCCAAA	TACTTCTCAG	CATTTTATG	GCTATCTTAA
490	500	510	520	530	540
AACTTTAATT	GATGATAAGA	TTTCACATCT	CAGACCTTAG	ACTCTTGCAG	TTACTGCACAT
550	560	570	580	590	600
TACTCTCTTT	TCACATGCTG	CCTCAATTCC	TCTCTTATCC	ACTAACAAGT	GGTCATCTAA
610	620	630	640	650	660
CCTTTGTTTG	ATATTTACAG	TGATAGGGAG	TTCACTACTA	TACAAAACAA	CTCACTCTAT
670	680	690	700	710	720
ATTTGTACAG	CACGGTTGGC	TAGAAAGTTC	TTTCTCACAT	TGAGACAAC	TCAGTTTTTT
730	740	750	760	770	780
TGTATCATTA	ACATATGTAA	TCTTAGAGAG	ACTTGTCTCT	ACCCAAAATA	GGCTGTATG
790	800	810	820	830	840
ACCTTTTCTG	TATAGGAAC	TTCTTGAAGG	CAATTGTCTAT	GGATTTTTCA	ATATCTCTCT
850	860	870	880	890	900
TAGGCTAAGC	ATCAGAAGTT	TCTTCAGTGG	CCCCTTATGT	GACATGGCTT	TAAGAAGTTC
910	920	930	940	950	960
ATTGCCATCT	TGTTATTCT	TAAATTCTCT	GGTAGCTAAG	GCAAGCTTAT	TTCCACATCC
970	980	990	1000	1010	1020
GTGAAGATG	GATGGGTGCT	AAGGCTATG	GTCTGAACT	AGTAAATGAA	TTACATATG
1030	1040	1050	1060	1070	1080
TGAAGTATT	TTTACAACCT	AAAACACTTT	GTAACACAA	GATACTATTA	AAACATATCT
1090	1100	1110	1120	1130	1140
CCTTCATAGA	AGGCAACTTC	GCAAGCATA	TTAGAACTT	GCAACTCAAA	ATATGGTCTA
1150	1160	1170	1180	1190	1200
AGGGTACACC	TGOCATCACC	TGGAAGCTTG	CAAGAAMCAA	TTTCAGGCGC	ACCTCATATC
1210	1220	1230	1240	1250	1260
CATTAAATCC	CACCTGCATT	TTGACAAGAT	CTCCAAGTGT	TTCAATTGCA	CATTAAAGTC
1270	1280	1290	1300	1310	1320
TGAGGAGCTC	TGTAACTTA	AAAATATGCA	AACACTTTCA	CTAAGCAATC	CTTGTTTTTA
1330	1340	1350	1360	1370	1380
GGTATTTATC	CTGAGAAAAT	GATTAGGTTA	AGTACACAGC	ATTTTATTA	CAGCAAAATC
1390	1400	1410	1420	1430	1440

FIGURA 2

fragment1.FMO2

TTACAAAGAA	AGTTCCACTA	ATAGAAAATT	GGCCAAAGTG	CTTTAGGGTT	CTTCTATCGA
1450	1460	1470	1480	1490	1500
TACACCATT	GCCAGCCAAG	GCTAACTCTA	TAAAGCAAGC	TGGTCTCTCT	CAGCTGGTGC
1510	1520	1530	1540	1550	1560
TGGTACCTAG	AAGATGCCTG	CTCCTCAGCT	GATGCATGCC	ACCATGAACA	CAGATGTATG
1570	1580	1590	1600	1610	1620
TTTAGTTGAC	ACAAAAGGCC	ATTAATATEC	GCACATCAGT	TATCCCTGGA	GGATAACTAA
1630	1640	1650	1660	1670	1680
GCCATCTGCC	TCCATCATCT	TTTAAGGGTT	CAGTCAGTTT	AAAACTTTGC	TTCTATAOCT
1690	1700	1710	1720	1730	1740
AGGTATTTTC	TTTCTCTGT	ATGTTGGTCA	GGTACAATTA	TTTTTAACAG	GGCTTGCAATC
1750	1760	1770	1780	1790	1800
AATATCATAA	CTACCTAGAG	AAGACATTGC	AAAGATAAAA	TTCGAGAATT	GTTAACAAGC
1810	1820	1830	1840	1850	1860
TGTTAACAAA	ATGTGTACCC	AACTGCCAAT	GAAGTGGCTT	GATTTTTTTC	TTTTTTTAAA
1870	1880	1890	1900	1910	1920
ATTTTCTTT	TGTATCTTTT	TATTTTATTT	ACTTATTTTT	TAGAGACACA	GTCTCGCTCT
1930	1940	1950	1960	1970	1980
GTTACCCAGG	CTGGCGTACA	ATGGCACAAT	CATAGCCCAAC	TGCAGTCTCG	ACCTCCAGGG
1990	2000	2010	2020	2030	2040
CCTCAAGCAA	TCCTCCCAAC	TCAGGCTTCC	AAGTAGCTGA	GACTACAAGT	GCATCTCTGC
2050	2060	2070	2080	2090	2100
ATGCCTGAAT	GATTTTTTGT	TTTTTGAGCA	GATGAAGTCT	CACATATGTT	CCCAGTCTGA
2110	2120	2130	2140	2150	2160
CCTTGAACTC	CTAGCAATAC	CCTACCCCTG	CCTCCCAAAC	TGCTGGGATT	ACAGGCCATGA
2170	2180	2190	2200	2210	2220
GCCACTGTGC	CTGGCCTTTT	TTCATTTTAA	CTGAGAAATG	TGTTCACTTC	TTTTCTTCTT
2230	2240	2250	2260	2270	2280
TAGTCATTGA	TCATCACTTT	TGTTATATCT	GTTAGTCTTG	TCATAGAGTT	GCTGCCACTTA
2290	2300	2310	2320	2330	2340
TTACACAGAG	AAGCCCTTTT	ATCAGGACCA	ATTTATTTTA	GGAAATTTCA	GGGAAAACGT
2350	2360	2370	2380	2390	2400
TTTTCTAGAA	CACCTTATTT	GACATTATAA	AACAACCTCT	CACCTCTTGA	CTCCAGAGCT
2410	2420	2430	2440	2450	2460
CCCTTCCAG	TTTTCTTTT	CTCCATAGTG	GTCATCACCA	CTTGTTTTAT	TTTATTGATG
2470	2480	2490	2500	2510	2520
GGCTGTCTGG	CTCCCTCAAC	TGCAAAAGTAA	ACTCCACAAA	GGCAGAGAGT	TTTGTCTCTT
2530	2540	2550	2560	2570	2580
TTATTCATTG	CTGTACCTGC	ATCACTTAGA	AAGTTCTCTG	CAGCTAGGAA	GTGTTCAGTA
2590	2600	2610	2620	2630	2640
AATATTTATT	GAATAAGTTT	ATGTAAAACG	TCTCAGACTC	CTTAGAGAAA	CTGGTCTTTT
2650	2660	2670	2680	2690	2700
GGGGTTGGAG	AATAAAGTTC	TTTACCTCAT	CAGTTAGACT	CTATCTAAGG	TACACGAGGG
2710	2720	2730	2740	2750	2760
CTTGCTAGTC	TCCTAAGTTA	GTCTGCTAAT	AAATGTTAAC	GCTAATAACT	GAAATTATTA
2770	2780	2790	2800	2810	2820
GCAGAGGTAA	TTATCCAGTT	CTATATCAAG	GCAAAAAGAC	AGCAGTGGAT	AGAAGATCTT
2830	2840	2850	2860	2870	2880

FIGURA 2 (continuación)

fragment1.FMO2

TAGAAGTCCC	ACTAGGTTCA	TCCAAGCCAC	CATACACATA	GGCAGAAAAA	TCAAAATAAG
2890	2900	2910	2920	2930	2940
ATATGAGCCT	GGACAGGGTG	ACCAATCTGG	GAAAAGATGA	ACACAGTATG	CTAGGAGCCA
2950	2960	2970	2980	2990	3000
GAAATCATCA	AGTCTATGAA	AACTAAGCCA	GAACACAAAT	GTGAATTCCA	TAGATCAGG
3010	3020	3030	3040	3050	3060
AACATAATCT	CTCTTGTTC	TCCAGGCATG	GTAATCTGCC	AGAAATAGTG	CTTAACTGCA
3070	3080	3090	3100	3110	3120
AGAACTGAAT	ATTGTGTAGA	TAATTAAACC	ATCAACTAAA	TGAGATTTCAT	GCAACCATGA
3130	3140	3150	3160	3170	3180
AAAATGCTGC	TATAGGTACA	CAATATTGAT	ATACTAGAAA	CTTAAAAAAT	CAGTTGTGAA
3190	3200	3210	3220	3230	3240
ATTAGACTAT	TCCATTCTTG	TTTGTGTGTA	TGTATCTACA	AATAGGTGGA	AGCATATACC
3250	3260	3270	3280	3290	3300
AAAATGTCAA	CAGCAGTTAC	CTCTGGGTGG	TGAGGAGTAA	TCTTAACCTT	GTTATTATTC
3310	3320	3330	3340	3350	3360
CCTATATGTT	CATTGTGAA	TGAATATTTA	TTACATCATT	ATAAAAAGGA	TTTTTAAACT
3370	3380	3390	3400	3410	3420
ATCTGTATGT	TTAAGACTAT	ATGTTGCTAC	TATGTAAGAG	TATATGCTGT	TACTGTAAAG
3430	3440	3450	3460	3470	3480
ACATTGCATT	ACTACTCTTG	ACCTCAGAGC	AGCGGCTCTT	TGCTTAATTC	TAGGACTGCT
3490	3500	3510	3520	3530	3540
AACTAAGTCT	TGGAGTTTC	AGCTGGAAGA	ATGCTGGAGG	AATACGGAAC	TCCTGCCATT
3550	3560	3570	3580	3590	3600
TCTCACACCC	ACCTCCAAC	CTTAAAAACG	CTTCCAAGTG	GCTGCCACGA	CACAACCAAG
3610	3620	3630	3640	3650	3660
GGAGAAAAC	ATTCTGTCAA	AGAGACGGTG	CCAAAAGGCA	AAAACAAAGG	TAAGGATGAT
3670	3680	3690	3700	3710	3720
GGCTGGGAA	ACAAGCTGAA	AAGGAAAGCC	TCAGAACTCT	ACCTGGAAAT	TGCGCTCACA
3730	3740	3750	3760	3770	3780
TCCTAGTAT	GTTACTGCAT	AGCTTGGCTT	TCCTCAATGC	CTCGCTTTTA	AATATTAAG
3790	3800	3810	3820	3830	3840
CTAGATCTAA	CCAGGCTTTC	CAACAAAGTC	CATAAGAAAC	TCAGCTTTTC	TCAAAGGCAA
3850	3860	3870	3880	3890	3900
GAAGAGAGCA	GGATTTTGA	CTGGCTTTTT	ATPCAATAGT	GCTGCTTATT	AAATTAGCAC
3910	3920	3930	3940	3950	3960
TGCTACAATC	TTTAAAGCCA	ATTACCTGAG	CACATCATAA	GGATTCTCTT	ACCGCTTCTC
3970	3980	3990	4000	4010	4020
CCAATTAACT	AATGTTGATT	GATCAACTCC	TTGACAGGAG	CTGATGGCAA	AGAAAGGTAGC
4030	4040	4050	4060	4070	4080
TGTCATTGGA	GCTGGGCTCA	GTCGGCTAAT	TTCTCTGAAG	TGCTGTGTGG	ATGAGGGACT
4090	4100	4110	4120	4130	4140
TGAGGCCACT	TGCTTTGAGA	GAACTGAAGA	TATTGGAGGA	GCTGTGGAGT	TCAAAGTAAG
4150	4160	4170	4180	4190	4200
TGAGATTTTC	TTGGGTCTTG	AACAGGTTGT	GTTCTTATTT	CAGGCTGAAT	CACAGTFACT
4210	4220	4230	4240	4250	4260
GATGGGTCAT	ATTGAGAAAT	TTATTAAACA	ACTCTGATCA	GATTTTATTT	CTATTTATTC
4270	4280	4290	4300	4310	4320
ATGTGCCCAT	AATGGAACTG	AAGTCATAGG	CTGGCATCTC	TCCGCCAGTC	AATACFAACC
4330	4340	4350	4360	4370	4380
CAACCCAGGT	AGCTGACCCA	GGCATGTAAA	AGATCTCTTC	TTTTTGATTC	AGCAATGTGC
4390	4400	4410	4420	4430	4440

FIGURA 2 (continuación)

fragment1.FMO2

```

TTACAGCCCA TACTTCTGTC ATTCTTTAAT ACGCTAATAT TAGAGAACAT TTTACAAAA
4450      4460      4470      4480      4490      4500

TAGAAGTAAC AGGGATTCTT CTCAAGATAT CACTTCTGTT TCAATTATTA AACCAATGC
4510      4520      4530      4540      4550      4560

TTCTTTAGAG ACCATGCTCT TATCATTACT ATTTTCTCT GACAAATGAA GCATGTTTGT
4570      4580      4590      4600      4610      4620

TTACTGAGCT TTATCAATGA CATTCTAGTA TAACTGCTGT GAAACTCTTT GTTAAATATG
4630      4640      4650      4660      4670      4680

TTTTATTAAA TTTATTCTAT TAATCAAACC AAAATATTGA TAATGCTATT TGTCTGTATT
4690      4700      4710      4720      4730      4740

AGTCCATTCT CATGCTGCTA TGAAGAAATA CTGAGACTGG GTGATTTATA AAGCAAGAG
4750      4760      4770      4780      4790      4800

GTTTAATTGA CTCCAGTTC CACAATGCTG GGGAGGACTC AGGAAATTTA CAATCATGGC
4810      4820      4830      4840      4850      4860

AGTGGGAAG AGAGGTGCTG AGCAAGGGG GAAAGCCCC TTATAAAGC ATCAGATCTC
4870      4880      4890      4900      4910      4920

ATTAGAAGCC ACTCACTATC ATGAGAACAG CATGAGGGTA GCTGCCCCCT TCATTCAATT
4930      4940      4950      4960      4970      4980

ACCTACGCCC ACCAGGTCTT TCCAAGACA TGTGGGGATT GTGGGAATA CAATTCAATA
4990      5000      5010      5020      5030      5040

TGAGATTTCG ATGGGACAC AAAGCTAAAC CATGTCACCT TCCTTAAAAA TTGTATATAA
5050      5060      5070      5080      5090      5100

ACTTAGAAG TTGCATAGAT AGCTATAAGG AGTTACAATT ATTCCTTCCC ACAAGCTCTC
5110      5120      5130      5140      5150      5160

AATAGCTAGT ACCTTACCAC CTTCTACCTC TGAGATCTTG AGCAAGTTAT TTACATGCTC
5170      5180      5190      5200      5210      5220

TGTTTCAATT TACTCAGTTA TAAATGGATA TAATAACAGG AAGTGTGAT TATCTCATAG
5230      5240      5250      5260      5270      5280

TGCTATTTTG AAGATTAAAG GAGATAATTC ATATAAGAA CTTAGATAAG TTGGGGACTC
5290      5300      5310      5320      5330      5340

ATAGAGTTCA ATAAATGTTA GCTACTAATA ATAACTATAT ATTTTATAGA TGAGCAAACT
5350      5360      5370      5380      5390      5400

GAAAGTGAGG GAGGTTAAGT GAGATGCGCA GGGCCACACA ACTGGAGGAA CTGGCCTTCA
5410      5420      5430      5440      5450      5460

AACCACGGCC TACGTGACTT CTAAACAGAT AAGCCCTGAC TTACAACCAT GCGCTAAGTT
5470      5480      5490      5500      5510      5520

GCATTCTTCC TCAAAAAGAT TAAACAAAG TTTAAGTTCA GAAACCAAAA GCAATGACTT
5530      5540      5550      5560      5570      5580

TAGAATTATG TAATCAGCTA TCCCTGAGAT ATTAAACAC ATAAGAATAT TCCAAATGGC
5590      5600      5610      5620      5630      5640

AGCAAAAGGT TTGAATACAT GAAAATCAAA CTCATATCAG CAGAGACCAT ATAAAGGGCT
5650      5660      5670      5680      5690      5700

CTCACTGCAG GCTCACTACT TAGGAGGATC GCAGGTGAT CCAGGACCTC GCAATGCTTT
5710      5720      5730      5740      5750      5760

GTCAGTTCAA ATTGAATCTC ATGCCAACAG CGATCTTTTT TAACATGTAA CATTAGGTGT
5770      5780      5790      5800      5810      5820

CTCAGGTACA CATGACATA AACCACACCT GGAGGTTTTC TTTTATTTT TTTTAAATAT
5830      5840      5850      5860      5870      5880

TTTTCTGAGA CAGGGTCTA CTCTGTACCC CAGGCTACCA TGGCCAGCCA TGGAGAGTTT
5890      5900      5910      5920      5930      5940

CTTAAGATA CTGATGCTT TGGTTAAACC TGGCAGCAAN AAAAAA
5950      5960      5970      5980

```

FIGURA 2 (continuación)

fragment2.FMQ2

```

ACAAAGACTG GCATTAAATA GGTAGACACC TAGGATGCTA ATATCTTGCA ATGTGCCAAA
  10      20      30      40      50      60
ATAATTGTCC CTGTCCCAA CCTCACCATT GCCAATATTA CCCCTAGCCC TCACAGTGAG
  70      80      90     100     110     120
CGTCACAGGC AGGCACAAA CTCGTGTCGT CACGGAATCA TTGATGGAAC ACATAGACTG
 130     140     150     160     170     180
CATTCAATAC CTAACATTG TCGTCACACT GCAGCAACCA ARGACAATCG CATTAGOCAG
 190     200     210     220     230     240
GGGTTAGATG TAGGAAGAGT AAAAAACAAA AAATTTTGA ATGCGTAATT ATCACTAATT
 250     260     270     280     290     300
ATTTTATTTG ATCCTTCAGG AGAATGTGGA AGATGGCCGA GCAAGTATCT ATCAATCTGT
 310     320     330     340     350     360
CGTTACCAAC ACCAGCAAAG AAATGTCTCT TTTCAGTGAC TTTCCAATGC CTGAAGATTY
 370     380     390     400     410     420
TCCAAACTTC CTCATAATT CTAACCTTCT GGAATATTTC AGGATTTTTC CTAAAAAATT
 430     440     450     460     470     480
TGATCTGCTA AAATATATTC AGTTCCAGGT ATTGTATTTT TGGGGAAATG GGTTCCTCTC
 490     500     510     520     530     540
CATTAGTTCA GCTCATATTT AGATAGAAAA GTTACTCTCA TAATGAAAGC AATTATGAAT
 550     560     570     580     590     600
GAAGTATCCC ATTCTAAGTA TTTGTTGAAA TATAACAGCC TCATATAAAA CCAAAAAAGT
 610     620     630     640     650     660
AGTGTCATTA CCCTTGGTAT TATAGATTAT ATACATTAAT TGAAGAGGAA AATCATCTGT
 670     680     690     700     710     720
TAAAAATTAA GGTTTGAATA ATAATATATT CATCTCAAAA CTTTT
 730     740     750     760

```

FIGURA 2 (continuación)

fragment3.FMO2

```

ccccgagaca gaggctcact ccgttcgtcca ggctggggctg cagtggcatg atctcagccc
  10      20      30      40      50      60

accgcbaacct ctgcccctcca ggctcaagtg attctccctgc ctccggcctcc agagtagctg
  70      80      90     100     110     120

ggattcacagg cacacatcac catgcccgtgt ccatttatgt accttttggtt gggacgaggt
 130     140     150     160     170     180

ttcaccaatct gggccaggctt ggtcttcgaac tcccgacctc aagtgatcca cccgcctccg
 190     200     210     220     230     240

ccccccaaag tgcctgggatt acaggtgtga accaccacac ccagccctcaa aaattcattt
 250     260     270     280     290     300

aaactaatat ctgttatcat tgaatacacc tagcttccct tgccttgaaa gggcgtatcc
 310     320     330     340     350     360

caaaactaaa tctctgtcttc gttttcttag ctctctcata gaattgggac tccctagatg
 370     380     390     400     410     420

tgtatttaaat aaattcattcg gtccctcttc atactagaag gccgtggga gtattcgtct
 430     440     450     460     470     480

accattctctt tctgaatcca atctcttcaca acctaaagat ggcacatca ttttgaaaaa
 490     500     510     520     530     540

cactctgggaat tacctctctcc tctgtctctct caaaatcaac aaaaagcaat atttcaattt
 550     560     570     580     590     600

agcaatgctga atttttatca atggtccata ctttgagaaa tagctacctt gctcagaaaa
 610     620     630     640     650     660

taaaatatca atcacatttc ctggccagggt atggtgattc atgttttgtaa tcccagacct
 670     680     690     700     710     720

ttggggaggct gaggccaggaa gatcaacttga acccaagagt ctgagaccaa cctgggcaat
 730     740     750     760     770     780

acagtgaaaaa tctgtctctca caaaaaattt taaaagatt atccaggcat gttgatccct
 790     800     810     820     830     840

acctgtggtc ccagcctattc tagactgaga agggaggatc gctcagctcc gggaggctcaa
 850     860     870     880     890     900

agcttcaata agtggctgatt gtgccactgc acctccagctt gggcaacagt gctgagacct
 910     920     930     940     950     960

gtctcabaagt aaatcaactaa catctcttga taaatcaacty ttagctgaggt tcaatttttaa
 970     980     990    1000    1010    1020

cacatgccat tttcttagta attctaatat taggtctata caataccaac tacaantagt
1030    1040    1050    1060    1070    1080

aaatttttggc gaaattttgt atttacaant tccacttcaa tgcctcagttt caccctaactt
1090    1100    1110    1120    1130    1140

agtttttcac caattctctgg tagatctaac ttgtgaaata cagatctagt ataccagagg
1150    1160    1170    1180    1190    1200

gtttttgtaac tttgtgcact taactabcaa tctacttaac aaatatattg cttttctatg
1210    1220    1230    1240    1250    1260

atatataact tctattccat tcttttcaag atcattgttag agtctcaagg aagctcatttc
1270    1280    1290    1300    1310    1320

tctttgttat tgtgttatct ctacttttgt tcttttgaga gctgaagagg gttgggaaga
1330    1340    1350    1360    1370    1380

aagggttctg tttattgttc tctgagctgg tgaagccat aggtgtttaga gctcaacccg
1390    1400    1410    1420    1430    1440

```

FIGURA 2 (continuación)

fragment3.FM02

agaaagcaggc	aaactgtaac	aagccctcgtc	gcctcatgacc	gcgaacgttaa	tcacacacag
1450	1460	1470	1480	1490	1500
cgcttctcaa	actttaaagt	ggacatgaat	cacctggata	ctctgtttaa	aactgtaggct
1510	1520	1530	1540	1550	1560
ctaatctaat	aggtatgggg	taagtctcga	aattctgcac	ctccgacaaq	ctcccaagcg
1570	1580	1590	1600	1610	1620
acactgaaga	ctctgatccc	caaatcacac	cttgaacagc	aaggatctac	agcacttaqt
1630	1640	1650	1660	1670	1680
taataactta	cttgaacta	ccatctgaaa	ctcttctctt	catctgaaaa	ctgccagat
1690	1700	1710	1720	1730	1740
acttaaaagc	cttctacaag	acttctacta	acactccata	tacattctta	aactcgaaga
1750	1760	1770	1780	1790	1800
gcttaaaatc	taccaaacca	gcagctggaa	aaatctctga	aaattcgaqa	catataaaag
1810	1820	1830	1840	1850	1860
actaaatcac	ttgcgaatga	gaagcatggc	atccctctag	catctacaaac	cttgcctcca
1870	1880	1890	1900	1910	1920
cttgcacccg	cttcttaacc	caqcaagacac	gaacaactta	ctctacaattt	taaaaaactaa
1930	1940	1950	1960	1970	1980
caqacctcca	gtgagctaca	cttaaaaaaa	tcaatgaacc	aatcaactcac	cttattccaaa
1990	2000	2010	2020	2030	2040
taagatcatg	aactgtcttg	ctcacatgat	gtactctctt	tcataaactag	caaatgttaa
2050	2060	2070	2080	2090	2100
aaactatcac	tcagtggaat	gcctgacctg	ctctcaggcac	ctctcgaagg	gtctctgcctg
2110	2120	2130	2140	2150	2160
aaatatcttc	cttaatacaa	agctccacaa	gagggcggtta	catataaacct	ctctcagacta
2170	2180	2190	2200	2210	2220
ctccaatctg	atgatcacct	gaactatctg	ctctctctct	ctctcagatc	ctctaatcac
2230	2240	2250	2260	2270	2280
aaacagagag	aagctctctta	aaaqaaaaga	tatatattctg	gcgatagagc	attcttaacta
2290	2300	2310	2320	2330	2340
gaattgtcac	gcctatcgcaa	actattctctg	ctctcagggg	gtctaaaggaa	gacaaaggctc
2350	2360	2370	2380	2390	2400
cttaaatggg	gaataaacac	aattacataa	ctctctctgaa	ataactcac	aaagagcaat
2410	2420	2430	2440	2450	2460
aaacagggctg	atgccagctc	gaqatctggac	agctacctgag	ctgatctctc	ctctgaagctc
2470	2480	2490	2500	2510	2520
acttctctct	aaqactatga	ctctctctct	gcaaggctct	ggcttctctga	gtctctctct
2530	2540	2550	2560	2570	2580
ctcaggcacac	atcatgagaa	ctccctctctc	ctggctctctc	ctaacctctac	ctctcgggctc
2590	2600	2610	2620	2630	2640
ctctaacact	agctgactcca	cttaqattct	gacagctctc	atgagaactc	gctctctctc
2650	2660	2670	2680	2690	2700
ctctctctca	gtctctctct	agcatctcagc	acctcttaaca	gattagctct	actgctcagc
2710	2720	2730	2740	2750	2760
caqgctctct	gcactgaagca	gcaatgagaa	agacacacct	ggccaactgt	actctcggagc
2770	2780	2790	2800	2810	2820
aatctctaat	gagctctctc	ctctctctct	ctaaagacac	ctctctctct	gtcgaagaaat
2830	2840	2850	2860	2870	2880
gtccagactct	ctcaactctc	gtccaaagga	aggtctgctac	ctcagagcac	gtcgaagagc
2890	2900	2910	2920	2930	2940

FIGURA 2 (continuación)

fragment3.FM02

```

agagtgctgt ctttgacgca gctatggttt gcaqtcggcca ccacatctca cctcataacc
2950      2960      2970      2980      2990      3000

cactgaagtc atttccaggt gagaccgct gggattccca gctttctgga gtaqgtctcc
3010      3020      3030      3040      3050      3060

aggctacttta tatgtatgtt ggaatgacaa gcaqgattca ttgctgcac ttgggcagaa
3070      3080      3090      3100      3110      3120

ctggctcaat aagattgaga caqagctaga aagatgaaa acaccaaaac tcaacctctgt
3130      3140      3150      3160      3170      3180

ctctatctggc ccttgagctt tcaccacaca tagatctcag agccaacttc cctggaaagt
3190      3200      3210      3220      3230      3240

actaagtcct ttggcataat ttagaagaat cacatcaaac tggctctctc ttggagaggt
3250      3260      3270      3280      3290      3300

cctttctagc atgtgctctg gctggcctct tctacccttg ccacacacct agcctctctc
3310      3320      3330      3340      3350      3360

acagggccat actcacacac aaggggagag cctctagaaa gaactgcctt gcaagctagt
3370      3380      3390      3400      3410      3420

gatggggaga gaagtgcagg aatagaacct tgcacccagc tgcctctggt caccacaagt
3430      3440      3450      3460      3470      3480

cttctctaga gaacacacct cttctccaa gctctctagga aaacatgtaa tatagctgtt
3490      3500      3510      3520      3530      3540

catagtctag gctctcattt aqaactcact ggggagcttc caaagctctg atggctctga
3550      3560      3570      3580      3590      3600

gaacctacct caaagattca aacactatgg agcagggctt gacacacgaa agcttgcctc
3610      3620      3630      3640      3650      3660

ggctgatttta atcacacgic aggatttaag cctgctcact caaagcaatt gctctcaaac
3670      3680      3690      3700      3710      3720

agagctcacc ggaagggctt tgaaagcaca aactgctagg cccacacctc catatctctg
3730      3740      3750      3760      3770      3780

actcaatagg tgcctatggt tgaactgctt gctcaaaact catatctaga tcaaacctca
3790      3800      3810      3820      3830      3840

atgggggagc atqaaagagt ggggctctta agaggtgatt gacagctaac agctctgccc
3850      3860      3870      3880      3890      3900

tcaagaaatg attcaagctt ttgctgataa ataggttaat ggaattatgt gctcacacag
3910      3920      3930      3940      3950      3960

agtctgaactg gctgctcttt aagaagagga agagagacct gagctagcat gctagcatgc
3970      3980      3990      4000      4010      4020

ctgctctctt caccatcaca tgcctctatg tgcctctgga cctctctaga tccaaccag
4030      4040      4050      4060      4070      4080

caagaaagct ttcagcagac gcaagctctc aaccttgact cctcagcttc cactatctgt
4090      4100      4110      4120      4130      4140

tgctagaaqa aataactctc tctccctata aactatctgt tctcagatc tctgctaaaa
4150      4160      4170      4180      4190      4200

acataagaaq acaaattcaq acagcagctc tggcatgagg ccgagaaact gcatctctaa
4210      4220      4230      4240      4250      4260

caccagggca tgcctgatat gctggctatg tgaccacact ttgagaaacc ataatctaaa
4270      4280      4290      4300      4310      4320

gatctctctc agcaacctca ccatcaatgt caaatatctt ataaagctat gctctctcgt
4330      4340      4350      4360      4370      4380

```

FIGURA 2 (continuación)

fragment3.FM02

```

gaaagctgaaa agtagtaact acgaaaggac acagaaagaa cctgcctccgag atcaaccacc
4390      4400      4410      4420      4430      4440

agcaagtcac cgaattacac aacatggaaa ccaactccca cgtgccttggc tttcagctct
4450      4460      4470      4480      4490      4500

agttctctgtc tactttctga aaataagatt gctaaatctg atctctaaata tcacacaaatc
4510      4520      4530      4540      4550      4560

ataataatag cacttcataa tctgccttaa aaatacttaa gaqatctctg caagcgaactc
4570      4580      4590      4600      4610      4620

ctttctctctc tgaataggag cctcacctgc acccagaccg gaqgcgagtg gcacgacctc
4630      4640      4650      4660      4670      4680

agctcacctgc aacctccaca accctccatct tccaggtcca agcaatctctc ctccctcagc
4690      4700      4710      4720      4730      4740

ctcccaagta ccctgggatta caagctgcacg accacccctc gctaatctctc gtaactctcag
4750      4760      4770      4780      4790      4800

taagagagagc ttcactcatgt tggccaggtc ggtctcaaat tccctgacctc agtgcgacctc
4810      4820      4830      4840      4850      4860

cctgcctctgg cctcccaaaq tctctgggat ccaagctcga gccacccac cctgcctaatc
4870      4880      4890      4900      4910      4920

atgtgatatt aaagggcaca atgtcattat atagcccaaa atagctatata atagggcaggc
4930      4940      4950      4960      4970      4980

agaagacagt accctgctcc cctgccttca taccatctta cctgcctctc atagagacaa
4990      5000      5010      5020      5030      5040

actgcagctcg taagctcagc cctctgaaat aaataatcaa cccctctctgt cctgcctctctc
5050      5060      5070      5080      5090      5100

cgtctctctct tctctctctc tctgtctctc gacagctcctc cctctctctc cagacctggag
5110      5120      5130      5140      5150      5160

cgaagctgact caatcagggg tcactgcatt ccttaactctc caagctcctc caactctctcc
5170      5180      5190      5200      5210      5220

acctcagtca cctcagctagc tgggacacaa cctcagctca accatgctcca gctaaactctc
5230      5240      5250      5260      5270      5280

gtattctctct taqatcagag gctctcactat gctgcctcagg cctgcctctca accctctgggc
5290      5300      5310      5320      5330      5340

tcaatcctacc cctctagggc tctcaaaagc cctgcctctc aggcctcctc tggctctggta
5350      5360      5370      5380      5390      5400

cctaaactctc ccttatgtctc ttaactcttat agagaaagag caaaactctc atcaactctc
5410      5420      5430      5440      5450      5460

gaagagaaaa cctcagctagc cagctctctc gaactctctc tgaactctctc cctctctgggc
5470      5480      5490      5500      5510      5520

tcacagactct cctctctctc cctctctctc gctatggagag gctctctctc caactctctc
5530      5540      5550      5560      5570      5580

atagcctctca atcaagctat ccaagctggt cctgagggaaa atgcctctctc gctatctgga
5590      5600      5610      5620      5630      5640

tgggaaaaatc gggctcagat actgcctctc agctcagctaa gaactctctc caggtctggt
5650      5660      5670      5680      5690      5700

gctctctctc tactatctac cctgagggga ggaagctggg atgcctctctc ggaagctctc
5710      5720      5730      5740      5750      5760

agctcatctaa cctgcctctc aaactctctc aaactagctc cctgcctctc atctctctc
5770      5780      5790      5800      5810      5820

catagaaaaa cctgagctca agaaactctc tcaactctca gctctctctc caactctctc
5830      5840      5850      5860      5870      5880

```

FIGURA 2 (continuación)

fragment3.FMO2

```

tgaatcctag agtgattcat ttacattctc tgggagatgg ctccctcaat ttcaaatagg
5890      5900      5910      5920      5930      5940

gaacttttga ccagatgatt ttccatataa gaggcccttc atcaatacgg ctcaactgcag
5950      5960      5970      5980      5990      6000

ccttgacctc ctgggctcca atcttccctgt catctcagcc tccctgagtag ctgggacctac
6010      6020      6030      6040      6050      6060

aggcacatgc cacaccacac tcaqctaatt tccatatatt tgaagagacg agggctcttc
6070      6080      6090      6100      6110      6120

catgtctgcc agggctagctt aaaactctctg aacctcaagca atctgcccgc ctcaqccctcc
6130      6140      6150      6160      6170      6180

caaaqctctg ggaattacag gacgcacaa caccaccagc caaagagccct tcttctctacc
6190      6200      6210      6220      6230      6240

tggatgttta atgaggnnag tntaatctgt tcatatctct gagggtctgt tccaqaatat
6250      6260      6270      6280      6290      6300

taqtgtgtat tcaaatataa ttctgaatat agataacccc caqtctacca aatatctatga
6310      6320      6330      6340      6350      6360

acaqaagatc taantaagata gtaggtctctt caactaaaa cacaqatatt taqgtctccc
6370      6380      6390      6400      6410      6420

ctgaggtctt ctactcactg tcttctcttc accctctctag gaacgacacc agctgaqctg
6430      6440      6450      6460      6470      6480

ccaaagagtc aaacactcat cagatgatga tgcctctgac agctgtctgt agqaaatagca
6490      6500      6510      6520      6530      6540

aaaacttaac tcttctctga aggacagacc taggcataga agggaaatcc actaaacacc
6550      6560      6570      6580      6590      6600

cttctccaaa gtatctctctc tcaagaaagc ctgaacctaga tgcctcaatca ctcttacctc
6610      6620      6630      6640      6650      6660

agctctctca gctctgactc tctgctcacc taggtctctg cactgctctg tgcacaaacc
6670      6680      6690      6700      6710      6720

acaactcatc tccaacctaa gctctcactt tccagacctc taqatacca gctgtcaaaag
6730      6740      6750      6760      6770      6780

ctacaaagca acatgacacc cgtccagcag gctaatgaa ggtctctact gggacccctc
6790      6800      6810      6820      6830      6840

agatctcatc atcagctcat tagcttagtc tagctctgga acagagctag tcaactaaccc
6850      6860      6870      6880      6890      6900

cggaaagaga ctctactagc tcaatatgtc ttcactctct gaaatcaaac ctcttgcacc
6910      6920      6930      6940      6950      6960

ctatcactcc agtctgaaga acaagtgagc aggcaggaac tgcgacagcc tggagaaagag
6970      6980      6990      7000      7010      7020

cagagcttga aaatgagagt accagctcta gctctctcta tgcctacgaa acccgcaaaag
7030      7040      7050      7060      7070      7080

ctctaggaac agagtctaat ggggcagtat gctgagagct aatataagtag tcaqccaaagc
7090      7100      7110      7120      7130      7140

gaaqatccat ctctagctac ttcaactgtc cagacacagc acctggatct agatctctctc
7150      7160      7170      7180      7190      7200

atctccaaag tatcaaatct tagatggcaa gaaccagctc ctctgctaggg tcttgcctca
7210      7220      7230      7240      7250      7260

caggaagact tatgtcttga gattcaatat caagaaacta ctctggtctc atctgcacgc
7270      7280      7290      7300      7310      7320

cttacaqctt cttaaacat ctcttgcaca gactgcacaa gacttctctt ccatctctct
7330      7340      7350      7360      7370      7380

```

FIGURA 2 (continuación)

fragment3.FM02

```

ctatcagtgt aattgcccact agatgccccc tttctagggg ctacttcact ttgaggtcaa
7390      7400      7410      7420      7430      7440

tcattctttas aacagagccct cagcaaaattc tggggcttatg catctgatcac atcacctaca
7450      7460      7470      7480      7490      7500

taatagatttc cctctaaata taattgttata atcatatatt tccaggtatca tactcatcca
7510      7520      7530      7540      7550      7560

cctgcactaa tctcttcaat atttatttga gtaacaacat aattcttata ctatgacaaa
7570      7580      7590      7600      7610      7620

acctcttaca cagagctamta tactctctaaq cctctcttga aaggaactaac cagagacctt
7630      7640      7650      7660      7670      7680

acagagacctt tacatgctag gaacggaaact aggcgcattct gcaaaaccttg aaactaacac
7690      7700      7710      7720      7730      7740

ctgaacctcac caaattcttg agtctgcactt gctctcttga aagaaattca cctctataag
7750      7760      7770      7780      7790      7800

gttacagcac cctctacacac aatccaaaag caccactcaa gatcatatgg gatggctgctg
7810      7820      7830      7840      7850      7860

catcattgta tctgtctaat ctcaacgctg ctatgttagac acacccgaga ctgggttaatt
7870      7880      7890      7900      7910      7920

catcaagaaa agaggtcttaa ttgaccttaca gtcttgctatg gctggggaaq cctcaagaaa
7930      7940      7950      7960      7970      7980

ctaacaaatca tgaaggaattg caccctcttca tgaaggttga ggaagaaaga tgaagagcac
7990      8000      8010      8020      8030      8040

tggggaaacct cttataaaaac catcagacctt tgtgagaact tactctctat caggaagaca
8050      8060      8070      8080      8090      8100

gcattggcaga aacctctcccc atgatttgaat tactctcacc tggctctctg cctgacacgt
8110      8120      8130      8140      8150      8160

ggggatctatt ataatcttaag gctgagatgtg ggtagggaca cacagocaaa ccatattatg
8170      8180      8190      8200      8210      8220

cattctacata cctctgacca aaaaacaaat cctcgacctt tgaacctaaa catctgctct
8230      8240      8250      8260      8270      8280

agagaaagca gctctgagcctt aattctctat gtctctctca ctgtctgacg taqctgctat
8290      8300      8310      8320      8330      8340

aagggagggct agaccacctt gctgtatgga ggtctcacac agaaaagag tgaattcaaac
8350      8360      8370      8380      8390      8400

gggcagagca tactcatctga aacatggttt gctcctgaga aagaaagagg gacagctaat
8410      8420      8430      8440      8450      8460

aatggaaaga gacactaatg aaaaatcttt tctatctaat acctaatcaa agtactgcca
8470      8480      8490      8500      8510      8520

agtcaagccta taagggcacac ggcaggaaga attcagaaat taqgtatata ccaacacag
8530      8540      8550      8560      8570      8580

accagcaata taagaaatgct tggtaatagt gctacctcac aagctagga tgaagggcc
8590      8600      8610      8620      8630      8640

atccccacaa aattctgcttc caaattcttg tttactccag acataagga cctgctgaaa
8650      8660      8670      8680      8690      8700

ctctctctct ccaagcttaac tctataaact aacagctagc agtacctatc acctgcccag
8710      8720      8730      8740      8750      8760

caatatctca agtactctat atataacctt tcaattcaat tacacaaaga tgcataaggg
8770      8780      8790      8800      8810      8820

