

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 824 902**

(51) Int. Cl.:

G01N 33/569 (2006.01)
C12Q 1/68 (2008.01)
C07H 21/04 (2006.01)
C12Q 1/689 (2008.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.10.2006 E 10016073 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.07.2020 EP 2325645**

(54) Título: **Secuencias para la detección e identificación de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM) de tipo AEDM XIII**

(30) Prioridad:

11.10.2005 US 248438

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

13.05.2021

(73) Titular/es:

TECTON DICKINSON INFUSION THERAPY SYSTEMS INC. (100.0%)
1 Becton Drive
Franklin Lakes, NJ 07417-1880, US

(72) Inventor/es:

HULETSKY, ANN y
GIROUX, RICHARD

(74) Agente/Representante:

GARCÍA EGEA, Isidro José

ES 2 824 902 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

Secuencias para la detección e identificación de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM) de tipo AEDM XIII

5

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN**CAMPO DE LA INVENCIÓN**

10 La presente invención se relaciona con nuevas secuencias de vinculación de extremidad derecha de SCCmec para la detección de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, y usos de las mismas con fines diagnósticos y/o epidemiológicos.

DESCRIPCION DEL ESTADO DE LA TÉCNICA

15 La especie *Staphylococcus aureus* grampositiva productora de coagulasa está bien documentada como un patógeno oportunista humano (Murray et al., Eds., 1999, *Manual of Clinical Microbiology*, Séptima Edición, ASM Press, Washington, D.C.). Las infecciones hospitalarias causadas por *S. aureus* son una fuente principal de morbilidad y mortalidad. Algunas de las infecciones más comunes provocadas por *S. aureus* afectan a la piel, e incluyen forúnculos o diviesos, celulitis, impétigo, e infecciones post operatorias de heridas en diversas zonas. 20 Algunas de las infecciones más serias producidas por *S. aureus* son bacteriemia, neumonía, osteomielitis, endocarditis aguda, miocarditis, pericarditis, cerebritis, meningitis, síndrome de la piel escaldada, y abscesos variados. El envenenamiento de la comida producido por enterotoxinas estafilocócicas es otro síndrome importante asociado con *S. aureus*. El síndrome de shock tóxico, una enfermedad comunitaria, ha sido también atribuido a 25 infección o colonización con *S. aureus* toxigénico.

30 El *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM) surgió en los años 80 como un grave problema clínico y epidemiológico en hospitales (Oliveira et al., 2002, *Lancet Infect Dis.*, 2:180-9). El SARM es resistente a todos los β-lactamos incluyendo penicilinas, cefalosporinas, carbapenemos, y nonobactamos, que son los 35 antibióticos más comunes usados para curar las infecciones de *S. aureus*. Las infecciones de SARM pueden ser tratadas solamente con antibióticos más tóxicos y más costosos, que se usan normalmente como un último recurso. En cuanto el SARM se puede extender fácilmente de paciente a paciente por vía del personal, hospitales de todo el mundo se enfrentan al problema de controlar el mismo. En consecuencia, hay necesidad de desarrollar tests de exploración o de diagnóstico rápidos y sencillos para la detección y/o identificación del SARM con objeto de reducir su diseminación y mejorar el diagnóstico y tratamiento de pacientes infectados.

40 La resistencia a la meticilina en el *S. aureus* es singular en el sentido en que se debe a la adquisición de ADN de otros estafilococos de coagulosa negativa (ECN), poniendo en cifra una proteína vinculante de penicilina (PVP) resistente al β-lactamo, supernumeraria, que asume las funciones biosintéticas de las PVP normales cuando la célula está expuesta a antibióticos β-lactamo. El *S. aureus* contiene normalmente 4 PVP, de los cuales las PVP 1, 2 y 3 son esenciales. La PVP de baja afinidad en el SARM, denominada PVP 2a (ó PVP 2'), está cifrada por el gen 45 cromosómico *mecA* y funciona como una transpéptidasa resistente al β-lactamo. El gen *mecA* está ausente del *S. aureus* sensible a la meticilina pero está ampliamente diseminado entre otras especies de estafilococos y tiene un nivel alto de reserva (Ubukata et al., 1990, *Antimicrob. Agents Chemother.* 34:170-172).

50 La determinación de la secuencia nucleótida de la zona del ADN que rodea el gen *mecA* desde la cepa N315 del *S. aureus* (aislada en Japón en 1982), llevó al descubrimiento de que el gen *mecA* es transportado por un elemento genético novedoso, denominado cromosoma cassette de estafilococo *mec* (CCEmec), que se inserta en el cromosoma. El CCEmec es un elemento genético móvil caracterizado por la presencia de reiteraciones inversas terminales y directas, un juego de genes de recombinasa específicos del lugar (*ccrA* y *ccrB*), y el gen *mecA* complejo (Ito et al., 1999, *Antimicrob. Agents Chemother.* 43:1449-1458; Katayama et al., 2000, *Antimicrob. Agents Chemother.* 44:1549-1555). El CCEmec está sacado precisamente del cromosoma de la cepa N315 del *S. aureus* y se integra en un lugar cromosómico *S. aureus* específico en la misma orientación a través de la función de un juego único de genes de recombinasa que comprenden *ccrA* y *ccrB*. La clonación y el análisis de secuencia del ADN que rodea el gen *mecA* de las cepas de SARM NCTC 10442 (habiéndose sido aislada la primera cepa de SARM en Inglaterra en 1961) y 85/2082 (una cepa de Nueva Zelanda aislada en 1985) llevaron al descubrimiento de dos 55 elementos genéticos novedosos que compartían características estructurales similares del CCEmec. Los tres CCEmec han sido denominados tipo I (NCTC 10442), tipo II (N315) y tipo III (85/2082) basándose en el año de

aislamiento de las cepas (Ito et al., 2001, *Antimicrob Agents Chemother.*, 45:1323-1336). Hiramatsu et al. han descubierto que los ADN del CCEmec están integrados en un lugar específico en el cromosoma de *S. aureus* sensible a la meticilina (SASM). Fue analizada la secuencia nucleótida de las zonas que rodean los límites izquierdo y derecho del ADN CCEmec (esto es, *attL* y *attR*, respectivamente), además de los de las zonas alrededor del lugar de integración del ADN CCEmec (esto es, *attBssc* que es el lugar de vinculación cromosómica bacteriana para ADN CCEmec). El análisis secuencial de los lugares *attL*, *attR* *attBssc* revelaron que el *attBssc* se ubica en el extremo 3' de una novedosa estructura de lectura abierta (ELA), *elaX*. *ElaX* cifra un supuesto polipéptido amino ácido 159 que exhibe una homología secuencial con algunos polipéptidos previamente identificados de función desconocida (Ito et al., 1999, *Antimicrob Agents Chemother.*, 43:1449-1458). Dos tipos nuevos de CCEmec, denominados tipo IV y tipo V fueron recientemente descritos (Ma et al., 2002, *Antimicrob Agents Chemoter.*, 46:1147-1152, Ito et al., 2004, *Antimicrob Agents Chemother.*, 48:2637-2651, Oliveira et al., 2001, *Microb Drug Resist.*, 7:349-360). El análisis secuencial de la extremidad derecha de la nueva CCEmec del tipo IV de cepas de *S. aureus* CA05 y 8/6-3P reveló que las secuencias eran casi idénticas sobre 2000 nucleótidos a los de la cepa N315 del tipo II CCEmec de *S. aureus* (Ma et al., 2002, *Antimicrob Agents Chemoter.*, 46:1147-1152, Ito et al., 2001, *Antimicrob Agents Chemother.*, 45:1323-1336). A la fecha, no se dispone públicamente de los datos secuenciales de la extremidad derecha de las cepas HDE288 y PL72 del tipo IV CCEmec de *S. aureus* (Oliveira et al., 2001, *Microb Drug Resist.*, 7:349-360).

Se han descrito procedimientos para detectar e identificar SARM, basados en la detección del gen *mecA* y de secuencias cromosómicas específicas de *S. aureus* (Saito et al., 1995, *J. Clin. Microbiol.* 33:2498-2500; Ubukata et al., 1992, *J. Clin. Microbiol.* 30:1728-1733; Murakami et al., 1991, *J. Clin. Microbiol.* 29:2240-2244; Hiramatsu et al., 1992, *Microbiol. Immunol.* 36:445-453). Sin embargo, por estar ampliamente distribuido el gen *mecA* tanto en *S. aureus* como en los estafilococos de coagulasa negativa, estos procedimientos no siempre son aptos para discriminar SARM con relación a CNS resistente a la meticilina (Suzuki et al., 1992, *Antimicrob Agents Chemother.*, 36:429-434). Para afrontar este problema, Hiramatsu et al. desarrollaron un ensayo basado en RCP (llamado también PCR, por su equivalente en siglas en inglés), específico para SARM, que utiliza cebadores que hibridan hasta las extremidades derechas de los tres tipos de ADNs CCEmec en combinación con cebadores específicos del cromosoma *S. aureus*, que se corresponden con la secuencia nucleótida en el lado derecho del lugar de integración CCEmec (patente estadounidense 6.156.507, en adelante la "patente 507"). Las secuencias nucleótidas que rodean el lugar de integración CCEmec en otras especies estafilocócicas (por ejemplo, *S. epidermidis* y *S. haemolyticus*) son diferentes de las que se encuentran en *S. aureus*. En consecuencia, este ensayo RCP es específico para la detección de SARM.

El ensayo RCP descrito en la "patente 507" llevó también al desarrollo de la "tipificación PEDM" (Polimorfismo de Extremidad Derecha *Mec*) de ADN CCEmec (Ito et al., 2001, *Antimicrob Agents Chemother.*, 45:1323-1336; Hiramatsu et al., 1996, *J. Infect. Chemother.* 2:117-129). El procedimiento de tipificación PEDM aprovecha el hecho de que las secuencias nucleótidas de los tres tipos de AEDM difieren en la extremidad derecha de los ADNs CCEmec adyacentes al lugar de integración entre los tres tipos de CCEmec. En comparación con el tipo I, el tipo III tiene una única secuencia nucleótida mientras que el tipo II tiene una inserción de 102 nucleótidos hasta el extremo derecho del CCEmec. El procedimiento de tipificación PEDM descrito por Hiramatsu et al. usa la siguiente nomenclatura: tipo I de CCEmec es tipo i PEDM, tipo II de CCEmec es tipo ii PEDM, y tipo III de CCEmec es tipo iii PEDM.

Debido a que los tipos II y IV de CCEmec tienen la misma secuencia nucleótida hasta la extremidad derecha, el procedimiento de tipificación PEDM descrito *supra*, no puede diferenciar el nuevo tipo IV de CCEmec descrito por Hiramatsu et al. (Ma et al., 2002, *Antimicrob Agents Chemother.*, 46:1147-1152) del tipo II de CCEmec.

La expresión AEDM (también conocida como MREJ, su equivalente en siglas en inglés) se refiere a la articulación de la extremidad derecha de *mec* "Articulación Extremidad Derecha *Mec*" (en inglés, "*Mec Right Extremity Junction*"). Las AEDMs son de aproximadamente 1 kilobase (kb) de longitud e incluyen secuencias de la extremidad derecha de CCEmec además de ADM cromosómico bacteriano hasta la derecha del lugar de integración de CCEmec. Las cepas que fueron clasificadas como de tipos PEDM i-iii se corresponden con los tipos AEDM i-iii. Los tipos AEDM iv, v, vi, vii, viii, ix, y x han sido caracterizados previamente (Huletsky et al., 2004, *J. Clin. Microbiol.* 42:1875-1884; Solicitud de Patente Internacional PCT/CA02/00824).

Las realizaciones descritas aquí se refieren a la generación de datos secuenciales de la unión de la extremidad derecha de CCEmec que permite la detección de más cepas SARM con objeto de mejorar los ensayos

NAT para la detección de SARM. Hay una necesidad de desarrollo de cebadores más omnipresentes y de sondas para la detección de más cepas SARM alrededor del mundo.

5 **RESUMEN DE LA INVENCIÓN**

La invención se refiere a las realizaciones definidas en las reivindicaciones.

10 En esta invención se ponen a disposición procedimientos y composiciones específicas, omnipresentes y sensitivas para la determinación de la presencia y/o cantidad de ácidos nucleicos de todas las cepas de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM). Se divultan procedimientos, composiciones y herramientas que permiten la detección y cuantificación de AEDM tipos xi-xx novedoso.

15 Algunos aspectos se refieren a un procedimiento para la detección de la presencia de una bacteria SARM en una muestra que incluye ácidos nucleicos bacterianos. Las cepas SARM tienen añadido ácido nucleico CCEmec que comprende un gen *mecA*. El CCEmec añadido hace que la bacteria SARM sea resistente a la meticilina. El CCEmec se añade al ADN bacteriano en el extremo 3' de la estructura de lectura abierta *orfX*, creando una articulación de extremidad derecha polimórfica (AEDM). Se proporciona al menos un cebador y/o sonda específica para cepas SARM, en el que el cebador o sonda se hibrida hasta hacerse un ácido nucleico AEDM polimórfico de AEDM tipos xi a xx. El/Los cebador/es y/o sonda/s son alineados con los ácidos nucleicos de la muestra. El cebador y/o sonda alineada indica la presencia de AEDM. Consecuentemente, en algunas realizaciones, el procedimiento puede incluir la fase de detección de la presencia y/o cantidad de sonda(s) alineada(s), o detectar la cantidad de un producto de amplificación producido por templado de los cebadores a los ácidos nucleicos de la muestra, como indicación de la presencia y/o cantidad de SARM.

25 25 En realizaciones preferidas, se proporciona más de un cebador y/o sonda. Los cebadores y/o sondas pueden alinearse con a los ácidos nucleicos AEDM bajo, sustancialmente, las mismas condiciones de templado. Los cebadores y/o sondas pueden ser al menos de 10 nucleótidos, 12 nucleótidos, 14 nucleótidos, 16 nucleótidos, 18 nucleótidos, 20 nucleótidos, 25 nucleótidos, ó 30 nucleótidos, de longitud. Las sondas e cebadores pueden ser usados conjuntamente en el mismo recinto físico o en distintos recintos físicos.

30 35 En algunas realizaciones, el procedimiento incluye la fase de proporcionar una pluralidad de cebadores y/o sondas que pueden alinearse con al menos un tipo de AEDM seleccionado de los tipos xi, xii, xiii, xiv, xv, xvi, xvii, xviii, xix y xx de AEDM. En algunas realizaciones, la pluralidad de cebadores y/o sondas pueden alinearse con al menos cuatro tipos de AEDM seleccionados del AEDM tipo xi, xii, xiii, xiv, xv, xvi, xvii, xviii, xix y xx. En algunas realizaciones, los cebadores y/o sondas se alinean con cualquiera de los ácidos nucleicos de los números de indicación de secuencia: 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 25, 26, 39, 40, 41, 42, 55 y 56. En algunas realizaciones, los cebadores y/o sondas pueden alinearse, en conjunto, con cualquiera de los tipos de AEDM xi a xx, tales como aquellos con los números de indicación de secuencia: 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 25, 26, 39, 40, 41, 42, 55 y 56. En 40 algunas realizaciones, el al menos un cebador y/o sonda de entre la pluralidad de cebadores y/o sondas es apto para alinearse con cada uno de los números de indicación de secuencia: 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 25, 26, 39, 40, 41, 42, 55 y 56. Por ejemplo, en algunas realizaciones, los cebadores y/o sondas listados en la Tabla 4 se usan para detectar bacterias SARM que comprendan el siguiente ácido nucleico AEDM :

45 **TABLA 4**

	Cebador/Sonda de Identificación Secuencial nº	Para identificar AEDM tipo
	30, 31, 32, 33, 34, 44, 45, 76	xi
	30, 31, 32, 33, 35, 44, 45, 62	xii
50	29, 30, 31, 32, 33, 44, 45, 76	xiii
	29, 30, 31, 32, 33, 44, 45, 59	xiv
	24, 30, 31, 32, 33, 4, 45, 62	xv
	36, 44	xvi
	4, 30, 31, 32, 33, 44, 45, 62	xvii
55	7, 30, 31, 32, 33, 44, 45, 59	xviii
	9, 30, 31, 32, 33, 44, 45, 59	xix
	8, 30, 31, 32, 33, 44, 45, 59	xx

En algunas realizaciones, los cebadores y/o las sondas están expuestos a la alineación bajo condiciones astringentes más que cualquier otra cepa de tipo AEDM. Por ejemplo, en realizaciones preferentes, los números de identificación de secuencia 31, 32, 33 están dispuestos para la detección de AEDM tipos xi a xv y xvii a xx.

5 En realizaciones ulteriores, los cebadores y/o las sondas están dispuestos en parejas para la detección de al menos un SARM que tenga ADEM de tipos xi a xx. Consecuentemente, en algunas realizaciones, al menos una pareja de oligonucleótidos seleccionados del grupo consistente de los números de identificación secuencial: 34/45, 34/30, 34/76 y 34/44 está dispuesta para la detección del AEDM tipo xi. En otras realizaciones, al menos una pareja de oligonucleótidos seleccionados del grupo consistente de números de identificación secuencial: 35/45, 35/30, 10 35/62, y 35/44 está dispuesta para la detección del AEDM tipo xii. En realizaciones ulteriores, al menos una pareja de oligonucleótidos seleccionados del grupo consistente de números de identificación secuencial: 29/45, 29/30, 29/76, y 29/44 está dispuesta para la detección del AEDM tipo xiii. En otras realizaciones ulteriores, al menos una pareja de oligonucleótidos seleccionados del grupo consistente de números de identificación secuencial: 29/45, 29/30, 29/59, y 29/44 está dispuesta para la detección del AEDM tipo xiv. En otras realizaciones ulteriores, al menos una pareja de oligonucleótidos seleccionados del grupo consistente de números de identificación secuencial: 24/45, 15 24/30, 24/62, y 24/44 está dispuesta para la detección del AEDM tipo xv. En otras realizaciones ulteriores, al menos una pareja de oligonucleótidos seleccionados del grupo consistente de números de identificación secuencial: 36 y 44 está dispuesta para la detección del AEDM tipo xvi. En otras realizaciones ulteriores, al menos una pareja de oligonucleótidos seleccionados del grupo consistente de números de identificación secuencial: 4/45, 4/30, 4/62, y 20 4/44 está dispuesta para la detección del AEDM tipo xvii. En otras realizaciones ulteriores, al menos una pareja de oligonucleótidos seleccionados del grupo consistente de números de identificación secuencial: 7/45, 7/30, 7/59, y 7/44 está dispuesta para la detección del AEDM tipo xviii. En otras realizaciones ulteriores, al menos una pareja de oligonucleótidos seleccionados del grupo consistente de los números de identificación secuencial: 9/45, 9/30, 9/59, y 25 9/44 está dispuesta para la detección del AEDM tipo xix. En otras realizaciones ulteriores, al menos una pareja de oligonucleótidos seleccionados del grupo consistente de números de identificación secuencial: 8/45, 8/30, 8/59, y 8/44 está dispuesta para la detección del AEDM tipo xx.

En algunas realizaciones, al menos dos parejas de cebadores están dispuestas para la detección de más de un tipo de AEDM.

30 En otras realizaciones preferidas, los cebadores y/o sondas listados en la Tabla 5 están dispuestos de forma conjunta para detectar bacterias SARM que comprendan el siguiente ácido nucleico AEDM:

35

TABLA 5

Primario/Sonda de Identificación Secuencial nº	Para identificar AEDM tipo
51, 30, 31, 32, 33	xi
52, 30, 31, 32, 33	xii
40 29, 30, 31, 32, 33	xiii
29, 30, 31, 32, 33	xiv
24, 30, 31, 32, 33	xv
36, 44	xvi
4, 30, 31, 32, 33	xvii
45 7, 30, 31, 32, 33	xviii
9, 30, 31, 32, 33	xix
8, 30, 31, 32, 33	xx

50 En realizaciones ulteriores, los procedimientos descritos *supra* comprenden además, el suministro de cebadores y/o sondas específicos para un tipo de AEDM determinado, y la detección de una sonda o cebador hibridado como indicación de la presencia de un determinado tipo de AEDM.

55 En aún otras realizaciones, se proporcionan cebadores y/o sondas específicos para los números de identificación secuencial listados en la Tabla 6 para detectar bacterias SARM que comprendan el siguiente ácido nucleico AEDM:

TABLA 6

Cebador/Sonda de Identificación Secuencial nº	Para identificar AEDM tipo
---	----------------------------

17, 18, 19	xi
20	xii
15, 25, 26	xiii
5 16	xiv
56	xv
21	xvi
55	xvii
39, 40	xviii
10 41	xix
42	xx

En algunas realizaciones, los cebadores se usan en una reacción de amplificación, tal como en reacción de cadena de polimerasa (RCP) y variantes del mismo, tan como la RCP anidada y la RCP múltiple, la reacción de cadena de ligasa (RCL), la amplificación basada en secuencia de ácido nucleico (ABSAN), replicación de secuencia auto – sostenida (RSAS), amplificación de desplazamiento de filamento (ADF), amplificación de fase sólida (AFS), amplificación de señal dependiente de nucleasa (ASDN), amplificación de círculo rodante (ACR), ampliación de desplazamiento de filamento anclado (ADFA), amplificación de círculo rodante (inmovilizado) de fase sólida, amplificación de replicasa de beta Q, y otras técnicas medicadas de polimerasa de ARN.

20 En realizaciones preferidas, se usa la RCP para amplificar los ácidos nucleicos en la muestra.

En otras realizaciones, también se proporcionan oligonucleótidos de al menos 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25 ó 25 30 nucleótidos de longitud que se hibridan bajo condiciones astringentes con alguno de los ácidos nucleicos de los números de identificación secuencial: 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 25, 26, 39, 40, 41, 42, 55 y 56, y que se hibridan con uno o más AEDM de tipos seleccionados de xi a xx.

30 En otras realizaciones, son proporcionadas parejas de cebadores y/o sondas para la detección de SARM de todos los tipos xi a xx. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, son proporcionadas las parejas de cebadores (o sondas) listados en la Tabla 7:

TABLA 7
Primario/Sonda de Identificación Secuencial nº Para identificar AEDM tipo

35	34/45, 34/30, 34/76, 34/44	xi
	35/45, 35/30, 35/62, 35/44	xii
	29/45, 29/30, 29/76, 29/44	xiii
	29/45, 29/30, 29/59, 29/44	xiv
40	24/45, 24/30, 24/62, 24/44	xv
	36/44	xvi
	4/45, 4/30, 4/62, 4/44	xvii
	7/45, 7/30, 7/59, 7/44	xviii
	9/45, 9/30, 9/59, 9/44	xix
45	8/45, 8/30, 8/59, 8/44	xx

En realizaciones ulteriores del procedimiento descrito *supra*, se proporcionan sondas internas que tienen secuencias nucleótidas definidas en alguno de los números de identificación secuencial: 31, 32 y 33.

50 En aún otras realizaciones, se usan cebadores y/o sondas usados en la detección de AEDM tipos xi a xx es combinación con cebadores y/o sondas capaces de detectar SARM de tipos i a x de AEDM, tal como por ejemplo aquellos cebadores y/o sondas divulgados en la Solicitud de Patente Internacional PCT/CA02/00824.

55 Otros aspectos de la invención se refieren a secuencias nucleótidas que comprenden al menos uno de los ácidos nucleicos de los números de identificación secuencial: 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 25, 26, 39, 40, 41, 42, 55 y 56 o el complemento de los mismos. Otras realizaciones ulteriores se refieren a fragmentos de los ácidos nucleicos de números de identificación secuencial 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 25, 26, 39, 40, 41, 42, 55 y 56, en los cuales los fragmentos comprenden al menos 30, 50, 100, 150, 200, 300 ó 500 nucleótidos consecutivos de los ácidos nucleicos

de los números de identificación secuencial 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 25, 26, 39, 40, 41, 42, 55 y 56, o los complementos de los mismos. Aspectos ulteriores se refieren a vectores que comprenden las secuencias de ácidos nucleicos de números de identificación secuencial: 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 25, 26, 39, 40, 41, 42, 55 y 56, además de células huésped, tales como células huésped de *Escherichia Coli*, comprendiendo vectores que comprenden las secuencias de ácidos nucleicos de números de identificación secuencial: 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 25, 26, 39, 40, 41, 42, 55 y 56.

Aún otros aspectos se refieren a oligonucleótidos que son al menos de 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25 ó 30 nucléotidos de longitud que se alinean con cualquiera de los números de identificación secuencial: 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 25, 26, 39, 40, 41, 42, 55 y 56. Por ejemplo, algunas realizaciones son oligonucleótidos que comprenden la secuencia de cualquiera de los números de identificación secuencial: 31, 32 ó 33. Aún otras realizaciones se refieren a oligonucleótidos que son al menos de 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25 ó 30 nucléotidos de longitud que se alinean con cualquiera de los números de identificación secuencial: 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 25, 26, 39, 40, 41, 42, 55 y 56.

Aún otros aspectos se refieren a conjuntos que comprenden cebadores y/o sondas. Los cebadores y/o sondas pueden ser de al menos 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25 ó 30 nucléotidos de longitud y se hibridan con cualquiera de los ácidos nucleicos de AEDM tipo xi a xx. Realizaciones ulteriores se refieren a conjuntos que comprenden partidores y/o sondas que son de al menos 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25 ó 30 nucléotidos de longitud y se hibridan con cualquiera de los ácidos nucleicos de números de identificación secuencial: 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 25, 26, 39, 40, 41, 42, 55 y 56. Algunas realizaciones se refieren a conjuntos que comprenden parejas de partidores. Por ejemplo, en algunas realizaciones, los conjuntos comprenden las siguientes parejas de partidores:

Partidor/Sonda de Identificación Secuencial nº Para identificar AEDM tipo

34/45, 34/30, 34/76, 34/44	xi
35/45, 35/30, 35/62, 35/44	xii
29/45, 29/30, 29/76, 29/44	xiii
29/45, 29/30, 29/59, 29/44	xiv
24/45, 24/30, 24/62, 24/44	xv
36/44	xvi
4/45, 4/30, 4/62, 4/44	xvii
7/45, 7/30, 7/59, 7/44	xviii
9/45, 9/30, 9/59, 9/44	xix
8/45, 8/30, 8/59, 8/44	xx

BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

La **Figura 1** muestra las articulaciones de la extremidad derecha del CCEmec. Aparecen mostradas las posiciones y orientaciones de los partidores utilizados para secuenciar los tipos novedosos de AEM xi a xx. Los números de identificación secuencial: 4, 24, 27-30, 36, 43-45, 50-57, 78-86 fueron usados para secuenciar los tipos AEDM xi, xii, xiii, xiv, xv, xvi, xvii, xviii, xix y xx. Las flechas y los números *infra* indican las posiciones de los partidores y sus respectivos números de identificación secuencial. La andadura indica las posiciones donde los cebadores de ADN andante – ACP (AA – ACP) del equipo *DNA Walking SpeedUp* (Seegene, Del Mar California) se han alineado sobre la secuencia CCEmec.

La **Figura 2** muestra la articulación de la extremidad derecha del CCEmec y la posición de los cebadores (números de identificación secuencial: 4, 7-9, 24, 29-36, 44, 45, 59, 62, 73) desarrollados en la presente invención para la detección e identificación de tipos novedosos de AEDM xi, xii, xiii, xiv, xv, xvi, xvii, xviii, xix, y xx. Las medidas del amplicón están listadas en la **Tabla 11**. Los números entre paréntesis bajo los tipos de AEDM indican los números de identificación secuencial de AEDM. Las flechas indican las posiciones de los cebadores y los números *infra* indican sus respectivos números de identificación secuencial. Las barras oscuras y los números *infra* indican las posiciones de las sondas y sus números de identificación secuencial respectivos. La delección en el tipo xvi de AEDM indica la posición de la delección 269-bp en *orfX*.

La Figura 3 ilustra un alineamiento de múltiple secuencia de 19 tipos i a ix y xi a xx de AEDM representativo, que incluyen el *orfX*, la zona de integración, y los primeros 535 nucleótidos de la extremidad derecha del CCEmec. Las secuencias de los tipos i a ix de AEDM son de los números de identificación secuencial de la Solicitud de Patente Internacional pendiente PCT/CA02/00824: 1, 2, 232, 46, 50, 171, 166, 167 y 168, respectivamente. El número de identificación secuencial: 18 se corresponde con AEDM tipo xi, el número de identificación secuencial: 20 se corresponde con AEDM tipo xii, el número de identificación secuencial: 15 se corresponde con AEDM tipo xiii, el número de identificación secuencial: 16 se corresponde con AEDM tipo xiv, el número de identificación secuencial: 56 se corresponde con AEDM tipo xv, el número de identificación secuencial: 21 se corresponde con AEDM tipo xvi, el número de identificación secuencial: 55 se corresponde con AEDM tipo xvii, el número de identificación secuencial: 39 se corresponde con AEDM tipo xviii, el número de identificación secuencial: 41 se corresponde con AEDM tipo xix y el número de identificación secuencial: 42 se corresponde con AEDM tipo xx.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

El *Staphylococcus aureus* resistente a la Meticilina (SARM) supone una seria amenaza a la salud para las personas y resulta de evidencia cegadora la necesidad de procedimientos rápidos y sencillos para la detección, identificación y cuantificación del SARM.

Aquí se divultan secuencias y disposiciones novedosas de ADN presentes en cepas de SARM que permite la detección de SARM que no eran detectables usando los procedimientos previamente disponibles. Las secuencias y disposiciones novedosas de ADN están presentes en la zona de CCEmec del ADN SARM. Las cepas de SARM comprenden una adición de CCEmec que, a su vez, comprende un gen *mecA*. El CCEmec es añadido en el ADN bacteriano al extremo 3' de la estructura de lectura abierta *orfX*. La adición del CCEmec en el ADN bacteriano crea una articulación de extremidad derecha polimórfica, llamada en lo sucesivo AEDM, correspondiente a "Articulación de Extremidad Derecha Mec". Las zonas AEDM incluyen secuencias de la extremidad derecha CCEmec, además de ADN cromosómico adyacente a la zona de integración del CCEmec derecho. Las realizaciones de la invención se refieren a las secuencias y disposiciones novedosas de AEDM descritas en adelante, que pueden ser usadas como secuencias paternales de las cuales se derivan los cebadores y/o sondas útiles para la detección e identificación del SARM descrito *infra*. Otros aspectos de la invención se refieren a novedosos cebadores y/o sondas derivados de las secuencias AEDM novedosas, además de conjuntos que comprenden cebadores y/o sondas que hibridizan a tipos AEDM xi a xx, para la detección del SARM.

También se divultan procedimientos que posibilitan la detección de la presencia o ausencia de una cepa SARM en una muestra que incluye ácidos nucleicos. Se proporciona al menos un cebador y/o sonda específico para cepas SARM y que se alinea a un ácido nucleico AEDM de tipos xi a xx, divulgado aquí. El/los cebador(es) y/o sonda(s) pueden ser templados a los ácidos nucleicos de la muestra. La detección de los cebador(es) y/o sonda(s) alineado(s) indica la presencia de un SARM del tipo ADEM que hibridiza a el/los cebador(es) y/ sonda(s).

Cebadores y Sondas

Tal como se usan de aquí en adelante, los términos "cebador" (o su equivalente, "partidor") y "sonda" no se limitan a oligonucleótidos o ácidos nucleicos, sino que además abarcan moléculas análogas a nucleótidos, además de nucléótidos. Los nucléótidos y polinucléótidos serán aquí genéricos a los polidesoxirribonucleótidos (que contienen 2-deoxi-D-ribosa), a los poliribonucleótidos (que contienen D-ribosa), a cualquier otro tipo de polinucléótido que es N- o C-glicósido de una base de purina o pirimidina, y a otros polímeros que contienen esencias no nucleotídicas, por ejemplo, poliamida (vgr., ácidos nucleicos péptidos [ANPs] y polimorfolino [disponible en el mercado de Anti-Virals, Inc., Corvallis, Oreg., como polímeros Neugene®] y otros polímeros de ácido nucleico de secuencia específica sintética, siempre que los polímeros contengan nucleobases en una configuración que permita el emparejamiento básico y el apilamiento básico, tal como se halla en el ADN y en el ARN.

Los términos nucleótido y polinucleótido incluyen, por ejemplo, 3'-deoxi-2, 5'-ADN, oligodesoxirribonucleótido N3'-P5' fosforamidatas, ARN 2'-O-alcilosustituido, ADN de doble y de único filamento, además de ARN de doble y de único filamento, híbridos de ADN:ARN, e híbridos entre ANPs y ADN o ARN. Los términos incluyen también tipos conocidos de modificaciones, por ejemplo, marcas que son conocidas en la técnica, metilación, "casquetes", sustitución de uno o más de los nucleótidos que se dan de forma natural por un análogo, modificaciones internucleótidas tales como, por ejemplo, aquellas con vinculaciones sin cargar (por ejemplo, metil fosfonatos, fosfotriesteros, fosforamidatos, carbamatos, etc.), con vinculaciones con cargas negativas (vgr., fosforotioatos,

fosforoditioatos, etc.), y con vinculaciones con cargas positivas (vgr., aminoaciloformidatos, aminoalcilofotriesteros), aquellos que contienen porciones pendientes, tales como, por ejemplo, proteínas (incluyendo nucleadas, toxinas, anticuerpos, péptidos de señal, poli-L-lisina, etc.), aquellos con intercaladores (vgr., acridina, psoralen, etc.), aquellos que contienen quelantes (vgr., metales, metales radioactivos, boro, metales oxidativos, etc.) , aquellos que contienen alciladores, aquellos con vinculaciones modificadas (vgr., ácidos nucleicos alfa anoméricos, etc.), además de formas sin modificar de polinucleótidos u oligonucleótidos.

Se apreciará que los términos "nucleósido" y "nucleótido", usados aquí, incluirán aquellas porciones que contengan no sólo las bases conocidas de purina y pirimidina, sino también otras bases heterocíclicas que han sido modificadas. Tales modificaciones incluyen purinas o pirimidinas metiladas, purinas o pirimidinas aciladas, u otros heterociclos. Los nucleósidos o nucleótidos modificados incluirán también modificaciones sobre la porción de azúcar, vgr., en donde uno o más de los grupos hidróxilos son reemplazados con un halógeno, un grupo alifático, o están funcionarizados como éteres, aminas, o similares. Otras modificaciones a nucleótidos o polinucleótidos implican re – organización, adición, sustitución, o la alteración de otra forma de los grupos funcionales sobre la base de pruina o pirimidina que forma vínculos de hidrógeno con una pirimidina o purina complementaria respectiva. El nucleótido o polinucleótido modificado resultante puede formar una pareja básica con otras tales unidades nucleotídicas modificadas pero no con A, T, C, G ó U. Por ejemplo, la guanosina (2-amino-6-oxi-9-beta-D-ribofuranosil-purina) puede ser modificada para formar isoguanosina (2-oxi-6-amino-9-beta-D-ribofuranosil-purina). Tal modificación resulta en una base nucleósida que no formará ya una pareja básica normalizada con citosina. Sin embargo, la modificación de citosina (1-beta-D-ribofuranosil-2-oxi-4-amino-pirimidina) para formar isocitosina (1-beta-D-ribofuranosil-2-amino-4-oxi-pirimidina) resulta en un nucleótido modificado que no se parificará básicamente con guanosina pero formará una pareja básica con isoguanosina. Las isocitosina está disponible de Sigma Chemical Co. (St. Louis, Mo.); la isocitosina puede ser preparada por el procedimiento descrito por Switzer et al. (1993) *Biochemistry* 32:10489-10496 y las referencias citadas allí; La 2'-deoxi-5-metil-isocitidina puede ser preparada por el procedimiento de Tor et al. (1993) *J. Am. Chem. Soc.* 115:4461-4467 y referencias citadas allí; Y los nucleótidos de isoguanina pueden ser preparados usando el procedimiento descrito por Mantsch et al. (1975) *Biochem.* 14:5593-5601, o por el procedimiento descrito en la patente estadounidense nº 5.780.610 por Collins et al. Las parejas básicas no naturales referidas como κ y π , pueden ser sintetizadas por el procedimiento descrito en Piccirilli et al. (1990) *Nature* 343:33-37 para la síntesis de 2,6-diaminopirimidina y su complemento (1-metilpirazolo[4,3]-pirimidina-5,7-(4H,6H)-diono. Otras unidades nucleotídicas modificadas de tal manera que forman parejas básicas únicas han sido descritas en Leach et al. (1992) *J. Am. Chem. Soc.* 114:3675-3683, o serán evidentes a los expertos en la materia.

Los cebadores y/o sondas pueden ser suministrados en cualquier forma adecuada, incluso vinculados a un soporte sólido, líquido y liofilizado, por ejemplo.

El enlace o hibridación específica de los cebadores y/o sondas a secuencias de ácidos nucleicos se lleva a cabo por hibridación específica. Se apreciará por el experto en la materia que la hibridación específica se consigue por la selección de secuencias que son, al menos, sustancialmente complementarias a la secuencia del ácido nucleico de objeto o referencia. Esto incluye el emparejamiento básico de la secuencia de ácido nucleico de objeto oligonucleótido sobre la completa longitud de la secuencia oligonucleótida. Tales secuencias pueden ser referidas como "completamente complementarias" con respecto a cada una de las otras. Mientras que un oligonucleótido es referido aquí como "sustancialmente complementario" con respecto a una secuencia de ácido nucleico, las dos secuencias pueden ser completamente complementarias, o pueden formar malos emparejamientos en la hibridación, pero mantienen la capacidad de hibridar bajo las condiciones utilizadas para detectar la presencia de los ácidos nucleicos SARM.

Existe una correlación positiva entre la longitud de la sonda, por un lado, y, por otro, tanto la eficiencia y exactitud con la cual una sonda se hibridará a una secuencia objeto. En particular, las secuencias más largas tienen una temperatura de fusión más alta (T_m) que la de las más cortas, y es menos probable que se repitan dentro de una secuencia objeto dada, con lo que se minimiza la hibridación promiscua.

Los términos " T_m " y "temperatura de fusión", tal como se usan aquí, son términos intercambiables que se refieren a la temperatura a la que el 50 % de la población de moléculas polinucleótidas de doble hebra se disocia en hebras únicas. Las fórmulas para el cálculo del T_m de polinucleótidos son conocidas en el estado de la técnica. Por ejemplo, la T_m puede ser calculada por la siguiente ecuación: $T_m=69.3+0.41 \times (G+C)\%-6-50/L$, en donde L es la longitud de la sonda en los nucleótidos. La T_m de un polinucleótido híbrido puede ser también estimada usando una fórmula adoptada de los análisis de hibridación en 1 M de sal, y es comúnmente usada para calcular la T_m para

cebadores RCP: [(número de A+T) x 2º C + (número de G+C) x 4º C]. Ver, por ejemplo, C. R. Newton et al., *PCR*, Segunda edición, Springer-Verlag (Nueva York: 1997), p. 24. Otros cálculos más sofisticados existen en la técnica, que toman en cuenta características estructurales además de secuenciales para el cálculo de T_m . Un T_m calculado es meramente una estimación; la temperatura óptima se determina, comúnmente, de forma experimental.

5 Las secuencias de cebador o sonda con alto contenido en G+C o que comprenden secuencias palindrómicas tienden a auto – hibridarse, como lo hacen sus pretendidas zonas objeto, en cuanto la cinética de la hibridación, unimolecular más que bimolecular, resulta, generalmente, favorecida estando en una solución. Sin embargo, también es importante diseñar una sonda que contenga suficientes números de emparejamientos de nucleótidos G:C en cuanto cada pareja G:C está vinculada por tres vínculos de hidrógenos, más que los dos que se encuentran cuando las parejas básicas A y T (o A y U) se emparejan para vincular la secuencia objeto, y, en consecuencia, forma un vínculo más ajustado y más fuerte. El contenido preferente de G+C es de alrededor del 50 %.

10 15 La temperatura de hibridación varía de forma inversa con la eficiencia de la sonda que se hibrida, como lo hace la concentración de solventes orgánicos, por ejemplo, formamida, que podría ser incluida en una mezcla de hibridación, mientras que los incrementos en la concentración de sal facilitan la vinculación. Bajo condiciones rigurosas de hibridación, sondas de hibridación más largas, o cebadores de síntesis, hibridan más eficientemente de que lo hacen las más cortas, que son suficientes en condiciones más flexibles. Preferentemente, la hibridación 20 25 rigurosa se lleva a cabo en un amortiguador adecuado bajo condiciones que permiten que la secuencia de ácido nucleico de referencia u objeto hibride a las sondas. Las condiciones de hibridación rigurosas pueden variar, por ejemplo, desde concentraciones salinas de menos de alrededor de 1 M, más usualmente menos de alrededor de 500 mM y preferentemente menos que alrededor de 200 mM, y las temperaturas de hibridación pueden estar en el intervalo de, por ejemplo, desde tan bajas como 0º C a más de 22 ºC, más de alrededor de 30º C y, más 30 35 frecuentemente, por encima de alrededor de 37º C, dependiendo de las longitudes y/o la composición de ácido nucleico de las sondas. Los fragmentos más largos pueden exigir unas temperaturas de hibridación más elevadas para la hibridación específica. Como diversos factores afectan a la rigurosidad de la hibridación, la combinación de parámetros es más importante que la medición absoluta de un factor único. "Las condiciones rigurosas de hibridación" se refieren a una o a ambas de las siguientes: a) 6 x SSC a alrededor de 45º C, seguidas de uno o más lavados en 0.2 x SSC, 0.1 % SDS a 65º C, y b) 400 mM NaCl, 40 mM PIPES pH 6.4, 1 mM EDTA, 50º C ó 70º C durante 12-16 horas, seguidas por lavado.

40 45 En los procedimientos descritos aquí, la detección de cebadores y/o sondas hibridados pueden ser directa o indirecta. Por ejemplo, las sondas pueden ser hibridadas a la muestra que está siendo analizada, y directamente detectada. Por otro lado, los cebadores pueden ser hibridados a la muestra que está siendo analizada, seguida por una etapa de amplificación. Los productos amplificados pueden ser detectados directamente, o a través de detección de sondas que hibridan a los productos de amplificación.

50 55 En algunas realizaciones, se proporciona más de un cebador y/o sonda. Por ejemplo, algunas realizaciones hacen referencia a procedimientos para detectar una pluralidad de cepas SARM que comprenden tipos AEDM xi a xx. Una pluralidad de cebadores y/o sondas pueden ser usados en las reacciones llevadas a cabo en recintos físicamente separados o en el mismo recinto físico. El análisis de reacciones para una variedad de tipos SARM puede ser llevado a cabo de forma sucesiva o simultánea. En realizaciones donde se proporciona una pluralidad de cebadores en el mismo recinto físico, puede ser llevada a cabo una reacción PCR múltiple, con una pluralidad de oligonucleótidos, más preferentemente aquellos aptos para su hibridación con una zona objeto bajo condiciones comunes.

60 65 En algunas realizaciones, se proporciona una pluralidad de cebadores y/o sondas específicos para diferentes tipos AEDM en una reacción RCP múltiple, con tal que el tipo del AEDM pueda ser determinado. Los cebadores y/o sondas usados para la detección pueden tener diferentes marcadores, para permitir distinguir un tipo de AEDM de otro tipo de AEDM. El término "marcador", usado aquí se refiere a entidades aptas para proporcionar una señal detectable, bien directa o bien indirectamente. Los marcadores incluyen, por ejemplo, radioisótopos, moléculas fluorescentes, biotina y similares.

70 75 Aunque las secuencias de los genes *orfX* y algunos fragmentos de ADN CCEmec están disponibles en bases de datos públicas y se han usado para desarrollar análisis basados en ADN para la detección de SARM, los datos secuenciales novedosos divulgados aquí permiten la detección de SARM de tipos AEDM xi a xx, que, hasta entonces, no habían sido detectados usando los análisis conocidos en el estado de la técnica. Estas secuencias

novedosas, listadas en la Tabla 8, podrían no haber sido predichas ni detectadas por análisis RPC desarrollado con base en las secuencias AEDM conocidas de SARM (patente estadounidense 6.156.507 ; Solicitud de Patente Internacional PCT/CA02/00824; Ito et al., 2001, *Antimicrob. Agents Chemother.* 45:1323-1336; Huletsky et al., 2004, *J. Clin. Microbiol.* 42:1875-1884; Ma et al, 2002, *Antimicrob. Agents Chemother.* 46:1147-1152; Ito et al, 2004, *Antimicrob Agents Chemother.*, 2004. 48:2637-2651; Oliveira et al, 2001, *Microb. Drug Resist.* 7:349-360). En consecuencia, las novedosas secuencias AEDM mejoran los ensayos NAT actuales para el diagnóstico de SARM en cuanto permiten al experto en la materia el diseño de cebadores y sondas para la detección y/o identificación de cepas de SARM con tipos AEDM xi a xx.

10 Diseño y síntesis de Cebadores y/o Sondas de Oligonucleótidos

Todos los oligonucleótidos, incluyendo las sondas para hibridación y los cebadores para amplificación de ADN, fueron evaluados en cuanto a su adecuación para hibridación o amplificación de RCP por análisis de ordenador utilizando software de ordenador comercialmente disponible, tal como los programas del paquete del Grupo de Genética por Ordenador GGO Wisconsin, y el software de análisis de cebador Oligo® 6 y MFOLD 3.0. La adecuación potencial de las parejas de cebadores RCP fue evaluada también con carácter previo a su síntesis por verificación de la ausencia de características indeseadas como largas extensiones de un nucleótido y una alta proporción de residuos G ó C en el extremo 3' (Persing et al., 1993, *Diagnostic Molecular Microbiology: Principles and Applications*, American Society for Microbiology, Washington, D.C.). Los cebadores de amplificación de nucleótidos fueron sintetizados utilizando un sintetizador automatizado de ADN (Applied Biosystems).

