



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 341 608**

(51) Int. Cl.:

C12N 15/12 (2006.01)

C07K 14/705 (2006.01)

C07K 16/28 (2006.01)

C12N 15/62 (2006.01)

G01N 33/68 (2006.01)

A61K 38/17 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **01979595 .4**

(96) Fecha de presentación : **06.10.2001**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1325130**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **09.07.2003**

(54) Título: **Homólogos del receptor de Nogo.**

(30) Prioridad: **06.10.2000 US 238361 P**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
23.06.2010

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
23.06.2010

(73) Titular/es: **Yale University**
2 Whitney Avenue
New Haven, Connecticut 06511, US
Biogen Idec MA Inc.

(72) Inventor/es: **Strittmatter, Stephen, M.;**
Cate, Richard, L. y
Sah, Dinah, W., Y.

(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 341 608 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

Homólogos del receptor de Nogo.

5 **Campo de la invención**

La invención hace referencia a la neurología y la biología molecular. Más concretamente, la invención se refiere a neuronas del SNC y al crecimiento axonal.

10 **Antecedentes**

Entre los mecanismos a través de los cuales las células de un organismo se comunican entre sí y obtienen información y estímulos de su entorno se encuentran las moléculas receptoras de la membrana celular expresadas sobre la superficie celular. Muchos de tales receptores han sido identificados, caracterizados, y a veces clasificados en super-
15 familias de receptores principales basadas en los motivos estructurales y los rasgos de transducción de la señal. Los receptores son una primera conexión esencial para traducir una señal extracelular a una respuesta fisiológica celular.

Los receptores de las neuronas son particularmente importantes en el desarrollo del sistema nervioso durante la embriogénesis. Las neuronas forman conexiones con las células diana durante el desarrollo a través de la prolongación
20 axonal de las neuronas hacia las células diana en un procedimiento mediado por los receptores. Los axones y las dendritas tienen una región especializada de sus extremos distales conocida como cono de crecimiento. Los conos de crecimiento permiten que la neurona sienta el entorno local a través de un procedimiento mediado por receptores y dirija el movimiento del axón o la dendrita de la neurona hacia la célula diana de la neurona. Este procedimiento es conocido como alargamiento. Los conos de crecimiento pueden ser sensibles a numerosas señales de orientación, por ejemplo, adherencia superficial, factores de crecimiento, neurotransmisores y campos eléctricos. La orientación
25 del crecimiento en el cono depende de diferentes clases de moléculas de adherencia, señales intercelulares, así como factores que estimulan e inhiben los conos de crecimiento.

De manera interesante, las neuronas dañadas no se alargan en el sistema nervioso central (SNC) después de una
30 lesión debida a un trauma o enfermedad, mientras los axones del sistema nervioso periférico (SNP) se regeneran rápidamente. El hecho de que las neuronas del SNC dañadas no consigan alargarse no se debe a la propiedad intrínseca de los axones del SNC, si no más bien al entorno del SNC que no es permisivo para el alargamiento axonal. Los experimentos de injerto clásicos de Aguayo y colaboradores (p. ej., Richardson *et al.*, (1980) *Nature* 284, 264-265) demostraron que los axones del SNC se pueden alargar de hecho sobre distancias sustanciales dentro de los ejes
35 nerviosos periféricos, y que la mielina del SNC inhibe el alargamiento de los axones del SNC. Por lo tanto, dado el entorno apropiado, los axones del SNC pueden regenerarse, implicando que la lesión axonal del SNC puede ser estudiada mediante la manipulación apropiada del entorno del SNC.

La ausencia de regeneración axonal después de una lesión puede ser atribuida a la presencia de inhibidores del
40 crecimiento axonal. Estos inhibidores están asociados predominantemente con la mielina y constituyen una importante barrera para la degeneración. Los inhibidores del crecimiento axonal se encuentran presentes en la mielina derivada del SNC y en la membrana plasmática de los oligodendrocitos que sintetizan la mielina en el SNC (Schwab *et al.*, (1993) *Annu. Rev. Neurosci.* 16, 565-595). Los inhibidores asociados con mielina parecen ser un colaborador primario del fracaso de la regeneración de los axones del SNC *in vivo* después de la interrupción de la continuidad axonal, mientras
45 otros inhibidores del crecimiento del axón no asociados con mielina del SNC pueden jugar un papel menor. Estos inhibidores bloquean la regeneración axonal después de la lesión neuronal debida a trauma, ictus o infección viral.

Se han caracterizado numerosos inhibidores del crecimiento derivados de mielina (véanse, para una revisión, David
50 *et al.*, (1999) documento WO995394547; Bandman *et al.*, (1999) Patente de los Estados Unidos Núm. 5.858.708; Schwab, (1996) *Neurochem. Res.* 21, 755-761). También han sido descritos diferentes componentes de la materia blanca del SNC, NI35, NI250 (Nogo) y glicoproteína asociada a Mielina (MAG), que tienen actividad inhibidora de la prolongación axonal (Schwab *et al.*, (1990) documento WO90051191; Schawb *et al.*, (1997) Patente de los Estados Unidos Núm. 5.684.133). En particular, Nogo es un inhibidor del crecimiento del axón asociado con mielina de 250 kDa que fue caracterizado originalmente basándose en los efectos de la proteína purificada *in vitro* y los anticuerpos monoclonales que neutralizan la actividad de la proteína (Schwab (1990) *Exp. Neurol.* 109, 2-5). El ADNc de Nogo fue identificado primero por medio del análisis al azar de ADNc de cerebro y no se insinuó que tuviera ninguna función (Nagase
55 *et al.*, (1998) *DNA Res.* 5, 355-364). La identificación de este ADNc de Nogo como el ADNc que codificaba el inhibidor del crecimiento axonal asociado con mielina de 250 kD se ha llevado a cabo sólo recientemente (GrandPre *et al.*, (2000) *Nature* 403, 439-444; Chen *et al.*, (2000) *Nature* 403, 434-439; Prinjha *et al.*, (2000) *Nature* 403, 383-384).

En gran medida, se ha demostrado que Nogo es el componente primario de la mielina del SNC responsable de
60 inhibir el alargamiento y la regeneración axonal. La expresión selectiva de Nogo por los oligodendrocitos y no por las células de Schwann (las células que mielinizan los axones P.S.) coincide con los efectos inhibidores de la mielina del SNC, en contraste con la mielina P.S. (GrandPre *et al.*, (2000) *Nature* 403, 434-439). En cultivo, Nogo inhibe el alargamiento axonal y ocasiona el colapso del cono de crecimiento (Spillmann *et al.*, (1998) *J. Biol. Chem.* 272, 19283-19293). Se ha demostrado que los anticuerpos (p. ej., IN-1) contra Nogo bloquean la mayor parte de la acción inhibidora de la mielina del SNC sobre el crecimiento de las neuritas *in vitro* (Spillmann *et al.*, (1998) *J. Biol. Chem.* 272:19283-19293). Estos experimentos indican que Nogo es el componente principal de la mielina del SNC respon-

sable de la inhibición del alargamiento axonal en cultivo. Además, *in vivo*, se ha demostrado que el anticuerpo IN-1 intensifica la regeneración axonal después de una lesión de la médula espinal, dando como resultado la recuperación de comportamientos tales como la ubicación del contacto y la longitud de la zancada (Schnell y Schwab (1990) *Nature* 343, 260-272; Bregman *et al.*, (1995) *Nature* 378, 498-501). De este modo, existe una evidencia sustancial de que Nogo es una diana molecular relevante para la enfermedad. Cabría esperar que los agentes que interfieren en la unión de Nogo a su receptor mejoren la regeneración axonal en estados clínicos en los que los axones han sido dañados, y mejoren el rendimiento del paciente.

La modulación de Nogo ha sido descrita como un método para el tratamiento de regeneración de las neuronas dañadas por trauma, infarto y trastornos degenerativos del SNC (Schwab *et al.*, (1994) documento WO9417831; Tatagiba *et al.*, (1997) *Neurosurgery* 40, 541-546) así como por tumores malignos del SNC tales como el glioblastoma (Schwab *et al.*, (1993) Patente de los Estados Unidos Núm. 5.250.414); Schwab *et al.*, (2000) Patente de los Estados Unidos Núm. 6.025.333).

Se ha sugerido que los anticuerpos que reconocen Nogo son útiles en la diagnosis y el tratamiento de la lesión nerviosa resultante de trauma, infarto y trastornos degenerativos del SNC (Schnell y Schwab, (1990) *Nature* 343-269-272; Schwab *et al.*, (1997) Patente de los Estados Unidos Núm. 5.684.133). Para los axones del SNC, existe una correlación entre la presencia de mielina y la inhibición de la regeneración del axón a lo largo de grandes distancias (Savio y Schwab (1990) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 87, 4130-4133; Keirstead *et al.*, (1992) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 89, 11664-11668). Una vez que Nogo es bloqueado por los anticuerpos, las neuronas pueden extenderse a través de las lesiones causadas por la lesión nerviosa (Schnell y Schwab (1990) *Nature* 343, 269-272).

NgR1 es un receptor de Nogo que fue identificado escrutando moléculas que interaccionan con los 66 aminoácidos del dominio activo de Nogo, como se describe en el Ejemplo 7 del documento WO0151520, un documento que forma parte del estado de la técnica solamente bajo las disposiciones del Artículo 54(3) EPC.

Compendio de la invención

Se han descubierto los genes que codifican homólogos (NgR2 y NgR3) de un receptor de Nogo (NgR1) en ratones y seres humanos. Se han identificado diferentes dominios de los polipéptidos codificados por los genes NgR2 y NgR3 y se han comparado con los dominios de los polipéptidos NgR1 de ratón y humano. Esta comparación ha conducido a la identificación de una secuencia consenso (secuencia consenso NgR) que caracteriza a una familia de proteínas (familia NgR). Basándose en estos y otros descubrimientos, la invención ofrece moléculas y métodos para modular el crecimiento axonal en las neuronas del SNC.

De este modo, la presente invención proporciona un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en:

- (a) los aminoácidos 31 a 310 del SEQ ID NO: 2;
- (b) los aminoácidos 31 a 395 del SEQ ID NO: 2;
- (c) los aminoácidos 1 a 395 del SEQ ID NO: 2;
- (d) los aminoácidos 31 a 310 del SEQ ID NO: 2 excepto 20 o menos sustituciones de aminoácidos conservativas por 100 residuos aminoácido;
- (e) los aminoácidos 31 a 310 del SEQ ID NO: 2 y hasta cinco aminoácidos en el extremo N y/o el extremo C de dicho polipéptido;
- (f) los aminoácidos 31 a 395 del SEQ ID NO: 2 excepto 20 o menos sustituciones de aminoácidos conservativas por 100 residuos aminoácido;
- (g) los aminoácidos 31 a 395 del SEQ ID NO: 2 y hasta cinco aminoácidos en el extremo N y/o el extremo C de dicho polipéptido; y
- (h) los aminoácidos 1 a 395 del SEQ ID NO: 2 excepto 20 o menos sustituciones de aminoácidos conservativas por 100 residuos aminoácido;

donde dicho polipéptido disminuye la inhibición del crecimiento axonal en neuronas del SNC humano.

La presente invención también proporciona un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en:

- (a) una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en 70% a los aminoácidos 1 a 420 del SEQ ID NO: 2;
- (b) los aminoácidos 1 a 420 del SEQ ID NO: 2

(c) una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en 70% a los aminoácidos 31 a 420 del SEQ ID NO: 2; y

(d) los aminoácidos 31 a 420 del SEQ ID NO: 2;

donde dicho polipéptido disminuye la inhibición del crecimiento axonal en neuronas del SNC humano.

Los polipéptidos de la presente invención pueden comprender adicionalmente un polipéptido heterólogo. El polipéptido heterólogo puede ser seleccionado del grupo que consiste en Fc, Glutathion-S-transferasa (GST), y una etiqueta de Histidina (etiqueta His).

La presente invención también proporciona un polinucleótido que comprende un ácido nucleico que codifica un polipéptido de la presente invención. El polinucleótido puede comprender adicionalmente uno o más elementos de control de la expresión conectados operablemente a dicho ácido nucleico.

La presente invención también proporciona un vector que comprende un polinucleótido de la presente invención.

La presente invención también proporciona una célula anfitriona que comprende un polinucleótido de la presente invención o un vector de la presente invención, donde la célula anfitriona excluye una célula capaz de formar un ser humano. La célula anfitriona puede ser una célula eucariótica.

La presente invención también proporciona un polipéptido receptor de NOGO de acuerdo con la presente invención, expresado por una célula anfitriona de la presente invención.

La presente invención también proporciona un anticuerpo o uno de sus fragmentos de unión al antígeno que se une específicamente a un polipéptido de la presente invención. Los anticuerpos o fragmentos de unión al antígeno se pueden seleccionar del grupo que consiste en anticuerpos policlonales, anticuerpos monoclonales, anticuerpos humanizados, y anticuerpos humanos.

La presente invención también proporciona composiciones que comprenden un polinucleótido de la presente invención, un vector de la presente invención, un polipéptido de la presente invención, o un anticuerpo de la presente invención, y un portador.

La presente invención también proporciona un método *in vitro* para disminuir la inhibición del crecimiento axonal de una neurona del SNC que comprende poner en contacto una neurona con un polipéptido de la presente invención o un anticuerpo de la presente invención.

La presente invención también proporciona el uso de un polipéptido de la presente invención o un anticuerpo de la presente invención para la preparación de una composición farmacéutica para modular la inhibición del crecimiento axonal.

La presente invención también proporciona el uso de un polipéptido de la presente invención o un anticuerpo de la presente invención para la preparación de una composición farmacéutica para tratar una enfermedad, trastorno o lesión del sistema nervioso central (SNC) en un mamífero, donde dicha enfermedad, trastorno, o lesión del SNC se selecciona del grupo que consiste en lesión cerebral, lesión de la médula espinal, ictus, o una enfermedad desmielinizante. Las enfermedades desmielinizantes que se pueden tratar incluyen esclerosis múltiple, desmielinización monofásica, encefalomiелitis, leucoencefalopatía multifocal, panencefalitis, enfermedad de Marchiafava-Bignami, degeneración Esponjiforme, enfermedad de Alexander, enfermedad de Canavan, leucodistrofia metacromática, y enfermedad de Krabbe.

Las composiciones farmacéuticas que se preparan de acuerdo con este aspecto de la presente invención se pueden formular para la administración mediante una ruta seleccionada de un grupo que consiste en la administración parenteral, la administración subcutánea, la administración intravenosa, la administración transmucosal, la administración intradérmica, y la administración transdérmica.

A menos que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente memoria tienen el mismo significado comúnmente comprendido por los expertos normales en la técnica a la cual pertenece la invención. En caso de conflicto, prevalecerá la presente solicitud, incluyendo las definiciones.

Los materiales, métodos y ejemplos presentados más abajo son meramente ilustrativos, y no se pretende que sean limitantes. Otros rasgos y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la descripción detallada y de las reivindicaciones.

Breve descripción de las figuras

La Fig. 1A-1B muestra un alineamiento de NgR2 (SEQ ID NO: 2) y NgR3 (SEQ ID NO: 4) con el NgR conocido, NgR1 (SEQ ID NO: 5) y la Secuencia Consenso (SEQ ID NO: 6).

Fig. 2. mNgR3 no se une a hNogoA (1055-1120). Las células COS-7 fueron transfectadas con vectores que codifican myc-NgR1 o myc-NgR3, fijadas, y teñidas con anticuerpos anti-myc o AP-hNogoA (1055-1120).

Fig. 3. Un alineamiento de las secuencias de aminoácidos de NgR1 humano, NgR1 murino, NgR3 murino, NgR3 humano y NgR2 humano. La numeración comienza con el aminoácido núm. 1 de NgR3 murino. La secuencia consenso se enumera más abajo. El dominio LRR NT se indica por medio de un recuadro sombreado; los dominios LLR 1, LLR 3, LLR 5, y LLR 7 se indican en recuadros abiertos; LLR2, LLR4, LLR6 y LLR8 están indicados por recuadros sombreados, y el dominio LLR CT está indicado por un recuadro sombreado. Los aminoácidos en negrita en LLR 8 indican sitios de glicosilación conservados. Un punto indica un residuo cistina conservado en LLR4. El recuadro del extremo C indica supuestas señales GPI.

Descripción detallada de la invención

La presente descripción hace referencia a moléculas y métodos para modular el crecimiento axonal en neuronas del SNC.

La descripción proporciona un polipéptido que contiene un polipéptido que contiene un dominio LRRCT rico en triptófano que consiste en la secuencia de aminoácidos:

N X₁ W X₂ C X₃ C R A R X₄ L W X₅ W X₆ X₇ X₈ X₉ R X₁₀ S S S X₁₁ V

X₁₂ C X₁₃ X₁₄ P X₁₅ X₁₆ X₁₇ X₁₈ X₁₉ X₂₀ D L X₂₁ X₂₂ L X₂₃ X₂₄ X₂₅ D

X₂₆ X₂₇ X₂₈ C [SEQ ID NO: 19]

donde X es cualquier aminoácido de la proteína o un espacio, y el polipéptido no incluye la secuencia de aminoácidos desde el residuo 260 al 309 del SEQ ID NO: 5 (NgR1 humano) o del SEQ ID NO: 17 (NgR1 de ratón).

Preferiblemente, X17 y X23 son (independientemente) arginina o lisina. En algunos casos, la secuencia de aminoácidos del dominio LRRCT es desde los residuos 261-310 del SEQ ID NO: 2, o los residuos 261-310 del SEQ ID NO: 2 hasta con 10 sustituciones de aminoácidos conservativas. En algunos casos, el polipéptido contiene la siguiente secuencia de aminoácidos NTLRRCT:

C P X₁ X₂ C X₃ C Y X₄ X₅ P X₆ X₇ T X₈ S C X₉ X₁₀ X₁₁ X₁₂ X₁₃ X₁₄ X₁₅ X₁₆ P
X₁₇ X₁₈ X₁₉ P X₂₀ X₂₁ X₂₂ X₂₃ R X₂₄ F L X₂₅ X₂₆ N X₂₇ I X₂₈ X₂₉ X₃₀ X₃₁ X₃₂ X₃₃
X₃₄ F X₃₅ X₃₆ X₃₇ X₃₈ X₃₉ X₄₀ X₄₁ X₄₂ L W X₄₃ X₄₄ S N X₄₅ X₄₆ X₄₇ X₄₈ I X₄₉
X₅₀ X₅₁ X₅₂ F X₅₃ X₅₄ X₅₅ X₅₆ X₅₇ L E X₅₈ L D L X₅₉ D N X₆₀ X₆₁ L X₆₂ X₆₃ X₆₄
X₆₅ P X₆₆ T F X₆₇ G L X₆₈ X₆₉ L X₇₀ X₇₁ L X₇₂ L X₇₃ X₇₄ C X₇₅ L X₇₆ X₇₇ L X₇₈
X₇₉ X₈₀ X₈₁ F X₈₂ G L X₈₃ X₈₄ L Q Y L Y L Q X₈₅ N X₈₆ X₈₇ X₈₈ X₈₉ L X₉₀ D
X₉₁ X₉₂ F X₉₃ D L X₉₄ N L X₉₅ H L F L H G N X₉₆ X₉₇ X₉₈ X₉₉ X₁₀₀ X₁₀₁ X₁₀₂
X₁₀₃ X₁₀₄ F R G L X₁₀₅ X₁₀₆ L D R L L L H X₁₀₇ N X₁₀₈ X₁₀₉ X₁₁₀ X₁₁₁ V H X₁₁₂
X₁₁₃ A F X₁₁₄ X₁₁₅ L X₁₁₆ R L X₁₁₇ X₁₁₈ L X₁₁₉ L F X₁₂₀ N X₁₂₁ L X₁₂₂ X₁₂₃ L
X₁₂₄ X₁₂₅ X₁₂₆ X₁₂₇ L X₁₂₈ X₁₂₉ L X₁₃₀ X₁₃₁ L X₁₃₂ X₁₃₃ L R L N X₁₃₄ N X₁₃₅ W
X₁₃₆ C X₁₃₇ C R X₁₃₈ R X₁₃₉ L W X₁₄₀ W X₁₄₁ X₁₄₂ X₁₄₃ X₁₄₄ R X₁₄₅ S S S X₁₄₆
V X₁₄₇ C X₁₄₈ X₁₄₉ P X₁₅₀ X₁₅₁ X₁₅₂ X₁₅₃ X₁₅₄ X₁₅₅ D L X₁₅₆ X₁₅₇ L X₁₅₈ X₁₅₉ X₁₆₀
D X₁₆₁ X₁₆₂ X₁₆₃ C [SEQ ID NO: 18]

donde X es cualquier residuo aminoácido o espacio y donde el polipéptido no es el polipéptido de SEQ ID NO: 5 (NgR1 humano) o SEQ ID NO: 17 (NgR1 de ratón). Por ejemplo, X₆, X₃₇ y X₃₈ pueden representar un espacio. Los ejemplos específicos de polipéptidos de esta descripción son el SEQ ID NO: 2 (NgR2 humano), el SEQ ID NO: 4 (NgR3 de ratón), y el SEQ ID NO: 14 (NgR3 humano). En algunos casos, el polipéptido contiene: (a) un dominio NTLRRCT, y (b) menos de un dominio CTS completo, siempre que un dominio CTS parcial, si está presente, consista en no más de los primeros 39 aminoácidos del dominio CTS. Mientras el polipéptido puede contener un dominio GPI funcional, el dominio GPI puede estar ausente, p. ej., cuando se desea un polipéptido soluble. Un polipéptido de esta descripción incluye opcionalmente una secuencia de aminoácidos de un polipéptido heterólogo, p. ej., una porción Fc de un anticuerpo.

La descripción también proporciona un ácido nucleico que codifica un polipéptido descrito antes, un vector que contiene el ácido nucleico, cuyo ácido nucleico puede estar unido operablemente a una secuencia de control de la expresión; y una célula anfitriona transformada que contiene el vector. Asimismo se proporciona un método para producir un polipéptido de la descripción. El método incluye introducir un ácido nucleico que codifica el polipéptido anterior en una célula anfitriona, cultivar la célula en condiciones adecuadas para la expresión del polipéptido, y recuperar el polipéptido.

La descripción también proporciona una molécula antisentido cuya secuencia de nucleótidos es complementaria a una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido seleccionado del grupo que consiste en: un polipéptido que consiste en los residuos 311-395 del SEQ ID NO: 2, un polipéptido que consiste en los residuos 256-396 del SEQ ID NO: 14 y un polipéptido que consiste en los residuos 321-438 del SEQ ID NO: 4, donde el ácido nucleico tiene de 8 a 100 aminoácidos de longitud, p. ej., aproximadamente 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 o 90 nucleótidos. La descripción también proporciona un ácido nucleico que codifica semejante molécula antisentido.

La descripción también proporciona un anticuerpo que se une a un polipéptido descrito antes. Los polipéptidos o anticuerpos de esta descripción se pueden formular en composiciones farmacéuticas que contienen el polipéptido o anticuerpo y un portador farmacéuticamente aceptable.

La descripción también proporciona un método para disminuir la inhibición del crecimiento axonal de una neurona del SNC. El método incluye la etapa de poner en contacto la neurona con una cantidad eficaz de un polipéptido o anticuerpo de la descripción. La descripción también proporciona un método para tratar una enfermedad, trastorno o lesión del sistema nervioso central. El método incluye administrar a un mamífero, p. ej., un ser humano, una cantidad eficaz de un polipéptido o anticuerpo de esta descripción. Las enfermedades, trastornos y lesiones ilustrativas que pueden ser tratadas utilizando las moléculas y métodos de esta descripción incluyen, pero no están limitadas a, lesión cerebral, lesión de la médula espinal, ictus, enfermedades desmielinizantes, p. ej., esclerosis múltiple, desmielinización monofásica, encefalomiелitis, leucoencefalopatía multifocal, panencefalitis, enfermedad de Marchiafava-Bignami, degeneración espongiiforme, enfermedad de Alexander, enfermedad de Canavan, leucodistrofia metacromática, y enfermedad de Krabbe.

La descripción también proporciona un método para identificar una molécula que se une a un polipéptido de esta descripción. El método incluye las etapas de: (a) proporcionar un polipéptido de esta descripción; (b) poner en contacto el polipéptido con la molécula candidato; y (c) detectar la unión de la molécula candidato al polipéptido.

Una parte de la descripción contenida en la presente memoria proporciona los polipéptidos, polinucleótidos, vectores, células anfitrionas, anticuerpos y fragmentos de unión al antígeno, composiciones, métodos, y usos de la presente invención. Estos aspectos de la presente invención se exponen en las reivindicaciones adjuntas.

La presente descripción proporciona polinucleótidos purificados y aislados (p. ej., secuencias de ADN y transcritos de ARN, hebras tanto efectoras como antisentido complementarias, de hebra sencilla o doble, incluyendo sus variantes de empalme) que codifican los homólogos de NgR, referidos en la presente memoria como NgR. A menos que se indique de otro modo, según se utiliza en la presente memoria, la abreviatura en minúsculas (NgR) hace referencia a un gen, ADNc, ARN o secuencia de ácido nucleico, mientras la versión en mayúsculas (NgR) hace referencia a una proteína, polipéptido, péptido, oligopéptido, o secuencia de aminoácidos. Las proteínas específicas se designan por números, p. ej., “NgR2” es un homólogo de NgR humano, “NgR3” es un homólogo de NgR derivado de murino, y “NgR1” es el NgR conocido identificado por el Dr. Stephen Strittmatter. Los NgR conocidos son referidos en la presente memoria como “NgR”. Los polinucleótidos de ADN de esta descripción que incluyen los de la presente invención incluyen ADN genómico, ADNc y ADN que ha sido sintetizado químicamente en su totalidad o en parte.

Los trabajos de referencia convencionales que muestran los principios generales de la tecnología del ADN recombinante conocidos por los expertos en la técnica incluyen Ausubel *et al.*, CURRENT PROTOCOLS IN MOLECULAR BIOLOGY, John Wiley and Sons, Nueva York (1998); Sambrook *et al.*, MOLECULAR CLONING: A LABORATORY MANUAL, 2ª Ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Plainview, Nueva York (1989); Kaufman *et al.*, Eds., HANDBOOK OF MOLECULAR AND CELLULAR METHODS IN BIOLOGY AND MEDICINE, CRC Press, Boca Ratón (1995); McPherson, Ed., DIRECTED MUTAGENESIS: A PRACTICAL APPROACH, IRL Press, Oxford (1991).

Según se utiliza en la presente memoria, el término “axón” hace referencia a una protrusión celular larga de una neurona, por medio de la cual son conducidos los potenciales de acción, ya sea hacia o desde el cuerpo celular.

5 Según se utiliza en la presente memoria, el término “crecimiento axonal” hace referencia a una prolongación del proceso largo o axón, que se origina en el cuerpo celular y prosigue mediante el cono de crecimiento.

10 Según se utiliza en la presente memoria, el término “trastorno del sistema nervioso central” hace referencia a cualquier estado patológico asociado con una función anormal del sistema nervioso central (SNC). El término incluye, pero no está limitado a, una función alterada del SNC resultante de trauma físico en el tejido cerebral, infección viral, mecanismos autoinmunitarios y mutación genética.

Según se utiliza en la presente memoria, el término “enfermedad desmielinizante” hace referencia a un trastorno patológico caracterizado por la degradación de la vaina de mielina de la membrana celular del oligodendrocito.

15 Según se utiliza en la presente memoria, el término “cono de crecimiento” hace referencia a una región especializada en la punta de la neurita de crecimiento que es responsable de la percepción del entorno local y el movimiento del axón hacia su célula diana sináptica apropiada.

20 Según se utiliza en la presente memoria, el término “movimiento del cono de crecimiento” hace referencia a la prolongación o colapso del cono de crecimiento hacia una célula diana de la neurona.

Según se utiliza en la presente memoria, el término “neurita” hace referencia a un proceso que crece fuera de una neurona. Como a veces es difícil distinguir una dendrita de un axón en cultivo, el término “neurita” se utiliza para ambos.

25 Según se utiliza en la presente memoria, el término “oligodendrocito” hace referencia a una célula neuroglial del SNC cuya función es mielinizar los axones del SNC.

30 Según se utiliza en la presente memoria y se entiende en la técnica, “sintetizado” hace referencia a polinucleótidos producidos mediante métodos puramente químicos, en contraposición a los enzimáticos.

35 Las secuencias de ADN “totalmente” sintetizadas son producidas por lo tanto mediante métodos enteramente químicos, y los ADN “parcialmente” sintetizados abarcan aquellos en los que solamente las porciones del ADN resultante fueron producidas mediante métodos químicos. Mediante el término “región” se quiere significar una porción físicamente contigua de la estructura primaria de una biomolécula. En el caso de las proteínas, se define una región por medio de una porción contigua de la secuencia de aminoácidos de esa proteína. El término “dominio” se define en la presente memoria en referencia a una porción estructural de una biomolécula que contribuye a una función conocida o sospechada de la biomolécula. Los dominios pueden ser co-extensivos con regiones o sus porciones; los dominios también pueden incorporar una porción de una biomolécula que es distinta de una región concreta, además de toda o parte de esta región. Los ejemplos de los dominios de la proteína NgR incluyen, pero no están limitados a, péptido señal, dominio extracelular (esto es N-terminal), y dominios de repeticiones ricas en leucina.

40 Según se utiliza en la presente memoria, el término “actividad” hace referencia a una variedad de indicios medibles que sugieren o revelan la unión, ya sea directa o indirecta; que afecta a una respuesta, esto es, que tiene un efecto medible en respuesta a cierta exposición o estímulo, incluyendo, por ejemplo, la afinidad de un compuesto para unirse directamente a un polipéptido o polinucleótido de esta descripción, o, por ejemplo, la medida de cantidades de proteínas aguas arriba o aguas abajo u otras funciones similares después de cierto estímulo o evento. Tales actividades se pueden medir mediante análisis tales como análisis de inhibición competitiva de la unión de NgR1 a Nogo donde, por ejemplo, el NgR2 soluble, no marcado se añade a un sistema de análisis a concentraciones crecientes para inhibir la unión de Nogo a NgR1 expresado sobre la superficie de células CHO. Como otro ejemplo, se puede evaluar la capacidad de las neuronas para extenderse a través de lesiones causadas por el deterioro nervioso (como en Schnell y Schwab (1990) *Nature* 343, 269-272) después de la inhibición de Nogo por diversas formas de NgR2 y/o NgR3 como indicador biológico de la función de NgR.

55 Según se utiliza en la presente memoria, se pretende que el término “anticuerpo” haga referencia a anticuerpos intactos, completos, y a fragmentos Fab, Fab', F(ab)2, y otros fragmentos de los mismos. Los anticuerpos intactos, completos incluyen anticuerpos monoclonales tales como anticuerpos monoclonales murinos, anticuerpos quiméricos, anticuerpos anti-idiotípicos, anticuerpos anti-anti-idiotípicos, y anticuerpos humanizados.

60 Según se utiliza en la presente memoria, el término “unión” representa la interacción física o química entre dos proteínas o compuestos o proteínas o compuestos asociados o sus combinaciones. La unión incluye enlaces iónicos, no iónicos, de hidrógeno, de Wan der Waals, interacciones hidrófobas, etc. La interacción física, la unión, puede ser directa o indirecta, siendo la indirecta a través de o debida a los efectos de otra proteína o compuesto. La unión directa hace referencia a interacciones que no tienen lugar a través de o debido al efecto de otra proteína o compuesto si no que en vez de eso se producen sin otros intermedios químicos sustanciales.

65 Según se utiliza en la presente memoria, el término “compuesto” representa cualquier agente químico o molécula identificable, incluyendo, pero no limitado a, moléculas pequeñas, péptidos, proteínas, azúcares, nucleótidos o ácidos nucleicos, y semejante compuesto puede ser natural o sintético.

Según se utiliza en la presente memoria, el término “complementario” hace referencia al emparejamiento de bases de Watson-Crick entre unidades de nucleótidos de una molécula de ácido nucleico.

Según se utiliza en la presente memoria, el término “poner en contacto” significa poner juntos, ya sea directamente o indirectamente, un compuesto en proximidad física con un polipéptido o polinucleótido de esta descripción. El polipéptido o polinucleótido puede estar en cualquiera de los numerosos tampones, sales, soluciones etc. Poner en contacto incluye, por ejemplo, colocar el compuesto en un vaso de precipitados, placa de microtitulación, matraz de cultivo de tejidos, o una micromatriz, tal como un chip génico, o similar, que contiene la molécula de ácido nucleico, o polipéptido que codifica el NgR o uno de sus fragmentos.

Según se utiliza en la presente memoria, la frase “secuencia de nucleótidos homóloga”, o “secuencia de aminoácidos homóloga”, o una de sus variaciones, hace referencia a secuencias caracterizadas por una identidad a nivel de nucleótidos, o una homología a nivel de aminoácidos, de al menos el porcentaje especificado. Las secuencias de nucleótidos homólogas incluyen aquellas secuencias que codifican las isoformas de las proteínas. Tales isoformas pueden ser expresadas en diferentes tejidos del mismo organismo como resultado, por ejemplo, del empalme alternativo de ARN. Alternativamente, las isoformas pueden estar codificadas por diferentes genes. Las secuencias de nucleótidos homólogas incluyen secuencias de nucleótidos que codifican una proteína de una especie distinta de la humana, incluyendo, pero no limitada a, mamíferos. Las secuencias de nucleótidos homólogas también incluyen, pero no están limitadas a, variaciones alélicas de origen natural y mutaciones de las secuencias de nucleótidos mostradas en la presente memoria. Una secuencia de nucleótidos homóloga no incluye, sin embargo, la secuencia de nucleótidos que codifica NgR1. Las secuencias de aminoácidos homólogas incluyen aquellas secuencias de aminoácidos que contienen sustituciones de aminoácidos conservativas y cuyos polipéptidos tienen la misma unión y/o actividad. Una secuencia de aminoácidos homóloga no incluye, sin embargo, la secuencia de aminoácidos que codifica otros NgR conocidos. El porcentaje de homología se puede determinar, por ejemplo, mediante el programa Gap (Wisconsin Sequence Analysis Package, Versión 8 para Unix, Genetics Computer Group, University Research Park, Madison WI), utilizando los ajustes por defecto, que utiliza el algoritmo de Smith y Waterman (Adv. Appl. Math., 1981), 2, 482-489, que se incorpora en la presente memoria como referencia en su totalidad).

Según se utiliza en la presente memoria, el término molécula de ácido nucleico “aislada” hace referencia a una molécula de ácido nucleico (ADN o ARN) que está esencialmente libre de ácidos nucleicos que codifican otras proteínas con las cuales está asociado en la naturaleza, esto es, un ácido nucleico que ha sido separado de su entorno nativo. Los ejemplos de las moléculas de ácido nucleico aisladas incluyen, pero no están limitados a, moléculas de ADN recombinante contenidas en un vector, moléculas de ADN recombinante mantenidas en una célula anfitriona heteróloga, moléculas de ácido nucleico parcialmente o esencialmente purificadas, y moléculas de ADN o ARN sintético. Preferiblemente, un ácido nucleico “aislado” está libre de las secuencias que flanquean naturalmente el ácido nucleico (esto es, secuencias localizadas en los extremos 5' y 3' del ácido nucleico) en el ADN genómico del organismo del cual deriva el ácido nucleico. Por ejemplo, en diferentes realizaciones, la molécula de ácido nucleico de NgR aislada puede contener menos de aproximadamente 50 kb, 25 kb, 5 kb, 4 kb, 3 kb, 2 kb, 1 kb, 0,5 kb o 0,1 kb de secuencias de nucleótidos que flanquean naturalmente la molécula de ácido nucleico en el ADN genómico de la célula de la cual deriva el ácido nucleico. Por otra parte, una molécula de ácido nucleico “aislada”, tal como una molécula de ADNc, puede estar esencialmente libre de otro material celular o medio de cultivo cuando es producida mediante técnicas recombinantes, o de precursores químicos u otros agentes químicos cuando es sintetizada químicamente.

Según se utiliza en la presente memoria, el término “heterólogo” hace referencia a una secuencia de nucleótidos o aminoácidos que es diferente, o a una secuencia no correspondiente, o a una secuencia derivada de una especie diferente. Por ejemplo, una secuencia de nucleótidos o de aminoácidos de NgR de ratón es heteróloga con respecto a una secuencia de nucleótidos o de aminoácidos de NgR humana, y una secuencia de nucleótidos o de aminoácidos de NgR humana es heteróloga con respecto a una secuencia de nucleótidos o de aminoácidos de inmunoglobulina humana.

Según se utiliza en la presente memoria, un “polipéptido de NgR soluble” es un polipéptido de NgR que no se ancla por sí mismo a la membrana. Semejantes polipéptidos solubles incluyen, por ejemplo, polipéptidos NgR2 y NgR3 que carecen de una porción suficiente de su señal de anclaje GPI para anclarse al polipéptido o están modificados de manera que la señal de anclaje GPI no es adecuada para producir un remplazo del péptido con un ancla GPI. En casos preferidos, se separan hasta 5, 10, 20 o 25 aminoácidos del extremo C de NgR2 o NgR3 para hacer solubles las respectivas proteínas. Según se utiliza en la presente memoria los polipéptidos NgR solubles incluyen NgR completos o truncados (p. ej., con delecciones internas).

Los polipéptidos NgR solubles pueden incluir la proteína NgR completa hasta la supuesta secuencia señal GPI (p. ej., del aminoácido 1 a aproximadamente el aminoácido 395 de NgR2, y desde el aminoácido 1 a aproximadamente el aminoácido 438 de NgR3). En otros casos, el péptido señal de las proteínas puede ser separado o truncado (p. ej., toda o parte de la secuencia señal de NgR2, que abarca desde el aminoácido 1 a aproximadamente el aminoácido 30 del SEQ ID NO: 2, puede ser separada; toda o parte de la secuencia señal de NgR3, que abarca del aminoácido 1 a aproximadamente el aminoácido 40 del SEQ ID NO: 4, puede ser separada). En algunos casos, se utilizan el NgR2 maduro (SEQ ID NO: 8) y el NgR3 maduro (SEQ ID NO: 9).

Los polipéptidos de NgR solubles incluyen al menos una de las supuestas porciones de unión al ligando de NgR, incluyendo la primera región rica en cisteína (SEQ ID NO: 10, la región con repeticiones de leucina (SEQ ID NO: 12)

y la segunda región rica en cisteína (SEQ ID NO: 11). En algunos casos, los polipéptidos NgR solubles consisten en el aminoácido 1 a aproximadamente el aminoácido 395 del SEQ ID NO: 2, o del aminoácido 1 a aproximadamente el aminoácido 438 del SEQ ID NO: 4.

5 En otros casos, los polipéptidos NgR solubles son proteínas de fusión que contienen desde el aminoácido 30 a aproximadamente el aminoácido 395 del NgR2 maduro o del aminoácido 40 a aproximadamente el aminoácido 438 de NgR3, conteniendo los 10 aminoácidos del extremo C terminal de una región bisagra de IgG 1 humana los dos
10 residuos cisteína que se piensa que participan en la unión disulfuro intercatenaria, y las regiones CH2 y CH3 de un dominio constante de la cadena pesada de la IgG1 humana. Este tipo de proteína recombinante se diseña para modular la inhibición del alargamiento axonal a través de la inhibición del ligando Nogo a NgR1, o inhibiendo la interacción del ligando de NgR con el NgR de la superficie celular. La porción de NgR de la fusión se une al ligando Nogo y la porción IgG1 se une a los receptores FcγRI (macrófago) y FcγIII (células NK y neutrófilos).

15 La producción de los polipéptidos solubles descritos en la presente memoria, incluyendo aquellos que son útiles en esta invención, se obtienen mediante una variedad de métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, los polipéptidos pueden ser obtenidos de moléculas NgR transmembrana intactas mediante proteólisis utilizando endopeptidasas específicas combinadas con exopeptidasas, degradación de Edman, o ambas. La molécula de NgR intacta, a su vez, puede ser purificada de su fuente natural utilizando métodos convencionales. Alternativamente, el NgR intacto puede ser producido mediante técnicas de ADN recombinante conocidas utilizando ADNc, vectores de expresión y técnicas
20 bien conocidas para la expresión de genes recombinantes.

Preferiblemente, los polipéptidos solubles descritos en la presente memoria, incluyendo aquellos que son útiles en la presente invención, se producen directamente, eliminado de ese modo la necesidad de un NgR completo como sustancia de partida. Esto se puede lograr mediante técnicas de síntesis química convencionales o mediante técnicas
25 de ADN recombinante bien conocidas en las que solamente aquellas secuencias de ADN que codifican los péptidos deseados son expresadas en los anfitriones transformados. Por ejemplo, se puede sintetizar un gen que codifica el polipéptido NgR soluble deseado mediante métodos químicos utilizando un sintetizador de oligonucleótidos. Tales oligonucleótidos se diseñan basándose en la secuencia de aminoácidos del polipéptido NgR soluble deseado. Las secuencias de ADN específicas que codifican el péptido deseado también pueden ser obtenidas de la secuencia de
30 ADN completa aislando los fragmentos de las endonucleasas de restricción específicas o mediante síntesis por PCR de la región especificada del ADN.

Una molécula de ácido nucleico de la presente descripción, p. ej., una molécula de ácido nucleico que tiene la secuencia de nucleótidos de los SEQ ID NO: 1, 3 o un complemento de cualquiera de estas secuencias de nucleótidos,
35 puede ser aislada utilizando las técnicas de la biología molecular convencional y la información de la secuencia proporcionada en la presente memoria. Utilizando todas o una porción de las secuencias de ácido nucleico de los SEQ ID NO: 1 o 3 como sonda de hibridación, se pueden aislar secuencias de ácido nucleico de NgR empleando las técnicas de hibridación y clonación convencionales (p. ej., como describen Sambrook *et al.*, eds. MOLECULAR CLONING: A LABORATORY MANUAL 2^a Ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, 1989; y Ausubel, *et al.*, eds., CURRENT PROTOCOLS IN MOLECULAR BIOLOGY, John Wiley & Sons, Nueva York, NY, 1993).

Un ácido nucleico de esta descripción, p. ej., un ácido nucleico de la invención, puede ser amplificado utilizando ADNc, ARNm o alternativamente, ADN genómico, como molde y cebadores oligonucleotídicos apropiados de acuerdo con las técnicas de amplificación mediante PCR convencionales. El ácido nucleico amplificado de este modo se
45 puede clonar en un vector apropiado y caracterizar mediante análisis de la secuencia de ADN. Además, los oligonucleótidos correspondientes a las secuencias de nucleótidos de NgR pueden ser preparados mediante técnicas de síntesis convencionales, p. ej., utilizando un sintetizador de ADN automático.

50 Según se utilizan en la presente memoria, los términos “modula” o “modifica” representan un incremento o disminución en la cantidad, calidad, o efecto de una actividad o proteína concretas.

Según se utiliza en la presente memoria, el término “oligonucleótido” hace referencia a una serie de residuos nucleotídicos unidos que tiene un número suficiente de bases para ser utilizado en una reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Esta secuencia corta se basa (o se diseña a partir de) una secuencia genómica o de ADNc y se
55 utiliza para amplificar, confirmar o revelar la presencia de un ADN o ARN idéntico, similar o complementario en una célula o tejido concretos. Los oligonucleótidos comprenden porciones de una secuencia de ADN que tiene al menos aproximadamente 10 nucleótidos y tantos como aproximadamente 50 nucleótidos, preferiblemente aproximadamente 15 a 30 nucleótidos. Estos son sintetizados químicamente y pueden ser utilizados como sondas.

60 Según se utiliza en la presente memoria, el término “sonda” hace referencia a secuencias de ácido nucleico de longitud variable, preferiblemente entre al menos aproximadamente 10 y tantos como aproximadamente 6.000 nucleótidos, dependiendo de su uso. Se utilizan en la detección de secuencias de ácidos nucleicos idénticas, similares o complementarias. Las sondas de mayor longitud se obtienen normalmente de una fuente natural o recombinante,
65 son altamente específicas e hibridan mucho más lentamente que los oligómeros. Pueden ser de hebra sencilla o doble y se diseñan cuidadosamente para que tengan especificidad en las tecnologías de PCR, basadas en hibridación en membrana, o de tipo ELISA.

El término “prevenir” hace referencia a la disminución de la probabilidad de que un organismo contraiga o desarrolle una afección anómala.

El término “tratar” hace referencia a tener un efecto terapéutico y aliviar o abrogar al menos parcialmente una afección anómala en el organismo.

El término “efecto terapéutico” hace referencia a los factores de inhibición o activación que causan o contribuyen a la afección anómala. Un efecto terapéutico alivia hasta cierto punto uno o más de los síntomas de la afección anómala. En referencia al tratamiento de las afecciones anómalas, un efecto terapéutico puede hacer referencia a uno o más de los siguientes: (a) un aumento de la proliferación, crecimiento, y/o diferenciación de las células; (b) inhibición (esto es, ralentización o detención) de la muerte celular; (c) inhibición de la degeneración; (d) alivio hasta cierto punto de uno o más de los síntomas asociados con la afección anómala; y (e) intensificación de la función de la población de células afectada. Los compuestos que demuestran eficacia contra las afecciones anómalas pueden ser identificados como se describe en la presente memoria.

El término “afección anómala” hace referencia a una función de las células o tejidos de un organismo que se desvía de sus funciones normales en ese organismo. Una afección anómala puede hacer referencia a la proliferación celular, la diferenciación celular, la señalización celular, o la supervivencia celular. Una afección anómala también puede incluir obesidad, complicaciones diabéticas tales como degeneración de la retina, e irregularidades en la absorción y el metabolismo de la glucosa, y la absorción y el metabolismo de los ácidos grasos.

Las condiciones proliferativas celulares anómalas incluyen, por ejemplo, cánceres tales como trastornos fibróticos y mesangiales, angiogénesis y vasculogénesis anómalas, curación de heridas, psoriasis, diabetes mellitus e inflamación.

Las afecciones de diferenciación anómalas incluyen, por ejemplo, trastornos neurodegenerativos, tasas de curación heridas lentas y tasas de curación de injertos de tejidos lentas.

Las afecciones de señalización celular anómala incluyen, por ejemplo, trastornos psiquiátricos que implican un exceso de actividad neurotransmisora.

Las afecciones de supervivencia celular anómala también pueden hacer referencia a afecciones en las cuales se activan o abrogan las rutas de muerte celular programada (apoptosis). Numerosas proteína quinasas están asociadas con las rutas de la apoptosis. Las aberraciones en la función de una cualquiera de las proteína quinasas podrían conducir a una inmortalidad celular o a una muerte celular prematura.

El término “administrar” hace referencia a un método de incorporación de un compuesto a células o tejidos de un organismo. La afección anómala puede ser evitada o tratada cuando las células o tejidos del organismo existen dentro del organismo o fuera del organismo. Las células existentes fuera del organismo pueden ser mantenidas o desarrolladas en placas para el cultivo de tejidos. Para las células albergadas dentro del organismo, existen muchos mecanismos en la técnica para administrar compuestos, incluyendo (pero no limitados a) aplicaciones orales, parenterales, dérmicas, inyectables, y en aerosol. Para las células fuera del organismo, existen múltiples mecanismos en la técnica para administrar los compuestos, incluyendo (pero no limitados a) mecanismos de microinyección celular, mecanismos de transformación y mecanismos portadores.

La afección anómalas también puede ser evitada o tratada administrando un compuesto a un grupo de células que tienen una aberración en una ruta de transducción de la señal a un organismo. Después se puede controlar el efecto de la administración de un compuesto sobre una función de un organismo. El organismo es preferiblemente un ratón, rata, conejo, cobaya o cabra, más preferiblemente un mono o simio, y muy preferiblemente un ser humano.

Por “amplificación” se quiere significar un aumento del número de ADN o ARN en una célula en comparación con las células normales. “Amplificación” referido al ARN puede ser la presencia detectable de ARN en las células, puesto que en algunas células normales no hay expresión basal de ARN. En otras células normales, existe un nivel basal de expresión, por lo tanto en estos casos la amplificación es la detección de al menos 1-2 veces, y preferiblemente más, en comparación con el nivel basal.

Las secuencias de aminoácidos se presentan en la dirección amino a carboxi, de izquierda a derecha. Los grupos amino y carboxi no se presentan en la secuencia. Las secuencias de nucleótidos se presentan mediante una única hebra, en la dirección 5' a 3', de izquierda a derecha. Los nucleótidos y aminoácidos se representan de la manera recomendada por la IUPAC-IUB Biochemical Nomenclature Commission o (para los aminoácidos) mediante el código de tres letras.

Ácidos Nucleicos

El ADN genómico de esta descripción comprende la región codificante de la proteína para un polipéptido de esta descripción y también se pretende incluir sus variantes alélicas. Se entiende generalmente que, para muchos genes, el ADN genómico es transcrito a transcritos de ARN que experimentan uno o más eventos de empalme en los que se eliminan intrones (esto es, regiones no codificantes) de los transcritos, o se “empalman”. Los transcritos de ARN

que pueden ser empalmados mediante mecanismos alternativos, y por lo tanto sometidos a la eliminación de diferentes secuencias de ARN pero todavía codifican un polipéptido NgR, son referidos en la técnica como variantes de empalme que están incluidas en esta descripción. Las variantes de empalme comprendidas por la descripción están codificadas por lo tanto por las mismas secuencias de ADN genómico originales pero proceden de transcritos de ARNm distintos. Las variantes alélicas son formas modificadas de una secuencia génica de tipo salvaje, siendo la modificación el resultado de la recombinación durante la segregación cromosómica o la exposición a condiciones que dan lugar a mutaciones genéticas. Las variantes alélicas, como los genes de tipo salvaje, son secuencias de origen natural (en oposición a las variantes de origen no natural que surgen de una manipulación *in vitro*).

La descripción también comprende ADNc que es obtenido por medio de la transcripción inversa de un polinucleótido de ARN que codifica NgR (seguido convencionalmente de la síntesis de la segunda hebra de una hebra complementaria para proporcionar un ADN de doble hebra).

Las secuencias de ADN preferidas que codifican un polipéptido NgR humano se exponen en los SEQ ID NO: 1 y 13. Un ADN preferido de esta invención comprende una molécula de doble hebra que comprende la molécula codificante (esto es, la “hebra codificante”) junto con la molécula complementaria (la “hebra no codificante” o “complemento”) que tiene una secuencia inequívocamente deducible de la hebra codificante de acuerdo con las reglas de emparejamiento de bases de Watson-Crick para el ADN. También se prefieren otros polinucleótidos que codifican polipéptidos de NgR, como se muestra en el SEQ ID NO: 3, que comprenden el homólogo de NgR murino, NgR3.

Asimismo se prefieren las secuencias de nucleótidos que codifican al menos una porción de un polipéptido de NgR que tiene al menos una función biológica de un NgR. Son más preferidas las secuencias de nucleótidos que codifican una porción de NgR que codifica al menos el NgR maduro sin la señal GPI C terminal hidrófoba. También se prefieren las secuencias de nucleótidos que codifican la porción de NgR que codifica al menos una región de unión al ligando de NgR.

Esta descripción incluye adicionalmente otras especies, preferiblemente mamíferos, homólogas del ADN de NgR humano. Las especies homólogas, a veces referidas como “ortólogos”, en general, comparten una homología de al menos 35%, al menos 40%, al menos 45%, al menos 50%, al menos 60%, al menos 65%, al menos 70%, al menos 75%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 98%, o al menos 99% con el ADN humano de esta descripción. Generalmente, el porcentaje de “homología” de la secuencia con respecto a los polinucleótidos de esta descripción se puede calcular como el porcentaje de bases nucleotídicas de la secuencia candidato que son idénticas a los nucleótidos de las secuencias de NgR mostradas en los SEQ ID NO: 1, 3 o 13, después de alinear las secuencias e introducir espacios, si fuera necesario, para lograr el máximo porcentaje de identidad de secuencia.

La información de la secuencia de polinucleótidos proporcionada por esta descripción hace posible la expresión a gran escala del polipéptido codificado mediante mecanismos bien conocidos y llevados a la práctica rutinariamente en la técnica. Los polinucleótidos de esta descripción también permiten la identificación y aislamiento de polinucleótidos que codifican los polipéptidos de NgR relacionados, tales como las variantes alélicas humanas y los homólogos de especie, mediante mecanismos bien conocidos incluyendo la hibridación Southern y/o Northern, y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Los ejemplos de los polinucleótidos relacionados incluyen secuencias genómicas humanas y no humanas, incluyendo variantes alélicas, así como polinucleótidos que codifican los polipéptidos homólogos a NgR y los polipéptidos estructuralmente relacionados que comparten una o más propiedades biológicas, inmunológicas, y/o físicas de NgR. Los genes de las especies no humanas que codifican las proteínas homólogas a NgR también pueden ser identificados mediante análisis Southern y/o PCR y son útiles en modelos animales para trastornos de NgR. El conocimiento de la secuencia de un ADN de NgR humano también hace posible, por medio del uso de hibridación Southern o reacción en cadena de la polimerasa (PCR), la identificación de secuencias de ADN genómico que codifican las secuencias reguladoras del control de la expresión de NgR tales como promotores, operadores, intensificadores, represores, y similares. Los polinucleótidos de esta descripción, incluyendo los de la invención, son útiles en análisis de hibridación para detectar la capacidad de las células para expresar NgR. Los polinucleótidos de esta descripción, incluyendo los de la invención, también pueden proporcionar una base para métodos diagnósticos útiles para identificar una o varias alteraciones genéticas en un locus de NgR que subyacen a una o varias enfermedades, cuya información es útil tanto para la diagnosis como para la selección de estrategias terapéuticas.

La descripción en la presente memoria de un polinucleótido completo que codifica un polipéptido de NgR hace fácilmente asequible al trabajador experto en la técnica cada posible fragmento del polinucleótido completo. Esta descripción, por lo tanto, proporciona fragmentos de polinucleótidos que codifican NgR que comprenden al menos 6, y preferiblemente al menos 14, 16, 18, 20, 25, 50, o 75 nucleótidos consecutivos de un polinucleótido que codifica NgR. Preferiblemente, los fragmentos de polinucleótidos de esta descripción comprenden secuencias únicas para la secuencia de polinucleótidos que codifica NgR, y por lo tanto hibridan en condiciones muy restrictivas o moderadamente restrictivas solamente (esto es, “específicamente”) con polinucleótidos que codifican NgR (o sus fragmentos). Los fragmentos de polinucleótidos o las secuencias genómicas de esta descripción comprenden no solamente secuencias únicas para la región codificante, si no que también incluyen fragmentos de la secuencia completa derivada de intrones, regiones reguladoras, y/o otras secuencias no traducidas. Las secuencias únicas para los polinucleótidos de esta descripción son reconocibles por medio de la comparación de secuencias con otros polinucleótidos conocidos, y pueden ser identificadas por medio del uso de programas de alineamiento utilizados rutinariamente en la técnica, p. ej., aquellos que se encuentran disponibles en las bases de datos de secuencias públicas. Tales secuencias también son reconocibles a partir de análisis de hibridación Southern para determinar el número de fragmentos de ADN genómico

con los cuales hibridará un polinucleótido. Los polinucleótidos de esta descripción, incluyendo los de la invención, pueden ser marcados de una manera que permita su detección, incluyendo el marcaje radiactivo, fluorescente y enzimático.

5 Los fragmentos de polinucleótidos son particularmente útiles como sondas para la detección de polinucleótidos completos o fragmentos de NgR. Se pueden incluir uno o más polinucleótidos en kits que se utilizan para detectar la presencia de un polinucleótido que codifica NgR, o se utilizan para detectar variaciones en una secuencia de polinucleótidos que codifica NgR.

10 Esta descripción también abarca los ADN que codifican polipéptidos de NgR que hibridan en condiciones moderadamente restrictivas o altamente restrictivas con la hebra no codificante, o complemento, del polinucleótido en cualquiera de los SEQ ID NO: 1 o 3.

15 Las condiciones restrictivas son conocidas por los expertos en la técnica y se pueden encontrar en CURRENT PROTOCOLS IN MOLECULAR BIOLOGY, John Wiley and Sons, N.Y. (1989), 6.3.1-6.3.6. Preferiblemente, las condiciones son tales que las secuencias homólogas al menos en 65%, 70%, 75%, 85%, 90%, 95%, 98% o 99% entre sí permanecen típicamente hibridadas entre sí. Un ejemplo no limitante de condiciones de hibridación restrictivas es la hibridación en tampón con elevado contenido de sal que comprende 6X SSC, Tris-HCl 50 mM (pH 7,5), EDTA 1 mM, PVP al 0,02%, Ficoll al 0,02%, BSA al 0,02% y 500 mg/ml de ADN de esperma de salmón desnaturalizado a 20 65°C. Esta hibridación está seguida de uno o más lavados en 0,2X SSC, BSA al 0,01% a 50°C. Una molécula de ácido nucleico aislada de esta descripción que hibrida en condiciones restrictivas con la secuencia de los SEQ ID NO: 1 o 3 corresponde a una molécula de ácido nucleico de origen natural. Según se utiliza en la presente memoria, un molécula de ácido nucleico “de origen natural” hace referencia a una molécula de ARN o ADN que tiene una secuencia de nucleótidos que existe en la naturaleza (p. ej., codifica una proteína natural). Según se utiliza en la presente memoria, 25 “condiciones de hibridación restrictivas” significa: 42°C en una solución de hibridación que comprende formamida al 50%, SDS al 1%, NaCl 1 M, sulfato de dextrano al 10% (p/v), y lavado dos veces durante 30 minutos a 60°C en una solución de lavado que comprende 0,1 X SSC y SDS al 1%.

30 Vectores

Otro aspecto de la presente descripción está dirigido a vectores, o vectores de expresión recombinantes, que comprenden cualquiera de las moléculas de ácido nucleico descritas antes, p. ej., vectores que comprenden los polinucleótidos de la invención. Los vectores se utilizan en la presente memoria para amplificar ADN o ARN que codifica NgR 35 y/o para expresar ADN que codifica NgR. Según se utiliza en la presente memoria, el término “vector” hace referencia a una molécula de ácido nucleico capaz de transportar otro ácido nucleico al que ha sido unido. Un tipo de vector es un “plásmido”, que hace referencia a un bucle de ADN de doble hebra circular al cual se han ligado segmentos de ADN adicionales. Otro tipo de vector es un vector viral, donde se pueden ligar segmentos de ADN adicionales en el genoma viral. Ciertos vectores son susceptibles de replicación autónoma en una célula anfitriona en la que se han introducido 40 (p. ej., vectores bacterianos que tienen un origen de replicación bacteriano y vectores de mamífero episómicos). Otros vectores (p. ej., vectores de mamífero no episómicos) son integrados en el genoma de una célula anfitriona tras la introducción en la célula anfitriona, y de ese modo replican junto con el genoma del anfitrión. Por otra parte, ciertos vectores son capaces de dirigir la expresión de genes a los cuales se han unido operativamente. Tales vectores son referidos en la presente memoria como “vectores de expresión”. En general, los vectores de expresión de utilidad 45 en las técnicas de ADN recombinante tienen a menudo forma de plásmidos. En la presente memoria, “plásmido” y “vector” se pueden utilizar indistintamente ya que el plásmido es la forma de vector más comúnmente utilizada. No obstante, se pretende que esta descripción y la invención incluyan otras formas de vectores de expresión, tales como vectores virales (p. ej., retrovirus carentes replicación, adenovirus y virus adeno-asociados), que sirven para funciones equivalentes.

50 La expresión de proteínas en procariotas se lleva a cabo muy a menudo en *E. coli* con vectores que contienen promotores constitutivos o inducibles que dirigen la expresión de proteínas de fusión y de no fusión. Los vectores de fusión añaden numerosos aminoácidos a una proteína codificada allí, normalmente al extremo amino de la proteína recombinante. Tales vectores de fusión sirven típicamente para tres fines: (1) aumentar la expresión de la proteína recombinante; (2) incrementar la solubilidad de la proteína recombinante; y (3) ayudar a la purificación de la proteína recombinante actuando como ligando en la purificación por afinidad. A menudo, en los vectores de expresión de fusión, se introduce un sitio de escisión proteolítica en la unión del radical de fusión y la proteína recombinante para permitir la separación de la proteína recombinante del radical de fusión después de la purificación de la proteína de fusión. Tales enzimas, y sus secuencias de reconocimiento cognadas, incluyen el Factor Xa, la trombina y la enteroquinasa. 60 Los vectores de expresión de fusión típicos incluyen pGEX (Pharmacia Biotech Inc; Smith y Johnson (1988) *Gene* 67, 31-40), pMAL (New England Biolabs, Beverly, Mass) y pRIT5 (Pharmacia, Piscataway, N.J.) que fusionan glutathione-S-transferasa (GST), proteína de unión a maltosa E, o proteína A, respectivamente, a la proteína recombinante diana.

65 Los ejemplos de los vectores de expresión de *E. coli* de no fusión inducibles adecuados incluyen pTrc (Amrann *et al.*, (1988) *Gene* 69, 301-315) y pET 11d (Studier *et al.*, GENE EXPRESSION TECHNOLOGY: METHODS IN ENZYMOLOGY 185, Academic Press, san Diego, CA. (1990) 60-89).

Una estrategia para maximizar la expresión de la proteína recombinante en *E. coli* consiste en expresar la proteína en bacterias anfitrionas con un deterioro de la capacidad para escindir proteolíticamente la proteína recombinante. Véase, Gottesmann, GENE EXPRESSION TECHNOLOGY: METHODS IN ENZIMOLOGY 185, Academic Press, San Diego, CA. (1990) 119-128. Otra estrategia consiste en alterar la secuencia de ácido nucleico del ácido nucleico que se va a insertar en un vector de expresión de manera que los codones individuales de cada aminoácido sean aquellos utilizados preferentemente en *E. coli* (Wada *et al.*, (1992) Nucleic Acids Res. 20, 2111-2118). Semejante alteración de las secuencias de ácido nucleico de esta descripción se puede llevar a cabo mediante técnicas de síntesis de ADN convencionales.

En otros casos, el vector de expresión de NgR es un vector de expresión de levadura. Los ejemplos de los vectores para su expresión en levadura *S. cerevisiae* incluyen pYepSecI (Baldari, *et al.*, (1987) EMBO J. 6, 229-234), pMFa (Kurjan y Herskowitz (1982) *Cell* 30, 933-943), pIRY88 (Schultz *et al.*, (1987) *Gene* 54, 113-123), pYES2 (Invitrogen Corporation, San Diego, CA), y picZ (Invitrogen Corp, San Diego, CA).

Alternativamente, NgR puede ser expresado en células de insecto utilizando vectores de expresión de baculovirus. Los vectores de baculovirus asequibles para la expresión de proteínas en células de insecto cultivadas (p. ej., células SF9) incluyen la serie pAc (Smith *et al.*, (1983) Mol. Cell. Biol. 3, 2156-2165) y la serie pVL (Lucklow y Summers (1989) *Virology* 170, 31-39).

En otros casos, un ácido nucleico de esta descripción, p. ej., un ácido nucleico de la invención, es expresado en células de mamífero utilizando un vector de expresión de mamífero. Los ejemplos de los vectores de expresión de mamífero incluyen pCDM8 (Seed (1987) *Nature* 329, 840) y pMT2PC (Kaufman *et al.*, (1987) *EMBO J.* 6, 187-195). Cuando se utilizan en células de mamífero, las funciones de control de los vectores de expresión son proporcionadas a menudo por elementos reguladores virales. Por ejemplo, los promotores utilizados comúnmente derivan de poliovirus, adenovirus 2, citomegalovirus y Virus de Simios 40. Para otros sistemas de expresión adecuados para células procarionóticas y eucarióticas véanse, p. ej., los Capítulos 16 y 17 de Sambrook *et al.*, (Eds.) MOLECULAR CLONING: A LABORATORY MANUAL. 2ª Ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., 1989.

En otros casos, el vector de expresión de mamífero recombinante es capaz de dirigir la expresión del ácido nucleico preferentemente en un tipo concreto de célula (p. ej., se utilizan elementos reguladores específicos de tejidos para expresar el ácido nucleico). Los elementos reguladores específicos de tejidos son conocidos en la técnica. Los ejemplos no limitantes de los promotores específicos de tejidos adecuados incluyen el promotor de la albúmina (específico del hígado; Pinkert *et al.* (1987) *Genes Dev.* 1, 268-277), los promotores específicos linfoides (Calame y Eaton (1988) *Adv. Immunol.* 43, 235-275), en particular los promotores de los receptores de las células T (Winoto y Baltimore (1989) *EMBO J.* 8, 729-733) y las inmunoglobulinas (Banerji *et al.* (1983) *Cell* 33, 729-740; Queen y Baltimore (1983) *Cell* 33, 741-748), los promotores específicos de neuronas (p. ej., el promotor del neurofilamento, Byrne y Ruddle (1989) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86, 5473-5477), promotores específicos del páncreas (Edlund *et al.* (1985) *Science* 230, 912-916), y promotores específicos de la glándula mamaria (p. ej., promotor del suero de la leche, Patente de los Estados Unidos Núm. 4.873.316 y Publicación de la Solicitud Europea Núm. 264.166). También están incluidos los promotores regulados evolutivamente, p. ej., los promotores Hox murinos (Kessel y Gruss (1990) *Science* 249, 374-379) y el promotor de la α -fetoproteína (Campes y Tilghman (1989) *Genes Dev.* 3, 537-546).

La descripción proporciona adicionalmente un vector de expresión recombinante que comprende una molécula de ADN de esta descripción clonado en el vector de expresión en orientación antisentido. Esto es, la molécula de ADN está unida operativamente a una secuencia reguladora de manera que permite la expresión (mediante transcripción de la molécula de ADN) de una molécula de ARN que es ARNm de NgR antisentido. Se pueden elegir secuencias reguladoras unidas operativamente a un ácido nucleico clonado en orientación antisentido que dirijan la expresión continua de la molécula de ARN antisentido en una variedad de tipos de células, por ejemplo promotores y/o intensificadores virales, o se pueden elegir secuencias reguladoras que dirijan constitutivamente la expresión específica del tejido o específica del tipo de célula del ARN antisentido. El vector de expresión antisentido puede estar en forma de un plásmido recombinante, fagémido o virus atenuado en los cuales se producen ácidos nucleicos antisentido bajo el control de una región reguladora de elevada eficacia, cuya actividad puede estar determinada por el tipo de célula en la cual se introduce el vector. Para un estudio de la regulación de la expresión génica utilizando genes antisentido véase Weintraub *et al.*, *Antisense RNA as a molecular tool for genetic analysis*, REVIEWS-TRENDS IN GENETICS, Vol. 1(1) 1986.

Los vectores preferidos incluyen, pero no están limitados a, plásmidos, fagos, cósmidos, episomas, partículas virales o virus y fragmentos de ADN integrables (esto es, fragmentos integrables en el genoma del anfitrión mediante recombinación homóloga). Las partículas virales preferidas incluyen, pero no están limitadas a, adenovirus, baculovirus, parvovirus, herpesvirus, poxvirus, virus adeno-asociados, virus de Semliki-Forest, virus vaccinia y retrovirus. Los vectores de expresión preferidos incluyen, pero no están limitados a, pcDNA3 (Invitrogen) y pSVL (Pharmacia Biotech). Otros vectores de expresión incluyen, pero no están limitados a, vectores pSPORT®, vectores pGEM® (Promega), vectores pPROEX® (LTI, Bethesda, MD), vectores Bluescript® (Stratagene), vectores pQE® (Qiagen), pSE420® (Invitrogen) y pYES2® (Invitrogen).

Los vectores de expresión preferidos son constructos de ADN replicables en los cuales una secuencia de ADN que codifica NgR está unida o conectada operablemente a secuencias de control adecuadas capaces de efectuar la expresión del NgR en un anfitrión adecuado. Las regiones de ADN están unidas o conectadas operablemente cuando

están relacionadas funcionalmente entre sí. Por ejemplo, un promotor está unido o conectado operablemente a una secuencia codificante si controla la transcripción de la secuencia. Los vectores de amplificación no requieren dominios de control de la expresión, en vez de ello necesitan solamente la capacidad de replicar en un anfitrión, normalmente conferida por un origen de replicación, y un gen de selección para facilitar el reconocimiento de los transformantes.

5 La necesidad de secuencias de control en el vector de expresión variará dependiendo del anfitrión seleccionado y del método de transformación elegido. Generalmente, las secuencias de control incluyen, pero no están limitadas a un promotor transcripcional, intensificadores, una secuencia operadora opcional para controlar la transcripción, señales de poliadenilación, una secuencia que codifique la unión ribosomal al ARN adecuada y secuencias que controlen la terminación de la transcripción y la traducción. Tales secuencias reguladoras son descritas, por ejemplo, por Goed-

10 del, GENE EXPRESSION TECHNOLOGY. METHODS IN ENZYMOLOGY 185, Academic Press, San Diego, CA (1990). Las secuencias reguladoras incluyen aquellas que dirigen la expresión constitutiva de una secuencia de nucleótidos en muchos tipos de célula anfitriona y aquellas que dirigen la expresión de la secuencia de nucleótidos solamente en ciertas células anfitrionas (p. ej., secuencias reguladoras específicas de tejidos). Los expertos en la técnica apreciarán que el diseño del vector de expresión puede depender de factores tales como la elección de la célula anfitriona que se va a transformar, el nivel de expresión de la proteína deseado, etc. Los vectores de expresión de esta descripción

15 pueden ser introducidos en las células anfitrionas para producir de ese modo proteínas o péptidos, incluyendo proteínas o péptidos de fusión, codificados por ácidos nucleicos descritos en la presente memoria (p. ej., proteínas NgR, formas mutantes de NgR, proteínas de fusión, etc.).

20 Los vectores preferidos contienen preferiblemente un promotor que es reconocido por el organismo anfitrión. Las secuencias promotoras pueden ser procarióticas, eucarióticas o virales. Los ejemplos de las secuencias procarióticas adecuadas incluyen los promotores PR y PL del bacteriófago lambda (THE BACTERIOPHAGE LAMBDA, Hershey, A.D. (Ed.), Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1973), que se incorpora a la presente memoria como referencia en su totalidad, LAMBDA II, Hendrix, R.W. (Ed.), Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold

25 Spring Harbor, N.Y. (1980), que se incorpora a la presente memoria como referencia en su totalidad); los promotores trp, recA, de choque térmico, y lacZ de *E. coli* y el promotor temprano de SV40 (Benoist *et al.*, (1981) *Nature* 290, 304-310). Otros promotores incluyen, pero no están limitados a, virus de tumor mamario de ratón, larga repetición terminal del virus de la inmunodeficiencia humana, virus de Maloney, promotor temprano inmediato de citomegalovirus, virus Epstein Barr, virus de sarcoma de Rous, actina humana, miosina humana, hemoglobina humana, creatina

30 de músculo humano y metalotioneína humana.

También se pueden incluir secuencias reguladoras adicionales en los vectores preferidos. Los ejemplos preferidos de las secuencias reguladoras adecuadas están representados por la secuencia de Shine-Dalgarno del gen de la replicasa del fago MS-2 y del gen cII del bacteriófago lambda. La secuencia de Shine-Dalgarno puede estar seguida directamente

35 por el ADN que codifica NgR y dar como resultado la expresión de la proteína NgR madura.

Por otra parte, los vectores de expresión adecuados pueden incluir un marcador apropiado que permita el escrutinio de las células anfitrionas transformadas. La transformación del anfitrión seleccionado se lleva a cabo utilizando uno cualquiera de los diferentes mecanismos bien conocidos por los expertos en la técnica y descritos por Sambrook *et al.*,

40 *supra*.

También se puede proporcionar un origen de replicación mediante la construcción de un vector que incluye un origen exógeno o se puede proporcionar mediante un mecanismo de replicación cromosómica de la célula anfitriona. Si el vector es integrado en el cromosoma de la célula anfitriona, puede ser suficiente lo último. Alternativamente, en

45 lugar de utilizar vectores que contienen orígenes de replicación virales, un experto en la técnica puede transformar células de mamífero mediante el método de co-transformación con un marcador seleccionable y ADN de NgR. Un ejemplo de un marcador adecuado es la dihidrofolato reductasa (DHFR) o la timidina quinasa (véase la Patente de los Estados Unidos Núm. 4.399.216).

50 Las secuencias de nucleótidos que codifican NgR pueden ser recombinadas con el ADN vector de acuerdo con las técnicas convencionales, incluyendo la formación de extremos romos o de extremos en bisel para la ligación, la digestión con enzimas de restricción para proporcionar extremos apropiados, el rellenado de los extremos cohesivos según sea apropiado, el tratamiento con fosfatasa alcalina para evitar el empalme y la ligación no deseados con ligasas apropiadas. Los mecanismos para semejante manipulación son descritos por Sambrook *et al.*, *supra* y son bien conocidos en la técnica. Los métodos para la construcción de vectores de expresión de mamífero son descritos, por ejemplo,

55 por Okayama *et al.*, (1983) *Mol. Cell. Biol.* 3:280, Cosman *et al.* (1986) *Mol. Immunol.* 23:935, Cosman *et al.*, (1984) *Nature* 312:768, documento EP-A-0367566, y documento WO 91/18982.

60 Células Anfitrionas y Células Anfitrionas Transformadas

De acuerdo con otro aspecto de esta descripción y de la invención, se proporcionan células anfitrionas, incluyendo células procarióticas y eucarióticas, que comprenden un polinucleótido o un vector de esta descripción, p. ej. un polinucleótido de la invención o un vector de la invención de una manera que permita la expresión del polipéptido de

65 NgR codificado. Preferiblemente, la célula produce poco o ningún polipéptido de NgR endógeno. Los polinucleótidos de esta descripción, incluyendo los de la invención, pueden ser introducidos en la célula anfitriona como parte de un plásmido circular, o en forma de un ADN lineal que comprende una región codificante de una proteína aislada o un vector viral. Los métodos para introducir ADN en la célula anfitriona que son bien conocidos y puestos en práctica

rutinariamente en la técnica incluyen la transformación, la transfección, la electroporación, la inyección nuclear, o la fusión con portadores tales como liposomas, micelas, células fantasma y protoplastos. Los sistemas de expresión de esta descripción, incluyendo los de la invención, incluyen sistemas de células bacterianas, de levadura, fúngicas, vegetales, de insectos, de invertebrados, de vertebrados y de mamíferos.

Las células anfitrionas de esta descripción, incluyendo las de la invención, son una fuente valiosa de inmunógeno para el desarrollo de anticuerpos específicamente inmunorreactivos con NgR. Las células anfitrionas de esta descripción, incluyendo las de la invención, también son útiles en métodos para la producción a gran escala de polipéptidos de NgR donde las células se desarrollan en un medio de cultivo adecuado y los productos polipeptídicos deseados se aíslan de las células, o del medio de cultivo en el que se desarrollan las células, mediante métodos de purificación conocidos en la técnica. p. ej., métodos cromatográficos convencionales incluyendo la cromatografía por inmunoadfinidad, la cromatografía de afinidad de receptores, la cromatografía de interacción hidrofóbica, la cromatografía de afinidad con lectina, la filtración de exclusión por tamaños, la cromatografía de intercambio catiónico o aniónico, la cromatografía líquida de alta presión (HPLC), la HPLC en fase reversa, y similares. Otros métodos similares de purificación incluyen aquellos métodos en los que la proteína deseada se expresa y purifica como proteína de fusión que tiene una etiqueta, marca o radical quelante específico que es reconocido por un compañero de unión o agente específico. La proteína purificada puede ser escindida para producir la proteína deseada, o se puede dejar como una proteína de fusión intacta. La escisión del componente de fusión puede producir una forma de la proteína deseada que tiene residuos aminoácido adicionales como resultado del procedimiento de escisión.

El conocimiento de las secuencias de ADN de NgR permite la modificación de células para permitir, o incrementar, la expresión de NgR endógeno. Las células pueden ser modificadas (p. ej., mediante recombinación homóloga) para proporcionar un aumento de la expresión reemplazando, en su totalidad o en parte, el promotor de NgR de origen natural con todo o parte de un promotor heterólogo de manera que las células expresen NgR a niveles superiores. El promotor heterólogo es insertado de tal manera que está unido operativamente a secuencias que codifican NgR endógeno. (Véase, por ejemplo, la Publicación Internacional PCT Núm. WO 94/12650, la Publicación Internacional PCT Núm. WO 92/20808, y la Publicación Internacional PCT Núm. WO 91/09955). También se contempla que, además del ADN del promotor heterólogo, se pueda insertar ADN marcador amplificable (p. ej., *ada*, *dhfr*, y el gen *CA* multifuncional que codifica la carbamoil-fosfato sintasa, la aspartato transcarbamilasa, y la dihidroorotasa) y/o ADN intrónico junto con el ADN del promotor heterólogo. Si se une a la secuencia codificante de NgR, la amplificación del ADN marcador mediante métodos de selección convencionales da como resultado la co-amplificación de las secuencias que codifican NgR en las células.

La información de la secuencia de ADN proporcionada por la presente descripción también hace posible el desarrollo (p. ej., mediante recombinación homóloga o estrategias de “desactivación génica”; véase Capecchi, *Science* 244:1288-1292 (1989)) de animales que no logran expresar el NgR funcional o que expresan una variante de NgR. Tales animales (especialmente animales pequeños de laboratorio tales como ratas, conejos y ratones) son útiles como modelos para estudiar las actividades *in vivo* de NgR y de los moduladores de NgR.

Las células anfitrionas adecuadas para la expresión de los polipéptidos de esta descripción, incluyendo los polipéptidos de la invención, incluyen, pero no están limitados a, procariotas, levaduras, y eucariotas. Si se emplea un vector de expresión procariótico, la célula anfitriona apropiada puede ser cualquier célula procariótica capaz de expresar las secuencias clonadas. Las células procarióticas adecuadas incluyen, pero no están limitadas a, bacterias de los géneros *Escherichia*, *Bacillus*, *Salmonella*, *Pseudomonas*, *Streptomyces* y *Staphylococcus*.

Si se emplea un vector de expresión eucariótico, la célula anfitriona apropiada sería una célula eucariótica capaz de expresar la secuencia clonada. Preferiblemente, las células eucarióticas son células de eucariotas superiores. Las células eucarióticas adecuadas incluyen, pero no están limitadas a, células de cultivos de tejidos de mamíferos no humanos y células de cultivos de tejidos humanos. Las células anfitrionas preferidas incluyen, pero no están limitadas a, células de insecto, células HeLa, células de ovario de hámster Chino (células CHO), células de riñón de mono verde Africano (células COS), células 293 humanas, y fibroblastos 3T3 murinos. La propagación de tales células en cultivo celular se ha vuelto un procedimiento rutinario (véase, *Tissue Culture*, Academic Press, Kruse y Patterson, Eds. (1973)).

Además, se puede emplear una célula de levadura como célula anfitriona. Las células de levadura preferidas incluyen, pero no están limitadas a, los géneros *Saccharomyces*, *Pichia* y *Kluiveromyces*. Los anfitriones de levadura preferidos son *S. cerevisiae* y *P. pastoris*. Los vectores de levadura preferidos pueden contener una secuencia de un origen de replicación de un plásmido de levadura 2T, una secuencia de replicación autónoma (ARS), una región promotora, secuencias para la poliadenilación, secuencias para la terminación de la transcripción y un gen marcador seleccionable. Los vectores lanzadera para la replicación tanto en levadura como en *E. coli* también están incluidos en la presente memoria.

Alternativamente, se pueden utilizar células de insecto como células anfitrionas. En un caso preferido, los polipéptidos de esta descripción, incluyendo los de la invención, se expresan utilizando un sistema de expresión de baculovirus (véase, Luckow *et al.*, *Bio/Technology*, 1988, 6, 47; BACULOVIRUS EXPRESSION VECTORS: A LABORATORY MANUAL, O’Rielly *et al.* (Eds.), W.H. Freeman and Company, Nueva York, 1992; y Patente de los Estados Unidos Núm. 4.879.236. Además, se puede utilizar el sistema de expresión de baculovirus completo MAXBAC® (Invitrogen), por ejemplo, para la producción en células de insecto.

Las células anfitrionas adecuadas son comentadas adicionalmente por Goeddel en GENE EXPRESSION TECHNOLOGY: METHODS IN ENZYMOLOGY 185, Academic Press, San Diego CA (1990). Alternativamente, el vector de expresión recombinante puede ser transcrito y traducido *in vitro*, por ejemplo utilizando secuencias reguladoras promotoras de T7 y la polimerasa de T7.

El ADN vector puede ser introducido en células procarióticas o eucarióticas por medio de técnicas de transformación o transfección convencionales. Según se utilizan en la presente memoria, se pretende que los términos “transformación” y “transfección” hagan referencia a una variedad de mecanismos reconocidos en la técnica para introducir ácido nucleico foráneo (p. ej., ADN) en una célula anfitriona, incluyendo la co-precipitación con fosfato de calcio o cloruro de calcio, la transfección mediada por DEAE-dextrano, la lipofección, o la electroporación. Los métodos adecuados para transformar o transfectar células anfitrionas se pueden encontrar en Sambrook, *et al.* (MOLECULAR CLONING: A LABORATORY MANUAL, 2ª ed., Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., 1989), y otros manuales de laboratorio.

Para la transfección estable de células de mamífero, se sabe que, dependiendo del vector de expresión y de la técnica de transfección utilizada, solamente una pequeña fracción de células puede integrar el ADN foráneo en su genoma. Con el fin de identificar y seleccionar estos integrantes, se introduce generalmente un gen que codifica un marcador seleccionable (p. ej., resistencia a antibióticos) en las células anfitrionas junto con el gen de interés. Los diferentes marcadores seleccionables incluyen aquellos que confieren resistencia a fármacos, tales como G418, higromicina, dihidrofolato reductasa (DHFR) y metotrexato. El ácido nucleico que codifica un marcador seleccionable puede ser introducido en una célula anfitriona del mismo vector que codifica NgR o se puede introducir en un vector separado. Las células transfectadas establemente con el ácido nucleico introducido pueden ser identificadas mediante selección con fármacos (p. ej., las células que han incorporado el gen marcador seleccionable sobrevivirán, mientras la otras células morirán).

En un caso preferido, los polipéptidos de esta descripción, incluyendo las formas de NgR2 y NgR3, las formas solubles de NgR, los polipéptidos de NgR quiméricos, las fusiones NgR/Ig y los fragmentos y variaciones de cada uno de los anteriores se expresan en células de ovario de hámster Chino (CHO).

Con el fin de introducir el fragmento de ADN que codifica la proteína o el polipéptido de NgR en células CHO para expresar la proteína o polipéptido de NgR recombinante, es necesario construir el vector de expresión.

Los vectores para la expresión en CHO incluyen, pero no están limitados a, pA1-11, pXT1, pRc/CMV, pRc/RSV y pcDNA1Neo. El promotor no está específicamente limitado siempre que promueva eficazmente la expresión en células CHO. Los ejemplos de los promotores adecuados son: SR α , SV40, LTR, CMV, y HSV-TK. De estos, se prefieren los promotores CMV y SR α .

Además de los promotores mencionados antes, los vectores de expresión pueden contener intensificadores, señales de empalme, señales de poliadenilación, marcadores seleccionables y un origen de replicación de SV40. Los marcadores seleccionables adecuados incluyen, pero no están limitados al gen de la dihidrofolato reductasa (DHFR) que proporciona resistencia al metotrexato (MTX), el gen de resistencia a la ampicilina, y el gen de resistencia a la neomicina.

Los ejemplos de los vectores de expresión que contienen cada uno el ADN que codifica NgR, sus porciones, fragmentos y constructos solubles, incluyen el vector (tal como el descrito antes), en el cual el promotor está unido operablemente (preferiblemente aguas arriba) a la secuencia de nucleótidos que codifica el constructo de NgR deseado; una señal de poliadenilación aguas abajo de la secuencia de nucleótidos que codifica el constructo de NgR; y, preferiblemente, el vector incluye un gen DHFR operable. Preferiblemente, el gen de resistencia a la ampicilina también está contenido operablemente en el vector.

Las células CHO que carecen del gen DHFR (Urlaub, G. *et al.*, (1980) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77, 4216-4220) y CHO-K1 (*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 60, 1275 (1968)) son adecuadas para su uso.

Los vectores de expresión de NgR preparados como antes son introducidos en células CHO mediante cualquier método conocido, incluyendo, pero no limitado al método con fosfato de calcio (Graham y van der Eb (1973) *Viol.* 52, 456-467) y la electroporación (Nuemann *et al.*, (1982) *EMBO J.* 1, 841-845).

Los transformantes que portan los vectores de expresión se seleccionan basándose en los marcadores seleccionables mencionados antes. La selección clónica repetida de los transformantes utilizando los marcadores seleccionables permite la selección de líneas celulares estables que tienen una elevada expresión de los constructos de NgR. El aumento de las concentraciones de MTX en el medio de selección permite la amplificación génica y una mayor expresión de la proteína deseada. Las células CHO que contienen NgR recombinante pueden ser producidas cultivando células CHO que contienen los vectores de expresión NR que expresan constitutivamente los constructos de NgR.

Los medios utilizados en el cultivo de células CHO incluyen medio DMEM con un suplemento de aproximadamente 0,5 a 20% de suero de ternera fetal, medio DMEM y medio RPMI1640. El pH del medio es preferiblemente de aproximadamente 6 a 8. El cultivo se realiza aproximadamente a 30-40°C durante aproximadamente 15 a 72 horas con aireación.

Se puede utilizar una célula anfitriona de esta descripción, p. ej., una célula anfitriona de la invención, tal como una célula anfitriona procariótica o eucariótica en cultivo, para producir (esto es expresar) la proteína de NgR. Por consiguiente, la descripción proporciona adicionalmente métodos para producir proteína de NgR utilizando las células anfitrionas de esta descripción. En un caso, el método comprende cultivar la célula anfitriona de esta descripción (en la cual se ha introducido un vector de expresión recombinante que codifica NgR), p. ej., una célula anfitriona de la invención, en un medio adecuado de manera que se produzca la proteína de NgR. En otro caso, el método comprende adicionalmente aislar NgR del medio o de la célula anfitriona.

En situaciones en las que el polipéptido de NgR se encuentra principalmente intracelularmente, se puede extraer el material intracelular (incluyendo los cuerpos de inclusión para las bacterias Gram-negativas) de la célula anfitriona utilizando cualquier mecanismo convencional conocido por un experto normal en la técnica. Tales métodos abarcarían, a modo de ejemplo y no a modo de limitación, la lisis de las células anfitrionas para liberar los contenidos del periplasma/citoplasma mediante prensa French, homogeneización y/o sonicación seguido de centrifugación.

Si el polipéptido de NgR ha formado cuerpos de inclusión en el citosol, tales cuerpos de inclusión se pueden unir frecuentemente a las membranas celulares internas y/o externas. Tras la centrifugación, los cuerpos de inclusión se encontrarán principalmente en el sedimento. El sedimento se puede tratar después a pH extremos o con uno o más agentes caotrópicos tales como un detergente, guanidina, derivados de guanidina, urea, o derivados de urea en presencia de un agente reductor tal como ditiotreitól a pH alcalino o tris-carboxietil fosfina a pH ácido para liberar, romper y solubilizar los cuerpos de inclusión. Una vez solubilizado, el polipéptido de NgR puede ser analizado utilizando electroforesis en gel, inmunoprecipitación o similar. Los diversos métodos de aislamiento del polipéptido de NgR serán evidentes para un experto en la técnica, por ejemplo, el aislamiento se puede completar utilizando métodos convencionales tales como aquellos mostrados más abajo y por Marston *et al* (1990) Meth. Enzymol. 182, 264-275.

Si el polipéptido de NgR aislado no es biológicamente activo después del procedimiento de aislamiento empleado, se pueden utilizar diferentes métodos para “replegar” o convertir el polipéptido en su estructura terciaria y generar enlaces disulfuro, para restaurar la actividad biológica. Los métodos conocidos por un experto en la técnica incluyen ajustar el pH del polipéptido solubilizado a un pH normalmente por encima de 7 y en presencia de una concentración concreta de un caotropo. La selección del caotropo es muy similar a las selecciones utilizadas para la solubilización del cuerpo de inclusión pero normalmente a una concentración más baja y no es necesariamente el mismo caotropo utilizado para la solubilización. Se puede requerir el empleo de un agente reductor o el agente reductor más su forma oxidada a una razón específica, para generar un potencial redox concreto que permita que se produzca el barajado del disulfuro en la formación de los puentes de cisteína de la proteína. Algunos de los pares redox comúnmente utilizados incluyen cisteína/cistamina, glutatión (GSH/ditiobis GSH, cloruro cúprico, ditiotreitól (DTT/ditiano DTT, 2-mercaptoetanol (bME/ditio-b(ME)). Para incrementar la eficacia del repliegamiento, puede ser necesario emplear un co-disolvente, tal como glicerol, polietilenglicol de diferentes pesos moleculares y arginina.

Animales Transgénicos

Las células anfitrionas de esta descripción, incluyendo las de la invención, se pueden utilizar para producir animales transgénicos no humanos. Por ejemplo, en un caso, una célula anfitriona de esta descripción es un oocito fertilizado o una célula troncal embrionaria en la cual se han introducido secuencias codificantes de NgR. Tales células anfitrionas se pueden utilizar después para crear animales transgénicos no humanos en los cuales se han introducido secuencias de NgR exógenas en su genoma o animales recombinantes homólogos en los cuales han sido alteradas las secuencias de NgR endógenas. Tales animales son útiles para estudiar la función y/o actividad de NgR y para identificar y/o evaluar los moduladores de la actividad de NgR. Según se utiliza en la presente memoria, un “animal transgénico” es un animal no humano, preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un roedor tal como una rata o un ratón, en el cual una o más de las células del animal incluyen un transgén. Otros ejemplos de animales transgénicos incluyen primates no humanos, ovejas, perros, vacas, cabras, pollos, anfibios, etc. Un transgén es un ADN exógeno que está integrado en el genoma de una célula a partir de la cual se desarrolla un animal transgénico y que permanece en el genoma del animal maduro, dirigiendo de ese modo la expresión de un producto génico codificado en uno o más tipos de células o tejidos del animal transgénico. Según se utiliza en la presente memoria, un “animal recombinante homólogo” es un animal no humano, preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un ratón, en el que un gen de NgR endógeno ha sido alterado mediante recombinación homóloga entre el gen endógeno y una molécula de ADN exógeno introducida en una célula del animal, p. ej., una célula embrionaria del animal, antes del desarrollo del animal.

Se puede crear un animal transgénico de esta descripción introduciendo el ácido nucleico que codifica NgR en los pronúcleos macho de un oocito fertilizado, p. ej., mediante microinyección, infección retroviral, y permitiendo que el oocito se desarrolle en un animal hembra adoptivo pseudopreñado. La secuencia de ADN de NgR humano de los SEQ ID NO: 1 o 3 se puede introducir como transgén en el genoma de un animal no humano. Alternativamente, se puede aislar un homólogo no humano del gen NgR humano, tal como un gen NgR de ratón, basándose en la hibridación con el ADNc de NgR humano (descrito adicionalmente más arriba) y utilizarlo como transgén. Las secuencias intrónicas y las señales de poliadenilación también se pueden incluir en el transgén para incrementar la eficacia de la expresión del transgén. Se pueden unir operablemente una o varias secuencias reguladoras específicas del tejido al transgén de NgR para dirigir la expresión de la proteína de NgR a células concretas. Los métodos para generar animales transgénicos por medio de la manipulación del embrión y la microinyección, concretamente animales tales como ratones, se han vuelto convencionales en la técnica y se describen, por ejemplo, en las Patentes de los Estados Unidos Núms.

4.736.866; 4.870.009; y 4.873.191; y Hogan 1986, en MANIPULATING THE MOUSE EMBRYO, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY. Se utilizan métodos similares para la producción de otros animales transgénicos. Se puede identificar un animal transgénico fundador basándose en la presencia del transgén de NgR en su genoma y/o en la expresión del ARNm de NgR en los tejidos o células de los animales. Después se puede utilizar un animal transgénico fundador para engendrar más animales que porten el transgén. Por otra parte, los animales transgénicos que portan un transgén que codifica NgR pueden ser engendrados con otros animales transgénicos que portan otros transgenes.

Para crear un animal recombinante homólogo, se prepara un vector que contiene al menos una porción de un gen NgR en el que se ha introducido una delección, adición o sustitución para alterar de ese modo, p. ej., desorganizar funcionalmente, el gen NgR. El gen NgR puede ser un gen humano (p. ej., SEQ ID NO: 1 o 13), pero más preferiblemente, es un homólogo no humano de un gen NgR humano. Por ejemplo, se puede utilizar un homólogo de ratón del gen NgR humano de los SEQ ID NO: 1 o 13 para construir un vector de recombinación homólogo adecuado para alterar un gen NgR endógeno en el genoma de ratón. En un caso, el vector es diseñado de manera que, tras la recombinación homóloga, el gen NgR endógeno es desorganizado funcionalmente (esto es, ya no codifica una proteína funcional; también referido como vector “desactivado”).

Alternativamente el vector puede ser diseñado de manera que, tras la recombinación homóloga, el gen NgR endógeno muta o se altera de otro modo pero todavía codifica una proteína funcional (p. ej., la región reguladora aguas arriba puede ser alterada para alterar de ese modo la expresión de la proteína de NgR endógena). En el vector de recombinación homóloga, la porción alterada del gen NgR está flanqueada en sus extremos 5' y 3' por más ácido nucleico del gen NgR para permitir que se produzca la recombinación homóloga entre el gen NgR exógeno portado por el vector y un gen NgR endógeno en la célula troncal embrionaria. El ácido nucleico de NgR colindante adicional tiene una longitud suficiente para una recombinación homóloga satisfactoria con el gen endógeno. Típicamente, se incluyen en el vector varias kilobases de ADN colindante (en los extremos tanto 5' como 3'). Véase p. ej., Thomas *et al.* (1987) Cell 51:503 para una descripción de los vectores de recombinación homólogos. El vector es introducido en una línea de células troncales embrionarias (p. ej., mediante electroporación) y las células en las cuales el gen NgR introducido se ha recombinado homológamente con el gen NgR endógeno se seleccionan (véase p. ej., Li *et al.*, (1992) Cell 69:915).

Las células seleccionadas son inyectadas después en un blastocisto de un animal (p. ej., un ratón) para formar quimeras de agregación. Véase p. ej., Bradley 1987, En: TERATOCARCINOMAS AND EMBRYONIC STEM CELLS: A Practical Approach, Robertson, ed. IRL, Oxford, págs. 113-152. Después se puede implantar un embrión quimérico en un animal adoptivo hembra pseudopreñado adecuado y llevar el embrión a término. La progenie que alberga el ADN recombinado homológamente en sus células germinales se puede utilizar para engendrar animales en los cuales todas las células del animal contienen el ADN recombinado homológamente por transmisión de la línea germinal del transgén. Los métodos para construir vectores de recombinación homóloga y animales recombinantes homólogos son descritos adicionalmente por Bradley (1991) *Curr. Opin. Biotechnol.* 2:823-829; Publicaciones Internacionales PCT Núms.: WO 90/11354; WO 91/01140; WO 92/0968; y WO 93/04169.

En otro caso, se pueden producir animales transgénicos no humanos que contengan sistemas seleccionados que permitan la expresión regulada del transgén. Un ejemplo de semejante sistema es el sistema cre/loxP recombinasa del bacteriófago P1. Para una descripción del sistema cre/loxP recombinasa véase, p. ej., Lakso *et al.*, (1992) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89:6232-6236. Otro ejemplo de sistema recombinasa es el sistema FLP recombinasa de *Saccharomyces cerevisiae* (O'Gorman *et al.* (1991) *Science* 251:1351-1355. Si se utiliza un sistema cre/loxO recombinasa para regular la expresión del transgén, se requieren animales que contengan transgenes que codifiquen tanto la Cre recombinasa como la proteína seleccionada. Tales animales pueden ser proporcionados por medio de la construcción de animales transgénicos “dobles”, p. ej., apareando dos animales transgénicos, uno que contiene un transgén que codifica una proteína seleccionada y el otro que contiene un transgén que codifica una recombinasa.

Los clones de los animales transgénicos no humanos descritos en la presente memoria también pueden ser producidos de acuerdo con los métodos descritos por Wilmut *et al.*, (1997) *Nature* 385:810-813. En resumen, se puede aislar una célula, p. ej., una célula somática del animal transgénico e inducirla a salir del ciclo de crecimiento y entrar en la fase G₀. La célula quiescente se puede fusionar después, p. ej., por medio del uso de pulsos eléctricos, con un oocito enucleado de un animal de la misma especie de la que se ha aislado la célula quiescente. El oocito reconstruido se cultiva después de manera que se desarrolla hasta una mórula o blastocito y después se transfiere a un animal adoptivo hembra pseudopreñado. El vástago nacido de este animal adoptivo hembra será un clon del animal del cual se aísla la célula, p. ej., la célula somática.

Antisentido

Esta descripción también proporciona polinucleótidos antisentido que reconocen e hibridan con los polinucleótidos de NgR. Se proporcionan polinucleótidos antisentido completos y fragmentos. Las moléculas antisentido en fragmentos de esta descripción incluyen (i) aquellas que reconocen e hibridan específicamente con ARN de NgR (como se determina mediante comparación de la secuencia del ADN que codifica NgR con el ADN que codifica otras moléculas conocidas). La identificación de secuencias únicas de polinucleótidos que codifican NgR puede ser deducida por medio del uso de cualquiera de las bases de datos disponibles al público, y/o por medio del uso de programas de comparación

de secuencias asequibles comercialmente. Tras la identificación de las secuencias deseadas, se puede realizar el aislamiento a través de la digestión con enzimas de restricción o la amplificación utilizando cualquiera de los diferentes mecanismos de reacción en cadena de la polimerasa bien conocidos en la técnica. Los polinucleótidos antisentido son particularmente relevantes para regular la expresión de NgR por aquellas células que expresan el ARNm de NgR.

Los oligonucleótidos antisentido, o los fragmentos de una secuencia de nucleótidos mostrada en los SEQ ID NO: 1, 3, 13 o secuencias complementarias u homólogas a estas, derivados de las secuencias de nucleótidos de la presente descripción que codifican NgR son útiles como herramientas de diagnóstico para sondear la expresión génica en diferentes tejidos. Por ejemplo, se puede sondear un tejido *in situ* con sondas oligonucleotídicas que portan grupos detectables mediante técnicas de autorradiografía convencionales para investigar la expresión nativa de esta enzima o de condiciones patológicas relacionadas con ella. En aspectos específicos, se proporcionan moléculas de ácido nucleico antisentido que comprenden una secuencia complementaria a al menos aproximadamente 10, 25, 50, 100, 250 o 500 nucleótidos o una hebra codificante de NgR completa, o solamente a una de sus porciones. Adicionalmente se proporcionan las moléculas de ácido nucleico que codifican los fragmentos, homólogos, derivados y análogos de una proteína de NgR de los SEQ ID NO: 2, 4 o 14 o ácidos nucleicos antisentido complementarios a una secuencia de ácido nucleico de NgR de los SEQ ID NO: 1, 3 o 13.

En un caso, una molécula de ácido nucleico antisentido, es antisentido con respecto a una "región codificante" de la hebra codificante de una secuencia de nucleótidos que codifica NgR. El término "región codificante" hace referencia a la región de la secuencia de nucleótidos que comprende los codones que se traducen a residuos aminoácido (p. ej., la región codificante de la proteína de NgR humano corresponde a las regiones codificantes de los SEQ ID NO: 1, 3 o 13). En otro caso, la molécula de ácido nucleico antisentido es antisentido con respecto a una "región no codificante" de la hebra codificante de una secuencia de nucleótidos que codifica NgR. El término "región no codificante" hace referencia a secuencias 5' y 3' que flanquean la región codificante que no son traducidas a aminoácidos (esto es, también referidas como regiones no traducidas 5' y 3').

Los oligonucleótidos antisentido están dirigidos preferiblemente a regiones reguladoras de una secuencia de nucleótidos de los SEQ ID NO: 1, 3 o 13 o el ARNm correspondiente a estas, incluyendo, pero no limitadas a, el codón de iniciación, la caja TATA, las secuencias intensificadoras, y similares. Dadas las secuencias de la hebra codificante que codifican el NgR descrito en la presente memoria (p. ej., los SEQ ID NO: 1, 3 o 13), se pueden diseñar ácidos nucleicos antisentido de esta descripción de acuerdo con las normas del emparejamiento de bases de Watson y Crick o Hoogsteen. La molécula de ácido nucleico antisentido puede ser complementaria a la región codificante completa del ARNm de NgR, pero más preferiblemente es un oligonucleótido que es antisentido solamente con respecto a una porción de la región codificante o no codificante del ARNm de NgR. Por ejemplo, el oligonucleótido antisentido puede ser complementario a la región circundante del sitio de inicio de la traducción del ARNm de NgR. Un oligonucleótido antisentido puede tener, por ejemplo, aproximadamente 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 o 50 nucleótidos de longitud. Se puede construir un ácido nucleico antisentido de esta descripción utilizando la síntesis química o reacciones de ligación enzimática empleando procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, se puede sintetizar químicamente un ácido nucleico antisentido (p. ej., un oligonucleótido antisentido) utilizando nucleótidos de origen natural o nucleótidos diferentemente modificados diseñados para aumentar la estabilidad biológica de las moléculas o incrementar la estabilidad física del dúplex formado entre los ácidos nucleicos antisentido y efector, p. ej., se pueden utilizar derivados fosforotioato y nucleótidos sustituidos con acridina.

Los ejemplos de los nucleótidos modificados que se pueden utilizar para generar el ácido nucleico antisentido incluyen: 5-fluorouracilo, 5-bromouracilo, 5-clorouracilo, 5-yodouracilo, hipoxantina, xantina, 4-acetilcitosina, 5-(carboxihidroximetil)uracilo, 5-carboximetilaminometil-2-tiouridina, 5-carboximetilaminometiluracilo, dihidrouracilo, beta-D-galactosilqueosina, inosina, N6-isopenteniladenina, 1-metilguanina, 1-metilinosina, 2,2-dimetilguanina, 2-metiladenina, 2-metilguanina, 3-metilcitosina, 5-metilcitosina, N6-adenina, 7-metilguanina, 5-metilaminometiluracilo, 5-metoxiaminometil-2-tiouracilo, beta-D-manosilqueosina, 5'-metoxycarboximetiluracilo, 5-metoxiuracilo, 2-metil-N6-isopenteniladenina, ácido uracil-5-oxiacético (v), wibutoxosina, pseudouracilo, queosina, 2-tiocitosina, 5-metil-2-tiouracilo, 2-tiouracilo, 4-tiouracilo, 5-metiluracilo, éster metílico de ácido uracil-5-oxiacético, ácido uracil-5-oxiacético (v), 5-metil-2-tiouracilo, 3-(3-amino-3-N-2-carboxipropil)uracilo, (acp3)w, y 2,6-diaminopurina. Alternativamente, el ácido nucleico antisentido puede ser producido biológicamente utilizando un vector de expresión en el cual se ha subclonado un ácido nucleico en orientación antisentido (esto es, el ARN transcrito a partir del ácido nucleico insertado estará en orientación antisentido con respecto a un ácido nucleico diana de interés, descrito adicionalmente en la siguiente subsección).

Las moléculas de ácido nucleico antisentido de esta descripción (preferiblemente oligonucleótidos de 10 a 20 nucleótidos de longitud) se administran típicamente a un sujeto o se generan *in situ* de manera que hibriden con o se unan a ARNm celular y/o ADN genómico que codifica una proteína de NgR para inhibir de ese modo la expresión de la proteína, p. ej., inhibiendo la transcripción y/o la traducción. La supresión de la expresión de NgR a nivel transcripcional o traduccional es útil para generar modelos celulares o animales para enfermedades/afecciones caracterizadas por la expresión aberrante de NgR. La hibridación puede ser mediante complementariedad de nucleótidos convencional para formar un dúplex estable, o, por ejemplo, en el caso de una molécula de ácido nucleico antisentido que se una a dúplex de ADN, a través de interacciones específicas en el surco principal de la doble hélice.

Se contemplan específicamente los oligonucleótidos antisentido de fosforotioato y metilfosfonato para su uso terapéutico. Los oligonucleótidos antisentido pueden ser modificados adicionalmente añadiendo poli-L-lisina, transferrin-poli-lisina o radicales colesterol en su extremo 5'.

Un ejemplo de una ruta de administración de las moléculas de ácido nucleico antisentido de la descripción incluye la inyección directa en un sitio de un tejido. Alternativamente, las moléculas de ácido nucleico antisentido pueden ser modificadas para dirigirlas a las células seleccionadas y después administradas sistémicamente. Por ejemplo, para la administración sistémica, se pueden modificar moléculas antisentido de manera que se unan específicamente a los receptores o antígenos expresados sobre una superficie celular seleccionada, p. ej., conectando las moléculas de ácido nucleico antisentido a péptidos o anticuerpos que se unen a receptores o antígenos de la superficie celular. Las moléculas de ácido nucleico antisentido también se pueden liberar en las células utilizando los vectores descritos antes. Para lograr concentraciones intracelulares de moléculas antisentido suficientes, se prefieren constructos de vectores en los cuales se coloca la molécula de ácido nucleico antisentido bajo el control de un promotor pol II o pol III fuerte.

En otro caso más, la molécula de ácido nucleico antisentido de esta descripción es una molécula de ácido nucleico α -anomérica. Una molécula de ácido nucleico α -anomérica forma híbridos de doble hebra específicos con el ARN complementario en el que, al contrario que en la unidades β habituales, las hebras corren paralelas entre sí (Gaultier *et al.*, (1987) *Nucleic Acids Res.* 15, 6625-6641). La molécula de ácido nucleico antisentido también puede comprender un 2'-o-metilribonucleótido (Inoue *et al.*, (1987) *Nucleic Acids Res.* 15, 6131-6148) o un análogo de ARN-ADN quimérico (Inoue *et al.*, (1987) *FEBS Lett.* 215, 327-330).

Las secuencias de NgR ilustradas en la presente descripción, incluyendo las de la invención, facilitan el diseño de factores de transcripción novedosos para modular la expresión de NgR en células nativas y animales, y células transformadas o transfectadas con los polinucleótidos de NgR. Por ejemplo, se ha demostrado que las proteínas en dedo de zinc Cys₂-His₂, que se unen al ADN a través de sus dominios en dedo de zinc, son susceptibles de cambios estructurales que conducen al reconocimiento de diferentes secuencias diana. Estas proteínas en dedo de zinc artificiales reconocen sitios diana específicos con una elevada afinidad y constantes de disociación bajas, y son capaces de actuar como interruptores génicos para modular la expresión génica. El conocimiento de la secuencia diana de NgR concreta de la presente descripción facilita el diseño de proteínas en dedo de zinc específicas para la secuencia diana utilizando métodos conocidos tales como una combinación de modelado basado en la estructura y escrutinio de genotecas de presentación en fagos (Segal *et al.*, (1999) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96 2758-2763; Liu *et al.*, (1997) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94, 5525-5530; Greisman *et al.* (1997) *Science* 275, 657-661; Choo *et al.*, (1997) *J. Mol. Biol.* 273, 525-532). Cada dominio en dedo de zinc reconoce normalmente tres o más pares de bases. Puesto que un sitio de reconocimiento de 18 pares de bases tiene generalmente una longitud suficiente para hacerlo único en cualquier genoma conocido, cabría esperar que una proteína en dedo de zinc que consiste en 6 repeticiones en tándem de dedos de zinc aseguraría una especificidad por una secuencia concreta (Segal *et al.*, (1999), más arriba). Las repeticiones en dedos de zinc artificiales, diseñadas basándose en el promotor de las secuencias de NgR, se fusionan a los dominios de activación o represión para promover o suprimir la expresión de NgR (Liu *et al.*, (1997), más arriba). El promotor de NgR se puede obtener mediante métodos convencionales conocidos por un experto en la técnica con la descripción contenida en la presente memoria y el conocimiento de la secuencia de NgR. Alternativamente, los dominios en dedo de zinc se pueden fusionar a la caja TATA-factor de unión (TBP) con longitudes variables de la región conectora entre el péptido en dedo de zinc y el TBP para crear activadores o represores transcripcionales (Kim *et al.*, (1997) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94, 3616-3620). Tales proteínas y los polinucleótidos que las codifican, tienen utilidad para modular la expresión de NgR *in vivo* en células nativas, animales y humanas; y/o en células transfectadas con secuencias codificantes de NgR. El factor de transcripción novedoso puede ser liberado en las células diana transfectando los constructos que expresan el factor de transcripción (terapia génica), o introduciendo la proteína. Las proteínas en dedo de zinc diseñadas también pueden ser estructuradas para unirse a secuencias de ARN para su uso en agentes terapéuticos como alternativa a los métodos con ARN antisentido o catalítico (McColl *et al.*, (1997) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96, 9521-9526; Wu *et al.*, (1995) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 92, 344-348). La presente descripción contempla métodos de diseño de tales factores de transcripción basados en la secuencia génica de la descripción, así como de proteínas en dedo de zinc a la medida, que son útiles para modular la expresión de NgR en las células (nativas o transformadas) cuyo complemento genético incluye estas secuencias.

55 Ribozimas y Radicales PNA

En otro caso más, el ácido nucleico antisentido de esta descripción es una ribozima. Las ribozimas son moléculas de ARN catalíticas con actividad ribonucleasa que son capaces de escindir un ácido nucleico de hebra sencilla, tal como un ARNm, para el cual tienen una región complementaria. De este modo, las ribozimas (p. ej., las ribozimas cabeza de martillo, descritas por Haselhoff y Gerlach (1988) *Nature* 334, 585-591) pueden ser utilizadas para escindir catalíticamente los transcritos de ARNm de NgR para inhibir de ese modo la traducción del ARNm de NgR. Se puede diseñar una ribozima que tiene especificidad para un ácido nucleico que codifica NgR basándose en la secuencia de nucleótidos de un ADN de NgR descrito en la presente memoria (esto es, SEQ ID NO: 1, 3 o 13). Por ejemplo, se puede construir un derivado de un ARN de Tetrahymena L-19 IVS en el que la secuencia de nucleótidos del sitio activo es complementaria a la secuencia de nucleótidos que se va a escindir en un ARNm que codifica NgR. Véase, p. ej., Cech *et al.* Patente de los Estados Unidos Núm. 4.987.071; y Cech *et al.* Patente de los Estados Unidos Núm. 5.116.742. Alternativamente, se puede utilizar ARNm de NgR para seleccionar un ARN catalítico que tenga una actividad ribonucleasa específica de una reserva de moléculas de ARN. Véase, p. ej., Bartel *et al.*, (1993) *Science* 261, 1411-1418.

Alternativamente, la expresión del gen NgR puede ser inhibida dirigiendo secuencias de nucleótidos complementarias a la región reguladora del NgR (p. ej., el promotor y/o los intensificadores de NgR) para formar estructuras de triple hélice que eviten la transcripción del gen NgR en las células diana. Véase en general, Helene (1991) *Anti-cancer Drug Des.* 6: 569-584; Helene *et al.*, (1992) *Am. N.Y. Acad. Sci.* 660:27-36; y Maher (1992) *BioEssays* 14, 807-815.

En diferentes casos, los ácidos nucleicos de NgR pueden ser modificados en el radical de la base, el radical azúcar o el esqueleto de fosfato para mejorar, p. ej., la estabilidad, hibridación, o solubilidad de la molécula. Por ejemplo, el esqueleto de desoxirribosa fosfato de los ácidos nucleicos puede ser modificado para generar ácidos nucleicos peptídicos (véase Hyrup *et al.*, (1996) *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 4, 5-23). Según se utilizan en la presente memoria, los términos “ácidos péptidonucleicos” o “PNA” hacen referencia a miméticos de ácido nucleico, p. ej., miméticos de ADN, en los cuales el esqueleto de la desoxirribosa fosfato es remplazado por un esqueleto pseudopeptídico y solamente se conservan las cuatro nucleobases naturales. Se ha demostrado que el esqueleto neutro de los PNA permite la hibridación específica con el ADN y el ARN en condiciones de fuerza iónica baja. La síntesis de los oligómeros de PNA se puede realizar utilizando protocolos de síntesis peptídica en fase sólida convencionales como describen Hyrup *et al.*, (1996) más arriba; Perry-O’Keefe *et al.*, (1996) *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 93, 14670-14675.

Se pueden utilizar PNA de NgR en aplicaciones terapéuticas y diagnósticas. Por ejemplo, se pueden utilizar PNA como agentes antisentido o antigénicos para la modulación específica de la secuencia de la expresión génica, por ejemplo, induciendo la detención de la transcripción o la traducción o la inhibición de la replicación. Los PNA de NgR también pueden ser utilizados, p. ej., en el análisis de mutaciones de pares de bases individuales en un gen, p. ej., mediante fijación de PCR dirigida por PNA, como enzimas de restricción artificiales cuando se utilizan combinados con otras enzimas, p. ej., nucleasas S1 (Hyrup (1996), más arriba); o como sondas o cebadores para la secuencia e hibridación de ADN (Hyrup *et al.*, (1996), más arriba; Perry-O’Keefe 1996), más arriba).

En otro caso, los PNA de NgR pueden ser modificados, p. ej., para intensificar su estabilidad o absorción celular, anclando grupos coadyuvantes lipofílicos u otros a PNA, mediante la formación de quimeras de PNA-ADN, o mediante el uso de liposomas u otros mecanismos de liberación de fármacos conocidos en la técnica. Por ejemplo, se pueden generar quimeras de PNA-ADN de NgR que pueden combinar las propiedades ventajosas de los PNA y los ADN. Tales quimeras permiten que las enzimas de reconocimiento del ADN, p. ej., la ARNasa H y las ADN polimerasas, interaccionen con la porción de ADN mientras la porción del PNA proporcionaría una elevada afinidad y especificidad de unión. Las quimeras de PNA-ADN pueden ser conectadas utilizando conectores de longitudes apropiadas seleccionados en términos de apilamiento de bases, número de enlaces entre las nucleobases, y la orientación (Hyrup (1996), más arriba). La síntesis de quimeras de PNA-ADN se puede realizar como describe Hyrup (1996), más arriba y Finn *et al.* (1996) *Nucleic Acids Res.* 24, 3357-3363. Por ejemplo, se puede sintetizar una cadena de ADN sobre un soporte sólido utilizando la química de acoplamiento de la fosforamidita convencional, y se pueden utilizar análogos nucleosídicos modificados, p. ej., 5’-(4-metoxitritil)amino-5’-desoxi-timidino-fosforamidita entre el PNA y el extremo 5’ del ADN (Mag *et al.* (1989) *Nucleic Acids Res.* 17, 973-988). Los monómeros de PNA se acoplan después por etapas para producir una molécula quimérica con un segmento de PNA 5’ y un segmento de ADN 3’ (Finn *et al.* (1996), más arriba). Alternativamente, se pueden sintetizar moléculas quiméricas con un segmento de ADN 5’ y un segmento de PNA 3’. Véase, Peterson *et al.* (1975) *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 5: 1119-1124.

En otros casos, los oligonucleótidos pueden incluir otros grupos agregados tales como péptidos (p. ej., para dirigir los receptores de la célula anfitriona *in vivo*), o agentes que facilitan el transporte a través de la membrana celular (véase Letsinger *et al.*, (1989) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86, 6553-6556; Lemaitre *et al.*, (1987) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 84, 648-652; Publicación PCT Núm. WO 88/09810) o la barrera hemato-encefálica (véase, p. ej., la Publicación PCT Núm. WO 89/10134). Además, los oligonucleótidos se pueden modificar con sitios de escisión provocados por la hibridación (véase, p. ej., Krol *et al.*, (1988) *Biotechniques* 6, 958-976) o agentes intercaladores (véase, p. ej., Zon (1988) *Pharm. Res.* 5, 539-549). Para este fin, el oligonucleótido puede ser conjugado con otra molécula, p. ej., un péptido, un agente de entrecruzamiento provocado por la hibridación, un agente de transporte, un agente de escisión provocado por la hibridación.

Se pueden utilizar métodos de secuenciación automatizados para obtener o verificar la secuencia de nucleótidos de NgR. Se cree que las secuencias de los nucleótidos de NgR de esta descripción, incluyendo los de la presente invención, son 100% exactas. No obstante, como es sabido en la técnica, la secuencia de nucleótidos obtenida mediante métodos automatizados puede contener algunos errores. Las secuencias de nucleótidos determinadas con automatización son típicamente idénticas al menos aproximadamente en 90%, más típicamente al menos aproximadamente 95% a al menos aproximadamente 99,9% a la secuencia de nucleótidos real de una molécula de ácido nucleico dada. La secuencia real puede ser determinada más precisamente utilizando métodos de secuenciación manual, que son bien conocidos en la técnica. Un error en una secuencia que da como resultado una inserción o delección de uno o más nucleótidos puede producir un desplazamiento del marco en la traducción de manera que la secuencia de aminoácidos pronosticada diferirá de la que cabría pronosticar a partir de la secuencia de nucleótidos real de la molécula de ácido nucleico, empezando en el punto de la mutación.

Polipéptidos

Esta descripción también proporciona polipéptidos de NgR de mamífero purificados y aislados codificados por un polinucleótido de esta descripción. En la actualidad se prefiere un polipéptido de NgR humano que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en el SEQ ID NO: 2 o el SEQ ID NO: 14. Otro caso preferido es un polipéptido de NgR de ratón que comprende la secuencia de aminoácidos de NgR3, como se muestra en el SEQ ID NO: 4.

Los polipéptidos de esta descripción que proporcionan los polipéptidos de la presente invención se exponen en las reivindicaciones adjuntas.

Un aspecto de esta descripción está relacionado con proteínas de NgR aisladas, y sus porciones biológicamente activas, o sus derivados, fragmentos, análogos u homólogos. También se proporcionan fragmentos polipeptídicos adecuados para su uso como inmunógenos para originar anticuerpos anti-NgR. Preferiblemente, los fragmentos de las proteínas de NgR comprenden al menos una actividad biológica de NgR. En un caso, se pueden aislar proteínas de NgR nativas de fuentes de células o tejidos mediante un esquema de purificación apropiado utilizando técnicas de purificación de proteínas convencionales. En otro caso, se producen proteínas de NgR mediante técnicas de ADN recombinante. Como alternativa a la expresión recombinante, se puede sintetizar químicamente una proteína o polipéptido de NgR utilizando técnicas de síntesis peptídica convencionales.

La descripción también incluye polipéptidos que tienen una identidad y/o homología de al menos 99%, al menos 95%, al menos 90%, al menos 85%, al menos 80%, al menos 75%, al menos 70%, al menos 65%, al menos 60%, al menos 55%, al menos 50% o al menos 45% con el polipéptido preferido de la descripción. Además, la descripción incluye polipéptidos que tienen la secuencia consenso mostrada en el SEQ ID NO: 6, mostrado en la Tabla 5) excluyendo el NgR caracterizado previamente ("NgR1"), y polipéptidos que comprenden al menos aproximadamente 90% de la secuencia consenso.

El término "porcentaje de identidad de la secuencia" se calcula comparando dos secuencias alineadas óptimamente a lo largo de esa región de comparación, determinando el número de posiciones en las cuales existe una base del ácido nucleico idéntica (p. ej., A, T, C, G, U, o I, en el caso de los ácidos nucleicos) en ambas secuencias para producir el número de posiciones emparejadas, dividiendo el número de posiciones emparejadas por el número total de posición de la región de comparación (esto es, el tamaño de la ventana), y multiplicando el resultado por 100 para dar el porcentaje de identidad de la secuencia. El término "identidad sustancial" según se utiliza en la presente memoria indica una característica de una secuencia de polinucleótidos, donde el polinucleótido comprende una secuencia que tiene una identidad de secuencia de al menos 80 por ciento, preferiblemente una identidad de secuencia de al menos 85 por ciento y a menudo una identidad de secuencia de 90 a 95 por ciento, más normalmente una identidad de secuencia de al menos 99 por ciento en comparación con una secuencia de referencia a lo largo de la región de comparación.

En un aspecto, el porcentaje de homología se calcula como el porcentaje de residuos aminoácido en la más pequeña de las dos secuencias que se alinean con residuos aminoácido idénticos en la secuencia que se está comparando, cuando se pueden introducir cuatro espacios en una longitud de 100 aminoácidos para maximizar el alineamiento (Dayhoff, en *ATLAS OF PROTEIN SEQUENCE AND STRUCTURE*, Vol. 5, pág. 124, National Biochemical Research Foundation, Washington, D.C. (1972).

Típicamente se realiza una determinación de la homología o identidad por medio de un programa de homología computarizado conocido en la técnica. Un programa ilustrativo es el programa Gap (Wisconsin Sequence Analysis Package, Versión 8 para UNIX, Genetics Computer Group, University Research Park, Madison, WI) utilizando los ajustes por defecto, que utiliza el algoritmo de Smith y Waterman (*Adv. Appl. Math.*, 1981, 2, 482-489). Empleando el soporte lógico GAP proporcionado en el paquete de programas GCG, (véase Neddelman y Wunsch (1970), *J. Mol. Biol.* 48, 443-453) se pueden utilizar los siguientes ajustes para la comparación de secuencias de ácido nucleico: penalización de la creación GAP de 5,0 y penalización de la extensión GAP de 0,3, la región codificante de las secuencias de ácido nucleico análogas referidas antes muestra preferiblemente un grado de identidad de al menos 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, o 99%, con la porción CDS (codificante) de la secuencia de ADN mostrada en los SEQ ID NO: 1, 3 o 13. BestFit fue redactado originalmente para la Versión 1.0 por Paul Haeberli a partir de una lectura cuidadosa de las publicaciones de Needleman y Wunsch (1970), más arriba, y Smith y Waterman (1981), más arriba. Se pueden utilizar los siguientes ajustes Bestfit para la comparación de las secuencias de ácido nucleico: penalización de la creación de GAP de 8,0 y penalización de la extensión del GAP de 2, la región codificante de las secuencias de ácido nucleico análogas referida antes muestra preferiblemente un grado de identidad de al menos 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% o 99%, con la porción CDS (codificante) de la secuencia de aminoácidos mostrada en los SEQ ID NO: 2, 4 o 14.

Alternativamente, la homología se puede determinar mediante análisis de hibridación en el que la secuencia de ácido nucleico es hibridada con el complemento de una secuencia que codifica las proteínas mencionadas antes en condiciones restrictivas, moderadamente restrictivas, o poco restrictivas. Véase, p. ej., Ausubel, *et al.*, (Eds.) *CURRENT PROTOCOLS IN MOLECULAR BIOLOGY*, John Wiley and Sons, Nueva York, NY, 1993, y más abajo.

Los polipéptidos de esta descripción, incluyendo los de la invención, pueden ser aislados de fuentes de células naturales o pueden ser sintetizados químicamente, pero preferiblemente se producen mediante procedimientos recombinantes que implican a las células anfitrionas de esta descripción, p. ej., células anfitrionas de la invención.

Una proteína “aislada” o “purificada” o una de sus porciones biológicamente activas se encuentra esencialmente libre de material celular u otras proteínas contaminantes de la fuente de células o tejidos de la cual deriva la proteína de NgR, o esencialmente libre de precursores químicos u otros agentes químicos cuando se sintetiza químicamente. La expresión “esencialmente libre de material celular” incluye preparaciones de proteína de NgR en las cuales la proteína está separada de los componentes celulares de las células de las cuales ésta se aísla o se produce recombinantemente. En un caso, la expresión “esencialmente libre de material celular” incluye preparaciones de proteína de NgR que tienen menos de aproximadamente 30% (en peso seco) de proteína distinta de NgR (también referida en la presente memoria como “proteína contaminante”), más preferiblemente menos de aproximadamente 20% de proteína distinta de NgR, aún más preferiblemente menos de aproximadamente 10% de proteína distinta de NgR, y muy preferiblemente menos de aproximadamente 5% de proteína distinta de NgR. Cuando la proteína de NgR o una de sus porciones biológicamente activas se produce recombinantemente, también se encuentra preferiblemente esencialmente libre de medio de cultivo, esto es, el medio de cultivo representa menos de aproximadamente 20%, más preferiblemente menos de aproximadamente 10%, y muy preferiblemente menos de aproximadamente 5% del volumen de la preparación de proteína.

La expresión “esencialmente libre de precursores químicos u otros agentes químicos” incluye las preparaciones de proteína de NgR en las cuales la proteína se separa de los precursores químicos u otros agentes químicos que están implicados en la síntesis de la proteína. En un caso, la expresión “esencialmente libre de precursores químicos u otros agentes químicos” incluye preparaciones de proteína de NgR que tienen menos de aproximadamente 30% (en peso seco) de precursores químicos o agentes químicos distintos de NgR, más preferiblemente menos de aproximadamente 20% de precursores químicos o agentes químicos distintos de NgR, aún más preferiblemente menos de aproximadamente 10% de precursores químicos o agentes químicos distintos de NgR, y muy preferiblemente menos de aproximadamente 5% de precursores químicos o agentes químicos distintos de NgR.

Las porciones biológicamente activas de una proteína de NgR incluyen péptidos que comprende secuencias de aminoácidos suficientemente homólogas a o derivadas de la secuencia de aminoácidos de la proteína de NgR, p. ej., las secuencias de aminoácidos mostradas en los SEQ ID NO: 2, 4 o 14 que incluyen menos aminoácidos que las proteínas de NgR completas, y muestran al menos una actividad de una proteína de NgR. Típicamente, las porciones biológicamente activas comprenden un dominio o motivo con al menos una actividad de la proteína de NgR. Una porción biológicamente activa de una proteína de NgR puede ser un polipéptido que tiene, por ejemplo, 10, 25, 50, 100 o más aminoácidos de longitud.

Una porción biológicamente activa de una proteína de NgR de esta descripción, p. ej., una proteína de NgR de la presente invención, puede contener al menos una de las características que se conservan entre las proteínas de NgR (p. ej., una cisteína conservada como extremo N de la proteína madura, cuatro cisteínas conservadas en el extremo N antes de la región rica en leucina, cuatro cisteínas C terminales conservadas con respecto a una región de repeticiones de leucina, ocho repeticiones ricas en leucina, y un extremo C hidrófobo). Una porción biológicamente activa alternativa de una proteína de NgR puede contener al menos dos de los dominios identificados antes. Otra porción biológicamente activa de una proteína de NgR puede contener al menos tres de los dominios identificados antes. Otra porción más biológicamente activa de una proteína de NgR de esta descripción, p. ej., de una proteína de NgR de la presente invención, puede contener al menos cuatro de los dominios identificados antes.

Por otra parte, se pueden preparar otras porciones biológicamente activas, en las que están suprimidas otras regiones de la proteína, mediante técnicas recombinantes y evaluarlas en busca de una o más de las actividades funcionales de una proteína de NgR nativa.

En un caso, la proteína de NgR tiene una secuencia de aminoácidos mostrada en los SEQ ID NO: 2, 4 o 14. En otros casos, la proteína de NgR es esencialmente homóloga a los SEQ ID NO: 2, 4 o 14 y conserva la actividad funcional de la proteína de los SEQ ID NO: 2, 4 y 14, aunque difiere en la secuencia de aminoácidos debido a una variación alélica natural o mutagénesis, como se describe con detalle más abajo.

Por consiguiente, en otro caso, la proteína de NgR es una proteína que comprende una secuencia de aminoácidos homóloga al menos en aproximadamente 45% a la secuencia de aminoácidos del SEQ ID NO: 2 o el SEQ ID NO: 4 o el SEQ ID NO: 14 y conserva la actividad funcional de las proteínas de NgR de los SEQ ID NO: 2, 4 o 14.

Se espera que el uso de células anfitrionas de mamífero proporcione tantas modificaciones post-traduccionales (p. ej., glicosilación, truncamiento, lipidación y fosforilación) como sean necesarias para conferir una actividad biológica óptima a los productos de expresión recombinantes de esta descripción, incluyendo los de la invención. Las formas glicosiladas y no glicosiladas de los polipéptidos de NgR están incluidos en esta descripción y en la invención.

La descripción también incluye polipéptidos de NgR variantes (o análogos). En un ejemplo, se proporciona variantes de inserción en las que uno o más residuos aminoácido suplementan una secuencia de aminoácidos de NgR. Las inserciones pueden estar localizadas en cualquiera o en ambos extremos de la proteína, o pueden estar situados en regiones internas de la secuencia de aminoácidos de NgR. Las variantes insercionales con residuos adicionales en cualquiera o en ambos extremos pueden incluir, por ejemplo, proteínas de fusión y proteínas que incluyen etiquetas o marcas de aminoácidos.

Las variantes de inserción incluyen polipéptidos de NgR en los que se añaden uno o más residuos aminoácido a una secuencia de aminoácidos de NgR o a uno de sus fragmentos biológicamente activos.

Los productos variantes de esta descripción también incluyen productos de NgR maduros, esto es, productos de NgR en los que se eliminan las secuencias líder o señal, con residuos amino terminales adicionales. Los residuos amino terminales adicionales pueden derivar de otra proteína, o pueden incluir uno o más residuos que no son identificables al estar derivados de proteínas específicas. Se consideran los productos de NgR con un residuo metionina adicional en la posición -1 ((Met⁻¹-NgR), ya que son variantes con un residuo metionina y lisina adicional en las posiciones -2 y -1 (Met⁻²-Lys⁻¹-NgR). Las variantes de NgR con residuos Met, Met-Lys, Lys adicionales (uno o más residuos alcalinos en general) son particularmente útiles para aumentar la producción de proteína recombinante en células anfitrionas bacterianas.

Variantes Polipeptídicas

La descripción también incluye variantes de NgR que tienen residuos aminoácido adicionales que resultan del uso de sistemas de expresión específicos.

Según se utiliza en la presente memoria, una “proteína quimérica” o una “proteína de fusión” de NgR comprende un polipéptido de NgR unido operativamente a un polipéptido distinto de NgR. Esas proteínas de fusión de NgR de la presente invención se exponen en las reivindicaciones adjuntas. Un “polipéptido de NgR” hace referencia a un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos correspondiente a NgR, mientras un “polipéptido no de NgR” hace referencia a un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos correspondiente a una proteína que no es homóloga a la proteína de NgR, p. ej., una proteína que es diferente de la proteína de NgR y que deriva del mismo o diferente organismo. En una proteína de fusión de NgR el polipéptido de NgR puede corresponder a toda o una porción de una proteína de NgR. En un caso, una proteína de fusión de NgR comprende al menos una porción biológicamente activa de una proteína de NgR. En otro caso, una proteína de fusión de NgR comprende al menos dos porciones biológicamente activas de una proteína de NgR. En otro caso, una proteína de fusión de NgR comprende al menos tres porciones biológicamente activas de una proteína de NgR. En la proteína de fusión, se pretende que el término “unido operativamente” indique que el polipéptido de NgR y el polipéptido distinto de NgR están fusionados en marco entre sí. El polipéptido distinto de NgR se puede fusionar al extremo N o al extremo C del polipéptido de NgR.

Por ejemplo, en un caso, una proteína de fusión de NgR comprende un dominio NgR unido operablemente al dominio extracelular de una segunda proteína. Semejantes proteínas de fusión se pueden utilizar adicionalmente en análisis de escrutinio en busca de compuestos que modulan la actividad de NgR (tales análisis se describen con detalle más abajo).

Por ejemplo, el uso de vectores asequibles comercialmente que expresan un polipéptido deseado como parte de un producto de fusión con glutathione-S-transferasa (GST) proporciona el polipéptido deseado que tiene un residuo glicina adicional en la posición -1 después de la escisión del componente GST del polipéptido deseado.

En otro caso, la proteína de fusión es una proteína de NgR que contiene una secuencia señal heteróloga en su extremo N. Por ejemplo, la secuencia señal de NgR nativa (esto es, los aminoácidos 1-30 del SEQ ID NO: 2 y los aminoácidos 1-40 del SEQ ID NO: 4) se puede separar y reemplazar por una secuencia señal de otra proteína. En ciertas células anfitrionas (p. ej., células anfitrionas de mamífero), se puede incrementar la expresión y/o secreción de NgR por medio del uso de una secuencia señal heteróloga.

En otro caso más, la proteína de fusión es una proteína de fusión de NgR-inmunoglobulina en la que las secuencias de NgR que comprenden uno o más dominios están fusionadas con las secuencias derivadas de un miembro de la familia de proteínas de inmunoglobulina. Las proteínas de fusión de NgR-inmunoglobulina de esta descripción, incluyendo las de la invención, pueden ser incorporadas a composiciones farmacéuticas y administradas a un sujeto para inhibir una interacción entre el ligando de NgR y una proteína de NgR sobre la superficie de una célula, para suprimir de ese modo la transducción de la señal mediada por NgR *in vivo*. Las proteínas de fusión de NgR-inmunoglobulina se pueden utilizar para afectar a la biodisponibilidad de un ligando cognado de NgR. La inhibición de la interacción del ligando de NgR/NgR puede ser útil terapéuticamente tanto para el tratamiento de trastornos proliferativos y diferenciadores, así como para modular (p. ej., promover o inhibir) la supervivencia celular. Por otra parte, las proteínas de fusión de NgR-inmunoglobulina de esta descripción, incluyendo las de la invención, se pueden utilizar como inmunógenos para producir anticuerpos anti-NgR en un sujeto, para purificar ligandos de NgR, y en análisis de escrutinio para identificar moléculas que inhiben la interacción de NgR con el ligando de NgR.

Se puede producir una proteína quimérica o de fusión de NgR de esta descripción, p. ej. una proteína de fusión de NgR de la invención mediante técnicas de ADN recombinante convencionales. Por ejemplo, los fragmentos de ADN que codifican diferentes secuencias de polipéptidos se ligan entre si en marco de acuerdo con las técnicas convencionales, p. ej., empleando la formación de extremos romos y en bisel para la ligación, la digestión con enzimas de restricción para proporcionar extremos apropiados, el rellenado de extremos cohesivos según sea apropiado, el tratamiento con fosfatasa alcalina para evitar una unión y una ligación enzimática no deseables. En otra realización, el gen de fusión se puede sintetizar mediante técnicas convencionales incluyendo sintetizadores de ADN automatizados. Alternativamente, se puede llevar a cabo la amplificación mediante PCR de fragmentos génicos utilizando cebadores

ancla que dan lugar a salientes complementarios entre dos fragmentos génicos consecutivos que pueden ser recocidos y reamplificados con posterioridad para generar una secuencia génica quimérica (véase, por ejemplo, Ausubel *et al.* (Eds.) CURRENT PROTOCOLS IN MOLECULAR BIOLOGY, John Wiley and Sons, 1992). Por otra parte, se encuentran disponibles en el mercado muchos vectores de expresión que ya codifican un radical de fusión (p. ej., un polipéptido GST). Se puede clonar un ácido nucleico que codifica NgR en un vector de expresión de manera que el radical de fusión está unido en marco a la proteína de NgR.

También se consideran las variantes resultantes de la expresión en otros sistemas vectores.

Las variantes insercionales también incluyen proteínas de fusión en las que el extremo amino y/o el extremo carboxi de NgR está/están fusionados a otro polipéptido.

En otro aspecto, la descripción proporciona variantes por delección en las que se eliminan uno o más residuos aminoácido de un polipéptido de NgR. Las delecciones se pueden efectuar en uno o ambos extremos del polipéptido de NgR, o con eliminación de uno o más residuos aminoácido no terminales. Las variantes por delección, por lo tanto, incluyen todos los fragmentos de un polipéptido de NgR.

La descripción también abarca fragmentos polipeptídicos de la secuencia mostrada en los SEQ ID NO: 2, 4 o 14 donde los fragmentos conservan las propiedades inmunológicas biológicas (p. ej., unión al ligando y/o señalización intracelular) de un polipéptido de NgR. En esta descripción se consideran los fragmentos que comprenden al menos 4, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35 o 40 aminoácidos consecutivos de los SEQ ID NO: 2, 4 o 14. Los fragmentos polipeptídicos preferidos presentan propiedades antigénicas únicas, o específicas, para NgR humano y sus homólogos alélicos y de especie. Los fragmentos de los polipéptidos de esta descripción que tienen las propiedades biológicas e inmunológicas deseadas se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos bien conocidos y puestos en práctica rutinariamente en la técnica.

En otro aspecto más, la descripción proporciona variantes por sustitución de polipéptidos de NgR. Las variantes por sustitución incluyen aquellos polipéptidos en los que uno o más residuos aminoácido de un polipéptido de NgR se eliminan y se remplazan por residuos alternativos. En un aspecto, las sustituciones son de naturaleza conservativa; no obstante, la descripción abarca las sustituciones que también son no conservativas. Las sustituciones conservativas para este fin pueden ser definidas como se muestra en las Tablas 2, 3, o 4 de más abajo.

(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 341 608 T3

TABLA I

Xaa núm. (basado en el dominio NTLRRCT)	Columna I (R1, R2, R3)	Columna II (R2+R3 solamente)
X ₁	G, R, M	
X ₂	A, D, C	
X ₃	V, T	
X ₄	N, P, S	
X ₅	E, A, S	
X ₆	nada, K	nada
X ₇	V, M, P	
X ₈	T, V	V
X ₉	Q, P	Q
X ₁₀	Q, A	Q
X ₁₁	Q, H, N	
X ₁₂	G, N	N
X ₁₃	L, F	F
X ₁₄	Q, A, S	
X ₁₅	A, S	
X ₁₆	V, I	
X ₁₇	V, T, E, L	
X ₁₈	S, G	
X ₁₉	L, I	
X ₂₀	A, E, V, P	
X ₂₁	A, S, D	
X ₂₂	S, T	
X ₂₃	Q, E	
X ₂₄	I, V, L	
X ₂₅	Q, H	Q
X ₂₆	N, G	N
X ₂₇	R, L	
X ₂₈	T, G, R, S	
X ₂₉	F, L, T, H	
X ₃₀	L, V	L

ES 2 341 608 T3

Xaa núm. (basado en el dominio NTLRRCT)	Columna I (R1, R2, R3)	Columna II (R2+R3 solamente)
X ₃₁	Q, R, P	
X ₃₂	Q, P, A	P
X ₃₃	G, A	G
X ₃₄	H, T, S	
X ₃₅	S, G, R	
X ₃₆	P, S, A	
X ₃₇	C, nada	nada
X ₃₈	R, nada	nada
X ₃₉	A, N	
X ₄₀	M, L	
X ₄₁	V, L, T	
X ₄₂	T, I	T
X ₄₃	L, I	
X ₄₄	Y, F, H	
X ₄₅	N, V	N
X ₄₆	I, L	
X ₄₇	T, S, A	
X ₄₈	F, Y, T, R	
X ₄₉	A, H, Y, D	
X ₅₀	P, A	P
X ₅₁	N, S, G, A	
X ₅₂	T, A	T
X ₅₃	E, R, T	
X ₅₄	G, H	
X ₅₅	F, L	
X ₅₆	V, Q, H	
X ₅₇	H, A, L	
X ₅₈	E, Q	E
X ₅₉	G, S	G
X ₆₀	R, A	R

ES 2 341 608 T3

X_{61}	Q, H	Q
X_{62}	R, H	H
X_{63}	T, S	

Xaa núm. (basado en el dominio NTLRRCT)	Columna I (R1, R2, R3)	Columna II (R2+R3 solamente)
X_{64}	L, V	L
X_{65}	A, E, D	
X_{66}	E, D, A	
X_{67}	Q, H	Q
X_{68}	V, E, G	
X_{69}	K, R	
X_{70}	H, Q	
X_{71}	A, S, T	
X_{72}	Y, H	
X_{73}	Y, D	Y
X_{74}	K, R	
X_{75}	G, Q	
X_{76}	S, Q	S
X_{77}	A, S, E	
X_{78}	P, G	P
X_{79}	A, G, P	
X_{80}	G, N	
X_{81}	I, V, L	
X_{82}	G, R	
X_{83}	H, V, A	
X_{84}	S, A	S
X_{85}	D, E	
X_{86}	H, S, A	
X_{87}	I, L	
X_{88}	E, L, Q	
X_{89}	Y, H, A	
X_{90}	Q, P	Q

ES 2 341 608 T3

	X ₉₁	D, N	
	X ₉₂	I, L, T	
5	X ₉₃	V, A, R	
	X ₉₄	V, A, G	
	X ₉₅	S, T	S
10	X ₉₆	K, R	
	X ₉₇	L, I	L
15	Xaa núm. (basado en el dominio NTLRRCT)	Columna I (R1, R2, R3)	Columna II (R2+R3 solamente)
	X ₉₈	W, R, S	
20	X ₉₉	S, L	
	X ₁₀₀	L, V	L
25	X ₁₀₁	G, T, P	
	X ₁₀₂	Q, P, E	
	X ₁₀₃	G, H, R	
30	X ₁₀₄	I, T, V, A	
	X ₁₀₅	V, G, H	
	X ₁₀₆	N, S	
35	X ₁₀₇	E, G, Q	
	X ₁₀₈	Q, R	
40	X ₁₀₉	L, V	
	X ₁₁₀	Q, A	
	X ₁₁₁	W, G, H	
45	X ₁₁₂	H, R, P	
	X ₁₁₃	K, A, H	
50	X ₁₁₄	H, R	
	X ₁₁₅	D, G	
	X ₁₁₆	H, R, S, G	
55	X ₁₁₇	T, M	
	X ₁₁₈	T, I	
	X ₁₁₉	F, Y	
60	X ₁₂₀	N, A	
	X ₁₂₁	S, N	
65	X ₁₂₂	T, A, S	

ES 2 341 608 T3

	X_{123}	E, S, A	
5	X_{124}	Q, P	
	X_{125}	G, T	
	X_{126}	D, E	D
10	X_{127}	C, A	
	X_{128}	P, D	
	X_{129}	V, G, P, R	
15	X_{130}	A, S	
	X_{131}	E, Q	Q
20	Xaa núm. (basado en el dominio NTLRRCT)	Columna I (R1, R2, R3)	Columna II (R2+R3 solamente)
	X_{132}	F, Y	F
25	X_{133}	G, A, D	
	X_{134}	A, P	
	X_{135}	D, A, V	
30	X_{136}	G, D	
	X_{137}	A, E	
35	X_{138}	S, P	
	X_{139}	E, A	
	X_{140}	L, F	
40	X_{141}	R, Q	
	X_{142}	R, K	R
	X_{143}	R, K	R
45	R_{144}	F, A	
	X_{145}	G, V	
50	X_{146}	A, D, E	
	X_{147}	T, P	
	X_{148}	A, V, S	
55	X_{149}	T, S, L	
	X_{150}	E, G, P, Q	
60	X_{151}	L, E, R	
	X_{152}	R, L	R
	X_{153}	G, D	
65	X_{154}	Q, H, A	

	X ₁₅₅	Q, R	
	X ₁₅₆	K, R	
5	X ₁₅₇	L, A, R	
	X ₁₅₈	R, A	R
10	X ₁₅₉	V, A, E	
	X ₁₆₀	E, A, N	
	X ₁₆₁	F, L	F
15	X ₁₆₂	R, Q	
	X ₁₆₃	N, A, G	

Las variantes polipeptídicas incluyen aquellas en las que se han introducido mutaciones conservativas mediante modificación de polinucleótidos que codifican los polipéptidos de la invención. Los aminoácidos se pueden clasificar de acuerdo con las propiedades físicas y la contribución a la estructura secundaria y terciaria de las proteínas. Una sustitución conservativa es reconocida en la técnica como una sustitución de un aminoácido por otro aminoácido que tiene propiedades similares. Las sustituciones conservativas ilustrativas se exponen en la Tabla 2 (del documento WO 97/09433, página 10, publicado el 13 de Marzo, 1997 (PCT/GB96/02197, presentada el 9/6/96), inmediatamente más abajo.

TABLA 2

Sustituciones Conservativas I

**CARACTERÍSTICAS DE
LA CADENA LATERAL**

AMINOÁCIDO

Alifática

No polar

G A P

I L V

Polar – no cargada

C S T M

N Q

Polar – cargada

D E

K R

Aromática

H F W Y

Otras

N Q D E

Alternativamente, los aminoácidos conservativos se pueden agrupar como describe Lehninger, [BIOCHEMISTRY, Segunda Edición, Worth Publishers, Inc. NY, NY (1975), págs. 71-77] como se expone en la Tabla 3, inmediatamente más abajo.