```

FIGURA 2 (continuación)

fragment3.FM02

tatgtactgt	caataacccc	attttacaga	gagagaaact	gaggtacaga	gagatcgaaa
8830	8840	8850	8860	8870	8880
caattcaacc	atgqcaacac	agattcgaaac	agttcaccca	caqtaqctgt	accgggacttc
8890	8900	8910	8920	8930	8940
aaacccaagc	agttctgtatc	caaacctcttc	aaqtaaaatg	gtacaccttc	aaqtaaacct
8950	8960	8970	8980	8990	9000
catgtcttca	tcaagtatag	ccctaaacaa	aaacttactg	catggctatct	aaatacttca
9010	9020	9030	9040	9050	9060
gaagcacttc	aaqtaatgat	tctggcaaatg	ggggagctaac	aqcaaacaca	gtaaaaacaa
9070	9080	9090	9100	9110	9120
catctgaaaa	gagatttaaa	gtacatctctg	gaaacaaagg	aaatcttcaa	aaacaaagct
9130	9140	9150	9160	9170	9180
aaqaatcacac	ctgaagaagag	atccagatgt	gcactctgaag	agaaagagaa	tcaacagctca
9190	9200	9210	9220	9230	9240
agttcagagt	tcttaaccttc	taaaatacac	tacaagcact	gtctctctatg	ctctcaactcc
9250	9260	9270	9280	9290	9300
caqcaacttc	ggaggtctccg	gcaggaagat	tgccttaagcc	caqaaatctg	agaccgacct
9310	9320	9330	9340	9350	9360
gggcaacata	atgaagacctc	ctctacaaaa	aaatctctctg	aaatctctctg	atgtctctctg
9370	9380	9390	9400	9410	9420
acatctctga	tactgaagtg	ggaggaacac	tctgaacctg	gaaggtctga	ctgcaactga
9430	9440	9450	9460	9470	9480
ctactgactgc	acaactgcaag	tccagccctga	gcgaacagagc	aaqacacctgc	ctcacacaca
9490	9500	9510	9520	9530	9540
cacacacaca	caacacacaca	caacacacaca	aaataaagtc	tcttaagtaa	ggaaggaaga
9550	9560	9570	9580	9590	9600
tatttctccc	tgttctctctc	catccagggga	tactcaagatg	catcacacact	tactactctctg
9610	9620	9630	9640	9650	9660
tatctactag	gctataatctg	caatctctcca	aggaatctaaa	tcatctctacc	tgcactctatg
9670	9680	9690	9700	9710	9720
aaqaaactta	ggtgagctgga	aaacatgaga	ggagggagggg	aggaactcttc	tctcaagcag
9730	9740	9750	9760	9770	9780
caqcaaacca	caactgtaaa	catgggaagag	actctgtgac	tctatctacca	gaqctagccc
9790	9800	9810	9820	9830	9840
aaqgactctc	tctgacctctc	atgaagctctc	caagatctctg	tctgagctctc	cttgcactcag
9850	9860	9870	9880	9890	9900
tgttaaatctc	actgggtctcc	cttatctcag	aggtactctta	catctgagctc	aaatctctctc
9910	9920	9930	9940	9950	9960
aaacacaaac	ctctgttaaa	tctgggtctca	caaatgtctga	aaatgtacctc	catagctagat
9970	9980	9990	10000	10010	10020
tcttctctaaa	cgggacantg	ccctaaattta	aaactgacttc	cttctctcttc	gccaggtcttc
10030	10040	10050	10060	10070	10080
tactcagcacc	aggtactgga	cttgggtctat	gaagcgtctatc	tctgaagatg	gctactctctg
10090	10100	10110	10120	10130	10140
ggactctagtc	tccacacccc	ggtctctcttc	tactctctctc	aaatgtactgc	tacgaacagc
10150	10160	10170	10180	10190	10200
tgttaaatctg	atgatagaac	aaacagatgaa	tctgtctcttc	aaactctgaaa	aaatctctctc
10210	10220	10230	10240	10250	10260

FIGURA 2 (continuación)

fragment3.FM02

```

tgagccctca 10270 aacaagtaga 10280 gttattcttc 10290 tttctcaatg 10300 gtacactcgt 10310 tggcgaacaa 10320

agttgtctga 10330 aggtgtctcc 10340 cctaacaag 10350 attcaattcg 10360 ctacacacgt 10370 agtcaaacct 10380

acaactaac 10390 aatatgagta 10400 cttataggt 10410 cccgagagct 10420 agcttctaaz 10430 tttgagctga 10440

acctctttaa 10450 aaaaatcgt 10460 aqaagatgaa 10470 gcagaagctg 10480 ctatagctgc 10490 cccagaaagc 10500

aaaactaggg 10510 gagaactttc 10520 taatacccaq 10530 agtctatcaa 10540 cattggagaa 10550 aacctcttca 10560

agagattacg 10570 acctgctctt 10580 cagaagggctg 10590 tggcgggaaa 10600 catctaatlc 10610 cccatcccaz 10620

aatctacgt 10630 tgcctaaccc 10640 tatagcatga 10650 aggtctctcc 10660 catgggaaac 10670 ctttgaaaac 10680

acctctctct 10690 tctctctcta 10700 aaagacaaat 10710 ctctgtctga 10720 cgtcaaaqtc 10730 atatgctagc 10740

gattcaagca 10750 caagcaaatg 10760 ttatgaatgg 10770 tcccttctgt 10780 caqctcgtca 10790 caqctctctt 10800

cccttaaaaa 10810 aacagaagag 10820 ctttagaatc 10830 tttcaacaaa 10840 tgcctgctgc 10850 gcaactaacca 10860

tattctaaag 10870 cctgacatca 10880 gtgccacgta 10890 tctcttacta 10900 aaaaaaagaa 10910 aagaaacgt 10920

tctcaaatct 10930 acaaaaaaaa 10940 caagcggact 10950 tctcatcaac 10960 atccatgcta 10970 ttactaaacg 10980

agactccatg 10990 gatatctggg 11000 attaacaaat 11010 atcaccaaac 11020 ccaatctcat 11030 acattcaact 11040

tcacattgat 11050 cctctcatag 11060 atttcaaaac 11070 tagtggaaat 11080 ttagcaaatc 11090 tcttctctatg 11100

atcaaatag 11110 ggttaaatca 11120 aacagcaaaa 11130 taataaaagc 11140 tagatagcat 11150 gaaaagggct 11160

aaaaaacgaa 11170 atggtataat 11180 aaccaccata 11190 atactctggg 11200 atcgaccata 11210 ggcacagcca 11220

tttctcttaa 11230 gctctctggg 11240 atgctctctt 11250 cctcaaaatc 11260 tcttctactc 11270 acgtctgcta 11280

catgtctctc 11290 cttctcttat 11300 gataagagat 11310 attcttgaca 11320 tgaqaactca 11330 gccaqaatat 11340

aaggaatttc 11350 acagacaacc 11360 aqllangtta 11370 gactcttaca 11380 gatactctga 11390 aagccctctt 11400

atttctagag 11410 ctgtacccca 11420 aaaaatcaaa 11430 gagggtctca 11440 gattctctca 11450 caaatgactc 11460

ctcagaatgt 11470 tttctctctg 11480 tatgtctctg 11490 atcactctat 11500 aaggaacctg 11510 tactaantga 11520

tgaatctcca 11530 agtctctctc 11540 tctgtggagc 11550 cctcaaggtg 11560 aatctctacg 11570 tgaanagct 11580

cacagaacct 11590 tctgcatctt 11600 ttgaggatgg 11610 aacagtgag 11620 gagaacattg 11630 atgocacat 11640

tttctgcaaa 11650 ggaatagatt 11660 tctctctctc 11670 cttctctgaa 11680 gactctctcc 11690 ctanagcaga 11700

gaatantatg 11710 gtctcactgt 11720 ataaatcac 11730 atccctcgt 11740 cactctgaca 11750 agtcaacctc 11760

```

FIGURA 2 (continuación)

fragment3.FMO2

cgcgtgcatt	gcctctcatcc	agcccccagq	tcccatcttcc	ccaaactgctg	aatctcaagc
11770	11780	11790	11800	11810	11820
tcgtctggctg	acaaagagttc	tcaaaagctaa	gtctctagggc	agqctgagctgg	ctaaagctctc
11830	11840	11850	11860	11870	11880
caqatctggt	gaagctctatc	aaatantgata	agaaagctctg	ccgaagctaaa	aaqctctgcca
11890	11900	11910	11920	11930	11940
agaaaaagtt	tgaacaacctc	ggctctctctc	acaaagactta	cttctctaaaa	agctactggga
11950	11960	11970	11980	11990	12000
gaattctaaaq	aatcaacaaac	acaggaatttc	agtaataata	aatatctctga	atcatctcttc
12010	12020	12030	12040	12050	12060
taaaatattca	gacagctcaag	agaaattctaa	ctggcatataa	gtctaaagctga	tcctcaacttc
12070	12080	12090	12100	12110	12120
tcctctgaatc	ctgagagata	agctctaaqaa	aaagatctgt	ctctctggttc	taacctctgct
12130	12140	12150	12160	12170	12180
ctgtcttaaaa	attctctcagc	atatctctcaa	atcaattctaa	ctctctaatat	ctgaagcagct
12190	12200	12210	12220	12230	12240
caactctcaca	aatctctcaca	agctctctaaa	ctatctaaaag	gtctctctctc	gggtctctctc
12250	12260	12270	12280	12290	12300
gtctgcatctc	atctctctcct	gaactctctct	acctctctctc	ctctctctctc	caactctctct
12310	12320	12330	12340	12350	12360
caqcaaaagc	ctactctaatc	ctctctctctc	ctctctctctc	ctctctctctc	gaagcaaaatc
12370	12380	12390	12400	12410	12420
taaaacagctc	atctctcaaat	aatctctcaat	atctctctctc	ctgaatctaat	atctctctctc
12430	12440	12450	12460	12470	12480
caqcaaaagc	gaqaaagggc	atctctctctc	gtctctctctc	gtctctctctc	atctctctctc
12490	12500	12510	12520	12530	12540
aaaacgtctct	ctgaatctctc	atctctctctc	gtctctctctc	gtctctctctc	gaatctctctc
12550	12560	12570	12580	12590	12600
atctctctctc	ctgaatctctc	gtctctctctc	gtctctctctc	gtctctctctc	gtctctctctc
12610	12620	12630	12640	12650	12660
atctctctctc	gtctctctctc	gtctctctctc	gtctctctctc	gtctctctctc	gtctctctctc
12670	12680	12690	12700	12710	12720
ctctctctctc	gtctctctctc	gtctctctctc	gtctctctctc	gtctctctctc	gtctctctctc
12730	12740	12750	12760	12770	12780
ctctctctctc	gtctctctctc	gtctctctctc	gtctctctctc	gtctctctctc	gtctctctctc
12790	12800	12810	12820	12830	12840
gtctctctctc	gtctctctctc	gtctctctctc	gtctctctctc	gtctctctctc	gtctctctctc
12850	12860	12870	12880	12890	12900
gtctctctctc	gtctctctctc	gtctctctctc	gtctctctctc	gtctctctctc	gtctctctctc
12910	12920	12930	12940	12950	12960
gtctctctctc	gtctctctctc	gtctctctctc	gtctctctctc	gtctctctctc	gtctctctctc
12970	12980	12990	13000	13010	13020
gtctctctctc	gtctctctctc	gtctctctctc	gtctctctctc	gtctctctctc	gtctctctctc
13030	13040	13050	13060	13070	13080
gtctctctctc	gtctctctctc	gtctctctctc	gtctctctctc	gtctctctctc	gtctctctctc
13090	13100	13110	13120	13130	13140
gtctctctctc	gtctctctctc	gtctctctctc	gtctctctctc	gtctctctctc	gtctctctctc
13150	13160	13170	13180	13190	13200

FIGURA 2 (continuación)

fragment3.FMO2

```

aaccaggctgg accgtcagtcgc cgtgaatatac gaggggggtgt gcagaaaatg atgcanaqccc
13210 13220 13230 13240 13250 13260

ggacaggaggg gctccagtcga ggaqcttcagg cctggacttac tctgaacatga gctgtcttgat
13270 13280 13290 13300 13310 13320

gactcttaggc aagggggaatt gaccatatttc caacacattcc aaggtctcagg ggaactactgc
13330 13340 13350 13360 13370 13380

gggcaaggcga tggagtcgatg agcacacagt aataactttct gcatcactctt ccccttactc
13390 13400 13410 13420 13430 13440

ctactgccttc actctctactt ctcaccaggc tctattctaac agctctcttta cctgtctctcc
13450 13460 13470 13480 13490 13500

cagctctgggg cttgtctctcc tggagtcctat tctctcttaac tcaqcaagcca gacagatcttc
13510 13520 13530 13540 13550 13560

tccaaaaaat aatctctgact cctctcacttc atctcagata cctctctcact gatcttgattc
13570 13580 13590 13600 13610 13620

ggggcctcttc gtcactcttca ggaatgaagcc caaaccaacta gctactgcctc ccaaggtctcc
13630 13640 13650 13660 13670 13680

agacacacttc cctctcttcca gctctctcttc tctggctcttc ccatctctcag cctactgcctc
13690 13700 13710 13720 13730 13740

agactctgca cctctggactg tgtcacactag agctgctcttg ggtctgctctc cctctgagctc
13750 13760 13770 13780 13790 13800

caaacgctacg gaagcctctga cctgtctctac atctctctaac gctctcagctc caactctctag
13810 13820 13830 13840 13850 13860

aatcaaacac cagacaaagt aatgactattg actcaaacctt actactctcaa ccaactctctc
13870 13880 13890 13900 13910 13920

attctctcagg cctgtctctac cctgctctcag agagaaactat gactgactgac actatctctaa
13930 13940 13950 13960 13970 13980

ggaatgaaaa aagaaatgac cctgtaagaa tctctctctaa tctctctctg aagcaatgctc
13990 14000 14010 14020 14030 14040

tctcaaatga cagctgactta actactctaca agaaccaactt agctgctctga caaatctctaa
14050 14060 14070 14080 14090 14100

attctctgggc tatagctctag atgactctgaa cagaaactctc gctgtctctgg ctaaaaaatgc
14110 14120 14130 14140 14150 14160

gcatctctctt cctctctctta agcgaattctt acactactcta ggtctctctaa caaatctctta
14170 14180 14190 14200 14210 14220

aagatcaagaa ctgtactctaa tcaagactctt cctctctctgc ctactctctat tctagctctta
14230 14240 14250 14260 14270 14280

tatgactgctt atgtctgactt ccaataacttc tcaagctcttc tcaactctctt ggtctctctag
14290 14300 14310 14320 14330 14340

ggaatgggac gaggcagctgg tggctgactgt agctctgacta gctctgactaa gctcagactat
14350 14360 14370 14380 14390 14400

ccccactcaga ataaatttag aaggggtctgg tgtgaaggttc caagactctt tactctctgga
14410 14420 14430 14440 14450 14460

tgaggtcaaaa tgaggtctcta cagtgtctga gtaactctctg aaggtctgatt tgggtctctac
14470 14480 14490 14500 14510 14520

atcaggtctga aagagctcttc tcatgtctcaa attctctcttc accctagactt gactctgactt
14530 14540 14550 14560 14570 14580

ctactctctag cctctcagac tgcaggtctc tctagctctt caacaaagcaa ctactctctga
14590 14600 14610 14620 14630 14640

```

FIGURA 2 (continuación)

fragment3.FMO2

```

tctctctctga gcaagacacc aagcctatgct ttcacatgca ccatctctatg aattccctgca
14650      14660      14670      14680      14690      14700

gccgccctctg ctacgcatgta ctctccctctga gattctgccac cgccttataaa atgccaaaca
14710      14720      14730      14740      14750      14760

atggcttacc aacctgtcac attctctagag catccatgaa tctatggctc tctatctgag
14770      14780      14790      14800      14810      14820

ggcgtattct caatctgaga tatgagcttc ctggtatgat aaacctcaaa cctccaccag
14830      14840      14850      14860      14870      14880

agattctatg aaacctcatt cacacattca cctattctct cactctctta gcaqctctctga
14890      14900      14910      14920      14930      14940

atgccctata tctctagaaa ctctagaaat tctgtgaaac tctccctctct acctctctctca
14950      14960      14970      14980      14990      15000

ctaaagctctg gagaagacca gaggcagacg ctgcagacca atctatgctga ctactctgac
15010      15020      15030      15040      15050      15060

gagctctgct ctgagatagc tgcgaagcca gattctctgct ctctctctgt caaagacctt
15070      15080      15090      15100      15110      15120

aaactggtct tgaactctca tctcggacct tgcacacctc attagctctc cctcgtctggt
15130      15140      15150      15160      15170      15180

cctcggcctat ggaagggatt caaataatgc atctctcacc aqaaqcaaa atactctgag
15190      15200      15210      15220      15230      15240

ccactctaga ctctcggctct gaaggaattca tctaacctct cagctctctct tctgtctgaa
15250      15260      15270      15280      15290      15300

atctctggtc ctctctctgt tctctctggt tctctctggt aactctcact gccctctgca
15310      15320      15330      15340      15350      15360

gcataactgc ctctcgtctca ctatctctgt agtctctacc tctcaagaa aaaaaaaaag
15370      15380      15390      15400      15410      15420

gctagaaaga aaacatttac atctatgctc taattataga tctcagagct aggtctgaca
15430      15440      15450      15460      15470      15480

ggtaagggct aaaaatgtaa gaattagcac atttaggcat atgtctcaaa ccaaaaacct
15490      15500      15510      15520      15530      15540

gtcactgaaa tctcctctct cactcctctc tcagtctacc aaagtctaca aaatgcaaaa
15550      15560      15570      15580      15590      15600

taaaaataga ctctcctctg taagtctgct tgcacacctc gatacagggg agctgctgct
15610      15620      15630      15640      15650      15660

aaaaatagta gaattctaca gcatgaaaag cagctctctg tctaaatcat tggacaaatt
15670      15680      15690      15700      15710      15720

aaattctggt caaatattta aaactctctg acaattgttc tgaatgctct ctatctcacc
15730      15740      15750      15760      15770      15780

tactctggtg caaagtcttc agatgcttag tcatgctctc tctcctcagt cgggggacac
15790      15800      15810      15820      15830      15840

tcaaaactac tagacaaaa agtgaagaga tagattctga aaacacacgt gatgctcaga
15850      15860      15870      15880      15890      15900

taaaactctta ggaactctata ttaagagcta agcaaatggc cactctctct atactctgac
15910      15920      15930      15940      15950      15960

agaqctactg ctggaaaaat taanaattaa atgctctaat agctctctaa caaatatata
15970      15980      15990      16000      16010      16020

tgtcttaatg ttaactctag ccagacattg tctctctgct atactctatg tattctctca
16030      16040      16050      16060      16070      16080

tcttaattct acaaactctc tctgaatctg taacagctat tatagctatt tcaagatga
16090      16100      16110      16120      16130      16140

```

FIGURA 2 (continuación)

fragment3.FMO2

```

tgaaactaag attcagagca gctgaccttg tgaagcagctt ggaattggaa ctccagatttg
16150      16160      16170      16180      16190      16200

ctgaactcta gaactaaga tcaatagtct gctctgtaat atatttattt acaaaacacc
16210      16220      16230      16240      16250      16260

tcattattta taagaattct actaacagtt tatcttattt ataccatag atctgctagt
16270      16280      16290      16300      16310      16320

ttggagggcc ctccatag aaacagcat cctctctgct aactatgacc aactacattt
16330      16340      16350      16360      16370      16380

tattttaat ttctgattta tctctcagct agacttataa agcatctgaa ggaattctaca
16390      16400      16410      16420      16430      16440

atgaaagata cctatgcaat aacattctag acattctctg acattctgga aaaaataaga
16450      16460      16470      16480      16490      16500

ttgaggaana aaagtgtatc tttcaagtag atgcaaaagca tctaatgagt tgcacattct
16510      16520      16530      16540      16550      16560

acctaacctc agctctacag ataactaagg caaaaagcta aataaacatt atgcaacctc
16570      16580      16590      16600      16610      16620

taacattctg taaaaggag tatactggtc tgttagcaga gacaaacttc tctcaagatt
16630      16640      16650      16660      16670      16680

gaagtctgaa acaaacaaaa gcaattcaat gtcattagac attaaagcac ataatagaca
16690      16700      16710      16720      16730      16740

aacattctct aaagggaact tctctcagag tgcctctctc ctgaactgtg ctctgggaga
16750      16760      16770      16780      16790      16800

taagctctct ccttagctcc aaccaagccc tctcaagaga gaacaaaggt tgaagatgtt
16810      16820      16830      16840      16850      16860

gaagattcca gcaattctct cctcttactt ctaccagcc tctgtgaaat tctgctctca
16870      16880      16890      16900      16910      16920

tcttggctct tactctctcc tcaaggacgt agaacatctg aactgtcagc agctctctga
16930      16940      16950      16960      16970      16980

gttaaaactt tctctctaaa attcaattaa gttactctct cctcagggac gtagaataat
16990      17000      17010      17020      17030      17040

ggaaatgtcag tcaatctctg tgcctaaaaa tttctctctt aattcaattt aagtctacac
17050      17060      17070      17080      17090      17100

agaaattaca gcaaaagatt tttttctctt tctctctcta agtaattctg tcttaaaata
17110      17120      17130      17140      17150      17160

attgttaatt agcttatatc ttagctctctg gttaaaaaac acattgtctt gttaaagtct
17170      17180      17190      17200      17210      17220

aaaagattct tgaatgctat tgaatttaata atactaatca aacttatcaa gctctctatg
17230      17240      17250      17260      17270      17280

caagggctag tgaattacca ctgctctggt gccaaattca gctcactatc tgcctctgta
17290      17300      17310      17320      17330      17340

ataaaattt tataatagta cacagccaca ctcatctatt tatctctctg ggcctctctc
17350      17360      17370      17380      17390      17400

aaactacatt tctagagctg ggtatctgca acagaattct tgtgacctac aaagctaaa
17410      17420      17430      17440      17450      17460

tatttacaat ctcaaccttt acagaaaag tctgataatt cctgctctat aatctgttag
17470      17480      17490      17500      17510      17520

gcatctctcc attctgcta accctgctta tctcatctat accactaccc attctagtag
17530      17540      17550      17560      17570      17580

tatggctctt atcttacttc tacaagtgaa gagaatgaaa agcatctctc aggtctatgt
17590      17600      17610      17620      17630      17640

taaaacagtg cggaaaata gctc
17650      17660

```

FIGURA 2 (continuación)

FIGURA 3A

FM02	posición en el gen	posición en el ARN-m
Exón 1:	2001 - 2056	1 - 56
Exón 2:	2405 - 2542	57 - 194
Exón 3:	10026 - 10214	195 - 383
Exón 4:	13341 - 13503	384 - 546
Exón 5:	16036 - 16178	547 - 689
Exón 6:	20558 - 20757	690 - 889
Exón 7:	21972 - 22327	890 - 1245
Exón 8:	24411 - 24483	1246 - 1318
Exón 9:	25487 - 25899	1319 - 1731
ATG:	2411 - 2413	63-65
Interrupción:	25836-25838	1668 - 1670

FIGURA 3B

FM0x	posición en el gen	posición en el ARN-m
Exón 1:	2001 - 2138	1 - 138
Exón 2:	6961 - 7149	139 - 327
Exón 3:	10144 - 10306	328 - 490
Exón 4:	11413 - 11555	491 - 633
Exón 5:	13347 - 13546	634 - 833
Exón 6:	15697 - 16052	834 - 1189
Exón 7:	17930 - 18002	1190 - 1262
Exón 8:	24838 - 25180	1263 - 1605
CDS :	2006-25180	6 - 1605

homología FMO2

	longitud	% de homología macaco/hombre aminoácidos	% de homología macaco/hombre ADN
exón 1 (5' UTR)	64	-	95.3
exón 2	137	100	96.5
exón 3	188	98	96.8
exón 4	162	96.7	96.9
exón 5	142	95.8	96.5
exón 6	199	95.4	97
exón 7	355	98.3	97.7
exón 8	72	96	97.2
exón 9 (3' UTR)	413	93	95
Porcentaje global		96	96.7

FIGURA 4

Tabla FMO2

Variación del FMO2 hombre-macaco

posición del ARN-m del macaco	base macaco	base humano	aminoácido
56	A	G	no codifica
71	A	G	-
83	C	T	-
104	G	A	-
197	G	T	Lys -> Asn
218	C	T	-
266	T	C	-
284	C	T	-
344	C	T	-
360	T	C	-
404	G	A	-
455	T	C	-
482	T	C	-
499	C	G	Ser -> Thr
510	T	A	Ile -> Phe
548	C	G	Ile -> Met
604	T	C	Ser -> Phe
629	C	T	-
650	C	A	-
676	G	A	Asn -> Ser
725	T	C	-
729	G	A	Val -> Ile
743	T	C	-
758	G	A	-
811	T	C	Val -> Ala
844	A	G	Arg -> Gln
995	T	C	-
1085	T	C	-
1121	G	A	-
1133	A	C	-
1145	G	C	Glu -> Asp
1155	T	C	Phe -> Leu
1157	T	C	-
1160	A	G	-
1251	C	A	Ser -> His
1252	A	G	Ser -> His
1370	T	C	-
1448	G	C	-
1450	T	A	Tyr -> Phe
1473	C	N	-
1484	A	G	-
1486	C	T	-
1509	G	N	-
1510	C	N	-
1514	G	A	-
1516	G	A	-
1535	A	G	-
1541	A	A	-
1556	A	C	-
1567	T	C	-
1590	C	T	-
1598	C	T	-
1623	G	C	-
1646	C	T	-
1677	T	C	-
1678	G	A	-

FIGURA 5

Alineamiento mRNA FMO2

Macaque453|MMU59453 Macaca mulatta flavin-containing mo 6431 6431 6479
96.7% identity in 1721 nt overlap

	10	20	30	40	50	60
mRNApot	AACCAAGGGAGAAA	CTATTCTGTCTAAAGAGACGGTGC	CAAAAGGCCAAA	AAACAAGGACG		
	:	:	:	:	:	:
macaco	GGCACGAGGAAA	CTATTCTGTCTAAAGAGACGGTGC	CAAAAGGCCAAA	AAACAAGGAA		
	10	20	30	40	50	
	70	80	90	100	110	120
mRNApot	TGATGGCAAGAA	GGTAGCTGTGATTGGAGCTGGGGT	CAGTGGCCTA	ATTCTCTGA	AGT	
	:	:	:	:	:	:
macaco	TGATGGCAAGAA	GGTAGCTGTGATTGGAGCTGGGGT	CAGTGGCCTG	ATTCTCTGA	AGT	
	60	70	80	90	100	110
	130	140	150	160	170	180
mRNApot	GCTGTGTGGATG	AGGACTTGAGCCCACTT	GCTTTGACAGAACT	GAAATATT	GGAGGAC	
	:	:	:	:	:	:
macaco	GCTGTGTGGATG	AGGACTTGAGCCCACTT	GCTTTGACAGAACT	GAAATATT	GGAGGAC	
	120	130	140	150	160	170
	190	200	210	220	230	240
mRNApot	TGTGGAGGTTCA	AAGAGAAATGTGGAAGAT	TGCCGAGCAAGTAT	CTATCAATCT	GTGCTTA	
	:	:	:	:	:	:
macaco	TGTGGAGGTTCA	AAGAGAAATGTGGAAGAT	TGCCGAGCAAGTAT	CTATCAATCT	GTGCTTA	
	180	190	200	210	220	230
	250	260	270	280	290	300
mRNApot	CCAACACCAGCA	AAGAAATGTCTCTGTTT	CAGTGACTTTGCAAT	GCCTGAAGATT	TTTCCAA	
	:	:	:	:	:	:
macaco	CCAACACCAGCA	AAGAAATGTCTCTGTTT	CAGTGACTTTGCAAT	GCCTGAAGATT	TTTCCAA	
	240	250	260	270	280	290
	310	320	330	340	350	360
mRNApot	ACTTCCTGCATA	AATCTCTAACTTCTGGAATAT	TTTCAGGATTTT	TGCTAAAAAAT	TTGATC	
	:	:	:	:	:	:
macaco	ACTTCCTGCATA	AATCTCTGGAATATTT	CAGGATTTT	TGCAAAAAAT	TTGATC	
	300	310	320	330	340	350
	370	380	390	400	410	420
mRNApot	TGCTAAAAATAT	ATTCAGTTCAGACAACTGTCCT	TAGTGTGAGAAAAT	GTGCCAGATTCT		
	:	:	:	:	:	:
macaco	TGTTAAAAATAT	ATTCAGTTCAGACAACTGTCCT	TAGTGTGAGAAAT	GTGCCAGATTCT		
	360	370	380	390	400	410
	430	440	450	460	470	480
mRNApot	CATCCTCTGGCC	AATGGAAGCTTCTCACTCAGAGCAAT	GGCAGGAGCAGAGT	GCTGTCT		
	:	:	:	:	:	:
macaco	CATCCTCTGGCC	AATGGAAGCTTCTCACTCAGAGCAAT	GGCAGGAGCAGAGT	GCTGTCT		
	420	430	440	450	460	470
	490	500	510	520	530	540
mRNApot	TTGACGCAAGT	TATGGTTTGCAGTGGCCACCACAT	TCTACCTCATATGCC	ACTGAAGTCAT		
	:	:	:	:	:	:
macaco	TTGATGCAAGT	TATGGTTTGCAGTGGCCACCACAT	TCTACCTCATATGCC	ACTGAAGTCAT		
	480	490	500	510	520	530

FIGURA 6

[illegible]

Alineamiento mRNA_{FM02}

```

      1150      1160      1170      1180      1190      1200
mRNApot ACCTGGACAAGTCAACCCCTCGCGTGCAATTGGTCTCATCCAGCCCCCTAGGTTCCATTTTCC
macaco  ACCTGGACAAGTCAACCCCTTTGCAATGGTCTCATCCAGCCCCCTAGGTTCCATTTTCC
      1140      1150      1160      1170      1180      1190

      1210      1220      1230      1240      1250      1260
mRNApot CAACTGCTGAACCTTCAAGCTCGTTGGGTGACAAGAGTTTTCAAAGGCTTGTGTACCCCTGC
macaco  CAACTGCTGAACCTTCAAGCTCGTTGGGTGACAAGAGTTTTCAAAGGCTTGTGTACCCCTGC
      1200      1210      1220      1230      1240      1250

      1270      1280      1290      1300      1310      1320
mRNApot CCTCAGAGAGAAGTATGATGATGGACATTATCAAAAGGAATGAAAAAGAATTGACCTGT
macaco  CCTCAGAGAGAAGTATGATGATGGACATTATCAAAAGGAATGAAAAAGAATTGACCTGT
      1260      1270      1280      1290      1300      1310

      1330      1340      1350      1360      1370      1380
mRNApot TTGGAGAAAGCCAGAGCCAGACGTTGCAGACCAATTATGTTGACTACTTGGACGAGCTCG
macaco  TTGGAGAAAGCCAGAGCCAGACGTTGCAGACCAATTATGTTGACTACTTGGATGAGCTCG
      1320      1330      1340      1350      1360      1370

      1390      1400      1410      1420      1430      1440
mRNApot CCTTAGAGATAGGTGCGAAGCCAGATTTCTGCTCTCTTGTTCAAAGATCCTAAACTGG
macaco  CCTTAGAGATAGGTGCGAAGCCAGATTTCTGCTCTCTTGTTCAAAGATCCTAAACTGG
      1380      1390      1400      1410      1420      1430

      1450      1460      1470      1480      1490      1500
mRNApot CTGTGAGACTCTATTTCGGAGCCCTGCAACTGCTATNAGTATCGGCTGGTTGGGCTGGGGC
macaco  CTGTGAGACTGTTTTTCGGAGCCCTGCAACTGCTATCAGTATCGGCTAGCTGGGCTGGGGC
      1440      1450      1460      1470      1480      1490

      1510      1520      1530      1540      1550      1560
mRNApot AATGGGAAGGATTCAGAAATGCCATCTTCACCCAGAACCAAGAATCTGAAGCCACTCA
macaco  AATGGGAAGGAGCCAGGAGTGCCATCTTCACCCAGAACCAAGGATCTGAAGCCACTAA
      1500      1510      1520      1530      1540      1550

      1570      1580      1590      1600      1610      1620
mRNApot AGACTCGGGCCCTGAAGGATTCATCTAATTTCTCAGTTCTTTCTGTTGAAAAATCCTGG
macaco  AGACTCGGGCTCTGAAGGATTCATCTAATTTCCCACTTTCCTTCTGTTGAAAAATCCTGG
      1560      1570      1580      1590      1600      1610

      1630      1640      1650      1660      1670      1680
mRNApot GCCTTCTTGCTGTTGTTGTGGCCCTTTTTTGCCAACTTCAATGGTCTAGTCAGCATAAT
macaco  GCCTTGTGCTGTTGTTGTGGCCCTTTTTTGCCAACTTCAATGGTCTAGTCAGCATAAC
      1620      1630      1640      1650      1660      1670

      1690      1700      1710      1720      1730
mRNApot GCTTTGGGCTTTATTATCTTGTTCAGTCACTACCTCCTAAAGAAAAAAAAA
macaco  ACTTTGGGCTTTATTATCTTGTTCAGTCACTACCTCCTAAAGAAAAAAAAA
      1680      1690      1700      1710      1720      1730

```

FIGURA 6 (continuación)

Alineamiento ProtFMO2

```

>gi|1388193 (U59453) flavin-containing monooxygenase form 2 (Macaca mulatta)
Length = 535

Score = 2723 (1271.0 bits), Expect = 0.0, P = 0.0
Identities = 515/535 (96%), Positives = 524/535 (97%)

mRNApot: 1 MAKKVAVIGAGVSGLISLKCCVDEGLEPTCFERTEDIGGVWRFKENVEDGRASIQSVVT 60
          MAKKVAVIGAGVSGLISLKCCVDEGLEPTCFERTEDIGGVWRFKENVEDGRASIQSVVT 60
macaco   1 MAKKVAVIGAGVSGLISLKCCVDEGLEPTCFERTEDIGGVWRFKENVEDGRASIQSVVT 60

mRNApot: 61 NTSKEMSCFSDFPMPEDFPNFLHNSKLEYFRIFAKKFDLLKYIQFOTTVLSVRKCPDFS 120
          NTSKEMSCFSDFPMPEDFPNFLHNSKLEYFRIFAKKFDLLKYIQFOTTVLSVRKCPDFS 120
macaco   61 NTSKEMSCFSDFPMPEDFPNFLHNSKLEYFRIFAKKFDLLKYIQFOTTVLSVRKCPDFS 120

mRNApot: 121 SSGQWKVVTQSNQKESAVFDAVMVCSGHHILPHIPLKSFPGHERFKGQYFHSRQYKHPD 180
          SSGQWKVVTQSNQKESAVFDAVMVCSGHHILPHIPLKSFPGHERFKGQYFHSRQYKHPD 180
macaco   121 SSGQWKVVTQSNQKESAVFDAVMVCSGHHILPHIPLKSFPGHERFKGQYFHSRQYKHPD 180

mRNApot: 181 GSEGRILVIGHGNSGSDIAVELSQAQVFISTRHGTWVNSRISEGGYFWDVSVFHTFR 240
          GSEGRILVIGHGNSGSDIAVELSKAAQVFISTRHGTWVNSRISEGGYFWDVSVFHTFR 240
macaco   181 GSEGRILVIGHGNSGSDIAVELSKAAQVFISTRHGTWVNSRISEGGYFWDVSVFHTFR 240

mRNApot: 241 SHLRNVLPRTAVKWHIEQQHNRWFNHNENYGLEPONKYINKEPVLNDVPSRLCCGAIKVK 300
          SHLRNVLPRTAVKWHIEQQHNRWFNHNENYGLEPONKYINKEPVLNDVPSRLCCGAIKVK 300
macaco   241 SHLRNVLPRTAVKWHIEQQHNRWFNHNENYGLEPONKYINKEPVLNDVPSRLCCGAIKVK 300

mRNApot: 301 STVKELTETSATFEDGTVEENIDVIFATGYSFSFPFLEDGLVKVENNVSLYKYIFPAH 360
          STVKELTETSATFEDGTVEENIDVIFATGYSFSFPFLEDGLVKVENNVSLYKYIFPAH 360
macaco   301 STVKELTETSATFEDGTVEENIDVIFATGYSFSFPFLEDGLVKVENNVSLYKYIFPAH 360

mRNApot: 361 LDKSTLACIGLIQPLGSIPTAELOARWVTRVFKGLCLPSETHNDIIRNEKRIOLF 420
          LDKSTLACIGLIQPLGSIPTAELOARWVTRVFKGLCLPSETHNDIIRNEKRIOLF 420
macaco   361 LDKSTLACIGLIQPLGSIPTAELOARWVTRVFKGLCLPSETHNDIIRNEKRIOLF 420

mRNApot: 421 GESQSQTLOTNYVDYLDELALAEIGAKPDFCSLLFKDPKLAVRLFGPCNSYXRLVGPQG 480
          GESQSQTLOTNYVDYLDELALAEIGAKPDFCSLLFKDPKLAVRLFGPCNSYXRLVGPQG 480
macaco   421 GESQSQTLOTNYVDYLDELALAEIGAKPDFCSLLFKDPKLAVRLFGPCNSYXRLVGPQG 480

mRNApot: 481 WEGFRNAIFTQKORILKPLKTRALKDSSNFSVSFLLKILGLLVAVVAFFCQLQWS 535
          WEGFRNAIFTQKORILKPLKTRALKDSSNFSVSFLLKILGLLVAVVAFFCQLQWS 535
macaco   481 WEGFRNAIFTQKORILKPLKTRALKDSSNFSVSFLLKILGLLVAVVAFFCQLQWS 535