25 La secuencia de oligonucleótidos de cebadores o sondas puede derivarse de cada hebra del ADN dúplice. Los cebadores o sondas pueden consistir de las bases A, G, C ó T o análogas y pueden degenerar en una o más posiciones dadas de nucleótidos, usando un nucleótido análogo que se empareja con alguno de los cuatro nucleótidos que se dan de forma natural (Nichols et al., 1994, *Nature* 369:492-493). Los cebadores y las sondas 30 pueden contener también nucleótidos análogos tales como Ácidos Nucleicos Bloqueados (ANB) (Koskin et al., 1998, *Tetrahedron* 54:3607-3630), y Ácidos Nucleicos Peptídicos (ANP) (Engholm et al., 1993, *Nature* 365:566-568). Los cebadores o las sondas pueden ser de cualquier longitud adecuada, y pueden ser seleccionados dondequiera que sea dentro de las secuencias de ADN de fragmentos propietarios, o de secuencias de bases de datos seleccionadas aptas para la detección de SARM con tipos de AEDM xi a xx. En realizaciones preferentes, los cebadores y/o sondas son de al menos 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25 o 30 nucleótidos de longitud.

35 Las variantes de un gen microbial objeto dado se dan de forma natural y son atribuibles a variaciones secuenciales dentro de dicho gen durante la evolución (Watson et al., 1987, *Molecular Biology of the Gene*, 4th ed., The Benjamin/Cummings Publishing Company, Menlo Park, CA; Lewin, 1989, *Genes IV*, John Wiley & Sons, New York, NY). Por ejemplo, diferentes cepas de la misma especie microbial pueden tener una sola o más variación/es nucleótida/s en la zona de hibridación oligonucleótida. El experto en la materia apreciará de inmediato la existencia 40 de variantes de ácidos nucleicos y/o secuencias para un gen específico y que la frecuencia de las variaciones de secuencia depende de la presión selectiva durante la evolución sobre un producto genético dado. La detección de una variante de secuencia para una zona entre dos cebadores RCP puede ser conseguida mediante la secuenciación del producto de amplificación. Por otro lado, se exige, para detectar variaciones secuenciales que se superpongan a una zona de hibridación de cebadores, la amplificación y la subsiguiente secuenciación de un ADN 45 objeto más grande con cebadores CRP fuera de dicha zona de hibridación. Puede ser usada una estrategia similar para detectar variaciones en la zona de hibridación de una sonda. Se contempla la posibilidad de otras variantes de secuencias AEDM, como lo son la variante de cebador y/o secuencias de sonda útiles para amplificación o hibridación de la variante de AEDM, siempre que la divergencia de los ácidos nucleicos y/o las secuencias determinadas o una parte de los mismos no afecte de forma significativa la sensibilidad y/o especificidad y/o ubicuidad de los cebadores o sondas de amplificación.

50 Las secuencias de oligonucleótidos diferentes a las explícitamente descritas aquí y que son apropiadas para la detección y/o identificación de SARM pueden derivarse también de las secuencias novedosas de AEDM divulgadas aquí o de secuencias de bases de datos públicas seleccionadas. Por ejemplo, los cebadores o sondas de oligonucleótidos pueden ser más cortos, pero de una longitud de al menos 10 nucleótidos o más largo que las escogidas; pueden ser también seleccionadas de cualquier lugar entre las secuencias de AEDM divulgadas aquí o 55 en las secuencias seleccionadas de bases de datos públicas. Además, pueden ser diseñadas variantes de los oligonucleótidos divulgados aquí. Si el ADN determinado o una variante del mismo se hibrida a un oligonucleótido dado, o si el ADN determinado o una variante del mismo pueden ser amplificada por una pareja cebadora RCP oligonucleótido dada, la inversa es también cierta; un ADN determinado dado puede hibridar a una variante de

sonda oligonucleótida o ser amplificada por una variante de cebador RCP oligonucleótido. Alternativamente, los oligonucleótidos pueden ser diseñados a partir de secuencias AEDM para su uso en procedimientos de amplificación diferentes al RCP. Los cebadores y/o sondas divulgados aquí fueron diseñados mediante la determinación de secuencias genómicas de ADN que se usan como una fuente de sondas de oligonucleótidos y/o cebadores de amplificación, específicos y ubicuos, para AEDM de tipos xi a xx. Cuando un fragmento propietario o una secuencia de base de datos pública se seleccionan por su especificidad y ubicuidad, incrementa la probabilidad de que los subconjuntos de los mismos serán también específicos y ubicuos. Consecuentemente, aunque la selección y evaluación de los oligonucleótidos aptos para fines de diagnóstico exige mucho esfuerzo, es bastante posible para el experto en la materia derivar, de los fragmentos de ADN seleccionados, oligonucleótidos distintos a los listados en las **Tablas 9, 10 y 11**, que son aptos para fines de diagnóstico.

Los equipos de diagnóstico, cebadores y sondas divulgados aquí pueden ser usados para detectar y/o identificar SARM de AEDM tipos xi a xx, tanto en aplicaciones *in vitro* como *in situ*. Por ejemplo, se contempla que los equipos pueden ser usados en combinación con cebadores/sondas previamente descritos que detecten SARM de AEDM tipos i a x. Se contempla también que los equipos de diagnóstico, cebadores y sondas divulgados aquí puedan ser usados solos o en combinación con cualquier otro análisis apto para detectar y/o identificar microorganismos, incluyendo, pero no limitados a: cualquier análisis basado en la detección de ácidos nucleicos, cualquier inmunoanálisis, cualquier análisis enzimático, cualquier análisis bioquímico, cualquier análisis lisotípico, cualquier análisis serológico, cualquier medio de cultivo diferencial, cualquier medio de cultivo de enriquecimiento, cualquier medio de cultivo selectivo, cualquier medio de análisis específico, cualquier medio de cultivo de identificación, cualquier medio de cultivo de enumeración, cualquier mancha celular, cualquier cultivo sobre líneas celulares específicas, y cualquier análisis de infectación sobre animales.

Las muestras pueden incluir pero no se limitan a: cualquier muestra clínica, cualquier muestra medioambiental, cualquier cultivo microbiano, cualquier tejido, y cualquier línea celular.

Ampliación de ADN

En algunas realizaciones, una fase de amplificación y/o de detección sigue a la fase de hibridación. Cualquier tipo de tecnología de amplificación de ácido nucleico puede ser usada en los procedimientos descritos aquí. Ejemplos no exhaustivos de reacciones de amplificación que pueden ser usadas en los procedimientos descritos aquí incluyen, pero no se limitan a: reacción en cadena de la polimerasa (RCP), (vid. *PCR PROTOCOLS, A GUIDE TO METHODS AND APPLICATIONS*, ed. Innis, Academic Press, N. Y. (1990) y *PCR STRATEGIES* (1995), ed. Innis, Academic Press, Inc., N. Y. (Innis)), reacción de cadena de ligasa (RCL), (Vid. Wu (1989) *Genomics* 4:560; Landegren (1988) *Science* 241:1077; Barringer (1990) *Gene* 89:117), amplificación basada en secuencia de ácido nucleico (ABSAN), replicación de secuencia auto-sostenida (3SR) (Vid., Guatelli (1990) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 87:1874), amplificación de desplazamiento de hebra (ADH), amplificación de señal de ADN ramificado rADN, amplificación mediada por transcripción (AMT) (Vid., Kwoh (1989) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86:1173), tecnología de sonda de ciclos (TSC), RCP anidado, RCP múltiple, amplificación de fase sólida (AFS), amplificación de señal dependiente de nucleasa (ASDN), tecnología de amplificación de círculo rodante (ACR), amplificación de desplazamiento de hebra anclada, amplificación de círculo rodante en fase sólida (inmovilizado), amplificación de replicasa Q Beta y otras técnicas de mediadas de polimerasa de ARN (vgr., NASBA, Cangene, Mississauga, Ontario). Estas y otras técnicas están también descritas en Berger (1987) *Methods Enzymol.* 152:307-316; Sambrook, Ausubel, Mullis (1987) Patentes estadounidenses números 4.683.195 y 4.683.202; Amheim (1990) *C&EN* 36-47; Lomell *J. Clin. Chem.*, 35:1826 (1989); Van Brunt, *Biotechnology*, 8:291-294 (1990); Wu (1989) *Gene* 4:560; Sooknanan (1995) *Biotechnology* 13:563-564.

En realizaciones preferidas, se usa el RCP para ampliar los ácidos nucleicos en la muestra. Durante la amplificación de ADN por RCP, se usan dos cebadores oligonucleótidos que se enlazan respectivamente a cada hebra del ADN determinado del genoma microbiano, desnaturalizado por el calor, para ampliar de forma exponencial *in vitro* el ADN determinado por sucesivos ciclos termales posibilitando la desnaturalización del ADN, hibridando los cebadores y síntesis de nuevas especificaciones en cada ciclo (Persing et al., 1993, *Diagnostic Molecular Microbiology: Principles and Applications*, American Society for Microbiology, Washington, D. C.).

Los protocolos de amplificación normalizados pueden ser modificados para mejorar la eficiencia de la amplificación del ácido nucleico, incluyendo modificaciones a la mezcla reactiva. (Chakrabarti y Schutt, 2002, *Biotechniques*, 32:866-874; Al-Soud y Radstrom, 2002, *J. Clin. Microbiol.*, 38:4463-4470; Al-Soud y Radstrom, 1998, *Appl. Environ. Microbiol.*, 64:3748-3753; Wilson, 1997, *Appl. Environ. Microbiol.*, 63:3741-3751). Tales

modificaciones de la mezcla reactiva de amplificación incluyen, pero no se limitan al uso de polimerasas variadas o la adición de facilitadores de amplificación del ácido nucleico tales como betaina, BSA, sulfoxidas, proteína gp32, detergentes, cationes, y cloruro de tetrametilamonio.

5 Detección de Ácidos Nucleicos

La detección de ácidos nucleicos amplificados puede incluir cualesquiera tecnologías en tiempo real o post – ampliación conocidos por los expertos en la materia. Clásicamente, la detección de productos de ampliación RCP se lleva a cabo por electrofóresis normalizada de gel de agarosa coloreado con bromuro de etidio, sin embargo, el experto en la materia apreciará en seguida que pueden ser usados otros procedimientos para la detección de productos específicos de ampliación, que pueden ser más rápidos y más prácticos para el diagnóstico rutinario, tal como los descritos en la solicitud de patente pendiente WO 01/23604 A2. La detección de Amplicon puede ser llevada a cabo también por soporte sólido o hibridación líquida usando sondas de ADN interno de especie específica que se hibridan a un producto de ampliación. Tales sondas pueden ser generadas de cualquiera de las secuencias del repertorio de ácidos nucleicos AEDM divulgados aquí, y diseñadas para hibridar específicamente a la ampliación de ADN. Alternativamente, los amplicons pueden estar caracterizados por su secuenciación. Vid. la patente pendiente, solicitud WO 01/23604 A2 para ejemplos de procedimientos de detección y secuenciación.

20 Otros ejemplos no limitativos de tecnologías de detección de ácido nucleico que pueden ser usadas en las realizaciones divulgadas aquí incluyen, pero no se limitan, al uso de procedimientos basados en la transferencia de energía de resonancia de fluorescencia (TERF) tales como la hibridación adyacente de sondas (incluyendo los procedimientos sonda – sonda y sonda – cebador) (Vid., J. R. Lakowicz, "Principles of Fluorescence Spectroscopy", Kluwer Academic / Plenum Publishers, New York, 1999), tecnología de sonda TaqMan (Vid., Patente Europea EP 0543942), tecnología de sonda de baliza molecular (Vid., Tyagi et al., (1996) *Nat. Biotech.* 14:303-308.), tecnología de sonda *Scorpion* (Vid. Thewell (2000), *Nucl. Acids Res.* 28:3752), tecnología de sonda de nanopartícula (Vid., Elghanian et al., (1997) *Science* 277:1078-1081) y tecnología de sonda Amplifluor (Vid., Patentes Estadounidenses números 5.866.366; 6.090.592; 6.117.635; y 6.117.986).

30 En realizaciones preferidas, las balizas moleculares son utilizadas en la detección post – ampliación de los ácidos nucleicos determinados. Las balizas moleculares son oligonucleótidos de una sola hebra que, a menos que estén enlazados a su objetivo, existen con una configuración de horquilla. El extremo 5' del oligonucleótido contiene un tinte fluorescente. Un tinte amortiguador está adosado al extremo 3' del oligonucleótido. Cuando la baliza no está enlazada a su objetivo, la estructura de horquilla posiciona el fluoróforo y el amortiguador en una proximidad cercana, de tal manera que no puede ser observada ninguna fluorescencia. Una vez que la baliza se hibrida con su objetivo, sin embargo, la estructura de horquilla se rompe, separándose, en consecuencia, el fluoróforo y el amortiguador y permitiendo la detección de la fluorescencia (Vid., Kramer FR., 1996, *Nat Biotechnol* 3:303-8). Otros procedimientos de detección incluyen la detección de ácidos nucleicos genéticos específicos por medio de procedimientos inmunológicos, procedimientos de hibridación de fase sólida sobre filtros, microplaquetas o cualquier otro soporte sólido. En estos sistemas, la hibridación puede ser monitorizada por cualquier procedimiento apto conocido por los expertos en la materia, incluyendo fluorescencia, quimiluminiscencia, potentiometría, espectrometría masiva, resonancia de plasmón, polarimetría, colorimetría, citometría de flujo o escanometría. La secuenciación nucleótida, incluyendo la secuenciación por terminación de dideoxídeo o secuenciación por hibridación (por ejemplo, secuenciación utilizando una microplaqueta de ADN) representa otro procedimiento para detectar y caracterizar los ácidos nucleicos de genes determinados.

45 Ácidos nucleicos AEDM

Los fragmentos de AEDM divulgados aquí fueron obtenidos como un repertorio de secuencias creado por la ampliación de ácidos nucleicos SARM con cebadores novedosos. Los cebadores de ampliación y secuenciación, el repertorio de secuencias de AEDM, y las secuencias de oligonucleótidos derivadas de ahí, para propósitos de diagnóstico, divulgadas en las Tablas 8-11, son ulteriores objetos de esta invención.

Otros aspectos de la invención se relacionan con los ácidos nucleicos, en particular con las secuencias de ácidos nucleicos de fragmentos de ADN de articulación de extremidad derecha CCEmec (AEDM), incluyendo secuencias de extremidad derecha CCEmec y ADN cromosómico a la derecha de la zona de integración de CCEmec en los tipos SARM xi a xx. Algunas realizaciones se relacionan con las secuencias parentales de tipos AEDM xi a xx de los cuales se derivan cebadores y/o sondas específicos para la cepa AEDM tipo xi a xx. Así, algunas realizaciones se relacionan con la secuencia nucleótida de identificación secuencial números: 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 25, 26, 39,

40, 41, 42, 55 ó 56 o su complemento. Otras realizaciones se relacionan con fragmentos y oligonucleótidos de ADN tales como cebadores y sondas. Por ejemplo, algunas realizaciones se refieren a ácidos nucleicos que comprenden al menos 10, 20, 30, 40, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 600, 700 u 800 nucleótidos consecutivos de los ácidos nucleicos de la identificación secuencial número: 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 25, 26, 39, 5 40, 41, 42, 55 ó 56.

El alcance de esta invención no se limita al uso de la ampliación por RCP, sino que también incluye el uso de cualquier procedimiento de ampliación de ácido nucleico o cualquier otro procedimiento que pueda ser usado para incrementar la sensibilidad y/o la rapidez de análisis de diagnóstico basados en el ácido nucleico. El ámbito de 10 la presente invención también incluye el uso de cualquier tecnología de detección y ampliación de ácidos nucleicos que incluya tecnologías de detección en tiempo real o post ampliación, cualquier tecnología de ampliación combinada con detección, cualesquiera microplaquetas ("chips") de hibridación de ácido nucleico o tecnologías de formación, cualesquiera microplaquetas ("chips") de ampliación o combinación de tecnologías de microplaquetas ("chips") de ampliación y de hibridación. La detección e identificación por cualquier procedimiento de secuenciación 15 nucleótida está también bajo el alcance de la presente invención.

EJEMPLO 1: Evaluación de Análisis de Ampliación de Diagnóstico de SARM previamente descrito

20 Inicialmente, la literatura enseñaba que, entre las cepas de SARM, se encontraban cinco tipos de secuencias de extremidad derecha CCEmec (CCEmec de tipos I-V), basadas en homología de secuencia de ADN (Vid., Ito et al., 1999, *Antimicrob. Agents Chemother.* 43:1449-1458; Katayama et al., 2000, *Antimicrob. Agents Chemother.* 44: 1549-1555; Ito et al., 2001, *Antimicrob. Agents Chemother.* 45:1323-1336; Ma et al., 2002, *Antimicrob. Agents Chemother.* 46:1147-1152; Ito et al., 2004, *Antimicrob. Agents Chemother.* 48:2637-2651). Los ADNs CCEmec se 25 integran en una zona específica del cromosoma de un *Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina (SASM), llamado *orfX*. Generalmente, cada tipo de CCEmec tiene una única secuencia nucleótida en la extremidad derecha del cassette CCEmec. La excepción a esta regla se ve con los CCEmec tipos II y IV, que exhiben una secuencia prácticamente idéntica sobre 2000 nucleótidos. Sin embargo, el CCEmec tipo II tiene una inserción de 102 30 nucleótidos hasta el término derecho del CCEmec tipo I. Las cepas clasificadas como CCEmec tipos I – III se encuentran bajo la categoría de tipos de AEDM tipos i –iii.

35 Analizamos recientemente las zonas de AEDM de varias cepas SARM. Describimos siete secuencias nuevas en la articulación de la extremidad derecha del CCEmec de SARM a las que llamamos AEDM tipos iv, v, vi, vii, viii, ix y x (Huletsky et al., 2004, *J. Clin. Microbiol.* 42: 1875-1884; Solicitud de Patente Internacional PCT/CA02/00824).

40 Diseñamos un análisis RCP múltiple, específico para SARM, en tiempo real, con cebadores que se dirigen a la parte del CCEmec de AEDM tipos i, ii, iii, iv, v, vi y vii, con una primer direccionamiento al *S. aureus orfX*. Fueron usadas tres sondas de baliza molecular (SBMs) específicas para la secuencia *orfX* para la detección de todos los 45 polimorfismos secuenciales identificados en esta zona de la secuencia *orfX* (Huletsky et al., 2004, *J. Clin. Microbiol.* 42:1875-1884). Fueron usados en la reacción RCP el oligonucleótido del número de identificación secuencial: 30, que hibrida al *S. aureus orfX* y los oligonucleótidos de los números de identificación secuencial: 36, 70, 71, 72 y 74, que hibridan a la parte del CCEmec de AEDM tipos i, ii, iii iv, v, vi y vii. Fueron usados como sondas oligonucleótidos de números de identificación secuencial: 31, 32 y 33, que hibridan al *S. aureus orfX*. La especificidad y ubicuidad (esto es, la aptitud para detectar todas o la mayor parte de las cepas SARM) del análisis RCP fue verificada usando 50 un panel de 569 cepas de referencia y clínicas de *S. aureus* sensible a la meticilina (SASM) y 1657 cepas diferentes de SARM de 32 países diferentes y que incluyen renombrados clones epidémicos.

55 En la Tabla 1 se presenta una lista de las cepas analizadas y utilizadas para construir los repertorios de ácidos nucleicos AEDM y oligonucleótidos derivados de los mismos divulgados aquí. Los aislados clínicos de *S. aureus* usados en esta invención son parte de la colección del programa SENTRY y las colecciones de diversos suministradores. Estas cepas de referencia o aislados clínicos de *S. aureus* tienen su origen en 32 países: países africanos (=15), Albania (=2), Argentina (n=50), Australia (n=71), Austria (n=2), Bélgica (n=10), Brasil (n=78), Canadá (n=607), Chile (n=42), China (n=70), Dinamarca (n=33), Egipto (n=1), Finlandia (n=12), Francia (n=50), Alemania (n=47), Grecia (n=7), Irlanda (n=5), Israel (n=19), Italia (n=61), Japón (n=62), México (n=1), Países Bajos (n=179), Polonia (n=33), Portugal (n=24), Singapur (n=20), Eslovenia (n=12), España (n=31), Suecia (n=10), Suiza (n=13), Turquía (n=28), Reino Unido (n=22) y Estados Unidos (n=528). La confirmación de la identificación de las cepas estafilocócicas fue llevada a cabo por medio del uso del sistema del Combo 13 *Breakpoint* tipo positivo del Panel *MicroScan WalkAway®* cuando se necesitó (Dade Behring Canada, Inc., Mississauga, Ontario, Canada).

Cuando se necesitó, la identidad fue reconfirmada por análisis RCP usando cebadores específicos de *S. aureus* e cebadores específicos de *mecA* (números de identificación secuencial: 50, 60, 61, 63) (Martineau et al., 2000, *Antimicrob. Agents Chemother.* 44:231-238). Los datos del análisis se presentan en la **Tabla 2**.

5 Entre las 569 cepas SASM analizadas, 26 cepas fueron erróneamente identificadas como SARM, basándose en el análisis RCP. De las 1657 cepas SARM analizadas, 1640 fueron específicamente detectadas con el análisis RCP, mientras que 23 de estas cepas SARM, representando una amplia variedad de orígenes, no fueron detectadas por el análisis. Así, fue verificada la especificidad y ubicuidad (esto es, la aptitud para detectar todas las 10 cepas SARM o la mayoría de las mismas) de este análisis RCP. Se ha demostrado previamente que cuatro de estas 23 cepas SARM, CCRI-9208, CCRI-9770, CCRI-9681, y CCRI-9860, que no fueron detectadas en el análisis *supra*, albergan AEDM de los tipos vi, viii, ix, y x, respectivamente (Solicitud de Patente Internacional PCT/CA02/00824).

15 Las 19 cepas SARM restantes que no fueron detectadas en el análisis fueron analizadas posteriormente. Fue llevada a cabo la RCP sobre el ADN genómico de cada cepa, usando un cebador orientado a la secuencia en la extremidad derecha CCEmec del AEDM de los tipos vi, viii ó ix en combinación con un cebador orientado al *S. aureus* *orfX*. Específicamente, cada reacción RCP contenía el oligonucleótido del número de identificación secuencial:65, que hibrida al AEDM tipo vi, el oligonucleótido del número de identificación secuencial:75, que hibrida al AEDM tipo viii, el oligonucleótido del número de identificación secuencial:29, que hibrida al AEDM tipo ix, en combinación con el oligonucleótido del número de identificación secuencial:30, que es un cebador específico de *S. aureus*. El AEDM tipo x había mostrado previamente tener una supresión de *orfX* completo y una parte de la 20 extremidad derecha del CCEmec tipo II (Solicitud de Patente Internacional PCT/CA02/00824). En consecuencia, el oligonucleótido del número de identificación secuencial:77, que hibrida a *orf22* en el cromosoma *S. aureus*, y el oligonucleótido del número de identificación secuencial:73, que hibrida al *orf27* ubicado en el CCEmec tipo II fueron usados en una reacción RCP para detectar AEDM tipo x. Dos de las 19 cepas, CCRI-11879 y CCRI-12036 25 mostraron alojar AEDM tipo ix con estos cebadores RCP. Sin embargo, 17 cepas SARM no fueron detectadas con cebadores orientados a AEDM tipos vi, viii, ix, y x, sugiriendo que estas cepas alojan nuevos tipos AEDM (tablas 2 y 3).

EJEMPLO 2: Secuenciación de Tipos Novedosos de AEDM de SARM

30 Para caracterizar ulteriormente la zona de AEDM de las 17 cepas SARM de las que el ADN no fue amplificado con cebadores que permiten la detección de AEDM tipos i a x, fue determinada la secuencia nucleótida de AEDM para 15 de estas 17 cepas SARM. En primer lugar, fueron usados conjuntamente un cebador que hibrida a *mecA* (número de identificación secuencial: 50) y un cebador que hibrida el extremo 5' de *orfX* (número de identificación secuencial: 44) en una reacción RCP para amplificar fragmentos AEDM de SARM. La estrategia usada 35 para seleccionar estos cebadores se ilustra en la Figura 1. Fueron llevadas a cabo cuatro reacciones RCP idénticas, cada una de ellas conteniendo 100 ng de ADN genómico purificado. Cada reacción RCP contenía amortiguador de polimerasa de ADN IX HERCULASA® (Stratagene, La Jolla, CA), 0.8 µM de cada uno de los oligonucleótidos de 40 números de identificación secuencial: 44 y 50, 0.56 mM de cada uno de los cuatro dNTPs y 5 unidades de polimerasa de ADN HERCULASA® (Stratagene, La Jolla, CA) con 1 mM MgCl₂ en un volumen final de 50 µL. Las reacciones de RCP fueron sometidas a ciclaje usando un ciclador térmico normalizado (PTC-200 de MJ Research Inc.), tal como sigue: 2 minutos a 92° C seguidos de 35 ó 40 ciclos de 10 segundos a 92° C para la fase de desnaturalización, 30 segundos a 55° C para la fase de hibridación y 15 minutos a 68° C para la fase de extensión.

45 Las cuatro reacciones RCP fueron utilizadas de forma conjunta. 10 µL de la reacción RCP fueron redispersados por electrofóresis en un gel de agarosa al 0.7 % que contenía 0.25 µg/mL de bromuro de etidio. Los amplicones fueron visualizados entonces con un dispositivo Alpha-Imager (Alpha Innotech Corporation, San Leandro, CA) mediante la exposición a radiación ultravioleta a 254 nm. La mezcla amplificada por RCP restante (150-200 µL, en total) fue redispersada también por electrofóresis en un gel de agarosa 0.7 % y visualizada por tintura 50 con azul de metileno (Flores et al., 1992, *Biotechniques*, 13:203-205).

55 De las 15 cepas analizadas, las ocho siguientes produjeron resultados de amplificación en el intervalo de 12-20 kb de longitud con números de identificación secuencial: 44 y 50 como cebadores: CCRI-11976, CCRI-11999, CCRI-12157, CCRI-12198, CCRI-12199, CCRI-12719, CCRI-9887, CCRI-9772. Los productos de amplificación fueron extraídos del gel de agarosa y purificados usando el equipo de extracción de gel QIAquick® (QIAGEN Inc., Valencia, CA). Los fragmentos de ADN purificados de gel fueron usados directamente en reacciones de secuenciación. Ambas cepas de los productos de amplificación AEDM fueron secuenciados por el procedimiento de secuenciación de terminación de la cadena de dideoxinucleótido usando un secuenciador de ADN automatizado de

la empresa Applied Biosystems (modelo 377 ó 3730xl) con su equipo de reacción preparado para secuenciación de ciclo terminador Big Dye® (Applied Biosystems, Foster City, CA). Fueron usados 425-495 ng de los amplicones purificados de gel en reacciones de secuenciación con número de identificación secuencial: 44, que fue usado para la reacción de amplificación. Basándose en la información secuencial generada de las reacciones con número de identificación secuencial: 44, los cebadores de secuenciación interna fueron diseñados y usados para obtener datos secuenciales de ambas cepas para una parte más grande de cada preparación de amplicón. Específicamente, los oligonucleótidos de números de identificación secuencial: 43 y 45 fueron usados para secuenciar las cepas SARM CCRI-11976 y CCRI-11999; los números de identificación secuencial: 43, 45 y 51 fueron usados para secuenciar cepas SARM CCRI-12157, CCRI-12198, y CCRI-12199; los números de identificación secuencial: 43, 45 y 52 fueron usados para secuenciar cepa SARM CCRI-12719; el número de identificación secuencial: 24 fue usado para secuenciar la cepa SARM CCRI-9887, y los números de identificación secuencial: 4, 45 y 57 fueron usados para secuenciar la cepa SARM CCRI-9772 (**Figura 1, Tablas 9 y 11**). Las secuencias de las 8 cepas descritas en la Tabla 3 se presentan como números de identificación secuencial: 15, 16, 17, 18, 19, 20, 55 y 56 (tabla 8).

Para asegurarse de que la secuencia determinada no contenía errores atribuibles a la secuenciación de artefactos de RCP, fueron secuenciadas, como se describe *supra*, dos preparaciones independientes de los productos de amplificación AEDM purificados de gel, originados de dos amplificaciones independientes RCP. Para fragmentos más específicos, las secuencias determinadas para ambas preparaciones de amplicón fueron idénticas. Adicionalmente, las secuencias de ambas cepas fueron complementarias al 100 %, confirmando en consecuencia la alta exactitud de la secuencia determinada. Las secuencias AEDM determinadas usando la estrategia *supra*, se describen en el Listado de Secuencias y en la Tabla 8.

Una serie diferente de cebadores oligonucleótidos (descritos en Oliveira et al.) fue usada para analizar ulteriormente las 17 cepas SARM que no produjeron productos de amplificación con cebadores para la detección de AEDM tipos i-vii (Oliveira y de Lencastre. 2002, *Antimicrob. Agents Chemother.* 46:2155-2161). Dos cepas (CCRI-12382 y CCRI-12383), alojaban CCEmec tipo III y contenían secuencias específicas del complejo Ψ ccr. Otra cepa, (CCRI-12845), aloja CCEmec tipo II.

Para determinar las secuencias AEDM de las cepas CCRI-12382 y CCRI-12383, se usó un cebador orientado a la secuencia compleja Ψ ccr ubicada en el CCEmec tipo III (número identificación secuencial: 27) en combinación con un cebador orientado al 5' extremo de *orfX* (número identificación secuencial: 44) para amplificar fragmentos AEDM de estas dos cepas SARM (**Tabla 10 y Figura 1**). Fueron llevadas a cabo cuatro reacciones RCP idénticas, cada una de ellas conteniendo 100 ng de ADN genómico purificado. Cada reacción RCP contenía amortiguador de polimerasa de ADN 1X HERCULASA® (Stratagene, La Jolla, CA), 0.8 μ M de cada uno de los dos cebadores (números de identificación secuencial: 27 a 44), 0.56 mM de cada uno de los cuatro dNTPs y 5 unidades de polimerasa de ADN HERCULASA® (Stratagene, La Jolla, CA) con 1 mM MgCl₂ en un volumen final de 50 μ l. Las reacciones RCP fueron cicladas utilizando un ciclador térmico normalizado (PTC-200, de MJ Research Inc., Watertown, MA), tal como sigue: 2 minutos a 92° C seguidos por 35 ciclos de 10 segundos a 92° C durante la etapa de desnaturación, 30 segundos a 55° C durante la etapa de hibridación y 15 minutos a 68° C durante la etapa de extensión.

Las reacciones RCP fueron utilizadas de forma conjunta y 10 μ l de la mezcla amplificada por RCP fueron re-disueltos por electrofóresis en un 0.7 % de gel de agarosa conteniendo 0.25 μ g/ml de bromuro de etidio. Los amplicones fueron visualizados entonces con un dispositivo Alpha-Imager (Alpha Innotech Corporation, San Leandro, CA) mediante la exposición a radiación ultravioleta a 254 nm. La mezcla amplificada por RCP restante (150-200 μ l, en total) fue re-disuelta también por electrofóresis en un gel de agarosa 0.7 % y visualizada por tintura con azul de metileno como se describió *supra*. Para estas dos cepas SARM, se obtuvo un producto de amplificación de 8 kb. Los productos de amplificación de RCP fueron extirpados del gel de agarosa y purificados como se describe *supra*. El RCP fue usado entonces directamente en el protocolo de secuenciación tal como se describió *supra*. El fragmento de ADN purificado de gel fue usado entonces en el protocolo de secuenciación descrito *supra*. Las reacciones de secuenciación fueron llevadas a cabo con el uso del número de identificación secuencial: 44 (también usado en la reacción de amplificación) y 425-495 mg de los amplicones purificados de gel para cada reacción. Subsiguientemente, fueron usados diferentes conjuntos de cebadores de secuenciación interna para obtener datos secuenciales de ambas cepas y para una parte mayor del amplicón (números de identificación secuencial: 28, 30 y 43) (**Figura 1, Tablas 9 y 11**). La secuencia de las cepas SARM CCRI-12382 y CCRI-12383 descritas en la **Tabla 3** que fueron secuenciadas utilizando esta estrategia son designadas números de identificación secuencial: 25 y 26, respectivamente (**Tabla 8**).

Para secuenciar el fragmento AEDM de cepa CCRI-12845 (CCEmec tipo II) fue llevada a cabo amplificación RCP utilizando el oligonucleótido de número de identificación secuencial:44, que hibrida el extremo 5' de *orfX* en combinación con el oligonucleótido de número de identificación secuencial: 53, que hibrida la extremidad derecha CCEmec del AEDM tipo ii. Fue transferido 1 μ l de una preparación de ADN genómico purificado directamente al interior de 4 tubos que contenían 39 μ l de una mezcla reactiva RCP. Cada reacción RCP contenía 50 mM KC1, 10 mM Tris-HCl (pH 9.0), 0.1 % Triton X-100, 2.5 mM MgCl₂, 0.4 μ M de cada uno de los nucleótidos de número de identificación secuencial: 44 y 53, 200 μ M de cada uno de los cuatro dNTPs, 3.3 μ g/ μ l de BSA (Sigma-Aldrich Canada Ltd.) y 0.5 unidades de polimerasa de ADN *Taq* (Promega, Madison, WI) emparejada con anticuerpo *TaqStart*® (BD Biosciences, San Jose, CA). Las reacciones RCP fueron llevadas a cabo usando un termociclador normalizado (PTC-200, de MJ Research Inc., Watertown, MA), tal como sigue: 3 minutos a 94° C seguidos por 40 ciclos de 5 segundos a 95° C para la etapa de desnaturalización, 1 minuto a 58° C para la etapa de hibridación y 1 minuto a 72° C para la etapa de extensión. Un producto de amplificación de 4.5 kb se obtuvo con esta primera serie.

Los productos de amplificación fueron puestos de forma conjunta y 10 μ l de la mezcla fueron re – disueltos por electrofóresis en un gel de agarosa al 1.2 % que contenía 0.25 μ g/ml de bromuro de etidio. Los amplicones fueron visualizados entonces con el dispositivo Alpha-Imager. El tamaño del amplicón fue estimado por comparación con un 1 kb de peso molecular de escala (Life Technologies, Bethesda, MD). La mezcla amplificada de RCP restante (150 μ l, total) fue también re – disuelta por electrofóresis en 1.2 % de gel de agarosa y visualizada por tintura con azul de metileno tal y como se describió *supra*. La reacción RCP produjo 1.2 kb de producto de amplificación. La parte correspondiente a este producto específico de amplificación fue separada del gel de agarosa y purificada como se describió *supra*. El fragmento de ADN purificado de gel fue usado entonces directamente en el protocolo de secuenciación tal y como se describió *supra*. Las reacciones de secuenciación fueron llevadas a cabo usando los oligonucleótidos de números de identificación secuencial: 44 y 53 además de un cebador interno (número identificación secuencial: 54) y 10 ng/100 bp por reacción de los amplicones purificados de gel (**Figura 1**, **Tabla 10**). La secuencia AEDM de la cepa CCRI-12845 es designada como número de identificación secuencial:21 (**Tabla 8**).

Para determinar las secuencias de AEDM de las cuatro últimas cepas SARM (CCRI-12524, CCRI-12535, CCRI-12810 y CCRI-12905), el oligonucleótido de número de identificación secuencial:44 fue usado en combinación con cada uno de los cuatro cebadores ACP de “ADN caminante” (ACP-AC) del equipo de secuenciación DNA WALKING SPEED UP® (Seegene, Del Mar, CA), de acuerdo con las instrucciones del fabricante sobre un termociclador PTC-200. El sistema de cebador ACP-AC (Tecnología DW ACP-PCR®) le permite a uno obtener hasta 2 kb de producto genuino de orientación desconocida. Un primer producto de amplificación obtenido con un de los cebadores ACP-AC fue purificado usando el equipo de purificación RCP QIAQUIK® (QIAGEN Inc., Valencia, CA). El producto RCP purificado fue re – amplificado usando el cebador ACP-AC-N en combinación con el oligonucleótido de número de identificación secuencial:30 que hibrida al *orfX* bajo condiciones RCP recomendadas por el fabricante. Las mezclas de RCP amplificado de 4 diferentes reacciones de 50- μ L RCP fueron puestas de forma conjunta y re – disueltas por electrofóresis en un gel de agarosa al 1.2 %. Los amplicones fueron visualizados entonces por tintura con azul de metileno como se describió *supra*. El tamaño del amplicón fue estimado por comparación con un 1 kb de peso molecular de escala. Se obtuvo un producto de amplificación de 1.5 a 3 kb. El producto de amplificación fue extraído del gel de agarosa y purificado como se describió *supra* y el ADN fue usado entonces directamente en el protocolo de secuenciación según se describió *supra*. En las reacciones de secuenciación usando los oligonucleótidos de número de identificación secuencial: 30 y ACP-AC-N fueron usados 10 ng de ADN purificado por cada 100 bp del amplicón. Las secuencias AEDM de cepas SARM CCRI-12524, CCRI-12535, CCRI-12810, y CCRI-12905 (descritas en la **Tabla 3**) son designadas con números de identificación secuencial: 39, 40, 41 y 42 (**Tabla 8**).

Las cepas CCRI-12376 y CCRI-12593 descritas en la Tabla 3 no fueron secuenciadas sino caracterizadas usando cebadores RCP y se mostró que contenían AEDM tipo xiii usando cebadores de amplificación específicos.

EJEMPLO 3: Análisis Secuencial de Tipos Novedosos xi - xx de AEDM

Las secuencias obtenidas para 15 de las 17 cepas no amplificables por los cebadores específicos de SARM que detectan los tipos de AEDM i a x previamente descritos fueron comparadas con las secuencias disponibles de bases de datos públicas. En todos los casos, excepto en la cepa SARM CCRI-12845, la parte de *orfX* de la secuencia AEDM tenía una identidad cercana al 100 % a las secuencias disponibles públicamente del *orfX*. CCRI-12845 tiene una delección en *orfX* (número de identificación secuencial: 21) (descrita *infra*). Mientras que la parte *orfX* de la mayoría de los fragmentos de AEDM (números de identificación secuencial: 15-20, 25-26, 39-42, 55-56) compartían

5 casi el 100 % de identidad con las secuencias de *S. aureus* *orfX* públicamente disponibles, con la excepción de la cepa CCRI-12845, la secuencia de ADN en la extremidad derecha del propio CCEmec mostró ser diferente de los de los tipos de AEDM i, ii, iii, iv, v, vi, vii, viii, ix y x (Solicitud de Patente Internacional PCT/CA02/00824; patente estadounidense 6.156.507). La secuencia de ADN en la extremidad derecha del CCEmec de CCRI-12845 fue similar a la del tipo ii de AEDM (vid. *Infra*). Así, se informa aquí de diez tipos secuenciales novedosos de AEDM: tipos xi a xx de AEDM.

10 Las secuencias en la extremidad derecha de CCEmec obtenidas de las cepas CCRI-12157, CCRI-12198, y CCRI-12199 (números de identificación secuencial: 17, 18 y 19) fueron casi idénticas entre sí, y diferentes de aquellas de los tipos de AEDM i, ii, iii, iv, v, vi, vii, viii, ix y x (Ito et al., 2001, *Antimicrob. Agents Chemother.* 45:1323-1336; Ma et al., 2002, *Antimicrob. Agents Chemother.* 46:1147-1152, Huletsky et al., 2004, *J. Clin. Microbiol.* 42:1875-1884, Solicitud de Patente Internacional PCT/CA02/00824, Patente estadounidense 6.156.507). Estas nuevas secuencias fueron designadas como AEDM tipo xi (números de identificación secuencial: 17-19). Una búsqueda BLAST® reveló que las primeras 86 bp de la parte CCEmec del tipo xi de AEDM exhibió un 87 % de identidad con una secuencia desconocida de *Staphylococcus epidermidis* de cepa SRI (número de accesión de GenBank AF270046). El resto de la secuencia de AEDM mostró ser única, sin exhibir una homología significativa con ninguna secuencia publicada.

20 La secuencia obtenida en la extremidad derecha del CCEmec de la cepa CCRI-12719 (número de identificación secuencial: 20) era diferente de los tipos i a x de AEDM, además del AEDM tipo xi. El nuevo tipo AEDM fue designado como AEDM tipo xii. Al compararla con las secuencias GenBank usando BLAST®, la secuencia en la extremidad derecha de CCEmec del tipo xii AEDM exhibió un 100 % de identidad con la secuencia encontrada en la extremidad derecha del CCEmec tipo V recientemente descrita (Ito et al., 2004, *Antimicrob. Agents. Chemother.* 48:2637-2651; número de accesión de GenBank AB121219). La secuencia también exhibió un 85 % de identidad con una zona 212-nucleótida de la secuencia proteínica vinculante de GTP putativa RP62a de *Staphylococcus epidermidis*.

30 Las secuencias en la extremidad derecha del CCEmec obtenido de las cepas CCRI-11976, CCRI-12382, y CCRI-12383 (números de identificación secuencial: 15, 25, y 26) fueron en un 100 % idénticas entre sí, diferentes de los tipos i a x de AEDM además de los tipos xi y xii de AEDM. Las nuevas secuencias AEDM fueron designadas como AEDM tipo xiii (números de identificación secuencial: 15, 25, y 26).

35 La secuencia dentro de la extremidad derecha del CCEmec obtenido de la cepa CCRI-11999 (número de identificación secuencial:16) fue algo diferente de los tipos i a x de ADEM al igual que de los tipos xi, xii y xiii de AEDM, y, en consecuencia, fue designado como AEDM tipo xiv. Una búsqueda BLAST® de las secuencias tipos xiii y xiv de AEDM mostró que una parte del CCEmec de estos dos tipos de AEDM fue idéntico al del tipo ix AEDM. Ciertamente, las partes de CCEmec de los tipos ix y xiv de AEDM fueron precedidas por una y por dos inserciones de 102 bp consecutivas, respectivamente, cuando se las comparó con el tipo xiii de AEDM. El resto de las secuencias tipos ix, xiii, y xiv de AEDM fueron en un 99.9 % idénticas entre sí. Estas secuencias exhibieron identidades en el intervalo del 97 % al 100 % (para los resultados más elevados de BLAST) con las zonas no contiguas (en tamaños que varían de 1535 a 1880 nucleótidos) del cassette SCC sin un *mecA* que aloje los genes de recombinasa cromosómica de la cepa susceptible a la meticilina *S. epidermidis* ATCC 12228 (Accesión número BK001539 de GenBank). La secuencia de la inserción de 102-pb fue idéntica en 99-100 % a la encontrada en el tipo ii AEDM.

45 La secuencia obtenida dentro de la extremidad derecha del CCEmec de la cepa CCRI-9887 fue diferente de los tipos i a x de AEDM además de los tipos xi a xiv de AEDM y, en consecuencia, fue designada como AEDM tipo xv (número de identificación secuencial: 56). Una búsqueda BLAST de la secuencia obtenida dentro de la parte CCEmec del tipo xv de AEDM reveló que este fragmento de ADN exhibió identidades en el intervalo del 92 % al 96 % (para los resultados más altos del BLAST), con secuencias no contiguas (en tamaños que varían de 342 a 618 nucleótidos) del cassette SCC (que no contiene *mecA*) de la cepa *S. aureus* susceptible a meticilina M (Accesión número U10927 al GenBank). Aunque la secuencia del tipo xv de AEDM ha sido descrita, la localización de esta secuencia más debajo de *orfX* en una cepa SARM no ha sido descrita hasta este momento. La secuencia de AEDM CCRI-9887 también exhibió un 94 % de identidad con una zona 306-nucleótida de la cepa *Staphylococcus Haemolyticus* JCSC1435 ubicada cerca de la secuencia *orfX*.

50 La secuencia obtenida para AEDM de la cepa CCRI-12845 (número de identificación secuencial: 21) reveló que el fragmento AEDM de esta cepa tiene una delección de nucleótidos 165 a 434 de *orfX* (fragmento 269-bp),

5 mientras que la secuencia en la extremidad derecha de CCEmec (328 nucleótidos) tenía identidades en el intervalo de 99.8 al 100 % con las del tipo ii de AEDM disponible en bases de datos públicas. Aunque la secuencia AEDM obtenida de esta cepa exhibió un alto nivel de identidad con secuencias AEDM conocidas, la presencia de una delección 269-bp en *orfX* nunca había sido descrita hasta la fecha. Como uno de los oligonucleótidos usados en el análisis de amplificación RCP inicial descrita *supra* cae dentro de esta delección 269 bp, la delección en *orfX* explica porqué esta cepa SARM no fue o no pudo haber sido detectada con cebadores y sondas previamente descritos para detectar SARM (Patente Estadounidense 6.156.507 y Solicitud de Patente Internacional PCT/CA02/00824). La secuencia novedosa AEDM de esta cepa fue designada como tipo xvi AEDM.

10 La secuencia obtenida en la extremidad derecha de CCEmec de la cepa CCRI-9772 era diferente de los tipos i a x de AEDM además de los tipos xi a xvi AEDM. El nuevo tipo AEDM fue designado como AEDM de tipo xvii (número de identificación secuencial:55). Una búsqueda BLAST® en la base de datos GeneBank reveló que la parte de CCEmec de la secuencia tipo xvii AEDM exhibió una identidad del 100 % con la secuencia a la izquierda de la articulación CCEmec de la cepa *S. aureus* CA05 (JCSC 1968) (número de accesión a GenBank AB063172) 15 alojando CCEmec tipo IV (Ma et al., *Antimicrob. Agents Chemother.* 46:1147-1152). La organización genética del tipo xvii AEDM es similar a la de la zona hacia debajo de *orfX* en MSSA. Aunque la secuencia en sí misma ha sido descrita *supra*, la ubicación de esta secuencia más hacia debajo de *orfX* en una cepa SARM nunca había sido descrita hasta la fecha.

20 Las secuencias obtenidas de la extremidad derecha de CCEmec de las cepas CCRI-12524 y CCRI-12535 fueron casi idénticas entre sí pero fueron diferentes de los tipos i a x AEDM además de los tipos xi a xvii AEDM y fueron designadas, en consecuencia, como AEDM tipo xviii (números de identificación secuencial:39 y 40). Una búsqueda BLAST en las secuencias de GenBank reveló una identidad del 100 % con una zona 487-nucleótida del cassette CCEmec de *Staphylococcus haemolyticus* JCSC 1435. El resto de la secuencia mostró ser única, sin 25 exhibir una homología significativa con ninguna otra secuencia publicada.

