

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:

**BECTON 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

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

CAMPO DE LA INVENCIÓN

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

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. 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 infección o colonización con *S. aureus* toxigénico.

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 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.

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 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).

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 (habiendo 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 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, attBsc que es el lugar de vinculación cromosómica bacteriana para ADN CCEmec). El análisis secuencial de los lugares attL, attR attBsc revelaron que el attBsc 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 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.

RESUMEN DE LA INVENCION

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

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 divulgan procedimientos, composiciones y herramientas que permiten la detección y cuantificación de AEDM tipos xi-xx novedoso.

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.

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.

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 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 :

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
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
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 posteriores, 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 posteriores, 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 posteriores, 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 posteriores, 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 posteriores, 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 posteriores, 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 posteriores, 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 posteriores, al menos una pareja de oligonucleótidos seleccionados del grupo consistente de los números de identificación secuencial: 9/45, 9/30, 9/59, y 9/44 está dispuesta para la detección del AEDM tipo xix. En otras realizaciones posteriores, al menos una pareja de oligonucleótidos seleccionados del grupo consistente de números de identificación secuencial: 8/45, 8/30, 8/59, y 25 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 posteriores, 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.

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.

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 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.

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:

Primario/Sonda de Identificación Secuencial nº TABLA 7
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 posteriores 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.

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.

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 posteriores 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 posteriores 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 nucleótidos 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 nucleótidos 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 nucleótidos de longitud y se hibridizan con cualquiera de los ácidos nucleicos de AEDM tipo xi a xx. Realizaciones posteriores se refieren a conjuntos que comprenden partidores y/o sondas que son de al menos 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25 ó 30 nucleótidos de longitud y se hibridizan 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 CCE*mec*. 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 divulgan 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 CCE*mec* del ADN SARM. Las cepas de SARM comprenden una adición de CCE*mec* que, a su vez, comprende un gen *mecA*. El CCE*mec* es añadido en el ADN bacteriano al extremo 3' de la estructura de lectura abierta *orfX*. La adición del CCE*mec* 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 CCE*mec*, además de ADN cromosómico adyacente a la zona de integración del CCE*mec* 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 paternaes 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 divulgan 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 nucleótidos. Los nucleótidos y polinucleótidos serán aquí genéricos a los polidesoxirribonucleótidos (que contienen 2-deoxi-D-ribosa), a los polirribonucleótidos (que contienen D-ribosa), a cualquier otro tipo de polinucleótido 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-alcilossustituido, 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., aminoacilfoformidatos, aminoalcilfofotriesteros), 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 alcladores, 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 funcionalizados 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 purina 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)-dionio. 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: $T_m = 69.3 + 0.41 \times (G+C)\% - 50/L$, 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 2° C + (número de G+C) x 4° 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.

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 %.

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 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 0° C a más de 22 °C, más de alrededor de 30° C y, más frecuentemente, por encima de alrededor de 37° 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 45° C, seguidas de uno o más lavados en 0.2 x SSC, 0.1 % SDS a 65° C, y b) 400 mM NaCl, 40 mM PIPES pH 6.4, 1 mM EDTA, 50° C ó 70° C durante 12-16 horas, seguidas por lavado.

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.

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.

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.

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.

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).

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 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.

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 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 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.

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 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 isotópico, 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 infección 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.

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).

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, potenciometría, espectrometría masiva, resonancia de plasmón, polarimetría, colorimetría, citometría de flujo o escanometría. La secuenciación nucleótida, incluyendo la secuenciación por terminación de dideoxido 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 CCE_{mec} (AEDM), incluyendo secuencias de extremidad derecha CCE_{mec} y ADN cromosómico a la derecha de la zona de integración de CCE_{mec} 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, 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 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 nucleótida está también bajo el alcance de la presente invención.

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

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 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 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.

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).

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 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 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.

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**.

Entre las 569 cepas SARM 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 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).

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 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 *ofr22* en el cromosoma *S. aureus*, y el oligonucleótido del número de identificación secuencial:73, que hibrida al *ofr27* 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 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

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 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 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 cicladore 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.

Las cuatro reacciones RCP fueron utilizadas de forma conjunta. 10 µL de la reacción RCP fueron redisueltos por electroforesis 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 redisuelta también por electroforesis en un gel de agarosa 0.7 % y visualizada por tinción con azul de metileno (Flores et al., 1992, *Biotechniques*, 13:203-205).

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

5 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

10 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).

15 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

20 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 Oliviera et al.) fue usada para analizar

25 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 *Ψccr*. 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

30 orientado a la secuencia compleja *Ψccr* 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 μM de cada uno de los dos

35 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 μl. 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 desnaturalización, 30 segundos a 55° C durante la etapa de hibridación y 15 minutos a 68° C durante la etapa de

40 extensión.

Las reacciones RCP fueron utilizadas de forma conjunta y 10 μl de la mezcla amplificada por RCP fueron re-

45 disueltos por electroforesis en un 0.7 % de gel de agarosa conteniendo 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 re - disuelta también por electroforesis 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

50 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

55 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 µl de una preparación de ADN genómico purificado directamente al interior de 4 tubos que contenían 39 µl 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 µM de cada uno de los nucleótidos de número de identificación secuencial: 44 y 53, 200 µM de cada uno de los cuatro dNTPs, 3.3 µg/ µl 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 µl de la mezcla fueron re – disueltos por electroforesis en un gel de agarosa al 1.2 % que contenía 0.25 µg/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 µl, total) fue también re – disuelta por electroforesis en 1.2 % de gel de agarosa y visualizada por tinción 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 uno 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-µL RCP fueron puestas de forma conjunta y re – disueltas por electroforesis en un gel de agarosa al 1.2 %. Los amplicones fueron visualizados entonces por tinción 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

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.

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 en la secuencia desconocida de *Staphylococcus epidermis* de cepa SRI (número de acceso de *GenBank* AF270046). El resto de la secuencia de AEDM mostró ser única, sin exhibir una homología significativa con ninguna secuencia publicada.

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 acceso 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 epidermis*.

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).

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 AEDM 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.

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*.

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),

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.

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) 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.

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 exhibir una homología significativa con ninguna otra secuencia publicada.

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 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.

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 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.

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

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 µl de una suspensión bacteriana normalizada tratada o de una preparación de ADN genómico purificado de bacterias en 20 µl 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 µM 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 µM 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 µM de cada uno de los cuatro dNTPs (Pharmacia Biotech, Piscataway, NJ), 3.3 µg/µl 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 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 electroforesis en geles de azarosa (1.2 %) conteniendo 0.25 µg/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 constituían objetivo.

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.

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) ^o	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 ^m)	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 electroforesis en gel por campos pulsados son de (6)

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

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

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	Resultados RCP	
(número)	Positivo (%)	Negativo (%)
SARM (1657)	1640(99)	17(1)
SASM (569)	26 (4.6)	543 (95.4)

^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.

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 derecha CCE*mec* y ADN cromosómico a la derecha de la zona de integración del CCE*mec*.

^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

^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

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	<i>orfX</i>	325	18
31	Número de Identificación Secuencial:84 ^b	<i>orfX</i>	346 ^c	18
32	Número de Identificación Secuencial:163 ^b	<i>orfX</i>	346 ^c	20
33	Número de Identificación Secuencial:164 ^b	<i>orfX</i>	-	-
36	Número de Identificación Secuencial:66 ^b	AEDM tipos i, ii, y xvi	574 ^c	21
43	Número de Identificación Secuencial:159 ^b	<i>orfX</i>	367 ^c	18
44	Número de Identificación Secuencial:132 ^b	<i>orfX</i>	98	38
45	Número de Identificación Secuencial:70 ^b	<i>orfX</i>	401	18
50	Número de Identificación Secuencial:69 ^b	<i>mecA</i>	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	<i>orfX</i>	193	20
63	Número de Identificación Secuencial:81 ^b	<i>mecA</i>	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	<i>orfX</i>	193	17
77	Esta patente	<i>Orf22</i> (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.

5 ^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 Pareja (número identificación secuencial)	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 electroforesis 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 ^a	-	-	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 ^g	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	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

<220>

<223> Secuencia de ácido nucleico preparada sintéticamente
 <400> 1
 gcaggaacaa acagatgaag a 21
 5
 <210>2
 <211>19
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 10
 <220>
 <223> Secuencia de ácido nucleico preparada sintéticamente
 <400> 2
 15 tcggctctac cctcaacaa 19
 <210>3
 <211>19
 <212> ADN
 20 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Secuencia de ácido nucleico preparada sintéticamente
 25 <400> 3
 tcgcagggat ggtattgaa 19
 <210>4
 <211>19
 30 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Secuencia de ácido nucleico preparada sintéticamente
 35 <400> 4
 caccctgcaa gatatgttt 19
 <210>5
 40 <211>25
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 45 <223> Secuencia de ácido nucleico preparada sintéticamente
 <400> 5
 ttcgttgaaa gaagagaaaa ttaa 25
 50 <210>6
 <211>27
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 55 <220>
 <223> Secuencia de ácido nucleico preparada sintéticamente
 <400> 6

gcttttttt ctttattatc aagtatc 27

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

10 <220>
<223> Secuencia de ácido nucleico preparada sintéticamente
<400> 7
aatggaattt gttaatttca taaat 25

15 <210>8
<211>25
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

20 <220>
<223> Secuencia de ácido nucleico preparada sintéticamente
<400> 8
ttccgaagtc ataataatc aaatt 25

25 <210>9
<211>23
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

30 <220>
<223> Secuencia de ácido nucleico preparada sintéticamente
<400> 9
ttccgaagct aattctgta ata 23

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

40 <220>
<223> Secuencia de ácido nucleico preparada sintéticamente
<400> 10
aggcgttaaa aatcctgata ctg 23

45 <210>11
<211>22
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

50 <220>
<223> Secuencia de ácido nucleico preparada sintéticamente
<400> 11
aagccaattc aatttgaat gc 22

55 <210>12

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

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

<400> 12
 aaccctctct ctgtaattag tg 22

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

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

<400> 13
 20 agcgggtggag tgcaaata t 21

<210>14
 <211>23
 <212> ADN
 25 <213> Secuencia Artificial

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

30 <400> 14
 ttgctggaca tcaacagtat cat 23

<210>15
 <211>4149
 35 <212> ADN
 <213> Staphylococcus aureus

<400> 15

```

accatttttag ctgtagggaa actaaaagag aaatattgga agcaagccat agcagaatat 60
gaaaaacgtt taggcccata caccaagata gacatcatag aagttccaga cgaaaaagca 120
ccagaaaata tgagcgacaa agaaattgag caagtaaaag aaaaagaagg ccaacgaata 180
ctagccaaaa ttaaaccaca atccacagtc attacattag aaatacaagg aaagatgcta 240
tcttccgaag gattggccca agaattgaac caacgcatga cccaagggca aagcgacttt 300
gtattcgta ttggcggatc aaacggcctg cacaaggacg tcttacaacg cagtaactac 360
gcactatcat tcagcaaaat gacattccca catcaaatga tgcgggttgt gtttaattgag 420
caagtgtata gagcatttaa gattatgctg ggagaagcat atcataagtg atgcgggttt 480
tattaattag ttgctaaaaa atgaagtatg caatattaat tattattaaa ttttgatata 540
tttaaagaaa gattaagttt aggggtgaatg aatggcttat caaagtgaat atgcattaga 600
aaatgaagta cttcaacaac ttgaggaatt gaactatgaa agagtaaata tacataatat 660
taaattagaa attaatgaat atctcaaaga actaggagtg ttgaaaaatg aataagcaga 720
caaatactcc agaactaaga tttccagagt ttgatgagga atggaaaaaa aggaaattag 780
gtgaagtagt aaattataaa aatgggtggtt catttgaaag tttagtgaag aacctgggtg 840
tatataaact cataactctt aaatctgtta atacagaagg aaagtgtgtt aattctggaa 900
aatatatcga tgataaatgt gttgaaacat tgtgtaatga tacttttagt atgatactga 960
gagagcaagc accaggacta gttggaatga ctgcaattat acctaataat aatgagtatg 1020
tactaaatca acgagtagca gcactagtgc ctaaacaatt tatagatagt caatttctat 1080
ctaagttaat taatagaaac cagaaatatt tcagtgtgag atctgctgga acaaaagtga 1140
aaaaatattc taaaggacat gtagaaaact ttaatttttt atctcctaata tacactgaac 1200
aacaataaat aggtaatattc ttcagcaaac tcgaccgcca gattgagtta gaagaagaga 1260
aacttgaact cttagagcaa caaaagcgtg gatataattca gaagattttt tctcaagatt 1320

```

```

taagatttaa agatgaaaaat ggaaacagtt atcctgattg gtctattaaa aagattgaag 1380
atatttctaa agttaataaaa ggggtttactc caaatacaaaa aaatgataaa tactgggatg 1440
aattaaatga aaattgggtta tctatagcag gtatgacaca gaaatatttg tataaaggaa 1500
ataaaggaat tactgaaaaa ggtgcatcaa agcatgtaaa agtagataaa gatactctaa 1560
taatgagttt taaattgact tttaggtaat tagctatagt aaaagagcct atctatacaa 1620
atgaagctat atgccatttc gtatggaaag aaagtaatgt taatactgag tatatgtact 1680
actattttaa ttctataaat ataagtactt ttgggtgcaca ggcagttaaa ggagtaacat 1740
taaataacga tgcaattaat agtattatag taaagtacc agtgatacaa gaacaaaata 1800
aaatagcata ctttttcaat aaattagata aattaattga aaaacaatct tctaaagtag 1860
aattattaaa acaacgcaaa caaggatttt tacagaaaaat gtttgtttta ttcttataaa 1920
gttctattat gtaaaatatt aaatagagat aacattatga aagcgagccc aagacataaa 1980
gtttttgaat aaataaaaaa gataatttct atcaaatata tatagaaatt gtctttttta 2040
taaatTTTTT gattattttt agctgattga gctgttactt ttcttataat aagtgtctatt 2100
agcacaatc ctagtctctt tttggctttg tttattcctc ttacggacat tcgagtgaag 2160
cccatTTTTT ttttattaga agtaatttag gtttgaaccc acctaaataa atatatgagt 2220
tattttttta tgctacaaaa tatattcaga tttcaataat gacataaaaat aggcattctt 2280
atattttacct ttagtgtaga attgctcttt gagtaatcct tctgttttaa atccttgtga 2340
ctcgtatata tgcacagctt ttttggtatc tgtatcaaca tatagataaa tttgtgcatt 2400
gttttaataa tcgaatgcat aattttatgc tttttcgaat gcgaattttg cataaccttt 2460
accactgaac tcagggttaa taattatttg tttttcacaa ttacgatgga tghtaattaat 2520
ttctactaat tcaacaatac ctacgacttg attttcatct tcaacaataa aacgtctctc 2580
tgattcatct aataaatgct tatcaaatata atattgaagt tccgttaagg attcatatgg 2640
ttcttcaaac caataagaca taatagaata ttcattattt aattcatgaa caaaaagtaa 2700
atcactatac tctaattgctc ttagtttcat aattccactc ccaaaatttt ctcatatatt 2760
tgcattataa atataaataa cgaataagtc atcattcact gtgaatactc tttttaaca 2820
attcaccaca tactaattct cattttcttg tttattctga ttttactc ttactatgaa 2880
acctataaaa ttctcacatt tgtttgtatt aagaataaat acgtcगतग 2940
aaaaataata ataaagcatc cctcaccgta aaagtgaagg atgctctagt tttattgaaa 3000
tatacatctt attttgttaa ataattatta ataattttt gaaaatcatt attacgtgaa 3060
atcttcatag attttatcaa gtatttcttt gccttcaatt gctgtgaagt gatgtacca 3120
tctattttta caatcatatg taattttgtg acgctaggtta attagtaatt gttcgtcagt 3180
ctgattgtat agtatcaagt ttcataagata cattgtggaa tgttaaaaat cctacaaatg 3240
gtgcttttaag attgagtata tacataatgt aactgtggaa tgttaaaaa atcatcatag 3300
tttattcatc tgcaggattt ttaaattctc aagaataaaa atcattatag gacaactgga 3360
ttattgtttg gataaataac gtaaacaata attaggtact attatttatt tttgtttatt 3420
ctttttccta acaaaaataa gaaaagaata aacgcaattg ttaaaaatat gtgtcctaaa 3480
ccagcaatac cagcaatagc aggcattaca cttagatctt taatggtaga aataccgttc 3540
acgaattgca ttgccacagt aacaagcaca cctaaatggt atataataaa gaaactgtta 3600
aacagctttg tatgagttgt taatttgaat tggccctcga taatcatgaa aattaagaac 3660
ataattgtac ctagtactaa taaatgtgta tgtgtaacat ttaattgaga aaaaccgcta 3720
aaatcttccg cttttgtcat ttctctataa aatagaccac ttaataaccc taatagtgt 3780
tagagcgctg aactatacat taatcttttc attttaattc cccctatttt taattacgag 3840
ataagtatag cggtagttta tgaactgagt atgaacttac aacaaaaaaa ttaattgaagt 3900
actttacaat aaactcaatt tattagatgg tggagggacg aaaaaggatt ttagaaaaat 3960
aaattaatat atttttattt tgataagtaa taattaataa tatcttggaa atcattgtta 4020
agtattgttg taatacaatc gtcattcata aaactctcat agtttttatt aagaatttct 4080
tcatcttcga tagatgtgaa atgattagct aaccctttta taatttaagt gtaatttgtg 4140
aatctaaac

```

<210> 16
 <211> 4353
 <212> ADN
 <213> Staphylococcus aureus

 <400> 16

5

10

```

accatttttag ctgtaggggaa actaaaagag aaatattgga agcaagccat agcagaatat 60
gaaaaaacgtt taggcccata caccaagata gacatcatag aagttccaga cgaaaaagca 120
ccagaaaata tgagcgacaa agaaattgag caagtaaaag aaaaagaagg ccaacgaata 180
ctagccaaaa ttaaaaccaca atccacagtc attacattag aaatacaagg aaagatgcta 240
tcttccgaag gattggccca agaattgaac caacgcatga cccaagggca aagcgacttt 300
gtattcgtca ttggcggatc aaacggcctg cacaaggacg tcttacaacg cagtaactac 360
gcactatcat tcagcaaaat gacattccca catcaaata tgcggggtgt gtttaattgag 420
caagtgtata gagcatttaa gattatgcgt ggagaagcat atcataaatg atgcgggttt 480
ttcagccgct tcataaaggg attttgaatg tatcagaaca tatgaggttt atgtgaattg 540
ctgttatgtt ttttaagaagc atatcataaa tgatgcggtt ttttcagccg cttcataaag 600
ggatttttgaa tgtatcagaa catatgaggt ttatgtgaat tgctgttatg tttttaagaa 660
gcatatcata agtgatgcgg tttttattaa ttagttgcta aaaaatgaag tatgcaatat 720

```

taattattat	taaatTTTTga	tatatTTTaa	gaaagattaa	gtttagggtg	aatgaatggc	780
ttatcaaagt	gaatatgcat	tagaaaaatga	agtacttcaa	caacttgagg	aattgaacta	840
tgaaagagta	aatatacata	atattaaatt	agaattaat	gaatatctca	aagaactagg	900
agtgttgaaa	aatgaataag	cagacaaata	ctccagaact	aagatttcca	gagtttgatg	960
aggaaatggaa	aaaaaggaaa	ttagggtgaag	tagtaaatga	taaaaatggg	ggttcatttg	1020
aaagtttagt	gaaaaacccat	gggtgtatata	aactcataac	tcttaaatct	gttaatacag	1080
aaggaaagtt	gtgtaattct	ggaaaatata	tcgatgataa	atgtgttgaa	acattgtgta	1140
atgatacttt	agtaatgata	ctgagcgagc	aagcaccagg	actagttgga	atgactgcaa	1200
ttatacctaa	taataatgag	tatgtactaa	atcaacgagt	agcagcacta	gtgcctaaac	1260
aatttataga	tagtcaattt	ctatctaagt	taattaatag	aaaccagaaa	tatttcagtg	1320
tgagatctgc	tggaacaaaa	gtgaaaaata	tttctaagg	acatgtagaa	aactttaatt	1380
ttttatctcc	taattacact	gaacaacaaa	aaataggtaa	tttcttcagc	aaactcgacc	1440
gccagattga	gttagaagaa	gagaaacttg	aactcttaga	gcaacaaaag	cgtggatata	1500
ttcagaagat	tttttctcaa	gattttagat	ttaaagatga	aaatggaaac	agttatctctg	1560
attgggtctat	taaaaagatt	gaagatattt	ctaaggttaa	taaaggggtt	actccaata	1620
caaaaaatga	taataactgg	gatgaattaa	atgaaaattg	gttatctata	gcaggtatga	1680
cacagaaata	tttgataaaa	ggaaataaag	gaattactga	aaaagggtgca	tcaaagcatg	1740
taaaagtaga	taaagatact	ctaataatga	gttttaaatt	gacttttaggt	aagtttagcta	1800
tagtaaaaga	gcctatctat	acaaatgaag	ctatatgcc	tttcgtatgg	aaagaaagta	1860
atgttaatac	tgagtatatg	tactactatt	taaattctat	aaatataagt	acttttggtg	1920
cacaggcagt	tgaaggagta	actttaata	acgatgcaat	taatagtatt	atagtaaagt	1980
taccagtgat	acaagaacaa	aataaaatag	catacttttt	caataaatta	gataaattaa	2040
ttgaaaaaca	atcttctaaa	gtagaattat	taaaaacaacg	caaacaagga	tttttacaga	2100
aaatgtttgt	ttaatcttta	taaagttcta	ttatgtaaaa	tattaaatag	agataacatt	2160
atgaaagcga	gcccaagaca	taaaagtttt	gaataaataa	aaaagataat	ttctatcaaa	2220
ttaatataga	aattgtcttt	tttataaatt	ttttgattat	tttttagctga	ttgagctgtt	2280
acttttctta	taataagtg	tattagcaca	aatcctagtt	ctcttttggc	tttgtttatt	2340
cctcttacgg	acattcgagt	gaaaccatt	ttaatTTTT	tagaagtaat	ttagggttga	2400
acccaccta	ataaatatat	gagttatttt	tttatgctac	aaaatatatt	cagatttcaa	2460
taatgacata	aaataggcat	ctttatat	accttttagt	tagaattgct	ctttgagtaa	2520
tccttctgtt	ttaaatcctt	gtgactcgta	tatatgcaca	gctttttgt	tatctgtatc	2580
aacatataga	taaatTTTT	gcattgttaa	tatatcgaat	gcataattta	tcgctttttc	2640
gaatgccaat	tttgcataac	ctttaccact	gaactcaggt	ttataaatta	tttgattttc	2700
acaattacga	tggaatgta	taatttctac	taattcaaca	atacctacga	cttgattttc	2760
atcttcaaca	ataaaacg	tctctgattc	atctaataaa	tgcttatcaa	ataaatattg	2820
aagtccggt	aaggattcat	atgggtcttc	aaaccaataa	gacataatag	aatattcatt	2880
atttaattca	tgaacaaaa	gtaaatcact	atactcta	gctcttaggt	tcataattcc	2940
actcccaaaa	ttttctcata	tatttgcatt	ataaatataa	ataacgaata	agtcattcatt	3000
cactgtgaat	actctatttt	aacaattcac	cacatactaa	ttctcatttt	cttgattttc	3060
tcgatttatt	actcttacta	tgaaacctat	aaaatttctca	catttgtttg	tattaagaat	3120
aaatacgtcg	atagtaacaa	taaaaaaata	aataataaag	catccctcac	cgtaaaagtg	3180
aaggatgctc	tagttttatt	gaaatataca	tttcatTTTT	ttaaataatt	attaataata	3240
ttttgaaaat	cattattacg	tgaaatcttc	atagatttta	tcaagtattt	ctttgccttc	3300
aattgctgtg	aagtgtatga	ccaatctatt	tttacaatca	tatgtaattt	tgtagcgtca	3360
ggtaattagt	aaattgttcg	cagtctgatt	gtatagtatc	aagtttcata	gataatactc	3420
tttgatttta	atgtccactt	tgacgtgctt	taagattgag	tatatacata	atgtcattgt	3480
ggaaatgttaa	aaatcctaca	aatgtttatt	catctgcagg	atttttaaat	ctccaagaat	3540
aaaaatcatc	ataggacaac	tggattattg	tttgataaaa	taacgtaaac	aataatttag	3600
tactattatt	tatttttggt	tattcttttt	cctaacaaaa	taaagaaaag	aataaacgca	3660
attgttaaaa	atatgtgtcc	taaaccagca	ataccagcaa	tagcaggact	tacacttaga	3720
tccttaaatg	tagaaatacc	gttcacgaat	tgcatgcca	cagtaacaag	cacacctaaa	3780
tggtatata	aaaagaaact	gttaaacagc	tttgatgag	ttgttaattt	gaattggccc	3840
tcgataatca	tgaaaattaa	gaacataatt	gtacctaag	ctaataaatg	tgtatgtgta	3900
acatttaatt	gagaaaaacc	gctaaaaatc	tccgcttttg	tcattttctc	ataaaaataga	3960
ccacttaata	accctaatag	tgtatagagc	gctgaactat	acattaatct	tttcatttta	4020
attcccccta	tttttaatta	cgagataagt	atagcggtag	tttatgaact	gagtatgaac	4080
ttacaacaaa	aaaattaatg	aagtacttta	caataaaactc	aatttatttag	atgggtggagg	4140
gacgaaaaag	gatttttagaa	aaataaatta	atataatttt	attttgataa	gtaataatta	4200
ataatatctt	ggaaatcatt	gttgtaatac	aatcgctatt	tgaaatgatt	agctaacctt	4260
tcatagattt	tatcaagaat	ttcttcatct	tcgatagatg			4320
tttataattt	aagtgttaatt	tgtgaatcta	aac			4353

<210>17

<211>1100

<212> ADN

5 <213> Staphylococcus aureus

<400>17

```

accatttttag ctgtagggaa actaaaagag aaatattgga agcaagccat agcagaatat 60
gaaaaacggt taggcccata caccaagata gacatcatag aagttccaga cgaaaaagca 120
ccagaaaaata tgagcgacaa agaaattgag caagtataaa aaaaagaagg ccaacgaata 180
ctagccaaaaa ttaaaccaca atccacagtc attacattag aaatacaagg aaagatgcta 240
tcttccgaag gattggccca agaattgaac caacgcatga cccaagggca aagcgacttt 300
gtattcgctca ttggcggatc aaacggcctg cacaaggacg tcttacaacg cagtaactac 360
gcactatcat tcagcaaaaat gacattccca catcaaatga tgcgggttgt gttaattgag 420
caagtgtata gagcatTTaa gattatgcgt ggagaagcgt atcacaataa aaactaaaaa 480
ataagttgta tataacttat tttgaaattg gtttaagtata taatatctcc aataaaatgt 540
agttaactta cgataatgct gaactatagc tttgtaaact aaaatgtaaa taattacaat 600
caaattgcaa caatatagtt caagaatgct acaatttgag gacagattga tagcattaat 660
ccctttaaaaa tgaagctagg agataactta cattatgatt agtaaacaaa taaaggattt 720
acgaaagcaa cataattata ctcaagaaga gctagctgaa aaattaaata cttcaagaca 780
aacaatttct aaatgggaac aaggattttc agaaccagac ttaattatgc ttatgcaatt 840
gtcacaaatta ttttctgcta gtacagacta tctcattaca ggaagtgaca atattattaa 900
aaaagataat aaaagctatt atgaaatgaa tttttgggca tttatgtctg aaaaatggtg 960
ggtaattatt attatagtaa tcataatttg tggacaataa ggacaaattt tttcaacta 1020
atgtaagtat ctctcaataa ttttgggagg ttttattatg aaaatcaaaa aattattaaa 1080
gacattatta attattttat tatgttttg 1100

```

<210>18

<211>1109

5 <212> ADN

<213> Staphylococcus aureus

<400>18

```

accatttttag ctgtagggaa actaaaagag aaatattgga agcaagccat agcagaatat 60
gaaaaacggt taggcccata caccaagata gacatcatag aagttccaga cgaaaaagca 120
ccagaaaaata tgagcgacaa agaaattgag caagtataaa aaaaagaagg ccaacgaata 180
ctagccaaaaa tcaaaccaca atcaacagtc attacattag aaatacaagg aaagatgcta 240
tcttccgaag gattggccca agaattgaac caacgcatga cccaagggca aagcgacttt 300
gtattcgctca ttggcggatc aaacggcctg cacaaggacg tcttacaacg cagtaactac 360
gcactatcat tcagcaaaaat gacattccca catcaaatga tgcgggttgt gttaattgaa 420
caagtgtaca gagcatTTaa gattatgcgt ggagaagcgt atcacaataa aaactaaaaa 480
ataagttgta tataacttat tttgaaattg gtttaagtata tagtatctcc aataaaatgt 540
agttaactta cgataatgct gaactatagc tttgtaaact aaaatgtaaa taattacaat 600
caaattgcaa caatatagtt caagaatgct acaatttgag gacagattga tagcattaat 660
ccctttaaaaa tgaagctagg agataactta cattatgatt agtaaacaaa taaaggattt 720
acgaaagcaa cataattata ctcaagaaga gctagctgaa aaattaaata cttcaagaca 780
aacaatttct aaatgggaac aaggattttc agaaccagac ttaattatgc ttatgcaatt 840
gtcacaaatta ttttctgcta gtacagacta tctcattaca ggaagtgaca atattattaa 900
aaaagataat aaaagctatt atgaaatgaa tttttgggca tttatgtctg aaaaatggtg 960
ggtaattatt attatagtaa tcataatttg tggacaataa ggacaaattt tttcaacta 1020
atgtaagtat ctctcaataa ttttgggagg ttttattatg aaaatcaaaa aattattaaa 1080
gacattatta attattttat tatgttttg 1109

```

10

<210>19

<211>1159

<212> ADN

<213> Staphylococcus aureus

15

<400>19

```

accatttttag ctgtaggggaa actaaaagag aaatatttga agcaagccat agcagaatat 60
gaaaaacgtt tagggccata caccaagata gacatcatag aagttccaga cgaaaaagca 120
ccagaaaata tgagcgacaa agaaattgag caagttaaag aaaaagaagg ccaacgaata 180
ctagccaaaa tcaaaccaca atcaacagtc attacattag aaatacaagg aaagatgcta 240
tcttccgaag gattggccca agaattgaac caacgcatga cccaagggca aagcgacttt 300
gtattcgtca ttggcggatc aaacggcctg cacaaggacg tcttacaacg cagtaactac 360
gcactatcat tcagcaaaat gacattccca catcaaatga tgcgggttgt gttaattgaa 420
caagtgtaca gagcatttaa gattatgcgt ggagaagcgt atcacaataa aaactaaaaa 480
ataagttgta tataacttat tttgaaattg gttaagtata tagtatctcc aataaaatgt 540
agttaactta cgataatgct gaactatagc tttgtaaact aaaatgtaaa taattacaat 600
caaattgcaa caatatagtt caagaatgct acaatttgag gacagattga tagcattaat 660
ccctttaaaa tgaagctagg agataactta cattatgatt agtaaacaaa taaaggattt 720
acgaaagcaa cataattata ctcaagaaga gctagctgaa aaattaaata cttcaagaca 780
aacaatttct aaatgggaac aaggtatttc agaaccagac ttaattatgc ttatgcaatt 840

```

```

gtcacaaatta ttttctgtta gtacagacta tctcattaca ggaagtgaca atattattaa 900
aaaagataat aaaagctatt atgaaatgaa tttttgggca tttatgtctg aaaaatggtg 960
ggtaattatt attatagtaa tcataatttg tggacaataa ggacaaattt tttcaacta 1020
atgtaagtat ctctcaataa ttttgggagg ttttattatg aaaatcaaaa aattattaaa 1080
gacattatta attattttat tatgttttgt attgtctgtt attgtgcaaa atatttcaat 1140
gctatggcat attgtgagc                                     1159

```

<210>20

5 <211>1125

<212> ADN

<213> Staphylococcus aureus

<400>20

```

accatttttag ctgtaggggaa actaaaagag aaatatttga agcaagccat agcagaatat 60
gaaaaacgtt tagggccata caccaagata gacatcatag aagttccaga cgaaaaagca 120
ccagaaaata tgagcgacaa agaaattgag caagttaaag aaaaagaagg ccaacgaata 180
ctagccaaaa tcaaaccaca atccacagtc attacattag aaatacaagg aaagatgcta 240
tcttccgaag gattggccca agaattgaac caacgcatga cccaagggca aagcgacttt 300
gtattcgtca ttggcggatc aaacggcctg cacaaggacg tcttacaacg cagtaactat 360
gcactatcat ttagcaaaat gacattccca catcaaatga tgcgggttgt gttaattgaa 420
caagtgtata gagcatttaa gattatgcgt ggagaaggcgt atcataaata aaactaaaaa 480
acggattgtg tataatatat tttaaatata aaaaggattg attttatggt aaataaatta 540
gaaaatgtta gttataaatc attcgataat tacactagtg aagatgattt gactaaagta 600
aatataattt ttggaagaaa tgggagtgga aaaagctcat taagtgaatg gttaagaaga 660
ctagataatg aaaaaagtgt tatctttaat actggttact taaaaaataa tattgaagaa 720
gttgaagaaa tagatggtgt gaatttggtt attggagaag aatctataaa tcatagtac 780
caaattaagc atttaaatag cgctataaat agtttagaaa attttattac tcggaaaaat 840
agtgaactta agcattcaaa agaaagaatt tacaataaaa tgaatatcag actaaatgaa 900
gctagagaaa gatttgaaat aggtagtaat gtggttaagc agaagaggaa tgctgacaaa 960
gatccagtta atgcttttta tagttggaag aaaaatgcta acgatataat tcaagagatg 1020
actattgaat ctttagatga attagaagaa agaataacaa gaaaagaagt cttattaaat 1080
aatataaaaa caccaatttt agcttttgat tataatgatt ttagt                                     1125

```

10 <210>21

<211>818

<212> ADN

<213> Staphylococcus aureus

<400>21

15

```

aatattggaa gcaagccata gcagaatatg aaaaacgttt aggccccatac accaagatag 60
acatcataga agttccagac gaaaaagcac cagaaaatat gagcgacaaa gaaattgagc 120
aagtgtatag agcatTTaag attatgcgtg gagaagcata tcataaatga tgcggTTTTt 180
tcagccgctt cataaaggga ttttgaatgt atcagaacat atgaggTTta tgtgaattgc 240
tgttatgttt ttaagaagct tatcataagt aatgaggTtc atgattTTTTg acatagttag 300
cctccgcagt ctttcatttc aagtaaataa tagcgaaata ttctttatac tgaatactta 360
tagtgaagca aagttctagc ttgagaaaaa ttctttctgc aactaaatat agtaaattac 420
ggtaaaatat aaataagtac atattgaaga aaatgagaca taatatattt tataatagga 480
gggaatttca aatgataagac aactttatgc aggtccttaa attaatTaa gagaaacgta 540
ccaataatgt agttaaaaaa tctgattggg ataaaggTga tctatataaa actttagTcc 600
atgataagtt acccaagcag ttaaaagtgc atataaaaga agataaatat tcagttgtag 660
ggaaggTtgc tactgggaac tatagtaaag ttccttggat ttcaatatat gatgagaata 720
taacaaaaga aacaaaggat ggatattatt tggatatatc ttttcatccg gaaggagaag 780
gcataactt atcttgaatc aaggatggtc aaagataa 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

gttgccatag attcaatttc taag 24

<210>25

5 <211>1081

<212> ADN

<213> Staphylococcus aureus

<400>25

