

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 543 839**

51 Int. Cl.:

**C07K 14/18**

(2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.03.2007** **E 07734896 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.04.2015** **EP 2001900**

54 Título: **Nuevas cepas del virus Chikungunya aisladas y purificadas y polinucleótidos y secuencias polipeptídicas, usos diagnósticos e inmunogénicos de las mismas**

30 Prioridad:

**15.03.2006 CA 2538898**  
**04.04.2006 CA 2545597**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**24.08.2015**

73 Titular/es:

**INSTITUT PASTEUR (100.0%)**  
**28, RUE DU DOCTEUR ROUX**  
**75015 PARIS, FR**

72 Inventor/es:

**DESPRES, PHILIPPE;**  
**BREHIN, ANNE-CLAIRE;**  
**MARECHAL, VALÉRIE;**  
**CHARNEAU, PIERRE y**  
**SOUQUE, PHILIPPE**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

ES 2 543 839 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

Nuevas cepas del virus Chikungunya aisladas y purificadas y polinucleótidos y secuencias polipeptídicas, usos diagnósticos e inmunogénicos de las mismas

## CAMPO DE LA INVENCIÓN

- 5 La presente invención se refiere a cepas naturales del virus Chikungunya aislado de pacientes que exhiben formas graves de infección y que derivan de una epidemia de arbovirosis humana. La presente invención también se refiere a secuencias de polipéptido y a fragmentos de las mismas derivados de su genoma, al polinucleótido que las codifica y a su uso en productos de diagnóstico, tales como vacunas y/o composiciones inmunogénicas.

## ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

- 10 El virus Chikungunya (CHIKV) es un *Alfavirus* transmitido por mosquitos que pertenece a la familia de los *Togaviridae* [1,2]. Se aisló por vez primera en un brote en Tanzania en 1952 [3]. Es responsable de una infección aguda de inicio brusco, que se caracteriza por fiebre elevada, artralgia, mialgia, dolor de cabeza y sarpullido [4,5]. La poliartralgia, el síntoma patognomónico de la enfermedad, es muy dolorosa. Generalmente los síntomas son autolimitantes y duran de 1 a 10 días. Sin embargo, la artralgia o los síntomas artríticos pueden persistir durante  
15 meses o años. En algunos pacientes, también se han descrito síntomas hemorrágicos menores tales como epistaxis o gingivorragia.

- El CHIKV se distribuye geográficamente en África, India y Sudeste Asiático. En África, el virus se mantiene a través del ciclo de transmisión selvático entre primates salvajes y mosquitos tales como *Aedes luteocephalus*, *Ae. furcifer* o *Ae. taylori* [4]. En Asia, el CHIKV se transmite principalmente de humano a humano mediante *Ae. aegypti* y en menor extensión mediante *Ae. albopictus* a través de un ciclo de transmisión urbana. Desde el brote de 1952 en Tanzania, el CHIKV ha causado brotes en el África Oriental (Tanzania, Uganda), en el África Austral (Zimbabue, Sudáfrica), en el África Occidental (Senegal, Nigeria) y en el África Central (República Centroafricana, República Democrática del Congo) [4]. La re-emergencia epidémica más reciente se documentó en 1999-2000 en Kinshasa, donde se estima que se infectaron unas 50.000 personas [6]. Desde el primer brote documentado de Asia en 1958  
20 en Bangkok, Tailandia, se han documentado brotes en Tailandia, Camboya, Vietnam, Laos, Myanmar, Malasia, Filipinas e Indonesia [4,5]. La re-emergencia epidémica más reciente se documentó en 2001-2003 en Java después de 20 años [7]. Tanto en África como en Asia, la re-emergencia fue impredecible, con intervalos de entre 7-8 años y 20 años entre epidemias consecutivas.

- Desde el final de 2004, el virus Chikungunya (CHIKV) ha emergido en las islas del Océano Índico suroccidental. Entre enero y marzo de 2005, han sido referidos más de 5.000 casos en Comoros. A finales de 2.005, el virus ha circulado por otras islas, esto es, Mayotte, Seychelles, Reunión y Mauricio. Al comienzo de diciembre de 2005, la estación de lluvias dio lugar a una circulación epidémica renovada del virus. Entre el 1 de enero y el 1 de marzo de 2006 se contabilizaron 2.553, 3.471 y 4.650 casos en Mauricio, Mayotte y Seychelles (12 de marzo de 2006). La isla más afectada fue Reunión, con una estimación de 212.000 casos hasta el 12 de marzo de 2006 (población total: 770.000). Más recientemente, se ha documentado la circulación del virus en Madagascar.  
30

- En Isla Reunión los primeros casos documentados fueron pacientes que procedían de Comoros en Marzo de 2005. Entre marzo y junio se documentaron más de 3.000 casos. La transmisión se vio limitada durante la temporada de invierno del hemisferio sur y desde mediados de diciembre se observó una resurgencia importante, estimándose 210.000 casos entre enero y marzo de 2006 [8]. Desde marzo de 2005, 85 pacientes con infección de CHIKV confirmada han desarrollado síntomas clínicos graves (meningoencefalitis o hepatitis fulminante) que justificaron la hospitalización en una unidad de cuidados intensivos. Varios casos de meningo-encefalitis y síndrome algico grave han sido asociados a una transmisión vertical del virus 9.  
40

- Hasta la fecha, se han determinado dos secuencias de nucleótidos del CHIKV completas, para las cepas Ross (nº de acceso: AF490259) y S27 [9], ambas aisladas de pacientes durante el brote de 1952 en Tanzania. Se ha determinado otra secuencia de nucleótidos completa para una cepa aislada en *Ae. furcifer* durante el brote de 1983 en Senegal (nº de acceso AY726732). Khan y colaboradores [9] demostraron que el genoma de S27 era similar en estructura al de otros alfavirus, y que el virus O'nyong-nyong (ONN) era el pariente más próximo al CHIKV. Adicionalmente, análisis filogenéticos basados en secuencias parciales E1 procedentes de elementos aislados de África y Asia revelaron la existencia de tres filogrupos de CHIKV distintos, uno que contenía todos los elementos aislados de África Occidental, uno que contenía los elementos aislados de Asia, y uno correspondiente a los  
50 elementos aislados de África Oriental, Central y del Sur [10]. Las cepas aisladas en 1999-2000 en la República Democrática del Congo pertenecían al último filogrupo [6].

## SUMARIO DE LA INVENCIÓN

- Un aspecto de la invención tal como se define en las reivindicaciones 1-13 es proporcionar nuevas herramientas diagnósticas e inmunológicas contra enfermedades asociadas al virus CHIK, tal como la arbovirosis.  
55

Dicho aspecto se alcanza de manera concreta proporcionando una cepa natural aislada y purificada del virus Chikungunya (CHIKV) capaz de infectar células humanas *in vitro*; y su uso para la detección de un CHIKV asociado a un arbovirus, o para la preparación de una composición que evite y/o trate un arbovirus.

5 Otro aspecto de la invención tal como se define en las reivindicaciones 1-13 se refiere a una cepa aislada y purificada de CHIKV que comprende al menos una mutación en la proteína estructural E1 y/o en la proteína estructural E2; y su uso para la detección de un CHIKV asociado a un arbovirus, o para la preparación de una composición que evite y/o trate un arbovirus.

10 Otro aspecto de la invención tal como se define en las reivindicaciones 1-13 se refiere a un polinucleótido aislado y purificado de la secuencia de SEQ ID NO: 1; y su uso para la detección de un CHIKV asociado a un arbovirus, o para la preparación de una composición que evite y/o trate un arbovirus.

Otro aspecto de la invención tal como se define en las reivindicaciones 1-13 se refiere a un fragmento del polinucleótido de la invención donde codifica para el ectodominio de la glicoproteína E2 ó E1; y su uso para la detección de un CHIKV asociado a un arbovirus, o para la preparación de una composición que evite y/o trate un arbovirus.

15 Otros aspectos de la invención tal como se define en las reivindicaciones 1-13 se refiere a un vector que comprende un fragmento contemplado por la presente invención, y una célula hospedante que comprende dicho vector; y su uso para la detección de un CHIKV asociado a un arbovirus, o para la preparación de una composición que evite y/o trate un arbovirus.

20 Otro aspecto adicional de la invención tal como se define en las reivindicaciones 1-13 se refiere a un polipéptido purificado codificado por un fragmento de la invención; y su uso para la detección de un CHIKV asociado a un arbovirus, o para la preparación de una composición que evite y/o trate un arbovirus.

Un aspecto adicional de la invención tal como se define en las reivindicaciones 1-13 se refiere al uso de un anticuerpo monoclonal o policlonal, o un fragmento del mismo que se une específicamente a un polipéptido de la invención para la detección de un CHIKV asociado a un arbovirus.

## 25 BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

**Figura 1: Localización de los cambios de E1 sobre la estructura 3D modelizada a partir de la estructura cristalina de SFV E1 [43] [19].**

30 **A)** Diagrama de cinta de la E1, con el dominio I de color rojo, el dominio II amarillo y el dominio III, azul. Los tubos verdes marcan enlaces de disulfuro. El péptido de fusión, en la punta de la molécula (en el dominio II) está en color naranja y marcado. El extremo N y el extremo C observados en el cristal (que están 30 aa por encima de la región trans-membrana) también están marcados. Los 2 únicos cambios observados en el Océano Índico están indicados por estrellas y están marcados: posiciones 226 (blanco) y 284 (magenta).

35 **B)** Representación parcial (un octante, ligeramente extendido) de la estructura icosaédrica de la E1 en la superficie del virión, vista bajo un eje de simetría de 5 aumentos. Un promotor de E1 está resaltado en colores, como en A); los demás están representados en gris. La localización de algunos de los ejes de simetría icosaédrica está dibujada con símbolos negros sólidos: pentágonos para el eje de 5 aumentos, triángulos para los ejes de 3 aumentos, elipses para los ejes de 2 aumentos (que en la capa T=4 de los alfavirus son coincidentes con los ejes de cuasi 6 aumentos). Los triángulos abiertos indican la localización aproximada de los trímeros de E2 que interaccionan estrechamente con E1, cubriendo el dominio II y el péptido de fusión, y presentando los principales sitios antigénicos. Los triángulos abiertos también marcan ejes de simetría de cuasi 3 aumentos de la capa icosaédrica de superficie T=4. Una esfera magenta marca la localización de Glu 284, en el sitio de contacto de promotor inter-E1. Dicho contacto se propaga 240 veces en la capa de superficie (nótese las esferas rosas dibujadas sobre los promotores grises). Cabe destacar que el péptido de fusión, en naranja, está apuntando hacia arriba, lejos de los contactos con otros promotores E1. Esto se observa más fácilmente en la periferia del virión, donde uno de ellos está marcado (FP). En el virión, esta región de E1 no es accesible, estando cubierta bajo la molécula de E2 [19].

45 **Figura 2:** Relaciones filogenéticas entre los elementos aislados de Chikungunya en base a las secuencias parciales de nucleótido E1. Los elementos aislados del brote del Océano Índico (Reunión, Seychelles, Mayotte, Mauricio, Madagascar) representan un grupo dentro del filogrupo grande de África Oriental, Central y del Sur (ECSA, del inglés "East, Central and South Africa"). Los valores de remuestreo de cincha están indicados en los nodos principales. La rama que conduce al filogrupo de África Occidental (de una longitud aproximada de 15%) fue acordada por comodidad.

55 **Figura 3:** Escenario de evolución propuesto de los elementos aislados de virus Chikungunya procedentes del brote 1 del Océano Índico. El escenario se basa en seis secuencias genómicas determinadas por el secuenciamiento directo de productos RT-PCR obtenidos usando extractos de ARN como plantilla; por tanto las secuencias se corresponden a secuencias de consenso (Seq. Cons.) de la posible mezcla de genomas coexistentes (cuasi-especies). Interior: número de casos de E1-226A y E1-226V a diferentes intervalos de tiempo en la Isla de Reunión,

en base a secuencias parciales de la E1. El E1-226V se observó en las secuencias de consenso 2, 3 y 4, y por lo tanto la mayoría de los elementos aislados de E1-226V genotipados en base a secuencias parciales de E1 probablemente están relacionados con estos genotipos. Sin embargo, la apariencia independiente del E1-226V en otros genotipos no se puede excluir. Interior: secuencia intermedia. La localización, tamaño y posición relativa de las Islas y de la frontera africana son indicativos. La secuencia de consenso 1 se obtuvo a partir de un paciente de Reunión que viajó desde Comoros en marzo de 2005, y a partir de un paciente de la Isla de Reunión. Las secuencias 2 a 4 corresponden a muestras de Isla Reunión; la secuencia 5 a una muestra de las Seychelles.

**Figura 4:** muestra la secuencia de nucleótidos del genoma de una cepa de virus CHIK según una realización preferida de la invención, y más específicamente de la cepa preferida denominada 05.115 (SEQ ID NO: 1).

**Figura 5:** muestra la secuencia de nucleótidos del genoma de una cepa de virus CHIK según la presente descripción, y más específicamente de la cepa preferida denominada 05.209 (SEQ ID NO: 2).

**Figura 6:** muestra la secuencia de nucleótidos del genoma de una cepa de virus CHIK según la presente descripción, y más específicamente de la cepa preferida denominada 06.21 (SEQ ID NO: 3).

**Figura 7:** muestra la secuencia de nucleótidos del genoma de una cepa de virus CHIK según la presente descripción, y más específicamente de la cepa preferida denominada 06.27 (SEQ ID NO: 4).

**Figura 8:** muestra la secuencia de nucleótidos del genoma de una cepa de virus CHIK según la presente descripción, y más específicamente de la cepa preferida denominada 06.49 (SEQ ID NO: 5).

**Figura 9:** muestra la secuencia de nucleótidos del genoma de una cepa de virus CHIK según la presente descripción, y más específicamente de la cepa preferida denominada 05.61 (SEQ ID NO: 6).

**Figura 10:** muestra una secuencia de nucleótidos de un fragmento de un virus CHIK según la presente descripción, y más específicamente un fragmento que codifica para el ectodominio de la glicoproteína E2 de la cepa preferida denominada 06.21 (SEQ ID NO: 7).

**Figura 11:** muestra una secuencia de nucleótidos de un fragmento de un virus CHIK según la presente descripción, y más específicamente un fragmento que codifica para el ectodominio de la glicoproteína E2 de la cepa preferida denominada 06.27 (SEQ ID NO: 8).

**Figura 12:** muestra una secuencia de nucleótidos de un fragmento de un virus CHIK según la presente descripción, y más específicamente un fragmento que codifica para el ectodominio de la glicoproteína E2 de la cepa preferida denominada 06.49 (SEQ ID NO: 9).

**Figura 13:** muestra una secuencia de nucleótidos de un fragmento de un virus CHIK según una realización preferida de la invención, y más específicamente un fragmento que codifica para el ectodominio de la glicoproteína E2 de la cepa preferida denominada 05.115 (SEQ ID NO: 10).

**Figura 14:** muestra una secuencia de nucleótidos de un fragmento de un virus CHIK según la presente descripción, y más específicamente un fragmento que codifica para una forma soluble de la glicoproteína E2 de la cepa preferida denominada 06.21 (SEQ ID NO: 11).

**Figura 15:** muestra una secuencia de nucleótidos de un fragmento de un virus CHIK según la presente descripción, y más específicamente un fragmento que codifica para una forma soluble de la glicoproteína E2 de la cepa preferida denominada 06.27 (SEQ ID NO: 12).

**Figura 16:** muestra una secuencia de nucleótidos de un fragmento de un virus CHIK según la presente descripción, y más específicamente un fragmento que codifica para una forma soluble de la glicoproteína E2 de la cepa preferida denominada 06.49 (SEQ ID NO: 13).

**Figura 17:** muestra una secuencia de nucleótidos de un fragmento de un virus CHIK según una realización preferida de la invención, y más específicamente un fragmento que codifica para una forma soluble de la glicoproteína E2 de la cepa preferida denominada 05.115 (SEQ ID NO: 14).

**Figura 18:** muestra una secuencia de aminoácidos de un polipéptido de virus CHIK preferido según la presente descripción, y más específicamente relacionado con el ectodominio de la glicoproteína E2 de la cepa preferida denominada 06.21 (SEQ ID NO: 15).

**Figura 19:** muestra una secuencia de aminoácidos de un polipéptido de virus CHIK preferido según la presente descripción, y más específicamente relacionado con el ectodominio de la glicoproteína E2 de la cepa preferida denominada 06.27 (SEQ ID NO: 16).

**Figura 20:** muestra una secuencia de aminoácidos de un polipéptido de virus CHIK preferido según la presente descripción, y más específicamente relacionado con el ectodominio de la glicoproteína E2 de la cepa preferida denominada 06.49 (SEQ ID NO: 17).



**Figura 21:** muestra una secuencia de aminoácidos de un polipéptido de virus CHIK preferido según una realización preferida de la invención, y más específicamente relacionado con el ectodominio de la glicoproteína E2 de la cepa preferida denominada 05.115 (SEQ ID NO: 18).

5 **Figura 22:** muestra una secuencia de aminoácidos de un polipéptido de virus CHIK preferido según la presente descripción, y más específicamente relacionado con una forma soluble de la glicoproteína E2 de la cepa preferida denominada 06.21 (SEQ ID NO: 19).

**Figura 23:** muestra una secuencia de aminoácidos de un polipéptido de virus CHIK preferido según la presente descripción, y más específicamente relacionado con una forma soluble de la glicoproteína E2 de la cepa preferida denominada 06.27 (SEQ ID NO: 20).

10 **Figura 24:** muestra una secuencia de aminoácidos de un polipéptido de virus CHIK preferido según la presente descripción, y más específicamente relacionado con una forma soluble de la glicoproteína E2 de la cepa preferida denominada 06.49 (SEQ ID NO: 21).

15 **Figura 25:** muestra una secuencia de aminoácidos de un polipéptido de virus CHIK preferido según una realización preferida de la invención, y más específicamente relacionado con una forma soluble de la glicoproteína E2 de la cepa preferida denominada 05.115 (SEQ ID NO: 22).

#### **Figura 26: Elementos de Secuencia de Repetición encontrados en la región 3'NTR**

20 **A.** Alineamiento de los Elementos de Secuencia de Repetición (RSE, del inglés "Repeat Sequence Elements") encontrados en la región 3'NTR del genoma del virus Chikungunya. Todas las secuencias forman estructuras de tallo-lazo conservadas y estables en las que el lazo está constituido por los nucleótidos menos conservados en torno a la posición 20. En los genomas de Chikungunya se observan tres RSE. El primero (RSE1) está insertado antes de la secuencia poli-A interna del genoma S27 [9], mientras que los otros dos se encuentran por debajo de esta estructura.

**B.** Estructura secundaria predicha para el RSE1 del elemento aislado 05-115.

#### **Figura 27: Fenotipo de foco de virus Chikungunya sobre células AP61 mediante inmunoensayo de foco.**

25 Se infectaron células AP61 de mosquito en placas de 24 pocillos con reservas de virus CHIK cultivadas en células de mosquito (títulos de virus de  $2-5 \times 10^8$  FFU·mL<sup>-1</sup>) a una multiplicidad de infección de 0,0001 (pocillo superior) o 0,00001 (pocillo inferior). Las células infectadas fueron superpuestas con CMC en medio de cultivo Leibovitz L15 con un 2% de FBS durante 2 días para permitir el desarrollo del foco a 28°C. Las células fueron fijadas con un 3% de PFA en PBS, permeabilizadas con Triton X-100 en PBS, y los focos de replicación de virus CHIK fueron inmunoteñidos con HMAF anti-CHIK de ratón (dilución 1 : 2.000) e Ig anti-ratón de cabra conjugada con peroxidasa (dilución 1 : 100).

30

**Figura 28:** Preparación vírica que contiene pE2. Las proteínas pE2 fueron detectadas mediante anticuerpos anti-CHIK.

35 **Figura 29:** Alineamiento de secuencias de nucleótido que codifican la forma soluble de la glicoproteína E2 (E2-1 a E2-361) de las cepas de virus CHIK del Océano Índico -21, -27, -49 y -115.

**Figura 30:** Secuencias de cebador (SEQ ID NO: 79 y 80) usadas para la amplificación y la clonación de la forma soluble del E2 (E2-1 a E2-364) (fragmento de ácido nucleico N-terminal y C-terminal: SEQ ID NO: 81 y 82; fragmento de proteína N-terminal y C-terminal: SEQ ID NO: 83 y 84) del virus CHIK en el vector lanzadera pMT2/BiP/V5-HisA.

40 **Figura 31:** SDS-PAGE que muestra la tinción de CHIK-sE2 con azul de Coomassie.

**Figura 32:** Análisis de inmunotinción de proteína sE2 de CHIK altamente purificada.

**Figura 33:** Construcción del vector TRIP que expresa la forma soluble secretada de la glicoproteína E2 (sE2) procedente de cepas 05 de virus Chikungunya de Reunión.

45 **Figura 34:** muestra la secuencia de nucleótidos que codifica la forma soluble secretada de la glicoproteína E2 (sE2) en el vector TRIP (SEQ ID NO: 85).

**Figura 35:** Ensayo inmunofluorescente (IF) con anticuerpos anti-CHIK sobre células 293 transducidas con TRIP/CHIK.sE2.

50 **Figura 36:** muestra un ELISA directo con  $10^{-4}$  mL de proteína pE2 enriquecida por pocillo. Los antígenos fueron evaluados respectivamente con un anti-DEN1 de ratón (dilución 1 : 1.000), anti-WN (dilución 1 : 1.000) y anti-CHIK (dilución 1 : 10.000).

**Figura 37:** muestra una secuencia de aminoácidos del ORF 2 (proteínas estructurales) de la cepa CHIK S27 (GenBank AF339485; SEQ ID NO: 23).

**Figura 38:** muestra una secuencia de aminoácidos del ORF 2 (proteínas estructurales) de un virus CHIK preferido según la presente descripción, es decir la cepa 05.61 (SEQ ID NO: 24).

5 **Figura 39:** muestra una secuencia de aminoácidos del ORF 2 (proteínas estructurales) de un virus CHIK preferido según la presente descripción, es decir la cepa 05.209 (SEQ ID NO: 25).

**Figura 40:** muestra una secuencia de aminoácidos del ORF 2 (proteínas estructurales) de un virus CHIK preferido según una realización preferida de la presente invención, es decir la cepa 05.115 (SEQ ID NO: 26).

10 **Figura 41:** muestra una secuencia de aminoácidos del ORF 2 (proteínas estructurales) de un virus CHIK preferido según la presente descripción, es decir la cepa 06.49 (SEQ ID NO: 27).

**Figura 42:** muestra una secuencia de aminoácidos del ORF 2 (proteínas estructurales) de un virus CHIK preferido según la presente descripción, es decir la cepa 06.27 (SEQ ID NO: 28).

**Figura 43:** muestra una secuencia de aminoácidos del ORF 2 (proteínas estructurales) de un virus CHIK preferido según la presente descripción, es decir la cepa 06.21 (SEQ ID NO: 29).

15 **Figura 44:** muestra una secuencia de aminoácidos del ORF 1 (proteínas no estructurales) de un virus CHIK preferido según la presente descripción, es decir la cepa 05.61 (SEQ ID NO: 30).

**Figura 45:** muestra una secuencia de aminoácidos del ORF 1 (proteínas no estructurales) de un virus CHIK preferido según la presente descripción, es decir la cepa 05.209 (SEQ ID NO: 31).

20 **Figura 46:** muestra una secuencia de aminoácidos del ORF 1 (proteínas no estructurales) de un virus CHIK preferido según una realización preferida de la presente invención, es decir la cepa 05.115 (SEQ ID NO: 32).

**Figura 47:** muestra una secuencia de aminoácidos del ORF 1 (proteínas no estructurales) de un virus CHIK preferido según la presente descripción, es decir la cepa 06.49 (SEQ ID NO: 33).

**Figura 48:** muestra una secuencia de aminoácidos del ORF 1 (proteínas no estructurales) de un virus CHIK preferido según la presente descripción, es decir la cepa 05.27 (SEQ ID NO: 34).

25 **Figura 49:** muestra una secuencia de aminoácidos del ORF 1 (proteínas no estructurales) de un virus CHIK preferido según la presente descripción, es decir la cepa 06.21 (SEQ ID NO: 78).

**Figura 50:** Evaluación de reactividad de Mab de E2 anti-CHIK mediante ELISA.

**Figura 51:** Evaluación de reactividad de Mab de E2 anti-CHIK sobre viriones de CHIK mediante ELISA.

30 **Figura 52:** Análisis de inmunofluorescencia (IF) de la reactividad de Mab de E2 anti-CHIK sobre células Vero infectadas con CHIKV.

**Figura 53:** Análisis de inmunofluorescencia (IF) de la reactividad de Mab de E2 anti-CHIK sobre células 293A transducidas con TRIP/CHIK.sE2.

**Figura 54:** Unión de Mab de E2 anti-CHIK sobre la superficie celular de células Vero infectadas con virus CHIK mediante análisis FACS.

35 **Figura 55:** Análisis de transferencia "Western blot" de la expresión de CHIKsE2 en células 293A transducidas con TRIP/CHIK.sE2.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

40 En el presente estudio, los inventores determinaron las secuencias de nucleótidos casi completas de los virus aislados de seis pacientes procedentes de las Islas de Reunión y Seychelles. La presente descripción permite determinar la estructura genómica, así como las características moleculares únicas de elementos aislados del brote del Océano Índico, que se distinguen de otras secuencias de CHIKV y alfavirus.

45 Como puede apreciar el especialista en la técnica, la originalidad de la presente descripción es la identificación de nuevas cepas del virus Chikungunya (CHIK) que se distinguen del virus CHIK de la técnica previa, y el uso de dichas cepas de CHIK y de los polipéptidos y los polinucleótidos que las codifican derivados de su genoma en el diagnóstico, la prevención y/o el tratamiento de la arbovirosis.

Según un primer aspecto, la presente invención tal como se define en las reivindicaciones 1-13 se refiere a una cepa natural aislada y purificada del virus Chikungunya (CHIKV) capaz de infectar células humanas *in vitro*. Preferiblemente, la presente invención tal como se define en las reivindicaciones 1-13 se refiere a una cepa natural

del virus CHIK que exhibe las características del elemento aislado 05.115. Según un método preferido, la cepa que se encuentra dentro del alcance de la presente invención tal como se define en las reivindicaciones 1-13 se caracteriza por que su genoma comprende al menos una mutación cuando se compara con la secuencia del genoma de la cepa S-27 de virus CHIK (GenBank AF339485). También dentro del alcance de la invención tal como se define en las reivindicaciones 1-13, se encuentra cualquier cepa cultivada u obtenida mediante cultivo celular a partir de una muestra de una cepa de CHIK preferida. El genoma de la cepa preferida según la presente invención tal como se define en las reivindicaciones 1-13 consiste en la secuencia mostrada en la Figura 4 (SEQ ID NO: 1). El genoma de las cepas preferidas según la presente descripción comprende una secuencia como la mostrada en la Figura 5, 6, 7, 8 ó 9 (SEQ ID NO: 2, 3, 4, 5 ó 6).

Según otro aspecto, la presente invención tal como se define en las reivindicaciones 1-13 proporciona una cepa aislada y purificada del virus Chikungunya (CHIKV) que comprende al menos una mutación en la proteína estructural E1 y/o en la proteína estructural E2, y más particularmente en su región de ectodominio. Según una realización preferida, la cepa de la invención tal como se define en las reivindicaciones 1-13 se caracteriza por el hecho de que su genoma comprende al menos una mutación en la proteína E2 en una posición homóloga a la posición de aminoácido 382, 399, 404, 485, 489, 506, 536, 624, 637, 669, 700 ó 711 de la SEQ ID NO: 23 (Fig. 37). Más particularmente, la mutación se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en G382K, I399M, G404E, N485T, A489T, L506M, I536T, S624N, T637M, A669T, S700T y V711A, tal como se muestra en la Tabla 6. Según otra realización preferida, la cepa de la invención tal como se define en las reivindicaciones 1-13 se caracteriza por el hecho de que su genoma comprende al menos una mutación en la proteína E1 en una posición homóloga a la posición de aminoácido 1035, 1078, 1093 ó 1131 de la SEQ ID NO: 23. Más particularmente, la mutación se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en A1035V, M1078V, D1093E y V1131A tal como se muestra en la Tabla 6.

Tal como se usa en la presente memoria, la expresión “en una posición homóloga a una posición de aminoácido” de una proteína, se refiere a posiciones de aminoácido que se determinan para corresponder una con otra en base a alineamientos de secuencia y/o estructurales con una proteína de referencia específica. Por ejemplo, en una posición que corresponde a una posición de aminoácido de una proteína estructural de virus CHIK fijada en la SEQ ID NO: 1 se puede determinar empíricamente alineando las secuencias de aminoácidos fijadas en la SEQ ID NO: 1 con una proteína estructural de virus CHIK particular. Las posiciones homólogas o correspondientes se pueden determinar a través de dicho alineamiento por parte de un especialista en la técnica usando alineamientos manuales o usando los numerosos programas de alineamiento disponibles (por ejemplo, BLASTP). Las posiciones homólogas o correspondientes también se pueden basar en el alineamiento estructural, por ejemplo usando alineamientos simulados por ordenador de la estructura de la proteína. Cuando se dice que los aminoácidos de un polipéptido corresponden a aminoácidos de una secuencia descrita se refiere a aminoácidos identificados por alineamiento del polipéptido con la secuencia descrita para maximizar la identidad o la homología (cuando los aminoácidos conservados están alineados) usando un algoritmo estándar, tal como el algoritmo GAP. Tal como se usa en la presente memoria, “en una posición homóloga” se refiere a una posición de interés (es decir, un número de base o un número de residuo) de una molécula de ácido nucleico o proteína respecto a la posición en otra molécula de ácido nucleico o proteína de referencia. La posición de interés respecto a la posición en otra proteína de referencia puede estar, por ejemplo, en una secuencia de aminoácidos de la misma proteína de otra cepa de CHIK. Las posiciones homólogas se pueden determinar comparando y alineando secuencias para maximizar el número de nucleótidos o residuos coincidentes, por ejemplo, de tal modo que la identidad entre las secuencias sea superior al 95%, preferiblemente superior al 96%, más preferiblemente superior al 97%, incluso más preferiblemente superior al 98% y lo más preferiblemente superior al 99%. A continuación se asigna un número a la posición de interés dentro de la molécula de ácido nucleico de referencia.

Otro aspecto de la invención tal como se define en las reivindicaciones 1-13 se refiere a un polinucleótido aislado y purificado que consiste en la secuencia mostrada en la Figura 4 (SEQ ID NO: 1).

Otro aspecto de la descripción se refiere a un polinucleótido aislado y purificado que comprende la totalidad o parte de las secuencias mostradas en las Figuras 5, 6, 7, 8 ó 9 (SEQ ID NO: 2, 3, 4, 5 ó 6).

Otro aspecto de la invención tal como se define en las reivindicaciones 1-13 se refiere a un fragmento del polinucleótido de la invención que se caracteriza por el hecho de que codifica para la región de ectodominio de la glicoproteína E1 o E2. De forma ventajosa, el fragmento de la invención tal como se define en las reivindicaciones 1-13, cuando codifica para el ectodominio de E2, comprende, o más preferiblemente, consiste en una secuencia de nucleótidos como la mostrada en la Figura 13 (SEQ ID NO: 10).

Otro aspecto de la descripción se refiere a un fragmento del polinucleótido que se caracteriza por el hecho de que codifica para la glicoproteína E1 o E2, y más preferiblemente para su región de ectodominio. De forma ventajosa, el fragmento de la descripción cuando codifica para el ectodominio E2 comprende, o más preferiblemente, consiste en una secuencia de nucleótidos como las mostradas en las Figuras 10, 11 ó 12 (SEQ ID NO: 7, 8 ó 9).

Otro aspecto adicional de la invención tal como se define en las reivindicaciones 1-13 se refiere a un fragmento del polinucleótido de la invención que se caracteriza por el hecho de que codifica para una forma soluble de la glicoproteína E2. Según una realización preferida, dicho fragmento del polinucleótido de la invención que codifica

para un fragmento soluble de la glicoproteína E2 tal como se define en las reivindicaciones 1-13, consiste en una secuencia de nucleótidos como la mostrada en la Figura 17 (SEQ ID NO: 14).

Otro aspecto adicional de la descripción se refiere a un fragmento del polinucleótido que se caracteriza por el hecho de que codifica para una forma soluble de la glicoproteína E2. Según una realización preferida, el fragmento del polinucleótido que codifica para un fragmento soluble de la glicoproteína E2 comprende o más preferiblemente consiste en la secuencia de nucleótidos mostrada en las Figuras 14, 15 ó 16 (SEQ ID NO: 11, 12 ó 13).

Como apreciará el especialista en la técnica, un fragmento como el contemplado por la presente invención puede obtenerse mediante:

- el uso de enzimas de restricción, donde sus sitios de ruptura están presentes en el polinucleótido que comprende dicho fragmento;
- amplificación con cebadores específicos para dicho fragmento;
- transcripción *in vitro*; o
- síntesis química.

Según otro aspecto, la presente invención tal como se define en las reivindicaciones 1-13 se refiere a un polipéptido aislado y purificado codificado por un fragmento de la invención. Tal como se usan en la presente memoria, los términos "polipéptido" y "proteína" se usan de forma indistinta para denotar un polímero de aminoácido o un conjunto de dos o más polímeros de aminoácido que interaccionan o están ligados.