30 La secuencia obtenida de la cepa CCRI-12810 fue diferente de la de los tipos i a x AEDM además de los tipos xi a xviii y fue designada como AEDM tipo xix (número de identificación secuencial:41). Al ser comparada con secuencias GenBank usando BLAST, la parte CCEmec de la secuencia tipo xix AEDM exhibió un 100 % de identidad con una zona 597-nucleótida de función desconocida de cepa ATCC 25923 que se ubica a la izquierda de CCEmec (número de accesión a GenBank AB047239). Este resultado ha sido observado con cuatro otras cepas 35 SARM para las que han sido publicadas secuencias CCEmec: SARM252, 85/3907, 85/2082, y MR108 (números de accesión a GenBank: BX571856, AB047088, AB037671 y AB096217, respectivamente). La organización genética del tipo xix AEDM es similar a la de la región hacia debajo de *orfX* en MSSA. Aunque la secuencia ha sido descrita en sí misma, la presencia de este fragmento de ADN por debajo de *orfX* nunca había sido descrita hasta la fecha.

40 La secuencia obtenida en la extremidad derecha del CCEmec de la cepa CCRI-12905 fue diferente de los tipos i a x al igual que de los tipos xi a xix de AEDM, y, en consecuencia, fue designado como AEDM tipo xx (número de identificación secuencial:42). Comparado con las secuencias de GenBank, usando BLAST, el CCEmec de la secuencia tipo xx de AEDM exhibió unas identidades de 100 % y 99 % con dos secuencias no contiguas (de longitud de 727 y 307 nucleótidos, respectivamente) por debajo del *orfX* de la cepa NCTC 8325 *S. aureus* sensible a la meticilina (accesión a GenBank número AB14440). La organización genética de AEDM tipo xx es similar a la zona por debajo de *orfX* en MSSA. La localización de esta secuencia por debajo de *orfX* en una cepa SARM nunca 45 había sido descrita hasta la fecha. Se encontraron niveles de identidad en el intervalo de 98 % al 100 % con fragmentos no contiguos (en tamaños que varían de 91 a 727 nucleótidos) con 11 cepas SARM para las cuales se han publicado las secuencias CCEmec : N315, NCTC 10442, COL, USA300, Mu50, 2314, 85/2235, JCSC 1978, PL72, HDE 288, AB014427, AB063173, AF411936, AF411935, respectivamente). Estos fragmentos idénticos se ubican por debajo del gen *mecA* hacia (o, incluso, por debajo) del punto de inserción izquierdo de CCEmec.

50 EJEMPLO 4: Comparación secuencial de nuevos tipos xi a xx AEDM

55 Las secuencias de la primera parte de 500 nucleótidos de la extremidad derecha CCEmec de todos los tipos nuevos de AEDM (xi a xx) fueron comparadas entre sí y con las de los tipos i a ix de AEDM descritos *supra*, utilizando los programas de software de la casa GCG llamados Pileup y Gap (GCG, Wisconsin). La Tabla 12 muestra las identidades en el nivel nucleótido entre las extremidades derechas CCEmec de los 10 tipos novedosos (xi a xx) con los de los tipos de AEDM previamente descritos (i a ix) usando el programa Gap, de la casa GCG. El tipo x de AEDM fue excluido de esta comparación en cuanto esta secuencia de AEDM está borrada del *orfX* completo y del lugar de integración CCEmec además de – 4 kb en la extremidad derecha del CCEmec comparado

con la extremidad derecha del CCEmec tipo II. La extremidad derecha del CCEmec de los tipos ix, xiii y xiv de AEDM difería solamente en una y dos inserciones 102-bp presentes en los tipos ix y xiv AEDM, respectivamente. Sin embargo, el resto de estas tres secuencias mostraron una identidad de casi el 100 % (Figura 3). Aunque la parte de CCEmec del tipo xiv AEDM es casi idéntica en un 100 % con la del AEDM tipo ii, la delección de nucleótidos 165 a 434 de *orfX* en el tipo xvi AEDM nunca había sido descrita previamente. Las extremidades derechas CCEmec de todos los nuevos tipos de AEDM mostraron identidades en el intervalo de 38.2 a 59.5 % entre sí o con los tipos i a ix de AEDM. La variación sustancial entre las secuencias novedosas de AEDM y las secuencias descritas *supra*, en las cuales se basaban los análisis de detección previos, explica por qué las extremidades derechas de los tipos novedosos xi a xx de AEDM divulgados en la presente invención no podrían haber sido predichos ni detectados con cebadores de AEDM previamente descritos (patente estadounidense 6.156.507; Solicitud de Patente Internacional PCT/CA02/00824; Ito et al., 2001, *Antimicrob. Agents Chemother.* 45:1323-1336; Huletsky et al., 2004, *J. Clin. Microbiol.* 42:1875-1884; Ma et al., 2002, *Antimicrob. Agents Chemother.* 46:1147-1152; Ito et al, *Antimicrob Agents Chemother.* 2004. 48:2637-2651; Oliveira et al, 2001, *Microb. Drug Resist.* 7:349-360).

EJEMPLO 5: Selección de cebadores de Amplificación de las secuencias de CCEmec/*orfX* de SARM con tipos xi a xx AEDM

Al analizarse los datos secuenciales de los 10 nuevos tipos xi a xx de AEDM descritos *supra*, fueron designados los cebadores específicos a cada nueva secuencia de tipo AEDM (Figura 2, Tablas 9 y 11). Los cebadores específicos al tipo xi AEDM (número de identificación secuencial: 34), AEDM tipo xii (número de identificación secuencial: 35), AEDM tipos xiii y xiv (número de identificación secuencial: 29) (también se descubrió tipo ix de AEDM pero cada uno de los tipos xi, xiii, y xiv de AEDM tiene una longitud de amplicón diferente), AEDM tipo xv (número de identificación secuencial: 24), AEDM tipo xvii (número de identificación secuencial: 4), AEDM tipo xviii (número de identificación secuencial: 7), AEDM tipo xix (número de identificación secuencial: 9), AEDM tipo xx (número de identificación secuencial: 8), fueron cada uno de ellos utilizados en combinación con un cebador específico al *S. aureus orfX* (número de identificación secuencial: 30) y analizados contra su objeto AEDM específico. Para la detección del tipo xvi de AEDM, se usó un cebador cuyo objeto eran los tipos i, ii y xvi de AEDM (Tabla 10) en combinación con un cebador cuyo objeto era el *S. aureus orfX* (número de identificación secuencial: 44). Los tipos i, ii y xvi de AEDM puede ser distinguidos entre sí por su diferente longitud de amplicón.

Los cebadores oligonucleótidos de los que se descubrió que amplificaban específicamente el ADN de los tipos específicos objeto AEDM SARM fueron subsiguientemente analizados sobre su ubicuidad por amplificación RCP (esto es, los cebadores ubicuos amplificaron eficientemente la mayoría o todos los aislados de SARM del tipo AEDM objeto). La especificidad y ubicuidad de los análisis RCP fueron analizados o bien directamente con cultivos bacterianos o con ADN genómico bacteriano purificado. La especificidad de los cebadores que se orientan a los tipos xi a xx de AEDM fue verificada también por el análisis de ADN de las cepas SARM que contienen todos los otros tipos de AEDM.

Fue amplificado 1 μ l de una suspensión bacteriana normalizada tratada o de una preparación de ADN genómico purificado de bacterias en 20 μ l de una mezcla reactiva RCP. Cada reacción RCP contenía 50 mM KCl, 10 mM Tris-HCl (pH 9.0), 0.1 % de Tritón X-100, 2.5 mM MgCl₂, 0.4 μ M de cada uno de los cebadores del tipo xi AEDM (número de identificación secuencial: 34), cebador del tipo xii AEDM (número de identificación secuencial: 35), cebador de tipos xiii y xiv AEDM (número de identificación secuencial: 29), cebador de tipo xv AEDM (número de identificación secuencial: 24), tipo xvi AEDM (número de identificación secuencial: 36), cebador de tipo xvii AEDM (número de identificación secuencial: 4), cebador de tipo xviii AEDM (número de identificación secuencial: 7), cebador de tipo xix AEDM (número de identificación secuencial: 9), o cebador de tipo xx AEDM (número de identificación secuencial: 8), cada uno de los cuales fueron usados en combinación con 0.4 μ M de un cebador específico de *S. aureus* (número de identificación secuencial: 30 ó número de identificación secuencial: 44 para el tipo xvi de AEDM), 200 μ M de cada uno de los cuatro dNTPs (Pharmacia Biotech, Piscataway, NJ), 3.3 μ g/ μ l de BSA (SIGMA, St. Louis, MO), y 0.5 U *Taq* de polimerasa (Promega, Madison, WI) emparejado con Anticuerpo *TaqStart*® (BD Biosciences, San José, CA).

La reacciones RCP fueron sujetas entonces a ciclado térmico: 3 minutos a 94° C seguidos por 40 ciclos de 60 segundos a 95° C durante la etapa de desnaturalización, 60 segundos a 55° C durante la etapa de hibridación, y 60 segundos a 72° C durante la etapa de extensión, seguida entonces por una extensión final de 7 minutos a 72° C usando un termociclador normalizado (PTC-200 de MJ Research, Inc., Watertown, MA). La detección de los productos RCP fue realizada por electrofóresis en geles de azarosa (1.2 %) contenido 0.25 μ g/ml de bromuro de etidio.

Cada una de las cepas SARM que contienen un objeto AEDM específico fue detectada, de forma específica, con sus cebadores AEDM específicos y no hubo detección cruzada con tipos AEDM que no constituyan objetivo.

5 Esta invención ha sido descrita *supra*, y resulta evidente que pueden hacerse modificaciones a la misma. Estas modificaciones están bajo el ámbito de esta invención, como se define en las reivindicaciones que se adjuntan.

10

Tabla 1. Cepas <i>Staphylococcus aureus</i> de referencia utilizadas en la presente invención^a		
Número de cepa	Número de cepa	Número de cepa
Colecciones (designación de tipo)		
ATCC 6538 ^b	BM10827 (C)	54511 (Turku I E6)
ATCC 13301 ^b	3717 (SARME-GR1b)	54518 (Turku II E7)
ATCC 23235 ^b	97S97 (clon epidémico belga 1a)	61974 (Helsinki I E1)
ATCC 25923 ^b	359/96 (SARME epidémico de Berlín IVc)	62176 (Kotka E10)
ATCC 27660 ^b	792/96 (SARME epidémico de Berlín IVd)	62305 (mecA- Tampere I E12)
ATCC 29737 ^b	844/96 (SARME epidémico de Berlín IVb)	62396 (Helsinki II E2)
ATCC 29213 ^b	1966/97 (SARME de la zona de Hannover IIIc)	75541 (Tampere II E13)
ATCC 29247 ^b	2594-2/97(SARME del Norte Alemán IIb)	75916 (Helsinki V E5)
ATCC 33591	131/98 (SARME del Sur Alemán II d2)	76167 (Kemi E17)
ATCC 33592	406/98 (SARME del Norte Alemán I c1)	98442 (Helsinki VI E19)
ATCC 33593	408/98 (SARME del Norte Alemán I c2)	98514 (Helsinki VII E20)
ATCC 43300	872/98 (SARME de la zona de Hannover IIIb)	98541 (Lohja E24)
ATCC BAA-38 (Arcaica) ^c	1155-1/98 (SARME del Sur Alemán II c)	M307 (SARME-3)
ATCC BAA-39 (Húngara) ^d	1163/98 (SARME del Sur Alemán II d1)	90/10685 (SARME-15)
ATCC BAA-40 (Portuguesa) ^c	1869/98 (SARME del Norte Alemán I d)	98/14719 (SARME-15/b4)
ATCC BAA-41 (Nueva York) ^c	HS 2 (I)	96/32010 (SARME-16)
ATCC BAA-42 (Pediátrico) ^c	AO 17934/97 (II)	99/579 (SARME-16/a3)
ATCC BAA-43 (Brasileña) ^c	98/10618 (SARME-15/b2)	5 (E1)
ATCC BAA-44 (Ibérica) ^c	98/26821 (SARME-15/b3)	3680(SARME-GR1)
CCUG 41787 (Sa 501 V) ^c	98/24344 (SARME-15/b7)	3713(SARME-GR1a)
CCUG 38266 (II) ^c	99/1139 (SARME-16/a2)	98S46 (clon epidémico belga 3b)
NCTC 8325 ^b	99/159 (SARME-16/a4)	97S96 (clon epidémico belga 1a)
NCTC 11939 (SARME-1) ^e	6 (D)	97S98 (clon epidémico belga 1b)
	13 (A')	97S99 (clon epidémico belga 2a)
SARM epidémico canadiense (designación de tipo)^d	14 (A')	97S100 (clon epidémico belga 2b)
SARMC-1	18 (A)	97S101 (clon epidémico belga 3a)
SARMC-2	25 (F')	134/93 (SARME del Norte Alemán I)
SARMC-3	30 (G)	1000/93 (SARME de la zona de Hannover III)
SARMC-4	33 (F)	1450/94 (SARME del Norte Alemán 1a)

SARMC-5	54 (B)	825/96 (SARME epidémico de Berlín IV)
SARMC-6	60 (A")	842/96 (SARME epidémico de Berlín IVa)
	80 (E)	2594-1/97 (SARME del Sur Alemán II a)
Colección HARMONY de designación de SARM epidémico europeo	98 (C)	1155-2/98 (SARME del Sur Alemán II)
96158 (B)	162 (A)	1442/98 (SARME de la zona de Hannover IIIa)
97117 (A)	920 (B)	N8-890/99 (Sa 543 VI)
97118 (A)	95035 (A)	N8-3756/90 (Sa544 I)
97120 (B)	97121 (B)	9805-01937 (V)
97151 (B)	BM10828 (C)	AK 541 (IV)
97392 (B)	BM10882 (C)	ON 408/99 (VII)
97393 (A)	37481 (Seinajoki E 14)	AO 9973/97 (III)

^a Todas las cepas *S. aureus* son resistentes a la meticilina salvo que se indique lo contrario.

^b Estas cepas *S. aureus* son sensibles a la oxacilina (SASM)

^c Las informaciones sobre estas cepas y designación de tipo basados en electrofóresis en gel por campos pulsados son de (6)

^d Las informaciones sobre estas cepas y designación de tipo basados en electrofóresis en gel por campos pulsados son de (47)

^e Las informaciones sobre estas cepas y designación de tipo basados en electrofóresis en gel por campos pulsados están disponibles en <http://www.phls.co.uk/inter/harmony/menu.htm>.

5 **Tabla 2. Evaluación de los cebadores específicos de SARM que tienen por objetos los tipos i a x AEDM usando ADN de una multitud de cepas *Staphylococcus aureus* sensibles y resistentes a la meticilina**

cepas <i>Staphylococcus aureus</i> ^a (número)	Resultados RCP Positivo (%)	Negativo (%)
SARM (1657)	1640(99)	17(1)
SASM (569)	26 (4.6)	543 (95.4)

15 ^a SARM = *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina; SASM, *Staphylococcus aureus* sensible a la metilicina. Las cepas usadas de *S. aureus* están listadas en la Tabla 1. El origen de los aislamientos clínicos del *S. aureus* se describe en el texto.

20 **Tabla 3. Origen de las 17 cepas SARM no amplificables usando cebadores que tienen por objeto los tipos i a x AEDM**

Designación de cepa de <i>Staphylococcus aureus</i>		
Original	CCII ^a	Origen
6-9637	CCII-12157	Tempe, Estados Unidos
15-3967	CCII-12198	Nueva York, Estados Unidos
15-3972	CCII-12199	Nueva York, Estados Unidos
91 2290	CCII-12719	Australia
SS1757	CCII-11976	Houston, Estados Unidos
255 D	CCII-12382	Brasil
1061	CCII-12383	Brasil
232 D	CCII-12376	Brasil
6881	CCII-12593	España
5109	CCII-11999	Wilmintong, Estados Unidos
BK793	CCII-9887	Cairo, Egipto
21 18424	CCII-12845	Japón

SE46-1	CCII-9772	Toronto, Canadá
1059	CCII-12524	Italia
1016	CCII-12535	Italia
816867	CCII-12905	Rennes, Francia
20 1 6060	CCII-12810	Taiwan, China

^a CCRI significa “Colección del Centro de Investigación en Infectiología”

Tabla 8: Nuevas secuencias nucleótidas de la AEDM^a de *Staphylococcus aureus*

Identificación secuencial	Designación de cepa de <i>S. aureus</i> del Original	CCII ^c	Secuencia ^{a,b}
15	SS1757	CCII-11976	AEDM tipo xiii
16	5109	CCII-11999	AEDM tipo xiv
17	6-9637	CCII-12157	AEDM tipo xi
18	15-3967	CCII-12198	AEDM tipo xi
19	15-3962	CCII-12199	AEDM tipo xi
20	91 2290	CCII-12719	AEDM tipo xii
21	21 1 8424	CCII-12845	AEDM tipo xvi
25	255 D	CCII-12382	AEDM tipo xiii
26	106 I	CCII-12383	AEDM tipo xiii
39	1059	CCII-12524	AEDM tipo xviii
40	1016	CCII-12535	AEDM tipo xviii
41	20 1 6060	CCII-12810	AEDM tipo xix
42	816867	CCII-12095	AEDM tipo xx
55	SE46-1	CCII-9772	AEDM tipo xvii
56	BK793	CCII-9887	AEDM tipo xv

^a AEDM hace referencia a articulación de extremidad derecha *mec* e incluye secuencias de la extremidad

5 derecha CCEmec y ADN cromosómico a la derecha de la zona de integración del CCEmec.

^b “Secuencia” hace referencia al gen objeto

^c CCII significa “Colección del Centro de Investigación en Infectiología”

Tabla 9. Nuevos cebadores de amplificación RCP desarrollados para detectar tipos xi – xx AEDM

Tipo de AEDM del ADN objeto originador	Número de Identificación Secuencial del ADN objeto originador	Oligo Posición ^a	Oligo Número de Identificación Secuencial
AEDM tipo xvii	55	954 ^b	4
AEDM tipo xviii	40	1080	7
AEDM tipo xx	42	987 ^b	8
AEDM tipo xix	41	581 ^b	9
AEDM tipo xv	38	624	23
AEDM tipo xv	56	566 ^b	24
AEDM tipo ix, xiii, xiv	15	756 ^b	28
AEDM tipo xi	17	615 ^b	34
AEDM tipo xii	20	612 ^b	35
AEDM tipo xv	56	457	48
AEDM tipo xv	56	564 ^b	49
AEDM tipo xi	17	956 ^b	51
AEDM tipo xii	20	1053 ^b	52
AEDM tipo xvii	55	415	57
AEDM tipo xvii	55	558	58

10

^a “Posición” hace referencia a la posición nucleótida del extremo 5' del cebador.

^b El cebador es inversamente complementario de la secuencia objeto.

Tabla 10. Otros cebadores y sondas de amplificación y/o secuenciación encontrados en el listado de secuencias

15

Número de Identificación Secuencial	Fuente	Objeto	Posición ^a	Número de Identificación Secuencial de ADN originador
27	Oliveira y de Lencastre, 2002, <i>Antimicrob. Agents Chemother.</i> 46:2155-2161	CCEmec	-	-
29	Número de Identificación Secuencial:109 ^b	AEDM tipos ix, xiii y xiv	652 ^c	29
30	Número de Identificación Secuencial:64 ^b	orfX	325	18
31	Número de Identificación Secuencial:84 ^b	orfX	346 ^c	18
32	Número de Identificación Secuencial:163 ^b	orfX	346 ^c	20
33	Número de Identificación Secuencial:164 ^b	orfX	-	-
36	Número de Identificación Secuencial:66 ^b	AEDM tipos i, ii, y xvi	574 ^c	21
43	Número de Identificación Secuencial:159 ^b	orfX	367 ^c	18
44	Número de Identificación Secuencial:132 ^b	orfX	98	38
45	Número de Identificación Secuencial:70 ^b	orfX	401	18
50	Número de Identificación Secuencial:69 ^b	mecA	6945 ^c	22
53	Oliveira y de Lencastre, 2002, <i>Antimicrob. Agents Chemother.</i> 46:2155-2161	CCEmec	-	-
54	Número de Identificación Secuencial:56 ^b	AEDM tipos i y ii	-	-
60	Número de Identificación Secuencial:152 ^d	Proteína de membrana putativa		
61	Número de Identificación Secuencial:153 ^d	Proteína de membrana putativa		
62	Esta patente	orfX	193	20
63	Número de Identificación Secuencial:81 ^b	mecA	6798	22
65	Número de Identificación Secuencial:204 ^b	AEDM tipo vi	642 ^c	191 ^b
66	Número de Identificación Secuencial:115 ^b	AEDM tipos ii, viii, ix, xiii, xiv	514	167 ^b
73	Esta patente	AEDM tipo x	1913 ^c	69
74	Número de Identificación Secuencial:112 ^b	AEDM tipo vii	503	189 ^b
75	Número de Identificación Secuencial:116 ^b	AEDM tipo viii	601	167 ^b
76	Esta patente	orfX	193	17
77	Esta patente	Orf22 (AEDM tipo x)	3257	69
78	Esta patente	CCEmec	22015	88
79	Esta patente	CCEmec	22100	88
80	Esta patente	CCEmec	21296	88
81	Esta patente	CCEmec	21401	88

82	Esta patente	CCEmec	22713	88
83	Esta patente	CCEmec	2062	87
84	Esta patente	CCEmec	1280	87
85	Esta patente	CCEmec	1364	87
86	Esta patente	CCEmec	718	87

^a La posición hace referencia la posición nucleótida del extremo 5' del cebador (sobre la secuencia objeto).

^b Números de identificación secuencial de la Solicitud de Patente Internacional PCT/CA02/00824.

^c El cebador es el complemento inverso de la secuencia objeto.

^d Números de identificación secuencial de la patente WO96/08582.

Tabla 11. Longitud de los amplicones obtenidos con parejas de cebadores para los tipos xi –xx AEDM

Oligo secuencial)	Pareja (número de identificación)	ADN objeto	Longitud de amplicon ^a
24/30		AEDM tipo xv	265
24/44		AEDM tipo xv	603
24/45		AEDM tipo xv	189
24/62		AEDM tipo xv	397
28/30		AEDM tipo xiii, xiv	464 (tipo xiii); 668 (tipo xiv)
28/44		AEDM tipo xiii, xiv	802 ^b (tipo xiii); 1006 ^b (tipo xiv)
28/45		AEDM tipo xiii, xiv	388 (tipo xiii); 592 (tipo xiv)
28/76		AEDM tipo xiii	596 (tipo xiii)
29/30		AEDM tipo xiii, xiv	267 (tipo xiii); 471 (tipo xiv)
29/44		AEDM tipo xiii, xiv	605 ^b (tipo xiii); 809 ^b (tipo xiv)
29/45		AEDM tipo xiii, xiv	191 (tipo xiii); 395 (tipo xiv)
29/59		AEDM tipo xiv	605
29/76		AEDM tipo xiii	399
34/30		AEDM tipo xi	328
34/44		AEDM tipo xi	661 ^b
34/45		AEDM tipo xi	247
34/76		AEDM tipo xi	455
35/30		AEDM tipo xii	311
35/44		AEDM tipo xii	649 ^b
35/45		AEDM tipo xii	235
35/62		AEDM tipo xii	443
36/44		AEDM tipo xvi	348 ^b

4/30	AEDM tipo xvii	690
4/44	AEDM tipo xvii	968 ^b
4/45	AEDM tipo xvii	614
4/62	AEDM tipo xvii	822
7/30	AEDM tipo xviii	780 ^b
7/44	AEDM tipo xviii	1119 ^b
7/45	AEDM tipo xviii	704
7/59	AEDM tipo xviii	912 ^b
8/30	AEDM tipo xx	1076 ^b
8/44	AEDM tipo xx	1415 ^b
8/45	AEDM tipo xx	1000
8/59	AEDM tipo xx	1208 ^b
9/30	AEDM tipo xix	657 ^b
9/44	AEDM tipo xix	996 ^b
9/45	AEDM tipo xix	581
9/59	AEDM tipo xix	789 ^b

^a La longitud del amplicón se da en parejas básicas para tipos de AEDM amplificados por el conjunto de los cebadores

^b La longitud del amplicón se basa en análisis por eletrofóresis de gel de agarosa

5

Tabla 12. Porcentaje de identidad secuencial para los primeros 500 nucleótidos de las extremidades derechas de CCEmec entre 19 tipos de AEDM^{a,b}

	i	ii ^d	iii	iv	v	vi ^e	vii	viii	ix ^f	xi	xii	xiii	xiv ^g	xv	xvi	xvii	xviii	xix	xx
i	-	100	44,4	39,1	40,4	42,9	43,2	41,5	42,4	41,1	40,2	42,4	42,4	42,1	100	42,1	44,1	42,5	40,4
ii ^e	-	-	44,4	39,1	40,4	42,9	43,2	41,5	42,4	41,1	40,2	42,4	42,4	42,1	100	42,1	44,1	42,5	40,4
iii	-	-	-	40,1	45,8	45,0	44,4	42,3	49,9	45,7	44,9	49,9	49,9	48,8	44,2	43,1	46,7	43,5	45,3
iv	-	-	-	-	45,2	40,3	41,6	42,1	42,7	42,7	38,2	42,7	42,7	39,0	42,1	39,6	40,3	37,2	41,4
v	-	-	-	-	-	45,0	41,3	46,5	43,8	41,2	43,6	43,8	43,8	41,7	43,3	42,3	49,8	43,8	39,8
vi ^e	-	-	-	-	-	-	45,1	40,8	43,2	43,8	42,0	43,2	43,2	44,2	42,9	39,4	43,4	42,2	45,8
vii	-	-	-	-	-	-	-	42,8	44,8	42,7	42,0	44,8	44,8	46,7	42,5	43,2	44,7	41,1	41,9
viii	-	-	-	-	-	-	-	-	41,1	41,1	41,9	41,1	41,1	37,6	52,2	40,9	41,2	42,4	39,1
ix ^f	-	-	-	-	-	-	-	-	-	46,0	42,5	100	100	43,4	44,1	40,9	45,0	40,6	42,9
xi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	48,0	46,0	46,0	45,9	43,2	40,5	47,1	41,8	43,6
xii	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	42,5	42,5	47,6	39,2	43,3	43,7	44,7	45,6
xiii	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100	43,4	44,1	40,9	45,0	40,6	42,9
xiv ^e	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	43,4	44,1	40,9	45,0	40,6	42,9
xv	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	43,6	41,5	47,5	42,5	43,8
xvi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	41,9	45,4	45,1	45,7
xvii	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	40,0	43,3	42,5
xviii	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	43,4	45,7	-
xix	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	45,5	-
xx	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

^a Los "primeros 500 nucleótidos" hacen referencia a los 500 nucleótidos en el interior de la extremidad derecha CCEmec, empezando a partir de la zona de integración del CCEmec en el cromosoma del *Staphylococcus aureus* tal como se muestra en la Figura 3.

^b Las secuencias fueron extraídas de la solicitud de patente Internacional PCT/CA02/00824 (números de identificación secuencial: 1, 2, 232, 46, 50, 171, 166, 167 y 168 para los tipos i a ix, respectivamente). El tipo x de AEDM fue excluido de la comparación secuencial porque sufre delección del *orfX* completo, de la zona de integración y de parte de la extremidad derecha CCEmec. Las secuencias para los tipos xi a xx fueron extraídas de los números de identificación secuencial: 18, 20, 25, 16, 56, 21, 55, 39, 41 y 42, respectivamente.

^c La secuencia de la extremidad derecha CCEmec se limita a 371 nucleótidos.

^d los primeros 102 nucleótidos de la extremidad derecha CCEmec del tipo ii de AEDM fueron excluidos de la comparación secuencial.

^e los primeros 206 nucleótidos de la extremidad derecha CCEmec del tipo xiv de AEDM fueron excluidos de la comparación secuencial.

^f los primeros 102 nucleótidos de la extremidad derecha CCEmec del tipo ix de AEDM fueron excluidos de la comparación secuencial.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Huletsky, Ann
Giroux, Richard

<120> SECUENCIAS PARA DETECCIÓN E IDENTIFICACIÓN DE STAPHYLOCOCCUS AUREUS RESISTENTE A LA METICILINA (SARM) DE TIPOS xi A xx AEDM.

<130> GENOM.057QPC
<150> 11/248,438
<151> 2005-11-11

<160>88

<170> Secuencia rápida para Windows versión 4.0

<210>1
<211>21
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

40 <220>

<223> Secuencia de ácido nucleico preparada sintéticamente

5 <400> 1
 gcaggaacaa acagatgaag a 21

10 <210>2
 <211>19
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

15 <220>
 <223> Secuencia de ácido nucleico preparada sintéticamente

20 <400> 2
 tcggctctac cctcaacaa 19
 <210>3
 <211>19
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

25 <220>
 <223> Secuencia de ácido nucleico preparada sintéticamente

30 <400> 3
 tcgcagggat ggtattgaa 19
 <210>4
 <211>19
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

35 <220>
 <223> Secuencia de ácido nucleico preparada sintéticamente

40 <400> 4
 cacccctgcaa gatatgtt 19
 <210>5
 <211>25
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

45 <220>
 <223> Secuencia de ácido nucleico preparada sintéticamente

50 <400> 5
 ttcggtgaaa gaagagaaaa ttaaa 25
 <210>6
 <211>27
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

55 <220>
 <223> Secuencia de ácido nucleico preparada sintéticamente

 <400> 6

gctttttttt ctttattatc aagtatc 27

5 <210>7
 <211>25
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>
 <223> Secuencia de ácido nucleico preparada sintéticamente

15 <400> 7
 aatggaattt gtaatttca taaat 25

20 <220>
 <223> Secuencia de ácido nucleico preparada sintéticamente

25 <400> 8
 ttccgaagtc ataatcaatc aaatt 25

30 <220>
 <223> Secuencia de ácido nucleico preparada sintéticamente

35 <400> 9
 ttccgaagct aattctgtta ata 23

40 <220>
 <223> Secuencia de ácido nucleico preparada sintéticamente

45 <400> 10
 aggcgtaaa aatcctgata ctg 23

50 <210>11
 <211>22
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

55 <220>
 <223> Secuencia de ácido nucleico preparada sintéticamente

60 <400> 11
 aagccaaattc aatttgtaat gc 22

65 <210>12

<211>22
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

5 <220>
 <223> Secuencia de ácido nucleico preparada sintéticamente

 <400> 12
 aacccttcct ctgttaatttg tg 22

10 <210>13
 <211>21
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

15 <220>
 <223> Secuencia de ácido nucleico preparada sintéticamente

 <400> 13
20 agcggtggag tgcaaataga t 21

 <210>14
 <211>23
 <212> ADN

25 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 <223> Secuencia de ácido nucleico preparada sintéticamente

30 <400> 14
 ttgtggacatcaacagtat cat 23

 <210>15
 <211>4149

35 <212> ADN
 <213> Staphylococcus aureus

 <400> 15

accattttag	ctgttagggaa	actaaaagag	aatatttgg	agcaaggccat	agcagaat	60
gaaaaaacgtt	taggcccata	caccaagata	gacatcatag	aagtccaga	cgaaaaagca	120
ccagaaaata	tgagcgacaa	agaaattttag	caagtaaaag	aaaagaagg	ccaacgaata	180
ctagccaaaa	ttaaaccaca	atccacagtc	attacattag	aaatacaagg	aaagatgcta	240
tcttccgaag	gattggccca	agaatttgaac	caacgcata	cccaaggggca	aagcgacttt	300
gtattcgtca	ttggcggatc	aaacggcctg	cacaaggacg	tcttacaacg	cagtaactac	360
gcactatcat	tcagcaaaaat	gacatttccca	catcaaatga	tgccgggtgt	gttaattttag	420
caagtgtata	gagcatttaa	gattatgcgt	ggagaaggcat	atcataaagt	atgcgggttt	480
tattaattttag	ttgctaaaaa	atgaagtatg	caatattaaat	tattattaaa	tttgatata	540
tttaaagaaaa	gattaagt	agggtgaat	aatggctt	caaagtgaat	atgcattaga	600
aaatgaagta	cttcaacaac	ttgaggaatt	gaactatgaa	agagtaata	tacataat	660
taaatttagaa	attaatgaat	atctccaaaga	actaggagt	ttgaaaaatg	aataaggcaga	720
caaataactcc	agaactaaga	tttccagagt	ttgatggaga	atggaaaaaa	aggaaatttag	780
gtgaagtagt	aaatttataaa	aatgggtgtt	catttggaaag	tttagtggaa	aaccatgg	840
tatataaaact	cataactctt	aaatctgtt	atacagaagg	aaagtgtgt	aattctggaa	900
aatatatacg	tgataaaatgt	gttggaaacat	tgtgtatga	tacttttagt	atgatactga	960
gcgagcaagc	accaggacta	gttggatga	ctgcaattat	acctaataat	aatgagatgt	1020
tactaaatca	acgagtagca	gcactagtgc	ctaaacaatt	tatagatgt	caatttctat	1080
ctaagttaat	taatagaaac	cagaatattt	tcagtgtag	atctgttgg	acaaaagtga	1140
aaaatatttc	taaaggacat	gtagaaaact	ttaatttttt	atctccat	tacactgaac	1200
aacaaaaaaat	aggttaattt	ttcagcaaac	tcgaccggca	gattgagtt	gaagaagaga	1260
aacttgaact	cttagagcaa	caaaagcg	gatataatttca	gaagat	tctcaagatt	1320

taagatttaa	agatgaaaat	ggaaacagtt	atcctgattt	gtctattaaa	aagattgaag	1380
atatttctaa	agttaataaaa	gggtttactc	caaatacaaa	aatgataaa	tactggatg	1440
aattaaatga	aaattggta	tctatagcag	gtatgacaca	gaaatattt	tataaaggaa	1500
ataaaaggaat	tactgaaaaa	ggtgcataa	agcatgtaaa	agtagataaa	gatactctaa	1560
taatgagttt	taaattgact	ttagtaagt	tagctatagt	aaaagagcct	atctatacaa	1620
atgaagctat	atgcccattc	gtatggaaag	aaagtaatgt	taatactgag	tatatgtact	1680
actatttaaa	ttctataa	ataagactt	ttggtgccaca	ggcagttaaa	ggagtaacat	1740
taaataacga	tgcaatta	agtattatag	taaaggta	agtgatacaa	gaacaaaata	1800
aaatagcata	cttttcaat	aaattagata	attaattga	aaaacaatct	tctaaagtag	1860
aattattaaa	acaacgcaaa	caaggatttt	tacagaaaat	gtttgtttaa	ttcttataaa	1920
gttctattat	gtaaaatatt	aaatagagat	aacattatga	aagcgagccc	aagacataaa	1980
gtttttgaat	aaataaaaaa	gataatttct	atcaaattaa	tatagaaatt	gtctttttta	2040
taaatttttt	gatttttt	agctgattga	gctgttactt	ttcttataat	aagtgttatt	2100
agcacaaatc	ctagttctt	tttgctttt	tttattcctc	ttcggacat	tcgagtgaaa	2160
cccattttaa	ttttttaga	agtaatttag	gtttgaaccc	acctaataaa	atataatgagt	2220
tatttttta	tgctacaaaa	tatattcaga	tttcaataat	gacataaaat	aggcatctt	2280
atatttacct	tttagtgtaga	attgctctt	gagtaatcc	tctgttttaa	atccctgtga	2340
ctcgatata	tgcacagctt	ttttgttatac	tgtatcaaca	tatagataaa	ttttgtgcat	2400
gtttaatata	tcgaatgcat	aatttattcgc	tttttgcata	gcgaattttt	cataaccctt	2460
accactgaac	tcagggtttaa	taatttttgc	tttttcacaa	ttacgatgga	tgttaattat	2520
ttctactaat	tcaacaatac	ctacgactt	attttcatct	tcaacaataa	aacgtctctc	2580
tgattcatct	aataaatgct	tatcaaataa	atatttgaat	tccgttaagg	attcatatgg	2640
ttcttcaaaac	caataagaca	taatagaata	ttcatttattt	aatttcatgaa	caaaaagtaa	2700
atcactatac	tctaatgctc	tttagttcat	aatttccactc	ccaaaatttt	ctcatatatt	2760
tgccattatc	atataataaa	cgaataagtc	atatttactc	gtgaatactc	tattttaaaca	2820
attcaccaca	tactaattct	cattttctt	ttatttctcg	tttatttactc	ttactatgaa	2880
acctataaaa	ttctcacatt	tgtttgtatt	aagaataaaat	acgtcgatag	taacaataaa	2940
aaaataaaata	ataaagcatc	cctcaccgt	aaagtgaagg	atgctctagt	tttatttgcata	3000
tatacattt	attttgcata	ataatttata	ataatatttt	gaaaatattt	attacgtgaa	3060
atcttcatag	attttataa	gtatttctt	gccttcaatt	gtctgttgc	gtatgtacca	3120
tctattttta	caatcatatg	taattttgt	acgcttagta	attatgttatt	gttcgtcagt	3180
ctgattgtat	agtatcaat	ttcatagata	atactcttt	attttataat	ccacttttgc	3240
gtgcttttaag	attgagtata	tacataatgt	cattgtggaa	tgtttaaaat	cctacaaatg	3300
tttatttcatc	tgccaggattt	ttaaatctcc	agaataaaaa	atcatatcat	gacaactgga	3360
ttatttgcatt	gataaataac	gttaacacata	attagttact	attattttat	tttgcatttt	3420
ctttttctta	acaaaataaa	gaaaagataa	aacgcaattt	ttaaaaat	gtgtcttaaa	3480
ccagcaatac	cagcaatagc	aggacttaca	cttagatctt	taatgttgc	aataccgttc	3540
acgaattgca	ttgcccacgt	aacaagcaca	cctaaatgg	atataaaaa	gaaactgtt	3600
aacagctttg	tatgagttgt	taatttgcata	ttggccctcg	taatcatgaa	aattaagaac	3660
ataattgtac	ctagtactaa	taaatgtgt	tgtgttacat	ttaatttgcata	aaaaccgct	3720
aaatcttccg	cttttgtcat	ttctctataa	aatagaccac	ttaataacc	taatagtgt	3780
tagagcgtcg	aactataatc	taatctttt	attttataat	cccttatttt	taattacgag	3840
ataagtatag	cggttagtta	tgaactgtgt	atgaacttac	aacaaaaaaa	ttaatgttgc	3900
actttacaat	aaactcaatt	tattagatgg	ttggagggacg	aaaaggattt	ttttttttat	3960
aaattaat	atttttat	tgataagtaa	taattaataa	tatcttggaa	atcattgtt	4020
agattttgtt	taatacaatc	gtcattcata	aaatcttcat	agttttatc	aagaattttct	4080
tcattttcg	tagatgtgaa	atgatttagt	aaccctttt	taatttaagt	gtatgttgc	4140
	aatcttaaac					4149

<210> 16

<211> 4353

<212> ADN

<213> Staphylococcus aureus

<400> 16

accattttag ctgttagggaa actaaaagag aaatattgga agcaagccat agcagaatat 60
gaaaaacgtt taggcccata caccagata gacatcatag aagttccaga cggaaaaagca 120
ccagaaaata tgagcgacaa agaaattgag caagtaaaag aaaaagaagg ccaacgaata 180
ctagccaaaa ttaaaccaca atccacagtc attacattag aaatacaagg aaagatgcta 240
tcttcgaaag gattggccca agaattgaac caacgcata cccaaaggca aagcgacttt 300
gtattcgtca ttggcggatc aaacggcctg cacaaggacg tcttacaacg cagtaactac 360
gcactatcat tcagcaaaaat gacatttcca catcaaatga tgcgggtgt gttaattgag 420
caagtgtata gagcatttaa gattatgcgt ggagaagcat atcataaaatg atgcgggttt 480
ttcagccgct tcataaaaggg attttgaatg tatcagaaca tatgagggtt atgtgaattg 540
ctgttatgtt tttaaaaggc atatcataaa tgatgcgggtt ttttcagccg cttcataaaag 600
ggatttgaa tgtatcagaa catatgaggt ttatgtgaat tgctgttatg ttttaagaa 660
gcatatcata agtcatgcgg tttttattaa ttagttgcta aaaaatgaag tatgcaatat 720

taatttattat taaaattttga tataattttaaa gaaagattaa gtttagggtg aatgaatggc 780
 ttatcaaagt gaatatgcac tagaaaaatga agtacttcaac caacttgagg aattgaacta 840
 tggaaagagta aatatacata atattaaaattt agaaaattaaat gaatatttc aagaactagg 900
 agtgtgaaaa aatgaataag cagacaaataa ctccagaact aagatttcca gagtttgatg 960
 aggaatggaa aaaaaggaaa tttaggtgaag tagtaaaat taaaatgtt ggttcatttg 1020
 aaagttagt gaaaaaccat ggtgtatata aactcataac tcttaaatct gttaaatacag 1080
 aaggaaagt gtgttaattctt gggaaaatata tcgtatgataa atgtgttgaa acattgtgt 1140
 atgatacttt agtaatgata ctgagcggc aagcaccagg actgttgaa atgactgca 1200
 ttatacctaa taataatgag tatgtactaa atcaacgagt agcagcacta gtgcctaaac 1260
 aattttataga tagtcaaitt ctatctaagt taattaatag aaaccagaaa tatttcagt 1320
 ttagatctgc tggaaacaaaaa gtgaaaaataa tttctaaagg acatgtagaa aactttaattt 1380
 ttttatctcc taatttactt gaaacaacaaa aaatagtgaa ttcttcagc aaactcgacc 1440
 gccaggatgt gtttagaaagaa gggaaaatctt gggaaaatataa gcaacaaaag cgtggatata 1500
 ttcagaagat tttttctcaa gatttaagat taaaagatga aaatggaaac agttatctg 1560
 attggtctat taaaagattt gaagatattt ctaaagttaa taaagggtttt actccaaata 1620
 caaaaaatga taaaatactgg gatgaattaa atgaaaattt gttatctata gcaggtatga 1680
 cacagaaaaa tttgtataaa gggaaaatggaa gattactgaa aaaaagggtc tcaaagcatg 1740
 taaaagatga taaaagatata ctaataatgaa gttttaaattt gacttttagt aagtttagcta 1800
 tagaaaaaga gccttatctt acaaataggc ctatatgcca tttcgatgtt aaagaaaagta 1860
 atgttaatac tggatataatg tactactatt taaattctat aaatataatg actttggtg 1920
 cacaggcagt taaaaggatgta acattaaataa acgatgcaat taatgtattt atagtaaagt 1980
 taccgtgtat acaagaacaa aataaaaatag catactttt caataatattt gataaattaa 2040
 ttgaaaaaca atcttctaaa gttagattttt taaaacaacg caacaaggaa tttttacaga 2100
 aaatgtttgt ttaattcttaa taaaagttctt ttatgtaaaaa tattaaatag agataacatt 2160
 atgaaagcga gcccagaca taaaagttttt gaataaataaa aaaagataat ttctatcaaa 2220
 ttaatataaga aattgtcttt tttataaattt ttttgattat ttttagctga ttgagctgtt 2280
 acttttctta taataatgtc tatttagcaca aatcctgtt ctcttttgc ttgttttattt 2340
 cctcttacgg acattcggat gaaaccctt ttaattttat tagaagtaat tttagtttg 2400
 acccacctaa ataaatataat ggttattttt ttatgtctac aaaatattt cagatttcaa 2460
 taatgacata aaataggcat ctttatattt accttttagtg tagatttgct ctttgagtaa 2520
 tccttctgtt taaaatcctt gtgactcgta tatatgcaca gctttttgtt tattctgtatc 2580
 aacatataga taaaattttgtt gcatgtttaa tatatcgat gcatatattt tcgccttttc 2640
 gaatgcgaat ttgcataac ctttaccat gaaactcggat ttaataattt ttgttattt 2700
 acaattacga tggatgtat taaaattctatc taaaatcaaca atacctacga cttgattttc 2760
 atcttcaaca ataaaacgtc tctctgattt atctaataaa tgcttatcaa ataaatattt 2820
 aagttccgtt aaggattcat atggttcttc aaaccaataa gacataatag aatatttattt 2880
 atttaattca tgaacaaaaa gtaaatcact atactctaat gctttagttt tcataattcc 2940
 actccaaaaa ttttctcata tatttgcattt ataaatataaa atacaagata agtcatcatt 3000
 cactgtgaat actcttattt aacaatccac cacatctaa ttctcattttt cttgttattt 3060
 tcgattttt actcttacta taaaacccat taaaattctca cattttttt tattaagaat 3120
 aaatacgtcg atagtaacaa taaaatataa aataataaaag catccctcac cgtaaaagt 3180
 aaggatgctc tagttttattt gaaatataca tttcattttt ttaaataattt attaataata 3240
 ttttgaaat cattattacg tgaatcttc atagttttt tcaagtattt cttgccttc 3300
 aatttgcgtt aagtgtatc ccaatcttattt tttacaatca ttttgcgtt tttttttttt 3360
 ggttaatttagt aatttgcgtt cagttctgattt gtatagttt aagtttcata gataataactc 3420
 tttgattttt atgtccactt tgacgtgtt taagatttgatgat tttttttttt tttttttttt 3480
 ggaatgtttaa aaatccatca aatgtttattt catctgcagg atttttttttt tttttttttt 3540
 aaaaatcatc ataggacac tggattttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 3600
 tacttattttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 3660
 attgttaaaaa atatgttcc taaaaccagca ataccagca tagcaggact tttttttttt 3720
 tccttaatgg tagaaatacc gttcacgaat tgcattgcca cagtaacaag cacacctaaa 3780
 tggatataat taaaagaaact gttaaacacgc tttgtatgaa ttgtttaattt gaattggccc 3840
 tcgataatca tggaaatataa gaacataattt gtacctgtt ctaataatgt tttttttttt 3900
 acatttaattt gggaaaatcc gcttacatctt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 3960
 ccacttaata acccttaatag tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 4020
 attcccccta tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 4080
 ttacaacaaa aaaaattatgt aagtacttta caataaaactc aattttattt atgttggagg 4140
 gacgaaaaaaag gttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 4200
 ataataatctt gggaaaatcc gtttaattt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 4260
 tcataatgtt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 4320
 tttataattt aagtgtatca tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 4353