```

FIGURA 7

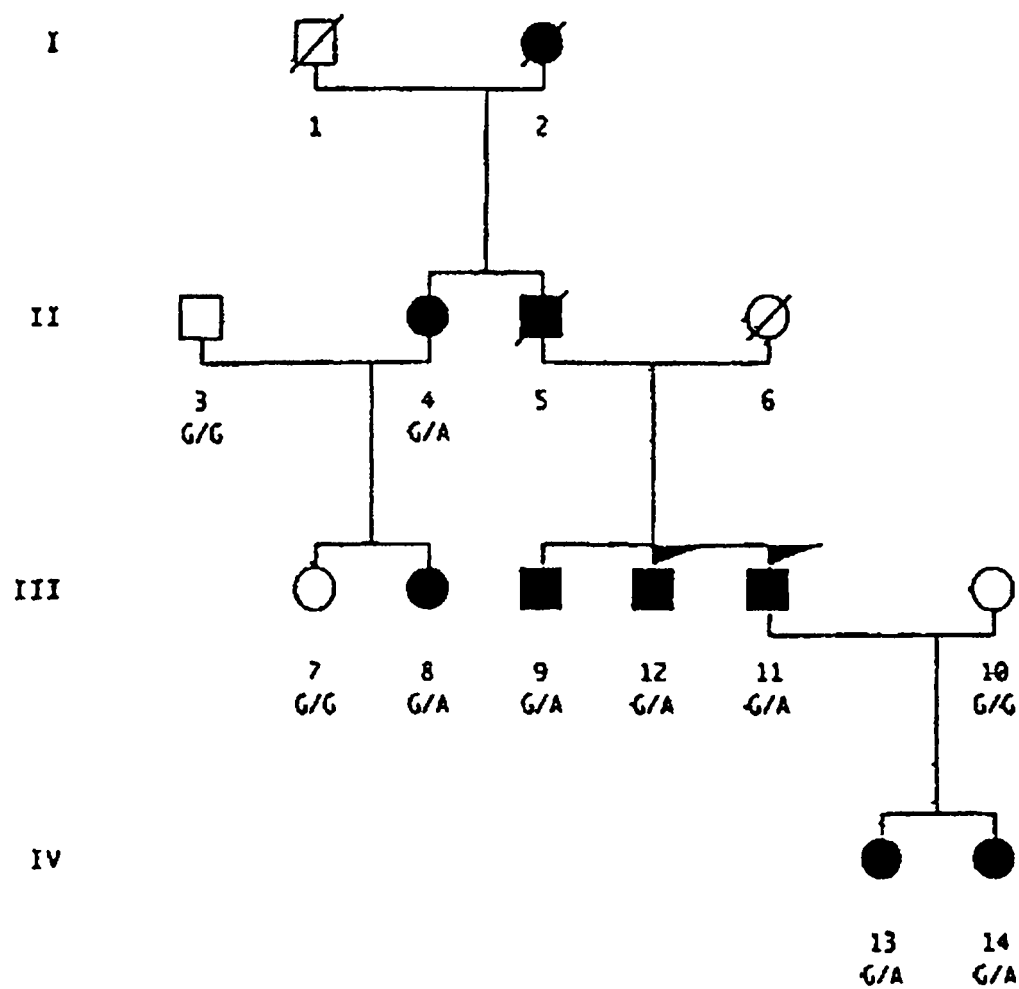


FIGURA 8

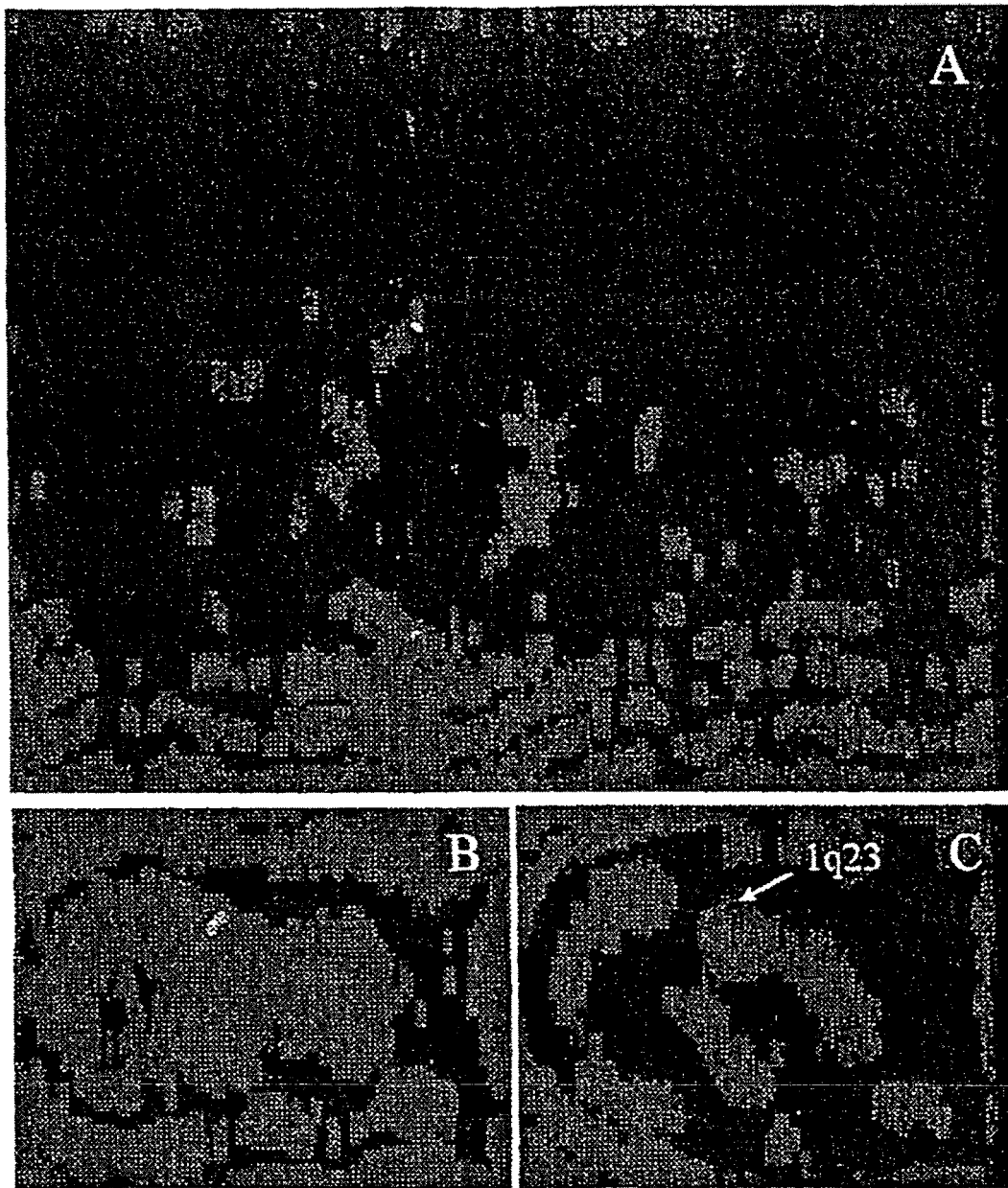


FIGURA 9

ES 2 279 552 T3

fragment1.FMOx

```

AAACAAGAAA 10 GCTAACTCTC 20 ACCCNTTCTA 30 TTCATGTAG 40 AACTGAAACT 50 CCTAGCCAGA 60
CAATCAAGCA 70 AGAGAAAAAA 80 AAATCAAAATC 90 AGAAATGAAA 100 ATCGTAAATT 110 GCCTTTATTT 120
ACAGTTGACA 130 TCATATTTTA 140 TATAGAAAGC 150 CCTAAAGACT 160 TCACCAAAAA 170 CTTTATATAAC 180
TAATAAACAC 190 ATTCACTAAA 200 GTTGCAGGAT 210 ACAAAATCAA 220 CACTAAAAAA 230 TGGATTGCAT 240
TTCCATACAC 250 CAACAACAAA 260 CTATCCAAAA 270 AAGAAATTAA 280 GAAAGAAATT 290 CCATTTACAA 300
TAGCATCAAA 310 AAGAAAAAAT 320 ACTTAGGAAT 330 ACAATTAGCC 340 AATAAGGTGA 350 AACATCTCGA 360
CATTTAAAC 370 TATAGTCTTT 380 AAGGCAATTG 390 AGCAAGACAC 400 AAAAGAATCC 410 AAAGATATTT 420
TGTGTTTATT 430 AATTAAATAT 440 GTTAAATGT 450 CCATATAATC 460 CAAAGCAATT 470 TACATATTTA 480
ATGCAATCCC 490 TTTCAAAATA 500 TAAATAGCAT 510 TTTTCACACA 520 AATATGAAA 530 AACATTCCTA 540
AAATTTATAT 550 GGAACCAAAA 560 ATATCCGAGA 570 TAGCCAAAGC 580 AATCTTGAGC 590 AAAAGAAACA 600
AAGCTGGAAT 610 CATCAGACTA 620 CCTGATTTC 630 AAATATATTA 640 CAAAGCTATA 650 GTATTCAAAA 660
CAGTAATGTA 670 CTGGCAACCA 680 AACAGACACA 690 GACCAATGAA 700 AGAGTATAGA 710 GAGCCACGTA 720
ATTACCCACA 730 CATATACAAC 740 CAACTAATCT 750 TTCACAAAAG 760 TCCCAAGGAC 770 ACACAATGAC 780
AAAAGGATAG 790 TTTCTTCAAT 800 AAATCGTGGT 810 GGAAAAAATT 820 CGATATCCAC 830 ATGCAAAAGA 840
ATGAAATTGG 850 ACCCTTAGCT 860 CACACAATAT 870 GCAAAAATTA 880 ACTCAAAATA 890 TATTAAAGAC 900
TTAAACTCTA 910 AGTATAACAT 920 GTATATAAAT 930 CATGAACCTG 940 TAAAACTACT 950 GAAAAATAAA 960
ACATAGAGAC 970 AAAGCTTTTT 980 GAGATTTCCT 990 TGGGCAATGA 1000 TTTTTCAGA 1010 TATAAGCCCA 1020
AAACCATAGG 1030 CAACAAAAGC 1040 AAAAAGGAGC 1050 CCAATCTGAC 1060 TGGCTTCAAA 1070 TTAAGAGGCT 1080
TGTATTACAG 1090 GAAAGGAAAC 1100 AACATAGTGA 1110 AGACACAACC 1120 TATAGAATGA 1130 CAGAAAAGAT 1140
TTGCAAACCA 1150 TGCATGCTAT 1160 ACGGGCTTAA 1170 TATCAAAATA 1180 TATAAGAAAC 1190 GTAAACATGT 1200
CAACAGCAAG 1210 AAAACAATA 1220 ACCGGATTTT 1230 AAAATGGGTA 1240 AAGGACTGA 1250 ATAACATCT 1260
AAAAAATAAA 1270 TGGCATATG 1280 AAAAAATGCC 1290 CAACATCACT 1300 AATCATCAGG 1310 AAAATGCTAA 1320
TCAAAACAAC 1330 AAGATATCAC 1340 CTCACACCTA 1350 TTAGGATGGC 1360 TATTATCAAA 1370 AAGATGAAAG 1380
ATAACAAGTG 1390 TTGCTGAGCA 1400 TGTGGAGTAA 1410 AGGGAATGCT 1420 TGAATGCTGT 1430 TGATGGGAAT 1440
GTAAATTAGA 1450 ATAGCCATTA 1460 TGGGAACAG 1470 TATGAAGGTT 1480 CCTCAAAAA 1490 GTAGAAATAGA 1500
ACTAGCATAT 1510 GATTCTGCAA 1520 TCTTACCTCT 1530 GGATATATAT 1540 GCACAGGACA 1550 TGAATTCAGT 1560

```

FIGURA 10

fragment1.FMOx

```

AAGTCAAGA CATGCTGCA CTCCCATGTT CACTGCCAAA TTATTCACAA TGAGCAAAAT
1570      1580      1590      1600      1610      1620

ATAGAATCAA CCTAAGCATT TATCAACAAA TGGATAAAGA AATGGGGCA CTTAACTACA
1630      1640      1650      1660      1670      1680

GTGGAATATT ATTCAGGCTT AAAAATGGAA AACATCTTGT TCCAACAATA TGGATCAACC
1690      1700      1710      1720      1730      1740

TGACAGACAT TTTGCTATGT GAAATTAAGC TAGGCCCAGA AAGACAAATA CTGATCATTG
1750      1760      1770      1780      1790      1800

TCACTTACGT GCAGAATCTA CAAAAGATAA ACTCACAGAA GCAAGAGTA GTAGGCTGAT
1810      1820      1830      1840      1850      1860

TTCCAGGGGC TTGAGGGTGG GGGAAATTGA GTAATCTTGT TCAAATGGTA CAAAGTTTCA
1870      1880      1890      1900      1910      1920

GTCATGCAGG ATGAATATGT TCTGGAGATG TAATGTACAA TATGGTCACT ATGGTTAAAA
1930      1940      1950      1960      1970      1980

TACTGTATTG TATGCTTCAA ATTTGCTAAA AGACTAGATC TTAAATGTTG TCACATCAAA
1990      2000      2010      2020      2030      2040

ATAATGGTAA CTATGTCAGG TGATAAGTAT GTTAAATAGC TTATCATTTG ACAATGGCGA
2050      2060      2070      2080      2090      2100

GATATATATA TATACCATGT TTTGTGCCCT AAATATAGCG AGTTTTTATT TGTATACAC
2110      2120      2130      2140      2150      2160

CTTACCTCAT GGTTCGCAAT CTGCACCTCG CCCAAGTTTC CGTGTGCACT CTCTTGGGTA
2170      2180      2190      2200      2210      2220

TGTGCTCTTG CTCCCATGGT CCTGTAGCTT GACAACACTT TCCAGGCAAT TCAAGGCACA
2230      2240      2250      2260      2270      2280

CATTTTCTTT CATCTTTCAA AGTCTTTCTT CAAACACTGA TGAAAATGCA AATCTTCTTC
2290      2300      2310      2320      2330      2340

CAGTCCCTTC CCACAGAGTA AATTCTCTAC CTTTCTAGGT TTAAATAGCC CCTTTTAAGA
2350      2360      2370      2380      2390      2400

CTCTGTTACT ATGTGAATCA TGCTCAAAAC TGTAGCATAG TTAAACAATG ATGTGCTTTC
2410      2420      2430      2440      2450      2460

CTCTCATCTA TCTGCCCTAA TCTGTGACTT GATAGCTATT AAATATTTCG TACATAATAA
2470      2480      2490      2500      2510      2520

TTCTTTTCTT TTCTCTTTTC TTTCTTTTCT CTAAAGGGGA GGCAGCACAT CTTCACAGTC
2530      2540      2550      2560      2570      2580

CTGCCACATC TTACTTGATAT TAATTCTGCC AGGTAAACCT GCTAAGCCCC AGTCTTTCTT
2590      2600      2610      2620      2630      2640

CAGAAAAATG GGCACASTAA TACTTGCCCTT ATAAGCTACT TTTGAAAACA AATAACATAA
2650      2660      2670      2680      2690      2700

TGTGCTTAAA GTGCTTAGTT TAGTGCCTGG CACGCAGTGA ATGCACATTC TAAAGTGATT
2710      2720      2730      2740      2750      2760

ATTTTTAGTG GTATTTTCCC CCATCATTTC CTGACTGTGA GGCAGCTTGA AGCATTTTAC
2770      2780      2790      2800      2810      2820

ATACCATGTC TCAGAGTCTG CACTAGAACT TAGCTTCTTA GGAGACGTTA CTCTGTCTTT
2830      2840      2850      2860      2870      2880

TTTTGTGGCC ACTGTATCTG TAACATTGCA AACAAAGCCT GGCATGCACT AAATGCTCGA
2890      2900      2910      2920      2930      2940

TTAATACTTG TTGAATAACC CTCTGAAGGT TCCATACTCT CTAAAGTAAG AGTATCTTCT
2950      2960      2970      2980      2990      3000

TCATACCTTC TAAAGTATGT CTCTCTACTA TTGCAATTTA TAGGGTATTG GAAAAACAT
3010      3020      3030      3040      3050      3060

AGCATCAAGT CATCAATTTT TGCTGGCTTA GCAAAATTGA ACAGTTCAGT TTTTCATTAG
3070      3080      3090      3100      3110      3120

```

FIGURA 10 (continuación)

fragment1.FMOx

TATATTGAGA	ATAATAATAC	CTGCTTCACA	AGGTTAATGG	AAGAAAATAA	ATGAAAAGCA
3130	3140	3150	3160	3170	3180
CTTTGAAATA	CGTCTCAGCA	TTCTGAAGAT	GTTCATTAAAT	CTCAGTCTAT	TCCTAATGCT
3190	3200	3210	3220	3230	3240
GTCTCTGGAG	TGGCTAGTGT	GAACCATTAG	GGGCTGCAAG	CTCAGTGGTA	TCAGCTATAG
3250	3260	3270	3280	3290	3300
AGCCCTGAGC	TTTAAGAGAA	AAGCATGGAA	CTTTAAGTAC	AAGGAGACAT	CGAAAGGCCA
3310	3320	3330	3340	3350	3360
CAGAGAGGTA	GATTCCACAG	TGAGGGGGAG	GTAGAGAAGC	TCTGGAAATC	ATCACCTTTA
3370	3380	3390	3400	3410	3420
TCGCTTGCCCT	TAACATATCT	CTTCTCTCTG	GGTCTCTCCAT	AGTACTCAGG	CTCAGGCTCA
3430	3440	3450	3460	3470	3480
AGATGGTTCA	CCAGTAGAGA	ACTGCTGGCG	CTGAAGAAGA	AGAAGACACT	CTGGACAATC
3490	3500	3510	3520	3530	3540
TTCTCCGCTT	CTTTCATGAT	CTTCTCTCACT	TTGGGCTATC	AAATAACTCC	AGGGACTTCA
3550	3560	3570	3580	3590	3600
TCCTTTAGTT	GATTAAGTAC	CTGGGATACC	ACCTTCTTAT	AGCTCTAAAG	ACACTGCCAA
3610	3620	3630	3640	3650	3660
CCATATGAGAA	TCCAGGGGGA	GGCAGGAGAT	CCACAAGGTC	TCATTTCCTT	CATCATTTTT
3670	3680	3690	3700	3710	3720
GAGTAACAGG	ACTTCTCTG	ATCTCATTA	ATCACAAATC	CAGTCTCAAT	CCGGAAAATA
3730	3740	3750	3760	3770	3780
GATCCCATCA	TATCTGATA	TCAAAACCTT	CGACTTIACT	CTCAGCTGTA	ATCTTTTCAG
3790	3800	3810	3820	3830	3840
TATTAGCTTC	AGCTGAAGCT	GCAGCTAGGA	GAAGCTGAG	GTCTCTGAAG	CCAAGCATGA
3850	3860	3870	3880	3890	3900
GGCTTTTCTC	CTATATGGCC	TTATGCTTCC	ACTCTCTCTC	CCCATGATGC	TCATGGAAAA
3910	3920	3930	3940	3950	3960
GTITCCAACC	CTTTCAGAAA	ATTATATTTT	CTCTCTTTCA	AAAGCTGACA	TTTACAAAT
3970	3980	3990	4000	4010	4020
CTCTTAATTT	CTTTAATACA	CTGAGGTGTA	TGCAGGAAAT	TAAGAGATTT	CTAAAATGTT
4030	4040	4050	4060	4070	4080
GAAGGGATAT	TAGTAATTAC	TTAATCCAAT	TTGCTTATCT	TACAGGGGAA	GGATCTAAAT
4090	4100	4110	4120	4130	4140
TGCTGCAAGA	ATTATECCAA	AATATACACC	CAGAGACATC	AATCACTEAG	TTTITAACTA
4150	4160	4170	4180	4190	4200
TAATATTAGA	TAACAGTATC	AATATTTTTA	AAATTTATAA	GAAGACAGAA	CTGCTTTTCA
4210	4220	4230	4240	4250	4260
TTTAATATCA	TACCTATTAC	AAGAATTGGA	AAGCTAAAAA	ACCACATTTT	TAAGACTCTC
4270	4280	4290	4300	4310	4320
TTCCAGTTAG	GGATTGGATG	CAATTAGTTT	TGCCAGTGAG	ACAGACATCT	AGGCTCAGAA
4330	4340	4350	4360	4370	4380
GGCAAAAGGA	AGCAAAAGCT	AAATTTTCTT	CACAATGCTG	ATGGGCAAAAT	CTATTCCAAC
4390	4400	4410	4420	4430	4440
AGGTGCTGTT	ATATCAGCTG	AATCTCATGT	TGCACCTTTT	ACGGGCCCCA	TTTGTATGTT
4450	4460	4470	4480	4490	4500
GCAGGCATCT	CTGCTGATTC	AAGCAGTTTC	CTGCTCTCTG	GATAGTACCT	CTAGTGGTGT
4510	4520	4530	4540	4550	4560
GACCTCTCCA	GTCCTGCAGC	AACCTCTCTAG	TTCTGCTCTT	TTTCACTCTT	TGACCTTTTC
4570	4580	4590	4600	4610	4620
CAAGCAGCTA	ATTCTGCTGA	GTATATACCT	TTCTTCATGA	TATATAGCTT	TTTATATCTC
4630	4640	4650	4660	4670	4680

FIGURA 10 (continuación)

fragment1.FM0x

```

CTGCACTAAA TCATGACCAT ATGCATATAA ATCATAATAT GAAATCTTAA AAACAGAAGT
4690      4700      4710      4720      4730      4740

ACTTTTGGTG AGGCATTAAAG CATATAATCA GTCAGCAGGT CCGCAACAT CTATTGCTG
4750      4760      4770      4780      4790      4800

AATATCTCAT ATATCCTGTC TCCATTATCC ATTCTCTTAA TGCTACTCTA ATTTAAGTCC
4810      4820      4830      4840      4850      4860

TCAGTCTCTC TGGCCTAGAT TGTGAAATA ACACTCTGGG TTTTGGGCT GCTTGATTCT
4870      4880      4890      4900      4910      4920

AGTCACCATC CTCTCTAGCC TCCAGCTGAA TCTGATCTTC TCTGATCTTC TCACTTCCTT
4930      4940      4950      4960      4970      4980

GTTCAAAATT CTGGAATGGA CAACCTTAAT CCAGAAGGTA GTATCCAAAC CTGTGATTCT
4990      5000      5010      5020      5030      5040

GGCACTTCAG TATCCTTCAT AACCTATGTC CTGCATGTTT AAGGCATATT TTGCTATTCG
5050      5060      5070      5080      5090      5100

CATCACTTAT GGTCCAGCAA AACTGAACTA ATTGTAGTTC CCGCATCAGG TGTCCTTACT
5110      5120      5130      5140      5150      5160

TTTCTATGCA TTTTCACATA TTTTCTCTC TCCCTTTTTT CTATTCTTTG TCGCTTATCT
5170      5180      5190      5200      5210      5220

GTCTGGAAAA CATCTATCTT TCTTCAAGA CTCAGCTGTC TTCTCACACT CCTTCAGGCC
5230      5240      5250      5260      5270      5280

TCTCTTTCTT CCTCCAAGTG GACCTAGATT TTTCTTCTTA CATGCTAGCA CTACACTGAA
5290      5300      5310      5320      5330      5340

CCATACTTCC ACTGTGACAT TTATCATCTC CCTCAACACT AGACTTCATG GTTCCAGATG
5350      5360      5370      5380      5390      5400

GAAAGCACTG TGTCTTCTCA CTTTGAATC CCCCAGAGA CTATTATAAT GCATGACATA
5410      5420      5430      5440      5450      5460

TAGTAGGCTG TCAGTACAGT GAAAGGAATG GCCAGAGGAA GGAAAGGAGG GAAACAGAG
5470      5480      5490      5500      5510      5520

CAGAAAGGAC AGGTATAGAA GCCCGAGGGA GGCAGAGACA AGGTCAGAG ACCCAATTG
5530      5540      5550      5560      5570      5580

TGCTTTTGA GTTCACTAGT TTTACAAGCT CATCTATAAG CGTTAGTTCA GCAACTCAGA
5590      5600      5610      5620      5630      5640

TCAGGCCCTA ACTTTCAGA AATTGAGCT ACTTTTCACT GTTCCACAA CAAAGCTTT
5650      5660      5670      5680      5690      5700

CATTATAGTC CAGGTGCATA GCCTTTGTTT ATATATTCTA TATTTGCAAA GCAAAACATA
5710      5720      5730      5740      5750      5760

ATGAAAGAAT CATTTTCCC ETAACTCCC AGGAGTTTCA CTTTACAGCT CCAAGTGGCA
5770      5780      5790      5800      5810      5820

TGGCAGTCAC TTTTTATAT TTTTGTAA CAGAAAGCAA GACTTCATTG TTCTTTTTC
5830      5840      5850      5860      5870      5880

CTAGCCCTTT CTTTTTACT CACCCATGCC TCCCCTGTTT TCTCTTTATC CCAACACAC
5890      5900      5910      5920      5930      5940

TCGTCTTCTT CTTTCAGATT TTACTATGCC TCTATACCAT TAAAAATACA AGAAAAAAA
5950      5960      5970      5980      5990      6000

GGAAATTTAC TTTAAGATA ACTCCTCCCC CTTCCTCAGT TTTCACATCA AAGACATTG
6010      6020      6030      6040      6050      6060

TTAAATGCEA TTCTCTTCCA CATTTCAGA ACTGCTGATT CTCTGGGGAG AGAAGGCTGA
6070      6080      6090      6100      6110      6120

TTCTTAAAG GGTGAAGTCC CTTAGAGCAT TCAAAATGAG GAGTGATCTT GTACAGAGGA
6130      6140      6150      6160      6170      6180

TATCATGCAG CAGGCTGGAT GTCTAGTTC AATTCCTTTA TTTGTTAGCT CTGAGAGCTT
6190      6200      6210      6220      6230      6240

```

FIGURA 10 (continuación)

fragment1.FMOx

```

GAAGAAGTAG TTCTAGTCT CAGCATACCA AAGCGTCATC TCCAATTGAG AGCAFTGGAT
6250      6260      6270      6280      6290      6300

TGATGATCTT CAAGGTGCTT CCTGCTCTAG CATTCACTGA ATCTGCTATT TTGACATAT
6310      6320      6330      6340      6350      6360

TGAATAATCA GAAGCAGCCA GTTTTAGAAT CTTATTATAG CAAAAGTGGT AAAAAATAATG
6370      6380      6390      6400      6410      6420

AGCATATACT ATCAATGTGC ATCTATGTCT TCTTATGTTT GAGTGAGGAT CCTGATACAT
6430      6440      6450      6460      6470      6480

AAACCTTGGC TGATAATTTC TACTGAAAAA AATCGTAAGT ATTAAGACAA CTCTTCTGAA
6490      6500      6510      6520      6530      6540

GATGTTCTCT CCAGACTCTG CTACAGGCAA TCATGAGCAA GAGGCTTGGC ATCATCGGAG
6550      6560      6570      6580      6590      6600

CTGGAGTCAG TGGCTTGGCT GCCATATGGT CCTGCTCGGA GGAGGGGCTG GAGGCCACTT
6610      6620      6630      6640      6650      6660

CCTTTGAAAG GAGCGATGAT GTTGGAGGCC TGTGGAAAT CTCAGTGAGT GGCACATCAT
6670      6680      6690      6700      6710      6720

TAGAACACCA GTGGAAGGAG ATGGATTCCA ATGCAATCA AATCTGATCA GTTCTAATTC
6730      6740      6750      6760      6770      6780

AGATTTAGAA GGCAGATCAC AAAAGCTCCA AATCTGGAAA GTAAAATCTT ACCTCTGCAA
6790      6800      6810      6820      6830      6840

TCATACTAAT NGCCCAAAAA AACTATTCCA TACCAGCAA ATTTCTCTCTG AAAAGGCAT
6850      6860      6870      6880      6890      6900

TTTCAGCTCA TTAAACATCA TCACCTGCAT GGTGAATCC AGATCTCCAA CCTGTAAAGC
6910      6920      6930      6940      6950      6960

GCACTAATGT TGGTAATTAT TCAAAAATAT ACCATGGGCT TCCAGGTAA CTGAAACAAT
6970      6980      6990      7000      7010      7020

TCTATTCTTT ATTGCTTTA AATGCCAGGA ACACGACTAG AAAAGAGACA AACAAACCTG
7030      7040      7050      7060      7070      7080

GACTGAGATC CTGAGGTCAG AAGTCTGAG TTCTAATTC AACTTCTAGC TTTTCTAGGC
7090      7100      7110      7120      7130      7140

AGATAAGATT TCAGTCACTT TGCTTTTGT TCCCTGCAAC TCAATGCTC ATTCTCAAA
7150      7160      7170      7180      7190      7200

TCCAGAGGAT ATGATTCTAT AATTAACTTA TGTCTATTGS CCAGATAGAG ATTATTATAG
7210      7220      7230      7240      7250      7260

ATGATGATTG TGTGTGGGCG TGTGAATAG CCTATCAGCT CCAAAATCCAG AGGAAAAAT
7270      7280      7290      7300      7310      7320

TATGCTCTTT GCCATTGGG CTCATTCTAG AAATAATATA ATTAGGAAAT AGTCTCTGTA
7330      7340      7350      7360      7370      7380

AACACATTTT TTTTAAATT TCAAAAGCAA GTTGGAGAA ACTTCTAGTT CTCTGTCCT
7390      7400      7410      7420      7430      7440

GGATTTCCCA GCCATTGTAA TCAGTTGTGG ATGATACATA TTGGCTTCA AACATATTTC
7450      7460      7470      7480      7490      7500

ACATCATCCA TATTGTAATC ACTTCTCTTC CTGGTCTCAG TTACTGCTCT GCTGCGGCA
7510      7520      7530      7540      7550      7560

ATAGCCTCCT CCAATAGAGT ATATCAGTGC TAACITAGAA CACATTTTAA TTCTCTGCA
7570      7580      7590      7600      7610      7620

AGCTTTTTTT AAAAAAATT GTGGTTTTGT AACCTGAAA GCCTCCATG AGATATAAGG
7630      7640      7650      7660      7670      7680

TCATTAAATTT TTATTTCCTA GTAGCGGGTA ATCAGAGTT AATATTTTTC AAGAAATTA
7690      7700      7710      7720      7730      7740

TTTTCCCTAT TTACATTGCC TCAGGCAAT GTGGACAGCT TAGAGTAAAT CATAAAAATCG
7750      7760      7770      7780      7790      7800

```

FIGURA 10 (continuación)

fragment1.FMOx

```

CTTCTACCA TCTCCCTAGT AACAAATAAA TGATGCTTGA GCATCTATTC TGGTACTTTG
7810      7820      7830      7840      7850      7860

TGCTAAGTAC TGGGATGACA AATATGGAAT ATAATCACTC CTTGTAAATG GTTCCATTTC
7870      7880      7890      7900      7910      7920

ATTTGATTAA GCAAGCCATA ATATAATTCC GTAATCCTTT GATAGCAAAT GGGCAAAAAC
7930      7940      7950      7960      7970      7980

TCATTTGATA GCGGAACCTC TTCTGAAATC GTAAGGTTAA ATAAGGTGAA TGGGATCAAC
7990      8000      8010      8020      8030      8040

ATGAAGCTAA GTCTCAGCTT CTGTTGCACG GCAGAAATTT TATTGCATTT GACAGATGCC
8050      8060      8070      8080      8090      8100

TGCCCCAGAT CTCACTAGGA GTATTATGGA GCAAAATCCA AAAATGTACA CATTCGAAAA
8110      8120      8130      8140      8150      8160

TATATCTGCC CCTAAGACTT TTAATAAAG AGATTATATA ACTACAACAA CAAGATAGAC
8170      8180      8190      8200      8210      8220

CTTGTCACCA TCAATTCAAT GGACGAGTGC CTCGAGCGTT TAGAAGAGGG TGGACTAAGG
8230      8240      8250      8260      8270      8280

AAATCTTAGT AGGTCAAAGA AAAGCTCCCA CAGGGATGAC ACTTAGGCTT GAGGATAAC
8290      8300      8310      8320      8330      8340

CCCAGACAAG CAAAATAGAG GACCACTGCT GACACAATC CTAGAGAGTG CATTTGCCAA
8350      8360      8370      8380      8390      8400

TAAAGTCTGC GAATGGCACT CCATAGGCTT ATGCAGTCAT TGGCAGTGTG CCACGACGAG
8410      8420      8430      8440      8450      8460

GTTAAGAGAG ACCAACAATC CATGAAGGC ACAGAAAGG CAATGAACAT GGTGTGTCCA
8470      8480      8490      8500      8510      8520

GAGAGGGATC CATGAGTTAT CCAATATAGC CAGATCAGAA AGTTTACTTA AGGAGCAAT
8530      8540      8550      8560      8570      8580

AATATGATAC AAAGATCAGT AAGATTCAA GTTGGATTCT GAGTTATCCA CAAGGCAAAA
8590      8600      8610      8620      8630      8640

TCTTTCTTTT CCATAAGGTC ATGTCTATAA GCAAAATTCT ACTCAAAGTC CTGGTCAAGG
8650      8660      8670      8680      8690      8700

TATGGACCCA TCAAAATACT CAAAACTTTA GCCTCTCCCA CATAGCCGAG GCCTTCCTTC
8710      8720      8730      8740      8750      8760

TTTTCTTAGA AAGTTGCTT GGCACAATAT ATATCAGAG AGGGATTITT TTATGCTGTT
8770      8780      8790      8800      8810      8820

ACATAAGACT TTATCTGTN AAGNCTTTT TNCAGAAGGT GTTCTAGCAG ACAGAAAGGT
8830      8840      8850      8860      8870      8880

GGTAATTCTG AACTTTTCAC TATTTCCTTT TTCTGAGAAA TGAAAACCAA ATGGGATTTA
8890      8900      8910      8920      8930      8940

AATACTAGCA GGCTGAATGT GTGTTTAAAG TTTCATGCCAC TCGTAAATAG GGGCTCTGCT
8950      8960      8970      8980      8990      9000

CCTCAAAGA TTTCAATACT GCTGTATATA GAAGTTGCTC AACAGGCAGG TGGGTGCGCT
9010      9020      9030      9040      9050      9060

CATGCTTATA ATGCGAGCAC TTTGGGAGGC CAAAGCCGGT GCATCAGGAG AGCTCAGGAG
9070      9080      9090      9100      9110      9120

TTCAAGATCA GCCTGCGCAA CACAGAAAA CGGCATCTCT ACTAAAAACA CAAAATTTAG
9130      9140      9150      9160      9170      9180

CCAGCTGTGG TGGTGGGTGC CTGTAATCCC AGCTACTCAG GAGGCTGAGG CAGGAGAATC
9190      9200      9210      9220      9230      9240

TCTTGAACCC AGGAGGCAGA GCTTGCAGTG ACCTCAGATC ATGGCACTGC ACTGCAGGCT
9250      9260      9270      9280      9290      9300

GGGCAATAGA GAAAGACTCC ATTAAAAAA AAAAAATGC TTA
9310      9320      9330      9340

```

FIGURA 10 (continuación)

fragment2.FMOx

```

aaaaaatgc ttaccastag gttagcagca ttttgattgc aaaagctgaa aacagqacta
  10      20      30      40      50      60

ttttgaactt tttccacttc atttatctct tctgttcatt aatgaataca taccgtgtac
  70      80      90     100     110     120

tttatctgtta gggtaactata ttaagcataa gctgcagata agagggcagc caqcacttta
 130     140     150     160     170     180

aaagccgtga gaaaacaaqt atcagaataa ctataagtga ccatatcatt agggcaataa
 190     200     210     220     230     240

ggataatggg accctcagtaa aactaaaqat gactctggcag tagctgagag ggaaggtaaa
 250     260     270     280     290     300

gaaagccatg acnaagttga agqcaacttt cgaqcatatt tcaagggcatt acctagacaa
 310     320     330     340     350     360

ggagatatgg gactccataag cagagcctga ataggaaga agatcaaggt aaacctgccca
 370     380     390     400     410     420

gatgcctgtc caacctctct gaattaacct ctgactcttc cctcaagtta cttatctctc
 430     440     450     460     470     480

ctgtgggaaag atgagagatg aacacggctta tcatccaaqa caqatggctc ctacagccgc
 490     500     510     520     530     540

ttaagtctct ggtctccaggg taaggctctc tcaqctagag gcaaggtcaa agctgaactt
 550     560     570     580     590     600

cctctctact ggtctcaaac acacctcata ttgaataaat aaaaatgcct gccctctgga
 610     620     630     640     650     660

gcaactgact tgttatctaa tacatctgct tttctgtgtt tgcctggaga acagctctct
 670     680     690     700     710     720

cgaaaaaatt ccaaggagct gtatgctaca tactctcttc tcttggctgt acatttggct
 730     740     750     760     770     780

gaggtcaagg ggcataaaaag cagagactca tccaagatgg aattattcca agqccctagc
 790     800     810     820     830     840

atctgtcttc cagaaagagc tcttacatcc tctaaccagg cctcaacctca cagctcaqcc
 850     860     870     880     890     900

ctgctctctt cnaacagqca gctgaaaaaa cctctctctc acctctctct ctcacaacct
 910     920     930     940     950     960

tcaqtagaag gcqctagctg tgggtgaaaq ggaagcactc agcctgcca aatgctggac
 970     980     990    1000    1010    1020

atgagccctc acctctctct tgaacctcac aaaaatttta aaaaqcttaa attctctgtc
 1030    1040    1050    1060    1070    1080

tctcactgtt atgagaataa caqcaacctt gaataagaga agattatgtt tccaacttga
 1090    1100    1110    1120    1130    1140

gaaaaaaatc tgaagctctg ggcagccctc cactctctca cggggacaca atctctctca
 1150    1160    1170    1180    1190    1200

cctctctcag cactctctgt tctctctctc cagaggtcat ctgtctgtag agggagatac
 1210    1220    1230    1240    1250    1260

```

FIGURA 10 (continuación)

fragment2.FMOx

```

acatcttgaa tccagcagca acgtgacatt ccatctctctt ccccccattg cacaagagtc
1270      1280      1290      1300      1310      1320

ctttccggac ctcgggaagc agaaagctgcc agctctgaaa tgcattcttca aggcagcaca
1330      1340      1350      1360      1370      1380

ttgtgtgcac tttcacccca cccctcacac tgagagggaaa tgcctattctt caattctagct
1390      1400      1410      1420      1430      1440

tttgactgct tctaaaaaat aagccactttt tcaattacac agaggtcttca aaacgaagctg
1450      1460      1470      1480      1490      1500

ccaaagattta acacatgctc taagggtctct ggcttctctgc gtctctctctg tgaaggagcga
1510      1520      1530      1540      1550      1560

agtcacagca cctgtgagcc aaagaatagg attcatttac aacagagcag tggctctctca
1570      1580      1590      1600      1610      1620

agctgtggttc cttaaccagc cacatcagca tcaccaggaa ctcgataagaa atgcataacaa
1630      1640      1650      1660      1670      1680

ccccagacc ccaccccaaga cagactgaat ccgaatactc aagaataggg cccaagaaac
1690      1700      1710      1720      1730      1740

tccggctctag ggaagcttcca ggcgattctc accacgocaa agctgggaaa ccactgcaat
1750      1760      1770      1780      1790      1800

attgggtctgt tgcacagcaa gaatttgcta aacctcaaaa gcaaatcaat aggtctagaa
1810      1820      1830      1840      1850      1860

tcagagccctc tcttagacag tctctgtctct tgtctctctt ttaacctgag tactagatcaa
1870      1880      1890      1900      1910      1920

gaaccagctgg tggcacaagaa gaagcaaaa accactaagt ggcataaag acagagctaa
1930      1940      1950      1960      1970      1980

cactgagggct aattacagca agaggaattca catggaaaqa gctccagctc tgcgccaggt
1990      2000      2010      2020      2030      2040

tccgcaaggg gcttcccatc ccttatctta ctcagagcttc ttaattcttg tctacgctct
2050      2060      2070      2080      2090      2100

taaacatgaa aagggcttcta gtcacccaa gattgaattca ccgtgtctac tgaagggaaac
2110      2120      2130      2140      2150      2160

acaaictcttg gcttctctct taaagcttctt tactctccct aggaccacac agaaagagggc
2170      2180      2190      2200      2210      2220

agagccagca tttacagctc tctattcaca aacctcttca aagaattgat gctgctctcca
2230      2240      2250      2260      2270      2280

gactctccctt atccggatga ttacccaaac tatatcaccc acagcaagctt ccaggaattt
2290      2300      2310      2320      2330      2340

ataaagactt atgctcaaaa gaaggaaact ttaagataca tactagcttg agtaggggtc
2350      2360      2370      2380      2390      2400

tcataacctg tactgtctga attaaagatat gctgtgggtta gagaataaag aggcagcaaa
2410      2420      2430      2440      2450      2460

ctattatata aattagagcc aattgtcttg gaccccaagt aatcaaatgt tgggtctgac
2470      2480      2490      2500      2510      2520

```

FIGURA 10 (continuación)

fragment2.FM0x

```

tataaagcat tcatgcattg attttttttc tcttagactt actagtcac tagcctctga
2530      2540      2550      2560      2570      2580

gagctttcag actaccctag aaaatggagg cagctagccc atcattgccc acctctccac
2590      2600      2610      2620      2630      2640

ctcatgctct gatgttttgg aaataatcca aaatgcttta gcataatcta ggaattctgt
2650      2660      2670      2680      2690      2700

cagttcaatg ccaatgagtt gtggttczaa aaaccagzgc atttggtagg gttctctcca
2710      2720      2730      2740      2750      2760

ttacattarg aaaaggttaa caacttzaat ggcaaatata gtcattgccc ccattctctac
2770      2780      2790      2800      2810      2820

ccaccagctt cattagtctt ttctctaaaa aggtcagact tcagcactgt tcttgcgaga
2830      2840      2850      2860      2870      2880

ataatgtttt acattctctt gggactcttt attgagcatt tctgtctgta cgtcttgaac
2890      2900      2910      2920      2930      2940

tcttaacctc aattaaatgc tgcctaatgc tgaacacttg catatagttg gaaaaacaa
2950      2960      2970      2980      2990      3000

cagcacaatt atgaaccttg gtgatatctt caccattatt ttacctggag tagcctctaa
3010      3020      3030      3040      3050      3060

tgtatagctt aaataaaatt tctcaatagt catctttatt cactcactca gcaacatcat
3070      3080      3090      3100      3110      3120

ttgcttccat tatggtgtta atactcaaa acattctatga agtctctatt gctgtctctg
3130      3140      3150      3160      3170      3180

attgtgctat gtgtttatag taaaagaaaa agaggtctaa gacctagctt tcaagagctt
3190      3200      3210      3220      3230      3240

atttcaaaat aaatatctaa agagctaaatg aaaaagattcc agtaacaaat tcaatcaaaag
3250      3260      3270      3280      3290      3300

agaaaaattt ttaaaagctt ttatgatttg ttatctaaat aaacaaatct atgagagatca
3310      3320      3330      3340      3350      3360

tgaagcaga ggcacacatt tgggggaaag tatctcttag aggaggtcaa acttaagctt
3370      3380      3390      3400      3410      3420

atttagtagg tgttttagat aaatgagttg catgagtaaa attagagagg tgggaagatg
3430      3440      3450      3460      3470      3480

ccctgctcat ttggaagaca gtgggcaaac caagcttgct aggagggaga catatctgct
3490      3500      3510      3520      3530      3540

aggatgagat atggccacat atatcagtaa actagctgtt actgtgactt tgaaaaatag
3550      3560      3570      3580      3590      3600

aggatttatt tgcacacatg taagaagagt ccaaaagagg gacatccaga gctctatctg
3610      3620      3630      3640      3650      3660

tggcaccata gttatcaaa gttcagcttc acccatctta gcacctgtgc ctacatcatg
3670      3680      3690      3700      3710      3720

acgtttgctt tgtggtgcaa aacagctgct gaaqcctgag ccgtcacatc tgcctcttag
3730      3740      3750      3760      3770      3780

gcacacacaa aaaa
3790

