

How does it work?

How can it work for tissue knowledge management?

Christine Chichester
@isb-sib.ch

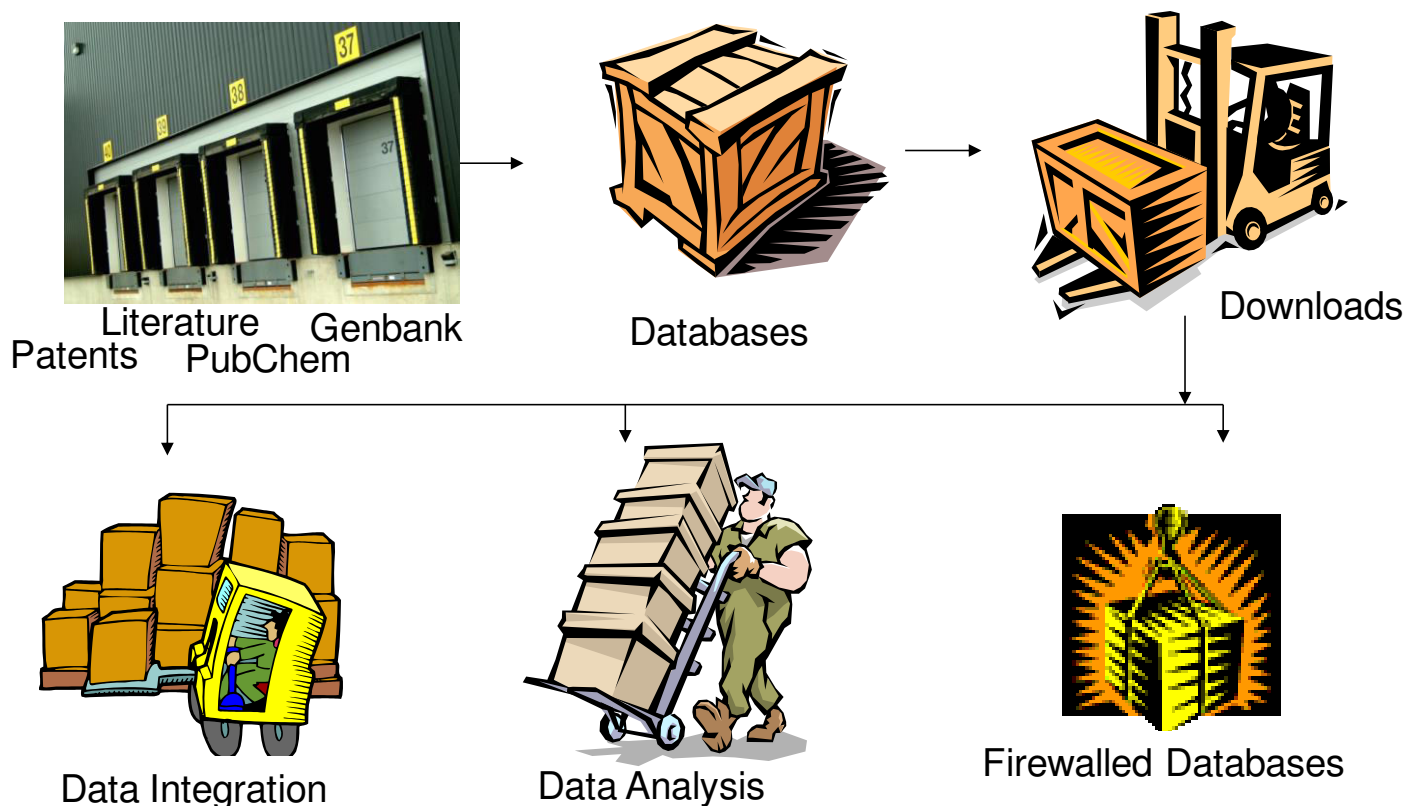
October 30-31, 2013

IMI Tissue Knowledge
Management Workshop, Brussels



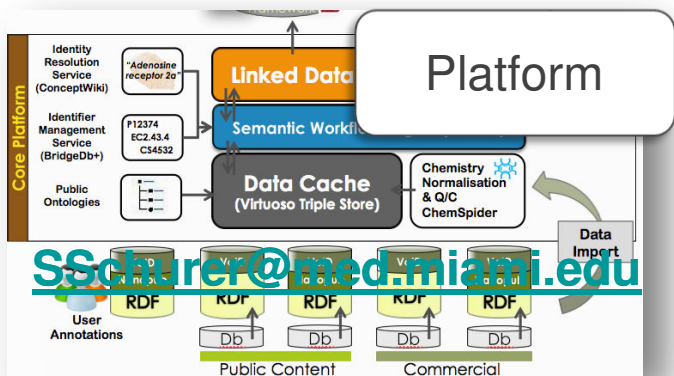
Public Drug Discovery Data:

Pharma are accessing, processing, storing, and re-processing public data repeatedly



- ✦ **The Open PHACTS project has many non-technical benefits**
- ✦ **The Open PHACTS discovery platform has many technical benefits**
- ✦ **Outline**
 - **Ecosystem and technical overview**
 - **Data sources, integration, and delivery**
 - **Dynamic equality via scientific lenses**
 - **Community engagement**

Components of Open PHACTS



API

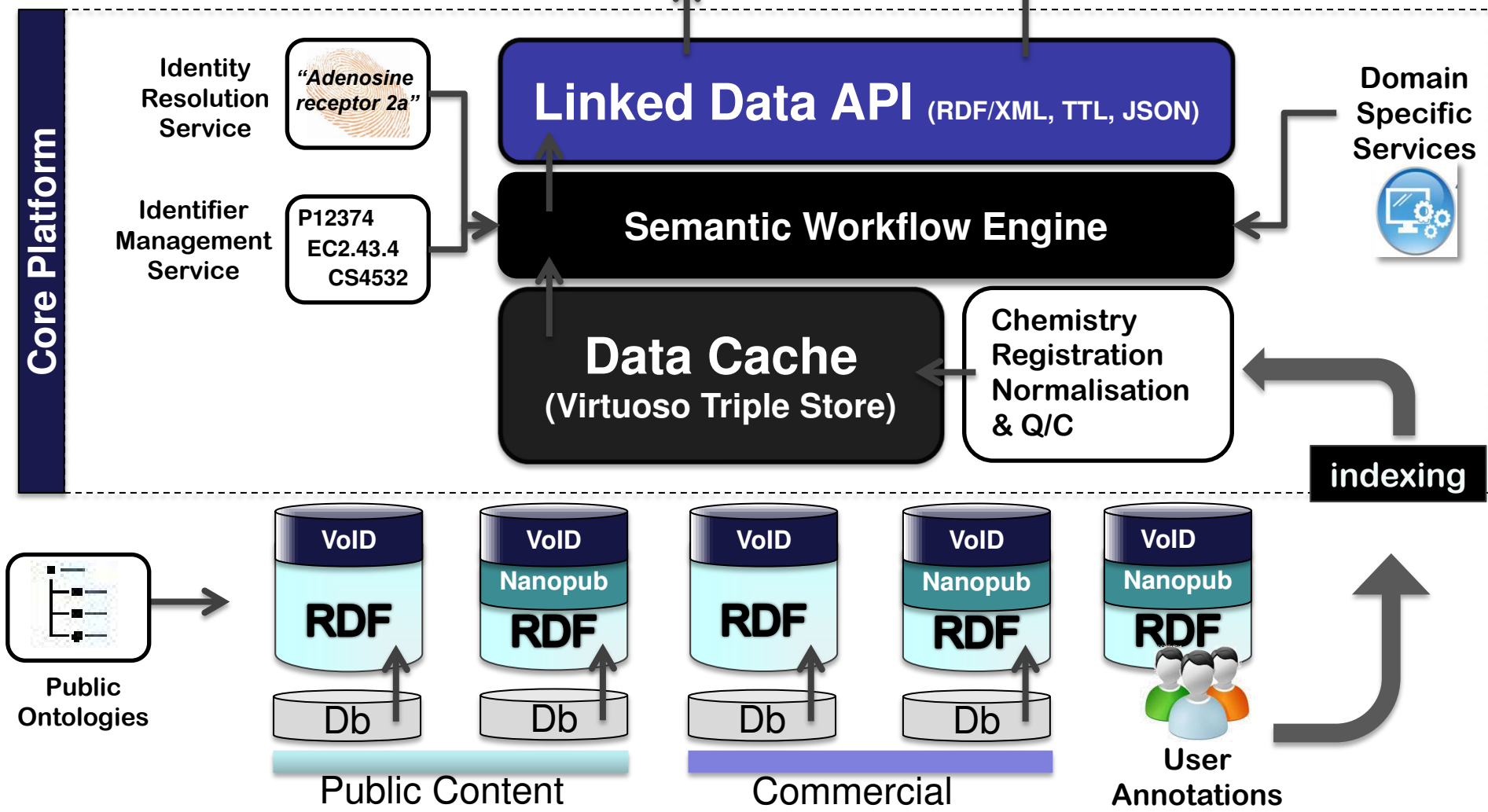
```
void:inDataset <http://www.conceptwiki.  
?equiv_target dc:title ?target_name;  
ops:target_organism ?target_organism ;  
ops:targetOfAssay ?equiv_assay ;  
void:inDataset <http://data.kasabi.com/  
ops:targetOfAssay owl:inverseOf chembl:hasTarget  
?equiv_assay chembl:organism ?assay_organism ;  
chembl:hasDescription ?assay_description  
ops:assayOfActivity ?activity_uri .  
ops:assayOfActivity owl:inverseOf chembl:onAssay  
?activity_uri chembl:type ?std_type ;
```