<210>17

<211>1100

<212> ADN

5 <213> Staphylococcus aureus

<400>17

```

accattttag ctgttagggaa actaaaagag aaatattgga agcaagccat agcagaatat 60
gaaaaacgtt taggcccata caccaggata gacatcatag aagttccaga cggaaaaagca 120
ccagaaaata tgagcgacaa agaaatttag gcaagtaaaag aaaaagaagg ccaacgaata 180
ctagccaaaa ttaaaccacca atccacagtc attacattag aaatacaagg aaagatgcta 240
tcttccgaag gattggccca agaattgaac caacgcata cccaaaggca aagcgacttt 300
gtattcgtca ttggcgatc aaacggcctg cacaaggacg tcttacaacg cagtaactac 360
gcactatcat tcagcaaaat gacattccca catcaaatgta tgccggttgt gttatttgag 420
caagtgtata gagcatttaa gattatgcgt ggagaaggct atcacaataa aactaaaaaa 480
ataagttgtata tataactttt ttgtaaatttg gtttaagtata taatatctcc aataaaatgt 540
agttactta cgataatgtc gaactatagc tttgtaaact aaaaatgtaaa taattacaat 600
caaattgcaa caatatagtt caagaatgct acaatttgag gacagattga tagcattaat 660
ccctttaaaa tgaagctagg agataactta cattatgatt agtaaacaaa taaaggattt 720
acgaaagcaa cataattata ctcaagaaga gctagctgaa aaattaaata ctcaagaca 780
aacaatttct aaatgggaac aaggatttc agaaccagac ttaattatgc ttatgcaatt 840
gtcacaatta ttttctgtta gtacagacta tctcattaca ggaagtgaca atattattaa 900
aaaagataat aaaagctattt atgaaatgaa tttttgggca tttatgtctg aaaaatggtg 960
ggttaatttattt attatagtaa tcataatttg tggacaataa ggacaaattt ttcaacta 1020
atgttaagtat ctctcaaaata ttttgggagg ttttattatg aaaatcaaaa aattattaaa 1080
gacattatta attattttat 1100

```

<210>18

<211>1109

5 <212> ADN

<213> Staphylococcus aureus

<400>18

```

accattttag ctgttagggaa actaaaagag aaatattgga agcaagccat agcagaatat 60
gaaaaacgtt taggcccata caccaggata gacatcatag aagttccaga cggaaaaagca 120
ccagaaaata tgagcgacaa agaaatttag gcaagtaaaag aaaaagaagg ccaacgaata 180
ctagccaaaa tcaaaaccacca atcaacagtc attacattag aaatacaagg aaagatgcta 240
tcttccgaag gattggccca agaattgaac caacgcata cccaaaggca aagcgacttt 300
gtattcgtca ttggcgatc aaacggcctg cacaaggacg tcttacaacg cagtaactac 360
gcactatcat tcagcaaaat gacattccca catcaaatgta tgccggttgt gttatttgaa 420
caagtgtaca gagcatttaa gattatgcgt ggagaaggct atcacaataa aactaaaaaa 480
ataagttgtata tataactttt ttgtaaatttg gtttaagtata tagtatctcc aataaaatgt 540
agttactta cgataatgtc gaactatagc tttgtaaact aaaaatgtaaa taattacaat 600
caaattgcaa caatatagtt caagaatgct acaatttgag gacagattga tagcattaat 660
ccctttaaaa tgaagctagg agataactta cattatgatt agtaaacaaa taaaggattt 720
acgaaagcaa cataattata ctcaagaaga gctagctgaa aaattaaata ctcaagaca 780
aacaatttct aaatgggaac aaggatttc agaaccagac ttaattatgc ttatgcaatt 840
gtcacaatta ttttctgtta gtacagacta tctcattaca ggaagtgaca atattattaa 900
aaaagataat aaaagctattt atgaaatgaa tttttgggca tttatgtctg aaaaatggtg 960
ggttaatttattt attatagtaa tcataatttg tggacaataa ggacaaattt ttcaacta 1020
atgttaagtat ctctcaaaata ttttgggagg ttttattatg aaaatcaaaa aattattaaa 1080
gacattatta attattttat 1109

```

10

<210>19

<211>1159

<212> ADN

<213> Staphylococcus aureus

15

<400>19

accattttag ctgttagggaa actaaaagag aaatattgga agcaagccat agcagaatat 60
 gaaaaacgtt taggccata caccaagata gacatcatag aagttccaga cgaaaaagca 120
 ccagaaaata tgagcacaag agaaatttag caagtaaaag aaaaagaagg ccaacgaata 180
 ctggccaaaa tcaaaccaca atcaacagtc attacattag aaatacaagg aaagatgcta 240
 tcttccgaaag gattggccca agaattgaac caacgcata cccaggcga aagcgacttt 300
 gtattcgtca ttggcgatc aaacggcctg cacaaggacg tcttacaacg cagtaactac 360
 gcactatcat tcagcaaaat gacattccca catcaaatga tgccgggtgt gttattgaa 420
 caagtgtaca gaggattaa gattatgcgt ggagaaggcgt atcacaataaa aactaaaaaa 480
 ataagttgtata tataacttat tttgaaattt gttaaatgtata tagtatctcc aataaaatgt 540
 agttaactta cgataatgct gaactatagc tttgtaaact aaaatgtaaa taattacaat 600
 caaattgcaa caatatagtt caagaatgct acaatttgag gacagattga tagcattaat 660
 ccctttaaaa tgaagctagg agataactta cattatgatt agtaaacaataa taaaggattt 720
 aacaaagcaa cataattata ctcagaaga gctagctgaa aaattaaata cttcaagaca 780
 aacaatttct aatggaaac aaggattttc agaaccagac ttaattatgc ttatgcatt 840

gtcacaatta ttttctgtta gtacagacta ttcattaca ggaagtgaca atattattaa 900
 aaaagataat aaaagctattt atgaaatgaa tttttggca tttatgtctg aaaaatgggt 960
 ggttaattattt attatagtaa tcataattt gttaaacaataa ggacaaatttt tttcaacta 1020
 atgttaagtat ctctcaataa ttttggagg ttttattatg aaaaatcaaaa aattattaaa 1080
 gacattattt attatttttt tatgttttgtt attgtctgtt attgtgcataa atatttcaat 1140
 gctatggcat attgtgagc 1159

<210>20

5 <211>1125

<212> ADN

<213> Staphylococcus aureus

<400>20

accattttag ctgttagggaa actaaaagag aaatattgga agcaagccat agcagaatat 60
 gaaaaacgtt taggccata caccaagata gacatcatag aagttccaga cgaaaaagca 120
 ccagaaaata tgagcacaag agaaatttag caagtaaaag aaaaagaagg ccaacgaata 180
 ctggccaaaa tcaaaccaca atccacagtc attacattag aaatacaagg aaagatgcta 240
 tcttccgaaag gattggccca agaattgaac caacgcata cccaggcga aagcgacttt 300
 gtattcgtca ttggcgatc aaacggcctg cacaaggacg tcttacaacg cagtaactat 360
 gcactatcat tttagcaaat gacattccca catcaaatga tgccgggtgt gttattgaa 420
 caagtgtata gaggattaa gattatgcgt ggaggaggcgt atcataataaa aactaaaaaa 480
 acggattgtg tataatataat tttaaatataaaa aaaaaggattt attttatgtt aataaaatata 540
 gaaaatgtta gttataaattt attcgataat tacacttagt aagatgattt gactaaagta 600
 aatataattttt ttggaaagaaa ttggagttggaa aaaaagctcat taagtgaatg gttaaagaaga 660
 ctgataatgtt aaaaaagttt tttttttttt actgggttact taaaatataaa tattgaagaa 720
 gttgaagaaa tagatgggtt gttttttttt attggagaaag aatctataaa tcataatgtac 780
 caaattaaatgc atttaatataat cgctataat agtttagaaa attttttttac tcggaaaaat 840
 agtgaactta agcattcaaa agaaagaattt tacaataaaa tgaatatcag actaaatgaa 900
 gctagagaaa gatttgaat aggttagtaat gtgggttacg agaagaggaa tgctgacaaa 960
 gatccagtttta atgcttttttta tagttggaaag aaaaatgtctt acgtataat tcaagagatg 1020
 actattgtat ttttagatgtt attagaagaa agaataacaa gaaaagaatg ctttattaaat 1080
 aatataaaaaa caccatattt agcttttgc tataatgtt ttatgtt 1125

10 <210>21

<211>818

<212> ADN

<213> Staphylococcus aureus

<400>21

aatattggaa	gcaagccata	gcagaatatg	aaaaacgtt	aggcccatac	accaagatag	60
acatcataga	agttccagac	gaaaaagcac	cagaaaaatat	gagcgacaaa	gaaattgagc	120
aagtgtatag	agcatttaag	attatgcgtg	gagaagcata	tcataaatga	tgcgggtttt	180
tcagccgctt	cataaaggga	ttttaatgt	atcagaacat	atgagggtt	tgtgaattgc	240
tgttatgttt	ttaagaagct	tatcataagt	aatgagggtt	atgattttt	acatagttag	300
cctccgcagt	cttcatttc	aagtaaataa	tagcgaaata	ttctttatac	tgaataactta	360
tagtgaagca	aagttctagc	tttgagaaaa	ttctttctgc	aactaaatat	agtaaattac	420
gttaaaatat	aaataagtagc	atattgaaga	aatgagaca	taatatattt	tataatagga	480
ggaatttca	aatgatagac	aactttatgc	aggtccttaa	attaattaaa	gagaaacgt	540
ccaataatgt	agttaaaaaa	tctgattggg	ataaaagggtga	tctatataaa	actttatgtcc	600
atgataagtt	acccaagcag	ttaaaagtgc	atataaaaga	agataaataat	tcagttgttag	660
ggaagggttgc	tactggaaac	tatagtaaag	ttccttggat	ttcaatatat	gatgagaata	720
taacaaaaga	aacaaggat	ggatattatt	tgttatatct	ttttcatccg	gaaggagaag	780
gcataatactt	atcttgaatc	aaggatggtc	aaagataaa			818

<210>22

<211>27

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223>Secuencia de ácido nucleico sintéticamente preparado

10 <400>22

aacaggtgaa ttattagcac ttgtaag 27

<210>23

<211>24

15 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223>Secuencia de ácido nucleico sintéticamente preparado

20

<400> 23

gagcggattt atattaaaac ttg 24

<210>24

25 <211>24

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

30 <223>Secuencia de ácido nucleico sintéticamente preparado

<400>24

gttccatag attcaatttc taag 24

<210>25

5 <211>1081

<212> ADN

<213> Staphylococcus aureus

<400>25

```

accattttag ctgttagggaa actaaaagag aaatattgga agcaagccat agcagaatat 60
gaaaaacgtt taggcccata caccagata gacatcatag aagttccaga cggaaaagca 120
ccagaaaata tgagcgacaa agaaattgag caagtaaaag aaaaagaagg ccaacgaata 180
ctagccaaaa tcaaaccaca atcaacagtc attacattag aaatacaagg aaagatgcta 240
tcttcgaaag gattggccca agaattgaac caacgcata cccaaaggca aagcgacttt 300
gtattcgtca ttggcgatc aaacggcctg cacaaggacg tcttacaacg cagtaactac 360
gcaatcatat tcagcaaaat gacatttcca catcaaatgat tgcgggtgt gttattgaa 420
caagtgtaca gaggatttaa gattatgcgt ggagaagcat atcataatgt atgcgggttt 480
tattaattag ttgctaaaaa atgaagtatg caatattat tattattaaa ttttgatata 540
tttaaagaaa gattaagttt agggtgaatg aatggcttat caaagtgaat atgcattaga 600
aaatgaagta cttcaacaac ttgaggaattt gaactatgaa agagtaata tacataat 660
taaatttagaa attaatgaat atctcaaaga actaggatgt ttgaaaaatg aataagcaga 720
caaataactcc agaactaaga ttccagaggt ttgatgagga atggaaaaaa aggaaattag 780
gtgaagtagt aaattataaa aatgggtgtt catttggaaag ttttagtggaa aaccatggtg 840
tatataaact cataactctt aaatctgtta atacagaagg aaagtgtgt aattctggaa 900
aatatatcga tgataaaatgt gttgaaacat tttgtatgaa tacttttagta atgataactga 960
gcgagcaagc accaggacta gttggaaatgat ctgcaattat acctaataat aatgagtagt 1020
tactaaatca acgagtagca gcactagtgc cttaaacaatt tatagatgt caatttctat 1080
c 1081

```

10

<210>26

<211>1054

<212> ADN

<213> Staphylococcus aureus

15

<400>26

```

accattttag ctgttagggaa actaaaagag aaatattgga agcaagccat agcagaatat 60
gaaaaacgtt taggcccata caccagata gacatcatag aagttccaga cggaaaagca 120
ccagaaaata tgagcgacaa agaaattgag caagtaaaag aaaaagaagg ccaacgaata 180
ctagccaaaa tcaaaccaca atcaacagtc attacattag aaatacaagg aaagatgcta 240
tcttcgaaag gattggccca agaattgaac caacgcata cccaaaggca aagcgacttt 300
gtattcgtca ttggcgatc aaacggcctg cacaaggacg tcttacaacg cagtaactac 360
gcaatcatat tcagcaaaat gacatttcca catcaaatgat tgcgggtgt gttattgaa 420
caagtgtaca gaggatttaa gattatgcgt ggagaagcat atcataatgt atgcgggttt 480
tattaattag ttgctaaaaa atgaagtatg caatattat tattattaaa ttttgatata 540
tttaaagaaa gattaagttt agggtgaatg aatggcttat caaagtgaat atgcattaga 600
aaatgaagta cttcaacaac ttgaggaattt gaactatgaa agagtaata tacataat 660
taaatttagaa attaatgaat atctcaaaga actaggatgt ttgaaaaatg aataagcaga 720
caaataactcc agaactaaga ttccagaggt ttgatgagga atggaaaaaa aggaaattag 780
gtgaagtagt aaattataaa aatgggtgtt catttggaaag ttttagtggaa aaccatggtg 840
tatataaact cataactctt aaatctgtta atacagaagg aaagtgtgt aattctggaa 900
aatatatcga tgataaaatgt gttgaaacat tttgtatgaa tacttttagta atgataactga 960
gcgagcaagc accaggacta gttggaaatgat ctgcaattat acctaataat aatgagtagt 1020
tactaaatca acgagtagca gcactagtgc cttaaacaatt tatagatgt caatttctat 1054

```

<210>27

<211>22
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

5 <220>
<223>Secuencia de ácido nucleico sintéticamente preparado

<400>27
ttcttaagta cacgctgaat cg 22

10 <210>28
<211>24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

15 <220>
<223>Secuencia de ácido nucleico sintéticamente preparado

<400>28
20 taatttcctt tttttccatt cctc 24

<210>29
<211>24
<212> ADN
25 <213> Secuencia Artificial

<220>
<223>Secuencia de ácido nucleico sintéticamente preparado

30 <400>29
tgataagcca ttcattcacc ctaa 24

<210>30
35 <211>19
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223>Secuencia de ácido nucleico sintéticamente preparado

<400>30
5 ggcatcaaacg gcctgcaca 19

<210>31
<211>37
<212> ADN
10 <213> Secuencia Artificial

<220>
<223>Secuencia de ácido nucleico sintéticamente preparado

15 <400>31
cccgcgcgta gttactgcgt tgtaagacgt ccgcggg 37

<210>32
<211>37
20 <212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223>Secuencia de ácido nucleico sintéticamente preparado
25
<400>32
cccgcgcat gttactgcgt tgtaagacgt ccgcggg 37

<210>33
30 <211>37
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
35 <223>Secuencia de ácido nucleico sintéticamente preparado

<400>33
cccgcgcgta gttactacgt tgtaagacgt ccgcggg 37

<210>34
<211>24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial
5
<220>
<223>Secuencia de ácido nucleico sintéticamente preparado

<400>34
10 caaattgtag cattcttgaa ctat 24

<210>35
<211>24
<212> ADN
15 <213> Secuencia Artificial

<220>
<223>Secuencia de ácido nucleico sintéticamente preparado

20 <400>35
ctcccatattc ttccaaaaaaaaa tata 24

<210>36
<211>29
25 <212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223>Secuencia de ácido nucleico sintéticamente preparado
30
<400>36
gtcaaaaaatc atgaacacctca ttacttatg 29

<210>37
35 <211>1256
<212> ADN
<213> Staphylococcus aureus

<400>37

gctgttaggaa	aactaaaaga	gaaatattgg	aagcaagcc	tagcagaata	tgaaaaaacgt	60
ttaggccat	acaccaagat	agacatcata	gaagttccag	acgaaaaaagc	accagaaaaat	120
atgagcaca	aagaattgt	gcaagtaaaa	aaaaaaagag	gcacaacgat	actagccaaa	180
attaaaccac	aatccacagt	cattacatta	gaaatacaca	gaaagatgtc	atcttccgaa	240
ggatggccgg	agaatgtaa	ccaaacgcatg	acccaagggg	aaagagactt	tgatttcgtc	300
attggcgat	caaacggcct	gcacaaggac	gtcttacac	gcagtaacta	cgcaactatca	360
ttcagcaaaa	tgacatcicc	acatcaaatg	atgcgggtt	tgttaattgt	gcaagtgtat	420
agagcattt	agattatgcg	tggagaagca	tatcataat	gatgcggttt	tttcagccgc	480
ttcataaagg	gattttgaat	gtatcagaac	atatgagtt	tatgtgaatt	gtctgtatgt	540
ttttaagaag	catacatataa	gtatgcgggt	tttttaattat	tagttctaa	aaatggaaatgt	600
atgcaatatt	aatttattatt	aaatttttgat	atatttaaag	aaagattaag	tttaggggtga	660
atgaatgct	tatcaaagt	aatatgcatt	agaaaaatgaa	gtacttcaac	aacttgagga	720
attgaactat	gaaagagtaa	atatacataaa	tattaaattt	gaaattaatg	aatatctcaa	780
agaacttagg	gtgttggaaa	atgaataaagc	agacaaatac	tccagaacta	agatttccag	840
agtttgatga	ggaatggaaa	aaaagggaaat	taggtgaagt	agtaaattat	aaaaatggtg	900
gttcatttga	aagtttagt	aaaaaccatg	gtgtatataa	actcataact	ctttaatcttg	960
ttaatacaga	agggaaatgt	tgtatctgt	aaaaatataat	cgatgataaa	tgtgttggaaa	1020
cattgtgtaa	tgatacttta	gtaatgatac	ttagcggagca	agcaccaggaa	ctagtggaa	1080
tgactgtcaat	tataccataat	aataatgagt	atgtactaaa	tcaacgaga	gcgactcaag	1140
tgccctaaaca	atttataatgt	agtcaattt	tatctaagtt	aattaataga	aaccagaaat	1200
atttcagtgt	gagatctgt	ggaacaaaag	tggaaaaat	ttctaaagga	catgtt	1256

<210>38

5 <211>23

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

10 <223> Secuencia de ácido nucleico sintéticamente preparado

<400>38

gaggacccaaa cgacatgaaa atc 23

15 <210>39

<211>756

<212> ADN

<213> *Staphylococcus aureus*

20 <400>39

tgacattccc	acatcaaatg	atgcggggtt	tgttaattga	gcaagtgtat	agagcattta	60
agattatgcg	tggagaagcg	tatcacaat	aaaactaaaa	aataggttgc	gcataatata	120
attagaagg	aattagacat	aaatttaggag	tccttcacag	aatagcgaag	gactccatt	180
aatatataat	tggttaaag	aatcacaat	tcaatatata	tacttaatac	catatattaa	240
cttgtactat	tataaagtc	actacatgta	ttatgtatca	cttgaacac	atgaatttca	300
ttatcacttt	tattatttcac	aaaaaaattt	ccaaatttca	attactgaat	ttatgtgtata	360
catgttggta	aaaattaata	aaggatattt	atgtttgtt	aaagcatatc	acaagtgtat	420
cggttttta	taaagattta	tttgttagtg	attttgataa	aaatgtttaa	tactatttca	480
ataatatgt	tttaaaaatt	agattaatag	tatthaactt	caaataggcc	cgtataaaact	540
catagcaat	taacgttaat	caatgaataa	aaatgaaaac	aatttcaaga	atacattata	600
aacataaagt	atacaaaaaa	taaatgagcg	tatttgttta	aacgtataca	ctcattttta	660
ttaaatttaat	ttattttat	ttacgattgt	tatttatgaa	attaacaaat	tccattttt	720
atagtqaaat	taaaaqctt	atcacttatt	attqat			756

<210>40
 <211>771
 <212> ADN
 <213> Staphylococcus aureus

5

<400>40

tgacattccc	acatcaaatg	atgcgggttg	tgttaattga	gcaagtgtat	agagcattta	60
agattatgcg	tggagaagcg	tatcacaaat	aaaactaaaa	aataggttgc	gcataatata	120
attagaaagg	aattagacat	aaatttaggag	tccttcacag	aatagcgaag	gactcccccatt	180
aaatatatta	tggttaaaag	aaatcacaaa	tcaatataata	tacttaatac	catatattaa	240
cttgtaactat	tataaagtac	gacatcagta	ttaggtatca	ctttgaacac	atgaatttca	300
ttatcacttt	tattattcac	aaaaaatttt	ccaaattctca	attactgaat	tatgtgtata	360
catgtgtta	aaaattaata	aaggatattt	atgtttgtt	aaagcatatc	acaagtgtatg	420
cgggttttta	taaagattta	cttggtagtg	attttgataa	aatgcctaa	tactatttca	480
ataatatgt	tttttttttt	agattaatag	tatthaactt	caaattgcct	cgatataaact	540
catagcaaat	taacgttaat	caatgaaata	aaatgaaaac	aatttcaaga	atacattata	600
aacataaagt	atacaaaaaa	taaatgagcg	tatgttttta	aacgtataca	ctcattttta	660
ttaaatttaat	ttatttatatt	ttacgattgt	tatgtatgaa	attaacaaat	tccatttttg	720
atagtgaaat	taaaagcttt	atcacttatt	attgataatt	ttgactgcat	c	771

<210>41

<211>680

10 <212> ADN

<213> Staphylococcus aureus

<400>41

ttcagcaaaa	tgacattccc	acatcaaatg	atgcgggttg	tgttaattga	acaagtgtac	60
agagcattta	agattatgcg	tggagaagcg	tatcataagt	agcggaggag	tttttttacct	120
tgtgacttat	cataaagtac	gatgtttatg	taagtgatta	tcattatata	agcagggttt	180
tcaaattaaa	taataacaag	aataaaatgc	acttagcgac	attgaaattt	attaatctag	240
taaactaata	gatttataga	aaattttatt	tgcaagggga	taattttgaa	aagtgtatt	300
ttctatcttt	ccataataca	ttgttaattac	aacgggggg	atattgtat	gaagtgtata	360
gataaaacgt	gggttagcta	ttataaagaa	ttagctgata	agttaacaga	ttatcaaaaat	420
aaacgttatg	aattaattga	aatagtgaag	gaagtatata	aaaaaacggg	aataaaattc	480
cctacttttg	caagtgataa	tgtattgtat	gacatagatc	cttttacaat	atttgcattt	540
ttaataaaaa	attccatgag	agaaactaat	aaaggtaaaaa	tatataacaga	attagcttcg	600
gaattgaata	ttaagtccaa	aattccgtca	gtttttgaca	gtattccaac	agtcaataat	660
ctgaatgcta	catattataa					680

15

<210>42

<211>1119

<212> ADN

<213> Staphylococcus aureus

20

<400>42

gacattccca	catcaaatga	tgccgggtgt	gttaatttag	caagtgtata	gaggcattaa	60
gattatgcgt	ggagaggcgt	atcataagta	aaactaaaaa	attctgtatg	aggagataat	120
aatttggagg	gtgttaaatg	gtggacatta	aatccacgtt	cattcaatat	ataagatata	180
tcacgataat	tgccgcataata	acttaagttag	tagctaacag	ttgaaatttag	gccttatcaa	240
attgggtttat	atctaaaatg	attaatatacg	aatgcttcctt	tttgcctta	ttaaattata	300
aaagtaactt	tgcaatagaa	acagtttattt	cataatcaac	agtcaattgac	gtagctaagt	360
aatgataaat	aatcataaaat	aaaattacag	atattgacaa	aaaatagtaga	ataataccat	420
gaagtttca	aagaacaattt	ccaagaaat	gagaatgtaa	ataataaggt	caaagaattt	480
tattaagattt	tgaaagagta	tcaatcaaga	aagatgtatg	tttttaataa	actatTTGGA	540
aaataaattat	cataatittaa	aaactgacaa	tttgcgagac	tcataaaaatg	taataatggaa	600
aatagatgtat	aaatataattt	aagggggtgt	atatgaagat	taatatttat	aatcttattt	660
ataatTTTCA	ggaaaacaaaat	acaaattttt	tagagaatct	agaatcttta	aatgatgaca	720
attatgaact	gcttaatgtat	aaagaacttt	tttagtatttc	aatgaattta	aaatthaattt	780
gttaagttta	tatacgtaaa	aaagacaaaaa	aactattaga	ttggcaattt	ttaataaaga	840
atgtatacct	agatactgaa	gaagatgaca	atttattttc	agaatccggt	catcattttt	900
atgcaatattt	atttctcaaa	gaagatacta	cattacaaa	taatgtatat	attataccctt	960
ttggacaagc	atatcatgtat	ataaataattt	tgattgatta	tgacttcgga	atgattttt	1020
cagaaagagc	aatcaaaaat	gaagacatag	ttaataaaaaa	tgtaattttt	tttcaacaaa	1080
acaggcttaa	agagattgtt	aattatagaa	ggaatagtgt			1119

<210>43

<211>24

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Secuencia de ácido nucleico sintéticamente preparado

10 <400>43

catttgctg aatgatagtg cgta 24

<210>44

<211>23

15 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Secuencia de ácido nucleico sintéticamente preparado

20

<400>44

gaggacaaa cgacatgaaa atc 23

<210>45

25 <211>21

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223>Secuencia de ácido nucleico sintéticamente preparado

<400>45

5 atcaaatgat gcgggttgtg t 21

<210>46

<211>26

<212> ADN

10 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223>Secuencia de ácido nucleico sintéticamente preparado

15 <400>46

aaacgaaaat actggtaag atatta 26

<210>47

<211>25

20 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223>Secuencia de ácido nucleico sintéticamente preparado

25

<400> 47

ttgccttct caagtctta caact 25

<210>48

30 <211>20

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

35 <223>Secuencia de ácido nucleico sintéticamente preparado

<400> 48

cgaggagaag cgtatcacaa 20

<210>49
<211>27
<212> ADN
5 <213> Secuencia Artificial

<220>
<223>Secuencia de ácido nucleico sintéticamente preparado

10 <400> 49
agtggccata gattcaattt ctaaggt 27

<210>50
<211>27
15 <212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223>Secuencia de ácido nucleico sintéticamente preparado

20 <400> 50
aacaggtgaa ttattagcac ttgtaag 27

<210>51
25 <211>26
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
30 <223>Secuencia de ácido nucleico sintéticamente preparado

<400> 51
ctattgtcc acaaattatg attact 26

35 <210>52
<211>26
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223>Secuencia de ácido nucleico sintéticamente preparado

5 <400> 52
cttctttct tggatttttt tcttct 26

 <210>53
 <211>20

10 <212> ADN
<213> Secuencia Artificial

 <220>
 <223>Secuencia de ácido nucleico sintéticamente preparado

15 15
 <400> 53
ctaaatcata gccatgaccg 20

 <210>54
20 <211>20
 <212> ADN
<213> Secuencia Artificial

 <220>
25 <223>Secuencia de ácido nucleico sintéticamente preparado

 <400> 54
atgctcttgc tttgcagca 20

30 <210>55
<211>1073
 <212> ADN
<213> Staphylococcus aureus

35 <400> 55

tatttggaa	g	aagccatagc	agaatatgaa	aaacgtttag	gcccatacac	caagatagac	60
atcatagaag	t	ttccagacga	aaaagcacca	gaaaatatg	gcgacaaaga	aatttagc	120
gtaaaagaaa	a	aagaaggcca	acgaatacta	gccaaaatc	aaccacaatc	cacagtatt	180
acatttagaaa	t	tacaaggaaa	gatgctatct	tccgaaggat	tggccaaga	attgaaccaa	240
cgcacatgaccc	a	aaggggcaag	cgactttgt	ttcgtcattt	gcggatcaaa	cggcctgcac	300
aaggacgtct	t	tacaacgcag	taactatgca	ctatcattt	gcaaaatgac	attcccacat	360
caaatgtgc	g	gggttgggtt	aatttgaacaa	tggtatagag	catttaatg	tatgcgttgg	420
gaggcgttac	t	ataagtgtat	tttgttagaa	tgatttttaa	caatatgaaa	tagctgtgg	480
agcttaaaca	a	atttgtttat	ctaagtactt	atthaataat	tgatggact	gtgattggca	540
ccaggcgtgtc	t	tggtaaattt	agaagttggg	ttttggagcg	tataaatgat	agaattaata	600
taaaattcaa	t	tttgaggagt	aggagattat	gtcgaatata	aaaacaacac	tagagacgtc	660
cgttagacta	g	aaaaaagaca	acgataagct	atttgattat	ataactgaat	tagagattca	720
aaacacgcct	t	aaaaacccgg	aagcaaaagt	tggtatttga	gaaaggttac	ataaagaata	780
taaatatgaa	t	tagatcaaa	tgacaccaga	gtatggata	caaaaaggca	gtgttagaat	840
agtcatgca	g	atgttgtaa	tatttcatga	ttctaaagat	aaatctcaag	agaaatattaa	900
aataatagta	g	agtgtaaaaa	gaaagaatcg	cagggatggt	attgaacaat	taaaaacata	960
tcttgcaggg	t	tgtgagtc	cagaatacgg	cgtttggttt	aatggagaag	atatagtata	1020
tataaaacga	t	ttgaaaaaaag	caccacattt	gaaaacagta	ttaatatac	cga	1073

<210>56

<211>2031

<212> ADN

5 <213> Staphylococcus aureus

<400> 56

accattttag	c	ctgttagggaa	actaaaagag	aaatatttga	agcaagccat	agcagaataat	60
aaaaaacgtt	t	taggcccata	caccaagata	gacatcatag	aagtccaga	cgaaaaagca	120
ccagaaaaata	t	tgagtgacaa	agaaattttag	caagtaaaag	aaaaagaagg	ccaacgaata	180
ctagccaaaa	t	tcaaaccaca	atccacagtc	attacattt	aaatacaagg	aaagatgtca	240
tcttccgaag	t	ttggccca	agaatttgaac	caacgcattt	cccaaggggca	aagcgacttt	300
gttttgcgtca	t	ttggcgatc	aaacggccct	cacaaggacg	tcttacaacg	cagtaactac	360
gcactatcat	t	tcagcaaaat	gacatttcca	catcaatg	tgccgggtt	gttatttga	420
caagtgtaca	t	gaggattaa	gatttgcg	ggagaagcg	atcacaaata	aaactaaaaa	480
atagattgt	t	tataatataa	aaggagcgg	tttattttaa	aactttgat	tcaaaaattt	540
ttgaaaaggga	t	agctaccctt	aaaatttgaat	ctatggcaac	taatacattt	aaaataaaacc	600
cggatattaa	t	tccaaacgt	acaaaaatgt	ctttcgatgg	agaatttggaa	gtgtatgtt	660
ctgaaaattt	t	gagtaaaaaa	aatttgcgtt	aaaaataca	agttcaagtt	aaaggaaagg	720
aagtagctaa	t	aagaggaggt	aaggattttc	atcgaatgaa	tgtcaaaatg	atgtatttta	780
aggcatacc	t	acgagaagg	gttgtgtt	atcttgcgt	gttatttac	gttggata	840
aaaaagggtt	t	tgagaagcg	gtttatggta	aacaatttaca	tcaattttagat	ttacaatttt	900
tactgc	aa	aaagcagaaa	agcgtacta	aaaaatgtt	tgaatttggaa	atgaaaaaaa	960
ttttatataa	t	taatttgcgt	aaatatataa	atgaaaagag	attacaaaat	caagtaggtc	1020
aagttttaagt	t	aaagaacata	aaaaaagctt	tatcatat	agctacacct	gaaaatattt	1080
tgtatggatca	t	taggtttt	ccattttatg	atttttatgg	ctataataaa	attatttcat	1140
ctgaattttag	t	tgtactata	ccagatggag	tattttatgg	ggaaaaagta	aaaagagtga	1200
acaaaaagca	t	gataataaa	gaaggcaagt	tatttttga	aggtatggta	ggtatttga	1260
cttcaaaagg	t	gtccatctt	ataactatag	atgatattt	caaaaatttca	acatttggaa	1320
gtgataacaa	t	aagtatata	acaatgttac	cattttatgg	atattttatgg	gccgaaacaa	1380
ctttttaatgt	t	tataaaccgaa	tttgcgaaag	gcggcgaaat	ctttttggat	caaattccaaat	1440
tagtaatcca	t	accttttggaa	attaatataa	ttgaaataaa	agaaatataa	ataaagtgtt	1500
atattttat	t	atcagatgt	agtaacttgc	tttgcgttta	tgtgagtc	aatatctacag	1560
aattttatata	t	gcagatgtt	gagataaaaag	tttttatttta	attatttggaa	tataaaaattt	1620
ttaaaagattt	t	taaaatgtat	aataatggat	actatataat	gaagggtttt	ggaaaatattt	1680
tattttttat	t	taaagacaat	acatcatttgc	ataatgttca	ctcttaatgac	tttgcgtat	1740
gatttgaggc	t	tgttacaaa	gaaagagttt	tacagatgtt	aattttttac	acatttacaa	1800
gagatgtatgt	t	tgtatgtt	ctgatatttt	atataatgtt	tatttttttt	tgttatttta	1860
cagataaaat	t	tgctatttca	tctgacattt	aatggggaa	attaaataac	tttgcatttt	1920
aattttatgc	t	agcctatgt	gaaacttcaaa	gaaccgat	attttttttt	gttgcatttt	1980
tattttatataa	t	tttgcgtat	tttgcataat	ataaaatattt	tatgtttttt	tttgcatttt	2031

10 <210>57

<211>22

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

5 <220>
 <223> Secuencia de ácido nucleico sintéticamente preparado

10 <400> 57
 cgtggagagg cgtatcataa gt 22

15 <210>58
 <211>22
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

20 <220>
 <223> Secuencia de ácido nucleico sintéticamente preparado

25 <400> 58
 gctccaaaac ccaacttctc aa 22

30 <210>59
 <211>23
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

35 <220>
 <223> Secuencia de ácido nucleico sintéticamente preparado

40 <400> 59
 gccaaaatta aaccacaatc cac 23

45 <210>60
 <211>30
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

50 <220>
 <223> Secuencia de ácido nucleico sintéticamente preparado

55 <400> 60
 aatcttgtc ggtacacgat attttcacg 30

 <210>61
 <211>30
 <212> ADN

 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 <223> Secuencia de ácido nucleico sintéticamente preparado

60 <400> 61
 cgtaatgaga tttcagtaga taataacaaca 30

 <210>62
 <211>23
 <212> ADN

 <213> Secuencia Artificial

 <220>

<223>Secuencia de ácido nucleico sintéticamente preparado

5 <400> 62
 gcacaaatca aaccacaatc cac 23
 <210>63
 <211>27
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>
 <223>Secuencia de ácido nucleico sintéticamente preparado

15 <400> 63
 attgctgtta atattttttg agttgaa 27
 <210>64
 <211>21
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

20 <220>
 <223>Secuencia de ácido nucleico sintéticamente preparado

25 <400> 64
 tattgcagg ttcgatgtt a 21
 <210>65
 <211>22
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

30 <220>
 <223>Secuencia de ácido nucleico sintéticamente preparado

35 <400> 65
 tcaccgtctt tctttgacc tt 22
 <210>66
 <211>23
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

40 <220>
 <223>Secuencia de ácido nucleico sintéticamente preparado

45 <400> 66
 cagcaattcw cataaacctc ata 23
 <210>67
 <211>26
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

50 <220>
 <223>Secuencia de ácido nucleico sintéticamente preparado

55 <400> 67

caggcatagc tataatgtat aaagca 26

<210>68

<211>26

5 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Secuencia de ácido nucleico sintéticamente preparado

10

<400> 68

atgccttaa atcattcaca ttgaca 26

<210>69

15 <211>4340

<212> ADN

<213> Staphylococcus aureus

<400> 69

20

cttcatatga	cgtctatcca	tttatgtatg	gcatgagtaa	cgaagaatat	aataaattaa	60
ccgaagataa	aaaagaacct	ctgctcaaca	agttccagat	tacaacttca	ccaggttcaa	120
ctcaaaaaat	attaacagca	atgattgggt	taaataacaa	aacattagac	gataaaacaa	180
gttataaaaaat	cgatggtaaa	ggttggcaaa	aagataaaatc	ttgggggtgg	tacaacgtt	240
caagatata	agtggtaat	ggtatatacg	acttaaaaca	agcaatagaa	tcatcagata	300
acattttctt	tgcttagata	gcactcgat	taggcgat	gaaatttggaa	aaaggcatga	360
aaaaactagg	tgttggtaaa	gatataccaa	gtgattatcc	attttataat	gctcaaattt	420
caaaacaaaa	tttagataat	gaaatattat	tagctgattc	aggtaacgga	caaggtgaaa	480
tactgattaa	cccagtacag	atcccttcaa	tctatagcgc	attagaaaat	aatggcaata	540
ttaacgcacc	tcacttatta	aaagacacga	aaaacaaatg	ttggaaagaaa	aatatttattt	600
ccaaagaaaa	tatcaatcta	ttaactgtat	gtatcgaca	agtctaaat	aaaacacata	660
aagaagatat	ttatagatct	tatgcaaaact	taattggcaa	atccggtaact	gcagaactca	720
aatgaaaaca	aggagaact	ggcagacaaa	ttgggtgggt	tatatcatat	gataaagata	780
atccaaacat	gatgatggct	attaatgtta	aagatgtaca	agataaaagga	atggctagct	840
acaatgccaa	aatctcgat	aaagtgtatg	atgagctata	tgagaacgg	aataaaaaat	900
acgatata	tgaataacaa	aacgtgaaag	caatccgtaa	cgatggttgc	ttcactgttt	960
tattatgaat	tttataaag	tgctgttact	tctcccttaa	atacaatttc	ttcattttca	1020
ttgtatgttg	aaagtgacac	tgttaacgagt	ccattttctt	tttttatgg	tttcttattt	1080
gtaatttcag	cgataacgta	caatgttata	cctgggtata	caggttaat	aaatttaacg	1140
ttatttcattt	gtgttccgtc	tacaacttct	tctccgtatt	taccccttc	tacccataat	1200
ttaaatgata	ttgaaagtgt	atgcatgcca	gatgcaatga	taccccttaaa	tctactttgt	1260
tctgcctttt	ctttatattat	atgcatatat	tgaggatcaa	aagtgttgc	aaattggata	1320
atttcttcctt	ctgtaatatg	aaggcttttt	gttttgaatg	ttcccttac	tataaaatca	1380
tcgtatttca	tatatgtctc	tctttcttat	tcaaaattat	tttttagtat	gtaacatgtt	1440
aaaggttaat	ctaccgtcac	tgaaacgtaa	gactcaccc	taactttcta	ttgagacaaa	1500
tgaccattt	tatctgcatt	gtctgtaaag	ataccatcaa	ctccccaaatt	agcaagttgg	1560
tttgcacgtg	ctgggttgg	tacagtccat	acggtcaatt	cataacccgc	ttcttttacc	1620
atttttactt	ttgcttttagt	aagtttggca	tcttcagtt	ttacttattt	agcattacag	1680
taatctaaaa	gtgttctcca	gtcttcacga	aacgaagttg	tatgaaat	aactgctctg	1740

25

ttatattgtg	gcatgattt	ttctgcaagt	ttaacaagca	caacattaaa	gcttgaatg	1800
agcacttctt	gattctgatt	taagtttgg	aattgttctt	ccacttgctt	aaccatactt	1860
ttagaaagtg	ctagtccatt	cggtcagta	ataccttta	attctacatt	taaattcata	1920
ttatattcat	ttgctatttt	tactacatca	tcgaaagttg	gcaaagtgc	atcttgaat	1980
tttcacccaa	accaagatcc	tgcagaagca	tcttaattt	catcataatt	caattcagtt	2040
atttccccgg	acatatttg	agtccgttct	aaataatcat	catgaatgt	aatcagttgt	2100
tcatcttttg	taattgcaac	atctaactcc	aaccagttt	taccttctac	ttctgaagca	2160
gctttaaatg	atgcaattgt	atttccggaa	gctttactag	gtaatcctct	atgtccat	2220
acagttagca	tattacctt	ccttgcat	ttatttttt	attaacgt	actgtattat	2280
cacattaatc	gcactttat	ttcattaaa	aagagatgaa	tatcataat	aaagaagtgc	2340
atagattcgt	attgattatg	gagtaatct	acgtctcatc	tcattttaa	aaaatcattt	2400
atgtcccaag	ctccatttt	taatcaagtc	tagttttcg	gttctgtgc	aaagttgaat	2460
ttatagtata	attttaacaa	aaaggagtc	tctgtatgaa	ctatttcaga	tataaacaat	2520
ttaacaaggaa	tgttatca	tgaccgttgc	gctactatct	aagatataca	ttgagttatc	2580
gtgatataatc	tgaaatatta	agggAACGTG	gtgtaaacgt	tcatcattca	acggtctacc	2640
gttgggttca	agaatatgcc	ccaattttgt	atcaaatttg	gaagaaaaag	cataaaaaag	2700
cttattacaa	atggcgatt	gatgagacgt	acatcaaaat	aaaagggaaa	tggagctatt	2760
tatatcgtgc	cattgtgca	gaggacata	cattagat	ttggttgcgt	aagcaacgag	2820
ataatcatttc	agcatatgc	tttatcaac	gtctcat	acaatttgg	aaacctcaaa	2880
agtaattac	agatcaggca	ccttcaacga	aggttagcaat	ggctaaagta	attaaagctt	2940
ttaaacttaa	acctgactgt	cattgtacat	cgaaatatct	gaataacctc	attgagcaag	3000
atcaccgtca	tattaaagta	agaaagacaa	ggtatcaaag	tatcaataca	gcaaaagaata	3060
ctttaaagg	tattgaatgt	atttacgctc	tatataaaaa	gaaccgcagg	tctcttcaga	3120
tctacggatt	ttcgcctgc	cacggaaata	gcatcatgc	agcaaggttgc	gcgaaacactg	3180
acatgataaa	ttagtggta	gcttatattt	tttactttgc	aacagaacca	tatttatgt	3240
gttgggtt	gtgggtcatt	agcagcaaac	attcgtgggt	aaagtgtatgc	tgttttagca	3300
tttgataatt	tgaatgtgc	tgattgagtt	ggtttttgt	ttgaggcttgc	ttgtgcattt	3360
acgtcgcgcg	tttcgttac	tgttggtaaa	actgctgtag	atgggttgc	agatggtgcg	3420
ttggatgtta	ctttgttgc	tgtatcatca	gtgttccct	gtactgtatgc	tgatacgttgc	3480
gttgcgcgtt	cttcaccagg	ttgatgagcc	gcttcccttgc	ttggcgttac	ttgttgctta	3540
tctgttgc	ctgcttgc	tttcattgg	gtatgctgc	cagccgcgtt	cgagacatgc	3600
cataatccca	tcacactaa	aagcaaaacg	agccatacac	ttgttttaag	taataaagct	3660
ttcatttcgt	cccccttatt	aactgtcata	caccaatata	ttatcataat	ccttatattt	3720
aaatgttga	ttttatgtaa	atttttata	aattacattt	aatatcgat	tatttacac	3780
attcaatca	atccgatca	actcaacaaac	agccattttcc	caccaacaaac	ataaaaaaagc	3840
acccgataaa	gtcggttac	agcagtgcgg	aactttatcg	gatgactctc	atttatatttgc	3900
tatatattgg	tgttggaaata	gctttatccg	tatcacatag	caataacttct	ttttccgtat	3960
caatatcgtg	ttcggttcaat	acttggccaa	cactcatacg	cgccaaatct	ttcatattat	4020
tatctgtga	taaatcgat	aagtaataac	gtttcggttgc	acctgtatgc	acgtctgtca	4080
tccatgacc	cgcattccca	ttagatacat	gacccatata	gcctaaaatgc	cgttgggttgc	4140
tcttccatgg	ataacgcac	atttcaaca	tatcgacgtc	atgattactc	tcaaaaataaa	4200
atgcatcgct	gccacgtatc	ataccttca	tacgatcaga	cacgttaaccc	gtatctgttca	4260
aaatcgtaaa	cttcttatag	ttattatgg	aatataaaaa	ttgcggatct	atcgcatcat	4320
	gtgacacgtt	aaacgattca				4340

<210>70

<211>29

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Secuencia de ácido nucleico sintéticamente preparado