```

FIGURA 10 (continuación)

fragment3.FMOx

```

tttttttttt tttttttttag acgggagcttc gctctgtctgc ccaggctctga gctcagctggc
 10          20          30          40          50          60

gcaattctcgg ctctactgcaa cctccgccttc ccgggtctcac accattctctc tgcctcagcc
 70          80          90         100         110         120

tcttgagtag ctgggecttac aggcgcctcgc caccacgccc ggcctaatctt tcttattctt
130         140         150         160         170         180

agttagagacg gggcttcacca tgcctagccag gatggtctctg atctctctgac cctgctatcc
190         200         210         220         230         240

acccgccttcg cctccccaata gcgctgggat taccagccata agccacacgcg cctggccgta
250         260         270         280         290         300

aagctgcttat attcttaaga taagagctatt tatgcagagc aaaaagagacg ccaacgataa
310         320         330         340         350         360

aacctctgaga tatctccata cttatttagt agatggaaqa tgggtctcaga aaaggaagaa
370         380         390         400         410         420

gccatctcag tagagggtag ccataagaaa ataacacaga tctgtctatat gacatcattc
430         440         450         460         470         480

acaaaattat tcagtctgat ttacccctaa accaaactaac tctgtctcaa aaagttaacg
490         500         510         520         530         540

tactccagtg agtaattcttc cctgtgagat tcaaaagcttc attgaaagact cactgtgact
550         560         570         580         590         600

ccaattctac tatctctctta taccctctctg atgaaccaa agagctctgta acattctatt
610         620         630         640         650         660

cctccacaga acaaaagcaa gaaggaaaaa accctctcaca tctagaattca taattcgaaa
670         680         690         700         710         720

aataaaatttc ctatgtctctt caaaagacctt ggtctctcggc ataaaagaaat gctccagctt
730         740         750         760         770         780

cttagctcagc ggcgaactcgc ttgtctctac tgaaaaggaat gggaaaacagc aatctcactt
790         800         810         820         830         840

tcttgatgctt gtaattgattt gcttcaggaca tctcgtatctc cccaattctgc caacggattc
850         860         870         880         890         900

cttctctctgt aagctctgaa aatataatac aatccagga cctcatctgca aatctcagga
910         920         930         940         950         960

gttagaanaaa tatctctctca taggtattac ataattgata tctctagatc ccaaaaagaa
970         980         990         1000        1010        1020

aaaattcagc ttaattgatac gatatagtaa taattagcttc cacaagctctc tctgtctaaa
1030        1040        1050        1060        1070        1080

taattcagga ctgcagctca gagatcagac aaacacagct tctctgtggag aagtcgagg
1090        1100        1110        1120        1130        1140

cccaaaaata agctcttaaa gcacacgggg tctccgagca tagtctcatt aaaaaaagc
1150        1160        1170        1180        1190        1200

agagctcaac tgcctaattg tctaaagaaa gatcgtctta cctatgttat tctataggga
1210        1220        1230        1240        1250        1260

ctcttaggtt tctattctca tctctactcc acattctgca aataaaatttc agaaattctca
1270        1280        1290        1300        1310        1320

```

FIGURA 10 (continuación)

fragment3.FMOx

```

gtgatttctg 1330 tctgggtaca 1340 cacarqggtg 1350 tctgtatagc 1360 agcalacttc 1370 attaccatcc 1380

gaagaaggca 1390 aacctcaaat 1400 aaatacaata 1410 tcatggaggg 1420 ctctctctca 1430 ccttctcttc 1440

cttctcttgc 1450 acaggaaac 1460 aactctactca 1470 aagatattag 1480 agtctccatg 1490 cctaggcatg 1500

atgtccatag 1510 gccgaggaaa 1520 attaaagagt 1530 gaaggtctag 1540 gaggaaatca 1550 agattcaaac 1560

ccttcatgtt 1570 aacgggcagc 1580 atattcaatg 1590 tttatgagca 1600 cgggatcaga 1610 acacctggcc 1620

tcaacttact 1630 attccactag 1640 tctcttcaaca 1650 ctcaactctt 1660 tctctctcaat 1670 tctctctctt 1680

cttcaaatag 1690 ggaacatagc 1700 ccaccatgca 1710 gggatgtctc 1720 caagattcaa 1730 cagctcaaac 1740

gtgttaagca 1750 tttatcagag 1760 gttcttggcc 1770 acagagctaa 1780 cttcaataat 1790 attaacatct 1800

atttatcttc 1810 taacatacat 1820 tctcatgccc 1830 taagattttt 1840 taaggaaact 1850 aaagcaagct 1860

ttagggggct 1870 caatgtcaaa 1880 aaatgtcaaa 1890 tggataaatg 1900 cacttcaact 1910 agggaaactt 1920

tcaattacaa 1930 ctgataatag 1940 gtttaaaaag 1950 acacaaagaa 1960 aacatcttca 1970 caatctctga 1980

aaatcagctt 1990 aaacaacttc 2000 ccatgtctca 2010 cttagggctg 2020 gaccagcttc 2030 gaggcaacca 2040

cctccatagc 2050 cgggattata 2060 agattccaga 2070 agccttcang 2080 gggaaagagg 2090 tctctgtgac 2100

tggctctggg 2110 aattcgggat 2120 ctgacatttc 2130 tgttgagctc 2140 agccgctctg 2150 ccacacaggc 2160

acatgacgta 2170 aaggtttttg 2180 gaaataaacc 2190 taaggctagg 2200 ctgtgcttct 2210 aaatcagtag 2220

ccaaggccca 2230 gaggatcgta 2240 ctcttatgtc 2250 acaccacaa 2260 agatccacct 2270 ctcttatcgg 2280

gccccttcaa 2290 tcaaggaggga 2300 cttagagact 2310 cctccatgtg 2320 aagccaggtg 2330 atgtggcccg 2340

tgcataatag 2350 gaagtcacat 2360 ccactgacac 2370 caaagctag 2380 tgcattgagt 2390 cctgcatgca 2400

cagatgagtg 2410 tcttatgttg 2420 tatttcttgc 2430 tttcatctta 2440 tattctgact 2450 accctcaaat 2460

agactagttc 2470 ctgttcaggc 2480 ttaattctta 2490 tttattcaac 2500 agtatctact 2510 ataactatc 2520

atgcaaaaag 2530 cactgtgttt 2540 accactctga 2550 agtctctgaa 2560 gatattgcat 2570 acctggtatt 2580

tactaacatt 2590 aattcaatca 2600 acagcagatg 2610 ctcaacaaat 2620 attgggcact 2630 tactatgctt 2640

acctatgttc 2650 agaaactaga 2660 taacttaaaa 2670 ataaatgcat 2680 aatcaagctc 2690 gactagcttc 2700

tgatttcaag 2710 aagagctcaa 2720 tggatggaga 2730 tggagctgac 2740 aggtacacac 2750 agactatcac 2760

```

FIGURA 10 (continuación)

fragment3.FMÓx

```

cagaggagat 2770 ggcgagtcct ccaqtaqaat 2780 taqgctgcgc 2790 aatagcaaca 2800 caggggaaaag 2810
aqaatctaac 2820 ttaqctctga 2830 tgaqgtcgaq 2840 gaaqacctcc 2850 cagaggactc 2860 caagctaaat 2870
catgtatcat 2880 cgaataqacc 2890 taagaabaca 2900 acatattctt 2910 aagaaaacag 2920 gtcctcamaa 2930
aatatattct 2940 taatggatg 2950 taataaanaa 2960 cttaattctt 2970 taatctaaa 2980 atccctctca 2990
gttatcaca 3000 agttaaagtc 3010 tatcttgcaa 3020 aqacgtctaa 3030 atagataagc 3040 agccagactc 3050
atctcagggc 3060 tgaqgcggtt 3070 gctatcgctt 3080 gggcttgctc 3090 ggaqaagctc 3100 tctgggcatg 3110
tgtataggg 3120 gaactggaaa 3130 agqcaaccag 3140 agacagagaa 3150 caqaattaaa 3160 tcccttgact 3170
ctcgtcagcc 3180 taatttcagc 3190 tagagattta 3200 gctacactct 3210 cccacacact 3220 agtccactat 3230
caccagccac 3240 aacacactgc 3250 gctcacagga 3260 tcatctgcgc 3270 cccacacagc 3280 tctccactct 3290
agcttatcag 3300 catctgaaga 3310 ttaaacctac 3320 acagctgaac 3330 acagagctct 3340 gctgctctca 3350
gaggtatcat 3360 tctaatctct 3370 tcaacaacta 3380 caccacagcc 3390 ctcaggggca 3400 gctgaagaaat 3410
cctgtctcta 3420 ctatcttaaa 3430 tcttagactc 3440 taataaanaa 3450 tctctctatt 3460 tcaagctctg 3470
ggatcacatg 3480 acagaacatg 3490 catagctctc 3500 cactatgcat 3510 ggcgtctctc 3520 tgcacacctc 3530
aacctctcat 3540 ctatctttaa 3550 agccctcatc 3560 gcatctagga 3570 tctgctctaa 3580 tgcctctctc 3590
ccccctagcc 3600 tccatctctc 3610 cgaacagctc 3620 tggctgctgc 3630 tctctctctc 3640 cctgctgctc 3650
tctgctctca 3660 tgaactcaat 3670 cctgctctca 3680 nnnctctatg 3690 gctgaagaaat 3700 gcaagctctc 3710
gtctctctct 3720 cctgctctca 3730 tctgctctca 3740 atgctgctct 3750 ccaagctctc 3760 ccaagctctc 3770
gcaaaagaa 3780 tgaactcaat 3790 ctctctctat 3800 gctgctctca 3810 aactctctca 3820 gactctctca 3830
tcaaaagctg 3840 tctctctctg 3850 atctctctga 3860 aactctctga 3870 atctctctga 3880 agaaagctct 3890
tctgctctct 3900 tctctctctc 3910 agagctctct 3920 tgaactctct 3930 gctgctctct 3940 cccacacagc 3950
catctctcat 3960 accagaagct 3970 ctctctctct 3980 catgagctct 3990 gctgctctct 4000 atgctctctc 4010
tctgctctct 4020 atgctctctc 4030 cctgctctct 4040 atctctctct 4050 cgaagctctc 4060 tctctctctc 4070

```

FIGURA 10 (continuación)

fragment3.FMOx

```

catctctcgac  tggttatatg  tccagaaagat  gaacacgtgg  tccaagcatg  agaaactatgg
4090          4100          4110          4120          4130          4140

cccgatgcct  ttaabtggt  acttaaaat  ggaattctnt  tttcatctaa  aaaaaggggg
4150          4160          4170          4180          4190          4200

cactctatct  atgaacttat  tctctctaga  acttacttct  gtcgtctcat  tgggcttga
4210          4220          4230          4240          4250          4260

aacatttaac  tcaaggttct  acaggtgacg  gaactatgcc  agagaccacg  catggcttgg
4270          4280          4290          4300          4310          4320

aaaaacttat  gaattcaqtc  cagtacagaa  agggctatgg  aaaaactcga  atggagatga
4330          4340          4350          4360          4370          4380

cgccagcgaa  taattcacc  tgcactgcc  gatctatttg  tggctggctac  aagcttacc
4390          4400          4410          4420          4430          4440

atagaaacct  gaggactgaa  caaacctaaa  ttgggttttg  gaagaaatct  tctgcttctg
4450          4460          4470          4480          4490          4500

ttatgggtgt  atgaaagcat  caataaata  acctgcttct  taagatggct  gctgtaacct
4510          4520          4530          4540          4550          4560

ataactataa  aatctaaaa  ctgcttctta  aatgataaag  ctctaaaaaa  atcggttctt
4570          4580          4590          4600          4610          4620

cttacttct  atttctctaa  tgtgcttctaa  aggaacaaat  acaaaaatag  tcttactaaa
4630          4640          4650          4660          4670          4680

catgcttctg  caagttagaa  gtctcaaaat  aaaaatgcat  acttctctca  cctctgaat
4690          4700          4710          4720          4730          4740

gttgacttct  tgcagaaac  atcaggagac  atggaacaca  taaggtatg  gaggcttca
4750          4760          4770          4780          4790          4800

acctaacgtg  cctgtatgat  tagctagact  catctattta  ctctcttata  gggacaggg
4810          4820          4830          4840          4850          4860

cctaacttct  ctaactagaa  atctattctca  ggtagaaaga  tcaagcatat  aatagaaaa
4870          4880          4890          4900          4910          4920

aagaaatatt  aagcttggta  gaaaagaaag  aatctgaaaa  tcttactctc  ctgctccatg
4930          4940          4950          4960          4970          4980

cagccaaaa  gcttctatgt  gtttagagaa  agatggtaag  aaaaaggaag  aaccttaac
4990          5000          5010          5020          5030          5040

caaaaagaga  aatgccaagt  ttaggaagca  aatgctatgt  ccaaaagcat  catactacca
5050          5060          5070          5080          5090          5100

agcttctgag  gctgctataa  cctcttaaaa  tatgctgact  tcatgcatct  aaaaactatg
5110          5120          5130          5140          5150          5160

ttaaactctg  ggccttgcct  acagttagag  gtgggagga  gaagagaaat  agaaaaaaat
5170          5180          5190          5200          5210          5220

accttatcag  tactatgctt  attacctagg  cgaacaaat  acctatcac  aaaaactctg
5230          5240          5250          5260          5270          5280

tgacacacaa  ttctcttata  taacaaacca  tggacctcca  aacctaaaat  aaaaatcttt
5290          5300          5310          5320          5330          5340

aaaaactcag  tttaactag  taagctccat  agcttgaagt  ggttaagatt  tcttactctg
5350          5360          5370          5380          5390          5400

taagagttaac  tataaattat  attctggtct  tgcacactag  acaactaaaa  catagttcta
5410          5420          5430          5440          5450          5460

```

FIGURA 10 (continuación)

fragment3.F40x

```

gaatttcatt cttcttgaaa actaagcttc cctcttgaaa gggctcctat taccttaagt
5470      5480      5490      5500      5510      5520

ctctggaggg agaaaggggg aggaataaca ggtctcattg tggctctatg tctgctacct
5530      5540      5550      5560      5570      5580

tgtaaggtaa aagaaagagt tgcaggattc gacaaacaga aaatgatgtg gaagtataga
5590      5600      5610      5620      5630      5640

gacaagtttc aggaattaca aggtttcttc gctcctgaga cactctgagc aaatcccgga
5650      5660      5670      5680      5690      5700

atctcaaaag aaactcaaat caaatqaaa tatattgttc tgaataatct tatctccaga
5710      5720      5730      5740      5750      5760

attcttgcaa ctaaaatgca atctcaaaat tgtctacact tctctgtggc acagctgagc
5770      5780      5790      5800      5810      5820

aaagaaatcc aatcatggca ataaaacttc ccaccactgc aagcttgatc cctcctatga
5830      5840      5850      5860      5870      5880

agacaagagc ttaaaagctc gataatagt cacttataac acagctgctt gcactgtcca
5890      5900      5910      5920      5930      5940

ggaaactgtt taagtctctt aaggatatac gatcacttaa cttctcaaac aacctatgag
5950      5960      5970      5980      5990      6000

gaagattcca tcatcatccc catcttacc ctaaaqaaac aaatacagaa aagtaaacac
6010      6020      6030      6040      6050      6060

taqtaagaga tggagcttag tctatgaact gggccactcg cctccagagt tggcgtctct
6070      6080      6090      6100      6110      6120

aaccaactta gtactcttat aaactagttt cagtccattt taagaaagga accgtccatga
6130      6140      6150      6160      6170      6180

gagaaagagc ctagctgcac tcatgtctgt gcttaagtgc ttgatgttat tctaatgtta
6190      6200      6210      6220      6230      6240

tgggtctgtg caqgtatctt ctgqaaatga gctatttaca qcaagggctg tgcctcccta
6250      6260      6270      6280      6290      6300

ctgctgtatg tccccagaaa aaagagctgt gctcaatgat gactcccat ccctgcatctt
6310      6320      6330      6340      6350      6360

gtgtgtgcat ctgtccatca agcccagctg gaaggaatct acggaatctt cagctgctct
6370      6380      6390      6400      6410      6420

tgaggaatgg accatgtctt aggtctatcga cctctgcttc tctgcaacag gctatgtata
6430      6440      6450      6460      6470      6480

tctctacccc tctcttgatg agaccatcat gaataagcga aaatctgagc ctacccctgt
6490      6500      6510      6520      6530      6540

taaaaggtat tctcccccat taatggagaa gccaaacttg gctgtgattg gctctggctca
6550      6560      6570      6580      6590      6600

gtccccctga gctgtcatct ccaagcaga cctgcaagcc tgggtgggtc ctaaaagctt
6610      6620      6630      6640      6650      6660

tgcaagtagg tgggtctatc tgccttctat tcatctctat aatgaatct taactgaatc
6670      6680      6690      6700      6710      6720

ctgcttatat caaagctatg tgcctaggtat acaatgagaa caagacaaac atgtctctctg
6730      6740      6750      6760      6770      6780

```

FIGURA 10 (continuación)

fragment3.FMOx

```

acctcccaag gctcaaatcg ggttcgctggg gatgccataa taqgggaaat ctgggggggc
6790      6800      6810      6820      6830      6840

cttagtgagq ggggttgac tgttcacag agcaaacagt acacaggagc tcataaagtc
6850      6860      6870      6880      6890      6900

gagggaaagc atgaatcttg taaggaccca gaagacatccc ggcggagggg aatataaagc
6910      6920      6930      6940      6950      6960

aggggcaggg agtcgcaaga aatacaggtt tataagccac gctaaagagc tcaaacctctt
6970      6980      6990      7000      7010      7020

catagggatt aaggtctctg caagacttta agcaagaaaa aaacagcaga ggaataactgc
7030      7040      7050      7060      7070      7080

aatgtcaggg tactactata agattggaaq ggcctctggtg aggtctggag gctgtgccaga
7090      7100      7110      7120      7130      7140

aacctcactg gcgtcaactt ctgtcagaat acaaaagcca ggcacctctg attctctaga
7150      7160      7170      7180      7190      7200

caactctctt ctctctctcc tactactctag accctatggc ccccaagggc tacaagctacg
7210      7220      7230      7240      7250      7260

cttatgtcag gaattcaaga acatgaggat tacatggaga aaggtcaatgt cccaaatata
7270      7280      7290      7300      7310      7320

tbaacttact ctatgctatc tgaattatt cattattatt gaaggtctgt cctcttacctc
7330      7340      7350      7360      7370      7380

ggcattctct aaattcttga ccaatatagg tataacctac cttaacctac taatccataa
7390      7400      7410      7420      7430      7440

aaactctcac tatttgttat taacaaacca tcaaacctac ggaattctat tatcacattt
7450      7460      7470      7480      7490      7500

gtctaaaac tttgtagata ataatctctt atttcaata caccatgaaa gattcaactt
7510      7520      7530      7540      7550      7560

taaataaac ccactcatga atcttctgta aaggtctctc ctgcataata cctctctatgc
7570      7580      7590      7600      7610      7620

cttctctctt cgaaggcac aacaatgcca aggtctctgg gtactcatgag aagactggac
7630      7640      7650      7660      7670      7680

atagctcata aucttaagaa atttacctga agcaaatggc atcattctatt cactctagcaa
7690      7700      7710      7720      7730      7740

atacttactg aacacctact atgtgtcagg ccttaacctg gcactctagga cacaacaaac
7750      7760      7770      7780      7790      7800

aacgaagcag aacaaatttc tgcctcttta cttcttagca ggtgtctccg ccaactacaa
7810      7820      7830      7840      7850      7860

tcatagggta ctaccaggtt gacataagac actaacgagt acctgggaat attctacatc
7870      7880      7890      7900      7910      7920

tcgaattctt agagttaact tcttccactg ttacaaggcc aaataagcta ccactcaccag
7930      7940      7950      7960      7970      7980

ttaaaagaa ctgcattgat gtatcgaaat tcacaaaagg ctaaaacctg cctgtctctc
7990      8000      8010      8020      8030      8040

cttaaaacac ctgtcatagt tgcagaagat gcttaaaatc ctatgtctctt tgcactaac
8050      8060      8070      8080      8090      8100

```

FIGURA 10 (continuación)

fragment3.FMOx

```

tcatttcacaa  tggcagaaac  tttaaaagga  actgtttctac  cagatctcttc  cctcagagaa
    8110      8120      8130      8140      8150      8160

gtttctaggaa  aaqgatacag  aaaaaaaaag  aagaatactat  taagctattca  tatgcacgaa
    8170      8180      8190      8200      8210      8220

gtgtacttgag  cacatctgtt  gaggatttag  tccctctata  tgttaccgaa  ataaagagac
    8230      8240      8250      8260      8270      8280

gagtgattttg  aagctacaaa  tgtctctgtc  gtcactatct  cactacaggc  cagcttttgc
    8290      8300      8310      8320      8330      8340

atttcccaaaa  ggttcattta  cctttcagat  cttctgtctc  atgaactggc  atttgcctaa
    8350      8360      8370      8380      8390      8400

agatatcaca  gacatctcca  gctctctcta  atacaaaagt  tctcaggaat  acaagctaca
    8410      8420      8430      8440      8450      8460

aaaaacaaat  gatttctctc  atctgtcact  atatacctct  gattctgcgt  tctcaaatct
    8470      8480      8490      8500      8510      8520

ttctctctcca  tttctttctc  agactctatg  accctgtcca  ccacgaatga  aatgatggat
    8530      8540      8550      8560      8570      8580

gacacttgatg  agaaaatggg  gaaaaaactc  aagtggtcaa  cagctaatct  taacctctaa
    8590      8600      8610      8620      8630      8640

tagagcagatc  tcttaaaatg  tgcctcttat  tctagaaaaa  cactaatatg  ctctaatatc
    8650      8660      8670      8680      8690      8700

gtcactctatc  aaggtttcta  tctctctgaa  atctgcataa  atcaaaaaat  gttctagatg
    8710      8720      8730      8740      8750      8760

taaacagtca  tcacacttct  cttgtgtaac  tcaagaaatg  aggtttctcta  tcaaggatca
    8770      8780      8790      8800      8810      8820

ttttgtctct  caggttgact  atgtcaaaat  cctgagacac  tctctgtcta  tgtgtgttga
    8830      8840      8850      8860      8870      8880

gagggcctatc  tatcagctac  tctatgctag  aqaacagggg  tctctgtcaa  catctaacaa
    8890      8900      8910      8920      8930      8940

tgcaagagcac  agttctacaa  acaatctatc  tggctcmeta  tgtcaatagt  gctgaagttc
    8950      8960      8970      8980      8990      9000

agaaacaaat  ctataaatga  ctacagtctg  cctttgaaac  acacaggttt  gaattcatatg
    9010      9020      9030      9040      9050      9060

ggttccactta  tacatggatn  tcttcaatca  acataantcc  agatctggga  tggctgtctc
    9070      9080      9090      9100      9110      9120

ctctctgtat  cccaagcact  tgtgaggttg  agatgggttg  aaaaacctga  gctcagagct
    9130      9140      9150      9160      9170      9180

cgaagctcgt  ctggccaaca  tggtaaaacc  ctgtctcttc  taataatcaca  aaaaaaatca
    9190      9200      9210      9220      9230      9240

gtcgaagtgt  gtgtgtgtga  cctgtaatcc  cagctactct  ggaaggttgag  gcaaggggat
    9250      9260      9270      9280      9290      9300

tgctctgaatc  agggaggttg  aggtctgagt  gaaccaagat  ctctgtactg  catctctatc
    9310      9320      9330      9340      9350      9360

taaggtgacag  agtgagactc  catctcaca  aaaaaaaa  aaaa
    9370      9380      9390      9400

```

FIGURA 10 (continuación)

fragment4.FMOx

aaabababaa	ababababab	ccacaaagcc	catttatata	caaggaqcag	aaqtcagcac
10	20	30	40	50	60
caagattlag	caggaannaa	taagcttaact	actgtctctt	gcbaatgcag	tcaqatctat
70	80	90	100	110	120
gacaggaatg	gccccaaacc	atgaagctac	cccccaaac	cttgaaqgga	aaagatgaat
130	140	150	160	170	180
atcagcttcc	tatctctctg	ttatacaaga	ccctctctcc	ggattagctc	tgctaaagct
190	200	210	220	230	240
ttgtccctga	agtcagaaag	tccctgtcaa	taagagactg	ccctctaaag	cttctctgat
250	260	270	280	290	300
atagacaaatg	cccttgacca	cccagaaccc	catgaattca	acatggaagg	cabcgaagca
310	320	330	340	350	360
gtctaatctc	ccccaaacac	aacattctaa	ttcagccctt	atctcagqga	gtcataaagga
370	380	390	400	410	420
ccctctaaag	tcattcaata	ccatctctta	tggaaaagat	agtcantgct	gtggaaagata
430	440	450	460	470	480
acccaacaga	gagaaactca	tgaaggtctg	gaaggaatat	accactgaaq	atgcccctaat
490	500	510	520	530	540
tgttatagaa	aaagccatga	aagccatcaa	tccaaaaaca	acatatctct	cctggagaaa
550	560	570	580	590	600
actatgctca	gatgttatat	atgaactcag	aggaattaca	acagagccag	cacagaaatc
610	620	630	640	650	660
atgaabaaqa	ttatggatat	ggcaaaataa	aaaggtgagg	gtgaaggtct	tcaagatatg
670	680	690	700	710	720
gaccatggag	aaattcaaca	gttaatagac	accactaata	gacactctca	atctcaacac
730	740	750	760	770	780
agaggaacta	aaagatgact	tgatggagat	gaqtcccttc	aaagcagctc	tagatgagaa
790	800	810	820	830	840
cgaagaccta	gaaaaagcca	tgccagaaat	aaattgacat	tagatcactc	ggcagacagg
850	860	870	880	890	900
tcccagctat	ttaagacttc	ttcttgactc	ttcttatata	catggaccc	tccatgacac
910	920	930	940	950	960
aggcactgaa	actaaagcta	atgataagag	aaqgacttct	actacataga	aaactctctag
970	980	990	1000	1010	1020
agaaatcaaa	aaqcaaaqtc	agacagaaat	tataacttat	tccacatact	acaccaaatgg
1030	1040	1050	1060	1070	1080
gcttgccctc	cttgccctca	attctatctc	ctccatctct	tccgctctct	ccaggtctga
1090	1100	1110	1120	1130	1140
aaacagcaaa	ccaaaccttc	ctgtctctcc	tccctactct	tagcctactc	aaacataaqa
1150	1160	1170	1180	1190	1200
tgataaqgat	gaagacattc	atgataaacc	actcccactt	aatgaatagt	aaacatactc
1210	1220	1230	1240	1250	1260
ttctctctcc	ataatctctc	taataacatt	ttctctctcc	ctatactctc	tactgttaaga
1270	1280	1290	1300	1310	1320
atagtattta	atacgtctga	catataaana	atgtgttaaa	caactgtctt	tattacttgg
1330	1340	1350	1360	1370	1380
aaagctctca	gtcaaacagt	tcttaagagt	taagtaattg	ggagacataa	agtcatacat
1390	1400	1410	1420	1430	1440
ggattctctga	ctgcaagagg	gtccaaatgc	ctcaaacctc	cagtctctcc	aaagccaaac
1450	1460	1470	1480	1490	1500

FIGURA 10 (continuación)

fragment4.FMOx

gatataggaa	gttcccttcc	tttttcagtc	atttaacatt	gcattcgatat	gtcaaccctaa
1510	1520	1530	1540	1550	1560
agggaataac	tcaggccaat	ttaatatata	aagagabattc	atttcgggcca	agcttcgagga
1570	1580	1590	1600	1610	1620
ctgcacccca	ggagcacaga	gtcaaatctc	cccgabcttc	caccctcttc	gcagcagctca
1630	1640	1650	1660	1670	1680
caagctaggtc	ttttaaagga	aatcacaaag	agccaaacttc	taagctcgttc	accagaagact
1690	1700	1710	1720	1730	1740
tacatttata	ttatatagtc	tattgatttc	ctatatatttc	ttcttccttat	cacaaactctc
1750	1760	1770	1780	1790	1800
acgaacatga	agatgactga	tgaatcagct	agctcaggaat	aaaaatctctc	tttaacaaatt
1810	1820	1830	1840	1850	1860
gccgcctagtc	tcgttagagc	gcagcattgc	aagctccctta	cacgtctcttc	ttcagctcttc
1870	1880	1890	1900	1910	1920
acaaactcttc	cataccctcac	atagtcgaaa	ctactctcttc	ctattctcttc	ttctctctcac
1930	1940	1950	1960	1970	1980
tgaatctcttc	aatgtatctta	ccctctctcttc	gccttagagaa	gaataagaaat	cgaaacctctta
1990	2000	2010	2020	2030	2040
gattctcaata	aacctctcttc	gcacaaacttc	agccagctcttc	cgaaacacttc	gcagagctcttc
2050	2060	2070	2080	2090	2100
gcactctcttc	gtctctctcttc	ttctctctcttc	ttctctctcttc	ttctctctcttc	gcctctctcttc
2110	2120	2130	2140	2150	2160
aaataaataat	aggaataatga	gaggtctcttc	ttctctctcttc	attctctcttc	ttctctctcttc
2170	2180	2190	2200	2210	2220
ctctctctcttc	ttctctctcttc	ctctctctcttc	ctctctctcttc	ctctctctcttc	ctctctctcttc
2230	2240	2250	2260	2270	2280
gaataagagct	gattctctcttc	ctctctctcttc	ctctctctcttc	ctctctctcttc	ctctctctcttc
2290	2300	2310	2320	2330	2340
aaagacagctc	taataagagga	aaacgtctcttc	gattctctcttc	gtctctctcttc	gtctctctcttc
2350	2360	2370	2380	2390	2400
gcctctctcttc	acatgaaactc	aaagagagctc	caagctctcttc	attctctcttc	attctctcttc
2410	2420	2430	2440	2450	2460
ttctctctcttc	gggagatctga	agtgctctcttc	taatagatttc	ttctctctcttc	ttctctctcttc
2470	2480	2490	2500	2510	2520
ccaaagaaata	caagctctcttc	caagctctcttc	ttctctctcttc	gggagatctga	ttctctctcttc
2530	2540	2550	2560	2570	2580
agattctcttc	ttctctctcttc	ccaaagaaata	ttctctctcttc	ttctctctcttc	ttctctctcttc
2590	2600	2610	2620	2630	2640
taagagagatc	tttaataata	cacagctcttc	agagctctcttc	gaacagagatc	gaacagagatc
2650	2660	2670	2680	2690	2700
tttaataata	ttctctctcttc	ttctctctcttc	ttctctctcttc	ttctctctcttc	ttctctctcttc
2710	2720	2730	2740	2750	2760
gcattctcttc	ttctctctcttc	agaaagagatc	ccagctctcttc	ttctctctcttc	ttctctctcttc
2770	2780	2790	2800	2810	2820
gtctctctcttc	caagctctcttc	taacgaagctc	ggccaaataat	ttctctctcttc	ttctctctcttc
2830	2840	2850	2860	2870	2880
aaaaagctgac	ttctctctcttc	ttctctctcttc	ttctctctcttc	ttctctctcttc	ttctctctcttc
2890	2900	2910	2920	2930	2940
gtctagaaagac	attctctcttc	gcactctcttc	agctctctcttc	ttctctctcttc	ttctctctcttc
2950	2960	2970	2980	2990	3000

FIGURA 10 (continuación)

fragment4.FMOx

```

gttaccctat atagttctaaa aaggggagga accctcagtt ctgggaactg cccactccct
3010      3020      3030      3040      3050      3060

tcctgtaaaa ctctatgaata atccaccctt tgtttacat gtaatcaaga agtaactata
3070      3080      3090      3100      3110      3120

agtatactca gttgagcagc ccatgcact gctctgcctt tgaagtagcc attctctctac
3130      3140      3150      3160      3170      3180

ccctttactt tcttaataaa ctgcctttca ctttatggac tggccctgaa tccctttctg
3190      3200      3210      3220      3230      3240

tgaagaggtcc aagaaacctc tcttgggttc tggccagcta aacggaaagga caqgaqctta
3250      3260      3270      3280      3290      3300

ctactactca aatcagcctc catgaaaatt cagaggtcag attctctcaa ggaatgtctg
3310      3320      3330      3340      3350      3360

gtatctaggg gcttagggat ggggaatgct gattggtctg gtcagggatg aaaccatagg
3370      3380      3390      3400      3410      3420

gaatcaaaac ttgtctttct gctcttctctg gaggagacca catgacaaga tgaacctagt
3430      3440      3450      3460      3470      3480

tacctagctt ggtatgtcca gccggcccat cagaaatcag ggtctgaaaa atctctctag
3490      3500      3510      3520      3530      3540

caccaatggt aagttctata atgggtgact tatccatagg agcaactcgg gacctctgac
3550      3560      3570      3580      3590      3600

tgcatgacct ctgagcccta attctctatc ttgcggctaa cctgtctggt ctacaaaagc
3610      3620      3630      3640      3650      3660

agttctgacct ccaagtcagg agggggcttt tcttgggaaa gggctgctac cactctctct
3670      3680      3690      3700      3710      3720

tcaaaagttaa actgttaact aaatgtctcc caatgtctag ttggcctatg cccaggaacg
3730      3740      3750      3760      3770      3780

aaacaatggc gccctggagat taqaaqaaag atggagtaat tacaatcttt cccacatctt
3790      3800      3810      3820      3830      3840

tcttccactg cacaatcttt ttaaaagtga tctcagaggt aacatcacag gacatggag
3850      3860      3870      3880      3890      3900

acctaaaagg ggaabaatgt tcaaacaaag gctgtctctt cctgcagacg aaacctcaca
3910      3920      3930      3940      3950      3960

gaaaagcaact ctcaagatca gtagcctatg atgaagctt cctctgtcaga caatcagcag
3970      3980      3990      4000      4010      4020

tgctctgacct tcagtctctc tctctctcaa gttaactctt cctagagcgg gcaagggag
4030      4040      4050      4060      4070      4080

cctctctgaa agcctagttt ccaatctctt ttaactctt ttaactctt ccaacagata
4090      4100      4110      4120      4130      4140

aaatctctct cacaabaagg agctctctcag ggtctctctt gctctctcag cccctcgaata
4150      4160      4170      4180      4190      4200

gctatctcaa attctgtcaa cgaagctgat attctcagt aaaaatcttt tcttctctct
4210      4220      4230      4240      4250      4260

tagtatgaaa caatttatat tatcagatta cagpagtat aaaaacctcc atgactctac
4270      4280      4290      4300      4310      4320

tctttaaaca accaatctga aagtcttaaa ttggggcaga tcttaagcaa tgcctctata
4330      4340      4350      4360      4370      4380

aqaataacta tgtctcaatg agtaactaa gttactcagt ccccttaaac caagaggtca
4390      4400      4410      4420      4430      4440

gtcttactca ggtcacatgg tcaaaagcaa aagttcaata ttacaccaa tccaaataga
4450      4460      4470      4480      4490      4500

```

FIGURA 10 (continuación)

fragment4.PMOx

```

gattaggaag gaggaagaaa gcagctccact tagctaaaga aaaaacata aattcaactt
4510      4520      4530      4540      4550      4560

tgtggaaaag gagggcataa atggaggtgc tctctaaat gttatcttcc tgaagaaaa
4570      4580      4590      4600      4610      4620

ataagaaat taatgtctct atttgcaact gaaacactta tccagtatg tctctctctt
4630      4640      4650      4660      4670      4680

cttctcatgt tggccagagc cagactctgc agacagacta catcacatat gtggatcagc
4690      4700      4710      4720      4730      4740

tgggctctct catggggccc aagccttaaa taccatggct ctctctgaca gatcccccgc
4750      4760      4770      4780      4790      4800

tggccctgga ggtgtacttt ggcctctgca gcccatacca gtctcagctg atgggacctg
4810      4820      4830      4840      4850      4860

ggaagctggga tggggccaga aatgccatcc tgacctagtg gaaccggaca gctgaagccaa
4870      4880      4890      4900      4910      4920

ccaggacaaq agctgtcagt gaaqtctagc gaccccatcc ctctctaat tctcttaaa
4930      4940      4950      4960      4970      4980

tgcttctatt cccattctcc ctctctgctg ttacacctac atctctataa tgaagaaqtc
4990      5000      5010      5020      5030      5040

cttgaggtct caaactctag catagaagtg taatcacaca atacaacaca caccacacat
5050      5060      5070      5080      5090      5100

acacacacac aatcacacaa tagtctctct ctctctctct gaagatctga aaaccagctt
5110      5120      5130      5140      5150      5160

tggccctatt gaattaaqt ataatgtaaa tggaaaatag tcaqccctct ctctctctct
5170      5180      5190      5200      5210      5220

gggaatctct tctctaaaag gctctctaca tctggaatct gcaaatcttg ggaatcttaa
5230      5240      5250      5260      5270      5280

gataagacag gaagctgaat aagcatcagc acagatctct aggtctgaac aagctctaac
5290      5300      5310      5320      5330      5340

aaatctaaaq gcatctctat tctctctaa tagtatatta accaatgtct ctctctctat
5350      5360      5370      5380      5390      5400

aatctgaagt attgacatta aatcaacata gaggagaaa tttatctcaa tacaacaaat
5410      5420      5430      5440      5450      5460

aagataaaat gaacacatct ctctgaagat acatctctgc aaagctctcc caagaaagag
5470      5480      5490      5500      5510      5520

cctctctctt gaataagatc aaatctatta aagctctctg attctctagt caaaaacctt
5530      5540      5550      5560      5570      5580

tccacaaaga acaggtcaag aaccagctct tcaatggtca atctctgcaa acattctgga
5590      5600      5610      5620      5630      5640

aagcaatata ccaactatac gcaaaatttt ccagaaagat aaagaggaac gaataatctt
5650      5660      5670      5680      5690      5700

cagctctata tagctctgac acctaaacaa gacaaacaca tctcaaaaa ataaatctca
5710      5720      5730      5740      5750      5760

gatcaatctc ctctctgaag atatatgcaa aaatctctaa caaatgtcaa tctaatcaaa
5770      5780      5790      5800      5810      5820

cagctctata aatgaatcag ataaccaagt aagaatctat ccggaagagc aatctctggt
5830      5840      5850      5860      5870      5880

taatagtcaa tgaattctac cactctctga aactaaaaat gaabaacatc aggaacatct
5890      5900      5910      5920      5930      5940

caatagatgc ataaaagca tctgacaaaa gccaacatcc acbctctgag aaaaactctc
5950      5960      5970      5980      5990      6000

```

FIGURA 10 (continuación)

fragment4.FMOx

```

acaaagtgat aqaaggaaac tcccccaaca tgaanaaggc caccatcgaa aaacctcacg
6010      6020      6030      6040      6050      6060

cctaatatcat actgaatggt ggaabaactaa acgctgttatt cctaagagca ggaacaatat
6070      6080      6090      6100      6110      6120

aaaggcccttg gtcttcaccca cctcttagtca acaaccttact ggggtttccca gccagtgcac
6130      6140      6150      6160      6170      6180

taaggaaaaa gaaagaggaa taaaagatat caaaagcggc atgggagagc tagaaccttc
6190      6200      6210      6220      6230      6240

tttattcttta gacaaacata ttgtctatct aqaattcatt ccgaaatcca cacaanaatt
6250      6260      6270      6280      6290      6300

acagaaacaaa taattatatt cctatatatt aacagttaac agtagaanaa tagaanaattg
6310      6320      6330      6340      6350      6360

taaacctatta tttataacat ccaaaaacat gaattattta ggaatacgcca gcataagaaa
6370      6380      6390      6400      6410      6420

ggtaaaaaacc atacactgaa agctaaaaaa catagctgag agcaattcaa ggtctaaata
6430      6440      6450      6460      6470      6480

aatggagaga tacactatct cctgggttga accaccgata ttgtggtgat gtcacatctc
6490      6500      6510      6520      6530      6540

ctcaagctga tccataattt caatgcataa ctaatcaacc ccttaactatg cctcttctata
6550      6560      6570      6580      6590      6600

gaaattgaaa accgattctta aaatgtatga ggcattttaa ggaacctaga cctctcaaaa
6610      6620      6630      6640      6650      6660

ataactttga aaaggccggg cacaaaggct caccgcaqta atcccaqctat ttcgggaagc
6670      6680      6690      6700      6710      6720

tgagcgaggc ggaatcactg aggtcaggag ttcgagacca gcccggccaa catcgagaaa
6730      6740      6750      6760      6770      6780

ccccatccct actaaaaata caaaattagc cagacgtggt ggcgcattgc cgttaatccca
6790      6800      6810      6820      6830      6840

gctactcggg aggcctgagc aggaqaatcg ctctgagcgg aggtcgcagt gaggcagac
6850      6860      6870      6880      6890      6900

tgctgctattg cactccagtc tgggcaacaa gagccaaact ccatctcaga agaaaaaaca
6910      6920      6930      6940      6950      6960

aatgctggagc attaacacta cctgacttct gattctcaga tctctatttt catgaagcca
6970      6980      6990      7000      7010      7020

cagtaataca gtcagcatgt tatggctgta agataaacaa taggccaaata aaaaagaatg
7030      7040      7050      7060      7070      7080

gaattgtctgg aaatagaacc acacaatatg gacaaggctg aaatttcagt aaagacagga
7090      7100      7110      7120      7130      7140

gagctctcttc aacaaatgat gttggaacca tctgatatcca tgcataatgg aaaaaaanaa
7150      7160      7170      7180      7190      7200

ctctcagtc aatactttgta ctatatacaa aaagtacttg aaagaggatc atagaaactaa
7210      7220      7230      7240      7250      7260

aacctcaaaa cttctagtcg aaatgaaaa agaaaaatct tgggttaggc aaaaatctct
7270      7280      7290      7300      7310      7320

tagatataat actaatgca caatatctat tttcaaatc gtcgaatttg aacttctcca
7330      7340      7350      7360      7370      7380

aaattcaaga cagctctagc atattctcac tcacaggctg gaattcgaca acgagacac
7390      7400      7410      7420      7430      7440

atgggacacg gaaggggat atcacactct ggggactgtt gctgggtagg ggtcaggctgg
7450      7460      7470      7480      7490      7500

