

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 795 148**

51 Int. Cl.:

A61K 39/135 (2006.01)
C12N 15/82 (2006.01)
A61K 39/15 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)
C07K 14/005 (2006.01)
A61K 39/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.03.2011** **PCT/US2011/028115**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.09.2011** **WO11112945**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.03.2011** **E 11709301 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.01.2020** **EP 2544716**

54 Título: **Vacunas recombinantes contra el virus de la fiebre aftosa y usos de las mismas**

30 Prioridad:

21.07.2010 US 366363 P
12.03.2010 US 313164 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
20.11.2020

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM ANIMAL HEALTH USA
INC. (100.0%)**
3239 Satellite Boulevard, Bldg. 500
Duluth, GA 30096, US

72 Inventor/es:

AUDONNET, JEAN-CHRISTOPHE;
GUO, XUAN;
FEILMEIER, BRADLEY J.;
TROUPE, KAROLYN MARIE;
BUBLOT, MICHEL y
COX, KEVIN

74 Agente/Representante:

SALVÀ FERRER, Joan

ES 2 795 148 T3

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

DESCRIPCIÓN

Vacunas recombinantes contra el virus de la fiebre aftosa y usos de las mismas

5 **CAMPO DE LA INVENCION**

10 **[0001]** La presente invención se refiere a composiciones para la lucha contra la infección por el virus de la fiebre aftosa (FMDV, por sus siglas en inglés) en animales. La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un antígeno de FMDV, procedimientos de vacunación contra FMDV y kits para usar con tales procedimientos y composiciones.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 **[0002]** La fiebre aftosa (FMD) es una de las enfermedades más virulentas y contagiosas que afectan a los animales de granja. Esta enfermedad es endémica en numerosos países del mundo, especialmente en África, Asia y América del Sur. Además, los brotes epidémicos pueden ocurrir periódicamente. La presencia de esta enfermedad en un país puede tener consecuencias económicas muy graves como resultado de la pérdida de productividad, pérdida de peso y producción de leche en rebaños infectados, y de embargos comerciales impuestos a estos países. Las medidas adoptadas contra esta enfermedad consisten en la aplicación estricta de restricciones a la importación, controles de higiene y cuarentena, sacrificio de animales enfermos y programas de vacunación utilizando vacunas inactivadas, ya sea como medida preventiva a nivel nacional o regional, o periódicamente cuando se produce un brote epidémico.

25 **[0003]** La fiebre aftosa se caracteriza por su corto período de incubación, su naturaleza altamente contagiosa, la formación de úlceras en la boca y en los pies y, a veces, la muerte de animales jóvenes. La fiebre aftosa afecta a varias especies animales, en particular bovinos, porcinos, ovinos y caprinos. El agente responsable de esta enfermedad es un virus del ácido ribonucleico (ARN) que pertenece al género *Aphthovirus* de la familia *Picornaviridae* (Cooper et al., *Intervirology*, 1978, 10, 165-180). En la actualidad, se conocen al menos siete tipos de virus de la fiebre aftosa (FMDV): los tipos europeos (A, O y C), los tipos africanos (SAT1, SAT2 y SAT3) y un tipo asiático (Asia 1). También se han distinguido numerosos subtipos (Kleid et al. *Science* (1981), 214, 1125-1129).

30 **[0004]** El virus de la fiebre aftosa es un virus icosaédrico desnudo de aproximadamente 25 nm de diámetro, que contiene una molécula de ARN monocatenario que consiste en aproximadamente 8500 nucleótidos, con una polaridad positiva. Esta molécula de ARN comprende un único marco de lectura abierto (ORF), que codifica una única poliproteína que contiene, entre otras cosas, el precursor de la cápside también conocido como proteína P1 o P88. La proteína P1 está miristilada en su extremo amino terminal. Durante el proceso de maduración, la proteína P1 se escinde por la proteasa 3C en tres proteínas conocidas como VP0, VP1 y VP3 (o 1AB, 1D y 1C, respectivamente; Belsham GJ, *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 1993, 60, 241-261). En el virión, la proteína VP0 se divide entonces en dos proteínas, VP4 y VP2 (o 1A y 1B, respectivamente). Se desconoce el mecanismo para la conversión de las proteínas VP0 en VP4 y VP2, y para la formación de viriones maduros. Las proteínas VP1, VP2 y VP3 tienen un peso molecular de aproximadamente 26,000 Da, mientras que la proteína VP4 es más pequeña con aproximadamente 8.000 Da.

45 **[0005]** La simple combinación de las proteínas de la cápside forma el protómero o molécula 5S, que es el constituyente elemental de la cápside de FMDV. Este protómero se compleja a continuación en un pentámero para formar la molécula 12S. El virión resulta de la encapsidación de una molécula de ARN genómico mediante el ensamblaje de doce pentámeros 12S, lo que constituye las partículas 146S. La cápside viral también se puede formar sin la presencia de una molécula de ARN en su interior (en lo sucesivo "cápside vacía"). La cápside vacía también se designa como partícula 70S. La formación de cápsides vacías puede ocurrir de forma natural durante la replicación viral o puede ser producida artificialmente mediante tratamiento químico.

50 **[0006]** Se han desarrollado muchas hipótesis, rutas de investigación, y propuestas, con la intención de diseñar vacunas eficaces contra la FMD. Actualmente, las únicas vacunas en el mercado comprenden virus inactivados. Existen riesgos acerca de la seguridad de la vacuna contra la FMD, dado que brotes de FMD en Europa se han asociado con defectos en la fabricación de la vacuna (King, A.M.Q. et al., (1981) *Nature* 293: 479-480). Las vacunas inactivadas no confieren inmunidad a largo plazo, requiriendo de esta manera inyecciones de refuerzo administradas cada año, o con mayor frecuencia en el caso de brotes epidémicos. Además, existen riesgos relacionados con la inactivación incompleta y/o el escape del virus durante la producción de vacunas inactivadas (King, A.M.Q., ibíd). Una meta en la técnica ha sido construir conformacionalmente inmunógenos correctos que carezcan del genoma de FMDV ineficaz para preparar vacunas eficaces y seguras.

60 **[0007]** Se ha utilizado satisfactoriamente el virus vaccinia para inmunizar contra el virus de la viruela, lo que culminó en la erradicación a nivel mundial del virus de la viruela en 1980. De esta manera, ha aparecido un nuevo papel importante para los poxvirus, el de un vector manipulado genéticamente para la expresión de genes extraños (Panicali y Paoletti, 1982; Paoletti et al., 1984). Se han expresado genes en vaccinia que codifican antígenos heterólogos, dando como resultado a menudo una inmunidad protectora frente al estímulo debido al patógeno

correspondiente (revisado en Tartaglia et al., 1990). Se ha utilizado también una cepa muy atenuada de vacunas, designada como MVA, como vector para vacunas basadas en poxvirus. El uso de MVA se ha descrito en la patente de los Estados Unidos N° 5.185.146.

[0008] Los sistemas de vectores de vacunas adicionales implican el uso de virus avipox que son poxvirus restringidos de forma natural a un hospedador. El virus de la viruela aviar (FPV; Taylor et al. 1988a, b) y el virus de la viruela del canario (CPV; Taylor et al., 1991 y 1992) se han manipulado para expresar productos génicos extraños. El virus de la viruela aviar (FPV) es el virus prototípico del género Avipox de la familia Poxvirus. El virus produce una enfermedad económicamente importante de las aves de corral que se ha controlado bien desde los años 20 del siglo XX mediante el uso de vacunas atenuadas vivas. La replicación de los virus avipox está limitada a especies de aves (Matthews, 1982), y no existen informes en la bibliografía de un virus avipox que produzca una infección productiva en alguna especie no de ave, incluyendo el hombre. Esta restricción del hospedador proporciona una barrera de seguridad inherente frente a la transmisión del virus a otras especies y hace que el uso del virus avipox basado en vectores de vacuna en aplicaciones veterinarias y humanas sea una proposición atractiva.

[0009] Se han preparado otros vectores de poxvirus atenuados mediante modificaciones genéticas de cepas de tipo salvaje del virus. El vector NYVAC, derivado por delección de virulencia específica y los genes de la gama de hospedadores de la cepa Copenhagen de vaccinia (Tartaglia et al., 1992) han demostrado ser útiles como un vector recombinante en la estimulación de una respuesta inmunoprotectora frente a un antígeno extraño expresado. Otro vector de poxvirus manipulado genéticamente es ALVAC, derivado del virus de la viruela del canario (véase la patente de los Estados Unidos N° 5.756.103). ALVAC no se replica de forma productiva en hospedadores no de ave, una característica que se piensa que mejora su perfil de seguridad (Taylor et al., 1991 y 1992). ALVAC se ha depositado bajo los términos del Tratado de Budapest en la American Type Culture Collection con el número de acceso VR-2547. Otro vector adicional de poxvirus manipulado genéticamente es TROVAC, derivado del virus de la viruela aviar (véase la Patente de los Estados Unidos N° 5.766.599).

[0010] Se pueden construir poxvirus recombinantes en dos etapas conocidas en la técnica y análogas a los procedimientos para la creación de recombinantes sintéticos de poxvirus, tales como el virus vaccinia y el virus avipox descritos en las patentes de los Estados Unidos Nos 4.769.330; 4.722.848; 4.603.112; 5.110.557; 5.174.993; 5.494.807, y 5.505.941, las descripciones de las cuales se incorporan en el presente documento por referencia. Puede apreciarse de esta manera que la disposición de un poxvirus recombinante de FMDV, y de las composiciones y productos del anterior, particularmente, recombinantes de FMDV basados en ALVAC o TROVAC y composiciones y productos de los anteriores, especialmente dichos recombinantes que contienen los genes PI y/o el gen de la proteasa C3 de FMDV, y las composiciones y productos del anterior, serían un avance muy deseable sobre el estado actual de la tecnología.

[0011] Recientemente, se han investigado plantas como una fuente para la producción de agentes terapéuticos, tales como vacunas, anticuerpos y productos biofarmacéuticos. Sin embargo, la producción de vacunas, anticuerpos, proteínas y productos biofarmacéuticos a partir de plantas está lejos de ser un proceso compensatorio, y existen numerosos obstáculos que comúnmente se asocian con dicha producción de vacunas. Las limitaciones para la producción exitosa de vacunas de plantas incluyen el bajo rendimiento del bioproducto o antígeno expresado (Chargelegue et al., Trends in Plant Science 2001, 6, 495-496), inestabilidad de proteínas, inconsistencias en la calidad del producto (Schillberg et al., Vaccine 2005, 23, 1764-1769), y la capacidad insuficiente para producir productos de tipo viral de tamaño e inmunogenicidad esperados (Arntzen et al., Vaccine 2005, 23, 1753-1756). Para abordar estos problemas, la optimización de codones, los enfoques cuidadosos para recoger y purificar productos vegetales, el uso de partes de la planta, tales como los cloroplastos para aumentar la absorción del material y el reconocimiento subcelular mejorado se consideran estrategias potenciales (Koprowski, Vaccine 2005, 23, 1757-1763).

[0012] Teniendo en cuenta la susceptibilidad de los animales (incluyendo seres humanos, aunque raramente) a FMDV, un procedimiento de prevención de la infección de FMDV y la protección de los animales es esencial. En consecuencia, existe la necesidad de una vacuna eficaz contra el virus de la fiebre aftosa.

[0013] Los extractos foliares de plantas de tomate transgénicas que expresan la poliproteína estructural, P1-2A, y proteasa, 3C, del virus de la fiebre aftosa han demostrado producir una respuesta protectora en los conejillos de indias (Pan et al., Veterinary Immunology and Immunopathology 2007, 121, 83-90).

DESCRIPCIÓN RESUMIDA DE LA INVENCION

[0014] La invención es tal como se describe en las reivindicaciones adjuntas.

[0015] En una primera realización, la presente invención proporciona una composición inmunológica o de vacuna que comprende un antígeno del virus de la fiebre aftosa (FMDV) expresada en lenteja de agua y un portador, excipiente o vehículo farmacéutica o veterinariamente aceptable, en la que dicho antígeno comprende una partícula

similar a virus (VLP), en la que además dicho antígeno está codificado por un polinucleótido que tiene al menos un 80% de identidad con la secuencia, tal como se establece en SEQ ID NO: 2.

[0016] En una segunda realización, la presente invención proporciona una composición de acuerdo con la invención para uso en un procedimiento de vacunación de un hospedador susceptible a FMDV ovino, bovino, caprino o porcino.

[0017] En una tercera realización, la presente invención proporciona una planta de lenteja de agua transformada con un plásmido que comprende un fragmento de ADN que tiene al menos un 80% de identidad con la secuencia, tal como se establece en la SEQ ID NO: 2, en donde el plásmido es para la transformación de plantas.

[0018] En una cuarta realización, la presente invención proporciona una planta de lenteja de agua transformada de manera estable con: (a) un plásmido que comprende un fragmento de ADN que tiene al menos un 80% de identidad con la secuencia, tal como se establece en la SEQ ID NO: 2, en la que el plásmido es para transformación de la planta; o (b) un gen que expresa un antígeno de FMDV, en el que el antígeno tiene al menos un 80% de identidad con la secuencia, tal como se establece en SEQ ID NO: 3.

[0019] Las composiciones que comprenden un polipéptido antigénico de FMDV y fragmentos y variantes del mismo se describen en el presente documento. Los antígenos y fragmentos de FMDV y sus variantes poseen propiedades inmunogénicas y protectoras. Los antígenos de FMDV pueden producirse en una planta o alga.

[0020] Los polipéptidos antigénicos y fragmentos y variantes de los mismos pueden ser formulados en vacunas y/o composiciones farmacéuticas. Dichas vacunas se pueden usar para vacunar a un animal y proporcionar protección contra al menos una cepa de FMDV.

[0021] Los procedimientos descritos en el presente documento incluyen procedimientos para preparar los polipéptidos antigénicos en una planta de lenteja de agua. Los procedimientos también incluyen procedimientos de uso que incluyen administrar a un animal una cantidad eficaz de un polipéptido antigénico o fragmento o variante del mismo para producir una respuesta inmunogénica protectora. Después de la producción en lenteja de agua, el polipéptido antigénico puede purificarse parcial o sustancialmente para su uso como vacuna.

[0022] Los kits que comprenden al menos un polipéptido antigénico o fragmento o variante del mismo y las instrucciones de uso también se describen en el presente documento.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0023] La siguiente descripción detallada, proporcionada a modo de ejemplo, pero que no pretende limitar la invención únicamente a las realizaciones específicas descritas, puede entenderse mejor en conjunción con los dibujos adjuntos, en los que:

La figura 1 representa una tabla que resume las secuencias de ADN y proteínas, presentadas como una lista en el apéndice de la presente solicitud;

La figura 2 representa la secuencia de FMDV nativa y optimizada que se expresó en lenteja de agua. El polipéptido expresado se escinde en sus proteínas individuales por la proteasa 3C que se pliega después de la traducción, se autoescinde para liberarse del polipéptido y finalmente realiza escisiones internas dentro del polipéptido PI.

La figura 3 representa la identidad y la ubicación de los antígenos de FMDV optimizados con lenteja de agua para las 4 construcciones de expresión en lenteja de agua "MerE";

La figura 4 es un alineamiento de secuencia de FMDV optimizado para la expresión en lenteja de agua (SEQ ID NO: 2) y FMDV optimizado para la expresión en células de mamífero (SEQ ID NO: 1). Se indica la identidad de secuencia;

La figura 5 representa el plásmido pHM-1119-1, que contiene la secuencia de ácido nucleico que codifica el FMDV optimizado para mamíferos P1-3C (SEQ ID NO: 1);

La figura 6 representa el plásmido pMerE01, Promotor fuerte + P1 + 2A/2B1 (A24) + 3C (A12);

La figura 7 representa pMerE02, Promotor fuerte + P1;

La figura 8 representa el plásmido pMerE03, promotor fuerte + P1 + 2A/2B1 (A24) + promotor débil 3C (A12);

La figura 9 representa el plásmido pMerE04, promotor fuerte + P1 + 2A/2B1 (A24) + promotor débil 3C (A12) con 5'UTR optimizada;

La figura 10 representa una transferencia de puntos de ARN representativa utilizada para seleccionar líneas celulares de lenteja de agua recombinante para la expresión de genes que codifican antígenos de FMDV;

La figura 11 representa resultados de PCR cuantitativos representativos para líneas celulares de lenteja de agua que expresan construcciones de FMDV;

La figura 12 representa la transferencia Western para líneas celulares de lenteja de agua que albergan y expresan MerE01 y MerE02;

La figura 13 representa micrografías electrónicas de partículas similares a virus (VLP) de FMDV de la invención;

La figura 14 representa una micrografía electrónica de grupos de VLP de FMDV;

La figura 15 representa el análisis WB de extracto crudo de MerE01 y MerE03 (5 ug TSP/carril) usando suero de

cobaya. Para MerE01, se observaron banda o bandas de VP1 (VP3), lo que sugiere la expresión de P1 y 3C y un procesamiento posterior de P1. Para MerE03, no se observaron PI ni VP1 (VP3), lo que sugiere la expresión de 3C y la degradación de P1;

La figura 16 presenta un diagrama esquemático de partículas virales de FMDV;

La figura 17 presenta DO de concentraciones decrecientes de varios extractos de lenteja de agua que expresan antígenos de FMDV medidas mediante ELISA;

La figura 18 presenta el mapa de plásmido MerF01 con tabla de resumen de características;

La figura 19 presenta el mapa de plásmido MerF02 con la tabla de resumen de características;

La figura 20 presenta el mapa de plásmido MerF03 con tabla de resumen de características;

La figura 21 presenta el mapa de plásmido MerF04 con tabla de resumen de características;

La figura 22 presenta el mapa de plásmido MerF05 con tabla de resumen de características;

La figura 23 presenta el mapa de plásmido MerF06 con la tabla de resumen de características.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0024] En el presente documento se describen composiciones que comprenden un polipéptido de FMDV, antígeno y fragmentos y variantes del mismo que provocan una respuesta inmunogénica en un animal. Los polipéptidos antigénicos o fragmentos o variantes de los mismos se producen en una planta o alga. Los polipéptidos antigénicos o fragmentos o variantes pueden formularse en vacunas o composiciones farmacéuticas y usarse para provocar o estimular una respuesta protectora en un animal. En una realización, el antígeno polipeptídico es un polipéptido PI o 3C de FMDV o un fragmento activo o variante del mismo.

[0025] Se reconoce que los polipéptidos antigénicos descritos en el presente documento pueden ser polipéptidos de longitud completa o fragmentos activos o variantes de los mismos. Por "fragmentos activos" o "variantes activas" se entiende que los fragmentos o variantes retienen la naturaleza antigénica del polipéptido. Por lo tanto, en el presente documento se describe cualquier polipéptido, antígeno, epítipo o inmunógeno de FMDV que provoque una respuesta inmunogénica en un animal. El polipéptido, antígeno, epítipo o inmunógeno de FMDV puede ser cualquier polipéptido, antígeno, epítipo o inmunógeno de FMDV, tal como, pero no limitado a, una proteína, péptido o fragmento o variante de los mismos, que provoca, induce o estimula una respuesta en un animal, tal como un ovino, bovino, caprino o porcino.

[0026] Los polipéptidos antigénicos de FMDV particulares incluyen PI y 3C. El FMDV es un virus icosaédrico no envuelto de aproximadamente 25 nm de diámetro, que contiene una molécula de ARN monocatenario que consiste en aproximadamente 8500 nucleótidos, con una polaridad positiva. Esta molécula de ARN comprende un único marco de lectura abierto (ORF), que codifica una única poliproteína que contiene, entre otros, el precursor de la cápside, también conocido como proteína PI o P88. La proteína PI está miristilada en su extremo amino terminal. Durante el proceso de maduración, la proteína PI es escindida por la proteasa 3C en tres proteínas conocidas como VP0, VP1 y VP3 (o 1AB, 1D y 1C, respectivamente; Belsham GJ, Progress in Biophysics and Molecular Biology, 1993, 60, 241-261). En el virión, la proteína VP0 se divide entonces en dos proteínas, VP4 y VP2 (o 1A y 1B, respectivamente). Se desconoce el mecanismo para la conversión de las proteínas VP0 en VP4 y VP2, y para la formación de viriones maduros. Las proteínas VP1, VP2 y VP3 tienen un peso molecular de aproximadamente 26.000 Da, mientras que la proteína VP4 es más pequeña con aproximadamente 8.000 Da. Las secuencias de FMDV también se describen en las patentes de Estados Unidos Nos. US 7,527,960 y US 7,531,182.

[0027] La simple combinación de las proteínas de la cápside forma el protómero o molécula 5S, que es el constituyente elemental de la cápside de FMDV. Este protómero se compleja a continuación en un pentámero para formar la molécula 12S. El virión resulta de la encapsidación de una molécula de ARN genómica mediante el ensamblaje de doce pentámeros 12S, constituyendo así las partículas 146S. La cápside viral también se puede formar sin la presencia de una molécula de ARN en su interior (en adelante "cápside vacía"). La cápside vacía también se designa como partícula 70S. La formación de cápsides vacías puede tener lugar de forma natural durante la replicación viral o puede ser producida artificialmente mediante tratamiento químico.

[0028] La presente invención se refiere a vacunas o composiciones para especies bovina, ovina, caprina o porcina que pueden comprender una cantidad eficaz de un antígeno de FMDV recombinante, y un portador, excipiente, adyuvante o vehículo farmacéutica o veterinariamente aceptable.

[0029] En algunas realizaciones, las vacunas comprenden, además, adyuvantes, tales como emulsiones de aceite-en-agua (O/W) descritas en la patente US 7.371.395.

[0030] En otras realizaciones, los adyuvantes incluyen EMULSIGEN, hidróxido de aluminio, saponina, y CpG o combinaciones de los mismos.

[0031] En algunas realizaciones, la respuesta en el animal es una respuesta inmunitaria protectora.

[0032] Por "animal" se entienden mamíferos, aves, y similares. Animal o huésped incluye mamíferos y humanos. El

animal puede seleccionarse del grupo que consiste en equino (por ejemplo, caballos), caninos (por ejemplo, perros, lobos, zorros, coyotes, chacales), felino (por ejemplo, leones, tigres, gatos domésticos, gatos salvajes, otros gatos grandes, y otros felinos incluyendo guepardos y lince), ovino (por ejemplo, ovejas), bovino (por ejemplo, ganado), porcino (por ejemplo, cerdo), aves (por ejemplo, pollo, pato, ganso, pavo, codorniz, faisán, loro, pinzones, halcón, cuervo, avestruz, emu y casuario), primate (por ejemplo, prosimio, tarsero, mono, gibón, mono), y pescado. El término "animal" también incluye un animal individual en todas las etapas de desarrollo, incluyendo etapas embrionaria y fetal.

[0033] El término "plantas", tal como se usa en el presente documento, incluye tanto las plantas dicotiledóneas (dicot) como las plantas monocotiledónea (monocot). Las plantas dicotiledóneas incluyen, entre otras, legumbres, tales como guisantes, alfalfa y soja, zanahoria, apio, tomate, patata, tabaco, pimienta, colza, remolacha, repollo, coliflor, brócoli, lechuga, cacahuete y similares. Las plantas monocotiledóneas incluyen, entre otras, cereales, tales como trigo, cebada, sorgo y mijo, centeno, triticale, maíz, arroz o avena, caña de azúcar, miembros de la familia de las microalgas, pastos y similares. El término "planta" también incluye plantas sin floración que incluyen, pero no se limitan a, helechos, colas de caballo, "pata de lobo", musgos, hepáticas, antoceros, algas, por ejemplo, algas rojas, marrones y verdes, gametofitos y similares.

[0034] El término "algas" y "alga", tal como se usa en el presente documento, incluye cualquier cepa de algas capaz de producir un polipéptido o fragmento o variante del mismo. Las algas pueden ser microalgas. Las microalgas pueden ser *Thraustochytriaceae*, por ejemplo, *Schizochytrium*, *Thraustochytrium*, *Labyrinthuloides* y *Japonochytrium*.

[0035] A menos que se explique de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en este documento tienen el mismo significado que se entiende comúnmente por un experto en la técnica a la que pertenece esta descripción. Los términos singulares "un", "una", y "el/la" incluyen los referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Del mismo modo, la palabra "o" pretende incluir "y" a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

[0036] Cabe indicar que en esta descripción y particularmente en las reivindicaciones y/o párrafos, los términos, tales como "comprende", "comprendido", "que comprende" y similares pueden tener el significado que se le atribuye en la ley de Patentes de Estados Unidos; por ejemplo, pueden significar "incluye", "incluido", "que incluye" y similares; y que términos, tales como "que consiste esencialmente en" y "consiste esencialmente en" tienen el significado que se les atribuye en la ley de patentes de los Estados Unidos, por ejemplo, permiten elementos no mencionados explícitamente, pero excluyen elementos que se hayan en la técnica anterior o que afectan a una característica básica o novedosa de la invención.

Los polipéptidos antigénicos de la invención son capaces de proteger contra FMDV. Es decir, son capaces de estimular una respuesta inmunitaria en un animal. Por "antígeno" o "inmunógeno" se entiende una sustancia que induce una respuesta inmunitaria específica en un animal huésped. El antígeno puede comprender un organismo completo, muerto, atenuado o vivo; una subunidad o porción de un organismo; un vector recombinante que contiene un inserto con propiedades inmunogénicas; una pieza o fragmento de ADN capaz de inducir una respuesta inmunitaria tras la presentación a un animal huésped; un polipéptido, un epítipo, un hapteno o cualquier combinación de los mismos. Alternativamente, el inmunógeno o antígeno puede comprender una toxina o antitoxina.

[0037] El término "proteína, polipéptido o péptido inmunogénico", como se usa en el presente documento incluye polipéptidos que son inmunológicamente activos en el sentido de que una vez que se administra al huésped, es capaz de evocar una respuesta inmunitaria de tipo humoral y/o celular dirigida contra la proteína. En realizaciones, el fragmento de proteína tiene sustancialmente la misma actividad inmunológica que la proteína total. Por lo tanto, un fragmento de proteína descrito en el presente documento comprende o consiste esencialmente en o consiste en al menos un epítipo o determinante antigénico. Una proteína o polipéptido "inmunogénico", como se usa en el presente documento, incluye la secuencia de longitud completa de la proteína, análogos de la misma, o fragmentos inmunogénicos de la misma. Por "fragmento inmunogénico" se entiende un fragmento de una proteína que incluye uno o más epítopos y de este modo provoca la respuesta inmunológica descrita anteriormente. Tales fragmentos pueden ser identificados usando cualquier técnica de mapeo de epítopos, bien conocidas en la técnica. Véase, por ejemplo, Epitope Mapping Protocols in Methods in Molecular Biology, Vol. 66 (Glenn E. Morris, Ed., 1996). Por ejemplo, los epítopos lineales pueden determinarse, por ejemplo, sintetizando simultáneamente gran cantidad de péptidos sobre soportes sólidos, los péptidos correspondientes a porciones de la molécula de proteína, y haciendo reaccionar los péptidos con anticuerpos mientras los péptidos están todavía unidos a los soportes. Tales técnicas se conocen en el sector y se describen en, por ejemplo, la patente de los Estados Unidos. No. 4.708.871; Geysen et al., 1984; Geysen et al., 1986. De manera similar, los epítopos conformacionales son fácilmente identificados mediante la determinación de la conformación espacial de aminoácidos, tales como mediante, por ejemplo, cristalografía de rayos X y resonancia magnética nuclear de 2 dimensiones. Véase, por ejemplo, Epitope Mapping Protocols, supra. Los procedimientos especialmente aplicables a las proteínas de T. parva se describen en el documento PCT/US2004/022605.

[0038] Tal como se describe, en el presente documento se describen fragmentos activos y variantes del polipéptido

antigénico. Por lo tanto, el término "proteína, polipéptido o péptido inmunogénico" contempla además delecciones, adiciones y sustituciones en la secuencia, siempre que el polipéptido funcione para producir una respuesta inmunológica, tal como se define en este documento. El término "variación conservativa" se refiere a la sustitución de un residuo de aminoácido por otro residuo biológicamente similar, o la sustitución de un nucleótido en una secuencia de ácido nucleico de tal manera que el residuo de aminoácido codificado no cambia o es otro residuo biológicamente similar. A este respecto, las sustituciones particularmente preferidas serán generalmente de naturaleza conservativa, es decir, aquellas sustituciones que tienen lugar dentro de una familia de aminoácidos. Por ejemplo, los aminoácidos se dividen generalmente en cuatro familias: (1) ácidos - aspartato y glutamato; (2) básicos - lisina, arginina, histidina; (3) no polares - alanina, valina, leucina, isoleucina, prolina, fenilalanina, metionina, triptófano; y (4) polares sin carga - glicina, asparagina, glutamina, cistina, serina, treonina, tirosina. La fenilalanina, el triptófano y la tirosina se clasifican a veces como aminoácidos aromáticos. Los ejemplos de variaciones conservativas incluyen la sustitución de un resto hidrófobo, tal como isoleucina, valina, leucina o metionina por otro residuo hidrófobo, o la sustitución de un residuo polar por otro residuo polar, tal como la sustitución de arginina por lisina, ácido glutámico por ácido aspártico, o glutamina por asparagina, y similares; o una sustitución conservativa similar de un aminoácido por un aminoácido estructuralmente relacionado que no tendrá un efecto importante sobre la actividad biológica. Las proteínas que tienen sustancialmente la misma secuencia de aminoácidos que la molécula de referencia, pero que poseen sustituciones de aminoácidos menores que no afectan sustancialmente a la inmunogenicidad de la proteína están, por lo tanto, dentro de la definición del polipéptido de referencia. Todos los polipéptidos producidos por estas modificaciones se incluyen en el presente documento. El término "variación conservativa" también incluye el uso de un aminoácido sustituido en lugar de un aminoácido parental no sustituido siempre que los anticuerpos producidos contra el polipéptido sustituido también inmunorreacten con el polipéptido no sustituido.

[0039] El término "epítipo" se refiere al sitio en un antígeno o hapteno al cual responden células B y/o células T específicas. El término también se usa indistintamente con "determinante antigénico" o "sitio determinante antigénico". Los anticuerpos que reconocen el mismo epítipo pueden identificarse en un inmunoensayo simple que muestra la capacidad de un anticuerpo para bloquear la unión de otro anticuerpo a un antígeno diana.

[0040] Una "respuesta inmunológica" a una composición o vacuna es el desarrollo en el huésped de una respuesta inmune celular y/o mediada por anticuerpos a una composición o vacuna de interés. Normalmente, una "respuesta inmunológica" incluye, pero no se limita a, uno o más de los siguientes efectos: la producción de anticuerpos, células B, células T auxiliares, y/o células T citotóxicas, dirigidas específicamente a un antígeno o antígenos incluidos en la composición o vacuna de interés. Preferentemente, el huésped mostrará tanto una respuesta inmunológica terapéutica o protectora, tal que la resistencia a una nueva infección se verá aumentada y/o la gravedad clínica de la enfermedad se verá reducida. Dicha protección se demostrará por una reducción o ausencia de síntomas y/o signos clínicos de la enfermedad normalmente mostrados por un huésped infectado, un tiempo de recuperación más rápido y/o un título viral disminuido en el huésped infectado.

[0041] Los antígenos sintéticos también se incluyen dentro de la definición, por ejemplo, poliepítopos, epítopos flanqueantes, y otros antígenos recombinantes o derivados sintéticamente. Véase, por ejemplo, Bergmann et al., 1983; Bergmann et al., 1996; Suhrbier, 1997; Gardner et al., 1998. Los fragmentos inmunogénicos descritos en el presente documento incluirán generalmente al menos aproximadamente 3 aminoácidos, al menos aproximadamente 5 aminoácidos, al menos aproximadamente 10-15 aminoácidos, o aproximadamente 15-25 aminoácidos o más aminoácidos, de la molécula. No existe un límite superior crítico para la longitud del fragmento, que podría comprender casi la longitud completa de la secuencia de la proteína, o incluso una proteína de fusión que comprenda al menos un epítipo de la proteína.

[0042] Por consiguiente, una estructura mínima de un polinucleótido que expresa un epítipo es que comprende o consiste esencialmente o consiste en nucleótidos que codifican un epítipo o determinante antigénico de un polipéptido de FMDV. Un polinucleótido que codifica un fragmento de un polipéptido de FMDV puede comprender o consistir esencialmente en un mínimo de 15 nucleótidos, aproximadamente 30-45 nucleótidos, aproximadamente 45-75, o al menos 57, 87 o 150 nucleótidos consecutivos o contiguos de la secuencia que codifica el polipéptido. Se pueden utilizar procedimientos de determinación de epítopos, tales como la generación de bibliotecas de péptidos superpuestos (Hemmer et al., 1998), Pepscan (Geysen et al., 1984; Geysen et al., 1985; Van der Zee R. et al., 1989; Geysen, 1990; Multipin. RTM. Kits de síntesis de péptidos de Chiron) y algoritmos (De Groot et al., 1999; PCT/US2004/022605).

[0043] El término "ácido nucleico" y "polinucleótido" se refiere a ARN o ADN que es lineal o ramificado, monocatenario o bicatenario, o un híbrido de los mismos. El término también abarca híbridos de ARN/ADN. Los siguientes son ejemplos no limitativos de polinucleótidos: un gen o fragmento de gen, exones, intrones, ARNm, ARNt, ARNr, ribozimas, ADNc, polinucleótidos recombinantes, polinucleótidos ramificados, plásmidos, vectores, ADN aislado de cualquier secuencia, ARN aislado de cualquier secuencia, sondas de ácidos nucleicos y cebadores. Un polinucleótido puede comprender nucleótidos modificados, tales como nucleótidos metilados y análogos de nucleótidos, uracilo, otros azúcares y grupos de unión, tales como fluororibosa y tiolato, y ramas de nucleótidos. La secuencia de nucleótidos se puede modificar adicionalmente después de la polimerización, tal como

mediante conjugación, con un componente de marcaje. Otros tipos de modificaciones incluidas en esta definición son los agentes de bloqueo, sustitución de uno o más de los nucleótidos naturales por un análogo, y la introducción de medios para unir el polinucleótido a proteínas, iones metálicos, componentes de marcaje, otros polinucleótidos o soporte sólido. Los polinucleótidos se pueden obtener por síntesis química o derivados de un microorganismo.

[0044] El término "gen" se utiliza ampliamente para referirse a cualquier segmento de polinucleótido asociado con una función biológica. Por lo tanto, los genes incluyen intrones y exones como en la secuencia genómica, o sólo las secuencias de codificación como en ADNc y/o las secuencias reguladoras requeridas para su expresión. Por ejemplo, el gen también se refiere a un fragmento de ácido nucleico que expresa ARNm o ARN funcional, o codifica una proteína específica, y que incluye secuencias reguladoras.

[0045] En el presente documento se describe una hebra complementaria a un polinucleótido que codifica un antígeno epítipo o inmunógeno de FMDV. La hebra complementaria puede ser polimérica y de cualquier longitud y puede contener desoxirribonucleótidos, ribonucleótidos y análogos en cualquier combinación.

[0046] Los términos "proteína", "péptido", "polipéptido" y "polipéptido fragmento" se usan indistintamente en este documento para referirse a polímeros de residuos de aminoácidos de cualquier longitud. El polímero puede ser lineal o ramificado, puede comprender aminoácidos modificados o análogos de aminoácidos, y puede ser interrumpido por restos químicos distintos de los aminoácidos. Los términos también abarcan un polímero de aminoácidos que se ha modificado naturalmente o por intervención; por ejemplo, formación de enlaces disulfuro, glicosilación, lipidación, acetilación, fosforilación o cualquier otra manipulación o modificación, tal como la conjugación con un componente de marcaje o bioactivo.

[0047] Un componente biológico "aislado" (tal como un ácido nucleico o proteína u orgánulo) se refiere a un componente que se ha separado sustancialmente o purificado de otros componentes biológicos en la célula del organismo en el que se produce naturalmente el componente, por ejemplo, otro de ADN y ARN, proteínas y orgánulos cromosómicos y extracromosómicos. Los ácidos nucleicos y proteínas que han sido "aislados" incluyen ácidos nucleicos y proteínas purificados mediante procedimientos de purificación estándar. El término también abarca ácidos nucleicos y proteínas preparados por tecnología recombinante, así como síntesis química.

[0048] El término "purificado" como se usa en el presente documento no requiere pureza absoluta; más bien, se pretende como un término relativo. Así, por ejemplo, una preparación de polipéptido purificado es una en la que el polipéptido está más enriquecido que el polipéptido está en su medio natural. En algunos casos, el polipéptido se separa de los componentes celulares. Por "sustancialmente purificado" se entiende el polipéptido representa, en varias realizaciones, al menos 60%, al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, al menos 95%, o al menos 98%, o más de los componentes o materiales celulares se han eliminado. Del mismo modo, un polipéptido puede estar parcialmente purificado. Por "parcialmente purificado" se entiende que se elimina menos del 60% de los componentes o materiales celulares. Lo mismo se aplica a los polinucleótidos. Los polipéptidos descritos en este documento se pueden purificar por cualquiera de los medios conocidos en la técnica.

[0049] Como se señaló anteriormente, los polipéptidos antigénicos o fragmentos o variantes de los mismos son polipéptidos antigénicos de FMDV que son producidos en lenteja de agua. En el presente documento también se describen fragmentos y variantes de los polinucleótidos y polipéptidos descritos codificados por los mismos. Por "fragmento" se entiende una porción del polinucleótido o una porción de la secuencia de aminoácidos antigénica codificada por el mismo. Los fragmentos de un polinucleótido pueden codificar fragmentos de proteínas que retienen la actividad biológica de la proteína nativa y, por lo tanto, tienen actividad inmunogénica como se indica en otra parte del presente documento. Los fragmentos de la secuencia de polipéptidos conservan la capacidad de inducir una respuesta inmunitaria protectora en un animal.

[0050] "Variantes" pretende significar secuencias sustancialmente similares. Para polinucleótidos, una variante comprende una delección y/o adición de uno o más nucleótidos en uno o más sitios dentro del polinucleótido nativo y/o una sustitución de uno o más nucleótidos en uno o más sitios en el polinucleótido nativo. Como se usa en el presente documento, un polinucleótido o polipéptido "nativo" comprende una secuencia de nucleótidos o una secuencia de aminoácidos de origen natural, respectivamente. Las variantes de un polinucleótido particular de la invención (es decir, el polinucleótido de referencia) también se pueden evaluar mediante la comparación del porcentaje de identidad de secuencia entre el polipéptido codificado por un polinucleótido variante y el polipéptido codificado por el polinucleótido de referencia. La proteína "variante" pretende significar una proteína derivada de la proteína nativa por delección o adición de uno o más aminoácidos en uno o más sitios en la proteína nativa y/o sustitución de uno o más aminoácidos en uno o más sitios en la proteína nativa. Las proteínas variantes abarcadas por la presente invención son biológicamente activas, es decir, tienen la capacidad de provocar una respuesta inmunitaria.

[0051] En un aspecto, la presente invención proporciona polipéptidos de FMDV de origen ovino, bovino, caprino o porcino. En el presente documento se describe un polipéptido que tiene una secuencia, tal como se establece en las SEQ ID NOs: 3, 10, 12, 17, 20, 23, 26 o 29, y una variante o fragmento del mismo.

[0052] Además, en el presente documento se describen homólogos de polipéptidos de FMDV de especie ovina, bovina, caprina, o porcina. Tal como se usa en el presente documento, el término "homólogos" incluye ortólogos, análogos y parálogos. El término "análogos" se refiere a dos polinucleótidos o polipéptidos que tienen la misma función o similar, pero que han evolucionado por separado en organismos no relacionados. El término "ortólogos" se refiere a dos polinucleótidos o polipéptidos de diferentes especies, pero que han evolucionado a partir de un gen ancestral común por especiación. Normalmente, los ortólogos codifican polipéptidos que tienen las mismas funciones o funciones similares. El término "parálogos" se refiere a dos polinucleótidos o polipéptidos que están relacionados por duplicación dentro de un genoma. Los parálogos generalmente tienen diferentes funciones, pero estas funciones pueden estar relacionadas. Los análogos, los ortólogos y los parálogos de un polipéptido de FMDV de tipo salvaje pueden diferir del polipéptido de FMDV de tipo salvaje por modificaciones postraduccionales, por diferencias en la secuencia de aminoácidos, o por ambos. En particular, los homólogos de la invención exhibirán generalmente al menos 80-85%, 85-90%, 90-95% o 95%, 96%, 97%, 98%, 99% de identidad de secuencia, con toda o parte de las secuencias de polipéptidos o polinucleótidos de FMDV de tipo salvaje, y exhibirán una función similar. Las variantes incluyen variantes alélicas. El término "variante alélica" se refiere a un polinucleótido o un polipéptido que contiene polimorfismos que conducen a cambios en las secuencias de aminoácidos de una proteína y que existen dentro de una población natural (por ejemplo, una especie o variedad de virus). Dichas variaciones alélicas naturales típicamente pueden dar como resultado una variación de 1 a 5% en un polinucleótido o un polipéptido. Las variantes alélicas pueden identificarse secuenciando la secuencia de ácido nucleico de interés en varias especies diferentes, lo cual puede llevarse a cabo fácilmente utilizando sondas de hibridación para identificar el mismo locus genético en esas especies. En el presente documento se describe cualquiera y todas estas variaciones de ácido nucleico y polimorfismos o variaciones de aminoácidos resultantes que sean el resultado de una variación alélica natural y que no alteren la actividad funcional del gen de interés.

[0053] Tal como se utiliza en el presente documento, el término "derivado" o "variante" se refiere a un polipéptido, o un ácido nucleico que codifica un polipéptido, que tiene una o más variaciones conservativas de aminoácidos u otras modificaciones menores, de manera que (1) el polipéptido correspondiente tiene una función sustancialmente equivalente en comparación con el polipéptido de tipo salvaje o (2) un anticuerpo generado contra el polipéptido es inmunorreactivo con el polipéptido de tipo salvaje. Estas variantes o derivados incluyen polipéptidos que tienen modificaciones menores de las secuencias de aminoácidos primarias del polipéptido de FMDV que pueden dar lugar a péptidos que tienen una actividad sustancialmente equivalente en comparación con el polipéptido homólogo sin modificar. Tales modificaciones pueden ser deliberadas, como mediante mutagénesis dirigida al sitio, o pueden ser espontáneas. El término "variante" contempla además delecciones, adiciones y sustituciones en la secuencia, siempre que el polipéptido funcione para producir una respuesta inmunológica, tal como se define en este documento.

[0054] El término "variación conservativa" indica el reemplazo de un residuo de aminoácido por otro residuo biológicamente similar, o la sustitución de un nucleótido en una secuencia de ácido nucleico de tal manera que el residuo de aminoácido codificado no cambia o es otro residuo biológicamente similar. A este respecto, las sustituciones particularmente preferidas serán generalmente de naturaleza conservativa, tal como se describe anteriormente.

[0055] Los polinucleótidos de la descripción incluyen secuencias que son degeneradas como resultado del código genético, por ejemplo, el uso de codones optimizados para un huésped específico. Tal como se usa en el presente documento, "optimizado" se refiere a un polinucleótido que se modifica mediante ingeniería genética para incrementar su expresión en una especie determinada. Para proporcionar polinucleótidos optimizados que codifican polipéptidos de FMDV, la secuencia de ADN del gen de proteína de FMDV se puede modificar para 1) comprender codones preferidos por genes altamente expresados en una especie particular; 2) comprender un contenido de A + T o G + C en la composición de bases de nucleótidos con el hallado sustancialmente en dicha especie; 3) formar una secuencia de iniciación de dicha especie; o 4) eliminar secuencias que causan la desestabilización, la poliadenilación inapropiada, la degradación y terminación de ARN, o que forman horquillas de estructura secundaria o sitios de empalme de ARN. Se puede lograr una mayor expresión de la proteína de FMDV en dichas especies utilizando la frecuencia de distribución del uso de codones en eucariotas y procariotas, o en una especie particular. El término "frecuencia de uso de codón preferido" se refiere a la preferencia exhibida por una célula huésped específica en el uso de codones de nucleótidos para especificar un aminoácido determinado. Hay 20 aminoácidos naturales, la mayoría de los cuales están especificados por más de un codón. Por lo tanto, todas las secuencias de nucleótidos degeneradas se incluyen en la descripción siempre que la secuencia de aminoácidos del polipéptido de FMDV codificada por la secuencia de nucleótidos no cambie funcionalmente.

[0056] La identidad de secuencia entre dos secuencias de aminoácido puede ser establecida por el "blast" por pares y la matriz blosum62 de NCBI (Centro Nacional de Información Biotecnológica) utilizando los parámetros estándar (véase, por ejemplo, el algoritmo BLAST o BLASTX disponible en el "Centro Nacional de Información Biotecnológica" (NCBI, Bethesda, Maryland, EE. UU.), así como en Altschul et al.; y por lo tanto, este documento habla del uso del algoritmo o la matriz BLAST o BLASTX y BLOSUM62 mediante el término "blasts").

[0057] La "identidad" con respecto a secuencias puede referirse al número de posiciones con nucleótidos o aminoácidos idénticos dividido por el número de nucleótidos o aminoácidos en la más corta de las dos secuencias en el que la alineación de las dos secuencias puede determinarse de acuerdo con el algoritmo de Wilbur y Lipman (Wilbur y Lipman), por ejemplo, usando un tamaño de ventana de 20 nucleótidos, una longitud de palabra de 4 nucleótidos y una penalización de hueco de 4, y se puede realizar convenientemente el análisis e interpretación asistidos por ordenador de los datos de secuencia, incluyendo la alineación, utilizando programas disponibles comercialmente (por ejemplo, Intelligenetics TM Suite, Intelligenetics Inc. CA). Cuando se dice que las secuencias de ARN son similares, o tienen un grado de identidad de secuencia u homología con las secuencias de ADN, la timidina (T) en la secuencia de ADN se considera igual al uracilo (U) en la secuencia de ARN. Por lo tanto, las secuencias de ARN están dentro del alcance de la invención y pueden derivarse de secuencias de ADN, considerando la timidina (T) en la secuencia de ADN igual al uracilo (U) en las secuencias de ARN.

[0058] La identidad de secuencia o similitud de secuencia de dos secuencias de aminoácidos, o la identidad de secuencia entre dos secuencias de nucleótidos se puede determinar utilizando el paquete de software Vector NTI (Invitrogen, 1600 Faraday Ave., Carlsbad, CA).

[0059] Los siguientes documentos proporcionan algoritmos para comparar la identidad u homología relativa de secuencias, y adicionalmente o alternativamente con respecto a lo anterior, las enseñanzas de estas referencias pueden utilizarse para determinar el porcentaje de homología o identidad: Needleman SB y Wunsch CD; Smith TF y Waterman MS; Smith TF, Waterman MS y Sadler JR; Feng DF y Dolittle RF; Higgins DG y Sharp PM; Thompson JD, Higgins DG y Gibson TJ; y Devereux J, Haeberle P y Smithies O. Y, sin gran experimentación, el experto en la materia puede consultar muchos otros programas o referencias para determinar el porcentaje de homología.

[0060] Las reacciones de hibridación se pueden realizar en condiciones de diferente "rigurosidad". Las condiciones que aumentan la rigurosidad de una reacción de hibridación son bien conocidas. Véase, por ejemplo, "Molecular Cloning: A Laboratory Manual", segunda edición (Sambrook et al., 1989).

[0061] La presente invención abarca además los polinucleótidos de FMDV contenidos en una molécula de vector o un vector de expresión y unidos operativamente a un elemento promotor y opcionalmente a un potenciador.

[0062] Un "vector" se refiere a un plásmido de ADN o ARN recombinante o virus que comprende un polinucleótido heterólogo para ser liberado a una célula diana, ya sea *in vitro* o *in vivo*. El polinucleótido heterólogo puede comprender una secuencia de interés para fines de prevención o terapia, y opcionalmente puede estar en forma de un casete de expresión. Como se usa en este documento, un vector no necesita ser capaz de replicarse en la célula o sujeto diana final. El término incluye vectores de clonación y vectores virales.

[0063] El término "recombinante" significa un polinucleótido semisintético, o de origen sintético que, o bien no se produce en la naturaleza o está ligado a otro polinucleótido en una disposición no encontrada en la naturaleza.

[0064] "Heterólogos" significa derivado de una entidad genéticamente distinta del resto de la entidad a la que se está comparando. Por ejemplo, un polinucleótido puede colocarse mediante técnicas de ingeniería genética en un plásmido o vector derivado de una fuente diferente, y es un polinucleótido heterólogo. Un promotor eliminado de su secuencia de codificación nativa y unido operativamente a una secuencia de codificación distinta de la secuencia nativa es un promotor heterólogo.

[0065] La presente invención se refiere a vacunas o composiciones farmacéuticas o inmunológicas para especies ovina, bovina, caprina y porcina que pueden comprender una cantidad eficaz de un antígeno de FMDV recombinante y un portador, excipiente, o vehículo farmacéutica o veterinariamente aceptable.

[0066] La materia descrita en este documento está dirigida en parte, a composiciones y procedimientos relacionados con el antígeno de FMDV preparado en un sistema de expresión de planta o alga que es altamente inmunogénico y protege a los animales contra la estimulación de cepas de FMDV homólogas y heterólogas.

Composiciones

[0067] La presente invención se refiere a una vacuna o composición contra FMDV que puede comprender una cantidad eficaz de un antígeno de FMDV recombinante y un portador, excipiente o vehículo farmacéutica o veterinariamente aceptable. En el presente documento, se describe que el antígeno de FMDV recombinante se expresa en una planta o alga.

[0068] En una realización, la materia descrita en el presente documento se refiere a una composición que comprende un antígeno de FMDV producido por un sistema de expresión de lenteja de agua y material vegetal de lenteja de agua, incluyendo el género *Lemna*, y un portador, excipiente o vehículo farmacéutica o veterinariamente aceptable. En otra realización, la materia descrita en el presente documento se dirige a una proteína opcionalmente aglicosilada producida por un sistema de expresión de lenteja de agua que comprende un antígeno de FMDV.

[0069] En una realización, el antígeno de FMDV recombinante se expresa en las algas. En otra realización, las algas se seleccionan de *Schizochytrium*. En una realización, el antígeno de FMDV recombinante puede expresarse en un sistema de expresión de proteínas de *Schizochytrium*, tal como se describe, por ejemplo, en los documentos US 7.001.772, US 2008/0022422, solicitud provisional US 61/160.618, y las solicitudes provisionales de los Estados Unidos presentadas simultáneamente el 28 de diciembre de 2009 por Martek BioScience Corp. (MD, EE. UU.).

[0070] En una realización, la materia descrita en el presente documento se refiere a una proteína producida por una sistema de expresión en planta o alga que comprende un antígeno de FMDV y material de la planta o alga.

[0071] En una realización, la materia descrita en el presente documento se refiere a una vacuna o composición que comprende un antígeno de FMDV producido por un sistema de expresión de la lenteja de agua.

[0072] En una realización, la materia descrita en el presente documento se refiere a una vacuna o composición que comprende un antígeno de FMDV producido por un sistema de expresión de la lenteja de agua y material vegetal de lenteja de agua.

[0073] En una realización, la materia descrita en el presente documento se refiere a una planta o cultivo de plantas transformadas de forma estable que expresa un antígeno de FMDV en el que la planta o el cultivo de plantas se selecciona de la lenteja de agua.

[0074] En este documento se describe cualquier polipéptido, antígeno, epítipo o inmunógeno de FMDV que provoca una respuesta inmunogénica en un animal, tal como un animal ovino, bovino, caprino o porcino. El polipéptido, antígeno, epítipo o inmunógeno de FMDV puede ser cualquier polipéptido, antígeno, epítipo o inmunógeno de FMDV, tal como, pero no limitado a, una proteína, péptido o fragmento del mismo, que provoca, induce o estimula una respuesta en un animal, tal como un animal ovino, bovino, caprino o porcino.

[0075] En una forma de realización en la que la composición inmunológica o vacuna contra FMDV es una composición inmunológica o vacuna recombinante, comprendiendo la composición o vacuna un vector recombinante y un excipiente, portador o vehículo farmacéutica o veterinariamente aceptable; el vector recombinante es un vector de expresión en planta que puede comprender un polinucleótido que codifica un polipéptido, antígeno, epítipo o inmunógeno. El polipéptido, antígeno, epítipo o inmunógeno de FMDV puede ser VP1, VP2, VP3, VP4, VP5, NS1, VP7, NS2, VP6, NS3, NS3a, PI, VP0, 3C o cualquier fragmento del mismo.

[0076] En otra realización, el antígeno de FMDV es PI, VP0, VP3, VP1, VP2, VP4, 2A, 2B, o 3C.

[0077] En una forma de realización en la que la composición inmunológica o vacuna contra FMDV es una composición inmunológica o vacuna recombinante, comprendiendo la composición o vacuna un vector recombinante y un excipiente, portador o vehículo farmacéutica o veterinariamente aceptable; el vector recombinante es un vector de expresión de planta que puede comprender un polinucleótido que codifica un polipéptido, antígeno, epítipo o inmunógeno de FMDV. El polipéptido, antígeno, epítipo o inmunógeno de FMDV puede ser un polipéptido de FMDV VP1, VP2, VP3, VP4, 2A, 2B o 3C. En una realización, la molécula de ácido nucleico que codifica uno o más antígenos del virus de la fiebre aftosa (FMDV) es un ADNc que codifica la región de PI de FMDV y un ADNc que codifica la proteasa FMDV 3C de FMDV.

[0078] En una realización, el antígeno de FMDV puede ser un polipéptido P1-3C. En otra realización, el antígeno de FMDV puede ser PI solo o P1-2A/2B1. En otra realización, el antígeno de FMDV puede ser VP0-VP3. En otra realización, el antígeno de FMDV puede ser VP4-VP2. En otra realización, el antígeno de FMDV puede ser 3C, o puede ser 3C con una 5'UTR optimizada para la expresión en la lenteja de agua. En una realización, los polipéptidos P1-2A/2B1 y 3C pueden expresarse en lenteja de agua usando una sola construcción y la expresión puede estar regulada por una o más de una secuencia promotora.

[0079] En otra realización, el antígeno de virus de FMDV puede ser *O1 Manisa*, *O1 BFS* o *Campos*, *A24 Cruzeiro*, *Asia 1 Shamir*, *A Iran'96*, *A22 Irak*, *SAT2 Arabia Saudita* de FMDV

[0080] La presente invención se refiere a una vacuna contra FMDV que puede comprender una cantidad eficaz de un antígeno de FMDV recombinante y un portador, excipiente o vehículo farmacéutica o veterinariamente aceptable. En el presente documento se describe que el antígeno de FMDV puede ser PI, VP0, VP3, VP1, VP2, VP4 o 3C de FMDV.

[0081] Además se describe en el presente documento que el antígeno de FMDV recombinante se expresa en una planta o alga. En otra realización, la planta es una planta de lenteja de agua, que incluye una planta *Lemna*. En otra realización, la planta es *Lemna minor*. En una realización, el antígeno de FMDV recombinante puede expresarse en un sistema de expresión de proteína *Lemna minor* patentado, ventajosamente el sistema SM de LEX de Biolex. En el presente documento se describe que las algas se seleccionan de *Schizochytrium*. En el presente documento se

describe que el antígeno de FMDV recombinante puede expresarse en un sistema de expresión de proteína de *Schizochytrium*, tal como se describe, por ejemplo, en los documentos US 7.001.772, US 2008/0022422, US 2010/0233760 A1 por Martek BioScience Corp. (MD, EE. UU.).

[0082] En otra realización, el portador, excipiente o vehículo farmacéutica o veterinariamente aceptable puede ser una emulsión de agua-en-aceite. En otra realización, la emulsión de agua en aceite puede ser una emulsión de aceite en agua.

[0083] La invención abarca además los polinucleótidos de FMDV contenidos en una molécula de vector o un vector de expresión y unido operativamente a un elemento promotor y opcionalmente a un potenciador.

[0084] En el presente documento se describen polipéptidos de FMDV, particularmente polipéptidos ovinos, bovinos, caprinos o porcinos que tienen una secuencia, tal como se establece en SEQ ID NO: 3 y variantes o fragmentos de los mismos.

[0085] En este documento se describe un polipéptido que tiene al menos 70%, al menos 75%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 95%, 96%, 97%, 98% o 99% de identidad de secuencia con un polipéptido antigénico de la invención, particularmente con los polipéptidos que tienen una secuencia, tal como se establece en SEQ ID NOS: 3, 10, 12, 17, 20, 23, 26 o 29.

[0086] En este documento se describen fragmentos y variantes de los polipéptidos de FMDV identificados anteriormente (SEQ ID NOS: 3, 10, 12, 17, 20, 23, 26 o 29) que un experto en la técnica puede preparar fácilmente utilizando técnicas bien conocidas de biología molecular.

[0087] Las variantes son polipéptidos homólogos tienen una secuencia de aminoácidos con al menos 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, o 99% de identidad con la secuencia de aminoácidos, tal como se establece en SEQ ID NOS: 3, 10, 12, 17, 20, 23, 26 o 29.

[0088] Un fragmento inmunogénico de un polipéptido de FMDV incluye al menos 8, 10, 15, o 20 aminoácidos consecutivos, al menos 21 aminoácidos, por lo menos 23 aminoácidos, al menos 25 aminoácidos, o al menos 30 aminoácidos de un polipéptido de FMDV que tiene una secuencia, tal como se establece en SEQ ID NOS: 3, 10, 12, 17, 20, 23, 26 o 29, o sus variantes. En otra realización, un fragmento de un polipéptido de FMDV incluye un epítipo antigénico específico encontrado en un polipéptido de FMDV de longitud completa.

[0089] Se describe además en el presente documento un polinucleótido que codifica un polipéptido de FMDV, tal como un polinucleótido que codifica un polipéptido que tiene una secuencia tal como se establece en las SEQ ID NOS: 3, 10, 12, 17, 20, 23, 26, o 29. Además en el presente documento se describe un polinucleótido que codifica un polipéptido que tiene al menos 70%, al menos 75%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 95%, 96%, 97%, 98% o 99% de identidad de secuencia con un polipéptido que tiene una secuencia, tal como se establece en SEQ ID NO: 3, 10, 12, 17, 20, 23, 26 o 29, o una variante conservadora, una variante alélica, un homólogo o un fragmento inmunogénico que comprende al menos ocho o al menos diez aminoácidos consecutivos de uno de estos polipéptidos, o una combinación de estos polipéptidos.

[0090] Se describe además en el presente documento un polinucleótido que tiene una secuencia de nucleótidos, tal como se establece en SEQ ID NOS: 1, 2, 4, 8, 9, 11, 13, 14, 15, 16, 18, 19, 21, 22, 24, 25, 27, 28, 30-35, o una variante del mismo. Además se describe en el presente documento un polinucleótido que tiene al menos 70%, al menos 75%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 95%, 96%, 97%, 98% o 99% de identidad de secuencia con uno de un polinucleótido que tiene una secuencia, tal como se establece en SEQ ID NO: 1, 2, 4, 8, 9, 11, 13, 14, 15, 16, 18, 19, 21, 22, 24, 25, 27, 28, 30-35, o una variante del mismo.

[0091] Los polinucleótidos de la presente invención pueden comprender secuencias adicionales, tales como secuencias de codificación adicionales dentro de la misma unidad de transcripción, elementos de control, tales como promotores, sitios de unión a ribosomas, potenciadores, 5'UTR, 3'UTR, terminadores de transcripción, sitios de poliadenilación, unidades de transcripción adicionales bajo el control del mismo promotor o uno diferente, secuencias que permiten la clonación, expresión, recombinación homóloga y transformación de una célula huésped, y cualquier construcción que sea deseable para proporcionar realizaciones de la presente invención.

[0092] Los elementos para la expresión de un polipéptido, antígeno, epítipo o inmunógeno de FMDV están ventajosamente presentes en un vector de la invención. De manera mínima, comprende, consiste esencialmente en, o consiste en un codón de iniciación (ATG), un codón de parada y un promotor, y opcionalmente también una secuencia de poliadenilación para ciertos vectores, tales como plásmidos y ciertos vectores virales, por ejemplo, vectores virales distintos de los poxvirus. Cuando el polinucleótido codifica un fragmento de poliproteína, por ejemplo, un péptido de FMDV, ventajosamente, en el vector, se coloca un ATG en 5' del marco de lectura y se coloca un codón de parada en 3'. Pueden estar presentes otros elementos para controlar la expresión, tales como secuencias potenciadoras, secuencias estabilizadoras, tales como secuencias de intrones y señales que permiten la

secreción de la proteína.

[0093] También se describen en el presente documento preparaciones que comprenden vectores, tales como vectores de expresión, por ejemplo, composiciones terapéuticas. Las preparaciones pueden comprender uno o más vectores, por ejemplo, vectores de expresión, tales como vectores de expresión *in vivo*, que comprenden y expresan uno o más polipéptidos, antígenos, epítomos o inmunógenos de FMDV. En una realización, el vector contiene y expresa un polinucleótido que comprende, consiste esencialmente en, o consiste en un polinucleótido que codifica (y ventajosamente expresa) un antígeno, epítomo o inmunógeno de FMDV, en un portador, excipiente o vehículo farmacéutica o veterinariamente aceptable. Por lo tanto, en el presente documento se describe que el otro vector o vectores en la preparación comprende, consiste esencialmente en o consiste en un polinucleótido que codifica, y en circunstancias apropiadas, el vector expresa una o más proteínas adicionales de un polipéptido, antígeno, epítomo o inmunógeno de FMDV, o un fragmento del mismo.

[0094] De acuerdo con otra realización, el vector o vectores en la preparación comprenden o consisten esencialmente en, o consisten en polinucleótido o polinucleótidos que codifican una o más proteínas o fragmento o fragmentos de las mismas de un polipéptido de, antígeno, epítomo o inmunógeno de FMDV, el vector o los vectores que expresan los polinucleótidos. En otra realización, la preparación comprende uno, dos o más vectores que comprenden polinucleótidos que codifican y expresan, ventajosamente *in vivo*, un polipéptido, antígeno, proteína de fusión de FMDV o un epítomo del mismo. También se describen en el presente documento mezclas de vectores que comprenden polinucleótidos que codifican y expresan diferentes polipéptidos, antígenos, epítomos o inmunógenos de FMDV, por ejemplo, un polipéptido, antígeno, epítomo o inmunógeno de FMDV de diferentes especies animales tales como, pero no limitado a, animales ovinos, bovinos, caprinos o porcinos.

De acuerdo con una realización adicional de la invención, el vector de expresión es un vector plásmido o un vector de plásmido de ADN, en particular un vector de expresión *in vivo*. En un ejemplo específico, no limitativo, el plásmido pVR1020 o 1012 (VICAL, Inc.; Luke et al., 1997; Hartikka et al., 1996, Hum Gene Ther, 7 (10): 1205-17; véase, por ejemplo, Patentes de Estados Unidos: 5.846.946 y 6.451.769) se pueden utilizar como un vector para la inserción de una secuencia de polinucleótidos. El plásmido pVR1020 deriva de pVR1012 y contiene la secuencia señal de tPA humana. En una realización, la señal de tPA humana comprende desde el aminoácido M (1) hasta el aminoácido S (23) en Genbank con el número de acceso HUMTPA14. En otro ejemplo específico, no limitante, el plásmido utilizado como vector para la inserción de una secuencia de polinucleótidos puede contener la secuencia del péptido señal de IGF1 equino del aminoácido M (24) al aminoácido A (48) en Genbank bajo la accesión número U28070. Se puede consultar o empelar información adicional sobre los plásmidos de ADN en la práctica, por ejemplo, en las patentes de los Estados Unidos 6.852.705; 6.818.628; 6.586.412; 6.576.243; 6.558.674; 6.464.984; 6.451.770; 6.376.473; y 6.221.362.

[0095] El término plásmido cubre cualquier unidad de transcripción de ADN que comprende un polinucleótido según la presente invención y los elementos necesarios para su expresión *in vivo* en una célula o células del huésped o diana deseados; y, en este sentido, se observa que un plásmido circular superenrollado o no superenrollado, así como una forma lineal, se pretende que estén dentro del alcance de la presente invención.

[0096] Cada plásmido comprende o contiene o consiste esencialmente en, además del polinucleótido que codifica un antígeno, epítomo o inmunógeno de FMDV, opcionalmente fusionado con una secuencia, variante, análogo o fragmento de péptido heterólogo, unido operativamente a un promotor o bajo el control de un promotor o dependiente de un promotor. En general, es ventajoso emplear un promotor fuerte funcional en células eucariotas. El promotor fuerte puede ser, entre otros, el promotor inmediato inmediato de citomegalovirus (CMV-IE) de origen humano o murino, u opcionalmente que tiene otro origen, tal como la rata o el conejillo de indias, el Super promotor (Ni, M. et al., Plant J. 7, 661-676, 1995.). El promotor CMV-IE puede comprender la parte del promotor real, que puede o no estar asociada con la parte potenciadora. Se puede hacer referencia a EP-A-260 148, EP-A-323 597, Patentes de Estados Unidos: 5,168,062, 5,385,839 y 4,968,615, así como a la Solicitud PCT No WO87/03905. El promotor CMV-IE es ventajosamente un CMV-IE humano (Boshart et al., 1985) o CMV-IE murino.

[0097] En términos más generales, el promotor tiene un origen viral, vegetal o un origen celular. Un promotor viral fuerte distinto del CMV-IE que puede emplearse de forma útil en la práctica de la invención es el promotor temprano/tardío del virus SV40 o el promotor LTR del virus del sarcoma de Rous. Un promotor celular fuerte que puede emplearse de forma útil en la práctica de la invención es el promotor de un gen del citoesqueleto, tal como por ejemplo el promotor de desmina (Kwissa et al., 2000, Vaccine, 18(22): 2337-44), o el promotor de actina (Miyazaki et al., 1989).

[0098] Se puede utilizar cualquiera de los promotores constitutivos, regulables o dependientes de estímulo. Por ejemplo, los promotores constitutivos pueden incluir el promotor de la manonopina sintasa de *Agrobacterium tumefaciens*. Alternativamente, puede ser ventajoso usar promotores de genes de choque térmico, promotores de genes inducibles por sequía, promotores de genes inducibles por patógenos, promotores de genes inducibles por heridas y promotores de genes inducibles por luz/oscuridad. Puede ser útil utilizar promotores controlados por reguladores del crecimiento de las plantas, tales como el ácido abscísico, las auxinas, las citoquininas y el ácido giberélico. También se pueden elegir promotores que proporcionen una expresión específica de tejido (por ejemplo,

promotores específicos de raíz, hoja y flores).

[0099] Los plásmidos pueden comprender otros elementos de control de expresión. Es particularmente ventajoso incorporar secuencia(s) estabilizadora(s), por ejemplo, secuencias de intrones, por ejemplo, intrón de deshidrogenasa de alcohol de maíz (Callis et al. Genes & Dev.1 (10): 1183-1200, diciembre de 1987), el primer intrón del hCMV-IE (Solicitud PCT No. WO1989/01036), el intrón II del gen de la β -globina de conejo (van Ooyen et al., 1979). En otra realización, los plásmidos pueden comprender 3' UTR. 3' UTR puede ser, pero no limitado a, 3' UTR de *agrobacterium* nopalina sintasa (Nos) (Nopaline synthase: transcript mapping and DNA sequence. Depicker, A. et al. J. Mol. Appl. Genet., 1982; Bevan, NAR, 1984, 12 (22): 8711-8721).

[0100] En cuanto a la señal de poliadenilación (poliA) para los plásmidos y vectores virales distintos de poxvirus, puede usarse la señal poli(A) del gen de la hormona de crecimiento bovina (bGH) (véase el documento US 5.122.458), o la señal poli(A) del gen de beta-globina de conejo o la señal poli(A) del virus SV40.

[0101] Una "célula huésped" se refiere a una célula procariota o eucariota que ha sido alterada genéticamente, o es capaz de ser alterada genéticamente mediante la administración de un polinucleótido exógeno, tal como un plásmido o vector recombinante. Cuando se hace referencia a células genéticamente modificadas, el término se refiere tanto a la célula originalmente alterada como a la progenie de la misma.

[0102] En una realización, el antígeno de FMDV recombinante se expresa en una planta o alga transgénica. En otra realización, la planta transgénica es una planta de *Lemna*. En otra realización, la planta transgénica es *Lemna minor* (lenteja de agua). En otra realización, el antígeno de FMDV recombinante puede expresarse en el sistema de expresión de proteínas *Lemna minor* (lenteja de agua), el sistema LEXSM de Biolex. Los detalles del sistema de expresión de proteínas *Lemna minor* (lenteja de agua) se pueden encontrar, por ejemplo, en las patentes de Estados Unidos Nos. 6.815.184, 7.022.309, 7.160.717, 7.176.024, 6.040.498 y 7.161.064. En otra realización, el alga transgénica es *Schizochytrium*. Se pueden encontrar detalles del sistema de expresión de proteínas en algas, por ejemplo, en los documentos US 7.001.772, US 2008/0022422, solicitud provisional US 61/160.618. El antígeno de FMDV en las realizaciones puede ser cualquier polipéptido descrito en este documento, o un polipéptido codificado por cualquier polinucleótido descrito en este documento.

Procedimientos para expresar polipéptidos de FMDV en lenteja de agua o microalga

[0103] Por lo tanto, en algunas realizaciones descritas en el presente documento, los polipéptidos de FMDV antigénicos, o fragmentos o variantes de los mismos, se expresan en lenteja de agua o microalga. Estos procedimientos o microalga comprenden el uso de casetes de expresión que se introducen en una planta de lenteja de agua utilizando cualquier procedimiento de transformación adecuado conocido en la técnica. Los polinucleótidos dentro de estos casetes de expresión pueden modificarse para una expresión mejorada del polipéptido antigénico de FMDV, o fragmento o variante del mismo, en lenteja de agua o microalga, tal como se indica a continuación.

Casetes para la expresión en lenteja de agua o microalga de polipéptidos antigénicos de FMDV

[0104] La lenteja de agua o microalga transgénicas que expresan un polipéptido antigénico de FMDV, o un fragmento o variante del mismo, se obtienen mediante la transformación de la lenteja de agua o microalga con un casete de expresión que comprende un polinucleótido que codifica el polipéptido antigénico de FMDV, o un fragmento o variante del mismo. De esta manera, un polinucleótido que codifica el polipéptido antigénico de FMDV de interés, o fragmento o variante del mismo, se construye dentro de un casete de expresión y se introduce en una planta de lenteja de agua o cultivo de microalga mediante cualquier procedimiento de transformación adecuado conocido en la técnica.

[0105] En algunas realizaciones, la planta de lenteja de agua o microalga que se transforma con un casete de expresión que comprende un polinucleótido que codifica el polipéptido antigénico de FMDV de interés, o fragmento o variante del mismo, también se ha transformado con un casete de expresión que proporciona la expresión de otro polipéptido heterólogo de interés, por ejemplo, otro polipéptido antigénico de FMDV, fragmento o variante del mismo. El casete de expresión que proporciona la expresión de otro polipéptido heterólogo de interés puede proporcionarse en el mismo polinucleótido (por ejemplo, en el mismo vector de transformación) para su introducción en una planta de lenteja de agua o microalga, o en un polinucleótido diferente (por ejemplo, en vectores de transformación diferentes) para la introducción en una planta de lenteja de agua o microalga al mismo tiempo o en diferentes momentos, mediante el mismo o mediante diferentes procedimientos de introducción, por ejemplo, mediante el mismo procedimiento o mediante diferentes procedimientos de transformación.

[0106] El casete de expresión para uso en la transformación de lenteja de agua o microalga comprenden elementos de control de la expresión que al menos comprenden una región de iniciación transcripcional (por ejemplo, un promotor) unida operativamente al polinucleótido de interés, es decir, un polinucleótido que codifica un polipéptido antigénico de FMDV, fragmento o variante del mismo. "Unida operativamente", tal como se usa en el presente documento, en referencia a secuencias de nucleótidos se refiere a múltiples secuencias de nucleótidos que se

colocan en una relación funcional entre sí. Generalmente, las secuencias de ADN unidas operativamente son contiguas y, cuando es necesario unir dos regiones codificantes de proteínas, en el marco de lectura. Dicho casete de expresión se proporciona con una pluralidad de sitios de restricción para la inserción del polinucleótido o polinucleótidos de interés (por ejemplo, un polinucleótido de interés, dos polinucleótidos de interés, etc.) para que estén bajo la regulación transcripcional del promotor y otros elementos de control de la expresión. En realizaciones particulares de la invención, el polinucleótido a transferir contiene dos o más casetes de expresión, cada uno de los cuales contiene al menos un polinucleótido de interés.

[0107] Por "elemento de control de expresión" se entiende una región reguladora de ADN, que generalmente comprende una caja TATA, capaz de dirigir la ARN polimerasa II, o en algunas realizaciones, la ARN polimerasa III, para iniciar la síntesis de ARN en el sitio de inicio de transcripción apropiado para una secuencia de codificación particular. Un elemento de control de expresión puede comprender adicionalmente otras secuencias de reconocimiento generalmente ubicadas en dirección 5' de la caja TATA, que influyen (por ejemplo, mejoran) la velocidad de inicio de la transcripción. Además, un elemento de control de expresión puede comprender adicionalmente secuencias generalmente colocadas en dirección 3' de la caja TATA, que influyen (por ejemplo, mejoran) la velocidad de inicio de la transcripción.

[0108] La región de iniciación de la transcripción (por ejemplo, un promotor) puede ser nativa u homóloga o extraña o heteróloga al huésped lenteja de agua o microalga, o podría ser la secuencia natural o una secuencia sintética. Por extraño, se entiende que la región de inicio de la transcripción no se encuentra en el huésped de lenteja de agua o microalga de tipo salvaje en el que se introduce la región de inicio de la transcripción. Por "promotor funcional" se entiende que el promotor, cuando está operativamente unido a una secuencia que codifica un polipéptido antigénico de FMDV de interés, o fragmento o variante del mismo, es capaz de conducir la expresión (es decir, transcripción y traducción) del polipéptido codificado, fragmento o variante. Los promotores pueden seleccionarse en función del resultado deseado. Por lo tanto, los casetes de expresión de la invención pueden comprender promotores constitutivos, inducibles, preferidos por los tejidos u otros promotores para la expresión en lenteja de agua.

[0109] Puede emplearse cualquier promotor adecuado conocido en la técnica en los casetes de expresión de acuerdo con la presente invención, incluyendo promotores bacterianos, de levadura, fúngicos, de insectos, mamíferos y vegetales. Por ejemplo, se pueden usar promotores de plantas, incluidos los promotores de lentejas de agua o microalgas. Los promotores de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, el promotor del virus del mosaico de la coliflor 35S, los promotores de la opina sintetasa (por ejemplo, nos, mas, ocs, etc.), el promotor de la ubiquitina, el promotor de la actina, el promotor de la subunidad pequeña de ribulosa bifsosfato carboxilasa (RubP) y el promotor de alcohol deshidrogenasa. El promotor de la subunidad pequeña de carboxilasa RubP de lenteja de agua es conocido en la técnica (Silverthorne et al. (1990) Plant Mol. Biol. 15:49). También son adecuados otros promotores de virus que infectan plantas o microalgas, incluyendo, pero sin limitación, promotores aislados del virus del mosaico Dasheen, promotor del virus Chlorella (por ejemplo, el promotor de adenina metiltransferasa del virus Chlorella; Mitra et al. (1994) Plant Mol. Biol. 26:85), virus de marchitez de tomate, virus de sonajero de tabaco, virus de necrosis de tabaco, virus de mancha de anillo de tabaco, virus de mancha de anillo de tomate, virus de mosaico de pepino, virus de muñón de maní, virus de mosaico de alfalfa, badnavirus baciliforme de caña de azúcar y similares.

[0110] Los elementos de control de expresión, incluidos los promotores, se pueden elegir para proporcionar un nivel deseado de regulación. Por ejemplo, en algunos casos, puede ser ventajoso usar un promotor que confiera expresión constitutiva (por ejemplo, el promotor de la manonopina sintasa de *Agrobacterium tumefaciens*). Alternativamente, en otras situaciones, puede ser ventajoso usar promotores que se activen en respuesta a estímulos ambientales específicos (por ejemplo, promotores de genes de choque térmico, promotores de genes inducibles por sequía, promotores de genes inducibles por patógenos, promotores de genes inducibles por heridas y promotores de genes inducibles por la luz/oscuridad) o reguladores del crecimiento de las plantas (por ejemplo, promotores de genes inducidos por ácido abscísico, auxinas, citoquininas y ácido giberélico). Como alternativa adicional, se pueden elegir promotores que proporcionen una expresión específica de tejido (por ejemplo, promotores específicos de raíz, hoja y flores).

[0111] La fuerza global de un promotor determinado puede estar influenciada por la combinación y organización espacial de secuencias de nucleótidos que actúan en cis, tales como secuencias activadoras en dirección 5'. Por ejemplo, la activación de secuencias de nucleótidos derivadas del gen de la octopina sintasa de *Agrobacterium tumefaciens* puede mejorar la transcripción del promotor de la manonopina sintasa de *Agrobacterium tumefaciens* (véase la patente de los Estados Unidos 5.955.646 de Gelvin et al.). En la presente invención, el casete de expresión puede contener secuencias de nucleótidos de activación insertadas en dirección 5' de la secuencia promotora para mejorar la expresión del polipéptido antigénico de FMDV de interés, o fragmento o variante del mismo. En una realización, el casete de expresión incluye tres secuencias activadoras en dirección 5' derivadas del gen de la octopina sintasa de *Agrobacterium tumefaciens* operativamente unido a un promotor derivado de un gen de la manonopina sintasa de *Agrobacterium tumefaciens* (véase la Patente de Estados Unidos 5.955.646).

[0112] El casete de expresión incluye, por lo tanto, en la dirección de transcripción 5'-3', un elemento de control de la

expresión que comprende una región de iniciación transcripcional y traduccional, un polinucleótido que codifica un polipéptido antigénico de FMDV de interés (o fragmento o variante del mismo), y una región de terminación transcripcional y traduccional funcional en plantas. Cualquier secuencia de terminación adecuada conocida en la técnica puede usarse de acuerdo con la presente invención. La región de terminación puede ser nativa con la región de iniciación de la transcripción, puede ser nativa con la secuencia de codificación de interés, o puede derivarse de otra fuente. Están disponibles regiones de terminación convenientes del plásmido Ti de *A. tumefaciens*, tales como las regiones de terminación de octopina sintetasa y nopalina sintetasa. Ver también Guerineau et al. (1991) Mol. Gen. Genet. 262: 141; Proudfoot (1991) Cell 64: 671; Sanfacon et al. (1991) Genes Dev. 5: 141; Mogen et al. (1990) Plant Cell 2: 1261; Munroe et al. (1990) Gene 91: 151; Ballas et al. (1989) Nucleic Acids Res. 17: 7891; y Joshi et al. (1987) Nucleic Acids Res. 15: 9627. Secuencias de terminación ejemplares adicionales son la secuencia de terminación de subunidad pequeña de carboxilasa RubP de guisante y la secuencia de terminación de Virus de mosaico de coliflor 35S.

[0113] Generalmente, el casete de expresión comprenderá un gen marcador seleccionable para la selección de células o tejidos de lenteja de agua transformados. Los genes marcadores seleccionables incluyen genes que codifican resistencia a antibióticos, tales como los que codifican neomicina fosfotransferasa II (NEO) e higromicina fosfotransferasa (HPT), así como genes que confieren resistencia a compuestos herbicidas. Los genes de resistencia a los herbicidas generalmente codifican una proteína diana modificada insensible al herbicida o una enzima que degrada o desintoxica el herbicida en la planta antes de que pueda actuar. Ver DeBlock et al. (1987) EMBO J. 6: 2513; DeBlock y otros (1989) Plant Physiol. 91: 691; Fromm et al. (1990) BioTechnology 8: 833; Gordon-Kamm et al. (1990) Plant Cell 2: 603. Por ejemplo, la resistencia a los herbicidas de glifosato o sulfonilurea se ha obtenido utilizando genes que codifican las enzimas diana mutantes, 5-enolpiruvilshikimato-3-fosfato sintasa (EPSPS) y acetolactato sintasa (ALS). Se ha obtenido resistencia al glufosinato de amonio, boromoxinilo y 2,4-diclorofenoxiacetato (2,4-D) mediante el uso de genes bacterianos que codifican fosfinotricina acetiltransferasa, una nitrilasa o una 2,4-diclorofenoxiacetato monooxigenasa, que desintoxica los herbicidas respectivos.

[0114] Para los fines de la presente invención, los genes marcadores seleccionables incluyen, pero no se limitan a, genes que codifican la neomicina fosfotransferasa II (Fraley et al. (1986) CRC Critical Reviews in Plant Science 4: 1); cianamida hidratasa (Maier-Greiner et al. (1991) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88: 4250); aspartato quinasa; dihidrodipicolinato sintasa (Perl et al. (1993) BioTechnology 11: 715); gen bar (Toki et al. (1992) Plant Physiol. 100: 1503; Meagher et al. (1996) Crop Sci. 36: 1367); triptófano descarboxilasa (Goddijn et al. (1993) Plant Mol. Biol. 22: 907); neomicina fosfotransferasa (NEO; Southern et al. (1982) J. Mol. Appl. Gen. 1: 327); higromicina fosfotransferasa (HPT o HYG; Shimizu et al. (1986) Mol. Cell. Biol. 6: 1074); dihidrofolato reductasa (DHFR; Kwok et al. (1986) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83: 4552); fosfinotricina acetiltransferasa (DeBlock et al. (1987) EMBO J. 6: 2513); ácido 2,2-dicloropropiónico deshalogenasa (Buchanan-Wollaston et al. (1989) J. Cell. Biochem. 13D: 330); acetohidroxiácido sintasa (Patente de los Estados Unidos No. 4.761.373 de Anderson et al.; Haughn et al. (1988) Mol. Gen. Genet. 221: 266); 5-enolpiruvil-shikimato-fosfato sintasa (aroA; Comai et al. (1985) Nature 317: 741); haloarilnitrilasa (WO 87/04181 de Stalker et al.); acetil-coenzima A carboxilasa (Parker et al. (1990) Plant Physiol. 92: 1220); dihidropteroato sintasa (sull; Guerineau et al. (1990) Plant Mol. Biol. 15: 127); y polipéptido del fotosistema II de 32 kDa (psbA; Hirschberg et al. (1983) Science 222: 1346 (1983).

[0115] También se incluyen genes que codifican resistencia a: gentamicina (por ejemplo, aacCI, Wohlleben et al. (1989) Mol. Gen. Genet. 217: 202-208); cloramfenicol (Herrera-Estrella et al. (1983) EMBO J. 2: 987); metotrexato (Herrera-Estrella et al. (1983) Nature 303: 209; Meijer et al. (1991) Plant Mol. Biol. 16: 807); higromicina (Waldron et al. (1985) Plant Mol. Biol. 5: 103; Zhijian et al. (1995) Plant Science 108: 219; Meijer et al. (1991) Plant Mol. Bio. 16: 807); estreptomycin (Jones et al. (1987) Mol. Gen. Genet. 210: 86); espectinomycin (Bretagne-Sagnard et al. (1996) Transgenic Res. 5: 131); bleomicina (Hille et al. (1986) Plant Mol. Biol. 7: 171); sulfonamida (Guerineau et al. (1990) Plant Mol. Bio. 15: 127); bromoxinilo (Stalker et al. (1988) Science 242: 419); 2,4-D (Streber et al. (1989) Biotechnology 7: 811); fosfinotricina (DeBlock et al. (1987) EMBO J. 6: 2,513); espectinomycin (Bretagne-Sagnard and Chupeau, Transgenic Research 5: 131).

[0116] El gen bar confiere resistencia a herbicida a los herbicidas de tipo glufosinato, tales como fosfinotricina (PPT) o bialafos, y similares. Como se señaló anteriormente, otros marcadores seleccionables que podrían usarse en las construcciones de vectores incluyen, pero no se limitan a, el gen pat, también para resistencia a bialafos y fosfinotricina, el gen de ALS para resistencia a imidazolinona, el gen de HPH o HYG para resistencia a la higromicina, el gen de EPSP sintasa para la resistencia al glifosato, el gen de Hm1 para la resistencia a la toxina Hc y otros agentes selectivos utilizados habitualmente y conocidos por un experto en la materia. Ver Yarranton (1992) Curr. Opin. Biotech. 3: 506; Christopherson et al. (1992) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89: 6314; Yao et al. (1992) Cell 71:63; Reznikoff (1992) Mol. Microbiol 6: 2419; Barkley et al. (1980) The Operon 177-220; Hu et al. (1987) Cell 48: 555; Brown et al. (1987) Cell 49: 603; Figge et al. (1988) Cell 52: 713; Deuschle et al. (1989) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86: 5400; Fuerst et al. (1989) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86: 2549; Deuschle et al. (1990) Science 248: 480; Labow et al. (1990) Mol. Cell. Biol. 10: 3343; Zambretti et al. (1992) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89: 3952; Baim et al. (1991) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88: 5072; Wyborski et al. (1991) Nuc. Acids Res. 19: 4647; Hillenand-Wissman (1989) Topics in Mol. And Struc. Biol. 10: 143; Degenkolb et al. (1991) Antimicrob. Agents Chemother. 35: 1591; Kleinschmidt et al. (1988) Biochemistry 27: 1094; Gatz et al. (1992) Plant J. 2: 397; Gossen et al. (1992)

Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89: 5547; Oliva et al. (1992) Antimicrob. Agents Chemother. 36: 913; Hlavka et al. (1985) Handbook of Experimental Pharmacology 78; y Gill et al. (1988) Nature 334: 721.

[0117] La lista anterior de genes marcadores seleccionables no pretende ser limitante. Cualquier gen marcador seleccionable puede usarse en la presente invención.

Modificación de secuencias de nucleótidos para una expresión mejorada en una planta o microalga huésped

[0118] Cuando el polipéptido anitgénico de FMDV o fragmento o variante del mismo se expresa dentro de lenteja de agua o microalga, la secuencia polinucleotídica expresada que codifica el polipéptido de FMDV o fragmento o variante del mismo puede modificarse para mejorar su expresión en lenteja de agua o microalga, respectivamente. Una de esas modificaciones es la síntesis del polinucleótido usando codones preferidos de plantas, particularmente codones preferidos de lenteja de agua, o usando codones preferidos de microalga, tales como codones preferidos de *Schizochytrium*. Los procedimientos están disponibles en la técnica para sintetizar secuencias de nucleótidos con codones preferidos de plantas. Véanse, por ejemplo, las patentes de los Estados Unidos Nos. 5.380.831 y 5.436.391; EP 0 359 472; EP 0 385 962; WO 91/16432; Perlak et al. (1991) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 15: 3324; Iannacome et al. (1997) Planta Mol. Biol. 34: 485; y Murray et al. (1989) Nucleic Acids. Res. 17: 477. La síntesis se puede lograr usando cualquier procedimiento conocido por un experto en la materia. Los codones preferidos pueden determinarse a partir de los codones de mayor frecuencia en las proteínas expresadas en lenteja de agua o microalga. Por ejemplo, la frecuencia de uso de codones para *Lemna minor* se encuentra en la Tabla 1, la frecuencia de uso de codones para *Schizochytrium* se encuentra en la Tabla 2.