10 <400> 70

atttcatata tgtaattccct ccacatctc 29

<210>71

<211>29

<212> ADN

15 <213> Secuencia Artificial

<220>

20 <223> Secuencia de ácido nucleico sintéticamente preparado

1 <400> 71
 caaatattat ctcgtaattt accttgttc 29
 5 <210>72
 <211>29
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 10 <220>
 <223>Secuencia de ácido nucleico sintéticamente preparado
 <400> 72
 ctctgctta tattataaaa ttacggctg 29
 15 <210>73
 <211>22
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 20 <220>
 <223>Secuencia de ácido nucleico sintéticamente preparado
 <400> 73
 caagctccat ttgttaatca ag 22
 25 <210>74
 <211>27
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 30 <220>
 <223>Secuencia de ácido nucleico sintéticamente preparado
 <400> 74
 cacttttat tcttcaaaga ttgagc 27
 <210>75
 <211>27
 <212> ADN
 40 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223>Secuencia de ácido nucleico sintéticamente preparado
 45 <400> 75
 acaaacttg aggggattt tagtaaa 27
 <210>76
 <211>23
 50 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223>Secuencia de ácido nucleico sintéticamente preparado
 55 <400> 76
 gccaaaatca aaccacaatc aac 23

5 <210>77
 <211>23
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 10 <220>
 <223>Secuencia de ácido nucleico sintéticamente preparado
 15 <400> 77
 accacgaatg ttgcgtgcta atg 23
 <210>78
 <211>25
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 20 <220>
 <223>Secuencia de ácido nucleico sintéticamente preparado
 25 <400> 78
 acgcaattgt taaaaatgt tgtcc 25
 <210>79
 <211>20
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 30 <220>
 <223>Secuencia de ácido nucleico sintéticamente preparado
 35 <400> 79
 tggcaatgca attcgtgaac 20
 <210>80
 <211>22
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 40 <220>
 <223>Secuencia de ácido nucleico sintéticamente preparado
 45 <400> 80
 ttccactccc aaaattttct ca 22
 <210>81
 <211>25
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 50 <220>
 <223>Secuencia de ácido nucleico sintéticamente preparado
 55 <400> 81
 aatcgagaat aacaagaaaa tgaga 25
 <210>82
 <211>20
 <212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Secuencia de ácido nucleico sintéticamente preparado
 10 <400> 82
 ttggcgaaca gttgctagtt 20
 <210>83
 <211>26
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 15 <220>
 <223> Secuencia de ácido nucleico sintéticamente preparado
 <400>83
 tctcttata attgagctt ggttga 26
 20 <210>84
 <211>24
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 25 <220>
 <223> Secuencia de ácido nucleico sintéticamente preparado
 <400> 84
 tggaaaaagt aaaaagagtg aaca 24
 30 <210>85
 <211>24
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 35 <220>
 <223> Secuencia de ácido nucleico sintéticamente preparado
 <400> 85
 40 tggttataga aatggactcc ttgg 24
 <210>86
 <211>22
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Secuencia de ácido nucleico sintéticamente preparado
 50 <400> 86
 acccgacat taattcaaac ga 22
 <210>87
 <211>46392
 <212> ADN
 <213> *Staphylococcus aureus*
 <400> 87

aaaatatcaa	aaactgcaaa	aaatatttgt	ataataagag	ggaacagtgt	gaacaagtta	60
ataacttgt	gataactgga	aagtgtataa	caatttggag	gaccaaacga	catgaaaatc	120
accattttag	ctgttagggaa	actaaaagag	aaatatttgta	agcaagccat	agcagaatat	180
gaaaaacgtt	taggcccata	caccaagata	gacagcatag	aagtccaga	cgaaaaaagca	240
ccagaaaata	tgagcgacaa	agaaattttag	caagtaaaag	aaaagaagg	ccaacgaaaa	300
ctagccaaaa	tcaaacccaca	atcaacagtc	attacattag	aaatacaagg	aaagatgcca	360
tcttccgaag	gattggccca	agagttgaac	caacgcata	cccaaggcga	aagcgactt	420
gtattcgta	ttggcgatc	aaacggcccg	cacaaggacg	tcttacaacg	cagtaactac	480
gcactatcat	tcagcaaaaat	gacatttcca	caccaatata	tgagggtgt	gttaattttag	540
caagtgtaca	gagcgtttaa	gattatgcgt	ggagaaggct	atcataataa	aaactaaaaaa	600
ataggtttgt	tataatataa	aaggagcgga	tttatattaa	aactttaaat	tcaaaaaattt	660
ttgaaagggaa	agctaccta	gaaatttgaat	ctatggctac	aaatacattt	aaaataaacc	720
cggacattaa	ttcaaaacat	acaaaaatgt	ctttgtatgg	agaatttggaa	gtgtataatt	780
ctgaaaattt	gagtaaaaaa	atttcggttg	aaaatataaa	gttcaagttt	aaggaaaaaga	840
agtacctaaa	agaggaggtt	aggttattca	tcgaagtaat	gtcaatgtt	atgattttaa	900
ggcataccaa	cgagaagggt	gtgtgttata	cttgcgtgt	tattttattt	ttgagaacca	960
agtttatggt	aaacaattac	atcaatttata	tctacaactt	ttactgcata	aaaatataaa	1020
aactgtact	ataaaaaatgt	gtgaaattttt	aaatggaaaaa	aatttataaa	taactgtttt	1080
aaatataataa	atgaaaagcg	attacaaaac	caagtagatc	aagttaaaat	aaagaaaaaaa	1140
gaaaatgttt	tatcatatata	agctatgcct	gaaaatattt	tgatggatca	cagaggttt	1200
ccattaaatgt	atttttatgg	ctatataaaa	attgatttcat	ctgaatttata	tgtaactata	1260
ccaaacgaag	tattttatgt	ggaaaaatgt	aaaagatgtt	acaaaaagca	gataacaaaa	1320
gaaggttaat	tattttatgt	aagtatgtt	ggtattgttt	cttcaaaagg	gtccatttt	1380
ataaccatag	atgatatttt	caaaaatttca	acatttggaa	gtgataataa	aagtacatata	1440
acaatgttac	catttaataa	attaaaatata	gccgaacaat	ctttttatgt	tataaacgg	1500
ttgtcgaaag	ttggcttaatt	ctttttgtat	gaaatttcaat	tagtaataga	acttttgaaa	1560
ttaatattaa	tgaaataaaa	gaaacaataa	ataaaattttaa	aattaatgtt	ttagactata	1620
gtaacttgct	ttcggtttaat	gtgagcctaa	aacctacaga	atttgataag	caaataatgt	1680
aaataaaaagg	tttattttat	ttatgttata	ataaaaaattt	taaagataat	acatcattat	1740
ataatgtata	ttctaatgtaa	ttttatggata	gatttggatc	tattacaaaa	gaagaatctg	1800

tacaaatgcc	aattgtgtac	acattaacaa	gagatgtat	tgtaaaatgt	ctaaattttg	1860
atataaatgt	tattaaagaa	tgtgttgaat	cagataaaat	cgctattcaa	tctggcatta	1920
aatgggagaa	actaaataat	tttgcattag	aattaatcgc	agcctatgtat	gaaactcaaa	1980
gaatcgattt	attagaatta	gctgaatata	tattaatata	tttgcgtat	tatgataatg	2040
ataaaatgtt	tatgaacttg	atcaaccaag	ctcaaattat	aaagagaaga	aaaagtatgg	2100
tagattaaaa	attgttaagc	gacttatttg	aattgaaaga	taaatttagtt	gatattttata	2160
aggttgat	gaagaaaattt	caaaaaaattt	ctggggaaaag	tgaaaggcga	gcttatagtt	2220
tcaatggat	tgcttttgc	atattatgt	tcttattaaa	taatgtaca	gtgtataata	2280
tacccaaagc	aattacggat	gaagatgtaa	ggctgagaaa	agatgcgata	aaaaatattg	2340
atattaccca	atatgcgat	tttattaaaa	atgttaagaa	tgatatagtat	aaaattgtaa	2400
ttaaaccatt	aaagttacat	atacatgcac	aaaaagcata	ccaagatgt	aaaagggttt	2460
tgattcaggc	agtaaaataa	acgataagtt	acaattatgt	tctgaagtaa	tgagtcaatt	2520
acctatagat	aaacaagtgg	aattaatgt	caaaattgca	cttgctataa	atgaagttgt	2580
ttactcaaca	ttttcagaaa	gtaaataataa	tgaacgat	gtgtacaaca	atcaaacgag	2640
tgaaaaatca	agtcaatgt	attttcgtat	taattttttt	gtaatcaat	taatagataaa	2700
tgttaataaca	gaagatatag	atgaagagaa	agcattttata	tatgtatgaa	atgaacaatt	2760
agattgggtt	tttagttaga	tactaaataa	agttcaaaa	gctgcggat	gttggggaaat	2820
gagaaatgct	aaacttcatc	acagaacaca	aacattttaga	gatatggaa	attattttcct	2880
cagagatata	tcgaaaatgt	tagataaaaga	gtttaacaaa	aaggaaaact	taaataagca	2940
atctaaaaaa	tatgacttcg	ataataatgt	aaaggtcata	aatgacaata	tttaggttttt	3000
taatgaagat	gaacaaatttt	gaaaacattt	actagatgt	cgcaagcgt	tagactttca	3060
ttctgcagca	gtttagatata	agaaaaatca	ttcacacata	ggaaatgtaa	tgttccaata	3120
ttttatggat	gatatgcgc	aagtgttac	attgatagac	cgatacatta	ataagactga	3180
acattataat	gatatgaaaa	atggctatata	taatgtat	aaatcatttt	ataatgttta	3240
taataatgtt	attgttaagtg	ctaagacgca	cgaaaataac	atcccaatgg	caatgttaat	3300
gaagcaattt	aagaatcaac	tgtttaaaag	aaggataaa	cgaaaaagct	ctaattgtaa	3360
ttaatgttataa	ttttaataaa	taattgtt	gtcaatccc	tcatataaag	ggatttgagct	3420
tattgtctt	gtggggattt	ttttgttattt	ttttgcact	tcatcaacga	cctctattta	3480
gtttaatgt	tgtcttgc	aaacgtttt	aacaaattttt	aagttgaaag	tgagcgcgccc	3540
actttcaacc	ataaaaggaga	agatttacat	ggagacaaga	gacaactga	tgtcgttgac	3600
tcagagtaac	aaaatacagc	aatgttata	ggacaataatc	tctaaaccaag	atgaggttca	3660
acaattgcag	caaccaattt	agttagccag	ctagatcaat	aataataatgc	acttttagct	3720
gatgaaaag	ctaagttaga	ccataatcgt	gaagatcata	aaggattgga	atcattaaag	3780
gaagagatgtt	aatcagaacc	tattacgatt	aatatcgata	aattacccga	tatcaaagca	3840
acaatgttt	aaagagccaa	gaatgtgaa	cattctgata	agatcgaaaa	gctatttgaa	3900
aggttagaac	aggcattaag	tggtacgat	cgattatata	cgcaattatc	gttgatttggt	3960
acacgaacac	atagaattac	aactaaaaat	tttaatctt	aaggcttacc	taaagcagtt	4020
caacatcaga	ttttaccc	aaaatttaag	aagggttata	caatcgattt	caactcattt	4080
gaacaccccg	ttttgcgtt	catgtacaa	gattcaaaa	tgattgactt	tttaatcag	4140
aaagacggac	tgtatgacgc	attgtcaatgt	gaatttaggt	tatcgatga	gctacgagta	4200
tttggtaaac	gtgcatttat	tggttcg	ctatttggcg	gcaacttcca	tagccctaaa	4260
ttcaagttga	aacattatgt	aagtgttgc	caatgttgg	atgcgtttag	ccaatttaca	4320
aaagtcatgt	aacttaagaa	acaaatcgaa	gagcataaaa	ccatgcctat	gccttacggc	4380
attgaacatgt	atatgtacgc	attttaatgt	agcgtatata	ttggcatttt	tgatcaaact	4440
gtagcgtttt	atatttcaat	acacatctt	ttggaaatgtt	ataaaagcgt	gtgtacacaa	4500
aagagctttc	aaatcattttt	gccaaatttcat	gatgcccattt	tgatttgatgt	cgacgtatgt	4560
gaaacagccc	aaagtgttgc	ccaactataat	aaaagtaaa	ctaataaattt	gtttaatgtt	4620
gagtttgcgc	acgtgacatgt	ggaagcattt	ggaggtgtaa	gcaatgtata	atgatagagg	4680
tcaaagttaa	caaattccaa	aatgcaccc	actaaacgaa	ggcttatata	acgttgc	4740
attatattct	gtatccaaa	cagatttca	ttggatgttt	ataacaccat	ttacgtatgt	4800
aataaagata	gatcagaaat	tttattatgt	gtatcgatgt	atttcaaaag	atgttacccgt	4860
taagcgttta	tcaattactgt	attggctttaa	acgtcatatgt	aattatgtt	ccactcatgt	4920
gaattataac	ccttacattt	atagaaagca	tttaatctat	gtgggtgtca	atataacgg	4980
aacttattgt	ttcaagatgt	agcaccattt	gatggattt	gaggggtatt	gtatgtatgt	5040
atatttttata	aatgttataa	aaattttataa	aagtgggtat	ggaggcata	gaccgtaaa	5100
gtctgtttgc	catcctaaca	agtagtattt	gaaatgtat	aatggatgtat	tctgtacaaa	5160
ctgtatgtt	gtataaccc	ctttagtgcata	aactacatgt	taacatttctt	aaagatgtcg	5220
actatagacc	taacatatac	agttttttt	gtattcaaaa	aaagccaaat	gacacaatata	5280
tagtggaaat	gtatgtatgt	atttttaataa	tcaagcgtt	tgatttgcag	ttgtttgttt	5340
tcaaagataa	aggttggca	aaggtaatgt	aagatgtat	gcaaggactg	atatctaaa	5400
tgatataatgt	gttgcgttt	gattataatc	cctcgat	tattctaaag	aatgttgcgtt	5460
ttggcttaca	aaattcaata	gtttagaaat	aactgttgc	gaataaaca	tccatttgc	5520
gcggctataa	catgtttaat	ctagacgcata	ttgaagtgtt	tgaaaattct	ataaaagatgt	5580
tctccgcac	acgggttgc	tttagatgtt	tttttttttt	tgtcataact	gaaaaaacac	5640
ctccacat	taatcgat	atgttgcgtt	tttgcataattt	tgatttgcgtt	ttacgtact	5700
ttctttttca	acatataatgt	gtgttttttt	cagcttacac	aaagatgtcg	agagccat	5760
tattatgtt	tggatctaa	aatggggaaat	ccgtatgtt	taatttgcgtt	aggtcatttt	5820

tctacagcga	agacattgt	tctaaagcac	ttaacgagct	ttaaggccgt	tttgacaaag	5880
agagcttgg	gggtaaaaaa	cttatggcaa	gtgacgaaat	tggggaatca	aggattcaag	5940
aaaagatgt	aaatgactta	aaaaagttag	tatctgttga	accagtacac	gttgatcgta	6000
aagttaaaac	acaagttgaa	actactttgg	atttaaaact	tgccttgg	acaatgc当地	6060
gacttaattt	tccatctgct	catgc当地	cactagagcg	tcgaattgct	gtattccat	6120
gtgaatatta	tgttggaaaa	gctgaccctg	acttaattga	aaagttacag	gtgaaaaga	6180
aagaatctt	tctttacttg	atgtatgtt	ataagcaaat	tgtaaaaat	gatatcgag	6240
acccccaat	tgatcggtt	actgaaattt	ctcatgattt	gtttaattt	ggatatgaat	6300
ttgtttctag	taaatcagca	agtattgaaa	atcagaaaagc	gtgttataat	ttactcagaa	6360
aacttataaa	aatcaaacc	ggatcacgaa	tcaaaggat	cgagttaaat	acaagttatt	6420
aatgaagaaa	taaagggtgag	ttctcagg	attaaacagt	taattcaagc	aaactttgat	6480
actcaaacc	aactataca	tggctacgat	tattggattt	atttaggtt	gaaagaagcc	6540
gataaaaaaag	agattcatga	tatttccgaa	aaagataata	ttatttattt	agataaaaaat	6600
gaaaatataa	cagacgatg	ggcattagat	gaagagaata	tagacttga	ttgggaggac	6660
tttgacgat	aataatgac	aaatgttgg	atttgttgg	gttgggttgc	ctatcataga	6720
agaacgtatc	aataaaggta	agtactcata	tgattaaatgt	gtaaaatgt	taaaaagaaa	6780
tgaattata	aatatatatt	atccatatga	tgttacaaga	ccgatgttct	gttagcaataa	6840
tctaataaaa	ggagcgttac	attatgagta	agaaaattgc	actgtactca	cgtgttaagta	6900
cattgagca	atctgaacgt	ggttatttca	tccatgaaca	agagcaatgt	ctcatcaaag	6960
aagtgtgaa	aaatttcccg	ggttatttact	atgagacata	tactgactca	ggcattttcag	7020
gtaaaaat	tgaaggcgt	ccggccatga	acaatgtt	acaatgtt	aaggataata	7080
aaatgaaat	ggtattaatgt	tggaaatttga	atcgatattt	tcgctcaatg	agagacgtgt	7140
ttaatattat	tcatgaattt	aaagagctt	acgtaagttt	tcaatcgatt	tctgagaata	7200
ttgatacata	caatgttct	ggagaagtt	tcgttacaat	gtttgggtt	ataggatcaa	7260
tagaacgttc	aacactgatc	agtaatgtca	aatgtcgat	gaatgtt	gacgttactg	7320
gagaggctat	tacagataga	gtgcgttgc	acaatgtt	actcaatcca	cttacacaga	7380
aaaatgattt	ggttatcgat	ggaaaatgg	ctaatatcg	acgttataat	ttcgatttat	7440
acttggatca	taataaaagga	ctcaagcc	tcatatcgat	actgaatcaa	aagggttata	7500
gtactattaa	ttaaaaagcc	ttttcagg	atgggtttaa	atataattt	aataatccag	7560
tctataaagg	ttatgtcaga	ttcaataacc	atcaaaattt	ggctgtacag	cgaagaagt	7620
gcaaaaagt	taaaaatgt	gtgttattt	tcaaaaggtaa	acatgtt	attataatgt	7680
aagaggat	tgaccaatgt	catggaaaat	tagtttctaa	aagtttttaa	ccgggcagac	7740
ctattggtgg	agatttctac	tttcgtgggc	tcaataatgt	tccagatgt	ggcaataata	7800
ttgtatgtcg	tcggacttat	tataaaacga	aaaatgtt	agaacggaca	atcaaacgct	7860
attacattt	ttctttattt	aatcgatc	ggagtttgc	ctgtcatatgt	aatacgatca	7920
atgtctgat	cgtcgaacgt	gtaatcaatg	ttcatctaa	tcgttattt	tctcaaccgg	7980
atgtgattt	aaagatttgc	tcaatgtt	tagaaaaat	gaaaatgtt	catatgtt	8040
aaacagaaat	aaaatatgtt	attgtatgt	tagaaaaat	aaaagaaaaa	gtttaaaacac	8100
aaacagaacg	attattgtt	ttgttctt	atgtatgtt	ggacagttt	atttttaaag	8160
ctaaacaaag	tcaaatgtt	caacatgtt	agtttattt	ccagcaat	aaagaagcaa	8220
aacaagcata	tcaatcaca	gctgaaat	ccaatgtt	taagttaaa	ggacgactca	8280
ttttatgtat	aacacgat	agtgttattt	ttagaaaat	caccccgaa	gtttaaaat	8340
aacttggat	aatgttattt	gattgttattt	aaatttacg	agataaaacag	gtgaaactag	8400
tacatataa	aattgtatgtt	agtcttattt	tcaatcttt	gaaaaatgt	tgggggtt	8460
ttttatggcc	aaatttcaat	tcgaaatata	ttgttcaaaat	gattatttca	tcaaccaat	8520
taccacttt	accacttagt	tattgtt	aaaatgtt	gaaatgtt	aaaaatcaa	8580
tatataatcat	ttaaatgtt	tatcatatgt	atacatcaac	caaatacatt	aggaggtt	8640
aacaatgaca	tttagaactac	aacttcaaa	cttataacc	aatttatttca	acctacc	8700
ggatgaaaag	tgggaatgt	aatctatgt	ggttaccgt	gatgtatcc	tacccgtt	8760
atatgttgg	cttggggc	tcgtatata	aatatgtt	acttataat	actactctgt	8820
tacacttcc	gaaatgtt	tctaccctt	catttcttac	tatcgtt	actctatgt	8880
catccgttat	atcgatgaa	atcagat	ggatttctt	tacccat	acaccatcat	8940
gccactttt	gatcaacat	acttactt	aggaggacaa	taatatgt	aatatatca	9000
aaatttacaca	attgtatgt	acaatactaa	gtgaaatgt	cattttgt	aaagagt	9060
aacgaaagg	agtcttattt	gaatgtat	atcaccctgt	gtatcgccaa	caacttac	9120
actgcattac	aacatcaat	atggcaat	gtgcataac	gtgaaaatgt	acagtccaa	9180
gaacttagaa	caatagat	ttttcatgtt	ttccatgtt	acatgtt	taatcaattt	9240
tatgtttaaa	acaaacaaga	acgttctt	tatgtttaaa	ttcataa	gaattattcg	9300
aaagatctca	atattaat	ggttctt	atccgagaat	atgtatgt	tttttctt	9360
ctatgtcat	ttacttcc	agaatattt	ataggaggca	tcaatcat	agaatataca	9420
atgtatcat	gaaatgtt	caatattt	tgacgtata	caacatcg	actactca	9480
aaaacatggg	acaatgtt	aaagatattt	tcgttataa	cttgcattt	aaattttgaa	9540
ggaacgaaa	aattgtt	aacgttca	cttataatgt	acaaatgtt	agaaatggat	9600
gaatttgg	ccatcaat	tgtt	tacttcaata	ttacaacacc	gattaattt	9660
aaacattt	aaaccctt	tgatgtt	gataaggata	catatgtt	aattatgtt	9720
gcagccaa	agtctatgt	agtaatagaa	atgttggaaac	ccatataa	gaaatgtt	9780
caacttattt	accccgaaag	ctcgatc	gtggatataat	aaacaaaaca	ctat	9840

taattataca aaagcgaagg tatttaatgt attttaataa gaaaaagcaa gaaaaaaattt 9900
 actaataataa aaattacatt cgagaaattt tattaaacgg aaaacaagtg atttggc 9960
 taaatttataa aaagtagtga aattatgaga acgtatagct gtattgattt ctacatttt 10020
 tttgatgaca atattataga tatcggtt gtatggagct atggcgataa gatatatttgg 10080
 tggaaatgat gaaatgttaa ataaagaact taattcactg caagaagcga tatgaaagta 10140
 tgttaaggga gtaaaatatg acattacca aatttattaa ttattattaa tgcaattttt 10200
 atgtgtatcc cttgttagtac aagtaggact tttatcttgg ggtatgttc tacttgcagt 10260
 agtatattttg gatctttttt aatggggat tttacaatta aatggccact 10320
 cgttaaagat gtagcaaaaa ttatagaaaa ttactttggt gaaacctgtat aatcagaga 10380
 ataatttataa aaaaatagaac atttccatcc tttcatagta gggaaatgtt tatttaattt 10440
 atatttttc taacgaaact agaatacacc tactttgata acttaattaa cataagtaga 10500
 ggtatagtcg tattttgtca ctttccaata tttacaaact atcttcaag tcaatgtttt 10560
 atctgaaaaa aattttccaa gattttttaa aattttacga aggaatgact tattgtgaaa 10620
 aacttggttt ttaacatata aacttaaaggaa gataatataat tggattgtt ataccgattt 10680
 tacggaaagca gatcatggat aagtagcacc aagtaattt aatgttattt aatcgaaa 10740
 gtatataat tgaacaagat aaaagttttt atatgttattt tattgtatgtt atttggctg 10800
 atattttataa tattgtccca aattttaaacc gttactttt gcaatatctt aatttttaat 10860
 cataaaaacat catgcaaaata aacgaagtaa gttgtttaatg aattttgatc gcttggaaat 10920
 taatgaaaat cgtatcaaa taacatcgt atcaatcgtc acacgagat taatgaaaaa 10980
 atctaaatac aatcaaataac tttttatattt atattttttt aattttcaatg ttgttattttc 11040
 aattaatttaa acaattttt aatggggatct atattttttt aattttttttt aatggggat 11100
 agataccaa aatattttttt aatggggatctt atattttttt aattttttttt aatggggat 11160
 aatctttaaa caaatggaaat aataattttt aatggggatctt atattttttt aatggggat 11220
 ttattttgtt catggcattt cgatgtttttt ttcactttt tttttttttt aatggggat 11280
 tttgcaaaaat atacaggggg ttatataaa tggaaaacaa gaaatggggg taggagggtt 11340
 atatggggaaat tacaattttt tttatgttattt tttttttttt aatggggat 11400
 tattttataat atttccattt tttagtctgc taattttttt aattttttttt aatggggat 11460
 tagatgtaaa gtatcaatc tttttttttt tttttttttt aatggggat 11520
 aaatttatggc acaagaatgtt caaaatataa ttcaactatgtt aatggggat 11580
 ttaaaaagccc acgtatttca gataagggtt cttttttttt aatggggat 11640
 gtggatatac aagtatgtt accgttacca accaaggcaga gttttttttt aatggggat 11700
 atgttggaaat taaaatgtt aatggggatctt aatggggat 11760
 ttagtgtatca atttttttt aatggggatctt aatggggat 11820
 ataatacagg aaaaatgtt gttttttttt aatggggatctt aatggggat 11880
 taggattttgtt tttttttttt aatggggatctt aatggggat 11940
 aaacagaaga aagatgtt aatggggatctt aatggggat 12000
 ttgatataag agggtttttt tttttttttt aatggggatctt aatggggat 12060
 tcatgataaa cttttttttt aatggggatctt aatggggat 12120
 gttttctaat gttttttttt aatggggatctt aatggggat 12180
 tggtaagagc atactttcg cttttttttt aatggggatctt aatggggat 12240
 attaattataa gatggagata tttttttttt aatggggatctt aatggggat 12300
 taatagtggg ctatcttaattt tttttttttt aatggggatctt aatggggat 12360
 aacttagatgtt gttttttttt aatggggatctt aatggggat 12420
 attaattttgtt tttttttttt aatggggatctt aatggggat 12480
 cattgtgata gttttttttt aatggggatctt aatggggat 12540
 agtaaaaaat tttttttttt aatggggatctt aatggggat 12600
 agcggaaagggtt tttttttttt aatggggatctt aatggggat 12660
 gccaattgtat aaaaattttt tttttttttt aatggggatctt aatggggat 12720
 atacataatc atttttttt tttttttttt aatggggatctt aatggggat 12780
 gagttgtttaa aacaaggccc aatggggatctt aatggggat 12840
 cttcataaga gatatagtttt tttttttttt aatggggatctt aatggggat 12900
 aataactcag aatggggatctt aatggggat 12960
 acggatcaaa ttatagaagg tttttttttt aatggggatctt aatggggat 13020
 tattttttttt tttttttttt aatggggatctt aatggggat 13080
 gagtttacaaa caatgggatctt aatggggatctt aatggggat 13140
 gtttcaaaaat tagatgtttt tttttttttt aatggggatctt aatggggat 13200
 gtttcttcat tttttttttt aatggggatctt aatggggat 13260
 gatagaattt tagcacattt tttttttttt aatggggatctt aatggggat 13320
 atgtctaaaac agttgtttt tttttttttt aatggggatctt aatggggat 13380
 tattttttttt tttttttttt aatggggatctt aatggggat 13440
 caagattataa agcggaaagggtt tttttttttt aatggggatctt aatggggat 13500
 aaagtgcacaat gttttttttt aatggggatctt aatggggat 13560
 attgttacat tttttttttt aatggggatctt aatggggat 13620
 tcaatagatt tttttttttt aatggggatctt aatggggat 13680
 tatgttattt tttttttttt aatggggatctt aatggggat 13740
 gttttttttt aatggggatctt aatggggat 13800
 agtggaaatgtt cattttctaaat tttttttttt aatggggatctt aatggggat 13860

gggtggctctaa	gattgttttg	gcggggtttat	agaaggattt	ttattgataa	cgctgtcgaa	13920
aaaaaaagccaa	cattagtagt	aggggctggaa	caaggcgat	ctgttttaat	tcgtgaaatg	13980
ttaagaagccaa	aagatatgcg	tatgcaacca	gttttagctg	ttatgacgaa	aaaaaacaaa	14040
aaaaaaatgaa	cttactactga	acgtgttaaa	gttcaagggt	atgttgaga	tataccggaa	14100
cttagtaaaat	aatttagaat	aaaaaaagat	attattgcta	taccgacatt	aaggccaaaa	14160
aggttaaaat	aatttagataa	aatatgtat	attgaggcg	ttgattaaaa	aaaatgcct	14220
aatatagaag	atgtgttattc	tggagaattt	gaagtcataa	atttgaaaaa	agtagaaatg	14280
gaagatttac	ttggaagaga	tccagttgaa	ctagacatgg	cattaatttc	aagagaatta	14340
acgaaataaa	caatattggt	aactggagct	ggaggatcaa	taggttcaga	aatttgcaga	14400
caagtaagta	aatttgatcc	tcaaaaaattt	attttgttag	gacatggaga	gaacagtatt	14460
tattcaattc	atcaagaattt	agtaaaaact	tatggaaaat	gaatttgaa	tgttccgtt	14520
atagctgtat	tacaaaataaa	acacgtatt	ttagaagtca	tgaatataca	taagccat	14580
gctgtttatc	atgctgcagc	acataaggcat	gtcattttaa	tgaatataca	ccctcatgaa	14640
gctatttagaa	ataatattttt	aggtactaaa	aatgtagctg	agtctgcata	agaaggagaa	14700
gtaagtaaat	ttgtatgtat	tcaacagat	aaagctgtaa	atccatctaa	tgtatggga	14760
gcaacaaaac	gcattgtctga	aatggtaata	caaaggttaa	atgaagataa	ttctaagaca	14820
agttttgtat	cagtagat	tggaaatgtt	cttggatcat	gaggatcggt	cataccctct	14880
ttaaaaatc	aaatgtatcc	agggttccg	gttacgtaa	ctccccctga	aatgacacga	14940
tatttcatga	ctataccaga	agcatcaaga	cttggattac	aggccggggc	attggcaca	15000
gggtggcaag	tattttgtct	agacatgggt	aaaccagttt	aatatgttga	tttagcttaa	15060
aatttaatac	gggtgagcgg	taaaaaagaaa	gaagatattt	gtatttgaa	tcagggtatt	15120
agaccaggag	aaaattataa	tgaagaattt	ttaaataaaa	atgaaatcca	tccgcagcag	15180
gtatatgaaa	aaattttatag	aggcaaaatgtt	gaccactata	taaaacccgaa	agttgtatgg	15240
atttggaaag	atttataaaa	taattttctca	aaagagaagc	tcttaaagat	agcaaataga	15300
taataatataa	atgtatattt	gagttttaaa	atgaaactaa	agtacaaaatg	aatttttaatt	15360
ataaaattttt	ttacagtatt	atttagtata	tttacattca	tcggttattt	aaataacttg	15420
ataggtttt	gagttgttac	aatatcatta	tgtataacta	tagctatgac	cgtgtactta	15480
ctttacaaaa	aaagaaaagg	tttttttattt	gttttttttt	tatatttttt	tttaactaat	15540
tttgggtat	ttgttacaaa	tatatttttt	gccaatctt	tagggagta	tcacgggtat	15600
ttatcttgg	atttatataaa	catatcaat	ttgttttagca	ttgctactttt	tgcgatatta	15660
acttttacaa	tttttagtta	tttttttttt	gtgttttagca	aaaaaaatcc	aagtagaaag	15720
tttgatattt	aaagttaaagg	aaataatttt	ttctactaca	caggaatattt	atttatcat	15780
ggattttacta	tacaattttct	ttttttatattt	ataactgttc	gatttagcaat	taataacttat	15840
ggagatttat	taagttagcat	acaagaattt	ccaaatgtata	cgtacggat	attctttttt	15900
tcaatttggaa	ttgcattttgc	attttcttaat	gtaaaaaaa	cacatattaa	atatctgat	15960
atttatattaa	ctccccaatgt	gttattttttt	tttataaccg	gaaatagggg	tattatacc	16020
tatccaattt	tatctgcact	tggagttgtt	atagaagga	attataaaaat	gttacctgtt	16080
atgataattt	caattttttt	tacatttattt	tttgcataac	cattttttaa	agtttttaga	16140
aatatggata	gtagctcaat	tgaaaagggtt	gatataaaatt	ggttttcttc	acttggttgaa	16200
ataggcttaca	cactgcgccc	tttaggtttat	gtaaactaggt	ggatttgacgg	tggggaaagc	16260
atagttttag	gcaaaaatgtt	cttagcacct	attcaaaaat	tattttttata	tattatacc	16320
gggttacac	ctgtttaacta	tgaaaatgggtt	ggttacgggtt	tttaggtat	actacctgtt	16380
atgggtttta	atgtatatacg	agaaggcgat	tacaatgggt	caattttttgg	agttttagatt	16440
gtaatgggtt	tattttgtct	tttactttttt	aaatttacaa	atttttttttt	tttttttttttt	16500
ctgtcaatgg	gtactgcaat	tgtaagtgtt	ttaatcataa	atataagaaa	atagtcacaa	16560
ttcgttacctg	catacatattt	aattttttttt	gtaaatgtgt	ttatatttttt	ttgcaattttt	16620
agtttattaa	aaaagaaaac	gaaggccgat	taaagtgggtt	aaaaatttttt	taataaaattt	16680
ttgttgcata	atactgtctg	tatgttgc	atttttttttt	tttactttttt	tttttttttttt	16740
aggaacaccc	gaggatgttag	gacgttataa	ttatgttta	tttactttttt	ctccaattttt	16800
tttattttata	tccctgaaaaa	taaggctctgt	tttactttttt	tttactttttt	atagtcacaa	16860
tgaatatata	tcagcaattt	tatcattttaa	tttactttttt	tttactttttt	ttgcaattttt	16920
ttgttgcata	tttagaaatgt	gtgttattttt	tttactttttt	tttactttttt	taataaaattt	16980
atttggaaat	ataaaaagaaag	tacctttatgg	tttactttttt	tttactttttt	gtctcaattt	17040
actcggaaat	tcaatgggtt	tttataatatt	tttactttttt	tttactttttt	atattatata	17100
ttctttttca	cacaacttga	atatggcact	tttactttttt	tttactttttt	gtatattttt	17160
atttgcattt	atcgatagat	ggtatcttaag	tttactttttt	tttactttttt	taactataaa	17220
taacaacattt	gcaaaatgtt	aggagatttt	tttactttttt	tttactttttt	ctttttcaag	17280
tgcgtttagga	tcataaataa	caggattttc	ttttttttttt	ttttttttttt	tagaaatgtt	17340
ataatacatta	ggtatattttt	tccaaatgtc	ttttttttttt	ttttttttttt	gtatgtactg	17400
aaattcaatc	agtcaagttt	ttttttttttt	ttttttttttt	ttttttttttt	atgggggggg	17460
aattgaattt	gaaaatgtta	ctagaaaaat	ttttttttttt	ttttttttttt	ttgggtatgt	17520
ctcggttata	tttgagttttt	ttttttttttt	ttttttttttt	ttttttttttt	ggccttggta	17580
atatgggtaa	aataatataa	tattatcat	ttttttttttt	ttttttttttt	tcattttttt	17640
ttgttattttt	ttggggacaa	ctataatagc	ttttttttttt	ttttttttttt	tttacttcag	17700
ttctcttaata	cttattttttt	gtatttttttt	ttttttttttt	ttttttttttt	attacaaaaat	17760
tttatttaggt	gtctgtttaa	cttattactat	ttttttttttt	ttttttttttt	caaaatatttc	17820
cttatttttac	aaaaggatata	tttgagggtgg	ttttttttttt	ttttttttttt	taagcttata	17880
			aaaatatgaa	aaaattttttt	ttaaaggat	

tggaaaaggaa tctatctgaa gataagataa ggaaattggg tttacaagtt ggaaatgatt 17940
gtagggtttt aagtgttgat agatcaacat ttggatctga gccttacctg attcaaatag 18000
gaaatcatgt aacaataact agtgggtgaa aatttgcata ccatgatggg ggggtatgga 18060
tttttagaaa aaaatatcct gagatagata attttcatag aatattttatc ggtataatag 18120
tttcatagg gattaattca ataatttgc caggagtaac aataggaat aatgtttag 18180
taggtgtcg aagggtgtgaa acggaaagatg tacctgataa tgtaattattt ggtgttataatc 18240
ctgccaaaaa aattaaaagt atagaggcct atgaaactaa aatatttagaa aatgtttag 18300
acacaaaaaa acttaattat aatgaaaaga agatatattt attaaataaaatc aatgtttag 18360
ataggatataa ttaatgatta aagttatgca tatatttagc agaatgaatc ttcaagaga 18420
agaattaaga actatggata caatgaaaact attaaatagg gagtttgagt gttgttataatc 18480
tgctacatca gggaaaaggg gcgaaattaga tgatgatta ttcttcaag tgatgatgg 18540
acattatcca gatataaaaa aatttagtgc tttttatc aatgtttagt gtttcaatct 18600
gaaaatataa gatgttgtac atagtcatac actttttagt atggtttaga ttcaattact 18660
ttcttttca gcaaatgtaa gaaatagaat aacacactt aagacttcca aagatagtaa 18720
agaacaatat aataaaataa gaaaagctag aaataaaagta ctgaaagcca ttatagaaat 18780
cttttagtacg aaaatcttat atgtaagtaa tatacgaaat agaattttaa tctcaatgaa 18840
actttttcg aaaaacacat aactattta caatgttgc gaaataatgaa atataaaca 18900
aaattttaaa aagaggaaaa atagtttat tttatgtcggt aatcaatct 18960
ccaattatcc aatttttttttca ttgttagatg taatagaaat ttttttttttca aatcaatgaa 19020
aattactttt gttggcaata tcaaaactgta ttatggaaaa aatttcttga gtagatgaaa 19080
tgaaagaggt ttaaataaaaa atattaaggat tattggagaa gtaataacc cattagatta 19140
ttttaaaacg agtgaatatt ttttgcattcc tagtgaatta ggggattac cgggagcatt 19200
gatagaagcg catcatcaca atgttattgt tataatcttcg aatataaaag aatcttgc 19260
agtaatccaa tattttaaag atcttttttttca ttttttttttca aatcttgc 19320
ctcaactatc aaaaagctaa ttcaaggaaa aagcatata agttttatc aatcttgc 19380
ttttgatatc aatatgacta cacaagaatt aaaaagaaatt tataatgatg aatcttgc 19440
gatgaagggg ttgatttca tggaaaatattt aatcacaggt acagcagggtt ttatgggtc 19500
acatcttgc aaaaactaa tttaacaagg tagatttttttca aatcttgc 19560
tgattatcc ttcagtttttca tggaaaagggg tcaatagggg aagagaattt 19620
caactttatc aaaaagttaa tagaaaaattt tcaagcatttttca aatcttgc 19680
acaaccagaa gtagttagtta atttatctgc tcaagcagggtt gtagatataatc 19740
tccaaggacg tatattgattt ctaatattgt cggttttatc aatcttgc 19800
gcattttatc attcaaaattt taatttatgc ttcatctgt tctgtttatc 19860
ttctaaacc ttttagcactt cggataatattt tgatcatccg ttaagtttatc 19920
taaaaaatca aatggatctaa tggccacatc attagatctgc ttagatgtatc 19980
aggattgaga ttttttttttca tataatgtcc atggggggatc ctagatattg 20040
atttacaaaaa gcaatcgtaa atgatcaatc tataatcg 20100
gagagacttt acttagtgc atgatattgt tgaagcaattt agtaggctt 20160
agcgtccctt aataaaagaat ggtcaggggc cgaccctgac cctggttcc 20220
atataaaatc tacaatattt ggaacaacacat tccagttttca ttagatggatc 20280
tatagagaat aatttttttca aagaagctatc gaaaaactatc atggattttatc 20340
tgtagctgaa actttagtca atgtatgtatc cttgtttatc tcaaaacc 20400
aactacaattt caagatgttgc taaaatataattt tgtaggttttca ttagatgtatc 20460
atgaagaaaa aggggtttt aatatgcaat ttttttttttca aatcttgc 20520
aatataaaaga taatttttttca tcaataggct ttttttttttca aattttggatc 20580
ccattttttca taaaatgtctc ataaatttca ggtgaaaaatc ttttttttttca aatcttgc 20640
ttaataatcc gaatggaaaa aatgttgcata ttttttttttca aatcttgc 20700
aatcttcaat ttttttttttca aaaaaatattt ttttttttttca aatcttgc 20760
gtgatgttgc ttttttttttca aatcttgc 20820
aaaaaatca ttttttttttca aatcttgc 20880
tttcatggatc aatatttttca aatcttgc 20940
cagtggaaaaa tgcttagcata gcgattttatc ttttttttttca aatcttgc 21000
ttttagacgg gaaagagttt aaaaaggattt ttttttttttca aatcttgc 21060
agaattttttt ttttttttttca aatcttgc 21120
ataaaggaca taacgttagct aaaaaatattt ttttttttttca aatcttgc 21180
ttgaatttgc attttttttca aatcttgc 21240
acaatgttgc aaataatgtt aatattttatc ttttttttttca aatcttgc 21300
atttttttttca aatatttagat ttttttttttca aatcttgc 21360
caattgttgc agcaataggaa aatgggtgtc ctatcttgc gtttttttttca aatcttgc 21420
cggtatgtt ttttttttttca aatcttgc 21480
taatttaatgc atcttttttca aatcttgc 21540
aaaatatttc aggttacaac ttttttttttca aatcttgc 21600
attataaaaaa aataataatc aatattttatc ttttttttttca aatcttgc 21660
tatataatata atcttccatc aataatttttca aatcttgc 21720
tgtatgttgc aacaaagata tactaaatc ttttttttttca aatcttgc 21780
aaaaatagtgc aatttttttca ttttttttttca aatcttgc 21840
tttatccaaatc ttttttttttca aatcttgc 21900

actgttgc	atataaaacca	attgcctgaa	attacgaaag	atgatattag	aaaaaaatgtt	21960
gataaaaat	ttactaaaaaa	aaaaaataaa	cttataaaaa	tggcactgg	cggttcgact	22020
ggtaaaagta	tggtttttta	tactaatgc	tatgatatgt	ctagaaaaat	agcttaccc	22080
gattatttt	aagaacaaca	tggggtatat	aaaggatgat	aaagagttag	tgttaggtgt	22140
agaaaaat	taccaattaa	acaaaaaaag	aaagtattt	ggcgtatata	taaaccacta	22200
aatcaattaa	tgatatctgc	ttatcatgc	gatggtaaa	atctttaata	ctacattaaa	22260
aaattnaata	aatttcagcc	tgaaactttt	gatggctata	ctacagttat	tcataggatt	22320
gcgagatata	ttttagataa	caatatagaa	ttaagtttta	caccaattgc	tattnnccct	22380
aatgcagaaa	ctttaactga	ttaatgagg	gatgatattt	aaaagcttt	taattgtcca	22440
gtgcgtatc	aatatgtttc	ttctgaaggg	gcacccttta	ttacagaaaa	caaagaaggc	22500
gaactagaaa	ttatgttagc	tactgggtgt	tttgagtgt	aacaattca	tggtaatatc	22560
tatgatttaa	tagtgacgg	tttttatact	actactacac	cattattgag	gtataaaatc	22620
gggatattcg	tagaattaga	aatgagctt	cccgtaaatt	atcaacaaaa	agatataaaa	22680
attaaaaagaa	ttatcggtcg	taacaatgtat	tttttacagt	ctagagaaaa	aggaattgt	22740
actaatgtga	atttgtaaac	agcaataaga	tttggtgaga	atgatgttat	tgaatcgca	22800
tttgcacaga	atgatattga	taacattatt	gtgtttagt	taatttagtaa	tgatgcggat	22860
aaaaataata	ttttaaaaaaaa	attaaaat	gagttgaat	tcagggttgg	tacaatact	22920
aatttccatt	ttgaatttgt	taataagata	ccatcaacac	ctggggaaa	taataaaact	22980
gcaatttaata	acattaaaa	aggggataag	aaaatgaata	gaaatattgc	agtagtaggt	23040
tttaggttag	taggttacc	agtagctgt	acttttggga	ataaacataa	agtaatcgga	23100
tttgatattt	atgaatcaag	attaaagaaa	ttaaaaaata	attatgatag	aacaatgaa	23160
gtaacagaaa	ataaattaaa	aaacacgaaat	atagaatata	cttcaaatgc	agaagattt	23220
aaaaaggctg	atttttattat	tatagctgt	ccaacacca	tcgataagca	taataaaact	23280
gattttatc	cattttaaa	agccgtgt	acttttggga	agtagattac	tccgacaca	23340
atcggttat	atgaatctac	agtttatccc	ggcgcacacag	aaaaaagat	tgtacctgt	23400
ttggaaaaat	attctggact	cgtttgggtt	aaagattttt	tttgggttta	ctcacctgaa	23460
agaattaatc	ctggggataa	ggtacatact	tttgaacca	ttactaaggt	tgtatctgc	23520
caaacgctt	aagtattaga	aatagttca	gacgtatata	gttcagtagt	cacagcagga	23580
gttcataaag	catcttcat	taaagttagc	gaagcagca	aaatgttca	aaacacacaa	23640
cgtgtatgaa	atattccct	aatgaatgaa	ttggcaatta	tttttgataa	attagatata	23700
gatactaag	aggttattaa	agtttcagg	acaaaatgg	acttcttga	ttttaaacca	23760
ggatttagt	ggggacattt	cattgggtgt	gaccatatt	atthaacaca	taaagctcag	23820
gaagttggc	accatcctga	agtgtttaa	gcaggttaga	gaataaaatg	taatatggt	23880
aaatataatt	cttctaacgt	tattaaagag	ttattgaagc	aaggattaga	agtacaagga	23940
gcaacagtt	atgtgtctt	tcttacattt	aaagagaat	gttccgattt	aagaatatac	24000
aaaggatttt	atattattt	agaatgtaaa	gagtgatgt	taaacgttaac	agtgaatgt	24060
gttgaagcgg	ataaaaatg	agctaaaaaa	ttctttgggt	tagattgtat	agatacaca	24120
gaattaaaa	tgggtgatgt	agtgttattt	gcagtgcac	ataaagacta	tatggaaaat	24180
aaaaaggatt	atatacaattt	agttaaagat	tgtggcatag	tgtttgacat	taaaggcata	24240
atcaatagt	atgaacttta	tgtaaagtca	cgattatgg	gattataatgt	gtaaaattac	24300
atttgtaggt	ttttagtga	aaatccaaaa	atatttcatt	tagttactgt	ttcttaaggt	24360
atccactt	ttagaggaca	aatagaattt	ttaagaaaaa	aaaatatgga	tgttcacatt	24420
gtttcgagt	atgtttagga	attaaacgac	tatgataatg	aaatagctca	tgttatacac	24480
atgaaaagag	atatacgatt	attcagtgat	ttaaagtcat	tattaaaaat	gatattacta	24540
tttcacaaag	aaaaccatt	tattgttaat	tctggtaatc	caaaggcagg	attaatagga	24600
acaatagct	cgttattac	ccaaagaccc	attagaatat	atactgttag	aggtttaagg	24660
cttgaacacg	ttaaaggatt	caataatttt	gtattgtat	tgatggaaaa	gatgcaatg	24720
ttttgtcga	ctgtatataa	agcaattttt	gaaaggttt	agcataaaaa	tattacat	24780
aatttggct	aggaaaataa	aattactgtt	ttgggatttg	gtagttctaa	tgttatacaa	24840
tttgaaaaat	tccaattaga	taacaataaa	ttagaagaaa	aataccataa	attattaaat	24900
gataatttt	ttatggcta	tgttaggaaga	attgtaaaag	ataaaggat	acatgaatta	24960
attcgtcat	ttaaatttat	tgtaaagtaa	ggatataatg	tcaaattgtc	tgttattgt	25020
agtttagaga	cagaaaaattt	tattgtat	tctgactatt	tatttttaac	tcaaattct	25080
aatgtgtat	taatacaagg	tgtttcagat	ccaaattcat	tttataataa	tatgaatgt	25140
tttggtttc	caactcatag	agaagggttt	gaaatgtta	gtatagaggc	tcaagactt	25200
gaagtgc	taattactac	taatgttaca	ggcgtattt	atactgttagt	aaatggagaa	25260
actggattt	ttgttgaaaa	aggtgacttt	aaagcaatcg	ctggaaaaat	tgaaaaattt	25320
attaatgtc	agagtttaag	agaaaacttt	ggtcataatg	gaagaaaagag	agtggaaaat	25380
aaattttca	gcacaaattat	atggggagaa	ttggaaagta	tgtacaatac	ttttctaaaa	25440
gaaaatgtt	gaaaatgtt	aaaagaaat	ttgatattat	tagttccat	tatgcaatta	25500
ttatatttt	gccgtgtct	tttctagtgt	ctatgtcaat	taaaatagag	tctaaaggtc	25560
cgattgtat	taaacaggac	cgaccaggcg	taaagaacaa	attattttaa	atttataat	25620
tttagatctt	gagacaagat	accccaaatt	tagcaactga	taggttagac	cctgcagatt	25680
atattacaa	aactggaaag	ttcatttagaa	aaacatcatt	agatgaatta	ccacagttt	25740
ttaatatttt	aaaagggtat	atggcagttt	ttggccctag	actgttctta	tataatcagt	25800
atgaacttt	tgaaaaaaa	actaatgtaa	atgttctt	ggttaagcc	ggattaaatg	25860
gcttagcaca	agttatggc	agagataaca	atacqacq	ccaaaaaaat	caatataata	25920