```

accatttttag ctgtagggaa actaaaagag aaatattgga agcaagccat agcagaatat 60
gaaaaacgtt taggcccata caccaagata gacatcatag aagttccaga cgaaaaagca 120
ccagaaaaata tgagcgacaa agaaattgag caagtaaaag aaaaagaagg ccaacgaata 180
ctagccaaaa tcaaacacaca atcaacagtc attacattag aaatacaagg aaagatgcta 240
tcttccgaag gattggccca agaattgaac caacgcatga cccaagggca aagcgacttt 300
gtattcgtca ttggcggatc aaacggcctg cacaaggacg tcttacaacg cagtaactac 360
gcactatcat tcagcaaaat gacattccca catcaaatga tgcgggttgt gtttaattgaa 420
caagtgtaca gagcatttaa gattatgcgt ggagaagcat atcataagtg atgcggtttt 480
tattaattag ttgctaaaaa atgaagtatg caatattaat tattattaaa ttttgatata 540
tttaaaagaaa gattaagttt aggggtgaatg aatggcttat caaagtgaat atgcattaga 600
aaatgaagta cttcaacaac ttgaggaatt gaactatgaa agagtaaata tacataatat 660
taaattagaa attaatgaat atctcaaaga actaggagtg ttgaaaaatg aataagcaga 720
caaatactcc agaactaaga tttccagagt ttgatgagga atggaaaaaa aggaatttag 780
gtgaagtagt aaattataaa aatgggtggtt catttgaaa tttagtgaat aacctgggtg 840
tatataaact cataactctt aaatctgtta atacagaagg aaagtttgtt aattctggaa 900
aatatatcga tgataaatgt gttgaaacat tgtgtaatga tacttttagta atgatactga 960
gcgagcaagc accaggacta gttggaatga ctgcaattat acctaataat aatgagtagt 1020
tactaaatca acgagtagca gcactagtgc ctaaacaatt tatagatagt caatttctat 1080
c 1081

```

10

<210>26

<211>1054

<212> ADN

<213> Staphylococcus aureus

15

<400>26

```

accatttttag ctgtagggaa actaaaagag aaatattgga agcaagccat agcagaatat 60
gaaaaacgtt taggcccata caccaagata gacatcatag aagttccaga cgaaaaagca 120
ccagaaaaata tgagcgacaa agaaattgag caagtaaaag aaaaagaagg ccaacgaata 180
ctagccaaaa tcaaacacaca atcaacagtc attacattag aaatacaagg aaagatgcta 240
tcttccgaag gattggccca agaattgaac caacgcatga cccaagggca aagcgacttt 300
gtattcgtca ttggcggatc aaacggcctg cacaaggacg tcttacaacg cagtaactac 360
gcactatcat tcagcaaaat gacattccca catcaaatga tgcgggttgt gtttaattgaa 420
caagtgtaca gagcatttaa gattatgcgt ggagaagcat atcataagtg atgcggtttt 480
tattaattag ttgctaaaaa atgaagtatg caatattaat tattattaaa ttttgatata 540
tttaaaagaaa gattaagttt aggggtgaatg aatggcttat caaagtgaat atgcattaga 600
aaatgaagta cttcaacaac ttgaggaatt gaactatgaa agagtaaata tacataatat 660
taaattagaa attaatgaat atctcaaaga actaggagtg ttgaaaaatg aataagcaga 720
caaatactcc agaactaaga tttccagagt ttgatgagga atggaaaaaa aggaatttag 780
gtgaagtagt aaattataaa aatgggtggtt catttgaaa tttagtgaat aacctgggtg 840
tatataaact cataactctt aaatctgtta atacagaagg aaagtttgtt aattctggaa 900
aatatatcga tgataaatgt gttgaaacat tgtgtaatga tacttttagta atgatactga 960
gcgagcaagc accaggacta gttggaatga ctgcaattat acctaataat aatgagtagt 1020
tactaaatca acgagtagca gcactagtgc ctaa 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 ttttccatt 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 ggatcaaacg 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

cccgcgcata 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 cattctgaa ctat 24

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

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

 20 <400>35
 ctcccatttc ttccaaaaaa tata 24

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

 <220>
 <223>Secuencia de ácido nucleico sintéticamente preparado
 30
 <400>36
 gtcaaaaatc atgaacctca ttacttatg 29

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

<400>37

gctgtaggga	aactaaaaga	gaaatattgg	aagcaagcca	tagcagaata	tgaaaaacgt	60
ttaggcccat	acaccaagat	agacatcata	gaagttccag	acgaaaaagc	accagaaaat	120
atgagcgaca	aagaaattga	gcaagtaaaa	gaaaaagaag	gccaacgaat	actagccaaa	180
attaaaccac	aatccacagt	cattacatta	gaaatacaag	gaaagatgct	atcttccgaa	240
ggattggccc	aagaattgaa	ccaacgcatt	acccaagggc	aaagcgactt	tgtattcgtc	300
attggcggat	caaacggcct	gcacaaggac	gtctttacaac	gcagtaacta	cgcactatca	360
ttcagcaaaa	tgacattccc	acatcaaatg	atgcggggtt	tgtaatttga	gcaagtgtat	420
agagcattta	agattatgcy	tggaagaagc	tatcataaat	gatgcgggtt	tttcagccgc	480
ttcataaagg	gattttgaat	gtatcagaac	atatgaggtt	tatgtgaatt	gctgttatgt	540
ttttaagaag	catatcataa	gtgatgcggt	ttttattaat	tagttgctaa	aaaatgaagt	600
atgcaatatt	aattattatt	aaattttgat	atattttaaag	aaagattaag	tttaggggtga	660
atgaatggct	tatcaaatg	aatatgcatt	agaaaatgaa	gtacttcaac	aacttgagga	720
attgaactat	gaaagagtaa	atatacataa	tattaaatta	gaaattaatg	aatatctcaa	780
agaactagga	gtgttgaaaa	atgaataagc	agacaaatac	tccagaacta	agatttccag	840
agtttgatga	ggaatggaaa	aaaaggaaat	taggtgaagt	agtaaattat	aaaaatgggt	900
gttcatttga	aagtttagtg	aaaaacccat	gtgtatataa	actcataact	cttaaatctg	960
ttaatacaga	aggaaaagtt	tgtaattctg	gaaaatatat	cgatgataaa	tgtgttgaaa	1020
cattgtgtaa	tgatacttta	gtaatgatac	tgagcgagca	agcaccagga	ctagttggaa	1080
tgactgcaat	tatacctaatt	aataatgagt	atgtactaaa	tcaacgagta	gcagcactag	1140
tgcctaaaca	atttatagat	agtcaatttc	tatctaagtt	aattaataga	aaccagaaat	1200
atctcagtg	gagatctgct	ggaacaaaa	tgaaaaatat	ttctaaagga	catgta	1256

<210>38

5 <211>23

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

10 <223> Secuencia de ácido nucleico sintéticamente preparado

<400>38

gaggacaaaa cgacatgaaa atc 23

15 <210>39

<211>756

<212> ADN

<213> Staphylococcus aureus

20 <400>39

tgacattccc	acatcaaatg	atgcggggtt	tgtaatttga	gcaagtgtat	agagcattta	60
agattatgcy	tggaagaagc	tatcacaaat	aaaactaaaa	aatagggttc	gcataatata	120
attagaaaag	aattagacat	aaattaggag	tccttcacag	aatagcgaag	gactcccatt	180
aaatatatta	tggtgtaaag	aatcacaaa	tcaatatata	tacttaatac	catatattaa	240
cttgacttat	tataaagtac	gacatcagta	ttagggtatca	ctttgaacac	atgaatttca	300
ttatcacttt	tattattcac	aaaaaatatt	ccaattctca	attactgaat	tatgtgtata	360
catgttggtt	aaaattaata	aaggatattt	atgtttgttt	aaagcatatc	acaagtgtat	420
cggtttttta	taaagattta	cttggttagtg	atgttgataa	aaatgcttaa	tactatttca	480
ataatatgta	tttaaaaatt	agattaatag	tatttaactt	caaatggcct	cgtataaaat	540
catagcaaat	taacgtaaat	caatgaaata	aaatgaaaac	aatttcaaga	atcacattata	600
aacataaagt	atacaaaaaa	taaatgagcg	tatttggttt	aacgtataca	ctcattttta	660
ttaaattaat	ttatttatatt	ttacgattgt	tatttatgaa	attaacaaat	tccatttttg	720
atagtgaat	taaaagcttt	atcactttatt	attgat			756

<210>40

<211>771

<212> ADN

<213> Staphylococcus aureus

5

<400>40

```

tgacattccc acatcaaagt atgcggggttg tgtaattga gcaagtgtat agagcattta 60
agattatgcg tggagaagcg tatcacaaat aaaactaaaa aatagggttg gcataatata 120
attagaaagg aattagacat aaattaggag tccttcacag aatagcgaag gactcccatt 180
aaatatatta tgggtgtaaag aaatcacaaa tcaatatata tacttaatac catatatata 240
cttgacttat tataaagtac gacatcagta ttaggtatca ctttgaacac atgaatttca 300
ttatcacttt tattattcac aaaaaatttt ccaattctca attactgaat tatgtgtata 360
catgttggtta aaaattaata aaggatattt atgtttgttt aaagcatatc acaagtgatg 420
cggtttttta taaagattta cttgttagtg attttgataa aaatgcttaa tactatttca 480
ataatatgta tttaaaaatt agattaatag tattttaactt caaatggcct cgtataaact 540
catagcaaat taacgtaaat caatgaaata aaatgaaaac aatttcaaga atacattata 600
aacataaagt atacaaaaaa taaatgagcg tatttgttta aacgtataca ctcattttta 660
ttaaattaat ttattatatt ttacgattgt tatttatgaa attaacaagt tccatttttg 720
atagtgaagt taaaagcttt atcacttatt attgataatt ttgactgcat c 771

```

<210>41

<211>680

10

<212> ADN

<213> Staphylococcus aureus

<400>41

```

ttcagcaaaa tgacattccc acatcaaagt atgcggggttg tgtaattga acaagtgtac 60
agagcattta agattatgcg tggagaagcg tatcataagt agcggaggag ttttttacct 120

tgtgacttat cataaagtac gatgtttatg taagtgatta tcattattta agcagggttt 180
tcaaattaaa taataacaag aataaaatgc acttagcgac attgaaattt attaatctag 240
taaactaata gatttataga aaattttatt tgcaagggga taattttgaa aagtagtatt 300
ttctatcttt ccataatata ttgtaattac aacggagggg atatttgtat gaagtgtata 360
gataaaacgt gggttagcta ttataaagaa ttagctgata agttaacaga ttatcaaaat 420
aaacgttatg aattaattga aatagtgaag gaagtatata aaaaaacggg aataaaattc 480
cctactttag caagtgataa tgtattgatg gacatagatc cttttacaat atttgcatta 540
tttaataaaa attccatgag agaaactaat aaggtaaaaa tattaacaga attagcttcg 600
gaattgaata ttaagtccaa aattccgtca gtttttgaca gtattccaac agtcaataat 660
ctgaatgcta catattataa

```

15

<210>42

<211>1119

<212> ADN

<213> Staphylococcus aureus

20

<400>42

gacattccca	catcaaatga	tgcggttgt	gttaattgag	caagtgtata	gagcatttaa	60
gattatgctg	ggagagcgt	atcataagta	aaactaaaaa	attctgtatg	aggagataat	120
aatttggagg	gtgttaaatg	gtggacatta	aatccacgtt	cattcaatat	ataagatata	180
tcacgataat	tgcgcatata	acttaagtag	tagctaacag	ttgaaattag	gccctatcaa	240
attggtttat	atctaaaaatg	attaatatag	aatgcttctt	ttgttcctta	ttaaattata	300
aaagtaactt	tgcaatagaa	acagttat	cataatcaac	agtcattgac	gtagctaagt	360
aatgataaat	aatcataaat	aaaattacag	atattgacaa	aaaatagtaa	atataccaat	420
gaagtttcaa	aagaacaatt	ccaagaaatt	gagaatgtaa	ataataaggt	caaagaattt	480
tattaagatt	tgaaagagta	tcaatcaaga	aagatgtagt	tttttaataa	actatttgga	540
aaataattat	cataatttaa	aaactgacaa	tttgcgagac	tcataaaatg	taataatgga	600
aatagatgta	aaatataatt	aaggggtgta	atatgaagat	taatat	aaatctattt	660
ataattttca	ggaaacaaat	acaaattttt	tagagaatct	agaatcttta	aatgatgaca	720
attatgaact	gcttaatgat	aaagaacttg	ttagtatttc	aatgaatta	aaattaatta	780
gtaaagttaa	tatacgtaaa	aaagacaaaa	aactattaga	ttggcaatta	ttataaaga	840
atgtatactt	agatactgaa	gaagatgaca	atttattttc	agaatccggt	catcattttg	900
atgcaatatt	atttctcaaa	gaagatacta	cattacaaaa	taatgtatat	attatacctt	960
ttggacaagc	atatcatgat	ataaataatt	tgattgatta	tgacttcgga	attgattttg	1020
cagaaagagc	aatcaaaaat	gaagacatag	ttataaaaa	tgtaattttt	tttcaacaaa	1080
acaggcctaa	agagattgtt	aattatagaa	ggaatagt			1119

<210>43

<211>24

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223>Secuencia de ácido nucleico sintéticamente preparado

10 <400>43

cattttgctg aatgatagtg cgta 24

<210>44

<211>23

15 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223>Secuencia de ácido nucleico sintéticamente preparado

20

<400>44

gaggacaaaa 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 gcgggttg t 21

<210>46

<211>26

<212> ADN

10 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223>Secuencia de ácido nucleico sintéticamente preparado

15 <400>46

aaacgaaaat actggtgaag 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 cgtatcaca 20

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

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

 10 <400> 49
 agttgccata 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
 ctattgttcc acaaattatg attact 26

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

<220>

<223> Secuencia de ácido nucleico sintéticamente preparado

5 <400> 52

cttcttttct tgttattctt tcttct 26

<210>53

<211>20

10 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Secuencia de ácido nucleico sintéticamente preparado

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

atgctctttg ttttgagca 20

30 <210>55

<211>1073

<212> ADN

<213> Staphylococcus aureus

35 <400> 55

```
tattggaagc aagccatagc agaatatgaa aaacgtttag gccatacac caagatagac 60
atcatagaag ttccagacga aaaagcacca gaaaatatga gcgacaaaga aattgagcaa 120
gtaaaagaaa aagaaggcca acgaatacta gccaaaatca aaccacaatc cacagtcatt 180
acattagaaa tacaaggaaa gatgctatct tccgaaggat tggcccaaga attgaaccaa 240
cgcatgaccc aaggggcaaag cgactttgta ttcgtcattg gcggatcaaa cggcctgcac 300
aaggacgtct tacaacgcag taactatgca ctatcattta gcaaaatgac attcccacat 360
caaatgatgc ggggttggtt aattgaacaa gtgtatagag catttaagat tatgcgtgga 420
gaggcgtatc ataagtgatg cttgttagaa tgatttttaa caatatgaaa tagctgtgga 480
agcttaaaaca atttgtttat ctaagtactt atttaataat tgattgaact gtgattggca 540
ccaggctgtc tggtaaatgg agaagtggg ttttggagcg tataaatgat agaattaata 600
taaaattcaa tttgaggagt aggagattat gtcgaatata aaaacaacac tagagacgtc 660
cgtaggacta gaaaaagaca acgataagct atttgattat ataactgaat tagagattca 720
aaacacgcct gaaaaccggg aagcaaaagt tggtattgaa gaaagggttac ataaagaata 780
taaatatgaa ttagatcaaa tgacaccaga gtatggaata caaaaaggca gtgttagaat 840
aggtcatgca gatgtgttaa tattcatga ttctaaagat aaatctcaag agaataattaa 900
aataatagta gagtgtaaaa gaaagaatcg cagggatggg attgaacaat taaaaacata 960
tcttgacggg tgtgagtctg cagaatacgg cgtttgggtt aatggagaag atatatgata 1020
tataaaacga ttgaaaaaag caccacattg gaaaacagta tttaatatac cga 1073
```

<210>56

<211>2031

<212> ADN

5 <213> Staphylococcus aureus

<400> 56

```
accatttttag ctgtagggaa actaaaagag aaatatggga agcaagccat agcagaatat 60
gaaaaacggt tagggccata caccaagata gacatcatag aagttccaga cgaaaaagca 120
ccagaaaata tgagtgacaa agaaattgag caagtaaaag aaaaagaagg ccaacgaata 180
ctagccaaaa tcaaaccaca atccacagtc attacattag aaatacaagg aaagatgcta 240
tcttccgaag gattggccca agaattgaac caacgcatga cccaagggca aagcgacttt 300
gttttcgtca ttggcggtatc aaacggcctg cacaaaggacg tcttacaacg cagtaactac 360
gcactatcat tcagcaaaaat gacattccca catcaaatga tgcgggttgt gtttaattgaa 420
caagtgtaca gagcatttaa gattatgcga ggagaagcgt atcacaataa aaactaaaaa 480
atagattgtg tataatataa aaggagcggg tttatattaa aactttgaat tcaaaaatta 540
ttgaaaggga agctacctta gaaattgaat ctatggcaac taatacattg aaaataaacc 600
cggatattaa ttcaaacgat acaaaaatgt ctttcgatgg agaattggaa gtgtatgatt 660
ctgaaaattt gagtaaaaaa aatttcgttg gaaaaataca agttcaagtt aaaggaaagg 720
aagttagctaa aagaggaggt aagggtattc atcgaagtaa tgtcaaatg aatgatttaa 780
aggcatacca acgagaaggt ggtgtgtatt actttgtcgt gtatttaatc gttgagaata 840
aaaaagttgt tgagaagcag gtttatggta aacaattaca tcaattagat ttacaatttt 900
tactgcaaaa aaagcagaaa agcgtcacta taaaaatgta tgaaattgaa aatgaaaaaa 960
ttttatataa taattgcgta aaatatataa atgaaaagag attacaaaat caagtaggtc 1020
aagttaaagt aaagaacata gaaaaagctt tatcatatat agctacacct gaaaaatttg 1080
tgatggatca tagaggttta ccattaaatg atttttatgg ctatataaaa attaatcat 1140
ctgaattaga tgtaactata ccagatggag tattaagtat ggaaaaagta aaaagagtga 1200
acaaaaagca gataataaaa gaaggcaagt tattatttga aggtatggta ggtattgaaa 1260
cttcaaagga gtccatctct ataactatag atgatatttt caaaattcaa acatttgaaa 1320
gtgataacaa aagtatatat acaatgttac catttaaaaa attaaatata gccgaacaat 1380
cttttaattg tataaacgaa ttgtcgaaag cggcggaatt ctttttggat caaatccaat 1440
tagtaattcc accttttgaa tttaatatata ttgaaataaaa agaaacaata aataagttga 1500
atattaaatt atcagagtat agtaacttgc tttcgtttga tgtgagtcta aaatctacag 1560
aatttgataa gcagatgaat gagataaaaag gtttattaga attattggaa tataaaaatt 1620
ttaaagattt taaaatgcat aataatggat actataaaaat gaagttttgt ggaaaaatta 1680
tattattatt taaagacaat acatcattgt ataattgtct ctctaattgac tttgtagata 1740
gatttgaggc tgttacaaaa gaaagagttg tacagatgcc aattgtttac acattaacaa 1800
gagatatgat tgtagatgta ctgaattttg atataaatgt tattaaagaa tgtattgaa 1860
cagataaaat tgctattcaa aatgggagaa attaaataac tttgcattag 1920
aattaatcgc agcctatgat gaaactcaa gaaccgattt attagaatta gctgaatatg 1980
tattaaataa tttgctgaat tttgataatg ataaaatatt tatgaactta a 2031
```

10 <210>57

<211>22

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

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

5 <400> 57
cgtggagagg cgtatcataa gt 22

10 <210>58
<211>22
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

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

<400> 58
gctccaaaac ccaactctc aa 22

20 <210>59
<211>23
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

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

<400> 59
gccaaaatta aaccacaatc cac 23

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

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

<400>60
aatctttgtc ggtacacgat attcttcacg 30

40 <210>61
<211>30
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

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

50 <400> 61
cgtaatgaga tttagtaga taatacaaca 30

55 <210>62
<211>23
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223>Secuencia de ácido nucleico sintéticamente preparado

<400> 62
 gccaaaatca aaccacaatc cac 23

5 <210>63
 <211>27
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

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

<400> 63
 15 attgctgtta atatttttg agttgaa 27

<210>64
 <211>21
 <212> ADN
 20 <213> Secuencia Artificial

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

<400> 64
 25 tattgcaggt ttcgatgttg a 21

<210>65
 <211>22
 <212> ADN
 30 <213> Secuencia Artificial

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

<400> 65
 35 tcaccgtctt tcttttgacc tt 22

<210>66
 <211>23
 <212> ADN
 40 <213> Secuencia Artificial

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

<400> 66
 45 cagcaattcw cataaacctc ata 23

<210>67
 <211>26
 <212> ADN
 50 <213> Secuencia Artificial

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

<400> 67

caggcatagc tatatatgat aaagca 26

<210>68

<211>26

5 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Secuencia de ácido nucleico sintéticamente preparado

10

<400> 68

atgcctttaa 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 ccagggttcaa 120
ctcaaaaaat attaacagca atgattgggt taaataacaa aacattagac gataaaacaa 180
gttataaaat cgatggtaaa ggttggcaaa aagataaatc ttgggggtgtg tacaacgtta 240
caagatatga agtggtaaat ggtaatatcg acttaaaaca agcaatagaa tcatcagata 300
acattttctt tgctagagta gcactcgaat taggcagtaa gaaatttgaa aaaggcatga 360
aaaaactagg tgttgggtgaa gatataccaa gtgattatcc atttttataat gctcaaat 420
caaacaaaaa tttagataat gaaatattat tagctgattc aggttacgga caaggtgaaa 480
tactgattaa cccagtacag atcctttcaa tctatagcgc attagaaaaa aatggcaata 540
ttaacgcacc tcacttatta aaagacacga aaaacaaagt ttggaagaaa aatattattt 600
ccaaagaaaa tatcaatcta ttaactgatg gtatgcaaca agtcgtaaat aaaacacata 660
aagaagatat ttatagatct tatgcaaaact taattggcaa atccggtact gcagaactca 720
aatgaaaca aggagaaact ggcagacaaa ttgggtgggt tatatcatat gataaagata 780
atccaaacat gatgatggct attaatgtta aagatgtaca agataaagga atggctagct 840
acaatgccaa aatctcaggt aaagtgtatg atgagctata tgagaacggg aataaaaaat 900
acgatataga tgaataacaa aacagtgaag caatccgtaa cgatgggtgc ttcactgttt 960
tattatgaat tattaataag tgctgttact tctcccttaa atacaatttc ttcattttca 1020
ttgtatgttg aaagtgcac tgtaacgagt ccattttctt tttttatgga tttcttattt 1080
gtaatctcag cgataacgta caatgtatta cctgggtata caggtttaat aaatttaacg 1140
ttattcattt gtgttcctgc tacaacttct tctccgtatt taccttcttc taccataat 1200
ttaaattgata ttgaaagtgt atgcatgcca gatgcaatga tacctttaaa tctactttgt 1260
tctgcttttt ctttatctat atgcatatat tgaggatcaa aagttgtgtc aaattggata 1320
atttcttctt ctgtaatatg aaggcttttt gttttgaatg tttctcctac tataaaatca 1380
tcgtatttca tatatgtctc tctttcttat tcaaattaat tttttagtat gtaacatgtt 1440
aaaggtaagt ctaccgtcac tgaaacgtaa gactcacctc taactticta ttgagacaaa 1500
tgcaccattt tatctgcatt gtctgtaaag ataccatcaa ctcccaatt agcaagttgg 1560
tttgcacgtg ctggtttgtt tacagtccat acgttcaatt cataaccgc ttcttttacc 1620
atttttactt ttgcttttagt aagtttgcca tcttcagtgt ttactatttt agcattacag 1680
taatctaaaa gtgttctcca gtcttcacga aacgaagtgt tatggaatat aactgctctg 1740

```

25