Tabla 1. *Lemna minor* [gbpln]: 4 CDS (1597 codones)

campos: [tripleto] [frecuencia: por mil] ([número])							
UUU	17,5 (28)	UCU	13,8 (22)	UAU	8,8 (14)	UGU	5,0 (8)
UUC	36,3 (58)	UCC	17,5 (28)	UAC	15,7 (25)	UGC	14,4 (23)
UUA	5,6 (9)	UCA	14,4 (23)	UAA	0,0 (0)	UGA	1,9 (3)
UUG	13,8 (22)	UCG	13,8 (22)	UAG	0,6 (1)	UGG	16,3 (26)
CUU	15,7 (25)	CCU	11,9 (19)	CAU	6,9 (11)	CGU	4,4 (7)
CUC	25,7 (41)	CCC	15,7 (25)	CAC	16,9 (27)	CGC	18,2 (29)
CUA	5,0 (8)	CCA	11,3 (18)	CAA	10,0 (16)	CGA	6,3 (10)
CUG	21,3 (34)	CCG	14,4 (23)	CAG	22,5 (36)	CGG	10,6 (17)
AUU	18,8 (30)	ACU	9,4 (15)	AAU	13,8 (22)	AGU	10,0 (16)
AUC	19,4 (31)	ACC	17,5 (28)	AAC	21,9 (35)	AGC	15,0 (24)
AUA	1,9 (3)	ACA	5,0 (8)	AAA	15,7 (25)	AGA	20,7 (33)
AUG	20,7 (33)	ACG	10,0 (16)	AAG	35,7 (57)	AGG	17,5 (28)
GUU	15,0 (24)	GCU	25,0 (40)	GAU	20,0 (32)	GGU	8,1 (13)
GUC	25,0 (40)	GCC	22,5 (36)	GAC	26,3 (42)	GGC	21,9 (35)
GUA	6,3 (10)	GCA	14,4 (23)	GAA	26,3 (42)	GGA	16,9 (27)
GUG	30,7 (49)	GCG	18,2 (29)	GAG	40,1 (64)	GGG	18,2 (29)

Tabla 2. *Schizochytrium sp. ATCC_20888* [gbpln]: 3 CDS (6473 codones)

campos: [tripleto] [frecuencia: por mil] ([número])							
UUU	12,2 (79)	UCU	7,0 (45)	UAU	1,1 (7)	UGU	0,8 (5)
UUC	19,9 (12)	UCC	23,8 (154)	UAC	21,5 (139)	UGC	15,3 (99)
UUA	0,0 (0)	UCA	0,5 (3)	UAA	0,5 (3)	UGA	0,0 (0)
UUG	0,6 (4)	UCG	18,8 (122)	UAG	0,0 (0)	UGG	8,3 (54)
CUU	12,7 (82)	CCU	11,7 (76)	CAU	2,3 (15)	CGU	7,1 (46)
CUC	61,2 (396)	CCC	23,8 (154)	CAC	12,8 (83)	CGC	42,9 (278)
CUA	0,0 (0)	CCA	1,5 (10)	CAA	2,3 (15)	CGA	0,3 (2)
CUG	7,4 (48)	CCG	16,2 (105)	CAG	27,7 (179)	CGG	0,8 (5)
AUU	13,9 (90)	ACU	9,1 (59)	AAU	1,9 (12)	AGU	1,5 (10)
AUC	33,5 (217)	ACC	29,2 (189)	AAC	32,4 (210)	AGC	15,6 (101)
AUA	0,0 (0)	ACA	1,5 (10)	AAA	2,2 (14)	AGA	0,2 (1)
AUG	27,8 (180)	ACG	9,6 (62)	AAG	54,5 (353)	AGG	0,0 (0)
GUU	8,3 (54)	GCU	24,4 (158)	GAU	13,4 (87)	GGU	13,0 (84)

GUC	53,0 (343)	GCC	86,0 (557)	GAC	45,0 (291)	GGC	54,5 (353)
GUA	0,2 (1)	GCA	4,0 (26)	GAA	7,3 (47)	GGA	3,9 (25)
GUG	14,4 (93)	GCG	15,9 (103)	GAG	62,3 (403)	GGG	0,5 (3)

[0119] Para los propósitos de la presente invención, "codones preferidos de lenteja de agua" se refiere a codones que tienen una frecuencia de uso de codones en la lenteja de agua de más de 17%. Los "codones preferidos de *Lemna*", tal como se usan en el presente documento, se refieren a codones que tienen una frecuencia de uso de codones en el género *Lemna* superior al 17%. Los "codones preferidos de *Lemna minor*", como se usan en el presente documento, se refieren a codones que tienen una frecuencia de uso de codones en *Lemna minor* mayor del 17% donde la frecuencia de uso de codones en *Lemna minor* se obtiene de la Base de datos de uso de codones (GenBank Release 160.0, 15 junio 2007). "Codones preferidos de microalgas" se refiere a codones que tienen una frecuencia de uso de codones en microalgas de más del 17%. "Codones preferidos de microalgas", como se usa en el presente documento, se refiere a codones que tienen una frecuencia de uso de codones en la familia *Thraustochytriaceae* de más del 17%. Los "codones preferidos de *Schizochytrium*", como se usan en el presente documento, se refieren a codones que tienen una frecuencia de uso de codones en *schizochytrium* mayor del 17% donde la frecuencia de uso de codones en *schizochytrium* se obtiene de la Base de Datos de Uso de Codones.

[0120] Se reconoce además que todo o parte del polinucleótido que codifica el polipéptido antigénico de FMDV de interés, o fragmento o variante del mismo, puede ser optimizado o sintético. En otras palabras, también se pueden usar secuencias completamente optimizadas o parcialmente optimizadas. Por ejemplo, el 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 87%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% de los codones pueden ser codones preferidos de lenteja de agua o preferidos de microalgas. En una realización, entre el 90 y el 96% de los codones son codones preferidos de lenteja de agua o preferidos de microalgas. La secuencia de codificación de una secuencia de polinucleótidos que codifica un polipéptido antigénico de FMDV de interés, o fragmento o variante del mismo, puede comprender codones utilizados con una frecuencia de al menos 17% en *Lemna gibba* o al menos 17% en *Lemna minor*. En otra realización, el casete de expresión comprende SEQ ID NO: 9, que contiene codones preferidos de *Lemna minor* que codifican el polipéptido PI establecido en SEQ ID NO: 10. En una realización relacionada, el polipéptido de FMDV es un polipéptido P1-3C, por ejemplo, el polipéptido P1-3C, tal como se establece en SEQ ID NO: 3, y el casete de expresión comprende una secuencia de codificación optimizada para este polipéptido P1-3C, donde la secuencia de codificación comprende codones preferidos de lenteja de agua, por ejemplo, codones preferidos de *Lemna minor* o preferidos de *Lemna gibba*. En una de tales realizaciones, el casete de expresión comprende SEQ ID NO: 2, que contiene codones preferidos de *Lemna minor* que codifican el polipéptido de FMDV, tal como se establece en SEQ ID NO: 3.

[0121] También se pueden realizar otras modificaciones en el polinucleótido que codifica el polipéptido antigénico de FMDV de interés, o fragmento o variante del mismo, para mejorar su expresión en lenteja de agua o microalga. Estas modificaciones incluyen, pero no se limitan a, la eliminación de secuencias que codifican señales de poliadenilación espurias, señales de sitio de empalme de exón-intrón, repeticiones similares a transposones y otras secuencias bien caracterizadas que pueden ser perjudiciales para la expresión génica. El contenido de G-C de la secuencia puede ajustarse a los niveles promedio para la lenteja de agua, tal como se calcula por referencia a genes conocidos expresados en esta planta. Cuando sea posible, el polinucleótido que codifica el polipéptido heterólogo de interés puede modificarse para evitar estructuras de ARNm secundarias en horquilla predichas.

[0122] Existen diferencias conocidas entre las secuencias de nucleótidos en el contexto de iniciación de la traducción óptima para los codones de iniciación de la traducción en los animales, las plantas y las algas. La "secuencia de nucleótidos en el contexto de iniciación de la traducción", tal como se usa en el presente documento, se refiere a la identidad de los tres nucleótidos directamente en 5' del codón de iniciación de la traducción. El "codón de iniciación de la traducción" se refiere al codón que inicia la traducción del ARNm transcrito a partir de la secuencia de nucleótidos de interés. La composición de estas secuencias de nucleótidos en el contexto de iniciación de la traducción puede influir en la eficacia del inicio de la traducción. Ver, por ejemplo, Lukaszewicz et al. (2000) Plant Science 154: 89-98; y Joshi et al. (1997); Plant Mol. Biol. 35: 993-1001. En la presente invención, la secuencia de nucleótidos en el contexto de iniciación de la traducción para el codón de iniciación de la traducción del polinucleótido que codifica el polipéptido antigénico de FMDV de interés, o fragmento o variante del mismo, puede modificarse para mejorar la expresión en la lenteja de agua. En una realización, la secuencia de nucleótidos se modifica de manera que los tres nucleótidos directamente en dirección 5' del codón de iniciación de la traducción son "ACC". En una segunda realización, estos nucleótidos son "ACA".

[0123] La expresión de un polipéptido antigénico de FMDV en lenteja de agua o alga también se puede mejorar mediante el uso de secuencias líder 5'. Dichas secuencias líderes pueden actuar para mejorar la traducción. Los líderes de traducción son conocidos en la técnica e incluyen, pero sin limitación, líderes de picornavirus, por ejemplo, líder de EMCV (región no codificante 5' de Encefalomiocarditis; Elroy-Stein et al. (1989) Proc. Natl. Acad. Sci USA 86: 6126); líderes de potyvirus, por ejemplo, líder de TEV (virus del grabado del tabaco; Allison et al. (1986) Virology 154: 9); proteína de unión a cadena pesada de inmunoglobulina humana (BiP; Macajak y Sarnow (1991) Nature 353: 90); líder no traducido del ARNm de la proteína de la cubierta del virus del mosaico de la alfalfa (ARN de AMV 4; Jobling y Gehrke (1987) Nature 325: 622); líder del virus del mosaico del tabaco (TMV; Gallie (1989) Molecular

Biology of RNA, 23:56); líder del virus del grabado de patata (Tomashevskaya et al. (1993) J. Gen. Virol. 74: 2717-2724); 'región no traducida 5' de Fed-1 (Dickey (1992) EMBO J. 11: 2311-2317); 'región no traducida 5' de RbcS (Silverthorne et al. (1990) J. Plant. Mol. Biol. 15: 49-58); y líder del virus del moteado clorótico del maíz (MCMV; Lommel et al. (1991) Virology 81: 382). Ver también, Della-Cioppa et al. (1987) Plant Physiology 84: 965. La secuencia líder que comprende la secuencia de intrones de la planta, incluida la secuencia de intrones del gen de la alcohol deshidrogenasa 1 de maíz (ADH1), el gen de la catalasa de ricino o el gen PAT1 de la vía del triptófano de *Arabidopsis*, también se ha demostrado que aumentan la eficiencia de la traducción en las plantas (Callis et al. (1987) Genes Dev. 1: 1183-1200; Mascarenhas et al. (1990) Plant Mol. Biol. 15: 913-920).

[0124] En el presente documento se describe que se inserta una secuencia de nucleótidos correspondiente a los nucleótidos 1222-1775 del gen de alcohol deshidrogenasa 1 de maíz (SEQ ID NO: 4; ADH1; Número de acceso de GenBank X04049) en dirección 5' del polinucleótido que codifica el polipéptido antigénico de FMDV de interés, o fragmento o variante del mismo, para aumentar la eficiencia de su traducción. En una realización, el casete de expresión contiene el líder del gen de subunidad 5B pequeña de ribulosa-bis-fosfato carboxilasa de *Lemna gibba* (líder RbcS; ver Buzby et al. (1990) Plant Cell 2: 805-814).

[0125] Se reconoce que se puede utilizar cualquier modificación de secuencia de nucleótidos que mejora la expresión descritas anteriormente en la presente invención, incluyendo cualquier modificación individual o cualquier combinación posible de modificaciones. La frase "modificado para una expresión mejorada" en la lenteja de agua, tal como se usa en el presente documento, se refiere a una secuencia de polinucleótidos que contiene una cualquiera o cualquier combinación de estas modificaciones.

Plantas de lenteja de agua transformadas y cultivos de nódulos de lenteja de agua o microalgas transformadas

[0126] La presente invención proporciona plantas de lenteja de agua transformadas que expresan un polipéptido antigénico de FMDV de interés, o un fragmento o variante del mismo. El término "lenteja de agua" se refiere a los miembros de la familia *Lemnaceae*. Esta familia actualmente se divide en cinco géneros y 38 especies de lenteja de agua de la siguiente manera: género *Lemna* (*L. aequinoctialis*, *L. disperma*, *L. ecuadoriensis*, *L. gibba*, *L. japonica*, *L. minor*, *L. miniscula*, *L. obscura*, *L. perpusilla*, *L. tenera*, *L. trisulca*, *L. turionifera*, *L. valdiviana*); género *Spirodela* (*S. intermedia*, *S. polyrrhiza*, *S. punctata*); género *Wolffia* (*Wa. angusta*, *Wa. arrhiza*, *Wa. australina*, *Wa. borealis*, *Wa. brasiliensis*, *Wa. columbiana*, *Wa. elongata*, *Wa. globosa*, *Wa. microscopica*, *Wa. neglecta*); género *Wolffiella* (*Wl. caudata*, *Wl. denticulata*, *Wl. gladiata*, *Wl. hyalina*, *Wl. lingulata*, *Wl. repunda*, *Wl. rotunda* y *Wl. neotropica*) y el género *Landoltia* (*L. punctata*). Cualquier otro género o especie de *Lemnaceae*, si existe, también son aspectos de la presente invención. Las especies de *Lemna* pueden clasificarse utilizando el esquema taxonómico descrito por Landolt (1986) Biosystematic Investigation on the Family of Duckweeds: The family of Lemnaceae-A Monograph Study (Geobotanischen Institut ETH, Stiftung Rubel, Zurich).

[0127] Tal como se usa en el presente documento, "planta" incluye plantas enteras, órganos de plantas (por ejemplo, frondas (hojas), tallos, raíces, etc.), semillas, células vegetales y progenie de las mismas. Debe entenderse que partes de plantas transgénicas están dentro del alcance de la invención para comprender, por ejemplo, células vegetales, protoplastos de plantas, cultivos de tejidos de células vegetales a partir de los cuales se pueden regenerar plantas, tejidos, callos de plantas, embriones, así como flores, óvulos, tallos, frutos, hojas, raíces, puntas de raíz, nódulos y similares que se originan en plantas transgénicas o su progenie previamente transformadas con un polinucleótido de interés y que, por lo tanto, consisten al menos, en parte, en células transgénicas. Tal como se usa en el presente documento, el término "célula vegetal" incluye células de semillas, embriones, óvulos, regiones meristemáticas, tejido calloso, hojas, frondas, raíces, nódulos, brotes, anteras y polen.

[0128] Tal como se usa en el presente documento, "nódulo de lenteja de agua" significa tejido de lenteja de agua que comprende células de lenteja de agua donde al menos aproximadamente 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% o el 100% de las células son células diferenciadas. Tal como se usa en el presente documento, "célula diferenciada" significa una célula con al menos una característica fenotípica (por ejemplo, una morfología celular distintiva o la expresión de un ácido nucleico o proteína marcadora) que la distingue de las células no diferenciadas o de las células que se encuentran en otros tipos de tejidos. Las células diferenciadas del cultivo de nódulos de lenteja de agua descritas en el presente documento forman una superficie lisa en mosaico de células interconectadas fusionadas en sus paredes celulares adyacentes, con nódulos que han comenzado a organizarse en fronda de primordio dispersos por todo el tejido. La superficie del tejido del cultivo de nódulos tiene células epidérmicas conectadas entre sí a través de plasmadesmata.

[0129] El hábito de crecimiento de las lentejas de agua es ideal para los procedimientos de cultivo. La planta prolifera rápidamente a través de la brotación vegetativa de nuevas frondas, de manera macroscópica análoga a la propagación asexual en la levadura. Esta proliferación ocurre por brotación vegetativa a partir de células meristemáticas. La región meristemática es pequeña y se encuentra en la superficie ventral de la fronda. Las células meristemáticas se encuentran en dos bolsillos, uno a cada lado de la vena media. La pequeña región de la vena media también es el sitio desde el cual se origina la raíz y surge el tallo que conecta cada fronda con su fronda madre. El bolsillo meristemático está protegido por una aleta de tejido. Las frondas brotan alternativamente de estos

bolsillos. Los tiempos de duplicación varían según la especie y son cortos de hasta 20-24 horas (Landolt (1957) Ber. Schweiz. Bot. Ges. 67: 271; Chang et al. (1977) Bull. Inst. Chem. Acad. Sin. 24: 19; Datko y Mudd (1970) Plant Physiol. 65:16; Venkataraman et al. (1970) Z. Pflanzenphysiol. 62: 316). El cultivo intensivo de lenteja de agua da como resultado las tasas más altas de acumulación de biomasa por unidad de tiempo (Landolt y Kandeler (1987) The Family of Lemnaceae-A Monographic Study Vol. 2: Phytochemistry, Physiology, Application, Bibliography (Veröffentlichungen des Geobotanischen Institutes ETH, Stiftung Rubel, Zurich)), con una acumulación de peso seco que oscila entre el 6 y el 15% del peso fresco (Tillberg et al. (1979) Physiol. Plant. 46: 5; Landolt (1957) Ber. Schweiz. Bot. Ges. 67: 271; Stomp, datos no publicados). Se ha descrito que el contenido de proteínas de varias especies de lenteja de agua cultivadas en condiciones variables varía entre 15 y 45% del peso seco (Chang et al. (1977) Bull. Inst. Chem. Acad. Sin. 24:19; Chang y Chui (1978) Z. Pflanzenphysiol. 89:91; Porath et al. (1979) Aquatic Botany 7: 272; Appenroth et al. (1982) Biochem. Physiol. Pflanz. 177: 251). Usando estos valores, el nivel de producción de proteínas por litro de medio en la lenteja de agua es del mismo orden de magnitud que los sistemas de expresión génica de levadura.

[0130] En este documento se describen plantas de microalgas transformadas que expresan un polipéptido de FMDV de interés, o un fragmento o variante del mismo. El término "microalgas" o "microalga" se refiere a miembros de la familia *Thraustochytriaceae*. Esta familia actualmente se divide en cuatro géneros: *Schizochytrium*, *Thraustochytrium*, *Labyrinthuloides* y *Japonochytrium*.

[0131] Las plantas de lenteja de agua o microalgas transformadas descritas en este documento se pueden obtener mediante la introducción de un constructo de expresión que comprende un polinucleótido que codifica un polipéptido antigénico de FMDV, o un fragmento o variante del mismo, en la planta de lenteja de agua o microalga de interés.

[0132] El término "introducir" en el contexto de un polinucleótido, por ejemplo, una construcción de expresión que comprende un polinucleótido que codifica un polipéptido antigénico de FMDV, o fragmento o variante del mismo, pretende significar presentar en la planta de lenteja de agua o microalga el polinucleótido en tal manera que el polinucleótido obtenga acceso al interior de una célula de la planta de lenteja de agua o microalga. Cuando se introduce más de un polinucleótido, estos polinucleótidos pueden ensamblarse como parte de una construcción de un solo nucleótido, o como construcciones de nucleótidos separados, y pueden ubicarse en el mismo o diferentes vectores de transformación. Por consiguiente, estos polinucleótidos pueden introducirse en la célula huésped de lenteja de agua o microalga de interés en un solo evento de transformación, en eventos de transformación separados o, por ejemplo, como parte de un protocolo de reproducción. Las composiciones y procedimientos descritos en el presente documento no dependen de un procedimiento particular para introducir uno o más polinucleótidos en una planta de lenteja de agua o microalga, solo que el polinucleótido o polinucleótidos obtengan acceso al interior de al menos una célula de la planta de lenteja de agua o microalga. Los procedimientos para introducir polinucleótidos en plantas o algas son conocidos en la técnica, incluidos, pero no limitados a, procedimientos de transformación transitoria, procedimientos de transformación estables y procedimientos mediados por virus.

[0133] "Transformación transitoria" en el contexto de un polinucleótido, tal como un polinucleótido que codifica un polipéptido antigénico de FMDV, o fragmento o variante del mismo, significa que se introduce un polinucleótido en la planta de lenteja de agua o microalga y no se integra en el genoma de la planta de lenteja de agua o microalga.

[0134] Por "introducción estable" o "introducido de forma estable" en el contexto de un polinucleótido (tal como un polinucleótido que codifica un polipéptido antigénico de FMDV, o fragmento o variante del mismo) introducido en una planta de lenteja de agua o microalga se entiende que el polinucleótido se introduce de forma estable en el genoma de lenteja de agua o microalga, y por lo tanto la planta de lenteja de agua o microalga se transforma de manera estable con el polinucleótido.

[0135] "Transformación estable" o "transformado de forma estable" pretende significar que un polinucleótido, por ejemplo, un polinucleótido que codifica un polipéptido antigénico de FMDV, o fragmento o variante del mismo, introducido en una planta de lenteja de agua o microalga se integra en el genoma de la planta o alga y es capaz de ser heredado por su progenie, más particularmente, por la progenie de múltiples generaciones sucesivas. En algunas realizaciones, las generaciones sucesivas incluyen la progenie producida vegetativamente (es decir, reproducción asexual), por ejemplo, con propagación clonal. En otras realizaciones, las generaciones sucesivas incluyen la progenie producida a través de la reproducción sexual.

[0136] Una construcción de expresión que comprende un polinucleótido que codifica un polipéptido antigénico de FMDV, o un fragmento o variante del mismo, se puede introducir en una planta de lenteja de agua o microalga de interés utilizando cualquier protocolo de transformación conocido por los expertos en la materia. Los procedimientos adecuados para introducir secuencias de nucleótidos en plantas de lenteja de agua o células vegetales o nódulos o microalgas incluyen microinyección (Crossway et al. (1986) Biotechniques 4: 320-334), electroporación (Riggs et al. (1986) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83: 5602-5606), transformación mediada por *Agrobacterium* (Patentes de los Estados Unidos Nos. 5,563,055 y 5,981,840), transferencia directa de genes (Paszowski et al. (1984) EMBO J. 3: 2717-2722), aceleración de partículas balísticas (ver, por ejemplo, las patentes de los Estados Unidos Nos.

4.945.050; 5.879.918; 5.886.244; y 5.932.782; y Tomes et al. (1995) "Direct DNA Transfer into Intact Plant Cells via Microprojectile Bombardment", en *Plant Cell, Tissue, and Organ Culture: Fundamental Methods*, ed. Gamborg y Phillips (Springer-Verlag, Berlín); McCabe et al. (1988) *Biotechnology* 6: 923-926). Las células que se han transformado pueden crecer en plantas de acuerdo con las formas convencionales.

[0137] Como se señaló anteriormente, la lenteja de agua o microalgas transformadas de forma estable se pueden obtener mediante cualquier procedimiento de transferencia génica conocido en la técnica, tal como uno de los procedimientos de transferencia génica descrito en la Patente de Estados Unidos Nº 6.040.498 o solicitudes de patente de Nos. de publicación 2003/0115640 , 2003/0033630 o 2002/0088027. Las plantas o cultivos de nódulos de lenteja de agua o microalgas se pueden transformar de manera eficiente con un casete de expresión que contiene una secuencia de ácido nucleico, tal como se describe en este documento, mediante cualquiera de varios procedimientos que incluyen transferencia de genes mediada por *Agrobacterium*, bombardeo balístico o electroporación. La *Agrobacterium* utilizada puede ser *Agrobacterium tumefaciens* o *Agrobacterium rhizogenes*. Los transformantes de lenteja de agua o microalga estables pueden aislarse transformando las células de lenteja de agua o microalga con la secuencia de ácido nucleico de interés y un gen que confiere resistencia a un agente de selección, seguido del cultivo de las células transformadas en un medio que contiene el agente de selección. Véase, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos Nº 6.040.498.

[0138] Las plantas de lenteja de agua o microalgas transformadas de manera estable utilizadas en estos procedimientos deben exhibir morfología normal y ser fértiles mediante reproducción sexual y/o capaces de reproducirse vegetativamente (es decir, reproducción asexual), por ejemplo, con propagación clonal. Preferiblemente, las plantas de lenteja de agua o las microalgas transformadas descritas en el presente documento contienen una única copia del ácido nucleico transferido que comprende un polinucleótido que codifica un polipéptido antigénico de FMDV, o fragmento o variante del mismo, y el ácido nucleico transferido no tiene reordenamientos notables en el mismo. Se entiende que las plantas de lenteja de agua o las microalgas transformadas descritas en este documento pueden contener el ácido nucleico transferido presente en números de copia bajos (es decir, no más de doce copias, no más de ocho copias, no más de cinco copias, alternativamente, no más de tres copias, como alternativa adicional, menos de tres copias del ácido nucleico por célula transformada).

[0139] Las plantas o microalgas transformadas que expresan un polipéptido antigénico de FMDV, o un fragmento o variante del mismo, pueden cultivarse en condiciones adecuadas para expresar el polipéptido antigénico de FMDV, o fragmento o variante del mismo. El polipéptido antigénico de FMDV, o fragmento o variante del mismo, puede recogerse de la planta de lenteja de agua o microalgas, el medio de cultivo o la planta de lenteja de agua o microalgas y el medio de cultivo, y, cuando se desee, purificarse usando cualquier procedimiento convencional de aislamiento y purificación conocido en la técnica, tal como se describe en otra parte de este documento. El polipéptido antigénico de FMDV, o fragmento o variante del mismo, puede formularse como una vacuna para aplicaciones terapéuticas, tal como se describe en otra parte del presente documento.

Procedimientos de preparación de un polipéptido de FMDV

[0140] Tal como se describe completamente en el presente documento, en una realización, un procedimiento para producir un polipéptido de FMDV comprende: (a) cultivar dentro de un medio de cultivo de lenteja de agua o microalgas un cultivo de lenteja de agua o microalga, en el que el cultivo de lenteja de agua o microalga se transforma de manera estable para expresar el polipéptido, y en el que el polipéptido se expresa a partir de una secuencia de nucleótidos que comprende una secuencia codificante para dicho polipéptido; y (b) recoger el polipéptido antigénico de dicho medio de cultivo. El término recoger incluye, pero no se limita a, recoger del medio de cultivo o purificación.

[0141] Después de la producción del polipéptido recombinante en lenteja de agua o microalgas, puede usarse cualquier procedimiento disponible en la técnica para la purificación de proteínas. Las diversas etapas incluyen liberar la proteína del material no proteico o vegetal o microalga, seguido de la purificación de la proteína de interés de otras proteínas. Las etapas iniciales en el proceso de purificación incluyen centrifugación, filtración o una combinación de los mismos. Las proteínas secretadas dentro del espacio extracelular de los tejidos pueden obtenerse mediante vacío o extracción centrífuga. El procesamiento mínimo también podría implicar la preparación de productos crudos. Otros procedimientos incluyen maceración y extracción para permitir el uso directo del extracto.

[0142] Tales procedimientos para purificar la proteína de interés pueden explotar las diferencias en el tamaño de la proteína, las propiedades fisicoquímicas y la afinidad de unión. Dichos procedimientos incluyen cromatografía, que incluye afinidad con procainamida, exclusión por tamaño, líquido a alta presión, fase inversa y cromatografía de intercambio aniónico, etiquetas de afinidad, filtración, etc. Ver, Favacho et al. (2006) *Protein expression and purification* 46: 196-203. Ver también, Zhou et al. (2007) *The Protein J* 26: 29-37; Wang et al. (2006) *Vaccine* 15: 2176-2185; y WO/2009/076778. Se pueden usar protectores en el proceso de purificación, tales como osmótica, antioxidantes, inhibidores de oxidación fenólica, inhibidores de proteasas y similares.

Procedimientos de uso

[0143] En una realización, la materia descrita en el presente documento se dirige a un procedimiento para vacunar un animal ovino, bovino, caprino o porcino que comprende administrar al animal ovino, bovino, caprino o porcino una cantidad eficaz de una vacuna que puede comprender un cantidad efectiva de un antígeno de FMDV recombinante y un portador, excipiente o vehículo farmacéutica o veterinariamente aceptable.

[0144] En una realización de la presente invención, el procedimiento comprende una administración única de una composición de vacuna formulada con una emulsión según la invención. Por ejemplo, en una realización, la composición inmunológica o de vacuna comprende antígenos de FMDV expresados en lenteja de agua, que incluyen polipéptidos y VLP (partículas similares a virus). La microscopía electrónica indica que la lenteja de agua transformada con vectores de expresión de MerE probablemente produce VLP de FMDV, por lo que las composiciones inmunológicas o de vacuna de acuerdo con la presente invención abarcan aquellas que comprenden VLP de FMDV.

[0145] En una realización, la materia descrita en el presente documento se dirige a un procedimiento para vacunar un animal ovino, bovino, caprino o porcino que comprende administrar al animal ovino, bovino, caprino o porcino un antígeno de FMDV ovino, bovino, caprino o porcino producido en una planta o alga, y material vegetal del género *Lemna* o material de microalga de *schizochytrium*.

[0146] En una realización, la materia descrita en el presente documento se dirige a un procedimiento para provocar una respuesta inmune que comprende administrar al animal ovino, bovino, caprino o porcino una vacuna que comprende un antígeno de FMDV ovino, bovino, caprino o porcino expresado en una planta o alga, en el que se produce una respuesta inmunitaria.

[0147] En una realización, la materia descrita en el presente documento está dirigida a un procedimiento para provocar una respuesta inmunitaria que comprende administrar al animal ovino, bovino, caprino o porcino una vacuna que comprende un antígeno de FMDV ovino, bovino, caprino o porcino producido en una planta o alga, y material vegetal del género *Lemna* o material de microalga de *schizochytrium*, en el que se provoca una respuesta inmunitaria.

[0148] En una realización, la materia descrita en el presente documento se dirige a un procedimiento para preparar una planta de lenteja de agua o cultivo de microalga transformados de manera estable que comprende: (a) introducir en la planta o microalga una construcción genética que comprende un gen de antígeno de FMDV; y (b) cultivar la planta o microalga. Los procedimientos para la transformación de lenteja de agua o microalga están disponibles en la técnica.

[0149] En una realización, la materia descrita en el presente documento se dirige a un procedimiento para preparar una vacuna o composición que comprende aislar un antígeno de FMDV producido por un sistema de expresión de lenteja de agua o microalgas y opcionalmente combinarlo con un portador, excipiente o vehículo farmacéutica o veterinariamente aceptable.

[0150] En una realización, la materia descrita en el presente documento se dirige a un procedimiento para preparar una vacuna o composición que comprende combinar un antígeno de FMDV producido por un sistema de expresión de *Lemna* y material vegetal del género *Lemna* y opcionalmente un portador, excipiente o vehículo farmacéutica o veterinariamente aceptable.

[0151] En otra realización, la materia descrita en el presente documento se dirige a un procedimiento para preparar una vacuna o composición que comprende combinar un antígeno de FMDV producido por un sistema de expresión de *Schizochytrium* y material de *Schizochytrium* y opcionalmente un portador, excipiente o vehículo farmacéutica o veterinariamente aceptable.

[0152] La administración puede ser subcutánea o intramuscular. La administración puede estar libre de agujas (por ejemplo, Pigjet o Bioject).

[0153] En una realización de la presente invención, puede emplearse un régimen de sensibilización-refuerzo, que se compone de al menos una administración de sensibilización y al menos una administración de refuerzo usando al menos un polipéptido, antígeno, epítipo o inmunógeno común. Habitualmente, la composición inmunológica o vacuna utilizada en la administración de sensibilización es de naturaleza diferente de las utilizadas como refuerzo. Sin embargo, se observa que se puede usar la misma composición como administración de sensibilización y el refuerzo. Este protocolo de administración se llama "sensibilización-refuerzo".

[0154] Una sensibilización-refuerzo de acuerdo con la presente invención puede incluir un vector viral recombinante que se utiliza para expresar una secuencia de codificación de FMDV o fragmentos de la misma que codifica un polipéptido antigénico o fragmento o variante del mismo. Específicamente, el vector viral puede expresar un gen de

FMDV o fragmento del mismo que codifica un polipéptido antigénico. El vector viral contemplado en el presente documento incluye, pero no se limita a, poxvirus [por ejemplo, virus vaccinia o virus vaccinia atenuado, virus avipox o virus avipox atenuado (por ejemplo, viruela canaria, viruela aviar, viruela paloma, viruela de pichón, viruela de codorniz, ALVAC, TROVAC; ver, por ejemplo, patentes de Estados Unidos: 5,505,941 y 5,494,807), virus de la viruela del mapache, virus de la viruela porcina, etc.], adenovirus (por ejemplo, adenovirus humano, adenovirus canino), virus del herpes (por ejemplo, Virus del herpes canino, virus del herpes del pavo, virus de la enfermedad de Marek, virus de la laringotraqueitis infecciosa, virus del herpes felino, virus de la laringotitis (ILTV), virus del herpes bovino, virus del herpes porcino), baculovirus, retrovirus, etc. En otra realización, el vector de expresión de avipox puede ser un vector de viruela canaria, tal como ALVAC. En otra realización más, el vector de expresión de avipox puede ser un vector de viruela aviar, tal como, TROVAC. El antígeno de FMDV de la descripción que se va a expresar se inserta bajo el control de un promotor específico de poxvirus, por ejemplo, el promotor de entomopoxvirus 42K de *Amsacta moorei* (Barcena, Lorenzo et al., 2000), el promotor de vaccinia 7,5 kDa (Cochran et al., 1985), el promotor de vaccinia I3L (Riviere et al., 1992), el promotor de vaccinia HA (Shida, 1986), el promotor de viruela de vaca ATI (Funahashi et al., 1988), el promotor de vaccinia H6 (Taylor et al., 1988; Guo et al., 1989; Perkus et al., 1989), entre otros.

[0155] En otra realización, el vector de expresión de avipox puede ser un vector de viruela del canario, tal como, ALVAC. El antígeno, epítipo o inmunógeno de FMDV puede ser FMDV P1-3C. El vector viral de FMDV puede ser un virus de la viruela del canario como vCP2186, vCP2181 o vCP2176, o un virus de la viruela aviar como vFP2215 (véase la Patente de Estados Unidos 7.527.960).

[0156] En otro aspecto del protocolo de sensibilización-refuerzo de la invención, se administra una composición que comprende el antígeno de FMDV de la invención, seguido de la administración de una vacuna o composición que comprende un vector viral recombinante que contiene y expresa un antígeno de FMDV *in vivo*, o una vacuna o composición viral inactivada que comprende un antígeno de FMDV, o una vacuna o composición de plásmido de ADN que contiene o expresa un antígeno de FMDV. Del mismo modo, un protocolo de sensibilización-refuerzo puede comprender la administración de una vacuna o composición que comprende un vector viral recombinante que contiene y expresa un antígeno de FMDV *in vivo*, o una vacuna o composición viral inactivada que comprende un antígeno de FMDV, o una vacuna o composición de plásmido de ADN que contiene o expresa un antígeno de FMDV, seguido de la administración de una composición que comprende el antígeno de FMDV de la invención. Se observa además que tanto la administración primaria como la secundaria pueden comprender la composición que comprende el antígeno de FMDV de la invención.

[0157] Un protocolo de sensibilización-refuerzo comprende al menos una administración de sensibilización y al menos una administración de refuerzo usando al menos un polipéptido común y/o variantes o fragmentos del mismo. La vacuna utilizada en la administración de sensibilización puede ser de naturaleza diferente de las utilizadas como una vacuna de refuerzo posterior. La administración de sensibilización puede comprender una o más administraciones. De manera similar, la administración de refuerzo puede comprender una o más administraciones.

[0158] El volumen de dosis de composiciones para especies diana que son mamíferos, por ejemplo, el volumen de dosis de composiciones ovinas, bovinas, caprinas o porcinas, basadas en vectores virales, por ejemplo, composiciones basadas en vectores virales sin virus de poxvirus, es generalmente entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 5,0 ml, entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 3,0 ml y entre aproximadamente 0,5 ml y aproximadamente 2,5 ml.

[0159] La eficacia de las vacunas puede ser probada aproximadamente de 2 a 4 semanas después de la última inmunización mediante estimulación de los animales, tales como ovinos, bovinos, caprinos o porcinos, con una cepa virulenta de FMDV, ventajosamente las cepas de FMDV O1 Manisa, O1 BFS o Campos, A24 Cruzeiro, Asia 1 Shamir, A Irán '96, A22 Iraq, SAT2 Arabia Saudita.

[0160] Todavía otras cepas pueden incluir cepas de FMDV A10-61, A5, A12, A24/Cruzeiro, C3/Indaial, O1, C1-Santa Pau, C1-C5, A22/550/Azerbaiyán/65, SAT1-SAT3, A , A/TNC/71/94, A/IND/2/68, A/IND/3/77, A/IND/5/68, A/IND/7/82, A/IND/16/82, A/IND/17/77, A/IND/17/82, A/IND/19/76, A/IND/20/82, A/IND/22/82, A/IND/25/81, A/IND/26/82, A/IND/54/79, A/IND/57/79, A/IND/73/79, A/IND/85/79, A/IND/86/79, A/APA/25/84, A/APN/41/84, A/APS/44/05, A/APS/50/05, A/APS/55/05, A/APS/66/05, A/APS/68/05 , A/BIM/46/95, A/GUM/33/84, A/ORS/66/84, A/ORS/75/88, A/TNAn/60/947/Asia/1, A/IRN/05, Asia/IRN/05, O/HK/2001, O/UKG/3952/2001, O/UKG/4141/2001, Asia 1/HNK/CHA/05 (número de acceso GenBank EF149010, incorporado aquí como referencia), Asia I/XJ (Li, ZhiYong et al. Chin Sci Bull, 2007), HK/70 (Chin Sci Bull, 2006, 51 (17): 2072-2078), O/UKG/7039/2001, O/UKG/9161/2001, O/UKG/7299/2001, O/UKG/4014/2001, O/UKG/4998/2001, O/UKG/9443/2001, O/UKG/5470/2001, O/UKG/5681/2001 , O/ES/2001, HKN/2002, O5India, O/BKF/2/92, K/37/84/A, KE N/1/76/A, GAM/51/98/A, A10/Holanda, O/KEN/1/91, O/IND49/97, O/IND65/98, O/IND64/98, O/IND48/98, O/IND47/98, O/IND82/97, O/IND81/99, O/IND81/98, O/IND79/97, O/IND78/97, O/IND75/97, O/IND74/97, O/IND70/97, O/IND66/98, O/IND63/97, O/IND61/97, O/IND57/98, O/IND56/98, O/IND55/98, O/IND54/98, O/IND469/98, O/IND465/97, O/IND464/97, O/IND424/97, O/IND423/97, O/IND420/97, O/IND414/97, O/IND411/97, O/IND410/97,

O/IND409/97, O/IND407/97, O/IND399/97, O/IND39/97, O/IND391/97, O/IND38/97, O/IND384/97, O/IND380/97, O/IND37/97, O/IND352/97, O/IND33/97, O/IND31/97, O/IND296/97, O/IND23/99, O/IND463/97, O/IND461/97, O/IND427/98, O/IND28/97, O/IND287/99, O/IND285/99, O/IND282/99, O/IND281/97, O/IND27/97, O/IND278/97, O/IND256/99, O/IND249/99, O/IND210/99, O/IND208/99, O/IND207/99, O/IND205/99, O/IND185/99, O/IND175/99, O/IND170/97, O/IND164/99, O/IND160/99, O/IND153/99, O/IND148/99, O/IND146/99, O/SKR/2000, A22/India/17/77.

[0161] Otros detalles de estas cepas de FMDV se pueden encontrar en las páginas web de European Bioinformatics Information (EMBL-EBI). Los inventores contemplan que todas las cepas de FMDV, ambas enumeradas aquí, y aquellas aún por identificar, podrían expresarse de acuerdo con las enseñanzas de la presente descripción para producir, por ejemplo, composiciones de vacuna eficaces. Tanto las cepas homólogas como las heterólogas se usan como estimulación para evaluar la eficacia de las vacunas. El animal puede ser estimulado por vía intradérmica, subcutánea, pulverización, intranasal, intraocular, intratraqueal y/o oral.

[0162] Las administraciones de sensibilización-refuerzo pueden llevarse a cabo ventajosamente de 2 a 6 semanas de diferencia, por ejemplo, aproximadamente 3 semanas de diferencia. De acuerdo con una realización, también se prevé un refuerzo semestral o un refuerzo anual, que utiliza ventajosamente la vacuna a base de vector viral. Los animales tienen ventajosamente al menos 6 a 8 semanas de vida en el momento de la primera administración.

[0163] Las composiciones que comprenden los polipéptidos antigénicos recombinantes de la invención utilizados en los protocolos de sensibilización-refuerzo están contenidos en un vehículo, diluyente o excipiente farmacéutico o veterinariamente aceptable. Los protocolos de la invención protegen al animal del FMDV ovino, bovino, caprino o porcino y/o evitan la progresión de la enfermedad en un animal infectado.

[0164] Las diversas administraciones se llevan a cabo preferiblemente con de 1 a 6 semanas de diferencia, y más particularmente, aproximadamente 3 semanas de diferencia. De acuerdo con un modo preferido, también se prevé un refuerzo anual, que utiliza ventajosamente la composición de vacuna inmunológica a base de vector viral. Los animales tienen preferiblemente al menos un día de vida en el momento de la primera administración.

[0165] Se debe entender por un experto en la técnica que la presente descripción se proporciona a modo de ejemplo y la presente descripción no se limita a los mismos. A partir de la descripción en el presente documento y del conocimiento en la técnica, el experto en la materia puede determinar el número de administraciones, la ruta de administración y las dosis que se utilizarán para cada protocolo de inyección, sin ninguna experimentación indebida.

[0166] La presente invención contempla al menos una administración a un animal de una cantidad eficaz de la composición terapéutica fabricada de acuerdo con la invención. El animal puede ser macho, hembra, hembra preñada y recién nacido. Esta administración puede realizarse a través de varias vías, que incluyen, entre otras, inyección intramuscular (IM), intradérmica (ID) o subcutánea (SC) o mediante administración intranasal u oral. La composición terapéutica según la invención también puede administrarse mediante un aparato sin aguja (como, por ejemplo, con un aparato Pigjet, Dermojet, Biojector, Avijet (Merial, GA, EE. UU.), Vetjet o Vitajet (Bioject, Oregon, EE. UU.)). Otro enfoque para administrar composiciones de plásmidos es usar electroporación (véase, por ejemplo, Tollefsen et al., 2002; Tollefsen et al., 2003; Babiuk et al., 2002; Solicitud PCT No. WO99/01158). En otra realización, la composición terapéutica se administra al animal mediante pistola genética o bombardeo con partículas de oro.

[0167] En una realización, la descripción proporciona la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una formulación para la administración y expresión de un antígeno o epítipo de FMDV en una célula diana. La determinación de la cantidad terapéuticamente efectiva es una experimentación de rutina para un experto en la materia. En una realización, la formulación comprende un vector de expresión que comprende un polinucleótido que expresa un antígeno o epítipo de FMDV y un portador, vehículo o excipiente farmacéutica o veterinariamente aceptable. En otra realización, el portador, vehículo o excipiente farmacéutica o veterinariamente aceptable facilita la transfección u otros medios de transferencia de polinucleótidos a un animal huésped y/o mejora la conservación del vector o proteína en un huésped.

[0168] En una realización, la materia aquí descrita proporciona un procedimiento de detección para la diferenciación entre animales infectados y vacunados (DIVA).

[0169] Se describe en el presente documento que el uso de la vacuna o composición de la presente invención permite la detección de infección por FMDV en un animal. Se describe en el presente documento que el uso de la vacuna o composición de la presente invención permite la detección de la infección en animales mediante la diferenciación entre animales infectados y vacunados (DIVA). En el presente documento se describe un procedimiento para diagnosticar la infección por FMDV en un animal usando una proteína no estructural de FMDV (por ejemplo, un ELISA específico de 3ABC o 3D de FMDV).

Artículo de fabricación

[0170] En una realización, la materia descrita en el presente documento se dirige a un kit para realizar un procedimiento para provocar o inducir una respuesta inmune que puede comprender cualquiera de las composiciones o vacunas inmunológicas de FMDV recombinantes, o composiciones o vacunas inmunológicas de FMDV inactivada, composiciones virales o vacunas de FMDV recombinante e instrucciones para realizar el procedimiento.

[0171] En este documento se describe un kit para realizar un procedimiento para inducir una respuesta inmunitaria o protectora contra FMDV en un animal que comprende una composición o vacuna que comprende un antígeno de FMDV de la invención y una composición o vacuna inmunológica viral de FMDV recombinante, e instrucciones para realizar el procedimiento de suministro en una cantidad efectiva para provocar una respuesta inmunitaria en el animal.

[0172] En este documento se describe un kit para realizar un procedimiento para inducir una respuesta inmunitaria o protectora contra FMDV en un animal que comprende una composición o vacuna que comprende un antígeno de FMDV de la invención y una composición o vacuna inmunológica de FMDV inactivada, e instrucciones para realizar el procedimiento de suministro en una cantidad efectiva para provocar una respuesta inmunitaria en el animal.

[0173] En este documento se describe un kit para la vacunación de sensibilización-refuerzo según la presente invención, tal como se describe anteriormente. El kit puede comprender al menos dos viales: un primer vial que contiene una vacuna o composición para la vacunación de sensibilización según la presente invención, y un segundo vial que contiene una vacuna o composición para la vacunación de refuerzo según la presente invención. El kit puede contener ventajosamente un primer o segundo viales adicionales para vacunas de sensibilización adicionales o vacunas de refuerzo adicionales.

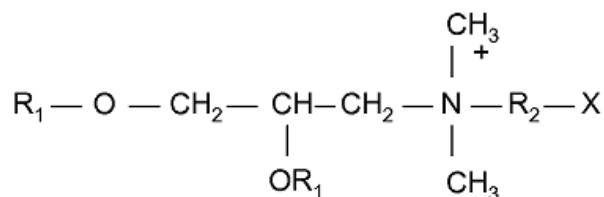
[0174] Las siguientes realizaciones se describen en este documento. En una realización, se describe una composición que comprende un antígeno de FMDV o fragmento o variante del mismo y un portador, excipiente o vehículo farmacéutica o veterinariamente aceptable. En otra realización, se describe la composición descrita anteriormente en la que el antígeno de FMDV o fragmento o variante del mismo comprende un fragmento inmunogénico que comprende al menos 15 aminoácidos de un antígeno de FMDV ovino, bovino, caprino o porcino. En otra realización, se describen las composiciones anteriores en las que el antígeno de FMDV o fragmento o variante del mismo se produce en lenteja de agua o microalgas. En una realización, se describen las composiciones anteriores en las que el antígeno de FMDV o fragmento o variante del mismo está parcialmente purificado. En una realización, se describen las composiciones anteriores en las que el antígeno de FMDV o fragmento o variante del mismo está sustancialmente purificado.

[0175] En una realización, se describen composiciones anteriores en las que el antígeno de FMDV o fragmento o variante del mismo es un polipéptido de FMDV ovino, bovino, caprino o porcino. En una realización, se describen las composiciones anteriores en las que el polipéptido de FMDV es un polipéptido P1-3C, polipéptido PI, polipéptido VP0, polipéptido VP1, polipéptido VP3, polipéptido VP2, polipéptido VP4, polipéptido 2A, polipéptido 2B1 o polipéptido 3C. En una realización, se describen composiciones anteriores en las que el antígeno de FMDV o fragmento o variante del mismo tiene al menos un 80% de identidad de secuencia con la secuencia, tal como se establece en las SEQ ID NOs: 3, 10, 12, 17, 20, 23, 26, 29. En una realización, se describen las composiciones anteriores en las que el antígeno de FMDV está codificado por un polinucleótido que tiene al menos un 70% de identidad de secuencia con la secuencia, tal como se establece en las SEQ ID No: 1, 2, 9, 11, 13, 14, 15, 16, 18, 19, 21, 22 o 24, 25, 27, 28, 30-35. En una realización, se describen las composiciones anteriores en las que el portador, excipiente o vehículo farmacéutica o veterinariamente aceptable es una emulsión de agua en aceite o una emulsión de aceite en agua. En otra realización, se describe un procedimiento para vacunar un animal susceptible a FMDV ovino, bovino, caprino o porcino que comprende administrar las composiciones anteriores al animal. En una realización, se describe un procedimiento para vacunar un animal susceptible a FMDV ovino, bovino, caprino o porcino que comprende un régimen de sensibilización-refuerzo. En una realización, se describe un polipéptido antigénico sustancialmente purificado expresado en lenteja de agua o microalga, en el que el polipéptido comprende: una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 80% de identidad de secuencia con un polipéptido que tiene la secuencia, tal como se establece en SEQ ID NO: 3, 10, 12, 17, 20, 23, 26, 29. En cualquier realización, el animal es preferiblemente un ovino, un bovino, un porcino o un caprino. En una realización, se describe un procedimiento para diagnosticar una infección por FMDV en un animal. En otra realización, se describe un kit para la vacunación de sensibilización-refuerzo que comprende al menos dos viales, en el que un primer vial contiene la composición de la presente invención, y un segundo vial contiene una composición para la vacunación de refuerzo que comprende una composición que comprende un vector viral recombinante, o una composición que comprende una composición viral inactivada, o una composición de plásmido de ADN que contiene o expresa el antígeno de FMDV.

[0176] Los portadores o vehículos o excipientes farmacéutica o veterinariamente aceptables son bien conocidos por el experto en la técnica. Por ejemplo, un portador o vehículo o excipiente farmacéutica o veterinariamente aceptable puede ser una solución de NaCl al 0,9% (por ejemplo, solución salina) o un tampón fosfato. Otros portadores o vehículos o excipientes farmacéutica o veterinariamente aceptables que se pueden usar para los procedimientos de

esta invención incluyen, pero no se limitan a, poli-(L-glutamato) o polivinilpirrolidona. El portador o vehículo o excipiente farmacéutica o veterinariamente aceptable puede ser cualquier compuesto o combinación de compuestos que faciliten la administración del vector (o proteína expresada a partir de un vector inventivo *in vitro*); ventajosamente, el portador, vehículo o excipiente pueden facilitar la transfección y/o mejorar la conservación del vector (o proteína). Las dosis y los volúmenes de dosis se discuten en el presente documento en la descripción general y también pueden ser determinados por el experto en la materia a partir de esta descripción leída junto con el conocimiento en la técnica, sin gran experimentación.

[0177] Los lípidos catiónicos que contienen una sal de amonio cuaternario que son ventajosamente, pero no exclusivamente, adecuados para plásmidos, son ventajosamente aquellos que tienen la siguiente fórmula:



en la que R1 es un radical alifático de cadena lineal saturado o insaturado que tiene de 12 a 18 átomos de carbono, R2 es otro radical alifático que contiene 2 o 3 átomos de carbono y X es un grupo amina o hidroxilo, por ejemplo, DMRIE. En otra realización, el lípido catiónico puede estar asociado con un lípido neutro, por ejemplo DOPE.

[0178] Entre estos lípidos catiónicos, se da preferencia a DMRIE (N-(2-hidroxietil)-N,N-dimetil-2,3-bis(tetradecilo)-1-propano amonio; WO96/34109), ventajosamente asociado con un lípido neutro, ventajosamente DOPE (dioleoil-fosfatidil-etanolamina; Behr, 1994), para formar DMRIE-DOPE.

[0179] Ventajosamente, la mezcla de plásmido con el adyuvante se forma de manera extemporánea y ventajosamente simultáneamente con la administración de la preparación o poco antes de la administración de la preparación; por ejemplo, poco antes o antes de la administración, se forma la mezcla de plásmido-adyuvante, ventajosamente para dar tiempo suficiente antes de la administración para que la mezcla forme un complejo, por ejemplo, entre aproximadamente 10 y aproximadamente 60 minutos antes de la administración, tal como aproximadamente 30 minutos antes de la administración.

[0180] Cuando DOPE está presente, la relación molar de DMRIE:DOPE es ventajosamente de aproximadamente 95:aproximadamente 5 a aproximadamente 5:aproximadamente 95, más ventajosamente de aproximadamente 1:aproximadamente 1, por ejemplo, 1:1.

[0181] La relación en peso de adyuvante DMRIE o DMRIE-DOPE:plásmido puede ser de entre aproximadamente 50:aproximadamente 1 y aproximadamente 1:aproximadamente 10, tal como aproximadamente 10:aproximadamente 1 y aproximadamente 1:aproximadamente 5, y de aproximadamente 1:aproximadamente 1 y aproximadamente 1:aproximadamente 2, por ejemplo, 1:1 y 1:2.

[0182] En otra realización, el portador, excipiente o vehículo farmacéutica o veterinariamente aceptable puede ser una emulsión de agua-en-aceite. Ejemplos de emulsiones de agua-en-aceite adecuados incluyen emulsiones de agua-en-aceite vacunales de base aceite que son estables y fluidas a 4°C que contienen: de 6 a 50% v/v de una fase acuosa que contiene antígeno, preferiblemente de 12 a 25% v/v, de 50 a 94% v/v de una fase aceite que contiene en total o en parte un aceite no metabolizable (por ejemplo, aceite mineral, tal como aceite de parafina) y/o aceite metabolizable (por ejemplo, aceite vegetal, o ácido graso, un poliol o ésteres de alcohol), de 0,2 a 20% p/v de tensioactivos, preferiblemente de 3 a 8% p/v, estando el último en total o en parte, o en una mezcla, ya sea de ésteres de poliglicerol, siendo dichos ésteres de poliglicerol preferiblemente (poli)ricinoleatos de poliglicerol, o aceites de ricino polioxietilenados u otros aceites de ricino polioxietilenados hidrogenados. Ejemplos de tensioactivos que pueden usarse en una emulsión de agua-en-aceite incluyen ésteres de sorbitán etoxilados (por ejemplo, monooleato de sorbitán polioxietilenado (20) (TWEEN 80®), disponible de AppliChem, Inc., Cheshire, CT) y ésteres de sorbitán (por ejemplo, monooleato de sorbitán (SPAN 80®), disponible de Sigma Aldrich, St. Louis, MO). Además, con respecto a una emulsión de agua-en-aceite, véase también el documento US 6.919.084, por ejemplo, el ejemplo 8 de la misma, incorporado en el presente documento por referencia. En algunas realizaciones, la fase acuosa que contiene antígeno comprende una solución salina que comprende uno o más agentes tamponantes. Un ejemplo de una solución tampón adecuada es solución salina tamponada con fosfato. En una realización ventajosa, la emulsión de agua-en-aceite puede ser una emulsión triple de agua/aceite/agua (W/O/W) (documento US 6.358.500). Ejemplos de otras emulsiones adecuadas se describen en US 7.371.395.

[0183] Las composiciones y vacunas inmunológicas descritas en el presente documento pueden comprender o consistir esencialmente en uno o más adyuvantes. Los adyuvantes adecuados para uso en la práctica de la presente

invención son (1) polímeros de ácido acrílico o metacrílico, anhídrido maleico y polímeros derivados con alqueno, (2) secuencias inmunoestimulantes (ISS), tales como secuencias de oligodesoxirribonucleótidos que tienen una o más unidades CpG no metiladas (Klinman et al, 1996; WO98/16247), (3) una emulsión de aceite en agua, tal como la emulsión SPT descrita en la página 147 de "Vaccine Design, the Subunit and Adjuvant Approach", publicado por M. Powell, M. Newman, Plenum Press 1995, y la emulsión MF59 descrita en la página 183 de la misma obra, (4) lípidos catiónicos que contienen una sal de amonio cuaternario, por ejemplo, DDA (5) citoquinas, (6) hidróxido de aluminio o fosfato de aluminio, (7) saponina u (8) cualquier combinación o mezclas de los mismos.

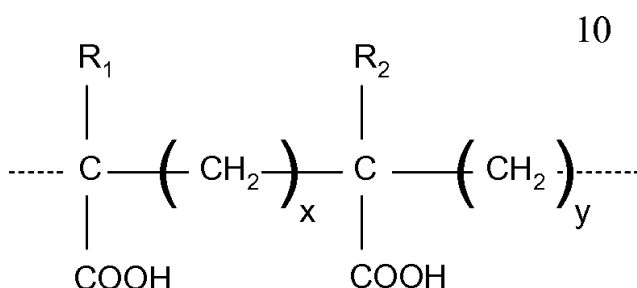
[0184] La emulsión de aceite en agua (3), que es especialmente apropiada para vectores virales, puede basarse en: aceite de parafina líquido ligero (tipo farmacopea europea), aceite de isoprenoide, tal como escualano, escualeno, aceite resultante de la oligomerización de alquenos, por ejemplo, isobuteno o deceno, ésteres de ácidos o alcoholes que tienen un grupo alquilo de cadena lineal, tales como aceites vegetales, oleato de etilo, propilenglicol, di(caprilato/caprato), tri(caprilato/caprato) de glicerol y dioleato de propilenglicol, o ésteres de alcoholes grasos o ácidos ramificados, especialmente ésteres de ácido isoesteárico.

[0185] El aceite se utiliza en combinación con emulsionantes para formar una emulsión. Los emulsionantes pueden ser tensioactivos no iónicos, tales como: ésteres de, por una parte, sorbitán, manida (por ejemplo, oleato de anhidromanitol), glicerol, poliglicerol o propilenglicol y, por otra parte, ácidos oleico, isoesteárico, ricinoleico o hidroxiesteárico, estando dichos ésteres opcionalmente etoxilados, o bloques de copolímero de polioxipropileno-polioxietileno, tal como Pluronic, por ejemplo, L121.

[0186] Entre los polímeros adyuvantes de tipo (1), se da preferencia a polímeros de ácido acrílico o metacrílico reticulado, especialmente reticulado por polialquenoil éteres de azúcares o polialcoholes. Estos compuestos son conocidos bajo el nombre de carbómero (Pharmeuropa, vol. 8, no. 2, junio de 1996). Un experto en la técnica también puede hacer referencia al documento US 2909462, que proporciona tales polímeros acrílicos reticulados por un compuesto polihidroxílico que tiene al menos tres grupos hidroxilo, preferiblemente no más de ocho de tales grupos, estando los átomos de hidrógeno de al menos tres grupos hidroxilo sustituidos por radicales alifáticos insaturados que tienen al menos dos átomos de carbono. Los radicales preferidos son aquellos que contienen de 2 a 4 átomos de carbono, por ejemplo vinilos, alilos y otros grupos etilénicamente insaturados. Los radicales insaturados también pueden contener otros sustituyentes, tales como metilo. Los productos vendidos bajo el nombre CARBOPOL® (BF Goodrich, Ohio, EE.UU.) son especialmente adecuados. Se reticulan por alil sacarosa o por alilpentaeritritol. Entre ellos, se hace referencia a CARBOOL® 974P, 934P y 971P.

[0187] En cuanto a los copolímeros derivados de anhídrido maleico-alqueno, se da preferencia a EMA (Monsanto), que son copolímeros de etileno-anhídrido maleico de cadena lineal o reticulados y están, por ejemplo, reticulados por divinil éter. Se hace referencia también a J. Fields et al., 1960.

[0188] Con respecto a la estructura, los polímeros de ácido acrílico o metacrílico y EMA están formados preferiblemente por unidades básicas que tienen la siguiente fórmula:



en la que:

- R1 y R2, que pueden ser iguales o diferentes, representan H o CH3
- x = 0 o 1, preferiblemente x = 1
- y = 1 o 2, con x + y = 2.

[0189] Para EMA, x = 0 e y = 2 y para carbómeros x = y = 1.

[0190] Estos polímeros son solubles en agua o solución salina fisiológica (20 g/l de NaCl) y el pH se puede ajustar a de 7,3 a 7,4, por ejemplo, mediante sosa (NaOH), para proporcionar la solución adyuvante en la que se puede incorporar el vector o vectores de expresión. La concentración de polímero en la composición inmunológica o de vacuna final puede oscilar entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 1,5% p/v, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 1% p/v, y de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,4% p/v.

[0191] La citoquina o citoquinas (5) pueden estar en forma de proteína en la composición inmunológica o de vacuna,

o pueden coexpresarse en el huésped con el inmunógeno o inmunógenos o epítipo o epítopos de los mismos. Se da preferencia a la coexpresión de la citoquina o citoquinas, ya sea por el mismo vector que el que expresa el inmunógeno o inmunógenos o epítipo epítopos del mismo, o por un vector separado del mismo.

5 **[0192]** La presente invención comprende la preparación de tales composiciones de combinación; por ejemplo mezclando los componentes activos, de forma ventajosa, entre sí y con un adyuvante, portador, citoquina, y/o diluyente.

10 **[0193]** Las citoquinas que se pueden usar en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), factor estimulante de colonias de granulocitos/macrófagos (GM-CSF), interferón α (IFN α), interferón β (IFN- β), interferón γ (IFN- γ), interleuquina-1 α (IL-1 α), interleuquina-1 β (IL-1 β), interleuquina-2 (IL-2), interleuquina-3 (IL-3), interleuquina-4 (IL-4), interleuquina-5 (IL-5), interleuquina-6 (IL-6), interleuquina-7 (IL-7), interleuquina-8 (IL-8), interleuquina-9 (IL-9), interleuquina-10 (IL-10), interleuquina-11 (IL-11), interleuquina-12 (IL-12), factor de necrosis tumoral α (TNF- α), factor de necrosis tumoral β (TNF- β), ácido polinosínico y policitídico, oligodesoxinucleótidos de citidina-fosfato-guanosina (CpG ODN) y factor de crecimiento transformante β (TGF- β). Se entiende que las citoquinas se pueden coadministrar y/o administrar secuencialmente con la composición inmunológica o de vacuna de la presente invención. Así, por ejemplo, la vacuna de la presente invención puede también contener una molécula de ácido nucleico exógena que expresa *in vivo* una citoquina adecuada, por ejemplo, una citoquina emparejada a este huésped a vacunar o en el que debe provocarse una respuesta inmunológica (por ejemplo, una citoquina bovina para las preparaciones a administrar a bovinos).

25 **[0194]** Ventajosamente, la composición inmunológica y/o vacuna de acuerdo con la invención comprenden o consisten esencialmente en o consisten en una cantidad eficaz para provocar una respuesta terapéutica de uno o más polipéptidos expresados en lenteja de agua, tal como se describe en el presente documento; y, se puede determinar una cantidad efectiva a partir de esta divulgación, incluidos los documentos incorporados en el presente documento, y el conocimiento en la técnica, sin gran experimentación.

30 **[0195]** En el caso de la composición inmunológica y/o vacuna basada en polipéptidos expresados en lenteja de agua, una dosis puede incluir, de aproximadamente de 1 μ g a aproximadamente 2000 μ g, ventajosamente de aproximadamente 50 μ g a aproximadamente 1000 μ g y más ventajosamente de aproximadamente 100 μ g a aproximadamente 500 μ g de antígeno, epítipo o inmunógeno de FMDV. Los volúmenes de dosis pueden estar entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 10 ml, ventajosamente entre aproximadamente 0,2 y aproximadamente 5 ml.

35 **[0196]** La invención se describirá a continuación adicionalmente a modo de los siguientes ejemplos no limitativos.

EJEMPLOS

40 **[0197]** La construcción de insertos de ADN, plásmidos y vectores virales o vegetales recombinantes se llevó a cabo usando las técnicas estándar de biología molecular descritas por J. Sambrook et al. (Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2nd Edition, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, Nueva York, 1989).

Ejemplo 1 Generación y cribado de líneas de lenteja de agua que expresan FMDV

45 **[0198]** Se produjeron secuencias de FMDV P1 y 3C optimizadas de lenteja de agua y se clonaron en el plásmido parental para generar los vectores MerE representados en las Figs. 6-9. Se diseñaron cuatro construcciones independientes para el proyecto FMDV. La Tabla 3 resume el número de líneas transgénicas que se generaron y cribaron y la figura 3 proporciona una representación esquemática de la estructura génica para los insertos de FMDV. Tres líneas expresan la cápside PI + proteasa 3C (MerE01, 3, 4), mientras que la otra expresa el antígeno de la cápside PI solo (MerE02). Los análisis ELISA y Agilent se utilizaron para cuantificar la expresión de los antígenos de FMDV. Se realizaron transferencias Western para verificar el tamaño correcto de las proteínas expresadas (figura 12). Las líneas de lenteja de agua que expresan el serotipo A24 de FMDV más alto, según lo determinado mediante análisis de ARNm y transferencia Western, se cultivaron en recipientes a escala para proporcionar biomasa para su uso en caracterización y estudios en animales.

55

Tabla 3: Generación de líneas y cribado adicional de líneas "MerE" de FMDV

Construcción	Descripción	# de líneas generadas	# de líneas cribadas
MerE01	P1-3C	16	16
MerE02	P1 sola (5' UTR optimizada)	200	100
MerE03	P1-2A + 3C	20	20
MerE04	P1-2A + 3C (5' UTR optimizada)	8	8

[0199] *Cribado.* Se desarrollaron 144 líneas transgénicas de FMDV. Después de desarrollar las 144 líneas de

expresión de FMDV, se cribaron para determinar los niveles relativos de expresión de FMDV en el tejido. Los niveles de ARNm de FMDV se midieron mediante transferencia de puntos de ARN (figura 10) y rtPCR en tiempo real (figura 11). Los niveles de proteínas de FMDV se midieron usando transferencia Western y ELISA. Las líneas de lenteja de agua que expresan FMDV se cribaron mediante transferencia de puntos de ARN usando una región PI marcada para sondear la transferencia. Las líneas de alta expresión se confirmaron mediante rtPCR en tiempo real, y hubo una concordancia razonable entre los procedimientos de cuantificación de ARNm. Los resultados indican que P1 de FMDV está altamente expresada en la lenteja de agua.

[0200] Procedimientos. Las plantas de lenteja de agua se cultivaron durante dos semanas en pequeños recipientes de investigación y el tejido resultante se recogió y se congeló en N₂ líquido. Se extrajo el ARN total de 100 mg de muestras de tejido congelado usando el kit de extracción de ARN Qiagen RNeasy de 96 pocillos (Qiagen, Valencia, CA, # 74181). El ARN se cuantificó, se transfirió al vacío a membranas de nylon y se sondeó con un fragmento de gen de la región PI de la secuencia del gen de FMDV. Se preparó una extracción de tejido crudo de líneas que contenían antígenos de FMDV. Todas las etapas se realizaron a 4 °C. Cien gramos de biomasa congelada se mezclaron con 200 ml de tampón de extracción (NaPO₄ 50 mM, NaCl 0,3 M, EDTA 10 mM, pH 7,4) y, a continuación, se homogeneizaron en un mezclador Waring con una ráfaga de 20 segundos durante 4 veces y 10-20 segundos de enfriamiento entremedias. El homogeneizado se centrifugó a 10.000 xg durante 30 minutos a 4 °C, se aclaró pasando a través de una tela de queso para eliminar cualquier residuo grande y finalmente un filtro de acetato de celulosa (0,22 µm). El homogeneizado resultante se almacenó a 4 °C o en hielo para pruebas inmediatas. El homogeneizado restante se congeló en partes alícuotas a -80 °C para su posterior análisis. La proteína soluble total (TSP) se determinó usando el ensayo de Bradford con albúmina de suero bovino como patrón. El análisis de nivel de proteína se realizó para líneas de lenteja de agua que expresan P1. Se leyeron muestras duplicadas de dos extracciones separadas (un total de 4 mediciones).

[0201] Resultados de ARN. Se observó una amplia gama de niveles de expresión de ARN entre las diversas líneas transgénicas de FMDV (figura 11). La expresión de ARN a partir de líneas transgénicas que muestran las señales de hibridación más fuertes se confirmó a continuación mediante rtPCR en tiempo real. Se demostró que la expresión relativa de estas líneas era comparable entre los procedimientos de transferencia de puntos y PCR. Las líneas superiores se seleccionaron a continuación para una caracterización adicional de la transferencia Western (figura 12).

[0202] Resultados de proteínas. Los resultados de ELISA se resumen en la Tabla 4 y los resultados de densitometría y Agilent se resumen en la Tabla 5. La figura 12 representa los resultados de WB, con flechas que indican las bandas de FMDV. Carril 1 (ambos geles) - marcador, 2 (ambos geles) - virus de FMDV A24 inactivado purificado con sacarosa, 3 (ambos geles) - lisado de tipo salvaje de lenteja de agua. Carriles 4-6 de lisados de lenteja de agua que expresan MerE01 (tres líneas: 6, 8 y 10). Carriles 4-12 Lisados de lenteja de agua que expresan MerE02 (nueve líneas: 2, 3, 16, 20, 23, 24, 25, 26 y 31). Las líneas 6 y 10 de lenteja de agua que expresan MerE01 parecen producir una proteína adecuadamente escindida (esta línea contiene la proteasa 3C). Las líneas de lenteja de agua que expresan MerE02 (que carecen de la proteasa) parecen producir cantidades significativas de la proteína PI sin escindir, así como especies agregadas de mayor PM.

Tabla 4: Resultados de cuantificación de ELISA para las líneas MerE01.

Línea de lenteja de agua	Conc, de antígeno promedio (ug/ml)	TSP promedio (mg/ml)	% TSP
MerE01-6	11,35-16,84	5,0	0,23-0,34
MerE01-10	0,79-3,4	5,0	0,02-0,07

Tabla 5: Nivel de expresión de líneas MerE01 de FMDV de lenteja de agua

Línea de lenteja de agua	Conc, de antígeno promedio (ug/ml) ¹	% TSP promedio (mg/ml) ²
MerE02-6	54,6 ± 4,3	2,35
MerE02-6	36,8 ± 6,6	1,70
MerE02-26	91,6 ± 9,0	3,95
¹ WT banda de fondo en el mismo MW (alrededor de 99-100 kDa) menos de 5 µg/ml.		
² Promedio de proteína soluble total entre 2.1 y 2.3 mg/ml por análisis Agilent.		

[0203] Los inventores observaron que la expresión de la proteasa 3C ejercía efectos tóxicos sobre la lenteja de agua recombinante, causando un crecimiento y producción de antígeno reducidos, en comparación con, por ejemplo, la lenteja de agua recombinante que expresa solo el polipéptido P1. Por lo tanto, se produjeron nuevas construcciones, algunas de las cuales comprendían un casete de expresión de 3C conducido por un promotor inducible. Sin obstáculos por los efectos tóxicos de la expresión de 3C, la lenteja de agua creció y expresó niveles robustos de P1. A continuación, después de que el cultivo alcanzó una densidad óptima, se indujo la expresión de 3C para que

podiera dividir los grupos de PI establecidos en las distintas subunidades. Las subunidades pudieron entonces ensamblarse en protómeros, pentámeros y, finalmente, las partículas virales de la fiebre aftosa (esquemáticas en la figura 16).

[0204] Estas nuevas construcciones de expresión de lenteja de agua de FMDV incluyeron MerF01 (SEQ ID NO: 30), que incorporó PI-3C expresado impulsado por el Super Promotor en el vector de expresión de gen único estándar (EC1.0, análogo al enfoque adoptado para producir MerE01). MerF02 (SEQ ID NO: 31) utilizó el promotor NPR de *Lemna gibba* (promotor inducible ABA) para expresar PI - 3C y MerF03 (SEQ ID NO: 32) expresó P1-2A y 3C con promotores separados en un solo vector: expresión de PI - 2A dirigida por Super Promotor y expresó 3C dirigida por el promotor de R-histona *Lemna minor*. MerF04 (SEQ ID NO: 33) expresó P1-2A dirigido por el Super promotor y expresó 3C dirigido por el promotor NPR de *Lemna gibba*. MerF05 (SEQ ID NO: 34) expresó P1-2A (promotor SpUbq) y 3C (promotor de R-histona de *Lemna minor*), y MerF06 (SEQ ID NO: 35) expresó P1-2A (promotor SpUbq) y 3C (promotor NPR de *Lemna gibba*).

[0205] Preparación de antígenos. El extracto crudo se produjo usando un mezclador Waring o un batidor de bolas (relación 1:4 de biomasa a tampón, PBS pH 7,2), y los lisados se aclararon por centrifugación (~10K xg). Para producir el concentrado, el lisado aclarado se filtró a través de un filtro estéril de 0,22 µm. Este material se concentró a continuación usando filtros centríficos de 30 KDa (5-10x), y se sometió a caracterización *in vitro* o estudio en animales.

Ejemplo 2 - Expresión de antígenos de FMDV en *Schizochytrium*

[0206] Los genes de P1 y 3C de FMDV optimizados en codones se clonan en el vector de expresión pAB0018 (depósito ATCC no. PTA9616). La secuencia específica de ácido nucleico del gen de FMDV está optimizada para la expresión en *Schizochytrium sp.* Además, el vector de expresión contiene un casete marcador de selección que confiere resistencia a los transformantes de *Schizochytrium*, un promotor del gen nativo de *Schizochytrium* para impulsar la expresión del transgen y un terminador.

[0207] Se usa *Schizochytrium sp.* (ATCC 20888) como huésped para la transformación con el vector de expresión que contiene el gen de FMDV usando el procedimiento de electroporación. Las crioreservas de cepas transgénicas de *Schizochytrium* se cultivan en tubos M50-20 (descrito en US 2008/0022422) hasta la confluencia. Los cultivos de *Schizochytrium* propagados se transfieren a tubos cónicos de 50 ml y se centrifugan a 3000 g durante 15 minutos o 100.000 g durante 1 hora. El sedimento resultante y la fracción soluble se usan para el análisis de expresión y en el estudio de estimulación con animales.

Ejemplo 3 - Vacunación de cerdos - evaluación de seguridad

[0208] Tres (3) grupos de cinco (5) de los cerdos se vacunaron en los días 0 y 21 (D0 y D21) de acuerdo con el diseño del estudio (Tabla 6). Los detalles del adyuvante TS6 (emulsiones) se pueden encontrar en los números de patente de Estados Unidos US 7,608,279 B2 y US 7,371,395 B2 (ambos a Merial Limited).

[0209] Evaluación de seguridad. No se observaron reacciones adversas generales/sistémicas después de la vacunación, aunque se observaron aumentos transitorios, de leves a moderados, de la temperatura rectal en todos los grupos. Localmente, se observaron reacciones leves a moderadas para los grupos de lenteja de agua. Las vacunas fueron globalmente aceptables para todos los grupos.

Tabla 6 - Vacunación de cerdos - diseño del estudio

Grupo	Antígeno	Dilución	Adyuvante
G1	MerE01	No diluido	TS6
G2	MerE01	Diluido 1/10	TS6
G3	-	control	-

Ejemplo 4 - Vacunación del ganado

[0210] Diecisiete (17) animales bovinos convencionales, libres de FMDV, pero no inmunizados previamente contra FMDV, se usaron para este estudio (el diseño del estudio se resume en la Tabla 7). En D-1, el ganado bovino se asignó a tres grupos de 5 animales y 1 grupo de 2 animales. La vacunación se realizó en D0, por vía subcutánea en el lado izquierdo del cuello. La estimulación se administró en D21, y las observaciones finales se realizaron en D29. Las vacunas probadas que expresan FMDV A24 P1-3C se formularon en adyuvante TS6, tal como se describió anteriormente. Se almacenaron viales separados de antígenos y adyuvante a 5 °C antes de la administración. El contenido de los viales se reconstituyó de forma extemporánea mezclando el antígeno con el adyuvante en consecuencia. El volumen de una dosis de las vacunas reconstituidas fue de 2 ml. La cepa de estimulación fue el virus de la fiebre aftosa tipo A24 preparada para obtener 10 000 ID₅₀ por 0,2 ml. La cepa de estimulación se diluyó

en suero bovino fetal al 2 % en Hanks MEM con antibióticos.

Tabla 7: resumen de la vacuna en ganado

Grupo	Antígeno	Dosis	# Ganado
A	FMDV expresado en lenteja de agua	2 ml	5
B	FMDV expresado en vacuna recombinante experimental 1	2 ml	5
C	FMDV expresado en vacuna recombinante experimental 2	2 ml	5
control	ND	ND	2

[0211] En D21, todos los animales fueron tranquilizados mediante la administración de Xilazina (0,03 – 0,10 mg por kg BW IV (0,15 - 0,5 ml por 100 kg BW IV) y estimulados con 10 000 ID₅₀ de virus por vía intradérmica, en dos ubicaciones de la lengua, 0,1 ml por ubicación. El bienestar general de los animales se verificó diariamente de D1 a D21. Cualquier observación clínica y tratamientos administrados (nombre comercial, principio activo, fecha de preferencia, volumen, ruta) fueron anotados

[0212] Los resultados de la necropsia (número de pies con al menos 1 vesícula, min = 0, max = 4) para los animales fueron los siguientes: lenteja de agua (4, 3, 2, 1, 1), vacuna experimental recombinante 1 (0, 0, 1, 1, 1), vacuna experimental recombinante 2 (3, 4, 4, 4, 4) y los controles (4, 4). El estudio de estimulación fue validado ya que los 2 bovinos de control mostraron signos clínicos de fiebre aftosa, además, la vacuna experimental 2 también exhibió signos claros de fiebre aftosa y puede servir como control negativo. Aunque el ganado en el grupo de lenteja de agua no estaba bien protegido, el síntoma clínico se alivió en dos bovinos. Se consideró que dos bovinos en el grupo de la vacuna experimental 1 estaban protegidos, el resultado fue consistente con otros informes que usaban un sistema de expresión similar y sugirieron que la VLP intacta era inmunogénica y podía proporcionar protección contra el virus el FMDV virulento.

[0213] Es probable que la vacuna de la lenteja de agua mejore 1) aumentando el porcentaje de VLP intacta, y 2) mejorando las estrategias de concentración/purificación, de modo que el antígeno sea más accesible para el sistema inmunitario para lograr una mayor protección.

Ejemplo 5 - Caracterización de antígenos de FMDV mediante ELISA sandwich

[0214] La caracterización *in vitro* de FMDV expresado en lenteja de agua se realizó con un ELISA sándwich usando FA24 005E9G (anticuerpo monoclonal contra FMDV A24) y M3 biotinilado, un anticuerpo de dominio de cadena simple de llama específico de 12S.

[0215] Los resultados (Figura 17) indicaron que la densidad óptica positiva a 450 nm/630 nm para 1x extracto crudo, 5x y 10x extracto crudo concentrado, estaba en buen acuerdo con el FMDV A24 inactivado como control positivo, mientras que el extracto crudo preparado a partir de lenteja de agua de tipo salvaje permaneció indetectable. El título de ELISA se determinó como el logaritmo decimal por mililitro de la dilución para el cual se obtuvo el 50% de la DO máxima. La Tabla 8 demostró que el título de ELISA para 5x fue mayor que el extracto 1x, sin embargo, equivalente al extracto 10x, se utilizó 5x extracto crudo concentrado de lenteja de agua en el estudio de estimulación de ganado.

Tabla 8. Resumen del título de ELISA

Muestra	Título log 10 DO50/ml
FMDV A24 inactivado	5,46
1x extracto crudo de MerE01	2,79
5x extracto crudo concentrado de MerE01	3,34
10x extracto crudo concentrado de MerE01	3,21
1x extracto crudo de lenteja de agua de tipo salvaje	*Negativo

REFERENCIAS

[0216]

Andreansky, S. S., B. He, et al. (1996). "The application of genetically engineered herpes simplex viruses to the treatment of experimental brain tumors." *Proc Natl Acad Sci U S A* 93(21): 11313-8.

Antoine, G., F. Scheiflinger, et al. (1998). "The complete genomic sequence of the modified vaccinia Ankara strain: comparison with other orthopoxviruses." *Virology* 244(2): 365-96.

Ballay, A., M. Levrero, et al. (1985). "*In vitro* and *in vivo* synthesis of the hepatitis B virus surface antigen and of the receptor for polymerized human serum albumin from recombinant human adenoviruses." *Embo J* 4(13B): 3861-5.

Barcena, J., M. M. Lorenzo, et al. (2000). "Sequence and analysis of a swinepox virus homologue of the vaccinia

- virus major envelope protein P37 (F13L)." J Gen Virol 81(Pt 4): 1073-85.
- Boshart, M., F. Weber, et al. (1985). "A very strong enhancer is located upstream of an immediate early gene of human cytomegalovirus." Cell 41(2): 521-30.
- Bradel-Tretheway, B. G., Z. Zhen, et al. (2003). "Effects of codon-optimization on protein expression by the human herpesvirus 6 and 7 U51 open reading frame." J Virol Methods 111(2): 145-56.
- Carroll, M. W., W. W. Overwijk, et al. (1997). "Highly attenuated modified vaccinia virus Ankara (MVA) as an effective recombinant vector: a murine tumor model." Vaccine 15(4): 387-94.
- Cochran, M. A., C. Puckett, et al. (1985). "*In vitro* mutagenesis of the promoter region for a vaccinia virus gene: evidence for tandem early and late regulatory signals." J Virol 54(1): 30-7.
- De Groot, A. S. and F. G. Rothman (1999). "In silico predictions; *in vivo* veritas." Nat Biotechnol 17(6): 533-4.
- Disbrow, G. L., I. Sunitha, et al. (2003). "Codon optimization of the HPV-16 E5 gene enhances protein expression." Virology 311(1): 105-14.
- Feigner, J. H., R. Kumar, et al. (1994). "Enhanced gene delivery and mechanism studies with a novel series of cationic lipid formulations." J Biol Chem 269(4): 2550-61.
- Frolov, I., T. A. Hoffman, et al. (1996). "Alphavirus-based expression vectors: strategies and applications." Proc Natl Acad Sci U S A 93(21): 11371-7.
- Funahashi, S., T. Sato, et al. (1988). "Cloning and characterization of the gene encoding the major protein of the A-type inclusion body of cowpox virus." J Gen Virol 69 (Pt 1): 35-47.
- Geysen, H. M. (1990). "Molecular technology: peptide epitope mapping and the pin technology." Southeast Asian J Trop Med Public Health 21(4): 523-33.
- Geysen, H. M., S. J. Barteling, et al. (1985). "Small peptides induce antibodies with a sequence and structural requirement for binding antigen comparable to antibodies raised against the native protein." Proc Natl Acad Sci U S A 82(1): 178-82.
- Geysen, H. M., R. H. Meloen, et al. (1984). "Use of peptide synthesis to probe viral antigens for epitopes to a resolution of a single amino acid." Proc Natl Acad Sci U S A 81(13): 3998-4002.
- Graham, F. L. (1990). "Adenoviruses as expression vectors and recombinant vaccines." Trends Biotechnol 8(4): 85-7.
- Guo, P. X., S. Goebel, et al. (1989). "Expression in recombinant vaccinia virus of the equine herpesvirus 1 gene encoding glycoprotein gp13 and protection of immunized animals." J Virol 63(10): 4189-98.
- Hartikka, J., M. Sawdey, et al. (1996). "An improved plasmid DNA expression vector for direct injection into skeletal muscle." Hum Gene Ther 7(10): 1205-17.
- Hemmer, B., C. Pinilla, et al. (1998). "The use of soluble synthetic peptide combinatorial libraries to determine antigen recognition of T cells." J Pept Res 52(5): 338-45.
- Ju, Q., D. Edelstein, et al. (1998). "Transduction of non-dividing adult human pancreatic beta cells by an integrating lentiviral vector." Diabetologia 41(6): 736-9.
- Kim, C. H., Y. Oh, et al. (1997). "Codon optimization for high-level expression of human erythropoietin (EPO) in mammalian cells." Gene 199(1-2): 293-301.
- Kitson, J. D., K. L. Burke, et al. (1991). "Chimeric polioviruses that include sequences derived from two independent antigenic sites of foot-and-mouth disease virus (FMDV) induce neutralizing antibodies against FMDV in guinea pigs." J Virol 65(6): 3068-75.
- Klinman, D. M., A. K. Yi, et al. (1996). "CpG motifs present in bacteria DNA rapidly induce lymphocytes to secrete interleukin 6, interleukin 12, and interferon gamma." Proc Natl Acad Sci U S A 93(7): 2879-83.
- Kwissa, M., K. van Kampen, et al. (2000). "Efficient vaccination by intradermal or intramuscular inoculation of plasmid DNA expressing hepatitis B surface antigen under desmin promoter/enhancer control." Vaccine 18(22): 2337-44.
- Laval, F., R. Paillot, et al. (2002). "Quantitative analysis of the antigen-specific IFNgamma+ T cell-mediated immune response in conventional outbred pigs: kinetics and duration of the DNA-induced IFNgamma+ CD8+ T cell response." Vet Immunol Immunopathol 90(3-4): 191-201.
- Luckow, V. A. and M. D. Summers (1988). "Signals important for high-level expression of foreign genes in Autographa californica nuclear polyhedrosis virus expression vectors." Virology 167(1): 56-71.
- Marshall, E., L. B. Woolford, et al. (1997). "Continuous infusion of macrophage inflammatory protein MIP-1alpha enhances leucocyte recovery and haemopoietic progenitor cell mobilization after cyclophosphamide." Br J Cancer 75(12): 1715-20.
- McClements, W. L., M. E. Armstrong, et al. (1996). "Immunization with DNA vaccines encoding glycoprotein D or glycoprotein B, alone or in combination, induces protective immunity in animal models of herpes simplex virus-2 disease." Proc Natl Acad Sci U S A 93(21): 11414-20.
- Miyazaki, J., S. Takaki, et al. (1989). "Expression vector system based on the chicken beta-actin promoter directs efficient production of interleukin-5." Gene 79(2): 269-77.
- Moss, B. (1996). "Genetically engineered poxviruses for recombinant gene expression, vaccination, and safety." Proc Natl Acad Sci U S A 93(21): 11341-8.
- Paoletti, E. (1996). "Applications of pox virus vectors to vaccination: an update." Proc Natl Acad Sci U S A 93(21): 11349-53.
- Pearson, W. R. and D. J. Lipman (1988). "Improved tools for biological sequence comparison." Proc Natl Acad Sci U S A 85(8): 2444-8.
- Pennock, G. D., C. Shoemaker, et al. (1984). "Strong and regulated expression of Escherichia coli beta-galactosidase in insect cells with a baculovirus vector." Mol Cell Biol 4(3): 399-406.

- Perkus, M. E., K. Limbach, et al. (1989). "Cloning and expression of foreign genes in vaccinia virus, using a host range selection system." *J Virol* 63(9): 3829-36.
- Powell, M. F. and M. J. Newman (1995). *Vaccine Design, The Subunit and Adjuvant Approach. A Compendium of Vaccine Adjuvants and Excipients*. F. Vogel and M. Powell. New York, Plenum Press. 6: 147, 183.
- 5 Prevec, L., M. Schneider, et al. (1989). "Use of human adenovirus-based vectors for antigen expression in animals." *J Gen Virol* 70 (Pt 2): 429-34.
- Regelson, W., S. Kuhar, et al. (1960). "Synthetic polyelectrolytes as tumour inhibitors." *Nature* 186: 778-80.
- Riviere, M., J. Tartaglia, et al. (1992). "Protection of mice and swine from pseudorabies virus conferred by vaccinia virus-based recombinants." *J Virol* 66(6): 3424-34.
- 10 Robertson, E. S., T. Ooka, et al. (1996). "Epstein-Barr virus vectors for gene delivery to B lymphocytes." *Proc Natl Acad Sci U S A* 93(21): 11334-40.
- Robinson, H. L. and C. A. Torres (1997). "DNA vaccines." *Semin Immunol* 9(5): 271-83.
- Roizman, B. (1996). "The function of herpes simplex virus genes: a primer for genetic engineering of novel vectors." *Proc Natl Acad Sci U S A* 93(21): 11307-12.
- 15 Sambrook, J. and D. W. Russell (2001). *Molecular Cloning: a laboratory manual* / Joseph Sambrook, David W. Russell. Cold Spring Harbor, N.Y., Cold Spring Harbor Laboratory Press.
- Schneider, K., F. Puehler, et al. (2000). "cDNA cloning of biologically active chicken interleukin-18." *J Interferon Cytokine Res* 20(10): 879-83.
- Shida, H. (1986). "Nucleotide sequence of the vaccinia virus hemagglutinin gene." *Virology* 150(2): 451-62.
- 20 Smith, G. E., M. D. Summers, et al. (1983). "Production of human beta interferon in insect cells infected with a baculovirus expression vector." *Mol Cell Biol* 3(12): 2156-65.
- Snedecor, G. W. & COCHRAN, W. G. (1971) *Transformation de proportions en Arcsinus*. In *Methodes Statistiques*. 6th edn. Eds H. Boelle, E. Camhaji. Association de Coordination Technique Agricole. pp 366-367
- Stickl, H. and V. Hochstein-Mintzel (1971). "[Intracutaneous smallpox vaccination with a weak pathogenic vaccinia virus ("MVA virus")." *Munch Med Wochenschr* 113(35): 1149-53.
- 25 Stittelaar, K. J., L. S. Wyatt, et al. (2000). "Protective immunity in macaques vaccinated with a modified vaccinia virus Ankara-based measles virus vaccine in the presence of passively acquired antibodies." *J Virol* 74(9): 4236-43.
- Sutter, G. and B. Moss (1992). "Nonreplicating vaccinia vector efficiently expresses recombinant genes." *Proc Natl Acad Sci U S A* 89(22): 10847-51.
- 30 Sutter, G., L. S. Wyatt, et al. (1994). "A recombinant vector derived from the host range-restricted and highly attenuated MVA strain of vaccinia virus stimulates protective immunity in mice to FMDV virus." *Vaccine* 12(11): 1032-40.
- Tang, D. C., M. DeVit, et al. (1992). "Genetic immunization is a simple method for eliciting an immune response." *Nature* 356(6365): 152-4.
- 35 Taylor, J., R. Weinberg, et al. (1988). "Protective immunity against avian FMDV induced by a fowlpox virus recombinant." *Vaccine* 6(6): 504-8.
- Thompson, J. D., D. G. Higgins, et al. (1994). "CLUSTAL W: improving the sensitivity of progressive multiple sequence alignment through sequence weighting, position-specific gap penalties and weight matrix choice." *Nucleic Acids Res* 22(22): 4673-80.
- 40 Ulmer, J. B., J. J. Donnelly, et al. (1993). "Heterologous protection against FMDV by injection of DNA encoding a viral protein." *Science* 259(5102): 1745-9.
- Van der Zee, R., W. Van Eden, et al. (1989). "Efficient mapping and characterization of a T cell epitope by the simultaneous synthesis of multiple peptides." *Eur J Immunol* 19(1): 43-7.
- van Ooyen, A., J. van den Berg, et al. (1979). "Comparison of total sequence of a cloned rabbit beta-globin gene and its flanking regions with a homologous mouse sequence." *Science* 206(4416): 337-44.
- 45 Vialard, J., M. Lalumiere, et al. (1990). "Synthesis of the membrane fusion and hemagglutinin proteins of measles virus, using a novel baculovirus vector containing the beta-galactosidase gene." *J Virol* 64(1): 37-50.
- Xin, K. Q., K. Hamajima, et al. (1999). "IL-15 expression plasmid enhances cell-mediated immunity induced by an HIV-1 DNA vaccine." *Vaccine* 17(7-8): 858-66.