agttttatgt tgaaaaccaa tctttcaaat tagatatgta tattatttat aaaaccataa 25980
 aaaacactat atcttctgaa ggggttagtc actaatgaaa aatatattaa tcacaggaa 26040
 aaatggattt gttagttaatc aatttcaattt attattaaaat aatgataatt ataaagtgcg 26100
 tagagtcaatc ttgaaaaata atgattggaa gttttgttca tttgaaaattt atgacgtaat 26160
 cattcattta gcagcattgg ttcataataa tcaacccaat gctaaaataa ttgattatat 26220
 gaatacgaat taccatttaa ctagagaact agctaaaaaa gctaaaatg acggtgtaag 26280
 tcaatttata ttttttagt ctatgggtat ttttggcatg aatggtttaa ttaataaaaaa 26340
 atgtgaatc actcaattaa ctccatataa acctaaaagt gcatacact attctaaatt 26400
 gttagcagaa agagatatic aaaaataat ttagtgcacaaa ttgtggtaa atatcgtag 26460
 accgccaatg atatatggta aaaaaggacc gggtaatttc gctaaactta taaaagttgc 26520
 aaatttatca agaatatttc ccaaatatca taatgaaaga agtgttatac atatagataa 26580
 cttatataaa catatttac acttattgaa gaatgaaaaa tctgatatac cacatccaca 26640
 gaatatggaa tatatgaaca ctaatactgc tttatcattt attagaaaatc atttaggaaa 26700
 atcgagtga cttatagaaa ttccagtgcc aatattttc aataaaattha ttgaaaaatc 26760
 aaatattcg aacaaatatt atggaaatc aacatactca aaaaataatg acgatagaga 26820
 aataaaataat atgcatttt acaattttaa tcaaaactatt agtaaaactt taaaataaaa 26880
 aatttatatga taaaagattt gttatgataa ataaatcggt aacgaaaaaa taggcttaac 26940
 ttttataattt ataccaataat tattatttt tatagttaggt ttgtttttt taaaattata 27000
 gttttaaataa gcttaattaa tgacttacta gaaaaggcag gttcccattt ctattgacta 27060
 ttttcgatta atgtgaaagg tcaaaaaataa gatgtgatca gtgccttacc tgagtacaca 27120
 cactaaattt gtcggtagag gtacataaga aagattaaat catgtgtatg tgggtgtga 27180
 atcgatcatg gcaaaaaatc ctattgaaaaa attaattaaat gtgccaatttgcattt 27240
 tgcacacgatt aatttagatg gtgatgaaaca ttactttatg gagtgaatgg tgcgtatgtt 27300
 gtgagtaaca gtgatttta tcccccaatta tcccttctct aaaggctaaa aataccaca 27360
 tggatggtaa agaaatctca ggcgttatac gtaatagaaa agaagcgggt gctggtagt 27420
 gggaaatag acaagcggaa caacacgcg ttatgttgcg agttaactaa aactatgaa 27480
 tccaaacctt atcatgaaaaa ccaattcaat taataaaagg gcaaaaacacg ttaggtgtt 27540
 gtcgacttca ttactttatc cctggtgata atgaagatata tattcaagca tattcgagaca 27600
 atttgaattt aaataaaattt ttagtaaaaca tcaattgctc atttagcggt tgggtttttt 27660
 tatagattaa aatataatgga aacacagatg taaaataaccc ttttattttaa gttataactt 27720
 cagcatttga gttttggagg agttgttattt aatgaaactt acaggcagtt ttgattttatg 27780
 atatctaattt gaattggcac atataatttta ttttataattt tgcgatataa aagtttaggaa 27840
 tgaagaaaag ctattttagc catttataca tagctgtttt gtaatattttt agcaaaaataa 27900
 ctaatatggg gaggcgtatc ataaggatgg gggatgttga taagcttccc ctgttttagtt 27960
 atttggctaa aaaagactatg ctgttcattt tatttacatg gtatgtcaac atttttttaga 28020
 cagtttcat gttgttattt ttaaatgcca ctgcgtcaaa atactttat gaagaatgtg 28080
 gtcgacttcaattt gttgttacca ttacataat ttttataattt ttttcttcaatg ttttcttcaatg 28140
 tttcaatttgc cattttttt acaaatttgc ttttcatgtc ttttcatgtt gttcccgca 28200
 ctgcgttac taaaggacaa tctttggatc ttcatgttgc ttcatgttgc aatgtttctt 28260
 gaacttcatc tatcaaatga ttattttaaattt ctttgcctct atcgggtgtga aatagtttga 28320
 tttattctgc tgattgtttt tgatactata ttttgcctct ttttttttac tgcactgtaa 28380
 ccaacaattt ttcttattttaa tagatctata aataaacata ttttgcctct ttttgcctgcg 28440
 acttttacgt atgtttaatc acttactata ttttgcctct ttttgcctct attaaaagct 28500
 tcatttacat gttttttat ttttgcctct ttttgcctct ttttgcctct ttttgcctct 28560
 ttatgatttgc acgttctacg ttttgcctct ttttgcctct ttttgcctct ttttgcctct 28620
 tagaattcata ataggactttt ttttgcctct ttttgcctct ttttgcctct ttttgcctct 28680
 attgtatgtc atttttttgc atgacttttgc ttttgcctct ttttgcctct ttttgcctct 28740
 taaaatatcg ttctccattt ttatatgttgc aacttttttgc ttttgcctct ttttgcctct 28800
 ttcttcatct gataaaattt ttttgcctct ttttgcctct ttttgcctct ttttgcctct 28860
 ccattttctt aacacccatgg aatggaaaccc ttttgcctct ttttgcctct ttttgcctct 28920
 cgattttctt ttttgcctct ttttgcctct ttttgcctct ttttgcctct ttttgcctct 28980
 ctcatagaat ttctccattt aagtgttagac ttttgcctct ttttgcctct ttttgcctct 29040
 acttttgcct ttttgcctct ttttgcctct ttttgcctct ttttgcctct ttttgcctct 29100
 attacttaat atatattttt ttttgcctct ttttgcctct ttttgcctct ttttgcctct 29160
 catcagattt ttctccattt gcatgagggtg aaaaatggaaa ttttgcctct ttttgcctct 29220
 aaaaactataa aaggggcagggtt ttttgcctct ttttgcctct ttttgcctct ttttgcctct 29280
 ttgcaccctc ttctccattt gtaacaccc ttttgcctct ttttgcctct ttttgcctct 29340
 catctttata tagttccattt gataaaagaaa ttttgcctct ttttgcctct ttttgcctct 29400
 ttgcgttagg attgcttcat ttttgcctct ttttgcctct ttttgcctct ttttgcctct 29460
 agatgattcg atgccccaaaaa aattttatag ttttgcctct ttttgcctct ttttgcctct 29520
 attttttgc ttttgcctct ttttgcctct ttttgcctct ttttgcctct ttttgcctct 29580
 aactttcgcc aattttatgc ttttgcctct ttttgcctct ttttgcctct ttttgcctct 29640
 taaaataattt ttttgcctct ttttgcctct ttttgcctct ttttgcctct ttttgcctct 29700
 catatcgta aatattttatc gaaatttttgc ttttgcctct ttttgcctct ttttgcctct 29760
 cctatataat ttttgcctct ttttgcctct ttttgcctct ttttgcctct ttttgcctct 29820
 atctttcaaa aatgttaccc ttttgcctct ttttgcctct ttttgcctct ttttgcctct 29880
 ttctttatca ttttgcctct ttttgcctct ttttgcctct ttttgcctct ttttgcctct 29940

agtaaaaattc	ataatttttt	cttaagtata	ttaattgtat	attttcatat	taaagtccaa	30000
tgaatatact	ttattcattt	attagtcgaa	tttttcatat	ttcattaacc	aactacctac	30060
ttaaattattt	taatcttattt	cttactcatc	atttcaaaagt	gttggatatg	tctaagttt	30120
tcaaagacta	acttaaaagac	tctttataaa	tttctcatac	ttgctccatc	aaaggtataa	30180
acaaaatcat	cacttataaa	atgtatccg	tcatttattt	ctgaaataag	tgatttacat	30240
aatattttgt	ctataccgtc	aaatttatta	atacatctt	cataatccat	gcccctataa	30300
tataaaata	atattatagt	attctacgca	ttgttataaa	tgtatgttatt	ggtgacattt	30360
cttcagaatt	aagttcttc	cacattaatt	gatatgaaga	ttttatagca	ttatttctcat	30420
aagtattaaa	ataacttata	ttatcctttt	ttctataataat	tccatacatt	acttcattaa	30480
gcgaaaacct	ttctctactt	cctaaaaaaag	tgattttttt	atgaagtaa	atattgtgag	30540
taagattgaa	tacttgtgt	attctattct	tattatttct	acagtcattt	atcaaattttt	30600
taactaaagt	actaacaata	aataatacat	tactatctaa	actagaaaatt	ggatcatcta	30660
taatagcgat	tttatttgaa	gttacacttg	tactctcatg	actaccataa	ataaaaattta	30720
tttttttagg	tttttattct	acataatttc	tataggtcgc	aatgttttga	agcgaatttt	30780
tttaatcat	tcataatacc	ccaaatccct	ttttttattt	gtaaagacac	tatattttatc	30840
aactgctaac	tgtgggcctt	agatttattt	ctgataatca	aaattatgtc	tgagatgtta	30900
ctaatgtatt	taatattattt	tttagtattt	aatctcccc	atacttataga	taacgcctctg	30960
cttacgtgtt	aataatggct	ctatgtcaaa	ttggactgtat	aagttcaata	ttgaaagttt	31020
ggcaactaaa	cattgcttaa	cttcctttt	acttttttgg	gcgtaaagtt	ttgaacataaa	31080
taatattcga	ttgcgttaat	gattgttaact	tccataacca	aaagatatac	gtttaattaa	31140
tttttttttg	tttatttatac	cttctaaagg	accattttgat	aaattttaat	aatcaaattgt	31200
attttttata	aagttatgt	gttttttag	tgtcttaatt	gctcttgg	caaatgaatg	31260
cgctttagat	aatggcatat	gttttaattt	gtgaaataaa	ccttcataat	cattatgttt	31320
aagtttgaat	cgtaatttgc	tgatattttt	gttaggcgtca	ttcagtgtt	catcttgatc	31380
taatatatac	ttgacgatac	ctttttgtgt	tttccattcc	ttaaataaaag	cgacttttacg	31440
atattcaaat	gcctcttaat	cttcttcagg	tttaataat	aatttgcatt	atctttttaaa	31500
cttattttat	aaaggttgc	tcgtcggtt	taatttattt	ataacacgca	tgtcaatagc	31560
ggtttttttt	actgttttt	ggcggtttga	aaatatcggt	tttagcggg	ttttagaaat	31620
cgtgcctttt	atgcgccttt	actttttattt	attctcatgt	ttacgttctt	catagcaattt	31680
tttagtttag	ataaaatctga	aagagtagca	gttccaaaat	ttgcatttt	atctaaaaat	31740
aatttttaaaa	tagacatgtt	taaacaatca	aaagtgtgca	ttgctaaatc	atcattttca	31800
aaagttttag	gatagaacaa	ttatatgtaa	acatatttt	ttaagttttt	aaaaaggtagg	31860
acttaattat	cgcaattttt	ggtctatata	aatggaaat	gatttaaatg	aagaaataat	31920
actttgtat	ctacagaatt	aataggagt	atcagtcgt	taacagtaat	tgcattttgt	31980
gaaagttaat	tttgcatttt	tatcaacaat	tttttttttt	gattattttt	taagtccataa	32040
atagccctgt	taagggataa	atgatataat	agtgtatata	aggaggcgt	atcgtgatta	32100
ctattgactc	aaagattaac	aaacaatccg	ctaaaaccc	tcacttgcag	gtatgtatgt	32160
tacaaaagaa	caacaatac	aaatcttca	tgcattttat	aataagaaat	tacaaatggag	32220
cttattcgtt	aaatcgctt	taataatgtt	aatatgtat	aatacagca	gacgaatatt	32280
tatattaaatc	taatatgttt	gggtcaaaaa	tttctgtat	attaaagcg	cttggaaaag	32340
ttgctttttt	aattgtgttt	gcttccgtt	aagaggaaagg	atataaattt	tatttccctt	32400
atcgttttaa	gtgaatttca	agataattat	caaaaaagca	tatataactat	ataaaaagg	32460
gacgttaggg	cagtcataa	aataaaaaa	gatttttttt	gtgcatttt	ttgtatata	32520
ataattaaat	tttttttttt	tttttttttt	tttttttttt	tttttttttt	tttttttttt	32580
gttgcataat	gtcaactaaa	ttaattttat	tttcaagagg	agtaatatgt	gaaaaaggatt	32640
tatattactc	actttttttt	tttgcatttt	tagtttttt	tttttttttt	tttttttttt	32700
gacacaaaat	gatccaaata	taatgttttt	aaacaaatct	agtcaatata	cggttctgt	32760
gcataatata	ttgttatttt	ataatagtgt	tccagttat	gttttttttt	taaagcttaag	32820
tgacaaaattt	tttgcatttt	tttttttttt	tttttttttt	tttttttttt	tttttttttt	32880
tgtttttttt	gagttttttt	tttttttttt	tttttttttt	tttttttttt	tttttttttt	32940
tatttttttt	gtcaattttt	tttgcatttt	tttttttttt	tttttttttt	tttttttttt	33000
tagtaatcaa	ggagctggaa	tttttttttt	tttttttttt	tttttttttt	tttttttttt	33060
gaacaatacc	aataatagaa	tttgcatttt	tttttttttt	tttttttttt	tttttttttt	33120
tactttttt	tttgcatttt	tttttttttt	tttttttttt	tttttttttt	tttttttttt	33180
taaagtgaga	aataatattt	tttttttttt	tttttttttt	tttttttttt	tttttttttt	33240
tggaaacggg	tacatttttt	tttttttttt	tttttttttt	tttttttttt	tttttttttt	33300
gcccggaccc	ggctttttt	tttttttttt	tttttttttt	tttttttttt	tttttttttt	33360
tgaatcgttt	aaaacggaaa	tttttttttt	tttttttttt	tttttttttt	tttttttttt	33420
atcaataata	atttatgtct	tttttttttt	tttttttttt	tttttttttt	tttttttttt	33480
cttggaaaaag	tttgcatttt	tttttttttt	tttttttttt	tttttttttt	tttttttttt	33540
caacaaaaaa	aggaggaaaca	tttgcatttt	tttttttttt	tttttttttt	tttttttttt	33600
aattttacgt	tcttcgttt	tttttttttt	tttttttttt	tttttttttt	tttttttttt	33660
aatttgcattt	gtgtttcatca	tttttttttt	tttttttttt	tttttttttt	tttttttttt	33720
atagattttt	aagaatctac	tttttttttt	tttttttttt	tttttttttt	tttttttttt	33780
gtttaacaat	gataatgca	tttttttttt	tttttttttt	tttttttttt	tttttttttt	33840
ggttcttttt	aaaagcgaa	tttttttttt	tttttttttt	tttttttttt	tttttttttt	33900
atgcccattt	tttgcatttt	tttttttttt	tttttttttt	tttttttttt	tttttttttt	33960

gaactataaa gagattacct ttcaaccaac caatcaacaa ctaaatcaat ttaatcatat 42060
cattcaagtg ggctatttga ggaatttgcg caatacacag tatcaatcac agttgcttac 42120
atgtcatcat gatttcaag tcaatgaagt attagcatat gatgtgatgc catatatcat 42180
gaaaagctc aatgcccat tcacgtatga tgcagaaatt tcgaatataat tttatgatat 42240
tgatgtgt ttagactttt ttagatca taaatgttgcg attccctaat ctgaccatgc atttggatta 42300
tgtatgactca cgagattata tcgatgcatt caaagattttt atccatcacg ttggctgc 42360
tgtcagtcat agaaaagatt tgaagttcaa cttgtatgtg acgacattgc acacgtctt 42420
gattgaatg attgattatt taaagcatt attccctaat ggtggcttgc acattcactt 42480
agatcaagct acggaaaggc agctaccatt gttgaaacga cttgagccac acatcgacca 42540
ttttgttactt gatggcaatt ccaaataatgc tgggtattttt aataaaatgcg atgtatgatga 42600
atttaaaactt gcaagtcataa tgattattaa taaaacgaat taccttgcg attaatgc 42660
tcgtcatacat ctaaagcgtc cactctttt actcaatttg aatacatttg cgggtgatcat 42720
atttatttaca aacggcgaat gtttagagg tggtatcatc attgagcaat tattaaaattt 42780
aagttctaaa gtagagggtt tcgggtattttt gttgaattat gacttgcacg tcagtcattt 42840
tagaaaatgaa cgggattata tgaattcttat tgaactgtt catcaatata atggaaaacg 42900
tccggctctat ttccggcgtt tgctattttaa taaattaaaca agcaatattt tattattcga 42960
tgatcatgtt attgtacccgg gaaactgatttcaaaatttcaaaatatttgcg 43020
gcattttatc cccgtacttag cgttggacaa tcaaatgaat atgcgtgcaat cggaaatgt 43080
ccatttgaac attaatgcggc tggagaagg tatgtataag attaaacattt ttacctttaga 43140
taaagaaaat ggtgcatttt ttaatctttt gcgcaacat catacgatac atgggtatgga 43200
caaggactct atagattacg ttaatcgaat gagtttcca aaatttagaag tgcgtatcat 43260
agatagtcg gatacgtctgg cattaaatattt taaaatgattt acaaatggaaat ttcactttaat 43320
tgaagttaaa cgttacccaa gttcataaaaaa tgcataaaaaa tcaacaattt tgcataatc 43380
aattttgtat ttttttattttt ccaagttttt tgcataatc tttttttttt tgcataatc 43440
ttgttggca tataaataat gattaatcat ttatgtatgtt actaaggaga aacatctctg 43500
gaatcaacaa ttaatttgaag cttttttttt aaaaagaagac aaaatgatttgcg 43560
ttatattacat cagcatccag attatctttt tcatgaaggt gaaacggcgaat aatacatctgt 43620
tgaattttatc aaagataaaag atgttagaaatg tttttttttt tgcataatc 43680
agtaacgtt gattcaggga gacctgttta aacatttagca tttttttttt tgcataatc 43740
attaccattt actgaagata caggattgtt tttttttttt tgcataatc 43800
cgcgtgtgtt cacgtatgcac atacagcata tttttttttt tgcataatc 43860
aatgaaagat agtttacag gaaaggctgtt tttttttttt tgcataatc 43920
accagggtgtt gctaaagcgaat tgattttttt tgcataatc 43980
aggcgtaac gtcgtatgacca caatggaaaac aggtatgtt tttttttttt tgcataatc 44040
tcaaacagga cgcgcattct tcaatggaa agttcaaggtt aaaaagggttgcg 44100
accacatgtt gccaatgttgc cattttttt tttttttttt tgcataatc 44160
agttgtatct agacgactaa gtcatttttgcg aaccggcggtt gtcacaatc 44220
cggttaaaggc caattcaatgc tatttttttgcg tttttttttt tgcataatc 44280
attaacagat gctacaaaatg caacaatttgcg aaaaagggttgcg 44340
agaagcttgcg tatttttttgcg tttttttttt tgcataatc 44400
taatgtatcc gatgttacttgcg agtacgttgcg tttttttttt tgcataatc 44460
ttgttgcgaa atatgttgcg cacaaccacc tttttttttt tgcataatc 44520
acaaccaagt gccttttattt atacagggttgcg agtggtaatgcg 44580
tcatcatctt aaattttacca tttttttttt tttttttttt tgcataatc 44640
gacagtgtt ttagatttacc tttttttttt tttttttttt tgcataatc 44700
gcaacaatgtt aatctttaggtt attgttatttttgcg tttttttttt tgcataatc 44760
cacttgtaaa ttttttttttgcg aatttttttttgcg tttttttttt tgcataatc 44820
gtatgtcggtt aatgttacca gtttttttttgcg tttttttttt tgcataatc 44880
tagcagatataa aattttggacgc gtttttttttgcg tttttttttt tgcataatc 44940
gttcagcattt aatttttttgcg ttttttttttgcg tttttttttt tgcataatc 45000
aaggcgatctt acgcagcgtgtt attatgcctt ccacatttgcg catttttttgcg 45060
agggtgtcgatc acgtcgatgttgcg ctttttttttgcg tttttttttt tgcataatc 45120
gtatgttttgcg ttttttttttgcg ttttttttttgcg tttttttttt tgcataatc 45180
tcttctcaat ttttttttttgcg ttttttttttgcg tttttttttt tgcataatc 45240
aatcagaagt ttttttttttgcg ttttttttttgcg tttttttttt tgcataatc 45300
tggttgtcaat ttttttttttgcg ttttttttttgcg tttttttttt tgcataatc 45360
ggttcttgg ttttttttttgcg ttttttttttgcg tttttttttt tgcataatc 45420
aaaaatgttgcg acatcatcgatc ttttttttttgcg tttttttttt tgcataatc 45480
accgatatactt ttttttttttgcg ttttttttttgcg tttttttttt tgcataatc 45540
ttcaccacgtt ttttttttttgcg ttttttttttgcg tttttttttt tgcataatc 45600
ttctctactt ttttttttttgcg ttttttttttgcg tttttttttt tgcataatc 45660
gatggcttta ttttttttttgcg ttttttttttgcg tttttttttt tgcataatc 45720
tcaaatgtactt ttttttttttgcg ttttttttttgcg tttttttttt tgcataatc 45780
atcttctgtt ttttttttttgcg ttttttttttgcg tttttttttt tgcataatc 45840
tggtagtctt ttttttttttgcg ttttttttttgcg tttttttttt tgcataatc 45900
aacctgtctt ttttttttttgcg ttttttttttgcg tttttttttt tgcataatc 45960
attgatttttgcg ttttttttttgcg ttttttttttgcg tttttttttt tgcataatc 46020

ttcttttga gtttcttgc atgcaacacc aggtgcgtga taaacaagat ctttgcgtttaa 46080
gtgctgaggt ttatagtcat cagcaatatac tttacctggg acaagcttg taactatcca 46140
tgctaaacct gctacaaatg gtaattgaat caaagtatgtt gttatgttga agataccatg 46200
tgataactgca atcgtcatcg ctgggtttaa gtgcataaca tcttgcataa aactaatcaa 46260
atgaatcaca actggcaaga aaattgtgaa gataattacc ccgattaagt taaagatgac 46320
gtgtacaagc gccgcacgtt ttgcagcgat tgagccggct aaactagcta agatagctgt 46380
aatcgtggta cc 46392

<210>88

<211>57474

<212> ADN

5 <213> *Staphylococcus epidermidis*

<400> 88

tattcctt acagacattc gcgagaagtc cgaaaaattt ttattagaag taattcagg 3120
 ttgaacctac ctaaatgaat atatgagttt tcttttatac tacaatataat attcagat 3180
 caataatgac ataaaatagg catcttataa tttaccttta gtgtagaatt gctctttgag 3240
 taatccttct gtttaaattt cttgtgactc gtatataatga atagctttt ttttatctgc 3300
 atcaacatat agatagatct tggcatatt taaaatattt aatgcataaa ttatcgctt 3360
 ttcgaatgcg aattttgcatt aacccttacc actgaactca ggtttaataa ttatttgat 3420
 ttccacaatcc cgatggatgt aattaatttca tactaattca acaataccctt cgacttgatt 3480
 ttcatcttca acaataaaac gtcttccgat ttcatcttta aatgcattt caaataaaatg 3540
 ttgaagttcc gttaggattt cataaggctc ttcaaaaccaa taagacataa tagaatattt 3600
 attattttat tcatgaacaa aaagtaaaatc actatatttct aatgcctta gtttcataat 3660
 tccactccca aaatcttcat atatatttgc attataaataa taaataacga ataagtcattc 3720
 atcactgtga acactttttt taacaattca tcacatattt attctcattt tcttattttt 3780
 ctgcattttat tactcttact atgaaatctt taaaatttctt atattttgtt atattaagaa 3840
 taaatacgtc aatagaaca ataaaaaaatc aataatagag catccctcac cgctaagtga 3900
 agatgtctt agttttatgtt aatatacat ttcatttttttaaattttaaattttaat 3960
 ttgtaaaatc attattacgtt gaaatcttca tagattttatc caagtatttcc ttgttcttca 4020
 attgctgtga agtgatgtac caatccctttt ttacaatcat atgtatattt gtgacgctag 4080
 gtaatttagta attgttgcgtc agtctgattt tatagtatca agtttcatag ataaatctt 4140
 ttgattttaa tggccatctt gacgtgtttt aagattttagt atatacataa tgcattttgtt 4200
 gaatgtttaa aatcttataa atgttttattt atctgcggat ttttttaatc tccaagaata 4260
 aaaatcatca taggacaactt ggatttttttggatataat aacgtttaaaca ataaatttagt 4320
 actattttt atttttgtttt atttttttttca taaacaaaat aagaaaaaga ataaacgc当地 4380
 ttgttaaaaaa tatgtgtccat aaaccagcaa taccagcaat agcaggactt acacttagat 4440
 cttaatggt agaaataaccg ttacacgaaatc gcattgc当地 agtacatc当地 acacctacat 4500
 ggtatataaa aagaaaactt gttaaacagct ttgtatgtt gttttttttaatggccct 4560
 cgataatcat gaaaattttaa aacataatttgc tacctgttac taataatgtt gtatgtgtta 4620
 catttaatttgg agaaaaaccg cttaaaatctt ccgttttttgcatttctttaaataatagac 4680
 cacttaataaa cccttaatgtt gtatagagcg ctgaactata cattaatctt ttcattttaa 4740
 ttccccctat ttttaatttac gagataagta tagcggtagt ttatgaactt agatgaact 4800
 tacaacaaaaa aaatattatgtt agtacttttac aataaaacttca atttattttaga tggggggggg 4860
 acgaaaaaggg attttagaaa aataaaattttat tatattttttt ttttgatataa taaaatattaa 4920
 taatatcttg gaaatcattt ttaatgttttgc ttgtatataca atcgccattt taaaatctt 4980
 catagattttt atcaatgtt tcttcattttca aacaaacttgc aactgtatgc caatctgatt 5100
 ttacaatttgc tacataactt tgcgttgcata ctttatttca atgtccattt ttgc当地 5160
 gtttagtttcc atgggttccata gataatcatc gttgttgc当地 ttatcaactt ttccaccc 5220
 ttaggatttttgc gggatgtcat aatatttttttgc ttgtatgttgc gttcaacgc当地 5280
 tttttatgttgc gtttttttgcattt ttcatttacc ttgttgc当地 cacttcatgc ttcatcaag 5340
 ttcgc当地 tcccataggc tagaaatcttgc ttgtatgttgc ttgatgttttgc 5400
 tgaatatttgc ttgtgttccata atatggatttgc gccc当地 gttc当地 agttaatttg 5460
 atatttagaga atagatttttgc aagatataca gataatcatc gttc当地 gttc当地 5520
 ttgaggatataa gaacagtttgc gagatcgatccatc tcccatgtt tcttgc当地 atagccgtgc 5580
 gtatctcttgc tgc当地 ttttttgc ttgtatgttgc ttgtatgttgc atttcatcatc 5640
 tttttatgttgc cgtttaatatttgc ggcttctgttgc ttgtatgttgc ttgtatgttgc 5700
 gtcacttccat ttagatttttgc tcttgc当地 gcatcataatc ataaaaaggc tccacgtcat 5760
 cttcacgaaatc gacgttagact ttcttgc当地 atgcatttttgc atttttttca tagttttgtat 5820
 agtgatatttgc caattttgttgc gtgggttgc当地 aatcggtatgc agatggtttgc tcttgc当地 5880
 catcttcttgc tagtttgc当地 atgtgttagtgc tttagatgttgc ttgttgc当地 atgc当地 5940
 ttaccatatttgc ccaaagtttgc atttgc当地 attttttttgc ttgttgc当地 attttttttgc 6000
 tttttatgttgc ttgtatgttgc atttgc当地 attttttttgc ttgttgc当地 attttttttgc 6060
 atcacttcgtt taatgttgc当地 aacatatttgc ttgttgc当地 ttgttgc当地 attttttttgc 6120
 ctgaccccttgc ttgttttagtta aatgcatttgc atcaatatttgc ttgttgc当地 attttttttgc 6180
 gtacagaaaatc tccatatttgc aatgtatccatc ataaaccatc ctgtatgttgc ttgttgc当地 6240
 atacatttgc aatggatataa tacttagtgc atgtatgttgc ttgttgc当地 attttttttgc 6300
 ctcgagggttgc agtttgc当地 gtgggatatttgc ttgttgc当地 ttgttgc当地 attttttttgc 6360
 tgc当地 ttttttgc当地 tccaggc当地 caccatccatc agtttgc当地 tttagatgttgc ggaataatgt 6420
 ggttccatatttgc ttgttgc当地 ttgttgc当地 ttgttgc当地 ttgttgc当地 attttttttgc 6480
 taatagtgttgc ttgttgc当地 tacatcatttgc agataatataa ttttttttgc ttgttgc当地 6540
 acgaatcccg gtgggatataa gggaaaatttgc gacatatttgc ttgttgc当地 ttgttgc当地 6600
 gacaaggaaaatc tcccgaaaatttgc cccgcttgc当地 ttgttgc当地 ttgttgc当地 attttttttgc 6660
 attgtatgttgc gtggcgggttgc ttgttgc当地 ttgttgc当地 ttgttgc当地 attttttttgc 6720
 gggatttttgg gattttgttgc当地 ttgttgc当地 ttgttgc当地 ttgttgc当地 attttttttgc 6780
 ctttcccgat aaaaaatcatc cttgtggatgttgc ttgttgc当地 ttgttgc当地 attttttttgc 6840
 agtagtagat agataacttgc aatgc当地 ttgttgc当地 ttgttgc当地 attttttttgc 6900
 aagagaatttgc tcaaaaatatttgc ttagaaaaatc aagagggatatttgc ttgttgc当地 attttttttgc 6960
 ttatataatgttgc当地 ttgttgc当地 ttgttgc当地 ttgttgc当地 attttttttgc 7020
 ttccgtc当地 ataaaggatatttgc tgaatgttgc当地 ttgttgc当地 ttgttgc当地 attttttttgc 7080

acgttaaatgc	caagggttcat	attgatatacc	tgtgtatgc	tctttgtttt	taggatatct	7140
tataataaat	ccataattat	gggcattctt	agctatccag	cgtccttcct	cagtttacc	7200
aaaactagca	tatagatttt	tatctgaatc	gacgcacca	acatcaaatg	taagacctgt	7260
ttgatgttc	gaatgcctg	gacgcgcact	atattatct	gtctttttt	taccatcacg	7320
cttcacatata	tatattatata	gcttaacttg	tgtaggatag	cttctatata	cacttatttt	7380
atataagtga	atatacatctt	tttgcaccc	atcaaataat	tgttttaagg	ctttttgtgc	7440
ttttggattt	tcacccggat	tataagagga	gggttaatca	atatttttg	ttacaattaa	7500
aattccatct	gcatacgcc	gaccattctt	aacaactttt	tgatgcctct	tttgggttgg	7560
atcgttat	tgggcttgat	ttgtatgtgc	agtttactt	tcatttttg	cattgtggct	7620
ttcagatgt	tgtgaacaag	ctgaaagtaa	taaagcgcta	gtcatcaata	ttacagataa	7680
ttttttcata	tttaacttcc	ttttgcataat	acaaaataat	taatgcctaa	ataaaatcata	7740
acataactt	tgactctat	atataattat	taatattttt	taatgattca	attaatgcgt	7800
atataattt	tattatgtta	ccattaaataa	tacatgatac	gagttgattt	aaagtaagtc	7860
gttcatttt	aataatcaaag	tcacaaataat	aaaatagaaa	ttgaggaata	tgaattgaaa	7920
aaaatattt	tgattatgtt	gatatcttta	ttttgttga	gtttttcac	aaataactaca	7980
tatgccttga	ctccgttga	aatcaactat	aattccaaag	cacaacttga	tgaaggattg	8040
aacccttagag	gagcagctgt	gacaacaacg	aatggacaaa	tatataataa	gtatcataag	8100
gataagaaag	ttgtacctgc	atcaacaaca	aagttgtat	caatgtctgt	tatataatgac	8160
gacattaaatc	atagtaaaagt	gagctaaaaa	gacaaggta	aaatatctga	gagatatcaa	8220
aaaatgtcac	aattacctaa	ttaacttacc	tttccattaa	aaaaaggggca	aacatatacg	8280
attgaacagt	tactaaaaca	agctgcctt	aattcttagt	atgcagcaac	gctagtatta	8340
gcagaacata	tagatggaga	tatttcaaaa	ttcactgtata	gaatgaaccg	tgaagcgc当地	8400
tttaggttga	tgatcaaaac	gcactttact	aatcccagt	gtgccaacaa	aaaattataa	8460
aaaccctatg	aaccaaaaaa	atataaggat	gaaactactg	catatcgac	agcaaatatg	8520
atggcttatt	taacaaatca	tttattacgc	aagtatccta	atattttaaa	aatactcaa	8580
ttggaaacag	atactcaata	caatcaacaa	ttacataaca	cgaattttatc	actgcctcat	8640
caatcaactcg	gcataaaaaa	ttgtggatgga	ttgaaaacgg	ggacaagcaa	agaaggatata	8700
aatttagcat	taaccgctaa	aaaagatcaa	ttaaaggtat	atcaaataattt	attnaataatc	8760
cagggatatac	ctagtgaaaa	agctaaattt	gcacccca	agttgtctaa	cgcacttacc	8820
caaaacgcatt	ttaaaaattt	taatgtatcgc	aaagtatata	cgaaagggtgc	acatcaaattt	8880
gatggtaaaa	cttacaacgt	gaaagaagac	ttatgtat	ttatgtat	ggataacagt	8940
aaatatgaat	taaaaaatatc	ggaaaaaaaac	caactatcg	ttaaataacaa	tcgacaattt	9000
actaaagggg	agcatattcc	tagcgttaaa	gtagaaccaa	agtttaactt	tttgtctgt	9060
tttatttcaaa	tcacttttagc	atttgcgg	ataatattgg	tttctgtcat	ttttattata	9120
gcgatcaaaag	tgtacataaa	aaaatataat	aaaattaaa	ttatattttt	ttttaagaaat	9180
agaacatgt	taacaaatgt	aaaaattaaa	gtatgtat	tttttgttgc	taatatttctc	9240
tatttttata	taattttat	attttaaaata	attatattat	tcatatgtat	ctaaagattta	9300
aagtattata	ttttgaataaa	aggcgaatgt	ctacaaagca	cttcgc当地	atatccagca	9360
tttttattaa	ttaatacttg	tgtatcaatg	tagatgtcg	ctagtttctt	caacttc当地	9420
tctagctt	ttttcgatca	tttcttagt	tttctcataa	tatgtttat	atcatattaa	9480
ggtgtgagac	ctcagccagt	ctgtgcacat	acattttttt	catattgggc	ttcttttgc当地	9540
ggggagtc当地	attttcaac	gtatcgatt	tcgttttgg	ttttgtgtat	aactcttcca	9600
ctttcattcg	ttcttatgtc	atttattat	acgttattat	ttgcatttagg	ttgagcaatt	9660
gtattttttt	ttgaattttag	attatcaccg	ctgtcatttc	attcaacagg	cttttctttt	9720
ttatctttat	cattttgctt	gttcttttatt	tttggtagtt	ttatgagctt	gagagtctt	9780
ttttttttat	gttcatatct	ataacagt	tgtactaaa	tactaaatcat	acaataattt	9840
cacttataa	agcgaactgt	gataatataat	ggggaaaataa	tttcttataa	acctcttcca	9900
atataattt	atccattat	gcatattttt	aaaaacataa	ccactgtataat	tatattttgtt	9960
aataaaaagg	ttggggtaaa	aataaagacg	aagtgtat	gagcacttc当地	tcgagagaa	10020
tatcatttgg	aacctgttta	attacttcat	tatcaattttt	gagtgttaca	taaaactgtt	10080
ttttgttatt	gctgtctttt	ctaataatct	tgcgatcaat	cactgtctaa	tacagtgttt	10140
taagtttgg	tttttcattt	ttctcaat	tatgaaagac	gtatcgcaat	attttacca	10200
tttttttggc	atttatgtat	gttttatctt	cattttgtt	ttttttgtat	tgattgtat	10260
gactcataat	gtcattaaat	tgcttcat	attttttat	attactgtat	10320	
ttaagtccgg	attatcctcg	atggttttaa	tcaaggat	tttgc当地	tttacttcat	10380
catatttttt	ttgttataaa	gcatatcgat	gtatgtat	ttttttgtat	acttgatttt	10440
cttgatataac	acgtgtatca	acgcgttga	tgactttatc	acttttgc当地	atttcgat	10500
tttgc当地	cacataatct	tcaatcacat	cagcttcat	acttttgc当地	gaacataactt	10560
tggaccctt	gttgc当地	ttactatcat	aatagtaacg	tatacttttcc	ttggttccat	10620
ctttaagttt	attctgtt	ttgttgc当地	ccataggtgc	ggccacattgg	ggacagtgaa	10680
taatgcctgt	aagcagat	gttcttgc	catggactt	gggtttttgaa	ctgacttgc当地	10740
ttttagtgc当地	ttgtacttta	ttccatataat	tttgc当地	ttttacaata	ttggcttattt	10800
cagcttatcac	tggtttatca	ttaagccctt	tacgacgtt	tttacttccaa	tctttgtattt	10860
tcgcaatttgc当地	aattttgc当地	atataagaat	gggttagctaa	tatataatgt	ataagaactaa	10920
tactaaaagg	tttacccat	tttagtgcata	agccttgc当地	tttacttgc当地	ttggcttattt	10980
tagcatatgc当地	atgttcttgc当地	gtcatatgc当地	cgaaatataat	tttacaata	tttagcttcat	11040
gttggtaat	cattagctcg	ttttactat	ctggtattttt	gtcataacat	agtgtgtaat	11100

tatcaaagt	aatatgcatt	agaaaaatgaa	gtacttcaac	aacttgagga	attgaactat	19200
gaaagagtaa	atatacataa	tattaaatta	gaaattaatg	aatattctaa	agaacttagga	19260
gtgtgaaaaa	atgaataagc	agacaaatac	tccagaacta	agatttccag	agtttcatgta	19320
ggaatggaaa	aaaaggaaaat	taggtgaagt	agtaaattat	aaaatggtg	gttcatttga	19380
aagtttagt	aaaaaccatg	gtgtatataa	actcataact	cttaaatctg	ttaatacaga	19440
agaaaagtt	tgttaatctg	gaaaatataat	cgatgataaa	tgtgtgaaa	cattgtgtaa	19500
tgatacttta	gtaatgatac	tgagcgagca	agcaccagga	ctagttggaa	tgactgcaat	19560
tatacctaatt	aataatgagt	atgtactaaa	tcaacagtag	gcagcactag	tgcccaaaca	19620
atttatagat	agtcaatttc	tatctaagtt	aattaataga	aaccgaaaat	atttcagtgt	19680
gagatctgct	ggaacaaaag	tgaaaaatata	ttctaaagga	catgtgaaaa	actttaattt	19740
tttatctcct	aattacactg	aacaacaaaa	aataggtaat	ttcttcagca	aactcgaccg	19800
ccagattgag	ttagaagaag	agaaaacttga	actcttagag	caacaaaagc	gtggatataat	19860
tcagaagatt	ttttctcaag	atthaagatt	taaagatgaa	aatggaaaca	gttattcctga	19920
ttggtctatt	aaaagattg	aagatattc	taaagttaat	aaagggttta	ctccaaatac	19980
aaaaatgtat	aaatactggg	atgaataaaa	aaaaatttgg	ttatctatag	caggatgtac	20040
acagaaatat	ttgtataaaag	gaaataaaagg	aattactgaa	aaagggtcat	caaagcatgt	20100
aaaagtagat	aaagataactc	taataatgag	ttttaaattt	acttttaggt	agtttagctat	20160
agtaaaagag	cctatctata	caaatgaagc	tatatgccat	ttcgtatgga	aagaaagtaa	20220
tgttaatact	gagttatgt	actactattt	aaatctata	aatataatgt	ctttgggtgc	20280
acaggcagtt	aaaggagtaa	cattaaataa	cgatgcaatt	aatagtattt	tagtaaagt	20340
accagtata	caagaacaaa	ataaaatagc	atacttttc	aataaattat	ataaattat	20400
tgaaaaacaa	tcttctaaag	tagaattatt	aaaacaacgc	aaacaaggat	ttttacagaa	20460
aatgtttgtt	taattcttat	aaagttctat	tatgttaaat	atthaataga	gataacatta	20520
tgaaagcgag	cccaagacat	aaagtttttg	aataaataaa	aaagataattt	tctatcaa	20580
taatatagaa	attgtctttt	ttttaataat	tttgattatt	tttagctgtat	tgagctgtta	20640
ctttcttat	aataagtgt	attagcaca	atcctagttc	tctttggct	ttgtttattc	20700
cctttacgga	cattcgatg	aaacccattt	taatttttt	agaagatattt	taggtttgaa	20760
cccacctaaa	taaatatata	agttattttt	ttatgctaca	aaatataattt	agatttcaat	20820
aatgacataa	aataggcatc	tttatattta	cctttagtgt	agaattgctc	tttgagtaat	20880
ccctctgtt	taaattccctg	tgactcgtat	atatgcacag	ctttttgtt	atctgtatca	20940
acatatagtat	aaattttgg	catgtttat	atatcgaaat	cataatttat	cgcttttcg	21000
aatgcgaaat	ttgcataacc	tttaccactg	aactcagggt	taataattat	ttgttatttca	21060
caattacgt	ggatgttaatt	aatttctact	aatttaccaa	tacctacgac	ttgattttca	21120
tcttcaacaa	taaaacgtct	ctctgattca	tctaataat	gcttatcaaa	taaatattga	21180
agttccgtt	aggattcata	tggttctca	aaccaataa	acataataga	atattcatta	21240
tttaattcat	gaacaaaaag	taaatcacta	tactctaatt	ctcttagttt	cataattcca	21300
cctccaaaat	tttctcatat	atttgcatta	taaataataa	taacgaataa	gtcatcattc	21360
actgtgataa	ctcttattt	acaatcattc	acataactaa	tctcatttt	ttgttatttct	21420
cgttatttta	ctcttactat	gaaacctata	aaattctcac	atttgttgtt	atthaagaata	21480
aatacgtcga	tagtaacaat	aaaaaaataa	ataataaagc	atccctcacc	gtaaaagtga	21540
aggatgctct	agttttattt	aaatatacat	ttcattttgt	taaataattt	taaataat	21600
tttggatatt	atttattatgt	gaaatcttca	tagattttat	caagtattt	tttgccctca	21660
atgtgtgt	agtgtatgtac	caatctattt	ttcaatcat	atgtatttt	gtgacgctag	21720
gttaatttagt	atttgcgtc	agttgtattt	tagatatac	agtttcatag	ataataactt	21780
ttgattttaa	tgtccacattt	gacgtgcttt	aaagattgagt	atatacataa	tgtcatttgc	21840
gaatgttaaa	aatcctacaa	atgtttattt	atctgcagga	tttttaaattt	tccaagaata	21900
aaaatcatca	taggacaact	ggatttattgt	ttggataat	aacgtaaaca	ataatttagt	21960
actattattt	atttttgtttt	atttctttt	ctaacaaaat	aaagaaaaga	ataaacgc当地	22020
ttgtttaaaaa	tatgtgtctt	aaaccagcaa	taccagcaat	agcaggactt	acacttagat	22080
cttaatgtt	agaaataccg	ttcacgaaatt	gttgcggcc	agtaacaaggc	acaccctaaat	22140
ggttatataa	aaagaaaactg	ttaaacagct	ttgtatgagt	tgttaatttt	atttggccct	22200
cgataatcat	gaaaattaag	aacataattt	taccttagtac	taataaaatgt	gtatgtgtaa	22260
catttaattt	agaaaaaccg	ctaaaatctt	ccgcctttgt	cattttctca	taaaatagac	22320
cacttaattt	ccctaattatgt	gtatagagcg	ctgaactact	cattaaatctt	ttcattttaa	22380
ttcccccttat	tttttaatttac	gagataagta	tagcggtat	ttatgtactt	agtatgaact	22440
tacaacaaaa	aaattaaatgt	agacttttac	aaataactta	atttatttt	ttgtggaggg	22500
acaaaaaaagg	attttagaaa	aataaaattaa	tatattttt	ttttgataag	taataattaa	22560
taatatctt	gaaatcattt	ttaagtattt	ttgtatatac	atcgcttattt	ataaaatctt	22620
catagattt	atcaagaattt	tcttcatctt	cgatagatgt	gaaatgatta	gctaaccctt	22680
ttataatttt	agttgtatttt	gtgaatcttaa	acaactagca	actgttcgccc	aatctgattt	22740
tgttagtgc	tggttcatag	ataatcttcc	ctttattttt	atgtccattt	ttgacgtgt	22800
ttagggtttaa	gtggatgtat	aacttcgttc	gttactggat	taatgatttt	tttgactttt	22860
tttttatgtt	gttttaacat	ttccatcact	tgctcaacac	gttcgacgac	aacaggccgc	22920
ttcgcataag	ctccataggc	tagaatcact	gtgtcacttt	cactaatcgc	tttcattaaag	22980
tgaatgtct	tgtgtttgtc	ataaggctct	ttcctacat	tagtcaagta	cttataattt	23040
aaataagcat	tacttaactt	aaccgttcat	tttaattttt	ttgaataagg	tgttaaacta	23100
tatthaattt	tacgtttggc	taatgtgggt	acatttgcata	atcgtaataat	ttatgattca	23160