Por "aislado" se entiende, en relación a un polipéptido, que la molécula indicada está separada y discreta respecto al organismo completo en el cual se encuentra de forma natural, o que está presente en una ausencia sustancial de otras macro-moléculas del mismo tipo. El término "aislado" en relación a un polinucleótido es una molécula de ácido nucleico desprovista, en su totalidad o en parte, de las secuencias asociadas normalmente a él en la naturaleza; o una secuencia, tal como se da en la naturaleza, pero que tiene secuencias heterólogas asociadas a la misma; o una molécula desasociada del cromosoma.

Definidos de forma amplia, los términos "polipéptido purificado" o "polinucleótido purificado" se refieren a polipéptidos o polinucleótidos que están sustancialmente libres de otras proteínas o polinucleótidos, o carbohidratos, y lípidos con los que asocian de forma natural. El polipéptido o polinucleótido puede purificarse mediante cualquier proceso mediante el cual la proteína o el polipéptido se separen de otros elementos o compuestos en base, por ejemplo, a la carga, el tamaño molecular o la afinidad de unión.

Los péptidos preferidos de la invención tal como se definen en las reivindicaciones 1-13 comprenden al menos una sustitución de aminoácido con respecto a la secuencia de aminoácidos de la cepa S-27 (GenBank AF339485) y se derivan de la secuencia de una proteína codificada por un fragmento de la invención tal como el definido en las reivindicaciones 1-13. Preferiblemente, un polipéptido purificado de la invención tal como se define en las reivindicaciones 1-13 consiste en la secuencia definida en la Figura 40 (secuencia de aminoácidos del ORF2 (SEQ ID NO: 26) de la cepa de virus CHIK 05.115).

Un polipéptido purificado de la descripción comprende la totalidad o parte de la secuencia de aminoácidos de un ORF 1 ó 2 de virus CHIK contemplado por la presente descripción, tal como el definido por una cualquiera de las SEQ ID NOs: 24 a 25 y 27 a 29 (ORF 2) o las SEQ ID NOs: 30 a 34 y 78 (ORF 1). Más preferiblemente, un polipéptido purificado de la descripción comprende la totalidad o parte de la secuencia de aminoácidos de una glicoproteína E2 contemplada por la presente descripción tal como una definida en una cualquiera de las SEQ ID NOs: 15 a 18 (Figuras 18 a 21). Incluso más preferiblemente, un polipéptido purificado de la descripción comprende la totalidad o parte de la secuencia de aminoácidos de una forma soluble de la glicoproteína E2 contemplada por la presente descripción tal como la definida en una cualquiera de las SEQ ID NOs: 19 a 22 (Figuras 22 a 25).

La presente invención tal como se define en las reivindicaciones 1-13 también se refiere a un vector que comprende un fragmento de un polinucleótido de la invención tal como se define en las reivindicaciones 1-13. Tal como se usa en la presente memoria, el término "vector" se refiere a una construcción de polinucleótido diseñada para la transducción/transfección de uno o más tipos celulares. Los vectores pueden ser, por ejemplo, "vectores de clonación" que están diseñados para el aislamiento, la propagación y la replicación de nucleótidos insertados, "vectores de expresión" que están diseñados para la expresión de una secuencia de nucleótidos en una célula hospedante, o un "vector vírico" que está diseñado para dar como resultado la producción de un virus recombinante o de una partícula de tipo virus, o "vectores lanzadera", que comprenden los atributos de más de un tipo de vector. Los vectores preferidos son aquellos depositados en la CNCM (*Collection Nationale de Cultures de Microorganismes*), 28 Rue du Docteur Roux, 75724 PARIS Cedex 15, Francia, el 15 de marzo de 2006 bajo los números de acceso I-3587, I-3588, I-3589 e I-3590. Otro vector preferido contemplado por la presente descripción es el plásmido denominado TRIP-CHIK.sE2 que ha sido depositado en la CNCM (*Collection Nationale de Cultures de Microorganismes*), 28 Rue du Docteur Roux, 75724 PARIS Cedex 15, Francia, el 14 de marzo de 2007 bajo el número de acceso I-3733. Dicho vector comprende un fragmento que codifica para una forma soluble de la

glicoproteína E2 de la invención. Este vector preferido ha sido optimizado para la producción eficiente de la proteína E2 recombinante en células de mamífero. Tal como se usa en la presente memoria, el término “optimizado” significa que el vector incorpora secuencias de regulación, tales como una secuencia de péptido señal, a fin de proporcionar una expresión adecuada de la proteína codificada deseada.

- 5 En un aspecto relacionado, la presente invención tal como se define en las reivindicaciones 1-13 proporciona una célula hospedante que comprende un vector como el definido anteriormente. El término “célula hospedante” se refiere a una célula que presenta una nueva combinación de segmentos de ácido nucleico que no están unidos covalentemente unos a otros en la naturaleza. Una nueva combinación de segmentos de ácido nucleico se puede introducir en un organismo usando una amplia variedad de técnicas de manipulación de ácidos nucleicos disponibles para los especialistas en la técnica. Una célula hospedante puede ser una única célula eucariótica, o una única célula procariótica, o una célula de mamífero. La célula hospedante puede albergar un vector que se extragenómico. Un vector de ácido nucleico extragenómico no se inserta en el genoma de la célula. Una célula hospedante puede albergar además un vector o una porción del mismo que sea intragenómica. El término intragenómico define una construcción de ácido nucleico incorporada dentro del genoma de la célula hospedante. Una célula hospedante *E. coli* preferida tal como una que contenga un vector como el definido en las reivindicaciones 1-13 está depositada en la CNCM (*Collection Nationale de Cultures de Microorganismes*), 28 Rue du Docteur Roux, 75724 PARIS Cedex 15, Francia, el 15 de marzo de 2006 bajo los números de acceso I-3587, I-3588, I-3589 e I-3590, y el 14 de marzo de 2007 bajo el número de acceso I-3733.

- La presente invención tal como se define en las reivindicaciones 1-13 se refiere además al uso de un anticuerpo monoclonal o de anticuerpos policlonales, o fragmentos de los mismos, que se unen específicamente a un polipéptido de la invención para la detección *in vitro* de un CHIKV asociado a una arbovirosis tal como se define en las reivindicaciones 1-13. Tal como se usa en la presente memoria, el término “se une específicamente a” se refiere a anticuerpos que se unen con una afinidad relativamente elevada a uno o más epítomos de una proteína de la invención, pero que no reconocen sustancialmente ni se unen a moléculas diferentes a la(s) de interés. Tal como se usa en la presente memoria, la expresión “relativamente alta afinidad” significa una afinidad de unión entre el anticuerpo y la proteína de interés de al menos  $10^{-6}$  M, y preferiblemente de al menos aproximadamente  $10^{-7}$  M e incluso más preferiblemente  $10^{-8}$  M a  $10^{-10}$  M. La determinación de dicha afinidad se lleva a cabo preferiblemente bajo condiciones estándares de inmunoensayo de unión competitiva, que son de conocimiento común para el especialista en la técnica.

- Tal como se usa en la presente memoria, el término “anticuerpo” se refiere a una glicoproteína producida por células linfocíticas en respuesta a una estimulación con un inmunógeno. Los anticuerpos poseen la capacidad de reaccionar *in vitro* e *in vivo* específica y selectivamente con un determinante antigénico o epítipo que provoca su producción o con un determinante antigénico estrechamente relacionado con el antígeno homólogo. El término “anticuerpo” pretende abarcar construcciones que usan la región de unión (variable) de dicho anticuerpo, y otras modificaciones de anticuerpo. Por tanto, un anticuerpo útil en el uso de la invención puede comprender un anticuerpo completo, un fragmento de anticuerpo, un agregado de anticuerpo polifuncional, o en general una sustancia que comprenda uno o más sitios de unión más específicos de un anticuerpo. El fragmento de anticuerpo puede ser un fragmento tal como un fragmento Fv, Fab o F(ab')<sub>2</sub> o un derivado del mismo, tal como un fragmento Fv de cadena sencilla. El anticuerpo o fragmento de anticuerpo puede ser no recombinante, recombinante o humanizado. El anticuerpo puede ser de un isotipo de inmunoglobulina, p.ej., IgG, IgM y similares. Adicionalmente, se puede usar un agregado, un polímero, un derivado y un conjugado de una inmunoglobulina, o un fragmento de los mismos, cuando sea apropiado.

- Otro aspecto de la invención tal como se define en las reivindicaciones 1-13 es el uso de un elemento seleccionado del grupo que consiste en una cepa, un polinucleótido, un fragmento, un vector, una célula hospedante, un polipéptido de la invención para la detección de un CHIKV asociado a una arbovirosis, o para la preparación de una composición que evite y/o trate una arbovirosis.

- Otro aspecto de la invención tal como se define en las reivindicaciones 1-13 es un anticuerpo monoclonal o policlonal o un fragmento del mismo que se une específicamente a un polipéptido de la invención tal como se define en las reivindicaciones 1-13 para la detección de un CHIKV asociado a arbovirosis.

- Otro aspecto de la presente invención tal como se define en las reivindicaciones 1-13 se refiere a una composición para tratar y/o prevenir una arbovirosis. La composición de la presente invención tal como se define en las reivindicaciones 1-13 comprende de forma ventajosa al menos un elemento seleccionado del grupo que consiste en una cepa, un polinucleótido, un fragmento, un vector, una célula hospedante, y un polipéptido de la invención tal como se define en las reivindicaciones 1-13. La composición de la invención tal como se define en las reivindicaciones 1-13 puede comprender además un vehículo aceptable. En un aspecto relacionado, la descripción proporcionar un método para tratar y/o prevenir una arbovirosis. El método comprende la etapa de administrar a un sujeto que lo necesite una composición de la invención.

Tal como se usa en la presente memoria, el término “tratar” se refiere a un proceso mediante el cual el desarrollo de una infección de un CHIKV se ve afectado o es eliminado completamente. Tal como se usa en la presente memoria, el término “prevenir” se refiere a un proceso mediante el cual la infección de CHIKV se ve obstruida o retrasada.

Tal como se usa en la presente memoria, la expresión “un vehículo aceptable” significa un vehículo para contener los componentes (o elementos) de la composición de la invención tal como se define en las reivindicaciones 1-13 que puede administrarse a un hospedante animal sin efectos adversos. Los vehículos adecuados conocidos en la técnica incluyen, aunque sin limitación, partículas de oro, agua esterilizada, disolución salina, glucosa, dextrosa o disoluciones tamponadas. Los vehículos pueden incluir agentes auxiliares que incluyen, aunque sin limitación, diluyentes, estabilizantes (es decir, azúcares y aminoácidos), conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes tamponantes de pH, aditivos potenciadores de la viscosidad, colorantes y otros similares.

La cantidad de componentes de la composición de la invención tal como se define en las reivindicaciones 1-13 preferiblemente es una cantidad terapéuticamente efectiva. Una cantidad terapéuticamente efectiva de componentes de la composición es la cantidad necesaria para permitir a la misma que desempeñe su función de prevención y/o tratamiento contra una infección de CHIKV sin provocar efectos negativos excesivos en el hospedante al que se administre la composición. La cantidad exacta de componentes a usar y la composición a administrar variarán de acuerdo a factores tales como el modo de administración, así como de los demás ingredientes de la composición.

La composición de la invención tal como se define en las reivindicaciones 1-13 puede administrarse a un hospedante (tal como un humano) a través de varias rutas de administración. Por ejemplo, la composición se puede administrar en la forma de preparaciones esterilizadas inyectables, tales como suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables esterilizadas. Dichas suspensiones pueden formularse de acuerdo a técnicas conocidas en la técnica usando agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión adecuados. Las preparaciones inyectables esterilizadas también pueden ser disoluciones o suspensiones inyectables esterilizadas en diluyentes o disolventes no tóxicos y parenteralmente aceptables. Pueden administrarse parenteralmente, por ejemplo intravenosamente, intramuscularmente o subcutáneamente mediante inyección, por infusión o *per os*. Las dosis adecuadas variarán dependiendo de factores tales como la cantidad de cada uno de los componentes de la composición, el efecto deseado (a corto o largo plazo), la ruta de administración, la edad y el peso del hospedante a tratar. Se puede usar cualquier otro método bien conocido en la técnica para la administración de la composición de la invención.

Otro aspecto adicional de la invención tal como se define en las reivindicaciones 1-13 es el uso de una composición como la definida por las reivindicaciones 1-13 para la preparación de un medicamento para tratar y/o prevenir una arbovirosis en un sujeto que lo necesite.

Otro aspecto adicional de la invención tal como se define en las reivindicaciones 1-13 es proporcionar un kit para la detección de un CHIKV asociado a una arbovirosis, que comprende al menos un elemento seleccionado del grupo que consiste en una cepa, un polinucleótido, un fragmento, un vector, una célula hospedante, un polipéptido de la invención tal como se define en las reivindicaciones 1-13 y anticuerpos monoclonales o policlonales, o un fragmento del mismo, que se une específicamente a un polipéptido de la invención tal como se define en las reivindicaciones 1-13. Los kits de acuerdo con esta realización de la invención pueden comprender paquetes, que comprenden cada uno o más de los elementos mencionados (típicamente en forma concentrada) que son requeridos para llevar a cabo los ensayos respectivos diagnósticos.

## EJEMPLOS

Los ejemplos mostrados a continuación destacarán otras características y ventajas de la presente invención tal como se define en las reivindicaciones 1-13, y servirán para ilustrar el alcance del uso de la presente invención y no para limitar su alcance. Es posible usar otros métodos o productos equivalentes a los presentados a continuación para evaluar o para llevar a cabo la presente invención tal como se define en las reivindicaciones 1-13, se describen los materiales y métodos preferidos.

### EJEMPLO 1: Identificación y caracterización de virus CHIK que causan el brote del Océano Índico

Los inventores (alguna vez referidos en la presente memoria como “nosotros”) presentan la secuencia genómica casi completa de seis elementos aislados clínicos seleccionados, junto con las secuencias parciales de la glicoproteína E1 de un total de 60 pacientes de las Islas Reunión, Seychelles, Mauricio, Madagascar y Mayotte. Los presentes resultados indican que el brote se inició con una cepa relacionada con elementos aislados de África Oriental, a partir de la cual han evolucionado variantes víricas siguiendo una historia de microevolución trazable. Se han identificado las características moleculares únicas de los elementos aislados del brote. De manera destacada, en la región que codifica para las proteínas no estructurales, se encontraron diez cambios de aminoácido, tres de los cuales están localizados en posiciones conservadas del alfavirus de nsP2 (que contiene actividades de helicasa, proteasa y ARN trifosfatasa) y de la polimerasa nsP4. El único elemento aislado obtenido de fluido cerebroespinal de un paciente presentó cambios únicos en nsP1 (T301I), nsP2 (Y642N) y nsP3 (eliminación de E460). En la región de la proteína estructural, se observaron dos cambios destacables (A226V y D284E) en la glicoproteína E1 de fusión de membrana. Una modelización 3D de homología permitió el mapeo de estos dos cambios en regiones que son importantes para el ensamblaje de virión y para la fusión de membrana. El cambio E1-A226V estaba ausente en las cepas iniciales pero se observó en >85% de las secuencias víricas subsiguientes de Reunión, lo que denota el éxito evolucionario debido posiblemente a una adaptación del vector mosquito.

## MATERIALES Y MÉTODOS

**Pacientes.** Los 60 pacientes para los que se determinó la secuencia de nucleótidos de CHIKV parcial o completa procedían de Reunión (N=43), Seychelles (N=3), Madagascar (N=7), Mayotte (N=4) y Mauricio (N=3). Las características de los pacientes y las muestras biológicas se incluyen en la Tabla 1.

5 **Aislamiento de virus y extracción de ARN.** Los virus fueron aislados a partir de suero o de fluido cerebroespinal (CSF) (Tabla 1). Resumidamente, se inocularon células C6-36 de *Aedes albopictus* con 1 mL de suero o CSF diluido 1:10 en medio L15 (Gibco). Las células fueron cultivadas a 28°C en L15 suplementado con un 5% de suero fetal bovino y un 10% de triptosa-fosfato. Las células y los sobrenadantes fueron recolectados tras el primer pasaje (5 días) y el segundo pasaje (7 días). Los elementos víricos aislados fueron identificados como CHIKV mediante  
10 inmunofluorescencia indirecta, usando fluido ascítico de CHIKV hiper-inmune. En el caso de los elementos aislados 05.115, 06.21, 06.27 y 06.49, cuyos genomas fueron secuenciados, la ausencia de fiebre amarilla, dengue y virus de Nilo Occidental se confirmó mediante inmunofluorescencia indirecta usando sueros específicos. El ARN fue extraído usando el Minikit Vírico QIAAmp (Qiagen, Francia).

15 **Secuenciamiento de nucleótidos.** Se diseñaron cebadores (Tabla 4) en base a la secuencia de nucleótidos 20 de la cepa S27. Se llevó a cabo una RT-PCR usando el kit de RT-PCR Titan One Tube (Roche, Francia). Los fragmentos de RT-PCR fueron purificados mediante ultrafiltración antes del secuenciamiento (Millipore, Francia). Las reacciones de secuenciamiento se llevaron a cabo usando el kit de secuenciamiento en ciclos BigDye Terminator v1.1 (Applied Biosystems, EE.UU.) y se purificó mediante precipitación con etanol. Los cromatogramas de secuencia se obtuvieron en analizadores de secuencia automáticos ABI3100 ó ABI3700 (Applied Biosystems). Todos los  
20 amplicones fueron secuenciados en ambas cadenas.

**Ensamblaje de secuencias genómicas y análisis de secuencias.** El ensamblaje de contig se llevó a cabo independientemente por distintos operadores y software, usando BioNumerics versión 4.5 (Applied-Maths, Sint-Martens-Latem, Bélgica) o PhredPhrap / Consed [11]. Ambos análisis dieron lugar exactamente a la misma secuencia de consenso para todas las cepas. Se obtuvo un contig individual de 11.601 nt para cinco elementos  
25 aislados, mientras que para la cepa 05.61 faltaba una porción de la secuencia, entre las posiciones S27 5.246 y 5.649 (posiciones 390 a 524 de nsP3). Los alineamientos de secuencia y el cálculo de tablas de sustitución se llevaron a cabo usando los programas BioNumerics, DNASP versión 4.10 [12] y DAMBE versión 4.2.13 [13]. Los alineamientos de secuencias de nucleótidos y aminoácidos frente a secuencias de alfavirus seleccionadas se llevaron a cabo con el software ClustalW1.7 [14]. Las identidades de secuencia se calcularon con el paquete Phylip  
30 [15]. La estructura secundaria de ARN fue predicha con el servidor de estructura secundaria de ARN Vienna [16]. Se construyeron árboles de unión vecina usando MEGA versión 3.1 [17] con las correcciones de parámetros de múltiples sustituciones Kimura-2. La fiabilidad de los nodos se determinó mediante remuestreo de cincha con 1.000 réplicas. Las cantidades de sustituciones sinónimas por sitio sinónimo (Ks) y de sustituciones no sinónimas por sitio no sinónimo (Ka) fueron estimadas usando DNASP. Se usó RDP2 [18] para detectar secuencias mosaico putativas.

35 **Modelización de estructura 3D.** La estructura cristalográfica del ectodominio de la glicoproteína E1 de Virus Semliki Forest (SFV) a pH neutro [19]; Protein Data Bank código 2ALA) se usó como plantilla para modelizar y analizar las dos mutaciones de aminoácido de los elementos aislados del Océano Índico. La Figura 2 se preparó usando el programa RIBBONS [20].

40 **Detección de focos víricos mediante tinción inmunológica.** Se cultivaron células AP61 de *Aedes pseudoscutellaris* en una placa de cultivo de tejido de 24 pocillos en medio de crecimiento Leibovitz L-15 con un 10% de suero fetal de ternero (FCS) inactivado térmicamente durante 24 h. Las monocapas de células de mosquito se lavaron una vez con Leibovitz L-15 y se añadieron 0,2 mL de Leibovitz L-15/FCS al 2%. Las células fueron infectadas con virus CHIK en 0,2 mL de Leibovitz L-15/FCS al 2% y se incubaron a 28°C durante 1 h. A continuación se añadió por encima un medio que consistía en 0,4 mL de Leibovitz L-15/FBS al 2% y carboximetilcelulosa (CMC)  
45 (1,6%), y las placas de cultivo de tejido se incubaron a 28°C durante 2 días. Los focos de células infectadas fueron visualizados mediante inmunoensayo de foco (FIA). Las células fueron lavadas con PBS, fijadas con un 3% de paraformaldehído (PFA) en PBS durante 20 minutos y permeabilizadas con un 0,5% de Triton X-100 en PBS durante 4 minutos a temperatura ambiente. Las células fijadas se incubaron durante 20 minutos a 37°C con una dilución 1:2.000 de fluido ascítico de ratón hiper-inmune (HMAF) dirigido contra CHIKV. Se usó IgG anti-ratón de cabra, conjugada a peroxidasa de rábano como segundo anticuerpo (dilución 1:100) a 37°C durante 20 minutos. Los focos  
50 fueron visualizados con Sustrato de Peroxidasa DAB (Sigma).

### 1. Estructura genómica y firmas moleculares de los virus de chikungunya del brote del Océano Índico

**Organización de genoma.** Determinamos las secuencias genómicas casi completas de seis elementos aislados de CHIKV (05.115, 05.61, 05.209, 06.21, 06.27 y 06.49) que representan distintos orígenes geográficos, puntos  
55 temporales y formas clínicas (Tabla 1) del brote del Océano Índico de virus de chikungunya. Se determinaron 11.601 nucleótidos, correspondientes a las posiciones 52 (5'NTR) a 11.667 (3'NTR, extremo del tercer Elemento de Secuencia de Repetición) en la secuencia de nucleótidos del elemento aislado de Tanzania de 1952 S27 (longitud total de 11.826 nt). Había tres eventos de inserción/eliminación entre el S27 y los elementos aislados de Reunión, dos de los cuales fueron observados en el 3'NTR. En primer lugar, la tira interna de poli-A de 14 nucleótidos

observada en S27 (11.440-11.443) y correspondiente a un sitio poli-A interno probable [9] estaba sustituida por una tira de solo 5 A en los elementos aislados del Océano Índico, algo similar a lo observado en otros virus de Chikungunya, p.ej. la cepa Ross (n° de acceso: AF490259). En segundo lugar, faltaba una A en los elementos aislados del Océano Índico en una tira de 5-A en la posición 11.625 de S27. Finalmente, faltaba un codón en el elemento aislado 06.27, correspondiente a al codón 460 de nsP3, en el cual todos las demás secuencias de alfavirus de elementos aislados del Océano Índico analizadas y disponibles son GAA, que codifica para Glu.

Las secuencias genómicas de los seis elementos aislados presentados en la presente memoria fueron similares a las publicadas previamente para alfavirus [9, 21, 22]. Las secuencias codificadoras consistían en dos marcos de lectura abierta (ORF) grandes de 7.422 nt y 3.744 nt que codifican la poliproteína no estructural (2.474 aminoácidos) y la poliproteína estructural (1.248 aminoácidos), respectivamente. La poliproteína no estructural es el precursor de las proteínas nsP1 (535 aa), nsP2 (798 aa), nsP3 (530 aa) y nsP4 (611 aa) y la poliproteína estructural es el precursor de las proteínas C (261 aa), p62 (487 aa, precursor de E3 – 64 aa – y E2 – 423 aa), 6K (61 aa) y E1 (439 aa). Los sitios de ruptura característicos de la familia de alfavirus en las poliproteínas no estructurales y estructurales se conservaban. Los sitios de glicosilación en E3, E2 y E1 también se conservaban. Se identificó una secuencia de intersección de 65 nt entre el codón de parada (TAG, 7499-7501) del ORF no estructural y el codón de inicio (7567-7569) del ORF estructural. La región no traducida 5' (5'NTR) acababa en la posición 76. La región 3'NTR comenzaba en la posición 11.314 y contenía tres elementos de secuencia de repetición (RSE) con estructuras secundarias predichas (Figura 26) que eran consistentes con el trabajo previo [9].

*Diferencias entre los elementos aislados del brote del Océano Índico y la cepa S27.* En comparación con la cepa S27, el elemento aislado 05.115 de Reunión presentó 28 cambios de aa (1,13%) en las proteínas no estructurales (Tabla 5, con la mayor proporción en nsP3 (2,26%) y la menor en nsP2 (0,6%). Diez de cada 12 cambios de aminoácido en nsP3 estaban concentrados entre las posiciones 326 y 524 (5,0% de variación), similar a lo observado en los virus ONN [23]. Una diferencia importante con la S27 fue que los elementos aislados del Océano Índico exhibieron un codón de parada opal (UGA) en el codón 524 de nsP3, en lugar de Arg (CGA) en la S27. Este codón opal ha sido observado en alfavirus relacionados [9, 22, 23], y se cree que regula la expresión de nsP4, la ARN polimerasa putativa, a través de un mecanismo de lectura directa [21, 24].

En comparación con la S27, las proteínas estructurales mostraron de 21 (1,68%, para 05.115) a 22 (1,76%, para otros elementos aislados) sustituciones de aminoácidos en los elementos aislados del Océano Índico (Tabla 6). Cabe destacar que la proteína de envoltura E2 mostró la mayor variación, con 14 cambios de aa (3,3%), mayor que la proteína de envoltura E1 (0,68%) y que la proteína de cápsida (0,38%). La ratio de tasas de evolución de sitios sinónimos y no sinónimos (Ks/Ka) entre los elementos aislados S27 y 05.115 fue de 11,0 para la poliproteína completa, mientras que fue de tan solo 6,12 para la proteína E2, indicativo probablemente de una selección positiva en favor de cambios de aminoácido en esta proteína inmunogénica. Por comparación, la ratio Ks/Ka fue de 18,75 para la poliproteína no estructural.

*Firmas moleculares del brote del Océano Índico en proteínas no estructurales y variación fenotípica.* Diez posiciones (que excluyen posiciones polimórficas) presentaron aa que eran únicos para las proteínas no estructurales de los elementos aislados del brote, en comparación con otras secuencias de CHIKV (Tabla 2). En primer lugar, la nsP2-54 fue Asn en los elementos aislados del Océano Índico y en el SFV, pero fue Ser en todas las demás secuencias. En segundo lugar, la nsP2-374 fue Tyr en los elementos aislados del Océano Índico, pero fue His o Asn en otras secuencias de alfavirus (Tabla 2). En tercer lugar, la posición 500 en la nsP4 fue Leu en las secuencias del Océano Índico en lugar de Gln en las otras cuatro secuencias de CHIKV publicadas. De forma interesante, esta posición, que tiene aproximadamente 30 aa desde la estructura catalítica "GDD", es una Glu estrictamente conservada en todos los demás alfavirus. Los otros siete cambios restantes tuvieron lugar en regiones relativamente variables.

Se observaron cambios específicos adicionales en los elementos aislados 05.209 (S358P) y 06.27 (nsP1-T301I, nsP2-Y642N y nsP3-460del). Cabe destacar que nuestros ensayos fenotípicos llevados a cabo en paralelo mostraron diferencias para la cepa 06.27. El inmunoensayo de foco mostró que las reservas de CHIKV 05.115, 06.21, 06.27 y 06.49 formaban mezclas de focos con diferentes tamaños en células C6/36 de *Ae. Albopictus* (datos no mostrados) y células AP61 de *Ae. pseudoscuterallii* (Figura 27). De forma interesante, solo el elemento aislado 06-27 formó focos medios, mientras que otros formaron minutas y focos pequeños. El fenotipo particular del 06.27 podría estar ligado a las diferencias de aa observadas en las proteínas no estructurales, que están implicadas en la replicación vírica [21].

*Firmas moleculares de Océano Índico en proteínas estructurales y modelización 3D.* Al analizar las secuencias de aa de las proteínas estructurales, se observaron siete posiciones (cuatro en la E2, una en la 6K y dos en la E1) que eran únicas para los elementos aislados procedentes del brote del Océano Índico (Tabla 2). Dos de éstas estaban localizadas en el ectodominio de E2, identificándose Thr 164 y Met 312 en nuestros elementos aislados en lugar de Ala y Thr, respectivamente, en todas las demás secuencias de CHIKV disponibles (Tabla 2). La primera de estas dos posiciones es variable en los alfavirus; se encuentra en una región definida previamente como que contiene epítomos neutralizantes [5, 25]. En la posición 312, la Thr está presente en otros CHIKV, en ONNV y en SFV, pero varía en otros alfavirus; se encuentra en una región identificada como importante para la oligomerización E1-E2 [5, 25].



En la E1 se observaron dos sustituciones cruciales, una en el residuo 284, específica de los elementos aislados del Océano Índico, y una en el residuo 284, presente en 3 de los 6 elementos aislados del Índico (06.21, 06.27 y 06.49). Ambas mutaciones fueron mapeadas en la estructura 3D (modelada a partir de la estructura cristalina de la E1 de SFV) de la Figura 1. De forma interesante, el residuo 226 es Ala en todas las secuencias de CHIKV publicadas (Tabla 2), y también fue Ala en el primero de nuestros elementos aislados del Océano Índico secuenciado aquí (05.61 y 05.115, obtenidos al principio del brote). Todos los elementos subsiguientes (obtenidos de pacientes recopilados en noviembre y diciembre de 2005) presentaron un residuo Val en esta posición. Aunque la posición 226 es relativamente variable entre los alfavirus, se observó que una única mutación en esta posición (Pro a Ser) permitía al SFV adaptarse para crecer en células de insecto agotadas en colesterol [26, 27].

El otro aa único observado en la E1 procedente de elementos aislados del Océano Índico fue la Glu 284. Ésta es una posición altamente conservada en la E1, que presenta una Asp en la mayoría de los alfavirus o una Asn en SIN (Tabla 2). Este aminoácido está localizado en la interfaz entre los protómeros de E1 de la superficie del virión, participando en los contactos que constituyen la estructura icosaédrica de la E1 (Figura 1).

## 2. Análisis filogenético

Trabajos previos basados en secuencias de proteína E1 mostraron una fuerte estructura filogeográfica de las especies de virus Chikungunya [6, 10]. A fin de determinar el filogrupo progenitor del cual emergieron los elementos aislados del brote del Océano Índico, comparamos una región de 1.044 nt dentro de la secuencia codificadora de la E1 (posiciones 271 a 1314, es decir, los codones 91 a 438) de 63 especímenes biológicos procedentes de 60 pacientes de Reunión, Seychelles, Madagascar, Mayotte y Comoros (Tabla 1) con otras 29 secuencias de Chikungunya disponibles (Tabla 7). El análisis filogenético (Figura 2) demostró claramente que los presentes elementos aislados del Océano Índico representan un subgrupo homogéneo dentro de un amplio grupo (grupo ECSA) que comprende los elementos aislados de África Oriental, Central y del Sur (ECSA, Figura 2). Los elementos aislados procedentes de un brote de la República Democrática del Congo [6] también formaron un subgrupo homogéneo dentro del grupo ECSA. No había ningún miembro del grupo ECSA que mostrase una relación significativamente más estrecha con los elementos aislados del Océano Índico. Los elementos aislados asiáticos estaban menos relacionados con los elementos del Océano Índico y constituían el grupo hermano del grupo ECSA, mientras que los elementos aislados de África Occidental eran incluso más divergentes. La inclusión de otros alfavirus, que incluyen el pariente ONN más próximo, colocó la raíz de los elementos aislados de Chikungunya en la rama que conduce al filogrupo de África Occidental (datos no mostrados).

La comparación de las secuencias de los elementos aislados del brote del Océano Índico con la secuencia S27 reveló 316 sustituciones de nucleótidos (2,7%) en el elemento 05.115 (Tabla 8). La cepa Nagpur del subgrupo asiático mostró un 5,1% de divergencia de nucleótidos media respecto al 05.115, mientras que la cepa 37997 de Senegal del subgrupo de África Occidental mostró un 15% de diferencia (Tabla 8). De forma interesante, la última cepa mostró una conservación completa de una porción de 87 nucleótidos (9.958 – 10.045 en la intersección entre las proteínas estructurales 6K y E1) con los elementos aislados del brote de África Oriental y del Océano Índico. La identidad de secuencia en esta porción puede reflejar un evento pasado de recombinación genética entre las cepas de África Occidental y de África Oriental/Central. De manera diferente, no observamos ninguna evidencia estadística ( $P > 7E-2$ ) para el mosaicismo o recombinación de secuencias desde la separación entre los elementos S27 y de Reunión, aunque algunas regiones genómicas difirieron en su densidad de polimorfismos de nucleótido.

## 3. Variación genotípica y fenotípica entre los elementos aislados del brote del Océano Índico y el escenario de microevolución

Se observaron cambios específicos de aa en las proteínas no estructurales en los elementos 05.209 (S358P) y 06.27 (nsP1-T301I, nsP2-Y642N y nsP3-460del). En las proteínas estructurales, se observó el cambio E1-A226V en los elementos aislados 06.21, 06.27 y 06.49, y el cambio E2-Q146R en el elemento aislado de Seychelles 05.209. Además de estos cambios no sinónimos, había 8 sustituciones silenciosas, observadas en 05.209, 06.27 y 06.49 (Tabla 3).