Apps

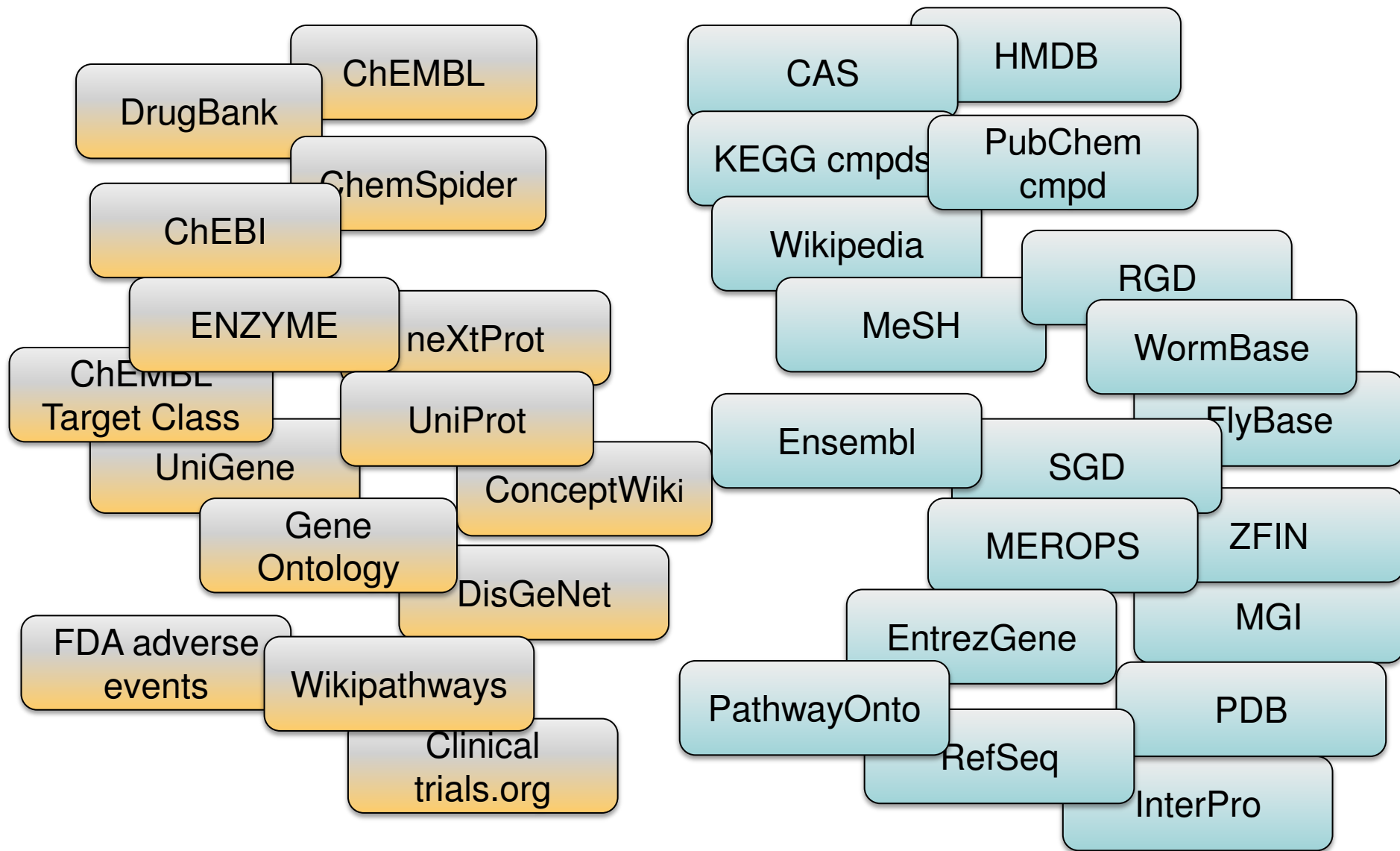
Standards

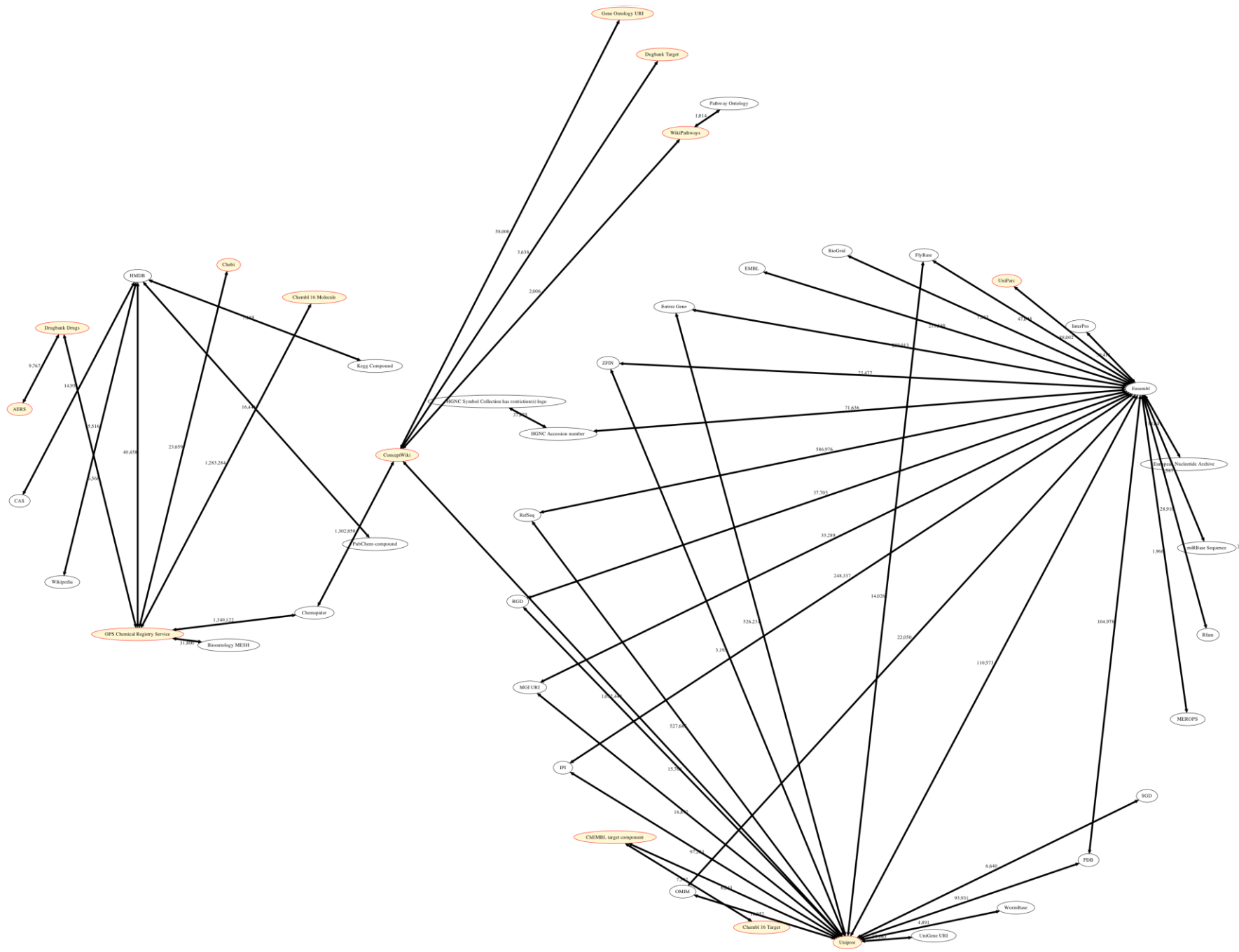


Applications



Data sources and direct mappings





Accessing the platform: Uses URI's



Linked Data API (RDF/XML, TTL, JSON)

[Developer Home](#)[Want help?](#)[Documentation](#)[Get my API keys!](#)[Featured Apps](#)

OpenPHACTS API Active Docs

The response template for each operation colour coded as follows:

- Required elements that always return a **single value**.
- Required elements that return **either a single value or an array**.
- Optional elements that always return a **single value**
- Optional elements that return **either a single value or an array**.

Operations

OpenPHACTS API

Chemical Structure Exact Search

/structure/exact **GET**

InchiKey to URL

/structure **GET**

Inchi to URL

/structure **GET**

✦ Resolve User Input

1. User enters textual string
2. Resolve to URI for a concept

Map free text to a concept URL

/search/freetext

GET

✦ Request Data about URI (other API calls)