```

ttatattgtg gcatgatttc ttctgcaagt ttaacaagca caacattaaa gcttgaaatg 1800
agcacttctt gattctgatt taagtttgtt aattgttctt ccacttgctt aaccatactt 1860
ttagaaagtg ctagtccatt cgggtccagta atacctttta attctacatt taaattcata 1920
ttatattcat ttgctatttt tactacatca tcgaaagtgt gcaaatgttc atctttgaat 1980
ttttcaccaa accaagatcc tgcagaagca tctttaattt catcataatt caattcagtt 2040
atttccccgg acatatttgt agtccgttct aaataatcat catgaatgat aatcagttgt 2100
tcactttttg taattgcaac atctaactcc aaccagttta taccttctac ttctgaagca 2160
gctttaaaatg atgcaattgt attttccgga gctttactag gtaatcctct atgtccatat 2220
acagtttagca tattacctct ccttgcatth ttattttttt aattaacgta actgtattat 2280
cacattaatc gcactttttat ttccattaaa aagagatgaa tatcataaat aaagaagtgc 2340
atagattcgt attgattatg gagttaatct acgtctcatc tcatttttaa aaaatcattt 2400
atgtcccaag ctccattttg taatcaagtc tagtttttgc gttctgttgc aaagttgaat 2460
ttatagtata attttaacaa aaaggagtct tctgtatgaa ctatttcaga tataaacaat 2520
ttaacaagga gtttatcact gtagccgttg gctactatct aagataatac ttgagttatc 2580
gtgatataat tgaaatatta agggaaacgt gtgtaaacgt tcatcattca acggtctacc 2640
gttgggttca agaataatgcc ccaattttgt atcaaatttg gaagaaaaag cataaaaaag 2700
cttattacaa atggcgattt gatgagacgt acatcaaaa aaagggaaaa tggagctatt 2760
tatatcgtgc cattgatgca gagggacata cattagatat ttggttgcgt aagcaacgag 2820
ataatcattc agcatatgca ttatcaaac gtctcattaa acaatttggg aaacctcaaa 2880
aggttaattac agatcaggca cttcaacga aggtagcaat ggctaaagta attaaagctt 2940
ttaaacttaa acctgactgt cattgtacat cgaaatatct gaataacctc attgagcaag 3000
atcaccgta tattaagta agaaagacaa ggtatcaaa tatcaataca gcaaagaata 3060
ctttaaaagg tattgaatgt atttacgctc tatataaaaa gaaccgcagg tctcttcaga 3120
tctacggatt ttccgcatgc cacgaaatta gcatcatgct agcaagttaa gcgaacactg 3180
acatgataaa tttagtggtta gctatattht ttactttgc aacagaacca ttttttatgt 3240
gttggtgttt gtggtgcatt agcagcaaac attcgtggtg aaagtgatgc tgttttagca 3300
tttgataatt tgaatgttgc tgattgagtt ggtttttgtg ttgaggcttg ttgtgcatct 3360
acgtcgcgcg ttctgtttac tgttgttgaa actgctgtag atggtttgtt agatggtgcg 3420
ttggatggtta ctttgttgtt tgtatcatca gctgttccct gtactgatgc tgatacgttg 3480
gttgccgctt cttcaccaga ttgatgagcc gcttcccttg ttggtgttac ttgttgctta 3540
tctgtgtgtg ctgctgtgtg ttcatthgtt gtagtctgct cagccgcggt cgagacatgc 3600
cataatccca tcacactaaa aagcaaaacg agccatacac ttgttttaag taataaagct 3660
ttcatttcgt tccctccatt aactgtcata caccaatata ttatcataat ccttatatta 3720
aaatgtttga ttttatgtaa attatttata aattacattt aatatcgaat ttttttacac 3780
atttcaatca atccgattca actcaacaac agccatttcc caccaacaac ataaaaaagc 3840
acccgataaa gtcgtttcac agcagtgagg aactttatcg gatgactctc atttatattg 3900
tatatatgg tgggtgaata gctttatccg tatcacatag caatacttct ttttccgtat 3960
caatatcgtg ttctgtcaat acttgcccaa cactcatacg cgccaaatct ttcatattat 4020
tatcttgtga taaatgcgat aagtaaatat gtttcgtgtt acctgtaatc acgtctgtca 4080
tcgcatgacc cgcacctca ttagatacat gacctatct gcctaaaatg cgtgtttcg 4140
tcttccatgg ataacgacac attctcaaca tatcgacgtc atgattactc tcaaaaaataa 4200
atgcacgct gccacgtatc atacctttca tacgatcaga cacgtaaccg gtatctgtta 4260
aaatcgtaaa cttcttatag ttattatgga aaatataaaa ttgaggatct atcgcatcat 4320
gtgacacggt aaacgattca

```

<210>70

<211>29

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223>Secuencia de ácido nucleico sintéticamente preparado

10 <400> 70

atttcatata tgtaattcct ccacatctc 29

<210>71

15 <211>29

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

20 <223>Secuencia de ácido nucleico sintéticamente preparado

<400> 71
 caaatattat ctcgtaattt acctgttc 29

5 <210>72
 <211>29
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

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

<400> 72
 ctctgcttta 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 ttgtaatca ag 22

25 <210>74
 <211>27
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

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

<400> 74
 cactttttat tcttcaaaga ttgagc 27

35 <210>75
 <211>27
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

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

45 <400> 75
 acaaactttg aggggatttt 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

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

<213> Secuencia Artificial

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

5 <400> 82
ttggcgaaca gttgctagtt 20

10 <210>83
<211>26
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

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

<400>83
tctctttata atttgagctt 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
tggttataga aatggactcc ttg 24

40 <210>86
<211>22
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

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

50 <400> 86
accggacat taattcaaac ga 22

55 <210>87
<211>46392
<212> ADN
<213> Staphylococcus aureus

<400> 87

aaaatatcaa	aaactgcaaa	aaatatgtgt	ataataagag	ggaacagtgt	gaacaagtta	60
ataacttgtg	gataactgga	aagttgataa	caatttggag	gaccaaacga	catgaaaatc	120
accatttttag	ctgtagggaa	actaaaagag	aaatatgtga	agcaagccat	agcagaatat	180
gaaaaacgtt	taggcccata	caccaagata	gacagcatag	aagttccaga	cgaaaaagca	240
ccagaaaaata	tgagcgacaa	agaaattgag	caagtaaaaag	aaaaagaagg	ccaacgaata	300
ctagccaaaa	tcaaaccaca	atcaacagtc	attacattag	aaatacaagg	aaagatgcc	360
tcttccgaag	gattggccca	agagttgaac	caacgcatga	cccaagggca	aagcgacttt	420
gtattcgtca	ttggcggatc	aaacggcctg	cacaaggacg	tcttacaacg	cagtaactac	480
gcactatcat	tcagcaaaaat	gacatttcca	caccaaatga	tgagggttgt	gttaattgag	540
caagtgtaca	gagcgtttta	gattatgcgt	ggagaagcgt	atcataaata	aaactaaaaa	600
ataggttgtg	tataatataa	aaggagcgga	tttatattaa	aactttgaat	tcaaaaaatta	660
ttgaaaagga	agctacctta	gaaattgaat	ctatggctac	aaatacattg	aaaaataaacc	720
cggacattaa	ttcaaacgat	acaaaaatgt	cttttgatgg	agaattggaa	gtgtataatt	780
ctgaaaaattt	gagtaaaaaa	atctcgttgg	aaaaatacaa	gttcaagtta	aaggaaaaaga	840
agtacctaata	agaggaggta	aggttattca	tcgaagtaat	gtcaatgtga	atgattttaa	900
ggcataccaa	cgagaagggtg	gtgtgtatta	ctttgtcgtg	tattttaattg	ttgagaacca	960
agtttatggt	aaacaattac	atcaattaga	tctacaactt	ttactgcaaa	aaaaatagaa	1020
aactgtcact	ataaaaaatgt	gtgaaattta	aaatgaaaaa	aattatataa	taactgttta	1080
aaatatataa	atgaaaagcg	attacaaaac	caagtagatc	aagttaaagt	aaagaaaaaa	1140
gaaaatgctt	tatcatatat	agctatgcct	gaaaatattg	tgatggatca	cagaggttta	1200
ccattaaatg	atttttatgg	ctatataaaa	attgattcat	ctgaattaga	tgtaactata	1260
ccaaacgaag	tattaagtat	ggaaaaagta	aaaagagtga	acaaaaagca	gataacaaaa	1320
gaaggtaaat	tattatttga	aagtatggt	ggtattgaaa	cttcaaagga	gtccatttct	1380
ataaccatag	atgatatttt	caaaattcaa	acatttgaaa	gtgataataa	aagtacatat	1440
acaatgttac	catttaataa	attaaatata	gccgaacaat	cttttaatgt	tataaacgga	1500
ttgtcgaaaag	ttggctaatt	cttttttgat	gaaattcaat	tagtaataga	acttttgaaa	1560
ttaatatataa	tgaaataaaa	gaaacaataa	ataaattaaa	aattaagtta	tcagagtata	1620
gtaacttgct	ttcgtttaat	gtgagcctaa	aacctacaga	atttgataag	caaataaatg	1680
aaataaaaagg	tttattagaa	ttattggaat	ataaaaaaatt	taaagataat	acatcattat	1740
ataatgtata	ttctaatagaa	tttatggata	gatttgaagc	tattacaaaa	gaagaatctg	1800

tacaaatgcc	aattgtgtac	acattaacaa	gagatatgat	tgtaaatgta	ctaaattttg	1860
atataaatgt	tattaaagaa	tgtgttgaat	cagataaaat	cgctattcaa	tctggcatta	1920
aatggggagaa	actaaataat	tttgcattag	aattaatcgc	agcctatgat	gaaactcaaa	1980
gaatcgatttt	attagaatta	gctgaatata	tattaaataa	tttgcgtaat	tatgataatg	2040
ataaaatggt	tatgaacttg	atcaaccaag	ctcaaatat	aaagagaaga	aaaagtatgg	2100
tagattaaaa	attgttaagc	gacttatttg	aattgaaaga	taaattagtt	gatattttata	2160
aggttgatat	gaagaaaattt	caaaaaaatt	ctggggaaaag	tgaaggggca	gcttatagtt	2220
tcaatgggat	tgcitttgat	atattatgtg	tcttatttaa	taatatgaca	gatgataata	2280
taccaaaagc	aatctacggat	gaagatgtaa	ggctgagaaa	agatgcgata	aaaaatattg	2340
atattaccca	atatgcgaat	tttattaaaa	atgttaagaa	tgatatagat	aaaattgaat	2400
ttaaaccatt	aaagttacat	atacatgcac	aaaaagcata	ccaagatgta	aaaagggtgt	2460
tgtatcaggc	agttaaataa	acgataagtt	acaattagct	tctgaagtaa	tgagtcaatt	2520
acctatagat	aaacaagtgg	aattaagtga	caaaattgca	cttgctataa	atgaagttgt	2580
ttactcaaca	ttttcagaaa	gtaaatataa	tgaacgaatt	gatgaacaca	atcaaacgag	2640
tgaaaaagta	agtcaatatg	attttcgata	taattatttt	gtaaatcaat	taatagataa	2700
agattgggta	ttagtttaaga	tactaaataa	agttcaaga	gctgcggatg	gatgggggat	2760
gagaaatgct	aaacttcatt	acagaacaca	aacattttaga	gatatggaa	attattttcct	2820
cagagatata	tcgaaaatga	tagataaaga	gcttaacaaa	aaggaaaact	taaataagca	2880
atctaaaaaa	tatgacttcg	ataataagat	aaaggtcata	aatgacaata	ttgagttttt	2940
taatgaagat	gaacaaatta	gaaaacattt	actagagtta	cgcaagcgat	tagacttttca	3000
ttctgcagca	gtattagata	agaaaaatca	ttcacacata	gggaatgaaa	tgttccaata	3060
ttttatggat	gatatgcagc	aaagtgtaac	attgatagac	cgatacatta	ataagactga	3120
acattataat	gatatgaaaa	atggctatat	taatgaatat	aaatcatttt	ataatgctta	3180
taataatgaa	attgaagtga	ctaagacgca	cgaaaataac	atcccaatgg	caatgttaat	3240
gaagcaattt	aagaatcaac	tgtaaaaaag	aaggaataac	cgaaaaagct	ctaattgaag	3300
tttaagtagaa	tttaataaaa	taattggtaa	gctcaatccc	tcataataag	ggattgagct	3360
tatttgcttg	gtgggaattt	ttttgaattt	ttttgccact	tcatacaacga	cctctattta	3420
gtatttaagat	tgtcttgtca	aaacgttttg	aacaaatfff	aagttgaaag	tgagcgcgcc	3480
actttcaacc	ataaaggaga	agattttacat	ggagacaaga	gacaaactga	tgctcgttac	3540
tcagagtaac	aaaatacagc	aatgggttaat	ggacaaatca	tctaaccaag	atgaggttca	3600
acaattgcag	caaccaattc	agtcagccag	ctagatcaac	aatataatgc	acttttagct	3660
gatgaaaaag	ctaagttaga	ccaatacgtg	gaagtacatc	aaggattgga	atcattaaag	3720
gaagagattg	aatcagaacc	tattacgatt	aattatcgata	aattaccgca	tatcaaagga	3780
acaatgcttg	aaagagccaa	gaatgatgaa	cattctgata	agatcgaaaa	gctattttgaa	3840
aggttagaac	aggcatttaag	tggtacgaat	cgattatata	cgcaattatc	gttgatttgg	3900
acacgaacac	atagaattac	aaactaaaaa	tttaatcttc	aaggcttacc	taaagcagtt	3960
caacatacga	ttttaccttc	aaaattttaag	aaaggtgtata	caatcgattt	caactcattt	4020
gaaccttcgg	ttgttgcgta	catgactcaa	gattcaaaac	tgattgactt	tttaaatcag	4080
aaagacggag	tgtagacgc	attgctaagt	gaattaggct	tatcagatga	gctacgagta	4140
tttggttaaac	gtgcatttat	tggttcggtt	ctattttggc	gcaacttcca	tagccctaaa	4200
ttcaagttga	aacattatgt	aatggaagtg	caatgggttg	atgcggtcag	ccaattttaca	4260
aaagtcatgg	aaacttaagaa	acaaatcgaa	gagcataaaa	ccatgcctat	gccttacggc	4320
attgaacatg	atatgagcgc	atttttaaggt	agcagtatta	tggcatttta	tgtacaaact	4380
gtagcgagtt	atattttcaa	acacatttcta	ttggaaagttt	ataaagcgca	gtgtacacaa	4440
aagagctttc	aaatcatttt	gccaattcat	gatgccatta	tgattgagtg	cgacgatgaa	4500
gaaacagccc	aaagtgtagc	ccaactaatg	aaaagttaaag	ctaataaatt	gttttaattgt	4560
gagtttgccg	acgtgacagt	ggaagcatta	ggaggtgtaa	gcaatgaata	atgatagagg	4620
tcaaagttta	caaattccaa	aatgcacctc	actaacagaa	ggctatatat	acgttgcttc	4680
atttatattct	gtaattccaa	cagatttcaa	tggtgatggt	aaacaccagt	ttacgtatga	4740
aataaagata	gatcagaaa	ttatttatgt	gaatcgtagt	atttcaaaa	atgctaccga	4800
taagcagtta	tcaattactg	attggcttaa	acgtcatagt	aattatagtt	ccactcatga	4860
gaattataac	ccttacattg	atagaaagca	tttaattctat	gtgggtgtca	atataacgga	4920
aactattatg	ttcaagatgt	agcaccatta	gatggatttg	gaggggtatt	gtaattgaatc	4980
atatttttaga	aatgttaata	aaattattaa	aagtgggtat	ggaggcaatc	gaccgtaaa	5040
gtctgattgc	catcctaaca	agtagtattg	gaaatgatga	aatggatgat	tctgaacaa	5100
ctgtaaatggt	gtataacgag	cttatcgata	aactacagct	taacattcct	aaagatgtcg	5160
actatagacc	taacatatac	agttattttg	gtatttcaaaa	aaagccaaat	gacacaatat	5220
tagtggaaat	gatgataagt	atttttaata	tcaagcgttt	tgattcagag	ttgtttgttt	5280
tcaaagataa	aggttggcaa	aaggtaaatg	aagatgaatt	gcaaggactg	atatctaaaa	5340
tgatacaagt	gttgctagtt	gattataagc	cctcgtaaag	tattctaaag	aatgtagtgg	5400
ttggcttaca	aaattcaata	gatgtagaag	aactagtgtg	gaataaacag	tccattgcat	5460
gcggtcataa	catgtttta	ctagacgcat	ttgaagtgg	tgaaaattct	ataaagattt	5520
tcctccgaac	acggttgaat	ttagagttgg	ttaaaagtga	tgtcataact	gaaaaaacac	5580
ctccacattt	taatcgatac	atgttagagt	ttgctaattt	tgattctgat	ttacagtact	5640
ttctttttca	acataagcg	gtgcttctta	cagctaacac	aaagtatcgc	agagccttac	5700
tatttatggt	tggtatctaa	aatgggaaat	ccgtagttat	taatttagtt	aggtcatttt	5760

tctacagcga	agacattgtg	tctaaagcac	ttaacgagct	ttaaggccgt	tttgacaaa	5880
agagcttggg	gggtaaaaaa	cttatggcaa	gtgacgaaat	tggggaaatca	aggattcaag	5940
aaaagattgt	aaatgactta	aaaaagttag	tatctgttga	accagtacac	gttgatcgt	6000
aaggtaaaa	acaagttgaa	actactttgg	attttaaact	tgcttttggg	acaaatgcaa	6060
gacttaattt	tccatctgct	catgcgaagg	cactagagcg	tcgaattgct	gttattccat	6120
gtgaatatta	tggtgaaaaa	gctgaccctg	acttaattga	aaagttacag	gatgaaaaga	6180
aagaaatcct	tctttacttg	atgtatgtgt	ataagcaa	tgtaaaaaat	gatatcgagt	6240
acctccaaaa	tgatcgtgtt	actgaaattt	ctcatgattg	gttaaaattt	ggatatgaat	6300
ttgtttctag	taaatcagca	agtattgaaa	atcagaaaagc	gtgtattaat	ttactcagaa	6360
aacttataaa	aatcaaacca	ggatcacgaa	tcaaagttatc	cgagttaaat	acaagttatt	6420
aatgaagaaa	taaaggtgag	ttctcaggtt	attnaaacagt	taattcaagc	aaactttgat	6480
actcaaacca	aactatacaa	tggtacgat	tattggattg	attttaggttg	gaaagaagcc	6540
gataaaaaag	agattcatga	tatttcggaa	aaagataata	ttatttcatt	agataaaaaat	6600
gaaaatataa	cagacgatga	ggcattagat	gaagagaatt	tagactttga	ttgggaggac	6660
tttgacgatg	aataatgaac	aaattgaagc	atttgtagaa	gtgtttgtgc	ctatcataga	6720
agaacgtatc	aataaaggta	aggactcata	tgattaaagt	gtaaaaagta	taaaaagaaa	6780
tgaaattata	aataatatatt	atccatatga	tgttacaaga	ccgatggtct	gtagcaataa	6840
tctaataaaa	ggagcgggtac	attatgagta	agaaaattgc	actgtactca	cgtgtaagta	6900
catctgagca	atctgaacgt	ggttattcaa	tcctgaaca	agagcaagtg	ctcatcaag	6960
aagttgtgaa	aaatttcccg	ggttatgact	atgagacata	tactgactca	ggcatttcag	7020
gtaaaaatat	tgaaggtcgt	ccggcaatga	aacgtctatt	acaagatgtt	aaggataata	7080
aaattgaaat	ggtattaagt	tggaaattga	atcgtatttc	tcgctcaatg	agagacgtgt	7140
ttaattattat	tcatgaattc	aaagagcttg	acgtaaagta	tcaatcgatt	tctgagaata	7200
ttgatacatc	caatgcttct	ggagaagtac	tcggtacaat	gtttgggttg	ataggatcaa	7260
tagaacgttc	aacactgatc	agtaatgtca	aaatgtcgat	gaatgctaaa	gcacgtagt	7320
gagaggctat	tacagataga	gtgctcgggt	acaagttgaa	actcaatcca	cttacacaga	7380
aaaatgattt	ggttatcgat	gaaaatgaag	ctaataatcg	acgtgaaatt	ttcgatttat	7440
acttggatca	taataaagga	ctcaaagcca	ttacatcagt	actgaatcaa	aaggggtatc	7500
gtactattaa	ttaaaagcca	ttttcagttt	atgggtgttaa	atatattttg	aataatccag	7560
tctataaagg	ttatgtcaga	ttcaataacc	atcaaaattg	ggctgtacag	cgaagaagtg	7620
gcaaaagtga	taaaaatgat	gtgatattgg	tcaaaggtaa	acatgaagcc	attataagtg	7680
aagaggtatt	tgaccaagtt	catgaaaaat	tagcttctaa	aagttttaaa	ccgggcagac	7740
ctatttgggtg	agattttctac	cttcgtgggc	tcaataaatg	tccagagtgt	ggcaataata	7800
tggtatgtcg	tcggacttat	tataaaacga	aaaagtcgaa	agaacggaca	atcaaacgct	7860
attacatttg	ttctttattc	aatcgttcag	ggagttctgc	ctgtcatagt	aatacgatca	7920
atgctgaagt	cgctgaacgt	gtaatcaatg	ttcatctaaa	tcgtattttg	tctcaaccgg	7980
atgtgattaa	aaagattgag	tcaaattgtga	tagaaaaact	gaaacaaaag	catagtaaac	8040
aaacagaatt	aaaatatgat	attgatatgc	tagaaaaaca	aaaagcaaaa	gttaaaacac	8100
aacaagaacg	attattggaa	ttgttcttag	atgatgaaat	ggacagtga	attttaaaaag	8160
ctaaacaaag	tcaaatgaat	caacagttag	aagtattaga	ccagcaaatt	aaagaagcaa	8220
aacaagacaa	tcaatcaca	gctgaaatc	ccaattttga	taagttaaaa	ggacgactca	8280
ttttaatgat	aacacgattc	agtgtgtatt	ttagaaaagc	cacacccgaa	gctaaaaatc	8340
aacttatgaa	aatgttaatt	gattcgtattg	aaattacgac	agataaaacag	gtgaaactag	8400
tacgatataa	aattgatgaa	agtcttatcc	ctcaatcttt	gaaaaaagat	tgggggtctt	8460
ttttatgccc	aaatttccat	tcgaaatata	tggtcaaaat	gattattttca	tcaaccaaa	8520
taccactttt	accacttagt	tattagtga	aaaagtgaga	gaaatgaaat	aaaaatcaaa	8580
tatatatcat	ctaaatgata	tatcacatgt	atacatcaac	caaatacatt	aggaggttat	8640
aacaatgaca	aactcaaca	ctatataacc	ctatataacc	aattttattca	acctaccaaa	8700
ggatgaaaag	tgggaatgtg	aatctatcga	ggaaatcgct	gatgatattcc	tacctgacca	8760
atatgtaagg	cttggggcac	tcagtaataa	aatacttcaa	acctatacct	actactctga	8820
tacacttcac	gaaagtaata	tctacccttt	cattctctac	tatcagaaac	agctcatagc	8880
catcggttat	atcgatgaaa	atcacgatat	ggattttctta	tacctacaca	acaccatcat	8940
gccacttttg	gatcaacgat	acttactaac	aggaggacaa	taatatgcat	aaatatatca	9000
aaattacaca	attagtaatc	acaatactaa	gtgaaatcat	catttggtatg	aaagagtcat	9060
aacgaaagga	agtctcttat	gaatagatat	atcacccgtg	gtatcgccaa	caacttacct	9120
actgcattac	aacatcaatt	atggcaattt	gtgcacaac	gtgaaaacga	acagttccag	9180
gaactagaag	caatagatta	tttcatgta	ttccagttca	acatgcacaa	taatcaatta	9240
tatgtaaaac	acaaacaaga	acgtcctgag	tatgtcaaaa	ttcataaagc	gaattattcg	9300
aaagatctca	atattaataa	ggctctacatt	atccgagaat	atgatgtaga	ctttttctta	9360
ctatgtcatg	ttactaccgg	aagaatatta	ataggaggca	tcaatcatgc	agaatataca	9420
atgtacatta	gaaactgaag	caatattttag	tgacgataat	caacatcggt	acttactcaa	9480
aaaacattggg	acaatgataa	aaagataatt	tcagttataa	cttgttatcc	aaattttgaa	9540
ggaacgaaaa	aattagattt	aacgactcaa	ctaattatga	acaaagtgtg	agaaatggat	9600
gaatttgggt	ccatcaattt	tgtgaatcta	tactctaata	ttacaacacc	gattaatttc	9660
aaacattttag	aaaccctcta	tgatgcctat	gataagcata	cagatattca	aattatgaag	9720
gcagccaagg	agtcagatga	agtaatagaa	atgttgaac	cacataagaa	gaaagtga	9780
caactcatta	accccgaag	ctcgtcgcaa	gtggatatat	aaacaaaaca	ctatttataa	9840

taattataca	aaagcgaagg	tattttaatgt	attttaataa	gaaaaagcaa	gaaaaaattg	9900
actaatataa	aaattacatt	cgagaaatta	tattaaacgg	aaaacaagtg	atattgttgc	9960
ttaatttata	aaagtagtga	aattatgaga	acgtatagct	gtattgattg	ctacatttat	10020
tttgatgaca	atattataga	tatcgttggt	gtatggagct	atggcgataa	gtatatttgg	10080
tggaatgat	gaaatgttaa	ataaagaact	taattcactg	caagaagcga	tatgaaagta	10140
tgtaaaggga	gtaaaatatg	acattaccaa	atttatttaa	ttattattaa	tgcaattttt	10200
atgtgtattt	cttgtagtac	aagtaggact	tgtatctgga	ggtagtgttc	tacttgcagt	10260
agtatatctt	gaaatttttag	ggtcttattt	taaaaggatt	tttacaatta	aatggccact	10320
cggtaaagat	gtagcaaaaa	ttatagaaaa	ttactttggt	gaacctgtat	aaatcagaga	10380
ataattatta	aaaatagaac	atttcctacc	tttcatagta	ggaaatgttc	tattttaattt	10440
atattttttc	taacgaaact	agaatacacc	tactttgata	acttaattaa	cataagtaga	10500
ggtatagtgc	tattttgtca	ctttccaata	tttacaacct	atcttcaaag	tcaatgcctt	10560
atctgaaaaa	aattttcaaaa	gattttctta	aaatttacga	aggaatgact	tattgtgaaa	10620
aacttgtttt	ttaacatata	acttaaagga	gataatatat	tggattgtgt	ataccgattg	10680
tacgaaagca	gatcatggat	aagtacaccc	aaagtaatta	agtatgatta	taaatgaaa	10740
gttataatat	tgaacaagat	aaaagttaaa	atatgtattt	tatgtatgat	attttggctg	10800
atattttatta	tattgtctcca	aaattaaacc	gttactttta	gcaatatctt	aaattttta	10860
cataaaacat	catgcaaaata	aacgaagtaa	gttggttaatg	aattttgatc	gctttgaaa	10920
taatgaaagt	cgatcaacaa	taacaatcgt	atcaatcgtc	acacgagcat	taaatgaaa	10980
atctaaatac	aatcaaaaaac	ttttaaatct	atattgattt	aatttcaatg	tttgattttc	11040
aattaatttta	acaatttaatt	tgggagatct	atatcaaaaga	cattaataaa	atgaaattaa	11100
agatacccaa	taaatagaac	cacagtataa	attatatcag	tatgcttata	taatttttga	11160
aatcttttaa	aaatggaagt	aataatttag	aaaagtgtag	ttaaattatt	tttcttgaaa	11220
ttatttgtta	catagcattt	cgatgtaaaa	ttcacttttt	ataagtaaat	ttaaaaagag	11280
tttgcaaaat	atacagggga	ttatatataa	tggaaaacaa	gaaaggaaaa	taggaggttt	11340
ataatgaaag	tacaattgat	ttatctgaat	tattagggaag	agtaagaaaa	aatatgaaat	11400
tattaataat	attaccactt	ttaggtctgc	taattagtgc	aataatttct	tttttctttt	11460
tagatgtaaa	gtaccaagct	tctactcaaa	tattagtga	tcaaaaaagga	aatgactcac	11520
aaattattggc	acaagaagtt	caaagtaata	ttcaactagt	aaacacatat	tcagagatag	11580
ttaaaagccc	acgtattcta	gataagggtt	ctaaagaatt	agatgataaa	tattcagata	11640
gtgagatatc	aagtatgtta	accgtttacca	accaagcaga	gtctcaagta	ttaaatattg	11700
atgttgaaag	taaaagtggg	agtaattcag	aaaaaattgc	taataaaata	gcagaagtat	11760
ttagtgtgat	agtgcctgat	attatgaatg	ttgataatgt	ttctgtttta	tctacagcgg	11820
ataatacagg	aaaacaagtt	gcacaaaaac	ctatggttaa	tttagttgtt	ggtttagtaa	11880
taggattggg	tatcgcatta	ttaataattt	ttataaaaga	agtgtttgat	aaacgtatta	11940
aaacagaaga	agaagttgaa	aatgaattgg	tgataacctgt	actgggttca	atccaaaaat	12000
ttgattaaagg	agggttttat	ctatggcaaa	aaagaaaagc	actatatcac	cactatattg	12060
tcataataaa	cctaaatcga	cgataagtga	aaaattttaga	ggtattcgat	caaatatcat	12120
gttttcta	gctgaaaatg	aaataaaaaag	cttggttgata	acttctgaaa	aatccgcac	12180
tggaagagc	atactttcgg	caaacattgc	agtaacatat	gcacaggcag	gttacaaaa	12240
attaattata	gatggagata	tgagaaagcc	tacacaacat	tatatctttg	atttgcctta	12300
taatagtggg	ctatctaatt	taattattaa	taaaactaca	tatagcgatt	caattaaaga	12360
aactagagta	gagaatttaa	acgttttaac	agcaggacca	acaccgccta	atccttcaga	12420
attaatttgc	cttagcaaat	ttgcaactat	atttaatgaa	cttttgaatc	atttagactt	12480
catttgtgata	gcacacctc	cgattaatac	agtaacggat	gctcaagtat	atgctgcagt	12540
agtaaaaaat	tgtgtgcttg	tcatagatgc	tgaaaaaaat	aataagagtg	aagttaagaa	12600
agcgaaggt	ttacttacta	aagccgggtg	gaaagtatta	ggcgcagttt	taataaaaa	12660
gccaattgat	aaaaattcta	gctactatta	ctactatgga	gaagattaa	aatggttgat	12720
atacataatc	atattttggg	tgatgtagat	gatggaccaa	aaagcattaa	tgaagcaatt	12780
gagttgctta	aacaagccca	aagtgaata	gtaacagata	tagttgcaac	acctcaccat	12840
cttcataaga	gatataagta	tgatattgaa	aaagtgaata	taaaatttaa	tgaattaaaa	12900
aataaactcag	aaataaaaaa	attaggactt	aattttatatg	ttggacaaga	gattcgtata	12960
acggatcaaa	ttatagaagg	tataaaaaat	aaagagattg	aaggaattaa	tgaatctagg	13020
tatttgttaa	tagaatttcc	tagcaattgag	atttcctatt	atacgaatca	attattctat	13080
gagttacaaa	caatgggata	tattccaatc	attgcgcac	cagaacgga	taaagcgata	13140
gttcaaaatt	tagatttact	atttgaatta	ataaatgggtg	gtgcattaa	tcagattaca	13200
gcttcttcat	tattggggaga	ttttgggaat	aacataagaa	aattatcatt	aaaaatgata	13260
gatagtaatt	tagcacattt	tattgcatca	gatgcacata	gtataacaaa	tcgacctttt	13320
atgctaaaaac	agttgttttaa	tgatagaaag	ttaaaagcct	attatgagga	attagaaagt	13380
tatttaaaaa	acgggaagtt	agtttttaaca	aatgaaagaa	tttccaaaca	gataccaact	13440
caagattata	agcagaaaaa	atgggtttggg	cttttataga	aaaagtga	gaggggatta	13500
aaagtgcaca	gtatttctgc	gaaattgcga	tttttaatat	taattattat	agattcgttt	13560
attgttacat	tttcagtatt	tttaggatatt	gcaatattag	aaccgtattt	taaaggatat	13620
tcaatagatt	tattagtatt	atcatctggt	atattgttgg	tatcacatca	tatttctgca	13680
tatgtattta	atgttatatca	tcgagcgtgg	gagtatgcga	gtgtaagtga	attgatgtca	13740
gttttaaaag	cggttacaag	ttcaatagtg	ttcaactttt	tattagtttc	attacttata	13800
agtgaagtc	catttctaag	gttatatttt	ataacgtgga	tgatgcattt	gctattgatt	13860

```

ggtggctcta gattgttttg gcgggtttat agaaggtatt ttattgataa cgctgtcgaa 13920
aaaaagcca cattagtagt aggggctgga caaggcgat ctgttttaat tcgtgaaatg 13980
ttaagaagcc aagatatgcg tatgcaacca gtttttagctg ttgatgacga taaaaacaaa 14040
caaaaaatga ctattactga acgtgtttaa gttcaagggt atgttgaaga tataccggaa 14100
ctagtaaaaa aatttagaat aaaaaagatt attattgcta taccgacatt aagccaaaaa 14160
aggttaaatg aaattaataa aatatgtaat attgagggcg ttgaattatt taaaatgcct 14220
aatatagaag atgtgttatc tggagaatta gaagtcaata atttgaaaaa agtagaagta 14280
gaagattttac ttggaagaga tccagttgaa ctagacatgg cattaatttc aagagaatta 14340
acgaataaaa caatattggt aactggagct ggaggatcaa taggttcaga aatttgcaga 14400
caagtaagta aatttgatcc tcaaaaaaatt attttgttag gacatggaga gaacagtatt 14460
tattcaattc atcaagaatt aagtaaaact tatggaaata gaattgaatt tgctctgtt 14520
atagctgatg tacaaaaata aacacgtatt ttgaagtca tgaatgaatt taagccatt 14580
gctgtttatc atgctgcagc acataagcat gtaccattaa tggaaatacaa cctcatgaa 14640
gctattagaa ataataatatt aggtactaaa aatgtagctg agtctgcaa agaaggagaa 14700
gtaagttaat ttgtaatgat ttcaacagat aaagctgtaa atccatctaa tgtaattgga 14760
gcaacaaaac gcattgctga aatggtaata caaagtttaa atgaagataa ttctaagaca 14820
agttttgtag cagtaagatt tggaaatgtg cttggatcaa gaggatcggg catacctcta 14880
tttaaaaatc taataaccaga agcatcaaga gttacagtaa ctcacctga aatgacacga 14940
tatttcatag ctataccaga agcattcaaga attgtattac aggccggggc attggcaccat 15000
ggtggcgaag tatttgtgct agacatgggt aaaccagtta aaatagtga ttttagctaag 15060
aatttaatac ggttgagcgg taaaaaagaa gaagatattg gtattgaatt ttcagggtat 15120
agaccaggag aaaaattata tgaagaatta ttaaataaaa atgaaattca tccgcagcag 15180
gtatctgaaa aaatttatag aggcaaaagt gaccactata ttaaaacgga agttgatttg 15240
attgtggaag atttaataaa taatttctca aaagagaagc tcttaaagat agcaaataga 15300
taaaataaaa atgtatatgg gagtttttaa atgaaactaa agtacaaggt aattttaatt 15360
ataaattttg ttacagtatt atttagtata ttacattca tcggttattt aaataacttg 15420
ataggtttta gagttgttac aatatcatta tgtataacta tagctatgac cgtgtactta 15480
ctttacaaaa aaagaaaagg ttttttatta gtttatttaa tatatttatt ttttaactaat 15540
tttgggtgat ttgtaacaaa tatattttta gccaatcctt tagtggagta tcacgggtgat 15600
ttatcttggg ttatataaaa tacatctaatt ttgttttagca ttgctacttt tgcgatatta 15660
acttttacaa ttttaagtaa ttttattagt gtgttttagca aaataaatcc aagtagaaaag 15720
tttgatatta aaagtaagg aaataattta ttctactaca caggaatatt atttatcatt 15780
ggatttacta tacaatttct tttttatatt ataactgggt gattagcaat taactactat 15840
ggagattatg taagtagcat acaagaatta ccaatgtata cgtacgggat attctttttt 15900
tcaattggga ttgcatttgc attttctaatt gtaaaaaaaa cacatattaa atatctagta 15960
attatattaa ctccccaagt gttatttttt ttaataaccg gaaatagggg agaagtattt 16020
tatccaattc tatctgcact tggagtgtta atagtaagg aattataaaat taaatggttg 16080
atgataatta caattgtttt tacattattt tttgtaatac catttattaa agtctttaga 16140
aatatggata gtagctcaat tgaagagggt gatataaatt ggttttcttc acttgttgaa 16200
ataggctaca cactgcgccc ttttaggttat gtaactagggt ggattgacgg tggggaaagc 16260
atagtttatg gcaaaaagtt cttagcacct attcaaaata tattttcata tattatacca 16320
gggttacaa cgtgaaacta tgaatgggtt gggtacgggt ttaggtatag actacctggg 16380
atgggtttta atgtaatagc agaagcgtat tacaatgggt caattgttgg agtattgatt 16440
gtaattgtgt ttacttttgg ttactcttgg ttaatacaata attttaaatc ttttgaaatg 16500
ctgtcaattg gtactgcaat tgaagtgtta ttaatacaata atataagaaa cgcattttca 16560
ttcgtacctg catacatatt aattatcatt gtaatagtga ttatattgct gtttatagat 16620
agttatttaa aaaaagaaac gaaggccgat taaagtgggt aaaaatttta atttatagtt 16680
tgttgctaatt atactgtctg cattgtgcaa ttactagtaa tagttagatt 16740
aggaacacct gaggtgtag gacgttataa ttatgcttta gttataactg ctccaatttt 16800
tttatttata tccctgaaaa taaggtctgt aattgtcacg aatgataaat atagtccaaa 16860
tgaatatata tcagcaattt tatcattaaa tattattact ttaatatatt tgcaattttt 16920
gttttttgta ttaggaaatg gtgatttaac tactatatta atagtatcgt taataaaatt 16980
atttgaaaat ataaaagaag taccttatgg aatatatcaa aaaaatgaga gtctcaatt 17040
actcggaaat tcaatgggta ttataaatat actaagttta attttgtttt atatatata 17100
ttcttttttc cacaacttga atatggcact tttattttta gtaatatcct gtatatctc 17160
atttgctatt atcgatagat ggtatctaag taagtattat aatataaaac tacactataa 17220
taacaacatt gcaaagttta aggagatttt tattcttaca atacctcttg ctttttcaag 17280
tgcgtagga tcattaaata caggaattcc tagaatagta ttagaaaaatc tatttgaaa 17340
atatacatta ggtatatatt ctacaattgc gtatgtactg gtaatcgggt ggttattcgc 17400
aaattcaatc agtcaagttt ttttacccaa ttaagaaaaa ttatataaag atgaaaaaaa 17460
aattgaattt gaaaagttaa ctagaaaaat ggtgtttatt ggaattttta ttggtatgtg 17520
ctcggtaata ttgagtttgt ttttaggtga ggccttggtta tcattgttat ttggtaaaga 17580
atatggtgaa aataatataa tattaatcat tcttctttt gggttgcttt ttactactag 17640
tggtattttt ttggggacaa ctataatagc cactggaaag tataatgtga attacaaaa 17700
ttctctaata ctattgtttt gtattttgat atttattttc ttattaatac caaaatattc 17760
tttatagggt gctgctttaa ctattactat ttccacaattc gttgctttta taagctatta 17820
ctattttttac aaaaggatat tttgaggtgg aaaatatgaa aaaattattt ttaaagttaa 17880

```

tgaaaaggaa	tctatctgaa	gataagataa	ggaaattggg	tgtacaagtt	ggaaatgatt	17940
gtaggttttt	aagtgttgat	agatcaacat	tggatctga	gccttacctg	attcaaatag	18000
gaaatcatgt	aacaataact	agtggtgtaa	aatttgcctac	ccatgatggt	ggggtatgga	18060
tttttagaaa	aaaatctcct	gagatagata	attttcatag	aataattatc	ggtaataatg	18120
ttttcatagg	gattaattca	ataattttgc	caggagtaac	aataggaaat	aatgttgtag	18180
taggtgctgg	gagtgtggta	acgaaagatg	tacctgataa	tgtaattatt	ggtggtaatc	18240
ctgccaaaaa	aattaaaagt	atagaggcct	atgaaactaa	aatattagaa	aatgctgatt	18300
acacaaaaaa	acttaattat	aatgaaaaga	agatatattt	attaaaataa	ttcaaaagaga	18360
ataggtataa	ttaatgatta	aagttatgca	tatattttagc	agaatgaatc	gtggcgggtgc	18420
agaattaaga	actatggata	caatgaaact	attaaatagg	gagtttgagt	ttcatgtatg	18480
tgctacatca	ggaaaaaggg	gcgaattaga	tgtatgaatta	gaatctatgg	gtattacgat	18540
acattatttta	gattattaaaa	aattttagttt	tcctttcaag	ttcataaagt	tattgaaaaa	18600
gaaaaatata	gatgtttgtac	atagtcacat	actttttatg	agtggattga	ttcaattact	18660
ttctttttca	gcaaatgtaa	gaaatagaat	aacacacttt	agaacttcca	aagatagtaa	18720
agaacaatat	aatataataa	gaaaagctag	aaataaagta	ctgaaagcca	ttatagaaat	18780
cttttagtacg	aaaatcttat	atgtaagtaa	tatagcaaat	aggaatttaa	tctcaatgaa	18840
actttttccg	aaaaaacata	aaactatttta	caatggattt	gaaataagta	atataaacia	18900
aaattttaaa	aaagaggaaa	atagttttat	ttatgtcggg	aggttcattc	atactaaaga	18960
ccaattatttt	ttgttagatg	taatagaaat	tttaaaaaaa	gaattttaata	ctaacttga	19020
aattacttttt	gttggcaata	ttcaactgta	ttatggaaaa	aaattcttga	gtatagcaaa	19080
tgaagagggt	ttaaataaaa	atattaaggt	tattggagaa	gtgaataacc	cattagatta	19140
tttaaaaacg	agtgaatatt	ttttgtttcc	tagtgaatta	gagggattac	cgggagcatt	19200
gatagaagcg	catcatcaca	attgtattgt	tatatcttcg	aataataaag	aaaattctga	19260
agtaaatcaa	tatttttaaag	actcttcatt	tgaattagaa	ttaattccaa	aaacttgggc	19320
ctcaactatc	aaaaagctaa	tttcaaggaa	aaagcatata	agtttttaag	attctaatgt	19380
ttttgatatac	aatatgacta	cacaagaatt	aaaagaattt	tatatgagta	aaactttata	19440
gatgaaggga	ttgattttca	tgaataattt	aatcacagggt	acagcagggt	ttattgggtc	19500
acatcttgcg	aaaaaactaa	ttaaacaagg	tcattacggt	ataggtgtag	atagcataaa	19560
tgatttttat	tcagtttctt	tgaagaggga	tagattaaaa	tcaataggga	aagagaattt	19620
cacttttaaat	aaagtgaat	tagaaaaatta	tgacgattta	tctaaagtat	ttgtagatga	19680
acaaccagaa	gtagtagtta	atttagctgc	tcaagcagggt	gttagatata	gtattgagaa	19740
tccaaggacg	tatatgtatt	ctaattattgt	cgtttttatg	aacatttttag	aatgcagtag	19800
gcatttttaat	tttcaaaaatt	taattttatgc	ttcatctagt	tctgtttatg	gtgcaaatat	19860
ttctaaacca	tttagcactt	cggataatat	tgatcatcgg	tttaagtttat	atgcagcaac	19920
taaaaaatca	aatgagctaa	tggcacatac	gtatagtcat	ttatacaatt	tacctacaac	19980
aggattgaga	tttttcacag	tatatggtcc	atgggggaga	ccagatatgg	cgctatttaa	20040
atttacaataa	gcaatcgtaa	atgatcaagc	tatagacgic	tataatcacg	gaaatatgat	20100
gagagacttt	acttacgtgg	atgatattgt	tgaagcaatt	agtaggcttg	ttaagaaacc	20160
agcgtccctt	aataaagaat	ggtcaggggc	cgaccttgac	cctggttctt	catatgcacc	20220
atataaagtc	tacaatattg	ggaacaacag	tccagttaga	ttgatggaa	ttgtagaggc	20280
tatagagaat	aaatttaggca	aagaagctag	gaaaaactac	atggattttac	aaccagagga	20340
tgtacctgaa	acttatgcaa	atgtagatga	cttgttttaga	gatattgatt	tcaaaccaga	20400
aactacaatt	caagatgggtg	taaataaatt	tggtgattgg	tacttagaat	attataaaaa	20460
atgaagaaaa	agggtgtttt	aatatgcaat	tactctttgt	acatgatttc	ccagttgaaa	20520
aatataaaga	taattattac	tcaataggct	tctctcacia	aatttgggaat	cgatatttaa	20580
ccatttttga	taaaatgctc	ataaattcaa	gagtgaaaaa	tgtagataat	ggggaaatta	20640
ttataaaatc	gaatggagaa	aaagtgaatt	tcaaaacaat	agatagctat	aaatcaccta	20700
aatctctaatt	ttttaaacat	aaaaaaatat	tttaagccct	tacaatttct	atcaagaaaa	20760
gtgatggtgt	tttaattagg	gtaccaagtg	ttttaggatt	tattgcagct	ctaatatgta	20820
aaaaaatcaa	taaaccttat	atggtggaag	tagttggtgc	agcatttgac	gcattattggt	20880
ttcatggatc	aatatttgga	aaaattttat	cgttacctat	ggaatattta	caaaaaaatg	20940
cagtgaaaaa	tgctagcata	gcgatttatg	taactaagaa	atattttgagt	aacaaatatc	21000
cttgtaacgg	gaaagagttt	aaaggcattt	caaacgtaca	atctgtagaa	aaatttaata	21060
agaatttga	tattgggaat	aaaattaaaa	ttgacttat	tggatctacg	ttgttgatt	21120
ataaaggaga	taactgagct	ataaaatcaa	taagtaattt	ggtgaatgaa	ggttataaca	21180
ttgaattaga	atttgtgggt	gatgggcca	gtaagaaatt	tatggaaatg	gctaaaaaat	21240
acaatgttga	aaataatggt	atatttaaag	gtaaaattta	tgacaagaca	gcgttaaata	21300
attggtttag	aaatttagat	ttgtatatct	aaccaagttt	aacagaggga	cattgtcgag	21360
caatttgga	agcaatagga	aatggagtg	ctacattagc	gtctaagtct	ggtggtaatt	21420
cggatagtgt	taacaaagaa	tatttgttta	aaccaaagaa	tgtagttaaa	ttaaacaaac	21480
taattaatag	atctattttg	tctaagcaat	atcgagaaga	aaatgtttta	gaaacaaaaa	21540
aaaatatttc	aggttacaac	ctggaaaata	ttcaaataga	aagagaaaaa	gcactactta	21600
attataaaaa	aaataataat	gatttttatt	tagcgaaagg	aataaataaa	aatgtctaat	21660
tatatatata	atcattcacc	aataattttc	caaaatttaa	tggtttcaat	aaagggtaaa	21720
atattcatga	aacaaagata	tactaaacat	tattatgaag	aaataaagag	acttagagag	21780
tgtaattgatt	tatttgaact	tcaaatcaaa	agatttgaag	aattttataa	ttatacaaa	21840
aaaaatagt	aattttattc	tgaataaatt	aaaaaaaata	atctaagcgg	taaaaaatc	21900