Se dedujo una historia de evolución de secuencia probable producida durante el brote (Figura 3) a partir de las 14 variaciones de aminoácido observadas en los seis genomas completos (Tabla 3). El elemento aislado 05.61 se seleccionó inicialmente para análisis de genoma debido a que se aisló en marzo de 2005, al inicio del brote, a partir de un paciente de Reunión que volvía de la Isla de Comoros, donde el brote había estado en desarrollo desde enero de 2005. De forma destacable, los elementos aislados 05.61 y 05.115 (que fue el segundo elemento analizado), el elemento aislado africano S27 y otros elementos aislados previos de Chikungunya no relacionados procedentes de África y Asia fueron idénticos en los 14 sitios polimórficos. Por tanto, la secuencia de consenso de los elementos aislados 05.61 y 05.115 (secuencia de consenso 1) probablemente representan el genotipo ancestral del brote de Reunión. La distribución de los 14 polimórficos sugirió que este fundador dio lugar a tres secuencias de consenso que probablemente evolucionaron en cuatro etapas. En primer lugar, la sustitución en la posición de genoma 10.670 (que provoca el cambio A226V en la E1) dio lugar a la secuencia de consenso 2, representada por el elemento aislado de finales de noviembre de 2005 06.21. En segundo lugar, una sustitución sinónima de G a A en la posición 6.547 (nsP4) condujo a una secuencia intermedia, que a su vez dio lugar a dos secuencias posteriores: la secuencia de consenso 3 (elemento 06.27), seguida de cuatro sustituciones adicionales y una eliminación de codón (Tabla 3), y

la secuencia de consenso 4 (06.49), que surgió tras tres sustituciones sinónimas distintas (Tabla 3). Se representó una quinta secuencia de consenso solo a través del elemento aislado de Seychelles 05.209, que exhibió cuatro sustituciones (dos de ellas produciendo cambios de aa en nsP3-S358P y en E2-Q146R) en comparación con la secuencia de consenso 1 (Figura 3).

Puesto que los elementos aislados de Reunión tenían E1-226A en el comienzo del brote y E1-266V A en el comienzo del brote y E1-266V más tarde durante la epidemia, comparamos el residuo 226 en 57 secuencias adicionales (57 secuencias procedentes de 54 sueros y 3 CSF) de la epidemia del Océano Índico. De forma destacable, la naturaleza de E1-226 difirió totalmente en la Isla Reunión antes y después de la temporada de invierno. Cincos secuencias tomadas de pacientes entre marzo y junio de 2005 (que incluyen la secuencia procedente de un viajero que volvía de Comoros) tenían E1-226A. Entre septiembre y finales de diciembre de 2005, 21 secuencias mostraron E1-226V. Entre las 17 secuencias de Reunión de 2006, se observó E1-226V 12 veces y E1-226A 5 veces (Tabla 1). En las secuencias de Madagascar y Seychelles, para las cuales las muestras fueron tomadas cuando se sospecharon los primeros casos clínicos (es decir, probablemente al comienzo de los brotes), solo se observó el E1-226 Ala. En las secuencias de Mayotte de 2006, solo se observó el E1-226 V. En las secuencias de Mauricio de 2006, se observaron ambos, E1-226 Ala y Val.

Hasta la fecha, solo las cepas de CHIKV de laboratorio, pasadas muchas veces sobre células de mosquito o mamífero, habían sido secuenciadas completamente [9]. Nosotros proporcionamos por vez primera secuencias de nucleótidos casi completas de seis elementos aislados clínicos pasados *in vitro* solo una o dos veces (véase la sección de Materiales y Métodos). La presencia de pacientes infectados de una población vírica mixta, denominada cuasi-especie [31-33], con genotipos que coexisten en un equilibrio gobernado por el compromiso entre la mutación y la selección natural. La presencia en S27 de un codón de Arg en lugar del codón de parada opal de los elementos aislados del Océano Índico se explica probablemente por numerosos pasajes *in vitro* del S27, ya que la evolución de opal a Arg fue observada experimentalmente en virus ONN [23]. Aunque puede ser ventajoso para las cuasi-especies víricas mantener el codón opal *in vivo*, un codón Arg probablemente confiera una ventaja selectiva *in vitro*, como se ha observado para el virus Semliki Forest estrechamente relacionado [34]. La situación *in vivo* de la cuasi-especie de virus Chikungunya también podría explicar el polimorfismo nsP1-T301I observado para el elemento aislado LCR 06.27. De hecho, es probable que la selección de un subconjunto de genotipos que albergan este cambio pueda asociarse con la invasión del LCR [33]. Estos resultados subrayan que la secuencia genómica de cepas “de referencia” de laboratorio pueda no reflejar de manera precisa la situación natural, ya que la complejidad genotípica de la cuasi-especie *in vivo* está sujeta a erosión en la selección *in vitro*. Puesto que los elementos de aislamiento del Océano Índico secuenciados aquí fueron sometidos a selección *in vitro* solo durante unas pocas generaciones, probablemente se corresponden más estrechamente a los genotipos *in vivo* que las cepas de Chikungunya secuenciadas previamente.

Las diferencias de aminoácidos (aa) detectadas entre los elementos aislados del brote 1 pueden estar relacionadas con características biológicas y patogénicas del virus. Aunque nuestros resultados de cultivo vírico son preliminares, demuestran claramente diferencias fenotípicas entre el elemento aislado único procedente de CSF (06.27), aislado de un caso de encefalopatía neonatal, y los otros tres elementos aislados, asociados a la forma clásica de la enfermedad o encefalopatía. Los mayores focos observados en el cultivo con 06.27 podrían reflejar una mayor tasa de replicación del virus y estar ligados a los cambios de aminoácidos específicos identificados en nsP1, nsP2 y nsP3. Se ha demostrado previamente que los cambios individuales de aminoácido en la nsP1, que incluyen un cambio Thr/Ile (residuo 538 del virus Sindbis) [35,36] y una eliminación de 18 nt en la nsP3 afectan a la neurovirulencia en otros alfavirus [35-37]. Sin embargo, en ausencia de datos estructurales de nsP1, es difícil de predecir el impacto estructural o funcional del cambio I301T observado en el elemento aislado 06.27. También podría destacarse que todas las secuencias víricas determinadas a partir de suero o los elementos aislados procedentes de tres casos de encefalopatía neonatal y un caso de meningo-encefalitis adulto presentaron E1-226 Val. Sin embargo, puesto que este genotipo también se observa en las formas clásicas de la enfermedad, una potencial relación entre E1-226 Val y la neuropatogénesis necesita más estudios. Los factores de hospedante deben ser considerados en la aparición de formas neurológicas de la enfermedad. Por ejemplo, el paso hematoencefálico puede verse favorecido a edad joven o hipertensión.

Las firmas moleculares únicas de los genomas del brote del Océano Índico fueron identificadas cuando se compararon con las demás secuencias de alfavirus publicadas. Estas características representan dianas interesantes para futuros estudios funcionales, así como para seguimiento epidemiológico. Una característica particularmente interesante fue el residuo E1-226 Val (ver arriba). Otra firma molecular interesante de los genomas del brote del Océano Índico fue E1-284 Asp. Aunque el modelo pseudo-atómico de estructura usado tiene una resolución modesta (la resolución de la estructura cristalina es limitada – aproximadamente 3Å – y el modelo es el resultado de ajustar esta estructura en una reconstrucción de microscopía crio-electrónica de 9Å de resolución), parecer ser que la cadena lateral de la Asp 284 interacciona con la cadena principal de un polipéptido E1 adyacente del virión. De hecho, se encuentra en una posición compatible con la aceptación de un enlace de hidrógeno de la amida 379 de la cadena principal del promotor E1 vecino. Puesto que el empaquetamiento es muy apretado (véase la Figura 1B), es posible que la cadena lateral de mayor longitud del ácido glutámico (que tiene un grupo CH<sub>2</sub> extra en comparación con Asp o Asn) pueda introducir una ligera distorsión en los sitios de contacto, un efecto que se propaga por la simetría icosaédrica T=4 del virión. Por tanto, un efecto cooperativo debido a este cambio en la

posición Asp 284 puede desempeñar una función a la hora de permitir un ensamblaje menos eficiente de nuevas partículas en células infectadas, o un proceso de desensamblaje de partícula más eficiente durante la invasión de una nueva célula, o una combinación de ambos. Esta información puede guiar nuevos estudios de mutagénesis sitio-dirigida, usando genética inversa, para evaluar el efecto de la sustitución Asp/Glu en el ciclo del virus.

## 5 Ejemplo 2: Identificación y caracterización de una forma soluble de E2 (sE2) del virus CHIK.

El plásmido TOPO/CHIK-21.pE2 (CNCM I-3587) que contiene el ADNc que codifica para la glicoproteína pE2 (E3+E2) procedente de la cepa de virus CHIK 21 (Schuffenecker et al., *Plos Med.*, 3: 1058, 2006) se usó como plantilla para la amplificación mediante PCR de la secuencia de ectodominio de la glicoproteína de envoltura E2 (Figura 29). El ectodominio de gp-E2 (E2-1 a E2-364; 85% de E2) está conservado estrictamente entre las líneas celulares CHIK-21, 27, 49 y 115 aisladas del Océano Índico durante el brote epidémico de 2005-06 (véase la Figura 29). La forma soluble de la sE2 se corresponde con el ectodominio de gp-E2 que está eliminado en el extremo carboxílico de su región de anclaje de transmembrana. Es interesante destacar que la forma soluble porta los epítomos principales que activan los anticuerpos neutralizadores del virus. Los cebadores de PCR se describen en la Figura 30 (SEQ ID NO: 79 y 80): permiten la clonación de la secuencia sE2 entre los sitios únicos Bg/II y NotI del vector pMT/BiP/V5-HisA (Invitrogen), por un lado en una fase dependiente del péptido señal BiP del extremo N-terminal, y por otro lado en la unión sucesiva de etiquetas V5 (His)6 en su extremo carboxílico.

Se transfectaron células S2 de *Drosophila* con el plásmido recombinante pMT/BiP/CHIK-sE2 en presencia del plásmido que codifica para el gen de resistencia a blasticidina. La línea celular estable S2/CHIK-sE2 se obtuvo mediante pasajes sucesivos en presencia de blasticidina. La línea celular se seleccionó por su capacidad para promover la secreción eficiente del virus CHIK-sE2 tras la activación del promotor de metalotioneína.

Las células S2/CHIK-sE2 en suspensión fueron inducidas para la secreción de sE2 durante 21 días en presencia de  $\text{Cu}^{2+}$ . El sobrenadante celular se filtra a 0,22  $\mu\text{M}$  y se concentra durante 16 horas en una columna de afinidad de 5 mL HiTrap Chelating HP (Amersham Biosciences) con la ayuda de una bomba peristáltica. La proteína CHIK sE2 es eluida de la columna de afinidad en presencia de concentraciones crecientes de imidazol (50, 100 y 500 mM, pH 8). La proteína CHIK sE2 es eluida específicamente a una concentración de imidazol de 500 mM (elución  $\text{E}_3$ ) de la fracción  $\text{E}_{37}$  (Figura 31). La proteína sE2 se detecta como altamente purificada en PAGE SDS tras coloración con Azul de Coomassie. La proteína sE2 eluida en la fracción  $\text{E}_{39}$  es inmunodetectada específicamente a través de un ascite (HMAF) de un ratón hiper-inmunizado contra el virus CHIK que fue producido en la unidad IMFH (Figura 32). No se observó reactividad cruzada con el HMAHF anti-dengue (DEN) o anti-Nilo Occidental (WN) y el anticuerpo monoclonal 9D12 anti-DEN E. Las proteínas solubles DEN sE (DEN-3 y DEN-4) y WN sE purificadas a partir de los sobrenadantes de clones celulares S2 inducidos según el protocolo descrito antes en la presente memoria se usan como antígenos víricos de control para la especificidad de los anticuerpos murinos anti-CHIK.

## Ejemplo 3: Construcción del vector TRIP que expresa la forma soluble de E2 (sE2) del virus CHIK según la presente invención.

El gen que codifica la proteína CHIK sE2 ha sido optimizada por la firma Genecust de tal modo que proporcione un ADN sintético con un contenido de G+C enriquecido en comparación con el ADNc obtenido del ARN genómico vírico. Los codones ricos en G+C (aminoácidos E2-1 a E2-364, ectodominio gp-E2 soluble, sE2) fueron fusionados a la secuencia de péptido señal de calreticulina humana (ssCRT) MLLSVPLLLLGLLGLAA (SEQ ID NO: 77) para la traslocalización de la proteína vírica en el mecanismo de secreción. Los sitios de la enzima de restricción *Bam*HI en 5' y *Xho*I en 3' han sido añadidos en sus respectivos extremos de las secuencias que codifican para la proteína de fusión ssCRT+sE2.

El gen sintético se clonó en el vector TRIP entre los sitios *Bam*HI y *Xho*I bajo la transcripción del promotor ieCMV. El plásmido no replicativo e integrativo TRIP/CHIK.sE2 producido de este modo fue validado para la expresión de la proteína sE2 tras la transducción de células 293.

Tal como se muestra en la Figura 33, los inventores han construido un vector que expresa la CHIK sE2. Tal como se ha mencionado anteriormente, la secuencia CHIK sE2 original clonada en el vector TRIP ha sido modificada para mejorar la expresión en células de mamífero (Figura 34).

La Figura 35 muestra células de mamífero, tales como las células 293, transducidas con el vector TRIP-CHIK.sE2. La proteína sE2 expresada ha sido revelada mediante IF con anticuerpos anti-CHIK.

## 50 Ejemplo 4: Producción de proteína recombinante sE2 y anticuerpos monoclonales específicos.

Los inventores han generado la línea celular S2/CHIK.sE2 inducible estable que libera la forma soluble de la glicoproteína E2 de envoltura (sE2) procedente de cepas de virus CHIK de Reunión. Los inventores también han generado una línea celular estable 293A/CHIK.sE2 que fue transducida mediante vector lentiviral recombinante TRIP/CHIK.sE2. Debía usarse un gen sE2 sintético que fue modificado para uso óptimo de codón en células de mamífero con el objetivo de obtener una expresión eficiente de sE2 de virus CHIK en células 293A fibroblásticas humanas. El vector TRIP/CHIK.sE2 se caracteriza actualmente por su capacidad para inducir inmunidad protectora

5 en un modelo murino de infección experimental. La suspensión vírica enriquecida principalmente en CHIK pE2 (precursor de E2 o E3E2) se obtuvo solubilizando viriones de CHIK cultivados en células de mosquito con Triton X-100. Se hiper-inmunizó ratones adultos con CHIK pE2 en presencia de un adyuvante a fin de generar un hibridoma dirigido contra proteínas estructurales de CHIK. Los anticuerpos monoclonales anti-CHIK E2 producidos mediante hibridoma de ratón fueron caracterizados mediante un ensayo ELISA sobre virión de CHIK altamente purificado y análisis de transferencia "Western blot" sobre sE2 secretada de la línea celular estable S2/CHIK.sE2 (Figuras 50, 51 y Tabla 9). Los ensayos de inmunodetección fluorescente de antígenos víricos intracelulares o superficiales también fueron establecidos en células VERO infectadas por virus CHIK y la línea celular transducida 293A/CHIK.sE2 estable (Figuras 52-55). Los Mabs anti-CHIK.sE2 de los inventores tienen uso potencial en el desarrollo de diagnóstico vírica temprana de la enfermedad de CHIK en base a la inmunocaptura de viriones de CHIK en sangre virémica de 10 pacientes, y como herramientas para estudios inmunológicos y virológicos.

Tabla 1. Características de los pacientes.

Paciente nº	Isla	Región o Isla	Ciudad o Localidad	Muestra (b)	Fecha de muestreo	Síntomas clínicos (c)	Elemento vírico aislado nº (d)	E1-226 (e)
1	Reunión (Comoros) (a)	-	-	S	16-Mar-05	Clásicos	05.61 (G)	A (*)
2	Reunión	Oeste	St Gilles Les Bains	S	11-Abr-05	Clásicos	05.55	A (*)
3	Reunión	Sur	Saint Pierre	S	2-May-05	Clásicos	05.107	A (*)
4	Reunión	Oeste	Mare Sèche Cilaos	S	4-May-05	Clásicos	05.111	A (*)
5	Reunión	Sur	La Rivière St Louis	S	6-May-05	Clásicos	05.115 (G)	A (*)
6	Reunión	Sur	St Louis	CSF	7-Sep-05	Encefalopatia neonatal	05.223	V (**)
7	Reunión	Sur	La Rivière St Louis	S	11-Oct-05	Clásicos	06.55	V (**)
8	Reunión	Sur	St Louis	S	21-Oct-05	Clásicos	06.59	V (**)
9	Reunión	Sur	La Rivière St Louis	S	21-Oct-05	Clásicos	06.53	V (**)
10	Reunión	Sur	La Rivière St Louis	P	26-Oct-05	Clásicos	n.i.	V (**)
11	Reunión	Sur	St Joseph	P	9-Nov-05	Clásicos	n.i.	V (**)
12	Reunión	Sur	La Rivière St Louis	P	10-Nov-05	Clásicos	n.i.	V (**)
13	Reunión	Sur	St Louis	P	20-Nov-05	Clásicos	n.i.	V (**)
14	Reunión	Sur	La Rivière St Louis	P	21-Nov-05	Clásicos	n.i.	V (**)

Paciente n°	Isla	Región o Isla	Ciudad o Localidad	Muestra (b)	Fecha de muestreo	Síntomas clínicos (c)	Elemento vírico aislado n° (d)	E1-226 (e)
15	Reunión	Sur	La Rivière St Louis	S	23-Nov-05	Clásicos	06.45	V (**)
16	Reunión	Sur	La Rivière St Louis (parents)	S	28-Nov-05	ME neonatal	06.21 (G)	V (***)
17	Reunión	Sur	St Joseph	S	23-Nov-05	Clásicos	06.47	V (**)
18	Reunión	Sur	La Rivière St Louis	P	24-Nov-05	Clásicos	n.i.	V (**)
19	Reunión	Sur	Le Tampon	P	26-Nov-05	Clásicos	n.i.	V (**)
20	Reunión	Sur	Ravine des Cabris	P	25-Nov-05	Clásicos	n.i.	V (**)
21	Reunión	Sur	St Joseph (parents)	S	29-Nov-05	ME neonatal	06.25	V (**)
21	Reunión	Sur	St Joseph (parents)	CSF	29-Nov-05	ME neonatal	06.27 (G)	V (***)
22	Reunión	Sur	St Louis	S	2-Dic-05	Clásicos	06.49 (G)	V (***)
23	Reunión	Sur	St Louis	P	8-Dic-05	Clásicos	n.i.	V (**)
24	Reunión	Sur	Ravine des Cabris	S	9-Dic-05	ME	06.17	V (**)
25	Reunión	Sur	St Louis	P	13-Dic-05	Clásicos	n.i.	V (**)
26	Reunión	Sur	St Pierre	P	2-Ene-06	Clásicos	n.i.	A (**)
27	Reunión	Sur	St Pierre	P	4-Ene-06	Síndrome algico	n.i.	A (**)
28	Reunión	Este	St André	S	4-Ene-06	Clásicos	n.i.	A (**)
29	Reunión	Sur	St Louis	P	29-Dic-05	Síndrome algico	n.i.	V (**)

Paciente n°	Isla	Región o Isla	Ciudad o Localidad	Muestra (b)	Fecha de muestreo	Síntomas clínicos (c)	Elemento vírico aislado n° (d)	E1-226 (e)
29	Reunión	Sur	St Louis	CSF	29-Dic-05	Síndrome algico	n.i.	V (**)
30	Reunión	Sur	La Rivière St Louis	P	29-Dic-05	Clásicos	n.i.	V (**)
31	Reunión	Sur	La Rivière St Louis	P	27-Dic-05	Clásicos	n.i.	V (**)
32	Reunión	Sur	St Pierre	P	27-Dic-05	Sarpullido vesicular severo miembros inferiores	n.i.	V (**)
32	Reunión	Sur	St Pierre	L	28-Dic-05	Sarpullido vesicular severo miembros inferiores	n.i.	V (**)
33	Reunión	Sur	Ravine des Cabris	P	4-Ene-06	n.d.	n.i.	A (**)
34	Reunión	Sur	St Joseph	P	3-Ene-06	Síndrome algico	n.i.	V (**)
35	Reunión	Sur	St Louis	P	2-Ene-06	Síndrome algico	n.i.	V (**)
36	Reunión	Sur	St Joseph	P	5-Ene-06	Síndrome algico	n.i.	Por determinar
37	Reunión	Sur	Ravine des Cabris	P	6-Ene-06	Clásicos	n.i.	V (**)
38	Reunión	Sur	St Louis	P	6-Ene-06	Síndrome algico	n.i.	V (**)
39	Reunión	Oeste	Saint-Paul hospital	S	5-Ene-06	n.d.	n.i.	A (**)
40	Reunión	Oeste	St Leu	S	19-Ene-06	Clásicos	n.i.	V (**)
41	Reunión	Sur	Les Avirons	S	30-Ene-06	Clásicos	06.97	V (**)

Paciente n°	Isla	Región o Isla	Ciudad o Localidad	Muestra (b)	Fecha de muestreo	Síntomas clínicos (c)	Elemento vírico aislado n° (d)	E1-226 (e)
42	Reunión	Este	St Benoît	S	3-Feb-06	Hepatitis	n.i.	V (**)
43	Reunión	n.d.	n.d.	S	22-Feb-06	Clásicos	n.i.	V (**)
44	Seychelles	Isla Mahe	Anse aux Pins	S	9-Ago-05	Clásicos	05.209 (G)	A (*)
45	Seychelles	Isla Mahe	Anse aux Pins	S	10-Ago-05	Clásicos	negativo	A (**)
46	Seychelles	Isla Mahe	Anse aux Pins	S	10-Ago-05	Clásicos	negativo	A (**)
47	Madagascar	Este	Toamasina	S	1-Feb-06	Clásicos	06.103	A (**)
48	Madagascar	Este	Toamasina	S	8-Feb-06	Clásicos	06.99	A (**)
49	Madagascar	Este	Toamasina	S	9-Feb-06	Clásicos	06.101	A (**)
50	Madagascar	Este	Toamasina	S	15-Feb-06	Clásicos	n.i.	A (**)
51	Madagascar	Norte	Ampany	S	14-Feb-06	Clásicos	n.i.	A (**)
52	Madagascar	Norte	Djamandjary	S	14-Feb-06	Clásicos	n.i.	A (**)
53	Madagascar	Norte	Djamandjary	S	15-Feb-06	Clásicos	n.i.	A (**)
54	Mayotte	n.d.	n.d.	S	7-Feb-06	Clásicos	06.111	Por determinar
55	Mayotte	n.d.	n.d.	S	11-Feb-06	Clásicos	n.i.	V (**)
56	Mayotte	n.d.	n.d.	S	13-Feb-06	Clásicos	n.i.	V (**)
57	Mayotte	n.d.	n.d.	S	13-Feb-06	Clásicos	n.i.	V (**)



Paciente nº	Isla	Región o Isla	Ciudad o Localidad	Muestra (b)	Fecha de muestreo	Síntomas clínicos (c)	Elemento vírico aislado nº (d)	E1-226 (e)
58	Mauricio	n.d.	n.d.	S	12-Feb-06	Clásicos	06.93	V (*)
59	Mauricio	n.d.	n.d.	S	27-Feb-06	Clásicos	n.i.	A (**)
60	Mauricio	n.d.	n.d.	S	1-Mar-06	Clásicos	n.i.	A (**)

(a) Este paciente viajó de vuelta desde Comoros y se cree que se infectó allí.  
(b) S: suero; P: plasma; CSF: fluido cerebroespinal  
(c) ME: meningo-encefalitis  
(d) Los elementos aislados marcados con (G) se corresponden con aquellos para los que se estableció la secuencia genómica casi completa  
(e) A: Alanina; V: Valina; (\*): Secuencia determinada a partir de los elementos víricos aislados; (\*\*): Secuencia determinada a partir de muestras biológicas; (\*\*\*): Secuencia determinada a partir tanto de elementos víricos aislados como de muestras biológicas  
n.i.: aislamiento de virus no realizado; n.d.: no determinado

Tabla 2. Cambios de aminoácidos relevantes identificados entre los elementos aislados del Océano Índico y una selección de secuencias de *Alfavirus*.

Proteínas no estructurales															Proteínas estructurales									
Proteína	nsP	nsP	nsP	nsP	nsP	nsP	nsP	nsP	nsP	nsP	nsP	nsP	nsP	nsP	E2	E2	E2	E2	E2	E2	6K	E1	E1	E1
Polipéptido	301	488	589	909	117	132	155	167	169	179	180	193	211	236	47	48	63	70	71	75	103	107	109	
posición (a)					7	8	0	0	1	3	4	8	7	3	1	9	7	0	1	6	5	8	3	
Proteína	301	488	54	374	642	793	217	337	358	460	471	75	254	500	14	16	31	37	38	8	226	269	284	
posición (a)															6	4	2	5	6					
05.115	T	R	N	Y	Y	V	H	I	S	E	S	A	A	L	Q	T	M	T	A	I	A	V	E	
(Genotipo 1)																								
06.21	T	R	N	Y	Y	V	H	I	S	Nd	nd	A	A	L	Q	T	M	T	A	I	V	V	E	
(Genotipo 2)																								
06.27	I	R	N	Y	N	V	H	I	S	Del	S	A	A	L	Q	T	M	T	A	I	V	V	E	
(Genotipo 3)																								
06.49	T	R	N	Y	Y	V	H	I	S	E	S	A	A	L	Q	T	M	T	A	I	V	V	E	
(Genotipo 4)																								
05.209	T	R	N	Y	Y	V	H	I	P	E	S	A	A	L	R	T	M	T	A	I	A	V	E	
(Genotipo 5)																								

Proteínas no estructurales															Proteínas estructurales														
Proteína	nsP	nsP	nsP	nsP	nsP	nsP	nsP	nsP	nsP	nsP	nsP	nsP	nsP	nsP	nsP	nsP	nsP	E2	E2	E2	E2	E2	6K	E1	E1	E1			
S27	T	Q	S	H	C	A	Y	T	S	L	P	T	T	Q				Q	A	T	S	V	I	A	M	D			
	T	Q	S	H	C	A	Y	T	S	L	P	T	T	Q				Q	A	T	S	V	V	A	M	D			
	T	K	S	H	Y	A	Y	T	S	P	P	T	T	Q				Q	A	T	S	V	A	A	V	D			
(Filogrupo de África Occidental)																													
Nagpur (Filogrupo de Asia)	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	Q	A	T	S	G	V	A	M	D			
	S	Q	S	N	H	A	Y	**	S	**	**	T	T	E				H	A*	T	S	L*	T*	A	V	D			
ONNV	S	Q	S	N	E	R	N	**	**	**	**	I	V	E				E	G*	S	A	T*	D*	A	E	D			
EEV	S	Q	S	N	H	Y	A	L	**	S	**	T	T	E				H	V*	T	S	C*	A*	P	M	D			
SFV	V	S	N	H	Y	A	L	**	S	**	**	V	T	E				H	D*	D	S	C*	A*	P	M	D			
RRV	V	N	S	H	Y	G	S	**	**	**	**	V	T	E				H	D*	D	S	C*	A*	P	M	D			
SINV	V	M	S	H	E	R	K	**	**	**	**	I	T	E				V	A*	V	T	V*	S*	A	V	N			

(a) Numeración de referencia S27

\* Posición variable.

\*\* Posición hipervariable.

ONNV: Virus o'nyong-nyong; SFV: virus Semliki Forest; RRV: virus Ross River; SINV: virus Sindbis; EEV: virus de Encefalitis Equina Oriental.

nd: no determinado. Nótese que el codón de parada opal observado en nsP3-524 de elementos aislados del brote del Océano Índico, pero no en S27, no está representado en la Tabla.

Tabla 3. Polimorfismos observados entre los elementos aislados del Océano Índico.

Posición en genoma (b)	978	1378	3605	4705	5147	5452	5453- 5455	6547	7045	8978	9600	10670	11295	11421
Proteína	nsP1	nsP1	nsP2	nsP3	nsP3	nsP3	nsP3	nsP4	nsP4	E2	E2	E1	E1	3NTR
Posición en proteína (para cambio de aa)	301	-	642	-	358	-	460	-	-	146	-	226	-	-
05.115 (Genotipo 1)	C	G	T	T	T	G	GAA (Glu)	G	C	A	T	C	G	C
05.61 (Genotipo 1)	C	G	T	T	T	n.d.	n.d.	G	C	A	T	C	G	C
06.21 (Genotipo 2)	C	G	T	T	T	G	GAA (Glu)	G	C	A	T	T(Ala→Val)	G	C
06.27 (Genotipo 3)	T (Thr→Ile)	G	<sup>A</sup> (Tyr→Asn)	A	T	A	Eliminado	A	C	A	T	<sup>T</sup> (Ala→Val)	G	C
06.49 (Genotipo 4)	C	A	T	T	T	G	GAA (Glu)	A	C	A	C	<sup>T</sup> (Ala→Val)	G	T
05.209 (Genotipo 5)	C	G	T	T	<sup>C</sup> (Ser→Pro)	G	GAA (Glu)	G	T	<sup>G</sup> (Gln→Arg)	T	C	A	C
S27 (a)	C	G	T	T	T	G	GAA (Glu)	G	C	A	T	C	G	C
(a) Los únicos sitios disponibles entre los elementos aislados del brote del Océano Índico están representados; los sitios que eran distintos entre los elementos aislados del brote del Océano Índico y otros virus se proporcionan como Información Suplementaria.														
(b) Numeración S27														

Tabla 4. Cebadores usados para RT-PCR y secuenciamiento.

Fragmento	Gen	Cebador (a)	Sequence (5' to 3')	SEQ ID NO:
FG1	5NC	18F	CACGTAGCCTACCAGTTTCTTA	35
	nsP1	871R	ATGGAACACCCGATGGTAGGTG	36
FG2	nsP1	616F	AACCCCGTTCATGTACAATGC	37
	nsP1	1435R	CGGTACCACAAAAGCTGTCAAAC	38
FG3	nsP1	1317F	CACTGACCCTGCTGCTGTCTATG	39
	nsP2	2130R	AGTCCTGCAGCTTCTTCCTTC	40
FG4	nsP1	1412F	CGAGTTTGACAGCTTTGTGGTA	41
	nsP2	2227R	ATGACTGCAATTTTGTATGGGC	42
FG5	nsP2	1908F	CAATCTCGCCCTGAAAGACTTCC	43
	nsP2	2709R	TCCACTACAATCGGCTTGTTG	44
FG6	nsP2	2530F	GTGCGGCTTCTTCAATATGATG	45
	nsP2	3343R	TCCAGGCCATTATCCCAGTG	46
FG7	nsP2	2577F	AACATCTGCACCCCAAGTGATACC	47
	nsP2	3504R	GTCTCCTGTTGGCCGGTATAAT	48
FG8	nsP2	3332F	TAATAGGCCCTGGAGGGAAGATG	49

Fragmento	Gen	Cebador (a)	Sequence (5' to 3')	SEQ ID NO:
FG9	nsP3	4134R	CTACGCACTCTTCATCGTTCTT	50
	nsP2	3885F	GAACGAGTCATCTGCGTATTGG	51
	nsP3	4725R	ATATCTCTGCCATATCCACTGC	52
FG10	nsP3	4458F	TC TTTACAGCCATGGACTCGAC	53
	nsP3	5273R	CGACAGGTACGGTGCTCATTAC	54
FG11	nsP3	5065F	TGTACAGGAAGCGAGTACGACC	55
	nsP4	5874R	TCTACTTTGCGCGACTGATACC	56
FG12	nsP4	5630F	ACGGACGACGAGTTACGACTAG	57
	nsP4	6380R	CCCAGTATTCTTGGTTGCATG	58
FG13	nsP4	6184F	AAAACAGCACGCTTACCACG	59
	nsP4	6936R	AACTTGAAGCGCGTACCTGTC	60
FG14	nsP4	6732F	TCATAGCCCGCACACTTTAAGC	61
	nsP4	7495R	AGGACCGCCCGTACAAAAGTTAC	62
FG15	nsP4	7278F	GCAGGTGACGAAACAAGATGAG	63
	C	8034R	CCGCTTAAAGGCCCAATTG	64
FG16	C	7910F	TCGAAGTCAAGCACGAAGG	65
	E2	8670R	GTCTGTCGCTTCATTCTGTATG	66

Fragmento	Gen	Cebador (a)	Sequence (5' to 3')	SEQ ID NO:
FG17	E3	8459F	TGCTTGAGGACAACGTCATGAG	67
	E2	9240R	TTTGATGATTGGTGACCGCG	68
FG18	E2	9093F	AGTCCGGCAACGTAAAGATCAC	69
	6K	9861R	AAAGGTTGCTGCTCGTTCCAC	70
FG19	E2	9648F	AGTTGTGTCAGTGGCCTCGTTC	71
	E1	10403R	TAAAGGACGCGGAGCTTAGCTG	72
FG20	E1	10145F	ACAAAACCGTCATCCCGTCTC	73
	E1	11158R	TGACTATGTGGTCCCTTCGGAGG	74
FG21	E1	10959F	CAGCAAGAAAAGGCAAGTGTGC	75
	3NC	11770R	TTTGCCAATTATGGTATTCA	76

(a) El nombre del cebador indica su posición y dirección sobre la secuencia de nucleótidos del genoma de S27.