LISTADO DE SECUENCIAS

[0217]

- 55 <110> Merial Limited Biolex Therapeutics Audonnet, Jean-Christophe Guo, Xuan Michel, bublot Feilmeier, Bradley Troupe, Carolyn Cox, Kevin
- <120> VACUNAS RECOMBINANTES CONTRA EL VIRUS DE LA FIEBRE AFTOSA Y USOS DE LAS MISMAS
- 60 <130> MER 11-168
- <150> 61/313,164
- <151> 2010-03-12

65

<150> 61/366,363
 <151> 2010-07-21
 <160> 39
 <170> PatentIn version 3.5
 <210> 1
 <211> 3378
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> P1-3C de FMDV pHM1119.1 optimizada para la expresión en mamíferos
 <400> 1
 atgggagctg ggcaatccag cccagcaacc ggctcgcaga accagtctgg caacactggc 60
 agcataatca acaactacta catgcaacag taccagaact ccatggacac acagttggga 120
 gacaatgcca tcagtggagg ctccaacgag ggctccacgg acacaacttc aacacacaca 180
 accaactctc aaaacaatga ctggttctcg aagctcgcca gttcagcttt taccggtctg 240
 ttcggtgcac tgctcgccga caagaagaca gaggaaacga cacttcttga ggaccgcatc 300
 ctcaccaccc gcaacgggca caccacctcg acgacccaat cgagtgtggg tgtcacacac 360
 ggggtactcca cagaggagga ccacgttgct gggcccaaca catcgggcct ggagacgcga 420
 gtggtgcagg cagagagatt ctacaaaaag tacttggttg actggacaac ggacaaggca 480
 tttggacacc tggaaaagct ggagctcccg tccgaccacc acggtgtctt tggacacttg 540
 gtggactcgt acgcctatat gagaaatggc tgggatgttg aggtgtccgc tgttggcaac 600
 cagttcaacg gcgggtgcct cctggtggcc atggtacctg aatggaagga atttgacaca 660
 cgggagaaat accaactcac ccttttcccg caccagtta ttagccccag aactaacatg 720
 actgcccaca tcacggtccc ctaccttggt gtgaacagggt atgatcagta caagaagcat 780
 aagccctgga cattggttgt catggtcgtg tcgccactta cggtaacaa cactagtgcg 840
 gcacaaatca aggtctacgc caacatagct cgcacctatg ttcacgtggc cgggtgaactc 900
 ccctcgaaag aggggatttt cccggttgca tgtgcggacg gttacggagg attggtgacg 960
 acagaccgga agacagctga ccctgcttat ggcaagggtg acaacccgcc taggactaac 1020
 taccctgggc gcttcaccaa cctggttgac gtggccgaag cgtgtccac tttcctctgc 1080
 tttgacgacg ggaaaccgta cgtcaccacg cggacggatg acaccgact tttggccaag 1140
 tttgaccttt cccttgccgc aaaacatatg tccaacacat acctgtcagg gattgctcag 1200
 tactacacac agtactctgg caccatcaat ttgcatttca tgtttacagg ttccactgat 1260
 tcaaaggccc gatacatggt ggcctacatc ccacctgggg tggagacacc accggacaca 1320
 cctgaaaggg ctgcccactg cattcacgct gaatgggaca ctggactaaa ctccaaattc 1380
 actttctcaa tcccgtacgt atccgccgcg gattacgcgt acacagcgtc tgacacggca 1440
 gaaacaatca acgtacaggg atgggtctgc atctacaaa ttacacacgg gaaggctgaa 1500
 aatgacacct tggctcgtgc ggtagcgcc ggcaaagact ttgagttgcg cctcccgatt 1560

ES 2 795 148 T3

	gacccccgcc	agcagaccac	cgctaccggg	gaatcagcag	acccggtcac	caccaccgtg	1620
5	gagaactacg	gcggtgagac	acaaatccag	agacgtcacc	acacggacat	tggtttcatc	1680
	atggacagat	ttgtgaagat	ccaaagcttg	agcccaacac	atgtcattga	cctcatgcag	1740
	gctcaccaac	acgggtctggt	gggtgccttg	ctgcgtgcag	ccacgtacta	cttttctgac	1800
10	ctggaaattg	ttgtacggca	cgaaggcaat	ctgacctggg	tgcccaacgg	cgcccctgaa	1860
	tcagccctgt	tgaacaccag	caacccccact	gcctacaaca	aggcaccatt	cacgagactc	1920
	gctctcccct	acactgcgcc	gcaccgtgtg	ctggcaacag	tgtacaacgg	gacgagtaag	1980
15	tatgctgttg	gtggttcagg	cagaagaggc	gacatggggg	ctctcgcggc	gcgagtcgtg	2040
	aaacagcttc	ctgcttcatt	taactacggt	gcaatcaagg	ccgacgccat	ccacgaactt	2100
20	ctcgtgcgca	tgaaacgggc	cgagctctac	tgccccagac	cgctgttggc	aatagagggtg	2160
	tcttcgcaag	acaggcacia	gcaaaagatc	attgcaccag	caaagcagct	tctgaatttt	2220
	gacctgctca	agttggccgg	agacgttgag	tccaaccccc	ggccatttctt	ctttgctgac	2280
25	gttaggtcaa	acttttcaaa	gttggtagac	acaatcaacc	agatgcagga	ggacatgtcc	2340
	acaaaacacg	ggcccgactt	caaccggttg	gtgtccgcat	ttgaggaatt	ggccactgga	2400
30	gttaaagcta	tcaggaccgg	tctcgacgag	gccaaaccct	ggtacaagct	tatcaaactc	2460
	ctaagccgcc	tgtcgtgcat	ggccgctgtg	gcagcacggg	ccaaggaccc	agtccttgtg	2520
	gccatcatgc	tggccgacac	cgggtctcgag	cgtcagagac	ctctgaaagt	gagagctaag	2580
35	ctcccacagc	aggaaggacc	ttacgctggc	ccgttgagga	gacagaaacc	gctgaaagtg	2640
	aaagcaaaag	ccccggctgt	caaggaagga	ccttacgagg	gaccggtgaa	gaagcctgtc	2700
40	gctttgaaag	tgaaagctaa	gaacttgata	gtcactgaga	gtggtgcccc	accgaccgac	2760
	ttgcaaaaga	tggatcatggg	caacacaaag	cctgttgagc	tcattcctga	cggaagaca	2820
	gtagccatct	gttgtgtctac	tggagtgttt	ggcactgctt	acctcgtgcc	tcgtcatctt	2880
45	ttcgcagaga	agtatgacaa	gatcatgctg	gatggcagag	ccatgacaga	cagtgactac	2940
	agagtgtttg	agtttgagat	taaagtaaaa	ggacaggaca	tgctctcaga	cgctgcgctc	3000
50	atggtgctcc	accgtgggaa	ccgcgtgaga	gatatcacga	aacactttcg	tgatacagca	3060
	agaatgaaga	aaggcacccc	cgctcgtcgg	gtggtcaaca	acgccgacgt	tgggagactg	3120
	attttctctg	gtgaggccct	cacctacaag	gatattgtag	tgtgcatgga	cggagacacc	3180
55	atgcctggcc	tctttgccta	caaagccgcc	accaaggcag	gctactgtgg	aggagccggt	3240
	ctcgccaagg	acggggccga	cactttcatc	gtcggcactc	actccgcagg	aggcaatgga	3300
60	gttggtact	gctcatgcgt	ttccagggtcc	atgcttctca	gaatgaaggc	acacgttgac	3360
	cctgaaccac	aacacgag					3378
65	<210>	2					
	<211>	3381					
	<212>	ADN					

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> P1-3C de FMDV (MerE01 - MerE04) optimizada para la expresión en Lemna

<400> 2

5	atgggcgccg ggcagtcctc gcctgcgacg gggagccaga accagtcggg caacaccggc	60
10	tcgatcatca acaactacta catgcagcaa taccagaaca gcatggacac ccagctcggc	120
15	gataacgcca tctccggcgg gtccaacgag ggctcgaccg acacgacctc caccacacc	180
20	acgaacaccc agaacaatga ctggttcagc aagctggcct ccagcgcctt cacgggcctg	240
25	ttcggggcgc tgctcgcgga caagaagacc gaggagacca cgctgctcga ggaccggatc	300
30	ctcaccacgc gcaacgggca cacgaccagc acgaccagc ccagcgtcgg ggtgaccac	360
35	ggctactcca cggaggagga ccacgtcgcc gggccgaaca cgagcggcct cgagaccgc	420
40	gtggtccagg cggagcgctt ctacaagaag tacctgttcg actggaccac ggacaaggcg	480
45	ttcgggcacc tcgagaagct ggagctgccg agcgaccacc acggcgtctt cggccacctc	540
50	gtggactcct acgcgtacat gagaaatggg tgggacgtcg aggtcagcgc cgtcggcaac	600
55	cagttcaacg gcgggtgcct gctcgtggcg atgggtcccg agtggaagga gttcgacacc	660
60	cgcgagaagt atcagctgac cctcttcccc caccagttca tcagcccgcg caccaacatg	720
65	accgcccaca tcacggtgcc gtacctcggg gtgaaccgct acgaccagta caagaagcac	780
70	aagccctgga ccctcgtggt catggtggtc tccccgctga ctgtgaacaa cacgtccgcc	840
75	gcgcagatca aagtctacgc caacatcgcc cccacctacg tgcacgtcgc cggcgagctg	900
80	ccctccaagg agggcatctt ccccgctgcc tgcgccgacg ggtacggggg cctggtgacc	960
85	accgaccca agacggccga cccggcctac ggcaaagtgt acaaccgcc caggacgaac	1020
90	taccccggtc gcttcaccaa cctcctggac gtggcgaggg cctgcccgc cttcctgtgc	1080
95	ttcgacgacg ggaagcccta cgtcaccacg cgcaccgacg acacgcgcct gctcgccaag	1140
100	ttcgacctca gcctggccgc taagcacatg agcaaacact acctcagcg catcgcccaa	1200
105	tactataccc aatactcggg caccatcaac ctgcacttca tgttcacggg cagcaccgac	1260
110	agcaaggccc ggtacatggt ggcctacatc ccgcccggcg tggagacccc tcccgcacg	1320
115	cccgagcggg ctgcgcactg catccacgcc gagtgggaca ccggcctcaa cagcaagttc	1380
120	acgttcagca tcccctacgt gtccgccgcg gattacgctt acaccgcctc ggacacggcc	1440
125	gagacgatca acgtccaggg ctgggtctgc atctaccaga tcaactcacg caaggccgag	1500
130	aacgacaccc tcgtcgtgag cgtctccgcc ggggaaggact tcgagctgag gctgcccac	1560
135	gaccccaggc agcagaccac ggcgaccggg gagtccgccg acccctgac cacgaccgtg	1620
140	gagaactacg gcggggagac tcagatccag cggcgccacc acaccgacat cggcttcac	1680
145	atggaccgct tcgtgaagat ccagtccttg tcgcccaccc acgttatcga cctcatgcag	1740
150	gcccaccagc acgggctcgt ggggtgccctc ctgcgcgcgg ccacctacta cttcagcgac	1800
155	ctcgagatcg ttgtccgcca cgaggggaac ctcacctggg tcccgaacgg tgcccccgag	1860

ES 2 795 148 T3

```

    agcgccctgc tcaacacctc caacccacg gcgtacaaca agggcccctt cacgcgcctc 1920
    gccctgcctt acaccgcgcc ccaccgcgtg ctggccacgg tgtacaacgg gacctccaag 1980
5   tacgccgtgg gcgggagcgg ccgcagaggc gacatgggga gcctcgccgc tagggtcgtg 2040
    aagcagctcc cggcctcctt caactacggc gccatcaagg ccgacgccat ccacgaactc 2100
10  ctggtccgca tgaagcgcg cgaactctac tgcccccggc ccctcctggc catcgaggtc 2160
    tcctcgagg accgccacaa gcagaagatc atcgccccgg ccaagcagct gctcaacttc 2220
    gacctgctca agctcgcggg ggacgtcgag tcgaaccccg gtcccttctt cttcgccgac 2280
15  gtgcggtcca acttctcgaa gctcgtggac accatcaacc agatgcagga ggacatgagc 2340
    accaagcacg ggccggactt caaccgcctc gtctcggcct tcgaggaact cgccaccggg 2400
20  gtcaaggcca tcaggacggg cctggacgag gcgaagccgt ggtacaagct catcaagctc 2460
    ctgtcgcgcc tctcctgcat ggcggctgtc gcggcccgt ccaaggaccc cgtcctcgtc 2520
    gccatcatgc tcgcggacac cgggctcgag cgccagcggc ccctgaaagt gcgcgccaag 2580
25  ctgccgcagc aggagggccc ctacgccggc ccgctcgaga gacagaagcc gctgaaagtc 2640
    aaggccaagg cgcccgtggt caaggagggg ccctacgagg gccccgtcaa gaagccggtg 2700
30  gcgctgaaag tgaaggccaa gaacctcatc gtgaccgagt ccggtgcgcc tcccaccgac 2760
    ctgcagaaga tggatgatgg caacaccaag cccgtcgagt tgatcctcga cgggaagacc 2820
    gtggcgatct gctgcgccac cggcgtgttc ggcaccgcct acctcgcccc gagacacctg 2880
35  ttcgccgaga agtatgacaa gatcatgctg gacgggcggg ccatgaccga ctcggactac 2940
    cgggtcttcg agttcgagat caaagtgaag ggccaggata tgctctccga cgccgcgctg 3000
40  atggtgctcc acagaggcaa ccgcgtgcgg gacatcacca agcacttcag ggacaccgcg 3060
    cgcatagaag aggggacccc tgtggtcggg gtcgtgaaca acgccgacgt cgggcgcctc 3120
    atcttctccg gcgaggcgct gacctacaag gacatcgctg tgtgcatgga cggggacacg 3180
45  atgccggggc tcttcgccta caaggccgcg accaaggccg ggtactgcgg ggggtgcggtg 3240
    ctcgccaagg acggcgccga cacgttcatc gtgggcaccc actccgccgg cggtaacggc 3300
50  gtcggctact gtcctgcgt gtcccggtcc atgctgctgc ggatgaaggc ccacgttgac 3360
    cccgagccgc agcacgagta a 3381

```

```

55  <210> 3
    <211> 1126
    <212> PRT
    <213> Secuencia artificial

60  <220>
    <223> Traducción de P1-3C de FMDV (MerE01 - MerE04) de SEQ ID NO: 1 y 2
    <400> 3

65  Met Gly Ala Gly Gln Ser Ser Pro Ala Thr Gly Ser Gln Asn Gln Ser
    1          5          10          15

```

ES 2 795 148 T3

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

ES 2 795 148 T3

5 Ile Ala Pro Thr Tyr Val His Val Ala Gly Glu Leu Pro Ser Lys Glu
 290 295 300
 Gly Ile Phe Pro Val Ala Cys Ala Asp Gly Tyr Gly Gly Leu Val Thr
 305 310 315 320
 10 Thr Asp Pro Lys Thr Ala Asp Pro Ala Tyr Gly Lys Val Tyr Asn Pro
 325 330 335
 15 Pro Arg Thr Asn Tyr Pro Gly Arg Phe Thr Asn Leu Leu Asp Val Ala
 340 345 350
 20 Glu Ala Cys Pro Thr Phe Leu Cys Phe Asp Asp Gly Lys Pro Tyr Val
 355 360 365
 25 Thr Thr Arg Thr Asp Asp Thr Arg Leu Leu Ala Lys Phe Asp Leu Ser
 370 375 380
 30 Leu Ala Ala Lys His Met Ser Asn Thr Tyr Leu Ser Gly Ile Ala Gln
 385 390 395 400
 35 Tyr Tyr Thr Gln Tyr Ser Gly Thr Ile Asn Leu His Phe Met Phe Thr
 405 410 415
 40 Gly Ser Thr Asp Ser Lys Ala Arg Tyr Met Val Ala Tyr Ile Pro Pro
 420 425 430
 45 Gly Val Glu Thr Pro Pro Asp Thr Pro Glu Arg Ala Ala His Cys Ile
 435 440 445
 50 His Ala Glu Trp Asp Thr Gly Leu Asn Ser Lys Phe Thr Phe Ser Ile
 450 455 460
 55 Pro Tyr Val Ser Ala Ala Asp Tyr Ala Tyr Thr Ala Ser Asp Thr Ala
 465 470 475 480
 60 Glu Thr Ile Asn Val Gln Gly Trp Val Cys Ile Tyr Gln Ile Thr His
 485 490 495
 65 Gly Lys Ala Glu Asn Asp Thr Leu Val Val Ser Val Ser Ala Gly Lys
 500 505 510
 Asp Phe Glu Leu Arg Leu Pro Ile Asp Pro Arg Gln Gln Thr Thr Ala
 515 520 525
 Thr Gly Glu Ser Ala Asp Pro Val Thr Thr Thr Val Glu Asn Tyr Gly
 530 535 540
 Gly Glu Thr Gln Ile Gln Arg Arg His His Thr Asp Ile Gly Phe Ile

ES 2 795 148 T3

	545					550										555														560
5	Met	Asp	Arg	Phe	Val 565	Lys	Ile	Gln	Ser	Leu 570	Ser	Pro	Thr	His	Val 575	Ile														
10	Asp	Leu	Met	Gln 580	Ala	His	Gln	His	Gly 585	Leu	Val	Gly	Ala	Leu 590	Leu	Arg														
15	Ala	Ala	Thr 595	Tyr	Tyr	Phe	Ser	Asp 600	Leu	Glu	Ile	Val	Val 605	Arg	His	Glu														
20	Gly	Asn 610	Leu	Thr	Trp	Val	Pro 615	Asn	Gly	Ala	Pro	Glu 620	Ser	Ala	Leu	Leu														
25	Asn 625	Thr	Ser	Asn	Pro	Thr 630	Ala	Tyr	Asn	Lys	Ala 635	Pro	Phe	Thr	Arg	Leu 640														
30	Ala	Leu	Pro	Tyr	Thr 645	Ala	Pro	His	Arg	Val 650	Leu	Ala	Thr	Val	Tyr 655	Asn														
35	Gly	Thr	Ser	Lys 660	Tyr	Ala	Val	Gly	Gly 665	Ser	Gly	Arg	Arg	Gly 670	Asp	Met														
40	Gly	Ser	Leu 675	Ala	Ala	Arg	Val	Val 680	Lys	Gln	Leu	Pro	Ala 685	Ser	Phe	Asn														
45	Tyr	Gly 690	Ala	Ile	Lys	Ala	Asp 695	Ala	Ile	His	Glu	Leu 700	Leu	Val	Arg	Met														
50	Lys 705	Arg	Ala	Glu	Leu	Tyr 710	Cys	Pro	Arg	Pro	Leu 715	Leu	Ala	Ile	Glu	Val 720														
55	Ser	Ser	Gln	Asp	Arg 725	His	Lys	Gln	Lys	Ile 730	Ile	Ala	Pro	Ala	Lys 735	Gln														
60	Leu	Leu	Asn	Phe 740	Asp	Leu	Leu	Lys	Leu 745	Ala	Gly	Asp	Val	Glu 750	Ser	Asn														
65	Pro	Gly	Pro 755	Phe	Phe	Phe	Ala	Asp 760	Val	Arg	Ser	Asn	Phe 765	Ser	Lys	Leu														
70	Val	Asp 770	Thr	Ile	Asn	Gln	Met 775	Gln	Glu	Asp	Met	Ser 780	Thr	Lys	His	Gly														
75	Pro	Asp	Phe	Asn	Arg	Leu 790	Val	Ser	Ala	Phe	Glu 795	Glu	Leu	Ala	Thr	Gly 800														
80	Val	Lys	Ala	Ile	Arg 805	Thr	Gly	Leu	Asp	Glu 810	Ala	Lys	Pro	Trp	Tyr 815	Lys														

ES 2 795 148 T3

Leu Ile Lys Leu Leu Ser Arg Leu Ser Cys Met Ala Ala Val Ala Ala
 820 825 830
 5 Arg Ser Lys Asp Pro Val Leu Val Ala Ile Met Leu Ala Asp Thr Gly
 835 840 845
 10 Leu Glu Arg Gln Arg Pro Leu Lys Val Arg Ala Lys Leu Pro Gln Gln
 850 855 860
 15 Glu Gly Pro Tyr Ala Gly Pro Leu Glu Arg Gln Lys Pro Leu Lys Val
 865 870 875 880
 Lys Ala Lys Ala Pro Val Val Lys Glu Gly Pro Tyr Glu Gly Pro Val
 885 890 895
 20 Lys Lys Pro Val Ala Leu Lys Val Lys Ala Lys Asn Leu Ile Val Thr
 900 905 910
 25 Glu Ser Gly Ala Pro Pro Thr Asp Leu Gln Lys Met Val Met Gly Asn
 915 920 925
 30 Thr Lys Pro Val Glu Leu Ile Leu Asp Gly Lys Thr Val Ala Ile Cys
 930 935 940
 35 Cys Ala Thr Gly Val Phe Gly Thr Ala Tyr Leu Val Pro Arg His Leu
 945 950 955 960
 Phe Ala Glu Lys Tyr Asp Lys Ile Met Leu Asp Gly Arg Ala Met Thr
 965 970 975
 40 Asp Ser Asp Tyr Arg Val Phe Glu Phe Glu Ile Lys Val Lys Gly Gln
 980 985 990
 45 Asp Met Leu Ser Asp Ala Ala Leu Met Val Leu His Arg Gly Asn Arg
 995 1000 1005
 50 Val Arg Asp Ile Thr Lys His Phe Arg Asp Thr Ala Arg Met Lys
 1010 1015 1020
 55 Lys Gly Thr Pro Val Val Gly Val Val Asn Asn Ala Asp Val Gly
 1025 1030 1035
 Arg Leu Ile Phe Ser Gly Glu Ala Leu Thr Tyr Lys Asp Ile Val
 1040 1045 1050
 60 Val Cys Met Asp Gly Asp Thr Met Pro Gly Leu Phe Ala Tyr Lys
 1055 1060 1065
 65 Ala Ala Thr Lys Ala Gly Tyr Cys Gly Gly Ala Val Leu Ala Lys
 1070 1075 1080

ES 2 795 148 T3

Asp Gly Ala Asp Thr Phe Ile Val Gly Thr His Ser Ala Gly Gly
 1085 1090 1095
 5 Asn Gly Val Gly Tyr Cys Ser Cys Val Ser Arg Ser Met Leu Leu
 1100 1105 1110
 10 Arg Met Lys Ala His Val Asp Pro Glu Pro Gln His Glu
 1115 1120 1125
 <210> 4
 <211> 554
 15 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Nucleótidos 1222-1775 de alcohol deshidrogenasa de Zea mays
 20 <400> 4
 gatcaagtgc aaagggtccgc cttgtttctc ctctgtctct tgatctgact aatcttggtt 60
 tatgattcgt tgagtaattt tggggaaagc ttcgtccaca gttttttttt cgatgaacag 120
 25 tgccgcagtg gcgctgatct tgtatgctat cctgcaatcg tggatgaactt atgtctttta 180
 tacccttcac taccatgaaa agactagtaa tctttctcga tgtaacatcg tccagcactg 240
 30 ctattaccgt gtggtccatc cgacagtctg gctgaacaca tcatacgata ttgagcaaag 300
 atctatcttc cctgtttctt aatgaaagac gtcattttca tcagtatgat ctaagaatgt 360
 tgcaacttgc aaggaggcgt ttctttcttt gaatttaact aactcgttga gtggccctgt 420
 35 ttctcggacg taaggccttt gctgctccac acatgtccat tcgaatttta ccgtgttttag 480
 caagggcgaa aagtttgcac cttgatgatt tagcttgact atgcgattgc tttcctggac 540
 40 ccgtgcagct gcgg 554
 <210> 5
 <211> 21
 <212> PRT
 45 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido señal de endoquitinasa básica de Arabidopsis thaliana
 <400> 5
 50 Met Lys Thr Asn Leu Phe Leu Phe Leu Ile Phe Ser Leu Leu Leu Ser
 1 5 10 15
 55 Leu Ser Ser Ala Glu
 20
 <210> 6
 <211> 31
 <212> PRT
 60 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido de secuencia señal de alfa-amilasa de arroz (traducción de SEQ
 ID NO:8)
 65 <400> 6

ES 2 795 148 T3

Met Gln Val Leu Asn Thr Met Val Asn Lys His Phe Leu Ser Leu Ser
1 5 10 15

5 Val Leu Ile Val Leu Leu Gly Leu Ser Ser Asn Leu Thr Ala Gly
20 25 30

<210> 7
<211> 31
<212> PRT
10 <213> Secuencia artificial
<220>
<223> Péptido de secuencia señal de alfa-amilasa de arroz modificado
<400> 7

15 Met Gln Val Leu Asn Thr Met Val Asn Lys His Phe Leu Ser Leu Ser
1 5 10 15

20 Val Leu Ile Val Leu Thr Val Leu Ser Ser Asn Leu Thr Ala Gly
20 25 30

<210> 8
<211> 96
25 <212> ADN
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Ácido nucleico de secuencia señal de alfa-amilasa de arroz
<400> 8

30 accatgcagg tcttgaacac gatggtcaac aagcacttcc tctccctgtc cgtcctcatc 60
gtcctcctcg ggctgagcag caacctcacc gccggc 96

35 <210> 9
<211> 2208
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
<220>
40 <223> ADN de P1 de FMDV optimizada para la expresión en Lemna
<400> 9

atgggcgccg ggcagtcctc gcctgcgacg gggagccaga accagtcggg caacaccggc 60

45 tcgatcatca acaactacta catgcagcaa taccagaaca gcatggacac ccagctcggc 120
gataacgcca tctccggcgg gtccaacgag ggctcgaccg acacgacctc caccacacc 180
acgaacaccc agaacaatga ctggttcagc aagctggcct ccagcgcctt caggggcctg 240

50 ttcggggcgc tgctcgcgga caagaagacc gaggagacca cgctgctcga ggaccggatc 300
ctcaccacgc gcaacgggca cacgaccagc acgaccagc ccagcgtcgg ggtgaccac 360

55 ggctactcca cggaggagga ccacgtcgcc gggccgaaca cgagcggcct cgagaccgc 420
gtggtccagg cggagcgctt ctacaagaag tacctgttcg actggaccac ggacaaggcg 480
ttcgggcacc tcgagaagct ggagctgccg agcgaccacc acggcgtctt cggccacctc 540

60 gtggactcct acgcgtacat gagaaatggg tgggacgtcg aggtcagcgc cgtcggcaac 600
cagttcaacg gcgggtgcct gctcgtggcg atgggtcccg agtggaagga gttcgacacc 660

65 cgcgagaagt atcagctgac cctcttcccc caccagttca tcagcccgcg caccaacatg 720
accgcccaca tcacgggtgcc gtacctcggg gtgaaccgct acgaccagta caagaagcac 780

ES 2 795 148 T3

aagccctgga ccctcgtggt catggtggtc tccccgctga ctgtgaacaa cacgtccgcc 840
 5 ggcgagatca aagtctacgc caacatcgcc cccacctacg tgcacgtcgc cggcgagctg 900
 ccctccaagg agggcatctt ccccgctgcc tgcgccgacg ggtacggggg cctggtgacc 960
 accgaccca agacggccga cccggcctac ggcaaagtgt acaacccgcc caggacgaac 1020
 10 taccctgggtc gcttcaccaa cctcctggac gtggcggagg cctgcccgc cttcctgtgc 1080
 ttcgacgacg ggaagcccta cgtcaccacg cgcaccgacg acacgcgcct gctcgccaag 1140
 ttcgacctca gcctggccgc taagcacatg agcaaacact acctcagcgg catcgcccaa 1200
 15 tactataccc aatactcggg caccatcaac ctgcacttca tgttcacggg cagcaccgac 1260
 agcaaggccc ggtacatggt ggcctacatc ccgccgggcg tggagacccc tcccgcacg 1320
 20 cccgagcggg ctgcgcactg catccacgcc gagtgggaca ccggcctcaa cagcaagttc 1380
 acgttcagca tcccctacgt gtccgccgcg gattacgctt acaccgcctc ggacacggcc 1440
 gagacgatca acgtccaggg ctgggtctgc atctaccaga tcaactcacg caaggccgag 1500
 25 aacgacaccc tcgtcgtgag cgtctccgcc gggaaggact tcgagctgag gctgcccac 1560
 gaccccaggc agcagaccac ggcgaccggg gagtccgccg accccgtgac cacgaccgtg 1620
 30 gagaactacg gcggggagac tcagatccag cggcgccacc acaccgacat cggcttcatc 1680
 atggaccgct tcgtgaagat ccagtccctg tcgcccaccc acgttatcga cctcatgcag 1740
 gccaccagc acgggctcgt ggggtgccctc ctgcgcgcgg ccacctacta cttcagcgac 1800
 35 ctcgagatcg ttgtccgcca cgaggggaac ctcacctggg tcccgaacgg tgccccgag 1860
 agcgccttgc tcaacacctc caacccacg gcgtacaaca agggcccctt cacgcgcctc 1920
 40 gccctgcctt acaccgcgcc ccaccgcgtg ctggccacgg tgtacaacgg gacctccaag 1980
 tacgccgtgg gcgggagcgg ccgcagaggc gacatgggga gcctcgccgc tagggctgtg 2040
 aagcagctcc cggcctcctt caactacggc gccatcaagg ccgacgcat ccacgaactc 2100
 45 ctggtccgca tgaagcgcgc cgaactctac tgcccccgcc ccctcctggc catcgaggtc 2160
 tcctcgcagg accgccacaa gcagaagatc atcgccccgg ccaagcag 2208

50 <210> 10
 <211> 736
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 55 <223> Proteína P1 de FMDV (traducción de SEQ ID NO: 9 y 13)
 <400> 10

60 Met Gly Ala Gly Gln Ser Ser Pro Ala Thr Gly Ser Gln Asn Gln Ser
 1 5 10 15

Gly Asn Thr Gly Ser Ile Ile Asn Asn Tyr Tyr Met Gln Gln Tyr Gln
 20 25 30

65 Asn Ser Met Asp Thr Gln Leu Gly Asp Asn Ala Ile Ser Gly Gly Ser

ES 2 795 148 T3

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

ES 2 795 148 T3

	Gly 305	Ile	Phe	Pro	Val	Ala 310	Cys	Ala	Asp	Gly	Tyr 315	Gly	Gly	Leu	Val	Thr 320
5	Thr	Asp	Pro	Lys	Thr 325	Ala	Asp	Pro	Ala	Tyr 330	Gly	Lys	Val	Tyr	Asn 335	Pro
10	Pro	Arg	Thr	Asn 340	Tyr	Pro	Gly	Arg	Phe 345	Thr	Asn	Leu	Leu	Asp 350	Val	Ala
15	Glu	Ala	Cys 355	Pro	Thr	Phe	Leu	Cys 360	Phe	Asp	Asp	Gly	Lys 365	Pro	Tyr	Val
	Thr	Thr 370	Arg	Thr	Asp	Asp	Thr 375	Arg	Leu	Leu	Ala	Lys 380	Phe	Asp	Leu	Ser
20	Leu 385	Ala	Ala	Lys	His	Met 390	Ser	Asn	Thr	Tyr	Leu 395	Ser	Gly	Ile	Ala	Gln 400
25	Tyr	Tyr	Thr	Gln	Tyr 405	Ser	Gly	Thr	Ile	Asn 410	Leu	His	Phe	Met	Phe 415	Thr
30	Gly	Ser	Thr	Asp 420	Ser	Lys	Ala	Arg	Tyr 425	Met	Val	Ala	Tyr	Ile 430	Pro	Pro
35	Gly	Val	Glu 435	Thr	Pro	Pro	Asp	Thr 440	Pro	Glu	Arg	Ala	Ala 445	His	Cys	Ile
	His	Ala 450	Glu	Trp	Asp	Thr	Gly 455	Leu	Asn	Ser	Lys	Phe 460	Thr	Phe	Ser	Ile
40	Pro 465	Tyr	Val	Ser	Ala	Ala 470	Asp	Tyr	Ala	Tyr	Thr 475	Ala	Ser	Asp	Thr	Ala 480
45	Glu	Thr	Ile	Asn	Val 485	Gln	Gly	Trp	Val	Cys 490	Ile	Tyr	Gln	Ile	Thr 495	His
50	Gly	Lys	Ala	Glu 500	Asn	Asp	Thr	Leu	Val 505	Val	Ser	Val	Ser	Ala 510	Gly	Lys
55	Asp	Phe	Glu 515	Leu	Arg	Leu	Pro	Ile 520	Asp	Pro	Arg	Gln	Gln 525	Thr	Thr	Ala
	Thr	Gly 530	Glu	Ser	Ala	Asp	Pro 535	Val	Thr	Thr	Thr	Val 540	Glu	Asn	Tyr	Gly
60	Gly 545	Glu	Thr	Gln	Ile	Gln 550	Arg	Arg	His	His	Thr 555	Asp	Ile	Gly	Phe	Ile 560
65	Met	Asp	Arg	Phe	Val 565	Lys	Ile	Gln	Ser	Leu 570	Ser	Pro	Thr	His	Val 575	Ile

ES 2 795 148 T3

Asp Leu Met Gln Ala His Gln His Gly Leu Val Gly Ala Leu Leu Arg
 580 585 590
 5 Ala Ala Thr Tyr Tyr Phe Ser Asp Leu Glu Ile Val Val Arg His Glu
 595 600 605
 10 Gly Asn Leu Thr Trp Val Pro Asn Gly Ala Pro Glu Ser Ala Leu Leu
 610 615 620
 15 Asn Thr Ser Asn Pro Thr Ala Tyr Asn Lys Ala Pro Phe Thr Arg Leu
 625 630 635 640
 20 Ala Leu Pro Tyr Thr Ala Pro His Arg Val Leu Ala Thr Val Tyr Asn
 645 650 655
 Gly Thr Ser Lys Tyr Ala Val Gly Gly Ser Gly Arg Arg Gly Asp Met
 660 665 670
 25 Gly Ser Leu Ala Ala Arg Val Val Lys Gln Leu Pro Ala Ser Phe Asn
 675 680 685
 30 Tyr Gly Ala Ile Lys Ala Asp Ala Ile His Glu Leu Leu Val Arg Met
 690 695 700
 35 Lys Arg Ala Glu Leu Tyr Cys Pro Arg Pro Leu Leu Ala Ile Glu Val
 705 710 715 720
 40 Ser Ser Gln Asp Arg His Lys Gln Lys Ile Ile Ala Pro Ala Lys Gln
 725 730 735
 <210> 11
 <211> 639
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 45 <223> ADN de 3C de FMDV optimizado para la expresión en Lemna
 <400> 11
 tccggtgcgc ctcccaccga cctgcagaag atggtgatgg gcaacaccaa gcccgtcgag 60
 50 ttgatcctcg acgggaagac cgtggcgatc tgctgcgcca ccggcgtggt cggcaccgcc 120
 tacctcgtcc cgagacacct gttcgccgag aagtatgaca agatcatgct ggacgggagg 180
 gccatgaccg actcggacta ccgggtcttc gagttcgaga tcaaagtga gggccaggat 240
 55 atgctctccg acgccgcgct gatggtgctc cacagaggca accgcgtgcg ggacatcacc 300
 aagcacttca gggacaccgc gcgcatgaag aaggggaccc ctgtggtcgg ggtcgtgaac 360
 60 aacgccgacg tcggggcgct catcttctcc ggcgaggcgc tgacctaca ggacatcgtc 420
 gtgtgcatgg acggggacac gatgccgggg ctcttcgcct acaaggccgc gaccaaggcc 480
 ggggtactgcg ggggtgcggt gctcgccaag gacggcgccg acacgttcat cgtgggcacc 540
 65 cactccgccg gcggtaacgg cgtcggctac tgctcctgcg tgtcccggtc catgctgctg 600

cggatgaagg cccacgttga ccccgagccg cagcacgag

639

<210> 12

<211> 213

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Proteína 3C de FMDV (traducción de SEQ ID NO:11 y 14)

<400> 12

Ser Gly Ala Pro Pro Thr Asp Leu Gln Lys Met Val Met Gly Asn Thr
1 5 10 15

Lys Pro Val Glu Leu Ile Leu Asp Gly Lys Thr Val Ala Ile Cys Cys
20 25 30

Ala Thr Gly Val Phe Gly Thr Ala Tyr Leu Val Pro Arg His Leu Phe
35 40 45

Ala Glu Lys Tyr Asp Lys Ile Met Leu Asp Gly Arg Ala Met Thr Asp
50 55 60

Ser Asp Tyr Arg Val Phe Glu Phe Glu Ile Lys Val Lys Gly Gln Asp
65 70 75 80

Met Leu Ser Asp Ala Ala Leu Met Val Leu His Arg Gly Asn Arg Val
85 90 95

Arg Asp Ile Thr Lys His Phe Arg Asp Thr Ala Arg Met Lys Lys Gly
100 105 110

Thr Pro Val Val Gly Val Val Asn Asn Ala Asp Val Gly Arg Leu Ile
115 120 125

Phe Ser Gly Glu Ala Leu Thr Tyr Lys Asp Ile Val Val Cys Met Asp
130 135 140

Gly Asp Thr Met Pro Gly Leu Phe Ala Tyr Lys Ala Ala Thr Lys Ala
145 150 155 160

Gly Tyr Cys Gly Gly Ala Val Leu Ala Lys Asp Gly Ala Asp Thr Phe
165 170 175

Ile Val Gly Thr His Ser Ala Gly Gly Asn Gly Val Gly Tyr Cys Ser
180 185 190

Cys Val Ser Arg Ser Met Leu Leu Arg Met Lys Ala His Val Asp Pro
195 200 205

Glu Pro Gln His Glu
210

ES 2 795 148 T3

<210> 13
 <211> 2208
 <212> ADN
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> ADN de P1 de FMDV optimizada para la expresión en mamífero

 10 <400> 13
 atgggagctg ggcaatccag cccagcaacc ggctcgcaga accagtctgg caacactggc 60
 agcataatca acaactacta catgcaacag taccagaact ccatggacac acagttggga 120
 15 gacaatgcca tcagtggagg ctccaacgag ggctccacgg acacaacttc aacacacaca 180
 accaactctc aaaacaatga ctggttctcg aagctcgcca gttcagcttt taccggtctg 240
 ttcggtgcac tgctcgccga caagaagaca gaggaaacga cacttcttga ggaccgcatc 300
 20 ctcaccaccc gcaacgggca caccacctcg acgacccaat cgagtgtggg tgtcacacac 360
 ggggtactcca cagaggagga ccacgttgct gggcccaaca catcgggcct ggagacgcga 420
 25 gtggtgcagg cagagagatt ctacaaaaag tacttgtttg actggacaac ggacaaggca 480
 tttggacacc tggaaaagct ggagctcccg tccgaccacc acggtgtctt tggacacttg 540
 gtggactcgt acgcctatat gagaaatggc tgggatgttg aggtgtccgc tgttggcaac 600
 30 cagttcaacg gcgggtgcct cctggtggcc atggtacctg aatggaagga atttgacaca 660
 cgggagaaat accaactcac ccttttcccg caccagttta ttagccccag aactaacatg 720
 35 actgcccaca tcacggtccc ctaccttggt gtgaacagggt atgatcagta caagaagcat 780
 aagccctgga cattggttgt catggtcgtg tcgccactta cgggtcaaca cactagtgcg 840
 gcacaaatca aggtctacgc caacatagct ccgacctatg ttcacgtggc cgggtgaactc 900
 40 ccctcgaaag aggggatttt cccggttgca tgtgcggacg gttacggagg attggtgacg 960
 acagaccgga agacagctga ccctgcttat ggcaagggtg acaacccgcc taggactaac 1020
 45 taccctgggc gttcaccaa cctggttgac gtggccgaag cgtgtccac tttcctctgc 1080
 tttgacgacg ggaaaccgta cgtcaccacg cggacggatg acacccgact tttggccaag 1140
 tttgaccttt cccttgccgc aaaacatatg tccaacacat acctgtcagg gattgctcag 1200
 50 tactacacac agtactctgg caccatcaat ttgcatttca tgtttacagg ttccactgat 1260
 tcaaaggccc gatacatggt ggcctacatc ccacctgggg tggagacacc accggacaca 1320
 55 cctgaaaggg ctgcccactg cattcacgct gaatgggaca ctggactaaa ctccaaattc 1380
 acttttctcaa tcccgtacgt atccgccgcg gattacgcgt acacagcgtc tgacacggca 1440
 60 gaaacaatca acgtacaggg atgggtctgc atctacaaa ttacacacgg gaaggctgaa 1500
 aatgacacct tggtcgtgtc ggtagcgcc ggcaaagact ttgagttgcg cctcccgatt 1560
 gacccccgcc agcagaccac cgctaccggg gaatcagcag acccggtcac caccaccgtg 1620
 65 gagaactacg gcggtgagac acaaatccag agacgtcacc acacggacat tggtttcatc 1680
 atggacagat ttgtgaagat ccaaagcttg agcccaacac atgtcattga cctcatgcag 1740

ES 2 795 148 T3

	gctcaccaac acggtctggt ggggtgccttg ctgctgagcag ccacgtacta cttttctgac	1800
5	ctggaaattg ttgtacggca cgaaggcaat ctgacctggg tgcccaacgg cgcccctgaa	1860
	tcagccctgt tgaacaccag caacccccact gcctacaaca aggaccatt cacgagactc	1920
	gctctcccct acactgcgcc gcaccgtgtg ctggcaacag tgtacaacgg gacgagtaag	1980
10	tatgctgtgg gtggttcagg cagaagaggc gacatggggg ctctcgcggc gcgagtcgtg	2040
	aaacagcttc ctgcttcatt taactacggg gcaatcaagg ccgacgcat ccacgaactt	2100
	ctcgtgcgca tgaacggggc cgagctctac tgccccagac cgctgttggc aatagagggtg	2160
15	tcttcgcaag acaggcaca gcaaaagatc attgcaccag caaagcag	2208
	<210> 14	
	<211> 639	
20	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> ADN de 3C de FMDV optimizado para la expresión en mamífero	
25	<400> 14	
	agtgggtgccc caccgaccga cttgcaaaag atgggtcatgg gcaacacaaa gcctgttgag	60
	ctcatccttg acgggaagac agtagccatc tgttgtgcta ctggagtgtt tggcactgct	120
30	tacctcgtgc ctcgtcatct tttcgcagag aagtatgaca agatcatgct ggatggcaga	180
	gcatgacag acagtgacta cagagtgttt gagtttgaga ttaaagtaaa aggacaggac	240
	atgctctcag acgctgcgct catgggtgctc caccgtggga accgctgag agatatcacg	300
35	aaacactttc gtgatacagc aagaatgaag aaaggcacc cgcgtcgtcg tgtggtcaac	360
	aacgccgacg ttgggagact gattttctct ggtgaggccc tcacctaca ggatattgta	420
40	gtgtgcatgg acggagacac catgcctggc ctctttgcct acaaagccgc caccaaggca	480
	ggctactgtg gaggagccgt tctcgccaag gacggggccg acactttcat cgtcggcact	540
	cactccgcag gaggcaatgg agttggatac tgctcatgcy tttccaggtc catgcttctc	600
45	agaatgaagg cacacgttga ccctgaacca caacacgag	639
	<210> 15	
	<211> 912	
50	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> ADN de VP0 de FMDV optimizado para la expresión en Lemna	
55	<400> 15	
	atgggagccg ggcagtcctc gcctgagacg gggagccaga accagtcggg caacaccggc	60
	tcgatcatca acaactacta catgcagcaa taccagaaca gcatggacac ccagctcggc	120
60	gataacgcca tctccggcgg gtccaacgag ggctcgaccg acacgacctc caccacacc	180
	acgaacaccc agaacaatga ctggttcagc aagctggcct ccagcgctt cacgggcctg	240
	ttcggggcgc tgctcgcgga caagaagacc gaggagacca cgctgctcga ggaccggatc	300
65	ctcaccacgc gcaacgggca cacgaccagc acgaccagc ccagcgtcgg ggtgaccac	360

ES 2 795 148 T3

	ggctactcca cggaggagga ccacgtcgcc gggccgaaca cgagcggcct cgagacccgc	420
	gtggtccagg cggagcgctt ctacaagaag tacctgttcg actggaccac ggacaaggcg	480
5	ttcgggcacc tcgagaagct ggagctgccg agcgaccacc acggcgtctt cggccacctc	540
	gtggactcct acgcgtacat gagaaatggg tgggacgtcg aggtcagcgc cgtcggcaac	600
10	cagttcaacg gcgggtgcct gctcgtggcg atgggtcccgg agtgggaagga gttcgacacc	660
	cgcgagaagt atcagctgac cctcttcccc caccagttca tcagcccgcg caccaacatg	720
	accgcccaca tcacggtgcc gtacctcggg gtgaaccgct acgaccagta caagaagcac	780
15	aagccctgga ccctcgtggt catggtggtc tccccgctga ctgtgaacaa cacgtccgcc	840
	gcgcagatca aagtctacgc caacatcgcc cccacctacg tgcacgtcgc cggcgagctg	900
20	ccctccaagg ag	912
	<210> 16	
	<211> 912	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
25	<220>	
	<223> ADN de VP0 de FMDV optimizada para la expresión en mamífero	
	<400> 16	
30	atgggagctg ggcaatccag cccagcaacc ggctcgcaga accagtctgg caaactggc	60
	agcataatca acaactacta catgcaacag taccagaact ccatggacac acagttggga	120
	gacaatgcca tcagtggagg ctccaacgag ggctccacgg acacaacttc aacacacaca	180
35	accaaacctc aaaacaatga ctggttctcg aagctcgcca gttcagcttt taccggtctg	240
	ttcgggtgcac tgctcgccga caagaagaca gaggaaacga cacttcttga ggaccgcatc	300
	ctcaccaccc gcaacgggca caccacctcg acgacccaat cgagtgtggg tgtcacacac	360
40	gggtactcca cagaggagga ccacgttgct gggcccaaca catcgggcct ggagacgcga	420
	gtggtgcagg cagagagatt ctacaaaaag tacttgtttg actggacaac ggacaaggca	480
45	tttggacacc tggaaaagct ggagctcccg tccgaccacc acggtgtctt tggacacttg	540
	gtggactcgt acgcctatat gagaaatggc tgggatgttg aggtgtccgc tgttggcaac	600
	cagttcaacg gcgggtgcct cctggtggcc atgggtacctg aatggaagga atttgacaca	660
50	cgggagaaat accaactcac ccttttcccc caccagttta ttagccccag aactaacatg	720
	actgcccaca tcacggtccc ctaccttggt gtgaacaggat atgatcagta caagaagcat	780
55	aagccctgga cattggttgt catggtcgtg tcgccactta cggtaacaa cactagtgcg	840
	gcacaaatca aggtctacgc caacatagct cccacctatg ttcacgtggc cgggtgaactc	900
60	ccctcgaaag ag	912
	<210> 17	
	<211> 304	
	<212> PRT	
65	<213> Secuencia artificial	
	<220>	

ES 2 795 148 T3

<223> Proteína VP0 de FMDV (traducción de SEQ ID NO:15 y 16)

<400> 17

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

ES 2 795 148 T3

Tyr Lys Lys His Lys Pro Trp Thr Leu Val Val Met Val Val Ser Pro
 260 265 270
 5 Leu Thr Val Asn Asn Thr Ser Ala Ala Gln Ile Lys Val Tyr Ala Asn
 275 280 285
 10 Ile Ala Pro Thr Tyr Val His Val Ala Gly Glu Leu Pro Ser Lys Glu
 290 295 300
 15 <210> 18
 <211> 663
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> ADN de VP3 de FMDV optimizado para la expresión en Lemna
 <400> 18
 ggcatcttcc ccgtcgcctg cgccgacggg tacggggggcc tggtgaccac cgacccaag 60
 25 acggccgacc cggcctacgg caaagtgtac aacccgcca ggacgaacta ccccggtcgc 120
 ttcaccaacc tcctggacgt ggcggaggcc tgcccgacct tcctgtgctt cgacgacggg 180
 aagccctacg tcaccacgcg caccgacgac acgcgcctgc tcgccaagtt cgacctcagc 240
 30 ctggccgcta agcacatgag caacacctac ctcagcggca tcgccaata ctataccaa 300
 tactcgggca ccatcaacct gcacttcatg ttcacgggca gcaccgacag caaggcccgg 360
 35 tacatggtgg cctacatccc gccgggcgtg gagaccctc ccgacacgcc cgagcgggct 420
 gcgcactgca tccacgccga gtgggacacc ggcctcaaca gcaagttcac gttcagcatc 480
 ccctacgtgt ccgccgcgga ttacgcttac accgcctcgg acacggccga gacgatcaac 540
 40 gtccagggct gggctctgcat ctaccagatc actcacggca aggccgagaa cgacaccctc 600
 gtcgtgagcg tctccgccgg gaaggacttc gagctgaggc tgcccatcga ccccgaggag 660
 45 cag 663
 50 <210> 19
 <211> 663
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ADN de VP3 de FMDV optimizado para la expresión en mamífero
 <400> 19
 55 gggattttcc cggttgcatg tgccgacggt tacggaggat tggtgacgac agaccgaag 60
 acagctgacc ctgcttatgg caagggtgtac aacccgccta ggactaacta ccctgggcgc 120
 60 ttcaccaacc tggtggacgt ggccgaagcg tgtccactt tcctctgctt tgacgacggg 180
 aaaccgtacg tcaccacgcg gacggatgac acccgacttt tggccaagtt tgacctttcc 240
 cttgccgcaa aacatatgtc caacacatac ctgtcaggga ttgctcagta ctacacacag 300
 65 tactctggca ccatcaattt gcatttcatg tttacagggt cactgattc aaaggcccga 360
 tacatggtgg cctacatccc acctgggggtg gagacaccac cggacacacc tgaaagggct 420

ES 2 795 148 T3

gcccactgca ttcacgctga atgggacact ggactaaact ccaaattcac tttctcaatc 480
 5 ccgtacgtat ccgccgcgga ttacgcgtac acagcgtctg acacggcaga aacaatcaac 540
 gtacagggat gggctctgcat ctaccaaatt acacacggga aggctgaaaa tgacaccttg 600
 gtcgtgtcgg ttagcgccgg caaagacttt gagttgcgcc tcccgattga ccccgccag 660
 10 cag 663

<210> 20
 <211> 221
 15 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Proteína VP3 de FMDV (traducción de SEQ ID NO:18 y 19)
 20 <400> 20

Gly Ile Phe Pro Val Ala Cys Ala Asp Gly Tyr Gly Gly Leu Val Thr
 1 5 10 15

Thr Asp Pro Lys Thr Ala Asp Pro Ala Tyr Gly Lys Val Tyr Asn Pro
 20 25 30

Pro Arg Thr Asn Tyr Pro Gly Arg Phe Thr Asn Leu Leu Asp Val Ala
 35 40 45

Glu Ala Cys Pro Thr Phe Leu Cys Phe Asp Asp Gly Lys Pro Tyr Val
 50 55 60

Thr Thr Arg Thr Asp Asp Thr Arg Leu Leu Ala Lys Phe Asp Leu Ser
 65 70 75 80

Leu Ala Ala Lys His Met Ser Asn Thr Tyr Leu Ser Gly Ile Ala Gln
 85 90 95

Tyr Tyr Thr Gln Tyr Ser Gly Thr Ile Asn Leu His Phe Met Phe Thr
 100 105 110

Gly Ser Thr Asp Ser Lys Ala Arg Tyr Met Val Ala Tyr Ile Pro Pro
 115 120 125

Gly Val Glu Thr Pro Pro Asp Thr Pro Glu Arg Ala Ala His Cys Ile
 130 135 140

His Ala Glu Trp Asp Thr Gly Leu Asn Ser Lys Phe Thr Phe Ser Ile
 145 150 155 160

Pro Tyr Val Ser Ala Ala Asp Tyr Ala Tyr Thr Ala Ser Asp Thr Ala
 165 170 175

Glu Thr Ile Asn Val Gln Gly Trp Val Cys Ile Tyr Gln Ile Thr His

ES 2 795 148 T3

	180	185	190	
5	Gly Lys Ala Glu Asn Asp Thr Leu Val Val Ser Val Ser Ala Gly Lys	195	200	205
10	Asp Phe Glu Leu Arg Leu Pro Ile Asp Pro Arg Gln Gln	210	215	220
	<210> 21			
	<211> 633			
	<212> ADN			
15	<213> Secuencia artificial			
	<220>			
	<223> ADN de VP1 de FMDV optimizado para la expresión en Lemna			
20	<400> 21			
	accacggcga ccggggagtc cgccgacccc gtgaccacga ccgtggagaa ctacggcggg			60
	gagactcaga tccagcggcg ccaccacacc gacatcggct tcatcatgga ccgcttcgtg			120
25	aagatccagt ccctgtcgcc caccacggt atcgacctca tgcaggccca ccagcacggg			180
	ctcgtgggtg ccctcctgcg cgcgccacc tactacttca gcgacctga gatcgttgtc			240
	cgccacgagg ggaacctcac ctgggtccc aacggtgccc ccgagagcgc cctgctcaac			300
30	acctccaacc ccacggcgta caacaaggcc cccttcacgc gcctcgccct gccttacacc			360
	gcgccccacc gcgtgctggc cacggtgtac aacgggacct ccaagtacgc cgtgggcggg			420
35	agcggccgca gaggcgacat ggggagcctc gccgctaggg tcgtgaagca gctcccggcc			480
	tccttcaact acggcgccat caaggccgac gccatccacg aactcctggt ccgcatgaag			540
	cgcgccgaac tctactgccc ccggccccctc ctggccatcg aggtctcctc gcaggaccgc			600
40	cacaagcaga agatcatcgc cccggccaag cag			633
	<210> 22			
	<211> 633			
	<212> ADN			
45	<213> Secuencia artificial			
	<220>			
	<223> ADN de VP1 de FMDV optimizado para la expresión en mamífero			
50	<400> 22			
	accaccgcta ccggggaatc agcagacccg gtcaccacca ccgtggagaa ctacggcggg			60
	gagacacaaa tccagagacg tcaccacacg gacattgggt tcatcatgga cagatttgtg			120
55	aagatccaaa gcttgagccc aacacatgtc attgacctca tgcaggctca ccaacacggg			180
	ctgggtgggtg ccttgctgcg tgcagccacg tactactttt ctgacctgga aattgttgta			240
	cggcacgaag gcaatctgac ctgggtgccc aacggcgccc ctgaatcagc cctgttgtaac			300
60	accagcaacc ccaactgccta caacaaggca ccattcacga gactcgctct cccctacact			360
	gcgccgcacc gtgtgctggc aacagtgtac aacgggacga gtaagtatgc tgtgggtggg			420
65	tcaggcagaa gaggcgacat ggggtctctc gcggcgcgag tcgtgaaaca gcttcctgct			480
	tcatttaact acgggtgcaat caaggccgac gccatccacg aacttctcgt gcgcatgaaa			540

ES 2 795 148 T3

cgggcccagac tctactgccc cagaccgctg ttggcaatag aggtgtcttc gcaagacagg 600
 cacaagcaaa agatcattgc accagcaaag cag 633
 5
 <210> 23
 <211> 211
 <212> PRT
 10 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Proteína VP1 de FMDV (traducción de SEQ ID NO:21 y 22)
 15 <400> 23
 Thr Thr Ala Thr Gly Glu Ser Ala Asp Pro Val Thr Thr Thr Val Glu
 1 5 10 15
 20 Asn Tyr Gly Gly Glu Thr Gln Ile Gln Arg Arg His His Thr Asp Ile
 20 25 30
 25 Gly Phe Ile Met Asp Arg Phe Val Lys Ile Gln Ser Leu Ser Pro Thr
 35 40 45
 30 His Val Ile Asp Leu Met Gln Ala His Gln His Gly Leu Val Gly Ala
 50 55 60
 Leu Leu Arg Ala Ala Thr Tyr Tyr Phe Ser Asp Leu Glu Ile Val Val
 65 70 75 80
 35 Arg His Glu Gly Asn Leu Thr Trp Val Pro Asn Gly Ala Pro Glu Ser
 85 90 95
 40 Ala Leu Leu Asn Thr Ser Asn Pro Thr Ala Tyr Asn Lys Ala Pro Phe
 100 105 110
 45 Thr Arg Leu Ala Leu Pro Tyr Thr Ala Pro His Arg Val Leu Ala Thr
 115 120 125
 50 Val Tyr Asn Gly Thr Ser Lys Tyr Ala Val Gly Gly Ser Gly Arg Arg
 130 135 140
 Gly Asp Met Gly Ser Leu Ala Ala Arg Val Val Lys Gln Leu Pro Ala
 145 150 155 160
 55 Ser Phe Asn Tyr Gly Ala Ile Lys Ala Asp Ala Ile His Glu Leu Leu
 165 170 175
 60 Val Arg Met Lys Arg Ala Glu Leu Tyr Cys Pro Arg Pro Leu Leu Ala
 180 185 190
 65 Ile Glu Val Ser Ser Gln Asp Arg His Lys Gln Lys Ile Ile Ala Pro
 195 200 205

Ala Lys Gln
210

5
 <210> 24
 <211> 654
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 10
 <220>
 <223> ADN de VP2 de FMDV optimizado para la expresión en Lemna
 <400> 24
 15 gacaagaaga ccgaggagac cacgctgctc gaggaccgga tcctcaccac gcgcaacggg 60
 cacacgacca gcacgaccca gtccagcgtc ggggtgaccc acggctactc cacggaggag 120
 gaccacgtcg ccgggccgaa cacgagcggc ctcgagaccc gcgtgggtcca ggcggagcgc 180
 20 ttctacaaga agtacctgtt cgactggacc acggacaagg cggtcgggca cctcgagaag 240
 ctggagctgc cgagcgacca ccacggcgtc ttcggccacc tcgtggactc ctacgcgtac 300
 25 atgagaaatg ggtgggacgt cgaggctcagc gccgtcggca accagttcaa cggcgggtgc 360
 ctgctcgtgg cgatgggtccc ggagtgggaag gagttcgaca ccgcgagaa gtatcagctg 420
 accctcttcc cccaccagtt catcagcccg cgcaccaaca tgaccgcca catcacggtg 480
 30 ccgtacctcg ggggtgaaccg ctacgaccag tacaagaagc acaagccctg gaccctcgtg 540
 gtcattggtg tctccccgct gactgtgaac aacacgtccg ccgcgcagat caaagtctac 600
 35 gccaacatcg ccccccaccta cgtgcacgtc gccggcgagc tgccctcaa ggag 654

40
 <210> 25
 <211> 654
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ADN de VP2 de FMDV optimizado para la expresión en mamífero
 45
 <400> 25
 gacaagaaga cagaggaaac gacacttctt gaggaccgca tcctcaccac ccgcaacggg 60
 cacaccacct cgacgaccca atcgagtgtg ggtgtcacac acgggtactc cacagaggag 120
 50 gaccacgttg ctgggcccga cacatcgggc ctggagacgc gagtgggtgca ggcagagaga 180
 ttctacaaaa agtacttggt tgactggaca acggacaagg catttgga cctggaaaag 240
 55 ctggagctcc cgtccgacca ccacggtgtc tttggacact tgggtggactc gtacgcctat 300
 atgagaaatg gctgggatgt tgagggtgtc gctgttgga accagttcaa cggcgggtgc 360
 ctcttggtgg ccatgggtacc tgaatggaag gaatttgaca cacgggagaa ataccaactc 420
 60 acccttttcc cgcaccagtt tattagcccc agaactaaca tgactgcca catcacggtc 480
 ccctaccttg gtgtgaacag gtatgatcag tacaagaagc ataagccctg gacattggtt 540
 65 gtcattggtc tgctgccact tacgggtcaac aacactagt cggcacaaat caaggtctac 600
 gccaacatag ctccgaccta tgttcacgtg gccggtgaac tcccctcgaa agag 654

5 <210> 26
 <211> 218
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 10 <220>
 <223> Proteína VP2 de FMDV (traducción de SEQ ID NO:24 y 25)
 <400> 26

 15 Asp Lys Lys Thr Glu Glu Thr Thr Leu Leu Glu Asp Arg Ile Leu Thr
 1 5 10 15

 Thr Arg Asn Gly His Thr Thr Ser Thr Thr Gln Ser Ser Val Gly Val
 20 20 25 30

 Thr His Gly Tyr Ser Thr Glu Glu Asp His Val Ala Gly Pro Asn Thr
 35 40 45

 25 Ser Gly Leu Glu Thr Arg Val Val Gln Ala Glu Arg Phe Tyr Lys Lys
 50 55 60

 30 Tyr Leu Phe Asp Trp Thr Thr Asp Lys Ala Phe Gly His Leu Glu Lys
 65 70 75 80

 Leu Glu Leu Pro Ser Asp His His Gly Val Phe Gly His Leu Val Asp
 35 85 90 95

 Ser Tyr Ala Tyr Met Arg Asn Gly Trp Asp Val Glu Val Ser Ala Val
 40 100 105 110

 Gly Asn Gln Phe Asn Gly Gly Cys Leu Leu Val Ala Met Val Pro Glu
 45 115 120 125

 Trp Lys Glu Phe Asp Thr Arg Glu Lys Tyr Gln Leu Thr Leu Phe Pro
 50 130 135 140

 His Gln Phe Ile Ser Pro Arg Thr Asn Met Thr Ala His Ile Thr Val
 55 145 150 155 160

 Pro Tyr Leu Gly Val Asn Arg Tyr Asp Gln Tyr Lys Lys His Lys Pro
 60 165 170 175

 Trp Thr Leu Val Val Met Val Val Ser Pro Leu Thr Val Asn Asn Thr
 65 180 185 190

 Ser Ala Ala Gln Ile Lys Val Tyr Ala Asn Ile Ala Pro Thr Tyr Val
 195 200 205

 His Val Ala Gly Glu Leu Pro Ser Lys Glu
 210 215

ES 2 795 148 T3

<210> 27
 <211> 258
 <212> ADN
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> ADN de VP4 de FMDV optimizado para la expresión en Lemna

 10 <400> 27
 atgggagcgcg ggcagtcctc gcctgcgacg gggagccaga accagtcggg caacaccggc 60
 tcgatcatca acaactacta catgcagcaa taccagaaca gcatggacac ccagctcggc 120
 15 gataacgcca tctccggcgg gtccaacgag ggctcgaccg acacgacctc caccacacc 180
 acgaacaccc agaacaatga ctggttcagc aagctggcct ccagcgctt cacgggcctg 240
 20 ttcggggcgc tgctcgcg 258

 <210> 28
 <211> 258
 <212> ADN
 25 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> ADN de VP4 de FMDV optimizado para la expresión en mamífero

 30 <400> 28
 atgggagctg ggcaatccag cccagcaacc ggctcgaga accagtctgg caacactggc 60
 agcataatca acaactacta catgcaacag taccagaact ccatggacac acagttggga 120
 35 gacaatgcca tcagtggagg ctccaacgag ggctccacgg acacaacttc aacacacaca 180
 accaactc aaaacaatga ctggttctcg aagctcgcca gttcagctt taccggtctg 240
 40 ttcggtgcac tgctcgcc 258

 <210> 29
 <211> 86
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 45 <220>
 <223> Proteína VP4 de FMDV (traducción de SEQ ID NO:27 y 28)

 <400> 29
 50 Met Gly Ala Gly Gln Ser Ser Pro Ala Thr Gly Ser Gln Asn Gln Ser
 1 5 10 15

 Gly Asn Thr Gly Ser Ile Ile Asn Asn Tyr Tyr Met Gln Gln Tyr Gln
 55 20 25 30

 Asn Ser Met Asp Thr Gln Leu Gly Asp Asn Ala Ile Ser Gly Gly Ser
 60 35 40 45

 Asn Glu Gly Ser Thr Asp Thr Thr Ser Thr His Thr Thr Asn Thr Gln
 50 55 60

 65 Asn Asn Asp Trp Phe Ser Lys Leu Ala Ser Ser Ala Phe Thr Gly Leu
 65 70 75 80

Phe Gly Ala Leu Leu Ala
85

5

<210> 30
<211> 16478
<212> ADN
10 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Plásmido MERF01

15

<400> 30
gtaccgggccc cccccctcga cggatcaagt gcaaagggtcc gccttggttc tcctctgtct 60

cttgatctga ctaatcttgg tttatgattc gttgagtaat tttggggaaa gctagcttcg 120

20

tccacagttt ttttttcgat gaacagtgcc gcagtggcgc tgatcttgta tgctatcctg 180

caatcgtggt gaacttattt cttttatatc cttcactccc atgaaaaggc tagtaatctt 240

25

tctcgaatga acatcgtcca gcactgctat taccgtgtgg tccatccgac agtctggctg 300

aacacatcat acgatattga gcaaagatcg atctatcttc cctgttcttt aatgaaagac 360

gtcattttca tcagtatgat ctaagaatgt tgcaacttgc aaggaggcgt ttctttcttt 420

30

gaatttaact aactcgttga gtggccctgt ttctcggacg taaggccttt gctgctccac 480

acatgtccat tcgaatttta ccgtgttttag caagggcgaa aagtttgcat cttgatgatt 540

tagcttgact atgcgattgc tttcctggac ccgtgcagct gcggacggat ccccgctcg 600

35

aggctcgacgg tatcgataag cttgatcaga tctgatcgaa ttcacatgg gggccgggca 660

gtcgtccccg gccacggggt cccagaacca gtccggcaac accggcagca tcatcaacaa 720

40

ctactacatg cagcagtacc agaactccat ggacacccaa ctgggggaca acgccacgag 780

cggcggcagc aatgaggggt ccaccgacac cacgagcacc cacacgacca acaccagaa 840

45

caacgactgg tttagcaagc tcgcgtccag cgccttctcc gggctcttcg gggcgtcct 900

ggccgacaag aagaccgagg agaccagct gctcgaggac cgcacctca ccacgcggaa 960

cggccacacg acctccacca cgcagtcgag cgtcgggggtc acttacggtt acgccacggc 1020

50

cgaggacttc gtgagcggcc ccaacacctc cggcctcgag actcgggtcg cccaggccga 1080

gcgcttcttc aagacgcacc tgttcgactg ggtgacctcc gaccccttcg gccgctgcca 1140

55

cctcttgga ctgcccaccg accacaaggc cgtgtacggg tcgttgacgg acagctacgc 1200

gtacatgagg aacgggtggg acgtggaggc caccgccgtc ggcaaccagt tcaacggggg 1260

ctgcctcctg gtggccatgg tccccgaact ctgctcgatc cagaagcggg agctgtacca 1320

60

gctgacctc ttcccgacac agttcatcaa cccgcgcacc aacatgaccg cgcacatcac 1380

cgtccccctc gtgggcgtga accgctacga ccagtacaaa gtccacaagc cctggacctt 1440

65

ggtggatcatg gtcgtcgccc cctcaccgt caactcggag ggggcgcccc agatcaaagt 1500

ctacgccaac atcgccccca cgaacgtgca cgttgccggc gagttcccg gcaaggaggg 1560

ES 2 795 148 T3

	catctttcccg	gttgcgtgct	ccgacggcta	cgggggcctc	gtgacgaccg	acccgaagac	1620
	cgccgaccct	gcctacggca	aggtgttcaa	cccgccca	aacatgctcc	ctgggagatt	1680
5	cacgaacttc	ctcgacgtgg	ccgaggcctg	ccccacgttc	ctgcacttcg	agggggacgt	1740
	cccttacgtc	accacgaaga	ctgactcgga	tcgctgtgctg	gcccagttcg	acctgtccct	1800
10	cgccgctaag	cacatgtcca	acaccttcct	cgccggcctc	gcgcaatact	acaccagta	1860
	cagcggcacc	atcaacctcc	acttcatggt	caccggcccc	accgacgcca	aggcccgcta	1920
	catgatcgct	tacgccccgc	ccggcatgga	gccccgaag	acccccgagg	cggccgcgca	1980
15	ctgcatccac	gccgagtggg	acacggggct	caactccaag	ttcacgttct	ccatccccta	2040
	cctcagcgcc	gcggactacg	cgtacaccgc	cagcgacacc	gcggagacca	cgaacgtgca	2100
20	gggctgggtg	tgcctgttcc	agatcaccca	cggaaggcc	gacggcgacg	ccctggtcgt	2160
	gctggcctcg	gcggggaagg	acttcgaact	caggctgccg	gtggacgccc	gcaccagac	2220
	gactagcgcc	ggcgagtccg	cggacccggt	gaccgcgacc	gtcgagaact	acgggggcga	2280
25	gaccaagtg	cagcgcagac	agcacacgga	cgtgtccttc	atcctggatc	gcttcgtgaa	2340
	agtgaccccg	aaggaccaga	tcaacgtgct	ggacctgatg	cagacgccgg	cgcacaccct	2400
30	cgtggggggc	ctcctgcgca	ccgccacgta	ctacttcgcg	gacctcgagg	tggcggtgaa	2460
	gcacgagggc	aacctgacgt	gggtgcccc	cggtgcgccg	gaggccgcgc	tcgacaacac	2520
	cacgaacccc	accgcgtacc	acaaggcccc	cctgacccgg	ctcgccctcc	cctacaccgc	2580
35	ccccacagg	gtcctcgcca	cggctctaaa	cggaacagc	aagtacgggg	acgggaccgt	2640
	cgccaacgtg	cgcggggacc	tccaagtgtc	cgcccagaag	gccgcgcgcg	ccctccccac	2700
40	tagcttcaac	tacggtgcca	tcaaggccac	gagggtgacg	gagctgctct	accgcatgaa	2760
	gcgcgccgag	acctactgcc	cccgccccct	gctcgcgatc	caccccgacc	aggccagaca	2820
	caagcagaag	atcgtcgccc	ctgtcaagca	gctcctgaac	ttcgacctcc	tgaagctggc	2880
45	cggcgacgtg	gagagcaatc	cgggccctt	cttcttcgcg	gacgtgcgga	gcaacttctc	2940
	caagctggtg	gacaccatca	accagatgca	ggaggacatg	agcacgaagc	acgggcccga	3000
50	cttcaaccgg	ctggctcagc	ccttcgagga	gctggccacc	gggttcaagg	ccatccgcac	3060
	cggctctcgac	gaggccaagc	cctggtataa	gctcatcaag	ctgctctcgc	ggctgtcctg	3120
	catggcggcc	gtcgccgctc	gctcgaagga	ccctgtgctc	gtcgccatca	tgctggccga	3180
55	caccggcctg	gagatcctgg	actccacctt	cgtggtcaag	aagatctcgg	actcgtgtc	3240
	cagcctcttc	cacgttccgg	ctccggtggt	ctccttcggt	gccccgatcc	tcctcgccgg	3300
60	cctggtcaag	gtggcgctca	gcttcttccg	ctccaccccg	gaggacctcg	agcgcgcgga	3360
	gaagcagtcc	ggtgcgcctc	ccaccgacct	gcagaagatg	gtgatgggca	acaccaagcc	3420
	cgtcgagttg	atcctcgacg	ggaagaccgt	ggcgatctgc	tgcgccaccg	gcgtgttcgg	3480
65	caccgcctac	ctcgtcccga	gacacctgtt	cgccgagaag	tatgacaaga	tcagtctgga	3540
	cgggcggggc	atgaccgact	cggactaccg	ggtcttcgag	ttcgagatca	aagtgaaggg	3600

ES 2 795 148 T3

	ccaggatatg	ctctccgacg	ccgcgctgat	ggtgctccac	agaggcaacc	gcgtgcggga	3660
5	catcaccaag	cacttcaggg	acaccgcgcg	catgaagaag	gggaccccctg	tggtcgggggt	3720
	cgtgaacaac	gccgacgtcg	ggcgccctcat	cttctccggc	gaggcgctga	cctacaagga	3780
	catcgtcgtg	tgcattggacg	gggacacgat	gccggggctc	ttcgccctaca	aggccgcgac	3840
10	caaggccggg	tactgcgggg	gtgcggtgct	cgccaaggac	ggcgccgaca	cgttcatcgt	3900
	gggcacccac	tccgcggcg	gtaacggcgt	cggctactgc	tcctgcgtgt	cccgggccat	3960
	gctgctgcgg	atgaaggccc	acgttgaccc	cgagccgcag	cacgagtaag	agctcgaatt	4020
15	tccccgatcg	ttcaaacatt	tggcaataaa	gtttcttaag	attgaatcct	gttgccgggtc	4080
	ttgcgatgat	tatcatataa	tttctgttga	attacgttaa	gcatgtaata	attaacatgt	4140
20	aatgcatgac	gttatattatg	agatggggtt	ttatgattag	agtcccgcaa	ttatacattt	4200
	aatacgcgat	agaaaacaaa	atatagcgcg	caaactagga	taaattatcg	cgcgcggtgt	4260
	catctatgtt	actagatcgg	gaattaattc	agatcggctg	agtggctcct	tcaacgttgc	4320
25	ggttctgtca	gttccaaacg	taaaacggct	tgtcccgcg	catcggcggg	ggtcataacg	4380
	tgactccctt	aatttctccg	tcatgatcag	attgtcggtt	cccgccctca	gtttaaacta	4440
30	tcagtgtttg	acaggatata	ttggcgggta	aacctaagag	aaaagagcgt	ttattagaat	4500
	aatcggatat	ttaaaagggc	gtgaaaaggt	ttatccgttc	gtccatttgt	atgtgcatgc	4560
	caaccacagg	gttccccaga	tctggcgccg	gccagcgaga	cgagcaagat	tggccgccgc	4620
35	ccgaaacgat	ccgacagcgc	gcccagcaca	ggtgcgcagg	caaattgcac	caacgcatac	4680
	agcgccagca	gaatgccata	gtgggcggtg	acgtcggttc	agtgaaccag	atcgcgagg	4740
40	aggcccggca	gcaccggcat	aatcaggccg	atgccgacag	cgtcgagcgc	gacagtgtc	4800
	agaattacga	tcaggggtat	gttgggtttc	acgtctggcc	tccggaccag	cctccgctgg	4860
	tccgattgaa	cgcgcggtt	ctttatcact	gataagttgg	tggacatatt	atgtttatca	4920
45	gtgataaagt	gtcaagcatg	acaaagttgc	agccgaatac	agtgatccgt	gccgccctgg	4980
	acctgttgaa	cgaggtcggc	gtagacggtc	tgacgacacg	caaactggcg	gaacggttgg	5040
50	gggttcagca	gccggcgctt	tactggcact	tcaggaacaa	gcgggcgctg	ctcgacgcac	5100
	tggccgaagc	catgctggcg	gagaatcata	cgcattcggt	gccgagagcc	gacgacgact	5160
	ggcgctcatt	tctgatcggg	aatgcccgc	gcttcaggca	ggcgctgctc	gcctaccgcg	5220
55	atggcgcgcg	catccatgcc	ggcacgcgac	cgggcgcacc	gcagatggaa	acggccgcg	5280
	cgcagcttcg	cttctcttgc	gaggcgggtt	tttcggccgg	ggacgccgtc	aatgcgctga	5340
60	tgacaatcag	ctacttcact	gttggggccg	tgcttgagga	gcaggccggc	gacagcgatg	5400
	ccggcgagcg	cggcggcacc	gttgaacagg	ctccgctctc	gccgctgttg	cgggcccgcga	5460
	tagacgcctt	cgacgaagcc	ggtccggacg	cagcgttcga	gcagggactc	gcggtgattg	5520
65	tcgatggatt	ggcgaaaagg	aggctcggtt	tcaggaacgt	tgaaggaccg	agaaaggggtg	5580

ES 2 795 148 T3

	acgattgatac	aggaccgctg	ccggagcgca	accactcac	tacagcagag	ccatgtagac	5640
	aacatcccct	ccccctttcc	accgcgtcag	acgcccgtag	cagcccgcta	cgggcttttt	5700
5	catgccctgc	cctagcgtcc	aagcctcacg	gccgcgctcg	gcctctctgg	cggccttctg	5760
	gcgctctttcc	gcttcctcgc	tacttgactc	gctgcgctcg	gtcgttcggc	tgcggcgagc	5820
10	ggtatcagct	cactcaaagg	cggtaatacg	gttatccaca	gaatcagggg	ataacgcagg	5880
	aaagaacatg	tgagcaaaaag	gccagcaaaa	ggccaggaac	cgtaaaaagg	ccgcgttgct	5940
	ggcgttttttc	cataggctcc	gccccctga	cgagcatcac	aaaaatcgac	gctcaagtca	6000
15	gaggtggcga	aaccgcagac	gactataaag	ataccaggcg	tttccccctg	gaagctccct	6060
	cgtgcgctct	cctgtttccga	ccctgccgct	taccggatac	ctgtccgcct	ttctcccttc	6120
20	gggaagcgtg	gcgctttttcc	gctgcataac	cctgcttcgg	ggcattata	gcgatttttt	6180
	cggatatatcc	atccttttttc	gcacgatata	caggattttg	ccaaaggggt	cgtgtagact	6240
	ttccttggtg	tatccaacgg	cgtcagccgg	gcaggatagg	tgaagtaggc	ccaccgcga	6300
25	gcgggtgttc	cttcttcact	gtcccttatt	cgcacctggc	ggtgctcaac	gggaatcctg	6360
	ctctgcgagg	ctggccggct	accgccggcg	taacagatga	gggcaagcgg	atggctgatg	6420
30	aaaccaagcc	aaccaggaag	ggcagcccac	ctatcaaggt	gtactgcctt	ccagacgaac	6480
	gaagagcgat	tgaggaaaag	gcggcgggcg	ccggcatgag	cctgtcggcc	tacctgctgg	6540
	ccgtcggcca	gggctacaaa	atcacggggcg	tcgtggacta	tgagcacgtc	cgcgagctgg	6600
35	cccgcatcaa	tggcgacctg	ggccgcctgg	gcggcctgct	gaaactctgg	ctcaccgacg	6660
	accgcgcac	ggcgcgggtc	ggtgatgcc	cgatcctcgc	cctgctggcg	aagatcgaag	6720
40	agaagcagga	cgagcttggc	aaggatcatga	tgggcgtggt	ccgcccagg	gcagagccat	6780
	gactttttta	gccgctaaaa	cggccggggg	gtgcgcgtga	ttgccaagca	cgtcccatg	6840
	cgctccatca	agaagagcga	cttcgcggag	ctggtgaagt	acatcaccga	cgagcaaggc	6900
45	aagaccgagc	gcctttgcga	cgctcaccgg	gctggttgcc	ctcgccgctg	ggctggcggc	6960
	cgtctatggc	cctgcaaacg	cgccagaaac	gccgtcgaag	ccgtgtgcga	gacaccgcgg	7020
50	ccgccggcgt	tgtggatacc	tcgcggaaaa	cttggccctc	actgacagat	gaggggagg	7080
	cgttgacact	tgagggggccg	actcaccggg	cgcggcgttg	acagatgagg	ggcaggctcg	7140
	atttcggccg	gcgacgtgga	gctggccagc	ctcgcaaatac	ggcgaaaacg	cctgatttta	7200
55	cgcgagtttc	ccacagatga	tgtggacaag	cctggggata	agtgccctgc	ggtattgaca	7260
	cttgaggggc	gcgactactg	acagatgagg	ggcgcgatcc	ttgacacttg	aggggcagag	7320
60	tgctgacaga	tgagggggcgc	acctattgac	atttgagggg	ctgtccacag	gcagaaaatac	7380
	cagcattttgc	aaggggtttcc	gcccgttttt	cggccaccgc	taacctgtct	tttaacctgc	7440
	ttttaaacca	atattttataa	accttgtttt	taaccagggc	tgcgccctgt	gcgcgtgacc	7500
65	gcgcacgccg	aagggggggtg	cccccccttc	tcgaaccctc	ccggcccgt	aacgcggggc	7560
	tcccatcccc	ccagggggctg	cgccccctcg	ccgcgaacgg	cctcacccca	aaaatggcag	7620

ES 2 795 148 T3

	cgctggcagt	ccttgccatt	gccgggatcg	gggcagtaac	gggatgggcg	atcagcccga	7680
5	gcgcgacgcc	cggaagcatt	gacgtgccgc	aggtgctggc	atcgacattc	agcgaccagg	7740
	tgccgggcag	tgagggcggc	ggcctgggtg	gcggcctgcc	cttcacttcg	gccgtcgggg	7800
	cattcacgga	cttcatggcg	gggccggcaa	tttttacctt	gggcatttct	ggcatagtgg	7860
10	tcgcggggtgc	cgtgctcgtg	ttcgggggtg	cgataaaccc	agcgaaccat	ttgaggtgat	7920
	aggtaagatt	ataccgaggt	atgaaaacga	gaattggacc	tttacagaat	tactctatga	7980
	agcgccatat	ttaaaaagct	accaagacga	agaggatgaa	gaggatgagg	aggcagattg	8040
15	ccttgaatat	attgacaata	ctgataagat	aatatatctt	ttatatagaa	gatatcgccg	8100
	tatgtaagga	tttcaggggg	caaggcatag	gcagcgcgct	tatcaatata	tctatagaat	8160
20	gggcaaagca	taaaaacttg	catggactaa	tgcttgaaac	ccaggacaat	aaccttatag	8220
	cttgtaaatt	ctatcataat	tgggtaatga	ctccaactta	ttgatagtgt	tttatgttca	8280
	gataatgccc	gatgactttg	tcatgcagct	ccaccgattt	tgagaacgac	agcgacttcc	8340
25	gtcccagccg	tgccaggtgc	tgcctcagat	tcaggttatg	ccgctcaatt	cgctgcgtat	8400
	atcgcttgct	gattacgtgc	agctttccct	tcaggcgagg	ttcatacagc	ggccagccat	8460
30	ccgtcatcca	tatcaccacg	tcaaaggggtg	acagcaggct	cataagacgc	cccagcgtcg	8520
	ccatagtgcg	ttcaccgaat	acgtgcgcaa	caaccgtctt	ccggagactg	tcatacgcgt	8580
	aaaacagcca	gcgctggcgc	gatttagccc	cgacatagcc	ccactgttcg	tccatttccg	8640
35	cgcagacgat	gacgtcactg	cccggctgta	tgcgcgaggt	taccgactgc	ggcctgagtt	8700
	ttttaagtga	cgtaaaatcg	tgttgaggcc	aacgcccata	atgcgggctg	ttgcccggca	8760
40	tccaacgcca	ttcatggcca	tatcaatgat	tttctggtgc	gtaccggggt	gagaagcggg	8820
	gtaagtgaac	tgcagttgcc	atgtttttacg	gcagtgagag	cagagatagc	gctgatgtcc	8880
	ggcgggtgctt	ttgccgttac	gcaccacccc	gtcagtagct	gaacaggagg	gacagctgat	8940
45	agacacagaa	gccactggag	cacctcaaaa	acaccatcat	acactaaatc	agtaagttgg	9000
	cagcatcacc	cataattgtg	gtttcaaaaat	cggctccgtc	gatactatgt	tatacgccaa	9060
50	ctttgaaaac	aactttgaaa	aagctgtttt	ctggtattta	aggttttaga	atgcaaggaa	9120
	cagtgaattg	gagttcgtct	tgttataaatt	agcttcttgg	ggtatcttta	aatactgtag	9180
	aaaagaggaa	ggaaataata	aatggctaaa	atgagaatat	caccggaatt	gaaaaaactg	9240
55	atcgaaaaat	accgctgcgt	aaaagatacg	gaagggaatgt	ctctgctaa	ggtatataag	9300
	ctggtgggag	aaaatgaaaa	cctatatatta	aaaatgacgg	acagccggta	taaagggacc	9360
60	acctatgatg	tggaacggga	aaaggacatg	atgctatggc	tggaaggaaa	gctgcctgtt	9420
	ccaaaggtcc	tgcactttga	acggcatgat	ggctggagca	atctgctcat	gagtgaggcc	9480
	gatggcgtcc	tttgctcggg	agagtatgaa	gatgaacaaa	gccctgaaaa	gattatcgag	9540
65	ctgtatgcgg	agtgcatcag	gctctttcac	tccatcgaca	tatcggattg	tccctatacg	9600

ES 2 795 148 T3

	aatagcttag	acagccgctt	agccgaattg	gattacttac	tgaataacga	tctggccgat	9660
	gtggattgcg	aaaactggga	agaagacact	ccatttaaag	atccgcgcga	gctgtatgat	9720
5	tttttaaaga	cggaaaagcc	cgaagaggaa	cttgtctttt	cccacggcga	cctgggagac	9780
	agcaacatct	ttgtgaaaga	tggcaaagta	agtggcttta	ttgatcttgg	gagaagcggc	9840
10	agggcggaca	agtggatga	cattgccttc	tgcgtccggt	cgatcaggga	ggatatcggg	9900
	gaagaacagt	atgtcgagct	atTTTTtgac	ttactgggga	tcaagcctga	ttgggagaaa	9960
	ataaaatatt	atatttttact	ggatgaattg	ttttagtacc	tagatgtggc	gcaacgatgc	10020
15	cggcgacaag	caggagcgca	ccgacttctt	ccgcatcaag	tgTTTTggct	ctcaggccga	10080
	ggcccacggc	aagtatttgg	gcaaggggtc	gctggatttc	gtgcagggca	agattcggaa	10140
20	taccaagtac	gagaaggacg	gccagacggt	ctacgggacc	gacttcattg	ccgataaggt	10200
	ggattatctg	gacaccaagg	caccaggcgg	gtcaaatacag	gaataagggc	acattgcccc	10260
	ggcgtgagtc	ggggcaatcc	cgcaaggagg	gtgaatgaat	cggacgtttg	accggaaggc	10320
25	atacaggcaa	gaactgatcg	acgcgggggt	ttccgccgag	gatgccgaaa	ccatcgcaag	10380
	ccgcaccgtc	atgcgtgcgc	cccgcgaaac	cttccagtcc	gtcggctcga	tgggtccagca	10440
30	agctacggcc	aagatcgagc	gcgacagcgt	gcaactggct	ccccctgccc	tgcccgcgcc	10500
	atcgcccgcc	gtggagcggt	cgcgctgtct	cgaacaggag	gcggcagggt	tggcgaagtc	10560
	gatgaccatc	gacacgcgag	gaactatgac	gaccaagaag	cgaaaaaccg	ccggcgagga	10620
35	cctggcaaaa	caggtcagcg	aggccaagca	ggccgcgttg	ctgaaacaca	cgaagcagca	10680
	gatcaaggaa	atgcagcttt	ccttgttcga	tattgcgccg	tggccggaca	cgatgcgagc	10740
40	gatgccaaac	gacacggccc	gctctgccct	gttcaccacg	cgcaacaaga	aaatcccgcg	10800
	cgaggcgctg	caaaacaagg	tcattttcca	cgtcaacaag	gacgtgaaga	tcacctacac	10860
	cggcgctcag	ctgcggggccg	acgatgacga	actggtgtgg	cagcagggtgt	tggagtacgc	10920
45	gaagcgcacc	cctatcggcg	agccgatcac	cttcacgttc	tacgagcttt	gccaggacct	10980
	gggctggctg	atcaatggcc	ggtattacac	gaaggccgag	gaatgcctgt	cgcgcttaca	11040
50	ggcgacggcg	atgggcttca	cgtccgaccg	cgttgggcac	ctggaatcgg	tgtcgtgct	11100
	gcaccgcttc	cgcgctcctg	accgtggcaa	gaaaacgtcc	cgttgccagg	tcctgatcga	11160
	cgaggaaatc	gtcgtgctgt	ttgctggcga	ccactacacg	aaattcatat	gggagaagta	11220
55	ccgcaagctg	tcgccgacgg	cccgaaggat	gttcgactat	ttcagctcgc	accgggagcc	11280
	gtacccgctc	aagctggaaa	ccttccgcct	catgtgcgga	tcggattcca	cccgcgtgaa	11340
60	gaagtggcgc	gagcaggctg	gcgaagcctg	cgaagagttg	cgaggcagcg	gcctggtgga	11400
	acacgcctgg	gtcaatgatg	acctggtgca	ttgcaaacgc	tagggccttg	tggggctcagt	11460
	tccggctggg	ggttcagcag	ccagcgcttt	actggcattt	caggaacaag	cgggcactgc	11520
65	tcgacgcact	tgcttcgctc	agtatcgctc	gggacgcacg	gcgcgctcta	cgaactgccg	11580
	ataaacagag	gattaaaatt	gacaattgtg	attaaggctc	agattcgacg	gcttggagcg	11640