TABLA 3

Sustituciones Conservativas II

**CARACTERÍSTICAS DE
LA CADENA LATERAL**

AMINOÁCIDO

No polar (hidrófoba)

A. Alifática:

A L I V P

B. Aromática:

F W

C. Conteniendo azufre:

M

D. Limítrofe:

G

Polar no cargada

A. Hidroxilo:

S T Y

B. Amidas:

N Q

C. Sulfhidrilo:

C

D. Limítrofe:

G

Cargada Positivamente (Alcalina):

K R H

Cargada Negativamente (Ácida):

D E

Como otra alternativa más, las sustituciones conservativas ilustrativas se exponen en la Tabla 4, más abajo.

TABLA 4

Sustituciones Conservativas III

Residuo	Sustituciones
Original	Ilustrativas
Ala (A)	Val, Le, Ile
Arg (R)	Lys, Gln, Asn
Asn (N)	Gln, His, Lys, Arg
Asp (D)	Glu
Cys (C)	Ser
Gln (Q)	Asn
Glu (E)	Asp
His (H)	Asn, Gln, Lys, Arg
Ile (I)	Leu, Val, Met, Ala, Phe
Leu (L)	Ile, Val, Met, Ala, Phe
Lys (K)	Arg, Gln, Asn
Met (M)	Leu, Phe, Ile
Phe (F)	Leu, Val, Ile, Ala
Pro (P)	Gly
Ser (S)	Thr
Thr (T)	Ser
Trp (W)	Tyr
Tyr (Y)	Trp, Phe, Thr, Ser
Val (V)	Ile, Leu, Met, Phe, Ala

Además, también se prevé que los residuos aminoácido se conserven entre miembros de la familia de las proteínas de NgR de la presente descripción, como se indica mediante el alineamiento presentado en la presente memoria, sean particularmente poco susceptibles de alteración. Por ejemplo, las proteínas de NgR de la presente descripción pueden contener al menos un dominio que es una región típicamente conservada en los NgR. Los ejemplos de estos dominios conservados incluyen, p. ej., dominios de repetición ricos en leucina. Los residuos aminoácido que no son conservados o son solamente semi-conservados entre los miembros de las proteínas de NgR pueden ser fácilmente susceptibles de alteración.

Los NgR completos tienen una región LRR caracterizada por la secuencia consenso de aminoácidos del SEQ ID NO: 19. Al menos algunos de los NgR completos también incluyen un dominio de señalización CT (CTS) y un dominio GPI.

ES 2 341 608 T3

Las designaciones de los dominios NgR utilizados en la presente memoria se definen como sigue:

Dominio	hNgE1 SEQ ID NO: 5	mNgR1 SEQ ID NO: 17	hNgR2 SEQ ID NO: 2	hNgR3 SEQ ID NO: 14	mNgR3 SEQ ID NO: 4
Sec. señal	1-26	1-26	1-30	--	1-40
LRRNT	27-56	27-56	31-59	--	41-69
LRR1	57-81	57-81	60-82	5-27	70-92
LRR2	82-105	82-105	83-106	28-51	93-106
LRR3	106-130	106-30	107-131	52-76	106-141
LRR4	131-154	131-154	132-155	77-100	142-165
LRR5	155-178	155-178	156-179	101-124	166-189
LRR6	179-202	179-202	180-203	125-148	190-213
LRR7	203-226	203-226	204-227	149-172	214-237
LRR8	227-250	227-250	228-251	173-196	238-261
LRRCT	260-309	260-309	261-310	206-255	271-320
CTS (Señalización CT)	310-445	310-445	311-395	256-396	321-438
GPI	446-473	456-473	396-420	370-392	439-462

En algunos casos, los dominios anteriores están modificados. La modificación puede ser de manera que se conserve la funcionalidad del dominio. La modificación puede incluir la adición, delección o sustitución de ciertos aminoácidos. Las modificaciones ilustrativas incluyen sustituciones de aminoácidos conservativas. Preferiblemente tales sustituciones representan 20 o menos por 100 residuos. Más preferiblemente, tales sustituciones representan 10 o menos por 100 residuos. Las modificaciones ilustrativas adicionales incluyen la adición de secuencias colindantes de hasta cinco aminoácidos en el extremo N y/o el extremo C de uno o más de los dominios.

En algunos casos, la molécula de ácido nucleico aislada codifica un polipéptido homólogo en al menos aproximadamente en 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, y muy preferiblemente en al menos aproximadamente 99% a los SEQ ID NO: 2, 4 o 14.

Se pueden introducir mutaciones en los SEQ ID NO: 1, 3 o 13 mediante técnicas convencionales, p. ej., mutagénesis dirigida al sitio y mutagénesis mediada por PCR. Las sustituciones de aminoácidos conservativas se pueden realizar en uno o más residuos aminoácido que se pronostica que no son esenciales. Alternativamente, las mutaciones se pueden introducir al azar a lo largo de una secuencia codificante de NgR. Esto se puede lograr, p. ej., mediante mutagénesis por saturación. Los mutantes resultantes se pueden escrutar en busca de actividad biológica de NgR. Las actividades biológicas de NgR pueden incluir pero no están limitadas a: (1) interacciones proteína:proteína, p. ej., con otros NgR u otras proteínas de la superficie celular implicadas en la señalización relacionada con Nogo; (2) formación de complejos con un ligando de NgR; (3) unión a un anticuerpo anti-NgR.

Se debe entender que se pretende que la definición de los polipéptidos de la descripción incluya polipéptidos que porten modificaciones distintas de inserciones, delecciones, o sustituciones de residuos aminoácido. A modo de ejemplo, las modificaciones pueden ser de naturaleza covalente, e incluyen por ejemplo, el enlace químico con polímeros, lípidos, otros radicales orgánicos e inorgánicos. Tales derivados se pueden preparar para incrementar la vida media en circulación de un polipéptido, o se pueden diseñar para mejorar la capacidad de redireccionamiento del polipéptido a las células, tejidos u órganos deseados. De un modo similar, la descripción abarca además los polipéptidos de NgR que han sido modificados covalentemente para incluir uno o más anclajes a polímeros solubles en agua tales como polietilenglicol, polioxietilenglicol o polipropilenglicol. Las variantes que presentan propiedades de unión a ligandos del NgR nativo y son expresadas a niveles superiores, así como las variantes que proporcionan receptores

constitutivamente activos, son particularmente útiles en los análisis de la descripción; las variantes también son útiles al proporcionar modelos celulares, tisulares y animales de enfermedades/afecciones caracterizadas por una actividad aberrante de NgR.

- 5 Las composiciones de polipéptido de NgR modificado químicamente en las cuales el polipéptido de NgR está unido a un polímero están incluidas en el alcance de la presente descripción y de la invención. El polímero puede ser soluble en agua para evitar la precipitación de la proteína en un entorno acuoso, tal como un entorno fisiológico. Los polímeros solubles en agua adecuados se pueden seleccionar del grupo que consiste, por ejemplo, en polietilenglicol (PEG), monometoxipolietilenglicol, dextrano, celulosa, u otros polímeros con una base carbohidratada, poli-(N-vinil-
10 pirrolidona) polietilenglicol, homopolímeros de polipropilenglicol, un copolímero de poli(óxido de propileno)/óxido de etileno, polioles polioxietilados (p. ej., glicerol) y poli(alcohol vinílico). El polímero seleccionado se modifica normalmente para que tenga un único grupo reactivo, tal como un éster activo para su acilación o un aldehído para su alquilación, de manera que se pueda controlar el grado de polimerización. Los polímeros pueden tener cualquier peso molecular, y pueden ser ramificados o no ramificados, y también se pueden utilizar mezclas de tales polímeros.
15 Cuando el polímero de NgR modificado químicamente está destinado a uso terapéutico, se seleccionarán polímeros farmacéuticamente aceptables para su uso.

- Cuando el polímero va a ser modificado mediante una reacción de acilación, el polímero debe tener un único grupo éster reactivo. Alternativamente, si el polímero va a ser modificado mediante alquilación reductiva, el polímero
20 debe tener un único grupo aldehído reactivo. Un aldehído reactivo preferido es polietilenglicol-propionaldehído, que es estable en agua, o sus derivados mono CI-CIO alcoxilados o ariloxilados (véase la Patente de los Estados Unidos Núm. 5.252.714).

- La pegilación de los polipéptidos de NgR se puede llevar a cabo mediante cualquiera de las reacciones de pegilación conocidas con la técnica, como se describe, por ejemplo, en las siguientes referencias: *Focus on Growth Factors* 3, 4-
25 10 (1992); documento EP 0 154 316; y documento EP 0 401 384. Preferiblemente, la pegilación se lleva a cabo por medio de una reacción de acilación o una reacción de alquilación con una molécula de polietilenglicol reactiva (o un polímero soluble en agua reactivo análogo). Un polímero soluble en agua preferido para la pegilación de polipéptidos tales como NgR es el polietilenglicol (PEG). Según se utiliza en la presente memoria, se pretende que "polietilenglicol"
30 abarque cualquiera de las formas de PEG que se han utilizado para derivatizar otras proteínas, tales como mono (CI-CIO)alcoxi- o ariloxi-polietilenglicol.

- La derivatización química de polipéptidos de NgR se puede realizar en cualquiera de las condiciones adecuadas utilizadas para hacer reaccionar una sustancia biológicamente activa con una molécula de polímero activada. Los
35 métodos para preparar polipéptidos de NgR pegilados comprenderán generalmente las etapas de (a) hacer reaccionar el polipéptido con polietilenglicol, tal como un éster reactivo o un derivado aldehído de PEG, en condiciones en las cuales el polipéptido de NgR queda anclado a uno o más grupos PEG, y (b) obtener los productos de reacción. Resultará evidente para un experto normal en la técnica la selección de las condiciones de reacción óptimas o las reacciones de acilación basadas en parámetros conocidos y en el resultado deseado.
40

- Los polímeros:polipéptidos de NgR pegilados y otros se pueden utilizar generalmente para tratar las afecciones que pueden ser aliviadas o moduladas mediante la administración de los polipéptidos de NgR descritos en la presente memoria. No obstante, las moléculas de polímero:polipéptido de NgR derivatizadas químicamente descritas en la presente memoria pueden tener actividades adicionales, una actividad biológica intensificada o reducida, u otras características, tales como una vida media incrementada o disminuida, en comparación con las moléculas no derivatizadas.
45 Los polipéptidos de NgR, sus fragmentos, variantes y derivados, se pueden emplear solos, junto con, o combinados con otras composiciones farmacéuticas. Las citoquinas, factores de crecimiento, antibióticos, antiinflamatorios y/o agentes quimioterapéuticos son apropiados para la indicación que esté siendo tratada.

- La presente descripción proporciona composiciones que comprenden polipéptidos purificados de esta descripción, p. ej., los polipéptidos purificados de la invención. Las composiciones preferidas comprenden, además del polipéptido de esta descripción, un diluyente líquido, semisólido, o sólido farmacéuticamente aceptable (esto es, estéril y no tóxico) que sirve como vehículo, excipiente o medio. Se puede utilizar cualquier diluyente conocido en la técnica. Los diluyentes ilustrativos incluyen, pero no están limitados a, agua, soluciones salinas, monolaurato de polioxietilensorbitán, estearato de magnesio, hidroxibenzoato de metilo y propilo, talco, alginatos, almidones, lactosa, sacarosa, dextrosa, sorbitol, manitol, glicerol, fosfato de calcio, aceite mineral y manteca de cacao.
55

- Las variantes que presentan las propiedades de unión al ligando del NgR nativo y son expresadas a niveles superiores, así como las variantes que proporcionan receptores activos constitutivamente, son particularmente útiles en los análisis de esta descripción; las variantes también son útiles en los análisis de la descripción y al proporcionar modelos celulares, tisulares y animales de enfermedades/afecciones caracterizadas por una actividad aberrante de NgR.
60

- Con el conocimiento de la información de las secuencias de nucleótidos descritas en la presente memoria, un experto en la técnica puede identificar y obtener secuencias de nucleótidos que codifican NgR de diferentes fuentes (esto es, diferentes tejidos o diferentes organismos) por medio de una variedad de métodos bien conocidos por los expertos y descritos, por ejemplo, por Sambrook *et al.*, en *MOLECULAR CLONING: A LABORATORY MANUAL*, Segunda Edición, Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, NY (1989).
65

Por ejemplo, el ADN que codifica NgR se puede obtener escrutando ARNm, ADNc, o ADN genómico con sondas oligonucleotídicas generadas a partir de la información de la secuencia génica de NgR proporcionada en la presente memoria. Las sondas pueden estar marcadas con un grupo detectable, tal como un grupo fluorescente, un átomo radiactivo o un grupo quimioluminiscente de acuerdo con los procedimientos conocidos por los expertos y utilizados en análisis de hibridación convencionales, como describen, por ejemplo, Sambrook *et al.* (1998) más arriba.

Una molécula de ácido nucleico que comprende cualquiera de las secuencias de nucleótidos de NgR descritas antes puede ser sintetizada alternativamente mediante el uso del procedimiento de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), con los cebadores oligonucleotídicos para PCR producidos a partir de las secuencias de nucleótidos proporcionadas en la presente memoria. Véanse las Patentes de los Estados Unidos Núms. 4.683.195 de Mullis *et al* y 4.683.202 de Mullis. La reacción de PCR proporciona un método para incrementar selectivamente la concentración de una secuencia de ácido nucleico concreta incluso cuando la secuencia no haya sido purificada previamente y esté presente solamente en una única copia en una muestra concreta. El método se puede utilizar para amplificar ADN de hebra sencilla o doble. La esencia del método implica el uso de dos sondas oligonucleotídicas que sirven como cebadores para la replicación mediada por polimerasa, dependiente del molde de una molécula de ácido nucleico deseada.

Los expertos en la técnica conocen una amplia variedad de metodologías de clonación y amplificación *in vitro* alternativas. Los ejemplos de estas técnicas se encuentran, por ejemplo, en Berger *et al.*, *Guide to Molecular Cloning Techniques*, METHODS IN ENZYMOLOGY 152 Academic Press, San Diego, CA.

Las moléculas de ácido nucleico de la presente descripción, incluyendo las de la presente invención, y los fragmentos derivados de allí, son útiles para escrutar los polimorfismos en la longitud de los fragmentos de restricción (RFLP) asociados con ciertos trastornos, así como para el mapeo genético.

25 Anticuerpos

También están comprendido en la presente descripción los anticuerpos (p. ej., anticuerpos monoclonales y policlonales, anticuerpos de cadena sencilla, anticuerpos quiméricos, anticuerpos bifuncionales/biespecíficos, anticuerpos humanizados, anticuerpos humanos, y anticuerpos injertados con regiones determinantes de la complementariedad (CDR), incluyendo compuestos que incluyen secuencias de CDR que reconocen específicamente un polipéptido de esta descripción) específicos para NgR o sus fragmentos. Los anticuerpos y fragmentos de unión al antígeno que proporcionan un aspecto de la presente invención se exponen en las reivindicaciones adjuntas. Los anticuerpos preferidos de esta descripción y de la invención son los anticuerpos humanos que son producidos e identificados de acuerdo con los métodos descritos en el documento WO93/11236, publicado el 20 de Junio, 1993. Los fragmentos de anticuerpos, incluyendo Fab, Fab', F(ab')₂, y F_v, también son proporcionados por esta descripción, y por la invención. El término "específico para", cuando se utiliza para describir los anticuerpos de esta descripción, incluyendo los anticuerpos de la invención, indica que las regiones variables de los anticuerpos reconocen y se unen a los polipéptidos de NgR exclusivamente (esto es, son capaces de distinguir los polipéptidos de NgR de otros polipéptidos de NgR conocidos en virtud de diferencias medibles en la afinidad de unión, a pesar de la posible existencia de una identidad, homología, o similitud de secuencia localizada entre NgR y tales polipéptidos).

El péptido antigénico de NgR comprende al menos 8 residuos aminoácido de la secuencia de aminoácidos mostrada en los SEQ ID NO: 2, 4 o 14 y abarca un epítipo de NgR de manera que un anticuerpo originado contra el péptido forma un complejo inmunitario específico con NgR. Preferiblemente, el péptido antigénico comprende al menos 10 residuos aminoácido, más preferiblemente al menos 15 residuos aminoácido, incluso más preferiblemente al menos 20 residuos aminoácido, y muy preferiblemente al menos 30 residuos aminoácido. Los epítipos preferidos abarcados por el péptido antigénico son las regiones de NgR que están localizadas sobre la superficie de la proteína, p. ej., regiones hidrófilas.

Se entenderá que los anticuerpos específicos también pueden interaccionar con otras proteínas (por ejemplo, proteínas A de *S. aureus* u otros anticuerpos en técnicas ELISA) a través de interacciones con secuencias fuera de la región variable de los anticuerpos, y, en particular, en la región constante de la molécula. Los análisis de escrutinio para determinar la especificidad de unión de un anticuerpo de esta descripción, p. ej., un anticuerpo de la invención son bien conocidos y puestos en práctica rutinariamente en la técnica. Para un estudio exhaustivo de tales análisis, véase Harlow *et al.* en ANTIBODIES: A LABORATORY MANUAL, Cold Spring Harbor Laboratory Press; Cold Spring Harbor, NY (1988), Capítulo 6. También se consideran los anticuerpos que reconocen y se unen a fragmentos de los polipéptidos de NgR de esta descripción, p. ej., los polipéptidos de NgR de la invención, siempre que los anticuerpos sean específicos para los polipéptidos de NgR. Los anticuerpos de esta descripción, incluyendo los anticuerpos de la invención, pueden ser producidos utilizando cualquier método bien conocido y puesto en práctica rutinariamente en la técnica.

Para la producción de anticuerpos policlonales, se pueden inmunizar diferentes animales anfitriones adecuados (p. ej., conejo, ratón u otro mamífero) mediante inyección con la proteína nativa, o una de sus variantes sintéticas, o un derivado de las anteriores. Una preparación inmunogénica apropiada puede contener, por ejemplo, una proteína de NgR expresada recombinantemente o un polipéptido de NgR sintetizado químicamente. La preparación puede incluir adicionalmente un coadyuvante. Los diferentes coadyuvantes utilizados para incrementar la respuesta inmunológica incluyen, pero no están limitados a, coadyuvante de Freund (completo e incompleto), geles minerales (p. ej., hidró-

xido de aluminio), sustancias tensioactivas (p. ej., lisolecitina, polioles plurónicos, polianiones, péptidos, emulsiones oleosas, dinitrofenol, etc.), coadyuvantes humanos tales como *Bacillus Calmette-Guerin* y *Corynebacterium parvum* o agentes inmunoestimuladores similares. Si se desea, las moléculas de anticuerpo dirigidas contra NgR pueden ser aisladas de los mamíferos (p. ej., de la sangre) y purificadas adicionalmente mediante técnicas bien conocidas, tales como la cromatografía con proteína A para obtener la fracción de IgG.

El término “anticuerpo monoclonal” o “composición de anticuerpo monoclonal”, según se utiliza en la presente memoria, hace referencia a una población de moléculas de anticuerpo que contienen solamente una especie de sitio de unión al antígeno capaz de inmunorreaccionar con un epítipo concreto de NgR. Una composición de anticuerpo monoclonal presenta de este modo típicamente una única afinidad de unión para una proteína de NgR concreta con la cual inmunorreacciona. Para la preparación de anticuerpos monoclonales dirigidos a una proteína de NgR concreta, o sus derivados, fragmentos, análogos u homólogos, se puede utilizar cualquier técnica que proporcione la producción de moléculas de anticuerpo mediante cultivo continuo de líneas celulares. Tales técnicas incluyen, pero no están limitadas a, la técnica del hibridoma (véase Kohler y Milstein (1975) *Nature* 256, 495-497); la técnica del trioma; la técnica del hibridoma de células B humanas (véase Kozbor *et al.*, (1983) *Immunol. Today* 4, 72) y la técnica del hibridoma de EBV para producir anticuerpos monoclonales humanos (véase Cole *et al.*, (1985) en MONOCLONAL ANTIBODIES AND CANCER THERAPY, Alan R. Liss, Inc., págs. 77-96). Se pueden utilizar anticuerpos monoclonales humanos en la práctica de esta descripción, incluyendo la práctica de la presente invención y se pueden producir utilizando hibridomas humanos (véase Cote *et al.*, (1983) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 80, 2026-2030) o transformando células B humanas con virus de Epstein Barr *in vitro* (véase Cole *et al.*, (1985), más arriba).

De acuerdo con esta descripción, se pueden adaptar las técnicas para la producción de anticuerpos de cadena sencilla específicos para una proteína de NgR (véase, p. ej., la Patente de los Estados Unidos Núm. 4.946.778). Además, se pueden adaptar los métodos para la construcción de genotecas de expresión de Fab (véase p. ej., Huse *et al.*, (1989) *Science* 246, 1275-1281) para permitir la identificación rápida y eficaz de fragmentos F_{ab} monoclonales con la especificidad deseada para una proteína de NgR o sus derivados, fragmentos, análogos u homólogos. Los anticuerpos no humanos pueden ser “humanizados” mediante mecanismos bien conocidos en la técnica. Véase, p. ej., la Patente de los Estados Unidos Núm. 5.225.539. En un método, se insertan las CDR no humanas en una secuencia marco de un anticuerpo humano o un anticuerpo consenso. Después se pueden introducir más cambios en el marco del anticuerpo para modular la afinidad o la inmunogenicidad. Los fragmentos de anticuerpo que contienen los idiotipos para una proteína de NgR pueden ser producidos mediante mecanismos conocidos en la técnica incluyendo, pero no limitados a: (i) un fragmento F(ab')₂ producido mediante digestión con pepsina de una molécula de anticuerpo; (ii) un fragmento Fab generado reduciendo los puentes disulfuro de un fragmento F(ab')₂; (iii) un fragmento Fab generado mediante tratamiento de la molécula de anticuerpo con papaína y un agente reductor y (iv) fragmentos F_v.

Adicionalmente, los anticuerpos anti-NgR recombinantes, tales como los anticuerpos monoclonales quiméricos y humanizados, que comprenden porciones tanto humanas como no humanas, que se pueden elaborar utilizando mecanismos de ADN recombinante convencionales, se encuentran dentro del alcance de esta descripción y de la invención. Tales anticuerpos monoclonales quiméricos y humanizados pueden ser producidos mediante mecanismos de ADN recombinante conocidos en la técnica, por ejemplo utilizando los métodos descritos en la Solicitud Internacional PCT Núm. PCT/US86/02269; la Solicitud de Patente Europea Núm. 184.187; la Solicitud de Patente Europea Núm. 171.496; la Solicitud de Patente Europea Núm. 173.494; la Publicación Internacional PCT Núm. WO 86/01533; la Patente de los Estados Unidos Núm. 4.816.567; la Solicitud de Patente Europea Núm. 125.023; Better *et al.*, (1988) *Science* 240, 1041-1043; Liu *et al.*, (1987) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 84, 3439-3443; Liu *et al.*, (1987) *J. Immunol.* 139, 3521-3526; Sun *et al.*, (1987) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 84, 214-218; Nishimura *et al.*, (1987) *Cancer Res.* 47, 999-1005; Wood *et al.*, (1985) *Nature* 314, 446-449; Shaw *et al.*, (1988) *J. Natl. Cancer Inst.* 80, 1553-1559; Morrison (1985) *Science* 229, 1202-1207; Oi *et al.*, (1986) *BioTechniques* 4, 214; Patente de los Estados Unidos Núm. 5.225.539; Jones *et al.*, (1986) *Nature* 321, 552-525; Verhoeyan *et al.*, (1988) *Science* 239, 1534; y Beidler *et al.*, (1988) *J. Immunol.* 141, 4053-4060.

De acuerdo con una parte preferida de esta descripción, se une una porción de NgR a una porción de Fc de un anticuerpo para formar una proteína de fusión de NgR/Fc. Preferiblemente, la proteína de fusión de Ig es soluble. La proteína de fusión de NgR/Fc puede estar formada mediante las técnicas recombinantes descritas antes. En un caso, se fusiona una porción de NgR que incluye la secuencia de aminoácidos completa de NgR excepto la región hidrófoba C-terminal con una porción Fc de un anticuerpo. Más preferiblemente, la porción de Fc humana deriva de un anticuerpo. En casos preferidos, el NgR es un NgR humano y el Fc también es humano. Más preferiblemente la porción Fc humana deriva de un anticuerpo IgG. En otros casos, se omite la secuencia señal N-terminal. Tales anticuerpos son útiles en la unión a Nogo para evitar la señalización de Nogo a través de NgR.

En un caso, los métodos para el escrutinio de anticuerpos que poseen la especificidad deseada incluyen, pero no están limitados a, análisis de inmunoabsorción con enzima ligada (ELISA) y otros mecanismos mediados inmunológicamente conocidos en la técnica. En un caso específico, la selección de anticuerpos que son específicos para un dominio concreto de una proteína de NgR se facilita mediante la generación de hibridomas que se unen al fragmento de una proteína de NgR que posee semejante dominio. También se proporcionan en la presente memoria los anticuerpos que son específicos para uno o más dominios de la proteína de NgR, p. ej., los dominios que abarcan las regiones de NgR conservadas identificadas antes, o sus derivados, fragmentos, análogos u homólogos.

Se pueden utilizar los anticuerpos anti-NgR en los métodos conocidos en la técnica referentes a la localización y/o cuantificación de una proteína de NgR (p. ej., para su uso en la medición de los niveles de la proteína de NgR en muestras fisiológicas apropiadas, para su uso en métodos de diagnóstico, para su uso en la formación de imágenes de la proteína, y similares. En un caso dado, los anticuerpos para las proteínas de NgR, o sus derivados, fragmentos análogos u homólogos, que contienen el dominio de unión derivado del anticuerpo, se utilizan como compuestos farmacológicamente activos [en adelante “Agentes terapéuticos”].

Se puede utilizar un anticuerpo anti-NgR (p. ej., anticuerpo monoclonal) para aislar NgR mediante técnicas convencionales, tales como la cromatografía de afinidad o la inmunoprecipitación. Un anticuerpo anti-NgR puede facilitar la purificación de NgR natural de las células y del NgR producido recombinantemente expresado en células anfitrionas. Por otra parte, se puede utilizar un anticuerpo anti-NgR para detectar la proteína de NgR (p. ej., en un producto lisado celular o sobrenadante celular) con el fin de evaluar la abundancia y el patrón de expresión de la proteína de NgR. Los anticuerpos anti-NgR se pueden utilizar con fines diagnósticos para controlar los niveles de proteína en un tejido como parte de un procedimiento de ensayo clínico, p. ej., para determinar, a modo de ilustración, la eficacia de un régimen de tratamiento dado. La detección se puede facilitar acoplando (esto es, uniendo físicamente) el anticuerpo a una sustancia detectable. Los ejemplos de las sustancias detectables incluyen diferentes enzimas, grupos prostéticos, sustancias fluorescentes, sustancias luminiscentes, sustancias bioluminiscentes y sustancias radiactivas. Los ejemplos de las enzimas adecuadas incluyen peroxidasa de rábano picante, fosfatasa alcalina, β -galactosidasa, o acetilcolinesterasa; los ejemplos de los complejos con grupos prostéticos adecuados incluyen estreptavidina/biotina y avidina/biotina; los ejemplos de las sustancias fluorescentes adecuadas incluyen umbeliferona, fluoresceína, isotiocianato de fluoresceína, rodamina, diclorotriazinilaminofluoresceína, cloruro de dansilo o ficoeritrina; un ejemplo de sustancia luminiscente incluye luminol; los ejemplos de las sustancias bioluminiscentes incluyen luciferasa, luciferina y aequorina, y los ejemplos de las sustancias radiactivas adecuadas incluyen I^{125} , I^{131} , S^{35} o H^3 .

Otro aspecto de la presente descripción está dirigido a métodos de inducción de una respuesta inmunitaria en un mamífero contra un polipéptido de esta descripción administrando al mamífero una cantidad del polipéptido suficiente para inducir una respuesta inmunitaria. La cantidad dependerá de la especie del animal, del tamaño del animal, y similares pero puede ser determinada por los expertos en la técnica.

Otro aspecto de esta descripción está dirigido a anticuerpos anti-idiotípicos y anticuerpos anti-anti-idiotípicos. Un anticuerpo anti-idiotípico es un anticuerpo que reconoce determinantes de otro anticuerpo (un anticuerpo diana). Generalmente, el anticuerpo anti-idiotípico reconoce determinantes del sitio de unión al antígeno del anticuerpo diana. Típicamente, el anticuerpo diana es un anticuerpo monoclonal. Un anticuerpo anti-idiotípico se prepara generalmente inmunizando un animal (concretamente, ratones) de la misma especie y tipo genético que la fuente del anticuerpo monoclonal diana, con el anticuerpo monoclonal diana. El animal inmunizado monta una respuesta inmunitaria a los determinantes idiotípicos del anticuerpo monoclonal diana y produce anticuerpos contra los determinantes idiotípicos del anticuerpo monoclonal diana. Las células productoras de anticuerpo, tales como las células esplénicas, del animal inmunizado pueden ser utilizadas para generar anticuerpos monoclonales anti-idiotípicos. Además, también se puede utilizar un anticuerpo anti-idiotípico para inmunizar animales para que produzcan anticuerpos anti-anti-idiotípicos. Estos animales inmunizados se pueden utilizar para generar anticuerpos monoclonales anti-anti-idiotípicos empleando las técnicas convencionales. Los anticuerpos anti-anti-idiotípicos se pueden unir al mismo epítipo que el anticuerpo monoclonal diana original utilizado para preparar el anticuerpo anti-idiotípico. Los anticuerpos anti-anti-idiotípicos representan otros anticuerpos monoclonales con la misma especificidad por el antígeno que el anticuerpo monoclonal diana original.

Si la unión del anticuerpo anti-idiotípico con el anticuerpo diana es inhibida por el antígeno relevante del anticuerpo diana, y si el anticuerpo anti-idiotípico induce una respuesta de anticuerpos con la misma especificidad que el anticuerpo diana, éste imita al antígeno del anticuerpo diana. Semejante anticuerpo anti-idiotípico es un “anti-idiotipo de imagen interna” y es capaz de inducir una respuesta de anticuerpos como si fuera el antígeno original. (Bona y Kohler 81984) ANTI-IDIOTYPIC ANTIBODIES AND INTERNAL IMAGE, IN MONOCLONAL AND ANTI-IDIOTYPIC ANTIBODIES: PROBES FOR RECEPTOR STRUCTURE AND FUNCTION, Venter J.C. *et al.*, (Eds.), Alan R. Liss, Nueva York, NY, págs. 141-149, 1984). Se ha demostrado que las vacunas que incorporan anticuerpos anti-idiotipo de imagen interna inducen respuestas protectoras contra virus, bacterias, y parásitos (Kennedy *et al.*, (1986) 232, 220-223; 1047; McNamara *et al.*, (1985) *Science* 226, 1325-1326). También se ha demostrado que los anticuerpos anti-idiotípicos de imagen interna inducen la inmunidad para antígenos relacionados con tumores (Raychauri *et al.*, (1986) *J. Immunol.* 137, 1743-1749; Raychauri *et al.*, (1987) *J. Immunol.* 139, 3902-3910; Bhattacharya-Chatterjee *et al.*, (1987) *J. Immunol.* 139, 1354-1360; Bhattacharya-Chatterjee *et al.*, (1988) *J. Immunol.* 141, 1398-1403; Herlyn *et al.*, (1989) *Intern. Rev. Immunol.* 4, 347-357; Chen *et al.*, (1990) *Cell Imm. Immunother. Cancer* 351-359; Herlyn *et al.*, (1991) *in vivo* 5, 615-624; Furuya *et al.* (1992) *AntiCancer res.* 12, 27-32; Mittelman, A. *et al.* (1992) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89, 466-470; Durrant *et al.*, (1994) *Cancer Res.* 54, 4837-4840; Mittelman *et al.* (1994) *Cancer Res.* 54, 415-421; Schmitt. *et al* (1994) *Hybridoma* 13, 389-396; Chakrobarty. *et al.* (1995) *J. Immunother.* 18, 95-103; Chakrobarty. *et al.* (1995) *Cancer Res.* 55, 1525-1530; Foon, K.A. *et al.* (1995) *Clin. Cancer Res.* 1, 1205-1294; Herlyn *et al.* (1995) *Hybridoma* 14, 159-166; Sclebusch *et al.* (1995) *Hybridoma* 14, 167-174; Herlyn *et al.* (1996) *Cancer Immunol. Immunother.* 43, 65-76).

Los anticuerpos anti-idiotípicos para NgR se pueden preparar, por ejemplo, inmunizando un animal, tal como un ratón, con una cantidad inmunogénica de una composición que comprende NgR2 (SEQ ID NO: 2), NgR3 (SEQ ID NO: 4 o 14), o una de sus porciones inmunogénicas, que contiene al menos un epítipo antigénico de NgR. La

composición también puede contener un coadyuvante adecuado, y cualquier portador necesario para proporcionar inmunogenicidad. Los anticuerpos monoclonales que reconocen NgR pueden ser preparados a partir de células del animal inmunizado como se ha descrito antes. Después se selecciona un anticuerpo monoclonal que reconoce un epítipo de NgR y se utiliza para preparar una composición que comprende una cantidad inmunogénica del anticuerpo monoclonal anti-NgR. Típicamente, una dosis de 25 a 200 μg de anticuerpo monoclonal anti-NgR purificado sería suficiente en un coadyuvante adecuado.

Los animales pueden ser inmunizados 2-6 veces a intervalos de 14 a 30 días entre las dosis. Típicamente, los animales son inmunizados mediante cualquier ruta de administración adecuada, tal como intraperitoneal, subcutánea, intravenosa o una combinación de estas. La producción de anticuerpos anti-idiotípicos puede ser controlada durante el período de inmunización utilizando métodos de inmunoanálisis convencionales. Los animales con títulos de anticuerpos adecuados reactivos con los anticuerpos monoclonales diana pueden ser inmunizados de nuevo con el anticuerpo monoclonal utilizado como inmunógeno tres días antes de la recogida de las células productoras de anticuerpos. Preferiblemente, se utilizan células de bazo, aunque se pueden seleccionar otras células productoras de anticuerpos. Las células productoras de anticuerpo se cosechan y se fusionan con células de mieloma para producir *Híbridomas*, como se ha descrito antes, y se seleccionan las células productoras de los anticuerpos anti-idiotípicos adecuados.

Los anticuerpos anti-anti-idiotípicos se producen mediante otra ronda de inmunización y producción de *Híbrido* utilizando el anticuerpo monoclonal anti-idiotípico como inmunógeno.

Los anticuerpos de esta descripción, incluyendo los anticuerpos de la invención, son útiles, p. ej., para fines terapéuticos (modulando la actividad de NgR), fines diagnósticos para detectar o cuantificar NgR, y para la purificación de NgR. Por lo tanto, también están comprendidos los kits que comprenden un anticuerpo de esta descripción, p. ej. un anticuerpo de la invención, para cualquiera de los fines descritos en la presente memoria.

Kits

La presente descripción también está dirigida a kits, incluyendo kits farmacéuticos. Los kits pueden comprender cualquiera de las moléculas de ácido nucleico descritas antes, cualquiera de los polipéptidos descritos antes, o cualquier anticuerpo que se una a un polipéptido de la descripción como se ha descrito antes, así como controles apropiados, tales como controles positivos y/o negativos. El kit comprende preferiblemente componentes adicionales, tales como, por ejemplo, instrucciones, soporte sólido, reactivos útiles para la cuantificación, y similares. Por ejemplo, el kit puede comprender: un compuesto marcado o un agente capaz de detectar la proteína o el ARNm de NgR en una muestra biológica; los medios para determinar la cantidad de NgR de la muestra; y los medios para comparar la cantidad de NgR de la muestra con un patrón. El compuesto o agente puede estar envasado en un recipiente adecuado.

Análisis de Escrutinio

La información de la secuencia de ADN y de aminoácidos proporcionada por la presente descripción también hace posible la identificación de los compuestos compañeros de unión con los cuales interaccionará un polipéptido o polinucleótido de NgR. Los métodos para identificar los compuestos compañeros de unión incluyen análisis en solución, análisis *in vitro* en los que los polipéptidos de NgR están inmovilizados y análisis basados en células. La identificación de los compuestos compañeros de unión de los polipéptidos de NgR proporciona candidatos para la intervención terapéutica o profiláctica en patologías asociadas con la actividad biológica normal y aberrante de NgR.

La descripción también proporciona un método (también referido en la presente memoria como “análisis de escrutinio”) para identificar moduladores, esto es, compuestos o agentes de ensayo o candidato (p. ej., péptidos, peptidomiméticos, moléculas pequeñas (p. ej., moléculas de menos de 1.000 Daltons) u otros fármacos) que se unen a proteínas de NgR o tienen efecto estimulador o inhibidor, por ejemplo, sobre la expresión de NgR o la actividad de NgR.

En un caso, la descripción proporciona análisis para escrutar compuestos de ensayo o candidato que se unen a o modulan la actividad de una proteína o polipéptido de NgR o una de sus porciones biológicamente activas. Los compuestos de ensayo de la presente descripción se pueden obtener utilizando cualquiera de los numerosos enfoques de los métodos de genotecas combinatorias conocidos en la técnica, incluyendo: genotecas biológicas; genotecas en fase sólida o en fase de solución paralelas dirigibles espacialmente; métodos de genotecas sintéticas que requieren desconvolución; el método de la genoteca de “una cuenta-un compuesto”; y los métodos de genotecas sintéticas que utilizan la selección mediante cromatografía de afinidad. El enfoque de la genoteca biológica está limitado a las genotecas peptídicas, mientras los otros cuatro enfoques son aplicables a péptidos, oligómeros no peptídicos o genotecas de compuestos de molécula pequeña (Lam (1997) *Anticancer Drug Des.* 12, 145).

Los ejemplos de los métodos para la síntesis de genotecas moleculares se pueden encontrar en la técnica, por ejemplo en: DeWitt *et al.*, (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90, 6909; Erb *et al.*, (1994) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91 (11422; Zuckermann *et al.* (1994) *J. Med. Chem.* 37, 2678; Cho *et al.*, (1993) *Science* 261, 1303; Carrel *et al.*, (1994) *Angew Chem. Int. Ed. Engl.* 33, 2059; Carell *et al.*, (1994) *Angew Chem. Int. Ed. Engl.* 33, 2061; y Gallop *et al.*, (1994) *J. Med. Chem.* 37, 1233.

Las genotecas de compuestos pueden presentarse en solución (p. ej., Houghten (1992) *BioTechniques* 13, 412-421), o sobre cuentas (Lam (1991) *Nature* 354, 82-84), sobre chips (Fodor (1993) *Nature* 364, 555-556), bacterias (Ladner, Patente de los Estados Unidos Núm. 5.223.409), esporas (Ladner, más arriba), plásmidos (Cull *et al.* (1992) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89, 1865-1869) o sobre fagos (Scott y Smith (1990) *Science* 249, 386-390; Devlin (1990) *Science* 249, 404-406; Cwirla *et al.* (1990) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87, 6378-6382; Felici (1991) *J. Mol. Biol.* 222, 301-310; Ladner, más arriba).

1. Análisis Basados en Células

La descripción también proporciona análisis basados en células para identificar los compuestos compañeros de unión de un polipéptido de NgR. En un caso, la descripción proporciona un método que comprende las etapas de poner en contacto un polipéptido de NgR expresado sobre la superficie de una célula con un compuesto compañero de unión candidato y detectar la unión del compuesto compañero de unión candidato al polipéptido de NgR. En otro caso, el análisis es un análisis basado en células que comprende poner en contacto una célula que expresa una forma de proteína de NgR unida a membrana, o una de sus porciones biológicamente activas, sobre la superficie celular con un compuesto de ensayo y determinar la capacidad del compuesto de ensayo para modular (p. ej., estimular o inhibir) la actividad de la proteína de NgR o una de sus porciones biológicamente activas.

En un caso, el análisis es un análisis basado en células en el cual una célula que expresa una forma de proteína de NgR unida a membrana, o una de sus porciones biológicamente activas, sobre la superficie celular se pone en contacto con un compuesto de ensayo y se determina la capacidad del compuesto de ensayo para unirse a una proteína de NgR determinada. La célula, por ejemplo, puede ser de origen mamífero o una célula de levadura. La determinación de la capacidad del compuesto de ensayo para unirse a la proteína de NgR se puede lograr, por ejemplo, acoplando el compuesto de ensayo a un radioisótopo o una marca enzimática de manera que la unión del compuesto de ensayo a la proteína de NgR o una de sus porciones biológicamente activas pueda ser determinada detectando el compuesto marcado en el complejo. Por ejemplo, los compuestos de ensayo se pueden marcar con I^{125} , S^{35} , C^{14} o H^3 , ya sea directamente o indirectamente, y el radioisótopo puede ser detectado mediante recuento directo de la radioemisión o mediante recuento del centelleo. Alternativamente, los compuestos de ensayo pueden ser marcados enzimáticamente, por ejemplo, con peroxidasa de rábano picante, fosfatasa alcalina o luciferasa, y la marca enzimática puede ser detectada mediante determinación de la conversión de un sustrato adecuado en producto. En un caso, el análisis comprende poner en contacto una célula que expresa una forma unida a la membrana de proteína de NgR o una de sus porciones biológicamente activas, sobre la superficie celular con un compuesto conocido que se une a NgR para formar una mezcla de análisis, poner en contacto la mezcla de análisis con un compuesto de ensayo, y determinar la capacidad del compuesto de ensayo para interaccionar con una proteína de NgR, donde la determinación de la capacidad del compuesto de ensayo para interaccionar con una proteína de NgR comprende determinar la capacidad del compuesto de ensayo para unirse preferentemente a NgR o a una de sus porciones biológicamente activas en comparación con el compuesto conocido.

La determinación de la capacidad del compuesto de ensayo para modular la actividad de NgR o una de sus porciones biológicamente activas puede lograrse, por ejemplo, determinando la capacidad de la proteína de NgR para unirse a o interaccionar con una molécula diana de NgR. Según se utiliza en la presente memoria, una "molécula diana" es una molécula con la cual se une o interacciona una proteína de NgR en la naturaleza por ejemplo, una molécula sobre la superficie de la célula que expresa una proteína de NgR, una molécula sobre la superficie de una segunda célula, una molécula en el entorno extracelular, una molécula asociada con la superficie interna de una membrana celular o una molécula citoplásmica. Una molécula diana de NgR puede ser una molécula distinta de NgR o una proteína o polipéptido de NgR de la presente descripción, p. ej., de la presente invención. En un caso, la molécula diana de NgR es un componente de una ruta de transducción de la señal que facilita la transducción de una señal extracelular (p. ej., una señal generada uniendo un compuesto a una molécula de NgR unida a la membrana) a través de la membrana celular y en el interior de la célula. La diana, por ejemplo, puede ser una segunda proteína intercelular que tiene actividad catalítica o una proteína que facilita la asociación de moléculas de señalización aguas abajo con NgR. En un caso preferido, la detección comprende descubrir un flujo de calcio u otro evento fisiológico en la célula causado por la unión de la molécula.

Las moléculas de unión específica, incluyendo los ligandos naturales y los compuestos sintéticos, pueden ser identificadas o desarrolladas utilizando productos de NgR aislados o recombinantes, variantes de NgR, o preferiblemente, células que expresan tales productos. Los compañeros de unión son útiles para purificar productos de NgR y para la detección o cuantificación de productos de NgR en fluidos y muestras tisulares utilizando procedimientos inmunológicos conocidos. Las moléculas de unión también son manifiestamente útiles en la modulación (es decir, bloqueo, inhibición o estimulación) de las actividades biológicas de NgR, especialmente aquellas actividades implicadas en la transducción de la señal.

2. Análisis sin Células

(a) Unión directa

5 La descripción incluye numerosos sistemas de análisis para identificar los compañeros de unión de NgR. En los análisis en solución, los métodos de la descripción comprenden las etapas de (a) poner en contacto un polipéptido de NgR con uno o más compuestos compañeros de unión candidato y (b) identificar los compuestos que se unen al polipéptido de NgR. La identificación de los compuestos que se unen al polipéptido de NgR se puede lograr aislando el complejo de polipéptido de NgR/compañero de unión y separando el compuesto compañero de unión del polipéptido de NgR. Una etapa adicional de caracterización de las propiedades físicas, biológicas y/o bioquímicas del compuesto compañero de unión también está incluida en otra parte de la descripción. En un aspecto, el complejo de polipéptido de NgR/compañero de unión es aislado utilizando un anticuerpo inmuno-específico para el polipéptido de NgR o el compuesto compañero de unión candidato.

15 En otros casos más, el polipéptido de NgR o el compuesto compañero de unión candidato comprende una marca o etiqueta que facilita su aislamiento, y los métodos de esta descripción para identificar los compuestos compañeros de unión incluyen una etapa de aislamiento del complejo de polipéptido de NgR/compañero de unión por medio de la interacción con la marca o etiqueta. Una etiqueta ilustrativa de este tipo es una secuencia de poli-histidina, generalmente en torno a seis residuos histidina, que permite el aislamiento de un compuesto marcado de este modo utilizando la quelación con níquel. Otras marcas y etiquetas, tales como la etiqueta FLA[®] (Eastman Kodak, Rochester, NY), bien conocidas y utilizadas rutinariamente en la técnica, están incluidas en la descripción.

(b) NgR Inmovilizado

25 En una variación de un análisis *in vitro*, la descripción proporciona un método que comprende las etapas de (a) poner en contacto un polipéptido de NgR inmovilizado, o uno de sus fragmentos biológicamente activos con un compuesto compañero de unión candidato y (b) detectar la unión del compuesto candidato al polipéptido de NgR. En una variación alternativa, el compuesto compañero de unión candidato se inmoviliza y se detecta la unión de NgR. La inmovilización se logra utilizando cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica, incluyendo la unión covalente a un soporte, una cuenta o una resina cromatográfica, así como interacciones de alta afinidad, no covalentes tales como la unión a anticuerpos, o el uso de la unión de estreptavidina/biotina donde el compuesto inmovilizado incluye un radical biotina. La unión de un compuesto de ensayo a NgR, o la interacción de NgR con una molécula diana en presencia y ausencia de un compuesto candidato, se puede lograr en cualquier recipiente adecuado para contener los reaccionantes. Los ejemplos de tales recipientes incluyen placas de microtitulación, tubos de ensayo, y tubos de microcentrífuga. En un caso, se puede proporcionar una proteína de fusión que añada un dominio que permita que una o ambas proteínas se unan a la matriz. Por ejemplo, y no a modo de limitación, las proteínas de fusión de GST-NgR o las proteínas de fusión de GST-diana se pueden adsorber sobre cuentas de glutatión-sefara (Sigma Chemical, St. Louis, MO) o placas de microtitulación derivatizadas con glutatión, que después se combinan con el compuesto de ensayo o el compuesto de ensayo y la proteína diana no adsorbida o la proteína de NgR, y la mezcla se incuba en condiciones que conducen a la formación de un complejo (p. ej., en condiciones fisiológicas de sal y pH). Después de la incubación, las cuentas o los pocillos de la placa de microtitulación se lavan para separar cualquier componente no unido, la matriz se inmoviliza en el caso de las cuentas, y se determinan los complejos directamente o indirectamente, por ejemplo, como se ha descrito antes. Alternativamente, los complejos pueden ser disociados de la matriz, y el nivel de unión o actividad de NgR puede ser determinado utilizando técnicas convencionales.

También se pueden utilizar otras técnicas para inmovilizar proteínas sobre matrices en los análisis de escrutinio de la descripción. Por ejemplo, se puede inmovilizar NgR o su molécula diana utilizando la conjugación de biotina y estreptavidina. El NgR o las moléculas diana biotiniladas pueden ser preparados a partir de biotin-NHS (N-hidroxisuccinimida) utilizando mecanismos bien conocidos en la técnica (p. ej., kit de biotinilación, Pierce Chemicals, Rockford, IL), e inmovilizados en los pocillos de placas de 96 pocillos recubiertos con estreptavidina (Pierce Chemical). Alternativamente, los anticuerpos reactivos con NgR o moléculas diana, pero que no interfieren en la unión de la proteína de NgR a su molécula diana, pueden ser derivatizados a los pocillos de la placa, y la diana o el NgR no unidos pueden ser atrapados en los pocillos mediante conjugación con anticuerpos. Los métodos para detectar tales complejos, además de los descritos antes para los complejos inmovilizados con GST, incluyen la inmunodetección de complejos utilizando anticuerpos reactivos con el NgR o la molécula diana, así como los análisis con enzima ligada que cuentan con la detección de una actividad enzimática asociada con el NgR o la molécula diana.

60 La detección de la unión se puede lograr (i) utilizando una marca radiactiva sobre el compuesto que no está inmovilizado, (ii) utilizando una marca fluorescente sobre el compuesto no inmovilizado, (iii) utilizando un anticuerpo inmuno-específico para el compuesto no inmovilizado, (iv) utilizando una marca sobre el compuesto no inmovilizado que excita un soporte fluorescente al cual está anclado el compuesto inmovilizado, (v) determinando la actividad de NgR, así como otros mecanismos bien conocidos y puestos en práctica rutinariamente en la técnica.

65 La determinación de la actividad de la molécula diana, por ejemplo, se puede lograr detectando la inducción de un segundo mensajero celular de la diana (esto es, Ca²⁺ intracelular, diacilglicerol, IP₃, etc.), detectando la actividad catalítica/enzimática de la diana sobre un sustrato apropiado, detectando la inducción de un gen informador (que com-

prende un elemento regulador sensible a NgR conectado operativamente a un ácido nucleico que codifica un marcador detectable, p. ej., luciferasa), o detectando una respuesta celular, por ejemplo, supervivencia celular, diferenciación celular, o proliferación celular.

(c) Experimentos de competición

En otro caso más, el análisis comprende poner en contacto la proteína de NgR o una de sus porciones biológicamente activas con un compuesto conocido que se une a NgR para formar una mezcla de análisis, poner en contacto la mezcla de análisis con un compuesto de ensayo, y determinar la capacidad del compuesto de ensayo para interaccionar con una proteína de NgR, donde la determinación de la capacidad del compuesto de ensayo para interaccionar con una proteína de NgR comprende determinar la capacidad del compuesto de ensayo para unirse preferentemente a NgR o una de sus porciones biológicamente activas en comparación con el compuesto conocido.

En otro caso más, el análisis sin células comprende poner en contacto la proteína de NgR o una de sus porciones biológicamente activas con un compuesto conocido que se une a NgR para formar una mezcla de análisis, poner en contacto la mezcla de análisis con un compuesto de ensayo, y determinar la capacidad del compuesto de ensayo para interaccionar con una proteína de NgR, donde la determinación de la capacidad del compuesto de ensayo para interaccionar con una proteína de NgR comprende determinar la capacidad de la proteína de NgR para modular la actividad de un molécula diana de NgR.

Los análisis sin células de la presente descripción son susceptibles de utilizar tanto la forma soluble como la forma unida a membrana de NgR. En el caso de los análisis sin células que comprenden la forma unida a membrana de NgR, puede ser deseable utilizar un agente solubilizante de manera que la forma unida a membrana de NgR se mantenga en solución. Los ejemplos de los agentes solubilizantes incluyen detergentes no iónicos tales como n-octilglucósido, n-dodecilglucósido, n-dodecilmaltósido, octanoil-N-metilglucamida, decanoil-N-metilglucamida, Triton® X-100, Triton® X-114, Thesit®, Isotridecipoli(éter de etilenglicol)_n, 3-(3-colamidopropil)dimetilaminiol-1-propanosulfonato (CHAPS), 3-(3-colamidopropil)dimetilaminiol-2-hidroxi-1-propanosulfonato (CHAPSO), o N-dodecil-N,N-dimetil-3-amonio-1-propanosulfonato.

Moduladores

Los agentes que modulan (esto es, aumentan, disminuyen, o bloquean) la actividad o la expresión de NgR pueden ser identificados incubando un supuesto modulador con una célula que contiene un polipéptido o polinucleótido de NgR y determinando el efecto del supuesto modulador sobre la actividad o la expresión de NgR. La selectividad de un compuesto que modula la actividad de NgR puede ser evaluada comparando sus efectos sobre NgR con su efecto sobre otros compuestos de NgR. Los moduladores selectivos pueden incluir, por ejemplo, anticuerpos y otras proteínas, péptidos o moléculas orgánicas que se unen específicamente a un polipéptido de NgR o a un ácido nucleico que codifica NgR. Los moduladores de la actividad de NgR serán terapéuticamente útiles en el tratamiento de enfermedades y afecciones fisiológicas en las cuales está implicada la actividad normal o aberrante de NgR. Se pueden utilizar polinucleótidos, polipéptidos y moduladores de NgR, en el tratamiento de tales enfermedades y afecciones asociadas con la desmielinización. Los polinucleótidos y polipéptidos de NgR, así como los moduladores de NgR, también se pueden utilizar en análisis diagnósticos para tales enfermedades o afecciones.

Los métodos de la descripción para identificar moduladores incluyen variaciones de cualquiera de los métodos descritos antes para identificar compuestos compañeros de unión, incluyendo las variaciones, técnicas en las que se ha identificado un compuesto compañero de unión y el análisis de unión se lleva a cabo en presencia o ausencia de un modulador candidato. Un modulador se identifica en aquellos casos en los que la unión entre el polipéptido de NgR y el compuesto compañero de unión cambia en presencia del modulador candidato en comparación con la unión en ausencia del compuesto modulador candidato. Un modulador que incrementa la unión entre el polipéptido de NgR y el compuesto compañero de unión se describe como un intensificador o activador, y el modulador que disminuye la unión entre el polipéptido de NgR y el compuesto compañero de unión se describe como un inhibidor.

En otro caso, los moduladores de la expresión de NgR se pueden identificar en un método en el que se pone en contacto una célula con un compuesto candidato y se determina la expresión del ARNm o la proteína de NgR. El nivel de expresión del ARNm o la proteína de NgR en presencia del compuesto candidato se compara con el nivel de expresión del ARNm o la proteína de NgR en ausencia del compuesto candidato. El compuesto candidato se puede identificar después como modulador de la expresión de NgR basándose en esta comparación. Por ejemplo, cuando la expresión del ARNm o la proteína de NgR es mayor (estadísticamente significativamente mayor) en presencia del compuesto candidato que en su ausencia, el compuesto candidato se identifica como un estimulador de la expresión del ARNm o la proteína de NgR. Alternativamente, cuando la expresión del ARNm o la proteína de NgR es menor (estadísticamente significativamente menor) en presencia del compuesto candidato que en su ausencia, el compuesto candidato se identifica como un inhibidor de la expresión del ARNm o la proteína de NgR. El nivel de expresión de ARNm o proteína de NgR en las células se puede determinar mediante los métodos descritos en la presente memoria para detectar ARNm o proteína de NgR.

Escrutinio de Alto Rendimiento

La descripción también comprende análisis de escrutinio de alto rendimiento (HTS) para identificar compuestos que interaccionan con o inhiben la actividad biológica (esto es, afectan a la actividad enzimática, la actividad de unión, etc.) de un polipéptido de NgR. Los análisis HTS permiten el escrutinio de un gran número de compuestos de una manera eficaz. Los sistemas HTS basados en células se contemplan para investigar la interacción receptor NgR-ligando. Los análisis HTS se diseñan para identificar los “éxitos” o “compuestos cabeza de serie” que tienen la propiedad deseada, a partir de los cuales se pueden diseñar modificaciones para mejorar la propiedad deseada. La modificación química del “éxito” o “compuesto cabeza de serie” se basa a menudo en una relación estructura/actividad identificable entre el “éxito” y el polipéptido de NgR.

Otro aspecto de la presente descripción está dirigido a métodos de identificación de compuestos que se unen a NgR o a moléculas de ácido nucleico que codifican NgR, que comprenden poner en contacto NgR, o una molécula de ácido nucleico que lo codifica, con un compuesto, y determinar si el compuesto se une a NgR o a una molécula de ácido nucleico que lo codifica. La unión se puede determinar mediante análisis de unión que son bien conocidos por los expertos, incluyendo, pero no limitados a, análisis de desplazamiento en gel, transferencias Western, análisis de competición radiomarcados, clonación de la expresión basada en fagos, co-fraccionamiento mediante cromatografía, co-precipitación, entrecruzamiento, análisis de trampa de interacción/dos híbridos, análisis Southwestern, ELISA, y similares, que describen, por ejemplo, Ausubel *et al.*, (Eds.), CURRENT PROTOCOLS IN MOLECULAR BIOLOGY, 1999, John Wiley and Sons, NY. Las proteínas de NgR, por ejemplo, se pueden utilizar como “proteínas cebo” en un análisis de dos híbridos (véase, p. ej., la Patente de los Estados Unidos Núm. 5.283.317; Zervos *et al.*, (1993) *Cell* 72, 223-232; Madura *et al.*, (1993) *J. Biol. Chem.* 268, 12046-12054; Bartel *et al.*, (1993) *BioTechniques* 14, 920-924; Iwabuchi *et al.*, (1993) *Oncogene* 8, 1693-1696; y Brent documento WO 94/10300), para identificar otras proteínas que se unen a o interaccionan con NgR (“proteínas de unión a NgR” o “NgR-bp”) y modulan la actividad de NgR. También es probable que tales proteínas de unión a NgR estén implicadas en la propagación de señales por las proteínas NgR como, por ejemplo, los elementos aguas arriba o aguas abajo de la ruta de NgR.

Se pueden utilizar otros análisis para identificar ligandos específicos de un receptor NgR, incluyendo análisis que identifican ligandos de la proteína diana a través de la medida directa de la unión de los ligandos de ensayo a la proteína diana, así como análisis que identifican los ligandos de las proteínas diana a través de ultrafiltración por afinidad con métodos de espectroscopía de masas con pulverización de iones/HPLC u otros métodos físicos y analíticos. Alternativamente, semejantes interacciones se evalúan indirectamente utilizando el sistema de dos híbridos de levadura descrito por Fields *et al.*, (1989) *Nature* 340, 245-246, y Fields *et al.*, (1994) *Trends Genet.* 10, 286-292. El sistema de dos híbridos es un análisis genético basado en la naturaleza modular de la mayoría de los factores de transcripción utilizados para detectar interacciones entre dos proteínas o polipéptidos. Se puede utilizar para identificar proteínas que se unen a una proteína de interés conocida, o para delinear dominios o residuos críticos para una interacción. Se han desarrollado variaciones de esta metodología para clonar genes que codifican proteínas de unión a ADN, para identificar péptidos que se unen a una proteína, y para escrutar fármacos. El sistema de dos híbridos explota la capacidad de un par de proteínas interaccionantes para llevar un dominio de activación de la transcripción muy cerca de un dominio de unión a ADN que se une a una secuencia de activación aguas arriba (UAS) de un gen informador, y se realiza generalmente en levaduras. El análisis requiere la construcción de dos genes híbridos que codifican (1) un dominio de unión a ADN que está fusionado a una primera proteína y (2) un dominio de activación fusionado a una segunda proteína. El dominio de unión a ADN dirige la primera proteína híbrida a la UAS del gen informador; no obstante, debido a que la mayoría de las proteínas carecen de un dominio de activación, esta proteína híbrida de unión a ADN no activa la transcripción del gen informador. La segunda proteína híbrida, que contiene el dominio de activación, no puede activar por sí misma la expresión del gen informador debido a que no se une a la UAS. No obstante, cuando ambas proteínas están presentes, la interacción no covalente de la primera y la segunda proteína traba el dominio de activación a la UAS, activando la transcripción del gen informador. Por ejemplo, cuando la primera proteína es un producto génico de NgR, o uno de sus fragmentos, que se sabe que interacciona con otra proteína o ácido nucleico, se puede utilizar este análisis para detectar agentes que interfieren en la interacción de unión. La expresión del gen informador se controla a medida que se añaden al sistema diferentes agentes de ensayo. La presencia de un agente inhibidor da como resultado la carencia de una señal informadora. Los compuestos que se van a escrutar (que pueden incluir compuestos que se sospecha que se unen a NgR, o una molécula de ácido nucleico que los codifica) incluyen, pero no están limitados a, los de origen extracelular, intracelular, biológico o químico.

La función del producto génico de NgR no está clara y todavía no se han descubierto ligandos que se unan al producto génico. El análisis de dos híbridos en levadura es útil para identificar proteínas que se unen al producto génico. En un análisis para identificar proteínas que se unen a un receptor NgR, o uno de sus fragmentos, se puede utilizar un polinucleótido de fusión que codifica tanto un receptor NgR (o fragmento) como un dominio de unión a UAS (esto es, una primera proteína). Además, se producen y se escrutan en el análisis un gran número de genes híbridos que codifican cada uno una segunda proteína diferente fusionada a un dominio de activación. Típicamente, la segunda proteína es codificada por uno o más miembros de un ADNc total o una genoteca de fusión con ADN genómico, estando fusionada cada región codificante de la segunda proteína al dominio de activación. Este sistema es aplicable a una amplia variedad de proteínas, y ni siquiera es necesario conocer la identidad o función de la segunda proteína de unión. El sistema es muy sensible y puede detectar interacciones no reveladas por otros métodos; incluso las interacciones transitorias pueden provocar la transcripción para producir un ARNm estable que puede ser traducido repetidamente para producir la proteína informadora.

Se pueden utilizar otros análisis para buscar agentes que se unan a la proteína diana. Uno de tales métodos de escrutinio para identificar la unión directa de los ligandos de ensayo a una proteína diana se describe en la Patente de los Estados Unidos Núm. 5.585.277. Este método cuenta con el principio de que las proteínas existen generalmente en forma de una mezcla de estados plegados y desplegados, y se alternan continuamente entre estos dos estados. Cuando un ligando de ensayo se une a la forma plegada de una proteína diana (esto es, cuando el ligando de ensayo es un ligando de la proteína diana), la molécula de proteína diana unida por el ligando se conserva en su estado plegado. De este modo, la proteína diana plegada está presente en mayor grado en presencia de un ligando de ensayo que se une a la proteína diana, que en ausencia de un ligando. La unión del ligando a la proteína diana se puede determinar mediante cualquier método que distinga entre los estados plegado y desplegado de la proteína diana. Para realizar este análisis no es necesario conocer la función de la proteína diana. Mediante este método se puede evaluar virtualmente cualquier agente como ligando de ensayo, incluyendo, pero no limitados a, metales, polipéptidos, proteínas, lípidos, polisacáridos, polinucleótidos y moléculas orgánicas pequeñas.

Otro método para identificar los ligandos de una proteína diana es descrito por Wieboldt *et al.*, (1997) *Anal. Chem.* 69:1683-1691. Esta técnica escruta genotecas combinatorias de 20-30 agentes de una vez en fase de disolución en busca de la proteína diana. Los agentes que se unen a la proteína diana se separan de los demás componentes de la genoteca mediante simple lavado de la membrana. Las moléculas seleccionadas específicamente que son retenidas en el filtro se liberan con posterioridad de la proteína diana y se analizan mediante HPLC y espectroscopía de masas de ionización por electropulverización asistida neumáticamente. Este procedimiento selecciona los componentes de la genoteca con mayor afinidad por la proteína diana, y es particularmente útil para genotecas de moléculas pequeñas.

Los métodos de esta descripción también incluyen ligandos, especialmente neuropéptidos, que están anclados a una marca, tal como una radiomarca (p. ej., I^{125} , S^{35} , P^{32} , P^{33} , H^3), una marca fluorescente, una marca quimioluminiscente, una marca enzimática y una marca inmunogénica. Los moduladores que se encuentran dentro del alcance de la descripción incluyen, pero no están limitados a, moléculas no peptídicas tales como miméticos no peptídicos, efectores alostéricos no peptídicos, y péptidos. El polipéptido o polinucleótido de NgR empleado en semejante ensayo puede estar libre en disolución, anclado a un soporte sólido, portado por una superficie celular o localizado intracelularmente o asociado con una porción de una célula. Un experto en la técnica puede, por ejemplo, medir la formación de complejos entre NgR y el compuesto que está siendo sometido a ensayo. Alternativamente, un experto en la técnica puede examinar la disminución de la formación de complejo entre NgR y su sustrato causada por el compuesto que está siendo sometido a ensayo.

Otro aspecto de la presente descripción está dirigido a métodos para identificar compuestos que modulan (esto es, aumentan o disminuyen) la actividad de NgR que comprenden poner en contacto NgR con un compuesto, y determinar si el compuesto modifica la actividad de NgR. La actividad en presencia del compuesto de ensayo se compara con la actividad en ausencia de compuesto de ensayo. Cuando la actividad de la muestra que contiene el compuesto de ensayo es mayor que la actividad de la muestra que carece de compuesto de ensayo, el compuesto tendrá una actividad incrementada. De un modo similar, cuando la actividad de la muestra que contiene el compuesto de ensayo es menor que la actividad de la muestra que carece de compuesto de ensayo, el compuesto tendrá una actividad inhibida.

La presente descripción es particularmente útil para escrutar compuestos utilizando NgR en cualquiera de una variedad de técnicas de escrutinio de fármacos. Los compuestos a escrutar (que pueden incluir compuestos que se sospecha que modulan la actividad de NgR) incluyen, pero no están limitados a, los de origen extracelular, intracelular, biológico o químico. El polipéptido de NgR empleado en semejante ensayo puede estar en cualquier forma, preferiblemente libre en disolución, anclado a un soporte sólido, portado sobre una superficie celular o localizado intracelularmente. Un experto en la técnica puede, por ejemplo, medir la formación de complejos entre NgR y el compuesto que está siendo sometido a ensayo. Alternativamente, un experto en la técnica puede examinar la disminución de formación de complejo entre Nogo-R y su sustrato causada por el compuesto que está siendo sometido a ensayo.

La actividad de los polipéptidos de NgR de la invención se puede determinar, por ejemplo, examinando la capacidad para unirse o ser activado por los ligandos peptídicos sintetizados químicamente. Alternativamente, la actividad del NgR puede ser analizada examinando su capacidad para unirse a iones calcio, hormonas, quimioquinas, neuropéptidos, neurotransmisores, nucleótidos, lípidos, odorantes y fotones. Alternativamente, se puede determinar la actividad de NgR examinando la actividad de las moléculas efectoras incluyendo, pero no limitadas a, adenilato ciclasa, fosfolipasas y canales iónicos. De este modo, los moduladores de la actividad de NgR pueden alterar una función del receptor NgR, tal como una propiedad de unión de un receptor o una actividad. En diferentes realizaciones del método, el análisis puede adoptar la forma de un análisis de flujo de iones, un análisis de crecimiento de levadura, un análisis con GTP no hidrolizable tal como un análisis con GTP S- $[S^{35}]$, un análisis con AMPc, un análisis con trifosfato de inositol, un análisis con diacilglicerol, un análisis con Aequorina, un análisis con Luciferasa, un análisis con FLIPR para la concentración de Ca^{2+} intracelular, un análisis de mitogénesis, un análisis de actividad quinasa MAP, un análisis de liberación de ácido araquidónico (p. ej., utilizando ácido araquidónico- $[H]^3$) y un análisis para velocidades de acidulación extracelular, así como otros análisis de unión o basados en la función de la actividad de NgR que son conocidos generalmente en la técnica. La actividad de NgR se puede determinar mediante metodologías que se utilizan para analizar la actividad de FaRP, que es bien conocida por los expertos en la técnica. Las actividades biológicas de los receptores NgR de acuerdo con la invención incluyen, pero no están limitadas a, la unión de un ligando natural

o no natural, así como una cualquiera de las actividades funcionales de NgR conocidas en la técnica. Los ejemplos no limitantes de las actividades de NgR incluyen la señalización transmembrana de diferentes formas, que pueden implicar la asociación con fosfatidilinositol (PI) y/o el ejercicio de influencia sobre PI; otra actividad ilustrativa de los NgR es la unión de proteínas accesorias o polipéptidos que difieren de las proteínas de GPI conocidas.

Los moduladores de la descripción muestran una variedad de estructuras químicas, que pueden ser agrupadas generalmente en miméticos no peptídicos de los ligandos del receptor NgR naturales, efectores alostéricos peptídicos y no peptídicos de los receptores NgR, y péptidos que pueden funcionar como activadores o inhibidores (competitivos, incompetitivos y no competitivos) (p. ej., productos de anticuerpos) de los receptores NgR. La descripción no restringe las fuentes de moduladores adecuados, que se pueden obtener a partir de fuentes naturales tales como extractos de plantas, animales o minerales, o fuentes no naturales tales como genotecas de moléculas pequeñas, incluyendo los productos de los enfoques químicos combinatorios para la construcción de genotecas, y genotecas peptídicas.

Se pueden utilizar otros análisis para examinar la actividad enzimática incluyendo, pero no limitados a, fotométricos, radiométricos, HPLC, electroquímicos, y similares, que se describen, por ejemplo, en ENZYME ASSAYS: A PRACTICAL APPROACH, Eisenthal and Danson (Eds.), 1992, Oxford University Press.

El uso de ADNc en los programas de descubrimiento de fármacos es bien conocido; los análisis capaces de someter a ensayo miles de compuestos conocidos por día en escrutinios de alto rendimiento (HTS) están perfectamente documentados. La literatura está repleta de ejemplos del uso de ligandos radiomarcados en los análisis de unión HTS para el descubrimiento de fármacos (véase Williams (1991) *Med. Res. Rev.*, 11, 147-184; Sweetnam *et al.*, (1993) *J. Nat. Prod.* 56, 441-455 para una revisión). Se prefieren los receptores recombinantes para el análisis de unión HTS debido a que permiten una mayor especificidad (pureza relativamente superior), proporcionan la capacidad de generar grandes cantidades de material receptor, y pueden ser utilizados en una amplia variedad de formatos (véase Hodgson (1992) *Bio/Technology* 10, 973-980).

Se encuentra disponible una variedad de sistemas heterólogos para la expresión funcional de receptores recombinantes que son bien conocidos por los expertos en la técnica. Tales sistemas incluyen bacterias (Strosberg *et al.*, (1992) *Trends Pharmacol. Sci.* 13, 95-98), levadura (Pausch (1997) *Trends Biotechnol.* 15, 487-494), varias clases de células de insecto (Vanden Broeck (1996) *Int. Rev. Cytol.* 164, 189-268), células de anfibio (Jayawickreme *et al.* (1997) *Curr. Opin. Biotechnol.* 8, 629-634) y diversas líneas de células de mamífero (CHO, HEK293, COS, etc: véase Gerhardt *et al.* (1997) *Eur. J. Pharmacol.* 334, 1-23). Estos ejemplos no excluyen el uso de otros posibles sistemas de expresión celular, incluyendo líneas celulares obtenidas de nematodos (solicitud PCT WO 98/37177).

En los casos preferidos, los métodos de escrutinio de compuestos que modulan la actividad de NgR comprenden poner en contacto los compuestos de ensayo con NgR y analizar la presencia de un complejo entre el compuesto y NgR. En tales análisis, el ligando está marcado típicamente. Después de una incubación adecuada, se separa el ligando libre del presente en forma unida, y la cantidad de marca libre o que no forma complejo es una medida de la capacidad de un compuesto concreto para unirse a NgR.

En otro caso, se emplea el escrutinio de alto rendimiento de compuestos que tienen una afinidad de unión a NgR adecuada. En resumen, se sintetizan un gran número de compuestos de ensayo peptídicos pequeños diferentes sobre un sustrato sólido. Los compuestos de ensayo peptídicos se ponen en contacto con NgR y se lavan. El NgR unido se detecta después mediante métodos bien conocidos en la técnica. Los polipéptidos de esta descripción, p. ej. los polipéptidos purificados de la invención, también se pueden aplicar como recubrimiento directamente sobre placas para su uso en las técnicas de escrutinio de fármacos anteriormente mencionadas. Además, se pueden utilizar anticuerpos no neutralizadores para capturar la proteína e inmovilizarla sobre un soporte sólido.

Generalmente, se puede utilizar el NgR expresado para los análisis de unión HTS junto con su ligando definido. El péptido identificado se marca con un radioisótopo adecuado, incluyendo, pero no limitado a, I^{125} , H^3 , S^{35} o P^{32} , mediante métodos que son bien conocidos por los expertos en la técnica. Alternativamente, los péptidos se pueden marcar mediante métodos bien conocidos con un derivado fluorescente adecuado (Baindur *et al.* (1994) *Drug Dev. Res.* 33, 373-398; Rogers (1997) *Drug Discov. Today* 2, 156-160). El ligando radiactivo unido específicamente al receptor en las preparaciones de membrana elaboradas a partir de la línea celular que expresa la proteína recombinante puede ser detectado en los análisis HTS en una de las numerosas maneras, incluyendo la filtración del complejo receptor-ligando para separar el ligando unido del ligando no unido (Williams (1991) *Med. Res. Rev.* 11, 147-184; Sweetnam *et al.* (1993) *J. Nat. Prod.* 56, 441-455). Los métodos alternativos incluyen un análisis de proximidad de centelleo (SPA) o un formato FlashPlate en el cual no es necesaria la separación (Nakayama (1998) *Curr. Opin. Drug. Disc. Dev.* 1, 85-91, Bossé *et al.* (1998) *J. Biomol. Screening* 3, 285-292). La unión de ligandos fluorescentes se puede detectar de diferentes maneras, incluyendo la transferencia de energía de fluorescencia (FRET), el análisis espectrofotofluorométrico directo del ligando unido, o la polarización de la fluorescencia (Rogers (1997) *Drug Discov. Today* 2, 156-160; Hill (1998) *Curr. Opin. Drug Disc. Dev.* 1, 92-97).

Los ejemplos de tales respuestas biológicas incluyen, pero no están limitados a, los siguientes: la capacidad para sobrevivir en ausencia de un nutriente limitante en células de levadura diseñadas específicamente (Pausch (1997) *Trend in Biotechnol.* 15, 487-494); cambios en la concentración de Ca^{2+} intracelular medidos mediante colorantes fluorescentes (Murphy *et al.* (1998) *Curr. Opin. Drug Disc. Dev.* 1, 192-199). Los cambios de fluorescencia también se pueden utilizar para controlar los cambios inducidos por el ligando en el potencial de membrana o el pH intracelular;

se ha descrito un sistema automatizado adecuado para HTS con este fin (Schroeder *et al.* (1996) *J. Biomol. Screening*, 1, 75-80). Los melanóforos preparados a partir de *Xenopus laevis* muestran un cambio dependiente del ligando en la orientación del pigmento en respuesta a la activación de NgR heterólogo; esta respuesta es adaptable a los formatos HTS (Jayawickreme *et al.* (1997) *Curr. Opin. Biotechnol.* 8, 629-634). También se encuentran disponibles análisis para la medida de segundos mensajeros comunes, incluyendo AMPc, fosfoinosítidos y ácido araquidónico, pero estos no son generalmente preferidos para HTS.

Los métodos de HTS preferidos que emplean estos receptores incluyen células CHO transfectadas permanentemente, en las cuales se pueden identificar agonistas y antagonistas mediante la capacidad para transducir la señal para la unión de Nogo en membranas preparadas a partir de estas células a través de la supuesta ancla de GPI. En otro caso se podrían utilizar células CHO transfectadas permanentemente para la preparación de membranas que contienen cantidades significativas de las proteínas receptoras recombinantes; estas preparaciones de membrana se utilizarían después en análisis de unión al receptor, empleando el ligando radiomarcado específico para el receptor concreto. Alternativamente, se preferiría para el HTS un análisis funcional, tal como el control mediante fluorescencia de los cambios inducidos por el ligando en la concentración interna de Ca^{2+} o el potencial de membrana en células CHO transfectadas permanentemente que contienen cada uno de estos receptores individualmente o combinados. Igualmente preferido sería un tipo alternativo de célula de mamífero, tales como las células HEK293 o COS, en formatos similares. Serían más preferidas las líneas de células de insecto transfectadas permanentemente, tales como las células S2 de *Drosophila*. Serían aún más preferidas las células de levadura recombinantes que expresan los receptores de *Drosophila melanogaster* en formatos HTS bien conocidos por los expertos en la técnica (p. ej., Pausch (1997), más arriba).

La descripción contempla una multitud de análisis para escrutar e identificar los inhibidores de la unión del ligando a los receptores NgR. En un ejemplo, el receptor NgR es inmovilizado y la interacción con un compañero de unión es evaluada en presencia y ausencia de un modulador candidato tal como un compuesto inhibidor. En otro ejemplo, la interacción entre el receptor NgR y su compañero de unión se evalúa en un análisis en solución, tanto en presencia como en ausencia de un compuesto inhibidor candidato. En cualquier análisis, un inhibidor se identifica como un compuesto que disminuye la unión entre el receptor NgR y su compañero de unión. Otro análisis contemplado implica una variación del análisis de dos híbridos donde se identifica un inhibidor de las interacciones proteína/proteína mediante la detección de una señal positiva en una célula anfitriona transformada o transfectada, como se describe en la publicación PCT número WO 95/20652, publicada el 3 de Agosto de 1995.

Los moduladores candidato contemplados por la descripción incluyen compuestos seleccionados de genotecas de activadores potenciales o inhibidores potenciales. Existen numerosas genotecas diferentes utilizadas para la identificación de moduladores de molécula pequeña, incluyendo: (1) genotecas químicas, (2) genotecas de productos naturales, y (3) genotecas combinatorias de péptidos al azar constituidas por péptidos, oligonucleótidos o moléculas orgánicas al azar. Las genotecas químicas consisten en estructuras químicas al azar, algunas de las cuales son análogos de compuestos conocidos o análogos de compuestos que han sido identificados como "éxitos" o "cabezas de serie" en otros escrutinios para el descubrimiento de fármacos, algunos de los cuales derivan de productos naturales, y algunos de los cuales surgen de la química orgánica sintética no dirigida. Las genotecas de productos naturales son colecciones de microorganismos, animales, plantas, u organismos marinos que se utilizan para crear mezclas para el escrutinio mediante: (1) fermentación y extracción de caldos de microorganismos de suelo, vegetales o marinos o (2) extracción de organismos vegetales o marinos. Las genotecas de productos naturales incluyen policétidos, péptidos no ribosomales, y variantes (de origen no natural) de los mismos. Para una revisión, véase Cane *et al.*, *Science* (1998) 282, 63-68. Las genotecas combinatorias están compuestas por un gran número de péptidos, oligonucleótidos, o compuestos orgánicos en forma de mezcla. Estas genotecas son relativamente fáciles de preparar mediante métodos de síntesis automatizada tradicionales, PCR, clonación, o métodos sintéticos apropiados. Tienen un particular interés las genotecas combinatorias no peptídicas. Otras genotecas de interés incluyen genotecas de péptidos, proteínas, peptidomiméticos, colecciones sintéticas multiparalelas, recombinatorias, y de polipéptidos. Para una revisión de la química combinatoria y las genotecas creadas a partir de allí, véase Meyers (1997) *Curr. Opin. Biotechnol.* 8, 701-701. La identificación de moduladores a través del uso de las diferentes genotecas descritas en la presente memoria permite la modificación del "éxito" (o "cabeza de serie") candidato para optimizar la capacidad del "éxito" para modular la actividad.

Se pueden diseñar otros inhibidores candidato más contemplados por la descripción e incluyen formas solubles de compañeros de unión, así como compañeros de unión tales como proteínas quiméricas o de fusión. Un "compañero de unión" según se utiliza en la presente memoria incluye en sentido amplio moduladores no peptídicos, así como moduladores peptídicos tales como neuropéptidos distintos de ligandos naturales, anticuerpos, fragmentos de anticuerpos, y compuestos modificados que comprenden dominios de anticuerpos que son inmuno-específicos para el producto de expresión del gen NgR identificado.

Otros casos comprenden la utilización de análisis de escrutinio competitivos en los cuales compiten específicamente anticuerpos neutralizadores capaces de unirse a un polipéptido de esta descripción, p. ej., un polipéptido de la invención, con un compuesto de ensayo por la unión al polipéptido. De esta manera, se pueden utilizar los anticuerpos para detectar la presencia de cualquier péptido que comparta uno o más determinantes antigénicos con NgR. Los estudios de unión competitiva radiomarcados son descritos por Lin *et al.*, (1997) *Antimicrob. Agents Chemother.* 41, 2127-2131.

En otros casos, se emplean los polipéptidos de esta descripción, incluyendo los de la invención, como herramienta de búsqueda para la identificación, caracterización y purificación de proteínas reguladoras, interaccionantes. Se incorporan marcas apropiadas a los polipéptidos de la descripción mediante diferentes métodos conocidos en la técnica y se utilizan los polipéptidos para capturar moléculas interaccionantes. Por ejemplo, se incuban las moléculas con los polipéptidos marcados, se lavan para separar los polipéptidos no unidos, y se cuantifica el complejo polipeptídico. Los datos obtenidos utilizando diferentes concentraciones de polipéptido se utilizan para calcular valores para el número, afinidad, y asociación de polipéptido con el complejo de proteína.

Los polipéptidos marcados también son útiles como reactivos para la purificación de moléculas con las cuales interacciona el compuesto, incluyendo, pero no limitados a, inhibidores. En un caso de purificación por afinidad, se acopla covalentemente un polipéptido a una columna de cromatografía. Las células y sus membranas se extraen, y los diferentes subcomponentes celulares se hacen pasar a través de la columna. Las moléculas se unen a la columna en virtud de su afinidad hacia el polipéptido. El complejo de polipéptido se recupera de la columna, se disocia y la molécula recuperada se somete a secuenciación de la proteína. Esta secuencia de aminoácidos se utiliza después para identificar la molécula capturada o para diseñar oligonucleótidos degenerados para la clonación del gen correspondiente a partir de una genoteca de ADNc apropiada.

Alternativamente, se pueden identificar compuestos que muestran propiedades similares al ligando para el NgR de esta descripción, pero que son más pequeños y muestran una vida media más prolongada que el ligando endógeno en un organismo humano o animal. Cuando se diseña un compuesto orgánico, se utiliza una molécula de acuerdo con la invención como compuesto "cabeza de serie". El diseño de miméticos de compuestos farmacéuticamente activos conocidos es un enfoque bien conocido en el desarrollo de fármacos basado en tales compuestos "cabeza de serie". El diseño, la síntesis y la probatura de los miméticos se utilizan generalmente para evitar el escrutinio al azar de un gran número de moléculas para una propiedad diana. Además, los datos estructurales que derivan del análisis de las secuencias de aminoácidos deducidas codificadas por los ADN de la presente descripción son útiles para diseñar nuevos fármacos, más específicos y por lo tanto con una mayor potencia farmacológica.

La comparación de la secuencia de proteínas de la presente descripción con las secuencias presentes en todas las bases de datos disponibles mostró una homología significativa con la porción transmembrana de los receptores acoplados a la proteína G. Por consiguiente, se puede utilizar el modelado por ordenador para desarrollar una supuesta estructura terciaria de las proteínas de la invención basándose en la información disponible del dominio transmembrana de otras proteínas. De este modo, se pueden diseñar ligandos novedosos basados en la estructura pronosticada de NgR.

Esta descripción está relacionada con agentes novedosos identificados mediante los análisis de escrutinio descritos antes y con sus usos para los tratamientos descritos en la presente memoria.

Composiciones y Composiciones Farmacéuticas

En un caso concreto, las moléculas novedosas identificadas mediante los métodos de escrutinio de acuerdo con esta descripción son moléculas orgánicas de bajo peso molecular, en cuyo caso se puede preparar una composición o una composición farmacéutica de la misma para la administración oral o parenteral. Las composiciones, o las composiciones farmacéuticas, que comprenden las moléculas de ácido nucleico, vectores, polipéptidos, anticuerpos y compuestos identificados mediante los métodos de escrutinio descritos en la presente memoria, comprenden típicamente la molécula de ácido nucleico, proteína, o anticuerpo y un portador farmacéuticamente aceptable. Según se utiliza en la presente memoria, se pretende que "portador farmacéuticamente aceptable" incluya todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardadores de la absorción, y similares, compatibles con la administración farmacéutica. La naturaleza del portador u otros ingredientes dependerá de la ruta de administración específica y de la molécula concreta que se vaya a administrar. Los ejemplos de las técnicas y protocolos que son útiles en este contexto se encuentran, entre otros, en Remington's PHARMACEUTICAL SCIENCES, 16ª ed., (1980) Osol, A (Ed.). Los ejemplos preferidos de tales portadores o diluyentes incluyen, pero no están limitados a, agua, solución salina, solución de Ringer, solución de dextrosa y albúmina de suero humano al 5%. También se pueden utilizar liposomas y vehículos no acuosos tales como aceites fijados. El uso de tales medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas es bien conocido en la técnica. Excepto en la medida en la que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el compuesto activo, se contempla su uso en las composiciones. También se pueden incorporar a las composiciones compuestos activos suplementarios.

La composición farmacéutica de esta descripción se formula para que sea compatible con su ruta de administración pretendida. Los ejemplos de las rutas de administración incluyen oral y parenteral (p. ej., la administración intravenosa, intradérmica, subcutánea, por inhalación, transdérmica (tópica), transmucosal y rectal). Las soluciones o suspensiones utilizadas para la aplicación parenteral, intradérmica o subcutánea pueden incluir los siguientes componentes: un diluyente estéril tal como agua para inyectables, solución salina, aceites fijados, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes sintéticos; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico y metilparabenos; antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito de sodio; agentes quelantes tales como ácido etilendiaminotetraacético, tampones tales como acetatos, citratos o fosfatos, y agentes para el ajuste de la tonicidad tales como cloruro de sodio o dextrosa. El pH se puede ajustar con ácidos o álcalis, tales como ácido clorhídrico o hidróxido de sodio. La preparación parenteral puede estar incluida en ampollas, jeringas desechables o viales de múltiples dosis fabricados de vidrio o plástico.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para su uso en inyectables incluyen soluciones acuosas estériles (cuando son solubles en agua) o dispersiones y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. Para la administración intravenosa, los portadores adecuados incluyen solución salina fisiológica, agua bacteriostática, Cremophor EL® (BASF, Parsippany, NJ) o solución salina tamponada con fosfato (PBS). En todos los casos, la composición debe ser estéril y debe ser fluida hasta el punto de que exista una fácil jeringabilidad. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y se debe preservar de la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El portador puede ser un disolvente o un medio de dispersión que contenga, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido, y similares), y mezclas adecuadas de los mismos. La fluidez apropiada se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de las dispersiones y mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de los microorganismos se puede lograr mediante diferentes agentes anti-bacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido ascórbico, timerosal, y similares. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, polialcoholes tales como manitol, sorbitol, cloruro de sodio en la composición. La absorción prolongada de las composiciones inyectables se puede propiciar incluyendo en las composiciones un agente que retrase la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

Se pueden preparar soluciones inyectables estériles incorporando el compuesto activo (p. ej., una proteína de NgR o un anticuerpo anti-NgR) en la cantidad requerida en un disolvente apropiado con uno o una combinación de los ingredientes enumerados antes, según se requiera, seguido de esterilización por filtración. Generalmente, las dispersiones se preparan incorporando el compuesto activo a un vehículo estéril que contiene un medio de dispersión alcalino y los otros ingredientes requeridos de entre los enumerados antes. En el caso de los polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos de preparación son el secado a vacío y la liofilización que produce un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente deseado adicional a partir de una solución del mismo esterilizada por filtración previamente.

Las composiciones orales generalmente incluyen un diluyente inerte o un portador comestible. Pueden estar incluidas en cápsulas de gelatina o comprimidas en comprimidos. Para el fin de la administración terapéutica oral, el compuesto activo puede ser incorporado a excipientes y utilizado en forma de tabletas, trociscos o cápsulas. Las composiciones orales también se pueden preparar utilizando un portador líquido para su uso como colutorio, donde el compuesto del líquido portador se aplica oralmente y se hacen buches y se expectora o se traga. Los agentes de unión farmacéuticamente compatibles, y/o los materiales coadyuvantes pueden estar incluidos como parte de la composición. Los comprimidos, píldoras, cápsulas, trociscos y similares pueden contener cualquiera de los siguientes ingredientes, o compuestos de naturaleza similar; un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma de tragacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón o lactosa, un agente disgregante tal como ácido algínico, Primogel o almidón de maíz; un lubricante tal como estearato de magnesio o Sterotex; un antiapelmazante tal como dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante tal como sacarosa o sacarina; o un agente aromatizante tal como menta, salicilato de metilo o aroma de naranja.

Para la administración por inhalación, los compuestos se liberan en forma de una pulverización en aerosol de un recipiente o dispensador presurizado que contiene un propelente adecuado, p. ej., un gas tal como dióxido de carbono o un nebulizador.

La administración sistémica también puede ser por medios transmucosales o transdérmicos. Para la administración transmucosal o transdérmica, se utilizan en la formulación penetrantes apropiados para la barrera que se va a atravesar. Tales penetrantes son generalmente conocidos en la técnica, e incluyen, por ejemplo, para la administración transmucosal, detergentes, sales biliares, y derivados de ácido fusídico. La administración transmucosal se puede lograr por medio del uso de pulverizaciones nasales o supositorios. Para la administración transdérmica, los compuestos activos se formulan en pomadas, ungüentos, geles o cremas como es sabido generalmente en la técnica.

Los compuestos también se pueden preparar en forma de supositorios (p. ej., con bases para supositorios convencionales tales como manteca de cacao y otros glicéridos) o enemas de retención para la liberación rectal.

En un caso, los compuestos activos se preparan con portadores que protejan el compuesto de la rápida eliminación del organismo, tal como una formulación de liberación controlada, incluyendo implantes y sistemas de liberación microencapsulados. Se pueden utilizar polímeros biocompatibles, biodegradables tales como vinilacetato de etileno, polianhídridos, poli(ácido glicólico), colágeno, poliortoésteres, y poli(ácido láctico). Los métodos para la preparación de tales formulaciones serán evidentes para los expertos en la técnica. Los materiales también pueden ser obtenidos comercialmente de Alza Corporation and Nova Pharmaceuticals, Inc. Las suspensiones liposomales (incluyendo los liposomas dirigidos a células infectadas con anticuerpos monoclonales para antígenos virales) también se pueden utilizar como portadores farmacéuticamente aceptables. Estas se pueden preparar de acuerdo con los métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, como se describe en la Patente de los Estados Unidos Núm. 4.522.811. Resulta especialmente ventajoso formular composiciones orales o parenterales en una forma de dosificación unitaria para facilitar la administración y la uniformidad de la dosificación. La forma de dosificación unitaria utilizada en la presente memoria hace referencia a unidades físicamente discretas ajustadas como dosificaciones unitarias para el sujeto que se vaya a tratar; conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de compuesto activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado asociado con el portador farmacéutico requerido. La especificación de las

formas de dosificación unitarias de esta descripción están dictadas por y dependen directamente de las características únicas del compuesto activo y del efecto terapéutico concreto que se vaya a conseguir.

Las moléculas de ácido nucleico de esta descripción, incluyendo las de la invención, pueden ser insertadas en vectores y utilizadas como vectores para la terapia génica. Los vectores para la terapia génica pueden ser liberados en un sujeto mediante cualquiera de las varias rutas de administración, p. ej., como se describe en la Patente de los Estados Unidos Núm. 5.703.055. La liberación también puede incluir de este modo, p. ej., la inyección intravenosa, la administración local (véase la Patente de los Estados Unidos Núm. 5.328.470) o la inyección estereotáctica (véase, p. ej., Chen *et al.* (1994) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91, 3054-3057). La preparación farmacéutica del vector para la terapia génica puede incluir el vector para la terapia génica en un diluyente aceptable, o puede comprender una matriz de liberación lenta en la cual está embebido el vehículo de liberación génica. Alternativamente, cuando el vector de liberación génica completo puede ser producido intacto a partir de células recombinantes, p. ej., vectores retrovirales, la preparación farmacéutica puede incluir una o más células que produzcan el sistema de liberación génica.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar incluidas en un recipiente, paquete o dispensador junto con las instrucciones para su administración.

La dosificación de estos compuestos de bajo peso molecular dependerá de la enfermedad o afección que se va a tratar y de otros factores clínicos tales como el peso y el estado del ser humano o animal y la ruta de administración del compuesto. Para tratar seres humanos o animales, se pueden administrar entre aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal a 500 mg/kg de peso corporal del compuesto. La terapia se administra típicamente a dosis inferiores y se continúa hasta que se observa el resultado terapéutico deseado.

Otro aspecto de la presente descripción es el uso de las secuencias de nucleótidos de NgR descritas en la presente memoria para identificar homólogos del Nogo-R, en otros animales, incluyendo pero no limitados a seres humanos y otros mamíferos e invertebrados. Se puede utilizar cualquiera de las secuencias de nucleótidos descritas en la presente memoria, o cualquiera de sus porciones, por ejemplo, como sondas para escrutar bases de datos o genotecas de ácido nucleico, tales como, por ejemplo, genotecas genómicas o de ADNc, para identificar homólogos utilizando procedimientos de escrutinio bien conocidos por los expertos en la técnica. Por consiguiente, se pueden identificar los homólogos que tienen una homología de al menos 50%, más preferiblemente al menos 60%, más preferiblemente al menos 70%, más preferiblemente al menos 80%, más preferiblemente al menos 90%, más preferiblemente al menos 95%, y muy preferiblemente al menos 100% con las secuencias de NgR.

Los presentes compuestos y métodos, incluyendo las moléculas de ácido nucleico, los polipéptidos, los anticuerpos, los compuestos identificados mediante métodos de escrutinio descritos en la presente memoria, tienen una variedad de aplicaciones farmacéuticas y se pueden utilizar, por ejemplo, para tratar o prevenir el crecimiento celular desregulado, tal como el crecimiento canceroso y el crecimiento tumoral. En un caso concreto, las presentes moléculas se utilizan en la terapia génica. Para una revisión de los procedimientos de terapia génica, véase, p. ej., Anderson *Science* (1992) 256, 808-813.

La presente descripción ilustra un método para suscitar agonismo (estimular) o antagonismo sobre la actividad asociada con el compañero de unión natural de NgR en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero un agonista o antagonista de uno de los polipéptidos descritos antes en una cantidad suficiente para suscitar agonismo o antagonismo. Un caso de la presente descripción es, en ese caso, un método de tratamiento de enfermedades en un mamífero con un agonista o antagonista de la proteína de la presente descripción que comprende administrar el agonista o antagonista a un mamífero en una cantidad suficiente para suscitar agonismo o antagonismo sobre las funciones asociadas a NgR.

Los métodos de determinación de las dosificaciones de los compuestos que se van a administrar a un paciente y los modos de administración a un organismo se describen en la Solicitud de los Estados Unidos Núm. de Serie 08/702.282, presentada el 23 de Agosto de 1996, y la Publicación de Patente Internacional número WO 96/22976, publicada el 1 de Agosto de 1996, ambas las cuales se incorporan en la presente memoria como referencia en su totalidad, incluyendo todos los dibujos, figuras o tablas. Los expertos en la técnica apreciarán que tales descripciones son aplicables a la presente descripción y pueden ser fácilmente adaptadas a ella.

La dosificación apropiada depende de diferentes factores tales como el tipo de enfermedad que está siendo tratada, la composición concreta que está siendo utilizada y la talla y el estado fisiológico del paciente. Las dosis terapéuticamente eficaces para los compuestos descritos en la presente memoria pueden ser estimadas inicialmente a partir de cultivos celulares y modelos animales. Por ejemplo, se puede formular una dosis en modelos animales para lograr un intervalo de concentración circulante que tenga en cuenta inicialmente la CI_{50} determinada en análisis con cultivos celulares. Los datos de los modelos animales se pueden utilizar para determinar más exactamente las dosis útiles en seres humanos.

También se pueden determinar la vida media en plasma y la biodistribución del fármaco y los metabolitos en el plasma, los tumores y los órganos principales para facilitar la selección de fármacos más apropiada para inhibir un trastorno. Tales medidas se pueden llevar a cabo. Por ejemplo, se puede realizar un análisis de HPLC en el plasma de los animales tratados con el fármaco y se puede determinar la localización de los compuestos radiomarcados utilizando métodos de detección tales como rayos X, barrido CAT y MRI. Los compuestos que muestran una actividad inhibidora

potente en los análisis de escrutinio, pero tienen unas características farmacodinámicas malas, pueden ser optimizados alterando la estructura química y volviendo a someterlos a ensayo. Con respecto a esto, se pueden utilizar como modelo compuestos que presentan buenas características farmacodinámicas.

También se pueden llevar a cabo estudios de toxicidad midiendo la composición de las células de la sangre. Por ejemplo, los estudios de toxicidad se pueden llevar a cabo en un modelo animal adecuado como sigue: (1) se administra el compuesto a ratones (también se debe utilizar un ratón de control no tratado); (2) se obtienen periódicamente muestras de sangre a través de la vena de la cola de un ratón en cada grupo de tratamiento; y (3) se analizan las muestras en cuanto a los recuentos de glóbulos rojos y blancos, la composición de las células de la sangre y el porcentaje de linfocitos frente a células polimorfonucleares. Una comparación de los resultados para cada régimen de dosificación con los controles indica si se encuentra presente toxicidad.

Al terminar cada estudio de toxicidad, se pueden llevar a cabo estudios adicionales sacrificando los animales (preferiblemente, de acuerdo con las pautas de la American Veterinary Medical Association, Report of the American Veterinary Medical Assoc. Panel on Euthanasia, (1993) *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 202:29-249). Los animales representativos de cada grupo de tratamiento se pueden examinar después mediante necropsia grosera en busca de evidencia inmediata de metástasis, enfermedad o toxicidad inusuales. Se observan las anomalías groseras en los tejidos y se examinan histológicamente los tejidos. Los compuestos que ocasionan una reducción del peso corporal o los componentes de la sangre son menos preferidos, ya que son compuestos que tienen un efecto adverso sobre los órganos principales. En general, cuanto mayor es el efecto adverso menos preferido es el compuesto.

Para el tratamiento de los cánceres la dosis diaria esperada de un agente farmacéutico hidrófobo es de 1 a 500 mg/día, preferiblemente de 1 a 250 mg/día, y muy preferiblemente de 1 a 50 mg/día. Los fármacos pueden ser liberados menos frecuentemente siempre que los niveles en plasma del radical activo sean suficientes para mantener la eficacia terapéutica. Los niveles en plasma deben reflejar la potencia del fármaco. Generalmente, cuanto más potente es el compuesto menores son los niveles en plasma necesarios para lograr la eficacia.

Se han descubierto transcritos de ARNm de NgR en el cerebro y el corazón. Los SEQ ID NO: 1 y/o 3, permitirán, como se ha detallado antes, el escrutinio de neurotransmisores/hormonas/ligandos endógenos que activan, suscitan agonismo, o antagonismo sobre NgR y los compuestos con utilidad potencial en el tratamiento de trastornos incluyendo trastornos del SNC (p. ej., ictus) y trastornos degenerativos tales como los asociados con la desmielinización.

Por ejemplo, la activación del receptor NgR puede mediar la prevención del sobrecrecimiento de las neuritas. La inhibición sería beneficiosa tanto en la lesión cerebral crónica como aguda. Véase, p. ej., Donovan *et al.* (1997) *J. Neurosci.* 17, 5316-5326; Turgeon *et al.*, (1998) *J. Neurosci.* 18, 6882-6891; Smith-Swintosky *et al.*, (1997) *J. Neurochem.* 69, 1890-1896; Gill *et al.*, (1998) *Brain Res.* 797, 321-327; Suidan *et al.*, (1996) *Semin. Thromb. Hemost.* 22, 125-133.

Farmacogenómica

Los agentes, o moduladores que tienen un efecto estimulador o inhibidor de la actividad de NgR (p. ej., expresión génica de NgR), identificados mediante un análisis de escrutinio descrito en la presente memoria se pueden administrar a individuos para tratar (profilácticamente o terapéuticamente) los trastornos (p. ej., enfermedades tales como trastornos por desmielinización) asociados con la actividad aberrante de NgR. Junto con semejante tratamiento, se puede considerar la farmacogenómica (esto es, el estudio de la relación entre el genotipo del individuo y la respuesta de ese individuo a un compuesto foráneo o fármaco) del individuo. Las diferencias en el metabolismo de los agentes terapéuticos pueden conducir a una toxicidad grave o a un fracaso terapéutico al alterar la relación entre la dosis y la concentración en sangre del fármaco farmacológicamente activo. De este modo, la farmacogenómica del individuo permite la selección de agentes eficaces (p. ej., fármacos) para tratamientos profilácticos o terapéuticos basados en la consideración del genotipo del individuo. Tal farmacogenómica se puede utilizar adicionalmente para determinar las dosificaciones y los regímenes terapéuticos apropiados. Por consiguiente, se pueden determinar la actividad de la proteína de NgR, la expresión del ácido nucleico de NgR o el contenido de mutaciones de los genes de NgR en un individuo para seleccionar de ese modo uno o varios agentes apropiados para el tratamiento terapéutico o profiláctico del individuo.

La farmacogenómica se ocupa de las variaciones hereditarias clínicamente significativas en respuesta a los fármacos debido a una disposición alterada y una acción anómala del fármaco en personas afectadas. Véase p. ej., Eichlebaum (1996) *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 23, 983-985 y Linder (1997) *Clin. Chem.* 43, 254-266. En general, se pueden diferenciar dos tipos de condiciones farmacogenéticas. Las condiciones genéticas transmitidas como un factor único que altera el modo en el que los fármacos actúan en el organismo (acción alterada del fármaco) o las condiciones genéticas transmitidas como factores únicos que alteran el modo en el que el organismo actúa sobre los fármacos (metabolismo alterado del fármaco). Estas condiciones farmacogenéticas se pueden producir como defectos raros o como polimorfismos. Por ejemplo, la carencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) es una enzimopatía heredada común en la cual la principal complicación clínica es la hemólisis después de la ingestión de fármacos oxidantes (antimaláricos, sulfonamidas, analgésicos, nitrofuranos) y el consumo de habas.

Como caso ilustrativo, la actividad de enzimas metabolizadoras de fármacos es uno de los determinantes principales tanto de la intensidad como de la duración de la acción del fármaco. El descubrimiento de polimorfismos genéticos de enzimas metabolizadoras de fármacos (p. ej., N-acetiltransferasa 2 (NAT-2) y las enzimas de citocromo P450 CYP2D6 y CYP2C19) ha proporcionado una explicación en cuanto a por qué algunos pacientes no obtienen los efectos esperados de los fármacos o muestran una respuesta exagerada y una grave toxicidad después de ingerir la dosis convencional y segura de un fármaco. Estos polimorfismos se expresan en la población en dos fenotipos, el metabolizador extensivo (EM) y el metabolizador pobre (PM). La prevalencia de PM es diferente entre las diferentes poblaciones. Por ejemplo, el gen que codifica CYP2D6 es altamente polimórfico y se han identificado varias mutaciones en PM, que conducen todas a la ausencia de CYP2D6 funcional. Los metabolizadores pobres de CYP2D6 y CYP2C19 experimentan bastante frecuentemente una respuesta y unos efectos secundarios para el fármaco exagerados cuando reciben dosis convencionales. Si un metabolito es el radical terapéutico activo, PM no muestra respuesta terapéutica, como se demuestra mediante el efecto analgésico de la codeína mediado por su metabolito formado con CYP2D6 morfina. En el otro extremo están los denominados metabolizadores ultrarrápidos que no responden a las dosis convencionales. Recientemente, se ha identificado que la base molecular del metabolismo ultrarrápido se debe a la amplificación del gen CYP2D6.

De este modo, se puede determinar la actividad de la proteína de NgR, la expresión del ácido nucleico de NgR, o el contenido de mutaciones de los genes de NgR en un individuo para seleccionar de ese modo uno o varios agentes apropiados para el tratamiento terapéutico o profiláctico del individuo. Además, se pueden utilizar los estudios farmacogenéticos para aplicar la genotipificación de alelos polimórficos que codifican las enzimas metabolizadoras de fármacos a la identificación del fenotipo de sensibilidad al fármaco de un individuo. Este conocimiento, cuando se aplica a la selección de la dosificación o el fármaco, puede evitar reacciones adversas o el fracaso terapéutico y de este modo potencia la eficacia terapéutica o profiláctica cuando se trata a un sujeto con un modulador de NgR, tal como un modulador identificado por uno de los análisis de escrutinio ilustrativos descritos en la presente memoria.

Verificación de la Eficacia Clínica

La verificación de la influencia de los agentes (p. ej., fármacos, compuestos) sobre la expresión o actividad de NgR (p. ej., la capacidad para modular la proliferación y/o la diferenciación celular aberrante) se puede aplicar no solamente en el escrutinio de fármacos básico, si no también en pruebas clínicas. Por ejemplo, la eficacia de un agente determinada mediante un análisis de escrutinio como se ha descrito en la presente memoria para incrementar la expresión génica de NgR, los niveles de proteína o regular al alza la actividad de NgR, puede ser verificada en pruebas clínicas de sujetos que muestran una disminución de la expresión génica de NgR, los niveles de proteína, o la actividad de NgR regulada a la baja. Alternativamente, la eficacia de un agente determinada mediante análisis de escrutinio para disminuir la expresión génica de NgR, los niveles de proteína, o regular a la baja la actividad de NgR, puede ser verificada en pruebas clínicas de sujetos que muestran un incremento de expresión génica de NgR, los niveles de proteína, o la actividad de NgR regulada al alza. En tales pruebas clínicas, se puede utilizar la expresión o actividad de NgR y, preferiblemente, otros genes que han sido implicados, por ejemplo, en una enfermedad o trastorno como "lectura" o marcador de la sensibilidad inmunitaria de una célula concreta.

Por ejemplo, se pueden identificar los genes, incluyendo el de NgR, que son modulados en células mediante el tratamiento con un agente (p. ej., compuesto, fármaco o molécula pequeña) que modula la actividad de NgR (p. ej., identificada en un análisis de escrutinio como se ha descrito en la presente memoria). De este modo, para estudiar el efecto de los agentes sobre los trastornos por desmielinización, por ejemplo, en una prueba clínica, se pueden aislar las células y preparar el ARN y analizar los niveles de expresión de NgR y los otros genes implicados en el trastorno. Los niveles de expresión génica (esto es, un patrón de expresión génica) pueden ser cuantificados mediante análisis de transferencia Northern o RT-PCR, como se describe en la presente memoria, o alternativamente midiendo la cantidad de proteína producida por uno de los métodos descritos en la presente memoria o midiendo los niveles de actividad de NgR u otros genes. De este modo, el patrón de expresión génica puede servir como marcador, indicativo de la respuesta fisiológica de las células al agente. Por consiguiente, este estado de respuesta puede ser determinado antes, y en diferentes puntos durante, el tratamiento del individuo con el agente.

En un caso, la descripción proporciona un método para controlar la eficacia del tratamiento de un sujeto con un agente (p. ej., un agonista, antagonista, proteína, péptido, peptidomimético, ácido nucleico, molécula pequeña, u otro candidato a fármaco identificado mediante los análisis de escrutinio descritos en la presente memoria) que comprende las etapas de (i) obtener una muestra de pre-administración de un sujeto antes de la administración del agente; (ii) detectar el nivel de expresión de una proteína de NgR, ARNm, o ADN genómico en la muestra de pre-administración; (iii) obtener una o más muestras de post-administración del sujeto; (iv) detectar el nivel de expresión o actividad de la proteína de NgR, ARNm, o ADN genómico en las muestras post-administración; (v) comparar el nivel de expresión o actividad de la proteína de NgR, ARNm o ADN genómico en la muestra de pre-administración con la proteína de NgR, ARNm o ADN genómico en la muestra o las muestras de post-administración; y (vi) en consecuencia, alterar la administración del agente al sujeto. Por ejemplo, puede ser deseable aumentar de administración del agente para incrementar la expresión o actividad de NgR a niveles mayores de los detectados, esto es, para incrementar la eficacia del agente. Alternativamente, puede ser deseable disminuir la expresión o actividad de NgR a niveles menores de los detectados, esto es, para disminuir la eficacia del agente.

Métodos de Tratamiento

La presente descripción ilustra los métodos tanto profilácticos como terapéuticos de tratamiento de un sujeto con riesgo (o susceptible a) un trastorno o que tiene un trastorno asociado con la expresión o actividad de NgR aberrante.

Las enfermedades y trastornos que se caracterizan por un incremento (con respecto a un sujeto que no padece la enfermedad o trastorno) de los niveles o la actividad biológica se pueden tratar con agentes Terapéuticos que suscitan antagonismo (esto es, reducen o inhiben) la actividad. Los agentes terapéuticos que suscitan actividad antagónica pueden ser administrados de una manera terapéutica o profiláctica. Los agentes terapéuticos que se pueden utilizar incluyen, pero no están limitados a; (i) un polipéptido de NgR, o sus análogos, derivados, fragmentos u homólogos, (ii) anticuerpos para un péptido de NgR; (iii) ácidos nucleicos que codifican un péptido de NgR; (iv) administración de ácido nucleico antisentido y ácidos nucleicos que son “disfuncionales” (esto es, debido a una inserción heteróloga en las secuencias codificantes de un péptido de NgR) son utilizados para “desactivar” la función endógena de un péptido de NgR mediante recombinación homóloga (véase, p. ej., Capecchi (1989) *Science* 244, 1288-1292); o (v) moduladores (esto es, inhibidores, agonistas y antagonistas, incluyendo miméticos peptídicos adicionales de la descripción o anticuerpos específicos para un péptido de esta descripción) que alteran la interacción entre un péptido de NgR y su compañero de unión.

Las enfermedades y trastornos que se caracterizan por disminuir (con respecto a un sujeto que no padece la enfermedad o trastorno) los niveles o la actividad biológica se pueden tratar con agentes Terapéuticos que incrementan (esto es, agonistas de) la actividad. Los agentes terapéuticos que regulan al alza la actividad se pueden administrar de una manera terapéutica o profiláctica. Los agentes terapéuticos que se pueden utilizar incluyen, pero no están limitados a, un péptido de NgR, o sus análogos, derivados, fragmentos u homólogos; o un agonista que incrementa la biodisponibilidad.

El aumento o la disminución de los niveles se puede detectar fácilmente cuantificando el péptido y/o el ARNm, obteniendo una muestra de tejido del paciente (p. ej., de biopsia de tejido) y analizándola *in vitro* en busca de los niveles de ARN o péptido, la estructura y/o la actividad de los péptidos expresados (o ARNm de un péptido de NgR). Los métodos son bien conocidos en la técnica e incluyen, pero no están limitados a, inmunoanálisis (p. ej., mediante análisis de transferencia Western, inmunoprecipitación seguida de electroforesis en gel de poliacrilamida-dodecilsulfato de sodio (SDS), inmunocitoquímica, etc.) y/o análisis de hibridación para detectar la expresión de los ARNm (p. ej., análisis Northern, transferencias puntuales, hibridación *in situ*, etc.).

La descripción ilustra un método para prevenir, en un sujeto, una enfermedad o afección asociada con una expresión o actividad de NgR aberrante, administrando al sujeto un agente que modula la expresión de NgR o al menos una actividad de NgR. Los sujetos con riesgo de enfermedad que esté causada o a la que contribuya la expresión o actividad aberrante de NgR pueden ser identificados, por ejemplo, mediante cualquiera o una combinación de análisis diagnósticos o pronósticos como se describe en la presente memoria. La administración de un agente profiláctico se puede producir antes de la manifestación de los síntomas característicos de la aberración de NgR, de manera que se puede prevenir o, alternativamente, retrasar el progreso de la enfermedad o trastorno. Dependiendo del tipo de aberración de NgR, por ejemplo, se puede utilizar un agonista de NgR o un antagonista de NgR para tratar al sujeto. El agente apropiado se puede determinar basándose en los análisis de escrutinio descritos en la presente memoria.

La descripción también ilustra métodos de modulación de la expresión o actividad de NgR con fines terapéuticos. El método modulador de esta descripción implica poner en contacto una célula con un agente que modula una o más de las actividades de la actividad de la proteína de NgR asociada con la célula. Un agente que modula la actividad de la proteína de NgR puede ser un agente como se describe en la presente memoria, tal como un ácido nucleico o una proteína, un ligando cognado de origen natural de una proteína de NgR, un péptido, un peptidomimético de NgR, u otra molécula pequeña. En un caso, el agente estimula una o más actividades de la proteína de NgR. Los ejemplos de tales agentes estimuladores incluyen la proteína de NgR activa y una molécula de ácido nucleico que codifica NgR que ha sido introducida en la célula. En otro caso, el agente inhibe una o más actividades de la proteína de NgR. Los ejemplos de tales inhibidores incluyen moléculas de ácido nucleico de NgR antisentido y anticuerpos anti-NgR. Estos métodos moduladores se pueden realizar *in vitro* (p. ej., cultivando la célula con el agente) o, alternativamente, *in vivo* (p. ej., administrando el agente a un sujeto). Como tal, la presente descripción proporciona métodos de tratamiento de un individuo aquejado de una enfermedad o trastorno caracterizado por la expresión o la actividad aberrante de una proteína o una molécula de ácido nucleico de NgR. En un caso, el método implica administrar un agente (p. ej., un agente identificado mediante un análisis de escrutinio descrito en la presente memoria), o una combinación de agentes que modulan (p. ej., regulan al alza o regulan a la baja) la expresión o la actividad de NgR. En otro caso, el método implica administrar una proteína o molécula de ácido nucleico de NgR como terapia para compensar la expresión o actividad reducida o aberrante de NgR.

Terapia Génica

Las mutaciones en el gen NgR que dan como resultado la pérdida de la función normal del producto génico de NgR subyacen en las enfermedades humanas de NgR. La descripción ilustra la terapia génica para restaurar la actividad de NgR para tratar esas enfermedades. La liberación de un gen de NgR funcional en las células apropiadas se efectúa *ex vivo*, *in situ*, o *in vivo* mediante el uso de vectores, y más concretamente vectores virales (p. ej., adenovirus,

virus adenoasociados, o retrovirus), o *ex vivo* mediante el uso de métodos de transferencia física de ADN (p. ej., liposomas o tratamientos químicos). Véase, por ejemplo, Anderson (1998) *Nature*, suplemento para 392(6679):25-20. Para revisiones adicionales de la tecnología de terapia génica véase Friedmann (1989) *Science* 244, 1275-1281; Verma (1990) *Sci. Am.* 68-84; y Miller (1992) *Nature* 357, 455-460. Alternativamente, se contempla que en otras enfermedades humanas, resulte útil la prevención de la expresión de, o la inhibición de la actividad de, NgR. Se considera que se podrían aplicar la terapia antisentido o la terapia génica para regular negativamente la expresión de NgR.

La presente descripción ilustra métodos tanto profilácticos como terapéuticos de tratamiento de un sujeto con riesgo (o susceptible de) de trastorno o con un trastorno asociado con la expresión o actividad aberrante de NgR.

Las enfermedades y trastornos que se caracterizan por un incremento (con respecto a un sujeto que no padece la enfermedad o trastorno) de los niveles o la actividad biológica se pueden tratar con agentes Terapéuticos que suscitan un efecto antagónico (esto es, reducen o inhiben) sobre la actividad. Los agentes terapéuticos que suscitan un efecto antagónico sobre la actividad se pueden administrar de manera terapéutica o profiláctica. Los agentes terapéuticos que se pueden utilizar incluyen, pero no están limitados a, (i) un polipéptido de NgR, o sus análogos, derivados, fragmentos u homólogos, (ii) anticuerpos para un péptido de NgR, (iii) ácidos nucleicos que codifican un péptido de NgR, (iv) administración de ácido nucleico antisentido y ácidos nucleicos que son “disfuncionales” (esto es, debido a una inserción heteróloga en las secuencias codificantes de un péptido de NgR) que son utilizados para “desactivar” la función endógena de un péptido de NgR mediante recombinación homóloga (véase, p. ej., Capecchi (1989), más arriba); o (v) moduladores (esto es inhibidores, agonistas y antagonistas, incluyendo peptidomiméticos adicionales de esta descripción o anticuerpos específicos para un péptido de esta descripción) que alteran la interacción entre un péptido de NgR y su compañero de unión.

Las enfermedades y trastornos que se caracterizan por una disminución (con respecto a un sujeto que no padece la enfermedad o trastorno) de los niveles o la actividad biológica se pueden tratar con agentes terapéuticos que incrementan (esto es, son agonistas de) la actividad. Los agentes Terapéuticos que regulan al alza la actividad se pueden administrar de manera terapéutica o profiláctica. Los agentes Terapéuticos que se pueden utilizar incluyen, pero no están limitados a, un péptido de NgR, o sus análogos, derivados, fragmentos u homólogos, o un agonista que incrementa la biodisponibilidad.

El aumento o la disminución de los niveles se puede detectar fácilmente cuantificando el péptido y/o ARN, obteniendo una muestra de tejido del paciente (p. ej., de una biopsia de tejido) y analizándola *in vitro* en busca de los niveles de ARN o péptidos, la estructura y/o actividad de los péptidos expresados (o los ARNm de un péptido de NgR). Los métodos que son bien conocidos en la técnica incluyen, pero no están limitados a, inmunoanálisis (p. ej., mediante análisis de transferencia Western, inmunoprecipitación seguida de electroforesis en gel de poliacrilamida-dodecilsulfato de sodio (SDS), inmunocitoquímica, etc.) y/o análisis de hibridación para detectar la expresión de los ARNm (p. ej., análisis Northern, transferencias puntuales, hibridación *in situ*, etc.).

La descripción ilustra un método para prevenir, en un sujeto, una enfermedad o afección asociada con la expresión o actividad aberrante de NgR, administrando al sujeto un agente que modula la expresión de NgR o al menos una actividad de NgR. Los sujetos con riesgo de una enfermedad que está causada o a la que contribuye la expresión o actividad aberrante de NgR pueden ser identificados, por ejemplo, mediante cualquiera o una combinación de análisis diagnósticos o pronósticos descritos en la presente memoria. La administración de un agente profiláctico se puede producir antes de la manifestación de los síntomas característicos de la aberración de NgR, de manera que se evite una enfermedad o trastorno, o alternativamente, se retrase su progreso. Dependiendo del tipo de aberración de NgR, por ejemplo, se puede utilizar un agonista de NgR o un antagonista de NgR para tratar al sujeto. El agente apropiado puede ser determinado basándose en los análisis de escrutinio descritos en la presente memoria.

La descripción también ilustra métodos de modulación de la expresión o actividad de NgR con fines terapéuticos. El método modulador de la descripción implica poner en contacto una célula con un agente que modula una o más de las actividades de la actividad de la proteína de NgR asociada con la célula. Un agente que modula la actividad de la proteína de NgR puede ser un agente como se ha descrito aquí, tal como un ácido nucleico o una proteína, un ligando cognado de origen natural de una proteína de NgR, un péptido, una peptidomimética de NgR, u otra molécula pequeña. En un caso, el agente estimula una o más actividades de la proteína de NgR. Los ejemplos de tales agentes estimuladores incluyen la proteína de NgR activa y una molécula de ácido nucleico que codifica NgR que ha sido introducida en la célula. En otro caso, el agente inhibe una o más actividades de la proteína de NgR. Los ejemplos de tales agentes inhibidores incluyen moléculas de ácido nucleico de NgR antisentido y anticuerpos anti-NgR. Estos métodos moduladores se pueden llevar a cabo *in vitro* (p. ej., cultivando la célula con el agente) o, alternativamente, *in vivo* (p. ej., administrando el agente a un sujeto). Como tal, la presente descripción proporciona métodos de tratamiento de un individuo aquejado de una enfermedad o trastorno caracterizado por la expresión o actividad aberrante de una proteína de NgR o una molécula de ácido nucleico. En un caso, el método implica administrar un agente (p. ej., un agente identificado mediante un análisis de escrutinio descrito en la presente memoria), o una combinación de agentes que modula (p. ej., regula al alza o regula a la baja) la expresión o actividad de NgR. En otro caso, el método implica administrar una proteína o una molécula de ácido nucleico de NgR como terapia para compensar la expresión o actividad reducida o aberrante de NgR.

El alcance de la presente invención no está limitado por las realizaciones específicas descritas en la presente memoria. En efecto, diferentes modificaciones de la invención además de las descritas en la presente memoria serán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la descripción y la figura adjunta.

La siguiente Tabla 5 contiene las secuencias de los polinucleótidos y polipéptidos ilustrativos de la descripción.

TABLA 5

La siguiente secuencia de ADN NgR2 <SEQ ID NO: 1> fue identificada en seres humanos

ATGCTGCCCGGGCTCAGGCGCCTGCTGCAAGCTCCCGCCTCGGCCTGCCTCCTGCTGATG
CTCCTGGCCCTGCCCCCTGGCGGCCCCAGCTGCCCATGCTCTGCACCTGCTACTCATCC
CCGCCACCGTGAGCTGCCAGGCCAACAACTTCTCCTCTGTGCCGCTGTCCCTGCCACCC
AGCACTCAGCGACTCTTCTGCAAGAACCTCATCCGCACGCTGCGGCCAGGCACCTTT
GGGTCCAACCTGCTCACCTGTGGCTCTTCTCCAACAACCTCTCCACCATCTACCCGGGC
ACTTCCGCCACTTGCAAGCCCTGGAGGAGCTGGACCTCGGTGACAACCGGCACCTGGCG
TCGCTGGAGCCCCGACACCTTCCAGGGCCTGGAGCGGCTGCAGTCGCTGCATTTGTACCGC
TGCCAGCTCAGCAGCCTGCCCGGCAACATCTTCCGAGGCCTGGTCAGCCTGCAGTACCTC
TACCTCCAGGAGAACAGCCTGCTCCACCTACAGGATGACTTGTTCGCGGACCTGGCCAAC
CTGAGCCACCTCTTCTCCACGGGAACCGCCTGCGGCTGCTCACAGAGCACGTGTTTCGC
GGCCTGGGCAGCCTGGACCGCTGCTGCTGCACGGGAACCGGCTGCAGGGCGTGACCCGC
GCGGCTTCCGCGGCTCAGCGCCTCACCATCCTTACCTGTTCAACAACAGCCTGGCC
TCGCTGCCCGCGGAGCGCTCGCGACCTGCCCTCGCTCGAGTTCTTGGGCTCAACGCT
AACCCCTGGGCGTGCGACTGCCGCGCGCGGCGCTCTGGGCTGTTCCAGCGCGCGCGC
GTGTCCAGCTCCGACGTGACCTGCCCCACCCCCCGGAGCGCCAGGGCCGAGACCTGCGC
GCGCTCCGCGAGGCCGACTTCCAGGCGTGTCGCGCCGCGGCACCCACGCGGCTGGGCAAGC
CGCGCCCGCGGCAACAGCTCCTCCAACCACCTGTACGGGGTGGCCGAGGCGGGGCGCCC
CCAGCCGATCCCTCCACCTCTACCGAGATCTGCTGCCGAAGACTCCGCGGGGCGGCCAG
GGCGGGGACGCGCTACTGAGGACGACTACTGGGGGGGCTACGGGGGTGAGGACCAAGCA
GGGGAGCAGATGTGCCCGCGCGCTGCCCTGCCAGCGCCCCCGGACTCCCGAGGCCCTGCG
CTCTCGGCCGGGCTCCCCAGCCCTCTGCTTTCCTCCTGCTGCTGCTGGTGCCCCACCACTC

La siguiente secuencia de aminoácidos <SEQ ID NO. 2> es la secuencia de aminoácidos pronosticada derivada de la secuencia de ADN del SEQ ID NO. 1:

M L P G L R R L L Q A P A S A C L L L M L L A L P L A A P S C
P M L C T C Y S S P P T V S C Q A N N F S S V P L S L P P S T
Q R L F L Q N N L I R T L R P G T F G S N L L T L W L F S N N
L S T I Y P G T F R H L Q A L E E L D L G D N R H L R S L E P
D T F Q G L E R L Q S L H L Y R C Q L S S L P G N I F R G L V
S L Q Y L Y L Q E N S L L H L Q D D L F A D L A N L S H L F L
H G N R L R L L T E H V F R G L G S L D R L L L H G N R L Q G
V H R A A F R G L S R L T I L Y L F N N S L A S L P G E A L A
D L P S L E F L R L N A N P W A C D C R A R P L W A W F Q R A
R V S S S D V T C A T P P E R Q G R D L R A L R E A D F Q A C
P P A A P T R P G S R A R G N S S S N H L Y G V A E A G A P P
A D P S T L Y R D L P A E D S R G R Q G G D A P T E D D Y W G
G Y G G E D Q R G E Q M C P G A A C Q A P P D S R G P A L S A
G L P S P L L C L L L L V P H H L

La siguiente secuencia de ADN Ngr3 <SEQ ID NO. 3> fue identificada en ratón

ATGTCCTTGGCAGTCIGGAACACAGTGACACAATCTCCCGTGCAGGCTGCTCAGGTCTCA
 GGGTGCTGTGTGGAATTGCTGCTGTTGCTGCTCGCTGGAGAGCTACCTCTGGGTGGTGGT
 TGTCTCGAGACTGTGTGTGCTACCCCTGCGCCCATGACTGTCAGCTGCCAGGCACACAAC
 TTTGCTGCCATCCCGGAGGGCATCCCAGAGGACAGTGAGCGCATCTTCTGCAGAACAAAT
 CGCATCACCTTCTCCAGCAGGGCCACTTCAGCCCCGCCATGGTCACCCTCTGGATCTAC
 TCCAACAACATCACTTTCATTGCTCCCAACACCTTCGAGGGCTTTGTGCATCTGGAGGAG
 CTAGACCTTGGAGACAACCGACAGCTGCGAACGCTGGCACCCGAGACCTTCCAAGGCCTG
 GTGAAGCTTCACGCCCTCTACCTCTATAAGTGTGGACTGAGCGCCCTGCCCGCAGGCATC
 TTTGGTGGCCTGCACAGCCTGCAGTATCTCTACTTGCAGGACAACCATATCGAGTACCTC
 CAAGATGACATCTTTGTGGACCTGGTCAATCTCAGTCACTTGTTTCTCCATGGTAACAAG
 CTATGGAGCCTGGGCCAAGGCATCTTCCGGGGCCTGGTGAACCTGGACCGGTTGCTGCTG
 CATGAGAACCACTACAGTGGGTTCACCACAAGGCTTTCCATGACCTCCACAGGCTAACC
 ACCCTCTTTCTCTCAACAACAGCCTCACTGAGCTGCAGGGTGACTGCTGGCCCCCTG
 GTGGCTTGGAGTTCCTTCGCCTCAATGGGAATGCTTGGGACTGTGGCTGCCGGGCAAGT
 TCCCTGTGGGAATGGCTGCGAAGGTTCCGTGGCTCTAGCTCTGCTGTCCCTGCGCGACC
 CCGAGCTGCCGCAAGGCCAGGATCTGAAGCTGCTGAGGGTGGAGGACTCCGGAAGTGC
 ACAGGACCACTGCTCTCCTCACCAGATCAAGTCTCACACGCTTACCACCTCTGACAGGGCT
 GCCCGCAAGGAGCACCATCCGTCCCATGGGGCCTCCAGGGACAAAGGCCACCCACATGGC
 CATCCGCTGGCTCCAGGTCAAGTTACAAGAAGGCAGGCAAGAACTGCACCAGCCACAGG
 AACCGGAACCAATCTCTAAGGTGAGCTCTGGGAAAGAGCTTACCGAACTGCAGGACTAT
 GCCCCCGACTATCAGCACAAAGTTCAGCTTTGACATCATGCCACCGCACGACCCCAAGAGG
 AAGGGCAAGTGTGCTCGCAGGACCCCATCCGTGCCCCCAGTGGGGTGCAGCAGGCATCC
 TCAGGCACGGCCCTTGGGGCCCCACTCCTGGCCTGGATACTGGGGCTGGCAGTCACTCTC
 CGC

La siguiente secuencia de proteína <SEQ ID NO. 4> es la proteína deducida de SEQ ID NO. 3:

MSWQSGTTVTQSPVQAAQVSGCCVELLLLLL
 AGELPLGGGCPRDCVCYPAPMTVSCQAHNFA
 AIPEGIPEDSERIFLQNNRITFLQQGHFSPA
 MVTI.WIYSNNITFIAPNTFEGFVHLEELD LG
 DNRQLRTLAPETFQGLVKLHALYLYKCGLSA
 LPAGIFGGLHSLQYLYLQDNHIEYLQDDIFV
 DLVNLSHLFLHGNKLWSLGGQGIFRGLVNLDL
 LLLHENQLQWVHHKAFHDLHRLTTLFLFNNS
 LTELQGDCLAPLVALEFLRLNGNAWDCGCRA
 RSLWEWLRRFRGSSSAVPCATPELRQGQDLK
 LLRVEDFRNCTGPVSPHQIKSHTLTTSDDRAA
 RKEHHPSHGASRDKGHPHGHPPGSRSGYKKA
 GKNCTSHRNRNQISKVSSGKELTELQDYAPD
 YQHKFSFDIMPTARPKRKKGKCARRTPIRAPS
 GVQQASSGTALGAPLLAWILGLAVTLR

La siguiente secuencia de proteína <SEQ ID NO. 5> es NgR1 de seres humanos:

5 MKRASAGGSRLLA WVLWLQAWQVAAPCPGA
C
CYNEPKVTTSCPQQGLQAVPVGIPAA SQRI
FLHGNRISHVPAASFRA CRNLTILWLHS NVL
10 ARIDAA AFTGLALLEQLD LSDNAQLRSVDPA
TFHGLGRLHTLHLDR CGLQELGPG LFRGLAA
LQYLYLQDNALQALPDDTFRDLGNLTHLFLH
GNRISSVPERAFRGLHSLDRLLLHQNRVAHV
15 HPHA FRDLGRLMTLYLFANNLSALPTEALAP
LRA LQYLRLNDNPWVCD CRARPLWAWLQKFR
GSSSEVP CSLPQRLAGRDLKRLAANDLQGCA
VATGPYHPIWTGRATDEEPLGLPKCCQPDAA
DKASVLEPGRPASAGNALKGRVPPGDSPPGN
20 GSGPRHINDSPFGTLP GSAEPPLTAVRPEG S
EPPGFPTSGPRRRPGCSRKNRTRSHCRLGQA
GSGGGGTGDSEGS GALPSLTCSLTPLGLALV
LWTVLGPC

La siguiente secuencia de aminoácidos <SEQ ID NO. 6> es una Secuencia Consenso de NgR basada en la homología con NgR1

30 C P X X C X C Y X X P X X T X S C X X X X X X X X P X
X X P X X X X R X F L X X N X I X X X X X X X F X X X X X X X L W X
X S N X X X X I X X X X F X X X X L E X L D L X D N X X L R
X X X P X T F X G L X X L X L X L X X C X L X X L X X X X F X
35 G L X X L Q Y L Y L Q X N X X X X L X D D X F X D L X N L X H
L F L H G N X X X X X X X X X F R G L X X L D R L L L H X N X
X X X V H X X A F X X L X R L X X L X L F X N X L X X L X X X
X L A X L X X L X X L R L N X N X W X C X C R A R X L W X W X
X X X R X S S S X V X C X X P X X X X G X D L X X L X X X D X
40 X X C X X X X X P X X P X X X X X X X X X X X X X X X X X
X X X X X X X X X X X X X X X X G X X X X X X X X X X X X
P P X X X S X X X X X X X X X X X X X X X X X X X X X X X
X X X X X X X X X X X X X X X X X X X X X X X X X X X X X
45 X X X X X X X X X X X X X X X X X X X X X X L X X X X X
X X X X X L

La siguiente secuencia de proteína <SEQ ID NO: 7> es el dominio activo de 66 aminoácidos de Nogo:

55 R I Y K G V I Q A I Q K S D E G H P F R A Y L E S E V A I S E
E L V Q K Y S N S A L G H V N C T I K E L R R L F L V D D L V
D S L K

La siguiente secuencia de proteína <SEQ ID NO:8> es la secuencia de aminoácidos de NgR2 maduro:

CPMLCTCYSSPPTVSCQANNFSSVPLSLPPS
TQRLFLQNNLIRTLRPGTFGSNLLTLWLFSN
NLSTIYPGTFRHLQALEELDLDGDNRHLSLE
PDTFQGLERLQSLHLYRCQLSSLPGNIFRGL
VSLQYLYLQENSLHLQDDLFADLANLSHLF
LHGNRLRLLTEHVFRGLGSLDRLLLHGNRLQ
GVHRAAFRGLSRLTILYLFNNSLASLPGEAL
ADLPSLEFLRLNANPWACDCRARPLWAWFQR
ARVSSSDVTTCATPPERQGRDLRALREADFQA
CPPAAPTRPGSRARGNSSSNHLYGVAEAGAP
PADPSTLYRDLPAEDSRGRQGGDAPTEDDYW
GGYGGEDQRGEQMCPGAACQAPPDSRGPALS
AGLPSPLLCLLLLVPHHL

La siguiente secuencia de proteína <SEQ ID NO:9> es la secuencia de aminoácidos de NgR3 maduro:

CPRDCVCYPAPMTVSCQAHNFAAIPEGIPED
SERIFLQNNRITFLQQGHFSPAMVTLWIYSN
NITFIAPNTFEGFVHLEELDLDGDNRQLRTLA
PETFQGLVKLHALYLYKCGLSALPAGIFGGL
HSLQYLYLQDNHIEYLQDDIFVDLVNLSHLF
LHGNKLWSLGQGIFRGLVNLDRLLLHENQLQ
WVHHKAFHDLHRLTTLFLFNNSLTELGDCI
APLVALEFLRLNGNAWDCGCRARSLWEBLRR
FRGSSSAVPCATPELRQGQDLKLLRVEDFRN
CTGPVSPHQIKSHTLTTSDDRAARKEHHP SHG
ASRDKGHPHGHPPGSRSGYKKAGKNCTSHRN
RNQISKVSSGKELTELQDYAPDYQHKFSFDI
MPTARPKRKKGKCARRTPIRAPSGVQQASSGT
ALGAPLLAWILGLAVTLR

La siguiente secuencia de aminoácidos <SEQ ID NO:10> es un motivo cisteína conservado (dominio Cisteína 1) de NgR y los homólogos basados en la Secuencia Consenso:

CPXXCXCYXXPXXTXSC

La siguiente secuencia de aminoácidos <SEQ ID NO:11> es un motivo cisteína conservado (dominio Cisteína 2) de NgR y los homólogos basados en la Secuencia Consenso:

N X W X C X C R A R X L W X W X X X X R X S S S X V X C X X P
X X X X G X D L X X L X X X D X X X C

La siguiente secuencia de aminoácidos <SEQ ID NO:12> es un dominio rico en Leucina conservado de NgR y los homólogos basados en la Secuencia Consenso:

R X F L X X N X I X X X X X X X F X X X X X X X L W X X S N
X X X X I X X X X F X X X X X L E X L D L X D N X X L R X X X
P X T F X G L X X L X L X L X X C X L X X L X X X X F X G L X
X L Q Y L Y L Q X N X X X X L X D D X F X D L X N L X H L F L
H G N X X X X X X X X X F R G L X X L D R L L L H X N X X X X
V H X X A F X X L X R L X X L X L F X N X L X X L X X X X L A
X L X X L X X L R L

A menos que se indique de otro modo, X es cualquier aminoácido. Por ejemplo, donde se indica X puede no haber aminoácido. Las características adicionales de la invención serán evidentes a partir de los siguientes Ejemplos. Los Ejemplos 1-5 son reales, mientras los demás Ejemplos son predictivos.

Como se muestra mediante los siguientes Ejemplos, se ha identificado un gen que codifica NgR novedosos mediante análisis computacional de los datos de secuencias de ADN. Las proteínas codificadas por NgR2 y NgR3 tienen una supuesta secuencia señal, ocho dominios de repetición ricos en leucina en una región rica en leucina conservada (SEQ ID NO: 12), una región rica en cisteína conservada (SEQ ID NO: 10) N-terminal con respecto a la región rica en leucina, un segundo dominio rico en cisteína (SEQ ID NO: 11) C-terminal con respecto a la región rica en leucina, y un supuesto sitio de conexión con glucosilfosfatidilinositol (conexión GPI). NgR2 y NgR3 difieren de la secuencia de NgR identificada previamente. Los homólogos de NgR, cuando se comparan con NgR conocidos, muestran una secuencia consenso (SEQ ID NO: 6). Los supuestos NgR2 y NgR3 maduros se muestran en la Tabla 5 como SEQ ID NO: 8 y 9, respectivamente.

Ejemplo 1

Consulta Tblastn de la base de datos HTG

Se utilizó la secuencia de proteína para NgR humano (NgR1) (SEQ ID NO: 5) para consultar la base genómica de alto rendimiento (HTG) cuyo uso es familiar para los expertos en la técnica. La base de datos HTG es una parte de GenBank, una base de datos de secuencias genéticas de NIH comprensiva, que incluye una colección comentada de todas las secuencias de ADN disponibles al público (*Nucleic Acids Res.* 2000) 28, 15-8). La base de datos de HTG incluye secuencias obtenidas de ADN genómico. En el ADN genómico, los genes están codificados típicamente por múltiples segmentos de ADN denominados exones. De este modo cuando se alinea una secuencia de ADNc (o una secuencia de proteínas codificada por una secuencia de ADNc) con una secuencia genómica, la secuencia se romperá en segmentos dependiendo del número de exones del gen.

El algoritmo BLAST, que significa Herramienta de Alineamiento Local Básica es adecuado para determinar la similitud de secuencia (Altschul *et al.*, (1990) *J. Mol. Biol.* 215, 403-410). El soporte lógico para realizar los análisis BLAST se encuentra disponible al público a través del Centro Nacional para la Información Biotecnológica (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>). El algoritmo BLAST básico implica identificar primero pares de secuencias de puntuación elevada (HSP) identificando palabras cortas de longitud W en la secuencia de consulta que se emparejan o satisfacen cierta puntuación umbral de valor positivo T cuando se alinean con una palabra de la misma longitud de una base de datos. T es referido como el umbral de puntuación de la palabra vecina (Altschul *et al.*, *supra*). Estos éxitos de la palabra vecina inicial actúan como semillas para iniciar las búsquedas para encontrar las HSP que las contienen. Los éxitos de palabras se prolongan en ambas direcciones a lo largo de cada secuencia tanto como se pueda incrementar la puntuación del alineamiento acumulativo. La prolongación de los éxitos de palabra en cada dirección se detiene cuando: 1) la puntuación del alineamiento acumulativo decae en una cantidad X desde su valor máximo alcanzado; 2) la puntuación acumulativa tiende a cero o menos, debido a la acumulación de uno o más alineamientos de residuos de puntuación negativa; o 3) se alcanza el extremo de cada secuencia. Los parámetros del algoritmo Blast W, T y X determinan la sensibilidad y la velocidad del alineamiento. El programa Blast utiliza por defecto una longitud de

palabra (W) de 11, la matriz de puntuación BLOSUM62 (véase Henikoff *et al.*, (1992) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89, 10915-10919), alineamientos (B) de 50, una esperanza (E) de 10, M=5, N=4, y una comparación de ambas hebras.

El algoritmo BLAST (Karlin *et al.*, (1993) *Proc. natl. Acad. Sci. USA* 90, 5873-5787) y Gapped BLAST realizan un análisis estadístico de la similitud entre dos secuencias. Una medida de la similitud proporcionada por el algoritmo BLAST es la probabilidad de la suma más pequeña (P(N)), que proporciona una indicación de la probabilidad mediante la cual se produciría por casualidad un emparejamiento entre dos secuencias de nucleótidos o aminoácidos. Por ejemplo, un ácido nucleico se considera similar a un gen o ADNc de NgR si la probabilidad de la suma más pequeña en la comparación del ácido nucleico de ensayo con un ácido nucleico de NgR es menor de aproximadamente 1, preferiblemente menor de aproximadamente 0,1, más preferiblemente menor de aproximadamente 0,01, y muy preferiblemente menor de aproximadamente 0,001.

Para consultar la base de datos HTG con la secuencia de proteína de NgR, los autores de la presente invención utilizaron una variación del algoritmo BLAST conocida como programa tblastn, que compara una secuencia de proteína de consulta con una base de datos de secuencias de nucleótidos traducida dinámicamente en todos los marcos de lectura (*J. Mol. Biol.* (1990) 215, 403-410; *Nucleic Acids Res.* (1997) 25, 3389-3402). Los resultados de la búsqueda blastn indicaron la presencia de genes en las bases de datos con una identidad significativa con NgR. Además de encontrar los éxitos para los clones genómicos que contienen los genes de NgR humanos y de ratón, los autores de la presente invención encontraron éxitos para los clones en los que la identidad no era tan alta, pero todavía era muy significativa. Se encontraron tres clones humanos (Números de Acceso: AC068514, AC016869, AC013606) con un valor e de 4e-43 y se encontró un clon de ratón (Número de Acceso AC021768) con un valor e de 1e-78. Los tres clones humanos parecían codificar todos el mismo gen, de manera que el análisis adicional se confinó a AC013606.

Ejemplo 2

Predicción de la secuencia de proteína de NgR2 humano (AC013606)

La secuencia de la proteína de NgR humana se alineó con dos regiones de la secuencia traducida de la secuencia de nucleótidos AC013606, indicando que el nuevo gen era codificado por al menos dos exones. Con el fin de definir el gen completo, los autores de la presente invención utilizaron el programa de ordenador GENSCAN® (*J. Mol. Biol.* (1997) 268, 78-94) que puede identificar estructuras exónicas/intrónicas completas de los genes del ADN genómico. La predicción del gen por medio de GENSCAN® contenía siete exones. Comparando estos exones pronosticados con el NgR, se concluyó que el nuevo gen humano contiene dos de estos exones y una parte de otro (que contiene la metionina iniciadora). El ADNc pronosticado (ARNm) codificado por estos tres exones fue ensamblado a partir de AC013606 (HTG11; depositado en Marzo de 2000; longitud = 143899; publicado por GenBank 118,0; SEQ ID NO: 15) combinando los nucleótidos de los tres exones cuyas coordenadas son: 123292-1232322 (exón 1); 130035-130516 (exón 2); y 138589-139335 (exón 3). La secuencia de esta secuencia de ADNc es el SEQ ID NO: 1 (secuencia de nucleótidos de NgR2 humano; AC013606). La traducción de este ADNc proporciona la secuencia de proteínas de NgR2 humano (SEQ ID NO: 2).

Los autores de la presente invención utilizaron la secuencia de proteína de NgR2 humano como secuencia de consulta frente a la base de datos de EST humanas. Se encontraron varios de estos éxitos de elevada significación indicando que el ARNm de NgR2 es expresado en numerosos tejidos incluyendo cerebro fetal. Además, dos de estas EST proporcionaron un apoyo para la estructura de exones que habían deducido los autores de la presente invención. Una EST (Núm. de Acceso: GB_EST19:AI346757) contiene 565 nucleótidos correspondientes a los aminoácidos 84-271 del NgR2 humano (SEQ ID NO: 4). Este abarca el segundo intrón localizado entre los aminoácidos 171 y 172, y proporciona una evidencia positiva para el empalme de los exones 2 y 3 a nivel de ARNm. Otra EST (GB_EST26:AI929019) contiene 545 nucleótidos, parte de los cuales corresponden a los aminoácidos 1-75 de NgR2 humano (SEQ ID NO: 2). Este abarca el primer intrón localizado entre los aminoácidos 10 y 11, y proporciona una evidencia positiva del empalme de los exones 1 y 2 al nivel de ARNm.

Ejemplo 3

Predicción de la secuencia de proteína de NgR3 de ratón (AC021768)

La secuencia de la proteína de NgR humana se alineó solamente con una región de la secuencia traducida de la secuencia de nucleótidos AC021768, indicando que la mayor parte del nuevo gen de ratón estaba codificada por un exón grande. No obstante, tras la inspección, la proteína codificada por este exón había perdido una metionina iniciadora. Con el fin de definir el gen completo, los autores de la presente invención utilizaron el programa de ordenador GENSCAN descrito antes. La predicción del gen por GENSCAN contenía dos exones: el grande encontrado mediante inspección visual y uno corto en el extremo 5' que proporcionó una metionina iniciadora. El ADNc pronosticado (ARNm) codificado por estos dos exones fue ensamblado a partir de AC021768 (HTG14; depositado en Marzo de 2000; longitud = 215980; publicado por GenBank 118,0; SEQ ID NO: 16) combinando los nucleótidos de los dos exones cuyas coordenadas son: el complemento de 164265-164325 (exón 1); y el complemento de 155671-156992 (exón 2). La secuencia para esta secuencia de ADNc es el SEQ ID NO: 3 (secuencia de nucleótidos de NgR3 de ratón; AC021768). La traducción de este ADNc proporciona la secuencia de proteínas de NgR3 de ratón (SEQ ID NO: 4).