```

FIGURA 10 (continuación)

fragment4.FMOx

```

agggatagca ttgggagata tacctaattgc taatatgacga gctagtggcg caqcgaccca
7510      7520      7530      7540      7550      7560

gcattgacaca tgcacacata tctaactaac ctgcataatg tgcacatgta ccccaaaacc
7570      7580      7590      7600      7610      7620

taaatgtatga taaaaaataa gaacagttct aatatccctt taggaaagaa tacaqtaagt
7630      7640      7650      7660      7670      7680

acattgatac ttatgacatc cacattattt gtatctataa aaagcagcat gaattctctg
7690      7700      7710      7720      7730      7740

actcaattttg tctaactggg gaqatggata agctatagca gaaaaagctc agacctgaaa
7750      7760      7770      7780      7790      7800

agaaaaatgt ataccaaact attctcaactt gctctttagaa catgtataat ctatcccaagc
7810      7820      7830      7840      7850      7860

aatcaaaattt ggttcaaac agatgctctt ccagaatcct cctgtgacaa tgtgacgctg
7870      7880      7890      7900      7910      7920

taccacacatg ctagtgttgt gctgtgttta gtatgatgct agattgtgta acagaaagag
7930      7940      7950      7960      7970      7980

tctgtaaagaa ttataagctg accttccaaa catcctacgc acatctctct gaqtcctctg
7990      8000      8010      8020      8030      8040

ttcaactctgg ggactaccaa tgaagaccaa cctggaaactt cggagagaga cactcgggaa
8050      8060      8070      8080      8090      8100

gaacaagaaa aataaatttt cgaatggggg tccccctctt ggaacacgct ccagggctgctg
8110      8120      8130      8140      8150      8160

agaaatctcat tccccctca gacctagtac taaggggatg tccccctcaa caaagactgt
8170      8180      8190      8200      8210      8220

agtgaagattt ggctaaattgg actgctgagc ccttcagact taqctctctt gaqccacta
8230      8240      8250      8260      8270      8280

gaaacctctt tctaattcag acctcttcat attctatcca atcatatgga caatctcaat
8290      8300      8310      8320      8330      8340

ctgcaccata ttaaaacttg tgaatgtctg cctataaacct ctgtgctctt ggccctctctg
8350      8360      8370      8380      8390      8400

agtaagttaga cataggtctg gtcccttccca tcatctctac caacctatga aaataaagtg
8410      8420      8430      8440      8450      8460

agaaacaaaga gccgttaag agtgacaaaa ggcgaaggag catgctaact caaagccaac
8470      8480      8490      8500      8510      8520

tcatgacactt catcttactg attgggtatg ctgctcaact gctgaacctt tcttctgctg
8530      8540      8550      8560      8570      8580

tatatacaat ctgtaatgga atcttagctt aggaactaac caqacaaatt catctataaaa
8590      8600      8610      8620      8630      8640

ctaacctaat aaaaaccttt taccagctga tccccaaaga caactcagctt ttcagtcaga
8650      8660      8670      8680      8690      8700

ttaatagcaa atcttcacagt taagaaacta ctatgtctctg catcatcaga cacogaaaga
8710      8720      8730      8740      8750      8760

accatatttt taatgtctta ccttgcctct aaaaacctag catataatag catatctcta
8770      8780      8790      8800      8810      8820

baaaaggggtt aagagcagta gcttatgctt ggaatccag catcttagga ggcctcagga
8830      8840      8850      8860      8870      8880

caaaagattgc ttaagcatag gaqcttgaga ccagccttag caacatagca aaaccttgct
8890      8900      8910      8920      8930      8940

ctacaaaaaa accaaaaatta aaaaattagc caggtgacct gacctagatg tgtgctcccc
8950      8960      8970      8980      8990      9000

```

FIGURA 10 (continuación)

fragment4.FMOx

```

ccaaatctcca tcttgaatq tgatccccag tcttggaaqt ggggcccctgc ggggaagcgal
9010      9020      9030      9040      9050      9060

tcctccataa atggcttggc gccctcccca gggtaatgag cgaatctcca cctcatagc
9070      9080      9090      9100      9110      9120

tcacgaagagc tattatagct gtttaaaaga gactggcacc tcctccctcc cctccctgctt
9130      9140      9150      9160      9170      9180

caattctctgt gctccctttc acaccatgtg acatgcctgc tcccccctca cctccctgctt
9190      9200      9210      9220      9230      9240

tgattgcgaag catcttggag cctcaccaga aacagatgtc ggcaccatgc tctctgcaat
9250      9260      9270      9280      9290      9300

gtctgcagaa tgatgaacca aaataaacct cttctcttta taattacct agtcccaggt
9310      9320      9330      9340      9350      9360

atttcttttat agcaacacaa aatgtgtaac tggcaaaagg gctcctgcgc ctgccacctt
9370      9380      9390      9400      9410      9420

tagaaagatg ccaacataac aagagcgaga tctgacagag aaagagcgaq tcttactatc
9430      9440      9450      9460      9470      9480

tctgttcagca aggaagagag tgggcagaaat tcttcccaa aacttccact cttcaattctg
9490      9500      9510      9520      9530      9540

tgggaggaac acagggcttt ttttctaaqa gacaggggtt tggaaatgag gaggagaaaa
9550      9560      9570      9580      9590      9600

gggcagctac acagatcaaa aggcagggcc ttagacacag caccctgctc tgcataatcc
9610      9620      9630      9640      9650      9660

agtctcttta aggatataaa ccacaatctg gtttatcacat tatgttgaag attacaatcc
9670      9680      9690      9700      9710      9720

attgataatt acaactgtca tatctggatg cagcgcataa acatggcttt ttagcaaaaa
9730      9740      9750      9760      9770      9780

gtacttcgaag gtaaaatgaa taattagatt aaaaaatgaa gccacaagga aatgatagct
9790      9800      9810      9820      9830      9840

gaattctgaag ccacaaggaat atgatagctg aaattctcac gcgtatcttt aaaaattaca
9850      9860      9870      9880      9890      9900

cttctacattg aactgcagtg atctaggtgc cttcaactgc cctgccccta gatccaataa
9910      9920      9930      9940      9950      9960

ggctgtagata gcttccataga ttaccttttc ttataacaaa agaaqcataa ccagagcctt
9970      9980      9990      10000      10010      10020

tatgacacaa tttgttaatt tctccctctt gaataagac aactgaatct ccaggtatct
10030      10040      10050      10060      10070      10080

ggcttactaa tatatcacag attcatcacc accccaccca actaatcctc aaatgagctt
10090      10100      10110      10120      10130      10140

cgcagctaaq aactgactca tattctatcc ctgcttcttt aatgcattca gaaaatcccc
10150      10160      10170      10180      10190      10200

aagctccatt aggcttggc caatatgaga catccaaatc cagatacttt tgggactaga
10210      10220      10230      10240      10250      10260

ctgaaaaaat aagtgaatga agcagataga ttgcatatca atcattctgt tggcacatta
10270      10280      10290      10300      10310      10320

aacaaagaga aatcatcttt tacttccgca aaaaattctg cagggccagg acanccagat
10330      10340      10350      10360      10370      10380

tttctaaact ttttagagaa gccctgtatc gatatttcca cctgtatctt tctggacttt
10390      10400      10410      10420      10430      10440

taactgtttag caaccacttt taanaaaaga tttgtaggtc ttagatgggc tggagaaaac
10450      10460      10470      10480      10490      10500

```

FIGURA 10 (continuación)

fragment4.FMOx

```

tcagtaaggg cagatttcag ccgaagaacc tccactcttc ctcacctctt ctggaaacaa
10510      10520      10530      10540      10550      10560

tatgtattgc catctcttcag ccaccattct cagggcttcag agggagttta aaggtctctt
10570      10580      10590      10600      10610      10620

aatttaaccc ttggcttgata cctgtgtctt ttctacaata tccagccctc tctctaacac
10630      10640      10650      10660      10670      10680

cctcttggac acaaaattca ttcattaccc tctggagcag ccttcagata actgaactgc
10690      10700      10710      10720      10730      10740

tctggcattt acccagtaca gccaccattc attcacagtg gcgaacacca gccctctgag
10750      10760      10770      10780      10790      10800

atagaaagag ctcaaatgg gggagtcaca gctaccctgt caaaaaccca aagcaaaaca
10810      10820      10830      10840      10850      10860

ctgaactgat tccaaacagg agtcttcata acctattaga atatttaaaa aggaataact
10870      10880      10890      10900      10910      10920

attcttaqga atctgttata tggatatttt tgcattaaag cacaagaatg gatgaacaag
10930      10940      10950      10960      10970      10980

gaaaatcatt gcagctctgt ttataatcat gaaaccttgg aaacaattca aatatctata
10990      11000      11010      11020      11030      11040

atagctataa ataacatata gtaaaatata gtagatcaac gtatatatac tgaactgcaa
11050      11060      11070      11080      11090      11100

cctcttctca aatatactgt tcaatgaaaa aagcaagcaa caaagttaac aatattctct
11110      11120      11130      11140      11150      11160

cattctatga aagctctatg tctgtgtata caaatgttat tcttcacag aaggaatgt
11170      11180      11190      11200      11210      11220

ctgaagacca atctgtatca gtatctcttc ctgaagatta gactggggct ggaatctgga
11230      11240      11250      11260      11270      11280

ggaaagagta ggaaccgcac tctgtttctt acatactctt gcatttctct agtctctcca
11290      11300      11310      11320      11330      11340

ctgaagacat tttcatatcat gactctgttt atatgtatga aaataattct taaataaggt
11350      11360      11370      11380      11390      11400

accatttatg ctagaagaca cctacaagat gccctgactg tgaacctctg gaagacaaga
11410      11420      11430      11440      11450      11460

gaaaaatgaa agattctctg tatgaattct agcttcaact gcaaatatct tctctctctt
11470      11480      11490      11500      11510      11520

ctcaatgaca ctactctgtc ctgtctctca tgttaccact cctctctctt agacgactgt
11530      11540      11550      11560      11570      11580

gttctgtcat tatataacaa tattaattgt gccattctca gaggggcttg tgacctaatga
11590      11600      11610      11620      11630      11640

ggctatatct aattagaatg cactctacca gaatacacag tctgtgtata gccaaacaaa
11650      11660      11670      11680      11690      11700

ggcttgagct aggtcttgaa cctctctcta ccttctctga aaacaacatg aatctctctc
11710      11720      11730      11740      11750      11760

tccagtcac catctctaaa gtcaaaagg agttcaaaag tctcagccgc tctgctctgt
11770      11780      11790      11800      11810      11820

acatgagaaa gggagaata atggaatgc aaaagtctcc aggttaatgca tgcattctct
11830      11840      11850      11860      11870      11880

tcataatgca tccacagat caatgctgag atctggaag agaggacct aggtctgtat
11890      11900      11910      11920      11930      11940

aatgtctctg cactctctca tctatctcca acctgtctgc aagctctggt atagcagctc
11950      11960      11970      11980      11990      12000

```

FIGURA 10 (continuación)

fragment4.FMOx

```

ctgctcaaaa tcttccaaag gcttctcacc accctctcga taatgcccac gctcaagagc
12010      12020      12030      12040      12050      12060

aaatgaggcc cctaccatc tggctctact cttctccatt ttaacctctt ccttgcctcc
12070      12080      12090      12100      12110      12120

tcttaatact ctggtagtat tggactggty atatctccca aacctcacc acctgacct
12130      12140      12150      12160      12170      12180

tcacctcttt gctccaattc ctgctgttcc cctggccaca gataacctcc atcacccacc
12190      12200      12210      12220      12230      12240

acacatctct accaccatag ccttgggcaa cctccgctct tggctattta tcttctctcc
12250      12260      12270      12280      12290      12300

ttctgcacag tggctcttcc tggggaccat tgcctctatt cctctctgcc catacctatc
12310      12320      12330      12340      12350      12360

cttacctata catgttgaaa tgactactac agtcaaggca attaatctat ccacacctcc
12370      12380      12390      12400      12410      12420

acctctccct aattgggtgt tgcgtgtatg gtaagagcac caaaaatcta cctctctagc
12430      12440      12450      12460      12470      12480

aaatttctag tatcaatcac aatgatctcc gcaagagcca ggcacactgc taggcagaca
12490      12500      12510      12520      12530      12540

ggggcaggcc cctggcgaaa cctccacctc aagccaanga cagcttaag cctgaaagcc
12550      12560      12570      12580      12590      12600

aagctacaaq tcaaatccac agactggatt gagaacctct cctcccatct ggtgcacctt
12610      12620      12630      12640      12650      12660

cctctgaaag atccctacct ttcacctatt ctatatatc ctacctctcc caactgggt
12670      12680      12690      12700      12710      12720

tttctacctg ccatgcccac tgagtgtgct ctttgtttta acctctcttg cgtactcaca
12730      12740      12750      12760      12770      12780

aaccaatcac cactccccca tcttgagccc ataaaagccc cggacctcag caccctgaag
12790      12800      12810      12820      12830      12840

gggagacctc ccaactctat gctgtggatc acctctatgg cctctctctg ctgagagctg
12850      12860      12870      12880      12890      12900

ttctgtcact taataaagct cttctctgct ctctctcacc tccaactgct agtctaacct
12910      12920      12930      12940      12950      12960

cactctctct ggattcagga caagaacaca agaattgctg sacataagta tgaagctgaa
12970      12980      12990      13000      13010      13020

cacaggctgg ctggggcact cctgggcccag tcatggggtg agctagctgt caaatgggca
13030      13040      13050      13060      13070      13080

gagtaacctc tgcagcaagg ctggggctga gcaaggccca gcttggggca tggccagcca
13090      13100      13110      13120      13130      13140

gacacttcca gctggcnaaa gctgacagaa aatcctgtat cagcaaacct attaacctca
13150      13160      13170      13180      13190      13200

gtccacatgc tgcataatag acctctagat ttattcagct gacaaaactg caactctgct
13210      13220      13230      13240      13250      13260

tctctctcat ctacatctcc tgaacctccc ctacctctgg taacctacct tctactctgt
13270      13280      13290      13300      13310      13320

ctatgtgtat tcaqcatctt ttaagatgct gcatctaaqa aagatgctga atacctctct
13330      13340      13350      13360      13370      13380

tctctctgct cttattctac ctacgtaat gctctctagg atcactcatg tgcacacagc
13390      13400      13410      13420      13430      13440

aggatctcct acctctctaa ggcgaaata tatctgctg ctgctgctgt tgcctgctgt
13450      13460      13470      13480      13490      13500

tgcctgctgt tgcctgt
13510

```

FIGURA 10 (continuación)

ES 2 279 552 T3

LISTA DE SECUENCIAS

(1) INFORMACIONES GENERALES:

i) DEPOSITARIA:

- (A) NOMBRE: GENET
- (B) CALLE: 24 RUE ROYALE
- (C) CIUDAD: PARÍS
- (D) PAÍS: FRANCIA
- (E) CÓDIGO POSTAL: 75008

ii) TÍTULO DE LA INVENCION: SECUENCIA NUCLEOTÍDICA QUE CODIFICA PARA UNA FLAVINA MONOOXIGENASA, PROTEÍNA CORRESPONDIENTE Y SUS APLICACIONES EN EL CAMPO DEL DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICA.

iii) NÚMERO DE SECUENCIAS: 14

iv) FORMA DESCIFRABLE POR ORDENADOR:

- (A) TIPO DE SOPORTE: DISQUETE
- (B) ORDENADOR: IBM PC COMPATIBLE
- (C) SISTEMA OPERATIVO: PC-DOS/MS-DOS
- (D) PROGRAMA: PatentIn Release #1.0 Versión #1,30 (OEB)

vi) DATOS DE LA SOLICITUD ANTERIOR:

- (E) NÚMERO DE SOLICITUD: FR 9615032
- (F) FECHA DE PRESENTACIÓN: 06-AGOSTO-1996

(2) INFORMACIONES PARA LA SEQ. ID. NO. 1

i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 26.016 pares de bases
- (B) TIPO: nucleótido
- (C) NÚMERO DE HEBRAS: doble
- (D) CONFIGURACIÓN: lineal

ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)

xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ. ID. N° 1

```
CATCAGTTAT CCTGGAGGA TAACTAAGCC ATCTGCCTCC ATCATCTTTT AAGGGTTCAG      60
TCAGTTTAAA ACTTGCTTC TATACCTAGG TATTTTCTTT TCTCTGTATG TTGGTCAGGT      120
ACAATTATTT TTAACAGGGC TTCCATCAAT ATCATAACTA CCTAGNGAAG ACATPGCAAA      180
GATAAAATTG GAGAATTGTT AACAGGCTGT TAACAAAATG TGTAAGCCAAC TGCCAATGAA      240
GTGGCTTGAT TTTTCTTTT TTTTAAAATT TTTCTTTTGT ATCCTTTTAT TTTATTTACT      300
```

ES 2 279 552 T3

	TATTTTTTAG AGACACAGTC TCGCTCTGTT ACCCAGGCTG GGGTACAATG GCACAATCAT	360
5	AGCCCACTGC AGTCTCGACC TCCAGGGCCT CAAGCAATCC TCCCACCTCA GCCTTOCAAG	420
	TAGCTGAGAC TACAAGTGCA TGCTGCCATG CCTGACTGAT TTTTGTTTT TTGCAGAGAT	480
	GAAGTCTCAC TATGTTGCC AGTCTGACCT TGAACCTCTA GCAATACCCT ACCCTGGCCT	540
10	CCCAAACCTGC TGGGATTACA GGCATGAGCC ACTGTGCCTG GCCTTTTTTC ATTTTAACTG	600
	AGAAATGTGT TCAGCTCTTT TGTTCCCTTAG TCATTGATCA TCACTTTTGT TATATCTGTT	660
15	AGTCTTGTC TAGAGTTGCT GCACCTATTA CACAGAGAAG GCCTTTTATC ACGACCAATT	720
	TATTTTAGGA AATTTCAGGG AAAACGTTTT TCTAGAACAC CTTATTTGAC ATTATAAAAC	780
20	AACTCTTCAC TCTTGCACTC CAGACCTCCC TTTCCAGTTT TCTTTTTCTC CATAGTGGTC	840
	ATCACCACCTT GTTTTATTTT ATTGATGGGC TGTCTGGCTC OCTCAACTGC AAAGTAAACT	900
	CCACAAAGGC AGAGAGTTTT GTCTCTTTTA TTCATTGCTG TAGCTGCATC ACTTAGAAAG	960
25	TTTCTGGCAC CTAGGAAGTG TTCAGTAAAT ATTTATTGAA TAAGTTTATG TAAACGTCT	1020
	CAGACTCCTT AGAGAAACTG GTCTTTTGGG GTTGGAGAAT AAAGTTCTTT ACCTCATCAG	1080
30	TTAGACTCTA TCTAAGGTAC ACGAGGGCTT GCTAGTCTCC TAAGTTAGTC TGCTAATAAA	1140
	TGTTAACCOCT AATAACTGAA ATTATTAGCA GAGGTAATTA TCCAGTTCTA TATCAAGGCA	1200
35	AAAAGACAGC AGTGGATAGA AAGATCTTAG AAGTCCCCT AGGTTCATCC AAGGCAGCAT	1260
	ACACATAGGC AGAAAAATCA AAATAAGATA TGAGCCTGGA CAGGGTGAOC AATCTGGGAA	1320
	AAGATGAACA CAGTATGCTA GGACCCAGAA ATCATCAAGT CTATGAAAAC TAAGCCAGAA	1380
40	CACAAATGTG AATTCCATAA GATCAGGAAC ATAATCTGTC TTGTTTATCC AGGCATGGTA	1440
	ATCTGCCAGA AATAGTGCTT AACTGCAAGA ACTGAATATT TGTTAGATAA TTAAAGCATC	1500
45	AACTAAATGA GATTCATGCA ACCATGAAA ATGCTGCTAT AGGTACACAA TATTGATATA	1560
	CTAGAAAGTT AAAAAATCAA GTTGGAAATT AGACTATTCC ATTTCTGTTT GTGTGTATGT	1620
	ATCTACAAAT AGGTGGAAGG ATATACCAA ATGTCAACAG CAGTTACCTC TGGGTGGTGA	1680
50	GGAGTAATCT TAACCTTGTT ATTTATCCCT ATATGTTTAT TTGTGAATGA ATATTTATTA	1740
	CATCATTATA AAAAGGATTT TTAAACTATC TGTATGTTTA AGAGTATATG TTGCTACTAT	1800
55	GTAAGAGTAT ATGCTGTTAC TGTAAGACA TTGCATTACT ACTGTTGACC TCAGAGCAAG	1860
	CGCCTCTTGC CTAATTCTAG GACTCCTAAC TAAGTCTTTG GAGTTTCAGC TGAAGAATG	1920
60		
65		

ES 2 279 552 T3

	CTGGAGGAAT ACGGAACTCC TCCCATTCT CACAGCCACC TCCAACCTTT AAAAAGGCTT	1980
5	CCAACTGCCT CCCAGCACAC AACCAAGGGA GAAACTATT CTGTCAAAGA GAOGGTGCCA	2040
	AAAGGCAAAA ACAAGGTAA GGATGATCGC TGGGGAAAGA AGCTGAAAAG GAAAAGCTCA	2100
	GAAGCTCTAGC TGGAAATTTG GCTCACATCC CTAGTATGTT ACTGCATAGT CTGGCTTTGT	2160
10	TCAATGGGTC GCTTTTAAAT ATTAAAGCTA GATGTAAGCA AGGTTTGCAA CAAAGTCCAT	2220
	AAGAACTCA GCTTTTCTCA AAGGCAAGAA GAGAGCAGGA TTTTGGACTG GCTCTTTATT	2280
15	CAATAGTGCT GCTTATTAAT TTACCACTGC TACAATGTTT AAAGCCAATT AGCTGAGCAC	2340
	ATCATAAGGA TTCTCTTACC GGTGTGCCA GTTAAGTAAT GTTGATTGAT CAACTCCTTG	2400
	ACAGGAGCTG ATGGCAAAGA AGGTAGCTGT GATTGGAGCT GGGGTCAGTG GCCTAATTC	2460
20	TCTGAAGTGC TGTGTGGATG AGGGACTTGA GCCCACTTGC TTTGAGAGAA CTGAAGATAT	2520
	TGGAGGAGTG TGGAGGTTCA AAGTAAGTGA GATTTTCTTG GGTCTTGAAC AGGTTGTGTT	2580
25	GTTATTTTCA GGTGAATCAC AGTTACTGAT GGGTCATATT GAGAAATTTA TTAAACAACT	2640
	CTGATCAGAT TTTATTTCTA TTTATTGATG TGGCCATAAT GGAAGTGAAG TCATAGGCTG	2700
	GCATCTCTCC CCCAGTCAAT ACTAACCCTA CCCAGGTAGC TGAGCCAGGC ATGTAAAAGA	2760
30	TCTCTTCTTT TGGATTGAGC AATTGTCTTA CAGCCCATAC TTCTGTCATT CTTTAATACG	2820
	CTAATATTAG AGAACATTTT AAAAAAATAG AAGTAACAGG GATTCTTCTC AAGATATCAC	2880
35	TTCTGTTTCA ATTATTAAAC CAAATGCTTC TTTAGAGACC ATGCTCTTAT CATTACTATT	2940
	TTTCTCTGAC AAATGAAGCA TGTTTGTTTA CTGAGCTTTA TCAATGACAT TCTAGTATAA	3000
40	CTGCTGTGAA ACTCTTTGTT AAATATGTTT TATTAAATTT ATTCTATTAA TCAAACCAA	3060
	ATATTGATAA TGCTATTTGT CTGTATTAGT CCATTCTCAT GCTGCTATGA AGAAATACTG	3120
	AGACTGGGTG ATTTATAAAG GAAAGAGGTT TAATTGACTC CCAGTTCCAC AATGCTGGGG	3180
45	AGGACTCAGG AAATTTACAA TCATGGCAGT GGGAAAGAGA GGTGCTGAGC AAAGGGGGAA	3240
	AAGCCCTTA TAAACCATC AGATCTCATT AGAAGGCACT CACTATCATG AGAACAGCAT	3300
50	GAGGGTAGCT GGGCCCTTGA TTCAATTACC TACCCCAACC AGGTCCCTCC CAAGACATGT	3360
	GGGGATTGTG GGAAGTACAA TTCAATATGA GATTGGATG GGGACACAAA GCTAAACCAT	3420
	GTCAGTGTCC TTAATAATTT GTATAAACT TAGAAAGTTG CATAGATAGC TATAAGGAGT	3480
55	TACAATTATT CCTTCCACA ACCTCTCAAT AGGTAGTAGC TTACCAGCTT CTAGCTGTGA	3540

ES 2 279 552 T3

5
 10
 15
 20
 25
 30
 35
 40
 45
 50
 55
 60
 65

GATCTTGAGC AAGTTATTTA CATCCTGTGT TTCAATTTAC TCAGTTATAA ATGGATATAA 3600
 TAACAGGAAA GTGTGATTAT CTCATAGTGC TATTTTGAAG ATTAAGGGAG ATAATTCATA 3660
 TAAAGAACTT AGATAAGTTC CGGACTCATA GAGTTCAATA AATGTTAGCT ACTAATAATA 3720
 ACTATATATT TTATAGATGA GCAAAC TGAA AGTGAGGGAG GTTAAGTGAG ATGGCCAGGG 3780
 CCACACAAC TGGAGGAACG GCCTTCAAAC CAGGGCCTAC GTGACTTCTA AACAGATAAG 3840
 CCTGACTTA CAACCATGCC CTAAC TTGCA TTCTTGCTCA AAAAGATTAA ACAAAGTTT 3900
 AAGTTCAGAA CCCAAAAGCA ATGACTTTAG AATTATGTAA TCAGGTATCC CPGAGATATT 3960
 AAAACACATA AGAATATTCC AAATGGGAGC AAAAGGTTTG AATACATGAA AATCAAAC TC 4020
 ATATCAGCAG AGACCATATA AAGGGCTCTC ACTGCAGGCT GACTAGTTAG GAGGATGGCA 4080
 AGGTGATCCA GGACCTGGGC ATGCTTTGTC AGTTCAAATT GAATCTCATG CCAACAGCGA 4140
 TCTTTTTTAA CATGTAACAT TAGGTGTCTC AGGTACACAT GACCATAAAC CACACCTGGA 4200
 GGGTTTCTTT TATTTTCTTT TTAATATTTT TCTGAGACAG GGTCCTACTC TGTCAACCAG 4260
 GCTACCATGC CCAGCCATGG AGAGTTTCTT AAAGATACTG ATTCCTTTGG TTAAGCTGC 4320
 CACCAAAAAA AAAAAAAAAA AAAAAAAAAA ATACTGATTT GTGGGCACTC CATGCCAAAT 4380
 CTATGGAATC AAAATCTTCT GGGGGTTTTT AATAACATC TCAAATGAAT CCTATGATAA 4440
 GACAAATTTG GTAATTGTTA CACAAACACC TAATTTAAAA ATCTGATCAT TCTACTATCT 4500
 AAACACACTC AGAGTTAATG AGGGAGAAGG GAGAAATTGA TTCTTCGTGA AGACAGGTAG 4560
 CTTTGCAAAA AGGAAAACAG CTTAAATCAC ATTCATTTCT TATTAAAAGC TGATGATTAA 4620
 TATCATTTTA GTTTTTCCTG GGATGGTGAT ATAATATGGT GGTCATTCTT GTCTTAACCA 4680
 AAGATATTTT TGTCCACTCT AGGTTACAT GTAGATTICA GCTGGAATTT TTTTTTTTTT 4740
 TTTTTTTTGC TCCAGGTAG ATTCTTAACC TAAACAAGAA ATGTAGAAAT TACAGTTGGT 4800
 CCTTGGTATA TGCAGGAGAT TGGCTCCACA ACCTGGCTCC CCCAGTATAC CAAAATCCTT 4860
 GCATACTCAC ATCCACAGA TTTATTGTCA GCAAAAGAGA TGAGAGTTAG TTTGAACAGT 4920
 CTGCCAACAA TATGATTTGA TGAATTCTAG GAAGGTATTT TCTGCAGTAA AATATTTCTC 4980
 CAACTATCCT TTTGCCAGTA TCTAAAATTT CAGATTAGAG ATAATTCCTT ATTCAC TAGA 5040
 AAAACTGGAT TAAAACCTGA TTAATTAGGC TTTATTGAAT ATTAAGGGTT AAGTATATAA 5100
 CTGTGGAAC TGTAAACAGTA TCACATTTCA AATTTCTCTT AAAACTATAT CCAATAGAGG 5160

ES 2 279 552 T3

	AATGTAACT ATTGTCTCCA CTCAACGAAG TCAAAGAGTC CAAAGAGTCT CCCTGCAGAG	5220
	TGAAACATAA AATAAGCAAA ATTTTCATAGG CTGCCTGCAC TACGGCTATG TGAGGGTTTT	5280
5	GGTTACCAGG TGA CTGGGAG TTTCCAAGAA GGATGCTGGG AGGCCCATGC TCTTCCTGG	5340
	GAAACTTTGC CTTTTCAC TA CTCTACTATC CAGAAGCAAT TTTTAAATG GGTATTTAT	5400
10	TAATTTTCGT ATTTACACAA CTCCTACTGA GATTACTTAA CATATTTGGT GGTGACAAGT	5460
	TAACAATAAA TAAGTAAATT TAAGAATCCT TGTCTTATAC CCAACCCAGA CAATAGAGTT	5520
	CTTCAGACT CTCCAGCACC CCCTAGTGGC ACATATGGAC CATGGGACGG GTAGGTAATT	5580
15	AGCATATATT TTTTCGTTCTG TTTCCAGCAA CGGGAGGCAC TTGGCAAGCA TCACCTTCTT	5640
	TTCTTCGCAA TACTGCTAGG AAGTATGTAT TATGATTATC TTTATTTACA TATTAGAAG	5700
20	AAACAGTTTT CAGATAAAGA ATTTGCTCAG GGAACATAG GTGGCGGGAG AAAAAAAGC	5760
	AGGGTTTACA ATTTGGGAGC TCTCACACTT AATAACCTTG CTGAAGTATT GATAGAGGAA	5820
	AACATGATCT TCTTTCAGCC GCTAACCTTC TCTGTTTCTT TTATGTTCC TAATACCTTG	5880
25	TATTCACGTG GGAGTTACCA TGTACATTTT TTTTCTGTG GGTTCCTTT TAATATTTGG	5940
	ATTTGGATCT CCTCCTTTTC CAGATGTATA TGTTTAGTTA TTTTAATTTT CATGTAATAC	6000
	TCTCTAGACA TATCTCAATC TTGGTTTCT TCTCTAAGT TCAATCTGAA ATATCACTTT	6060
30	CTCTCTTAAA TTTGGCTCCC CCAAGATCCA ACATTCCAAA CATATGCCA ATGAGTGTAT	6120
	ACCTTTTAGC TTGAAAGCAG CAGAAAAAAA GTGGTAAATA CCTGAGCCAG GGAACCTAAT	6180
35	TAGGGGGTTC TATCAGTGAT CAAGGCCAGT GATCAAGGGA GACACCAGCC TAATGAAAGA	6240
	TGACAGAAGA TAGCAATACT CTAATAGAGA TGTGGTTCAC AAAGTTCATT GTGCAGAAGC	6300
	AGCTAGGGAG AGCTTCTAAA ATACAGAAAT CTGAGCCCGT CTTTTTCTT TTCTTTTTTT	6360
40	TTTTTTTTTT TTTGAGATGG ACTCTCGCTC TGTGCCCAG GCTGGAGGGC AGTAGCGCAA	6420
	TCTCAGCTCA CTGCAACCTC CATCCGCCGG GTTCAAGCGA TTTAGCTGGG ATTACAGCCT	6480
	TGTGCCACCA CACATCTGGA CCCATCTTCT AATGCAACTG GTCCACTGAC TGGCATTGG	6540
45	GAATTGCAAT TTGCTCTTA ATTGTAGGAC AAGGAAGTAA GAAGAGTTT AATCATATTC	6600
	AATTCAAGTA ATGGAGCAGA TAGATGTAAG GTCCATCOGA AAGAGTGAAA TGATAGAATC	6660
50	ACAGAATATT CTAAAGAAA GGCAATTTTA TTCTTTCTAA CTGCTTATGG TAACTAGCCA	6720
	TGAAAGCAAA AATATTGATT GGTAAGGGTC AATATAATGA TGTTCACGA AGAAAAGTT	6780

55

60

65

ES 2 279 552 T3

	TAATTTGTAA GTTTTGTAA TTCACATTTA TAATAAATAA ATCTGTTTCT GCTTTATAAA	6840
5	TTTCCTCACT TGAGTAGATT AAATATTACC CTTATAATCT TCTTTAACT TACTGTTTAC	6900
	AACCTTTTTA TTGTCATGAA GTCAAACATA AACTTCAATT CAGCTCGTGA TCAAAAGATC	6960
	ATAAATTCTA AATAAGTGCT ATCTGAATTA ACTTGGTTTG CTAGAGTTT CTGACATTCT	7020
10	GAAAATTCTA TATTAGAAGA ATTCTTTATT ATATGATAAT TTATGTTAAA CAAATTATAG	7080
	CAAATTCTAC ACATAAGGAA ATTCAGACTA TATTTATGCT TAATTATCCA GGCAGTAGTA	7140
15	GTACTTAAGT AAATATGTGA GTTAAATTTA TCTGTTTTGA AAACGTGCC TCTGTCTCC	7200
	TCTTGATTGA CAATAAACCC TCTGTCTCCA CTTTCACATC TCCAAAGTTC AAGTGCATTT	7260
	TAATACAATA TAACAATAAG CACCATAAAG ATATAAACTA TGTTTGACT GTTAGCATCT	7320
20	TATCCCTAAA TCCAAGCTCA GGCCCTGGTC AGTTCAAGCA TTTGATACAT ACTGTCTAT	7380
	TAAATCAACA TTAATCATCT CTTCATAACT AGGAAAATA GGCCAATTT ACGCAGATTT	7440
25	GTCTAAATAC ACAGATGCCT ACTTCAGCAA ACTAAATGTA GAAGGAAGCA CATATGAAGA	7500
	CAAGGGGGTC TTTTITAGCT GCTATTTACC AATTAACCCA ACAATAAAG TTTATCACTT	7560
30	GGCTGGGCGC GGTGGCTCAC GCCTGTAATC CCAGCACTTT GGGAGGCTGA GGCAGGTGGA	7620
	TCACCTGAGG TCGGGAGTTC GAGACCAGCC TGACCAAAAT GGAGAAACCC CAACTCTACT	7680
	AAAAATACAA AATTAGCCGG GCATGGTGGC GCATACCTGT AATCCAGCT ACTCAGGAGG	7740
35	CTGAGGCAGG AGAATCACTT GAACCCAAGA CGGGGAGGTT GCAGTGAGCC GAGATCATGA	7800
	CATTGCACTC CAGCCTGGGC AACAGAGCA AAATTCTGTC TCAAAAAA AAAGGGATT	7860
40	ATCACTTGAT CTTCAGAAAA ATAGTGAGGT CATTATTGTT TGCTGACAGA CTACACAAGT	7920
	AAAATCTCCC AAAGGCCAGT TTTGCCCTGG CCCTAAGATT ACTGTAGGGC CTCAGACATC	7980
	AAATCAGTTC TTCTCATCAC TCAAAATTCC CTTAAATTG ACCTGACAGA GAAGCCAACC	8040
45	ACATTTTTAA GCCAAATTGT TGGGTCTTTT AAAAACTAGC ATTTTGGCTG TAGTATAACA	8100
	GTCTTAGTTT AACTGATTCA AACTATGGC TGGCTTAGTA AATTTAACGC TAGTGGCCAA	8160
50	TAATAACAGA AAAGAGATAA ATATTCTTAA GTATGTATTT TGAGCCAGGG ATTCTGCTAA	8220
	GTACTTTATT CACTCTCATT AAAGCCTTGA AACAAATGTT GCATGTTTAA GTTATTAATG	8280
55	AGCCCCATTT TACAGAGGAA AATGAGGAAA CTGACCTATG TAACTTGCTC ATGGTCACAA	8340
	GCCATTAAAG GTGGCAGAAT TAGGATATCA ATCCAGTGG TGTGACTCCA GAAOCCCTCT	8400

ES 2 279 552 T3

	ATTTACTCTA TACTACTCAT AAAATTATTT GGTCTTGGGG CTGGGCGCAG TGGCTCATAC	8460
	CTGTAATCCC AGCACTTTAG GGGGTTGAGG TGGGTGGATT GCTTGAGCTC AGGAGTTTTA	8520
5	GACCTGCCTG GGCAACATGG TAAGACCTCA TCTCTACAAA AAAAAAAAAA AAAAAAATAC	8580
	AAAAAATTAG CCGGTGTAGT GGCACGCGCC TGTAGTCCCA GCTACTTGGG AGGTTGAGGT	8640
10	GGGAAGATCA CTTGAGCCCA GGAGGTTGAT GCTGCCGTGA GCCATAATCA TGTCACTGCA	8700
	TTCCAGCTTG GGCCACAGAG TGAGACCCCTG TCTCAAAAAT AATAATAATA ATCTGGTCTT	8760
15	GAGAAAAAAT AGTATTTTTT TCTTCATAAA ATATTTTCCA TTTTGAGAAC TFGATTAGA	8820
	AACTCATTGT CTTGCCAATG ACATTACATT CAATCATGCT GAAACATCCA GAAATAGTTT	8880
	ACACATCAGT TTGACATCAG TATTATGCAA TTTGAAGCCA CTGTTTGAAA ATAAAAACAC	8940
20	TGTACCGTGA TTTGTTTATC CAGAGTTCAG ATTATTATAT CCTTGTATAT GAGACAGAAA	9000
	CCCCCTTGTA TTCTAGTGCA AACTCTCTTT GGATCTTAAT ATGTATAGTT AACATAATA	9060
25	CCATACTACA TTCTAACTAC CTAGAAAGCT AGCATACCTT AACCTGATTA ACTTTTAGCA	9120
	AGTTACTTGA AATTATAGCA AAGTTACCAT TTAAATCTTG ATTCTGGCCA GGTGCAGTGG	9180
	ATGAACCAAG CATGGTGGTG CCTGTAATCC CAGCACTTTG GGAGGCTGAG GCGGGTGGAT	9240
30	CACGAGGTCA GGAGATTGAG ACCATTCTGG TTAACACAGT GAAACCATCT CTACTAAAAA	9300
	ATACACACAA AAAAAATTAG CCGGGCGTGG TGGCAGGCAC CTGTAGTCCC AGCTACTCAG	9360
35	GAGGCTGAGG CAGGAGAATG CCGTGGACCT GGGAGGCGGA CTTGCAGTGA GCCAAGATCA	9420
	CGCCACTGCA CTTCAGCCTG GGTGACAGAG CGAGACTCTG TCTCAAAAAA AAAAAAAGA	9480
40	TTTGATTCTA TCAGTCTACT CACCTTTATA GCTTGACAAT GATTGATTG TGTAAAAGGA	9540
	TTCAAATCAA AATTTGCAA CTCCCTTCTT CCAAAGGTAC TCATTTTATA ATACTGAAAT	9600
	TCTCTATTAT GTTCTCTGCC CAGTGTCCCA GGGTTTATTG GTTTCTAAAG AGGTAGTGGG	9660
45	TATATACAGC CTCCCAAGG GGAATTTAGG AAGTAAGCTG GTTGTACAAA AGACTGOCAT	9720
	TAAATAGGTA GAGACCTAGG ATGCTAATAT CTTGCAATGT GCCAAAATAA TTGTGCOCTGT	9780
50	CCCCAACCTC ACCATTGCCA ATATTACCCC TACCCCTCAC AGTGAGCGTC ACAGGCAGGC	9840
	AACAACTGG TGTGTCACA GAATGATTGA TGGAACACAT AGACTGCATT CATTACCTAA	9900
55	ACATTGTCGT CACTGTCAG CAACCAAGA CAATCGCATT ACCCAGGGGT TAGATGTAGG	9960
	AAGAGTAAAA AACAAAAAAT TTTTGAATGC GTAATTATCA CTAATTATTT TATTTGATGC	10020