```

actgttgcaa atataaacca attgcctgaa attacgaaa atgatattag aaaaaatggt 21960
gataaaatta ttactaaaaa gaaaaataaa cttataaaaa tgggcactgg cggttcgact 22020
ggtaaaagta tgggttttta tactaatgca tatgatattg ctagaaaaat agcttacctt 22080
gattatttta aagaacaaca tggggtatat aaaggataga aaagagttag tgtagggtgg 22140
agaaaaattg taccaattaa acaaaaaaag aaagtatttt ggcgatataa taaaccacta 22200
aatcaattaa tgatatctgc ttatcatgct gatgggtgaaa atcttaaaaa ctacattaaa 22260
aaattaaata aatttcagcc tgaaactttg gatggctata ctacagttat tcataggatt 22320
gcgagatata ttttagataa caatatagaa ttaagtttta caccaattgc ttttttcct 22380
aatgcagaaa ctttaactga tttaatgagg gatgatattg aaaaagcttt taattgtcca 22440
gtgcgtaatc aatatgcttc ttctgaagga gcacctttta ttacagaaaa caaagaaggc 22500
gaactagaaa ttaatgtagc tactggagtg tttgagtgt aacaaattca tggtaatatc 22560
tatgaattaa tagtgacagg ttttataact actactacac cattattgag gtaataaatc 22620
ggagattcag tagaattaga aaatgagcct cccgtaaat atcaacaaaa agatatataa 22680
attaaaagaa ttatcggtcg taacaatgat tttttacagt ctagagaaaa aggaattgta 22740
actaatgtga atttgtcaac agcaataaga tttgttgaga atgatgttat tgaatcgcaa 22800
tttgtacaga atgatattga taacattatt gtgtatttag tcaggtttgg tgatgcggat 22860
aaaaataata ttataaagaa attaaaatat gagttgaaat tcaggtttgg tacaataact 22920
aattttccatt ttgaatttgt taataagata ccatcaacac ctgggtggaaa aaaaagattt 22980
gcaatttaata acattaaata aggggataag aaaatgaata gaaatattgc agtagtggt 23040
ttaggttatg taggtttacc agtagctgta acttttgga ataaacataa agtaatcgga 23100
tttgatatta atgaatcaag aattaaagaa ttaaaaaata attatgatag aacaaatgaa 23160
gtaacagaaa ataaattaaa aaacacgaat atagaatata cttcaaatgc agaagattg 23220
aaaaaggctg attttattat tatagctgtg ccaacaccaa tcgataagca taataaacct 23280
gatttattac cattattaaa agccagtgaa actgttgga aggtaattac tccagacaca 23340
atcgttgtat atgaatctac agtttatcct ggcgcaacag aagaagaatg tgtacctgta 23400
ttggaaaaat atctggact cgtttgtggt aaagattttt ttgttggtta ctcacctgaa 23460
agaattaatc ctggggataa ggtacatact tttgaaacca ttactaaggt ttactaaggt 23520
caaacgcttg aagtattaga aatagttgca gacgtatata gttcagtagt cacagcagga 23580
gttcataaag catcttctat taaagtagca gaagcagcaa aagtcattga aaacacacaa 23640
cgtgatgtaa atattgacct aatgaatgaa ttggcaatta tttttgataa attagataa 23700
gatactaacg aggtattaaa agcttcagga acaaaatgga acttcttgaa ttttaaacca 23760
ggattagtag ggggacattg cattgggtgt gacccatatt atttaacaca taaagctcag 23820
gaagttgggc accatcctga agtgatttta gcaggtagaa gaataaatga taatatggct 23880
aaatatattg ctctcaacgt tattaaagag tattgaagc aaggattaga agtacaagga 23940
gcaacagtta atgtgctagg tcttacattt aaagagaatt gtccggattt aagaataca 24000
aaggttattc atattattga agaactgaaa gagtatggat taaacgtaac agtgaatgat 24060
tttgaagcgg ataaaaatga agctaaaaag tagatttgat agatacaaaa 24120
gaattaaaaa tgggtgatgt agtgttattt gcagtgccac ataaagacta tatggaaaat 24180
aaaaaggatt atatcaatth agttaaagat tgtggcatag tgtttgacat taaaggcata 24240
atcaatagtg atgaacttaa tgtaagtcaa cgattatgga gattataagt gtaaaattac 24300
attgtgaggt ttgtatgaa aatatccatt tagttactgt tagttaagat ttctaaagat 24360
attccactta tgagaggaca aatagaatth ttaagaaaaa aaaatatgga tgttcacatt 24420
gtttcgagtg atggtaagga attaaagcag tatgataatg aaatagctca tgttatacct 24480
atgaaaagag ataatgcatt attcagtgat ttaaagtcac tattaaaaat gatattacta 24540
ttcacaaaag aaaaaccatt tttgttfaat tctggtactc caaaagcagg ataataggga 24600
acaatagctg cgtttattac ccaaagacct attagaatat atactgtgag aggtttaagg 24660
cttgaacacg ttaaaggatt caaatattth gtatgttatt tgatggaaaa gatagcaatg 24720
tttgtgcaa ctgatataat agcaatttct gaaagtttaa agcataaaaat tattacatct 24780
aatttgcta aggaaaataa aattactgth ttgggatttg gtagttctaa tggtatacaa 24840
tttgaaaaat tccaattaga taacaataaa ttagaagaaa aataccataa attattaaat 24900
gataattttg ttattggcta tgtaggaaga attgtaaaag ataaaggat acatgaatta 24960
attcagtcatt ttaaaaattat tgtaagttaa tctgataatg tcaaattgct tgttattgg 25020
agtttagaga cagaaaattc tattgatgaa tctgactatt ttttttaac tcaaaatcct 25080
aatgttagtc taactcaagc atgttcagat ccaatttcat tttataataa tatgaatgta 25140
tttgtttttc caactcatag gtaagggttt ggaattgtta gtatagaggc tcaagcatt 25200
gaagtgccag taattactac taatgttaca ggcgctattg atactgtagt aaatggagaa 25260
actggattta ttgttgaaaa aggtgactth aaagcaatcg ctgaaaaaat tgaaaaatta 25320
attaatgacg agagtttaag agaaactatt ggtcataatg gaagaaagag agtgaaaaat 25380
aaattttcaa gccaaattat atgggaagaa ttggaaaagta tgtacaatac ttttctaaaa 25440
gaaagtgagg gaaagtaatg aaaagaatat ttgatataat tagttcatta tatgcaatta 25500
ttatattttt gccgctgctc tttctagtgat ctattgcaat taaaatagag tctaaaggct 25560
cgattgtatt taaacaggac cgaccaggcg taagaacaa attatttaaa atttataaat 25620
ttagatctat gagacaagat accccaaatg taggttagac cctgcagatt 25680
atattacaaa aaactgggaag ttcatagaa aaacatcatt agatgaatta ccacagttat 25740
ttaatattht aaaaaggat atggcagtag acctgcttta tataatcagt 25800
atgaaacttat tgaaaaaaga actaatgtaa atgttcattt gggttaagcca ggattacgt 25860
gcttagcaca agttatgggc agagataaca atacggacga ccaaaaagtt caatatgata 25920

```

agttttatgt	tgaaaaccaa	tctttcaaat	tagatatgta	tattattttat	aaaaccataa	25980
aaaacactat	atcttctgaa	ggggttagtc	actaatgaaa	aatatatttaa	tcacagggaa	26040
aaatggattt	gtaggtaatc	aatttcaatt	attattaaat	aatgataatt	ataaagtcga	26100
tagagtcagt	ttgaaaaata	atgattggaa	gttttggtca	tttggaaatt	atgacgtaat	26160
cattcattta	gcagcattgg	ttcataataa	tcaacccaat	gctaaaataa	ttgattatat	26220
gaatacgaat	taccatttaa	ctagagaact	agctaaaaaa	gctaaagatg	acgggtgtaag	26280
tcaattttata	tttttttagta	ctatgggtat	ttttggcatg	aatggtttaa	ttataaaaaa	26340
atgtgaaatc	actcaattaa	ctccatataa	acctaaaagt	gcatacgact	attctaaatt	26400
gttagcagaa	agagatattc	aaaaattaat	tgatgacaaa	tttgtggtaa	atatcgttag	26460
accgccaatg	atatatggta	aaaagggacc	gggtaatttc	gctaaactta	taaaagttgc	26520
aaattttatca	agaatatttc	ccaaatatca	taatgaaaga	agtgttatac	atatagataa	26580
cttatataaa	catattttac	acttattgaa	gaatgaaaaa	tctgatatca	cacatccaca	26640
gaatatggaa	tatatgaaca	ctaatactgc	tttatcattg	attagaaatc	atttaggaaa	26700
atcgagtgaa	cttatagaaa	ttccagtgcc	aaatttcatt	aataaaatta	ttgaaaaatc	26760
aaatattgcg	aacaaaaat	atggaaattt	aacatactca	aaaaatatag	acgatagaga	26820
aataaataat	atgcattttg	acaattttta	tcaaaactatt	agtaaaactt	taaaaataaa	26880
aattatatga	taaaagattt	gttatgataa	ataaatcggt	aacgaaaaaa	taggcttaac	26940
tgttataaatt	ataccaatat	tattattatt	tatagtagg	tttgttttta	taaattataa	27000
gttttaataa	gcttaattaa	tgatctacta	gaaaaggcag	gttcccat	ctattgacta	27060
ttttcgatta	attgtgaaagg	tcaaaaaata	gagtgtgatca	gtgctttacc	tgatgacaca	27120
cactaaaatt	gtcggtagag	gtacataaga	aaagattaat	catgtgtatg	tgtgtgtgta	27180
atcgtagatg	gcagtaaaat	ctattgaaaa	attaattaat	gtgccaatg	gcattcatta	27240
tgcaacgatt	aattttagatg	gtgatgaaca	ttactttatg	gagtgaatgg	tgtcgatgtt	27300
gtgagtaaca	gtgattttta	tccccaatta	tcccttctct	aaagggtcaa	aaataccaca	27360
tggatggtaa	agaatcttca	gcgttttatac	gtaatagaaa	agaagcgggt	gctggtagtg	27420
gaggaaatag	acaagcgaga	caacagcacg	ttattgaagc	agttactaaa	aaactatgaa	27480
tccaacctct	atcatgagaa	ccaattcaat	taataaagg	gcaaaacacg	ttaggtgttg	27540
gtcgacttca	ttacttctat	cctgggtgata	atgaagatat	tattcaagca	tatcgagaca	27600
atttgaattt	aaataaaaatt	ttagttaaca	tcaattgctc	atttagcgg	tgggtgtttt	27660
tatatattaa	aatatatgga	aacacagatg	taataaacct	ttttattaaa	gtttataact	27720
cagcatttga	gttttgagg	agttggattt	aaatgaaact	acaggcagtt	ttgatttatg	27780
atatctaatt	gaattggcac	atataattta	ttattataat	tcgagtataa	aagttaggaa	27840
tgaagaaaag	ctatttttagc	cattttatata	tagctatgtt	gtaaatattt	agcaaaaata	27900
ctaatatggg	gaggcgtatc	ataagtaggg	gggatgttga	taagcttccc	ctttagattt	27960
atttggctaa	aaaagactag	ctgttcatta	tattttacatg	gtatgtcaac	attttttaga	28020
cagttttcat	gtgtgtattt	ttaaatgcca	ctgacgtcaa	atactttaat	gaagaatgtg	28080
gtctagaatt	gttgtaccaa	tttacataat	caaataatc	tgtttctaac	tgttctaagt	28140
tttcaaatg	catttgtttt	acaaattctg	ttttcattgc	tttcctcggt	gcttccgcaa	28200
ctgcgttatc	ataaggacaa	tctttggtac	ttcatgaacg	tttcatttta	aatgtttcta	28260
gaacttcac	tatcaaatga	ttattaaatt	ctttgcctct	atcgggtgta	aatagtttga	28320
ttttattctgc	ttattgtctt	tgatactata	tttgcgtcct	tatttttaac	tgacattgaa	28380
ccaacaattt	ttctattaaa	tagatctata	aataaacata	tgtagtcca	tgttcctgcg	28440
actttttacgt	atgtttaaatt	acttactaat	gcttccattg	gttgctctct	attaaaagct	28500
tcattcaaat	gatttttaatt	ttgtcttgta	ccaagacctt	tctattagaa	ttaaaaatat	28560
ttatgattgc	acgttctacg	tttgaatcat	ttttagtgat	tttattatct	tttcttttta	28620
tagaatcata	ataggtactt	cttgggtattt	ttaggacttt	acatattgct	ggtactgaat	28680
attgatgtgc	attcttttga	atgacttcta	ttttcgtctc	ataatcagct	ctgcttgctt	28740
taaaatatcg	ttctccattt	ttatatgttg	aacttctttg	cgtaatttaa	tcagctcttt	28800
ttcttcatct	gataaaattat	ctttagtgatt	gaacaaacct	gtgtattgat	gttgctttat	28860
ccattttcct	aacacctagg	aatgaaacct	aacctttgt	aacttaaaact	ctgaactaaa	28920
cgattttcct	tctcttgcca	taataaaatc	acctactttc	ttaaattaac	aatatctact	28980
ctcatagaat	ttgtccaatt	aagtgtagac	gattcaaaat	atcaaattta	tatgtatagc	29040
acttcttgct	ttttatgatt	aacttagcaa	aaaatacaaa	tcaacaataa	ataaaattta	29100
attacttaatt	atatatttat	taccattaga	gtctgtttac	agcatccttt	ttgatttgtt	29160
catcagattt	ttctttccat	gcatgagggtg	aaaagtttaa	tgaataacta	tggtcatcaa	29220
aaaactcata	aagggcagg	cttaaccttt	ttgctttttc	atttcttctt	tctgatcttt	29280
ttcgaccttc	tgataaacgt	gtaaaccttg	tacaataaat	tttatccatt	tctttgatata	29340
catctttata	tagtttcctt	gataaagaaa	tattttttct	ttacttgaat	taacattttac	29400
ttcgtttagga	attgcttcat	taagactctc	ataaaaaagg	aatagccctt	tacaaaaact	29460
agatgattcg	atgccaaaaa	aattatatag	catactgtaa	tcacttacta	ttaatccatt	29520
attatttgct	tcaactacca	aggaattttt	catagttgac	tctttataaa	atgttaattg	29580
aaactttcgcg	aatattttta	ttcttttaatt	aaattttcct	ttaaatctgc	ggataaagac	29640
taataaattt	tcatttttat	attttaaat	aatgaaatca	ataatataat	cctttacacg	29700
catatcgctca	aatatttaatt	gaatttttaga	caagtgtaaa	ttgttcatag	ttatctactc	29760
cctatatata	agtggatttc	tacataatta	ttcttctagg	aaccctaaaa	tcggcattat	29820
atctttcaaa	aatgtacctc	ataaaaaagaa	taggttgata	tcgactttaa	tttactctct	29880
ttctttatta	ctaaatacac	tttaacacat	ttgtaaaatc	ataatcattc	actctaacat	29940

agtaaaattc	ataatttttt	cttaagtata	ttaattgtat	atthttcatat	taaagtccaa	30000
tgaatatact	ttatttcattt	attagtcgaa	tttttcatat	ttcattaacc	aactacctac	30060
ttaaatttatt	taattcttatt	cttactcatc	atthtcaaagt	gttggatag	tctaagtttt	30120
tcaaagacta	acttaaagac	tcttttataa	tttctcatat	ttgctccatc	aaaggtaata	30180
acaaaatcat	cacttataaa	atgtgatccg	tcattttattc	ctgaaaataag	tgattttacat	30240
aataattttgt	ctataccgctc	aaattttatta	atacatctttt	cataatccat	gccccataaa	30300
tattaaaaata	atatttatagt	attctacgca	ttgtattttaa	tgatgttatt	gggtgacattt	30360
cttcagaatt	aagttctttt	cacattaatt	gatatgaaga	ttttatagca	ttattctcat	30420
aagtattttaa	ataactttata	ttatctcttt	ttctaataat	tccatacatt	acttcatttaa	30480
gcgaaaacct	ttctctactt	cctaaaaaag	tgatttcttt	atgaaagttaa	atattgtgag	30540
taagattgaa	tacttggtgt	attctattct	tattatttct	acagtcatth	atcaaatttt	30600
taactaaaagt	actaacaata	aataatacat	tactatctaa	actagaaatt	ggatcatcta	30660
taatagcgat	tttatttgaa	gttacacttg	tactctcatg	actaccataa	ataaaattta	30720
tttttttagg	ttttatttct	acataatttc	tataggtcgc	aatgttttga	agcgaatttt	30780
ttttaatcat	tcataatacc	ccaatccctt	atthtaattt	gtaaagacac	tataattatc	30840
aaactgtaac	ttgtggcctt	agattttatt	ctgataatca	aaattatgtc	tgagatttca	30900
ctaattgtatt	taataattatt	tttagtattt	aatctcccc	atacttatga	tacgcctctg	30960
cttatcagtt	aataatggct	ctatgtcaaa	ttggactgat	aagttcaata	ttggaagtta	31020
ggcaactaaa	cattgcttaa	cttcttttt	accttttgg	gcgtaaaagt	ttgaacataa	31080
taataattcga	ttgctgtaaa	gattgttaact	tccataacca	aaagataatac	gttttaattaa	31140
ttttattttg	ttattttatac	cttctaaagg	accatttgat	aaattgtaat	aatcaaatgt	31200
atthttttata	aagtatgcat	gtttgtttag	tgtcttaatt	gctcgttgg	caaataaatg	31260
cgcttgagat	aatggcatat	gttttaattc	gtgaataaag	ccttcataat	cattatgttt	31320
aagtttgaat	cgtaattgat	tgatatattg	gtaggcgtca	ttcagttagt	catcttgatc	31380
taatatatac	ttgacgatac	ctttttgtgt	cttccattcc	ttaaataaag	cgactttacg	31440
atatttcaa	gcctctaaat	cttcttcagg	ttttaataat	aatttcgcat	atctttttaa	31500
ctttattatat	aaaggttgat	tcgtcgttt	taatttcattc	ataacagcga	tgataattagc	31560
gggtttaaaat	actgtttttat	ggcggtttga	aaatatcggt	tttttagcggg	ttagaatat	31620
cggtgctttta	atgctgctttt	actttttatt	attctcatgt	ttacgttctt	catagcaatt	31680
tttagttttag	ataaatctga	aagagtagca	gcttcaaaat	ttgcatttat	atctaaaaat	31740
aaattttaaaa	tagacatgtt	taaacatca	aaagtgtgca	ttgctaaatc	atcattttca	31800
aaagtttatg	gafagaacaa	ttatatgtaa	acataatttat	ttaaagttta	aaaaagttagg	31860
acttaattat	cgcaatattt	ggcttatata	aatgaaatat	gatttaagt	aagaaataat	31920
actttgatat	ctacagaatt	aataggagtg	atcagtcgta	taacagtaat	tgcaatttgt	31980
gaaagttaat	tttgtaattg	tatcaacaat	ttttaaataa	gattattagg	taagtcatata	32040
atagccctgt	taagggataa	atgatataat	agtgtctatat	aggaggcgat	atcgtgatta	32100
ctattgactc	aaagattaac	aaacaaatcg	ctaaaaacct	tcacttgaag	gtatgtatgt	32160
tacaaaagaa	caacaaatc	aaatttctca	tgcaattaat	aataagaaat	tacaaatgag	32220
cttattcgta	aaatcgcttt	taaataatga	aatatgatgg	aatacagcaa	gacgaatatt	32280
tattaaattt	taatatgctt	gggtgtcaaaa	cttctgatga	attaaagcga	cttggaaaag	32340
ttgctttttt	aatgtctgaa	gcttccgttg	aagaggaagg	atataaaatc	tattttccctt	32400
atcgttttaa	gtgaatttca	agataattat	caaaaaagca	tataactat	attaaaagt	32460
gacgtaggga	cagtcatttaa	aatataaaa	gattatttaa	gtgcaatttg	ttgtaataata	32520
ataattaaat	tttaaaaaat	atagttacat	taagtgaata	tatgttataa	aataacaacg	32580
gttgataagg	tttaaaacta	tttaatttat	attcaagagg	agtaatatga	gaaaagtatt	32640
tataactaat	actttgttat	ttggttatag	tagctattct	ttgttggagg	ctaaagcaga	32700
gacacaaaat	gatccaaata	taagtgaatt	aaacaaatct	agtcaatata	cgggttcgtg	32760
gcataatata	tggtattttat	ataatagtga	tccagttaat	gctaaaaaaa	taaagctaa	32820
tgacaaaatt	ttgagtcag	aattcattgt	tccaataaat	aaccctagtc	attacgacta	32880
tggttaaaact	gagttaaaag	acagtacaat	ggctagtcca	tttgatggga	aagaagtcca	32940
tattttttggc	gtcaattatt	ttgatcaatg	ctatttttta	aatgaaaata	tacagtgtga	33000
tagtaatcaa	ggagctggaa	gcaaaaaaac	ttgtatgtat	gggtggtata	cattaaatga	33060
gaacaatacc	aataatagaa	ttcagcctat	tggtgtaaaa	gtttacgaga	atgacagtgt	33120
tactctttct	tttgatatca	atattgataa	agagactgta	actattcaag	agtttagatta	33180
taaagtgaga	aataaaattaa	tttctaaaa	caattttatac	catttaggtg	gcacttcata	33240
tgaaacggga	tacattaaat	ttatagaaaa	tggttaatcga	tattatttgt	atgatatgat	33300
gccagaccct	ggctttactc	agtctaaata	tttgatgata	tatcggggta	atgaaacagt	33360
tgaatcagcc	aaaacggaaa	tagaagtga	cttaactaaa	aagtagacat	agagcaactt	33420
atcaataata	atttatggct	agattaaagt	aaataaaaa	atthttgatga	attaaagcga	33480
cttggaaaag	ttgctttttt	taattacttc	tttaaaaaag	aggtgcatta	gtcttttaata	33540
caaacaaaaa	aggaggaaca	ttacattcct	cctcaacctt	tattactcat	actataattc	33600
aatttttaacg	tcttcgtcca	tttgggcttc	aaattcatct	agaagtgtct	ttgcttctgc	33660
aattgattgt	gttttcacga	attgatggcg	aagttcgcta	gcacctctta	tgccacgcac	33720
atagatttta	aagaatctac	gcaaactctt	gaattgtcgt	atthtcatctt	tttcatattt	33780
gttaaacat	gataatgcaa	tctcaacaga	tctaatagtt	ccttgcttgt	gtgttcacgt	33840
gggtcttttt	caaaagcgaa	tggattgtgg	aaaatgcctc	taccaatcat	gacgccatca	33900
atgccatatt	tttctgcaag	ttcaagtcct	gtttttctat	cgggaatatc	accgttaatt	33960

gttaacaatg	tatttgggtgc	aatttcgtca	cgtaaatttt	taatagcttc	gattaattcc	34020
caatgtgcat	ctactttact	catttcttta	cgtgtacgaa	gatgaataga	taaatttgca	34080
atgtcttggt	caaagacatg	ctttaaccaa	tctttccatt	catcgatttc	atagtagccg	34140
aggcgtgttt	taacactttac	cggaagccca	ctctgttttag	ttgcttgaat	aattttggca	34200
gcgacatcag	gtcttaagat	taagccggaa	cccttaccct	ttttagcaac	atttgctaca	34260
ggacatccca	tatttaagtc	aataccttta	aagcccattt	tagctaattg	aatactcgtt	34320
tcacggaact	gttctggcct	atctcccat	atgtgagcga	ccatcggctg	ttcatcttca	34380
ctaaaagtta	agcgtccgcg	cacactatgt	atgccttcag	ggtggcaaca	gctttcagta	34440
tttgtaaatt	cagtgaaaaa	cacatccggt	ctagctgctt	cacttacaac	gtgtcgaaag	34500
acgatatctg	taacgtcttc	cattggcgcc	aaaataaaaa	atggacgtgg	taattcactc	34560
caaaaatttt	ccttcataat	atattttatc	cctctttata	attagtatct	cgatttttta	34620
tgcatgtaga	tattaccaca	aaagacgaac	ttatacaaaa	ggaatttttag	ctgatacaac	34680
catttgaaag	ggaagtctac	gagtagtcta	aaatgaatat	tgtggttagt	tgatcagtat	34740
acaaatcaag	gattatcgta	ttagattggt	cattattaat	gatacactac	ttattaatat	34800
gattcagaat	tttctttagc	tacatatata	ataccgtgat	ttttacgtta	tcttataaca	34860
aagacaaatt	tataaagggt	atattatgga	agattttaaaa	cactctttta	aagggttagg	34920
ttggtatgac	ttatttttta	cagtacctat	gtttctacta	ttcgtgtatc	tgccgaatta	34980
taatttcata	actataatata	ttaacattgt	tattattatt	ttcttttcca	taggtttgat	35040
tttaactact	catataatta	taggtaacat	taagaacaac	tctaaatgat	ttatttaata	35100
aaatatgggt	aaacataaaa	ctgaaggagc	gattacaatg	gcgactgaga	aagatgtaaa	35160
tgattttattt	ttaaatcatg	tgaattcaaaa	tgccggttaaa	actagaaaga	tgatgggaga	35220
atatattatt	tattatgatg	gtgtgggttat	aggtgggttg	tatgataata	gattattggt	35280
caagggcgact	aaaagtgcac	gtcatcaatt	tcaagataat	acattagtat	cgacgtatcc	35340
tggtgccaaag	gaaatgggtt	taattccaca	ctttgtcaaa	gtaacaactc	taaattgattt	35400
atttgagctc	ataaaaaatg	atttgcaaaa	gtgaagtgcg	aatagagaga	gaaataaaag	35460
cggataatct	gtccgtcttc	gccaccctta	aaatatatta	ttgtaccttt	tatgaggtaa	35520
gtagctaaag	gttggtcgaa	ctaagcacta	gtacttcatt	ttctatttca	attctttctt	35580
aatgtgatta	ggagatttcc	tctcctttta	aggtcggttg	ttttagtaaa	tttctttttg	35640
ctttgtatgt	tcgagggtata	tcattattaa	aaaatgccta	caattaatga	ggcatatagc	35700
aaatgtagta	ccgataatga	ttagaatggt	tttttgatat	gatatcaact	ccgatattgg	35760
taaggacata	ggagcaatta	caatttccaa	acaaggtaaa	cgagtgccat	tgatattttt	35820
attcagatca	aaagtacacg	cactaaaata	agcattttatt	tctatgtaac	ttacatcttt	35880
gatactacag	aagttcatgc	atatgtttcaa	tcgtctcata	attttttaaa	acccctgatt	35940
cccatagttta	aatacattat	tcaaatcgta	tttaaaacat	agaagtattt	gaatccacat	36000
attcaacttt	taagtttgta	ctactatgaa	gtaatctaac	taccacttta	gtcaatacaa	36060
atataacgga	aagataatca	agtgagtgtc	cattcagggg	tgctcttttt	tcatgtattt	36120
attgaacaaa	ataaaagatg	cttaaggccc	atttaaaaag	ctacggaagt	cattttgagaa	36180
ataatatagt	tacagtaaaa	agttatacat	aatatcttca	tcagtgaag	ccctttaaaa	36240
tatagaactt	tgatttaagt	aagaaaaatt	taattcatgt	gatattttatg	aatgttttaga	36300
ttaaagatga	tataactat	taataacagt	attacttgaa	aattaactac	cttgatatatt	36360
tgaatataat	aatatgatgt	gactgttttt	atacaatcta	atttaaaaact	aaactggcaa	36420
tattgaatat	tatggggtat	agacaagtta	tatgtagcca	ctttttgaga	gtactttatt	36480
ataatagtct	tgtagtcaat	ttgcagtgac	aagagctaaa	aaagaatttt	atgtaatttg	36540
ggacatgcaa	agaatacaga	caaaaccatt	ttatgaaacc	atttttgaag	aaagaatggt	36600
agaataacat	acaaaaaaag	tatatagagg	gagttatttt	catgcaaaat	agaaatgatt	36660
ttatagaaaa	actattagac	agagctcaaa	ttgaagaagg	tatgcgtgta	ctggatatag	36720
gttggtgcgac	tggtgaggtc	actcaattaa	ttgcaaaacg	tgtggggggc	aatggtgaag	36780
tcgtcgggtg	tgatgtgaat	gaatcattac	ttaaaattgc	aatgaaaaac	aatcaatata	36840
acaatgtatc	atatcaatat	tctgatatat	atcacttgcc	agacactatg	gggcattttg	36900
atgcgattgt	tggtagaaga	gtattgatgt	acttaccaga	tgctgaaaag	tgtttacaaa	36960
ttttgaatca	attttaaaat	ctgaggggtat	attatgtttt	caagaaagtg	atgctatttaa	37020
tacaggcggt	ggtgcagatg	cactaccttt	acatcaatcg	gcaattcaat	ggattttggga	37080
aacagtgaag	caagaagggtg	gcaatattca	tattggtcaa	aatttatata	atttgtttaa	37140
taataatgga	atgtatgttg	tagatttactt	gtcagaggca	gtgattcaaa	cgatcaatgga	37200
taatgatfta	gcatggcttg	tagatgtaat	gctaccaaga	atgaaagcgc	atgggtgcat	37260
taatgatgat	ttttcactag	atgagtttaa	atcaaacctt	gaacatgaag	caataaaca	37320
tcaatgtgca	tttatacgtg	aaatggcggt	tggtattatc	ggaaaagcgt	agtttaaaaa	37380
acgctgaaag	tagcatatta	ttatcaacaa	tgttttaatt	tgtgaagtta	ttaatggaat	37440
ttgaaaatgac	agcattttcta	taggctaata	agaaatttaa	taattaccga	gcaattttata	37500
catttttaaaa	ggagtataat	tgaataatga	caactggaata	caactggata	ttaaatgcaa	37560
taagtggatc	tcaaacagac	aagaatggaa	attaaaaggg	attaaaaggg	gcaaaattta	37620
tcattttata	tgcatattca	atgctcggtt	tgcttgcgtt	agtaatttct	aacatattca	37680
ttcacatttt	ggagcctaaa	ttatcaatca	ccactcaaat	catcatcggt	ttgattttta	37740
ttgaatcact	aattggacta	cgtttcttgc	aaagggtagc	atgttaggcg	tggaagaagt	37800
aaagaaaaata	agaaaaatag	taaggatttc	gttaaaactaa	aatcaatttt	agtagcaatt	37860
ttattttacat	cattgggtgct	gacagcaggc	actgtagctg	atatatacgg	tttctactgac	37920
ttaggaaata	ctagaagtga	ttaatcggtt	ggagcatagc	tggtattata	tttggcctcg	37980

taagttacac	aatggaagat	aaaaaataac	gataaggagt	tggcgattat	aaagctagct	38040
ccttttttaa	cttattttatg	taaagaacta	tcccgcgggt	gtttaatcat	atgtcaataa	38100
ttcctataat	acattgttaa	aacatcaatt	aaataagttt	taaaatttta	cccatatttt	38160
tatttgaaaa	agatgtataa	ttaatgtatt	gaatatagaa	agaatttgat	attatgaaaa	38220
agtgtattaa	gactttgttt	ttaagtatca	ttttagtagt	gatgagtggg	ttatatcatt	38280
cagcacatgc	gtcagattcg	ttgagtaaaa	gtccggaaaa	ttggatgagt	aaacttgatg	38340
aaagcaaaac	tttaactgag	attaatatgc	caggctcaca	tgatagtggc	tcattcactt	38400
taaaggatcc	agtaaaatcg	gtttgggcaa	agactcaaga	taaagattac	cttacgcaa	38460
tgaagtcagg	agtcagggtt	tttgatatta	gaggtagagc	aagtgcctgat	aatataattt	38520
cggttcacat	cggtcatggt	tatttgcatt	atgaattagg	aaaatttctc	gatgatgcta	38580
aatatttatt	gagtgccat	ccaaatgaaa	caattgtgat	gtctatgaaa	aaggactatg	38640
atagtgaccc	taaagttatg	aagacatttg	aagaggtttt	tagagaatat	tattataata	38700
acccgcaata	tcagaatctt	ttttacacag	gaagtaatgc	gaaccctact	ttaaaagaga	38760
cgaaaggtaa	aattgttcta	ttcaatagaa	tggggggcac	atacataaag	agtggttatg	38820
gtgctgacac	gtcagggtatt	caatgggcag	atgtgcgcag	atgtgaaacg	aaaattaata	38880
atggtaactt	acattttacag	gtacaaagatg	agtataaaga	ttattacgat	aagaaagtag	38940
aagctgttaa	aaattttattg	gctaaagcaa	aaacggatag	taacaaagac	aatgtatatg	39000
tgaatttctt	gagtggtggc	tctggaggca	gcgcatttaa	tagtacttat	aactatgcatt	39060
cacatataaa	tcctgaaatt	gcaaaaacga	ttaaagcaaa	tgggaaagct	agaacgggtt	39120
ggctgattgt	tgactatgca	ggatatccgt	ggcctggata	tgatggtatc	gtaagcaaaa	39180
ttatagatag	taataaataa	ggattaaata	atgacattaa	gacgagtatg	aaaatagtta	39240
gattctaatt	attttacta	ctcgttttta	ttttgaaaat	aagtaataat	tcaacaatat	39300
tataaattga	acagattttt	tgtgaaattt	ttgataatat	taaagtgaaa	aagtgttata	39360
aattgataaa	tatatgtaat	tcgaaaaagt	gaatcatttt	aaaaagaaga	gagtgatgaa	39420
atgataaaac	gtgtaaaata	atttagtctt	gggtattagtc	ttctgttttt	agtcattagt	39480
atcactgctg	gtttgtgatat	gggtaaaaga	gaggaaaata	agaaaagttt	tgaaaaaaca	39540
ttaagtattg	atccgattaa	aaacctagag	gattataaag	ataaagaagg	ttatcgtgat	39600
gatcaatttg	ataaaaaatga	taaaggatca	tggattattg	gttctgaaat	ggcaactcaa	39660
ataaaggggtg	aagctctgaa	agttaaaggt	atggctcttat	atatgaatag	aaatacaaga	39720
agtgcaaaaag	gattttacta	tgttaattgca	gtaaagaaaag	atgaagatgg	tagacctcag	39780
gataataaaa	tagaatatcc	ggttaaaatg	gtcgataata	aaatcatccc	tactaaagat	39840
atataagatg	gaaacataaa	aaaagaaatc	gaaaacttta	agttcttcgc	gcaatatggt	39900
accttttaaag	atgtgtcgaa	gtacaaaagt	ggagatattt	catataatcc	agaggtagcc	39960
agttattcag	ctaaatatca	attaactaat	gatgattata	atgtaaaaaca	attacgataa	40020
agatatgata	taccaacaaa	taaagcgcca	aagctgttgt	tgaaagggtc	gggagactta	40080
aaagggttcat	cagttgggata	taaagacatt	gaatttactt	ttgtggagaa	aaaaggggaa	40140
aataacttttt	ttactgatat	tctacatctt	gaaccaagtg	aggataaata	atcatgacca	40200
ataaagagta	tgaaatcgat	cccggaaaaa	gagagtgatg	aaatgataaa	acgtgtaaat	40260
aaatttagtgc	ttgggtattag	tcttctgttt	ttagtcatca	gtatcgctgc	tggttgtggc	40320
attggtaaaag	aagcggaaat	taagaaaagt	tttgagaaga	cattgagtat	gtatccgatt	40380
aaaaatcttag	aagattttata	cgataaaagaa	tggtattcgtg	atgacggaatt	tgataaaaaa	40440
gataaaggaa	cgtggactat	tagttctgaa	atggcaattc	agaaaaaggg	agaagcatta	40500
aatataaaaag	gtatggtttt	gaagttaaat	agaaatacaa	ggagtgcaaa	aggattttat	40560
tatgttaatg	cgataaaagaa	ggatgaagat	ggaagacctc	aggataatca	aatagaatat	40620
cctgttaaaa	tggtcgataa	taaaatcatt	ccaacaaaag	aaattaaaga	tgacaacata	40680
aaaaaagaaa	tcgaaaactt	taagttttta	gttcaatacg	gtaactttta	agatttgtcg	40740
aagtacaaaag	atggcgatat	atcatacaat	ccagagggtgc	cgagttattc	agctaaatat	40800
caatttaacca	atgatgatta	taatgtgaaa	caattacgaa	aaagatatata	tataccaacg	40860
aataaagcac	caaagttatt	gttgaaaggt	acaggtaatt	taaaaggctc	atcagttgga	40920
tataaagata	ttgaatttac	tttcgtggag	aaaaaagggtg	aaaatatata	ctttagtgat	40980
agtttacatc	ttaaaccgag	tgaggataaa	taacctcatt	gtctcccaca	cgattcaaca	41040
cgaatttcaa	atatgttgtt	gtaaaataat	gtaaaataaa	cgtattcata	ttactgaatt	41100
gagggatagt	atgcaacgtg	attatttaat	tcgagtagaa	actgagagta	tgctcagattt	41160
caaaaggctc	aatgggttaa	tgattgggtt	tggtattaaa	ggtgaggcac	atattttatga	41220
tgaaaaataat	atgacgcaat	gcaacagttg	cgacattttc	atcatiaacc	accgcgactt	41280
gtatcgattt	caacttcaac	aagatggcat	catatgttat	atccaattcc	aaatgaaata	41340
tttagcagac	aagtttgatg	atgctgcattg	tctatatttt	cacttaacag	atgcgaccac	41400
aacaaagaat	aaacatcaac	tgagaaatat	aatggcaaga	ctggtttcaa	cacatatccg	41460
acataatgag	ttgtctaaat	tgactgagca	acaacttggtg	attcagttgc	ttatgcatat	41520
gattcattat	gtcccgcgta	catatcattc	gaaccaaagt	atcttaaatg	atgataaagt	41580
gaatcaagta	tgcgactata	ttgagttaca	ttttcatgaa	gatttaagcc	tttcggaatt	41640
aagcgaatat	gttgggtggg	cagagagcca	tctgtctaaa	aagtttgacg	aatcactagg	41700
tgtaggattc	cagcatttct	taaaatcgac	gcgcaattgag	catgcgaaac	tcgatttgac	41760
atatacagat	gaaatgatta	ctgatattgc	attgcaaaat	ggcttttcaa	gtgcagcgag	41820
ctttgcgaga	acattttaa	acattacgca	tcaaacacct	aaacagtatc	gaggtgatcg	41880
tccagcagtc	actgaaaacc	agcaatcggc	acaacatgat	tatcacgacc	tggaattgat	41940
attactttta	aatgactaca	ttgaagaaat	gaatcatttc	attgaagata	ttgaaatgat	42000

gaactataaaa	gagattacct	ttcaaccaac	caatcaacaa	ctaaatcaat	ttaatcatat	42060
cattcaagtg	ggctatttga	ggaatttgct	caatacacag	tatcaatcac	agttgcttac	42120
atgtcatcat	gatttttcaag	tcaatgaagt	attagcatat	gatgtgatgc	catatatcat	42180
gaaaaagctc	aatgcgccat	tcacgtatga	tgcagaaatt	tcgaatatat	tttatgatat	42240
tgattttgtgt	ttagactttt	tattagatca	taatttttagt	ctgaccatgc	atttgattga	42300
gtatgactca	cgagattata	tcgatgcatt	caaagtattt	atccatcacg	ttgccctgca	42360
tgtcagtcac	agaaaagatt	tgaagttcaa	cttgtatgtg	acgacattgc	acacgtcttt	42420
gattgaaatg	attgattatt	ttaaagcatt	attccctaatt	ggtggcctgt	acattcactt	42480
agatcaagct	acggaaaaggc	agctaccatt	ggtgaaacga	cttgagccac	acatcgacca	42540
ttttgtattt	gatgcccaatt	caaataatgc	tgttgatttt	aataaaaatga	atgatgatga	42600
attttaaaact	gcaagtcaaaa	tgattattaa	taaaacgaat	taccttatcg	atttaattgca	42660
tcgtcatcat	ctaaagcgtc	cactcatttt	actcaattgg	aatacattga	cgggtgatac	42720
attttattaca	aacggcgaat	gttttagagg	tggatcatc	attgagcaat	tattaaaatt	42780
aagtttctaaa	gtagagggtta	tcgggtattg	gttgaaattat	gacttgacag	tcagtcattg	42840
tagaaatgaa	cgggattata	tgaattctat	tgaactgttt	catcaatata	atggaaaacg	42900
tccggtctat	ttcacggcat	tgctatttaa	taaatttaaca	agcaattattt	tattttctga	42960
tgatacatgt	attgtcacgg	gaactgattc	aaattttcaa	atattgttat	atgatgcaaa	43020
gcatttttaat	ccgtacttag	cgttggacaa	tcaaattgaat	atgctgtgcaa	cggaaatgat	43080
ccatttgaac	attaatgccc	tggagaaggg	tatgtataag	attaaacatt	ttacctaga	43140
taaagaaaaat	ggtgcattat	ttaattcttg	gcgcaaacat	catacgatc	atggtatgga	43200
caaggactct	atagattacg	ttaatcgaat	gagttttcca	aaattagaag	tgtacgatat	43260
agatatgacg	gatacgctgg	cattaaatat	taaaatgatt	acaaaatggaa	ttcacttaat	43320
tgaagtataaa	ggttacccaa	gttcataaaa	tgatcacaaa	tcacaaattt	tgatatacat	43380
aatttgtgat	tttttatatt	caaagttaaa	attgcaaaaa	attaatgggt	aacatctctg	43440
ttgtttggcaa	tataaataat	gattaatcat	ttatgatgta	actaaggaga	tgaatgatat	43500
gaatcaacaa	ttaattgaag	ctttaaaatc	aaaagaagac	aaaatgattg	agatcacagc	43560
ttattttacat	cagcatccag	aattatcttt	tcattgaagg	gaaacggcga	aatacatcgt	43620
tgaatttttac	aaagataaag	atgtagaagt	agaaacgaat	gccggaccac	gtggaattaa	43680
agtaacgatt	gattcaggga	gacctggtaa	aacattagca	atccgtgcag	actttgatgc	43740
attaccattc	actgaagata	caggattgtc	ttttgcatca	caaaaataaag	gtgttatgca	43800
cgcattgtgt	ctcatgacac	atacagcata	tatgcttgta	ttagcagaga	cgcttgctga	43860
aatgaaagat	agttttacag	gaaaggctgt	tgtgatacat	caaccagctg	aagaagtacc	43920
accaggtggt	gctaaagcaa	tgattgaaaa	tgggtgtatta	gacgggtgtg	atcatgtatt	43980
aggcgtacac	cgctatgagca	caatgaaaac	aggtaatgtg	tattacagac	ctggttatgt	44040
tcaaacagga	gcgcattctt	tcaaattgaa	agttcaaggt	aaagggtggtc	atgggttcac	44100
accacatatg	gccaatgatg	ccattgttgc	aggtagctac	ttcgtcacag	cgttacaaac	44160
agttgtatct	agacgactaa	gtccatttga	aaccggcggt	gtcacatcgt	gttcatttga	44220
cggtaaagggt	caattcaatg	tcattaaaaga	tgttgttgaa	attgaagggtg	atgtacgtgg	44280
attaacagat	gctacaaaag	caacaattga	aaaagaaatt	aaacgtttat	caaaaggatt	44340
agaagcattg	tatggtgtaa	cttgcacatt	agaatataac	gatgattatc	ctgcattata	44400
taatgtatcca	gagttttactg	agtacgtggc	taagacgcta	aaagaagcag	acctggaatt	44460
tgggtgtcgaa	atatgtgaac	cacaaccacc	ttcagaagac	tttgcatatt	atgctaagga	44520
acaaccaagt	gccttttattt	atacaggtgc	agctgtggaa	gatggtgaaa	tttaccaca	44580
tcatcatcct	aaattttacca	tttcagaaaa	atcattactt	atttcggaag	aagctgtagg	44640
gacagttggt	ttagattacc	ttaaaggaga	taactaacat	gaatgaaaacg	tatcgcgagg	44700
gcaacaagtt	aatcttaggt	attgtattag	gtgttattac	attttggttg	tttgacaaat	44760
cacttgtaaa	tgttgtagca	aatttacaac	gaagttttgg	tgcagatatt	ggaacaatta	44820
gtattgcggt	aagtctaacc	gcactatttt	caggcatgtt	tgttgttggg	acaggcgcc	44880
tagcagataa	aattggacgc	gtgaaaatga	cgaatatcgg	cttattatta	agtattattc	44940
gttcagcatt	aattattatt	acaaatttac	cagcattgct	aatttttaggt	cgtattatac	45000
aaggcgtatc	agcagcgtgt	attatgcctt	ccacattggc	cattatgaaa	acttattatg	45060
aggggtgctga	acgtcagcgt	gccttaagct	actggcttat	cgtttcttgg	ggtggaagtg	45120
gtatctgttc	actcttcgggt	ggggcagttg	cgacaactat	gggttgagga	tggattttca	45180
tcttctcaat	tatcgttgcc	gtactttcaa	tgttactcat	caaagggaacg	cctgaaacga	45240
aatcagaagt	taccaatata	cataaatttg	acgttgacag	tctaattgtt	ctagtagtta	45300
tgttgctaag	tttaaagcgtt	gtcattacta	aaggtgcagc	acttggttat	acatcattat	45360
ggttcttttg	tttgattgca	atcgtaattg	tagcattctt	tattttctta	aatgttgaga	45420
aaaaataggt	acatcatcgt	taagaccaac	aagtgttcca	gaaacatttc	gtgaattgata	45480
accgatacgt	tcaagaacac	caatcatatc	gatataatgt	aatccgcctt	ttggtgtaca	45540
ttcaccacga	ttaaggcgtt	taatatgacc	tttgcgtagt	ttatgttcaa	tattaaatga	45600
ttctctacta	cgctctacaa	tttcatcttt	tttcgttttg	tcataaacat	ctaactgtc	45660
gatggcttta	tcaaattgact	cagcaacatg	gttgaaataat	ttatccatac	cgcgttgtgc	45720
atcttctgta	atcggaatat	cttcacatg	ttggcgtttt	aattgagcga	catactcttc	45780
tgtagctct	gctactttta	aaatagagcg	attgacatca	aacataactg	ctaaacgctc	45840
aacgtctgcc	ttcgtaatgg	cttttgtaga	aattctaact	aaataatttc	gaatactatc	45900
attgattggt	tcaacagctt	ggtgcttttg	ttcaagcttt	ttgatcaatt	ttttatcgct	45960
ttttgtaatt	tcgcgaatgt	cttcaaacat	tgataagaca	atctgacca	cattttgttaa	46020

ES 2 824 902 T3