Los autores de la presente invención utilizaron la secuencia de proteínas de NgR3 de ratón como secuencia de consulta frente a la base de datos de EST de ratón. Se encontró un éxito de elevada significación indicando que el ARNm de NgR2 es expresado en corazón. Esta EST (GB_EST20:AI428334) contiene 463 nucleótidos, parte de los cuales corresponden a los aminoácidos 45-193 de NgR3 de ratón (SEQ ID NO: 4).

Ejemplo 4

Similitud entre los NgR

En la Fig. 1A-1B se muestra un alineamiento entre NgR1 y los dos nuevos receptores. Las similitudes entre estas proteínas incluyen:

(1) El programa SignalP, que localiza la posición de la escisión de la secuencia señal, pronostica una escisión antes de la primera cisteína conservada en todas las proteínas. De este modo la proteína madura tendrá en todos los casos una cisteína en el extremo N.

(2) Todas las proteínas contienen ocho Repeticiones Ricas en Leucina (LRR). Las LRR son motivos de secuencia corta presentes en numerosas proteínas con diversas funciones y localizaciones celulares. Estas repeticiones están implicadas normalmente en las interacciones proteína-proteína. Cada LRR está compuesta por una unidad beta-alfa.

(3) Las tres proteínas contienen un dominio N-terminal con repeticiones ricas en leucina (LRRNT), en el cual se conservan cuatro cisteínas. Las LRR están flanqueadas a menudo por dominios ricos en cisteína en ambos extremos N y C.

(4) Las tres proteínas contienen un dominio LRR C-terminal (LRRCT). Los LRRCT de las tres proteínas NgR pueden ser distinguidos de los de otras proteínas que contienen LRR, por el patrón de triptófanos y cisteínas que están completamente conservados en este dominio.

(5) Las tres proteínas contienen una cisteína conservada en el cuarto dominio LRR.

(6) Las tres proteínas contienen un sitio de glicosilación potencial conservado en el octavo dominio LRR.

(7) NgR2 y NgR3 tienen un extremo C hidrófobo, como NgR1, una indicación de que probablemente también experimentan una modificación similar a la de NgR1, donde un radical GPI está unido covalentemente a un aminoácido C-terminal. Esto permite que la proteína permanezca trabada a la célula.

Ejemplo 5

Preparación de Proteínas Nogo

Se desarrolló un análisis de unión a Nogo que utiliza un método ampliamente utilizado en el examen de la función de la guía axonal de la semaforina y la efrina (Flanagan & Vanderhaeghen 81998) *Annu. Rev. Neurosci.* 21, 309-345; Takahashi *et al.*, (1999) *Cell* 99, 59-69). Esto implica fusionar un radical de la fosfatasa alcalina (AP) placentaria secretada al ligando en cuestión para proporcionar un agente de unión al receptor biológicamente activo que puede ser detectado con un análisis colorimétrico extremadamente sensible. Para Nogo, se crea un vector de expresión que codifica un péptido señal, una etiqueta His6 para la purificación, AP, y el dominio activo de 66 aminoácidos de Nogo. La proteína de fusión se puede purificar del medio acondicionado de células transfectadas en cantidades de miligramos. Esta proteína es biológicamente activa como agente obstructor del cono de crecimiento con una CE_{50} de 1 nM.

Alternativamente, se puede preparar una proteína de fusión con glutation-S-transferasa Nogo (GST-Nogo). Para GST-Nogo, se crea un vector de expresión (p. ej., un vector pGEX) que codifica un péptido señal, GST, y el dominio activo de 66 aminoácidos de Nogo. GST-Nogo puede ser purificada del medio de cultivo y utilizada como proteína de fusión con GST, o se puede escindir la GST de la porción de Nogo de la proteína de fusión con una enzima que reconoce el sitio de escisión del aminoácido específico diseñado entre la porción GST y la porción Nogo de la proteína de fusión. Tales sitios son parte de los vectores de GST disponibles en el mercado. Los sitios de escisión específicos y las enzimas pueden ser utilizados de acuerdo con las especificaciones del Fabricante.

Se ha descubierto que AP-Nogo es en realidad ligeramente más potente que GST-Nogo, quizás debido a que la proteína es sintetizada en una célula eucariótica en lugar de procariótica.

La unión de Nogo a homólogos de NgR inmovilizados se puede realizar en un análisis de tipo ELISA en el que se permite que AP-Nogo reaccione con un homólogo del receptor inmovilizado. La especificidad de la unión se puede demostrar en un análisis de unión competitiva utilizando cantidades crecientes de GST-Nogo en el tipo de análisis para mostrar una cantidad decreciente de unión de AP-Nogo (a juzgar en el análisis colorimétrico).

Ejemplo 6

Análisis de unión a Células COS Transfectadas

- 5 Los homólogos de la presente descripción se pueden utilizar en estudios de transfección en células COS para demostrar la unión de Nogo. Específicamente, las secuencias de nucleótidos que codifican NgR2 y NgR3 pueden ser transfectadas a células COS utilizando un vector adecuado. Las células COS-7 no transfectadas no se unen a AP-Nogo. Sin embargo, la transfección de células COS con secuencias de ácido nucleico que codifican NgR las harán capaces de unirse a Nogo. La AP sola no se une con una afinidad estable a estas células transfectadas, indicando que cualquier afinidad de Nogo por NgR2 o NgR3 se debería a los 66 aminoácidos derivados de Nogo. Además, la afinidad específica de Nogo por las proteínas NgR2 o NgR3 se puede someter a ensayo en el desplazamiento de análisis de AP-Nogo utilizando GST-Nogo. NgR2 y/o NgR3 también se pueden unir a homólogos de Nogo, que pueden ser sometidos a ensayo asimismo utilizando este análisis.

15

Ejemplo 7

Expresión de NgR en Líneas Celulares Humanas utilizando Transferencia Northern y una Sonda cebada al Azar

- 20 Se adquiere una transferencia Northern de una fuente comercial, o se hacen correr muestras de ARN de las células de interés sobre un gel de agarosa y se transfieren a una membrana utilizando cualquiera de las técnicas bien conocidas para la transferencia Northern. La transferencia se sondea con un fragmento de NgR2 (SEQ ID NO: 1) o NgR3 (SEQ ID NO: 3). La sonda se prepara a partir de 50 ng de ADNc marcado por medio de un método de cebado al azar (Feinberg y Vogelstein (1983) *Anal. Biochem.* 132, 6-13). La hibridación se lleva a cabo a 68°C durante 1 hora en solución ExpressHyb™ (Clontech, Núm. de Catálogo 8015-1) seguido de lavado con 2X SSC/SDS al 0,5% a la temperatura ambiente y dos lavados con 0,1XSSC/SDS al 0,1% a 50°C. La expresión de NgR2 y/o NgR3 puede ser evaluada por la presencia de una banda de tamaño apropiado en la transferencia.

30 Ejemplo 8

Clonación de ADNc correspondiente a los NgR

- 35 Para obtener el clon completo correspondiente a NgR2 de una genoteca de ADNc, se puede utilizar el siguiente método. Se genera una genoteca de ADNc utilizando métodos convencionales a partir de un tejido que se sabe que contiene NgR2. Semejante tejido fue identificado en el Ejemplo 2. Se pueden escrutar 1×10^6 unidades formadoras de placa de la genoteca de ADNc por duplicado sobre filtros OPTITRAN®. Los filtros se hibridan con oligonucleótidos marcados con P³² que se generan a partir de las EST correspondientes a porciones de NgR2. La reacción de hibridación puede consistir en 400 ml de tampón de escrutinio de placa (Tris 50 mM pH 7,5, NaCl 1 M, pirofosfato de sodio al 0,1%, polivinilpirrolidona al 0,2% y Ficoll al 0,2%) que contiene sulfato de dextrano al 10% y 100 µg/ml de ARNt y 80 pmoles de cada oligonucleótido marcado con P³² a 65°C durante la noche. Los filtros se lavan dos veces con 2X SSC/SDS al 1% y dos veces con 1X SSC/SDS al 1% y se exponen a la película. Los positivos por duplicado se purifican. El ADN de cada uno de estos clones se analiza mediante digestión con enzimas de restricción seguido de electroforesis en gel de agarosa y transferencia Southern. Los filtros se hibridan con los oligonucleótidos marcados con P³² utilizados para la hibridación original para confirmar que los insertos hibridan con la sonda. El inserto es secuenciado después para confirmar que representa el ADNc de NgR2. Se pueden utilizar métodos similares para generar un clon completo correspondiente a NgR3.

- 50 Alternativamente, un experto en la técnica puede obtener un clon completo de NgR2 o NgR3 empleando técnicas de PCR convencionales.

Ejemplo 9

55 *Análisis de Hibridación para demostrar la expresión de NgR en el cerebro*

- La expresión de NgR en mamíferos, tales como rata, puede ser investigada mediante histoquímica de hibridación *in situ*. Para investigar la expresión en el cerebro, por ejemplo, se preparan criosecciones de cerebro de rata coronal y sagital (20 µm de grosor) utilizando un criostato Reichert-Jung. Las secciones individuales se montan congeladas sobre portas sin nucleasa, silanizados (CEL Associates, Inc., Houston, TX) y se almacenan a -80°C. Las secciones se tratan empezando después de la fijación en paraformaldehído al 4% frío, se enjuagan con solución salina tamponada con fosfato fría (PBS), se acetilan utilizando anhídrido acético en tampón de trietanolamina, y se deshidratan a través de una serie de lavados en alcohol del 70%, 95%, y 100% a la temperatura ambiente. Con posterioridad, las secciones se deslidan en cloroformo, seguido de rehidratación a través de la exposición sucesiva a alcohol del 100% y alcohol del 95% a la temperatura ambiente. Se deja que los portas del microscopio que contienen criosecciones tratadas se sequen al aire antes de la hibridación. Se pueden analizar otros tejidos de una manera similar.

Se puede generar una sonda específica de NgR utilizando la PCR. Tras la amplificación por PCR, el fragmento se digiere con las enzimas de restricción y se clona en pBluescript II escindiendo con las mismas enzimas. Para la producción de una sonda específica para la hebra efectora de NgR, se puede linealizar un fragmento del NgR clonado clonado en pBluescript II con una enzima de restricción adecuada, lo que proporciona un sustrato para los transcritos extraídos (esto es, ribosondas de ARNc) utilizando el promotor de T7 portado por el vector y la ARN polimerasa de T7 disponible en el mercado. También se puede preparar fácilmente una sonda específica para la hebra antisentido de NgR utilizando el clon de NgR en pBluescript escindiendo el plásmido recombinante con una enzima de restricción adecuada para generar un sustrato linealizado para la producción de transcritos de ARNc extraídos marcados utilizando el promotor de T3 y la polimerasa cognada. Las ribosondas pueden ser marcadas con UTP-[S³⁵] para proporcionar una actividad específica de aproximadamente 0,40 x 10⁶ cpm/pmol para las ribosondas antisentido y aproximadamente 0,65 x 10⁶ cpm/pmol para las ribosondas de la hebra efectora. Cada ribsonda se puede desnaturar con posterioridad y añadir (2 pmoles/ml) al tampón de hibridación que contiene formamida al 50%, dextrano al 10%, NaCl 0,3M, Tris 10 mM (pH 8,0), EDTA 1 mM, 1X Solución de Denhardt, y ditiotretitol 10 mM. Los portas del microscopio que contienen las crio secciones de cerebro secuenciales pueden ser expuestos independientemente a 45 µl de solución de hibridación por porta y se pueden colocar cubres silanizados sobre las secciones que están siendo expuestas a la solución de hibridación. Las secciones se incuban durante la noche (15-18 horas) a 52°C para permitir que se produzca la hibridación. Después se exponen series equivalentes de crio secciones a ribosondas de ARNc específicas de NgR efector o antisentido.

Tras el período de hibridación, los cubres se separan por lavado de los portas en 1X SSC, seguido de tratamiento con ARNasa A que implica la exposición de los portas a 20 µg/ml de ARNasa A en un tampón que contiene Tris-HCl 10 mM (pH 7,4), EDTA 0,5 M, y NaCl 0,5 M durante 45 minutos a 37°C. Las crio secciones se someten después a tres lavados altamente restrictivos en 0,1 X SSC a 52°C durante 20 minutos cada uno. Después de la serie de lavados, las crio secciones se deshidratan mediante exposición consecutiva a acetato de amonio al 70%, 95% y 100% en alcohol, seguido de secado al aire y exposición a una película Kodak BioMax[®] MR-1. Después de 13 días de exposición, la película se revela, y se detecta cualquier señal de hibridación significativa. Basándose en estos resultados, los portas que contienen el tejido que hibridaba, como se muestra mediante los autorradiogramas de la película, se recubren con emulsión Kodak NTB-2 Nuclear Track y los portas se almacenan en la oscuridad durante 32 días. Después los portas se revelan y se contratiñen con hematoxilina. Las secciones recubiertas con emulsión se analizan microscópicamente para determinar la especificidad del marcaje. Se determina que la señal es específica si los granos de la autorradiografía (generados por la hibridación de la sonda antisentido) están claramente asociados con los cuerpos celulares teñidos con violeta de cresilo. Los granos autorradiográficos encontrados entre los cuerpos celulares indican la unión no específica de la sonda.

En algunos casos, tales como el uso de una sonda para detectar un homólogo de NgR en una especie heteróloga, con el fin de obtener una hibridación óptima, puede ser necesario disminuir las condiciones de restricción. Tales condiciones son bien conocidas por los expertos en la técnica y los ejemplos se proporcionan más arriba.

La expresión de NgR en el cerebro proporciona una indicación de que los moduladores de la actividad de NgR tienen utilidad para tratar trastornos neurológicos. Algunas otras enfermedades para las cuales pueden tener utilidad los moduladores de NgR incluyen la depresión, la ansiedad, la enfermedad bipolar, epilepsia, neuritis, neurastenia, neuropatía, neurosis, y similares. Se pretende que el uso de los moduladores de NgR, incluyendo los ligandos de NgR y los anticuerpos anti-NgR, para tratar individuos que tienen tales enfermedades sea un aspecto de la descripción.

45 Ejemplo 10

Análisis de Transferencia Northern de ARN de NgR con una Sonda generada mediante PCR

Se pueden realizar hibridaciones por transferencia Northern para examinar la expresión del ARNm de NgR. Se puede utilizar como sonda un clon que contiene al menos una porción de la secuencia del SEQ ID NO: 1. En la PCR se utilizan cebadores específicos del vector para generar un fragmento de la sonda de hibridación para el marcaje con P³². La PCR se realiza como sigue:

55	Mezcla:	1 µl	plásmido que contiene NgR
		2 µl	cebador directo (10-50 pM)
		2 µl	cebador inverso (10-50 pM)
60		10 µl	10xtampón de PCR (como el proporcionado con la enzima, Amersham Pharmacia Biotech)
65		1 µl	dNTP 10 mM (tal como el núm.1 969 064 de Boehringer Mannheim)

0,5 µl polimerasa Taq (tal como el núm. 27-0799-62, Amersham
Pharmacia Biotech)

83,5 µl agua

La PCR se realiza en un Termociclador utilizando el siguiente programa:

94°C	5min	30 ciclos
94°C	1min	
55°C	1min	
72°C	1min	
72°C	10min	

El producto de la PCR se puede purificar utilizando un kit de Purificación de PCR QIAquick (núm. 28104) de Qiagen, y el marcaje radiactivo con dCTP-P³² (Núm. AA0005/250, Amersham Pharmacia Biotech) se puede realizar mediante cebado al azar utilizando "Ready-to-go DNA Labeling Beads" (Núm. 27-9240-01) de Amersham Pharmacia Biotech. La hibridación se lleva a cabo en una Transferencia Northern de Tejido Múltiple Humana de Clontech como se describe en el protocolo del fabricante, o en una Transferencia Northern preparada haciendo correr muestras de ARN de las células de interés sobre un gel de agarosa y transferencia a una membrana utilizando cualquiera de los protocolos de transferencia Northern conocidos. Tras la exposición durante la noche en una pantalla Molecular Dynamics Phosphor Imager (Núm. MD146-814) se visualizan bandas de un tamaño apropiado.

Ejemplo 11

Expresión Recombinante de NgR en Células Anfitrionas Eucarióticas

A. Expresión de NgR en Células de Mamífero

Para producir proteína de NgR, se expresa un polinucleótido que codifica NgR en una célula anfitriona adecuada utilizando un vector de expresión adecuado y técnicas de ingeniería genética convencionales. Por ejemplo, una secuencia que codifica NgR descrita en la Tabla 4 se subclona en el vector de expresión comercial pzeoSV2 (Invitrogen, san Diego, CA) y se transfecta en células de Ovario de Hámster Chino (CHO) utilizando el reactivo de transfección FuGENE6® (Boehringer-Mannheim) y el protocolo de transfección proporcionado en el anexo del producto. También son adecuadas otras líneas celulares eucarióticas, incluyendo células de riñón embrionario humano (HEK 293) y COS. Se seleccionan las células que expresan establemente NgR mediante crecimiento en presencia de 100 µg/ml de zeocina (Stratagene, LaJolla, CA). Como alternativa a FuGENE6®, el vector de expresión puede llevar el gen de la dihidrofolato reductasa (dhfr) y la selección de los clones bajo presión con el fármaco metotrexato (MTX) permite la transformación estable de las células CHO. Opcionalmente, se puede purificar NgR de las células utilizando técnicas cromatográficas convencionales. Para facilitar la purificación, se origina antisuero contra una o más secuencias peptídicas sintéticas que corresponden a porciones de la secuencia de aminoácidos de NgR, y el antisuero se utiliza para purificar por afinidad Nogo-R. El NgR también se puede expresar en marco con una secuencia etiqueta (p. ej., polihistidina, hemaglutinina, FLAG) para facilitar la purificación. Por otra parte, se apreciará que muchos de los usos de los polipéptidos de NgR, tales como los análisis descritos más abajo, no requieren la purificación de NgR de la célula anfitriona.

B. Expresión de NgR en Células CHO

Para la expresión de NgR en células de ovario de hámster Chino (CHO), se prepara un plásmido que porta la secuencia codificante de NgR relevante, utilizando un vector que también porta el marcador seleccionable dihidrofolato reductasa (DHFR). El plásmido se transfecta en células CHO. La selección bajo presión con el fármaco MTX permite la preparación de transformantes estables de un NgR (NgR2 o NgR3) en un plásmido de expresión que porta un marcador seleccionable tal como DHFR.

C. Expresión de NgR en células 293

Para la expresión de NgR en células de mamífero 293 (células de riñón embrionario primarias, humanas transformadas), se prepara un plásmido que porta la secuencia codificante de NgR relevante, utilizando el vector pSecTag2A (Invitrogen). El vector pSecTag2A contiene la secuencia líder de la cadena IgK murina para la secreción, el epítipo c-myc para la detección de la proteína recombinante con el anticuerpo anti-myc, una polihistidina C-terminal para la purificación con cromatografía con quelato de níquel, y un gen resistente a Zeocina para la selección de los transformantes estables. El cebador directo para la amplificación de este ADNc de NgR se determina mediante procedimientos rutinarios y contiene preferiblemente una prolongación 5' de nucleótidos para introducir el sitio de clonación HindIII y los nucleósidos que corresponden a la secuencia de NgR. El cebador inverso también se determina mediante procedimientos rutinarios y contiene preferiblemente una prolongación 5' de nucleótidos para introducir un sitio de restricción XhoI para la clonación y los nucleótidos correspondientes al complemento inverso de la secuencia de NgR. Las condiciones de la PCR son 55°C como temperatura de recocido. El producto de la PCR es purificado en gel y clonado en los sitios HindIII-XhoI del vector.

El ADN es purificado utilizando columnas de cromatografía Qiagen y transfectado en células 293 utilizando medio de transfección DOTAP® (Boehringer Mannheim, Indianápolis, IN). Las células transfectadas transitoriamente se someten a ensayo en busca de expresión después de 24 horas de transfección, utilizando transferencias western sondeadas con anticuerpos anti-His y anti-péptido NgR. Las células transfectadas permanentemente se seleccionan con Zeocina y se propagan. La producción de la proteína recombinante se detecta a partir de células y medio mediante transferencias Western sondeadas con anticuerpos anti-His, anti-Myc o anti-péptido NgR.

D. Expresión Transitoria de Nogo-R en Células COS

Para la expresión de NgR en células COS7, se puede clonar una molécula de polinucleótido que tiene una secuencia de nucleótidos del SEQ ID NO: 1, por ejemplo, en el vector p3-CI. Este vector es un plásmido derivado de pUC18 que contiene el intrón del promotor de HCMV (citomegalovirus humano) localizado aguas arriba de la secuencia de poliadenilación de bGH (hormona del crecimiento bovina) y un sitio de clonación múltiple.

El cebador directo se determina mediante procedimientos rutinarios y preferiblemente contiene una prolongación 5' que introduce un sitio de restricción XbaI para la clonación, seguido de nucleótidos que corresponden a una secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 1. El cebador inverso también se determina mediante procedimientos rutinarios y preferiblemente contiene una prolongación 5' de nucleótidos que introduce un sitio de clonación SalI seguido de nucleótidos que corresponden al complemento inverso de una secuencia de nucleótidos del SEQ ID NO: 1.

La PCR consiste en una etapa de desnaturalización inicial de 5 min a 95°C, 30 ciclos de 30 seg de desnaturalización a 95°C, 30 seg de recocido a 58°C y 30 seg de prolongación a 72°C, seguido de 5 min de prolongación a 72°C. El producto de la PCR se purifica en gel y se liga en los sitios XbaI y SalI del vector p3-CI. Este constructo se transforma en células de *E. coli* para la amplificación y la purificación del ADN. El ADN se purifica con columnas de cromatografía Qiagen y se transfecta en células COS 7 utilizando el reactivo Lipofectamina® de BRL, siguiendo los protocolos del fabricante. A las 48 y 72 horas de la transfección, el medio y las células se someten a ensayo en busca de expresión recombinante.

El NgR expresado a partir de un cultivo de células COS se puede purificar concentrando el medio de crecimiento a aproximadamente 10 mg de proteína/ml, y purificando la proteína, por ejemplo, mediante cromatografía. El NgR purificado se concentra a 0,5 mg/ml en un concentrador Amicon equipado con una membrana YM-10 y se almacena a -80°C. El NgR3 también se puede expresar utilizando este método y la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 3 o SEQ ID NO: 13.

E. Expresión de NgR en Células de Insecto

Para la expresión de NgR en un sistema de baculovirus, se puede amplificar una molécula de polinucleótido que tiene una secuencia de nucleótidos de los SEQ ID NO: 1, 3 o 13 mediante PCR. El cebador directo se determina mediante procedimientos rutinarios y preferiblemente contiene una prolongación 5' que añade el sitio de clonación NdeI, seguido de nucleótidos que corresponden a una secuencia de nucleótidos del SEQ ID NO: 1 (o SEQ ID NO: 3 o SEQ ID NO: 13, respectivamente). El cebador inverso también se determina mediante procedimientos rutinarios y preferiblemente contiene una prolongación 5' que introduce un sitio de clonación KpnI, seguido de nucleótidos que corresponden al complemento inverso de una secuencia de nucleótidos del SEQ ID NO: 1 (o SEQ ID NO: 3 o SEQ ID NO: 13, respectivamente).

El producto de la PCR se purifica en gel, se digiere con NdeI y KpnI, y se clona en los sitios correspondientes del vector pACHTL-A (PharMingen, San Diego). El vector de expresión pACHTL contiene el promotor fuerte de la polihedrina del virus de la polihedrosis nuclear *Autographa californica* (AcMNPV), y una etiqueta 6XHis aguas arriba del sitio de clonación múltiple. También se encuentran presentes un sitio para la proteína quinasa para la fosforilación y un sitio para la trombina para la escisión de la proteína recombinante que precede al sitio de clonación múltiple. Por supuesto, se podrían utilizar muchos otros vectores de baculovirus en lugar de pACHTL-A, tales como pAc373,

pVL941 y pAcIM1. Se pueden utilizar otros vectores adecuados para la expresión de polipéptidos de NgR, siempre que el constructo vector incluya señales localizadas apropiadamente para la transcripción, la traducción, y el tráfico, tales como un AUG en marco y un péptido señal, según se requiera. Tales vectores son descritos por Luckow *et al.*, Virology 170:31-39, entre otros.

El virus se hace crecer y se aísla utilizando métodos de expresión en baculovirus convencionales, tales como los descritos por Summers *et al.* (1987) A MANUAL OF METHODS FOR BACULOVIRUS VECTORS AND INSECT CELL CULTURE PROCEDURES, Texas Agricultural Experimental Station Bulletin Núm. 1555.

En un caso preferido, se introduce pAChLT-A que contiene el gen NgR en baculovirus utilizando el kit de transfección "BaculoGold®" (Pharmingen, San Diego, CA) utilizando métodos establecidos por el fabricante. Se analizan los productos aislados de virus individuales en busca de producción de proteína radiomarcando las células infectadas con metionina-S³⁵ a las 24 horas de la infección. Las células infectadas se cosechan a las 48 horas de la infección, y las proteínas marcadas se visualizan mediante SDS-PAGE. Los virus que muestran niveles de expresión elevados pueden ser aislados y utilizados para una expresión a escala creciente.

Para la expresión de un polipéptido de NgR en células Sf9, se puede amplificar una molécula de polinucleótido que tiene la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 1 (o SEQ ID NO: 3 o SEQ ID NO: 13) mediante PCR utilizando los cebadores y métodos descritos antes para la expresión en baculovirus. El ADNc de NgR es clonado en el vector pAChLT-A (Pharmingen) para la expresión en insecto Sf9. El inserto es clonado en los sitios *NdeI* y *KpnI*, después de la eliminación de un sitio *NdeI* interno (utilizando los mismos cebadores descritos antes para la expresión en baculovirus). El ADN se purifica con columnas de cromatografía Qiagen y se expresa en células Sf9. Los experimentos de transferencia Western preliminares de placas no purificadas se someten a ensayo en busca de la presencia de la proteína recombinante del tamaño esperado que reaccionaba con el anticuerpo específico de NgR. Estos resultados se confirman tras la purificación adicional y la optimización de la expresión en células HiG5.

F. Expresión de formas solubles de NgR2 y NgR3 como proteínas de fusión NgR-Ig

Para generar una proteína de fusión NgR2-Ig, se pueden utilizar métodos convencionales como se describe en la literatura (p. ej., Sanicola *et al.* (1997) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 94, 6238-6243). Por ejemplo, se puede ligar un fragmento de ADN que codifica NgR2 sin la secuencia que codifica el extremo C hidrófobo (señal ancla de GPI), y el fragmento quimérico se puede clonar en un vector de expresión para generar un plásmido. El plásmido se puede transfectar después en células de ovario de hámster Chino para generar una línea celular estable productora de la proteína de fusión. La proteína de fusión se purifica después del medio acondicionado utilizando métodos convencionales. Por ejemplo, el medio acondicionado aclarado de la línea celular se puede cargar por gravedad directamente sobre Proteína A-Sefarosa. La columna se puede lavar después con cinco veces el volumen de la columna de PBS, PBS que contiene NaCl 0,5 M, y fosfato de sodio 25 mM, NaCl 100 mM (pH 5,0). La proteína unida se puede hacer eluir después con Na₂HPO₄ 25 mM, NaCl 100 mM (pH 2,8) y neutralizar inmediatamente con una fracción de 1/10 del volumen de Na₂HPO₄ 0,5 M (pH 8,6).

Se pueden utilizar métodos similares para generar una proteína de fusión de NgR3-Ig.

Ejemplo 12

Trampa de Interacción/Sistema de Dos Híbridos

Con el fin de analizar las proteínas que interaccionan con NgR, se puede utilizar un método de escrutinio de trampa de interacción/genoteca de dos híbridos. Este análisis fue descrito primero por Fields *et al.* (1989) *Nature* 340, 245, que se incorpora en la presente memoria como referencia en su totalidad. Se publica un protocolo en CURRENT PROTOCOLS IN MOLECULAR BIOLOGY 1999, John Wiley and Sons, NY y Ausubel, F.M. *et al.* 1992, SHORT PROTOCOLS IN MOLECULAR BIOLOGY, cuarta edición, Greene and Wiley-Interscience, NY. Los kits son ase-

quibles de Clontech Palo Alto, CA (Matchmaker Two-Hybrid System 3). Se construye una fusión de las secuencias de nucleótidos que codifican todo o parte de NgR y el dominio de unión a ADN del factor de transcripción de levadura GAL4 (DNA-BD) en un plásmido apropiado (esto es, pGBKT7) utilizando técnicas de subclonación convencionales. De un modo similar, se construye una genoteca de fusión del dominio activo GAL4 (AD) en un segundo plásmido esto es, pGADT7) de ADNc de proteínas de unión a NgR potenciales (para protocolos sobre la formación de genotecas de ADNc, véase Sambrook *et al.* 1989, MOLECULAR CLONING: A LABORATORY MANUAL, segunda edición, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY). El constructo de fusión DNA-BD/NgR se verifica mediante secuenciación, y se somete a ensayo en busca de la activación del gen informador autónomo y la toxicidad celular, ambos los cuales evitarían una análisis de dos híbridos satisfactorio. Se realizan controles similares con el constructo de fusión AD/genoteca para asegurar la expresión en células anfitrionas y la carencia de actividad transcripcional. Se transforman células de levadura (aprox. 10⁵ transformantes/mg de ADN) con los plásmidos de fusión de NgR y la genoteca de acuerdo con el procedimiento convencional (Ausubel, *et al.*, 1992, SHORT PROTOCOLS IN MOLECULAR BIOLOGY, cuarta edición, Greene and Wiley interscience, NY. La unión *in vivo* de las proteínas DNA-BD/NgR con AD/genoteca da como resultado la

transcripción específica de los genes informadores del plásmido de levadura (esto es, *lacZ*, *HIS3*, *ADE2*, *LEU2*). Las células de levadura se cultivan en placa sobre medio carente de nutrientes para escrutar en busca de la expresión de genes informadores. Las colonias son analizadas dualmente en busca de actividad β -galactosidasa sobre el crecimiento en medio con un suplemento de Xgal (5-bromo-4-cloro-3-indolil-b-D-galactosido) (el análisis filtro para la actividad β -galactosidasa es descrito por Breeden *et al.*, (1985) *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.*, 50, 643). Los plásmidos AD-genoteca positivos se rescatan entre los transformantes y se reintroducen en la cepa de levadura original así como otras cepas que contienen proteínas de fusión DNA-BD no relacionadas para confirmar las interacciones de proteínas NgR/genoteca específicas. El inserto de ADN se secuenciará para verificar la presencia de un marco de lectura abierto fusionado a GAL4 AD y para determinar la identidad de la proteína de unión a NgR.

Ejemplo 13

Anticuerpos para Nogo-R

Se emplean técnicas convencionales para generar anticuerpos policlonales o monoclonales para el receptor NgR, y para generar sus fragmentos de unión al antígeno o sus variantes útiles, incluyendo las variantes “humanizadas”. Tales protocolos se pueden encontrar, por ejemplo, en Sambrook *et al.* (1989), más arriba, y Harlow *et al.* (Eds.), *ANTIBODIES A LABORATORY MANUAL*; Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY (1988). En un caso, se utilizan polipéptidos de NgR recombinante (o células o membranas celulares que contienen tales polipéptidos) como antígeno para generar los anticuerpos. En otro caso, se utilizan como antígeno, uno o más péptidos que tienen secuencias de aminoácidos correspondientes a una porción inmunogénica de NgR (p. ej., 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 o más aminoácidos). Se prefieren los péptidos correspondientes a las porciones extracelulares de Nogo-R, especialmente porciones extracelulares hidrofílicas. El antígeno se puede mezclar con un coadyuvante o conectar a un hapteno para aumentar la producción de anticuerpo.

A. Anticuerpos Policlonales o Monoclonales

Como protocolo ilustrativo, se utiliza NgR recombinante o uno de sus fragmentos sintéticos para inmunizar un ratón para la generación de anticuerpos monoclonales (o un mamífero más grande, tal como un conejo, para los anticuerpos policlonales). Para incrementar la antigenicidad, se conjugan los péptidos con Hemocianina de Lapa Ojo de Cerradura (Pierce), de acuerdo con las recomendaciones del fabricante. Para una inyección inicial, se emulsiona el antígeno con Coadyuvante Completo de Freund y se inyecta subcutáneamente. A intervalos de dos a tres semanas, se emulsionan alícuotas adicionales de antígeno NgR con Coadyuvante Incompleto de Freund y se inyectan subcutáneamente. Antes de la inyección de refuerzo final, se toma una muestra de suero de los ratones inmunizados y se analiza mediante transferencia western para confirmar la presencia de anticuerpos que inmunorreaccionan con NgR. Se puede utilizar el suero de los animales inmunizados como antisuero policlonal o se puede utilizar para aislar anticuerpos policlonales que reconocen NgR. Alternativamente, los animales se sacrifican y se separan sus bazo para la generación de anticuerpos monoclonales.

Para generar anticuerpos monoclonales, se colocan los bazo en 10 ml de RPMI-1640 sin suero, y se forman suspensiones de una única célula triturando los bazo en RPMI 1640 sin suero, con un suplemento de L-glutamina 2 mM, piruvato de sodio 1 mM, penicilina de 100 unidades/ml, y estreptomycin de 100 μ g/ml (RPMI) (Gibco, Canadá). Las suspensiones celulares se filtran y se lavan mediante centrifugación y se resuspenden en RPMI sin suero. Los timocitos tomados de ratones Balb/c no sometidos a tratamiento previo se preparan de una manera similar y se utilizan como Cepa Alimentadora. Las células de mieloma NS-1, mantenidas en fase log en RPMI con suero bovino fetal al 10% (FBS) (Hyclone Laboratories, Inc., Logan, UT) durante tres días antes de la fusión, se centrifugan y también se lavan.

Para producir fusiones de hibridoma, se combinan las células de bazo de los ratones inmunizados con células NS-1 y se centrifugan, y el sobrenadante se aspira. El sedimento celular se desprende golpeando el tubo, y se agitan 2 ml de PEG 1500 a 37°C (50% en HEPES 75 mM, pH 8,0) (Boehringer Mannheim) en el sedimento, seguido de la adición de RPMI sin suero. Después de eso, las células se centrifugan, se resuspenden en RPMI que contiene FBS al 15%, hipoxantina sódica 100 μ M, aminopterina 0,4 μ M, timidina 16 μ M (HAT) (Gibco), 25 unidades/ml de Il-6 (Boehringer-Mannheim) y 1,5 x 10⁶ timocitos/ml, y se cultivan en placa en 10 placas para el cultivo de tejidos de 96 pocillos de fondo redondo Corning (Corning, Corning, NY).

Los días 2, 4, y 6 después de la fusión, se separan 100 μ l de medio de los pocillos de las placas de fusión y se reemplazan por medio de nueva aportación. El día 8, se escrutan las fusiones mediante ELISA, sometiendo a ensayo en busca de la presencia de IgG de ratón que se une a NgR. Los pocillos de fusión seleccionados se clonan adicionalmente mediante dilución hasta que se obtienen cultivos monoclonales productores de anticuerpos anti-NgR.

B. Humanización de anticuerpos monoclonales anti-NgR

El patrón de expresión de NgR referido en la presente memoria y el potencial de los NgR como dianas para la intervención terapéutica sugieren indicaciones terapéuticas para los inhibidores de NgR (antagonistas). Los anticuerpos neutralizadores de NgR comprenden una clase de agentes terapéuticos útiles como antagonistas de NgR. Los siguientes

tes son protocolos para mejorar la utilidad de los anticuerpos monoclonales anti-NgR como agentes terapéuticos en seres humanos “humanizando” los anticuerpos monoclonales para mejorar su vida media en suero y volverlos menos inmunogénicos en anfitriones humanos (esto es, para evitar la respuesta de anticuerpos humanos a anticuerpos anti-NgR no humanos).

5

Los principios de humanización se han descrito en la literatura y se facilitan mediante la disposición modular de las proteínas anticuerpo. Para minimizar la posibilidad de unión al complemento, se prefiere un anticuerpo humanizado del isotipo IgG4.

10

Por ejemplo, se logra un nivel de humanización generando anticuerpos quiméricos que comprenden los dominios variables de proteínas anticuerpo no humanas de interés con los dominios constantes de moléculas de anticuerpo humanas. (Véase, p. ej., Morrison *et al.*, (1989) *Adv. Immunol.*, 44, 65-92). Los dominios variables de los anticuerpos anti-NgR neutralizadores de NgR se clonan a partir del ADN genómico de un hibridoma de células B o de ADNc generado a partir de ARNm aislado del hibridoma de interés. Los fragmentos génicos de la región V se unen a exones que codifican los dominios constantes de los anticuerpos humanos, y el constructo resultante se expresa en células anfitrionas de mamífero adecuadas (p. ej., células de mieloma o CHO).

15

Para lograr un nivel de humanización aún mayor, se clonan en secuencias de anticuerpos humanos solamente aquellas porciones de los fragmentos génicos de la región variable que codifican regiones determinantes de la complementariedad de unión al antígeno (“CDR”) de los genes de los anticuerpos monoclonales no humanos. (Véase, p. ej., Jones *et al.*, (1986) *Nature* 321, 522-525; Riechmann *et al.*, (1988) *Nature* 332, 323-327; Verhoeyen *et al.*, (1988) *Science* 239, 1534-1536; y Tempest *et al.*, (1991) *Bio/Technology* 9, 266-271). Si fuera necesario, también se modifica el marco en lámina β del anticuerpo humano que circunda las regiones CDR para reflejar más fielmente la estructura tridimensional del dominio de unión al antígeno del anticuerpo monoclonal original. (Véase Kettleborough *et al.*, (1991) *Protein Engin.* 4, 773-783; y Foote *et al.*, (1992) *J. Mol. Biol.* 224, 487-499).

25

En un enfoque alternativo, la superficie de un anticuerpo monoclonal no humano de interés se humaniza alterando los residuos de la superficie seleccionados del anticuerpo no humano, p. ej., mediante mutagénesis dirigida al sitio, a la vez que conservan todos los residuos interiores y de contacto del anticuerpo no humano. Véase Padlan (1991) *Mol. Immunol.* 28, 489-498.

30

Los enfoques anteriores se emplean utilizando anticuerpos monoclonales anti-NgR neutralizadores de NgR y los hibridomas que los producen para generar anticuerpos neutralizadores de NgR humanizados útiles como agentes terapéuticos para tratar o paliar las condiciones en las que resulta perjudicial la expresión de NgR o la señalización de NgR mediada por ligando.

35

C. Anticuerpos Neutralizadores de NgR Humano de Presentación en Fagos

Los anticuerpos neutralizadores de NgR humano se generan mediante técnicas de presentación en fagos tales como las descritas por Aujame *et al.* (1997) *Human Antibodies* 8, 155-168; Hoogenboom (1997) *TiBTECH* 15, 62-70; y Rader *et al.* (1997), *Curr. Opin. Biotechnol.* 8, 503-508. Por ejemplo, las regiones variables del anticuerpo en forma de fragmentos Fab o fragmentos Fv de cadena sencilla unidos se fusionan al extremo amino de la proteína de la envoltura menor de fagos filamentosos pIII. La expresión de la proteína de fusión y su incorporación a la envoltura del fago maduro da como resultado partículas de fago que presentan un anticuerpo sobre su superficie y contienen el material genético que codifica el anticuerpo. La genoteca de fagos que comprende tales constructos es expresada en bacterias, y la genoteca es escrutada en busca de anticuerpos de fagos específicos de NgR utilizando NgR marcado o inmovilizado como antígeno-sonda.

45

50

D. Anticuerpos neutralizadores de NgR Humano de ratones transgénicos

Se generan anticuerpos neutralizadores de NgR humano en ratones transgénicos esencialmente como describen Bruggemann *et al.* (1996) *Immunol. Today* 17, 391-397 y Bruggemann *et al.* (1997) *Curr. Opin. Biotechnol.* 8, 455-458. Los ratones transgénicos que portan segmentos génicos V en la configuración de la línea germinal y que expresan estos transgenes en su tejido linfóide se inmunizan con una composición de NgR utilizando protocolos de inmunización convencionales. Se generan hibridomas utilizando células B de los ratones inmunizados utilizando protocolos convencionales y se escrutan para identificar los hibridomas que secretan anticuerpos humanos anti-NgR (p. ej., como se ha descrito antes).

55

60

Ejemplo 14

Análisis para Identificar Moduladores de la Actividad de NgR

65

Más abajo se exponen varios análisis no limitantes para identificar moduladores (agonistas y antagonistas) de la actividad de NgR. Entre los moduladores que pueden ser identificados por medio de estos análisis están los compuestos ligandos naturales del receptor; los análogos sintéticos y derivados de ligandos naturales; los anticuerpos, fragmentos

de anticuerpos, y/o compuestos de tipo anticuerpo derivados de anticuerpos naturales o de genotecas combinatorias de tipo anticuerpo; y/o los compuestos sintéticos identificados mediante el escrutinio de alto rendimiento de genotecas; y similares. Todos los moduladores que se unen a NgR son útiles para identificar NgR en muestras de tejido (p. ej., para fines diagnósticos, fines patológicos, y similares). Los moduladores agonistas y antagonistas son útiles para regular al alza y regular a la baja la actividad de NgR, respectivamente, para tratar enfermedades caracterizadas por niveles anormales de actividad de NgR. Los análisis se pueden realizar utilizando supuestos moduladores individuales, y/o se pueden realizar utilizando un agonista conocido combinado con antagonistas candidato (o viceversa).

A. Análisis de AMPc

En un tipo de análisis, se miden los niveles de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) en células transfectadas con NgR que han sido expuestas a compuestos moduladores candidato. Los protocolos para los análisis de AMPc han sido descritos en la literatura (Véase, p. ej., Sutherland *et al.*, (1986) *Circulation* 37, 279; Frandsen *et al.*, (1976) *Life Sciences* 18, 529-541; Dooley *et al.*, (1997) *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 283, 735-41; y George *et al.*, (1997) *J. Biomol. Screening* 2, 235-40). Un protocolo ilustrativo para semejante análisis, utilizando un Análisis Adenylyl Cyclase Activation FlashPlate® de NEN® Life Science Products, se expone más abajo.

Brevemente, la secuencia codificante de NgR (p. ej., un ADNc de un ADN genómico sin intrones) se subclona en un vector de expresión comercial, tal como pzeoSV2 (Invitrogen) y se transfecta transitoriamente en células de Ovario de Hámster Chino (CHO) utilizando métodos conocidos, tales como el protocolo de transfección proporcionado por Boehringer-Mannheim cuando se suministra el reactivo de transfección FuGENE 6. Las células CHO transfectadas se siembran en microplacas de 96 pocillos del kit de análisis FlashPlate®, que son recubiertas con centelleante sólido al cual se ha unido antisuero para AMPc. Como control, se siembran algunos pocillos con células CHO de tipo salvaje (no transfectadas). Otros pocillos de la placa reciben diferentes cantidades de solución patrón de AMPc para su uso en la creación de una curva patrón.

Se añaden uno o más compuestos de ensayo (p. ej., moduladores candidato) a las células de cada pocillo, con agua y/o medio sin compuesto/diluyente que sirven como control o controles. Después del tratamiento, se permite que el AMPc se acumule en las células durante exactamente 15 minutos a la temperatura ambiente. El análisis se termina mediante la adición de tampón de lisis que contiene AMPc marcado con $[I^{25}]$, y la placa se cuenta utilizando un contador de centelleo para microplaca de 96 pocillos Packard Topcount®. El AMPc no marcado de las células lisadas (o de los patrones) y cantidades fijadas de AMPc- $[I^{25}]$ compiten por la unión del anticuerpo a la placa. Se construye una curva patrón, y se obtienen por interpolación los valores de AMPc para los desconocidos. Los cambios en los niveles de AMPc intracelular de las células en respuesta a la exposición a un compuesto de ensayo son indicativos de actividad moduladora de NgR. Los moduladores que actúan como agonistas de receptores que se acoplan al subtipo G_s de proteínas estimularán la producción de AMPc, conduciendo a un incremento de 3-10 veces medible en los niveles de AMPc. Los agonistas de los receptores que se acoplan al subtipo $G_{i/o}$ de proteínas G inhibirán la producción de AMPc estimulada por forskolina, conduciendo a una disminución medible en los niveles de AMPc del 50-100%. Los moduladores que actúan como agonistas inversos revertirán estos efectos en los receptores que son constitutivamente activos o son activados por agonistas conocidos.

B. Análisis con Aequerina

En otro análisis, las células (p. ej., células CHO) son co-transfectadas transitoriamente con un constructo de expresión de NgR y un constructo que codifica la fotoproteína apoaequerina. En presencia del cofactor coelenterazina, la apoaequerina emitirá una luminiscencia medible que es proporcional a la cantidad de calcio libre intracelular (citoplásmico). Véase generalmente, Cobbold, *et al.* "Aequorin measurements of cytoplasmic free calcium", En: McCormack J.G. y Cobbold P.H. eds., *CELLULAR CALCIUM: A PRACTICAL APPROACH*. Oxford: IRL Press (1991); Stables *et al.*, (1997) *Anal. Biochem.* 252, 115-26; y Haugland, *HANDBOOK OF FLUORESCENT PROBES AND RESEARCH CHEMICALS*. Sexta edición. Molecular Probes, Eugene, OR (1996).

En un análisis ilustrativo, se subclona NgR en el vector de expresión comercial pzeoSV2 (Invitrogen) y se co-transfecta transitoriamente junto con un constructo que codifica la fotoproteína apoaequerina (Molecular Probes, Eugene, OR) en células CHO utilizando el reactivo de transfección FuGENE 6 (Boehringer-Mannheim) y el protocolo de transfección proporcionado en el anexo del producto.

Las células se cultivan durante 24 horas a 37°C en MEM (Gibco/BRL, Gaithersburg, MD) con un suplemento de suero bovino fetal al 10%, glutamina 2 mM, penicilina de 10 U/ml y 10 µg/ml de estreptomycin, en cuyo momento el medio se cambia por MEM sin suero que contiene coelenterazina 5 µM (Molecular Probes, Eugene, OR). El cultivo continúa después durante dos horas más a 37°C. Con posterioridad, las células se desprenden de la placa utilizando VERSEN (Gibco/BRL), se lavan, y se resuspenden a 200.000 células/ml en MEM sin suero.

Las diluciones de los compuestos moduladores de NgR candidato se preparan en MEM sin suero y se dispensan en los pocillos de una placa de análisis de 96 pocillos opaca a 50 µl/pocillo. Después las placas se cargan sobre un luminómetro de placa de microtitulación MLX (Dynex Technologies, Inc., Chantilly, VA). El aparato se programa para dispensar 50 µl de suspensiones celulares a cada pocillo, un pocillo cada vez, y leer inmediatamente la lumi-

niscencia durante 15 segundos. Las curvas dosis-respuesta para los moduladores candidato se construyen utilizando el área bajo la curva para cada pico de señal luminosa. Los datos se analizan con SlideWrite, utilizando la ecuación para un ligando con un sitio, y se obtienen los valores de CE_{50} . Los cambios en la luminiscencia causados por los compuestos se consideran indicativos de actividad moduladora. Los moduladores que actúan como agonistas en los receptores que se asocian con el subtipo Gq de proteínas G proporcionan un incremento de la luminiscencia de hasta 100 veces. Los moduladores que actúan como agonistas inversos revertirán este efecto en los receptores que son activos constitutivamente o activados por agonistas conocidos.

C. Análisis del Gen Informador de Luciferasa

La fotoproteína luciferasa proporciona otra herramienta útil para analizar moduladores de la actividad de NgR. Las células (p. ej., células CHO o células COS 7) se co-transfectan transitoriamente con un constructo de expresión de NgR (p. ej., NgR en pzeoSV2) y un constructo informador que incluye un gen para la proteína luciferasa aguas abajo de un sitio de unión de un factor de transcripción, tal como el elemento de respuesta a AMPc (CRE), AP-1, o NF-kappa B. Los niveles de expresión de la luciferasa reflejan el estado de activación de los eventos de señalización. (Véase generalmente, George *et al.* (1997) *J. Biomol. Screening* 2, 235-240; y Stratowa *et al.* (1995) *Curr. Opin. Biotechnol.* 6, 574-581). La actividad luciferasa se puede medir cuantitativamente utilizando, p. ej., reactivos de análisis de luciferasa que son asequibles comercialmente de Promega (Madison, WI).

En un análisis ilustrativo, se cultivan en placa células CHO en fuentes de cultivo de 24 pocillos a una densidad de 100.000 células/pocillo un día antes de la transfección y se cultivan a 37°C en MEM (Gibco/BRL) con un suplemento de suero bovino fetal al 10%, glutamina 2 mM, penicilina de 10 U/ml y estreptomycin de 10 µg/ml. Las células se co-transfectan transitoriamente con un constructo de expresión de NgR y un constructo informador que contiene el gen de la luciferasa. Los plásmidos informadores CRE-luciferasa, AP-1-luciferasa y NF-kappa B-luciferasa se pueden adquirir de Stratagene (Legally, CA). Las transfecciones se realizan utilizando el reactivo de transfección FuGENE 6 (Boehringer-Mannheim) de acuerdo con las instrucciones del proveedor. Las células transfectadas solo con el constructo informador se utilizan como control. Veinticuatro horas después de la transfección, las células se lavan una vez con PBS pre-calentado a 37°C. Después se añade MEM sin suero a las células ya sea solo (control) o con uno o más moduladores candidato y se incuban las células a 37°C durante cinco horas. Después de eso, las células se lavan una vez con PBS enfriado con hielo y se lisan mediante la adición de 100 µl de tampón de lisis por pocillo del kit de análisis de luciferasa suministrado por Promega. Tras una incubación durante 15 minutos a la temperatura ambiente, se mezclan 15 µl del producto lisado con 50 µl de solución sustrato (Promega) en una placa de 96 pocillos, de color blanco opaco, y se lee la luminiscencia inmediatamente sobre un contador de centelleo y luminiscencia Microbeta modelo 1450 de Wallace (Wallace Instruments, Gaithersburg, MD).

Las diferencias en la luminiscencia en presencia frente a ausencia de un compuesto modulador candidato son indicativas de actividad moduladora. Los receptores que son constitutivamente activos o activados por agonistas proporcionan típicamente una estimulación de la luminiscencia de 3-20 veces en comparación con las células transfectadas con el gen informador solo. Los moduladores que actúan como agonistas inversos revertirán este efecto.

D. Medida del calcio intracelular utilizando FLIPR

Los cambios en los niveles de calcio intracelular son otro indicador reconocido de actividad receptora, y tales análisis se pueden emplear para escrutar en busca de moduladores de la actividad de NgR. Por ejemplo, se cultivan en placa células CHO transfectadas establemente con un vector de expresión de NgR a una densidad de 4×10^4 células/pocillo en placas de 96 pocillos, con paredes negras Packard diseñados especialmente para discriminar las señales de fluorescencia que emanan de los diferentes pocillos de la placa. Las células se incuban durante 60 minutos a 37°C en PBS modificado de Dulbecco (D-PBS) que contiene 36 mg/ml de piruvato y 1 g/l de glucosa con la adición de suero bovino fetal al 1% y uno de cuatro colorantes indicadores de calcio (Fluo-3[®] AM, Fluo-4[®] AM, Calcium Greene[®]-1 AM, u Oregon Green[®] 488 BAPTA-1 AM), cada uno a una concentración 4 µM. Las placas se lavan una vez con D-PBS modificado sin suero bovino fetal al 1% y se incuban durante 10 minutos a 37°C para separar el colorante residual de la membrana celular. Además, se realizan una serie de lavados con D-PBS modificado sin suero bovino fetal al 1% inmediatamente antes de la activación de la respuesta del calcio.

Una respuesta de calcio se inicia mediante la adición de uno o más compuestos agonistas del receptor candidato, ionóforo de calcio A23187 (10 µM; control positivo), o ATP (4 µM; control positivo). La fluorescencia se mide por medio de FLIPR de Molecular Device con un láser de argón (excitación a 488 nm). (Véase, p. ej., Kuntzweiler *et al.* (1998) *Drug Dev. Res.* 44, 14-20). La apertura del diafragma para la cámara detectora se ajusta a 2,5 y la longitud de la exposición es de 0,4 milisegundos. La fluorescencia basal de las células se mide durante 20 segundos antes de la adición del agonista candidato, ATP, o A23187, y el nivel de fluorescencia basal se resta de la señal de repuesta. La señal de calcio se mide durante aproximadamente 200 segundos, tomando lecturas cada dos segundos. El ionóforo de calcio A23187 y el ATP aumentan la señal de calcio 200% por encima de los niveles de la línea base. En general, los NgR activados aumentan la señal de calcio al menos aproximadamente 10-15% por encima de la señal de la línea base.

E. Análisis de Unión $GTP\gamma S[S^{35}]$

También es posible evaluar si NgR se señala a través de una ruta mediada por proteína G. Debido a que los receptores acoplados a la proteína G señalan a través de las proteínas G intracelulares cuya actividad implica la unión a GTP y la hidrólisis para producir GDP unido, la medida de la unión del análogo de GTP no hidrolizable $GTP\gamma S[S^{35}]$ en presencia o ausencia de moduladores candidato proporciona otro análisis para la actividad moduladora. (Véase, p. ej., Kowal *et al.*, (1998) *Neuropharmacology* 37, 179-187).

En un análisis ilustrativo, se hacen crecer células transfectadas establemente con un vector de expresión de NgR en fuentes de cultivo de tejidos de 10 cm hasta la subconfluencia, se enjuagan una vez con 5 ml de solución salina tamponada con fosfato sin Ca^{2+}/Mg^{2+} enfriada con hielo, y se raspan en 5 ml del mismo tampón. Las células se sedimentan mediante centrifugación (500 x g, 5 minutos), se resuspenden en tampón TEE (Tris 25 mM, pH 7,5, EDTA 5 mM, EGTA 5 mM), y se congelan en nitrógeno líquido. Después de descongelar, las células se homogeneizan utilizando un homogeneizador Dounce (1 ml de TEE por placa de células), y se centrifuga a 1.000 x g durante 5 minutos para separar los núcleos y las células intactas.

El sobrenadante del producto homogeneizado se centrifuga a 20.000 x g durante 20 minutos para aislar la fracción de membrana, y el sedimento de membrana se lava una vez con TEE y se resuspende en tampón de unión (HEPES 20 mM, pH 7,5, NaCl 150 mM, $MgCl_2$ 10 mM, EDTA 1 mM). Las membranas resuspendidas se pueden congelar en nitrógeno líquido y almacenar a -70°C hasta su uso.

Las alícuotas de las membranas celulares preparadas como se ha descrito antes y almacenadas a -70°C se descongelan, se homogeneizan, y se diluyen en tampón que contiene HEPES 20 mM, $MgCl_2$ 10 mM, EDTA 1 mM, NaCl 120 mM, GDP 10 μM , y ascorbato 0,2 mM, a una concentración de 10-50 $\mu g/ml$. En un volumen final de 90 μl , se incuban los productos homogeneizados con concentraciones variables de compuestos moduladores candidato o GTP 100 μM durante 30 minutos a 30°C y después se colocan sobre hielo. A cada muestra, se le añaden 10 μl de 5'-O-(3-tio[S^{35}] trifosfato de guanosina (NEN, 1200 Ci/mmol; $GTP\gamma[S^{35}]$) a una concentración final de 100-200 pM. Las muestras se incuban a 30°C durante 30 minutos más, se añade 1 ml de HEPES 10 mM, pH 7,4, $MgCl_2$ 10 mM, a 4°C y la reacción se detiene mediante filtración.

Las muestras se filtran sobre filtros GF/B Whatman y los filtros se lavan con 20 ml de HEPES 10 mM enfriado con hielo, pH 7,4, $MgCl_2$ 10 mM. Los filtros se cuentan mediante espectroscopía de centelleo en líquido. La unión no específica de $GTP\gamma S[S^{35}]$ se mide en presencia de GTP 100 mM y se resta del total. Se seleccionan compuestos que modulan la cantidad de unión de $GTP\gamma S[S^{35}]$ en las células, en comparación con las células no transfectadas. La activación de los receptores por los agonistas proporciona un incremento de hasta cinco veces la unión de $GTP\gamma S[S^{35}]$. Esta respuesta es bloqueada por los antagonistas.

F. Liberación de Ácido Araquidónico[H^3]

La activación de los NgR también puede potenciar la liberación de ácido araquidónico en las células, proporcionando otro análisis útil más para los moduladores de la actividad de NgR. (Véase, p. ej., Kanterman *et al.*, (1991) *Mol. Pharmacol.* 39, 364-369). Por ejemplo, se cultivan en placa células CHO que están transfectadas establemente con un vector de expresión de NgR a una densidad de 15.000 células/pocillo y se hacen crecer en un medio MEM con un suplemento de suero bovino fetal al 10%, glutamina 2 mM, penicilina de 10 U/ml y estreptomycin de 10 $\mu g/ml$ durante 48 horas a 37°C antes de su uso. Las células de cada pocillo se marcan mediante incubación con ácido araquidónico- $[H^3]$ (Amersham Corp., 210 Ci/mmol) a 0,5 $\mu Ci/ml$ en 1 ml de MEM con un suplemento de HEPES 10 mM, pH 7,5, y albúmina de suero bovina sin ácido graso al 0,5% durante 2 horas a 37°C. Después las células se lavan dos veces con 1 ml del mismo tampón.

Se añaden los compuestos moduladores candidato en 1 ml del mismo tampón, solo o con ATP 10 μM y las células se incuban a 37°C durante 30 minutos. Se utilizan tampón solo y células transfectadas simuladamente como controles. Las muestras (0,5 ml) de cada pocillo se cuentan mediante espectroscopía de centelleo en líquido. Los agonistas que activan el receptor conducirán a la potenciación de la liberación de ácido araquidónico- $[H^3]$ estimulada por ATP. Esta potenciación es bloqueada por los antagonistas.

G. Tasa de Acidulación Extracelular

En otro análisis más, se analizan los efectos de los moduladores candidato de la actividad de NgR controlando los cambios extracelulares en el pH inducidos por los compuestos de ensayo (véase, p. ej., Dunlop *et al.* (1998) *J. Pharmacol. Toxicol. Meth.* 40, 47-55). En un caso, se siembran células CHO transfectadas con un vector de expresión de NgR en copas con cápsulas de 12 mm (Molecular Devices Corp.) a 4×10^5 células/copa en MEM con un suplemento de suero bovino fetal al 10%, L-glutamina 2 mM, penicilina de 10 U/ml, y estreptomycin de 10 $\mu g/ml$. Las células se incuban en este medio a 37°C en CO_2 al 5% durante 24 horas.

Se miden las tasas de acidulación extracelulares utilizando un microfisiómetro Cytosensor (Molecular Devices Corp.). Las copas de las cápsulas se cargan en las cámaras del sensor del microfisiómetro y las cámaras se perfunden con tampón circulante (MEM sin bicarbonato con un suplemento de L-glutamina 4 mM, penicilina de 10 unidades/ml, estreptomicina de 10 $\mu\text{g/ml}$, NaCl 26 mM) a una velocidad de flujo de 100 $\mu\text{l/min}$ uto. Los agonistas candidato u otros agentes se diluyen en el tampón circulante y se perfunden a través de un segundo lecho fluido. Durante cada ciclo de la bomba de 60 segundos, la bomba se hace funcionar durante 38 segundos y se apaga durante los 22 segundos restantes. Se registra el pH del tampón circulante en la cámara del sensor durante el ciclo de 43-58 segundos, y la bomba se reinicia a los 60 segundos para iniciar el siguiente ciclo. La tasa de acidulación del tampón circulante durante el tiempo de registro se calcula mediante el programa Cytosoft. Los cambios en la tasa de acidulación se calculan restando el valor de la línea base (la media de 4 medidas de la tasa inmediatamente antes de la adición de un candidato a modulador) de la medida de la tasa más alta obtenida después de la adición de un candidato a modulador. El aparato seleccionado detecta 61 mV/unidad de pH. Los moduladores que actúan como agonistas del receptor dan como resultado un incremento de la tasa de acidulación extracelular en comparación con la tasa en ausencia de agonista. Esta respuesta es bloqueada por los moduladores que actúan como antagonistas del receptor.

Ejemplo 15

mNgR3 no se une a hNogo-A(1055-1120)

Para someter a ensayo funcionalmente el NgR3 de ratón (en adelante, mNgR3) en busca de su capacidad para unirse a hNogo-A(1055-1120), se creó un vector de expresión de ADNc para una proteína mNgR3 etiquetada con el epítipo myc. El ADNc de NgR3 de ratón se amplificó mediante PCR a partir de ADNc de cerebro adulto de ratón, desde la secuencia señal al codón de terminación, y se ligó en el vector pSecTag2 de manera que el vector codifique una secuencia señal seguida de una etiqueta myc seguida de una secuencia de mNgR3 madura. Este plásmido fue transfectado en células COS07, y se verificó la expresión de una proteína etiquetada con myc del tamaño pronosticado mediante análisis de inmunotransferencia. Los estudios de unión de fosfatasa alcalina-hNogo-A(1055-1120) y la inmunohistología de myc se llevaron a cabo como se ha descrito (Fournier *et al.*, *supra*).

Las células que expresaban mNgR3 expresaron la proteína etiquetada con myc pero no se observó unión a AP-hNogo-A(1055-1120) en las condiciones empleadas (Fig. 8).

Ejemplo 16

Identificación de ADNc y secuencias de proteína de NgR3 humano parcial

Se utilizó el programa tblastn para la búsqueda del homólogo humano de NgR3 de ratón. La secuencia de la proteína NgR3 de ratón (SEQ ID NO: 4) se utilizó para consultar una genoteca de etiquetas de secuencia expresada humanas (EST) del mismo propietario de Incyte que proporcionó un éxito muy significativo: Incyte Template ID 190989.1. Esta secuencia (937 nucleótidos) contiene un marco de lectura abierto de 312 aminoácidos en el segundo marco inverso que muestra una identidad de 88% con los residuos 66 a 381 de NgR3 de ratón (SEQ ID NO: 4), indicando fuertemente que es parte del homólogo de NgR3 humano.

Una consulta del SEQ ID NO: 4 frente a la base de datos de EST humanas públicas en Genbank también produjo un éxito con una EST de 465 pb (Número de acceso: R35699; Número de versión: R35699.1; GI: 792600). Existen numerosas deleciones e inserciones de nucleótidos individuales dentro de esta secuencia que ocasionan errores de desplazamiento del marco. Toda la secuencia fiable contenida en esta EST pública está presente en la EST de Incyte (Template ID 190989.1).

Para obtener más secuencia de nucleótidos que ampliara la secuencia de aminoácidos en el extremo carboxi terminal, se adquirió el clon Núm. 38319 de I.M.A.G.E. Consortium, que corresponde al Núm. de acceso Genbank R35699, de Incyte Genomics Inc. y se sometió a análisis adicional de la secuencia de ADN. Este clon consiste en un fragmento NotI/HindIII que contiene la secuencia de interés, clonado en los sitios NotI/HindIII del vector Lafmid BA (<http://image.llnl.gov/image/html/libs/lafmidB.A.shtml>). El clon fue recibido como un cultivo por picadura en agar, que se aplicó en estrías sobre placas de agar LB que contenían ampicilina de 50 $\mu\text{g/ml}$ para aislar las colonias individuales. Se hicieron crecer seis colonias en medio LB con antibiótico, y se preparó ADN plasmídico utilizando el Promega Wizard Plus Miniprep DNA Purification System (Promega Núm. A7500). Estos ADN fueron digeridos con posterioridad con las enzimas de restricción NotI y HindIII para confirmar que los clones contenían un inserto. El inserto de un producto aislado se secuenció utilizando una combinación de cebadores específicos del vector y específicos del gen que produjeron una secuencia de nucleótidos parcial de NgR3 humano de 1176 nucleótidos (SEQ ID NO: 13). Una traducción de esta secuencia proporciona una secuencia parcial para el NgR3 humano de 392 aminoácidos (SEQ ID NO: 14).

La secuencia de nucleótidos del SEQ ID NO: 13 difiere de la secuencia de EST de Incyte en tres posiciones. Los nucleótidos de las posiciones 12-13 del SEQ ID NO: 13 son CG, mientras los correspondientes nucleótidos en Incyte Template ID 190989 son GT (esto es, las posiciones 12-13 del complemento de Incyte Template ID 190989.1). Además, la posición 641 del SEQ ID NO: 13 es una C, mientras el nucleótido correspondiente de Incyte Template

ES 2 341 608 T3

ID 190989.1 es una A (esto es, la posición 641 del complemento de Incyte Template ID 190989.1). Esto da como resultado dos cambios en los aminoácidos cuando se compara el SEQ ID NO: 14 con el ORF codificado por Incyte Template 190989.1: el SEQ ID NO: 14 contiene una valina en la posición 5, mientras el ORF codificado por Incyte Template ID 190989.1 contiene una leucina, el SEQ ID NO: 14 contiene una alanina en la posición 214, mientras el ORF codificado por Incyte Template ID 190989.1 contiene un ácido glutámico.

La secuencia de nucleótidos del SEQ ID NO: 13 difiere de la secuencia de EST pública (Número de Acceso: R35699; Número de versión: R35699.1; GI: 792600) en dos posiciones (dentro de los primeros 200 nucleótidos de la secuencia fiable). Los nucleótidos de las posiciones 12-13 del SEQ ID NO: 13 son CG, mientras los correspondientes nucleótidos de la EST pública son GT (esto es, las posiciones 12-13 de la EST pública; Núm. de acceso: R35699; Núm. de versión: R35699.1; GI: 792600). Esto conduce a un único cambio de aminoácido cuando se compara el SEQ ID NO: 14 con el ORF codificado por la EST pública: el SEQ ID NO: 14 contiene una valina en la posición 5, mientras el ORF codificado por la EST pública contiene una leucina.

Un análisis Bestfit de la secuencia de aminoácidos humana parcial con la secuencia de aminoácidos de ratón completa indica que la secuencia de aminoácidos de NgR3 humano es completa en el extremo carboxi terminal y que comparten una identidad del 89,54%. En la Figura 9 se muestra un alineamiento de todas las proteínas de NgR. Aunque la secuencia de aminoácidos de NgR3 humano ha perdido los primeros 25 aminoácidos, se puede determinar que la proteína NgR3 humana contiene las siguientes características en común con las otras secuencias de NgR: (1) ocho dominios con Repeticiones Ricas en Leucina (LRR); (2) un dominio LRR carboxi terminal (LRR-CT); (3) una cisteína conservada en el cuarto dominio LRR; (4) un sitio de glicosilación potencial conservado en el octavo dominio LRR; y (5) un extremo carboxilo hidrófobo.

Como apreciarán los expertos en la técnica, se pueden realizar numerosos cambios y modificaciones en las realizaciones preferidas de la invención sin apartarse del espíritu de la invención. Se pretende que todas estas variaciones estén dentro del alcance de la invención.

Clave para el Listado de Secuencias

30	SEQ ID NO: 1	secuencia de ADNc de NgR2 humano derivada de la secuencia genómica AC013606
	SEQ ID NO: 2	secuencia de aminoácidos de NgR2 humano
35	SEQ ID NO: 3	secuencia de ADNc de NgR3 de ratón derivada de AC021768
	SEQ ID NO: 4	una secuencia de aminoácidos de NgR3 de ratón
	SEQ ID NO: 5	una secuencia de aminoácidos de NgR1 humano
40	SEQ ID NO: 6	una secuencia de aminoácidos consenso de los NgR
	SEQ ID NO: 7	residuos aminoácido núm. 1055-1120 de hNogoA (Nogo-66)
45	SEQ ID NO: 8	una secuencia de aminoácidos de NgR2 humano madura
	SEQ ID NO: 9	una secuencia de aminoácidos de NgR3 de ratón madura
	SEQ ID NO: 10	una secuencia de aminoácidos de LLRNT de NgR consenso
50	SEQ ID NO: 11	una secuencia de aminoácidos del dominio LRRCT de NgR consenso
	SEQ ID NO: 12	una secuencia de aminoácidos de LRR de NgR consenso
55	SEQ ID NO: 13	una secuencia de nucleótidos de NgR3 humano parcial
	SEQ ID NO: 14	una secuencia de aminoácidos de NgR3 humano parcial
	SEQ ID NO: 15	una secuencia genómica que codifica una secuencia de NgR2 humano
60	SEQ ID NO: 16	una secuencia genómica (hebra complementaria) que codifica NgR3 de ratón
	SEQ ID NO: 17	una secuencia de aminoácidos de NgR1 de ratón
65	SEQ ID NO: 18	una secuencia consenso para el dominio NTLRRCT de NgR
	SEQ ID NO: 19	una secuencia de aminoácidos del dominio LRRCT de NgR consenso.

REIVINDICACIONES

1. Un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en:

- (a) los aminoácidos 31 a 310 del SEQ ID NO: 2;
- (b) los aminoácidos 31 a 395 del SEQ ID NO: 2;
- (c) los aminoácidos 1 a 395 del SEQ ID NO: 2;
- (d) los aminoácidos 31 a 310 del SEQ ID NO: 2 excepto 20 o menos sustituciones de aminoácidos conservativas por 100 residuos aminoácido;
- (e) los aminoácidos 31 a 310 del SEQ ID NO: 2 y hasta cinco aminoácidos en el extremo N y/o el extremo C de dicho polipéptido;
- (f) los aminoácidos 31 a 395 del SEQ ID NO: 2 excepto 20 o menos sustituciones de aminoácidos conservativas por 100 residuos aminoácido;
- (g) los aminoácidos 31 a 395 del SEQ ID NO: 2 y hasta cinco aminoácidos en el extremo N y/o el extremo C de dicho polipéptido; y
- (h) los aminoácidos 1 a 395 del SEQ ID NO: 2 excepto 20 o menos sustituciones de aminoácidos conservativas por 100 residuos aminoácido;

donde dicho polipéptido disminuye la inhibición del crecimiento axonal en neuronas del SNC humano.

2. Un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en:

- (a) una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en 70% a los aminoácidos 1 a 420 del SEQ ID NO: 2;
- (b) los aminoácidos 1 a 420 del SEQ ID NO: 2
- (c) una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en 70% a los aminoácidos 31 a 420 del SEQ ID NO: 2; y
- (d) los aminoácidos 31 a 420 del SEQ ID NO: 2;

donde dicho polipéptido disminuye la inhibición del crecimiento axonal en neuronas del SNC humano.

3. El polipéptido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2 que comprende adicionalmente un polipéptido heterólogo.

4. El polipéptido de la reivindicación 3, donde dicho polipéptido heterólogo se selecciona del grupo que consiste en Fc, Glutation S-transferasa (GST), y una etiqueta de Histidina (etiqueta His).

5. Un polinucleótido que comprende un ácido nucleico que codifica el polipéptido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4.

6. El polinucleótido de la reivindicación 5, que comprende adicionalmente uno o más elementos para el control de la expresión conectado operablemente a dicho ácido nucleico.

7. Un vector que comprende el polinucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones 5-6.

8. Una célula anfitriona que comprende el polinucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones 5-6 o el vector de la reivindicación 7, donde la célula anfitriona excluye una célula capaz de formar un ser humano.

9. La célula anfitriona de la reivindicación 8, donde dicha célula anfitriona es una célula eucariótica.

10. Un polipéptido receptor de NOGO de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 expresado por la célula anfitriona de la reivindicación 8 o 9.

11. Un anticuerpo o uno de sus fragmentos de unión al antígeno que se unen específicamente a un polipéptido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 o 10.

ES 2 341 608 T3

12. El anticuerpo o uno de sus fragmentos de la reivindicación 11, donde dicho anticuerpo o uno de sus fragmentos de unión al antígeno se seleccionan del grupo que consiste en un anticuerpo policlonal, un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo humanizado y un anticuerpo humano.

5 13. Una composición que comprende el polinucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones 5-6, el vector de la reivindicación 7, el polipéptido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 o 10, o el anticuerpo de la reivindicación 11 o la reivindicación 12, y un portador.

10 14. Un método *in vitro* de disminución de la inhibición del crecimiento axonal de una neurona del SNC que comprende poner en contacto una neurona con el polipéptido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 o 10 o el anticuerpo de la reivindicación 11 o la reivindicación 12.

15 15. El uso del polipéptido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 o 10 o el anticuerpo de la reivindicación 11 o la reivindicación 12 para la preparación de una composición farmacéutica para modular la inhibición del crecimiento axonal.

20 16. El uso del polipéptido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 o 10 o el anticuerpo de la reivindicación 11 o la reivindicación 12 para la preparación de una composición farmacéutica para tratar una enfermedad, trastorno o lesión del sistema nervioso central (SNC) en un mamífero, donde dicha enfermedad, trastorno, o lesión del SNC se selecciona del grupo que consiste en lesión cerebral, lesión de la médula espinal, ictus, o una enfermedad desmielinizante.

25 17. El uso de la reivindicación 15 o 16, donde dicha composición farmacéutica comprende adicionalmente un portador.

30 18. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17, donde dicha composición farmacéutica se formula para la administración por una ruta seleccionada del grupo que consiste en administración parenteral, administración subcutánea, administración intravenosa, administración transmucosal, administración intradérmica, y administración transdérmica.

35 19. El uso de la reivindicación 16, donde dicha enfermedad desmielinizante se selecciona del grupo que consiste en esclerosis múltiple, desmielinización monofásica, encefalomyelitis, leucoencefalopatía multifocal, panencefalitis, enfermedad de Marchiafava-Bignami, degeneración Esponjiforme, enfermedad de Alexander, enfermedad de Canavan, leucodistrofia metacromática, y enfermedad de Krabbe.

40

45

50

55

60

65

FIG. 1A

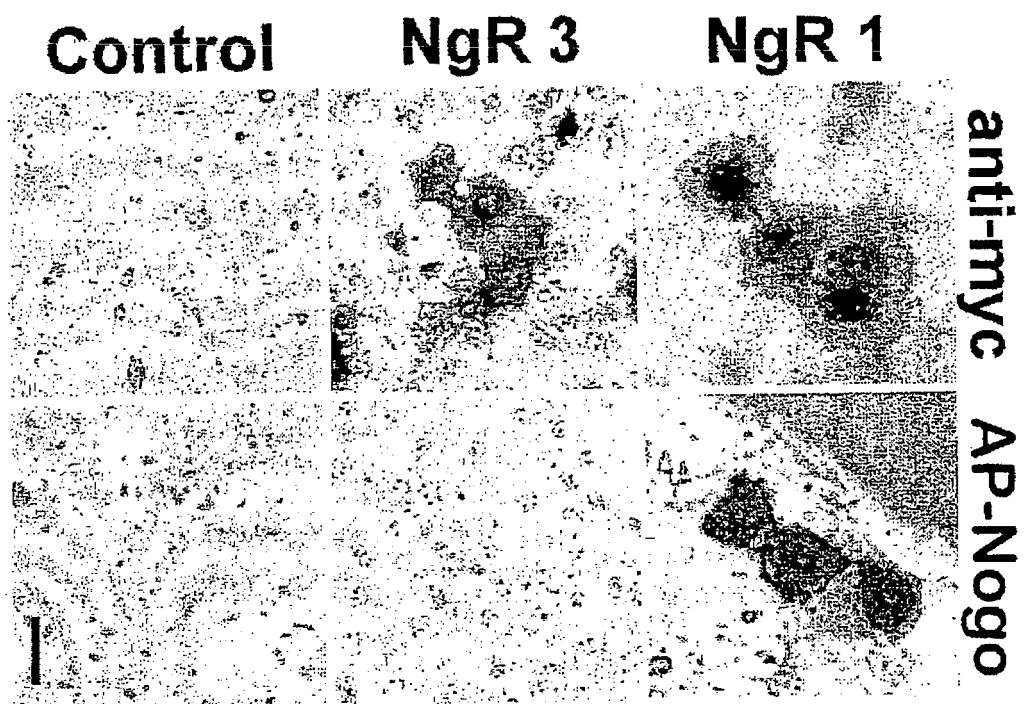
FIG. 1A

NOCO-R2	1	-----MLPG	LRRLQAPAS	AC...LLML	LA..LPLAAP	SCPMLCTCYS	50
NOCO-R3		MSWQSGTIVT	QSPVQAAQVS	GCCVELLLLL	LAGELPLGG	GCPRDVCVCP	
NOCO-R1		-----MKRAS	AGCSRLAWV	LWLQAWQVAA	PCPGACVCYN		
Consenso		-----S	-----LL---	L-----	-----CP--C-CY-		
NOCO-R2	51	SP.PIVSCQA	NWFSSVPLSL	PPSTQRLFLQ	NNLIRTLRPG	TFGS...NLLT	100
NOCO-R3		AP.MIVSCQA	HNFAAIPEGI	PEDSERIFLQ	NNRITFLQQG	HFSP...AMVT	
NOCO-R1		EPKVTITSCPQ	QGLQAVPVGI	PAASQRIFLH	GNRISHVPAA	SFRACRNLT	
Consenso		-P--T-SC--	-----P----	P-----R-FL-	-N-I-----	-F-----	
NOCO-R2	101	LWLFSSNNLST	IYPGTTRHLQ	ALEELDLDGN	RHLRSLEPDT	FQGLERLQSL	150
NOCO-R3		LWIYSNNITF	IAPNTFEGFV	HLEELDLDGN	RQLRTLAPET	FQGLVKLHAL	
NOCO-R1		LWLHSNVLAR	IDAAAF-TCLA	LLEQLDLSDN	AQLRSVDPAT	FHGLGRLHTL	
Consenso		LW--SN----	I----F----	-LE-LDL-DN	--LR---P-T	F-GL--L--L	
NOCO-R2	151	HLRYCOLSSL	PGNIFRGLVS	LQYLYLQENS	LLHLQDDLEA	DLANLSHLFL	200
NOCO-R3		YLYKGLSAL	PACIFGGLHS	LQYLYLQDNH	IEYLQDDIFV	DLVNLSHLFL	
NOCO-R1		HLDRCGLQEL	GPGLFRGLAA	LQYLYLQDNA	LQALPDDTFR	DLGNLTHLFL	
Consenso		-L--C-L--L	----F-GL--	LQYLYLQ-N-	---L-DD-F-	DL-NL-HLFL	
NOCO-R2	201	HGNRLRLUTE	HVFRGLGSLD	RLLLHGNRLQ	GVHRAAFRGL	SRLTTLYLFN	250
NOCO-R3		HGNKLWSIGQ	GIFRGLVNLD	RLLLHENQLQ	WVHKAFHDL	HRLTTLFLFN	
NOCO-R1		HGNRISSVPE	RAFRLHSLD	RLLLHQNVA	HVHPHAFRDL	GRLMTLYLFA	
Consenso		HGN-----	--FRGL--LD	RLLLH-N---	--VH--AF--L	-RL--L-L-LF-	

FIG. 1B

NOCO-R2 NOCO-R3 NOCO-R1 Consenso	251	NSLASI.PGEA	LADLPSLEFL	RLNANPWACD	CRARPLWAWF	300	QARVSSSDV
		NSLTELOQDC	LAPLVALEFL	RLNGNAWDCG	CRARSLWEWL		RRFRGSSSAV
		NNLSALPTEA	LAPLRALQYL	RLNDNFWVCD	CRARPLWAWL		QXFRGSSSEV
		N-L--L----	LA-L--L--L	RLN-N-W-C-	CRAR-LW-W-		---R-SSS-V
NOCO-R2 NOCO-R3 NOCO-R1 Consenso	301	TCATPPERQG	RDLRALREAD	FQAC...P.P	AATRPQSGRA	350	
		PCATPELRQG	QDLKLLRVED	FRNC...TGP	VSPHQIKSHT		
		PCSLPQRLAG	RDIKRLAAND	LQCCAVATGP	YHPIWTGRAT		DEEPLGLPKC
		-C--P-----G	-DL--L---D	---C-----P	--P-----		-----
NOCO-R2 NOCO-R3 NOCO-R1 Consenso	351	RGN	SSSNH.LY	G.VAE.....	AGAPPADPS.	400	..TLYRDLPA
		..LTTSDRAA	..RKEHHPSH	G.ASRDKGHP	HGHPPGSRSG		YKKAGKNCIS
		CQPDAAADKAS	VLEFCRPASA	GNALKGRVPP	GDSPPGNGCSG		PRHI.NDSPF
		-----	-----G	-----	PP-----S		-----
NOCO-R2 NOCO-R3 NOCO-R1 Consenso	401	EDSRGR.....	QGQDAFTE.D	DYWGGY.....	GGED	450	ORGEQMCPCA
		IHRNQISKV	SSCKELTELQ	DYAPDYOHKF	SFDIMFTARP		KRKGCARRT
		GTLPGSAERF	LTAVRPEGSE	P.PCFPTSG	PRRRPGCSRK		NRTSHCRLG
		-----	-----	-----	-----R		-----
NOCO-R2 NOCO-R3 NOCO-R1 Consenso	451	ACQAPPDSRG	PALSAGLPSP	LLCLLLLVPH	HL-----	491	~
		PIRAPSGVQQ	ASSCTALGAP	LLAWIIGLAV	TLR-----		~
		QAGSGGGGTG	DSEGSALPS	LTCSLIPLGL	ALVLWTVIGP		C
		-----	-----	L-----	-L-----		-----

FIG. 2



	1	50
NOGO-R1 Humano	~	GGSRLLAWVL WLQAWOVAAP CPGACVCVYNE
NOGO-R1 Murino	~	~MKRASA GGSRLLAUWL WLQAWRVATP CPGACVCVYNE
NOGO-R3 Murino	~	~MKRASS GGSRLLAUWL WLQAWRVATP CPGACVCVYNE
NOGO-R3 Humano	MSWQSGTTVT	QSPVQAAQVS GCCVELLLLL LAGELPLGG CPRDCVCYPA
NOGO-R2 Humano	~	MLPGLRRLLO APASACILLM LLALPLAAPS CPMCLTCYSS
Consenso	~	~
	LRR NT	LRR 1
NOGO-R1 Humano	PKVTTSCPQQ	GLQAVPVGIP
NOGO-R1 Murino	PKVTTSCPQQ	GLQAVPTGIP
NOGO-R3 Murino	P.MTVSCQAH	NFAAIPEGIP
NOGO-R3 Humano	P.PTVSCQAN	NFSSVPLSLP
NOGO-R2 Humano	P.PTVSCQAN	NFSSVPLSLP
Consenso	P-T-SC	N-I-FL-- N-I----- F-----L
	LRR 2	LRR 3
NOGO-R1 Humano	WLHSNVLARI	DAAAFTGLAL
NOGO-R1 Murino	WLHSNVLARI	DAAAFTGLTL
NOGO-R3 Murino	WIYSNNITEL	APNTFEGFVH
NOGO-R3 Humano	WIYSNNITEL	HPSTFEGFVH
NOGO-R2 Humano	WLFSNNLSLI	YPGTFRHLQA
Consenso	W-SN----	I-----F-----
	LRR 4	LRR 5
NOGO-R1 Humano	LDRCLQELG	PGLFRGLAL
NOGO-R1 Murino	LDRCLRELQ	PGLFRGLAL
NOGO-R3 Murino	LYKCGLSALP	AGIFGGLHSL
NOGO-R3 Humano	LYKCGLSALP	AGVFGGLHSL
NOGO-R2 Humano	LYRCQLSSLP	GNIFRGLVSL
Consenso	L--C-L--L--	---F-GL--L QYLYLQ-N--
	LRR 5	LRR 6
NOGO-R1 Humano	LDRCLQELG	PGLFRGLAL
NOGO-R1 Murino	LDRCLRELQ	PGLFRGLAL
NOGO-R3 Murino	LYKCGLSALP	AGIFGGLHSL
NOGO-R3 Humano	LYKCGLSALP	AGVFGGLHSL
NOGO-R2 Humano	LYRCQLSSLP	GNIFRGLVSL
Consenso	L--C-L--L--	---F-GL--L QYLYLQ-N--

FIG. 3, cont.

	LRR 6	LRR 7	
201	GNRISSVPER AFRGLHSIDR LLLHQNRVAH VHPAFERDLG RLMTLYLFAN	250	RLMTLYLFAN
NOGO-R1 Humano			
NOGO-R1 Murino	GNRIPSVPEH AFRGLHSIDR LLLHQNHVAR VHPAFERDLG RLMTLYLFAN		RLMTLYLFAN
NOGO-R3 Murino	GKMLWSLGG IFRGLVNLDR LLLHFNQLQW VHKAFHDLH RLTTFLFN		RLTTFLFN
NOGO-R3 Humano	GKMLWSLGG TFRGLVNLDR LLLHFNQLQW VHKAFHDLH RLTTFLFN		RLTTFLFN
NOGO-R2 Humano	GNRLRLITEH VFRGLGSLDR LLLHGNRLQG VHRAAFRGLS RLTTLYLFAN		RLTTLYLFAN
Consenso	GN----- --FRGL--LDR LLLH-N---- VH--AF--L-- RL--L-LF-N		
		LRR 8	
251	NSALPTEAL APLRALQYLR LNDNPWVDC RARPLWAWLQ KFRGSSSEVP	300	KFRGSSSEVP
NOGO-R1 Humano			
NOGO-R1 Murino	NSMLPAEVL MFLRSIQYLR LNDNPWVDC RARPLWAWLQ KFRGSSSEVP		KFRGSSSEVP
NOGO-R3 Murino	SLTELOQDCL APLVALEFLR LNGNWDGCG RARSLWENLR RFRGSSSAVP		RFRGSSSAVP
NOGO-R3 Humano	SLSELOQECI APLGALEFLR LNGNPDGCG RARSLWENLQ RFRGSSSAVP		RFRGSSSAVP
NOGO-R2 Humano	SLASLPGEAL ADLPSLEFLR LNANPWACDC RARPLWAWFQ RARVSSSDVT		RARVSSSDVT
Consenso	-L--L- ---L- --L--L--LR LN-N-W-C-C RAR-LW-W-- --R-SSS-V-		
		LRR CT	
301	CSLPQRLAGR DLKRLAANDL QGCVAATGPY HPIWTGRATD EEPLGLPKCC	350	EEPLGLPKCC
NOGO-R1 Humano			
NOGO-R1 Murino	CNLPQRLADR DLKRLAASDL EGCVAASGPF RPIQTSQLTD EELSLPKCC		EELSLPKCC
NOGO-R3 Murino	CATPELRQGO DLKLLRVEDF RNCITGPVSP. HQIKSHITIT SDRAARKEHH		SDRAARKEHH
NOGO-R3 Humano	CVSPGLRHGO DLKLLRAEDF RNCITGPASP. HQIKSHITIT TDRAARKEHH		TDRAARKEHH
NOGO-R2 Humano	CATPPERQGR DLRALREADF QACP.PAAP. TRPGSRA... .RGNSSSNIH		.RGNSSSNIH
Consenso	C--P----- DL--L--D- --C-----P- -----		
351	QPDAAADKASV LEPCRPASAG NALKGRVPPG DSPGNGSGP RHINDSPFGT	400	RHINDSPFGT
NOGO-R1 Humano			
NOGO-R1 Murino	QPDAAADKASV LEPCRPASAG NALKGRVPPG DTPPGNGSCP RHINDSPFGT		RHINDSPFGT
NOGO-R3 Murino	PSHGASRDKG HPCHPPGSR SGYK..... .KAGNCTSH RNRNQISKVS		RNRNQISKVS
NOGO-R3 Humano	SPICPTRSKG HPH....GPR FGHR..... .KPGKNCINP RNRNQISKAG		RNRNQISKAG
NOGO-R2 Humano	.LYGVA.EAG AP...PADPS TLVR..... .DLPA..... .EDSRGR		.EDSRGR
Consenso	-----		-----

FIG. 3, cont.

	401				450
NOGO-R1 Humano	LPGSAEPPPLT	AVRPEGSEPP	GF...PTSCP	RRRPGCSRKN	RTRSHCRLGQ
NOGO-R1 Murino	LPSSAEPPPLT	ALRPGGSEPP	GL...PTTGP	RRRPGCSRKN	RTRSHCRLGQ
NOGO-R3 Murino	.SGKELTELQ	DYAPDYQHKE	SFDIMPTARP	KRKGCARRT	PIRAPSGVQQ
NOGO-R· Humano	.AGKQAPPELP	DYAPDYQHKE	SFDIMPTARP	KRKGCARRT	PIRAPSGVQQ
NOGO-R2 Humano	.QGGDAPTED	DYWGGY....	GGED	QRGEQMCPGA	ACQAPPD...
Consenso	-----	-----	-----	-R-----	-----
	451		Supuestas Señales GPI		490
NOGO-R1 Humano	AGSGGGGTGD	SESGALPSL	TCSLTPLGLA	LVLWTVLGPC	
NOGO-R1 Murino	ACSGASGTGD	AECSGALPAL	ACSLAPLGLA	LVLWTVLGPC	
NOGO-R3 Murino		..ASSGTALG	APLLAWILGL	AVTLR~~~~	
NOGO-R· Humano		..ASSASSLG	ASLLAWITIGL	AVTLR~~~~	
NOGO-R2 Humano		..SRGPALSA	GLPS PLLCL	LLLVPHHL~~	
Consenso	-----	-----	-----	-----	-----

ES 2 341 608 T3

LISTA DE SECUENCIAS

<110> BIOGEN, INC.
YALE UNIVERSITY
5 STRITTMATTER, STEPHEN M.
CATE, RICHARD L.
SAH, DINAH W.Y.

<120> NOGO RECEPTOR HOMOLOGS

<130> A116PCT

<140>

<141>

<150> 60/238,361

<151> 2000-10-06

<160> 16

<170> PatentIn Ver. 2.1

<210> 17

<211> 1260

<212> DNA

<213> *Homo sapiens*

<400> 1

```

35      atgctgcccc ggctcaggcg cctgctgcaa gctcccgct cggcctgect cctgctgatg 60
      ctectggccc tgccccctggc ggccccccagc tgccccatgc tctgcacctg ctactcatcc 120
      ccgcccaccg tgagctgccca ggccaacaac ttctcctctg tgccgctgtc cctgccaccc 180
      agcactcagc gactcttcct gcagaacaac ctcacccgca cgctgcggcc aggacacctt 240
40      ggggtccaacc tgetcaccct gtggctcttc tccaacaacc tctccaccat ctacccgggc 300
      actttccgcc acttgcaagc cctggaggag ctggacctcg gtgacaaccg gcacctgcgc 360
      tcgctggagc ccgacacctt ccagggcctg gagcggtgc agtcgctgca ttgtaccgc 420
      tgccagctca gcagcctgcc cggcaacatc ttccgaggcc tggtcagcct gcagtacctc 480
      tacctccagg agaacagcct gctccacctc caggatgact tggtcgcgga cctggccaac 540
45      ctgagccacc tcttcctcca cgggaaccgc ctgcggtgc tcacagagca cgtgtttcgc 600
      ggcctgggca gcctggaccg gctgctgctg caccgggaacc ggctgcaggc cgtgcaccgc 660
      gcggccttcc gcggcctcag ccgcctcacc atcctctacc tggtcaacaa cagcctggcc 720
      tcgctgcccg gcgaggcgct cgcgcacctg ccctcgctcg agttcctgcg gctcaacgct 780
      aacccctggg cgtgcgactg ccgcgcgcgg ccgctctggg cctggttcca gcgcgcgcgc 840
50      gtgtccagct ccgacgtgac ctgcgccacc ccccgaggc gccagggccg agacctgcgc 900
      gcgctccgcg aggcagactt ccaggcgtgt ccgcccgcgg caccacgcg gccgggcagc 960
      cgcgcccgcg gcaacagctc ctccaaccac ctgtacgggg tggccgaggc cggggcgccc 1020
      ccagccgatc cctccacctt ctaccgagat ctgcctgccg aagactcgcg ggggcgcccag 1080
      ggcggggacg cgcctactga ggacgactac tgggggggct acgggggtga ggaccagcga 1140
55      ggggagcaga tgtgccccgg cgtgcctgc caggcgccc cggactccc aggccctgcg 1200
      ctctcggccg ggctccccag ccctctgctt tgectcctgc tcctggtgcc ccaccacctc 1260

```

<210> 2

<211> 420

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

ES 2 341 608 T3

<400> 2

	Met	Leu	Pro	Gly	Leu	Arg	Arg	Leu	Leu	Gln	Ala	Pro	Ala	Ser	Ala	Cys	
	1				5					10					15		
5	Leu	Leu	Leu	Met	Leu	Leu	Ala	Leu	Pro	Leu	Ala	Ala	Pro	Ser	Cys	Pro	
				20					25					30			
10	Met	Leu	Cys	Thr	Cys	Tyr	Ser	Ser	Pro	Pro	Thr	Val	Ser	Cys	Gln	Ala	
			35					40					45				
	Asn	Asn	Phe	Ser	Ser	Val	Pro	Leu	Ser	Leu	Pro	Pro	Ser	Thr	Gln	Arg	
		50					55					60					
15	Leu	Phe	Leu	Gln	Asn	Asn	Leu	Ile	Arg	Thr	Leu	Arg	Pro	Gly	Thr	Phe	
	65				70					75					80		
	Gly	Ser	Asn	Leu	Leu	Thr	Leu	Trp	Leu	Phe	Ser	Asn	Asn	Leu	Ser	Thr	
				85						90					95		
20	Ile	Tyr	Pro	Gly	Thr	Phe	Arg	His	Leu	Gln	Ala	Leu	Glu	Glu	Leu	Asp	
			100						105					110			
	Leu	Gly	Asp	Asn	Arg	His	Leu	Arg	Ser	Leu	Glu	Pro	Asp	Thr	Phe	Gln	
			115					120					125				
25	Gly	Leu	Glu	Arg	Leu	Gln	Ser	Leu	His	Leu	Tyr	Arg	Cys	Gln	Leu	Ser	
		130				135						140					
	Ser	Leu	Pro	Gly	Asn	Ile	Phe	Arg	Gly	Leu	Val	Ser	Leu	Gln	Tyr	Leu	
	145				150					155						160	
30	Tyr	Leu	Gln	Glu	Asn	Ser	Leu	Leu	His	Leu	Gln	Asp	Asp	Leu	Phe	Ala	
				165						170					175		
	Asp	Leu	Ala	Asn	Leu	Ser	His	Leu	Phe	Leu	His	Gly	Asn	Arg	Leu	Arg	
			180						185					190			
35	Leu	Leu	Thr	Glu	His	Val	Phe	Arg	Gly	Leu	Gly	Ser	Leu	Asp	Arg	Leu	
			195					200					205				
	Leu	Leu	His	Gly	Asn	Arg	Leu	Gln	Gly	Val	His	Arg	Ala	Ala	Phe	Arg	
		210				215						220					
40	Gly	Leu	Ser	Arg	Leu	Thr	Ile	Leu	Tyr	Leu	Phe	Asn	Asn	Ser	Leu	Ala	
	225				230					235						240	
	Ser	Leu	Pro	Gly	Glu	Ala	Leu	Ala	Asp	Leu	Pro	Ser	Leu	Glu	Phe	Leu	
				245					250					255			
45	Arg	Leu	Asn	Ala	Asn	Pro	Trp	Ala	Cys	Asp	Cys	Arg	Ala	Arg	Pro	Leu	
			260						265					270			
	Trp	Ala	Trp	Phe	Gln	Arg	Ala	Arg	Val	Ser	Ser	Ser	Asp	Val	Thr	Cys	
		275						280					285				
50	Ala	Thr	Pro	Pro	Glu	Arg	Gln	Gly	Arg	Asp	Leu	Arg	Ala	Leu	Arg	Glu	
		290				295						300					
	Ala	Asp	Phe	Gln	Ala	Cys	Pro	Pro	Ala	Ala	Pro	Thr	Arg	Pro	Gly	Ser	
	305				310					315					320		
	Arg	Ala	Arg	Gly	Asn	Ser	Ser	Ser	Asn	His	Leu	Tyr	Gly	Val	Ala	Glu	
				325					330					335			
60	Ala	Gly	Ala	Pro	Pro	Ala	Asp	Pro	Ser	Thr	Leu	Tyr	Arg	Asp	Leu	Pro	
			340					345						350			
	Ala	Glu	Asp	Ser	Arg	Gly	Arg	Gln	Gly	Gly	Asp	Ala	Pro	Thr	Glu	Asp	
		355				360						365					
65	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gly	Tyr	Gly	Gly	Glu	Asp	Gln	Arg	Gly	Glu	Gln	Met	

ES 2 341 608 T3

370 375 380

Cys Pro Gly Ala Ala Cys Gln Ala Pro Pro Asp Ser Arg Gly Pro Ala
385 390 395 400

Leu Ser Ala Gly Leu Pro Ser Pro Leu Leu Cys Leu Leu Leu Leu Val
405 410 415

Pro His His Leu
420

<210> 3
<211> 1383
<212> DNA
<213> *Mus sp.*

<400> 3

atgtcttggc agtctggaac cacagtgaca caatctcccg tgcaggctgc tcagggtctca 60
gggtgctgtg tggaaattgct gctgttgctg ctgctggag agctacctct ggggtgggtgt 120
tgtcctcgag actgtgtgtg ctacctgctg cccatgactg tcagctgcca ggcacacaac 180
tttctgcca tcccggaggg catcccagag gacagtgagc gcatcttctt gcagaacaat 240
cgcatcacct tccctccagca gggccacttc agccccgcca tgggtcacct ctggatctac 300
tccaacaaca tcactttcat tgctcccaac accttcgagg gctttgtgca tctggaggag 360
ctagaccttg gagacaaccg acagctgcga acgctggcac ccgagacctt ccaaggcctg 420
gtgaagcttc acgccctcta cctctataag tgtggactga gcgccctgcc cgcaggcatc 480
tttgggtggc tgcacagcct gcagtatctc tacttgagg acaaccatat cgagtacctc 540
caagatgaca tctttgtgga cctggtcaat ctgagtcact tgtttctcca tggtaacaag 600
ctatggagcc tgggccaagg catcttcccg ggcctgggtg acctggaccg gttgctgctg 660
catgagaacc agctacagtg ggttcaccac aaggctttcc atgacctcca caggctaacc 720
acctcttttc tcttcaacaa cagcctcact gagctgcagg gtgactgtct ggccccctg 780
gtggccttgg agttccttcg cctcaatggg aatgcttggg actgtggctg ccgggcacgt 840
tccctgtggg aatggtctgc aaggttccgt ggctctagct ctgctgtccc ctgctgcgacc 900
cccagctgc ggcaaggcca ggatctgaag ctgctgaggg tggaggactt ccggaactgc 960
acaggaccag tgtctcctca ccagatcaag tctcacacgc ttaccacctc tgacagggtc 1020
gcccgcagg agcaccatcc gtcccaggg gctccaggg acaaaggcca cccacatggc 1080
catccgctg gctccaggtc aggttacaag aaggcaggca agaactgcac cagccacagg 1140
aaccggaacc agatctctaa ggtgagctct gggaaagagc ttaccgaact gcaggactat 1200
gccccgact atcagcaca gttcagcttt gacatcatgc ccaccgcacg acccaagagg 1260
aagggaagt gtgctcgag gacccccatc cgtgccccca gtgggggtgca gcaggcatcc 1320
tcaggcacgg cccttggggc cccactcctg gcctggatac tggggctggc agtcactctc 1380
cgc 1383

<210> 4
<211> 461
<212> PRT
<213> *Mus sp.*

<400> 4

Met Ser Trp Gln Ser Gly Thr Thr Val Thr Gln Ser Pro Val Gln Ala
1 5 10 15

Ala Gln Val Ser Gly Cys Cys Val Glu Leu Leu Leu Leu Leu Ala
20 25 30

Gly Glu Leu Pro Leu Gly Gly Gly Cys Pro Arg Asp Cys Val Cys Tyr
35 40 45

Pro Ala Pro Met Thr Val Ser Cys Gln Ala His Asn Phe Ala Ala Ile
50 55 60

Pro Glu Gly Ile Pro Glu Asp Ser Glu Arg Ile Phe Leu Gln Asn Asn
65 70 75 80

ES 2 341 608 T3

Arg Ile Thr Phe Leu Gln Gln Gly His Phe Ser Pro Ala Met Val Thr
 85 90 95
 5 Leu Trp Ile Tyr Ser Asn Asn Ile Thr Phe Ile Ala Pro Asn Thr Phe
 100 105 110
 Glu Gly Phe Val His Leu Glu Glu Leu Asp Leu Gly Asp Asn Arg Gln
 115 120 125
 10 Leu Arg Thr Leu Ala Pro Glu Thr Phe Gln Gly Leu Val Lys Leu His
 130 135 140
 Ala Leu Tyr Leu Tyr Lys Cys Gly Leu Ser Ala Leu Pro Ala Gly Ile
 145 150 155 160
 15 Phe Gly Gly Leu His Ser Leu Gln Tyr Leu Tyr Leu Gln Asp Asn His
 165 170 175
 Ile Glu Tyr Leu Gln Asp Asp Ile Phe Val Asp Leu Val Asn Leu Ser
 180 185 190
 20 His Leu Phe Leu His Gly Asn Lys Leu Trp Ser Leu Gly Gln Gly Ile
 195 200 205
 25 Phe Arg Gly Leu Val Asn Leu Asp Arg Leu Leu Leu His Glu Asn Gln
 210 215 220
 Leu Gln Trp Val His His Lys Ala Phe His Asp Leu His Arg Leu Thr
 225 230 235 240
 30 Thr Leu Phe Leu Phe Asn Asn Ser Leu Thr Glu Leu Gln Gly Asp Cys
 245 250 255
 Leu Ala Pro Leu Val Ala Leu Glu Phe Leu Arg Leu Asn Gly Asn Ala
 260 265 270
 35 Trp Asp Cys Gly Cys Arg Ala Arg Ser Leu Trp Glu Trp Leu Arg Arg
 275 280 285
 Phe Arg Gly Ser Ser Ser Ala Val Pro Cys Ala Thr Pro Glu Leu Arg
 290 295 300
 40 Gln Gly Gln Asp Leu Lys Leu Leu Arg Val Glu Asp Phe Arg Asn Cys
 305 310 315 320
 45 Thr Gly Pro Val Ser Pro His Gln Ile Lys Ser His Thr Leu Thr Thr
 325 330 335
 Ser Asp Arg Ala Ala Arg Lys Glu His His Pro Ser His Gly Ala Ser
 340 345 350
 50 Arg Asp Lys Gly His Pro His Gly His Pro Pro Gly Ser Arg Ser Gly
 355 360 365
 Tyr Lys Lys Ala Gly Lys Asn Cys Thr Ser His Arg Asn Arg Asn Gln
 370 375 380
 55 Ile Ser Lys Val Ser Ser Gly Lys Glu Leu Thr Glu Leu Gln Asp Tyr
 385 390 395 400
 60 Ala Pro Asp Tyr Gln His Lys Phe Ser Phe Asp Ile Met Pro Thr Ala
 405 410 415
 Arg Pro Lys Arg Lys Gly Lys Cys Ala Arg Arg Thr Pro Ile Arg Ala

ES 2 341 608 T3

420 425 430
 Pro Ser Gly Val Gln Gln Ala Ser Ser Gly Thr Ala Leu Gly Ala Pro
 435 440 445
 5 Leu Leu Ala Trp Ile Leu Gly Leu Ala Val Thr Leu Arg
 450 455 460
 10 <210> 5
 <211> 473
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 15 <400> 5
 20 Met Lys Arg Ala Ser Ala Gly Gly Ser Arg Leu Leu Ala Trp Val Leu
 1 5 10 15
 Trp Leu Gln Ala Trp Gln Val Ala Ala Pro Cys Pro Gly Ala Cys Val
 20 25 30
 25 Cys Tyr Asn Glu Pro Lys Val Thr Thr Ser Cys Pro Gln Gln Gly Leu
 35 40 45
 Gln Ala Val Pro Val Gly Ile Pro Ala Ala Ser Gln Arg Ile Phe Leu
 50 55 60
 30 His Gly Asn Arg Ile Ser His Val Pro Ala Ala Ser Phe Arg Ala Cys
 65 70 75 80
 Arg Asn Leu Thr Ile Leu Trp Leu His Ser Asn Val Leu Ala Arg Ile
 85 90 95
 35 Asp Ala Ala Ala Phe Thr Gly Leu Ala Leu Leu Glu Gln Leu Asp Leu
 100 105 110
 Ser Asp Asn Ala Gln Leu Arg Ser Val Asp Pro Ala Thr Phe His Gly
 115 120 125
 40 Leu Gly Arg Leu His Thr Leu His Leu Asp Arg Cys Gly Leu Gln Glu
 130 135 140
 Leu Gly Pro Gly Leu Phe Arg Gly Leu Ala Ala Leu Gln Tyr Leu Tyr
 145 150 155 160
 45 Leu Gln Asp Asn Ala Leu Gln Ala Leu Pro Asp Asp Thr Phe Arg Asp
 165 170 175
 Leu Gly Asn Leu Thr His Leu Phe Leu His Gly Asn Arg Ile Ser Ser
 180 185 190
 50 Val Pro Glu Arg Ala Phe Arg Gly Leu His Ser Leu Asp Arg Leu Leu
 195 200 205
 Leu His Gln Asn Arg Val Ala His Val His Pro His Ala Phe Arg Asp
 210 215 220
 55 Leu Gly Arg Leu Met Thr Leu Tyr Leu Phe Ala Asn Asn Leu Ser Ala
 225 230 235 240
 Leu Pro Thr Glu Ala Leu Ala Pro Leu Arg Ala Leu Gln Tyr Leu Arg
 245 250 255
 60 Leu Asn Asp Asn Pro Trp Val Cys Asp Cys Arg Ala Arg Pro Leu Trp
 65

ES 2 341 608 T3

	260	265	270
5	Ala Trp Leu Gln Lys Phe Arg Gly Ser Ser Ser Glu Val Pro Cys Ser 275 280 285		
	Leu Pro Gln Arg Leu Ala Gly Arg Asp Leu Lys Arg Leu Ala Ala Asn 290 295 300		
10	Asp Leu Gln Gly Cys Ala Val Ala Thr Gly Pro Tyr His Pro Ile Trp 305 310 315 320		
	Thr Gly Arg Ala Thr Asp Glu Glu Pro Leu Gly Leu Pro Lys Cys Cys 325 330 335		
15	Gln Pro Asp Ala Ala Asp Lys Ala Ser Val Leu Glu Pro Gly Arg Pro 340 345 350		
	Ala Ser Ala Gly Asn Ala Leu Lys Gly Arg Val Pro Pro Gly Asp Ser 355 360 365		
20	Pro Pro Gly Asn Gly Ser Gly Pro Arg His Ile Asn Asp Ser Pro Phe 370 375 380		
	Gly Thr Leu Pro Gly Ser Ala Glu Pro Pro Leu Thr Ala Val Arg Pro 385 390 395 400		
25	Glu Gly Ser Glu Pro Pro Gly Phe Pro Thr Ser Gly Pro Arg Arg Arg 405 410 415		
	Pro Gly Cys Ser Arg Lys Asn Arg Thr Arg Ser His Cys Arg Leu Gly 420 425 430		
30	Gln Ala Gly Ser Gly Gly Gly Gly Thr Gly Asp Ser Glu Gly Ser Gly 435 440 445		
	Ala Leu Pro Ser Leu Thr Cys Ser Leu Thr Pro Leu Gly Leu Ala Leu 450 455 460		
35	Val Leu Trp Thr Val Leu Gly Pro Cys 465 470		

40 <210> 6
 <211> 440
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 45 <220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Secuencia de consenso
 50 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(4)
 <223> Aminoácido variable
 55 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)
 60 <223> Aminoácido variable
 <220>
 <221> MOD_RES
 65 <222> (9)..(10)
 <223> Aminoácido variable

ES 2 341 608 T3

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(13)
5 <223> Aminoácido variable

<220>
<221> MOD_RES
10 <222> (15)
<223> Aminoácido variable

<220>
15 <221> MOD_RES
<222> (18)..(25)
<223> Aminoácido variable

20 <220>
<221> MOD_RES
<222> (27).. (29)
25 <223> Aminoácido variable

<220>
<221> MOD_RES
30 <222> (31)..(34)
<223> Aminoácido variable

<220>
35 <221> MOD_RES
<222> (36)
<223> Aminoácido variable

40 <220>
<221> MOD_RES
<222> (39)..(40)
45 <223> Aminoácido variable

<220>
<221> MOD_RES
50 <222> (42)
<223> Aminoácido variable

<220>
55 <221> MOD_RES
<222> (44)..(50)
<223> Aminoácido variable

60 <220>
<221> MOD_RES
<222> (52).. (59)
65 <223> Aminoácido variable

ES 2 341 608 T3

<220>
<221> MOD_RES
<222> (62)..(63)
5 <223> Aminoácido variable

<220>
<221> MOD_RES
10 <222> (66).. (69)
<223> Aminoácido variable

<220>
15 <221> MOD_RES
<222> (71)..(74)
<223> Aminoácido variable

20 <220>
<221> MOD_RES
<222> (76)..(80)
25 <223> Aminoácido variable

<220>
<221> MOD_RES
30 <222> (83)
<223> Aminoácido variable

<220>
35 <221> MOD_RES
<222> (87)
<223> Aminoácido variable

40 <220>
<221> MOD_RES
<222> (90)..(91)
45 <223> Aminoácido variable

<220>
<221> MOD_RES
50 <222> (94)..(96)
<223> Aminoácido variable

<220>
55 <221> MOD_RES
<222> (98)
<223> Aminoácido variable

60 <220>
<221> MOD_RES
<222> (101)
65 <223> Aminoácido variable

ES 2 341 608 T3

<220>
<221> MOD_RES
<222> (104)..(105)
5 <223> Aminoácido variable

<220>
<221> MOD_RES
10 <222> (107)
<223> Aminoácido variable

<220>
15 <221> MOD_RES
<222> (109)
<223> Aminoácido variable

20 <220>
<221> MOD_RES
<222> (111)..(112)
25 <223> Aminoácido variable

<220>
<221> MOD_RES
30 <222> (114)
<223> Aminoácido variable

<220>
35 <221> MOD_RES
<222> (116)..(117)
<223> Aminoácido variable

40 <220>
<221> MOD_RES
<222> (119)..(122)
45 <223> Aminoácido variable

<220>
<221> MOD_RES
50 <222> (124)
<223> Aminoácido variable

<220>
55 <221> MOD_RES
<222> (127)..(128)
<223> Aminoácido variable

60 <220>
<221> MOD_RES
<222> (136)
65 <223> Aminoácido variable

ES 2 341 608 T3

<220>
<221> MOD_RES
<222> (138)..(141)
5 <223> Aminoácido variable

<220>
<221> MOD_RES
10 <222> (193)
<223> Aminoácido variable

<220>
15 <221> MOD_RES
<222> (146)
<223> Aminoácido variable

20 <220>
<221> MOD_RES
<222> (148)
25 <223> Aminoácido variable

<220>
<221> MOD_RES
30 <222> (151)
<223> Aminoácido variable

<220>
35 <221> MOD_RES
<222> (154)
<223> Aminoácido variable

40 <220>
<221> MOD_RES
<222> (162)..(170)
45 <223> Aminoácido variable

<220>
<221> MOD_RES
50 <222> (175)..(176)
<223> Aminoácido variable

<220>
55 <221> MOD_RES
<222> (184)
<223> Aminoácido variable

60 <220>
<221> MOD_RES
<222> (186)..(189)
65 <223> Aminoácido variable

ES 2 341 608 T3

<220>
<221> MOD_RES
<222> (192)..(193)
5 <223> Aminoácido variable

<220>
<221> MOD_RES
10 <222> (196)..(197)
<223> Aminoácido variable

<220>
15 <221> MOD_RES
<222> (199)
<223> Aminoácido variable

20 <220>
<221> MOD_RES
<222> (202)..(203)
25 <223> Aminoácido variable

<220>
<221> MOD_RES
30 <222> (205)
<223> Aminoácido variable

<220>
35 <221> MOD_RES
<222> (208)
<223> Aminoácido variable

40 <220>
<221> MOD_RES
<222> (210)
45 <223> Aminoácido variable

<220>
<221> MOD_RES
50 <222> (212)..(213)
<223> Aminoácido variable

<220>
55 <221> MOD_RES
<222> (215)..(218)
<223> Aminoácido variable

60 <220>
<221> MOD_RES
<222> (221)
65 <223> Aminoácido variable

ES 2 341 608 T3

<220>
<221> MOD_RES
<222> (223)..(224)
5 <223> Aminoácido variable

<220>
<221> MOD_RES
10 <222> (226)..(227)
<223> Aminoácido variable

<220>
15 <221> MOD_RES
<222> (232)
<223> Aminoácido variable

20 <220>
<221> MOD_RES
<222> (234)
25 <223> Aminoácido variable

<220>
<221> MOD_RES
30 <222> (236)
<223> Aminoácido variable

<220>
35 <221> MOD_RES
<222> (238)
<223> Aminoácido variable

40 <220>
<221> MOD_RES
<222> (243)
45 <223> Aminoácido variable

<220>
<221> MOD_RES
50 <222> (246)
<223> Aminoácido variable

<220>
55 <221> MOD_RES
<222> (248)..(251)
<223> Aminoácido variable

60 <220>
<221> MOD_RES
<222> (253)
65 <223> Aminoácido variable

ES 2 341 608 T3

<220>
<221> MOD_RES
<222> (257)
5 <223> Aminoácido variable

<220>
<221> MOD_RES
10 <222> (259)
<223> Aminoácido variable

<220>
15 <221> MOD_RES
<222> (261).. (262)
<223> Aminoácido variable

20 <220>
<221> MOD_RES
<222> (264).. (267)
25 <223> Aminoácido variable

<220>
<221> MOD_RES
30 <222> (269)
<223> Aminoácido variable

<220>
35 <221> MOD_RES
<222> (272)..(273)
<223> Aminoácido variable

40 <220>
<221> MOD_RES
<222> (275)..(277)
45 <223> Aminoácido variable

<220>
<221> MOD_RES
50 <222> (279)..(281)
<223> Aminoácido variable

<220>
55 <221> MOD_RES
<222> (283)..(287)
<223> Aminoácido variable

60 <220>
<221> MOD_RES
<222> (289)..(290)
65 <223> Aminoácido variable

ES 2 341 608 T3

<220>
<221> MOD_RES
<222> (292)..(328)
5 <223> Aminoácido variable

<220>
<221> MOD_RES
10 <222> (330)..(341)
<223> Aminoácido variable

<220>
15 <221> MOD_RES
<222> (344)..(346)
<223> Aminoácido variable

20 <220>
<221> MOD RES
<222> (348)..(399)
25 <223> Aminoácido variable

<220>
<221> MOD_RES
30 <222> (901)..(428)
<223> Aminoácido variable

<220>
35 <221> MOD_RES
<222> (431)..(439)
<223> Aminoácido variable

40

45

50

55

60

65

ES 2 341 608 T3

<400> 6

	Cys	Pro	Xaa	Xaa	Cys	Xaa	Cys	Tyr	Xaa	Xaa	Pro	Xaa	Xaa	Thr	Xaa	Ser
	1				5					10					15	
5	Cys	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Pro	Xaa	Xaa	Xaa	Pro	Xaa	Xaa
				20					25					30		
	Xaa	Xaa	Arg	Xaa	Phe	Leu	Xaa	Xaa	Asn	Xaa	Ile	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa
			35						40				45			
10	Xaa	Xaa	Phe	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Leu	Trp	Xaa	Xaa	Ser
			50					55				60				
	Asn	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Ile	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Phe	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa
15	65					70					75					80
	Leu	Glu	Xaa	Leu	Asp	Leu	Xaa	Asp	Asn	Xaa	Xaa	Leu	Arg	Xaa	Xaa	Xaa
					85					90					95	
20	Pro	Xaa	Thr	Phe	Xaa	Gly	Leu	Xaa	Xaa	Leu	Xaa	Leu	Xaa	Leu	Xaa	Xaa
				100					105					110		
	Cys	Xaa	Leu	Xaa	Xaa	Leu	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Phe	Xaa	Gly	Leu	Xaa	Xaa
			115						120				125			
25	Leu	Gln	Tyr	Leu	Tyr	Leu	Gln	Xaa	Asn	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Leu	Xaa	Asp
			130				135						140			
	Asp	Xaa	Phe	Xaa	Asp	Leu	Xaa	Asn	Leu	Xaa	His	Leu	Phe	Leu	His	Gly
30	145					150					155					160
	Asn	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Phe	Arg	Gly	Leu	Xaa	Xaa
					165					170					175	
35	Leu	Asp	Arg	Leu	Leu	Leu	His	Xaa	Asn	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Val	His	Xaa
				180					185					190		
	Xaa	Ala	Phe	Xaa	Xaa	Leu	Xaa	Arg	Leu	Xaa	Xaa	Leu	Xaa	Leu	Phe	Xaa
			195					200					205			
40	Asn	Xaa	Leu	Xaa	Xaa	Leu	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Leu	Ala	Xaa	Leu	Xaa	Xaa
			210				215					220				
	Leu	Xaa	Xaa	Leu	Arg	Leu	Asn	Xaa	Asn	Xaa	Trp	Xaa	Cys	Xaa	Cys	Arg
	225					230					235					240
45	Ala	Arg	Xaa	Leu	Trp	Xaa	Trp	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Arg	Xaa	Ser	Ser	Ser
				245						250					255	
	Xaa	Val	Xaa	Cys	Xaa	Xaa	Pro	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Gly	Xaa	Asp	Leu	Xaa
50				260					265					270		
	Xaa	Leu	Xaa	Xaa	Xaa	Asp	Xaa	Xaa	Xaa	Cys	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Pro
				275				280					285			
55	Xaa	Xaa	Pro	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa
			290				295					300				
	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa
	305					310					315					320
60	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Gly	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa
					325					330					335	
	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Pro	Pro	Xaa	Xaa	Xaa	Ser	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa
				340					345					350		
65	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa

ES 2 341 608 T3

	355	360	365
5	Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa	370	375
	Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa	385	390
10	Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa	405	410
	Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa	420	425
15	Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa	435	440
	<210> 7		
20	<211> 66		
	<212> PRT		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
25	<400> 7		
	Arg Ile Tyr Lys Gly Val Ile Gln Ala Ile Gln Lys Ser Asp Glu Gly	1	5
30	His Pro Phe Arg Ala Tyr Leu Glu Ser Glu Val Ala Ile Ser Glu Glu	20	25
	Leu Val Gln Lys Tyr Ser Asn Ser Ala Leu Gly His Val Asn Cys Thr	35	40
35	Ile Lys Glu Leu Arg Arg Leu Phe Leu Val Asp Asp Leu Val Asp Ser	50	55
	Leu Lys	65	
40	<210> 8		
	<211> 390		
45	<212> PRT		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 8		
50	Cys Pro Met Leu Cys Thr Cys Tyr Ser Ser Pro Pro Thr Val Ser Cys	1	5
	Gln Ala Asn Asn Phe Ser Ser Val Pro Leu Ser Leu Pro Pro Ser Thr	20	25
55	Gln Arg Leu Phe Leu Gln Asn Asn Leu Ile Arg Thr Leu Arg Pro Gly	35	40
	Thr Phe Gly Ser Asn Leu Leu Thr Leu Trp Leu Phe Ser Asn Asn Leu	50	55
60	Ser Thr Ile Tyr Pro Gly Thr Phe Arg His Leu Gln Ala Leu Glu Glu	65	70
	Leu Asp Leu Gly Asp Asn Arg His Leu Arg Ser Leu Glu Pro Asp Thr	85	90
65			95

ES 2 341 608 T3

Phe Gln Gly Leu Glu Arg Leu Gln Ser Leu His Leu Tyr Arg Cys Gln
 100 105 110
 5 Leu Ser Ser Leu Pro Gly Asn Ile Phe Arg Gly Leu Val Ser Leu Gln
 115 120 125
 Tyr Leu Tyr Leu Gln Glu Asn Ser Leu Leu His Leu Gln Asp Asp Leu
 130 135 140
 10 Phe Ala Asp Leu Ala Asn Leu Ser His Leu Phe Leu His Gly Asn Arg
 145 150 155 160
 Leu Arg Leu Leu Thr Glu His Val Phe Arg Gly Leu Gly Ser Leu Asp
 165 170 175
 15 Arg Leu Leu Leu His Gly Asn Arg Leu Gln Gly Val His Arg Ala Ala
 180 185 190
 Phe Arg Gly Leu Ser Arg Leu Thr Ile Leu Tyr Leu Phe Asn Asn Ser
 195 200 205
 20 Leu Ala Ser Leu Pro Gly Glu Ala Leu Ala Asp Leu Pro Ser Leu Glu
 210 215 220
 Phe Leu Arg Leu Asn Ala Asn Pro Trp Ala Cys Asp Cys Arg Ala Arg
 225 230 235 240
 25 Pro Leu Trp Ala Trp Phe Gln Arg Ala Arg Val Ser Ser Ser Asp Val
 245 250 255
 Thr Cys Ala Thr Pro Pro Glu Arg Gln Gly Arg Asp Leu Arg Ala Leu
 260 265 270
 30 Arg Glu Ala Asp Phe Gln Ala Cys Pro Pro Ala Ala Pro Thr Arg Pro
 275 280 285
 Gly Ser Arg Ala Arg Gly Asn Ser Ser Ser Asn His Leu Tyr Gly Val
 290 295 300
 35 Ala Glu Ala Gly Ala Pro Pro Ala Asp Pro Ser Thr Leu Tyr Arg Asp
 305 310 315 320
 Leu Pro Ala Glu Asp Ser Arg Gly Arg Gln Gly Gly Asp Ala Pro Thr
 325 330 335
 Glu Asp Asp Tyr Trp Gly Gly Tyr Gly Gly Glu Asp Gln Arg Gly Glu
 340 345 350
 40 Gln Met Cys Pro Gly Ala Ala Cys Gln Ala Pro Pro Asp Ser Arg Gly
 355 360 365
 Pro Ala Leu Ser Ala Gly Leu Pro Ser Pro Leu Leu Cys Leu Leu Leu
 370 375 380
 50 Leu Val Pro His His Leu
 385 390

<210> 9

<211> 421

<212> PRT

<213> *Mus sp.*

ES 2 341 608 T3

<400> 9

	Cys	Pro	Arg	Asp	Cys	Val	Cys	Tyr	Pro	Ala	Pro	Met	Thr	Val	Ser	Cys	
	1				5					10					15		
5	Gln	Ala	His	Asn	Phe	Ala	Ala	Ile	Pro	Glu	Gly	Ile	Pro	Glu	Asp	Ser	
				20					25					30			
	Glu	Arg	Ile	Phe	Leu	Gln	Asn	Asn	Arg	Ile	Thr	Phe	Leu	Gln	Gln	Gly	
10				35				40					45				
	His	Phe	Ser	Pro	Ala	Met	Val	Thr	Leu	Trp	Ile	Tyr	Ser	Asn	Asn	Ile	
		50					55					60					
15	Thr	Phe	Ile	Ala	Pro	Asn	Thr	Phe	Glu	Gly	Phe	Val	His	Leu	Glu	Glu	
	65					70					75					80	
	Leu	Asp	Leu	Gly	Asp	Asn	Arg	Gln	Leu	Arg	Thr	Leu	Ala	Pro	Glu	Thr	
					85					90					95		
20	Phe	Gln	Gly	Leu	Val	Lys	Leu	His	Ala	Leu	Tyr	Leu	Tyr	Lys	Cys	Gly	
				100					105					110			
	Leu	Ser	Ala	Leu	Pro	Ala	Gly	Ile	Phe	Gly	Gly	Leu	His	Ser	Leu	Gln	
25				115				120					125				
	Tyr	Leu	Tyr	Leu	Gln	Asp	Asn	His	Ile	Glu	Tyr	Leu	Gln	Asp	Asp	Ile	
		130					135					140					
30	Phe	Val	Asp	Leu	Val	Asn	Leu	Ser	His	Leu	Phe	Leu	His	Gly	Asn	Lys	
	145					150					155					160	
	Leu	Trp	Ser	Leu	Gly	Gln	Gly	Ile	Phe	Arg	Gly	Leu	Val	Asn	Leu	Asp	
				165						170					175		
35	Arg	Leu	Leu	Leu	His	Glu	Asn	Gln	Leu	Gln	Trp	Val	His	His	Lys	Ala	
				180					185					190			
	Phe	His	Asp	Leu	His	Arg	Leu	Thr	Thr	Leu	Phe	Leu	Phe	Asn	Asn	Ser	
			195					200					205				
40	Leu	Thr	Glu	Leu	Gln	Gly	Asp	Cys	Leu	Ala	Pro	Leu	Val	Ala	Leu	Glu	
		210					215						220				
	Phe	Leu	Arg	Leu	Asn	Gly	Asn	Ala	Trp	Asp	Cys	Gly	Cys	Arg	Ala	Arg	
	225					230					235					240	
45	Ser	Leu	Trp	Glu	Trp	Leu	Arg	Arg	Phe	Arg	Gly	Ser	Ser	Ser	Ala	Val	
				245						250					255		
	Pro	Cys	Ala	Thr	Pro	Glu	Leu	Arg	Gln	Gly	Gln	Asp	Leu	Lys	Leu	Leu	
50				260					265					270			
	Arg	Val	Glu	Asp	Phe	Arg	Asn	Cys	Thr	Gly	Pro	Val	Ser	Pro	His	Gln	
			275					280					285				
55	Ile	Lys	Ser	His	Thr	Leu	Thr	Thr	Ser	Asp	Arg	Ala	Ala	Arg	Lys	Glu	
		290					295					300					
	His	His	Pro	Ser	His	Gly	Ala	Ser	Arg	Asp	Lys	Gly	His	Pro	His	Gly	
	305					310					315					320	
60	His	Pro	Pro	Gly	Ser	Arg	Ser	Gly	Tyr	Lys	Lys	Ala	Gly	Lys	Asn	Cys	
					325					330					335		
65	Thr	Ser	His	Arg	Asn	Arg	Asn	Gln	Ile	Ser	Lys	Val	Ser	Ser	Gly	Lys	

ES 2 341 608 T3

	340	345	350
	Glu Leu Thr	Glu Leu Gln Asp Tyr Ala Pro Asp Tyr	Gln His Lys Phe
	355	360	365
5	Ser Phe Asp Ile Met Pro Thr Ala Arg Pro Lys Arg Lys Gly Lys Cys		
	370	375	380
10	Ala Arg Arg Thr Pro Ile Arg Ala Pro Ser Gly Val Gln Gln Ala Ser		
	385	390	395
	Ser Gly Thr Ala Leu Gly Ala Pro Leu Leu Ala Trp Ile Leu Gly Leu		
	405	410	415
15	Ala Val Thr Leu Arg		
	420		

<210> 10
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Secuencia de consenso
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(4)
 <223> Aminoácido variable
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)
 <223> Aminoácido variable
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9).. (10)
 <223> Aminoácido variable
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12).. (13)
 <223> Aminoácido variable
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (15)
 <223> Aminoácido variable
 <400> 10

65	Cys Pro Xaa Xaa Cys Xaa Cys Tyr Xaa Xaa Pro Xaa Xaa Thr Xaa Ser
	1 5 10 15
	Cys

ES 2 341 608 T3

<210> 11
<211> 50
<212> PRT
5 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Secuencia de consenso
10
<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)
15 <223> Aminoácido variable

<220>
<221> MOD_RES
20 <222> (4)
<223> Aminoácido variable

<220>
<221> MOD_RES
25 <222> (6)
<223> Aminoácido variable
30
<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)
35 <223> Aminoácido variable

<220>
<221> MOD_RES
40 <222> (14)
<223> Aminoácido variable

<220>
<221> MOD_RES
45 <222> (16)..(19)
<223> Aminoácido variable
50
<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)
55 <223> Aminoácido variable

<220>
<221> MOD_RES
60 <222> (25)
<223> Aminoácido variable

<220>
65 <221> MOD_RES

ES 2 341 608 T3

<222> (27)
 <223> Aminoácido variable

5 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (29)..(30)
 <223> Aminoácido variable

10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (32)..(35)
 15 <223> Aminoácido variable

<220>
 20 <221> MOD_RES
 <222> (37)
 <223> Aminoácido variable

25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (40)..(41)
 <223> Aminoácido variable

30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (43)..(45)
 35 <223> Aminoácido variable

<220>
 40 <221> MOD_RES
 <222> (47)..(49)
 <223> Aminoácido variable

45 <400> 11

Asn Xaa Trp Xaa Cys Xaa Cys Arg Ala Arg Xaa Leu Trp Xaa Trp Xaa
 1 5 10 15

50 Xaa Xaa Xaa Arg Xaa Ser Ser Ser Xaa Val Xaa Cys Xaa Xaa Pro Xaa
 20 25 30

Xaa Xaa Xaa Gly Xaa Asp Leu Xaa Xaa Leu Xaa Xaa Xaa Asp Xaa Xaa
 35 40 45

55 Xaa Cys
 50

60 <210> 12
 <211> 196
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

65 <220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Secuencia de consenso

ES 2 341 608 T3

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)
5 <223> Aminoácido variable

<220>
<221> MOD_RES
10 <222> (5)..(6)
<223> Aminoácido variable

<220>
15 <221> MOD_RES
<222> (8)
<223> Aminoácido variable

20 <220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(16)
25 <223> Aminoácido variable

<220>
<221> MOD_RES
30 <222> (18)..(25)
<223> Aminoácido variable

<220>
35 <221> MOD_RES
<222> (28)..(29)
<223> Aminoácido variable

40 <220>
<221> MOD_RES
<222> (32)..(35)
45 <223> Aminoácido variable

<220>
<221> MOD_RES
50 <222> (37)..(40)
<223> Aminoácido variable

<220>
55 <221> MOD_RES
<222> (42)..(46)
<223> Aminoácido variable

60 <220>
<221> MOD_RES
<222> (49)
65 <223> Aminoácido variable

ES 2 341 608 T3

<220>
<221> MOD_RES
<222> (53)
5 <223> Aminoácido variable

<220>
<221> MOD_RES
10 <222> (56)..(57)
<223> Aminoácido variable

<220>
15 <221> MOD_RES
<222> (60)..(62)
<223> Aminoácido variable

20 <220>
<221> MOD_RES
<222> (64)
25 <223> Aminoácido variable

<220>
<221> MOD_RES
30 <222> (67)
<223> Aminoácido variable

<220>
35 <221> MOD_RES
<222> (70)..(71)
<223> Aminoácido variable

40 <220>
<221> MOD_RES
<222> (73)
45 <223> Aminoácido variable

<220>
<221> MOD_RES
50 <222> (75)
<223> Aminoácido variable

<220>
55 <221> MOD_RES
<222> (77)..(78)
<223> Aminoácido variable

60 <220>
<221> MOD_RES
<222> (80)
65 <223> Aminoácido variable

ES 2 341 608 T3

<220>
<221> MOD_RES
<222> (82)..(B3)
5 <223> Aminoácido variable

<220>
<221> MOD_RES
10 <222> (85)..(88)
<223> Aminoácido variable

<220>
15 <221> MOD_RES
<222> (90)
<223> Aminoácido variable

20 <220>
<221> MOD_RES
<222> (93)..(94)
25 <223> Aminoácido variable

<220>
<221> MOD_RES
30 <222> (102)
<223> Aminoácido variable

<220>
35 <221> MOD_RES
<222> (104)..(107)
<223> Aminoácido variable

40 <220>
<221> MOD_RES
<222> (109)
45 <223> Aminoácido variable

<220>
<221> MOD_RES
50 <222> (112)
<223> Aminoácido variable

<220>
55 <221> MOD_RES
<222> (114)
<223> Aminoácido variable

60 <220>
<221> MOD_RES
<222> (117)
65 <223> Aminoácido variable

ES 2 341 608 T3

<220>
<221> MOD_RES
<222> (120)
5 <223> Aminoácido variable

<220>
<221> MOD_RES
10 <222> (128)..(136)
<223> Aminoácido variable

<220>
15 <221> MOD_RES
<222> (141)..(142)
<223> Aminoácido variable

20 <220>
<221> MOD_RES
<222> (150)
25 <223> Aminoácido variable

<220>
<221> MOD_RES
30 <222> (152)..(155)
<223> Aminoácido variable

<220>
35 <221> MOD_RES
<222> (158)..(159)
<223> Aminoácido variable

40 <220>
<221> MOD_RES
<222> (162)..(163)
45 <223> Aminoácido variable

<220>
<221> MOD_RES
50 <222> (165)
<223> Aminoácido variable

<220>
55 <221> MOD_RES
<222> (168)..(169)
<223> Aminoácido variable

60 <220>
<221> MOD_RES
<222> (171)
65 <223> Aminoácido variable

ES 2 341 608 T3

<220>
<221> MOD_RES
<222> (174)
5 <223> Aminoácido variable

<220>
<221> MOD_RES
10 <222> (176)
<223> Aminoácido variable

<220>
15 <221> MOD_RES
<222> (178)..(179)
<223> Aminoácido variable

20 <220>
<221> MOD_RES
<222> (181)..(184)
25 <223> Aminoácido variable

<220>
<221> MOD_RES
30 <222> (187)
<223> Aminoácido variable

<220>
35 <221> MOD_RES
<222> (189)..(190)
<223> Aminoácido variable

40 <220>
<221> MOD_RES
<222> (192)..(193)
45 <223> Aminoácido variable

50

55

60

65

ES 2 341 608 T3

<400> 12

```

Arg Xaa Phe Leu Xaa Xaa Asn Xaa Ile Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1      5      10      15
5  Phe Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Leu Trp Xaa Xaa Ser Asn Xaa
    20      25      30
    Xaa Xaa Xaa Ile Xaa Xaa Xaa Xaa Phe Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Leu Glu
    35      40      45
10  Xaa Leu Asp Leu Xaa Asp Asn Xaa Xaa Leu Arg Xaa Xaa Xaa Pro Xaa
    50      55      60
    Thr Phe Xaa Gly Leu Xaa Xaa Leu Xaa Leu Xaa Leu Xaa Xaa Cys Xaa
    65      70      75      80
15  Leu Xaa Xaa Leu Xaa Xaa Xaa Xaa Phe Xaa Gly Leu Xaa Xaa Leu Gln
    85      90      95
    Tyr Leu Tyr Leu Gln Xaa Asn Xaa Xaa Xaa Xaa Leu Xaa Asp Asp Xaa
    100     105     110
20  Phe Xaa Asp Leu Xaa Asn Leu Xaa His Leu Phe Leu His Gly Asn Xaa
    115     120     125
    Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Phe Arg Gly Leu Xaa Xaa Leu Asp
    130     135     140
25  Arg Leu Leu Leu His Xaa Asn Xaa Xaa Xaa Xaa Val His Xaa Xaa Ala
    145     150     155     160
    Phe Xaa Xaa Leu Xaa Arg Leu Xaa Xaa Leu Xaa Leu Phe Xaa Asn Xaa
    165     170     175
30  Leu Xaa Xaa Leu Xaa Xaa Xaa Xaa Leu Ala Xaa Leu Xaa Xaa Leu Xaa
    180     185     190
    Xaa Leu Arg Leu
    195

```

<210> 13

<211> 1176

40 <212> DNA

<213> *Homo sapiens*

<400> 13

```

gagggcatcc ccgtggacag cgagcgcgtc ttcttcgaga acaaccgcat cggcctcctc 60
cagcccggcc acttcagccc cgccatgggtc accctgtgga tctactcgaa caacatcacc 120

tacatccacc ccagcacctt cgagggcttc gtgcacctgg aggagctgga cctcggcgac 180
aaccggcagc tgcggacgct ggcacccgag accttcagg gcctggtgaa gcttcacgcc 240
ctctacctct acaagtgtgg gctcagcgcc ttgcccggcg gcgtcttttg cggcctgcac 300
agcctgcagt acctctacct gcaggacaac cacatcgagt acctccagga cgacatcttc 360
gtggacctgg tcaacctcag ccacctgttt ctccacggca acaagctgtg gagtctgggc 420
ccgggcacct tccggggcct ggtgaacctg gaccgtcttt tgctgcacga gaaccagctg 480
cagtgggtcc accacaaggc attccacgac ctccgcaggc tgaccacctt cttcctcttc 540
aacaacagcc tctcggagct gcagggtgag tgccctggccc cgctgggggc cctggagttc 600
ctccgcctca acggcaaccc ctgggactgt ggttgtcgcg cgcgctccct gtgggaatgg 660
ctgcagaggt tccggggctc cagctccgct gtcccctgtg tgcctcctgg gctgcggcac 720
ggccaggacc tgaagctgct gagggccgag gacttcggga actgcacggg accagcgtcc 780
ccgcaccaga tcaagtcaca cacgctcacc accaccgaca gggccgcccg caaggaacac 840
cactcacccc acggcccccac caggagcaag ggccacccgc acggcccccg gccgggccac 900
aggaagccgg ggaagaactg caccaacccc aggaaccgca atcagatctc taaggcgggc 960
gccgggaaac aggcccccga gctgccagac tatgccccag actaccagca caagttcagt 1020
tttgacatca tgccctacggc ccggcccaag aggaagggca agtggtgccc caggaccccc 1080
atccgtgccc ccagcggggt gcagcaggcc tcctcggcca gtccctggg ggcctccctc 1140
ctggcctgga cactggggct ggcggtcact ctccgc 1176

```

<210> 14

<211> 392

ES 2 341 608 T3

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

5 <400> 14

	Glu	Gly	Ile	Pro	Val	Asp	Ser	Glu	Arg	Val	Phe	Leu	Gln	Asn	Asn	Arg	1	5	10	15
	Ile	Gly	Leu	Leu	Gln	Pro	Gly	His	Phe	Ser	Pro	Ala	Met	Val	Thr	Leu	20	25	30	
10	Trp	Ile	Tyr	Ser	Asn	Asn	Ile	Thr	Tyr	Ile	His	Pro	Ser	Thr	Phe	Glu	35	40	45	
	Gly	Phe	Val	His	Leu	Glu	Glu	Leu	Asp	Leu	Gly	Asp	Asn	Arg	Gln	Leu	50	55	60	
15	Arg	Thr	Leu	Ala	Pro	Glu	Thr	Phe	Gln	Gly	Leu	Val	Lys	Leu	His	Ala	65	70	75	80
	Leu	Tyr	Leu	Tyr	Lys	Cys	Gly	Leu	Ser	Ala	Leu	Pro	Ala	Gly	Val	Phe	85	90	95	
20	Gly	Gly	Leu	His	Ser	Leu	Gln	Tyr	Leu	Tyr	Leu	Gln	Asp	Asn	His	Ile	100	105	110	
	Glu	Tyr	Leu	Gln	Asp	Asp	Ile	Phe	Val	Asp	Leu	Val	Asn	Leu	Ser	His	115	120	125	
25	Leu	Phe	Leu	His	Gly	Asn	Lys	Leu	Trp	Ser	Leu	Gly	Pro	Gly	Thr	Phe	130	135	140	
	Arg	Gly	Leu	Val	Asn	Leu	Asp	Arg	Leu	Leu	Leu	His	Glu	Asn	Gln	Leu	145	150	155	160
30	Gln	Trp	Val	His	His	Lys	Ala	Phe	His	Asp	Leu	Arg	Arg	Leu	Thr	Thr	165	170	175	
	Leu	Phe	Leu	Phe	Asn	Asn	Ser	Leu	Ser	Glu	Leu	Gln	Gly	Glu	Cys	Leu	180	185	190	
35	Ala	Pro	Leu	Gly	Ala	Leu	Glu	Phe	Leu	Arg	Leu	Asn	Gly	Asn	Pro	Trp	195	200	205	
	Asp	Cys	Gly	Cys	Arg	Ala	Arg	Ser	Leu	Trp	Glu	Trp	Leu	Gln	Arg	Phe	210	215	220	
40	Arg	Gly	Ser	Ser	Ser	Ala	Val	Pro	Cys	Val	Ser	Pro	Gly	Leu	Arg	His	225	230	235	240
	Gly	Gln	Asp	Leu	Lys	Leu	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Phe	Arg	Asn	Cys	Thr	245	250	255	
45	Gly	Pro	Ala	Ser	Pro	His	Gln	Ile	Lys	Ser	His	Thr	Leu	Thr	Thr	Thr	260	265	270	
	Asp	Arg	Ala	Ala	Arg	Lys	Glu	His	His	Ser	Pro	His	Gly	Pro	Thr	Arg	275	280	285	
50	Ser	Lys	Gly	His	Pro	His	Gly	Pro	Arg	Pro	Gly	His	Arg	Lys	Pro	Gly	290	295	300	
	Lys	Asn	Cys	Thr	Asn	Pro	Arg	Asn	Arg	Asn	Gln	Ile	Ser	Lys	Ala	Gly	305	310	315	320
55	Ala	Gly	Lys	Gln	Ala	Pro	Glu	Leu	Pro	Asp	Tyr	Ala	Pro	Asp	Tyr	Gln	325	330	335	
	His	Lys	Phe	Ser	Phe	Asp	Ile	Met	Pro	Thr	Ala	Arg	Pro	Lys	Arg	Lys	340	345	350	
60	Gly	Lys	Cys	Ala	Arg	Arg	Thr	Pro	Ile	Arg	Ala	Pro	Ser	Gly	Val	Gln	355	360	365	
	Gln	Ala	Ser	Ser	Ala	Ser	Ser	Leu	Gly	Ala	Ser	Leu	Leu	Ala	Trp	Thr	370	375	380	
65	Leu	Gly	Leu	Ala	Val	Thr	Leu	Arg									385	390		

<210> 15
 <211> 143899
 <212> DNA
 5 <213> *Homo sapiens*

 <220>
 <221> base modificada
 10 <222> (2044)..(2144)
 <223> a, t, c, g, otra o desconocida

 <220>
 15 <221> base_modificada
 <222> (6609)
 <223> a, t, c, g, otra o desconocida

 20 <220>
 <221> base modificada
 <222> (6625)..(6729)
 25 <223> a, t, c, g, otra o desconocida

 <220>
 <221> base modificada
 30 <222> (14153)..(14252)
 <223> a, t, c, g, otra o desconocida

 <220>
 35 <221> base_modificada
 <222> (19512)..(19611)
 <223> a, t, c, g, otra o desconocida

 40 <220>
 <221> base modificada
 <222> (22595)..(22694)
 45 <223> a, t, c, g, otra o desconocida

 <220>
 <221> base_modificada
 50 <222> (27825)..(27924)
 <223> a, t, c, g, otra o desconocida

 <220>
 55 <221> base modificada
 <222> (34953)..(35052)
 <223> a, t, c, g, otra o desconocida

 60 <220>
 <221> base modificada
 <222> (40783)..(40882)
 65 <223> a, t, c, g, otra o desconocida

ES 2 341 608 T3

<220>
 <221> base modificada
 <222> (49000)..(49099)
 5 <223> a, t, c, g, otra o desconocida

 <220>
 <221> base modificada
 10 <222> (62884)..(62983)
 <223> a, t, c, g, otra o desconocida

 <220>
 15 <221> base modificada
 <222> (75528)..(75627)
 <223> a, t, c, g, otra o desconocida

 20 <220>
 <221> base modificada
 <222> (87944)..(88043)
 25 <223> a, t, c, g, otra o desconocida

 <220>
 <221> base modificada
 30 <222> (111030)..(111129)
 <223> a, t, c, g, otra o desconocida