ES 2 279 552 T3

	TTCAGGAGAA TGTGGAAGAT GGCCGAGCAA GTATCTATCA ATCTGTGGTT ACCAACAGCA	10080
	GCAAAGAAAT GTCCTGTTTC AGTGACTTTC CAATGCCTGA AGATTTTCCA AACTTCCTGC	10140
5	ATAATTCTAA ACTTCTGGAA TATTTTCAGGA TTTTGTCTAA AAAATTGAT CTGCTAAAAT	10200
	ATATTCAGTT CCAGGTATTG TATTTTTGGG GAAATGGGT TCTCTGCATT AGTTCAGCTC	10260
10	ATATTTAGAT AGAAAAGTTA CTCTGATAAT GAAAGCAATT ATGAATGAAG TATCCCATT	10320
	TAAGTATTTG TTGAAATATA ACAGCCTCAT ATAAAACCCA AAAAGTAGTG TCATTACCT	10380
15	TGGTATTATA GATTATATAC ATTAATTGAA GAGGAAAATC ATCTGTAAAT ATTAAGGTT	10440
	TGAATAATAA TATATTGATG TCAAACTTT TTTTTTTTTT TTTCTCCCTG AGACAGAGTC	10500
	TCACTCTGTT GCTCAGGCTG GAGTGCAGTG GCATGATCTC AGCTCACTGC AAGCTCTGCC	10560
20	TTCCAGGCTC AAGTGATTCT CCTGCCTCGG CPTCCAGAGT AGCTGGGATT ACAGGCACAC	10620
	ATCACCATGC CTGGTTCATT TTTGTATTTT TGGTAGGGAC GAGGTTTCAC CATTGGGCC	10680
25	AGGCTGGTCT CGAACTCCTG ACCTCAAGTG ATCCACCCGC CTCGGCCCCC CAAGTGCTG	10740
	GGATTACAGG TGTGAACCAC CACACCCAGC CTCAAAAATT CATTAAACT AATATCTGTT	10800
	ATCATTGAAT ACACCTAGCT TCATTTCCT TGAAAGGGCG TATACCAAAA TTAATTGCT	10860
30	GTTTTGTTTT CTTAGCTTCT TCATAGAAAT GGGATTCTT AGATGTGTAT TAAATAAAT	10920
	CATTGGTCTC TGTTCACTACT AGAAGGCTGT GGGAAGTATT TGCTTATCAT TTTTCTCTGA	10980
35	ATGCAATCTC TTACAACCTA AAGATGGCCA GATCATTTTG AAAAACACTT GGAATTACCT	11040
	TTTCCTGTGC TTCCTCAAAA TCAACAAAA GCAATATTTT AATTAAGCAT GCTGAATTTT	11100
40	TATCAATGGT CTATACTTTG AGAAATAGCT ACTATGCTTA GAAATAAAA TATAATCAC	11160
	ATTTCTTGGC CAGGTATGGT GATTATGTT TGTAATCCCA GCACTTTGGG AGGCTGAGGC	11220
	AGGAAGATCA CTTGAACCCA AGAGTCTGAG ACCAACCTGG GCAATACAGT GAAAATCTGT	11280
45	CTCTACAAAA AATTTTTTAA AGATTATCCA GGCATGTTGA TAGCCAGCTG TGGTGCCAGC	11340
	TATCTAGAC TGAGAAGGGA GGATCGCTTG AGCCTGGGAG GTCAAAGCTG CAATAAGTGG	11400
50	TGATTGTGCC ACTGCACTCC AGCCTGGGCA ACAGTGTGAG ACCCTGTCTC AAGTAAATA	11460
	ACTAACATTT CTGGATAAAT AACTGTTAGT GAGGCTTATT TTTAATACAT GTCATTTTCT	11520
	TAGTAATTCT AATACTAGGC TTATATAATA TCAACTTACA ATAGTAAAT TGGTGAAAA	11580
55	TTTGTATTTA TAAATTCAT TAAAATGTCC AGTTCTACCT AATGTAGTTT TTCACCAATT	11640

ES 2 279 552 T3

	CCTGGTAGAT CTAACCTGTG AATAACAGAT TATGTATACC AGAAGGTTTT GTAACCTTGT	11700
5	GCACTTAACT ATCAATCTAC TTAACAAATA TATTGCCTTT TTATGATATA TAACCTCTAT	11760
	TCCATTCTTT TAAAGATCAT GTTAGAGTCG CAAGGAAGTC ATTTCTCTTG GTTATTGTGT	11820
	TACTGCTACT TTTGTTTCTT GGAGAGTGAA GAGGGGTTGG GAAGAAAGGT TTCTGTTTAT	11880
10	TGGTCTCTGA GTTGGTGTA GTCATAGGTG TTAGAGCTCA ACTCGAGAAG CAGGCAAAC	11940
	GTAACAAGCC CTGTTGCTTA TGATTGTCAA TGTAATCTAC ATCAGTGCTT CTCAACTTT	12000
15	AATGTGGACA TGAATCACCT GGATATCTTG TTAATAATGT AGGTTCTAAT TTAATAGGTA	12060
	TGGGGTAAGT TCTGAAATTC TGCATTCTG ACAAGCTTCC AAGTGATACT GAAGATCCTG	12120
	ATCCTCAAAT CACATTTTGA ATAGCAAGGA TCTACAGCAC TTAGTTAATA TACTACTTGT	12180
20	AACCTACCATC TGAAATCTTT TCTTTCATCT GAAACTGCC CAGATATTTA AAGCCCTTTT	12240
	ACAAGATTTT TACTAATATT CCATATACAT TTTTAAATTG AGACAGCTTA AAAATTACCA	12300
25	ACCCAGCAGT TGGAAAAATA TCTGAAATTT TGAGATATAT AAAAGACTAA AATACTTGCA	12360
	AATGAGAAGC ATGCCATTCC TCTAGCATT TAACTTTTGC TTCCACTTGA CATCGTTTCT	12420
	TAATCCAGCA GATATGAAAC ATTTATGTAC AATTTTAAAA ATTAACAGAC CTCCAGTGAG	12480
30	CTACATTTAA AAAAATCAAT GAACCAATAA ATCATTTTAT TCAAATAAGA TCATGAACTG	12540
	TCTTGCTCAC ATGATGTACT CTGTTTTAAA AATAGCAAT GTTAAAAACT ATCATTTCAGT	12600
35	GGAATGCTGA CCATGTGTCA GGCACCTGTC AAAGTGTTTT GCGTGAAATA TCTTCTCTAA	12660
	TACAAAGTCC ACAAAGAGGC GGCTACATAA AACGTTCCCTG ACATATGCCA ATTGCATGAT	12720
40	CACTTGAATT ATTGGTTTGT TTCCTTGTTT AGATTATCAA ATAACAAACA GAGAGAAGTT	12780
	CTTTAAAAGA AAAGATATAT ATTTGGTGAT AGAGCATTTG AATGAGAATG TACATGCCAT	12840
	GGTAACTAT TTGTGTATT CAGGAGTTAA AGGAAGACAA AGGTTTTTAA ATGGGGAAAA	12900
45	AATACAATTA CATTAATTGTT TTGAAATAAT TATATAAGA GCAATAACAA GGGTGATGCC	12960
	AGTCTGAGAT TGGACAGTTA CTGAGCAGAT GTTCTTGTTG AAGTCATTTT TGTGTAAGAT	13020
50	TATGATGGTC TTTGTGTAAG GTGGTGGTTT TTGTAGTTT TGTATCAGG CACACATCAT	13080
	GAGAACCCGC TCTTCTGGC CTTTCCCAAT TCTATTTGTC GGGTTTCTTA ACATTAGTGA	13140
	CTCCATCTAG ATTCTGACAG TTTTCATGAG AACTTGCTTT TCTTTTCTCT CTCAGTCT	13200
55	TATTTCAGTAT TCAGCACCCCT TAACAGATTA GTCCCACTGC TGAGTCAGGC CTCTTGATG	13260

ES 2 279 552 T3

AAGCAGCAAT GAGAAAGACA CACTTGGCCA ATGTTATCCT GGAGTAATTC TCAATGATGC 13320
 5 CTTCTCTGTG TTTCTTCAAG ACAACTGTCC TTAGTGTGAG AAAATGTCCA GATTCTCAT 13380
 CCTCTGGCCA ATGGAAGGT GTCACTCAGA GCAACGGCAA GGAGCAGAGT GCTGTCTTTG 13440
 10 ACGCAGTTAT GGTTCGAGT GGCCACCACA TTCTACCTCA TATCCACTG AAGTCATTTC 13500
 CAGGTGAGAC CCGCTGGGAT TCCAGCTTT TTGGAGTAGG TTCCAGGTA CTTTATATGT 13560
 AGTTTGGATT GACAAGCAGG ATTCATTGCT GCAACTGGGC AGAAGTTGGC TCAATAAGAT 13620
 15 TGAGACAGAG CTAGAAAGAT GAAAGACACC AAACATCATC TTGTTTCTA TTGGCCTCTG 13680
 AGTCTTCATC ACACATAGAT CTCAGAGCCA ACTTCCTGG AAGTCACTAA GTCCCTGGCA 13740
 20 TAATTTTAGA GAATTCACAT CAACTGGTT CTCTGTTGGA GAGGCCCTT TAGGCATGTG 13800
 CCTGCGTTGG CCTTTTTCTA CCCTGCCAAA CACCGAGCCT TTTTCACAGG GCCATACTCA 13860
 CACACAAGGG GAGAGCTCCT AGAAAGAAAT GCTTTGCAAG TTAGTGATGG GGAGAGAAGT 13920
 25 GCAGGAATAG AACCTGCAT CCAGCTGTTT TGGTCCACCC AAGTCTTTC TCAGAGAACA 13980
 CACTTCTTTC CCAAGGCCCT TAGGAAAATA TGTAATATAG TGGTTCATAG TCCAGGCCTC 14040
 30 ATATTAGAAT CACCTGGGGA GCTTCTAAG CCCTGATGGC CTGGAGACCT ACCCCCAAAG 14100
 ATTCAAACAC TATGGAGTAG GGTAGAGCA ATGAAAGTTT GCTCAGGTGA TTTAATATA 14160
 CAGTCAGGAT TAAGGCCTGC TCATCTAAG CAATTGTTCT CAAATAGAGT CACCTGGAGG 14220
 35 GCTTTTGAAA GCACAAATTG CTAGGCCCCA CCCTCCATAT TTCTGATTCA ATAGGTGCTA 14280
 TGGCTTGAAT GTCTGTCCA AAACCTCATAT TGAGATTAAT CCCCATGGG GCAGTATGAA 14340
 40 GAGGTGGGGC CTTAAGAGG TGATTGAGTA GTAAGAGCTC TGCCCTCAAG AATGGATTAA 14400
 GCCATTTGTG GATAAATAGG TTAATGGATT ATTGGGTTAC ACAGGAGTGG AACTGGTGGC 14460
 45 TTTATAAGAA GAGGAAGAGA GACCTGAGCT AGCATGTTAG CATGCTTGGC TCCTCACCA 14520
 TACAATGCCC TATGCTGCCT TGGGACTCTT CAGAGTCCAA ACCAGCAAGA AGGCTTTCAG 14580
 CAGACGCAGC CCTTCAACCT TGACTTCTCA GCCTCCACAA TTGTGTGCCA GAAGAAATAA 14640
 50 CTTCTTCCC CTATAAAATA TTCGGTTTCA GATATTTTGT TAAAAACAAT AGAAGACAAA 14700
 TTAAGACAGT AGCTCTGGCA TGAGGCTGAG AATTTCATT TCTAACACCA GGCAATGCTG 14760
 55 ATATTGCTGG CCATGTGACC ACACTTGAG AACCAATAAT CTAAGATTTC TTTCAAGCAA 14820
 CCCCACCATC AATGGCAAAT ACTTTATAAA GTCATGTGTT TCCGTGAAGT GTAAAAGTAG 14880

60

65

ES 2 279 552 T3

TAACTAGGAA AGGACACAGA AGAAGCTTGT CTGTGATTAA CCACCAGCAA GTCAC TGATT 14940
 TACACAATAT GGAAACCAAC TCCTATGTGC CTGGTTTTTA GTTTTAGTTT TTGTTTACTT 15000
 5 TTTGAAAATA AGATTGCTAA ATTGTATTCT AACTATTACA CAATTATAAT AATAGCACTT 15060
 CATAATGTGC TTAAGAAATA TTTAAGAGTA TCTGATAAGT GATTTTTTTT TTTTTTGAGA 15120
 10 TGGAGTCTCA CTGTCACCCA GACTGGAGTG CAGTGGCAGG ATCTCAGCTC ACTGCAACCT 15180
 CCACAACCTC CATCTTCCAG GTTCAAGCAA TTCTCCTGCC TCAGCCTCCC AAGTAGCTGG 15240
 15 GATTACAAGT GCACGACCAC CCTGGCTAA TTTTGTATT TTTAGTAGAG AGAGCTTCAT 15300
 CATGTTGGCC AGGCTGGTTT CAAATTCCTG ACCTCAGTTG ATCGCCTGC CTTGGCCTCC 15360
 CAAAGTGCTG GGATTACAGG TGTGAGCCAC CACACCTTGC CTAATAFGTG ATATTAAAGG 15420
 20 GTCAAATGTC ATTATATAGT CCAAAATAGT ATATAATAGG CAGGCAGAAG ACAGTATCTG 15480
 GTCCTGCTGT GTTCATCACC ATTTATTTGT CTCTGATAGA GACAACTGC AGCGTAAGC 15540
 25 TGCAGCCTCT GAAATAAAAA ATCAACCCCT TTGGTCTGT TTTTTGTTT GTTTTTTGTT 15600
 TTGTTTTGGT GTTGAGACAG TCTCACTCTG TCACCCAGAC TGGAGTGCAG TGAATCAATC 15660
 30 AGGGGTCACT GCATTCTTTA CTTCOAAGC TCAAGCAATC TTGCCAGCTC AGTCAGCCGA 15720
 GTAGCTGGGA CCACAGGCAT GCACAACCAT GCCCAGCTAA TTTTGTATT TTTTGTAGAT 15780
 ACAGGGTTTC ACTATGCTGC TCAGGCTGGT CTCAAACCTC TGGGCTCAAT CAAGCTGCCT 15840
 35 AGGCCTCCCA AAGCGCTGGG ATTACAGGCC CCACCTGGTC TGGTACCTAA ACTTTCTTAT 15900
 GTGCTTTACT CCTATAGAGA AGAGGCAAAA CAATTATTAA CTCCAGAAAG GAAAAGCTGG 15960
 40 CAATGCAGTT TTATTGAAAT TAGCTTGACA TAGTTGCTCT GGAGCTCACA GACTTCTCTC 16020
 TTCTTCCCC TGAAGGTATG GAGAGGTTCA AAGGCCAATA TTTCATAGC CGCCAATACA 16080
 AGCATCCAGA TGGATCTGAG GGAAAACGCA TCCTGGTGAT TGAATGGGA AACTGGGGCT 16140
 45 CAGATATTGC TGTGAGCTG AGTAAGAATG CTGCTCAGGT GTGATGCTCT CTGCTTACCA 16200
 TGTACCTGGA GGGGAGGAAG TGGGGATGCC ATACTGGAGA ACCCCAGCCA TATAATGGCG 16260
 50 GCTCCAATCC TCATTAAC TA GTGGTTGGT AGCGCATTGT GGCATCATAG AAAATCTGGA 16320
 AGTCAAGAAA CCACTTTACC TCCTAGCTCT GTCATAACC AGCCATGAAT CCTAGAGTGA 16380
 55 TTCATTTCAC TTCTCTGGGA GATGGCTCCC TCATTTTAA AATGGGAAC TTTGAGCAGA 16440
 TGATTTTCCA TATAAGAGGC CTTTCATCAA CATGGCTCAC TGCAGCCTG ACCTCCTGGG 16500

ES 2 279 552 T3

CTCCAATCTT CCTGTCATCT CAGCCTCCTG AGTAGCTGGG ACTACAGGCA CATGCCACAC 16560
 5 CACACTCAGC TAATTTTCAT ATATTGTAG AGATGAGGGT CTTGCCATGT TGCCCAGGGT 16620
 AGTCTAAAC TCCTGAACTC AAGCAATCTG CCCGCTCAG CCTOCCAAAG TGCTGGGATT 16680
 ACAGGCATGC ACAACCACAC GCAGCCAAGA GGCCTTGTTT CTACCTGGAT GTTTAATGAG 16740
 10 AGGTAAATCT GTTCATATTC TGGAGGGTGG CTTTGTAGAA TTTAGTGTGT ATTTGAATTA 16800
 TATTTGAAAT ATAGATAACC TTCAGTTACC CAAATATTAT GAAAAGAAG ATTAAATAGA 16860
 15 TAGTAGGTCT CTCAACTAAA ATCATAGATA TTTAGGTGCT TCCTGAGGCC TTCTAACCAC 16920
 TGTCTTCTTT GCACCTGCTC AGGAATGACA CCAGCTGAGC TGCCAARGAG TCAAACATTC 16980
 ATTACATGAT GATGCTGCTG ACAGTGGTGG TCAGGAATAG CAAAACTAA ACTCCTTCTG 17040
 20 CAAGGACAGA CCTAGGCAAA GAAGGGAAAA TCACTAAACA TCCTTTGCCA AAGTATTGCC 17100
 TCTCAAGAAG GCCTGAACCA GATGCCCAAT CACTCTTACC CTAGCTCTTT CAGCCTGATG 17160
 25 TCTCTGGCCA CCCAGGGCTT AOCATGGCCC TGTGCACAAC CAACAAATCA TTTGCATGCT 17220
 AAGTCTTACA CTTTCAGGAC TCTAGATACC CAGTGGCAAA AGTTACAAGC AAACATGACA 17280
 30 CCCGCCAGC AGGTAAATGA AGGGGTTATA CTGGGACCTG TCAGAGTCAT CTATCAGTCA 17340
 GTTAGTTAGT GCCAGCCCGG GAACAGAGCA GGTCACTAAC ACOGGAAGA GACTTACTAG 17400
 ACCCAATAAG TCTTCACTTT GTGAAAATAA ACCTCTTGTC ACTTATCAGC TCAGTGTGAA 17460
 35 GAACAAGTGA GGAGGCAGGA ACTGTGACAG CCTGGAGAAG AGCAGAGCTG GAAAATGAGA 17520
 GTACCAGCTC TAGGCTCTTT CATGCTACGA ATACCCGCAA AGCCTTAGGA ACAGAGTGTA 17580
 40 ATGGGGCAGT ATGTGAGGAG CTAATATAGC AGTCAGGCAA GTGAAGATCC ATCCTAGACT 17640
 ACTTCACGTT GTCAGACCAG TGATTTGGAT TTAGATCTCT TCATTCCAAA GATATCAAAAT 17700
 45 CTTAGATGGC AAGAACCAGT TCCTTGATG GGTCTTGCCC TACAGGAAGA CTTATGGTGT 17760
 GAGATTCAAT ATTAAGAAAC TACCTTGGCT CTATTTCAT GCCTTACAGC TTCTTAAACA 17820
 ATCTTTTGCA CAGAGTGCAA AAGACTTTGT TTCCATCTCC CTCTATCAGT GTAAATGCCA 17880
 50 CTAGATGCCC CCTTTTtagg AGGTACTTCA CTTTGAGGTC AATCATCTTT AAAACAGAGC 17940
 CTCAGTAAAT TCTGGGGCTA TGCATGTGAT ACATCAGCTA CATAATAGAT TCCTCCTAAA 18000
 55 TATAATGTTA TAATCATACA TTCCAGGAT TATACTCATT CATCTGCACT AATCTCTTCA 18060
 ATATTTATTA GAGTAACAAC ATAAATCTAT AACTATGATA AAAGCTCTTA CACAGAGTAA 18120

ES 2 279 552 T3

TATACTCTCA AGCCTTCTGT GAAAAGACTA ACCAGAGACT TTACAGGAGC TATACATGCT 18180
 AGGAACGGAA CTAGGCGCAT CTGCAAAACT TGAATTACA ACCTGAACTC ACCAAAATTC 18240
 5 TGAGTGTGCA CTGCTCTGTT AAAAGAAATT CACCTTCATA AGGTTACAGC ACCCTCTACC 18300
 ACAATCCAAA AGCACCACCTC AAGATCATAT GGGATGGTGC TGCATCATTG TATTAGTCCA 18360
 10 TTCTCAACGC TGCTATGTAG ACATACCCGA GACTGGGTAA TTCATAAGA AAAGAGGTTT 18420
 AATTGACTTA CAGTTTGGCA TGGCTGGGGA AGCCTCAGGA AACTAACAAT CATGACGGAA 18480
 15 TGCACCTCTT TACGAGGCTG CAGGAGAAAG AATGAGAGCG ACTGGGGAAC CCCTTATAAA 18540
 ACCATCAGAT CTCGTGAGAA CTTACTCCCT ATTAGGAGAA CAGCATGGCA GAAACCTCCC 18600
 CCATGATTGA ATTATCTCCA CCTGGTCCTG CCCTTGACAC GTGGGGATTA TTATAATTAA 18660
 20 AGGTGAGATG TGGGTAGGGA CACACAGCCA AACCATATTA GTCATTTACA TACTTCTGAC 18720
 CAAAAACCAA ATCTCTGGCC TTGACCTAA AACATGCGTC TCAGAGAAAG CAGCCTGAGC 18780
 25 CTAAATCCTC ATGTTTCTCT CACTGTTGCA GCTAGTGTCA TTAAGGCAGG TTAGACCACC 18840
 CTGCTGTAGG GAGGGTCACA ACAGAAAAAG AGTGAATCAA ACGGGCAGAG CATACCATT 18900
 GAAACATGGT TTGCTCCTGA GAAAGAAGAG GGGACAGTAA GTAATGAAA GAGACACTAA 18960
 30 TGAATATATT TTTGTATCTA ATATCTAATC AAAGTATTGC CAAGTCAGCC TATAAGGGCA 19020
 ACGGCAGGAG AAATTCAGAA CATAGGTATA TACCACACAC AGACCAGCAA TATAGGAATG 19080
 35 CTTGGTATAG GTGCTACTTC ACAAGCTAGG AATGTAAGGC CCATCCCCAC AAAATTTGTC 19140
 TCCAAATTCT GGTTTACTCC AGACATAAGG CACTGTATGA AACTCCTCTC TTCCAGCCTA 19200
 ACTTTATAAC TTAACAGCTA GCAGTACTTA TCACCTGCCA OGCAATATTT CAAGTACTTT 19260
 40 ATATATACCA CCTCATTTAA TCTACACAAG AATGCCATGA GGTAGGTACT GTTAATACCC 19320
 CCATTTTACA GAGAGAGAAA CTGAGGCACA GAGAGATTGA AATAATTCAA CCATGGCAAC 19380
 45 ACAGATTGAA ATAGTTCACC CACAGTAGTG TGATTGGGAT TCAAACCCAA GCAGTCTGTA 19440
 TCCAAACCTC TCAAGTAAAT TGGTTACCTT GCAAGTGAAT CTTATGTGTT TATCAAGTAT 19500
 AGCCTTAAAC AAAAATTAT TGCATGGTAT GTAAAATTT AAGAAGCAGT TCAAGTATGC 19560
 50 ATTTGGCCAA TGGGGGAGTA ACAGCAAACA CAGCAAATA TACATTTGAA AAGAGATTAA 19620
 ATGTACATTT TGGAAACAAG GGAAATCTTA ATAACAAGG TAAAGAATAC ACCTGAAAGA 19680
 55 GGATTCAGAT GTGCACTTGA AGAGAAAGAG AATCACAGTA TAAGTTCAGA GTTTTAACT 19740

ES 2 279 552 T3

TTTAAAATAC ATTACAAGCA CTGTGTCTCA TGCCTGTAAT CCCAGCACTT TGGGAGGCTG 19800
 CGGCAGGAGG ATTGCTTAAG CCCAGAAATT TGAGACCGAC CTGGGCAACA TAATGAGACC 19860
 GTCTCTACAA AAAAATTGTT TGAATTAGCT GGATGTGGTG GTACATGTCT GATACTGAGG 19920
 TGGGAGGATC ACTTGAGCCT GGGAGGTCGA GACTGCAATG AGCTATGACT GCACAACTGC 19980
 AGTCCAGCCT GAGTGACAGA GCAAGACCCT GTCTCACACA CACACACACA CACACACACA 20040
 CACACACACA CAAAATAAAG TCTTTTAAGT ATGGAAGGAA GATTATTTCC CCTGTTATTTC 20100
 TCCATCCAGG GATATTCAGA TGCATATACA CTTATACTTG TGTAGTCACT AGGCTATAAT 20160
 CGCACATTTT CAAGGATTAT AATCATTCTA CCTGCACTAT AGRAGAACT TAGGTGAGTG 20220
 GAAAACATGA GAGGAGGGAG GGAGGAACTT TCTCTTAAGG AGCAGCAAAC CACAACTGTA 20280
 AACATGGGAA AGACTTGTGG ATTTTATCAT CAGAGTTAGC CCAAAGACTT TCTCGTGTCT 20340
 CCATGAAGTT CTCAAGATT TGTTCAGTC TTCCTGCATC AGTGTAAATG CCACTGGGTA 20400
 CCCCTATTTA GGAGGTACTT TACATTGAGG TCAATCATCT TTAAACAGA AACTCTGTAA 20460
 ATTCTGGGGC TACACATGTG ATACATGACC TTCATAGTAG ATTCTCTCTA AAGGGGACAA 20520
 TGCCCTAATT TAACTGCAAT TTCTTTTTCG TTGCCAGGTT TTTATCAGCA CCAGGCATGG 20580
 CACCTGGGTC ATGAGCCGTA TCTCTGAAGA TGGCTATCCT TGGGACTCAG TGTTCACAC 20640
 CCGGTTTCGT TCTATGCTCC GCAATGTACT GCCACGAACA GCTGTAAAT GGATGATAGA 20700
 ACAACAGATG AATCGGTGGT TCAACCATGA AAATTATGGC CTTGAGCCTC AAAACAAGTA 20760
 GAGTTATTTT GCTTTTTTAA TGGTATACTC GTTGGTGAGC AAAGTGTCT GARGGTGTCT 20820
 CCCTTAACAA AGATTCAAT TGCTAACACG GTAGTTAAAA CTACAATCTA ACAATATGAG 20880
 TATCTTATAG GTCCTGGAGT TTAGCTTCTA AATTTGGTCT GTATGCCTTT AAAAATACT 20940
 TAAGAAGATG AAGCAGAAGT GTTATAAGCT GCTCCAGAAA GCAAACTAG GGGAGAACTT 21000
 TCTAATACCC AGAGTTATCT AACATTGGAG AAAACTGTTT CAAGAGATTA CGAOCFQOCT 21060
 TTCAGAGGGG TGTGGTGGGA AACATGTAAT TCTCCATCTA ATAATTTATG CTTTGCTAAC 21120
 CCTATAGCAT GAAGGTTCTT CCCATGGGAA ACCTTTGAAA ACACATTCCT TTTTCTTTGC 21180
 TAAAAGACAA ATCTCTGTTG ACGTCAAAGT TATATGTCAG TGATTTAAGC ACAAGCAAAT 21240
 GTTATGAATG GTTCTTTTTC TTTAGTTGTT ACAGGCTTCT TCCCTTAAAA AACAGARGA 21300
 GCTTTAGAAT CTTTAAACAA ATGCCTGCCG TGCAACTACC ATATTCTAAG ATCTGACATA 21360

ES 2 279 552 T3

	AGTGCCACGT ATCGTCTATT AAAAAAAGAA AAAGAAAATG TTCTCAAATC TACAAAAAAA	21420
	ATAAGCGGAC TTIGCATCAA CATCCATGCT ATTACTAACA GAGACTCCAT GGATATTTGG	21480
5	GATTAACAAA TATCACCAAA CCTAATTTTA TACATTAATT TTCACATTGA TCCCTTCATA	21540
	GATTTCAAAA CTAGTGGAAA TTTAGCAAAT TTTTCTTAT GATCAAATAG GGGTTAAATA	21600
10	AAACAGCAAA ATAATAAAAG CTAGATAGCA TGAAAAAGGT TAAAAACAGA AATGGTATAA	21660
	TAACCACCAT AATACTTGGG GATTGACCAT AGGCACAGGC ATTTTGCTA AGCCCTTGGG	21720
15	GATGCTTCCT TCCTTAAAT CTCTTCACT CACGTTGCCT ACATGTTTTT CTTATTTAT	21780
	TGACAAGAGA TATTTGTGAC ATGAGAATTA AGTCAGAAAA TAAGGATTTG CACAGACAAC	21840
	CAGTTAAGTT AGAGTTTTAC AGATATTTGA AAAGCCCTTT TATTTTCAGA GCCGTACCCC	21900
20	AAAAATATCA AGAGGGTTCA AGATTCCTCA GCAAATGATC CTTCAGAATG TTTTCTTCT	21960
	GTATGTCTCA GATACATTAT GAAGGAACCT GTACTAAATG ATGATGTCCC AAGTCGTCTA	22020
25	CTCTGTGGAG CCATCAAGGT GAAATCTACA GTGAAAGAGC TCACAGAAAC TTCTGCCATC	22080
	TTTGAGGATG GAACAGTGGA GGAGAACATT GATGTCATCA TTTTGTCAAC AGGATATAGT	22140
	TTCTCTTTTC CCTTCCTTGA AGATTCACCTC GTTAAAGTAG AGAATAATAT GGTCTCACTG	22200
30	TATAAATACA TATTCCTCCG TCACCTGGAC AAGTCAACCC TCGCGTGCAT TGGTCTCATC	22260
	CAGCCCCTAG GTTCCATTTT CCCAACTGCT GAACCTTCAAG CTCGTTGGGT GACAAGAGTT	22320
35	TTCAAAGSTA AGTGTGTAGG CAGGTGAGTG GCTAAGCGTT TCAGATCTGG TGAAGTTTAT	22380
	CAATAATGAT AAGAAGGTTG CCTGAGATAA AAAGGTTGCC AAGAAAAAGT TTGACAACCT	22440
	TGGCTGCTCT CACAAGACTA ACATTCTAAA AAGTTACTGG AGAATTCAAA GAATAACAAA	22500
40	TACAGGAATT TAGTAATAAT AANTACCTGC AATCATCCTT TTAAATATT AGACAGTCAA	22560
	GAGAATTTCA ACTGGCATAA AGCTAAGTGC ATGTAACTT TTCTTTGAAT CGTGAGAGAT	22620
45	AAGTTTAAGA AAAAGATCTG TCTCCTGGTT TACCTCTGT GTTGTTTAAA AATTCCTCAG	22680
	CATATCTGCA AATCAATTTA ACTCTTAATA CTTGAGCAGC TCAAGCTCAC AAATCCCTAC	22740
	AAGTTATAAA ATTATTAAAA GGTTCTTTT TGGGTGTCTG TGTAGCACTT CATACTCCTC	22800
50	AGAACGGTGT TACCTCCCTG CCTCCAGGGT TCAATTCTGT TCAGCAAAAG CTTACTGAAT	22860
	ACCTTGCCCT GTGCTGGGAA CTGGTGGGAC AGAGAGAAAT TTAACAGAT CATTTCAACA	22920
55	TAACATGACA AATGCTTTGA TTGAATAATA TATGGAGTGT TCAGGGAAGG AGAGAAAGGG	22980

ES 2 279 552 T3

CACTTATCAT GGTAGAATAA GGGGAAGGGCA CATGATAAAG GAAAACGTCC TGGATAACTG 23040

5 CATTCTCTCAG GGGCAGAAAA GGGGATTGCC TGAACAAAAG CATAGAGTCA ATGATGCATA 23100

TGGAAGGGCA CATGCTATTT GACATTGCTA GAGCATGACG TATGAGGCAG AGAGAGATGA 23160

GCCATTACTC TTGGAGAAGA AGGAGACAGG ACACAGGAAT TTTTAAAGAC ATGCTATGGA 23220

10 GCTTAGATTA TAAATTATAG ATCAGTTCTT CCCAAATATG GCTACATATG AAAATCATCT 23280

GATGGATCCT TAGGGACCCT GATTAAGTAA GACTGGCCAA GGGACCTGGA ATCTGCATTT 23340

15 TAGAAAGCTC TTCAGCCCGG GGCACCAATG AAGGGTTATA AGCAAGGAAC AGGCATTAGC 23400

AGATTTACAC TTCAGATAGA TTGTTTCAGC AGTAGTGTGG AATATAGATT TGAAAGTGGG 23460

GAAAGACTAC AGCCTCAGGG ATGAAAGAGA AAGCTACTGA AATAGCCTAT GCTAAAATAT 23520

20 GATGCATCCT GGGCCAGGGC AGAGATACAA AGTGGAAGG AAGCCATAAA TGTGAGAAAT 23580

CATTAAGGGA AAAATCAGCA TGACATTATG ATTGGTTCAA TGTGGGAAAG TCAGAGAAAT 23640

25 AGAGAGGAAT CTAGGAGGAC TTACAGATCT CTGGCATTGG AAACCAAGTG GACAGTAGTG 23700

CTGTGAATAC AGAGGGGGTG TGCAGAAAAT GATGCAAGTC TGGACAGGAG GGCTTCAGTG 23760

30 AGGAGCTCAG GTCTGGACTA CTTGAACATG AGATGTCTGA TGA CTCTAGG CAAGGGGACT 23820

TGACCATATT TCAACACATC CAAAGCTCAG GGGACACTTG TGGGCAGGCG ATGGAGTCAT 23880

GAGCACACAG TAATAACTTC TGCATCAATC TTTCCCTATC TCTACTGCCC TACTCTCATC 23940

35 TCTCACCAGG TTTATTTCAA CAGCCTCTTT ACTGGTCTCC CCAGCTTTGG GCTTGCCCTCC 24000

CTGGAGTCCA TTTTCCTAAA TTCAGCAGCC AGACAGATCT TTCCAAAAA TAAATCTGAT 24060

40 CTTCTCACTT CATTGAGAAT ACTCTTCCAC TGATTTGATT TGGGGCTCC TGTCACTTC 24120

AGGATAGAGC CCAAACCACT AGTCATGGCT GCCAGGCTCC CAGACACACT TGGCTTTTCC 24180

45 AGCCTCTTCT CTTGGCCCTC TCCACTTGTA GTCCATGCCG TAGACTGTGC AGCCTGGACA 24240

GTGTCACATA GAGTGCTATG GGGGTGGCAC CCCCTGAAGT TCAACAGCAC GGAAGCOCTG 24300

ACTGGTATGA CATGGTTCAA TGTCCAGAGT TTAATTTTAA GAATCAACAA CTAGACAAAG 24360

50 TAATGATATT GACTCAAAC TACTATTCAA ACCAACCTTT TATTCCTTAG GCTTGTGTAG 24420

CCTGCCCTCA GAGAGAACTA TGATGATGGA CATTATCAAA AGGAATGAAA AAAGAATTGA 24480

55 CCTGTAAGAA TTTTTTTTAA TTCTTTACAT GAAGCAGTGT TTCTCAAAGT ACAGTGATCT 24540

AACTACTTAC AAGAACCACC TAGCTGCCTG ATAAAATGCA AATTTCTGGG CTATAGCCCA 24600

ES 2 279 552 T3

5 GATGATTGAA TCAGAACTC CGTGTGTGAG GCTAAAAAGT TGCATTTTTA TCTTCTTCCT 24660
 AAGCGATTCT TATACATACT AGGTTAAGAA CCAAATACTT AAAGATAAGA ATTGTACCAA 24720
 ATCAGAGCAC TTCTCCTTGG CTTAATTTCA TTTCAGTTTT ATATGATGCC TATGTCAGAT 24780
 TCCATAACTT CTCARCCAC CTACACTCTG TGGTTAGAGA GGAATGGGA TGAGACAGTG 24840
 10 GTGGTGATAG TAGCTTGAAT AGCTGTGAAA AGTTAGAGAA TCCCATCAG AATAAATTAG 24900
 GAAGGGGTTG GTGTGAAGGT TCAAGGATT GTACTTTGTG ATGAGGTAAA ATGAGGTTCA 24960
 15 ACAGTGATCG AGTACCCTTG GAAAGTTGAT TTGGGGCTTA CATCAGGTGT AAGAGTTTTT 25020
 CTCATGTTCA AATTCAAATT TACCTAAGAT TGATTGAGTA TCTACTATAC GCCATCCAGA 25080
 CTGCCAGGTA CTTTAGTAAT TTAACAAGCA AATATTARGC ATCTCCTTTG AGCAAGACAC 25140
 20 CAAGCTATGC TTTCATATGC ATTATCTCAT GAATTCCTGC AGCGGCCCTG GCTAGCATGT 25200
 ACTTGCTTGG AGATTTGCCA CCGCTTAAAA AATGCCAAAC AATGGTTACC AATCTTGTC A 25260
 25 CATTTCTAGA GCATCCATGA ATTCATGGCT CTTTATTGTA GGGCGTATTC TCAATCTGAG 25320
 ATATGAGCCT CCTGGTATGA TAAACTCAA CTTTCCACCA GAGATTCATT GAAAACTCAT 25380
 TCACATATTC ACTCATTCCT TCATTCCTTT AGCAGTTTIG AATGCCTAAT ATTCTAGAAA 25440
 30 ACTTAGAACA TTCTGTGAAC ATTCCCTTTT TACTTTCTTC ACTAAGGTTT GGAGAAAGCC 25500
 AGAGCCAGAC GTTGCAGACC AATTATGTTG ACTACTTGGA CGAGCTGGCC TTAGAGATAG 25560
 35 GTGCGAAGCC AGATTCTGTC TCTCTCTTGT TCAAAGATCC TAAACPGGCT GTGAGACTCT 25620
 ATTTCCGACC CTGCAACTCC TATTAGTATC GCCTGGTTGG GCCTGGGCAA TGGGAAGGAG 25680
 40 CCAGAAATGC CATCTTCACC CAGAAGCAA GAATACTGAA GCCACTCAAG ACTGGGGCCC 25740
 TGAAGGATTG ATCTAATTTT TCAGTTTCTT TTCTGTTGAA AATCCTGGGC CTCTTGCTG 25800
 TTGTTGTGGC CTTTTTTTGC CAACTTCAAT GGTCCTAGTC AGCATAATGC TTTGGGCTTT 25860
 45 ATTATCTTGT CAGTCACTAC CTCCTAAAGA AAAAAAAAAA GGCTAGAAGA AAAACATTA 25920
 CATTATGTT CTAATTATAG ATTTTAGAGT TAGGTAGTAC AGGTAAGGGG GAAATTGTAA 25980
 50 AGAATTAGCA GAATTAGGCA TATGTACAAA ACCAAA 26016

(2) INFORMACIONES PARA LA SEQ. ID. NO. 2:

- 55
- i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
 - (A) LONGITUD: 1731 pares de bases
 - (B) TIPO: nucleótido
 - (C) NÚMERO DE HEBRAS: sencilla
 - (D) CONFIGURACIÓN: lineal
 - ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc
- 60
- 65 xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA SEQ. ID. N° 2