```

ttctttttga gtttcttgta atgcaacacc aggtgcgtga taaacaagat ctttgtttaa 46080
gtgctgaggt ttatagtcac cagcaatata ttacctggg acaagctttg taactatcca 46140
tgctaaacct gctacaaatg gtaattgaat caaagtattt gttatgttga agataccatg 46200
tgatactgca atcgtcatcg ctggttttta gtgccatata tcttgtaaca 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 epidermis

<400> 88

```

cgaagcatat cataaatgat gcggtttttt tagccgcttc atgaagaaaa ttagagttag 60
cacaatactt ttgttaaaat ataaagacaa atatttggaa atataaaaaat aattaataat 120
taataaattc tcctatTTTT ccatTTgaat ctctatataa atttttttgc aaaaggacat 180
cttcttcaga ttcaatatct acactatcta ccaattttttt atttctaaca tcagtaagtc 240
gtgtataaaa aaaatatata aaaggaatta ataaaaagaa tcttaattttt ttcatagaaa 300
ttaccttcct tattcaatag ctataaaactt aaaataacat ttatttttaat attagtaaat 360
atatttttga atattaaata acaatcgTTa agaatgtata acacttataa atatatattt 420
aaaaagtagat gtatataatg aaaaattatc aaaaagtagt aaaatttaaaa tttacctttc 480
acagcacatt tgttaaaatt attcatgata tgtaaatttg atgtaaagat taaattataa 540
tataTgcata tgagaaaact atgctctTTa gtattaggtg aacatttttag ggaggaaaaat 600
agtttgcgat attcaatagt tatgccttat aaagaaacag atacaaagat gtttaatgat 660
tgtttagata gtcttaataa tcaaactttt aaagattttg aggtattatt tatacatgat 720
ggagattcaa atttgcatga cgaaataaaa aatattaatt ttaatcataa agtttttagaa 780
tctaattgTt catcaaattc tcaatattat agaaatatag gtattaagga agctacgggt 840
gaatatatct tgtttatgga tagtgatgat tacttacacc ctaattcgtt aatttatgcc 900
aatgaaatca taaatgaaga acacgatttt gtggttaagc taggagtaaa aaaaactcac 960
tataccaaaa gtTTaacttt caaggaaaaac actcgaagtt tttataaacc tgaaattttc 1020
gaaaaataa gaaagctact taccgatata aataaagaaa atgtatctaa tccagagttt 1080
attaataaac tataTgagct tgaattagta aagcatagtt ataataatat taaacaaaat 1140
aaatttttag acaatattaa ttatcgTTa aaatctaatt ggTTaataat taatagacaa 1200
ttcataatag atcatgaact aggattttgat acaactaaca gtttatatgg agatattccg 1260
tttgttatca aattatataa tttagtagat agaataaaaac agacaagagt aaaattatat 1320
tttaaatTaa tacataacga tagtattagt tatccgtcac atacacaaaa atttaagaa 1380
actaaaagct attataaatt attagcgtat gataaagcat tgaattattg tcctaattta 1440
aacttagcga gaaaattaaa aggttttgct acaagagaat atttatatta tgtatgtaaa 1500
ggTgaagatt ttcgaaactc atttaacaat gtaaaaaccaa tatattcaat tttacgagat 1560
ttactaaata aaccttcaa aagactcaa atcaatttgc gtcataaatt ggaaattaat 1620
cctattaa gaacgggaaata cagaaaagcc tataataggt caagaagaag agTTaagttg 1680
tataatgctt atgaattttt gaaaccta aaagatttga atagaaaaaa agttatacaa 1740
aaaaattttt ttgcaaaatt gccaatacgt aaagatttga tcgtttatga aagtttttta 1800
gggaaaaatt actctgatag ccctaaatca atttttgaat atcttaaatc atctgagagc 1860
gataaaTTa aacatgtttg gattttgaat aataaagata ttttgaaga atcttaaatc 1920
ttaaatgata aaaatgtgaa aatttatcgat agatttagct gggaatatTTt ttattatgta 1980
actgtcga agtattttat actaaatatg agacagccca aatggttagt taaaaagaaa 2040
gatcaaacta ttttatctac atggcatggc actcctttta agagattagt atttgatatg 2100
gataatgTaa cttcagcaag taaaagttat aaacaagatt tttatcagca atcaagaaat 2160
tgggattacc taattgctgc taataaatat agtgagcaaa ttttcgagag agcattcaa 2220
tatctactt caaatatttt aacttatggT tatcctcgaa atgatattctt aagtaattat 2280
aatcaagaat ataaaattaa ggTTaaacaa aaattaaata tacctacaga taaaaaagtc 2340
gttctttatg ctctactttg gagagatgat gaatatcatg gagtaggtca atacaaattt 2400
tcattaaatt tagacttaga acaaatgaga caagaattgg gggaagaata tatcgtacta 2460
cttagaatgc attactttat atcagataga ttagatatTTt cagaatatga aggattttgcg 2520
tttgattttt ctaaatataa tgatgtaaat gacctttata ttgtaagcga catattgatc 2580
acagattatt cttcagtttt ctttgattat gctaacttga agagacctat tttattctat 2640
acttatgact tagataaata taaagatgaa ctgcgtggTt tctatataga tatggaaaaa 2700
gatttaccag gaccgctttt atttgattca tcggaagtta ttaataatat aaaaaatatt 2760
gaggttataa ataataatta taaagagaga tacgaattat ttataataa attctgttta 2820
ttagatgatg gaaaagcaac aaaaagagtc gttgaaaagg ttattaacta atatttttaa 2880
atgaaaaaat aaattaatag agcatccctt accgcaaagt gaaggatgct ctatttttgt 2940
tgaaattaat ataagcttca ttctgataga tagtcattaa taattgtttg caaatcgTTa 3000
ttaagtaccg ttgttacagc gtcatcatcc ataaaaatcct cgtagatttt atcaagaatt 3060

```

tattcctctt	acagacattc	gcgagaagtc	cgttttaatt	ttattagaag	taattcaggt	3120
ttgaacctac	ctaaatgaat	atatgagtta	tctttttatac	tacaaaatat	attcagattt	3180
caataatgac	ataaaatagg	catcttttata	tttacccttta	gtgtagaatt	gctcttttgag	3240
taatccttct	gtttttaaatc	cttgtagactc	gtatatatga	atagcttttt	tgttatctgc	3300
atcaacatat	agatagatct	tgtgcatatt	taaaatattg	aatgcataaa	ttatcgcttt	3360
ttcgaatgcg	aattttgcat	aaccttttacc	actgaactca	ggtttaataa	ttatttgtat	3420
ttcacaatta	cgatggatgt	aattaatttc	tactaattca	acaataccta	cgacttgatt	3480
ttcatcttca	acaataaaaac	gtctttccga	ttcatctaatt	aaatgcttat	caaataaatg	3540
ttgaagttcc	gttaaggatt	cataaggctc	ttcaaaccaa	taagacataa	tagaatattc	3600
attattttaat	tcatgaacaa	aaagtaaattc	actataattct	aatgctctta	gtttcataat	3660
tccactccca	aaatcttcat	atatatttgc	attataaata	taaataacga	ataagtcatt	3720
atcactgtga	acactttttt	taacaattca	tcacataatta	attctcattt	tcttattatt	3780
ctcgatttat	tactcttact	atgaaatcta	taaaattctc	atatttgttt	atattaagaa	3840
taaaatcgtc	aatagtaaca	ataaaaaata	aataatagag	catccctcac	cgctaagtga	3900
aggtagctct	agttttattg	aaatatacat	ttcattttgt	taaataatta	ttataaatt	3960
tttgaaaatc	attattacgt	gaaatcttca	tagattttat	caagtatttc	ttgtcttca	4020
attgctgtga	agtgatgtac	caatcctttt	ttacaatcat	atgtaatttt	gtgacgctag	4080
gtaattagta	attgttctgc	agtcgtattg	tatagtatca	agtttcatag	ataatactct	4140
ttgattttaa	tgtccacttt	gacgtgcttt	aagattgagt	atatacataa	tgctattggt	4200
gaatgttaaa	aatcctataa	atgtttattc	atctgcagga	ttttttaatc	tccaagaata	4260
aaaatcatca	taggacaact	ggattattgt	ttggataaat	aacgtaaaac	ataattaggt	4320
actattattt	atttttgttt	attccttttc	ctaacaaaat	aaagaaaaga	ataaacgcaa	4380
ttgttaaaaa	tatgtgtcct	aaaccagcaa	taccagcaat	agcaggactt	acacttagat	4440
ctttaatggt	agaaaatccg	ttcacgaatt	gcattgccac	agtaacaagc	acacctacat	4500
ggtatatata	aaagaaactg	ttaaacagct	ttgtatgagt	tgtaaatgtg	aatgggccct	4560
cgataactcat	gaaaaataag	aacataattg	tacctagtac	taataaatgt	gtatgtgtaa	4620
ctttaatttg	agaaaaaccg	ctaaaaatct	ccgcttttgt	catttctcta	taaaaatagac	4680
cacttaataa	ccctaatagt	gtatagagcg	ctgaactata	cattaatctt	ttcattttta	4740
ttccccctat	ttttaattac	gagataagta	tagcggtagt	ttatgaactg	agtagaact	4800
tacaacaaaa	aaattaatga	agtactttac	aatfaaactca	atttattaga	tgggtggagg	4860
acgaaaaagg	atttttagaaa	aataaattaa	tatattttta	ttttgataaa	taataattaa	4920
taatatcttg	gaaatcattg	ttaaagtattg	ttgtaataca	atcgtcattc	ataaaatctt	4980
catagatttt	atcaagtatt	tcttcttttt	caatcgctgc	gaaatgatgt	actaatcctt	5040
ttacaattga	tacataactt	tgcgatgcta	aacaactgac	aactgtatgc	caatctgatt	5100
gttttagttc	atggttcata	gataatcatc	ctttatttca	atgtccattt	ttgacgtgtc	5160
ttaggattaa	gcggatgcat	aatatcattt	gttgctggat	ttatcaactt	tttacccttc	5220
tttttatgag	gttttaacat	ttccattacc	tgtgatacac	gttcaacgac	agttggccgc	5280
ttcgcataag	ctccataggc	tagaatcact	gtgtcacttt	cacttatcgc	tttcatcaag	5340
tgaatatcag	tgtgctcatc	atatggattt	ttgatgtgtt	tgagattttc	tggaactttta	5400
atattagaga	atagatttac	aagatataca	gcgccatatt	gttcagaatt	agctaattgg	5460
ttgaggataa	gaacagtgtg	gagatcgagt	gataatacac	cgtctaaatg	aggatacatc	5520
gttatcactg	tgcattgcagc	tttcttttca	tcccatgttt	tcttgagtaa	atagcgggtc	5580
tgttcatcat	cgctaaatat	ggcttctgtg	tgtatcgtag	ttttgattgt	attcatcatc	5640
gtcacttctt	ttagtattct	tctggtaaaa	gcatacacata	ataaaaagcg	tccacgtcat	5700
cttcacgaat	gacgtagact	ttcttaggta	atgcattttg	atttttttca	tagtttgtat	5760
agtgatattc	caatttgtat	gtgggttgtt	cttggtcatg	cgtaactgac	aacatattat	5820
catcttcttg	tagtttgaag	atgtgtaggt	aatcggtatg	agagtgggtta	tctctttctt	5880
ttaccatatt	ccaaaagtatg	atttgaagg	ctagagatag	ttgttcacta	atgcctcttg	5940
tgatgtatcg	attgattttc	atactatttg	cctccatttt	gcttttcttt	catgatgtca	6000
atcacttctg	taatgactgt	aacagatatt	tgtgccactt	tgatccaatt	attcatggtc	6060
ctgacctcct	tgtttttagta	aatgacgttc	atcaataatg	atattttgag	tatctgtaag	6120
gtacagaaaag	tccatatcaa	aatgatccag	ataaccaata	ctgatgagtt	gggtattggc	6180
atacattaga	aatggataga	tacttagctc	atgtagctca	tcattatagt	aggtataagt	6240
ctcgagtgtc	agttgtacca	gtggagaatc	atctaataaa	cgttccggta	gaataatttc	6300
tgtggtcttc	tccagcgctt	cacattccca	agcttcgtta	ttagatagtt	ggaataattg	6360
ggatcatatat	tgtttgagtt	cttgagtgtat	ggttttcata	ttattgcctc	ctagatagtg	6420
taatagtgtat	gtagttcata	tacatcattg	agataatata	tatttgattt	gtcattttat	6480
acgaatcccg	gtgggaataa	gagaaaattc	catatgaaaa	accgcttcaa	acccttggtat	6540
gacaaggaaa	tcccgaat	ccgcctgttt	tgacgaacaa	tcaactcatt	atttataagt	6600
attgatgata	gtggcgggtc	tttacttctt	tatatatatt	atttatttat	aaagaataac	6660
gggattttgg	gattgtgctt	gcacaatcct	tctgcttctt	cgaatctgca	aatcccattc	6720
tttcccgat	aaaaaatcat	cgtgggatgt	tcttagcaa	tttcaatata	agcttcgtgt	6780
agtagtagat	agatactgtc	aattcgtctt	ctcattagat	aagtgttatt	gaaattgata	6840
aagagaattc	tcaaaaattt	ttagaaaaag	aaagagggaag	tatgtagata	taaaatagat	6900
ttattaaaata	gtaagatata	atgtttgcgg	taaaaaataa	gacgaagtgc	tggaatacac	6960
ttcgtcgata	ataaggtaat	tgaagtctcg	attattttta	attgatcatt	ttaacgctac	7020
aaattcctct	aatgtttcac	cagatttcta	cacttttctc	gccttctttt	ttcctaaata	7080

acgtaaatgc	caaggttcat	attgatatcc	tgtgatgctt	tctttgtttt	taggatattc	7140
tataataaat	ccataattat	gggcattctt	agctatccag	cgctcttcct	cagttttacc	7200
aaaactagca	tatagatttt	tatctgaatc	gacgccacca	acatcaaatg	taagacctgt	7260
ttgatgttca	gaatagcctg	gacgcgcact	atatattatc	gctgcttttt	taccatcacg	7320
cttcacataa	ttattatata	gcttaacttg	tgtaggatag	cttctatatc	cacttatttt	7380
atataagtga	atatcatctt	tttgtgcacc	atcaaatat	tgttttaagg	ctttttgtgc	7440
ttttggattt	tcacccggat	tataagagga	gggtaaatca	atatttttgt	ttacaattaa	7500
aattccatct	gcatacgtcc	gaccattctt	aacaactttt	tgatgcttct	tttggttggt	7560
atcgttattt	tgggcttgat	ttgtatgtgc	agttttactt	tcatttttgt	cattgtggct	7620
ttcagattga	tgtgaacaag	ctgaaagtta	taaagcgcta	gtcatcaata	ttacagataa	7680
ttttttcata	tttaactctc	ttttgcta	acaaaaatat	taaatgctaa	atataacata	7740
acataactct	tgagctctat	atataatatt	taattatttta	taatgattca	attaatgcgt	7800
atataattta	tattatgtta	ccattaaata	tacatgatac	gagttgattt	aaagtaagtc	7860
gttcattttt	aatatcaaag	tcacaaatat	aaaatagaaa	ttgaggaata	tgaattgaaa	7920
aaaatatttt	tgattatggt	gatatcttta	ttttgttgta	gtttttcac	aaatactaca	7980
tatgctttga	ctcctgttga	aatcactaat	aattcaaaag	cacaacttga	tgaaggattg	8040
aaccctagag	gagcagtcgt	gacaacaacg	aatggacaaa	tattatataa	gtatcataag	8100
gataagaag	ttgatccctg	atcaacaaca	aagttgatga	caatgctagt	tatatatgac	8160
gacattaatc	atagtaaaag	gagcttaaaa	gacaaggtta	aaatatctga	gagatatcaa	8220
aaaatgtcac	aattacctaa	tttaactacc	tttccattaa	aaaaagggca	aacatatacg	8280
attgaacagt	tactaaaaaca	agctgcctta	aattctagta	atgcagcaac	gctagtatta	8340
gcagaacata	tagatggaga	tatttcaaaa	ttcactgata	gaatgaaccg	tgaagcgcaa	8400
ttattaggtg	tgaatcaaac	gcacttttact	aatcccagtg	gtgccacaaa	taaaattata	8460
aaaccctatg	aacccaaaaa	atataaggat	gaaactagct	catatacgac	agcaaatgat	8520
atggctattt	taacaaatca	cttattacgc	aagtatccta	atattttaaa	aatgactcaa	8580
ttggaacacg	atactcaata	caatcaacaa	ttacataaca	cgaatttatc	actgcctcat	8640
caatcactcg	gcatgaaaaa	tgtggatgga	ttgaaaacgg	ggacaagcaa	agaaggatat	8700
aatttagcat	taaccgcgtta	aaaagatcaa	ttaagagtga	atacaatttt	atttaatatc	8760
cagccatatt	ctagtgaaaa	agctaaaatt	gcacgccaca	aggttgctaa	cgcaactcac	8820
caaaacgcgt	ttaaaaatta	tacgtatcgc	aaagtgatat	cgaaaaggtg	acatcaaat	8880
gatggtaaaa	cttacaacgt	gaaagaagac	ttatatgatg	tagtacctaa	ggataacagt	8940
aaatatgaat	taaaaaatat	ggaaaaaaac	caactatcag	ttaaatacaa	tcgacaattt	9000
actaaagggg	agcataattc	tagcgttaaa	gtagaaccaa	agtttaactt	cttgtctgta	9060
ttatttcaaa	tcacttttag	aatgtctcgt	ataaatattg	tttctgtcat	tgttattata	9120
gcatcaaaag	tgtacataaa	aaaatatagt	aaaaattaaa	ttaatctctt	tttaagaaat	9180
agaacatgtg	taacaaatgt	ataaaattaa	gtagatgcaa	cttttttgtt	taatatcttc	9240
tatttttata	taattttata	attttaaata	attatattat	tcatatagta	ctaaagatga	9300
aagtattata	ttttgaataa	aggcgaagtg	ctacaaagca	cttcgccata	atatccagca	9360
tttttattaa	tttaactctg	tgtatcaatg	tagatgtgcg	ctagtctctt	caactctctc	9420
tctagctggt	ttttcgtaca	tttctagtgt	cttctcataa	tatgatttat	atcatattaa	9480
gggtgtgagc	ctcagccagt	ctgtgacatg	acattttttt	catattgggc	ttctttttga	9540
ggggagtcac	attttccaac	gtaatcgatt	tcgttttttg	ttttgtgtat	aacttctcca	9600
ctttcattcg	ttcttatgtc	atttattatt	acgttattat	ttgcattagg	ttgagcaatt	9660
gtattatttt	ttgaatttag	attatcacgc	ctgtcatttc	attcaacagg	ctcttctttt	9720
ttatctttat	cattttgctt	gttcttttat	tttggtagtt	ttatgagctt	gagagtcttg	9780
tttttttatt	gttcataatc	ataacagtct	tgtaaactaa	tactaacgat	acaataatta	9840
cacttattaa	agcgactgta	gataatatag	gggaaaaata	tttcttataa	acctctctca	9900
atataattta	atccttatatt	gcatttaatt	aaaaaacata	ccactgaaat	tatatgttta	9960
aataaaaagg	ttggggtaaa	aataaagacg	aagtgtctaa	gagcacttcg	tcgagaggaa	10020
tatcattgaa	aacctgttta	attacttcat	tatcaagttt	gagtggtaca	taaaactgtt	10080
ttttgtgatt	gctgtctttt	ctaatactta	tgcatcaaat	cactgctaag	tacagtgcct	10140
taagttgaga	ttttttcatt	ttctcaatat	tatgaaagac	gtatcgcaat	attttaccac	10200
tttttttgcc	attatatgag	ggtttatctt	cattttgttg	ttttttgagt	tgattgattt	10260
gactcataat	gtcattaaat	tgcttatcat	atttttgaa	cgacggcctg	attactgatg	10320
ttaagtcagg	attatcctcg	atggttttaa	tcaagttatt	tagtttgatt	cttacttcat	10380
catattgttg	ttgcttataa	gcgatatcgt	gatgaagtga	cgcacaatca	acttgatttt	10440
cttgattaac	acgtgctaca	acgcgttgaa	tgactttatc	acttttgact	atttcgagta	10500
tttgctttac	cacataatct	tcaatcacat	cagctcttac	actgtttgcc	gaacataact	10560
tggacccctt	gttgcgaaaa	ttactacatg	aatagtaacg	tatacgtttc	ttggttccat	10620
ctttaagtgt	attcgttgta	ttgcttgctg	ccataggtgc	gccacattgg	ggacagtga	10680
taatgcctgt	aagcagattt	gttcctttgc	catggacttg	gggtttttga	ctgacttgtt	10740
ttttacgtat	ttgtacttta	ttccataaat	cttgattaat	aatgggggaa	tgcttccctt	10800
cagctatcac	tgggtttatca	ttaaagccctt	tacgacgttt	ttcactccaa	tctttgtatt	10860
tcgcaaatgt	aattttgccg	atatagaatg	ggtttagctaa	tatatatgtg	atagaactaa	10920
tactaaaagg	tttacccttt	ttagtacat	agcctttgtg	attcaatgca	ttggctattt	10980
tacgatagcc	atgtcctttg	gcataggact	cgaatatata	ttttacaata	ttagcttcat	11040
gttggttaat	cattagctcg	tgtttactat	ctggtatttt	gtcataacct	agtggttaaat	11100