 <400> 15
 35

 aagcacatac aggtgacatt acagaactga cagttatgcc aggcactgta cttagccccct 60
 ataccatcct caaacagctg tatgatgtag attgggtatt aaccccatta ataacaaaag 120
 tacaggggaac aaagtgactt tccaaaggtc atgccattca aaggagggtg aatcttaggt 180
 40 tggacgcagg ctgtctgact ctggagtctg aggtgttaat gctgcctcct ccatgggaac 240
 agcccaagtg aaaaacagct gatccactct tcattttactt ggcacatctgtg ctaagctggt 300
 ccctgagcca agctctgagc aacagaaaca gaagctctgc attaggagct tgtgagcatg 360
 tcaatgccgg gtaaaggagt gctggaaacc gctgggatgg ccgccgagca ctaggccgtt 420
 gaagggtggg tctgtgtgac tggttcctct acactctggc ctggctgcct gcaggaagaa 480
 gatcaagctg agtgggctgg ccctggacca caaggtgaca ggtgacctct tctacaccca 540
 45 tgtgaccacc atggggccaga ggctcagcca gaaggccccc agcctggagg acggttcgga 600
 tgccttcattg tcaccccagg atgttcgggg cacctcagaa aaccttcctg agagtgagtg 660
 tctggtcaag gtgccggcct tgggggtag tgatgggtgg tcctcatatt cagtgagcac 720
 tcatggttga gtattttatt gcacccctct tcagtcctta caacacccca tgatgtaggt 780
 ggggcatgct cctcattttac agatggggcac atcaaagctc agctaacgct gggaaagttca 840
 50 gattcagggt taccctgctg gattcctggg attggggagg gaggagcttc caaaatgggg 900

55

60

65

ES 2 341 608 T3

	acaagggtctc	tgggcctgtc	gggtagctgg	tttccctcagg	gcccccttgca	acctctgagc	960
	ttattgcatc	aggtgcagcc	aggcccgtga	gcctcctggc	aggggtcctc	cacacctggc	1020
	tgtctttttgc	cccctgctgg	tcacaggagg	agctgcagca	cctgcctggg	ctgctctca	1080
	ggagggtaca	tgaagatccc	aggaccgcca	gctccatgat	aagtgggaagg	agctccttgg	1140
5	agtcaggagc	gggagttgag	gagtttgagt	cctgctctcc	agttataggc	tatgtgacct	1200
	gtgtagatca	cctaaccctg	ctcttgattt	ccttacctct	taaactagca	ctaaaagcac	1260
	cccacaaact	gtaaagttag	ttgtgatgat	tgaatgacac	catgggtgtg	gaagctcttt	1320
	gtaaagtgca	aaacgggtgtg	cagtttgagg	gtggttacc	ccagtgcga	ttctcagagg	1380
	gcaacatggc	taagggcacg	agctggagtt	aggctgacct	gctgcttcca	gccctgtgag	1440
10	cttgagcaag	tcatttaact	tcctgagctg	cagtttcctc	atcagtaaaa	tgtgataagg	1500
	atagggttgt	tgtaaagattt	tattaaatgg	ggtaataaat	gtcaagtatg	tagcccatag	1560
	tgagtgtctc	agagtttttt	tcttttgttt	ctttccccc	cgccccgaga	tggagcctta	1620
	ctctgttgcc	caggctggag	tgcatgtggc	tgatcttggc	tcactgcaac	ctccgcctcc	1680
	cgggttcaag	caattctcct	gcctcagcct	cccaatagc	tgggactaca	ggcgtgcacc	1740
	accatgctcg	gctaattttt	gtacttttag	tagagacggg	gtttcaccat	gttggccagg	1800
15	ctggctctga	actcctgacc	tcatgatgct	ctgcctcag	ccccgaaag	tttgggatt	1860
	acaagtgtga	gccccctgtc	cctgccagg	ttttttttt	ttttttttt	tgtaaaacac	1920
	ccacagggtg	ttgctgttgc	ctgggctgga	gtgctgtagt	gcaatcatag	ttcactgcag	1980
	ccttgacctc	ctgggctcaa	gtgatcctcc	tgcctcagcc	tcctgagtag	ctgggaatac	2040
	aggnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	2100
20	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	2160
	agacagggtt	ttcccaatgt	tggccaaggc	tggtctaaaa	ctcccaacct	caggtgatcc	2220
	acccacctca	gcctcccaaa	gtactgggat	tacaggcgtg	agacaccgtg	cccagccagg	2280
	aggcttattt	tcttgataaa	ttaccagtc	tacaggtatt	ctctacagcg	atgcaagaac	2340
	agcctaatac	atccaggctc	agcatcagtg	gaccaggtg	ggagagctta	agatgtcaag	2400
	gtctgaatgc	cgcttccaca	cacctttggg	acctaggga	tcctctctct	tttctttttt	2460
25	cagtagaaga	tggtatcttc	tcctttctct	gaccagtagt	tggtgatggt	ttcagagata	2520
	gtttttcagt	caagatatat	ttcagtggct	tcactgagcc	caagttccct	cgctctctta	2580
	ggactttatt	tccttgtttc	tagaagaggg	ataacacata	ttttctaagg	tggttgtgag	2640
	attaagggag	ctggtagcgg	gtggtgcata	aggacaggat	agagcaatgg	tgagaccact	2700
	caaaaagcga	aaagttagacc	tgcgagggtg	acacttatca	aatcagcaca	cagtgggagt	2760
30	ggaaggaatg	tcctcatca	gttacaatat	ttggagagt	caagttatag	aaaaccagc	2820
	cctggccggg	cgcggtgggt	atcccgacac	ctgacccac	tttgggaggg	tgaggcaggt	2880
	ggatcacgag	gtcaggagtt	caagaccagc	ctgaccaacg	tggtgaaacc	ccacctctac	2940
	taaaaataca	aaatttagctg	ggcgtggtgg	tggtgtcctg	taactctgagc	tactcaggag	3000
	gctgaggcac	gagaatcact	tgaaccgggg	agggtggagt	tgcatgtgagc	cgagatcgca	3060
	ccactgtcact	ccagcctggg	caacagagcg	agactccatc	tcaaacgaaa	aaaaaaaaag	3120
35	aaagaaaacc	cagctctaac	tggcttaaac	agtaagaaga	tctattatat	tatccatctc	3180
	aggcagcagc	aagcccagag	gtaggggact	ccaagggttg	ttgatccagg	gcttaacgat	3240
	gtcatcaaa	acccaggttc	tttctgtctc	ggcacctctg	ctctcagggc	cagcttcac	3300
	ctagcccgga	ttgttctgt	cttgattaca	agtgtgctgc	tgggcccagca	gacgtgcct	3360
	gcctccctgt	tcactctcag	aagttagaa	tggtcccttc	ccagtcattg	aatgaaagag	3420
40	tttctttct	gtctgggatt	gcttaggtcc	acccacctga	agccaatgac	tgccaccagg	3480
	aaggtaatat	acactgattg	tcttaagtca	gggttcctga	gccagtcttg	ggcaaggagt	3540
	gtgatactgt	catgattgtc	ttgggctcat	cagggcagct	ctgcagatga	gatcaaaact	3600
	caagctacat	tattctgaac	agtgggaagt	aggaaagaga	cattttggga	gatacaaaac	3660
	acaatgtcta	tcccatatcc	ctaggtccag	gtcacagtgt	cttggttgga	catcaaatgt	3720
45	agaaaaagaa	agactgtcca	tccattttatc	tacctattca	tctgggtttt	gatttttttt	3780
	aaattttatt	ttaagacatt	ctcactctgt	caccagacct	ggagtgcagt	ggtttgatca	3840
	tggtctatgg	cagcctcaac	ctcccaggct	caagtgaacc	tcccatgctc	aagtgtacct	3900
	cctacctcag	cctcccaagt	agctagaact	aaagggtgcat	gccaccacgc	tcagtttaatt	3960
	tttgcatttt	ttgtagagat	ggggtttcgt	catgatgccc	atgctagtct	ggaattcctg	4020
	aactcaagca	atatgcctgc	ctttgcctcc	caaaatgctg	ggattgtagg	catgagccac	4080
50	tgctcctggg	tcactgtttt	aataatttat	gaaacaacta	ctgggtgctg	agcagcgggc	4140
	caggggctgg	agatctagca	gggaccaggc	agatctctgc	caagtcgttg	gtttctttaa	4200
	ggttttgtct	ataattcccc	ttttcttttc	tctttctgtt	ttttcttttc	ctttcttttc	4260
	ttctttcttt	tttttttttt	gagacagagt	ctcactctgt	tacccaggct	ggagtgcagt	4320
	ggtgcgactc	cagctcactg	caacctctgc	ctcctgggtt	caagcgatcc	tcctgcctca	4380
	gcctcccgtg	tagctgggac	tacagggcgc	tgccaccatg	cccggtcaat	ttttgtgttt	4440
55	ttagtagaga	ctgggtttca	ccatattggc	caggctggct	ttgaaactct	gacctgtgta	4500
	tcgccccgt	tcggcctccc	acagtgtctg	gattacaggg	gtgagccacg	gcgcccagcc	4560
	agtttccctt	ttcaatgagg	cctccctgac	ctccatactc	tactcctcca	cctggcccac	4620
	tcagctctac	ttttcttccc	ccatagcact	caagacctcc	taacatacta	cgtaagcttat	4680
	ttattttacta	ggcttactgt	gtattgtctg	tcttccctcta	ctagaatgta	aactccatga	4740

ES 2 341 608 T3

	gaatagaaat	ttttgccttt	ttattttagtg	tggtgtctgc	agccccctggc	ttagtccctg	4800
	gcatacaaca	gtcactccac	ccacagttgc	tgaataagtgc	actaaaggtc	cctgcctca	4860
	tattgtttatg	agggagtggtg	catgtttgta	gagaaaaatc	tgaggcacia	taaaaatttta	4920
5	tagagttttaa	gttttctttt	ttaagcaatc	cacgaatttg	ggtagtttca	gaggtagttt	4980
	ttcagtcacg	acgtatttca	atggcttcac	tgagcccaag	ttctttcacc	tctctaggac	5040
	tttatttctot	tatttctaga	acggggataa	cacatagttc	ataaggcagt	tatgagagta	5100
	agggagctgg	tatgggggtga	tgcataagga	caggatagag	cagtgggtgag	accgctcaga	5160
	tgacaaaagcg	tcagagacca	gtattttacga	cggaaatgtg	gaagcatgat	aaagaaatta	5220
10	tttgggctgg	gcacaatgac	tcacaactaa	taaaactttg	ggaggccaag	gtggggaggat	5280
	cacttgactt	gcagaagggtc	aaggctgcag	tgagctgtga	ttttggccact	gcactccagc	5340
	ctgggtcaaca	gagtgagacc	ctggctcgaa	acgttatttg	attggttaca	gttatacagt	5400
	tgcccttattt	ggcttattcc	atttgaaagt	tcctagttct	ataattttta	gtttgttggc	5460
	tggttctgat	tggttaagct	taagttttgt	tttcttttaa	tacagttaag	tgccccataa	5520
	tgacattttg	gtcaaggaca	gaccacatat	acagtggtgg	tcccataaga	ttataatgga	5580
15	gctgaaacat	tcctattgtc	tatggcgtag	tggtcctgat	gttgtagcgc	aatgcattag	5640
	ttatatgttt	gtggcaatgc	tggtgtaaac	acacctactg	cactgccagt	gatataaaaag	5700
	aatagcacct	acagtatat	atagtagata	atatctgata	atgataatac	ataactatat	5760
	tactggttta	tatatttact	atattattta	tctttatttt	atttttgaga	cagagtctca	5820
	ttctgtcacc	caggctggag	tgagtgggc	cgatcttgcc	tcaccgcaac	ctccgcttcc	5880
	tggtttcaag	tgattctcct	gcctcagttc	cctgagtagc	tggtgattaca	gggtgtgcacc	5940
20	atgacacccct	gctaactatgt	tttgtatttt	tagtagagat	gggttttcac	catgttggcc	6000
	aggctggtct	tgaactactg	acctcaagtg	atcaccccg	ctcggcttcc	caaagtgctg	6060
	ggattacagg	cgtgagccac	cacgcatggc	ctatttataa	ttattttaga	gtgtacgcct	6120
	tatacttata	aaaaaaagct	aactgtcaaa	cagcctcggg	caggtccctc	aacagatatt	6180
	ccagaagaca	ttgttatcat	aggagatgac	agctccgtgc	atattattgt	ccctgaaaaac	6240
25	cttctagtggt	ggaagtggaa	gacagtgata	tgtagtagat	gacccagtgt	aggccttaggc	6300
	taatgtgtgt	gtttgtgtct	ttgcttttaa	caagaaagtt	taaaaagtta	aaataaaata	6360
	caaaaatttt	taaatagaaa	aaagctgccc	aggaacaatg	gtcacacact	gtaatccac	6420
	cattcggggg	ggccaagggtg	ggtggattgc	ttgagctcag	gagttcaaga	ccagcctggg	6480
	caacatgggtg	aaacccccatc	tctacaaaaa	tttgagaca	tagccgggtg	tggtggcatg	6540
	cggtctagtg	tccagctaat	cgaggggctg	aggtgggagg	atcactgggg	gggagggtgt	6600
30	tgaggctgna	gtgagctgtg	attggnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	6660
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	6720
	nnnnatattc	ttaaaaaaat	ttttttttat	ttttgagaca	gaatttctct	cttgttgccc	6780
	aggctggagt	gcaatggcgc	tatctcagct	caggggcaacc	tccacctect	gggttcaagc	6840
	gattctcctg	ccttagcctc	ccaggtagag	gcgcccgcga	ccatgctcgg	ctaatttttg	6900
35	tatttttagtg	agagatgggg	tttcaccatg	ttgtccaggc	tggtcttgaa	atcctgcctc	6960
	aggtagtcca	ccccctcgg	cctcccaaag	tgctggaatt	tacaggcgtg	agccactgtg	7020
	cctggcctcc	tttcaatttt	tttaaattta	attttaat	tttaattttt	aatttctcat	7080
	atataatat	ttttaagact	agccaagtga	agcagtggga	gtggaaaagg	aactgggttt	7140
	gatcaatagg	tgtaaacacc	actgcactgg	gaccagccta	ttttacattc	ctgttagcag	7200
	tgatgagggg	tcactttctt	tgtagcctca	acaatatgtg	tcgttgccca	tctttttttt	7260
40	tttttttttt	tttttttttg	agatggagtc	tcactctgtt	gcctaggctg	gaatgcaatg	7320
	gcatgatctc	agctcaactgc	aacctccgcc	tcccagggtc	aagtgtattct	tgtgtctcag	7380
	cctcctgagt	agatgggatt	acaggcgtcc	accaccacgc	ccggctaatt	ttttgtattt	7440
	tcagtagaga	tggtgtttca	ccatgttggc	cagggttggtt	tcgaactcct	gacctcaagt	7500
	gatccgcccca	cctcgggcctc	ccaaagtgtc	gggattacag	gcatgagcca	ccgcgccggg	7560
45	cctgcccac	ttttttttgt	tatagccatc	ctagtggatg	taaagttttt	ttgtgatttt	7620
	gatttgtgtt	tcctactga	tcaatgatgt	tgagcatctt	ttcctgtgct	tattggcttt	7680
	tggtatatct	ttggagaaag	gtctattcag	gtcctttgcc	cactttaaaa	ttaggttatc	7740
	tttctattac	ttagagttaa	gagttcttta	tgttctagat	ataagtctcc	tacatagat	7800
	ttgtaaaaat	tttccctcca	ttattgggtt	gtcctttcact	ttcttttggt	gtcctttagt	7860
	gcacaacagt	ttttaatat	gaagtccaat	tttctatttt	tctcttttgc	cacttgtatc	7920
50	ttggtgtcat	gtttaaggaa	ctattgccta	atctcaggtc	acaaagattt	acacctgtgt	7980
	ttccttcttt	ccttccttcc	ttccttccct	ccttctttcc	ctccctccct	ctctccctcc	8040
	ctccctctct	ccctccctcc	ctccttccct	ctccctccct	ctccctccct	ccttccctcc	8100
	ttccttccct	ccttccctcc	ttccttccct	ccttcccttg	tccttctgac	ggaatcttgc	8160
	tctgtcaccc	aggctggagt	gtagtggcac	gatcttggct	cactgcaacc	tctgcctcct	8220
55	gggttcaagc	aattctcctg	cctcagcctc	ctgagtagct	gggactacag	gcacacacca	8280
	ccatgccccag	ctaatttttg	tatttttagt	agagacgggg	tttcaccaca	ttggccagga	8340
	tggtttcgat	ctcctgacct	cgtgatccac	ccgccttggc	ctcccaaagt	gctgggattg	8400
	caggtgtgag	ccaccatgcc	cggcctgtgt	tttcttagag	ttttgtagtt	ttagctctta	8460
	tagtttagatc	cttgatccat	tttgagttga	ttttgtatat	agtgtagat	atccacctgg	8520
60	tggtgtaaat	tgcccagaag	tggttatgct	tctaaatctg	gctgttaggg	attactagag	8580

ES 2 341 608 T3

	gtgaccaaag	tgaatttttt	ctttgtttct	tttttttttt	ggagacagag	tctccgtcac	8640
	ccaggetgga	gtgcaatggc	ttcatcttgg	ctcagtgcaa	cctctgcctt	ctgggttcaa	8700
	gcagttctcc	tgcctcagac	tcctgagtag	ctgggtattac	aggcgtgtac	caccatgctt	8760
5	ggctaatttt	tgtattttta	gtaaagatgc	agtttcacct	gttggccagg	cttttctgga	8820
	actocccggc	tcaagtgtatc	catctgcctc	tacctcccaa	agtgtctggg	ttacaggtgg	8880
	gagccaccgt	gcccagtcct	tttctcagaa	tttattttgtt	tttttttgtt	ttgtttcatt	8940
	tttgagatag	ggtctcactc	tgtcagctag	gcaggagttc	agtgggtgtga	tcattgctgc	9000
	agccttgaac	ttctggactc	acgtgatctt	cccacctcag	cctcctgagt	agctaggatt	9060
10	acaggcatgt	gcttccacac	ctggctaatt	ttttaatttt	ctaggactta	tttgtccatt	9120
	cttgcaaaagc	agggtaacaac	atgcctatct	ttaacctac	ctcttccctt	caagggaactc	9180
	cagccaaaat	ccttgagggt	ctcgggctga	ctgtgggtgc	tgttgccctga	tctgcctcag	9240
	tcatgtctga	tgatcaaaaag	tgtccgtttt	ctgcttcttg	gaactttatt	cactttgggt	9300
	gtcagtcctc	ctctgcagtg	tcccaagaac	acagaattag	accaggaatc	tgtgttgcca	9360
	tagtgtgtgg	aaagaggcag	acttccaact	ccgctatgtg	ctgttggttg	attgaagctt	9420
15	aattttcttt	atatctttct	ttcttttctt	ttcttttttt	ttttttggag	atggaatctc	9480
	gctctgttgc	ccaggetgga	gtgcagtggt	gcgatctcac	ctcactgcaa	cctccgcctc	9540
	ccaggttcaa	gcgattctcc	tgcctcagcc	tcctgagtag	ctgggattac	aggtgcatgc	9600
	caccatgccc	ggctaatttg	tgtaatttta	gtagaaacag	tgtttcacca	tattggtcag	9660
	gctgggtctg	acctcctcac	ctcaggtgat	ccacccgcct	tggcctccca	aagtgtcggg	9720
20	attacaggcg	tgagccaccg	tgcctggcac	ttaattttct	taatacctca	attaccccat	9780
	atggtaaaaat	gggactagta	atccatacct	tatagcgtg	ttgtgaaaat	gaaatgaggg	9840
	taagcagata	aaatttcaga	ctacggatgg	gattgttact	acattctgaa	cctggccttg	9900
	ctgttatttg	ctatgtgacc	ttatcttctc	tggtactcca	ttctttccaa	gtctataaaa	9960
	caaagtggac	aattgtcaac	ctttcttcca	aagagcaatg	atttaaggat	caaattgatgt	10020
25	catttaacaa	aaatatgaag	agctcaacaa	atgaggaact	cattattatt	attacaatta	10080
	ttattatttt	agaaataggg	tcttgttctc	ttgcctaggc	tggagtccag	tgggtataaac	10140
	acagctcaat	gcattctcag	cctcctggat	acaagtgate	ctcatgtctc	atccccctaa	10200
	gtagctggga	ccacaggcat	gtaccaccac	gcacgggtaa	tttttttatt	tttattttta	10260
	tttttttgaga	cagtcttgct	ttgtcgccca	gactggagtg	cagcagcgca	atcaccgctc	10320
	actgcaacct	ccgcctcctg	ggttcaagtg	attctgctgc	ctcaacctcc	caagtagctg	10380
30	ggattacagg	cctgtgcac	catgcccggc	taattttttt	gtatttttgg	taaagacggg	10440
	gthttaccat	gttgcccagg	ctgatctaga	acccttggcc	tcaagtgate	cccccttctt	10500
	ggcctcctaa	gttgctagga	ttacaggcgt	ggcctctgc	acctggcctc	ggctaatttt	10560
	ttattttttg	tagagacagg	ttctcactat	gttgccaggg	ctggctctga	actcctgggc	10620
	tcaagtgtatc	ttcccacctc	agcctcccaa	agtgtctgaga	ttacagatgt	gagccactgt	10680
35	gcctggcctg	gaactcatta	ttgaagcatt	cactagtatc	aactttgggg	ttacctggcc	10740
	acatcctctg	acctacctat	aagggtatca	cagctaacgg	agcctctggt	tctcagaatt	10800
	taggcagaag	cagttcaatt	tatcacaaac	tactctatat	ccagcataag	tgcccaata	10860
	aaacaattgc	taaagtctct	taggcattta	ctggtttgta	gttagatatt	tagtctctac	10920
	tacaaatctg	tgatacagg	attattttta	tttaacccat	tttatagaag	agaaacctga	10980
	agctcagaga	tgctaagtaa	cttgtgcaag	ctcacacagc	tagtaataaa	agggcagagt	11040
40	aaagatttag	tttcacattg	gactccagaa	cctttctact	gggactcatg	ggaatagtgt	11100
	ggatgtccct	gaccttcagt	ggcccagggc	tctcctgggg	gaatccagcc	atagacaaga	11160
	caccagcgag	agcccaatcc	taagattttg	tttgtttgtt	tttgagacaa	ggtctcactc	11220
	tgtcaccaga	ctggagtga	gtggcatgat	caatgctcac	tgcaaccttg	atctcccagg	11280
	ctcaagcaat	cgtccacct	cagcctcctg	agtagcttgg	actacaggtg	cacaccacca	11340
45	cacctgacta	atttttaa	tttattttaa	taattactta	ctattatttt	ttgagacagg	11400
	gtatcacttt	gtcacccaag	ctggactgca	atgggtgtgg	ctcagctcat	tgcgtcctcc	11460
	acctcccagg	ttcaagtgt	cctcccacct	cagcctctgg	agttgcaggg	actgcagggtg	11520
	tgccgacta	tgctcagcta	atgtttttat	tttttgtata	gatggggtct	cactatgttg	11580
	ccagggtctag	tctcaaaactc	ttggactcaa	gcgatcctcc	tgtcttggcc	tcccaaagtg	11640
50	ccgggattac	aggcataaac	caccacaccc	aacccttaag	gtgtttttgc	tgaatgtgac	11700
	catgtcagag	gcaggaaaag	gaagcatcat	gggggttagga	aaggaacact	gagcagggag	11760
	acaaagaaaa	tgggatcatt	ttgtgagtgt	tcgctgtgtg	tgtatgtgtg	acaattctca	11820
	gagccagcct	ctcaggtgg	tgagaccaca	gtccccattt	cccagatgag	ataatggagc	11880
	ctcagagagt	ttctgcagca	cagctagtgg	aattagaatt	tgaaccgggc	tcttcagac	11940
	tccagggtgct	tcacaacccat	cccaaaccta	gtcattttgca	gtttaccttc	atgattttac	12000
55	catttccctt	tgccatagct	agtgttattt	acttaataat	tccttttgaa	tcagtctgct	12060
	taaaaaaa	tagcttcatt	ctaaagtgt	atattcttgg	aatatcggtg	ttgctgttac	12120
	ccacccccac	acgttatata	tatacatgta	tgtttcta	acatatatat	gtacgtatat	12180
	acgtgtatcg	ttttttgtta	ttttttttgt	tgtgtttagt	tttttttaga	tggagtctct	12240
	ctctgtagcc	caggctggag	tgcagtgggtg	tgatttcggc	tcactggaac	ctctgcctcc	12300
60	tgggttcaag	cgattctcct	gcctcagcct	ctggagtgc	tgggattaca	ggcaccaccc	12360
	actacacccg	gctaattgtt	gtatttttag	tagagacagg	gtttcaccat	gttggccagg	12420

ES 2 341 608 T3

	tgggtcttga	actcctgac	tcaagtgate	cacctgcttt	ggcttcccaa	agtgtctggga	12480
	ttataggtgc	gagctactgc	ggctggccaa	tgtatgtttt	taatacacat	tcaaataacg	12540
	aataactatg	aaacctgaaa	aactgtctca	tgttacttcc	tgaacccatc	ttgagtgtct	12600
5	acatgctgtg	cataccacat	attgggaaac	actgtcttcc	ctggcttcca	agcccagctt	12660
	aatcactgtc	ccatccctatg	cttcgcttta	tttgtctata	aatgttgggg	ttgggggttg	12720
	atgccaaaga	ccttttctgt	tgtcattaac	atggacacag	ctctaagagg	tcttggcatc	12780
	ttgggctggc	tctcctttta	gttcagaatt	tggattttta	tccaactact	cagagtgate	12840
	aagccttcct	tatgaatgaa	ctcgttgggc	aaactcataa	aaggctgate	gataaaacag	12900
	gaatgaatgt	atgaattgac	actaagtcac	tagcatttca	cgggaatgga	ttctccgtta	12960
10	gtggaagagc	acatgtcctt	tctggcactg	atgtgtgctt	gggaaactta	ctgagctaac	13020
	tggcccatgt	aacacagagg	ccttttgggtg	cagtggaaaa	ctgttgactt	tggagattat	13080
	cttgagtttg	aatctgagcc	tgctgttaag	aagctggcta	actgaattgc	tttgcttctt	13140
	ggaccctttac	catttataaa	atggggacca	ttgtactcac	cctttagggt	tattgcatgg	13200
	attaaatggg	attctctata	gaaaatattg	gcacaaagta	ggtgtaaatt	tgcacgctag	13260
15	tgggattgtt	tgtgagggaa	attgtcattt	gattatcaaa	gacttaggag	caggaacagt	13320
	gtctaattca	gggactgcaa	atggaaatgc	cagctgaggg	caggcatttg	ctaataattg	13380
	ggtaaagcag	ggcaggtgta	gaatagcaat	gtctgggaat	taaaagagag	gtgaggagct	13440
	gtatgacctt	ggaaggcaca	gcctggcaca	aaggggatgg	cctccactca	gctacagcta	13500
	tgcctagatc	ttctaacttt	ttatttttat	ttttattttt	tgagacggag	tcttgctctg	13560
	tcacccaggc	tggagtgcag	tggcgcgatc	tcggctcact	gcaagctccg	cctcccgggt	13620
20	tcacgcccatt	ctcctgectc	agcctcccaa	gtagctggga	ctacggggcg	ccaccaccat	13680
	gcccggtctaa	tttttttttt	gtattttttag	tagagatggg	gtttcaccgt	gttagccagg	13740
	atgggtctcga	tctcctgact	ttgtgattta	ccctccttgg	cctcccaaag	tgctgggatt	13800
	acaggcttga	gccaccgcac	ctggccgatc	ttctaacttt	ttaaagagaa	gcaagacatc	13860
	tggatttttta	tgtgataact	cctgattttta	aactggcacc	caattataat	ttacaacact	13920
25	ataaagggtca	acattggccag	cagagcaaaa	catgggtggg	ggcaactgct	ggtcaccggg	13980
	gtgcagcctc	tgtgtctaaa	tcactcttct	atttcttctt	gctttacgca	ttgtcccagc	14040
	acagtgtctg	tgtatagtaa	atatccagta	agtgggtgta	gaatgaataa	accaatgcag	14100
	ataaacctgt	agagaggccg	ggcacagtgt	ctcatgtctg	taatctcagc	acnnnnnnnn	14160
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	14220
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	14280
30	gggtagatca	cctgaggtca	ggagttcaag	accagcctgg	ccaatatagt	gaaaccccgt	14340
	ctctacaaaa	ataaaaaaat	tatctgggca	tgattgcagg	tgccctctaat	cccagctact	14400
	cgggaggctg	aggccggaga	attgcttgaa	cctgggaggc	ggaggttgta	gtgagccgag	14460
	ctcatgccat	tgcactccag	cctaggtgac	ggagcaagat	tctgtctcaa	aaaaaaaaga	14520
35	aaaaaaaaag	aaaaaaagaa	agaaaaagaa	acaatgaatg	agtgtgaggg	tcatggtagt	14580
	attggttctc	gagagttagc	aaccttattg	gtcatcccag	ccacgaagtg	aaatgggtacc	14640
	cctggcttgg	gccaatgaat	gaggaagaat	aatggcfaat	gggggtctat	gcctccaccc	14700
	tcacccacta	gggaggtctc	aagcttgaaa	tcagtgacc	agggtttttg	gtcctggacc	14760
	tggcagctcc	tctacagtc	aagtagataa	tgggagggtt	tggtccgttg	ggctacggag	14820
	atagtgtatca	aggccgttac	tctgcaatca	gactcagaaa	tggcctctca	gttacttctc	14880
40	catttgttgg	tcttttggaa	gagcagagaa	gaggaaggaa	tttaggtcct	ctcaccctct	14940
	gggtgctcct	tccctgctcc	ctgagccatg	gagggctggg	gtggaatatg	gggaataaat	15000
	ctgtactttt	tttttttttt	ttttttttaga	cagagtctcg	ctccgtcgcc	caggctggag	15060
	tgcctgtggc	tgtatctctg	tcacagcagc	atctgcctcc	cgggttcaag	ttattcttcc	15120
	acctcagctc	cctgagtagc	tgggattaca	ggtgcccacc	accacgcccg	gctaattttt	15180
	gtattttttg	tagagacagg	gtttcactgt	gttgggcagg	ctgggtctcaa	atacctgacc	15240
45	tcaggtgac	cacccgcaca	tgccctccaa	agtgtctgga	ttacaggcat	gagccaccgt	15300
	gcccggtcct	accaatctgc	acattttta	tgacaagggt	caccctccac	tcatgtgcca	15360
	ggcatagttc	tgagaagcat	cccacaagga	tgccctctgag	ttcaccctga	caagtccact	15420
	agctcttggc	agagacatct	ggcaaattca	aggcttgaga	catgctggcc	tctcttttaa	15480
	gtgcagcaaa	ttttgtctag	agcttgggtca	gttaaaattt	tgtgtttttg	ttttgcatta	15540
50	atttcaattt	ttaagaaatg	ttgcattaaa	atgtttattta	tcttgaatag	ttaaatttctt	15600
	agtgtccctc	taattttctta	gtgtgtctga	gttgagagcc	tcccctgcct	gattctagtc	15660
	cagaccctgg	ggtgacagaa	gactggtggg	agatgggagg	tgaggagggg	agtgttgggt	15720
	ggagaggatg	atctacagag	tgctggagag	actctgtatg	gagcttttca	tgctgcctgt	15780
	ttgccagccc	tgaagctatg	ccttgaggtt	gggcaagggt	gcatactcta	gatcagagat	15840
	cctcaacttt	ggccattttt	ctccccagag	gacattttga	aacatgtgga	gacatttttg	15900
55	atcatctgcg	gggggtggga	gaggggctac	tgacatctgg	tgagtagaga	ccagagggac	15960
	cattaaactt	tctacaacgc	ccaggacagc	ccctccacaa	taaagagtta	tttgacctca	16020
	catattaata	gcacaaagtt	gaggaacctt	gatctagatc	cacagcacag	aagaaaggat	16080
	gtagattttt	cacacattaa	agatgagaaa	gcttgtgcct	gtaatccctg	tgactcagga	16140
	ggctgtggca	ggaggattac	ttgagcccag	gaattcaggg	ttacagtga	ctatcatcgc	16200
60	agcactgcac	tccagcctgg	gtgacagagc	aagattttgt	ctcttaaaaa	aaaaaaagat	16260

ES 2 341 608 T3

	gaggacaggg	acagtgggtc	atgcctgtaa	tcccagcatt	ttgggaggcc	gaagtgggtg	16320
	gatcacgagg	tcaggaggtc	aagaccagcc	tggccagcat	agtgaacc	catctctact	16380
	aaaaatacaa	aaaattagcc	agctacttgg	gaggctgagg	caggagaagc	gcttgaacc	16440
5	gggaggtgga	gcttgcagtg	agccaaaatc	ttgccattgc	actccagcct	gggcgacaga	16500
	gcaagactcc	gtctcaaaaa	gaaaaaaaaa	aaagatgaga	aagaggaaag	gagagaaaaa	16560
	agagagagag	gaaagaaaga	gagaagggtt	tggagtcaaa	aagacttaga	aattccagtt	16620
	cttccacttc	ccatggaacc	ttggcaagtt	gccttctctc	tttctctgaa	tctcacattt	16680
	tgcctctgtg	aagttagggg	ggtacctggt	ggagatgatg	cggagatgag	ggtgaggggt	16740
	gtgttgacac	ctatgcccct	aggatgggtg	agagcttggg	agcactgaac	ctccctttcc	16800
10	ctctctgttt	cttcccccca	ttgtctccca	ccagctccct	gggatctcca	cttcaactct	16860
	tgggattcca	ccagcaggag	gctactcctg	gagttaaggc	gtgtgtttca	gactggggca	16920
	tttttagggg	aagcctaata	aattatgcct	ggacaattgga	cataacatct	agggccttct	16980
	gaagcaaac	agggtgtggg	gtacccaaac	aaggcagtag	gccccaggag	gcaggtccct	17040
	gcagtcacc	cagagagcag	ggcacagggt	tgagaagact	gagcaaacct	cattatcagc	17100
	tcctttgttc	cccactctgt	cctggagcaa	tcattctggc	ctcttccca	ttccccaaaa	17160
15	acccagtgta	aaggctgctt	ctggcccctg	aagccagagg	cactgagagt	ggaggtctca	17220
	gactcttgga	agggtgagtt	ttttctggct	gcccaggcag	gaccagtgtg	ggccctggga	17280
	agaagcagca	cctcataggg	caaacacgta	ggaggcctgt	ccttaggaac	atcatagcta	17340
	agcagacctg	tccccgcagg	ggcaggagtc	tgggctaagg	gtgatactgg	agagcagcaa	17400
	cggagactgg	agacaaaatg	aaatttggtg	ctgagttat	ccctcccacc	attcgttttc	17460
20	tagactctcc	agctcagggt	ctgttcatgg	caaggaggag	aagcaatctt	gtttgtctct	17520
	taatcaaaaa	attaaacaaa	tattccctct	atactatgtg	ccaggggcta	tactagacac	17580
	acaaagacag	ccccaagaag	gacgggtggg	tagtgtcctc	gctaaaagac	agtagatatg	17640
	caatgcctct	tgctcctgcc	ctttctcctg	ctgggaacag	tttctgctct	tcactctggg	17700
	aagtctctcc	cttccctcct	catgcgtctt	tccttttttt	cctttttcct	acactccctc	17760
	ccccccgctt	ttatttgcac	tcatgaggcc	aggaccacag	ccttccctct	ttagctgata	17820
25	cagctcatct	ccggtaagat	atcacttgga	ctcagaactg	taacctggaa	ctttctcttt	17880
	tttgtttgat	ttttttttgt	tggtgtttgt	tttgtttttt	ttttgttttg	ttttttgttt	17940
	tgtttttgaga	cggagctctg	ctctgttgcc	caggctggag	tgcaagtggc	cgatctcgcc	18000
	tcaccacaaa	ctccgcctcc	cgggttcaag	caattcttct	gcctcagcct	cctgagtagc	18060
	tgggactaca	ggcacatgcc	accacgcctg	gctaattctt	gtatttttag	tagagatggg	18120
30	gtttccacct	atgttgccagg	ctggtctcaa	actcctaacc	ttgtgattcg	cccggccccg	18180
	cttcccaaa	tgctgggatt	acaggcgtga	gccaccgcac	ccggcaaaact	gtaacctgaa	18240
	ctttcagaag	gaaaaaacac	ccacctgtta	agatgaagg	ctggtgactg	ccccaggctt	18300
	ctcacacgtg	ctttctccca	ccttcaaaac	acacactcgt	ggtgtcggcc	agaagtcagg	18360
	ttcttgtcca	tttgtgggtg	tgacccgaga	gatctctcct	tacctaacac	caaggaaatc	18420
35	ctccagtctt	gtttctcaggt	ggaattccta	ggaaagctcg	agcgacgttg	ctggagctgt	18480
	ccacggtgct	ggaactagga	agctcttgac	ctgatggcag	gttacctctt	cttccagag	18540
	aatgatgccc	cccatctgga	gagcctagag	acacaggcag	acctaggcca	ggaatctggat	18600
	agttcaaagg	agcaggagag	agacttggtc	ctgacggagg	aggtgattca	ggcagaggga	18660
	gagggtgcta	agccttctgc	ctgtcaagac	acttttgagg	atgaggaagc	catggagctg	18720
	gacccagctg	ccttagacaa	ggacttccag	tgccccagg	aagaagacat	tggtgaagtg	18780
40	cagggaaagc	caaggtgcaa	gatctgccgc	tacctattgg	tgcggaactc	taaaactttt	18840
	gcagaagctc	aggtaagtag	tagggaggct	actgcggagg	acctggggga	aaagagagta	18900
	cattcagttc	tctgttccct	attcatttag	gctagtgggt	ctcaaagcct	cgatgcatac	18960
	agaatcacct	ggagttgttg	ttaaaacaca	gctttctggg	cctcacctgc	acgacttctg	19020
	athtaggagg	gctgaggtga	agcctgagaa	tttgcattta	caacaaatcc	ccaggtgatg	19080
45	atgatattgt	tgggtctggg	agaaccaccg	atttaacaaa	aaggcttttg	tgtagaagac	19140
	gacctgtgta	aattctggtt	ctgcctttta	ttagctgtgt	tacctgggca	agttgctttg	19200
	cctttcaaa	cttttagcacc	ttcattttgt	aaacgaagat	atatagcacc	aacttcttag	19260
	agttgtggtg	agcattaaat	gagataatac	atgaaaagtg	tttggaaatg	tcactgggct	19320
	gtaataaact	ctcaataaag	ggtggttata	attattatga	gtattatcat	ttcctgtagg	19380
	attgtcctga	cagctaatta	agaagcaaaa	gataggatta	agggaggcaa	gtaggtttat	19440
50	ttttaacctg	aaaagggatg	ccgggctctt	gcctggagac	tcagaaactt	gaaataaatg	19500
	agagggaatt	cnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	19560
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	19620
	gtaggacat	agccagaaca	tctagaagg	gtggtaggag	tggggattag	aggttccagc	19680
	tggaggcaat	ggcacttgca	aaggctttgt	tgaagtggcg	taagtgtgga	ggtggagcat	19740
	tcaggaaagg	agagcttcag	cttcagtgtg	gctggagtgc	tgggtgtgaa	gagaggtgaa	19800
55	gatgaggctt	ggaggctggg	cagattttgc	tccaaaagag	cttgggtgaa	tgtgataaag	19860
	agtttggatt	ttctcctact	aaggacaaca	gcaaaactatt	gaagagttta	aatcgttccag	19920
	tgacaatgac	acgtttgcgt	tttgggtgct	gactcgagct	gccagccagg	tagacagctg	19980
	cagaagatgg	aagataaagc	actaaagggt	gatgagcgag	gaagccagtg	aggagagaaa	20040
	ggggacgatg	tgagtgcacg	taaatcattt	gttgggttgc	tattgtgtgc	taagctctgt	20100

ES 2 341 608 T3

	gctaaattct	tcacgtgtat	tatttcagct	aatccatcta	acaactctgt	aaggcaggta	20160
	caatcggtcc	cagctgaaga	agctgaggct	ctcaaaagct	agtaacttgc	ctaagttcat	20220
	gcagcatgca	agttgtccag	ccaggattct	aacttagaca	ccagaggcca	cttttaacca	20280
	ctgctctagg	actgggggaa	atgggtcccta	gtgagatatg	tgtcgagttt	catattttcat	20340
5	tcaacaatat	tgttggcctg	ctacatgtga	agagctgtgg	aaagcgccca	aagtgaagtta	20400
	gatccctatg	agcaagtggg	atgggggtgg	agtggacagt	aggagggtcg	gaacacacat	20460
	aaaaggggtat	aagaaataac	aattaggccg	gccagggttg	gtggctcacg	cttttaattcc	20520
	cagcactttg	ggaggccgag	gagggtggat	cacttgaggc	caggagtttg	agaccagccc	20580
	ggccaacatg	gtaaaacccc	atctctacta	aaaatgcaaa	aattagctgg	gctgggtggtg	20640
10	cacgcctgta	atcccagcta	cttgggaggc	tgaggcacga	gaatcacttg	aaccagagga	20700
	gcagaggtta	cagtgaactg	agattgcacc	actctactcc	agcctgggag	acagagtggtg	20760
	acccgtgtctc	aaaaaaagaa	aacaaaacaa	ctactaaaaa	tctgccatag	ggaggattca	20820
	taaactgcta	gtcctcaggt	gcattttttgc	ttatcagttt	taaaaatcag	agaatgtctc	20880
	aaagaattag	gatgtcagct	tcttttgaaa	atttgggcca	gaagcgggtg	ctcacgcctg	20940
	taatcccagc	actttgggag	gctgaggttg	gtagatcacc	cgaggctcagg	agttggagac	21000
15	ctgcatttcc	aacatggcga	aaccccgtat	ctactaaaaa	tacaaaaatt	agctgggctg	21060
	gtgggtgcatg	ccttttagttc	cagctactca	ggatgctgag	gcatgagaat	cacttgaaacc	21120
	cgaggaggcag	gggttacagt	gaaatgagat	tgcaccactg	cactctagcc	tgggagacag	21180
	agcaagaccc	tgccctgaaa	aaaagaaaaa	gaaaatttgg	aagatctgac	aacagttgac	21240
	ctgcatttcc	actcggcaac	agcctgatgg	tggatgggca	gaggctcagt	tgtctgccaa	21300
20	acctcccatc	actgatgtct	tccctcgctg	tcacatctcg	cttgacatgt	aggcatttgg	21360
	tgtgtgcctt	ctgctctggg	tgcccagatg	aattggatgc	tatatgagaa	aacattctgt	21420
	aaatgtcttg	tggtaggcaa	cctcaaagat	cactggggcc	tccaatgatc	cctccttctc	21480
	ggtattcaat	cctgtgtata	atcctctccc	ttgagtgtgt	actacacctg	gatacttget	21540
	tctaataaac	agaacacagc	aagggtaatg	ggatgctact	tctaagggtta	aattacaaga	21600
	gtgtaaagtc	tgtcttgttt	gtttccctct	cttgatcttc	ctctcattct	ctctctctcc	21660
25	ctctctctca	ctttcttact	gtcttgtcct	tccctttgtt	tactctgatg	aagcaagcta	21720
	gcaagcatcc	atggtgtgag	ctgacctatg	aagaggccca	tgtgggtgta	aggaaactgag	21780
	ggcagcctct	accagcaag	gaactgagtc	actcatcata	tgggtgagct	tggagacaaa	21840
	tccttcccca	cttgagcttt	cagatgacgg	cagccctggc	tgatgctttg	caggctttgtg	21900
	agagaccctg	agacagaaca	ctcagctaag	ctatacccta	tctcctgaga	tagagtataa	21960
30	tacatgtagt	tttaagctac	tatgttttgg	gataatttgt	tactcagcaa	tagataacca	22020
	atacataaac	actgtttcag	actgtttcag	ttgtctgaga	ctatatattag	tcattttaca	22080
	cctacatcaa	gaatgtgtca	ggcaccattc	cagggtacttg	gaatacatca	attaacagaa	22140
	taggtaaaga	ggccaggcat	agggtccaca	tctataatcc	cagcactttg	ggaggcccg	22200
	gtgggaggac	tgcttgagcc	caggagttga	gaccagcctg	ggtaaaatag	tgagacactg	22260
	tctcaactaa	aaaaaaaaaa	aattagttgg	gcacagtggc	acatgcctgt	ggtgccagct	22320
35	gctcaggagg	ctgaggtggg	aagatcgctt	gagccagga	gtttgaagct	ccagtgaacc	22380
	acggtcacaa	aactgcactc	tagcctgagc	aacagaaaaa	gaccctgtct	caattaaaaa	22440
	aaaaaaaaaa	aaaaggaaag	aaagaaaaaa	ataggtaaag	atccttgatt	cttgccctct	22500
	tttcaactaa	attctagagg	gggatggttt	ttcacagttag	aagtctgtgt	tgacagcgct	22560
	gtttaaagct	ccttcagcat	ctggggaaaa	ggtnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	22620
40	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	22680
	nnnnnnnnnn	nnnnattttt	tagagatagg	gtcttgctat	gttgcccacc	aggctggtct	22740
	tgaactcctg	ggctcaagca	atcctcctgc	ctcagcctcc	tgagttagctg	ggaatacagg	22800
	tgtgcaccac	catgcctggc	ttatttcata	tatatataat	tttatatata	tgtatatatta	22860
	tatatataaa	tatatatata	atctctgtat	ataaataaat	aaatatatat	atatatatat	22920
	ttttagagat	agggtccttc	tatgttgacc	accaggtcct	gaactcctgg	gctcaagtga	22980
45	tcctcttacc	tctgcctttc	aaagtgttgg	gattacaggc	gtgagccatg	gcacctaaact	23040
	gagttatttt	taccacacga	agcataggac	atacatccaa	aaatgttctg	agctgagcaa	23100
	gagcctggag	gcaagtgaat	ctgaactttc	cogtctttga	agaaaccagt	ctctctccaa	23160
	agtcacatag	ttagtgtcac	cccccccaag	aactgcatga	gctgggacaa	tcagagggca	23220
	gtggaaggtc	tggggctcag	ggggcgcccc	tgctgtctcc	ccagggtctg	tccccttacg	23280
50	caagagcctc	tgtctcccca	ctttcctgtg	gagcctcctc	accatgggca	tgaccagct	23340
	gcggatcacc	ttctacatgg	ctgctgtgaa	caagatgctg	gagtaccttg	tgactggtgg	23400
	ccaggagcat	ggtgaggcac	cgctgaggcc	cctgggggtt	gggggcacag	gcgggtcacc	23460
	ctggctgagc	tcctctcacc	atacgtttcc	ctaccacag	agacaaatga	acagcaacaa	23520
	aaggtggcag	agacaggtag	ggctatgaaa	gcaggccctc	ggctcacgcc	cacccactg	23580
	caaccgcctt	ctcagggggc	gggactcctc	taggcctggg	cccaccagg	taaccctttt	23640
55	gtgggatgta	agagtctggg	ttcagaggaa	ggctattttg	gtgctctctg	gcctccgctg	23700
	gaaggggtga	tagtgtccac	tgagtgccag	ttcctgaccc	cactgccctt	cccatcctgc	23760
	ccagtctggg	tctactcctc	cgtcttcggg	gccatcagc	tgttgtgcct	tctcacctgc	23820
	ccccctattg	gctacatcat	ggactggcgg	atcaaggact	gcgtggacgc	cccaactcag	23880
	ggcactgtcc	tcggagatgc	caggtgacct	gcctgtacag	ggatggtgac	agcaagtggg	23940

ES 2 341 608 T3

	caggcagtgc	ttttcatttt	ctctgtgcgt	ttacatccag	cagcttggtg	ctttctccca	24000
	agaaccctag	gagatcaggg	gtacctcccc	attttacaga	tgaggaaact	gaggctagga	24060
	agggacctgg	cttgcttaat	aataagaata	gctaatgcag	agtgcctgact	gtgcacttgg	24120
5	caccttgccct	tgtttagtcc	tacaacacct	ctttgaggta	gatgcgttaa	tatcttcatt	24180
	ttgcagttga	ggaaaccgag	gtacaggggt	gcacagttag	gtcattcacc	caagatcaca	24240
	cagctttcag	tggcagccct	cagaacctgt	gttataaggg	tacacgctaa	agtcttgtaa	24300
	gggctagaat	aggtagagtt	ggtatattag	atattttattg	ctgtataaca	aatcacccca	24360
	aggcttggca	ttttaaaaca	acaaacacct	ctcatctcat	acagtttctg	acagtcagaa	24420
	atcagggaga	gactcagccg	gctgattctg	agtcacagtc	tctcatgaag	acatagtcag	24480
10	gctgtcagcc	agggctgcag	tcatctgaag	ggctgactgg	ggttggagaa	tctatgtcag	24540
	ttcaattacc	cccatggcct	ctccataggg	ctgctcagga	cacagcacct	gctttccctt	24600
	gagcaagagg	gttaagcgac	agagaccocg	tatcttctct	cacataatct	cagacgtagc	24660
	ataccatcac	ttctgttacg	ttctattata	ggcacagagc	aacctgata	tactgtggaa	24720
	ggagactgga	caaagcaggg	gaataccagg	aggcaggatc	cttgagggct	gtcttggtgg	24780
	ctggagacca	ccattgaggg	tttttttttt	tttttttatt	gagacagtct	tgctctgtcg	24840
15	cccaggctgg	agtgcagtgg	acgatctca	gctcactgca	acctctgcct	cccagcttca	24900
	agcgattctc	ctgcctcagc	ctcccagta	gctgggattc	accatggagt	cttgaaccca	24960
	gattctgtga	ctgcttttgc	tctttttgtg	ttcatccaaa	cagtccctgt	ttatcctaag	25020
	aggatgggg	aaagagactg	ggagagaagg	aatccagtg	gcctccctcc	ctgctagcac	25080
	agcggctggc	gtgcactgag	acctcctcct	tatcttctct	ctcctaattg	tgagcgtccc	25140
20	ctagcagggc	ccttctgtcc	aggacacatg	ggccgcctgt	cctcacccca	gcctactgac	25200
	ctctctcctg	ggctggcctc	agtgcctttg	attgtgccgg	agagaggaag	cgctggacag	25260
	tcaggccaag	ctgctgtccc	caggagggca	tctgcttatg	tctagggcag	ggacaccttc	25320
	ctgaggactt	ctgatgagag	acggtgtgag	agcttcccac	ttcccacctt	ccttccatc	25380
	cttggttctc	aaaccttcaa	gtgtgcatga	gaatcactta	gtgggggata	tttgtccaaa	25440
	tgagattttg	cagatatccc	cgctgagatt	ctgagggccg	agatgaggcc	tgtgaatctg	25500
25	catgttaaga	aagcaccgcg	tttgatgcgt	gtgtcattgg	gtaggggagc	aacactttga	25560
	gaacaatgga	gttagagaac	gtgggtttct	atgggtttcc	catagaaaac	tggatttctg	25620
	tgttttctgc	tgccctgaca	tcgaaggcac	atctgaaggg	ggaggggcca	ggccaagaac	25680
	cagggagtc	tgggaaacgt	gaggcagcag	ccagtgcatt	cccgtactcc	tcagggacgg	25740
	ggttgctacc	aaatccatca	gaccacgcta	ctgcaagatc	caaaagctca	ccaatgccat	25800
30	cagtgccctt	accctgacca	acctgctgct	gtgggttttt	ggcatcacct	gtctcatcaa	25860
	caacttacac	ctccaggtac	ccaccttcct	ccttccccct	tccctgcctc	ccgaggctcc	25920
	tccaaaggga	tggtccatcc	agcacctgcc	ttccagggaag	cgcaattctg	gtcttctgat	25980
	ctggatctat	tttccggggt	ctccagggaag	tgtttctagt	agattggggt	ggcgaggggg	26040
	ttggcaattga	ggcccagttg	cctctctcgc	cctacccctc	cttccctccag	ctccacaca	26100
35	ctctccctaac	ctcttctact	tctctttttg	gttttagttt	gtgacctttg	tcctgcacac	26160
	cattgttctga	ggtttcttcc	actcagcctg	tgggagtcct	tatgctgcag	tgtgagtcct	26220
	ttgggctgaa	atgccttctc	gagcttttga	accgtgatca	gagaacccca	gggaaggggt	26280
	gggaggggcc	caggcatccc	ctaagtgcac	tctctctgag	acctctgat	ggcaggagac	26340
	tcacttccct	aaaggcagcc	tatcctgctg	taattgactc	cccctgttgg	agtcttccct	26400
	tagaggaagc	tgaaatacct	ggcttgatga	cactttgggt	ctatgtctgc	tgtttgaaac	26460
	ggccccccaga	atggcctccc	ctccatgccc	acctgaaga	aatttcccaa	gggcagccat	26520
40	gtgccttata	attttctctc	tcattgttga	ctctccccac	ttgcattctc	ctcgtggttt	26580
	cccctgctgg	gcgctgctga	gggactctcc	cctgtgtatg	tgatggagta	acaggacatt	26640
	acaataatga	tgacaaaatg	acaaccatta	tcaagtgtct	cgttggtgca	ggcagcaggg	26700
	aggatccttg	accatcactc	cctgagttca	gcctcactgc	agcggctctg	gcagagggca	26760
	gctctctttc	cttcatctgc	tcaagccaga	acctggagt	ttccttgatg	tttctctccc	26820
45	tcacactcca	tgttcactcc	atcctcagta	cagccagcag	cagcttctac	acaccccaaa	26880
	tctgaccttt	cttgtcacct	ccactgctgc	ctctccagtc	ctagccacca	acatctctag	26940
	cctggattat	tgtggcagcc	tttagtctcc	catatctgcc	ctggccccgc	tgtctcagtc	27000
	tatttttaac	acaggggctg	cagtcaacct	tcaggacata	agtctcttca	catcacctct	27060
	tggtgtcctg	tctcatctgt	ctcagagtaa	aagccaaagg	ctttactatg	gcctaaaaag	27120
	ccctgcaagc	tctggcccca	gcacttcaact	ccctctagc	tccccctcct	ccattgttca	27180
50	ctctgccaca	gccacagtgc	ttcctagtgc	tccggaagtc	tcaagtgtgt	tccctgcttg	27240
	gcatctttgc	atgtactagt	cctgttttct	agaaacttct	tctccagata	tctcgaagg	27300
	gccccaatct	accttctctc	cttcttcagg	tctttccctg	actgtcctct	tctcagtgag	27360
	gcctcccttg	gctgtcccat	gtacaattgc	aaacctccct	ctgccccgtt	ctctgcttgg	27420
	tttttctcag	cgtttatcac	taacactctg	cctatctctt	gcttattgtc	tgaccgccac	27480
	ctgctccatg	ggaaatgccac	ctcctcgatg	gcaggaaatc	gttgacttgc	ttgatcgtgg	27540
55	tatctccagc	acctagagca	gtgcctggca	catagtaggt	tctcagctaa	atgtttgttg	27600
	acagaataca	gtggacagtc	ctgcgaggtc	aatgccatcc	ctgttattag	tggagggaag	27660
	ggggctcagg	gagttttgag	cacttgccaa	tatcacacat	acaggaggtg	tgagaaccca	27720
	gctcagtggc	cctgaagttg	gagcatttgc	cctcaaggct	ggggacccaa	gagcccatgc	27780

ES 2 341 608 T3

	aaagagcccg	aacgcttaag	caccacccctg	cctggccagc	ggggnnnnnn	nnnnnnnnnn	27840
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	27900
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnccact	gcgcctggcc	cattactttt	aatggcaaaa	27960
5	accacaatta	cttttgcacc	cacataaata	gttaccatgg	gctgagcatg	gtggctcagg	28020
	cctgcaatcc	cagcactttg	ggaggctgag	ccaggcggt	cacttgaggc	caggagtcca	28080
	agaccagcct	ggccaacatg	gtgaaacccc	gtctccacta	aaaaatacaa	aaattagctg	28140
	gggtgtgggtg	cgcgtgcctg	taatcccagc	tattcaggag	gcagaggttg	cagttcactg	28200
	aaatcatgcc	actgcactcc	agcctgggag	acagaatgag	actctgtctc	aaaaataaat	28260
	aaataaataa	ataaatatatt	accatgtttt	gaccacctgt	tatgtgccaa	ctgtattact	28320
10	taaaaacacc	catgggaggc	tgggcacagt	ggctcacgcc	tgtaatcggg	cacttttgaa	28380
	gggcaagcgg	ggaggatccc	ttaaggccag	gagttcaaaa	ccagcctagg	taacacagta	28440
	agccctgtct	ctacaaaaaa	taaaaaaatt	aactgggcat	gggtgtgtgt	gcctgtaacc	28500
	ccagctcctc	gggaggcaga	gggagagggt	cgcttgagcc	cagcagtttt	aggttgagct	28560
	gagccaggac	caagacacta	cactccagcc	tgagtgcag	agcaagacac	tgccctctaa	28620
15	caaacaca	aacaaaagcg	acctgtgggt	aggtaggaac	aggtcatag	tacagatgag	28680
	aaagcagagc	tgggagggct	caagcgattt	gccaagcaga	ggccaagcc	gaggtctctc	28740
	tgaatccaaa	gttaattccg	tctatcatat	caccacagcc	ctctctgccc	cagggagagt	28800
	ctctgcccac	tccagccact	cacgtgtaat	tgacttcctc	aggggcagga	aaggcttcga	28860
	tgggccaggt	gaggggtcag	ttcagaaaga	taaggcaggc	caggccagac	caggtgaaca	28920
20	tgatgagcac	tatgagccaca	ccggcactgt	agatcagctg	tgagaggagg	gggcagccc	28980
	gtgggggaga	ctgcctggcc	ccagacccca	ccaaggtaga	tcccaggcct	cagaggcctt	29040
	aaagaagttc	tcttctcccc	ttgtccttgt	gccaattttg	cagatgagga	aaccaagacc	29100
	agaagtttag	agtgcagctc	agaagaccca	tcattccttt	ttctttttca	cttgaggccc	29160
	cctagaggagc	tatgaaatag	tctccacaaa	gctggccact	ggctcaaaat	ggctcaaaat	29220
	atctctgaaa	tttccattat	cttaaaaaaa	tacatacatt	tttgccctatg	actccacaaa	29280
25	cattcatggt	catgttcgca	caaaaatgtc	catttcatag	tacgtacaaa	ggaaacttag	29340
	tgctctaggt	ttaccggggc	taatcgtgtt	tatcctgccc	cttccctggca	cattccccag	29400
	gggaaagagg	aaaccagagc	tgctcatgct	cagccttttc	tcacctttcc	caggtcctcc	29460
	cacgtgcaac	aactgggggg	gttggggaga	gggaggtgca	agtgcctctg	ccaagggtc	29520
	tcaaccccag	ggcaggtaag	ttctcaattg	aatgagattc	tgtgcaaatg	tgtagccct	29580
	tcttatggaa	gaagctgatg	caccatctgt	cctcttgtcc	tcccatatcc	atctgaccag	29640
30	gataatga	gctgtctctc	ccctcaggct	cctgctcaaa	cctttttctc	tgtagctttg	29700
	gaccttggtg	ctttttcctc	cctaggggca	ggcagagct	tcaaaggggc	acaccccaa	29760
	atgtgtggag	gtaagatctg	gctcttcaaa	cactacttca	gttgaaaaga	agggagaact	29820
	gccccaccctc	catgcctgcc	caccagaaca	actgatggcc	ccccacccca	tgccgtctct	29880
	caaaactcctt	tgagagacact	gagcaaaaagt	accttcttta	gtactctttg	taaagtga	29940
35	aaaggatgac	agtttggtag	tgcccaccgt	ggaggttgag	gagcatggca	tggtctcaa	30000
	ggctcctttga	tatttgacag	aggaaattga	ggccccatc	ttgcatgag	ctaaaacttt	30060
	ggctccctgg	cttcgaggta	caccagggtg	acctgtccag	gatccagcct	ggcataaaact	30120
	cactttgtga	ccttggaaca	aaccacccat	cctctctgga	aggtgtggaa	aaatgtggcc	30180
	ccaaaagctg	aataaagcca	gagagtcagg	gaccttgaa	gcatgtgaag	gggtcggact	30240
40	tgattctgta	ggtgaagcta	aaccactgaa	ggtttttcag	cagtgtgtga	gccagtcccc	30300
	catctgagat	ctttctggaa	gtcacgtgag	tgacagagta	cagagaaaaa	gaatcagagg	30360
	cagggagacc	agctgagaaa	gcttgctgtg	gcccaggaga	gagggggaag	gcctgcattg	30420
45	ggatgatgac	agagaaaagg	gagcggagaa	gtccagaccg	tggttcagca	ctagctgtg	30480
	ctcactcggc	cccacccggg	tcttgtgtca	agacaaaaag	aaaacccagg	tgccctcata	30540
	ccttgattcc	tgggaacgta	atggcagaag	aggcgtaaga	gccaatcatg	agggccatta	30600
	acgtggagcg	caggttccca	aacatgtttg	gcagctgagg	agggaaagca	gcacccatga	30660
50	gggtggggaca	ccgtgaccct	tgcccagcat	tcccagccct	gctccatata	atagctccag	30720
	gagacgcagc	agaaaagccc	caaggtaaaa	caaacagaaa	aatcaatgtg	ggaaactgta	30780
	ctctgcccc	tgccacacac	gtcacagtgc	ccttttagctt	caaaaaggct	cccagacacc	30840
	cctcagagag	acattttggt	aattttgttt	aatccagggt	ttcccaagtt	tggtacgtaa	30900
55	cacctctgaa	aaacacatgg	aatagggtgt	taagaaaacac	tgatcttggc	tggtgcagct	30960
	ggctcatgcc	tgtaatccca	gcactttggg	aagccgaagc	tggtgggaag	cttgaggcca	31020
	ggagttcaag	accagcctgg	acaacatggt	gaaaccccat	ctccaccaa	aatacaaaaa	31080
	ttagctaggc	atggtggcat	gcgcctgtaa	tcccacctac	tccagaggct	gaggcaggag	31140
	aatcgcttga	acctgggagg	tgagggttgc	agtgcagcga	gatcgacca	ctgacttta	31200
	gcctgggtga	cagagcgaga	ctatgtcccc	acccccaaa	aaaaaagaaa	agaaaagaaa	31260
	gaaacagtga	tcttgtccaa	cccatttgag	atgagacaat	tgagacccag	ggaggaaaag	31320
60	tgtactcaag	ttcacagagc	acattaatgg	ctttctcccc	attgtcgttg	tcccagccct	31380
	aacccaaggg	tgtagccatg	gctgtgtccc	ggtaaataggc	agtgccctct	aaccctctcg	31440
65	gttgagctcc	cagccaggtt	tctgcctaatt	caggacaaat	cacatcctgg	gaggtgaggg	31500
	tggaaataag	ggagggaact	gagccagggc	agacagtctc	cagaggaggt	ggctctgagc	31560
	cagagcaggg	tcagaaccca	caccaggaga	gaatttaatt	gatcatgtgt	tccactcacc	31620

ES 2 341 608 T3

	tgcctcagcc	aagccctcag	ggcaggggaa	ggcaaagtca	ggatgccctt	cgcacacacc	31680
	ctcctctggc	cccaccatcc	tccccaagtc	actagatccc	acagctgaga	aggaccttag	31740
	gatccgtaca	aagcctaacc	acactccaca	gagggggaaa	ctgagactct	gaagggaggc	31800
5	ctcaacagct	ctggtaaaaa	aggcgttttag	gccggggcgca	gtgggtcaca	cctgtaatcc	31860
	cagcaactttg	ggaggccgag	gcggttggtat	tgcctgagct	caggagtctcg	cgaccagcct	31920
	gagcaacacg	gtgaaacccc	gtctccacta	aaatacgaaa	aaattagccg	ggcgtggagg	31980
	cgtgcacctg	tagtcccagc	tactcgggag	gctgaggcag	gagaattgct	tgaacctagg	32040
	aggcagaggt	tgcagtgagc	cgagatcgcg	ccactgcact	ccagcctggg	cgacactgcg	32100
	agactccgtc	tcaacaacaa	aaaaaaaaaa	atggtgttta	aacacataa	actaaattat	32160
10	ccttccccct	tccccgaag	tggctggctc	aggaaaaacc	tctaccact	caggcagagg	32220
	ttttcctgca	ccctgcatcc	gtgaggcacc	actgccaaag	acgccaggga	aggctgccag	32280
	gcctggagag	gggcaggggc	ccctccccct	caaggggcca	caaacgctgt	ctgcgccag	32340
	taccgtgggt	aaggcgaggc	cgcccggtta	accccggtct	ggcggccttg	cagcgtgcgt	32400
	ggcaacagca	gctggggccc	caagactcag	cacgggacgt	cctcgtccaa	gtctgggcca	32460
15	agagcagcgg	cccagggggc	ggggccggcc	agagggagcg	gggagaggct	gagggggcgt	32520
	gccagcgccg	gaacctgcc	ttggctggag	attacaggag	gcggggacat	agcagggagg	32580
	agccgctgga	caagccccc	cgcccgcca	gggaggtct	gaggtcaaga	gccgggagga	32640
	agggatttag	ggccctgggc	caagttgcac	agcagggaga	aggggctgcg	cagaggggcg	32700
	gggagaaagg	gatccgcttc	cttcccttag	agctgtgaaa	tgtccccggt	tggaaattaaa	32760
	ggcggtctgc	ggggagagg	gaaattcagc	caaaaccacc	cagtcaggca	gcccttctca	32820
20	gagataaaca	gtccgagcca	gcccgccag	gaaccttccc	ctccaacctc	cctaagcctt	32880
	taacactcct	aagccttta	cgcgtttaca	cactcacata	aataaacaca	ctttgagcaa	32940
	cacacataca	ccactcacca	catgtaatag	gtcaagccat	gtgcacgacg	aggtgtcgac	33000
	aatttcatat	ggttcaacct	agtacactca	caaacacacc	taccaactca	tggctttcac	33060
	agggacgggg	tcacacaccc	acttcccac	actgtgcaaa	gcgtgcacac	gctatctcaa	33120
25	gctgtccct	ccccctcaag	atcatgttac	ccagttttat	tttcttccca	gcacctatga	33180
	cgactgacat	aatttattag	tttacttggt	tattgggtta	tctgtgcccc	tcacccccaa	33240
	aatgtaacct	ccagcaggga	ggatgactcg	gtcagtcctg	attgtgtctg	agtccaggac	33300
	ctagaacaga	gctccatgga	cattcatggg	ctctgtacac	acaaacacac	acattaacat	33360
	acaccccgac	acacagcctc	atccacacac	acacagcctc	acacctgctc	tttgacgcca	33420
	cctgcacagt	ttctcacaca	ctcacttgat	ctagtgatct	gcgtccacag	gccccctccc	33480
30	cagcccactc	atactgccct	caccccactc	actctgccct	caccccactc	gggggaaactc	33540
	tgctgccagg	ccaggcctgt	gacactcacc	gtgagtgaag	tgaacgttag	gcagatgcca	33600
	ccaaagccat	tcaggggacag	atcaacggag	atcaacggag	acagagctgg	aaaggggaaa	33660
	gcagcagatg	agggcatttg	gggagctgtg	ggaagccaag	ggcgggagct	ggggtaaac	33720
	tccgccttca	tcccacctat	tcttttcttg	tggggccaca	agaggacaga	caactcacct	33780
35	tccacgtccc	gggaggccag	ggccatgagg	gtgcaggacg	cagtgaagca	ggcactgtgg	33840
	agacacaggg	aagggcgagg	ggttggcctg	gagcaccccc	ccctccccct	ccctgcagc	33900
	acggtccctg	tcctcccggt	ccccatagcc	cagccacctc	acctgccaac	cagccgcacg	33960
	ggtcgggggc	caaagcggtc	catgaggatc	cccagtggca	gggtgggtggc	gctgagcacg	34020
	aaggaacc	tgggtgaagcc	caggttgagc	atctcgtcct	gctgggtcaca	gcctggccac	34080
40	ctgcgtgct	cctcctgggt	ggtgttggtg	ctgctctcag	ctgaggagg	ggaaggagg	34140
	gctcagcaca	tgacaccagg	aacagctggg	cacaggagac	agcagccac	agtcaggcgg	34200
	cctgctttca	aatcccatgc	caagtgcctt	tgggggtacc	ctagagtca	atctcctctg	34260
	atggggctgc	tccagaaatg	gcagccatta	gtacctgacc	ctgggagagt	cttgtgcaca	34320
	cacagcctga	ggcttcaact	agctcaaatg	aaatactgga	cataaaaagta	tttacttaagt	34380
	tgtaatatgc	actcagtgtc	caagcttagg	gggttgtgga	cccccaacaa	gaagtgtccc	34440
45	catatctaga	ggcaaaaggca	aaggcagtga	gtggtactct	aatggctata	acaagaattc	34500
	attaaaatgg	cccggcgtgg	tagttcatgc	ctgtaatccc	accactgtgg	gaggtctaga	34560
	caggcagatc	gcttaagcct	acaagtttga	gaccagcctg	ggcaacatgg	taaaacccca	34620
	tctctaata	aaaaaaagaa	atttagaaag	aacactaaaa	cttagaggaa	gctttcccca	34680
	taaatgatag	tctgataaaa	taatagctaa	tacttattga	gcacttaact	atgctccagg	34740
	cactgttata	agtcagttaa	taaagtatcc	cgttccctag	gtgatgaagc	tgaggcacag	34800
50	aatgagaacc	aggcactgcc	ctocagtccc	ctctagaagt	ccacttgag	gactgtctct	34860
	taacggtaaa	ctgccaaact	ggagttgtga	caagttaagg	agaaaagcta	gtgataggag	34920
	acaaagggct	gcttcgcttt	actcaatgct	cannnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	34980
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	35040
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	35100
55	ttccttccct	ccctccatct	tctccacacc	tggtatcatc	atacagaagc	agagaggact	35160
	gcacttgggtg	aaagtttcaa	ttctcctgtg	tggagaggtg	agcactgagg	aaggggtggg	35220
	ggctgtcaaa	ggagacttac	ccaatctttc	cagccacca	atcccttgcc	cagtgtttct	35280
	ataaaataag	ggccttttgc	atctgattta	agtaggaagc	tgattcctga	gccccctcaga	35340
	tctgctgaat	cagatagcta	agggggccct	ggaatctgca	tttagcaag	cggaggtggg	35400
60	ttatgaagca	ctccaaagtt	tgagacacgc	ctcaaaggtg	gagtggttct	gtgggggggca	35460

ES 2 341 608 T3

	gaaaggaaaa	tgcaaaagggg	gaaggggtca	cacttgggga	aggttttcaga	caataccgag	35520
	tggaaggggt	gatgccaggt	gtggggagta	acagatagag	gaggcaaaagt	gagtggagac	35580
	caagccagac	cggggagggag	ggggccacag	ccaaggtgag	acaggtcagc	agccagaaac	35640
5	cgaagcagac	acttgacaggg	tgacccccgc	cctctcttcg	tggaatctctg	agaccgagga	35700
	cgtggagacc	ctggagagcc	cccaaccttg	tttctggggg	gtgggtcaga	gaggaagcct	35760
	ctcatccccg	ggcaccagcg	gccttccccg	gaggctcaac	acgcagatac	ctggataggc	35820
	gtccatcact	cccccgcca	gagccacca	acgtcctcg	aggtccgacc	ttgtccctcc	35880
	ttctaccca	cagtccccag	tcctagctca	tctgcataaa	gtctcaatta	acatgttttt	35940
	cctttgctat	ttgcgatccc	agaactcgtt	ccccaccccg	agcccgtttc	ccgcccgttc	36000
10	ctcgcccctg	ggagggcggc	cccattaacc	ctcgcgaccc	gggcccgtcc	tgggcggtcct	36060
	gaccccgcca	ccccgtcccc	cggcgggggg	ctgggggtga	ggggcgcgcc	ctggggcaga	36120
	ggattgcgct	tccgggtctg	ccacagggca	gagggcaggg	ctctccggga	aaaaggcagg	36180
	cgcataatag	cccccccttc	tgggaaaaga	cggggagggg	ggcttctctc	gggagactcc	36240
	aggcttcgaa	attcctcgtt	ccctatcctc	cggcccccg	acccctcctc	ctccccgcca	36300
	cgcacctctc	ccccccccca	gccatctgtt	ccactccgca	gcgcgcgcac	aaacacggct	36360
15	ccagctcgct	tccgcccctg	ccagcccccc	tccccagcc	ccggggagtg	ggggagtgag	36420
	cagacgccct	tctcctagga	ggccggaatt	tctgcctcca	tctcccaccg	gggtccggct	36480
	ggccagaggg	aagcttcgag	accccccaac	aaccaccacc	accgttgcca	gggcccgtga	36540
	ggctgcagat	aacgcttgca	aggacgggag	tccggggagg	tgtagggcga	gtttaaagga	36600
	cgggcagagc	aagccccggg	aagagcgagg	ggtttccct	ccgggtcgcg	cgcccccg	36660
20	acccctcgag	ccagcccgag	ccacgcagcg	ccgcctgcgc	ggcacacca	ggacctggcg	36720
	cgcacgtggc	gcttaccccc	acccccgggt	ccgctcctgg	ctcgcgctca	gcctccccag	36780
	actattcgca	aattgaggat	cccggacaca	gagtcgagag	acccccggca	gcctactgaa	36840
	agccagccga	acccgctggg	gggtgctagc	caattctgat	tttgtacttt	acaaaaacaa	36900
	aaaaagtcag	tgttggaaagt	cgggagtctg	ggctcagagc	agcagggatc	tgcgatgtga	36960
25	ctttgccaa	gtctccagacc	cctgaggaca	ggttttccta	tctgaaaacg	gaggggacag	37020
	tctctcttat	taacttctca	agagaaaaca	agacaaaggg	agggaaaatg	gcttagctgg	37080
	aatgctgtct	tcagagagcca	acctttggag	gtgggggaga	tgcccaaggg	ctctgaggtc	37140
	actcttggtc	ccagagcagc	ctgagaaccg	tgggacctcc	ttctgcaga	ttctgcaga	37200
	gctatecttt	ccacagactg	ccgaggttcc	aaattgagct	ccaccacctc	acactgtgtg	37260
	cccttggttg	tgtgccttaa	cctctctggg	ctgtgttcc	acagcgacaa	gaaagaatga	37320
30	caacaccaac	ctcttaggct	atagtttgga	taaaatgaga	tagctgtgta	gaacagacag	37380
	atocctaaac	tgttggtagtt	ttcccttcct	ttggggactt	gctctaacct	ccagggttta	37440
	tgtcccagag	gcacaagcag	gtgcagggct	ggataaataa	ggatgtgtct	tctgcaggat	37500
	ctcttgtcct	cactgatggg	gtcttctctt	gatataagata	attttaaagc	ttcacgttat	37560
	ttattttatt	actttaaaagc	ctcactttta	tgttaaaggt	aaatgtaa	atagtataac	37620
35	aaggaagctc	aaaatttgca	taaagtttta	agataaaata	ggagactcca	aaaaagtgtt	37680
	actttcgcca	ggccctaggg	atgctatggg	gggaagtttg	agtcatacct	tagcattctt	37740
	tctaaagcat	tctgtcctaa	tcctctgtat	ggagaaaagc	cagcttcctg	gatgtacccc	37800
	aaatcctggg	aagttagggg	caggagctgg	actccctcca	agcactaagg	gcagggcatg	37860
	gttgggaaca	ggcaggtgag	ccagacagcc	agagggcgaa	gggctggcat	gccaagcctc	37920
	ctagtttaag	cccagctgag	cctgggtgaa	gaaggtggg	gggtgtggga	agacaccccc	37980
40	caccaaccgc	caaagacagg	cgcacaccag	ccagtctctc	acttcccttt	ttatttccct	38040
	taagacttgc	aagcagcagc	accagagagg	gaacctgccc	tcctggccct	ggaaggggcc	38100
	gacccccaac	ccctaaccac	ggacacagct	ggcacctcag	gcccccttcc	ttctgaaagg	38160
	agggctgtgt	ctctctcaca	ttcacacata	cacagacaca	tgcatgtgtg	cacactcatg	38220
	gcacatggga	cctcaggggt	agcctgtttg	ccgatccccc	caagaggtac	caggaggcag	38280
	accgctagaa	ggagataaga	ggcacccctg	tctcctccaa	cccaaggagg	aagaaagctc	38340
45	aacccctcta	ggatagggac	tgtcttcagt	caatggagcg	ttgacttagg	gggctgtttt	38400
	gaaggttttt	tttctcctct	tttgcaagtct	ttacaaaaat	agaacttctc	ttggtattta	38460
	taaactctac	gccatggctc	tatgtgcatg	ttacaggtag	aaaagccata	tggggcactc	38520
	cttttggttg	ctcaggcctt	gattgcctgt	catccaggtc	ccttggtctg	agaagtctat	38580
	gcggtcacct	cagagccgct	aagcaccttc	agtgggcccc	tcccattggc	ggcgtactcc	38640
50	tgctggagcc	gggacggta	atagaagagg	taggaaggca	acaggaatcc	caggagttag	38700
	aatagcagga	ggcccagatt	caccttttag	gcaaggagag	agaaacagag	tcaagttagt	38760
	agtcactctg	ccttagcctc	ccacagggag	gagaaggcgg	ccatttttct	ccaggtcctg	38820
	agccagaata	aatacagcta	gtacttatta	tgtgtagtca	ttgttccacc	agtatctcac	38880
	ttaatgttca	gcaattctgc	aaagtggctg	agatgagact	tctcaggtat	aacaagtggc	38940
	agggcctggg	gggtgcccac	accatatggc	actcactagg	taggtatgag	gaaggcagag	39000
55	cactgtagga	gtctgggctg	gtcaggctgc	tcccgaaatg	gggccttctg	ggctcacccc	39060
	tctgaccttt	ggagatgtta	accaatggga	tcccgttcag	ggtggcgaga	ggaggctctc	39120
	agacacagtt	caaggaactg	ggatgcacag	cctgggtggc	agaaggcttg	gaaggcccag	39180
	gacacgcggg	ctctgactcg	gttcacatcc	cactctgcat	tactcactgt	gtgactttgg	39240
	gcaataaatg	gcaattctta	ctgagtgctt	ccttctcagg	gctgttgtgg	cgaagatgta	39300

ES 2 341 608 T3

	agttaaaaaa	aagtatgcat	catgcttagc	acatagtgag	tgcttggtta	atagaagcag	39360
	ttatttcatc	acaattcttt	gggagaggg	tttactgtgt	ggtggcccca	cagggcagat	39420
	gaaagatcag	cgtcagggag	gcagatgagt	tcaatgtaag	gaaaagactt	actaacagca	39480
	gcagggctgc	ctcgtgcagg	agtgggtgcc	ctaccactga	gggtatctaa	gctaagaggg	39540
5	aaggggtccc	tttcaggggt	gctggagaca	ggatcccaca	ctaggtagaa	ctggattgga	39600
	ccaatgggtgc	ctgaacacag	gcccagaggt	caggactggc	cacttcacaa	agcacctgga	39660
	gtttactaaa	aacagactcc	taggaggtca	ggcactgttg	ctcacgcctg	taacccagc	39720
	actctgggag	gccaaggtga	gaagatcatt	tgaggccagg	agtttaagac	tagcctgtgc	39780
	aacatggcaa	gaccctgttt	atctgtacaa	aatttttttt	taaaaaatta	gccaggtatg	39840
10	gtagccatca	cctgtgggtg	cagctactca	gaaggtctgg	gccggaggat	cgcttgagcc	39900
	caggaatcag	agggtgcagt	gagctgtgat	ttaccaccg	cactccagac	tgggcaacag	39960
	aacaagacac	cttctctaca	aaaaaaaaaa	aacaataggg	ccgggcgcg	tggctaaggc	40020
	atgtaatccc	agcacttttg	gaggctgagg	agggcagatc	acgaggtcgg	gagatcgagg	40080
	ccatcctggc	tagcacgggtg	aaaccccgct	tctactaaaa	atccaaaaaa	aaaaaaaaaa	40140
	ttagctgggc	tggtgtgttg	cgccctgttg	ctccagctac	ttgagaggct	gaggcaggag	40200
15	aatggcatga	acccgggagg	cggagcttgc	agttagccga	gatcgacca	ctgcactcca	40260
	gcctgggcaa	cagaatgaga	ctccgtctca	aaaaataaaa	ataaaaaata	ataaataaat	40320
	aaaaaaciaa	taaattaaaa	acaaaaacag	actcctacgg	tcaggctgag	atatcctgat	40380
	tcagggatcag	agggaattctg	tatttttaac	actccgtgag	gggttctaaa	aggcgaccaa	40440
	cttggaacc	tgagattag	agacctctga	ggtgcctctg	gctgagatga	gtgagggatg	40500
	gcaccacata	caaggcccta	cccctgcccc	caggagagtg	gctcctgctc	ccccacacc	40560
20	aaccctcgct	ctcaccaga	agggtctccc	tttcaggggt	cccaccatcc	ccatgaaaag	40620
	ttgctgtgctg	atcaaggcga	acacagcact	ggtgagggac	tcagggcctg	tcagcgtccc	40680
	aaaaggggtt	ggatgggaac	ctgtccccaa	aacggggagat	caaaggggtg	tgggggcctt	40740
	tcagcccagg	caagaacttt	ttcttttctc	tccaacatg	ggnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	40800
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	40860
25	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnactccag	cttgggtgac	agagtgaac	cctgtctcaa	40920
	aagaaaaaaa	aatcttaaa	aataaggata	taaagaaaga	aaatatTTTT	gtgtagctgt	40980
	tcagtgtttg	tatttcaagc	caagtgttat	tacaaaaacag	tcaaaaagttt	ttaaaaatTT	41040
	aaaagtTTTat	aaagtaaaaa	agctaagtaa	gctagggTTa	atTTTTTTat	cgaacaaaga	41100
	aaaatattctt	tgtataaaact	tagtgtagtc	taagtgtaca	ttgtTTTTat	tttattttatt	41160
	TTTTattttt	ttgaaatgga	gtttcactct	tgttgcccag	gctggagtgc	aatggcatga	41220
30	tcttggtctca	cggcaagctc	tgtctcctgg	gttcaagcga	ttctcctgcc	tcagcctccc	41280
	aagtagctgg	gattataggt	acccgccacc	atgcatggct	agtttctttg	catttttttt	41340
	ttgaaatgga	tttttgctct	ttgaccagg	atgggtgca	atgggtgca	tcgggtcaca	41400
	tgcaacctcc	acctcccagg	ttcaagagat	tctcctgcct	cagcctcctg	agtagctggg	41460
	attacaggca	tgaccacca	cactcggcta	atttttTgtat	tttttagtaga	gacagggTtc	41520
35	tcaactaaag	agaacctagt	tggccaggct	ggtctagaat	tcttgacctc	aggtgatcca	41580
	cccacctcgg	cctcccaaag	tgcctggatt	gcagcagatga	gccaccatgc	ccagccagta	41640
	tacagtgttt	ataaagcctc	cagttagtga	cagcaatgtc	ctagaccttc	acattcactt	41700
	actactcact	cactcactca	cccagagcaa	ctgccagtc	tgcaagctgc	atgcatgata	41760
	agtgccttat	ataggtgaac	cattttttta	tattttatac	tatatTTTTa	ctgcaccttt	41820
	ttcatgatta	gttacacaaa	tgtttaccat	tgtgttacaa	ctgcctacag	taatcagtac	41880
40	agtactatgt	atgggtttgt	agcctaggct	ataccatgtt	gcctacgtgt	gtagtctgtc	41940
	atactgtcta	gtttgtacac	tctatcatgt	ttgcataaag	ataaaatcac	ctaattgacac	42000
	atTTctctga	gtgtattcct	gttgttaagc	aacacatgta	taaacattta	caagaaatag	42060
	ctcaaatTTT	TTTTctttt	gatacagggt	cttgcTTTgt	caccaggct	ggagtgcagt	42120
	ggcgcaatct	cggcgactg	cgacatctac	ctccccggtt	caatcgatc	tccggcctta	42180
	gcctcctgag	tagttaggac	tacaggcacg	caccaccacg	cctggcta	ttttttgtat	42240
45	TTTTattaa	agatgggggt	ttgccatgtt	ggctaggctg	gtctcgaact	cctgaacctca	42300
	ggtgatctgc	cgcccttggc	ctcccaacat	gctgggatta	caggcatgag	ccaccatgcc	42360
	cagccattac	gttttttttg	ttgtttaatt	TTTTTTTTTT	taagagacag	attctcactc	42420
	tgTcatcaag	gctggagtgc	aatggcacia	ccatagctca	ctgcagcctc	caactcctgg	42480
	gctcaaggga	ccctcctgcc	tcagccttcc	cagtaactga	gactacaggt	gtgagccacc	42540
	atgctcagct	aattattttt	tatcttttat	TTTTTgtaga	gggggggtct	ttctatgttg	42600
50	ctcagggttt	tctcaaactc	ctgggtcaca	tcaattctcc	tgctttggcc	tcccaaagg	42660
	ctgggattac	aggtgtgagc	ctgaaaacct	tctagtgtgg	aagtggaaaga	tagggccagg	42720
	ccacttatgt	tttcaagtta	agcaagggtt	aggtcactta	tgaagcctga	ctagttttgt	42780
	ttgcttaagg	gatctgcagg	cctgacctcg	gttttcattt	gttttaacag	tgtctatgtg	42840
	tatgtgtgtg	tttatgtacg	tgcatgatgg	ggggaaagct	cagaaatcaa	gtaagccaaa	42900
55	cacaaacatg	taattataag	cagggataaa	ttctatgatg	aagaagtatg	ggccacggga	42960
	gagtacttgt	gccagctctg	tgatcaggaa	caatgtcctt	tgggaagtga	catttgagcc	43020
	atgcctgaa	gtacggtagg	agttggttag	gggtgaggca	gtaagacca	gagctggggc	43080
	ttcctgcaca	agctcagctg	ggcactgagg	accagtgga	ctctgctaca	gggcagttag	43140

ES 2 341 608 T3

	gagcagaaag	gctgaggaag	gctgggtgtg	gtggctcaca	cttgtaatcc	cagggctttg	43200
	agaggctgat	gggggaaaaat	cggtagagct	caggagtttg	agaccagcct	gagcaacata	43260
	gcaagactcc	atccctgtaa	aaagctttta	aaaattagct	gggtgtggtg	gtatgcatct	43320
5	gcagtctcag	ctactcaaga	ggctggggta	aggattgtct	gagcctagga	ggtggacgct	43380
	gcagtgcgcc	acgattgtgc	cactgtactc	caacctagga	gacaaagcga	gatcctgtct	43440
	caaaactgaa	tgaataggct	gtgtgcggtg	gctcactcct	gtaatcccag	cacttttgga	43500
	ggctgaggtg	ggtggatcac	ctgtgattgg	gagtttgaga	ccagcctggc	caatatggtg	43560
	aaacccgata	caaaaattaa	ctgggcatgg	tggtctacat	ctgtaattcc	agctactcgg	43620
	gaggctgagg	catgagaatg	tcttgaaccc	ggggggcaga	gggtgcagtg	agctgagatc	43680
10	gcaccactgc	actccagcct	gggagacagc	gagactccat	ctcaaaaaaa	aaataataat	43740
	aataacaatt	aaaaaaaaaat	taaaaggcca	gggagcactg	gcagcctgtc	caaggtttca	43800
	ggtcacttta	gtaaaaggag	aacaatggct	cctcccagga	cctctgggat	ctcagcattg	43860
	ataccgacagt	catggaaatg	ctagggccca	ggcagaccat	ctcagggaaa	acaagtggct	43920
	ctgccttgcc	ttggccactt	cctggccctc	tgcatgcccc	agggctctcag	caccaagctg	43980
	ttctcagtga	tttagtctca	tttagtgcca	gggctctcgg	gcttacaatcc	tacgatgacg	44040
15	atggaatgca	taaaagatgg	ggctgtgata	ggccagagct	aggggtttga	atctcatgag	44100
	atgttcatgg	agccctggga	gggagctcag	tgcaagtcca	tttctctttt	ttggttgaga	44160
	tggggctcag	aggaggaagg	acttgttcaa	agacacacag	ggagtgtttc	agtgtgggac	44220
	ggaggtttat	ggagaaaggg	tgaccatcca	aggcttgga	aaagatcatg	acttcgacca	44280
	gcaagcctca	actctgtaga	cttggtgggg	ggcaggccct	cccaaacaca	cctgacaggt	44340
20	gtctgtggtc	ttggggacat	tgtcgctccc	cttcctgtctg	atgctctgct	gtccctctcc	44400
	catgaagcgt	atctctctgc	cgtcccccat	ccttgctgag	agaggatggg	ttctcttctg	44460
	accaatactg	aagatcttta	ctttttttct	ctttttctgaa	agtcctctctc	agtcctctctc	44520
	ttgagaaatc	aggacaagtg	agtcaggggc	aggacaaaa	acagtgtggg	acgagtgtgg	44580
	tggtctcacgc	ctgtaatccc	agcacttttg	gaggccaaag	tgggggatca	cttgaggtca	44640
	tgagttttgag	actagcctgg	ccaacatggt	gaaacctcgt	ctctacaaaa	tacaaaaatt	44700
25	agccagcgct	ggtggtgcat	gcctgtaatc	ccagctattc	gggaggctga	ggcaggagaa	44760
	tcacatgaac	ccaggaggcg	gaggttgcat	cgagctgaaa	ttggggcact	gcactctggc	44820
	ctcttggaac	cagagccaga	ctacctctca	aaacaaaaac	aaaaacaaac	gacaaacagt	44880
	gtagactttg	tgtttttctc	aaaagcactg	tcaagccagt	gcccgcagca	gtgggcctag	44940
	acacctccag	tcttgccctca	gggtcagttt	ccagcctccc	tggaacttcc	ccccaggta	45000
30	gtgtactttt	tgtattgtct	aaatccagag	tctgtggcct	gacctgggtt	gtcacagctc	45060
	tcagtccctc	cccattcccga	atcccaggga	gccgcagggtg	tggtgcagaag	aggcacacca	45120
	cactcaatac	atcttgcatc	ctcgctggac	ccaatccatt	ggcttggtga	tgtacagact	45180
	gagcctcatt	atagccgttc	gttctcgttg	gttctccag	atcaatctgc	cagcttggtc	45240
	tctccgagtt	tcgcttgtca	gcattttctc	aatcccatca	tgtacttttg	acctctttgt	45300
	tggttggtct	gctttatctg	aaattttcag	atttgacttc	aggtctctcc	tttgtccctt	45360
35	aatatggctt	aatggtggac	cctgtcaggg	gtagagaaaa	tattgaggag	ccctgacttt	45420
	gaggtgcaca	ctttagaggg	ttagacaagt	ccagcccaag	ctgcaggtga	ctgcaggtga	45480
	gggaggcctg	tccagctgct	ccacgggtga	gggtggagca	tacaggaagg	cttccctctt	45540
	gctgcagccc	aggtgttctg	gctgccctag	ctgcctggct	ttggtagaag	aaagaaaggc	45600
	tctgtctctg	acttgtcaac	taatggcact	atgagattgc	acataattaa	cctgggtctg	45660
40	ctcttccaaa	accccttgge	ctctgactgc	ctgggtatca	ctccccatcc	ctccccatcc	45720
	ctgcgccact	cacctgctct	ggcgctaggc	gtgtgcctaa	tcacttaatt	tctctgtgct	45780
	gctctctagg	tatcacttcc	cctgatccca	aatacttacc	aggtgtggga	tgacacctga	45840
	ctagttactc	cttgagggtta	tctgcttctc	accggggact	ccgaaaccaa	acgaaaagca	45900
	aggccaagcc	cagcctaaag	gacgcttctc	acatgacttc	aggcttgagg	gggctggagc	45960
	gtgggggtgg	caatggagtt	ggggggggct	cagggagggg	atgtggaagt	gctttgcttt	46020
	gcaaaactcta	gagaaccgtg	taaataggag	tgattattct	gtcccttccc	tttctttcca	46080
45	acagggaatca	gcattcccaca	gcccattgtt	agctatgaag	aatggaaact	gaggctccgg	46140
	gaggggtata	gggaggagcc	agcagggtct	tgagttcata	ttagtgcctt	ttcctccata	46200
	ggcacatctg	tgttttcttt	tatttttatt	tgaatttaatt	tttttttttt	tttggcagag	46260
	tcttgctctg	tcgccagggc	tgagtgagag	tggtgcgggc	tcagttcact	gcaatctccg	46320
	cctcctgggt	tcaagtgatt	ctcctgcctc	agcctcccga	gtagctggga	ttacaggtgt	46380
50	acaccaccac	acccagctga	tttttgcaat	tttagtagag	acagggtttc	acagtgttgg	46440
	ccaggcttgt	cttgaataat	tgacctcaag	tgtatctgcta	gcctcggcct	cccaaagtgc	46500
	tggtattata	ggtgtgagcc	actgcgctcg	gccacatctg	tgtttttaaat	gagaggaaag	46560
	gggataatgt	gcatttttgt	gaagcttggg	ccgtttgtgt	ctaggactct	tatgatcttc	46620
	ataagttttc	ccccaggag	gacactgttc	cacttagggg	gtcaggaccc	ccagtcttta	46680
	caagattcag	cctctcaaaa	tgagagacag	agttccaggg	ctgggctggg	ttctgttcac	46740
55	actaggagag	ggcaagtggg	tggtgttttg	gatgtgggga	agtattatga	aaacagagat	46800
	gctccaattc	ctagtgtatg	gaaaccattta	agctactttg	catcttaaaa	ccaagagcgg	46860
	ttcaagttct	gagattgtta	acacaccgcc	caacaccgcc	gccgttatta	ggaagaagct	46920
	ctgtttgatg	acgtcccaca	ctgtgggtac	ctttatgaac	aggaatttgc	tttttcaaat	46980

ES 2 341 608 T3

	ccagagagaag	taagattaaa	gttggtgtgt	ctccatcctt	gaaaaatttg	gttttagggg	47040
	gaattcaaga	atgactgacc	atacagaatg	gggagcaaac	ttgggaagaa	agaaggcaca	47100
	gttcagagct	ctcccaatag	tcacccctga	actgcacccg	gacctcagb	tatctctgtg	47160
5	ggtagagctc	aggaatctaa	aatccatttt	aaaattaaag	tatatcgggg	ctgggcgcgg	47220
	tggtcatgct	ctgtaatccc	agcacttttg	gaggccgagg	tgaggagatc	acgaggctag	47280
	gagtttgaga	ccagcctggc	cacatgggtg	aaccccgctc	ctactaacia	tacaaaaatt	47340
	agccaggcat	ggtggcagac	acctgtagtc	ccagctattc	ggaaggctga	gtcagaagaa	47400
	ttgcttgaa	ctgggaggca	gaggttgtag	taagccaaga	ttgtgccact	gcactccagc	47460
	ctgggcaaca	gagggagact	ctgtctcaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaattaa	agtatgtcat	47520
10	acatactgtt	acaggcacag	accttaagt	tacagcccaa	tgaattttta	cacatctata	47580
	cagctatata	actaccacct	atatcaagac	acattccagg	aactcagact	ccatcatacc	47640
	cctcctcagc	agaggttaaca	gacccacacc	tctcctgtct	cgggtggaat	taaccactat	47700
	tctaactttt	ctatcaatta	gttttgccca	ttcttgagct	tcacacagat	atacattgtc	47760
	aggcatgatg	actcatgcct	gtaatctcag	cactttggga	ggccgagacg	ggagtatcac	47820
	ttgagcccag	gagttggaga	ctactctgga	caactagtg	agacccccga	ctctacaaaa	47880
15	aaaataaatt	agctggtcat	ggtggtgcgt	gcctgtagtc	ttagctattt	gagacgctga	47940
	gagaggagaa	tctcttgagc	ctgggagggt	gaggctgaag	tgagccgtga	ttgcaccact	48000
	gcactgcagc	ctaggtgaca	gagtgagatt	ctgcctcaaa	aaagaaaaaa	tatggccggg	48060
	gcgggtggct	caagcctgta	atcccagcac	tttggagggc	caaggcgggc	ggatcacgag	48120
	ctcaggagat	ggagccatc	ctggctaaca	cgggtgaacc	ctgtctctac	taaaaataca	48180
20	aaaaaagaaa	gaaaaaaaaa	ttagccaggc	atggtggcgg	gctctttag	tcccagttac	48240
	ttgggaggct	gaggaagag	aatggtgtga	acccgggagg	cagagcttgc	agttagccga	48300
	gatcgacaca	ttgactcca	gcctgggcga	cagagtaaga	ctctgtctca	aaaaaataaa	48360
	ggaaaaagaa	aaaatatata	tacatttggc	acttttggc	atctggttta	ttttgctcaa	48420
	tatcacatct	gcgaatttaa	tctacactgt	gtgtatgaaa	ggttggttct	ttttgttgtg	48480
	atgcagtatt	ccgtcgtgtg	actacgggac	aatttgccta	tccgtattcc	tatcggtggg	48540
25	cttttgggct	gttaccaggc	tctggcgtgt	atgaataaag	ttgctatgga	tattcttgtg	48600
	cactacttct	ggtgagcgta	tgcaactcatt	tcgcttatgt	aaatatcttg	ggtggaatta	48660
	cctgatcata	aggtaggtgt	gttggtcttg	taatgtgctg	acttggttat	gctgaattcc	48720
	cttttttgtg	tatttctggg	tagagcggaa	catgagggtg	tctcttcagg	gaatctggag	48780
	ggtggaagg	aagcaggagt	cggtttctgg	ctcacacatg	ttgtgactga	actgctggta	48840
	cacctggttg	gcatggagct	ggcttctcct	ttggcgttgc	ctactgttgg	ggcaggtgtg	48900
30	tatgtgttta	gctccatgca	atgaacccgg	gcttctgcaa	aatacattaa	caacgacaga	48960
	gacaacaaaa	gctgatgtgg	atttaaaggc	ttcagttcan	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	49020
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	49080
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	cagcagtggt	tctcaactga	gcatagtttt	gcctcagagg	49140
	ggacatttgg	taatgtctgc	agacattttt	tgattgtcac	agcccagccg	agaaggtaact	49200
35	actagtatct	ttttggtaga	ggctagagag	gctgctaaac	atctaacaat	gcacaggaca	49260
	ggcctctgta	acaaaaaagt	atccagtcac	aaatgtccac	agtgttgaga	ggtttaggta	49320
	agtaggcgct	aaaacataag	gagactgtgc	ctgagagcaa	gaaggagtaa	ttggaagtg	49380
	ctggtgtgat	tagctctggg	ttttagaaa	ctcattttgg	ctgctttag	acagtgcac	49440
	agaggtggag	gaggtggta	agactggagg	cagggaaagt	aatttgggag	ccactgaaat	49500
	gatccagggt	aaaaacggtc	agcaggtgac	taggaagtg	gcagaggcaa	tggggatggg	49560
40	tggtggtgat	agatggtgaa	gaaagcacta	taactaacta	atgtgtggat	gatgggcagg	49620
	aggggtgaag	gatgaccaga	gtcctgcctt	gcagggtctag	ttggaagggtg	atggtttctc	49680
	ctgagaaaagt	gaccacaaaa	agtgaagcag	gtttgtgctg	gtgtgtgtgt	gtgtgtgtgt	49740
	gtgtgtgttg	agttcagctc	gagatgtgtt	ggactcacaa	tgtccatggg	acatccaagt	49800
	ggagaagcat	cttgggtgac	catatgtgtg	agtctgcagc	tcagaaacag	gcctggggct	49860
	ggagatgaag	acttgggaat	gatctgcgta	tatatttggt	agcttgagcc	acaagagtag	49920
45	atgacataac	ccgtggtggg	tgtgcagaat	taggagagac	gtgcaccaag	aagccagggtg	49980
	atccccaata	tttaaccatc	tggaagaata	agaggagcct	gccaacagaa	attgggagg	50040
	aatggccaca	aaggctactg	agaagggaag	cagttcttaa	gaagggggaa	gtgaaggagt	50100
	atcactactg	cagaggtcaa	gtaggataag	aactgaagaa	tgtctgttgg	gtttggcaat	50160
	ggggtagtca	gtgggcacct	agttttggtg	agttttggtg	gagcaatagg	gataacagaa	50220
	acaagactgc	tatggtaaga	ggaggaagag	ggtgttgagg	aagtggccag	cgagtctaca	50280
50	ccacttgctg	gaggagcttg	gctttggtgc	aaagcagaga	agccagctca	ctcattgact	50340
	taacctccaa	gaaacacaaa	atcatccata	tcctggctca	aattccagca	ctaccaggag	50400
	atggttggcc	cctagaaaatg	ccatcccact	tctcctctgc	ttatcctatc	ctatctgtca	50460
	gtctgttgag	ccagggttaa	gcgtacctc	ctcaagcaag	ccttctctgc	ctgcccgtac	50520
	acttttaagt	atcctgacaa	cactgaaaa	gtgtgtctct	tccattcatg	ttagtctctac	50580
	acttctgagt	atctcctcaa	tatatgtcct	tgttttacta	atatgctcgt	tctgtttgcc	50640
55	ttatttatca	gctaccttaa	acctccctgc	aactagagat	tctctttaag	tatttgttga	50700
	ataaatgaat	gaatcaatcg	atgatccaga	gcctggtaga	ggcttgtgtc	catgggtgat	50760
	gaggtcaga	aaatacctgt	agaatcgaaa	ttaatgcatg	tggtgtctga	tctaaactca	50820

ES 2 341 608 T3

	gctaaacttt	ctccaggggg	ttaaagttcaa	ggtgattagt	caattgatta	attaattcat	50880
	tatgtaattg	aaaaactcct	tctatgacct	gggcagagtt	ataggcagt	aacaagacag	50940
	acaaggtcct	tggtgtcatg	aagtttgctt	tctgaaggag	agagataata	aacaagaaac	51000
5	cagtaagaaa	gcaagattat	atcatttttg	ttaaagttct	tgtggaaata	aatgtgatga	51060
	tgtgtaacaa	aagtaccaa	taggagagtg	gggtgggtgg	gcttctttta	gaaagagttc	51120
	tcgggagaag	cttatctgag	gaggtggcct	tttaaccagt	acaaatgctt	tagcttggcc	51180
	agtggagctg	ggaccaggat	gacaagggtc	acttgtcatg	ccagtgaagt	tgagcttgta	51240
	gacaagagcc	tgatcatgaa	agactttgca	gatgggtgta	atgggtttgg	gttaattgct	51300
10	actatgtggg	aagactttga	atgggaagca	tggggacaat	ggcctgtgat	acatgttatc	51360
	aaatatggtc	gcaggggcta	gtgaggtggc	agcagagata	gggagaagta	gacggactgg	51420
	ggaaggtaga	agatggggca	ggggaggcaa	ttactgcaaa	gacatatccc	ttctaagctc	51480
	actgagtgtt	catggtctct	gggagcagag	gttccctggag	gggaaagagg	ataatgtcac	51540
	ttcctgagga	agcgggaaga	acccatctga	gacgtgggga	ctgtgctggt	tcgtttctaa	51600
	ggggccttcc	agatctcaca	tgccaatcgt	cttggtctat	gtcaattggt	ggggcatcca	51660
15	aatggggaac	tggtgtccag	gcccatttca	cagaacaacc	gcccagtcca	tatctcccga	51720
	gccattcagc	cttgagtggt	actagctct	ttcaccagct	tttatctgcc	ccgtggggat	51780
	gttggccaag	cccagttaac	aagcagttga	tcagccccag	agatcaggtc	cctggagtct	51840
	gtcacttttc	tgaggtgggg	gagagaatcc	tggagcagaa	catgtaacta	gaagggccac	51900
	ctggcttcct	atggtctgag	ggagagaatg	gtgggatctc	tgccctgaat	caaaccctcc	51960
20	tttctcagtg	tccactttac	ctctctgctg	taccttcggt	attttccagc	agctcctcag	52020
	cccgcttcctg	tggaaccctt	ctctgccaat	ccctacaccc	actgtaaat	tcaccgtggg	52080
	agggagatgg	gccttgaggg	ctgtattagt	cttctattct	gcataacaaa	ttgcctcaaa	52140
	tttagcagct	tcaaaccaact	catgtttatt	agctcatcgt	gagttcatca	gcagtgtggg	52200
	cccagcatgg	ctaggttttc	tgctcagggg	ctcacaaagg	taaaatcaag	atgttgtctg	52260
	ggctgtgtcg	tcatctggag	tttaggggtc	tcttccaggc	tcacgtggtt	gtggcagat	52320
25	tctgttccct	ggagttgcag	ggctgaggtc	ctgttttctt	gctgactgtc	agatgagggc	52380
	tgctctcagg	tcctcgaggc	tgcccacatt	gcttgccacg	tgctgtgtct	tttccatcct	52440
	tgaagccagt	gatggagaat	ttcccttgga	ttgaatcacc	cacatggttg	gactctctga	52500
	cttcagggaag	agagccctgt	ctcttttatg	ggatcacctg	attagatcat	acccatagag	52560
	ggcagttcct	tttccctaaa	gtcaactgtg	gcattgtaaca	tcacacaacc	acaggagtaa	52620
	aatccatcat	atttacagtc	ccagggatta	tgcacagtcg	accaggggac	aactgaattc	52680
30	tgccctgtcaa	aagggccaag	caggacttta	ttgggtgaaga	acagtggaa	gtcattcttg	52740
	gttcttccag	aaaaaaatca	ctcagtaaa	ttagaggttc	tcttgccctt	tgggcagat	52800
	tcaaagaatc	tcatggaggg	tttggaacct	cacctagaa	acatcacacc	atgttttcta	52860
	taattgcagg	gttcatgggt	ccttgaagcc	tattcatagt	ttccaggttg	aaaagctctg	52920
	ctgcaggggt	tggggagggg	tgaggtgga	ggtgaggggt	gaatagtgtg	agctgcatat	52980
35	ctggagctgt	ggtggttttt	ttagtcttta	agctgtcatg	tggtgggggt	tgggcagggg	53040
	aggggcatcc	caagagctcc	ttggtattga	cacctctctc	aaggtgatct	ctgctctgcc	53100
	tggtgcacac	atgtttttct	cctgttgcaa	cagcccactc	ttgtagaaga	gcagacccct	53160
	cagtaccagg	tctgaccctg	gacagcttgt	accaggagct	acagcacact	cccccaaac	53220
	cctaaagtgt	tgtagagccc	cccgagaatt	agatcagaaa	agattaaatg	cagaggtgat	53280
	ctgtcaggtc	ccctttggaa	gtgctggtat	ggagaggatt	gactgagtct	gtttaggaac	53340
40	ctccaagctc	tgtagtaact	ttagggctag	aaaggaggat	gcctaagatt	caggatcctg	53400
	cagtgatgag	tcaacatttc	ttgggggaag	aggcagggct	gaggattaaa	cggagatgat	53460
	gggtatcggt	ctcttgctca	aaggcactgg	accccaaggc	ctccagctct	tcgctcccct	53520
	ttgaaattca	agtcctgagc	acaccacagt	tgtagtgtag	ggaaagaatg	tgcttatcag	53580
	agagcctggg	caagtgggcc	ccttgtgagt	accgttcaac	ctcatttatg	tcattggcac	53640
	caaaagtaga	catcagctct	ttgaaagttt	gattaatgct	ggtcacactc	aaagaccctg	53700
45	ggtagcattc	atttactaag	caattactaa	ataccagttt	ctgtgctaaa	tgctgcatca	53760
	gtcagggctc	ttaatggcag	gcagcagaaa	ctctccttgg	ctgatctaag	tagaaaaatc	53820
	caggactgaa	aggaaacgga	gtagctcatg	aaattgcagg	aagggccgga	aaaccagaca	53880
	tggagccaaa	gtcaggtctg	agaacaggtc	tagggaggat	ccactgctg	ctgagacctc	53940
50	gacctgtgtg	ctggcaccac	ggtggttgta	gggctcagac	cctggatcaa	tgtatcctgc	54000
	agtgcctctg	tggtgtactg	aactccagga	actcaatctt	gtcaacgcc	ccgccagaga	54060
	gaggccttct	tgccctccat	ctttttgggt	actagctcca	gattcaaaa	cttgaataga	54120
	tgcttcttct	ctttgataga	gccagtcct	atgcgttagc	tgcaaaggaa	gctgaaaatc	54180
	tattaggaac	ttttgtcttc	aaaaatgaga	ggcctgtcct	ccaccaagat	ccataggaaa	54240
	tggaaatcaa	gaaaccacag	gaaggggtga	ggtgactggg	cagctcacag	catgcatgct	54300
	acatgtgaat	tatctcatte	atctctcaca	ctaccagtg	aggtaggtat	tgtcatccct	54360
55	acttcataaa	tgatgatatg	aggtacagaa	agtttaagga	acttgccag	gacacgacac	54420
	gcagctatta	agtgtagac	ccagtcaatt	tgagtctgac	ttggactgtc	tgactccaga	54480
	agccaccctc	tcagacactg	ctgtatactt	ccagtgaatg	ttgatgaaat	tttcaggggt	54540
	gctaagctgt	ggatttcaga	tcctggattg	tatgacctaa	aagagagact	tccttaggag	54600
	tgagggctcc	tgaacagtca	actggtttcc	aagaatgggc	tcctctctcat	caccttatga	54660

ES 2 341 608 T3

	cagtaatcct	ctgtccaaca	gccaaagagg	tcctgtgggg	agggcttgca	gatgggagt	54720
	cgcagagccc	agctcaaagc	tcctgactag	gctctgtgtg	agtattcctt	tgattcctgc	54780
	ttctgtcttt	ttaaatcaat	ggagacaggg	gaggggttatc	tccatcctcg	gctcaagatg	54840
5	aaatgcatcg	ttcctcggtt	ttctcattcc	ttcccaatgt	gtgtactgtt	aacttttagt	54900
	atgaaggaaa	ttacagtgtc	ctgtgcatat	accaaggctg	tccaacctcc	acacctttgc	54960
	tcaagctgtt	ccttctactt	gaaatgcctg	tttcttcccc	ttctaattgc	atctttccat	55020
	ccaggtagga	atcagctcct	tggttcatgg	agccttttct	gctctgtttt	actatgcatg	55080
	gacttccttc	tgaattagca	gaggatgttt	cctagcttgg	tcttaaccct	tctccttttg	55140
10	tttgacctca	atttactcat	cttacaatt	aggttgtaag	ctaattgaat	acaggatcta	55200
	tgcttcactc	tgattttatc	tccacctgga	tagcatcatt	tttgacacac	aagcaggcat	55260
	atgggagggg	agagaagttt	ggtgccagaa	agaactggat	ttgaattcta	accctgttgt	55320
	ttacgtgagt	acgttactta	accattaatt	acttcaatgt	atatttatta	agtacctact	55380
	atgtgccggg	actgtactca	agcaccaagg	ataccaatgg	gagtaaagag	atgcagcctt	55440
	caacatcacg	aaggaagaca	gatgttaatc	cattaaacca	gtaatctcac	aagaaaagta	55500
15	aaatgactaa	ctgataagga	caagcccctg	gagctacaag	aggggtgtata	cagggcatcg	55560
	atccaataag	ggcagtgttg	cggggagatc	aggagccaca	cagagcctgg	gttgtctcac	55620
	ttggaaaatg	gggtatcaac	cacctacctc	actaggtttt	taaaatcagg	ttaaatgagg	55680
	taatacttgc	catgaacagt	attttgttga	ttgatgtatt	attgaaacgg	agtcctactc	55740
	tctcgcccaa	gctggagtgc	agtgggtcaa	tctcagctca	ctgcaacctc	tacttctctg	55800
	gttcaagtga	ttctcctgcc	tcagactccc	aagtactgtg	gattacaggg	agccaccctt	55860
20	atgcctgact	aatttttcta	tttttagtag	agacaaggct	ttgcaatgtt	gaccaggctg	55920
	gtctcaacct	cctgacctca	aaagatccac	ccactcagc	ctcccaaagt	gctgggata	55980
	caggcatgag	ccactgcatc	cagccacttg	ccatgcattg	catttaaaaa	tggttcagtaa	56040
	atgttaccat	aatgaaggct	ggttaggttg	ccaactgagt	ggtctgattc	agaaggaaag	56100
	aagttagaca	tacgtgaaca	tttctgttac	ttgaagatcc	tcaggacagt	gactcctaga	56160
25	cccactcttc	atcacagtca	gctgggaagc	ttttaaaaaa	atgcagacat	ctgaccttca	56220
	cgctagacct	attagccaag	cagaagtctc	tgggcagggc	atctgcatat	ttttaaaaat	56280
	ctttaataag	gcagcctcaa	aattacagat	tcagcacgca	tttaaccata	ccactgaaga	56340
	aatgcaaaag	tataaaaaa	agataaacia	caatctgtct	cctgctttct	tccctctcct	56400
	cccctgcttc	tggaggcaac	aaggctcaact	atttgggttg	attcctttta	gcattccttc	56460
	catcaatggt	cacataagga	tgctcacaga	taagcaccta	tgcggggggt	ttttttttcc	56520
30	ttgtaaaaat	attcacatac	taaatacttt	cctcagtatc	ttgccttttt	tcacttcatg	56580
	tcacagaaac	atctcttcag	gtttatagat	acaggtccag	ctcttctttt	catagccata	56640
	taacatctcg	tagaatagag	aggcacattt	tactcagtg	tccgattgat	tccatcaaat	56700
	attgttttca	tttctacaaa	tagtcaagga	ataacataac	tctgtaaaag	ttttattact	56760
	tatagcgcca	tttatgccta	aaggatagtc	tcaaaagagt	gaaactgata	aaatgtcat	56820
	ttttttattt	taaatgggat	ggacagattt	gttctcaaaa	tgtttgtggc	agttcaaaac	56880
35	accagtaaaa	caggggggat	atgtattttg	gaaaagcacc	caaggcgatt	ctgaagtcta	56940
	gccaggata	agaaccattg	cccagagctg	ttccagatgg	cccctgggtt	cctgaagtgg	57000
	gtatcgggag	agaaatcttc	actgaatgaa	tgagtgggct	ccccagggaa	gtgatgaat	57060
	ggtccttatc	agccttgcta	tctcctctcg	acagaggcaa	actctctctc	cctgggggaa	57120
	gttcctccaa	ggcctctata	taagaagtct	ttgtgagagg	aagcaaagaa	ggacctgggc	57180
40	tttggaaga	tctaaagacc	caggaaggtc	tctgggtggg	tgagtgcctt	ctctgctgtg	57240
	gtggagctgg	tgacagttta	ttctcccagg	aggtccctgg	ctgtggctga	cagtttctgg	57300
	agggctggca	ggcgtctacc	tgtggcttct	aggttatgag	gatgtcagca	ggggcagcct	57360
	tcatcctctg	ccttgacat	tccttctgcg	ggatgtgaaa	gtgctccttg	gctggggaaa	57420
	ggagatgggt	gagacatgga	ggagggtgtg	ggtggcttct	tgaactctga	ggaggggaca	57480
	taccttctaa	gtcctatgtg	ttcctaggaa	agccaataat	cattgcttct	ccgcctttt	57540
45	ttatgtcata	gactctgagg	gaccatttaa	gtacaaacia	ataagcgtaa	tagtcccttc	57600
	tttacttccg	ggcctgaagg	aaagccagcc	tcagccaccc	ctcagggttt	gctgcgttct	57660
	gttttagaaag	aggtccttgc	gtcctggatc	ctggagcate	aggagctggg	cttggcatga	57720
	gcttttctgg	cccatcctga	tttctattca	ggccttcttt	ttctccacct	cactcccacg	57780
	gtccctaat	ggtgtgattg	tgatgtgtgt	gcagtgtgtg	ctgtgtgtgt	caatgacaaa	57840
	ctgtgtttct	cggtgcagga	taaagccaag	atgaaactcc	ccttacttct	ggctcttcta	57900
50	tttggggcag	tttctgctct	tcatctaaag	aagtgttttt	tgcccttcagt	ctttctttct	57960
	ctgttttttc	ccttttctatg	gtagatgggg	tcagagttac	acacccaccc	ccttctttga	58020
	tcgtcttcta	tttctgaatt	tctgtgtgct	taaagggatg	gggactctat	ggccaggagt	58080
	tgaaggatt	tctcaaggcg	tctgttatgt	ctgtggtctt	ggttctactg	tgacattccc	58140
	aattttgtcc	tttctccatt	atgcttactt	tgagcttact	gagtgccttc	tctcctttaa	58200
	ctctcttagc	atcgccatga	agtaggtggt	attgtatacc	catttcacag	aaatacagct	58260
55	ggtggatgat	ggaaccagta	cccaagccca	tgactgcccc	actctaagtc	catgctctta	58320
	accaccttga	ccttgtcagg	cagcttgggt	tccctcata	gagactgggt	tccaggttcc	58380
	ccttcccagg	cagagttgag	cactctgatg	cccagggcaa	ggtgtgagct	gtctgtggtt	58440
	ctggggagga	acaaggggag	atgtgaagga	aggacactta	gctatcctcc	ctgccagggt	58500

ES 2 341 608 T3

	ctgagacttc	cacctttgag	accccttttg	gtgctaagac	gctgcctgag	gatgaggaga	58560
	caccagagca	ggagatggag	gagacccctt	gcagggagct	ggaggaagag	gaggagtggg	58620
	gctctggaa	tgaagatgcc	tccaagaaag	atggggctgt	tgagtctatc	tcagtggcag	58680
5	atatggtgga	caaaaaacct	acgtgtcctg	agggaagga	cacagtaaaa	gtggtgggca	58740
	tccctgggtg	ccagacctgc	cgctacctcc	tggtgagaag	tcttcagacg	tttagtcaag	58800
	cttgggtgag	tggcctatgg	ctgaggctga	ggtgggagca	tggaaacgggt	gtgggatatg	58860
	ccccagcat	tgctatcact	ggctcttttt	cccatgagg	gccctggggg	tgctcagtaga	58920
	acctgagcct	cagagagggtg	tttgggttaag	aggggagggc	cacctacaaa	cagaagtggc	58980
	attttgggtc	ccaaccttca	aatgggtgtg	gcaggggagg	gagggaatga	attgtgggga	59040
10	ctcaagaccc	atgtgaattc	atgtaggaag	gatgctccat	tctttgtcct	ttatcctgcc	59100
	ctgtagttta	cttgccggag	gtgctacagg	ggcaacctgg	tttccatcca	caacttcaat	59160
	athtaattat	gaatccagtg	ttctgtcagc	gcgctcaacc	aggggtcaagt	ctggattgga	59220
	ggcaggatca	cagggtcggt	aagagaagtg	tgaacactaa	atgggggtgca	cctgctgac	59280
	tcagccagca	ctcagcttgc	atcagatttg	tctgtttttc	tctgtataaa	tctccagaag	59340
	aaccagggat	agatggacac	ccaagacaaa	cactgagggg	gctgcctggg	cattcagggg	59400
15	agagctaagg	atttagaatc	aggaggtttg	ggccaagt	cctttccatc	tctcactatc	59460
	tatgtaactt	aagttagctg	tgcatgtctg	tgcatgtctg	taatcctagc	tacttgggag	59520
	gctgaggcag	gagagtcact	ggaacctggg	agacagaggt	tgcggtgagc	cgagatggag	59580
	ccattgcact	ccagcctggg	caacaagagc	gaaactccgc	ctcaaaaaata	aataaataaa	59640
	taaataaaat	aaaaaaaaaa	ttaaaacaag	accatgagtt	tgtttctctca	tctctaggat	59700
20	gagttggcaa	cccttgttct	accttttgtt	agggctggaa	ggacaagcct	gtcactggga	59760
	tgcatagaat	ctgatggtga	taattgccgt	ggatcagcat	ttcagatgac	taggacagtt	59820
	cccatcatgg	tccagcaggg	aaggggccat	tgcccggtgg	gcagcagaaa	gagctggcag	59880
	atacggggcc	aggtctgctt	ctctgccttc	cctctgcccc	atcccttctt	cccctcttgc	59940
	tttctccagg	gtcgtgcag	acgctttcag	gggtgtgacg	gcagccgctg	gaactttgca	60000
25	tactgggctg	ctcaccagcc	ctgggtccgc	gggtgtcact	gcgtggccct	gtgtaccoga	60060
	ggtgaggtgg	ggctggggat	gaacgatgga	aaggtctggg	agatgggaag	tgccccaaag	60120
	aggagatgct	acaaagagcc	tgaccctttg	tgggagaggc	ttcctgggtc	ttttatatac	60180
	tctgactcca	cagaagtgtg	tgggtgggaa	aaagggccct	cctgtgggtt	gagttgggat	60240
	ggacaagagg	ctgaaagtcc	ctttctgttc	tgcccttaca	ggaggccact	ggcgtcgagc	60300
	ccactgccct	agaagacttc	ctttcatctg	ttcctactga	gctggtccca	gccagcagtt	60360
30	cagagctgcc	ctctcctggg	cagctgcctc	ccctcctctg	cttgccatcc	ctccctccac	60420
	ctccctgcaa	gaaatgggt	tttactttat	tggattttat	ttctcctctg	atcgccgatc	60480
	cactctgctt	agccctcatt	gaaacttctt	ccttatcatc	tctcccccac	ccacaacttt	60540
	catagaagtg	tcagaagcta	ctactccttg	aggaggagga	tggagggtgg	agttgggtct	60600
	atggagcctt	ttggagatgg	aggaatgggc	tcagctagtt	ctcttcatag	aacacctgat	60660
35	tactggggac	ctgcctagtg	ctgccaggac	tttccaaggt	tgtaggtaga	ctcccaatgg	60720
	cccagtttgc	atctctgtaa	ccaaaggcct	tttctctctc	tctctccaac	cccagaactg	60780
	tgggttggtt	tatatgttaa	gaagttaaca	tgctccctgg	aacagtccac	aacattcagg	60840
	aatgaatgta	taagtaccgc	aatccccggc	ccctcaagtg	gaataaatct	aacatgtatt	60900
	gggcaccatt	tcccagtgge	ctgctgtggt	agttggcctt	attccatgca	tttttatggg	60960
	ctgccttccc	ttctcactca	gcatctctct	ctcttctcta	ctctctgcaa	ctcccaataa	61020
40	aacacttgta	cgcaactccc	tctctcagga	tctccttctg	gggaaacctg	atataagaca	61080
	gcttgccatg	cgtcagactc	tgaatgaggg	ctgggaatac	aagacatagt	cctctggcac	61140
	ttgggatata	tgggtatttg	taacataggg	acaaaaacat	ctactagtgg	ttatcgctta	61200
	ttgagcaccc	acaacatacc	ccctgctgtg	gcagggcacct	tgccctagatg	acctcatgtg	61260
	atcaataatt	atgagcccta	ttttacagaa	ccaggctcag	agaagttagg	atctgtcaaa	61320
	agacttgccc	aagactgaac	ctctaaatgc	aactcatatt	gaaattcaac	tctgctccaa	61380
45	agcatgttac	tttaaccctt	gtgcttttac	agctggctac	tctcccttca	tggtcacacg	61440
	gggatgaagc	acggggggag	gaaagccaga	ctgtctcact	ccttgggttca	tcttgggaca	61500
	caggacacca	gcccagctgg	aggtgagggg	gctttaatca	gaggggaggg	aggaaggcat	61560
	tctcaacccc	ttctgtacta	gggaggtcag	cagaagaaaa	taattcaatg	ttctaaagcc	61620
	atttttttct	ccagcattcc	tccaattcat	agatcttcat	atgggattag	gggctcagag	61680
50	aggggtgaaa	caagaactct	attttttttg	agtgtgggtat	agagaaggga	tgctacttct	61740
	ctaagggtcac	atagtaagtt	gagaaagaga	gagaaatcaa	actcaggttc	atttcaacta	61800
	ttgttccaca	agaatctgtt	gattttcaaa	atgggtggact	atgggttcat	ccctgtgggtg	61860
	agtgtctgtg	ggatgcagct	gaggtgggaac	tttcaactct	tgccctcttg	gactttatat	61920
	tctgtgtgtg	aaaggtcattg	cttcccttat	ttcaatatata	acaacaaagg	gtaataatat	61980
	ttcccattta	tttaagcattt	actaggtgtc	aggtactgtg	ctaaatgtta	gggtgaacttt	62040
55	gtcttgttcc	tcataaatct	ctgccgctgt	gggtgtgtac	tttgacagaa	gtttgacttc	62100
	cagtcacacg	agatcttctt	tgggggagta	atatcaagaa	ggggcacgaa	ggaagctgca	62160
	gggtccctag	tcccatctgt	tatctcgacc	taggcattgt	tacattggtg	cattcactgt	62220
	gaagtttccc	tgagcagctc	actctatagt	gtgctttata	ggagcacatt	gtacatccat	62280
	tgaaaaaattt	ttcttggccg	ggcacgggtg	ctcatgtctg	taatcccagc	actttgggag	62340

ES 2 341 608 T3

	gccgagacag	gcggatcacc	tgaggctcggg	agtttgagac	ctgcctgacc	aacatggaga	62400
	aaccccgctct	ctactaaaaa	tacaaaaaaa	ttagccgggt	gtgggtggcac	atgcctgttaa	62460
	tcccagctac	tcaggagggtt	gaggctggag	aatcgcttga	acctgggagg	cgaagggttgc	62520
	agttagccga	gatcgtgcca	ttgcaactcca	gcctggggcaa	caagagcgaa	actccgtctc	62580
5	aaaagaaaga	aagagattttt	ttctttttct	taaaaagtaa	aaatcatgaa	ataaggggac	62640
	tgggctaata	ttccaaaata	tgggtttgtg	tgtgaattttt	cctctccagt	aagatactaa	62700
	ctaagctctg	tgaactgtt	tatctatggt	tctttatcat	tgaatccttg	gagttcctta	62760
	cactgtgcag	agcacagagt	aggggctcaa	tcaacagtgc	actcattgct	ttttcataga	62820
	caagggccac	cctcactcaa	ctcatgtgcc	aggcatagtt	ctgagagctt	tgcttaagct	62880
10	gatnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	62940
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnggtcact	aatttggtat	63000
	agagtattgt	tcattgattt	catttttattt	tgtttctgat	ttttaaaagt	tgttttactt	63060
	gttttcttcc	tattattatt	ttattttatt	tgtaaaacat	ttacatatca	gacattttaca	63120
	ttttcccaaa	ggtaaaaactg	tgaacaaga	tatatccaa	gaagtttact	ttccctctct	63180
	gtttcttgta	ccctcttttcc	ctctctttag	ttaaccattt	ttattttttt	aaatataaac	63240
15	atttgttagg	tgtatataca	tgtattagtc	tgttttcatg	ctgctgataa	agacctatct	63300
	gagactggga	agaaaaagag	gtttaattgg	acttacagtt	ccacatggct	ggcaaggcct	63360
	cagaatcatg	gcaggagggtg	aaaggcactt	cttacacggt	ggtggcaaga	gaaaaatgag	63420
	gaagaatcaa	aaagtggaaac	ccctgataaa	cccatcagat	ctcgtgagat	ttattcacta	63480
	tcacaagaat	agcgtgggaa	agactggccc	ccatgattca	gttaccctcc	cccactgggt	63540
20	ccccccaca	atacgtggga	attctgggag	atataattca	acgtgagatt	tggtggggga	63600
	cacagccaaa	ccatatcaat	acatttccct	ctcttttaga	taaaaggtag	tatactgtat	63660
	acactcttct	gcagagtttt	ttttttttt	gatgttaact	tatcctgagg	gtgctctgta	63720
	gcagggacct	ctcatgcctt	ttaaccactg	ctgggtctc	cattacatgg	ctgcagcata	63780
	gttgccacag	cattcctgta	ctgatgacta	tttggtattg	ttccagtcct	ttgctattac	63840
	cagtagtggt	acaaagagga	tctggctaca	tgttcagggg	ggggaggggc	agatgtgtag	63900
25	cctgtcagga	gggtattgca	gtaatccatg	actgagttaa	tggtagttta	aagctaggat	63960
	gagtcagtg	gggtggagag	aagtgggcac	atttgaatga	tatgtaggag	gtgaatgatc	64020
	agcattattg	atgagtttga	ggtggggcat	gtggggaaa	gattcgagga	tgactcccag	64080
	gtttctgttg	ggacagtggga	tggatagtgg	ctcctccctt	ttttccaatc	ttccttggcc	64140
	cttcgctgac	ttctgttggg	ttggcctaca	gagagcttct	ttttcctctc	tgctcgccca	64200
	ggttcctcca	ctttggcggg	ggcctctg	tcgacggtgc	cttcgctggc	cctgacatcc	64260
30	ctgctgtgce	tgggcttcgc	cctctgtgce	tcagtcccca	tcctccctct	ccagtacctc	64320
	accttcatcc	tgcaagtgat	cagccgctcc	ttcctctatg	ggagcaacgc	ggccttcctc	64380
	acccctgctg	aaagtggcctt	ggggcgggct	ctgtggagac	ggacacactg	gggcaagag	64440
	aagctggagg	taaagaaatt	gggaggcaag	gcggggcctg	gaggcagtc	ggtgcgggag	64500
	actgggtttg	ggggcagggtg	tggagggggt	gagaccagag	gtggtgggaa	ggatagaaca	64560
35	ttcatgcact	tgagccttta	catctgcggt	gccctctccc	tctgttttct	acctgggtgaa	64620
	ctcgtattca	tcctctgagg	cccacttctg	tttcagttct	ccagggaaga	aatggaaaag	64680
	tgtcttccct	tccttgtgce	cttagtactc	tagtcttact	tcctttgcta	gtgcgtgcat	64740
	tgctctggcat	gccatccatt	tacatgcctg	tcttttcttt	cctggtgcag	cctgcagtag	64800
	ggtcctgtct	gtttttccag	ggccccgc	gtgccttctt	ctgggttctg	tgggtcaaat	64860
	gtctgagcag	agctgaagag	ggaaaaggcca	gacaggtgtg	gttgaggggc	aggcctagga	64920
40	ggggtggagct	ggggacaagc	ggcgcagagc	ccccagaggc	caggcttctg	cttgagggga	64980
	gggtccctga	agctcactgg	aacccctctg	gtttctctcc	ccagtttccc	ttcagagcac	65040
	tttggaagc	tctttgggct	ggtgatggcc	ttgtcggtctg	tggtgtctct	gtccagttc	65100
	cccatcttca	ccctcatcaa	aggctccctt	cagaatgacc	cattttacgt	gagtactggg	65160
	aggatgggga	tccttgccag	gagcctggg	ccttaggcct	tggtctgccc	aaatctggct	65220
45	gtgatggcct	gggtatgtag	catggtgcag	cttcccaag	ggtctgtgtt	attcaagtat	65280
	ttggggcaaa	agtattttgtg	tgtgtgggga	aacagacatt	ctggagtagg	gtggggaatt	65340
	ctcacgaaac	ttcaagcaaa	atcctgagac	ctcaaagggtg	tttcctgctt	gtggtgagtg	65400
	caggccccacc	ctggcctctc	ccctaggccc	acacagggtt	tccacagttg	gccccagga	65460
	caggacctct	gtgctttcac	ctctgtgtcc	ttacacctgg	agggatgctc	tgaggtcctg	65520
	ctctaggagg	tggctgtgag	tctcctgtct	tttgcaaaa	ctgaggctca	aagaggttac	65580
50	ttacgtgttc	agagggcacc	gctaaggagc	aaaagtcaac	tttgaattct	tgattttgac	65640
	tactgcacag	ctctattttgc	ctcatttttt	aaattttaaag	cagcaaatct	tagaattagga	65700
	gtttaaatcc	atcacttggga	gaaaagaaag	actaaatggt	ttttgttttt	gttttggaga	65760
	cacgatcttg	ctttgtcacc	caggctggag	tgcatgggca	caatctcggc	tcactgcagc	65820
	ctcgatctcc	tggactcaag	cgatcctctc	atctcagcct	cctgagtagc	tgacactaca	65880
55	ggcatgtgce	accatgccaa	gcttattttt	ttttattttt	ttgatagaca	ctgggggttc	65940
	gctatgttgc	ctgggctggg	tttgaattcc	tggectcaag	cgatccaccc	gtctctgcct	66000
	tccaaaatgc	tgtgattaca	ggcgtgaacc	actgtgcatg	gccaaaagag	taaacttgaa	66060
	atctgaggcg	aatgacttga	ttgtgacatc	aggtgacct	gtaatcagct	gtgtattcta	66120
	gctggtgcct	ctaccagctt	cccatgtgac	cttgaacatg	tcattgaatg	ctcgttaggc	66180

ES 2 341 608 T3

	ctctgtttct	ttatctgtga	aatgggcttg	atattcctcc	tctaccccaa	ccgatagtg	66240
	agaatgaaaa	gtaactgaaa	gtccttcctc	cagggcacca	tagtgtctgg	gtgaaaagta	66300
	gaatataaac	tcggtagact	tctgggtccct	tcattgggtca	tggaatggac	cagtgtcttgc	66360
5	ttcattgagc	aacagttctg	ttgttcagaa	ttcctggatt	tcacctcact	tctgtctctcc	66420
	ctgcaggtga	atgtgatgtt	catgcttgcc	attcttctga	cattcttcca	ccctcttctg	66480
	gtatatcggg	aatgccgtac	ttggaaagaa	agtccctctg	caattgcata	gttcagaagc	66540
	cctcactttt	cagccccgag	gatgggtttg	ttcatcttcc	accacctttg	aggacctcgt	66600
	gtcccaaaag	actttgccta	tcccagcaaa	acacacacac	acacacacac	acacacaaaa	66660
	taaagacaca	caaggacgtc	tgcgcagcaa	gaaaagaatc	tcagttgcca	agcagattga	66720
10	tatcacacag	actcaaagca	aaggcatgtg	gaacttcttt	atttcaaaac	agaagtgtct	66780
	ccttgcactt	agccttggca	gacccttgac	tccaggggag	atgacctggg	ggaggaagtg	66840
	tgtaacttat	ttcttttaggc	ctgtttggct	ccgaagccta	tatgtgcctg	gatcctctgc	66900
	cacgggttaa	attttccaggt	gaagagttag	gttgtcatgg	cctcagctat	gcttctctggc	66960
	tctccctcaa	gagtgcagcc	ttggcttagag	aactcacagc	tctgggaaaa	agaggagcag	67020
	acagggttcc	ctgggcccag	tctcagccca	gccactgatg	ctggatgacc	ttggcctgac	67080
15	cctgggtctgg	tctcagaatc	acttttccca	tctgtaaaaa	tgagatgaat	tttgggtgtt	67140
	aaaagttctt	ctggagcaga	tgctctagaa	gggttttagga	atagtgcagc	agtcaggcca	67200
	ccccaagggc	catgggagcc	agctgacctg	cttgaccgaa	ggatttctga	cagactatct	67260
	ttggggatgt	tttcaagaag	ggatataagt	tatttacttt	gggcatttaa	aagaaaaatt	67320
	ctctcgggaa	taattttata	gaaaaataaa	gcttctgtgt	ctaaggcaac	tactgtttcc	67380
20	atctctctag	gctttggggc	ggggctgtgt	gtgtgtgtgt	gtgtgtgttt	gtgtgtatgt	67440
	gtatgtttct	gaggaggccc	tacctggcca	tgagagggtg	gggaatctgg	cttaccatct	67500
	agtgtggcag	ctggacccag	aggtggggca	ggaaacctga	ctatgattca	ccccgctggt	67560
	cctgggatgt	gggcccagag	acttctctcc	ccaggaacct	ctctgcttcc	tcttctctct	67620
	cacatcctta	actaaactta	gcagaacct	actcctcact	acacaccccc	agctagaagc	67680
	gctggatgga	atcagaaatt	cctagttaga	gtttcaattc	tgccccctcag	cagctgggca	67740
25	agccccctaa	ccactctgag	tcactagtct	cccacctgca	aagtgcagtt	aatcatttct	67800
	atctctgatg	gagattgtga	gaatgtaaa	tcattgcaac	tgccctagcac	atggtaggag	67860
	cacatgaggg	tttgcctcctg	tgcttactca	tgacctttgg	ggaggacggg	ggcaaaagag	67920
	gagaagttag	gggtgcagga	ggagagatgg	cagggtgggtg	ggatgggaga	atctggggca	67980
	caactgctgt	ctcattccca	ccttgctagg	agagggacta	ggaaagaaca	gtgggagcca	68040
30	gggggatggg	ggtggaaggc	aggggggtgg	aggcagggtc	atccatccat	tcattcaaca	68100
	aatgtttatt	gagcacctgc	acagtgtcag	gccctgtcct	gggtgctggg	gctataaaga	68160
	tgagaagggg	tctgaaaccc	agctcttctc	tcttctctgt	gatgtcgggg	tgtaatttcc	68220
	aggggccagg	agcctgggtc	tgagggcgga	caccaaaagt	ctagtgggtg	ctattagcag	68280
	cgtttaaatc	taattggatg	atttgggtct	gttacctctg	tcaaaagctt	tcagcagctc	68340
	ccactgttcc	acaggacaaa	aatccagatg	ctagcctggc	attcaaggct	gtcactagt	68400
35	tgatctcaac	ctctccccct	ccctctttac	ctcctacca	cagcggggca	gagccccacc	68460
	ctgtggacca	agattcccag	tctctgggtc	tggtgtgtga	ccagttcctc	tgctgtgggtg	68520
	gtcaccctg	cctcagcttg	tgaaatccat	ctggtctgct	gggatcctgc	tcaaaatgtc	68580
	atcttctcca	aaaatcatta	ctcaggcttt	ccagcatgtc	tgagtccctg	gcacttggtc	68640
	acacccttcc	tggtgactgg	catttgcctc	cacatcatga	ccctcccacc	ccttgcttgg	68700
40	gcagcatact	ccaggaggca	aggtctgttc	tcgcttggct	ctaattaatc	tggtgttacc	68760
	atccacatgg	taccagctaa	ttcttgttga	atgaatgatc	gttgaaatgag	tggtattcttg	68820
	ttttggcctc	agaaccaatt	agaaggagcc	agaaaaacac	atgggggtgg	gggaggtgca	68880
	gtgtggtgca	gtggaaaaaa	acccttctgg	aaatctcagc	tctgtcactt	actttgtcag	68940
	ctctgtgact	ttggatggac	cacttctttg	tcagtatggt	gggagaaata	gacatgcctc	69000
	tctgggctgt	tgtaaggatt	acaaattagg	tcgagtgtct	ggcatgtggt	gggttgaaca	69060
45	gatcacagct	agcattacag	atgatataat	aaagccaaaa	aaagatgcct	aatgtccacc	69120
	agttggtgaa	cggacaaaag	aaatgtacca	tatttgggat	attatttggc	aatcaaaaaa	69180
	agtactgaca	cctgtctaca	cacggatgaa	tcttgaaaac	attagactaa	gtgaaagaag	69240
	ccagacacaa	gaaactgcta	atgattccat	ttaaatatga	aatatcgggc	cagggtgcag	69300
	tggtctcatgc	ctgtaatccc	agcactttgg	gatgccaaag	tgggcagatc	acttgaggcc	69360
50	aggagtctgt	gaccagcctg	gccaaacctg	cgaaaccccg	tctctactaa	aaattagccg	69420
	agtgtagtgg	catgcacctg	taatcccagc	tacttgggtg	gctgaggcac	agaatttggg	69480
	tgagcctggc	aggttgagggt	tgcatgtgag	caagatcgtg	ccactgcact	ccagcctgga	69540
	tgacacagtg	aggttccgtc	tcaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	ggaaaaagaa	aaaaagaaat	69600
	ttccagaata	ggccaatctg	tagaggcaga	aagttagattc	atgattgggt	aggcctgggt	69660
	gtggaggcca	tggttagtga	tggtctaatg	ggaaaggggt	tcttttgggg	tgatgaaaaa	69720
55	gggtggactt	atggtatgtt	aattatacct	caataaaaact	gttattttaa	ggaagaaaag	69780
	atgcctggat	tccccaggaa	gtgtacagta	gacttctgtg	agaatcagaa	atgatttctg	69840
	gggaagatgg	tcgagaggag	agtaagtggg	agaagtgtacc	acgtgcgcaa	ctctcatcgt	69900
	tctgccctga	gagccttctc	cctgcacttt	tatttattta	tttattttga	aacaggttct	69960
	cactctgtta	ccctggctgg	agtgcagtgg	tgtgatctca	gctcactgca	gcctcgacct	70020