1. Expand URI for equivalences in each dataset
2. Run SPARQL query with URIs

Can include filters and restrictions on data returned

3. Download data in TSV format, import into Excel

- ✦ Map compound textual name to URI

Map free text to a concept URL

/search/freetext GET

- ✦ Search for compound pharmacology and filter for specific targets

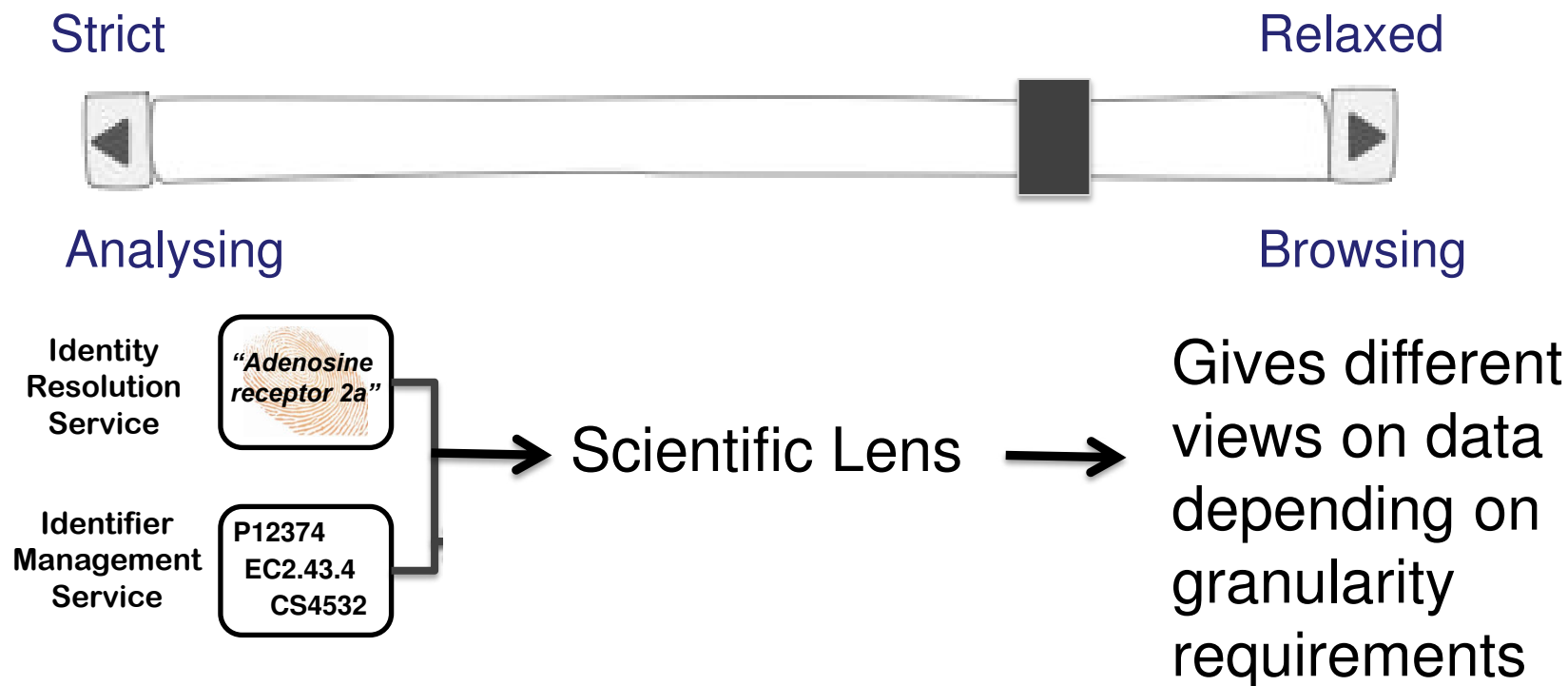
Compound Pharmacology Paginated

/compound/pharmacology/pages GET

- ✦ Search for expression data for targets

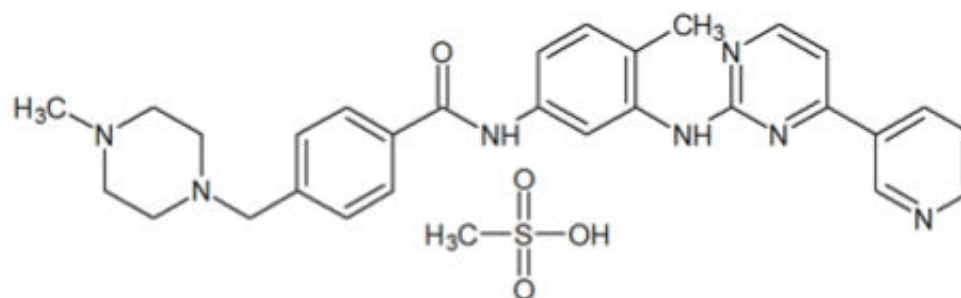
Expression data still in test environment

nextprot BETA



- Tuneable (same data, different questions)
- Domain specific
- User driven
- Traceable

Gleevec® = Imatinib Mesylate



YLMAHDNUQAMNNX-UHFFFAOYSA-N

ChemSpider
The free chemical database

About | More Searches | Web APIs

Gleevec

ChemSpider ID: 11111
Molecular Formula: C₂₉H₃₁N₇O₄S
Average mass: 529.1 g/mol
Monoisotopic mass: 529.1 g/mol
Systematic name: 4-[[4-(4-Methyl-1-piperazinyl)-1-phenyl]-3-phenyl-1H-imidazol-2-yl]pyridine-2-carboxamide mesylate

ChemSpider

Structure	 Download: MOL SDF SMILES InChI Display: 2D Structure 3D Structure
Synonyms	<ul style="list-style-type: none">Imatinib MesylateImatinib MethanesulfonateSTI-571
Brand names	<ul style="list-style-type: none">GleevecGlivec

Drugbank

Imatinib; 152459-95-5; sti-571...

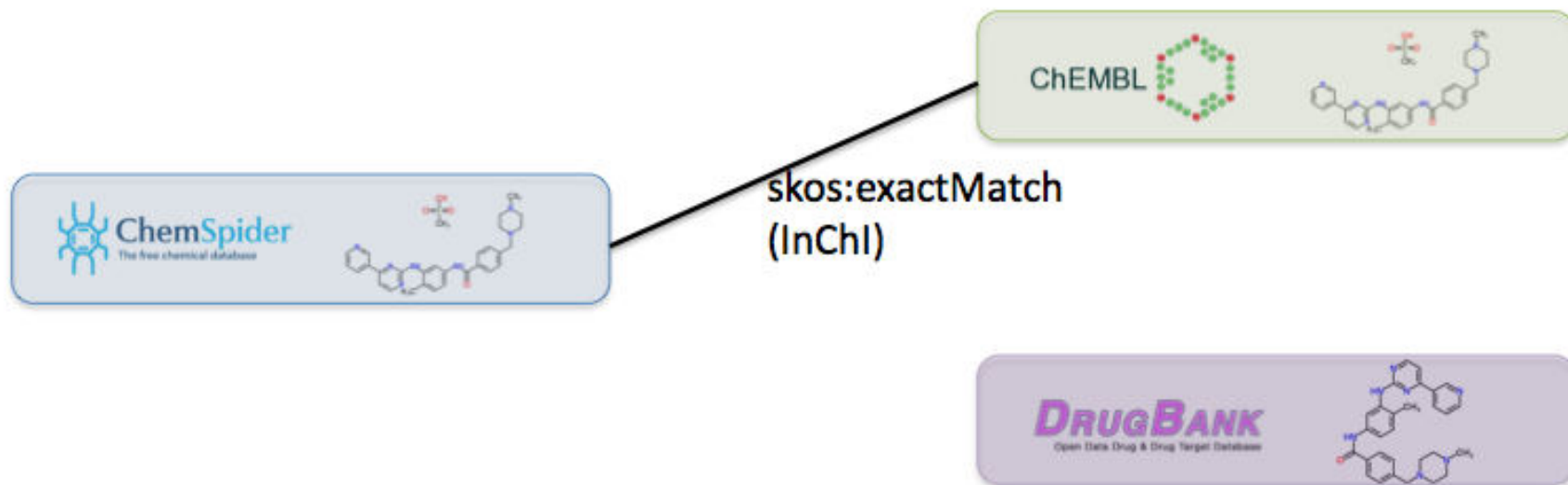
MW: 493.602740 g/mol MF: C₂₉H₃₁N₇O₄S
IUPAC name: 4-[[4-(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]phenyl]-2-methyl-1H-imidazole-5-carboxamide pyridin-2-yl
Active in 205 BioAssays Tested in 1376 BioAssays
CID: 5291
[Similar Compounds](#) [Same Parent, Connectivity](#)
(MeSH Keyword)

Imatinib mesylate; Gleevec; Glivec...

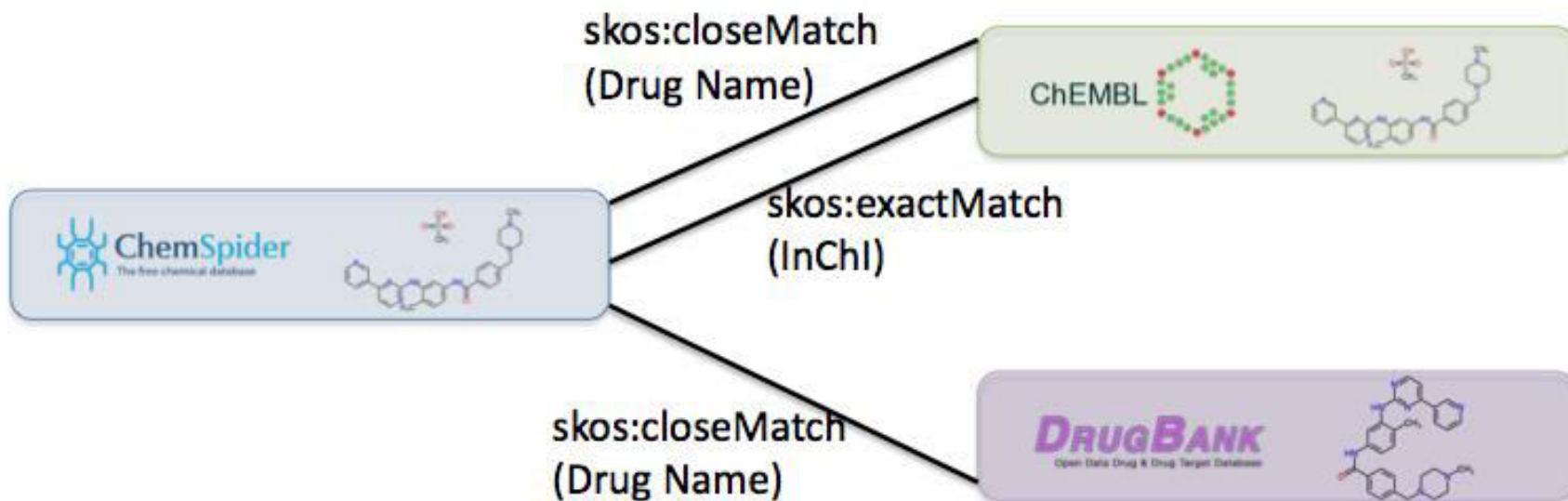
MW: 589.708400 g/mol MF: C₃₀H₃₃N₇O₄S
IUPAC name: methanesulfonic acid; 4-[[4-(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]phenyl]-2-methyl-1H-imidazole-5-carboxamide pyridin-2-yl
Active in 35 BioAssays Tested in 679 BioAssays
CID: 123596
[Similar Compounds](#) [Same Parent, Connectivity](#)
(MeSH Keyword)

PubChem

Dynamic equality : Strict



Dynamic equality : Relaxed





Flexible mappings



Lens #1

Cell Types

Tissues

Gross Anatomy

Lens #2

Molecular Pathways

Genotype-Phenotype
Expression

Sign, Symptoms,
Radiological findings

Lens #3?

Cell Ontology

Foundational Model of Anatomy

UBERON

Community: Associated Partners



ACD/Labs



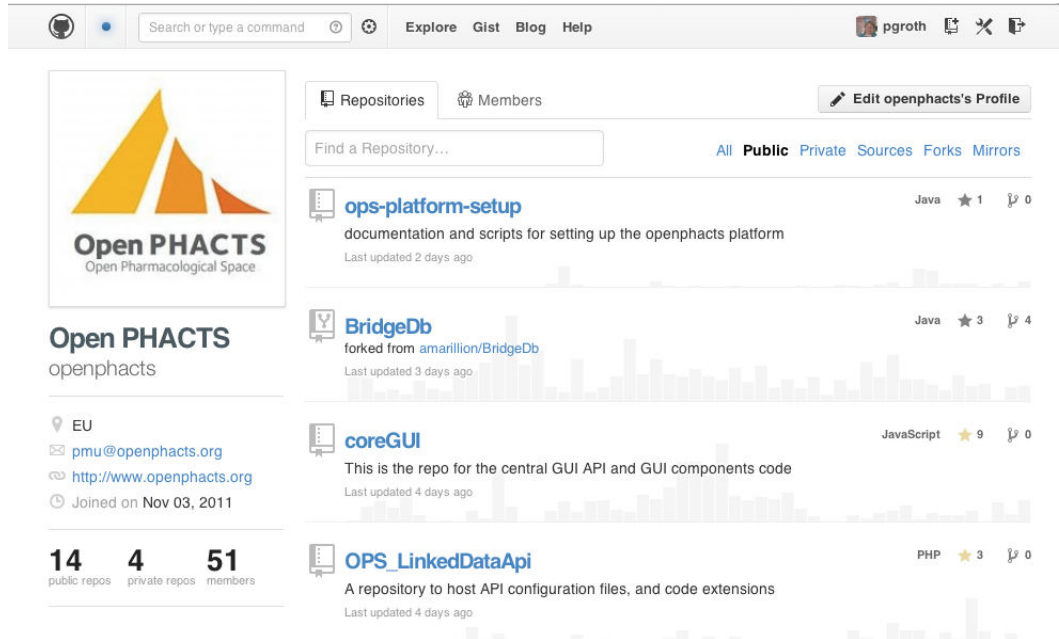
Global Health
Equity Foundation
research · advocacy · capacity building



THOMSON REUTERS



✦ Open Development: Open Source



The screenshot shows the GitHub profile for 'openphacts'. The profile includes the Open PHACTS logo, a bio, location (EU), email (pmu@openphacts.org), website (http://www.openphacts.org), and join date (Nov 03, 2011). It also displays statistics: 14 public repos, 4 private repos, and 51 members. The 'Repositories' tab is active, showing a list of repositories with their descriptions, languages, star counts, and fork counts.