tgccttgata	atagccttct	tgggcacgtc	tcgtttgccc	cataaataca	ttctcgacaa	11160
tggtattacg	ttcgaattct	gagaaactcg	caagtatttg	taacatgagt	ttaccagaag	11220
aagtattgac	ttccatacgc	tctgataaac	tgaaaaattc	gacattttgt	ttatgcaa	11280
cttcgacgat	tttcagaaga	tccgatgtat	tacgagctaa	tcggtttgtt	ttgtagatca	11340
taacacaatc	tatatgcct	tcttttgc	ctttcaacat	acgtttggagc	tcaggtctgt	11400
tcataaattt	acctgaaata	ccacgatcag	cgtatataatc	tttgacctca	aaatgatgga	11460
agtcacagta	ttctttgatt	tgattgattt	gtccatcgat	actataacct	tctgtgcttt	11520
gcatttctgt	tgaaacacgt	acatagatac	cgacacgttt	tgttttaagt	tggtgcatta	11580
tggtacatcc	tttcttcatt	tatgcaatcg	atgattgcat	ggcttgattg	acgatattga	11640
gtggttcatt	tttgaaatag	attcctataa	gatttttatc	tttcgtaatg	tgaatgggtt	11700
caatataggg	gtacaatatg	tttaacgtga	aacgtttttg	aataatattt	tgaatgggtg	11760
gttgattttg	atgcccattt	atagatgtag	tcggttgccg	ttggtgacgt	aatgattcgc	11820
tttggtctct	gaacgtttct	gcatcaatga	tgccctgtgc	caacttttct	atcagttgtt	11880
cttgagtc	tatgtgatgt	ttttctatgt	ttctttgtct	tttgatgcgt	ttgtcaatcg	11940
cacctttaat	tttggtag	atgcgttgat	tttgataaaa	gtctcggcac	acttctaata	12000
ctttatcttc	aagtgtttgt	gcattgatgc	ctttaaaatc	acagacaaag	cgtgaacgat	12060
tcattgtttt	aggacagacg	tagtaacgta	atgtatgatt	cttttttcta	atggtcata	12120
ttgtaagtgt	tgattacaa	catgggcatt	tgattttttg	tttgagttga	ttatccgaag	12180
atgtctgttt	ggtttgtttt	tgcatcgaa	gtctctgcgc	ttgtctatat	atactgtgg	12240
aaacaataga	aggaaacata	ttgtcgaa	gaccataatg	attggtgaca	cgaccacaat	12300
aattaggatt	gatgataatg	ttacgaactt	gatagggttg	tcgattgata	tacgtgttat	12360
cttcttctaa	taactgtgca	attttcttat	aacctatgac	tttaatgtaa	taattgaata	12420
cagcctttac	cgttggtgac	tcattttgat	tgatgatgaa	tgttccgttg	tgataatcgt	12480
aaccaaagg	tgcatgtgtt	gtaatcaatc	gaccttgctt	tgcttttctt	tgaagcccat	12540
ttctgacttg	ttctccaatg	ttatccgatt	caagttcggc	taaactgatg	aagatattaa	12600
gcttgagtcg	gtcgaaagct	tgatccatat	caaagtaacc	atcatgtacg	cttaagatat	12660
gaacatggta	cgtttgacat	aatttgatga	gttttaatgc	atttttcaga	ttacgatgca	12720
acctattaag	acgataacag	cataatatgt	cacattgtcc	ttgttgaatt	aattgtgtta	12780
cttgctgata	cccactacga	ttatctttgc	gtcttgattg	ttgtgctgta	taaaagtga	12840
tatgttgaa	atgatgtttt	tcggctattg	cttcgatagc	ttgtttctgt	gctgcaagag	12900
attgtgtgtt	catcgtactt	tgacgtaaat	agcctataac	ttgtttcata	tcggctcctc	12960
ctttcacagt	gataatatat	atttatagat	gaattgatat	ataagcccaa	catcaatgag	13020
atgttgggcg	tccatattag	tcattcgttt	gattgatttc	ttcaattacc	aaatcggcta	13080
atatctcgat	aagttcatcc	atgtttttca	ctccgttatt	tgttctatct	tcaatcgtc	13140
gattattcag	tttgatgctt	cacggttgta	tgataaagac	aatcagaaat	cttcgtgaac	13200
tcctgaagg	cctatcccct	cattagcgga	tttaaaaagt	tccttcgcag	ctttgttatc	13260
atttgccgtt	gtccaatttt	gaattaacga	gttatcttta	gtaaatccca	ggatagatgc	13320
aaactctaca	tctaatttta	gatggtaaaa	tacaagtgat	tgttttttac	cgctattatc	13380
tttgacactt	cttttagttg	tttggcgtcc	acggtcagct	aatatgaaac	ctttatctct	13440
taaggcggtt	acaacattat	taacatcttg	aaattgatga	ttgttttagca	tctgtttaaa	13500
aacgttttga	atcattttta	cttcgatatg	gtcatctttt	aatgagatta	atccagattt	13560
ctcaaacata	tttttcaaag	caccttcac	tgaaaactta	cctctgtttt	gtgctacaaa	13620
ttgaatgatg	acatcgatag	ctttatcagc	taatgagcgt	tcagagattg	tatgaccatg	13680
ataatcaata	aagtagtctc	ttattttagc	gatatcaata	tctgtagcta	aaacacgacc	13740
taatatTTTT	gcagatgttg	taatgactgc	ataacgctta	aacatacgat	tgccgtgttt	13800
gcttttatca	tctttcaatt	tagcttcaaa	ccaatctact	tccttgtaaa	accattgaat	13860
aacttcatct	tcacgattta	taagatattt	agctactaac	ggtaaaacat	gaccatagtt	13920
tagtgctaca	gcttttttaa	tattgtcagc	attggtcgca	tttgtagtga	attgttcatt	13980
aatctcgatg	gttcttacac	gtaatccatc	gttttgagct	gaatcattaa	aaatactgtg	14040
ttctgacgtt	gaaatgacag	aagtaccca	attcttaggc	gttttaactt	ctccatgaac	14100
gtttgaacgt	tgacgacctt	gaccttcagt	gatggagtac	aataaccccg	ttgtatctct	14160
aaaagttgct	gatgagagtt	catcaaatac	aataggatata	ccaaaattgt	tactcaagta	14220
accttcaagt	gcattacgtg	tggcattcca	atttctaaag	agagtttcat	tacctttgg	14280
agggttacca	gcgactgata	cagctaaaga	agctgcagtt	gacttaccgg	ttgaggattg	14340
accttcaaaa	ctaaaaatga	ttccggcaaa	tgctgtttca	tgtttggtct	tcaggaaact	14400
cgctactaag	gcagaaatac	caaatacgac	tgctaatctt	aaaagaagag	aacctttaac	14460
ctctttttaga	tacatgttaa	accaattatc	aatgtacctt	ttaggagtta	agtcataagc	14520
attatcacaa	atggcgtcag	atggagattt	attatcaaat	tcttttagtag	tatagatttc	14580
acttaacgat	acaataggac	caaacggtgt	ttccagtata	cctacccctt	catataagta	14640
ggaaatgggt	aattgattgc	gcatttggtg	caacgcataa	cctaaatctt	ttgtatatatt	14700
ttcattaata	ctaaatccat	acttcattaa	agatggcag	ttttgtgtcg	ttaaaatatc	14760
actagattca	acaatttctt	tttgatcttc	gtctgtgata	attagttttt	cagtattagt	14820
tttaggggtca	ataaaacttat	tttcgataac	gataggacct	gcgattttca	cttcagtagg	14880
cattcctcct	ttttcttttg	ggggcgtgtc	tttatacca	cttttttttg	atttgatctg	14940
tgggtgaagga	ttaaatgaaa	ggtagtttg	agccattagc	aatcacctcc	tttcgaagg	15000
ttgctgttat	ggtgtggatt	aggacctgtt	ttcaagataaa	ctaagtgacc	gtgagtatcc	15060
ttaccgataa	taataaatgg	aacacgtggc	gcatgtttta	caaaatatgc	gaaccaacgt	15120

ccaacatttt	gttgtagacg	ttttgaacat	tgtacatttg	cacgactggt	caagtcatga	15180
aatgtaaaat	cttctccttc	aggtaaattg	aatgaaatac	ctaataatttt	cttttttaac	15240
tgctcgaatt	tatctgattg	attgaaatac	attttaaacttc	ctcctactaa	tgaactaaga	15300
taggaaaaat	aaataatg	acaattaact	tctttaaagt	catttttagcc	aagaagttat	15360
catttgaaag	cttgtaaaaa	tatgtagaa	attccgtact	aaattaagat	ggattttttgt	15420
tgacaaaata	aaaaacgctg	attttaaagc	gctttaaata	aaaattaatc	tgaagttata	15480
taaaagtagt	cagaaggagt	ggtgttatta	tcattataat	aatctagtg	tttattgatt	15540
tcttttatta	atttatcatg	atgttctttt	gttattttct	ttggatattt	gagttctttt	15600
tcttctaagt	cttttgagga	cactaggtca	ctatttataaa	ttaatgataa	cagcatattt	15660
ttaggtgccc	aagctctggt	gtctcgatga	gtaatatatt	ttgctaaatt	actgtttata	15720
cttacttttt	catttttctaa	aaagtttgta	ctatttttca	catgagcatc	agcaattttt	15780
gtactttatt	cagtgtttta	atcgctctatt	tcacttaaat	aatattcaag	aatctgaagt	15840
ttatcttttag	aagtgtatcc	tttttcagt	aaaatcttaa	taatgataga	tttgattcca	15900
atttctatat	tactgtctac	tagaaaatag	agataataat	tagtcagagc	atgttcataa	15960
tctctttgat	cagtaatttc	atgattgatg	aaataatata	agttctcttt	gatacgatta	16020
gaagaatcta	tacttttgct	attgataccg	tttttaaaaa	agtgtagata	aactgagttg	16080
tttgagagta	tatcatataa	tacaaataaa	ctttttgggt	taaatacata	tgatttttct	16140
gattttaaagt	ttgctatggt	tattcctaga	gctgtgcaga	atttattaaa	attagttgta	16200
aaattatttt	tttcttgaa	aaacatgtcg	ttgtcattta	attctgaact	atgattttta	16260
atcatattga	tattttcttc	aatcttgta	ctattttaa	tttccatgca	aagtatacta	16320
tatcttacta	tatcacttat	atttatggaa	aaatcttttag	gagaacgatt	taaagtatcc	16380
tttttattat	cttgatctac	agccctacat	gaatcatcaa	aaacttcttt	gacattttat	16440
ttatcaatgt	tcaaaaattat	gtctactaat	gtcattttgaa	atttttcatt	atatatgtct	16500
ctcttattca	taatatcact	acctttatca	attataataa	tatatattat	cttaaatatt	16560
gtagaagtac	ttgatgagag	gttagataaa	acaccacatt	tctctgggtta	gtaaaaacat	16620
aaactttcaag	actttttttc	atatacta	aaattatatt	ataaatattt	ttgaaaaata	16680
aagtagtgta	taaaaatgta	tgcaaaaga	gtgttttagt	atagattttta	aggcattctat	16740
ttttaatata	aaatattttat	aatattttat	attaaaaatg	attatccttt	caaaattttt	16800
gcaacgagta	atttttacttt	agttatatta	taaagtagaa	ttaatagtaa	ttaaaggaac	16860
gtttgttctt	gttttttat	gtaaatacga	gaacgattga	atagataaag	aaggataaaa	16920
ttgacttcga	aatagaatat	ttaattttcaa	gaaggagagt	attggatggt	aaagcataaa	16980
ataataaatt	taatacaaga	aaagagagaa	gggagttact	gggattttta	agcagaatat	17040
cataaagata	aagcagaatt	attacatgat	ataattttgt	tatcaaataa	cttgttgaa	17100
caagaagctt	attttaatttt	aggagtcgca	gataacggct	atattctggg	ggttgccagt	17160
gattcaaatc	gaaaaaacca	agaagaatta	atatcattta	ttactggaaa	aaaattttgt	17220
gctgggtaggc	acccaagat	ttcattaatg	acattttgaat	atgaagaaaa	ggaaatcgat	17280
gtcattataa	taaatcttaa	aggatatgta	ccatactatc	tggagagagc	agaaaccgat	17340
caaaaaagta	aaaaaaacaa	agcagtcatt	gcaggtagca	tttatacaag	agttgaagat	17400
aaaaataccc	caatagattc	tactgcaagt	ccattagata	cagaaatatt	atggaaaatg	17460
cattttgggt	tatatcctac	tcctataaag	aggttacaga	attattttact	aactcctgat	17520
aaatggatgc	agaactcaac	aggttatttt	agattggaat	cgccagagta	tatagtatac	17580
aaaaatgagg	acattgaaga	aaaagaaaat	tatttttaatt	tagtaagtcc	atttttatgcg	17640
tataatcaaa	tcaatagtaa	cacttttatac	tcataattacg	aattttaata	tcatagtaca	17700
gttttatatg	gttgccgggtg	tatctcttta	gattcaggta	tctacacaac	accagtacct	17760
gaactagggtg	agataaattt	taatatgcat	agagatgata	ctattttatta	tcgtttattc	17820
attgaagaga	cgatgcttta	taatatccat	ctttttatgt	ataaggggtga	ttcgatggaa	17880
gagaaatttg	caatggataa	attttttagaa	tgtgtttttg	tttataaaaag	tgatgtagaa	17940
aaggaaacttt	ttgaaaatta	tatattagat	aattgggata	aagtttaata	gtcaattaat	18000
gaaaataata	aacgtgtatt	tggaaactgaa	cattttgtcac	aaactgaaaa	agaagatatt	18060
actaaaaaag	taaaaacagt	taaagtttta	aaagatgaac	ttgagaactt	tagaacttga	18120
gaaaaattat	tggttaatag	gagaaaaatca	tgaaaaaatc	aacactcatt	gataaatttt	18180
tagacttact	ttcttcaaga	agctcactca	gagaaattca	gaataatttt	attgatgcaa	18240
acattatgag	agatagttct	ataaatcaaa	aatataacgg	acaacgtaaa	tcgttagcgt	18300
gggaatagat	tagtacttta	caattagaag	atgaagctga	attttctaaa	ttactttaatg	18360
ttatagaaac	gtattttgtt	caatggaatc	tgtatatcca	tgaagttgat	gaagacgaag	18420
aaattaatag	attaataaaa	ataattaatg	tattagggtta	tgaatataat	aaagatacag	18480
gaaaaataac	taaaaatgaa	agagaagtta	attttaagtac	tattaaatct	ttggcaataa	18540
aatttgatat	tgaatatgta	ttaaaagaat	gtaatatgaat	tgaaaaaagag	gcactaacgt	18600
atccagagga	cgcaattaca	tctgcaaaat	gagtggttga	gagtactttg	aagcatattt	18660
tagattctga	aggagaaaaa	tttaataata	atgaaacctt	gagaggttta	tataaaaaag	18720
taagtaatat	tatgaatctt	tctcctggtg	gacataatga	aaatactttt	aaaacaattt	18780
tgagtgaat	gataaatgta	attaacgggtc	tggacgaagt	aaggaatgaa	tatgggtgacg	18840
cacatgggtta	atcaaaagaa	aattataggc	ctgaaaactag	acatgctttt	ctagcaatca	18900
acgcagcagc	tacgataact	gaatttcttt	tagcttcata	taaaaagtaa	aagctattttg	18960
atgaatagca	atcaaatata	ttggttataa	aaaaccgcac	catcaactga	taagcagaag	19020
catatcataa	gtgatgcggt	ttttatata	tagttgtctaa	aaaatgaagt	atgcaatatt	19080
aattattatt	aaattttgat	atattttaag	aaagattaa	tttaggggtga	atgaatggct	19140

tatcaaagtg	aatatgcatt	agaaaaatgaa	gtacttcaac	aacttgagga	attgaactat	19200
gaaagagtaa	atatacataa	tattaaatta	gaaattaatg	aatatctcaa	agaactagga	19260
gtgttgaaaa	atgaataagc	agacaaatac	tccagaacta	agatttccag	agtttgatga	19320
ggaatggaaa	aaaaggaaat	taggtgaagt	agtaaattat	aaaaatggtg	gttcatttga	19380
aagttttagtg	aaaaaccatg	gtgtatataa	actcataact	cttaaatctg	ttaatacaga	19440
aggaaaagttg	tgtaatcttg	gaaaaatatat	cgatgataaa	tgtgttgaaa	cattgtgtaa	19500
tgatacttta	gtaatgatac	tgagcagagca	agcaccagga	ctagtgtggaa	tgactgcaat	19560
tatacctaata	aataatgagt	atgtactaaa	tcaacgagta	gcagcactag	tgccataaca	19620
atttatagat	agtcaatttc	tatctaagtt	aattaataga	aaccagaaat	atttcagtgt	19680
gagatctgct	ggaacaaaag	tgaaaaatat	ttctaaggga	catgtagaaa	actttaattt	19740
tttatctcct	aattacactg	aacaacaaaa	aataggtaat	ttcttcagca	aactcgaccg	19800
ccagattgag	ttagaagaag	agaaaacttga	actcttagag	caacaaaagc	gtggatatat	19860
tcagaagatt	ttttctcaag	atttaagatt	taaagatgaa	aatggaaaca	gttatcctga	19920
ttggtctatt	aaaaagattg	aagatatttc	taaagttaat	aaagggttta	ctccaaatac	19980
aaaaaatgat	aaatactggg	atgaattaaa	tgaaaattgg	ttatctatag	caggatgac	20040
acagaaatat	ttgtataaag	gaaataaagg	aattactgaa	aaaggtgcat	caaagcatgt	20100
aaaagtagat	aaagatactc	taataatgag	ttttaaattg	actttaggta	agttagctat	20160
agtaaaaag	cctatctata	caaatgaagc	tatatgccat	ttcgtatgga	aagaaagtaa	20220
tgtaataact	gagtatatgt	actactattt	aaattctata	aataaagta	cttttggtgc	20280
acaggcagtt	aaaggagtaa	cattaaataa	cgatgcaatt	aatagtatta	tagtaaaagt	20340
accagtata	caagaacaaa	ataaaatagc	atactttttc	aataaattag	ataaattaat	20400
tgaaaaacaa	tcttctaaag	tagaattatt	aaaacaacgc	aaacaaggat	ttttacagaa	20460
aatgtttggt	taattcttat	aaagttctat	tatgtaaaaa	attaaataga	gataacatta	20520
tgaaagcgag	ccaagacat	aaagtttttg	aataaataaa	aaagataaatt	tctatcaaat	20580
taatatagaa	attgtctttt	ttataaattt	tttgattatt	tttagctgat	tgagctgtta	20640
cttttcttat	attaagtgct	attagcaca	atcctagttc	tcttttggtc	ttgtttattc	20700
ctcttacgga	cattcgagtg	aaaccatttt	taatttttatt	agaagtaatt	taggttttga	20760
cccacataaa	taaatatatg	agttattttt	ttatgctaca	aaatatattc	agatttcaat	20820
aatgacataa	aataggcatc	tttatattta	ccttttagtgt	agaattgctc	tttgagtaat	20880
ccttctgttt	taaatccttg	tgactcgtag	atatgcacag	cttttttggt	atctgtatca	20940
acatatagat	aaattttgtg	catgtttaat	atatcgaaatg	cataatttat	cgctttttcg	21000
aatgcgaatt	ttgcataacc	tttaccactg	aactcagggt	taataattat	ttgtatttca	21060
caattacgat	ggatgtaatt	aatttctact	aattcaacaa	tacctacgac	ttgattttca	21120
tcttcaacaa	taaaacgtct	ctctgattca	tctataaaat	gcttatcaaa	taaaatttga	21180
agttccggtta	aggattcata	tggttcttca	aaccaataag	acataataga	atattcatta	21240
tttaattcat	gaacaaaaag	taaatcacta	tactctaattg	ctcttagttt	cataattcca	21300
ctcccaaaat	tttctcatat	taaatataaa	taaatataaa	taacgaataa	gtcatcattc	21360
actgtgaata	ctctattttta	acaattcacc	acataactaat	tctcattttc	ttgttattct	21420
cgatttatta	ctcttactat	gaaacctata	aaattctcac	atttgtttgt	attaagaata	21480
aatacgtcga	tagtaacaat	aaaaaaataa	ataataaagc	atccctcacc	gtaaaagtga	21540
aggatgctct	agttttattg	aaatatacat	ttcattttgt	taaaataatta	ttaataatat	21600
tttgaaaatc	attattacgt	gaaatcttca	tagattttat	caagtatttc	tttgccttca	21660
attgtctgtga	agtgtgttac	caatctattt	ttacaatcat	atgtaaattt	gtgacgctag	21720
gtaattagta	attgttcgtc	agtctgattg	tatagtatca	agtttcatag	ataatactct	21780
ttgatttttaa	tgtccatttt	gacgtgcttt	aaagttagtg	atatacataa	tgtcattgtg	21840
gaatgtttaa	aatcctacaa	atgtttattc	atctgcagga	tttttaaatc	tccaagaata	21900
aaaatcatca	taggacaact	ggattattgt	ttggataaat	aacgtaaaaca	ataattaggt	21960
actattattt	atttttggtt	attctttttc	ctaacaataa	aaagaaaaga	ataaacgcaa	22020
ttgttaaaaa	tatgtgtcct	aaaccagcaa	taccagcaat	agcaggactt	acacttagat	22080
ctttaatggt	agaaataccg	ttcacgaatt	gcattgccac	agtaacaagc	acacctaaat	22140
ggtatatata	aaagaaactg	ttaaacagct	ttgtatgagt	tgtaattttg	aattggccct	22200
cgataatcat	gaaaatttaag	aacataattg	tacctagtag	taataaatgt	gtatgtgtaa	22260
catttaattg	agaaaaaccg	ctaaaatctt	ccgcttttgt	catttctcta	taaaaatagac	22320
cacttaataa	ccctaattag	gtatagagcg	ctgaactata	cattaatctt	ttcattttta	22380
ttccccctat	ttttaattac	gagataagta	tagcggtagt	ttatgaactg	agtatgaact	22440
tacaacaaaa	aaattaatga	agtactttac	aataaaactca	atttattaga	tgggtggagg	22500
acgaaaaagg	atttttagaaa	aataaaattaa	tataattttta	ttttgataag	taataattaa	22560
taatatcttg	gaaatcattg	ttaagtattg	ttgtaataca	atcgtcattc	ataaaaatctt	22620
catagatttt	atcaagaatt	tcttcactct	cgatagatgt	gaaatgatta	gctaaccctt	22680
ttataattta	agtgtaat	gtgaatctaa	acaactagca	actgttcgcc	aatctgattg	22740
tgtagtgtca	tggttcatag	ataatcctcc	ctttattttta	atgtccattt	ttgacgtgct	22800
ttagggttaa	gtggatgcac	aacttcggtc	gttactggat	taatgagttt	tttgactttc	22860
tttttttagag	gttttaacat	ttccatcact	tgtctaacac	gttcgacgac	aacaggccgc	22920
ttcgcataag	ctccataggc	tagaatcact	gtgtcacttt	cactaatcgc	tttcattaag	22980
tgaatgtctg	tgtgtttgtc	ataaggctct	ttcctacgat	tagtcaagta	cttataatta	23040
aaataagcat	tacttaacta	aaccgtttcat	tttaattttt	ttgaataagg	tgttaaacta	23100
tatttaattg	tacgtttggc	taatgtggtg	acatttgata	atcgtaaat	ttatgattca	23160

ttacaagata	atgaattggt	tttaataatc	gatttatata	agcaatgatg	gcagtccttat	23220
gaggtttctc	attaggctgc	tttcttagtt	tgtagtaata	atcgacgaca	tgattgtcat	23280
aatgatgctg	ccctcttatt	atattcataa	tcaccccaaaa	taaaagtgtt	ctcgcctttt	23340
tattaccacg	cttgttgatg	gtatctctac	agtgtgtatg	acctgattga	tatcgtttga	23400
tatcaatgcc	aacaaaagca	ttgagttggt	tatttgattt	aaatcgctta	atatcaccaa	23460
tctccccaat	aatcatagct	gtgcttagct	taccaatacc	aggtatcgaa	tgaatatttt	23520
caaaaataatc	gagttgttgt	gctaattgaa	tcatggcatc	atctaattgt	ttgagatgat	23580
gaatagattg	ttttaattgt	tgaataagta	agcgtaattt	ttcgactaga	aagggaatgtc	23640
tatcgacatt	aggatagctt	tcttgagcaa	tcactcttaa	ttgaagtgca	tattttgtag	23700
ttttatccat	tgacattccc	ttatctgtag	aattgaatat	atgtgtaatc	agtacatcct	23760
tgatgatatac	aagaacctag	tctggatgag	taaagatttc	tgatgatttg	agtgcgaatga	23820
ttgaatatcg	actactaaat	aatcttttcta	aaccaggga	tgtttgatgg	agtaattcaa	23880
ggatctgaaa	tttaagtcga	ttttgttcat	tctcgatttc	tagatgaaaa	cggacgcgtt	23940
ctcttaattc	aaagaatatt	aactcatgta	taggtaagct	gtctgtttgt	tttaagcgtc	24000
gtcctaaaca	agcaagctta	tgagcatctg	ctgcatcagt	tttccatgat	cttgagcgc	24060
tcgttttaaa	tttggcttct	aacggattca	tttgaatata	gttaatttga	tttacacac	24120
aaaaatcgct	catacctctt	gaatagatac	ctgtagattc	aaaaatgagt	tggtgggtggt	24180
ctaagtcat	caataacttg	agtaataaat	tgtaaccatt	tttattattc	tggaatgaaa	24240
actctttttg	gaattttcca	tttttataat	gtgcaactac	actacttctt	ttactaatat	24300
caacacctaa	gtaatcgata	aaaaaacctc	ctttgaataa	ttgagaagct	aaaaacttta	24360
cttaaccttt	ctcatttcat	tttcttatac	acggtttcaa	gaaccaaca	tactacaac	24420
gaatttcaaa	agcgagagt	aaagctgact	tgttttttat	acggatttaa	aatccaagag	24480
tctggacagt	ctacttctct	ctataactat	aaaaaatagc	tatgaaaaaa	tctatcgta	24540
tagatttctt	catagcta	cttagtatgt	ttaatatggt	taaggttttc	aggtgtttta	24600
atattagaga	atagatttac	tagatataca	gcaccgtatt	gttcagaatt	agctaattgg	24660
ttgagaatga	gaacagtggt	aagatcgagt	gataatacgc	catctaaatg	tggaatacat	24720
gttatcactg	tacaagaggg	tttcttttca	tcccataatt	tcttgagtaa	gtagcgggtg	24780
tgttcatcgt	cgctaaatat	agcttctgtg	tgtatcgta	ttttgattgt	attcatatat	24840
cgttacccct	tttaatatct	ttctgtgtaa	agcatcacat	aataaaaagc	gtctacgcca	24900
tcttcacgaa	tgacgtagac	tttcttaggt	aatgcatttt	gattttttac	atagtttgta	24960
tagtgatatt	ccaatttgta	tgcaggttgt	tcttggtcat	gtgtgattga	gagtatattc	25020
tcatttcttt	gcagtttaaa	aatgtgtagg	taatctgtat	gaggttgatt	gtcccgttct	25080
tttaccatgt	tccaaagtaa	gatttgaagg	cttagagata	gggtgtcact	aatgccttct	25140
gtgatataatc	gattgatgtt	catactattt	tcttccattt	tgcttttctt	tcataatgtc	25200
aatcactttcg	ttaatgactg	taacagatat	ttgtgccact	ttgatccaat	tattcatggt	25260
gattccctcc	ttgttttagt	aaatgacgtt	catcgataag	cgtgttttta	gtgtctgtga	25320
ggtagagaaa	gtccatatca	aaatgatcca	aataaccaat	gctgatgagt	tggtcattgg	25380
ggtacataag	aaatggatag	atacttagct	catgtagctc	atcattgtag	taggtataag	25440
tgtagagtgt	gagatgcgca	agtagagaat	tattaataaa	acgttccggt	agaatatttt	25500
ctgctgtctt	tccaagtgtc	tcacattccc	tgttttcggt	gttagatagt	tggaagagac	25560
gagttatata	ttgtttgagt	tcttgagtgg	ttgttttcat	atcattgcct	cctagatagt	25620
gtgatagtga	tgtagttgat	atacatcatt	gggataatat	atatttgatt	tattatttat	25680
tacgaatccc	ggtgggaata	agagaaaaat	ccatataaaa	acccgtgata	aatgtttggt	25740
taacaaggaa	atcccggaa	cccactcatt	ttgacgaaca	atcaactcat	tattttataag	25800
tattgatgat	agggttgtgt	ctctgtctcc	ttatatata	tattttattta	taaaaataaa	25860
cgggattttg	ggattgtgct	tgcaaatcc	ttctgtctct	tcgaatctgc	aaatcccatt	25920
cttttcccg	taaaaaatca	ttgtgggatg	ttcttagca	atttcaatat	aagcattgtg	25980
tagtcatgaa	aaaaatgacg	gcaatgactg	tttcattaga	taagtgttat	tgaattgat	26040
aaagagaatt	ctaaaaatgg	ttagataaaa	taagtgaag	aatagcagtg	tagttattgt	26100
ttattcaata	gttatatata	aagtttgtgg	caaaaataaa	gacgaagtgc	tagggagcac	26160
ttcgtcgagt	ggatggttat	taaatagttg	tttgattata	tcattattta	acttgagcgt	26220
aacataaaat	tgcttcttat	gatgtcatc	ttttcttatg	tcaatgcgat	cgatgattgt	26280
tagatatagt	gatttcaact	gagatttctc	taatttgtct	atatctttga	atattgcttg	26340
tagtacattc	gcaatcatat	cagcatcata	atgtggagct	tctgcttggt	tatcttgctc	26400
tagttgatag	atttgattat	ttatttgatt	caattcatct	tggtagctaa	gtattgttgg	26460
ttttaataatg	ctatctaagt	caggtgagtc	ttcaatagtt	ttcgttaatg	tatgcatttt	26520
tgctttttatt	tcttcacatt	gtgactgttt	ataggcaata	tcatggttca	aagaagagac	26580
gtctatttga	cttttttcat	ttaccttttc	aaccaattgc	ttcaatacct	ttttgctttt	26640
gataatttcc	aatatctgat	ccataacata	tttttctagt	acatctgctc	taacgctatt	26700
ggcagaacaa	acttttgaac	ctttatttct	aaaattgcta	catgagtaat	acttgattct	26760
tttcttagtg	ccatctttta	atgtattagt	tgtattactt	gcctccattg	ctgcaccaca	26820
tttcggacat	tttacaatcc	cagtcagtag	gtttgttctt	ttgccgtgaa	ctgtgtggtt	26880
cttgcgactc	ctttgacgtt	taaactgtac	tttatcccat	aggttttctat	caataaatagg	26940
cgcattgttta	ccatcagcga	taactcggtc	ctcatagagt	ccttttctgc	ttttatcgct	27000
ccagtgtcta	tacttcgcaa	actgtatctt	tccaatgtaa	aaaggggttg	agatgatgta	27060
ggtaatggac	gaaatactaa	aagggttccc	tttcttagtc	acataacctt	tatgattcaa	27120
tgctgttcgca	atcttacgat	aacctagacc	tttagcgtat	gaatcaaaaa	tatttttaac	27180

aatattcgct	tcatgttgat	tgatcatgag	ctctttttta	ctgtcaggta	ctttatcgta	27240
gcctagaggt	aaattacctt	gataataacc	ttcaatagca	cgttgtcttt	ggccattgta	27300
gacattctct	acaatcgtat	tacgttcaaa	ttctgcgaag	ctggctaaaa	tttggagcat	27360
caattttacct	gttgaactgg	caattttctat	tttttcagtt	agactaaaaa	attcgacatt	27420
aatctttatac	aatttcctcga	caatattttaa	caaatctgag	gtattttctag	ctaaacgatt	27480
tgttttgtag	accataatac	aatctaatttt	accttcgttg	gcatctttta	acatacgttg	27540
taattctgga	cgttgcattg	ttttacctga	tataccacga	tcgggtgtatt	cattgacgac	27600
ttcatagcct	tgaaattgac	aatactctgt	aagttgattc	aattgacctt	gaatactgta	27660
accatcgggt	tgcatcttcag	tcgatacacg	tgcatataat	ccaatacgtt	tcctttttgag	27720
ttgtttcata	ttactttcatt	ccitttcagga	gttattaaaat	gtgattgttc	aacgataattg	27780
agtggactgt	ttttaaagta	gatttccttgt	aatgttttag	tttgagttat	tttgatgcaa	27840
tcgataaaaag	gtgctatatc	ctgtaaagtt	attttatttt	ttatgacata	ttttaatttg	27900
tcacgcgattt	ggtaggttga	ataagtagag	taattctctt	cactttttaca	actagcagat	27960
aaacgittga	acgttttttac	atcaatacga	ttttgagcta	gctttttcgat	aagtgtttct	28020
tggtgttagat	gggtttcttt	atgcttcatt	tggtgtgtgt	ttaggacttt	gagtagttg	28080
ttatttcaatc	gtrttatgaaa	cgattgttct	tcaaaatact	ttttacaagt	gtcgcagcact	28140
tcactttcaa	gttctgtgtgc	attgatactt	ttaaatgggc	atgtacgata	agcgtcattc	28200
atattttttag	gacaaacata	gtaacgtaga	gaatagtctt	ctttttttat	cgtttaagttt	28260
gttaatgttg	attgacagta	aggacatttg	attcgtcgct	ttagcttatt	tctagaattg	28320
gatcgattga	gttggtttatg	aatacgcgc	tcttggtctt	cttcaaatgt	atcaatatca	28380
ataatagggtg	gaacgatatc	attaaacgtg	ccatatttat	tgatgacacg	accgcaatag	28440
ttagggttca	agagaatatt	tctaacttga	tagggcttac	gaggaataag	gttaggatta	28500
ctatccaaat	gttgggaaat	ctttttgtag	cctagacctt	gtaagtacca	gcgataaacc	28560
gattttaactg	tatacgcttc	ttcttcttgt	acaacaaaac	aaccttttct	ataacgatag	28620
ccaaacggag	catgagttgt	gattagctta	ccttgtttgg	cttttttctt	aatcccattt	28680
tttgtttgtt	cgctgatatt	gtttgattcc	atttccgcta	gactcataag	tatgtttcaa	28740
cgaaagcaat	caaactcttt	agacaaatca	aaatatccat	cgtaaacact	gatgattgtg	28800
atgtgatgct	ttttacaaat	ttcaagaat	tgtatggcat	ttttcaaatt	acgatgtagt	28860
cggtttcaagc	gatagcaaca	caatacttta	cattttccag	acgtaattat	ttctaccatt	28920
ttttgataac	ctgaacgttt	tgtatgtcga	cctgttttct	tatcatcata	aaacgccaca	28980
ttagaccatc	catattgctt	agcggtatcc	ataatgagcg	atttttgagt	agctaaagct	29040
tggtgtttga	gtgtactttg	acgtacataa	gcaatcgctt	cttccatggt	atacacctcc	29100
aaaaagataa	tatatatttg	tgagtaaatt	agaatgaaag	gtccaacgtg	cttttaaac	29160
gttggaccgt	cgtgattagt	tatcgttctg	tagctcttca	acgactaaat	cagctagtaa	29220
ttcaatcaat	tcattccattt	tatctactcc	tgtacgattt	catctttaag	ttattaaaaa	29280
tcaattaaat	catcgttctg	ttttttccat	gattcaagta	tcctttttgtt	atccaagtta	29340
atttcagctt	taatagggtc	agcatcttta	gttagacca	aaatagacgc	atattttgaa	29400
tctagcttta	aatggtaaaa	gacaagtgc	tgtrtcttgc	catagtcac	tttaactgct	29460
cttttcgtag	ttattcgatc	acggtcagat	tcgataaatc	ctttatccct	tagtgcatcc	29520
acaacattgt	tgacatcttg	gaaatgatgc	tctatcaaca	tattctttaa	tacagatgca	29580
atgattttta	cttcgatata	atcatctttt	aaggcaatta	gtccatagtt	ctcaatcata	29640
ttcttttaag	ctgtatcatc	agaaaaacta	ccacggtttt	gtgctacaaa	ttgctgtaag	29700
acttcaatcg	ctttatcagc	cagtgcctgt	tcagagactg	tatgagcatg	ataatcaata	29760
aagtagtctc	ttatttttagc	gatatacaata	tctgtagata	aaacatgact	aagaatcttg	29820
gccgaagttag	tgatagccgc	atagcgctta	aacatacgaa	taccagttat	atttgtttca	29880
tcctttcaatt	tatcttttaa	ccaatgatgt	aattcaaaaa	cggatcaaaa	aacaaaaggc	29940
cctagaaact	aggagcacac	ttacacaaga	acaattgata	gataaattag	ctaaaggagc	30000
catcgatgca	gaaacgttca	gaaaacaatc	tcaatcgtaa	cttcaacaat	caaaaccaac	30060
actatcaata	aatgagcaac	aaatttcaag	gtcttttgaa	aatgtaattc	aacaacactt	30120
cacgttaagc	atgtttatacc	gatataattga	tgaaattcat	atttctaaaa	acaaaagcct	30180
tggtgggaatc	tattttcaaaa	atgaaccgct	aaacattgta	aaccaagcta	cgcaatcatc	30240
gattgtctta	ttaatgaaag	gatgaaaaat	atgaaagaaa	tgaaaagaaa	atctgtagga	30300
tgttatgtta	gagttttcaac	aattttctcaa	gacattgata	aatttagtat	taatggttcaa	30360
attacacaaa	taaaggaata	ttgccaacag	ggaaattatg	aattgctata	ctgataatta	30420
aaagtacccc	cgatcgaacg	aaaatatctt	tttgatgact	attagtata	attgtaattt	30480
tatccattaa	tagatgaatg	gatttgaata	atactaagcc	tattgtctatt	ccaccgagta	30540
aaattaccca	ccgcctaat	tcaatacttt	ccggaatcat	ttcaaaaaat	aataagccaa	30600
ttataaggcc	tgcacataat	gaataaataa	agccatgacc	actttgaaaa	cccttcatta	30660
tccaagcgag	tccaccgcca	acaccaattc	caagtgcgga	agctaaccgc	cgatcatcca	30720
tactgcactc	atcccactat	tcttaaaaag	gctttgttta	ttttactcta	aaaaatcaaa	30780
acaaaatata	tgaattcata	ttaaatatta	tttgactctt	tattcagatg	gttatatcat	30840
atatattgaac	atatattaat	atatgttagat	aaatagtgt	tattatata	aaggttttga	30900
attgaaacct	aaagtgaggg	aggataatg	gaagaaaaaa	aggaattaga	ggaagttaat	30960
aataaggact	tagatgatga	aacattattt	gtcgtatcgc	aaacatttaa	agcgttaggt	31020
gacccacga	gaatccggat	tctccatttg	ctctttttata	aggagtattc	ggtaaacggt	31080
attgctgaaa	cgctacatct	tagacaatca	acagtttccc	atcaattgag	gttcttgaaa	31140
aatttacggt	tagtaaaatt	ccgaagggaa	ggcacaacat	tgtrtttattc	ccatgatgat	31200