ES 2 795 148 T3

	gccgacgtgc	aggattttccg	cgagatccga	ttgtcggccc	tgaagaaagc	tccagagatg	11700
5	ttcgggtccg	tttacgagca	cgaggagaaa	aagcccatgg	aggcgttcgc	tgaacggttg	11760
	cgagatgccg	tggcattcgg	cgcctacatc	gacggcgaga	tcattgggct	gtcggctctc	11820
	aaacaggagg	acggcccca	ggacgctcac	aaggcgcatc	tgtccggcgt	tttcgtggag	11880
10	cccgaacagc	gaggccgagg	ggtcgccggt	atgctgctgc	gggcgttgcc	ggcgggttta	11940
	ttgctcgtga	tgatcgtccg	acagattcca	acgggaatct	ggtggatgcg	catcttcac	12000
	ctcggcgcac	ttaatatctc	gctattctgg	agcttggtgt	ttatttcggt	ctaccgcctg	12060
15	ccgggccccg	tcgcgccgac	ggtaggcgct	gtgcagccgc	tgatggctcg	gttcactctc	12120
	gccgctctgc	taggtagccc	gatacgattg	atggcggtcc	tgggggctat	ttgcggaact	12180
20	gcgggctggt	cgctgttggt	ggtgacacca	aacgcagcgc	tagatcctgt	cggcgctcga	12240
	gcgggcctgg	cgggggagg	ttccatggcg	ttcggaaacc	tgctgacccg	caagtggcaa	12300
	cctcccgtgc	ctctgctcac	ctttaccgcc	tggcaactgg	cggccggagg	acttctgctc	12360
25	gttcagtag	ctttagtgtt	tgatccgcca	atcccgatgc	ctacaggaac	caatgttctc	12420
	ggcctggcgt	ggctcggcct	gatcggagcg	ggtttaacct	acttcctttg	gttcggggg	12480
30	atctcgcgac	tcgaacctac	agttgtttcc	ttactgggct	ttctcagccc	cagatctggg	12540
	gtcgatcagc	cggggatgca	tcaggccgac	agtcggaact	tcgggtcccc	gacctgtacc	12600
	attcggtgag	caatggatag	gggagttgat	atcgtcaacg	ttcacttcta	aagaaatagc	12660
35	gccactcagc	ttcctcagcg	gctttatcca	gcgatttcct	attatgtcgg	catagtcttc	12720
	aagatcgaca	gcctgtcacg	gttaagcgag	aaatgaataa	gaaggctgat	aattcggatc	12780
40	tctgcgaggg	agatgatatt	tgatcacagg	cagcaacgct	ctgtcatcgt	tacaatcaac	12840
	atgctaccct	ccgcgagatc	atccgtgttt	caaaccgccc	agcttagttg	ccgttcttcc	12900
	gaatagcatc	ggtaacatga	gcaaagtctg	ccgccttaca	acggctctcc	cgctgacgcc	12960
45	gtcccggact	gatgggctgc	ctgtatcgag	tggtgatttt	gtgccgagct	gccggctcgg	13020
	gagctgtttg	ctggctgggt	gcaggatata	ttgtgggtga	aacaaattga	cgcttagaca	13080
50	acttaataac	acattgcgga	cgtttttaat	gtactggggg	ggtttttctt	ttcaccagtg	13140
	agacgggcaa	cagctgattg	cccttcaccg	cctggccctg	agagagttgc	agcaagcggg	13200
	ccacgctggg	ttgccccagc	aggcgaaaat	cctgtttgat	ggtgggttcc	aaatcggcaa	13260
55	aatcccttat	aaatcaaaa	aatagcccga	gataggggtg	agtgttggtc	cagtttgga	13320
	caagagtcca	ctattaaaga	acgtggactc	caacgtcaaa	gggcgaaaaa	ccgtctatca	13380
60	gggcgatggc	ccactacgtg	aaccatcacc	caaatacaag	tttttggggt	cgagggtgcc	13440
	taaagcacta	aatcgggaac	ctaaagggag	cccccgattt	agagcttgac	ggggaaagcc	13500
	ggcgaacgtg	gcgagaaaag	aagggaagaa	agcgaaagga	gcgggcgcca	ttcaggctgc	13560
65	gcaactgttg	ggaagggcga	tcggtgcggg	cctcttcgct	attacgccag	ctggcgaaa	13620

ES 2 795 148 T3

	ggggatgtgc	tgcaaggcga	ttaagttggg	taacgccagg	gttttcccag	tcacgacgtt	13680
	gtaaacgac	ggccagtga	ttgccatctt	gaaagaaata	tagtttaa	atttattgat	13740
5	aaaataagtc	aggtattata	gtccaagcaa	aaacataatt	tattgatgca	aagtttaa	13800
	tcagaaatat	ttcaataact	gattatatca	gctggtacat	tgccgtagat	gaaagactga	13860
10	gtgcatatt	atgtgtaata	cataaattga	tgatatagct	agcttagctc	atcggggat	13920
	ccttaatcga	ctctagctag	aacgaattgt	taggtggcgg	tacttgggtc	gatatcaaag	13980
	tgcatactt	cttcccgat	gcccacttt	gtatagagag	ccactgcggg	atcgtcaccg	14040
15	taatctgctt	gcacgtagat	cacataagca	ccaagcgct	tggcctcatg	cttgaggaga	14100
	ttgatgagcg	cgggtggcaat	gccctgcctc	cggtgctcgc	cggagactgc	gagatcatag	14160
20	atatagatct	cactacgcgg	ctgctcaaac	ctgggcagaa	cgtaagccgc	gagagcgcca	14220
	acaaccgctt	cttggtcgaa	ggcagcaagc	gcgatgaatg	tcttactacg	gagcaagttc	14280
	ccgaggtaat	cggagtcgg	ctgatgttgg	gagtaggtgg	ctacgtctcc	gaactcacga	14340
25	ccgaaaagat	caagagcagc	ccgcatggat	ttgacttggg	cagggccgag	cctacatgtg	14400
	cgaatgatgc	ccatacttga	gccacctaac	tttgtttttag	ggcgactgcc	ctgctgcgta	14460
30	acatcgttgc	tgctgcgtac	catggagatc	tggattgaga	gtgaatatga	gactctaatt	14520
	ggataccgag	gggaatttat	ggaagtcagt	ggagcatttt	tgacaagaaa	tatttgctag	14580
	ctgatagtga	ccttaggcga	cttttgaacg	cgcaataatg	gtttctgacg	tatgtgctta	14640
35	gctcattaaa	ctccagaaac	ccgcggctga	gtggctcctt	caacgttgcg	gttctgtcag	14700
	ttccaaacgt	aaaacggctt	gtcccgcgtc	atcggcgggg	gtcataacgt	gactccctta	14760
40	attctccgct	catgatcttg	atcccctgcg	ccatcagatc	cttggcggca	agaaagccat	14820
	ccagtttact	ttgcagggct	tcccaacctt	accagagggc	gccccagctg	gcaattccgg	14880
	ttcgcttgct	gtccataaaa	ccgcccagtc	tagctatcgc	catgtaagcc	cactgcaagc	14940
45	tacctgcttt	ctctttgctc	ttgcgttttc	ccttgtccag	atagcccagt	agctgacatt	15000
	catccggggg	cagcaccggt	tctgcggact	ggctttctac	gtgttccgct	tcctttagca	15060
50	gcccttgctc	cctgagtgtc	tgccgcagcg	tgaagctctg	gacatcatgt	tggatatgaa	15120
	acaactatta	tttatctaca	tgtttttagat	gttatctgat	tattttttata	ccgtagtctt	15180
	ctattgatga	ggagtctaag	gctatagaat	tatatatcta	aatgattaat	atatatatta	15240
55	ttaataatta	acaataatta	atatattata	atttatatat	atatatttta	tattattata	15300
	ataatattct	tacaaatata	attattatat	tcgacgggat	cgataagctc	gggatccctg	15360
60	aaagcgacgt	tggatgttaa	catctacaaa	ttgccttttc	ttatcgacca	tgtacgtaag	15420
	cgcttacgtt	tttgggtggac	ccttgaggaa	actggtagct	gttggtggcc	tgtggtctca	15480
	agatggatca	ttaattttcca	ccttcaccta	cgatgggggg	catcgacaccg	gtgagtaata	15540
65	ttgtacggct	aagagcgaat	ttggcctgta	ggatccctga	aagcgacgtt	ggatgttaac	15600
	atctacaaat	tgccctttct	tatcgaccat	gtacgtaagc	gcttacgttt	ttggtggacc	15660

ES 2 795 148 T3

	cttgaggaaa	ctggtagctg	ttgtgggcct	gtggtctcaa	gatggatcat	taatttccac	15720
5	cttcacctac	gatggggggc	atcgaccg	tgagtaatat	tgtacggcta	agagcgaatt	15780
	tggcctgtag	gatccctgaa	agcgacgttg	gatgttaaca	tctacaaatt	gccttttctt	15840
	atcgaccatg	tacgtaagcg	cttacgtttt	tggtggaccc	ttgaggaaac	tggtagctgt	15900
10	tgtgggcctg	tggtctcaag	atggatcatt	aatttccacc	ttcacctacg	atggggggca	15960
	tcgcaccggt	gagtaatat	gtacggctaa	gagcgaattt	ggcctgtagg	atccgcgagc	16020
	tggtcaatcc	cattgctttt	gaagcagctc	aacattgatc	tctttctcga	tcgagggaga	16080
15	tttttcaa	cagtgcgcaa	gacgtgacgt	aagtatccga	gtcagttttt	atttttctac	16140
	taatttggtc	gtttatttctg	gcgtgtagga	catggcaacc	gggcctgaat	ttcgcgggta	16200
20	ttctgtttct	attccaactt	tttcttgatc	cgcagccatt	aacgactttt	gaatagatac	16260
	gctgacacgc	caagcctcgc	tagtcaaaag	tgtaccaa	aacgctttac	agcaagaacg	16320
	gaatgcgcgt	gacgctcgcg	gtgacgccat	ttcgcctttt	cagaaatgga	taaatagcct	16380
25	tgcttcctat	tatatcttcc	cccaaattaa	ttaagaaact	cccgaggtga	gcaaggatcc	16440
	ggagtcgagc	gcgaagaaga	gaaagagggg	aagcgcgg			16478
30	<210>	31					
	<211>	16821					
	<212>	ADN					
	<213>	Secuencia artificial					
35	<220>						
	<223>	Plásmido MERF02					
	<400>	31					
40	gtaccggggc	ccccctcga	cggatcaagt	gcaaagggtcc	gccttgtttc	tcctctgtct	60
	cttgatctga	ctaactttgg	tttatgattc	gttgagtaat	tttggggaaa	gctagcttcg	120
	tccacagttt	ttttttcgat	gaacagtgcc	gcagtgggcg	tgatcttgta	tgctatcctg	180
45	caatcggtgt	gaacttattt	cttttatatc	cttcaactcc	atgaaaaggc	tagtaatctt	240
	tctcgatgta	acatcggtcca	gcactgctat	taccgtgtgg	tccatccgac	agtctggctg	300
	aacacatcat	acgatattga	gcaaagatcg	atctatcttc	cctgtttctt	aatgaaagac	360
50	gtcattttca	tcagtatgat	ctaagaatgt	tgcaacttgc	aaggaggcgt	ttctttcttt	420
	gaatttaact	aactcgttga	gtggccctgt	ttctcggacg	taaggccttt	gctgctccac	480
55	acatgtccat	tcgaatttta	ccgtgttttag	caaggggcgaa	aagtttgcat	cttgatgatt	540
	tagcttgact	atgcgattgc	tttcttgagc	ccgtgcagct	gcggacggat	ccccgctcg	600
	aggctcgacg	tatcgataag	cttgatcaga	tctgatcgaa	ttcaccatgg	gggccgggca	660
60	gtcgtccccg	gccacggggg	cccagaacca	gtccggcaac	accggcagca	tcatacaaca	720
	ctactacatg	cagcagtacc	agaactccat	ggacacccaa	ctgggggaca	acgccacgag	780
65	cggcggcagc	aatgaggggt	ccaccgacac	cacgagcacc	cacacgacca	acaccagaa	840
	caacgactgg	ttcagcaagc	tcgcgtccag	cgccttctcc	gggctcttcg	gggcgctcct	900

ES 2 795 148 T3

	ggccgacaag	aagaccgagg	agaccacgct	gctcgaggac	cgcacacctca	ccacgcggaa	960
5	cggccacacg	acctccacca	cgcagtcgag	cgctcggggtc	acttacgggtt	acgccacggc	1020
	cgaggacttc	gtgagcggcc	ccaacacctc	cggcctcgag	actcgggtcg	cccaggccga	1080
	gcgcttcttc	aagacgcacc	tgttcgactg	ggtgacctcc	gaccccttcg	gccgctgcca	1140
10	cctcttgga	ctgcccaccg	accacaaggg	cggtgtacggg	tcgttgacgg	acagctacgc	1200
	gtacatgagg	aacgggtggg	acgtggaggt	caccgccgtc	ggcaaccagt	tcaacggggg	1260
	ctgcctcctg	gtggccatgg	tccccgaact	ctgctcgatc	cagaagcggg	agctgtacca	1320
15	gctgaccctc	ttcccgacc	agttcatcaa	cccgcgcacc	aacatgaccg	cgcacatcac	1380
	cgtccccttc	gtgggcgtga	accgctacga	ccagtacaaa	gtccacaagc	cctggacctt	1440
20	ggtgggtcatg	gtcgtcgccc	ccctcaccgt	caactcggag	ggggcgcccc	agatcaaagt	1500
	ctacgccaac	atcgccccca	cgaacgtgca	cggtgccggc	gagttcccga	gcaaggaggg	1560
	catcttcccg	gttgcggtgt	ccgacggcta	cgggggcctc	gtgacgaccg	acccgaagac	1620
25	cgccgaccct	gcctacggca	aggtgttcaa	cccgcccaga	aacatgctcc	ctgggagatt	1680
	cacgaacttc	ctcgacgtgg	ccgaggcctg	ccccacgttc	ctgcacttcg	agggggacgt	1740
30	cccttacgtc	accacgaaga	ctgactcgga	tcgctgtgtg	gcccagttcg	acctgtccct	1800
	cgccgctaag	cacatgtcca	acaccttcct	cgccggcctc	gcgcaatact	acaccagta	1860
	cagcggcacc	atcaacctcc	acttcatgtt	caccggcccc	accgacgcca	aggcccgcta	1920
35	catgatcgct	tacgccccgc	ccggcatgga	gccccgaag	acccccgagg	cggccgcgca	1980
	ctgcatccac	gccgagtggg	acacggggct	caactccaag	ttcacgttct	ccatccccta	2040
40	cctcagcgcc	gcggactacg	cgtacaccgc	cagcgacacc	gcggagacca	cgaacgtgca	2100
	gggctgggtg	tgctgtttcc	agatcaccca	cggaagggcc	gacggcgacg	ccctggtcgt	2160
	gctggcctcg	gcggggaagg	acttcgaact	caggctgccg	gtggacgccc	gcaccagac	2220
45	gactagcgcc	ggcgagtccg	cggaccgggt	gaccgcgacc	gtcgagaact	acgggggcca	2280
	gaccaagtgt	cagcgcagac	agcacacgga	cgtgtccttc	atcctggatc	gcttcgtgaa	2340
50	agtgaccccg	aaggaccaga	tcaacgtgct	ggacctgatg	cagacgccgg	cgcacacctt	2400
	cgtggggggc	ctcctgcgca	ccgccacgta	ctacttcgcg	gacctcgagg	tggcggtgaa	2460
	gcacgagggc	aacctgacgt	gggtgccccaa	cggtgcgccg	gaggccgcgc	tcgacaacac	2520
55	cacgaacccc	accgcgtacc	acaaggcccc	cctgaccggg	ctcgccctcc	cctacaccgc	2580
	ccccacagg	gtcctcgcca	cggctctaaa	cggcaacagc	aagtacgggg	acgggaccgt	2640
60	cgccaacgtg	cgcggggacc	tccaagtgtt	cgcccagaag	gccgcgcgcg	ccctccccac	2700
	tagcttcaac	tacggtgcca	tcaaggccac	gaggggtgacg	gagctgtctt	accgcatgaa	2760
	gcgcgccgag	acctactgcc	cccgccccct	gctcgcgatc	caccccgacc	aggccagaca	2820
65	caagcagaag	atcgtcgccc	ctgtcaagca	gctcctgaac	ttcgacctcc	tgaagctggc	2880

ES 2 795 148 T3

	cggcgacgtg	gagagcaatc	cgggccccctt	cttcttcgcg	gacgtgcgga	gcaacttctc	2940
	caagctggtg	gacaccatca	accagatgca	ggaggacatg	agcacgaagc	acgggcccga	3000
5	cttcaaccgg	ctggtcagcg	ccttcgagga	gctggccacc	ggggtcaagg	ccatccgcac	3060
	cgggtctcgac	gaggccaagc	cctgggtacaa	gctcatcaag	ctgctctcgc	ggctgtcctg	3120
10	catggcggcc	gtcgccgctc	gctcgaagga	ccctgtgctc	gtcgccatca	tgctggccga	3180
	caccggcctg	gagatcctgg	actccacctt	cgtgggtcaag	aagatctcgg	actcgtgtc	3240
	cagcctcttc	cacgtttccgg	ctccggtggt	ctccttcggt	gccccgatcc	tcctcgccgg	3300
15	cctgggtcaag	gtggcgtcca	gcttcttccg	ctccacccccg	gaggacctcg	agcgcgcgga	3360
	gaagcagtcc	ggtgcgccctc	ccaccgacct	gcagaagatg	gtgatgggca	acaccaagcc	3420
20	cgtcgagttg	atcctcgacg	ggaagaccgt	ggcgatctgc	tgcgccaccg	gcgtgttcgg	3480
	caccgcctac	ctcgtcccga	gacacctgtt	cgccgagaag	tatgacaaga	tcattgctgga	3540
	cgggcggggc	atgaccgact	cggactaccg	ggtcttcgag	ttcgagatca	aagtgaaggg	3600
25	ccaggatatg	ctctccgacg	ccgcgctgat	ggtgctccac	agaggcaacc	gcgtgcggga	3660
	catcaccaag	cacttcaggg	acaccgcgcg	catgaagaag	gggaccccctg	tggtcgggggt	3720
30	cgtgaacaac	gccgacgtcg	ggcgccctcat	cttctccggc	gaggcgctga	cctacaagga	3780
	catcgtcgtg	tgcatggacg	gggacacgat	gccggggctc	ttcgccctaca	aggccgcgac	3840
	caaggccggg	tactgcgggg	gtgcgggtgct	cgccaaggac	ggcgccgaca	cgttcatcgt	3900
35	gggcacccac	tccgccggcg	gtaacggcgt	cggctactgc	tcctgcgtgt	cccgggtccat	3960
	gctgctgcgg	atgaaggccc	acgttgaccc	cgagccgcag	cacgagtaag	agctcgaatt	4020
40	tccccgatcg	ttcaaacatt	tggcaataaa	gtttcttaag	attgaatcct	gttgccggtc	4080
	ttgcgatgat	tatcatataa	tttctgttga	attacgttaa	gcatgtaata	attaacatgt	4140
	aatgcatgac	gttattttatg	agatggggtt	ttatgattag	agtccccgaa	ttatacattt	4200
45	aatacgcgat	agaaaacaaa	atatagcgcg	caaactagga	taaattatcg	cgcgcggtgt	4260
	catctatgtt	actagatcgg	gaattaattc	agatcggtcg	agtggctcct	tcaacgttgc	4320
50	ggttctgtca	gttccaaacg	taaaacggct	tgtcccgcgt	catcggcggg	ggtcataacg	4380
	tgactccctt	aatttctccg	tcattgatcag	attgtcggtt	cccgcccttca	gtttaaacta	4440
	tcagtgtttg	acaggatata	ttggcgggta	aacctaagag	aaaagagcgt	ttattagaat	4500
55	aatcggatat	ttaaaagggc	gtgaaaagg	ttatccgttc	gtccatttgt	atgtgcatgc	4560
	caaccacagg	gttccccaga	tctggcgccg	gccagcgaga	cgagcaagat	tggccgccgc	4620
60	ccgaaacgat	ccgacagcgc	gcccagcaca	ggtgcgcagg	caaattgcac	caacgcatac	4680
	agcgccagca	gaatgccata	gtgggcgggtg	acgtcggttcg	agtgaaccag	atcgcgagg	4740
	aggccccggca	gcaccggcat	aatcaggccg	atgccgacag	cgtcgagcgc	gacagtgtc	4800
65	agaattacga	tcaggggtat	gttgggtttc	acgtctggcc	tccggaccag	cctccgctgg	4860
	tccgattgaa	cgcgcggtt	ctttatcact	gataagttgg	tggacatatt	atgtttatca	4920

ES 2 795 148 T3

	gtgataaagt	gtcaagcatg	acaaagttgc	agccgaatac	agtgatccgt	gccgccctgg	4980
5	acctgttgaa	cgaggtcggc	gtagacggtc	tgacgacacg	caaactggcg	gaacggttgg	5040
	gggttcagca	gccggcgctt	tactggcact	tcaggaacaa	gcgggcgctg	ctcgacgcac	5100
	tggccgaagc	catgctggcg	gagaatcata	cgcattcggg	gccgagagcc	gacgacgact	5160
10	ggcgctcatt	tctgatcggg	aatgcccgcg	gcttcaggca	ggcgctgctc	gcctaccgcg	5220
	atggcgcgcg	catccatgcc	ggcacgcgac	cgggcgcacc	gcagatggaa	acggccgacg	5280
	cgcagcttcg	cttcctctgc	gaggcggggt	tttcggccgg	ggacgccgtc	aatgcgctga	5340
15	tgacaatcag	ctacttcact	gttggggccg	tgcttgagga	gcaggccggc	gacagcgatg	5400
	ccggcgagcg	cggcggcacc	gttgaacagg	ctccgctctc	gccgctgttg	cgggcccgcg	5460
20	tagacgcctt	cgacgaagcc	ggtccggacg	cagcgttcga	gcagggactc	gcggtgattg	5520
	tcgatggatt	ggcgaaaagg	aggctcgttg	tcaggaacgt	tgaaggaccg	agaaaggggtg	5580
	acgattgatc	aggaccgctg	ccggagcgca	acccactcac	tacagcagag	ccatgtagac	5640
25	aacatcccct	ccccctttcc	accgcgtcag	acgcccgtag	cagcccgtta	cgggcttttt	5700
	catgccctgc	cctagcgtcc	aagcctcacg	gccgcgctcg	gcctctcttg	cggccttctg	5760
30	gcgctcttcc	gcttcctcgc	tcactgactc	gctgcgctcg	gtcgttcggc	tgcggcgagc	5820
	ggtatcagct	cactcaaagg	cggtaatacg	gttatccaca	gaatcagggg	ataacgcagg	5880
	aaagaacatg	tgagcaaaaag	gccagcaaaa	ggccaggaac	cgtaaaaagg	ccgcgttgct	5940
35	ggcgtttttc	cataggctcc	gccccctga	cgagcatcac	aaaaatcgac	gctcaagtca	6000
	gaggtggcga	aaccgcagac	gactataaag	ataccaggcg	tttccccctg	gaagctccct	6060
40	cgtgcgctct	cctgtttccg	ccctgccgct	taccggatac	ctgtccgcct	ttctcccttc	6120
	gggaagcgctg	gcgcttttcc	gctgcataac	cctgcttcgg	ggcattata	gcgatttttt	6180
	cggatatatcc	atcctttttc	gcacgatata	caggattttg	ccaaaggggt	cgtgtagact	6240
45	ttccttggtg	tatccaacgg	cgtcagccgg	gcaggatagg	tgaagtaggc	ccaccgcgca	6300
	gcgggtgttc	cttcttcact	gtcccttatt	cgcacctggc	ggtgctcaac	gggaatcctg	6360
50	ctctgcgagg	ctggccggct	accgccggcg	taacagatga	gggcaagcgg	atggctgatg	6420
	aaaccaagcc	aaccaggaag	ggcagcccac	ctatcaagg	gtactgcctt	ccagacgaac	6480
	gaagagcgat	tgaggaaaaag	gcggcgggcg	ccggcatgag	cctgtcggcc	tacctgctgg	6540
55	ccgtcggcca	gggctacaaa	atcacggggc	tcgtggacta	tgagcacgtc	cgcgagctgg	6600
	cccgcatcaa	tggcgacctg	ggccgcctgg	gcggcctgct	gaaactctgg	ctcaccgacg	6660
60	acccgcgcac	ggcgcggttc	ggtgatgccg	cgatcctcgc	cctgctggcg	aagatcgaag	6720
	agaagcagga	cgagcttggc	aaggatcatga	tgggcgtggg	ccgcccagg	gcagagccat	6780
	gactttttta	gccgctaaaa	cggccggggg	gtgcgcgtga	ttgccaagca	cgtcccatg	6840
65	cgctccatca	agaagagcga	cttcgcggag	ctggtgaagt	acatcaccga	cgagcaaggc	6900

ES 2 795 148 T3

	aagaccgagc gcctttgcga cgctcaccgg gctggttgcc ctcgccgctg ggctggcggc	6960
	cgtctatggc cctgcaaacg cgccagaaac gccgtcgaag ccgtgtgcga gacaccgcgg	7020
5	ccgccggcgt tgtggatacc tcgcggaaaa cttggccctc actgacagat gaggggcgga	7080
	cgttgacact tgagggggccg actcaccgg cgcggcgttg acagatgagg ggcaggctcg	7140
10	atctcgccg gcgacgtgga gctggccagc ctcgcaaadc ggcgaaaacg cctgatttta	7200
	cgcgagtttc ccacagatga tgtggacaag cctggggata agtgccctgc ggtattgaca	7260
	cttgaggggc gcgactactg acagatgagg ggcgcgatcc ttgacacttg aggggcagag	7320
15	tgctgacaga tgagggggcg acctattgac atttgagggg ctgtccacag gcagaaaadc	7380
	cagcatttgc aaggggtttc gcccgttttt cgccaccgc taacctgtct tttaacctgc	7440
20	ttttaaacca atatttataa accttgtttt taaccagggc tgcgccctgt gcgcgtgacc	7500
	gcgcacgccg aaggggggtg ccccccttc tcgaaccctc ccggcccgt aacgcgggcc	7560
	tcccatcccc ccaggggctg cggccctcg ccgcgaacgg cctcaccca aaaatggcag	7620
25	cgctggcagt ccttgccatt gccgggatcg gggcagtaac gggatgggcg atcagcccga	7680
	gcgcgacgcc cggaagcatt gacgtgccgc aggtgctggc atcgacattc agcgaccagg	7740
30	tgccgggcag tgagggcggc ggcctgggtg gcggcctgcc cttcacttcg gccgtcgggg	7800
	cattcacgga cttcatggcg gggccggcaa tttttacctt gggcattctt ggcatagtgg	7860
	tcgcgggtgc cgtgctcgtg ttcgggggtg cgataaaccc agcgaacctt ttgaggtgat	7920
35	aggtaagatt ataccgaggt atgaaaacga gaattggacc ttacagaat tactctatga	7980
	agcgccatat ttaaaaagct accaagacga agaggatgaa gaggatgagg aggcagattg	8040
40	ccttgaatat attgacaata ctgataagat aatatatctt ttatatagaa gatatcgccg	8100
	tatgtaagga tttcaggggg caaggcatag gcagcgcgct tatcaatata tctatagaat	8160
	gggcaaagca taaaaacttg catggactaa tgcttgaaac ccaggacaat aaccttatag	8220
45	cttgtaaatt ctatcataat tgggtaatga ctccaactta ttgatagtgt tttatgttca	8280
	gataatgccc gatgactttg tcatgcagct ccaccgattt tgagaacgac agcgacttcc	8340
50	gtcccagccg tgccagggtg tgcctcagat tcagggttatg ccgctcaatt cgctgcgtat	8400
	atcgcttgct gattacgtgc agctttccct tcaggcgagg ttcatacagc ggccagccat	8460
	ccgtcatcca tatcaccacg tcaaagggtg acagcaggct cataagacgc cccagcgtcg	8520
55	ccatagtgcg ttcaccgaat acgtgcgcaa caaccgtctt ccggagactg tcatacgcgt	8580
	aaaacagcca gcgctggcgc gatttagccc cgacatagcc cactgttcg tccatttccg	8640
60	cgacagcagat gacgtcactg cccggctgta tgcgcgagct gctgccagt gcgataagtc	8700
	gtgtcttacc gggttggact caagacgata gttaccggat aaggcgcagc ggtcgggctg	8760
	aacgggggggt tcgtgcacac agcccagctt ggagcgaacg acctacaccg aactgagata	8820
65	cctacagcgt gagctatgag aaagcgccac gcttcccga gggagaaagg cggacaggta	8880
	tccggtaagc ggcagggtcg gaacaggaga gcgcacgagg gagcttccag ggggaaacgc	8940

ES 2 795 148 T3

	ctggtatctt	tatagtcctg	tcggggtttcg	ccacctctga	cttgagcgtc	gattttttgtg	9000
5	atgctcgtca	ggggggcgga	gcctatggaa	aaacgccagc	aacgcggcct	ttttacgggt	9060
	cctggccttt	tgctggcctt	ttgctcacat	gttctttcct	gcgttatccc	ctgattctgt	9120
	ggataaccgt	attaccgcct	ttgagtgagc	tgataccgct	cgccgcagcc	gaacgaccga	9180
10	gcgcagcgag	tcagtgagcg	aggaagcgga	agagcgccctg	atgcggtatt	ttctccttac	9240
	gcatctgtgc	ggtattttcac	accgcacgac	tgcggcctga	gttttttaag	tgacgtaaaa	9300
	tcgtgttgag	gccaacgccc	ataatgcggg	ctgttgccccg	gcatccaacg	ccattcatgg	9360
15	ccatatcaat	gatttttctgg	tgcgtagccg	gttgagaagc	ggtgtaagtg	aactgcagtt	9420
	gccatgtttt	acggcagtg	gagcagagat	agcgctgatg	tccggcggtg	cttttgccgt	9480
20	tacgcaccac	cccgtcagta	gctgaacagg	agggacagct	gatagacaca	gaagccactg	9540
	gagcacctca	aaaacaccat	catacactaa	atcagtaagt	tggcagcatc	acccataatt	9600
	gtgggtttcaa	aatcggctcc	gtcgatacta	tggtatacgc	caactttgaa	aacaactttg	9660
25	aaaaagctgt	tttctggtat	ttaagggtttt	agaatgcaag	gaacagtga	ttggagttcg	9720
	tcttgttata	attagcttct	tggggtatct	ttaaatactg	tagaaaagag	gaaggaaata	9780
30	ataaatggct	aaaatgagaa	tatcaccgga	attgaaaaaa	ctgatcgaaa	aataccgctg	9840
	cgtaaaagat	acggaaggaa	tgtctcctgc	taaggatat	aagctgggtg	gagaaaatga	9900
	aaacctatat	ttaaaaatga	cggacagccg	gtataaagg	accacctatg	atgtggaacg	9960
35	ggaaaaggac	atgatgctat	ggctggaagg	aaagctgcct	gttccaaagg	tcctgcactt	10020
	tgaacggcat	gatggctgga	gcaatctgct	catgagtga	gccgatggcg	tcctttgctc	10080
40	ggaagagtat	gaagatgaac	aaagccctga	aaagattatc	gagctgtatg	cggagtgc	10140
	caggctcttt	cactccatcg	acatatcgga	ttgtccctat	acgaatagct	tagacagccg	10200
	cttagccgaa	ttggattact	tactgaataa	cgatctggcc	gatgtggatt	gcgaaaactg	10260
45	ggaagaagac	actccattta	aagatccg	cgagctgtat	gattttttta	agacggaaaa	10320
	gcccgaagag	gaacttgtct	tttcccacg	cgacctggga	gacagcaaca	tctttgtgaa	10380
50	agatggcaaa	gtaagtggct	ttattgatct	tgggagaagc	ggcagggcgg	acaagtggta	10440
	tgacattgcc	ttctgcgtcc	ggtcgatcag	ggaggatatc	ggggaagaac	agtatgtcga	10500
	gctatTTTTT	gacttactgg	ggatcaagcc	tgattgggag	aaaataaaat	attatatTTT	10560
55	actggatgaa	ttgttttagt	acctagatgt	ggcgcaacga	tgccggcgac	aagcaggagc	10620
	gcaccgactt	cttccgc	aagtgttttg	gctctcaggc	cgaggccac	ggcaagtatt	10680
60	tgggcaaggg	gtcgtggta	ttcgtgcagg	gcaagattcg	gaataccaag	tacgagaagg	10740
	acggccagac	ggtctacggg	accgacttca	ttgccgataa	ggtggattat	ctggacacca	10800
	aggcaccagg	cgggtcaaat	caggaataag	ggcacattgc	cccggcgtga	gtcggggcaa	10860
65	tcccgaagg	agggtgaatg	aatcggacgt	ttgaccggaa	ggcatacagg	caagaactga	10920

ES 2 795 148 T3

	tcgacgcggg	gttttccgcc	gaggatgccg	aaaccatcgc	aagccgcacc	gtcatgcgtg	10980
	cgccccgcga	aaccttccag	tccgtcggct	cgatgggtcca	gcaagctacg	gccaagatcg	11040
5	agcgcgacag	cgtgcaactg	gctccccctg	ccctgcccgc	gccatcggcc	gccgtggagc	11100
	gttcgcgtcg	tctcgaacag	gaggcggcag	gtttggcgaa	gtcgatgacc	atcgacacgc	11160
10	gaggaactat	gacgaccaag	aagcgaaaaa	ccgccggcga	ggacctggca	aaacaggtca	11220
	gcgaggccaa	gcaggccgcg	ttgctgaaac	acacgaagca	gcagatcaag	gaaatgcagc	11280
	tttccttggt	cgatatgtcg	ccgtggcccg	acacgatgcg	agcgatgcca	aacgacacgg	11340
15	cccgtctctg	cctgttcacc	acgcgcaaca	agaaaatccc	gcgcgaggcg	ctgcaaaaca	11400
	aggtcatttt	ccacgtcaac	aaggacgtga	agatcaccta	caccggcgct	gagctgcggg	11460
20	ccgacgatga	cgaactgggt	tggcagcagg	tgttggagta	cgcgaaagcg	acccctatcg	11520
	gcgagccgat	caccttcacg	ttctacgagc	tttgccagga	cctgggctgg	tcgatcaatg	11580
	gccggtatta	cacgaaggcc	gaggaatgcc	tgtcgcgcct	acaggcgacg	gcgatgggct	11640
25	tcacgtccga	ccgcgttggt	cacctggaat	cggtgtcgct	gctgcaccgc	ttccgcgtcc	11700
	tggaccgtgg	caagaaaacg	tcccgttgcc	aggtcctgat	cgacgaggaa	atcgtcgtgc	11760
30	tgtttgctgg	cgaccactac	acgaaattca	tatgggagaa	gtaccgcaag	ctgtcgccga	11820
	cggccccgacg	gatgttcgac	tatttcagct	cgcaccggga	gccgtacccg	ctcaagctgg	11880
	aaaccttccg	cctcatgtgc	ggatcggatt	ccaccgcgt	gaagaagtgg	cgcgagcagg	11940
35	tcggcgaagc	ctgcgaagag	ttgcgaggca	gcggcctggt	ggaacacgcc	tgggtcaatg	12000
	atgacctggt	gcattgcaaa	cgctagggcc	ttgtgggggtc	agttccggct	gggggttcag	12060
40	cagccagcgc	tttactggca	tttcaggaac	aagcggggcac	tgctcgacgc	acttgcttcg	12120
	ctcagtatcg	ctcgggacgc	acggcgcgct	ctacgaactg	ccgataaaca	gaggattaaa	12180
	attgacaatt	gtgattaagg	ctcagattcg	acggccttga	gcggccgacg	tgcaggattt	12240
45	ccgcgagatc	cgattgtcgg	ccctgaagaa	agctccagag	atgttcgggt	ccgtttacga	12300
	gcacgaggag	aaaaagccca	tggaggcggt	cgctgaacgg	ttgcgagatg	ccgtggcatt	12360
50	cggcgcctac	atcgacggcg	agatcattgg	gctgtcggtc	ttcaaacagg	aggacggccc	12420
	caaggacgct	cacaaggcgc	atctgtccgg	cgttttcgtg	gagcccgaac	agcgaggccg	12480
	aggggtcgcc	ggtatgtctg	tgcgggcggt	gccggcgggt	ttattgctcg	tgatgatcgt	12540
55	ccgacagatt	ccaacgggaa	tctggtggat	gcgcaccttc	atcctcggcg	cacttaatat	12600
	ttcgctattc	tggagcttgt	tgtttatttc	ggtctaccgc	ctgccgggcg	gggtcgcggc	12660
60	gacggtaggc	gctgtgcagc	cgctgatggt	cgtgttcac	tctgccgctc	tgctaggtag	12720
	cccgatacga	ttgatggcgg	tcctgggggc	tatttgcgga	actgcgggcg	tggcgctgtt	12780
	ggtgttgaca	ccaaacgcag	cgctagatcc	tgtcggcgct	gcagcgggcc	tggcgggggc	12840
65	ggtttccatg	gcgttcggaa	ccgtgctgac	ccgcaagtgg	caacctcccg	tgcctctgct	12900
	cacctttacc	gcctggcaac	tggcggcccg	aggacttctg	ctcgttccag	tagctttagt	12960

ES 2 795 148 T3

	gtttgatccg	ccaatcccga	tgcttacagg	aaccaatggt	ctcggcctgg	cgtggctcgg	13020
5	cctgatcgga	gcggggtttaa	cctacttcct	ttggttccgg	gggatctcgc	gactcgaacc	13080
	tacagttggt	tccttactgg	gctttctcag	ccccagatct	ggggtcgcgc	agccggggat	13140
	gcatcaggcc	gacagtcgga	acttcgggtc	cccgcctgt	accattcggg	gagcaatgga	13200
10	taggggaggt	gatatacgtc	acgttcactt	ctaaagaaat	agcgccactc	agcttcctca	13260
	gcggcctttat	ccagcgatgt	cctattatgt	cgccataggt	ctcaagatcg	acagcctgtc	13320
	acgggttaagc	gagaaatgaa	taagaaggct	gataattcgg	atctctgcga	gggagatgat	13380
15	atttgatcac	aggcagcaac	gctctgtcat	cggtacaatc	aacatgctac	cctccgcgag	13440
	atcatccgtg	tttcaaacc	ggcagcttag	ttgccgttct	tccgaatagc	atcggttaaca	13500
20	tgagcaaagt	ctgccgcctt	acaacggctc	ttccgctgac	gccgtcccgg	actgatgggc	13560
	tgctgtatc	gagtggtgat	tttgtgccga	gctgccgggtc	ggggagctgt	tggctggctg	13620
	gtggcaggat	atattgtggt	gtaaacaagt	tgacgcttag	acaacttaac	aacacattgc	13680
25	ggacgttttt	aatgtactgg	gggtgttttt	cttttcacca	gtgagacggg	caacagctga	13740
	ttgcccttca	ccgcctggcc	ctgagagagt	tgacgcaagc	ggtccacgct	ggtttgcccc	13800
30	agcaggcgaa	aatcctgttt	gatggtggtt	ccgaaatcgg	caaaatccct	tataaatcaa	13860
	aagaatagcc	cgagataggg	ttgagtgttg	ttccagtttg	gaacaagagt	ccactattaa	13920
	agaacgtgga	ctccaacgtc	aaagggcgaa	aaaccgtcta	tcagggcgat	ggccccactac	13980
35	gtgaaccatc	acccaaatac	agtttttttg	ggtcgaggtg	ccgtaaagca	ctaaatcgga	14040
	accctaaagg	gagccccgga	tttagagctt	gacggggaaa	gccggcggaac	gtggcgagaa	14100
40	aggaagggaa	gaaagcgaaa	ggagcgggcg	ccattcaggc	tgcgcaactg	ttgggaaggg	14160
	cgatcgggtc	gggcctcttc	gctattacgc	cagctggcga	aaggggggat	tgctgcaagg	14220
	cgattaagtt	gggtaacgcc	aggggttttc	cagtcacgac	gttgtaaaac	gacggccagt	14280
45	gaattaattc	ccatcttgaa	agaaatatag	tttaaataat	tattgataaa	ataacaagtc	14340
	aggtattata	gtccaagcaa	aaacataaat	ttattgatgc	aagtttaaat	tcagaaatat	14400
50	ttcaataact	gattatatca	gctggtacat	tgccgtagat	gaaagactga	gtgcatatt	14460
	atgtgtaata	cataaattga	tgatatagct	agcttagctc	atcgggggat	ccgtcgaagc	14520
	tagcttgggt	cccgtcaga	agaactcgtc	aagaaggcga	tagaaggcga	tgcgctgcga	14580
55	atcgggagcg	gcgataccgt	aaagcacgag	gaagcgggtc	gcccattcgc	cgccaagctc	14640
	ttcagcaata	tcacgggtag	ccaacgctat	gtcctgatag	cgggtccgca	cacccagccg	14700
60	gccacagtcg	atgaatccag	aaaagcggcc	attttccacc	atgatattcg	gcaagcaggc	14760
	atcgccatgg	gtcacgacga	gacccctgcc	gtcgggcatg	cgcgcttgga	gcctggcgaa	14820
	cagttcggct	ggcgcgagcc	cctgatgctc	ttcgtccaga	tcacccctgat	cgacaagacc	14880
65	ggcttccatc	cgagtacgtg	ctcgctcgat	gcgatgtttc	gcttggtggt	cgaatgggca	14940

ES 2 795 148 T3

	ggtagccgga tcaagcgtat gcagccgccg cattgcatca gccatgatgg atactttctc	15000
	ggcaggagca aggtgagatg acaggagatc ctgccccggc acttcgcca atagcagcca	15060
5	gtcccttccc gcttcagtga caacgctcag cacagctgcg caaggaacgc ccgtcgtggc	15120
	cagccacgat agccgcgctg cctcgtcctg cagttcattc agggcaccgg acaggtcggg	15180
10	cttgacaaaa agaaccgggc gcccctgcgc tgacagccgg aacacggcgg catcagagca	15240
	gccgattgtc tgttgtgccc agtcatagcc gaatagcctc tccaccaag cggccggaga	15300
	acctgcgtgc aatccatctt gttcaatcca agctcccatg ggccctcgac tagagtcgag	15360
15	atctggattg agagtgaata tgagactcta attggatacc gaggggaatt tatggaacgt	15420
	cagtggagca tttttgacaa gaaatatattg ctagctgata gtgaccttag gcgacttttg	15480
20	aacgcgcaat aatggtttct gacgtatgtg cttagctcat taaactccag aaaccgcgg	15540
	ctgagtggct ctttcaacgt tgcggttctg tcagttccaa acgtaaaacg gcttgtccc	15600
	cgatcatcggc gggggtcata acgtgactcc cttaattctc cgctcatgat cttgatcccc	15660
25	tgcgccatca gatccttggc ggcaagaaag ccatccagtt tactttgcag ggcttcccaa	15720
	ccttaccaga gggcgcccca gctggcaatt ccggttcgct tgctgtccat aaaaccgccc	15780
30	agtctagcta tcgccatgta agcccactgc aagctacctg ctttctcttt gcgcttgctg	15840
	tttcccttgt ccagatagcc cagtagctga cattcatccg gggtcagcac cgtttctgcg	15900
	gactggcttt ctacgtgttc cgcttccttt agcagccctt gcgcccctgag tgcttgccgg	15960
35	agcgtgaagc ttctgccatg catcattcat catatttagg tcatgaaatg atgcccttta	16020
	gtagctatga taggaaaaca aattctgtcg cgcaccattc atcataattg gggccatctt	16080
40	cattcttgag agggaggggtc ctctttgagg aaggataatt tatcttggtt tcagagaaaa	16140
	tacttgaagt ggggtgccaa ttggttgagc agtgaaacta gacataaaga ttacatgatg	16200
	ttcttggttg tcgtaatatg tcaaatagat ggtatgctaa aaaacagtta aaactagatg	16260
45	agaagattgt gaaagactga tttgccagag aaaatctagt agatatttat tggagttggc	16320
	ctagcatgtg gggcagtgca tgcttgaatg cccctgatc atgggtagat gtcagccaca	16380
50	aggagcccaa taaaccttgg gctttgatac catgttaaata aaaaaatata tatgcctcat	16440
	atatatgatc tataaactcc taaattgcat ctaaactctc gatggaagaa gggtgaaatc	16500
	agtttatcga ttttaactaaa ttaatttatt ttgggggttt ttttggcttt taaaatgggt	16560
55	ttgaagataa ctctctctct ctctcccccc gcccatgcaa agaggtcggc aatttttagat	16620
	aaagacgtcc attttttcga cgcgtgtcgt tacgtggcga aacgtcgtgg aaggacgagt	16680
60	ctttgagggc acgcgtcaga ctatcgtggt catcctctgc ctacttatat ccctctggtc	16740
	ttcttcttct taattaagaa actcccagg tgagcaagga tccggagtcg agcgcgaaga	16800
	agagaaagag ggaaagcgcg g	16821
65	<210> 32	
	<211> 17675	
	<212> ADN	

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Plásmido MERF03

5

<400> 32

	cgatcgttca aacatttggc aataaagttt cttaagattg aatcctgttg ccggtcttgc	60
	gatgattatc atataatttc tgttgaatta cgtaagcat gtaataatta acatgtaatg	120
10	catgacgtta tttatgagat gggtttttat gattagagtc ccgcaattat acatttaata	180
	cgcgatagaa aacaaaatat agcgcgcaaa ctaggataaa ttatcgcgcg cgggtgtcatc	240
15	tatgttacta gatcgggtgt acatctagaa gctctggaca tcatgttggg tatgaaacaa	300
	ctattattta tctacatgtt ttagatgtta tctgattatt ttataaccgt agtcttctat	360
	tgatgaggag tctaaggcta tagaattata tatctaaatg attaatatat atattattaa	420
20	taattaacaa taattaatat attataattt atatatatat attttatatt attataataa	480
	tattcttaca aatataatta ttatattcga cggatcgat aagctcgggc ccaaatacgta	540
25	cgggccgggc gtaagcttat cgatgaagga agtggaggag agaggacgcc atggtagcag	600
	aggaaggtct ggcttgatct cccgacgatt cctctctcat cagtgaacaa agagaataag	660
	aggcatcgcg attcttggaa ggtacagagg gaagttgatc aaagagaggc tccgggaaga	720
30	agcagatggc ggggaagacg aaacatggcg cctgacaaca taggctatca taggataatc	780
	cactctccct ctgtctttct ctctgtttct ttctctctct ctttatctct ctctctctct	840
35	cgaacatttc acacattttt gggcctgttc tttggcgtag ctagccctt cttggtccat	900
	attttgaggc caaggccaat catgcgcagc cacgttgcac ggccggaggga ccccatctat	960
	ccattccgtc agttcctggc ttttgggaca atctgaacag tacataaacc acgggctcgg	1020
40	gcttggggcc gccgaaaagc ccgtccgtac aattttctga cgtacaatat taatttccca	1080
	gaaaagaaaa ttcattaaaa aataactatg tcaaacacga actcgtgatc tagatataag	1140
45	gcaggcaact ttcccgtgac agtcggactt gtgggggttcc cttgacggcg ccgccgtcta	1200
	ctgacggcgc ttgaatgacg tcattattac tatatttaaat atatccgaga ataaatggct	1260
	ccctggatcc cccgtgaatg gtcacgtcat ccacgcgggc tttgacttcg cctaggtcgc	1320
50	cacgttgggg cctcataacg tgcaagctga cgtggctatc attgcctcga tggcgatctt	1380
	gaacgaacca cataaccaat ctgagacggc gacgaggatt ctgtgttttc ctcggggatc	1440
55	tctggccgtc cgatgaacta acacgcacta tttcaaaaag ggggttaaag acgattgtta	1500
	ggtttctttg agtcttccac atctccgctc cacgatcttg tacctcttct tgcgacgatc	1560
	tactcgccct cgaggtcgac accatgtccg gtgcgcctcc caccgacctg cagaagatgg	1620
60	tgatgggcaa caccaagccc gtcgagttga tcctcgacgg gaagaccgtg gcgatctgct	1680
	gcgccaccgg cgtgttcggc accgcctacc tcgtcccagag acacctgttc gccgagaagt	1740
65	atgacaagat catgctggac gggcgggcca tgaccgactc ggactaccgg gtcttcgagt	1800
	tcgagatcaa agtgaagggc caggatatgc tctccgacgc cgcgctgatg gtgctccaca	1860

ES 2 795 148 T3

	gaggcaaccg	cgtgcgggac	atcaccaagc	acttcagggg	caccgcgcgc	atgaagaagg	1920
5	ggacccctgt	ggtcgggggtc	gtgaacaacg	ccgacgtcgg	gcgcctcatc	ttctccggcg	1980
	aggcgctgac	ctacaaggac	atcgctcgtgt	gcatggacgg	ggacacgatg	ccggggctct	2040
	tcgcctacaa	ggccgcgacc	aaggccgggt	actgcggggg	tgcggtgctc	gccaaggacg	2100
10	gcgccgacac	gttcatcgtg	ggcaccact	ccgccggcgg	taacggcgtc	ggctactgct	2160
	cctgcgtgtc	ccggtccatg	ctgctgcgga	tgaaggccca	cgttgacccc	gagccgcagc	2220
	acgagtaaaa	gcttatcgat	gtgcacgatc	gttcaaaca	ttggcaataa	agtttcttaa	2280
15	gattgaatcc	tgttgccggg	cttgcgatga	ttatcatata	atttctgttg	aattacgtta	2340
	agcatgtaat	aattaacatg	taatgcatga	cgttatttat	gagatgggtt	tttatgatta	2400
20	gagtcccga	attatacatt	taatacgcga	tagaaaacaa	aatatagcgc	gcaaactagg	2460
	ataaattatc	gcgcgcgggtg	tcatctatgt	tactagatcg	ggtggacaac	tcgtcacgta	2520
25	ctagtggcgc	gcccacgtga	tttaaatacgt	acgggccggc	cgtatactct	agtggatccc	2580
	ccaattcaga	tcggctgagt	ggctccttca	acgttgccgg	tctgtcagtt	ccaaacgtaa	2640
	aacggcttgt	cccgcgtcat	cggcgggggg	cataacgtga	ctcccttaat	tctccgctca	2700
30	tgatcagatt	gtcgtttccc	gccttcagtt	taaactatca	gtgtttgaca	ggatatattg	2760
	gcgggtaaac	ctaagagaaa	agagcgttta	ttagaataat	cggatattta	aaagggcggtg	2820
35	aaaaggttta	tccgttcgtc	catttgatg	tgcatgccaa	ccacaggggt	ccccagatct	2880
	ggcgccggcc	agcgagacga	gcaagattgg	ccgccgcccg	aaacgatccg	acagcgcgcc	2940
	cagcacaggt	gcgcaggcaa	attgcaccaa	cgcatacagc	gccagcagaa	tgccatagtg	3000
40	ggcgggtgacg	tcgttcgagt	gaaccagatc	gcgcaggagg	cccggcagca	ccggcataat	3060
	caggccgatg	ccgacagcgt	cgagcgcgac	agtgtcaga	attacgatca	ggggatgtt	3120
45	gggtttcacg	tctggcctcc	ggaccagcct	ccgctggtcc	gattgaacgc	gcggattctt	3180
	tatcactgat	aagttggtgg	acataattatg	tttatcagtg	ataaagtgtc	aagcatgaca	3240
	aagttgcagc	cgaatacagt	gatccgtgcc	gccctggacc	tggtgaacga	ggtcggcgta	3300
50	gacggtctga	cgacacgcaa	actggcgga	cggttggggg	ttcagcagcc	ggcgctttac	3360
	tggcacttca	ggaacaagcg	ggcgctgctc	gacgcactgg	ccgaagccat	gctggcggag	3420
55	aatcatacgc	attcgggtgcc	gagagccgac	gacgactggc	gctcatttct	gatcgggaat	3480
	gcccgcagct	tcaggcaggc	gctgctcgcc	taccgcgatg	gcgcgcgcat	ccatgccggc	3540
	acgcgaccgg	gcgcaccgca	gatggaaacg	gccgacgcgc	agcttcgctt	cctctgcgag	3600
60	gcggggtttt	cggccgggga	cgccgtcaat	gcgctgatga	caatcagcta	cttactgtt	3660
	ggggccgtgc	ttgaggagca	ggccggcgac	agcgatgccg	gcgagcgcg	cggcaccgtt	3720
65	gaacaggctc	cgctctcgcc	gctgttgccg	gccgcgatag	acgccttcga	cgaagccggg	3780
	ccggacgcag	cgttcgagca	gggactcgcg	gtgattgtcg	atggattggc	gaaaaggagg	3840

ES 2 795 148 T3

	ctcgtttgtca ggaacgttga aggaccgaga aaggggtgacg attgatcagg accgctgccg	3900
	gagcgcaacc cactcactac agcagagcca tgtagacaac atccccctccc cttttccacc	3960
5	gcgtcagacg cccgtagcag cccgctacgg gctttttcat gccctgccct agcgtccaag	4020
	cctcacggcc gcgctcggcc tctctggcgg ctttctggcg ctcttccgct tcctcgctca	4080
10	ctgactcgct gcgctcgggtc gttcggctgc ggcgagcggg atcagctcac tcaaaggcgg	4140
	taatacgggt atccacagaa tcaggggata acgcaggaaa gaacatgtga gcaaaaggcc	4200
	agcaaaaggc caggaaccgt aaaaaggccg cgttgctggc gtttttccat aggctccgcc	4260
15	cccctgacga gcatcacaaa aatcgacgct caagtcagag gtggcgaaac ccgacaggac	4320
	tataaagata ccaggcgttt ccccctggaa gctccctcgt gcgctctcct gttccgacct	4380
20	tgccgcttac cggatacctg tccgcctttc tcccttcggg aagcgtggcg cttttccgct	4440
	gcataaccct gcttcggggg cattatagcg attttttcgg tatatccatc ctttttcgca	4500
	cgatatacag gattttgcca aagggttcgt gtagactttc cttggtgtat ccaacggcgt	4560
25	cagccgggca ggataggtga agtagggcca cccgcgagcg ggtgttcctt cttcactgtc	4620
	ccttattcgc acctggcggg gctcaacggg aatcctgctc tgcgaggctg gccggctacc	4680
30	gccggcgtaa cagatgaggg caagcggatg gctgatgaaa ccaagccaac caggaagggc	4740
	agcccaccta tcaagggtga ctgccttcca gacgaacgaa gagcgattga ggaaaaggcg	4800
	gcggcgggcg gcatgagcct gtcggcctac ctgctggccg tcggccaggg ctacaaaatc	4860
35	acgggcgctg tggactatga gcacgtccgc gagctggccc gcatcaatgg cgacctgggc	4920
	cgcctgggcg gcctgctgaa actctggctc accgacgacc cgcgcacggc gcggttcggg	4980
40	gatgccacga tcctcgccct gctggcgaag atcgaagaga agcaggacga gcttggcaag	5040
	gtcatgatgg gcgtgggtccg cccgagggca gagccatgac ttttttagcc gctaaaacgg	5100
	ccgggggggtg cgcgtgattg ccaagcacgt ccccatgcgc tccatcaaga agagcgactt	5160
45	cgcggagctg gtgaagtaca tcaccgacga gcaaggcaag accgagcgcc tttgcgacgc	5220
	tcaccgggct gggtgccctc gccgctgggc tggcggccgt ctatggccct gcaaacgcgc	5280
50	cagaaacgcc gtcgaagccg tgtgcgagac accgcggccg ccggcgttgt ggatacctcg	5340
	cggaaaactt ggccctcact gacagatgag gggcggaagt tgacacttga ggggcccact	5400
	caccgcggcg ggcgttgaca gatgaggggc aggctcgatt tcggccggcg acgtggagct	5460
55	ggccagcctc gcaaatacggc gaaaacgcct gattttacgc gagtttccca cagatgatgt	5520
	ggacaagcct ggggataagt gccctgcggg attgacactt gaggggcgcg actactgaca	5580
60	gatgaggggc gcgatccttg acacttgagg ggcagagtgc tgacagatga ggggcgcacc	5640
	tattgacatt tgaggggctg tccacaggca gaaaatccag catttgcaag ggtttccgcc	5700
	cgttttttcg ccaccgctaa cctgtctttt aacctgcttt taaaccaata ttataaacc	5760
65	ttgtttttta ccagggtgc gccctgtgcg cgtgaccgcg cacgccgaag gggggtgccc	5820
	ccccttctcg aaccctcccg gcccgcctaac gcgggcctcc catcccccca ggggctgcgc	5880

ES 2 795 148 T3

	ccctcggccg	cgaacggcct	cacccccaaa	atggcagcgc	tggcagtcct	tgccattgcc	5940
5	gggatcgggg	cagtaacggg	atgggcgatc	agccccgagcg	cgacgcccgg	aagcattgac	6000
	gtgccgcagg	tgctggcatc	gacattcagc	gaccagggtgc	cgggcagtga	gggcggcggc	6060
	ctgggtggcg	gcctgccctt	cacttcggcc	gtcggggcat	tcacggactt	catggcgggg	6120
10	ccggcaatth	ttaccttggg	cattcttggc	atagtggtcg	cgggtgccgt	gctcgtgttc	6180
	gggggtgcga	taaaccacgc	gaaccatttg	aggatgatagg	taagattata	ccgaggatag	6240
	aaaacgagaa	ttggacctth	acagaattac	tctatgaagc	gccatattta	aaaagctacc	6300
15	aagacgaaga	ggatgaagag	gatgaggagg	cagattgcct	tgaatatatt	gacaataactg	6360
	ataagataat	atatctthta	tatagaagat	atcgccgtat	gtaaggattt	cagggggcaa	6420
20	ggcataggca	gcgcgcttat	caatatatct	atagaatggg	caaagcataa	aaacttgcat	6480
	ggactaatgc	ttgaaaccca	ggacaataac	cttatagctt	gtaaattcta	tcataattgg	6540
	gtaatgactc	caacttattg	atagtgttht	atgttcagat	aatgcccgat	gactttgtca	6600
25	tgcagctcca	ccgattttga	gaacgacagc	gacttccgtc	ccagccgtgc	cagggtgctgc	6660
	ctcagattca	ggttatgccg	ctcaattcgc	tgcgtatatc	gcttgctgat	tacgtgcagc	6720
30	tttcccttca	ggcgggattc	atacagcggc	cagccatccg	tcattccatat	caccacgtca	6780
	aagggtgaca	gcaggctcat	aagacgcccc	agcgtcgcca	tagtgcgttc	accgaatacg	6840
	tgcgcaacaa	ccgtcttccg	gagactgtca	tacgcgtaaa	acagccagcg	ctggcgcgat	6900
35	ttagccccga	catagcccca	ctgttcgtcc	atttccgcgc	agacgatgac	gtcactgccc	6960
	ggctgtatgc	gcgaggttac	cgactgcggc	ctgagtttht	taagtgcgtg	aaaatcgtgt	7020
40	tgaggccaac	gcccataatg	cgggctgttg	cccggcatcc	aacgccattc	atggccatat	7080
	caatgattht	ctggtgcgta	ccgggttgag	aagcgggtga	agtgaactgc	agttgccatg	7140
	ttttacggca	gtgagagcag	agatagcgct	gatgtccggc	ggtgctthtg	ccgttacgca	7200
45	ccaccccgtc	agtagctgaa	caggagggac	agctgataga	cacagaagcc	actggagcac	7260
	ctcaaaaaca	ccatcataca	ctaaatcagt	aagttggcag	catcacccat	aattgtgggt	7320
50	tcaaaatcgg	ctccgtcgat	actatgttat	acgccaaactt	tgaaaaacaac	tttgaaaaag	7380
	ctgtthtctg	gtatttaagg	ttttagaatg	caaggaacag	tgaattggag	ttcgtcttgt	7440
	tataattagc	ttcttggggg	atctthtaaat	actgtagaaa	agaggaagga	aataataaat	7500
55	ggctaaaatg	agaatatcac	cgggaattgaa	aaaactgatc	gaaaaataacc	gctgcgtaaa	7560
	agatacggaa	ggaatgtctc	ctgctaagg	atataagctg	gtgggagaaa	atgaaaacct	7620
60	atattthaaa	atgacggaca	gccgggtataa	agggaccacc	tatgatgtgg	aacgggaaaa	7680
	ggacatgatg	ctatggctgg	aaggaaagct	gcctgttcca	aaggctctgc	actttgaacg	7740
	gcatgatggc	tggagcaatc	tgctcatgag	tgaggccgat	ggcgtcctth	gctcggaaga	7800
65	gtatgaagat	gaacaaagcc	ctgaaaagat	tatcgagctg	tatgcggagt	gcatcaggct	7860

ES 2 795 148 T3

	ctttcactcc atcgacatat cggattgtcc ctatacgaat agcttagaca gccgcttagc	7920
	cgaattggat tacttactga ataacgatct ggccgatgtg gattgcgaaa actgggaaga	7980
5	agacactcca tttaaagatc cgcgcgagct gtatgatttt ttaaagacgg aaaagcccga	8040
	agaggaactt gtcttttccc acggcgacct gggagacagc aacatctttg tgaaagatgg	8100
10	caaagtaagt ggctttattg atcttgggag aagcggcagg gcggacaagt ggtatgacat	8160
	tgccttctgc gtccggtcga tcagggagga tatcggggaa gaacagtatg tcgagctatt	8220
	ttttgactta ctggggatca agcctgattg ggagaaaata aaatattata ttttactgga	8280
15	tgaattgttt tagtacctag atgtggcgca acgatgccgg cgacaagcag gagcgcaccg	8340
	acttcttccg catcaagtgt tttggctctc aggccgaggc ccacggcaag tatttgggca	8400
20	aggggtcgct ggtattcgtg cagggcaaga ttcggaatac caagtacgag aaggacggcc	8460
	agacggtcta cgggaccgac ttcattgccg ataaggtgga ttatctggac accaaggcac	8520
	caggcgggtc aaatcaggaa taagggcaca ttgccccggc gtgagtcggg gcaatcccgc	8580
25	aaggaggggtg aatgaatcgg acgtttgacc ggaaggcata caggcaagaa ctgatcgacg	8640
	cggggttttc cgccgaggat gccgaaacca tcgcaagccg caccgtcatg cgtgcgcccc	8700
30	gcgaaacctt ccagtccgtc ggctcgatgg tccagcaagc tacggccaag atcgagcgcg	8760
	acagcgtgca actgggtccc cctgccctgc ccgcgccatc ggccgccgtg gagcgttcgc	8820
	gtcgtctcga acaggaggcg gcaggtttgg cgaagtcgat gaccatcgac acgcgaggaa	8880
35	ctatgacgac caagaagcga aaaaccgccg gcgaggacct ggcaaaacag gtcagcgagg	8940
	ccaagcaggc cgcgttgctg aaacacacga agcagcagat caaggaaatg cagctttcct	9000
40	tgttcgatat tgcgccgtgg ccggacacga tgcgagcgat gccaaacgac acggccccgct	9060
	ctgccctgtt caccacgcgc aacaagaaaa tcccgcgcga ggcgctgcaa aacaaggta	9120
	ttttccacgt caacaaggac gtgaagatca cctacaccgg cgtcgagctg cgggccgacg	9180
45	atgacgaact ggtgtggcag cagggtgttg agtacgcgaa gcgcacccct atcggcgagc	9240
	cgatcacctt cacgttctac gagctttgcc aggacctggg ctggtcgatc aatggccggt	9300
50	attacacgaa ggccgaggaa tgcctgtcgc gcctacaggc gacggcgatg ggcttcacgt	9360
	ccgaccgcgt tgggcacctg gaatcgggtg cgctgctgca ccgcttccgc gtcctggacc	9420
	gtggcaagaa aacgtcccgt tgccagggtc tgatcgacga ggaaatcgtc gtgctgtttg	9480
55	ctggcgacca ctacacgaaa ttcatatggg agaagtaccg caagctgtcg ccgacggccc	9540
	gacggatgtt cgactatttc agctcgcacc gggagccgta cccgctcaag ctggaaacct	9600
60	tccgcctcat gtgcggatcg gattccaccc gcgtgaagaa gtggcgcgag caggtcggcg	9660
	aagcctgcga agagtgtcga ggcagcggcc tgggtggaaca cgctggggtc aatgatgacc	9720
	tgggtgcattg caaacgctag ggccttgtgg ggtcagttcc ggctgggggt tcagcagcca	9780
65	gcgctttact ggcatttcag gaacaagcgg gcactgctcg acgcacttgc ttcgctcagt	9840
	atcgctcggg acgcacggcg cgctctacga actgccgata aacagaggat taaaattgac	9900

ES 2 795 148 T3

	aattgtgatt	aaggctcaga	ttcgacggct	tggagcggcc	gacgtgcagg	atttccgcga	9960
5	gatccgattg	tcggccctga	agaaagctcc	agagatgttc	gggtccgttt	acgagcacga	10020
	ggagaaaaag	cccatggagg	cgttcgctga	acggttgcca	gatgccgtgg	cattcggcgc	10080
	ctacatcgac	ggcgagatca	ttgggctgtc	ggctttcaaa	caggaggacg	gccccaaagga	10140
10	cgctcacaag	gcgcatctgt	ccggcgtttt	cgtggagccc	gaacagcgag	gccgaggggt	10200
	cgccggtatg	ctgctgcggg	cgttgccggc	gggtttattg	ctcgtgatga	tcgtccgaca	10260
	gattccaacg	ggaatctggt	ggatgcgcat	cttcatactc	ggcgcaacta	atatttcgct	10320
15	attctggagc	ttgtttgtta	tttcgggtcta	ccgcctgccg	ggcggggctc	cggcgacggg	10380
	aggcgctgtg	cagccgctga	tggctggtgt	catctctgcc	gctctgctag	gtagcccgat	10440
20	acgattgatg	gcggctctgg	gggctatttt	cggaaactgc	ggcgtaggcg	tggttggtgt	10500
	gacaccaaac	gcagcgctag	atcctgtcgg	cgctgcagcg	ggcctggcgg	gggagggttt	10560
	catggcggtt	ggaaccgtgc	tgacccgcaa	gtggcaacct	cccgtgcctc	tgctcacctt	10620
25	taccgcctgg	caactggcgg	ccggaggact	tctgctcggt	ccagtagctt	tagtggttga	10680
	tccgccaatc	ccgatgccta	caggaaccaa	tggtctcgcc	ctggcggtgg	tcggcctgat	10740
30	cggagcgggt	ttaacctact	tcctttgggt	ccgggggatc	tcgcgactcg	aacctacagt	10800
	tgtttcctta	ctgggccttc	tcagccccag	atctgggggt	gatcagccgg	ggatgcatca	10860
	ggccgacagt	cggaaacttc	gggtccccgac	ctgtaccatt	cggtagagca	tggatagggg	10920
35	agttgatata	gtcaacgttc	acttctaaag	aaatagcgcc	actcagcttc	ctcagcggct	10980
	ttatccagcg	atttcctatt	atgtcggcat	agttctcaag	atcgacagcc	tgtagcgggt	11040
40	aagcgagaaa	tgaataagaa	ggctgataat	tcggatctct	gcgagggaga	tgatatttga	11100
	tcacaggcag	caacgctctg	tcacgtgtac	aatcaacatg	ctaccctccg	cgagatcatc	11160
	cgtgtttcaa	acccggcagc	ttagttgccg	ttcttccgaa	tagcatcggt	aacatgagca	11220
45	aagtctgccg	ccttacaacg	gctctccgcg	tgacgccgtc	ccggactgat	gggctgcctg	11280
	tatcgagtgg	tgattttgtg	ccgagctgcc	ggctggggag	ctgttggttg	gctggtggca	11340
50	ggatatattg	tgggtgtaac	aaattgacgc	ttagacaact	taataacaca	ttgcggacgt	11400
	ttttaatgta	ctgggggtgt	ttttcttttc	accagtgaga	cgggcaacag	ctgattgccc	11460
	ttcaccgcct	ggccctgaga	gagttgcagc	aagcgggtcca	cgctgggttg	ccccagcagg	11520
55	cgaaaatcct	gtttgatggg	ggttccgaaa	tcggcaaaat	cccttataaa	tcaaaagaat	11580
	agcccgagat	agggttgagt	gttggtccag	tttggaaaca	gagtccacta	ttaaagaacg	11640
60	tggactccaa	cgtcaaaggg	cgaaaaaccg	tctatcaggg	cgatggccca	ctacgtgaac	11700
	catcacccaa	atcaagtttt	ttgggggtcga	gggtgccgtaa	agcactaaat	cggaacccta	11760
	aagggagccc	ccgatttaga	gcttgacggg	gaaagccggc	gaacgtggcg	agaaaggaag	11820
65	ggaagaaagc	gaaaggagcg	ggcgccattc	aggctgcgca	actgttgggg	agggcgatcg	11880

ES 2 795 148 T3

	gtgCGGgcct	cttcgctatt	acgccagctg	gcgaaagggg	gatgtgctgc	aaggcgatta	11940
	agttgggtaa	cgccagggtt	ttcccagtc	cgacgttgta	aaacgacggc	cagtgaattg	12000
5	ccatcttgaa	agaaatatag	tttaaataatt	tattgataaa	ataagtcagg	tattatagtc	12060
	caagcaaaaa	cataatttat	tgatgcaaag	tttaaattca	gaaatatttc	aataactgat	12120
10	tatatcagct	ggtacattgc	cgtagatgaa	agactgagtg	cgatattatg	tgtaatacat	12180
	aaattgatga	tatagctagc	ttagctcatc	gggggatcct	taatcgactc	tagctagaac	12240
	gaattgttag	gtggcggtac	ttgggtcgat	atcaaagtg	atcacttctt	cccgtatgcc	12300
15	caactttgta	tagagagcca	ctgcgggagc	gtcaccgtaa	tctgcttgca	cgtagatcac	12360
	ataagcacca	agcgcgttgg	cctcatgctt	gaggagattg	atgagcgcg	tggcaatgcc	12420
20	ctgcctccgg	tgctcgccgg	agactgagag	atcatagata	tagatctcac	tacgcggctg	12480
	ctcaaacctg	ggcagaacgt	aagccgagag	agcgccaaca	accgcttctt	ggtcgaaggc	12540
	agcaagcgcg	atgaatgtct	tactacggag	caagttcccg	aggtaatcgg	agtccggctg	12600
25	atgttgggag	taggtggcta	cgtctccgaa	ctcacgaccg	aaaagatcaa	gagcagcccg	12660
	catggatttg	acttgggtcag	ggccgagcct	acatgtgcga	atgatgcca	tacttgagcc	12720
30	acctaacttt	gttttagggc	gactgccctg	ctgcgtaaca	tcgttgctgc	tgcgtagcat	12780
	ggagatctgg	attgagagtg	aatatgagac	tctaattgga	taccgagggg	aatttatgga	12840
	agtcagtgga	gcatttttga	caagaaatat	ttgctagctg	atagtgacct	taggcgactt	12900
35	ttgaacgcgc	aataatgggt	tctgacgtat	gtgcttagct	cattaaactc	cagaaacccg	12960
	cggctgagtg	gctccttcaa	cggtgcgggt	ctgtcagttc	caaacgtaaa	acggcttgct	13020
40	ccgcgtcatc	ggcgggggtc	ataacgtgac	tcccttaatt	ctccgctcat	gatcttgatc	13080
	ccctgcgcca	tcagatcctt	ggcggcaaga	aagccatcca	gtttactttg	cagggcttcc	13140
	caaccttacc	agagggcgcc	ccagctggca	attccgggtc	gcttgctgtc	cataaaaccg	13200
45	cccagtctag	ctatcgccat	gtaagcccac	tgcaagctac	ctgctttctc	tttgcgcttg	13260
	cgttttccct	tgtccagata	gcccagtagc	tgacattcat	ccggggtcag	caccgtttct	13320
50	gcggaactgg	tttctacgtg	ttccgcttcc	tttagcagcc	cttgcgccct	gagtgttgct	13380
	ggcagcgtga	agctctggac	atcatgttgg	atatgaaaca	actattattt	atctacatgt	13440
	tttagatgtt	atctgattat	ttttataacc	tagtcttcta	ttgatgagga	gtctaaggct	13500
55	atagaattat	atatctaaat	gattaatata	tatattatta	ataattaaca	ataattaata	13560
	tattataaatt	tatatatata	tattttatat	tattataata	atattcttac	aatataaatt	13620
60	attatattcg	acggtatcga	taagctcggg	atccctgaaa	gcgacgttgg	atgttaacat	13680
	ctacaaattg	ccttttctta	tcgacctagt	acgtaagcgc	ttacgttttt	ggtggaccct	13740
	tgaggaaact	ggtagctgtt	gtgggcctgt	ggtctcaaga	tggatcatta	atttccacct	13800
65	tcacctacga	tggggggcat	cgcaccgggtg	agtaaatattg	tacggctaag	agcgaatttg	13860
	gcctgtagga	tccctgaaag	cgacgttggg	tggttaacatc	tacaaattgc	cttttcttat	13920

ES 2 795 148 T3

	cgaccatgta	cgtaagcgct	tacgtttttg	gtggaccctt	gaggaaactg	gtagctgttg	13980
5	tgggcctgtg	gtctcaagat	ggatcattaa	tttccacctt	cacctacgat	ggggggcatc	14040
	gcaccggtga	gtaatatgtt	acggctaaga	gcgaatttgg	cctgtaggat	ccctgaaagc	14100
	gacgttggat	gttaacatct	acaaattgcc	ttttcttatc	gaccatgtac	gtaagcgctt	14160
10	acgttttttg	tggacccttg	aggaaactgg	tagctgttgt	gggcctgtgg	tctcaagatg	14220
	gatcattaat	ttccaccttc	acctacgatg	gggggcatcg	caccggtgag	taatattgta	14280
	cggctaagag	cgaatttggc	ctgtaggatc	cgcgagctgg	tcaatcccat	tgcttttgaa	14340
15	gcagctcaac	attgatctct	ttctcgatcg	agggagattt	ttcaaatcag	tgcgcaagac	14400
	gtgacgtaag	tatccgagtc	agtttttatt	tttctactaa	tttggtcgtt	tatttcggcg	14460
20	tgtaggacat	ggcaaccggg	cctgaatttc	gcgggtattc	tgtttctatt	ccaacttttt	14520
	cttgatccgc	agccattaac	gacttttgaa	tagatacgct	gacacgcaa	gcctcgctag	14580
	tcaaaagtgt	accaaacaac	gctttacagc	aagaacggaa	tgcgcgtagc	gctcgcggtg	14640
25	acgccatttc	gccttttcag	aaatggataa	atagccttgc	ttcctattat	atcttcccc	14700
	aaattaatta	agaaactccc	gaggtgagca	aggatccgga	gtcgagcgcg	aagaagagaa	14760
30	agagggaaaag	cgcggggtacc	gggccccccc	ctcgacggat	caagtgcaaa	ggtccgcctt	14820
	gtttctcctc	tgtctcttga	tctgactaat	cttggtttat	gattcgttga	gtaatttttg	14880
	ggaaagctag	cttcgtccac	agtttttttt	tcgatgaaca	gtgccgcagt	ggcgctgata	14940
35	ttgtatgcta	tcctgcaatc	gtggtgaact	tattttcttt	atatccttca	ctcccatgaa	15000
	aaggctagta	atctttctcg	atgtaacatc	gtccagcact	gctattaccg	tgtggtccat	15060
40	ccgacagtct	ggctgaacac	atcatacgat	attgagcaaa	gatcgatcta	tcttccctgt	15120
	tctttaatga	aagacgtcat	tttcatcagt	atgatctaag	aatgttgcaa	cttgcaagga	15180
	ggcgtttctt	tctttgaatt	taactaactc	gttgagtggc	cctgtttctc	ggacgtaagg	15240
45	cctttgctgc	tccacacatg	tccattcgaa	ttttaccgtg	tttagcaagg	gcgaaaagtt	15300
	tgcattctga	tgatttagct	tgactatgcg	attgctttcc	tggacccgtg	cagctgcgga	15360
50	cggatcccc	gctcgaagct	agcttgatca	gatctgatcg	aattcaccat	gggggcccgg	15420
	cagtcgtccc	cggccacggg	gtcccagaac	cagtccggca	acaccggcag	catcatcaac	15480
	aactactaca	tgacgagta	ccagaactcc	atggacaccc	aactggggga	caacgccacg	15540
55	agcggcggca	gcaatgaggg	ctccaccgac	accacgagca	cccacacgac	caacaccacg	15600
	aacaacgact	ggttcagcaa	gctcgcgtcc	agcgccttct	ccgggctctt	cggggcgctc	15660
60	ctggccgaca	agaagaccga	ggagaccacg	ctgctcgagg	accgcatcct	caccacgcgg	15720
	aacggccaca	cgacctccac	cacgcagtcg	agcgtcgggg	tcacttacgg	ttacgccacg	15780
	gccgaggact	tcgtgagcgg	ccccaacacc	tccggcctcg	agactcgggt	cgcccaggcc	15840
65	gagcgcttct	tcaagacgca	cctgttcgac	tgggtgacct	ccgacccctt	cggccgctgc	15900

ES 2 795 148 T3

	cacctcttgg aactgcccac cgaccacaag ggcgtgtacg ggtcgttgac ggacagctac	15960
	gcgtacatga ggaacgggtg ggacgtggag gtcaccgccg tcggcaacca gttcaacggg	16020
5	ggctgcctcc tgggtggccat ggtccccgaa ctctgctcga tccagaagcg ggagctgtac	16080
	cagctgaccc tcttcccgcga ccagttcatc aacccgcgca ccaacatgac cgcgcacatc	16140
10	accgtcccct tcgtgggctg gaaccgctac gaccagtaca aagtccacaa gccctggacc	16200
	ttggtgggtca tggctgctgc cccctcacc gtcaactcgg agggggcgcc ccagatcaaa	16260
	gtctacgcca acatcgcccc cacgaacgtg cacgttgccg gcgagttccc gagcaaggag	16320
15	ggcatcttcc cggttgctg ctccgacggc tacgggggcc tcgtgacgac cgacccgaag	16380
	accgccgacc ctgcctacgg caaggtgttc aacccgccca gaaacatgct ccctgggaga	16440
20	ttcacgaact tcctcgacgt ggccgaggcc tgccccacgt tcctgcactt cgaggggggac	16500
	gtcccttacg tcaccacgaa gactgactcg gatcgctgc tggcccagtt cgacctgtcc	16560
	ctcgccgcta agcacatgtc caacaccttc ctcgccggcc tcgcgcaata ctacaccag	16620
25	tacagcggca ccatcaacct ccacttcatg ttcaccggcc ccaccgacgc caaggcccgc	16680
	tacatgatcg cttacgcccc gcccggcgatg gagccccga agacccccga ggcggccgcg	16740
30	cactgcatcc acgccgagtg ggacacgggg ctcaactcca agttcacgtt ctccatcccc	16800
	tacctcagcg ccgcggaacta cgcgtaacac gccagcgaca ccgcgagac cacgaacgtg	16860
	cagggctggg tgtgcctggt ccagatcacc cacgggaagg ccgacggcga cgccctggtc	16920
35	gtgctggcct cggcggggaa ggacttcgaa ctcaggctgc cggtggacgc ccgcaccag	16980
	acgactagcg ccggcgagtc cgcggaaccc gtgaccgcga ccgtcgagaa ctacgggggc	17040
40	gagaccaag tgcagcgag acagcacacg gacgtgtcct tcattcctgga tcgcttcgtg	17100
	aaagtgaccc cgaaggacca gatcaacgtg ctggacctga tgcagacgcc ggcgcacacc	17160
	ctcgtggggg ccctcctgcg caccgccacg tactacttcg cggacctcga ggtggcggtg	17220
45	aagcacgagg gcaacctgac gtgggtgccc aacggtgctg cgaggccgc gctcgacaac	17280
	accacgaacc ccaccgcgta ccacaaggcc cccctgaccc ggctcgccct cccctacacc	17340
50	gccccccaca gggtcctcgc cacggtctac aacggcaaca gcaagtacgg ggacgggacc	17400
	gtcgccaacg tgcgcgggga cctccaagtg ctgccccaga aggccgcgcg cgccctcccc	17460
	actagcttca actacggtgc catcaaggcc acgagggtga cggagctgct ctaccgcatg	17520
55	aagcgcgccg agacctactg ccccgcccc ctgctcgca tccaccccga ccaggccaga	17580
	cacaagcaga agatcgctgc ccctgtcaag cagctcctga acttcgacct cctgaagctg	17640
60	gccggcgacg tggagagcaa tccgggctaa gagct	17675
	<210> 33	
	<211> 18089	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
65	<220>	
	<223> Plásmido MERF04	

ES 2 795 148 T3

	<400>	33							
	cgatcgttca	aacatttggc	aataaagttt	cttaagattg	aatcctgttg	ccggtcttgc		60	
5	gatgattatc	atataatttc	tgttgaatta	cgtaagcat	gtaataatta	acatgtaatg		120	
	catgacgtta	tttatgagat	gggtttttat	gattagagtc	ccgcaattat	acatttaata		180	
10	cgcgatagaa	aacaaaatat	agcgcgcaaa	ctaggataaa	ttatcgcgcg	cggtgtcatc		240	
	tatgttacta	gatcgggtgt	acatctagaa	gctctggaca	tcatgttgga	tatgaaacaa		300	
	ctattatttta	tctacatgtt	ttagatgtta	tctgattatt	tttataccgt	agtcttctat		360	
15	tgatgaggag	tctaaggcta	tagaattata	tatctaaatg	attaatatat	atattattaa		420	
	taattaacaa	taattaatat	attataattt	atataatat	attttatatt	attataataa		480	
20	tattcttaca	aatataatta	ttatatcga	cggtatcgat	aagctcgggc	ccagcttctg		540	
	ccatgcatca	ttcatcatat	ttaggtcatg	aaatgatgcc	ctttagtagc	tatgatagga		600	
	aaacaaattc	tgtcgcgcac	cattcatcat	atttggggcc	atcttcattc	ttgagaggga		660	
25	gggtcctctt	tgaggaagga	taatttatct	tggtttcaga	gaaaataactt	gaagtgggtg		720	
	ccaacttggt	tgagcagtga	aactagacat	aaagattaca	tgatgttctt	ggtggtcgtg		780	
30	atatgtcaaa	tagatggtat	gctaaaaaac	agttaaaact	agatgagaag	attgtgaaag		840	
	actgatttgc	cagagaaaat	ctagtagata	tttattggag	ttggcctagc	atgtggggca		900	
	gtgcatgctt	gaatgcccc	tgatcatggg	tagatgtcag	ccacaaggag	cccaataaac		960	
35	cttgggcttt	gataccatgt	taaataaaaa	atataatatgc	ctcatatata	tgatctataa		1020	
	actcctaaat	tgcattctaa	cactcgatgg	aagaagggtg	aaatcagttt	atcgatttaa		1080	
40	ctaaattaat	ttatttttgg	ggtttttttg	gcttttaaaa	tgggtttgaa	gataactctc		1140	
	tctctctctc	ccccgcacca	tgcaaagagg	tcggcaattt	tagataaaga	cgtccatttt		1200	
	ttcgacgcgt	gtcgttacgt	ggcgaaacgt	cgtggaagga	cgagtccttg	agggcacgcg		1260	
45	tcagactatc	gtggtcatcc	tctgcctact	tatatccctc	tggcttctct	cttcttaatt		1320	
	aagaaactcc	cgaggtgagc	aaggatccgg	agtcgagcgc	gaagaagaga	aagagggaaa		1380	
50	gcgcgggtac	cggtcccccc	cctcgacgga	tcaagtgcaa	aggtccgcct	tgtttctcct		1440	
	ctgtctcttg	atctgactaa	tcttggttta	tgattcggtg	agtaattttg	gggaaagcta		1500	
	gcttcgtcca	cagttttttt	ttcgatgaac	agtgccgcag	tggcgctgat	cttgatgct		1560	
55	atcctgcaat	cgtggtgaac	ttatttcttt	tatatccctc	actcccatga	aaaggctagt		1620	
	aatctttctc	gatgtaacat	cgtccagcac	tgctattacc	gtgtggtcca	tccgacagtc		1680	
60	tggctgaaca	catcatacga	tattgagcaa	agatcgatct	atcttccctg	ttctttaatg		1740	
	aaagacgtca	ttttcatcag	tatgatctaa	gaatgttgca	acttgcaagg	aggcgtttct		1800	
	ttctttgaat	ttaactaact	cgttgagtgg	ccctgtttct	cggacgtaag	gcctttgctg		1860	
65	ctccacacat	gtccattcga	attttaccgt	gttttagcaag	ggcgaaaagt	ttgcatcttg		1920	
	atgatttagc	ttgactatgc	gattgctttc	ctggaccctg	gcagctgcgg	acggatcccc		1980	