ES 2 341 608 T3

	gccaggetca	agcaatcctc	ctgtttgagc	tcctgagtag	ctgggactac	agggcgatgc	70080
	caccacatct	ggctaattctt	ttattttattt	atttatttat	ttatagagat	tggggagtct	70140
	cactctgttg	ctcaggctgg	tgtcaaacgc	ctggactcaa	gtgatcctcc	caccttggcc	70200
	tcccaaatg	ttgggattat	gggtgtgagc	cactgtacct	ggcacctect	gcaacttctt	70260
5	cctcaagtgg	aaccaatgag	gaagcaagca	actcagagct	ttcacaagtt	ttgatttcaa	70320
	tcagcaacgg	gcttccaatg	caacccctct	ctcctgtaac	cagcctcagt	agagaggaa	70380
	tggagggtgaa	ttggccccc	tcacaccccc	acagtgccaa	gctggggccct	tccatcaggg	70440
	ggagaaacaca	tgccgtgtaa	gggacagcca	acagcataaa	ataggaaattg	tgtgatgatc	70500
	ccttttaagc	ctattcagcc	caggggaagt	catatgatca	gccccatttc	atagatgaag	70560
	aaagtccagg	tcacccatta	gcacattgtg	gggctgggtat	ttaaaacca	tctgtctggc	70620
10	tcccaaggtc	acattcattt	agacattacc	tttactttac	atcttctctt	cttttcttct	70680
	tcttcttctt	cttcttcttc	ttcttcttct	tcttcttctt	cttcttcttc	ttcttcttct	70740
	tcttcttctt	cttcttcttc	ttcttcttct	tccttcttct	ccttcttctt	cttcttcttc	70800
	tcttcttctt	cttcttcttc	tcttcttctt	cttcttcttc	ttcttcttct	tcttcttctt	70860
	cttcttcttc	tcttcttctt	tcttcttctt	cttcttcttc	cttttcttct	tgagggtggg	70920
15	tcttcttctt	ttgcccagg	tgaatgcagc	atcatcatac	ctaaatgcag	ccttgaactc	70980
	ctggccttaa	gcaatcccc	tgccctcgcc	tccaaaagt	ccaagatttc	aggcatgagc	71040
	caccatgccc	agcctgcatt	tattctcttg	taagaaagat	atcattttaa	acagacgaga	71100
	aaataaagg	ggacatgaaa	aagacgcac	accatttaatt	ggaccactca	gagataatca	71160
	tggttaacat	gttggtatgt	tccctcccg	catttgactg	gatgtatgtg	ataattttaa	71220
20	tgatctcata	agcttttctt	tatgtaatca	aatagtagcc	aaaaacatga	ttttaaatgg	71280
	ctgctcacaa	ccccatctcg	tggttctgcc	acgccttggt	tatccccatc	cacccctac	71340
	tcctcttccc	cttccctgcc	tgtgtggggg	tcctagatga	cggtgagcca	gaggcagcc	71400
	ttggtcagca	gattggagag	tgcaataaat	aaaaacactc	agaaggcgag	ctggtgtcaa	71460
	gtgggcttat	cacaaaagag	caacctggga	tattccagag	aatgacctca	taccogctaa	71520
	tcactatcca	taatctggtg	ctaactgtac	tttagctgaa	ggtgctggca	ggtcctgccc	71580
25	aggtgctgct	aagaacactt	ctattctgtg	agaatcagag	atgatttcta	gggaaaatgg	71640
	gcgagaggga	gtaagcagga	gaaacaaccc	acaggcacag	ctctcatctt	tctgccctga	71700
	gagccttctt	cctgccacgt	ggttttgttt	ggttgtttgt	ttgtttgttt	cagataggg	71760
	ctcactctgt	caaccaggct	ggagtgtagt	ggcaagatca	tggtcactg	aagcctcgac	71820
	ctcccaggct	caagcagtc	tccccaaatt	caaagcttgg	agtgatgggc	ccagtgggta	71880
30	tgctctagg	cccttttctt	tgccagcccc	tcaggggatt	gatgactctc	aaatgcttca	71940
	gggtgtgacat	gggcacagca	gtgagtcatt	cctctgacat	tctttgggaa	gaacattttc	72000
	catccaggct	tccaggcata	agatccagtc	ctctggtgat	aaggagttca	cagacaggac	72060
	aatgtctgag	tgtatcttaa	acccaggacc	atggcttgtg	ttcacaccag	accctccagg	72120
	gatttttgag	tgttttgttt	gtttgtttgt	ttgtttgttt	gttttttgag	acagagcttc	72180
	tctctgtcgc	caggctggag	tgcaagtggca	cgatctcagc	tcactgcaac	cttcgcctcc	72240
35	cggttcaagc	gattctcctg	tctcagcctc	ctgagtagct	gggactacag	gtgtgcacca	72300
	ccacacccgg	ctaatttttg	tatttttaatt	agagactgtg	tttcacccatg	ttggacagga	72360
	tgctcttgat	ctcttgacct	cggtatcctc	ccgcctcggc	ctcccaaaat	actgggatta	72420
	caggcatag	ccaccgtggc	ccgcccatt	ttgagttttt	atgttctaat	cccaaacatc	72480
	tgctcacagg	cccctcagca	tattctttcc	tgggtccagt	gtcacctccc	aggcctgcag	72540
	gctggctaga	gcagtaggg	gtgtgggaaa	gctctgggct	ttgcaggcac	tgatcagctg	72600
40	tgtgacctta	accacccctg	cctcagttt	ccacacctgt	aatggaaata	ggtaccacgg	72660
	cagttttgtg	caaggactag	agagtaacct	tgggaataaa	aggtagcagc	agcttgggct	72720
	ctggagatgg	actgtccaag	accaacttcc	agttcctccc	cacacaagct	ctggcactta	72780
	gattcctgg	acctccgctg	cttcatctgt	aaaatggagt	aacaatagga	atactttata	72840
	gagtgtgaag	gattgagtgg	ctggatgaac	gtcaagcact	tcaaagggga	cctggcatgt	72900
45	agtgaagtga	caatataaac	cacctggctt	gtagcagggtg	tgctgtgtgt	ggctgcagg	72960
	gttattagta	acatctgtgt	gcccttcaga	gcgtgcacca	cacttcacac	cttgtggagt	73020
	ctggaatgcc	actattatag	ttcaggatag	aaaacctccc	tgcaagcact	cgcttttagct	73080
	tgtctccacc	gaacaaaaa	acacaagttc	tttattactt	ggaatgggaa	aacttcaaag	73140
	gcaaaaaaaa	aaaaagactt	tcgagttacc	ccaaatctta	agccaaagtc	aatgaaaaat	73200
	atcaatcttc	atattcaatt	tttgcgatac	ttttgtctcc	ccagcagtc	atggagagaa	73260
50	tccaagcaca	cagaaatgtc	aattaccagg	ggcagggtta	tgaattcctt	tcagagccct	73320
	gggctgggga	agagtgcagg	cagacagatc	tgggtcctgt	tatcacgttc	ttagattggg	73380
	tgctcttgta	ggagtcagta	agcatcttag	tgcctttgtt	tgctacctat	aatgcctacc	73440
	tcagagagta	ataaggataa	gtaaggctct	acgtgaaaag	tgctcggccc	tggcacatag	73500
	taggtccttc	attaatggca	gctactaatt	tttattacat	acgcaaaatc	acattacagg	73560
55	tcaagtacgc	tacatgacag	tgaaacagtt	ttttgttttg	ttgtttttga	gacagagtct	73620
	cgctctgtca	cccaggctgg	agtgcagtg	cacgatcttg	gctcacccga	acttctgcct	73680
	tcaagcaatt	ctcctgtctc	agcctccgga	gtagctggga	ttacaggcat	gtgccaccac	73740
	gccagctaatt	tttttttggt	attttttagta	gagacggggt	ttcaccatat	tggccagact	73800
	ggtctcaaac	tcctgacctt	gtgatctgcc	caactcagac	tcccaaagt	ctgggattac	73860

ES 2 341 608 T3

	tggcatgagc	caccgcacct	ggctgtgaaa	cagttttatt	gtgtttctgt	ggaatgtgtc	73920
	ctacccaacc	tatatctaac	tcctatagtt	ccctcagttc	tcagctcaga	tatcccttcc	73980
	tttctgtact	gttacctagt	actggttttc	atagcaccag	gtacctctct	ggcatagagc	74040
5	ttgtcacagt	tgcagtttaa	tgtaccatca	taggatttta	aaaatattca	gttgtgtctt	74100
	ccattaggct	ttcatttggg	aactccacgc	aggcagcagc	tgtatatatt	gtattgccta	74160
	ctgtatcctg	agaactttgt	accctactta	gcacagaatg	gaggctcagt	aaatactgga	74220
	catgagagag	agagagagag	agagaggaga	gggagagaga	gagagagaga	ttcaacctac	74280
	aatcccagct	ctgagcttct	agttccctga	tggtagggac	tgtgatgtgt	ctcacacggt	74340
	aatgagcact	tatgcagaag	aggctcagaa	aatttctcct	catggccaac	ggaagactta	74400
10	gagttctttt	ccaagctcca	ccgtttgctg	gcattgcaaaa	tttggactat	cacttaagtt	74460
	ttccaagcct	tgccttttct	atccctaaca	taggacaata	ttcagcattg	ttgtttgttt	74520
	gttggggcca	cctgttttca	ggcacttagt	agattattgt	accaccacat	ttcaattggt	74580
	cctcctcaag	ccctgcaaca	tctgtgaggt	ggtcatcctt	aacaactcac	agatgagcaa	74640
	caggagactg	gggggatgag	ggaactgccca	aggaggtcca	gcttatgggc	agcagagcca	74700
	agaatggaac	cagggtcctt	tattttttta	ttttttttatt	tttatttttt	aaccagggtc	74760
15	ttttaacatc	cgaggaccac	attctttgtg	ctttccaaat	catcacctgc	cccatgcaac	74820
	ttacagggtta	agttacatta	aacaacgtat	gtaaatggct	ttgtgctagt	tattcaccac	74880
	cacaggggaa	gtgagtcacg	gacaagagtg	cagccgctcc	attcggatcc	tggctctgac	74940
	acttaactgg	aaaatgactt	aaccattccc	aggatcagct	gtttgtctgt	aatttaggta	75000
	gtttaatggc	actttgtgct	tagaaggttg	tagaaggttg	aataatatgg	agcaactaac	75060
20	atacttagca	cctagaacaa	cttcctaaat	attagttgct	gctgttggtta	tcgttattaa	75120
	aatttctgcc	taagatctca	tttcaggggag	cccaactcaa	tccttgacaa	gcttaaacaa	75180
	aaattgcttt	tcttcattta	ttcacttaca	cagcaaacat	gaattgagcc	tgtactgtgt	75240
	ttccagaact	gtgcaggacc	agagaggcac	aggtgaagga	agcaaggctc	tggctctact	75300
	ggggaaacag	caagaagatt	gctacaatga	ggtgggaaga	gggctggact	agagagaagc	75360
	cctgattagt	gtccttgcta	cctttctctg	ggagagccaa	ggcaggcttc	ctggaagagg	75420
25	tgatccttgg	ctgaaacttc	gatgaagaaa	agggaaagagc	gcagtgggtta	gggaggaaag	75480
	ggcattctgg	gcagatgaaa	tgacatgtga	caaaatatgg	gtgatcannn	nnnnnnnnnn	75540
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	75600
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	75660
	tgtctcaaaa	aaattaaaaa	aaaaaagtcc	agaagaacat	ttgggtctca	ctctgtggcc	75720
30	caggctggag	tatagtggca	caatcatagc	tcactgcaca	ttcaaaactcc	tggcctcaag	75780
	tgatcctcct	gccttagcct	tgaataagc	gttggttaca	gatgagccac	cacaccagc	75840
	cagaccatta	ttcataatag	ccaaaatgtg	aaaacaaccc	aaatctccat	caactgacaa	75900
	atggataaat	agaatgggtg	ttgatccata	caatggagta	tttactcagc	aataaaaaga	75960
	agtcttgata	catgctacaa	ggatgaacct	cgaaaacatt	atgctaagtg	aaagcagcca	76020
	atcacaaaag	agctacata	acaagattcc	atttaaatga	aatgttcaga	ataggtaaat	76080
35	ctaactttta	tcacaggcaa	agctatgaca	ggaaatagat	gagtgggtgc	ctagtgcctg	76140
	ggggcagagg	tgggggtgag	gcgagtga	actgctaagt	gtacagagtt	acttttgggg	76200
	ataaagaaac	tgttctgaaa	tggactctgg	tgatgggtgc	actactctga	acatactaaa	76260
	actgttaaat	tatatacttg	aaatgggtga	cttgtgaggc	atggaaatta	tatcttaata	76320
	aagctgtttt	acataattta	catattttaa	aatgcagggtg	gagggatgag	ccctctaaag	76380
40	agaagcaggga	gtttgaggag	gttctaaata	ttgtgtgggtg	ggtactgagg	catataaatt	76440
	tgtcagacct	catcaaaatg	tatgatgtaa	tcttcaagaa	agttgatttt	aaagaaacac	76500
	caccagcacc	aggtggagaa	agttacacaa	agttacacaa	ggggtaggcc	aagagtgggtg	76560
	gctcatgtct	ataatcccag	cactgcggga	ggccgagctg	gggtgggtgac	ttgaggtcag	76620
	gtgttcgaga	ccagcctggc	caacatgggtg	aaagcccgtc	tctactaaaa	atacaaaaat	76680
	tagccagagc	tgctcgcgtg	aacccagggg	gagaaggttg	cagtgaagcga	agatcatgcc	76740
45	aatgcactcc	agcctgggtg	acagagtga	actctgtctc	aaaaaaaaaa	aaaaaagtta	76800
	catagggggac	agtggcagggt	gtcaaggggca	ggcagggtct	ctcctatctc	caggataaac	76860
	tcatagggga	cttagatgcc	atgtgggtcc	ctaatagcc	tccacttggt	tcttgacgcc	76920
	actcttatgt	gtatcatttc	atgtcaggcc	tcttcttccc	aaccacccca	gccatcccag	76980
	cctggctgcc	aacccacact	cctccagccc	ctgtcaccce	ataattgggg	ccaggaggca	77040
50	tgggagagtc	gccatctctc	ggtgccatct	gttgcattct	tacagataac	catggctgga	77100
	tgcggcagat	cctggggtgg	agcagccgct	gttcagagca	gtgatcaaga	cctccccatc	77160
	tccaccctcc	aagggaatcg	ttttcttcca	tagccacatc	aggtgctgtg	cagggaaggag	77220
	ttgaaacgag	aagccaggag	caacgagaag	gacactaaca	tttattaagc	actgcagact	77280
	ctcacagcac	tcccacggaa	tcgatattat	tatccccatt	ctgaagacca	ggcaactgaa	77340
	gctcaatggt	taaggaaactc	accgaagtca	ccaactgata	aaagtgatgg	aagctgggat	77400
55	tcaaatccaa	gctaaaacttc	cttccaagct	tactccacaa	cacagagggt	ggggaagggg	77460
	gataaaaaaga	gaggggagcc	caattccatt	tccaccagc	tcctgaggcg	gagcttgtca	77520
	gcacagctct	ctccttccca	gaatagggaag	atacccatca	gaggcaagtc	ctagacacca	77580
	gcagtggttaa	ctccctgccc	caaggcagct	gcagacagcc	tatggctgta	gttactgctc	77640
	ccaaagagtg	ttagaattcc	cactcccagc	ttcggggcca	ctcacacaag	gtgattgaag	77700

ES 2 341 608 T3

	tggaaccag	agactctcca	caatgcctc	ctagagtaa	tgaggctatg	taactttgtc	77760
	caaagagta	atttgaaaac	ctgggggctc	cagctcctg	aaaagggaag	gatgtggggc	77820
	cctttatatt	catactccac	tttgtgcagc	tctcccttgt	cttatgatag	ccctattaag	77880
5	aaattcctct	cccagcacgt	ctccttcaaa	gagctctaga	cctgaggctg	tcagaggctt	77940
	aggactctgc	ctattagtcc	cagggtctgg	atgaccagca	ggacacctgg	cattcagtga	78000
	ccactggatt	agataaatga	aacagtgggc	agagtgccac	ccaatctccc	cctgaagttt	78060
	gaagaggctc	agaagtgagg	ctgtccaaact	gtgacacctg	ctttctgtcc	acctggccac	78120
	ctaacccttt	ctggcttcca	cctgcccctt	tgccatccct	ccccccagcc	caccagcc	78180
	atthttcaggc	atacctgggc	acgtgctgga	atagaagccc	tcgttcttca	gaatgatcaa	78240
10	cagggagccc	cagcccagga	gtacagcaga	gaagaagagg	ttctccagca	cagcogtgca	78300
	ggccatccac	cagcgccctc	ggtaacgctg	ttgcagcgtg	ggggccatgc	tgccccgag	78360
	cctgcacaga	aacagagcgc	tggtggaagg	gccccccagt	ggccccaggg	aagggtcctg	78420
	catcatggtg	gcacccgaga	cctctcgggc	cagcccgcga	ggagcccctc	atggaggccc	78480
	catagagccc	tggtcttccc	agccggtgcc	aaggagctgg	ctccgcgcgc	actaggcagt	78540
	ccagaggtgc	acgcggcacg	gggtctccgc	tgagccacta	tcggaaacaa	ggaagctctg	78600
15	gtctgcgcgc	tgagcttccc	tagcaggctg	ccgggttctc	tcacccaggg	cagggcgctc	78660
	agggccgggc	tgctggggag	aaagtccgca	tctgccagg	tccccagagg	acagcaaggg	78720
	gcagagcgcg	ctctgaagca	ccgcggggccc	atgtccggac	tctcgcgcca	ggaagagccc	78780
	gcaagagctg	gcaggaagaa	gggcaagttc	taagctaccc	tacgacccca	tcttcccagtt	78840
	gcccctccaa	gacctctcct	tccctctggg	gcccggcgac	agcaagccct	ccccctttcc	78900
	gtatcagggtg	acccacgacc	ctacagttct	tcgggccaag	ccaaagagctg	ccacgtggag	78960
20	ggagacccag	gacgggctct	cctcgggttc	ctcctccccc	gcgcgcccct	cactcactcc	79020
	gcagggctcg	gggcaccagg	ctttgcacct	cttgacccgc	ttggcccctc	ccagcccggg	79080
	gagggggctc	ggacttcggc	aggaagtctg	gcccgtgctg	actttataag	ggcagcggtg	79140
	gcggatgggc	tgccggggcg	gtgtgtttac	caaaggagg	gaaagagccc	cagctcccc	79200
	gcggcgggcc	gtgcagcct	cgccggggag	agagggaacg	cgggcagcgc	ggggcgggg	79260
25	agcgacaact	gggatgagac	cagggaaagc	ggagaggaga	agggcaagaa	agacccagag	79320
	agaggggagg	aagtaccagt	cacttcttcc	agggggactc	ggtattctca	tctgtgaaac	79380
	ggggctttgg	gttcaagcgc	tccaggaggt	ccgctggaac	tctggcaaac	gcgcagctct	79440
	aagcagagga	agtgcagcga	gcgggggacc	gggaggaaga	gaagagtcgg	aggggtcaga	79500
	gaaaagaaaa	gggaaggacg	cgcttggcga	cgctggacac	tgtgcccgcg	gacccgaggc	79560
	gcaagtaacg	gtctttcctt	gggaagcctg	gcagtgctcg	cgggagccgg	cctcgggtgc	79620
30	tctcagccga	cgcatagccg	gagaccctac	gcgcgcccc	tccccgccca	cgtctgtcac	79680
	ctccggtcac	cggcaaatga	gcagccagca	gctgcggacg	cctccgggag	cgcaacgctt	79740
	tcgcggcgcg	tccggagtcc	cgtgggccc	cgctggagcc	gcgcggcgcc	tgccggtctc	79800
	tctcgttgca	ggacccggcc	gccacggagc	ttcagcctga	cagcccggtg	gcctcgctc	79860
	cgctgtctcc	tcggaagaag	cgggggaact	gggaacccgc	cgggcgccag	aggtctcgga	79920
35	agctgggctt	ggatgaagtg	gatctgcgga	ggtgatagtt	gtattttacac	gcgtccggag	79980
	ctcgccccc	aggtggggcc	gggggctccc	ttcttttccc	ctccccttag	gtcagatttc	80040
	acgcgcacgt	gactcgcccc	ctggtccccg	acactctccc	tctggcacag	ccccagcacc	80100
	tacatttcca	ccctggaccc	ccatcttctc	ccccaaagccc	ccagactaac	atcaggcagc	80160
	gccctctgta	tccttgttca	aaacaaagtg	cgattccggt	gaagccgact	gaccgcgatt	80220
	caggcccgcc	ttgggtgggg	ttttgaaactg	gtcagctgga	agcagtggtt	tccgagggc	80280
40	agagtgccac	gggtttcttt	ggagttagtc	agatcgaggt	ctgagctctg	actttttaac	80340
	tgactaccct	gggttaccta	gggcaagtta	cctctctgag	cctcagcttc	ctcctcttta	80400
	aattcgggtta	aaatggaacc	tacctaactg	cccaaaggaa	tcgcgattgt	gatgcaggta	80460
	aatgctaaag	catagcattt	ggcatagtaa	gcataatggt	aattggtgct	gctgtcatta	80520
	tttcagaaga	cctggtgac	ggatgcttcc	agatcaacaa	ttgattgact	ccaggtaaat	80580
	ctctcagcct	ccctgagcct	cagtatctc	atctgtaaaa	tagactacta	tggtgtggag	80640
45	taatgagaag	taatctcatt	acatgtgagt	ttaattgtgt	gttaagagtg	ctgctaagtc	80700
	atgctgagct	taatacctag	gtgatgggtt	gataggtgca	ataaaccacc	atggcataca	80760
	tttacctacg	taacaaacct	gcacattctg	cacatgtacc	ccagaactta	aaataaaaat	80820
	aaaatttttt	taaaaaaaga	gtgatactgg	tgccaggtg	tggtggttca	tgccgtgta	80880
	ccgagaactt	tgggaggcca	aggcaggagg	atcgcttgag	ctcaggaggt	cgagaccaac	80940
50	ctggacaaca	tggtgaaacc	ccgtctctac	aaaaaaagaaa	aaaaaatagc	caggcatggt	81000
	gggtgtgacc	tgagctctca	gctacccagc	aggctgaagt	gggaggatca	ctgagctgga	81060
	gagatggagg	ctgcagtgag	ccaagatcat	gccactacac	tccagccctg	gtgacagagt	81120
	aagactctgt	ctcaaaaaca	aaacaagaat	gactacagaa	agctccaaga	aggcctcaga	81180
	taaaaaggga	cccctgaaca	gatgagccac	caagccaaga	gaggaactaa	tggctaccat	81240
	agacagggca	ctttccaaaa	taaaaataact	gttatttaatt	cctcaagaca	tcatgggtccc	81300
55	atthaaacct	catagctttt	cacagaggga	gaaactgcag	gcttgaagct	ggagcaaggt	81360
	tagaggttag	atgcagagtc	aggtcggcct	ggcatttaag	tacggctcct	tccattctctc	81420
	ccagaaggag	aatggcaaga	cgaagggctt	atggtggtga	atggcacaa	gagttctcgg	81480
	tgcccaagc	acatgtcagg	ctctgatggt	ttaacttctt	aaaatgcaat	actgcctccc	81540

ES 2 341 608 T3

	agaacttcca	gatcaaggtc	aaactcctca	gctctacaca	gggggaccta	gagtcaactt	81600
	tctaagctag	gagagtcag	gatccctttg	agaatacaaa	agacagtggg	cgcggtggca	81660
	gtggctcatg	cctgtaatcc	caacattttg	ggaggctgag	gcaggaggat	cacttgagcc	81720
	caggagttca	agacctgctt	ggtcaacata	gtgagacccc	tatttctaca	aaaaattcag	81780
5	ctgagcatgg	tggcatgtgc	ctgtagtctc	agttaactggg	gaggctgaag	taggatgatc	81840
	cctgagcctg	ggaggtccag	gaagctggag	tgagccgaca	tctcgccact	gcactccagc	81900
	ctgggtgaca	gagaccctgt	ctcaaaaaaa	aaaaaaaata	gaagaaatat	gttattgatc	81960
	tactcttgac	aaaaatgctt	gtgtgaacat	ggacacacac	actcatcaac	attcacattt	82020
	caagggtttc	atggaccctt	tccatgaggc	tctagtgggtc	catggacccc	catggctgga	82080
10	acacttgctc	ttcctcatct	caaccacat	ttccatggag	ttggactgtc	tgctgcatga	82140
	ggacacaggc	ctcattttgt	gtgttcattc	actgctgtgt	atcccagcac	ccagaacagc	82200
	acctcaccta	aggggcaact	agcacatgtg	cagtgaagag	tcagtcagct	ggtttcacac	82260
	ctccagctct	ttgcacctgc	tattccttct	tgtgggaatg	acagatttcc	ttcattttct	82320
	tttttttttt	ttttgacaga	ttccagctct	gttgcccag	ttggagtaca	gtggcacgat	82380
	ctcagctcac	tgaacacctc	gcctcccagg	tccaagcaat	tctcatgcct	cagctcccca	82440
15	agtagctggg	attacagggtg	cacaccacca	cctgtgagct	gataattttt	tcttttcttt	82500
	tcttttttcc	tgagacagag	tctcactctg	ttgccaggc	tgagtgagc	tgggcgtgatc	82560
	tcggctcact	gcaagctcca	cctcccgggt	tcaagtgaat	ctcctgcctc	agcctcccaa	82620
	gtagctgaga	ctacaggcgc	gcaccacat	gcctggctaa	tttttgtatt	tttttagtaga	82680
	ggcgggggtt	caccatattg	gacagctgtg	tctcgaaact	ctgacctcgt	gatccgccca	82740
20	cggtggcctc	ccaagggtgct	gagattacag	gtgtgagcca	ctgcactcgg	ccattttttg	82800
	tattttttta	gtagagatgg	ggtttcacca	tgttgggcag	gctggtcttg	aactcttggc	82860
	ctcacgtgat	ccaccacact	tggccaccca	aagtgttggg	attacaggca	tgaaccactg	82920
	cgctcagcct	ccttcttcat	ttctaagtga	ctcatccttc	acaactcagc	tcaagtttca	82980
	cttctctctg	gaagctctac	tctaggtctg	attcagggcc	ttgtccacat	accacccaaa	83040
	tactctgctt	acctctatgg	aagtccccac	actgatctag	aataatcagc	ttagttttct	83100
25	gccccatcc	cgccccatga	gatgtacatc	ttgtgggggc	aggaaccacc	acgtggtagg	83160
	tgatcttgtt	gcctgctgcc	tatcacaggg	cctggcgctc	aataagcttg	cggccaacat	83220
	ttgttgaata	aatgaaaagg	gaatggtggg	aaagggaagct	gaaaaggtag	gctaaaatca	83280
	gtttggaatt	acctctggga	ggccaaggac	tttcagctct	gcagggtagg	taacaggaaa	83340
	ctcctggatt	ttgttttctt	ttggttttgt	ttgtttttta	tgaagggtag	cgttatcgct	83400
	aggtttttgt	gttttaattaa	tggagcatat	attggaaaagg	acagagacct	taaaagcagt	83460
30	aggagaccac	cataatagtt	cacattttgc	agccataaaa	aggaatgagg	ccaggcatgg	83520
	tggctcactc	ctgtaatctt	atcacttcgg	gaggttgagg	caggcgagatc	acctgagggtc	83580
	aggagtttga	accacacccc	agaaacccca	tctctactaa	aaatacaaaa	aaatacaaaa	83640
	ttatccaggc	gtggtggtac	atgcctgtaa	tccagctac	tcaggaggct	gaggcaggag	83700
	aatagcttga	atctgggagg	cagaggttgc	ggtgagccga	gatcgtgcca	ttgcatgtca	83760
35	ggtacatgga	tgaagctgga	agccatcatc	ctcagcaaac	taacacagga	acagaaaacc	83820
	aaacacccga	tggtctcact	cataagtagg	agctgaacat	tgaaaaacaca	tggacacaga	83880
	ggggaacatc	acacactagg	gcccgttggg	gagtgggggt	tggggggtaa	ggggagggaa	83940
	cttagaggac	gggacaatat	gtgcagcaaa	ccaccatgac	acacgtatac	atatgtgaca	84000
	aaacctgcaca	ttctgcacat	ggatcctggt	ttgttttaag	aagaaaataa	gaaaaaacca	84060
	agaaagaaaca	aacaaacaaa	aataattccc	atttataaaa	ataaaaaata	ggccaggcat	84120
40	ggtgactcag	gtctataatc	ccaacacttt	gggaggccaa	cgcgggcaga	tctcttgagc	84180
	ccaggagttc	aaggccagcc	tgggcaacat	ggcaaaaacc	tgtctctaca	aaaaatataa	84240
	aaacaaacaaa	caaaatagcc	aggagtgggtg	gtgcatgcct	gtcatcccag	ctactcaggt	84300
	ggctgagggtg	ggagaatcac	ttaagcctgg	gaggcggagg	tagcagtgag	ctgagatcgt	84360
	gccactgcac	tccacctgga	gcaacagagc	aagattttgt	ctctaaataa	ataaaataaa	84420
	taataaaaaaa	cagagaagag	gaaagacacc	tgagatatat	ttccatatct	gaatcaatag	84480
45	gatttatcaa	cgttctcctc	tacccccaaa	actaatctct	tcctaaactc	tgttctcctg	84540
	acactactca	taggttaagt	ataacagcat	tatcacattg	gctgtcatgt	gggctcctgg	84600
	ctagaggctg	cttcacagct	taattggacaa	gagcactgag	acagggtggg	tctaaatcct	84660
	ggctctgcag	ctgattatct	gtgtgatttt	gtccaaatca	ctccatctca	tgagcctcac	84720
	tcttctagtc	tgtaagtgc	tgaataataa	agtatccaat	tcaattcatt	atttaattgaa	84780
	ttatttagcc	taacaaatag	ctattataaa	tatttaggct	gggcacagtg	gctcacgcct	84840
50	gtaatcccag	cactttggga	ggccaagggtg	gttcagatcac	ctgagtcagg	agtttgagac	84900
	cagcctgacc	aacatggtga	aaccccgctc	ctactaaaaa	tacaaaaatt	agctgggtgt	84960
	ggtggcatgt	gcctgtaatc	ccagctactc	aggaggctga	ggcaggagaa	cgcttgaacc	85020
	caggagacag	aggtctcagc	gagccaagat	cgtgccactg	cactctagcc	tgagcaacag	85080
	agcaagactc	tgtctcaaaa	aaaaaaaaaa	aatctctgca	tgaagaatgt	acataaaatg	85140
55	gtgcagccat	ttcggaaaaa	agtttggcag	gtcctcaaat	agttaaacat	agagttacca	85200
	ctatagccca	gcaattccac	tcctaaatat	actacaccca	agagaattga	gaatatattgt	85260
	taacacaaaa	atgtgtatac	aagtatttat	agctgtatta	ttcattacag	ctaaaaagtg	85320
	caaacatccc	agcagtccat	cagctgatga	acggagaaac	aaaatgtggt	atacccatac	85380

ES 2 341 608 T3

	aatgtcatat	tattttggcca	taaaaaggaa	gtactgatac	atgctacaac	atggatgaac	85440
	cttgataatg	ttatttctaag	tgaagaaac	cagacacaaa	agaccacata	ttgtatgact	85500
	gcatttatat	gaagtgccca	gaataggcaa	atccacagag	acagaaagta	gatttagtgg	85560
	tgccagagac	tgaggggagg	agataatggg	aaatgtggaa	tgactgctaa	tggtatgggg	85620
5	tttcttcttg	gggtaatgaa	aatgttgtac	aattagataa	tggtgatcat	tgtaaaactt	85680
	tgtgaatata	caacatgctg	aatttttatac	tttattatat	tttatttttt	ttgagacaag	85740
	gtctcgctct	gtcaccagg	ctggagtgc	gtggcacgat	ctcagctcac	tgcaatctct	85800
	ctgcctccca	ggctcaagca	atcctcctgc	ctcagcctcc	tgagtacctg	acactacagc	85860
	atgtgctacc	atgcctggac	aatttttgca	tttttagtag	agacagggtt	tcgctatgtt	85920
10	gcccaggctg	attttgaact	cctggactca	agtgctccgc	ccacctcagc	ctcccaaagt	85980
	gctaggatta	caggtgtaag	ccaccactcc	cggtctaaat	tgtattcttt	aaaagactga	86040
	attgtatggt	gtgcgaatta	tatctcaatt	taaaaaaac	aaaacaaaac	aaaaaaaaaa	86100
	cctttgcgtg	tgtaaggcac	tagggattcg	atgctgaata	agacacagac	cctaccctca	86160
	gagaacacag	agcccagcag	gagagagtca	cagatgaatc	aagtgttaca	tcatctatag	86220
	gaagcgccat	ggaagaaaga	ctgggtgcca	tgagaacata	cgcttagaga	agggaaatttc	86280
15	atctagactg	gggctcaggg	aggaatcttt	caggggtgatg	cttgtgctca	gagttttcca	86340
	tgtaagaatc	agtagaattt	atcaatcctc	cagaggagga	aacagcaaat	gaaaaatctt	86400
	acaacaggag	gatgcggaga	cattccgaga	gctgatcaag	ggctgggtgtg	aacaaagcac	86460
	atagcatgca	gagcctgtgg	tgtgaggttg	cagcctgaaa	ggtaaaacac	taattacatt	86520
	ggatcttctg	agacaataaa	gagtatgcaa	taatctcaaa	cgaccgaaac	tgaccttctt	86580
	cctccctaac	ttgcttgctt	ccactgttgc	ccgtatcata	aaagcaccac	cctcttctac	86640
20	ccagtggctt	aagacacgaa	actcaagtca	tcccaggctt	tctccccacc	tcactctcca	86700
	atcgagcctt	atcagcgagc	tgtgggtctt	taccacgtaa	agacttctca	tctccagcta	86760
	ctaccatccc	ccaagcccag	atcaccatca	gctcaggcct	ggactcctgc	aacctttcta	86820
	accgggtctt	cccaatccta	cccccgcaac	atgaccccaa	tagcccatca	gaatggacta	86880
	atcgagatgt	agatttgatc	aggccacatc	ccttgaaagg	cttccctgtga	ccctcgggga	86940
25	aatgcacaaa	ctcccaatga	tgcccctga	gctcctgtgc	atctgggtct	gccctgtgcc	87000
	ctctgtgtct	ttgccatggt	aacctccttc	acacccatta	atactccatg	ctctctccta	87060
	cctcaagtgc	ttcctgggct	ggaacattct	ctgcactagc	ctagccaaact	aaccttttag	87120
	atcttttgtt	tgttttgttt	tttgtttgtt	tgtttttgag	acagtcttgc	tctgttgcca	87180
	ggctggagtg	caatggtgca	atctatctcg	gtccactgca	acctctgcct	gccgggttca	87240
30	agcaattctt	ctgccttagc	gtcctgagta	gctgagacta	taggcacctc	ccatcacgcc	87300
	cggctaattt	ttgtattttc	agtggaggtg	ggttttcacc	atgttgggcca	ggctgggtctc	87360
	gaactcctgg	cctcaaatga	ccaccctcct	cggcctccta	aagtgtctgg	attacaagca	87420
	tgagcactg	ctccaggcca	acactctcaga	ctctaatgat	catttctctt	aagtccttga	87480
	cctcttgtag	taactagcct	gactccagca	atgaatcctt	ttgcaatgta	acctatataa	87540
	catctgagtt	tccttttgat	aaaactcatc	atatatttgt	tcctctgaca	gttcagaggg	87600
35	caagggcctt	tgcccaccct	cctcaccact	atectctcac	cacttaacac	agaactcacc	87660
	accacccatg	cctcctgcct	gcacaaattcc	tcaaatctca	ctcaatctca	ctcacctatt	87720
	accttctggg	aggcagtcct	ccctgagcac	caagacaatg	ggacacattc	ctttatacac	87780
	cctgtctgaac	atctcttttt	tgagggggcg	gtagagatga	gtgtctcact	atgctgcccc	87840
	ggctgacctc	aaactcctgg	cctcaagcga	tccctctgcc	ttggcctccc	aaaatgtctg	87900
	tagtccagtc	atgagccact	gtacctgacc	gcactctggg	tagnnnnnnn	nnnnnnnnnn	87960
40	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	88020
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnncctgggc	aacaaagacc	cttctcttac	aaaaaaaaaa	88080
	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaattatttt	aaattagcca	gacatggtag	tgcatgcctg	88140
	tagtccaagc	tacttgggag	gctgaaggga	gaggatcact	tgagcccagg	agggtgaggc	88200
	tgcatgagc	cgtagatcgt	ccactgtact	ccagcttggg	caacagagtg	agacctcatc	88260
	cctaaaaata	aagaagaaaa	tatggcaatt	tgactgtaca	tctctaattg	gatataatcct	88320
45	aaggatgaga	aaggaataag	gaaggacaga	aaaaaggaaa	caaagaagta	gcaacagtat	88380
	ttagcaattg	tattgttatc	aagtaacatc	aatattggta	aaaccagtaa	ttatatattaa	88440
	aatactatat	atgtgtatgt	acatttacat	atgcataatg	taggaaccaa	gtttatcaga	88500
	ggaagagaaa	gggtacaaa	tgtaaaatca	aggaaataaa	aatttgaaata	aaaatatcag	88560
	tattaagtat	ttatgatatt	tttcttataa	aaaaattata	tatatgttaa	ctctatccaa	88620
	aacccaaaag	cagtgaacaac	ccaggagcaa	taaaaaacct	cagcatccag	actgtagtct	88680
50	ctaccatttc	caattaaaga	aacccagggc	tagttgggaa	aaatgacaat	ttcatgtcta	88740
	gggcaagaaa	cacacctagt	gaaatggacc	tgaacattta	attgtgttag	aaagtaagga	88800
	aactctctag	aaataatgtg	atttcatcta	aaagacacag	attctgggct	ggtaaagttt	88860
	tcaatggcca	aaggtgagac	aatttgagca	tcaagaagaa	tcatgacaga	acagattaaa	88920
	acatgtcaaa	tatattttaa	aatgaaatat	tataaaagaa	acaattagta	gccatccctg	88980
55	aaggtcacta	gggcaccaac	tcatatttca	aactggtaaa	taaatgtgta	agccaagcat	89040
	ttatttctgg	gtaacaaaat	agtaaggaaat	gtttttcttt	ctagaagaat	tctagtgtatt	89100
	aaaagtagaa	gatagaaata	gaaaatcatc	cttttggcca	ggggcagtg	ctgtaatccc	89160
	agaactttgg	gaggccaagg	caggtggatc	actggagatc	aggagtttga	gaccagcctg	89220

ES 2 341 608 T3

	gccaaacatgg	tgaaacccca	tctctactaa	aaatacaaaa	attagccagg	tagtgggtgc	89280
	ctgtaatgcc	agctactcgg	gatgctgagg	caggagaatc	gcttgaacct	gggagggcga	89340
	ggctcgagta	ggctgagatt	acgccactgc	actccagcct	aggcaacaca	gtgagactct	89400
	gtctcaaaaa	aaaaaaaaaga	aagaaaaaga	aatcatcctt	ttgcgatcct	aatgaaataa	89460
5	tggtccctagg	cattgatcat	taatggctcc	taaaatcact	aagtatatgg	ttgatgggaa	89520
	actttatagt	ggatggatca	gactcgcaat	gtctaaacca	gttgatcaat	cttaacatcg	89580
	taacaagaca	acagacacca	ggggctgctg	acaggagaac	agaggaaacc	catagctcta	89640
	ccactgagtt	attcacggca	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaatt	aaactgcgtt	tcctccaagc	89700
	ttctaatacct	gttgtttaca	ggaaataccc	aaggaaagga	atacttttaa	atgacacatt	89760
10	aaaacaacgc	caaatccaaa	atatggggaa	atgacccagt	ttcttcaaca	aataaacaag	89820
	aaaaggtagg	ggggaggact	gttctagatt	ttaaaagcta	tagaagacac	agcaaccaa	89880
	tacactgcat	ggaccaggca	tggatccctaa	ttggaacaaa	ccaactgtaa	aaggatgtat	89940
	ttgaaatgat	tggaggaatt	tgaacagtga	ctgcacagta	gatgatatga	agaaattatt	90000
	gttatattttt	gggtgtgctc	atgattttat	gtgcatgttt	aagtaaaaga	ggccttattt	90060
	gttagagata	catgtacggg	tatatagaaa	tattttacgga	tgaaatgata	cgatgtctga	90120
15	gatttgctttt	gaaaactcta	gcagggtgtg	gagaagcagg	tgcatgggtg	ggggaaggga	90180
	tagatgaaat	aagtatgcaa	aatgttagtc	tactttttgtc	cctcctgacc	cagcagggtta	90240
	aaatacctct	actaccccaa	ccaggtccaa	cgaggtccaa	ggatcaggcc	aaaaactcct	90300
	gatgtggttaa	acagcctgac	cccttcttac	ctctctctct	ccagccactt	ccctaagatt	90360
	ccccagtgct	ctgtgcccta	gccagcccga	ctcatctgcc	cagattcctc	aatgtttcac	90420
	tctctcattc	acctttttga	ccccactgtg	ctcctgggcc	actctccaag	gccccgcctc	90480
20	ttcatcctct	ccctccttac	ggctctggct	ggctctggct	taggtgccat	tcctccagg	90540
	aagccttccc	tgacaccaat	cccacctcca	cctagaacag	attatgtgcg	cttctttgtg	90600
	ccccccatgg	ccccctgtgg	gtttgtctca	cggattataa	ctgcctgact	acctgccttt	90660
	ctccaccctc	tagactgaga	acaccttgag	aaaaagaaca	catctatctt	gtctgtcatt	90720
	gaatccctgg	tgtctggcac	catggctgac	acataactat	cactcagtga	ctagtgtttt	90780
25	aatgaatgaa	tgagtgcac	tagacaggtg	taagaacaaa	agagaagacc	aggcatgggtg	90840
	cttcacgcct	gttatcccag	cattttggga	ggctgaggcg	ggcagatcac	ccgaggtcag	90900
	gagttcaaga	ccagcctgac	atggtgaaac	cccgtctcta	ctaaaaagac	aaaaattagt	90960
	gggggatggg	ggcacacgcc	tgtaatccca	gctactgggg	aggctgaggc	aggagaatct	91020
	cttgaaccca	ggagggtgag	gctgcaatga	tctgagatca	caccactgca	ctccagcctg	91080
	ggcaacagag	taagactcta	tcacaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	gagcgagaga	91140
30	agatgtcatg	gggtaaatga	agacctccct	tctgtgttcc	ctgaccagcc	cctgcctccc	91200
	cccgcatctc	acctgtcttt	cttgcttctc	tctggtactt	ctgtttaagc	cgggtccatga	91260
	gcaggccatt	ccagggggca	cacagcactc	cgaactgagt	gaaggcaaa	gcatttgtgt	91320
	agggtgctgac	tgcaaaagga	agagagaggt	tggttgatga	gaagtttcca	aaactccctt	91380
	ccaggcaggg	actctcccac	cttacccttg	tctgcatgtc	cctcctcccc	acaccatcag	91440
35	acctcctctc	ggtgtgtaca	gccttgctgg	gaggctctgt	gttcccagct	gggacatgca	91500
	gatgggctac	ctcccagccc	taccacatac	ctcgtgccat	gtccccaccg	gccatgttgg	91560
	tcagcaagga	gttgagagtg	ccaatgaaga	ggtagtgcca	caactgtatc	acagacagcc	91620
	acaccaggtg	ccaggcaaag	cgccgagaga	aagcgtagct	ccagaaggag	cggagtctct	91680
	gcttctgccc	tgcccctggg	gtctctaata	gggagaggag	gatctgggcg	tgaattacga	91740
	ggaaagtggg	caggtaggat	ggggagtgtg	gaggcttcaa	tggaacattt	cagatccggg	91800
	cccaccttct	accttgggtc	cccagaactc	acccggcggt	ctctgcacct	gcctcggact	91860
40	cacacatccc	cacctccctg	ctttgtcatg	ctggccctac	caccttggat	gacctctgt	91920
	gttcttctct	attgaaatcc	gatctgtctc	tcacagcctg	gtcaatgaca	cttcttgacg	91980
	taataccttc	ctgatctttc	tcagcgagaa	aggtgaaagg	aacgacaagg	agaggagaaa	92040
	gtcagaaggg	agaggagaat	gagtggtgat	actctgttct	aacctgtctc	tcagcacctc	92100
	cctttctttt	gataccagta	tcctgagttt	ctttgggaaa	tcttctctca	ccctaattct	92160
45	catggctccag	atgggaccat	gaattcagtg	ttctgttctc	ctctcaaggt	taaccaatga	92220
	gatggttcct	cctaacaagg	cagaccggcc	atgagtttag	attaggatgg	acttaattcta	92280
	aaatagggtcc	tacaccctgg	caagttcaat	gtcctccctt	gattttggaa	gcttcccaga	92340
	acctatttct	tctttcttta	aaataaataa	ataaatacat	gttttggtac	caattgtcag	92400
	atggtaaaaa	taaaaacaaa	aaaatcaatt	ttattctgta	tatttaagat	atacaatatg	92460
	aggctcatagg	atacatatag	ctactaagat	ggttactaca	gttaagcaaa	ttaacatatc	92520
50	catcatctca	catttctacc	gtttttgtga	caagagcagt	taaaaatctac	ttgtttagga	92580
	aagtcccaaa	cacaatgcag	tttgatgacc	tacagctctc	gtgctgtgca	ttagattctc	92640
	aggcctgttc	atcctgtcca	tctgtccttc	tttgtccttc	gacctgcate	tcccatctcc	92700
	tctcccaccc	cgttcttatt	tctactgtag	ctagctgcgg	tttgtgatgt	gtgtaaccaa	92760
	agacccagaa	cagagaggaa	ggaaaggga	cagtgtatga	gttgggacaa	taagagaggg	92820
	cggaccagg	agacctggag	aaatgggggc	actgtaccag	acttagtgca	atggcatcac	92880
55	agaagagggc	agaaccgagg	agtgggggga	agggaaaggca	acccatggca	ggcgggcttc	92940
	aagggtggg	gaagtgatag	gatgcgaaat	agagaaaaga	gggacagaaa	agagacgaaa	93000
	gccttggaac	ctccattaa	tgagaggggt	gggaagatgc	ctaaggccct	ttttctgtcc	93060

ES 2 341 608 T3

	tgccctttcct	gattctgggt	ccctggggga	gctctggagg	tgagggggcca	ggaaaggcac	93120
	aaggagaggg	ttgggtctgg	aggagagatg	ggttagccag	cagggctcac	cttcccttcgc	93180
	tgaaagggaac	tcctttgact	gtagctccct	gttttcatgc	tcagctgttt	ccttctcttc	93240
5	ctttgtggtg	ccattcccag	ggcacaggct	atggaaacaa	aagccccacc	agcaaggcca	93300
	aggactgtga	gccgaacctg	agactcagac	tggaggggat	agcatggtga	atcccacatt	93360
	ccaccgcact	ttggaatcac	cttttagcca	ctctgatgcc	caggttgccag	accagaccag	93420
	ttaaatacaga	atgtctggag	gtgagagcca	ggcttccctt	tctaagatct	ctatgtgaat	93480
	ctagtgtatc	taataagcag	caaagtttag	gaagcatgaa	aagagttagg	caggccaccg	93540
10	ttcaaatccc	agctctgcct	cttcctagca	acagaaagat	ggctcagact	taacccttct	93600
	gagcctcatt	ttttgcattt	agaaaatgga	gataaggata	tctcagagga	ttattgtgag	93660
	gatgaaatca	gagagcacat	gggtctgac	aattagtaag	tgagcagcaa	aggaatgccc	93720
	ttcctctact	ccttgtggca	aatgactgca	aaaatgatca	catttcttca	cctcctctgt	93780
	atcttcccca	atctgaatga	gactgcagct	ctatttcccc	atgccctgaa	tctggggccag	93840
	ccttgtgaac	tgcttcagcc	aaaagaatgc	agcagaagtg	gctgtgcca	ttccaagctt	93900
15	aaatctcaag	aacgcttgtg	catttctgca	ctctttcaga	accctgaaat	cacggtgtga	93960
	ctaggtccac	cctggccttg	ttgaggtatg	cagccacgtg	accaggcat	cctgtccact	94020
	ccaaacctat	gtgagtggag	ccatcctagc	atagccagcc	cccatgtaat	cctccaaatg	94080
	atcagatgta	tgaatgagcc	ctgtcaaaat	catctacatc	tggccctgat	cagcggaact	94140
	agccagctac	ccacagactt	gtgaaaaata	ataaatgctt	aacatttttag	gctgctgagt	94200
	taagatgtag	ttgtttatgc	agcaatagct	ctgctccagt	ctcctcctct	cctcctcctc	94260
20	tcctgtgata	ggtttgcttt	accctgtcca	tcccacccta	ggggccaatga	ggggctctgg	94320
	cccacaatca	ccagatagtc	cttaccata	gctgtagtgt	gggggagtg	ggtatgggat	94380
	gtgccccggg	ggcatcagga	ggaaagtgcg	tgctacatgc	caggtactgc	agacagagat	94440
	gaagatgaac	gagccctga	ggctgtatgc	tttttcataa	agaagctgca	gaaggcgaa	94500
	gaaaaagtca	gtgtcacacc	cacgttcata	gcagcactat	tcacaatagc	caaaggatgg	94560
	aagcaaaacta	aggggtccatc	agcagatgaa	cagctaaaca	taatgtgatc	tatacacaca	94620
25	atggaatatt	attcagcctt	aaaaaaggaa	agaggcaacc	atgctggctc	acacctacaa	94680
	ttccagcact	ttgggacgca	cgaggatcac	ctgagcccag	ttcaagacca	gccttgacaa	94740
	catagtgaga	ccctcacccc	ttctctagaa	aatttttatt	taattagctg	ggtgtggtgg	94800
	catacacctg	tagtgccagc	tactcaggag	gctgagtggg	aggatttctt	gagccagaa	94860
	gtttgagget	gcagttagtc	atgactgggc	cactgcaccc	cagcctggac	aatgaaacat	94920
30	gctcttgccct	ccaaataaaaa	aaaaaaaagg	aaaggaagaa	aattctgaca	catgtcgcaa	94980
	catggatgaa	ctttaagagc	actatgcagg	gccaaagctca	gtgggttctg	cctgtaattc	95040
	tagtgcttta	gaagaccaag	acaggaggat	tgcttgagtc	caggagcttg	agaccagcct	95100
	gggaaacagc	aagacctcat	ctctactaaa	aataaataaa	taaatcagct	gggcgtgatg	95160
	gtgcacgcct	gtaattccag	ctacttgagg	gctgaggtg	agaggatatg	attacatgat	95220
35	tacatgcctg	taatcccagt	actttgggag	gctgaggcaa	gcagatcacc	tgaggccagg	95280
	agttccagac	cagcctggcc	aacatggtga	aaccccgctc	ctactgaaaa	tacaaaaatt	95340
	agtggggcat	ggtggcacgc	acctgtaatc	ccagctactc	gggtgggttaa	ggcaggagaa	95400
	tcgcttgaac	ccgggaggcg	gaggttgcat	tgagccaaga	tcctgccacc	gcactccagc	95460
	ctgggcaaca	gagcgagact	ctgtctcaaa	aaaaaaaaaa	gggttaagata	gtaaatttta	95520
	tgttatgtat	atcttattgc	atacaaaaac	atcagcagaa	gaggcagggg	ctggaacctt	95580
	gtttttctag	gagtcctagt	acaagccatc	acactactatc	ctgtaagctg	attagggaca	95640
40	cctgtgtacac	acatgcccc	acccaccca	agacacacc	ggcagtagag	gagctctcat	95700
	acgacccatc	cccacagccg	gtggagcctc	ctcgtgtggc	tccccagaga	tcttctagcc	95760
	cagtgccttt	tttcccccaa	cgacagcaaa	ggccttttgt	tcaaagaaaa	ttttacacaa	95820
	aaattcatct	tacaaaaac	accaatgggg	agcttgccag	tcatctccct	ctttattctc	95880
	cttggtgact	ggtatgacat	caaagagaat	ccctaagttc	ctcaacagct	cagtttgaaa	95940
45	accaccgacc	tagcccaacc	tcctcccat	ttacagagag	tgacgttgag	gtccagagag	96000
	gtgcagtga	ttgctcaata	aattgacaga	gtaagcagca	gcaaagtcag	attaaactaa	96060
	gaattcctgt	tcctgtctcc	tttcccttcc	caactctaga	gagacaggag	agaggctggg	96120
	catggtggct	catgcctgta	atttcagcac	tttgggaggt	caaggaaggc	ggattacttg	96180
	aggtcaagag	ttcaagacca	gcctggccaa	catggcgaaa	ccccatctct	actaaaaata	96240
	caaaaaataag	ctgactgtgg	tggcacgcct	atagtcaccg	ctactcagga	ggctgaggca	96300
50	ggagaattgg	ttaaacccac	taggcagaga	ctgcagtga	caaagatccc	accaatgcac	96360
	tccagcctgg	gagacaaagt	gagactccaa	ttcaataata	aaaaaaaaaa	aaaaagagag	96420
	aggaaagaaa	gatgaggcag	ccatctgggt	tctccagggg	aaggagggag	aaccagaaaa	96480
	gtgactctta	tgccaggagt	agaaaaggct	gagtgccctc	ggggctcagt	ctctgcataa	96540
	ccctccaaac	ctccaaagct	tatgggacta	agctagactc	atgtctgggt	ggtgactgcc	96600
	agagatccct	ttctctgccc	ccataacctg	caggcagtcg	caactgcctg	tgacctaaac	96660
55	ctaagcccag	agagaagtcc	cagggttgat	ggcttgagat	ccacactctt	cccttctctt	96720
	cactcagcca	tctgtggtgt	gctggcttta	gtcctccagc	ttgctgcctc	ataattgaag	96780
	catggttgcc	acaactccag	ctatcacatc	ctcacaccac	aacattcaat	gaggaagact	96840
	ttgtttttac	tctgctttca	ccttgctgca	gggaagaaaa	gtccccctga	atcttccact	96900

ES 2 341 608 T3

	atatacactc	ccttttatctc	attaaaaagg	actggatcat	atgctgacct	ccacctatca	96960
	ctagcaacgg	gtaaatggat	tgccatgggt	ggctttaatc	aatcaggatt	catccccctg	97020
	gctaagcggg	tcactgccc	gataaaactg	ttcgcaatga	ataagacaga	atgggtgttg	97080
5	attgacctct	aatagccttg	gcaacagttc	atccccgat	acccaacat	cagccactgg	97140
	gacagctgga	caagcctctg	tgtctgcccc	tgctgtaccc	actagccact	tgccaccttc	97200
	ttgtccaaac	tagaagctca	cagcagcaaa	cgccccactc	taaagggtccc	ccagcctcta	97260
	cccaacactg	gcccagcac	attatgacca	ctgccacaaa	agcttgggca	agtctgaaga	97320
	aggggcttag	cggttacaa	ctcaggtctc	agaaccgaca	agcctgggtt	caagttccag	97380
	tatcatggct	actagctgca	gaaccttcaa	caagcttttt	aacctcagag	actcaaatgc	97440
10	ttcatctgta	aaatgggggt	aacacagtac	ctacctcacc	gagttgatgg	agacaaataa	97500
	tgcaggttca	caagacaagt	gtctggcata	tacaagtgcc	cagtgaatgt	aggctgttgc	97560
	tatatattacc	ttaataataa	ggaagactgc	cgaggaagag	tcaaatgctc	catgtgtacag	97620
	agtgatgatg	gtcgaacgg	gttgcccaaa	taggttccca	atctggggat	gataggacta	97680
	gcctggatca	cttattttatt	catgaaacag	atacttccctg	agcaccagc	atgtggcaga	97740
	ccctccttat	acccaactc	accctccacc	gctcagagctc	ccacctcagc	ttgggccaac	97800
15	cccatctgag	gcagccaatt	atagaaaagg	gtctctcctt	ccctccacct	tcccgccacc	97860
	ctgccgagtg	cctgggatta	gggaaggctc	ccacctgcag	gttggtgatg	agaacagga	97920
	ttcccccaat	ggtgagcatt	ggcatggcca	ggaagagcag	cacggtgag	cctggaccat	97980
	caaagtcaga	ggttaggggtg	tgctcatagtg	caaccacaa	atggagcccc	aaactctgac	98040
	cccacctgct	ccaaattccc	aacaatcctg	gtatccaggc	cccaattcta	gccagcgttc	98100
20	cagcgtcctt	caaggggtttt	taggataccg	gccaaggcct	ccccagatat	ctctgtggaa	98160
	gtcttctgag	ccaccttctt	cccaaccaa	gttggtcctc	agtctgtggc	aggccaggaa	98220
	gtctacagac	agaggcagag	ctctaaagtga	agccacctct	ctcttccctc	agtaaacac	98280
	aagctgcctc	tccctttcat	ccttgacact	cctggaaaag	aagaccctgg	actcaggtcc	98340
	ctggctcaac	cctctagccc	attcccta	tcatgggtatt	ggccttgagc	ttcaatcatc	98400
	tgtttaatgg	gaacaacagt	tctgtctctt	cctgtctcag	gtgctatgag	aactgagtga	98460
25	gaaaaggacc	atgggtctttt	ccttggtcac	taactctga	gcacttcttt	ggtgccaggc	98520
	attgtgcttg	gcactggaaa	tgcaagatga	atcagatagt	ccttgccctt	aaatagactg	98580
	acatgcaaac	aaatgggttat	aacaggtctg	gtaagtgtga	gaccacagca	aaaaagctca	98640
	agagctgggc	taggggaacc	cttgacaaat	tcttccctccc	caaaccagac	ttctgcccac	98700
	cattattctg	gccacaacct	atgcctgtcc	tattatttgc	taaaatgttt	taagttgact	98760
	cactttttatc	caaaaagtat	ctatttttaa	aggacacttt	atatcactac	tgtagatgaa	98820
30	aacactggca	ttacttgtca	tgaatagaaa	gtaactgtca	aaataaatac	aatgaaagga	98880
	aaacaatggt	attcaattgt	agctggatgc	atttgacctt	agaatgttca	aagcctaaga	98940
	cctgctcttc	ccatcagttg	taaaatcaca	ctggccccc	atgaagacat	tctttcagta	99000
	aatcagaagg	actgaaagag	aaataaaaag	ggaatagctg	ttctaccagg	tgatttgatg	99060
	tttgttagtg	tagttcacgt	agtatgcgtg	tgccccctaac	atcctcttaa	ctaccgtgct	99120
35	ataccttaag	aagcactgcc	aagagcta	tttagagtat	tcacacagtt	taccattcaa	99180
	tttctgtctt	tataaaatgt	acatctctcc	tactactaaa	ggttgagagc	tcctttcaca	99240
	atagagtcct	tatgggtctca	atgctttttt	caaaactgaa	aagccctata	ttatggagga	99300
	agaggaggat	tgttgctcag	acgatttgca	ggcacgagtc	aaacattacc	cagccaccac	99360
	ctccacattc	agttgcttaa	aaatcattta	caggctttta	gagtagatga	tgctggtttg	99420
	ataaggagag	tgggttgaaa	taattgggtt	gaggtgctgg	gccatctcat	gagatctgtg	99480
40	tgaacaaaga	cactcagcct	ctgtgtttgc	ccagcatgag	tgcaagacaat	ctcatgatgc	99540
	tgtcagcttt	agcatagctt	acacacacaa	gagtaatgta	ctttcttttc	taaacccaaa	99600
	attgagccac	gggtctaaca	ctaggaagga	atattgggag	gcattctcgtg	gccaccataa	99660
	ccaaggcaat	gacagaaaga	agagtggagg	atcaggaggc	ctgcacatca	ggccacacct	99720
	ccacttgctt	tctctgtggc	catggacatg	tctttgcaag	gggtcctgct	gtggcttcag	99780
	tttctcctct	gtgtaatggg	tggaagggtg	tgggaaaaata	aaccagattg	gagttccaga	99840
45	cttaacagac	tgggtgaaatt	ttaaaacaaa	gatttttgagt	acaatagggt	tgtcaacttt	99900
	taccctgcta	agtaaggata	tttgcaaaat	ggtcattcat	ataatcattt	cattaaaaag	99960
	agaaagagaa	catttttaaca	cataggagaa	ggatgtaaa	gttttttggt	gttgttttgt	100020
	tttttagggg	tttttgggtg	tttttgggtg	gagtcctact	ttgtcaccca	ggctggagtg	100080
	caatgggtgtg	atcttggctc	actgcaacct	ctgcctcctg	ggttcaggca	attctccttg	100140
	ctcagcctcc	tgagtggctg	ggattacagg	cgcgcaccac	catccagcta	atttttgtat	100200
50	tttttttagt	agagaaggga	tttccacctg	ttggccaggc	tggtcttgaa	ctcctgacct	100260
	cagatgatcc	accgcctca	gctcccaaa	gtgctgggat	tacaggagtg	agccactcca	100320
	cctggccaga	tgtaaagttt	tgaataaatt	ctactctctg	aagtaatccc	tctccatcat	100380
	ccttgctttt	cacattttct	caataaactg	ttttcacaga	ccagcaatag	ctcaagatcc	100440
	ttccaggatt	ctttcaagct	gcagatctct	gaataacat	gtggtctgta	tatcttgcc	100500
	atagccctct	gctcacacct	gcccagcca	ccaggtgcct	ctgagcttgc	atccctcca	100560
55	cccacctgac	agcaactcac	tgcaagggtg	aaggctatga	tgagtgtggc	ggtggtgtag	100620
	aaaaatctga	aacacataac	aggaaaagca	gaatattgtc	aaggaggag	aaacctggga	100680
	gaaaaaacat	gattctgctc	agccagccca	caagtgtagg	acttgaccgc	accctcagcc	100740

ES 2 341 608 T3

	tgggatgcaa	cgggcaactga	tgcctctgag	ccccagggctc	aaaaccaggc	gcaagaagcc	100800
	gcgatgagat	tgagatgtgg	tcctgacctc	atggacagtg	catttttgctc	attctgaggc	100860
	ccaaggctag	catggaaagt	cttggaacat	gagctcagct	gacgatgtga	ttggcttggg	100920
5	acttagccag	gacagaatgg	gcaaagcgaa	ggctctccca	cctggaagcc	ccaacagccc	100980
	aaccctctgg	agaaaggggt	tagtgccctg	tctgcaaatc	aaggccttga	gttctaactc	101040
	ctcctcactc	tgtgaccttg	ggcaaggcgc	tgtccttctc	tgggccctcag	gagccttttc	101100
	tataaaaaa	aatgatcggg	ctgatctagc	tcagagtgc	atgatttcag	gactacagtc	101160
	ccaaggttat	caggctccct	tagcatttgg	gggtcttgta	aggcatggag	taaaaaaaaa	101220
	aaagcaatat	cctaaggctg	gagaagagg	aggggacaaa	ggaaggggag	gaaaggggag	101280
10	gtagcaggga	gccaaggacc	aagaaggact	gaggtacagt	cattctgcat	ccaaggcctt	101340
	aaattgtaag	ggactggcct	tactctggct	gtttccggaa	aggcaggccc	agccagccct	101400
	cccgctctctc	tctctgacag	ccaatctcac	atgtgcctcc	ctgggagcac	ctgctctgag	101460
	ctgtatcagc	ccccagcagg	ccgctgatta	ccactgagcc	tgccacaga	gcacgagatt	101520
	aggatgcagc	aacacactgt	gtgtgagatc	acgtcccga	cctcttgact	catctgcaca	101580
	ggaaaccccc	ccagtctccc	ctccagtcag	aagggacctg	aaattccacc	agtggcaata	101640
15	ccaagaaaa	ttcctattag	ctaagccctc	agggagtgat	tggtctgttg	ggcggggagg	101700
	ggggcggtg	aggaggatga	aggtcaagcc	ggatgtagg	ctgtgcagg	ctgtgcagg	101760
	gatgaggaca	aggatccttg	gggtgaagga	agagaagagc	aattttaggt	tttgctaatt	101820
	ttgtaaccct	ggctccaagc	cagcccttac	aggagtca	cctggcctcc	ggctcaattc	101880
	agcacgtgat	aggaagcca	catttatgca	gagcagggaa	cgaggtaagg	aaatggaagt	101940
20	tggtagcgtg	tgaagtggc	aggtctagag	aggtcccg	tgcttggggc	tggtcctaac	102000
	agctgctggg	agcgagctgc	aggtgtggg	cctggcagg	tgccggggct	gtctgactct	102060
	ggatttcact	ccaagctagg	ctgctgcctg	aaggattcct	cttaccacc	tttgctcggg	102120
	ctggcctttg	ggacttacat	ggctatgagg	cggtccacgg	tggtcttgaa	ccggtcaaag	102180
	atgtagccag	tggggaatgt	catgaagtgt	ttcatgaagg	accccgagg	gaagatgagt	102240
25	gagaacctct	catcctgggc	tttgcagtct	ggagtagaaa	aaaggtctcc	catgcatccc	102300
	agccttcctg	ccaaatgagc	acacagctg	ggctcccctc	cacctcagac	agcttgcgg	102360
	tcgcaaaact	gtcccttaag	ctgagttgaa	atgtggctgc	ccctaattac	ccctcaggag	102420
	ctgtgcctc	ctcccgagg	actcccgaga	tcagtgggg	tgagagctgc	tgacccttcc	102480
	tctcatcata	gaaagagggg	tgggcagggg	gcagagtcct	tctgtctcct	tgccaccacg	102540
	tgggagccag	acttaacttc	cttagaaaag	tcattccctgc	ccttaccagc	ctgcctctgt	102600
30	gcattgccaa	tcggcccagc	atctggtcca	cacagatcct	taaagtaatc	ttcattcttg	102660
	aggacaaaca	agagccaaag	cagcccaag	agcagccag	caaagccag	cattccagg	102720
	agccagtcga	gcagtgtggc	cacgtgcagg	ggcaggccct	ggcccggccat	gagcagaagt	102780
	ggagtggatc	ttcaaattccc	actttgtcct	cctggagcga	tcacaggcgc	cgtaagcctg	102840
	gcgtttgag	acttggaata	ttcctctggc	aagccaagcc	cttcccttcc	cgtagctctc	102900
35	tggttgcttc	aggcctgggc	aaaaaccatc	agcgggtgat	tctctggatc	ctgtagaata	102960
	aagatagagg	ctgctggaag	aggaggcctg	cgggaaagg	aaaggtagac	tagagtatt	103020
	tgtgaggtgc	attaagaggc	aggatgatca	tgccgctgg	cagcaaatgt	ggggaataaa	103080
	tactccaata	catcatctta	ggcactgcat	ttgagtaacc	acgtggcaag	tagagaggca	103140
	ggtcttgatg	gccacctgga	gtcacagggt	agataaacga	cttaccat	agctcccg	103200
	gagcagggtg	agaagcgagg	ctcctgcgct	cgaattctga	ataccgtccc	ctaaaaaat	103260
40	gacagcaact	caaccagggtg	cagaggcagg	gagatttcat	acagaagaca	caaactccc	103320
	ctgccaaact	ggtgttatct	tacagtgaaa	gacaatgaaa	caaaagctcc	catggatttc	103380
	aggaaactgc	ccaaggtcac	agggttagtt	tagtcacgac	gcaggccatt	ctactgccag	103440
	aaataccccc	aactcccatg	accctcgctc	aggactcgca	aacctggtcc	ccgcccgcct	103500
	tcctcgcatc	aacttctacc	aggaaagcct	ccggggggccg	ctccccgcca	gcctccgcac	103560
	cccgctccag	cctgcggcct	gccctccccg	cagaggagcc	cgaggggcca	ggccgcgctc	103620
45	ggcgcccat	ggcgcccgaa	aggggacctc	tcgcccctacc	cgctctgctcc	gcgcccgggc	103680
	tctccgccc	ctttccgcac	gggcccagggt	cgctctgctcc	cctctcgcag	cccctcccag	103740
	tccccctgctc	gcctccgccc	cctctcgccc	gcccgggaagg	ggctggggca	gacctccca	103800
	tctccatcac	ttccttcttc	ttttcccttg	ctcacagcct	cccgcgcct	ttttacctct	103860
	ccctcttgaa	acttctccct	ctagaacccc	ctagaacccc	agcgggtgtct	ttccctccct	103920
	cctcgctgccc	tttcagcctc	ccagcccctt	tgctctgccc	tccttaacc	aagttagttg	103980
50	aatgctgtta	ctcgctcagg	ccacactagg	gaaaatgtca	caccagcac	ccagaggaca	104040
	cacagacagc	acatgagggc	atagggaac	acacactcta	tttgtgcatt	ttgccttgac	104100
	cgtgtgggtg	gcagggaaca	tatttttctc	atttgtctac	cagcttaacc	gtctctccca	104160
	gtttcacact	cccagagctg	ccaaaaaat	cccaaccaca	gaatcaggaa	gccaaagacc	104220
	aggactgagg	gcttttccaga	aacctcccc	tggaggactg	ccccatattt	tactcccaa	104280
	aaacccctta	gatgactccc	tgctcaccc	ccgcccccca	gggtctgaaa	gagccttccc	104340
55	gccagactgc	attgattaac	cattcattgc	ccattttttt	attaatcaaa	gacatatata	104400
	attgctcatc	ggagcttggtg	atcagcgtga	ggccttacta	agcagctgcc	ttactatcct	104460
	tccagcccag	agcacgtgag	ctgacgtctt	ctttggcctg	tgtggccgtt	tccttgccaa	104520
	aagctcagtt	tggggagagc	ttcttgcgta	ttgatgagc	tctgcagact	cccaacccca	104580

ES 2 341 608 T3

	gctacctgga	tcccctgagg	gcccaggaac	tccagctatt	ccaagccac	tccctctttt	104640
	tttaagagga	agaaatagag	gttacgatag	gggacagcca	gaactgagga	ttttccagct	104700
	caccaccaaa	gcacaaaaga	taaaagtctg	caaccaccc	agtgaactga	ctgaatggag	104760
5	gaaggggtggc	tgggggtcctg	taccccaagc	tactcaactag	ttatacaacc	tgagggaagc	104820
	tctttggctg	ccccacctgt	aagacgagga	caatagtagc	ttaatatag	gaattgtcat	104880
	aaaagaagta	taagatgggt	gtatgaggtc	cctgcatggc	gcaggtgcta	taggcagatt	104940
	gtagggtagt	agattttcta	gtctgcagtt	atggtagacag	agccagagaa	gcagctctgg	105000
	ggaggaattd	caaaggaact	tgcccacggc	cattctacaa	agctgcagta	ccttcccaac	105060
	tctgaaacgt	atgctctcat	caccccgctc	taacaaacat	ttggacatta	gagaaaacaa	105120
10	gtcttttctt	aaaataacat	tattttatggg	agaaaatcca	caaaaatafa	gcattccagg	105180
	acaaacaggg	cttaagatgc	aagattttct	attttactgc	aagacacaaa	gactctgaaa	105240
	ttaatgcatg	ccctatcttc	tgtcttgcca	tacatttttag	tctcctgggg	ggatcagtaa	105300
	gtgtggaagt	agcaagggag	aaacagaaaa	aagtcaaaagt	aaagagacag	attttagaat	105360
	gttaatctgc	aggagcctgc	cagaaagatc	tagctcatgg	gctatctgta	catccaggac	105420
15	tgaaggcagc	gacacgggac	aggtcgtcca	tggttctgtc	caccttatct	tggtacctct	105480
	cttgactctt	agagcctcca	ctccacatct	cccatcaatg	tctgcagaag	acgtggcctc	105540
	cactaacaca	agtcttactg	aactgatggg	acaggaaatt	agaatatcct	ctgaaccatt	105600
	cccatgttct	ttggttcgaa	ttccagcagc	tagaaaaggc	agatgctatt	ctgatcactc	105660
	tccctgcgtg	cttaacatgag	gattaatgag	taacatcaga	gagagaagtg	attataataa	105720
	ggctgcagcg	tgcacccgat	gtcttcatcc	ttttctcttc	gcctccttcc	tcatcatctc	105780
20	acaccttttt	ttttttaatt	gactgattgg	ttcaacaaat	acatgtggta	cctcaggctc	105840
	tgtgccaagt	gcccggattc	gtagagaaga	gattcagtg	ctgctctcaa	ggggctcatt	105900
	ctctgagcgt	agacacagac	aaagaaaccc	aagattttctg	gagtgtggga	atggctctcc	105960
	aggcagatgc	tagcacagca	cattgaaagg	cacggaacct	caacaaaaa	ataacattta	106020
	ggaaaccagct	agagcacagg	gtggtgaaga	aagtggaaag	atttgaggcc	agcgtcgcca	106080
	tctaagttag	ggcatttaaga	attcagccca	catcaatcaa	tcatgtccta	ttgatttcac	106140
25	cccttaatat	cttccctatc	tatccgtggc	cactgtctca	tgacagacact	catcatctct	106200
	cacagaggca	tcatctgctt	ccaagccatc	gccatttctc	tgcaagagtt	tatttccatg	106260
	gttcccactg	gatggcttca	cttaactgct	caaaaccctt	ctgaggtcca	gtcaactggc	106320
	tggtaaggac	cagtccaggg	tctggggatg	ccagccatga	gacattgctt	tgagggggaag	106380
	agggaatggg	ctcatggatc	tccgtcccaa	gtaccaatgc	gtaccaatgc	tggaggtggg	106440
30	tttccctccc	atcatcagca	agtctggata	tccaggatcc	accctatgga	tgtttttatg	106500
	gacagagtgg	gaagatggat	atgttttaggt	tagggaaaga	gggtttgcca	aagagggcag	106560
	tataagttag	ctgcactcca	tcattccctc	ggcacaacaa	atggctagta	tccctctagtc	106620
	ctcaagagca	ccaccttcca	atgcagtccc	cactgttcca	cagacctctc	tcctcaact	106680
	tcctctgaac	aacctcagcg	agggcaattg	ccactctctg	ggcagagtcc	agatattctc	106740
	tcctaccctc	tgacatcact	ttctaaattt	gtatatgtag	ataaactctg	agccattcac	106800
35	ataaagggtc	ttgatttcgg	atacgccaaa	cacataaaca	aaacaaacata	agctttcctt	106860
	tcacaatggg	ctcatgtaaa	ttaaaatggt	tggttttcca	cctacggtct	tgaaaggggt	106920
	ttctacagcc	tgttttgga	gtcagaaagc	aaaaggtaaa	tgcaaacatc	atctcacctg	106980
	cagagaaaaat	tctaattcctc	ttgaggcagt	gccaaaaata	atacaagcac	actgctatcg	107040
	agccaattac	tggtatctct	gagcttccgt	ctcctcatct	ataaaattgg	aatcgagctg	107100
	tatggattaa	agtaaatgta	tgaaaactgc	ccaattagta	cactattaat	aaatagcagc	107160
40	tactgttggt	aacaaatatt	attgacttac	tggaaaacaa	agaggaaata	aagtcacatt	107220
	tagggagaat	ttcaaagtgt	tcctaacctc	aaaaagaaat	aaattagggg	gaaaaccact	107280
	aagtaatggg	tgagctcagt	ttaccttgct	taagaagtcc	caccctagag	aactgatctc	107340
	tagatgacac	ccaaatgcac	tcagtacaac	cccccagac	tgtctgggct	taaggcaggg	107400
	gcttggaattg	tcctgtaagc	tgtgggaagt	ctgttcatga	gccacagtag	acaggaaggg	107460
45	gatggagtct	tagagctggc	tcttcagggt	atctcctagt	gtgttcaaa	cagttctcag	107520
	gaggggtggg	aactactaca	tagccaagta	aatatgaggc	ctccttgctc	tggggagacc	107580
	tttctcttta	acagaggtga	atctgaaagg	atccccaaag	aggcaactgga	gggtgggggc	107640
	cactctggcc	cctcagagca	gccagctcag	cttcagtgga	tgctagaggc	agcagaggat	107700
	cagcctggat	cagcctccct	ttcaccatgc	agaaaacaga	gctcccccac	cagaccagat	107760
	actggaagca	ctggggccagg	cctaagagaa	agcagagccc	caagccccac	cacaccaggg	107820
50	cttatgagc	tactgctacc	caccctccca	agccccagct	ccacttctat	gttcatcaag	107880
	caactgttta	ctggtaactg	cacttcccga	tagactttgc	tagaaaggaa	tgcctcagtg	107940
	cactgacaat	atctaaacct	gcaactctaa	ggactaggct	ggggaacact	gtgtcaacat	108000
	ggaggcacgt	cctaccctcg	agaagaaaa	taaggaatat	caataatacc	tgctgggac	108060
	tgagcactga	ctatgtatct	gattcgaaag	gctttttgct	taatctgtca	ctgaatctca	108120
	cgataggtgt	tgttatttagc	atctattatc	tgggccaact	gaggcctaga	gggacgaagc	108180
55	aactccccca	acatcaccag	gtagcagtg	caggactggg	atagaaacct	gatgctctga	108240
	ctgaaactaa	tgcctttttt	ttttttttt	ttttttttt	tgagacagca	tctcactctg	108300
	tcaccaaggc	tggagtga	tggtgtgatc	tcagttcact	gcagcctcca	cttcccagg	108360
	tcaagtgatt	ctcctgcctc	agcctcccga	gtagctggga	ttacaggcgt	gcaccaccat	108420

ES 2 341 608 T3

	gcccagctaa	tttttttgca	tttttttgtag	agatgggggt	tcgccatggt	ggccagactg	108480
	gtctcaaaact	cctggggtca	agtgttctgc	ctgccttggc	cccacaaagt	gctaggatta	108540
	caggcgtgag	ccaccatgcc	cagccagctg	atgctcttaa	tctgtgccct	accagcctt	108600
5	cctgggaggc	ttccaagag	ctacacagag	catgagttct	ggaatcgggt	tgatgggggt	108660
	accagttatt	actaatagga	atgaagatgg	gtaattcttt	cagacagcac	ccttgattaa	108720
	aacaagagag	tagtgctgcc	tctctgtgat	tctgtgtctc	cctgccctgc	tcacacagac	108780
	accacaccca	cccacacgca	tgatcatgaa	aagaggaaat	ggatccagga	gaaggagacg	108840
	actcctgagt	gaaaacaacg	gggtttttca	cattgagagc	tttgcccaac	accccaaaga	108900
	tgaaaagagc	aggaaactgc	tggggccgat	tgaacactgg	acttttgttg	tggaaaaagg	108960
10	caaagggaag	ccggaagaga	ctggaacagt	ttccatgggt	ctggaggatg	gggaagtggg	109020
	tagggattag	ctggaggag	aaggagaagc	tggggtggga	ggggaacctc	cacttgccag	109080
	gagagcacat	gtaggatggg	aaccccagat	gatactcaag	gcatggcatt	agaccagaag	109140
	caagtctgtg	gtgaaattag	ggaaggctcc	actgcggact	gtagacagag	cactggacaa	109200
	ggaagtggga	gaccaggggt	ccagtcctgg	ctctggagcc	ccctgggtgg	gctgccccgg	109260
	gcaccctttc	ctcttggggc	gccttctga	agcagtgct	gaacctctct	gaacctctct	109320
15	tagccctgac	ttgtgaaat	gctgggactc	tgtacagagg	ctgacattaa	gcagggatct	109380
	gtcgtgggggt	gctgcaatgt	tccctcagat	gctgcacggg	agagggcaga	aaaggcctat	109440
	atggtgagtc	cgccctggga	gcctctgctt	ggaagctgaa	gtggcctgag	agtgcactcag	109500
	aaaccacgga	agttcccggt	gctgatgggt	ctcttagatg	tgtacatgca	gctctcctct	109560
	tgggctgcaa	aaccgcaaga	tgggctgtga	ccactctcaa	ggaaagagcc	ctatctgcaa	109620
20	aaagcattct	gcccctccagg	tcttaaagca	aacacagact	caatccttat	tctttttaag	109680
	acaaaattgc	ctcaggggca	tcagggaggc	agcaggcctc	aaatgtgtgc	ctttctagaa	109740
	ttctcaatga	aagcaccctt	ttgggtatta	ataatgacaa	cagtaatgac	agtcattttac	109800
	tgatgcttgc	ttttgggaca	ggcattgggc	taagagctat	atgtaataata	tattattatt	109860
	tgatgcccac	agccacccca	taaggaggcg	gagggtactat	cattatgcca	actttaaaga	109920
	tgaagaaact	gaggcctcaa	gagatgaagt	aacttggcca	agtcactcag	ccagtaaatg	109980
25	ggaagagata	gacttcccag	tatccagagc	ccatgttttc	accattatgc	tgaagtacct	110040
	cttttctgtg	gcaaatgtga	cttgcctcca	ggaaatcctgt	cttgatgttc	ccttccccat	110100
	acagaagtcc	tctctgtgtc	ctcttcagcc	tgatagtata	tcttttcata	ccattctttg	110160
	gacatctctg	ttatactact	ccaatggtgt	tccctcccc	acccctcccc	gggagcttag	110220
	ttgttgtgat	taagtatagg	ggaaatgacc	cacactaaac	aaactcataa	gagactgatt	110280
30	gataaacctg	aaatgcaatt	tattaattaa	cagtagaaaa	tgaaaccacc	cagcagatgg	110340
	gaatcctaag	gctgactggg	cagcacaatc	tctttcagga	aggacaggct	tttgggaaag	110400
	gaaatcaata	ccagaaggtt	ctttgttgag	tacaaagtca	gagggaaggg	agttgatgga	110460
	ttgacacata	ggtgaagctt	gacatacctc	tataaagcct	ccatcctgcc	aaggatcaga	110520
	atatccaagg	caggagacca	tctgggtgtc	gctccttttg	gacagtgtct	gatttttctg	110580
	gatcctatga	agatcttacc	tttctggctg	catttatcat	gattgtggaa	ggctttttgt	110640
35	ttccttgttt	gcttagatta	atttctgcgt	atttaataga	actgaaaggc	aatttcccat	110700
	tgagacccac	tgaagaggaa	taatcaatac	atactagtgt	tgttgccctt	tgagagaaat	110760
	tcacttctgt	gtgtcactg	tatcctcatg	cttctttata	atggaggggac	agagatggtg	110820
	aaaaacatgga	cttggaagcc	agaccgtctg	ggtttgaatc	ctggctctgt	tacttataag	110880
	ctctgcaacc	tcgggcagat	tacctaagtc	agtttcccc	tctctgaatt	ggggatataa	110940
	tagcacccac	ctcaacatct	gtcaagagga	ttcaatgagg	gaatacacat	aaagtgtctc	111000
40	gaacagtgct	tgccatctgg	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	111060
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	111120
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	111180
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	111240
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	111300
45	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	111360
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	111420
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	111480
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	111540
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	111600
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	111660
50	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	111720
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	111780
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	111840
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	111900
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	111960
55	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	112020
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	112080
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	112140
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	112200
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	112260

ES 2 341 608 T3

	tgtcttccaa	agtggctcgt	ccaattaaca	ccccgacctg	taatgaatga	gagtgccttt	112320
	tttccccaca	ccctggagag	atgaaaaatt	tatgggcccc	ctttggagtg	catgggtggag	112380
	gaagctgttg	gccgttata	aacctcgtc	attaataagc	ctgggggttg	ggggggagaa	112440
5	agagaggtta	gttagtgggt	gcaaaccatac	aattagatag	aagtaataag	ttctaattgtt	112500
	cgatagcaga	ggaggggtgac	tatagttaac	aacaatgtat	tgtatatttc	aaaatagcta	112560
	gaatggagga	cttaaaatat	tccaacacat	agaaataata	aatgcttgtc	tgcggccatg	112620
	ccaccctgaa	tgtgccagat	cttgtttgtt	cttgggaagct	aagcagggtt	gaacctgggt	112680
	agtattttgga	tgggagaaat	gataaatgct	tgaggtgata	gatatcctaa	ataccctgtc	112740
	gaacattata	cattctatat	atgtaacaaa	atatcacacg	tatcccataa	atatgtacaa	112800
10	atataatgta	tcagtaaaga	gagggctggg	cacgggtggct	cacatctgta	atcccagcaa	112860
	tttggcaggc	caggggtggga	ggatagcttg	aggccaggag	ttcaagatca	gcctgggcaa	112920
	catagcgaga	ctctgtctcc	acaaaaaata	aaaataaaaa	cgaattagcc	aggcgtggtg	112980
	atgcatgctt	atagtcccag	ctacttggga	ggctgatgca	ggaggattgc	ttgagccag	113040
	gagtttgagg	ctgcagttag	cctacgactg	caccactgca	ctctccagcc	taggcaacag	113100
	aggaagacca	tgtttctaaa	agaaataaat	taataaaaaat	aaataaaaaat	aaaaagactg	113160
15	aaaagcagag	tggttaagaga	aggactttg	gggctcaaca	gtactagcct	tgaacctgg	113220
	ctgtttactta	cccctcgtgt	gataagcaaa	tgccttaacc	cctgtgtgcc	tcactttctt	113280
	aacatataaaa	atagaagtaa	aatcatatacc	cactcaagg	gtcattataa	aaagccaata	113340
	gagataatgt	atataaagct	tctggaataa	tgcctggcac	acagtaggag	tttaataact	113400
	ggaattctcat	tgttttagtg	ggcagccttc	tgaatctgtg	tcctctttgt	ccactaatgg	113460
20	ctttgatctg	gatttggctc	aggcaagacc	tggggaagg	cagagactga	gggcaactgg	113520
	aggtatagg	tggtctgagc	ttcccagca	gagtgaggct	gggaaagtc	tgggagacag	113580
	accaggcagg	tgctgataag	accggaatgg	gaggctggag	cataaggcag	ttcagttttt	113640
	cccaaagggg	ggtgtacaaa	acgatctcgt	atgactcctt	tatactgtta	atgttttc	113700
	tttatcgcg	actgaaaaac	aaaaccaaca	tatttaataga	atgattccaa	ggggatctct	113760
25	gcttttacaa	aaaatgctaa	agtaggcatt	cacatgttta	aaaattgagt	tgatttaaat	113820
	tttaaaaatta	ctaagtcata	gtacataatg	tgtgagccac	agctatcccc	aaaatcatga	113880
	tagcgataca	ttaatgactg	aagttcttta	aacatcaaca	tacaatgcca	attccagaat	113940
	tcagctcaaa	ttctgcaatt	acacaggctg	gggttgaaac	ccagcttttt	tgctaactgt	114000
	gtaaaatttag	gcaggagggc	taacctcgt	gaatctcaga	tgtctagtct	gtaaaattgaa	114060
	gataatgttt	gtttttatct	cacagagttg	ttgtgaagat	tcaataaaat	cacaacatgt	114120
30	gaggatgac	ggctgtgac	acctgtcac	ccactgatct	ccagagttga	ttcggctgat	114180
	caggctggct	gggcagggtg	cccccttctc	ccctaccact	ccgcatgcat	tcctcccgaa	114240
	actgcacact	tggtcaaaaga	ggaagacctt	tcctgataga	ggaggaccat	tcctcagtea	114300
	aggttatatg	agcacctgtt	ctgtcctgcc	agaaatctccg	aaggagctct	cagtaaaatc	114360
	acaagattttt	attgtgcatg	gtagcatgag	cctgtaatcc	cagctactca	ggaggccgag	114420
	ctaggaggac	tgtttgagcc	caggagtgtg	agaccagcct	gcgcaacata	gtgagaccct	114480
35	gtctcaaaaa	aaagaaagaa	agaaagaaaa	gaataataat	agtaataaat	cacctgtgca	114540
	acgtgctcac	ttctctcttt	ggaatgtagt	aagtgtacct	ataaaatgtg	atcattgttaa	114600
	tcacacagct	gagcacaggc	taaagcatct	tgactttatt	ctataagcaa	taaaagagga	114660
	ttgtttttta	cagaactcat	tatgttgtga	aaataatttt	ccaacattaa	caaagaacat	114720
	tcttcaagta	aaaggaaaac	caccatcat	tctcccaacc	ttcaataatt	ttcaattttg	114780
	catattctcc	agactttgtc	aacatgaata	cttactttac	atggctcgaa	tcagtgttca	114840
40	tgcaaaattct	tttatcctga	ctttataaaa	caaatatgat	gttataaaac	ggtctccatg	114900
	ttcttcgata	ttctttataa	ttatcatttt	gtggctgcat	aatattgcat	tgactatgtt	114960
	aactgcagtt	ttcttaacca	tttactgtc	tggggaaatg	gaggataatg	ccagggtcat	115020
	gcctggagct	tttttttgtc	tattgcatta	tattcttaag	atcaaatccc	agcagtgaga	115080
	ttagttagtc	aaaaagtaat	aataattttca	aggctcttgt	tatatttttac	tagattgttt	115140
45	tccagagttt	tgcaactgct	tcccagagat	gtagggaacac	agacgtcatc	caaccttgcc	115200
	agtgtctgggt	gatggtgttt	ataaaacttct	gctaattttaa	taagtatgaa	atgctatcct	115260
	cacacggctt	tcatttctat	ctctttgatc	attaacagg	tgaactattt	tccaagtatt	115320
	tgtttactct	ctgcataccc	tcttgggtga	agtagtcac	cacttccttc	acctgtttat	115380
	ctgttggaagt	cttgaggctt	gttttataaa	tgtgagcgag	cacttcagag	tcaatagaca	115440
	ttaattgctt	ccagccagat	ttggccactg	aggctcctga	gcagggggaat	gcatgatcaa	115500
50	aactacaccc	tgagacagatt	aaatttaattg	gagaaaatgg	gctgagaggc	agagatatgt	115560
	gtcactggcc	tactgtgttt	gatcctatag	tgggggacctg	aactgggggc	acggcctagt	115620
	tcocccacta	ccagtagcag	gaggctccat	gtgtccccc	tattagagct	tgcggcactt	115680
	ccatttgccc	cacctcctac	aataccccc	atacatgtac	tcactctccc	ttgcaaatct	115740
	agtggcttca	accacacagaa	tttaaggggga	aaggaattgt	tctgtcctgt	tcacttaactg	115800
55	cagaaattgag	aaaagcgttg	ttcacatggg	atcacctaat	gaagggatgc	catccccaac	115860
	ggtgcctata	aggaaatggg	ggagggttgg	agagttgtgc	aaaatgcaac	agggatcat	115920
	cagagtctct	tgcacctga	tagagggttc	tcaaatgaag	agagtctaca	gcaactaatc	115980
	tcacggccac	tctaggcagg	gcttcccaat	gcttccccc	ccccacctcc	atcctagact	116040
	ttacccactc	tgctgaacac	agatgttacc	catagcacct	tgcacatga	ttgtttgatt	116100

ES 2 341 608 T3

	agcacctccc	acagtagact	gtgtttctga	taggtcagca	acatttgctg	agcacctact	116160
	ctgcagggtc	gtgccagggtg	cacaaaataa	acaaagccaa	agacaacatg	gaccctgaac	116220
	tcagcaagtt	cagagtcaag	tgggataggg	aggctctctt	cactggaagg	taactccaag	116280
5	aaacaatggg	actcaacttt	ctaaccaaga	gaactccagg	gagctaaaat	tctgacttct	116340
	ggttaagact	ggtgtggagc	ttcattaaag	aagaaaagat	tcaccagagc	ttgagttcat	116400
	agcctggctt	tgcagctttt	aagtcatgta	acctttgatg	aagttatgtg	acctctccac	116460
	ccagctgccc	ctaacacctt	gcaggggcag	ggctggagtg	caaagggagg	cactgggtacc	116520
	acagcctggg	aggcaccacc	ccactagtgc	aagccgggca	acctctgccc	ccaaggcac	116580
	cctagcctcc	caactgcaag	catcaatctt	gcacttggaa	aggaacctca	cctttgaaat	116640
10	ctaggttcaa	atttagaatg	atccagctcc	ttgaagtctt	atacagaaat	acagccagca	116700
	gccaggcccg	gtggctcacg	cctgtaatcc	gcacactttg	ggaggctgag	gtgggtggat	116760
	cacttgagga	cagaagttcg	agaccagcct	gaccaacatg	gtgaaacccc	gtttctacta	116820
	aaaatacaaa	attagccagg	catgggtgta	cacgcctgta	atcccagcta	cttgggaggc	116880
	tgaggcagga	gaattgcttg	aacccaggag	gcagagggtg	aagttagcca	agatcgtgcc	116940
	attgcactcc	agcctgggca	acaagagcga	aactccatct	caaaaaaaaa	caaaacacac	117000
15	gcagcttccc	tccacttccc	aaccacagct	ccatctcaga	caacaagggg	cctcatgtcc	117060
	atgcacatga	atatccaacc	aacatgtcta	aggcccaacc	acaccctctc	caaacatctg	117120
	ccccctggcc	accctttggc	catgggttca	tgacttggca	gaaaggtagt	tcagagaaga	117180
	agccccacaa	gtggccggaa	gtccacttgg	gctttttgag	attccagggt	ccaggataac	117240
	ctaagtgtgg	tctagaagag	agatgcagct	tctgggaggg	acattccttg	gtcttaggga	117300
	cttcttgccc	ccatggaggg	aaactggcta	gatgagggcc	aaagcagagc	cctctaagc	117360
20	acagggctca	gggaaggact	ctttttgacc	agatctaaga	gcagcactac	ctctctgagc	117420
	ctgtttctcc	atctgtaaga	aggggacatt	aatgactctc	ccccgctaga	gttactctac	117480
	atcagccagc	acacgtaagt	tcatgacatg	aagcaagggc	ttaatatata	cccgttgtac	117540
	tataataaat	aggccaggcg	tgtgtgctca	cacttgtaac	cccagcactt	tgggaggccg	117600
	aggaggatgg	atcacaaggt	caggagtttg	agatcagcct	ggtgaaacct	catctctacc	117660
25	aaaaatacaa	aaattggccg	ggtgtgggtg	cgtgcacctg	tagtccagga	tacttgggag	117720
	gctgaggcag	gagaattgct	tgaacccggg	aggcagagtt	tgcaagtggc	caagatctca	117780
	ccattgcatt	ccagcctggg	tgacagagca	agactgcatc	tcaaaataaa	taaatacaca	117840
	catacatata	tacatacata	catacatata	tacatacata	catacaatac	atggacaggg	117900
	accctaaaaa	tgagacaggg	aaagagaaaa	actagttctg	acaaccttgc	cctttatact	117960
	aatttaggtt	ttcttgccctg	ttttagaaag	ggcctggaca	ggagccctgt	tccccctcagg	118020
30	ccaggcagaa	caaggtgttg	aactcactgt	ggaagggttc	tgggtgacaa	gtgcagcccc	118080
	gtccctccac	ctcccagcac	agtaggcagc	acgtgtctcc	attgactggc	tcaggagcag	118140
	gcctgggtgac	cagtgggaga	gctgaggagc	gcaggtgggg	gtctgaagga	atccctaga	118200
	aatctgattt	tcccccaggg	cccacatcac	gtgccagag	ctgggaaagt	ggaggcagca	118260
	tgggatctag	ctgagaggct	ccatttttgg	tagcttctag	tttgggagtc	acagagacac	118320
	ctggatgata	cgaagatgta	gctttgcagg	actctctaga	acatggagtc	caagatatte	118380
35	ccttcaatga	tgggacactg	agagagagtc	actgagagtc	tgctccagtc	actcagccat	118440
	tcggaggcag	agaccaggct	agaactcagg	acttttaatt	tggaccagga	ttccttttac	118500
	cacagtgggc	agccctagca	agtgccaggt	agggtggaac	tgtgaaggtc	atccgagggg	118560
	tagtacacgt	gggtaggaag	tcatatctaa	gaactgaccc	ccagacctgg	ctctgccact	118620
	cactccttat	gagaccaacg	gtgctgggtg	cagtgggttca	cacctgcaat	cccagcactt	118680
40	tgggaggcca	aggcaggcag	attgcttgat	tccaggagtt	cgagaccagc	ctgggaaaca	118740
	tagtgagacc	cccacctcta	ccaaaattag	ccaggcgtgg	tgggtgtctg	ctgtagtccc	118800
	agctacttgg	gaggctgagg	tgggaggact	gcttgagcct	gggaggcgga	ggttgccgtg	118860
	agccaggatc	atgccactgc	acaccagcct	ggatgacaga	gtgagacaga	atgacacact	118920
	gtctcaaaat	aaataaataa	atgacagcag	atcatcattt	ttctttctgc	ctctagactg	118980
	caatgcctat	ttctccaggt	agtccactag	ataaaagtaa	aaataatatt	atcagcattt	119040
45	accaaaatac	gggtcagcta	ctctgttatg	ttctttcatg	ctttgtttct	tttaagcttc	119100
	aaacaactct	atgagctggg	aacaagtatc	gtccttcttc	ctcccatctt	atttatttat	119160
	ttatctatgt	atttatctat	ctattcattt	atttatttat	tttgagacaa	ggtccttcta	119220
	agtcaccagg	gatggcctca	aacttgagct	aggaactagt	gtcaccaccc	cccaatttct	119280
	tttattgatt	gattgattga	ttgattgact	ggttaatttt	gaggcagggg	tctcgctaag	119340
	tcgacagggc	tgtgtctgaa	ctcctagtct	taagcaatcc	gcccgcctca	gcctcccaaa	119400
50	ttgctgggat	taccaacacg	agccaccatg	cccagccctc	cccatcttct	gaataggaaa	119460
	actgggggtt	gaaaaggtaa	gcgacttgcc	caaggtcccc	tccttagcta	gagagcttca	119520
	gagccagggc	acaaacccat	caaagcctgt	gctctcgccc	attgagccac	cggacctcgt	119580
	acactaaccc	ccaagtgttc	tacacagtga	aggtgacaaa	gaggtgaagg	gaagagccag	119640
	ggaggttctg	tggactcact	cggtgggtat	gcccagaggg	aagggggatc	ttgggtggca	119700
	cattgagagt	agctgcgctg	ttagtaagtg	agaactcgga	agtccagact	catccagtct	119760
55	gtgccaataa	acccctcctt	ctacctggtc	tcctttccaa	agccagctgt	tctccagaca	119820
	atgggggtgg	cgggggcggg	gtcctccttc	ctcttcaggg	aaaatccgac	gctgagccca	119880
	tctccagaga	tcttggcttc	ccgtggggct	gcagatccac	ctagagccac	cagaggccgg	119940

ES 2 341 608 T3

	gccagcactg	cgcccaaggg	ttgaagaccc	agcacaccaa	agcccggcca	agcctccagc	120000
	ccagtgtcca	agagtcacagc	cagaggccga	gtcctcgatc	tcaaaatgtc	taactgcaga	120060
	agcccaactc	atgttcaggc	atgatgtgtc	tgattctact	gggacaatca	ttgccaccaa	120120
	agaattactg	ccaaaatagt	aacgacatta	gctacctacc	acccctccac	acaccaacac	120180
5	acctcatttt	accaagcact	ttctcatgcc	tgggggtgcct	ggagacttaa	tgagcctcgc	120240
	cgatgaccgg	gtagcctcac	cgtaacagatg	aggaaactga	ggcacaaagga	aggggagtag	120300
	attgtctagg	gtcacctgga	gaactctgat	ctccagactc	aaatttccaa	ttcgtccccc	120360
	ctccccccaa	ccctaaccgg	agctaggtgg	ggtggggaca	gcaaatgtgg	atggggggag	120420
	gtaagagggg	tcagagtgc	ctacagagaa	gaccaaagtc	attgtggcac	ctactgtaaa	120480
10	atgagaccag	tcagccaccc	agccacacga	cagccaccta	aaagtcttca	gtgggacact	120540
	gctggaaaca	cgacaatgga	tgacacgagt	tccttgccct	caaaaagctg	gtagtctagt	120600
	tgggggtgga	gggggtgagt	cagcagataa	ttatgggaaa	ccgtgacacc	tgtataaggg	120660
	gcgggggatga	ggaagcgggc	tgcgactgcc	gtgagccagg	gattcccgga	cggggcttgc	120720
	ctttcctcgc	agctcgtccc	aggaggagga	gctccccccc	agcttcgggg	ttccgcctgc	120780
	cttggggggc	cggggtcccc	tcccaccctc	ccccgaagag	cgcgggcccc	gggaaccgat	120840
	gacagcacac	ctgagtcagc	ccgcccgcga	cccgccctc	agcgtctgtc	tcgcctctct	120900
15	gtgatatttc	gctccccggg	agccagcccc	actgcgctcc	ggaggcagct	cggcacacaa	120960
	accagcgac	agattgtgcc	gcggctcatt	ccggggaagg	acgccaaacc	ccaccctgct	121020
	acccccaaaca	ctccctcccc	gcccgcgcct	ccaggccctc	ccccaggcgc	caggccctag	121080
	tcgggggtggg	tcctggggaa	acgcagggtc	ctgtcctgcc	tcctggaaat	agggggagcc	121140
	ctgggtgagg	gaagacggga	gccccagaga	cttttctttc	tggttctacc	tgatccgaaa	121200
20	acgagagggg	cgggaaagga	aatattaggg	cacagagagg	agctgggggg	ccgagaaggt	121260
	ccgaaaatgg	aaccagcagg	gggcaccoga	gagccgaggt	gccccgggc	cgggagcctg	121320
	ggaatgaaac	tggggaagag	ggggagagaa	agggaggcag	agacaccgag	acacacagag	121380
	cgagagagaca	gagacgcagg	gagccccgcg	gggagggagg	gagagacgaa	gacacagaga	121440
	gacagtgaga	aagacagaag	accgggcagg	gaaacagacg	agtagagaca	gaaaaggtcc	121500
	gagagagagt	gagggaggga	gggaacagag	agacagagac	cacgaaatat	gagtaagagt	121560
25	cgggggagaa	aaccagagaa	atcgaatgag	aacgcgagaa	gaacgagaga	ccgtggaggg	121620
	agcagagaa	gaatgggaag	aataagacca	acatttatca	agagccgact	gtatgccagg	121680
	cactgcattg	gacctgtgca	cggtataggaa	aggaggagcc	gcggcgcggg	cagcggggcg	121740
	aggggtctct	gtgctcgcgg	gagcggcagc	ccagggggct	cagcagcccc	ggcaccgcgc	121800
	caactgcggc	tcagcagcgc	ccgagcgctc	gagccacgtc	tgccacccgt	acccgaagcg	121860
	gctccccoga	gggccccgag	cctatcctac	gcccggggcg	ctccgcggac	gcgcggggcc	121920
30	gagtcaagac	ctgggtcaac	cgccctcgag	cctttgtagg	gaagtgccta	ggtgatgggt	121980
	ctgctgatac	cgctgtgac	caggccatga	agggcccagag	gggctccagt	gagaccataa	122040
	tcgcgccctc	tttaaaaggg	ggtagaggaa	gttcacgcga	agccaaacagt	cttctcccca	122100
	gctttgggtc	ctctcctgca	ccccgcggg	agataaggtc	tcccctcccg	gacacatcat	122160
	acatacacaa	aaaaacgcac	acactcgcac	gcgcgcccc	ctcgcaaccg	cttgtaaagt	122220
35	cactaagggg	catacacaca	ccgggcacat	atttctttcc	acccatcccc	aagatcgcaa	122280
	gcgcaaaacc	tcgcacagcc	tcacgtttcc	caccagctca	gacatgcacg	ctggcggaact	122340
	ttcagcggtc	caccgtgtg	cacactcacg	tgcccccccc	cccgcttccc	caagcccgta	122400
	caaagggtaa	cgggcaagca	tcttgagtca	cacctgcaca	agcatccttg	cgcgcacgtg	122460
	cacgtgcata	cttgactgat	cttgacgcga	caaaactctg	catatactat	tcttatagtc	122520
	gcacactggg	cttgaggtct	gggagtggaa	ggaaaagtgg	aatcttgagg	ctgtcccagg	122580
40	ggacagaaat	gctggagggt	gggacactgg	cgcgaggggc	gcggctgggg	gcgggggagg	122640
	gggtgaccca	gaagctcatc	ttctcctgga	aagttgggag	gggggaacag	gacaagtcca	122700
	cgcgcttcc	ctaaactacc	gcattccccc	aagaagggat	ttctctagaa	gagtggcgcc	122760
	gcgaggacga	tcgaacacag	tccctccggg	cgcttaagcg	ggggggaggg	gggcggggtg	122820
	gaggggggtta	gaaagccgct	cccgcctcct	agtggctcag	aaagggttaa	gtcggcaagc	122880
	cagcaaacga	gggaggagcc	agcgagtgcg	ggaaggagtg	gggtggttgg	ggaagagctt	122940
45	cctcgctgtc	cccaactctc	ctcggttagc	agcctgggca	cacggacaga	cggactgacg	123000
	gactctcgag	cggaacagcg	agctagcggg	gcgcggggcg	tggtcgctga	cggccagccc	123060
	cagccttccc	cgccccgtcg	cgccccgcgc	cgctccgctc	gggcccagtg	ctcctcccca	123120
	ggccccgcgc	ccgggcggcg	cagggttagag	cgccgcgggc	cgccacgcga	gccccgggac	123180
	tcccggggccc	tcccggagcc	cgcgggggtc	cccgcgctgc	atccggcggg	ctcagggagc	123240
	gagtgggagc	gccccccccc	cgctgcccc	tcccccgagc	atcgagacaa	gatgctgccc	123300
50	gggtcagggc	gcctgctgca	aggttaagaa	ggcagcgcg	ggagagcgga	gggcatcctg	123360
	gggagagaag	cagggcgctc	cctctttcag	ggattgaggg	tggtggcagtt	ggggaggtgg	123420
	ggtaacctgg	ggaaggggaa	aagctcagcg	ctggggccgc	gcccccgccg	ccagggctgt	123480
	tctcagcagg	agggcacttg	gctgggagcc	cgcggggcgc	tcgagggagc	tcgtgaccca	123540
	ggtgggacgc	agggggcagg	tggaaccggc	ccggagcggg	gagggaggtc	caggttccgc	123600
	tgtccccgct	ccacctgtc	cgggggacgc	tgaggactcg	ggccggctgg	ggaagcgccg	123660
55	actcagcaac	tcctcctgcc	cgggtgcctca	gcactttctg	gccacctggg	aagacaggag	123720
	atgtgggttag	ggggctgtct	ggggaggtag	gaggcgacga	gggaaatcca	agtggccctc	123780

ES 2 341 608 T3

	tctggttagga	gagatggagg	gcgctagaaa	gaggatagtt	ctactgattg	agtacacagat	123840
	aaggggtggtg	gccagagact	gggggtgggg	tggggagggg	tcagggggag	agggatagga	123900
	aggagaactc	aaagatggag	aaagtgggtga	gggaagctca	aaggaggagg	gagatggagc	123960
5	gggggagggg	gagaaggaat	aaaggttaga	tgggaaaagc	gtggagggaa	gtgggaccca	124020
	ggtgaagacc	aagggaagagg	gaaggagagg	aaagaccaga	tcagggggagg	gatgggaaga	124080
	agactatgga	cagggaacca	gaatccctggg	atggaggtag	cgggaaagag	aatcaggact	124140
	gggaccctgg	ggactggaat	ggaaaaggag	aatggaaaag	tcagaaacca	gagaaggatg	124200
	gggatggtga	ctagagaagg	ggatatcagga	accggcgaag	aggggtggag	acagggaacc	124260
	atggatggga	gaggggctgg	agaggaggga	agaggaggag	gaagagaaag	gctgagagag	124320
10	agggactggg	gattgggggt	gctgcccagg	gatgagacaa	agaggcttct	ggttaaccact	124380
	tcacagtggtg	aagccctcca	ttcccaaagc	gcctgectgc	cacatttctt	ctctcagggg	124440
	gtggctggtg	ggccagatgg	gggggtgcttt	gagctcaggg	ccctgggggt	ggctgtgagg	124500
	gacagagggt	gaggactttg	gaaggggagt	gacagcctcc	gaggggtggg	aaacaggctg	124560
	gctcctgtgc	tgccatttat	ttatccggcc	cggacgttgg	attctgcagc	cgtgcgcgcc	124620
	accacggtgg	ctgcttattt	tgggggtgta	cattctggca	gagtgagaag	ctgtttgcag	124680
15	gggctctgaa	ctgacgtcac	cgcgctcagt	tcgctcccag	gcccctgcgt	cactgtgagc	124740
	accaccacct	ccatcccaact	cctcagetcc	caectectca	gccccctgcc	cctcagcatc	124800
	tgcccgcagg	ccccagccct	tccctgaagc	agcccgttgg	gtgtggagcc	cttgccttct	124860
	gtctgggacc	ctgtgcccc	ccttccagag	cgagaggcct	ctgctgcctt	tccagggagc	124920
	atccttctct	ccgacacact	tgcaccagcg	actctgccct	gtgggtgggt	agcctggatc	124980
20	ctgcccccta	ctttgggtcc	agttttcttc	tcctcaagtt	ccttcttcta	caggggctct	125040
	cggcccaaaag	agtggcctgt	gggctgagaa	ctttgtttct	gagccttggg	actccaaggt	125100
	ttgatagcca	gagtcctgga	cagtgggtccc	tcagtgaaca	gatacttttg	gctctggaca	125160
	cttcagctct	ccgggatcaa	taccatgttc	tgcctctctc	tggctccctc	ccctgttcag	125220
	ttctggccat	atattctgga	caggggtcat	ctcttcttga	ctcccacatg	taatcactac	125280
25	tctagaacaa	ccgcaactgg	aagcctagga	ggtgaaagtt	gcagagagag	ctggagtcct	125340
	ttccttgcc	tgaccctgaa	tagccaaaca	gactcagcat	tgtggctggc	ccagccctag	125400
	gcacctgggt	caatttcttc	tcctgtcttt	acctcaaggg	cagtgtctca	cacattcagg	125460
	cgtggtttct	gcggaggatg	tggccacctc	ttaaagaaag	atcagagtgt	ctctctgaca	125520
	tgggcttgat	gtccctcttt	tccaatctgg	gttccacctt	gtactagctg	catgacctga	125580
	ggccactgtg	tcatgtttct	ggggctccct	tccttcatct	gcaaatggg	ggccacaata	125640
30	ctgacctcca	ggggattatg	tgtgtttgtg	tcactgtata	aagaagttaa	cctgtacaaa	125700
	tgcagtgcct	aggacaaaat	agggtgcttct	tgggttctct	ctaccctgct	gtactctccc	125760
	ctgcagctct	agccatcccc	tgtgtacttt	agaggagggg	gtgagcagag	aggggtgggg	125820
	aggctgctac	aaagggtctt	cctctgtcca	tgaagttagt	gagggatgaa	atgaaggctt	125880
	ctgagaaaga	caatgaaggc	gagctgtaga	gctcaggtca	ggagccctgg	gggtgctcga	125940
35	aactcacact	tcccctcccc	agccctcaat	gggtgttaact	atgatgtgag	gggtcggctc	126000
	taggtggcca	ccgaggtatc	cccctttcca	gctctgatac	tctgtgcac	ttgccccagt	126060
	ctccaccggg	aattcacaaa	atgaaggcca	ggagtggagc	cgtggctctc	gggagagaca	126120
	ggagcgctgg	gcctggaggg	aaggagtggg	ggtgctgagg	aggagtgaga	acagggggtg	126180
	gggaagggac	gtggcaagaa	agaaaagggc	acacactggg	cagggcaggg	actgaggggc	126240
	ggggagagag	ggaaaggcac	agctctctag	tcccccaacc	ccccagctcc	accacctctg	126300
	ccctggagtg	ctcgtctccag	ccccagcagg	cctggggcag	tgaagcccag	agccccctcc	126360
40	cctccctctc	tccttgccctc	cagtggagag	cgctgcgtga	attatggatg	agctctctgg	126420
	gttacagctg	ctttgcacgg	cagtggcaag	ggccagaaat	ggcaacagag	tcactgttat	126480
	gcagcagctg	ttatggagga	gccccacagc	ccgggtcgct	cttcagagag	cctgcaggga	126540
	ccactatcat	gggctggggg	agggtgagccc	tgggtggggg	agacatggga	acaagatgga	126600
	aggagagtg	ggaaagagaa	gagaagttagt	ctaagtggg	caggtgggga	gcaggagagt	126660
45	ctaggggagag	aaagaggagt	aggcaccttt	gccagctcct	gcagagttaa	ccctcaaggc	126720
	cggaaaggaa	cctgatgcca	ggggaatggg	ccttgctctc	gagattgcac	atccttccct	126780
	ctgtctctcc	tggggcagcg	gtcagtcggg	aggctggggg	aaagctctgt	aatcctccag	126840
	gggctagcgg	ccatcagggc	tcacactctg	gtgagcttgt	ggataagggg	taggattaa	126900
	ggatcagaga	aggatttggc	ttcttttggg	gtcaagtcct	tagggaagt	gagatcagag	126960
	ggtgactctg	acaggaagg	aagtgccttg	gctgggcac	aagagacttt	tctggccctt	127020
50	tccttgccca	cactttgctg	tgtgaccttg	ggtaaagtgc	ttgctctctc	tgagctccag	127080
	tcacacactc	agcttagaac	atgcttgaac	cagtggaatc	gaggggacct	ttgctgcttt	127140
	gaaatctcca	gttctaagcc	ccaaacctca	accctcatga	aaaccaactc	gggtccccac	127200
	tgtgtctcca	cactccacct	ctgcctggtt	cagatgaggg	gtaagagaca	ttgctcctcc	127260
	accccacgtg	ggtctaagaa	actcgggagg	agaaagtta	cgtgaaacgc	cgacgggggg	127320
55	aggggtgaga	agggccgaga	aacgcggagg	tgggtgtgaa	gaatggaaca	gcagccgctg	127380
	tgtcactgag	tattacatca	cacccagcct	acacacgcac	ggggcccgcc	gctcacacac	127440
	acgcggagga	cagccagcac	gcaccgacgc	agcaccgacg	cagcgccagg	agggggcggg	127500
	gacactcacg	gtggggccca	aaagcgagga	gcagcacact	gggagtgtgg	atcttccacc	127560
	ccgcacctgt	gtgctccccc	ctctggagga	ggaacaccag	ggcagctggg	atgccagcgc	127620

ES 2 341 608 T3

	cacactcggg	gcctgtcagt	cccatgcgtg	cacacctggc	tgagcagcac	tgcattttggt	127680
	gagcacctgg	ctcacgccac	tacccaaaat	cacagataca	tacacacatt	cacgcacacg	127740
	gcaacctcag	gagcgtgaca	caacacacac	aaaaccacca	ctaaagcaagt	gcaattttgca	127800
5	gccttggaga	ccccacactc	aaaatcacca	acccctcagt	ctctcccagg	gtctctgaac	127860
	cccaaggagc	cccaggatgt	cagagtgcag	aaacaagtct	tcctcccctc	tgccttcaaa	127920
	agcctaggac	gttgcctgaa	gcagaagggt	ttcagtcact	gtgtgccag	ggaatgactg	127980
	cctggccttg	ggggtgcagg	ctcccttttt	ccccaggcaa	aactgccaga	agaaaatccc	128040
	aggagtccac	tggaaatcat	aagaaagtgt	agaggtcaag	ctagtcccg	cctagaactt	128100
10	tatcagctat	agtgcaggca	aaggccaggg	atgatgggag	gccctgcacc	cctattaaaa	128160
	tatgagtaca	gacacctgca	ctccactctc	tagccccag	gctctctggg	cctgcttttc	128220
	catcagtatc	ataataagga	tggatcatat	ccaaccttca	aaagttaact	tgggggaaaa	128280
	aaaaaaaaaa	gctttggctg	gatgcggtag	cttatgcctg	aaatcccaac	actttgggag	128340
	gccaagggtg	gaggattgtt	tgaggccagg	agtttgagac	cagactgagc	aacatagcaa	128400
	gaccccatgc	ctacaatttt	tttttttttt	tttttttttt	tttgatacag	agtctcgctg	128460
15	tgtaacccag	gctggagtgc	agtggtgcga	tctcggtcca	ctgcaagctc	cgccctcccg	128520
	gttcacacca	ttatcgtgtc	tcagcctccc	aagtagctgg	gactacaggc	gcccggccac	128580
	atgcccggct	aaattttttt	tttgattttt	tagtagagac	ggggtttcac	cgtgttagcc	128640
	aggatggctc	cgatctcctg	acctcgtgat	ccaccgcctc	cagactccca	aagtgtctgg	128700
	attacaggcg	tgagccaccg	cgcccgccca	aaaattttta	aaaaattagc	tgggtgcagt	128760
	ggcacggggc	tgtgtgtccca	gctcctcagg	aagctgaggc	aggaggattg	cttgagccca	128820
20	agtgatecaa	gctgcaataa	gctgtgatcg	taccactgca	ctccagcctg	ggcgatggag	128880
	caagacccct	tctccaaaag	aaaaaaaaga	agaagttttt	aagtaactgc	gaatgaggag	128940
	agcctggggt	gtaaaatgca	gattcccagg	ctgtccccc	aggaattctg	catagtctct	129000
	aggactggct	ggtggcctca	cttagagacc	cgacccttaa	ggccctcccc	ggcacaagaa	129060
	ggctctgact	ctgcaagggc	gaaaagtaca	ggaaagtaag	ggcactgggc	accagtgggc	129120
25	tggcaagacc	agaccccaga	gtgagtcctc	ttcacacggg	cctcagatct	ccaaagggtc	129180
	ccaagttact	tccagtcatt	ctccaatggg	gtgactttgc	ccccaggggg	acattttggc	129240
	atgtctggag	acatttttgt	tgtaacaact	ggaggcaggg	tgctgctggc	atctagtggg	129300
	tagaagacag	agatgctgct	aaatgcctta	tatagggtct	ccccacacac	gagggaactat	129360
	cgggcccaac	tgtcaatact	gaggcagaga	aaccctgacg	ttagtctttt	gacattaatc	129420
30	tctagacaag	gtcaaacatg	caatagtga	aaagagatg	aagagatgat	cattcttcaa	129480
	ccaatttgca	gtgctttcta	caatggcctt	ttggcattat	tttttaatat	atgagaagcc	129540
	tcagaaagt	gaagtggcca	ggccacttga	ggtataaacg	ttgtccctct	agcccccaga	129600
	catgggagca	ccagggtctc	aggcctttat	ttttattttc	tatttttttc	cctgaaacag	129660
	ggtcttgttg	tgttgcccag	gctggagtgc	aaaggtgtga	tcgttgctca	ctacagctc	129720
	aaactcctgg	gttcaagcga	tectcctgcc	tcagcctccc	aagtagttgg	gactacaggc	129780
35	acatgccacc	atgcctggct	aatTTTTTTT	tttttcttgt	aaagacaggg	atctccctta	129840
	tggtgcccg	gatagtctca	aactcctggc	ctcaagcaat	cctcctgcct	tggcctccca	129900
	aagtgtctgg	attacagggt	tgagccacca	tattcagccg	ggtctaggcc	ttttaccaag	129960
	ttggggggct	ggcccccagc	tggcactcct	gccctggaag	cccactagct	aagttctgct	130020
	tccctccccc	acagctcccg	cctcggtcct	cctcctgctg	atgctcctgg	ccctgcccct	130080
40	ggcgggcccc	agctgcccga	tgctctgcac	ctgctactca	tccccgccca	ccgtgagctg	130140
	ccaggccaac	aaactctcct	ctgtgccgct	gtccctgcc	cccagcactc	agcgactctt	130200
	cctgcagaac	aacctcatcc	gcacgtgcg	gcagcgacc	tttgggtcca	acctgctcac	130260
	cctgtggctc	ttctccaaca	acctctccac	catctaccgg	ggcactttcc	gccacttgca	130320
	agccctggag	gagctggacc	tcggtgacaa	ccggcacctg	cgctcgctgg	agcccgacac	130380
	cttccagggc	ctggagcggc	tgcagtcgct	gcatttgtac	cgctgccagc	tcagcagcct	130440
45	gcccggcaac	atcttccgag	gcctggctag	cctgcagtac	ctctacctcc	aggagaacag	130500
	cctgtccca	ctacagggtg	gcctgccctg	ccccacccct	cagccctttt	ctgggttctc	130560
	ctctctgtgg	gcccctctgc	tccccgaccc	tggcgtgcgt	ccctcctctc	tccccaggcc	130620
	acccttcctg	cctcagcatc	tccattttct	tctgtctatg	tctcttttct	ctcttacatt	130680
	ctccaggggc	tttacttttt	cccttctgct	tctctacctg	tttaggtccc	ttgctgttcc	130740
50	tctctctctc	tctccctcta	actccacaac	cttcaacctc	ctgctctctg	ctgtctgtct	130800
	gtctatccct	ttccatccat	cactgcctct	ctcactaact	tgcctccccc	atctgtcttc	130860
	tgctctttct	gtctgtctcc	cttcacacac	ccaactccga	tacaccccca	tgtctgtctg	130920
	cgtgtgtgta	tctgtctctt	tctgtgatct	cacgtgtttg	ccttcagggc	actctgcctt	130980
	ccccagggt	cccctgcccc	aaggcctttg	cagctgtttt	tctcaccac	cctcaagtct	131040
	gcccacatca	cgggtgaagta	gagagagaag	gcagagccac	agccactggc	atccacaga	131100
55	aagtgtgcct	tctctccaat	tcaactggga	atgggacggg	agaagccac	accccttcta	131160
	gattcccat	ttccaaacct	gtcatctcaa	tgacggggaa	gaaagaaaag	ggtaaattct	131220
	tgttatgcag	ctggagaatg	gatgctctga	aaatgggaag	aataccagta	attgttattc	131280
	attgttatta	ttattgatct	aattattgtt	tattgttgtt	atgctgactg	tttgacagcg	131340
	aaatcatccc	actccatttc	cccaggaagc	aataacacac	cctccaaacc	accctgagag	131400
60	aaaatcttcc	cttggctaca	gagcctccgg	ctggaagggg	gtgaaaatat	ccaaattctg	131460

ES 2 341 608 T3

	ccctctccct	acttgaacct	ggaacgtgct	tcctctgect	catccagggc	tagtgcctaa	131520
	ctagttatca	atctgctagt	tggaaaatca	ggtcagtgtc	gatgatgcta	atgataataa	131580
	caatagccat	aacaacctaa	caaacatact	gagcaccac	tacgagctag	atgctaagaa	131640
5	tacagttagt	aacagaacag	accaaaccac	ctgccttcac	agagatacca	ttcccatgag	131700
	gagggaaaga	agttaaatac	acgggtatatt	ggaaaaatat	gtcttatatt	attcttattg	131760
	ttgcctaaat	agtgcacgta	atagcagtag	ccgccaccac	ttagtgggta	cacaggggtc	131820
	gccacagtgc	caagcacttt	ataggtatcc	actctgcat	ttacaagcgt	gtgacatttt	131880
	ttttttttac	ctcctcagac	ctcagttttc	tcactctgtac	aatggggtag	caagagcacc	131940
	catctcctag	ggattttgaa	agcattaaat	gcatagaata	tttgtaaagc	acttagaata	132000
10	gtgcttgcca	tacggtaagt	gctatataaa	tgcttgttaa	aatactattt	taaaaaaaga	132060
	aacgagcctt	atttaacatt	ggtttcagtg	aagtggccca	acttggactc	catctcgaag	132120
	atgtgggtca	acttcaagga	ttatacctaag	gtcatgtagt	agtcaccagaa	attgcacctc	132180
	acaggtttatg	aagtgcactc	agccacctca	tctcattttc	acagcccagt	tgggagatta	132240
	ttttcacctc	cttggttaaca	atggagaagc	tgaggctggg	ggccctgaag	accctataga	132300
15	gatatagtca	cctccaatca	taaatctttt	caaccattgt	cgggtgtgacc	ggaggcttat	132360
	gtcttctcac	catcatgttg	agcctcaca	caacctgggtg	atagggacag	ttaggggcac	132420
	tagggagcatg	gaatgaatgt	tccttgaggcc	acacaccacg	gaagagctgg	cgcttgaaac	132480
	tcattggtctg	gctacaaggg	gacagtactc	tggagtacaa	ttgagcaggc	tcatttttga	132540
	aagcacacag	tttggaactca	gcaagacctc	ggttcaaatc	ctggctccta	tatatatgac	132600
	tttggaacaaa	ttacttaacc	tctctcagtc	tccatttccct	catctctaaa	atggcaatca	132660
20	ggatgaatgt	taataataat	tccttttttt	tgagacgacg	tcccactcta	tcggccaggc	132720
	tggagtgcag	tagtgcgact	tcggctcact	gcaacctctg	cctcccaggc	tcaagtgtat	132780
	ttcctgcctc	agcctcctga	gtaactaaga	ttacaggcat	gtgtcactac	accagctat	132840
	tttttgtatt	tttagtagag	aagggtttca	ccatgttgge	caggctgggtc	ttgaactcct	132900
	gacctcaggt	gatccactca	cctcggcctc	ccaaagtgtc	gggattacag	gtgtgagcca	132960
25	ccatgcccag	ccaataataa	tccttttttt	agaagttttg	taaggattaa	aatgtaaggc	133020
	atttagcaca	aggattaaaa	tgttaaggcat	ttagcacata	tgggcactat	aataataatt	133080
	actactacta	ctactactaa	tactgagatc	aaatactact	acaaattgat	catgcattta	133140
	atgctttcaa	aatctcctta	tcaatatata	ttagtatttt	aggaggaatt	tggagtcaga	133200
	gggcttgagc	ttgaatcccc	gatctactat	ttctgactt	atttaacttt	aagcaggttg	133260
	ctaaccctct	ctgaacctca	cttactttat	cttgcaactg	ggaataatga	aaataatacc	133320
30	ttccaccaag	aatggctgta	aataggaaac	gagttagtgt	atagaaagcc	catagtccag	133380
	gctggtgtgg	tggcccatgt	ctgcaatccc	agcacttcgg	gaggccaagg	tgggtggatc	133440
	acttgaagtc	aggagtccga	gaccagcctg	gccaatatgg	tgaaccctg	tctctactaa	133500
	aaatacaaaa	attaggcagg	cggggtggca	ggtgtctgta	atcccagcca	ctagggaggg	133560
	taaggcagga	gaatcacttg	aacctgggag	gtggagggtg	cagtgtgctg	agatcgtgct	133620
35	actatactcc	agcctgggtg	acagagcaag	actctgtctc	aaaaaaggaa	aaaaaaaaaa	133680
	aaaagcccat	agttcagtg	tgaagaaatc	atgttattat	gaccccatcc	tccattgact	133740
	ctcaggccca	caacagcaat	caggacctga	ggctcagcaa	ggcttgggca	gaggggacct	133800
	caggctggaca	ttggggtcct	ctgaaatggg	aagtgtttgt	tctctacgcc	cctggcatga	133860
	atggtaccag	gcatcatggg	aaggaaagca	cttcacacct	ggccttttat	agaggagatg	133920
40	gaaaacacag	cctctgectg	tgaactgcct	ggtagggtctg	ggctgggaga	tgccacaggc	133980
	aggtgaggaa	acatgggctg	gggtgagatc	cgcagggtgc	aggtgtgacc	caagatggag	134040
	ccaggcctgc	cccaaagggg	agcttttgag	gaaactccac	cagaggacca	cagcttttca	134100
	gaatggggaa	gggcccaggc	ctgtgccagg	tgagttcatt	catcaacaga	tattttactga	134160
	gtatctacca	catgccaggc	aatgttccag	gtgccaggga	ttcaggagag	aacagaaaca	134220
	gtggccctgt	tctcccagag	catattccct	actcaagtg	agccagatga	taaagacact	134280
45	tgttttcttt	cttttttttt	tttgagacga	agtctcgctc	tcttgctcag	gctggagtgc	134340
	agtggcacga	tctcggtcca	ctgcaacctc	tgctcccgag	gttcaagcga	ttctcctgcc	134400
	tcagcctccc	aagtagctgg	gattacaggg	atgtgctacc	atgctgggct	aatttttcta	134460
	tttttagtag	agacggggtt	tcaccatgtc	ggccaggctg	gtcttgaaat	cctgaccaca	134520
	gggtgatctgc	ccaccttggc	ctcccaaagt	gttggtattac	aggtgtgagc	caccgcaccc	134580
50	gccgacactt	gttttctctt	tcagtcatta	cagtggcctg	catgggtttt	gtttgttttg	134640
	ttttgttttg	ttttgttttg	tgagacagtc	tactatgttc	accagctggg	agtgcagtg	134700
	cgcaatcttg	gctcactgca	gcctcacctc	ctggggtcaa	acaattcccc	catcttagcc	134760
	tcccagtag	ctggaactac	agacatgtgc	caccatgtcc	agctaatttt	tctattttat	134820
	agagacgggg	tttcaccatg	ttgcccaggc	tggtctcaaa	ctcctgaact	taagcaatcc	134880
	acccgcctcg	gcctcccaaa	gtgctgggat	tacaggcatg	agccaccgta	cacagctggc	134940
55	ctgaatgggt	taaaaaatag	ctttatgtct	aagcagatca	gatctcagtt	tgaattccag	135000
	ccacacctct	aatttgctct	atggctttgt	gcaagttatt	taaccactct	gagcctcgat	135060
	ggacccatct	gtgaaatggg	gataaacctgt	accttggcga	gcaggggttg	tgaggattaa	135120
	aggagatact	actgagctca	cagcccaatg	tctggtacaa	agtgtgtatc	caatgaatgg	135180
	tagctatcca	ttaacaccag	ggaggacacc	aactgaagct	cagcaaaaata	aaagcacagt	135240
60	ccaaggtcac	ccagctagta	aggaaacatga	cctagaattg	gcccagggtc	gtctgactcc	135300

ES 2 341 608 T3

	agagtgcagt	tgttcagagg	tctctggagt	tggaaagccac	gttccactgc	atattagctg	135360
	ttggacccta	ggcgagtcac	ttcactttctc	tgaggctcca	tctcgtaatc	tctgaaatgg	135420
	agataataat	agtatccacc	tcataggggtt	gtgacaatta	agttactata	taggatctgt	135480
5	gtagcacaga	gcttggcaca	tggttaagagc	tcaatcagtt	acctgcttga	caatgctgac	135540
	gccgatgatg	acgatgatac	ccatcctaga	ctgatgagct	ctgtaagcgg	gggtgcctgg	135600
	cacagagtag	acactcggta	cagctctgtg	gaatgaatga	ggcacatccc	agaactcacc	135660
	aattcataaa	aatcagatgc	agatggggtc	ttaaagatca	cctatcctaa	gtcccttggt	135720
	tcacagatga	aaagaccag	gccagagag	gtgcttggag	ctgcgcaagg	tcacacagcc	135780
	aagcagctca	tttgattag	gtcagagcca	agagctggga	gtttggaggg	aggcaagggt	135840
10	aagaacagga	tgctgtcagg	gaagcaggca	gggatgctgt	gttaagattc	caaattggatg	135900
	cagagagctg	tgaaccggcc	agtggggagg	caaggggaaat	gtggtttttg	aaatggaaga	135960
	ggatgacttt	agcagaggct	ctcagcccag	agggagggga	gatagggagg	ggagataggg	136020
	aggggcgggg	ggagggctag	ggctgtgaaa	gtcaagagct	tattaatgca	tagagaaagg	136080
	ttttaacagt	ggagagagga	aggaccggat	ttgaaagcta	cattcaagga	agtggcaacg	136140
15	ggatttgcca	acagcttgga	tggggggagg	aggcaatgga	ccccaaggca	gaggctcaga	136200
	gaagggaggg	gcaggacttt	ttgcagagaa	acaaaaggag	aggagaggag	gttagaatca	136260
	agaaattctg	tggggccaaa	cctggggctg	tgggtcaaa	gcacctgaat	tccttaggat	136320
	ctctggaact	ttggtctact	cttctgacct	cccagggtcc	cccaaaatgt	ggattacccc	136380
	tgtctactct	cccccaaccc	ccggccctct	atcgatctct	tgaccataca	tctctgggtg	136440
20	tgtcctactc	ttgctgacac	ttcataaaaa	gagggaacccc	atthaggtgt	tttgagtggc	136500
	agggattcca	agcctacccc	ctggatgggc	ctggaagaga	acaagagcac	caggccatgg	136560
	tgagtccagg	tgaggccagg	gaggtgcaag	gagccagctg	gaggcctgag	ccaggatttg	136620
	gggtggtggc	agcagggggc	ggagaatggt	ggtgtcagag	gcagccgaga	aggtttgagg	136680
	ggacggatct	caatgtggcc	aagaggaggg	ctcttggcac	gctcagttcc	tgtagcgaag	136740
	agggcggaag	ccagatggga	gggggcgaga	acaggcagga	gcacaggaag	gtggaggctg	136800
25	tgggtgtagg	ctgggagtca	atgccctccc	ccaacctgag	gcctccgacc	aggetcctgg	136860
	gtggcaggca	tggggaggaa	agcgtctccc	caggcagtg	gggagggaga	gccacagtca	136920
	gggaacaggc	cccttgggtg	aactggcctg	agcagagtgg	atgctcctgt	tctgagaccc	136980
	agacctcctg	gaacctgctg	accacagtga	tgccctgcac	aagaggggag	gacctcaagg	137040
	cagttaggtc	agggagctga	agtcctgctt	ccctctctgg	caagccctta	tctctttgag	137100
30	ccccagtgtc	ctcctctaaa	aaagttagct	gggtctgatt	gtgccaaagg	attagctccc	137160
	aagttagctg	atcatcagaa	tcctctggtg	agctggttat	aatgcagagt	ccaggaaatcc	137220
	ccactggccg	tggggccacac	acaccccgcc	ccccccgctg	ttaattctga	accatagtcc	137280
	caaggtcctt	tctgactata	tgtggcctga	ttaggtgact	ccctagcacc	aggcaggtgg	137340
	gacagcgctc	ctaaggggag	tagtaatgca	atgtggcttc	cttccctctc	ccccctgccc	137400
35	cctctggggg	tggagctgat	gccccctacc	ccaataccca	gcctagttag	agtaactttg	137460
	ttcccccagg	gagctcctct	tttaaaagaa	agggacagga	cccaattggt	actgagcccc	137520
	tattgtcata	gtagccacca	tttattgatg	gttgactatg	cacctgccag	atactgtacc	137580
	cttaacagca	tttatcatcc	aacctcctt	tagcctgctg	aggggggttat	acataataag	137640
	gaatattgta	catactgag	aacctgagac	tccatgaggt	taaaacttgc	ctaaaataac	137700
	acagctaggg	aaaaggcaag	ctggattttg	aactagggct	ctaagtgtct	agcctgtggg	137760
40	cttcataaatt	ggaccaaatc	cctgtgtgct	gggcacgtgt	ccagcacttc	cctcataatga	137820
	tctttatgtg	aaccatcctc	tggaaatcct	agaacaaaacc	caggaagtag	gtatactcat	137880
	ccccatttta	cagatgagga	aacaggcaca	gagagatgac	tggcttgccc	aagttaagaa	137940
	taattggcta	caaaacaaaa	caaaaaacaa	aatttaaaaa	aaaaaaagaa	taatggctaa	138000
	ctcatggaac	tcatagaact	ccacaaggaa	aggtgttcta	agcaccttca	tacatgctgc	138060
45	ttcatttaat	ctctacatta	tacagatgag	gaaactgagt	cacagatata	ctgagtgact	138120
	tgccccaggt	ggcatcagtt	aatgacagat	ccaagatttg	aaatcagaaa	ggctggctcc	138180
	ccagtctcca	tacttcacca	aaccagaagt	tctgaaactc	aaactgtggt	cctgccaatg	138240
	gccacactgg	cttccctggg	gaacctgtag	acatggggat	tcccaggctc	caccccacac	138300
	ctcctgaatt	agaaactctg	ccccccgccc	caccccgctc	agagatccgc	aggggatcct	138360
	aatacacccg	aaagtttagg	aaccactgac	ctcaccaata	ccactttttc	cacagcaaat	138420
50	aggttagagg	aggcagaatc	caaatccagg	atgctatgaa	tcaaaaggte	aacctttctc	138480
	cttctgccac	ggtgcacccc	cttccctccc	ccggccaagg	ccccagcggt	gtctgcaccc	138540
	tgcctcaggc	ccattctctt	cttctgtgcc	ccactccacc	ccaccagga	tgacttgttc	138600
	gcggacctgg	ccaacctgag	ccacctcttc	ctccacggga	accgcctgcg	gctgctcaca	138660
	gagcacgtgt	ttcgcggcct	gggcagcctg	gaccggctgc	tgctgcacgg	gaaccggctg	138720
	cagggcgtgc	accgcggcgc	cttcgcgggc	ctcagccgcc	tcaccatcct	ctacctgttc	138780
55	aacaacagcc	tggcctcgct	gcccggcgag	gcgctcgccg	acctgccctc	gctcgagttc	138840
	ctgcggctca	acgctaacc	ctgggcgtgc	gactgcccgc	cgcgccgctc	ctgggcctgg	138900
	ttccagcgcg	cgcgcgtgtc	cagctccgac	gtgacctgcg	ccaccccccc	ggagcgccag	138960
	ggccgagacc	tgcgcgcgct	cgcgcaggcc	gacttccagg	cgtgtccgcc	cgcggcaccc	139020
	acgcggccgg	gcagccgcgc	cgcgcgcaac	agcttctcca	accacctgta	cgggggtggc	139080
60	gaggccgggg	cgccccagc	cgatccctcc	acctcttacc	gagatctgcc	tgcggaagac	139140

ES 2 341 608 T3

	tcgcgggggc	gccagggcgg	ggacgcgcct	actgaggacg	actactgggg	gggctacggg	139200
	ggtgaggacc	agcgagggga	gcagatgtgc	cccggcgctg	cctgccaggc	gcccccgga	139260
	tcccaggccc	ctgcctcttc	ggcgggcttc	ccagcccttc	tgctttgcct	cctgttctctg	139320
5	gtgccccacc	acctctgact	gcggtgtctga	gatcgaagag	gccagtgtcc	gatccccgct	139380
	tcccgtccac	ccggggctgc	ggctccggcc	ccagtccccc	caccttccct	ggccttgctg	139440
	cctccctttc	ccctcccgagc	tcctctcctc	cccggggagc	aggccgcctc	tccttgctctg	139500
	ccccctgggc	tgctctgact	tgtggcagcc	ccaagagggc	gtgtgtgggtg	gctcagccct	139560
	gcccccccca	gttctggcca	ttactcttcc	cccattccaa	ggctgggggtg	gggcccccca	139620
10	ggcagccgct	gacccgcact	cctaagggcc	cacagcggac	accagagggg	cttttgtctg	139680
	cagagcgtct	tccaccagca	gagccttttg	aagctccccc	agggagcccc	acccaggacc	139740
	ctttggggga	tgccctcagtc	agggccaggc	tgacctgac	ccctgcttac	cctagtcccc	139800
	tcaacctcct	gacactggag	gaatactttt	ctcctaagtc	tacctgggac	acttttttagg	139860
	gcacctggag	agaaactttcc	tctccactgt	ggcctattgc	tggtgaagat	caaaagaaag	139920
	tggttgggaa	aaaaaattta	ttaaaaaatt	ctattatttt	atctactgta	agattttgttg	139980
15	actttgggacc	ccgaagcgg	gatgaggtct	cagaatgtaa	ggattgcagg	gccaggaggg	140040
	ttggagaagg	ggagccgtcc	cccgccatca	aagagcttcc	tggtggctgg	agggtgggtg	140100
	cgctcccccg	cactgaggag	gagctgaagc	cctgcattct	aggtgaggcg	cagtggtggc	140160
	gccaaagagt	gggtcgtggg	gcacctcttc	tcttcatttg	tccaggggaa	gagctgcagc	140220
	caaccctgag	tggtctggcg	cctgaggaac	taagcctggg	gaagacctgc	tgtctgggta	140280
20	acagccctct	tccagaccct	gttccttcag	gaaacaagag	cagttctcct	gcaaggagga	140340
	gtcacatata	cactcctggg	caacagacag	cccaacatgg	ctttgggtaa	atgtgaacaa	140400
	ggcactgtct	cctcagggaa	acacagcccc	atccagagc	aaacacctta	gcaaacagag	140460
	accaaggctg	ggtttccgcg	tacacttgcc	tccttggtta	agtgccttg	tgagtgacac	140520
	agcgtacaca	cctgcacaca	gcaaccctgt	gggtatgtgg	tctctctctc	agctcctgtg	140580
	aggtagaagc	catcagggat	gaaccaggte	agagaagcag	gtttccaaac	aggctagaag	140640
25	agggaccgag	gaactcgggt	gatcagaggg	acaggaatcc	caaattggga	tgcttactgt	140700
	gcttgaggta	caatcagaac	cttcactctt	ctggtgtgtg	gaagagaggc	tggggactgg	140760
	gaagagctca	ggctaagaag	gacttgggtt	gggatttagg	ggtgagtctc	atcagactga	140820
	gcacttgagg	agaagtgttg	tagtttgaat	ttggagctaa	gaatctagct	tgggcagggt	140880
	tggtgtcgct	gcacctgtaa	tcccagctaa	ttgggaggct	gacgtgggag	gatcacttga	140940
30	ggccaagaat	ttgagactag	cctgggacaac	atatcgagac	tgagtctctt	aaaaatgttt	141000
	ttttaagaat	ctagtttgga	gtgggggtgtg	atgtctcaac	gtctgtaatc	ccagcactct	141060
	gggaggctga	ggtggacaga	tcacttgagg	tcaggagttc	aagaccagcc	tgggcaacat	141120
	ggcagaaacc	ccgtctctac	taaaaattca	aaaaaattag	ccaggcggtga	cggcggtgtc	141180
	gactctgtct	aggtactcag	gaggtcgagg	cacaagaatc	actccagcct	gggtgacaga	141240
35	gcctagatgc	tagggcttga	ggaagcaggc	tgagggtctg	tgattctggc	tagggagggtc	141300
	aaatgatctt	gagaagaaga	gaagaaagga	gaagaaatca	gcattctaagc	ctgaggcagg	141360
	tagactccgg	ttaagggtgt	gggggtgggt	gggggagagt	gagagcagct	ggtcagaaac	141420
	ccaggggagt	gggagtctgg	ggtcttgccg	gggcttgggt	caggctggct	gtgaggaggt	141480
	taatgggttg	gattggaggg	acagccagac	aagagctctg	gtggaggagg	ggctgctggg	141540
40	gcctggggcag	ggggagggga	gctgctggta	aattagaggc	aggctgtcca	ggtcatagaa	141600
	ttatcattgt	gaaatattca	tgggcatcgc	gtccagatgc	tatttcagaa	cagtgaagac	141660
	aagaggagtg	tgtagagcct	aggaagaagc	gtgaagcaaa	gccactctcc	accaaccccc	141720
	acccctccca	ccaccagccc	agacagaccc	acggacgccc	atcacgtgca	caccacact	141780
	cccagactct	cacacacact	cgcaccaagc	agagccatgt	agcacgtgca	agcacacca	141840
	ccacccacgg	gtcccacaaa	caggcagggtg	tcccctaaat	tctgacatgc	acactgacat	141900
45	gcacacccac	tcaatcagga	cccagcagag	atcacctcca	gcgatctcac	atgcgcagac	141960
	ccccaaactc	tccaaacaa	ccagattcac	caccttgacc	cacacaccc	gagataggag	142020
	ggatgttcaa	ggccatccag	cccaaccccc	accaatgtct	tgatggggaa	actgaggcca	142080
	tagaaaggaa	gggatttgtc	tgagattcct	ctatccccctg	aaaaaagcaa	aattcattca	142140
	cctccacac	tctgagtgt	ccccattct	gcattttcgt	ctgccagaca	cccagcctag	142200
50	ttgtaattaa	ctcctccctt	tctctaattt	cctgcactta	ttcagttacc	cagtccccc	142260
	cccagccaca	gtctatccct	tccttcccat	tctccccacc	acctccctgc	tccagctact	142320
	cattacctca	tgcttgaat	ataaaagaaa	actgcgataa	cctcctcgct	ggtttcctac	142380
	atggaatctc	tccctccctc	ccacccagcc	ataccgtggg	gaccagattc	atctgatcaa	142440
	aaattgcata	tggtatgatg	tcactcagga	gctgtaatg	gcttcctaat	gcttataggg	142500
55	ttaaaggtaaa	acaccttagc	agagcatcaa	agatccctca	gagtcctggta	ccaactgctt	142560
	ttctagcctt	ttctctcaca	atctcatccc	aaaccttcac	tccagctaga	acgtttgtat	142620
	catactggcc	accagttatc	atgtatgtga	aacccaccaa	ccgactttga	gtgccccct	142680
	aaaatttctc	agtctctcct	gaagtaggaa	acctcttccc	cctcctcaga	tctcagactc	142740
	cagagccctt	tcccaaggcc	aagactgcac	ctctctgacc	atatacaggg	gttcttcaaa	142800
60	gcagcagaca	gggctcagg	ctctggctcc	ctccaagcag	acggctgccc	ccgagtgccc	142860
	accttgggaa	gcacagccag	gtttcagtcg	tctagaacag	agaatgagca	tctaaccgcc	142920

ES 2 341 608 T3

	tgaggagagg	actaggacac	cagatgataa	ggtttataag	cccttaagcc	tctaagggtc	143040
	ttacaccag	agtagggggg	ggacgggtct	cagccctggt	tccctagctg	cgggctccca	143100
	attttcgatc	cctaattccga	gaggaactcc	tctccaatga	aatacagact	tgggactctc	143160
	aggacactgt	ggaagggaaa	tttccaaca	gactctgaga	gtccaggagg	ccagggatag	143220
5	accaggtggc	aggcccaagg	tccagctggg	gtcaggtttc	tatatgaatt	tttaattgctt	143280
	ccagatagac	ttgtcagatg	ttctgaaaac	tgagcatctc	ctttcacctc	tgtacatgat	143340
	gcccttctcc	aacccattg	cccctgcagg	agggcaggcc	tgggacagat	attcagtggc	143400
	ctctggagaa	acggtttttg	gacagtagaa	gggtaaatga	cctagttagt	ttcccactag	143460
	taagctgtgt	gaccttgggc	aagttaacta	acctctctga	acattagagt	tctgtgggtt	143520
10	tgtttttgtt	ttgtaagctg	gggacaatag	tgccagccta	aatcaatttg	ttgtggggac	143580
	tcagtgcaat	agcccatggc	aaagtgcact	acatgcttgc	tgttattatt	ctctttcctc	143640
	aagttctgcc	tccctcttcc	agcttttctt	ccaaccccaa	agatgtctct	ggctattgct	143700
	tcgaaggtag	gaacttttgt	tggttctccc	ctttctcttc	aggcccaaac	tccccacctc	143760
	aagatccttt	ggcctttgta	gaaacttcag	gtgaggagggt	ggcagagaaa	taagaaagtg	143820
15	tgcaaggctg	gtggagttag	agaggaggat	agatggcgaa	gccctagcag	aggggagggg	143880
	agtgggcagt	ggagagagg					143899

<210> 16

<211> 215980

20 <212> DNA

<213> *Mus sp.*

<220>

25 <221> base modificada

<222> (1001)..(1100)

<223> a, t, c, g, otra o desconocida

30 <220>

<221> base_modificada

<222> (2123)..(2222)

35 <223> a, t, c, g, otra o desconocida

<220>

<221> base modificada

40 <222> (3728)..(3827)

<223> a, t, c, g, otra o desconocida

<220>

45 <221> base modificada

<222> (5168)..(5267)

<223> a, t, c, g, otra o desconocida

50 <220>

<221> base modificada

<222> (7481)..(7580)

55 <223> a, t, c, g, otra o desconocida

<220>

<221> base modificada

60 <222> (8849)..(8998)

<223> a, t, c, g, otra o desconocida

<220>

65 <221> base modificada

<222> (10375)..(10474)

<223> a, t, c, g, otra o desconocida

<220>
 <221> base modificada
 <222> (12270)..(12369)
 5 <223> a, t, c, g, otra o desconocida

<220>
 <221> base modificada
 10 <222> (13438)..(13537)
 <223> a, t, c, g, otra o desconocida

<220>
 15 <221> base_modificada
 <222> (15902)
 <223> a, t, c, g, otra o desconocida

20 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (15939)..(16038)
 25 <223> a, t, c, g, otra o desconocida

<220>
 <221> base_modificada
 30 <222> (18223)..(18322)
 <223> a, t, c, g, otra o desconocida

<220>
 35 <221> base_modificada
 <222> (20974)..(21073)
 <223> a, t, c, g, otra o desconocida

40 <220>
 <221> base modificada
 <222> (24403)..(24502)
 45 <223> a, t, c, g, otra o desconocida

<220>
 <221> base_modificada
 50 <222> (27574)..(27673)
 <223> a, t, c, g, otra o desconocida

<220>
 55 <221> base_modificada
 <222> (30892)
 <223> a, t, c, g, otra o desconocida

60 <220>
 <221> base modificada
 <222> (30901)..(31000)
 65 <223> a, t, c, g, otra o desconocida

ES 2 341 608 T3

<220>
<221> base_modificada
<222> (34443)..(34542)
5 <223> a, t, c, g, otra o desconocida

<220>
<221> base modificada
10 <222> (38205)..(38304)
<223> a, t, c, g, otra o desconocida

<220>
15 <221> base_modificada
<222> (42373)
<223> a, t, c, g, otra o desconocida

20 <220>
<221> base_modificada
<222> (42386)
25 <223> a, t, c, g, otra o desconocida

<220>
<221> base_modificada
30 <222> (42393)
<223> a, t, c, g, otra o desconocida

<220>
35 <221> base_modificada
<222> (42461)
<223> a, t, c, g, otra o desconocida

40 <220>
<221> base modificada
<222> (44809)..(44908)
45 <223> a, t, c, g, otra o desconocida

<220>
<221> base modificada
50 <222> (51380)..(51479)
<223> a, t, c, g, otra o desconocida

<220>
55 <221> base_modificada
<222> (56740)
<223> a, t, c, g, otra o desconocida

60 <220>
<221> base modificada
<222> (56765)..(56864)
65 <223> a, t, c, g, otra o desconocida

<220>
 <221> base_modificada
 <222> (62818)..(62917)
 5 <223> a, t, c, g, otra o desconocida

 <220>
 <221> base_modificada
 10 <222> (68518)
 <223> a, t, c, g, otra o desconocida

 <220>
 15 <221> base modificada
 <222> (68534)..(68633)
 <223> a, t, c, g, otra o desconocida

 20 <220>
 <221> base modificada
 <222> (74552)..(74651)
 25 <223> a, t, c, g, otra o desconocida

 <220>
 <221> base modificada
 30 <222> (81446)..(81545)
 <223> a, t, c, g, otra o desconocida

 <220>
 35 <221> base_modificada
 <222> (88519)..(88618)
 <223> a, t, c, g, otra o desconocida

 40 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (93791)
 45 <223> a, t, c, g, otra o desconocida.