ttacaagata	atgaattgtt	tttaataatc	gatttataaca	agcaatgatg	gcagtcttat	23220
gaggtttctc	attaggctgc	tttcttagtt	tgttagtaata	atcgacgaca	tgatttgtcat	23280
aatgatgctg	ccctcttatt	atattcataa	tcacccaaaaa	taaaagttt	ctcgcttttt	23340
tattaccacg	cttggtagatg	gtatctctac	agtgtgtatg	acctgattga	tatcgtttga	23400
tatcaatgcc	aacaaaagca	tttaggtgtt	tatttatttt	aaatcgctt	atatcaccaa	23460
tctccccaat	aatcatagct	gtgcttagct	taccaatacc	aggtatcgaa	tgaatatttt	23520
caaataatc	gagttgttgt	gctaattgaa	tcatggcattc	atctaattgt	ttgagatgt	23580
gaatagatg	ttttatgtt	tgaataagta	agcgttaattt	ttcgactaga	aaggaatgtc	23640
tatcgacatt	aggatagct	tcttggacaa	tcacttttaa	ttgaagtgc	tatittgtag	23700
ctttatccat	tgacattccc	ttatctgttag	aattgaataat	atgtgtatc	agtagatctt	23760
tgtcgatatc	aagaaccatg	tctggatgag	taaagatttc	tgcgatgttg	agtgcaatga	23820
ttgaatatcg	actactaat	aatcttctt	aaccaggaa	tgtttgtatgg	agtaattcaa	23880
ggatctgaaa	ttaaagtgc	ttttgttcat	tctcgatttt	tagatgaaa	cgacgcgtt	23940
ctcttaattc	aaagaatatt	aactcatgt	taggttaagct	gtctgttgtt	ttaagcgtcg	24000
gtcctaaaca	agcaagctt	tgagactctg	cctgtatcgt	tttccatgt	cttagagcgc	24060
tcgttttaaa	tttggctct	aacgattca	tttgaatata	gttaatttga	tttacacaac	24120
aaaatcgttc	cataccctt	gaatagatac	ctgttagattc	aaaaatgagt	tgtgggttgt	24180
ctaagtattc	caaataattg	agtaataat	tgtaaccatt	tttattttt	tggatgaaaa	24240
actcttttg	gaatttcca	ttttataat	gtgcaactac	actacttctt	ttactaatat	24300
caacacctaa	gtatcgata	aaaaaaccc	ctttaataat	tttggaaat	aaaaacttta	24360
cttaacctt	ctcatttc	tttccatatac	acggtttcaa	gaacccaa	tactacaac	24420
gaatttcaaa	aggcgagagt	aaagctgact	tgtttttat	acggatttaa	aatccaaagag	24480
tctggacagt	ctacttctt	ctataactat	aaaaaatagc	tatgaaaaaa	tctatcgica	24540
tagatttctt	catagctat	cttagttagt	ttatatgtt	taaggttt	aggtgtttt	24600
atattagaga	atagatttac	tagatatac	gcaccgtt	tttggaaat	agctaatttg	24660
ttgagaatga	gaacagttgt	aagatcgagt	gataatacg	catctaaatg	tggatacatc	24720
gttatcactg	tacaagaggg	tttctttca	tcccatat	tcttggat	gtacgggtgt	24780
tgttcatcg	cgctaaat	agcttctgt	tgtatcgat	ttttgtattt	attcatat	24840
cgttaccctt	tttaat	ttctggtaaa	agcatcacat	aataaaagc	gtctacgc	24900
tcttcacgaa	tgacatgat	tttcttaggt	atgcatttt	tttttttac	atagttgt	24960
tagtgatatt	ccaatttgc	tgccatgtt	tcttgcatt	gtgtgtt	gagttat	25020
tcatcttctt	gcagttt	aatgtgttag	taatctgtat	gagggttatt	gtcccggtt	25080
tttaccatgt	tccaaagtaa	gatttgaagg	tctagagata	gggttact	aatgcctt	25140
gtgatataatc	gattgtat	catactat	ttctccattt	tgctttttt	tcataatgtc	25200
aatcaatcc	ttaatgact	taacagat	ttgtgcatt	ttgatccat	tattcatgt	25260
gattccctcc	ttgtttt	tttgcattt	atgtttcg	tttagatgt	tggagagac	25320
ggtagagaaaa	gtccatatca	aaatgatcca	catcgataa	cggtttt	gtgtctgt	25380
cgtacataa	aaatggatag	atacttagt	catgtatc	atcattgt	taggtataag	25440
tgtttagtgt	gagatgc	agtagagaat	tattaataa	acgttccgt	agaatattt	25500
ctgctgttcc	ctcaagtgct	tcacatttcc	atgtttcg	tttagatgt	tggagagac	25560
gagttatata	ttgtttt	tttgcattt	tttttttcat	atcattgc	cctagatgt	25620
gtgatagtgt	tgtatgtt	atacatatt	gggataat	atatttatt	tattttat	25680
tacgaatccc	gggggaaat	agagaaaatt	ccatataaaa	accgtata	aatgttgt	25740
taacaaggaa	atcccggat	cccactatt	ttgacgaa	atcaactat	tatttataag	25800
tattgtat	agggttgtt	ctctgttcc	ttatataat	tatttattt	aaaaataaa	25860
cgggatttt	ggatgtgt	tgcacatcc	ttctgttcc	tcgaatctc	aaatccatt	25920
cccttcccg	taaaaaatca	tttggggat	tttttttgc	ttttttt	aagcattgt	25980
tagtcatgaa	aaaaatgac	gcaatgact	tttcatttgc	taagtgtt	tgaatttgat	26040
aaagagaatt	ctaaaaatgg	ttagataaaa	taagtggaa	aatagcgt	tagttatgt	26100
ttattcaata	gttatata	aaatgttgg	aaaaataaa	gacgaatgt	tagggagac	26160
ttcgtcgagt	ggatgtt	taatgttgc	tttgattat	tcattttt	acttgagcgt	26220
aacataaaat	tgcttctt	tgatgtatc	ttttttat	tcatgcgt	cgatgtt	26280
tagatatagt	gatttcaat	gagatttctc	taatttgc	atatttgc	atattgtt	26340
tagtacattc	gcaatcatat	cagcatata	atgtggat	tctgttgc	tatctgtt	26400
tagtgatag	atttgtatt	ttatttgatt	caattcat	tggtagct	gtatttgtt	26460
ttttaatacg	ctatcta	cagggtat	ttcaatgtt	ttcgttatt	tatgttt	26520
tgcttttatt	tcttccat	tgactgtt	ataggcata	tcatggtt	aagaagagac	26580
gtctatttgc	cttttttcat	ttacccattt	aaccatatt	ttcaatatt	ttttgttt	26640
gataatttcc	aatatctgt	ccataacata	tttttctat	acatctgc	taacgcatt	26700
ggcagaacaa	acttttgcac	cttttttct	aaaattgtca	catgatgt	atctgattt	26760
tttcttagt	ccatcttta	atgttattt	tttatttt	gcctccatt	ctgcaccaca	26820
tttccggacat	tttacaatcc	cagttagt	ttttttcc	ttgcccgt	tttgtgggtt	26880
cttgcactc	tcttgcac	taaactgtac	tttatccat	aggtttat	caataatagg	26940
cgcattttt	ccatcagcga	taatcggtt	ctcattgt	ccttttcgt	ttttatcgct	27000
ccagtgtct	tacttcgaa	actgtatctt	tccaaatgtaa	aaagggtt	agatgtat	27060
ggtatggac	gaaataactaa	aagggttccc	tttcttagt	acataac	tatgttca	27120
tgcgttcgca	atcttacat	aaccatgacc	tttagcgtat	gaatcaaaa	tatatttaac	27180

ataatttcgct	tcatgttcat	tgatcatgg	ctcttttta	ctgtcaggta	ctttatcgta	27240
gccttagaggt	aaattaccc	gataataacc	ttcaatagca	cggtgtctt	ggccattgt	27300
gacattctt	acaatcgtat	tacggttcaa	tccgcgaag	ctggctaaa	tttggagcat	27360
caatttacct	gttgcactgg	caatttctat	ttttcgttgc	agactaaaa	attcgacatt	27420
aacttatac	aattctcgt	caattttaa	caaatcgat	gttatttctat	ccaaacgtt	27480
tggtttgtat	accataatac	aatctaattt	accttcgtt	gcattttta	acatacgtt	27540
taattcigga	cgttgcattt	tttacctgt	tataccacga	tcgggttatt	cattgacgac	27600
ttcatagcc	tgaaatttgc	aatactctgt	aagtgtattt	aattgaccc	gaactactgt	27660
accatccgtt	tgcatccgt	tgatatacgg	tgcataataat	ccaaatcgat	tcttttttag	27720
ttgtttccata	ttacttcgt	cctttcagg	gttataat	gttattttgtt	aacgatattt	27780
agtggtactgt	ttttaaagta	gattccttgc	aattgtttat	ttttaggttat	tttgatgca	27840
tcgataaaaag	gtgctatatc	ctgttaaagtt	atttatattt	ttatgacata	tttaattttg	27900
tcactcgat	ggtaggttga	ataagtagag	taatttctt	cacttttaca	actagcagat	27960
aaacgttga	acgtttttac	atcaatacga	ttttgagctt	gtctttcgat	aatgtttct	28020
tggttttagat	gggttttctt	atgttttattt	ttgttgcgtt	tttaggacttt	gagttttgt	28080
ttatttcaatc	gttttatgaaa	cgattgttct	tcaaaatact	ttttacaatgt	gtcgagact	28140
tcactttca	gttctgttgc	atggatactt	ttaaatgggc	atgtacgata	agcgttcatc	28200
atatttttag	gacaacatac	gttacacgtt	gaatgtttt	ctttttatgtt	cgttaatgtt	28260
gttaatgtt	atggacagta	aggacatttg	attcgcgtt	ttagtttattt	tctttagattt	28320
gatcgatttt	gttgcatttt	aatacgacgc	tcttgcgtt	cttcaatgt	atcaatatac	28380
ataataggtt	gaacgatattc	attaaacgtt	ccatattttat	tgatgacacg	accgcaatag	28440
tttagggttca	agagaatattt	tctaacttgc	tagggcttac	gaggaaataag	gttaggattt	28500
ctatccaaat	gttggaaat	cttttttgc	cctagaccc	gttagtacca	gcgataaaacc	28560
gattttactt	tatacgctt	ttttttttgt	acaacaaaac	aacctttctt	ataacgatag	28620
ccaaacggag	catgagttt	gatttagctt	ccttggtttg	cttttttctt	aatcccattt	28680
ttttgttgc	cgctgatatt	gtttgattcc	atttccgtt	gactcataag	tatgttcaaa	28740
cgaaaagcaat	caaactcttt	agacaaaatca	aaatattccat	cgtttacact	gttattgtt	28800
atgtgtatgt	tttttcaat	tttcaaaatgt	tgtatggcc	tttttcaat	acgtatgtt	28860
cggttcaagc	gatagacaac	caatactttt	cattttccag	acgtaattat	tcttaccatt	28920
ttttgtatac	ctgaacgttt	tgtagtgcg	cctgttttct	tatcatcata	aaacgcccaca	28980
tttagaccatc	catattgttt	agcggtatcc	ataatgagcg	atttttgagt	agctaagctt	29040
ttgttgcgtt	gtgtactttt	agtcatacgg	gcaatcgctt	cttccatgtt	atacacccttcc	29100
aaaaagataa	tatataatttt	tgagtaattt	agaatgtttt	gttccaaatgt	cttttacac	29160
gttggacccgt	cgtgattttt	tatcttttgc	tagctttca	acgactaaat	cagctgttac	29220
ttcaatcaat	tcatccattt	tatctactcc	tgtacgattt	catctttaag	ttattaaaaaa	29280
tcaattaaat	catcggttct	ttttttccat	gattcaagta	tccttttgc	atccaaagttt	29340
atttcgat	taatagttt	agcatctttt	gtttagacca	aaatagacgc	atattttgaa	29400
tctagctttt	aatggtaaaa	gacaaatgtt	tggttgcgtt	catagtcattt	ttaactgtt	29460
cttttgcgtt	ttatccgtatc	acggtcagat	tcgataatc	ctttatccct	tagtgcattt	29520
acaacattt	tgacatctt	gaaatgtatgc	tctatcaaca	tattttttaaa	tacagatgca	29580
atgatittaa	tttcgatata	atcatctttt	aaggcaattt	gtccatagtt	ctcaatcata	29640
ttcttttaatg	ctgtatcatc	agaaaaactt	ccacggtttt	gtgcttacaaa	tttgcgtatgt	29700
acttcaatcg	ttttatccgt	tttgcgtatc	tcagagactt	tatgagcatg	ataatcaata	29760
aagtagtctt	ttattttgc	gatatcaata	tctgtatgtt	aaacatgact	aagaatctt	29820
gccgaagttt	tgatagccgc	atagcgctt	aacatacgaa	taccagtatt	atttgtttca	29880
tccttcaattt	tatctttaaa	ccaatgtatgt	aattttcaaaa	cggttacaaa	aaacaaaaggc	29940
ccttagaaat	aggagcacatc	ttacacaaaga	acaatgttata	gataaatttag	ctaaaggggc	30000
catcgatca	gaaacgttca	gaaaacaaatc	tcaatcgta	cttcaacat	caaaaaccaac	30060
actatcaata	aatggacac	aaatttcaaaag	gtcttttgc	aatgttattt	aacaacactt	30120
cacgtttaac	atgttatacc	gatatattgt	tgaaattttat	ttttttttttt	acaaaaggctt	30180
tgtgggatc	tatctttaaa	atggaaacgtt	aaacatttgc	aaaccaatgtt	cgcacatcattt	30240
gattgttttt	ttatctttaaa	gtatggaaaat	atggaaagaaa	tgtttttttttt	atctgttaggtt	30300
tgtttatgtt	gagtttccatc	aattttctca	gacattgtata	aattttttttt	taatggtcaat	30360
attacacaaa	taaaggaaata	tttgcacacag	ggaaattttat	ttttttttttt	ctgtataattt	30420
aaatgtttttt	cgatcgatcc	aaaatattttt	ttttttttttt	ttttttttttt	ttttttttttt	30480
tatccatttt	tagatgtat	gatttggaaa	atacttttttt	tattttttttt	ccaccggat	30540
aaatttacca	cccgccattat	tcaatctttt	ccggatattt	ttttttttttt	ttttttttttt	30600
ttataaggcc	tgcacataat	gaataaataa	agccatgacc	ttttttttttt	ttttttttttt	30660
tccaaagcgag	tccacccgc	acaccaattt	caagtgcgg	ttttttttttt	ttttttttttt	30720
tactgttttt	atcccttactt	ttttttttttt	gctttttttt	ttttttttttt	ttttttttttt	30780
acaacaaat	tgaatttata	ttttttttttt	ttttttttttt	ttttttttttt	ttttttttttt	30840
atatatgttt	atattttat	atattttttt	ttttttttttt	ttttttttttt	ttttttttttt	30900
atggaaacct	aaagtgggg	aggatataatg	aaatgtttat	ttttttttttt	ttttttttttt	30960
aataaggact	tagatgtat	aacattttttt	ttttttttttt	ttttttttttt	ttttttttttt	31020
gatcttacgt	gaatccggat	tctccattttt	ttttttttttt	ttttttttttt	ttttttttttt	31080
attgtttttt	cgttacatct	tagacatca	acagttttcc	ttttttttttt	ttttttttttt	31140
aatttacggt	tagttttttt	ccgaaggggaa	ggcacaacat	ttttttttttt	ttttttttttt	31200

gaacatacta	tgaatatgct	aaaacaggcg	atcgatcagc	cctgtcatca	ctagtattcc	31260
gtaaaaccagt	aatgagtgtt	aataataatt	cacgtcatta	atattgttat	atgatcatat	31320
aaaaatatta	taggcatatg	aaaagggggt	tttcaatgg	atatggaaaa	caaaaaaaca	31380
gaatggaaag	cgttgtatga	tatctcgaa	gaaagtgaga	tggtgttagc	agagagggtt	31440
agtgaatacg	gttggataat	tcataggat	tattttgga	tacaaaaagt	ttggatgtgg	31500
tcaatttaacg	tcctggttt	gtaaaggctt	ctgcaatatt	atttcaaga	gatatatcat	31560
atttatttag	aaaggtgata	gaaatgaaaa	atattcaaga	gcaacaagca	cacggaaatgc	31620
atagccacga	tcatagtcat	gatcatgatc	acggaaaaat	gccaattatt	tcattttta	31680
ttggcttagt	gttggctata	attgggcitt	tttaagtga	tgc当地at	ttaatacaca	31740
acatcttta	ttcaatttgc	acaatcacag	ccggcttacca	tgttaatttt	ctcgaaaggaa	31800
ttggagagac	agtggaaaat	actaaaattaa	aggggaaaatt	cactccttaat	tctcatattt	31860
taatgggatt	agctgcaatc	ggggcttctc	tgatagggag	tttttgggaa	ggaaccctt	31920
tgatacttat	ttttccggc	gctcattttc	ttgaagatta	cgctgaagga	aaaagtaaaa	31980
gagaattac	taagctactc	gaaatgaacc	caacgacagc	taaattaatc	ttacctgtat	32040
gaaacacaaa	aattttgtat	gtcagtgaat	taaaagtgg	agatcaactc	caagtgcga	32100
acggtgatca	agttccaatt	gatgggataa	ttttatccgg	tactacctca	attgtatgaat	32160
cttcttattaa	ttggagaaaat	ataccggaa	agaagtctaa	gggtgacgaa	ggttttggaa	32220
gtacgattaa	tggAACAGGT	acttttacta	tggaaagtac	taaggaaaac	aaggatactg	32280
tattctctaa	aattttacaa	ttagtttagtc	aaaaccaaga	taatcaaaca	aaagctgcca	32340
gtatcatca	aaaattcgag	ctttaatatt	ttaatatagt	tttaatcgca	ataccattag	32400
taatgttact	tgctccctt	ctattttgt	ggacatggc	gcaaaagtgtt	tacaggggat	32460
tagtgccttt	agtgcagct	tcaccgtgt	cttggcagc	agactactgt	tctgttacat	32520
tgtctacac	atctaaacca	gctaaaaaaag	cgctgtttc	aaaaggaagt	acttacat	32580
cacaattagc	ggatatacat	gcaattgcct	tcgataaaac	aggaaccctt	acgaacggag	32640
aacctaagt	aacaaattac	tatttcactc	attctgtaa	cgaagaaaat	attattgata	32700
ttatagtcgc	ccttggaaaag	gaatccaaatc	accacatcgc	taatgttatt	tttagaaaaat	32760
ttgaagttaa	aaataaaaata	gacatcgaa	ttactaaatc	aattggaaaa	ggtctgcacag	32820
gagattataa	ttggaaaaaaat	tgatgttatt	gtaaaggctac	ttcttttggaa	agtgccttgc	32880
aagagtatac	ccagttcaat	catgattttgg	catcagaagg	aaagacgggt	gtatactgt	32940
cagaaaaatga	agaagttatt	gggattatag	ctctaatgg	tatccgaat	gagcatgcta	33000
aagaaaacaat	taattacttt	agaaaactt	gtatccacac	gacttttaatt	actgggtatt	33060
cggaaatgac	ggggaaaagct	gtaggcgaac	aattgggaaat	agacgaagg	atcgctaatg	33120
taatggctga	agataaaatcc	agaatttata	aaagaaaaaa	agaaaaattt	ggagttactg	33180
ccatggtttg	agatgggtgt	aacgtgcac	cggcccttgc	ttatgtgtat	tttggatgtat	33240
ctatgggggg	cgttactgt	gtggcagtag	aagtatctga	ttttgtttta	atgcagaaaca	33300
atttatctaa	atttagtacag	tctcataaaa	tttcctcaaa	tatgggtcgt	gttattaggc	33360
aaaatattat	tttttcaatg	gcagttgttg	cttttttagt	tgtcgatgt	ttgtttaggat	33420
taactgtat	tacaatcgt	gtattttttc	atgaaggaaag	tactttatgt	gttataactaa	33480
atggacttcg	attattaaaga	tcttaataat	gaacgatctg	attgacatgt	atgaacttg	33540
aagtgtggat	tctacaatgt	tcccataaca	ttggacacta	aaaaacagag	caatctaata	33600
aagatgttat	gagttttttt	atgccttgc	ataccgtttt	tatcatacg	gcggtcaat	33660
aagcaattaa	agagcatggg	aagcataaaa	tcataaaacag	tgacttaagg	cagccagttt	33720
acattcaata	gtttaatttg	ctgttataaa	agtttgcggaa	cgatataat	ccgtatggg	33780
gcaaggctcg	agccaaatgt	cgaggcagg	cagaggctt	ttttccgttc	tttttaagttgg	33840
gaaagggtttt	accttctcta	tgccaaagaca	gtcccgagc	taaaaggggcc	agtggcttt	33900
tttgggcgtt	tgtgaacgg	atcgcagga	aggggatttt	cccaaccgca	cctgggtttt	33960
catcacaata	aagtggcg	cattttgtct	gatatttttgc	ggaataactta	caactatgaat	34020
ggccgtttt	agtgatatacg	gagctgtcat	tattgtataa	ctgaatgtctc	tccgcctttt	34080
gagggttaaaa	gaataaaaat	aggataact	aggttaaact	gttcaatcaa	aaatgtaaaca	34140
gcttattttt	catcaaaatc	aaaacgttt	attataatc	ctacacttgt	tctgtttaat	34200
gtaccgat	tttacaccta	ttgtatcgt	aatatctga	aacgaagttaa	gcgactaaaa	34260
tttctctttt	atcatacgtt	tataaaaata	cacttttaag	aacggtttga	aaatttttta	34320
aatagatcaa	aataatctt	ttgttttttt	acctgtatag	atgatttctc	tcttaaaat	34380
tttggttgt	agatttagac	tttataagac	gtcattcaata	tgttacacgc	tgaattttgt	34440
ctttggaaat	gttggacca	tattttat	aaaacccca	gtataaaaacg	atacgctgaa	34500
gcgttaccaca	aataaaaacta	aaaaaatgaa	tattataatg	atataatc	attttaaaat	34560
ttgaactttt	tttgcataat	ttttaaggca	aaaatgtatt	gaagaaagtt	aagagtttgg	34620
gacataaaatg	tctaggatata	gtggaaaaaaag	acaattttca	ttgaagataat	ataaaaaattt	34680
tctttttttt	aatttttttg	atttttttca	gatcggtgag	ctgttacatt	tctttatattt	34740
agtgcctatca	gcacaaatcc	tagttcttt	ttttttttt	tattcccgta	acggacattt	34800
gagtgaatatc	caaaaatggcc	tttataaaatc	ttttttttt	tttccatcg	aacttttttt	34860
gactgttagat	ggttttttgtt	tttattttga	ttttttttt	ttttccatcg	gtgtttcaga	34920
ggacattctg	aacaatcatc	acattcatat	ttttttttt	ttttccatcg	aactatattt	34980
atcatgtact	taggcataat	ttttaaatcc	ttttttttt	ttttccatcg	aagtgaattt	35040
atcgtaattt	tcgtataat	ccccattttgc	ttttttttt	ttttccatcg	tttattttttt	35100
tagttttatc	ttttaaatcc	atttttttgc	ttttttttt	ttttccatcg	aatatgtat	35160
atgcctttaga	gtctttatcc	tttttttgc	ttttttttt	ttttccatcg	tccatcacaaa	35220

tgtatatcga	ttggcatttg	cctcaacttt	cgtatcatca	ataaaaatgg	cttgatcatc	35280
tctaaagattt	tacttcaaac	actgaatatg	aaattgaata	aataacgttt	ctaataaaagc	35340
atcaacttgg	gatttactct	aaatcgatta	atcgttttat	aagaatgcct	tagattttgc	35400
gacagccaca	ccattcggat	tctatcattg	agcaattttt	ctatcttacg	tcctgaaaac	35460
acagattgtg	tgtaggatata	tagaactact	ttaacatca	tttttgata	gtatgtatgtt	35520
gcaccatgtat	aatgtctgaa	ttcatcgaat	tcagtcctgg	gaatttttc	tacaatatca	35580
tttgggggtga	gttatttttg	atgaaagctg	aagataaaaag	ttagaataaa	attactaaaat	35640
atagatgttga	catctttata	aattaagaat	ttgtccaaat	aaaggggagc	attctataga	35700
taatggtgaa	tgtatgttta	acgaaatggat	tatataact	tatagttct	atggatgata	35760
aaataaaaaga	aaacatttgat	gaagtattat	ctttctacaa	tattaatttc	aaaaaaatatt	35820
tattnatgtat	ctcttcgtta	gtaacctttt	aaaagtgtta	taaattacga	ggaagaatttgc	35880
cttaaataatcc	tattnatcata	attnatataatg	aaaaggtaga	atatgtatgaa	aaaggggattt	35940
agattataat	taatgtatataa	atttcttaatg	acatacacaac	gcatgtgagt	catattccta	36000
atactactga	aattttatgtt	gttaactttt	ataacctttaa	catttcgtaa	aaaacaaaaga	36060
aagaattgggt	taaagaatata	aataaaatgt	ttaacgaccat	gaaaaaaaaa	aagtttagcccc	36120
atcaagtgtt	aaatattata	gagataataa	aatttggatag	tcatggtaa	tctctaatttgc	36180
atatcggtca	tttctatattt	gggtctaaaa	atagtgcattt	aaagtttca	aaaatacata	36240
ttcaagaaaaa	aatggactat	cggggaaatgt	aatttcaat	cgatttgaat	tattaagaga	36300
tatctatgtat	atagacatga	atcaatttca	acccttattt	gataaagaag	atagtaaaaac	36360
aaaaagatca	aatttataat	ttgatattgg	gcaatttgcga	tctataatgt	catttagata	36420
tttggtagag	aatttccccat	ttctctaaaa	tgaatataat	attaaacattt	tagaaagttat	36480
taagaaaaat	atatttagtgc	ataacgcaga	tgaatatacgaa	aagtattttt	atgaaggat	36540
agataaaactt	aaagaagggtg	catttgaattt	acaaaagcaat	ttatataacc	agatccattt	36600
tcaattactt	atgcgttattt	agttgtat	aactgtat	attaacgtat	ttatgtatgtt	36660
ttttaaacaat	gtttaatcgat	caaataatata	tgaatgtatc	actttatattc	aaaaatttttttt	36720
caattttattt	ttaagaatgtc	tacttggat	taactcgat	aaagttaattt	ttaaaaacttgc	36780
tttgaatggat	gtttaatgtt	agaatcaac	aatcaatgc	gatggggaaa	taatttttttt	36840
aaaatacaat	gattttgtat	ataatattga	gtttaatataa	gatgattttgc	ataaaactata	36900
tgtatcaat	gagggtgttta	atagtataac	taaatttagtt	acattaaatg	aagatgaaat	36960
aaaatgggtat	catatatttgc	tatataataa	taaattttttt	acccttttca	ttgataaaaat	37020
aatcattgtat	aacttggaaa	acattaaatgg	tcataatattt	gatagaaaa	ctatgttggat	37080
aagagaatac	aataaaaatgt	gttattttat	ttttgtat	tttttttttt	caaaatgtaa	37140
agatgagaat	gaatttagat	aggaaataga	tgatgtactt	ttcaatcttgc	ataatataatgg	37200
taacagatata	ctaaagaaat	ttgttatttt	tcactctaaat	aatataaaat	attcaaacgc	37260
actattaaaa	gaaatttgcga	gaatgtat	ggtttttttt	ttatatttctt	cacaaaaaaaaa	37320
tcaatccaaat	atgggtgtca	cttaccatca	atttgcggaa	agcgataat	aatttgcata	37380
tagatataat	ttacttacaa	aggatattat	tttcttcaat	gtttaaaaag	aacttttttt	37440
taacagatata	tataactcata	atgtatgtat	atagacattt	aatttgcata	atgaataatgt	37500
ttaagcttaat	tcaattgtat	tagttttttt	ggcttcccc	tctttatgt	attttttttttt	37560
agctaacatgt	tagttctaaa	aatgttgcata	aagtatattt	tgtttatgtt	ctaataaaaga	37620
tttcccgggc	aatcaaactt	gggggtgtat	tttttttttt	aaagcaaaat	atgttttttttt	37680
gttagacatgt	ataacgatata	attacgtat	gagttttttt	tttttttttt	agatgactttt	37740
aactatcaat	tgcactttgc	ataatgtat	cgtttttttt	catttttttt	tgtatgtat	37800
ggtagagcgt	taatgttacc	aagagggtat	gttttttttt	gctatgtat	gttctgttgc	37860
aaagtgtat	ttatattgtata	atttttaacaa	aaagggtat	tctttatgt	ctatttttttt	37920
tataaaacaat	ttaacaatgg	tttttttttt	tttttttttt	tttttttttt	tttttttttttt	37980
ttttagttatc	atgtatattatc	tgtttttttt	tttttttttt	tttttttttt	tttttttttttt	38040
acgggtctacc	gttgggttca	aaatatttttt	tttttttttt	tttttttttt	tttttttttttt	38100
cataaaaaaaat	tttattttttt	atgggttttt	tttttttttt	tttttttttt	tttttttttttt	38160
tggagcttatt	tatattttttt	catttttttt	tttttttttt	tttttttttt	tttttttttttt	38220
aagcaacatgt	ataatattttt	agcatatgtt	tttttttttt	tttttttttt	tttttttttttt	38280
aaaccttcaat	aggtttttttt	agatcaggat	tttttttttt	tttttttttt	tttttttttttt	38340
attaaatgtt	ttaaaatattt	accttgcattt	tttttttttt	tttttttttt	tttttttttttt	38400
atttgcattt	tatattttttt	tatatttttt	tttttttttt	tttttttttt	tttttttttttt	38460
gcaaaatgtat	ctttttttttt	tttttttttt	tttttttttt	tttttttttt	tttttttttttt	38520
tctttttttt	tctttttttt	tttttttttt	tttttttttt	tttttttttt	tttttttttttt	38580
gcaacactgt	atcatgtat	tttttttttt	tttttttttt	tttttttttt	tttttttttttt	38640
caatatttatt	aaagcaacat	tttttttttt	tttttttttt	tttttttttt	tttttttttttt	38700
atcaatgtat	cgaaaaatca	tttttttttt	tttttttttt	tttttttttt	tttttttttttt	38760
gttcccttaat	gttcccttaat	tttttttttt	tttttttttt	tttttttttt	tttttttttttt	38820
tctttttttt	tgtttttttt	tttttttttt	tttttttttt	tttttttttt	tttttttttttt	38880
aaaccacgtt	tgacccatgt	tttttttttt	tttttttttt	tttttttttt	tttttttttttt	38940
atggatattt	cctttttttt	tttttttttt	tttttttttt	tttttttttt	tttttttttttt	39000
agattttttat	tttttttttt	tttttttttt	tttttttttt	tttttttttt	tttttttttttt	39060
tctttttttt	tttttttttt	tttttttttt	tttttttttt	tttttttttt	tttttttttttt	39120
tttattttttt	tttttttttt	tttttttttt	tttttttttt	tttttttttt	tttttttttttt	39180
aatgttatttt	tataacttcaat	tttttttttt	tttttttttt	tttttttttt	tttttttttttt	39240

aaaaaagaac atgattttaga tggtataaaaa tcaaggggaa aagatgctt 39300
atatttgacc cagaaaagg 7 taggcggcgt cagcaggaa tcggtcaaac ggatggctt 39360
tcacaattgt ttaaagttt tgcggatgt acacgggtga aaattgttta tgcacttacg 39420
caagaagatg aaatgtgtgt ctgtgtgtga gcaacgatta ttggttctac gaatgctact 39480
gcttcacacc acctacgtat gttacgtat atggggttt ccgagttacca taaaaaagg 39540
aagatagttt ttataggtc agtaagtaat catgtgcac acctttagtca agaagcacta 39600
cagtttggaa aaaaagaaga aatgtgtga gtgttggaa aaattgttta aatgttaca 39660
aacaactcag tcctccgtt tacatgtatgt aatgcgtt ctcaaaaata aaccataaaa 39720
attacctaag aaaaagccag tagataaaaaa atcatctcg gagattnaa accttggtac 39780
cactaggcgt taaatctgt ttttctcg aattgtaccc tgatgttca aattatttgt 39840
gaaatggaaat gaattaaagt aaggaggtt tgtaatgtt tcattgactg tagtatctct 39900
tgtgttactc acaagtatag ctaatctgt tggaggattt attgtcgtga gaaaagaatg 39960
gtccccccaaa gctcttacat attaatggc tttagtgcg gttttcttt tatccatagg 40020
tattcttgcgat ctaatggcag aaggatccat aatcatctcg gagattnaa accttggtac 40080
aataggattt ttatgttattt tttcccttca aagaatctc acaacttattt ttcatttcgg 40140
ctatgaaaca catgaggata aactcgtaa aaaaacggc gttttaggtt cttttatcgg 40200
aatgaccatt catagtttctt ttgtatgggtt ctccattgtt gcgggattcg aagtaagcag 40260
tgaatttaggtt ttcccttgcgtt ttgttgcgtt attacttcat aaaaataccat atggcttac 40320
catttcttcgat ttgttgcgtt tagatttaa tgacaggaaa aaggcgttta ttgcctctgc 40380
agtagtggct ttggctacta tattttggagg agcttttagt tgctactca tgacacac 40440
atttgcagct gaagtacttgc ggcattttt tgcaagaatt gttttgtctt tttcagcagg 40500
tggttttcttca tatgttgcag caacggactt acttccagg tttttaggtt ctgaaaatcg 40560
aaaaactgggtt ctttacgttt tgcttgggtt agccgtttt tatatagctt ctggatcat 40620
aggagtttgggtt ggggtggaaat gaaaatataa aaggaatagc cttgaataat cagttgagga 40680
aattaaacag aaaaatggat tttagtctta gcaaaaatggaaat aataaaataa caatcaaata 40740
atcatttgac tatctatgt ttttttttttataaacaac agaacataac gtaatattca 40800
aatgaatatc ataatggagat atggccaaga atatggaaat tccacatgc ttgattgata 40860
aaagatacat tggtaattttaa agaaggaggt tattaaatat ggttgcgtt cttttttttt 40920
tagaggagaa atatgtctat ctttttttttataaacaac agaacataac gtaatattca 40980
ttgaaatggaaat ttttttttttataaacaac agaacataac gtaatattca 41040
ccaaaatttc cgtttacggaa agaacaacgg ttgttgcgtt gtttttttttataaacaac 41100
agaaccttaa agtggcttca gaaaacactt ggcggcggc tccgcgtt gtttttttttataaacaac 41160
acaaaaatataat atatgtgtt ggggtttt catgcgtt gtttttttttataaacaac 41220
gaaatgtttaa aaaaatccggat ggggtttt catgcgtt gtttttttttataaacaac 41280
tttccgtttaa cggagaacgc acgttgcgtt gtttttttttataaacaac 41340
ttaaagtggc ctttttttttataaacaac agtggatgtt gtttttttttataaacaac 41400
agggatggaaaat gtttttttttataaacaac agtggatgtt gtttttttttataaacaac 41460
ccttatttgcgtt ttttttttttataaacaac agtggatgtt gtttttttttataaacaac 41520
ctacatttattt attttttttgcgtt ttttttttttataaacaac agtggatgtt gtttttttttataaacaac 41580
tccaaaactt gtttttttttataaacaac agtggatgtt gtttttttttataaacaac 41640
gttttttttgcgtt ttttttttttataaacaac agtggatgtt gtttttttttataaacaac 41700
gttgcgtt ttttttttttataaacaac agtggatgtt gtttttttttataaacaac 41760
atatttgcacc taaagggatc ttttttttttataaacaac agtggatgtt gtttttttttataaacaac 41820
atgatatttgc agttggatatttgcgtt ttttttttttataaacaac agtggatgtt gtttttttttataaacaac 41880
ggatgggtgtt aagtgggtac ttttttttttataaacaac agtggatgtt gtttttttttataaacaac 41940
ctgttgcgtt ttttttttttataaacaac agtggatgtt gtttttttttataaacaac 42000
tttgcgtt ttttttttttataaacaac agtggatgtt gtttttttttataaacaac 42060
tttgcgtt ttttttttttataaacaac agtggatgtt gtttttttttataaacaac 42120
attataactcc gatcatcatgt atcatagctg ctttttttttataaacaac agtggatgtt gtttttttttataaacaac 42180
tttgcgtt ttttttttttataaacaac agtggatgtt gtttttttttataaacaac 42240
catgttgcgtt ttttttttttataaacaac agtggatgtt gtttttttttataaacaac 42300
aaaagggtgtt ctttttttttataaacaac agtggatgtt gtttttttttataaacaac 42360
tttgcgtt ttttttttttataaacaac agtggatgtt gtttttttttataaacaac 42420
tttgcgtt ttttttttttataaacaac agtggatgtt gtttttttttataaacaac 42480
gttgcgtt ttttttttttataaacaac agtggatgtt gtttttttttataaacaac 42540
atttgcgtt ttttttttttataaacaac agtggatgtt gtttttttttataaacaac 42600
tagacggacac gtttttttttataaacaac agtggatgtt gtttttttttataaacaac 42660
gttttttttgcgtt ttttttttttataaacaac agtggatgtt gtttttttttataaacaac 42720
tttgcgtt ttttttttttataaacaac agtggatgtt gtttttttttataaacaac 42780
aatcaagttaa agaaggatcatt ctttttttttataaacaac agtggatgtt gtttttttttataaacaac 42840
tttgcgtt ttttttttttataaacaac agtggatgtt gtttttttttataaacaac 42900
tttgcgtt ttttttttttataaacaac agtggatgtt gtttttttttataaacaac 42960
acaacaaacgtt agtggatgtt gtttttttttataaacaac agtggatgtt gtttttttttataaacaac 43020
tttgcgtt ttttttttttataaacaac agtggatgtt gtttttttttataaacaac 43080
cactaatgggg agatgttttgcgtt ttttttttttataaacaac agtggatgtt gtttttttttataaacaac 43140
taaacataat aaaaacttgcgtt ttttttttttataaacaac agtggatgtt gtttttttttataaacaac 43200
tttgcgtt ttttttttttataaacaac agtggatgtt gtttttttttataaacaac 43260

taggtttgct	aggattaata	ccgatatac	taggagtaaa	actcttata	aagggtgaag	47340
ataggatga	aggtaacatt	ctttcaact	taaacaatt	taataagttc	tatitaagtg	47400
tagccttat	cacattcgcc	aatggcggag	acaatattgg	aatttatgtt	ccattcttt	47460
ctacctaaa	taacaacca	ctgataatta	cagttgttac	tttcttata	atgggtctg	47520
tctggtgtt	aattggctat	cgtctagcaa	ggttcagata	tgtttctgaa	acacttgaga	47580
aatacggccg	ctggattatc	ccaattgtgt	ttataggatt	aggaatata	attatggtg	47640
agaacgaaac	tttccgcgcc	attttgagtt	tagtgaatta	aaaatttctc	aaaagtacct	47700
ctgatttaca	gttaggactt	gatatttaga	gtaaatattt	atccctgtac	aaataattct	47760
atggatacgc	tcatctat	tttgccttagc	gtacaaaattt	tccgaaatgt	tggctgtacc	47820
ccaataagca	attagaat	tatcaaaaatt	gttaattaag	aatagccctc	gaaaaaatcg	47880
ggggcttgc	tttggcata	agacggccaa	aacaagccg	aaccaaaagg	agtgaatgtg	47940
atgtgcata	cgcacacaca	tcacattcac	attaaaacta	aattcaaaat	ggagggaaaag	48000
tgaagattca	ctttccctt	attttcattt	tttagaatttt	ttttttgtt	ttgaaacgct	48060
cacacgtaca	atcaaagat	gtactttaa	caagcctact	caatttaca	agggcaata	48120
aaactttta	ggttctgtt	caaagtaaaa	aatatagcta	accactaatt	tatcatgtca	48180
gttgcgtt	aacttgcgt	catgatgcta	atttcgtggc	atggcgaaaa	tccgtagatc	48240
tgaagagacc	tgcggttctt	tttatataga	gcgttaatac	attcaatacc	ttttaaagta	48300
tcttgcgt	tattgatact	ttgataccct	gtctttctt	ctttaatatg	acggtgatct	48360
tgcctcaatga	ggttattcag	atatttcgtat	gtacaatgac	agttagttt	aagtttaaaa	48420
gccttaatta	ctttagccat	tgctcaatc	tgctgaaggcg	cctgatctgt	aatttacctt	48480
ttaggtttac	caaattgttt	aatgagacgt	ttgataaaacg	catatgctga	atgattatct	48540
cgttgcattac	gcaaccaat	atctaattgt	tgccctctg	catcaatggc	acgatataaa	48600
tagcttcatt	ttccctttat	tttgcgttac	gtctcatcaa	tacgccattt	gtaataagct	48660
tttttatgct	ttttcttcca	aatttgcata	aaaatttgggg	catattctt	aacccaacgg	48720
tagaccgtt	aatgtatgg	tttttgcacca	cgttcccttta	atatttcaga	tatcatgtga	48780
taactcaatg	catatcttag	atagtagcc	acggctacag	tgataacatc	cttgttaaat	48840
tgtttatatc	tgaatagtt	catacagaag	actccctttt	ttttaaattt	tactataat	48900
tcaactttgc	aacagaacca	tttgcgtat	aacgaggcg	cattagccgt	taatttgcct	48960
aactgttaga	gattttaaag	aacccttgc	catatatttt	acaatgtt	ccgggataac	49020
aacacagtga	atccaccgtt	tagttagat	gttggatttt	ttcaactgt	ggatgaggta	49080
cagagttca	tttagataaaa	acaggaaaaaa	tttatttttt	tttatttttt	tttatttttt	49140
taatgtatgc	aaagaaatac	gatcttattt	tttatttttt	tttatttttt	tttatttttt	49200
cagcagcaaa	atgtataaa	ggccgcttgg	atgttagctat	tttatttttt	tttatttttt	49260
gaggcacgtg	tgcaactacgt	ggatgttgc	tttttttttt	tttatttttt	tttatttttt	49320
ttattgttt	gaacaaacgg	atgttttttt	tttatttttt	tttatttttt	tttatttttt	49380
gaaaagatct	tatgtttttt	aaaaggaaac	tttatttttt	tttatttttt	tttatttttt	49440
aagcattgaa	taaacaggga	atcgatctgt	tttatttttt	tttatttttt	tttatttttt	49500
acaaaacttga	agtataaa	gaatgtctg	tttatttttt	tttatttttt	tttatttttt	49560
cggaaacctac	ccctttaccc	ataaaaggag	tttatttttt	tttatttttt	tttatttttt	49620
tggagtttgg	tgaatttcca	caaagatcg	tttatttttt	tttatttttt	tttatttttt	49680
aatttgcgtca	tatcgcgca	cgtctggat	tttatttttt	tttatttttt	tttatttttt	49740
gacctttgg	gatattttgt	atagatctt	tttatttttt	tttatttttt	tttatttttt	49800
ttggcataca	ggtacatctt	caacattcc	tttatttttt	tttatttttt	tttatttttt	49860
ttcatgtgt	cgctcgaaaa	aaaggaggata	tttatttttt	tttatttttt	tttatttttt	49920
atggtgcgtt	acgggtccct	gccttagata	tttatttttt	tttatttttt	tttatttttt	49980
aaaaacatgg	tgtccatgtt	aatgtgtt	tttatttttt	tttatttttt	tttatttttt	50040
cagctggaga	tgctgcagca	acggatggct	tttatttttt	tttatttttt	tttatttttt	50100
ctcatgtcg	agcatctat	tttatttttt	tttatttttt	tttatttttt	tttatttttt	50160
ttccatctgc	tgttatttacc	gtacccat	tttatttttt	tttatttttt	tttatttttt	50220
ccaaaaactc	tggccgaaat	attaaagtaa	tttatttttt	tttatttttt	tttatttttt	50280
ataaacggac	aaatggagac	tttatttttt	tttatttttt	tttatttttt	tttatttttt	50340
aagtgtcg	tgctcattt	atttttttt	tttatttttt	tttatttttt	tttatttttt	50400
cagccattcg	ctttggaaat	tcaacaaaag	tttatttttt	tttatttttt	tttatttttt	50460
cggcagcttc	ggacatttgc	cacatgtt	tttatttttt	tttatttttt	tttatttttt	50520
cactttatcg	tctaattttt	tttatttttt	tttatttttt	tttatttttt	tttatttttt	50580
cagccacatt	tttcaatcg	agaatgttgc	tttatttttt	tttatttttt	tttatttttt	50640
cttaaacttc	taaaaaaaat	tttatttttt	tttatttttt	tttatttttt	tttatttttt	50700
ttttataaga	tttatttttt	tttatttttt	tttatttttt	tttatttttt	tttatttttt	50760
cagggtttat	acttttttt	tttatttttt	tttatttttt	tttatttttt	tttatttttt	50820
agcgtgttat	gtgaataaa	aaaccgttgc	tttatttttt	tttatttttt	tttatttttt	50880
gcctccca	aacgaatct	tttatttttt	tttatttttt	tttatttttt	tttatttttt	50940
gtttatttttt	cgaatgttgc	tttatttttt	tttatttttt	tttatttttt	tttatttttt	51000
tgtggtttat	caagatgttt	tttatttttt	tttatttttt	tttatttttt	tttatttttt	51060
caaagaaaatc	gagcggaaat	tttatttttt	tttatttttt	tttatttttt	tttatttttt	51120
aaaagaaaatc	tgtccatgt	aaaaggcgat	tttatttttt	tttatttttt	tttatttttt	51180
gggaggggct	gataaataaa	tggggaaaga	tttatttttt	tttatttttt	tttatttttt	51240
ctataatgac	gggtttttt	atcggtttaa	cagttgttgc	tttatttttt	tttatttttt	51300