Repository	Description	Language	Stars	Forks
ops-platform-setup	documentation and scripts for setting up the openphacts platform	Java	1	0
BridgeDb	forked from amarillion/BridgeDb	Java	3	4
coreGUI	This is the repo for the central GUI API and GUI components code	JavaScript	9	0
OPS_LinkedDataApi	A repository to host API configuration files, and code extensions	PHP	3	0

✦ Open API: no restrictions

✦ Reuse standards

✦ Respect data providers: provenance, feedback

Acknowledgements

Open PHACTS Project Partners

www.openphacts.org

Pfizer Limited – Coordinator

Universität Wien – Managing entity

Technical University of Denmark

University of Hamburg, Center for Bioinformatics

BioSolveIT GmbH

Consorti Mar Parc de Salut de Barcelona

Leiden University Medical Centre

Royal Society of Chemistry

Vrije Universiteit Amsterdam

Spanish National Cancer Research Centre

University of Manchester

Maastricht University

Aqnowledge

University of Santiago de Compostela

Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

AstraZeneca

GlaxoSmithKline

Esteve

Novartis

Merck

H. Lundbeck A/S

Eli Lilly

Netherlands Bioinformatics Centre

Swiss Institute of Bioinformatics

ConnectedDiscovery

EMBL-European Bioinformatics Institute

Janssen

OpenLink



- ❖ Highly curated database
- ❖ Give credit to the curators
- ❖ Provenance at the record level
- ❖ Extends existing RDF based infrastructure
 - Progressively add these features as needed



Guidelines for Nanopublication

Concept Web Alliance Working Draft 02 January 2013

This version:

www.nanopub.org/2013/WD-guidelines/1.8-20130102/

Latest published version:

www.nanopub.org/guidelines/1.8/

Latest editor's draft:

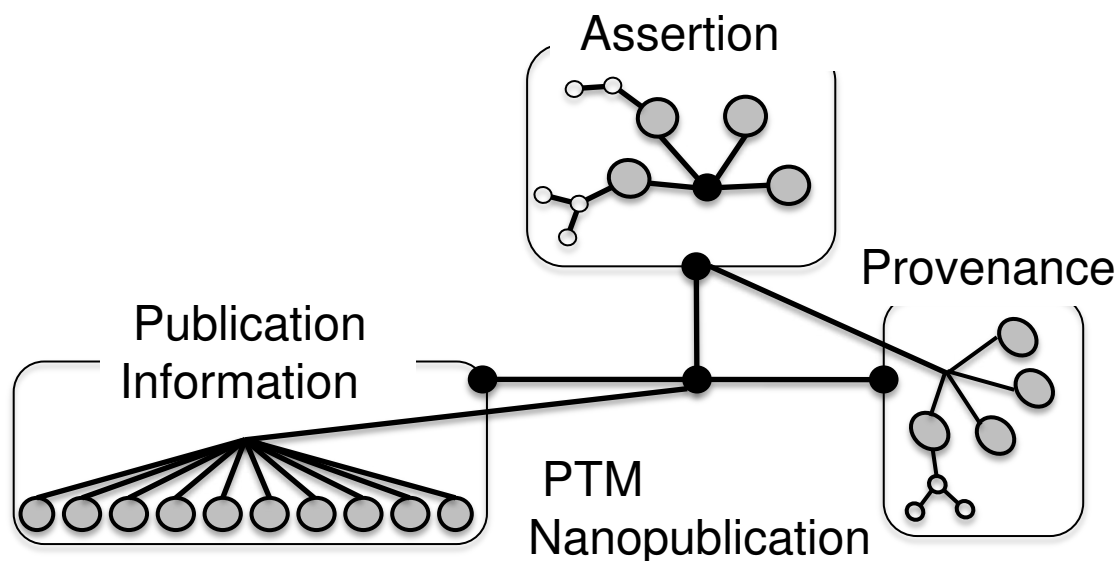
http://nanopub.org/guidelines/working_draft

Previous version:

<http://www.nanopub.org/guidelines/1.8>

Editors:

nextprot BETA




Open PHACTS Explorer

Navigation

- Compound
- Target
- Pharmacology

Target by name

Hint: Start typing in protein name and species. E.g. "Adenosine receptor A2a (Homo sapiens)"

Target name:

Mitogen-activated protein kinase 14 (Homo sapiens)

Search

Provenance: ☐ On ☒ Off

Target Data



Pharmacology Data

Description:

Mitogen-activated protein kinase 14

Synonyms:

CHEMBL260

MAP kinase 14

Mitogen-activated protein kinase p38 alpha

CSAID-binding protein

Stress-activated protein kinase 2a

MAP kinase p38 alpha

MAPK 14

MAX-interacting protein 2

Mitogen-activated protein kinase 14

MAP kinase MXI2

SAPK2a

CSBP

Cytokine suppressive anti-inflammatory drug-binding protein

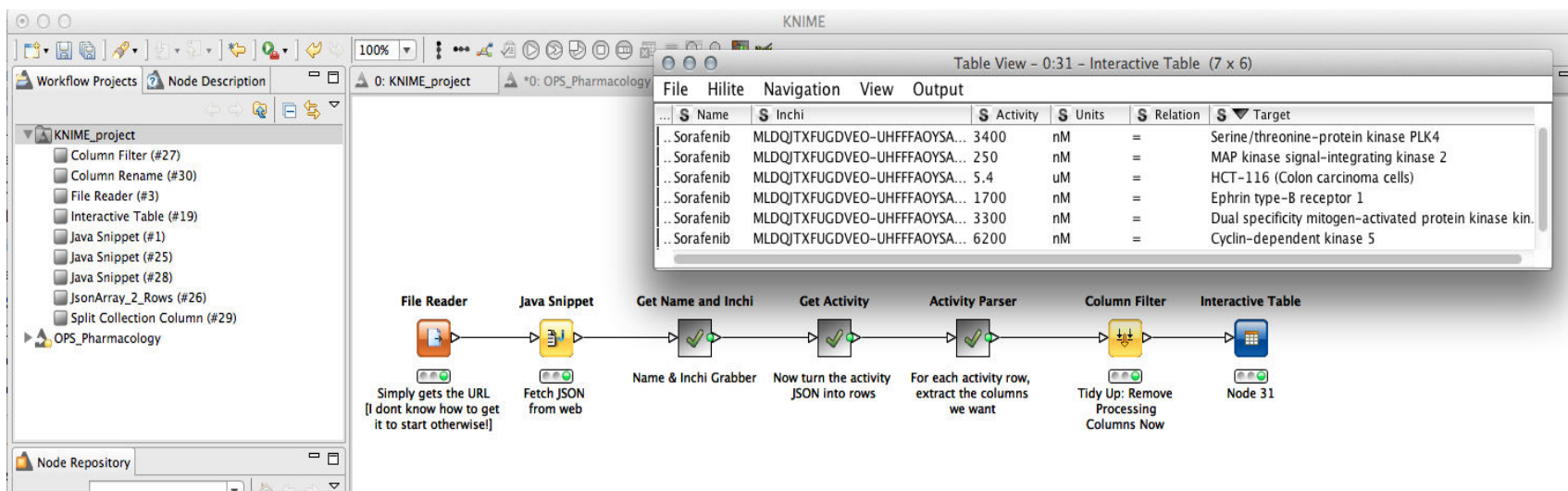
Specific Function:

Serine/threonine kinase which acts as an essential component of the MAP kinase signal transduction pathway. MAPK14 is one of the four p38 MAPKs which play an important role in the cascades of cellular responses evoked by extracellular stimuli such as proinflammatory cytokines or physical stress leading to direct activation of transcription factors. Accordingly, p38 MAPKs phosphorylate a broad range of proteins and it has been estimated that they may have approximately 200 to 300 substrates each. Some of the targets are downstream kinases which are activated through phosphorylation and further phosphorylate additional targets. RPS6KA5/MSK1 and RPS6KA4/MSK2 can directly phosphorylate and activate transcription factors such as CREB1, ATF1, the NF-kappa-B isoform RELA/NFKB3, STAT1 and STAT3, but can also phosphorylate histone H3 and the nucleosomal protein HMGN1. RPS6KA5/MSK1 and RPS6KA4/MSK2 play important roles in the rapid induction of immediate-early genes in response to stress or mitogenic stimuli, either by inducing chromatin remodeling or by recruiting the transcription machinery. On the other hand, two other kinase targets, MAPKAPK2/MK2 and MAPKAPK3/MK3, participate in the control of gene expression mostly at the post-transcriptional level, by phosphorylating ZFP36 (tristetraprolin) and ELAVL1, and by regulating EEF2K, which is important for the elongation of mRNA during translation. MKNK1/MNK1 and MKNK2/MNK2, two other kinases activated by p38 MAPKs, regulate protein synthesis by phosphorylating the initiation factor EIF4E2. MAPK14 interacts also with casein kinase II, leading to its activation through autophosphorylation and further phosphorylation of TP53/p53. In the cytoplasm, the p38 MAPK pathway is an important regulator of protein turnover. For example, CFLAR is an inhibitor of TNF-induced apoptosis whose proteasome-mediated degradation is regulated by p38 MAPK phosphorylation. In a similar way, MAPK14