ES 2 279 552 T3

	AACCAAGGGA	GAAAACTATT	CTGTCAAAGA	GACGGTGCCA	AAAGGCCAAA	ACAAAGGAGC	60
	TGATGGCAA	GAAGGTAGCT	GTGATTGGAG	CTGGGGTCAG	TGGCCTAATT	TCTCTGAAGT	120
5	GCTGTGTGGA	TGAGGGACTT	GAGCCCACTT	GCTTTGAGAG	AACTGAAGAT	ATTGGAGGAG	180
	TGTGGAGGTT	CAAAGAGAAT	GTGGAAGATG	GCCGAGCAAG	TATCTATCAA	TCTGTGTTA	240
10	CCAACACCAG	CAAAGAAATG	TCCTGTTTCA	GTGACTTTCC	AATGCCTGAA	GATTTTGCAA	300
	ACTTCCTGCA	TAATTCTAAA	CTTCTGGAAT	ATTTCAGGAT	TTTGTCTAAA	AAATTTGATC	360
	TGCTAAAATA	TATTCAGTTC	CAGACAAC TG	TCCTTAGTGT	GAGAAAATGT	CCAGATTTCT	420
15	CATCCTCTGG	CCAATGGAAG	GTTGTCACTC	AGAGCAACGG	CAAGGAGCAG	AGTGCTGTCT	480
	TTGACGCAGT	TATGGTTTGC	AGTGGCCACC	ACATTCTACC	TCATATCCCA	CTGAAGTCAT	540
20	TTCCAGGTAT	GGAGAGGTTT	AAAGGCCAAT	ATTTCCATAG	CCGCCAATAC	AAGCATCCAG	600
	ATGGATCTGA	GGGAAAACGC	ATCCTGGTGA	TTGGAATGGG	AAACTCGGOC	TCAGATATTG	660
25	CTGTTGAGCT	GAGTAAGAAT	GCTGCTCAGG	TTTTTATCAG	CACCAGGCAT	GGCAGCTGGG	720
	TCATGAGCCG	TATCTCTGAA	GATGGCTATC	CTTGGGACTC	AGTGTTCCAC	ACCCGGTTTC	780
	GTTCTATGCT	CCGCAATGTA	CTGCCACGAA	CAGCTGTAAA	ATGGATGATA	GAACAACAGA	840
30	TGAATCGGTG	GTTCAACCAT	GAAAATTATG	GCCTTGAGCC	TCAAAACAAA	TACATTATGA	900
	AGGAACCTGT	ACTAAATGAT	GATGTCCCAA	GTCGTCTACT	CTGTGGAGCC	ATCAAGGTGA	960
35	AATCTACAGT	GAAAGAGCTC	ACAGAACTT	CTGCCATCTT	TGAGGATGGA	ACAGTGGAGG	1020
	AGAACATTGA	TGTCATCATT	TTTGCAACAG	GATATAGTTT	CTCTTTTCCC	TTGCTTGAAG	1080
40	ATTCACCTCGT	TAAAGTAGAG	AATAATATGG	TCTCACTGTA	TAAATACATA	TTCCCCGCTC	1140
	ACCTGGACAA	GTCAACCCCTC	GCGTGCATTG	GTCTCATCCA	GCCOCTAGGT	TCCATTTTCC	1200
	CAACTGCTGA	ACTTCAAGCT	CGTTGGGTGA	CAAGAGTTTT	CAAAGGCTTG	TGTAGCCTGC	1260
45	CCTCAGAGAG	AACTATGATG	ATGGACATTA	TCAAAAGGAA	TGAAAAAAGA	ATTGACCTGT	1320
	TTGGAGAAAG	CCAGAGOCAG	ACGTTGCAGA	CCAATTATGT	TGACTACTTG	GACGAGCTCG	1380
50	CCTTAGAGAT	AGGTGCGAAG	CCAGATTTCT	GCTCTCTCTT	GTTCAAGAT	OCTAAACTGG	1440
	CTGTGAGACT	CTATTTGGGA	CCCTGCAACT	CCTATNAGTA	TGGCCTGGTT	GGGCCTGGGC	1500
55	AATGGGAAGG	AGCCAGAAAT	GCCATCTTCA	CCCAGAAGCA	AAGAATACTG	AAGCCACTCA	1560
	AGACTCGGGC	CCTGAAGGAT	TCATCTAATT	TCTCAGTTTC	TTTTCTGTTG	AAAATGCTGG	1620
	GCCTTCTTGC	TGTTGTTGTG	GCCTTTTTTT	GCCAACTTCA	ATGGTGCTAG	TCAGCATAAT	1680
60	GCTTTGGGCT	TTATTATCTT	GTCAGTCACT	ACCTCCTAAA	GAAAAAATAA	A	1731

ES 2 279 552 T3

(2) INFORMACIONES PARA LA SEQ. ID. NO. 3:

i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 535 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) NÚMERO DE HEBRAS: sencilla
- (D) CONFIGURACIÓN: lineal

ii) TIPO DE MOLÉCULA: péptido

xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA SEQ. ID. N° 3

```

Met Ala Lys Lys Val Ala Val Ile Gly Ala Gly Val Ser Gly Leu Ile
1          5          10          15

Ser Leu Lys Cys Cys Val Asp Glu Gly Leu Glu Pro Thr Cys Phe Glu
20          25          30

Arg Thr Glu Asp Ile Gly Gly Val Trp Arg Phe Lys Glu Asn Val Glu
35          40          45

Asp Gly Arg Ala Ser Ile Tyr Gln Ser Val Val Thr Asn Thr Ser Lys
50          55          60

Glu Met Ser Cys Phe Ser Asp Phe Pro Met Pro Glu Asp Phe Pro Asn
65          70          75          80

Phe Leu His Asn Ser Lys Leu Leu Glu Tyr Phe Arg Ile Phe Ala Lys
85          90          95

Lys Phe Asp Leu Leu Lys Tyr Ile Gln Phe Gln Thr Thr Val Leu Ser
100         105         110

```

ES 2 279 552 T3

	Val Arg Lys Cys Pro Asp Phe Ser Ser Ser Gly Gln Trp Lys Val Val	115	120	125
5	Thr Gln Ser Asn Gly Lys Glu Gln Ser Ala Val Phe Asp Ala Val Met	130	135	140
10	Val Cys Ser Gly His His Ile Leu Pro His Ile Pro Leu Lys Ser Phe	145	150	155
	Pro Gly Met Glu Arg Phe Lys Gly Gln Tyr Phe His Ser Arg Gln Tyr	165	170	175
15	Lys His Pro Asp Gly Ser Glu Gly Lys Arg Ile Leu Val Ile Gly Met	180	185	190
20	Gly Asn Ser Gly Ser Asp Ile Ala Val Glu Leu Ser Lys Asn Ala Ala	195	200	205
25	Gln Val Phe Ile Ser Thr Arg His Gly Thr Trp Val Met Ser Arg Ile	210	215	220
	Ser Glu Asp Gly Tyr Pro Trp Asp Ser Val Phe His Thr Arg Phe Arg	225	230	235
30	Ser Met Leu Arg Asn Val Leu Pro Arg Thr Ala Val Lys Trp Met Ile	245	250	255
35	Glu Gln Gln Met Asn Arg Trp Phe Asn His Glu Asn Tyr Gly Leu Glu	260	265	270
	Pro Gln Asn Lys Tyr Ile Met Lys Glu Pro Val Leu Asn Asp Asp Val	275	280	285
40	Pro Ser Arg Leu Leu Cys Gly Ala Ile Lys Val Lys Ser Thr Val Lys	290	295	300
45	Glu Leu Thr Glu Thr Ser Ala Ile Phe Glu Asp Gly Thr Val Glu Glu	305	310	315
	Asn Ile Asp Val Ile Ile Phe Ala Thr Gly Tyr Ser Phe Ser Phe Pro	325	330	335
50	Phe Leu Glu Asp Ser Leu Val Lys Val Glu Asn Asn Met Val Ser Leu	340	345	350
55	Tyr Lys Tyr Ile Phe Pro Ala His Leu Asp Lys Ser Thr Leu Ala Cys	355	360	365
60	Ile Gly Leu Ile Gln Pro Leu Gly Ser Ile Phe Pro Thr Ala Glu Leu	370	375	380
	Gln Ala Arg Trp Val Thr Arg Val Phe Lys Gly Leu Cys Ser Leu Pro	385	390	395
65				400

ES 2 279 552 T3

Ser Glu Arg Thr Met Met Met Asp Ile Ile Lys Arg Asn Glu Lys Arg
 405 410 415
 5 Ile Asp Leu Phe Gly Glu Ser Gln Ser Gln Thr Leu Gln Thr Asn Tyr
 420 425 430
 10 Val Asp Tyr Leu Asp Glu Leu Ala Leu Glu Ile Gly Ala Lys Pro Asp
 435 440 445
 Phe Cys Ser Leu Leu Phe Lys Asp Pro Lys Leu Ala Val Arg Leu Tyr
 450 455 460
 15 Phe Gly Pro Cys Asn Ser Tyr Xaa Tyr Arg Leu Val Gly Pro Gly Gln
 465 470 475 480
 20 Trp Glu Gly Phe Arg Asn Ala Ile Phe Thr Gln Lys Gln Arg Ile Leu
 485 490 495
 Lys Pro Leu Lys Thr Arg Ala Leu Lys Asp Ser Ser Asn Phe Ser Val
 500 505 510
 25 Ser Phe Leu Leu Lys Ile Leu Gly Leu Leu Ala Val Val Val Ala Phe
 515 520 525
 30 Phe Cys Gln Leu Gln Trp Ser
 530 535

(2) INFORMACIONES PARA LA SEQ. ID. NO.4:

- 35 i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
 (A) LONGITUD: 25464 pares de bases
 (B) TIPO: nucleótido
 40 (C) NÚMERO DE HEBRAS: doble
 (D) CONFIGURACIÓN: lineal
 ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)
 45 xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA SEQ. ID. N° 4

TCCAGTCCTG CAGCAACCTC CTAGTTCCTG CTCTTTCAGC TCTTTGACCT TTTGCAAGCA 60
 50 CCTAATTCCC TG TAGTATAT ACCTTTCTTC ATGATATATA GTGTTTTTTA TCTCCTGCAC 120
 TAAATCATGA GCATATGCAT ATAAATCATA ATATGAAATC TTAAAAACAG AAGTACTTTT 180
 55 GCTGAGGCAT TAAGCATATA ATCAGTCAGC AGGTCCCCAA ACATCTAATT CCTGAATATC 240
 TCATATATCC TGTCTCCATT ATCCATTCCCT CTAATGCTAC TCTAATTTAA GTCCTCAGTC 300
 60 TCTCTGGCCT AGATTGTTGA AATAACATCC TGGGTTTTTG GTCTCCTTGA TTCTAGTCAC 360
 CATECTCTCT AGCCTCCAGG TGAATCTGAT CTTGTCTGAT GTTGTCACCT CCTGTTCAA 420

65

ES 2 279 552 T3

	AATTCTCGAA TGGACAACCG TAATCCAGAA GGTAGTATCC AAACCTGTGA TTGTGGCACT	480
5	TCAGTATCCT TCATAACCTA TGTCTGTCAT GTTTAACCCA TATTTTGCTA TTCCCATCAC	540
	TTATGGTCCA GCAAACTGA ACTAATTGTA GTTCCCCCAT CACGTGTTCT TACTTTTCTA	600
	TGCATTTTCA CATATTTTTC TCTCTGCCTT TTTTCTATTT CTTGTCCCTT ATCTGTCTGG	660
10	AAAACATCTA TTCTTCCTTC AAGACTCAGC TGTCTTCTCA CACTCCTTGA AGCCTCTCTT	720
	TCCTCCTCCA AGTGGACCTA GATTTTTCTT CCTACATGCT AGCACTACAC TGAACCATAC	780
15	TTCCACTGTG ACATTTATCA TCTCCCTCAA CACTAGACTT CATGGTTCCA GATGGAAAGC	840
	ACTGTGTCTT CTCACCTTTG AATCCCCCA AAGACTATTA TAATGCATGA CATATAGTAG	900
20	GCTGTGAGTA CAGTGAAGG AATGGCCAGA GGAAGGAAAG GAGGGAAACA GAAGCAGAAA	960
	GGACAGGTAT AGAAGCCGGA GGGAGCCAGA GACAAGGTTT AGAGACCACA ATTCTGTCTT	1020
	TTGAGTTCAC TAGTTTTACA AGCTCATCTA TAAGCGTTAG TTCAGCAACT CAGATCAGGC	1080
25	CCTAAGTTTC CAGAAATTTG AGCTACTTTT CACTGTTGGC ACAACAAAAC GTTTCATTAT	1140
	AGTCCAGGTG CATAGCCTTT GTTTATATAT TCTATATTTT CAAAGCAAAC ATAAATGAAA	1200
30	GAATCATGTG TCCCCTAATC TCCAGGAGT TTCACCTTAC AGCTCCAGTG GCCATGGCAG	1260
	TCACTGTTTT ATATTTTTTG TAACAAGAAC CAAAGACTTC ATTCTTCCTT TTCTCTAGCC	1320
35	CTTCTTTTTT ACTTCACCCA TGCTCCCCCT GTTCTTCTCT TATCCCTACC ACACTGGTCC	1380
	TTCTCTTTCA GATTTTACTA TGGCTCTATA CCATTAAAAA TACAGAAAAA AAAAGGAATT	1440
	TTACTTTAAG AATAACTCCT CCCCCTTCCC CAGTTTTCAC ATCAAAAGAC ATTGTTAAAT	1500
40	GCCATTCTCT TCCACATTTT GAGAACTGCT GATTCTCTGG GGAGAGAAAG GTGATTGCTT	1560
	AAGAGGTGAA GTCCCTTAGA GCATTCAAAA TGAGGAGTGA TTCTGTACAG AGGATATCAT	1620
45	GCAGCAGGCT GGATGTCTAG TTCCAATTCC TTTATTTGTT ACCTCTGAGA CCTTGAAGAA	1680
	GTAGTTTCTA GTCTCAGCAT ACCAAAGCGT CATCTGCAAT TGAGAGCATT GGATTGATGA	1740
50	TCTTCAAGGT CCTTCCTGCT CTAGCATTCA CTGAATCTGC TATTTTGGAC ATATTGAATA	1800
	ATCAGAAGCA GCCAGTTTTA GAATCTTATT ATAGCAAAAG TGGTAAAAAT AATGAGCATA	1860
	TACTATCAAT GTGCATCTAT GTCTTCTTAT GTTTGAGTGA GGATCCTGAT ACATAAACCT	1920
55	TGGCTGATAA TTTCTACTGA AAAAAATCGT AGTATTAAA GACACTCTTC TGAAGATGTT	1980
	CTCTCCAGAC TCTGCTACAG GCAATCATGA GCAAGAGGGT TGGCATCATC GGAGCTGGAG	2040
60		
65		

ES 2 279 552 T3

	TCAGTGGCTT GGCTGCCATA TGGTGCTGTC TGGAGGAGGG GCTGGAGGCC ACTTGCTTTG	2100
5	AAAGGAGCGA TGATGTTGGA GGCCTGTGGA AATTCTCAGT GAGTGGCACA TCATTAGAAC	2160
	ACCAGTGGAA GGAGATGGAT TCCAATGCAA ATCAAATCTG ATCAGTTCTA ATTCAGATTT	2220
	AGAAGGCAGA TCACAAAAGC TCCAAATCTG GAAAGTAAAA TCTTACCTCT CCAATCATAC	2280
10	TAATGCCCAA AAAAATCTATT TCATACCAGC AAAATTTGTC CTGAAAAGGA CATTTCAGC	2340
	TCATTAAACA TCATCACCTG CATGGTGAAA TCCAGATCTC CAAGCTGTAA AGGGCACTAA	2400
15	TGTTGGTAAT TAGTCAAAAA TATAGCATGG GCTTCCAGG TAAGTGAAC AATTCTATTC	2460
	TTTATTGCTC TTAAATGCCA GGAACACGAC TAGAAAAGAG ACAAACAAAC CTGGACTGAG	2520
	ATCCTGAGGT CAGAAGTCCT GAGTCTAAT TTCAACTTGT AGGTTTTCTA GGCAGATAAG	2580
20	ATTTAGTCC AGTTGCTTTT GTTTCCTGG ACCTCAAATG CTCATTGTGTC AAATGCAGAG	2640
	GATATGATTC TATAATTAAC TTATGTCTAT TGGGCAGATA GAAATTATTA TAGATGATGA	2700
25	TTGTGTGTGC GGCTGTGAA TAGCCTATCA GCTGCCAATC CAGAGGGAAA AATTATGGTC	2760
	TTTGCCATTT GGGCTCATTG TAGAAATAAT ATAATTAGGA AATAGTCCTT GTAAACACAT	2820
30	TTTTTTTTAA ATTTCAAAGC CAAGTTTGA GAACTTCTA GTTCTTCTGT CCTGGATTTT	2880
	CCAGCCATTG TAATCAGTTG TCGATGATAC ATATTGGCT TGAACATA TTCACATCAT	2940
	TCATATTGTA ACTACTTCCT GTCCTGGTCT CAGTTACTGC TCTGCTGCG CCAATAGCCT	3000
35	CCTCCAATAG AGTATATCAG TGCTAACTTA GAACACATTT TTATTCTTCT CCAAGCTTTT	3060
	TTTAAAAAA ATTGTGGTTT TGTAACCCTG AAAGCACTCC ATGAGATATA AGGTCATTAA	3120
40	TTTTTATTTT CCAGTAGGGG GTAATCAAGA GTTAATATTT TTCAAGAATT TAATTTTGCC	3180
	TATTTACATT TGCTCAGGGA AATGTGGACA GCTTAGAGTA AATCATAAAA TGGCTTTCTA	3240
	CCATCTCCCT AGTAACAATT AAATGATGCT TGAGCATCTA TTCTGGTAGT TTGTGCTAAG	3300
45	TACTGGGATG ACAAATATGG AATATAATCA CTCCTTGTA ATGGTTCAT TTCATTGAT	3360
	TAAGCAAGCC ATAATATAAT TCCGTAATCC TTTGATAGCA AATGGGCAA AACTCATTTG	3420
50	ATAGCCGAAC CTCTTCTGAA ATCGTAAGGT TAAATAGCGT GAATTGGATC AACATGAAGC	3480
	TAAGTCTCAC CTTCTGTGTC ACGGCAGAAA TTTTATTGCA TTTGACAGAT TGCTGCGCCA	3540
55	GATCTCACTA GGAGTATTAT GGAGCAAAAT CCAAAATGT ACACATTCCA AAATATATCT	3600
	GGCCCTAAGA CTTTTAAAT AAGAGATTAT ATAACATCAA CAACAAGATA GACCTTGTCA	3660
60		
65		

ES 2 279 552 T3

	CCATCAATTC AATGGACGAG TGCCTCGAGC GTTTAGAAGA GGGTGGACTA GGGAAATCTT	3720
5	AGTAGGTCAA AGAAAACCTC CCACAGGGAT GACACTTAGC CTTGAAGGAT AACGCCAGAC	3780
	AAGCAAATA GAGGACCACC TGTGACACAA CTCCTAGAGA GTGCATTTCC CAATAAAGTC	3840
10	TGCGAATGGC ACTCCATAGG CCTATGCAGT CATTGGCAGT GTGCCAGCAC CAGGTTAAGA	3900
	GAGACCAACA ATCCATGAAA GGCACAGAAA AGGCAATGAA CATGGTGTGT GCAGAGAGGG	3960
	ATCCATGAGT TATCCAATAT AGCCAGATCA GAAAGTTTAC TTAAGGAAGC AATAATATGA	4020
15	TACAAAGATC AGTAAGATTC AAAGTTGGAT TCTGAGTTAT CCACAAGAGG AAATTCTTCT	4080
	TTTCATAAG GTCATGTCTA TAAGCAAAAT TCTACTCAA GTCCCTGGTGA GGATATGGAC	4140
20	CCATACAAAT ACTCAAACT TTAGCCTCCT CCACATACCC CAGCCCTTCC TTCTTTTCTT	4200
	AGAAAAGTTG CTTGGCACAA TATATAATCA GAGAGGGATT TTTTATATGT GTTACATAAG	4260
25	ACTTTATCTT GTAAGCCTTT TTTAGAAGGT GTTCTAGCAG ACAGAAACGT GGTAATTTCTG	4320
	AACTTTTCAC TATTTGCTTT TTCTGAGAAA TGAAAACCAA ATGGGATTTA AATACTAGCA	4380
	GGCTGAATGT GTGTTTTAAG TTTCATCCAC TCCTAAATAG GGCTTGTGT CCTCAAAAGA	4440
30	TTTCATTACT GCTGTAATAA GAAGTTGCTC AACAGCCAGG TGCGGTGGCT CATGCCTATA	4500
	ATCCCAGCAC TTTGGGAGGC CAAAGCGGGT GGATCACGAG AGGTCAGGAG TTCAAGATCA	4560
35	GCCTGGCCAA CACAGAAAAA CCCCATCTCT ACTAAAAACA CAAAAATTAG CCAGGTGTGG	4620
	TGGTGGGTGC CTGTAATCCC AGCTACTCAG GAGGCTGAGG CAGGAGAATC TCTTGAACCC	4680
40	AGGAGGCAGA GGTTGCAGTG ACCTCAGATC ATGCCACTGC ACTCCAGCCT GGGCAATAGA	4740
	GAAAGACTCC ATTAAAAAA AAAAAAATGC TTACCAATAG GTTAGTAGCA TTTGATTGC	4800
	AAAAGCTGAA GCCAGGACTA TTTGAACTTT TTCCCACTCA TTTATTCCTT TGTTCAATTCA	4860
45	ATGAATACAT ACTGTGTACT TTATGTGTAG GGTACTATAT TAAGCATAAG CTGCAGATAA	4920
	GAGGCCAGCC AGCACTTTAA AAGCCGTGAG AAAAAAAGTA TCAGAATAAC TATAAGTGAC	4980
50	TATATAATTA GGGCAATAAG GATAATGGGA CCTTAGTAAA ACTAAAGATG ATTTGGCAGT	5040
	AGCTGAGAGG GAAGGTAAAG AAAGCCATGA CAAAGTTGAA GGCAACTTTT GAGCATATTT	5100
	CAAGGGCATA TTTAGACAAG GAGATATGGG ACTCATAAGC AGAGCTGGAA TAGGAAAGAA	5160
55	GATCAAGGTA AACTGCTTAG ATGCATGTAC AACATTCTGA AATTAACCTC TGACTTTGCC	5220
	CTCAAGTTAC TTATGTTCTC GTGGGAAAGA TGAGAGATGA ACACGGTTAT CATCCAAGAC	5280
60		
65		

ES 2 279 552 T3

AGATGGTGCC CACAGCTGCT TAGATCTCTG GTTCCAGGGT AAAGCTCCCT CAGCTAGAGG 5340
 CAGAGTCAAA GTTGAATTC CTCCTTACTG GCTCAAACCA CACCTCATAT TGAAATAATA 5400
 5 AAAATGCATG CTCCTGGAG CAACTGACTT GTTATCTAAT ACATTGCTT TTTGTGTTC 5460
 ACTTGGAGAA CAGTCTTTC GGAAAAATTC CAAGGAGCTG TAGTGTACAT ACTCTTCTCT 5520
 10 CCTGGTGTTA TAATTGGCTG AGGTCAAGGG GCAAAAAGC AGAGATTCAT TCAAGATGGA 5580
 AATATTCCAA GGCCTTAGCA TCTGTTTCCC AGAACAGAGT CTTACATTCT TTAACCAGGC 5640
 15 TCCATCCCAC AGTTCAGCCC TGCTCCTTT CAACAGGCAG CTGAAAAAAC CTCTTCCCA 5700
 CCTCTCCTTC TCACAACCAT CAGTAGAAGG CGCTAGCTGT GGGTGAAAGG GAAGCACTCA 5760
 GCCTGCCAAA CTGCTGGACA TGAGCCTTCA CCCTTTTCT GACCTCCACA AAAATTTTAA 5820
 20 AAAGTTTAAA TTCCTGTGCT TCCACGCTTA TGAGAAATAC AGCAACCATG AATAGAGGAA 5880
 GATTATGTTT TCAACTTGAG AAAAATACT GAGGCTTTGG GCAGCCCCC ACTTCCCCAC 5940
 25 GGGGACACAA TCCTCTCAAC CCTTTCAGC ACTTTTGT TCCCTCTTG AGAGGTCATC 6000
 TGGTGTGAGA GGGAGATACA CATCTTGAAT CCAGCAGCAA CGTGACATTC CATCTCTTTC 6060
 30 CCCCCATTGC ACAAGAGTCC CTGCGGACC TCGGGAAGCA GAAGCTGCCA GCTCTGAAAT 6120
 GTATTTTCAA GGCAGCACAT TGTGTGCACT TTTACCTTAC CTCACAACCT GAGAGGAAAT 6180
 35 GTTTATTTTC AATTTAGCTT TTGACTGCTT CTAAAAATA AGCCACTTTT CAATTACACA 6240
 GAGGCTTTAA AATGAAGTGC CAAGATTTAA CACATGTTCT AAGGGCTCTG GTTCTCTGTG 6300
 TTTCTTTGGT GAGGAGTGAA GTCCAGCAAC TGGTGAGCCA AAGAATAGGA TTCATTTACA 6360
 40 ACAGAGCAGT GGTCTCTAAA GTGTGGTTCC TAAACCAGCC ACATCAGCAT CACCAAGAAC 6420
 TTGATAGAAA TGCAACCAC CCCAGACTCC ACCCCAGACA GATTGAATCC GAAATTTCTAA 6480
 45 GAATAGGGCC CAAGAATCTA CGGTCTAGGG AGCTTCCAGG CGATTCTCAT TACGCCAAG 6540
 CTGGGAAACC ACTGCAATAT TGGGTGTGTG CCACTGAAGA GTTGCTAAA CTCCAAAAGC 6600
 50 AAATAAATAG GCTAGAAGTC AGAGCCTCTT CTAGACAGTT TTGTTTTTTG TTTTTTTTTT 6660
 AACCTGAGTA TAAGATCAGA ACCAGTGGTG GCACAGGAGA AAGCAAAAAC CACTAAGTGG 6720
 CTATAAAGAC AGAGCTAACA CTGAGGGTAA TTACAGTAAG AGGATTCACA TGGAAAGAC 6780
 55 TCCAGTTCTG TGCCAGGTTA CGCGAAGGGC TTTGCATTCC TTATCTTACT GAGAGCTTTT 6840
 AATTTTGT TACGCTTTTA AACATGAAAA GGGTTTTAGT CAACCAAGAA TTGAACCACT 6900

ES 2 279 552 T3

	GTGTTCACTG AAGGGAACAC AATTCTTGGC TTTCTCTTTA AGCTTTCTTA TTCTOCCTAG	6960
5	GACCACACAG AAGAAGGCAG AGCCAGCATT TACCAGTCTG TATTCACAAA CTCTTCCAAA	7020
	GAAATGATGT GCTTTCCAGA CTTCCCTTAT CCGGATGATT AGCCAAACTA TATACACCAC	7080
	AGCAAGCTCC AGGAATATAT AAAGACATAT GCTCAAAAGA AGGATCTTTT AAGATACATA	7140
10	TAGTTTGAGG TAGGGGTCTC ATAAC TTGTA CTGTTGAAAT TAAGATATGT GTGGGTAGA	7200
	GAAAAAGGAG GCAGCAAAC ATTATAAAAA TTAGAGCCAA ATGTTTGGGC ACCTCAGTAA	7260
15	TCAAATGTTG GGTCTGATTA TAAAGCATTG ATGCATTGAT TTTTCTCTC CTAGACTTAC	7320
	TAGTTCACTA GTCTCTGAGA GCTTTCAGAC TACCTTAGAA AATGGAGGCA GCTAGGCCAT	7380
20	CATTGTCCAC TTTCCACCCT CATGCTCTGA TGTTTTGGAA ATAATCCAAA ATGCTTTAGT	7440
	ATATATTAGG AATTTTGTC GTTCAATGCC AATGAGTTGT GGTTCAAAA ACCAGAGCAT	7500
	TTGGTAGGGT TTCTCCCAT ACATTATGAA AAGGTTAACA ACTTAAATGG GAAATATAGT	7560
25	CATTGCCCCC ATCTTTAACC ACTCAGTTCA TTAGTTTTTT TATTAAAAAG GTGAGATTTC	7620
	AGCATTGTTT CTGCGAGAAT AATGTTTTAC ATTTATTTGG GACTCTTTAT TGAGCATTTC	7680
30	TGTCTGTATG TTTGGAATC TTAACCTCAA TTAAC TGCTG CTAAATGCAG AACACTTGCA	7740
	TATAGTGGGA AAAACAATCA GCAAATTAT GAACCATGGT GATATTTACA TCATTATTTT	7800
35	ACCTGGAGTA GCCCCAAATG TATAGTTAAA ATAAAATTTT CCAATAGTCA TTTTATTCCA	7860
	TTCATTCAAT ACATTCATTT GCTTCCATTA TGGTGTAAAT ATCAACAAAC ATTAATGAAG	7920
	TTCTTATTGT GTGCTTGCAT TGTGCTATGT GTTATATGTA AAAGAAAAAG AGGTCTAAGA	7980
40	CTTAGCTCTC AAGAAGTTAT TTCAAAATAA ATATGTAAAG AGTAAGTAAA ARGATTCCAG	8040
	TAACAATTTT AATCAAAGAG AAAATTTTTT AAAGCTCTTT ATGATTTGTT TATAAATAAA	8100
45	ACAATGCTAT GGAGATCATG AAGCAAGAGG CAACACTTTG GGGGAAGGTA TTTCTAGAG	8160
	GAGGTAAAT TTAGTTGTAT TTAGTAGGTG TTTTAGATAA ATGAGTGGCA TGAGTAAAT	8220
	TAGAGAGGTG GGAAATGCC CTGCTCATTT GGAGAACAGT GGGCAAAACA AGTTGGTTAG	8280
50	GAGGGAGATA TATATGCTAG GATGAGATAT GGCCACATAT ATCAGTAAAC TAGTGTGTAC	8340
	TGTGACTTTG AAAAATAGAG GATTATTTTG CAACCATGTA AAAGAAGTCC AAAGAAGGGA	8400
55	CATCCAGAGC TTATGTGATG GCACCAAGAT TATCAAAGAT TCAGCTTCAC CCATCTTAGC	8460
	ACGTGGCCTA CATCATGACG TTTGCCTTGT GGTGCAAAAC AGTTGCTGAA GCTTGAGCCG	8520
60		
65		

ES 2 279 552 T3

	TCACATCTGC CTTCTAGCAA AAAAAAAAAA AAAGTAAAGA ATGAAGGGCA AAGGGATGTT	8580
5	CTCTCAGCTG AATCAGCTCC CCTTTTACAA ATTCTCCTGA AAAAAGTGC CAACATTGCT	8640
	TATATCTCAC AGGCCACCTT AGTTGCACAG GAACCTGGAA AATGCATCCC TTTTCTGTGT	8700
	ATGTTGTGCG TCCAAACAAA ATCAGGGTTC TGTTAGTAAG AATGAAGGGA GAATGGACAT	8760
10	TAGGGAAGCA ATTTGCAGAA TATGTTCCAG AAAAGTCTGT GGAATAACA GAAAATAAAA	8820
	CTAAAAGAGT AAATTGGAAC AAAATTGTAT GGACTTAATA GTAATCGCAT TCAAATGTA	8880
15	GAATAAGTTT TAGAGGCTGT GAAGTAACAG AAATTGAGCA GTGAATTGAG CAGAGAAATT	8940
	GAGAAATGAA TATAGTCCTT CAGGAAGATT AATCTGACAA GCAGGACAAA GGATGGCTTG	9000
20	TAGGAAATGG GAGGCTGAAG ACAGGCTAGG TATAGGTTCT TGCCGTAGTC CATGCAAGGG	9060
	AGTGATAAGG ACTTGAATGA AGGCAGTGTT AGCAATCATG GAAAGAAAGC GTGAGATTGG	9120
	GAGATAAATA CTGTTTAAAC ATGAGGCAAG GATGGAGAAA TAACAAGGAA AACAAGTCAT	9180
25	GGATTTGAAG CATAAGTGGC TGGGAGTTTC ATGTCATCAT TCAAAGAAAT AAGAAAGTCA	9240
	GAAGCCAGTT TCAAAGGAAA TTAAAGTAGG TCAATCAAAA OCTGCTACAT ATGAGGAAGT	9300
30	ATTAGGTGGC CCTCCAGATG GAAAGGTCAA GCTAAACTGG ATAGAAGAGA GACCAAGGAT	9360
	AGATGTATTT GTATATTCAT ACCACAAAAC TTGCTAATTT TTTTTTTTTT TTTTGTAGAC	9420
35	GGAGTCTCGC TCTGTGCGCC AGGCTGGAGT GCAGTGGCGC AATCTGGGCT CACTGCAACC	9480
	TCCGCCTCCC GGGTTCACAC CATTCTCCTG CCTCAGCCTC CTGAGTAGCT GGGACTACAG	9540
	GCGCCCGCCA CCACGCCCCG CTAATTTTTT GTATTTTTAG TAGAGAGGGG TTTCACCATG	9600
40	CTAGCCAGGA TGGTCTTGAT CTCCTGACCT CGTCATGCAC CCGGCTGGGC CTCCCAAGT	9660
	GCTGGGATTA CAGGCATAAG CCACCGCGCC TGGCCGTAAA GTTGCTATAT TTCTAAGATA	9720
45	AGAGTATTTA TGCAGAGCAA AAGAGATGCC AACGATCAAA CCTTGAGATA TTCCATACT	9780
	TATTGAGTAG ATGGAAGATG AGGTCAGAAA AGGAGGAAGC CATGTCACTA GAGGGTAGOC	9840
	ATAAGAAAAT AACACAGATT TGTTATATGA CATCATTCAC AAAAATATTC AGTGTGATTT	9900
50	ACCCCTAAAT CAACTAACTT GATGTCAAAA AGTAAATGTA CTCCAGTGAG TAATTTTTCT	9960
	TGTGAGATTC AAAGACTCAC TGAAGATTCA CTGTGACTCC AATTTTACTA TCTTTCTATA	10020
55	CATTTCTGAA TGACCAAGAG AGCTGGTAAC AATTATTTCC TCCACAGAAA CAAGGCAAGA	10080
	AGGAAAAAAA CTTTCACATG TAGAATTATA AATGGAAAAA TAAATTTTCT AGTTTTCTTA	10140

ES 2 279 552 T3

AAGACCCTGG TTTCCGGTAT AAAGAAATGT CCCAGCTTCT TAGTCAGGGG CCAATGGGTT 10200
 GTTGTTACTG AAAAGGATGG GAAACAGGAA TCTACTATTT TTGATGCTGT AATGATTGTG 10260
 5 TCAGGACATC ACGTATACCC CAATCTGCCA ACGGATTCCCT TTCCTGGTAA GTTTGGAAAA 10320
 TATATAATAA TCTAGGGACT TATATGCAAA CATCAAGAGT TAGAAACATA TCTTCTATA 10380
 10 GGTATTACAT AATGATTATT CTTAGATTTC AAAAGAAAAA AATTAAGTTT AATGATAGGA 10440
 TATAGTAATA AATAGCCTCA TAAGTCCTTA TGTTAAAATA ATCAAGGACT GCAAGCCAGA 10500
 15 GATCAGACAA ACACAAGTTC CTGTGTTACA GACAGTAACT CAAATATAAG TTCTAACAGC 10560
 ACACGGGGTC TCCGAGCACA GTTACATTAA AAAAAAGTAG AGTCCAACCTG CCAAATGGTT 10620
 TAAAGAAAGA CACGTTTACT TATGTTATTT ATAGGAGACT CCTAGGTTTC TAATTPCATC 10680
 20 TTCATCCACA ATTTGCAAAAT AAACCTTAGA AATCTCAGTG ATTTGTGTGT GGGTACACAC 10740
 ATGGGTGTGT GTATAGCAGC ATACTTCATT ACCATCCGAA AGTGGCAAAC CTCAAATAAA 10800
 25 TACAATATAC ATGGAGGCTT CCTTCCATT? TTCCTTCCTT CTTTGCACA GGAAACAAAT 10860
 CTAATCAAAG ATATTAGAGT TTCCATGTCT AGGTATGATG TCCATAGGCC GAGGAAAATT 10920
 AAAGAGTGAA GGTTCAAGGAG GAATATAAGA TTAAACTCT TAATGTAAAC GGGCAGCATA 10980
 30 TTTAATGTTT ATGAGCATGG GATCAGAACA CCTGGCCTCA ACTTACTATT CCACTAGTTC 11040
 CTTACCACTT AACTTCTTTG TCTCAATTTT CTCTTCTTTT AAAATAGGGA CAATAGCCCA 11100
 35 CCATGCAGGG ATGTTATCAA GATTAAATAG TTAAAACGTG TAAAGCATT ATCAGAGGAT 11160
 CTAGCCCACA GAGTTAACTT AATAAATATT AACCATTATT ATTATCGAAA CATACATTCT 11220
 40 CATGCCTTAA GATTTTTTAA GGAACATAAA GTAAGTTTTA GGGGGCTTAA TGTCAAAAAA 11280
 TGCTAAATGG ATAAATGCAC TTCAACTAGG GAATTTTTTA ATTACAACTG ATAATAGGTT 11340
 TAAAAAGACA CAAAGAAAAC ATCTTCATAA TTTCTGAAAA TCAGTTCAAA CAACTTGCCA 11400
 45 TGTTCCACTT AGGCCTGGAC CAGTTTCGAG GCAACTACCT CCATAGCCGG GATTATAAGA 11460
 ATCCAGAAGC CTTCAAGGGG AAGAGGGTCC TCGTGATTGG TCTGGGGAAT TCGGGATCTG 11520
 50 ACATTGCTGT TGAGCTCAGC CGTCTGGCTA CACAGGTACA TGACGTAAAG GTTTTGGGAA 11580
 ATAAACCTAA GGTAGGGCTG TGCTACTAAA TCAGTAGCCA AGGCACAGAG GATGTACTT 11640
 55 CTATGTCACA CCACAAGAGA TCCACCTCTT CTATGTGGCC CTTCAAATCA AGGAGGACTT 11700
 GAGACATCCT CCATGTGAAG CCAGGTAATG TGGCCCGTGC TAGTAAGGAA GTACATTCCA 11760

ES 2 279 552 T3

CTGAATCCAG AAGTAAGTGC ATGAGTGCGT GTATGTACAG ATGAGTGTGT ATGTGTGTAT 11820
 TTCTTGTTTT CATTTTATAT TCTGATCACC TCCAAATAGA CTAGTTCCTG GTCAGGCTTA 11880
 ATCTTTATTT ATTTAACAGT ATTTATTATA ACGTATCATG CAAAAAGCAC TGTGTTTACC 11940
 ACTCTGAAGT TCTGAAAGAT ATGCATGACT TGGTATTTAC TAACATTAAT TCAATCAACA 12000
 GCAGATGCTC AACAAATATT GGGCACTTAC TATGCTTACT ATGTGTCAGA ACTATGATAA 12060
 ACTAAAAATA AATGCATAAA TAAGTTAGAC TAGTTCCTGA CTTCAAGAAA GAGTCAATGG 12120
 ATGGAGATGG AGTTGACAGG TACACACAGA CTATCACCAG AGGAGATGGT GAGTCTTCCA 12180
 GTAGAATTAG GTGTGGCAAT AGCAACACAG GGAAAAGAGA ATCTAACTTA GCCTGGATGA 12240
 GGTCAAGGAA GACTTCCAG AGGACTCCAA GCTAAATCAT GTATCATGGA TAGACGCTAA 12300
 AGAAACAACA TATTTTAAAG AAAACAGGTT CTCAATAAAT AAATTCTTAA ATGGATGTAA 12360
 ATAAACCTT AATTTTTTAA ACTAAAAATT CCCTTCAGTT ATCACAAAGT TAAAGTCTAT 12420
 TTTGCAAGA CGGTAAAATA GATAAGCAGC CAGACTCATC TCAGGGCTGA GCGGGTTGCC 12480
 ATGGTTTGGG TTGCTCAGGA GAAGTCCTTG GGGTATGTGT ATAGGGAGAA CTGGAAAAGG 12540
 CAACCAGAGA CAGAGAACAG AATTAAATCC TTGACATCTC GTCAGCCTAA TTTCAGCTAG 12600
 AGATTTAGCT ACACTTTTCC CACACCTAGT CCACTATCAC CAGCCACAAC CACTGGGGCT 12660
 CACTGGATCA TCTGGTCCCT ACCAGACTTG CCATCTTAGT CTATGAGTAT GTGAAGATTA 12720
 AACCATCACA GTTGAACACA GAGCCCTGTT GTTCCTAGAG TGATGATTCT AATCCTTTCA 12780
 ACAACTACAC ACCAGCCCTC AGGGGCAGTG AAAGAATGCT GTCTCTACTA GTTTAAATTT 12840
 TAGACTTTAA AAAAAATTTT TTTTATTTTA AGTTCCTGGA TACATGTACA GAACATGCAT 12900
 AGGTCTGCAC ATGCCATGGT GGTTCCTGTC ACCTATCAAC CCTTCACTA GATTTTAAGC 12960
 CCCACATGCA TTAGGTATTT GTCTTAATGC TCTCCCTCCC CTAGCCCTCC ATCCCCCGA 13020
 CAGGCCTTGG TGTGTGTTGT TCCCTTCCT GTGTCCATGT GTTCTCATGA TTCAACTCCT 13080
 GCTTATGAGT GAGAACATGC AGTGTTCCGT TTTCTGTTCC TGTGTTAGTT TGCTGAGGAT 13140
 GATGGTTTCC AGCTTCATCC ATGTCCCTGC AAGGACATG AACTCATCT TTTTATGGC 13200
 TGCTAGACAA CTTATTTAGA CTCGCCTTTT AAAAGTGTTT CTAATTGGAT ATTGAGGAAA 13260
 ATGCACGGAA GTGCCCCAAG AAGTGTGTTG TGTTCCTTA TTTCTTACAG AGTAATGCTG 13320
 AAATCTGTGT TGCTTTTCCC CACCAGGTCA TTATCAGTAC CAGAAGTGCT TGCTGGGTCA 13380