 <220>
 <221> base_modificada
 50 <222> (93794)
 <223> a, t, c, g, otra o desconocida

 <220>
 55 <221> base_modificada
 <222> (96565)
 <223> a, t, c, g, otra o desconocida

 60 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (96570)..(96573)
 65 <223> a, t, c, g, otra o desconocida

ES 2 341 608 T3

<220>
<221> base_modificada
<222> (96579)
5 <223> a, t, c, g, otra o desconocida

<220>
<221> base_modificada
10 <222> (96590)
<223> a, t, c, g, otra o desconocida

<220>
15 <221> base_modificada
<222> (96596)
<223> a, t, c, g, otra o desconocida

<220>
20 <221> base_modificada
<222> (96602)
25 <223> a, t, c, g, otra o desconocida

<220>
<221> base_modificada
30 <222> (96616)
<223> a, t, c, g, otra o desconocida

<220>
35 <221> base_modificada
<222> (96629)
<223> a, t, c, g, otra o desconocida

<220>
40 <221> base_modificada
<222> (96633)
45 <223> a, t, c, g, otra o desconocida

<220>
<221> base_modificada
50 <222> (96668)
<223> a, t, c, g, otra o desconocida

<220>
55 <221> base_modificada
<222> (96715)..(96814)
<223> a, t, c, g, otra o desconocida

<220>
60 <221> base_modificada
<222> (104447)..(104546)
65 <223> a, t, c, g, otra o desconocida

<220>
 <221> base_modificada
 <222> (114521)
 5 <223> a, t, c, g, otra o desconocida

 <220>
 <221> base modificada
 10 <222> (114527)..(114626)
 <223> a, t, c, g, otra o desconocida

 <220>
 15 <221> base modificada
 <222> (127063)..(127162)
 <223> a, t, c, g, otra o desconocida

 20 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (139133)..(139232)
 25 <223> a, t, c, g, otra o desconocida

 <220>
 <221> base_modificada
 30 <222> (151051)
 <223> a, t, c, g, otra o desconocida

 <220>
 35 <221> base_modificada
 <222> (153242)..(153341)
 <223> a, t, c, g, otra o desconocida

 40 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (164706)
 45 <223> a, t, c, g, otra o desconocida

 <220>
 <221> base modificada
 50 <222> (164708)
 <223> a, t, c, g, otra o desconocida

 <220>
 55 <221> base modificada
 <222> (1164710)..(164809)
 <223> a, t, c, g, otra o desconocida

 60 <220>
 <221> base_modificada
 <222> (182242)..(182341)
 65 <223> a, t, c, g, otra o desconocida

ES 2 341 608 T3

<220>
<221> base_modificada
<222> (192158)
5 <223> a, t, c, g, otra o desconocida

<220>
<221> base_modificada
10 <222> (192192)
<223> a, t, c, g, otra o desconocida

<220>
15 <221> base_modificada
<222> (198842)..(198941)
<223> a, t, c, g, otra o desconocida

20 <220>
<221> base_modificada
<222> (199437)..(199438)
25 <223> a, t, c, g, otra o desconocida

<220>
<221> base_modificada
30 <222> (208276)
<223> a, t, c, g, otra o desconocida

<220>
35 <221> base_modificada
<222> (215974)
<223> a, t, c, g, otra o desconocida

40 <220>
<221> base_modificada
<222> (215976)..(215977)
45 <223> a, t, c, g, otra o desconocida

<220>
<221> base_modificada
50 <222> (215979)
<223> a, t, c, g, otra o desconocida

55

60

65

ES 2 341 608 T3

<400> 16

5	ttgggggtat	aaaccagaa	gtgggattac	tgcaccatac	aataatcctc	taacttcaag	60
	caatttttcc	acaatggttg	tatcattttta	cattcccact	ggctacgaga	agggttccca	120
	cttctacaca	tcttcaccac	catttctgtt	tttgtttttg	agtaacagct	gcctaattgac	180
	tgtgaagtgg	tatcttatct	cagtgttgat	ttgcatttct	ctgatcatta	atgtgggaag	240
	gcatcgtttc	atatgtttat	tggctgtttg	tgtatcatct	tctttggcga	tgttgattca	300
	agttatttgc	ttgttttttt	aattggagtt	ttaaaaaatt	gttgttgagt	tgtgggagtt	360
10	cttcatttagc	tctgcatatt	aataccctga	tgaaaatgat	taacaagtat	ttgcttccat	420
	tttgggggct	tccattctgg	gctgttttta	ttcttttgat	actcttttga	ttctcaacag	480
	tttaattctga	ctaaaattca	gtttatttct	tcttttaatg	gccatgctat	tgacacatcc	540
	cgtaatcact	gccaaatcca	gtcatgaaga	gtttctttca	agagatttat	agtttttagct	600
	ctttaagttt	gtcatgtctg	tttcacttaa	ttttgtatag	tgtacaaaag	tctaacttca	660
15	ttcttttcta	tatggcttgc	tactagtata	cgaagagcta	aatttctctt	tccttgagtc	720
	tcaacctctg	atgtgtagca	atttcttcag	aggaaaacat	ggtgggaagt	tccttaaaaca	780
	taggatgctc	catggaggtg	aaatagttca	tcctacaggg	aagcttggtta	aacacaggaa	840
	gtacatactc	agcagctcta	gtaagtgagt	gaaactgact	ggaggcacta	ggtccctcct	900
	tccctacgca	tatagaagct	gtaaggattg	ggaagagata	ctgtcaggtc	agctcagctg	960
20	ctgcccggaa	gaagctcaga	cccaactggcc	tggctccaag	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	1020
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	1080
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	atcaactctt	actcaggcca	cctacacgct	gtttatagcc	1140
	tgcccttgtc	tctttggcta	tacttctctg	ttatgtctat	gcctcccctc	tttctttttc	1200
	tttctcttct	cttctcatct	catctcatct	ttcttcaggg	gggagcctgg	tctagaactc	1260
25	acaaagattt	gactgtctct	gtctccttgc	actaattaaa	aaatctttta	caagcatctt	1320
	ttagcaattc	ttacagggaa	attttgggaat	gttaaactct	gattgttagc	gggctgaaga	1380
	taacaatagc	tctgatgata	aattgcttgc	caggcaagtg	tgaaaatctg	agtttgatcc	1440
	aaaaagccgg	gtacagaggc	caaagagtcc	ataatcctag	taggggcagg	aatcagggat	1500
	gggtgggtcc	ctgggggttc	ctgggttgtc	agcgtagccc	aattgggaat	agccaggttt	1560
30	cagtgaacga	tgctttctgc	aagctgagag	aggtccttgt	tcaatctctg	tgaccaact	1620
	ggagggagaa	gagagccagc	tctccagaag	tggctctctc	aactttgtgc	atgcatgtcc	1680
	atgttcacac	aggggaatgga	taatgcttaa	aaggaagacc	ggcagggggg	tggtaatgca	1740
	cctccttttg	tgacatgctt	tcctcttgtt	catgctgtct	caggtgttgt	cggcagcacc	1800
	aaaaaccagg	tgtatgtttg	taatcccagt	attctctggt	cgtcagtagg	aatgaaaag	1860
35	cgaggtcatc	ttcgtataga	gttagcaaac	tctaagccag	cctcggctac	atgagacttt	1920
	gtctcaaaaac	aaaggaaaaa	tcaaggagga	cggctcccga	gcactgtcac	ctgaagctga	1980
	cctctggcct	ccacatgcat	gtgcgcaaac	acatgtcctg	cacaaacaca	cagacacccg	2040
	catctgctcc	ccgacaaaag	aacctgaaac	cagtatactt	tgagaatttc	ccattcatag	2100
	ttaccattgt	gtgttccttg	tgnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	2160
40	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	2220
	nnggtggtgc	ctttctctta	cccagtctag	aagggtctga	ggcaggggtg	atggggcact	2280

45

50

55

60

65

ES 2 341 608 T3

	ttgaactccc	acctaggcaa	aaaaccagtg	gatctctggg	ccagtgtgtt	gtttgcaagg	2340
	gaataaggta	gagagccg	gaggaagaca	ttgggggttc	tatgagtatg	tgaaggggtg	2400
	cacacaccac	acacacacat	tttttttgtt	ttaaatttac	aaacattaaa	ataggctgta	2460
	atgtggctca	gtgggtagaa	aaacctgctg	tctaagcctg	gtacgagttc	aatccctgac	2520
5	aagctggaag	gagacaacca	accacaactg	ctagcagcca	gaagcactgc	ttgctaacac	2580
	tcaagagagc	ctggagtggg	agacactgga	tccccagcag	gcaagcctgc	aagaagatgt	2640
	gccttgccct	gacaacggca	gaacaaacat	caaggctggc	agagctgtcc	aggactgttc	2700
	atattaatca	tgtatagata	agagggaatg	gcacagacag	aacaattcaa	cacacggggt	2760
	atgaaaggaa	aggaacaagg	cacacaaagg	acaaagaacc	tagcatacaa	gaaagcctaa	2820
10	gcagagagtg	gcacttcccc	gaagggagtc	ataaaataga	ctgaattcat	taaaaaaga	2880
	gccaaagata	aacggctcaa	aaaactcacg	gaaaacaggt	caaaataacg	tcacccatct	2940
	gacagttgat	actgtcaact	taaccgtatc	tagaaactcca	gcaggcacat	ctccaggtcat	3000
	gcccctgaag	gggtcttttg	actagggttaa	ctgacgtggg	agtgcaccca	tctatggacc	3060
	gaagcctcag	acagaataaa	aaggagccag	tgagctgagc	gtcagtgctc	attgcttctg	3120
15	gcttcctgtc	tgtggctgca	gcgagacacg	gtgcttcctg	ctttagctgc	catgacagac	3180
	cacaccctca	aaccgtgaac	caaaataacc	tcctctctac	attgctttta	ccaggcattt	3240
	ggtcacacca	atgagaaagg	ttaaactaata	cagcactcaa	tacttaaaaa	cataaacacc	3300
	aaacctgttt	gcattgtgtg	gactttgaag	ctcacgggccc	agttatgccc	aatgccagggt	3360
	ctgctggcta	aggggtgagag	tgcaacaccta	taatcccagc	tgctgtggaa	tcagcaaaag	3420
	cgctacagat	ggaaggcagc	cagggcagct	gagactgact	caaactgata	gaggtggggag	3480
20	gcatagagaa	aaccagatta	atagagtgtt	ccccactatg	caagaagccc	tgggtttcag	3540
	gacgagagaa	ctaagaatac	agaagtctac	tgtgtagaag	cactgctagg	tcacacagaa	3600
	acatcactca	agtgtctctg	gatgtctacac	ggaggcgctg	tgaagtattg	cttcctgatg	3660
	atctgtatct	actacagcac	tgctgtttta	gtatgcgctc	ctccactaca	gctcctcacc	3720
	acaccaannnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	3780
25	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	3840
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	3900
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	3960
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	4020
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	4080
30	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	4140
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	4200
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	4260
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	4320
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	4380
35	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	4440
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	4500
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	4560
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	4620
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	4680
40	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	4740
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	4800
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	4860
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	4920
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	4980
45	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	5040
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	5100
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	5160
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	5220
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	5280
50	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	5340
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	5400
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	5460
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	5520
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	5580
55	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	5640
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	5700
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	5760
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	5820
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	5880
60	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	5940
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	6000
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	6060
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	6120

ES 2 341 608 T3

	tcctatctag	ttccctgatt	aaaacagtag	accttgctgc	atgccattat	cctcatggag	6180
	gcactgatac	aatttagatt	attaaatata	aaaccctaaa	acacaaaaag	atgatttttt	6240
5	tttaaaacaa	gatttttaaaa	aaagcatgtg	ctacgcttcc	ttctgccact	aagcctacac	6300
	atggctcctc	gactgaattt	ttcccctcat	tctgcttcat	ctaataatgtg	cttttcaaac	6360
	ctggaattga	accagggact	tattcatgct	aggcaaagtc	tctaccatag	agctataccc	6420
	ctccaactcc	catctcaaat	atcatttcca	aagacatttt	cttggtctct	tatttagatc	6480
	aggtttcttt	gtcctcctgc	agctatgact	tcattccttc	agaacactcg	tcttagcttt	6540
	aagttctgta	ttaattagtg	attgttttca	ttctctctgc	tagaatgcac	tttcaataaa	6600
10	ggcaggtagc	cagccacagt	gcttaattaa	gcaacagccc	aacgatgtca	ttcactacat	6660
	actgggacaa	gatgcctaac	atcatctgca	gataaagacg	aactactggt	gtcaggagac	6720
	agctaagggg	tccagggtct	gggcacgctg	agtgtgagca	ctggagtccg	ggtgcccaga	6780
	aacgcacata	aatgcaatat	ggatgtggca	atctacctct	aattccttct	ttaagacagt	6840
	ggctctccag	agcaagctgg	ctagcaagac	aagccatata	agtgagctct	gggcttgacc	6900
	aagaccctgc	ctccagggtg	aactcccaag	caaaaggatg	atggctcaca	aatctcaggc	6960
15	tatcatgttc	atgtacaaaa	tgtcaaccgg	catacacaca	tgacacaca	tgaaaactgg	7020
	gagaaaaata	gaagaattgc	aaccaaaaaa	tgtaatttga	ggacacataa	ttgcaggcgg	7080
	ggagtggggg	gatgacagaa	ggtgaactga	gtggaccgag	ggaaagctgt	gctagcggca	7140
	atgagaagaa	gggtggggca	gtctgagcaa	gggttcagca	atcaccacgc	tttactgtct	7200
	gcacagcctg	gctgtagaat	gctgggcttt	atcacacaga	attattcagt	atgtgctatc	7260
20	tttaccagta	agttattcta	tcaggctatg	ctacttcaat	agaacaagcc	tgaaaaagtg	7320
	gtctgctgct	gagaacctga	caaatgatgc	ctgttagaac	tgctcgccaa	gtgtggaatt	7380
	ccagcactgg	ggaccaggag	ctcgagggtc	accccagatg	cagggagtta	gaggccagtc	7440
	ttggcaacat	aacatcatgc	ttcagaaatt	aaaaacaaaa	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	7500
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	7560
25	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	catgagatag	ttaataaact	gaagaaagcc	atacaaggag	7620
	ttaaagtagat	agttgcaagc	atgaagaaag	acaaaaccact	tgagcttttc	ttttgtcgta	7680
	aggaggaaac	cagacagggtc	cagagagatg	gctcagagat	taagagcact	gactgctctt	7740
	ccgaagggtc	tgagttcaaa	tcccagtaac	cacatgggtg	ctcacaaaca	tctgtacagc	7800
	tacggtgtac	tcatatacat	taaataaata	aataaataaa	taaataaata	aatcttaaaa	7860
30	gaaaaaaaaa	aaaaaccta	ccaattcagc	aggcgatggt	gacacatgtc	tttaattcca	7920
	gcacttggga	ggcagagaca	ggtgattttc	tgagttcgag	gccagcctgt	tcttcagagt	7980
	gagttccagg	acagccaggg	tgatacacag	aaaccctgtc	tcaaaaaaca	aacaaacaaa	8040
	caaaacaaac	aacaaaaaag	gaggaagcca	gacaggatgc	actttatacg	tgaatggaat	8100
	tgacaaaaga	caagttctat	aagtgttagg	gaaaggggga	ggacaacggg	ggttcattgc	8160
	tgtggtggaa	cacgtattag	aaggctctgg	gtatcctggt	tccgacaaac	aggcactccc	8220
35	aatcacacag	gccactggat	gtctcaggca	gagaaagatg	tgatagattg	actttttaac	8280
	aatcacagac	tgtgtggaaa	atatttgtaa	ggttgtcatt	gtcaccagg	atagagctga	8340
	tggttattca	aacgaggatg	ggacaacaga	aatgggagag	agggatgtga	gaaccatttt	8400
	gaaccagggt	gatttactgc	gcacgtgtat	agggctctaca	gggagtggga	tatgtagagg	8460
	aggcctatgt	tcctaaactt	ggtaatgagc	ttattacagt	tactatgcac	agcctggaa	8520
40	atactggaaa	agggtcaggg	taggctagaa	aggttactaac	tgagggtttg	acagcccctt	8580
	ggatgtcagg	atgcagcaag	cctacctctg	tatgtagtca	atcccttctc	aggctatggg	8640
	tcctgcagat	catccgtctc	tgtatccatt	attcccagtc	catcctctga	gtggctccct	8700
	cttatccagt	ttaacaaaat	gctgactgca	agctcccaag	cccagggtct	tggtcctttt	8760
	actccttggt	atgtactttt	accctgtttg	cttgggatag	agtgtgccct	ttataaacat	8820
45	ttgtgaaagg	gggaatgaag	aagaataann	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	8880
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	8940
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	9000
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	9060
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	9120
50	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	9180
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	9240
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	9300
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	9360
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	9420
55	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	9480
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	9540
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	9600
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	9660
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	9720
60	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	9780
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	9840
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	9900
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	9960

ES 2 341 608 T3

	gccgtctttc	aggggtgttga	cgatgaactt	gtggacctgg	cagacacagt	tgctggccag	10020
	ctgccctccc	tcgaccagg	tggtcagctg	cgtggccagc	atgaacgctg	caaaagcaga	10080
	gagagagggg	ctcagctccc	aagcctttcc	ttaacccgaa	agctcatcac	aaggagaacc	10140
5	attaaataca	gctgttttaa	actcctccgc	cctgcagaga	ggaaagcagc	atcaatccgc	10200
	cccatgtaaa	agtctgaggc	tcttcctaaa	tggtatctgt	ttctcacagt	ctccaaatca	10260
	tttttactgt	aattctagtt	tctggggaaa	gacctttctc	ggctcttagc	cccgtgacta	10320
	gagacaacag	gcaaataattc	cagaaaggcc	cccattttct	ttttaaaagt	tctannnnnn	10380
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	10440
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnngcacat	cttgtgaagt	gtccacatct	10500
10	ttcgggtccct	cgaatttggtg	tttcttctgg	gacgtggtag	catgtgactg	tcactccagt	10560
	gcttgagca	gcagaggggt	caggaaactcc	aggctggcat	tagctgcaga	gctggagcag	10620
	gtcctggaga	acagaaactt	tggttgagc	attaatgaac	tagaagaatt	tttttgtctt	10680
	ctgttaata	taaatacctc	cattatcttc	tcataaacag	tggtgccttt	ttatttaagt	10740
	ttttaaggat	caggcacaga	gactccatgc	cagactacca	ctcaaccact	gagctacacc	10800
15	cccaacttgc	ctttctgcta	tttttttaaat	tgtatcagt	gccaccaaac	atggggagag	10860
	gtcagggggc	tacgtggagg	aattgtttct	ctcctaccaa	gtgggcccc	ggtttcaa	10920
	tcaggtgacc	tggttggtgca	gcaagcacct	ttacccttaa	gccatctcat	tggtctcatc	10980
	ttttaatggc	cccttcccct	gctctgagge	aggctctccc	tatatagccc	tggttggect	11040
	caggctcgca	ggtccaccag	tgagcaccag	gtttctgctt	gtccttacct	ccccgact	11100
20	gtgggtataa	gcatgtgcc	ctgtgtcaaa	ctcagtcact	aagctttgcc	aagccatagc	11160
	ccagcccttg	agtttactgt	ttgtctgtgt	ggtgatttgt	caaaccactt	ttgttccact	11220
	gaggtatttt	gtcaagtgtt	acaaaattag	ttgagtatgt	aggctctttt	ttctggaatc	11280
	ttctgttata	gcttagtctg	gtcttgaact	catgatcttg	cctcaacctc	acgattattg	11340
	aggattattg	agatggacag	gctgtgtgac	catgtctggc	tggtgtgttt	agcatgcatt	11400
25	agtcatttga	aaaacgttgg	ctcatgacac	tttacaggte	ttccatgttt	gatatgtttt	11460
	atttaatcca	aagtaattcc	agcaccagag	gctgagacag	gaggatctca	aggtcaacct	11520
	agagatgcat	agcaggcggtg	gccccactcg	gttaaggttaa	tatcatcact	gacttcagga	11580
	gaaaagtctt	aagtattggg	gactaaaagc	aggaggatct	gaagtccaag	gtcatcttta	11640
	ggaaacttag	agacttgagg	ccagcttggg	cgctgtggga	ccctgttttt	aaaccagaaa	11700
30	acaaattgaa	aggaaaaaaa	aaaaaagctg	gaggaaagta	atgtgagtgt	tcacatagtc	11760
	ctgtttccac	aagaaaacag	ggttactttt	ggcaacaaat	aggtgctttc	tttgaaggct	11820
	ggcatttttg	tgacttgtca	ttggagaaat	gatttaatta	agacttttct	actgagtgcc	11880
	tctgaagagg	ctcttttaaa	tttagtttaa	ttttatctca	ttgttagtgt	gggtgtgctg	11940
	tgcacacaga	aggcagcttt	ctagagcttt	ttcactctct	cctccacagc	tcctgaagtc	12000
	aaactcaggc	cctggctagg	caagctctta	ggacagtgtt	agctgtagct	tattaaagtt	12060
35	ttaagaattt	ttataagact	ctgtttttct	ttctcaggte	atgatacagc	aggaaaatac	12120
	atccataaag	cccacctctg	aggtcattgt	aagtaaccgg	atgtgtgttt	agcataatga	12180
	agatggttca	cttatagtta	attaaacatt	ggattggatg	gaagacatgt	agttttggtt	12240
	acttcccgca	aacacaaatg	cacattcttn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	12300
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	12360
40	nnnnnnnnnn	aattcagagc	tgatatgtag	tactaaactcc	tactcaatga	atcctttgtt	12420
	cttctattcc	ttcattacat	tactgttaat	agtggtaact	atgtaccaaa	gagtcaaata	12480
	actctggag	catccaaggc	agaaggaagg	ctggcaaaa	tgtatgatga	tctgggatgg	12540
	gaatgtactt	cagtttgtac	aggaggccct	tggttcattc	catttctggc	aatgcataga	12600
	cctgtaggat	ctcagcactg	gtgggggggtg	gggggtgagg	gtgaaggggc	gggaggttaa	12660
45	aggcagaata	gtcataaaat	caaagtctgg	gtcctggaaa	gaggactaaa	cgattaagag	12720
	ctttagctgt	tcttctagag	aacctgggtg	gatccccagc	acatggtgcc	tcacgactgt	12780
	ccgaaactct	gattctaggg	ggatctgaaa	accctcttct	gccctctgta	gatacagaac	12840
	acacatggtg	catgcaacce	aaacaaccca	tatacataaa	tatacataaa	atattttttt	12900
	ttcaaaaaga	cattcaaatt	cttccctggc	tatatagtgt	ttaccaaac	tcaaaaacaa	12960
	aacaaaacaa	aacaaaacaa	agaatcatta	atgttttgcc	ttcatgtatg	tctgccacc	13020
50	acggacatgc	ctggtaacca	gggagattaa	aagaagacat	tagctccct	ggaatggga	13080
	taggtatgat	ctaccacttg	ggtgctggga	acctgggtcc	cctgcaaaag	cagtaaatct	13140
	ttttaacccc	taagctgtct	ctcccaacgc	ctaaagatte	ttgtaacaca	gcatgtagag	13200
	cactggcaag	catagcatgg	taatctgact	tcagggcgcc	agattttgag	cttaatgctt	13260
	gattattaga	agtaacgtac	tagattttaat	gcctggagct	tcaagcaaca	aaattaactg	13320
55	aagaataaaa	ataaaaaccc	tgccagccat	gatggtaatc	ccagaacttg	agaggcagag	13380
	gcaggtgatc	tctgtgtttt	gcaaggccag	ccacaatcta	catagcacgt	tgccagtann	13440
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	13500
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	13560
	agaaattcaa	agaaacaaat	gccaaataaa	tacacatatt	gtaataaaga	gataattgtc	13620
	taaaaaactc	aaggcttttaa	atggtaagat	atcatattct	tggtgaaaa	gatctaattgt	13680
60	caaaatatat	caatttaatg	caattatgta	tattcaggag	atctctggtt	ggcttttgaa	13740
	cttgatagca	ctcttataat	tcacatagaa	gaaaaaaaac	catgaaaact	gccaaacatt	13800

ES 2 341 608 T3

	attagaatac	tccacagatg	gtatttttggc	agcacatata	tcgaaggggt	gtgaaagatg	13860
	tgtagatcat	ccacgccttg	ctagggagag	ggcgggtgtg	tgtggggggg	atagctgttt	13920
	gggaaaataa	cctggtaatt	cctcattagt	taaatcatag	tcagaacctg	gactagcaac	13980
5	ttctctctaa	aatacattca	ccctcagcat	ctgcattgcc	aggaaaccac	tcctagcagg	14040
	atctgtacgt	ggatcaaggt	agtagcatct	gcattttaatt	gacattctec	taaatgcttt	14100
	aaattatctc	tagattactt	atagtagcca	agatgatgca	aattatgtta	cactgtatta	14160
	tctggggcgt	aacaagaaaa	tgtctctact	caggttcatt	caggtgcagt	acttcccctg	14220
	aatacttctg	aatacacgga	tcaagaagcc	acagaagag	ggctaaccat	atacaagcat	14280
	atagtacact	aataaccatg	tacaaccata	tagtacacta	atattcagtg	cattactcaa	14340
10	aatgcaaaca	gatggaaaca	atccaacagc	ctgtaagctg	aaaaacaaga	taagcaaat	14400
	gtgctgggce	tagaggccca	ggctctataat	tccaactaag	gtcgaaggcag	gaggatctca	14460
	agttcaagggc	cagcctagac	aacttagcaa	gaccttgtct	caaaacaaaa	agtaaagagg	14520
	ctgaggatat	agctcagtat	agagcatctg	cttagcatgt	gcactgacag	ccgtatcaca	14580
	gaggaaaaaa	aaaaataagc	aaaatgtgat	ctgtctgcac	aacaggatat	cacagccccc	14640
15	taccacaggg	gaacgacaca	gtaacacac	aaaaacttag	ccctgaaat	actatggtaa	14700
	ataaagaagt	gtcactgagg	atcaggaaat	gcctgactcc	atttacatta	tatagaatg	14760
	agaagatcag	tgagcctcta	ggactcaaga	gatttgggat	tggcagctaa	agggtactgg	14820
	gtttctttat	gggggtaaga	aaacattcta	aacttaactg	tgagaatgac	tactcaacaa	14880
	tgtcaagtgt	tcaaaaatca	tacttttttt	tttttttggg	ttttcaagac	agggtttctc	14940
20	tgtgcagtc	tggaaactca	tctgtagacc	aggctggcct	cgaattcaga	gattcacctg	15000
	cctctgcctc	ccaagtgtct	ggattacagg	catgcgccac	cattgtccgg	ctcaaatca	15060
	tacttttaaa	aattgcccag	tgactcatga	atacaactag	aggcgggaga	ggacagtggc	15120
	aaactcagg	taccagtgtc	ttttatgtct	gtgtcccaac	tatcaatttc	ccatgtttac	15180
	cagagaactt	tttggtttgt	ttcatcttat	ttgttgcttt	tggtagaatc	tcaatatagt	15240
	aagatacaag	gctggcctca	tactatatag	ctgaggacga	ctttgaactt	ctaactctcc	15300
25	tgcttccatc	tccaagtggt	tgggattaca	ggggtgtacc	gctatgcccc	gcaagcacia	15360
	agccatttga	accacacccc	agccttttca	gagaaccctg	tacaagcctt	agtgcccttag	15420
	catattaaga	caacaaaaga	cataatgcgt	ggctaccata	gagtgtttgc	ctaccatgtg	15480
	tgaggctcta	ggctaaatgt	ccagcactta	taaaaaagag	ttaaaaacac	tcctgactca	15540
	aggatgacta	tgagctcttg	tgtacaaagc	cccgcattca	atccccagca	ccgtgcacat	15600
30	caggcaggct	ctgtagagga	cccagcttaa	ggctatccct	aggtaagtta	gaggcccttag	15660
	atggctacat	tagatgagac	cctttctcat	aaacagaata	aataatttaa	agctccctgat	15720
	caaacactat	gccttcccat	cacactcaga	ataaagcact	ctactggccc	tttaaggact	15780
	gcccatctgg	aagagaaacc	taagttacat	tccttgcttg	tgtcatatgt	gataacaaac	15840
	tcactggaaa	tacgaaaata	cagtcttaag	cttggtcaga	aagcttcccc	agcaacatga	15900
35	tntcagagga	cataatgcag	aaagtggaca	aatgcaaann	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	15960
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	16020
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnna	tcagaggaca	tctttcagga	gttagttctt	tcctccctct	16080
	atagctttca	gggatcaaac	tcaagtgtgt	actgagcgct	tatgcccagt	gcgccatcgc	16140
	accaggcctg	cttcttttgt	ttttatgggt	ctgaatcaat	tagcaccatt	acaacaatgt	16200
40	tgacaatcag	aaagtacctt	tctctacctg	gtgtgtaaga	gaagtaagtg	cctttggtgt	16260
	gtgaacgcag	tttctcttgt	gaagtgcagt	gacttgatct	ttgctcacia	cgttttttag	16320
	gtccttaagt	tgcttgggtt	ttatgggaaa	ggctcttggt	ttttttgaaa	agattttact	16380
	acaacttgat	ataatcatta	tttttaatcc	tttaaatagt	atgacttatt	ttaacagatt	16440
	aatattgaac	tgttctttca	ttcttacata	ataaatcctg	ccttaaaaaa	taatcctctt	16500
	agcttccctt	ctctattttc	aaatttggtt	tatatttttg	catgattttg	aacatttata	16560
45	aaagtaggca	gacaacacag	tagaaccaag	tccccatata	gctgtgcaca	tagcttcaga	16620
	ttattgcctg	ataataggct	ctgttttgtc	tctgttttct	cacagggatg	tgttattgtg	16680
	tgtgtgtaca	catacatata	tatatgtatg	tatgtatgta	tgtatgtatg	taatgaactc	16740
	cctttaacaa	aacaagtact	gggctgggaa	gacagcacag	ttagtatatg	gtttaaccgc	16800
	acaagcatga	caaccagagt	tgagatcccc	accaaccgca	taaaaagctg	ggcatagtgg	16860
	cattgacctg	tagccctggg	gctggatgaa	agctggggag	gcaggtagat	cggcagagct	16920
50	tactggcaac	aaatctgccc	agtaggtaag	ctctgggctc	agacatccta	tataggaaaa	16980
	agatgaaggg	cgaggcgag	cggcacacac	tttctgtggt	agtgtctgag	aggcaggggg	17040
	aggccagtct	ctgtgaccag	cagcctggcc	tactgttcaa	gttgacggac	agccagagcc	17100
	accacctact	gagactgtct	cagaaataag	tttttttaaaa	aattgagatg	aaggagctgg	17160
	taagatggct	tagaaggtaa	aggcacttat	cactaagcct	gaagccccga	gtttgaccct	17220
55	ggacccccaca	ctgtagaacc	aactcctcca	agttcttctc	agacctccag	cagagcacia	17280
	gtgtatgcag	acacacacac	taagtaagtg	agtgtaaaaa	acatgacgta	gtggcactgg	17340
	cctttaaac	cagcattggg	aggaagaagc	gggtggatct	cttgagtttg	agaccagctt	17400
	agcctacata	aggaatttca	aggcagccag	ggctacctag	aaagtagctg	tttatgaatg	17460
	aatgaataga	aggaaggaag	aaagagagac	agacttaaaa	aatatatgct	ggagagtaac	17520
60	agaagaggac	accggcttgc	tgtgtgtctg	acctctggct	tgtacacata	cacatgtgta	17580
	gtgcatacac	ccacatacaa	ttgtactcag	acacacacaa	acatgtactc	attcatatac	17640

ES 2 341 608 T3

	tgcacacctc	aacactcaga	aaatgaaaaa	acaggtacca	tttacacctc	cgtgttcggt	17700
	ttccaaccac	tcatatgtat	gggttgtaaa	tgcttatatc	tgtatgtgtc	tgtatatttg	17760
	tgatatacatt	caaagttgag	tcaggatcca	acgtaaaactt	ggatagtagt	gggttgatgg	17820
5	tctggaagcc	tgctcgcagc	tgtcttttct	tcctcgtacc	ttttccctcg	tttggtttcta	17880
	cgacagcagg	tcatttgtct	ctaagtgtta	gtttcccatc	ctctctcttt	tgctgatggg	17940
	agcctttag	tagtcacctg	tgcttctctg	aaaatggctt	tgccgtgtta	tttcaatatg	18000
	ctatcatcct	catcttgcta	tatttcattc	aatatatgta	tatatataca	gatagattaa	18060
	aattatttta	attttatgct	tatgaatggt	ttgcctaagt	atattgcacc	ttgtgtgtct	18120
10	agtgtccaca	gaactcagaa	gaaagtgtca	catattctgg	aactggaatt	gcaggtgggt	18180
	gtaagccacc	atgtgggacc	tggaaaccaa	atccaggcgc	cannnnnnnn	nnnnnnnnnn	18240
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	18300
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nncccttggt	caaagatcct	cagtttcgac	tttgattacc	18360
	cagacttcct	gtttctctca	tggaaacagt	tcctcctgag	atttactagt	ggaagaaagg	18420
	cactcaaaaa	gcagggagcc	ctcgtacaaa	tcgacttccc	tagctatata	attaggccga	18480
15	gatgcacaca	tcacacagtc	ttacccttct	tcagagcctt	tgtcatgtca	agtgtatttc	18540
	gcccatgtga	actttagaac	tggcttggtg	tgtttcataa	aaagtgtagt	tgggctcttg	18600
	attgggattg	tgttaaattt	atagattcat	ttaggagagag	ctgacaaact	tacagtatta	18660
	aatgttttca	tcgcgggaaa	agggtgtott	gccacttact	tgggctttct	tttatgccct	18720
	taagtaaaag	tttatagttt	tccttatatc	agctttgcac	atttcctggt	agattttatt	18780
20	ttgcttgtaa	ggtttccctg	gttggtattg	tgtataaaca	ttttctccca	attacatacc	18840
	ataattgatg	gttaggagta	taaataaaag	gtagaatttt	aaaattgctg	tatgaatgac	18900
	tgctttgcta	taattcaaca	tcctttcatt	tttatgccaa	tctacttgac	atgttttaggt	18960
	taaattgatga	tatctgtaca	gagtaatcct	ctgatccagt	atttgcacat	cttactttct	19020
	aacgtccata	gcatagatac	acatcctata	ctgttgagta	catatatatt	taaggctatt	19080
25	accatagtct	tataatatgc	agcgtgcttt	gggtcaagac	agttgccctg	tgttctctca	19140
	cattaacatt	tttttcatca	caaatacaca	ttgaccttta	tcaaattttt	aaaactatct	19200
	tgagagaaat	gaccattttt	cttaatctgt	taattgtaaaa	tttttataaa	aatagttata	19260
	aataatatta	gcctacatat	ttcttctggt	ctctttttca	actcttagaa	tcagagtatg	19320
	gtagtctcag	actaaaccag	gagcttccat	tccttctctc	tgttcttaag	tcacttatat	19380
	aatgtaagga	tgtgtgtgat	atctgccagc	taggccttat	atacaaaaag	cacccatcac	19440
30	aaccttctaa	aacagtctta	ccacttagag	accatgttca	aacatatggg	cctttgaggt	19500
	aattgccaca	ttcaagctat	aatattgtta	tctaagggaa	tatcttcaat	tctagcagat	19560
	gcctaaaaat	atctaaaggt	aaacactggg	aattgctgtg	tttgttgatg	ctgctcttcc	19620
	tcctctctct	cctcctcttc	ctcctcttct	tcctcctcct	cttcttcttc	ctcctcttcc	19680
35	tccttttctt	catcctcctt	tcctttctta	tttttgaggc	atgattttcac	catgtagccc	19740
	taggtaaccc	gtaacttact	atgtatgtag	accaggctag	cctctgtctc	ctgagtgtct	19800
	atattaaagg	tgtgtatcac	catatccagc	aacacttgct	ttgagatggt	tagaggaaaa	19860
	aaaaatatac	gtaaataaag	atggatgcca	attactaaat	tgttacttcc	agtcaaactt	19920
	tgtacctagt	ctaaggccaa	aatagggatt	ttttttctac	tttgcaagtt	ggctcaatta	19980
	agaggctttt	cttctcttgg	tctcactaga	taggaaggag	agagaggagg	gaaggagaga	20040
40	aagcgttgga	ggagtgggag	gtagtgtgac	cgagaatacc	cagtaggctc	atatatttta	20100
	atatttggtc	cctagtgtgat	agaactgttt	agaaagatta	ggaagcatgt	ccttaggggct	20160
	ttgaggttct	aaaaatttat	gctagaccac	gtctttcaag	ggagggggcg	gtctgtctct	20220
	ctctgcctgc	tgcatgcaga	gctctcagct	actactctag	tgtcaagcct	gtgtgtcttc	20280
	tgctcfaatg	atcataaatt	aactgtaagc	aagcctccaa	ttaaatgctt	tccttttatag	20340
	ttaccgtgat	catggtgtct	cttcacagaa	atagtaacct	gtggtgattt	taatatgcct	20400
45	ggaccaggga	gtggcacttt	taggaggaat	ggccttggtta	agagggaagt	tgtctctgtg	20460
	ggggtgggga	atgagaccct	cgtccctaacc	atgtgagaac	cactcttctc	ctattggcct	20520
	tcagatgaag	atgtagaact	ctcagatcca	cctgcaccat	gtctgcctgg	aagctgcctt	20580
	tgttcccacc	ttgctgcccc	aattaaatgt	tgtacttata	agaattgttt	ttggggggct	20640
	ggagagatgg	ctcagcagtt	aagagtactg	actgctcttc	cagaggtcct	gagttcaatt	20700
50	cccagcaacc	acatgggtgg	tcacaaccat	ctgtaattgg	atctgatgcc	accttctagt	20760
	gtgtcagaag	acaggaacgt	ataccacacat	atagtaataa	aataaataaa	taaaataaata	20820
	aattcttttt	aaaaaagaat	tgcttttggtc	atggtgtctg	ttcacagcag	taaaacccta	20880
	acataaccct	gactaagaca	acaagtgagg	aaagggtgtg	tgtgacactc	tggatctctg	20940
	gaagctcacc	tcagcatgaa	gcttgctgaa	gcgnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	21000
55	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	21060
	nnnnnnnnnn	nnnatctaag	tacactgtac	tgttctcaga	cacaccagaa	gagggtgtca	21120
	gatctcatga	cagaggttgt	gaactcagac	cttttggaaga	gcaatcagtg	ctcttaactg	21180
	ctgagcatct	ctccagccca	aaataattct	tactagtaac	atggaacaat	caagttttat	21240
	tatatgatac	atattaatca	acttataagt	acatgattat	gcacatttat	catatcgtgc	21300
	aaccatcact	gctgtcgttt	tgttttgttt	tgttcttttg	aggcccggtt	tctgtgttgc	21360
60	tctggaactc	actctgtaga	ccaggctggt	cttgaactca	atgatctgcc	tgctctgcc	21420
	tcccgaagtgc	tgaanaacaaa	tgtgtgcacc	accacctctg	gctatcactg	ctgtcttttt	21480

ES 2 341 608 T3

	ttttttttta	acagttatatt	atttcgtgca	tgcattgtgtg	tataagcatg	taacgtatgc	21540
	catggttatgc	atgtggaggt	cagaggacaa	ctttcaggag	ttagttcttt	cctcccactg	21600
	tgggttctag	gaaccaagct	caggttgtaa	gacttgcatg	gcaagtgcct	ttaccacaga	21660
5	gccatcctgc	tggccctact	ataggctcct	atataaaaag	atcatatgcc	gggcaaaaac	21720
	caaaacaaaa	ataaacctca	aaaaacaaaa	ggaccatata	atattgtggg	ggagtggatg	21780
	aagtcctgaa	cgaatgtgtt	ctgttgacat	gtctgtactt	cagacccatg	ggaattggca	21840
	aagccttcct	ctggctcctgt	gaggatgctg	atagtctgtc	taaaaactag	agatcacagc	21900
	tttctcctct	ggatgactgt	aaccccagat	tgttcctctt	cagagactgt	ccaccaagct	21960
10	accctgccta	cttaagctgt	acacaatgaa	tgagctgagt	ttccaggtta	cagcacagta	22020
	gacactgtcc	atcagtgaga	gcacagccta	gcctaacagt	acacatgtct	gctttcttca	22080
	cgtttccaga	accaagcctt	gctggataga	gcataattgt	ctgtttggct	tattttcactt	22140
	gataaaaagt	tttcaaggag	ggccagggtg	ggtggcacac	gccttttagtc	ccagcactcg	22200
	ggaggcagag	gcaggcaaat	ttctgagttc	gatgccagcc	tggctctacaa	agtgagttcc	22260
	aggacagcca	gggtatataca	gagaaacccct	gtctcaaaaa	acaaaaaaaa	acaaaaacaa	22320
15	aacaaacaaa	caaaacaaaa	aaaagccaaa	aatccaaacc	cccccaaaaa	aaaaacccaa	22380
	ccaaaaacca	aaaaacaaca	acaacaaaaa	gtttttgagg	tttaatttat	tgcattgtcac	22440
	agaattttcac	tgtttaaaaa	aatggctgaa	taatatttca	ctatccattc	acgtatttgt	22500
	aggcattcat	gtgtgtagtg	gtttaataaa	aaatagcccc	cataggcttc	tacagttgaa	22560
	tgcttagtca	ttgagtagca	gtactagaga	gggaattgaa	ggtgtggcct	tatttgagta	22620
20	ggagtggcct	ttgtgcagga	attgtgtcac	tttgaggtcc	cagcaacaag	gttgctctga	22680
	tcacatccaa	agacattcta	ggtctatgtg	atctggctgg	aattcagaca	tgcccttaat	22740
	acacaccttt	aatcccaaac	aatgaaggta	aagttagttt	ataaaaagaa	gcacccatgt	22800
	ttgaaagtga	cgtttaatta	agagtgatga	attagagaaa	gatctgctgt	cacagagcag	22860
	agaggaaga	gaggcagcat	aagagggagc	atggcagagg	gagagggagg	aggggttttc	22920
25	accagggtcat	tggtacagag	acagggttga	gagctagaa	aggtgaagac	agaaacaagc	22980
	agagaattgag	aaggagccag	gagattagga	cagattgcca	atgttaatag	gctaagcaga	23040
	gcatttttagt	cagaaactga	gagaagtcaa	attgaatcag	ttagcttgga	aaggagtttg	23100
	agcagcaaca	gctgagttaa	actagccaac	agaatccaga	aagaactaga	aaagatgagc	23160
	ttactcagca	gcaaatctca	gaggctaaaa	acatcttaga	cctagattag	actgcattga	23220
	ggctagacgc	ttccagggtc	aggcctaggt	tagcagacgg	agagagtaat	aagccttgga	23280
30	gacaacaggt	aatacagaag	actatgtaca	gacatggata	tgaacctctc	agccacttct	23340
	ccagcgtcat	gcctgtctgc	attgttagga	gtcatctagg	aaaggctaag	ggcaggcaag	23400
	caacttttcc	agagatggct	cactgttttt	tgcattggctt	ttgagaggcg	agctctgaga	23460
	gggaaggttc	caagagactt	catcccagga	ttgctgctta	attacgacat	gccttttctt	23520
	gtcactgtta	tttagtataa	tgactctcta	gctttagccc	atcctatttg	gcataatttc	23580
35	tgcagatcaa	cataaagatg	aactttcaca	aattaatgct	gttttagatga	ataaatgatt	23640
	ttataaaaatt	cctgatttga	tttaaataat	tttaggaaga	aagcttttag	agatagttta	23700
	gttgggtttgc	cagaaagatg	taataacgtc	agaatcaaga	atagaatgtg	gctgggcagt	23760
	gggtggcagat	gcctttaatc	ctagcacttc	ggaggcagag	ataggcggat	ttctgagttc	23820
	gaggacagcc	agtgagttcc	aggaacagca	gggctacaca	gagaaacccct	gagaaacccct	23880
40	gtcttgaaaa	acaaaacaaa	aagaaaagta	agtaaaggct	gcataataaa	gaataacaatg	23940
	agcttttcaca	actacaccaa	aaagagacat	gcttgggaca	aattttgtgat	caaggaaaaa	24000
	tattcattct	agatcaggtc	caaggatgaa	gccacaagtg	tgtgatatga	tgaacaagac	24060
	catggataaa	ctgttggttt	gagcttaaa	tgctttgaaa	tgctttgaaa	ttactattca	24120
	acattctact	gtaactttcc	tttttataaa	ttttatctat	gagataattt	tctaaagaac	24180
	ttgtgtctat	aaaggtatag	aaggacagag	agaaagaaat	aaggtgtggc	atctgggctc	24240
45	tgctccatcc	acccaaataa	atatgtgtgt	gtgtgtatgt	atgtatgtat	gtttatctat	24300
	atgtatgtat	atacatacat	gtgtaggtag	gtatatgtgt	atgtatataa	gtatgcatga	24360
	acacttggga	agttgatgag	acaagtgaga	ggttgggccc	ccnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	24420
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	24480
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnngaatcac	tctgtaaacc	atgctggcct	tgaactcaga	24540
50	gaaccgtgtg	cctctgcctc	taaagtgtct	ggattaaagc	atgtaccacc	acaaccagc	24600
	tagtttaaat	gtttcttatt	tttttgttta	tgggtctttt	acctgtatgt	atgtgtgtgc	24660
	accatgtgga	tgcatggtgc	ccttagagtc	cagaagaggg	tatcagatcc	cctggaaactg	24720
	gagtgacaga	gggttgtag	ctgggacttg	aacctagagc	ttctaaaaga	gcagcaggtg	24780
	ctcttaatag	ctgagcctta	tctccaggcc	gtcccatgga	tttggggggc	tttgtttcat	24840
55	tttattttgt	tttgagacag	ggtgtgtagc	tcattgctga	atttactatg	aagccctgac	24900
	tcccctcaaa	gtaaaagatcc	tctgtcctct	gtctacagct	gctaggattc	gaggtcttgt	24960
	accatagctc	cagcacagcc	atgattcata	acaataaaaa	aagaaagaga	gacctaaatg	25020
	gccttagaga	taaaataaatt	attttttttt	taaaagattta	tttattttatt	tattacatgt	25080
	aatgcacact	gtagctgtct	tcagaccccc	cagaagaggg	agtcagatct	cattacagat	25140
60	ggttgtgagc	caccatgtgg	ttgctgggat	ttgaacttcg	gaccttcgga	agagcagtcg	25200
	ggtgctctta	cccactgagc	catctcacca	gccccagat	aaataaatta	taatgtatgc	25260
	gtaagggtgg	atcatctcag	tctccgggaa	tcttgctgt	tactccttcg	ctctcccttc	25320

ES 2 341 608 T3

	tattcatgct	tgggtaactg	gccctggcctg	attgatgaga	gctgatttcc	ccactgccct	25380
	gtggcaggga	ccactgcgcc	cacagggtc	cctcaggatc	ctcagtacag	agctgcacag	25440
	ctgggtggaa	gtagagggt	gcatatataa	cacgatctca	actttatttc	tttaaataaa	25500
5	aattttattt	aaattttata	cagctctata	taaacgaagg	aactattgaa	gggttcagcaa	25560
	ggacctgcca	acggttgctc	agggttaatg	cgatgtagtg	attttttttc	ccccttccat	25620
	tttacttcca	tactttctac	attaccccac	aactggcaag	tattatttta	aaatgaaagt	25680
	aaatagtac	agatgacttt	gaaggaaaa	tgaatcggt	aaaagaaagc	tgagagacca	25740
	cccgggaagc	ccaggctaaa	tgtaatcttg	gtcaggcctc	ccaggcctgg	ggctctcaaga	25800
	tggtcagctg	agggaccctg	gtgaccctct	tgggccagca	gggacgggga	ggagccggaa	25860
10	gctgagtacc	caaagtgtct	ctctgggctc	caagggcctg	cacagagact	gtgtgggaat	25920
	caaaggatac	aggcatgagg	actgaggcct	gacgaaccca	gctatcattc	gtcctagAAC	25980
	aggaggcaga	gtcccaagag	tccaaccaag	aggcaggaag	ctttgggacc	cgagatgggc	26040
	gatgggatta	gaaaggcatg	tttgcaaat	ctttcaaat	tacgatgcac	actcactgga	26100
	aaacccaccc	ctgggtgtcc	cttccctgcc	tcttgccaca	cccaatagct	gacatcactg	26160
15	gagaaagtcc	caagaccagg	ctggctggag	ctcctgatag	gttccaccct	cctgcagagg	26220
	gccctcgaa	actagcttgc	tgcgccacac	cgccagatgt	ctgtgtcttt	ctctcttttg	26280
	cctccacccc	tctgtctctc	ctccaaacct	agtggagggt	cccctgcttc	ctggggaag	26340
	tgaacttgc	cagtgtctac	tgtaattgtg	tccctgtagg	tgtcatggtc	ccccattact	26400
	gggagcaggt	atgcctcaga	tctccctcta	tctcgtgccc	tttcaggctg	tctcagtttc	26460
20	tctctgacag	ttcctctcct	cctgaatcct	gcttggtggc	atgcgaacag	gctcaatate	26520
	ttccatctca	aaaaacaaac	actgggaagg	tggtgagaga	cagagagcat	gggtaatggg	26580
	tgccccagct	tggctgggaa	ggggttaact	acaatgctct	actgccaggt	agggttagctg	26640
	cagttgtcaa	tttaattgtaa	atttcaaaat	agctagtaga	gaggatttta	gatgttccca	26700
	atcccaacac	aaagaaatga	taaacattca	aggcgatggg	tatgctaatt	gctctgatct	26760
25	gatcacccga	cattgtatac	atgtttttga	aatgtcaggc	tgtaccccat	aaatatgtac	26820
	aattaccgtg	cagtgtattca	agataaaaa	tataatttta	aaaagctaaa	aacagaaggga	26880
	aatagtgc	cttgaccccc	ccacccccac	aaggtccttc	ctgtttgtcc	agccacttaa	26940
	tgtcagagct	tctgttggga	gggtgttctt	gggtgtacaca	gacactcctt	cctccctcct	27000
	tccccataag	aggagtccac	cctgtcccac	gatgccatgc	agggccacat	gcgtgatatt	27060
	aaccagtaag	atgtgagcag	ggatgatacc	tgtctcttat	aacaaacgga	aaaaaaacca	27120
30	caccaaacca	aaaaacaaac	aacaaacaaa	caaacaaaaa	cagggttggt	ctgtccctgt	27180
	gtctttttcc	acataaagt	aagcacacaa	agtagccacc	atltatttat	ttgtcccttc	27240
	ccccacccct	ccccgagaca	atgtttctct	gtataacagc	cctagctgtc	ttggaaactca	27300
	ttttgtagac	caggctggcc	tggaaactcac	agagacacag	agattcacct	gcctctgcct	27360
	cccaaagtga	gggattaaaa	gcatgagcca	cgaactaacc	agtacccag	agctcttgac	27420
35	tctagtctga	tacgtatcaa	aagatgacct	agttggccat	cactggaaag	agaggcccat	27480
	tggacacgca	aactgtatat	gcctcagtag	aggggaacgc	cagggccaaa	aaaatgggaa	27540
	tgggtgggta	gggaagtggg	ggggagggt	tgggnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	27600
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	27660
	nnnnnnnnnn	nnnggcagga	tccctgtgttc	atgtgcaaca	ctcgtatgca	gctgtgtagt	27720
40	gtttggttct	gagcacctga	aggggaccaa	gcaggctgat	gcccaggcca	cgggttcttt	27780
	ctggccccac	tgccactcc	cacctctctg	catccccatg	atgaacatgg	ccacagatca	27840
	cactactctg	ctcctctccc	agatccacgg	agccataggg	tccccagatt	catctctgca	27900
	gctaacaagc	tgggcagtgt	caacctccctc	aagggtcctt	tccctgctctg	agcagcagtg	27960
	tctccacacg	tgagacactc	atgtccactg	gaagatatgt	tagccattaa	attcctgtgc	28020
	taaaataact	agggggactt	gtcaatcact	acactccttag	ccccggactt	ctgactcata	28080
45	gagggtgggtg	acagctcagg	gacctgcatt	ctaccaaata	gcatgtgtgc	cctgatggag	28140
	gaactgcccc	tggacaacct	ctgcagcaac	tgaacctctt	gtgggtctct	agttctctctg	28200
	gacagggtgtg	accccagtag	ctagtgccag	gtgagagagt	gctaggggcca	cactaagggg	28260
	tgacaggaca	aggttggagc	tggtagatgt	ttggggccacc	aaagagaaca	ggtcagtagt	28320
	aaaagccatc	atggcctgag	ccagcctgcg	agtctcctct	gcagttggga	cactcttgca	28380
50	gtgtcctggg	gacctcttga	gggtagcatg	gtcaccaaaa	tcctacaagg	acagatcaga	28440
	agtcagtgatg	gtcaagggaa	cagctctagg	ttctctgtgt	ccctcacgga	cctttttttt	28500
	tttttttttt	tttttaagat	ttatttattt	attatatgta	agtacactgt	agctgtcttc	28560
	agacagctcc	agaagagggc	atcagatttc	gttacggatg	gttgtgagcc	accatgtggt	28620
	tgctgggatt	tgaactcagg	accttcggaa	gagcagtcgg	tgctcttaac	cactgagcca	28680
55	tctctccagc	cccctctcag	tccctgatgcg	acagggcagc	aaaggccttg	tcccagatct	28740
	gaggagagtc	atgctgaagt	ccttccctacc	ccaccccttc	cgaacccctg	aacatcagcc	28800
	ccataactac	tgaactcccc	acccccattc	ccttgcttcc	actgatccgg	tcctcctctt	28860
	ccctctggcc	ccacccattc	ttccccagcc	ccacctgatt	gtacctgggt	gtccaaacttg	28920
	aaaggggcag	gcaggggagc	cttctgctgg	gcctgtctac	tcaactggctg	tagaaatgag	28980
60	aaaggagatg	aagaaaaggc	ccttccctac	gggtccccatc	ttgccaagac	ataggtgagt	29040
	ccctttgggt	cttcccccta	aacctctcac	ttttgagtag	ctgctggccc	gggagatcca	29100
	cggcgctcac	cggagagaa	tggttagaaaa	agggagaaca	gagaactcag	cgcttccctcc	29160

ES 2 341 608 T3

	tctccaccct	tctggcctct	cccagatttg	ccccgcctcc	ccagcatctc	cttcagcctg	29220
	actgaccact	tcccactcag	acctcagctc	tgcctcaccg	tgaacacagg	accttgacag	29280
	caggacaagc	tgagtacgag	gagccccggg	agcagtgcga	tgctcctgta	tccagaacag	29340
5	ggagtgttag	ttcctacctc	acgctcgaag	gccaaagcag	agactgctat	ccatggggtt	29400
	cttgaccgca	ccaggctgcg	gaacctggac	tcaaaacata	gcagctgtgg	acctcactca	29460
	ctctgagagg	tgggatttcc	ataagctttt	tttttcacct	gtacattttag	tcttcattct	29520
	tttctgttta	cactgtggat	cagtcctggg	ttcaaattta	aagccctcat	cttgcaagag	29580
	gaccttgccg	atctcccttc	atgcctttgg	ctttaccctg	tcttggtaat	tcatggcaga	29640
	agttcttctc	gctcccatgt	agatgttgag	gacccaaata	agaatctctg	taaatactga	29700
10	gcatgatgcc	tggccccccac	cctagcaaag	ccacctgacc	tggtgttcat	ttcatccagc	29760
	ctttctcagg	ctgcccctgg	cctacccaaa	ggctctgaga	gctaactctg	gctggcaggg	29820
	cagccagaaa	cttcttttgt	gaccaatgaa	tgactggccc	agacaccttt	ggacttaacg	29880
	gaactacaag	cctcatccca	cttctgctcc	aagtcttgat	ccaggggtgt	tcggggaagc	29940
	ccagctggcg	gaagggggga	ggctctcagc	ctagagagcc	ttcctttcca	tcctcagccc	30000
15	cctacccagg	ccttatttca	ggcaccagct	cttctaaaag	gtccttctgt	tatccctaga	30060
	cctccacaac	tgtgttcaag	aaccttcagc	cagggcctca	tctccaatct	ggtatatatg	30120
	tttttctcgc	caagagtagg	cctccagggt	ttggagttct	agaggtttct	cctggagctg	30180
	cctgtgacct	tgctcctcac	cacccacagg	cgctgtgaag	ctgcaggctc	ctgaataaaa	30240
	ttcatccaga	ccccttgcca	aggtgccagc	tgtctacttc	ctctgctgcc	caagcagcag	30300
	gctgcaccac	ccctccatcc	tacctcttca	ggcttcttag	cgagcagcac	gcagcacacg	30360
20	gtgttctctc	ggaccagctt	gctccccacg	ctccccaggt	gcagccagca	gggcctagct	30420
	ctctgcctcc	acaggacctt	tgctctcagc	caacccccgt	tcagcttgtg	ttcagttctg	30480
	gtaaataattg	acctgtacat	ccggttaaac	attgatattg	gggccagaag	accttttccc	30540
	atcaaggcta	cccagaaccc	tgcctgagcc	tggagaaggg	gtttacagga	gcagataagt	30600
	gaggagggtg	ggcctggcaa	gccttctaata	gatccctcaa	cataggggat	tatccacagt	30660
25	cagtgaaggct	cagagaggct	gtgtggcctg	tgtaaaggcg	cagagtgggc	tccagagtca	30720
	cagccaaagt	cccaccacca	ccaccaccac	caccaccacc	accaccacca	ctaccaccac	30780
	caccaccacc	accaccacca	ccaccaccac	caccaccact	accaccacca	ccaccaccac	30840
	caccaccacc	accaccacca	ccaccaccac	cacctcatct	accataacta	anttgaggct	30900
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	30960
30	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	31020
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	31080
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	31140
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	31200
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	31260
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	31320
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	31380
35	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	31440
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	31500
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	31560
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	31620
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	31680
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	31740
40	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	31800
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	31860
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	31920
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	31980
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	32040
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	32100
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	32160
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	32220
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	32280
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	32340
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	32400
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	32460
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	32520
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	32580
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	32640
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	32700
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	32760
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	32820
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	32880
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	32940
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	33000

ES 2 341 608 T3

	ggctgaactg	atgggcagct	aaggccagca	cagtggtggt	ctcttgga	gcctgtctct	33060
	ttcctttgac	tcagaccact	ccctgcccgt	gcttacatca	ggaggtgcaa	gggctgcagg	33120
	agggcagcca	gacccccaaa	accagctagg	ctaaatgggt	cttattgttc	gcaagaggcc	33180
5	atgacctcat	ttgtctccca	gctcttttgg	taagagagaa	tgagaggaag	ctggacagag	33240
	aacctagcag	gcctcaggca	gcccactgct	ccttgctgta	agggaaaccag	caccgatggt	33300
	tctgaaaagc	agcgatccga	atggagttag	gctgagctgc	aggaagctca	ccttccttgc	33360
	tcactgctgg	tggaagcaac	ttcaggaaga	gcccagccta	tgggactata	gctcctccgg	33420
	ggtactgctg	agtccagccc	cagagcttag	ctccctgctt	cccaccaccc	accaccacat	33480
10	cctttcccaa	caccattcaa	aaccccagtc	cagcctctcc	tactggtcta	cagtgagcgg	33540
	ctaataagagt	cctgggcctc	tgtcccccca	attctctctc	ccctctctct	tggtcacctt	33600
	ggttcctaaa	ctgcaggggc	tactataacc	ctacctccac	ttccttgac	ccctcttttc	33660
	tgctctctgg	gggtgcccctg	ccactcccag	tcctctctagc	cagggagcct	cttccatata	33720
	tgtcttcccc	aggctagacc	aggcgctgcc	ttacctgtgg	ttggggcagc	ttctctcaca	33780
	gcctgcactc	tgaggggctc	caggaagcag	tgaggggagt	agctgcctct	caaccagcgt	33840
15	ccagcaggct	tcagattaca	gctactcttt	tcttaaagtg	acctgactcc	atgtggaatc	33900
	tgtgattgca	tcattgtctg	gtgttaactt	taaccactg	ctgcccttcc	gccatgtggc	33960
	tccaagacca	cacgttggcc	accctcctct	cccaccacat	ctcccttgga	tctttatctc	34020
	tcttgactgg	gaccttcatt	gggacatgat	ggctaacttc	aggggcactt	gggccagcgt	34080
	ggggtaggtc	atgagtctga	acttgacat	ctgaaggat	tggtgagag	gcaggctgca	34140
20	tgagagagct	gtgagccagc	cggatgggag	atgctgggtt	cttcagggcg	cttggctctg	34200
	gctcactgca	gggtgggagca	aggtgattct	tctccccctc	tcacctggaa	aatgaaggaa	34260
	tgggactgta	cctgacagct	ctgaaggctc	caaaggacag	tggggtgggg	actagagagt	34320
	tgggccagtg	cttatgagca	ctggctgctc	tcgcagagga	cctgagttct	gttcccagct	34380
	cacatagcaa	ggactcgaaa	ctgcttgga	ctccagctcc	agagaatctg	acgetatctg	34440
25	ctnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	34500
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnatgtcagg	catggtggtg	34560
	catgccttta	atcctagaac	tcaggaggca	aagcagatgg	acatctgaat	ttgagggccc	34620
	cattgtctac	atagcaagtt	ctaggctagc	caggtacatc	ataagaacct	ttctcaaaaa	34680
	ataaataggg	ccagtgggca	aaatttagct	tgccctccta	acacaagaac	ccaaagtcaa	34740
	ccccagcaac	catgtaaaaa	gaagcaaggt	gtggtggcac	ttgcttgtga	tccagcattg	34800
30	tcaaggtgga	gacagacgga	tcctatgggg	tcactggcca	gccagctagc	tggtctactt	34860
	agtatgctcc	cagcagtgga	gagactgaaa	aataaataaa	taaataaggg	gttaggaaga	34920
	ggtaacatgg	tggtctcagtg	agaaaagata	cttgtcatac	aagcctagca	accctcaatt	34980
	ttcagtgggc	actaaagggt	gaaggagaga	accaactcca	aagaattgtc	tcctgacagt	35040
	tttatgctgt	ggtacacaca	cacgcacaca	cacacttgtt	acatgcatac	gcatacaatt	35100
35	aataatttaa	aatgttatgt	gtatgggtgt	tttgcttaca	tgcatatctt	tctgtgcacc	35160
	acatgtgtgc	aatgcctgtg	aaggctagaa	gaggacatca	gatccctctg	gagttacaca	35220
	gggttgttag	ctaccatgtg	gattctggga	acaaaacat	gggttttcca	aaagaggctc	35280
	ttaatcactg	agccatctct	ccatccccct	aatagtatat	atttctgggg	ctggagagat	35340
	ggctcagagg	ttaagagtat	tgactgctct	tcagaggtt	ctgagttcaa	ttcccagcaa	35400
40	ccacatgggt	gctcacaacc	atctgtaatg	gaatctgatg	ccctcttctg	ctgtgtctga	35460
	agacagctgc	agtgtactca	tatacataaa	gtaataaaat	aaaccttttt	tttttttgtt	35520
	ttgttttttt	tggttttoga	gacagggaga	caggggttct	ctgtatagcc	ctggctgtcc	35580
	tgaaaactgc	ctgttagacc	aggctggcct	tgaactcaga	aatccgcctg	cctctgcctc	35640
	ccaagtgtctg	ggttccaggg	tttgcgccac	cgcaccacc	tccaaggctg	ctgctgcggc	35700
	caccaccacc	ccaccaccac	actacctgac	tatttaactt	ttaaaggcag	ccatctcatg	35760
45	gaaaaatgaca	cctagcattg	tcctctgggt	cctacatgac	cccatgtgca	aacacatacc	35820
	tgcataaaca	cacataaata	cataagtaaa	cttagtctgg	ttgttttgga	aatgtgctat	35880
	ggtttggtatt	gtgtccccc	aagggaaaaa	ttgggtccca	gagtagtact	attggaagag	35940
	agtagaactg	ttagggttta	ggcctgggtg	gaagtggcca	tggttagaga	gacatgccaa	36000
	ccaaggggaa	tctctggctt	catcttttcc	ccttgctttc	aggtectaag	acagtcacaa	36060
	ggctgcttca	ccacatgccc	agaagcaagg	ggagcagtc	tggtggggac	cgctaattga	36120
50	gctgttgatt	tcccagata	ttttagtag	taagagacag	gtgaggaacc	ccacagcaag	36180
	tggttagta	tgtgtgtgga	ggtgcccctc	gggagcgggg	gccctcctgg	ggcaggacgt	36240
	tcctcttctc	catccacctg	cactccgaga	acaggaaatg	gtgactttgg	cagagcttaa	36300
	gcagagcccg	ttcatgttac	aagtattgtaa	attcataagg	accagtttct	ctccatataga	36360
	aacagcttca	aacaggagaa	ggaagaagca	aacatttaag	aaaagctctt	ttattgcaag	36420
55	ggctacactg	aagctaccgg	ccgccttcct	ggaatgtata	atcagcttcc	ctctgggggt	36480
	tctgtagagc	actgagacat	taagtactac	tggggtccag	gattctgcct	atgaagagga	36540
	gggcccccg	gtccgtgtcc	ctcagaacaa	agaggaaagg	ttgggttaagg	tgatagtcta	36600
	gcggaagggt	gaggcggacg	ggctggaggc	ctgggctggg	gctgcttctc	gccccctctt	36660
	cattccactc	gaaagcagcc	ctgtgttcca	cttggtgtgag	cttcaegggt	ttggccagtaa	36720
	tcttgctgaa	gtcgggtgat	tcaacaacag	actgtagctc	tgtggagatt	cagagattcc	36780
60	attaacacca	cacacacaca	cacacacaca	cacacacaca	cactccctgt	ttgtgtaggc	36840

ES 2 341 608 T3

	tgatttttcaa	gaaagcaagc	tagaagtggg	gtacctcaca	gtgacttgtg	agctatgagg	36900
	cactctgtga	caggctcagt	gacctacctg	agaacttata	gccaaagtgg	ctgaagccag	36960
	acctggcctg	agagaaatggt	ttgggctggt	ataggacaca	tagagatata	cacacacaca	37020
5	acacacacac	acaccaagga	ctgagtctaa	tgggaggtgg	ttcttcattc	ccctcccctg	37080
	taatggtgtc	acatgttccc	tgagccaccc	tacaaagaaa	gccacaggac	tcagttctgt	37140
	cagcaagggtg	gcagggtcca	agactcagcc	ccgagcgcga	agtggccttg	caaacatact	37200
	catgtcctgc	agagacttgg	taagtctcgc	ttcgaagctc	agcttcagct	tggggacagt	37260
	cagcacagct	tggatagtct	tcagttctcg	gtcgatgtca	tgaatgaact	cagagggtgag	37320
	gctctcttct	atcatggtca	agtcttgggt	cacggtcagg	ggcaggaaga	agatgatgct	37380
10	catacttctc	gtcaagggca	gctgggcaat	ctaaccacac	agagatgcgc	acagggttagt	37440
	tgtgagccag	aaaaaacaaa	acaaacaaac	aaaaaaacac	caacagctgc	cttcccctct	37500
	gctgtaacgg	ggccccagcc	ttgtgctccc	cagcctcagc	ctgggctgta	ggctactggt	37560
	tactggcagt	ccttccatga	gtaggggatt	ttcttctcag	cctaaaaacc	acagaagttt	37620
	aatgaacaca	cgtttgtttg	tggttccgct	acggtttcta	ttgtgataaa	acatgactga	37680
15	aagcaacttg	gagaggaaag	ggtttatttc	atctgacaa	tcgcagggtg	tcttctcctc	37740
	actaaggggg	ctcagggcag	gaactgaagc	ggaagccgtg	gaggaaagct	gcttctctggc	37800
	ttgctccccg	tggcttctta	gcctgctttt	ttatgctatc	cagaaccact	tgcccaggag	37860
	tgacaactgc	cattgtgggc	tgggcccccc	cacatcaatc	actaatctag	aaaatgacct	37920
	acgggttttg	ccagaggcca	gtctggtggg	ggcattttat	caattgagtt	tcacccttcc	37980
	aaatgactct	aacttgtgtc	aagtgtgacca	cacgaatcag	ggcctggttc	ttaggagctg	38040
20	aagtggaaatg	tccccagag	actgcctgcc	agcactgctg	accatttget	ttgtatagag	38100
	attccaacac	ttgagaggca	gaggtcaggg	gagctctgtg	agatgtgttg	atcctatggg	38160
	ctgtggacac	agcgactggg	cttcccagag	ccccatggga	atcannnnnn	nnnnnnnnnn	38220
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	38280
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	38340
25	gagagagaga	gagagagaga	ggataaaaag	ttagcccagt	ggtggtggca	cataccttta	38400
	attccaacac	ttgagaggca	gaggtcaggg	gagctctgtg	ggccagtttg	gtttacagag	38460
	taagtttcag	aatagccagg	gctacacaga	gaaacccctg	cttgaagaga	aacacacaca	38520
	cacacacaca	cacacacaca	cacacacaaa	taagatcttt	aagaagaaaa	gaaaggatag	38580
	tggggaaaca	tctgagcaga	ggaagaaatg	gggtgcgcag	gacaccaccc	ctcagaggag	38640
	gcctcactg	gaggtgtctg	cacaggagaa	cactgtcact	cagcttgccc	tagggcgctc	38700
30	gaactcagaa	ttcagtttca	aagcactggc	aggagcagtg	actggggacc	ccaggttgaa	38760
	tccccctttt	atctaaaatg	agtaagaacc	aaaaaaaaca	aagtgtttgg	gatttggaat	38820
	ctgggttatt	tgcatctaca	aaagaggctc	tggggaggga	acccagttct	acccctggaa	38880
	ttcatcagtt	tcctataccg	ctgactacac	aggggctgaa	ggtaatctca	atgttttcat	38940
	aaactggtgtg	gtgctacttg	ctcatgatcc	caacacttgg	aaggtaggtc	agaagttcaa	39000
35	gagcagtcct	gactactcag	tgaatttgag	gctagcctgg	gctacatgaa	aactcataaa	39060
	acaataaaaag	aaaagaaaag	gtggcgagtg	aggtggccca	tcaggtaaaa	gtgccaaaca	39120
	cctcgccctga	aagcctccac	acggaagggg	aaagccagct	tctacatgtg	gtcctctgcc	39180
	ctccgcactg	acatggctc	gtgcacccc	acccacccc	acccacccc	ccacatgaca	39240
	taaaactctg	taattgattg	tttctgaaga	acaatatatt	cgttgatctt	gtttagggaa	39300
40	caaagtctgt	gcacattgac	ctgtcgaccg	tgtagtacgg	gatccgctcc	aggaagctaa	39360
	agattttggg	atgcttcatg	ttgcagctac	tctgatgaac	agtgttgctt	tctgggcccag	39420
	gtaattggtg	catatacctt	tgatcccgag	acttgggagg	cagaagcatg	tagatctctg	39480
	tgaattcogag	tctacagagt	gagttccagg	gagttccagg	atatccaagg	ctatacagaa	39540
	aaacccctgt	ctctaaaaat	cactaattta	aaaaaaaatt	cctttctaaa	cctataatac	39600
	aaatgttttg	taggtgtcct	taacaaagcc	caatggccat	tcagagaagg	ctcaaaaagag	39660
45	aaagttttag	ggactctaca	agcatcctca	ggaagccac	agaaagcaga	gcctgggcca	39720
	gtgagacttt	gcagtgggca	aggttcagct	ctttatgtag	gaagaagaga	gtcaacagtc	39780
	agagtcacag	tttcataaaa	acctgtgcag	ggcctctagg	caaagccctg	tgttaggggc	39840
	aaaggcattt	gcagtctaag	cccgttgaca	tgagctcaat	ccttggaaac	caggtggaag	39900
	gagtgtgctg	actccacaaa	tttgcctctc	gatctataca	tgtatgcacg	tgacgcacac	39960
50	ctcacataaa	tgtccacatg	cacacatgca	tatacatgca	catgcgtgca	cccacacaca	40020
	gggtcaaaaag	cagcaagaga	tgccctgtga	ataacgtctc	attcagcttc	ccatcatcca	40080
	gtgccacact	ctgagcacag	gtggtactga	tatcgttctc	gattgatcga	tcagttgatt	40140
	tgagaccccg	cctcactatg	tagccaggcc	tggcctggaa	ctcacagtga	tcctcttget	40200
	tctgcaagat	gagcccatca	tgccacccat	gttatggaag	caataccatg	ctctataaag	40260
	caaacctagg	caggcaggat	ggtggactcc	tgtaatctca	ggacttgaaa	agtagaaggg	40320
55	agatgaggag	ttcacatcaa	tctcccgtat	gcgttgagg	ctggagtggc	tgttccctgg	40380
	gcgcttctgc	cagcacctga	ccaatgcaga	tgcatgtgct	cacagccaac	catcagactg	40440
	agtcggggac	cccagtggag	gtgctggggg	gaggactgga	ggagctgaga	cgggattgca	40500
	agccccatag	aagaacaatg	tcagctggcc	aaaccaccca	gagctcccag	ggactagacc	40560
	acgaaccgag	gactgcacat	gaagggatcc	atggctccag	atgcataatg	agcagaggac	40620
60	agccttgtct	gacagcatgg	gaggggaggc	cattggtcct	gtggagggtt	gatgcccag	40680

ES 2 341 608 T3

	gtgtggagga	tgctggagcg	gtggggcagg	agtgggtggg	taggtgggga	gcaccttcat	40740
	agaggcaaaa	gggatggggg	agaaggcaga	tgggatgggg	gggttgtgga	ggggaagaa	40800
	agaaaaaaga	tgtctctgaa	agtaaaaagt	acttgttact	aagcatgagg	atatgagtc	40860
5	acccccaaagc	cccacagggg	ggaaggagag	aaatgagttc	cacaagttat	tttctgatct	40920
	atacgtgcaa	tccatggcat	acgcagaaac	gcaaagacag	acaatgagtt	gggtgtggtg	40980
	gtgcacatgt	aattccatca	ttcaggagac	agaagcagca	gagttgtttg	aatcttaagg	41040
	ccaacctaaa	gacctacacc	caaagaagga	caaactataa	ggaaaaaggt	ggtcgaccaa	41100
	tgtaacatta	aagttagaaa	tctctcttca	actgtgttag	atactgtaca	aggaagagaa	41160
10	aaggcagcca	catcaaaaac	gtgtaaatca	acgagaaaac	cagaaaaaac	tcaagagaag	41220
	gctgcagggg	cctgaattct	gttctcagaa	cctgcatcaa	gccaagagaa	tcaaaactgt	41280
	ctgtaactcc	agctccctgg	gatccaacac	ccatcttctg	cctccatcag	catcactcac	41340
	aggtgtgcac	acatacacat	caataaaaat	caaaaccagg	gatgaagggg	tagggagggtg	41400
	catgtgggac	tgggaggagc	tgagaggcac	tgggtgaata	caataaaaaa	tttgggtgcat	41460
	gggtgtgcac	gcctttaatc	ccagcacttg	ggaggcagag	gcaggcgaat	ttctgagttc	41520
15	aagaccagcc	tggtctacag	agttagttcc	aggacagcca	ggtctacaca	gagaaaccct	41580
	gtctcaaaaa	aacaaaacag	ccgggcggtg	gtggcacacg	cctttaatcc	cagcacttgg	41640
	gaggcagagg	caggtggatt	tctgagttcg	agggcagcct	ggtctacaaa	gtgagttcca	41700
	ggacagccag	ggctacacag	agaaaccctg	tcttgaaata	aataagcatt	tgttgctggt	41760
	acagaaaaact	ccagcccagt	ttccagcaca	caagggtgga	ctcacaacat	cataactcca	41820
20	cttccagggg	atccaatgcc	ttcttctgac	ctctgtgggc	accaggattg	catacagtgc	41880
	acagacatgc	acataggcaa	aacactcaca	aaataaaaata	aatctagcaa	aaaaaatattt	41940
	aactaatga	ttaaagaaa	aaataaggaa	gcccgggggtg	gtgtcgcacg	cctttaatcc	42000
	tagcacttgg	gagacagagg	caggcggtt	tctgagttcg	aggccagcct	ggtctacaaa	42060
	agtgagttcc	aggacagcca	gggctacaca	gagaaaccct	gtcttgaaat	aaataaataa	42120
25	ataaaaaata	aggccaagta	attcttggaa	gaatcccaag	gggacactaa	gtgtatatata	42180
	aggcggtcca	tagggctagg	aatgaggctt	agcgagagca	acttcgctgg	tgtatgaaag	42240
	tccctcagct	gcatgtggta	cctttaatct	aggctctccc	gaagcagagg	cagaaggatt	42300
	tctgtgagtt	caaggccagc	ctgggtgtaca	tagctagttc	caggacagaa	agggcgatat	42360
	aatagaaaca	tcntacctag	agccngccca	aanaaagggg	agacctgaga	ccagagagat	42420
	gactcagtg	ctaagagcat	tgactgctct	tccagaagtc	ntgagttcaa	ttcccagcta	42480
30	aaaattttat	taaaagttaa	ttacttgtat	tattatttaa	atttaaataa	ataagtaaat	42540
	gggagcctag	gtttgagtc	ccaaatcacc	aagaaaaaat	gttatcattg	ctaataatca	42600
	aattaagagc	ataagaactt	cttttttaag	aattcttatt	tattttatgt	atgtaagaac	42660
	actgtagctg	tcttcagaca	caccagaaga	gggcattgga	tccattaca	gatgggtgtg	42720
	agccaccatg	tagttgctgg	gaattgacct	caggacctct	agaagagcag	tctgtgctct	42780
35	taagtactga	gccatctcta	cagctcttat	caggttgata	aaatttaatc	tcgtagagcg	42840
	ctgagaccaa	gaactaaagc	tgggagattg	aaaaatgcag	accaccaagg	ccctgctcat	42900
	ttctccagtt	ctgatcagct	cccgtagcag	gggtctaacc	aggcctgtgt	ctgcttccct	42960
	gagttagacca	gaggcccat	ctaaacagcc	tgctgtcagc	agctcctctc	tctaggtgga	43020
	cagatgggaa	tttcagacca	atgtcatttc	ccaggacatc	aacacagcag	ccaaatttat	43080
40	tggtgctgtg	gctgccacag	ttggtgtggc	aggatcaggg	gctggcattg	gcacagtgct	43140
	tgattattgg	ctatgccagg	aaccagctct	tcaagcagca	gctcttctcc	tatgccatgc	43200
	tggggtttgc	cctgtctgag	gccatgggac	tcttctgttt	gatggtcgcc	ttcctcatcc	43260
	tcttcgccat	gtgaggctcc	ctggggtcac	ccagccgtcc	ctgctgcctt	gactccatgc	43320
	cagtccctgt	gctgagttct	actgagattt	accattaaac	agcaacgttt	ctctaaaata	43380
45	ctattaatta	attaattaat	cacgtgacaa	ccccagcgtc	catatgggtg	tggaaaatga	43440
	ggaaactctac	ccatcataca	tggcgactat	gaagaacaat	gtgacagaaa	atgctaacat	43500
	catgtgtgac	cgcatgcata	agccctgact	gctaaaagtg	gacaagcccg	aagcgaaagc	43560
	ccaatgttct	acttctaaat	gcatgcacca	aacgcctccc	acaggaccag	aggtgcagct	43620
	ctgatagggg	ccttgccctg	catgcatgaa	gctgtggaca	cgaggcatta	ttcgcaagaa	43680
	cattctagct	gtctggaggg	ccctcaatcc	actgtgttcg	cgctgttcca	gcaccagtgc	43740
50	ctctgggggc	tgacacctga	aaaggggact	gcttaagagg	gctcctacca	agcctactgc	43800
	cacagatgca	tgatgggaaa	gccttcttga	agcaactggc	tgccaaaggc	tctggacaag	43860
	agatcacctc	ctactggaaa	ggtggtttca	gtctaagttc	tgtgggatcc	caggaaatta	43920
	gacaacactg	gcagtccaac	agacagacga	tctaaacttc	caaggcacag	ctggtagaac	43980
	ttgtctcgga	accagacaac	aaggtacgag	ctactcccat	acaacataca	aaaaagcaga	44040
	gagagagtc	gagacagaga	cacacagaga	gagacagaga	gagagtctaa	agagagtcag	44100
55	ggtctcagga	ctgaggggat	agtctactgt	agagcatttc	cccagcatat	acaagaccct	44160
	ggattcaatc	tgaacacag	aaaaaagggg	gggggggact	tcgattatct	caaattctcc	44220
	tttttgtgac	acacccttaa	agtcactgcc	tacttccctc	accgccatga	agtaaagagc	44280
	tgtttgcgct	tatgtctaca	cagtctcggc	tcccacttcc	tcttccctcc	tgcttctgtg	44340
	ctcatctcct	ctgaaaccac	tgacagcaagt	gacttgtgtt	gactgccaca	cggaaactct	44400
60	cctcagtagc	aggcagcaga	gcagagctct	gtcttctcgg	agcttcttct	ctcttctcgc	44460
	cattttctcc	cacccttaag	taccctatct	tctctgtctc	tgcttgttga	tccttggacc	44520

ES 2 341 608 T3

	cttttccttt	ctatgaacaa	aatatctcct	taaaggatct	cttctagttc	aggggtcccc	44580
	cgccccact	gtggagaaaa	cccagggcct	tgcacatgct	cagcaggagc	tccatccagt	44640
	ctctagctcc	atgacttaaa	gcactctctgt	gctgtcaaat	atacacttcc	agcccttacc	44700
5	aaaatattca	gtcaactcct	tgccattcaa	aatggatgac	ctcaaagcca	gagtcagcgg	44760
	tgctatgact	cccagatcca	tccacttgggt	agcccaggaa	tgaactcann	nnnnnnnnnn	44820
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	44880
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	44940
	agagcagcca	gtgttcttaa	ctgctgagcc	atctctccag	ccaccaccac	caccaccacc	45000
10	accaccacca	ccaccaccac	caccaccacca	ccaccccgcc	ccacctgctc	attcctgatt	45060
	ggttggtag	tttagtctgt	gagacaggag	ctgtcccttt	tctatagtgg	aagggtgaata	45120
	agaaactcct	gaaagtgaag	gcctacaaaa	cagccacact	tatttgttgg	aaaatactgt	45180
	aaatgtgaca	tgtaaatata	tgctaaaaata	attcgttaag	tcagtgaaca	accttaaaac	45240
	acagtctgta	gcctgaatta	cagacacgac	acgagccatg	acagaggctg	aaataagacg	45300
	cctttgcaag	gagaagggca	gaagcttcca	tccttgctag	caaactcttg	ttccaagctt	45360
15	tatcagattt	tattgctttc	tctttctgtt	tttctttatc	atatttgttt	atttgttggg	45420
	ggaaagccta	atcttcatag	cccatgtatg	tgagcacttc	agcatatgtg	tgtgaacacc	45480
	aacagcacac	gtgtatgagc	accacagcat	aggtgtgtga	gtaccacagc	acatgtgtgt	45540
	gagtacgata	gcacgtgtat	agagttcaga	ggagaactga	gagagtccgt	cttttctctc	45600
	tactgtgtag	gtctcagggg	tggaacttgg	tccttgctag	ggtaggcaagc	tcctttatcc	45660
20	acagagtcat	cctgccagcc	cagctttctc	tttttctctc	tggtatgtct	atccactctg	45720
	ttcaaggcta	actcactgac	tctgagttat	cagaactgct	tgtgagagca	ggagtaactt	45780
	tggacatctg	tgtgtgtagg	aacaccatcc	ccactcggt	tggatgacga	aggggaaaaa	45840
	aagcatcacc	aaggagtccc	accacctcaa	ccagcaaat	tttacctcct	atacatggat	45900
	aggtgggggtg	ggtgagcctt	gtgatttatc	gtaggatct	catgggagtg	attacagctg	45960
	gtctactcca	tgacaaaaat	ggtgacgggtg	gctgacaaa	aagaaacagc	tacacctggc	46020
25	tctagttttc	tttctttctt	ttttcttttt	cttttaccct	acggtactaa	ggattgaacc	46080
	caggaatgca	agagctctgc	caagtgaact	acattcccag	atctgttttt	ccattttctt	46140
	ctttcctttt	agattttatt	tcgatttatt	tgtctatgtt	tgtgtgtatg	tgtgtatgct	46200
	tatgtgtacg	tatcagtatg	ccatgggtat	acagaaacct	gagaaggcca	gaagagagtg	46260
	tctgggttac	aggagtttcg	agctgtcctg	tgggttctca	aatgcagcag	caccaccacc	46320
30	aatcaccccc	acccccaccc	agccttcgag	ttcaattctc	atcatcacia	aaacacacac	46380
	acagacaagg	gcttgaaga	tggctcagca	ggtaacgaag	ctcgtgtcat	agccttgaga	46440
	acctgagttc	actgtctgga	acccgcgtaa	agggggaggg	gaagaatcaa	ctctatgatg	46500
	ttgtcctctg	ctctcccat	gtgtgccatg	gaatgaacag	ccctcccaaa	cacacatcaa	46560
	gaataaataa	aactaaaatt	agcttagtaa	cttttatgtt	gaaagtgggt	tttacatgcg	46620
	tgggcaacaa	taacaccgag	agtagaaagg	caagcatgta	tgtcactgaa	cagcattgaa	46680
35	gaaaaaacaa	acacatttcc	tgtaacatcg	tctgggagtc	tgagttaggg	tttctatgct	46740
	gggataaaaa	caccctgaca	aaaatttaacc	tggggaggaa	gctgtttatt	tcagctttta	46800
	tgtctacaac	atgacctgtc	acccagggaa	gtcagggcag	aaattcaaac	aggtcagaag	46860
	cctggaggta	gaagctgata	cagaagccat	ggagctgctt	ctggcttgct	ctagcacaca	46920
	ggagtactag	cttaggggct	gtactgccca	cagtgggcta	ggctctccca	cagcaatcat	46980
40	aaatttagaa	aatgcactac	aggtttgcac	acaggccaat	ctggtagggc	cattttctca	47040
	attgaggttc	cttcttccaa	aaggacttta	gcttgcatat	tgttgacata	aaaactagcc	47100
	agcatattgg	gatttatagat	attctcataa	aaaaaagaca	tttagattcc	cacataaac	47160
	catattcaga	aattaactca	atgtgaacca	gaagctctga	aagtaagagt	taaaactatg	47220
	aaaaattctt	acaacctccc	ataacaaaaa	tctgatgccc	tcttctggag	tgtctgaaga	47280
45	cagctacagt	gtacacacat	ataaataaat	aaataaata	ttaaaaaaat	atatgaaaaa	47340
	tcaggctgggt	gagatggctc	agtgggtaag	agcaccgcag	tgctctttcg	aaagtccaga	47400
	gttcaaatcc	cagcaaccac	atggtggctc	agaacctacc	gtaataagat	ctgactccct	47460
	cttctggagt	gtctgaagac	agctacagt	tacttacata	taataaataa	ataaatctta	47520
	aaaaaaaaaa	aaactatgaa	gaactatgaa	ctacaagaag	tcaggaatag	ggctgggggt	47580
	gtaacccaac	agaaaaacac	ttgcctggcc	tgcgtttgggt	ctctagcacc	accaacgtag	47640
50	aaagagaaca	gcagaggatg	agggcatcct	gacttgagtc	aagtgaacaag	tgataatcct	47700
	cgagacacca	aaatcacaa	gataaaagag	atcaacaagt	tgggctttat	ctgaataaag	47760
	agctgtgtcg	ttaaatacca	cgagggaagt	gaagaggagc	tgagtctgggt	aacacaggcc	47820
	tgaaatccaa	gctactgggt	ggactgaggg	aggacaacag	ctagctcaag	gcccactggg	47880
	acgccagagt	taactcagag	agcagcttgg	gtagctttaa	tgagactctg	cccaggccag	47940
	tgacacaggag	agatggctca	gtggttaaga	gcattactcc	tcttgcaaa	gacctgagtt	48000
55	caattcccag	cacccacgtg	ggcacttaca	atcatccata	actttagttt	caggggatcc	48060
	aatgcccttt	tcacagtacc	agggcatgtac	acagtgcagt	tacatacata	catggatgca	48120
	tgacatacata	cacaggcaaa	acttacataa	aatactaagc	agataaatct	taaaagaagc	48180
	cgggcgtgggt	ggcgcatgct	tttaatccca	gcacttggga	ggcagaggga	ggtgtatttc	48240
	tgagtccagag	gtcagcatgg	tctacagagt	gagttccagg	acagccagga	ctacacagag	48300
60	aaaccctgtc	ttgaagaaaa	taaaaaaaa	aaagaaaaa	atcttaaaag	aaaaggagag	48360

ES 2 341 608 T3

	gactggagag	atgggtccac	agttaagaac	acttgttctg	aggtctacag	agtgaagtcc	48420
	aggacagcca	ggactataca	gagaaaccct	gtttcgaaaa	acccaaacca	aaacaacaa	48480
	aacaacaaca	acaaaaccac	ttgttcttac	agaggacttt	ggtttgattc	tcagaatcca	48540
5	catgatgggt	cacaaccatc	agttgcaggg	atccaaggtc	ctgtcttctg	tgggcaccag	48600
	gcataatagt	ggtgtacata	catgtataca	ctcatataca	taaaataaaa	agttttaaaa	48660
	aggaggctgg	gtttgtagcg	cagaggtaga	ggtaaaaaga	ctctagcttg	tttaagtgtg	48720
	acatgaaaaa	aaaaagacat	ttagattccct	gcatacacacc	atatccaaaa	attaactcaa	48780
	tgtgaatcat	aagctctgaa	agtaagaata	agcctagtat	gcactgtaag	gctctgggtt	48840
	cactccccag	cactgcaaaa	gatcatgaaa	ccagaaatgc	agatcctctg	aaccacagca	48900
10	tgggaatgta	actcagccga	tgcagtgctc	acctgtcgta	tacagagcac	aggataaatt	48960
	gatttgtggtg	gtgcatacct	ataagctcac	tacgtggaaa	gtagaggcag	gacgaccaaa	49020
	ggttcagtgga	catccttggt	cacatagaga	atttgaggcc	agtctgggtc	gctgggtctat	49080
	ttggaatgct	gtctcaataa	ataaaaagaaa	gaaagaaaaa	gaaaagaaga	agtcctatga	49140
	ttgtcttaaac	ctctgacctc	tgtgttcac	aagtctcctc	ctcaggaact	cactgggtcat	49200
15	cttgtgaaaa	cctaccccag	agtctctggt	cagaggaccc	aggctccagc	tgtggttacc	49260
	acatagatt	tttatactag	aaaaataaaa	tgaataagta	tgtatttttt	aaaaagggtc	49320
	agagctggat	atgggtgggtg	ctagttatag	catccagaac	tgagacagga	tagccatgag	49380
	gttgagaaca	gctagactat	acggtctcaa	caaacaaaag	taagggatct	gagtagatga	49440
	ggttttaatt	tttttctttg	tggttggttac	ctaactgtga	tggttggttt	gaatacatgc	49500
	atgtctgtgt	atcacttggt	tgctgaaac	ccaagggaagc	cagaggaggg	catcggtcc	49560
20	cccggaagta	ttattacaga	aggttgtag	cagccatgtg	ggtgctggga	atcaaactcg	49620
	aaagagccac	ctcgggctgg	agagatggct	cagtgggttaa	gagcactcaa	tggctgctct	49680
	tccagagggtt	tggagatcaa	atcccagcaa	ctacatgggtg	gctcacaccc	atatgtaatg	49740
	ggatccgat	ccctcttctg	gtgtgtctga	agacagctaa	agtgtactca	aataaataga	49800
	tcaaaaaaga	aaaaagaaac	agccacctct	ccactctccc	tttttaaaat	cctcttgctc	49860
25	ctgtccctta	atgttaataa	cacagggtata	tgatactatg	ccttggtttat	gaatagaaaa	49920
	tacacgtgct	aaagcaagtg	tgaaccttaa	atacattatg	ctgagtataa	ggagtgaagt	49980
	gcacacaaga	cttttctgct	caagagtatc	tgtatgaagt	attgaacatg	tgaactctga	50040
	aatcggggagc	tgaggaagat	atggggaggt	ctaactggct	caacatttct	ttttggaatg	50100
	atgaggatgt	cttagaactc	aaaaatggtg	ataactcagc	atatatacta	aaactcattg	50160
30	aattgtacac	tttaaatgaa	tgcaataaaa	cttgtctcag	taatgtggtt	tagaagatgt	50220
	acagacatgt	gtgtgtgtgt	gttaaaacat	ttcttggtcat	ggcaataaaa	atacagtttt	50280
	agccagggtgg	tttgtggctca	aaaaataaatg	ataataacaa	taataaaaaat	aatgaaaaaca	50340
	gaggtctggag	agatggctca	gagggttaaga	acactgactg	ctcttcacga	ggctcctgag	50400
	tcagttccca	gtaaccacat	ggtgggttcac	agacatctgt	aatgggatct	gatgccctct	50460
	tctgatgtgt	gtctggaaac	agctacagtg	aaagtcattg	caaggacttt	acaatagtga	50520
35	ccatgataac	attgaagcta	gacttgctac	tactgtctgag	tgtgtctgct	ggctctttct	50580
	aaggagtaat	gttagctttt	tgtoctaaat	ttgtttcctt	cctttcctct	ctcctctctg	50640
	tgttttttct	taacctctct	ttactttgct	ttccctctct	atctcctctc	ttaacagagt	50700
	tgtcctatgc	agcccaaatg	ccatcttctc	gctcagcct	ccccagtggt	gaaaaatact	50760
	ctttccacag	gttatgttag	gagactggag	tctgtctcag	cggggaggga	gcctgggtca	50820
40	agttctggag	tcaattcctt	ttctttcttt	ctttctctct	ttctttcttt	ctttctctct	50880
	ttctttcttt	ctttctttct	ttctttcttt	ctttctttct	ttctttcttt	taagacaggg	50940
	ttcttttgta	taccttggt	gtcctggaac	tcaacttgta	gctggcctgg	aattcagaaa	51000
	tctgcctgcc	tctgocctcc	aagtgtctgg	attaaagggtg	tgacaccacca	ctgcccagcc	51060
	ctgggctcaa	ttcttaacat	tgtggagaga	aaagtattgt	agctgttctg	gocacctgga	51120
	attactttgt	ttctgatctt	ttgtgtcagt	caaactcctt	tcacccatct	ttcctctgta	51180
45	ggctataata	tagactctcc	ttgcaatact	tggaatgtct	ctacagtcag	ctacatcctc	51240
	agtccctgctc	ctatatattt	tcctaagctt	ccttctaagg	tctttattgg	tttatgattt	51300
	acacagaaca	tttttttttt	ttgtctatag	catgcgttag	agtgatcgtt	gccagataga	51360
	ggaaagagaa	atgagagaan	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	51420
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	51480
	cagctactga	ttcctcctcc	tccctcctcc	ttcctcctcc	ctccccagcc	tcatgctctg	51540
50	cccatcctgg	acttctgcgc	atgtcctcag	cccagacctt	ctgctcttgc	ttctcctctc	51600
	cccagcagcc	ccccagttct	cttcctgaaa	ctctctaggt	actctcctac	acctcctctg	51660
	gctcctgctc	tgattgggtg	cacctgctgg	ataggcttgc	tccctgactcc	actgttctgt	51720
	tctcaattag	ggaccctcac	cctctgatat	accacacatt	tccctagtgt	ctccacctcc	51780
	cacccccacc	ctatacgcac	atacacactt	agctgcacac	ggatccctaca	ccagggactt	51840
55	cttacccttc	taatcctccc	caccggacac	tgcccaggga	cactgggggt	ccagagggtc	51900
	attgcccacac	ggacacacag	gagatctcat	caaggagatg	tgccctacccc	agagggtagc	51960
	tctcacatt	cacaagcaca	ccacttctgc	ctccagcttc	tactctctcg	cagggaagt	52020
	ccagcccgggt	gccaagtatc	cccaactaca	tcccaaaaat	tctcagacac	tgccagcctc	52080
	cagctgtcag	cctggccccc	gctggcgggc	gctgtctcct	ggcatagcga	ctagggtgta	52140
60	attagaaacc	cgctagctcc	ctaattgccca	gttctgagct	gtccttggtta	ccggctgccc	52200

ES 2 341 608 T3

	gaggcacaca	tagaggaaaa	ggctgagagc	tgagccaggc	tggcatggag	gtagccctag	52260
	tagacctaga	gaggactggc	atgtggccag	ggaccaaacg	tggcacagag	agggctcagt	52320
	gcaatctgcc	ccgtgggtgc	ctcccagcca	catccatttg	cccagaactg	tgacgtcaaa	52380
	ccagcccggc	ccattcattc	tttattcagg	tggcataaaa	atcactacaa	aaactttaca	52440
5	aaagagtctt	gggagctaaa	gggtcccttc	cttgectcag	tccccaagat	tcctggcagg	52500
	ggaggacaag	agagagaaga	aggaggaaag	ctcctggcag	tgttggcacc	tccaaatacc	52560
	agaggggtga	cttgggtgac	aggacacagg	ttggggacct	gaatgtcttc	agcaagggac	52620
	actctttag	ggttaggtcag	cctccaacca	tgaagtataa	caccaaggcc	agtctaagct	52680
	tgggagacca	acacttgtct	ctccttttcc	cacccagggt	gtctggaaat	tgtctaaaga	52740
	tggcctctcc	agcctctgct	tacaaatgtg	gagggacctt	aagttaggga	cttgccctaac	52800
10	ctacctctag	ccaaaactgt	gtccacaagt	gccagcccac	aaaagatcac	cccttgagcc	52860
	ccttgggaag	aaatgaagat	tcccatgcc	tgccttcctc	caggcccccac	cccacctgct	52920
	gcaagagaac	agcttctaca	ctggtgatgg	tccttcgggt	cccaccctat	cccacaaagc	52980
	tggttagaaa	gagtcacagg	agctgagagg	ctgatccagg	tggggactca	ggatgctgct	53040
	gcccaggggc	cctcctcact	tgggggagct	gaactggggg	tagtcttctc	ccatgcgggg	53100
15	tgcaagtctt	aagtcaggac	caaaggctct	gcctccatgg	aagtcagctt	tgtcattctg	53160
	gcctatgagc	ctgttgctcag	gggaatctcg	ctgttcctgg	agctggggca	gcgcgctggg	53220
	gttaggggtc	ctcacactgc	ccacaaagag	gggcacgcct	atggtgtcct	ccatgatgaa	53280
	gaagaggaa	ggctgggttca	cagtgaagga	ggagagggac	attcgattca	tggctacgct	53340
	ggtagctgcg	gtgcctcca	caccagcctc	gtctagctcc	atggtagact	gatgttgcac	53400
20	gctagacacc	accagattct	gctcagagat	cccacgaagg	tctgggcccct	ggaacaattc	53460
	ctgcaggcct	gcccagaaca	gcagatgact	ggtcagtgct	gcccacaggc	tatgtggatc	53520
	tgtctagcat	cctggctaaa	gggaacactt	gaaccacgcg	gttgatttga	atctgttaga	53580
	cctcagctca	gacaaacactt	ctagaaaactt	tttttttttt	tttttaaatca	tttttaaatca	53640
	ggatctgcgc	taggtacagg	acagaaagtc	tagaggagca	tatcaaatgc	tccatccag	53700
	gaagcagggc	cacctctggc	tcaggcacac	tggcagctcc	cgtactctgc	ccagaccacc	53760
25	taggggcacc	ctatcccca	gctccttacc	cagttggctg	agggttggcca	ccaggtccag	53820
	ctgctgttgc	agatggagtt	taggcagcca	caccttggtg	ggcctctcct	gcagcgaggg	53880
	atggtacaga	gtatccacagg	tcaggttggc	gtacacctcg	gacacgttcc	actcaaaata	53940
	agtgggcac	acgaccacaa	agctcatggt	gttcttaaa	gggaaatgag	ccacctacag	54000
	ataagaaaag	gagagaacat	gaggaccaga	cagcacctgg	acctgtctgg	agctctgggc	54060
30	aaaattactt	ctgtactttt	gagacaagag	ccagaatttc	agggttagca	tgcttttact	54120
	taactgggtga	tgaggaataa	taccacttac	cccttttgcaa	ggtgacatgg	gaccaaatga	54180
	gataatgctt	ttacacctct	ctgtgtgcac	acataagcat	atatgtttgt	atcggtgtga	54240
	gtgtgtttgc	tcattgggtat	atggagtcag	aagttaggtaa	acatcagtcg	tcttcctaca	54300
	ttgctctcca	cttttttttt	tttttttttg	gtgttgccat	ctttttgttg	ttgttatttc	54360
	aagacaggct	ttctctgtgt	agccctggct	gtccttggaa	tcactctgta	aatcaggctg	54420
35	gcctcgaa	ctgcagagacc	caectgcctc	tgctctctga	gtgctgggat	ctaagatgtg	54480
	tgtaactaca	catagctccc	tcttttttgg	acacagggtc	tcattggatcc	caagctggct	54540
	ttgaaatgac	tgtttggggc	tggagagatg	gctcagcggc	taagaacact	gactgctctt	54600
	ccaaaggctc	tgagttcaaa	tcccagcaac	cacctgggtg	ctcacaacca	tccgtaacaa	54660
	gatctgactc	cctcttctgg	agtgtctgaa	gacagctaga	gtgtacttac	atgtaataaa	54720
40	taaattaa	tttttttaaa	agagaaagaa	atgatggcta	catacttctc	tctcgtctct	54780
	ctgccccaa	tgctgggatt	acagagctgt	acaacaagcc	caagtttgtt	gtgtttttaga	54840
	catgctaata	gttccaggc	tgctctcaga	ctctctatgt	aattcagaac	gaccttgaac	54900
	ttcttttaag	gtttattttt	atcttatgtg	tatgggtatt	ttgcctgagc	atttctctgt	54960
	gtaccgtgtc	cttgagctac	cctcacagtc	cagaggaggg	caccatttcc	ccctgaactg	55020
	gttgtgagct	gcatggtggg	tgctgggaat	caaaccctgg	tcctctgcaa	gagaagccag	55080
45	taagtactct	taactgctga	gccatttctc	caccttgagc	ttttcttctc	cctatctcga	55140
	tctaaaagta	ctagggatgg	cggatgtgcg	ttcatgtgce	tggtttatgt	gttgctaaag	55200
	gttgaacaaa	gggctttgtg	catgcccaggc	aagcactcaa	caactgagct	acacatccc	55260
	acagactttg	actcttctag	tagtagtgct	tccactacag	cctgagttct	ctatctgctg	55320
	tcagcaagct	gtacaaaaca	gctatgggcc	ttcctgtcct	tgctctcag	ttctctccgc	55380
50	aggtggggct	actggcttcc	aaaatgaccc	atagaggagc	cacagcaaac	agtaggaagc	55440
	ttgcccctcg	tctttcaccc	tctcccagag	agtcagctat	aattcgagtt	tttttttcc	55500
	ctctctctct	ttaaacagga	tctgggtatg	tggccctaac	tatcttcaac	ttcagtcttc	55560
	ctgcttcaac	cttctgagtg	ctgggattat	ggtgtaagcc	accacactca	gctcacacaa	55620
	cctttttttt	tttttttttt	tttaagaat	ccatgcagtt	aggacagcat	ggaaatgacc	55680
	aggetcaggg	ctccctgggt	accagcataa	tgctgagcag	cgggtcctct	gccagtgggg	55740
55	ggatggaaag	atggagccag	aggatcttcc	ctctctgaac	ctcaatgtcc	cacagtgaga	55800
	cactcatgtc	cactgggaga	tactgtagta	ttcaaggaa	aagcaacagg	aaggtgagag	55860
	ctaagtggag	ctgagcaggg	tcgtatcctc	tcaccacggg	ctacagagaa	gtctggctgc	55920
	cccctccaca	tggtcctcct	ctgcagaact	ggcaatgctg	ggcccggtct	gccagtcac	55980
	actaaccaac	agaatggatg	agcatgtgtg	gtgccacaca	cctgggaccc	cagcactcag	56040

ES 2 341 608 T3

	acagctgggg	cagaagggtc	atgagtccaa	agcgaacttg	tgtaacattg	tcagaccctc	56100
	gaacaaacaa	aactagcccg	tcctgttata	tcagccacag	atgatgggcc	caaggatcag	56160
	tactctagcc	aaggagtcac	ggttaggcta	gaagcaaggg	aagccttagc	tgagacagct	56220
5	tggcaccggag	cttcatccaa	tcagaatgtt	cagagcaata	agctttgaaa	cccgacttcc	56280
	atctatgaag	cactgtgttg	gaactcctct	cttcccttac	gagcagggcc	ctggctcctct	56340
	tgggctccgc	taaaacccca	gcacagagaa	cagttacctg	gcacgtgaca	aaaactcaat	56400
	atattttctt	tgaggagatg	aacctcaaa	aagctgtgtc	ctggatagac	acagcataat	56460
	aaacccttca	ggagctacct	accaggggac	cagactttac	ctcccagtac	caggcctcgt	56520
	ttgccagcca	aaggcaaagt	ccagactgac	ctgtatctca	ggttgtctca	gcaggaacca	56580
10	tcgaagagga	tatgacaccg	cgtgcatcat	gtccaccgac	actgtgaacc	gctcatccag	56640
	gtggaagaaa	tctttctggg	tgaggctcgg	gtcaaacttg	gtcctccaga	aacctgcagc	56700
	caggcagagg	gcaggagcca	tgtaacataa	aatcagcctn	ctgcctgtct	tgcctagaac	56760
	ctatnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	56820
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	56880
	ggaaaaagga	atcttaaaatt	agaagatgcc	ttgataagat	tggtatgtag	gtatgtctca	56940
15	ctaagtattg	atgtggaaa	tcacgaggga	ttggttcacc	ctgggcagat	ggcctggggg	57000
	atataaaaa	acagggtgaa	caaaccacaa	agcagtagtc	ctcaatggct	ctgtctttag	57060
	tttctgtctc	aggttcctac	cttgacttcc	ctcagtgaa	gcatgtcaca	tgagagttgt	57120
	aagaggaaat	aaaccctttc	ctccccacat	agtttttgg	tatgatgtta	tatgtcaaca	57180
	acagaaacta	taactaatat	agttgggttt	ctttttttgt	ttgtttttgt	ttgtttttgag	57240
20	acaggggttc	tctgtatggc	cctggctgtc	ctggaactca	ctttgtagac	caggctggcc	57300
	tcgaactcag	aaatccacct	gcctctgcct	ctgcctccca	agtgggtgga	ttaaaggcat	57360
	gcgcaccat	tgccctggctg	gttttctttt	ttttttaata	catttataat	gcatttttaga	57420
	tttaaaaaaa	aaaatggcca	tggtatataa	tataaaaaga	agtgtttaca	aatcaccatg	57480
	tgcccttgcc	ataaattatg	taaaattttc	catatggaca	tcagtctcaa	gcttacaatc	57540
25	tcagcactca	tgagcctgag	gcagaggcag	gaggatgggtg	agctcaaggc	cagcttagtc	57600
	tacataacaa	gatcctgtcc	aaataataac	aacagtaata	atttcataca	tagaactaga	57660
	agggggccact	gcaaagacag	tatgacaaaa	ccactggccc	tgccataattg	tatttttaaat	57720
	aactgtcctc	ctctctgtaa	ttttcagttt	gtaattttta	cataactacc	atgtattctt	57780
	tttgaatttt	taattagttt	tttaataata	caaacaagct	aagtgtctaa	aatattttca	57840
	tatgaacatt	ttcaaggcac	ttgatacata	cctcagattt	gccctccagg	tgagcagtac	57900
30	caattacgtg	ccaccagcaa	tggttagcttc	cttttttccc	taccatctga	ttctgtttca	57960
	gtctattcgt	agttctgac	ttgttatata	cctttttatt	gtttccctgg	gttccaacac	58020
	gtcccagttg	agtgtttctc	ttgaattttc	ttagcagctg	tttcattaat	ggcacagaag	58080
	aaggattaca	gtgttaacta	ggatagactt	tgacaaagaa	ctatgagaac	atatcttatt	58140
	atctttgcat	aaattctttt	taatcaaa	tctcctctctg	cctctctctg	ttcccatctc	58200
35	agggagtagg	tctggccact	gatgagtgct	caggccacag	tacagggtgtg	cgtgggtctg	58260
	tcctgttggg	aagggcacat	ctgtgttgta	acaggattcc	tgtcttaaca	agccttgctc	58320
	aggctctaag	tggtcctgag	ctagctaact	gcccttggct	ttcccttgat	taccagataa	58380
	ctattcactc	ttctcatttt	gcagagcact	taccaggtag	ctatgtcctg	gaagtacgaa	58440
	tgagtccttc	tattgttttt	cttttaactta	aatcccat	gaaatgcgcc	agggacactt	58500
	caatccaagg	tacacttttg	ctaagaatc	actcattttt	atatgcaaaa	tgtaacctat	58560
40	taactgcagc	tgatatggta	catacatatt	ctctcttcc	attatccact	aataggtagc	58620
	taatgcgaaa	tattgagtaa	tttttaaaaa	tcaatactca	atttttttaga	aataattaga	58680
	gagacattca	actctgacac	cagcacccct	ctcagttcct	gagccttcc	ctgccggagg	58740
	agaatctata	aataactcac	gaagctgaca	ttactcactg	tgttgagtc	atttttttct	58800
	gagaaaattt	tagcaactgt	tctaataagag	cctgccagtt	atcagtagtt	gagaatgcaa	58860
45	gtcaactttt	aattatgcag	acgctgatta	ttcagaacgac	aaattgttgg	tgccctgcacg	58920
	gctccttcc	gctgcctacc	tttaaccggt	ctcagtgctc	attagcacat	gttcagaa	58980
	gtaggctttg	gaggggagg	caggcactca	aaccagctaa	gcacttagag	aagctctgat	59040
	gaaagatgtt	aatgcagttt	gtagaattat	tgactaaaat	tgagtcattt	ggattccctg	59100
	tgattgtat	ttacatgccc	tgctccctgtc	ccccatagca	acagataata	ggattgtctg	59160
	cagagagaca	acatagttct	tatatttaat	tttttccctt	gtcgaacatt	ttcacatgat	59220
50	ggttcgtggt	gtttcccttg	ttcattacat	ttgtatccag	actagttact	ctgtataagc	59280
	ggttagttag	gattccctggc	acgcggacag	tgacaccaca	gttgtctgat	cgtttccac	59340
	tttttttaca	aaccgtttgc	cttttaagagt	cagtggtttg	cacatttcac	ccagattatt	59400
	ggaaatatta	tttccctcct	gcttaaacg	aagctgtgat	cataatttaa	gcctttctag	59460
	gtagccgatc	ttacatgtat	catacctatt	tctggcatat	gtttgtctat	tacaaagacc	59520
	tcgtaggtat	gcagttagaa	gcctctagtt	aaatgaaatg	ttgcgtgtgt	gatgaacctg	59580
55	gagtggggat	ggccttttgc	gtgccccaa	gctgttgtgt	ttcacacagt	tgttttctgc	59640
	ctcctctggt	ctatcactat	cctgccactg	ccagaaaacc	ctgctgtgtg	ttcccccgct	59700
	ggaggatctc	tgcttctgaa	cttctttggc	ctgagaaact	ccataaccaa	atcagttagc	59760
	attttgttta	aagagcaggt	aggctgttag	agcttgggtc	ttacatgtct	cccaggtcca	59820
60	cttgccagcg	ccttgaccac	tgtaactttt	tgtaaccaa	ctcatctttt	gctgectgtt	59880

ES 2 341 608 T3

	ttttgggggg	tttttttggg	tttgtttaag	ccaagatcag	ttatatggcc	caggctgagc	59940
	ctctcttccc	agcctctcaa	atgttagaat	tacaagcatg	catccctcag	catacctttc	60000
	ctttgctttt	tttaaaatag	agttttgcca	tagcaacaga	aatctaacct	aaactaagcat	60060
5	agccgtgcac	atgggtatgag	gaactcacat	atgtgtgaat	ggaagttcat	agagaccggc	60120
	atcactgcct	agaggccct	ttcttccttc	cttgagtttg	tcgtgctagc	tgactgtact	60180
	acaaaagagg	ttgtctgagg	cataagacta	ccttcaataa	aacatgcaca	gacagtttgc	60240
	ttctctgaga	tttcagagca	gtgactacct	tcaataaaac	atggacagac	ggtttgctta	60300
	cctgagactg	cagagcagtt	tccaaaaatt	ttagacaaag	ggtaggatga	agaaggctgc	60360
10	ggggttttgc	acacacttaa	ggtgcgtaag	taaataaact	gagctacact	gacaggatgc	60420
	tcgtttctagt	agccaaccaa	agagcagttg	aaccaaagca	cctagacttc	aaacatcgtg	60480
	gggagataat	cttaggagtg	ctatgcttct	gcgtcctaca	agtattatga	aactgtctag	60540
	aaagcacccc	actggtaatc	cctttttgat	tatttttttt	ataaattcta	gtcttggggg	60600
	tttgagtggc	tcacagacat	aatggttagg	cttcggtgtg	tgetcattca	ctttgcttcc	60660
	tggggaccag	agtttgcat	gagtcagtt	ccatctgatt	tctgtcggat	ccggctgcag	60720
15	agccatgact	cagatgggct	tcaggcccgag	ctgctcagtt	catcttctgg	ggaatagatg	60780
	acaaggacgg	gacaaatgtc	ctgacgcaca	tttccctctg	ttcttgcact	tccagggtct	60840
	aacgagagca	tcattaccaa	cagcaggcag	atacgccttg	ccacaggcat	cttccctgtt	60900
	gtcagccctc	tgaaccactc	ctgcaggccc	aacaccagtg	tgtccttcac	tggcactgtc	60960
	gccaccgtcc	gggcagcaca	gaggatcgca	aaaggacagg	agattctgca	ctgctatggt	61020
20	gagccagcct	ttctttccac	taccctgctg	tgcctcacac	ctcacatgaa	aaggataaag	61080
	ggacaggaat	cagcagatat	gggcccagtg	cctctactca	tcctctgagt	ctttcctcgt	61140
	aaagggcaatg	catccttggg	ccaataaaaa	aggtcctctg	gctgtaataa	aaaagccggg	61200
	tgagggcagtg	gagccatata	cctccatgcc	ttgtagacag	cctatcctga	aaatgagcga	61260
	ggagcacttt	cttggtctct	ttcttctctg	cccagcagct	tggaaacgta	tccactttca	61320
	cccggtgtttt	gttgtttttt	ctgagatgat	agggcagagt	acccaacctc	atataggcta	61380
25	ggctagtgtc	tatcactgag	ccaggacccc	aaccagcac	caccatgcca	gtcacgtgat	61440
	gactaggcca	gccctcggg	agagttaggc	ttgactctct	tgggtgtgact	aggaactgtg	61500
	ggtaatctct	ctccagggcc	tcacgagagc	cggatgggcg	ttgctgagag	gcagcagagg	61560
	ctgagttctc	agtacttctt	tgactgccgc	tgtggggcct	gtcacgctga	gacactgaga	61620
	gcagctgcag	ctcccagatg	ggaagccttc	tgttgtaaga	cttgacagagc	gctcatgcag	61680
30	gtaaatctct	gctgttccca	ggggcagggc	tccagctaaa	ggttgtcagt	cgccaggaga	61740
	accattcctg	cttgccttct	tgtaaactcc	ccctacatgt	cgccccgtcc	tgcagaaaac	61800
	acagggttgta	tttcctaata	ttttccctat	aagtgcaca	aaatcttaaa	ttacacaaag	61860
	ggaccaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaagccc	tagaaattta	cttgctcaaa	taagtcatca	61920
	aaagttgtgc	atcaggccta	gcacttgggt	actggttaacc	ctagcactca	ggaggctgag	61980
35	gaagaaggat	ctcaagtctg	agccagctct	caagtgcacac	cccatctaag	agatcaccat	62040
	tccaaggagc	tatttcagag	atggtttaat	ctggggaccc	agattgtgga	ttttctgtct	62100
	gttcaattcc	atctctctgt	gctggcctca	tcagacacac	tctgtagtaa	ctgtgggaaa	62160
	atccgaccca	catagttttc	cctcagcctt	tgaccagag	ggaagagcca	cagtggagag	62220
	catgagagca	gacccttggg	tgctactgcc	aggtaatggt	gtagacactg	gagcttcaaa	62280
	cattcatgcc	ccaatgcaaa	atggtctcca	caccagagca	tggcattctc	attgaaata	62340
40	agtaaatgga	attggctgtg	ttgaaaattg	taaagccaag	ggtcaagaat	gaagccttcc	62400
	ccagcatggt	ttgttttgtt	ttgtgtttta	ggcagcgctc	ctctgtgtag	ccttggctcc	62460
	tgccctctgc	tacctctccc	aggtgtgcca	ccatgctggg	cctaagcgcc	ctgtgcatta	62520
	gtgctccctc	gatcctgctc	actcttgaga	cagctcttct	tctactctgt	atccccagat	62580
	aacctagagt	tcacttcaga	gcccgagctg	gcctcaaaact	tgagatcctc	gtgtcccagc	62640
45	ttctcaaagt	cagtgatatt	tacaggccta	cacctggctt	tccctgatag	attcctagta	62700
	agatgattat	cctttgagcc	atatctctct	tctgttctct	cctctcttcc	tgcagggttg	62760
	atctagaatt	tattctaaag	ctgactggcc	tcagaattgc	catccttctg	cctttagnnn	62820
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	62880
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	62940
	tgcccttaaga	gttctttgtt	tatgggaatt	tatgggaatg	ttccacagaa	cccatccagc	63000
50	ggagttcttg	ctgttgtttt	ttaatcttta	ttcatcttgc	gtgtgtgtgt	gtgtgtgtgt	63060
	gtgtgtatgc	cgcggtgctc	aacttgcaaa	attgcaaaat	tcagtctcct	ctttccacct	63120
	tgtaggtcct	ggggatcaga	ctctgttagg	cttgggtgta	ggtgctttac	tgagccatct	63180
	tacaggcccc	ccatggacaa	ctttttcttt	gaaaacctgt	ttctggcttg	ggtgtgatag	63240
	ctcacacctg	tgaccctacc	accactcatg	aggaagagggt	aggaggacta	acagaattgg	63300
55	aagccagcct	ggactacaca	gtgagtaaag	gctatctata	tactcaccac	atggcaagac	63360
	cccgttttaa	aacactgggc	aaagtgaaac	aaaagtcaat	taatttcaca	taaagtcaat	63420
	agcttcatta	acggcctagt	tatctttaaa	actgtatgca	ggttagtact	tggtttcaat	63480
	tttattactt	tttctctgga	acatttaaaa	gtacttttagg	ggctggagag	tcagttaaga	63540
	acagtggctg	ctgcctaaag	actggagttc	actcccaagc	acccaggtgg	caatcacaac	63600
60	tgtctgtcat	ctaattctag	gggatctgac	accctcacag	actcacaggg	agtggaaacac	63660
	caatgtacat	aaaataataa	ttaaaaaaat	gaaataaaat	accaggcaag	gtggcacacg	63720

ES 2 341 608 T3

	cctttaaccc	cagcactcag	gaggcagagg	caggcagatt	tctgaattcg	aaggcagcct	63780
	ggtctacaga	gtgagttcca	ggacagccag	ggctatacag	agaaaacctg	tctcaaaaaa	63840
	aaaaaaaaaa	aaggacttta	aattgggctg	gagagatgga	ttaaaagcat	tggctgctct	63900
	tcccagaggt	cctgggttca	attcccagca	ctcaaatggg	ggctcacaac	tgtctatata	63960
5	aacgcaatct	aacaccctct	tcaggcatgc	agggtacatg	tagacaaaac	atccatatgc	64020
	ataaaaatca	taagtaaagt	agtcttttaa	tgtatactag	aagctgggtg	gtgggtcatg	64080
	cctttaatcc	cagcacttgg	gaggcagagg	cagggtggatc	tctgagttgg	aggccagcct	64140
	ggtctgagta	aatagagcct	tgtacttcta	cttatcacta	cagttacatt	ttataacttt	64200
	gggccctagt	gcttccattt	tccactgttt	gcttaaccac	tggggcctga	agcttttgtg	64260
10	ctgacacttt	tgttcgctaa	tcatacaggca	accaatgggc	tctacactcc	atcaccatca	64320
	acacaaacaa	aacaaacac	aacactacgg	atcctggcat	ggtggaacat	ctttagcccc	64380
	agtagctggg	cttgagttca	aggccggcct	ggtctacata	gcaagttcta	ggatagtagg	64440
	aatatcctcc	aaaacaaaa	actattttat	ttatgaacaa	aacatgtaaa	gaaagaaaaa	64500
	aaactgcaaa	tttatctatg	aatgaagtct	aagtaatact	tcaatattgg	aaatagcttt	64560
15	ctaaaaatatt	tttattttaa	gaaaactcag	caaattattc	aaacaacctt	ataaacgttc	64620
	gttataaaag	taaagaatta	tttgcaattg	ccttaagggt	ccaagggtggc	agcctcttaa	64680
	aattcagaac	aatccaagct	tcacattcca	gttcaacatt	tctacagccc	taacgtattc	64740
	aaatacctcc	attctgacaa	ctgtttccccc	tcttcttttc	ttctaagctg	cttagatgtc	64800
	tgtcccaggc	ttttcatgat	tttagtcatt	cacacaacta	gcaaacatta	tctagggact	64860
	aaaacttgcc	agatactggg	atatcaccct	aaagggggac	tgaaagtagc	tgcaaggctac	64920
20	agtctctaca	atctectgaa	tgaatacaaa	agtagctaat	atttaccaaa	taaacatgta	64980
	cacctgtgtg	gattctagc	tgtactagca	gaagctaaac	actaaatcta	gaaactcagt	65040
	cctccaaacta	gcccttgct	cggcttcagc	ctcattttta	caaaacaggg	aaagagtttg	65100
	gaatgttgcc	caaagccata	cataagtga	caaaaaggag	ttggagtctc	caaatgcatg	65160
	gatttgggct	agttactttg	ccaaccaact	cagtaacaac	tgagctgaac	aggaacactg	65220
25	tggttagcaaa	agaaaactgga	actatcaatg	gcctctagag	caaaaatata	tttaaaaaga	65280
	aaaaaacaaa	caaggcctgg	caaggagact	gtgagaagag	tgtgctgact	gaaattgact	65340
	agttcagcca	acaaaagact	attccagggc	tgggtgagatg	gctcagtggtg	taagagcacc	65400
	cgactgctct	tccgaaggtc	aggagttcaa	atcccagcaa	ccacatgggtg	gctcacaacc	65460
	atccgtaaca	agatctgact	ccctcttctg	gagtgtatga	agacagctac	agtgacttta	65520
30	catataatca	ataataaat	ctttaaaaaa	aaaaaagact	attccagtgg	ggatggaaaa	65580
	gttaagtgtg	gagttaaaat	atacttcaac	tgggtagggga	ctaggtgtcc	agagtggggc	65640
	aaaaggatgc	tctgtggtag	agggtgectgc	tgtgtaagcc	cagctaactg	agctcaatcc	65700
	acagaatcca	cagcggagtg	ggaagagaaa	caacgtccca	gagttgtcct	ctggcatccg	65760
	acgcacattc	gccatcccca	agatgtcata	catatgtgta	catactacac	actggcgcac	65820
	gogcacacac	actctttttt	aaaattcaga	ctatagggga	cataaaggat	ttgtctctgat	65880
35	atatgttcaa	ttgaaaatga	ctttgaagat	agagggcaga	tcgaagggaag	ctcagcagga	65940
	aagaattaat	aacatgcagg	tgaagggcta	taaactagtc	tgcaaggggc	cttggctcga	66000
	caaaaaaatc	tatgggggtt	gccggtaaaa	taaggaaaaa	gttgtcaaca	tgaacacag	66060
	aacactagca	agagaggagt	gttagcagaa	agaagccaac	aagctcaaac	aattaggtcg	66120
	gctgaaaaat	tttaaaatgt	cttctgattt	ggtctactggg	aagccactgg	tgacttcggt	66180
40	cagcgttttc	tctctcgtga	ccagagagat	gtctagtagc	aataatgagt	taggaggatg	66240
	taaaagaagt	aaaacagccg	aaaacaagtc	caaaaagttt	ggggtgatgg	agaaaaggag	66300
	gaaacagagg	ccgcogaaga	tagacagcgg	catgtttatt	tgtcttgttt	tcttagatgt	66360
	aaacaaacta	aaaaaactcg	tgagtcttc	tgccagtacc	gggttgcttc	cagcatcttc	66420
	tgatggtctt	agagaccccg	ggatgctccc	ccgcggccgt	ataatttcct	ccctgacgct	66480
45	ctcccgatcg	acagcggctc	cctcccgggg	tctctcttgc	accgctccaa	ggccgcgctg	66540
	ctagggccat	cgagcccgtc	cagggtcgct	tccttacctc	gatggccccc	tcgctcaggt	66600
	gtcccaccat	ggctgcaccg	ctaactcccg	cgctcgcgct	cttgaccgcg	ctgagcttct	66660
	ctgcccgggt	cccgcgggct	gctcaacgat	tggcttagagc	aactgtgcgt	gccgatccgc	66720
	ccccagcgtg	agcgcgggtc	gaggggaggg	cctagacgcc	gatagccacc	gcattggcta	66780
	ccgcgcggca	ggcagagcac	gtgactcttc	cgaggccggg	ttcgaggcct	agtggcggga	66840
50	tggcgggacg	tgagggcggg	gcgctgggtc	gcagtgccgc	tgtgtcagcg	cgggtgctact	66900
	gagttgttcc	cccgcagcgt	gtcggaaact	gtcccgccta	gtcctttggc	ggacagacag	66960
	aatggcaacc	caggggaacg	tcggagctct	ccctgggtaa	ctgctgctaa	atatagtcaa	67020
	agcagtgaac	tggttacttc	ttcacgcagt	gcgtgcccg	cgccgggtgc	aggcccagag	67080
	cttggcactg	tggtgataaac	aagggtaaatc	agactcagtc	tcggccctct	tgagttccac	67140
55	ctgagagtgg	tggtcgcaag	gaacccagcc	tcaaggatgg	tagacgcgat	atggggcaca	67200
	catgtggagc	tccagagtgg	gggtcaaaaa	tcaatcaggc	tttcgagagg	cgatgcgggt	67260
	tgaactgagt	taaagtgtgt	gtagaaattt	gtcaggtgga	ttccagtggg	gatagtgtatg	67320
	ttcctaaaag	cccaaatggc	ctatgcaaaa	gtattggaga	gcctggcggtg	ctggctggct	67380
	ctgatctggt	tgtaatccca	gcctttggga	tgtagaagca	gcaaaagtcc	aaggtcaccc	67440
60	ttaacaccgt	tgagttcgag	gtcaacctga	actaaatgag	accctgaaaa	atcaaaattt	67500
	gggacccagg	cgtgggtggca	ttcgaggtaa	aagcaggcag	atctctgagt	tcgaagccag	67560

ES 2 341 608 T3

	ccaggctaac	ataagatccg	gtctcaaaaa	aaaaaagtaa	taaaaataaa	aagggagaga	67620
	ggctatatga	actgaaagaa	agacctggag	atcaaaacag	aaaactgagc	cgtctaagaa	67680
	atgaaaaatat	ttaacttcat	agttgctgga	gtaagaagtc	tggaaaactt	tgggcaacta	67740
5	aggtaaacag	gtctagaaag	actggaatag	tagccatcta	ctgggtatttt	gatctctgtt	67800
	tgtacaacca	caacctacta	tagtttctca	aacagttcca	aagaatatgt	ctgggtgaat	67860
	tggtagcaca	ccacagatta	actctccttc	agcatatcaa	cagctataga	aaaccccaga	67920
	agaaatgatt	ttggttgctg	gtcacttggt	aggatgaaat	ctcgattttc	tagaactatg	67980
	cattaataga	aagctgaatc	ttcatgttct	gactttacag	agctgctgca	gcatggatct	68040
	accggtggat	gaatgggaag	cctacctact	taagaagtgg	gcttcaactc	cgaagtctgt	68100
10	gcaggacaca	attttacacg	cagagacttt	gagcgacatc	ttccttccct	cttcttccct	68160
	tcttcagtaa	gtgaatggaa	acttcaggga	aattttggtc	tggaaaatgt	tctgccttgt	68220
	catttggtct	gaatatctct	tttttatagg	agagagttag	tttatattct	ttatagtatg	68280
	gggcatttag	cagttactgt	tggttttcac	gtttctccct	agtctgtgat	tactagaatg	68340
	ggtaggcact	aactgctttc	ctcttttggc	atgtgttata	cttaaggaat	gtagtatctt	68400
15	gctgtcgtcc	cagtgtgtgc	actcatagga	tctggtgcag	gttgtgtagc	tgcccttaga	68460
	agctcattca	gtcctaattg	ggagaaagaa	ccctggcact	tgggtagtgt	agaccanaa	68520
	cttctcaagt	tctnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	68580
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	68640
	tccaagtgcc	actttactgc	aatgtgtcac	cacatccaga	gttctgtgtt	tgtttatittg	68700
	tctgtttttg	agacagggtt	tctctgtgta	gcctgggctg	tctctggaact	cactctgtag	68760
20	accaggtcac	cctcaaattc	actgagatct	gcctgctctc	gcctccagag	tgctgtgtga	68820
	cactaccacc	accatccag	ctttctatat	tgtttttcct	atggcgtttt	aaaatagcca	68880
	ttatacgtgt	gtttatcatc	taaagtcctg	gtcccaaaa	gagatgagag	gggctgctaa	68940
	gggtgaaaagg	attacaaaac	cttatcaatt	ctgttcaaaa	attaaacctc	agagtgggat	69000
	tagctgcttc	tttcattaga	attgctatca	gaattcactc	aggccttggt	tgctgtgtgt	69060
25	attgaagaag	tctcttcttc	atcaggtcag	tgactccctta	gctcaagtac	atgcaaatag	69120
	cagtattgat	aactgttctc	gcttaggaat	aaaaatagaa	ctgacttcca	caggggaatg	69180
	atgtgctgag	ctgtagcaac	gaatcttgca	caaatctctg	cagcagggac	cagctagtct	69240
	ctcgctgca	ggaccttcag	caacagggtc	gcattggccc	gaagcttctc	cgaaccggta	69300
	aaccagggtg	gattggctcc	ctcgccctag	gcctcagccc	ttcccttggt	tatttttgta	69360
	tcaccttgcc	ttactgagca	gtcctcaata	aatgactgag	gacttgaatt	taattatccc	69420
30	agcaccagcc	acaagatggc	tatgtaggcc	agttagacca	gactgtgacc	agctgttact	69480
	ctggtgcccc	tgaagtctt	cctgatgggt	taagctgtgt	ctgctgcgcc	agatagttct	69540
	agcagctcga	gcaccagaaa	ggctgtctga	cttccatggg	ctttgtgtgg	ctccagaggt	69600
	ccaatggcat	catctgattc	ccagcttaag	gacctaaagt	ccgagaaggt	tgctctgccc	69660
	tcagcagcag	cagcaagtcc	tgagtgtctc	ctgggctcgt	gggtgtgactc	aggagtagag	69720
35	ctcggtagct	agcctgagct	gagagctgag	agaaagaaa	gactcctctc	ttttcagaaa	69780
	gggatttgca	gaactcgatg	ttagaccctg	acatggtagg	aatctgtttt	gactattcta	69840
	gcctatgttc	tgaaattgac	ctttagccta	gagtcgaaga	aactaatgat	tacaggagga	69900
	atgtagagtt	gggtgttaaa	tgttgggttg	aaaatggatg	ttagaagccc	agggtaaaatg	69960
	tgaggaaagg	tcacttaaca	cctcttttac	tgaagagaaa	aacataagca	accaacagct	70020
	tccctggaat	gcccggtcgt	tgactccgtg	agataaagag	gcattttcac	tttgacctaa	70080
40	ccgatatagag	ccttgcaacg	tggtctctcg	tgctccaggac	tagatctgta	tctgttgtga	70140
	ggcatttttc	ctttgaatcc	atagagcaag	ccattcagca	gttgttgctg	tgccgggagg	70200
	ctgctgagag	cttcttgtca	gcagagcaca	ccgtactggg	ggaaattgaa	gatggcctgg	70260
	cccaggccca	tgctacacct	ggtatgctac	cttaggtata	gccggagtcc	tccttccctg	70320
	ccgtgtgttc	agtggggccc	ttgccttgct	tgtttggttc	tctcttgcca	tctgaattga	70380
45	cgctcttctc	cctcccattc	tgcatctcct	gccccagag	ccttaggcta	atgggtgttc	70440
	ttttccggaa	tgagacattt	ctcttctcac	agggaactgg	ctaaagtctg	ctgcccattg	70500
	acagaagagt	ctccaggtgg	ttgaaactcg	ccatgggcca	tccagtgttg	aaattggcca	70560
	tgagctcttc	aaactggccc	aagtccctatt	caatgggtag	gcctttcttt	ttcctagtgt	70620
	ttggccaggg	cacacagtgc	tctgtgtttt	ctaggtgct	tctgtgtatg	gctttttgct	70680
	acagtgtctt	aaagcatggt	gaaactcttt	tatttctctc	ttaggacaga	tatttgcctt	70740
50	ctgcttcact	gatagacttt	aagctttgaa	ttccttccct	aggatgtgga	gaaagccatt	70800
	aggtctgcat	ggagcttccc	agggaggatt	tggaggcagc	ctcaccgcgc	tctagcattc	70860
	ctgtctgctt	aatcacacct	cccttggtcg	cctcagtoce	tgctctctca	actccagggc	70920
	tcggcccttt	ccctgggttg	cctcttattc	cttttaaaag	agtgggtttc	aactagaagg	70980
	gattgcaaat	ggcatttggc	agtgtttaga	gacagttttg	attgttatgg	ctgccagcat	71040
55	ctagttaaagg	ctaaaacctac	agtgcacagg	accgcctcca	cagtggagag	acccaagtta	71100
	gctatgtgaa	ggctgagaat	ccctgctttg	gagattaaaa	aaggaagctg	agggaaaccac	71160
	tcagttagaa	gcacccttgg	tggcatgcac	aagggccttg	ttctgtccct	agctctgcac	71220
	aaaaaataga	atacaaggaa	gagtaacctt	aattgagctg	tccctcacc	agtgtgccac	71280
	tgaggtcact	tgaagggaag	tctagcccca	atttagtatt	ttttgtggct	gccatacctc	71340
60	cagccttgat	caaactctcat	ggtatacatt	ggtaagaaaa	aggggttgaa	acatagacct	71400

ES 2 341 608 T3

	gatactcggg	catggaaaca	gtatgtttgg	tcagagagag	cgaaggacct	gatagacgag	71460
	ggcaatatca	gagagagggc	atcagtcggg	ttagacacga	gcattccaca	gtgagcagct	71520
	ctggataagc	ttttataaat	gctggttaag	gttttgaaat	tgcccaattt	tgtcaggatc	71580
5	ccagagtcta	tcacaaacat	acacagtttt	ctcaaatctg	ctttgcagta	tgcccgtgaa	71640
	tgtctcttat	ctatactttc	agatggtaag	accctgaggg	cagaggaact	cagacccttt	71700
	gtgccccctg	taagaccctg	ggggatgcag	tggacccgac	tttgtgttct	ctgcacagaa	71760
	aggagtccac	tttcgttgag	actaaggaag	ggaactgaca	agcttccctt	tctggcttca	71820
	ggttggcagt	gcctgaagct	ctgagtgcc	tctggaaggc	agaaaggatc	ctggttggtg	71880
10	actgtggccc	tgagagtgcg	gaggtccggg	agctccggga	aatgaggtcc	tgcttactgg	71940
	actcgtcatt	cgccctctgt	gggcccctgg	tgtagagcaa	tcctcctcac	cctcaagaag	72000
	gagctctggt	gatgactgag	atgttctggt	ggcttggagc	tctcatcaga	gaggacggga	72060
	ccttcccacc	tgacctgagc	ctagtgtctg	gcacagagag	cacttgaaaa	cagattgaga	72120
	actgtggccc	ccatgctggc	tgctgcttgc	agctcctaac	tgccctctga	tggaaccccc	72180
	atgccagaaa	cagactaaat	ccagtatcta	aaggctgctt	taaaggggtg	tcactgcagc	72240
15	cgggcttggt	ggcacacgcc	tttaatccca	gcactcggga	ggcaggcgga	tttctgagtt	72300
	caaggccagc	ctggtctaca	aagtgcagttc	taggacagcc	agggctacag	agaaaccttg	72360
	tcttgaaaaa	ccaaaaaaat	aaaaataaaa	aataagtaaa	aaataaataa	ataaataaat	72420
	aaaggggtgt	cactgatctg	caggcagctc	atgctagcct	aggcttttgg	ctcgatttca	72480
	tctcactaaa	cgatgaatct	gtttccctgg	aacattccta	tggtttctag	tagtaatgaa	72540
20	gtgctgtgtt	ccactccagt	gagaaacttca	attcttagtc	ttgtattata	attgaaaaat	72600
	aatatatagc	aagaaatcag	tatgactgct	tacctcaaga	gacatacaat	tccacttaca	72660
	atatcctgct	tecttaaatt	tttcattaag	actggtgata	tataatttgt	gaatggagaa	72720
	ataaatagct	cttactgttg	gcagtttctt	cctgggatgg	caactctgta	ttggtttcct	72780
	accagtgtcc	taattcttac	tcagtggctt	tcattgagtg	ttcttggcac	tcactgtcca	72840
	agcactgatg	caaggcaacc	ctgtagcatg	acttcatagc	acaggcctcc	ttgttagcac	72900
25	acctgaaagc	agaccactct	ggctgtttca	cttgcagaca	gaatcttact	ctgtaagcca	72960
	gtctagcctc	aaacaacatc	ctcctgcctc	agccttccaa	gttctagggt	tataggaaaa	73020
	ggccaccctg	ccagccttga	gactgcttct	tactgccatg	tctcttcagg	ctcacacatg	73080
	aagtcacagg	cactccagga	ggagccgtga	gtctgtctgc	agggcactcc	agggggagcc	73140
	atgagtctgt	ctgcagggca	ctccagggag	agccgtgagt	ctgtctgcag	ggcactccag	73200
30	gggaagccgt	gagtctgtct	gcagggcact	ccagggggag	ccatgagtct	gtctgcaggg	73260
	cactccaggg	ggagccatga	gtctgtctgc	aaggcattcc	aagagcagcc	atgggcttca	73320
	ctcattggta	gactgtgagg	ctacatctcc	agatgccccg	agtgtgtgtg	ttgtgagcac	73380
	tgctgtcat	ggtttccaac	tgagacagag	ggaaggactt	tgcccttttc	cctaaggatg	73440
	ggtagtaata	gtccagacca	caagggacag	atagctatgg	ggttttctga	ctcatcctta	73500
35	gtacattatt	gctgatgacc	agtttgtttg	gactgagttag	tgggaaagaa	gaccacaagtc	73560
	catacactct	gcttttttaga	acttgtctcat	cctagccatg	cccaaggagc	agccgttgac	73620
	tgctatggca	ttacagtgcg	gaaataaaca	gtcctgaagg	tgccctggcag	cagcttttca	73680
	agaagctggt	gttaaaagac	agtattcaaa	catctgcgga	ctgggaactg	ggcagcattt	73740
	gagtctcctg	ctgtctgtta	atttaccctg	acaaggaggt	gacttgaaag	gtttgttttg	73800
	tttggggttag	agcttttttca	ggaaaaaagt	ttagtcttcc	agacaactct	atagttattc	73860
40	tagtccaaac	tcatgccttg	tgttttatct	ctaaaagccc	tgtcacactt	tgtaaaaatag	73920
	gtgctcttcc	tcaaggata	tatttaacgt	tttatatata	aggccttatt	ctgtgcatgg	73980
	aagctttttt	tagatgcttt	gtaagatggc	tcagtggtta	agagcatgta	ctgctcttct	74040
	ggaagtccct	ggttttgatt	tcagcagcta	acaccagctg	ttattccagt	tcctgggac	74100
	tgatgccctc	ttctggccta	tgtgagcact	gcattgtcgt	agtgcacaga	caaatgcagg	74160
45	caaagcactc	atacataaaa	ctaaattcaa	aaaactcttt	cattgtctca	tgtgacctag	74220
	cttgagaata	cctgtgctta	tattataatc	tagtatgagc	cagccacggg	agcaacacac	74280
	ctattatctc	agcactcaga	agattgagac	tagatggtca	agagctagag	tctgggttac	74340
	aaaacacctg	tctcaaaagt	aaaagggctg	aaaaagtgtc	tcagcagcta	agagcacaca	74400
	ctgcttctcc	agagggcctc	atttcagttc	ctaataccca	caccgagtga	ctcaaccacc	74460
	tgtaaactcca	ggtccatgag	atccaacacc	tctggtcgtc	tgdataagct	cctacactca	74520
50	attatacaga	gagagagaga	gagagagaga	gnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	74580
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	74640
	nnnnnnnnnn	ntctagagtg	tttcagggtt	ttttgttttt	tttttttttt	gagacaaggt	74700
	ctctctatta	tgctgcctgg	aactttctat	gtagaccagg	ctggactcaa	acttatagtg	74760
	atccactact	tctgcctctc	agtaactggta	ttgaaggcat	gtgtcaccac	acccacttac	74820
	ttcaagatct	tagatttcca	aagaagccgt	agcctagaaa	aggttaataa	gtactgattt	74880
55	aaaacagaaa	gaaatcaggt	acacttagag	ctgtagaatg	tcagcatgtg	acatttgtga	74940
	caagttgtca	aaactttgct	cttaattcta	aagagagaag	ctgtcaaaaag	acttgaaactg	75000
	gggctgtagc	caacttgggc	gagcccttgc	atgaagctgt	gtgtttactc	cccagcactg	75060
	tgggggttga	attgatttga	acccagtaga	ttcgtatatt	tgaatgttta	cctcatgggg	75120
	aatgacatat	tacaaggtgt	ggccttgttg	gaggaaattgt	caatttgggg	gtgagctttg	75180
60	aggtctctct	gctcaagctc	tgcccaaggt	agaaaaggag	cctcctcctg	gctgtctaca	75240