atgaatcaa	ggttcaagac	attcaaggaa	atccagtcg	cctaccta	gagaaaccc	51360
cactcattt	ttttatggca	acctgggtc	catcttgat	atacaatgag	gaaatcttta	51420
aggaattca	tcaactaaac	ccgaacgatg	ttcaatttgat	cacagttag	ttagaccctt	51480
acacagatac	aaaagaagc	tttgcgaat	ttaaacagga	ttatggccgg	gattggcccc	51540
atgtttttaa	gataggagt	gaattatgag	tttttcgtt	ctcttcattt	tgaccgctgg	51600
aatgggtgcg	gcctttaatc	cttgggttat	cgccctgtt	ccttttata	tcccttattt	51660
aattggaggc	gaaacaaagg	atcattcg	ccgctatgc	atttttaaag	gatttagggct	51720
tggtgagcg	atgaccacgg	ggtttttaac	gatttttgta	ttggctggtt	tggtgatagg	51780
aggatggga	agccactaa	caggatttt	tccgattttt	tcattggttt	tgggtatact	51840
cattgtttt	ttggggtttg	gcatgttat	tgggaagcat	ttggcgattt	aataggatc	51900
ttttcaagt	aagccaggga	aatggtctat	ctatttttac	ggaatagcct	atgccgtgac	51960
atcaacttgt	tgtacccgtc	gcacccattt	gttgggtgtc	tctgcatcgc	tgaatgacaa	52020
tagcgtacg	gcccgtatca	tcaagttcat	catctactcc	cttggtatgg	gaattgtgtt	52080
gacagcgtac	acgatggct	cattgattt	acgacaattt	gtacagaagt	ttctgcacaa	52140
cataatgggt	tctatccaaa	aaatagcage	tgttgtgatt	ttccctccg	ttttgtacat	52200
ggcttattac	tgttatttcg	gttctgttg	cattgttaca	ttttaaaatc	caaccgatca	52260
gggttacaaa	aaaatagatg	aaagatgtaa	aaaagctaa	cgaacaaattt	tcaagttagg	52320
cataaggcca	tgtatgtacc	ttaaccaaag	aataaaattt	ttttagaaag	agtggtgaga	52380
atgatggat	agaatcgctc	gaaaggtaac	cgctgggtg	tttgggcctt	tttccgaaata	52440
ttatgggtc	ctttatgggt	tccttactt	tgtgcgcag	gaccgatttct	ccttggcaca	52500
tttagggagca	caggatttgg	tgcccttctt	gtctgtgcga	caggaaattt	gtgggttacc	52560
ggcatttttgc	caggatttgc	cattgtttagt	attgtctgt	tcctcagcaa	gttggtaag	52620
aacaatacata	attctcttgc	aggcaatgg	aaaacaaaaa	ataaaacggg	ttgctgtacg	52680
cctccagaga	gcgtggatcg	gaaacatgag	acaagataaa	tatgagataa	atgtacagaa	52740
ctgtctatca	aactttaaat	agaaagaggg	atccaatg	ctcaaaattt	atataaaata	52800
ccatttcaag	gcatgacat	cacaggctgt	gaagaacatg	taaccaagc	attggaaacaa	52860
gcccggatgc	aagatgtttc	ggccgatttc	cgacgcgtg	aggccatttt	tgaatcagc	52920
gatgtatcga	tcgaaaaggc	taagcaaaat	atttgcgt	ccgcgtatca	acccggagag	52980
gagaagagcc	agccctctga	aaacagtgt	gatttcaatc	gggatggcga	ttacgatctt	53040
ctgattatttgc	gttccggcgg	tgccgcgtt	tctgcagcta	tcaaggccaa	tgaaaacggg	53100
gcgaaagtgg	ccatggtaga	acggggaaacc	gtcgggggg	cctgcgtttaa	catcggttgt	53160
gttacgttttt	aaacatgtct	tcgttgcgtt	gaaataaaacg	gtctcgcccc	aaacaatccg	53220
tttaccggac	ttcaaacag	taccgggtct	gcccgcctt	cccaatttgc	cgaacaaaaaa	53280
gatggattat	tcagtcaat	gctcaagaa	aaatataat	acttgatcga	agaatatgg	53340
tttgatctca	ttcgtggcga	ggcctcg	atcga	agacgatata	agtgaatgg	53400
caaaaacatca	cgtctaaaag	ctttttatc	atcga	cttccggc	tgttccgaa	53460
atcccgggaa	tgaatggat	tgattttat	atcga	ccgcactcga	attaaagag	53520
gttccacaaac	gatggcagt	gatcggttct	ggc	atggcaat	aggtcaat	53580
tttcaacaaat	tcgaaacaga	agtactctc	atcga	gcaatcgat	gtttaaaaaac	53640
tacgatcttgc	aaatttccga	agccatcgat	ggatc	cttgac	acttaacctg	53700
atcaactgggg	tcacttatca	aaaggtttag	ctttaa	ttttat	catttatatt	53760
gaagtgtacg	gtcaagaaca	agtatcgaa	caaaacggt	ttttat	ttttat	53820
aagccgaaca	cagagactt	aaaccttga	gccgatca	ttttat	ttttat	53880
gaagtgtcg	ccaaatgata	tttgcggaa	tcagcagg	ttttat	ttttat	53940
gtgaccctcg	gtccgcattt	cgtttatgtt	tcgatc	ttttat	ttttat	54000
aatgcgttgg	gtctagcgaa	acgcaaaatc	ttttat	ttttat	ttttat	54060
accaatccat	cgatccac	agtcggctt	actga	ttttat	ttttat	54120
gatgtcaaaa	catcggtct	tccgttggac	gtctgtt	ttttat	ttttat	54180
acaacagggg	tctataact	ttgtgtcaat	ttttat	ttttat	ttttat	54240
attgtgatgt	aaaatgtcttgc	agatgtgatt	ttttat	ttttat	ttttat	54300
ttgaccatttgc	aagacccatt	ggatagctt	ttttat	ttttat	ttttat	54360
aagcttgcag	ccttgcgtt	tgataaaagac	ttttat	ttttat	ttttat	54420
ttgttccctt	tgatgttcaat	gtctgttgc	ttttat	ttttat	ttttat	54480
aatataagaa	ggaataagat	ttatggaaaat	ttttat	ttttat	ttttat	54540
acttttgc	aaaggggaa	cgctctatgt	ttttat	ttttat	ttttat	54600
ctggcgagg	gcatgtccat	ccccgtttag	ttttat	ttttat	ttttat	54660
gaggaagttt	agcaagtctt	acagactcta	ttttat	ttttat	ttttat	54720
gtcgctgg	atgggcctac	actgggtccct	ttttat	ttttat	ttttat	54780
caactatatg	catgtgtgc	ccttgcacat	ttttat	ttttat	ttttat	54840
gtccacatcg	tttcgcctt	tttgcggacc	ttttat	ttttat	ttttat	54900
gaccgcgttgc	taagcgtcga	ggcttcaaca	ttttat	ttttat	ttttat	54960
atggcctcg	ttcgcgttgc	tttgcgttac	ttttat	ttttat	ttttat	55020
gccaagact	ggctttaacc	acacccgtt	ttttat	ttttat	ttttat	55080
gaactgggtc	ggccattttgg	agcgcgtt	ttttat	ttttat	ttttat	55140
tgtacacattt	aatctttaggc	attacgcct	ttttat	ttttat	ttttat	55200
gtaaccgaag	ctctatctag	tgaaccaat	ttttat	ttttat	ttttat	55260
aattgtctgt	gcctatata	gggagttat	ttttat	ttttat	ttttat	55320

agtaaataag	gtgccaaaat	ggcaccttat	ttaaaatatg	taacgccaag	gtctgccgt	55380
ttatattgca	ttggaaaaag	aaaaccttct	gtataaggag	atgttataatg	atatttggta	55440
aactgttcgg	cagtttgggc	gtagaaagct	tttgctcctt	gaacatcag	tttgccttgc	55500
acaatgtcat	ttaacaagtt	taaagataaa	aaattcatcg	cttcctcatg	acactttgt	55560
gatgcctcac	ctgtagttcg	atctaagtag	acacttccat	caaaagcggc	aatcgcatca	55620
tataagtgt	cgggcactt	ataatcgatg	gtctgcttaa	ggaaatcaag	gtgaggggt	55680
ggaagttat	gagggactgg	atcccttat	actatcggtc	gtttccatgg	ccgccttattt	55740
taccaaattt	atcgctctat	tgttgccttc	tggggatatc	catactact	aattatggtt	55800
tttgccttctt	ccaacgggtt	ccccctccaa	taggacaaaa	tgtgatttaa	atgactatcc	55860
attgcctatac	ctccctaaaca	tttgcctaaa	agcattgtat	gcccataaaa	tgaattttag	55920
gttaatgtat	attnaatgat	cggcagattt	cagtaaataaa	cgaatgcctg	caatgcattt	55980
aacatgggt	ttaacactgg	acagtaattt	ttttgctggg	attttgcatt	cagatagctt	56040
ttcttagtga	tgataggat	tgttgaccaa	atggggctgt	agatgggg	gttgggtttt	56100
atggtagtt	gttgcattat	cgatccatc	actgaatttc	aagtccattt	tattgggtgc	56160
gggggtgcgg	agggttctct	tgcctttcat	ttgacttcat	acggcataag	gacggcactt	56220
gcggatgaac	agaacgttga	taacagatta	aaggactttt	taagaacttt	tcaagaattt	56280
attgagcgcg	attcgggtat	gccgtgaacg	ttacaggca	taaaagaaga	tatgcacctc	56340
atcccttttg	acggtaccat	tacccttgaa	ggtgaacatg	ctgtcctgt	tgtgaacac	56400
aaaattcggg	gggatcgat	ggtctgtacca	tttgatactgt	ttaaacaat	agaaaaacct	56460
agaaaacccaa	acgacatcca	tttttttttt	gatcctttt	aaagagttac	gaatgattt	56520
tggatcacga	atccctcatt	gtcagaagtg	gatcaagaac	aaatatggca	gactggagac	56580
tattttcaaa	aacacccat	gaacattgaa	taaatgaagg	gttctgttgc	aaagtaaaaa	56640
aatatagcta	accactaatt	tatcatgtca	gtgttcgttt	aacttgcatt	catgtatgt	56700
atttcgtggc	atggcgaaaa	tccgttagatc	tgaagagacc	tgcgggttctt	tttatataga	56760
gcttaataac	attcaatacc	tttttttttt	ttctttgtct	tattgatact	ttgataccctt	56820
gtctttctta	ctttaatatg	acggtgatct	tgctcaatgt	ggttatttcg	atatttcgtat	56880
gtacaatgac	agtcaagggtt	aagttttaaa	gcttttaattt	ctttagccat	tgttacccctt	56940
gttgaaggtg	cctgatctgt	aattacccctt	ttaggtttac	caaattgttt	aatgagacgt	57000
ttgataaaacg	catatgtca	atgattatct	cggtgtttac	gcaacccaaat	atctaataatgt	57060
tgtccctctg	catcaatggc	acgatataaa	tagttccatt	ttccctttat	tttgcatttac	57120
gtcttcataa	tacggcattt	gtaataagct	tttttatgt	ttttcttcca	aattcgatatt	57180
aaaattgggg	catattctt	aacccaacgg	tagaccgtt	aatgatgaac	gtttacccca	57240
cgttccctta	atatttcaga	tatcatcacga	taactcaatg	catactttat	atagtagcc	57300
acggctacag	tgataacatc	tttgcatttt	tgtttatatc	tgaatagtt	catacagaag	57360
gctccctttt	gttaaaattt	tactataat	tcaactttgc	aacagaacct	tattgcataat	57420
cttttttagcc	atactcactga	tagggtgaag	catactataaa	atgatgcgtt	tttt	57474

REIVINDICACIONES

5 1. Procedimiento para la detección de la presencia o ausencia de una cepa de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM) de tipo xiii AEDM caracterizado por tener el número de identificación secuencial 15, 25 ó 26, comprendiendo:

10 Contactar una muestra para ser analizada sobre la presencia o ausencia de dicha cepa SARM, incluyendo dicha cepa SARM de tipo xiii AEDM por un número de identificación secuencial 15, 25 ó 26 con un primer cebador que hibrida con una secuencia de extremidad derecha del elemento CCEmec del número de identificación secuencial 15, 25 ó 26 y un segundo cebador que hibrida con el complemento de una secuencia *orfX* del número de identificación secuencial 15, 25 ó 26;
 15 En donde dichos primero y segundo cebadores son de una longitud de al menos 10 nucleótidos; Generando un amplicón de dicha cepa SARM de tipo xiii AEDM; y Detectar la presencia o ausencia de dicho amplicón.

20 2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que dicho primer y segundo cebador están dispuestos en una pareja de cebadores, seleccionada del grupo consistente de los siguientes números de identificación secuencial: 29/45, 29/30, 29/76 y 29/44.

25 3. El uso de al menos un cebador y/o sonda seleccionados de los siguientes números de identificación secuencial: 29, 30, 31, 32, 33, 44, 45 y 62, para la detección del tipo xiii AEDM caracterizado por los números de identificación secuencial 15, 25 ó 26 .

4. El procedimiento de detección de las reivindicaciones 1 ó 2, comprendiendo ulteriormente una segunda pareja de cebadores para la detección de un segundo AEDM tipo SARM donde el segundo tipo de AEDM se selecciona del grupo consistente en:

- 30 a) AEDM tipo xi caracterizado por la secuencia del número de identificación secuencial 17 o el complemento de dicha secuencia;
- b) AEDM tipo xii caracterizado por la secuencia del número de identificación secuencial 20 o el complemento de dicha secuencia;
- c) AEDM tipo xiv caracterizado por la secuencia del número de identificación secuencial 16 o el complemento de dicha secuencia;
- d) AEDM tipo xv caracterizado por la secuencia del número de identificación secuencial 56 o el complemento de dicha secuencia;
- e) AEDM tipo xvi caracterizado por la secuencia del número de identificación secuencial 21 o el complemento de dicha secuencia;
- f) AEDM tipo xvii caracterizado por la secuencia del número de identificación secuencial 55 o el complemento de dicha secuencia;
- g) AEDM tipo xviii caracterizado por la secuencia del número de identificación secuencial 39 ó 40 o el complemento de dicha secuencia;
- h) AEDM tipo xix caracterizado por la secuencia del número de identificación secuencial 41 o el complemento de dicha secuencia; y
- i) AEDM tipo xx caracterizado por la secuencia del número de identificación secuencial 42 o el complemento de dicha secuencia

50 5. El ácido nucleico del número de identificación secuencial 15, 25 ó 26, o el complemento de dicha secuencia.

6. Un fragmento específico de AEDM tipo xiii de un ácido nucleico de la reivindicación 5 que comprende un secuencia de la extremidad derecha de CCEmec, en el que la secuencia de dicho fragmento es específica para AEDM tipo xiii relativo a las secuencias de AEDM tipos i-xii y xiv-xx, y en la que dicho fragmento es adecuado para su uso como cebador o sonda.

7. Una pareja de cebadores para la detección y determinación específica de un AEDM tipo xiii SARM, en el que uno de los cebadores de dicha pareja en el fragmento de la reivindicación 6.
- 5 8. Un procedimiento de realización de una reacción de amplificación de ácido nucleico caracterizado por el uso del fragmento de la reivindicación 6 o la pareja de cebadores de la reivindicación 7.
9. El procedimiento de la reivindicación 8, en el que dicha reacción de amplificación de ácido nucleico es RCP.

FIGURA 1

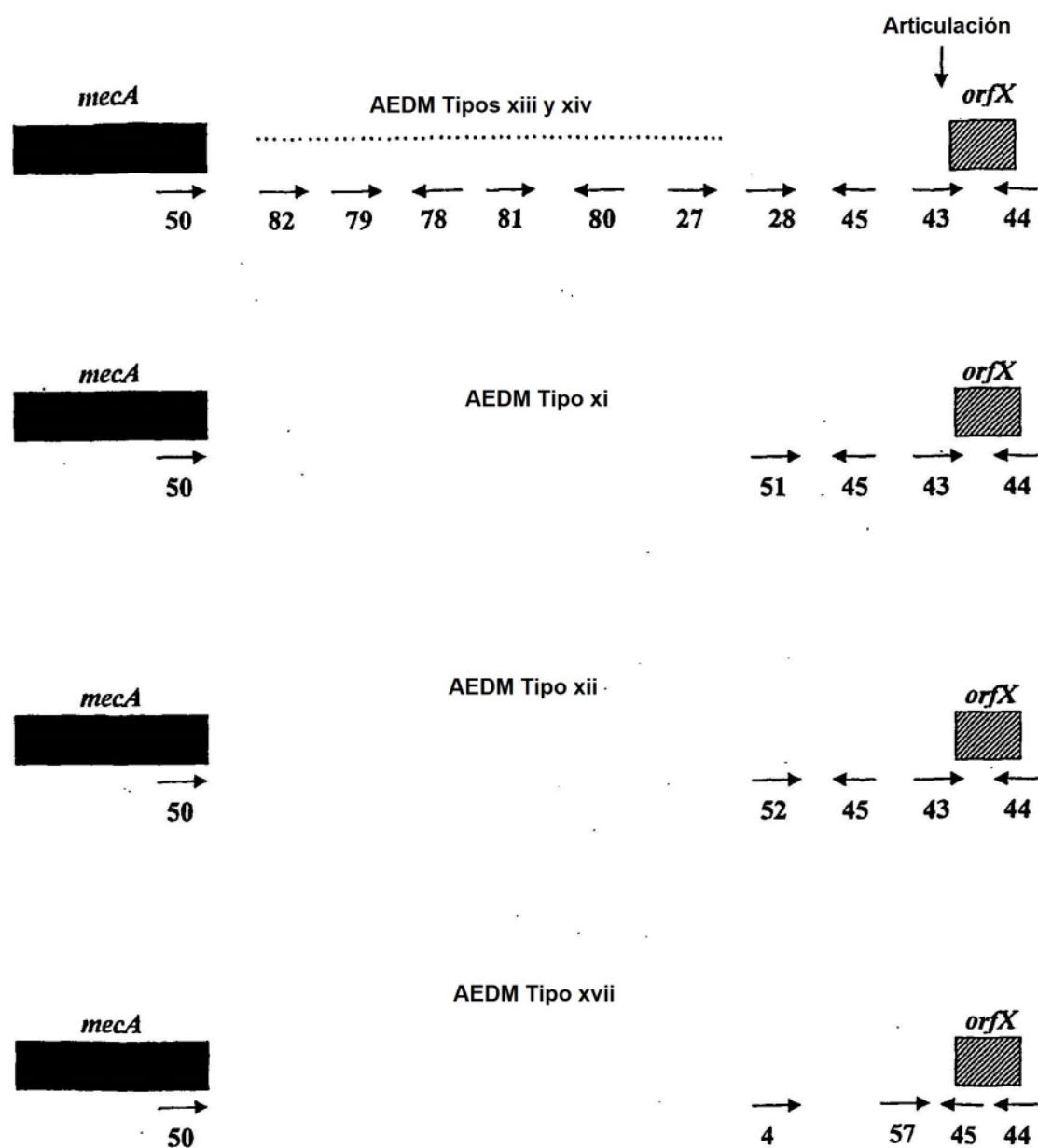
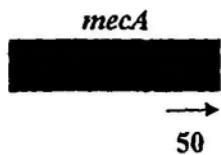
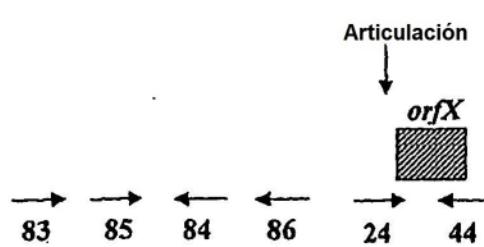


FIGURA 1 (continuación)

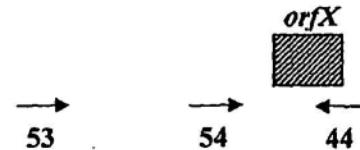
2993644
100506



AEDM Tipo xv



AEDM Tipo xvi



AEDM Tipos xviii, xix, xx



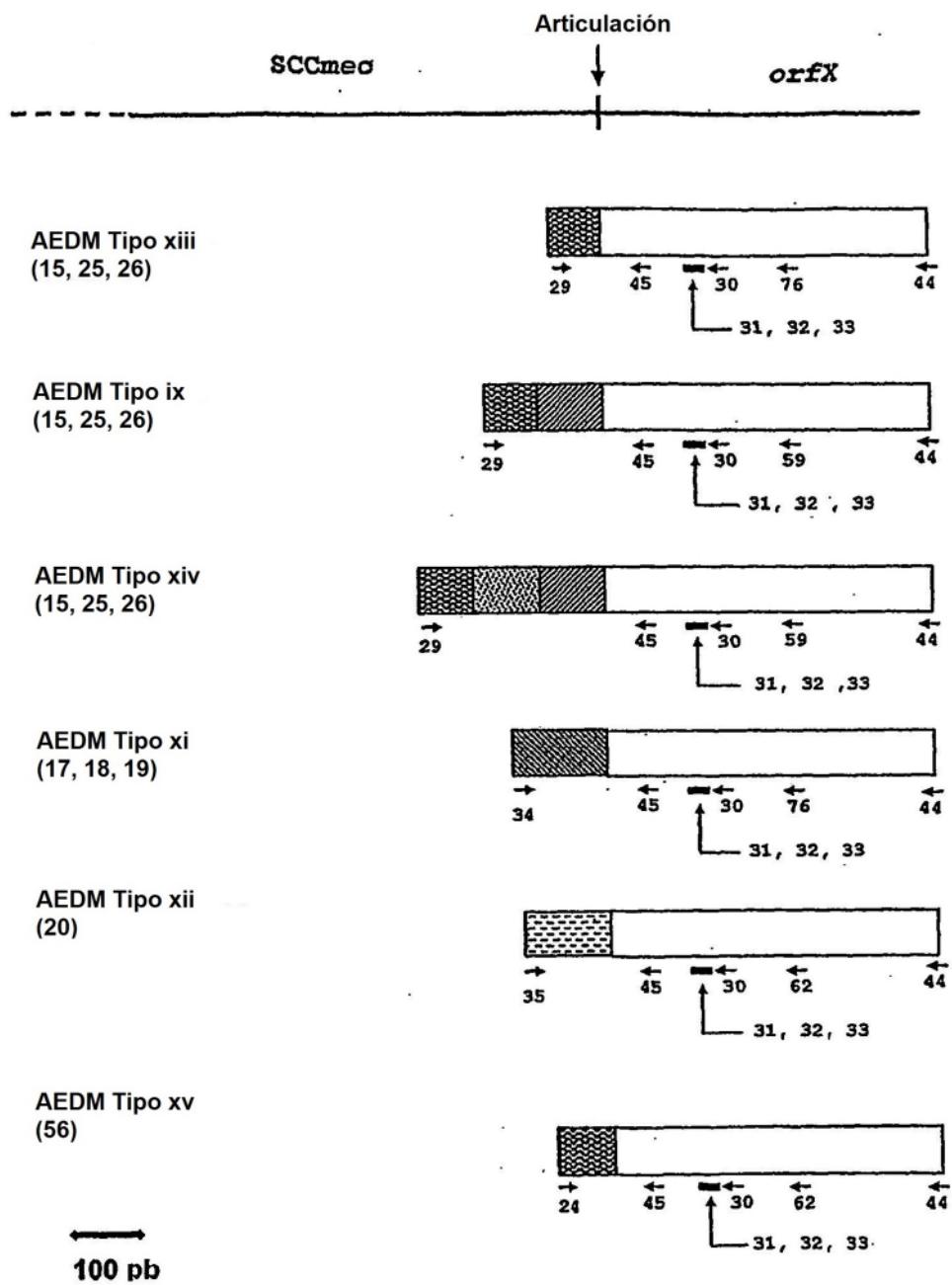


FIGURA 2

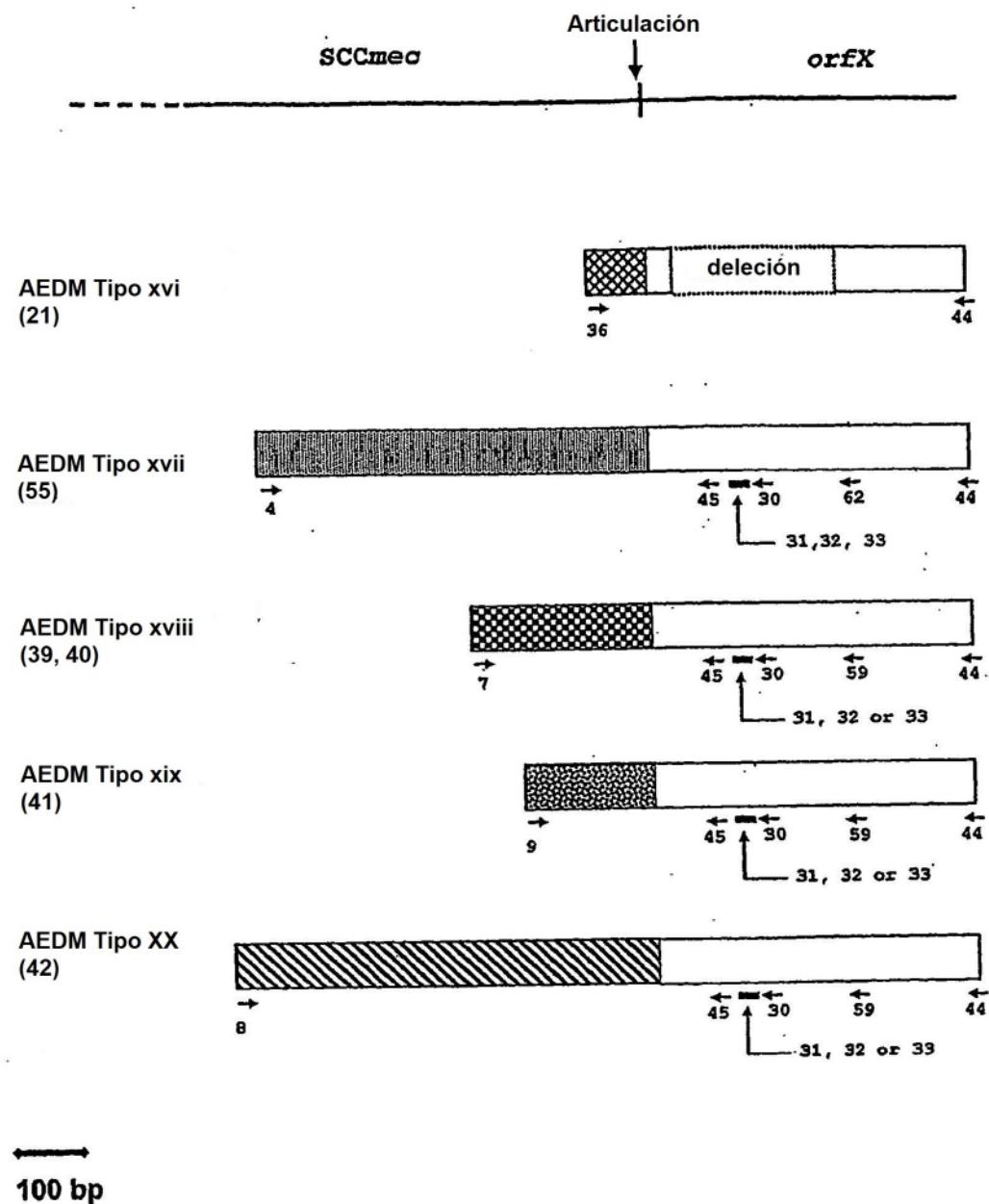
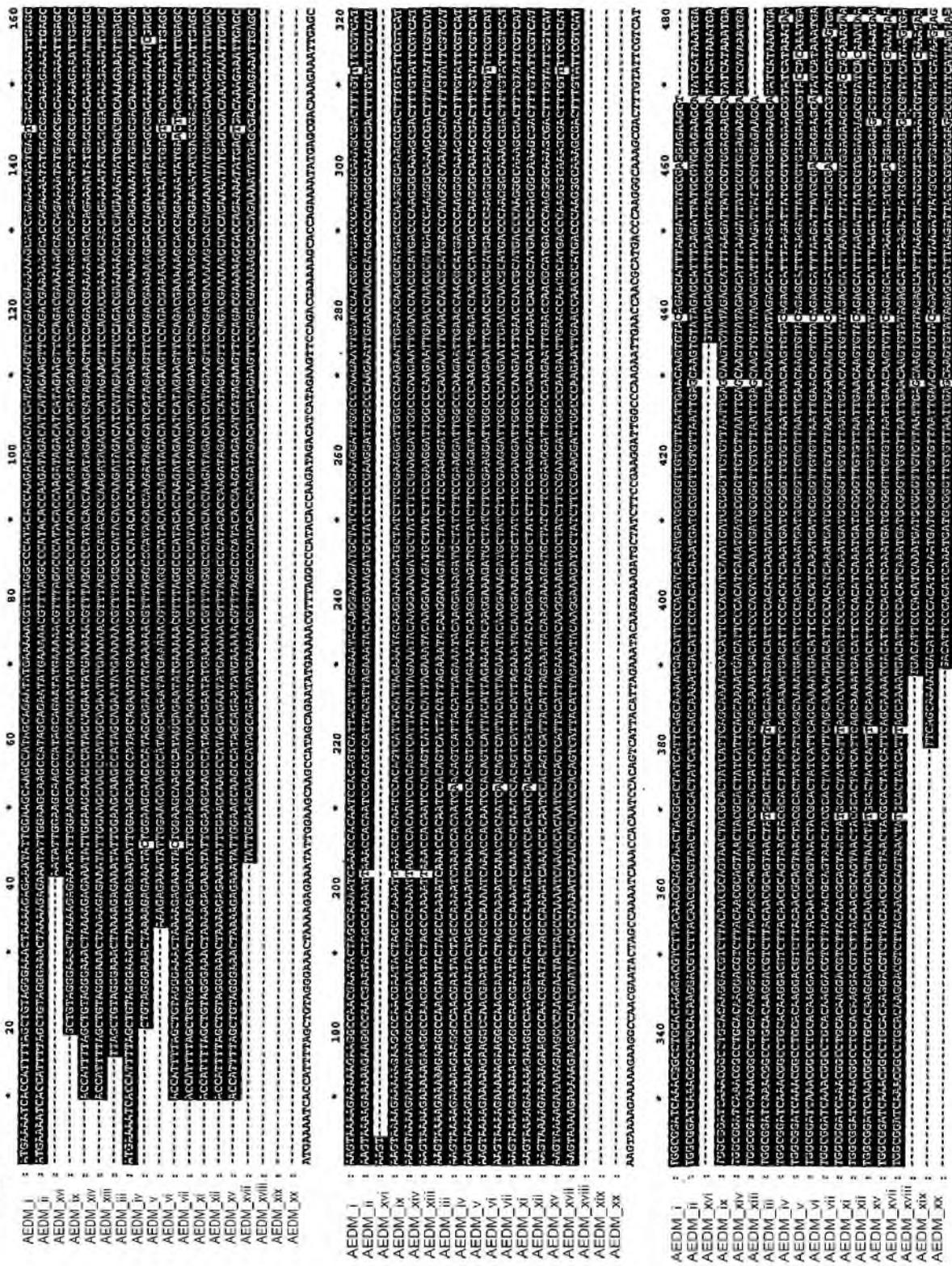
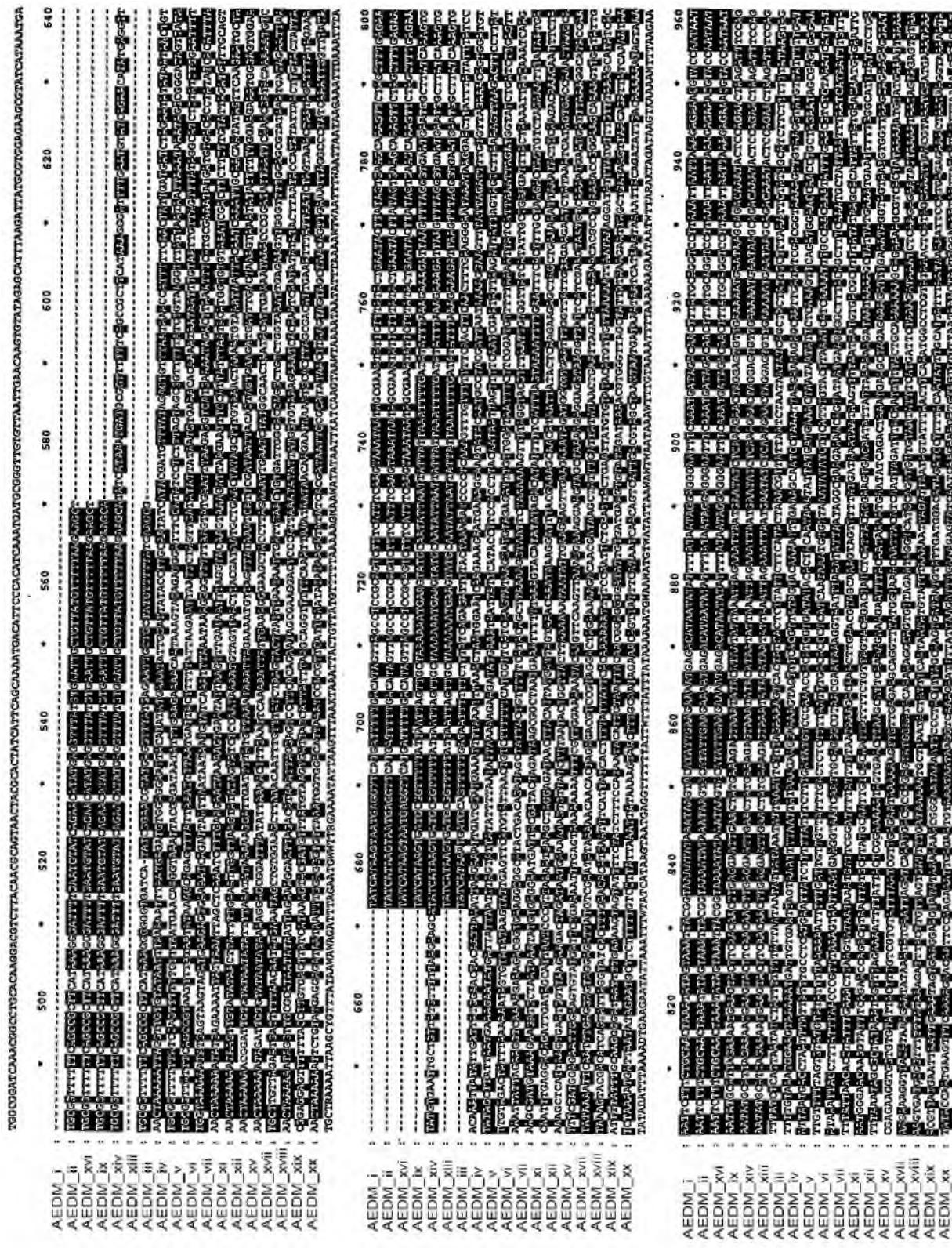
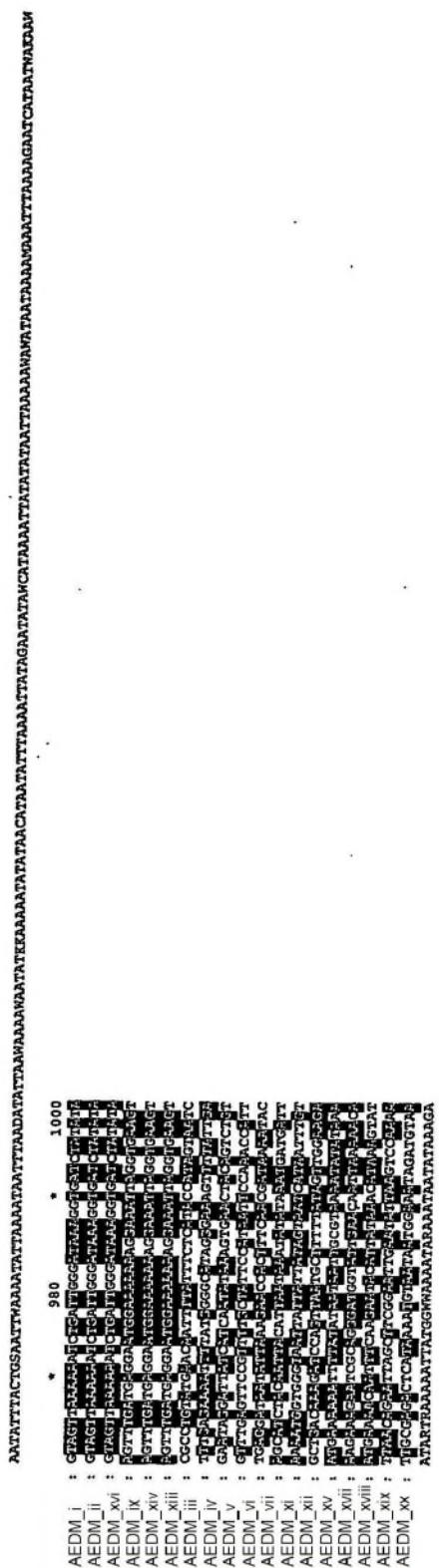
**FIGURA 2 (continuación)**

FIGURA 3







REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

Documentos de patente citados en la descripción

- 5 • US 6156507 A
 • CA 0200824 W
 • US 5780610 A, Collins
 • US 4683195 A, Sambrook, Ausubel, Mullis
 • US 4683202 A
 10 • WO 0123604 A2
 • EP 0543942 A
 • US 5866366 A
 • US 6090592 A
 • US 6117635 A
 15 • US 6117986 A
 • WO 9608582 A

Literatura no patente citada en la descripción

- 20 • *Manual of Clinical Microbiology*. ASM Press, 1999
 • Oliveira et al. *Lancet Infect Dis.*, 2002, vol. 2, 180-9
 • Ubuakata et al. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1990, vol. 34, 170-172
 • Ito et al. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1999, vol. 43, 1449-1458
 • Katayama et al. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2000, vol. 44, 1549-1555
 25 • Ito et al. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2001, vol. 45, 1323-1336
 • Ma et al. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2002, vol. 46, 1147-1152
 • Ito et al. *Antimicrob Agents Chemother.*, 2004, vol. 48, 2637-2651
 • Oliveira et al. *Microb. Drug Resist.*, 2001, vol. 7, 349-360
 • Saito et al. *J. Clin. Microbiol.*, 1995, vol. 33, 2498-2500
 30 • Ubuakata et al. *J. Clin. Microbiol.*, 1992, vol. 30, 1728-1733
 • Murakami et al. *J. Clin. Microbiol.*, 1991, vol. 29, 2240-2244
 • Hiramatsu et al. *Microbiol. Immunol.*, 1992, vol. 36, 445-453
 • Suzuki et al. *Antimicrob. Agents. Chemother.*, 1992, vol. 36, 429-434
 • Hiramatsu et al. *J. Infect. Chemother.*, 1996, vol. 2, 117-129
 35 • Huletsky et al. *J Clin. Microbiol.*, 2004, vol. 42, 1875-1884
 • Switzer et al. *Biochemistry*, 1993, vol. 32, 10489-10496
 • Tor et al. *J. Am. Chem. Soc.*, 1993, vol. 115, 4461-4467
 • Mantsch et al. *Biochem.*, 1975, vol. 14, 5593-5601
 • Piccirilli et al. *Nature*, 1990, vol. 343, 33-37
 40 • Leach. *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, vol. 114, 3675-3683
 • C. R. Newton et al. *PCR*. Springer-Verlag, 1997, 24
 • Persing et al. *Diagnostic Molecular Microbiology:Principles and Applications*. American Society forMicrobiology, 1993
 • Nichols et al. *Nature*, 1994, vol. 369, 492-493
 45 • Koskin et al. *Tetrahedron*, 1998, vol. 54, 3607-3630
 • Egholm et al. *Nature*, 1993, vol. 365, 566-568
 • Watson et al. *Molecular Biology of the Gene*. The Benjamin/Cummings Publishing Company, 1987
 • Lewin. *Genes IV*. John Wiley & Sons, 1989
 • PCR PROTOCOLS, A GUIDE TO METHODS AND APPLICATIONS. Academic Press, 1990
 50 • PCR STRATEGIES. Academic Press, Inc, 1995
 • Wu. *Genomics*, 1989, vol. 4, 560
 • Landegren. *Science*, 1988, vol. 241, 1077
 • Barringer. *Gene*, 1990, vol. 89, 117
 • Guatelli. *Proc. Natl. Acad Sci. USA*, 1990, vol. 87, 1874
 55 • Kwoh. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1989, vol. 86, 1173
 • Berger. *Methods Enzymol.*, 1987, vol. 152, 307-316
 • Amheim. *C&EN*, 1990, 36-47
 • Lomell. *J. Clin. Chem.*, 1989, vol. 35, 1826

- **Van Brunt.** *Biotechnology*, 1990, vol. 8, 291-294
- **Wu.** *Gene*, 1989, vol. 4, 560
- **Sooknanan.** *Biotechnology*, 1995, vol. 13, 563-564
- **Chakrabarti ; Schutt.** *Biotechniques*, 2002, vol. 32, 866-874
- 5 • **Al-Soud ; Radstrom.** *J. Clin. Microbiol.*, 2002, vol. 38, 4463-4470
- **Al-Soud ; Radstrom.** *Appl. Environ. Microbiol.*, 1998, vol. 64, 3748-3753
- **Wilson.** *Appl. Environ. Microbiol.*, 1997, vol. 63, 3741-3751
- **J. R. Lakowicz.** *Principles of Fluorescence Spectroscopy*. Kluwer Academic / Plenum Publishers, 1999
- 10 • **Tyagi et al.** *Nat. Biotech.*, 1996, vol. 14, 303-308
- **Thewell.** *Nucl. Acids Res.*, 2000, vol. 28, 3752
- **Elghanian et al.** *Science*, 1997, 1078-1081
- **Kramer FR.** *Nat Biotechnol*, 1996, vol. 3, 303-8
- 15 • **Ito et al.** *Antimicrob. Agents Chemother*, 2001, vol.45, 1323-1336
- **Ma et al.** *Antimicrob. Agents Chemother*, 2002, vol.46, 1147-1152
- **Ito et al.** *Antimicrob. Agents Chemother*, 2004, vol.48, 2637-2651
- **Huletsky et al.** *J. Clin. Microbiol.*, 2004, vol. 42,1875-1884
- **Martineau et al.** *Antimicrob. Agents Chemother.*,2000, vol. 44, 231-238
- **Flores et al.** *Biotechniques*, 1992, vol. 13, 203-205
- **Oliveira ; de Lencastre.** *Antimicrob. Agents Chemother.*,2002, vol. 46, 2155-2161
- 20 • **Ito et al.** *Antimicrob. Agents. Chemother.*, 2004, vol. 48, 2637-2651