ES 2 279 552 T3

5
 10
 15
 20
 25
 30
 35
 40
 45
 50
 55
 60
 65

TGAGTCGGGT CTGGGATGAT GGCTATCCTT GGGATATGAT GTATGTTACC CGCTTGCAT 13440
 CCTTTCTCCG GAATGTCCTT CCTTCATTCA TCTCTGACTG GTTATATGTC CAGAAGATGA 13500
 ACACGTGGTT TAAGCATGAG AACTATGGCC TGATGCCTTT AAATGGGTAC TTAAAAATGG 13560
 AAATTTTTTT TATTCAAAAA AGGGGGGCAC TCATTTAATG AATTTATTCT CTCTAGAACT 13620
 TACTTTTGTT GTCTCATTGA GCCTAGAAAC ATTAAACTCA AGGTTTCACA GGTGACGGAA 13680
 TATGCCCAGA GACCACGTAT GGCTTGGAAG ACTTATTGAA ATTAGTGCAG TACAGAAAGG 13740
 GTATGGAAAA ATCTGAAATG GAGATGACGC AGGCAGATAA ATCACCTGTA CATGCATGAT 13800
 GCATTTGTGG TGGCTACAAG CTATAGCATA GAACTTTGAG GACTGAACAA ACTCAAATTG 13860
 GTTTTTGGAA GAATATCTTG TCCGTGCTTA TGGGTGTATG AAGACATCAA TAATAATACT 13920
 TGCTTCTCAA GATGGTTGTG GTATTCAATA ATATAAAAT ATAAAAATTG CTTTCTAAAT 13980
 GATAAAGCTT TAAAAAATT GGTCTTCTT AGTCTCAATT TTTCTAATGT GCTTCAAAGG 14040
 AGCAAATAAC AAAATAGTGT TAATCAACAT GTCTCAGCAA GTAGGAAGTC TCAAAACAAA 14100
 AGTGCACACT TCCTCCACCC CTGAAATGTT GACATTTTGG CAGAACCATC AGGAGGCATG 14160
 GAACACATAA AGTAATGGAG AGTCACAAC AACTGTCCTT GTAAGATTAG TCAGATTTCAT 14220
 TTATTTACTT CTTTATAGAG ACAGGGCCCA ACATTTACTA ATTAGGAAGT CATTCGAGGT 14280
 AGAAGAATCA GCATATCAAT AGAAAAAAG AATATTTAAG TTGGTAAGAA AAGAAAGAAT 14340
 TGAGAAATTT TATCTCCTGG CCCATGCTAG CCAAAAAGTT TCATTGTGTT TAGAGAAAGA 14400
 TGGTAAGAAA AAGGAGGAAC TGTAAATCAA AAGAGCAAAT GCCAGATTTA GGAGCTAAAC 14460
 TGTCAGTCCA AAGCACTTAT ACTACCAAGT CTTGCAGGCT GCTATAACCC TTAAAAATAT 14520
 GTTGATTTTA TGCATTTAAA ATTATGTTTA AACTGTGGC TTGCTTGACA GTAGAGGGTG 14580
 GGAGGAGGAA GAGAATCAGA AAAAAATACT TATCAGGTAC TATGCTTATT AOCAGGCGA 14640
 CAAAATTATC TATACACCAA ACCCCTGTGA CACACAATTT ACTTATATAA CAAACCATGG 14700
 ACCCCCAAAC CTAAAAATAA AGTTTTTAAA AATTATGTTT AATATAGTAA GTCCCATAGC 14760
 TTGAGCTGGT TAAGATTTTT TATCTTGTA GAGTAACTAT AAATTATATT TTGGCCTTGC 14820
 CATTTAGACA ATTAAACAT AGTTTGTAGAA ATTCATTTCAT TCTGAAACT AAGCTTCCTT 14880
 TTGGAAGGG TTCCAATTAC CCTAAGTTTC TGGAGGGAGA AAGGGGGAGG AAAAACAGGT 14940
 TTCATTGTGG TCTATGTTTT GCTACCTTGT AAGGTAAAAG AAGAGGTTGC AGGATTAGAT 15000

ES 2 279 552 T3

AAACAGAAAA TGATGTGGAA GTATAGAGAC AAATTTTCAGG ATTACAAGG TTTCTTTGTG 15060
 TCTGAGATAC TTGCAGGAAA TTCCGGAATC TCAAAGGAAA CTTAAATCAA AATGAAATAT 15120
 5 ATTGTCCTGA AAAATATTAT TCCTAGAATT TTGGCAACTA AAATGCAATA TCAAAGTTGT 15180
 TACACTTTTT TGTGGACACA GCTGATGAAA GAAAACCAAA CATGGCAATA AAACCTCCCA 15240
 10 CCACTGCAAG TCTGATTTCT CCATGTAAGA CAAGACGTTA AAGTTATGAT AATAGTGCAC 15300
 TTATAACAAC AGTGCTTGCA TGTGCCAGGA ACTGTTTTAA GTGCTTTAAG GATAATTGAT 15360
 15 CATTTAATTT TCACAACAAC CTATGAGGAA GATTCCATCA TCATGCCCAT TTTACACATA 15420
 AAGAAACAAA TACAGAAAAG TAACAAC TAGT 15480
 CCATCTGCTT CCAGAGTTGG CGTTCTTAAC CACTTTAGTA TGTCTATAAA TTAGTTTTAG 15540
 20 TCTCATTTAG GAAAGGAATT GCCATGAGAG AAGAGAGTCA GTGGCACTCA TGCTGATGTT 15600
 TAAGTGCTTG ATGTTATTTT AATGTTATGG GCTGTTGCAG GTATTTCTTG GAAATGAGCT 15660
 25 ATTTACAGCA AGGGTGTTTG CCTCTCATTG CTGTAGTTCC CTGAGAAAAG AGCCTGTGTT 15720
 CAATGATGAG CTCCCATCCC GCATCCTGTG TGGCACTCTG TCCATCAAGC CCAGTGTGAA 15780
 30 GGAGTTCAGG GAAACCTCAG CTGTGTTTGA GGATGGGACC ATGTTTGAGG CTATCGACTC 15840
 TGTCATCTTT GCAACAGGCT ATGATTATTC CTACCCCTTC CTTGATGAGA CCATCATGAA 15900
 AAGCAGAAAC AATGAGGTTA CCTTGTTTAA AGGCATCTTC CCCCCACTAA TGGAGAAGCC 15960
 35 AACCTTGGCT GTGATTGGCT TGGTTCAGTC CCTTGGAGCT GCCATCCCA CAGCAGACCT 16020
 GCAAGCCTGG TGGGCTGCTA AAGTATTTGC AAGTAGGTGG GCCATTCTGT CTTTCATTCA 16080
 40 TTTTATCAAT GAACATTTAC TGAACACCTG CTATATGCAA AGCACTGTGC TAGGGATACA 16140
 ATGAGAACAA GACAAACATG TTCCTTGACC TCTCAAGGCT TAAATGGGG TGTGGGGGAT 16200
 GCCATAATAG GGGAAATTTG GGGGGGTTCT AGTGAGGGGA GTTGGACTGT TGCACAGAGC 16260
 45 AAACAGTATA CAGGAAGTCA TAAAGGTGAG GGAAAGCATG AAATGTGTAA GGACCCAGAA 16320
 ACATTTTGGT GGAAGGGAAT ATAAAGCAGA GGCAGGGAGT GGCAAGAAAT ATAGGTTTAT 16380
 50 AAGCCACGTT AAAGAGCTTA AACTTCTCAT AGGGATTAAAG GACTTCGCAA GATTTTAAGC 16440
 AAGAAAAAAA TAGCAGAGGA TAACTGCAAT GTCAGGCTAC ATTATAAGA TTGGAAGGGC 16500
 55 CCTGGTGAGG GTTGGAGGTG TGCCAGAAAC CTCCTGGTG TCAACTTCTG TCAGAATAAC 16560
 AAAGTCAGGC CACTCTGATT CTCATGACAA TCTTCTTCTT CTCTCCCTCT ACTCTAGACC 16620

ES 2 279 552 T3

	TCATGGTCTC CAGGGGCTAC AAGTATGCTT ATGTGAGGAA ATCAAGAATA TGAGGATTAC	16680
5	ATGGAGAAAG GCAATGTCTC AAATATATTA ATTTACTCCA GTCATACTGA ATATTATCAT	16740
	TATTATTGAA AAGTGTCTT TTATTCAGGT ATTCTCCAAA ATATTGACCA ATATAGGTAT	16800
10	AACCTACCTA ACATAACTAA TCCATAAAAA CTTACACTAT TGGTAATTAA CAAACCATTAA	16860
	CAATCATGGA ATATATGTAT ATATATTGTC TAAAACTTTG TAGATAAATA AATTTCTATT	16920
	TCAAATACAC CATGAAAGAT CATCATTTAA ATAAACCCCA TCATGAAATC TTTTGTAAG	16980
15	GTGCTCCCTG CAAAATACTT CTATTGCCTT TTTCTTCGA AAGGCACAAC AATGCCAAGA	17040
	GCCTGGGGTA TTATGAGAAG ACTGGATATA GTTCATAAAC CTARGAAAT TACATGAAGC	17100
20	AAATGGTATC ATTTATTTAT TCAGCAAATA CTTACTGAAC ACCTACTATG TGTCAGGCTC	17160
	TAACCTGGCA CTTAGGACAC AACACAAAC GAAGCAGAAC AAAATTCTGG CCTCTTACTT	17220
	TCTAGCAGGG TGTCCAGCCA ATATCAATCA TAGGGTACTA CCAGGTTGAC ATAAGACACT	17280
25	AACGATGACT GGGAAATATT CATGCACTGC AAATTTTAGA GTAACTTTCT TCCACTGTTA	17340
	CAAAGGCAAA TAAGCTACCA TCACCAGTTA AAAGAAGTTG CATTGATGTA GTGAAATTCA	17400
30	CAAAAAGCTA AAAGTTGTCT GCTGCCCTT AAAACACCTT GCATAGTTGC AGAAGATGTT	17460
	TAAATCCTA TGCTTCCTTC CATTACCTCA TTTAAATGG CAGAAACCTT AAAGGGAAGT	17520
35	GTTTTACCAG ATTCTTTCTT CAGAGAAGTT TTAGGAAAAG GATACAGAA AAAAAGGAAG	17580
	AAATTATTAA GCTATTATAT GCATGAAGTG TACTGAGCAC ATATGTTGAG GATTAGGTCC	17640
	TCTATAATGT TACCGAAATA AGAGACTGAG TGATTGTAAG CTACAAATGT CTCTGCTGTC	17700
40	ACTATCTCAC TACAGGCCAG CTTTCCAAAT TCCCAAAGGT TCATTAACCT TTCAGATCTT	17760
	TGTTTCTATG AACTGGTATT TTGCTAAAGA TATCAAAGAC ATCTCCAGCT CCTCTTAATA	17820
45	CAAAAGTTTT CAGGAATACA GTTTATAAAA ACCAAATGAT TTCCATCATA TGTCATTATA	17880
	TATTTCTGAT TTGTGTTTTT CAATATTTTT CTCTTCATTT CTTTCTAGA CTCATGTACC	17940
50	CTGCCAACCA CGAATGAAAT GATGGATGAC ACTGATGAGA AAATGGGGAA AAAACTCAAG	18000
	TGGTAAGCAG CTAAGTGTAC TTGCTAATAG AGCAAGTTCC TAAATGTGC CTTTATGTGT	18060
	AGAAAAACAT TAATATGCTT TAATATTGTC ATTAGTCAGA GTTTACATTT TCTGAACACT	18120
55	TGCAATAATC AAAAAATGTT TAGATAGTAA ACAGTCATCA CACTTCTCTT GTGTAACCTA	18180
	AGAATAGAGG TTTTCTATCA GGGATAATTT TGCCCTCCAG GTGACATATG GCAAAATCTG	18240

60

65

ES 2 279 552 T3

	GAGACACTTT TGGTCATTGT GAGTGGAGAG GGCATGCTAT CAGCATCTTA TGAGTAGAGA	18300
5	ACAGGGATTG TGCTAACCAT CCAACAATGC AGAGCACAGT TCACCAAAAC AATTATCTGG	18360
	CTCAAAATGT CAATAGTGCT GAGGTTAAGA AACAACTCTA TAAATGACTA CAGTTGACCT	18420
	TTGAACAACA CAGGTTTGAA TTATATGGGT CCACTTATAC ATGGATTTTT TCAATTAACA	18480
10	TAATGCAGAT TGGGCATGGT GGCTCACGCC TGTAATCCCA GCACTTGTG AGGCTGAGGC	18540
	GGGCGGATTA CCTGAGGTCA GGAGTTTCGAG ACCAGTCTGG CCAACATGGT AAAACCCCTGT	18600
15	CTCTACTAAA AATACAAAAA AAATTAGTCG AGTGTGGTGG TGTGCACCTG TAATCCAGC	18660
	TACTCGGGAG GCTGAGGCAG GGAATTGCT TGAATCAGGG AGGTGGAGGT TGCAGTGAGC	18720
	CAAGATCGCG CCACTGCACT CTAGCCTAGG TGACAGAGTG AGACTCCATC TCACAAAAAA	18780
20	AAAAAAAAA AATGCAATTT TTTGGAGATT TGCAGCAATT TAAAACTCA AGGCCAGGCG	18840
	CGGTGGCTCA CGCCTGTAAT CCCAGCACTT CGAGAGGCCG AGGCGGGTGG ATCATGAGTT	18900
25	CAGGAGATCA AGACCATCCT GGCTAACATG GTGAAAGCCC GTCTCTACTA AAAATACACC	18960
	AAAATTAGCC GGGCGTGGTG GCGGGTGCCT GTAGTCCCAG CTACTCGGGA CGCTGAGGCA	19020
	GGAGAATGGC GTGAACCCAG GAGGCGGACT TGCAGTGAGC CCAGATTGTG CCACTGCACT	19080
30	CCAGTCTGGG CAACAGAGTG AGACTCCGTC TCAAAAAAA AAAACCTCAA AGATGAATTG	19140
	TGTAGCCTAG AAATATTTTA AAAAATTAAG AAAAAGATGC CATGTATAAA ATATTTGTAG	19200
35	ATACTAGTCT ATTTTATCAT TTACTACCAT AAAATATACA CAAATCTATT ATTAAAAATT	19260
	AAAATTTATC AAAACTAAAT GCATACAAAC TCTTAGACTA TACATGGCAC CATTCATAGT	19320
40	CAACAGAAAT GTAAACAAAC ATAAAGATGC AATATTGTCA TAACTGCATA AAATATAGCA	19380
	CATAATGTGC TAGTATAATA ATTTTGCAGT CACCTCTTGT TGGTATTGCA GTGAGCTCAA	19440
	GTGTTTTGAG TATCTACTTA AATGCTGTG TGACATTAGT CATTTTCACC TGAGCAGTTC	19500
45	ATATCTCCAG TAAATTCTGC CTCACAGTAA AAAGTGATCT CTCAAGGTTT TCACATATTT	19560
	TTATCATGTT TAGTGCAATA CCTTAAGCCT TTAATAACAC CATGGGCTCC ATAEGAAGTG	19620
50	TCATTAATGA TGTGGAAGT GCTCCCAAGA AGCAGAGAAA AGTTATGACA TTATAATAAA	19680
	AAAATTGAGT TGCTTAATGT ATACTATACA TTGAGGTCTG CAGCTATAGT TGCCCACCAT	19740
	TTCAAGATAA ATGAATCCAG TGCAACTATG CCAGCAGGCA TGAAATCTTG CACTTTTTGT	19800
55	AAAATATCTT TTTATTTTGG ATTGAAAATG CAGCTTTTAA TGTGGGTGCA GGATTGCTAT	19860

ES 2 279 552 T3

	AAGGAAGTAT ACATATAGAC TCTAATATAA TTTGAGAAAA AGTGAAGTTA TTATATGACA	19920
5	AAGCAAAAGG AAGGTGAAGG ATCTAGAGCT GGAAAAGTTA ATGCCAGCAA AGGATGATTT	19980
	GATTACATCA GAAAGAGTTT GGCTTCAAAA ATGTCAAGAT AACAGGAGAC ACGCATGCTG	20040
10	CCAACCAAGA AGAAGGAGAT GAATTTCCCAG ATGTCATTAT GAAAATCATT GAGGAGAAAAG	20100
	GATTTCTGCC TGAACAGATT TTTAACACAG ACAAAGTGC CCTATTCTGG AAAAAAAAAA	20160
	AAAAAAAAAG CCACAAAGGC CATTTATTAA TAAGGAGCAG AAGTGAGCAC CAAGATTAGG	20220
15	CAGGAAAGAA TAAGCTAACT ACTGTTTTGT GCAAATGCAG TCAGATTTAT GATCAGGATG	20280
	GCCCTACCT ATGAAGCTAC CCCCTCAAAC CTTGAAGGGA AAAGATGAAT ATCAGCTTCC	20340
20	TATCTTTTGG TTATACAAGA CCCTTTTCTT GGATTAGCTC TGTCAATGCT TTGTCCCTGA	20400
	AGTCAGAAAG TCCTTGCCAA TAAGAGACTG CCTTTTAAAG TTTTTTTGAT ATAGACAATG	20460
	CCCCTGACCA CCCAGAACCC CATGAGTTCA ACATGGAAGG CATCGAAGTA GTCTAATTTT	20520
25	CCCCAAACAC AACATTCTAA TTCAGCCTTT ATATCAGGGA GTCATAAGGA CCTTTAAGGC	20580
	TCATCACATA CCATACTCTA TGGAAAAGAT AGTCAATGCT GTGGAAGATA ACCCAACAGA	20640
30	GAGAACATCA TGAAAGTCTG GAAGGATTAT ACCATTGAAG ATGCCCTAAT TGTATAGAA	20700
	AAAGCCATGA AAGCCATCAA TCCTAAAACA ACATATTTCT CCTGGAGAAA ACTATGTCCA	20760
35	GATGTTATAT ATGACTTCAG AGGATTTACA ACAGACCAGT CACAGAAATC ATGAAAARGA	20820
	TTATGGATAT GGCAAAATAA AAAGGTGAGG GTGAAGGGTT TCAAGATATG GATCATGGAG	20880
	AAATTCAACA GCTAATAGAC ACCACTAATA GACACTTTTA ATTCCACACT AGAGGAACTA	20940
40	AAAGATGACT TGATGGAGAT GAGTCCTTCC AAAGCAGTGC CAGATGAGAA CGAAGACATA	21000
	GAAAAAGCCA TGCCAGAAAT AAATTGACAT TAGATCATCT GGCAGACAGG TTCCAGTTAT	21060
45	TTAAGACTTC TTTTGACTTC TTTTATATAA CATGGACCTT TCTATGATAC AGGCACTGAA	21120
	ACTAAAGCAA ATGATAGAGG AAGGATTACT ACTATATAGA AAATTTTATG AGAAATAAAA	21180
50	AAGCAAAGTC AGACAGAAAT TATAATATAT TTCCATAATT ACAGCAATGG GGCTGGCTCT	21240
	CCTGCCCCCA ATTCTACCTC CTCCATCTCT TCCGCTTCTG CCAGGCCTGA AACAGCAAGA	21300
	CCAACCCCTT CTGTTTCTCC TCCTACTCCT CAGCCTACTC AACATAAGA TGATAAGGAT	21360
55	GAAGACATTT ATGATAAACC ACTTCCACTT AATGAATAGT AAACATATTT TTTCTTCTC	21420
	ATAATTTTCT TAATAACATT TTCTTTCTC CATATTACTT TATTGTAAGA ATAGTATTTA	21480

ES 2 279 552 T3

ATACGTATGA CATATAAAAT ATGTGTTAAT CAACTGTTTG CATTATTGGT AAGGCTTCCA 21540
 5 GTCAACAGGT TATTAAGAGT TAAGTATTTG GGGAGTCAAA AGTTATACAT GGATTTTGA 21600
 CTGCAAGAGG GCTCAATGCC CCTAACCCT CAGTTCTTCC AAAGTCAACT GATATAGGAA 21660
 10 GTTCTTTAC TTTTCAAGC ATTTAACATT GCATTGATAT GTCAACCTAA AGGAAAACAC 21720
 TGAGGCAAAT TTAATATAAA AAGAGAATTG ATTTGGGCCA AGTTTGAGGA CTGCAACCCA 21780
 GGAGCACAGA GTCAAATTGC CCTGAATATG CACTCCGTTG GCAGCAGTTA CAAGTAGGTT 21840
 15 TTTTAAAGGA AATACAAAAG AGTCAACTTC TAAGTTGTTT ACCAAGAACT TACATTAAAA 21900
 TTATATAAGC TATTGATTGG CTATATACTG TTCTTGATAT CACAAATTCT ACGAACATGA 21960
 20 AGATGATGAG TGAGACAGCT AGTCAGGAAT AAAAATGCCT TTAACAATT GCCGCCAGGC 22020
 TTGGTAGAGG GCAGCATGAC AAGTCCCATA CACGTGGCTC TCTCAGCTTG ATAAATTTG 22080
 CATACCTCAC ATAGTGCAAA CTACTCTGAG CTATTTTCT TCTCTCATAT TGAATGCCAC 22140
 25 AATGTAGTCA CCCATTTCAGG GCCTAGAGAA GAAAAGAAAT GGAACCTCA GATTCAACAA 22200
 AACCTCTCCT GCACAACCTC AGCCAGTTGA CGAACAACCT GCAGAGTTGG GCACTTTAT 22260
 30 GTGCTAACAA TTGATGCAGC TTGATACCTT TTCCTTTAGA GCCCAGTAGA AATAAAAATG 22320
 AGGAAATAGA GAGGTAAAA TGTTTCATCTT ATTGCTTAAA TGATAAGCTG CTCTTCAGAG 22380
 35 TTTCAAAAAG CAAATTACAC CATATTCCAA CTAAAAGAAC TATAGAGGCG GAAAGGAGGT 22440
 GATCTCTTTT CTCTCTGTCA TAAAGGTAA TGGCCAACAC CCTATAACA AAAGACAGGT 22500
 40 TAACAAGAGA AAACGTGACA GATTTATTAC GTGCACATGT GTGCATGAGA GCCTTACAAA 22560
 ACATGAACTC AAAGGAGGGC CAGATCATTC ATGTTTAAAT ATTCTCTTCA CTGGGGTTAG 22620
 GGGAGATGGA AGTGTAAGG TAAATGATTT TTCAGAGGAA ATTAATAAGT CCAAAGAACA 22680
 45 CAGATTAGAC CAAGTTTCTC TGGGCTTTGG GGGAGGTGTA ATCACCACAC AGATTCTCT 22740
 TGCTCACTGC CCAGAAAAGC TGATGCCCTG AGAACAGCAG GTTTTTOCAA TAGAGAGAGT 22800
 50 TTAATAACA CACAGCTGTC AGAGGCATTT GAACCAGAGT GACTCCATCT TGAATAGGGG 22860
 CTGGGTAAAA TGAGGCTGAG ACCCACTAGG CTGCATTCCC AGGAGGTTAG GCATTCTTAG 22920
 55 TCACAGGATG AGAAAAGAGG CCAGCACAGG ATTCAGGTCA CAAAGACCTG GCTGATAAAA 22980
 CAGGATTGAG TAACGAAGCT GGCCAAAACC CACCAAAACC AAGATGATGA AAAAAGTGAC 23040
 60 CTCTGGTCGT CCTCACTACT CATTATATGC TGATTATAAT GAATTAGCAT GCTAGAAGAC 23100

ES 2 279 552 T3

ACTCCACCA GCACTGTGAT AGTTTACAAA TGCCATGGCA ATATCAGGAA GTTACCCTAT 23160
 ATAGTCTAAA AAGGGGAGGA ACCCTCAGTT CTGGGAACTG CCCATTTCTT TCCTGTAAAA 23220
 CTTATGAATA ATCCACCCCT TGTTTAACAT GTAATCAAGA AGTAACTATA AGTATACTCA 23280
 GTTGAGCAGC CCATGCCACT GCTCTGCCTA TGAAGTAGCC ATTCTTTTAT TGCTTTACTT 23340
 TCTTAATAAA CTCGCTTTCA CTTTATGGAC TGGCCCTGAA TTCTTTCTTG TGAGAGGTCC 23400
 AAGAACCCTC TTTTGGGGTC TGGCCAGCTA AACGGAAGGA CAGGAGTTTA TTACTIONTCA 23460
 AATCAGCCTC CATGAAAATT CAGAGGCTAG ATTTTTTTAA GGATAGTTTG GTAGTCAOGG 23520
 GCTAGGGAAT GGGGAATGCT GATTGGTTGG GTCAGGGATG AAACCATAGG GAGTCAAAGC 23580
 TTGTCTTCTG GTCTTCCTGG GAGGAGACCA CATGACAAGA TGAACCAGTT TACCAGTCTG 23640
 GGTAGTGCCA GCCGGCCCAT CAGAATGCAG GGTCTGAAAA ATATCTTGAG CAGCAATGGT 23700
 AGGTTTTATA ATGGTGATGT TATCCATAGG AGCAATTGGG GACTTCTGAC TGCATGACTC 23760
 CTGAGCCCTA ATTTCTTATC TTGTGGCTAA TTTGTTAGTT CTACAAAAGC AGTCTGATCT 23820
 CCAAGCAAGG AGGGGGTTTG TTTTGGGAAA GGGCTGTTAC CATCTTTGTT TCAARGTTAA 23880
 ACTGTAAACT AAATGTCTCC CATAGTTAGC TTGGCCTATG CTCAGGAATG AATAATGGCA 23940
 GCTTGAGAT TAGAAGAAAG ATGGAGTAAT TACATTTTTT TTTACATTT TTTTCACTGT 24000
 CACAATTTTT TAAAGGTGA TTTAGAGGT AACATCACAG GACATGGGAG ACTAAAGGGA 24060
 GGAAAGTATG TCAAACAAAG GCTGTCCTGT TCTGCRGACG AAACCTCACA GAAAGCAACT 24120
 CTCAGAGTCA GTAGCCTATG ATGAAAGTTT CTCTGTCAGA CATTGAGCAG TGCTGACTC 24180
 TCAGTCTCTC TCTCCTGCAA GTTAATCTTT CCTAGAGTGG GCAAGGGAGG CCTCCGAGAA 24240
 AGCCTAGTTT CCATCTTCTG TTTACTTCCT TTTATTTTCT CCACAGATAA AAATCTCCTT 24300
 CACAAAAGGC AGCTTTTCAG GGCTGTTTCT GTCTGCAGGC CCTCTGAATA GCCATCTCAA 24360
 AATCTGTCAA CGAAGTGAT ATTTTGCACT AAAATATTTT TTGTTTTCTT TAGTATGAAA 24420
 CAATTTATAT TATTAGATTA CAGGAGTATT AAAACCATCC ATGATCTCAC TTTTAAACAA 24480
 ACCAATCTGA AAGTCTAACA TTGGGGCAGA TTCTAAGCAA TGTCTTATAA AGAATAATTA 24540
 TGTGTTAATG AGTAACTAA GTTAATTAGT CTCCTTAAAC CAGAGGGTCA GTTTACTCCA 24600
 GGCCACATGG TCAAAGGCAA AAGTCCAACA TTACATCAAA CTCAAATAGA GATTAGGAAG 24660
 GAGGAGAAAA GCAGCTCACT TAGCTAAAGA AAAACAATA AATTCAATTT TGTGGAAAAG 24720

ES 2 279 552 T3

GAGGGCATAA ATGGAGGTGC TATCTAAAAT GTTATTTTTC TGAAAGAAAA AATAAGAAAT 24780
 TAATGCTCCT ATTTGCAACT GTAACACTTA TTCCAGTATG TTCTCTTCTT TCTTCATGTT 24840
 TGGCCAGAGC CAGACTTTGC AGACAGATTA CATCACATAT GTGGATGAGC TGGGCTCTTT 24900
 CATAGGGGCC AAGCCTAACA TACCATGGCT CTTCCTGACA GATCCCGGOC TGGCCCTGGA 24960
 GGTGTACTTT GGCCCTTGCA GCCCATACCA GTTTCGACTG ATGGGACCAG GGAAGTGGGA 25020
 TGGGGCCAGA AATGCCATCC TGACCCAGTG GAACCGGACA GTGAAGCCAA CCAGGACAAG 25080
 AGTTGTCAGT GAAGTTCAGC GACCCCATCC CTTTACAAT TTGCTTAAAA TGCTTTCATT 25140
 CCCATTACTC CTTCTGGCTG TTACACTTAC ATTTTATTAA TGAGAAAGTC TTTGAGGTCT 25200
 CAAAATTCAG CATAGAAGTG TAATCACACA ATACAACACA CAGCACACAT ACACACACAC 25260
 AATCACAACA TAGTTCCTCT CTCCTTTCCT GAAGATATGA AAATCAGTCT TGGCCCATTT 25320
 GAATTAAGT ATAAGTAAAA TGGAAAATAC TCAGCCTCTC TCTCTCTGTT GGAATCTGT 25380
 TCTCTAAAAG GCTTTTCACA TGCTGAATTG GCAAATTTGG GGATGCTTAA GATAAGACAG 25440
 GAAGTTGAAT AAGCATGAGC ACAG 25464

(2) INFORMACIONES PARA LA SEQ. ID. NO. 5:

i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(E) LONGITUD: 1.605 pares de bases

(F) TIPO: nucleótido

(G) NÚMERO DE HEBRAS: sencilla

(H) CONFIGURACIÓN: lineal

ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA SEQ. ID. N° 5

GCAATCATGA GCAAGAGGGT TGGCATCATC GGAGCTGGAG TCAGTGGCTT GGCTGCCATA 60
 TGGTGCTGTC TGGAGGAGGG GCTGGAGCCC ACTTGCTTTG AAAGGAGCGA TGATGTTGGA 120
 GGCCTGTGGA AATTCTCAGA CCACACAGAA GAAGGCAGAG CCAGCATTTA CCAGTCTGTA 180
 TTCACAACT CTTCCAAAGA AATGATGTGC TTTCCAGACT TCCCTTATCC GGATGATTAC 240
 CCAAACATA TACACCACAG CAAGCTCCAG GAATATATAA AGACATATGC TCAAAAGAAG 300
 GAACTTTTAA GATACATANA GTTTGAGACC CTGGTTTCCG GTATAAAGAA ATGTGCCAGC 360
 TTCTTAGTCA CGGGCCAATG GGTGTTGTT ACTGAAAAGG ATGGGAAACA GGAATCTACT 420
 ATTTTGGATG CTGTAATGAT TTGTTGAGGA CATCAGGTAT ACCGCAATCT GCCAACGGAT 480

ES 2 279 552 T3

TCCTTTCTG GCCTGGACCA GTTTCGAGGC AACTACCTCC ATAGCCGGGA TTATAAGAAT 540
 CCAGAAGCCT TCAAGGGGAA GAGGGTCCTC GTGATTGGTC TGGGGAATTC GGGATCTGAC 600
 ATTGCTGTTG AGCTCAGCCG TCTGGCTACA CAGGTCATTA TCAGTACCAG AAGTGCTTCC 660
 TGGGTCATGA GTCGGGCTG GGATGATGGC TATCCTTGGG ATATGATGTA TGTTACCGGC 720
 TTTGCATCCT TTCTCCGGAA TGTCTTCCCT TCATTTCATCT CTGACTGGTT ATATGTCCAG 780
 AAGATGAACA CGTGGTTTAA GCATGAGAAC TATGGCCTGA TGCCTTTAAA TGGTTCCCTG 840
 AGAAAAGAGC CTGTGTTCAA TGATGAGCTC CCATCCCGCA TCCTGTGTGG CACTCTGTCC 900
 ATCAAGCCCA GTGTGAAGGA GTTCACGGAA ACCTCAGCTG TGTTTGAGGA TGGGACCATG 960
 TTTGAGGCTA TCGACTCTGT CATCTTTGCA ACAGGCTATG ATTATTGCTA CGCCTTCTT 1020
 GATGAGAGCA TCATGAAAG CAGAAACAAT GAGGTTACCT TGTTTAAAGG CATCTTCCCC 1080
 CCACTAATGG AGAAGCCAAC CTTGGCTGTG ATTGGCTTGG TTCAGTCCCT TGGAGCTGCC 1140
 ATCCCCACAG CAGACCTGCA AGCCTGGTGG GCTGCTAAAG TATTGCAAA CTCATGTAGC 1200
 CTGCCAACCA CGAATGAAAT GATGGATGAC ACTGATGAGA AATGGGGAA AAAACTCAAG 1260
 TGGTTTGGCC AGAGCCAGAC TTTGCAGACA GATTACATCA CATATGTGCA TGAGCTGGGC 1320
 TCTTTCATAG GGGCCAAGCC TAACATACCA TGGCTCTTCC TGACAGATCC CCGCCTGGGC 1380
 CTGGAGGTGT ACTTTGGCCC TTGCAGCCCA TACCAGTTTC GACTGATGGG AGCAGGGGAG 1440
 TGGGATGGGG CCAGAAATGC CATCCTGACC CAGTGGAAAC GGACAGTGAA GCCAACCAGG 1500
 ACAAGAGTTG TCAGTGAAGT TCAGCGACCC CATCCCTTTT ACAATTTGCT TAAAATGCTT 1560
 TCATTCCCAT TACTCCTTCT GGCTGTTACA CTTACATTTT ATTAA 1605

(2) INFORMACIONES PARA LA SEQ. ID. NO. 6:

i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 532 aminoácidos

(B) TIPO: aminoácido

(C) NÚMERO DE HEBRAS: sencilla

(D) CONFIGURACIÓN: lineal

ii) TIPO DE MOLÉCULA: péptido

xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA SEQ. ID. N° 6

ES 2 279 552 T3

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

ES 2 279 552 T3

Pro Leu Asn Gly Ser Leu Arg Lys Glu Pro Val Phe Asn Asp Glu Leu
 275 280 285
 5 Pro Ser Arg Ile Leu Cys Gly Thr Leu Ser Ile Lys Pro Ser Val Lys
 290 295 300
 10 Glu Phe Thr Glu Thr Ser Ala Val Phe Glu Asp Gly Thr Met Phe Glu
 305 310 315 320
 15 Ala Ile Asp Ser Val Ile Phe Ala Thr Gly Tyr Asp Tyr Ser Tyr Pro
 325 330 335
 20 Phe Leu Asp Glu Thr Ile Met Lys Ser Arg Asn Asn Glu Val Thr Leu
 340 345 350
 25 Phe Lys Gly Ile Phe Pro Pro Leu Met Glu Lys Pro Thr Leu Ala Val
 355 360 365
 30 Ile Gly Leu Val Gln Ser Leu Gly Ala Ala Ile Pro Thr Ala Asp Leu
 370 375 380
 35 Gln Ala Trp Trp Ala Ala Lys Val Phe Ala Asn Ser Cys Thr Leu Pro
 385 390 395 400
 40 Thr Thr Asn Glu Met Met Asp Asp Thr Asp Glu Lys Met Gly Lys Lys
 405 410 415
 45 Leu Lys Trp Phe Gly Gln Ser Gln Thr Leu Gln Thr Asp Tyr Ile Thr
 420 425 430
 50 Tyr Val Asp Glu Leu Gly Ser Phe Ile Gly Ala Lys Pro Asn Ile Pro
 435 440 445
 55 Trp Leu Phe Leu Thr Asp Pro Arg Leu Ala Leu Glu Val Tyr Phe Gly
 450 455 460
 60 Pro Cys Ser Pro Tyr Gln Phe Arg Leu Met Gly Pro Gly Lys Trp Asp
 465 470 475 480
 65 Gly Ala Arg Asn Ala Ile Leu Thr Gln Trp Asn Arg Thr Val Lys Pro
 485 490 495
 70 Thr Arg Thr Arg Val Val Ser Glu Val Gln Arg Pro His Pro Phe Tyr
 500 505 510
 75 Asn Leu Leu Lys Met Leu Ser Phe Pro Leu Leu Leu Leu Ala Val Thr
 515 520 525
 80 Leu Thr Phe Tyr
 530

(2) INFORMACIONES PARA LA SEQ. ID. NO. 7:

i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 21 pares de bases

(B) TIPO: nucleótido

ES 2 279 552 T3

(C) NÚMERO DE HEBRAS: sencilla

(D) CONFIGURACIÓN: lineal

5 ii) TIPO DE MOLÉCULA: distinta de ácido nucléico

(A) DESCRIPCIÓN: /des = “oligonucleótido”

xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA SEQ. ID. Nº 7

10 TCACATAGAG TGCTATGGGG G

(2) INFORMACIONES PARA LA SEQ. ID. NO. 8:

15 i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 25 pares de bases

(B) TIPO: nucleótido

(C) NÚMERO DE HEBRAS: sencilla

20 (D) CONFIGURACIÓN: lineal

ii) TIPO DE MOLÉCULA: distinta de ácido nucléico

(A) DESCRIPCIÓN: /des = “oligonucleótido”

25 xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA SEQ. ID. Nº 8

CTTAGGAAGA AGATAAAAAT GCAAC

30 (2) INFORMACIONES PARA LA SEQ. ID. NO. 9:

i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 23 pares de bases

35 (B) TIPO: nucleótido

(C) NÚMERO DE HEBRAS: sencilla

(D) CONFIGURACIÓN: lineal

40 ii) TIPO DE MOLÉCULA: distinta de ácido nucléico

(A) DESCRIPCIÓN: /des = “oligonucleótido”

xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA SEQ. ID. Nº 9

45 AATGTCCATC ATCATAGTTC TCT

(2) INFORMACIONES PARA LA SEQ. ID. NO. 10:

50 i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 23 pares de bases

(B) TIPO: nucleótido

(C) NÚMERO DE HEBRAS: sencilla

55 (D) CONFIGURACIÓN: lineal

ii) TIPO DE MOLÉCULA: distinta de ácido nucléico

(A) DESCRIPCIÓN: /des = “oligonucleótido”

60 xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA SEQ. ID. Nº 10

TAGGCTTG TG TAGCCTGCCC TCA

65 (2) INFORMACIONES PARA LA SEQ. ID. NO. 11:

i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

ES 2 279 552 T3

- 5 (A) LONGITUD: 16 pares de bases
(B) TIPO: nucleótido
(C) NÚMERO DE HEBRAS: sencilla
(D) CONFIGURACIÓN: lineal
- 10 ii) TIPO DE MOLÉCULA: distinta de ácido nucléico
(A) DESCRIPCIÓN: /des = “oligonucleótido”
xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA SEQ. ID. Nº 11
CCTCAGAGAG AACTAT
- 15 (2) INFORMACIONES PARA LA SEQ. ID. NO. 12:
- 20 i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
(A) LONGITUD: 16 pares de bases
(B) TIPO: nucleótido
(C) NÚMERO DE HEBRAS: sencilla
(D) CONFIGURACIÓN: lineal
- 25 ii) TIPO DE MOLÉCULA: distinta de ácido nucléico
(A) DESCRIPCIÓN: /des = “oligonucleótido”
xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA SEQ. ID. Nº 12
GGAGTCTCTC TTGATA
- 30 (2) INFORMACIONES PARA LA SEQ. ID. NO. 13:
- 35 i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
(A) LONGITUD: 16 pares de bases
(B) TIPO: nucleótido
(C) NÚMERO DE HEBRAS: sencilla
(D) CONFIGURACIÓN: lineal
- 40 ii) TIPO DE MOLÉCULA: distinta de ácido nucléico
(A) DESCRIPCIÓN: /des = “oligonucleótido”
45 xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA SEQ. ID. Nº 13
CCTCAAAGAG AACTAT
- 50 (2) INFORMACIONES PARA LA SEQ. ID. NO. 14:
- 55 i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
(A) LONGITUD: 16 pares de bases
(B) TIPO: nucleótido
(C) NÚMERO DE HEBRAS: sencilla
(D) CONFIGURACIÓN: lineal
- 60 ii) TIPO DE MOLÉCULA: distinta de ácido nucléico
(A) DESCRIPCIÓN: /des = “oligonucleótido”
xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA SEQ. ID. Nº 14
65 GGAGTTTCTC TTGATA