ES 2 795 148 T3

	cgctcgaggt	cgacaccatg	tccggtgcgc	ctcccaccga	cctgcagaag	atggtgatgg	2040
5	gcaacaccaa	gcccgtcgag	ttgatcctcg	acgggaagac	cgtggcgatc	tgctgcgcca	2100
	ccggcggtgtt	cggcaccgcc	tacctcgtcc	cgagacacct	gttcgccgag	aagtatgaca	2160
	agatcatgct	ggacggggcg	gccatgaccg	actcggacta	ccgggtcttc	gagttcgaga	2220
10	tcaaagtga	gggccaggat	atgctctccg	acgccgcgct	gatggtgctc	cacagaggca	2280
	accgcgtgcg	ggacatcacc	aagcacttca	gggacaccgc	gcgcatgaag	aaggggaccc	2340
	ctgtggtcgg	ggtcgtgaac	aacgccgacg	tcggggcgct	catcttctcc	ggcgaggcgc	2400
15	tgacctacaa	ggacatcgct	gtgtgcatgg	acggggacac	gatgccgggg	ctcttcgcct	2460
	acaaggccgc	gaccaaggcc	gggtactgcg	ggggtgcggt	gctcgccaag	gacggcgccg	2520
20	acacgttcat	cgtgggcacc	cactccgcgg	gcggtaacgg	cgtcggctac	tgctcctgcg	2580
	tgtcccggtc	catgctgctg	cggatgaagg	cccacgttga	ccccgagccg	cagcacgagt	2640
	aaaagcttat	cgatgtgcac	gatcgttcaa	acatttggca	ataaagtttc	ttaagattga	2700
25	atcctgttgc	cggctcttgcg	atgattatca	tataatttct	gttgaattac	gttaagcatg	2760
	taataattaa	catgtaatgc	atgacgttat	ttatgagatg	ggtttttatg	attagagtcc	2820
30	cgcaattata	catttaatac	gcgatagaaa	acaaaatata	gcgcgcaaac	taggataaat	2880
	tatcgcgcg	ggtgtcatct	atgttactag	atcgggtgga	caactcgtca	cgtactagt	2940
	gcgcgcccac	gtgatttaaa	tcgtacgggc	cggccgtata	ctctagtgga	tcccccaatt	3000
35	cagatcggct	gagtggctcc	ttcaacgttg	cggttctgtc	agttccaaac	gtaaaacggc	3060
	ttgtcccgcg	tcacggcg	gggtcataac	gtgactccct	taattctccg	ctcatgatca	3120
40	gattgtcggt	tcccgccttc	agtttaaact	atcagtgttt	gacaggatat	attggcgggt	3180
	aaacctaaga	gaaaagagcg	tttattagaa	taatcggata	tttaaaagg	cgtgaaaagg	3240
	tttatccgtt	cgtccatttg	tatgtgcatg	ccaaccacag	ggttccccag	atctggcgcc	3300
45	ggccagcgag	acgagcaaga	ttggccgcgg	cccgaacga	tccgacagcg	cgccagcac	3360
	aggtgcgag	gcaaattgca	ccaacgcata	cagcgccagc	agaatgcat	agtggcggt	3420
50	gacgtcggtc	gagtgaacca	gatcgcgag	gaggcccggc	agcaccggca	taatcaggcc	3480
	gatgccgaca	gcgtcgagcg	cgacagtgct	cagaattacg	atcaggggta	tgttgggttt	3540
	cacgtctggc	ctccggacca	gcctccgctg	gtccgattga	acgcgcggat	tctttatcac	3600
55	tgataagttg	gtggacatat	tatgtttatc	agtgataaag	tgtcaagcat	gacaaagttg	3660
	cagccgaata	cagtgatccg	tgccgccctg	gacctgttga	acgaggtcgg	cgtagacggt	3720
60	ctgacgacac	gcaaactggc	ggaacgggtg	ggggttcagc	agccggcgct	ttactggcac	3780
	ttcaggaaca	agcgggcgct	gctcgacgca	ctggccgaag	ccatgctggc	ggagaatcat	3840
	acgcattcgg	tgccgagagc	cgacgacgac	tggcgctcat	ttctgatcgg	gaatgcccg	3900
65	agcttcaggc	aggcgctgct	cgccctaccg	gatggcgcg	gcatccatgc	cggcacgcga	3960

ES 2 795 148 T3

	ccggg	cgcac	cgcat	gga	aacgg	ccgac	gcgcag	cttc	gcttc	ctctg	cgagg	cggggt	4020
	ttttc	ggccg	gggac	gccgt	caatg	cgctg	atgaca	aatca	gctact	ttcac	tggtg	ggggcc	4080
5	gtgct	tgagg	agcag	gccg	cgacag	cgat	gccgg	cgagc	gcggc	ggcac	cgttg	aacag	4140
	gctcc	gctct	cgccg	ctgtt	gcggg	ccg	atagac	gcct	tcgac	gaagc	cggtc	cgga	4200
	gcagc	gttcg	agcagg	gact	cgcggt	gatt	gtcgat	ggat	tggcg	aaaa	gaggc	tcgtt	4260
10	gtcag	gaacg	ttgaag	gacc	gagaa	aggg	gacgat	tgat	caggac	cgct	gccgg	agcgc	4320
	aacc	actca	ctacag	caga	gccat	gtaga	caacat	cccc	tcccc	ctttc	caccg	cgta	4380
15	gacgc	ccgta	gcagcc	cgct	acggg	ctttt	tcatg	ccctg	ccctag	cgtc	caagc	ctcac	4440
	ggccg	cgctc	ggcct	ctctg	gcggc	cttct	ggcgt	cttc	cgctt	ctctg	ctact	gact	4500
	cgctg	cgctc	ggtcg	ttcgg	ctg	cggcg	cgag	cggtat	tcagc	tcact	caaag	gcggt	4560
20	ggttat	ccac	agaat	cagg	gataac	gcag	gaaaga	acat	gtgag	caaaa	ggccag	caaaa	4620
	agggc	caggaa	ccgta	aaaa	agg	ccg	cgttg	c	tggcg	ttttt	ccatag	ggctc	4680
25	acgag	catca	caaaa	atcga	cgctca	agtc	agagg	tggcg	aaaccc	gaca	ggact	tataaa	4740
	gatacc	caggc	gtttc	cccc	ct	ggaag	ctcc	tcgtg	cgctc	tcctg	ttccg	accctg	4800
	ttacc	ggata	cctgt	ccgcc	tttct	ccctt	cggaag	cgct	ggcg	cttttc	cgctg	cataa	4860
30	ccctg	cttcg	gggtc	attat	agcgat	tttt	tcgg	tatat	c	atcct	ttttt	cgcac	4920
	acagg	at	ttt	gcaa	aggg	t	tcgtg	tagac	tttc	cttgg	gtatc	caacg	4980
35	ggcag	gatag	gtgaag	tagg	cccc	ccg	agcgg	gtgt	cctt	cttcac	tgtcc	cttat	5040
	tcgcac	cttg	cggtg	ctcaa	cgga	atcct	gctct	gcgag	gctg	ggccgg	taccg	ccggc	5100
	gtaac	agatg	agggc	aagcg	gatgg	ctgat	gaaacca	aagc	caacc	caggaa	gggcag	ccca	5160
40	cctat	caagg	tgtact	gcct	tccag	acgaa	cgaag	agcga	ttgag	gaaaa	ggcgg	cggcg	5220
	gccgg	catga	gcctg	tcggc	ctac	ctgctg	gccgt	cgcc	aggg	ctacaa	aatcac	gggc	5280
45	gtcgt	ggact	atgag	cacgt	ccgcg	agctg	gccc	gcatca	atgg	cgac	ct	ggccgc	5340
	ggcgg	cctgc	tgaa	actctg	gctcac	cgac	gaccc	cgca	cggcg	cggtt	cggtg	atgcc	5400
	acgat	cctcg	ccctg	ctggc	gaagat	cgaa	gagaag	cagg	acgag	cttg	caagg	tcatg	5460
50	atggg	cgctg	tccg	cccag	ggcag	agcca	tgact	ttttt	agcc	gctaaa	acggc	cggg	5520
	gg	tcgc	gctg	attg	ccaagc	acgt	cccc	at	gcg	ctcc	atc	aaga	5580
55	gctgg	tgaag	tacat	caccg	acgag	caagg	caagac	cgag	cgctt	ttg	cg	ctcacc	5640
	ggctg	ggttgc	cctc	gccg	ct	gggct	ggcgg	ccgt	ctat	gg	ccctg	caaac	5700
	cgccg	tcgaa	gccgt	gtg	cg	agac	accg	cg	gccg	ccgg	cg	ttgtg	5760
60	acttg	ggcc	ct	gacaga	tgag	ggg	cg	acgtt	gacac	ttgag	gggg	cc	5820
	gcg	ggc	gctt	gacagat	gag	gggcag	gctc	gatttc	cgcc	ggcg	acgtg	g	5880
65	cctc	gcaaat	cggcg	aaaac	gcctg	at	ttt	acgcg	agttt	cccac	agatg	atgtg	5940
	gcctg	gggg	at	agtg	ccctg	cggtat	tgac	acttg	agggg	cgcg	actact	gacagat	6000

ES 2 795 148 T3

	gggcgcgac	cttgacactt	gaggggacaga	gtgctgacag	atgaggggacg	cacctattga	6060
5	catttgaggg	gctgtccaca	ggcagaaaaat	ccagcatttg	caaggggttc	cgcccgtttt	6120
	tcggccaccg	ctaacctgtc	ttttaacctg	cttttaaacc	aatatttata	aaccttgttt	6180
	ttaaccaggg	ctgcgccctg	tgcgcgtagc	cgcgcacgcc	gaaggggggt	gccccccctt	6240
10	ctcgaaccct	cccggcccg	taacgcgggc	ctcccatccc	cccaggggct	gcgcccctcg	6300
	gccgcgaacg	gcctcacccc	aaaaatggca	gcgctggcag	tccttgccat	tgccgggatc	6360
	ggggcagtaa	cgggatgggc	gatcagcccg	agcgcgacgc	ccggaagcat	tgacgtgccg	6420
15	caggtgctgg	catcgacatt	cagcgaccag	gtgccgggca	gtgagggcg	cggcctgggt	6480
	ggcggcctgc	ccttcacttc	ggccgctcgg	gcattcacgg	acttcatggc	ggggccggca	6540
20	atttttacct	tgggcattct	tggcatagtg	gtcgcggggt	ccgtgctcgt	gttcgggggt	6600
	gcgataaacc	cagcgaacca	tttgaggtga	taggtaagat	tataccgagg	tatgaaaacg	6660
25	agaattggac	ctttacagaa	ttactctatg	aagcgccata	tttaaaaagc	taccaagacg	6720
	aagaggatga	agaggatgag	gaggcagatt	gccttgaaata	tattgacaat	actgataaga	6780
	taatatatct	tttatataga	agatatcgcc	gtatgtaagg	atttcagggg	gcaaggcata	6840
30	ggcagcgcg	ttatcaatat	atctatagaa	tgggcaaagc	ataaaaactt	gcatggacta	6900
	atgcttgaaa	cccaggacaa	taaccttata	gcttgtaaat	tctatcataa	ttgggtaatg	6960
35	actccaactt	attgatagtg	ttttatgttc	agataatgcc	cgatgacttt	gtcatgcagc	7020
	tccaccgatt	ttgagaacga	cagcgacttc	cgtcccagcc	gtgccagggt	ctgcctcaga	7080
	ttcagggttat	gccgctcaat	tcgctgcgta	tatcgcttgc	tgattacgtg	cagctttccc	7140
40	ttcaggcggg	attcatacag	cggccagcca	tccgtcatcc	atatcaccac	gtcaaagggt	7200
	gacagcaggc	tcataagacg	ccccagcgtc	gccatagtg	gttcaccgaa	tacgtgcgca	7260
45	acaaccgtct	tccggagact	gtcatacg	taaaacagcc	agcgctggcg	cgatttagcc	7320
	ccgacatagc	cccactgttc	gtccatttcc	gcgcagacga	tgacgtcact	gcccggctgt	7380
	atgcgcgagg	ttaccgactg	cggcctgagt	tttttaagt	acgtaaaatc	gtgttgaggc	7440
50	caacgcccc	aatgcgggct	gttgcccggc	atccaacgcc	attcatggcc	atatcaatga	7500
	ttttctggtg	cgtaccgggt	tgagaagcgg	tgtaagtga	ctgcagttgc	catgttttac	7560
55	ggcagtgaga	gcagagatag	cgctgatgtc	cggcggtgct	tttgccgtta	cgccaccacc	7620
	cgtcagtagc	tgaacaggag	ggacagctga	tagacacaga	agccactgga	gcacctcaaa	7680
	aacaccatca	tacactaaat	cagtaagttg	gcagcatcac	ccataattgt	ggtttcaaaa	7740
60	tcggctccgt	cgatactatg	ttatacgcca	actttgaaaa	caactttgaa	aaagctgttt	7800
	tctgggtattt	aagggttttag	aatgcaagga	acagtgaatt	ggagttcgtc	ttgttataat	7860
65	tagcttcttg	gggtatcttt	aaatactgta	gaaaagagga	aggaaataat	aaatggctaa	7920
	aatgagaata	tcaccggaat	tgaaaaaact	gatcgaaaaa	taccgctgcg	taaaagatac	7980

ES 2 795 148 T3

	ggaaggaatg	tctcctgcta	aggatatataa	gctggtggga	gaaaatgaaa	acctatatattt	8040
	aaaaatgacg	gacagccggt	ataaaggac	cacctatgat	gtggaacggg	aaaaggacat	8100
5	gatgctatgg	ctggaaggaa	agctgcctgt	tccaaagggtc	ctgcactttg	aacggcatga	8160
	tggctggagc	aatctgctca	tgagtgaggc	cgatggcgctc	ctttgctcgg	aagagtatga	8220
10	agatgaacaa	agccctgaaa	agattatcga	gctgtatgcg	gagtgcacat	ggctctttca	8280
	ctccatcgac	atatcggatt	gtccctatac	gaatagctta	gacagccgct	tagccgaatt	8340
	ggattactta	ctgaataacg	atctggccga	tgtggattgc	gaaaactggg	aagaagacac	8400
15	tccattttaa	gatccgcgcg	agctgtatga	tttttttaag	acggaaaagc	ccgaagagga	8460
	acttgtcttt	tcccacggcg	acctgggaga	cagcaacatc	tttgtgaaag	atggcaaagt	8520
20	aagtggcttt	attgatcttg	ggagaagcgg	cagggcgagc	aagtggatg	acattgcctt	8580
	ctgctgccc	tcgatcagg	aggatatcgg	ggaagaacag	tatgtcgagc	tattttttga	8640
	cttactgggg	atcaagcctg	attgggagaa	aataaaatat	tatatattac	tggatgaatt	8700
25	gttttagtac	ctagatgtgg	cgcaacgatg	ccggcgacaa	gcaggagcgc	accgacttct	8760
	tccgcatcaa	gtgttttggc	tctcaggccg	aggccacgg	caagtatttg	ggcaaggggt	8820
30	cgctggtatt	cgtgcagggc	aagattcggg	ataccaagta	cgagaaggac	ggccagacgg	8880
	tctacgggac	cgacttcatt	gccgataagg	tggattatct	ggacaccaag	gcaccagggc	8940
	ggtcaaata	ggaataagg	cacattgccc	cggtgtgagt	cggtggcaatc	ccgcaaggag	9000
35	ggtgaatgaa	tcggacgttt	gaccggaagg	catacaggca	agaactgatc	gacgcgggg	9060
	tttccgccga	ggatgccgaa	accatcgcaa	gccgcaccgt	catgctgtgc	ccccgcgaaa	9120
40	ccttccagtc	cgctcggtcg	atggtccagc	aagctacggc	caagatcgag	cgcgacagcg	9180
	tgcaactggc	tccccctgcc	ctgcccgcgc	catcgccgcg	cgtggagcgt	tcgctcgtc	9240
	tcgaacagga	ggcggcaggt	ttggcgaagt	cgatgaccat	cgacacgcga	ggaactatga	9300
45	cgaccaagaa	gcgaaaaacc	gccggcgagg	acctggcaaa	acaggtcagc	gaggccaagc	9360
	aggccgcgtt	gctgaaacac	acgaagcagc	agatcaagga	aatgcagctt	tccttgttcg	9420
50	atattgcgcc	gtggccggac	acgatgcgag	cgatgccaaa	cgacacggcc	cgctctgccc	9480
	tgttcaccac	gcgcaacaag	aaaatcccgc	gcgaggcgct	gcaaaaacaag	gtcattttcc	9540
	acgtcaacaa	ggacgtgaag	atcacctaca	ccggcgtcga	gctgcggggc	gacgatgacg	9600
55	aactggtgtg	gcagcaggtg	ttggagtacg	cgaagcgcac	ccctatcggc	gagccgatca	9660
	ccttcacgtt	ctacgagctt	tgccaggacc	tgggctgggtc	gatcaatggc	cggtattaca	9720
60	cgaaggccga	ggaatgcctg	tcgctcctac	aggcgacggc	gatgggcttc	acgtccgacc	9780
	gcgttgggca	cctggaatcg	gtgtcgctgc	tgcaccgctt	ccgcgtcctg	gaccgtggca	9840
	agaaaacgtc	ccgttgccag	gtcctgatcg	acgaggaaat	cgctcgtgctg	tttgctggcg	9900
65	accactacac	gaaattcata	tgggagaagt	accgcaagct	gtcgccgacg	gcccgcagga	9960
	tgttcgacta	tttcagctcg	caccgggagc	cgtacccgct	caagctggaa	accttccgcc	10020

ES 2 795 148 T3

	tcatgtgctg	atcggattcc	acccgcgtga	agaagtggcg	cgagcaggtc	ggcgaagcct	10080
5	gcgaagagtt	gcgaggcagc	ggcctggtgg	aacacgcctg	ggtcaatgat	gacctggtgc	10140
	attgcaaacg	ctagggcctt	gtggggtcag	ttccggctgg	gggttcagca	gccagcgctt	10200
	tactggcatt	tcaggaacaa	gcgggcactg	ctcgacgcac	ttgcttcgct	cagtatcgct	10260
10	cgggacgcac	ggcgcgctct	acgaactgcc	gataaacaga	ggattaaaat	tgacaattgt	10320
	gattaaggct	cagattcgac	ggcttgagc	ggccgacgtg	caggatttcc	gcgagatccg	10380
	attgtcggcc	ctgaagaaag	ctccagagat	gttcgggtcc	gtttacgagc	acgaggagaa	10440
15	aaagcccatg	gaggcgttcg	ctgaacggtt	gcgagatgcc	gtggcattcg	gcgccctacat	10500
	cgacggcgag	atcattgggc	tgtcggctct	caaacaggag	gacggcccca	aggacgctca	10560
20	caaggcgcac	ctgtccggcg	ttttcgtgga	gcccgaacag	cgaggccgag	gggtcgccgg	10620
	tatgctgctg	cgggctgtgc	cggcggtttt	attgctcgctg	atgatcgctc	gacagattcc	10680
	aacgggaatc	tggtggatgc	gcatcttcat	cctcggcgca	cttaatatct	cgctattctg	10740
25	gagcttggtg	tttatttcgg	tctaccgcct	gccgggcggg	gtcgcggcga	cggtaggcgc	10800
	tgtgcagccg	ctgatggctg	tgttcatctc	tgccgctctg	ctaggtagcc	cgatacgatt	10860
30	gatggcggtc	ctgggggcta	tttgcggaac	tgcgggcgctg	gcgctgttgg	tgttgacacc	10920
	aaacgcagcg	ctagatcctg	tcggcgctgc	agcgggcctg	gcgggggcgg	tttccatggc	10980
	gttcggaacc	gtgctgacct	gcaagtggca	acctcccgtg	cctctgctca	cctttaccgc	11040
35	ctggcaactg	gcggccggag	gacttctgct	cgttccagta	gctttagtgt	ttgatccgcc	11100
	aatcccgatg	cctacaggaa	ccaatgttct	cggcctggcg	tggctcggcc	tgatcggagc	11160
40	gggtttaacc	tacttccttt	ggttccgggg	gatctcgcca	ctcgaacctc	cagttgtttc	11220
	cttactgggc	tttctcagcc	ccagatctgg	ggtcgatcag	ccgggggatgc	atcaggccga	11280
	cagtcggaac	ttcgggtccc	cgacctgtac	cattcggtga	gcaatggata	ggggagttag	11340
45	tatcgtcaac	gttcacttct	aaagaaatag	cgccactcag	cttcctcagc	ggctttatcc	11400
	agcgatttcc	tattatgtcg	gcatagttct	caagatcgac	agcctgtcac	ggttaagcga	11460
50	gaaatgaata	agaaggctga	taattcggat	ctctgcgagg	gagatgatat	ttgatcacag	11520
	gcagcaacgc	tctgtcatcg	ttacaatcaa	catgctaccc	tccgcgagat	catccgtggt	11580
	tcaaaccg	cagcttagtt	gccgttcttc	cgaatagcat	cggtaacatg	agcaaagtct	11640
55	gccgccttac	aacggctctc	ccgctgacgc	cgtcccggac	tgatgggctg	cctgtatcga	11700
	gtggtgattt	tgtgccgagc	tgccggtcgg	ggagctgttg	gctggctggg	ggcaggatat	11760
60	attgtggtgt	aaacaaattg	acgcttagac	aacttaataa	cacattgcgg	acgtttttta	11820
	tgtactgggg	tggtttttct	tttcaccagt	gagacgggca	acagctgatt	gcccttcacc	11880
	gcctggccct	gagagagttg	cagcaagcgg	tccacgctgg	tttgccccag	caggcgaaaa	11940
65	tcctgtttga	tggtggttcc	gaaatcggca	aaatccccta	taaatcaaaa	gaatagcccc	12000

ES 2 795 148 T3

	agataggggtt	gagtgtttgtt	ccagttttgga	acaagagtcc	actatttaaag	aacgtggact	12060
	ccaacgtcaa	agggcgaaaa	accgtctatc	agggcgatgg	cccactacgt	gaaccatcac	12120
5	ccaaatcaag	ttttttgggg	tcgaggtgcc	gtaaagcact	aaatcggaac	cctaaaggga	12180
	gcccccgatt	tagagcttga	cggggaaaagc	cggcgaacgt	ggcgagaaaag	gaagggaaga	12240
10	aagcgaaagg	agcgggcgcc	attcaggctg	cgcaactggt	gggaagggcg	atcggtgcgg	12300
	gcctcttcgc	tattacgcca	gctggcgaaa	gggggatgtg	ctgcaaggcg	attaagttgg	12360
	gtaacgccag	ggttttccca	gtcacgacgt	tgtaaaacga	cggccagtga	attgccatct	12420
15	tgaaagaaat	atagttttaa	tattttattga	taaaataagt	caggatttat	agtccaagca	12480
	aaaacataat	ttattgatgc	aaagttttaa	ttcagaaata	tttcaataac	tgattatatc	12540
	agctggtaca	ttgccgtaga	tgaaagactg	agtgcgatat	tatgtgtaat	acataaattg	12600
20	atgatatagc	tagcttagct	catcggggga	tccttaatcg	actctagcta	gaacgaattg	12660
	ttaggtggcg	gtacttgggt	cgatatcaaa	gtgcatcact	tcttcccgtg	tgcccaactt	12720
25	tgtatagaga	gccactgcgg	gatcgtcacc	gtaatctgct	tgcacgtaga	tcacataagc	12780
	accaagcgcg	ttggcctcat	gcttgaggag	attgatgagc	gcggtggcaa	tgccctgcct	12840
	ccggtgctcg	ccggagactg	cgagatcata	gatatagatc	tcactacgcg	gctgctcaaa	12900
30	cctgggcaga	acgtaagccg	cgagagcgcc	aacaaccgct	tcttggtcga	aggcagcaag	12960
	cgcgatgaat	gtcttactac	ggagcaagtt	cccgaggtaa	tcggagtccg	gctgatgttg	13020
35	ggagtaggtg	gctacgtctc	cgaactcacg	accgaaaaga	tcaagagcag	cccgcattga	13080
	tttgacttgg	tcagggccga	gcctacatgt	gcgaatgatg	cccatacttg	agccacctaa	13140
40	ctttgtttta	gggcgactgc	cctgctgcgt	aacatcgttg	ctgctgcgta	ccatggagat	13200
	ctggattgag	agtgaatatg	agactcta	tgataaccga	ggggaattta	tggaagtcag	13260
	tggagcattt	ttgacaagaa	atatttgcta	gctgatagtg	accttaggcg	acttttgaac	13320
45	gcgcaataat	ggtttctgac	gtatgtgctt	agctcattaa	actccagaaa	cccgcggtcg	13380
	agtggctcct	tcaacgttgc	ggttctgtca	gttccaaacg	taaaacggct	tgtccgcgct	13440
	catcggcggg	ggtcataacg	tgactccctt	aatttctccg	tcattgatctt	gatcccctgc	13500
50	gccatcagat	ccttggcggc	aagaaagcca	tccagtttac	tttgagggc	ttcccaacct	13560
	taccagaggg	cgccccagct	ggcaattccg	gttcgcttgc	tgtccataaa	accgcccagt	13620
55	ctagctatcg	ccatgtaagc	ccactgcaag	ctacctgctt	tctctttgcg	cttgcgtttt	13680
	cccttgtcca	gatagcccag	tagctgacat	tcacccgggg	tcagcaccgt	ttctgcggac	13740
60	tggcttttcta	cgtgttccgc	ttccttttagc	agcccttgcg	ccctgagtgc	ttgcggcagc	13800
	gtgaagctct	ggacatcatg	ttggatatga	aacaactatt	atttatctac	atgtttttaga	13860
	tgttatctga	ttatTTTTAT	accgtagtct	tctattgatg	aggagtctaa	ggctatagaa	13920
65	ttatatatct	aaatgattaa	tatatatat	attaataatt	aacaataatt	aatatattat	13980
	aatttatata	tatatTTTTT	atattattat	aataatat	ttacaaatat	aattattata	14040

ES 2 795 148 T3

	ttcgacggta	tcgataagct	cgggatccct	gaaagcgacg	ttggatgtta	acatctacaa	14100
5	attgcctttt	cttatcgacc	atgtacgtaa	gcgcttacgt	ttttggtgga	cccttgagga	14160
	aactggtagc	tggtgtgggc	ctgtggtctc	aagatggatc	attaatttcc	accttcacct	14220
	acgatggggg	gcatcgcacc	ggtgagtaat	attgtacggc	taagagcgaa	tttggcctgt	14280
10	aggatccctg	aaagcgacgt	tggatgttaa	catctacaaa	ttgccttttc	ttatcgacca	14340
	tgtacgtaag	cgcttacgtt	tttggtggac	ccttgaggaa	actggtagct	gttgtgggcc	14400
	tgtggtctca	agatggatca	ttaattttcca	ccttcaccta	cgatgggggg	catcgcaccg	14460
15	gtgagtaata	ttgtacggct	aagagcgaat	ttggcctgta	ggatccctga	aagcgacgtt	14520
	ggatgttaac	atctacaaat	tgccttttct	tatcgaccat	gtacgtaagc	gcttacgttt	14580
20	ttggtggacc	cttgaggaaa	ctggtagctg	ttgtgggcct	gtggtctcaa	gatggatcat	14640
	taattttcac	cttcacctac	gatggggggc	atcgcaccgg	tgagtaatat	tgtacggcta	14700
	agagcgaatt	tggcctgtag	gatccgcgag	ctggtcaatc	ccattgcttt	tgaagcagct	14760
25	caacattgat	ctctttctcg	atcgagggag	atttttcaaa	tcagtgcgca	agacgtgacg	14820
	taagtatccg	agtcagtttt	tatttttcta	ctaatttggg	cgtttatattc	ggcgtgtagg	14880
30	acatggcaac	cgggcctgaa	tttcgcgggt	attctgtttc	tattccaact	ttttcttgat	14940
	ccgcagccat	taacgacttt	tgaatagata	cgctgacacg	ccaagcctcg	ctagtcaaaa	15000
	gtgtacaaaa	caacgcttta	cagcaagaac	ggaatgcgcg	tgacgctcgc	ggtgacgcca	15060
35	tttcgccttt	tcagaaatgg	ataaatagcc	ttgcttccta	ttatatcttc	ccccaaatta	15120
	attaagaaac	tcccagagtg	agcaaggatc	cggagtcgag	cgcaagaag	agaaagaggg	15180
40	aaagcgcggg	taccggggcc	ccccctcgac	ggatcaagtg	caaagggtccg	ccttgtttct	15240
	cctctgtctc	ttgatctgac	taatcttggg	ttatgattcg	ttgagtaatt	ttggggaaag	15300
	ctagcttcgt	ccacagtttt	tttttcgatg	aacagtgccg	cagtggcgct	gatcttgtat	15360
45	gctatcctgc	aatcgtgggtg	aacttatattc	ttttatatcc	ttcactccca	tgaaaaggct	15420
	agtaatcttt	ctcgatgtaa	catcgtccag	cactgctatt	accgtgtggg	ccatccgaca	15480
50	gtctggctga	acacatcata	cgatattgag	caaagatcga	tctatcttcc	ctgttcttta	15540
	atgaaagacg	tcatttttcat	cagtatgatc	taagaatgtt	gcaacttgca	aggaggcggt	15600
	tctttctttg	aattttaacta	actcgttgag	tggccctgtt	tctcggacgt	aaggcctttg	15660
55	ctgctccaca	catgtccatt	cgaattttac	cgtgttttagc	aagggcgaaa	agtttgcac	15720
	ttgatgattt	agcttgacta	tgcgattgct	ttcctggacc	cgtgcagctg	cggacggatc	15780
60	ccccgctcga	agctagcttg	atcagatctg	atcgaattca	ccatgggggg	cgggcagtcg	15840
	tccccggcca	cgggggtccca	gaaccagtcc	ggcaacaccg	gcagcatcat	caacaactac	15900
	tacatgcagc	agtaccagaa	ctccatggac	acccaactgg	gggacaacgc	cacgagcggc	15960
65	ggcagcaatg	agggtccac	cgacaccacg	agcaccacaca	cgaccaaacac	ccagaacaac	16020

ES 2 795 148 T3

	gactggttca gcaagctcgc gtccagcgcc ttctccgggc tcttcggggc gctcctggcc	16080
	gacaagaaga ccgaggagac cacgctgctc gaggaccgca tcctcaccac gcggaacggc	16140
5	cacacgacct ccaccacgca gtcgagcgtc ggggtcactt acggttacgc cacggccgag	16200
	gacttcgtga gcggccccaac cacctccggc ctcgagactc gggtcgcccc ggccgagcgc	16260
10	ttcttcaaga cgcacctgtt cgactgggtg acctccgacc ctttcggccg ctgccacctc	16320
	ttggaactgc ccaccgacca caagggcggtg tacgggtcgt tgacggacag ctacgcgtac	16380
	atgaggaacg ggtgggacgt ggaggtcacc gccgtcggca accagttcaa cgggggctgc	16440
15	ctcctggttg ccatggtccc cgaactctgc tcgatccaga agcgggagct gtaccagctg	16500
	acctctttcc cgcaccagtt catcaacccg cgcaccaaca tgaccgcgca catcaccgtc	16560
20	cccttcgttg gcgtgaaccg ctacgaccag taaaaagtcc acaagccctg gaccttggtg	16620
	gtcatggtcg tcgccccctt caccgtcaac tcggaggggg cgccccagat caaagtctac	16680
	gccaacatcg cccccacgaa cgtgcacgtt gccggcgagt tcccagagaa ggagggcatc	16740
25	ttcccggttg cgtgctccga cgggtacggg ggcctcgtga cgaccgaccc gaagaccgcc	16800
	gacctgcctt acggcaagggt gttcaacccg cccagaaaaca tgctccctgg gagattcacg	16860
30	aacttcctcg acgtggccga ggcctgcccc acgttcctgc acttcgaggg ggacgtccct	16920
	tacgtcacca cgaagactga ctcggatcgc gtgctggccc agttcgacct gtccctcgcc	16980
	gctaagcaca tgtccaacac cttcctcgcc ggcctcgcg c aatactacac ccagtacagc	17040
35	ggcaccatca acctccactt catgttcacc ggccccaccg acgccaaggc ccgctacatg	17100
	atcgcttacg ccccgcccg catggagccc ccgaagaccc ccgaggcggc cgcgcactgc	17160
40	atccacgccg agtgggacac ggggctcaac tccaagttca cgttctccat cccctacctc	17220
	agcgcccgcg actacgcgta caccgccagc gacaccgcgg agaccacgaa cgtgcagggc	17280
	tgggtgtgcc tggttcagat caccacggg aaggccgacg gcgacgccct ggtcgtgctg	17340
45	gcctcggcgg ggaaggactt cgaactcagg ctgccggtgg acgcccgcac ccagacgact	17400
	agcgccggcg agtccgcgga cccggtgacc gcgaccgtcg agaactacgg gggcgagacc	17460
50	caagtgcagc gcagacagca cacggacgtg tccttcatcc tggatcgctt cgtgaaagtg	17520
	accccgaagg accagatcaa cgtgctggac ctgatgcaga cgccggcgca caccctcgtg	17580
	ggggccctcc tgcgcaccgc cacgtactac ttcgcggacc tcgaggtggc ggtgaagcac	17640
55	gagggcaacc tgacgtgggt gcccaacggt gcgccggagg ccgcgctcga caacaccacg	17700
	aacccccaccg cgtaccacaa ggccccctg acccggtcgc ccctccccta caccgcccc	17760
60	cacagggctc tcgccacggt ctacaacggc aacagcaagt acggggacgg gaccgtcgcc	17820
	aacgtgcgcg gggacctcca agtgctcgcc cagaaggccg cgcgcgccct cccactagc	17880
	ttcaactacg gtgccatcaa ggccacgagg gtgacggagc tgctctaccg catgaagcgc	17940
65	gccgagacct actgcccccg cccctgctc gcgatccacc ccgaccaggc cagacacaag	18000
	cagaagatcg tcgcccctgt caagcagctc ctgaacttcg acctcctgaa gctggccggc	18060

ES 2 795 148 T3

	gacgtggaga gcaatccggg ctaagagct	18089
5	<210> 34 <211> 18235 <212> ADN <213> Secuencia artificial <220> <223> Plásmido MERF05	
10	<400> 34	
	cgatcgttca aacatttggc aataaagttt cttaagattg aatcctgttg ccggtcttgc	60
	gatgattatc atataatttc tgttgaatta cgtaagcat gtaataatta acatgtaatg	120
15	catgacgtta tttatgagat ggggtttttat gattagagtc ccgcaattat acatttaata	180
	cgcgatagaa aacaaaatat agcgcgcaaa ctaggataaa ttatcgcgcg cgggtgtcatc	240
20	tatgttacta gatcgggtgt acatctagaa gctctggaca tcatgttggg tatgaaacaa	300
	ctattattta tctacatgtt ttagatgtta tctgattatt tttataaccgt agtcttctat	360
	tgatgaggag tctaaggcta tagaattata tatctaaatg attaatatat atattattaa	420
25	taattaacaa taattaatat attataattt atatatatat attttatatt attataataa	480
	tattcttaca aatataatta ttatattcga cggtatcgat aagctcgggc ccaaatcgta	540
30	cgggccggcc gtaagcttat cgatgaagga agtggaggag agaggacgcc atggtagcag	600
	aggaaggtct ggcttgatct cccgacgatt cctctctcat cagtgaacaa agagaataag	660
	aggcatcgcg attcttggaa ggtacagagg gaagttgatc aaagagaggc tccgggaaga	720
35	agcagatggc ggggaagacg aaacatggcg cctgacaaca taggctatca taggataatc	780
	cactctccct ctgtctttct ctctgtttct ttctctctct ctttatctct ctctctctct	840
40	cgaacatttc acacattttt gggcctgttc tttggcgtag ctagcccttt cttggtccat	900
	attttgaggc caaggccaat catgcgagc cacgttgcac ggcgaggaga ccccatctat	960
	ccattccgtc agttcctggc ttttgggaca atctgaacag tacataaacc acgggctcgg	1020
45	gcttggggcc gccgaaaagc ccgtccgtac aattttctga cgtacaatat taatttccca	1080
	gaaaagaaaa ttcattaaaa aataactatg tcacccacga actcgtgatc tagatataag	1140
50	gcaggcaact ttcccgtgac agtcggactt gtgggggttcc cttgacggcg ccgccgtcta	1200
	ctgacggcgc ttgaatgacg tcattattac tatatttaat atatccgaga ataaatggct	1260
	ccctggatcc cccgtgaatg gtcacgtcat ccacgcgggc tttgacttcg cctaggtcgc	1320
55	cacgttgggg cctcataacg tgcaagctga cgtggctatc attgcctcga tggcgatctt	1380
	gaacgaacca cataaccaat ctgagacggc gacgaggatt ctgtgttttc ctcggggatc	1440
60	tctggccgtc cgatgaacta acacgcacta tttcaaaaag ggggttaaag acgattgtta	1500
	ggtttctttg agtcttccac atctccgctc cacgatcttg tacctcttct tgcgacgatc	1560
	tactcgccct cgaggtcgac accatgtccg gtgcgcctcc caccgacctg cagaagatgg	1620
65	tgatgggcaa caccaagccc gtcgagttga tcctcgacgg gaagaccgtg gcgatctgct	1680

ES 2 795 148 T3

	gcgccaccgg	cgtgttcggc	accgcctacc	tcgtcccag	acacctgttc	gccgagaagt	1740
	atgacaagat	catgctggac	gggcgggcca	tgaccgactc	ggactaccgg	gtcttcgagt	1800
5	tcgagatcaa	agtgaagggc	caggatatgc	tctccgacgc	cgcgctgatg	gtgctccaca	1860
	gaggcaaccg	cgtgcgggac	atcaccaagc	acttcaggga	caccgcgcgc	atgaagaagg	1920
10	ggacccctgt	ggtcggggtc	gtgaacaacg	ccgacgtcgg	gcgcctcatc	ttctccggcg	1980
	aggcgctgac	ctacaaggac	atcgctcgtg	gcatggacgg	ggacacgatg	ccggggctct	2040
	tcgcctacaa	ggccgcgacc	aaggccgggt	actgcggggg	tgcggtgctc	gccaaggacg	2100
15	gcgccgacac	gttcatcgtg	ggcaccact	ccgccggcgg	taacggcgtc	ggctactgct	2160
	cctgcgtgtc	ccggtccatg	ctgctgcgga	tgaaggccca	cgttgacccc	gagccgcagc	2220
	acgagtaaaa	gcttatcgat	gtgcacgatc	gttcaaaca	ttggcaataa	agtttcttaa	2280
20	gattgaatcc	tggtgccggg	cttgcgatga	ttatcatata	atttctgttg	aattacgtta	2340
	agcatgtaat	aattaacatg	taatgcatga	cgttatttat	gagatggggt	tttatgatta	2400
25	gagtcccgca	attatacatt	taatacgcga	tagaaaacaa	aatatagcgc	gcaaactagg	2460
	ataaattatc	gcgcgcgggt	tcatctatgt	tactagatcg	ggtggacaac	tcgtcacgta	2520
	ctagtggcgc	gcccacgtga	tttaaatacg	acgggccggc	cgtatactct	agtggatccc	2580
30	ccaattcaga	tcggctgagt	ggctccttca	acgttgcggt	tctgtcagtt	ccaaacgtaa	2640
	aacggcttgt	cccgcgtcat	cggcgggggg	cataacgtga	ctcccttaat	tctccgctca	2700
35	tgatcagatt	gtcgtttccc	gccttcagtt	taaactatca	gtgtttgaca	ggatatattg	2760
	gcgggtaaac	ctaagagaaa	agagcgttta	ttagaataat	cggatattta	aaagggcggt	2820
	aaaagggttta	tccgttcgtc	catttgatg	tgcatgccaa	ccacagggtt	ccccagatct	2880
40	ggcgccggcc	agcgagacga	gcaagattgg	ccgccgcccg	aaacgatccg	acagcgcgcc	2940
	cagcacagggt	gcgcaggcaa	attgcaccaa	cgcatacagc	gccagcagaa	tgccatagtg	3000
45	ggcggtgacg	tcgttcgagt	gaaccagatc	gcgcaggagg	cccggcagca	ccggcataat	3060
	caggccgatg	ccgacagcgt	cgagcgcgac	agtgtcaga	attacgatca	ggggtatggt	3120
	gggttttcacg	tctggcctcc	ggaccagcct	ccgctggtcc	gattgaacgc	gcggattctt	3180
50	tatcactgat	aagttggtgg	acataattatg	tttatcagtg	ataaagtgtc	aagcatgaca	3240
	aagttgcagc	cgaatacagt	gatccgtgcc	gccctggacc	tggtgaacga	ggtcggcgta	3300
55	gacggctctga	cgacacgcaa	actggcgga	cggttggggg	ttcagcagcc	ggcgctttac	3360
	tggcacttca	ggaacaagcg	ggcgctgctc	gacgcactgg	ccgaagccat	gctggcggag	3420
	aatcatacgc	attcggtgcc	gagagccgac	gacgactggc	gctcatttct	gatcgggaat	3480
60	gcccgcagct	tcaggcaggc	gctgctcgcc	taccgcgatg	gcgcgcgcgc	ccatgccggc	3540
	acgcgaccgg	gcgcaccgca	gatggaaacg	gccgacgcgc	agcttcgctt	cctctgcgag	3600
65	gcgggttttt	cggccgggga	cgccgtcaat	gcgctgatga	caatcagcta	cttactgtt	3660
	ggggccgtgc	ttgaggagca	ggccggcgac	agcgatgccg	gcgagcgcg	cggcaccgtt	3720

ES 2 795 148 T3

	gaacaggctc	cgctctcgcc	gctgttgcgg	gccgcgatat	acgccttcga	cgaagccggt	3780
5	ccggacgcag	cgttcgagca	gggactcgcg	gtgattgtcg	atggattggc	gaaaaggagg	3840
	ctcgttgtca	ggaacgttga	aggaccgaga	aagggtgacg	attgatcagg	accgctgccg	3900
	gagcgcaacc	cactcactac	agcagagcca	tgtagacaac	atccccctccc	cctttccacc	3960
10	gcgtcagacg	cccgtagcag	cccgcctacgg	gctttttcat	gccctgccct	agcgtccaag	4020
	cctcacggcc	gcgctcggcc	tctctggcgg	ccttctggcg	ctcttccgct	tcctcgctca	4080
	ctgactcgct	gcgctcggct	gttcggctgc	ggcgagcggt	atcagctcac	tcaaaggcgg	4140
15	taatacggtt	atccacagaa	tcaggggata	acgcaggaaa	gaacatgtga	gcaaaggcc	4200
	agcaaaaggc	caggaaccgt	aaaaaggccg	cgttgctggc	gtttttccat	aggctccgcc	4260
20	cccctgacga	gcatacacia	aatcgacgct	caagtcagag	gtggcgaaac	ccgacaggac	4320
	tataaagata	ccaggcgttt	ccccctggaa	gctccctcgt	gcgctctcct	gttccgaccc	4380
	tgccgcttac	cggataacctg	tccgcctttc	tcccttcggg	aagcgtggcg	cttttccgct	4440
25	gcataaccct	gcttcggggg	cattatagcg	attttttcgg	tatatccatc	ctttttcgca	4500
	cgatatacag	gattttgcca	aagggttcgt	gtagactttc	cttggtgtat	ccaacggcgt	4560
30	cagccgggca	ggatagggtga	agtaggcca	cccgcgagcg	ggtgttcctt	cttactgtc	4620
	ccttattcgc	acctggcggt	gctcaacggg	aatcctgctc	tgcgaggctg	gccggctacc	4680
	gccggcgtaa	cagatgaggg	caagcggatg	gctgatgaaa	ccaagccaac	caggaagggc	4740
35	agcccaccta	tcaagggtga	ctgccttcca	gacgaacgaa	gagcgattga	ggaaaaggcg	4800
	gcggcgggcg	gcatagacct	gtcggcctac	ctgctggccg	tcggccaggg	ctacaaaatc	4860
40	acgggcgctg	tggactatga	gcacgtccgc	gagctggccc	gcataaatgg	cgacctgggc	4920
	cgcctgggcg	gcctgctgaa	actctggctc	accgacgacc	cgcgcacggc	gcggttcggt	4980
	gatgccacga	tcctcgccct	gctggcgaag	atcgaagaga	agcaggacga	gcttggcaag	5040
45	gtcatgatgg	gcgtgggtccg	cccgagggca	gagccatgac	tttttttagcc	gctaaaacgg	5100
	ccgggggggtg	cgcggtgattg	ccaagcacgt	ccccatgcgc	tccatcaaga	agagcgactt	5160
50	cgcgaggctg	gtgaagtaca	tcaccgacga	gcaaggcaag	accgagcgcc	tttgcgacgc	5220
	tcaccgggct	ggttgccctc	gccgctgggc	tggcgggcgt	ctatggccct	gcaaacgcgc	5280
	cagaaacgcc	gtcgaagccg	tgtgcgagac	accgcggccg	ccggcgttgt	ggatacctcg	5340
55	cggaaaactt	ggccctcact	gacagatgag	gggcggacgt	tgacacttga	ggggccgact	5400
	caccgggcgc	ggcgttgaca	gatgaggggc	aggctcgatt	tcggccggcg	acgtggagct	5460
60	ggccagcctc	gcaaatacggc	gaaaacgcct	gatttttacgc	gagtttccca	cagatgatgt	5520
	ggacaagcct	ggggataagt	gccctgcggg	attgacactt	gaggggcgcg	actactgaca	5580
	gatgaggggc	gcgatccttg	acacttgagg	ggcagagtgc	tgacagatga	ggggcgacc	5640
65	tattgacatt	tgaggggctg	tccacaggca	gaaaatccag	catttgcaag	ggtttccgcc	5700

ES 2 795 148 T3

	cgtttttcgg ccaccgctaa cctgtctttt aacctgcttt taaaccaata ttataaacc	5760
	ttgtttttta ccagggctgc gccctgtgcg cgtgaccgcg cacgccgaag gggggtgccc	5820
5	ccccctctcg aacctctccg gcccgctaac gcgggcctcc catccccca ggggctgcfg	5880
	ccctcgggcg cgaacggcct caccctaaaa atggcagcgc tggcagtcct tgccattgcc	5940
10	gggatcgggg cagtaacggg atgggagatc agcccagcgc cgacgcccgg aagcattgac	6000
	gtgccgcagg tgctggcatc gacattcagc gaccagggtg cgggcagtga gggcggcggc	6060
	ctgggtggcg gcctgcccct cacttcggcc gtcggggcat tcacggactt catggcgggg	6120
15	ccggcaattt ttaccttggg cattcttggc atagtggtcg cgggtgccgt gctcgtgttc	6180
	gggggtgcca taaaccagc gaaccatttg aggtgatagg taagattata ccgaggtatg	6240
20	aaaacgagaa ttggaccttt acagaattac tctatgaagc gccatattta aaaagctacc	6300
	aagacgaaga ggatgaagag gatgaggagg cagattgcct tgaatatatt gacaatactg	6360
	ataagataat atatctttta tatagaagat atcgccgtat gtaaggattt cagggggcaa	6420
25	ggcataggca gcgcgcttat caatatatct atagaatggg caaagcataa aaacttgcct	6480
	ggactaatgc ttgaaaccca ggacaataac cttatagctt gtaaattcta tcataattgg	6540
30	gtaatgactc caacttattg atagtgtttt atgttcagat aatgcccgat gactttgtca	6600
	tgcagctcca ccgattttga gaacgacagc gacttccgtc ccagccgtgc cagggtgctgc	6660
	ctcagattca ggttatgccg ctcaattcgc tgcgtatatc gcttgctgat tacgtgcagc	6720
35	tttcccttca ggcgggattc atacagcggc cagccatccg tcatccatat caccacgtca	6780
	aagggtgaca gcaggctcat aagacgcccc agcgtcgcca tagtgcgttc accgaatacg	6840
40	tgcgcaacaa ccgtcttccg gagactgtca tacgcgtaaa acagccagcg ctggcgcgat	6900
	ttagccccga catagcccca ctgttcgtcc atttccgcgc agacgatgac gtcactgccc	6960
	ggctgtatgc gcgaggttac cgactgcggc ctgagttttt taagtgcgtt aaaatcgtgt	7020
45	tgaggccaac gcccataatg cgggctgttg cccggcatcc aacgccattc atggccatat	7080
	caatgatttt ctggtgcgta ccgggttgag aagcgggtgta agtgaactgc agttgccatg	7140
50	ttttacggca gtgagagcag agatagcgt gatgtccggc ggtgcttttg ccgttacgca	7200
	ccaccccgtc agtagctgaa caggagggac agctgataga cacagaagcc actggagcac	7260
	ctcaaaaaca ccatcataca ctaaatacgt aagttggcag catcacccat aattgtgggt	7320
55	tcaaaatcgg ctccgtcgat actatgttat acgccaactt tgaaaaacaac ttgaaaaag	7380
	ctgttttctg gtatttaagg ttttagaatg caaggaaacag tgaattggag ttcgtcttgt	7440
60	tataattagc ttcttggggg atcttttaaat actgtagaaa agaggaagga aataataaat	7500
	ggctaaaatg agaatatcac cggaattgaa aaaactgatc gaaaaatacc gctgcgtaaa	7560
	agatacggaa ggaatgtctc ctgctaaggt atataagctg gtgggagaaa atgaaaacct	7620
65	atatttaaaa atgacggaca gccgggtataa agggaccacc tatgatgtgg aacgggaaaa	7680
	ggacatgatg ctatggctgg aaggaaagct gcctgttcca aaggtcctgc actttgaacg	7740

ES 2 795 148 T3

	gcatgatggc	tggagcaatc	tgctcatgag	tgaggccgat	ggcgtccttt	gctcgggaaga	7800
5	gtatgaagat	gaacaaagcc	ctgaaaagat	tatcgagctg	tatgcggagt	gcatcaggct	7860
	ctttcactcc	atcgacatat	cggattgtcc	ctatacgaat	agcttagaca	gccgcttagc	7920
	cgaattggat	tacttactga	ataacgatct	ggccgatgtg	gattgcgaaa	actgggaaga	7980
10	agacactcca	tttaaagatc	cgcgcgagct	gtatgatttt	ttaaagacgg	aaaagcccga	8040
	agaggaactt	gtcttttccc	acggcgacct	gggagacagc	aacatctttg	tgaaagatgg	8100
	caaagtaagt	ggcttttattg	atcttgggag	aagcggcagg	gcggacaagt	ggtatgacat	8160
15	tgccttctgc	gtccggctga	tcagggagga	tatcggggaa	gaacagtatg	tcgagctatt	8220
	ttttgactta	ctggggatca	agcctgattg	ggagaaaata	aaatattata	ttttactgga	8280
20	tgaattgttt	tagtacctag	atgtggcgca	acgatgccgg	cgacaagcag	gagcgcaccg	8340
	acttcttccg	catcaagtgt	tttggctctc	aggccgaggc	ccacggcaag	tatttgggca	8400
	aggggtcgct	ggtattcgtg	cagggaaga	ttcggataac	caagtacgag	aaggacggcc	8460
25	agacggtcta	cgggaccgac	ttcattgccg	ataaggtgga	ttatctggac	accaaggcac	8520
	caggcgggtc	aaatcaggaa	taagggcaca	ttgccccggc	gtgagtcggg	gcaatcccgc	8580
30	aaggagggtg	aatgaatcgg	acgtttgacc	ggaaggcata	caggcaagaa	ctgatcgacg	8640
	cggggttttc	cgccgaggat	gccgaaacca	tcgcaagccg	caccgtcatg	cgtgcgcccc	8700
	gcgaaacctt	ccagtccgtc	ggctcgatgg	tccagcaagc	tacggccaag	atcgagcgcg	8760
35	acagcgtgca	actggctccc	cctgccctgc	ccgcgccatc	ggccgccgtg	gagcgttcgc	8820
	gtcgtctcga	acaggaggcg	gcaggtttgg	cgaagtcgat	gaccatcgac	acgcgaggaa	8880
40	ctatgacgac	caagaagcga	aaaaccgccg	gcgaggacct	ggcaaaacag	gtcagcgagg	8940
	ccaagcaggc	cgcgttgctg	aaacacacga	agcagcagat	caaggaaatg	cagctttcct	9000
	tgttcgatat	tgcgccgtgg	ccggacacga	tgcgagcgat	gccaaacgac	acggccccgt	9060
45	ctgccctgtt	caccacgcgc	aacaagaaaa	tcccgcgcga	ggcgctgcaa	aacaagggtca	9120
	ttttccacgt	caacaaggac	gtgaagatca	cctacaccgg	cgtcgagctg	cgggccgacg	9180
50	atgacgaact	ggtgtggcag	cagggtgttg	agtacgcgaa	gcgcaccctt	atcggcgagc	9240
	cgatcacctt	cacgttctac	gagctttgcc	aggacctggg	ctggtcgatc	aatggccggt	9300
	attacacgaa	ggccgaggaa	tgctgtcgc	gcctacaggc	gacggcgatg	ggcttcacgt	9360
55	ccgaccgcgt	tgggcacctg	gaatcgggtg	cgctgctgca	ccgcttccgc	gtcctggacc	9420
	gtggcaagaa	aacgtcccgt	tgccagggtc	tgatcgacga	ggaaatcgtc	gtgctgtttg	9480
60	ctggcgacca	ctacacgaaa	ttcatatggg	agaagtaccg	caagctgtcg	ccgacggccc	9540
	gacggatgtt	cgactatttc	agctcgcacc	gggagccgta	cccgtcaag	ctggaaacct	9600
	tccgcctcat	gtgcggatcg	gattccaccc	gcgtgaagaa	gtggcgcgag	caggctggcg	9660
65	aagcctgcga	agagttgcga	ggcagcggcc	tggtggaaca	cgctggggtc	aatgatgacc	9720

ES 2 795 148 T3

	tgggtgcattg	caaacgctag	ggccttgttg	ggtcagttcc	ggctgggggt	tcagcagcca	9780
	gcgctttact	ggcatttcag	gaacaagcgg	gcaactgctc	acgcacttgc	ttcgctcagt	9840
5	atcgctcggg	acgcacggcg	cgctctacga	actgccgata	aacagaggat	taaaattgac	9900
	aattgtgatt	aaggctcaga	ttcgacggct	tggagcggcc	gacgtgcagg	atttccgcga	9960
10	gatccgattg	tcggccctga	agaaagctcc	agagatgttc	gggtccgttt	acgagcacga	10020
	ggagaaaaag	cccatggagg	cgttcgctga	acggttgcca	gatgccgtgg	cattcggcgc	10080
	ctacatcgac	ggcgagatca	ttgggctgtc	ggctctcaaa	caggaggacg	gccccaaagg	10140
15	cgctcacaag	gcgcatctgt	ccggcgTTTT	cgtggagccc	gaacagcgag	gccgaggggt	10200
	cgccggtatg	ctgctgcggg	cgttgccggc	gggtttattg	ctcgtgatga	tcgtccgaca	10260
20	gattccaacg	ggaatctggg	ggatgcgcac	cttcatcctc	ggcgcaacta	atatttcgct	10320
	attctggagc	ttgttgttta	tttcgggtcta	ccgcctgccg	ggcggggctc	cggcgacggg	10380
	aggcgctgtg	cagccgctga	tggctcgtgt	catctctgcc	gctctgctag	gtagcccgat	10440
25	acgattgatg	gcggctcctg	gggctatatt	cggaaactgc	ggcgtggcgc	tgttgggtgt	10500
	gacaccaaac	gcagcgctag	atcctgtcgg	cgctgcagcg	ggcctggcgg	ggcggggttc	10560
30	catggcgctt	ggaaccgtgc	tgacccgcaa	gtggcaacct	cccgtgcctc	tgctcacctt	10620
	taccgcctgg	caactggcgg	ccggaggact	tctgctcggt	ccagtagctt	tagtggttga	10680
	tccgccaatc	ccgatgccta	caggaaccaa	tgttctcggc	ctggcgtggc	tcggcctgat	10740
35	cggagcgggt	ttaacctact	tcctttgggt	ccgggggatc	tcgcgactcg	aacctacagt	10800
	tgtttcctta	ctgggccttc	tcagccccag	atctgggggt	gatcagccgg	ggatgcacga	10860
40	ggccgacagt	cggaaacttc	gggtccccgac	ctgtaccatt	cggtagagca	tggatagggg	10920
	agttgatata	gtcaacgttc	acttctaaag	aaatagcgcc	actcagcttc	ctcagcggct	10980
	ttatccagcg	atttcctatt	atgtcggcat	agttctcaag	atcgacagcc	tgtcacgggt	11040
45	aagcgagaaa	tgaataagaa	ggctgataat	tcggatctct	gcgagggaga	tgatatttga	11100
	tcacaggcag	caacgctctg	tcacgtgtac	aatcaacatg	ctaccctccg	cgagatcatc	11160
50	cgtgtttcaa	accgcgcagc	ttagttgccg	ttcttccgaa	tagcatcggt	aacatgagca	11220
	aagtctgccg	ccttacaacg	gctctccgcg	tgacgccgtc	ccggactgat	gggctgcctg	11280
	tatcgagtgg	tgattttgtg	ccgagctgcc	ggtcggggag	ctgttggctg	gctgggtggc	11340
55	ggatatattg	tgggtgtaaa	aaattgacgc	ttagacaact	taataacaca	ttgcggacgt	11400
	ttttaatgta	ctgggggtgg	ttttcttttc	accagtgaga	cgggcaacag	ctgattgccc	11460
60	ttcaccgcct	ggccctgaga	gagttgcagc	aagcgggtcca	cgctgggttg	ccccagcagg	11520
	cgaataatcct	gtttgatggg	ggttccgaaa	tcggcaaaaat	cccttataaa	tcaaaagaat	11580
	agcccgagat	agggttgagt	gttggtccag	tttgaacaaa	gagtccacta	ttaaagaacg	11640
65	tggactccaa	cgtcaaaggg	cgaaaaaccg	tctatcaggg	cgatggccca	ctacgtgaac	11700
	catcacccaa	atcaagtttt	ttgggggtcga	gggtgccgtaa	agcactaaat	cggaaacccta	11760

ES 2 795 148 T3

	aagggagccc	ccgatttaga	gcttgacggg	gaaagccggc	gaacgtggcg	agaaaggaag	11820
5	ggaagaaagc	gaaaggagcg	ggcgccattc	aggctgcgca	actgttggga	agggcgatcg	11880
	gtgcgggcct	cttcgctatt	acgccagctg	gcgaaagggg	gatgtgctgc	aaggcgatta	11940
	agttgggtaa	cgccagggtt	ttcccagtc	cgacgttgta	aaacgacggc	cagtgaatta	12000
10	attcccatct	tgaaagaaat	atagtttaaa	tattttattga	taaaataaca	agtcaggatat	12060
	tatagtccaa	gcaaaaacat	aaattttattg	atgcaagttt	aaattcagaa	atattttcaat	12120
	aactgattat	atcagctggg	acattgccgt	agatgaaaga	ctgagtgcga	tattatgtgt	12180
15	aatacataaa	ttgatgatata	agctagctta	gctcatcggg	ggatccgtcg	aagctagctt	12240
	gggtcccgc	cagaagaact	cgtcaagaag	gcgatagaag	gcgatgcgct	gcgaatcggg	12300
20	agcggcgata	ccgtaaagca	cgaggaagcg	gtcagcccat	tcgccgcaa	gctcttcagc	12360
	aatatcacgg	gtagccaacg	ctatgtcctg	atagcgggcc	gccacacca	gccggccaca	12420
	gtcgatgaat	ccagaaaagc	ggccattttc	caccatgata	ttcggcaagc	aggcatcgcc	12480
25	atgggtcacg	acgagatcct	cgccgtcggg	catgcgcgcc	ttgagcctgg	cgaacagttc	12540
	ggctggcgcg	agcccctgat	gctcttcgct	cagatcatcc	tgatcgacaa	gaccggcttc	12600
30	catccgagta	cgtgctcgct	cgatgcgatg	tttcgcttgg	tggtcgaatg	ggcaggtagc	12660
	cggatcaagc	gtatgcagcc	gccgcattgc	atcagccatg	atggatactt	tctcggcagg	12720
	agcaagggtga	gatgacagga	gatcctgccc	cggcacttcg	cccaatagca	gccagtcctt	12780
35	tcccgccttca	gtgacaacgt	cgagcacagc	tgcgcaagga	acgcccgtcg	tggccagcca	12840
	cgatagccgc	gctgcctcgt	cctgcagttc	attcagggca	ccggacaggt	cggtcttgac	12900
40	aaaaagaacc	gggcgcccct	gcgctgacag	ccggaacacg	gcggcatcag	agcagccgat	12960
	tgtctgttgt	gcccagtc	agccgaatag	cctctccacc	caagcggccg	gagaacctgc	13020
	gtgcaatcca	tcttgttcaa	tccaagctcc	catgggccct	cgactagagt	cgagatctgg	13080
45	attgagagt	aatatgagac	tctaattgga	taccgagggg	aatttatgga	acgtcagtgg	13140
	agcattttttg	acaagaaata	tttgctagct	gatagtgacc	ttaggcgact	tttgaacgcg	13200
50	caataatggt	ttctgacgta	tgtgcttagc	tcattaaact	ccagaaaccc	gcggctgagt	13260
	ggctccttca	acgttgcggt	tctgtcagtt	ccaaacgtaa	aacggcttgt	cccgcgtcat	13320
	cggcgggggg	cataacgtga	ctccctta	ttctccgtca	tgatcttgat	cccctgcgcc	13380
55	atcagatcct	tggcggcaag	aaagccatcc	agtttacttt	gcagggcttc	ccaaccttac	13440
	cagagggcgc	cccagctggc	aattccggtt	cgcttgctgt	ccataaaacc	gcccagtcta	13500
60	gctatcgcca	tgtaagccca	ctgcaagcta	cctgctttct	ctttgcgctt	gcgttttccc	13560
	ttgtccagat	agcccagtag	ctgacattca	tccgggggtca	gcaccgtttc	tgcggactgg	13620
	ctttctacgt	gttccgcttc	cttttagcagc	ccttgcgccc	tgagtgttg	cggcagcgtg	13680
65	aagctctgga	catcatgttg	gatatgaaac	aactattatt	tatctacatg	ttttagatgt	13740

ES 2 795 148 T3

	tatctgatta	ttttataacc	gtagtcttct	attgatgagg	agtctaaggc	tatagaatta	13800
	tatatctaaa	tgattaatat	atatattatt	aataattaac	aataattaat	atattataat	13860
5	ttatatatat	atattttata	ttattataat	aatattccta	caaatataat	tattatattc	13920
	gacggtatcg	atgatggaca	gataatgaga	tgaattagaa	aaaaaaaaatt	cgtgttgtaa	13980
10	gatagaatac	ttgctatcta	ctgatgaatg	cagttcagtt	ttcctcacga	tcttaaagat	14040
	cgcgcactat	cctcagcttc	actctggaaa	ttttgattct	cttcttctgc	tcagcagcct	14100
	cgactctgtc	taggggtttcg	tacaatcgga	cgccattcta	catgaatcga	gcacagggaa	14160
15	tgaagacaat	taggagatcc	tcgatgtcct	ccgacttact	tgcattgactt	gacgggggaag	14220
	atctcgagca	gggaagcgac	gcctctcccg	aggactcgcc	tcgccgagag	gacctcctcc	14280
20	gcgacacgga	ccatggcctc	cacggggtag	aagctggccc	tgttctttat	tctcttgagg	14340
	atcatcggcc	gaagcctccg	caaatccatc	cccgaggagt	agaatctcgc	ctgcaggaag	14400
	catctgtcga	gatcctcgcc	gaggcggcgg	agatacctcg	ccggcgccgc	catggcgccg	14460
25	gggacggagc	accaccacgg	agaagaagaa	ccctaaccga	aggcattaac	gaagttgcgc	14520
	agattataca	aaagccctca	aatatctttc	atcttctatt	tcactgatac	atcttcatta	14580
30	ttgtatatga	gtgtttatct	aaattattcc	gtattagaaa	agcacctcca	gaacccgaca	14640
	aaataggggtg	acgtcatcat	ggtgtcatga	ccgcccaaca	gccgcagatt	taaaatcggg	14700
	ggatgagtgc	ggccacgcca	cgaaagcgat	gggccttcgt	cgatgccgtg	agaatccatc	14760
35	tgacataaag	taaacggcgc	cgtcagtatt	gacggcgat	gacacgtgga	aagaagctat	14820
	tggttcacgc	atcgggtggt	ccgctagcct	ccgtccaccg	ctagtactat	aaatacggtc	14880
40	ccgaggcctc	ctcaccactc	gcacatatcc	tctttgtttt	cctctccgtg	aaagaagcga	14940
	ggaagcgcg	cgtctctccc	aaggtaagga	gcagatctct	ttgatcggtt	ttgttcttct	15000
	tttgttttgt	tttttttttc	tgcggatctt	cggttgcatc	atgccttggc	tgtttttatt	15060
45	agtttaggat	atcctcggtt	ggatctgagc	cgatcatata	tgttaaagg	tgtgttcgat	15120
	ctctttgttc	atcttcgcat	gaaaaggatg	tatccttttg	atgtgaggcg	atcttctatg	15180
50	gttaagactt	tgttcgggtc	attgatcatt	tctgttcttc	gtttttgagt	ttttttctgc	15240
	ggatatcgca	tcattccctag	gtttttgctt	tggttaggat	gcattccttg	gatttgagcc	15300
	gatctccctt	ggtttaaggct	gtgtctgttg	cagaggagaa	agtctgtcga	ggtccttatg	15360
55	caggctttgt	ccagatgcgc	gtgtctcttc	atgctatgaa	tttatgtttt	gagaactcct	15420
	cccgggtttt	ctagatccgg	atctgaagta	ttcattgcgg	ttccccttcg	gttttatgta	15480
60	tttctcgagt	tgatttggtc	catgatcggt	ttctgtccag	atctctcttg	atatggatga	15540
	gatattcggt	acctctttca	aacatcggtg	gatgttcttt	ttagtcttgg	ctcaccttta	15600
	tctagaaatt	aattttcggg	ttgaaacccc	tgcttggtta	ggtgatgtat	tccttcttta	15660
65	tagatttcgg	tgtgttattt	cttaacgggtg	atctgtccga	tccatgtgtt	gcacctcttg	15720
	ttttctgtgt	aatcctctgt	gaattataat	tatgttttga	aaacgtactt	aagtaagggg	15780

ES 2 795 148 T3

	catgttcccc	gtttaaaact	tttgttctat	caatttgtgg	ttaatagatc	ctgatttgtg	15840
5	gtcgccttat	tctgtcttta	atcgtggatt	ttatttatct	tgagcgcgtc	cttttctttt	15900
	aaaatcatgt	gtttaacctt	tcagtcgtca	tatgttccat	caggtcgcag	tacaagggcg	15960
	aattcaccat	gggggcccgg	cagtcgtccc	cggccacggg	gtcccagaac	cagtccggca	16020
10	acaccggcag	catcatcaac	aactactaca	tgcagcagta	ccagaactcc	atggacaccc	16080
	aactggggga	caacgccacg	agcggcggca	gcaatgaggg	ctccaccgac	accacgagca	16140
	cccacacgac	caacacccag	aacaacgact	ggttcagcaa	gctcgcgtcc	agcgccttct	16200
15	ccgggctctt	cggggcgctc	ctggccgaca	agaagaccga	ggagaccacg	ctgctcgagg	16260
	accgcctcct	caccacgcgg	aacggccaca	cgacctccac	cacgcagtcg	agcgtcgggg	16320
20	tcacttacgg	ttacgccacg	gccgaggact	tcgtgagcgg	ccccaacacc	tccggcctcg	16380
	agactcgggt	cgcccaggcc	gagcgcttct	tcaagacgca	cctgttcgac	tgggtgacct	16440
	ccgacccttt	cggccgctgc	cacctcttgg	aactgcccac	cgaccacaag	ggcgtgtacg	16500
25	ggtcgttgac	ggacagctac	gcgtacatga	ggaacgggtg	ggacgtggag	gtcaccgccg	16560
	tcggcaacca	gttcaacggg	ggctgcctcc	tggtggccat	ggtccccgaa	ctctgctcga	16620
30	tccagaagcg	ggagctgtac	cagctgaccc	tcttcccgca	ccagttcatc	aaccgcgcga	16680
	ccaacatgac	cgcgcacatc	accgtcccct	tcgtgggcgt	gaaccgctac	gaccagtaca	16740
	aagtccacaa	gccctggacc	ttggtgggtca	tggtcgtcgc	ccccctcacc	gtcaactcgg	16800
35	agggggcgcc	ccagatcaaa	gtctacgcca	acatcgcccc	cacgaacgtg	cacgttgccg	16860
	gcgagttccc	gagcaaggag	ggcatcttcc	cggttgcgtg	ctccgacggc	tacggggggc	16920
40	tcgtgacgac	cgacccgaag	accgccgacc	ctgcctacgg	caaggtgttc	aaccgcacca	16980
	gaaacatgct	ccctgggaga	ttcacgaact	tcctcgacgt	ggccgaggcc	tgccccacgt	17040
45	tcctgcactt	cgagggggac	gtccccttacg	tcaccacgaa	gactgactcg	gatcgcgtgc	17100
	tggcccagtt	cgacctgtcc	ctcgccgcta	agcacatgtc	caacaccttc	ctcgccggcc	17160
	tcgcgcaata	ctacacccag	tacagcggca	ccatcaacct	ccacttcatg	ttcaccggcc	17220
50	ccaccgacgc	caaggcccgc	tacatgatcg	cttacgcccc	gcccggcatg	gagcccccca	17280
	agacccccga	ggcggccgcg	cactgcatcc	acgccgagtg	ggacacgggg	ctcaactcca	17340
	agttcacggt	ctccatcccc	tacctcagcg	ccgcggacta	cgcgtaacac	gccagcgaca	17400
55	ccgcggagac	cacgaacgtg	cagggctggg	tgtgcctggt	ccagatcacc	cacgggaagg	17460
	ccgacggcga	cgccctgggtc	gtgctggcct	cggcggggaa	ggacttcgaa	ctcaggctgc	17520
60	cgggtggacgc	ccgcacccag	acgactagcg	ccggcgagtc	cgcggacccg	gtgaccgcga	17580
	ccgtcgagaa	ctacggggggc	gagacccaag	tgcagcgcag	acagcacacg	gacgtgtcct	17640
	tcctcctgga	tcgcttcgtg	aaagtgaccc	cgaaggacca	gatcaacgtg	ctggacctga	17700
65	tgcagacgcc	ggcgcacacc	ctcgtggggg	ccctcctgcg	caccgccacg	tactacttcg	17760

ES 2 795 148 T3

	cggacctcga ggtggcggtg aagcacgagg gcaacctgac gtgggtgccc aacggtgcgc	17820
	cggaggccgc gctcgacaac accacgaacc ccaccgcgta ccacaaggcc cccctgacct	17880
5	ggctcgcctt cccctacacc gccccccaca gggtcctcgc cacggtctac aacggcaaca	17940
	gcaagtacgg ggacgggacc gtcgccaacg tgcgcgggga cctccaagtg ctcgcccaga	18000
10	aggccgcgcg cgccctcccc actagcttca actacggtgc catcaaggcc acgagggtga	18060
	cggagctgct ctaccgcatg aagcgcgccg agacctactg ccccgcccc ctgctcgcga	18120
	tccaccccga ccaggccaga cacaagcaga agatcgctgc ccctgtcaag cagctcctga	18180
15	acttcgacct cctgaagctg gccggcgacg tggagagcaa tccgggctaa gagct	18235
	<210> 35	
	<211> 18649	
	<212> ADN	
20	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Plásmido MERF06	
25	<400> 35	
	cgatcgttca aacatttggc aataaagttt cttagattg aatcctgttg ccggtcttgc	60
	gatgattatc atataatttc tgttgaatta cgtaagcat gtaataatta acatgtaatg	120
30	catgacgtta tttatgagat gggtttttat gattagagtc ccgcaattat acatttaata	180
	cgcgatagaa aacaaaatat agcgcgcaaa ctaggataaa ttatcgcgcg cggtgtcatc	240
35	tatgttacta gatcgggtgt acatctagaa gctctggaca tcatgttggg tatgaaacaa	300
	ctattattta tctacatgtt ttagatgtta tctgattatt ttataaccgt agtcttctat	360
	tgatgaggag tctaaggcta tagaattata tatctaaatg attaatatat atattattaa	420
40	taattaacaa taattaatat attataattt atatatatat attttatatt attataataa	480
	tattcttaca aatataatta ttatattcga cggtatcgat aagctcgggc ccagcttctg	540
45	ccatgcatca ttcacatcat ttaggtcatg aaatgatgcc ctttagtagc tatgatagga	600
	aaacaaattc tgtcgcgcac cattcatcat atttggggcc atcttcattc ttgagaggga	660
	gggtcctctt tgaggaagga taatttatct tggtttcaga gaaaataact gaagtgggtg	720
50	ccaacttggt tgagcagtga aactagacat aaagattaca tgatgttctt ggtggtcgta	780
	atatgtcaaa tagatggtat gctaaaaaac agttaaaact agatgagaag attgtgaaag	840
55	actgatttgc cagagaaaaat ctagtagata ttatttggag ttggcctagc atgtggggca	900
	gtgcatgctt gaatgcccc tgatcatggg tagatgtcag ccacaaggag cccaataaac	960
	cttgggcttt gataccatgt taaataaaaa atatatatgc ctcatatata tgatctataa	1020
60	actcctaaat tgcattctaaa cactcgatgg aagaagggtg aaatcagttt atcgatttaa	1080
	ctaaattaat ttatttttggg ggtttttttg gcttttataaa tgggtttgaa gataactctc	1140
65	tctctctctc cccccgcca tgcaaagagg tcggcaattt tagataaaga cgtccatttt	1200
	ttcgacgcgt gtcgttacgt ggcgaaacgt cgtggaagga cgagtctttg agggcacgcg	1260

ES 2 795 148 T3

	tcagactatc	gtggtcatcc	tctgcctact	tatatccctc	tggtcttctt	cttcttaatt	1320
	aagaaactcc	cgaggtgagc	aaggatccgg	agtcgagcgc	gaagaagaga	aagagggaaa	1380
5	gcgcgggtac	cgggcccccc	cctcgacgga	tcaagtgcaa	aggtccgcct	tgtttctcct	1440
	ctgtctcttg	atctgactaa	tcttggttta	tgattcgttg	agtaattttg	gggaaagcta	1500
10	gcttcgtcca	cagttttttt	ttcgatgaac	agtgccgcag	tggcgctgat	cttgatgct	1560
	atcctgcaat	cgtggtgaac	ttatttcttt	tatatccttc	actcccatga	aaaggctagt	1620
	aatctttctc	gatgtaacat	cgtccagcac	tgctattacc	gtgtggtcca	tccgacagtc	1680
15	tggtgaaca	catcatacga	tattgagcaa	agatcgatct	atcttccctg	ttctttaatg	1740
	aaagacgtca	ttttcatcag	tatgatctaa	gaatgttgca	acttgcaagg	aggcgtttct	1800
20	ttctttgaat	ttaactaact	cgttgagtgg	ccctgtttct	cggacgtaag	gcctttgctg	1860
	ctccacacat	gtccattcga	attttaccgt	gtttagcaag	ggcgaaaagt	ttgcatcttg	1920
	atgatttagc	ttgactatgc	gattgctttc	ctggaccctg	gcagctgcgg	acggatcccc	1980
25	cgctcgaggt	cgacaccatg	tccggtgcgc	ctcccaccga	cctgcagaag	atggtgatgg	2040
	gcaacaccaa	gcccgtcgag	ttgatcctcg	acgggaagac	cgtggcgatc	tgctgcgcca	2100
30	ccggcggtgt	cggcaccgcc	tacctcgtcc	cgagacacct	gttcgccgag	aagtatgaca	2160
	agatcatgct	ggacggggcg	gccatgaccg	actcggacta	ccgggtcttc	gagttcgaga	2220
	tcaaagtga	gggccaggat	atgctctccg	acgccgcgct	gatggtgctc	cacagaggca	2280
35	accgcgtgcg	ggacatcacc	aagcacttca	gggacaccgc	gcgcatgaag	aaggggaccc	2340
	ctgtggtcgg	ggtcgtgaac	aacgccgacg	tcgggcgcct	catcttctcc	ggcgaggcgc	2400
40	tgacctacaa	ggacatcgtc	gtgtgcatgg	acggggacac	gatgccgggg	ctcttcgcct	2460
	acaaggccgc	gaccaaggcc	gggtactgcg	gggggtgcgg	gctcgccaag	gacggcgccg	2520
	acacgttcat	cgtgggcacc	cactccgccg	gcggtaacgg	cgtcggctac	tgctcctgcg	2580
45	tgtcccggtc	catgctgctg	cggatgaagg	cccacgttga	ccccgagccg	cagcacgagt	2640
	aaaagcttat	cgatgtgcac	gatcgttcaa	acatttgga	ataaagtttc	ttaagattga	2700
50	atcctgttgc	cggctcttgc	atgattatca	tataatttct	gttgaattac	gttaagcatg	2760
	taataattaa	catgtaatgc	atgacgttat	ttatgagatg	ggtttttatg	attagagtcc	2820
	cgcaattata	catttaatac	gcgatagaaa	acaaaatata	gcgcgcaaac	taggataaat	2880
55	tatcgcgcg	ggtgtcatct	atgttactag	atcgggtgga	caactcgtca	cgtactagt	2940
	gcgcgcccac	gtgatttaaa	tcgtacgggc	cggccgtata	ctctagtgg	tcccccaatt	3000
60	cagatcggct	gagtggctcc	ttcaacgttg	cggttctgtc	agttccaaac	gtaaaacggc	3060
	ttgtcccgcg	tcacggcg	gggtcataac	gtgactccct	taatttctcc	ctcatgatca	3120
	gattgtcggt	tcccgccttc	agtttaaact	atcagtgttt	gacaggatat	attggcgggt	3180
65	aaacctaaga	gaaaagagcg	tttattagaa	taatcggata	tttaaaagg	cgtgaaaagg	3240
	tttatccgtt	cgtccatttg	tatgtgcatg	ccaaccacag	ggttccccag	atctggcgcc	3300

ES 2 795 148 T3

	ggccagcgag	acgagcaaga	ttggccgccc	cccgaacga	tccgacagcg	cgcccagcac	3360
5	aggtgcgag	gcaaattgca	ccaacgcata	cagcgccagc	agaatgccat	agtgggcggt	3420
	gacgtcgttc	gagtgaacca	gatcgcgag	gaggccccggc	agcaccggca	taatcaggcc	3480
	gatgccgaca	gcgtcgagcg	cgacagtgtc	cagaattacg	atcaggggta	tgttgggttt	3540
10	cacgtctggc	ctccggacca	gcctccgctg	gtccgattga	acgcgcggat	tctttatcac	3600
	tgataagttg	gtggacatat	tatgtttatc	agtgataaag	tgtcaagcat	gacaaagttg	3660
	cagccgaata	cagtgatccg	tgccgccctg	gacctgttga	acgaggtcgg	cgtagacggg	3720
15	ctgacgacac	gcaaactggc	ggaacggttg	ggggttcagc	agccggcgct	ttactggcac	3780
	ttcaggaaca	agcgggcgct	gctcgacgca	ctggccgaag	ccatgctggc	ggagaatcat	3840
20	acgcattcgg	tgccgagagc	cgacgacgac	tgcgctcat	ttctgatcgg	gaatgcccg	3900
	agcttcaggc	aggcgctgtc	cgctaccgc	gatggcgcg	gcatccatgc	cggcacgcga	3960
	ccgggcgcac	cgcagatgga	aacggccgac	gcgcagcttc	gcttcctctg	cgaggcggt	4020
25	ttttcgccg	gggacgccgt	caatgcgctg	atgacaatca	gctacttcac	tgttggggcc	4080
	gtgcttgagg	agcaggccgg	cgacagcgat	gccggcgagc	gcggcggcac	cgttgaacag	4140
30	gctccgctct	cgccgctgtt	gcgggcccgc	atagacgcct	tcgacgaagc	cgggtccggac	4200
	gcagcgttcg	agcagggact	cgcggtgatt	gtcgatggat	tggcgaaaag	gaggctcggt	4260
	gtcaggaacg	ttgaaggacc	gagaaaggg	gacgattgat	caggaccgct	gccggagcgc	4320
35	aaccactca	ctacagcaga	gccatgtaga	caacatcccc	tccccctttc	caccgctca	4380
	gacgcccgt	gcagcccgt	acgggctttt	tcatgccctg	ccctagcgtc	caagcctcac	4440
40	ggccgcgctc	ggcctctctg	gcggccttct	ggcgctcttc	cgcttcctcg	ctactgact	4500
	cgctgcgctc	ggtcgttcgg	ctgcggcgag	cggtatcagc	tactcaaag	gcggtaatac	4560
	ggttatccac	agaatcaggg	gataacgcag	gaaagaacat	gtgagcaaaa	ggccagcaaa	4620
45	aggccaggaa	ccgtaaaaag	gccgcgttgc	tggcgttttt	ccataggctc	cgccccctg	4680
	acgagcatca	caaaaatcga	cgctcaagtc	agagggtggc	aaacccgaca	ggactataaa	4740
50	gataccaggc	gtttccccct	ggaagctccc	tcgtgcgctc	tcctgttccg	accctgccgc	4800
	ttaccggata	cctgtccgcc	tttctccctt	cggaagcgt	ggcgcttttc	cgctgcataa	4860
	ccctgcttcg	gggtcattat	agcgattttt	tcggtatatc	catccttttt	cgcacgatat	4920
55	acaggatttt	gccaaaggg	tcgtgtagac	tttccttggg	gtatccaacg	gcgtcagccg	4980
	ggcaggatag	gtgaagtagg	cccacccgcg	agcgggtgtt	ccttcttcac	tgtcccttat	5040
60	tcgcacctgg	cggtgctcaa	cggaatcct	gctctgcgag	gctggccggc	taccgccggc	5100
	gtaacagatg	agggaacgcg	gatggctgat	gaaaccaagc	caaccaggaa	gggcagccca	5160
	cctatcaagg	tgtactgcct	tccagacgaa	cgaagagcga	ttgaggaaaa	ggcggcggcg	5220
65	gccggcatga	gcctgtcggc	ctacctgtcg	gccgtcggcc	agggctacaa	aatcacgggc	5280

ES 2 795 148 T3

	gtcgtggact	atgagcacgt	ccgcgagctg	gccccgatca	atggcgacct	gggccgcctg	5340
	ggcggcctgc	tgaactctg	gctcaccgac	gacccgcgca	cggcgcggtt	cggtgatgcc	5400
5	acgatcctcg	ccctgctggc	gaagatcgaa	gagaagcagg	acgagcttgg	caaggtcatg	5460
	atgggctgtg	tccgcccag	ggcagagcca	tgactttttt	agccgctaaa	acggccgggg	5520
10	ggtgctgtg	attgccaagc	acgtcccat	gcgctccatc	aagaagagcg	acttcgcgga	5580
	gctggtgaag	tacatcaccg	acgagcaagg	caagaccgag	cgcctttgcg	acgctcaccg	5640
	ggctggttgc	cctcgccgct	gggctggcgg	ccgtctatgg	ccctgcaaac	gcgccagaaa	5700
15	cgccgtcgaa	gccgtgtg	agacaccg	gccgccggcg	ttgtggatac	ctcgcgaaa	5760
	acttggccct	cactgacaga	tgagggcg	acgttgacac	ttgagggg	gactcaccg	5820
20	gcgcgcggtt	gacagatgag	gggcaggctc	gatttcggcc	ggcgacgtgg	agctggccag	5880
	cctcgcaa	cggcgaaa	gcctgatttt	acgcgagttt	cccacagatg	atgtggacaa	5940
	gcctggggat	aagtgccctg	cggtattgac	acttgagggg	cgcgactact	gacagatgag	6000
25	gggcgcgatc	cttgacactt	gaggggcaga	gtgctgacag	atgagggg	cacctattga	6060
	catttgaggg	gctgtccaca	ggcagaaa	ccagcatttg	caagggtttc	cgcccgtttt	6120
30	tcggccaccg	ctaacctgtc	ttttaacctg	cttttaaacc	aatatttata	aaccttgttt	6180
	ttaaccaggg	ctgcgccctg	tgcgctgac	cgcgcacgcc	gaaggggggt	gccccccctt	6240
	ctcgaaccct	cccggcccg	taacgcgggc	ctcccatccc	cccaggggct	gcgcccctcg	6300
35	gccgcgaacg	gcctcacc	aaaaatggca	gcgctggcag	tccttgccat	tgccgggatc	6360
	ggggcagtaa	gggatgggc	gatcagccc	agcgcgacgc	ccggaagcat	tgacgtgccg	6420
40	caggtgctgg	catcgacatt	cagcgaccag	gtgccgggca	gtgagggcg	cggcctgggt	6480
	ggcggcctgc	ccttcacttc	ggcgtcg	gcattcacgg	acttcatggc	ggggccggca	6540
	atttttacct	tgggcattct	tggcatagtg	gtcgcggtg	ccgtgctcgt	gttcgggggt	6600
45	gcgataaacc	cagcgaacca	tttgaggtga	taggtaagat	tataccgagg	tatgaaaacg	6660
	agaattggac	ctttacagaa	ttactctatg	aagcgccata	tttaaaaagc	taccaagacg	6720
50	aagaggatga	agaggatgag	gaggcagatt	gccttgaa	tattgacaat	actgataaga	6780
	taatatatct	tttatataga	agatatcgcc	gtatgtaagg	atttcagggg	gcaaggcata	6840
	ggcagcgcg	ttatcaatat	atctatagaa	tgggcaaagc	ataaaaactt	gcatggacta	6900
55	atgcttgaaa	cccaggacaa	taaccttata	gcttgtaa	tctatcataa	ttgggtaatg	6960
	actccaactt	attgatagtg	ttttatgttc	agataatgcc	cgatgacttt	gtcatgcagc	7020
60	tccaccgatt	ttgagaacga	cagcgacttc	cgtcccagcc	gtgccagggt	ctgcctcaga	7080
	ttcaggttat	gccgtcaat	tcgtg	tatcgcttgc	tgattacgtg	cagctttccc	7140
	ttcaggcg	attcatacag	cggccagcca	tccgtcatcc	atatcaccac	gtcaaagggt	7200
65	gacagcaggc	tcataagacg	ccccagcgtc	gccatagtg	gttcaccgaa	tacgtgcgca	7260
	acaaccgtct	tccggagact	gtcatacgcg	taaaacagcc	agcgctggcg	cgatttagcc	7320

ES 2 795 148 T3

	ccgacatagc	cccactgttc	gtccatttcc	gcgcagacga	tgacgtcact	gcccggctgt	7380
5	atgcgcgagg	ttaccgactg	cggcctgagt	tttttaagtg	acgtaaaatc	gtgttgaggc	7440
	caacgccccat	aatgcgggct	gttgcccggc	atccaacgcc	attcatggcc	atatcaatga	7500
	ttttctggtg	cgtaccgggt	tgagaagcgg	tgtaagtga	ctgcagttgc	catgttttac	7560
10	ggcagtgaga	gcagagatag	cgctgatgtc	cggcgggtgct	tttgccgtta	cgcaccaccc	7620
	cgtcagtagc	tgaacaggag	ggacagctga	tagacacaga	agccactgga	gcacctcaaa	7680
	aacaccatca	tactactaat	cagtaagttg	gcagcatcac	ccataattgt	ggtttcaaaa	7740
15	tcggctccgt	cgatactatg	ttatacgcca	actttgaaaa	caactttgaa	aaagctgttt	7800
	tctggtattt	aaggtttttag	aatgcaagga	acagtgaatt	ggagttcgtc	ttgttataat	7860
20	tagcttcttg	gggtatcttt	aaatactgta	gaaaagagga	aggaaataat	aaatggctaa	7920
	aatgagaata	tcaccggaat	tgaaaaaact	gatcgaaaaa	taccgctgcg	taaaagatac	7980
	ggaaggaatg	tctcctgcta	aggtatataa	gctggtggga	gaaaatgaaa	acctatattt	8040
25	aaaaatgacg	gacagccggt	ataaagggac	cacctatgat	gtggaacggg	aaaaggacat	8100
	gatgctatgg	ctggaaggaa	agctgcctgt	tccaaagggtc	ctgcactttg	aacggcatga	8160
30	tggctggagc	aatctgctca	tgagtgaggc	cgatggcgtc	ctttgctcgg	aagagtatga	8220
	agatgaacaa	agccctgaaa	agattatcga	gctgtatgcg	gagtgcacat	ggctctttca	8280
	ctccatcgac	atatcggatt	gtccctatac	gaatagctta	gacagccgct	tagccgaatt	8340
35	ggattactta	ctgaataacg	atctggccga	tgtggattgc	gaaaactggg	aagaagacac	8400
	tccattttaa	gatccgcgcg	agctgtatga	ttttttaaag	acggaaaagc	ccgaagagga	8460
40	acttgtcttt	tcccacggcg	acctgggaga	cagcaacatc	tttgtgaaag	atggcaaagt	8520
	aagtggcttt	attgatcttg	ggagaagcgg	cagggcggac	aagtggatatg	acattgcctt	8580
	ctgcgtccgg	tcgatcaggg	aggatatcgg	ggaagaacag	tatgtcgagc	tattttttga	8640
45	cttactgggg	atcaagcctg	attgggagaa	aataaaatat	tatatatttac	tggatgaatt	8700
	gttttagtac	ctagatgtgg	cgcaacgatg	ccggcgacaa	gcaggagcgc	accgacttct	8760
50	tccgcatcaa	gtgtttttggc	tctcaggccg	agggccacgg	caagtatttg	ggcaaggggt	8820
	cgctggtatt	cgtgcagggc	aagattcgga	ataccaagta	cgagaaggac	ggccagacgg	8880
	tctacgggac	cgacttcatt	gccgataagg	tggattatct	ggacaccaag	gcaccaggcg	8940
55	ggtcaaataca	ggaataaggg	cacattgccc	cggcgtgagt	cggggcaatc	ccgcaaggag	9000
	ggtgaatgaa	tcggacgttt	gaccggaagg	catacaggca	agaactgatc	gacgcgggggt	9060
60	tttccgccga	ggatgccgaa	accatcgcaa	gccgcaccgt	catgcgtgcg	ccccgcgaaa	9120
	ccttccagtc	cgtcggctcg	atggtccagc	aagctacggc	caagatcgag	cgcgacagcg	9180
	tgcaactggc	tccccctgcc	ctgcccgcgc	catcggccgc	cgtggagcgt	tcgcgtcgtc	9240
65	tcgaacagga	ggcggcaggt	ttggcgaaagt	cgatgaccat	cgacacgcga	ggaactatga	9300