Tabla 5. Cambios de aminoácidos observados entre la cepa S27 y las cepas del brote del Océano Índico en las proteínas no estructurales.

nsP1 y nsP2

Proteína	nsP1	nsP1	nsP1	nsP1	nsP1	nsP1	nsP1	nsP1	nsP1	nsP1	nsP1	nsP2	nsP2	nsP2	nsP2	nsP2	nsP2
Posición de proteína	172	234	301	383	384	481	488	507				54	374	642	643	793	
Posición de polipéptido	172	234	301	383	384	481	488	507				589	909	1177	1178	1328	
S27	L	E	T	M	I	T	Q	L				S	H	C	S	A	
05.115	V	K	T	L	L	I	R	R				N	Y	Y	N	V	
05.61	V	K	T	L	L	I	R	R				N	Y	Y	N	V	
06.21	V	K	T	L	L	I	R	R				N	Y	Y	N	V	
06.27	V	K	I	L	L	I	R	R				N	Y	N	N	V	
06.49	V	K	T	L	L	I	R	R				N	Y	Y	N	V	
05.209	V	K	T	L	L	I	R	R				N	Y	Y	N	V	

nsP3 y nsP4

Proteína	nsP3	nsP3	nsP3	nsP3	nsP3	nsP3	nsP3	nsP3	nsP3	nsP3	nsP3	nsP3	nsP3	nsP3	nsP3	nsP3	nsP3	nsP4	nsP4	nsP4	nsP4	nsP4	nsP4
Posición de proteína	175	217	326	331	337	352	358	376	382	460	461	471	524	75	254	500	514	555	604				
Posición de polipéptido	1508	1550	1659	1664	1670	1685	1691	1709	1715	1793	1794	1795	1804	1857	2117	2363	2377	2418	2467				
S27	V	Y	P	V	T	K	S	I	A	L	L	S	P	R	T	Q	I	V	V				
05.115	I	H	S	A	I	E	S	T	T	E	P	N	S	STOP	A	L	T	I	I				



Proteína	nsP3	nsP3	nsP3	nsP3	nsP3	nsP3	nsP3	nsP3	nsP3	nsP3	nsP3	nsP3	nsP3	nsP3	nsP3	nsP3	nsP3	nsP3	nsP3	nsP3	nsP3	nsP4	nsP4	nsP4	nsP4	nsP4	nsP4
05.61	I	H	S	A	I	E	S	T	T	nd	nd	nd	nd	nd	A	A	L	T	I	I	I	I	I	I	I	I	I
06.21	I	H	S	A	I	E	S	T	T	E	P	N	S	STOP	A	A	L	T	I	I	I	I	I	I	I	I	I
06.27	I	H	S	A	I	E	S	T	T	elimin.	P	N	S	STOP	A	A	L	T	I	I	I	I	I	I	I	I	I
06.49	I	H	S	A	I	E	S	T	T	E	P	N	S	STOP	A	A	L	T	I	I	I	I	I	I	I	I	I
05.209	I	H	S	A	I	E	P	T	T	E	P	N	S	STOP	A	A	L	T	I	I	I	I	I	I	I	I	I

Las celdas en gris corresponden a aminoácidos que eran variables entre los elementos aislados del brote del Océano Índico.



Tabla 7. Secuencia usada para el análisis filogenético de las secuencias parciales de E1.

Nº de acceso	Cepa	Dominio genómico	Origen de la cepa	Fecha de aislamiento	Filogrupo	Referencia
AF192906	CAR 256	E1 parcial	Región de África Central	Desconocida	África Central	1
AF192907	Aq41855	E1 parcial	Uganda	1982	África Central	1
AY549583	ChikRCA	E1 parcial	DRC (b)	1996	África Central	2
AF192903	AR 18211	E1 parcial	República de Sudáfrica	1976	África Central-Oriental/Sur	1
AF192904	SA H2123	E1 parcial	República de Sudáfrica	1976	África Central-Oriental/Sur	1
AF192905	Ross	E1 parcial	Tanzania	1953	África Central-Oriental/Sur	1
AF490259	Ross	Genoma completo	Tanzania	1953	África Central-Oriental/Sur	na
AF369024	S27	Genoma completo	Tanzania	1952	África Central-Oriental/Sur	3
AY549576	DRC010	E1 parcial	DRC (b)	2000	África Central	2
AY549577	DRC027	E1 parcial	DRC (b)	2000	África Central	2
AY549579	DRC1719	E1 parcial	DRC (b)	2000	África Central	2
AY549575	DRC007	E1 parcial	DRC (b)	2000	África Central	2
AY549578	DRC1718	E1 parcial	DRC (b)	2000	África Central	2
AY549581	DRC1725	E1 parcial	DRC (b)	2000	África Central	2
AY549582	DRC1728	E1 parcial	DRC (b)	2000	África Central	2

Nº de acceso	Cepa	Dominio genómico	Origen de la cepa	Fecha de aislamiento	Filogrupo	Referencia
AY549580	DRC1720	E1 parcial	DRC (b)	2000	África Central	2
AY549584	DRC1730	E1 parcial	DRC (b)	2000	África Central	2
AF192896	644188	E1 parcial	Tailandia	1988	Asia	1
AF192899	3412/78	E1 parcial	Tailandia	1978	Asia	1
AF192894	RSU1	E1 parcial	Indonesia	1985	Asia	1
AF192895	H15483	E1 parcial	Filipinas	1985	Asia	1
AF192898	1455/75	E1 parcial	Tailandia	1975	Asia	1
AF192901	Gibbs 63-263	E1 parcial	India	1963	Asia	1
AF192902	PO731460	E1 parcial	India	1973	Asia	1
AF192897	C-03295	E1 parcial	Tailandia	1995	Asia	1
AF192900	SV045196	E1 parcial	Tailandia	1996	Asia	1
L37661	Cepa de vacuna	Gen de poliproteína	Na	na	Asia	na
AF192892	37997	E1 parcial	Na	na	África Occidental	1
AY726732	37997	Genoma completo	Senegal	1983	África Occidental	4
AF192891	PM2951	E1 parcial	Senegal	1966	África Occidental	1
AF192893	IbH35 E1	E1 parcial	Nigeria	1964	África Occidental	1

Referencias: (1) Powers et al., Pastorino et al., 2004; (3) Khan et al., 2002; (4) Vanlandingham et al., 2005.  
(b) República Democrática del Congo.

Tabla 8. Porcentaje de similitud de secuencia basado en aminoácidos y nucleótidos (en paréntesis) para las proteínas estructurales (SP) y no estructurales (NSP) de Alfvirus seleccionados.

<b>Virus</b>	<b>Cepa</b>	<b>N° de acceso</b>	<b>05.115/06.49</b>	<b>05.115</b>	<b>06.49</b>
			<b>NSP</b>	<b>SP</b>	<b>SP</b>
CHIKV	05.115	Para enviar	100 (100)	100 (100)	-
	06.49	Para enviar	100 (99,97)	99,91 (99,95)	100 (100)
	S27	AF369024	98,79 (97,3)	98,47 (97,34)	98,38 (97,33)
	37997	AY726732	95,88 (85,5)	95,82 (84,87)	95,74 (84,81)
	Nagpur	AY424803	NA	97,18 (94,85)	97,10 (94,79)
	Vacuna	L37661	NA	98,92 (94,24)	96,83 (94,19)
ONNV	Gulu	M20303	85,90	87,30	87,22
SFV	Genoma de ARN 42S	X04129	70,55	65,20	65,20
RRV	NB5092	M20162	69,66	64,40	64,40
SINV	HRSP	J02363	59,25	47,40	47,31

CHIKV: virus chikungunya; ONNV: virus o'nyong-nyong; SFV: virus Semliki Forest; RRV: virus Ross River; SINV: virus Sindbis. NA: no disponible.

Tabla 9: Lista de ensayos biológicos llevados a cabo para validar la reactividad de MAbs anti-CHIK E2.

<b>ENSAYOS BIOLÓGICOS</b>	
ELISA sobre antígenos solubilizados procedentes de viriones de CHIK	
ELISA sobre viriones de CHIK purificados (Isla Reunión)	
ELISA sobre viriones de CHIK purificados (+ TX-100)	
ELISA sobre viriones de CHIK purificados (+ NP-40)	
Ensayo IF sobre células VERO infectadas con CHIKV	
Análisis FACS sobre superficie celular de células VERO infectadas con CHIKV	
Análisis de transferencia "Western blot" sobre CHIK sE2 recombinante procedente de células S2	
Ensayo IF sobre clon de célula 293A transducido con TRIP/CHIK.sE2 estable	
Análisis de transferencia "Western blot" sobre CHIK sE2 recombinante procedente de clon de célula 293A transducido con TRIP/CHIK.sE2	

## Referencias

1. Strauss EG, Strauss JH (1986) Structure and replication of the alphavirus genome. En: Schlesinger S, Schlesinger MJ, editores. The Togaviridae and Flaviviridae. Nueva York: Plenum Press. pág. 35-90.
2. Porterfield JH (1980) Antigenic characteristics and classification of the Togaviridae. En: Schlesinger R, editor. The Togaviruses. Nueva York: Academic Press. pág. 13-46.
3. Ross RW (1956) The Newala epidemic. III. The virus: isolation, pathogenic properties and relationship to the epidemic. J Hyg 54: 177-191.
4. Jupp PG, McIntosh BM (1988) Chikungunya disease. En: editores MTP, editor. The Arboviruses: epidemiology and ecology. Boca Raton, Florida: CRC Press. pág. 137-13 157.
5. Johnston RE, Peters CJ (1996) Alphaviruses associated primarily with fever and polyarthrititis. En: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, editores. Fields Virology. pág. 16 843-898.
6. Pastorino B, Muyembe-Tamfum JJ, Bessaud M, Tock F, Tolou H, et al. (2004) Epidemic resurgence of Chikungunya virus in democratic Republic of the Congo: identification of a new central African strain. J Med Virol 74: 277-282.
7. Laras K, Sukri NC, Larasati RP, Bangs MJ, Kosim R, et al. (2005) Tracking the re-emergence of epidemic chikungunya virus in Indonesia. Trans R Soc Trop Med Hyg 99: 128-141.
8. Paquet C, Quatresous I, Solet JL, Sissoko D, Renault P (2006) Chikungunya outbreak in Reunion: epidemiology and surveillance, 2005 to early January 2006. Eurosurveillance weekly 11: 2.
9. Khan AH, Morita K, Parquet Md Mdel C, Hasebe F, Mathenge EG, et al. (2002) Complete nucleotide sequence of chikungunya virus and evidence for an internal polyadenylation site. J Gen Virol 83: 3075-3084.
10. Powers AM, Brault AC, Tesh RB, Weaver SC (2000) Re-emergence of Chikungunya and O'nyong-nyong viruses: evidence for distinct geographical lineages and distant evolutionary relationships. J Gen Virol 81: 471-479.
11. Gordon D AC, Green P. (1998) Consed: a graphical tool for sequence finishing. Genome Res 8: 195-202.
12. Rozas J, Sanchez-DelBarrio JC, Messeguer X, Rozas R (2003) DnaSP, DNA 2 polymorphism analyses by the coalescent and other methods. Bioinformatics 19: 2496-2497.
13. Xia X, Xie Z (2001) DAMBE: software package for data analysis in molecular biology and evolution. J Hered 92: 371-373.
14. Thompson JD, Higgins DG, Gibson TJ (1994) CLUSTAL W: improving the sensitivity of progressive multiple sequence alignment through sequence weighting, positions-specific gap penalties and weight matrix choice. Nucleic Acids Research 22: 4673-4680.
15. Felsenstein J (1989) PHYLIP - Phylogeny Interfeme Package (version 3.2). Cladistics 5: 164-166.
16. Hofacker IL (2003) Vienna RNA secondary structure server. Nucleic Acids Res 31: 3429-3431.
17. Kumar S, Tamura K, Nei M (2004) MEGA3: Integrated software for Molecular Evolutionary Genetics Analysis and sequence alignment. Brief Bioinform 5: 150-163.
18. Martin DP, Williamson C, Posada D (2005) RDP2: recombination detection and analysis from sequence alignments. Bioinformatics 21: 260-262.
19. Roussel A, Lescar J, Vaney MC, Wengler G, Wengler G, et al. (2006) Structure and interactions at the viral surface of the envelope protein E1 of semliki forest virus. Structure 14: 75-86.
20. Carson M (1987) Ribbon models of macromolecules. J Mol Graph 5: 103-106.
21. Strauss JH, Strauss EG (1994) The alphaviruses: gene expression, replication, and evolution. Microbiol Rev 58: 491-562.
22. Lavergne A, Thoisy BD, Lacoste V, Pascalis H, Pouliquen JF, et al. (2005) Mayaro virus: Complete nucleotide sequence and phylogenetic relationships with other alphaviruses. Virus Res *in press*.
23. Lanciotti RS, Ludwig ML, Rwaguma EB, Lutwama JJ, Kram TM, et al. (1998) Emergence of epidemic O'nyong-nyong fever in Uganda after a 35-year absence: genetic characterization of the virus. Virology 252: 258-268.



24. Strauss EG, Levinson R, Rice CM, Dalrymple J, Strauss JH (1988) Nonstructural proteins nsP3 and nsP4 of Ross River and O'Nyong-nyong viruses: sequence and comparison with those of other alphaviruses. *Virology* 164: 265-274.
25. Griffin DE (2001) Alphaviruses. En: Knipe DM, Howley PM, editores. *Fields Virology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. pág. 917-962.
26. Vashishtha M, Phalen T, Marquardt MT, Ryu JS, Ng AC, et al. (1998) A single point mutation controls the cholesterol dependence of Semliki Forest virus entry and exit. *J Cell Biol* 140: 91-99.
27. Ahn A, Schoepp RJ, Sternberg D, Kielian M (1999) Growth and stability of a cholesterol-independent Semliki Forest virus mutant in mosquitoes. *Virology* 262: 452-456.
28. Williams MC, Woodall JP, Corbet PS, Gillett JD (1965) O'nyong-Nyong Fever: An Epidemic Virus Disease In East Africa. 8. Virus Isolations From Anopheles Mosquitoes. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 59: 300-306.
29. Weaver SC, Barrett AD (2004) Transmission cycles, host range, evolution and emergence of arboviral disease. *Nat Rev Microbiol* 2: 789-801.
30. Lu YE, Cassese T, Kielian M (1999) The cholesterol requirement for sindbis virus entry and exit and characterization of a spike protein region involved in cholesterol dependence. *J Virol* 73: 4272-4278.
31. Holland J, Spindler K, Horodyski F, Grabau E, Nichol S, et al. (1982) Rapid evolution of RNA genomes. *Science* 215: 1577-1585.
32. Domingo E, Holland JJ (1997) RNA virus mutations and fitness for survival. *Annu Rev Microbiol* 51: 151-178.
33. Vignuzzi M, Stone JK, Arnold JJ, Cameron CE, Andino R (2006) Quasispecies diversity determines pathogenesis through cooperative interactions in a viral population. *Nature* 439: 344-348.
34. Kim KH, Rumenapf T, Strauss EG, Strauss JH (2004) Regulation of Semliki Forest virus RNA replication: a model for the control of alphavirus pathogenesis in invertebrate hosts. *Virology* 323: 153-163.
35. Heise C, Kirn DH (2000) Replication-selective adenoviruses as oncolytic agents. *J Clin Invest* 105: 847-851.
36. Heise MT, White LJ, Simpson DA, Leonard C, Bernard KA, et al. (2003) An attenuating mutation in nsP1 of the Sindbis-group virus S.A.AR86 accelerates non-structural protein processing and up-regulates viral 26S RNA synthesis. *J Virol* 77: 1149-1156.
37. Suthar MS, Shabman R, Madric K, Lambeth C, Heise MT (2005) Identification of adult mouse neurovirulence determinants of the Sindbis virus strain AR86. *J Virol* 79: 4219-4228.
38. Condon RJ, Rouse IL (1995) Acute symptoms and sequelae of Ross River virus infection in South-Western Australia: a follow-up study. *Clin Diagn Virol* 3: 273-284.
39. Selden SM, Cameron 1 ron AS (1996) Changing epidemiology of Ross River virus disease in South Australia. *Med J Aust* 165: 313-317.
40. Mazaud R, Salaün JJ, Montabone H, Goube P, Bazillio R (1971) Troubles neurologiques et sensoriels aigus dans la dengue et la fièvre a Chikungunya. *Bull Soc Pathol Exot* 64: 22-30.
41. Nimmannitya S, Halstead SB, Cohen SN, Margiotta MR (1969) Dengue and chikungunya virus infection in man in Thailand, 1962-1964. I. Observations on hospitalized patients with hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg* 18: 954-971.
42. Gratz NG (2004) Critical review of the vector status of *Aedes albopictus*. *Med Vet Entomol* 18: 215-227.
43. Lescar J, Roussel A, Wien MW, Navaza J, Fuller SD, et al. (2001) The Fusion glycoprotein shell of Semliki Forest virus: an icosahedral assembly primed for fusogenic activation at endosomal pH. *Cell* 105: 137-148.

## REIVINDICACIONES

1. Una cepa natural aislada y purificada 05.115 de virus chikungunya (CHIKV) capaz de infectar *in vitro* células humanas, y donde su genoma consiste en la secuencia mostrada en la Figura 4.
2. Un polinucleótido aislado y purificado que consiste en la secuencia mostrada en la Figura 4.
3. Un fragmento del polinucleótido según la reivindicación 2, que codifica para el ectodominio de la glicoproteína E2.
4. Un fragmento del polinucleótido según la reivindicación 2, que codifica para una forma soluble de la glicoproteína E2.
5. Un fragmento del polinucleótido según la reivindicación 2, que codifica para el ectodominio de la glicoproteína E1.
6. Un vector que comprende un fragmento como el definido en una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5.
7. Una célula hospedante que comprende un vector como el definido en la reivindicación 6.
8. Un polipéptido purificado codificado por un fragmento de polinucleótido como el definido en una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5.
9. Un polipéptido purificado que consiste en la secuencia definida en la Figura 40.

10. El uso de un elemento seleccionado del grupo que consiste en:

- una cepa de virus chikungunya 05.115 que consiste en el genoma definido en la Figura 4;
- un polinucleótido que consiste en la secuencia mostrada en la Figura 4;
- un fragmento como el definido en una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5;
- un vector como el definido en la reivindicación 6;
- una célula hospedante como la definida en la reivindicación 7;
- un polipéptido como el definido en una cualquiera de las reivindicaciones 8 ó 9; y
- anticuerpos monoclonales o policlonales, o fragmentos de los mismos, que se unan específicamente a un polipéptido como el definido en una cualquiera de las reivindicaciones 8 y 9;

para la detección *in vitro* de un CHIKV asociado a una arbovirosis.

11. El uso de un elemento seleccionado del grupo que consiste en:

- una cepa de virus chikungunya 05.115 que comprende un genoma como el definido en la Figura 4;
- un polinucleótido que consiste en la secuencia mostrada en la Figura 4;
- un fragmento como el definido en una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5;
- un vector como el definido en la reivindicación 6;
- una célula hospedante como la definida en la reivindicación 7; y
- un polipéptido como el definido en una cualquiera de las reivindicaciones 8 ó 9;

para la preparación de una composición que prevenga y/o trate una arbovirosis.

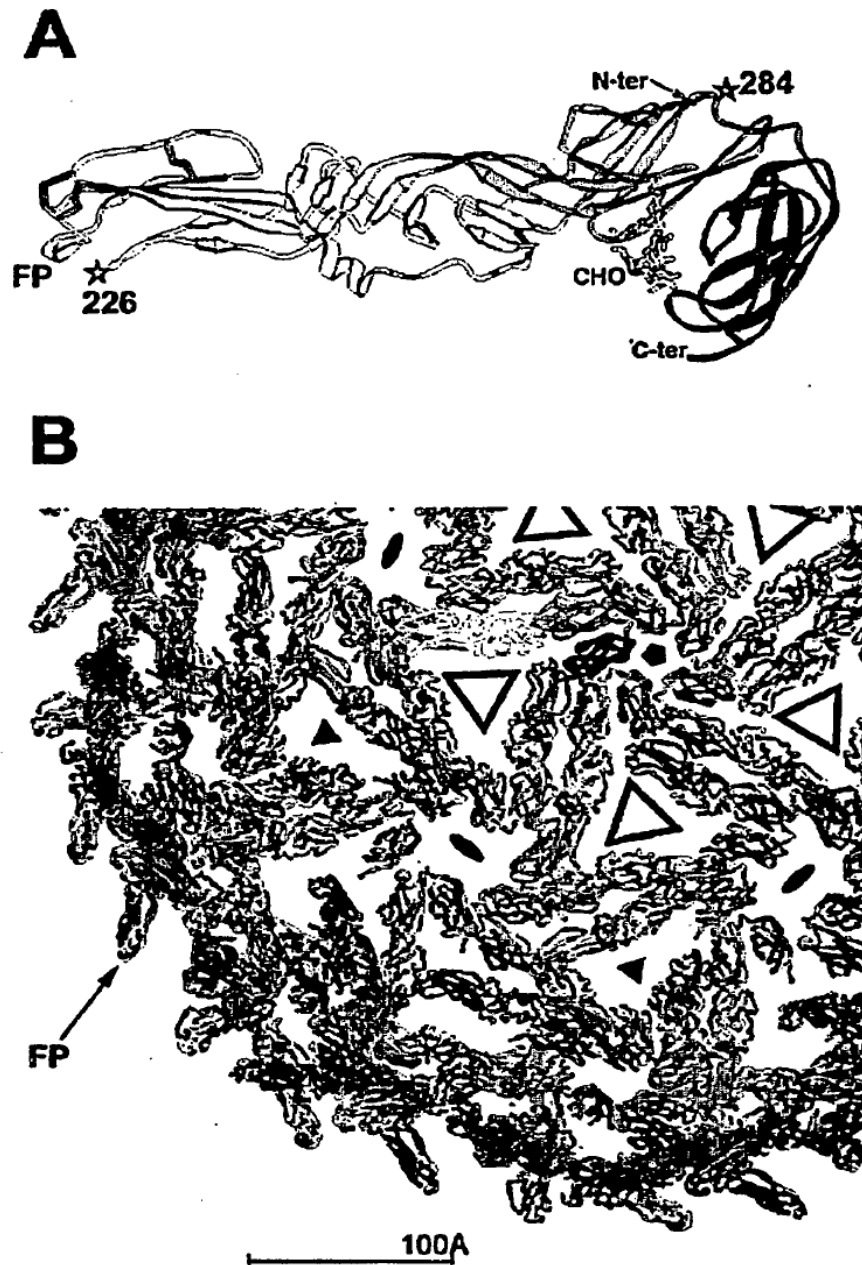
12. Una composición que comprende al menos un elemento seleccionado del grupo que consiste en:

- una cepa de virus chikungunya 05.115 que comprende un genoma como el definido en la Figura 4;
- un polinucleótido que consiste en la secuencia mostrada en la Figura 4;
- un fragmento como el definido en una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5;
- un vector como el definido en la reivindicación 6;
- una célula hospedante como la definida en la reivindicación 7; y
- un polipéptido como el definido en una cualquiera de las reivindicaciones 8 ó 9, y que además comprende un vehículo aceptable.

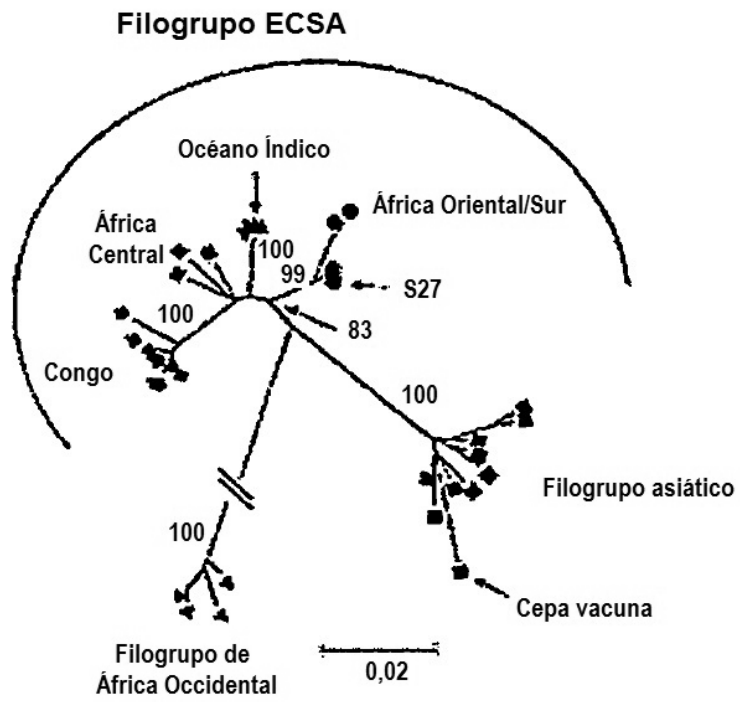
**13.** Un kit para la detección de un CHIKV asociado a una arbovirosis, que comprende al menos un paquete que comprende al menos un elemento seleccionado del grupo que consiste en:

- una cepa de virus chikungunya 05.115 que consiste en el genoma definido en la Figura 4;
- un polinucleótido que consiste en la secuencia mostrada en la Figura 4;
- un fragmento como el definido en una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5;
- un vector como el definido en la reivindicación 6;
- una célula hospedante como la definida en la reivindicación 7;
- un polipéptido como el definido en una cualquiera de las reivindicaciones 8 ó 9; y anticuerpos monoclonales o policlonales, o fragmentos de los mismos, que se unan específicamente a un polipéptido como el definido en una cualquiera de las reivindicaciones 8 y 9.

**FIGURA 1**



**FIGURA 2**



**FIGURA 3**

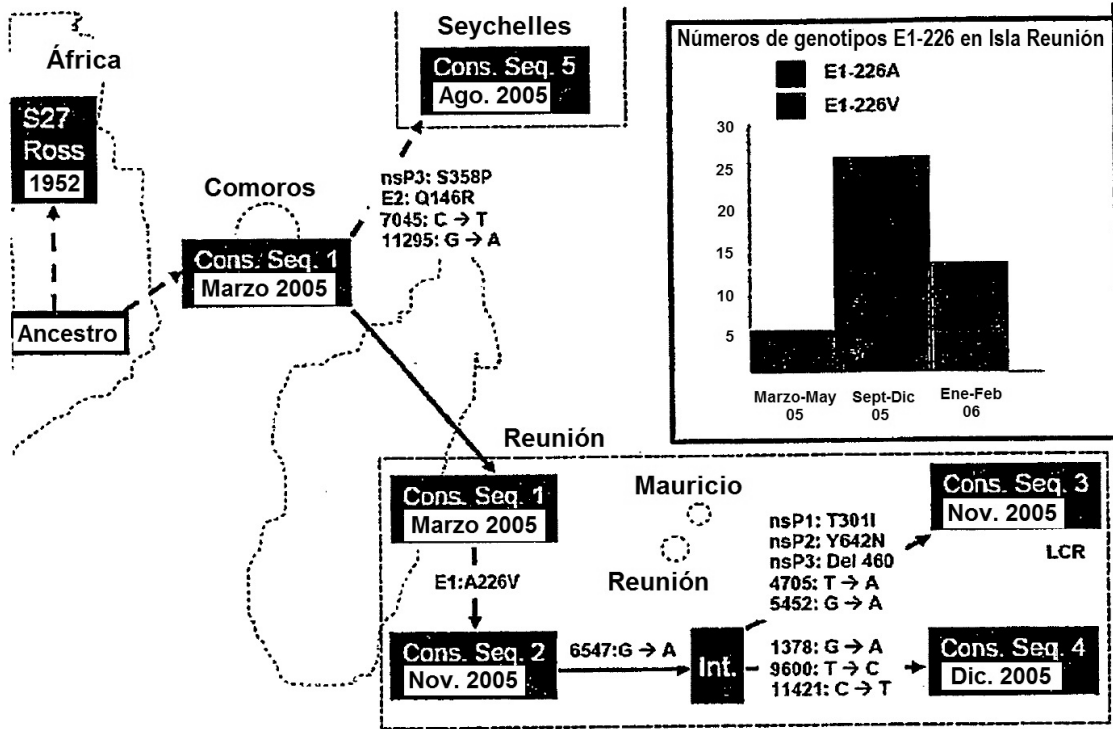


FIGURA 4

caaagcaaga	gattaataac	ccatcatgga	tctgtgtac	gtggacatag	acgctgacag	60
cgcctttttg	aaggccctgc	aacgtgcgtg	ccccatgttt	gaggtggaac	caaggcaggt	120
cacaccgaat	gaccatgcta	atgctagagc	gttctcgcat	ctagctataa	aactaataga	180
gcaggaaatt	gaccccgact	caaccatcct	ggatatcggc	agtgcgccag	caaggaggat	240
gatgtcggac	aggaagtacc	actgcgtctg	cccgatgcgc	agtgcggaag	atcccgagag	300
actcgccaat	tatgcgagaa	agctagcatc	tgcgcgagga	aaagtcctgg	acagaaacat	360
ctctggaaag	atcggggact	tacaagcagt	aatggccgtg	ccagacacgg	agacgccaac	420
attctgctta	cacacagacg	tctcatgtag	acagagagca	gacgtcgcta	tataccaaga	480
cgtctatgct	gtacacgcac	ccacgtcgct	ataccaccag	gcgattaaag	gggtccgagt	540
ggcgtactgg	gttgggttcg	acacaacccc	gttcatgtac	aatgccatgg	cgggtgccta	600
cccctcatac	tcgacaaact	gggcagatga	gcaggctactg	aaggctaaga	acataaggatt	660
atgttcaaca	gacctgacgg	aaggtagacg	aggcaagttg	tctattatga	gagggaaaaa	720
gctaaaaccg	tgcgaccgtg	tgctgttctc	agtaggggtca	acgctctacc	cggaaagccg	780
caagctactt	aagagctggc	acctgccatc	gggtgtccat	ttaaaggggca	aactcagctt	840
cacatgccgc	tgtgatacag	tggtttcgty	tgagggctac	gtcggttaaga	gaataacgat	900
gagcccaggc	ctttatggaa	aaaccacagg	gtatgcggta	accaccacag	cagacggatt	960
cctgatgtgc	aagactaccg	acacggttga	cggcgaaaga	gtgtcattct	cgggtgtgcac	1020
atacgtgccg	gcgaccattt	gtgatcaaat	gaccggcatc	cttgctacag	aagtccagcc	1080
ggaggatgca	cagaagctgt	tggtggggct	gaaccagaga	atagtgggtta	acggcagaac	1140
gcaacggaat	acgaacacca	tgaaaaatta	tctgcttccc	gtggtcgccc	aagccttcag	1200
taagtgggca	aaggagtgcc	ggaaagacat	ggaagatgaa	aaactcctgg	gggtcagaga	1260
aagaacactg	acctgctgct	gtctatgggc	attcaagaag	cagaaaaacac	acacggtcta	1320
caagaggcct	gataccagct	caattcagaa	ggttcaggcc	gagtttgaca	gctttgtggt	1380
accgagtctg	tggtcgccg	ggttgtcaat	ccctttgagg	actagaatca	aatgggtgtt	1440
aagcaaggtg	caaaaaaccg	acctgatccc	atacagcgga	gacgcccag	aagcccgga	1500
cgcagaaaaa	gaagcagagg	aagaacgaga	agcagaactg	actcgcgagg	ccctaccacc	1560
tctacaggca	gcacaggaag	atgttcagggt	cgaatcgac	gtggaacagc	ttgaggacag	1620
agcgggcgca	ggaataatag	agactccgag	aggagctatc	aaagttactg	cccaaccaac	1680
agaccacgtc	gtgggagagt	acctgggtact	ctcccgcgag	accgtactac	gtagccagaa	1740
gctcagctctg	attcacgctt	tggcggagca	agtgaagacg	tgcacgcaca	acggacgagc	1800
agggagggtat	gcggtcgaag	cgtacgcagg	ccgagtccta	gtgcccctcag	gctatgcaat	1860
ctgcctgaa	gacttcaga	gtctaagcga	aagcgcaacg	atgggtgtata	acgaaagaga	1920
gttcgtaaac	agaaagctac	accatattgc	gatgcacgga	ccagccctga	acaccgacga	1980
agagtcgatat	gagctgggtga	gggcagagag	gacagaacac	gagtagctct	acgacgtgga	2040
tcagagaaga	tgctgtaaga	aggaagaagc	cgaggactg	gtactgggtg	gcgacttgac	2100
taatccgccc	taccacgaat	tcgcatatga	agggctaaaa	atccgcccctg	cctgcccata	2160
caaaattgca	gtcataggag	tcttcggagt	accgggatct	ggcaagtcag	ctattatcaa	2220
gaacctagtt	accaggcagg	acctgggtgac	tagcggaag	aaagaaaact	gccagaaat	2280
caccaccgac	gtgatgagac	agagaggtct	agagatatct	gcacgtacgg	ttgactcgct	2340
gctcttgaat	ggatgcaaca	gaccagtcga	cgtgttgtac	gtagacgagg	cgtttgcgtg	2400
ccactctgga	acgctacttg	ctttgatcgc	cttgggtgaga	ccaaggcaga	aagttgtact	2460
ttgtgggtgac	ccgaagcagt	gcggcttctt	caatatgatg	cagatgaaag	tcaactataa	2520
tcacaacatc	tgcaccaag	tgtaccacaa	aagtatctcc	aggcgggtgta	cactgcctgt	2580
gaccgccatt	gtgtcatcgt	tgcattacga	aggcaaaatg	cgcactacga	atgagtacaa	2640
caagccgatt	gtagtggaca	ctacaggctc	aacaaaacct	gaccctggag	acctcgtgtt	2700
aacgtgcttc	agaggggtggg	ttaaacaact	gcaaattgac	tatcgtggat	acgaggtcat	2760