Feedback

+

Workflows



Workflow Projects | Node Description

Workflow: KNIME_project

- Column Filter (#27)
- Column Rename (#30)
- File Reader (#3)
- Interactive Table (#19)
- Java Snippet (#1)
- Java Snippet (#25)
- Java Snippet (#28)
- JSONArray_2_Rows (#26)
- Split Collection Column (#29)
- OPS_Pharmacology



Node Repository

Workflow Steps:


- File Reader**: Simply gets the URL [I dont know how to get it to start otherwise!]
- Java Snippet**: Fetch JSON from web
- Get Name and Inchi**: Name & Inchi Grabber
- Get Activity**: Now turn the activity JSON into rows
- Activity Parser**: For each activity row, extract the columns we want
- Column Filter**: Tidy Up: Remove Processing Columns Now
- Interactive Table**: Node 31

Table View - 0:31 - Interactive Table (7 x 6)




Name	Inchi	Activity	Units	Relation	Target
.. Sorafenib	MLDQJTXFUGDVEO-UHFFFAOYSA...	3400	nM	=	Serine/threonine-protein kinase PLK4
.. Sorafenib	MLDQJTXFUGDVEO-UHFFFAOYSA...	250	nM	=	MAP kinase signal-integrating kinase 2
.. Sorafenib	MLDQJTXFUGDVEO-UHFFFAOYSA...	5.4	uM	=	HCT-116 (Colon carcinoma cells)
.. Sorafenib	MLDQJTXFUGDVEO-UHFFFAOYSA...	1700	nM	=	Ephrin type-B receptor 1
.. Sorafenib	MLDQJTXFUGDVEO-UHFFFAOYSA...	3300	nM	=	Dual specificity mitogen-activated protein kinase kin.
.. Sorafenib	MLDQJTXFUGDVEO-UHFFFAOYSA...	6200	nM	=	Cyclin-dependent kinase 5




TARGETS




p38 alpha homo  You have 1 targets selected

Mitogen-activated protein kinase 14 (Homo sapiens)
Amino Acid, Peptide, or Protein

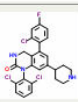
  

alpha thalassemia/mental retardation syndrome X-linked homolog (human) protein, mouse
Amino Acid, Peptide, or Protein




  

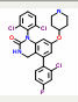
   ☐ connect

LIGANDS







2(1H)-quinazolinone, 5-(2-chloro-4-fluorophenyl)-1-(2,6-dichlorophenyl)-3,4-dihydro-7-(4-piperidinyl)-






2(1H)-quinazolinone, 5-(2-chloro-4-fluorophenyl)-1-(2,6-dichlorophenyl)-3,4-dihydro-7-(4-piperidinyl)-

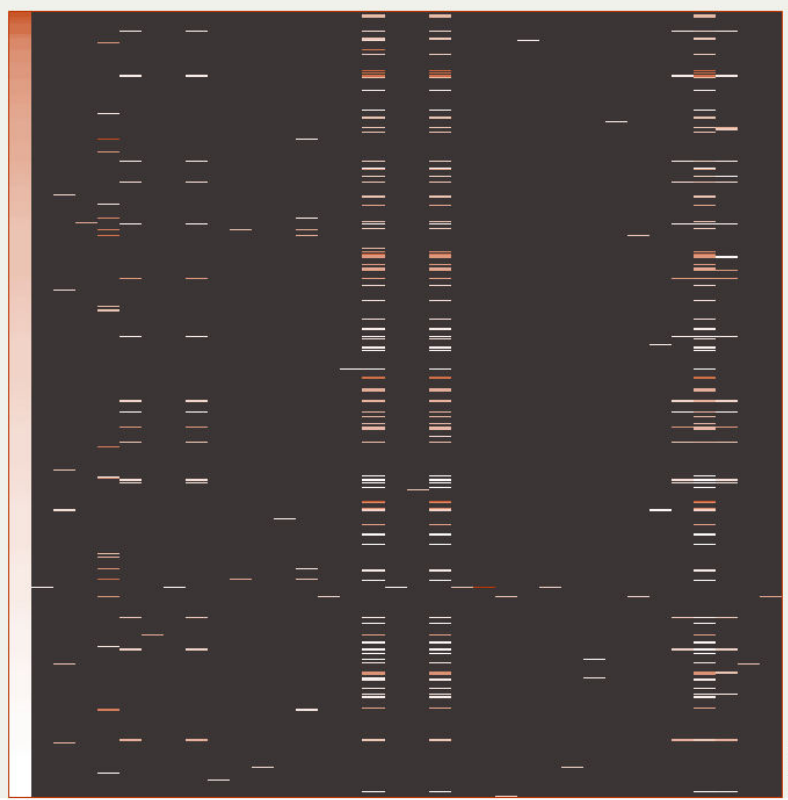
  



2(1H)-quinazolinone, 5-(2-chlorophenyl)-1-(2,6-dichlorophenyl)-3,4-dihydro-7-(1-piperazinylmethyl)-




  

Interaction Map



35 TARGETS
546 MOLECULES
Min annotation [8.00]
Max annotation [10.41]

☒ Expand target space

Utopia Documents - pcbl.1000976 1..16

Back to overview

acetolactate

2-acetolactate mutase

2-acetolactate mutase
 In enzymology, a 2-acetolactate mutase is an enzyme that catalyzes the chemical reaction 2-acetolactate \rightarrow 3-hydroxy-3-methyl-2-oxobutanoate. Hence, this enzyme has one substrate, 2-acetolactate, and one product, 3-hydroxy-3-methyl-2-oxobutanoate. This enzyme belongs to the family of isomerases, specifically those intramolecular transferases transferring other groups. The systematic name of this enzyme class is 2-acetolactate methylmutase.

[View Wikipedia web page...](#)

Acetolactate decarboxylase

Acetolactate decarboxylase
 In enzymology, an acetolactate decarboxylase is an enzyme that catalyzes the chemical reaction (S)-2-hydroxy-2-methyl-3-oxobutanoate \rightarrow (R)-2-acetoin + CO₂. Hence, this enzyme has one substrate, (S)-2-hydroxy-2-methyl-3-oxobutanoate, and two products, (R)-2-acetoin and CO₂. This enzyme belongs to the family of lyases, specifically the carboxy-lyases, which cleave carbon-carbon bonds.

[View Wikipedia web page...](#)

ACETOLACTSYNI-CPLX

ACETOLACTSYNI-CPLX
 Bifunctional aceto-hydroxybutanoate synthase / acetolactate synthase (IlvN) carries out both the first step in valine biosynthesis and the second step in isoleucine biosynthesis. The IlvN protein complex catalyzes the conversion of pyruvate and oxobutanoate into 2-aceto-2-hydroxy-butyrate and the conversion of pyruvate into 2-acetolactate. Both reactions generate carbon dioxide as a product [CITS: [4608700][370104][7009323][6181375][3011751][1632601]]. This enzyme has a wide substrate range *in vitro* [CITS: [15558598]]. This bifunctional enzyme is a tetramer comprising two IlvB subunits and two IlvN subunits. Its apparent molecular weight rises above the expected weight for this configuration when pyruvate is added *in vitro* [CITS: [6360995]]. The IlvB large subunit can catalyze the reaction in isolation and is not inhibited by valine in the manner of the holoenzyme. However the Vmax for the reaction as catalyzed by only IlvB is

[Look up](#)

Table 4: The 13 most highly connected drugs in the network.