ES 2 795 148 T3

	cgaccaagaa	gcgaaaaacc	gccggcgagg	acctggcaaa	acaggtcagc	gaggccaagc	9360
	aggccgcgtt	gctgaaacac	acgaagcagc	agatcaagga	aatgcagctt	tccttgttcg	9420
5	atattgcgcc	gtggccggac	acgatgcgag	cgatgccaaa	cgacacggcc	cgctctgccc	9480
	tgttcaccac	gcgcaacaag	aaaatcccgc	gcgaggcgct	gcaaaaacaag	gtcatttttcc	9540
	acgtcaacaa	ggacgtgaag	atcacctaca	ccggcgctga	gctgcggggc	gacgatgacg	9600
10	aactggtgtg	gcagcaggtg	ttggagtagc	cgaagcgcac	ccctatcggc	gagccgatca	9660
	ccttcacggt	ctacgagctt	tgccaggacc	tgggctgggtc	gatcaatggc	cggtattaca	9720
15	cgaaggccga	ggaatgcctg	tcgcgcctac	aggcgacggc	gatgggcttc	acgtccgacc	9780
	gcgttgggca	cctggaatcg	gtgtcgctgc	tgcaccgctt	ccgcgtcctg	gaccgtggca	9840
	agaaaacgtc	ccgttgccag	gtcctgatcg	acgaggaaat	cgtcgtgctg	tttgctggcg	9900
20	accactacac	gaaattcata	tgggagaagt	accgcaagct	gtcgccgacg	gcccgcagga	9960
	tgttcgacta	tttcagctcg	caccgggagc	cgtaccgcgt	caagctggaa	accttccgcc	10020
25	tcattgtcgg	atcggattcc	acccgcgtga	agaagtggcg	cgagcaggtc	ggcgaagcct	10080
	gcgaagagtt	gcgaggcagc	ggcctgggtg	aacacgcctg	ggtcaatgat	gacctgggtc	10140
	attgcaaacg	ctagggcctt	gtggggtcag	ttccggctgg	gggttcagca	gccagcgctt	10200
30	tactggcatt	tcaggaacaa	gcgggcactg	ctcgacgcac	ttgcttcgct	cagtatcgct	10260
	cgggacgcac	ggcgcgctct	acgaactgcc	gataaacaga	ggattaaaat	tgacaattgt	10320
35	gattaaggct	cagattcgac	ggcttggagc	ggccgacgtg	caggatttcc	gcgagatccg	10380
	attgtcggcc	ctgaagaaag	ctccagagat	gttcgggtcc	gtttacgagc	acgaggagaa	10440
	aaagcccatg	gaggcgttcg	ctgaacgggt	gcgagatgcc	gtggcattcg	gcgccctacat	10500
40	cgacggcgag	atcattgggc	tgtcggctct	caaacaggag	gacggcccca	aggacgtca	10560
	caaggcgcat	ctgtccggcg	ttttcgtgga	gcccgaacag	cgaggccgag	gggtcgccgg	10620
45	tatgctgctg	cgggcgttgc	cggcggggtt	attgctcgtg	atgatcgtcc	gacagattcc	10680
	aacgggaatc	tggtggatgc	gcattctcat	cctcggcgca	cttaatat	cgctattctg	10740
	gagcttggtg	tttatttcgg	tctaccgcct	gccgggcggg	gtcgcggcga	cggtaggcgc	10800
50	tgtgcagccg	ctgatgggtc	tgttcatctc	tgccgctctg	ctaggtagcc	cgatacgatt	10860
	gatggcggtc	ctgggggcta	tttgcggaac	tgcgggcgtg	gcgctgttgg	tgttgacacc	10920
55	aaacgcagcg	ctagatcctg	tcggcgctgc	agcgggcctg	gcgggggcgg	tttccatggc	10980
	gttcggaacc	gtgctgaccc	gcaagtggca	acctcccgtg	cctctgctca	cctttaccgc	11040
	ctggcaactg	gcggccggag	gacttctgct	cgttccagta	gctttagtgt	ttgatccgcc	11100
60	aatcccgatg	cctacaggaa	ccaatgttct	cggcctggcg	tggctcggcc	tgatcggagc	11160
	gggtttaacc	tacttccttt	ggttccgggg	gatctcgcga	ctcgaaccta	cagttgtttc	11220
65	cttactgggc	tttctcagcc	ccagatctgg	ggtcgatcag	ccgggggatgc	atcaggccga	11280
	cagtcggaac	ttcgggtccc	cgacctgtac	cattcggtga	gcaatggata	ggggagttga	11340

ES 2 795 148 T3

	tatcgtcaac	gttcacttct	aaagaaatag	cgccactcag	cttcctcagc	ggctttatcc	11400
5	agcgatttcc	tattatgtcg	gcatagttct	caagatcgac	agcctgtcac	ggttaagcga	11460
	gaaatgaata	agaaggctga	taattcggat	ctctgcgagg	gagatgatat	ttgatcacag	11520
	gcagcaacgc	tctgtcatcg	ttacaatcaa	catgctaccc	tccgcgagat	catccgtggt	11580
10	tcaaaccg	cagcttagtt	gccgttcttc	cgaatagcat	cggtaacatg	agcaaagtct	11640
	gccgccttac	aacggctctc	ccgctgacgc	cgtcccggac	tgatgggctg	cctgtatcga	11700
	gtggtgattt	tgtgccgagc	tgccggtcgg	ggagctggtg	gctggctggt	ggcaggatat	11760
15	attgtggtgt	aaacaaattg	acgcttagac	aacttaataa	cacattgcgg	acgtttttaa	11820
	tgtactgggg	tggtttttct	tttcaccagt	gagacgggca	acagctgatt	gcccttcacc	11880
20	gcctggccct	gagagagttg	cagcaagcgg	tccacgctgg	tttgccccag	caggcgaaaa	11940
	tcctgtttga	tggtggttcc	gaaatcggca	aaatccctta	taaatcaaaa	gaatagcccg	12000
	agataggggt	gagtgttggt	ccagtttgga	acaagagtcc	actattaaag	aacgtggact	12060
25	ccaacgtcaa	agggcgaaaa	accgtctatc	agggcgatgg	cccactacgt	gaaccatcac	12120
	ccaaatcaag	ttttttgggg	tcgaggtgcc	gtaaagcact	aaatcggaac	cctaaaggga	12180
30	gcccccgatt	tagagcttga	cggggaaaagc	cggcgaacgt	ggcgagaaa	gaagggaaga	12240
	aagcgaaaag	agcgggcgcc	attcaggctg	cgcaactggt	gggaagggcg	atcgggtcgg	12300
	gcctcttcgc	tattacgcca	gctggcgaaa	gggggatgtg	ctgcaaggcg	attaagttgg	12360
35	gtaacgccag	ggttttccca	gtcacgacgt	tgtaaaacga	cggccagtga	attaattccc	12420
	atcttgaaa	aaatatagtt	taaatatatta	ttgataaaat	aacaagtcag	gtattatagt	12480
40	ccaagcaaaa	acataaattt	attgatgcaa	gtttaaattc	agaaatattt	caataactga	12540
	ttatatcagc	tggtacattg	ccgtagatga	aagactgagt	gcgatattat	gtgtaataca	12600
	taaattgatg	atatagctag	cttagctcat	cgggggatcc	gtcgaagcta	gcttgggtcc	12660
45	cgctcagaag	aactcgtcaa	gaaggcgata	gaaggcgatg	cgctgcgaat	cgggagcggc	12720
	gataccgtaa	agcacgagga	agcggtcagc	ccattcgccg	ccaagctctt	cagcaatatc	12780
50	acgggtagcc	aacgctatgt	cctgatagcg	gtccgccaca	cccagccggc	cacagtcgat	12840
	gaatccagaa	aagcggccat	tttccaccat	gatattcggc	aagcaggcat	cgccatgggt	12900
	cacgacgaga	tcctcgccgt	cgggcatgcg	cgccttgagc	ctggcgaaca	gttcggctgg	12960
55	cgcgagcccc	tgatgctctt	cgtccagatc	atcctgatcg	acaagaccgg	cttccatccg	13020
	agtacgtgct	cgctcgatgc	gatgtttcgc	ttggtggtcg	aatgggcagg	tagccggatc	13080
60	aagcgtatgc	agccgccgca	ttgcatcagc	catgatggat	actttctcgg	caggagcaag	13140
	gtgagatgac	aggagatcct	gccccggcac	ttcgcccaat	agcagccagt	cccttcccgc	13200
	ttcagtgaca	acgtcgagca	cagctgcgca	aggaacgccc	gtcgtggcca	gccacgatag	13260
65	ccgcgctgcc	tcgtcctgca	gttcattcag	ggcaccggac	aggtcgggtct	tgacaaaaag	13320

ES 2 795 148 T3

	aaccggg	cgcc	acagccgga	cacggcgga	tcagagcagc	cgattgtctg	13380
	ttgtgcccag	tcatagccga	atagcctctc	cacccaagcg	gccggagaa	ctgctgtcaa	13440
5	tccatcttgt	tcaatccaag	ctcccatggg	ccctcgacta	gagtcgagat	ctggattgag	13500
	agtgaatatg	agactcta	tggataccga	ggggaattta	tggaaacgtca	gtggagcatt	13560
10	tttgacaaga	aatatttgct	agctgatagt	gaccttaggc	gacttttgaa	cgcgcaataa	13620
	tggtttctga	cgtatgtgct	tagctcatta	aactccagaa	acccgaggct	gagtggctcc	13680
	ttcaacggtg	cggttctgtc	agttccaaac	gtaaaacggc	ttgtcccgcg	tcatcgggcg	13740
15	gggtcataac	gtgactccct	taattctccg	ctcatgatct	tgatcccctg	cgccatcaga	13800
	tccttgggcg	caagaaagcc	atccagttta	ctttgcaggg	cttcccaacc	ttaccagagg	13860
20	gcgccccagc	tggcaattcc	ggttcgcttg	ctgtccataa	aaccgcccag	tctagctatc	13920
	gccatgtaag	cccactgcaa	gctacctgct	ttctctttgc	gcttgcggtt	tcccttgtcc	13980
	agatagccca	gtagctgaca	ttcatccggg	gtcagcaccg	tttctgcgga	ctggctttct	14040
25	acgtgtttccg	cttcttttag	cagcccttgc	gccctgagtg	cttgcggcag	cgtgaagctc	14100
	tggacatcat	gttgatgatg	aaacaactat	tatttatcta	catgttttag	atgttatctg	14160
30	attattttta	taccgtagtc	ttctattgat	gaggagtcta	aggctataga	attatatatc	14220
	taaatgatta	atatatatat	tattaataat	taacaataat	taatataatta	taatttatat	14280
	atatatatatt	tatatatta	taataatatt	cttacaata	taattattat	attcgacggt	14340
35	atcgatgatg	gacagataat	gagatgaatt	agaaaaaaaa	aattcgtgtt	gtaagataga	14400
	atacttgcta	tctactgatg	aatgcagttc	agttttcctc	acgatcttaa	agatcgcgca	14460
40	ctatcctcag	cttcaactctg	gaaattttga	ttctcttctt	ctgctcagca	gcctcgactc	14520
	tgtctagggg	ttcgtacaat	cggacgcat	tctacatgaa	tcgagcacag	ggaatgaaga	14580
	caattaggag	atcctcgatg	tcctccgact	tacttgcatg	acttgacggg	gaagatctcg	14640
45	agcaggggaag	cgacgcctct	ccggaggact	cgccctcgccg	agaggacctc	ctccgcgaca	14700
	cggaccatgg	cctccacggg	gtagaagctg	gccctgttct	ttattctctt	gaggatcatc	14760
50	ggccgaagcc	tccgcaaata	catccccgag	gagtagaatc	tcgcctgcag	gaagcatctg	14820
	tcgagatcct	cgccgaggcg	gcggagatac	ctcgccggcg	ccgccatggc	gccggggacg	14880
	gagcaccacc	acggagaaga	agaaccctaa	cccaaggcat	taacgaagtt	gcgcagatta	14940
55	tacaaaagcc	ctcaaataat	tttcattttc	tattttactg	atacattttc	attattgtat	15000
	atgagtgttt	atttaaatta	ttccgtatta	gaaaagcacc	tccagaaccc	gacaaaatag	15060
60	ggtgacgtca	tcatgggtgtc	atgaccgccc	aacagccgca	gatttaaaat	cggtggatga	15120
	gtgcgggccac	gccacgaaag	cgatgggcct	tcgtcgatgc	cgtgagaatc	catctgacat	15180
	aaagtaaacg	gcgccgtcag	tattgacggc	gtatgacacg	tggaaagaag	ctattgggttc	15240
65	acgcacggtg	ggttccgcta	gcctccgtcc	accgctagta	ctataaatac	ggtcccaggg	15300
	cctcctcacc	actcgacat	atcctctttg	ttttcctctc	cgtgaaagaa	gcgaggaagc	15360

ES 2 795 148 T3

	gcgtcgtctc	tcccaaggta	aggagcagat	ctctttgatc	gtttttgttc	ttcttttggt	15420
5	ttgttttttt	tttctgcgga	tcttcggttg	catcatgcct	tggctgtttt	tattagttta	15480
	ggatatactc	gtttggatct	gagccgatca	tatatgttaa	aggttggtgt	cgatctcttt	15540
	gttcattttc	gcatgaaaag	gatgtatcct	tttgatgtga	ggcgatcttc	tatggttaag	15600
10	actttgttcg	gtctattgat	catttctggt	cttcgttttt	gagttttttt	ctgcggatat	15660
	cgcatactcc	ctagggtttt	gctttgggtta	ggatgcatcc	tttggatttg	agccgatctc	15720
	ccttggttaa	ggctgtgtct	gttcagagag	agaaagtctg	tcgaggtcct	tatgcaggct	15780
15	ttgtccagat	gcgcgtgctc	tctcatgcta	tgaatttatg	ttttgagaac	tcctcccggg	15840
	ttttctagat	ccggatttga	agtattcatt	gcggttcccc	ttcggtttta	tgtatttctc	15900
20	gagttgattt	ggtccatgat	cgtgttctgt	ccagatctct	cttgatatgg	atgagatatt	15960
	cgttacctct	ttcaaacatc	ggtggatggt	cttttttagtc	ttggctcacc	tttatctaga	16020
	aattaatttt	cggtttgaaa	cccctgcttg	ttaagggtgat	gtattccttc	tttatagatt	16080
25	tcggtgtgtt	atttcttaac	ggtgatctgt	ccgatccatg	tgttgcacct	cttgttttct	16140
	gtgtaatcct	ctgtgaatta	taattatggt	ttgaaaacgt	acttaagtaa	ggggcatggt	16200
30	ccccgtttta	aacttttggt	ctatcaattt	gtggttaata	gatcctgatt	tgtggtcgcc	16260
	ttattctgtc	tttaatcgtg	gattttatgt	atcttgagcg	cgtccttttc	ttttaaaatc	16320
	atgtgtttta	cctttcagtc	gtcatatggt	ccatcagggtc	gacgtacaag	ggcgaattca	16380
35	ccatgggggc	cgggcagtcg	tccccggcca	cggggtccca	gaaccagtcc	ggcaacaccg	16440
	gcagcatcat	caacaactac	tacatgcagc	agtaccagaa	ctccatggac	acccaactgg	16500
40	gggacaacgc	cacgagcggc	ggcagcaatg	agggctccac	cgacaccacg	agcaccaca	16560
	cgaccaacac	ccagaacaac	gactgggttca	gcaagctcgc	gtccagcgcc	ttctccgggc	16620
	tcttcggggc	gtccttgggc	gacaagaaga	ccgaggagac	cacgctgctc	gaggaccgca	16680
45	tcctcaccac	gcggaacggc	cacacgacct	ccaccacgca	gtcgagcgtc	ggggtcactt	16740
	acggttacgc	cacggccgag	gacttcgtga	gcggcccca	cacctccggc	ctcgagactc	16800
50	gggtcgccca	ggccgagcgc	ttcttcaaga	cgcacctggt	cgactgggtg	acctccgacc	16860
	ccttcgggcc	ctgccacctc	ttggaactgc	ccaccgacca	caagggcgtg	tacgggtcgt	16920
	tgacggacag	ctacgcgtac	atgaggaacg	ggtgggacgt	ggaggtcacc	gccgtcggca	16980
55	accagttcaa	cgggggctgc	ctcctgggtg	ccatgggtccc	cgaactctgc	tcgatccaga	17040
	agcgggagct	gtaccagctg	accctcttcc	cgcaccagtt	catcaacccg	cgcaccaaca	17100
60	tgaccgcgca	catcaccgtc	cccttcgtgg	gcgtgaaccg	ctacgaccag	tacaaagtcc	17160
	acaagccctg	gaccttggtg	gtcatgggtc	tcgccccctt	caccgtcaac	tcggaggggg	17220
	cgccccagat	caaagtctac	gccaacatcg	ccccacgaa	cgtgcacgtt	gccggcgagt	17280
65	tcccagacaa	ggagggcatc	ttcccgggtg	cgtgctccga	cggctacggg	ggcctcgtga	17340

ES 2 795 148 T3

	cgaccgaccc gaagaccgcc gaccctgcct acggcaaggt gttcaacccg cccagaaaca	17400
	tgctccctgg gagattcacg aacttcctcg acgtggccga ggcttgcccc acgttcctgc	17460
5	acttcgaggg ggacgtccct tacgtcacca cgaagactga ctcggatcgc gtgctggccc	17520
	agttcgacct gtccctcgcc gctaagcaca tgtccaacac cttcctcgcc ggcttcgcgc	17580
10	aatactacac ccagtacagc ggcaccatca acctccactt catgttcacc ggccccaccg	17640
	acgccaaggc ccgctacatg atcgcttacg ccccgcccgg catggagccc ccgaagaccc	17700
	ccgagggcggc cgcgcactgc atccacgccg agtgggacac ggggctcaac tccaagttca	17760
15	cgttctccat cccctacctc agcgcgcgg actacgcgta caccgccagc gacaccgcgg	17820
	agaccacgaa cgtgcagggc tgggtgtgcc tgttccagat caccacggg aaggccgacg	17880
20	gcgacgccct ggtcgtgctg gcctcggcgg ggaaggactt cgaactcagg ctgccggtgg	17940
	acgcccgcac ccagacgact agcgcggcg agtccgcgga cccggtgacc gcgaccgtcg	18000
	agaactacgg gggcgagacc caagtgcagc gcagacagca cacggacgtg tccttcatcc	18060
25	tggatcgctt cgtgaaagtg accccgaagg accagatcaa cgtgctggac ctgatgcaga	18120
	cgccggcgca caccctcgtg ggggcccctc tgcgcaccgc cacgtactac ttcgcggacc	18180
30	tcgaggtggc ggtgaagcac gagggcaacc tgacgtgggt gcccaacggt gcgccggagg	18240
	ccgcgctcga caacaccacg aaccccaccg cgtaccacaa ggccccctg acccggctcg	18300
	ccctccccta caccgcccc cacagggctc tcgccacggt ctacaacggc aacagcaagt	18360
35	acggggacgg gaccgtcgcc aacgtgcgcg gggacctca agtgctcgcc cagaaggccg	18420
	cgcgcgccct cccactagc ttcaactacg gtgccatcaa ggccacgagg gtgacggagc	18480
40	tgctctaccg catgaagcgc gccgagacct actgccccg cccctgctc gcgatccacc	18540
	ccgaccaggc cagacacaag cagaagatcg tcgcccctgt caagcagctc ctgaacttcg	18600
	acctcctgaa gctggccggc gacgtggaga gcaatccggg ctaagagct	18649
45	<210> 36	
	<211> 16496	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
50	<220>	
	<223> Plásmido MERE01	
	<400> 36	
55	ggacatggca accgggcctg aatttcgcgg gtattctggt tctattccaa ctttttcttg	60
	atccgcagcc attaacgact tttgaataga tacgctgaca cgccaagcct cgtagtcaa	120
	aagtgtacca aacaacgctt tacagcaaga acggaatgcg cgtgacgctc gcggtgacgc	180
60	catttcgcct tttcagaaat ggataaatag ccttgcttcc tattatatct tccccaaat	240
	taattaagaa actcccagag tgagcaagga tccggagtcg agcgcgaaga agagaaagag	300
	ggaaagcgcg ggtaccgggc cccccctcg acggatcaag tgcaaaggct cgccttgttt	360
65	ctcctctgtc tcttgatctg actaatcttg gtttatgatt cgttgagtaa ttttggggaa	420

ES 2 795 148 T3

	agctagcttc	gtccacagtt	tttttttcga	tgaacagtgc	cgcagtggcg	ctgatcttgt	480
	atgctatcct	gcaatcgtgg	tgaacttatt	tcttttatat	ccttcactcc	catgaaaagg	540
5	ctagtaatct	ttctcgatgt	aacatcgtcc	agcactgcta	ttaccgtgtg	gtccatccga	600
	cagtctggct	gaacacatca	tacgatattg	agcaaagatc	gatctatctt	ccctgttctt	660
10	taatgaaaga	cgatcatttt	atcagtatga	tctaagaatg	ttgcaacttg	caaggaggcg	720
	tttctttctt	tgaatttaac	taactcgttg	agtggccctg	tttctcggac	gtaaggcctt	780
	tgctgctcca	cacatgtcca	ttcgaatttt	accgtgttta	gcaagggcga	aaagtttgca	840
15	tcttgatgat	ttagcttgac	tatgcgattg	ctttcctgga	cccgtgcagc	tgcgagacga	900
	tccccgctc	gaggctgacg	gtatcgataa	gcttgatcag	atctgatcga	attcaccatg	960
20	ggcgccgggc	agtcctcgcc	tgcgacgggg	agccagaacc	agtcggggcaa	caccggctcg	1020
	atcatcaaca	actactacat	gcagcaatac	cagaacagca	tggacacca	gctcggcgat	1080
	aacgccatct	ccggcgggtc	caacgagggc	tcgaccgaca	cgacctccac	ccacaccacg	1140
25	aacacccaga	acaatgactg	gttcagcaag	ctggcctcca	gcgccctcac	gggcctgttc	1200
	ggggcgctgc	tcgcggaaca	gaagaccgag	gagaccacgc	tgctcgagga	ccggatcctc	1260
30	accacgcgca	acgggcacac	gaccagcacg	acccagtcca	gcgtcggggg	gaccacgggc	1320
	tactccacgg	aggaggacca	cgtcgccggg	ccgaacacga	gcggcctcga	gaccgcgtg	1380
	gtccaggcgg	agcgcttcta	caagaagtac	ctgttcgact	ggaccacgga	caaggcggtc	1440
35	gggcacctcg	agaagctgga	gctgccgagc	gaccaccacg	gcgtcttcgg	ccacctcgtg	1500
	gactcctacg	cgtacatgag	aaatgggtgg	gacgtcgagg	tcagcgccgt	cggcaaccag	1560
40	ttcaacggcg	ggtgcctgct	cgtggcgatg	gtcccggagt	ggaaggagtt	cgacaccgcg	1620
	gagaagtatc	agctgaccct	cttcccccac	cagttcatca	gcccgcgcac	caacatgacc	1680
	gcccacatca	cggtgccgta	cctcgggggtg	aaccgctacg	accagtacaa	gaagcacaag	1740
45	ccctggaccc	tcgtgggtcat	ggtgggtctcc	ccgctgactg	tgaacaacac	gtccgccgcg	1800
	cagatcaaag	tctacgcaa	catcgcccc	acctacgtgc	acgtcgccgg	cgagctgccc	1860
50	tccaaggagg	gcatcttccc	cgtcgcctgc	gccgacgggt	acgggggcct	ggtgaccacc	1920
	gaccccaaga	cggccgaccc	ggcctacggc	aaagtgtaca	acccgcccag	gacgaactac	1980
	cccggctgct	tcaccaacct	cctggacgtg	gcggaggcct	gcccgaacct	cctgtgcttc	2040
55	gacgacggga	agccctacgt	caccacgcgc	accgacgaca	cgcgctgctg	cgccaagttc	2100
	gacctcagcc	tggccgctaa	gcacatgagc	aacacctacc	tcagcggcat	cgcccaatac	2160
60	tatacccaat	actcgggcac	catcaacctg	cacttcatgt	tcacgggcag	caccgacagc	2220
	aaggcccggt	acatgggtgg	ctacatccc	ccgggcgtgg	agaccctcc	cgacacgccc	2280
	gagcgggctg	cgactgcat	ccacgccgag	tgggacaccg	gcctcaacag	caagttcacg	2340
65	ttcagcatcc	cctacgtgtc	cgccgcggat	tacgcttaca	ccgcctcgga	cacggccgag	2400
	acgatcaacg	tccagggctg	ggtctgcatc	taccagatca	ctcacggcaa	ggccgagaac	2460

ES 2 795 148 T3

	gacaccctcg	tcgtgagcgt	ctccgccggg	aaggacttcg	agctgaggct	gccccatcgac	2520
5	cccaggcagc	agaccacggc	gaccggggag	tccgccgacc	ccgtgaccac	gaccgtggag	2580
	aactacggcg	gggagactca	gatccagcgg	cgccaccaca	ccgacatcgg	cttcatcatg	2640
	gaccgcttcg	tgaagatcca	gtccctgtcg	cccacccacg	ttatcgacct	catgcaggcc	2700
10	caccagcacg	ggctcgtggg	tgccctcctg	cgcgcgggcca	cctactactt	cagcgacctc	2760
	gagatcgttg	tccgccacga	ggggaacctc	acctgggtcc	cgaacggtgc	ccccgagagc	2820
	gccctgctca	acacctccaa	ccccacggcg	tacaacaagg	cccccttcac	gcgcctcgcc	2880
15	ctgccttaca	ccgcgccccca	ccgcgtgtcg	gccacggtgt	acaacggggac	ctccaagtac	2940
	gccgtgggcg	ggagcggccg	cagaggcgac	atggggagcc	tcgccgctag	ggtcgtgaag	3000
20	cagctcccgg	cctccttcaa	ctacggcgcc	atcaaggccg	acgccatcca	cgaactcctg	3060
	gtccgcatga	agcgcgccga	actctactgc	ccccggcccc	tcctggccat	cgaggctctc	3120
	tcgcaggacc	gccacaagca	gaagatcatc	gccccggcca	agcagctgct	caacttcgac	3180
25	ctgctcaagc	tcgcggggga	cgtcgagtcg	aaccccggtc	ccttcttctt	cgccgacgtg	3240
	cgggtccaact	tctcgaagct	cgtggacacc	atcaaccaga	tgcaggagga	catgagcacc	3300
30	aagcacgggc	cggacttcaa	ccgcctcgtc	tcggccttcg	aggaactcgc	caccgggggtc	3360
	aaggccatca	ggacgggcct	ggacgaggcg	aagccgtggt	acaagctcat	caagctcctg	3420
	tcgcgcctct	cctgcatggc	ggctgtcgcg	gcccgtcca	aggaccccg	cctcgtcgcc	3480
35	atcatgctcg	cggacaccgg	gctcgagcgc	cagcggcccc	tgaaagtgcg	cgccaagctg	3540
	ccgcagcagg	agggcccccta	cgccggcccc	ctcgagagac	agaagccgct	gaaagtcaag	3600
40	gccaaggcgc	ccgtggtcaa	ggagggggccc	tacgagggcc	ccgtcaagaa	gccggtggcg	3660
	ctgaaagtga	aggccaagaa	cctcatcgtg	accgagtccg	gtgcgcctcc	caccgacctg	3720
	cagaagatgg	tgatgggcaa	caccaagccc	gtcgagtga	tcctcgacgg	gaagaccgtg	3780
45	gcgatctgct	gcgccaccgg	cgtgttcggc	accgcctacc	tcgtcccag	acacctgttc	3840
	gccgagaagt	atgacaagat	catgctggac	gggcggggcca	tgaccgactc	ggactaccgg	3900
50	gtcttcgagt	tcgagatcaa	agtgaagggc	caggatatgc	tctccgacgc	cgcgctgatg	3960
	gtgctccaca	gaggcaaccg	cgtgcgggac	atcaccaagc	acttcaggga	caccgcgcgc	4020
	atgaagaagg	ggaccctgt	ggtcgggggtc	gtgaacaacg	ccgacgtcgg	gcgcctcatc	4080
55	ttctccggcg	aggcgctgac	ctacaaggac	atcgctcgtg	gcatggacgg	ggacacgatg	4140
	ccggggctct	tcgcctacaa	ggccgcgacc	aaggccgggt	actgcggggg	tgcggtgctc	4200
60	gccaaggacg	gcgccgacac	gttcatcgtg	ggcaccctact	ccgccggcg	taacggcgtc	4260
	ggctactgct	cctgcgtgtc	ccggtccatg	ctgctgcgga	tgaaggcca	cgttgacccc	4320
	gagccgcagc	acgagtaaga	gctcgaattt	ccccgatcgt	tcaaacattt	ggcaataaag	4380
65	tttcttaaga	ttgaatcctg	ttgccgggtct	tgcgatgatt	atcatataat	ttctgttgaa	4440

ES 2 795 148 T3

	ttacgttaag	catgtaataa	ttaacatgta	atgcatgacg	ttattttatga	gatggggtttt	4500
	tatgattaga	gtcccgcgaat	tatacattta	atacgcgata	gaaaacaaaa	tatagcgcgc	4560
5	aaactaggat	aaattatcgc	gcgcggtgtc	atctatgtta	ctagatcggg	aattaattca	4620
	gatcggctga	gtggctcctt	caacgttgcg	gttctgtcag	ttccaaacgt	aaaacggctt	4680
10	gtcccgcgtc	atcggcgggg	gtcataacgt	gactccctta	attctccgct	catgatcaga	4740
	ttgtcgtttc	ccgccttcag	tttaaactat	cagtgtttga	caggatataat	tggcgggtaa	4800
	acctaagaga	aaagagcggt	tattagaata	atcggatatt	taaaagggcg	tgaaaagggt	4860
15	tatccgttcg	tccatttgta	tgtgcatgcc	aaccacaggg	ttccccagat	ctggcgcccg	4920
	ccagcgagac	gagcaagatt	ggccgcccgc	cgaaacgatc	cgacagcgcg	cccagcacag	4980
20	gtgcgaggc	aaattgcacc	aacgcataca	gcgccagcag	aatgccatag	tgggcgggtga	5040
	cgtcgttcga	gtgaaccaga	tcgcgaggga	ggcccgccag	caccggcata	atcaggccga	5100
	tgccgacagc	gtcgagcgcg	acagtgtctc	gaattacgat	caggggtatg	ttgggtttca	5160
25	cgtctggcct	ccggaccagc	ctccgctggt	ccgattgaac	gcgcggattc	tttatcactg	5220
	ataagttggt	ggacatatta	tgtttatcag	tgataaagt	tcaagcatga	caaagttgca	5280
30	gccgaataca	gtgatccgtg	ccgccctgga	cctgttgaa	gaggtcggcg	tagacggtct	5340
	gacgacagc	aaactggcgg	aacggttggg	ggttcagcag	ccggcgcttt	actggcactt	5400
	caggaacaag	cgggcgctgc	tcgacgcact	ggccgaagcc	atgctggcgg	agaatcatac	5460
35	gcattcgggt	ccgagagccg	acgacgactg	gcgctcattt	ctgatcggga	atgcccgag	5520
	cttcaggcag	gcgctgctcg	cctaccgcga	tggcgcgcg	atccatgccg	gcacgcgacc	5580
40	gggcgccacc	cagatggaaa	cggccgacgc	gcagcttcgc	ttcctctgcg	aggcgggttt	5640
	ttcggccggg	gacgccgtca	atgcgctgat	gacaatcagc	tacttactg	ttggggccgt	5700
	gcttgaggag	caggccggcg	acagcgatgc	cggcgagcgc	ggcggcaccg	ttgaacaggc	5760
45	tccgctctcg	ccgctgttgc	gggcccgcgat	agacgccttc	gacgaagccg	gtccggacgc	5820
	agcgttcgag	cagggactcg	cgggtgattgt	cgatggattg	gcgaaaagga	ggctcgttgt	5880
50	caggaacggt	gaaggaccga	gaaaggggtga	cgattgatca	ggaccgctgc	cggagcgcaa	5940
	cccactcact	acagcagagc	catgtagaca	acatcccctc	cccctttcca	ccgcgtcaga	6000
	cgcccgtagc	agcccgttac	gggctttttc	atgccctgcc	ctagcgtcca	agcctcacgg	6060
55	ccgcgctcgg	cctctctggc	ggccttctgg	cgctcttccg	cttcctcgct	cactgactcg	6120
	ctgcgctcgg	tcgttcgggt	gcggcgagcg	gtatcagctc	actcaaaggc	ggtaatacgg	6180
60	ttatccacag	aatcagggga	taacgcagga	aagaacatgt	gagcaaaagg	ccagcaaaag	6240
	gccaggaacc	gtaaaaaggc	cgcgttgctg	gcgtttttcc	ataggctccg	ccccctgac	6300
	gagcatcaca	aaaatcgacg	ctcaagtcag	aggtggcgaa	acccgacagg	actataaaga	6360
65	taccaggcgt	ttccccctgg	aagctccctc	gtgcgctctc	ctgttccgac	cctgccgctt	6420
	accggatacc	tgtccgcctt	tctcccttcg	ggaagcggtg	cgcttttccg	ctgcataacc	6480

ES 2 795 148 T3

	ctgcttcggg	gtcattatag	cgattttttc	ggtatatcca	tccttttttcg	cacgatatac	6540
5	aggattttgc	caaaggggttc	gtgtagactt	tccttggtgt	atccaacggc	gtcagccggg	6600
	caggataggt	gaagtaggcc	cacccgcgag	cggggtgttc	ttcttcactg	tcccttattc	6660
	gcacctggcg	gtgctcaacg	ggaatcctgc	tctgcgaggc	tggccggcta	ccgccggcgt	6720
10	aacagatgag	ggcaagcgga	tggctgatga	aaccaagcca	accaggaagg	gcagcccacc	6780
	tatcaagggtg	tactgccttc	cagacgaacg	aagagcgatt	gaggaaaagg	cggcggcggc	6840
	cggcatgagc	ctgtcggcct	acctgctggc	cgctcggccag	ggctacaaaa	tcacgggcgt	6900
15	cgtggactat	gagcacgtcc	gcgagctggc	ccgcatcaat	ggcgacctgg	gccgcctggg	6960
	cggcctgctg	aaactctggc	tcaccgacga	cccgcgcacg	gcgcggttcg	gtgatgccac	7020
20	gacccctgcc	ctgctggcga	agatcgaaga	gaagcaggac	gagcttggca	aggtcatgat	7080
	gggcgtggtc	cgcccagagg	cagagccatg	acttttttag	ccgctaaaac	ggccgggggg	7140
	tgcgcgtgat	tgccaagcac	gtcccatg	gctccatcaa	gaagagcgac	ttcgcggagc	7200
25	tggtgaagta	catcaccgac	gagcaaggca	agaccgagcg	cctttgcgac	gctcaccggg	7260
	ctggttgccc	tcgccgctgg	gctggcggcc	gtctatggcc	ctgcaaacgc	gccagaaacg	7320
30	ccgtcgaagc	cgtgtgagcg	acaccgcggc	cgccggcggt	gtggatacct	cgcggaacac	7380
	ttggccctca	ctgacagatg	aggggaggac	gttgacactt	gaggggcca	ctcaccggc	7440
	gcggcggtga	cagatgaggg	gcaggctcga	tttcggccgg	cgacgtggag	ctggccagcc	7500
35	tcgcaaactc	gcgaaaacgc	ctgattttac	gcgagtttcc	cacagatgat	gtggacaagc	7560
	ctggggataa	gtgccctg	gtattgacac	ttgagggg	cgactactga	cagatgaggg	7620
40	gcgcgatcct	tgacacttga	ggggcagagt	gctgacagat	gaggggcgca	cctattgaca	7680
	tttgagggg	tgtccacagg	cagaaaatcc	agcatttgca	agggtttccg	cccgtttttc	7740
	ggccaccgct	aacctgtctt	ttaacctgct	tttaaacc	tatttataaa	ccttggtttt	7800
45	aaccagggct	gcgccctgtg	cgcgtagacc	cgcacgccga	aggggggtgc	cccccttct	7860
	cgaaccctcc	cgggccgcta	acgcgggcct	cccatcccc	caggggctgc	gcccctcggc	7920
50	cgcgaaacgg	ctcaccacaa	aaatggcagc	gctggcagtc	cttgccattg	ccgggatcgg	7980
	ggcagtaacg	ggatgggcca	tcagcccag	cgcgacgccc	ggaagcattg	acgtgccgca	8040
	ggtgctggca	tcgacattca	gcgaccaggt	gccgggcagt	gagggcggcg	gcctgggtgg	8100
55	cggcctgccc	ttcacttcgg	ccgtcggggc	attcacggac	ttcatggcgg	ggccggcaat	8160
	ttttaccttg	ggcattcttg	gcatagtgg	cgcggtgccc	gtgctcgtgt	tcgggggtgc	8220
60	gataaacc	gcgaaccatt	tgaggtgata	ggtaagatta	taccgaggt	tgaaaacgag	8280
	aattggacct	ttacagaatt	actctatgaa	gcgccatatt	taaaaagcta	ccaagacgaa	8340
	gaggatgaag	aggatgagga	ggcagattgc	cttgaatata	ttgacaatac	tgataagata	8400
65	atatatcttt	tatatagaag	atatcgccgt	atgtaaggat	ttcagggggc	aaggcatagg	8460

ES 2 795 148 T3

	cagcgcgctt	atcaatatat	ctatagaatg	ggcaaagcat	aaaaacttgc	atggactaat	8520
	gcttgaaacc	caggacaata	accttatagc	ttgtaaattc	tatcataatt	gggtaatgac	8580
5	tccaacttat	tgatagtgtt	ttatgttcag	ataatgcccg	atgactttgt	catgcagctc	8640
	caccgatttt	gagaacgaca	gcgacttccg	tcccagccgt	gccaggtgct	gcctcagatt	8700
10	caggttatgc	cgctcaattc	gctgcgtata	tcgcttgctg	attacgtgca	gctttccctt	8760
	caggcgggat	tcatacagcg	gccagccatc	cgatcatccat	atcaccacgt	caaaggggtga	8820
	cagcaggctc	ataagacgcc	ccagcgtcgc	catagtgcgt	tcaccgaata	cgtgcgcaac	8880
15	aaccgtcttc	cggagactgt	catacgcgta	aaacagccag	cgctggcgcg	atttagcccc	8940
	gacatagccc	cactgttcgt	ccatttccgc	gcagacgatg	acgtcactgc	ccggctgtat	9000
20	gcgcgagggt	accgactgcg	gcctgagttt	tttaagtgc	gtaaaatcgt	gttgaggcca	9060
	acgcccataa	tgcgggctgt	tgcccggcat	ccaacgccat	tcattggccat	atcaatgatt	9120
	ttctggtgcg	taccgggttg	agaagcgggtg	taagtgaact	gcagttgcca	tgttttacgg	9180
25	cagtgcagagc	agagatagcg	ctgatgtccg	gcggtgcttt	tgccgttacg	caccaccccg	9240
	tcagtagctg	aacaggaggg	acagctgata	gacacagaag	ccactggagc	acctcaaaaa	9300
30	caccatcata	cactaaatca	gtaagttggc	agcatcacc	ataattgtgg	tttcaaaatc	9360
	ggctccgctg	atactatgtt	atacgccaac	tttgaaaaca	actttgaaaa	agctgttttc	9420
	tggtatttaa	ggtttttagaa	tgcaaggaac	agtgaattgg	agttcgtctt	gttataatta	9480
35	gcttcttggg	gtatctttta	atactgtaga	aaagaggaag	gaaataataa	atggctaaaa	9540
	tgagaatatc	accggaattg	aaaaaactga	tcgaaaaata	ccgctgcgta	aaagatacgg	9600
40	aaggaatgtc	tcctgctaag	gtatataagc	tggtgggaga	aaatgaaaac	ctatatattaa	9660
	aaatgacgga	cagccggtat	aaagggacca	cctatgatgt	ggaacgggaa	aaggacatga	9720
	tgctatggct	ggaaggaaag	ctgcctgttc	caaaggctct	gcactttgaa	cggcatgatg	9780
45	gctggagcaa	tctgctcatg	agtgcggccg	atggcgctct	ttgctcggaa	gagtatgaag	9840
	atgaacaaag	ccctgaaaag	attatcgagc	tgtatgcgga	gtgcatcagg	ctctttcact	9900
50	ccatcgacat	atcggtattg	ccctatacga	atagcttaga	cagccgctta	gccgaattgg	9960
	attacttact	gaataacgat	ctggccgatg	tggattgcga	aaactgggaa	gaagacactc	10020
	catttaaaga	tccgcgcgag	ctgtatgatt	ttttaagac	ggaaaagccc	gaagaggaac	10080
55	ttgtcttttc	ccacggcgac	ctgggagaca	gcaacatctt	tgtgaaagat	ggcaaagtaa	10140
	gtggctttat	tgatcttggg	agaagcggca	gggcggacaa	gtggtatgac	attgccttct	10200
60	gcgtccggtc	gatcagggag	gatatcgggg	aagaacagta	tgtcgagcta	ttttttgact	10260
	tactggggat	caagcctgat	tgggagaaaa	taaaatatta	tatttttactg	gatgaattgt	10320
	tttagtacct	agatgtggcg	caacgatgcc	ggcgacaagc	aggagcgcac	cgacttcttc	10380
65	cgcatcaagt	gttttggctc	tcaggccgag	gcccacggca	agtatttggg	caaggggtcg	10440
	ctggtattcg	tgcagggcaa	gattcggaat	accaagtacg	agaaggacgg	ccagacggtc	10500

ES 2 795 148 T3

	tacgggaccg	acttcattgc	cgataaggtg	gattatctgg	acaccaaggc	accaggcggg	10560
5	tcaaatacagg	aataagggca	cattgccccg	gcgtgagtcg	gggcaatccc	gcaaggaggg	10620
	tgaatgaatc	ggacgtttga	ccggaaggca	tacaggcaag	aactgatcga	cgcgggggtt	10680
	tccgccgagg	atgccgaaac	catcgcaagc	cgcaccgtca	tgctgctgcc	ccgcgaaacc	10740
10	ttccagtcg	tcggctcgat	gggccagcaa	gctacggcca	agatcgagcg	cgacagcgtg	10800
	caactggctc	cccctgccct	gcccgcgcca	tcggccgccc	tggagcgttc	gcgtcgtctc	10860
	gaacaggagg	cggcagggtt	ggcgaagtcg	atgaccatcg	acacgcgagg	aactatgacg	10920
15	accaagaagc	gaaaaaccgc	cggcgaggac	ctggcaaaac	aggtcagcga	ggccaagcag	10980
	gccgcgttgc	tgaaacacac	gaagcagcag	atcaaggaaa	tgcagctttc	cttgttcgat	11040
20	attgcgccgt	ggccggacac	gatgcgagcg	atgccaaacg	acacggcccc	ctctgccctg	11100
	ttcaccacgc	gcaacaagaa	aatcccgcgc	gaggcgctgc	aaaacaaggt	cattttccac	11160
	gtcaacaagg	acgtgaagat	cacctacacc	ggcgtcgagc	tgccggccga	cgatgacgaa	11220
25	ctggtgtggc	agcagggtgt	ggagtacgcg	aagcgcaccc	ctatcggcga	gccgatcacc	11280
	ttcacgttct	acgagctttg	ccaggacctg	ggctggctga	tcaatggccg	gtattacacg	11340
30	aaggccgagg	aatgcctgtc	gcgcctacag	gcgacggcga	tgggcttcac	gtccgaccgc	11400
	gttgggcacc	tggaatcggg	gtcgtctgtg	caccgcttcc	gcgtcctgga	ccgtggcaag	11460
	aaaacgtccc	gttgccagggt	cctgatcgac	gaggaaatcg	tcgtgctgtt	tgctggcgac	11520
35	cactacacga	aattcatatg	ggagaagtac	cgcaagctgt	cgccgacggc	ccgacggatg	11580
	ttcgactatt	tcagctcgca	ccgggagccg	taccgcgtca	agctggaaac	cttccgcctc	11640
40	atgtgcggat	cggattccac	ccgcgtgaag	aagtggcgcg	agcaggctcg	cgaagcctgc	11700
	gaagagtgtc	gaggcagcgg	cctgggtgga	cacgcctggg	tcaatgatga	cctgggtgcat	11760
	tgcaaacgct	agggccttgt	ggggtcagtt	ccggctgggg	gttcagcagc	cagcgcttta	11820
45	ctggcatttc	aggaacaagc	gggcactgct	cgacgcactt	gcttcgctca	gtatcgctcg	11880
	ggacgcacgg	cgcgctctac	gaactgccga	taaacagagg	attaaaattg	acaattgtga	11940
50	ttaaggctca	gattcgacgg	cttggaagcg	ccgacgtgca	ggatttccgc	gagatccgat	12000
	tgctggccct	gaagaaagct	ccagagatgt	tcgggtccgt	ttacgagcac	gaggagaaaa	12060
	agcccatgga	ggcgttcgct	gaacgggttg	gagatgccgt	ggcattcggc	gcctacatcg	12120
55	acggcgagat	cattgggctg	tcggctttca	aacaggagga	cggccccaag	gacgctcaca	12180
	aggcgcattc	gtccggcggt	ttcgtggagc	ccgaacagcg	aggccgaggg	gtcgccggta	12240
60	tgctgctgcg	ggcgttgccg	gcgggtttat	tgctcgtgat	gatcgtccga	cagattccaa	12300
	cgggaatctg	gtggatgcgc	atcttcatcc	tcggcgcact	taatatttcg	ctattctgga	12360
	gcttggtgtt	tatttcgggtc	taccgcctgc	cgggcggggg	cgcggcgacg	gtaggcgctg	12420
65	tgcagccgct	gatggctcgt	ttcatctctg	ccgctctgct	aggtagcccc	atacgattga	12480

ES 2 795 148 T3

	tggcgggtcct	gggggctatt	tgcggaactg	cgggcggtggc	gctgttggtg	ttgacaccaa	12540
	acgcagcgct	agatcctgtc	ggcgctcgag	cgggcctggc	gggggcggtt	tccatggcgt	12600
5	tcggaaccgt	gctgacccgc	aagtggcaac	ctcccgtgcc	tctgctcacc	tttaccgcct	12660
	ggcaactggc	ggccggagga	cttctgctcg	ttccagtagc	tttagtggtt	gatccgccaa	12720
10	tcccgatgcc	tacaggaacc	aatgtttctcg	gcctggcggtg	gctcggcctg	atcggagcgg	12780
	gtttaacctt	cttccttttg	ttccggggga	tctcgcgact	cgaacctaca	gttgtttcct	12840
	tactgggctt	tctcagcccc	agatctgggg	tcgatcagcc	ggggatgcat	caggccgaca	12900
15	gtcggaaactt	cggggtccccg	acctgtacca	ttcggtgagc	aatggatagg	ggagttgata	12960
	tcgtcaacgt	tcacttctaa	agaaatagcg	ccactcagct	tcctcagcgg	ctttatccag	13020
20	cgatttccta	ttatgtcggc	atagttctca	agatcgacag	cctgtcacgg	ttaagcgaga	13080
	aatgaataag	aaggctgata	attcggatct	ctgcgagggg	gatgatattt	gatcacaggc	13140
	agcaacgctc	tgtcatcggt	acaatcaaca	tgctaccctc	cgcgagatca	tccgtgtttc	13200
25	aaacccggca	gcttagttgc	cgttctttccg	aatagcatcg	gtaacatgag	caaagtctgc	13260
	cgccttacia	cggtctctccc	gctgacgccg	tcccggactg	atgggctgcc	tgtatcgagt	13320
30	ggtgattttg	tgccgagctg	ccggtcgggg	agctgttggc	tggctggtgg	caggatatat	13380
	tgtggtgtaa	acaaattgac	gcttagacaa	cttaataaca	cattgcggac	gtttttaatg	13440
	tactgggggtg	gtttttcttt	tcaccagtga	gacgggcaac	agctgattgc	ccttcaccgc	13500
35	ctggccctga	gagagttgca	gcaagcggtc	cacgctgggt	tgccccagca	ggcgaaaatc	13560
	ctgtttgatg	gtggtttccga	aatcggcaaa	atcccttata	aatcaaaaaga	atagccccgag	13620
40	ataggggttga	gtgttggttcc	agtttggaac	aagagtccac	tattaaagaa	cgtggactcc	13680
	aacgtcaaag	ggcgaaaaaac	cgtctatcag	ggcgatggcc	cactacgtga	accatcacc	13740
	aaatcaagtt	ttttgggggtc	gaggtgccgt	aaagcactaa	atcggaaccc	taaagggagc	13800
45	ccccgattta	gagcttgacg	gggaaagccg	gcgaacgtgg	cgagaaagga	agggaagaaa	13860
	gcgaaaggag	cgggcgccat	tcaggctgcg	caactgttgg	gaagggcgat	cggtgcgggc	13920
50	ctcttcgcta	ttacgccagc	tggcgaaagg	gggatgtgct	gcaaggcgat	taagttgggt	13980
	aacgccaggg	ttttcccagt	cacgacgttg	taaaacgacg	gccagtgaat	tgccatcttg	14040
	aaagaaatat	agtttaataa	tttattgata	aaataagtca	ggtattatag	tccaagcaaa	14100
55	aacataatth	attgatgcaa	agtttaaat	cagaaatatt	tcaataactg	attatatcag	14160
	ctggtacatt	gccgtagatg	aaagactgag	tgcgatatta	tgtgtaatac	ataaattgat	14220
60	gatatagcta	gcttagctca	tcgggggatc	cttaatcgac	tctagctaga	acgaattggt	14280
	aggtggcggt	acttgggtcg	atatcaaagt	gcataccttc	ttcccgtatg	cccaactttg	14340
	tatagagagc	cactgcggga	tcgtcaccgt	aatctgcttg	cacgtagatc	acataagcac	14400
65	caagcgcggt	ggcctcatgc	ttgaggagat	tgatgagcgc	ggtggcaatg	ccctgcctcc	14460
	ggtgctcgcc	ggagactgcg	agatcataga	tatagatctc	actacgcggc	tgctcaaacc	14520

ES 2 795 148 T3

	tgggcagaac	gtaagccgcg	agagcgccaa	caaccgcttc	ttggtcgaag	gcagcaagcg	14580
5	cgatgaatgt	cttactacgg	agcaagttcc	cgaggtaatc	ggagtccggc	tgatgttggg	14640
	agtaggtggc	tacgtctccg	aactcacgac	cgaaaagatc	aagagcagcc	cgcattggatt	14700
	tgacttggtc	agggccgagc	ctacatgtgc	gaatgatgcc	catacttgag	ccacctaact	14760
10	ttgttttagg	gcgactgccc	tgctgcgtaa	catcgttgct	gctgcgtacc	atggagatct	14820
	ggattgagag	tgaatatgag	actctaattg	gataccgagg	ggaatttatg	gaagtcagtg	14880
	gagcattttt	gacaagaaat	atgtgctagc	tgatagtgc	cttaggcgac	ttttgaacgc	14940
15	gcaataatgg	tttctgacgt	atgtgcttag	ctcattaaac	tccagaaacc	cgcggtgag	15000
	tggctccttc	aacgttgccg	ttctgtcagt	tccaaacgta	aaacggcttg	tcccgcgtca	15060
20	tcggcggggg	tcataacgtg	actcccttaa	ttctccgctc	atgatcttga	tcccctgcgc	15120
	catcagatcc	ttggcggcaa	gaaagccatc	cagtttactt	tgcagggctt	cccaacctta	15180
	ccagagggcg	ccccagctgg	caattccggt	tcgcttgctg	tccataaaac	cgcccagtct	15240
25	agctatcgcc	atgtaagccc	actgcaagct	acctgctttc	tctttgcgct	tgcgttttcc	15300
	cttgtccaga	tagcccagta	gctgacattc	atccggggtc	agcaccgttt	ctgcggactg	15360
30	gctttctacg	tgttccgctt	ccttttagcag	cccttgccgc	ctgagtgcct	gcggcagcgt	15420
	gaagctctgg	acatcatggt	ggatatgaaa	caactattat	ttatctacat	gttttagatg	15480
	ttatctgatt	atattttatac	cgtagtcttc	tattgatgag	gagtctaagg	ctatagaatt	15540
35	atatatctaa	atgattaata	tatatattat	taataattaa	caataattaa	tatattataa	15600
	tttatatata	tatatattat	attattataa	taatattctt	acaaatataa	ttattatatt	15660
40	cgacggtatc	gataagctcg	ggatccctga	aagcgacgtt	ggatgttaac	atctacaaat	15720
	tgccttttct	tatcgaccat	gtacgtaagc	gcttacgttt	ttggtggacc	cttgaggaaa	15780
	ctggtagctg	ttgtgggcct	gtggtctcaa	gatggatcat	taatttccac	cttcacctac	15840
45	gatggggggc	atcgcaccgg	tgagtaatat	tgtacggcta	agagcgaatt	tggcctgtag	15900
	gatccctgaa	agcgacgttg	gatgttaaca	tctacaaatt	gccttttctt	atcgaccatg	15960
50	tacgtaagcg	cttacgtttt	tgggtggacc	ttgaggaaac	tggtagctgt	tgtgggcctg	16020
	tgggtctcaag	atggatcatt	aatttccacc	ttcacctacg	atggggggca	tcgcaccggt	16080
	gagtaatat	gtacggctaa	gagcgaattt	ggcctgtagg	atccctgaaa	gcgacgttgg	16140
55	atgttaacat	ctacaaattg	ccttttctta	tcgaccatgt	acgtaagcgc	ttacgttttt	16200
	ggtggaccct	tgaggaaact	ggtagctggt	gtgggcctgt	ggtctcaaga	tggatcatta	16260
60	atttccacct	tcacctacga	tggggggcat	cgcaccggtg	agtaatatgt	tacggctaag	16320
	agcgaatttg	gcctgtagga	tccgcgagct	ggtcaatccc	attgcttttg	aagcagctca	16380
	acattgatct	ctttctcgat	cgagggagat	ttttcaaadc	agtgcgcaag	acgtgacgta	16440
65	agtatccgag	tcagttttta	tttttctact	aatttggtcg	tttatttccg	cgtgta	16496

<210> 37
 <211> 15344
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5 <220>
 <223> Plásmido MERE02
 <400> 37
 10 ggtcgtttat ttcggcgtgt aggacatggc aaccgggcct gaatttcgcg ggtattctgt 60
 ttctattcca actttttctt gatccgcagc cattaacgac ttttgaatag atacgctgac 120
 acgccaagcc tcgctagtca aaagtgtacc aaacaacgct ttacagcaag aacggaatgc 180
 15 gcgtgacgct cgcggtgacg ccatttcgcc ttttcagaaa tggataaata gccttgcttc 240
 ctattatatac ttcccccaaa ttaattaaga aactcccgag gtgagcaagg atccggagtc 300
 20 gagcgcgaag aagagaaaga gggaaagcgc gggtagcggg cccccccctc gacggatcaa 360
 gtgcaaaggc cgccttgtt tctcctctgt ctcttgatct gactaatctt ggtttatgat 420
 tcgttgagta attttgggga aagctagctt cgtccacagt ttttttttcg atgaacagtg 480
 25 ccgcagtggc gctgatcttg tatgctatcc tgcaatcgtg gtgaacttat ttcttttata 540
 tccttcactc ccatgaaaag gctagtaatc tttctcgatg taacatcgtc cagcactgct 600
 30 attaccgtgt ggtccatccg acagtctggc tgaacacatc atacgatatt gagcaaagat 660
 cgatctatct tccctgttct ttaatgaaag acgtcatctt catcagtatg atctaagaat 720
 gttgcaactt gcaaggaggc gtttctttct ttgaatttaa ctaactcgtt gagtggccct 780
 35 gtttctcgga cgtaaggcct ttgctgctcc acacatgtcc attcgaattt taccgtgttt 840
 agcaagggcg aaaagtttgc atcttgatga tttagcttga ctatgcgatt gctttcctgg 900
 40 acccgtgcag ctgcggacgg atcccccgct cgaggtcgac ggtatcgata agcttgatca 960
 gatctgatcg aattcaccat gcaggctctg aacacgatgg gcgccgggca gtcctcgcct 1020
 gcgacgggga gccagaacca gtcgggcaac accggctcga tcatcaacaa ctactacatg 1080
 45 cagcaatacc agaacagcat ggacaccag ctcggcgata acgcatctc cggcgggtcc 1140
 aacgagggct cgaccgacac gacctccacc cacaccacga acaccagaa caatgactgg 1200
 50 ttcagcaagc tggcctccag cgccttcacg ggcctgttcg gggcgctgct cgcggacaag 1260
 aagaccgagg agaccacgct gctcgaggac cggatcctca ccacgcgcaa cgggcacacg 1320
 accagcacga cccagtccag cgtcggggtg acccagggct actccacgga ggaggaccac 1380
 55 gtcgccgggc cgaacacgag cggcctcgag acccgctggg tccaggcgga gcgcttctac 1440
 aagaagtacc tgttcgactg gaccacggac aaggcgcttc ggcacctcga gaagctggag 1500
 60 ctgccgagcg accaccacgg cgtcttcggc cacctcgtgg actcctacgc gtacatgaga 1560
 aatgggtggg acgtcgaggc cagcgccgct ggcaaccagt tcaacggcgg gtgcctgctc 1620
 gtggcgatgg tcccggagtg gaaggagttc gacacccgcg agaagtatca gctgaccctc 1680
 65 ttccccacc agttcatcag cccgcgcacc aacatgaccg cccacatcac ggtgccgtac 1740

ES 2 795 148 T3

	ctcgggggtga accgctacga ccagtacaag aagcacaagc cctggaccct cgtgggtcatg	1800
	gtgggtctccc cgctgactgt gaacaacacg tccgccgcgc agatcaaagt ctacgccaac	1860
5	atcgccccca cctacgtgca cgtcgccggc gagctgccct ccaaggaggg catcttcccc	1920
	gtcgccctgcg ccgacgggta cggggggcctg gtgaccaccg accccaagac ggccgaccg	1980
10	gcctacggca aagtgtacaa cccgcccagg acgaactacc ccggtcgctt caccaacctc	2040
	ctggacgtgg cggaggcctg cccgaccttc ctgtgcttcg acgacgggaa gccctacgtc	2100
	accacgcgca ccgacgacac gcgcctgctc gccaaagtctg acctcagcct ggccgctaag	2160
15	cacatgagca acacctacct cagcggcatc gcccaatact ataccacaata ctcgggcacc	2220
	atcaacctgc acttcatgtt cacgggcagc accgacagca agggccggta catggtggcc	2280
20	tacatcccg cgggcgtgga gaccctccc gacacgcccg agcgggctgc gactgcatc	2340
	cacgccgagt gggacaccgg cctcaacagc aagttcacgt tcagcatccc ctacgtgtcc	2400
	gccgcggatt acgcttacac cgctcggac acggccgaga cgatcaacgt ccagggctgg	2460
25	gtctgcatct accagatcac tcacggcaag gccgagaacg acaccctcgt cgtgagcgtc	2520
	tccgccggga aggacttcga gctgaggctg cccatcgacc ccaggcagca gaccacggcg	2580
30	accggggagt ccgccgaccc cgtgaccacg accgtggaga actacggcgg ggagactcag	2640
	atccagcggc gccaccacac cgacatcggc ttcacatggt accgcttcgt gaagatccag	2700
	tccctgtcgc ccaccacgt tatcgacctc atgcaggccc accagcacgg gctcgtgggt	2760
35	gccctcctgc gcgcggccac ctactacttc agcgacctcg agatcgttgt ccgccacgag	2820
	gggaacctca cctgggtccc gaacggtgcc cccgagagcg ccctgctcaa cacctccaac	2880
40	cccacggcgt acaacaaggc ccccttcacg cgctcgcgcc tgccttacac cgcgccccac	2940
	cgcgtgctgg ccacggtgta caacgggacc tccaagtacg ccgtgggcgg gagcggccgc	3000
	agaggcgaca tggggagcct cgccgctagg gtcgtgaagc agtccccggc ctccttcaac	3060
45	tacggcgcca tcaaggccga cgccatccac gaactcctgg tccgcatgaa gcgcgccgaa	3120
	ctctactgcc cccggcccct cctggccatc gaggtctcct cgcaggaccg ccacaagcag	3180
50	aagatcatcg ccccgcccaa gcagtaagag ctcgaatttc cccgatcgtt caaacatttg	3240
	gcaataaagt ttcttaagat tgaatcctgt tgccgggtctt gcgatgatta tcatataatt	3300
	tctgttgaat tacgttaagc atgtaataat taacatgtaa tgcacgacgt tatttatgag	3360
55	atgggttttt atgattagag tcccgaatt atacatttaa tacgcgatag aaaacaaaat	3420
	atagcgcgca aactaggata aattatcgcg cgcggtgtca tctatgttac tagatcggga	3480
60	attaattcag atcggctgag tggctccttc aacgttgccg ttctgtcagt tccaaacgta	3540
	aaacggcctt tcccgctca tcggcggggg tcataacgtg actcccttaa ttctccgctc	3600
	atgatcagat tgctgctttcc cgcttcaggt ttaaactatc agtgctttgac aggatatatt	3660
65	ggcgggtaaa cctaagagaa aagagcggtt attagaataa tcggatattt aaaagggcgt	3720
	gaaaagggtt atccgttcgt ccatttgtat gtgcatgcca accacagggt tccccagatc	3780

ES 2 795 148 T3

	tggcgccggc	cagcgagacg	agcaagattg	gccgccgccc	gaaacgatcc	gacagcgcg	3840
5	ccagcacagg	tgcgcaggca	aattgcacca	acgcatacag	cgccagcaga	atgccatagt	3900
	gggcggtgac	gtcgttcgag	tgaaccagat	cgcgcaggag	gcccggcagc	accggcataa	3960
	tcaggccgat	gccgacagcg	tcgagcgcg	cagtgtctag	aattacgatc	aggggtatgt	4020
10	tgggtttcac	gtctggcctc	cggaccagcc	tccgctggtc	cgattgaacg	cgcggtattct	4080
	ttatcactga	taagttgggtg	gacatattat	gtttatcagt	gataaagtgt	caagcatgac	4140
	aaagttgcag	ccgaatacag	tgatccgtgc	cgccctggac	ctgttgaacg	aggtcggcgt	4200
15	agacggtctg	acgacacgca	aactggcgga	acggttgggg	gttcagcagc	cggcgcttta	4260
	ctggcacttc	aggaacaagc	gggcgctgct	cgacgcactg	gccgaagcca	tgctggcgga	4320
20	gaatcatacg	cattcgggtg	cgagagccga	cgacgactgg	cgctcatttc	tgatcgggaa	4380
	tgcccgcagc	ttcaggcagg	cgctgtctgc	ctaccgcat	ggcgcgcgca	tccatgccgg	4440
	cacgcgaccg	ggcgacccgc	agatggaaac	ggccgacgcg	cagcttcgct	tcctctgcga	4500
25	ggcgggtttt	tcggccgggg	acgccgtcaa	tgcgctgatg	acaatcagct	acttcactgt	4560
	tggggccgtg	cttgaggagc	aggccggcga	cagcgatgcc	ggcgagcgcg	gcggcaccgt	4620
30	tgaacaggct	ccgctctcgc	cgctgttgcg	ggccgcgata	gacgccttcg	acgaagccgg	4680
	tccggacgca	gcgttcgagc	agggactcgc	ggtgattgtc	gatggattgg	cgaaaaggag	4740
	gctcgttgtc	aggaacgttg	aaggaccgag	aaagggtgac	gattgatcag	gaccgctgcc	4800
35	ggagcgcaac	ccactcacta	cagcagagcc	atgtagacaa	catccccctc	ccctttccac	4860
	cgcgtcagac	gcccgtagca	gcccgtacg	ggctttttca	tgccctgccc	tagcgtccaa	4920
40	gcctcacggc	cgcgctcggc	ctctctggcg	gccttctggc	gctcttccgc	ttcctcgctc	4980
	actgactcgc	tgcgctcggg	cgttcggctg	cggcgagcgg	tatcagctca	ctcaaaggcg	5040
	gtaatacggg	tatccacaga	atcaggggat	aacgcaggaa	agaacatgtg	agcaaaaggc	5100
45	cagcaaaagg	ccaggaaccg	taaaaaggcc	gcgttgctgg	cgtttttcca	taggctccgc	5160
	ccccctgacg	agcatcacia	aaatcgacgc	tcaagtcaga	ggtggcgaaa	cccgacagga	5220
50	ctataaagat	accaggcggt	tccccctgga	agctccctcg	tgcgctctcc	tgttccgacc	5280
	ctgccgctta	ccggatacct	gtccgccttt	ctcccttcgg	gaagcggtgg	gcttttccgc	5340
	tgcataaacc	tgcttcgggg	tcattatagc	gatttttttcg	gtatatccat	cctttttcgc	5400
55	acgatataca	ggatttttgcc	aaaggggttcg	tgtagacttt	ccttggtgta	tccaacggcg	5460
	tcagccgggc	aggatagggtg	aagtagggcc	acccgcgagc	gggtgttcct	tcttcactgt	5520
60	cccttattcg	cacctggcgg	tgctcaacgg	gaatcctgct	ctgcgaggct	ggccggctac	5580
	cgccggcgta	acagatgagg	gcaagcggat	ggctgatgaa	accaagccaa	ccaggaaggg	5640
	cagcccacct	atcaaggtgt	actgccttcc	agacgaacga	agagcgattg	aggaaaaggc	5700
65	ggcggcgggc	ggcatgagcc	tgctggccta	cctgctggcc	gtcggccagg	gctacaaaat	5760

ES 2 795 148 T3

	cacgggcgtc	gtggactatg	agcacgtccg	cgagctggcc	cgcatcaatg	gcgacctggg	5820
	ccgcctgggc	ggcctgctga	aactctggct	caccgacgac	ccgcgcacgg	cgcggttcgg	5880
5	tgatgccacg	atcctcgccc	tgctggcgaa	gatcgaagag	aagcaggacg	agcttggtcaa	5940
	ggatcatgatg	ggcgtgggtcc	gcccgaagggc	agagccatga	cttttttagc	cgctaaaacg	6000
10	gccgggggggt	gcgcgtgatt	gccaagcacg	tcccatgctg	ctccatcaag	aagagcgact	6060
	tcgcggagct	ggtgaagtac	atcaccgacg	agcaaggcaa	gaccgagcgc	ctttgcgacg	6120
	ctcaccgggc	tggttgccct	cgccgctggg	ctggcgggccg	tctatggccc	tgcaaacgcg	6180
15	ccagaaacgc	cgctgaagcc	gtgtgctgaga	caccgcggcc	gccggcgctg	tggataacctc	6240
	gcggaaaact	tggccctcac	tgacagatga	ggggcgagacg	ttgacacttg	aggggcccac	6300
20	tcacccggcg	cgcgcttgac	agatgagggg	caggctcgat	ttcgggccggc	gacgtggagc	6360
	tggccagcct	cgcaaactcg	cgaaaacgcc	tgatttttacg	cgagtttccc	acagatgatg	6420
	tggacaagcc	tggggataag	tgccctgctg	tattgacact	tgaggggctg	gactactgac	6480
25	agatgagggg	cgcgatcctt	gacacttgag	gggcagagtg	ctgacagatg	aggggctgcac	6540
	ctattgacat	ttgaggggct	gtccacaggc	agaaaatcca	gcatttgcaa	gggtttccgc	6600
30	ccgttttttcg	gccaccgcta	acctgtcttt	taacctgctt	ttaaaccaat	atttataaac	6660
	cttgttttta	accagggctg	cgccctgtgc	gcgtgaccgc	gcacgccgaa	gggggggtgcc	6720
	cccccttctc	gaaccctccc	ggcccgcctaa	cgcgggcctc	ccatcccccc	aggggctgctg	6780
35	cccctcgggc	gcgaacggcc	tcaccccaaa	aatggcagcg	ctggcagtcc	ttgccattgc	6840
	cgggatcggg	gcagtaacgg	gatgggctgat	cagcccagac	gcgacgcccg	gaagcattga	6900
40	cgtgccgcag	gtgctggcat	cgacattcag	cgaccaggctg	ccgggcagtg	agggcgggcg	6960
	cctgggtggc	ggcctgccc	tcacttcggc	cgtcggggca	ttcacggact	tcattggcg	7020
	gccggcaatt	tttaccttgg	gcattcttgg	catagtggct	gcgggtgccg	tgctcgtgtt	7080
45	cgggggtgctg	ataaaccag	cgaaccattt	gaggtgatag	gtaagattat	accgaggtat	7140
	gaaaacgaga	attggacctt	tacagaatta	ctctatgaag	cgccatattt	aaaaagctac	7200
50	caagacgaag	aggatgaaga	ggatgaggag	gcagattgcc	ttgaatatat	tgacaatact	7260
	gataagataa	tatatctttt	atatagaaga	tatcgccgta	tgtaaggatt	tcagggggca	7320
	aggcataggc	agcgcgctta	tcaatatatc	tatagaatgg	gcaaagcata	aaaacttgca	7380
55	tggactaatg	cttgaaaccc	aggacaataa	ccttatagct	tgtaaattct	atcataattg	7440
	ggtaatgact	ccaacttatt	gatagtgttt	tatgttcaga	taatgcccga	tgactttgtc	7500
60	atgcagctcc	accgattttg	agaacgacag	cgacttccgt	cccagccgtg	ccaggtgctg	7560
	cctcagattc	aggttatgcc	gctcaattcg	ctgcgtatat	cgcttgctga	ttacgtgcag	7620
	ctttcccttc	aggcgggatt	catacagcgg	ccagccatcc	gtcatccata	tcaccacgtc	7680
65	aaagggtgac	agcaggctca	taagacgccc	cagcgtcgcc	atagtgcgtt	caccgaatac	7740
	gtgcgcaaca	accgtcttcc	ggagactgtc	atacgcgtaa	aacagccagc	gctggcgcgca	7800

ES 2 795 148 T3

	tttagccccg	acatagcccc	actgttcgtc	cattttccgcg	cagacgatga	cgctactgcc	7860
5	cggctgtatg	cgcgagggtta	ccgactgcgg	cctgagtttt	ttaagtgcg	taaaatcgtg	7920
	ttgaggccaa	cgcccataat	gcgggctggt	gcccggcatc	caacgccatt	catggccata	7980
	tcaatgattt	tctggtgcgt	accgggttga	gaagcgggtg	aagtgaactg	cagttgccat	8040
10	gttttacggc	agtgagagca	gagatagcgc	tgatgtccgg	cggtgctttt	gccgttacgc	8100
	accaccccgt	cagtagctga	acaggaggga	cagctgatag	acacagaagc	cactggagca	8160
	cctcaaaaac	accatcatac	actaaatcag	taagttggca	gcatcaccca	taattgtggt	8220
15	ttcaaaatcg	gctccgctga	tactatgtta	tacgccaact	ttgaaaacaa	ctttgaaaaa	8280
	gctgttttct	ggtattttaag	gttttagaat	gcaaggaaca	gtgaattgga	gttcgtcttg	8340
20	ttataattag	cttcttgggg	tatctttaaa	tactgtagaa	aagaggaagg	aaataataaa	8400
	tggctaaaat	gagaatatca	ccggaattga	aaaaactgat	cgaaaaatac	cgctgcgtaa	8460
	aagatacgga	aggaatgtct	cctgctaagg	tatataagct	ggtgggagaa	aatgaaaacc	8520
25	tatatttaaa	aatgacggac	agccggtata	aagggaccac	ctatgatgtg	gaacgggaaa	8580
	aggacatgat	gctatggctg	gaaggaaagc	tgctgttcc	aaaggctcctg	cactttgaac	8640
30	ggcatgatgg	ctggagcaat	ctgctcatga	gtgaggccga	tggcgtcctt	tgctcggaag	8700
	agtatgaaga	tgaacaaagc	cctgaaaaga	ttatcgagct	gtatgcggag	tgcatcaggc	8760
	tctttcactc	catcgacata	tcggattgtc	cctatacgaa	tagcttagac	agccgcttag	8820
35	ccgaattgga	ttacttactg	aataacgatc	tggccgatgt	ggattgcgaa	aactgggaag	8880
	aagacactcc	atttaaagat	ccgcgcgagc	tgtatgattt	tttaaagacg	gaaaagccccg	8940
40	aagaggaact	tgtcttttcc	cacggcgacc	tgggagacag	caacatcttt	gtgaaagatg	9000
	gcaaagtaag	tggctttatt	gatcttgggg	gaagcggcag	ggcggacaag	tggtatgaca	9060
	ttgccttctg	cgctccggtc	atcagggagg	atatcgggga	agaacagtat	gtcgagctat	9120
45	tttttgactt	actggggatc	aagcctgatt	gggagaaaat	aaaatattat	attttactgg	9180
	atgaattggt	ttagtaccta	gatgtggcgc	aacgatgccg	gcgacaagca	ggagcgcacc	9240
50	gacttcttcc	gcatcaagtg	ttttggctct	caggccgagg	cccacggcaa	gtatttgggc	9300
	aaggggtcgc	tggtattcgt	gcagggcaag	attcggaata	ccaagtacga	gaaggacggc	9360
	cagacgggtct	acgggaccga	cttcattgcc	gataaggtgg	attatctgga	caccaaggca	9420
55	ccaggcgggt	caaatcagga	ataagggcac	attgccccgg	cgtagtcgg	ggcaatccccg	9480
	caaggagggt	gaatgaatcg	gacgtttgac	cggaaggcat	acaggcaaga	actgatcgac	9540
60	gcgggggtttt	ccgccgagga	tgccgaaacc	atcgcaagcc	gcaccgtcat	gcgtgcgccc	9600
	cgcgaaacct	tccagtccgt	cggctcgtatg	gtccagcaag	ctacggccaa	gatcgagcgc	9660
	gacagcgtgc	aactggctcc	ccctgccctg	cccgcgccat	cggccgccgt	ggagcgttcg	9720
65	cgctcgtctcg	aacaggaggc	ggcaggtttg	gcgaagtcga	tgaccatcga	cacgcgagga	9780

ES 2 795 148 T3

	actatgacga	ccaagaagcg	aaaaaccgcc	ggcgaggacc	tggcaaaaaca	ggtcagcgag	9840
	gccaagcagg	ccgcgttgct	gaaacacacg	aagcagcaga	tcaaggaaat	gcagctttcc	9900
5	ttgttcgata	ttgcgccgtg	gccggacacg	atgcgagcga	tgccaaacga	cacggcccgc	9960
	tctgccctgt	tcaccacgcg	caacaagaaa	atccccgcgcg	aggcgctgca	aaacaaggtc	10020
10	attttccacg	tcaacaagga	cgtgaagatc	acctacaccg	gcgtcgagct	gcggggccgac	10080
	gatgacgaac	tggtgtggca	gcagggtgtg	gagtacgcga	agcgcacccc	tatcggcgag	10140
	ccgatcacct	tcacgtttcta	cgagctttgc	caggacctgg	gctggctgat	caatggccgg	10200
15	tattacacga	aggccgagga	atgcctgtcg	cgcctacagg	cgacggcgat	gggcttcacg	10260
	tccgaccgcg	ttgggcacct	ggaatcggtg	tcgctgctgc	accgcttccg	cgctctggac	10320
20	cgtggcaaga	aaacgtcccc	ttgccaggtc	ctgatcgacg	aggaaatcgt	cgtgctgttt	10380
	gctggcgacc	actacacgaa	attcatatgg	gagaagtacc	gcaagctgtc	gccgacggcc	10440
	cgacggatgt	tcgactattt	cagctcgcac	cgggagccgt	acccgctcaa	gctggaaacc	10500
25	ttccgcctca	tgtgcggatc	ggattccacc	cgcgtgaaga	agtggcgcgga	gcaggtcggc	10560
	gaagcctgcg	aagagttgcg	aggcagcggc	ctgggtggaac	acgcctgggt	caatgatgac	10620
30	ctggtgcatt	gcaaacgcta	gggccttgctg	gggtcagttc	cggctggggg	ttcagcagcc	10680
	agcgctttac	tggcattttca	ggaacaagcg	ggcactgctc	gacgcacttg	cttcgctcag	10740
	tatcgtcgcg	gacgcacggc	gcgctctacg	aactgccgat	aaacagagga	ttaaaattga	10800
35	caatttgtgat	taaggctcag	attcgacggc	ttggagcggc	cgacgtgcag	gatttccgcg	10860
	agatccgatt	gtcggccctg	aagaaagctc	cagagatggt	cgggtccggt	tacgagcacg	10920
40	aggagaaaaa	gcccattggag	gcgttcgctg	aacggttgcg	agatgccgtg	gcattcggcg	10980
	cctacatcga	cggcgagatc	attgggctgt	cggtcttcaa	acaggaggac	ggccccaagg	11040
	acgctcacia	ggcgcatctg	tccggcggtt	tcgtggagcc	cgaacagcga	ggccgagggg	11100
45	tcgccgggat	gctgctgcgg	gcgttgccgg	cgggtttatt	gctcgtgatg	atcgtccgac	11160
	agattccaac	gggaatctgg	tggatgcgca	tcttcacctc	cggcgcaact	aatatttcgc	11220
50	tattctggag	cttggtgttt	atttcgggtc	accgcctgcc	gggcggggtc	gcggcgacgg	11280
	taggcgctgt	gcagccgctg	atggtcgtgt	tcattctctgc	cgctctgcta	ggtagcccga	11340
	tacgattgat	ggcggtcctg	ggggctatct	gcggaactgc	gggcgtggcg	ctgttggtgt	11400
55	tgacacaaaa	cgcagcgcta	gatacctgtc	gcgtcgcagc	gggcctggcg	ggggcggttt	11460
	ccatggcggt	cggaaccgtg	ctgaccgcga	agtggcaacc	tcccgtgcct	ctgctcacct	11520
60	ttaccgcctg	gcaactggcg	gccggaggac	ttctgctcgt	tccagtagct	ttagtggttg	11580
	atccgccaat	cccgatgcct	acaggaacca	atgttctcgg	cctggcgtgg	ctcggcctga	11640
	tcggagcggg	tttaacctac	ttcctttggt	tccgggggat	ctcgcgactc	gaacctacag	11700
65	ttgtttcctt	actgggcctt	ctcagcccca	gatctggggg	cgatcagccg	gggatgcatc	11760
	aggccgacag	tcggaacttc	gggtccccga	cctgtaccat	tcggtgagca	atggataggg	11820

ES 2 795 148 T3

	gagttgatat	cgtcaacggt	cacttctaaa	gaaatagcgc	cactcagctt	cctcagcggc	11880
5	tttatccagc	gatttcctat	tatgtcggca	tagttctcaa	gatcgacagc	ctgtcacggt	11940
	taagcgagaa	atgaataaga	aggctgataa	ttcggatctc	tgcgaggag	atgatatttg	12000
	atcacaggca	gcaacgctct	gtcatcggtt	caatcaacat	gctaccctcc	gcgagatcat	12060
10	ccgtgtttca	aacccggcag	cttagttgcc	gttcttccga	atagcatcgg	taacatgagc	12120
	aaagtctgcc	gccttacaac	ggctctcccg	ctgacgccgt	cccggactga	tgggctgcct	12180
	gtatcgagtg	gtgattttgt	gccgagctgc	cggtcgggga	gctgttggct	ggctggtggc	12240
15	aggatatatt	gtggtgtaaa	caaattgacg	cttagacaac	ttaataaacac	attgcggacg	12300
	tttttaatgt	actggggtgg	tttttctttt	caccagttag	acgggcaaca	gctgattgcc	12360
20	cttcaccgcc	tggccctgag	agagttgcag	caagcgggcc	acgctggttt	gccccagcag	12420
	gcgaaaatcc	tgtttgatgg	tggttccgaa	atcggcaaaa	tcccttataa	atcaaaagaa	12480
25	tagcccgaga	tagggttgag	tggtgttcca	gtttggaaca	agagtccact	attaaagaac	12540
	gtggactcca	acgtcaaagg	gcgaaaaacc	gtctatcagg	gcgatggccc	actacgtgaa	12600
	ccatcaccca	aatcaagttt	tttggggtcg	aggtgccgta	aagcactaaa	tcggaaccct	12660
30	aaaggagacc	cccgatthag	agcttgacgg	ggaaagccgg	cgaacgtggc	gagaaaggaa	12720
	gggaagaaaag	cgaaaggagc	gggcgccatt	caggctgcgc	aactgttggg	aagggcgatc	12780
35	ggtgcggggc	tcttcgctat	tacgccagct	ggcgaaaggg	ggatgtgctg	caaggcgatt	12840
	aagttgggta	acgccagggg	tttcccagtc	acgacgttgt	aaaacgacgg	ccagtgaatt	12900
	gccatcttga	aagaaatata	gtttaaatat	ttattgataa	aataagtcag	gtattatagt	12960
40	ccaagcaaaa	acataattta	ttgatgcaaa	gtttaaattc	agaaatattt	caataactga	13020
	ttatatcagc	tggtacattg	ccgtagatga	aagactgagt	gcatatttat	gtgtaataca	13080
45	taaattgatg	atatagctag	cttagctcat	cgggggatcc	ttaatcgact	ctagctagaa	13140
	cgaattgtta	ggtggcggta	cttgggtcga	tatcaaagtg	catcacttct	tcccgtatgc	13200
	ccaactttgt	atagagagcc	actgcgggat	cgtcaccgta	atctgcttgc	acgtagatca	13260
50	cataagcacc	aagcgcgttg	gcctcatgct	tgaggagatt	gatgagcgcg	gtggcaatgc	13320
	cctgcctccg	gtgctcgccg	gagactgcga	gatcatagat	atagatctca	ctacgcggct	13380
55	gctcaaacct	gggcagaacg	taagccgcga	gagcgccaac	aaccgcttct	tggtcgaagg	13440
	cagcaagcgc	gatgaatgtc	ttactacgga	gcaagttccc	gaggtaatcg	gagtcgggct	13500
	gatgttggga	gtagggtggc	acgtctccga	actcacgacc	gaaaagatca	agagcagccc	13560
60	gcatggattt	gacttgggtca	gggccgagcc	tacatgtgcg	aatgatgccc	atacttgagc	13620
	cacctaactt	tgtttttaggg	cgactgccct	gctgcgtaac	atcgttgctg	ctgcgtacca	13680
65	tggagatctg	gattgagagt	gaatatgaga	ctctaattgg	ataccgaggg	gaatttatgg	13740
	aagtcagtg	agcatttttg	acaagaaata	tttgctagct	gatagtgacc	ttaggcgact	13800

ES 2 795 148 T3

	tttgaacgcg caataatggt ttctgacgta tgtgcttagc tcattaaact ccagaaaccc	13860
	gcggtctgagt ggctccttca acgttgcggt tctgtcagtt ccaaacgtaa aacggcttgt	13920
5	cccgcgtcat cggcgggggt cataacgtga ctcccttaat tctccgctca tgatcttgat	13980
	cccctgcgcc atcagatcct tggcggcaag aaagccatcc agtttacttt gcagggcttc	14040
10	ccaaccttac cagagggcgc cccagctggc aattccgggt cgcttgctgt ccataaaacc	14100
	gcccagctcta gctatcgcca tgtaagccca ctgcaagcta cctgctttct ctttgcgctt	14160
	gcgtttttccc ttgtccagat agcccagtag ctgacattca tccgggggtca gcaccgtttc	14220
15	tgcggactgg ctttctacgt gttccgcttc ctttagcagc ccttgcgccc tgagtgcctg	14280
	cggcagcggtg aagctctgga catcatgttg gatatgaaac aactattatt tatctacatg	14340
20	tttttagatgt tatctgatta tttttatacc gtagtcttct attgatgagg agtctaaggc	14400
	tatagaatta tatatctaaa tgattaatat atatattatt aataattaac aataattaat	14460
	atattataat ttatatatat atattttata ttattataat aatattctta caaatataat	14520
25	tattatattc gacggtatcg ataagctcgg gatccctgaa agcgacgttg gatgttaaca	14580
	tctacaaatt gccttttctt atcgaccatg tacgtaagcg cttacgtttt tgggtggacc	14640
30	ttgaggaaac tggtagctgt tgtgggcctg tggctcaag atggatcatt aatttccacc	14700
	ttcacctacg atggggggca tcgcaccggt gagtaatat gtacggctaa gagcgaattt	14760
	ggcctgtagg atccctgaaa gcgacgttgg atgttaacat ctacaaattg ccttttctta	14820
35	tcgaccatgt acgtaagcgc ttacgttttt ggtggaccct tgaggaaact ggtagctgtt	14880
	gtgggcctgt ggtctcaaga tggatcatta atttccacct tcacctacga tggggggcat	14940
40	cgcaccggtg agtaatatgt tacggctaag agcgaatttg gcctgtagga tccctgaaag	15000
	cgacgttgga tgtaaacatc tacaaattgc cttttcttat cgaccatgta cgtaagcgct	15060
	tacgtttttg gtggaccctt gaggaaactg gtagctgttg tgggcctgtg gtctcaagat	15120
45	ggatcattaa tttccacctt cacctacgat ggggggcatc gcaccggtga gtaatatgt	15180
	acggctaaga gcgaatttg cctgtaggat ccgagagctg gtcaatcca ttgcttttga	15240
50	agcagctcaa cattgatctc tttctcgatc gagggagatt tttcaaatca gtgcgcaaga	15300
	cgtgacgtaa gtatccgagt cagtttttat ttttctacta attt	15344
55	<210> 38 <211> 17728 <212> ADN <213> Secuencia artificial <220> <223> Plásmido MERE03	
60	<400> 38 ctaaggctat agaattatat atctaaatga ttaatatata tattattaat aattaacaat	60
	aattaatata ttataattta tatatatata ttttatatta ttataataat attcttacia	120
65	atataattat tatattcgac ggtatcgata agctcgggat ccctgaaagc gacgttggat	180
	gttaacatct acaaattgcc ttttcttata gaccatgtac gtaagcgctt acgttttttg	240