FIGURA 4 (continuación)

gacagcagcc	gcatcccaag	ggtaaacag	aaaaggagtt	tacgcagtta	gacaaaaagt	2820
taatgaaaac	ccgctctatg	catcaacgtc	agagcacgtc	aacgtactcc	taacgcgtac	2880
ggaaggtaaa	ctgggtatgga	agacactttc	cggcgaccgc	tggataaaga	cgctgcagaa	2940
cccaccgaaa	ggaaacttca	aagcaactat	taaggagtgg	gaggtggagc	atgcatcaat	3000
aatggcgggc	atctgcagtc	accaaagac	cttcgataca	ttccaaaata	aagccaacgt	3060
ttgttgggct	aagagcttgg	tccctatcct	cgaacacagc	gggataaaac	taaatgatag	3120
gcagtggctc	cagataattc	aagccttcaa	agaagacaaa	gcatactcac	ctgaagttagc	3180
cctgaatgaa	atatgtacgc	gcatgtatgg	gggtgatcta	gacagcgggc	tatttttctaa	3240
accgttgggtg	tctgtgtatt	acgcggataa	ccactgggat	aataggcctg	gagggaaaat	3300
gttcggatth	aaccccgagg	cagcatccat	tctagaaaga	aagtatccat	tcacaaaagg	3360
gaagtggaa	atcaacaagc	agatctgcgt	gactaccagg	aggatagaag	actttaaccc	3420
taccaccaac	atcataccgg	ccaacaggag	actaccacac	tcattagtgg	ccgaacaccg	3480
cccagtaaaa	ggggaaagaa	tggatggct	ggtaacaag	ataaacggcc	accacgtgct	3540
cctggtcagt	ggctataacc	ttgactgccc	tactaagaga	gtcacttggg	tagcgcgctt	3600
aggtgtccgc	cgagcggact	acacatacaa	cctagagtgg	ggctgcccag	caacgcttgg	3660
taggtatgac	ctagtgggtca	taaacatcca	cacacctttt	cgcatacacc	attaccaaca	3720
gtgcgtcgac	cacgcaatga	aactgcaaat	gctcgggggt	gactcattga	gactgctcaa	3780
accgggcggc	tctctattga	tcagagcata	tggttacgca	gatagaacca	gtgaacgagt	3840
catctgcgta	ttgggacgca	agtttagatc	gtctagagcg	ttgaaaccac	catgtgtcac	3900
cagcaacact	gagatgtttt	tcctattcac	caactttgac	aatggcagaa	ggaatttcac	3960
aactcatgtc	atgaacaatc	aactgaatgc	agccttcgta	ggacaggtca	cccagcagg	4020
atgtgcaccg	tcgtaccggg	taaaacgcat	ggacatcgcg	aagaacgatg	aagagtgcgt	4080
agtcaacgcc	gctaaccctc	gcgggttacc	gggtgacggt	gtttgcaagg	cagtatacaa	4140
aaaatggccg	gagtccttta	agaacagtgc	aacaccagtg	ggaaccgcaa	aaacagttat	4200
gtgcggtacg	tatccagtaa	tccacgctgt	tggaccaaac	ttctctaatt	attcggagtc	4260
tgaaggggac	cgggaattgg	cagctgccta	tcgagaagtc	gcaaagggaag	taactaggct	4320
gggagtaaat	agtgtagcta	tacctctcct	ctccacaggt	gtatactcag	gagggaaaga	4380
caggctgacc	cagtcactga	accacctctt	tacagccatg	gactcgacgg	atgcagacgt	4440
ggtcatctac	tgccgcgaca	aagaatggga	gaagaaaata	tctgaggcca	tacagatgcy	4500
gacccaagta	gagctgctgg	atgagcacat	ctccatagac	tgcgatattg	ttcgcgtgca	4560
ccctgacagc	agcttggcag	gcagaaaagg	atacagcacc	acggaaggcg	cactgtactc	4620
atatctagaa	gggaccggtt	ttcatcagac	ggctgtggat	atggcgagga	tacatactat	4680
gtggccaaag	caaacagagg	ccaatgagca	agtctgccta	tatgccctgg	gggaaagtat	4740
tgaatcgatc	aggcagaaat	gcccgggtgg	tgatgcagac	gcatcatctc	ccccaaaaac	4800
tgtcccgtgc	ctttgcccgtt	acgctatgac	tccagaacgc	gtcaccgcgg	ttcgcagtga	4860
ccacgtcaca	agcataattg	tgtgttcttc	gtttcccttc	ccaaagtaca	aaatagaagg	4920
agtgcaaaaa	gtcaaatgct	ctaaggtaat	gctatttgac	cacaacgtgc	catcgcgctg	4980
aagtccaagg	gaatatagat	cttcccagga	gtctgcacag	gagggcgagta	caatcacgtc	5040
actgacgcat	agtcaattcg	acctaagcgt	tgatggcgag	atactgcccg	tcccgtcaga	5100
cctggatgct	gacgccccag	ccctagaacc	agcactagac	gacggggcga	cacacacgct	5160
gccatccaca	accggaaacc	ttgcggccgt	gtctgattgg	gtaatgagca	ccgtacctgt	5220
cgcgcccggc	agaagaaggc	gagggagaaa	cctgactgtg	acatgtgacg	agagagaagg	5280
gaatataaca	cccatggcta	gcgtccgatt	ctttagggca	gagctgtgtc	cggtcgtaca	5340
agaaacagcg	gagacgcgtg	acacagcaat	gtctcttcag	gcaccaccga	gtaccgccac	5400
ggaaccgaat	catccgccga	tctccttcgg	agcatcaagc	gagacgttcc	ccattacatt	5460
tggggacttc	aacgaaggag	aaatcgaaag	cttgtcttct	gagctactaa	ctttcggaga	5520



FIGURA 4 (continuación)

cttcttacc	ggagaagtgg	atgacttgac	agacagcgac	tgggtccacgt	gctcagacac	5580
ggacgacgag	ttatgactag	acagggcagg	tgggtatata	ttctcgtcgg	acaccgggcc	5640
aggtcattta	caacagaagt	cagtacgcca	gtcagtgctg	ccgggtgaaca	ccctggaggga	5700
agtcacgag	gagaagtgtt	acccacctaa	gctggatgaa	gcaaaggagc	aactattact	5760
taagaaactc	caggagagt	catccatggc	caacagaagc	aggatcagtc	cgcgcaaagt	5820
agaaaacatg	aaagcagcaa	tcacccagag	actaaagaga	ggctgtagac	tatacttaat	5880
gtcagagacc	ccaaaagtcc	ctacttaccg	gactacatat	ccggcgccctg	tgtactcgcc	5940
tccgatcaac	gtccgattgt	ccaatcccga	gtccgcagtg	gcagcatgca	atgagttctt	6000
agctagaaac	tatccaactg	tctcatcata	ccaaattacc	gacgagtatg	atgcatactt	6060
agacatgggt	gacgggtcgg	agagttgcct	ggaccgagcg	acattcaatc	cgtcaaaact	6120
caggagctac	ccgaacagc	acgcttacca	cgcgcctcc	atcagaagcg	ctgtaccgtc	6180
ccattccag	aacacactac	agaatgtact	ggcagcagcc	acgaaaagaa	actgcaacgt	6240
cacacagatg	agggaaattac	ccactttgga	ctcagcagta	ttcaacgtgg	agtgtttcaa	6300
aaaattcgca	tgcaaccaag	aatactggga	agaatttgct	gccagcccta	ttaggataac	6360
aactggaat	ttagcaacct	atgttactaa	actaaaaggg	ccaaaagcag	cagcgtattt	6420
cgcaaaaacc	cataatctac	tgccactaca	ggaagtacca	atggataggt	tcacagtaga	6480
tatgaaaagg	gacgtgaagg	tgactcctgg	tacaaagcat	acagaggaaa	gacctaaagt	6540
gcagggtata	caggcggtcg	aacccttggc	gacagcatat	ctatgtggga	ttcacagaga	6600
gctgggttagg	agggtgaacg	ccgtcctcct	acccaatgta	catacactat	ttgacatgtc	6660
tgccgaggat	ttcgatgcc	tcatagccgc	acactttaag	ccaggagaca	ctgttttgga	6720
aacggacata	gcctcctttg	ataagagcca	agatgattca	cttgcgctta	ctgctttgat	6780
gctggttagag	gatttagggg	tggtactctc	cctgctggac	ttgatagagg	ctgctttcgg	6840
agagatttcc	agctgtcacc	taccgacagg	tacgcgcttc	aagttcggcg	ccatgatgaa	6900
atcagggtatg	ttcctaactc	tgttcgtcaa	cacattgtta	aacatcacca	tcgccagccg	6960
agtgtcggaa	gatcgtctga	caaaatccgc	gtgcgcggcc	ttcatcggcg	acgacaacat	7020
aatacatgga	gtcgtctccg	atgaattgat	ggcagccaga	tgtgccactt	ggatgaacat	7080
ggaagtgaag	atcatagatg	cagttgtatc	cttgaaagcc	ccttactttt	gtggagggtt	7140
tatactgcac	gatactgtga	caggaacagc	ttgcagagtg	gcagaccgcg	taaaaaggct	7200
ttttaaactg	ggcaaaccgc	tagcggcagg	tgacgaacaa	gatgaagata	gaagacgagc	7260
gctggctgac	gaagtgatca	gatggcaacg	aacagggcta	attgatgagc	tgagagaaagc	7320
ggtatactct	aggtagcaag	tgagggtat	atcagttgtg	gtaatgtcca	tgccacacct	7380
tgcaagctcc	agatccaact	tcgagaagct	cagaggaccc	gtcataactt	tgtacggcgg	7440
tcctaaatag	gtacgcacta	cagctaccta	ttttgcagaa	gccgacagca	agtatctaaa	7500
cactaatcag	ctacaatgga	gttcaccca	acccaaactt	tttacaatag	gaggtaccag	7560
cctcgaccct	ggactccgcg	ccctactatc	caagtcatca	ggcccagacc	gcgcctcag	7620
aggcaagctg	ggcaacttgc	ccagctgac	tcagcagtta	ataaactgac	aatgcgcgcg	7680
gtaccccaac	agaagccacg	caggaatcgg	aagaataaga	agcaaaagca	aaaacaacag	7740
gcgccacaaa	acaacacaaa	tcaaaagaag	cagccacctt	aaaagaaacc	ggctcaaaag	7800
aaaaagaagc	cgggccgcag	agagaggatg	tgcatgaaaa	tcgaaaatga	ttgtattttc	7860
gaagtcaagc	acgaaggtaa	ggtaacaggt	tacgcgtgcc	tgggtggggga	caaagtaatg	7920
aaaccagcac	acgtaaaggg	gacctcgtat	aacgcggacc	tgcccaaact	ggcctttaag	7980
cggtcatcta	agtatgacct	tgaatgcgcg	cagatacccg	tgacatgaa	gtccgacgct	8040
tcgaagttca	cccatgagaa	accggagggg	tactacaact	ggcaccacgg	agcagtacag	8100
tactcaggag	gccgggtcac	catccctaca	ggtgctggca	aaccagggga	cagcggcaga	8160
ccgatcttcg	acaacaaggg	acgcgtggtg	gccatagtct	taggaggagc	taatgaagga	8220
gcccgtagag	ccctctcggt	ggtgacctgg	aataaagaca	ttgtcactaa	aatcaccccc	8280
gagggggcgg	aagagtggag	tcttgccatc	ccagttatgt	gcctgttggc	aaacaccacg	8340
ttccctgct	cccagccccc	ttgcacgccc	tgtgtctacg	aaaaggaacc	ggaggaaacc	8400

FIGURA 4 (continuación)

ctacgcatgc	ttgaggacaa	cgatcatgaga	cctgggtact	atcagctgct	acaagcatcc	8460
ttaacatgtt	ctccccaccg	ccagcgacgc	agcaccgaag	acaacttcaa	tgtctataaa	8520
gccacaagac	catacttagc	tactgttccc	gactgtggag	aagggcactc	gtgccatagt	8580
cccgtagcac	tagaacgcat	cagaaatgaa	gcgacagacg	ggacgctgaa	aatccaggtc	8640
tccttgcaaa	tcggaataaa	gacggatgac	agccacgatt	ggaccaagct	gcgttatatg	8700
gacaaccaca	tgccagcaga	cgcagagagg	gcggggctat	ttgtaagaac	atcagcaccg	8760
tgtacgatta	ctggaacaat	gggacacttc	atcctggccc	gatgtccaaa	aggggaaact	8820
ctgacggtgg	gattcactga	cagtaggaag	attagtcact	catgtacgca	cccatttcac	8880
cacgaccctc	ctgtgatagg	tcgggaaaaa	ttccattccc	gaccgcagca	cggtaaagag	8940
ctaccttgca	gcacgtacgt	gcagagcacc	gccgcaacta	ccgaggagat	agaggtaacac	9000
atgccccccg	acacccctga	tcgcacatta	atgtcacaaac	agtccggcaa	cgtaaagatc	9060
acagtcaatg	gccagacggt	gcggtacaag	tgtaatgtcg	gtggctcaaa	tgaaggacta	9120
acaactacag	acaaagtgat	taataactgc	aaggttgatc	aatgtcatgc	cgcggtcacc	9180
aatcacaaaa	agtggcagta	taactcccct	ctgggtccgc	gtaatgctga	acttggggac	9240
cgaaaaggaa	aaattcacat	cccgtttccg	ctggcaaatg	taacatgcag	ggtgcctaaa	9300
gcaagggaacc	ccacgtgac	gtacgggaaa	aaccagtca	tcatgctact	gtatcctgac	9360
cacccaacac	tcctgtccta	ccggaatatg	ggagaagaac	caaactatca	agaagagtgg	9420
gtgatgcata	agaaggaagt	cgtgctaacc	gtgccgactg	aagggctcga	ggtcacgtgg	9480
ggcaacaacg	agccgtataa	gtattggccg	cagttatcta	caaacggta	agcccatggc	9540
cacccgcatg	agataattct	gtattattat	gagctgtacc	ccactatgac	tgtagttagt	9600
gtgtcagtgg	ccacgttcat	actcctgtcg	atgggtgggt	tggcagcggg	gatgtgcatg	9660
tgtgcacgac	gcagatgcat	cacacgctat	gaactgacac	caggagctac	cgcccccttc	9720
ctgcttagcc	taatatgctg	catcagaaca	gctaaagcgg	ccacatacca	agaggctgcg	9780
atatacctgt	ggaacgagca	gcaacctttg	ttttggctac	aagcccttat	tcgcgtggca	9840
gccctgattg	ttctatgcaa	ctgtctgaga	ctcttaccat	gctgctgtaa	aacgttggct	9900
tttttagccg	taatgagcgt	cgggtgccac	actgtgagcg	cgtacgaaca	cgtaacagtg	9960
atcccgaaca	cgggtgggagt	accgtataag	actctagtca	atagacctgg	ctacagcccc	10020
atggatttgg	actgtgaaat	actgtcagtc	actttggagc	caacactatc	gcttgattac	10080
atcacgtgcg	agtacaaaac	cgatcatccg	tctccgtacg	tgaagtgtcg	cggtaacagca	10140
gagtgcgaagg	acaaaaacct	acctgactac	agctgtaagg	tcttcaaccg	cgtctaccca	10200
tttatgtggg	gcggcgcccta	ctgcttctgc	gacgctgaaa	acacgcagtt	gagcgaagca	10260
cacgtggaga	agtccgaatc	atgcaaaaaca	gaatttgcat	cagcatacag	ggctcatacc	10320
gcatctgcat	cagctaagct	cgcgcgtcct	taccaaggaa	ataacatcac	tgtaaactgc	10380
tatgcaaacg	gcgaccatgc	cgtaacagtt	aaggacgcca	aattcattgt	ggggccaatg	10440
tcttcagcct	ggacaccttt	cgacaacaaa	attgtggtgt	acaaagggtga	cgtctataac	10500
atggactacc	cgcccttttg	cgcaggaaga	ccaggacaat	ttggcgatat	ccaaagtgcg	10560
acacctgaga	gtaaagacgt	ctatgcta	acacaactgg	tactgcagag	accggctgcg	10620
ggtacggtac	acgtgccata	ctctcaggca	ccatctggct	ttaagtattg	gctaaaagaa	10680
cgcggggctg	cgctgcagca	cacagcacca	tttggctgcc	aaatagcaac	aaaccgggta	10740
agagcggtga	actgcgccgt	agggaaacatg	cccatctcca	tcgacatacc	gggaagcgcc	10800
ttcactaggg	tcgtcgacgc	gcccctctta	acggacatgt	cgtgcgaggt	accagcctgc	10860
acccattcct	cagacttttg	gggcgtcgcc	attattaaat	atgcagccag	caagaaaggc	10920
aagtgtgcgg	tgcattcgat	gactaacgcc	gtcactattc	gggaagctga	gatagaagtt	10980
gaagggaatt	ctcagctgca	aatctctttc	tcgacggcct	tagccagcgc	cgaattccgc	11040
gtacaagtct	gttctacaca	agtaactgct	gcagccgagt	gccaccccc	gaaggaccac	11100
atagtcaact	acccggcgtc	acataaccct	ctcggggtcc	aggacatctc	cgctacggcg	11160
atgtcatggg	tgcagaagat	cacgggaggt	gtgggactgg	ttgttgcgtg	tgcgcgactg	11220
attctaatac	tggtgctatg	cgtgtcgttc	agcaggcact	aacttgacaa	ttaagtatga	11280

**FIGURA 4 (continuación)**

aggatatatgt	gtccccctaag	agacacactg	tacatagcaa	ataatctata	gatcaaaggg	11340
ctacgcaacc	cctgaatagt	aacaaaatac	aaaatcacta	aaaattataa	aaacagaaaa	11400
atacataaat	aggatatacgt	gtccccctaag	agacacattg	tatgtaggtg	ataagtatag	11460
atcaaagggc	cgaataaccc	ctgaatagta	acaaaatatg	aaaatcaata	aaaatcataa	11520
aatagaaaaa	ccataaacag	aagtagttca	aagggtata	aaaccctga	atagtaacaa	11580
aacataaaat	taataaaaat	c				11601

FIGURA 5

caaagcaaga	gattaataac	ccatcatgga	tctgtgtgtac	gtggacatag	acgctgacag	60
cgcctttttg	aaggccctgc	aacgtgcgta	ccccatggtt	gaggtggaac	caaggcaggt	120
cacaccgaat	gacctgcta	atgctagagc	gttctcgcat	ctagctataa	aactaataga	180
gcaggaaatt	gaccccgact	caaccatcct	ggatatcggc	agtgcgccag	caaggaggat	240
gatgtcggac	aggaagtacc	actgcgtctg	cccgatgcgc	agtgcggaag	atcccgagag	300
actcgccaat	tatgcgagaa	agctagcatc	tgccgcagga	aaagtccctg	acagaaacat	360
ctctggaaaag	atcggggact	tacaagcagt	aatggccgtg	ccagacacgg	agacgccaac	420
attctgctta	cacacagacg	tctcatgtag	acagagagca	gacgtcgcta	tataccaaga	480
cgtctatgct	gtacacgcac	ccacgtcgct	ataccaccag	gcgattaaag	gggtccgagt	540
ggcgtactgg	gttgggttcg	acacaacccc	gttcatgtac	aatgccatgg	cgggtgccta	600
cccctcatat	tgcacaaact	gggcagatga	gcaggtagctg	aaggctaaga	acataggatt	660
atgttcaaca	gacctgacgg	aaggtagacg	aggcaagttg	tctattatga	gagggaaaaa	720
gctaaaaccg	tgcgaccgtg	tgctgttctc	agtagggctc	acgctctacc	cggaaagccg	780
caagctactt	aagagctggc	acctgccatc	ggtgttccat	ttaaagggca	aactcagctt	840
cacatgccgc	tgtgatacag	tggtttcgtg	tgagggtctc	gtcgtaaga	gaataacgat	900
gagcccaggc	ctttatggaa	aaaccacagg	gtatgcggta	acccaccacg	cagacggatt	960
cctgatgtgc	aagactaccg	acacggttga	cggcgaaaga	gtgtcattct	cgggtgtgcac	1020
atacgtgccg	gcgaccattt	gtgatcaa	gaccggcatc	cttgctacag	aagtcacgcc	1080
ggaggatgca	cagaagctgt	tggtggggct	gaaccagaga	atagtggtta	acggcagaa	1140
gcaacggaat	acgaacacca	tgaaaaatta	tctgcttccc	gtggtcgccc	aagccttcag	1200
taagtgggca	aaggagtgcc	ggaaagacat	ggaagatgaa	aaactcctgg	gggtcagaga	1260
aagaacactg	acctgctgct	gtctatgggc	attcaagaag	cagaaaaacac	acacgggtcta	1320
caagaggcct	gatacccgat	caattcagaa	ggttcaggcc	gagtttgaca	gctttgtggt	1380
accgagtctg	tggtcgctcc	ggttgtcaat	ccctttgagg	actagaatca	aatgggtgtt	1440
aagcaagggt	ccaaaaaccg	acctgatccc	atacagcgga	gacgcccgag	aagcccgagg	1500
cgcagaaaaa	gaagcagagg	aagaacgaga	agcagaactg	actcgcgagg	ccctaccacc	1560
tctacaggca	gcacaggaag	atgttcaggt	cgaaatcgac	gtggaacagc	ttgaggacag	1620
agcggggcgca	ggaataatag	agactccgag	aggagctatc	aaagttactg	cccaaccaac	1680
agaccacgtc	gtgggagagt	acctggtact	ctccccgcag	acctgactac	gtagccagaa	1740
gctcagtctg	attcacgctt	tggcggagca	agtgaagacg	tgacgcacac	acggacgagc	1800
agggagggtat	gcggtcgaag	cgtacgacgg	ccgagtccta	gtgccctcag	gctatgcaat	1860
ctcgctgaa	gacttccaga	gtctaagcga	aagcgcaacg	atggtgtata	acgaaagaga	1920
gttcgtaaac	agaaagctac	accatattgc	gatgcacgga	ccagccctga	acaccgacga	1980
agagtcgtat	gagctggtga	gggcagagag	gacagaacac	gagtaagctt	acgacgtgga	2040
tcagagaaga	tgctgtaaga	aggaagaagc	cgcaggactg	gtactggtgg	gcgacttgac	2100
taatccgccc	taccacgaat	tcgcataatga	agggctaaaa	atccgccctg	cctgcccata	2160
caaaattgca	gtcataggag	tcttcggagt	accgggatct	ggcaagtcag	ctattatcaa	2220
gaacctagtt	accaggcagg	acctggtgac	tagcggaaaag	aaagaaaact	gccaagaaat	2280
caccaccgac	gtgatgagac	agagaggtct	agagatatct	gcacgtacgg	ttgactcgct	2340
gctcttgaat	ggatgcaaca	gaccagtcca	cgtgttgtac	gtagacgagg	cgtttgcgtg	2400
ccactctgga	acgctacttg	ctttgatcgc	cttggtgaga	ccaaggcaga	aagttgtact	2460
ttgtggtgac	ccgaagcagt	gcggcttctt	caatatgatg	cagatgaaag	tcaactataa	2520
tcacaacatc	tgcacccaag	tgtaccacaa	aagtatctcc	aggcgggtga	cactgcctgt	2580
gaccgccatt	gtgtcatcgt	tgcattacga	aggcaaaatg	cgcactacga	atgagtacaa	2640
caagccgatt	gtagtggaca	ctacaggctc	aacaaaacct	gacctggag	acctcgtgtt	2700
aacgtgcttc	agaggggtgg	ttaaacaact	gcaaattgac	tatcgtggat	acgaggtcat	2760
gacagcagcc	gcatcccaag	ggttaaccag	aaaaggagtt	tacgcagtta	gacaaaaagt	2820

FIGURA 5 (continuación)

taatgaaaac	ccgctctatg	catcaacgctc	agagcacgctc	aacgtactcc	taacgcgtac	2880
ggaaggtaaa	ctggtatgga	agacactttc	cggcgacccg	tggataaaga	cgctgcagaa	2940
cccacgaaa	ggaaacttca	aagcaactat	taaggagtg	gaggtggagc	atgcatcaat	3000
aatggcgggc	atctgcagtc	accaaagac	cttcgataca	ttccaaaata	aagccaacgt	3060
ttgttgggct	aagagcttgg	tccctatcct	cgaacacg	gggataaaac	taaagtatag	3120
gcagtgggtc	cagataattc	aagccttcaa	agaagacaaa	gcatactcac	ctgaagtagc	3180
cctgaatgaa	atatgtacgc	gcatgtatgg	ggtggatcta	gacagcgggc	tattttctaa	3240
accgttgggtg	tctgtgtatt	acgcggataa	ccactgggat	aataggcctg	gagggaaaat	3300
gttcggattt	aaccccgagg	cagcatccat	tctagaaaaga	aagtatccat	tcacaaaagg	3360
gaagtggaaac	atcaacaagc	agatctgcgt	gactaccagg	aggatagaag	actttaaccc	3420
taccaccaac	atcataccgg	ccaacaggag	actaccacac	tcattagtg	ccgaacaccg	3480
cccagtaaaa	ggggaaagaa	tggaaatggct	ggttaacaag	ataaacggcc	accacgtgct	3540
cctggtcagt	ggctataacc	ttgcactgcc	tactaaagaga	gtcacttggg	tagcgcctgt	3600
aggtgtccgc	ggagcggact	acacatacaa	cctagagttg	ggtctgccag	caacgcttgg	3660
taggtatgac	ctagtgtgca	taaacatcca	cacacctttt	cgcatacacc	attaccaaca	3720
gtgcgtcgac	cacgcaatga	aactgcaaat	gctcgggggt	gactcattga	gactgctcaa	3780
accgggcggc	tctctattga	tcagagcata	tggttacgca	gatagaacca	gtgaacgagt	3840
catctgcgta	ttgggacgca	agtttagatc	gtctagagcg	ttgaaaccac	catgtgtcac	3900
cagcaaacct	gagatgtttt	tcctattcag	caactttgac	aatggcagaa	ggaatttcac	3960
aactcatgtc	atgaacaatc	aactgaatgc	agccttcgta	ggacaggtca	cccgagcagg	4020
atgtgcaccg	togtaccggg	taaaacgcac	ggacatcgcg	aagaacgatg	aagagtgcgt	4080
agtcaacgcc	gctaaccctc	gcgggttacc	gggtgacggg	gtttgcaagg	cagtatacaa	4140
aaaatggccg	gagtccttta	agaacagtg	aacaccagtg	ggaaccgcaa	aaacagttat	4200
gtgcggtaacg	tatccagtaa	tcacgcgtgt	tggaccaaac	ttctctaatt	attcggagtc	4260
tgaaggggac	cgggaatttg	cagctgccta	tcgagaagtc	gcaaaggaag	taactaggct	4320
gggagtaaat	agtgtagcta	tacctctcct	ctccacaggt	gtatactcag	gagggaaaga	4380
caggctgacc	cagtcactga	accactctt	tacagccatg	gactcgacgg	atgcagacgt	4440
ggtcatctac	tgccgcgaca	aagaatggga	gaagaaaata	tctgaggcca	tacagatgcg	4500
gacccaagta	gagctgctgg	atgagcacat	ctccatagac	tgcgatattg	ttcgcgtgca	4560
ccctgacagc	agcttggcag	gcagaaaagg	atacagcacc	acggaaggcg	caactgtactc	4620
atatctagaa	gggaccggtt	ttcatcagac	ggctgtggat	atggcggaga	tacatactat	4680
gtggccaaag	caaacagagg	ccaatgagca	agtctgccta	tatgccctgg	gggaaagtat	4740
tgaatcgatc	aggcagaaat	gcccgggtgga	tgatgcagac	gcatcatctc	ccccaaaac	4800
tgtcccgtgc	ctttgcccgtt	acgctatgac	tcagaaacgc	gtcaccgcggc	ttcgcgtgaa	4860
ccacgtcaca	agcataattg	tgtgttcttc	gtttcccctc	ccaaagtaca	aaatagaagg	4920
agtgcaaaaa	gtcaaatgct	ctaaggtaat	gctatttgac	cacaacgtgc	catcgcgct	4980
aagtccaagg	gaatatagat	cttcccagga	gtctgcacag	gagggcagta	caatcacgtc	5040
actgacgcat	agtcaattcg	acctaagcgt	tgatggcgag	atactgccc	tcccgcagga	5100
cctggatgct	gacgcccag	ccctagaacc	agcactagac	gacggggcga	cacacacgct	5160
gccatccaca	accggaaacc	ttgcggccgt	gtctgattgg	gtaatgagca	ccgtacctgt	5220
cgcgcgcgcc	agaagaaggc	gagggagaaa	cctgactgtg	acatgtgacg	agagagaagg	5280
gaatataaca	cccatggcta	gcgtccgatt	ctttagggca	gagctgtgtc	cggtcgtaca	5340
agaaacagcg	gagacgcgtg	acacagcaat	gtctcttcag	gcaccacoga	gtaccgccac	5400
ggaaccgaat	catccgccga	tctccttcgg	agcatcaagc	gagacgttcc	ccattacatt	5460
tggggacttc	aacgaaggag	aaatcgaaag	cttgtcttct	gagctactaa	ctttcggaga	5520
cttcttacc	ggagaagtgg	atgacttgac	agacagcgac	tgggtccacgt	gctcagacac	5580
ggacgacgag	ttatgactag	acagggcagg	tgggtatata	ttctcgtcgg	acaccggtcc	5640

FIGURA 5 (continuación)

aggtcattta	caacagaagt	cagtacgcca	gtcagtgtctg	ccggtgaaca	ccctggagga	5700
agtccacgag	gagaagtgtt	acccaccta	gctggatgaa	gcaaaggagc	aactattact	5760
taagaaactc	caggagagt	catccatggc	caacagaagc	aggatcagt	cgcgcaaagt	5820
agaaaacatg	aaagcagcaa	tcattccagag	actaaagaga	ggctgtagac	tatactta	5880
gtcagagacc	ccaaaagtcc	ctacttaccg	gactacatat	ccggcgctg	tgtactcgcc	5940
tccgatcaac	gtccgattgt	ccaatcccga	gtccgcagt	gcagcatgca	atgagttctt	6000
agctagaaac	tatccaactg	tctcatcata	ccaaattacc	gacgagtatg	atgcatatct	6060
agacatgggt	gacgggtcgg	agagttgcct	ggaccgagcg	acattcaatc	cgtcaaaact	6120
caggagctac	ccgaaacagc	acgcttacca	cgcgcctcc	atcagaagcg	ctgtaccgtc	6180
cccattccag	aacacactac	agaatgtact	ggcagcagcc	acgaaaagaa	actgcaacgt	6240
cacacagatg	agggaattac	ccactttgga	ctcagcagta	ttcaacgtgg	agtgtttcaa	6300
aaaattcgca	tgcaaccaag	aatactggga	agaatttgct	gccagcccta	ttaggataac	6360
aactgagaat	ttagcaacct	atgttactaa	actaaaagg	ccaaaagcag	cagcgctatt	6420
cgcaaaaacc	cataatctac	tgccactaca	ggaagtacca	atggataggt	tcacagtaga	6480
tatgaaaagg	gacgtgaagg	tgactcctgg	tacaaagcat	acagaggaaa	gacctagggt	6540
gcaggttata	caggcggctg	aacccttggc	gacagcatat	ctatgtggga	ttcacagaga	6600
gctggttagg	aggctgaacg	ccgtcctcct	acccaatgta	catacactat	ttgacatgtc	6660
tgccgaggat	ttcgatgcca	tcatagccc	acactttaag	ccaggagaca	ctgttttgga	6720
aacggacata	gcctcctttg	ataagagcca	agatgattca	cttgcgctta	ctgctttgat	6780
gctgttagag	gatttagggg	tggatcactc	cctgtggag	ttgatagagg	ctgctttcgg	6840
agagatttcc	agctgtcacc	taccgacagg	tacgcgcttc	aagttcggcg	ccatgatgaa	6900
atcaggtatg	ttcctaactc	tgttcgtcaa	cacattgtta	aacatcacca	tcgccagccg	6960
agtgtctgga	gatcgtctga	caaaatccgc	gtgtgcggcc	ttcatcggcg	acgacaacat	7020
aatacatgga	gtcgtctccg	atgaattgat	ggcagccaga	tgtgccactt	ggatgaacat	7080
ggaagtgaag	atcatagatg	cagttgtatc	cttgaaagcc	ccttactttt	gtggaggggt	7140
tatactgcac	gatactgtga	caggaacagc	ttgcagagt	gcagaccgc	taaaaaggct	7200
ttttaactg	ggcaaacccg	tagcggcagg	tgacgaacaa	gatgaagata	gaagacgagc	7260
gctggctgac	gaagtgatca	gatggcaacg	aacagggcta	attgatgagc	tgagagaaagc	7320
ggtatactct	aggtaacgaag	tgcaggggat	atcagttgtg	gtaatgtcca	tggccacctt	7380
tgcaagctcc	agatccaact	tcgagaagct	cagaggaccc	gtcataactt	tgtacggcgg	7440
tcctaaatag	gtacgcacta	cagctaccta	ttttgcagaa	gccgacagca	agtatctaaa	7500
cactaatcag	ctacaatgga	gttcattcca	acccaaactt	tttacaatag	gaggtaccag	7560
cctcgaccct	ggactccggc	ccctactatc	caagtcatca	ggcccagacc	gcgcctcag	7620
aggcaagctg	ggcaacttgc	ccagctgatc	tcagcagtta	ataaactgac	aatgcgcgcg	7680
gtaccccaac	agaagccacg	caggaatcgg	aagaataaga	agcaaaagca	aaaacaacag	7740
gcgccacaaa	acaacacaaa	tcaaaagaag	cagccacctt	aaaagaaacc	ggctcaaaag	7800
aaaaagaagc	cgggccgcag	agagaggatg	tgcatgaaaa	tcgaaaatga	ttgtattttc	7860
gaagtcaagc	acgaaggtaa	ggtaacaggt	tacgcgtgcc	tggtggggga	caaagtaatg	7920
aaaccagcac	acgtaaagg	gaccatcgat	aacgcggacc	tgcccaaact	ggcctttaag	7980
cggtcatcta	agtatgacct	tgaatgcgcg	cagatacccg	tgacatgaa	gtccgacgct	8040
tcgaagttca	cccattgaga	accggagggg	tactacaact	ggcaccacgg	agcagtacag	8100
tactcaggag	gccggttcac	catccctaca	ggtgctggca	aaccagggga	cagcggcaga	8160
ccgatcttcg	acaacaaggg	acgcgtgggt	gccatagtct	taggaggagc	taatgaagga	8220
gcccgtacag	ccctctcggt	ggtgacctgg	aataaagaca	ttgtcactaa	aatcaccccc	8280
gagggggccg	aagagtggag	tcttgccatc	ccagttatgt	gcctgttggc	aaacaccacg	8340
ttcccctgct	cccagcccc	ttgcacgccc	tgctgtctacg	aaaaggaacc	ggaggaaacc	8400
ctacgcatgc	ttgaggacaa	cgtcatgaga	cctgggtact	atcagctgct	acaagcatcc	8460
ttaacatgtt	ctccccaccg	ccagcgcagc	agcaccaagg	acaacttcaa	tgtctataaa	8520