gaacatacta	tgaatatgct	aaaacaggcg	atcgatcacg	cctgtcatca	ctagtattcc	31260
gtaaacacagt	aatgagtggt	aataataaatt	cacgtcatta	atattgttat	atgatcatat	31320
aaaaatatta	taggcatatg	aaaaggggggt	tttgcaatgg	atatggaaaa	caaaaaaaca	31380
gaatggaaag	cggtgtatga	tatctcgaag	gaaagtgaag	tgggtgtagc	agagagggtt	31440
agtgaatacg	gttgataaat	tcataggatg	tattattgga	tacaaaaagt	ttggatgtgg	31500
tcaatttaacg	tcctggttta	gtaaagctta	ctgcgaatat	attggaaccc	gatatatcat	31560
atatttattag	aaaggtgata	gaaatgaaaa	atattcaaga	gcaacaagca	cacgaaagtc	31620
atagccacga	tcatagtcac	gatcatgac	acggaaaaat	gccaattatt	tcatatttta	31680
ttggcttagt	gttggtcata	attgggcttt	ttttaagtga	tgcaaattta	ttaatacaaa	31740
acatcttatt	ttcaattgcc	acaatcacag	ccggctacca	tgtaattatt	ctcgaaggaa	31800
ttggagagac	agttgaaaat	actaaattaa	agggaaaatt	cactccta	tctcatattc	31860
acatcttatt	ttcaattgcc	ggggcttctc	gtcagtgagg	tttttgggaa	ggaacccctt	31920
tgatacttat	tttttccggc	gctcattttc	ttgaagatta	cgctgaagga	aaaagtaaaa	31980
gagaaattac	taagctactc	gaaatgaacc	caacgcacagc	taaatataatc	ttacctgatg	32040
gaaacacaaa	aatgtttgat	gtcagtgaa	taaaagtgtg	agatcaactc	caagtgtcta	32100
acggtgatca	agttccaatt	gatgggataa	ttttatccgg	tactacctca	attgatgaat	32160
cttctattaa	tggagaaagt	ataccgaaag	agaagtctaa	gggtgacgaa	gtttttggaa	32220
gtacgattaa	tggaaacagg	acttttacta	tggaagtcac	taaggaaaac	aaggatactg	32280
tattctctaa	aattttataa	ttagttagtc	aaaaccaaga	taatcaaca	aaagctgcca	32340
gtatcattca	aaaattcgag	cctaaatatg	ttaatatagt	tttaatcgca	ataccattag	32400
taatgttact	tgctcctttt	ctatttgatt	ggacatgggtc	gcaaagtgtt	tacaggggat	32460
taagtctttt	agtcgcagct	tcaccgtgtg	ctttggcagc	agctactgta	tctgtaacat	32520
tgctctacaac	atctaaccct	gctaaaaaag	gcgtgctttc	aaaagggaag	acttacctat	32580
cacaatttagc	ggatatagat	gcaattgcct	tcgataaaaac	aggaacccct	acgaacggag	32640
aacctaaagt	aacaaattac	tatttctact	attctgtgaa	cgaagaaaa	attattgata	32700
ttatagtcgc	ccttgaagaag	gaatccaatc	accactcgc	taatgctatt	ttagaaaaat	32760
ttgaagttaa	aaataaaaat	gacatcgaa	ttactaatca	aattggaaaa	ggtctgacag	32820
gagattataa	tggaaaaaat	tatcgtattg	gtaagcctac	ttcttttgaa	agtgcttctg	32880
aagagtatac	ccagttcaat	catgattggg	catcagaagg	aaagacgggt	gtatacgtga	32940
cagaaaaatga	agaagtattt	gggattatag	ctctaattgga	tattccgaat	gagcatgcta	33000
aagaaacaat	taattacttt	aagaaacttg	gtatccacac	gactttaatt	actggtgatt	33060
cggaaatgac	gggaaaagct	gtaggcgaac	aattgggaat	agacgaagtt	atcgctaagt	33120
taatgcctga	agataaatcc	agaattatag	agaacaaaa	agaaaaattt	ggagttactg	33180
ccatgggttg	agatgggtgtg	aacgatgcac	cggcccttgt	taatgctgat	gttggtatag	33240
ctatgggggg	cggtactgat	gtggcagtag	aagtatctga	tttggtttta	atgcagaaca	33300
atatttctaa	attagtagac	tctcataaaa	tttccctcaa	tatgggtcgt	gtttataggc	33360
aaaatattat	tttttcaatg	gcagttgttg	cctttttagt	tgctgttagt	ttgttaggat	33420
taactgatat	tacaatcagt	gtaattgttc	atgaagggaag	tactttagtt	gttatactaa	33480
atggacttcg	attattaaga	tctaataaat	gaacgaatcg	attgacatga	atgaactttg	33540
aagtgttgat	tctacaatgt	tcccataaca	ttggacacta	aaaaacagag	caatctaata	33600
aagatgttat	gagtaaaaac	aatgccttgc	ataccgtttt	tatcatacgg	gcggtcaaat	33660
aagcaattaa	agagcatggg	aagcataaaa	tcataaacag	tgacttaagg	cagccagttt	33720
acattcaaaa	gttaaattga	ctgtattaaa	agtttcgaaa	cgattaatat	ccgtttggg	33780
gcaagcgtcg	agccaaagat	aatgccagga	cagagcgtct	ttttccgttc	ttttaagttg	33840
gaaagggttt	accttctcta	tgccaagaca	gtcccagagc	taaaaaggcc	agttgctctt	33900
tttgggcgtt	tgtgaacggg	aatcgcagga	aggggatttt	cccaaccgca	cctggttttc	33960
catcacaata	aagttggcgg	catttgttct	gatattcttg	ggaatactta	cactatgaat	34020
ggccgtatta	agtatacag	gagctgctat	tattgtaata	ctgaatgctc	tccgcctttt	34080
gagggtaaaa	gaataaaagt	aaggataact	aggtaaaagt	gttcaatcaa	aaattgaaca	34140
gcttattttt	catcaaaatc	attataaatc	attataaatc	ctacacttgt	tctgttaaat	34200
gtaccgattt	tttaacctta	ttgtatcagt	aatatcttga	aacgaagtaa	gcgactaaaa	34260
tttctctttt	atcatacgtt	tataaaaaat	cacttttaag	aacggtttga	aaatttttga	34320
aatagatcaa	aataatcttc	tggttaaaaa	acctgtagat	atgatttctc	tcttaaatat	34380
ttgtttgatt	agatttagacc	ctaataagac	gcattcaata	tgtctacacg	tgaatttagt	34440
ctttgaaaat	gtaaggacca	ttattattat	aaaaacccca	gtataaaacg	atacgtgaa	34500
gcgtaccaca	aataaaaact	aaaaaatgaa	tattataatg	atatattaac	aattaaaagt	34560
ttgaactttt	ttggcaatga	tgtttaaggca	aaaatgtatt	gaagaaagtt	aagagttttg	34620
gacataaagt	tctaggataa	gtgaaaaaag	acaatttcta	ttgaagtaat	ataaaaaattg	34680
tcttttttat	aatttttttg	attattttca	gatcgttgag	ctgttacatt	tcttatatta	34740
agtgccatca	gcacaaattc	tagttctctt	ttgtcttttt	tattcctcga	acggacattc	34800
gagtgaatc	caaaaatggc	tttaataatc	caaaaaacag	gctccacatc	aacttttttt	34860
gactgtagat	ggttttttgt	tttgatttga	agttttatac	ttatacattg	gtgtttcaga	34920
ggacattctg	aacaatcatc	acattcataat	aattttaaagt	ctcgtttaaa	aactatattt	34980
atcatgata	taggcataatc	tttttaaatcc	tagtctttta	ttattcggac	aagtgaattc	35040
atcgtaaat	tcgtcataat	ccccattttg	agtatttaaga	aatgtcactt	ttatatattt	35100
tagttttatc	ttttataaac	atttcataag	ttatgagtgg	cattcgatta	aaatgataga	35160
atgctttaga	gtctttattc	atccttgact	caggttttga	atactatttt	tccatacaaa	35220

tgtatatcga	ttggcatttg	cctcaacttt	cgtatcatca	ataaaaaatgg	cttgatcatc	35280
tctaagattt	tacttcaaac	actgaatatg	aaattgaata	aataacgttt	ctaataaagc	35340
atcactttgg	gatttactct	aaatcgatta	atcgttttat	aagaatgctt	tagattttgt	35400
gacagccaca	ccattcggat	tctatcattg	agcaattttt	ctatcttacg	tcctgaaaac	35460
acagattgtg	tgtagggtata	tagaactact	tttaacatca	tttttgata	gtatgatggt	35520
gcacatgat	aatgtctgaa	ttcatcgaat	tcagtctcgg	gaattgtttc	tacaatatca	35580
tttgggggtga	gtattatttg	atgaaagctg	aagataaaaag	ttagaataaa	attactaaat	35640
atagatttga	catctttata	aattaagaat	ttgtcaaaat	aaagggaggc	attctataga	35700
taatggtgaa	tgatgatttt	acgaatgagt	tatatcaact	tatagttcct	atggatgata	35760
aaataaaaaga	aaacattgat	gaagtattat	ctttctacaa	tattaatttc	aaaaaatatt	35820
tatttagtat	ctcttcgta	gtaacctttg	aaaagtgtaa	taaattacga	ggaagaattg	35880
ctaaatatcc	tttttttaca	atttttatatg	aaaaagtaga	atatgatgaa	aaagggatta	35940
agattataat	taatagtaaa	attcttaatg	acatacaaac	gcatgtgagt	catattccta	36000
atactactga	aatttatttg	gttaacttta	ataacctaaa	catttctgaa	aaaacaaaga	36060
aagaatttgg	taaagaatta	aataaaaatgt	ttaacgacca	gaaaaaaaag	aagttagccc	36120
atcaagttgt	aaatattata	gagataataa	aatgggatag	tcattggttaag	tctctaattg	36180
atatcggcta	tttctattta	ggtgctaaaa	atagtgcctt	aaagtttcaa	aaaatacata	36240
ttcaagaaa	aatggactat	cggggaaaagt	aatttcaa	cgatttgaat	tattaagaga	36300
tatctatgat	atagacatga	atcaatttca	accctatttt	gataagaaag	atagtataag	36360
aaaaagatca	aattatgaat	ttgatatgga	gcaattcgaa	tctataagta	cattagtaga	36420
tttgtagag	aattacccac	ttcctaaaag	tgaaaataat	atataacatt	tagaaagtat	36480
taagaaaaat	atatttagtg	ataacgcaga	tcaatcgaa	aagtatttta	atgaaggtat	36540
agataaaactt	aaagaagggtg	catttgaatt	gcaaaaagcaa	ttatataacc	agtatccatt	36600
tcaattactt	atgcgatttc	agtatgaatt	aactgaatta	attaagcata	ttagtatgta	36660
ttttaaaca	gtaaatcagt	caaatatata	tgaagctacg	actttatacg	aaaaatttaa	36720
caatttttatt	ttaaagaagtc	tacttgagaa	taactcgaa	aaagttaatt	ttaaaaactt	36780
tttgaatgga	gtaaaatttg	aagaatcaac	aatcaatgca	gatgaggaaa	taattgttaa	36840
aaaatacaat	gattttgtag	ataatattga	gtttaataaa	gatgattttg	ataaaactata	36900
tgatcaatat	gaggtgttta	atagtataac	taaatattgtt	acattaaatg	aagatgaaat	36960
aaaaatgggat	catatatttg	tataataata	taaattaaaa	accctttca	ttgataaaat	37020
aatcattgat	aacttgaaaa	acattaaaag	tcaatatatt	gatagtaaaa	ctatgttgga	37080
aagagaatac	aataaaaaatg	gtaattttat	ttttgatttt	ttaaatttag	caaaaatgtaa	37140
agatgagaat	gaatttagatg	aggaaataga	tgagttactc	ttcaatcttg	ataatatagg	37200
taacagatta	ctaaagaaag	ttgtattagg	tcactctaaa	aatataaaaat	attcaaacgc	37260
actattaaaa	gaaattcgga	gaatgataaa	ggtttttaaat	ttatattcct	cacaaaaaaa	37320
tcaatccaac	atgggtgtca	cttaccatca	attgcaaaaag	agcgataatg	aatttgataa	37380
tagaattaat	ttactttaca	aggaaattagt	ttatctaaga	gtaaaagaaag	aactttttaa	37440
taacagtaaa	tatactcata	atgatgatag	atagacattt	aatttgataa	atgaataagt	37500
ttaagctaac	tcaattgagt	tagctttttt	ggcttcccc	tctttaatga	attttgggga	37560
agctaacgat	tagttctaaa	aatggttgata	aggtatatct	tgtaacgtta	ctaataaaga	37620
tttcccgggc	aatcaaactt	gggggtgagt	ttaaaaatgg	aaagcaaagt	agttgtaaaa	37680
gtagaacatg	ataacgataa	attacgagtt	gagctaaaacg	tttcgaaaag	agatgacttt	37740
aactatcaaa	tgcactttgc	aataagtgaa	cggtcatatg	cattactaac	tgtaattgatt	37800
ggtagagcgt	taattgttacc	aagagggaca	gtattctcat	gctatgaaag	gttctgttgc	37860
aaagtgtaat	ttatagtata	attttaacaa	aaaggagctt	tctgtatgaa	ctatttcaga	37920
tataaacaat	ttacaagga	tggtatcact	gtagccgttg	gctactatct	aagatatgca	37980
ttgagttatc	atgatataatc	tgaaatatta	agggaaacgtg	gtgtaaacgt	tcattcattca	38040
acggtctacc	gttgggttca	agaatatgcc	ccaattttat	atcgaatttg	gaagaaaaag	38100
cataaaaaag	cttattacaa	atggcggtatt	gatgagacgt	acatcaaaaat	aaaaggaaaaa	38160
tggagctatt	tatatcgtgc	cattgatgca	gagggacata	cattagatat	ttggttgcgt	38220
aagcaacgag	ataatcattc	agcatatgcg	tttatcaaac	gtctcattaa	acaattttggt	38280
aaacctcaaa	aggtaatattc	agatcaggca	ccttcaacga	aggtagcaat	ggctaaaagta	38340
attaaagctt	ttaaacttaa	acctgactgt	cattgtacat	cgaaatatct	gaataacctc	38400
attgagcaag	atcaccgta	tattaaagta	agaaagacaa	ggtatcaaag	tatcaataca	38460
gcaagaata	ctttaaaagg	tattgaatgt	atttacgctc	tataataaaa	gaaccgcagg	38520
tctcttcaga	tctacggatt	ttcgccatgc	cacgaaatta	gcatcatgct	agcaagttaa	38580
gcgaacactg	acatgataaa	ttagtgggtta	gctatatatt	ttactttgca	acagaacctc	38640
caatatcatt	aaagcaacac	cagaaactat	gaaaacatca	gcgagattaa	agataggata	38700
atcaatgagc	cgaaaatcaa	ggctatctat	tacttctcct	ctaatacagc	ggtcaaaaaa	38760
gttcccta	gtccaccta	gcaacagtga	taaggcaaaa	gagattcgtc	ggttattcct	38820
tccttctgtt	tgtaaaataat	aaatgatacc	cagtacaaca	attaacgtta	caataataaa	38880
aaaccagcgt	tgaccttgca	aaattccaaa	tgctgctcct	ttatttcgaa	gagaagtaat	38940
atggaatact	cgttcccata	aaggaatggt	ttgacctatt	tccattcatt	tgacaatcgc	39000
agatttccat	agttgatcaa	tgattaaaac	gatgactgca	atgatatagt	agatcctgat	39060
tctcctctc	caatattcat	tatttttaaag	tataccatga	tataacgaaa	aaatgtatat	39120
tttattgttg	caataaaaacg	ttatattatt	tatactaata	tataataaaa	taataatttg	39180
aatgttattt	tatacactaa	ttacagagga	ggggtgtgtt	tgagtattac	ttccataaat	39240

aaaaaagaac	atgatttaga	tggtataaaa	tcaaggggaa	aagatgcttg	tgagacattt	39300
atatttgacc	cagaaaaggt	tgagcgccgt	cagcaggaag	tcggtcaaac	ggatggctta	39360
tcacaattgt	ttaaagtttt	tgcggatgat	acacgggtga	aaattgttta	tgacttacg	39420
caagaagatg	aaatgtgtgt	ctgtgatgta	gcaacgatta	ttggttctac	gaatgctact	39480
gcttcacacc	acctacgtat	gttacgtaat	atgggggttg	ccgagtacca	taaaaaaggg	39540
aagatagttt	tttataaggct	agtaagtaat	catgtgcatc	accttatgca	agaagcacta	39600
cagttgaagg	aaaagaagta	aatgtgatga	gtgttgggaa	aaattagtta	aaatgttaca	39660
aacaactcag	tcctccgttt	tacatgatgg	aatgacagttg	ctcaaaaata	aaccataaaa	39720
attacctaag	aaaagaccag	tagataaaaa	atcatctcag	gagattttaag	acctgggtatc	39780
cactagggct	taaatcttgt	tttttctctg	aatgtgtacc	tgatgggtcca	aattatttgt	39840
gaaatggaat	gaattaaagt	aaggagagtt	tgtaatgttc	tcattggactg	tagtatctct	39900
tgtgttactc	acaagtatag	ctaactctgt	tgaggagattt	attgtcgtga	gaaaagaatg	39960
gtcccccaaa	gctcttacat	atttaatggc	ttttagtgc	ggttttcttt	tatccatagg	40020
tattcttgat	ctaagtccag	aaggattaga	aaattcacct	gaaaatggaa	tctatatatt	40080
aataggattt	ttagtattat	tttcttttca	aagaatcctc	acaactcatt	ttcatttcgg	40140
ctatgaaaca	catgaggata	aactcagtaa	aaaaacgggc	ggtttaggtg	cctttatcgg	40200
aatgaccatt	catagtttct	ttgatggggg	ctccattgtt	gcgggattcg	aagtaagcag	40260
tgaattaggt	ttccttgtgt	ttgttgcgtg	attacttcat	aaaataccag	atggcttaac	40320
cttttcttgc	attgttcttg	tagtatttaa	tgacaggaaa	aaggcgttta	ttgccttcgc	40380
agtactggct	ttggctacta	tatttggagg	agcttttagta	tggtactaca	gtgacacaga	40440
atttgcagct	gaagtacttg	gcgattcttt	tgcaagaatt	gctttgtcct	tttcagcagg	40500
tgtttttcta	tatgttgcag	caacggactt	acttccagtt	gttaatcaat	ctgaaaatcg	40560
aaaaactggg	ctttacgttt	tgcttgggtg	agccgttttc	tatatagctt	cttggatcat	40620
aggagttgtt	gggttgggaat	gaaaatatta	aaggaatagc	cttgaataat	cagttgagga	40680
aattaaacag	aaaagttgag	tttagtctta	gcaaaaaaag	aaataaaata	caatcaaata	40740
atcttttgac	tatctatatg	tgtggatata	taataacaac	agaacataac	gtaattattca	40800
aatgaatatc	ataatgagag	atggccaaga	atataggaat	tccacatgca	ttgattgata	40860
aaagatacat	tggttaatta	agaaggaggt	tattaaatat	gagtgaagca	acgaagccat	40920
tagaggagaa	atatgtctat	cgtgttgatg	gattttcatg	cgcaaaactgt	gcaggaaaagt	40980
ttgaaagaaa	tgtaaaaaaa	attccgggag	tagaggatgc	aaaagtaaat	tttggagcat	41040
ccaaaatttc	cgtttacgga	gaagcaacgg	ttgaagaatt	agaaaaagca	gggtgcctttg	41100
agaaccttaa	agtggctcca	gaaaaacctt	ggcggcaggc	tccgcaagag	gttaaaaaag	41160
acaaaaatat	atatcgtgtt	gaaggggttt	catgcgcaaa	ctgtgcaggga	aagtttgaaa	41220
gaaatgttaa	aaaaattccg	ggagtagagg	atgcaaaaagt	aaattttgga	gcatccaaaa	41280
tttccgttta	cggagaagca	acgattgaag	aattagaaaa	agcaggtgct	tttgagaatc	41340
ttaaagtggc	ctctgaaaaa	cctgtacggc	aagctacaca	agagattaac	caggaaaaag	41400
aggatgaaaa	agaagaaaaa	gtgccattct	ataaaaaagca	cagtacttta	ctctattcga	41460
ccttattgat	tgttttcgga	tatctttcag	tctttgttaa	tggggatgag	aacattgtta	41520
ctacattatt	attttagtag	tcgatgttaa	taggaggatt	atcgcttttt	aaagtgtggt	41580
tccaaaactt	gttacgcttt	gaatttgaca	tgaaaaacact	tatgactgtt	gcagttatag	41640
gtggtgcat	tataggagaa	tgggcagaag	tttctgttgt	tgctatactc	tttgcaatta	41700
gtgaagctct	agaacgattt	tctatggata	aagcgagaca	atcaattcga	tcattaatgg	41760
atatttgacc	taaaagggca	cttgttagac	gaaaagggtca	agaaatgatg	gttcattgtg	41820
atgatattgc	agttggagat	attatgattg	tcaaacctgg	tcaaaagatt	gccatggacg	41880
ggatggttgt	aagtgggtac	tctgctgtta	atcaagctgc	cattacaggt	gagtcagtc	41940
ctgttgaaaa	agcggttgat	gatgaagtat	ttgcaggtag	tctaaatgaa	gaaggattac	42000
ttgaagtaga	aataactaaa	ttagtagaag	atacaaccat	ttcaaaaatt	attcatcttg	42060
tagagggaag	acaggagagaa	cgagcaccat	ctcaagcctt	tgtagaaaaa	tttgcgaaat	42120
attatactcc	gatcatcatg	atcatagctg	cgtagtttgc	tgtagttcca	ccattattct	42180
ttggggctag	ttgggaaaca	tggttttatc	aagggttagc	tgtttttagtc	gttgggtgtc	42240
catgtgctgt	ggttatttcc	accccgattt	cgattgtttc	agcaattgga	aatgcagcga	42300
aaaagggtgt	cctaataaaa	ggtggcggtt	atttagaaga	aatgggtgcc	ttaaaggcca	42360
ttgctttcga	taaaacaggt	actttgacaa	aagggtgtccc	tggttgtaact	gacttcaatg	42420
tgttgaacaa	acaggtagat	gaaaatgaaa	tgctatccat	cattactgca	ttagagtatc	42480
gttctcagca	ccctcttgca	tcagcaatca	tgaaaagagc	agaagaggcg	aatatttctt	42540
attcagatgt	tgtgatagat	gacttctctt	ccattacagg	aaaagggaatt	aagggtactg	42600
tagacggaac	gacctattat	attggaagtc	caaaaactatt	taagggaactg	tcaaaactta	42660
gttttgataa	gaatttagag	aaaaaagttg	caactcttca	aaatcaaggg	aaaactgcta	42720
tggttggttg	aactgacaaa	gaaatactag	ctattattgc	agtagcagat	gaagtacgtg	42780
aatcaagtaa	agaagtcat	caaaaactac	atcaacttgg	catcaaaaaa	acaattatgc	42840
ttaccggtga	taataaaggt	actgcgaatg	ccattggaag	tcattgtcgg	gtaaaagaag	42900
ttcaggctga	attaatgcct	caggataaat	tggtattatat	taaacaattg	aaatcggaat	42960
acaacaacgt	agctatgatt	ggcgatgggt	tcaatgatgc	acctgcattg	gcagcttcca	43020
ctgttggaat	tgcaatgggt	ggagctggta	ctgatacagc	attagaaacg	gcggacgttg	43080
cactaatggg	agatgattta	agaaaacttc	cgtttacggg	aaaactaagt	cgaaaagcgc	43140
taaacataat	aaaagctaac	attacttttg	caattgctat	taaatattat	gccttattat	43200
tggttattcc	aggttggtta	acactctgga	ttgcgattct	ttcagatatg	ggtgcaactc	43260

ttctttagtc	gttgaacagt	ttacgactta	tgcgagtga	agattaagag	taaaaagagt	43320
gtgggacata	aagtcccagg	ataagtaaaa	aaagacaatt	tctattgaaa	taatatagaa	43380
attgtctttt	ttattatttt	tttgattatt	ttcagctcgt	tgagctgtta	cttttcttat	43440
attaagtggc	attagcacia	atcctaattc	tcttttggct	ttatctatcc	ctcgaacgga	43500
cattctagtg	aaacccaaaa	tagccttcat	aaatccaaaa	acaggctcca	catcaatttt	43560
tctttgactg	tagatggttt	ttgttttttg	ttctgaaagc	tttttattaa	tttgggcttt	43620
aaaatattcc	caattataat	ttttcattat	ttttttattt	gtttttgaat	tgaagtctat	43680
acattgttgt	ttcagagggc	attctgaaca	atcatcacat	tcatataatt	taaaagtctc	43740
tttaaaacca	tatttatcat	gacgataggc	atatctttta	aatcctagtc	ttttattatt	43800
cggacaaatg	aattcatcgt	taatttcgtc	ataatcccaa	ttttgagtat	taaaagtgtc	43860
actttttat	tttttagttt	tatcttttat	aaacattcca	taagttatga	gtggcgttcg	43920
attaaaaatta	tctataattg	ccatataaatt	ggcttcgcta	ccataacctg	gtgagctac	43980
aatatattca	ggtaaatgac	cgtaggtctc	ttgtattgta	tttaaaaaag	gtatcattgt	44040
tctttagatca	gtcggatttt	gatacacatc	ataaaataaa	acaaattgag	aatttgtcgc	44100
tctttagata	ttatacccg	gtttaagttg	tccatttttc	atatgatctg	ttttagaata	44160
actatttcta	tcctttaaaa	tagatttttg	gacttcgtat	ttatgctttc	gctgagagta	44220
atcattaatt	tgctttttgt	attttttaat	tttagttcct	ttgagccgta	tttgttttct	44280
tatttttagta	catttttcat	tatcgatatg	ttggtttaaa	tccttcgattt	ctttatctaa	44340
atgactacca	atcaaatcta	tttcttcttt	tgtaaagtca	ttatcatgat	cttttttaaa	44400
ctcaggtatg	atttttatata	tcaccaattc	atgatagagt	gcttttagagt	tttcatctat	44460
tctttagacta	tggttttgaa	tactcttttt	ccatacaaat	gtatatcgat	tggtcatttg	44520
ctcaactttc	gtaccatcaa	taaaaaatgg	ctgatcatca	ataagatttt	gtttcaaaag	44580
ctgactatga	aattgaataa	ataatgattc	taataaagca	tctactttgg	gatttactct	44640
aaatcgatta	atcgttttat	aagaaggctt	ttgattttgt	gatagccaca	tcattcggat	44700
actatcattg	agtaattttt	ctatcttacc	tctgaaaac	acagattggg	tgtaggcata	44760
taaaactact	tttaacatca	tttttggatg	gtatgatgtt	gcacctcgat	gatgtctgaa	44820
ttcatcgaat	tcagtctcgg	gaattgtttc	tacaatatca	tttcatgttc	gtgaaatatc	44880
atttgtgggg	ataagaactg	aagtttccat	tggtagagta	agttgagtca	tggtataaat	44940
tttttagtgg	aggcacctcg	tttaatttagt	ttagttagtg	ttattaaatt	atagcaaaag	45000
gccttatttt	tttaaggtat	tttaatgtaa	aattacatat	gaatacaaa	tattttggcg	45060
agactcttga	gggaacagga	caagctgaag	actacaggct	gaagctgtcc	cctaagaaa	45120
cgagccaaca	atcgaagta	ttgtaataaa	agaagccagt	aaatgaattt	atgaaaactc	45180
atttactggc	tattttgata	ggaattatgt	cccaggccct	tttaataaaa	atgttagatta	45240
ttttttataa	attgtctaatt	aagagaagaa	aaataggtga	aaataagaaa	aaggttagat	45300
acatatataa	caactatatt	cttgagtaca	aatagtaatt	atagttactt	atcaaaagg	45360
gaatctagga	tgactggaga	agtgaaaaaa	tatgtagacc	ttttagtgat	aggagcagg	45420
tctggagggt	atgtggcggc	aatacgtgct	gcccagttag	gaaaaaagg	ggtactgggt	45480
gataaggcgg	agttaggagg	agtttgcctt	aatcgagggt	gtatcccttc	aaaagctcct	45540
atttagtgat	ctgaacgagt	caaacacatt	aaacatgcca	atacaatggg	gcttaagggt	45600
tcgggtgagg	ttcaagttga	tatgccagaa	gtagtaaaat	ggaaggacgg	aatcgtgaac	45660
aagctaacag	atgggattcg	caccttggtt	aaaggaaatg	gtgtagagg	catcagtggt	45720
gaagcctatc	tcactgaagc	acatatgtga	aaaataaaaa	tagaggacga	ggaacagatt	45780
ttttcttaca	aagattttaat	ctttgcaata	gttcttttgc	cagtcgagtt	aaaaagtgat	45840
ccatttgatc	aaaaaagaat	catttcttca	acggaggcat	tgcaactaca	ggaagtaccc	45900
aatcattttg	ttgtggtagg	tggtgggttat	atcggtttag	agttaggtac	tgcttatgca	45960
aaagtgggg	caaaagtgac	catccttgag	ggatcggata	caattttgtc	cgggacagat	46020
cctatcctaa	caaaaacagt	aaaacgtcat	ttaaaggaaa	ttggaatcac	tggtataaac	46080
gatgcctttg	ttcaaggttg	agaaaataca	ggcgatgaag	ttaacgtcca	tgttcaagtt	46140
gatggaaagg	aagaaattat	tcaatgtgat	tattgcttag	tttctattgg	gagaaaaaca	46200
aacacaggta	aaattgggtc	ggaaaatatc	ggagttagat	tagacgacca	aggattttat	46260
aagataaata	acaaatgtca	aacaaacatt	gaacatgttt	atgcaatagg	ggattgtgct	46320
gggtgtgacc	tccttgctca	taaagctagt	tatgaagcaa	agatagcagc	cgaagtgtat	46380
agtgtgtcaa	atagtgtgat	tgatttttcaa	gcgatgcctt	ttgttatctt	cagcgatcct	46440
gaagtgcctt	atacagggtt	aacagagaag	gaagcaagg	aaaaaggata	cgaacagata	46500
tccagtcggt	ttccattcca	agcaaatgct	agggcgttat	ctgtctcggg	tgcaagtggc	46560
tttgtacaag	ttgtagccga	aaagaatacg	aaaagagtgt	taggagtaca	gatggttgga	46620
ccagagggtat	cctctctgat	tcagagggct	gtttttgcga	ttgaggctgg	ggcaaatgca	46680
gaagatctta	gccttacgat	tcatgtctcat	cctaccttac	cagagccact	tatggaagca	46740
gcagaagggt	tgatgggaca	tgctacacat	atgttgaata	aaaagcaata	atgtgaatgc	46800
aggccaacct	gcactttttc	ataagtgcat	gttgaatttt	tattaatgga	tggaactata	46860
tgacacattt	gtattgatag	atgtattact	gtataaaatt	cctgatggta	tggaattaat	46920
actattcatg	aattttcta	gaactgggtt	aatacaaaat	atgaaatata	tcaaatcggt	46980
tttctgactg	tttatgaacg	atgaaggagt	tgtatataat	gaattttaatt	tttaactatt	47040
tctctgcttt	aggttctttt	atagtaacca	atgtcgtatg	tatttttgct	ttgatgttac	47100
tggttcttca	agcaagggtc	caagctaata	cgggtaacag	tggaatagtt	agcatggagt	47160
cgaaaggaaa	ccgtattttt	ccaagagata	tagtcatttg	ccaatatctt	ggttttgcac	47220
ttttagtttt	aatcagtcct	ttagcaacat	ttggagtaac	actcattcct	gatcagtggt	47280