ES 2 795 148 T3

	tggacccttg	aggaaactgg	tagctgttgt	gggcctgtgg	tctcaagatg	gatcattaat	300
5	ttccaccttc	acctacgatg	gggggcatcg	caccggtgag	taatattgta	cggctaagag	360
	cgaatttggc	ctgtaggatc	cctgaaagcg	acgttggatg	ttaacatcta	caaattgcct	420
	tttcttatcg	accatgtacg	taagcgctta	cgtttttggg	ggacccttga	ggaaactggg	480
10	agctgtttgt	ggcctgtggg	ctcaagatgg	atcattaatt	tccaccttca	cctacgatgg	540
	ggggcatcgc	accggtgagt	aatattgtac	ggctaagagc	gaatttggcc	tgtaggatcc	600
	ctgaaagcga	cgttggatgt	taacatctac	aaattgcctt	ttcttatcga	ccatgtacgt	660
15	aagcgcttac	gtttttgggt	gacccttgag	gaaactggta	gctgtttgtg	gcctgtgggtc	720
	tcaagatgga	tcattaattt	ccaccttcac	ctacgatggg	gggcatcgca	ccggtgagta	780
20	atattgtacg	gctaagagcg	aatttggcct	gtaggatccg	cgagctgggtc	aatcccattg	840
	cttttgaagc	agctcaacat	tgatctcttt	ctcgatcgag	ggagattttt	caaatcagtg	900
	cgcaagacgt	gacgtaagta	tccgagtcag	tttttatttt	tctactaatt	tggtcgttta	960
25	tttcggcggtg	taggacatgg	caaccggggc	tgaatttcgc	gggtattctg	tttctattcc	1020
	aactttttct	tgatccgcag	ccattaacga	cttttgaata	gatacgctga	cacgccaagc	1080
30	ctcgctagtc	aaaagtgtac	caaacaacgc	tttacagcaa	gaacggaatg	cgcgtgacgc	1140
	tcgcggtgac	gccatttcgc	cttttcagaa	atggataaat	agccttgctt	cctattatat	1200
	cttcccccaa	attaattaag	aaactcccga	ggtgagcaag	gatccggagt	cgagcgcgaa	1260
35	gaagagaaaag	agggaaagcg	cgggtaccgg	gcccccccct	cgacggatca	agtgcaaagg	1320
	tccgccttgt	ttctcctctg	tctcttgatc	tgactaatct	tggtttatga	ttcgttgagt	1380
40	aattttgggg	aaagctagct	tcgtccacag	tttttttttc	gatgaacagt	gccgcagtgg	1440
	cgctgatctt	gtatgctatc	ctgcaatcgt	ggatgaactta	tttcttttat	atccttcact	1500
	cccatgaaaa	ggctagtaat	ctttctcgat	gtaacatcgt	ccagcactgc	tattaccgtg	1560
45	tgggtccatcc	gacagtctgg	ctgaacacat	catacgatat	tgagcaaaga	tcgatctatc	1620
	ttccctgttc	tttaataaaa	gacgtcattt	tcatacagtat	gatctaagaa	tgttgcaact	1680
50	tgcaaggagg	cgtttctttc	tttgaattta	actaactcgt	tgagtggccc	tgtttctcgg	1740
	acgtaaggcc	tttgctgctc	cacacatgtc	cattcgaatt	ttaccgtgtt	tagcaagggc	1800
	gaaaagtttg	catcttgatg	atttagcttg	actatgcatg	tgcttttcctg	gacccgtgca	1860
55	gctgcgggacg	gatccccgc	tcgaagctag	cttgatcaga	tctgatcgaa	ttcaccatgg	1920
	gcgcccgggca	gtcctcgcct	gcgacgggga	gccagaacca	gtcgggcaac	accggctcga	1980
60	tcatacaaaa	ctactacatg	cagcaataacc	agaacagcat	ggacacccag	ctcggcgata	2040
	acgccatctc	cggcggggtcc	aacgaggggt	cgaccgacac	gacctccacc	cacaccacga	2100
	acaccagaaa	caatgactgg	ttcagcaagc	tggcctccag	cgccttcacg	ggcctgttcg	2160
65	gggcgctgct	cgcggaacaag	aagaccgagg	agaccacgct	gctcgaggac	cggatcctca	2220

ES 2 795 148 T3

	ccacgcgcaa	cgggcacacg	accagcacga	cccagtcag	cgtcgggggtg	accacggct	2280
	actccacgga	ggaggaccac	gtcgccgggc	cgaacacgag	cggcctcgag	accgcgtgg	2340
5	tccaggcgga	gcgcttctac	aagaagtacc	tgttcgactg	gaccacggac	aaggcgttcg	2400
	ggcacctcga	gaagctggag	ctgccgagcg	accaccacgg	cgcttctcggc	cacctcgtgg	2460
10	actcctacgc	gtacatgaga	aatgggtggg	acgtcgaggt	cagcgccgtc	ggcaaccagt	2520
	tcaacggcgg	gtgcctgctc	gtggcgatgg	tcccggagtg	gaaggagttc	gacacccgcg	2580
	agaagtatca	gctgaccctc	ttccccacc	agttcatcag	cccgcgcacc	aacatgaccg	2640
15	cccacatcac	ggtgccgtac	ctcgggggtga	accgctacga	ccagtacaag	aagcacaagc	2700
	cctggaccct	cgtggtcatg	gtggtctccc	cgctgactgt	gaacaacacg	tccgccgcgc	2760
20	agatcaaagt	ctacgccaac	atcgccccca	cctacgtgca	cgtcgccggc	gagctgccct	2820
	ccaaggaggg	catcttcccc	gtcgccctgcg	ccgacgggta	cgggggctg	gtgaccaccg	2880
	acccaagac	ggccgaccgc	gcctacggca	aagtgtacaa	cccgccagg	acgaactacc	2940
25	ccggtcgctt	caccaacctc	ctggacgtgg	cggaggcctg	cccgcacctc	ctgtgcttcg	3000
	acgacgggaa	gccctacgtc	accacgcgca	ccgacgacac	gcgcctgctc	gccaaagtctg	3060
30	acctcagcct	ggccgctaag	cacatgagca	acacctacct	cagcggcatc	gccaataact	3120
	ataccaata	ctcgggcacc	atcaacctgc	acttcatgtt	cacgggcagc	accgacagca	3180
	aggcccggta	catggtggcc	tacatcccg	cgggcgtgga	gacctctcc	gacacgccc	3240
35	agcgggctgc	gactgcatc	cacgccgagt	gggacaccgg	cctcaacagc	aagttcacgt	3300
	tcagcatccc	ctacgtgtcc	gccgcggatt	acgcttacac	cgctcggac	acggccgaga	3360
40	cgatcaacgt	ccagggtcgg	gtctgcatct	accagatcac	tcacggcaag	gccgagaacg	3420
	acacctcgt	cgtgagcgtc	tccgccggga	aggacttcga	gctgaggctg	cccatcgacc	3480
	ccaggcagca	gaccacggcg	accggggagt	ccgccgaccc	cgtgaccacg	accgtggaga	3540
45	actacggcgg	ggagactcag	atccagcggc	gccaccacac	cgacatcggc	ttcatcatgg	3600
	accgcttcgt	gaagatccag	tccctgtcgc	ccaccacgt	tatcgacctc	atgcaggccc	3660
50	accagcacgg	gctcgtgggt	gccctcctgc	gcgcggccac	ctactacttc	agcgacctcg	3720
	agatcgttgt	ccgccacgag	gggaacctca	cctgggtccc	gaacggtgcc	cccagagcgg	3780
	ccctgtcaa	cacctccaac	cccacggcgt	acaacaaggc	ccccttcacg	cgcctcgccc	3840
55	tgccttacac	cgcgccccac	cgcgtgctgg	ccacgggtgta	caacggggacc	tccaagtacg	3900
	ccgtggggcg	gagcggccgc	agaggcgaca	tggggagcct	cgccgctagg	gtcgtgaagc	3960
60	agctcccggc	ctccttcaac	tacggcgcca	tcaaggccga	cgccatccac	gaactcctgg	4020
	tccgcatgaa	gcgcgccgaa	ctctactgcc	cccggcccct	cctggccatc	gaggtctcct	4080
	cgcaggaccg	ccacaagcag	aagatcatcg	ccccggccaa	gcagctgctc	aacttcgacc	4140
65	tgctcaagct	cgcgggggac	gtcgagtcga	accccggtta	agagctcaga	gctcgaattt	4200
	ccccgatcgt	tcaaacattt	ggcaataaag	tttcttaaga	ttgaatcctg	ttgccggctt	4260

ES 2 795 148 T3

	tgcgatgatt	atcatataat	ttctgttgaa	ttacgttaag	catgtaataa	ttaacatgta	4320
5	atgcatgacg	ttatztatga	gatgggtttt	tatgattaga	gtcccgcgaat	tatacattta	4380
	atacgcgata	gaaaacaaaa	tatagcgcgc	aaactaggat	aaattatcgc	gcgcggtgtc	4440
	atctgtacat	ctagatgctt	gcggcagcgt	gaagctctgg	acatcatggt	ggatatgaaa	4500
10	caactattat	ttatctacat	gttttagatg	ttatctgatt	atttttatac	cgtagtcttc	4560
	tattgatgag	gagtctaagg	ctatagaatt	atatatctaa	atgattaata	tatatattat	4620
	taataattaa	caataattaa	tatattataa	tttatatata	tatatattat	attattataa	4680
15	taatattctt	acaaatataa	ttattatatt	cgacgcccgg	gctagtacta	taaatacggg	4740
	cccgaggcct	cctcaccact	cgcacatatc	ctctttgttt	tcctctccgt	gaaagaagcg	4800
20	aggaagcgcg	tcgtctctcc	caaggtaagg	agcagatctc	tttgatcggt	ttgtttcttc	4860
	ttttgttttg	tttttttttt	ctgcggatct	tcggttgcat	catgccttgg	ctgtttttat	4920
	tagtttagga	tatcctcggt	tggatctgag	ccgatcatat	atgttaaagg	ttgtgttcga	4980
25	tctctttgtt	cattttcgca	tgaaaaggat	gtatcctttt	gatgtgaggc	gatcttctat	5040
	ggttaagact	ttgttcgggtc	tattgatcat	ttctgttctt	cgtttttgag	ttttttctg	5100
30	cggatatcgc	atcatcccta	ggtttttgct	ttggtttagga	tgcacctttt	ggatttgagc	5160
	cgatctccct	tggtttaaggc	tgtgtctggt	gcagaggaga	aagtctgtcg	aggtccttat	5220
	gcaggctttg	tccagatgcg	cgtgctctct	catgctatga	atztatgttt	tgagaactcc	5280
35	tcccggtttt	tctagatccg	gatttgaagt	attcattgcg	gttccccttc	ggttttatgt	5340
	atctctcgag	ttgatttggt	ccatgatcgt	gttctgtcca	gatctctctt	gatatggatg	5400
40	agatattcgt	tacctctttc	aaacatcggg	ggatgttctt	tttagtcttg	gctcaccttt	5460
	atctagaaat	taatttttcgg	tttgaaaccc	ctgcttggtta	aggtgatgta	ttccttcttt	5520
	atagatttcg	gtgtgttatt	tcttaacggg	gatctgtccg	atccatgtgt	tgcacctctt	5580
45	gttttctgtg	taatcctctg	tgaattataa	ttatgttttg	aaaacgtact	taagtaaggg	5640
	gcatgttccc	cgtttaaaac	ttttgttcta	tcaatttggtg	gttaatagat	cctgatttgt	5700
50	ggtcgcctta	ttctgtcttt	aatcgtggat	tttatattatc	ttgagcgcgt	ccttttcttt	5760
	taaaatcatg	tgtttaacct	ttcagtcgtc	atatgttcca	tcagggtacc	gtcgacacca	5820
	tgtccggggc	gccccccacc	gacctgcaga	agatgggtgat	gggcaacacc	aagcccgtcg	5880
55	agttgatcct	cgacgggaag	accgtggcga	tctgctgcgc	caccggcgtg	ttcggcaccg	5940
	cctacctcgt	cccagacac	ctgttcgccg	agaagtatga	caagatcatg	ctggacgggc	6000
60	gggccatgac	cgactcggac	taccgggtct	tcgagttcga	gatcaaagtg	aagggccagg	6060
	atatgctctc	cgacgccgcg	ctgatgggtg	tccacagagg	caaccgcgtg	cgggacatca	6120
	ccaagcactt	cagggacacc	gcgcgcatga	agaagggggac	ccctgtgggtc	ggggtcgtga	6180
65	acaacgccga	cgtcggggcg	ctcatcttct	ccggcgaggc	gctgacctac	aaggacatcg	6240

ES 2 795 148 T3

	tcgtgtgcat	ggacggggac	acgatgccgg	ggctcttcgc	ctacaaggcc	gcgaccaagg	6300
	ccgggtactg	cgggggtgcg	gtgctcgcca	aggacggcgc	cgacacgttc	atcgtgggca	6360
5	cccactccgc	cggcggtaac	ggcgtcggct	actgctcctg	cgtgtcccgg	tccatgctgc	6420
	tgcggatgaa	ggcccacgtt	gaccccagac	cgcagcacga	gtaaaagctt	atcgatgtgc	6480
10	acgatcggtc	aaacattttg	caataaagtt	tcttaagatt	gaatcctggt	gccggtcttg	6540
	cgatgattat	catataat	ctgttgaatt	acgttaagca	tgtataat	aacatgtaat	6600
	gcatgacgtt	atttatgaga	tgggttttta	tgattagagt	cccgcata	tacattta	6660
15	acgcgataga	aaacaaaata	tagcgcgcaa	actaggataa	attatcgcg	gcggtgtcat	6720
	ctatgttact	agatcgggtg	gacaactcgt	cacgtactag	tggcgcgcc	acgtgattta	6780
20	aatcgtacgg	gccggccgta	tactctagtg	gatcccccaa	ttcagatcgg	ctgagtggct	6840
	ccttcaacgt	tgcggttctg	tcagttccaa	acgtaaaacg	gcttgtccc	cgtcatcggc	6900
	gggggtcata	acgtgactcc	cttaattctc	cgctcatgat	cagattgtcg	tttccgcct	6960
25	tcagtttaaa	ctatcagtgt	ttgacaggat	atattggcgg	gtaaaccta	gagaaaagag	7020
	cgtttattag	aataatcgga	tatttaaaag	ggcgtgaaaa	ggtttatccg	ttcgtccatt	7080
30	tgtatgtgca	tgccaaccac	agggttcccc	agatctggcg	ccggccagcg	agacgagcaa	7140
	gattggccgc	cgcccgaac	gatccgacag	cgcgcccg	acaggtgcgc	aggcaaattg	7200
	caccaacgca	tacagcgcca	gcagaatgcc	atagtggg	gtgacgtcgt	tcgagtgaac	7260
35	cagatcgcg	aggaggcccc	gcagcaccgg	cataatcagg	ccgatgccga	cagcgtcgag	7320
	cgcgacagt	ctcagaatta	cgatcagggg	tatgttgggt	ttcacgtctg	gcctccggac	7380
40	cagcctccgc	tggtccgatt	gaacgcgcgg	attctttatc	actgataagt	tggtggacat	7440
	attatgttta	tcagtataa	agtgtcaagc	atgacaaagt	tgagccgaa	tacagtgatc	7500
	cgtgccgccc	tggacctgtt	gaacgaggtc	ggcgtagacg	gtctgacgac	acgcaaactg	7560
45	gcggaacggt	tgggggttca	gcagccggcg	ctttactggc	acttcaggaa	caagcggg	7620
	ctgctcgacg	cactggccga	agccatgctg	gcggagaatc	atacgattc	ggtgccgaga	7680
50	gccgacgacg	actggcgctc	atttctgatc	gggaatgccc	gcagcttcag	gcaggcgctg	7740
	ctcgcctacc	gcgatggcg	gcgcatccat	gccggcacgc	gaccgggcgc	accgcagatg	7800
	gaaacggccg	acgcgcagct	tcgcttcctc	tgcgaggcgg	gtttttcggc	cggggacgcc	7860
55	gtcaatgcgc	tgatgacaat	cagctacttc	actgttgggg	ccgtgcttga	ggagcaggcc	7920
	ggcgacagcg	atgccggcga	gcgcggcg	accgttgaac	aggctccgct	ctcgccgctg	7980
60	ttgcgggccc	cgatagacgc	cttcgacgaa	gccggtccgg	acgcagcggt	cgagcaggga	8040
	ctcgcggtga	ttgtcgatgg	attggcgaaa	aggaggctcg	ttgtcaggaa	cgttgaagga	8100
	ccgagaaagg	gtgacgattg	atcaggaccg	ctgccggagc	gcaaccact	cactacagca	8160
65	gagccatgta	gacaacatcc	cctccccctt	tccaccgcgt	cagacgccc	tagcagccc	8220
	ctacgggctt	tttcatgccc	tgccctagcg	tccaagcctc	acggccgcgc	tcggcctctc	8280

ES 2 795 148 T3

	tggcggcctt	ctggcgctct	tccgcttcct	cgctcactga	ctcgctgcgc	tcggtcgttc	8340
5	ggctgcggcg	agcggatatca	gctcactcaa	aggcggtaat	acggttatcc	acagaatcag	8400
	gggataacgc	aggaaagaac	atgtgagcaa	aaggccagca	aaaggccagg	aaccgtaaaa	8460
	aggccgcgtt	gctggcgttt	ttccataggc	tccgcccccc	tgacgagcat	cacaaaaatc	8520
10	gacgctcaag	tcagaggtgg	cgaaacccga	caggactata	aagataccag	gcgtttcccc	8580
	ctggaagctc	cctcgtgcgc	tctcctgttc	cgaccctgcc	gcttaccgga	tacctgtccg	8640
	cctttctccc	ttcgggaagc	gtggcgcttt	tccgctgcat	aaccctgctt	cggggtcatt	8700
15	atagcgatth	tttcgggtata	tccatccttt	ttcgcacgat	atacaggatt	ttgcaaagg	8760
	gttcgtgtag	actttccttg	gtgtatccaa	cggcgtcagc	cgggcaggat	aggtgaagta	8820
20	ggcccacccg	cgagcgggtg	ttccttcttc	actgtccctt	attcgcacct	ggcgggtgctc	8880
	aacgggaatc	ctgctctgcg	aggctggccg	gctaccgccg	gcgtaacaga	tgagggcaag	8940
	cggatggctg	atgaaaccaa	gccaaccagg	aagggcagcc	cacctatcaa	ggtgtactgc	9000
25	cttcagacg	aacgaagagc	gattgaggaa	aaggcggcgg	cggccggcat	gagcctgtcg	9060
	gcctacctgc	tggccgctcg	ccagggctac	aaaatcacgg	gcgtcgtgga	ctatgagcac	9120
30	gtccgcgagc	tggcccgcac	caatggcgac	ctgggccgcc	tgggcggcct	gctgaaactc	9180
	tggctcaccg	acgaccgcgc	cacggcgcg	ttcggtgatg	ccacgatcct	cgccctgctg	9240
	gcgaagatcg	aagagaagca	ggacgagctt	ggcaagggtca	tgatgggcgt	ggtccgccc	9300
35	agggcagagc	catgactttt	ttagccgcta	aaacggccgg	ggggtgcgcg	tgattgcaa	9360
	gcacgtcccc	atgcgctcca	tcaagaagag	cgacttcgcg	gagctggtga	agtacatcac	9420
40	cgacgagcaa	ggcaagaccg	agcgcctttg	cgacgctcac	cgggctggtt	gccctcgccg	9480
	ctgggctggc	ggccgtctat	ggccctgcaa	acgcgccaga	aacgccgtcg	aagccgtgtg	9540
	cgagacaccg	cggccgcggg	cggtgtggat	acctcgcgga	aaacttggcc	ctcactgaca	9600
45	gatgaggggc	ggacgttgac	acttgagggg	ccgactcacc	cggcgcggcg	ttgacagatg	9660
	aggggcaggc	tcgatttcgg	ccggcgacgt	ggagctggcc	agcctcgcaa	atcggcgaaa	9720
50	acgcctgatt	ttacgcgagt	ttccacaga	tgatgtggac	aagcctgggg	ataagtgcc	9780
	tgcggtattg	acacttgagg	ggcgcgacta	ctgacagatg	aggggcgcga	tccttgacac	9840
	ttgaggggca	gagtgctgac	agatgagggg	cgcacctatt	gacatttgag	gggctgtcca	9900
55	caggcagaaa	atccagcatt	tgcaagggtt	tccgcccgtt	tttcggccac	cgtaacctg	9960
	tcttttaacc	tgcttttaaa	ccaatatatta	taaaccttgt	ttttaaccag	ggctgcgccc	10020
60	tgtgcgcgtg	accgcgcacg	ccgaaggggg	gtgccccccc	ttctcgaacc	ctcccggccc	10080
	gctaacgcgg	gcctcccatc	ccccaggggg	ctgcgcccct	cggccgcgaa	cggcctcacc	10140
	ccaaaaatgg	cagcgttggc	agtccttgcc	attgccggga	tcggggcagt	aacgggatgg	10200
65	gcgatcagcc	cgagcgcgac	gcccgggaagc	attgacgtgc	cgcaggtgct	ggcatcgaca	10260

ES 2 795 148 T3

	ttcagcgacc	agggtgccggg	cagtgaagggc	ggcggccttg	gtggcggcct	gcccttcact	10320
	tcggccgctg	gggcattcac	ggacttcatg	gcggggccgg	caatttttac	cttgggcatt	10380
5	cttggcatag	tggtcgcggg	tgccgtgctc	gtgttcgggg	gtgcgataaa	cccagcgaac	10440
	catttgaggt	gataggttaag	attataccga	ggtatgaaaa	cgagaatttg	acctttacag	10500
10	aattactcta	tgaagcgcca	tatttaaaaa	gctaccaaga	cgaagaggat	gaagaggatg	10560
	aggaggcaga	ttgccttgaa	tatattgaca	atactgataa	gataatatat	cttttatata	10620
	gaagatatcg	ccgtatgtaa	ggatttcagg	gggcaaggca	taggcagcgc	gcttatcaat	10680
15	atatctatag	aatgggcaaa	gcataaaaac	ttgcatggac	taatgcttga	aaccaggac	10740
	aataacctta	tagcttgtaa	attctatcat	aattgggtaa	tgactccaac	ttattgatag	10800
20	tgttttatgt	tcagataatg	cccgatgact	ttgtcatgca	gctccaccga	ttttgagaac	10860
	gacagcgact	tccgtcccag	ccgtgccagg	tgctgcctca	gattcagggt	atgccgctca	10920
	attcgtgctg	tatatcgctt	gctgattacg	tgacgctttc	ccttcaggcg	ggattcatac	10980
25	agcggccagc	catccgtcat	ccatatcacc	acgtcaaagg	gtgacagcag	gctcataaga	11040
	cgccccagcg	tcgccatagt	gcgttcaccg	aatacgtgcg	caacaaccgt	cttccggaga	11100
30	ctgtcatacg	cgtaaaacag	ccagcgctgg	cgcgatttag	ccccgacata	gccccactgt	11160
	tcgtccatth	ccgcgcagac	gatgacgtca	ctgcccggct	gtatgcgcga	ggttaccgac	11220
	tgcggcctga	gttttttaag	tgacgtaaaa	tcgtgttgag	gccaacgccc	ataatgcggg	11280
35	ctgttgcccc	gcatccaacg	ccattcatgg	ccatatcaat	gattttcttg	tgcgtagcgg	11340
	gttgagaagc	ggtgtaagt	aactgcagtt	gccatgtttt	acggcagtga	gagcagagat	11400
40	agcgtgatg	tccggcggtg	cttttgccgt	tacgcaccac	cccgtcagta	gctgaacagg	11460
	agggacagct	gatagacaca	gaagccactg	gagcacctca	aaaacaccat	cataactaa	11520
	atcagtaagt	tggcagcatc	accataatt	gtggtttcaa	aatcggctcc	gtcgatacta	11580
45	tgttatacgc	caactttgaa	aacaactttg	aaaaagctgt	tttctggtat	ttaaggtttt	11640
	agaatgcaag	gaacagtga	ttggagttcg	tcttggtata	attagcttct	tggggtatct	11700
50	ttaaatactg	tagaaaagag	gaaggaaata	ataaatggct	aaaaatgagaa	tatcaccgga	11760
	attgaaaaaa	ctgatcgaaa	aataccgctg	cgtaaaaagat	acggaaggaa	tgtctcctgc	11820
	taaggtatat	aagctggtgg	gagaaaatga	aaacctatat	ttaaaaatga	cggacagccg	11880
55	gtataaaggg	accacctatg	atgtggaacg	ggaaaaggac	atgatgctat	ggctggaagg	11940
	aaagctgcct	gttccaaagg	tcctgcactt	tgaacggcat	gatggctgga	gcaatctgct	12000
60	catgagtga	gccgatggcg	tcctttgctc	ggaagagtat	gaagatgaac	aaagccctga	12060
	aaagattatc	gagctgtatg	cggagtgcac	caggctcttt	cactccatcg	acatatcgga	12120
	ttgtccctat	acgaatagct	tagacagccg	cttagccgaa	ttggattact	tactgaataa	12180
65	cgatctggcc	gatgtggatt	gcgaaaactg	ggaagaagac	actccattta	aagatccgcg	12240
	cgagctgtat	gatttttttaa	agacggaaaa	gcccgaagag	gaacttgtct	tttcccacgg	12300

ES 2 795 148 T3

	cgacctggga	gacagcaaca	tctttgtgaa	agatggcaaa	gtaagtggct	ttattgatct	12360
5	tgggagaagc	ggcagggcg	acaagtggta	tgacattgcc	ttctgcgtcc	ggtcgatcag	12420
	ggaggatatc	ggggaagaac	agtatgtcga	gctatttttt	gacttactgg	ggatcaagcc	12480
	tgattgggag	aaaataaaat	attatatatt	actggatgaa	ttgttttagt	acctagatgt	12540
10	ggcgcaacga	tgccggcgac	aagcaggagc	gcaccgactt	cttccgcatac	aagtgttttg	12600
	gctctcaggc	cgaggccac	ggcaagtatt	tgggcaagg	gtcgttggt	ttcgtgcagg	12660
	gcaagattcg	gaataccaag	tacgagaagg	acggccagac	ggtctacggg	accgacttca	12720
15	ttgccgataa	ggtggattat	ctggacacca	aggcaccagg	cgggtcaaata	caggaataag	12780
	ggcacattgc	cccggcgtga	gtcggggcaa	tcccgcaagg	aggggtgaatg	aatcggacgt	12840
20	ttgaccggaa	ggcatacagg	caagaactga	tcgacgcggg	gttttccgcc	gaggatgccg	12900
	aaaccatcgc	aagccgcacc	gtcatgcgtg	cgccccgcga	aaccttccag	tccgtcggct	12960
	cgatggtcca	gcaagctacg	gccaagatcg	agcgcgacag	cgtgcaactg	gctccccctg	13020
25	ccctgcccgc	gccatcggcc	gccgtggagc	gttcgcgtcg	tctcgaacag	gaggcggcag	13080
	gtttggcgaa	gtcgtgacc	atcgacacgc	gaggaactat	gacgaccaag	aagcgaaaaa	13140
30	ccgccggcga	ggacctggca	aaacagggtca	gcgaggccaa	gcaggccgcg	ttgctgaaac	13200
	acacgaagca	gcagatcaag	gaaatgcagc	tttccttggt	cgatattgcg	ccgtggccgg	13260
	acacgatgcg	agcgatgcca	aacgacacgg	cccgtctg	cctgttcacc	acgcgcaaca	13320
35	agaaaatccc	gcgcgaggcg	ctgcaaaaaca	aggatcatttt	ccacgtcaac	aaggacgtga	13380
	agatcaccta	caccggcg	gagctgcggg	ccgacgatga	cgaactgggt	tggcagcagg	13440
40	tgttggagta	cgcgaaagcg	accctatcg	gcgagccgat	caccttcacg	ttctacgagc	13500
	tttgccagga	cctgggctgg	tcgatcaatg	gccggtatta	cacgaaggcc	gaggaatgcc	13560
	tgctcgcgct	acaggcgacg	gcgatgggct	tcacgtccga	ccgcgttggg	cacctggaat	13620
45	cgggtgctgct	gctgcaccgc	ttccgcgtcc	tggaccgtgg	caagaaaacg	tcccgttgcc	13680
	aggctctgat	cgacgaggaa	atcgctcgtg	tgtttgctgg	cgaccactac	acgaaattca	13740
50	tatgggagaa	gtaccgcaag	ctgtcgccga	cggcccgacg	gatgttcgac	tatttcagct	13800
	cgcaccggga	gccgtaccgc	ctcaagctgg	aaaccttccg	cctcatgtgc	ggatcggatt	13860
	ccaccgcgct	gaagaagtgg	cgcgagcagg	tcggcgaaagc	ctgcgaagag	ttgcgaggca	13920
55	gcggcctgg	ggaacacgcc	tgggtcaatg	atgacctgg	gcattgcaaa	cgtagggcc	13980
	ttgtggggc	agttccggct	gggggttcag	cagccagcgc	tttactggca	tttcaggaac	14040
60	aagcgggcac	tgctcgacgc	acttgcttcg	ctcagtatcg	ctcgggacgc	acggcgcgct	14100
	ctacgaactg	ccgataaaca	gaggattaaa	attgacaatt	gtgattaagg	ctcagattcg	14160
	acggcttgga	gcggccgacg	tgcaggattt	ccgcgagatc	cgattgtcgg	ccctgaagaa	14220
65	agctccagag	atgttcgggt	ccgtttacga	gcacgaggag	aaaaagccca	tggaggcggt	14280

ES 2 795 148 T3

	cgctgaacgg	ttgcgagatg	ccgtggcatt	cggcgcctac	atcgacggcg	agatcattgg	14340
	gctgtcggtc	ttcaaacagg	aggacggccc	caaggacgct	cacaaggcgc	atctgtccgg	14400
5	cgttttcgtg	gagcccgaac	agcgaggccg	aggggtcgcc	ggtatgctgc	tgccggcggt	14460
	gccggcgggt	ttattgctcg	tgatgatcgt	ccgacagatt	ccaacgggaa	tctgggtggat	14520
10	gcgcattctt	atcctcggcg	cacttaatat	ttcgctattc	tggagcttgt	tgtttatttc	14580
	ggtctaccgc	ctgccgggcg	gggtcgcggc	gacggtaggc	gctgtgcagc	cgctgatggg	14640
	cgtgttcatt	tctgccgctc	tgctaggtag	cccgatagca	ttgatggcgg	tcctgggggg	14700
15	tatttgcgga	actgcgggcg	tggcgctggt	ggtgttgaca	ccaaacgcag	cgctagatcc	14760
	tgctggcgct	gcagcgggcc	tggcgggggc	ggtttccatg	gcgttcggaa	ccgtgctgac	14820
20	ccgcaagtgg	caacctcccc	tgctcttgct	cacctttacc	gcctggcaac	tggcggccgg	14880
	aggacttctg	ctcgttccag	tagctttagt	gtttgatccg	ccaatcccga	tgccctacag	14940
	aaccaatggt	ctcggcctgg	cgtggctcgg	cctgatcgga	gcgggtttaa	cctacttcct	15000
25	ttgggtccgg	gggatctcgc	gactcgaacc	tacagtgtgt	tccttactgg	gctttctcag	15060
	ccccagatct	gggggtcgat	agccggggat	gcatcaggcc	gacagtcgga	acttcggggt	15120
30	cccgacctgt	accattcggg	gagcaatgga	taggggaggt	gatatcgta	acgttcactt	15180
	ctaaagaaat	agcgccactc	agcttcctca	gcggctttat	ccagcgattt	cctattatgt	15240
	cggcatagtt	ctcaagatcg	acagcctgtc	acgggttaag	gagaaatgaa	taagaaggct	15300
35	gataattcgg	atctctgcga	gggagatgat	atttgatcac	aggcagcaac	gctctgtcat	15360
	cgttacaatc	aacatgctac	cctccgcgag	atcatccgtg	tttcaaacc	ggcagcttag	15420
40	ttgccgttct	tccgaatagc	atcggttaaca	tgagcaaagt	ctgccgcctt	acaacggctc	15480
	tcccgtgac	gccgtcccgg	actgatgggc	tgccgtgata	gagtgggtgat	tttgtgccga	15540
	gctgccgggt	ggggagctgt	tggctggctg	gtggcaggat	atattgtggt	gtaaacaaat	15600
45	tgacgcttag	acaacttaat	aacacattgc	ggacgttttt	aatgtactgg	ggtgggtttt	15660
	cttttcacca	gtgagacggg	caacagctga	ttgcccttca	ccgcctggcc	ctgagagagt	15720
50	tgcagcaagc	ggtccacgct	ggtttgcccc	agcaggcgaa	aatcctgttt	gatgggtggt	15780
	ccgaaatcgg	caaaatccct	tataaatcaa	aagaatagcc	cgagataggg	ttgagtgttg	15840
	ttccagtttg	gaacaagagt	ccactattaa	agaacgtgga	ctccaacgtc	aaagggcgaa	15900
55	aaaccgtcta	tcagggcgat	ggccactac	gtgaaccatc	acccaaatca	agtttttttg	15960
	ggtcgagggt	ccgtaaagca	ctaaatcgga	accctaaagg	gagccccgga	tttagagctt	16020
60	gacggggaaa	gccggcgaac	gtggcgagaa	aggaagggaa	gaaagcgaaa	ggagcgggcg	16080
	ccattcaggc	tgcgcaactg	ttgggaaggg	cgatcggtgc	gggcctcttc	gctattacgc	16140
	cagctggcga	aaggggggat	tgctgcaagg	cgattaagtt	gggtaacgcc	agggttttcc	16200
65	cagtcacgac	gttgtaaaac	gacggccagt	gaattgccat	cttgaaagaa	atatagttta	16260
	aatattttatt	gataaaataa	gtcagggtatt	atagtccaag	caaaaacata	atttattgat	16320

ES 2 795 148 T3

	gcaaagttta aattcagaaa tatttcaata actgattata tcagctggta cattgccgta	16380
5	gatgaaagac tgagtgcgat attatgtgta atacataaat tgatgatata gctagcttag	16440
	ctcatcgggg gatcccttaat cgactctagc tagaacgaat tgtaggtgg cggtacttgg	16500
	gtcgatatca aagtgcata cttcttcccg tatgcccac tttgtataga gagccactgc	16560
10	gggatcgtca ccgtaatctg cttgcacgta gatcacataa gcaccaagcg cgttggcctc	16620
	atgcttgagg agattgatga gcgcggtggc aatgccctgc ctccggtgct cgccggagac	16680
	tgcgagatca tagatataga tctcactacg cggctgctca aacctgggca gaacgtaagc	16740
15	cgcgagagcg ccaacaaccg cttcttggtc gaaggcagca agcgcgatga atgtcttact	16800
	acggagcaag ttcccagggt aatcggagtc cggctgatgt tgggagtagg tggctacgtc	16860
20	tccgaactca cgaccgaaaa gatcaagagc agcccgcatg gatttgactt ggtcagggcc	16920
	gagcctacat gtgcgaatga tgcccatact tgagccacct aactttgttt tagggcgact	16980
	gccctgctgc gtaacatcgt tgctgctgcg taccatggag atctggattg agagtgaata	17040
25	tgagactcta attggatacc gaggggaatt tatggaagtc agtggagcat tttgacaag	17100
	aaatatttgc tagctgatag tgaccttagg cgacttttga acgcgcaata atggtttctg	17160
30	acgtatgtgc ttagctcatt aaactccaga aaccgcggc tgagtggctc cttcaacgtt	17220
	gcggttctgt cagttccaaa cgtaaacgg cttgtccgc gtcacggcg ggggtcataa	17280
	cgtgactccc ttaatttctc gtcacatgac ttgatccctc gcgccatcag atccttggcg	17340
35	gcaagaaagc catccagttt actttgcagg gcttcccaac cttaccagag ggcgccccag	17400
	ctggcaattc cggttcgctt gctgtccata aaaccgcca gtctagctat cgccatgtaa	17460
40	gcccactgca agctacctgc tttctctttg cgcttgcgtt ttcccttgtc cagatagccc	17520
	agtagctgac attcatccgg ggtcagcacc gtttctgcgg actggctttc tacgtgttcc	17580
	gcttccttta gcagcccttg cgccctgagt gcttgcggca gcgtgaagct ctggacatca	17640
45	tgttggatat gaaacaacta ttatttatct acatgtttta gatgttatct gattatTTTT	17700
	ataccgtagt cttctattga tgaggagt	17728
50	<210> 39 <211> 17746 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
55	<220> <223> Plásmido MERE04	
60	<400> 39 tattattaat aattaacaat aattaatata ttataattta tatatatata ttttatatta	60
	ttataataat attcttaca atataattat tatattcgac ggtatcgata agctcgggat	120
	ccctgaaagc gacgttggat gttaacatct acaaattgcc ttttcttatt gaccatgtac	180
65	gtaagcgctt acgttttttg tggacccttg aggaaactgg tagctgttgt gggcctgtgg	240

ES 2 795 148 T3

	tctcaagatg	gatcattaat	ttccaccttc	acctacgatg	gggggcatcg	caccggtgag	300
	taatattgta	cggctaagag	cgaatttggc	ctgtaggatc	cctgaaagcg	acgttggatg	360
5	ttaacatcta	caaattgcct	tttcttatcg	accatgtacg	taagcgctta	cgtttttggt	420
	ggacccttga	ggaaactggg	agctgtttgt	ggcctgtggg	ctcaagatgg	atcattaatt	480
10	tccaccttca	cctacgatgg	ggggcatcgc	accggtgagt	aatattgtac	ggctaagagc	540
	gaatttggcc	tgtaggatcc	ctgaaagcga	cgttggatgt	taacatctac	aaattgcctt	600
	ttcttatcga	ccatgtacgt	aagcgcttac	gttttttggt	gacccttgag	gaaactggta	660
15	gctgtttgtg	gcctgtgggc	tcaagatgga	tcattaattt	ccaccttcac	ctacgatggg	720
	gggcatcgca	ccggtgagta	atattgtacg	gctaagagcg	aatttggcct	gtaggatccg	780
20	cgagctgggc	aatcccatgg	cttttgaagc	agctcaacat	tgatctcttt	ctcgatcgag	840
	ggagattttt	caaatcagtg	cgcaagacgt	gacgtaagta	tccgagtcag	tttttatttt	900
	tctactaatt	tggtcgttta	tttcggcgtg	taggacatgg	caaccggggc	tgaatttcgc	960
25	gggtattctg	tttctatttc	aactttttct	tgatccgcag	ccattaacga	cttttgaata	1020
	gatacgctga	cacgccaagc	ctcgctagtc	aaaagtgtac	caaacaacgc	tttacagcaa	1080
30	gaacggaatg	cgcgtagacg	tcgcggtgac	gccatttcgc	cttttcagaa	atggataaat	1140
	agccttgctt	cctattatat	cttcccccaa	attaattaag	aaactcccga	ggtgagcaag	1200
	gatccggagt	cgagcgcgaa	gaagagaaaag	agggaaaagcg	cgggtaccgg	gcccccccct	1260
35	cgacggatca	agtgcaaagg	tccgccttgt	ttctcctctg	tctcttgatc	tgactaatct	1320
	tggtttatga	ttcgttgagt	aattttgggg	aaagctagct	tcgtccacag	tttttttttc	1380
40	gatgaacagt	gccgcagtg	cgctgatctt	gtatgctatc	ctgcaatcgt	ggtgaactta	1440
	tttcttttat	atccttcact	cccatgaaaa	ggctagtaat	ctttctcgat	gtaacatcgt	1500
	ccagcactgc	tattaccgtg	tggtccatcc	gacagtctgg	ctgaacacat	catacgatat	1560
45	tgagcaaaga	tcgatctatc	ttccctgttc	tttaatgaaa	gacgtcattt	tcacagtat	1620
	gatctaagaa	tgttgcaact	tgcaaggagg	cgtttctttc	tttgaattta	actaactcgt	1680
50	tgagtggccc	tgtttctcgg	acgtaaggcc	tttgctgctc	cacacatgtc	cattcgaatt	1740
	ttaccgtggt	tagcaagggc	gaaaagtttg	catcttgatg	atttagcttg	actatgcgat	1800
	tgctttcctg	gacccgtgca	gctgcggacg	gatccccgcg	tcgaagctag	cttgatcaga	1860
55	tctgatcgaa	ttcaccatgc	aggtcctgaa	cacgatgggg	gccggggcagt	cctcgcctgc	1920
	gacggggagc	cagaaccagt	cgggcaacac	cggctcgatc	atcaacaact	actacatgca	1980
60	gcaataccag	aacagcatgg	acaccagct	cggcgataac	gccatctccg	gcgggtccaa	2040
	cgagggctcg	accgacacga	cctccacca	caccacgaac	accagaaca	atgactgggt	2100
	cagcaagctg	gcctccagcg	ccttcacggg	cctgttcggg	gcgctgctcg	cggacaagaa	2160
65	gaccgaggag	accacgctgc	tcgaggaccg	gatcctcacc	acgcgcaacg	ggcacacgac	2220
	cagcacgacc	cagtccagcg	tcgggggtgac	ccacggctac	tccacggagg	aggaccacgt	2280

ES 2 795 148 T3

	cgccgggccc	aacacgagcg	gcctcgagac	ccgctgggtc	caggcggagc	gcttctacaa	2340
5	gaagtacctg	ttcgactgga	ccacggacaa	ggcgttcggg	cacctcgaga	agctggagct	2400
	gccgagcgac	caccacggcg	tcttcggcca	cctcgtggac	tcctacgcgt	acatgagaaa	2460
	tgggtgggac	gtcgaggtca	gcgccgctcg	caaccagttc	aacggcgggt	gcctgctcgt	2520
10	ggcgatggtc	ccggagtgga	aggagttcga	cacccgcgag	aagtatcagc	tgaccctctt	2580
	ccccaccag	ttcatcagcc	cgcgcaccaa	catgaccgcc	cacatcacgg	tgccgtacct	2640
	cggggtgaac	cgctacgacc	agtacaagaa	gcacaagccc	tggaccctcg	tggtcatggg	2700
15	ggtctccccg	ctgactgtga	acaacacgtc	cgccgcgcag	atcaaagtct	acgccaacat	2760
	cgccccacc	tacgtgcacg	tcgccggcga	gctgccctcc	aaggagggca	tcttccccgt	2820
20	cgcctgcgcc	gacgggtacg	ggggcctggg	gaccaccgac	ccaagacgg	ccgaccgggc	2880
	ctacggcaaa	gtgtacaacc	cgcccaggac	gaactacccc	ggtcgccttca	ccaacctcct	2940
	ggacgtggcg	gaggcctgcc	cgaccttcct	gtgcttcgac	gacgggaagc	cctacgtcac	3000
25	cacgcgcacc	gacgacacgc	gcctgctcgc	caagttcgac	ctcagcctgg	ccgctaagca	3060
	catgagcaac	acctacctca	gcggcatcgc	ccaatactat	acccaatact	cgggcaccat	3120
30	caacctgcac	ttcatgttca	cgggcagcac	cgacagcaag	gcccgggtaca	tggtggccta	3180
	catcccgcgc	ggcgtggaga	cccctcccga	cacgcccag	cgggctgcgc	actgcatcca	3240
	cgccgagtgg	gacaccggcc	tcaacagcaa	gttcacgttc	agcatccccct	acgtgtccgc	3300
35	cgcggtattac	gcttacaccg	cctcggacac	ggccgagacg	atcaacgtcc	agggctgggt	3360
	ctgcatctac	cagatcactc	acggcaaggc	cgagaacgac	accctcgtcg	tgagcgtctc	3420
40	cgccgggaag	gacttcgagc	tgaggctgcc	catcgacccc	aggcagcaga	ccacggcgac	3480
	cggggagtcc	gccgaccccg	tgaccacgac	cgtggagaac	tacggcgggg	agactcagat	3540
	ccagcggcgc	caccacaccg	acatcggttt	catcatggac	cgcttcgtga	agatccagtc	3600
45	cctgtcgcgc	acccacgtta	tcgacctcat	gcaggcccac	cagcacgggc	tcgtgggtgc	3660
	cctcctgcgc	gcggccacct	actacttcag	cgacctcgag	atcgttgtcc	gccacgaggg	3720
50	gaacctcacc	tgggtcccga	acggtgcccc	cgagagcgcc	ctgtctaaca	cctccaacct	3780
	cacggcgtag	aacaaggccc	ccttcacgcg	cctcgccctg	ccttacaccg	cgccccaccg	3840
	cgtgctggcc	acggtgtaca	acgggacctc	caagtacgcc	gtgggcggga	gcggccgcag	3900
55	aggcgacatg	gggagcctcg	ccgctagggt	cgtgaagcag	ctcccgccct	ccttcaacta	3960
	cggcgccatc	aaggccgacg	ccatccacga	actcctgggt	cgcatgaagc	gcgccgaact	4020
60	ctactgcccc	cggccccctc	tggccatcga	ggtctcctcg	caggaccgcc	acaagcagaa	4080
	gatcatcgcc	ccggccaagc	agctgctcaa	cttcgacctg	ctcaagctcg	cgggggacgt	4140
	cgagtcgaac	cccggttaag	agctcagagc	tcgaatttcc	ccgatcggtc	aaacatttgg	4200
65	caataaagtt	tcttaagatt	gaatcctggt	gccggtcctg	cgatgattat	catataattt	4260

ES 2 795 148 T3

	ctgttgaatt	acgttaagca	tgtaataatt	aacatgtaat	gcatgacggt	atztatgaga	4320
	tgggttttta	tgattagagt	cccgcaatta	tacatttaat	acgcgataga	aaacaaaata	4380
5	tagcgcgcaa	actaggataa	attatcgcgc	gcggtgtcat	ctgtacatct	agatgcttgc	4440
	ggcagcgtga	agctctggac	atcatgttgg	atatgaaaca	actattatth	atctacatgt	4500
10	tttagatgtt	atctgattat	ttttataaccg	tagtcttcta	ttgatgagga	gtctaaggct	4560
	atagaattat	atatctaaat	gattaatata	tatattatta	ataattaaca	ataattaata	4620
	tattataaht	tatatatata	tattttatat	tattataata	atattcttac	aatataaht	4680
15	attatatthc	acgcccgggc	tagtactata	aatacggthc	cgaggcctcc	tcaccactcg	4740
	cacatatcct	ctttgttttc	ctctccgtga	aagaagcgag	gaagcgctc	gtctctccca	4800
20	aggtaaggag	cagatctctt	tgatcgthtt	tgthcttctt	ttgttttgth	tttttttct	4860
	gcggatcttc	ggttgcatca	tgcttggct	gtttttatta	gtttaggata	tcctcgthtg	4920
	gatctgagcc	gatcatatat	gttaaaggth	gtgttcgatc	tcthtgthca	ttthcgcatg	4980
25	aaaaggatgt	atcctthtga	tgtgaggcga	tcthctatgg	ttaagactth	gttcggthcta	5040
	ttgatcathh	ctgttctthc	ttthtgagth	ttthctgthc	gatatcgcat	catccctagg	5100
30	ttthtgctth	ggttaggatg	catcctthtg	atthgagccg	atctcccttg	gttaaggctg	5160
	tgtctgttgc	agaggagaaa	gtctgtcgag	gtccttatgc	aggctthgth	cagatgcgth	5220
	tgctctctca	tgctatgaat	ttatgtthtg	agaactcctc	ccggtththc	tagatccgga	5280
35	tttgaagtat	tcattgcggt	tcccctthcg	ttthtatgtat	ttctcgagth	gatttggtcc	5340
	atgatcgtgt	tctgtccaga	tctctcttga	tatggatgag	atattcgthta	cctctthtcaa	5400
40	acatcggttg	atgttctthh	tagtctthgg	tcacctthtat	ctagaaatta	atthtcggtth	5460
	tgaaaccct	gcttgthtaag	gtgatgtatt	ccttctthtat	agatttcggt	gtgttaththc	5520
	ttaacggthga	tctgtccgat	ccatgtgttg	cacctctthgt	tttctgtgta	atcctctgtg	5580
45	aattataaht	atgtthtgaa	aacgtactta	agtaaggggc	atgttccccg	tttaaaactth	5640
	ttgttctatc	aatttgthgg	taatagatcc	tgatttgthg	tcgccttatt	ctgtctthta	5700
50	tcgtggatth	tatttatctt	gagcgcgtcc	ttthctthtta	aaatcatgtg	tttaacctth	5760
	cagtcgtcat	atgttccatc	aggggtaccgt	cgacaccatg	tccggggcgth	ccccaccga	5820
	cctgcagaag	atggtgatgg	gcaacaccaa	gcccgtcgag	ttgatcctcg	acgggaagac	5880
55	cgtggcgatc	tgctgcgcca	ccggcgthgt	cggcaccgth	tacctcgthc	cgagacacct	5940
	gttcgcccga	aagtatgaca	agatcatgct	ggacggggcg	gccatgaccg	actcggaacta	6000
60	ccgggtctth	gagthcgaga	tcaaagtgaa	gggccaggat	atgctctccg	acgccgct	6060
	gatggtgctc	cacagaggca	accgcgtgth	ggacatcacc	aagcactthca	gggacaccgth	6120
	gcgcatgaag	aaggggaccc	ctgtggthcg	ggtcgthgaa	aacgccgacg	tcgggctgct	6180
65	catcttctcc	ggcgaggcgth	tgacctacaa	ggacatcgth	gtgtgcatgg	acggggacac	6240
	gatgccgggg	ctcttcgct	acaaggccgth	gaccaaggth	gggtactgth	ggggtgctgg	6300

ES 2 795 148 T3

	gctcgccaag gacggcgccg acacgttcat cgtgggcacc cactccgccg gcggtaacgg	6360
5	cgtcggctac tgctcctgcg tgtcccggtc catgctgctg cggatgaagg cccacgttga	6420
	ccccgagccg cagcacgagt aaaagcttat cgatgtgcac gatcgttcaa acatttggca	6480
	ataaagtttc ttaagattga atcctgttgc cggctcttgcg atgattatca tataatttct	6540
10	gttgaattac gttaagcatg taataattaa catgtaatgc atgacgttat ttatgagatg	6600
	ggtttttatg attagagtcc cgcaattata catttaatac gcgatagaaa aaaaaatata	6660
	gcgcgcaaac taggataaat tatcgcgcgc ggtgtcatct atgttactag atcgggtgga	6720
15	caactcgtca cgtactagtgc gcgcgcccac gtgatttaaa tcgtacgggc cggccgtata	6780
	ctctagtgga tcccccaatt cagatcggct gagtggctcc ttcaacgttg cggttctgtc	6840
20	agttccaaac gtaaaacggc ttgtcccgcg tcatcggcgg gggtcataac gtgactccct	6900
	taatttctcg ctcatgatca gattgtcggt tcccgccttc agtttaaact atcagtgttt	6960
	gacaggatat attggcgggt aaacctaaga gaaaagagcg tttattagaa taatcggata	7020
25	tttaaaaggg cgtgaaaagg tttatccgtt cgtccatttg tatgtgcatg ccaaccacag	7080
	ggttccccag atctggcgcc ggccagcgag acgagcaaga ttggccgccg cccgaaacga	7140
30	tccgacagcg cgcccagcac aggtgcgcag gcaaattgca ccaacgcata cagcgccagc	7200
	agaatgccat agtgggagggt gacgtcggtt gagtgaacca gatcgcgcag gaggcccggc	7260
	agcaccggca taatcaggcc gatgccgaca gcgtcgagcg cgacagtgtc cagaattacg	7320
35	atcaggggta tggtgggttt cacgtctggc ctccggacca gcctccgctg gtccgattga	7380
	acgcgcggat tctttatcac tgataagttg gtggacatat tatgtttatc agtgataaag	7440
40	tgtcaagcat gacaaagttg cagccgaata cagtgatccg tgccgccctg gacctgttga	7500
	acgaggtcgg cgtagacggt ctgacgacac gcaaactggc ggaacgggtg ggggttcagc	7560
	agccggcgct ttactggcac ttcaggaaca agcgggcgct gctcgacgca ctggccgaag	7620
45	ccatgctggc ggagaatcat acgcattcgg tgccgagagc cgacgacgac tggcgctcat	7680
	ttctgatcgg gaatgcccgc agcttcaggc aggcgctgct cgctaccgc gatggcgcg	7740
50	gcatccatgc cggcacgcga ccgggcgcac cgcagatgga aacggccgac gcgcagcttc	7800
	gcttcctctg cgaggcgggt ttttcggccg gggacgccgt caatgcgctg atgacaatca	7860
	gctacttcac tggtggggcc gtgcttgagg agcaggccgg cgacagcgat gccggcgagc	7920
55	gcggcgccac cgttgaacag gctccgctct cgccgctggt gcgggcccgc atagacgcct	7980
	tcgacgaagc cggtcgggac gcagcgttcg agcagggact cgcggtgatt gtcgatggat	8040
60	tggcgaaaag gaggctcggt gtcaggaacg ttgaaggacc gagaaaagggt gacgattgat	8100
	caggaccgct gccggagcgc aaccactca ctacagcaga gccatgtaga caacatcccc	8160
	tccccctttc caccgcgtca gacgcccgtg gcagcccgtc acgggctttt tcatgccctg	8220
65	ccctagcgtc caagcctcac ggccgcgctc ggcctctctg gcggccttct ggcgctcttc	8280

ES 2 795 148 T3

	cgcttcctcg	ctcactgact	cgctgcgctc	ggtcggttcg	ctgcggcgag	cggtatcagc	8340
	tcactcaaag	gcggtataac	ggttatccac	agaatcagg	gataacgcag	gaaagaacat	8400
5	gtgagcaaaa	ggccagcaaa	aggccaggaa	ccgtaaaaag	gccgcgttgc	tggcggtttt	8460
	ccataggctc	cgccccctg	acgagcatca	caaaaatcga	cgctcaagtc	agaggtggcg	8520
10	aaacccgaca	ggactataaa	gataccaggc	gtttccccct	ggaagctccc	tcgtgcgctc	8580
	tcctgttccg	accctgccgc	ttaccggata	cctgtccgcc	tttctccctt	cggaagcgt	8640
	ggcgcttttc	cgctgcataa	ccctgcttcg	gggtcattat	agcgattttt	tcggtatatc	8700
15	catccttttt	cgcacgatat	acaggatttt	gccaaaggg	tcgtgtagac	tttccttggt	8760
	gtatccaacg	gcgtcagccg	ggcaggatag	gtgaagtagg	cccacccgcg	agcgggtggt	8820
20	ccttcttcac	tgtcccttat	tcgcacctgg	cggtgctcaa	cggaatcct	gctctgcgag	8880
	gctggccggc	taccgccggc	gtaacagatg	agggcaagcg	gatggctgat	gaaaccaagc	8940
	caaccaggaa	gggcagccca	cctatcaagg	tgtactgcct	tccagacgaa	cgaagagcga	9000
25	ttgaggaaaa	ggcggcgggc	gccggcatga	gcctgtcggc	ctacctgctg	gccgtcggcc	9060
	agggctacaa	aatcacgggc	gtcgtggact	atgagcacgt	ccgcgagctg	gcccgcacat	9120
30	atggcgacct	gggccgcctg	ggcggcctgc	tgaaactctg	gctcaccgac	gaccgcgca	9180
	cggcgcggtt	cggtgatgcc	acgatcctcg	ccctgctggc	gaagatcgaa	gagaagcagg	9240
	acgagcttgg	caaggtcatg	atgggcgtgg	tccgcccag	ggcagagcca	tgactttttt	9300
35	agccgctaaa	acggccgggg	ggtgcgcgtg	attgccaaag	acgtcccat	gcgctccatc	9360
	aagaagagcg	acttcgcgga	gctggtgaag	tacatcaccg	acgagcaagg	caagaccgag	9420
40	cgccttttgc	acgctcaccg	ggctggttgc	cctcgccgct	gggctggcgg	ccgtctatgg	9480
	ccctgcaaac	gcgccagaaa	cgcgcgcgaa	gccgtgtgcg	agacaccgcg	gccgccggcg	9540
	ttgtggatac	ctcgcggaaa	acttggccct	actgacaga	tgaggggcgg	acgttgacac	9600
45	ttgagggggc	gactcacccg	gcgcggcggt	gacagatgag	gggcaggctc	gatttcggcc	9660
	ggcgacgtgg	agctggccag	cctcgcaa	cggcgaaaac	gcctgatttt	acgcgagttt	9720
50	cccacagatg	atgtggacaa	gcctggggat	aagtgccctg	cggtattgac	acttgagggg	9780
	cgcgactact	gacagatgag	gggcgcgatc	cttgacactt	gaggggcaga	gtgctgacag	9840
	atgagggg	cacctattga	catttgagg	gctgtccaca	ggcagaaaat	ccagcatttg	9900
55	caagggtttc	cgcccggttt	tcggccaccg	ctaacctgtc	ttttaacctg	cttttaaacc	9960
	aatattttata	aaccttggtt	ttaaccagg	ctgcgccctg	tgcgcgtagc	cgcgcacgcc	10020
60	gaaggggggt	gccccccctt	ctcgaaccct	cccggcccg	taacgcgggc	ctcccatccc	10080
	cccaggggct	gcgcccctcg	gccgcgaacg	gcctcacc	aaaaatggca	gcgctggcag	10140
	tccttgccat	tgccgggatc	ggggcagtaa	cgggatgggc	gatcagccc	agcgcgacgc	10200
65	ccggaagcat	tgacgtgccg	caggtgctgg	catcgacatt	cagcgaccag	gtgccgggca	10260
	gtgagggcg	cggcctgggt	ggcggcctgc	ccttcacttc	ggccgtcggg	gcattcacgg	10320

	acttcatggc	ggggccggca	atTTTTacct	tgggcattct	tggcatagtg	gtcgcgggtg	10380
5	ccgtgctcgt	gttcgggggt	gcgataaacc	cagcgaacca	tttgagggtga	taggtaagat	10440
	tataccgagg	tatgaaaacg	agaattggac	ctttacagaa	ttactctatg	aagcgccata	10500
	tttaaaaagc	taccaagacg	aagaggatga	agaggatgag	gaggcagatt	gccttgaata	10560
10	tattgacaat	actgataaga	taatatatct	tttatataga	agatatcgcc	gtatgtaagg	10620
	atTTcagggg	gcaaggcata	ggcagcgcg	ttatcaatat	atctatagaa	tgggcaaagc	10680
	ataaaaaactt	gcatggacta	atgcttgaaa	cccaggacaa	taaccttata	gcttgtaa	10740
15	tctatcataa	ttgggtaatg	actccaactt	attgatagtg	ttttatgttc	agataatgcc	10800
	cgatgacttt	gtcatgcagc	tccaccgatt	ttgagaacga	cagcgacttc	cgtcccagcc	10860
20	gtgccagggtg	ctgcctcaga	ttcagggttat	gccgctcaat	tcgctgcgta	tatcgcttgc	10920
	tgattacgtg	cagctttccc	ttcaggcg	attcatacag	cggccagcca	tccgtcatcc	10980
	atatcaccac	gtcaaaggg	gacagcaggc	tcataagacg	ccccagcgtc	gcatagtg	11040
25	gttcaccgaa	tacgtgcgca	acaaccgtct	tccggagact	gtcatacgcg	taaaacagcc	11100
	agcgtggcg	cgatttagcc	ccgacatagc	cccactgttc	gtccatttcc	gcgcagacga	11160
30	tgacgtcact	gcccggctgt	atgcgcgagg	ttaccgactg	cggcctgagt	tttttaagt	11220
	acgtaaaatc	gtgttgaggc	caacgccc	aatgcgggct	gttgcccggc	atccaacgcc	11280
	attcatggcc	atatcaatga	ttttctggtg	cgtaccgggt	tgagaagcgg	tgtaagtga	11340
35	ctgcagttgc	catgttttac	ggcagtgaga	gcagagatag	cgctgatgtc	cggcggtgct	11400
	tttgccgtta	cgcaccaccc	cgtcagtagc	tgaacaggag	ggacagctga	tagacacaga	11460
40	agccactgga	gcacctcaaa	aacaccatca	tacactaaat	cagtaagttg	gcagcatcac	11520
	ccataattgt	ggtttcaaaa	tcggctccgt	cgatactatg	ttatacgcca	actttgaaaa	11580
	caactttgaa	aaagctgttt	tctggtat	aaaggttttag	aatgcaagga	acagtgaatt	11640
45	ggagttcgtc	ttgttataat	tagcttcttg	gggtatcttt	aaatactgta	gaaaagagga	11700
	aggaaataat	aaatggctaa	aatgagaata	tcaccggaat	tgaaaaaact	gatcgaaaaa	11760
50	taccgctgcg	taaaagatac	ggaaggaatg	tctcctgcta	aggtatataa	gctggtggga	11820
	gaaaatgaaa	acctatat	aaaaatgacg	gacagccggt	ataaagggac	cacctatgat	11880
	gtggaacggg	aaaaggacat	gatgctatgg	ctggaaggaa	agctgcctgt	tccaaagg	11940
55	ctgcactttg	aacggcatga	tggctggagc	aatctgctca	tgagtgaggc	cgatggcg	12000
	ctttgctcgg	aagagtatga	agatgaacaa	agccctgaaa	agattatcga	gctgtatgcg	12060
60	gagtgcac	ggctctttca	ctccatcgac	atatcggatt	gtccctatac	gaatagctta	12120
	gacagccgct	tagccgaatt	ggattactta	ctgaataacg	atctggccga	tgtggattgc	12180
	gaaaactggg	aagaagacac	tccatttaaa	gatccgcgcg	agctgtatga	ttttttaaag	12240
65	acggaaaagc	ccgaagagga	acttgtcttt	tcccacggcg	acctgggaga	cagcaacatc	12300

ES 2 795 148 T3

	tttgtgaaag	atggcaaagt	aagtggcttt	attgatcttg	ggagaagcgg	cagggcggac	12360
	aagtggtatg	acattgcctt	ctgcgtccgg	tcgatcaggg	aggatatcgg	ggaagaacag	12420
5	tatgtcgagc	tatTTTTtga	cttactgggg	atcaagcctg	attgggagaa	aataaaatat	12480
	tatatTTTtac	tggatgaatt	gttttagtac	ctagatgtgg	cgcaacgatg	ccggcgcacaa	12540
10	gcaggagcgc	accgacttct	tccgcatcaa	gtgttttggc	tctcaggccg	aggcccacgg	12600
	caagtatttg	ggcaaggggt	cgctggtatt	cgtgcagggc	aagattcgga	ataccaagta	12660
	cgagaaggac	ggccagacgg	tctacggggac	cgacttcatt	gccgataagg	tggattatct	12720
15	ggacaccaag	gcaccagggc	ggtcaaatac	ggaataaggg	cacattgccc	cggcgtgagt	12780
	cggggcaatc	ccgcaaggag	ggtgaatgaa	tcggacgttt	gaccggaagg	catacaggca	12840
20	agaactgata	gacgcggggg	tttccgccga	ggatgccgaa	accatcgcaa	gccgcaccgt	12900
	catgcgtgcg	ccccgcgaaa	ccttccagtc	cgtcggctcg	atgggtccagc	aagctacggc	12960
	caagatcgag	cgcgacagcg	tgcaactggc	tccccctgcc	ctgcccgcgc	catcggccgc	13020
25	cgtggagcgt	tcgcgtcgtc	tcgaacagga	ggcggcaggt	ttggcgaagt	cgatgaccat	13080
	cgacacgcga	ggaactatga	cgaccaagaa	gcgaaaaacc	gccggcgcagg	acctggcaaa	13140
30	acaggtcagc	gaggccaagc	aggccgcgtt	gctgaaacac	acgaagcagc	agatcaagga	13200
	aatgcagctt	tccttggttcg	atattgcgcc	gtggccggac	acgatgcgag	cgatgcaaaa	13260
	cgacacggcc	cgctctgccc	tgttcaccac	gcgcaacaag	aaaatcccgc	gcgaggcgct	13320
35	gcaaaacaag	gtcattttcc	acgtcaacaa	ggacgtgaag	atcacctaca	ccggcgtcga	13380
	gctgcggggc	gacgatgacg	aactggtgtg	gcagcaggtg	ttggagtacg	cgaagcgcac	13440
40	ccctatcggc	gagccgatca	ccttcacggt	ctacgagctt	tgccaggacc	tgggctggtc	13500
	gatcaatggc	cggtattaca	cgaaggccga	ggaatgcctg	tcgcgcctac	aggcgacggc	13560
	gatgggcttc	acgtccgacc	gcgttgggca	cctggaatcg	gtgtcgctgc	tgcaccgctt	13620
45	ccgcgtcctg	gaccgtggca	agaaaacgtc	ccgttgccag	gtcctgatcg	acgaggaaat	13680
	cgtcgtgctg	tttgctggcg	accactacac	gaaattcata	tgggagaagt	accgcaagct	13740
50	gtcgcgcgac	gcccgcgagg	tgctcgacta	tttcagctcg	caccgggagc	cgtaccgcgt	13800
	caagctggaa	accttccgcc	tcattgtgcg	atcggaattcc	acccgcgtga	agaagtggcg	13860
	cgagcaggtc	ggcgaagcct	gcgaagagtt	gcgaggcagc	ggcctggtgg	aacacgcctg	13920
55	ggtcaatgat	gacctggtgc	attgcaaacg	ctagggcctt	gtgggggtcag	ttccggctgg	13980
	gggttcagca	gccagcgctt	tactggcatt	tcaggaaacaa	gcgggcactg	ctcgacgcac	14040
60	ttgcttcgct	cagtatcgct	cgggacgcac	ggcgcgctct	acgaactgcc	gataaacaga	14100
	ggattaaaaat	tgacaattgt	gattaaggct	cagattcgac	ggcttggagc	ggccgacgtg	14160
	caggattttcc	gcgagatccg	attgtcggcc	ctgaagaaaag	ctccagagat	gttcgggtcc	14220
65	gtttacgagc	acgaggagaa	aaagcccatg	gaggcggttcg	ctgaacgggt	gcgagatgcc	14280
	gtggcattcg	gcgcctacat	cgacggcgag	atcattgggc	tgctcggtctt	caaacaggag	14340

ES 2 795 148 T3

5	gacggcccca	aggacgctca	caaggcgc	catctgtccg	ggttttcg	tgga	gcccgaacag	14400
	cgaggccgag	gggtcgccg	tatgctgctg	cgggcggttc	cgccgggttt	attgctcgtg		14460
	atgatcgtcc	gacagattcc	aacgggaatc	tggtggatgc	gcatcttcat	cctcggcgca		14520
	cttaatatatt	cgctatttctg	gagcttggtg	tttatttcg	tctaccgcct	gccggggcggg		14580
10	gtcgcggcga	cggtaggcgc	tgtgcagccg	ctgatggctg	tggtcatctc	tgccgctctg		14640
	ctaggtagcc	cgatacgatt	gatggcggtc	ctgggggcta	tttgcggaac	tgccggcgctg		14700
15	gcgctgttgg	tggtgacacc	aaacgcagcg	ctagatcctg	tcggcgctgc	agccgggcctg		14760
	gcggggggcgg	tttccatggc	gttcggaacc	gtgctgaccc	gcaagtggca	acctcccgtg		14820
	cctctgctca	cctttaccgc	ctggcaactg	gcggccggag	gacttctgct	cgttccagta		14880
20	gcttttagtgt	ttgatccgcc	aatcccgatg	cctacaggaa	ccaatgttct	cggcctggcg		14940
	tggtctggcc	tgatcggagc	gggtttaacc	tacttccttt	ggttccgggg	gatctcgca		15000
25	ctcgaacct	acagttgttt	cttactgggc	tttctcagcc	ccagatctgg	ggtcgatcag		15060
	ccgggggatgc	atcaggccga	cagtcggaac	ttcgggtccc	cgacctgtac	cattcggtga		15120
	gcaatggata	ggggagttga	tatcgtcaac	gttcacttct	aaagaaatag	cgccactcag		15180
30	cttcctcagc	ggctttatcc	agcgatttcc	tattatgtcg	gcatagtctt	caagatcgac		15240
	agcctgtcac	ggttaagcga	gaaatgaata	agaaggctga	taattcggat	ctctgcgagg		15300
35	gagatgatat	ttgatcacag	gcagcaacgc	tctgtcatcg	ttacaatcaa	catgctaccc		15360
	tccgcgagat	catccgtggt	tcaaaccg	cgcttaggtt	gccgttcttc	cgaatagcat		15420
	cggtaacatg	agcaaagtct	gccgccttac	aacggctctc	ccgtgacgc	cgtcccgac		15480
40	tgatgggctg	cctgtatcga	gtggtgattt	tgtgccgagc	tgccggtcgg	ggagctgttg		15540
	gctggctgg	ggcaggatat	attgtgggtg	aaacaaattg	acgcttagac	aacttaataa		15600
45	cacattgcgg	acgtttttta	tgtactgggg	tggtttttct	tttcaccagt	gagacgggca		15660
	acagctgatt	gcccttcacc	gcctggccct	gagagagttg	cagcaagcgg	tccacgctgg		15720
	tttgccccag	caggcgaaaa	tcctgtttga	tggtgggttc	gaaatcggca	aaatccctta		15780
50	taaatcaaaa	gaatagccc	agatagggtt	gagtgttggt	ccagtttgga	acaagagtcc		15840
	actattaaag	aacgtggact	ccaacgtcaa	agggcgaaaa	accgtctatc	agggcgatgg		15900
55	cccactacgt	gaaccatcac	ccaaatcaag	ttttttgggg	tcgaggtgcc	gtaaagcact		15960
	aaatcggaac	cctaaaggga	gccccgatt	tagagcttga	cggggaaagc	cggcgaacgt		16020
	ggcgagaaa	gaagggaaga	aagcgaaagg	agcgggcgcc	attcaggctg	cgcaactgtt		16080
60	gggaagggcg	atcgggtgcg	gcctcttcgc	tattacgcca	gctggcgaaa	gggggatgtg		16140
	ctgcaaggcg	attaagttgg	gtaacgccag	ggttttccca	gtcacgacgt	tgtaaaacga		16200
65	cggccagtga	attgccatct	tgaaagaaat	atagttttaa	tattttattga	taaaataagt		16260
	caggtattat	agtccaagca	aaaacataat	ttattgatgc	aaagttttaa	ttcagaaata		16320

ES 2 795 148 T3

	tttcaataac	tgattatatc	agctggtaca	ttgccgtaga	tgaaagactg	agtgcgatat	16380
	tatgtgtaat	acataaattg	atgatatagc	tagcttagct	catcggggga	tccttaatcg	16440
5	actctagcta	gaacgaattg	ttaggtggcg	gtacttgggt	cgatatcaaa	gtgcatcact	16500
	tcttcccgta	tgcccaactt	tgtatagaga	gccactgcgg	gatcgtcacc	gtaatctgct	16560
10	tgcacgtaga	tcacataagc	accaagcgcg	ttggcctcat	gcttgaggag	attgatgagc	16620
	gcggtggcaa	tgccctgcct	ccggtgctcg	ccggagactg	cgagatcata	gatatagatc	16680
	tcactacgcg	gctgctcaaa	cctgggcaga	acgtaagccg	cgagagcgcc	aacaaccgct	16740
15	tcttggtcga	aggcagcaag	cgcgatgaat	gtcttactac	ggagcaagtt	cccagggtaa	16800
	tcggagtccg	gctgatgttg	ggagtaggtg	gctacgtctc	cgaactcacg	accgaaaaga	16860
20	tcaagagcag	cccgcattga	tttgacttgg	tcagggccga	gcctacatgt	gcgaatgatg	16920
	cccatacttg	agccacctaa	ctttgtttta	gggcgactgc	cctgctgcgt	aacatcgttg	16980
	ctgctgcgta	ccatggagat	ctggattgag	agtgaatatg	agactctaata	tggataaccga	17040
25	ggggaattta	tggaagtcag	tggagcattt	ttgacaagaa	atatttgcta	gctgatagtg	17100
	accttaggcg	acttttgaac	gcgcaataat	ggtttctgac	gtatgtgctt	agctcattaa	17160
30	actccagaaa	cccgcggctg	agtggctcct	tcaacgttgc	ggttctgtca	gttccaaacg	17220
	taaaacggct	tgtcccgcg	catcggcggg	ggtcataacg	tgactccctt	aattctccgc	17280
	tcatgatctt	gatccccctg	gccatcagat	ccttggcggc	aagaaagcca	tccagtttac	17340
35	tttgcagggc	ttcccaacct	taccagaggg	cgccccagct	ggcaattccg	gttcgcttgc	17400
	tgtccataaa	accgcccagt	ctagctatcg	ccatgtaagc	ccactgcaag	ctacctgctt	17460
40	tctctttg	cttgcggttt	cccttgtcca	gatagcccag	tagctgacat	tcacccgggg	17520
	tcagcaccgt	ttctgcggac	tggcttttcta	cgtgttccgc	ttcctttagc	agcccttg	17580
	ccctgagtgc	ttgcggcagc	gtgaagctct	ggacatcatg	ttggatatga	aacaactatt	17640
45	atztatctac	atgtttttaga	tgttatctga	ttatttttat	accgtagtct	tctattgatg	17700
	aggagtctaa	ggctatagaa	ttatatatct	aatgattaa	tatata		17746

REIVINDICACIONES

1. Composición inmunológica o de vacuna que comprende un antígeno del virus de la fiebre aftosa (FMDV) expresado en lenteja de agua y un portador, excipiente o vehículo farmacéutica o veterinariamente aceptable, en la que dicho antígeno comprende una partícula similar a virus (VLP), en la que, además, dicho antígeno está codificado por un polinucleótido que tiene al menos un 80% de identidad con la secuencia, tal como se establece en SEQ ID NO: 2.
2. Composición, según la reivindicación 1, en la que el antígeno de FMDV está codificado por un polinucleótido que tiene la secuencia, tal como se establece en la SEQ ID NO: 2.
3. Composición, según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que el portador, excipiente o vehículo farmacéutica o veterinariamente aceptable es una emulsión de agua en aceite o una emulsión de aceite en agua.
4. Composición, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el antígeno de FMDV está purificado al menos al 60%.
5. Composición, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el antígeno de FMDV está purificado al menos al 90%.
6. Composición, según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, que comprende además un adyuvante.
7. Composición, según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, para usar en un procedimiento de vacunación de un hospedador susceptible a FMDV ovino, bovino, caprino o porcino.
8. Composición para usar, según la reivindicación 7, en la que dicha vacunación comprende un protocolo de administración de sensibilización-refuerzo.
9. Composición para usar, según la reivindicación 8, en la que:
 - (a) la administración de sensibilización-refuerzo comprende una administración de sensibilización de la composición, según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, y una administración de refuerzo de una vacuna o composición que comprende un vector viral recombinante que contiene y expresa un antígeno de FMDV *in vivo*, o una vacuna viral inactivada que comprende un antígeno de FMDV, o una vacuna o composición de plásmido de ADN que contiene o expresa un antígeno de FMDV; o
 - (b) la administración de sensibilización-refuerzo comprende una administración de sensibilización de una vacuna o composición que comprende un vector viral recombinante que contiene y expresa un antígeno de FMDV *in vivo*, o una vacuna viral inactivada que comprende un antígeno de FMDV, o una vacuna o composición de plásmido de ADN que contiene o expresa un antígeno de FMDV, y una administración de refuerzo de la composición, según cualquiera de las reivindicaciones 1-6; o
 - (c) la administración de sensibilización-refuerzo comprende una administración de sensibilización de la composición, según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, y una administración de refuerzo de la composición, según cualquiera de las reivindicaciones 1-6.
10. Planta de lenteja de agua transformada con un plásmido que comprende un fragmento de ADN que tiene al menos un 80% de identidad con la secuencia, tal como se establece en SEQ ID NO: 2, en la que el plásmido es para la transformación de la planta, y en la que la planta de lenteja de agua transformada expresa un antígeno codificado por dicho fragmento de ADN que tiene al menos un 80% de identidad con la secuencia, tal como se establece en SEQ ID NO: 2.
11. Planta de lenteja de agua transformada de manera estable transformada con:
 - (a) un plásmido que comprende un fragmento de ADN que tiene al menos un 80% de identidad con la secuencia, tal como se establece en la SEQ ID NO: 2, en el que el plásmido es para la transformación de la planta, en el que la planta de lenteja de agua transformada expresa un antígeno codificado por dicho fragmento de ADN; o
 - (b) un gen que expresa un antígeno de FMDV, en el que el antígeno tiene al menos un 80% de identidad con la secuencia, tal como se establece en SEQ ID NO: 3.