FIGURA 5 (continuación)

gccacaagac	cataacttagc	tcaactgtccc	gactgtggag	aagggcactc	gtgccatagt	8580
cccgtagcac	tagaacgcat	cagaaatgaa	gcgacagacg	ggacgctgaa	aatccaggtc	8640
tccttgcaaa	tcggaataaa	gacggatgac	agccacgatt	ggaccaagct	gcgttatatg	8700
gacaaccaca	tgccagcaga	cgagagagg	gcggggctat	ttgtaagaac	atcagcaccg	8760
tgtaacgatta	ctggaacaat	gggacacttc	atcctggccc	gatgtccaaa	aggggaaact	8820
ctgacggttg	gattcactga	cagtaggaag	attagtcact	catgtacgca	cccatttcac	8880
cacgaccctc	ctgtgatagg	tcgggaaaaa	ttccattccc	gaccgcggca	cggtaaagag	8940
ctaccttgca	gcacgtacgt	gcagagcacc	gccgcaacta	ccgaggagat	agaggtaac	9000
atgccccag	acaccctga	tcgcacatta	atgtcacaac	agtccggcaa	cgtaaagatc	9060
acagtcaatg	gccagacggt	gcggtacaag	tgtaattgctg	gtgggtcaaa	tgaaggacta	9120
acaactacag	acaaagtgat	taataactgc	aaggttgatc	aatgtcatgc	cgcggtcacc	9180
aatcacaaaa	agtggcagta	taactcccct	ctgggtccgc	gtaatgctga	acttggggac	9240
cgaaaaggaa	aaattcacat	cccgtttccg	ctggcaaatg	taacatgcag	ggtgcctaaa	9300
gcaaggaacc	ccaccgtgac	gtacgggaaa	aaccaagtca	tcatgctact	gtatcctgac	9360
cacccaacac	tcctgtccta	ccggaatatg	ggagaagaac	caaactatca	agaagagtgg	9420
gtgatgcata	agaagggaagt	cgtgctaacc	gtgccgactg	aagggctcga	ggtcacgtgg	9480
ggcaacaacg	agccgtataa	gtattggccg	cagttatcta	caaacggtac	agcccattggc	9540
caccgcgatg	agataattct	gtattattat	gagctgtacc	ccactatgac	tgtagtagtt	9600
gtgtcagtgg	ccacgttcat	actcctgtcg	atggtgggta	tggcagcggg	gatgtgcatg	9660
tgtgcacgac	gcagatgcat	cacaccgtat	gaactgacac	caggagctac	cgctcccttc	9720
ctgcttagcc	taatatgctg	catcagaaca	gctaaaagcg	ccacatacca	agaggctcgc	9780
atatacctgt	ggaacgagca	gcaacctttg	ttttggctac	aagcccttat	tccgctggca	9840
gccttgattg	ttctatgcaa	ctgtctgaga	ctcttaccat	gctgctgtaa	aacgttggct	9900
tttttagccg	taatgagcgt	cgggtgccac	actgtgagcg	cgtacgaaca	cgtaacagtg	9960
atcccgaaca	cgggtgggagt	accgtataag	actctagtca	atagacctgg	ctacagcccc	10020
atggtattgg	agatggaact	actgtcagtc	actttggagc	caacactatc	gcttgattac	10080
atcacgtgcg	agtacaaaac	cgctcatccc	tctccgtacg	tgaagtgcgt	cggtacagca	10140
gagtgcagg	acaaaaacct	acctgactac	agctgtaagg	tcttcaccgg	cgcttaccga	10200
tttatgtggg	gcggcgccct	ctgcttctgc	gacgctgaaa	acacgcagtt	gagcgaagca	10260
cacgtggaga	agtccgaatc	atgcaaaaac	gaatttgcac	cagcatacag	ggctcatacc	10320
gcatctgcat	cagctaagct	ccgcgtcctt	taccaaggaa	ataacatcac	tgttaactgcc	10380
tatgcaaacg	gcgaccatgc	cgtcacagtt	aaggacgcca	aattcattgt	ggggccaatg	10440
tcttcagcct	ggacaccttt	cgacaacaaa	atttgtgtgt	acaaagggtga	cgctctataac	10500
atggactacc	cgcccttttg	cgaggaaga	ccaggacaat	ttggcgatat	ccaaagtgcg	10560
acacctgaga	gtaaagacgt	ctatgctaata	acacaactgg	tactgcagag	accggctgcg	10620
ggtacgggtac	acgtgccata	ctctcaggca	ccatctggct	ttaagtattg	gctaaaagaa	10680
cgcggggcgt	cgtgcagca	cacagcaca	tttggctgcc	aaatagcaac	aaaccggta	10740
agagcgggtg	actgcgccgt	aggggaacatg	cccatctcca	tcgacatacc	ggaagcggcc	10800
ttcactaggg	tcgtcgacgc	gccctcttta	acggacatgt	cgtgcgaggt	accagcctgc	10860
acccattcct	cagacttttg	gggcgtgcgc	attattaaat	atgcagccag	caagaaaggc	10920
aagtgtgcgg	tgcattcgat	gactaacgcc	gtcactattc	gggaagctga	gatagaagtt	10980
gaagggaatt	ctcagctgca	aatctcttct	tcgacggcct	tagccagcgc	cgaattccgc	11040
gtacaagtct	gttctacaca	agtacactgt	gcagccaggt	gccaccccc	gaaggaccac	11100
atagtcaact	acccggcgct	acataccacc	ctcggggtcc	aggacatctc	cgctacggcg	11160
atgtcatggg	tgcagaagat	cacgggaggt	gtgggactgg	ttgttgctgt	tgcgcactg	11220
attctaactg	tggtgctatg	cgtatcgttc	agcaggcact	aacttgacaa	ttaagtatga	11280
aggtatatgt	gtcccctaag	agacacactg	tacatagcaa	ataatctata	gatcaaaggg	11340
ctacgcaacc	cctgaatagt	aacaaaatac	aaaatcacta	aaaattataa	aaacagaaaa	11400

**FIGURA 5 (continuación)**

atacataaat	aggtatacgt	gtcccctaag	agacacattg	tatgtaggtg	ataagtatag	11460
atcaaagggc	cgaataaccc	ctgaatagta	acaaaatatg	aaaatcaata	aaaatcataa	11520
aatagaaaaa	ccataaacag	aagtagttca	aagggctata	aaaccctga	atagtaacaa	11580
aacataaaat	taataaaaat	c				11601



FIGURA 6

caaagcaaga	gattaataaac	ccatcatgga	tcttgtgtac	gtggacatag	acgctgacag	60
cgcctttttg	aaggccctgc	aacgtgcgta	ccccatgttt	gaggtggaac	caaggcaggt	120
cacaccgaat	gaccatgcta	atgctagagc	gttctcgcac	ctagctataa	aactaataga	180
gcaggaaatt	gaccccgact	caaccatcct	ggatatcggc	agtgcgccag	caaggaggat	240
gatgtcggac	aggaagtacc	actgcgtctg	cccgatgcgc	agtgcggaag	atcccgagag	300
actcgccaat	tatgcgagaa	agctagcatc	tgccgcagga	aaagtcctgg	acagaaacat	360
ctctggaaaag	atcggggact	tacaagcagt	aatggccgtg	ccagacacgg	agacgccaac	420
attctgctta	cacacagacg	tctcatgtag	acagagagca	gacgtcgcta	tataccaaga	480
cgtctatgct	gtacacgcac	ccacgtcgct	ataccaccag	gcgattaaag	gggtccgagt	540
ggcgtactgg	gttgggttcg	acacaacccc	gttcatgtac	aatgccatgg	cgggtgccta	600
cccctcatat	tgcacaaact	gggcagatga	gcaggctactg	aaggctaaga	acataggatt	660
atgttcaaca	gacctgacgg	aaggtagacg	aggcaagtgtg	tctattatga	gagggaaaaa	720
gctaaaaccg	tgcgaccgtg	tgctgttctc	agtagggtca	acgctctacc	cggaaagccg	780
caagctactt	aagagctggc	acctgccatc	gggtgttccat	ttaaagggca	aactcagctt	840
cacatgccgc	tgtgatacag	tggtttcgtg	tgagggctac	gtcgtaaga	gaataacgat	900
gagcccaggc	ctttatggaa	aaaccacagg	gtatgcggta	accaccacag	cagacggatt	960
cctgatgtgc	aagactaccg	acacggttga	cggcgaaaga	gtgtcattct	cggtgtgcac	1020
atacgtgccg	gcgaccattt	gtgatcaaatt	gaccggcatc	cttgctacag	aagtacggcc	1080
ggaggatgca	cagaagctgt	tggtggggct	gaaccagaga	atagtgggta	acggcagaac	1140
gcaacggaat	acgaacacca	tgaaaaatta	tctgttcccc	gtggtcgccc	aagccttcag	1200
taagtgggca	aaggagtgcc	ggaaagacat	ggaagatgaa	aaactcctgg	gggtcagaga	1260
aagaacactg	acctgctgct	gtctatgggc	attcaagaag	cagaaaacac	acacgggtcta	1320
caagaggcct	gataccagct	caattcagaa	gggtcaggcc	gagtttgaca	gctttgtggt	1380
accgagtctg	tggtcgctcg	ggttgtcaat	ccctttgagg	actagaatca	aatggttgtt	1440
aagcaagggtg	ccaaaaaccg	acctgatccc	atacagcgga	gacgcccag	aagcccgagg	1500
cgcagaaaaa	gaagcagagg	aagaacgaga	agcagaactg	actcgcgaa	ccctaccacc	1560
tctacaggca	gcacagggaag	atgttcagggt	cgaatcgac	gtggaaacag	ttgaggacag	1620
agcgggcgca	ggaataatag	agactccgag	aggagctatc	aaagttactg	cccaaccaac	1680
agaccacgtc	gtgggagagt	acctgggtact	ctccccgag	accgtactac	gtagccagaa	1740
gctcagtctg	attcacgctt	tgccggagca	agtgaagacg	tgacgcgaca	acggacgagc	1800
agggagggtat	gcgggtcgaag	cgtacgacgg	ccgagtccta	gtgccctcag	gctatgcaat	1860
ctcgctgaa	gacttccaga	gtctaagcga	aagcgcaacg	atgggtgtata	acgaaagaga	1920
gttcgtaaac	agaaagctac	acatatttgc	gatgcacgga	ccagccctga	acaccgacga	1980
agagtcgtat	gagctgggtga	gggcagagag	gacagaacac	gagtacgtct	acgacgtgga	2040
tcagagaaga	tgctgtaaga	aggaagaagc	cgcaggactg	gtactgggtg	gcgacttgac	2100
taatccgcc	taccacgaat	tcgcatatga	agggctaaaa	atccgccctg	cctgcccata	2160
caaaattgca	gtcataggag	tcttcggagt	accgggatct	ggcaagtcag	ctattatcaa	2220
gaacctagtt	accaggcagg	acctgggtgac	tagcggaaag	aaagaaaact	gccaaagaaat	2280
caccaccgac	gtgatgagac	agagaggctct	agagatatct	gcacgtacgg	ttgactcgct	2340
gctcttgaat	ggatgcaaca	gaccagtcca	cgtgttgtac	gtagacgagg	cgtttgcgtg	2400
ccactctgga	acgctacttg	ctttgatcgc	cttggtgaga	ccaaggcaga	aagttgtact	2460
ttgtgggtgac	ccgaagcagt	gcggcttctt	caatatgatg	cagatgaaag	tcaactataa	2520
tcacaacatc	tgcaaccaag	tgtaccacaa	aagtatctcc	aggcgggtgta	cactgcctgt	2580
gaccgccatt	gtgtcatcgt	tgattacga	aggcaaaatg	cgcactacga	atgagtacaa	2640
caagccgatt	gtagtggaca	ctacaggctc	aacaaaacct	gaccctggag	acctcgtgtt	2700
aacgtgcttc	agagggtggg	ttaaacaact	gcaaatgtac	tatcggtgat	acgaggtcat	2760
gacagcagcc	gcatcccaag	ggttaaccag	aaaaggagtt	tacgcagtta	gacaaaaagt	2820

FIGURA 6 (continuación)

taatgaaaac	ccgctctatg	catcaacgtc	agagcacgtc	aacgtactcc	taacgcgtac	2880
ggaaggtaaa	ctgggtatgga	agacactttc	cggcgacccg	tggataaaga	cgctgcagaa	2940
cccaccgaaa	ggaaacttca	aagcaactat	taaggagtgg	gagggtggagc	atgcatcaat	3000
aatggcgggc	atctgcagtc	accaaataac	cttcgataca	ttccaaaata	aagccaacgt	3060
ttgttgggct	aagagcttgg	tccctatcct	cgaacacagc	gggataaaaac	taaatagatag	3120
gcagtgggtct	cagataattc	aagccttcaa	agaagacaaa	gcatactcac	ctgaagtagc	3180
cctgaatgaa	atatgtacgc	gcatgtatgg	gggtggatcta	gacagcgggc	tatttttctaa	3240
accgttgggtg	tctgtgtatt	acgcggataa	ccactgggat	aataggcctg	gagggaaaat	3300
gttcggattt	aaccccgagg	cagcatccat	tctagaaaaga	aagtatccat	tcacaaaagg	3360
gaagtggaa	atcaacaagc	agatctgcgt	gactaccagg	aggatagaag	actttaaccc	3420
taccaccaac	atcataccgg	ccaacaggag	actaccacac	tcattagtgg	ccgaacaccg	3480
cccagtaaaa	ggggaaagaa	tggatgggct	gggttaacaag	ataaacggcc	accacgtgct	3540
cctggtcagt	ggctataacc	ttgcaactgc	tactaagaga	gtcacttggg	tagcgccgtt	3600
aggtgtccgc	ggagcggact	acacatacaa	cctagagttg	gggtctgccag	caacgcttgg	3660
taggtatgac	ctagtgtgca	taaacatcca	cacacctttt	cgcatacacc	attaccaaca	3720
gtgcgtgac	cacgcaatga	aactgcaaat	gctcgggggt	gactcattga	gactgctcaa	3780
aecggggcgg	tctctattga	tcagagcata	tgggttaacga	gatagaacca	gtgaacgagt	3840
catctgcgta	ttgggacgca	agtttagatc	gtctagagcg	ttgaaaccac	catgtgtcac	3900
cagcaaacct	gagatgtttt	tcctattcag	caactttgac	aatggcagaa	ggaatttcac	3960
aactcatgtc	atgaacaatc	aactgaatgc	agccttcgta	ggacagggtca	cccagcagg	4020
atgtgcaccg	tcgtaccggg	taaaacgcac	ggacatcgcg	aagaacgatg	aagagtgcgt	4080
agtcaacgcc	gctaaccctc	gcgggttacc	gggtgacggg	gtttgcaagg	cagtatacaa	4140
aaaatggccg	gagtccttta	agaacagtgc	aacaccagtg	ggaaccgcaa	aaacagttat	4200
gtgcggtaacg	tatccagtaa	tccacgctgt	tggaccaaac	ttctctaatt	attcggagtc	4260
tgaaggggac	cgggaatttg	cagctgccta	tcgagaagtc	gcaaagggaag	taactaggct	4320
gggagttaaat	agtgtagcta	tacctctcct	ctccacagg	gtatactcag	gagggaaaga	4380
caggctgacc	cagtcactga	accacctctt	tacagccatg	gactcgacgg	atgcagacgt	4440
ggatcctctac	tgccgcgaca	aagaatggga	gaagaaaata	tctgaggcca	tacagatgcg	4500
gacccaagta	gagctgctgg	atgagcacat	ctccatagac	tgcgatattg	ttcgcgtgca	4560
ccctgacagc	agcttggcag	gcagaaaagg	atacagcacc	acggaaggcg	cactgtactc	4620
atatctagaa	gggacccggt	ttcatcagac	ggctgtggat	atggcgggaga	tacatactat	4680
gtggccaaag	caaacagagg	ccaatgagca	agtctgccta	tatgccttgg	gggaaagtat	4740
tgaatcgatc	aggcagaaat	gcccgggtgga	tgatgcagac	gcatcatctc	ccccaaaac	4800
tgctcccggtc	ctttgccgtt	acgctatgac	tccagaacgc	gtcaccgcgg	ttcgcgtgaa	4860
ccacgtcaca	agcataattg	tgtgttcttc	gtttcccttc	ccaaagtaca	aaatagaagg	4920
agtgcacaaa	gtcaaatgct	ctaaggtaat	gctatttgac	cacaacgtgc	catcgcgcg	4980
aagtccaagg	gaatatagat	cttcccagga	gtctgcacag	gaggcgagta	caatcacgtc	5040
actgacgcat	agtcaattcg	acctaagcgt	tgatggcgag	atactgcccg	tcccgtcaga	5100
cctggatgct	gacgccccag	ccctagaacc	agcactagac	gacggggcga	cacacacgct	5160
gccatccaca	accggaaacc	ttgcggccgt	gtctgattgg	gtaatgagca	ccgtacctgt	5220
cgcgcgcgcc	agaagaaggc	gagggagaaa	cctgactgtg	acatgtgacg	agagagaagg	5280
gaatataaca	cccatggcta	gcgtccgatt	cttttagggca	gagctgtgtc	cggtcgtaca	5340
agaaacagcg	gagacgcgtg	acacagcaat	gtctcttcag	gcaccaccga	gtaccgccac	5400
ggaaccgaat	catccgcgga	tctccttcgg	agcatcaagc	gagacgttcc	ccattacatt	5460
tggggacttc	aacgaaggag	aaatcgaaag	cttgctcttc	gagctactaa	ctttcgggaga	5520
cttcttacca	ggagaagtgg	atgacttgac	agacgctgac	tggtccacgt	gctcagacac	5580
ggacgacgag	ttatgactag	acagggcgag	tgggtatata	ttctcgtcgg	acaccggtcc	5640
aggtcattta	caacagaagt	cagtagccca	gtcagtgtctg	ccggtgaaca	ccctggagga	5700

FIGURA 6 (continuación)

agtccacgag	gagaagtgtt	acccacctaa	gctggatgaa	gcaaaggagc	aactattact	5760
taagaaactc	caggagagtg	catccatggc	caacagaagc	aggatcagc	cgcgcaaagt	5820
agaaaacatg	aaagcagcaa	tcatccagag	actaaaagag	ggctgtagac	tatacttaat	5880
gtcagagacc	ccaaaagtcc	ctacttaccg	gactacatat	ccggcgctcg	tgtactcgcc	5940
tccgatcaac	gtccgattgt	ccaatcccga	gtccgcagtg	gcagcatgca	atgagtctct	6000
agctagaaac	tatccaactg	tctcatcata	ccaaattacc	gacgagtatg	atgcatactc	6060
agacatggcg	gacgggtcgg	agagtgtcct	ggaccgagcg	acattcaatc	cgtcaaaact	6120
caggagctac	ccgaaacagc	acgcttacca	cgcgcctcc	atcagaagcg	ctgtaccgtc	6180
cccattccag	aacacactac	agaatgtact	ggcagcagcc	acgaaaagaa	actgcaacgt	6240
cacacagatg	aggggaattac	ccactttgga	ctcagcagta	ttcaacgtgg	agtgtttcaa	6300
aaaatttcga	tgcaaccaag	aatactggga	agaatttgct	gccagcccta	ttaggataac	6360
aactgagaat	ttagcaacct	atgttactaa	actaaaaggg	ccaaaagcag	cagcgctatt	6420
cgcaaaaacc	cataatctac	tgccactaca	ggaagtacca	atggataggt	tcacagtaga	6480
tatgaaaagg	gacgtgaagg	tgactcctgg	tacaaagcat	acagaggaaa	gacctaaagt	6540
gcagggttata	caggcggctg	aacccttggc	gacagcatac	ctatgtggga	ttcacagaga	6600
gctgggttagg	aggctgaacg	ccgtcctcct	acccaatgta	catacactat	ttgacatgtc	6660
tgccgaggat	ttcgatgccca	tcatagccgc	acactttaag	ccaggagaca	ctgttttgga	6720
aacggacata	gcctcctttg	ataagagcca	agatgattca	cttgcgctta	ctgctttgat	6780
gctgttagag	gatttagggg	tggtactctc	cctgtggac	ttgatagagg	ctgctttcgg	6840
agagatttcc	agctgtcacc	taccgacagg	tacgcgtctc	aagttcggcg	ccatgatgaa	6900
atcaggtatg	ttcctaactc	tggtcgtcaa	cacattgtta	aacatcacca	tcgccagccg	6960
agtgtgtgaa	gatcgtctga	caaaatccgc	gtgcgcggcc	ttcatcggcg	acgacaacat	7020
aatacatgga	gtcgtctccg	atgaattgat	ggcagccaga	tgtgccactt	ggatgaacat	7080
ggaagtgaag	atcatagatg	cagttgtatc	cttgaaaagg	ccttactttt	gtggagggtt	7140
tatactgcac	gatactgtga	caggaacagc	ttgcagagtg	gcagaccgcg	taaaaaggct	7200
ttttaaactg	ggcaaaccgc	tagcggcagg	tgacgaacaa	gatgaagata	gaagacgagc	7260
gctggctgac	gaagtgatca	gatggcaacg	aacagggcta	attgatgagc	tggagaaagc	7320
ggtatactct	aggtacgaag	tgcaagggtat	atcagttgtg	gtaatgtcca	tggccacctt	7380
tgcaagctcc	agatccaact	tcgagaagct	cagaggaccc	gtcataactt	tgtacggcgg	7440
tcctaataag	gtacgcacta	cagctaccta	ttttgcagaa	gccgacagca	agtatctaaa	7500
cactaatcag	ctacaatgga	gttcatccca	acccaaactt	tttacaatag	gagggtaccag	7560
cctcgaccct	ggactccgcg	ccctactatc	caagtcatca	ggcccagacc	gcgcctcag	7620
aggcaagctg	ggcaacttgc	ccagctgatc	tcagcagtta	ataaactgac	aatgcgcgcg	7680
gtaccccaac	agaagccacg	caggaatcgg	aagaataaga	agcaaaagca	aaaacaacag	7740
gcgccacaaa	acaacacaaa	tcaaaagaag	cagccacccta	aaaagaaacc	ggctcaaaag	7800
aaaaagaagc	cgggccgcag	agagaggatg	tgcatgaaaa	tcgaaaatga	ttgtattttc	7860
gaagtcaagc	acgaaggtaa	ggtaacaggt	tacgcgtgcc	tgggtggggga	caaagtaatg	7920
aaaccagcac	acgtaaaggg	gaccatcgat	aacgcggacc	tggccaaact	ggcctttaag	7980
cggatcatcta	agtatgacct	tgaatgcgcg	cagatacccg	tgacatgaa	gtccgacgct	8040
tcgaagttca	cccatgagaa	accggagggg	tactacaact	ggcaccacgg	agcagtaacg	8100
tactcaggag	gccggttcac	catccctaca	ggtgctggca	aaccagggga	cagcggcaga	8160
ccgatcttcg	acaacaaggg	acgcgtgggt	gccatagtct	taggaggagc	taatgaagga	8220
gcccgtagag	ccctctcggg	ggtgacctgg	aataaagaca	ttgtcactaa	aatcaccccc	8280
gagggggccg	aagagtggag	tcttgccatc	ccagttatgt	gcctgttggc	aaacaccacg	8340
ttcccttgct	cccagcccc	ttgcacgccc	tgctgtctacg	aaaagggaacc	ggaggaaacc	8400
ctacgcatgc	ttgaggacaa	cgtcatgaga	cctgggtact	atcagctgct	acaagcatcc	8460
ttaacatgtt	ctccccaccg	ccagcgacgc	agcaccgaag	acaacttcaa	tgtctataaa	8520
gccacaagac	catacttagc	tcactgtccc	gactgtggag	aagggcactc	gtgccatagt	8580

FIGURA 6 (continuación)

cccgtagcac	tagaacgcat	cagaaatgaa	gcgacagacg	ggacgctgaa	aatccaggtc	8640
tccttgcaaa	tcggaataaa	gacggatgac	agccacgatt	ggaccaagct	gcgttatatg	8700
gacaaccaca	tgccagcaga	cgcagagagg	gcggggctat	ttgtaagaac	atcagcaccg	8760
tgtacgatta	ctggaacaat	gggacacttc	atcctggccc	gatgtccaaa	aggggaaact	8820
ctgacggtgg	gattcactga	cagtaggaag	attagtcact	catgtacgca	cccatttcac	8880
cacgaccctc	ctgtgatagg	tcgggaaaaa	ttccattccc	gaccgcagca	cggtaaagag	8940
ctaccttgca	gcacgtacgt	gcagagcacc	gccgcaaacta	ccgaggagat	agaggtagac	9000
atgccccag	acacccctga	tcgcacatta	atgtcacaac	agtccggcaa	cgtaaagatc	9060
acagtcaatg	gccagacggt	gcggtacaag	tgtaatgtcg	gtggctcaa	tgaaggacta	9120
acaactacag	acaaagtgat	taataactgc	aaggttgatc	aatgtcatgc	cgcggtcacc	9180
aatcacaana	agtggcagta	taactcccct	ctgggtcccg	gtaatgtctga	acttggggac	9240
cgaaaaggaa	aaattcacat	cccgtttccg	ctggcaaatg	taacatgcag	ggtgcctaaa	9300
gcaaggaaac	ccaccgtgac	gtacgggaaa	aaccaagtca	tcattgctact	gtatcctgac	9360
cacccaacac	tcctgtccta	ccggaatatg	ggagaagaac	caaactatca	agaagagtgg	9420
gtgatgcata	agaagggaag	cgtgctaacc	gtcccactg	aagggctcga	ggtcacgtgg	9480
ggcaacaacg	agccgtataa	gtattggcgg	cagttatcta	caaacggtac	agcccatggc	9540
cacccgcatg	agataattct	gtattattat	gagctgtacc	ccactatgac	tgtagttagt	9600
gtgtcagtg	ccacgttcat	actcctgtcg	atggtgggta	tggcagcggg	gatgtgcatg	9660
tgtgcacgac	gcagatgcat	cacaccgtat	gaactgacac	caggagctac	cgtccctttc	9720
ctgcttagcc	taatatgctg	catcagaaca	gctaaagcgg	ccacatacca	agaggctgcg	9780
atatacctgt	ggaacgagca	gcaacctttg	ttttggctac	aagcccttat	tcgctgggca	9840
gccctgattg	ttctatgcaa	ctgtctgaga	ctcttaccat	gctgctgtaa	aacgttggct	9900
tttttagccg	taattgagcg	cgggtgccac	actgtgagcg	cgtaacgaac	cgtaacagt	9960
atcccgaaca	cgggtgggag	accgtataag	actctagtca	atagacctgg	ctacagcccc	10020
atgggtattg	agatggaact	actgtcagtc	actttggagc	caacactatc	gcttgattac	10080
atcacgtgcg	agtacaaaac	cgtcatcccc	tctccgtacg	tgaagtgtctg	cggtagacga	10140
gagtgcaagg	acaaaaacct	acctgactac	agctgtaagg	tcttcaccgg	cgtctaccca	10200
tttatgtggg	gcgggcctta	ctgcttctgc	gacgctgaaa	acacgcagtt	gagcgaagca	10260
cacgtggaga	agtcggaatc	atgcaaaaaca	gaatttgcac	cagcatacag	ggctcatacc	10320
gcactctgcat	cagctaagct	ccgcgtcctt	taccaaggaa	ataacatcac	tgtaaactgcc	10380
tatgcaaacg	gcgaccatgc	cgtcacagtt	aaggacgcca	aattcattgt	ggggccaatg	10440
tcttcagcct	ggacaccttt	cgacaacaaa	attgtggtgt	acaaagggtga	cgtctataac	10500
atggactacc	cgccctttgg	cgcaggaaga	ccaggacaat	ttggcgatat	ccaaagtcgc	10560
acacctgaga	gtaaagacgt	ctatgctaata	acacaactgg	tactgcagag	accggctgtg	10620
ggtacggtac	acgtgccata	ctctcaggca	ccatctggct	ttaagtattg	gctaaaagaa	10680
cgcgggggcg	cgtgcagca	cacagcacca	tttggctgcc	aaatagcaac	aaaccgggta	10740
agagcgggtga	actgcgccgt	agggaaacatg	cccatctcca	tcgacatacc	ggaagcggcc	10800
ttcactaggg	tcgtcgacgc	gccctcttta	acggacatgt	cgtgcgaggt	accagcctgc	10860
acccattcct	cagactttgg	gggcgtcgcc	attattaaat	atgcagccag	caagaaaggc	10920
aagtgtgcgg	tgcattcgat	gactaacgcc	gtcactattc	gggaagctga	gatagaagtt	10980
gaaggggaatt	ctcagctgca	aatctctttc	tcgacggcct	tagccagcgc	cgaattccgc	11040
gtacaagtct	gttctacaca	agtacactgt	gcagccgagt	gccaccccc	gaaggaccac	11100
atagtcaact	acccggcgct	acataccacc	ctcgggggtcc	aggacatctc	cgctacggcg	11160
atgtcatggg	tgcagaagat	cacgggaggt	gtgggactgg	ttgttgctgt	tgcgcactg	11220
attctaactg	tgggtgctatg	cgtgtcgttc	agcaggcact	aacttgacaa	ttaagtatga	11280
aggtatatgt	gtcccctaag	agacacactg	tacatagcaa	ataatctata	gatcaaaggg	11340
ctacgcaacc	cctgaatagt	aacaaaatac	aaaatcacta	aaaattataa	aaacagaaaa	11400
atacataaat	aggtatacgt	gtcccctaag	agacacattg	tatgtagggtg	ataagtatag	11460

**FIGURA 6 (continuación)**

atcaaagggc	cgaataaccc	ctgaatagta	acaaaatatg	aaaatcaata	aaaatcataa	11520
aatagaaaaa	ccataaacag	aagtagttca	aagggctata	aaaccctga	atagtaacaa	11580
aacataaaat	taataaaaat	c				11601