ES 2 341 608 T3

	gaggacatag	tctcctggct	gccttcagat	caagatgtag	aactcctggc	tcctccagca	75300
	ccaagtctgc	ctgcacaatg	ccatgcttcc	taccatgatg	ataatgaact	gaacctctga	75360
	aactgtaagc	cagccccaat	taaatgtttg	tctttataag	agttgccttg	gtcatgggtg	75420
5	ctcttcataa	caataaaagc	ctaactaaaa	cacattcctg	ctgggcagtg	gtggtgcacg	75480
	cctttaatcc	cagcacttgg	gaggcagagg	caggaggatt	tctgagttcg	aggccagcct	75540
	ggtctacaga	gtgagttcca	gaacagccag	ggctacacag	agaaaacctg	tctcaaaaaa	75600
	aaaacaaaa	caacaagca	aacaaatgcc	agcatttggg	aggtagagtt	aagaagattg	75660
	ggagtacaaa	gtcgtctcag	ctagtatgtt	tgaggccagc	atggaccaca	tgagacgttc	75720
	tcaaaacgaa	agaaacgaat	gaatagataa	acatttgagt	gtccagtttt	ttcctttctt	75780
10	tcttgctttg	tttttggcgg	tgctgaggat	taaacccagg	accttgttca	tactaggcaa	75840
	gcattctcca	ctgaggaaca	ccctggcgag	tgcttagtct	gtctgtctgc	ctgcctgcct	75900
	gcctgcctgc	ctgcttggtt	tgtgtatgag	tggtaacctg	catgtctgtc	tgtataccac	75960
	agacatgcct	gggtatctga	gaggccagaa	gaggatgttg	gatcgccctg	aaactgggatt	76020
	acaaatgggt	gtaagctgcc	atgtagggtat	tcagaattga	acctgggtgct	ctgaaagagc	76080
15	agccagtgct	cttggttggg	gtttttattg	gggcaggagg	tagttatttt	gttggttggg	76140
	tggttggttg	gttggttggg	tttcttgaga	cagggtttct	ctatgtagcc	ttggctgtcc	76200
	tggaacttgc	tctgtaggct	caaactcaga	gactgcctg	ccctgcctc	ccgagtgcct	76260
	ggataaagtc	atgtgccacc	aaactccagc	aagcagccag	tactcttaac	cactgagcca	76320
	tcattccagc	ccttctttgt	gttttgagat	ggtcacaaag	tacaactcag	actgagctct	76380
	tgatcacccct	ccctcagcct	cctgactgct	gggggttaca	ggtgtgtcac	tgtcctcaat	76440
20	tctgagtgtc	agatcttgaa	aacccattct	cgtgaacctg	atccttaaaa	caaaccctgg	76500
	gagaatgagt	cttgataaact	atctctcact	cctcttcaag	aaaaggaaa	ccagatgaa	76560
	gggggggggc	aagccccaga	aacattgata	acttgcccaa	agttacacag	caaaattcag	76620
	acagcctgca	catctcagtg	gccatctgtg	ccatatccac	cctgcccttc	tctgacctcc	76680
	ccacctccat	ccctacagac	cttgaggttg	agatcacagt	ccaagccgta	tcgtaagatg	76740
25	gccttaggat	ctgacatcat	ggggactctc	acggctcctg	cctcgtccaa	atgaaaatcc	76800
	tgaggggctg	tctttctcga	gtcaaaactg	gttaccact	gccctggaag	gaaacagatg	76860
	gagcatcctg	agccactgtc	cccagaaagg	ccacaggtcc	acgctgtgcg	tccactggcc	76920
	aaagcaacct	gagctgtcag	cagcaagaac	acaggagccg	ctgggtccca	gcatgtgtgg	76980
	cacagaccat	aggtccatg	caaccgggt	tctggctatc	ctcctgtagt	aaactgcaa	77040
	ataagtgggt	gttctctctc	tgacttggat	caccacgctc	cttctgttta	aagtggcctt	77100
30	taatattgctg	gtgtgtggtg	cgtgcctgct	ctcctgtccc	ctggggactt	ggagtaggaa	77160
	gccccagggc	tttctctctaa	gttaggatcc	actcttgcta	ctactccata	agatggtcac	77220
	aaagcaacgt	aaaatggaaa	ttaatcaaac	cattcctgcc	acaagaataa	aacagatctc	77280
	aggggagggc	tgtggaaggg	tctcctgagg	ccttaccact	gtctagaagg	agtttgacag	77340
	cagttcttga	gcaggggtgc	gactccagga	gttgggggct	gctctgagag	caggacagca	77400
35	tgtattgtag	agtgtctggg	agggagctgt	gttatcctta	ccgtgaagat	gaggacacgg	77460
	gctcatgggg	gcagagccag	gattaaacct	ggctctgattc	aaaaagccag	agatctgtgc	77520
	ccagccccac	gcagccattt	cactggtcaa	caaatccaga	aacacttgg	ctgatgtgct	77580
	catatgctac	aagcactgtg	gccttcagat	ctccctctgg	cctggtacct	gcattcaggt	77640
	tcaccaccat	caccacacac	acacacacac	acacacacac	acactcggcc	agagacaagt	77700
	ggggaagccc	tcacccttga	agtaagccac	gccaaaggaga	aggatgctga	gggcactggg	77760
40	catttccctc	gtggaccggg	caatcttccc	tttctcttgg	gcctgcaccc	agttgttaac	77820
	ctcctgaagg	tctaactcag	gggtgcccgt	gaggatccgg	ggcctgggtc	cataggactt	77880
	ctccagaggg	gcaacaaagc	tggatttgac	tcgaagttct	tgagaggaaa	cagatcaaag	77940
	atgagagctg	aatcagcacc	ctcactttga	aagcatgcca	gaccccgact	tcctgtctcag	78000
	catcttccct	tgacttgctg	gggcatctgc	oggcttgccc	agaccctgge	tagggaacag	78060
45	tggattccac	cgtttgcatt	ccccgtccca	ggccctcctg	ctgtctccca	gagcccaatt	78120
	cctctttctg	ttcctctgtg	gtctcactgg	ctctttcctg	cccaccagt	ccaggcctcg	78180
	cctgagcaca	cacagcctat	tgttttagaca	tcattggaagc	atacagacaa	cccaggccaa	78240
	tgaagcaact	tcacgccagg	cataatgggg	cgtgcctgcc	cttcagaagc	agaggcagct	78300
	ttatgagttg	ggggaccagc	tgagactcta	tagactttga	gaggtggggg	gggggtgggg	78360
	ctactgactc	ctctcaaaaca	caattctgga	agcactcttg	aggttcttct	caggggcagt	78420
50	aacagaggca	aggagctcct	tgtagggtgct	gtggatgtca	gggttgggtg	tcagggtcgta	78480
	gtagagagcc	cgggtgaatga	cagactctgt	tcgatgttca	gctcctgcc	gagagaaaag	78540
	gatgccaaag	ttcataactg	cccgtgaggc	ccgcatcagg	atagggacgt	tagacatcaa	78600
	tccttttgtc	ctctgagagc	ccgaggaggc	cgatatttga	gatgttttag	ctggacaaga	78660
	tcttcagggc	gtggaaagaa	ataatgaccg	ccttgctagg	aagagctcta	agacagggca	78720
55	aggttatcag	agctacagag	agaagagtgg	gatgtgggtc	tgaagttctc	ccatcgtaac	78780
	ctaccctggt	ctgaggagga	gccagctctg	ctacagggcag	ctgtacccct	agaacctggt	78840
	taaatgacta	aaacacgata	ggaggccact	taaggaaacca	aggtcagagt	ccacttacaa	78900
	agtggtaggg	attgtgtgtg	tgcccccac	cgcccttctc	ctgttctctc	gacgggccca	78960
	gcatggaaac	tctgagtggg	ggaaattcag	gtccacctgc	agccttcttc	agttgacact	79020
60	caccagaga	aagggcagag	agggccgtgg	ccacgctgag	tggagacagc	aggacgttgc	79080

ES 2 341 608 T3

	ccgttgggct	ggcactggat	ctcaggcggt	acagatcgta	gccgaagttg	gagacagctg	79140
	ctgccagctt	gttcacaggg	accttgaaga	aggggtcctc	ctcctccacg	ggctcgcccc	79200
	tgctgtccgg	gactggggag	ccctgggtta	gaatacaagg	accagttagg	aggcacagtg	79260
5	agtacatcac	ctcctgggtg	ggttggtcct	ctagtccctg	gggccatgag	tctgaggcca	79320
	gaatgagtg	gtgctctctg	actccacaac	ctgtgtgctg	ggaggtgggg	agtgggaagg	79380
	gcaacacaaa	agggccttgc	agacctgaac	tgtggtctga	gaacctgaag	cctggcccac	79440
	tttaaaataa	aactttagtg	gctggggaga	tagcacagta	gataaagtac	cagcatgcaa	79500
	gttcaaggac	ctgggttcag	tcccagagc	tgggcacggg	ggtgcatgct	tataatccca	79560
10	acactgggga	ggcagagatg	ggcaggtcct	ggggctcatt	ggccaatcag	cctgaactaa	79620
	tcagcgtatt	ccatctcagt	gaggggtcct	gtttcagagg	gcctgaggaa	tgactctggg	79680
	ttgactacta	gcctactctg	tgtctgttct	tgtctgtctg	tctgtctgtc	tgtctgtctc	79740
	cacccctctc	tgtccctctc	cctctgcagg	gaacttctct	accaccacca	acccccaaag	79800
	aaaccacccc	tcagaccagt	cttccctatt	cagctgtctg	gctggtccta	gtctgcctag	79860
	gttctgctgt	gacgccctcc	ctgtctttcc	tgacaagcca	tccctctctga	ctagaccoga	79920
15	gaggaatttg	tcgttttctg	acctgttttc	agtgtcagcc	tcttctcttat	gagactttct	79980
	gcttttttgt	tttgttccca	gggcttttga	tcaaagctgg	gctctta cat	acgttaggca	80040
	aatgcttggc	caccagctg	tacctcccg	ccctgttgc	tttcggtttg	gaggactttt	80100
	tttttagttt	tctgttttgt	ttttggtttt	gattttttgt	tgtttgtttg	tttgttttga	80160
	gacaggattt	cgctatgtga	ctctagctgt	cctgggactc	actatgtaga	ccaggctggc	80220
20	cttagattca	gagatccacc	tgccctctgc	tcctaagtgc	tggtgatttt	agattttaat	80280
	ctgtacctac	caacctcaaa	ggaagtgtcc	atggatagag	ttcagta cta	catcatgtgt	80340
	gtaacttagt	tcgatgttaa	agtaaccaag	ccctagagag	agggggagtt	agtaggtgag	80400
	gaataagtga	ctggctagtg	gcaagacagt	attgtctaag	gtcactaagc	cttaagccac	80460
	acttaaagcc	cacaatccag	gtctaataat	cccactctgc	ttgtccttgt	gtgacatgac	80520
	cccaccccta	cttctcccg	atagtggcag	ctcctctgga	tctgaaagg	agaggggaaga	80580
25	tattctttgt	tcgatgttaa	agtaaccaag	ccctagagag	gtgaaggcca	aagccccacc	80640
	tggtatccagg	gctgcctccc	tgactgtct	cttctgtctg	cccacctacc	cacctactg	80700
	acctcagagc	tgctggggac	gttctggctg	ctgccgtgac	cgagcagggc	tccagtccag	80760
	aggagtagca	ccagggcctg	catcccggaa	ctacaagaga	aacaagagag	caaacgactc	80820
	ccctcaccca	cacctcccc	tgccactgca	cattgcacac	tgcacaggga	caagagtcat	80880
	gcagagttag	cccttccct	ccctccagct	ctcagcccca	agtggaccct	tgacttgagg	80940
30	tcttccgtcc	ctgacctgcc	cctgcacttc	tccttgagct	gtgccccat	gttggttctc	81000
	atcaggagac	ccaccttccc	atctaagctc	cagcacaggg	aagaccacag	agcaggctct	81060
	tcaggcccca	agacaatgct	ctagcacaaa	cacacaccaa	ggcttttccg	tggaggcaca	81120
	cggccagctc	ctttggtagg	atttggaacc	ctgtctcagg	atgggagcag	agcccaggtc	81180
	atagacttac	agaacatctg	gtctggtcct	gctatccacc	aatagttctc	tgaccaaagc	81240
35	ctatgtttaa	gacacacaca	cactttcttc	taggtagggt	cttgtgtatg	tagcccaggc	81300
	tagccttgaa	gttgcaagta	ccctacttca	tttgccctct	gagtactaca	atgccagggt	81360
	tgagccatca	tgccctgact	gactcccttc	ttctatttca	agagcaattc	ttagttaaga	81420
	gggtatgaac	cagggccaca	ctgccnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	81480
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	81540
	nnnnntctta	tttttagctt	gtttgttttt	cttacttgag	acctggggag	gggagggtga	81600
40	tggtgtcttc	ctttgttctt	tctacctaat	ataagttctt	ggtgatgttt	gggggggggg	81660
	gagggggtag	gactcaagaa	gggattctcc	cataagctgt	tccgtttggg	tagtactatg	81720
	taagggaagt	acaggtgggc	agagctcggc	tctgcctgac	tgccgtgctc	tgaggtaaag	81780
	gtgagatggt	gcaagatttg	ggccctcagg	agttggctct	gttggccctg	taccttctgg	81840
	tctgtgggta	aggatgacca	gtaggtgaga	gatgagggaa	ccagaacaga	aggtgaaagt	81900
45	tagtgggggc	gagccccaga	ctagtccagg	gggggtaaac	tagatgactt	tctggaaacc	81960
	caaggggctc	ggagactagt	ggtgttgagg	aagacctcta	atgtgttgta	aggcctctga	82020
	actcagtagc	cgaacttgat	gccagaaagc	cccaaactgc	taaaaccaa	caggagcggg	82080
	acgccatccg	ttccatgget	tcacccgagg	tgcccccatg	gctgcgcca	tcaatgagca	82140
	gccgagagat	aggggcgttg	acaagccagg	aaaagttaaca	gcacgctgga	aagataatac	82200
	aggccaggaa	gccccaggca	cagcagggtg	gaaaagctag	atcccgatcc	tgccggaggg	82260
50	gggccccttc	gaggtcccgg	gcaccgggtg	ccaggatcag	agaaactgac	tgaaccttag	82320
	ctgacctgcc	cagacctagg	catcctgggg	actccttggt	gctggcgctt	ccttcacggc	82380
	gtttcgggga	ctgcaactgg	ggctgcagct	gctgcccacc	ccgaaatctg	ttcgggaccg	82440
	ctggatgtgg	cggaacattt	tcgtttcgct	gatacacagc	ctactctctg	gagttagggc	82500
	gctggctggg	tgccggaact	ggggactgac	aaagcactga	ggggcggggg	tggaaaagag	82560
55	ggcctggaag	actgaagttg	gaaccttttg	gaatggaact	ggtttgggtt	gtgtaggggt	82620
	gggagatccc	agtgggagaa	tgatcttagg	tctggggaga	attgacctta	gctctttgtc	82680
	ttctccaggc	tggtggcagtt	tcctcaaatg	gtcacagacc	caattaatga	tcacccaccg	82740
	tgggcacggg	tcctagtagc	agtgtcagtg	ggtgagtgtg	cagaaaaggc	tgaatcgggg	82800
	aaggccttgt	tggaaccggg	attctagggt	cctcccccat	ctttggaatg	gagcagatgt	82860
60	tgctggagggt	ttgctgtgag	gaattaaagga	cctgagaaaa	gtgggacttg	agatatctag	82920

ES 2 341 608 T3

	gctgtgcac	agctctgagc	gaggagcctc	atagtcttct	ccggtgcctt	caggttat	82980
	cgctgcagat	ggagttgata	tgctgtggaa	ccagacattg	gcccaggcct	gggaccttct	83040
	ctgtcaccat	ttggcggtaa	gactctgaag	ggagaggcca	ggtagtaagg	gagcatgtcc	83100
5	aactcaaggg	cccaacctct	ctcttcagtg	ttctgtcctc	tgacttttcc	acaaagcccc	83160
	ctgaaaacct	atcctctcag	acttggtatg	agttggaggg	aggttttgac	tggttagcca	83220
	ctcctgggca	ctgcccagg	agtttggttc	tccccacaaa	cctccagctg	atcataaaaa	83280
	aaaaaaaaaa	aaagccagga	atgaaagcta	gggtatgcta	tgcaaatagt	gtggcttggg	83340
	gtaagagaac	ctctgtcca	gggtgctca	tgccccctag	ataagggtca	gcagaaaggt	83400
10	caggattgga	ggcagtccta	aaaaatgctt	gggtaataata	aagtgaataa	ataaaaaata	83460
	aataaatact	aatttttaaa	aagctgatac	ctggaaggat	gaggcagaga	gtagaaaaaa	83520
	catgctggg	tgtccctagg	ataaggagct	gggacttggt	gggcacaggt	catgcaaagc	83580
	ctgaaccttg	aaccttgctt	gcaggtagtg	agctgcctca	gcaccgctgt	tgtgtctggc	83640
	cactatgtgg	gcttctctat	ggatatccctg	ctcttgaggc	tgaactccat	ctgtttgcat	83700
	ctacgggaagc	tactgtgtct	ctcccataag	gccccatcct	tggtccttcag	agtaagcagt	83760
15	tgggcccagcc	tggccaccct	ggtcctcttc	cgccttctgc	ctctgggatg	gatgagtctg	83820
	tgggtgtccc	ggcagcacta	ccagctgtct	cttgctctgg	ttctgctttg	tgtggctggg	83880
	ctggtcacccg	tgggcagcat	aagcatctcc	acagggatcc	gaattctgac	caaggatatc	83940
	ttgcagtctc	agccctaccc	gtttatcctc	atgcacaagg	aaaccaagac	acgtgagcct	84000
	gttgccagga	acacttccac	tctcagtctg	aaaggtgtgg	aagttttctc	ttctgtcagc	84060
20	ccccaggggag	gtggggctgg	gaagaggaga	tggtagccca	ctgcatagtc	tactatgtag	84120
	caaggactag	actgtatcat	cagagagaga	gagagagaga	gagagagaga	gagagagaga	84180
	gagagagaga	gaacattgta	tgagatctcc	attacagta	ggaaatcagg	agatctaaat	84240
	aactttaaaa	gtcccacagt	ctttacatat	tcttaaaatt	tcaatctctt	taaaataatc	84300
	atctctttta	aaattcaaag	tctttttaca	attaaaagtc	tcaactgtgg	gctccactaa	84360
	aacagtttct	tccttcaaga	gggaaaaatat	cagggcacag	tcacaatcaa	aagcaaaagt	84420
25	caatctccaa	ccgtccaatg	tctgggatac	aactcacgat	cttctgggct	cctccaaggg	84480
	cttgggtcac	ttctccagcc	aggccctttg	tagcacacgc	gtcatcctct	aggctccaga	84540
	tacctgtact	ccactgtctg	tgctgtctct	gggtgtctac	tcatggtact	ggcatctcca	84600
	aaacgtgca	tgacccttct	agtcctgggc	cttcaagaga	gaagactaga	gcctggcaaa	84660
	gtggcacatg	ctgataatgc	tagcacttgg	gaatgacaag	cagaaggatc	agaagttcaa	84720
	ggccagcctg	ggctacaaga	gactctgttt	caacaaacaa	acaaacaaac	aaaccaaaga	84780
30	agagaaagaa	aaaactggac	atgacagccg	gaacattatc	tgacattcat	aaggctccta	84840
	gttcaatgcc	aagttggcag	tgcctagtgt	gataagggtc	tagccactct	ggtaatacca	84900
	tggctgactg	aacaccttac	ccagcaactt	gctgatagac	tctgccttcc	agcaaaaggg	84960
	aggagcttct	ctgaggagag	aacattgaac	cctattgtat	atgaataaat	tgctgtgcaa	85020
	atgatttcat	cagtctcttg	tgaatgtgat	tgcttttgat	catttttctt	ggctccagtg	85080
35	ttatcctggg	ctgcagtgtg	gtgtggagtt	gtggaagctt	tgagttggga	gggtttctct	85140
	tttaaggttt	tctggctctt	ttctttctct	ccggtttttg	ttttgtttgc	ctgggtgggt	85200
	tctctggtgt	gtgtgtgtgt	gtgtgtgtgt	gtgtgtgtgt	gtgtgtgtgt	tagaagttgg	85260
	cggggggtgg	agggggctgg	agagatggct	cagcggttaa	gagcgccaac	tgctcttcca	85320
	aaggtcctga	gttcaaatcc	caacaaccac	atggtggctc	acaacccatc	gtaacaaaaa	85380
40	aatctgatgc	cctcttctgg	agtgtctgaa	aacagctaca	gtgtgcttac	atataataaa	85440
	taaataaata	ttaaaaaa	aagaagtgtg	catggatgat	gtagtgaaga	ctggcattag	85500
	atatctctgg	atccccctgc	ctctacctct	tagacactgt	gagtatggaa	gtgtaccacc	85560
	gcaccagccc	aggtctgaac	attctctgat	ctacaaatcc	ctagagtatt	attcctctat	85620
	gatcagaaaa	cagacccagg	gggccacaga	aatgtcttag	taggtaaaaa	cacttgcttt	85680
45	caggcctgat	aacctgctgg	ttttgttttg	ttctgggggg	cgggagaggc	tggtctggct	85740
	gctggcctgg	aattcacaga	gatccacctg	cctctgcctc	ctgagtgtca	gggtaccagg	85800
	tcacaggtgt	gtgccaccac	acttgcccta	actgctgag	tttgagcacc	agttactcaca	85860
	tggtactgag	gatagaatag	actctcacca	gctcttctga	cttccacatg	tgccctgcag	85920
	catgggctct	ccttcccaaa	aggaaaaata	aatgtaagaa	ttaaaaaa	aaaaaaaag	85980
	caaaccaggg	tcttgtgtga	tggctcagca	tcaaagctac	ctcccgccac	agctgaccac	86040
50	ctggtgataa	cttatagcct	tgttatgctc	tcaattgacc	tccacgggca	tgctgtcac	86100
	gtatgtgtgc	ccacacaaac	acacaaatca	gacccaggcg	cagccaggcg	agggtgacac	86160
	cccctttaaa	cccagcactt	gggaggcaga	ggcaggtgga	attctgagtt	cgaggccaac	86220
	ctggctctaca	aagtgagttc	caggacagcc	agagctacac	agagaaaacc	tgtttcgaaa	86280
	taaccaaaaa	aaaaccactt	taaatattat	ttttattttg	ttttgtttat	cctggaactt	86340
	ggtctgcaga	ccaggtctgg	cttgaactca	cagagatcca	actgcttctg	cttcccaagc	86400
55	acattaaagg	atgtcccacc	actgctgggc	taaagattta	ttttttcttt	ctttttgttt	86460
	tgttttgttt	tgttttttct	aaaaaatttt	tttaaaaaga	accatccctc	ctagactcca	86520
	ggagactctg	aagttagggc	cagccagggtc	tactgagtga	gctctagggg	agccagggct	86580
	ccacaaagaa	accctctctc	aacaaacaaa	caaaagagaa	cagacccaac	cagacctgag	86640
	gacacacact	tgtaatctaa	gcccttgaga	ggctgagaag	ttcaaggcta	gccacaagtg	86700
60	tgtggtgcac	tcaagagcag	cctgggtggg	ctacagaaaa	agaaagaggg	agagagagaa	86760

ES 2 341 608 T3

	tggttaatga	agatgactct	ggaaaagtga	aactcaagag	aaagcccctc	agatttgctt	86820
	aagacgagtt	gaggggtggag	aaccgcca	gcggacgagc	cagacagaga	ctgccaacaa	86880
	agttcaatcg	gttcagggtac	attacttcca	aaacgccatt	gccacatcag	gatgcttcaa	86940
	tcagccaaac	caacgcagcg	actattgact	tctgcatttc	agagacttcc	gtctctgtcc	87000
5	agggcaatgt	cacttttagct	ttcctttgca	gaaaggaaaa	gtccctgcct	ctgatgtggt	87060
	agatcctcac	acaccttctg	ccagatccag	acactgggtat	gactcagcct	cggggagctc	87120
	tatctacaga	gataaagggt	caaggcgtgt	gtgtttaaag	tatgtgttta	aaagtacaaa	87180
	gtgagagtc	ctggaaaggg	ctccctgccc	tcaccatcac	cgaagacaca	aaccttaggg	87240
	taatatctga	cattcctgga	aatgtatgta	tgtattcatt	atgtagccct	gactgtcctg	87300
10	gaatggggta	taaaccagga	tggcttcaca	tctcagagac	ccatttgcct	ctgcctccca	87360
	agaactaaga	ttagaggcat	gcactacccat	acttggctca	tgatttactt	aacttttatt	87420
	tatgtttcacg	aatgttagcc	tgcatgtatg	tgtgtgcacc	atgtgcatgc	ctggtgcccc	87480
	agagggccaga	agaaggtggt	gggtggattt	cctggagatg	aagtcccaaa	caactgtaag	87540
	cagtccaatg	tgtgtgctgg	agatgaaact	tggttcatcc	acaagagcag	tatgtgtctc	87600
	taactgtgga	ggcatatctc	cagcctcaga	tttcccagtt	aatgtttgct	ttcgcaacca	87660
15	ggcccatctg	cgcctgcgct	ggagacccct	tttaccgcct	tgagccctcat	tggccaattg	87720
	tggctgggag	acttgcagat	cccaagtggg	acaagagaag	aataaactgg	tgtgtctatga	87780
	actcacctct	tctctgtagc	cattggctga	gcatactttg	cctcaacctc	ccgcccttcc	87840
	ttccccta	cctaaatctt	tgccctctcc	aaatgtgctc	ctccccgcga	gtaatccagt	87900
	ggctcgctggg	gctctagaga	gatggggggg	gggggagcaa	cgggtacagc	ttaaggcagc	87960
20	tgagcgagaa	cttttttgct	gtatattgag	tcttaaaaa	tcatataaac	tttgtgttct	88020
	gtttctaaat	ataaccccat	ctgtttcaac	acaaaatgca	acaacaaaat	gtttcaaat	88080
	gctatttgga	ataattaaaa	aatttcaata	cttgatttaa	aaatgcttta	acttttttaa	88140
	taaattttaa	atgttattat	ttttaaaaag	ttacaagttt	aaaaaaaaga	aagatagaaa	88200
	tcacataatg	aaattaacca	tacgcaagtg	aggctcggtg	cactggtaca	cagttacagt	88260
25	agccattttg	agtggaggcc	atggcgcttc	acattgaatt	ttatactttc	tttatagaat	88320
	attttttatg	cacctatcta	ctactgataa	caaaacaccc	atgagagagt	tagaattaga	88380
	catcaattag	ctttgatcct	ctgtcataac	tcgtgtccac	tcctgtcctt	agtcctacct	88440
	catccctgtc	ctcttttcta	catcttatac	tgaattccaca	cactcagttg	tttacacaaa	88500
	cacatcacatc	actgtccann	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	88560
30	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	88620
	tgccctggctc	tgttttgctg	ttgtttgttt	tgttttgtgtg	tggttttaga	tttggtttgg	88680
	tttggtttga	ttttgttttt	tttttagagaa	tcttactatg	tagctcaggc	tgctccttga	88740
	ctcacagaga	tctcttgtct	ctgccttcca	agtgtcgaga	ttaaaggtat	acaccacctt	88800
	acctggcccc	tttcatctat	ctatctatct	atctatctat	ctatctatct	atctatctat	88860
	tatctatcta	tctaaaaatt	atctgtgtgt	gtctgtgtgt	acattcccca	gagcctgtgt	88920
35	ggtagtcaat	aagtaacct	cagaagttgg	ctttctctaa	tccttggatc	aaacttgaat	88980
	tgtaggctt	ggtagcaagc	atgttttacc	actgagccat	ttatgacccc	atggcccagc	89040
	atcttccatg	ggttctgggg	acacaaatgt	gtactttgat	gtttacagga	caagcgctta	89100
	accaaccaag	tcattttccc	agccccatcc	tgactcccat	taagtgttct	ttcccccaac	89160
	ccaggacca	atctagagga	gtgtccatgc	ccaacaaaca	ctctgccaa	cctctcccc	89220
	tactgtctct	ctcccttccc	ttccttcatt	tcttctgtcc	ttcttttctt	ttctttttaa	89280
40	acaggtcttt	tctctgcctc	ccaagctagc	cttgaacttg	tgatgtagct	cagggtggct	89340
	ttgaactcac	agctgtcctc	ctacttcagc	ttcccaaaaca	ctgggattat	agacctatgc	89400
	taccacacct	ggctcatttt	tcaaatataat	aaaaagaaaa	tcaaaaagtt	cctagaacag	89460
	tcacaggatt	cacaaaaact	ttggaaggag	actaaaaatg	gattttttaa	aaatgcttga	89520
	agcacaaaaga	gttgttgaaa	gaagagagaa	gaggaaaagt	tagcttagta	ggtagaagtc	89580
45	aatcaagcct	cacacccctga	gttcaattcc	tgaccctatg	gtagaaggag	aagagcaatg	89640
	ccggaaacat	tatcctctga	cctccagacc	cgtctgtggca	cgtgcatgca	cacacacaa	89700
	caggagccct	tggagggaag	tcctagaaat	gaactcttact	gaagcaggtc	tgccaggccc	89760
	tggtctcagc	cattttattt	ttcctttgtg	taccgcacac	gcttccattc	tcaaagttgt	89820
	gagtctgaga	ggaagtactc	actgtgtccc	cagtgtgact	ctgtcttacc	ctgggtcact	89880
	tagatggggg	cacttagtgg	tagccttggg	gtggagaaag	agaacacagg	tcaggagtag	89940
50	cagttagacct	gagtctttat	atctgcaaa	ggtgttgggg	cataatcaaa	tctccccccc	90000
	tccccggggg	cctgatacca	ggttgtatta	agtgtatgtg	catggtcctt	ccaagtcttg	90060
	acacatcatc	caactccaa	tggctttctc	atttttccct	gccagtagcc	tcttgggtag	90120
	gaaatggctg	aggaaaacag	agttgcagaa	agacagggcc	atggcctggc	tgaggctttt	90180
	ctctgagctc	gaagagggtc	agcgactctg	agaaaatga	ctatttctga	gtgagagggg	90240
	ccaaagaagg	aacacggcag	aggagagacc	cccaggagga	tgagagacaga	agccggagag	90300
55	ggaccctgtg	cgaggctgga	ggggaggaa	aggggggagg	agtgtgagacc	actgtcatct	90360
	gttgggcaga	gaggggctac	attcatctgc	agtgtgtgtg	agaggggaca	gagagtgtat	90420
	gtaacaggaa	aaatttgggg	ttgagggggg	cagcctgtag	ggctggggcc	cagcagtgta	90480
	cagctaggta	gagtacacag	taactcccag	aatttctctg	ctccactaaa	tccctgttcc	90540
	gctccgtgca	gagtataaac	cacacagggt	ggatttccagt	ctcctttgca	ccccctcca	90600

ES 2 341 608 T3

	ccccccctcc	acccccagct	ctgggtcacag	ccagtcagag	ttgggggtgg	ggcagatctt	90660
	gtaaaaagagg	ctgggtgagga	catcggaaaag	tctgtaccct	ccactagcaa	agtgccagac	90720
	gctccgtgac	acttttaaatg	cctcagataa	aacagtgaga	gactctcctg	gtggcaggca	90780
	agatgatggg	tcagggaacct	cagcgcctct	gaggctcaga	caccaggata	aagaataaaa	90840
5	acaccacgga	gacccctgtg	acccctctgt	gcagaggggag	aatgccaatg	tggccagct	90900
	agctgctgga	gcgcaagcct	caaggcctgt	gctagtattg	agtctactgc	tgctgccttg	90960
	tcccaataaa	cccccttccg	cccaggatta	gtggacacgc	cttgctcaag	ccgagtcctt	91020
	gatctgccac	cttatcacac	acatacaaaa	atcccttgag	gatggttacc	atcctgggac	91080
	aaagcctcat	tctctgctta	acccaagtga	cacctatatg	gcagatccct	gtgtccttct	91140
10	cctgatgata	acaacccttg	caatccaata	gaggggaact	cgggttctctg	tcagcttctt	91200
	ttatgctgat	agaaatgtac	tctgcatgtg	gggagcctgc	cttgctcacc	ctgagacccc	91260
	atggggctgg	ctggggcttt	gcacatcatt	gggactcaga	gatgttgact	acatgaacgt	91320
	cccacacttg	gttgacacaag	gcagaatgac	aggatgttat	gcctgggtgtg	tgagtgtgtg	91380
	tgtgtctctg	tgtgtgtaaa	acgcctctct	ctggagccct	cctgtctgtc	tgctctctgt	91440
	tcaatggctg	cacaattgtc	ctttctcttt	ccaaggacct	ctgtatgggt	gtgtccttca	91500
15	ttcagtgcct	ttcctctgtg	ggtttgtcct	gctagccccc	gtgcactgag	aaagtcttct	91560
	gtctgtcctt	gggttgtctg	gctagaacac	agacatcatt	gtcttttttt	tttttttttt	91620
	ttttttttta	agatttattt	atatgtaagt	acactgtagc	tgtcttcaga	cactccagaa	91680
	gagggagtc	gatctcggtta	ggatgggtgt	gagccacat	gtggttgctg	ggatttgaac	91740
	tcacagacct	cggaagagca	gtcgggtgct	cttactcact	gagccatctc	accagcccc	91800
20	acatcattgt	cttgcccacg	actgctctcc	agaattgggtg	gcaggaggat	gtgaccccc	91860
	accccagggc	accgggacac	aacatcttct	acacgtgtag	gtcttgtgca	ctggctttgc	91920
	tttcttcttc	caagcaggtc	tcccaggaaa	tggcacttac	agagattgaa	gagtttaata	91980
	catgtctcgc	tgctctctct	ttcgggaacc	ccccagaggg	agcagcagaa	accagggctg	92040
	gcaggggctc	taagctgcct	gggcaaagga	gcagggggta	gcattggagcc	ttagccaatt	92100
	tggaaagcac	tgtgacccaa	gcacattttg	cagcagtaat	gtcaaattct	gccgttcagg	92160
25	catgccattg	atgtgcacgc	tgccacacag	aaaccagtga	cacaaaggca	cagccttctc	92220
	cacccctcctg	gtgcttagga	actaacggct	ctaagagaa	atgagagctg	aaaggagaga	92280
	gacgggggctg	ggccacagca	gcgcaggctg	gcactgcctg	ttggaggagg	ctgaccact	92340
	tctcgttagg	taagggggcc	cactgaaatg	tcaactaaat	tagccaccac	tcccaacact	92400
	agatctcctt	tgtccccata	cctcagcccc	acgtcttctt	ctttttttct	tctttttctt	92460
30	ctcctctggg	gcagcctcaa	gcccagcacc	cacttttttag	agctgtaaac	caccctgggtc	92520
	ctagaagccc	tcttacgtta	ggggatgaca	ggaggttagag	atcaggaagg	agggagggg	92580
	gggagggagca	aaggaaaaagg	gagggggagag	agggaaagag	atcgagagag	catgcattca	92640
	tcacaaagag	ccctcttttt	tggctttttg	actgcactgt	gagttattta	gccaacaata	92700
	gatgtttatg	tatttttttta	gaacccgtat	ttattaacag	cctgaaagga	gagagacgga	92760
	gatttatata	ggaagtgcag	tgagtttaagg	ggggcaatta	agagagcaga	aagagatacg	92820
35	gaacacagac	ttgtaaaggg	ttttgttaaca	tccaatcaaa	ggtgcttcag	gtattttcca	92880
	aggaagcaga	aggtaaaaaa	aaaaaaaaat	tgtcccatla	gaagctgaca	ctggatggag	92940
	caatggccca	ggcggaactc	ctgcttgaaa	gaaggtgaga	agggagggac	acagaccagg	93000
	atccgatgag	ccagagtgtg	gccatagctg	ggtcatgagg	cccaggggtg	gaaggacccc	93060
	actaaagtgt	gcactggcct	ttccttgaca	aaggatgcac	ctatagctag	gcgtgggtgc	93120
40	aagtgggtgt	tattctagta	cttaggaggg	tgaggcagga	ggatcaccat	gagtgtatgc	93180
	ccagcctgga	ctgcatagca	acacccagtt	tcaaaataac	aaacaaagga	agtgggggtg	93240
	gggagggcaa	catttggaat	gtaataaat	aaaacatttt	ttttaaaaaa	agaaaggggc	93300
	tagtgaggta	gttcagcggt	taagagcgct	gactgctctt	ccgaagggtc	tgagttcaca	93360
	tcccaacaac	cacatgggtg	ctcacaccca	tccataagga	gatctacgcc	ctcttctggt	93420
	gtgtttaaag	tcagctacaa	tgtacttaca	tataataata	aataaattct	ggagtggagg	93480
45	ggccagagca	agtagaggtc	ctgagtttaa	ttcccagcaa	ccacatgatg	gctcacaacc	93540
	atctgtacaa	ttacagtgca	ctcatataca	taaaataaat	aaataaatct	ttaaaaaaag	93600
	aagaaagagg	gtggggcagg	ggaggggaaga	agaagaaagg	taagaagcta	aataaaaggc	93660
	acagagatga	gcttcattgtg	gaaacacagg	cctgtagtcc	tggaactcag	gtgggggttg	93720
	ggggggctac	agtgagagta	tcatgagttc	aagggtcaact	tgggtgagac	cttgtctcaa	93780
50	aaaatacaca	ngcnaaaaaa	aaaaaaaaaa	acatagccag	gcatgatggt	atacatattt	93840
	agtcccagca	cttagaggac	tgagggcagg	cagaaagaaa	aggaattcaa	gatcaggctg	93900
	agctgtatgc	agtccctgatc	ctatccccct	cccccccccc	ccagagacag	acagacagac	93960
	agacagacag	agagaaacac	aaagaaaggg	gccttcagat	ggctcagcaa	ttaaaggcgc	94020
	ttgctattca	gaccccatga	cctgagctca	aagcctggga	cccaaggtag	aaggcaagag	94080
	ccaaactccac	agagctgttc	tatgatctct	atatgaatgc	tggggcatgt	gcctacacta	94140
55	tgttgtgcac	acatgcacag	attagaaaaa	gaggaggaag	aaaaacataa	gattgtttca	94200
	agaaaagaaa	ggctggcttc	ttccaagtc	gtgtgagagg	agggctctggc	ccctttgtag	94260
	ccaggtcctt	cccagtcag	tgggggctga	actgagggag	cggagggagg	aataacggag	94320
	ctttcccaac	gcagtgctca	gcaaaactca	ctctacagcc	tgtcctgatc	cacagagaag	94380
60	ccttcctggc	tccctcacca	atgcgggggc	attggtctcc	aggctcctgg	gcccccccc	94440

ES 2 341 608 T3

	acacctgtgg	agtgcctaggt	gatttgctaa	tgttgggcaa	catttgccca	cgtaggggttc	94500
	ttggctcttt	ggtaataagac	atgcctagca	ggagggcgga	gcttgagggg	gggagtcctg	94560
	gggttgcccg	tggtctccctg	cagctggggt	gtctggccag	ctgaagaagg	agccatggca	94620
	cgcaaatggg	agagcatgga	acagaggctg	tggatgctaa	gcaatatggg	aggcagtcct	94680
5	agcttggaag	cagcaggtgt	ctgggaacgg	gcctgtggcc	caggcagatt	tccagtgaag	94740
	actccagttt	tttggcacia	ggacaagct	ggctgagccc	aagaggcaag	tggtgataat	94800
	gaaacccgca	gttgaggaa	agcgggtaag	ggtgccatgg	gagcccatgt	gctcatgaag	94860
	aggctgggg	gtgaagaaga	gcccattgag	ggaagccaca	catccctcgg	agttccaggc	94920
	agaggcagag	tccctgagtg	gggtccctg	ggctccctc	tacctaacca	gtctcccgcc	94980
10	accccgcaa	acaaaatccc	atccataatt	tgagggttat	agagacctca	aaggctgagc	95040
	tactgtgtgc	cactaacctat	cagcctaacc	ctcccccact	gtcttctcta	gctgcccctc	95100
	tttcttctga	gactgtgata	gtggcgggga	cgggttgagg	gtgtgtgtga	agccctctcc	95160
	gactctccaa	cccagctga	gccccttgtt	ctgcagctca	gtaacacagt	aacacaggct	95220
	cagttctaca	ctgggtgaga	acactcacgg	ctctctcagc	tccttagaga	gcctgttttc	95280
	tcattttcct	gtcccccagg	cctagacaat	ggctgggtcca	tttgtaagct	tatctgagga	95340
	tgccaggggc	caccccatgt	ctccactagg	ctggcaatgt	tctctgtcac	tgtagtacag	95400
15	aagactgcct	ggtgggaggt	gagataagga	aagggatggg	ctccctggg	gttccacac	95460
	agtgtgagc	ggaaaatggc	agaatgggct	gggaggtaac	tctgtgtcta	gagtaacttg	95520
	ctagcatgtg	caagggaagg	cctgggttcc	atccccagca	ctacagaacc	caggcgtggg	95580
	ggttcatgct	ggtattctca	acattcagga	ggtacagtca	ggaagagcag	aagttcaagg	95640
	ccatctcctc	ctacatagct	agcttgagac	cagcctgggc	tatgtgagac	tttgtctcca	95700
20	acaaacaaca	acaaagcagc	agaaggccaa	ctggcaagag	gagtattacg	taaagtaaat	95760
	ccatctcaaa	aagcaagtag	catgtatctt	ctttcatttt	tttttacatt	ctataaaggc	95820
	ctatcaagtc	atgtatatat	gcatgtatgt	ttgtatgata	tgaaagtagg	gggctggata	95880
	gatggctcag	cagttgagag	cacttgatg	ctctttcaaa	gaacctgggt	tcaattccta	95940
	gcaccacacat	ggcagctcac	aactgtctgt	aattccagtc	tcaggggatc	tggaaccctc	96000
	acacagatat	ccacgcacat	aaacaccaat	gcacataaaa	taaaataatt	ttaaaaaaag	96060
25	aaattggaag	taaaactctc	taaggagaca	aaagggaactg	aggggaagtg	ggaggggcat	96120
	gaagggggag	ggcataggtg	tgtgtgtgtg	ttaacatgca	gaatacactt	ctataaaagc	96180
	tttgggggtc	attatgcaat	gtatacatgt	gtgggtgcaa	gatgtaagct	gtgcataatg	96240
	gtggggggca	aaggtctcct	cctcaatccc	tcctctgcctt	attttcattt	aaattataat	96300
	tattactatt	agtgtgtgtg	gtgatgtgtg	tgggtgtgtt	aagccctcac	ggcaatcaga	96360
	ggatgtctgt	ggctctgagga	tgctctctta	ccatgttctg	gtgggttctg	tggttggaac	96420
30	tctggtagtc	aggtttgcaa	actagtgtc	tttatctgcc	gagccacctt	gctggccttc	96480
	aaccttattt	tttgcattga	acatggaaat	tcctgagttg	cctggacagc	aagtcccca	96540
	gacctctctg	ttctcgcttc	ccccntgtcn	nnntcacagn	aggacacacn	gcttantggg	96600
	tntccggatt	gtctgcnacc	tccccgcnc	ccnagcctcc	tgccctcccc	cccctcgccc	96660
	ccgctgggnc	ctcccccccc	cccccccccc	ctcccccccc	ctcccccccc	ccccnnnnnn	96720
35	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	96780
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	96840
	agctctaact	gctgttaaat	tcacactcct	tcacatcccc	acgctaggac	tctaaggagg	96900
	caccagcaag	gcccaggtcc	agcttgactt	agagcaaaag	atcctccccc	ctccacacaa	96960
	tggaacggga	cggaaggggg	catgggaagca	gaaccagaca	acagcagcct	agccaagccc	97020
	aggactctgc	tccctccccc	catgcctgcc	gtgcaactgg	ggaggcaaaag	ccccagccgg	97080
	tgctttctga	ccgcttagcg	gaagacaagg	ggagcctgtg	attatgattt	ctgctgattt	97140
40	gcaatgaaac	actaatgcag	tgggcttttc	attaagccag	atttattcaa	tctaaagatt	97200
	ttattttcctt	tatgtagaaa	gtgcattctt	atatgttgtt	ggaggagcag	agatgtgata	97260
	aaaagaaaatt	tctcttatga	actaatagca	ctgatacata	gtggtagcta	tgccctaggcc	97320
	tctctctctc	tctctctctc	tgtctcctgt	gcatgtgtgt	gtgtgtgtgt	gtgtgtgtgt	97380
	atgaatgcac	acaaagtagc	ccccccccc	attatttctt	ctgtgggac	tccagactca	97440
	gcaaatgggt	gtgactggga	agtctggcca	tgcaattctt	gccttttctc	ttgccagccc	97500
45	aatccctttg	cattcaaaacc	cggtctgctt	gctgtggcca	gccctttcac	ctggagtcct	97560
	tcctcctcct	tacctgtctt	cccatccttt	gcagacaatt	atcctcaata	actagccaat	97620
	tacccttaag	gacaattata	ctcttccatc	agcaaacacg	ggtgttcttt	ccttgagtct	97680
	tttgatgaag	tcgatattaa	agagatgctt	tatttacata	aagtcaaaata	gctccctttt	97740
	agaagggttt	gggttcgatg	tcaaagtttt	aaaatcttaa	ctagaggatg	ggtgtagagg	97800
	gcttttggtc	agggtagaaa	agagatggag	atacttattc	tgatgttgct	ttaaaaggta	97860
50	ggatgccag	agaaggtgga	aggatggggg	agggaggggc	cctcctcaag	ctaataatgc	97920
	taaaagcag	gatgagctgg	gcgctaggag	tggaaccagt	cagaagtgtc	tgcttttgac	97980
	tgaccacagc	tctgcccctc	ccctccccc	gtctctctgt	gaaccgccc	cattaggagc	98040
	taatcgcttc	agaaagccag	attggaatgt	gttgcctacc	ctccactgct	cagaaaacct	98100
	ttattccagg	caaggactga	cccaaaccga	tcagtggcat	tgccaatcag	gaggccaaag	98160
55	gtgcccggc	ggcgggacct	agctgtgcag	aaacagctcc	gttatggcgc	gcagaaaaag	98220
	ctggggggaa	aggctacgct	tttatctctt	ggcagatggc	ttctctcttt	gatgcttttg	98280

ES 2 341 608 T3

	gccttacctg	ttactgcctg	cacttgactt	gacctaggca	aaaatagcag	cgagatacag	98340
	gtttctcgaag	ttagaaggaa	aaaaaaaag	cccaaaacca	caacacaacc	cggaagtgtg	98400
	cccccgctgt	gtttctaaag	agctgttttc	ttcccaagct	ctacagcgtg	gtggctctaa	98460
	tcggaaatatt	cttttttaatc	atagcaggag	tcaccaattag	cgtgttggtg	aatctttcaa	98520
5	gtagagtggg	agttccgtgg	ccacagagag	cagaggcaat	attcagcata	aagccctaga	98580
	gaaagagggtg	ttgtgggcct	gtgcacacat	gtgtgtcaac	gcacatgtgg	cttgtggagg	98640
	ctggcttccc	actctcaaga	tgagggtgtg	gcaccccagg	ccttttgatt	ctcaaagctt	98700
	tattaggacc	agagggactg	tgtgtgtgga	ggggtgttgc	tcacagtgc	gaaacccaaa	98760
	cctggcttct	ccaggagccc	acatgccaac	aaacaggctg	cacactcttg	ctagtacatc	98820
	ccctaaaggt	atggggatga	gggaccaagt	gctttgcaag	acagcaggga	cagagtcttg	98880
10	ggacgctcct	gtaccccaga	ctcagccgcc	accaggggcc	agctctgata	tggcttgacc	98940
	tactttcttc	tgttgttgtt	tttggaaagt	ctgatgtcaa	tgcagaattc	agcagagtgg	99000
	ctgagtga	aaaaagagga	gagggaggaa	aagggggggg	ggacgggacg	ggccgaggcc	99060
	aacaggaag	ggcaggcaac	aagacaatga	ccacaaggtc	cctgtaaacta	cactaactgc	99120
	ttaccttttc	tgacccccag	ggcttagcca	atatagctga	gacccagctc	tgggtgctgtg	99180
	gcttcagggt	aagtaaacag	ggaagagtgtg	gacatgggtc	tccattctct	ctcctcatcc	99240
15	aacaagggga	ggaggcagtg	gccaggcagc	catgccacc	gatgccatcc	ttctgggagg	99300
	agccagacat	ttcaggcacc	tctccttccc	tgggtgccta	gaggtgctgt	gtctgcaccc	99360
	atctgccatg	cctgccatct	gagagaggcc	actgggactt	ggtagagagg	ttctccacac	99420
	atgtgtggct	ggaggaaatt	ggtctttagg	gacactgaag	gcagtcttct	ctgttcagtg	99480
	gctccttgg	aacccacgtg	acagagctcg	catgacaact	tgccggctct	caactcccat	99540
	tcttagctgc	ctcaagcact	gtaaggttta	ggagagcccc	agatgtaagt	atggatggga	99600
20	agaccctcca	gggagtcatt	gcctaccctt	ctgaactcta	acatggtcca	gcttttccat	99660
	tccacaattg	aggagacgcc	agacctggca	ggggagcaag	cctttgtttc	tgaccatttt	99720
	gcaaacccca	gccactgagg	aacttgcata	caagaaactg	cctctgggce	tctcctggac	99780
	tgagccctgc	ctcccagggg	acaactgggc	aacagatcct	tccagggtgg	tgagtgaca	99840
	gatccatgg	tttatgacat	agaaaggcct	cagtctcagg	atttcacaca	ctgtatttcc	99900
25	ctcatcctgg	ggaccaggga	agggcagcat	cttctgctcc	ccccaaacaa	gtgtgggaat	99960
	gattaaaatc	attttttttt	tctgctccat	gaactcatac	agttttcaga	taccgaggag	100020
	acaaagccct	cctgtgctga	aattagaccc	cgaaaaatag	gttagctgac	aattacttgt	100080
	ttctaagtgg	agtgtgatgt	agtggcagg	gcgcaggatg	ggctgccagg	gctgcagctc	100140
	cccccccccc	aaacttactg	tctcttaacc	tctcagtgcc	ctgggtttct	tgccgggatg	100200
	ataattctcc	ccatctccct	cctctgttgg	gctggtggaa	agcgtaatga	atcaacgctt	100260
30	gaagcacgct	gaagaggcca	cctcgggat	gccatgtaag	tacacagcat	cgccagccac	100320
	ctctcaagtg	tacacggagc	tgattttatt	acctcccggtg	aaagagacaa	caatcatcat	100380
	atttacaact	catgccgcag	cttccctcgt	ggcacggcag	cacccctccc	ctctccgctg	100440
	ctgaggactc	catcaagcac	gctgccttgc	caggatgaca	gcagccactc	ctcagcctct	100500
	ccctggcctc	cttacagatc	atgacctcct	gcccggtgag	gtctgtcacc	cgaaaaaccac	100560
	ggtacaccgg	gggctgcagc	ctctctatgg	gggaggctga	ggaaatgaat	tccgtaggta	100620
35	aaaggtcttc	taggaaatca	gacgctgcta	gtaattaaag	agcgaagcat	aggtgcgtga	100680
	aaggttaaatg	gatgttattt	aaatgttggtg	tcattttaaag	agtgctcgtg	tgtctcagtt	100740
	ccttggttacc	atgcagggct	gtggacgggt	ggcaattagg	ctggcacggg	tagagctcac	100800
	ctgctgagct	gagggagggt	ggggacacac	cttccggtaa	ttgctgctgg	gcagctctgg	100860
	gtctccccac	ccccgcccc	gccctcactc	cccccccccc	acttctttcc	tgacagctct	100920
	ttcatttgca	gcagcttaca	gggcttggtg	cccttaccga	gaaaatcacg	ttggaagaaa	100980
40	tataagaaaa	agaggaatga	aagagaaagc	cagaaaagtt	catattaggt	tcggatctgc	101040
	ggccaaacct	ggccgagaga	atccatgacg	gtccgcgcgc	atataaccct	gtggcaacag	101100
	ggcccgccac	aacagggcc	gccacaagag	cttcttgagt	tgccacctgc	caggagacag	101160
	gatgaatgaa	tggatcatct	gtccttagag	cacaagccag	gcctgattct	ccaatattga	101220
	tgtgtgaggg	agatgtcaac	agaggttccc	taaagaatga	tgtctctatt	tccatgctaa	101280
	tcttggggcg	tcagcttcag	tcggaacagc	cggaccgtta	ccttagctct	gctgttctcc	101340
45	tgtctgtaac	cgcagagggt	aagggcgggg	tcacccagca	ttgccactcc	ccccaccctc	101400
	acgtggtcca	gacccctctt	gggttgatct	gctcctgaaa	aacagtgttg	gctcaagttt	101460
	gcctctgaag	gtatgtcacc	gctggctcag	ccagcttata	tccccgggtg	tttcaagatc	101520
	aaaacaccca	aacgaagaa	aaactttgtt	tcaagagcag	agtgtggtgc	caactctgat	101580
	caaagtgttt	ttcagcatga	caactcactg	cccgtgacaa	ccagtacttg	gctgttggtg	101640
	ctcagagtga	gatgcggagg	gaagtggatg	acaacagctg	tatccaggtc	caaacagagt	101700
50	agattcacgg	ctggcagaaa	atggctgaga	gccttgggct	gcacccctcc	tccccctctg	101760
	cctctctctc	ttttcaaggt	ggtttttgg	aatgtccctc	ctgtgggttg	tgtgcctttt	101820
	ccatgtagga	cctggggcct	gtgcagatgg	ccctgtgttc	ctggtgctgc	tgttgagatg	101880
	tgaacgagtg	ataggaaacc	aggcactaaa	cacacaatgt	ggttgatatc	gactagaagc	101940
	aaggcaatag	caggaggcat	ttgagggtaa	aggagtgtaa	ggactgtgta	aagagatgag	102000
	ggttctatct	gggagycagg	agtcaccaatg	ccagcaata	caatggactc	tcctggctga	102060
55	cccaaccaga	gagaattcaa	gatggcagag	ggacaggctg	tctgagtttc	ctatggctgc	102120

ES 2 341 608 T3

	accgataaat	ggtcataaag	agagtagagg	aaaaccacag	acagaaattc	atgccattga	102180
	gactagaaat	ctagctcaag	gttgtgtgtg	gcagggttgg	ttcctgggtg	ttcaacacct	102240
	tcacactgtg	acatgatgct	gtggctctga	gatgtgttgg	gctgcatcca	tagctacctt	102300
5	gggacacatt	catggaccgc	aggttacaca	tgctatttaa	aaactccaag	ggaagggtta	102360
	gagaaatggc	ctggttagtta	agtatgcttg	ctgatcttcc	agaagacctg	agctctgttc	102420
	ctagcagcca	tggtgggcag	cttacacta	actatgactt	ctgagctcca	aagctctctt	102480
	ctaatacata	catacatata	tacatacata	catacatata	tacatacata	cgtacacaca	102540
	cacacacaca	cacacacaca	caacacacac	ttaaaagaaa	aaattctggg	ttggagagggt	102600
	ggctcagcaa	ttaagagcac	tgactgctct	tacagagggtg	ctgagttcaa	ctctcaacca	102660
10	catgggtggc	cacaaccatc	tgtaatggga	tctgatgccc	tcttctgggtg	tgcgctgaag	102720
	acagatacaa	tgtactcata	tacattaaat	aaataaataa	gaaagaaaaga	aagaaagaaa	102780
	gaaagaaaaga	aagaaagtgt	aaacgaggaa	aattcctaata	taaaaaagaa	agaaagaaaag	102840
	aaagaaaagaa	agaaaagaaag	aaggaaaagga	attctgaggg	agaatctgcc	ccttttcccta	102900
	acttccaggg	ctataggcaa	cctgtggcct	ggggaagctg	tagacaaacct	gtggcctggg	102960
15	gaagctgtag	acaacctgtg	gcctggggaa	gctgtagaca	acctgtggcc	tggggaagct	103020
	gtagacaacc	tgtggcctgg	ggaagctgta	gacaacctgt	ggcctgtggc	agcatcatgt	103080
	caacgcctca	ccctctgtgc	ccaatttctt	gttctctaag	gacacatgcc	atcaaagtca	103140
	taggacactc	tacatcaaga	tgatcttgtc	tcaagatggt	taacaaaatt	acatctgcaa	103200
	agacctatct	ttacatgtga	ggctactcca	caggttctag	acataatttt	gaggagccac	103260
	catccaactc	actatgtgac	agagctcatct	agagatttgt	gtccaggaca	gactggctgt	103320
20	atctgtctct	agagctccct	tcccttccct	gggaactccc	cagtggctcc	taaggggcct	103380
	gaggactttg	gatctgcaaa	gccacatctt	ccaaaacctt	tttctctttt	tggagagcta	103440
	ctctaccctg	aaaccttttt	ctctgagggtg	gcttttagag	aggcagggtct	cagcagggca	103500
	ctgtgccac	aagaagtccc	ggggagaagg	gaccaagggtg	ccagtgtctga	actatcgctg	103560
	agactgagaa	cattgtgtct	cacctaaaat	cgggtggctgc	aaggaccaag	caggctctat	103620
25	aaatgtctta	ctgctcttat	tcttttctct	ccgtctccatc	ttactcctca	ttttgttttg	103680
	tttgtgtgtt	tgtttgtttt	cttctgagat	gtagcccagg	ctggccttca	gctcactatg	103740
	taactaagga	tgactttaaa	cttctgatcc	tttcttccct	ccacttccag	agtcctgggg	103800
	cagggtgtgtg	ccaccgtacc	ccagctttat	ttgagactat	gattcagggt	ccatacttca	103860
	tgcatattag	ctaagcatgc	taccaacttg	gctatattcc	cagcctttct	ttctttcttc	103920
	tttgagacaa	tgtctttttt	tttttaatta	tatgagtaca	ctgtatctgt	tttcagacac	103980
30	accagaagaa	ggcatgtgat	cctattagag	atggttgtga	gccaccatgt	ggttgttggg	104040
	atgtgaactc	aggacctctg	gaagagcagt	cagtgtctttt	aaccgctgag	ccatctcgcc	104100
	agtccttgag	acaatgtctt	gctatatggc	acatatgtgc	ctcaaactca	gaatctctcc	104160
	gcttcagcct	cttaataact	gggattacat	gtgagccatg	gtgtttggct	cttagccttt	104220
	cttccctccc	tttcccttcc	cttttccctt	cccttccctt	tttcccttcc	ctttcccttcc	104280
35	cttcccttcc	cttcccttcc	cttcccttcc	cttcccttcc	cttcccttcc	cttcccttcc	104340
	cttcccttcc	cttcccttcc	cttcccttcc	cttcccttcc	cttcccttcc	cttcccttcc	104400
	taactctggc	tgtcttggaa	cttgcctgtg	agaccaggct	ggcttgnnnn	nnnnnnnnnn	104460
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	104520
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	104580
	cgacaacacc	ggcgccgctg	cctccactgc	tatccacctg	agacaggact	caaatcgaga	104640
40	ccaattttta	aaaccagtg	ttcaagccgg	catcctgaag	tagtagtccc	acttgggatt	104700
	atagctcctt	actttgtttt	gctttgacgt	tttgtgacat	ggtgtgatgt	agtcttggct	104760
	gtcctagaac	tcaatgtgta	aattaggctg	gccttgaaat	tgcttctgcc	tctgtctggg	104820
	atgatagact	gatggtgtaa	aactccactt	aggaggcaga	ggtgggagga	tcagaaattc	104880
	aaagtcaccc	ttggctatgt	tgtgagtttg	aggaccaacc	ttggctacat	gatatcctat	104940
45	ctcaaaaaga	aataaatgta	ttgccgggca	tggtggcaca	cgctttaa	cccagcactt	105000
	gggaggcaga	ggcaggcaga	ttttctgagt	tcgaagccag	cctggtctac	agagttagtt	105060
	ccaggacagc	cagggtctaca	cagagaaacc	ctgtctccaa	aaacaaaaaa	caaacaaaaa	105120
	agtgaacccc	aacagtaactg	ccggacagtc	tggtgtcttt	cctaagtctc	ctttcaactc	105180
	tgtttaccca	ggtgtaccca	caaggtgtgt	gagcagctct	ataccagag	gtgatacgg	105240
	tgtttgaatg	agagaaaagt	ttcccatcag	ctcgggtgtg	tgaatactcg	gtccccagtt	105300
50	ggcagtagtg	gctggagagg	tgatggggag	gtgtagcctt	ccgggtggaga	tgggcttttg	105360
	gagtttaaa	cttctccac	gaagaccact	gggctgatct	tgttaccaac	agaattggat	105420
	tggcctgtct	ttggctccgg	cctcagttta	tctaaaattt	acatgttacc	tgatcaaaaa	105480
	ctgtttctct	ccccaccctt	ctccctgtct	gtattccctg	ccctctagt	gtgctggctg	105540
	tatactacac	tggtgatctt	gactgtattt	cagtttaact	cttgttctct	ctctgctgac	105600
55	tctagagatg	tcctttcatg	gctgggacct	ggctcagaaa	tttctaaggg	actgagcctt	105660
	octccatctg	aacttttagga	aacttcttgg	cttaaagggtg	tatttctgac	ttagtatgca	105720
	atgagacctt	ggagcctgca	ctttgttaag	cacctgggtg	ggtgggtggg	gtgggtgggtg	105780
	tggtgggtgg	agtagtagaa	ctctgatgaa	cagttagtta	ttcaaggccc	atctagaaaa	105840
	agaaaggctt	tgggtgcaca	tggctataac	tcagtggcga	gagacgtgct	tcccatgaat	105900
60	aataatgatg	acgatgaaaa	taattctctg	tgactgttct	ccccacttcc	ctctctctca	105960

ES 2 341 608 T3

	ccctagctct	tatctacoga	atccctgcac	aagcaccat	ggggtttaca	gaatctgggg	106020
	cggaaacgtta	gtcacttccc	ttcgcctact	tcagttattgt	gtttccagaa	gtacccattt	106080
	tggctagtca	ctgagggaaa	cggcagctgc	ctgtgggcca	ccagcccatg	ccaagtggag	106140
	tcagcaagaa	agaagctgac	agcaaagtgt	ccaactgtgg	gtctgctgga	tttctactgt	106200
5	gctaagtgg	ttcaagaagt	ttcttcttaa	ccccctacaa	gaaaccacaa	attttattat	106260
	ctacactgtt	ttgtagatga	agaaaacacc	attccgaagc	tcactgccag	tcagcactgg	106320
	aactggaatt	tgtttggtta	attcagtggt	tctcaaccag	ggtggatttg	gactccccag	106380
	gggatatttg	gggacacttc	tggtcgtcat	aattgggata	atgtgctact	ggcacctagg	106440
	gtagaggcca	gggtgggtact	gaccttccta	ctatgaacag	ggcagccatg	tacataaatt	106500
10	ctctcgtatca	aaacatcaac	agtgtcaagg	ttgagaaatc	tcaggttgaa	accctgtcat	106560
	ttggccttga	ggtgggtggg	aggaggttag	agagtggaa	aaaatcagaa	gggccaccac	106620
	agaggcctcg	agtggaggag	gaacagggct	cctatgctag	ggataatgga	gaatagggca	106680
	gcttggtgaa	acttttcttt	cttccaagct	tggctagagc	cctgctcaat	ttcccccaac	106740
	tctgccaagt	cagtcccggt	acttcgcact	aagtttgtcc	tggagtgaac	ctgactccag	106800
15	cttggagctg	gggcaacaca	tttacctggg	tcttcccagg	agtgggttaa	aagtcaaaag	106860
	taagtggcat	ctgagaagtt	aaaagtgggg	tgagtgggta	aaggcaggag	gaccccatca	106920
	atcagctgac	ctaggaagga	agagagcaac	tgaagctggt	ccaggagact	ccaggagact	106980
	ggattctgac	ccactaggct	tatcttccac	agccttctt	gtttaggctt	gggtcagtt	107040
	tccctgcate	atccgcagga	gccccctggg	caccacatt	cagccggccg	ccaggacagg	107100
	ctccccagca	gtggcctccc	cactaaactga	cagtggtgac	aggaatatc	tcccattcca	107160
20	atctcctcag	aagtctgaat	aagtaaggga	cagatgttgg	ggagaggcgt	cactcttggg	107220
	ttgatgaaga	aaagatcatg	agaagcatac	attttaccgg	ctatggttgg	ggttccatta	107280
	ccacccatgg	cgggggttag	ggggaagggc	agaaaaagg	agatggagaa	ggacagacac	107340
	gtaagaagga	ggatgtgggt	agggtgatt	cgtccccctg	ggtcgaaaca	tcagctgtta	107400
	ctggggcgga	aggcaggaag	tctccttaaa	gacacaaat	tctgaacgtt	gaactcagga	107460
25	tttgaagcaa	gcccagcagt	caccttagtg	gagccatac	ttaatttaac	acagaagcgg	107520
	ctatctcagg	cttcctcttc	atttctttgt	ctcagatgct	ctcacttaga	aagcttagat	107580
	gctcttagaa	atgactcaaa	agtcaagaac	cccaggcca	aagtttctct	ttgggggtgg	107640
	ggagggagtg	aagaggtggt	cccagtcctg	tccctttaaa	taagcaattc	agcagctttt	107700
	gccaagtcac	tgggttcatt	tccgtttttg	cccaccccc	gcctttcaga	ctctgattgg	107760
	ccccctaggga	aggagccgcc	tcttcaattg	tctccacctt	tgaatcact	tccctaaagta	107820
30	ggcctgagtc	agagaagcgt	ttcggagggc	gggtgagat	gggtgttaat	cttagaaccc	107880
	ggtttctgtg	tgatactact	ttggtaagga	tcttccccta	atttttaaaa	agacgcttcc	107940
	tctctaaaaa	tgagggcgaa	tcctttgtta	agaacgtgcc	ccttgagaag	ccgtgggctc	108000
	ttcagcgact	aagacgagac	attcactaga	aaagatttca	ctaaacccac	gagggataga	108060
	ctagacctcc	agtgaagatt	ggcctgtgct	gggtgacatt	tgctccctata	ccccgaagac	108120
35	ctcgagctag	ctctccagtg	aagactgggg	cgtgctgagt	gacagtgggt	cctatacccc	108180
	gaaaaaaaaa	aagtcctatt	tgtggaaaaa	aaaaaagact	tcgggtgttc	tgctgcatcg	108240
	tggtgtggct	tccatcttta	gttctactca	ctcctgttgc	ttcgcgtgct	ccaccttcgc	108300
	ttagctgagc	cctcctgtga	atcagttttg	aggctaaaag	aagttccaag	aaggaggggc	108360
	tgtagccctt	taaggacttc	ccgcgcagcg	agtcagagat	cagtttaaaa	atgcccaact	108420
40	acagagcgcg	ctgcattctg	ggaagctgag	tgtcacctga	agaacttcat	tgaccggaat	108480
	gcactgcaaa	aatacacgcc	tatacttctt	tctgtctctt	aaactgtagt	ttgacgtaaa	108540
	gctggtctaa	gcaagtgcgc	taggcccagg	gttagccaca	ccttttcagc	cattggccag	108600
	ttggttagtt	ggttagagaa	gcttagccag	gcttagccag	gcaagggggt	ggcctccttg	108660
	ccaatcagag	cccagacgcc	tgaatgggag	ggagtaagca	gaggtgctgg	cgcccccgag	108720
	tgggtgtggt	cacgttgccc	agcaatgggc	ggtgattggc	cctgggtggt	tcattcgag	108780
45	ctcgtgcgtc	acgacgcgcg	cagctgatcg	gagactggag	ccggtgtgtg	ctgggcgctg	108840
	ggaagagaca	gagcggctcg	ccgtgcccag	aggtgcaggt	gattttgtct	ctctgtccac	108900
	agcaaccccc	gcacccagca	tcaggtgggt	gtgatctggg	gacccgggtc	tcccgggggg	108960
	aaccgcggta	accgggtgat	ggggaaagta	gggtcctgac	ggccacaccc	tgcccttctg	109020
	ggggagggga	gagggggcgg	cggggacagg	ggcgtctctg	ggagaggagc	ctggactctc	109080
50	ccgagtagtg	tgtctggacg	tttaaagaga	gagtcocgga	caggagtcgt	ggcagaaggt	109140
	ttggagaaag	aactggggag	gaatatgaga	ggccagaggg	ccgggggcgt	ctaaccccca	109200
	cgcccttttg	tttgaggatg	cccgagctga	ccattttagc	tagggaggat	ctggagcagc	109260
	gaggggtgct	gaggtgcatt	gcctctaccc	gcctgactg	ggtcagggcc	agttcaagtc	109320
	cctggcaggg	aaggggtcgc	tgggcgggtc	ggccctcctt	ctcgttccct	cccggggatg	109380
	ttatgtaagg	ggggagggga	aaggagtagg	gggcggcggt	gcggaggcct	tatgcaaccc	109440
55	aaaggttagg	gtttcacccg	gggttggcgc	gaggttgggg	ggggcggaca	ggagagtgcc	109500
	ctggaaactc	tacccgcacc	ccccctccca	gcttaactgg	ctgtcttggg	cagagagaag	109560
	gtcacctttg	cacctccccc	ctagtatgtc	cggtagagag	gccccctagc	cgggcttggc	109620
	ctgactgcct	gggaagccgg	ctggctgggt	ggggcgccct	ggttagtcat	cgctgggctc	109680
	cctctctccc	cacctcctgg	ccaactcttg	gccccctccc	acggcctccg	gttaggctaa	109740
60	cgttcccacc	tccctctggc	cctagtttca	gtctccaact	catttggcct	gtcacccctg	109800

ES 2 341 608 T3

	ctgttagagt	aggctagaag	ctgtcatggt	gccagagagt	tgatggagca	gctggtcaga	109860
	gggtcagtgc	cctgggcccc	ccccgccccg	cagccaaggg	cacctgcttg	gcacaaactc	109920
	tcagcagcca	gtgaacctg	tggcctgaac	agagctatcc	tgggcagaga	gaagtggaca	109980
5	gagactgac	acctaggaga	aggaagatcc	gacaaagttt	atacttccca	agaggctttt	110040
	ggaatttgaa	agttgcccac	cctagtgtaa	tctttccact	ctctgaaaat	agaaatccca	110100
	aggcaaagtc	tccttggccc	ttctatcttg	cagtggccat	gtccttggac	tgactgtgca	110160
	gaaccacctc	ctcgggctcc	cagccctcta	gcctgccacg	ccccagccc	cctccctgag	110220
	ccatgctgta	gggccccggc	ttttactgct	gattcatgcg	ttggaactgt	ggggcggggg	110280
	cttggaaact	ggaacaaagt	tcagacgtgg	aggggcccgc	agacagcctg	gaattcatac	110340
10	cagatgtacc	cggaaatgtg	aagcggaaatg	cctggcatct	ctagtctga	ggaagctgcc	110400
	cagccaccct	accataacct	ccctcccctc	ctgccttttg	tcagctgtcc	tccctcagac	110460
	tccttgagagc	ccctgctgac	cttccaaactc	tagtgcccct	cccattttcta	accctacaca	110520
	aaccttcctt	gctgctgaat	tccttaagaa	caagtcatctt	gagttgatca	cagagctcat	110580
	atcttctgaag	tacatttttt	tttttaactt	gggacttggg	ttctacaccc	tgccctttga	110640
15	atgccgaaga	tgctgggctc	cttagcaggt	tgccaagagt	tgccagctcc	tagtctgtaa	110700
	aggggcacaa	agcaagtgc	tttagaagcc	tcttgcttct	tattcaagaa	cccctcatta	110760
	gaaggctactg	aaagtcaagt	agagccaggt	ttggatggcc	tctgggtcgc	tgccctgtc	110820
	accctgcttt	cctgtttttt	tttttccctc	ccttcccttt	aggaaacctgt	gcctcccaca	110880
	ccctcacctg	gctgagccgc	agtagttctt	cagtggcaag	ctttatgtcc	tgaccagct	110940
20	aaagctgcc	gttgaagaac	tggtgccctc	tgcccctggc	ttcgtggagg	aagaggagaa	111000
	gcagcagctt	tgccatcat	ccggaaggtg	acagaactgg	ggtgggaagg	tctggacagc	111060
	tggggtgact	gctttatggg	agggaaacct	tggtcctctg	gggagccctt	accctccatg	111120
	gcccagtgaa	agatttaggt	taaaggcact	gtctataaat	tggggaaatg	gtgactccac	111180
	ctccccaaaga	ttagttgatg	tctgtgtggc	agtgggaaga	aatagaagga	aaagtctgtc	111240
	tgtttactga	gacttccttg	taggcctgcc	tttcttatct	tcacatcac	catgccaaca	111300
25	cacacacaca	cacacacaca	cacacacaca	catacacaca	catacacaca	cacacacaca	111360
	cacacacttt	cctttccatg	aggtccaaaa	gtaaatgtac	tcagggaagg	ggacattgaa	111420
	actccgttct	aagtagtcat	ttgtgtatct	actttttttg	tttatgtgtt	tgattgactt	111480
	tcgagacagg	gtttctctgt	atagccctgg	ctgtccctgga	actcactttg	tagactaggc	111540
	tgccctcgaa	ctcagaaatc	tgccctgcctc	tgccctccaa	gtgctgggat	taaaggcgtg	111600
30	tggcctcgaa	gcccggctgt	atttaccatt	ctttatttat	ttttagtctg	gccagattt	111660
	tggggttagg	gggtactacc	cttacacctg	tggatttttc	cacctgtata	atggggtagt	111720
	ccatagataa	gtaggcagga	gggcattaaa	agtccaccag	tggtgactca	gagcctgggc	111780
	tcttcttctt	ctcgtggatg	gaaacgaaac	agctcttcac	atgaactggt	gtccttcccc	111840
	caccccctga	ctactcacc	agctcagggg	gattaggatg	gaaggaaagg	ctatggttaa	111900
35	gtcccaggca	agctcgtggg	aggctagtcc	tctactggct	tctcaccatg	catgggtggt	111960
	ccaaggcttt	ccctccacct	aaagcaaaac	tgtagctctt	ggttgggttc	tagcaaccac	112020
	tgccattttat	tttctgcctt	tgctttccag	gatagtgaga	ctctgctcaa	tactgtgcag	112080
	gcaagaaatt	gtcaggggag	atgggttgta	tgatatgagt	cccttctgct	gcctctagct	112140
	cctgattcat	gtccttggtc	gggcttggtc	tctgattgtg	gttcaccttt	ggccagctt	112200
40	tcctaacaga	agatgggttc	agggggtaca	ggaggctggt	tggtgtatct	gacaggagga	112260
	ggagttcttag	cctgttcccc	atttgtgaga	aactgaaagt	cataggggag	actagatcat	112320
	ctaattccagc	cccactgcag	tctaagctga	gggataggat	gtgtaaggga	ctgtagcaga	112380
	cgggctgggg	aggctgagtc	ggctcacaca	gtgcgacaaa	gattgccctt	ccctcgacct	112440
	cgcttgcttt	ctttccctct	ccctccctct	gccacagtgt	gtccctccag	cactgggtac	112500
	atggctctgc	tgctctcctc	caacatggag	cctcagaggt	gagaaagggc	agcctggaag	112560
45	caacagaggc	aggcacaaga	cagtggagga	cctggcctgg	aaccacaagg	gcctatccgg	112620
	acattggtca	gagaggcacg	tagaagcctg	gagaacacca	ggaaagagag	cagccagcca	112680
	gcctcagtg	aagacacgtg	cttccagcca	tctcctctca	ggacctgcct	tcctgggaga	112740
	tgaaggcct	ccaggaaagta	tggtccctac	tctaccctgc	agtttctata	aacagcctca	112800
	aggagcatga	gccacctctg	aaaggaaata	cacagcaaat	tcaaaaagag	attcaaatgt	112860
	gtaacactgt	gggaaaacat	atctatgact	gggggttgtag	ctcagttggt	aggtttgctt	112920
50	aacatgcacc	aagccctggt	tctgtcttct	gcattgcata	aaactgaaca	ggttggccca	112980
	ggcttgcaat	cccggcactc	tggaggtggt	ggcaaaggag	cctacattca	aggttaacct	113040
	ctgctataca	atgagttctg	agccagcctg	ggctatatga	gactgtctca	aaaaataaaa	113100
	caaaaataaaa	taaagcattg	gttagtaatt	caaagaaagc	agatgtggct	gaaaccgttt	113160
	tccttgatca	taatacaaca	agcaaatgaa	agccagaaga	aggctcctgt	gccttggtgt	113220
	tgccagttac	aaccatttgt	agagatgcct	ttggacctgg	tagtttgctg	tcttagaaat	113280
55	gtatcctaaa	ataaggattt	gggtataaaa	tggtcatctc	agggttgtaa	tagagaaaaa	113340
	tggaaacgag	ctgtttgttt	ggaagtccat	tccttttctg	ctgtcatgaa	aatgtatagc	113400
	tagggccttg	ctaagtaaat	tatattcatc	tgatgggtgt	gttctgtgca	gccatccaaa	113460
	gtcttacaga	agaaaaattg	agtggaaata	taaatattga	atactaaaaa	gattataaaa	113520
	gttagtgttt	ttaaaatatg	aacacatact	tgtaatatat	tgtaatatat	tttttataaa	113580
60	accatccaat	tgagtggaaa	tataaatact	gaatactaaa	aagattatga	aaagtatgag	113640

ES 2 341 608 T3

	tttgtgactg	tttttaaaat	atgaatgcat	acttgtaata	tatttttttaa	aaaaacactg	113700
	aaagtggatt	caaaatgtta	agaatgggtg	tttttgtatg	gtgggtagtg	acaatttgtga	113760
	attttccctt	tgttttttct	gtctttctaa	tttttaaaata	ttgtgcattg	ctttcataatg	113820
5	ttaaataaaa	tacaaaagac	aaataaatgt	tttaaaattt	ttactctttt	atgagtgttt	113880
	tgcctgtgag	tggcaggaat	ccaacattgt	cttctgaaag	cagctagcgc	taacttctga	113940
	gccgtctctt	cactccctct	gtaattttta	aaaaatatat	ttgtatgtta	tattatgtgt	114000
	ctttgtgca	cagagtgtgg	gtgcacatte	tgcagaggcc	agaagagggc	atcagattcc	114060
	ctggagctgc	acgctgtttg	gatcttctga	tgtggatgct	cagaatcgca	ctcaggctct	114120
	ctagaagagc	agcaaatgct	cctagccact	aaagccatct	ctccctctag	tcctcattgt	114180
10	catgtttaga	ttttggagaa	tttgcttgta	ggaggatggg	ctacaaccaag	tgccagggtga	114240
	aagaaaatgt	ttgcttggga	tacctattgc	ttcttgagtg	tgtgtgtgca	tgcttgtgtg	114300
	tgtgtgtgta	tgtgtgtgtg	tacactggag	ctaggaatca	tatccagggg	ccttttcaag	114360
	ctccaccaca	ctaaagtcaa	ttctatgaac	ttcattaatt	gtctgaatcc	acctactctc	114420
	tacacacagg	aagcattcct	ctgactttct	gactgtcagc	cagctaagga	gggtgtggctt	114480
15	agaataagaa	agaagggaaa	tgctcaaaac	ctgtcactct	ntggggnnnn	nnnnnnnnnn	114540
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	114600
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	114660
	aacatagctt	aaagaattct	agagaaaaaa	aaaaaagtcc	actaatgttc	aattgtttta	114720
	ttaattttta	atgggaaaaa	gtaatatcaa	agaaatccat	gtctacggca	tattaatgtg	114780
20	gttaatgcaa	acaggacaga	ttatcttggc	caaattaaac	cacagtaaca	cgttttgaac	114840
	taaaagtcat	ctatttatac	gagatgaaat	gtgaatttag	gtgcgcgcgc	agggtgcacac	114900
	atgcacacat	acaaacagag	tctttttatt	cttaagccta	ccaaataaact	ctttaagcag	114960
	taaataaatt	taagctctaa	aattttaaaa	atagtgaaac	cccttcaggc	tatgacagaa	115020
	tgctgctttt	gccattcttt	ctgataaaag	tcccaaaggg	tgtcataatc	tgtatccttc	115080
	ttagaaaagt	aaggagcaca	tcctatgagc	tggtagcctg	agttttacac	ccaagtcaac	115140
25	cgctcagcaca	cagcaatgtc	ctggaccatt	tgtgaggagc	cccacgctgg	tcctgagcaa	115200
	caactcactt	ggactgggtac	ggggtgaggc	tggcgatggg	caccactttg	gactgtgtcc	115260
	cacctgaagg	ctgcagcagg	ccagtcccg	cagggtttcc	aaatggcttt	gaggcaccat	115320
	aagccttagc	tgcaagtggaa	cctatgcaca	cacacaggaa	aagggcagtc	attcccgttt	115380
	tatttctcga	agtgaatgta	caggcaccat	ggcagcgcac	tggaggtcag	atgataatct	115440
30	caaaaaaatc	caacttttgt	gagacaggct	cccttcattg	tcttcccacc	acacttgcca	115500
	ggtttagggc	acaagctccc	aaggagtatc	tgctctccta	agggcactgc	catcagagac	115560
	actctgacta	ctacacctgg	cttttaggtg	ggttctgagg	atttgaacgc	agatcatcat	115620
	ggttgtatag	caaattttta	ttcaccaaagc	cagacaaacc	ttttttaact	ttttttaaaa	115680
	aaagtcttat	ttttatgagt	acagtgtggc	tgtcttcaga	cacaccagaa	gaagacatca	115740
35	gatcccatta	cagatgggtg	tgagccacca	tgtggttgc	gggaattgaa	ctcaggacct	115800
	ttggaagagc	agtcagtgtc	cttaaccgct	gagccatctc	tccagccctt	atttaacttt	115860
	taaaagttta	aaatataattc	tcattatgca	cgtgccacag	ggaagtgtaa	cataagcaca	115920
	tgtgtttgaa	gtatatatgg	ggatgtagtt	atgtgacggc	cagaggacaa	ctctgtgaag	115980
	ttgattcttt	cttttcaactg	tgggtcctcg	gagcgtcaat	agggtcagca	ggcattttac	116040
	cagctgagct	atcttgtggg	ccaccaaact	tatttttaaa	aagctagaag	ttgggttaaag	116100
40	agaaggaatt	catgtaattg	aaatagaaaa	gcagagttga	agagggagga	gaggaggtga	116160
	gtatgatatg	gtaagaaaaa	ccaagaaaaa	acctctacaa	gtaaatctag	tcgtgttcca	116220
	catatcacta	tgttcaagga	tgggtgtccc	gaaaagggtc	ctaaaacaaa	gcccagggaag	116280
	taatcaaaat	gatcccatcc	agacctgcta	cagagaagct	ggggggaagg	agggagaggc	116340
	cctgtaacct	caagtccccg	ggcagcacag	cagagctgtg	cccaatgatc	tccgtgatac	116400
45	aggacaacag	gatatctgag	aaggagtccc	agtgaagcgtg	tagcagaagc	cagaggcctc	116460
	gaacaaaacc	aacaacttca	ccatgatgaa	catcatgaag	atgtgtggac	aaaagggtgc	116520
	actctgggac	acagtgtcac	acactacagc	ttccacctgg	gacaaaaagt	cacacactac	116580
	agcttccacc	tgggacacaa	tgtcacacac	tacagcttcc	acagtcatag	tatttttctt	116640
	ctagcggaga	ggctgcaagg	gtggagggca	ggtacaaggg	aacagggggtg	agtgggatcg	116700
	gggtgcatga	tgtgaaactt	acaaagaacc	aataagttag	gaaagagaga	tgaagacata	116760
50	gaagccatg	ctaacaacc	cagcactctg	aggcaggcca	ggagggtctc	catgccaaag	116820
	gtaatgaatg	ctatgtctaa	agagatgata	aggtcccatg	agagttacaa	agtcagagga	116880
	gaaacttgga	cagaaaagcc	aaatgtaaac	aatgcatgg	aggtggggaa	aggtggggat	116940
	ttaaaagaaa	tttcacaaaa	aggcacagaa	tgtaagggtga	aagcgagcga	ctaccagata	117000
	aagcatcaac	taagaggagt	caggaacagt	gtatttttaac	tacctttata	aaaaaaatag	117060
55	tcgggctgg	tagatggctc	agcggttaag	agcaccgact	gctcttccaa	tggtctgtgag	117120
	ttcaaatccc	aacaaccaca	tggtgggtca	caaccatcca	taacaaaatc	tgtatcgggtc	117180
	ttctggagtg	tctgaaggca	gctacaagtg	tacttacata	taataagtaa	ataaataaat	117240
	aagtattaaa	aaatattgcaa	taatttgaat	tattctttgc	aattctacta	tgaatggagt	117300
	ttttgttctt	tgtgtttgtt	ttccgagcct	gtttcatgta	atccaaactg	gcttgggaacc	117360
	tgctaaaatag	tggaaagatga	ccttgaactt	ctgtattccc	tgtctccacc	tcccaagtgc	117420
60	tggcctaggc	tactctgcct	gactcaggct	cagtgaattt	tcaaacactg	cttcaacctt	117480

ES 2 341 608 T3

	gacccctaac	ttccatctct	tgggtcccat	cttaccatt	cccagactcc	cattctgtgg	117540
	ctggggcttg	ctggctggtg	gtgtcgtgc	agaggctggg	gaagggactg	cttgctgctg	117600
	ctgctgctgc	tgctgctgct	gctgctgccc	atatcctgga	gatcaaaaca	ggccaattca	117660
5	gtgcaaaccc	agtcaagaga	tttcaacacc	agcagtaaat	accttaggaa	aaccacctt	117720
	tggctcttag	aggagcagac	tgcaccacgc	tgcacacct	gtgtctgcaa	agggctcact	117780
	tttttctctg	cgcatagtaa	agactggttc	catttccctt	tcaactgttt	agaattgaca	117840
	gctttcagtt	ttaatgaggt	tctccctgaa	gccttgccca	tttctccttc	aagaacctgc	117900
	agtaaaagtca	ctgggtctca	tctgtgatac	taccactatt	tccatagcaa	caaactcgatg	117960
10	tcatcaacag	gacggtgtgt	tcgtggcagg	atccattaga	agagaaagca	gggtggtaag	118020
	gaaaacctaa	aagcagttca	attgtctctc	aagtgccttg	gcttcaaagg	aaaaggagac	118080
	gtttacaaag	gggtctaccc	tttcccccaa	acaagcaaac	cttatttttg	aactgacagc	118140
	tgggtgaaaa	tatgagttga	aagagtctca	ggtaccgtga	agtgcctagt	aactgtcaca	118200
	gcaggagagag	atgagaaacag	agttcagaag	cagccgtgtc	aaggcaacag	ggagataaaa	118260
	aggaggggga	ccgagcacgc	ttctaaagca	gcaaaataaga	cgcgccaccc	tgctggagt	118320
15	tgtatttgcc	cttcaccctt	tatacaaatg	tttaccaggt	tgaagaatgt	taacattgta	118380
	aattgcctac	cactatttct	aaaataacga	gtttatgggg	tttgatttta	cttctgtgat	118440
	tggctctgaa	ggctgaagcc	agcctcgttt	aggtgctca	cctggagtgc	ttgtagatga	118500
	caaaggcagc	taaaaaaaa	aaaatgtccc	agagctcctg	aaacactaaa	actggtgcgc	118560
	acaggcagga	agtctccctt	gccactgagg	ctctcccttc	tccaactgta	agttctaact	118620
20	cctgctgggc	ctcctgagg	cccaactcac	cgggcatgct	acatgcccat	ggaattcatt	118680
	tttggcaaaa	ttactcttaa	gtagctcaag	gaatgagacg	taattgtgtt	gctggagaca	118740
	aatacattca	gcacaaagtt	gagaagatta	aatagaattg	attatgcttt	agttcatcct	118800
	acagagagaa	aaagtgcagc	acctattttac	ataggagagg	ggcccaggct	actgacaatg	118860
	agcccttctt	ttacagctca	gccttcccat	tatcactcaa	ctcagacacc	cagcccagtt	118920
25	cagtctatgt	gaagcatttt	taaaatcagc	aagagaaagg	tgagttgctc	agtagtacac	118980
	tgaaggaaag	tagaaatgag	cacacagtga	cctgctgcat	aagacacagt	ttaaaagggtg	119040
	acctatcttc	cagcgaagtt	cttgcccttct	ttaaaagaa	tgtggtat	gctggtatgt	119100
	gcacctcaag	aagggtgctt	cagctatgtg	gagggcagag	accatcctga	gggaatcggtg	119160
	tctccttcca	ccagagtcc	agggatggca	caaaggcacc	gggcttgaca	gatgccttta	119220
30	cctgctgggc	cttttcccca	gccttccctt	ctctacagtc	tccaaattac	ctgaggtagg	119280
	agcctcatte	tcagaacccat	ttctgctgcg	catgtctgac	tgaactggat	atggctcactc	119340
	gactcaat	ctataaaaag	ataactgagg	agccggcttg	gttggttagag	aaaacataaa	119400
	gacccgagtt	ttgttccca	atggggcgtg	cgtgctagag	aggtgaggac	ggactaggca	119460
	gggagcagag	gtaggcagat	cccaggcctc	aatagccagg	cagcccaacc	tgagctctaa	119520
	gttcagtaag	ggagcctgta	accacagaag	acactgtgcc	gtgtaaccac	ggcaagcggc	119580
35	ccgctgcagt	ggcatctgct	catagccaca	gctaccagc	aggtgagcc	acaagactca	119640
	ttgaagctgg	aggtcaaggc	cagcataggt	accataggt	gacccccatc	tcaaagttga	119700
	acagtaaa	tatattttac	tacaattaaa	aaaacaaggc	cggtgtggt	ggcgcatacc	119760
	tttaattcca	gcactgggga	ggcagaggca	ggcggtattc	tgagttcgag	gccagcctgg	119820
	tctacaaagt	gagttccagg	acagccaggg	ctcacagag	aaaccctgtc	tcgaaaaaac	119880
40	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaccaa	aaaccaaca	catgtacct	ttctaacata	119940
	aaattttcat	ttttataaaa	aattacagtt	ataattttta	gttgaaacata	atacaatgat	120000
	aagtctccaa	cttgataatc	tgaggctggg	ggtgtagctc	atttagtaga	gtacctgcct	120060
	agcagtcgct	aagtcgggtg	agtcccttgc	ctgtatccca	gtgcttgggg	aacagcgaga	120120
	aagaggacca	gaagttcaag	gtgctcctcc	tcttcaggta	atgaggagtc	tgagccagcc	120180
	tgggatgcgt	gagacacacc	agtaacagca	actactgcct	ggagtgcctc	ctctggacca	120240
45	ggaacaagag	ttaagtgcgt	tactcccgt	actgtctgca	caatgatgga	gacagtacgt	120300
	catctttaac	atctttggct	gagaagagaa	aacctggtat	tccctcagctc	gttctggcta	120360
	agttcatgta	cttcatcatc	atgcagttaa	tttgtaaaaca	accaatcctg	gcagcaataa	120420
	ctctaattat	atagaacata	agatgtggta	attaggaaaa	gctactaatc	cacttaatat	120480
	agtaaccttt	atctcttgca	aatctggtac	aagagacagt	cccaaataca	atgatggcaa	120540
50	gaattccaga	gcattgtaaa	tagcagcaat	tgcccttcaa	ttaaacgcat	gtaacgcagc	120600
	agctgcccac	aagacctcaa	atcaatcagt	ctatagctaa	ggaaaaatct	ttctaagacc	120660
	aaaaccat	tacaaagcag	taacgtaggc	tccgtttata	ataacctgtt	ttggggccacc	120720
	tgcaaatcaa	gctatcccag	gaagccagat	cgtaattctt	aggtctgtct	ggctacacac	120780
	tgggtcccaag	ccatgaggga	actagattac	agcaggctcc	gccctcggtg	acctgctcat	120840
55	agctatcatt	cttcagagtc	attatggcaa	gtgagctctg	ggcagagaaa	aattcacaaa	120900
	caaaaccacc	aacttcccaa	gcaagcattt	tcttaacaaa	cacaaagaat	aaataaatag	120960
	agcctgccat	ggtagtgcac	acctgtaatc	tcagcatgtg	ggaggcagag	gcaggcagat	121020
	ctctgccagg	agttccatgc	cagcctggtc	tagacagttg	caagatcaac	aacgctatat	121080
	ggtgaggccc	tgctcctaact	cccaaaccac	tgaaaacaag	taagacgata	tggtcaaatg	121140
	caatatttct	cagttcctac	tgacagaaaa	tggaacacaat	taggctgggt	ataattccaa	121200
60	tatgaataat	aagtataata	tacagtacct	agtttaagtc	tgagcaagat	attatcgcca	121260
	acagcacaga	tacaggacac	acacacagct	gcaagcgtga	aggatttaaa	ggcaccatc	121320

ES 2 341 608 T3

	cctacagtat	atgcagcatt	gactgtctag	ttttatttcg	cacactttga	atcatccatc	121380
	catttttgct	caatatggca	gcagtaataa	aatgtatatt	tgcattttga	tgcatgggtg	121440
	aattcttact	agcctgggct	gtgtttgtct	actaactcca	gtggacttct	gacgtaagag	121500
5	gcgctggact	agcttccaga	ggatgtaaat	ctaactttgg	ttctcggcct	cccctgaagc	121560
	ctttgctgtg	gtgaaagggtg	ctgtttctga	agccacgaca	gtcccatggt	ggtttgagta	121620
	acaatactcc	tggtttggta	acaatgccaa	aaaataccaa	aaaaaccaa	accaaaccac	121680
	aaaaaagcac	agagctcaca	tctgagccaa	aaaaaccgac	actccctatt	ttttgaagaa	121740
	ctcacagaaa	tcaagaagaa	aaacaagcaa	acaaacagca	cataacaggc	taacaacaac	121800
	aacaagtcca	cttcagaggc	caaaaaccaa	aaggcgaagg	ggctcttaaa	catttacaag	121860
10	gacagacctc	actcagaaca	caagctatag	ccatgatact	gctcttcac	catcaattct	121920
	taaagacaca	gaagatgggc	tgctggcatg	actgggaaga	gaccagtgtg	ctcactcatt	121980
	gctgggggtac	gctgtaaaca	gcagaggaga	atgtcttaact	gtgtctgcca	atcacaggca	122040
	cattcccgat	taacccagca	atcacttctg	gcaaaaaaag	cccactctgc	ccgcacactg	122100
	gtgtacccag	gaggtaatc	actgcggctt	ctgggtggatc	ttttttcctt	cttgcaagtgc	122160
15	ttgggttcaa	attaggtatc	agcacacttt	tatagtacga	gcacggagac	aaaaggatct	122220
	aaccacagag	ttggttaaat	aaacaacaga	acagccacac	cagaactgct	ggggggcggg	122280
	gggagggggg	ggaggggaag	gggagaagct	agaatcccag	cattcaggat	gcagaggttg	122340
	gtaacaaggt	ttcagggtca	gtcggggtat	aaggtaagac	tttatttcac	aaaaataaat	122400
	aattttttta	aagaggacag	aaaaaagaca	gcgtagagaa	ctagctatct	tttatgtaaa	122460
	ccatgtgggg	tacaggagca	gcatttgcac	ttggttactt	ggcgaatagc	cctggtagga	122520
20	taaagaaacc	tttaactgtg	tctctataa	agggcagcag	tggtgtcaca	atgcagtggg	122580
	taggaagcca	cccattgcac	gcatatggtt	tgattacaaa	gtcacgcagc	tctactcaaa	122640
	aattaaaaca	aacattaatg	cttggttaag	aaacagggct	gcagagatga	tggtcagtg	122700
	gttaagagca	cagcgcccat	atggaggctc	tcagccatct	gcttctccaa	ttccaggggg	122760
	agctaacgcc	ctcttttggc	cttcaagagc	actgcatgca	catggtacgc	ttacctacat	122820
25	gccgcgaaac	attcaaagaa	aaatacaaac	tgctataaaa	cccataatg	accatcttaa	122880
	gattctttca	tttttttgag	acagggtttc	tctgtgtagc	cctggctgtt	ccagaacttg	122940
	ctctgcagac	caggctggcc	tccaaccag	agatctgcct	gcctctgcct	ccacagtgtc	123000
	ggaattaaag	gtatttaaca	cacacattat	acatatcttc	cttcttcttc	ttcttttttt	123060
	aaagcgtttt	gttggttttt	gttaagtttc	aattaaaaaa	ctacatagtt	ttataggcaa	123120
	acataattaa	aaatgccaat	gtgaaataaa	taatatatac	atataataca	ttctgttaata	123180
30	gattcactca	cacaacttat	atacttaaat	acaattttca	caataatgaa	aagctttgaa	123240
	atgaagactt	ctggatacat	tagaaacgta	ccctgaaaat	cgcaaatgac	ggttttcatt	123300
	tctttgtgtc	agacattagt	gtgagtgtct	aaacttgcat	aaaggctctc	ttctctatca	123360
	cttctacact	attgcagtg	ttctcgctaa	acctggaaac	tggggtctct	gttctctggc	123420
	tggtactaaa	ggcagcaagt	cccagcaatc	ctcctgtctc	acctttcttg	gaaccaatgt	123480
35	tataagtgtg	tgtgggcact	agccttggtt	catggctgct	gggactagaa	ctctggtctt	123540
	caatatagg	catcaagagc	tcttaactgc	taagccatct	ttctaccctg	attagaattt	123600
	cttgaagcaa	agaaaactca	cagatggtca	gagtttatca	acacacacac	acacacacac	123660
	acatacacac	acacacacac	tcacacacca	agccttagtg	accactgtga	aaagggaagt	123720
	gcggtgagga	actgtaaaaa	taagtggtca	ggaaagctct	gcacaaaatg	gtgtcctctg	123780
	gacaagccag	ggcctctgcc	ctcatcagct	cttagtaact	atggttgccct	acagcaaaac	123840
40	atgccaggga	ccactctaac	atggagctgg	ctagggctcg	agaggccctg	ttattaaagg	123900
	agaagctgta	gagagttgat	ttgatggatt	ctaaaagtagg	gggaatcgat	ttcctttatc	123960
	gatatgggtc	agccatgctc	tagtgagtgg	ccccacaccc	acccatgagt	atgtgtggac	124020
	agcacacacc	ggacctggca	agtcaataaa	acaaaaacaa	aaacaaacaa	ataaacgttc	124080
	tggtccacca	tagtggttgc	tcgtgggttg	gagctgtccc	gcacttatgg	cagggaagaca	124140
45	gtggctgcaa	agaggacaaa	agtctctgga	actgatcaac	tctagagtct	gcttgttatg	124200
	agaactggga	agtacccgct	gggacagaag	cagactctga	aggtgatcag	gacagagatc	124260
	acagaaggag	agactggtta	tcggaggaaa	tctgaaacat	aactcgacgc	atactggtcc	124320
	aaactggtgc	ccatcactac	aacagcagta	attgaattgg	gcacaacatt	cagaaaaacag	124380
	aaaaagacta	cagagtacgc	accctggcta	tcatcaaccc	aggcgattct	ggcactattg	124440
50	gaagcaagcc	agactggaga	aaaggaaaac	aaaagtattt	taacaaaact	tcccagagca	124500
	tggtaaaaaa	aaaaaaaaga	aagccagaca	tgggggtgca	cgttttttaac	cctagcactc	124560
	aggaggcaga	ggcaggtgag	gcaggaggat	ccatgagttc	gaggccagcc	tggtctgtac	124620
	agtgggttcc	aggaaagcca	ggcaacaaag	aaacctgtc	tcaaaaatca	ctgactgggg	124680
	agagagggaag	tggatccaag	agcaagagag	agagagcaga	gagagtgggg	gtttggatgt	124740
	cagcggttatt	aaatgacagc	agaaaagatg	ggcccgacca	atgacatccc	agaaatggca	124800
55	aagatgaaaa	aataaacaca	agttctaaat	atcattttta	taatggctgt	gtgtctgctg	124860
	gtcattctct	gttatccaaa	caaaactaaag	caggggtggc	cggtatttac	ggccagccag	124920
	gactagagtg	agacactgct	ttaaaaaagc	aatagatgca	cgctaaccat	taatcagcgt	124980
	aactggagtt	tgaggggagg	agtgggccc	ggaagcctgt	gcctataaac	ccaacctgcg	125040
	aggcctgaag	cccgaagggt	gaactgagaa	catctcaaga	caaaagcacag	gcacaaatctc	125100
60	ttcaaaacag	tttaaacaca	ataccagcaa	taaattgtca	gctttatgac	agataggctg	125160

ES 2 341 608 T3

	acaggcatac	cacaaagatc	gggaagaaga	aacgggattc	ttgcacaaca	ttttacaaat	125220
	cgacacagct	gagcctagt	acaggccgtg	ataagctcaa	aacatgcaca	ctgcaaacac	125280
	cacagcatgg	ccagagtgc	agggtcacag	caatacagca	acagagacag	taagaaacat	125340
5	tggaaaaggg	aagaaggcaa	agagcaccac	gagagaaaag	ttaacccgcg	attccatatg	125400
	agggcccagc	atccctctcc	cacctgacag	agaaaaccag	gaggacgcag	ctgaaacact	125460
	gtacaactat	aaatactcct	tcctagtgtg	gacagagttt	accaaagggt	atcgtaatct	125520
	gaagcacaaa	cataacactg	taagttagca	gaagtttaga	cacgttgaga	atttaataga	125580
	agttgagaca	tcaaacacac	gtttgatcct	aggggaatta	aattattggt	aacagaaaag	125640
	ctcttttcaa	agtctccaca	tttataaaac	aaatacactt	gtatcagaa	tgttgtctga	125700
10	gccagaggcg	gcggcacaa	ggtggctgag	gcagcaggat	caagtctgga	gaagcccctg	125760
	ggtccaggga	gcactagtga	attcaagtaa	acattaaaca	ttaaataaga	aagacggatt	125820
	ctacaggagc	ctagacaccc	tgtaaggcca	gtactactaa	gataccaaaa	ccaaactgac	125880
	tcagggggct	gatgagatgg	ctcagtggct	aagggcatgc	actgctcttg	cagaggacct	125940
	gagttcagtt	cccagaaccc	gtatcaggca	gttcgcccac	ctgtaatgta	ccagagaccc	126000
15	taaacatttc	tatcctccaa	gcacagacac	acataaacat	aattaaaaat	aaatcttaaa	126060
	aaaaaatctc	tcgtggacag	acagcaaaaa	atactgaacg	aaatctaate	aggtagactc	126120
	agcaaaagca	atccaaatat	gcgaaaagga	taatacaatg	caaatccaga	cttatcccag	126180
	aaaccccagg	tcgcttttagc	atccaaaaaa	ttcaatcatc	ataattcacc	gtattagcta	126240
	accgaaacag	aaaaggcatt	tgattattaa	taaatacagg	gaaagcattt	gacaacattg	126300
	accattcact	cttaataaaa	atggtaccaa	acaggagaaa	gaagtaaaat	ctcctcaacc	126360
20	cgatagacag	gaacacaaac	tggtctggga	caagtggcaca	tcctgaaacc	ccagcaccac	126420
	gatagctgcc	agactgggct	ggcatgagaa	ccaagggtaa	gaggcaccca	aacacttaat	126480
	gatccaaagt	gctgcctccc	ccccccccc	gtgtcactta	aatccgtaat	taaatttctg	126540
	ggaggagggg	tttgacacag	ggtctcactc	tgtggcacag	gctagccctg	atggagtcaa	126600
	tgtctggctc	aaaactcttc	tgctcagtt	ccagagttag	gggaaacaat	catgagccac	126660
25	ctcaccaggt	tttaattgcca	tttaacagta	caaggttaaa	cgctgcctga	aaagaacaa	126720
	acaaagaaag	atcacacaga	caaacatcac	acaggtgctg	tttgagacta	ggtctctagt	126780
	gatgtaggct	ggtctcaaac	ttgcacaaga	aaagaatact	tttgccatca	agatcaaggt	126840
	tgtctatcac	catggtggca	tttcggaagc	agaggcagga	agatcagtag	tacaaggtca	126900
	tcctcagcta	ccatgggtgt	gaggccagcc	agggcagcac	gtgagccagc	tgtggaagca	126960
	cacatctgta	accccaccac	tcaggaggct	gaagcaggaa	gttcaagcca	cacaagagcc	127020
30	acttaaaaa	aaataaaaa	ataaataaag	ttggagagag	ggnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	127080
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	127140
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnngaaaaa	ccatttagac	tgctgaagag	actgagaat	127200
	tgctctcttg	aagggttgaa	atcactgagg	aatggcta	gacaaaactg	cttaaggaga	127260
	attttattaa	aaaacaaaac	tccttctgga	ggagtactgt	gctcccttca	gcattacta	127320
35	ctgtgccagg	gaacccactg	ccagcagaca	cccaacttca	aggataatca	agcttgctac	127380
	gtaacatggc	tgcttacgca	gacaccacac	acacttctct	tatgctgggc	atcaccteta	127440
	gcttacttat	aatatcaaac	ataagtagca	tgtagcgtg	acagggcctg	gccaatgaac	127500
	agcgatggga	aaaataacct	gcacatggtc	agtaatgggc	aatccactcc	ccagacactt	127560
	ctaacctcag	ctgcagactt	gtgggtactg	agaacggacg	tgactaagtc	aattcacaga	127620
40	agcagagccc	tgtgcctgtg	ccagggaacg	gaggacgctg	ctcaatgggc	agagcttcag	127680
	ggcgggaaga	gatggaaagt	ggagctaggg	cccgatgacg	tgaatatggc	taatgccata	127740
	ttgtgtgtgt	gtgtgtgtgt	gtgtgtgtat	gtatgtgtat	gtgggtgtgt	tgtatgtgtg	127800
	tgcattgtgt	tgtgtgtgt	tgtatgtatg	tgtgtgtatc	caaaatggtt	ataaaaaatc	127860
	catacaatgg	ctatgcttat	gtgtctttta	ccacaagtaa	aaaattttta	gtaattcttag	127920
	gaacacattt	ctaaaatttg	gaatacttgt	tggggaagct	atctgagccc	cagcatgaat	127980
45	caggaaatgg	gtaggagagg	caggagagat	ggcttagtgg	ttaacacaca	catggtggcc	128040
	ctttcctggc	accaactagg	tcactcacaa	ccaggatctg	acagcctctc	ctggcctcct	128100
	caggcaccag	gcaggaaagc	ggccccacat	ccctgcaggt	aaaacatttg	tactgaaact	128160
	aaataaaaa	ggagcagaag	ctgggcctgg	agtccttcta	cctccagcac	cggggaagcag	128220
	gtggatatatt	tgtgagttcc	gggtctacat	agtaaaaaact	tgtcgccaag	taaaaacaaa	128280
50	caaaaaactg	gggctgggtg	gatggctcag	tgggtaagag	cacccgactg	ctcttccaaa	128340
	ggtccaaagt	tcaaatccca	gcaaccacat	ggtggctcac	aaccatccgc	aacaagatcc	128400
	tcttctggag	tgtctgaaga	cagcaacagt	gtacttacat	atatttaata	ataaatcttt	128460
	aaaaaaaata	ccttttaaaa	aacaaaaaaa	aaactcccac	taaaataatt	ggaaaagtcc	128520
	agggaaagcc	acactcgatg	gcgcaagcgt	gtgatcacag	tatttctgtg	gtaaggcaag	128580
55	aggatcacag	cgggacggag	gccagcctca	gctacacagg	cgggtctggg	ctacagtgtg	128640
	agacccccgt	ctcaaaaacaa	aacaaaaaaa	aaaaagcgtt	cacattatca	tataactcaag	128700
	gccacaaaac	accttcttct	tcccaatcct	tgaattgctat	cgaatttggg	tacttttttt	128760
	tggtaatttt	ttgtttgctt	ttcaaggcag	ggtttctctg	tgtagccctg	gctatcctgg	128820
	aaactactct	gtagaccagg	ctggcctcta	actcacagag	atgtaattct	ttttcaaagc	128880
	tggattttga	tttgggggtg	tgtgggtgat	accacagggg	cacttggggc	ccaaaccaaa	128940
60	ccaaagaaaa	aacaccccc	ccccaaagta	tgaacatcaa	ctgtatataa	aactaacagt	129000

ES 2 341 608 T3

	tcataataagc	taagtagcct	gcagggtacat	ggttatggaa	acagctttat	catacagact	129060
	tctttcagta	gatgccattt	gagaaaaaaa	aaaaaacaaa	acattctttg	gattttcaac	129120
	atgtaaacga	aaatatgtta	aatcttaaaa	aaccttaaa	cagacgccac	tgctctttgg	129180
5	ggtcagggaa	gcacggctgc	aggcccccag	agcagcacat	tccttgaggg	aagccttggt	129240
	cgctctcacc	agcaccaaga	acagcccaact	ataataagct	cataaaaaat	cctgaaaggc	129300
	tgcccaagcc	tgaatatctg	atatgaaaac	agagggcaag	acagataaaa	ggcaaacctat	129360
	actttaaaag	tcaattccag	ctatctgtgt	ggaaggactt	ctcgggacgg	actatctgct	129420
	aagaccttgt	gggtgattta	aacagcgtgg	agggcagaaa	aagaaaggaa	agtgcaggaa	129480
	acaatggcaa	aagctcctcc	tccgtggcct	ctacacgcac	ccaagcgata	tggagggagg	129540
10	agggaaggac	actatacaca	ggtaccaatc	cccacgaact	agaaaaacac	gcttttacta	129600
	actagtctat	tttttttttt	accttagcta	gtgtctttct	tatgtttggc	ataattttctg	129660
	ctctgcatta	aataaaccta	gtgtataaga	aggcaaatga	gtaaaggtaa	agtcagttaa	129720
	tgttcatttg	ttttgactgt	gtgggtgtga	tgccaggcgc	attcgtggag	gtcagaggac	129780
	aaccgcattg	agcaggctct	ctccttccac	caccccaggg	gtcgcagggg	tcccagggat	129840
15	ggaactcggg	tggtcagatt	tgcttggaac	gggtctcact	cactgaggcc	ccccaaagggt	129900
	cccaattcac	ctgtttactc	taattgtatat	atttttgaga	cagggtcttg	ctatgtagtc	129960
	caggctagct	ttgaactcac	tgtggacact	agctggcctg	gaggtctgag	tgaacctcct	130020
	gtttccaccc	aagtgcctgg	acaacagaca	gcaaccatca	aggcaaaatg	aagtcttccc	130080
	ttcacaccaa	agtggtcttc	tatgaccttc	tcctgacaac	cccaaacagc	aagtgcctgg	130140
	atatgcactt	gcgtttctct	ttttttactt	caagctttga	ctccactttc	ctaaaagggt	130200
20	tttactagcg	tgaagcacac	ttcaggagac	accctgtagc	tctggagtga	ccggaacac	130260
	accagctctg	atgcaaaaac	aaaaaacagc	gatggggatg	gggcaaaagt	ggcttgtgct	130320
	tctgtgcaat	ggcattccct	gacgcattac	ctcacaccag	atacatacag	aaaagacaaa	130380
	ggtaagtcc	cactcagtgc	gcgcattccac	cacacccaaa	gcaagcattc	aacagctcag	130440
	tggcataagg	ccagcattat	cacagcgagg	acaaacacaa	agccaacctt	ctctttgagt	130500
25	tccccaagggt	acatagtgtt	ctgtccaagg	atggcctctg	cagactcctg	gaaacacgtc	130560
	acccactggg	tctcttgaaa	atctgcaata	tttgccataa	aaacacaaat	ctattatttc	130620
	agcgaataaa	taacaaaagg	aagacacccc	aaggacgagg	gaagattatc	ttttcctact	130680
	taaagtaact	tccaaggagg	aaatgacatt	gccgcccacac	acagcccccg	actctttggt	130740
	taacggttcc	cccttatgag	gaagtattca	ctctgtgtca	ccccgtgttt	cacttttagt	130800
	acagtatcta	atgaattaca	ggagccactc	aataccttta	tcataaagtg	ggctttgtgt	130860
30	taggtgatcc	tgaccaagcg	taggctatgc	aaatgctctg	agcacactta	ggggaggctg	130920
	ggcgtgtgta	gccctgtctac	atgcaggtaa	tgctacgcca	gtcttaagcc	acaggaagaa	130980
	gctaataatg	tggtcgaact	caatctgcta	gaggtgtgag	tttagacctc	gggagacggg	131040
	ccttaataac	ttccgcagat	gtcgggagac	cagacagagc	tgtccctccc	tgatgcataa	131100
	ggcttcgcac	ggcaagtttt	taatgagcct	ccatggtaat	agtgggttcc	tctctctcct	131160
35	cctcccttat	caatatgctt	gacatctttt	agttttttga	gacagcaaat	aacgtagccc	131220
	aatctgcccc	catacttact	gggcagccac	agctggccct	gaactcctcc	tgcgtctcct	131280
	ttaccgccgt	acaagtgtct	gggttacaga	catgttcagg	catgttcagg	gtaagtgcac	131340
	gctgcccagc	agggcaaaagt	cttccttatt	tacaaagcag	cagccaagcc	ctgcagccca	131400
	ggcctatctg	atttctctag	cacaccccca	agggtctcac	cgtatggcag	cagtccatga	131460
40	acaccgtagg	cttctcacia	tccacactac	tcaccgataa	gatcatgcgg	tatttgaaaa	131520
	tgggaaattc	ccggtcacac	ttctcacagc	ggtaacaacc	attctgctgg	tcaactactt	131580
	tcttattgca	gtcctgggtt	gggcaggcct	ggtaacatac	gttctctttg	cggagaaaca	131640
	ccaccgctgc	cacagtgtct	aaatagtcct	cctgcaggcg	aaaggaagac	cgccatcagc	131700
	aagcaacaca	ggtctggaac	aggcaactca	aagctgtctt	tccttgcaag	tggtagcgcc	131760
	gtgtacatcc	tagctccccc	gtcacagagc	gatatgcaga	atcactaact	ctggtttcag	131820
45	aaatcacacg	tgctacacgc	agaacccaaa	gaagtaacaa	accggcactc	acgcacctca	131880
	ctttttccat	tttgagagcg	ggcgtcactc	agctagcctt	gaactcagag	tttggctctg	131940
	ctctgtctct	atagagtgc	tggctaccac	acctgggcac	tttgttttcg	agacagggtt	132000
	tctccggaac	tactctgtga	gaccaggctg	gccctcaaat	cagaaatcca	cctgcctctg	132060
	cctcccaagc	gctaggatta	aaggcatgtg	ccatcagcgc	ctgacccaat	tctttttatt	132120
	tatagtattt	atttgttaca	tatgtgtatc	agtgtgtatg	acgtccatat	gtatatgact	132180
50	gtgtgcagtg	tgacatgtg	tgagggtcag	aggacaactc	tcaggagtca	gttctctcct	132240
	cctactgtgg	cgtttgggga	actcagggtc	caagatagca	ggaaaagtgc	ctttaacagc	132300
	tgagtatatc	cgacactgac	atgtaatgat	tcagtgtgca	cacagtgggt	ttgcatgtag	132360
	tcataataac	cacagcgtgc	atgtgcaggc	taggaaacaa	cctgtggggg	ttggtgatct	132420
	cccctcacca	tgtgagttag	ggagagggaac	tcaggctgtc	aggctcgggtg	gcagtgcctt	132480
55	tactcactga	gttcccttgc	tggccaagca	ttatttataa	gatgggtgatg	tctaccctta	132540
	tcttttagga	tcagtaagtt	tttccccaag	acaagccaga	aaaacctttt	aggcccaatg	132600
	agccattcag	tcagtctcta	ctgccactcc	tcaacctgtc	tggtggggcag	gacaagccac	132660
	agacaacctg	aagacggaag	gtgagccaat	aaaatcttac	tgacagtaac	agccagccag	132720
	ctcacaggct	tgacaggcaa	ttcttggaact	gaatgcgttt	aagagaatgc	agaattaccc	132780
60	atgactaaga	tcttctaata	ggaaaaatgt	ctggttaagt	aaccagcaa	ggagctaagt	132840

ES 2 341 608 T3

	cacgcaagcg	gtggatacct	gctttgcctc	tgaaccctgc	acagggttttg	gtttatgttc	132900
	aatcatgtca	agtacctaca	aaatccagat	ctagcctgaa	ttcaaagata	ggctacctac	132960
	cctgccccc	gacccccacc	cggggtctca	ctgtgtagtc	ctggctgtcg	tagcgtcttc	133020
5	tatacagacc	agctgttata	aaattcagag	accacttgct	ctcccaagtg	ttgggattaa	133080
	aggcatttgc	cactatgcct	ggctctcact	ggttgtacca	gaggagcaaa	acaatgtggc	133140
	catttaaaga	gacgaagcta	gaaaccagtt	tagacagctt	tggggctgtg	ggtgtagctc	133200
	agtggaagag	cttgcttagc	atgcacaagc	tgttggtttt	aacctcagc	gtgacagaac	133260
	cgaatacata	agaaggctta	gaggaggggg	tgggtgtgga	gagatgggtt	agaggttaag	133320
	agctgggtgc	ttaatctccc	agtcgccaca	tgggtggctca	caacatccat	aactgcagtt	133380
10	ccaggggatc	tgatgtcctc	ttctgacctc	cttggggaca	tgcgactcat	ttggctcaca	133440
	tgcaggatgc	ctcgggccac	tatgctggct	caggggtgaa	ggtgcttgct	gccaaagctg	133500
	gtgaatttga	gttttggtccc	tgggagccac	aaggaagagt	ttgacttcta	tacactgagg	133560
	tggaaatgc	atgctctacc	cgcaaattaa	aaacttaaaa	tttaaagagg	aagctgtaga	133620
	gaaatagctt	ttaggaggat	gcctaaggaa	cttctctgct	ttttcaggtg	agattcagac	133680
	tcaaagccca	atttaaaagt	ttgagtgtct	tcacgtgttc	tgtatgccca	gttctggctg	133740
15	tccgttgtgt	gtcttttagtt	taagagagca	aagtggtgag	aagtaactga	gagtctagcc	133800
	gatgtttaat	tctcaagatg	tctctgtgata	gcattataag	ttgctgtgga	tgacagtgat	133860
	ggatcgagca	cacagtgaag	tgagacagtg	aggaagaaaa	cctatatatt	atacaggagc	133920
	aataatggag	cagtggcgag	cgatatattt	ggaatacaat	agaaataaat	gattcaataa	133980
	tccaagagaa	cgcagggttag	accaaggtag	gaagaggatc	actgggctgg	agagatggct	134040
20	cagtgggttaa	gagcactgac	tgctcttctg	aaggtcatga	gttcaaattcc	cagcaaccac	134100
	gtgggtggctc	acaacccatcc	gtaataatat	ctgatgccct	cttctggagt	gtctgaagac	134160
	ggctacagtg	tacttacata	taataaataa	ataaatcttt	aattaaaaaa	aaaaaaaaaa	134220
	aggaagagga	ccactgagca	cacattgaaa	tggaagatgc	aactgaaatg	caataccaga	134280
	gccaatttgt	gagcattgca	caggaattac	agtctgttca	aaaccagca	cggacctgag	134340
25	gctacattat	gtccctctac	actggccgtg	actgaaaagc	agcaacgtgg	taccctggag	134400
	caggcctgag	gtcccaggta	aggacacagc	cctgacctgg	cactaggaaa	caggtgtaaa	134460
	aactcaagcc	cctgccgttc	tctgggtgtc	tggagcgagg	ggtgcgaggt	acctgtcttc	134520
	cctggccag	gttctcagat	ttagcctcat	gcaaagtgtt	ccagttggtg	ttgccccctc	134580
	cgccccctcc	actcctgtgg	ttagagatgg	aaacaccatc	taaggcttgt	ccttctgagt	134640
	caaaccctagg	ggagaagaaa	acaaacgtac	tgctgacagg	aacttcacat	ccttctcaaa	134700
30	tgtgtctgta	atgaccagc	cccagctgc	gccccctcgg	ctctcaccta	ggtctcagca	134760
	cactcagctc	actcaagaaa	tgcaattgcc	ttgtcctctc	catctcgtgt	ccttcaatgc	134820
	ccctcctcct	ccacccgcaa	ggtcagacaa	actgccaaag	taccacagac	ccttcccta	134880
	aactgggctc	acattgacag	cagccatgaa	caaaggcagc	aacagcaagc	cacactggca	134940
	ccccctcccc	cacccctcggc	ctcaagcctt	caccccaatc	accaaaatga	accagatgaa	135000
35	aagggacatt	tttgtttcat	gagtctgcga	aaaattgttt	catgggagaa	aattctttaa	135060
	gcccaatcag	ttatcagaag	caattcaga	cgattatctg	ctgtgttaga	gatttgcat	135120
	ctcagtgaga	atttgtttat	ggaaatatca	agggttaaatt	cattttatat	aaattattat	135180
	taaaattgac	tatacttctt	gaccatctat	tggctaattc	gaaggaaaag	aggccagggg	135240
	gaaggtgaca	aggacaggct	agtggcagag	gacagtgagc	ctgagatgaa	aacacctcaa	135300
40	ctacacgatt	ggtggtaact	aaagctgtcc	ccacacagga	ctgactccct	aaggagactc	135360
	ccaacagagt	agcgggtggcc	caaggcaagc	agtcacatcc	gtcagaggac	aagggtccata	135420
	aatccgtctc	accactacta	gccgtcgaag	tttaacttca	cacaggcatc	ggcaaccaaa	135480
	gacggctcat	caggagtga	cagagccagg	agacaggcag	cctctcttat	agtaaaaggt	135540
	ccactcttag	agccaagatc	taaagatcgc	taatccttgc	ctgggtaggg	gggttatact	135600
	gaacttgtag	atcaatgaca	gtattttgtt	cgggggacag	acatgcctgt	ttgtgatttc	135660
45	tgtgatcaca	gttactgaca	gtgaaatatg	aacaccttaa	tgtagacaca	caattaacct	135720
	ggggttgtgc	tcagagtctg	gggaaaaaac	caaccaacaa	accagaccaa	tgccatggct	135780
	gtctctggtc	agacttctgt	cctacaatgc	aacgctagct	atcagcacag	ttacacagcc	135840
	agaccacac	cactgaggat	gccttaagtg	acagacaccc	cagatggatg	ctctaagtag	135900
	taaatattgt	tattggttta	catcagactc	aaaacaaaaa	tgaggagcgt	gaaatatgag	135960
	ctgtttttct	tgagtctctt	aaattctacg	acacagctgg	aaaccacaca	tgcccacctt	136020
50	gttactacag	ctattcaatt	tccttaagct	tggtgtaggt	aaagtatttt	ctttgaccac	136080
	gtctctcctt	ctacacaaca	ccctcaggat	gaagtgtctc	tccaaggcag	agtttaatgc	136140
	cttaaaaagc	tagatatggt	gtggagggtc	taacaagctc	tcctcatctc	ctgagtgtct	136200
	tgggaatgac	aatgtacagg	caacaaagag	tccattgttc	tcactgtact	ttaccgagtc	136260
	cagtgacaac	acaacagaag	atgtgaccag	ctccagagac	tcagcagagt	aagaaagtac	136320
55	attctacccc	cacatcagct	gccccagtg	caaactgaag	atgctctcag	cactgttctt	136380
	cagcgcgcag	ctgttaaagc	cttgccgtac	ctggcgggat	caaggtcagc	acttagattc	136440
	taattgtctt	ctctggctct	ctatgttcat	caggggatcg	tgggtttgtt	ggttttaagag	136500
	ggctttcagg	ccaccatctc	agaagacata	atgcctcgaa	gaagtatagg	aaccactcca	136560
	ctcaatagca	aaggcttggc	ggcagcagtc	cacatgctga	cagtgctcag	cagtgctcag	136620
60	ctctggttta	ccagagcccg	agcacagata	acccttgagc	tgagttgcac	aaaacctacc	136680

ES 2 341 608 T3

	agccacgaag	cttataggcc	tctgggatgt	caggattcac	aatgacagt	ctggatgaga	136740
	ggaccgagag	gctccgtcca	ccgaagtcag	agactcgggc	tcctttgatg	gccatcacgg	136800
	gctgcccaga	gccgtcaaac	ttgtcagcct	gcaaatcaaa	cgcacgcaca	catcactgac	136860
5	aagaagaatg	tacaggatgg	ttttatggag	aagagtcagt	caatgtctgt	ggactctaag	136920
	acagacctcc	cactcgggaa	ggagcattgc	actacaagaa	gctgcaataa	ccgatcatct	136980
	cacacagcga	aggtcttcaa	atacttactg	gatagcacia	ctccctgagc	taaagcccca	137040
	ccctcaggac	tcggctcagt	gcaaggactc	acatcttctc	cccacagagt	tgtggtcacc	137100
	accttccctg	acatgtccat	caaatagata	tttctcttag	caacttctct	gttgttcgac	137160
	ttcactgtga	ttttaatcga	atcttcatag	ctcttgacga	ttccaatgaf	gtctgaaaca	137220
10	aagaacactt	tgtaagagct	cccatcaagg	ctcctcttta	aaacacggca	gggacgaaag	137280
	gcaagcacgc	tagtcacgca	tcaccccaaa	cactggagac	aaaaatcacc	actctttgcc	137340
	ctcaaccctg	gacgcacctc	ctagtgcgtc	tttagccttg	ctctctaggt	caccgatccc	137400
	tgtgaaatca	aactgaactg	tgggtaagtg	atggccatct	tcacagggaa	ggacagaagt	137460
	ctcattattg	aaggtcatct	catagtcat	tttaacagcg	gagaactggt	tgtagcgat	137520
	cttcaggggcg	ccctttgaga	agtaatacac	ctgcaaaaga	ggccaagtca	gggcaagctc	137580
15	ctcagtcctc	caaagccgc	cccacaatgc	agccttccaa	actgtgtcta	tggctctcac	137640
	agttcagcct	gtcagctctg	actcaacacc	gtcttcttac	cttgttcact	tcaataaggg	137700
	gaaagaactt	gtccacttgc	tcattgaaag	cagtagctct	gatttcaccc	tgacagaagca	137760
	agggagagca	cattagaact	gcgctgctag	gccctcgctc	tcaacagcga	gagcaggcca	137820
	ttttgacagt	tagacaccat	cctcgagca	acagtcacag	tgtaaagaga	ccctcacagg	137880
20	gctgcagaca	ttgcagaatc	ccacatatac	atttcatatt	tcaagctatc	agctcttgga	137940
	aaacaaaagc	agctcagcca	cccgagccta	cagttgtaag	ttaacacata	aaacgagggg	138000
	gcctcgagat	gatctggaag	acaaaggtgt	ttcctgtgcc	aacctggcca	ccctagttta	138060
	atcccggaac	cctcgggatg	gagaagacaa	tcgccccacc	aagttattct	ccagcctttg	138120
	cacacgtgtg	catgcataca	cacgaaaata	attcttacct	cttatcaaaa	catttttaga	138180
25	aggaatagct	taatattccg	ataatgaaac	ctaataattct	gggtcccag	tgatgggctg	138240
	gaagcccaca	ggaaggcgtg	ctgaactcca	atgattcagc	actcttcctc	acgcccgcga	138300
	cctaagtac	ggcttacttc	acagtcagga	gctggtgcc	aaaatgttcc	aacaagtcat	138360
	gctttcaagc	gttacttttc	gttacttttc	tgtagggcaa	tatgttacag	atggataaga	138420
	aatcttaacta	aatggctaaa	accttaccga	gacaagctgc	aggaaattag	tttctgatac	138480
	tgaatctgcc	atcacagtta	agatatctgc	tgtgtcacac	cgtgacaaga	ggaagaagag	138540
30	ggggagagag	ccccaaagct	ttgcccttcc	cggatcatg	gcttatttta	cgtgtgtggg	138600
	tgttttacca	gcattgtatg	gtgagcatca	ctagtgtct	gatgcctgag	gtgaccagga	138660
	gaggtactgg	atcactgaca	cgggagtcac	agatggttat	gtgctactct	gttgggtgctg	138720
	agaattgagc	ccaagtcctc	tcaaagaaca	gcgagtgtct	ttaaatgctg	agcagtctct	138780
	ctggccctcg	cattttgctt	taagttaaagc	ctagttagta	taaatgatca	gaagccctcc	138840
35	ccgcagacta	gttaaagctg	agtagctgct	gctccttctg	ctggaggcaa	acccgcctcg	138900
	ctcgccaggt	atcaccacag	ggcttcaact	gtgccctgct	caatgtaatt	agagccctcg	138960
	agtctctgca	gacggagact	atcttacagtc	caccaatctg	tattgctaca	gacgcgtccc	139020
	tttaggagca	ctttatctca	tgtctgaccc	tgtgccccag	atagcatcaa	aggtctccaa	139080
	cagaaggaaa	gccacaatga	ccgccatggt	cctcggagct	gagccccacc	cgnnnnnnnn	139140
40	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	139200
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	139260
	atctctatat	atgaatgagt	atcctgtagt	tatcttcaga	cacaccagaa	gagggcatca	139320
	aateccattt	acaggtgggtg	gtgagccatc	atgtaattgc	tgggaattaa	actcaggacc	139380
45	tctagaagag	caatcagtg	tcttaacccc	tgagccccct	cccttttttt	tttttttttt	139440
	ggcagcttat	ttttaattgt	tttaaatcac	gtatatgttt	ctgtatgtag	ctatgttcac	139500
	ataagcgcag	gcactcatag	aggtcagaga	tgtaagatgc	ctttggagct	ggacttaaac	139560
	atggtttgta	gccatctgat	atgagcacca	agtggaactg	ggtcctctgg	accgccttgc	139620
	tgccttccac	ctagaattac	agtatatgca	attagctgct	cagccacccc	ctcagtcctc	139680
	cttagtactt	tcaacatagt	gtaaatcgga	gagcactcct	tggtgcaaag	attctgtgtg	139740
	ttctatcatt	ctctacaccc	aggcttcatt	gggacgtgtg	atgccagcga	tgattcattg	139800
	gcgtgaagta	tgagttagag	tcagacaatc	agtgctctct	gctctgagtg	ggtctccctg	139860
50	cccctgtgtc	tctgagacag	gggaggattc	ccctgttgga	tcacatagtg	catagagccc	139920
	tgtgtgcaca	gcgctctcaa	cattttgttg	tcttttcaaa	tacagtgact	tcagagctct	139980
	ccttgaaata	acagatttct	ccattttgtt	tgttcccttc	tttcgtcaca	aagacctgag	140040
	gatgagatgt	ttttgaaagg	actttctagt	agttactcgg	tggaaaagg	caatgatgct	140100
	cccctcttct	acagagaaga	aggaaaacag	aaattccaag	aaaaggagta	cacagatgct	140160
55	gcagtgcgtg	actctaaggt	aacgtgcgtc	caaccagcag	ttgaacaagg	cggaaagatg	140220
	aggcaaatg	cagactcata	accagtcctc	tggtttgctt	tggttagttg	gggtggttgg	140280
	tttgtttgtt	tggtttgttt	ttcttcttta	ttagtgggat	tggatttggg	aaaaatgtag	140340
	tagaattcta	ttgttgatta	tattcaca	caaaagactg	tttatatgtc	ctgaattttg	140400
	gcaagattct	tcccatattc	cttcagaccc	atagcagcag	caagcttagt	ggccctttgc	140460
60	caggtattct	cactgagctg	tacagcattt	gtctgaagaa	ctgatgaaca	ttttagctta	140520

ES 2 341 608 T3

	tgctcctatg	ttagtaaata	gctagggtttt	tagctagcca	ccttgctagc	ttacaactag	140580
	aatgcctctg	gctgagtttg	gtggcacttg	ccttttagtte	cagcactcag	gaggcagaag	140640
	caggtgaate	tctgagttca	aggcagcctg	gtctacataa	caagttccag	cctggccagg	140700
5	gatattgtagt	aagactctgt	ctcaataaag	taaacagcca	gaatgactta	aatatttgcta	140760
	aaaaagaaag	aaagaaagaa	agaaagaaag	aaagaaagaa	agaaagaaag	aaagaaagaa	140820
	agaaagaaga	aaatgagtg	atttgccata	gcctagtcac	actagatttt	cttgggttata	140880
	tgtaacata	ctactattaa	caacaacaaa	tactttacac	taacctatgac	aagctatatt	140940
	tttaaattat	tattttatata	gtatggtgtg	ggaagctgtt	gcagagtggc	agttggctac	141000
	tgctggccac	cacacataca	taggcagtga	aggttctttt	gccaaagaca	gttaaccaat	141060
10	cagatgtgag	acacgcctct	cctaggcccta	tgtaagcagc	accagttctg	ggctcagggg	141120
	ctcttgcct	ctacaatcaa	gctctcccaa	taaacgtgtg	cagaaggatc	ctgttgacgc	141180
	gtcgttcttc	ctggccagtt	gagcgcgcac	aagagtatgg	gttttcacct	acattttatg	141240
	gaactgcctg	tgcaactggg	acccagggag	ccagagaagag	ggcatcatat	cccctggaac	141300
	tagagtcaca	gggttatgtat	gggttctagg	aatcaaacc	atgtcctctg	gaagaacagc	141360
15	cagtgttctg	gattttaactg	ctgagtcac	tctccagccc	caccatgatg	gattttaactg	141420
	ctgagtcac	tctccagccc	caccaagctg	gattttaactg	ctgagtcac	tctccagccc	141480
	cagcagctg	gattttaactg	ctgagtcac	tctccagccc	caccacgctg	gattttaactg	141540
	ctgagtcac	tctccagccc	caccacgctg	gatttggaag	cagaactgag	gctttgaaca	141600
	ctgtgttatt	ctaactcttg	cttcccttgg	acccctgagaa	aattccttct	attggctttt	141660
	cagagatctg	tatgggctta	aaacaagaat	atgtccaact	cttgatctct	gattttatat	141720
20	attaaagaa	tagagttagc	ctaggagttt	ggcacactcc	tatgttccaa	gcttcaggaa	141780
	gggaagaag	tcaggagttg	aaggctagtc	agctctagct	ttgtgacaag	tttgaggcta	141840
	acgtgagctc	tatgagaccc	tgtctaggag	aggagaaaga	aaggggtaaa	gtgaggtgtg	141900
	gtccacgct	accacttgcc	taacacgcat	gacgcccaag	gtttccgttc	ccagccctgg	141960
	ggttcagagt	attgtgcaca	ccctgtatct	ttaaaagtca	atagtcaacc	cttgaatta	142020
25	actttccgaa	aaatatttaa	gctacatcat	ccactctaca	aacttgtaaa	agcccttctt	142080
	tgtaatggtg	taagaaagta	tttggcttca	gttttatggc	ctttgcatcc	taaatgttac	142140
	cccatggaaa	gttgcttaat	gaaaacaggt	aaaaataaga	caggagggac	tgcaaagatg	142200
	ctcaggtcca	cgagtgtcta	ctgcccttgc	agagaccatg	gcaggcagtg	ggctctcccta	142260
	ctgcagggaa	tccaaaaccc	tcttttggcc	cttgcaggca	accacattaa	cacatgcaca	142320
30	catacacata	attttaaaaa	taaaataaat	cttttaaaat	gagctctaga	acgagtttga	142380
	catcagtccta	ggctacacaa	gaccttgtct	caagaagaaa	gaaatgaagg	tttgctgtgg	142440
	atggagaggg	agatgcactt	cctattccat	gaagctgcta	ttttggtgat	tatggtaact	142500
	tgcaatttta	tagagagctg	ctattttctt	tcttttaaa	taatgcttgt	tgttttgact	142560
	gtaaaagtaa	taaatgttac	tttggaaaat	atagagaagt	ataaagagta	aaaaaaaaag	142620
	tcataaccag	tgaagtaccg	ttaacatttc	tgtctctatc	cggccagcca	gagtttttcc	142680
35	tgtgagaatg	tggttttctt	ttacaaaatt	gggataatgc	tgcaacttact	gtttttgtagc	142740
	ccactctttc	ccttcacgat	ttattgtacc	catttttctc	cagtattaaa	ttttcagctc	142800
	cagtaaat	actctgtgtt	ctgttacaga	ctgtttacaga	gaagaaatgt	acttaattta	142860
	agatctaata	ttggcataat	atgttggtat	atgatgctat	aataagcatc	tttctgtata	142920
	aatattttta	tgtacagcca	gtgttttgtt	tggtatgaat	tagcacaaga	gtaaagtgtg	142980
40	gggtcaagcc	tctgagtgc	gctgaattgt	tctcaggaaa	ggactagtta	acatccattc	143040
	tgaaagaatg	tgggaatgct	catcttctaa	gcaacactgg	ttattattac	atactattat	143100
	tttggttagta	ttatacattt	atttaggggg	ataggaaata	tgctcātata	gttcaatttc	143160
	aagagttgca	aaaatatatg	gtgtgggttc	ttttcctgtc	ccctagttta	gtctcacttc	143220
	cagccccata	atctaccttg	ttaaatatac	tgtatataag	gcatatgtag	gtgaataaaa	143280
	aacagcctag	tatggtggcg	ttaacctcgg	gttacttgag	aactgctctt	gcagagaaca	143340
45	tgactttggc	tccgaaaagcc	ttcctggaat	tccagctcca	agggatgcag	tgccctctggc	143400
	atccttgggg	acgtcactca	tgtgcacaca	tacacatttg	gtttttaatc	ttaggaaactc	143460
	caagtggggc	aatgagatgg	ctccatgtat	aaaggcagtt	atgcaaaggt	ctggatgaca	143520
	tgagttcagt	cttcagattc	tgcaagataa	caggagagga	ccaacccctg	cgagttgtcc	143580
	tctgacctca	gtacacatgt	catggtacgt	gtgtagtatg	cacatgcaca	gaagtcccag	143640
50	cactcgggag	gcagaggcag	gaggatctct	gagttttagg	ccagcctggg	ctacaaaacg	143700
	atttacagtt	atataaagaa	actctgtttt	gaaaaacaaa	acaggggttg	gggatttagc	143760
	tcagtggtag	agcgtctgcc	tagcaagcgc	aaggccctgg	gttcagtcct	caactctgga	143820
	agagagagag	agagagggag	agggaaaggg	agagggagag	ggagggagag	gaaaggaagg	143880
	aaggaaggaa	ggaagggaag	aaggaaggaa	gaaagaaaga	aagaaagaaa	gggaaagaaa	143940
55	gaaagaaaga	aagagagaaa	gaaagaaagg	gaaagaaaga	aaggggaagg	aagaaagaaa	144000
	gaaagacaaa	gcaaagcaaa	actaaataaa	atcacatacaa	tatatataat	tttaagactt	144060
	gagggcatag	atcagtgtta	taatgcttac	ctagcatgcg	taaaactctt	ggcttctaaa	144120
	cctagcacc	taccgcaaaa	tatttgctct	gtcttgcata	attatattgc	tagttgtcag	144180
	actactgtgt	actttcacta	gcaacataat	gcgaatgttc	actatccac	tcctctgtca	144240
	agtaatctgt	tcttgggtttt	atttttcttt	gccaaattga	tgggtgaaca	agtatttcag	144300
60	ctagcctaga	acacacagag	aactctcttt	atgaactcaa	gtttcttatc	cttttatgat	144360