FIG.1

SEQ ID NO	TIPO	Descripción
1	ADN	P1-3C de FMDV pHM1119.1 optimizada para la expresión en mamífero
2	ADN	P1-3C de FMDV (Mer01-Mer04) optimizada para expresión en Lemna
3	PRT	Traducción de P1-3C de FMDV (Mer01-Mer04) de las SEQ ID NO: 1 y 2
4	ADN	Nucléotidos 1222-1375 de gen de alcohol deshidrogenasa 1 de <i>Zea mays</i>
5	PRT	Péptido señal de endoquitinasa básica de <i>Arabidopsis thaliana</i>
6	PRT	Péptido de secuencia señal de α -amilasa de arroz (traducción de SEQ ID NO: 8)
7	PRT	Péptido de secuencia señal de α -amilasa de arroz modificado
8	ADN	Ácido nucleico de secuencia señal de α -amilasa de arroz
9	ADN	ADN de P1 de FMDV optimizado para la expresión en Lemna
10	PRT	Proteína P1 de FMDV (traducción de SEQ ID NO: 9 y 13)
11	ADN	ADN de 3C de FMDV optimizado para la expresión en Lemna
12	PRT	Proteína 3C de FMDV (traducción de SEQ ID NO: 11 y 14)
13	ADN	ADN de P1 de FMDV optimizado para la expresión en mamífero
14	ADN	ADN de C3 de FMDV optimizado para la expresión en mamífero
15	ADN	ADN de VP0 de FMDV optimizado para la expresión en Lemna
16	ADN	ADN de VP0 de FMDV optimizado para la expresión en mamífero
17	PRT	Proteína VP0 de FMDV (traducción de SEQ ID NO: 15 y 16)
18	ADN	ADN de VP3 de FMDV optimizado para la expresión en Lemna
19	ADN	ADN de VP3 de FMDV optimizado para la expresión en mamífero
20	PRT	Proteína VP3 de FMDV (traducción de SEQ ID NO: 18 y 19)
21	ADN	ADN de VP1 de FMDV optimizado para la expresión en Lemna
22	ADN	ADN de VP1 de FMDV optimizado para la expresión en mamífero
23	PRT	Proteína VP1 de FMDV (traducción de SEQ ID NO: 21 y 22)
24	ADN	ADN de VP2 de FMDV optimizado para la expresión en Lemna
25	ADN	ADN de VP2 de FMDV optimizado para la expresión en mamífero
26	PRT	Proteína VP2 de FMDV (traducción de SEQ ID NO: 24 y 25)
27	ADN	ADN de VP4 de FMDV optimizado para la expresión en Lemna
28	ADN	ADN de VP4 de FMDV optimizado para la expresión en mamífero
29	PRT	Proteína VP4 de FMDV (traducción de SEQ ID NO: 27 y 28)
30	ADN	Plásmido MERF01
31	ADN	Plásmido MERF02
32	ADN	Plásmido MERF03
33	ADN	Plásmido MERF04
34	ADN	Plásmido MERF05
35	ADN	Plásmido MERF06
36	ADN	Plásmido MERE01
37	ADN	Plásmido MERE02
38	ADN	Plásmido MERE03
39	ADN	Plásmido MERE04

FIG. 2

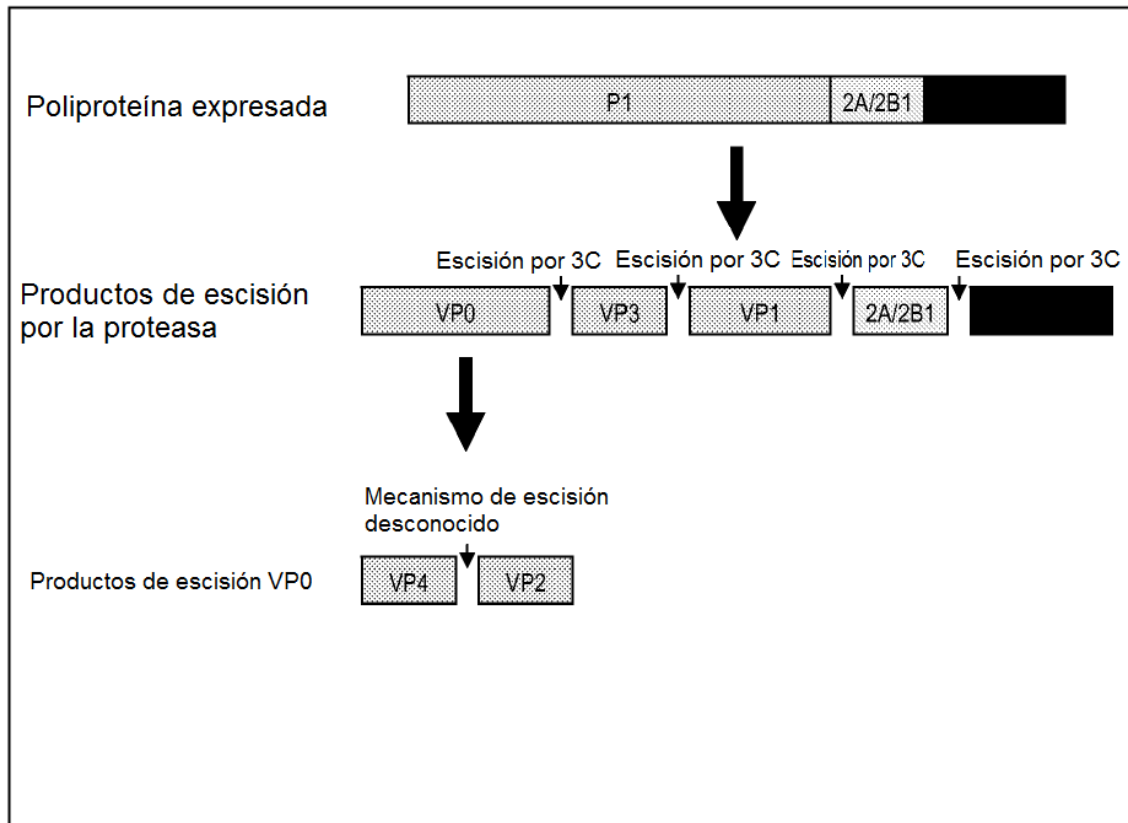
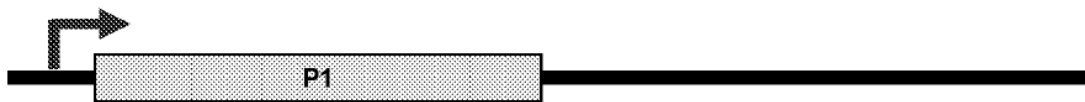


FIG. 3

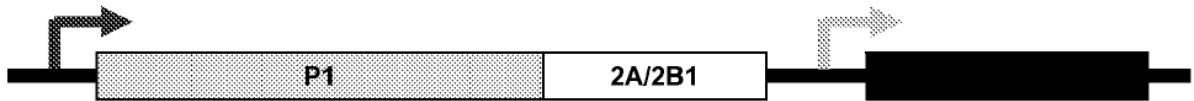
MerE01: Promotor fuerte + P1+2A/2B1 (A24) + 3C (A12)



MerE02: Promotor fuerte + P1



MerE03: Promotor fuerte + P1+2A/2B1 (A24) + Promotor débil 3C (A12)



MerE04: Promotor fuerte + P1+2A-2B1 (A24) + Promotor débil 3C (A12)
con 5'UTR optimizada

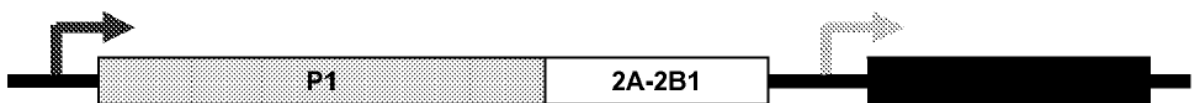


FIG. 4 (1/4)

		1	50
FMDV Opti.	(1)	ATGGGCGCCGGGCACTCCCTCGCTGCGACGGGAGCCAGAACCAGTCTGGG	
FMDV Orig.	(1)	ATGGGAGCTGGGCAATCCAGCCAGCAACCGGCTCGCAGAACCAGTCTGG	
		51	100
FMDV Opti.	(51)	CAACACCGGCTCGATCATCAACAACCTACTACATGCAGCAATACCAGAACA	
FMDV Orig.	(51)	CAACACTGGCAGCATAATCAACAACCTACTACATGCAACAGTACCAGAACT	
		101	150
FMDV Opti.	(101)	GCATGGACACCCAGCTCGGCGATAACGCCATGTCCGGCGGGTCCAACGAG	
FMDV Orig.	(101)	CCATGGACACACAGTTGGGAGACAATGCCATCAGTGGAGGCTCCAACGAG	
		151	200
FMDV Opti.	(151)	GGCTCGACCGACACGACCTGCACCCACACCACGAACACCCAGAACAATGA	
FMDV Orig.	(151)	GGCTCCACGGACACAACCTCAACACACACAACCAACACTCAAAACAATGA	
		201	250
FMDV Opti.	(201)	CTGGTTTCAAGCTGGCTCCAGCGCTTCACGGGCTGTTCGGGGGGCG	
FMDV Orig.	(201)	CTGGTTCTCGAAGCTCGCCAGTTCACTTTACCGGTCTGTTCGGTGCAC	
		251	300
FMDV Opti.	(251)	TGCTCGGCGGACAAGAAGACCGAGGAGACCACGCTGCTCGAGGACCGGATC	
FMDV Orig.	(251)	TGCTCGGCGGACAAGAAGACAGAGGAAACGACACTTCTTGAGGACCGCATC	
		301	350
FMDV Opti.	(301)	CTCACCACGCGCAACGGGACACAGACCAGCAGGACCCAGTCCAGCGTGG	
FMDV Orig.	(301)	CTCACCACCGCAACGGGACACACACCTCGACGACCCAATCGAGTGTGG	
		351	400
FMDV Opti.	(351)	GCTGACCCACGGCTACTCCACGGAGGAGGACCACGTCGCCGGGCGGAACA	
FMDV Orig.	(351)	TGTCACACACGGGTACTCCACAGAGGAGGACCACGTTGCTGGGCCCACAACA	
		401	450
FMDV Opti.	(401)	CGAGCGGCTCGAGACCCGCGTGGTCCAGGCGGAGCGCTTCTACAAGAAG	
FMDV Orig.	(401)	CATCGGGCTTGAGACCGGAGTGGTGCAGGCAGAGAGATTCTACAAAAG	
		451	500
FMDV Opti.	(451)	TACCTGTTTCACTGGGACCACGGACAAGGCGTTCCGGCACCTCGAGAAGCT	
FMDV Orig.	(451)	TACTTGTTTGACTGGGACAACGGACAAGGCATTTGGACACCTGGAABAGCT	
		501	550
FMDV Opti.	(501)	GGAGCTGCCGAGCGACCAACCGGCGTCTTCGGCCACCTCGTGGACTCCT	
FMDV Orig.	(501)	GGAGCTCCCGTCCGACCAACCGGTGTCTTTGGACACTTGGTGGACTCGT	
		551	600
FMDV Opti.	(551)	ACGCGTACATGAGAAATGGGTGGGACGTCGAGGTGAGCGCCGTCGGCAAC	
FMDV Orig.	(551)	ACGCCATATGAGAAATGGCTGGGATGTTGAGGTGTCCGCTGTGGCAAC	
		601	650
FMDV Opti.	(601)	CAGTTCAACGGCGGGTGCCTGCTCGTGGCGATGGTCCCGGAGTGGAAAGGA	
FMDV Orig.	(601)	CAGTTCAACGGCGGGTGCCTCCTGGTGGCCATGGTACCTGAATGGAAAGGA	
		651	700
FMDV Opti.	(651)	GTTGACACCCGCGAGAAATGAGCTGACCCCTTCCCCCACCAGTTCA	
FMDV Orig.	(651)	ATTGACACACGGGAGAAATACCAACTACCCCTTTCCCCGACCAGTTTA	
		701	750
FMDV Opti.	(701)	TCAGCCCGCSCACCAACATGACCGCCACATCACGGTGCCGTACCTCGGG	
FMDV Orig.	(701)	TTAGCCCGCAGAACTAACATGACTGCCACATCACGGTCCCTACCTTGGT	
		751	800
FMDV Opti.	(751)	GTGAACCGCTACGACCACTACAAGAAGCACAAGCCCTGGACCTCGTGGT	
FMDV Orig.	(751)	GTGAACAGGTATGATCAGTACAAGAAGCATAAGCCCTGGACATTGGTTGT	
		801	850
FMDV Opti.	(801)	CATGGTGGTCTGCCCGCTGACTGTGAACAACACGTCCGCCCGGCAGATCA	
FMDV Orig.	(801)	CATGGTCTGTGCGCACTTACGGTCAACAACACTAGTGGCGGCACAAATCA	
		851	900
FMDV Opti.	(851)	AAGTCTACGCCAACATCGCCCCACCTACGTGCACGTCCCGGCGGAGCTG	
FMDV Orig.	(851)	AGGTCTACGCCAACATAGCTCCGACCTATGTTACCGTGCCCGGTGAACCTC	

FIG. 4 (2/4)

		901	950
FMDV Opti.	(901)	CCCTCCAAGGAGGGGCATCTTCCCGGTCGGCTGCGCCGACGGGTACGGGGG	
FMDV Orig.	(901)	CCCTCGAAAGAGGGGATTCTTCCCGGTTGCATGTGCGGACGGTTACGGAGG	
		951	1000
FMDV Opti.	(951)	CCTGGTGACCAACCGACCCCAAGACGGCCGACCCGGCCTACGGCAAAGTGT	
FMDV Orig.	(951)	ATTGGTGACGACAGACCCGAAGACAGCTGACCCCTGCTTATGGCAAAGTGT	
		1001	1050
FMDV Opti.	(1001)	ACAACCCGCGCCAGGACGAACCTACCCCGGTCGCTTCACCAACCTCCTGGAC	
FMDV Orig.	(1001)	ACAACCCGCGCTAGGACTAACTACCCTGGGCGCTTCACCAACCTGTGGAC	
		1051	1100
FMDV Opti.	(1051)	GTGGCGGAGGCCTGCCCCGACCTTCCTGTGCTTCGACGACGGGAAGCCCTA	
FMDV Orig.	(1051)	GTGGCCGAAGCGTGTCCCACTTTCCTCTGCTTTGACGACGGGAAGCCGTA	
		1101	1150
FMDV Opti.	(1101)	CGTCACCACGCGCACCGACGACACGCGCTGCTCGCCAAGTTTGACCTCA	
FMDV Orig.	(1101)	CGTCACCACGCGGACGGATGACACCGGACTTTTGGCCAAGTTTGACCTTT	
		1151	1200
FMDV Opti.	(1151)	GCCTGGCCGCTAAGCACATGAGCAACACCTACCTCAGCGGCATCGCCCAA	
FMDV Orig.	(1151)	CCCTTGCCGCAAAACATATGTCCAACACATACCTGTGAGGATTGCTCAG	
		1201	1250
FMDV Opti.	(1201)	TACTATACCCAATACTCGGGCACCATCAACCTGCACITTCATGTTACGGG	
FMDV Orig.	(1201)	TACTACACACAGTACTCTGGCACCATCAATTTCATTTTCATGTTTACAGG	
		1251	1300
FMDV Opti.	(1251)	CAGCACCGACAGCAAGGCCCGGTACATGGTGGCCTACATCCCGCCGGCG	
FMDV Orig.	(1251)	TTCCACTGATTCAAAGGCCCGATACATGGTGGCCTACATCCCACTTGGG	
		1301	1350
FMDV Opti.	(1301)	TGGAGACCCCTCCCGACACGCCCGAGCGGGCTGCGCACTGCATCCACGCC	
FMDV Orig.	(1301)	TGGAGACACCACCGGACACACCTGAAAGGGCTGCCCACTGCATTCACGGT	
		1351	1400
FMDV Opti.	(1351)	GAGTGGGACACCGGCCTCAACAGCAAGTTCAGCTTCAGCATCCCTTACGT	
FMDV Orig.	(1351)	GAATGGGACACTGGACTAAACTCCAATTCACTTTCTCAATCCCGTACGT	
		1401	1450
FMDV Opti.	(1401)	GTCCGCGCGGGATTACGCTTACACCGCCTCGGACACGGCCGAGACGATCA	
FMDV Orig.	(1401)	ATCCGCGCGGGATTACGCGTACACAGCGTCTGACACGGCAGAAACAATCA	
		1451	1500
FMDV Opti.	(1451)	ACGTCCAGGGCTGGGTCTGCATCTACCAGATCACTCACGGCAAGGCCGAG	
FMDV Orig.	(1451)	ACGTACAGGGATGGGTCTGCATCTACCAAATTACACACGGGAAGGCTGAA	
		1501	1550
FMDV Opti.	(1501)	AACGACACCTTCGTTCGTGAGCGTCTCCGCCGGGAAGGACTTTCGAGCTGAG	
FMDV Orig.	(1501)	AATGACACCTTGGTTCGTTCGGTTAGCGCCGGCAAGACTTTGAGTTGCG	
		1551	1600
FMDV Opti.	(1551)	GCTGCCCATCGACCCAGGCAGCAGACCACGGCGACCGGGAGTCCGCCG	
FMDV Orig.	(1551)	CCTCCGATTGACCCCGCCAGCAGACCACCGCTACCGGGGAATCAGCAG	
		1601	1650
FMDV Opti.	(1601)	ACCCCGTGACCACGACCGTGGAGAAGTACGGCGGGGAGACTCAGATCCAG	
FMDV Orig.	(1601)	ACCCGGTCACCACCACCGTGGAGAAGTACGGCGGTGAGACACAAATCCAG	
		1651	1700
FMDV Opti.	(1651)	CGGCGCCACCACACCGACATCGGCTTCATCATGGACCGCTTCGTGAAGAT	
FMDV Orig.	(1651)	AGACGTCAACACACGGACATTGGTTTCATCATGGACAGATTTGTGAAGAT	
		1701	1750
FMDV Opti.	(1701)	CCAGTCCCTGTGCGCCACCCACGTTATCGACCTCATGCAGGCCACCAAG	
FMDV Orig.	(1701)	CCAAAGCTTGAGCCCAACACATGTCATTGACCTCATGCAGGCTCACCAC	
		1751	1800
FMDV Opti.	(1751)	ACGGGCTCGTGGGTGCCCTCCTGCGCGCGGCCACCTACTACTTCAGCGAC	
FMDV Orig.	(1751)	ACGGTCTGGTGGGTGCCCTTGTGCGTGCAGCCACGTACTACTTTTCTGAC	

FIG. 4 (3/4)

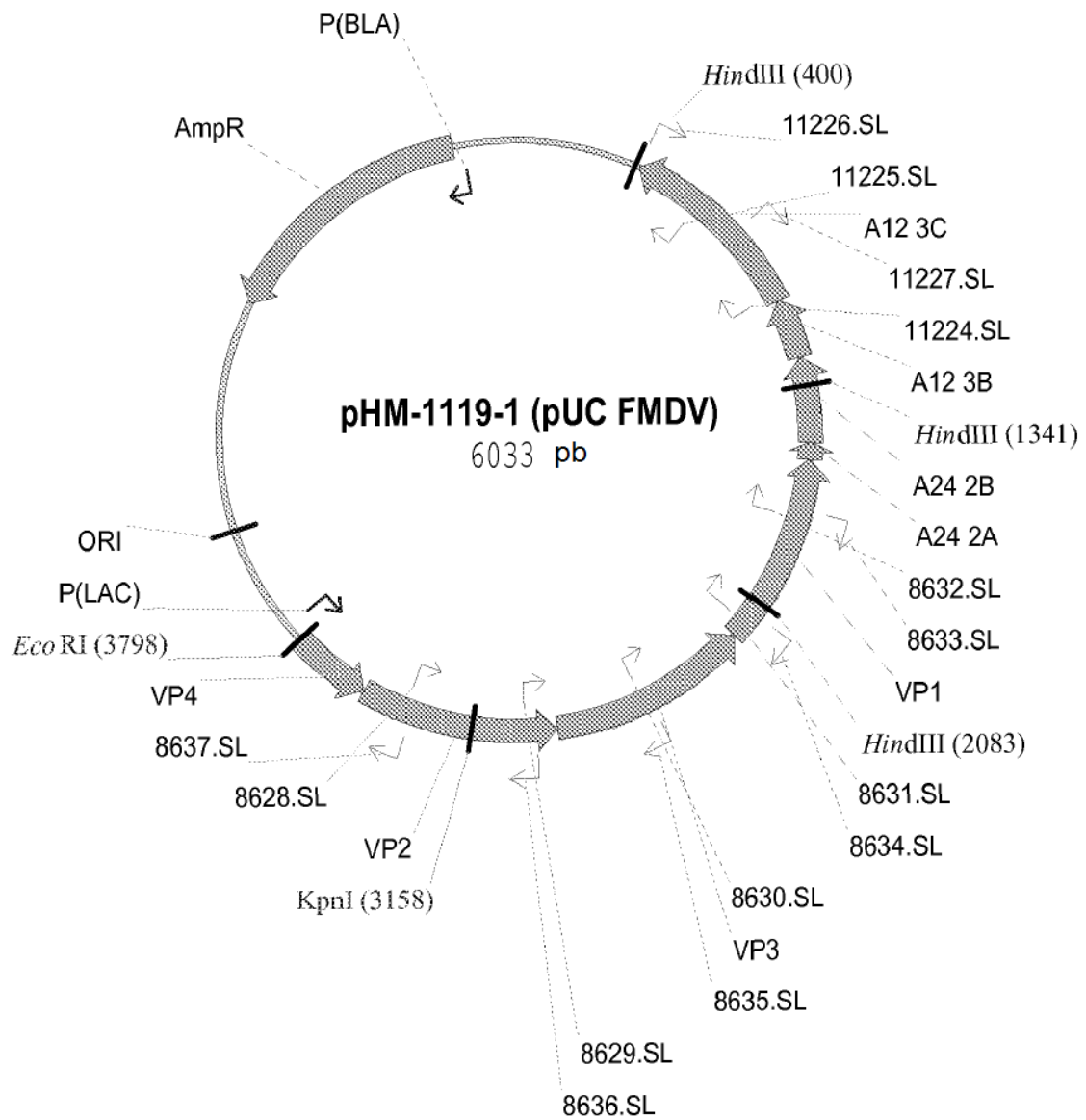
		1801	1850
FMDV Opti.	(1801)	CTCGAGATCGTTGTCCGCCACGAGGGGAACCTCACCTGGGTCCCGAACGG	
FMDV Orig.	(1801)	CTGGAAATTGTTGTACGGCACGAAGGCAATCTGACCTGGGTGCCCAACGG	
		1851	1900
FMDV Opti.	(1851)	TGCCCCGAGAGCGCCCTGCTCAACACCTCCAACCCACGGCGTACAACA	
FMDV Orig.	(1851)	CGCCCCGGAATCAGCCCTGTTGAACACCAGCAACCCCACTGCCTACAACA	
		1901	1950
FMDV Opti.	(1901)	AGGCCCTTCACGCGCCTCGCCCTGGCTTACACCGCGCCCAACCGCGTG	
FMDV Orig.	(1901)	AGGCACCATTCACGAGACTCGCTCTCCCTTACACTGCGCCGCAACCGTGTG	
		1951	2000
FMDV Opti.	(1951)	CTGGCCACGGTGTACAACGGGACCTCCAAGTACGCCGTGGGCGGGAGCGG	
FMDV Orig.	(1951)	CTGGCAACAGTGTACAACGGGACGAGTAAGTATGCTGTGGGTGGTTCAAG	
		2001	2050
FMDV Opti.	(2001)	CCGCAGAGGCGACATGGGGAGCCTCGCCGCTAGGGTTCGTGAAGCAGCTCC	
FMDV Orig.	(2001)	CAGAAGAGGCGACATGGGGTCTCTCGCGGCGCGAGTCGTGAACACAGCTTC	
		2051	2100
FMDV Opti.	(2051)	CGGCTTCCTTCAACTACGGCGCCATCAAGGCCGACGCCATCCACGAACCTC	
FMDV Orig.	(2051)	CTGCTTCATTTAACTACGGTGCAATCAAGGCCGACGCCATCCACGAACCTT	
		2101	2150
FMDV Opti.	(2101)	CTGGTCCGCATGAAGCGCGCCGAACCTCTACTGCCCCCGGCCCTCCTGGC	
FMDV Orig.	(2101)	CTCGTGGCATGAACGGGCGGAGCTCTACTGCCCCAGACCGCTGTTGGC	
		2151	2200
FMDV Opti.	(2151)	CATCGAGGTCTCCTCGCAGGACCGCCACAAGCAGAAGATCATCGCCCGGG	
FMDV Orig.	(2151)	AAAGAGGTGCTCTCGCAAGACAGGCACAAGCAAAAGATCATTCGACCAAG	
		2201	2250
FMDV Opti.	(2201)	CCAAGCAGCTGCTCAACTTCGACCTGCTCAAGCTCGCGGGGGACGTCGAG	
FMDV Orig.	(2201)	CAAACAGCTTCTGAATTTTGACCTGCTCAAGTTGCCCGGACACGTTGAG	
		2251	2300
FMDV Opti.	(2251)	TGGAACCCCGGTCCCTTCTTCTTCGCCGACGTGCGGTCCAACCTCTCGAA	
FMDV Orig.	(2251)	TCCAACCCCGGGCCATTCTTCTTTGCTGACGTTAGGTCAAACCTTTTCAAA	
		2301	2350
FMDV Opti.	(2301)	GCTCGTGGACACCATCAACCAGATGCAGGAGGACATGAGCACCAAGCACG	
FMDV Orig.	(2301)	GTGGTAGACACAATCAACCAGATGCAGGAGGACATGTCCACAAAACACG	
		2351	2400
FMDV Opti.	(2351)	GGCCGGAAGTTCAACCGCTCGTCTCGGCCTTCGAGGAACTCGCCACCGGG	
FMDV Orig.	(2351)	GGCCGGAAGTTCAACCGGTTGGTGTCCGCATTTGAGGAATTGCCACTGGA	
		2401	2450
FMDV Opti.	(2401)	GTCAGGCCATCAGGACGGGCTGGACGAGGCCAAGCCGTGGTACAAGCT	
FMDV Orig.	(2401)	GTTAAGCTATCAGGACGGTCTCGACGAGGCCAACCCTGGTACAAGCT	
		2451	2500
FMDV Opti.	(2451)	CATCAAGCTCCTGTGCGCCTCTCCTGCATGGCGGCTGTGCGGGCCCGCT	
FMDV Orig.	(2451)	TATCAAACTCCTAAGCCGCCTGTGCTGCATGGCCGCTGTGGCAGCACGGT	
		2501	2550
FMDV Opti.	(2501)	CCAAGGACCCCGTCCTCGTTCGCCATCATGCTCGCGGACACCGGGCTCGAG	
FMDV Orig.	(2501)	CCAAGGACCCAGTCCTTGTGGCCATCATGCTGGCCGACACCGGTCTCGAG	
		2551	2600
FMDV Opti.	(2551)	CGCCAGCGGCCCTGAAAGTGCGGCCAAGCTGCCGCAGCAGGAGGGCCC	
FMDV Orig.	(2551)	CGTCAGAGACCTCTGAAAGTGAGAGCTAAGCTCCACAGCAGGAAGGACC	
		2601	2650
FMDV Opti.	(2601)	CTACGCCGGCCCGCTCGAGAGACAGAAGCCGCTGAAAGTCAAGGCCAAGG	
FMDV Orig.	(2601)	TTACGCTGGCCCGTTGGAGAGACAGAAACCGCTGAAAGTGAAGGCAAAAG	
		2651	2700
FMDV Opti.	(2651)	CGCCCGTGGTCAAGGAGGGGCCCTACGAGGGCCCCGTCAAGAAGCGGGTG	
FMDV Orig.	(2651)	CCCCGCTCGTCAAGGAAGGACCTTACGAGGGACCGGTGAAGAAGCCTGTC	

FIG. 4 (4/4)

		2701	2750
FMDV Opti.	(2701)	GGCGCTGAAAGTGAAGGCCAAGAACCCTCATCGTGACCGAGTCCGGTGGCGCC	
FMDV Orig.	(2701)	GCTTTGAAAGTGAAGGCTAAGAACCCTGATAGTCACTGAGAGTGGTGGCCCC	
		2751	2800
FMDV Opti.	(2751)	TCCACCGGACCTGCAGAAGATGGTGATGGGCAACACCAAGCCCGTTCGAGT	
FMDV Orig.	(2751)	ACCGACCGACTTGCAAAAGATGGTCATGGGCAACACAAAGCCCTGTTGAGC	
		2801	2850
FMDV Opti.	(2801)	TGATCCTCGACGGGAAGACCGTGCGGATCTGCTGCGCCACCGGCGTGTTC	
FMDV Orig.	(2801)	TCATCCTTGACGGGAAGACAGTAGCCATCTGTTGTGCTACTGGAGTGTTC	
		2851	2900
FMDV Opti.	(2851)	GGCACC GGCTACCTCGTCCCGAGACACCTGTTCCGCGAGAAGTATGACAA	
FMDV Orig.	(2851)	GGCACTGCTTACCTCGTGCCTCGTCATCTTTTCGAGAGAAGTATGACAA	
		2901	2950
FMDV Opti.	(2901)	GATCATGCTGGACGGGCGGGCCATGACCGACTCGGACTACCGGGTCTTCG	
FMDV Orig.	(2901)	GATCATGCTGGATGGCAGAGCCATGACAGACAGTGACTACAGAGTGTTCG	
		2951	3000
FMDV Opti.	(2951)	AGTTTCGAGATCAAAGTGAAGGGCCAGGATATGCTCTCCGACGCGCGCTG	
FMDV Orig.	(2951)	AGTTTGAGATTAAAGTAAAAGGACAGGACATGCTCTCAGACGCTGCGCTC	
		3001	3050
FMDV Opti.	(3001)	ATGGTGCTCCACAGAGGCAACCGCGTGCGGGACATCACCAGCACTTCAG	
FMDV Orig.	(3001)	ATGGTGCTCCACCGTGGGAACCGCGTGAGAGATATCAGAAACACTTTCG	
		3051	3100
FMDV Opti.	(3051)	GGACACCGCGCGCATGAAGAAAGGGACCCCTGTGGTTCGGGGTCTGAACA	
FMDV Orig.	(3051)	TGATACAGCAAGAATGAAGAAAGGACCCCGTCTGTCGGTGTGGTCAACA	
		3101	3150
FMDV Opti.	(3101)	ACGCCGACGTGGGGCGCCTCATCTTCTCCGGCGAGGGCGTGACCTACAAG	
FMDV Orig.	(3101)	ACGCCGACGTGGGGAGACTGATTTCTCTGGTGAGGGCCCTCACCTACAAG	
		3151	3200
FMDV Opti.	(3151)	GACATCGTCTGTGTCATGGACGGGGACACGATGCCGGGGCTCTTCGCCTA	
FMDV Orig.	(3151)	GATATTGTAGTGTGTCATGGACGGAGACACCATGCCTGGCTCTTTGCCTA	
		3201	3250
FMDV Opti.	(3201)	CAAGGCCGCGACCAAGGCCGGGTACTGCGGGGGTGGGGTGCTCGCCAAGG	
FMDV Orig.	(3201)	CAAAGCCGCCACCAAGGCCAGGCTACTGTGGAGGAGCCGTTCTCGCCAAGG	
		3251	3300
FMDV Opti.	(3251)	ACGGCGCCGACACGTTTCATCGTGGGCACCCACTCCGCCGGCGGTAACGGC	
FMDV Orig.	(3251)	ACGGGGCCGACACTTTCATCGTGGCACTCACTCCGCAGGAGGCAATGGA	
		3301	3350
FMDV Opti.	(3301)	GTCGGCTACTGCTCCTGGGTGTCCCGGTCCATGCTGCTGCGGATGAAGGC	
FMDV Orig.	(3301)	GTTGGATACTGCTCATGCGTTTCCAGGTCCATGCTTCTCAGAAATGAAGGC	
		3351	3378
FMDV Opti.	(3351)	CCACGTTGACCCCGAGCCGCAGCACGAG	
FMDV Orig.	(3351)	ACACGTTGACCCCTGAACCACAACACGAG	

	FMDV Opti.	FMDV Orig.
FMDV Opti. FMDV Orig.		80

FIG. 5



A12 3C	Inicio: 413	Fin: 1051	(Complementario)
A12 3B1	Inicio: 1052	Fin: 1246	(Complementario)
A24 2B	Inicio: 1247	Fin: 1528	(Complementario)
A24 2A	Inicio: 1529	Fin: 1582	(Complementario)
VP1	Inicio: 1583	Fin: 2215	(Complementario)
VP3	Inicio: 2216	Fin: 2878	(Complementario)
VP2	Inicio: 2879	Fin: 3532	(Complementario)
VP4	Inicio: 3533	Fin: 3790	(Complementario)
AmpR	Inicio: 4976	Fin: 5833	(Complementario)
ORI	Inicio: 4214	Fin: 4214	

FIG. 6

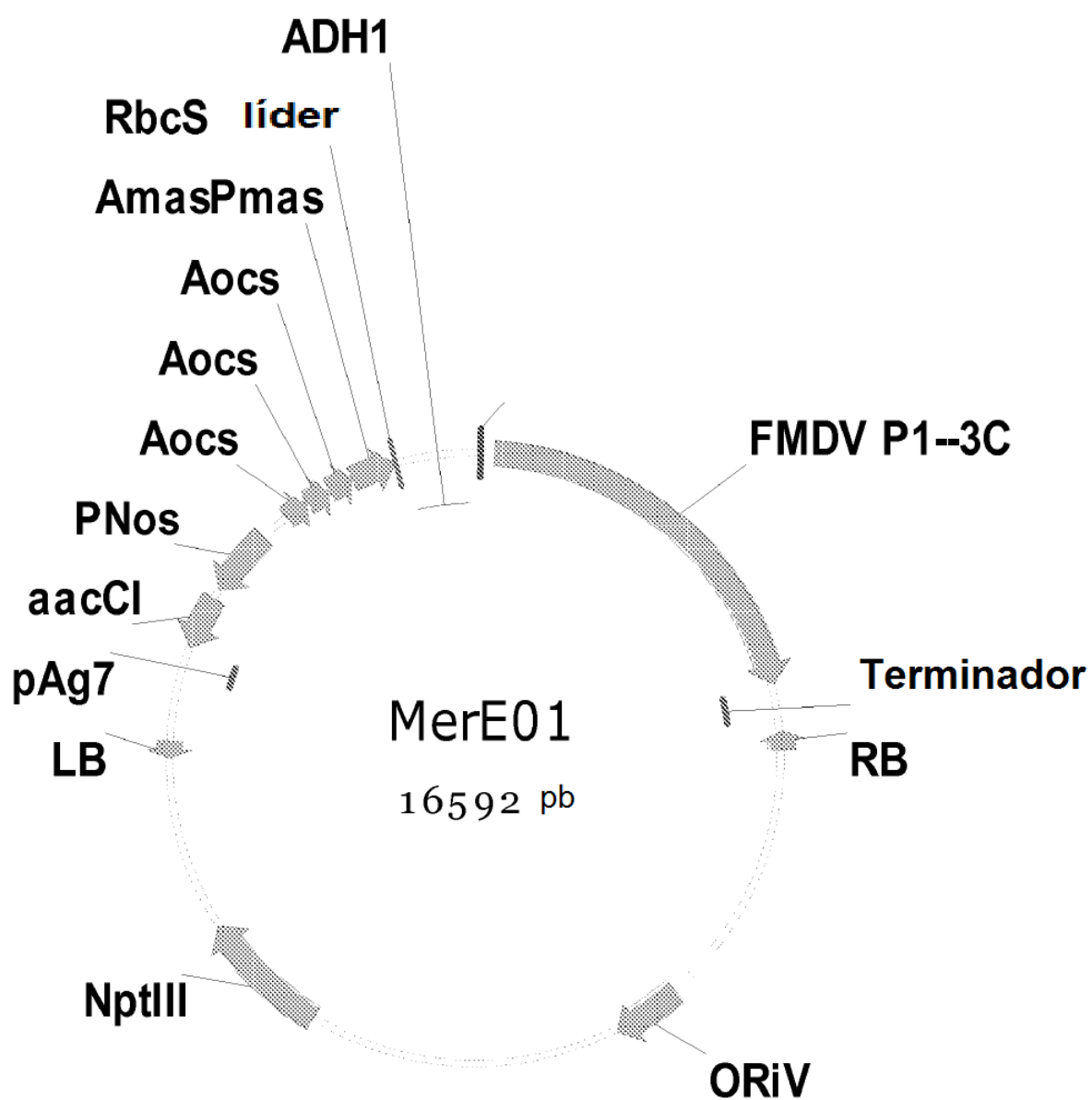


FIG. 7

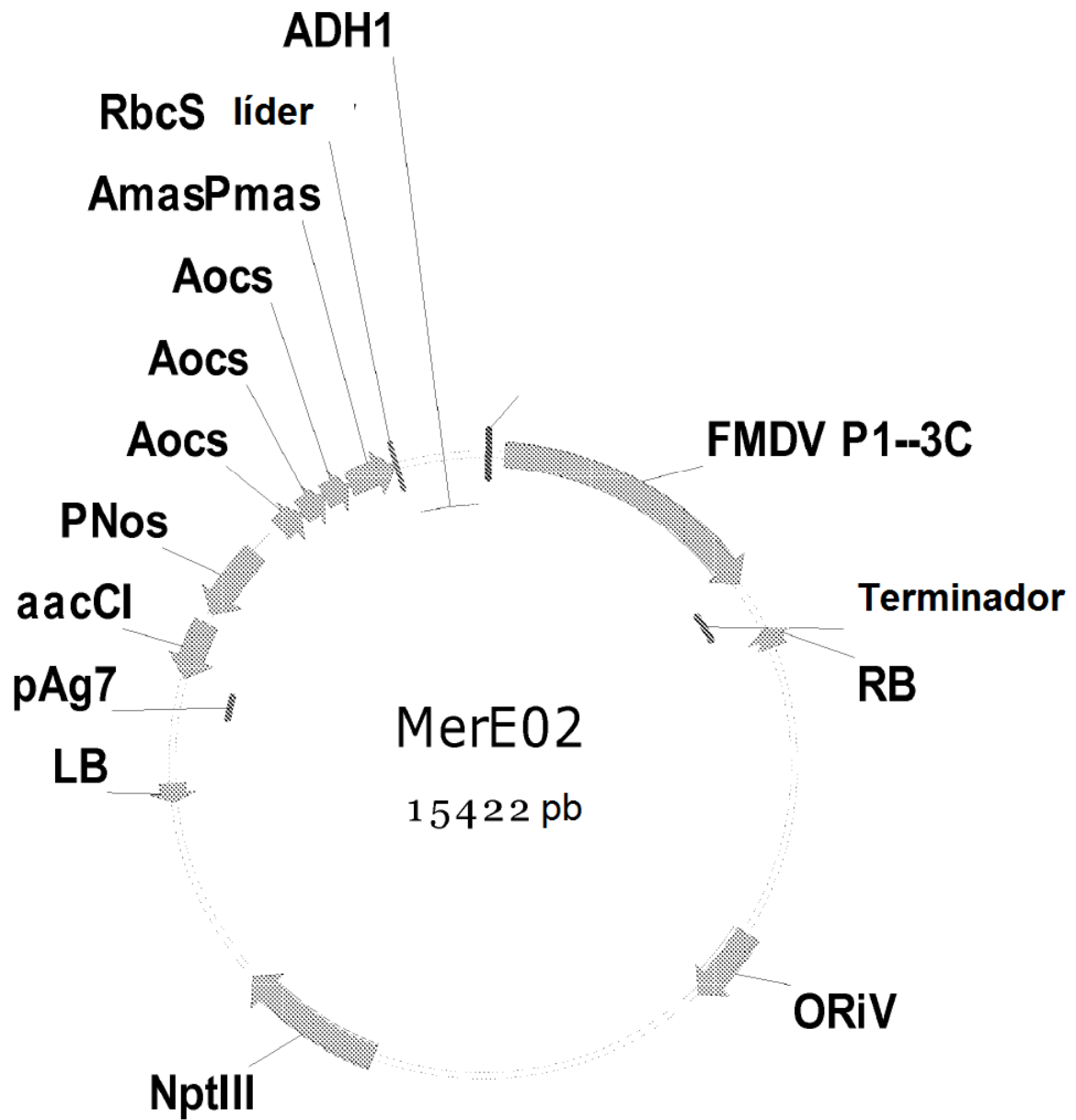


FIG. 8

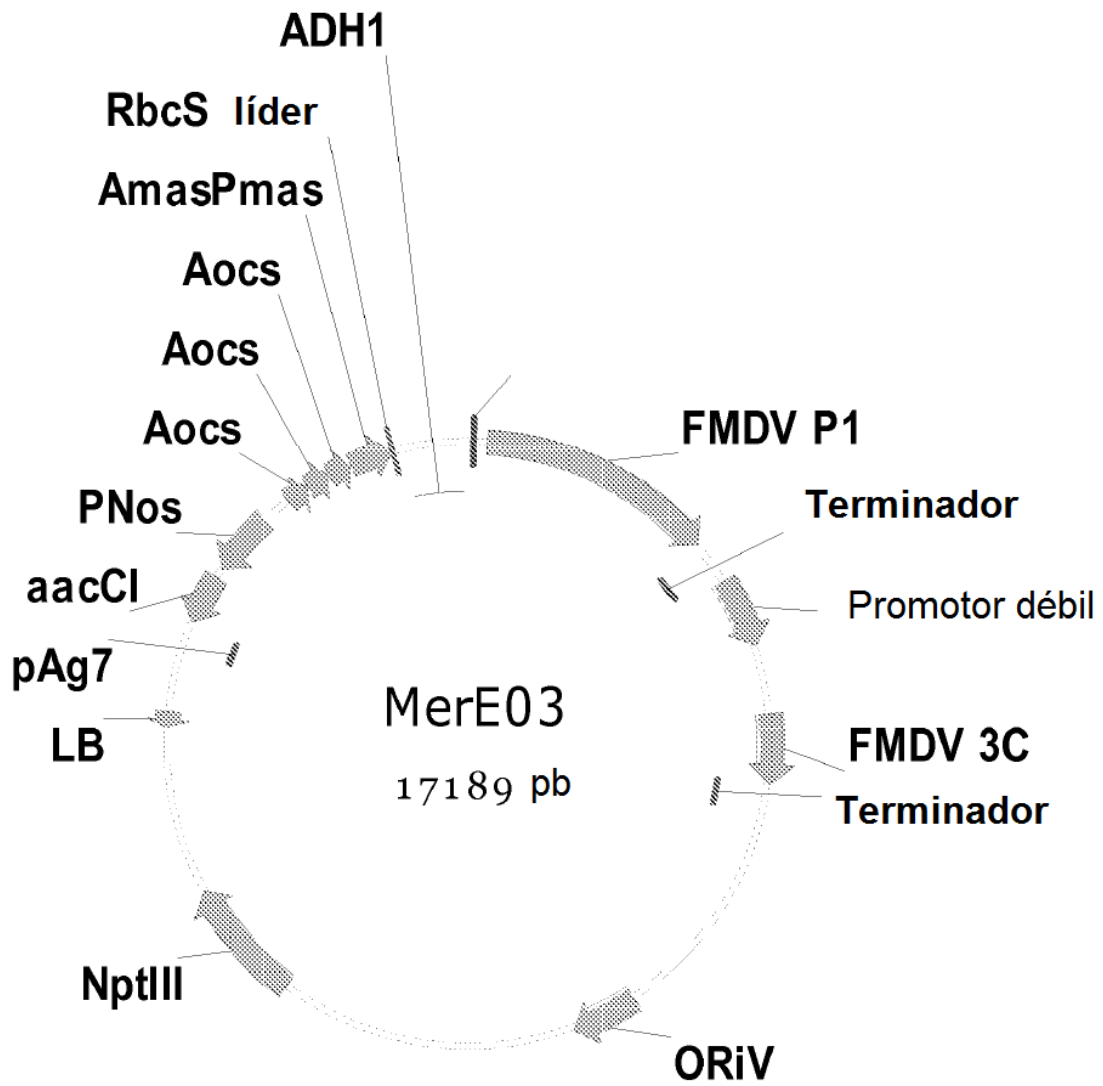


FIG. 9

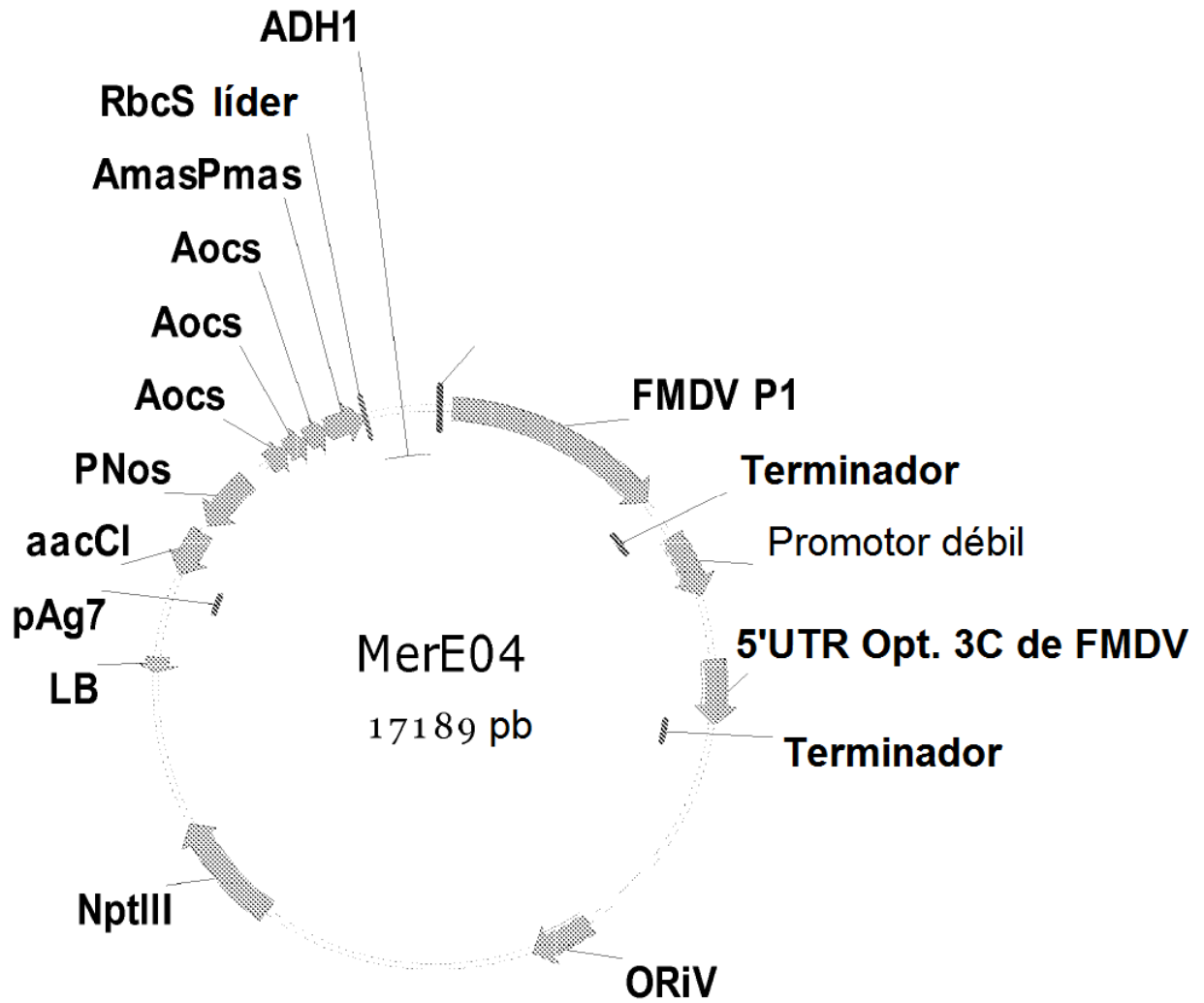
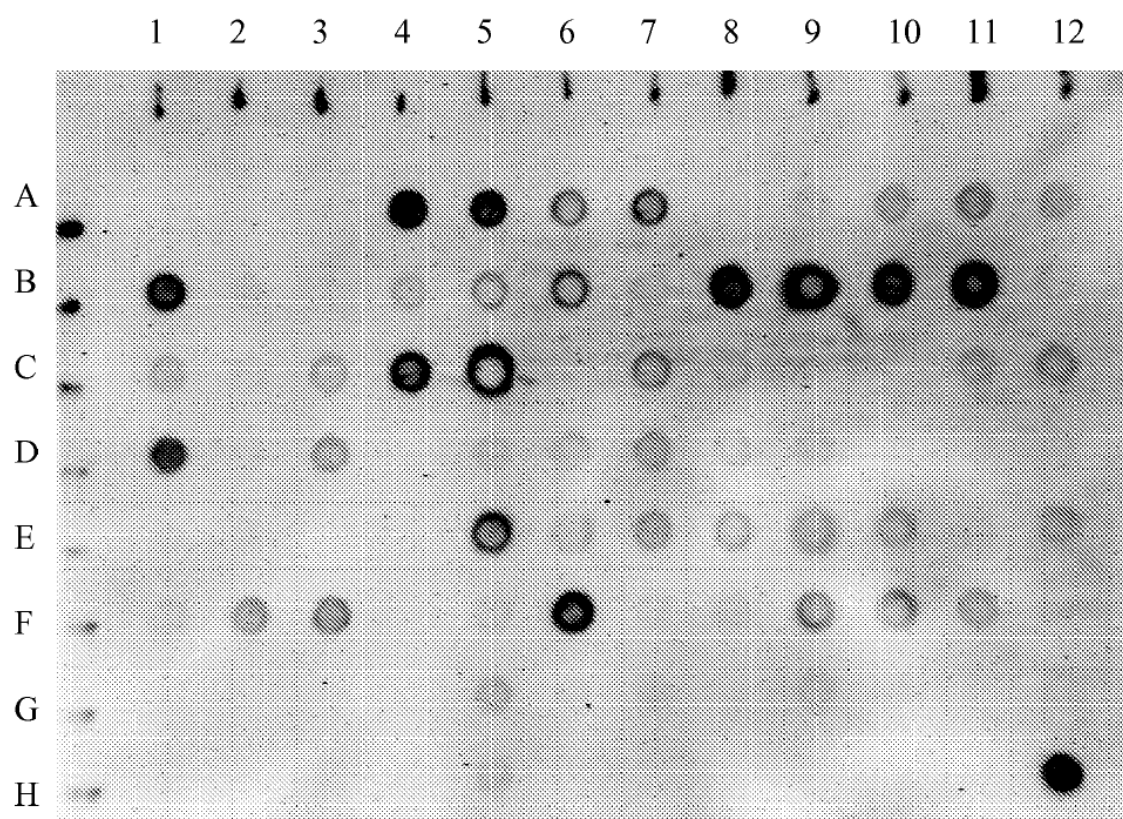


FIG. 10



Transferencia de puntos de ARN sondada con
sonda específica de P1 de FMDV

FIG. 11

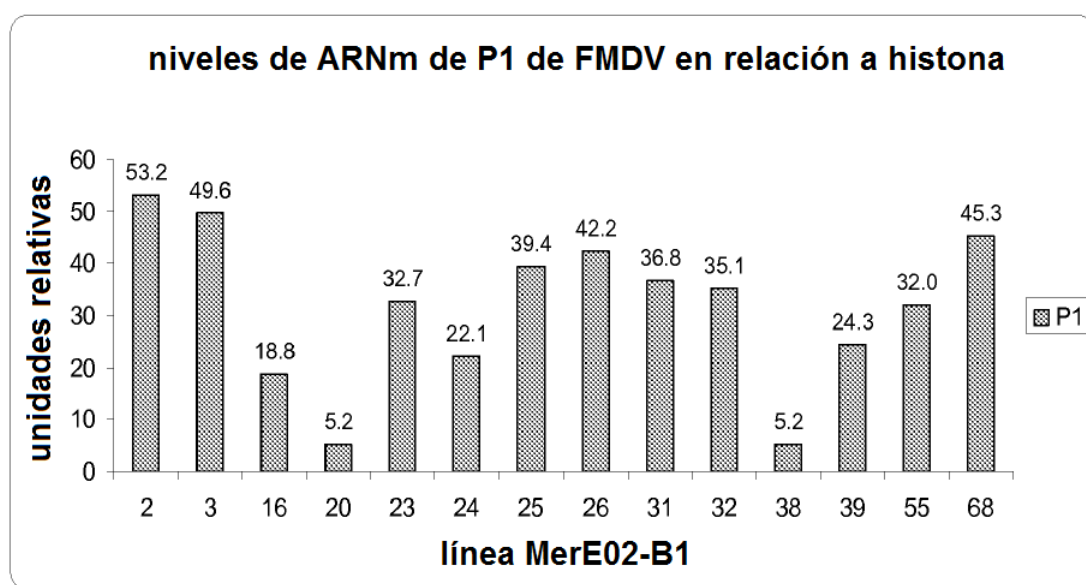
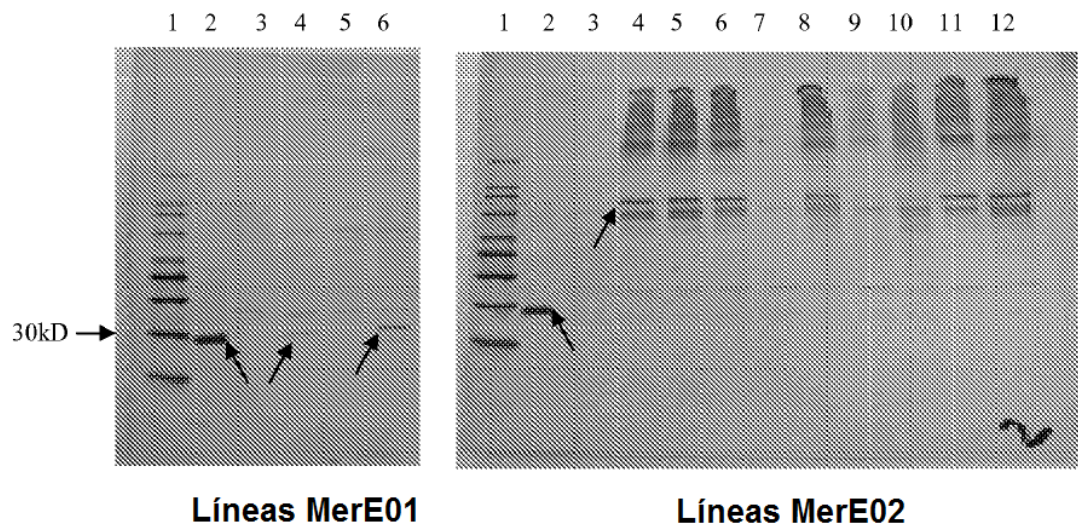


FIG. 12



Las flechas indican bandas de FMDV

Carriles:

1 (ambos geles): Marcador de peso molecular Magic Mark

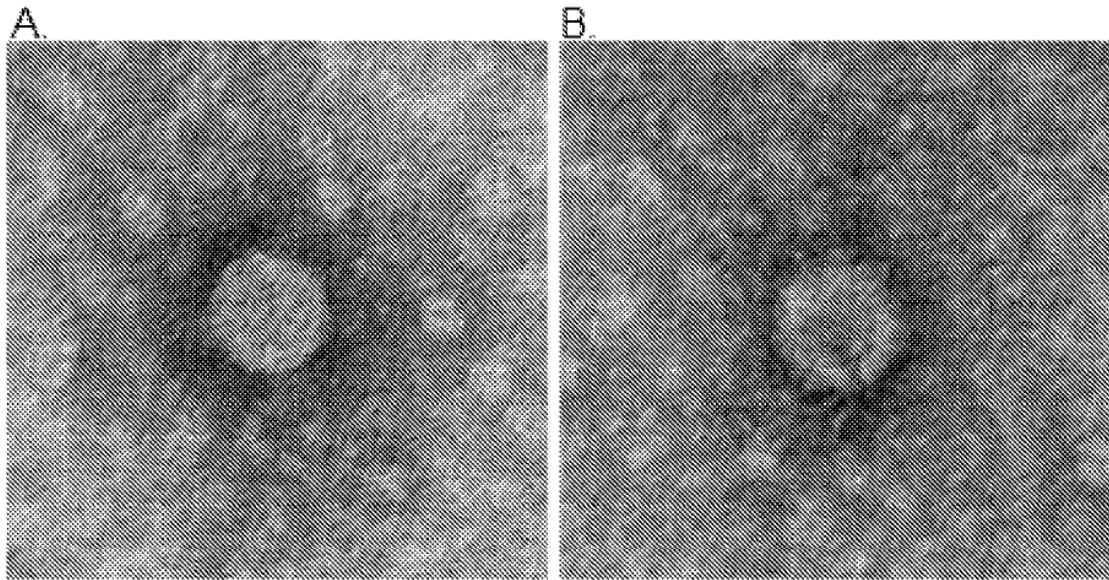
2 (ambos geles) = Virus inactivado A24 de FMDV purificado

3 (ambos geles) = Lemna tipo salvaje

4-6 del gel de líneas MerE01 (izq.) son tres líneas : 6, 8 y 10

4-12 del gel de líneas MerE02 (der.) son nueve líneas : 2, 3, 16, 20, 23, 24, 25, 26 y 31

FIG. 13



100 nm

HV=120.0kV

Aumentos directos : 80000x

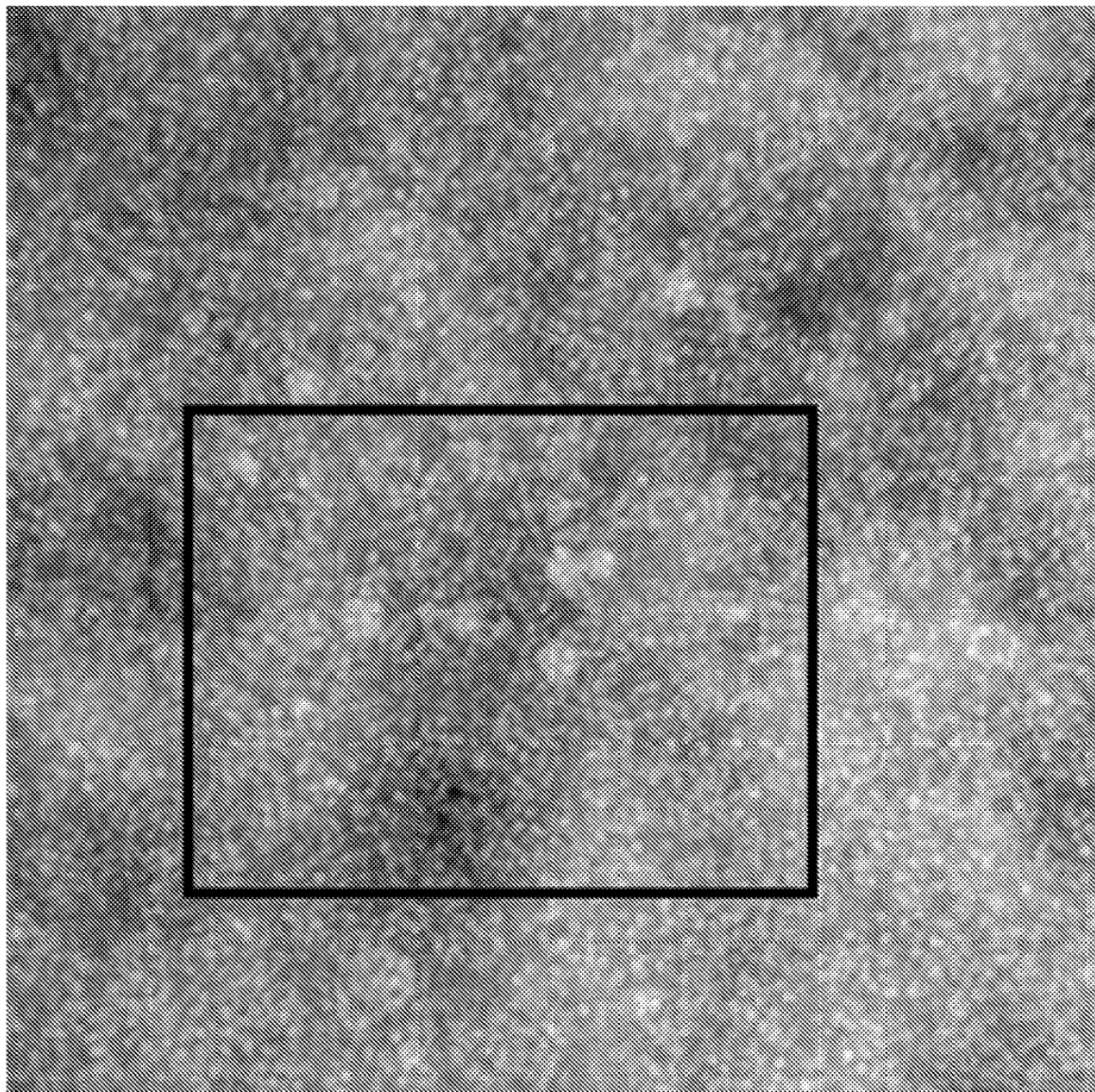
CVM EM Lab

A. VLP de Lemna-FMDV de la prep. del 4-dic-2009

B. VLP de Lemna-FMDV de la prep. del 10-feb-2010

Imágenes tomadas el 11 de feb. de 2010

FIG. 14

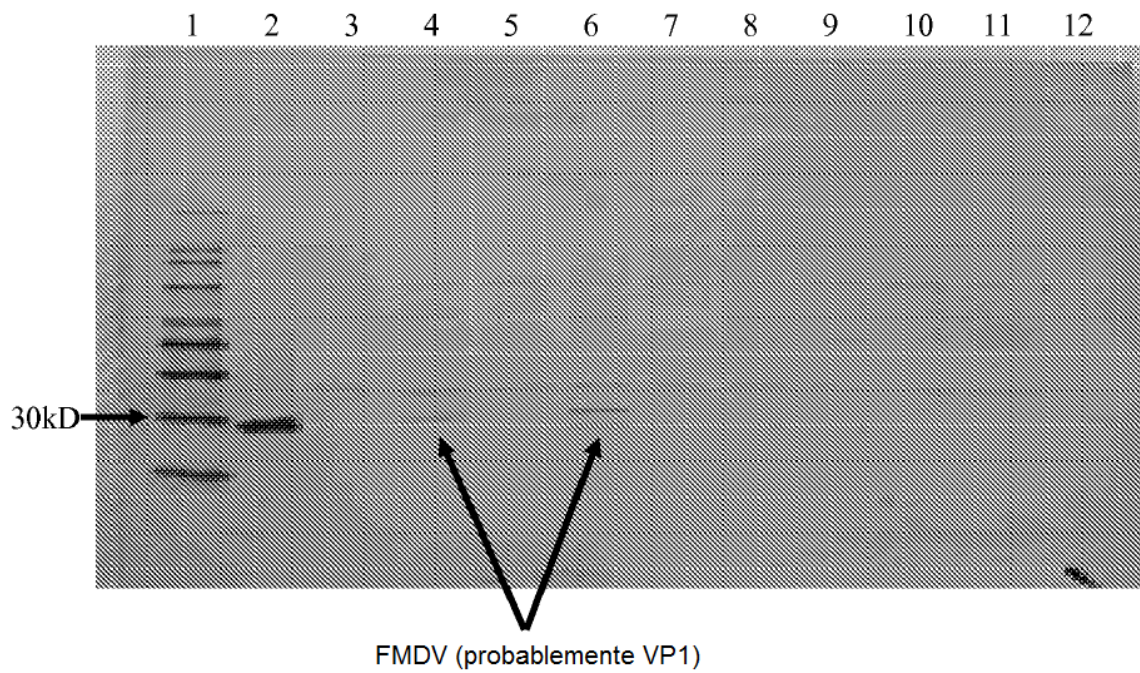


2161 Feilmoier.007
soluble en FMDV
tinción negativa
Aumentos de impresión 195000x @ 7.0 in
3:18:47 p 03/09/10

100 nm
HV-100.0kV
Aumentos directos: 58000x
CVM EM Lab

FIG. 15

Análisis WB de extracto crudo de Mer01 y Mer03



Carril	Muestra
1	Marcador de PM
2	FMDV inactivado
3	Lemna WT
4	E01-6
5	E01-8
6	E01-10
7	E03-8
8	E03-9
9	E03-10
10	E03-11
11	E03-12
12	Vacía

FIG. 16

Partícula viral de FMD esquemática

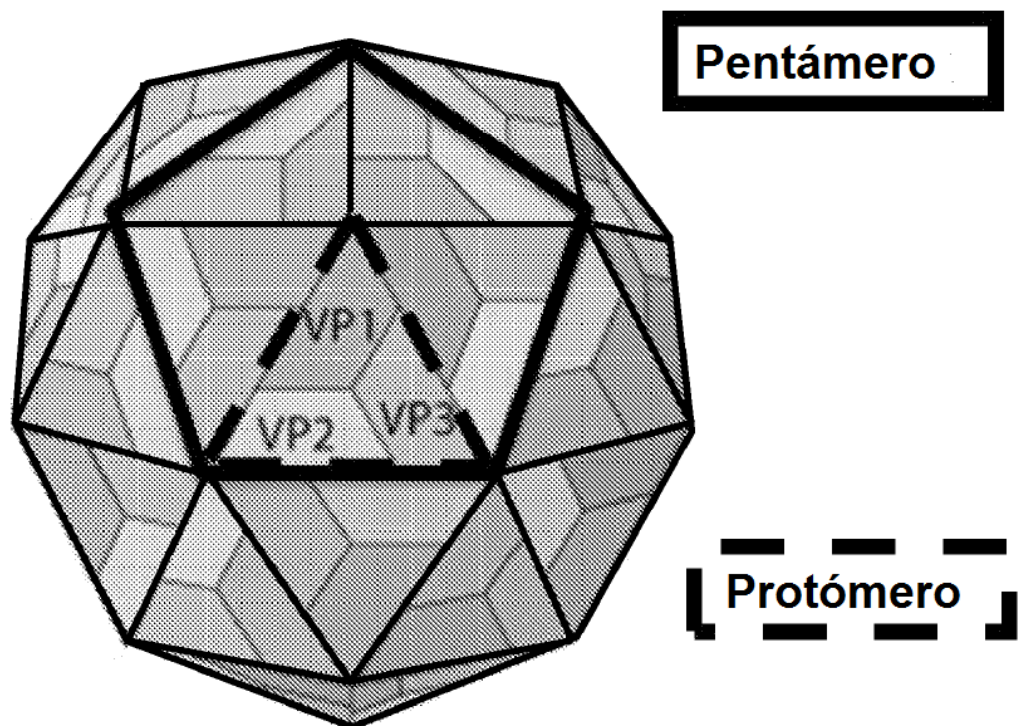
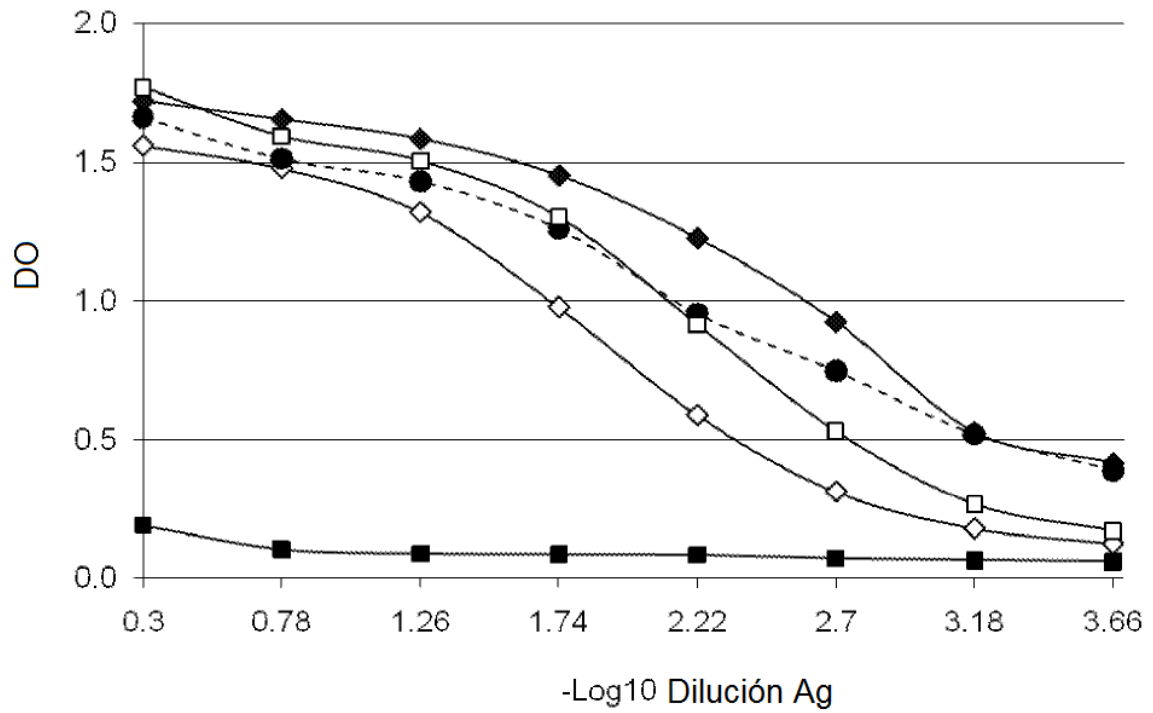


FIG. 17



◆ A24 ◇ 1FP ● 2FP □ 2 ■ Tipo salvaje

1FP: 1x extracto crudo de Mer01
 2FP: 5x extracto crudo concentrado de Mer01
 2: 10x extracto crudo concentrado de Mer01
 Tipo salvaje: 1x extracto crudo de lenteja de agua de tipo salvaje
 AI A24: FMDV A24 inactivado

FIG. 18 (1/2)

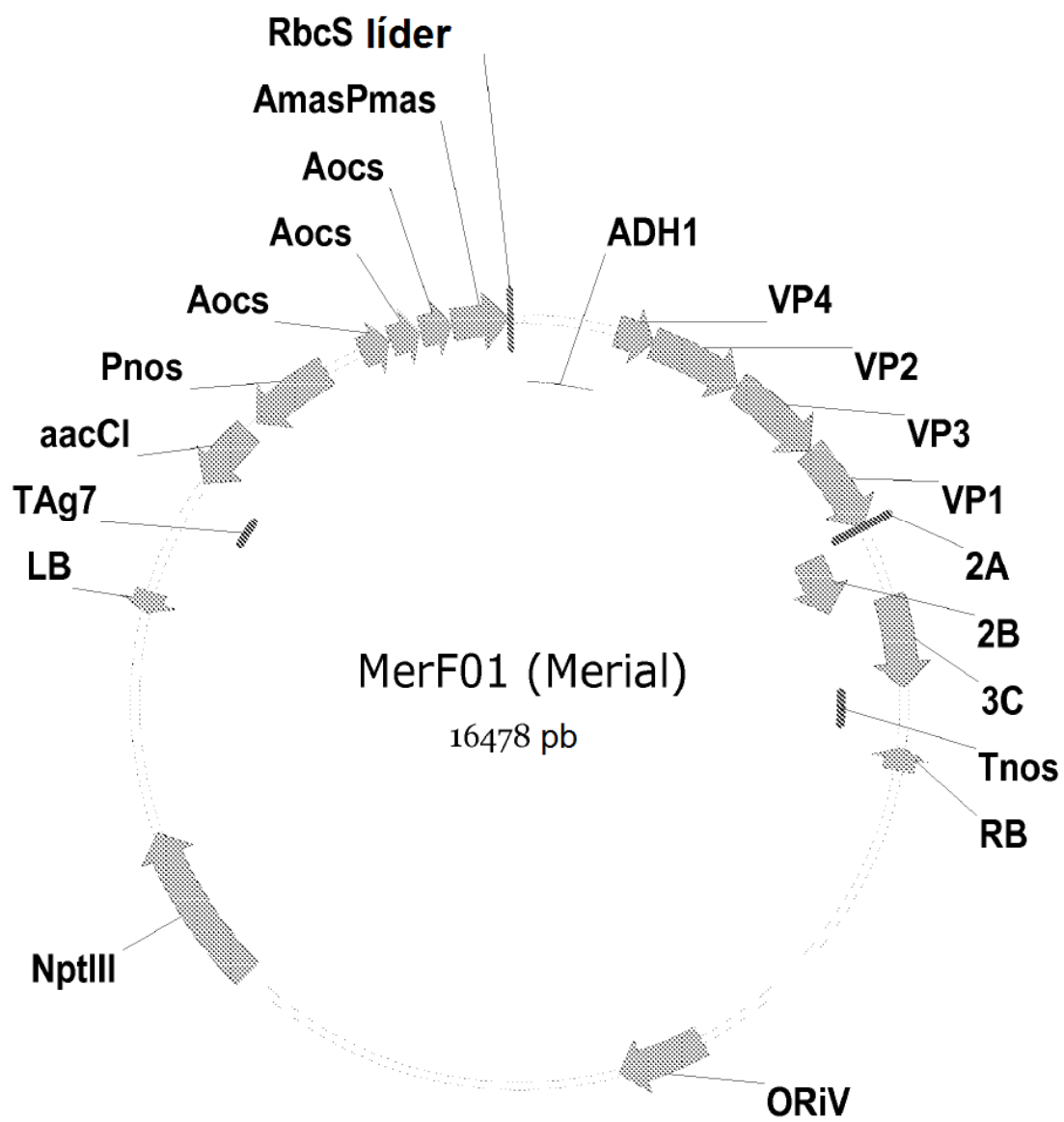


FIG. 18 (2/2)

MerF01 (Merial)	
Característica	Localización
VP4	Inicio: 647 Fin: 904
VP2	Inicio: 905 Fin: 1558
VP3	Inicio: 1559 Fin: 2218
VP1	Inicio: 2219 Fin: 2857
2A	Inicio: 2858 Fin: 2905
2B	Inicio: 2906 Fin: 3367
3C	Inicio: 3368 Fin: 4006
NptIII	Inicio: 10295 Fin: 11443
aacCI	Inicio: 13950 Fin: 14414 (Complementaria)
ADH1	Inicio: 37 Fin: 578
ORiV	Inicio: 6927 Fin: 7544
Pnos	Inicio: 14499 Fin: 15093 (Complementaria)
Aocs	Inicio: 15358 Fin: 15570
Aocs	Inicio: 15577 Fin: 15789
Aocs	Inicio: 15796 Fin: 16008
AmasPmas	Inicio: 16015 Fin: 16406
Tnos	Inicio: 4026 Fin: 4281
Terminador de Gen 7 octopino sintasa	Inicio: 13704 Fin: 13916 (Complementaria)
Secuencia líder de Lemna gibba RbcS (SSU5B)	Inicio: 16415 Fin: 16477
Borde der. de T-ADN	Inicio: 4409 Fin: 4570 (Complementaria)
Borde izq. de T-ADN	Inicio: 12969 Fin: 13116 (Complementaria)

FIG. 19 (1/2)

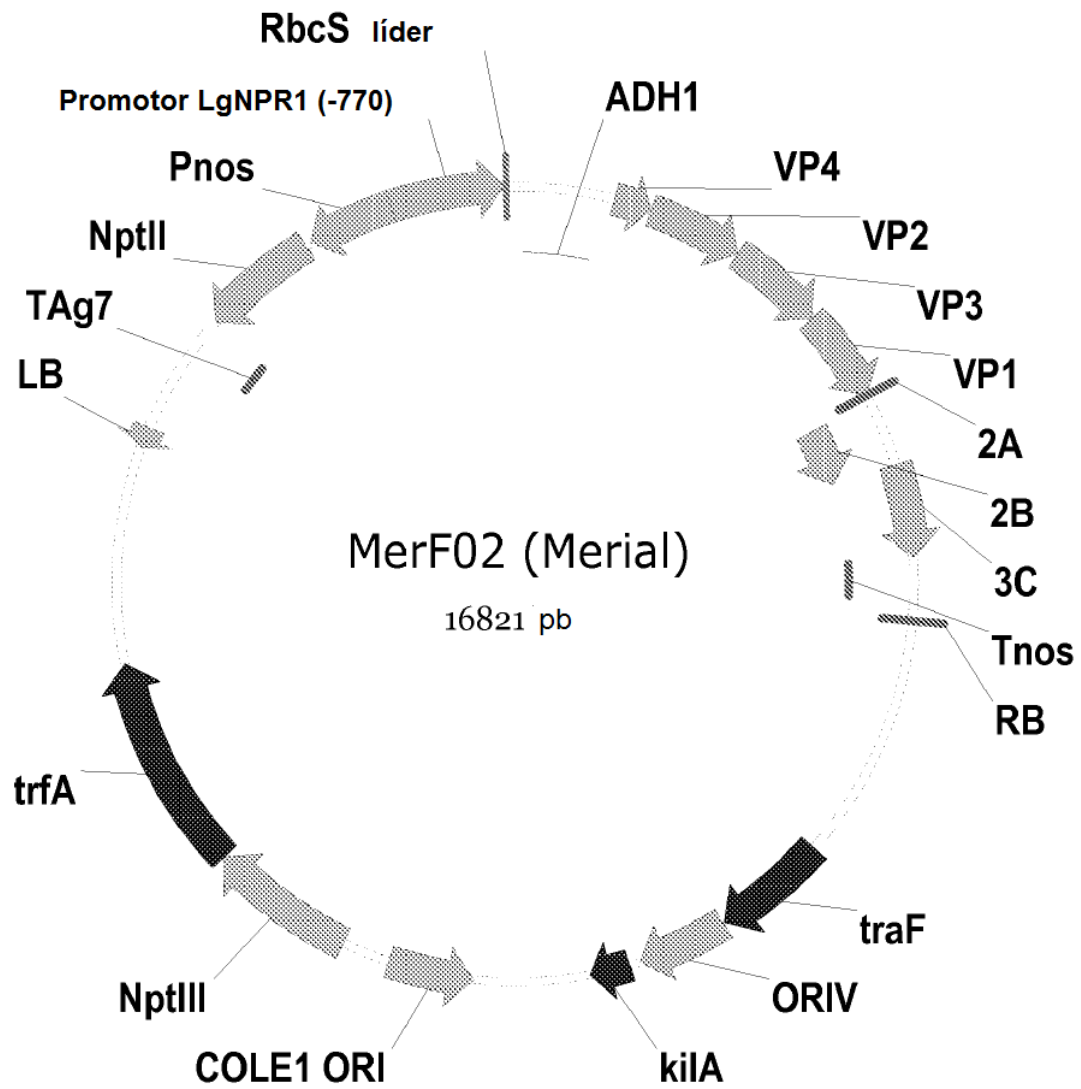


FIG. 19 (2/2)

MerF02 (Merial)	
Característica	Localización
VP4	inicio: 647 Fin: 904
VP2	inicio: 905 Fin: 1558
VP3	inicio: 1559 Fin: 2218
VP1	inicio: 2219 Fin: 2857
2A	inicio: 2858 Fin: 2905
2B	inicio: 2906 Fin: 3367
3C	inicio: 3368 Fin: 4006
NptIII	inicio: 9595 Fin: 10587
NptII	inicio: 14536 Fin: 15339 Complementaria
ADH1	inicio: 37 Fin: 578
traF	inicio: 6131 Fin: 6914
kilA	inicio: 7619 Fin: 7890
trfA	inicio: 10588 Fin: 12069
Pnos	inicio: 15372 Fin: 15967 Complementaria
Promotor LgNPR1 (-770)	inicio: 15973 Fin: 16749
ORIV	inicio: 6927 Fin: 7544
COLE1_ORI	inicio: 8679 Fin: 9264 Complementaria
Tnos	inicio: 4026 Fin: 4281
Terminador de Gen 7 octopino sintasa	inicio: 14286 Fin: 14511 Complementaria
Secuencia líder de Lemna gibba RbcS (SSU5B)	inicio: 16758 Fin: 16820
Borde der. de T-ADN	inicio: 4435 Fin: 4570 Complementaria
Borde izq. de T-ADN	inicio: 13552 Fin: 13699 Complementaria

FIG. 20 (1/2)

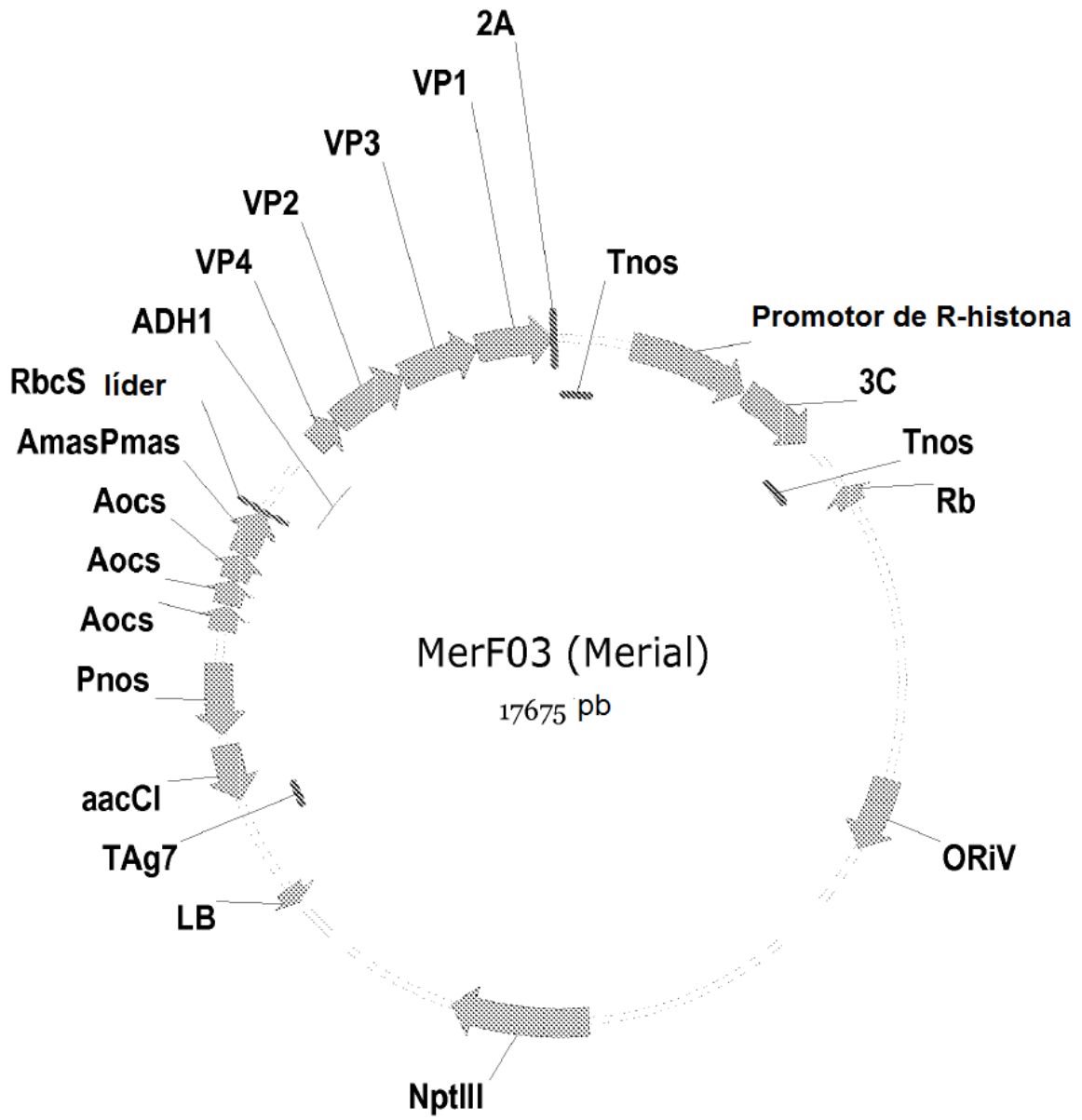


FIG. 20 (2/2)

MerF03 (Merial)	
Característica	Localización
3C	Inicio: 1587 Fin: 2225
NptIII	Inicio: 8592 Fin: 9740
Gen de resistencia a gentamicina	Inicio: 12247 Fin: 12711 (Complementaria)
VP4	Inicio: 15409 Fin: 15666
VP2	Inicio: 15667 Fin: 16320
VP3	Inicio: 16321 Fin: 16980
VP1	Inicio: 16981 Fin: 17619
2A	Inicio: 17620 Fin: 17667
intrón de ADH1	Inicio: 14812 Fin: 15353
ORiV	Inicio: 5224 Fin: 5841
Promotor de Histona de 1 kb de reemplazo L. menor con posible intrón	Inicio: 565 Fin: 1568
Pnos	Inicio: 12796 Fin: 13390 (Complementaria)
Aocs	Inicio: 13655 Fin: 13867
Aocs	Inicio: 13874 Fin: 14086
Aocs	Inicio: 14093 Fin: 14305
AmasPmas	Inicio: 14312 Fin: 14703
Tnos	Inicio: 2 Fin: 257
Tnos	Inicio: 2247 Fin: 2502
Terminador de Gen 7 octopino sintasa	Inicio: 12001 Fin: 12213 (Complementaria)
Secuencia líder de <i>Lemna gibba</i> RbcS (SSU5B)	Inicio: 14712 Fin: 14774
Borde dcho. de T-ADN	Inicio: 2706 Fin: 2867 (Complementaria)
Borde izq. de T-ADN	Inicio: 11266 Fin: 11413 (Complementaria)

FIG. 21 (1/2)

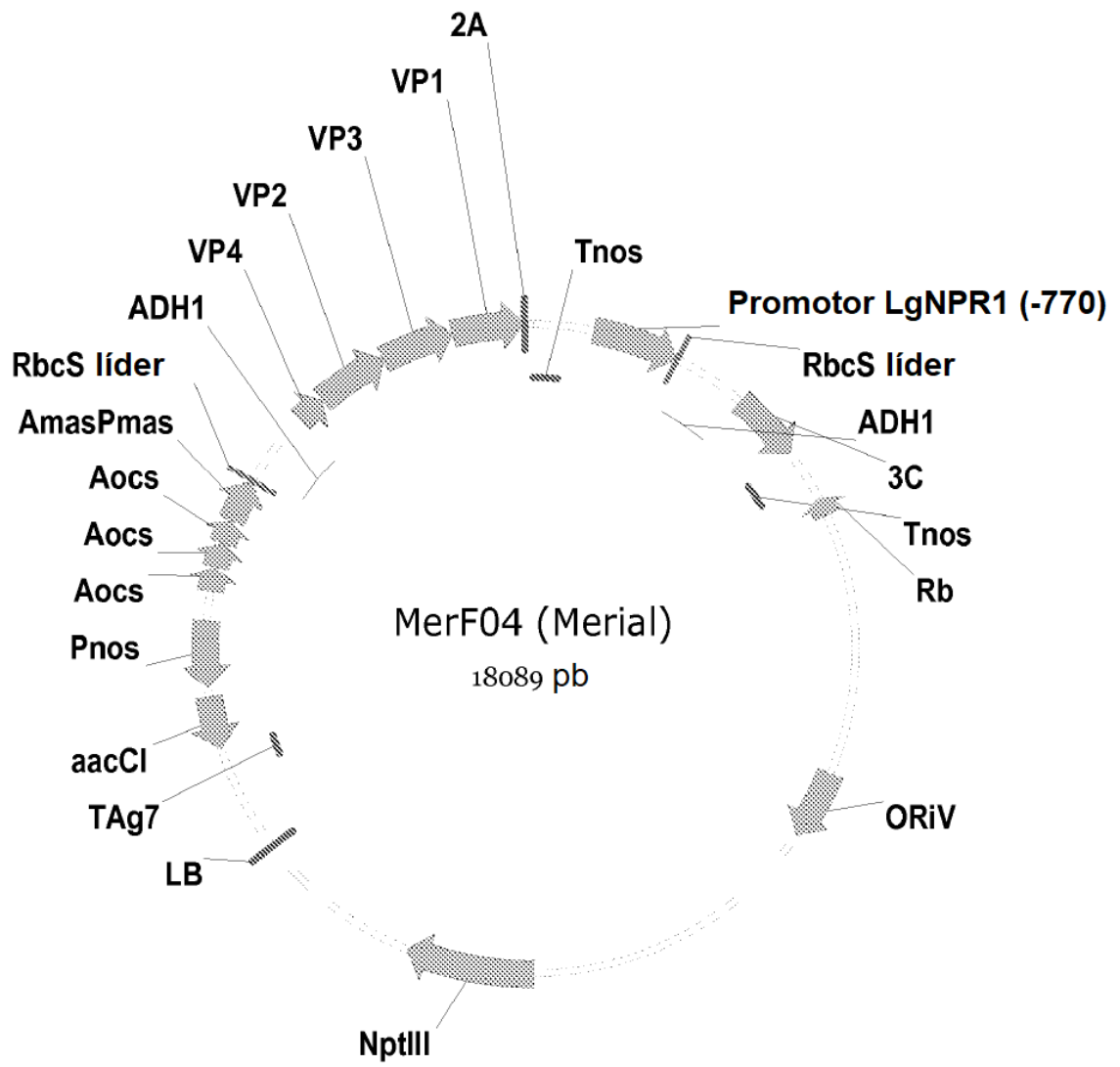


FIG. 21 (2/2)

MerF04 (Merial)	
Característica	Localización
3C	Inicio: 2001 Fin: 2639
NptIII	Inicio: 9006 Fin: 10154
Gen de resistencia a gentamicina	Inicio: 12661 Fin: 13125 (Complementaria)
VP4	Inicio: 15823 Fin: 16080
VP2	Inicio: 16081 Fin: 16734
VP3	Inicio: 16735 Fin: 17394
VP1	Inicio: 17395 Fin: 18033
2A	Inicio: 18034 Fin: 18081
Intrón de ADH1	Inicio: 1423 Fin: 1964
Intrón de ADH1	Inicio: 15226 Fin: 15767
ORIV	Inicio: 5638 Fin: 6255
Promotor L. gibba NPR1 (-770)	Inicio: 538 Fin: 1314
Pnos	Inicio: 13210 Fin: 13804 (Complementaria)
Aocs	Inicio: 14069 Fin: 14281
Aocs	Inicio: 14288 Fin: 14500
Aocs	Inicio: 14507 Fin: 14719
AmasPmas	Inicio: 14726 Fin: 15117
Tnos	Inicio: 2 Fin: 257
Tnos	Inicio: 2661 Fin: 2916
Terminador de Gen 7 octopino sintasa	Inicio: 12415 Fin: 12627 (Complementaria)
Secuencia líder de Lemna gibba RbcS (SSU5B)	Inicio: 1323 Fin: 1385
Secuencia líder de Lemna gibba RbcS (SSU5B)	Inicio: 15126 Fin: 15188
Borde der. de T-ADN	Inicio: 3120 Fin: 3281 (Complementaria)
Borde izq. de T-ADN	Inicio: 11680 Fin: 11827 (Complementaria)

FIG. 22 (1/2)

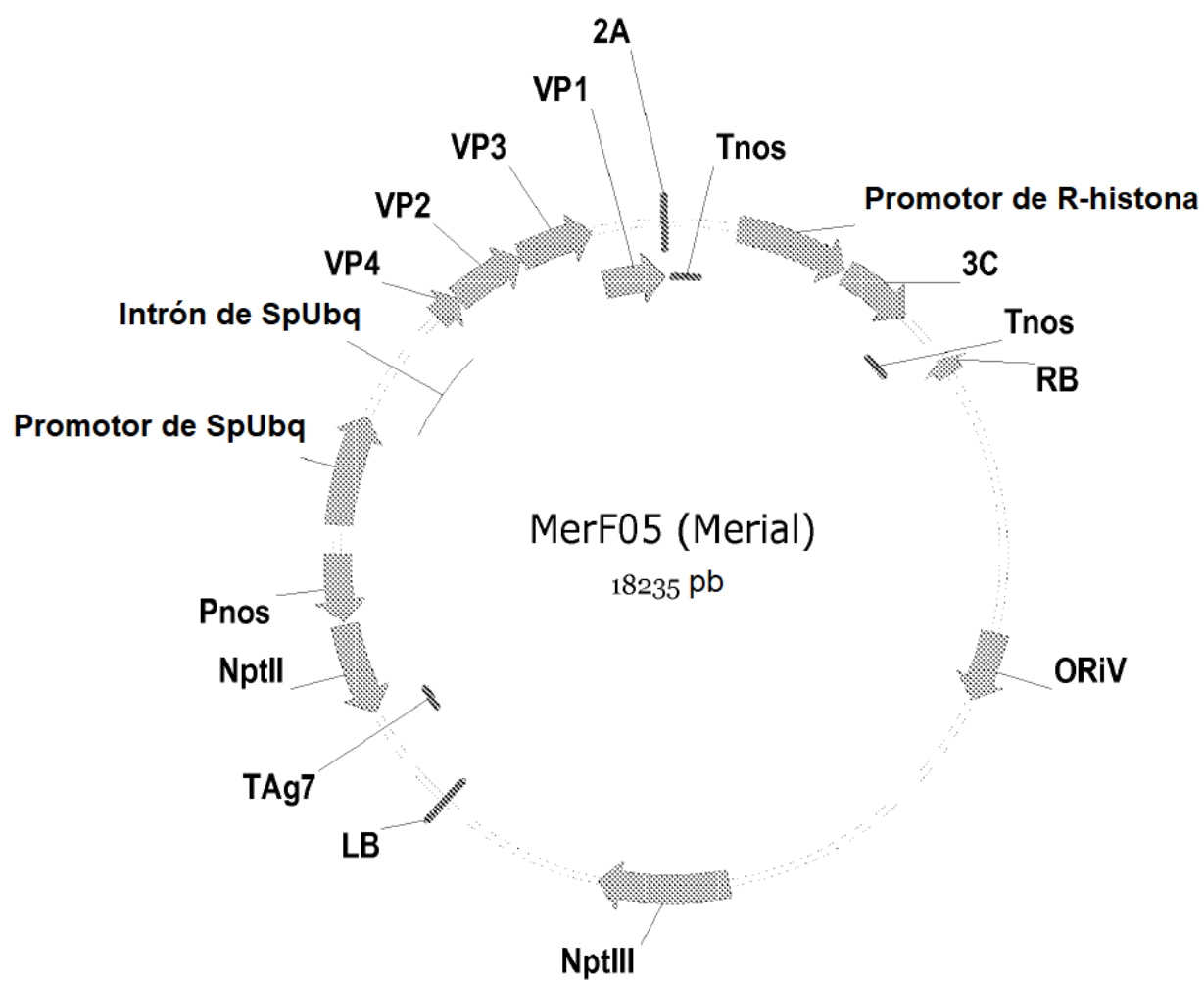


FIG. 22 (2/2)

MerF05 (Merial)	
Característica	Localización
3C	Inicio: 1587 Fin: 2225
NptIII	Inicio: 8592 Fin: 9740
NptII	Inicio: 12250 Fin: 13053 (Complementaria)
VP4	Inicio: 15969 Fin: 16226
VP2	Inicio: 16227 Fin: 16880
VP3	Inicio: 16881 Fin: 17540
VP1	Inicio: 17541 Fin: 18179
2A	Inicio: 18180 Fin: 18227
Intrón de SpUbq	Inicio: 14964 Fin: 15943
ORiV	Inicio: 5224 Fin: 5841
Promotor de histona de 1 kb de reemplazo L.menor con posible intrón	Inicio: 565 Fin: 1568
Pnos	Inicio: 13086 Fin: 13681 (Complementaria)
Promotor de SpUBQ	Inicio: 13933 Fin: 14918
Tnos	Inicio: 2 Fin: 257
Tnos	Inicio: 2247 Fin: 2502
Terminador de Gen 7 octopino sintasa	Inicio: 12000 Fin: 12225 (Complementaria)
Borde der. de T-ADN	Inicio: 2706 Fin: 2867 (Complementaria)
Borde izq. de T-ADN	Inicio: 11266 Fin: 11413 (Complementaria)

FIG. 23 (1/2)

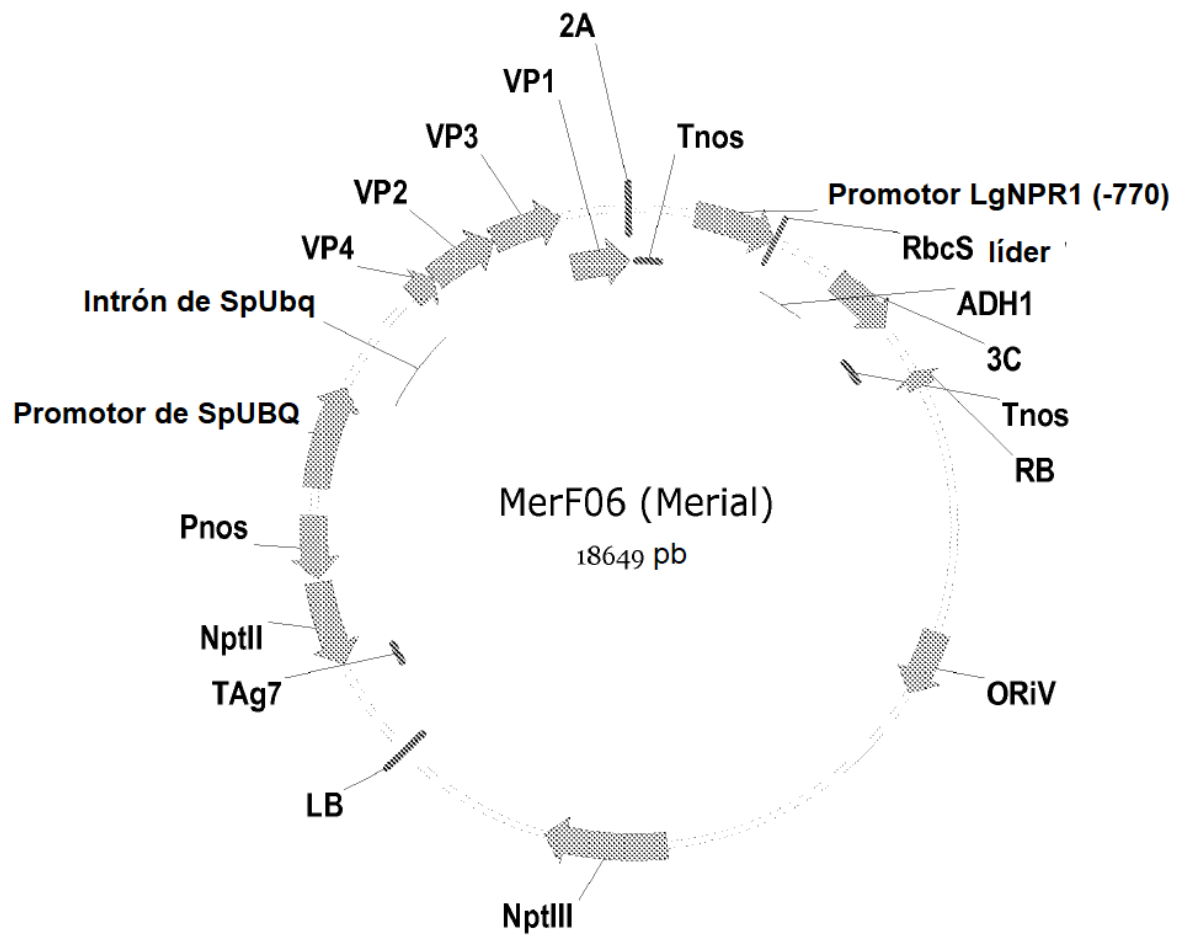


FIG. 23 (2/2)

MerF06 (Merial)	
Característica	Localización
3C	Inicio: 2001 Fin: 2639
NptIII	Inicio: 9006 Fin: 10154
NptII	Inicio: 12664 Fin: 13467 (Complementaria)
VP4	Inicio: 16383 Fin: 16640
VP2	Inicio: 16641 Fin: 17294
VP3	Inicio: 17295 Fin: 17954
VP1	Inicio: 17955 Fin: 18593
2A	Inicio: 18594 Fin: 18641
Intrón de ADH1	Inicio: 1423 Fin: 1964
Intrón de SpUbq	Inicio: 15378 Fin: 16357
ORIV	Inicio: 5638 Fin: 6255
Promotor de L. gibba NPR1 (-770)	Inicio: 538 Fin: 1314
Pnos	Inicio: 13500 Fin: 14095 (Complementaria)
Promotor SpUBQ	Inicio: 14347 Fin: 15332
Tnos	Inicio: 2 Fin: 257
Tnos	Inicio: 2661 Fin: 2916
Terminador de Gen 7 octopino sintasa	Inicio: 12414 Fin: 12639 (Complementaria)
Secuencia líder de Lemna gibba RbcS (SSU5B)	Inicio: 1323 Fin: 1385
Borde der. de T-ADN	Inicio: 3120 Fin: 3281 (Complementaria)
Borde izq. de T-ADN	Inicio: 11680 Fin: 11827 (Complementaria)