**FIGURA 7**

caaagcaaga	gattaataac	ccatcatgga	tctctgtgtac	gtggacatag	acgctgacag	60
cgccctttttg	aaggccctgc	aacgtgctga	ccccatggtt	gaggtggaac	caaggcaggt	120
cacaccgaat	gaccatgcta	atgctagagc	gttctcgcac	ctagctataa	aactaataga	180
gcaggaaatt	gaccccgact	caaccatcct	ggatatcggc	agtgcgccag	caaggaggat	240
gatgtcggac	aggaagtacc	actgcgtctg	cccgatgcgc	agtgcggaag	atcccagagag	300
actcgccaat	tatgcgagaa	agctagcatc	tgccgcagga	aaagtcctgg	acagaaacat	360
ctctggaaag	atcggggact	tacaagcagt	aatggccgtg	ccagacacgg	agacgccaac	420
attctgctta	cacacagacg	tctcatgtag	acagagagca	gacgtcgcta	tataccaaga	480
cgtctatgct	gtacacgcac	ccacgtcgct	ataccaccag	gcgattaaag	gggtccgagt	540
ggcgactctg	gttgggttcg	acacaacccc	gttcatgtac	aatgccatgg	cgggtgccta	600
cccctcatac	tgcacaaact	gggcagatga	gcaggctactg	aaggctaaga	acataggatt	660
atgttcaaca	gacctgacgg	aaggtagacg	aggcaagttg	tctattatga	gagggaaaaa	720
gctaaaaccg	tgcgaccgtg	tgctgttctc	agtaggggtca	acgctctacc	cggaaaagccg	780
caagctactt	aagagctggc	acctgccatc	ggtgttccat	ttaaaggggca	aactcagctt	840
cacatgccgc	tgtgatacag	tgggttcgtg	tgagggtctac	gtcgttaaga	gaataacgat	900
gagcccaggc	ctttatggaa	aaaccatagg	gtatgcggta	accaccacg	cagacggatt	960
cctgatgtgc	aagactaccg	acacggttga	cggcgaaaaga	gtgtcattct	cgggtgtgcac	1020
atacgtgccg	gcgaccattt	gtgatcaa	gaccggcatc	cttgctacag	aagtcacgcc	1080
ggaggatgca	cagaagctgt	tggtggggct	gaaccagaga	atagtgggtta	acggcagaac	1140
gcaacggaat	acgaacacca	tgaaaaaatta	tctgcttccc	gtgggtcgccc	aagccttcag	1200
taagtgggca	aaggagtgcc	ggaaagacat	ggaagatgaa	aaactcctgg	gggtcagaga	1260
aagaacactg	acctgctgct	gtctatgggc	attcaagaag	cagaaaacac	acacggtcta	1320
caagaggcct	gatacccgat	caattcagaa	ggttcaggcc	gagtttgaca	gctttgtggt	1380
accgagtctg	tggctgctccg	ggttgtcaat	ccctttgagg	actagaatca	aatggttggt	1440
aagcaagggtg	ccaaaaaccg	acctgatccc	atacagcgga	gacgcccag	aagcccggga	1500
cgcagaaaaa	gaagcagagg	aagaacgaga	agcagaactg	actcgogaag	ccctaccacc	1560
tctacaggca	gcacaggaag	atgttcaggt	cgaaatcgac	gtggaacagc	ttgaggacag	1620
agcggggcgca	ggaataatag	agactccgag	aggagctatc	aaagttactg	cccaaccaac	1680
agaccacgtc	gtgggagagt	acctggtact	ctcccccgag	accgtactac	gtagccagaa	1740
gctcagtctg	attcacgctt	tggcggagca	agtgaagacg	tgcacgcaca	acggacgagc	1800
agggagggtat	gcggctgaag	cgtacgacgg	ccgagtccta	gtgccctcag	gctatgcaat	1860
ctcgcttgaa	gacttccaga	gtctaagcga	aagcgcaacg	atgggtgtata	acgaaagaga	1920
gttcgtaaac	agaaagctac	accatattgc	gatgcacgga	ccagccctga	acaccgacga	1980
agagtctgat	gagctgggtga	gggcagagag	gacagaacac	gagtacgtct	acgacgtgga	2040
tcagagaaga	tgctgtaaga	aggaagaagc	cgcaggactg	gtactgggtg	gcgacttgac	2100
taatccgccc	taccacgaat	tcgcatatga	agggtctaaa	atccgcccctg	cctgcccata	2160
caaaattgca	gtcataggag	tcttcggagt	accgggatct	ggcaagtcag	ctattatcaa	2220
gaacctagtt	accaggcagg	acctggtgac	tagcggaag	aaagaaaact	gccaagaaat	2280
caccaccgac	gtgatgagac	agagaggtct	agagatatct	gcacgtacgg	ttgactcgct	2340
gctcttgaat	ggatgcaaca	gaccagtcca	cgtgttgtac	gtagacgagg	cgtttgcgtg	2400
ccactctgga	ccgctacttg	ctttgatcgc	cttggtgaga	ccaaggcaga	aagttgtact	2460
ttgtggtgac	cgaagcagt	gcggcttctt	caatatgatg	cagatgaaag	tcaactataa	2520
tcacaacatc	tgcacccaag	tgtaccacaa	aagtatctcc	aggcgggtga	cactgcctgt	2580
gaccgccatt	gtgtcatcgt	tgattacga	aggcaaaatg	cgcactacga	atgagtacaa	2640
caagccgatt	gtagtggaca	ctacaggctc	aacaaaacct	gaccctggag	acctcgtgtt	2700
aacgtgcttc	agaggggtggg	ttaaacaact	gcaaatgac	tatcgtggat	acgaggtcat	2760

FIGURA 7 (continuación)

gacagcagcc	gcatcccaag	ggtaaccag	aaaaggagtt	tacgcagtta	gacaaaaagt	2820
taatgaaaac	ccgctctatg	catcaacgtc	agagcacgtc	aacgtactcc	taacgcgtac	2880
ggaaggtaaa	ctgggtatgga	agacactttc	cggcgacccg	tgataaaaga	cgctgcagaa	2940
cccaccgaaa	ggaaacttca	aagcaactat	taaggagtgg	gaggtggagc	atgcatcaat	3000
aatggcgggc	atctgcagtc	accaaagac	cttcgataca	ttccaaaata	aagccaacgt	3060
ttgttgggct	aagagcttgg	tccctatcct	cgaacacagc	gggataaaac	taaagtatag	3120
gcagtgggtc	cagataattc	aagccttcaa	agaagacaaa	gcatactcac	ctgaagtagc	3180
cctgaatgaa	atatgtacgc	gcatgtatgg	gggtggatcta	gacagcgggc	tatttttctaa	3240
accgttgggtg	tctgtgtatt	acgcggataa	ccactgggat	aataggcctg	gagggaaaat	3300
gttcggattt	aaccccgagg	cagcatccat	tctagaaaga	aagtatccat	tcacaaaagg	3360
gaagtggaaac	atcaacaagc	agatctgcgt	gactaccagg	aggatagaag	actttaaccc	3420
taccaccaac	atcataccgg	ccaacaggag	actaccacac	tcattagtgg	ccgaacaccg	3480
cccagtaaaa	ggggaagaa	tggaatggct	ggtaacaag	ataaacggcc	accacgtgct	3540
cctgggtcagt	ggcaataacc	ttgcactgcc	tactaagaga	gtcacttggg	tagcgccggt	3600
aggtgtccgc	ggagcggact	acacatacaa	cctagagttg	gggtctgccag	caacgcttgg	3660
taggtatgac	ctagtgtgta	taaacatcca	cacacgtttt	cgcatacacc	attaccaaca	3720
gtgcgtcgac	cacgcaatga	aactgcaaat	gctcgggggt	gactcattga	gactgctcaa	3780
accggggcgc	tctctattga	tcagagcata	tggttacgca	gatagaacca	gtgaacgagt	3840
catctgcgta	ttgggacgca	agtttagatc	gtctagagcg	ttgaaaccac	catgtgtcac	3900
cagcaaacact	gagatgtttt	tcctattcag	caactttgac	aatggcagaa	ggaatttcac	3960
aactcatgtc	atgaacaatc	aactgaatgc	agccttcgta	ggacaggtca	cccgagcagg	4020
atgtgcaccg	tcgtaccggg	taaaacgcat	ggacatcgcg	aagaacgatg	aagagtgcgt	4080
agtcaacgcc	gctaaccctc	gcggttacc	gggtgacggg	gtttgcaagg	cagtatacaa	4140
aaaatggcgc	gagtccttta	agaacagtgc	aacaccagtg	ggaaccgcaa	aaacagttat	4200
gtgcggtacg	tatccagtaa	tccacgctgt	tggaacaaac	ttctctaatt	attcggagtc	4260
tgaaggggac	cggaatttgg	cagctgccta	tcgagaagtc	gcaaaggaag	taactaggct	4320
gggagtaaat	agtgtagcta	tacctctcct	ctccacaggt	gtatactcag	gagggaaaga	4380
caggctcgacc	cagtcaactga	accacctctt	tacagccatg	gactcgacgg	atgcagacgt	4440
ggtcatctac	tgccgcgaca	aagaatggga	gaagaaaata	tctgaggcca	tacagatgcg	4500
gacccaagta	gagctgctgg	atgagcacat	ctccatagac	tgcgatattg	ttcgcggtgca	4560
ccctgacagc	agcttggcag	gcagaaaagg	atacagcacc	acggaaggcg	cactgtactc	4620
atatctagaa	gggacccggt	ttcatcagac	ggcagtggtat	atggcggaga	tacatactat	4680
gtggccaaag	caaacagagg	ccaatgagca	agtctgccta	tatgccctgg	gggaaagtat	4740
tgaatcgatc	aggcagaaat	gccccgtgga	tgatgcagac	gcatcatctc	cccccaaac	4800
tgtcccggtc	ctttgcccgt	acgctatgac	tccagaacgc	gtcaccgcgc	ttcgcatgaa	4860
ccacgtcaca	agcataattg	tgtgttcttc	gtttcccttc	caaagttaca	aaatagaagg	4920
agtgcacaaa	gtcaaatgct	ctaaggtaat	gctatttgac	cacaacgtgc	catcgcgctg	4980
aagtccaagg	gaatatagat	cttcccagga	gtctgcacag	gagggcgagta	caatcacgtc	5040
actgacgcat	agtcaattcg	acctaagcgt	tgatggcgag	atactgcccg	tcccgtcaga	5100
cctggatgct	gacgccccag	ccctagaacc	agcactagac	gacggggcga	cacacacgct	5160
gccatccaca	accggaaacc	ttgcggccgt	gtctgattgg	gtaatgagca	ccgtacctgt	5220
cgcgcgcgcc	agaagaaggc	gagggagaaa	cctgactgtg	acatgtgacg	agagagaagg	5280
gaatataaca	cccatggcta	gcgtccgatt	cttttagggca	gagctgtgtc	cggctcgta	5340
agaaacagcg	gagacgcgtg	acacagcaat	gtctcttcag	gcaccaccga	gtaccgccac	5400
accgaatcat	ccgcgatct	ccttcggagc	atcaagcgag	acgttcccca	ttacatttgg	5460
ggacttcaac	gaaggagaaa	tcgaaagctt	gtcttctgag	ctactaactt	tccgagactt	5520
cttaccagga	gaagtggatg	acttgacaga	cagcgactgg	tccacgtgct	cagacacgga	5580
cgacgagtta	tgactagaca	gggcagggtg	gtatatattc	tcgtcggaca	ccggtccagg	5640

FIGURA 7 (continuación)

tcattttacaa	cagaagtcag	tacgccagtc	agtgtctgccg	gtgaacacccc	tggaggaagt	5700
ccacgaggag	aagtgttacc	cacctaagct	ggatgaagca	aaggagcaac	tattacttaa	5760
gaaactccag	gagagtgcac	ccatggccaa	cagaagcagg	tatcagtcgc	gcaaagtaga	5820
aaacatgaaa	gcagcaatca	tccagagact	aaagagaggc	tgtagactat	acttaatgtc	5880
agagacccca	aaagtcccta	cttaccggac	tacatatccg	gcgcctgtgt	actcgcctcc	5940
gatcaacgtc	cgattgtcca	atccccagtc	cgcagtgcca	gcatgcaatg	agttccttagc	6000
tagaaactat	ccaactgtct	catcatacca	aattaccgac	gagtatgatg	catatctaga	6060
catggtggac	gggtcggaga	gttgcctgga	ccgagcgaca	ttcaatccgt	caaaactcag	6120
gagctacccg	aaacagcacg	cttaccacgc	gccctccatc	agaagcgctg	taccgtcccc	6180
attccagaac	acactacaga	atgtactggc	agcagccacg	aaaagaaact	gcaacgtcac	6240
acagatgagg	gaattaccca	ctttggactc	agcagtattc	aacgtggagt	gtttcaaaaa	6300
attcgcatgc	aaccaagaat	actgggaaga	atttgcctgc	agccctatta	ggataaacaac	6360
tgagaattta	gcaacctatg	ttactaaact	aaaagggcca	aaagcagcag	cgctattcgc	6420
aaaaacccat	aactctactgc	cactacagga	agtaccaatg	gatagggttca	cagtagatat	6480
gaaaagggac	gtaaaggtga	ctcctggtag	aaagcataca	gaggaaagac	ctaagggtgca	6540
ggttatacag	gcggctgaac	ccttggcgac	agcataccta	tgtgggattc	acagagagct	6600
ggttaggagg	ctgaacgccg	tcctcctacc	caatgtacat	acactatattg	acatgtctgc	6660
cgaggatttc	gatgccatca	tagccgcaca	ctttaagcca	ggagacactg	ttttggaaac	6720
ggacatagcc	tcctttgata	agagccaaga	tgattcactt	gcgcttactg	ctttgatgct	6780
gttagaggat	ttaggggtgg	atcactccct	gctggacttg	atagaggctg	ctttcggaga	6840
gatttccagc	tgtcacctac	cgacaggtac	gcgcttcaag	ttcggcgcca	tgatgaaatc	6900
aggatatgtt	ctaactctgt	tcgtcaacac	attgttaaac	atcaccatcg	ccagccgagt	6960
gctggaagat	cgtctgacaa	aatccgcgtg	cgcggccttc	atcggcgacg	acaacataat	7020
acatggagtc	gtctccgatg	aattgatggc	agccagatgt	gccacttgga	tgaacatgga	7080
agtgaagatc	atagatgcag	ttgtatcctt	gaaagccctt	tacttttgtg	gaggggttat	7140
actgcacgat	actgtgacag	gaacagcttg	cagagtggca	gaccgcgtaa	aaaggcctttt	7200
taaactgggc	aaaccgctag	cggcaggtga	cgaacaagat	gaagatagaa	gacgagcgct	7260
ggctgacgaa	gtgatcagat	ggcaacgaac	agggctaatt	gatgagctgg	agaaagcggt	7320
atactctagg	tacgaagtgc	agggatatatc	agtttgtggt	atgtccatgg	ccacctttgc	7380
aagctccaga	tccaacttcg	agaagctcag	aggaccgcgc	ataactttgt	acggcggtcc	7440
taaataggta	cgcactacag	ctacctattt	tgcagaagcc	gacagcaagt	atctaaacac	7500
taatcagcta	caatggagtt	catcccaacc	caaacttttt	acaataggag	gtaccagcct	7560
cgaccctgga	ctccgcgccc	tactatccaa	gtcatcaggc	ccagaccgcg	ccctcagagg	7620
caagctgggc	aacttgccca	gctgatctca	gcagtttaata	aactgacaat	gcgcgcggta	7680
ccccaacaga	agccacgcag	gaatcggaag	aataagaagc	aaaagcaaaa	acaacaggcg	7740
ccacaaaaca	acacaaatca	aaagaagcag	ccacctaaaa	agaaaccggc	tcaaaagaaa	7800
aagaagccgg	gccgcagaga	gaggatgtgc	atgaaaatcg	aaaatgattg	tatttttcgaa	7860
gtcaagcacg	aaggtaaggt	aacaggttac	gcgtgcctgg	tgggggacaa	agtaaatgaaa	7920
ccagcacacg	taaaggggac	catcgataac	gcggacctgg	ccaaactggc	ctttaagcgg	7980
tcattctaagt	atgaccttga	atgcgcgcag	ataccctgtc	acatgaagtc	cgacgcttcg	8040
aagttcaccc	atgagaaacc	ggaggggtac	tacaactggc	accacggagc	agtacagtac	8100
tcaggaggcc	ggttcacat	ccctacaggt	gctggcaaac	caggggacag	cggcagaccg	8160
atcttcgaca	acaagggacg	cgtggtggcc	atagtcttag	gaggagctaa	tgaaggagcc	8220
cgtacagccc	tctcggtggt	gacctggaat	aaagacattg	tcactaaaat	caccctcgag	8280
ggggccgaag	agtggagtct	tgccatccca	gttatgtgcc	tgttgcaaaa	caccgcgttc	8340
ccctgtcccc	agcccccttg	cacgccttgc	tgctacgaaa	aggaaccgga	ggaaacccta	8400
cgcattgctt	aggacaacgt	catgagacct	gggtactatc	agctgctaca	agcatcctta	8460
acatgttctc	cccaccgcca	gcgacgcagc	accaaggaca	acttcaatgt	ctataaagcc	8520



FIGURA 7 (continuación)

acaagaccat	acttagctca	ctgtcccgc	tgtggagaag	ggcactcgtg	ccatagtccc	8580
gtagcactag	aacgcatcag	aaatgaagcg	acagacggga	cgctgaaaat	ccaggtctcc	8640
ttgcaaatcg	gaataaagac	ggatgacagc	cacgattgga	ccaagctgcg	ttatatggac	8700
aaccacatgc	cagcagacgc	agagagggcg	gggctatttg	taagaacatc	agcaccgtgt	8760
acgattactg	gaacaatggg	acacttcac	ctggcccgat	gtccaaaagg	ggaaactctg	8820
acgggtgggat	tactgacag	taggaagatt	agtcactcat	gtacgcaccc	atctcaccac	8880
gaccctcctg	tgataggctg	ggaaaaattc	cattcccgc	cgcagcacgg	taaagagcta	8940
ccttgacgca	cgtacgtgca	gagcaccgcc	gcaactaccg	aggagataga	ggtaacacatg	9000
ccccagaca	ccctgatcg	cacattaatg	tcacaacagt	ccggcaacgt	aaagatcaca	9060
gtcaatggcc	agacgggtcg	gtacaagtgt	aatggcggtg	gctcaaatga	aggactaaca	9120
actacagaca	aagtgattaa	taactgcaag	gttgatcaat	gtcatgccc	ggtaaccaat	9180
cacaaaaagt	ggcagtataa	ctcccctctg	gtcccgcgta	atgctgaact	tggggaccga	9240
aaaggaaaaa	ttcacatccc	gtttccgctg	gcaaatgtaa	catgcagggt	gcctaaagca	9300
aggaacccca	cogtgacgta	cgggaaaaac	caagtcacat	tgtactgtga	tcctgaccac	9360
ccaactctcc	tgtcctaccg	gaatatggga	gaagaaccaa	actatcaaga	agagtgggtg	9420
atgcataaga	aggaagtctg	gctaaccgtg	ccgactgaag	ggctcgaggt	cacgtggggc	9480
aacaacgagc	cgtataagta	ttggccgcag	ttatctacaa	acgggtacagc	ccatggccac	9540
ccgcatgaga	taattctgta	ttattatgag	ctgtacccca	ctatgactgt	agtagttgtg	9600
tcagtggcca	cgttcatact	cctgtcgatg	gtgggtatgg	cagcggggat	gtgcatgtgt	9660
gcacgacgca	gatgcatcac	accgtatgaa	ctgacaccag	gagctaccgt	ccctttcctg	9720
cttagcctaa	tatgctgcat	cagaacagct	aaagcggcca	cataccaaga	ggctgcgata	9780
tacctgtgga	acgagcagca	acctttgttt	tggctacaag	cccttattcc	gctggcagcc	9840
ctgattgttc	tatgcaactg	tctgagactc	ttaccatget	gctgtaaaa	gttggctttt	9900
ttagccgtaa	tgagcgtcgg	tgccacact	gtgagcgcgt	acgaacacgt	aacagtgtatc	9960
ccgaacacgg	tgggagtacc	gtataagact	ctagtcaata	gacctggcta	cagcccatg	10020
gtattggaga	tggaaactact	gtcagtcact	ttggagccaa	cactatcgct	tgattacatc	10080
acgtgcgagt	acaaaaccgt	catcccgctc	ccgtacgtga	agtgtgctcg	tacagcagag	10140
tgcaaggaca	aaaacctacc	tgactacagc	tgtaaggctc	tcaccggcgt	ctaccatttt	10200
atgtggggcg	gcccctactg	cttctgcgac	gctgaaaaa	cgcagttgag	cgaagcacac	10260
gtggagaagt	ccgaatcatg	caaaaacagaa	tttgcatcag	catacagggc	tcataaccga	10320
tctgcatcag	ctaagctccg	cgtccctttac	caaggaaata	acatcactgt	aactgcctat	10380
gcaaacggcg	accatgccgt	cacagttaag	gacgccaaat	tcattgtggg	gccaatgtct	10440
tcagcctgga	cacctttcga	caacaaaatt	gtggtgtaca	aagggtgacgt	ctataacatg	10500
gactaccgcg	cctttggcgc	aggaagacca	ggacaatttg	gcgatatcca	aagtgcgaca	10560
cctgagagta	aagacgtcta	tgctaataca	caactgggtac	tgcaagagacc	ggctgtgggt	10620
acgggtacag	tgccatactc	tcaggcacca	tctggcttta	agtattggct	aaaagaacgc	10680
ggggcgctgc	tgacgacac	agcaccattt	ggctgccaaa	tagcaacaaa	cccggtaaga	10740
gcgggtgaact	gcgccgtagg	gaacatgccc	atctccatcg	acataaccga	agcggccttc	10800
actagggctc	tcgacgcgcc	ctctttaacg	gacatgtcgt	gcgaggtacc	agcctgcacc	10860
cattcctcag	actttggggg	cgtcgccatt	attaaatatg	cagccagcaa	gaaaggcaag	10920
tgtgcggtgc	attcgatgac	taacgcgcgt	actattcggt	aagctgagat	agaagttgaa	10980
gggaattctc	agctgcaaat	ctctttctcg	acggccttag	ccagcgccga	attccgcgta	11040
caagtctgtt	ctacacaagt	acactgtgca	gccgagtgcc	acccccgaa	ggaccacata	11100
gtcaactacc	cggcgtcaca	taccaccctc	ggggtccagg	acatctccgc	tacggcgatg	11160
tcattgggtgc	agaagatcac	gggaggtgtg	ggactgggtg	ttgctgttgc	cgcactgatt	11220
ctaactgtgc	tgctatgcgt	gtcgttcagc	aggcactaac	ttgacaatta	agtatgaagg	11280
tatatgtgtc	ccctaagaga	cacactgtac	atagcaataa	atctatagat	caaagggcta	11340
cgcaacccct	gaatagtaac	aaaatacaaa	atcactaaaa	attataaaaa	cagaaaaata	11400

**FIGURA 7 (continuación)**

cataaatagg	tatacgtgtc	ccctaagaga	cacattgtat	gtaggtgata	agtatagatc	11460
aaagggccga	ataaccctg	aatagtaaca	aaatatgaaa	atcaataaaa	atcataaaat	11520
agaaaaacca	taaacagaag	tagttcaaag	ggctataaaa	cccctgaata	gtaacaaaac	11580
ataaaattaa	taaaaatc					11598

FIGURA 8

caaagcaaga	gattaataaac	ccatcatgga	tactgtgtac	gtggacatag	acgctgacag	60
cgcttttttg	aaggccctgc	aacgtgcgta	ccccatgttt	gaggtggaac	caaggcaggt	120
cacaccgaat	gaccatgcta	atgctagagc	gttctcgcat	ctagctataa	aactaataga	180
gcaggaaatt	gaccccgact	caaccatcct	ggatatcggc	agtgcgccag	caaggaggat	240
gatgtcggac	aggaagtacc	actgcgtctg	cccgatgcgc	agtgcggaag	atcccagagag	300
actcgccaat	tatgcgagaa	agctagcatc	tgccgcagga	aaagtccctgg	acagaaacat	360
ctctggaaag	atcggggact	tacaagcagt	aatggccgtg	ccagacacgg	agacgccaac	420
attctgctta	cacacagacg	tctcatgtag	acagagagca	gacgtcgcta	tataccaaga	480
cgtctatgct	gtacacgcac	ccacgtcgct	ataccaccag	gcgattaaag	gggtccgagt	540
ggcgactctg	gttgggttcg	acacaacccc	gttcatgtac	aatgccatgg	cgggtgccta	600
cccctcatat	tcgacaaact	gggcagatga	gcaggtactg	aaggctaaga	acataggatt	660
atgttcaaca	gacctgacgg	aaggtagacg	aggcaagttg	tctattatga	gagggaaaaa	720
gctaaaaccg	tcgcaccgtg	tgctgttctc	agtagggcca	acgctctacc	cggaaaagccg	780
caagctactt	aagagctggc	acctgccatc	ggtgttccat	ttaaagggca	aactcagctt	840
cacatgccgc	tgtgatacag	tggtttcgtg	tgagggtctac	gtcgttaaga	gaataacgat	900
gagcccaggc	ctttatggaa	aaaccacagg	gtatgcggta	acccaccacg	cagacggatt	960
cctgatgtgc	aagactaccg	acacgggtga	cgcgaaaga	gtgtcattct	cgggtgtgcac	1020
atacgtgccg	gcgaccattt	gtgatcaaata	gaccggcatc	cttgctacag	aagtcacgcc	1080
ggaggatgca	cagaagctgt	tggtggggct	gaaccagaga	atagtgggta	acggcagaac	1140
gcaacggaat	acgaacacca	tgaaaaatta	tctgcttccc	tggttcgccc	aagccttcag	1200
taagtgggca	aaggagtggc	ggaaagacat	ggaagatgaa	aaactccctgg	gggtcagaga	1260
aagaacactg	acctgctgct	gtctatgggc	attcaagaag	cagaaaacac	acacggctcta	1320
caagagacct	gatacccgat	caattcagaa	gggttcaggcc	gagtttgaca	gctttgtggt	1380
accgagtctg	tggtcgctccg	ggttgtcaat	ccctttgagg	actagaatca	aatgggtgtt	1440
aagcaaggtg	ccaaaaaccg	acctgatccc	atacagcgga	gacgcccag	aagcccggga	1500
cgagaaaaaa	gaagcagagg	aagaacgaga	agcagaactg	actcgcgaag	ccctaccacc	1560
tctacaggca	gcacaggaag	atgttcagggt	cgaaatcgac	gtggaacagc	ttgaggacag	1620
agcggggcgca	ggaataatag	agactccgag	aggagctatc	aaagtactctg	cccaaccaac	1680
agaccacgtc	gtgggagagt	acctgggtact	ctccccgcag	accgtactac	gtagccagaa	1740
gctcagctctg	attcacgctt	tgccggagca	agtgaagacg	tgacgcaca	acggacgagc	1800
agggaggtat	gcggtcgaag	cgtagcagcg	ccgagtccta	gtgccctcag	gctatgcaat	1860
ctcgctgaa	gacttccaga	gtctaagcga	aagcgcaacg	atggtgtata	acgaaagaga	1920
gttcgtaaac	agaaagctac	accatattgc	gatgcacgga	ccagccctga	acaccgacga	1980
agagtgcgtat	gagctgggtga	gggcagagag	gacagaacac	gagtacgtct	acgacgtgga	2040
tcagagaaga	tgctgtaaga	aggaagaagc	cgcaggactg	gtactgggtg	gcgacttgac	2100
taatccgccc	taccacgaat	tcgcataatga	agggctaaaa	atccgcccctg	cctgcccata	2160
caaaattgca	gtcataggag	tcttcggagt	accgggatct	ggcaagtctg	ctattatcaa	2220
gaacctagtt	accaggcagg	acctgggtgac	tagcggaaag	aaagaaaact	gccaaagaaat	2280
caccaccgac	gtgatgagac	agagaggtct	agagatatct	gcacgtacgg	ttgactcgct	2340
gctcttgaat	ggatgcaaca	gaccagtcga	cgtgttgtac	gtagacgagg	cgtttgcgtg	2400
ccactctgga	acgctacttg	ctttgatcgc	cttgggtgaga	ccaaggcaga	aagttgtact	2460
ttgtgggtgac	ccgaagcagt	gcggcttctt	caatatgatg	cagatgaaag	tcaactataa	2520
tcacaacatc	tcgacccaag	tgtaccacaa	aagtatctcc	aggcgggtga	cactgcctgt	2580
gaccgccatt	gtgtcatcgt	tgcattacga	aggcaaaatg	cgcactacga	atgagtacaa	2640
caagccgatt	gtagtggaca	ctacaggctc	aacaaaacct	gaccctggag	acctcgtgtt	2700
aacgtgcttc	agaggggtgg	ttaaacaact	gcaaatggac	tatcgtggat	acgaggtcat	2760
gacagcagcc	gcatcccaag	ggttaaccag	aaaaggagtt	tacgcagtta	gacaaaaagt	2820

FIGURA 8 (continuación)

taatgaaaac	ccgctctatg	catcaacgtc	agagcacgtc	aacgtactcc	taacgcgtac	2880
ggaaggtaaa	ctgggtatgga	agacactttc	cggcgacccg	tggataaaga	cgctgcagaa	2940
cccaccgaaa	ggaaacttca	aagcaactat	taaggagtgg	gaggtggagc	atgcatcaat	3000
aatggcgggc	atctgcagtc	accaaatgac	cttcgatata	ttccaaaata	aagccaacgt	3060
ttgttgggct	aagagcttgg	tccctatcct	cgaacacagc	gggataaaaac	taaatgatag	3120
gcagtgggtc	cagataattc	aagccttcaa	agaagacaaa	gcatactcac	ctgaagtagc	3180
cctgaatgaa	atatgtacgc	gcattgtatg	gggtggtcta	gacagcgggc	tatttttctaa	3240
accgttgggtg	tctgtgtatt	acgcggataa	ccactgggat	aataggcctg	gagggaaaaat	3300
gttcggattt	aaccccgagg	cagcatccat	tctagaaaaga	aagtatccat	tcacaaaagg	3360
gaagtggaaac	atcaacaagc	agatctgcgt	gactaccagg	aggatagaag	actttaaccc	3420
taccaccaac	atcataccgg	ccaacaggag	actaccacac	tcattagtgg	ccgaacaccg	3480
ccagtaaaaa	ggggaaagaa	tggaatggct	gggttaacaa	ataaacggcc	accacgtgct	3540
cctgggtcagt	ggctataaac	ttgactgtcc	tactaagaga	gtcacttggg	tagcgcgggt	3600
aggtgtccgc	ggagcggact	acacatacaa	cctagagtgt	ggctgtccag	caacgtctgg	3660
taggtatgac	ctagtgggtc	taaacatcca	cacacctttt	cgcatacacc	attaccaaca	3720
gtgcgtcgac	cacgcaatga	aactgcaaat	gctcgggggt	gactcattga	gactgtctaa	3780
accgggocggc	tctctattga	tcagagcata	tggttacgca	gatagaacca	gtgaacgagt	3840
catctgcgta	ttgggacgca	agtttagatc	gtctagagcg	ttgaaaccac	catgtgtcac	3900
cagcaacact	gagatgtttt	tcctattcag	caactttgac	aatggcagaa	ggaatttcac	3960
aactcatgtc	atgaacaatc	agccttcgta	tcgagaagtc	ggacaggtca	cccagcgagg	4020
atgtgcaccg	tcgtaccggg	taaaacgcat	ggacatcgcg	aagaacgatg	aagagtgcgt	4080
agtcaacgcc	gctaaccctc	gcgggttacc	gggtgacggc	gttttgcaagg	cagtatacaa	4140
aaaatggccg	gagtccttta	agaacagtgc	aacaccagtg	ggaaccgcaa	aaacagttat	4200
gtgcggtagc	tatccagtaa	tcacgcgtgt	tggaccaaac	ttctctaatt	attcggagtc	4260
tgaaggggac	cgggaattgg	cagctgccta	ctccacaggt	gtatactcag	gagggaaaga	4320
gggagtaaat	agtgtagcta	tacctctcct	tacagccatg	gactcgacgg	atgcagacgt	4380
caggctgacc	cagtcactga	accacctctt	gaagaaaata	tctgaggcca	tacagatgcg	4440
ggtcatctac	tgccgcgaca	aagaatggga	ctccatagac	tgcgatattg	ttcgcgtgca	4500
gacccaagta	gagctgctgg	atgagcacat	atacagcacc	acggaaggcg	cactgtactc	4560
ccctgacagc	agcttggcag	gcagaaaagg	ggctgtggat	atggcgagga	tacatactat	4620
atatctagaa	gggaccggtt	ttcatcagac	agtctgccta	tatgccctgg	gggaaagtat	4680
gtggccaaag	caaacagagg	ccaatgagca	tgatgcagac	gcatcatctc	ccccaaaac	4740
tgaatcgatc	aggcagaaat	gcccgggtgga	tccagaacgc	gtcaccgggc	ttcgcgtgaa	4800
tgtcccgtgc	ctttgccgtt	acgctatgac	gtttcccctc	ccaaagtaca	aaatagaagg	4860
ccacgtcaca	agcataattg	tgtgttcttc	gctattttgac	cacaacgtgc	catcgcgcgt	4920
agtgcacaaa	gtcaaatgct	ctaaggtaat	gtctgcacag	gaggcgagta	caatcacgtc	4980
aagtccaagg	gaatatagat	cttcccagga	tgatggcgag	atactgcccg	tcccgtcaga	5040
actgacgcat	agtcaattcg	acctaagcgt	agcactagac	gacggggcga	cacacacgct	5100
cctggatgct	gacgccccag	ccctagaacc	gtctgattgg	gtaatgagca	ccgtacctgt	5160
gccatccaca	accggaaccc	ttgcggccgt	cctgactgtg	acatgtgacg	agagagaagg	5220
cgcgccgccc	agaagaaggc	gaggagaaaa	cttttagggca	gagctgtgtc	cggctcgtaca	5280
gaatataaca	cccatggcta	gcgtccgatt	gtctcttcag	gcaccaccga	gtaccgccac	5340
agaaacagcg	gagacgcgtg	acacagcaat	agcatcaagc	gagacgttcc	ccattacatt	5400
ggaaccgaat	catccgccga	tctccttcgg	cttgtcttct	gagctactaa	ctttcgagaa	5460
tggggacttc	aacgaaggag	aaatcgaaag	agacagcgac	tgggtccacgt	gctcagacac	5520
cttcttacc	ggagaagtgg	atgacttgac	tgggtatata	ttctcgtcgg	acaccgggtcc	5580
ggacgacgag	ttatgactag	acagggcagg				5640