Drug	Intended Targets	Total Number of Connections	Connected <i>Mtb</i> proteins with Solved Structures
Albendazole	Retinoid acid receptor RXR- α , β & γ ; retinoid acid receptor α , β & γ -1A2; cellular retinoic acid-binding protein 1A2	98	<i>arcG</i> , <i>ltdD</i> , <i>ltpC</i> , <i>ltpD</i> , <i>ltpE</i> , <i>ltpF</i> , <i>ltpG</i> , <i>ltpH</i> , <i>ltpI</i> , <i>ltpJ</i> , <i>ltpK</i> , <i>ltpL</i> , <i>ltpM</i> , <i>ltpN</i> , <i>ltpO</i> , <i>ltpP</i> , <i>ltpQ</i> , <i>ltpR</i> , <i>ltpS</i> , <i>ltpT</i> , <i>ltpU</i> , <i>ltpV</i> , <i>ltpW</i> , <i>ltpX</i> , <i>ltpY</i> , <i>ltpZ</i> , <i>ltpA</i> , <i>ltpB</i> , <i>ltpC</i> , <i>ltpD</i> , <i>ltpE</i> , <i>ltpF</i> , <i>ltpG</i> , <i>ltpH</i> , <i>ltpI</i> , <i>ltpJ</i> , <i>ltpK</i> , <i>ltpL</i> , <i>ltpM</i> , <i>ltpN</i> , <i>ltpO</i> , <i>ltpP</i> , <i>ltpQ</i> , <i>ltpR</i> , <i>ltpS</i> , <i>ltpT</i> , <i>ltpU</i> , <i>ltpV</i> , <i>ltpW</i> , <i>ltpX</i> , <i>ltpY</i> , <i>ltpZ</i> , <i>ltpA</i> , <i>ltpB</i> , <i>ltpC</i> , <i>ltpD</i> , <i>ltpE</i> , <i>ltpF</i> , <i>ltpG</i> , <i>ltpH</i> , <i>ltpI</i> , <i>ltpJ</i> , <i>ltpK</i> , <i>ltpL</i> , <i>ltpM</i> , <i>ltpN</i> , <i>ltpO</i> , <i>ltpP</i> , <i>ltpQ</i> , <i>ltpR</i> , <i>ltpS</i> , <i>ltpT</i> , <i>ltpU</i> , <i>ltpV</i> , <i>ltpW</i> , <i>ltpX</i> , <i>ltpY</i> , <i>ltpZ</i> , <i>ltpA</i> , <i>ltpB</i> , <i>ltpC</i> , <i>ltpD</i> , <i>ltpE</i> , <i>ltpF</i> , <i>ltpG</i> , <i>ltpH</i> , <i>ltpI</i> , <i>ltpJ</i> , <i>ltpK</i> , <i>ltpL</i> , <i>ltpM</i> , <i>ltpN</i> , <i>ltpO</i> , <i>ltpP</i> , <i>ltpQ</i> , <i>ltpR</i> , <i>ltpS</i> , <i>ltpT</i> , <i>ltpU</i> , <i>ltpV</i> , <i>ltpW</i> , <i>ltpX</i> , <i>ltpY</i> , <i>ltpZ</i> , <i>ltpA</i> , <i>ltpB</i> , <i>ltpC</i> , <i>ltpD</i> , <i>ltpE</i> , <i>ltpF</i> , <i>ltpG</i> , <i>ltpH</i> , <i>ltpI</i> , <i>ltpJ</i> , <i>ltpK</i> , <i>ltpL</i> , <i>ltpM</i> , <i>ltpN</i> , <i>ltpO</i> , <i>ltpP</i> , <i>ltpQ</i> , <i>ltpR</i> , <i>ltpS</i> , <i>ltpT</i> , <i>ltpU</i> , <i>ltpV</i> , <i>ltpW</i> , <i>ltpX</i> , <i>ltpY</i> , <i>ltpZ</i> , <i>ltpA</i> , <i>ltpB</i> , <i>ltpC</i> , <i>ltpD</i> , <i>ltpE</i> , <i>ltpF</i> , <i>ltpG</i> , <i>ltpH</i> , <i>ltpI</i> , <i>ltpJ</i> , <i>ltpK</i> , <i>ltpL</i> , <i>ltpM</i> , <i>ltpN</i> , <i>ltpO</i> , <i>ltpP</i> , <i>ltpQ</i> , <i>ltpR</i> , <i>ltpS</i> , <i>ltpT</i> , <i>ltpU</i> , <i>ltpV</i> , <i>ltpW</i> , <i>ltpX</i> , <i>ltpY</i> , <i>ltpZ</i> , <i>ltpA</i> , <i>ltpB</i> , <i>ltpC</i> , <i>ltpD</i> , <i>ltpE</i> , <i>ltpF</i> , <i>ltpG</i> , <i>ltpH</i> , <i>ltpI</i> , <i>ltpJ</i> , <i>ltpK</i> , <i>ltpL</i> , <i>ltpM</i> , <i>ltpN</i> , <i>ltpO</i> , <i>ltpP</i> , <i>ltpQ</i> , <i>ltpR</i> , <i>ltpS</i> , <i>ltpT</i> , <i>ltpU</i> , <i>ltpV</i> , <i>ltpW</i> , <i>ltpX</i> , <i>ltpY</i> , <i>ltpZ</i> , <i>ltpA</i> , <i>ltpB</i> , <i>ltpC</i> , <i>ltpD</i> , <i>ltpE</i> , <i>ltpF</i> , <i>ltpG</i> , <i>ltpH</i> , <i>ltpI</i> , <i>ltpJ</i> , <i>ltpK</i> , <i>ltpL</i> , <i>ltpM</i> , <i>ltpN</i> , <i>ltpO</i> , <i>ltpP</i> , <i>ltpQ</i> , <i>ltpR</i> , <i>ltpS</i> , <i>ltpT</i> , <i>ltpU</i> , <i>ltpV</i> , <i>ltpW</i> , <i>ltpX</i> , <i>ltpY</i> , <i>ltpZ</i> , <i>ltpA</i> , <i>ltpB</i> , <i>ltpC</i> , <i>ltpD</i> , <i>ltpE</i> , <i>ltpF</i> , <i>ltpG</i> , <i>ltpH</i> , <i>ltpI</i> , <i>ltpJ</i> , <i>ltpK</i> , <i>ltpL</i> , <i>ltpM</i> , <i>ltpN</i> , <i>ltpO</i> , <i>ltpP</i> , <i>ltpQ</i> , <i>ltpR</i> , <i>ltpS</i> , <i>ltpT</i> , <i>ltpU</i> , <i>ltpV</i> , <i>ltpW</i> , <i>ltpX</i> , <i>ltpY</i> , <i>ltpZ</i> , <i>ltpA</i> , <i>ltpB</i> , <i>ltpC</i> , <i>ltpD</i> , <i>ltpE</i> , <i>ltpF</i> , <i>ltpG</i> , <i>ltpH</i> , <i>ltpI</i> , <i>ltpJ</i> , <i>ltpK</i> , <i>ltpL</i> , <i>ltpM</i> , <i>ltpN</i> , <i>ltpO</i> , <i>ltpP</i> , <i>ltpQ</i> , <i>ltpR</i> , <i>ltpS</i> , <i>ltpT</i> , <i>ltpU</i> , <i>ltpV</i> , <i>ltpW</i> , <i>ltpX</i> , <i>ltpY</i> , <i>ltpZ</i> , <i>ltpA</i> , <i>ltpB</i> , <i>ltpC</i> , <i>ltpD</i> , <i>ltpE</i> , <i>ltpF</i> , <i>ltpG</i> , <i>ltpH</i> , <i>ltpI</i> , <i>ltpJ</i> , <i>ltpK</i> , <i>ltpL</i> , <i>ltpM</i> , <i>ltpN</i> , <i>ltpO</i> , <i>ltpP</i> , <i>ltpQ</i> , <i>ltpR</i> , <i>ltpS</i> , <i>ltpT</i> , <i>ltpU</i> , <i>ltpV</i> , <i>ltpW</i> , <i>ltpX</i> , <i>ltpY</i> , <i>ltpZ</i> , <i>ltpA</i> , <i>ltpB</i> , <i>ltpC</i> , <i>ltpD</i> , <i>ltpE</i> , <i>ltpF</i> , <i>ltpG</i> , <i>ltpH</i> , <i>ltpI</i> , <i>ltpJ</i> , <i>ltpK</i> , <i>ltpL</i> , <i>ltpM</i> , <i>ltpN</i> , <i>ltpO</i> , <i>ltpP</i> , <i>ltpQ</i> , <i>ltpR</i> , <i>ltpS</i> , <i>ltpT</i> , <i>ltpU</i> , <i>ltpV</i> , <i>ltpW</i> , <i>ltpX</i> , <i>ltpY</i> , <i>ltpZ</i> , <i>ltpA</i> , <i>ltpB</i> , <i>ltpC</i> , <i>ltpD</i> , <i>ltpE</i> , <i>ltpF</i> , <i>ltpG</i> , <i>ltpH</i> , <i>ltpI</i> , <i>ltpJ</i> , <i>ltpK</i> , <i>ltpL</i> , <i>ltpM</i> , <i>ltpN</i> , <i>ltpO</i> , <i>ltpP</i> , <i>ltpQ</i> , <i>ltpR</i> , <i>ltpS</i> , <i>ltpT</i> , <i>ltpU</i> , <i>ltpV</i> , <i>ltpW</i> , <i>ltpX</i> , <i>ltpY</i> , <i>ltpZ</i> , <i>ltpA</i> , <i>ltpB</i> , <i>ltpC</i> , <i>ltpD</i> , <i>ltpE</i> , <i>ltpF</i> , <i>ltpG</i> , <i>ltpH</i> , <i>ltpI</i> , <i>ltpJ</i> , <i>ltpK</i> , <i>ltpL</i> , <i>ltpM</i> , <i>ltpN</i> , <i>ltpO</i> , <i>ltpP</i> , <i>ltpQ</i> , <i>ltpR</i> , <i>ltpS</i> , <i>ltpT</i> , <i>ltpU</i> , <i>ltpV</i> , <i>ltpW</i> , <i>ltpX</i> , <i>ltpY</i> , <i>ltpZ</i> , <i>ltpA</i> , <i>ltpB</i> , <i>ltpC</i> , <i>ltpD</i> , <i>ltpE</i> , <i>ltpF</i> , <i>ltpG</i> , <i>ltpH</i> , <i>ltpI</i> , <i>ltpJ</i> , <i>ltpK</i> , <i>ltpL</i> , <i>ltpM</i> , <i>ltpN</i> , <i>ltpO</i> , <i>ltpP</i> , <i>ltpQ</i> , <i>ltpR</i> , <i>ltpS</i> , <i>ltpT</i> , <i>ltpU</i> , <i>ltpV</i> , <i>ltpW</i> , <i>ltpX</i> , <i>ltpY</i> , <i>ltpZ</i> , <i>ltpA</i> , <i>ltpB</i> , <i>ltpC</i> , <i>ltpD</i> , <i>ltpE</i> , <i>ltpF</i> , <i>ltpG</i> , <i>ltpH</i> , <i>ltpI</i> , <i>ltpJ</i> , <i>ltpK</i> , <i>ltpL</i> , <i>ltpM</i> , <i>ltpN</i> , <i>ltpO</i> , <i>ltpP</i> , <i