taggtttgct	aggattaata	ccgatatatc	taggagtaaa	actctttata	aaggggtgaag	47340
atgaggatga	aggtaacatt	ctttccaact	taaacaaatt	taataagttc	tatttaagtg	47400
tagcctttat	cacattcgcc	aatggcggag	acaatattgg	aatttatgtt	ccattctttt	47460
ctaccttaaa	taacaaccaa	ctgataatta	cagttgttac	tttctttata	atggttgctg	47520
tctggtgttt	aattggctat	cgtctagcaa	ggttcagata	tgtttctgaa	acacttgaga	47580
aatacggccg	ctggattatc	ccaattgtgt	ttataggatt	aggaatatat	attatgggtg	47640
agaacgaaac	tttccgcgcc	attttgagtt	tagtgaatta	aaaatttctc	aaaagtacct	47700
ctgattttaca	gtaggacttt	gatattttaga	gtaaatattt	atcctctgac	aaataattct	47760
atggatacgc	tcatctatat	tttgcttagc	gtacaaaatt	tccgaaatgt	tggctgtacc	47820
ccaataagca	attagaatat	tatcaaaatt	gttaattaag	aatagccctc	gaaaaaatcg	47880
ggggcttttg	ttttggcata	agacggccaa	aacaaaagcg	aaccaaaagg	agtgaatgtg	47940
atgtgcataa	cgcacacaca	tcacattcac	attaaaaacta	aattcaaaat	ggagggaaag	48000
tgaagattca	ctttcccttt	attttcattt	ttagaattta	tttttttggtg	ttgaaacgct	48060
cacacgtaca	atcaaagatt	gtacttttaa	caagcctact	caatcttaca	aggggcaata	48120
aaactttttta	gtttctgttg	caaagttaaaa	aatatagcta	accactaatt	tatctgtca	48180
gtgttcgctt	aacttgctag	catgatgcta	atttcgtggc	atggcgaaaa	tccgtagatc	48240
tgaagagacc	tgcggttctt	tttatataga	gcgtaaaatac	attcaatacc	ttttaaagta	48300
ttctttgctg	tattgatact	ttgataacct	gtctttctta	ctttaatatg	acggtgatct	48360
tgtcfaatga	ggttattcag	atatctcgat	gtacaatgac	agtcagggtt	aagtttaaaa	48420
gctttaatta	ctttagccat	tgtacacctc	ggtgaaggcg	cctgatctgt	aattaccttt	48480
tgaggtttac	caaattgttt	aatgagacgt	ttgataaacg	catatgtctga	atgattatct	48540
cgttgcttac	gcaaccaaat	atctaattga	tgctccctcg	catcaatggc	acgataataa	48600
tagctccatt	ttctttttat	tttgatgtac	gtctcatcaa	tacgccattt	gtaataagct	48660
ttttatcgtt	ttttcttcca	aatttgatac	aaaattgggg	catattcttg	aaccaacagg	48720
tagaccgttg	aatgatgaac	gtttacacca	cgttccctta	atatttcaga	tatatcatga	48780
taactcaatg	catatcttag	atagtagcca	acggctacag	tgataacatc	cttgtaaat	48840
tgtttatatc	tgaatatagtt	catacagaag	actccttttt	gttaaaatta	tactataaat	48900
tcaactttgc	aacagaacca	tttgcgatac	aacgaggcga	cattagccgt	taatttgctt	48960
aaactgtagaa	gatttaaaaag	aacctcttgc	catataattta	acaatgttgt	ccgggataac	49020
aacacagtga	atccaccgtt	tagttaagat	gatggatttt	ttcaaactgt	ggatgaggta	49080
cagagtttca	ttagataaaaa	acagggaaaa	cttatttaaag	agtgatttct	gtgaggagga	49140
taatgatgac	aaagaaatac	gatcttattg	tgtattgtac	aggttctgcg	gggtcaatca	49200
caggacgaaa	atgtaataaaa	gcccgttgga	atgtagctat	ggtagatgac	agggcggttg	49260
gaggcacgtg	tgcactacgt	ggatgtgacc	caaaaaaggt	tctacatggt	gctgccgagc	49320
ttattgattg	gaacaaacgg	atggttaaga	atggagtacc	gtctgaagtc	tccatcaact	49380
ggaaaagatct	tatgaattttt	aaaagaacct	ttacagatga	tgctccggaa	aaaaaagagg	49440
aagcattgaa	taaacaggga	atcgatacgt	atcatggcaa	tgcacttttc	gtgagtgaag	49500
acaaacttga	agtgaataaaa	gaagtgtctg	aggggagtc	tttcttgatc	gctagtgggtg	49560
cgaacacctac	ccctttacc	ataaaaaggag	aagaacatct	tacttatagt	gatgagtttt	49620
tggagtgtga	tgaattacca	caaagaatcg	tctttgttgg	tgggtgggtat	atctcggttg	49680
aatttgctca	tatcgcgga	cgtgtgtggt	cagaagtcca	tattatccat	cgaggtaaaa	49740
gaccttttga	gaattttgat	atagatcttg	tagatatcct	tttagaaaag	tcgaaagaga	49800
ttggcataca	ggtacatctt	caacattccg	ttgaatccat	tgaaaaaagaa	caaggaaagt	49860
ttcatgtgta	cgctcgaaaa	aaagaggata	taacgcggtt	tgaagcagac	attgttattc	49920
atggtgtctg	acgggtccct	gccttagata	tgaatcttga	aaaagggaaat	atagaaagga	49980
aaaacacatg	tgctccatgt	atagagtatt	tgcaaaagtgt	aagtaacccg	aatgtctatg	50040
cagctggaga	tgtgtcagca	acggatggct	tgccccac	acctgtagcc	agtcagatt	50100
ctcatgtcgt	agcatcta	ttattgaaag	ggaacagcaa	aaaaattgaa	tatcccgta	50160
ttccatctgc	tgtattttacc	gtacctaaaa	tggtcatcgt	aggtatgagc	gaggaggaag	50220
ccaaaaactc	tggccggaat	attaaaagtaa	agcagaaaaa	catctccgac	tggttacgt	50280
ataaacggac	aaatgaggac	tttgctgcgt	ttaaagtgtc	aattgacgag	gatagtgaac	50340
aagtgtgtcg	tgtctatttg	attagtaatg	aagccgatga	actaattaac	cactttgcaa	50400
cagccattcg	ctttggaatt	tcaaccaaag	aattgaaaca	aatgatattt	gcctatccaa	50460
cggcagcttc	ggacattgca	cacatgttgt	aagtttgcgt	tttgtagat	gtttataaac	50520
cactttatcg	tctaattcttg	ttatatgatc	ttagaatcaa	aaagaaaata	acttttttga	50580
cagccacatt	tttcaacgga	agaatgtggc	ttcttgccgt	gaagagcaga	tatctttatt	50640
cttaaaacttc	taaaaaagct	tatgtgaaca	cttgataaat	aaggtttttt	atctgacct	50700
ttttataaga	ttattctata	aaagaaaaaa	taatgtatga	cttgaccgtg	tactatagta	50760
cagggtttat	actttttatt	gaggtgacaa	tatggagatg	aaaatcagtg	aattggctaa	50820
agcgtgtgat	gtgaataaag	aaaccgttcg	gtattacgag	cggaaaggat	tgatagccgg	50880
gcctcccaga	aacgaatcag	ggtatcgaat	atattcagag	gaaacagcag	atcgggtacg	50940
gtttattaaa	cgaatgaagg	aattggattt	ctcgctaaag	gaaatccacc	tgtgttttgg	51000
tgtggttgat	caagatgggg	agagatgtaa	agatatgtac	gcctttaccg	ttcaaaaaac	51060
caaaagaaatc	gagcggaaaag	tgacgagatt	gttacgaatc	caacgggttat	tagaggaatt	51120
aaaagaaaag	tgtccagatg	aaaaggcgat	atatacctgt	cctattattg	aaacgttaat	51180
gggagggcct	gataaataaaa	tgggggaaga	tttgaatgaa	aaaacgcatt	tccttcaccg	51240
ctataatgac	ggtgttggtta	atcgggttaa	cagcttgtgg	agcagaatct	gataccgcga	51300

atgaatcaaa	ggttcaagac	attcaaggaa	atccagtcag	cctaccta	gagaaaccca	51360
cactcattta	ttttatggca	acctggtgtc	catcttgtat	atacaatgag	gaaatcttta	51420
aggaaattca	tcaactaaac	ccgaacgatg	ttcaattgat	cacagttagt	ttagacccta	51480
acacagatac	aaaagaaaagc	tttgcgaaat	ttaaacagga	ttatggcggg	gattggcccc	51540
atgttttaaa	gataggagt	gaattatgag	tttttcgttt	ctcttcattc	tgaccgctgg	51600
aatggttgcg	gcctttaatc	cttggtggtat	cgccttgctt	ccttcttata	tctcctatct	51660
tggtggagcg	atgaccacgg	ggtttttaac	cgctatgca	atttttaaag	gattagggct	51720
aggattggga	agcgactaa	cagggaatttt	tggttttga	ttggctggtt	tggtgatagg	51780
cattgcttta	ttggggttgg	gcatgctatt	tccgattcct	tcattggtta	tggttatact	51840
ttttcaagtc	aagccaggga	aatgggtctat	tggaagcat	ttggcgatta	aaataggatc	51900
atcacttgg	tgtaccttgc	gcatgctatt	ctatttttac	ggaatagcct	atgccgtgac	51960
tagcgtaacg	gccgtgatca	cagcctttat	ggtgggtgtc	tctgcatcgc	tgaatgacaa	52020
gacagcgatc	acgatggtct	tcaagttcat	catctactcc	ccttggtatgg	gaattgtggt	52080
ctatatgggt	tcctatccaaa	cattgatttc	acgacaattg	gtacagaagt	ttctgcacaa	52140
ggcttattac	tggtatttcg	aaatagcagc	attgtgtgatt	ttcctctccg	gtttgtacat	52200
gggtgaacaa	aaatagatg	gttctggtgg	catttgtaca	ttttaaaatc	caaccgatca	52260
ctataggcca	tgatgtacc	aaagatgtaa	aaaagctaaa	cgaacaaatt	tcaagttagg	52320
atgatggatg	agaatcgctc	ttaccaaaag	aatataaatt	ttttagaag	agtggtaga	52380
ttattggttc	ctttatttgg	gaaaggtaac	cgctggggtg	tttgggcctt	tttgggaata	52440
ttaggggagca	caggatttgg	tcctttactt	tggtgcgcag	gaccgattct	ccttgttgca	52500
ggcattttttg	gcattgtggc	tgccctcttt	gctgggtgca	caggaaattg	gtgggtgacc	52560
aacaaataca	attctcctga	cattgttatg	attgctctga	tcctcagcaa	gttgttgaa	52620
cctccagaga	gcgtggatcg	aggcaatgga	aaaacaaaaa	ataaaacgga	ttgctgtacg	52680
ctgtctatca	aactttaaat	gaaacatgag	acaagataaa	tatgagataa	atgtacagaa	52740
cccattcaag	gcatgacatg	agaaagaggg	attcaaatga	ctcaaaaattc	atataaaata	52800
gccggagcta	aagatgtttc	caacagctgt	gaagaacatg	taaccgaagc	attggaacaa	52860
gatgatcaga	tcgaaaaggc	ggcggatttc	cgacgcggtg	aggccatttt	tgaactcagc	52920
gaagaaagcc	agccctctga	taagcaaaat	atttcggcag	ccggctatca	acccggagag	52980
ctgattattg	gttccggcgg	aaacagtgta	gatttcaatc	gggatggcga	ttacgatctt	53040
gcgaaagtgg	ccatggtaga	tgccggcgtt	tctgcagcta	tcaaggccaa	tgaaaacggg	53100
gtaccgtcaa	aaaccatgct	acgggggaacc	gtcgggggga	cctgcgttaa	catcggttgt	53160
ttaccggagc	ttcaaacgag	tcgtgcccgt	gaaataaacg	gtctcgccca	aaacaattcg	53220
gatggattag	tcagtcaaat	gcgtcaagaa	gcggaccttg	cccaattgac	cgaacaaaaa	53280
tttgatctca	ttcgtggcga	ggcctcggtt	aaatatatag	acttgatcga	agaatatgga	53340
caaaacatca	cgtctaaaag	atcgacgata	atcgacgata	agacgataca	agtgaatgga	53400
atcccgggaa	tgaatgaggt	gcaacggggg	gcaacggggg	cttctccggc	tgttccggaa	53460
gttccacaac	gattggcagt	acaagtacat	acaagtacat	ccgcactcga	attaaaagag	53520
tttcacaacc	tcggaacaga	ggctatatcg	ggctatatcg	cagcggaatt	agggtcaaat	53580
tacgatctcg	aaatttcgga	atgcaaaaga	atgcaaaaga	gcgagcgtct	gtttaaaacc	53640
atcactgggg	tcacttatca	gaatccttaa	gaatccttaa	ctgagcaagg	acttaacctg	53700
gaagtgaacg	gtcaagaaca	caaaacggta	caaaacggta	agtcgacaag	catttatatt	53760
aagccgaaca	cagagacttt	gccgatcaag	gccgatcaag	tcctcgtggc	aacaggaaga	53820
gaagtgctga	ccaatgaata	tcagcagggt	tcagcagggt	tgaaaacagg	gaaaaaaaggc	53880
gtgaccctcg	gtccgcaatt	tcgaataacc	tcgaataacc	gaatatatgc	cgcgggcgat	53940
aatgcgttgg	gtctagcgaa	gcagcttatg	gcagcttatg	aaggcgggat	tggtggcaat	54000
accaatccat	cgatcgccac	actcttcgct	actcttcgct	ttgttcccgg	cgtaaccttc	54060
gatgtcaaaa	catcggtcct	actgaacaac	actgaacaac	aggcaaaaaga	aaaagggttac	54120
acaacagggg	tctataaaat	gctgtaccgc	gctgtaccgc	gggccttagt	caatcacgaa	54180
attgtgagtg	aaaatgctgg	gctgtaccgc	gctgtaccgc	agaaattgat	cggggcgcac	54240
ttgaccattg	aagaccttac	tgtagtcaac	tgtagtcaac	cgtagcgggt	tcaatttgga	54300
aagcttgacg	ccttgacggt	ggatagcttt	ggatagcttt	gcgccttatt	taacgatggc	54360
tggttccttt	tgattcta	tgataaagac	tgataaagac	gtatcgaaat	tatcttgttg	54420
aatataagga	ggaataagct	gctatgttgc	gctatgttgc	aggaggcact	taaaacaatg	54480
acttttgatc	aagggggaagc	tatgaaaaat	tatgaaaaat	atttcagaat	tctcagccca	54540
ctggcggagg	gcgatccagt	cgctcttatg	cgctcttatg	gagtggttat	tccgtccggt	54600
gaggaagtta	agcaagtcct	ccccgttag	ccccgttag	gacatcgcg	cggagaccgg	54660
gtcgtcggtt	atggcctcac	acagactcta	acagactcta	cctagtgtgg	aacttgatga	54720
caactatagc	catggtgcgc	actggtccct	actggtccct	acccccatc	gcttcgaggt	54780
gtccacatcg	cttgccttga	ccttgacaca	ccttgacaca	cttatgttcc	cagcactcat	54840
gaccgcgttg	taagcgtcga	tcacggcacc	tcacggcacc	tgtaagtccg	tacggttgac	54900
atggcctcgg	ttcggctcgg	gccttcaaca	gccttcaaca	gcccgttgtct	cgattgttac	54960
gcccaagact	ggcttaacca	cttctgtaac	cttctgtaac	aacgttcact	ttttcagttc	55020
gaactgggtc	gccatttggg	acaccctgag	acaccctgag	tcgagcggtt	tgcccgttga	55080
tgtaacattt	aatcttaggc	agcgcgttat	agcgcgttat	gacctaacta	tggttcttgt	55140
gtaaccgaag	ctctatctag	aattacgcct	aattacgcct	gctgcaatct	atgatgtcct	55200
aattgcttgt	gcctatatcg	tgaaaccaat	tgaaaccaat	tttatgggaa	accaaataaa	55260
		gggagttaat	gggagttaat	aaagcgagaa	agtggattct	55320

agtaaataag	gtgccaaaat	ggcaccttat	ttaaaatatg	taacgccaa	gtctgccgta	55380
ttatattgca	ttggaaaaag	aaaaccttct	gtataaggag	atgtttatatg	atatttggta	55440
aactgttcg	cagtttgggc	gtagaaagct	tttgctcctt	gaacatcacg	tttgccagtt	55500
acaatgtcat	ttaacaagtt	taaagataaa	aaattcatcg	cttcctcatg	acactttgct	55560
gatgcctcac	ctgtagttcg	atctaagtag	acacttccat	caaaagcggc	aatcgcatca	55620
tataagtgt	cgggcacttt	ataatcgatg	gtctgtctaa	ggaaatcaag	gtgaggggta	55680
gggaagtat	gagggactgg	atccttatat	actatcgtgc	gtttccatgg	cccgcattg	55740
taccaaatta	atcgtctcat	tgttgcttcc	tggggatatac	catacttact	aattatgggt	55800
tttgccctt	ccaacggtgg	tccctgccaa	taggacaaaa	tgtgatttaa	atgactatcc	55860
attgccatac	ctcctaaaca	tttgcttaaa	agcattgtat	gccaataaaa	tgaattttag	55920
gtaaatgtat	atttaatgat	cggcagattg	cagtaaataa	cgaatgcctg	caatgcaatt	55980
aacatgggat	ttaacactgg	acagtaattt	ttttgctggg	attttgctat	cagatagctt	56040
ttcttagtga	tgataggata	tgttgaccaa	attggccgtg	agattggagg	ggtgggtttt	56100
atggttagtt	gttgttcaat	cgatccatac	actgaattcg	aagtcattat	tattggtgcc	56160
gggggtgccg	aggtttctct	tgcctttcat	ttgacttcat	acggcataag	gacggcactt	56220
gcggatgaac	agaacgtgga	taacagatta	aaggactttt	taagaacttt	tcaagaattg	56280
attgagcgcg	attcgggtat	gccgtgaacg	ttacaggcaa	taaaagaaga	tatgcacctc	56340
atcctttttg	acggtaccat	tacccttgaa	ggtgaacatg	ctgtccgtat	tgatgaacac	56400
aaaattcggg	gggatcgtat	ggtcgtacca	tttgatacgt	ttaaacaaat	aggaaaacct	56460
agaaaccaaa	acgacatcca	ttttaaaaac	gatccttttc	aaagagttag	gaatgattta	56520
tggatcacga	atccctcatt	gtcagaagtg	gatcaagaac	aaatatggca	gactggagac	56580
tattttttcaa	aacaccttca	gaacattgaa	taaatgaagg	gttctgtgtc	aaagtataaa	56640
aatatagcta	accactaatt	tatcatgtca	gtgttcgctt	aacttgctag	catgatgcta	56700
atttcgtggc	atggcgaaaa	tccgtagatc	tgaagagacc	tgcggttctt	tttatataga	56760
gcgtaaatac	attcaatacc	ttttaagta	ttctttgctg	tattgatact	ttgatacctt	56820
gtctttctta	ctttaatatg	acggtgatct	tgctcaatga	ggttattcag	atatttcgat	56880
gtacaatgac	agtcagggtt	aaagttaaaa	gctttaatta	ctttagccat	tgctaccttc	56940
gttgaagggtg	cctgatctgt	aattaccttt	tgagggtttac	caaattgttt	aatgagacgt	57000
ttgataaacg	catatgctga	atgatttatct	cgttgcttac	gcaaccacaa	atctaagtga	57060
tgtccctctg	catcaatggc	acgatataaa	tagctccatt	ttccttttat	tttgatgtac	57120
gtctcatcaa	tacgccattt	gtaataagct	tttttatgct	ttttcttcca	aattcgatat	57180
aaaattgggg	catattcttg	aaccacacgg	tagaccgttg	aatgatgaac	gtttacacca	57240
cgttccctta	atatttcaga	tatatcacga	taactcaatg	catatcttag	atagtagcca	57300
acggctacag	tgataacatc	cttgttaaat	tgtttatatc	tgaatatagtt	catacagaag	57360
gctccttttt	gttaaaatta	tactataaat	tcaactttgc	aacagaacct	tattgcatat	57420
ctttttagcc	atatcactga	taggggtgaag	catatcataa	atgatgcggt	tttt	57474

REIVINDICACIONES

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:

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 *CCE_{mec}* 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;
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.

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.

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:

- 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

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 una secuencia de la extremidad derecha de *CCE_{mec}*,
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

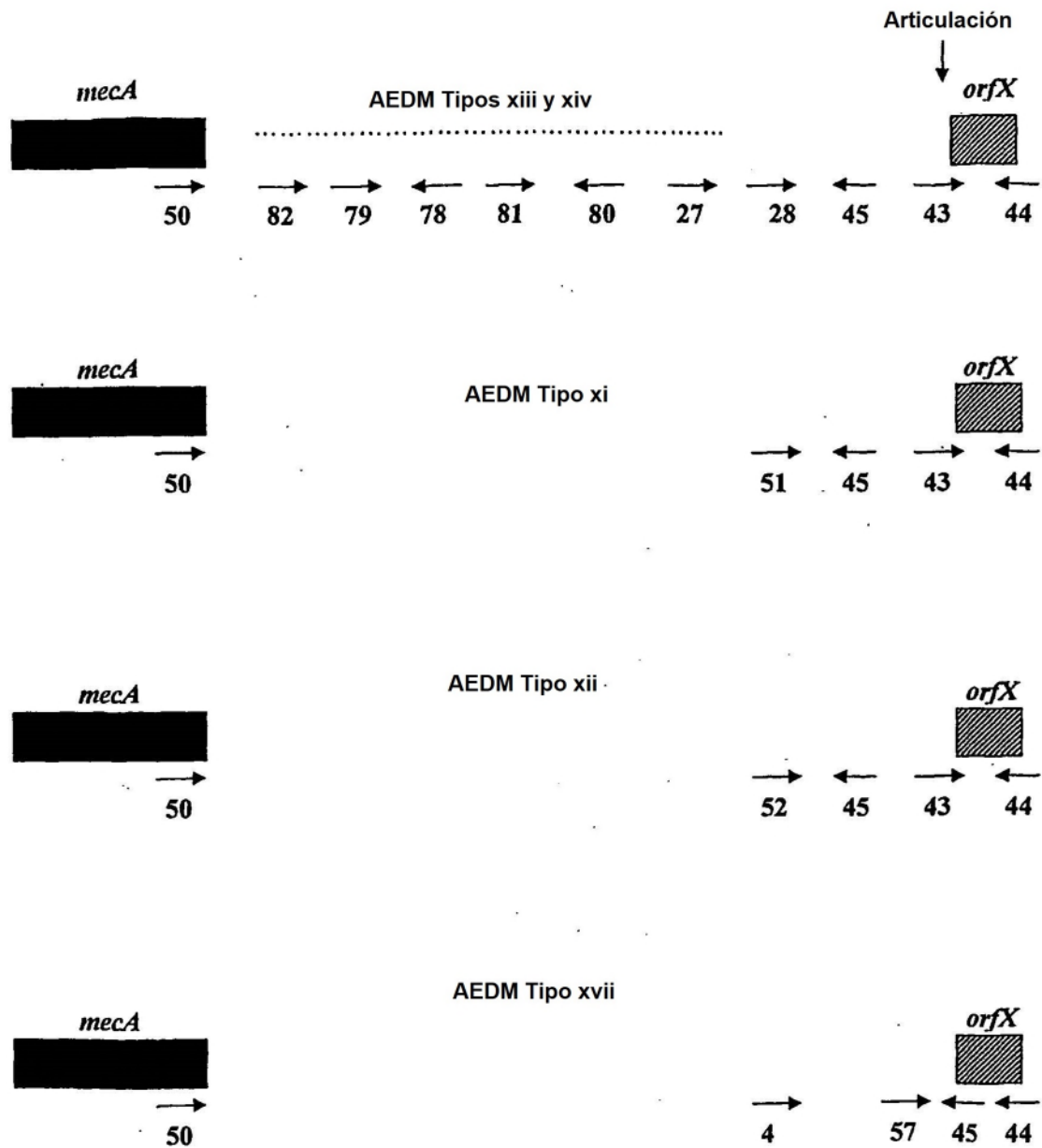
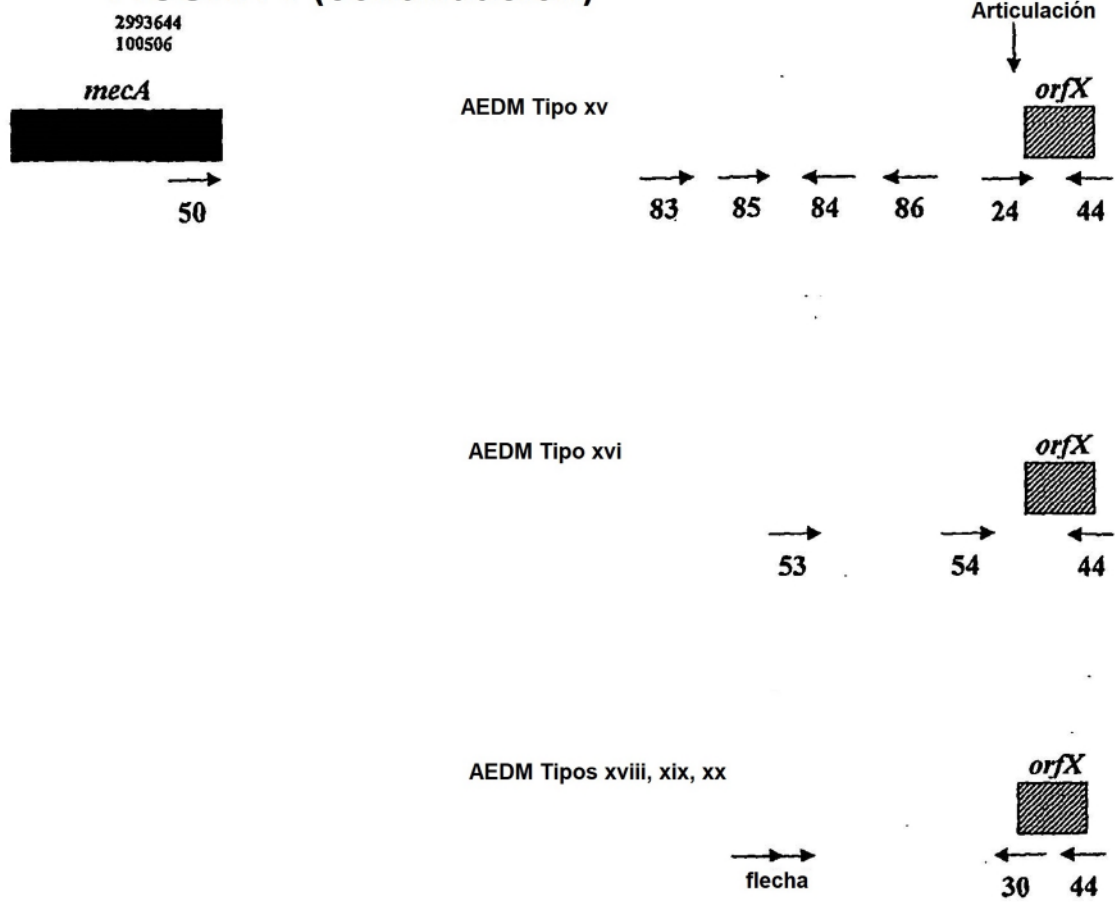


FIGURA 1 (continuación)



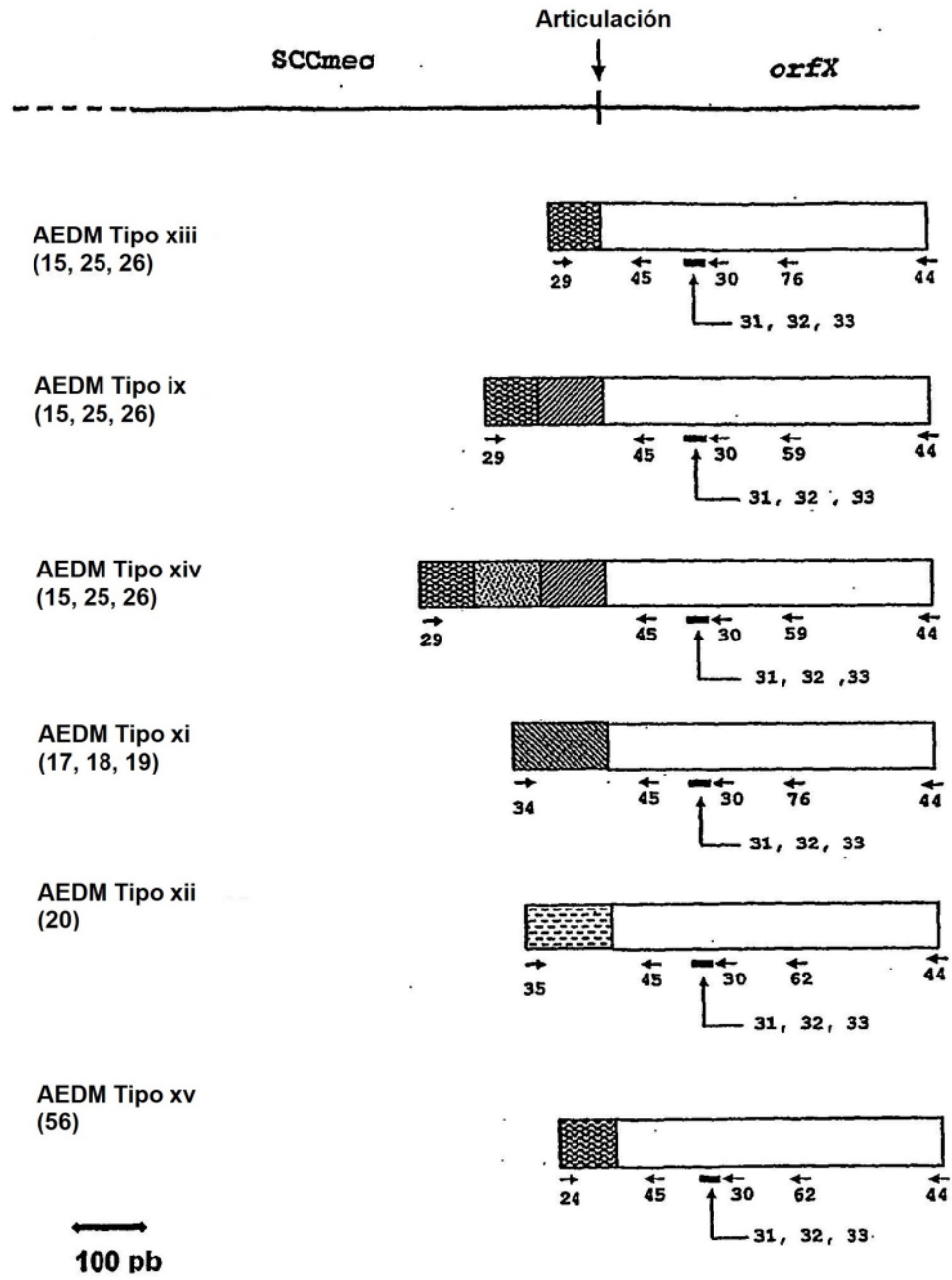


FIGURA 2

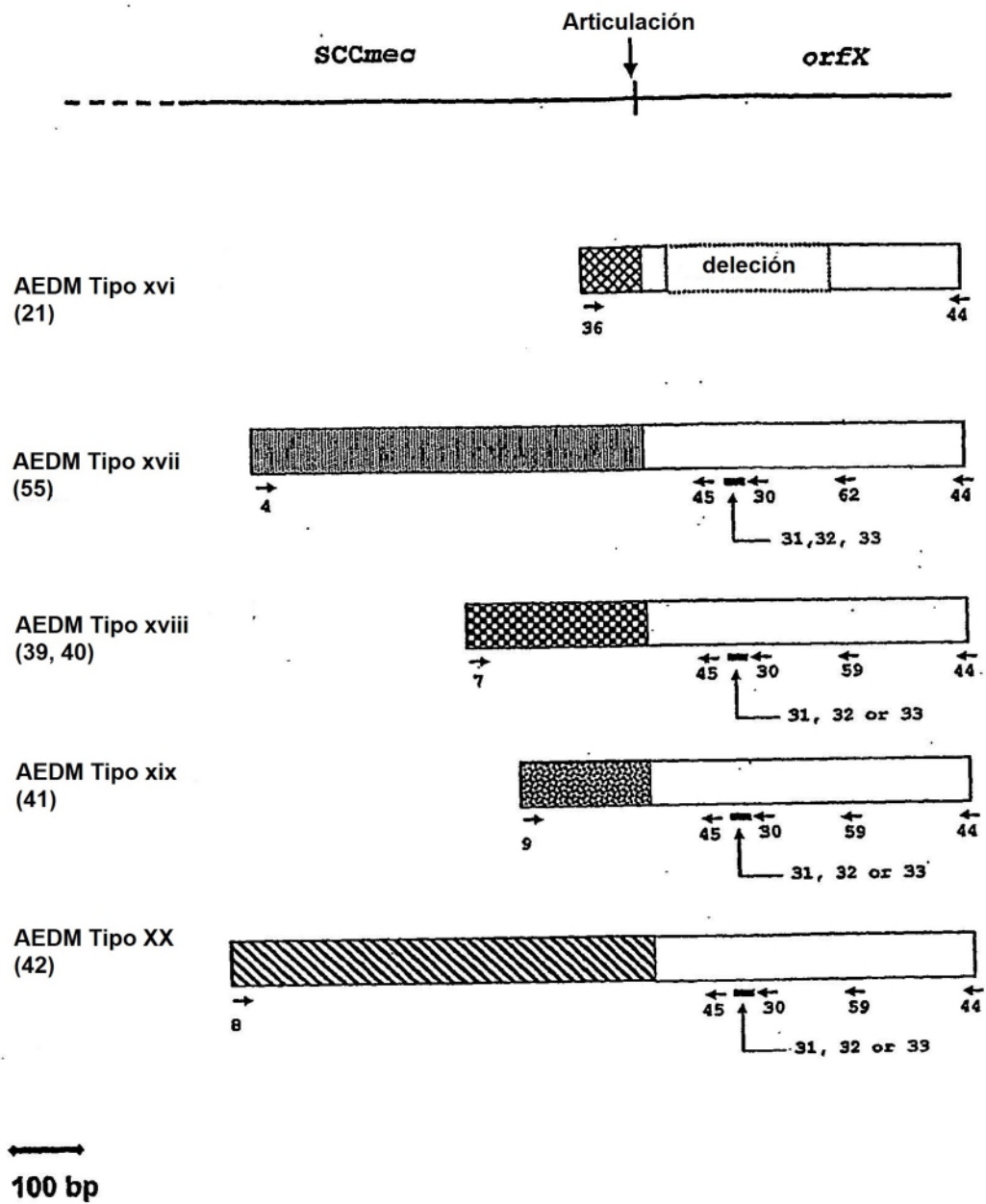


FIGURA 2 (continuación)

	500	520	540	560	580	600	620	640
AEDM_j								
AEDM_ii								
AEDM_xvi								
AEDM_ix								
AEDM_xiv								
AEDM_xiii								
AEDM_iii								
AEDM_iv								
AEDM_v								
AEDM_vi								
AEDM_vii								
AEDM_xi								
AEDM_xv								
AEDM_xvii								
AEDM_xviii								
AEDM_xix								
AEDM_xx								
AEDM_j								
AEDM_ii								
AEDM_xvi								
AEDM_ix								
AEDM_xiv								
AEDM_xiii								
AEDM_iii								
AEDM_iv								
AEDM_v								
AEDM_vi								
AEDM_vii								
AEDM_xi								
AEDM_xv								
AEDM_xvii								
AEDM_xviii								
AEDM_xix								
AEDM_xx								
AEDM_j								
AEDM_ii								
AEDM_xvi								
AEDM_ix								
AEDM_xiv								
AEDM_xiii								
AEDM_iii								
AEDM_iv								
AEDM_v								
AEDM_vi								
AEDM_vii								
AEDM_xi								
AEDM_xv								
AEDM_xvii								
AEDM_xviii								
AEDM_xix								
AEDM_xx								

[illegible]

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
- Ubukata 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 • Ubukata 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 for Microbiology, 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
- **Tyagi et al.** *Nat. Biotech.*, 1996, vol. 14, 303-308
- 10 • **Thewell.** *Nucl. Acids Res.*, 2000, vol. 28, 3752
- **Elghanian et al.** *Science*, 1997, 1078-1081
- **Kramer FR.** *Nat Biotechnol*, 1996, vol. 3, 303-8
- **Ito et al.** *Antimicrob. Agents Chemother*, 2001, vol. 45, 1323-1336
- **Ma et al.** *Antimicrob. Agents Chemother*, 2002, vol. 46, 1147-1152
- 15 • **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