ES 2 341 608 T3

	ctccagaggt	ttgtttttgt	gggtttatta	gtgttttttg	tttggttggt	tggttggttg	144420
	tttggttggt	tggttggttt	tgctttactt	ttctcttattc	attttttttat	ttcttttattt	144480
	ttttgttttt	aattttaatgg	actggttcca	tgtggccaag	gatagcctca	acttttgtagc	144540
5	agaaactggc	tttgaacttc	tggtcttccct	tcactctacct	cccaagtgat	gggattaagg	144600
	cacgtgccac	cacatctaac	aatatctggg	tttcttttatt	ggagtttgaa	agggattcct	144660
	ccagcattac	tttgactctt	catagtttct	tccagagtta	ttacactttc	atttgttaca	144720
	ttaagagttt	gatccagggc	tggagagatg	gctcagtggtc	taagagcacc	aactgctcct	144780
	ccagaggtcc	tgagttcaat	tcccagcaac	cacatgggtg	ctcacaatcg	tctgtaatgg	144840
10	gatctgatgc	cctcttctgg	tgtgtctgaa	gacagctaca	gtgtaatcat	ataaataaaa	144900
	taaataattc	tttaaaaaaa	aagagtttga	tccattttaca	ctggacttct	tgaggcagca	144960
	ggatcataaa	ttcaaggtga	gcctgggtga	actggcagaa	gtggcagaag	ctgtgtctca	145020
	cactgctgta	ttcatttccct	cattgatctt	cagaggtttg	ctaacgggaa	gtaagtggaa	145080
	cagaagggtc	agtattcttt	ttttcccaat	tctatctcagt	ctttagtagt	agatccccta	145140
	ttatctgaga	tgcagagtcc	cctttatttc	tgtgaccatc	tcgttggttt	tcaggaggag	145200
15	tctcattcaa	ggcctaacac	tgaggacatt	tcactgtgct	atgccaatcg	ctctgcagcg	145260
	ctcttccatc	tgggtcagta	tgaagtga	attgaagaac	ctgggtgctc	gcctgtggct	145320
	gcagtggaaa	atgagctcct	ctctgttctt	ctgcacacat	tgaatcaac	tagcttgcaa	145380
	acactgacat	ccagccagac	ccattctctc	ttctgactca	tgtcacctct	cataggtgac	145440
	cacaaacaat	atgtagttga	caagaagtag	ctatgtcatt	gtccacagt	catggatttg	145500
	ttccaatagg	ccagcacttc	tgtgtccata	tcagctagat	gtgctgctga	tagtatattta	145560
20	gattccaaaa	tggtgtccaga	tattacctcc	ttcgtttggt	tcttctaaat	aagccaggca	145620
	caaagacttg	aagatgggt	tgatggctct	tccagaggct	gggtttgatt	cccagcccca	145680
	acatagcagc	tcacaatagg	ctataacgtc	atttccaagg	ggtctgactt	cctgttctgg	145740
	cctctacagg	cagaaagcac	agacatacat	gcaggcaaaa	cacataaaca	taattgaaag	145800
	aagatattaa	ataatagccc	acgcttgagc	ttattctctc	gatgatacag	ctctcctgaa	145860
25	gtcatcatgg	gcagtgtaaa	agtaaagggt	ccccgccctg	ccagggggca	tcagtgaggt	145920
	agctgactgt	gagtggtctt	cttctcatcc	cctaactgct	gcaacatcat	caactgtgga	145980
	gcattatata	cgtggatttt	aagttaggaa	atgacaaaaga	ttagatctat	ggccaggcac	146040
	tagtgacacg	ctttaatccc	agcactcagg	aagcagaagt	agggtggatct	ctgtcagttt	146100
	gagtttacag	agagtgtcta	ggcagccagg	gctatataga	gaaattctat	ctggaaagaa	146160
	taaacaaatc	agatctgtat	ttcaggaaga	tgcctatgag	ctggttgaca	tgtgtgtag	146220
30	aggctccttaa	ggacaggaaa	gtattccaca	tgtgtgcatt	ttacagaaat	tggttataca	146280
	ctggagttaa	ggactgttgg	aatagttgaa	tgttcacact	cagtgttctt	caaatcaaat	146340
	agaagaacaa	gaatctatct	gggcattggt	atgcacaact	gtattcctaa	catgtagaag	146400
	actgagycat	gctatgtgtt	tgtggctaac	ctgggctaca	tagtcaatat	tggacagtca	146460
	gagctgctac	taaaaacctaa	aaaacaaaaa	tctaataatc	tgggatttta	tattttcctt	146520
35	tttttaaaaa	aagagtgggc	agaatgtctc	tgtattttgtt	cagatggcca	cagaaacctag	146580
	aaaaactgct	gctgtgctg	ctgctgcata	gcacacagct	aatatttgac	tatacgtata	146640
	taaattttgt	tgtatacttt	agctgttctg	actgttttgg	aaaaaaaagta	tcccagttta	146700
	tcatttttaa	ttggcactgt	acagaaatta	acagccatat	tagtctagac	acattaaact	146760
	tcatttttcc	attttatacag	aagcaatgta	ctgtattataa	tattcagttc	tatctacagg	146820
	ggtttgatta	cagaaactat	caaagtattc	tctaataatg	gaaaaaagat	tcaagaactc	146880
40	gactgttagat	ccaaaaggaca	agtggagaaa	aactcttgaa	gaattttccc	tttatccctc	146940
	ccctataattg	atcatctctt	ttacttctaa	taatagtggc	cattttattga	acataccag	147000
	gagttccttt	catcacttta	gatatataat	ttatctcatc	ctaaaatgac	ctgttgatga	147060
	gtcatctctc	tttcagatga	gaaacaaaaga	cattgaaaaa	tctaacttgc	ctgcataaga	147120
	tcacacctag	cctcttactc	actccatgaa	tattcctttt	ttttttttcc	tttgagacag	147180
45	aatctcacta	tgtagttctg	gttgtcctag	aactcaatat	atagaccagg	ctagcctcaa	147240
	actcacagag	atctgatagc	ctctgcctgc	cgagtgtctag	ggttaaattgg	atgtgtcacc	147300
	aagcccagca	aaatttacct	tcttaatttt	ctaagacgtt	tctcctctta	aaaaatggaa	147360
	ctatttgagcc	agtcagtgtg	agacaggctt	aactctttaat	ctcagcactt	aggaggcaaa	147420
	gacaggccta	tgggttcggg	gcagcctgat	ctatagagag	agttctatgg	gttaaagtgt	147480
	agggttaaag	ttttgagaca	aaactttgtg	tcaaaaacaa	acaaacaaag	ccagactgct	147540
50	taataagaca	aatcagacat	aatattataa	acaagtatta	gtgtcactca	attaaaaagt	147600
	cactcaggag	gtgagatcaa	tccccagcat	aatgagggga	ggagggggaga	gaaggaaatg	147660
	aatgggaggg	gaggaggaa	gaagagagaa	aaagggaaaga	tctcaaagca	gaacacagga	147720
	tgtaatttaa	ggcctaagct	ctcgaactgaa	gttgtccact	tttaatgacc	cttttcatgc	147780
	tcattggtttt	ctgtcttcgg	tacatagtga	agagtggaaa	ccaaggggtca	tcctggaatt	147840
	tccttttgtt	ttcaggcatg	tcttaaagac	atagtggaa	caggtatgca	tgggtatcct	147900
55	gaaagactgc	agcccaagat	gatgtgctgt	aagacagaat	gcctgggtgaa	cctggggaga	147960
	ctccaggagg	caagacagac	catcagtgat	ctcgaagaca	gcctcactgc	caagccaacc	148020
	ctggtgcttt	cctcttacca	gattctgcaa	aggaaatgtcc	agcatctgaa	aataaagatc	148080
	caagaaaagg	agactctccc	agaacccatc	cctgcagctc	tcaccaatgc	cttcgaggat	148140
60	atagccctgg	gggaagagaa	cacacagatt	tctggggcct	ccctctctgt	cagcttatgc	148200

ES 2 341 608 T3

	acacaccctt	tgaaaggccg	ccatctagtt	gccacaaaag	acattctccc	aggagaactg	148260
	ctgggtgaag	aagatgcttt	tgtaagtgtc	cttatcccag	gagaaatgcc	acgacctcat	148320
	cattgccttg	agaacaagtg	ggataccaga	gttaccagtg	gagacctcta	ctgtcaccca	148380
5	tgtctgaagc	acactttggc	cacagtaact	tgtggcagct	gcagctatgc	caagtattgc	148440
	agccagggaat	gtatgcagca	ggcatgggac	ctctaccata	gcacagagtg	ttctcttggg	148500
	gggctgctcc	tcacactcgg	ggctctctgc	catgttgccc	tgagaatgac	tcttttagcc	148560
	agatttgaag	atgttgatag	agttgtaagg	atgctttgtg	acgaggttgg	tagcacagac	148620
	acctgtttac	ctgaaagcaa	gaatctggtc	aaggcatttg	attacacaag	tcaggggagag	148680
	agtgaagaga	agagcaagat	agggtgaacc	ccaattcctg	gatgcaatgt	caatggaaag	148740
10	tatggaagta	attataatgc	tatcttcagc	cttttgcccc	atactgaaaa	gcatagccca	148800
	gaacacagat	tcatctgtgc	catcagtgct	tccgcactgt	gcagacaact	caaagctgac	148860
	agcgtgcagg	cccaaacctt	aaagtccctt	aagctgaaag	cagtgacccc	agggctgtgt	148920
	gcagatttga	ctgtttgggg	agcagccatg	ctgcgacaca	tgctacagct	gcagtgtaat	148980
	gcccaggcaa	taacatccat	atgtcacaca	ggttaagtcag	aaatgggttt	tacttacatt	149040
	attggtattt	caagagctaa	tgtttaagga	gaaaaacact	ataaaggaag	cctggcatca	149100
15	aataaatcag	aggcctaata	ggaaaacaca	ccgctcttat	atatcattat	gctatttgaga	149160
	agctttgagc	acattttctgt	gaacccagag	cttgggaggt	ggagatagga	tgattaggag	149220
	tctaagacag	ctttagctat	acagcacggt	tgagggtcagc	ctgaactaca	tgagaacttg	149280
	tctcttaaaa	acttgagcca	gagccagggt	gtgggtggcac	atgcatttaa	ttctagtact	149340
	caagaggcaa	aggcaggcag	atccctgaat	ccagctcctg	ctatatagtg	agatccccc	149400
20	caggctacat	agtaagatcc	tgtttcfaat	aaataaatat	aacaaaaaca	gcaataataa	149460
	caatagcaac	aaattaattt	tttagatgta	tttattttatt	ttatgtatga	gtacaccatt	149520
	gcttttttca	gacacaccag	aagagggcat	tggatcccat	tacagatggt	tgtgagccac	149580
	catgtatgtg	gttgtctggg	attgaactca	acacctctgg	aagagcagtc	ggtgctctta	149640
	gccactggagc	catctctcca	gtccattaat	taaaaattta	aaactagagt	attttttaa	149700
	atttattcat	tttgtgtgtg	gtatacatat	tataatacag	gttcataagt	caattctctt	149760
25	ctaccatgtg	tgtcttggag	atcaaaactca	ggttcttagg	catgggagca	agtattttact	149820
	tcctgaacca	tctccctagc	catttctagt	attcttttct	tttgtcttga	aagattttatt	149880
	tattatattgt	aagtacactg	tagcttgcct	caaataccgg	aaaggggaa	caggctctgt	149940
	tagagatgat	tgtgagtcac	catgtgggtg	ctgggatttg	aactcaggcc	ctccagaaga	150000
	gcagtcagtg	ctcttaactg	ctgagctatc	tccagcccca	tttttagtat	tcttatttaag	150060
	tggtttccat	tttatccaaa	gatgccttta	agggcctggg	aagatggctc	agtgggcatt	150120
30	gaacttggtg	tgtgagcatg	aagaccagag	atagctccc	tagcaccag	gcagatctg	150180
	aatgatgggtg	gcctgcctga	gattccagga	caacggagac	agacaggggc	cctagctaac	150240
	catactacac	actagctgag	ctgtgtgctc	aagagagcag	ccctggctta	ctgtgcagga	150300
	tggagagtga	tcatctccac	aggcaagcac	acacctgagc	acacagacat	gcacaaaagga	150360
	aagaaaagtc	cttttaaggt	tgatggcaca	tggtgtgttg	ggggtctttt	gttttgtttt	150420
35	tttctccccc	tcctcatttg	tgtatggcaca	ttcctttaat	ctcacatctg	ggacaaagag	150480
	gccggaggat	ctttgtgaac	tggagggtcag	cctgttctac	atagcaagcc	catttcagcc	150540
	aggacgacat	agatatacc	tgtctcaaac	agacaaaaat	tattttatttt	atatatttga	150600
	atgttttggc	tgcagtgtatg	tctatgcaca	ttgtgtctgg	tgcccatgaa	agccagaaga	150660
	gggcatcaga	tctctcagaa	ctggaatttc	agacacttat	caagtactgc	ctgagtgtta	150720
40	ggaatcaaac	caaggtcttc	tggaaagagca	gcaagtagtc	tttttttttt	ttaatttttt	150780
	tttattacat	attttctcca	attacatttc	caatgctatc	ccaaaagtcc	cccataccct	150840
	cccccccccc	ccccgagcag	caagtattct	tcattgctgg	gccatctccc	catctccttt	150900
	tctagttaat	taagctgaaa	gggagggagg	tagatgttgc	ccaaacttag	gattttattga	150960
	cagattaata	ctctgttagc	ctaactacac	tatagaagct	tattcttttag	actttcacat	151020
	tacactgtcc	agattttgcc	atcctttttg	ngtgtatatg	tctacagatc	ttaattcagc	151080
45	tgccaattta	tacagtgttt	ataggtattc	tttgtgacgt	ggatctttta	cccattctaa	151140
	agcagtagga	tttgaagct	gacattttatg	tggcctatgg	tcctgtttaa	tcacatttca	151200
	agttagtctc	tgtgtgtacac	attttgggg	ctatctgcgg	ttccgcactc	cacacttttc	151260
	cctctcaggg	tgtccagaag	ctgctgcaca	ctgggctgga	aggatgaagt	ggagtccaga	151320
	gtgagtggaa	ttctgcagca	tcccgggtcca	gctgggagtg	aatgctgggg	tcaggaggag	151380
50	atgggtgaga	gggccttctc	caagggcctt	cttagtgtta	cagctctagg	caaaggcctt	151440
	ctctgacaat	cttagcctgt	gcatagtttt	ttattcgaga	tgagcttgta	tgcatacact	151500
	ttattggcag	taaatcagag	gttatccact	cttaggggaag	gagataggaa	tacccaaggt	151560
	ggacagagg	cattggctga	aggataacgt	actgagatgc	tcattagcac	ggggaggcat	151620
	cccaggaatc	tcaggtgctt	gctgactggg	ttcttaggg	ggttgagagg	gtagcagtga	151680
	tttcaccaag	gttatgtatg	gcagagggtg	taggggtttc	aggctcccca	gacaaagag	151740
55	gagaaggaga	agccctgctg	ataagggaag	tccccattt	tgagccactt	cagaaggcta	151800
	tcaagacact	gatagacttt	gtccttaatt	agcagggccc	aacaagtgtc	tgttttcttt	151860
	tctgccttca	ttggctcttt	gagccactgc	tacaaaaat	ccaaatctgg	gccagggaagc	151920
	tggctcggct	agtaagggtg	tttgctctta	agcctgaagg	cctgagtttt	cacttgattt	151980
	ggtttggttt	ttgttttttt	gagacaagg	ttctcagcat	agccctgggt	attctggaac	152040

ES 2 341 608 T3

	t	c	a	c	t	c	t	g	t	a	g	a	t	c	t	g	a	t	c	a	g	c	c	t	g	a	t	c	a	t	c	c	c	g	a	g	t	152100		
	g	c	t	t	a	g	a	t	t	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	152160			
	g	a	t	g	g	c	t	c	a	g		t	g	g	g	t	a	a	g	a	g		c	a	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	152220			
	g	c	a	a	c	c	a	c	a	t		g	g	t	g	g	c	t	c	a	c		a	a	c	c	c	c	t	t	c	t	g	g	t	g	c	a	t	152280
5	ct	ga	ag	ac	ag	ct	ac	gg	gt	act	ta	ca	ta	a	ta	ta	aa	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	152340			
	a	ga	ac	act	a	tt	ca	ca	agg	t	ca	ca	ag	a	act	tt	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	152400		
	tt	ca	tt	ct	ag	gg	g	a	a	a	a	a	a	a	ct	tt	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	152460		
	g	aa	agg	cc	ac	ag	ca	gt	gta	t	cc	ag	gt	ag	ta	ca	act	t	tt	ca	g	a															152520			
	tt	ct	ac	ct	gt	tt	tt	g	ag	gc	a	gt	ct	ct	ac	act	tt	gt	ta	ca	g	a														152580				
10	gat	gg	gt	gt	gt	ct	at	tt	ct	gc	ct	ct	ca	gt	gt	gc	act	gat	gc	ca																152640				
	g	cc	ac	ca	cat	a	ag	ca	tg	gc	a	g	ca	ct	gc	a	g	ca	ct	gc	a															152700				
	ag	tt	ac	cc	at	ct	ca	ag	ct	ct	cc	cc	cc	cc	cc	cc	cc	cc	cc	cc	cc	cc	cc	cc	cc	cc	cc	cc	cc	cc	cc	cc	cc	cc	cc	152760				
	g	ca	ca	ta	tt	tt	tt	tt	tt	tt	tt	tt	tt	tt	tt	tt	tt	tt	tt	tt	tt	tt	tt	tt	tt	tt	tt	tt	tt	tt	tt	tt	tt	tt	tt	tt	152820			
	ag	cc	ca	g	tt	t	tt	ct	ct	gt	t	tt	ca	ag	tt	ca	ag	tt	ca	ag	tt	ca	ag	tt	ca	ag	tt	ca	ag	tt	ca	ag	tt	ca	ag	tt	ca	152880		
	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	152940			
15	tt	gg	g	ct	gt	ca	aa	aa	ct	ca	ag	ca	ag	ca	gg	cc	tt	ta	gt	ct	gc	ac															153000			
	tt	gg	g	ag	gc	a	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g	153060			
	g	aa	ac	ct	gt	ct	ca	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	153120			
	gt	ta	at	at	ga	aa	ta	gc	ag	aa	ct	ca	ag	at	ta	gc	ag	aa	ct	ca	ag	at	ta	gc	ag	aa	ct	ca	ag	at	ta	gc	ag	aa	ct	ca	153180			
	g	ga	gc	at	tc	ta	ct	gc	aa	ta	ct	gc	aa	ta	ct	gc	aa	ta	ct	gc	aa	ta	ct	gc	aa	ta	ct	gc	aa	ta	ct	gc	aa	ta	ct	gc	153240			
20	c	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	153300			
	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	153360			
	a	ac	gc	tc	ag	ct	ca	gc	ag	gc	ca	gc	ag	gc	ca	gc	ag	gc	ca	gc	ag	gc	ca	gc	ag	gc	ca	gc	ag	gc	ca	gc	ag	gc	ca	gc	153420			
	at	ta	ag	gc	ac	ca	aa	ct	ct	gt	gc	ac	ta	gc	ct	gc	ac	ta	gc	ct	gc	ac	ta	gc	ct	gc	ac	ta	gc	ct	gc	ac	ta	gc	ct	gc	153480			
	g	ag	gc	gc	ca	ca	ta	gc	tt	cc	gg	cc	ct	gc	ct	gc	ct	gc	ct	gc	ct	gc	ct	gc	ct	gc	ct	gc	ct	gc	ct	gc	ct	gc	ct	gc	153540			
25	ct	gg	g	ag	gc	gc	ct	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	153600			
	ag	ca	gc	ct	at	ca	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	153660			
	t	ct	gc	ag	gg	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	153720			
	tt	gt	gt	ct	at	gt	gt	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	153780			
	gt	gt	gt	gt	gt	gt	gt	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	153840			
	gt	ca	gt	gc	ct	ct	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	153900			
30	g	gc	ca	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	153960			
	ta	gg	aa	at	ta	aa	ac	ag	gg	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	154020			
	a	at	tg	ga	tt	ct	ct	ct	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	154080			
	ta	gc	ca	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	154140			
	g	ac	tt	gg	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	154200			
	tg	cc	gc	ct	ct	gg	gt	ca	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	154260			
35	g	ct	act	g	aaa	ca	cc	ct	ca	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	154320			
	ca	gg	gc	cc	ct	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	154380			
	ct	cc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc	gc																										

ES 2 341 608 T3

	cccagagctc	accttagaga	tctggttccg	gttccctgtg	ctggtgcagt	tcttgccctgc	155940
	cttcttgtaa	cctgacctgg	agccaggcgg	atggccatgt	gggtggcctt	tgctccctgga	156000
	ggcccatagg	gacggatggt	gtcccttgcg	ggcagccctg	tcagagggtg	taagcgtgtg	156060
5	agacttgatc	tggtgaggag	acactggtcc	tgtgcagttc	cggaaagtcc	ccaccctcag	156120
	cagcttcaga	tcctggcctt	gccgcagctc	gggggtcgcg	caggggacag	cagagctaga	156180
	gccacggaac	cttcgcagcc	attcccaacg	ggaacgtgcc	cggcagccac	agtccaagc	156240
	attcccatgg	aggcgaagga	actccaaggg	caccaggggg	gccagacagt	caccctgcag	156300
	ctcagtgagg	ctgttgttga	agagaaagag	ggtggttagc	ctgtggagggt	catggaaagc	156360
	cttgtggtga	acccactgta	gctggttctc	atgcagcagc	aaccgggtcca	ggttcaccag	156420
10	gccccggaag	atgccttgge	ccagggtcca	tagcttggtt	ccatggagaa	acaagtgact	156480
	gagattgacc	aggtccacaa	agatgtcatc	ttggagggtac	tcgatatggt	tgtcctgcaa	156540
	gtagagatac	tgacggctgt	gcaggccacc	aaagatgcct	gcgggcaggg	cgctcagtc	156600
	acacttatag	aggttagagg	cgtgaagcct	gggagggcct	tggaagggtc	cgggtgccag	156660
	cgcttcgcagc	tgctcggtgt	ctccaagggtc	tagctcctcc	agatgcacaa	agccctcgaa	156720
15	ggtgttggtg	gcaatgaaag	tgatgttgtt	ggagttagatc	cagagggtga	ccatggcggg	156780
	gctgaagtgg	ccctgctgga	ggaagggtgat	gcgattgttc	tgcaaggaag	tgcgctcact	156840
	gtcctctggg	atgcctcccg	ggatggcagc	aaagtgtgtg	gcctggcagc	tgacagtcac	156900
	ggcgcgaggg	tagcacacac	agtctcgagg	acaaccacca	cccagaggta	gctctccagc	156960
	gagcagcaac	agcagcaatt	ccacacagca	ccctggtggg	gagagacaga	acagcagtga	157020
	ggggctgccc	agaggagggtg	gagatagatg	gggaacagag	ggtggaatgg	gggactggca	157080
20	aatgactctg	ttggctcaca	gaggttctgt	cctctgtatt	gtatgcaggg	gtcccttggg	157140
	cagggcattt	ggggccaagg	ccacatttat	ctctccacct	ctttagctct	gtccctaaag	157200
	tctctaattc	catccgaaca	cttcttcaga	ctgtcagccc	caccgcaggg	tggaacacac	157260
	ttgtgaacac	aggcgagtcg	gcctccgggt	ctgggtccgg	ctctgccact	cgctcactgt	157320
	tagctgcctt	agcaaggaat	gactctaaca	aagcaaatct	ggagtccctga	atgatcactt	157380
25	tatttaataa	attcctcaaa	ataaagaaag	acttgagtc	atggtacca	agcatgcctc	157440
	aataagcgcc	tctttcacac	tgtggtacaa	aaacttcaaa	cctacaactc	ctccatggct	157500
	gtttcctcat	gagttaaaca	cagttcacag	ggctgtgtgt	acagacaagg	cacatttctg	157560
	tgaggggctg	tgagtgcac	cagggctgac	gcacgaggct	tccttggggg	ttcacagtag	157620
	tgccagatcg	aggctgcatg	ctcctctccc	ccattcacac	ccccccctcc	tgtgtgtggg	157680
30	attgccaggg	tgtggtgta	aaaccggggc	ttgcctcttg	actgtccaga	gcatttcttc	157740
	tgtagcttcc	ctctaattgg	gcattaatta	ggcattcggt	aatggatcct	taaaataatt	157800
	attttcggat	gtgtccagcc	tgtggtcggg	taataaggct	atgctcatta	tggaagccgc	157860
	ctcattatgg	acgattgtca	ttacctgcct	ttttccaggg	tcacagctgc	cccaagtggc	157920
	ccagcaggcg	cgtcaggaag	atggggacag	gctccaggcc	tacgggcggc	cacctggaag	157980
35	ggccaggcag	ccacgacctc	tgtgcctca	ggtggcctct	tgcccttctc	tttccagctt	158040
	gttcagctgg	gactcttggtg	agagccaggg	cccctggggg	aatatgagct	gagctgaatc	158100
	ttcttgcctg	tagctgtgct	cagagcaagt	ggaaggagca	gggaccttct	gaccaggctt	158160
	cccacttggg	gtcccaggcc	cagggactgc	ccaggccccc	gcagagtagg	ttgccacctt	158220
	gacttctgac	gccccccccc	cattcccaac	agaaacagca	tcgtaagttg	acagctccca	158280
	gctgttggga	gttatgggct	cccagagagt	ggcagctgct	tctcgtccct	gtaatcaccc	158340
40	ggcttcagct	agaatgtttc	tagcacataa	aaatcatcgc	atataattta	gtttttgcat	158400
	aattgggttc	agttgtgatt	tcagagcaat	tatgacctca	gcagcagggg	tgccacagca	158460
	taggacccct	ttctgggcgg	ggccatgccc	tcgaggccct	ctgcagtgc	ttctgcccac	158520
	cgggcccttag	acagcatgca	ggctataacc	atctctgcct	caatttctctg	ctccaaaacg	158580
	tgcttagatg	ttactctgtc	gatcttcctc	ctcagcatcc	tggtgtgggc	ctccagcctg	158640
	ccagcctctg	tcctagggat	cctgtgtgtc	agagggaggc	acagtcggag	ggaggggagg	158700
45	ctgcctctgt	ccaccagcac	tcacactggc	tgacacagtc	acagaccac	agctccaacc	158760
	tcctctgctg	gcttgccacc	tctcttccag	gaaggccatt	cttgccagaa	cctttcccaa	158820
	cggctcccctg	ggaaagcctg	gactctaggt	tcaaggacat	tcatgatgct	tgccccacat	158880
	tttatgctgg	atgagacaca	gcagagcctt	cttactggtg	gggtcctgtg	aaaatgaaag	158940
	cttttcttcc	ccggcctgca	gctgcaggca	ggtagggtgt	gcagtgggct	tatcactaat	159000
50	accattcgac	atttgtacag	ctcatcggtg	tttacagagg	gcttttgttg	tacctcaac	159060
	ttcccctgtg	ttctcccaac	tactgtggct	gctctgtctc	tgtgcacccc	aaaagaatct	159120
	ggaagtccct	tggggagatt	acccccctta	cataggggce	tccaaggaat	acaggctaca	159180
	gctctattta	ggaaaaaaa	aatcaaaactg	aaccaaaact	caggtgtgga	cttagtaacc	159240
	agtttataaa	cataccgtgg	caagtggagg	aggcaggcgg	cagaacggca	tgaaggtagg	159300
	actgggggtt	tccctctaaa	agggcaatgg	ggggacaaag	ggactctagc	caagacctga	159360
55	tgcaagaaca	ggctcagttc	ccctgttatc	tcaaggctat	catcactagg	aggcctaagg	159420
	caatggacca	caaggacctt	gtccttgtag	gacagtcaat	tcctgcagtg	aagtgtctct	159480
	ctggaagcat	actaataagga	tgtaggctca	ggacagctgg	tctctgtcct	ttagtatttt	159540
	tcacatgcc	agggatgtta	accttccaag	ctcccatctc	ttctaattggg	gggggggtgt	159600
	tgaggggctc	agccactctg	catccatgtc	tttgaagacc	agtgttatta	ctccaggacc	159660
60	ctgagcaagc	tgtcctagtc	agccctggcc	acttctggac	tccttgccctg	agtcagtagg	159720

ES 2 341 608 T3

	tgecaatcct	aggattgtca	ccagcaggtt	tcttccctagg	gaggcaagca	ctgtatcacc	159780
	atggcgccct	ctatgcccc	tctatgaggc	ccttgggagc	cccgcceccac	tgattgcctg	159840
	attaatgtac	caacaatgag	gatggagcct	ttgccatgca	ttttaacatt	gcaaatatagc	159900
5	aggaatccaa	gtctctgtgg	aggggcccctg	cacctcttct	gccagactca	tcaagcgccct	159960
	cttgggcagg	gctgccttct	acttgagggg	gcggaaggga	gaagacccag	ttccactctc	160020
	cttccccctc	aggaggtgcc	cttcatcgctg	ttctgcttcg	ttactctcaa	gcctccggcc	160080
	tcccacgcac	gtgagctccc	aaggggctct	acagccctccg	tcattccttc	ttccattcat	160140
	acttgccccc	tagtctagga	gagccatgga	agacagtgtg	ggaagggctt	gacaatgagc	160200
	atcatgcccc	atttgcatat	gcggtggcaa	taccttggtg	ggtaccaggga	gagtataggg	160260
10	gaaattaaga	gaggggccta	aggaagccct	ctgctatccc	tgggctacca	gtcagcattg	160320
	cttggctcact	gatccccctc	gtaacaccag	cccttctgca	acctgccaga	gtttttgacc	160380
	tttgaactag	ggctgagaag	gggtctgctct	gttcagctgc	cttggctggg	aggggaatct	160440
	gctcagacct	cagcacacac	tcaacagaag	gcatgcaagc	aaggagagcta	gcagtggcct	160500
	tgggtcagct	ggcaagcccc	aaactcttcc	tgccaagctg	agcatgaaaa	gccacctcac	160560
	catggtccca	tgggaccaga	cctggttagga	taggtggcaa	ggctaaggca	gcggaatagc	160620
15	atgtgcaaa	gcactggggg	gggaaagggc	ctgtgcttct	cacccctctc	aatggtgcag	160680
	agcctccaag	gaatactgta	acctcagctc	agctgggctc	gggtggccag	agagcttgyc	160740
	accagaaaca	gcatcaacag	ggcctgtctg	ctaaacccag	acctcacaag	ccagtttagt	160800
	agggggccctg	tagcacccctg	gccaccagaa	ctaacgagga	agatctgacg	ctgggaatat	160860
	gtctttaatg	aaaagccctt	ccggaagcca	catttgcaca	gaagaaaatg	aggtgcccag	160920
20	agcactagtg	ggctggttgc	agctggagaa	cacagcaggg	ggacaggtcc	taccaagcta	160980
	ccctgccttc	aggctggggc	tctagccagc	tccctgatgc	ctggagtagg	taaagcagcc	161040
	tcgaaatggg	ctgggtcagc	tttttcaggc	tccaaagggt	caggacagct	gctgcagctt	161100
	agcacccaag	ggggctgccc	ctctacccct	aagtagaggc	atccccatgg	cccctgggca	161160
	gtctcagtg	tctctctgaa	gcttctcttg	gcttctcttg	gccatgtagc	caatctctct	161220
	ggccttcagt	cctccctccc	tgcctccagc	ctggccagct	gctcttctct	gagcaatcga	161280
25	tgtaaacga	atgctctctt	gctgtgggga	tggcgccctc	aggccaggcc	agctgcactc	161340
	ctggggctgc	tggcgccctca	ggccacttgg	cacttgtgcc	acttgtgttc	taaacacagg	161400
	ctccttccctg	ctcgggccct	gaagacaaga	aagctggcca	gggaacagct	gggctcccat	161460
	ctcagcctcc	actgctgtgc	agagcggccg	gcagcctcct	atccatggct	gtgagtagaa	161520
	cagggctgtg	gagccagagg	cctaagttga	atcctggctg	ctccttttaa	tgcttgccag	161580
	agcctcgttt	tctctacctg	caaaatgggg	cagtcatttg	aagctcagcc	agtcctccag	161640
30	ccacagata	aattgtaccca	ctgccccttc	ccacatctcc	atctgtctaa	ctgaaaccat	161700
	ccaaaccaag	ctcttctctt	cctctccggc	ctcctccgtt	cacaacttct	ccatcttggy	161760
	taaagatggt	ccctttacat	cagctgcctg	ggaggaaacac	ctcagaatca	ccgtggctca	161820
	ctctggggaa	attctgctgg	ctagatttta	gaatgtatcc	agtatctatc	cacttatcat	161880
	actcgctatt	gtaccattc	accagtagc	gtctggatg	ccctccccc	ccccccgcaa	161940
35	gccctgcctc	ctcaccccta	cacctccttc	aacaggaact	agggtagtcc	agggaaagtg	162000
	agtcagggaag	ggctgctcct	tagtctgcat	cctccagagt	gcccattctaa	ctagaagctg	162060
	ccccaggtct	ttctcccagc	ccagaggccc	tgcctctccc	tggctacaca	gaccttgctg	162120
	ccgtccctcc	cacatgccag	ccctcagcct	ccctcctgcc	tttgctccatg	ctgttccatc	162180
	tacctggacc	ggttcccagt	gtgtctgcag	ggctgcttcc	cagagaagcc	actcttgagc	162240
40	agcgatttgc	aaggagcttc	tttctgggga	cattttaactc	tacagcacgc	gacctcttgg	162300
	acagcacgac	ataagtcaat	tgtttccctt	atgtccgctg	ccactttggt	ctgatgagtg	162360
	tgtctccctg	acacagttag	tgctcattaa	cagttctggg	ggaggggaatt	accttctcaa	162420
	gtctcgtggg	aattgaatga	tgacactcag	gaagccctag	gctcaagcct	ggggctccga	162480
	tcatagtagg	tgctcgataa	atgttggttg	taattagtcc	tgggagactc	agagccttca	162540
	ggagaacaga	cacctgaact	tggctcacat	caagactcct	tagggccatc	aaggaagtga	162600
45	ccgtttgttg	gatgagcact	ctgagaagga	cccaatacca	gtcctttcct	gggcaagggg	162660
	aaatagactg	ggactgggga	gtttcccaag	gtatgggatt	ttcagcacta	aactggaata	162720
	atgctaaaga	aaaaaaaaag	ttagtcaactc	taaaaggggc	caggacccaaa	acctttcaaa	162780
	cagaaatgtc	tgggtttatg	aagagaggaa	gccagatatg	gtgggggaca	tctttaatcc	162840
	aggtgcttgg	gaggcaaa	cagatggagc	tctgtgagtt	tgaggccagc	ctattctaca	162900
	aagtgaagtc	taggacagcc	aaggctacat	agagaaaacc	acttgacttg	ccacccaaat	162960
50	taaaaatctt	agtgggggag	cagtcaagga	ggaacacac	acacacacac	acacacacac	163020
	acacacacac	acgttagtat	aatatcatac	tatggctctg	tgcttgagct	ccaggaatga	163080
	gggtgaaact	cagagtgtta	gtgtgtgcta	gtggatattt	gagctctgta	tttatgtgca	163140
	tgtctgtgta	gatgtgtacc	tgagtggttt	atgtgtacac	aggtgttggc	ctgttgcata	163200
	tggatggaga	catggttgct	tttgctaggc	atttgcattg	gtctgagttc	atgacataa	163260
55	actcacatct	acctctggag	actgagagtg	acaacccagg	gcccttttat	cctgcagcac	163320
	cccaggccca	gcaccccgac	ccagcatccc	aggccagca	ctccagaccc	agcaccacag	163380
	gcccagcatc	ccacgcccag	cacccagggc	ccagcaccac	agacccagca	tcccaggccc	163440
	agcaccaccc	accagcacc	ccaggccagc	catcccagc	ccagcaccac	gacccagcat	163500
	cccaggccca	gcaccccgag	tccaagcact	caatgcccag	caccccgacc	cagcatccca	163560

ES 2 341 608 T3

	ggccccagcac	cccaggcccca	gcatccaagg	cccagcatcc	cagggacagc	accccaggcc	163620
	cagcatccca	ggcccagcat	cccagggaca	gcaccccagg	cccagcatcc	cagggtccagc	163680
	atcccaggga	cagcacccca	ggcccagtat	cccaggggaca	gcaccccagg	cccagtagtcc	163740
5	cagggacagc	accccaggcc	cagtatccca	gggacagcac	cccagggcaca	gtatcccaca	163800
	tggaggcagc	acatactgaa	gatagggaat	gtctctgagg	cctcttatct	tggtecttac	163860
	cctcattgct	ttcagcacct	gctctcctca	cactcggaat	caaacaccct	gtgcagggttc	163920
	ttccagtagc	aggattcccc	tcagctgagg	aatgggtagc	taccattttg	gcttttgtct	163980
	gtctggggtt	ggcagcccca	tgctaattgg	actgacagtt	tctcctgaga	gcaatttggg	164040
	cagcacatcc	tgcccattag	gcctaacctt	gcctgagagg	gtgtgctgtg	ggggcaggga	164100
10	tggagcctac	cctgtatagc	tctgtattga	ggcactcccc	caagctatga	cccatgccag	164160
	tgggagtcac	ttcacctagg	caactccaga	tgggcacaaa	aatctctcca	ataagggtag	164220
	gtatgggaat	aggtaaggag	agcatagtga	gcctggctgg	gcacctgaga	cctgagcagc	164280
	ctgcacggga	gattgtgtca	ctgtggttcc	agactgccaa	gacatcttgg	ctttcacccc	164340
	aactcaggat	ggtccagaat	ccagagctct	taagagagca	gatgctgaga	ggcacttaac	164400
	ccagggtcaa	gaccttctct	tggacgggtt	cttggctttc	tactctgtcc	tctgtcccag	164460
15	tctgtcatcc	ccatctgtgc	ctaacagctc	tctgtggaaa	acatgaggcg	tatgagctct	164520
	ctacttctcc	cagcatccca	tgcccgcacc	ccagctcact	gtgtgccctc	atgttactca	164580
	aatcttctgc	taggtttgag	ggcccagggt	tgaggctgtg	ggtttccctc	catctgtccc	164640
	tcccttttac	caccaccact	aatcctcttc	ctcctcttcc	tctcttccct	cctcctcctc	164700
	ttctcncncn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	164760
20	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	164820
	aaattgaact	tacagaggaa	acacaaatga	gctgtaatga	cagaaaagga	atactatttc	164880
	ccttgtgatc	agaaaactat	agattaaacc	ccagcccttt	ttgcctttgt	ttttcatatt	164940
	tagtggttct	ggggactgaa	cccaagggaag	gacagctgct	tggaaatgtg	gagacctctc	165000
	aggcattgct	tatgctaagc	tgacaaaagg	tttctgaatg	catatggtag	tatctattca	165060
25	tcttaagatg	cctataacca	tggttgagag	aattctctaa	gagtctgtct	gaacttctta	165120
	agcatgtgct	caaaaaacaca	cataaagatt	gtttactgaa	gcagtatttg	caacagttaa	165180
	acaaaaccaa	acaacaacaa	aaagtactta	atagctcatc	agtaggaaaa	agaacaacaa	165240
	attgggacac	atttatacta	ttctcgttct	atcacacgac	tattaagaag	attaagggtg	165300
	gaggatgaaa	agcccctgca	gaacaacgca	cacaatgaaa	ttgaatagag	aataaagaaa	165360
	aaaatatata	gtgtatttat	gtaaaacata	cataaacaca	taaaaaagaat	agaaaaactct	165420
30	ttgactgtat	atctttgaaa	agaaccagca	gagtgtctat	gtttataaat	gaaaagttcc	165480
	cccaaaattc	ctgaattgga	gggtcaaagg	tttctgcata	ctcttaggaa	gtaactaatc	165540
	caggaatgct	ctgatctaat	caatggattg	accaactgat	agattaataa	tctgaaggca	165600
	acacttccag	gaggcagaaa	caaggtgagg	cctaactgga	ggaagtttgt	caccagaggc	165660
	atgtccttgg	agaggctacc	tcactcctga	tccttccctt	tctccgcttc	ctggctgtaa	165720
35	aagtatttat	ttgactgatg	taactgtcat	cttggaggct	tactggctcc	atcagctaac	165780
	ctaggcctag	ccctggaagc	ttctagcttc	catacaatct	aatccaagcc	tagaatgttc	165840
	cagccttag	gacttgctgc	tgagatcacc	gtttcctggt	ctttctgaac	tctagctggc	165900
	tgattcagtc	ccctgtttcc	gggctcaaac	tcctctcccc	gatgatttta	ttcacaatct	165960
	gtcttttctc	ttggcctctg	aattgctctg	cttggctctca	aactaactct	agcaatcttt	166020
40	tctaactctc	tgtctccttc	acactctctt	gcttgttctg	tctttactgt	gtctagtttg	166080
	ttctctcttc	catcttcttc	tgtaaaagctc	tcccggtaaa	cctgcctcct	cctccccctc	166140
	tgtgccgctc	tactctccct	ctcagctcta	ctgcactgct	ctccacagct	ctcctgtatc	166200
	ctgtctgca	ctcttctctc	cgtaccacc	tgtgtctccc	ttacgtagct	tcccttctct	166260
	ctctcttctc	ctgagggttg	ggcagatcct	atcctgtcaa	acctttctct	gattcttcac	166320
	tttgtctgcc	actcaattag	acatcacttt	caagcaggag	tgctcctctc	acaaaccaac	166380
45	tttaccttca	ttgtttcaaa	ttaaagggtga	gtactaaggg	tgtgtctctt	tttcagccag	166440
	tgagagtaaa	gatgtgtgct	aataaggctg	agccaactct	agctagaaat	agtttctttt	166500
	tctccataaa	taacagaatc	ttaggggttca	caatacagtc	aaatatcctg	agacagctgg	166560
	ctgccatgtg	gtgaagagaa	tgacagagag	taaggatgtg	ctcttgagggt	ttcagatggg	166620
	aataagcatt	ttcttgggag	ttggattaga	gtcatttcctg	tgacactgtg	acaaaggact	166680
	cgactacatt	ttgccatgcc	ttgagactgt	ggagggtgta	gcgatggatt	aatacactgg	166740
50	agtgaatttt	aaggcagcca	aggctgtggt	tggactgtta	ctagctacgt	ttagctggat	166800
	ttatatatta	aattgggaac	aaaaaagcag	agtagaaagg	acagtttttg	cagaaggagg	166860
	tttcttcata	tacaacttag	tttttatagt	tagcttttta	tgttgctatg	accaaaatac	166920
	cttatggaaa	ctgaagaata	aaaattttta	ctgaactctt	cttcacccca	gaacccgacc	166980
	cctcccatct	agagattggt	cccggaaacac	tcctgaactc	ttcaccctag	aatgctttcc	167040
55	tgaactcttc	accctagagt	tcgaaccctc	ccaactaaaa	actgttccaa	gaacattttt	167100
	gagataaggg	cctcctaaaa	caacctcaaa	atgaaccggg	tacattgcca	aataatagga	167160
	catgaccctt	tagttacgta	gattcccttg	gcagaacccc	ttgtcccttg	acagaacccc	167220
	ctagtgtatg	aaacttgtac	tttccctgac	cagctctccc	cccttgaggt	ttactatata	167280
	agcctatgaa	aaatttggct	ggtcgtcgat	tctcctctac	accactaggt	gcatgagttt	167340
60	cgacccacga	gctctggtct	atgttccatg	tgctttcttg	ctgttgttct	attaaatctt	167400

ES 2 341 608 T3

gccttctaca ttttgagtac ggtctcagtg tcttcttggg tccgcggtg tcccggggct 167460
tgagtgttg agtgagggtc tcccttcggg ggtctttcat tttggtgcat tggcggggaa 167520
acagcgcgac caccagagg tcttagaccc acttagaggt aagggttctt gttctgtttt 167580
ggtctgatgt ttgtgttctg tttctaagtt tgggtcgatc cgagtttcgg ttttgcggat 167640
gctcagtgag accgcgctcc gagagggaac gcggggtgga taaggataga cgtgtccagg 167700
tgtccaccgt ccgttcaccc tgggagacgt cccaggaaaa acaggggagg accagggacg 167760
cctggtggac cccttggag gccaaagagac catttggggt tgcgagatcg tgggtttgag 167820
tcccacctcg tgcccagttg cgagatcgtg ggttcgagtc ccacctcgcg ttttgttgcg 167880
agaccgtggg ttcaagtccc acctcgcggt tgggtcacgag atcgtgggtt cgagtcaccac 167940
ctcgtgcaga ggggtcfaat cgccggcct tagaaaggcc atctgattct ttgagttgct 168000
tgtgggtcgac gcagagtcgc cgccgtttct ggtttctttt ttgtcttagt ctctgttccg 168060
ctcttgttgt gtctactgtt tttctagaaa tgggacaatc tgtgtccact cccctttctc 168120
tgactctgga gcattggaag gaggtgcggg tcagagccca caaccagtcg gtggaagtca 168180
gaaaggggtc gtggcagacc ttttgcgcct ccgagtggcc aacgtttaga gtaggctggc 168240
cacctgaggg tcttttgac ttgtcactaa tctgtccgt caggcgaatt gtttttcagg 168300
aggaaggggg tcacctgat cagatccctt acattgtgac ctggcagaat ctctgtccat 168360
tcccacctcc gtgggtcaag ccttggaacc caaactcttc gaaactgacg gtgcggttg 168420
cccagtcctga tgcagccgga aagtctggcc catcagcacc ccccaagatc tatccagaga 168480
ttgactggata cctctggata gactcccaac cccctgccc caacagccac 168540
ctgcagctgc cccaccacag ggaccaatag cgagaggggc tcagggaccg gcgggggaga 168600
ctcggagtcg ccgaggccga agcccgggg aggaaggggg gccagactca acagtgcct 168660
tgccactcag agcacatgtg agaggccag caccagacc taatgatctc attcctttac 168720
agtactggcc ttttctct tctgatttat ataattgaaa aactaaccac cctcccttct 168780
cagagaaccc ctctggaact actgggtcc ttgagtcact tatgttctcc catcaaccca 168840
cttgggatga ttgtcagcag cttttgcagg ttctttttac aacagaagaa agaaaaagaa 168900
tcctcataga ggcgagaaaa aatgttctgg gagaggacgg cacaccact gccctcccta 168960
acctcgtgga cgaggcttcc ccttgaacc gcccacact ggactacaac accgcggaag 169020
gtaggggacg cctcctgtc tctcgccgga cctcagtgcc aggtctcaga ggagccgcta 169080
gacggcccac caatttggct aaggtaaag aggtcttgca ggggcagact gaaccacct 169140
cagtcttcc tgcagctcta atggaggcat ataggagata caccctttt gacccttct 169200
cagaggggca gagagccgct gtgagccatg ccttcattgg tcagtcgct cccgacatta 169260
agaaaaagct gcaaaaggct gaggggtctc aagatcatac gctccaagat ttagtaaaag 169320
aagcagaaaa agtctatcat aagagggaaa cagaagaaga gaggcaggag agagagaaga 169380
aagaaataga ggagagggaa aatagacggg atcgccgtca ggagagaaat ctgagtaaaa 169440
ttttggccgc agttgtgaat gatagacagt caggaaaaag taaaaatagg ctctgggca 169500
acaggggacg gaaaccgcaa ggtggcaaaa agtatccact ggaaaaagac caatggcctc 169560
attgcaaaaga gaaaggacac tgggctagag attgcccta aaagcgggag cgatccaagg 169620
tcctaaccct agaagatgat tagggaagtc ggggtcaga cccctccct gagcctaggg 169680
taactttgtc cgtggagggg actccgtca acttctgat agacaccgga gcagaacatt 169740
cagtaaccac taaccctta ggcaagctag gctccaaaaa gaccatggtt attggagcca 169800
ctggtagtaa attttaccct tggacgacca aacgagctct tcagatagac aaaaatatag 169860
tgaccactc ctttctgtg atacctgagt gccctgctcc cctcttggg cgcgatctgc 169920
taaccaaact aaaggctcaa gtccaattta ctcagaagg cccacaagta agctggggaa 169980
aggccctgt tgcctgcctt gtcctcaaca catgaggttg gtaccgggtg catgagaac 170040
aacccaaaaa tgcagtctct tcaggttggc taactgcgtt ccccaatgtc tgggcagaac 170100
aagcaggaat ggggttggct aaacaagtgc ctccggttgt ggtagaactt aaagctgatg 170160
ccaccccat ttcggtaaaa caatacccca tgagcaagga agctagaaaa ggcattcggc 170220
ctcatatcca gaggttgctg ggccaaggag ttttagtgcc ctgtcagtc ccctggaata 170280
caccacttct accggtcaa aaaccggga ccaatgacta tcgcccggta caagacctcc 170340
gggaggttaa caaaagggtc ctggacattc accccacagt cccgaaccgg tacaatttat 170400
taagctctct cccacctgag agaacatggt atacagtcct agacttaaaa gatgcctct 170460
tttgcttgcg tttgcacctt aagagtcagc tctgttttgc ttttaaatgg agggaccctc 170520
agggcgga gactgtcaa ctaacttggg ctaggctacc acaggggttc aaaaattccc 170580
ccacctgtt tgacgaggcc ctccatcggg atcttgcgcc ttttcgctc cgaaaccctc 170640
agcttaccct actacagtat gtagatgatc tcttggctgc ggcggcctcg aaggagctgt 170700
gtcaccaggg aactgagagg ctcctcacag aactgagtga cttgggggat cgagtttcgg 170760
ctaaaaagc caaatctgt caaactgagg taaccttctt ggggtatacc ctccgagggg 170820
gcaaaagatg gctcacagag gcccggaaaa agactgttat gatgatccca tcgccaacta 170880
ccccacggca ggtacgtgag tttctgggga ctgctggctt ttgtagactc tggattccag 170940
gctttgcaac cctagcagca cctctatatc ctttgactaa ggaaggggtt cctttcaagt 171000
ggaaagaaga acaccaaga gcttttgagg ctatcaaagtc gtctctaag actgccccca 171060
cgctagcatt accagacttg actaagcctt tctgtctata tgtggacgag agagcgggtg 171120
tagccagggg agtattgaca caagcactgg gacctgaaa aagacctgta gccattttgt 171180
caaaaaaatt agatcctgtt gctagtggat ggccacatg tctgaaagct attgcagcag 171240

ES 2 341 608 T3

	tagccctgct	gatcaaaagat	gctgacaaac	tgacaatggg	acagcaggtg	accgtttag	171300
	cccctcatgc	cttagaaagt	atcgtgcgac	agccacctga	cagataagat	gacaaatgcc	171360
	cgaatgacac	actatcagag	cctgctgcta	aatgagcgtg	taacctttgc	gccccctgcc	171420
	atcctcaacc	cagctaccct	tctccctcta	acaaatgatt	ccgtcccagt	acatcaatgt	171480
5	atggacatcc	tcgctgaaga	aactgggacc	agaagtgacc	tgactgacca	accctggcct	171540
	agagctccca	gttggtacac	ggacggcagc	agtttctga	tagaggggaa	gcaaaaggct	171600
	ggagctgagg	tggttagacg	gaaaaaggta	atttgggcaa	gcgctttgct	tgaagggaaca	171660
	tcggcacaaa	aggctgaact	tatagcgctt	atacaagccc	tccgagaggg	taaaggtaag	171720
	atcgtaata	tctacactga	cagccgatat	gcttttgcta	ccgcacacat	ccatggggcc	171780
10	atctacaggc	agcgagggct	attgacctcg	gctggtaaa	acattaaaaa	caaagaaaaa	171840
	attctggccc	tgtagaagc	catacatgca	aataaaaagg	tagccatcat	ccactgcccc	171900
	ggccacccaa	aaaggagaaa	acttggtggc	caagggcaac	cgaatggcag	acttagtggc	171960
	aaaacaagtt	gctcaagggg	ccatgatcct	aactgaaaaa	ggtgatccgc	ccaaaaggcc	172020
	tgaggatggg	aggtataaca	taaaagagct	atggttagacc	agtgatcccc	tcccatactt	172080
	tttttgaaag	aaaaatagaa	tttaactccg	aagaaagaa	aaaatttgta	aaaggatcac	172140
15	accaattcac	ccactgggga	gttgaaaaaa	tgatgagact	aattaaaaat	tcccgatacc	172200
	aagtcccaaa	cctgaagtca	gtgggtcaaa	agattataga	ctcctgcaaa	ccatgtgcat	172260
	tcactaatgc	aactaaagcc	tacagagaac	ctggaaagag	acaacgggga	gaccatcctg	172320
	gagtgatatg	ggaggtagac	tttactgaag	ttaaaccctga	aatgtatggt	aacaagtatc	172380
	tgtagtatatt	tgtagacacc	ttttcaggat	gggttgaggc	atttcccact	aaaaacagaga	172440
20	ctgccagat	tgtggccaag	aagatccctg	aagaaatcct	gccaaagatt	gaaatcccta	172500
	aggtaatcgg	gtccgacaat	ggaccagcct	ttgttgccca	ggtaatgcag	ggettggcca	172560
	ctcagttggg	catcgattgg	aaattacact	gtgcttaccg	ccctcaaagc	tcaggacagg	172620
	tagagaagat	aaataggacc	ttgaaagaga	ccttgactaa	attagccatt	gagaccggga	172680
	gaaaagactg	ggtggctctc	cttctctctg	cgctcaaaac	cccctggtcg	tttcgggctc	172740
	actccttttg	aagttctgta	tggaggaccc	cccccttaa	tggagactgg	tggaacatta	172800
25	gtttccgact	ctgacctgtg	cttacctctc	tctttgctta	ttcattttaa	ggccctaaaa	172860
	gtgattagga	ccagatcttg	ggaccaactg	aagcagcct	ataccccagg	gaccaccgca	172920
	gtacccccag	ggttccgagt	tggagacaaa	gtcttggtca	gacggcatcg	aaccggtagc	172980
	cttgagccac	ggtggaaggg	accctatttg	gtgttactga	caacccctac	tgcggtaaaa	173040
	gttgacggaa	tcgcctcctg	gatccacgcc	tcccacgtca	agagggccgc	cagtcaagat	173100
30	gaagaaaacc	acgacgacaa	ttggacagtg	ccttgcaactg	acaatcctct	taagcttcgt	173160
	ctgcgccgca	ggcgccactc	tagacctagg	gaaccttaac	cctcatgctc	caattcaaca	173220
	gtcctgggag	gtgcttaatg	aaaaggaaaa	cattgtatgg	gcaaccactg	cagtcctacc	173280
	cctctggatt	tggtggcctg	atctcacgcc	tgacatctgt	aagttagcgg	caggatcccc	173340
	caattgggag	ctctagatc	atactgatct	atgcacaacca	ccccctgagg	agcgggtgtg	173400
35	cccaaatggg	atagggaagca	cataatgggtg	ttcggggcag	ttctaccgag	ctaactcttag	173460
	agctgcacat	ttttatgttt	gccctgggtca	gggtcagagc	aaaaggcttc	aacaaaaatg	173520
	cgggggggca	tcagattact	tttgtggtaa	atggacatgt	gaaacgacag	gagatgctta	173580
	ctggaagccc	tcccttaaat	gggacctaat	caggttaaaa	cgaggtagtg	gctatgataa	173640
	gtcaaacagg	ggagaaagaa	acccctataa	atatcaagag	agtgggtgcy	cttttaaaaa	173700
	cagagcaccc	tcaggaccat	gcaaagataa	atactgtaac	cccctacgta	taagggttcac	173760
40	cgagaacgga	aaacaacacc	gtctaagttg	gcttaaaagga	aataggtggg	gttggcgagt	173820
	atacatcca	ctaagagatc	ctgggttcac	tttcaagatc	agattgacag	tgagagaccc	173880
	ggcagtgaca	ctcgtagggc	ccaacaaggt	ccttataaaa	caggggcccc	ccagtcgtac	173940
	tggctcccc	aaaggtcccc	actgtaccag	ctccaccaac	tccacagccc	aacacagtgg	174000
	taccctccct	aggaactaat	actctcctca	taaagcctac	cttggcctcc	ccaccgcccc	174060
	taggaacaga	ggaccgtctg	gtcagtcctag	tccaaggagc	tttttttagtt	ctaaatagaa	174120
45	ctaaccctaa	tatgactcaa	tcagtctggg	tatgctatgc	ctctagcccc	ccttattata	174180
	aaggaatagc	tcagatcagg	acttataata	ctacttcaga	tcattctcaa	tgcccttggg	174240
	gaaaaaacag	aaagttgact	ctagcagcag	tttcaggaag	agggctttgt	ctgggcccgg	174300
	tacctcagga	taaagggcac	ctctgtaatc	agaccagaa	catccagtc	agcaaaagcg	174360
	gtcagtatct	ggtgcctccc	ctagacacag	tgtgggcttg	caataaccgg	ctcactcctt	174420
50	gtgtgtctat	gtctgttttt	aatagttcca	aagattttctg	catttttggtt	cagcttattc	174480
	ccagactcct	gtatcatgat	aatagttcct	ttttagataa	atttgaacat	cgggtccgct	174540
	gaaaaagaga	accggttacc	ttaacttttg	cagttctatt	aggattggga	gtagcagctg	174600
	gagtaggtac	aggaaccgct	gccttaatta	agaccccccc	aatactatga	agaactacgt	174660
	gcagttatgg	atatgatctc	tagaactata	gaacagtcct	taaccaaaatt	agaagaatct	174720
	ttaacttccc	tgtccgaagt	ggtgctgcaa	aatagaaggg	aattagactt	attattcctt	174780
55	aaaaaaagag	gactctgtgc	tgcttataaa	gaagaatggt	gttttttatgt	tgaccattca	174840
	ggagtaatca	aagattctat	ggctaaactt	agagaacgcc	tagatatacg	taaaagagaa	174900
	agaaaaagcc	aacaaaagatg	gtttgaaagc	tgggttaata	agtccccctg	gctcaccact	174960
	ctcctctcca	ctatagcagg	acctttaatt	acacttatgc	ttttgcttac	ttttgggccc	175020
	tgcatcctta	ataagttagt	agcttttatt	agaaaaagga	taaacgcagt	ccaggttatg	175080

ES 2 341 608 T3

	gtactaaggc	aacaatatcg	ggtccttcag	gaggttgaaa	actcgctcta	agattagagc	175140
	tatctcctaa	aagaagtggg	gaatgaagaa	taaaaatfff	tactgaactc	ttcttcaccc	175200
	cagaacccga	cccctcccat	ctagagattg	ttcccggaa	actcctgaac	tcttcacccc	175260
	agaatgcatt	cctgaactcc	tcaccctaga	gttcgaaccc	tcccaactaa	aaactgttcc	175320
5	tagaacattt	ttgagataag	ggcctcctaa	aacaaccgca	aaatgaaccg	ggtacattgc	175380
	caaataatag	gacatgaccc	cttagttacg	tagattccct	tggcagaacc	ccttgtcccc	175440
	tgacagaacc	ccctagtgat	gtaaacttgt	actttccctg	cccagctctc	cccccttgag	175500
	ttttactata	taagcctgta	aaaaatttgg	ctggctcgctg	attctcctct	acaccactag	175560
	gtgcatgagt	ttcgacccca	gagctctggg	ctatgttcca	tgtgctttgt	tgctgttggt	175620
10	ctattaatc	ttgccttcta	cattttgagt	acggctctcag	tgtctctctg	ggtccggggc	175680
	tgtcccgggg	cctgagtgtc	tgagtgggg	tctcccttcg	ggggtctttc	aaaactactt	175740
	cagaggaaaa	atgtattctg	cctcatgggt	tcaggggggt	tccctcagca	aattcagggg	175800
	agacaagatg	gaacagctca	acctgctggc	aggaggggtg	gggaaaggac	aagtgttcat	175860
	tgtgtgtgtg	acaggaaaa	gagagctgcc	tacagtctta	caggcctacc	accactgacc	175920
	tacctctgtc	cgtcaggccc	tacatcttaa	aggatctaca	gtttattaaa	agaacactac	175980
15	cagataggaa	ccaagtatca	aaccaccagt	ttgtaggggg	taaaaatata	aggaacacat	176040
	ctcaatagga	gtgtgttcca	ggatgtggac	aaggagaaca	cagttgttta	aaagcttaac	176100
	gctggccagg	agagctgcac	acctttaatt	ccatcactcg	taagagggaa	gcagggttcat	176160
	ctctgtgagt	tcaaggcaag	cctgggctat	acaattctag	attagccaga	gctacatctg	176220
	aggagcctgt	ttcaaaaacaa	acataaaaaa	agcatttctg	agcctttggg	agcctttggg	176280
20	tttaatcccc	atgacctcaa	atagccaaac	agctctcctc	agtccaaacc	aaactgcaaa	176340
	attggagcta	gtgagatggc	tcaacatatg	aaagtccctc	ccaaaaatat	tgacaactgt	176400
	agcttatctc	tggggacaca	cataatggga	gaggaccaat	ttctacaagt	tacctctcta	176460
	cctccacaca	tatgcctccc	acaaataaga	aatataatat	aataaaaaga	aagaagtcta	176520
	cagctgcaca	tggtcatgca	tgccataaat	ccagcactcc	agaggctgag	gcaggaggat	176580
	tattagtttg	agatcgcata	gcaagcagta	ggctagacag	ggctacatag	tgtaaacctg	176640
25	ccttaaaaa	caaaaatcaa	ttaagcaaca	ataacagtaa	caaccacaa	aaaaacccaa	176700
	aagagtactt	tgtagtaagg	acaataccaa	aaatgttctc	ttaaggacag	ttctggaatc	176760
	agcaatagcc	ttccgagtgc	tcagggatgt	ataaataact	agaaaaactc	ccctggagaa	176820
	atgagcacca	gggtacactg	ctctcagagc	tgcccagaaa	gttgtttatc	ctggattcat	176880
	ttcagccttc	ctaactgctc	aggcattcag	aggtcacttc	tgtagtagcc	aatgtctaaa	176940
30	aaggctaaac	tactgctcag	catggctgtg	gtacttggca	ttatcatttt	gtgactgggt	177000
	ttgtagttaa	gcagaattca	agagtatatg	cttgatgaaa	gtttccacca	agttcctgat	177060
	ccagtcacct	cttaaagggt	ggatgcacca	agtgcctttg	gggtgataaa	ttatatccaa	177120
	ataatggtat	tccaccctaa	tccccaaaga	cttctggcca	tctcataatg	taaaatgctg	177180
	agccatcgca	ccagcccatg	gccttgaact	cttgatgggt	ctgtctcagc	ctgtgtttgg	177240
	attataaatc	tgttggtgag	gtatttcctt	cttgataata	caagcaaat	cttcaagctt	177300
35	ccatcctaga	ctgaagacca	gcagctctcc	aggagtcctc	aatgcagact	ggcccagctg	177360
	ggacattgag	cctcatggac	tcagccgcta	ctagattcgc	aacctattca	gacaagccac	177420
	tgttggacta	cccagacaat	actatgtaag	ccaatcccat	tttaatacac	atattcatct	177480
	gggtctgttg	cacacacctc	tactcccagc	acgcaagagg	cagaggcagg	cagatctctg	177540
	atttcgaggg	ctggctctata	gagtgaattc	caggccagcc	agggtctcac	agagaaaaacc	177600
40	tgtttcaaca	aaaccaaacc	cgtaaattca	ttctatcagc	tctatttctc	tagagaattc	177660
	taatacatgt	gggtaccagg	gggtgaactc	aaagtcttca	tgtttacgta	gcaagtttcc	177720
	ttctgtctagc	ctagtgaagc	tgaggcaggt	acagccgggt	ctttactgct	ccttgcaaat	177780
	ggctcctcctg	agctttcctt	tgagagccta	caaagaactc	tttttttctt	taggtctcca	177840
	gggttttggtc	ttaagaggtt	ctggacttgg	atctgtagct	gtcatatcac	agacattcaa	177900
	catctggcaa	atgtcttgac	aaaggagatc	acttgtgttt	gctgcagttg	cccttctggc	177960
45	tgtgagattt	tgctcctcac	cactgcagga	ctgcagatct	attctgcctt	tttagttgac	178020
	ttttcattcc	tgagaactgg	ggaaaactga	ctttgtattt	gggctttgaa	tttgtccatt	178080
	tgtcaatcca	tcacaccaga	cctaaccaac	tgccaagagt	tctgctgact	tttgttttct	178140
	ctagggtggt	cactttgctg	ggctcatcct	catccttggc	ctgcagttta	tccccaggaa	178200
	agaaaatggc	taacgactgc	taagaagcag	tctttccttc	cagaaatfff	agtctatcta	178260
50	gaccttgctg	cagctctgaag	tctttaaaat	gtgtttgtta	tggtagaata	ttttgagttg	178320
	ccttaggagt	attgcttgct	gtcacctatc	atatcttatc	aggaagcaga	cgtcccatct	178380
	accaaagtgt	aagaaatatg	gcatcaatac	ccactgcaaa	aagtgtaaat	aaataataaa	178440
	aaaatagatt	tattacagag	tgcaaggga	aagaaaaaaa	tcagccagtt	tcagaattgt	178500
	aactggacaa	atgttggtac	agttcatgaa	gaggttctac	aaaaatggctg	ggggtgggaa	178560
	cataatgagt	tagtttgctt	tttttttctt	ctttccttcc	ctttccttcc	cttacaaggt	178620
55	ctcatgtagt	ctatggtctc	aaactcacca	ctgtaaatca	ccttgaactt	ctgatccttc	178680
	tgcacgctgg	caatgtaagc	atgtgccacc	aggcctgggt	cacacatttg	gtttttcaat	178740
	acagaatagc	tctgtgatga	tttaacttcaa	tcatcaactt	gacataacca	agaatcgtct	178800
	gaggaagagt	cctcagtgact	gggtgggcta	agggcatgct	cataagggat	tatcctgatt	178860
	gttaattgac	atggaaagat	caagtccatt	gtgagcagca	acacgccctg	aacagaagtc	178920

ES 2 341 608 T3

	ttctgaagta	taagaggaga	aagcttgatg	agagcaagca	ggcaagcaag	ccaggatcca	178980
	cgtgtttatt	ctctgtctgt	tcttgaccgt	agatgtgatg	gctgtcttgg	cttcctggga	179040
	aacatgaact	gcacctgga	attgcaaggc	aaacaaacct	tttcctcttc	caagttgtct	179100
5	tatgctaaga	tattttatcg	cagcaataga	aatgaaactt	agaacaggcc	cataactgcc	179160
	agctttggaa	ctgaacctaa	ggctgttata	attcactagg	atagggacca	ctggaagtga	179220
	atctgatttt	gatggtaaaa	tcatgtgttt	gtttctggat	atgatagatt	tatcaatttg	179280
	agactcagaa	aagaagttag	gacttgaatt	ccgtttttaga	gacattccag	agaaaactga	179340
	tgtcattgtt	ctgaatgtaa	gtgcctcagc	tgaataatata	aagagtacag	ggaagaaagc	179400
	ccaggctaga	atctgaagga	actcctctat	tttttgtttg	cttgtttgtt	tggttgggtt	179460
10	tttgagacag	ggtttctctg	tgtagccctg	actgtcctgg	aactcacttt	gtagaccagg	179520
	ctggcctcga	actaagaaat	ctgcctgcct	ctgcttccca	agtgtctggga	ttaaaggcgt	179580
	gtgccaccac	accaggctag	gaactcgtct	attacacatt	aacacccctc	tttaattaac	179640
	tgttctctgcc	aatgtaccaa	atagtcaatt	gattcctggt	tatttaccac	atgtttctgt	179700
	tagtaaacca	gaataactta	tctagccaaa	gtctgcctat	tagccatatt	ttcatcagtt	179760
	cccaaccatt	tttggaaatt	tgtgagggga	atccacagat	gctgtagacc	gcttttagaca	179820
15	tttttcagct	tttttcaagt	tgcaggctcat	gattcagttg	gtcatgaaat	taattttagt	179880
	ggttctgatt	agcattttcaa	aatgaggcaa	gcagagggca	tattgtcaca	gcacagcaca	179940
	tgcggtaaag	agccacacac	tcttgcttgg	aggcttagtc	agtttctggc	tctaaacgcc	180000
	ccaggtttgt	ttctctatcc	taggcctctc	tcttaaattc	caaacatagt	tagacattac	180060
	cattggggca	tgtcgaactc	aaacacggag	tgtgactcct	ttcccatctc	gcggttccca	180120
20	gatttggcaa	tgtcacccctc	ctcccttctc	ccttagggta	gttttacctc	tcacactcca	180180
	caacacaaca	cctctcatct	caagaattgc	cattagggct	ggtgagatgg	ctcagaggtt	180240
	aagagcaccg	actgtctctc	tgaaggttct	gagttcfaat	cccagcaacc	acatgggtgg	180300
	tcacaaccat	ctgtaatggg	atctgattac	ctcttctggt	gtgtctgaag	acagctacag	180360
	tgtactcaca	tataatataat	aaataaaatct	aaaaaaaaaa	aaaaaaagaa	ttgccattaa	180420
	atgtacctca	gagtccaaat	gcttcttctc	cccctgacta	cactcacgct	ggcctgagtc	180480
25	cattttctta	ttgaggttac	tgttctctct	cttctaccct	ggctccttct	gctgcctatc	180540
	cttgacacag	cagacaagca	gttcttttaa	gcagggctca	ggaccagtga	gactgatcgg	180600
	ctcttggtgct	acttctcagc	atgactgatg	atctaaaggt	aagcctagaa	cccacgaggt	180660
	agaagcaaa	gacctactct	ccaagccgtt	cctctgacca	ccatgtgtaa	actgcacatg	180720
	tacatgcatg	cacatggtac	acacacatac	acagaagtaa	aaagagattt	aaattgaaaa	180780
	tcattaaaaa	gaaaaatcag	ggctcagcaa	actttccgtg	tagaaaaacta	gagtacttag	180840
	gctttgaaag	gatattaaat	aatattatct	attatagcag	attatagcag	agatttttaa	180900
	aaccttttga	caaaactaaa	aaatataaca	gagtgtatct	tttttghtaat	gtaagttaac	180960
	taatggcagc	agtggtgatta	gtttcttttt	tagattattg	ttattatttt	tattaattat	181020
	tagtggtttt	gtgtttatct	atattccaca	gcatgtgtgt	ggaattggat	ttctgcttcc	181080
35	acctttgtgt	gggtcctaga	gattgaactc	aagtcacata	gcttgccacag	taggtgggtca	181140
	ggcttacaca	gtaggtgggtc	aggcttgtat	ctttggaagg	caagcatttt	acttctctgt	181200
	ccagctcact	ggccttcttt	gtttaaaaaa	agaaaaaaaa	agtccttttt	tgttttaatta	181260
	gggttcattg	ccagtgtctt	ttatcttaaa	atcaactgca	aaacttttatc	tggtaaaaaag	181320
	ccatctctag	ctgtggtcct	aggagaaaaa	atcagctcac	gatggcctta	tcctgcaggc	181380
	ttagtttgat	catctctctt	tgaagatata	atcagctcac	atcacactca	agcctctgcc	181440
40	aacgagtttt	ctacttctgt	tcaacaaact	acccaagctg	agcagctcca	aacaacagcc	181500
	agttatgatc	ctcacagtcc	gggtgggtcag	aagcctaagc	gggcgtggct	acctcgtctg	181560
	tattgcctga	ccctgtcggg	tgcattccaca	ttcatctcct	ttcctgggtga	gtgtggttct	181620
	ttgactgggt	ttgttccaat	tttttagtata	tgtgtgtctg	aaacaatctt	tttgccctctg	181680
	cctccagact	gcagggatta	atgttcttga	ctgccacaga	gcactaatat	ttactgaaca	181740
	tgtgatcatg	tgggtgctcag	cactcttgca	cccaaggctc	ggggaacatg	gaggaagagg	181800
45	gggtggaaa	attccaagaa	ccagaggaag	aagaaagtca	gaggtgagac	tgcattctcct	181860
	agaaatgtca	gggacatttc	tagacctctg	aagtctcaag	aacaaggcct	gaaagtctta	181920
	tttatatagg	ttaacctgaa	aggggaaaaa	attctttacag	gggtccaacg	ttagacaaag	181980
	aactctaagc	aactaaggaa	tgttgggggg	ggggtagtct	tccccaggga	acactcctct	182040
	acccttcaag	ccccacccaa	gctggttatc	caaaaacaaac	tggtcagtcc	tgaagccata	182100
50	taegcacaa	taacatcata	tggatgggca	gattgcattt	aggaatacac	acatacacac	182160
	acacaactta	aaaagagagg	ccatgaattt	aagagagagc	aaagcaaaag	gggaaggggt	182220
	acatgggaag	gttggaggca	gnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	182280
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	182340
	nagagagaga	gcctattatg	tcgttgggtg	cttctaatac	ttagaaaacc	actctcttag	182400
	gctgagtcag	aactagccta	gctgagacac	tgtccaccca	ctgtcccaga	gcaaggccat	182460
55	cgctgtccca	gatttgcctt	tgggggccct	tgaatgaaa	gtcaccagca	ggctccggaa	182520
	gctgcctcat	gctaatacgt	tgaggttgtg	aaaatagccc	tgcagtgggt	cctgggacctg	182580
	cagctggggc	agagccacta	aggggagctc	ggctcttttg	agcagagtta	acagctatca	182640
	gtgctttttt	ttttttttta	aatgttccct	gcttttaggt	cagtgtctgt	cgctacttct	182700
	aatccttgca	ataggctgca	agacaggcaa	gaatatcatc	cctgtttttgc	cctcaggcaa	182760

ES 2 341 608 T3

	attctctgaagt	ctggcaaatg	aaagatgtgg	gattttgaaca	cagacttgtt	tggccaaaga	182820
	attctcactc	tacttctgcc	tgtgccacct	tcctctcatg	cacggggagg	ggaggggagc	182880
	ccacctccca	tgctcagggg	ctaggaagtg	gggagaagat	ggatgtcctc	aaagcagggg	182940
5	gagaatgaag	tagaagccag	cttcaaatct	aaactaagca	atgtttttatt	tccatttccc	183000
	tgaacataaa	gttcagttac	atgttggttta	aaaaaaaaaaa	tccctacaca	actgggttctt	183060
	gagaaatgtc	aagtgtctaca	attcagtgga	tgtggatgaa	acaatcaaaa	tgttgaaacac	183120
	ccccaaacag	atacaaacct	tcatacaaat	ctcttccaaa	ggctgggtct	gaaaagagcg	183180
	actcatgttc	cagcccagtt	ggctccttct	catgtgagct	cagacttcca	aagactgctt	183240
	gcaccaggag	gaaatataat	agatgtcctt	tttaaggggg	gtgggggtctg	tctgacaacc	183300
10	tccccagtg	actgtggata	cagcccagtt	agtagagttc	tcgcctagca	agcgtgcggc	183360
	cctgggcttg	agatctagca	ccctaaggca	tagtgggtaca	tgcccatgac	cacagcactt	183420
	gggacgtaga	ggcagaagga	tcagttcaag	gtcagatgag	gggtggggag	gcatttccttt	183480
	aatgccagca	tttgagaggc	agaaacagat	gaattttgtga	gttcaaggcc	agcctgggtct	183540
	acagactgag	ttccaagaca	gccaaaggcta	cacagagaaa	ccctgtcttg	tcaggaaaaa	183600
	agatagtggg	agagaattca	aggttatctt	ggactgcata	agactttgat	tccaaaataa	183660
15	acaaaaatgg	agcatgaatg	cttgcaactg	tggaacaatat	tgggttcata	catattgtgt	183720
	tttgtcacct	acataccaat	tatacaaatc	agattcagct	gggcccactg	gtgcatgttt	183780
	gttccacagca	tctgggaggt	agagatgggc	agagctctat	gactttaagg	ctagcctggt	183840
	ctacaaagta	agttctagga	cagccaaacc	tacagagaga	tacactactt	ctaaatcaat	183900
	caatcaatcc	atcagtcaat	catgggctgg	agcagtagct	cagtgtacaa	tagtgcactt	183960
20	cttccagagg	acctgggttt	gattccacag	acccacatgg	cagctcacag	atgtctgtaa	184020
	ctccaatccc	aaaggacatg	acaacttcta	ctgggtctctt	tgggtcaacag	gcatgcacgc	184080
	agcatacaat	atatatatgg	gtaaaatgct	atatatatata	aaatcagatt	cacaaatcaa	184140
	gtacagaaaag	gtatcaacta	taatgaaaca	accataaacac	atactgtttt	aaaagctacc	184200
	tttctgtctt	gacatctgac	ttcttgcgtg	acccagtgcc	tccacaatga	gacaaagcaga	184260
	tggtgtagtc	cctgtgaccc	aggattaggg	aaccactgcc	cctgggaagc	cattcctagt	184320
25	aacaggatca	aatcccacag	tgctccactg	taccccgcca	gaggacgtga	agcctccctt	184380
	ccccggctgt	ctgtgcagca	ccgcccaagt	actgtgtgtc	actgagtgac	catcggagcc	184440
	caacttgagga	gtgcctcagt	gctcctcagg	gcagtgtgca	attgaaactt	gcatgtgatt	184500
	tctggaattt	gtcatttgat	atttccagac	tccagctgac	cttgataaac	agcacagagg	184560
	gcagaactgc	agaggaaaag	gggcactact	gtgactgtta	tcccctgcat	gattatagaa	184620
30	gggtctgtgc	tttctcttac	ttctcattgc	ggcctctctt	cacttccctc	ctttgagctc	184680
	gaaaaaaaata	gatgcatact	cacagtacag	gatggcaggt	acgaggcggg	ttccgggact	184740
	gaggcaggac	tcatcatgca	gcctctttcc	ctcaactaca	ccgcgcgccc	tgacagagtc	184800
	cctctgatca	aatcagtttc	aggcctggaa	agaaacggcc	actcaggctg	gggatgtggt	184860
	tccattagag	cctgtcatgc	acgaagctct	ggatttgatc	ttcagcacgg	gcataagccc	184920
	agtatggtag	tatctgttta	gcatggtgtg	gaggtatacc	tatctctgca	cagggagacc	184980
35	agaagtccag	agtatatcctt	gcacttacag	taagttcaaa	gctagcttgg	gcaacatgaa	185040
	gttttgtctt	aacaaaaacga	aacaagaggg	gccggggaga	tgcttcgctg	tgctgagtca	185100
	tttgctgtcca	agtttgatga	cttgagtctg	gtcccttgag	cttatgggtg	aaggagagaa	185160
	atgacgcttg	aaactccacgc	acatgccaca	gccacgcgat	gaatgtgtat	acacacacac	185220
	actaagtggg	taaatgttaa	aaataaataa	atcaaaggaa	tggccactca	aaatctacca	185280
	tcgttgggaa	gggaggggaa	aaggcaggcg	agggagatag	ataaccctga	tatgaacacg	185340
40	gaaagagcca	ctgtgccacc	aaagctgccc	agtgtggcac	caaagctgcc	cagtgtgcca	185400
	ccaaagctgc	ccagtgtgcc	accaaagctg	cccagacttg	attacagatt	tggccaggga	185460
	cacaggaggc	cagcaggagc	agccagggtc	cacctcagag	gtggagccac	aaacctggaa	185520
	atgaaacgtc	tttccctttc	ttcagaccac	agcagtgaca	gctgtcctgc	agagtctgga	185580
	gggctggcag	ggctcatcca	ctctagtgtg	cctgtggcca	gaacaggcct	cagtcacagg	185640
45	tgctttttcca	aggtcttagt	gtctaattaa	ggtttagcagc	caaattggag	agagaagggg	185700
	gctggacttt	actctgctgt	aaggactttg	ggcattgttc	cattccgtga	tcaaatacca	185760
	ctggctctgc	caaccaccat	gtcagtggtg	cttcagaggt	agaagaaact	atcctttttt	185820
	gagaggtttg	gtctgttcct	tgtctaagtc	aaaatgcctg	gggcaccagg	ttaattgtcaa	185880
	ctcaaaggca	agtgtgtgtc	cagcatgtgt	ggaatcctaa	gttcaatacc	catcagagcc	185940
	ccaagcccta	gaggacagac	atgcttttaa	aaaaagtcat	gctttaaaaa	aattctgttg	186000
50	agggggctgg	agaaatagct	cagcagttaa	gaagactagc	tgctctttca	gaggaccagg	186060
	attccggttc	taacattttc	atgggtgctc	aaactgtctc	ataattcaag	tcttagaggg	186120
	gaatctgttg	ccctctctgg	ttttctcagg	caccaagaac	acatgtgggtg	caaacataca	186180
	cgcaggcaaa	acactcatat	atatgaaaca	ttttttataa	acctgtctcg	atgtggtggc	186240
	tcagtccagc	gatgctctca	gcactcagat	ggcagaggca	gggggatttt	gtgttgagcc	186300
	cagcctgagc	tatagaatga	gatgctgtct	caaaaagaaa	aaaaaaacaa	aaaaaaacaa	186360
55	aaaaacaaaa	caaactctgt	ggcttaatac	ttcctagcca	gaaggagctg	gtccagcaaa	186420
	caatggatcc	ctagagctct	gctttgcccc	ctgggtctgga	gagcttgctc	tagaaaggaa	186480
	ttctccatag	accacatctt	tattttgggg	accactctgg	gcctgcacat	ggaaaaatgg	186540
	agagttgagg	tttacatggt	catttttttt	gttggttacag	taatgagagc	tttgaaatga	186600

ES 2 341 608 T3

	tcacaaaagg	aaaataggaa	aatatgcctc	ctaaaaagag	ccgaggcaaa	ttattatagc	186660
	aaccgaatcc	taaaaggaat	gttcaagtaa	aaaaaaaaaa	atatggctca	tgcaaggttg	186720
	ttatggcaac	tgacatttaa	aagtaacagg	atttgggcaa	gtttctttct	ccaccctctc	186780
5	tgcaaaagtct	tgcaaggaact	tcatgctaaa	attatgcttt	aatttttaatt	agccaaatag	186840
	gtcataaata	tagcttatttc	ccaaatcctt	agaattttcta	ccctgcaagg	agctgaacta	186900
	ctaataaggga	aatattttcca	caaaaaccca	cttaccatta	agaaccccca	tccgatattt	186960
	ttctaataata	atttatcaat	ttaaaccacat	tgcataatgt	gccactctgt	agcattccat	187020
	taaaatgata	aatagcaata	gtggtgaggg	gtggggggca	aaaaccagga	gattaaacat	187080
	atccaaagca	gtgtagctat	atttaaatac	ctcaatccat	tgtagaggga	aacacactgt	187140
10	tctcatccgc	agatacagtc	tagactcaga	gcagcatatc	cttgactgta	agggatttaa	187200
	taggacagac	gaaggggggc	aataagaaat	gacaggaaac	ttcagaagaa	ataaaatttc	187260
	tattaggctt	tgttataaga	ttacatcaaa	gcagttcata	tgtttttaatc	tgggggaggaa	187320
	aaaaagcaac	tacttgggggt	ttgcgcctgg	gggctgcctc	tgtgtactga	accagacagt	187380
	ttgcataatg	aacaatttttc	attcaatcag	gatctcagca	gagatagctc	ctactcaaaag	187440
	gaacccggca	caggctcata	gtttttatct	cccagctcca	cctgctggag	aaaccttgta	187500
15	ttgcaggag	agaaagcagt	cgggagggcat	tgctcctagt	gctgtgtacc	taaagttaca	187560
	gacctgactt	taaacagttt	ctctctggag	gttgaaaggg	gctctgtgta	ataccagagt	187620
	ggattgctct	caaagactct	cggactcctg	ttacaggcaa	gtaaggctct	agcagatggg	187680
	agcatggatc	tccggccctt	ctcactgctt	tcttgaatca	gggatttaga	aattgctatt	187740
	tgcataccag	gaggactgaa	gtttggctcc	cggtgaccag	aggacaagggt	cattgttttaa	187800
20	aaccacccaa	actcattttcc	gacttggttg	gtcaaatttt	caagtttccc	agcagtctaa	187860
	ggattcataa	aataaggcag	aggcagagaa	acggaggggtg	tgtgtgtgtg	tgtgtgtgtg	187920
	tacccaaaat	ggaactgcat	tttcatgcac	aatagaaaac	ttaaagactg	aaccaatcat	187980
	tttgaaaaac	tgccacagct	gacattggct	agaggaagga	acggccagggg	cgagccagct	188040
	gcaccaagac	ccagggtgta	ggcctaattcc	gcctttatcc	gaggggttag	tgaggctccc	188100
25	gccgctcacc	aatcccggtc	ggagcccgag	aagagctctc	ttcactggc	tcagtcccag	188160
	cacagtgcga	ctatgctctc	ccgtggggag	gccgctccgg	gagggggagg	gacatcaagc	188220
	tttgtgaaac	tgttttcgaa	aacctgggat	gatcatttaa	atgtttaaaa	tatgcacatg	188280
	gtaattcaaa	actaagttacc	ctgagcacat	ttgaaacatt	tatgccatca	tcttggatcc	188340
	tgccactactg	ttgtgcgctg	cagctcactc	tggtgtttct	ataaactgct	tcagcgattt	188400
	taactttccag	gctaaatcag	gcagccacag	gcgctgcctc	cagccctggg	ttggtggaga	188460
30	gacccctacc	cctgacttcc	aggcaggag	gcggcccggt	tctccagaga	gcogtttgtc	188520
	agggtcttgt	agttctggct	gcggaattat	tgctcttata	cgtgttcata	attctcatct	188580
	gcattattta	atttaggcta	gaatgacctc	tttccctccc	gagtcttctt	ccctcattcc	188640
	catttctctc	tcttcaattc	gtggccccc	ttttctgatt	ggtccaaata	tatagacaaa	188700
	tatctctgat	cgtcccaccc	cacttggtta	catcttcata	tgggagccaa	tgtgggtgagt	188760
	tttctgggtt	ttttagacat	tcagggtcac	cagtcattct	aagggtgtgtg	agagaggtag	188820
35	accaacatga	gcggcgccaca	gcggccatca	ctgagagagc	acgtgcctctg	cagctcaggc	188880
	acaggcatgc	acacacccgc	agacatgtgc	acatgcgctt	tccccagcaa	accctgcttg	188940
	cagagtaatt	aggcctaggc	agttctctgaa	gcaaattcat	ttcccccttt	tccagaataa	189000
	aatgagttct	cttcttgg	gggtgataaa	ccagcatgcc	agtggctaga	agcctgagat	189060
	gggtgatgtg	gctgaaacca	tttctgcagc	caagcctgtg	ggcagaagct	aaccttgggc	189120
40	tggggagctg	cagtcggaag	aggcacaatt	ctgggatcaa	gaaatgagca	ctggtttata	189180
	ggtacactcc	cagaaataga	cagatgaggg	ctgcctcctt	attagcgctt	tgaagatgct	189240
	catggcggggt	tttttagacat	ttaggaatat	aaaagtaggt	tggattccca	cagtcagctg	189300
	aagtttgaca	gagtgatatt	accgggttta	actagagcca	ttaagagact	cttcattatc	189360
	ccacaccacc	gccacccaag	ttatcacatg	agccataatg	caagagaatt	ttcattccat	189420
45	caacaagaga	gggagccgggt	ctatctttgt	ccaaaggaaa	tgagcagccc	agcgtgaagc	189480
	ttgtgaggaa	ttgagtgtac	aacactccaa	taacatcccc	tgaggatttg	cctctgcgat	189540
	ttagtogggtg	aagcaggggt	aaactgcgctc	gagcagctctg	cctgtgtacc	tggttgcaa	189600
	gaacaccagc	tcgagggaaca	ccaaaaaggc	cgattaatga	caaaggacac	tcataagaggc	189660
	ccgaattcca	cagggtctaa	gtattaagcc	ccaaagaaat	caaggtctag	gccattctct	189720
50	tggtcctcag	caatctcatt	tattatttct	ctacaaagat	ccaacactca	atttcccagg	189780
	tatccctctg	atctgactca	cattctctctg	ctcagtaagc	catcctggtt	tgaacggggc	189840
	ctccctctct	cctgcctatg	catgctttgc	gtcttcacaa	cgacagctgg	taatttgcaa	189900
	gacccctctc	actggaactct	ctcaccacac	atacttgga	ctactccttg	gaactacttg	189960
	tttatcaagt	gttctgttgg	tgagccttct	cttgcattaa	agctgtgaga	aggaaccaca	190020
	gtttctatatt	cctttacatt	tcttgtagcg	tctcacatgg	gagacaccca	ggttagatat	190080
	actgagggtc	ctggtagttt	tagagttgga	gttagatgac	ccagcaacat	gccttcccc	190140
55	accacgcacc	aagcaaaaat	tgcacccacc	cttccctcag	atgttctctg	catcttataa	190200
	ctgccccaaa	gccagattta	ttgtcctgc	tgtaaaagtgt	atcttctcta	agcctcactt	190260
	aaaagctacc	acttggcaga	agatcaagtc	agaagtgcag	gctagcaggt	gacggtgagg	190320
	acaggggcggg	atggggcggg	taggggtggg	cgaataattg	aagctccaag	agttaccagc	190380
	tcaatattta	acctaactgg	taatttgctg	tgacaattac	gccatgaagg	gaacgctgcg	190440

ES 2 341 608 T3

	actatgcaag	aatgttgctc	tctaattaag	agggctctgc	atttcctagt	cacccgcact	190500
	ttaataaac	acagaatgag	ccttggtccc	gggagctaaa	ggttccatta	ggagcacggg	190560
	cagcatatgg	ctgtgcacat	agggcgtgag	tgatgcagcc	cagttaagcc	cgctaacacc	190620
	ttcaattcgt	cctcagatag	agcccagaga	gcgcggctca	ggccctcacg	ccacgagccc	190680
5	catttgactg	acaggcatct	tcccggaaa	cctgcgcgtg	cctacactgc	aaatggacct	190740
	gcttcccaca	gcccggcttt	caaccaggaa	ggcttgccgt	gggtctgatc	cttcaagagt	190800
	aactttaata	aggattttct	cacagaaaga	aaagtccatg	ggaacaaatc	ctcctcttaa	190860
	gagcgtgaga	caggaatggg	gacacaagcc	aacaccccaa	ttgctaggct	aactctgata	190920
	tgagacaaaa	gaatattaat	atcttggtta	tgaaggagga	tggtgccatc	ttctgaattg	190980
10	atgggagttt	tgaggcatgg	ctaagctggg	caaaccattt	tctttttttt	ctcttcttaa	191040
	ttagtggttc	atttatggag	ggcttgctgc	ccggagagcc	catcagaaga	gagctcgctt	191100
	tatggagatg	tagcttataa	aactactcag	attttaaaca	aacagtgcag	gaggccagag	191160
	gtagaagtgg	tgggggtggg	gtggggcaag	agaacaattg	catctgcaga	aggctagccc	191220
	tgcaccccaa	gcctatgttt	agggttgatc	agcttcccga	ggcaagccca	gaagcctcta	191280
	aaatttttagg	ccaatagaaa	tgacctctgc	accacggctg	actgaagcta	taaataagcc	191340
15	tcgagttgag	cagtgggtgc	aacggagaga	gcagaggaaa	gtccaatcag	agcttctatt	191400
	tttttttttta	aagtccactt	gcttgggact	cacctgaagg	cagggcattg	agtagagcct	191460
	tggctccctg	cagcgagagg	ctccagtttt	ccacggcacc	agcccatcgg	tggtttacct	191520
	aaccaccgaa	agggaaactgc	acagcacaca	agttaaatat	aggtggggtt	atctgcattt	191580
	tacaagctct	gagcaagcta	tctgaagaag	cttctatttt	taatgacggc	acaaacttcc	191640
20	aattaccgac	tgggtaatcc	actagggagc	aggtagtttt	ggaagaacag	ttcaccatta	191700
	ttaaaagttt	acacaatcac	ttttgagttg	actataagta	tttcacacga	ggcaggtggg	191760
	attagggact	ttttgggtgg	tttactcgag	gctgcaacca	acaatgagtg	ttttctcaag	191820
	aattatacat	tgagatttgt	caactgctgg	ggagtgttgg	agggctcctg	taatgcagaa	191880
	aggttatgaa	atggccaggt	aagggtgggt	gcttccaagt	ctcaaatata	ctcctaaggc	191940
	cagctccaag	tcataagctc	aaacaagtct	tcaagggggc	tggagagtta	agacaaataa	192000
25	ggatcactta	ggctaccac	ggacaagcac	ttctcataca	aggaccggct	acctccaaca	192060
	ccactctccc	aacatggctt	ctatgttgc	tcaacaacca	gggcagggtg	aattaggggt	192120
	gggtctctcc	aatgtggact	caaatcatga	ctacagcntg	gggttttttt	tttttttttt	192180
	tttttttttt	tnnttggttt	ttcgagacag	ggtttctcca	tatagccctg	gctgtcctgg	192240
	aactcacttt	gtagaccagg	ctggcctcgg	actcagaaac	ccgcctgcct	ctgcctctgc	192300
	ctcctgagtg	ctggaattaa	agggttatgc	taccacgccc	ggccgagtc	gtcttgataa	192360
30	tgaaagtccc	atgtcacctg	atgttcagct	aagttggatt	ttactgtgat	gactctagag	192420
	tccggctcag	aattttgggg	ggacaaggta	ccttgattta	actgggcact	acacgactgt	192480
	aacccccaca	ttgggagagg	cagaggcaga	ggcagaggca	gaaagtgggt	tggaggctag	192540
	gcaaggctac	acagcaagaa	gctgtctcaa	aaccaaagac	atctttcttg	atccaaatcc	192600
	tgctcgaggg	tgtagggcct	gtggggccag	aacaagggtg	tcaagggaaga	ccactactc	192660
35	tgctccttgc	tccattactt	aatcagaatc	gccatcacag	atatagctag	gagattttta	192720
	gccttggtgg	ctgcaatctg	catttaagag	ctaagtggga	taaactcagg	ggtgggcccc	192780
	atgcctccct	ccccaccctc	cctgcatccc	tccatttacc	tgtttccagg	gatctgctta	192840
	atttctctgc	agtcctttgg	tgggacacag	ttagctgggc	ttagcgctgc	tgggggcacc	192900
	agagaccctc	acagaagcac	ctgaatgtac	tttcagcgct	gcagagcacg	cacgggtcag	192960
	gcccacacga	agaacccagg	cttatgctaa	ggagccagaa	agtagaagca	gctggcaaga	193020
40	gtgattcagc	cccataaatt	tacacatccg	tacagccaaa	cccacttgaa	gtgatccaga	193080
	gccactttta	ttgaaaataga	aaagatgcct	attctggagt	gctaagtggg	acaggagggt	193140
	gggtatataa	gagataatcc	catgttgtct	ttgatgtggg	gctagggaga	taaccaggga	193200
	cctcacgcct	gcctgcaagg	tagccaccaa	gccacaccca	caacctctat	ttatacacac	193260
	actaagtgtg	gaggtatgga	taaaaaaaaa	tgtcccaaga	cctcacgaat	ctgcaaacat	193320
45	ggtgectggg	tggtggcacc	gtttggggag	gcagtggaac	atttgggtctt	gcaggaggaa	193380
	ggtatgtcac	tgggtatggg	ctttgagagt	ttgtagcttt	gctcccttc	cagttaactc	193440
	tgctctcgta	aggttcctgc	caccatgttt	cctctgccat	tatggacacc	tggtcctcta	193500
	gaactgtaag	ccacttactc	tcaggtctct	ttcagtcctg	gagtcttata	atagcaatga	193560
	aaagtaactt	gtgtggcagc	cagctaagca	agggctgtgg	cegactgctt	gggattatgg	193620
	ttgtgtctgt	ctgtctgtct	gtcattccat	ttatatagtc	ctgagaattg	aaccacttta	193680
50	ccactgacat	gtctcagtc	tcttggtatc	atatattcac	ttaagacaag	atctcattaa	193740
	gtcattcaga	ctggttttga	gcttgcaatc	ctcctgcctc	tgctcaagg	cgataggatc	193800
	cctaggggtac	tcgaccagac	tgggagtagc	aggttctggt	ctcttagctt	tctacagtga	193860
	ttgtggatta	tttgtgtata	aagatctgat	ggcccagccg	actcccttcc	ctttaagtga	193920
	acatcaacag	tatttagcat	caacttaata	aactcatttg	gtaaagccat	ctccccacct	193980
	cttgaacaaa	tgaaaatcaa	acagcagtac	ctgttctcct	agagcagcgg	ctctcagcct	194040
55	tccggccttt	taataacagt	cctcgtgttg	cggtgacccc	ccccccccc	agccgtagaa	194100
	ttatttcatt	gcttaaccag	aggttaactg	aatggttaat	aataaaacca	gtctgggaga	194160
	ctaaggttac	ccaaccacgc	taggaaggag	aggaaagggc	cactcgaca	aacctgtctt	194220
	tgagatgaag	aacaatcaac	ataacaggga	cagagcagtc	cttgtaacaa	gtgcaaagga	194280

ES 2 341 608 T3

	gagagagagg	ctgagtttct	acttctataa	ataaacctt	ggcaggcgga	tactaaagg	194340
	aacacaagtc	aataataacc	tttagacatg	gggctgccaa	acttcacttt	tcgcacagtat	194400
	attaattatg	tagtcaatag	ccatgggttt	cattagcgta	ttaaataacca	cgatcaatat	194460
	tatttatact	tttcgaagac	aagccactca	gggaaaaaat	ggtgggggga	ggaggaggaa	194520
5	caatttgacc	ctgtagttca	aaaaaagtca	gaacagcaca	ctagagatta	gcaagggttt	194580
	aatggaaggc	ataaaacact	ggaaatatgg	acagaaatca	gatccctgcc	ttcatttttc	194640
	tgccctttac	aaagagactg	gaggaattc	agaaactatt	taaaataaag	gcaaaatgat	194700
	tagagccctc	ccctccctc	agctgcttaa	cactgggggt	gtggtggacg	caaaataagc	194760
	attgagctct	aagtgataga	tgagaatcag	aacaggaaca	gtgtttttga	ggcaaaatat	194820
10	gtccaagaga	attcaaaaga	ctgtgggcca	gaatctactt	aggcagtcct	ctgggacccg	194880
	aatccctcac	aggcggttaac	agtggaacca	atttccaagg	cagccctgct	ggtgatctga	194940
	tttttgagta	gggaaatctg	ttaaacatcg	tcccacgagg	gagcccagct	ctttcactcc	195000
	ccacgggttt	ctacatgcag	ctgtgctaga	tctgctgaag	tggccgggtga	ggaggtgtgg	195060
	ggattgggtc	agcgacctca	gaggacattc	ttgttccacta	gccctcgtgc	actggggcga	195120
	tgaccgaatg	ctgtgagcag	gagatatcaa	aggccggcta	ctggactgaa	aactagatca	195180
15	ccatctctaa	ctgcgaattt	gtcaatctca	gacagcaatg	aagactgtga	ttttctagtc	195240
	aacgttttgt	aagcaaggtc	agtagaggc	tccataaaaa	ttgttcaggg	ttcaggcaga	195300
	gaatcaagtg	taactcaatc	cctatctcct	gagattaggg	aagggaagga	aggctgtgtc	195360
	tactaaacca	gtgagcctca	agcaaagcct	gtctgttctc	agcaagggtga	gccacccacc	195420
	aaagatgcc	acagctaagg	gccagggatg	tagtgcaggg	tgctgtgata	tcaacagctg	195480
20	ggagacagaa	acagaggat	caggacttca	aggttagttg	ggctataaaa	tataagcttg	195540
	aagctaccca	cttgaagact	gtccccaaca	aaacaaacaa	gctgggtatg	gtggtcgatg	195600
	cttgtatttc	tagtgtatga	gacgaaggaa	gaaagctcaa	gcccagagacc	tgcttgggtt	195660
	acatagggaa	gatgtgtcct	caaaaacagg	acagccgagg	agcagacaga	cagggcagac	195720
	aggtgtcctg	gatctaaatc	cacatacctg	gatttaaagt	aatatctggg	agactggtct	195780
25	gtgagggccg	ttccagagat	ttaataaaga	cccaccctga	ctgagtatgg	gcaacaccca	195840
	tgggtggccc	aggggtccag	actgaataaa	gggaaaatgg	gaggaaagtc	agctggtagt	195900
	gtttccaagt	attaggacca	cagctgggcc	cctggcatgt	gctggccagc	tagtctagct	195960
	ccagtatcaa	gcttcaggcc	agcggcaggg	cactggacag	ttccacacac	cgacacacac	196020
	acacacagag	cactagcatt	cacctcctgg	tctcttcttg	acaacagata	aaatgttaact	196080
	ggctgccaca	gtgagagtcc	cctaccttcc	tcaccgttaa	ggatggtaca	aactgtgagc	196140
30	cagcagcagc	catttctcca	gtaacttget	ttccaacagat	actgttatag	cactaagaaa	196200
	agcaactgaa	acatgggggtg	ctgtgacccc	ttggcaccac	aaagccatgg	caagctgaag	196260
	gtccacacac	acagggcagg	ctgaaagatg	gtgggggact	gcaatgctgc	ctggatttctg	196320
	gcagagatgt	gcagcagatg	ccaagaggtg	ggctgcagca	accagagata	attaatatga	196380
	ttaggaaacac	actgagcagg	catgtctctg	ccgaatgaaa	agcctcgag	tgtaatgact	196440
35	gttttcttcc	tcgatcacgg	tctccacggt	tcagagttgg	cttgggtgta	ggctgccgag	196500
	taaacatcaa	tccaaccccg	aggggccaga	tcactcgggt	tcctgggctc	aatcgctttt	196560
	ccttttgtgt	tttcattcat	ttaaagatgc	attccagggt	tgcaaacatt	agtgagaatc	196620
	atctccaggc	ctcagtctaa	tctctgagtc	tgtaatgagt	taacatcttt	ccctagtga	196680
	tatttattat	gaaggcta	taattgcttt	ccagttacaa	gaatccttta	cagtcaaaaga	196740
40	aagtagcatc	cacaaagata	tactgtttat	tcaaacaaaag	caaaggaaac	aaagcttctt	196800
	tcttaaatcc	tattttaacat	agctttaata	aagggtacaca	ggtccgcctg	gcaaacggaac	196860
	ggtaactgat	gcaaaactgaa	gccatgctct	gtagcagcct	ggatgtccca	gtgccacctc	196920
	tgtctgcagg	ctttgtcggg	tttactaaga	ttctgttatc	ttcaaacagg	gatttgtgtc	196980
	caagtaactc	accccactat	gtggataatg	aagtaaatta	tgcaatttgg	gggtttgctt	197040
	ttccccaagg	ggacagcaag	ccagtgtcta	tcagccgtcc	tcagaggaga	caattctgat	197100
45	taatatcaga	gtcatctgac	tcagtctatt	aaacctatca	aacctggaag	gaaggatatt	197160
	cagatattaa	cgataggcct	ttgatttaata	attctacctt	gttgccattc	taagcattaa	197220
	caaccatgca	gtaactctgc	aaaacagacc	ccttgattcc	aggcagacgc	accctctgaa	197280
	cacctggggt	ctcccctact	cttctccccc	caggaggaac	tcaagacaaa	aaggtgccac	197340
	cactggaaaa	gcacactcca	ggttacataa	tttgcctcat	tatccagagt	gggtttaatg	197400
	acttgtagaca	taatttctgt	ttgaagataa	caaaatttca	tgaaatccga	caaagccgga	197460
50	aggcaggagg	aggggactgc	tgccacacta	ccgttggttg	agaactggag	cgggaagggtc	197520
	acacacagcc	ctctgagctc	actgtctttg	ccttagcagt	agtcccaaga	ggggcccaga	197580
	tgggttgcca	gcctccctta	gaggatcttc	attgtggagc	tgtcccatgg	ggcgggaagg	197640
	aagccattct	atttctgttc	ttctctcttc	cgttctggcc	accagtggta	cttgcctcca	197700
	tcacatgttc	ttcctgatgt	tcgcgatcag	ccgtctgcca	tagtctctga	agtccacggg	197760
55	cttcacgtcc	atcacagtgg	ccttaattcg	agattcatcc	tttagaaaag	agagaagctg	197820
	tttgtgagtg	gcagagcctg	gcgtgcagcg	gaagagagaa	ctttcttttgc	ttcagtggtc	197880
	tcaatgagtc	cagcaggaag	aaggaaagtt	tacaagtctc	agagagaaaag	tgctgtgact	197940
	tcctggagtt	gggccagatc	ctcttccaca	gaccttttcc	ccatcctagg	tgccctgtgc	198000
	tcagacctag	catcctcccg	gagaagcctc	tgtctttcta	tgggtgcagt	gggggcccag	198060
60	agcagacagg	taactcacc	taaagcatca	ctttcatcta	gaggagctct	gtggtagtag	198120

ES 2 341 608 T3

	ggactgagge	ttctgctcca	gctctgggca	aggttacttc	tctgctcttc	accattcctg	198180
	tccatcccag	gaagacagaa	aatccctaca	ctctcccttg	atctaccoga	ctttcttgaca	198240
	ccagcctacc	tatgttcatt	taatacaaca	actaaaatat	ctattcacag	gcactaagct	198300
5	ggtgataacg	cagaatgcac	aaactctgog	gctgcagggg	agacggcaga	gttcctcctc	198360
	cacttgcttc	cttgaactaa	acagtgtctt	tgaggcagaa	cagggtgaca	cctagggaca	198420
	cacaagtcta	gctggggggc	ttcatgcttc	catgtgctta	gtaattaatt	actacatgca	198480
	ccgctgttta	caagtatggg	taggagcccg	actgctctgg	ttggcctctc	gcctctgcca	198540
	ctccatggct	ttagggtcag	agtcattctc	tgcatgcctc	tgctgtcttc	tccgttggtta	198600
	aagcttgcaa	caacagctcc	aacacagaaa	gtgctgtgag	ggtcgacagt	ggatagatgg	198660
10	ctagatagat	ggggcaggac	ggactgtcca	gtaagcaggg	ttcatcatgg	ctatgcagct	198720
	ctggacatca	ggattagttt	aaacacttgt	caggtggggc	acttttacca	gcacgtgcta	198780
	tttggtttaat	attctgagtt	ttagaaccta	aactgtggga	aacaagagtc	cacacataac	198840
	annnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	198900
	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	198960
	ctcctgctgg	ggttacaggg	ttgagccacc	atgacagctt	tagcaatagc	tttgtaaattc	199020
15	cacagtgtca	agctggatat	gatggcacat	gcttgcaata	ctaaccctcca	aagattccct	199080
	gaactcgagt	tggtgaaata	gtccaccagg	taaaagagct	tgctgcccac	gcctgaatct	199140
	gattccctgg	tcacatgctt	taaggaaaga	acttgccgaa	gatgtcctct	gagtgccacg	199200
	tgtaccgatg	catgcttgca	gccacccaca	caccacacac	agtgcactgt	ctcacacagt	199260
	gagaacagca	caatgaataa	caaacaagcc	gggggggggg	ggattgtgac	cagaataatt	199320
20	gagggggggg	gtaaagctct	tggcagggtg	gtgctccctg	gtaaacactcc	ataagtgggg	199380
	aagttccaca	tgtaaggcca	tgtgatcgag	tacatctggg	cctccaacag	tccttgngga	199440
	agaaaagat	gcagtctgtc	atatctaaac	cattgtgtgc	gtatctctgg	gtagtctttc	199500
	ttttctcctt	cctttctttt	ttctctccct	ttctctttta	aaaaattatt	tatttattat	199560
	tatatctaag	tacactgtag	ctgtcttcaa	acacaccaga	agaggggtgc	tgctcagatct	199620
25	cattatggat	ggttgtgagc	catcatgtgg	ttgctgggat	ttgaactcag	gaccttcaga	199680
	agaacagtca	gtgctcttaa	ccgctgagcc	atctctccat	cccccaaccc	ctttctcttt	199740
	tgagttaggt	tttgtgtagc	cctgggtggc	gttaccttaa	ctacactggc	tttgaacttg	199800
	caatgatact	ctgctcgatc	tgcttctaac	atcttgagat	agggactcac	tacatagcct	199860
	ttgctggctc	ggaactaaca	gagatctgcc	tgcttctgcc	ttgcaaattgc	tggggaataaa	199920
	gttatgtacc	accacacctg	gagtttaagg	gtttttgtgt	tgttgtgttt	tcgagacagg	199980
30	gtttctctgg	gtagtccctg	ctgtcctgga	actcgetctg	tagaccaggc	tgcccttgaa	200040
	ctcagaaatc	cgctgccttc	tgctcccaa	gtgctgggat	taaaggcgtg	tgccaccacg	200100
	cccagtttaa	gggttttttt	ttgtttgttt	tttcttgaga	caggggtttct	ctgtgtagct	200160
	ctggatgttc	tggaactcac	tctgtagagc	aggttagcct	tgaactcaga	aatctgactg	200220
	cctctgcctc	ccaagtgtcg	ggattaaagg	cgtgtgccat	cactgcccag	tgattttttt	200280
35	ttttttaattg	tgtgtatttg	tatgggtgtg	tggtgtcttg	tggaagccag	gtgtcagatc	200340
	cccagagcgg	aagtgttctt	aacgcctgaa	ccatctctct	tccctcttcc	ctaactctga	200400
	ttttaaaggc	accaaactct	taggtaggag	actatacaca	cacacacaca	cacacacaca	200460
	cacaccctga	cacaccctga	cacaccacat	gaccatgcct	gagcacacaa	gtgggttttat	200520
	tgctggctcg	gcctgtgtat	gagctggaac	caaaaacctt	gtcgggagat	ccgcagtctg	200580
40	cagttttgagc	acaggctctc	tggtttctgt	tctctgtcct	gtgtcgcatc	ttgactatag	200640
	gcagagaagc	atctgcaagg	ctgtgaccac	gctggctggg	gctctgccat	ctacattttc	200700
	aacaggaaat	ctcaggagag	tatttccttt	taagaaagcc	agacttttgt	gcctggggcca	200760
	cttctctact	tcccagaaca	ttgtgtgcca	agtggcaagt	tattaaccaa	gtgctttgga	200820
	aaattaaact	ccttggtttg	cagagttagca	tgggagcatt	gagaggggtg	atgccctaaag	200880
	gcctgggtct	gctgctggca	gagctgacac	ttggctaaag	ggctggcatt	tctgagatga	200940
45	gcctcactag	atccgcgtct	cagagtctgc	aggagaaatc	agagagggga	gaaggtccag	201000
	tggectgttc	aggatgatct	tcctctgcat	ttaaggcgcg	ctggtttgcc	cacgtagccc	201060
	cagaaccaaa	cgagcctcgg	acgaagcccc	ctaaaggcag	taggagagac	tgagccttgg	201120
	ctcttcagca	ggggtgggga	caagagcaag	aggcgggatc	tcgcccggcc	ctttagagac	201180
	acgtgcgggt	gtttccgtgt	ctgggagatc	acatgacccg	catcagctga	cccgtcacgg	201240
	tgagagctcag	cgctgggtgt	tcgcgctccc	cgccctgctg	cgccccggag	cgagggaacc	201300
50	tgcgaggggg	taagaaaaac	cccaggcttt	cttctctttg	tcgctgggtc	gcgcagtacg	201360
	ctgcacccta	ccccccgctc	ctcgttcatt	ccagctcttc	cggcctggca	cccccggaac	201420
	cactgcgagg	agggccgtgg	ccaggctcag	ccttgcgctg	ccccccaggc	gccaggacca	201480
	aatggcccag	gggagcagaa	ggcggaaggt	ggttcttaca	gcagggtccg	agggtctggtc	201540
	cccttcctca	ggacctgaca	tgaggagctt	gctccggagc	gtggagagag	atctgaacat	201600
55	tgatgcccgg	cagctggccc	tgccgcccgg	gggcactcat	gtagtggccc	tagtgccac	201660
	gogttggctg	gctagtctcc	gggagcgccg	actgggaccc	tgtccccggg	ctgagggcct	201720
	gggtgaagca	gaagtcagga	ctttactgca	acgttcggta	cagaggtgct	ccccaggctg	201780
	gactcgagtg	gaggtgcatg	ggctgcggaa	acggagactg	tcctacccgc	tggttgaggg	201840
	cgtgcccttt	gaggaggggt	cctgtagccc	tgaaactctc	actcggttca	tgacaggagt	201900
60	ggctgcccag	aattaccgga	acctgtggcg	ccatgcatac	cacacttatg	gacagcctta	201960

ES 2 341 608 T3

	cagccacagc	actgccccct	cagctctacc	tgccctagac	tctatacgac	aagctctcca	202020
	gaggggtgat	ggatgcacct	tcttgccagt	gggtgaatcc	atcccatgtc	tatcaaagt	202080
	caggggatggg	ccctgccccct	ctcggggcag	ccctgcctgc	cccagccttt	tgcgagctga	202140
5	ggctttgctg	gagtcgcccg	agatgctcta	tgtggtacac	ccttatgtgc	aattctccct	202200
	gcatgatgta	gttaccttca	gccctgccaa	gctgaccaac	agccaagcca	aggtgctctt	202260
	tcttctcttc	cggtttctga	gggccatgga	tgctgtcac	cgccaggggc	tggcctgtgg	202320
	ggctctgtct	ttgcaccaca	ttgctgtaga	cgagaagcta	tgcaagtgagc	tccggctgga	202380
	cctgagcgct	tacgagatgc	cttccgagga	tgaaaaccag	gagggctctg	aagagaaaaa	202440
	tgggacaggc	attaagtctg	aaaaagaggg	ggaagggaga	actgagtgtc	ccacctgcca	202500
10	gaaagaactt	cggggccttg	tgctagactg	gggtccatggc	cgaatcagca	acttccacta	202560
	cctcatgcag	ctgaatcggt	tggcaggtcg	acggcagggg	gatcccaact	atcaccaggt	202620
	gctgccccgg	gtggtggact	ttaccacacc	ttatggggcg	ttccgagacc	ttcgtaaate	202680
	caagtccga	ctcaacaagg	gagataagca	attggacttc	acctatgaga	tgacccggca	202740
	ggcatttgtt	gcaggtgggt	caggaaagtgg	ggagccaccc	catgttcctc	accacatctc	202800
	tgacgtgctc	tctgacatca	cgtactatgt	atacaaggcc	cgctgcacac	cgcgctcggt	202860
15	gctctgtgga	catgttccag	cgcagtggga	acccacagag	tatcctgcca	ccatggagcg	202920
	gatgcagacc	tggacaccgg	atgagtgcac	acccgagttc	tacacggacc	cctctatctt	202980
	ttgctctatc	caccttgaca	tgcccgacct	ggatgtgceg	gcctgggtgca	gttctaacca	203040
	ggaatttgtg	gctgcccac	gagccctcct	ggagagctgg	gaggtgtccc	aagacctgca	203100
	tcactggatt	gatcttacct	ttggctacaa	actccagggc	aaagaagctg	tgaaggagaa	203160
20	gaatgtgtgt	ctgcacctgg	tggacgctca	cacctatctg	accagctatg	gcgtgggtaca	203220
	gctatttgat	cagccacacc	cccaacgcct	ggctggatct	cctgccctgg	cccctgaacc	203280
	tccactcatc	ccccggctgt	tggtccagcc	tattcgggag	gccacaggcc	aggaggacat	203340
	ttcaggacaa	cttataaatg	gtgcgggcag	gcttgtcgta	gaggccactc	catgtgagac	203400
	tggctggact	agagataggc	ctgggacagg	agaagatgat	ttagaacagg	ctacagagc	203460
25	tctggattcc	atctccctcc	ccgggaaagc	aggtgaccag	ccaggctctt	cctccagtca	203520
	agcatcacct	ggcctgttgt	ctttttctgc	acccctcggg	tctcgaccag	gccgtaggag	203580
	caaagctgcc	gggttggacc	ctggggaggg	tgaagagggc	aagattgtcc	ttccagaggg	203640
	ccttcagtccc	atacaggcct	tggaaagagc	ggagaaagtg	ggtaaacttc	tggccaaagg	203700
	cctagggagc	cagttggagg	agcctgaaaa	gcctcacgcc	cagccacctg	tgcacctgca	203760
	gagcctcttc	catcgagaca	tgcaaggctc	gggtgtcctg	ttggctgaga	tgggtgtttg	203820
30	caccagggtc	cggatactgc	agcctgatgc	acctttgtgg	gtacgctttg	aggctgttcg	203880
	gggtctctgc	atacgccact	ccaaggacat	ccccgtgtct	ctgcagcctg	tgctagacac	203940
	actctacag	ctgagcggac	ccaaaagtcc	catggtgtcg	aagaagggca	agctagaccc	204000
	actgtttgag	tataggccgg	tttcccaggg	attaccccca	cccagcccag	cccagctcct	204060
	cagccctctc	agtcctgtgg	tccccctccc	tccatacttc	ccagcactgc	acaagttcat	204120
35	tcttttatat	cagggccggc	gtgtggagga	tgaggctccag	ggtcggggagc	tggcgtttgc	204180
	tctgtgtgag	cagctgggtg	cggtgttaaa	tgacatcact	cccaggggct	tagagatcct	204240
	cctgcctttc	gtgctgtcgc	tcatgtctga	ggagcacacg	gctgtgtaca	cagcctggta	204300
	cctatttgaa	ccggttgcca	aggccctggg	ccccaaaaat	gccaaacaagt	acctcctgaa	204360
	gcctctctac	ggtgcctatg	agagcccctg	ccgctgcac	ggccgcttct	acctgtacac	204420
	cgactgtttt	gtggcccagt	tgggtgtgcg	ctcgggcttg	caggcccttc	tcacccacct	204480
40	gctgccccat	gtcctccagg	tactggctgg	ggtggaggct	tcccaggagg	agggcaaagg	204540
	cctggtcggg	accactgagg	atgaggaaaag	tgagctcccg	gtgtccgggc	ctggctcctg	204600
	tgcccttggg	gaagagattc	agatggatgg	gcagccggct	gcttcctcag	gactggggct	204660
	cccagactac	aggtcggggc	tcagcttcca	tgaccaggcc	gacctgccgg	acacggagga	204720
	cttccaagct	ggactctacg	tggctgaatc	tccacagccc	caggaggctg	aggccgtgag	204780
	cctgggcccag	ctgagtgata	agagcagtac	cagcgaagcc	tcccaggggc	aggagagggg	204840
45	tggggatgat	ggcgggtgcc	ctgcggacaa	gaacagcgct	aagtcagggg	acagcagcca	204900
	ggacttgaag	cagagcgaag	gctctgagga	agaggaaggc	gaggaaggct	gtgtggtgtt	204960
	ggaggaggac	caggaggatg	aagtcacggg	aacatccgag	ctcactctgt	ctgacacgat	205020
	gctgtccatg	gagacgggtg	tggctcctgg	tgatgggaga	gacagagaag	aggaagagga	205080
	gccgctgaca	gagcagacag	aaggcaaaag	acaaaagatc	ctccttgggt	agcccgtggg	205140
50	ctgagggggc	atgggtcagg	tccttttctc	tcaggctctc	atatgctggg	tgtgggtcca	205200
	accagatcca	ctgtagcacc	cacagccaca	gtgcacacac	gtgcatggaa	tgtgggaagt	205260
	ctgtgtgtga	gtggaaagtg	gggcttagat	ttagctttca	ggagacagaa	agctccttta	205320
	aaagccatac	cttgggctga	ggctgggagt	ggagtgtagt	ggtagagcac	ttgtctggta	205380
	tactcgaggg	ccctgggtgt	cttatctcta	gccccagaag	aagtattaa	aaataaaaag	205440
	aagtgtgtgt	tgagatgtga	atggagccag	aactggccgg	aacagtcggg	tggagtgagg	205500
55	aagagtgttc	cagacagggg	acagtgtgtg	tgtacctctg	aggctctcat	ggttccatca	205560
	gagaggcagg	gaaaggtctaa	aatggttttc	ttaagagagt	ccagaagggc	tgggcttggt	205620
	ggtgcaggcc	tttaatccca	gcactcagga	ggcagaggca	ggcggttttt	tgagttcgag	205680
	gccagcctgg	tctacaaagt	gagttccagg	acagccaggg	ctatacagag	aaacccctgtc	205740
	tcgaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaagagtgtg	gaagggtgga	agccagggac	aagtctgtac	205800

ES 2 341 608 T3

	aagaaggaac	ttgggagcat	tgccgaaagg	atgacctctc	tgcaggctct	gcccagaggag	205860
	ccagtttctg	gggaccttga	ccatgggctag	gtgaattggac	ccaggatggg	atggtcaggc	205920
	ttgctagcag	agccacagcc	gagttggctg	gggtggggtg	gggtggggtg	gaagggtgag	205980
	ttatctgatg	agctcaggac	cttttccctg	cctgcagata	cagcctgcaa	gatggtccgc	206040
5	tggtctgtctg	ccaagcttgg	ccccacagta	gcctctcgcc	atgtggcccg	gaacctgctg	206100
	cgctctgtga	catcttgtta	tgttggttaag	gtctgtgggt	agtgtgggag	accagggttc	206160
	ccagccaggc	ttctgcccac	ccttagccct	ctctaggcga	ctccttccct	aacttcccag	206220
	cactccctga	gcagggcctg	gggtctcacc	attaagctgg	gttttcttgg	gtaagtgggg	206280
	aagagcccag	tattgaatga	atagaagcca	ccccacagtc	tcagaagggc	ggcttccctc	206340
10	ctgcccctca	ctggcttctc	aacgctgctg	cccttccctg	gtagggccca	ctcgacagca	206400
	gttcaccgtc	agcagtgatg	acaccctccc	actgaatgcc	ggcaacatct	accagaagag	206460
	gccaagtcta	ggtagacatg	aaactcaaac	ccagccgact	tgcttccctc	acattgccta	206520
	cctgtatgga	gaaccctgtc	tcacctacca	gtacctgccc	tacatcagct	acctggtcag	206580
	tccctggttc	gtcaaacccc	ggcttggggg	tgggggcaag	gatccaagga	ccagcccag	206640
	gtcttggggg	ttccaggagg	tctgtggggg	gacctgtccc	tccctcatct	attctgtggt	206700
15	tctaggtagc	cccagggagc	aactcaaac	ccagccgact	gaacagccgc	aaggaggccg	206760
	ggctgctggc	agcgttgaca	ctgacgcaga	aatcatctgt	atacctctct	gacacgacct	206820
	tcattggacat	tctgcccgcg	attagccacg	aggtcttgc	gcctgtgctt	ggcttccctc	206880
	cctccttctg	cacagggtag	gccccctgct	cttgggagag	ccacctggct	gagggggccc	206940
	ccagggaagg	ctaggaagct	cagggaagag	cagataccgg	cctgagtcac	ggttctgtatg	207000
20	ttgggggtag	tggcaagggt	cttctattcc	agaccccaga	ggaggggcaag	tttctgtgag	207060
	tctgagacta	gcctggtcta	cagagagagc	tccaggctat	ctaaggctcc	atagtaagac	207120
	tctgacttaa	gaaaagagtc	gtggttcatt	ctgggttggt	ggtgtggctt	ggtgatggga	207180
	cactttccca	gcattgcagga	ggagctatgc	ttgagttcca	gcccttcaga	aaaacaaaaa	207240
	tgggggtctg	aaagaatagc	tgagggttta	agcactctgg	ttgctcttcc	agaggatcca	207300
	gggttagattc	ccagctgcca	catggtagct	cataaccatc	cggcagttct	atggaaacctg	207360
25	ccacctccct	tccgtctctg	tgggcactgc	aaacatgtgc	acagacatac	atgcaggcag	207420
	aaaaaacacc	catacacata	aaattagacc	aaaaaagttc	atgttctctc	ctacctgtag	207480
	ctctgactaa	ccacactgac	ttccctgtgc	ctcagtttcc	tccctgggtc	tggactgac	207540
	agccttacat	gcagctcctg	ttatttgaag	ttcctggtaa	attggtcaag	tccttcaggg	207600
	aagggtctgg	aactcttgca	ctttgattct	aggttcccca	gtggggccca	ggcccgact	207660
30	gtcctatgcg	tgaaaaccat	cagctctcatc	gccctcatct	gcttgcgcac	cgggcaggag	207720
	atgggtcagc	agccactgag	tgaagccagt	agccacttct	tccaagtctt	ctctcatctg	207780
	catgagcttc	ggcagcagg	aggcaggcag	cttctgggct	gggtgggcca	ggccaggcca	207840
	ggccaggcca	gggcagtgga	cccactgaat	ctgtggtctt	cctaccgcga	ggatctgcca	207900
	ctggatccca	agggctgtac	tgaagggcag	ctgcagagg	cgaccttctc	tgatgggcag	207960
	cgagtcacag	tggaccccac	ctgctgggaa	gagctgcaga	aggtgttcac	cctggaaatg	208020
35	gcgtacacaa	tctacgtacc	tttctcctgc	ctgttgggta	ttgcccacac	cgcttcttgc	208080
	cacagagttg	gtgactacat	ctcttccctg	gggtgggccc	cgatgcttct	acctccagag	208140
	tcagcaatgg	aatcttttta	tttttatttt	gacatggggg	ctcatttagc	ccaggctgac	208200
	ctttaactcc	agctccttcc	agcttccacc	gtctcctggt	ggcattgtag	tcattgtggca	208260
	ttggtcaggc	ttcttncatg	ttcttatttt	taaatgacct	gtgtgtgtgt	gtgatattctg	208320
40	tgtgagtgtg	gaggtgacag	aataacagtt	ggggggtcag	cagatgcctt	gcctgatgag	208380
	catctctcta	gatccagttt	ttggttttgt	gggcttttat	gtgtgtgttt	gtttgtctgt	208440
	ttttgtagac	agggtctctc	tgtgtagcct	ggccatcctg	gaactcattc	agtagacca	208500
	gctggccttg	agctcacaga	gattcacctg	cctctgcttc	ccagtgtctg	gattaaaggc	208560
	gtgtaccact	cctgcctggc	tttgtttttg	ttaaccacca	tcctcctgcc	tcagcatctg	208620
	cctccctctg	gctgggatta	cagggtgtgtg	ctatcacacc	cagctaacag	tggatttaaa	208680
45	cgtaggaatt	ttaggatcag	agtgaccaga	tttggtccta	gggcccattt	tccacagtga	208740
	ttatctatct	tagttaggat	ctctgttgaa	aatcatgggtg	gaacatcatt	accaaatgca	208800
	acttggggag	gaaaagggtt	attttgtctg	acaactctca	ggtcaccaag	ggaagtcagg	208860
	gcaggaaactc	gaggcagaag	ctgaagcaaa	agccatggaa	gaactctggc	ttgttctctc	208920
	tggcttgctc	agtctggtgt	acccctccct	caccacctc	cccacaatgg	tttctctgct	208980
50	tatgctctgc	tgtcctagaa	ctcactctgt	agactgggt	ggcctcaaac	tcaagagatc	209040
	cccctgcctc	gtcatctcaa	gtgctaagat	taagaggcgg	tgccatcacc	cctgcccag	209100
	gggtggcact	acccactgta	aattggtccc	ttcccatatc	agttgttaaa	taagaaaact	209160
	cctccatagg	ccaatctggt	gggggaattt	tctcagttga	gggtttctct	tctcaaatga	209220
	ctgtagctga	tgccaaattg	ataaaacaaa	tctcaaacca	ccaccacca	caacaataaa	209280
	accaaaca	ccaaacaact	aaccaagaca	gtgacttata	aagagaatct	gaacattttc	209340
55	cagcaggaaa	ggctcaggag	ctggccattc	aagtctgggg	aacagaatgt	aggggaatat	209400
	gatggtctcc	agaagctacc	tgcaagggaa	tgaacagctt	gctgggtttt	gtggcttccc	209460
	ttatgggatg	ggcgtgttac	tgggcttctc	ctcagtagag	atgggcccac	ctgtagtgtg	209520
	gaattatttg	ctcctacaga	attgtaagtt	cccagggcga	ggacacatct	gtctatttct	209580
	tcatttgtgtg	tctgatgcta	gaattggtgcc	tggcatacac	gtgtgtgtct	ctatagagac	209640

ES 2 341 608 T3

	agcactcatg	tctacgtatc	gataaaggaa	gctgttttgg	ggggaggaaa	caggcttaca	209700
	gacgagaact	taataaacca	gagtagccca	gtcagtaacct	tgcccttggt	tctgtttgtt	209760
	ctaagctctg	ggtagatagc	taccttgcca	tcttccctga	tcttagaact	ttccccactc	209820
5	ccctgtagggt	gacatcatcc	ggaaaatcat	cccccaacct	gagttgggtcg	gggagctggc	209880
	agggtctctat	ctggaaagca	tgagcccagag	ctctcgaaac	ccagccagca	tggaaacccac	209940
	catggctagt	gccggccctg	aatgggaccc	tcagagtggg	agctgtctcc	aggacgatgg	210000
	ccactcaggg	accttttgga	gtgtcctggt	tggaaatcgc	atccagatcc	ctgactctca	210060
	gccccagagt	cctgggcccac	tgggtccct	ctctggagtg	ggtagtagcg	gaggcctcag	210120
10	caacaggaat	gaagacaacg	ccctgaagcg	ggagctgcct	cggagtgcgc	atgggctgag	210180
	cgggaactgg	ctggcgctact	ggcagtagca	gatcgggtgtg	agccagcagg	atgcccaactt	210240
	ccacttccac	cagatccgccc	tgcaagagctt	cccaggggcac	acggggggcgc	tcaaatgcgt	210300
	ggccgcccctg	agcagtgaag	acttctttct	gagtggcagc	aaggaccgga	ctgtgcgcct	210360
	ctagccgctg	tacaactatg	gggacgggac	caatgagacg	gcttcccgcc	tcatctatgc	210420
	ccagcaccgc	aaaagcgtct	tctacgtggg	ccagcttgag	gccccgcagt	atgtgggtgag	210480
15	ctgtgatggg	gcagtgcacg	tctgggaccc	cttcacaggt	gagcggggccc	aggtgaggcc	210540
	tgttcgacgg	ctgtctttact	gtgccttagc	caggcctctg	ggaacgggac	ctagtgcgaa	210600
	acgtacaatg	gcgtattttg	acggggaaga	ttcagtgagg	caggaagaga	agaagagta	210660
	ggacttagaa	tgtgtgggac	ccaagtgtga	atccactccc	ccaacttacc	agcaatcgcc	210720
	tcagtgtctg	caggcgtctg	ccttctacct	gtaagaacca	aaaatttaga	agattccacg	210780
20	agtatggctt	tggcttcttg	tacgacgtca	cctgtcgtcg	ttgtaaagag	aagtatcgag	210840
	tggaggaggg	tcagggcaga	cggaggtcgc	agctagttag	agcatgctat	gtgaagagag	210900
	cagactgttc	tggggtctga	cccttgactt	caactgtgga	gcagcaagat	gagaaagccc	210960
	tgagattgtg	ttttctgagg	gtcactgggg	aatgggatgc	aggtgtgggg	tgagttggag	211020
	tttgaagtag	ccagggtctt	ttgatagcc	ctaagtcccc	agatgtgtcc	tttttcagga	211080
	aagacccttc	gcacagtga	tccttcagac	agccgggtgc	ccctgacggc	tgtggctgtc	211140
25	atggcctccc	cacacaccag	catcaccatg	gccagctccg	actccactct	gcgtttgtg	211200
	gactgcagga	agccaggctt	gcaggtcagg	aggggtgcag	ttcctgggct	actgggggtc	211260
	tctaggtagc	agtcaggaaa	gacactcagg	ggactccacc	aggaacgctg	cagtgcacag	211320
	cagccctgtg	tgggtggggc	gctggcacgg	atggggcttt	tctcttccgg	ggatggagtg	211380
	ggagggtcag	gcctactggt	ttcgtgggct	tgaatggggt	gagctgcagt	aggggtgggtg	211440
30	gcagtgtatg	atggcgacgg	gcacttgaac	acaatctcct	cctatagcat	gagttccgac	211500
	tgggtggagg	gctgaaccc	gggcttgttc	gctcgttggc	cgtcagcccc	agtggccgga	211560
	gtgttgtggc	tggcttctcc	tcgggcttca	tgtgtctcct	agataccccg	acgggcccgtg	211620
	ttctacagag	ctggccagcc	catgaagggg	acattctaca	gatcaagggtg	actgactgcc	211680
	tgaggtcccta	tccttctagg	tctacttagg	gctctggtcg	ggagaggaca	ggtttatgct	211740
35	ggtgtccctt	ataactactc	ggggacattc	agtggggtgg	gaaaatggcc	ctcgtaggcc	211800
	agctcaggaa	ccagctgcac	aggagggcag	ctaggggcag	gaatcagggc	tagaactgac	211860
	cctgatgtct	cacagcgatg	ttctaagtag	taacccttgt	ccataattgt	cttgccttga	211920
	ggatcagggg	tcacgcctcg	tccgtgaccc	agttcagggt	aaataaagcc	aggaggctgt	211980
	ttactgcctg	gagaccactg	agcagagtcc	atgccccctg	ctgggctgtc	ctgatggggg	212040
	gcaggaaacag	gcgcaggcct	gcgcactcgtg	ttcctgcctc	ctatattcaa	tcatagacct	212100
40	cagagctcag	caggttctgg	gagggggaga	atagggtcgc	ttgtgggagg	atttctccct	212160
	gcagtgggaa	ctctctcccc	ccgccttcca	ttgtggaggtg	aaagacaggc	actgttgcct	212220
	acagggaagg	caggctgccc	ccagctctat	ccaggacccc	aggggaccc	gggtctcagt	212280
	gtctctaaat	cccaacattc	taagaaagtg	tcaggatggc	tctgggggtca	tcctgggtgt	212340
	tagtcccagc	tctcggagtc	ttctctgagc	accagttcct	ttcctatggg	aagtaaggac	212400
	atgccagggtg	ttcttttgaga	ggacctgagt	ttggttctca	gcactgtcta	gctctggctc	212460
45	cagggggttc	aacacccctt	atggcttctg	tggacacata	ttcttatgtg	gctgtcacgc	212520
	acacacacga	acacaaataa	aaataaatgt	taaaagaaga	cagcggcacc	ttgtacctca	212580
	catgttagta	cgattggatg	tggcagtgcc	tcacagaatc	tgtgggactt	tattttattta	212640
	tttatttttt	ggtcttaaaa	ttttaaaaga	ttggttttagg	agtgggtgga	cacaccatta	212700
	atcgcaacac	tcagggagcag	aggcaggtgg	atctctatgg	gtttgaggcc	agcctggctc	212760
50	acagagcaag	tttcagggca	gccaagggtta	cacagagaaa	ctctttctca	aaaaataaaa	212820
	acaaaatatt	taaaagattt	acttacttct	tatttgagct	aggatctccc	tatttagccct	212880
	ggctgtcctg	gaactcactg	tatagaccag	gctggcacct	taaactcacg	aagatcctcc	212940
	tgtctctgcc	tcctaagtgc	tgagattaaa	gtagtgttat	accatgcccc	actattttct	213000
	ttatagattt	ggtgttttgc	ctgcttgtgt	atatatgcac	taccttcatg	cagtgetaat	213060
	aggggtcaga	ggcgagtatc	agctcttctc	ggaactagag	ttatggaagg	ttgggagtca	213120
55	ccatgctggg	actgggtcat	ttgcaagagt	tacaagtagt	tctgagccat	ctccagcccc	213180
	ctagagtttt	tttcccccc	ggctgtcctg	aagtagaatc	tgttcttgtt	ttgttttgtt	213240
	tttcgagaca	gggtttctct	acataggcct	ggctgtcctg	gaactcactc	tgtagaccag	213300
	gctggcctcg	aactcagaaa	tccgcctgcc	tctggctctc	agaatactgg	aattaaagggt	213360
	gtgcgccacc	acgcctggct	cagaatctgt	ttttaaatga	gagtaatagt	tacaggtttt	213420
60	ttgttttgtt	tttttctttt	ctttttttgt	ttttgttttt	tggctcattt	gtttttattt	213480

ES 2 341 608 T3

```

5  ttttgagaca ggtctcactc tgaaccacct ggtggcctgg agcttgctat gtagaacaca 213540
   ctgacttttaa acttggttttc tgagtgcctgg atttatgggc ttgtgctatt ttgccagacc 213600
   tctgatgggtt gttaataaca atattattta gcttttcttt tggagatagg ctctcactgt 213660
   atatcaccca gacagtggct ggtctggaaa tcactgtgta ggccaggctg acctgaatt 213720
   cacagagatc tgcctcccga gttcagaaat taaaagcact ctgggatggg tttggagttt 213780
   ggtgagtacc caagcctcca ttgatgctat ctgtccctcc cgctctctgc aggtgtaga 213840
   gggcagcgtg ctcatcagct cctcttccga ccattccctg actgtttgga aggagctgga 213900
   acagaagccc acgcaccact acaagtcagc gtccgaccca atccacacct ttgacctgta 213960
10  cggcagcgtg gtggtcaccg gcactgtagc caacaagatt ggtgtctgtt ccttgcttga 214020
   gccaccctct caggccacca caaagctcag ttccgagaaac ttccgtggca cgctcactag 214080
   tctggctttg ctgccacga aacgccacct cctgctgggc tcggacaatg gcatcatccg 214140
   cctcctggca tagggccagc caggagtggg ctgagggcag ggcgagatga catctctcag 214200
   ggcccgtctc tcattcttga tctcgaagcc gattcttcta ggcaagcccc aggtctggtg 214260
   taccacatct gcctgctgtc tgggattgca cagctcctga atctccaaag ccttgaagtg 214320
15  gcttcatgaa actcgggaga tactgttctt aaccagcaag aattggggca aggaaagcac 214380
   tgtgatcccc attgctcccc agttctgcct tctggattca catggggaca ggcagctcc 214440
   aggaaatgaa aggagtgggg cctttgctca gccagcttcc tctagccaag ctctccttag 214500
   cctgttttct cccttgggta ggaaactgct cctgtctagg gttctgatgg tactgggact 214560
   ccaggctcag gagggtgggc caggacctac gactttcagg gcttgggtctg gggtttttagc 214620
   attcattcag ccaggctctc agtatgggac cagaaaaaag gggatgtgag aacagggcta 214680
20  gggaagggtt tatatgggcc cagctggtcc aggaatgaat ccatgccttg ccttggtacc 214740
   cctaaccaca gcgtttgtgc cttcagccgg ggaggcagcc cttgggacca gcatccctag 214800
   ggacaggagg cagcgggaat catctctgta tctcgggttc tgcccagggg atgggcagac 214860
   tctgccatct cttgagtgtt cgtttggaga agcctgagat gtggcccctg ctgccttctc 214920
   actagttgca gtctatgtaa ataaggtaaa taaattcttt ggaagagcca cgagctgag 214980
25  tgaggctgtg ttgtgttttg ctttgcttag gctgggctca ggcagctctg cctcagcctc 215040
   ccaaggagct ggggaactgg tatatgtcac tgtatatgtc actgtgcttg gcttatggct 215100
   tggcttggct ttttttcaga tggctcgaag tgccctcagg ttggccttgat cttgggatga 215160
   ccttcctgct tgaacacagag tagtgggctt ataggcatga cccaccaggg ccaattttta 215220
   ttttttaaaag gcattgattt ttatacgtgt atggttggtt tgcccacttg tacatatgca 215280
   caccatactt gtgtctggtc cctgcggagg tcagaagagg gcatcgggat cacctggaac 215340
30  cgaagttaat gaatggttat gagccacatc tcgatgctga agattgaacc tggatccttt 215400
   gcaagagcag ccagtgttct taccactga gccatctcta agccccacac ccagcttctt 215460
   ttgatacaag gtctggtagc tcaaaactga tatgcagccg aggaggttga cctgggtattc 215520
   cctacctaacc ctcttctctc taccttccaa gtgctgatat tatacatagg catggatagt 215580
   catgcccacc agtttgctt gatggcacca gagtccaggaa agtccaaacc tggtagttgc 215640
35  aaacacagca agagggtaga ggcagccatt gtcctctggc tgccttggat acagagcttc 215700
   tgggttgggt ggccttgggt cagttttccg aatgggtcac ccttggggaa agggaaacact 215760
   gctgaagagg tgggaccctg ggagggccgg cctccagctg ggtctctcca gccctcgct 215820
   tggaacctag gctggaggga gccaaaccagg atcctggact tgctacagtt aggtgaacag 215880
   gctcctgcag cctcccttcc ccttgggtag ctgtggtggt ggtggtggtg gtggtggtg 215940
40  tgggtggtggt ggtggtggtg gtgggggggg gggngnngnt 215980

```

<210> 17

<211> 473

45 <212> PRT

<213> *Mus sp.*

<400> 17

50

```

Met Lys Arg Ala Ser Ser Gly Gly Ser Arg Leu Leu Ala Trp Val Leu
 1          5          10          15

55 Trp Leu Gln Ala Trp Arg Val Ala Thr Pro Cys Pro Gly Ala Cys Val
   20          25          30

Cys Tyr Asn Glu Pro Lys Val Thr Thr Ser Cys Pro Gln Gln Gly Leu
 35          40          45

60 Gln Ala Val Pro Thr Gly Ile Pro Ala Ser Ser Gln Arg Ile Phe Leu
   50          55          60

His Gly Asn Arg Ile Ser His Val Pro Ala Ala Ser Phe Gln Ser Cys
 65          70          75          80

```

65

ES 2 341 608 T3

	Arg	Asn	Leu	Thr	Ile	Leu	Trp	Leu	His	Ser	Asn	Ala	Leu	Ala	Arg	Ile
					85					90					95	
5	Asp	Ala	Ala	Ala	Phe	Thr	Gly	Leu	Thr	Leu	Leu	Glu	Gln	Leu	Asp	Leu
				100					105					110		
	Ser	Asp	Asn	Ala	Gln	Leu	His	Val	Val	Asp	Pro	Thr	Thr	Phe	His	Gly
			115					120					125			
10	Leu	Gly	His	Leu	His	Thr	Leu	His	Leu	Asp	Arg	Cys	Gly	Leu	Arg	Glu
		130					135					140				
	Leu	Gly	Pro	Gly	Leu	Phe	Arg	Gly	Leu	Ala	Ala	Leu	Gln	Tyr	Leu	Tyr
15		145				150				155						160
	Leu	Gln	Asp	Asn	Asn	Leu	Gln	Ala	Leu	Pro	Asp	Asn	Thr	Phe	Arg	Asp
				165						170					175	
20	Leu	Gly	Asn	Leu	Thr	His	Leu	Phe	Leu	His	Gly	Asn	Arg	Ile	Pro	Ser
			180					185						190		
	Val	Pro	Glu	His	Ala	Phe	Arg	Gly	Leu	His	Ser	Leu	Asp	Arg	Leu	Leu
			195					200					205			
25	Leu	His	Gln	Asn	His	Val	Ala	Arg	Val	His	Pro	His	Ala	Phe	Arg	Asp
		210				215					220					
	Leu	Gly	Arg	Leu	Met	Thr	Leu	Tyr	Leu	Phe	Ala	Asn	Asn	Leu	Ser	Met
30		225				230					235					240
	Leu	Pro	Ala	Glu	Val	Leu	Met	Pro	Leu	Arg	Ser	Leu	Gln	Tyr	Leu	Arg
				245					250						255	
35	Leu	Asn	Asp	Asn	Pro	Trp	Val	Cys	Asp	Cys	Arg	Ala	Arg	Pro	Leu	Trp
			260					265						270		
	Ala	Trp	Leu	Gln	Lys	Phe	Arg	Gly	Ser	Ser	Ser	Glu	Val	Pro	Cys	Asn
			275					280					285			
40	Leu	Pro	Gln	Arg	Leu	Ala	Asp	Arg	Asp	Leu	Lys	Arg	Leu	Ala	Ala	Ser
		290				295						300				
	Asp	Leu	Glu	Gly	Cys	Ala	Val	Ala	Ser	Gly	Pro	Phe	Arg	Pro	Ile	Gln
		305				310					315					320
45	Thr	Ser	Gln	Leu	Thr	Asp	Glu	Glu	Leu	Leu	Ser	Leu	Pro	Lys	Cys	Cys
				325					330						335	
	Gln	Pro	Asp	Ala	Ala	Asp	Lys	Ala	Ser	Val	Leu	Glu	Pro	Gly	Arg	Pro
50				340				345						350		
	Ala	Ser	Ala	Gly	Asn	Ala	Leu	Lys	Gly	Arg	Val	Pro	Pro	Gly	Asp	Thr
			355					360					365			
55	Pro	Pro	Gly	Asn	Gly	Ser	Gly	Pro	Arg	His	Ile	Asn	Asp	Ser	Pro	Phe
		370					375					380				
	Gly	Thr	Leu	Pro	Ser	Ser	Ala	Glu	Pro	Pro	Leu	Thr	Ala	Leu	Arg	Pro
		385				390					395					400
60	Gly	Gly	Ser	Glu	Pro	Pro	Gly	Leu	Pro	Thr	Thr	Gly	Pro	Arg	Arg	Arg
				405						410					415	
	Pro	Gly	Cys	Ser	Arg	Lys	Asn	Arg	Thr	Arg	Ser	His	Cys	Arg	Leu	Gly

ES 2 341 608 T3

	420				425				430							
5	Gln	Ala	Gly	Ser	Gly	Ala	Ser	Gly	Thr	Gly	Asp	Ala	Glu	Gly	Ser	Gly
			435				440						445			
	Ala	Leu	Pro	Ala	Leu	Ala	Cys	Ser	Leu	Ala	Pro	Leu	Gly	Leu	Ala	Leu
		450					455					460				
10	Val	Leu	Trp	Thr	Val	Leu	Gly	Pro	Cys							
	465					470										
15																
20																
25																
30																
35																
40																
45																
50																
55																
60																
65																