>ltpQ</i> , <i>ltpR</i> , <i>ltpS</i> , <i>ltpT</i> , <i>ltpU</i> , <i>ltpV</i> , <i>ltpW</i> , <i>ltpX</i> , <i>ltpY</i> , <i>ltpZ</i> , <i>ltpA</i> , <i>ltpB</i> , <i>ltpC</i> , <i>ltpD</i> , <i>ltpE</i> , <i>ltpF</i> , <i>ltpG</i> , <i>ltpH</i> , <i>ltpI</i> , <i>ltpJ</i> , <i>ltpK</i> , <i>ltpL</i> , <i>ltpM</i> , <i>ltpN</i> , <i>ltpO</i> , <i>ltpP</i> , <i>ltpQ</i> , <i>ltpR</i> , <i>ltpS</i> , <i>ltpT</i> , <i>ltpU</i> , <i>ltpV</i> , <i>ltpW</i> , <i>ltpX</i> , <i>ltpY</i> , <i>ltpZ</i> , <i>ltpA</i> , <i>ltpB</i> , <i>ltpC</i> , <i>ltpD</i> , <i>ltpE</i> , <i>ltpF</i> , <i>ltpG</i> , <i>ltpH</i> , <i>ltpI</i> , <i>ltpJ</i> , <i>ltpK</i> , <i>ltpL</i> , <i>ltpM</i> , <i>ltpN</i> , <i>ltpO</i> , <i>ltpP</i> , <i>ltpQ</i> , <i>ltpR</i> , <i>ltpS</i> , <i>ltpT</i> , <i>ltpU</i> , <i>ltpV</i> , <i>ltpW</i> , <i>ltpX</i> , <i>ltpY</i> , <i>ltpZ</i> , <i>ltpA</i> , <i>ltpB</i> , <i>ltpC</i> , <i>ltpD</i> , <i>ltpE</i> , <i>ltpF</i> , <i>ltpG</i> , <i>ltpH</i> , <i>ltpI</i> , <i>ltpJ</i> , <i>ltpK</i> , <i>ltpL</i> , <i>ltpM</i> , <i>ltpN</i> , <i>ltpO</i> , <i>ltpP</i> , <i>ltpQ</i> , <i>ltpR</i> , <i>ltpS</i> , <i>ltpT</i> , <i>ltpU</i> , <i>ltpV</i> , <i>ltpW</i> , <i>ltpX</i> , <i>ltpY</i> , <i>ltpZ</i> , <i>ltpA</i> , <i>ltpB</i> , <i>ltpC</i> , <i>ltpD</i> , <i>ltpE</i> , <i>ltpF</i> , <i>ltpG</i> , <i>ltpH</i> , <i>ltpI</i> , <i>ltpJ</i> , <i>ltpK</i> , <i>ltpL</i> , <i>ltpM</i> , <i>ltpN</i> , <i>ltpO</i> , <i>ltpP</i> , <i>ltpQ</i> , <i>ltpR</i> , <i>ltpS</i> , <i>ltpT</i> , <i>ltpU</i> , <i>ltpV</i> , <i>ltpW</i> , <i>ltpX</i> , <i>ltpY</i> , <i>ltpZ</i> , <i>ltpA</i> , <i>ltpB</i> , <i>ltpC</i> , <i>ltpD</i> , <i>ltpE</i> , <i>ltpF</i> , <i>ltpG</i> , <i>ltpH</i> , <i>ltpI</i> , <i>ltpJ</i> , <i>ltpK</i> , <i>ltpL</i> , <i>ltpM</i> , <i>ltpN</i> , <i>ltpO</i> , <i>ltpP</i> , <i>ltpQ</i> , <i>ltpR</i> , <i>ltpS</i> , <i>ltpT</i> , <i>ltpU</i> , <i>ltpV</i> , <i>ltpW</i> , <i>ltpX</i> , <i>ltpY</i> , <i>ltpZ</i> , <i>ltpA</i> , <i>ltpB</i> , <i>ltpC</i> , <i>ltpD</i> , <i>ltpE</i> , <i>ltpF</i> , <i>ltpG</i> , <i>ltpH</i> , <i>ltpI</i> , <i>ltpJ</i> , <i>ltpK</i> , <i>ltpL</i> , <i>ltpM</i> , <i>ltpN</i> , <i>ltpO</i> , <i>ltpP</i> , <i>ltpQ</i> , <i>ltpR</i> , <i>ltpS</i> , <i>ltpT</i> , <i>ltpU</i> , <i>ltpV</i> , <i>ltpW</i> , <i>ltpX</i> , <i>ltpY</i> , <i>ltpZ</i> , <i>ltpA</i> , <i>ltpB</i> , <i>ltpC</i> , <i>ltpD</i> , <i>ltpE</i> , <i>ltpF</i> , <i>ltpG</i> , <i>ltpH</i> , <i>ltpI</i> , <i>ltpJ</i> , <i>ltpK</i> , <i>ltpL</i> , <i>ltpM</i> , <i>ltpN</i> , <i>ltpO</i> , <i>ltpP</i> , <i>ltpQ</i> , <i>ltpR</i> , <i>ltpS</i> , <i>ltpT</i> , <i>ltpU</i> , <i>ltpV</i> , <i>ltpW</i> , <i>ltpX</i> , <i>ltpY</i> , <i>ltpZ</i> , <i>ltpA</i> , <i>ltpB</i> , <i>ltpC</i> , <i>ltpD</i> , <i>ltpE</i> , <i>ltpF</i> , <i>ltpG</i> , <i>ltpH</i> , <i>ltpI</i> , <i>ltpJ</i> , <i>ltpK</i> , <i>ltpL</i> , <i>ltpM</i> , <i>ltpN</i> , <i>ltpO</i> , <i>ltpP</i> , <i>ltpQ</i> , <i>ltpR</i> , <i>ltpS</i> , <i>ltpT</i> , <i>ltpU</i> , <i>ltpV</i> , <i>ltpW</i> , <i>ltpX</i> , <i>ltpY</i> , <i>ltpZ</i> , <i>ltpA</i> , <i>ltpB</i> , <i>ltpC</i> , <i>ltpD</i> , <i>ltpE</i> , <i>ltpF</i> , <i>ltpG</i> , <i>ltpH</i> , <i>ltpI</i> , <i>ltpJ</i> , <i>ltpK</i> , <i>ltpL</i> , <i>ltpM</i> , <i>ltpN</i> , <i>ltpO</i> , <i>ltpP</i> , <i>ltpQ</i> , <i>ltpR</i> , <i>ltpS</i> , <i>ltpT</i> , <i>ltpU</i> , <i>ltpV</i> , <i>ltpW</i> , <i>ltpX</i> , <i>ltpY</i> , <i>ltpZ</i> , <i>ltpA</i> , <i>ltpB</i> , <i>ltpC</i> , <i>ltpD</i> , <i>ltpE</i> , <i>ltpF</i> , <i>ltpG</i> , <i>ltpH</i> , <i>ltpI</i> , <i>ltpJ</i> , <i>ltpK</i> , <i>ltpL</i> , <i>ltpM</i> , <i>ltpN</i> , <i>ltpO</i> , <i>ltpP</i> , <i>ltpQ</i> , <i>ltpR</i> , <i>ltpS</i> , <i>ltpT</i> , <i>ltpU</i> , <i>ltpV</i> , <i>ltpW</i> , <i>ltpX</i> , <i>ltpY</i> , <i>ltpZ</i> , <i>ltpA</i> , <i>ltpB</i> , <i>ltpC</i> , <i>ltpD</i> , <i>ltpE</i> , <i>ltpF</i> , <i>ltpG</i> , <i>ltpH</i> , <i>ltpI</i> , <i>ltpJ</i> , <i>ltpK</i> , <i>ltpL</i> , <i>ltpM</i> , <i>ltpN</i> , <i>ltpO</i> , <i>ltpP</i> , <i>ltpQ</i> , <i>ltpR</i> , <i>ltpS</i> , <i>ltpT</i> , <i>ltpU</i> , <i>ltpV</i> , <i>ltpW</i> , <i>ltpX</i> , <i>ltpY</i> , <i>ltpZ</i> , <i>ltpA</i> , <i>ltpB</i> , <i>ltpC</i> , <i>ltpD</i> , <i>ltpE</i> , <i>ltpF</i> , <i>ltpG</i> , <i>ltpH</i> , <i>ltpI</i> , <i>ltpJ</i> , <i>ltpK</i> , <i>ltpL</i> , <i>ltpM</i> , <i>ltpN</i> , <i>ltpO</i> , <i>ltpP</i> , <i>ltpQ</i> , <i>ltpR</i> , <i>ltpS</i> , <i>ltpT</i> , <i>ltpU</i> , <i>ltpV</i> , <i>ltpW</i> , <i>ltpX</i> , <i>ltpY</i> , <i>ltpZ</i> , <i>ltpA</i> , <i>ltpB</i> , <i>ltpC</i> , <i>ltpD</i> , <i>ltpE</i> , <i>ltpF</i> , <i>ltpG</i> , <i>ltpH</i> , <i>ltpI</i> , <i>ltpJ</i> , <i>ltpK</i> , <i>ltpL</i> , <i>ltpM</i> , <i>ltpN</i> , <i>ltpO</i> , <i>ltpP</i> , <i>ltpQ</i> , <i>ltpR</i> , <i>ltpS</i> , <i>ltpT</i> , <i>ltpU</i> , <i>ltpV</i> , <i>ltpW</i> , <i>ltpX</i> , <i>ltpY</i> , <i>ltpZ</i> , <i>ltpA</i> , <i>ltpB</i> , <i>ltpC</i> , <i>ltpD</i> , <i>ltpE</i> , <i>ltpF</i> , <i>ltpG</i> , <i>ltpH</i> , <i>ltpI</i> , <i>ltpJ</i> , <i>ltpK</i> , <i>ltpL</i> , <i>ltpM</i> , <i>ltpN</i> , <i>ltpO</i> , <i>ltpP</i> , <i>ltpQ</i> , <i>ltpR</i> , <i>ltpS</i> , <i>ltpT</i> , <i>ltpU</i> , <i>ltpV</i> , <i>ltpW</i> , <i>ltpX</i> , <i>ltpY</i> , <i>ltpZ</i> , <i>ltpA</i> , <i>ltpB</i> , <i>ltpC</i> , <i>ltpD</i> , <i>ltpE</i> , <i>ltpF</i> , <i>ltpG</i> , <i>ltpH</i> , <i>ltpI</i> , <i>ltpJ</i> , <i>ltpK</i> , <i>ltpL</i> , <i>ltpM</i> , <i>ltpN</i> , <i>ltpO</i> , <i>ltpP</i> , <i>ltpQ</i> , <i>ltpR</i> , <i>ltpS</i> , <i>ltpT</i> , <i>ltpU</i> , <i>ltpV</i> , <i>ltpW</i> , <i>ltpX</i> , <i>ltpY</i> , <i>ltpZ</i> , <i>ltpA</i> , <i>ltpB</i> , <i>ltpC</i> , <i>ltpD</i> , <i>ltpE</i> , <i>ltpF</i> , <i>ltpG</i> , <i>ltpH</i> , <i>ltpI</i> , <i>ltpJ</i> , <i>ltpK</i> , <i>ltpL</i> , <i>ltpM</i> , <i>ltpN</i> , <i>ltpO</i> , <i>ltpP</i> , <i>ltpQ</i> , <i>ltpR</i> , <i>ltpS</i> , <i>ltpT</i> , <i>ltpU</i> , <i>ltpV</i> , <i>ltpW</i> , <i>ltpX</i> , <i>ltpY</i> , <i>ltpZ</i> , <i>ltpA</i> , <i>ltpB</i> , <i>ltpC</i> , <i>ltpD</i> , <i>ltpE</i> , <i>ltpF</i> , <i>ltpG</i> , <i>ltpH</i> , <i>ltpI</i> , <i>ltpJ</i> , <i>ltpK</i> , <i>ltpL</i> , <i>ltpM</i> , <i>ltpN</i> , <i>ltpO</i> , <i>ltpP</i> , <i>ltpQ</i> , <i>ltpR</i> , <i>ltpS</i> , <i>ltpT</i> , <i>ltpU</i> , <i>ltpV</i> , <i>ltpW</i> , <i>ltpX</i> , <i>ltpY</i> , <i>ltpZ</i> , <i>ltpA</i> , <i>ltpB</i> , <i>ltpC</i> , <i>ltpD</i> , <i>ltpE</i> , <i>ltpF</i> , <i>ltpG</i> , <i>ltpH</i> , <i>ltpI</i> , <i>ltpJ</i> , <i>ltpK</i> , <i>ltpL</i> , <i>ltpM</i> , <i>ltpN</i> , <i>ltpO</i> , <i>ltpP</i> , <i>ltpQ</i> , <i>ltpR</i> , <i>ltpS</i> , <i>ltpT</i> , <i>ltpU</i> , <i>ltpV</i> , <i>ltpW</i> , <i>ltpX</i> , <i>ltpY</i> , <i>ltpZ</i> , <i>ltpA</i> , <i>ltpB</i> , <i>ltpC</i> , <i>ltpD</i> , <i>ltpE</i> , <i>ltpF</i> , <i>ltpG</i> , <i>ltpH</i> , <i>ltpI</i> , <i>ltpJ</i> , <i>ltpK</i> , <i>ltpL</i> , <i>ltpM</i> , <i>ltpN</i> , <i>ltpO</i> , <i>ltpP</i> , <i>ltpQ</i> , <i>ltpR</i> , <i>ltpS</i> , <i>ltpT</i> , <i>ltpU</i> , <i>ltpV</i> , <i>ltpW</i> , <i>ltpX</i> , <i>ltpY</i> , <i>ltpZ</i> , <i>ltpA</i> , <i>ltpB</i> , <i>ltpC</i> , <i>ltpD</i> , <i>ltpE</i> , <i>ltpF</i> , <i>ltpG</i> , <i>ltpH</i> , <i>ltpI</i> , <i>ltpJ</i> , <i>ltpK</i> , <i>ltpL</i> , <i>ltpM</i> , <i>ltpN</i> , <i>ltpO</i> , <i>ltpP</i> , <i>ltpQ</i> , <i>ltpR</i> , <i>ltpS</i> , <i>ltpT</i> , <i>ltpU</i> , <i>ltpV</i> , <i>ltpW</i> , <i>ltpX</i> , <i>ltpY</i> , <i>ltpZ</i> , <i>ltpA</i> , <i>ltpB</i> , <i>ltpC</i> , <i>ltpD</i> , <i>ltpE</i> , <i>ltpF</i> , <i>ltpG</i> , <i>ltpH</i> , <i>ltpI</i> , <i>ltpJ</i> , <i>ltpK</i> , <i>ltpL</i> , <i>ltpM</i> , <i>ltpN</i> , <i>ltpO</i> , <i>ltpP</i> , <i>ltpQ</i> , <i>ltpR</i> , <i>ltpS</i> , <i>ltpT</i> , <i>ltpU</i> , <i>ltpV</i> , <i>ltpW</i> , <i>ltpX</i> , <i>ltpY</i> , <i>ltpZ</i> , <i>ltpA</i> , <i>ltpB</i> , <i>ltpC</i> , <i>ltpD</i> , <i>ltpE</i> , <i>ltpF</i> , <i>ltpG</i> , <i>ltpH</i> , <i>ltpI</i> , <i>ltpJ</i> , <i>ltpK</i> , <i>ltpL</i> , <i>ltpM</i> , <i>ltpN</i> , <i>ltpO</i> , <i>ltpP</i> , <i>ltpQ</i> , <i>ltpR</i> , <i>ltpS</i> , <i>ltpT</i> , <i>ltpU</i> , <i>ltpV</i> , <i>ltpW</i> , <i>ltpX</i> , <i>ltpY</i> , <i>ltpZ</i> , <i>ltpA</i> , <i>ltpB</i> , <i>ltpC</i> , <i>ltpD</i> , <i>ltpE</i> , <i>ltpF</i> , <i>ltpG</i> , <i>ltpH</i> , <i>ltpI</i> , <i>ltpJ</i> , <i>ltpK</i> , <i>ltpL</i> , <i>ltpM</i> , <i>ltpN</i> , <i>ltpO</i> , <i>ltpP</i> , <i>ltpQ</i> , <i>ltpR</i> , <i>ltpS</i> , <i>ltpT</i> , <i>ltpU</i> , <i>ltpV</i> , <i>ltpW</i> , <i>ltpX</i> , <i>ltpY</i> , <i>ltpZ</i> , <i>ltpA</i> , <i>ltpB</i> , <i>ltpC</i> , <i>ltpD</i> , <i>ltpE</i> , <i>ltpF</i> , <i>ltpG</i> , <i>ltpH</i> , <i>ltpI</i> , <i>ltpJ</i> , <i>ltpK</i> , <i>ltpL</i> , <i>ltpM</i> , <i>ltpN</i> , <i>ltpO</i> , <i>ltpP</i> , <i>ltpQ</i> , <i>ltpR</i> , <i>ltpS</i> , <i>ltpT</i> , <i>ltpU</i> , <i>ltpV</i> , <i>ltpW</i> , <i>ltpX</i> , <i>ltpY</i> , <i>ltpZ</i> , <i>ltpA</i> , <i>ltpB</i> , <i>ltpC</i> , <i>ltpD</i> , <i>ltpE</i> , <i>ltpF</i> , <i>ltpG</i> , <i>ltpH</i> , <i>ltpI</i> , <i>ltpJ</i> , <i>ltpK</i> , <i>ltpL</i> , <i>ltpM</i> , <i>ltpN</i> , <i>ltpO</i> , <i>ltpP</i> , <i>ltpQ</i> , <i>ltpR</i> , <i>ltpS</i> , <i>ltpT</i> , <i>ltpU</i> , <i>ltpV</i> , <i>ltpW</i> , <i>ltpX</i> , <i>ltpY</i> , <i>ltpZ</i> , <i>ltpA</i> , <i>ltpB</i> , <i>ltpC</i> , <i>ltpD</i> , <i>ltpE</i> , <i>ltpF</i> , <i>ltpG</i> , <i>ltpH</i> , <i>ltpI</i> , <i>ltpJ</i> , <i>ltpK</i> , <i>ltpL</i> , <i>ltpM</i> , <i>ltpN</i> , <i>ltpO</i> , <i>ltpP</i> , <i>ltpQ</i> , <i>ltpR</i> , <i>ltpS</i> , <i>ltpT</i> , <i>ltpU</i> , <i>ltpV</i> , <i>ltpW</i> , <i>ltpX</i> , <i>ltpY</i> , <i>ltpZ</i> , <i>ltpA</i> , <i>ltpB</i> , <i>ltpC</i> , <i>ltpD</i> , <i>ltpE</i> , <i>ltpF</i> , <i>ltpG</i> , <i>ltpH</i> , <i>ltpI</i> , <i>ltpJ</i> , <i>ltpK</i> , <i>ltpL</i> , <i>ltpM</i> , <i>ltpN</i> , <i>ltpO</i> , <i>ltpP</i> , <i>ltpQ</i> , <i>ltpR</i> , <i>ltpS</i> , <i>ltpT</i> , <i>ltpU</i> , <i>ltpV</i> , <i>ltpW</i> , <i>ltpX</i> , <i>ltpY</i> , <i>ltpZ</i> , <i>ltpA</i> , <i>ltpB</i> , <i>ltpC</i> , <i>ltpD</i> , <i>ltpE</i> , <i>ltpF</i> , <i>ltpG</i> , <i>ltpH</i> , <i>ltpI</i> , <i>ltpJ</i> , <i>ltpK</i> , <i>ltpL</i> , <i>ltpM</i> , <i>ltpN</i> , <i>ltpO</i> , <i>ltpP</i> , <i>ltpQ</i> , <i>ltpR</i> , <i>ltpS</i> , <i>ltpT</i> , <i>ltpU</i> , <i>ltpV</i> , <i>ltpW</i> , <i>ltpX</i> , <i>ltpY</i> , <i>ltpZ</i> , <i>ltpA</i> , <i>ltpB</i> , <i>ltpC</i> , <i>ltpD</i> , <i>ltpE</i> , <i>ltpF</i> , <i>ltpG</i> , <i>ltpH</i> , <i>ltpI</i> , <i>ltpJ</i> , <i>ltpK</i> , <i>ltpL</i> , <i>ltpM</i> , <i>ltpN</i> , <i>ltpO</i> , <i>ltpP</i> , <i>ltpQ</i> , <i>ltpR</i> , <i>ltpS</i> , <i>ltpT</i> , <i>ltpU</i> , <i>ltpV</i> , <i>ltpW</i> , <i>ltpX</i> , <i>ltpY</i> , <i>ltpZ</i> , <i>ltpA</i> , <i>ltpB</i> , <i>ltpC</i> , <i>ltpD</i> , <i>ltpE</i> , <i>ltpF</i> , <i>ltpG</i> , <i>ltpH</i> , <i>ltpI</i> , <i>ltpJ</i> , <i>ltpK</i> , <i>ltpL</i> , <i>ltpM</i> , <i>ltpN</i> , <i>ltpO</i> , <i>ltpP</i> , <i>ltpQ</i> , <i>ltpR</i> , <i>ltpS</i> , <i>ltpT</i> , <i>ltpU</i> , <i>ltpV</i> , <i>ltpW</i> , <i>ltpX</i> , <i>ltpY</i> , <i>ltpZ</i> , <i>ltpA</i> , <i>ltpB</i> , <i>ltpC</i> , <i>ltpD</i> , <i>ltpE</i> , <i>ltpF</i> , <i>ltpG</i> , <i>ltpH</i> , <i>ltpI</i> , <i>ltpJ</i> , <i>ltpK</i> , <i>ltpL</i> , <i>ltpM</i> , <i>ltpN</i> , <i>ltpO</i> , <i>ltpP</i> , <i>ltpQ</i> , <i>ltpR</i> , <i>ltpS</i> , <i>ltpT</i> , <i>ltpU</i> , <i>ltpV</i> , <i>ltpW</i> , <i>ltpX</i> , <i>ltpY</i> , <i>ltpZ</i> , <i>ltpA</i> , <i>ltpB</i> , <i>ltpC</i> , <i>ltpD</i> , <i>ltpE</i> , <i>ltpF</i> , <i>ltpG</i> , <i>ltpH</i> , <i>ltpI</i> , <i>ltpJ</i> , <i>ltpK</i> , <i>ltpL</i> , <i>ltpM</i> , <i>ltpN</i> , <i>ltpO</i> , <i>ltpP</i> , <i>ltpQ</i> , <i>ltpR</i> , <i>ltpS</i> , <i>ltpT</i> , <i>ltpU</i> , <i>ltpV</i> , <i>ltpW</i> , <i>ltpX</i> , <i>ltpY</i> , <i>ltpZ</i> , <i>ltpA</i> , <i>ltpB</i> , <i>ltpC</i> , <i>ltpD</i> , <i>l</i>