FIGURA 8 (continuación)

aggtcattta	caacagaagt	cagtagccca	gtcagtgtctg	ccggtgaaca	ccctggagga	5700
agtccacgag	gagaagtgtt	acccacctaa	gctggatgaa	gcaaaggagc	aactattact	5760
taagaaactc	caggagagt	catccatggc	caacagaagc	aggatcagc	cgcgcaaagt	5820
agaaaacatg	aaagcagcaa	tcatccagag	actaaagaga	ggctgtagac	tatacttaat	5880
gtcagagacc	ccaaaagtcc	ctacttaccg	gactacatat	ccggcgccctg	tgtactcgcc	5940
tccgatcaac	gtccgattgt	ccaatcccg	gtccgcagtg	gcagcatgca	atgagttctt	6000
agctagaaac	tatccaactg	tctcatcata	ccaaattacc	gacgagtatg	atgcatatct	6060
agacatggtg	gacgggtcgg	agagtgtcct	ggaccgagcg	acattcaatc	cgtcaaaact	6120
caggagctac	cogaaacagc	acgcttacca	cgcgcctcc	atcagaagcg	ctgtaccgtc	6180
cccatccag	aacacactac	agaatgtact	ggcagcagcc	acgaaaagaa	actgcaacgt	6240
cacacagatg	agggaattac	ccactttgga	ctcagcagta	ttcaacgtgg	agtgtttcaa	6300
aaaattcgca	tgcaaccaag	aatactggga	agaatttgct	gccagcccta	ttaggataac	6360
aactgagaat	ttagcaacct	atgttactaa	actaaaagg	ccaaaagcag	cagcgctatt	6420
cgcaaaaacc	cataatctac	tgccactaca	ggaagtacca	atggataggt	tcacagtaga	6480
tatgaaaagg	gacgtaaagg	tgactcctgg	tacaaagcat	acagaggaaa	gacctaaagt	6540
gcaggttata	caggcggtg	aacccttggc	gacagcatat	ctatgtggga	ttcacagaga	6600
gctggttagg	aggctgaacg	ccgtcctcct	acccaatgta	catacactat	ttgacatgtc	6660
tgccgaggat	ttcgatgcca	tcatagccgc	acactttaag	ccaggagaca	ctgttttggg	6720
aacggacata	gcctcctttg	ataagagcca	agatgattca	cttgcgctta	ctgctttgat	6780
gctgttagag	gatttagggg	tggtactctc	cctgctggac	ttgataagag	ctgctttcgg	6840
agagatttcc	agctgtcacc	taccgacagg	tacgcgcttc	aagttcggcg	ccatgatgaa	6900
atcaggatatg	ttcctaactc	tgttcgtcaa	cacattgtta	aacatcacca	tcgccagccg	6960
agtgtcgaa	gatcgtctga	caaaatccgc	gtgcgcggcc	ttcatcgccg	acgacaacat	7020
aatacatgga	gtcgtctccg	atgaattgat	ggcagccaga	tgtgccactt	ggatgaacat	7080
ggaagtgaag	atcatagatg	cagttgtatc	cttgaaagcc	ccttactttt	gtggagggtt	7140
tatactgcac	gatactgtga	caggaacagc	ttgcagagtg	gcagaccgcg	taaaaaggct	7200
ttttaaaactg	ggcaaacccg	tagcggcagg	tgacgaacaa	gatgaagata	gaagacgagc	7260
gctggctgac	gaagtgatca	gatggcaacg	aacaggggta	attgatgagc	tggagaaagc	7320
ggtatactct	aggtacgaag	tgcaagggtat	atcagttgtg	gtaatgtcca	tggccacctt	7380
tgcaagctcc	agatccaact	tcgagaagct	cagaggacc	gtcataactt	tgtacggcgg	7440
tcttaaatag	gtacgcacta	cagctacctt	ttttgcagaa	gccgacagca	agtatctaaa	7500
cactaatcag	ctacaatgga	gttcatccca	acccaaactt	tttacaatag	gagggtaccag	7560
cctcgaccct	ggactccgcg	ccctactatc	caagtcatca	ggcccagacc	gcgcctcag	7620
aggcaagctg	ggcaacttgc	ccagctgac	tcagcagtta	ataaactgac	aatgcgcgcg	7680
gtacccaac	agaagccacg	caggaatcgg	aagaataaga	agcaaaagca	aaaaacaacg	7740
gcgccacaaa	acaacacaaa	tcaaaagaag	cagccacctt	aaaagaaacc	ggctcaaaag	7800
aaaaagaagc	cgggcccag	agagaggatg	tgcatgaaaa	tcgaaaatga	ttgtattttc	7860
gaagtcaagc	acgaaggtaa	ggtaacaggt	tacgcgtgcc	tgggtggggga	caaagtaatg	7920
aaaccagcac	acgtaaagg	gaccatcgat	aacgcggacc	tggccaaact	ggcctttaag	7980
cgtcatctta	agtatgacct	tgaatgcg	cagatacccg	tgacatgaa	gtccgacgct	8040
tcgaagttca	cccatgagaa	accggagggg	tactacaact	ggcaccacgg	agcagtagag	8100
tactcaggag	gccggttcac	catccctaca	ggtgctggca	aaccagggga	cagcggcaga	8160
ccgatcttgc	acaacaagg	acgcgtgggtg	gccatagtct	taggaggagc	taatgaagga	8220
gcccgtagag	ccctctcgg	ggtgacctgg	aataaagaca	ttgtcactaa	aatcaccccc	8280
gagggggccg	aagagtggag	tcttgccatc	ccagttatgt	gcctgttggc	aaacaccacg	8340
ttcccctgct	cccagcccc	ttgcacgc	tgctgtctag	aaaaggaaacc	ggaggaaacc	8400
ctacgcatgc	ttgaggacaa	cgtcatgaga	cctgggtact	atcagctgct	acaagcatcc	8460

FIGURA 8 (continuación)

ttaacatggt	ctccccacog	ccagcgacgc	agcaccaagg	acaacttcaa	tgtctataaa	8520
gccacaagac	catacttagc	tcactgtccc	gactgtggag	aagggcactc	gtgccatagt	8580
cccgtagcac	tagaacgcat	cagaaatgaa	gcgacagacg	ggacgctgaa	aatccagggtc	8640
tccttgcaaa	tcggaataaa	gacggatgac	agccacgatt	ggaccaagct	gcgttatatg	8700
gacaaccaca	tgccagcaga	cgcagagagg	gcggggctat	ttgtaagaac	atcagcacccg	8760
tgtacgatta	ctggaacaat	gggacacttc	atcctggccc	gatgtccaaa	aggggaaact	8820
ctgacgggtg	gattcactga	cagtaggaag	attagtcaact	catgtacgca	cccatttcac	8880
cacgaccctc	ctgtgatagg	tcgggaaaaa	ttccattccc	gaccgcagca	cggtaaagag	8940
ctaccttgca	gcacgtacgt	gcagagcacc	gccgcaacta	ccgaggagat	agagggtacac	9000
atgccccag	acacccctga	tcgcacatta	atgtcacaac	agtccggcaa	cgtaaagatc	9060
acagtcaatg	gccagacggt	gcggtacaag	tgtaattgctg	gtggctcaaa	tgaaggacta	9120
acaactacag	acaaagtgat	taataactgc	aagggtgctc	aatgtcatgc	cgcgggtcacc	9180
aatcacaaaa	agtggcagta	taactccctc	ctggtcccgc	gtaatgctga	acttggggac	9240
cgaaaaggaa	aaattcacat	cccgtttccg	ctggcaaatg	taacatgcag	ggtgcctaaa	9300
gcaaggaacc	ccacccgtgac	gtacgggaaa	aaccaagtca	tcatgctact	gtatcctgac	9360
cacccaacac	tccgtgccta	ccggaatatg	ggagaagaac	caaactatca	agaagagtgg	9420
gtgatgcata	agaagggaagt	cgtgctaacc	gtgccgactg	aagggtctga	ggtcacgtgg	9480
ggcaacaacg	agccgtataa	gtattggccg	cagttatcta	caaacggtac	agccccatggc	9540
cacccgcacg	agataattct	gtattattat	gagctgtacc	ccactatgac	tgtagtagtt	9600
gtgtcagtg	ccacgttcat	actcctgtcg	atgggtgggtg	tggcagcggg	gatgtgcatg	9660
tgtgcacgac	gcagatgcat	cacacccgtat	gaactgacac	caggagctac	cgcccccttc	9720
ctgcttagcc	taatatgctg	catcagaaca	gctaaagcgg	ccacatacca	agaggtctgcg	9780
atatacctgt	ggaacgagca	gcaacctttg	ttttggctac	aagcccttat	tccgctggca	9840
gccctgattg	ttctatgcaa	ctgtctgaga	ctcttaccat	gctgctgtaa	aacgttggct	9900
tttttagccg	taatgagcgt	cgggtgccac	actgtgagcg	cgtacgaaca	cgtaacagtg	9960
atcccgaaca	cgggtgggagt	accgtataag	actctagtca	atagacctgg	ctacagcccc	10020
atggatttgg	agatgggaact	actgtcagtc	actttggagc	caacactatc	gcttgattac	10080
atcacgtgcg	agtaaaaaac	cgtcatcccg	tctccgtacg	tgaagtgctg	cgttacagca	10140
gagtgcaagg	acaaaaacct	acctgactac	agctgtaagg	tcttcaccgg	cgtctacca	10200
tttatgtggg	gcggcgccca	ctgcttctgc	gacgctgaaa	acacgcagtt	gagcgaagca	10260
cacgtggaga	agtccgaatc	atgcaaaaaca	gaatttgcat	cagcatacag	ggctcatacc	10320
gcatctgcat	cagctaagct	ccgcgtcctt	taccaaggaa	ataacatcac	tgtaaactgcc	10380
tatgcaaacg	gcgaccatgc	cgtcacagtt	aaggacgcca	aattcattgt	ggggccaatg	10440
tcttcagcct	ggacaccttt	cgacaacaaa	attgtgggtg	acaaagggtga	cgtctataac	10500
atggactacc	cgccctttgg	cgcaggaaga	ccaggacaat	ttggcgatat	ccaaagtcgc	10560
acacctgaga	gtaaagacgt	ctatgctaata	acacaactgg	tactgcagag	accggtctgtg	10620
ggtagcgtac	acgtgccata	ctctcaggca	ccatctggct	ttaagtattg	gctaaaagaa	10680
cgccggggcgt	cgtgcagca	cacagcacca	tttggctgcc	aaatagcaac	aaacccggtg	10740
agagcgggtga	actgcgcggt	aggggaacatg	cccatctcca	tcgacatacc	ggaagcggcc	10800
ttcactaggg	tcgtcgacgc	gcccctcttta	acggacatgt	cgtgcgaggt	accagcctgc	10860
acccattcct	cagactttgg	gggcgtcgcc	attattaaat	atgcagccag	caagaaaggc	10920
aagtgtgcgg	tgcattcgat	gactaacgcc	gtcactattc	gggaagctga	gatagaagtt	10980
gaagggaatt	ctcagctgca	aatctctttc	tcgacggcct	tagccagcgc	cgaattccgc	11040
gtacaagtct	gttctacaca	agtaactgt	gcagccgagt	gccaccccc	gaaggaccac	11100
atagtcaact	acccggcgtc	acataccacc	ctcggggtcc	aggacatctc	cgtacggcg	11160
atgtcatggg	tgcagaagat	cacgggaggt	gtgggactgg	ttgttgctgt	tgccgcactg	11220
attctaactg	tgggtgctatg	cgtgtcgttc	agcaggcact	aacttgacaa	ttaagtatga	11280

**FIGURA 8 (continuación)**

aggtatatgt	gtcccctaag	agacacactg	tacatagcaa	ataatctata	gatcaaaggg	11340
ctacgcaacc	cctgaatagt	aacaaaatat	aaaatcacta	aaaattataa	aaacagaaaa	11400
atacataaat	aggtatacgt	gtcccctaag	agacacattg	tatgtaggtg	ataagtatag	11460
atcaaagggc	cgaataaccc	ctgaatagta	acaaaatatg	aaaatcaata	aaaatcataa	11520
aatagaaaaa	ccataaacag	aagtagttca	aagggtata	aaaccctga	atagtaacaa	11580
aacataaaat	taataaaaat	c				11601

**FIGURA 9**

cagtttctta	ctgctctact	ctgcaaagca	agagattaat	aacccatcat	ggatcctgtg	60
tacgtggaca	tagacgtga	cagcgcttt	ttgaagggcc	tgcaacgtgc	gtaccccatg	120
tttgagggtg	aaccaaggca	ggtcacaccg	aatgaccatg	ctaagtctag	agcgttctcg	180
catctagcta	taaaactaat	agagcaggaa	attgaccccg	actcaacctat	cctggatatac	240
ggcagtgcgc	cagcaaggag	gatgatgtcg	gacaggaaat	accactgcgt	ctgcccgatg	300
cgcagtgcgg	aagatcccga	gagactcgcc	aattatgcga	gaaagctagc	atctgccgca	360
ggaaaagtcc	tggacagaaa	catctctgga	aagatcgggg	acttacaagc	agtaatggcc	420
gtgccagaca	cggagacgcc	aacattctgc	ttacacacag	acgtctcatg	tagacagaga	480
gcagacgtcg	ctatatacca	agacgtctat	gctgtacacg	caccacgtc	gctataccac	540
caggcgatta	aaggggtccg	agtggcgtag	tgggttgggt	tcgacacaa	cccgctcatg	600
tacaatgcc	tggcgggtgc	ctacccctca	tactcgacaa	actgggcaga	tgagcaggta	660
ctgaaggcta	agaacatagg	attatgttca	acagacctga	cggagggtag	acgaggcaag	720
ttgtctatta	tgagagggaa	aaagctaaaa	ccgtgcgacc	gtgtgctgtt	ctcagtaggg	780
tcaatagctc	acccgaaaag	cgcgaagcta	cttaagagct	ggcacctgcc	atcggtgttc	840
catttaaaag	gcaaacctcag	cttcacatgc	cgtgtgata	cagtgggttc	gtgtgagggc	900
tacgtcgta	agagaataac	gatgagccca	ggcctttatg	gaaaaaccac	agggtagcg	960
gtaaccacc	acgcagacgg	attcctgatg	tgcaagacta	ccgacacggg	tgacggcgaa	1020
agagtgtcat	tctcgggtgtg	cacatacgtg	ccggcgacca	tttgtgatca	aatgaccggc	1080
atccttgcta	cagaagtac	gccggaggat	gcacagaagc	tgttgggtggg	gctgaaccag	1140
agaatagtgg	ttaacggcag	aacgcaacgg	aatacgaaca	ccatgaaaaa	ttatctgctt	1200
cccgtggtcg	cccaagcctt	cagtaagtgg	gcaaaaggag	gcccggaaaga	catggaagat	1260
gaaaaactcc	tgggggtcag	agaaagaaca	ctgacctgct	gctgtctatg	ggcatcgaag	1320
aagcagaaaa	cacacacggg	ctacaagagg	cctgataccc	agtcaattca	gaaggttcag	1380
gccgagtttg	acagctttgt	ggtaccgagt	ctgtggtcgt	ccgggttggt	aatccctttg	1440
aggactagaa	tcaaatgggt	gttaagcaag	gtgccaaaaa	ccgacctgat	cccatacagc	1500
ggagacgccc	gagaagcccg	ggacgcagaa	aaagaagcag	aggaagaacg	agaagcagaa	1560
ctgactcgcg	aagccctacc	acctctacag	gcagcacagg	aagatgttca	ggcgaatac	1620
gacgtggaac	agcttgagga	cagagcgggc	gcaggaataa	tagagactcc	gagaggagct	1680
atcaaagtta	ctgccaacc	aacagaccac	gtcgtgggag	agtacctggg	actctccccg	1740
cagaccgtac	tacgtagcca	gaagctcagt	ctgattcacg	ctttggcgga	gcaagtgaag	1800
acgtgcacgc	acaacggacg	agcagggagg	tatgcgggtcg	aagcgtacga	cggccgagtc	1860
ctagtgcctt	caggctatgc	aatctcgctt	gaagacttcc	agagtctaag	cgaagcgca	1920
acgatgggtg	ataacgaaa	agagttcgta	aacagaaagc	tacaccatat	tgcgatgcac	1980
ggaccagccc	tgaacaccga	cgaagagtcg	tatgagctgg	tgagggcaga	gaggacagaa	2040
cacgagtacg	tctacgacgt	ggatcagaga	agatgctgta	agaaggaaga	agccgcagga	2100
ctggtagctg	tgggcgactt	gactaatccg	ccctaccacg	aattcgcata	tgaagggtta	2160
aaaatccgcc	ctgcctgccc	atacaaaatt	gcagtcatag	gagtcttcgg	agtaccggga	2220
tctggcaagt	cagctattat	caagaacctt	gttaccagcg	aggacctggg	gactagcgga	2280
aagaaagaaa	actgccaaga	aatcaccacc	gacgtgatga	gacagagagg	tctagagata	2340
tctgcacgta	cgggtgactc	gctgctcttg	aatggatgca	acagaccagt	cgacgtgttg	2400
tacgtagacg	aggcggtttg	gtgccactct	ggaacgctac	ttgctttgat	cgccttggtg	2460
agaccaaggc	agaaagtgtg	actttgtggg	gacccgaagc	agtgcggctt	cttcaatatg	2520
atgcagatga	aagtcaacta	taatcacaac	atctgcaccc	aagtgtacca	caaaagtatc	2580
tccaggcggt	gtacactgcc	tgtgaccgcc	attgtgtcat	cgttgcatga	cgaaggcaaa	2640
atgcgcacta	cgaatgagta	caacaagccg	attgtagtgg	acactacagg	ctcaacaaaa	2700
cctgaccctg	gagacctcgt	gttaacgtgc	ttcagagggg	gggttaaaca	actgcaaatt	2760
gactatcgtg	gatacagagg	catgacagca	gccgcacccc	aagggttaac	cagaaaagga	2820



FIGURA 9 (continuación)

gtttacgcag	ttagacaaaa	agttaatgaa	aaccgcgtct	atgcatcaac	gtcagagcac	2880
gtcaacgtac	tcctaacgcg	tacggaaggt	aaactggtat	ggaagacact	ttccggcgac	2940
ccgtggataa	agacgctgca	gaacccaccg	aaaggaaact	tcaaagcaac	tattaaggag	3000
tgggaggtgg	agcatgcatc	aataatggcg	ggcatctgca	gtcaccaaat	gaccttcgat	3060
acattccaaa	ataaaagcaa	cgtttggtgg	gctaagagct	tggtccctat	cctcgaaaca	3120
gcggggataa	aactaaatga	taggcagtg	tctcagataa	ttcaagcctt	caaagaagac	3180
aaagcatact	cacctgaagt	agccctgaat	gaaatatgta	cgcgcatgta	tggggtggat	3240
ctagacagcg	ggctattttc	taaacggtg	gtgtctgtgt	attacgcgga	taaccactgg	3300
gataataggg	ctggagggaa	aatgttcgga	tttaaccccg	aggcagcatc	cattctagaa	3360
agaaagtatc	cattcacaaa	aggggaagtgg	aacatcaaca	agcagatctg	cgtgactacc	3420
aggaggtatg	aagcatttaa	ccctaccacc	aacatcatac	cggccaacag	gagactacca	3480
cactcattag	tggccgaaca	ccgcccagta	aaaggggaaa	gaatggaatg	gctgggttaac	3540
aagataaacg	gccaccacgt	gctcctgggtc	agtggctata	accttgcact	gcctactaag	3600
agagtcactt	gggtagcgcc	gttaggtgtc	cgcggagcgg	actacacata	caacctagag	3660
ttgggtctgc	cagcaacgct	tggtaggtat	gacctagtgg	tcataaacat	ccacacacct	3720
tttcgcatac	accattacca	acagtgcgtc	gaccacgcaa	tgaaactgca	aatgctcggg	3780
ggtgactcat	tgagactgct	caaaccgggc	ggctctctat	tgatcagagc	atatggttac	3840
gcagatagaa	ccagtgaacg	agtcactctg	gtattgggac	gcaagtttag	atcgtctaga	3900
gcgttgaaac	caccatgtgt	caccagcaac	actgagatgt	ttttcctatt	cagcaacttt	3960
gacaatggca	gaagggaattt	cacaactcat	gtcatgaaca	atcaactgaa	tgacgccttc	4020
gtaggacagg	tcacccgagc	aggatgtgca	ccgtcgtacc	gggtaaaacg	catggacatc	4080
gcgaagaacg	atgaagagtg	cgtagtcaac	gccgctaacc	ctcgcgggtt	accgggtgac	4140
ggtgtttgca	aggcagtata	caaaaaatgg	ccgagtcct	ttaagaacag	tgcaacacca	4200
gtgggaaccg	caaaaacagt	tatgtgcggt	acgtatccag	taatccacgc	tggtggacca	4260
aacttctcta	attattcgga	gtctgaaggg	gaccgggaat	tggcagctgc	ctatcgagaa	4320
gtcgaaagg	aagtaactag	gctgggagta	aatagtgtag	ctatacctct	cctctccaca	4380
ggtgtatact	caggagggaa	agacaggctg	acccagtcac	tgaaccacct	ctttacagcc	4440
atggactcga	cggatgcaga	cgtgggtcatc	tactgcgcg	acaaagaatg	ggagaagaaa	4500
atatctgagg	ccatacagat	gcggacccaa	gtagactg	tggtatgagca	catctccata	4560
gactgcgata	ttgttcgcgt	gcaccctgac	agcagcttgg	caggcagaaa	aggatacagc	4620
accacggaag	gcgcactgta	ctcatatcta	gaagggaccc	gttttcatca	gaoggtctgt	4680
gatatggcgg	agatacatat	tatgtggcca	aagcaaacag	aggccaatga	gcaagtctgc	4740
ctatatgccc	tgggggaaaag	tattgaatcg	atcaggcaga	aatgcccggt	ggatgatgca	4800
gaogcatcat	ctcccccaa	aactgtcccg	tgcttttgcc	gttacgctat	gactccagaa	4860
cgcgtcacc	ggcttcgcat	gaaccacgtc	acaagcataa	ttgtgtgttc	ttcgtttccc	4920
ctcccaaagt	acaaaataga	aggagtgcaa	aaagtcaaat	gctctaaggt	aatgctatatt	4980
gaccacaacg	tgccatcgcg	cgtaagtcca	agggaaatata	gatcttccca	ggagtctgca	5040
caggaggcga	gtacaatcac	gtcactgacg	catagtcaat	tcgacctaa	cgttgatggc	5100
gagatactgc	ccgtcccgtc	agacctggat	gctgacgccc	cagccctaga	accagcacta	5160
gacgacgggg	cgacacacac	gctgccatcc	acaaccggaa	accttgcggc	cgtgtctaga	5220
cagggcaggt	gggtatatat	tctcgtcgga	caccggtcca	ggtcatttac	aacagaagtc	5280
agtacgccag	tcagtgtctg	cgggtgaacac	cctggaggaa	gtccacgagg	agaagtgtta	5340
cccacctaag	ctggatgaag	caaaggagca	actattactt	aagaaactcc	aggagagtgc	5400
atccatggcc	aacagaagca	ggtatcagtc	gcgcaaagta	gaaaacatga	aagcagcaat	5460
catccagaga	ctaaagagag	gctgtagact	atacttaatg	tcagagaccc	caaaagtccc	5520
tacttaccgg	actacatatc	cggcgccgtg	gtactcgcct	ccgatcaacg	tcogattgtc	5580
caatcccag	tccgcagtgg	cagcatgcaa	tgagtcttta	gctagaaact	atccaactgt	5640

FIGURA 9 (continuación)

ctcatcatac	caaattaccg	acgagtatga	tgcataatcta	gacatggtgg	acgggtcggg	5700
gagttgcctg	gaccgagcga	cattcaatcc	gtcaaaactc	aggagctacc	cgaaacagca	5760
cgcttaccac	gcgcccctcca	tcagaagcgc	tgtaccgtcc	ccattccaga	acacactaca	5820
gaatgtactg	gcagcagcca	cgaaaagaaa	ctgcaacgtc	acacagatga	gggaattacc	5880
cactttggac	tcagcagtat	tcaacgtgga	gtgtttcaaa	aaattcgcat	gcaaccaaga	5940
atactgggaa	gaatttgctg	ccagccctat	taggataaca	actgagaatt	tagcaaccta	6000
tggtactaaa	ctaaaagggc	caaaagcagc	agcgtatttc	gcaaaaaccc	ataatctact	6060
gccactacag	gaagtaccaa	tggataggtt	cacagtagat	atgaaaaggg	acgtgaaggt	6120
gactcctggg	acaaagcata	cagaggaaag	acctaagggt	cagggttatac	aggcggctga	6180
acccttggcg	acagcatacc	tatgtgggat	tcacagagag	ctgggttagga	ggctgaacgc	6240
cgtcctccta	cccaatgtac	atacactatt	tgacatgtct	gccgaggatt	tcgatgccat	6300
catagccgca	cactttaagc	caggagacac	tgttttggaa	acggacatag	cctcctttga	6360
taagagggaa	gatgttcac	ttgcgcttac	tgctttgatg	ctgttagagg	atttaggggt	6420
ggatcactcc	ctgctggact	tgatagaggc	tgctttcgga	gagatttcca	gctgtcacct	6480
accgacaggt	acgcgcttca	agttcggcgc	catgatgaaa	tcaggtatgt	tcctaactct	6540
gttcgtcaac	acattgttaa	acatcaccat	cgccagccga	gtgctggaag	atcgtctgac	6600
aaaatccgcg	tgccgcccct	tcacgcgcga	cgacaacata	atacatggag	tcgtctccga	6660
tgaattgatg	gcagccagat	gtgccacttg	gatgaacatg	gaagtgaaga	tcatagatgc	6720
agttgtatcc	ttgaaagccc	cttacttttg	tggagggttt	atactgcacg	atactgtgac	6780
aggaacagct	tgacagtggt	cagaccgcgt	aaaaaggctt	tttaaactgg	gcaaacgcgt	6840
agcggcaggt	gacgaacaag	atgaagatag	aagacgagcg	ctggctgacg	aagtgatcag	6900
atggcaacga	acagggctaa	ttgatgagct	ggagaaagcg	gtatactcta	ggtacgaagt	6960
gcagggtata	tcagttgtgg	taatgtccat	ggccaccttt	gcaagctcca	gatccaactt	7020
cgagaagctc	agaggacccg	tcataaacttt	gtacgycggt	cctaaatagg	tacgcactac	7080
agctacctat	tttgacagaag	ccgacagcaa	gtatctaaac	actaatcagc	tacaatggag	7140
ttcatcccaa	cccaaacttt	ttacaatagg	aggtaccagc	ctcgaccctg	gactccgcgc	7200
cctactatcc	aagtcacacg	gcccagaccg	cgccctcaga	ggcaagctgg	gcaacttgcc	7260
cagctgatct	cagcagttaa	taaaactgaca	atgcgcgcgg	tacccaaca	gaagccacgc	7320
aggaatcgga	agaataagaa	gcaaaagcaa	aaacaacagg	cgccacaaaa	caacacaaat	7380
caaaagaagc	agccacctaa	aaagaaaccg	gctcaaaaga	aaaagaagcc	gggcccgcga	7440
gagaggatgt	gcatgaaaat	cgaaaatgat	tgtattttcg	aagtcaagca	cgaaaggtaag	7500
gtaacagggt	acgcgtgcct	ggtggggggac	aaagtaatga	aaccagcaca	cgtaaagggg	7560
accatcgata	acgcggacct	ggccaaaactg	gcctttaagc	ggtcatctaa	gtatgacctt	7620
gaatgcgcgc	agataaccgt	gcacatgaag	tccgacgctt	cgaaagttcac	ccatgagaaa	7680
ccggaggggt	actacaactg	gcaccacgga	gcagtacagt	actcaggagg	ccggttcacc	7740
atccctacag	gtgctggcaa	accagggggac	agcggcagac	cgatcttcga	caacaaggga	7800
cgcgtgggtg	ccatagtctt	aggaggagct	aatgaaggag	cccgtacagc	cctctcggtg	7860
gtgacctgga	ataaagacat	tgtcactaaa	atcacccccg	agggggccga	agagtggagt	7920
cttgccatcc	cagttatgtg	cctgttggca	aacaccacgt	ccccctgctc	ccagccccct	7980
tgcacgccct	gctgctacga	aaaggaaccg	gaggaaaccc	tacgcatgct	tgaggacaac	8040
gtcatgagac	ctgggtacta	tcagctgcta	caagcatcct	taacatgttc	tccccaccgc	8100
cagcgacgca	gcaccaagga	caacttcaat	gtctataaaag	ccacaagacc	atacttagct	8160
cactgtcccg	actgtggaga	agggcactcg	tgccatagtc	ccgtagcact	agaacgcac	8220
agaaatgaag	cgacagacgg	gacgctgaaa	atccaggtct	ccttgcaaat	cggaataaag	8280
acggatgaca	gccacgattg	gaccaagctg	cgttatatgg	acaaccacat	gccagcagac	8340
gcagagaggg	cggggctatt	tgtagaaca	tcagcaccgt	gtacgattac	tggaaacaatg	8400
ggacacttca	tcctggcccc	atgtccaaaa	ggggaaactc	tgacgggtggg	attcactgac	8460

FIGURA 9 (continuación)

agtaggaaga	ttagtcactc	atgtacgcac	ccatttcacc	acgaccctcc	tgtgataggt	8520
cggaaaaaat	tccattcccg	accgcagcac	ggtaaagagc	taccttgacg	cacgtacgtg	8580
cagagcaccg	ccgcaactac	cgaggagata	gaggtacaca	tgccccaga	caccctgat	8640
cgacattaa	tgtcacaaca	gtccggcaac	gtaaagatca	cagtcaatgg	ccagacgggtg	8700
cggtaacaagt	gtaattgcgg	tggctcaaat	gaaggactaa	caactacaga	caaagtgtatt	8760
aataaactgca	aggttgatca	atgtcatgcc	gcggtcacca	atcacaaaaa	gtggcagtat	8820
aactccctc	tgggtccgcg	taatgtctgaa	cttggggacc	gaaaaggaaa	aattcacatc	8880
ccgtttccgc	tggcaaatgt	aacatgcagg	gtgcctaaag	caaggaaccc	caccgtgacg	8940
tacgggaaaa	accaagtcac	catgtctactg	tatcctgacc	acccaacact	cctgtcctac	9000
cggaaatagg	gagaagaacc	aaactatcaa	gaagagtggg	tgatgcataa	gaaggaagtc	9060
gtgctaaccg	tgccgactga	agggctcgag	gtcacgtggg	gcaacaacga	gccgtataag	9120
tattggccgc	agttatctac	aaacggtaca	gcccattggc	acccgcatga	gataattctg	9180
tattattatg	agctgtaccc	cactatgact	gtagtagttg	tgtcagtgcc	cacgttcata	9240
ctcctgtcga	tgggtgggtat	ggcagcgggg	atgtgcatgt	gtgcacgacg	cagatgcac	9300
acaccgtatg	aactgacacc	aggagctacc	gtccctttcc	tgcttagcct	aatatgtctg	9360
atcagaacag	ctaaagcggc	cacataccaa	gaggctgcga	tatacctgtg	gaacgagcag	9420
caacctttgt	tttggctaca	agcccttatt	ccgctggcag	ccctgattgt	tctatgcaac	9480
tgtctgagac	tcttaccatg	ctgctgtaaa	acgttgctt	ttttagcgt	aatgagcgtc	9540
ggtgccca	ctgtgagcgc	gtacgaacac	gtaacagtga	tcccgaacac	ggtgggagta	9600
ccgtataaga	ctctagtcaa	tagacctggc	tacagcccca	tggtattgga	gatggaacta	9660
ctgtcagtc	ctttggagcc	aacactatcg	cttgattaca	tcacgtgcga	gtacaaaacc	9720
gtcatcccgt	ctccgtacgt	gaagtgtctg	ggtacagcag	agtgcgaagga	caaaaacct	9780
ctgtactaca	gctgtaaggt	cttcaccggc	gtctacccat	ttatgtgggg	cggcgccctac	9840
tgcttctgcg	acgtgaaaaa	cacgcagttg	agcgaagcac	acgtggagaa	gtccgaatca	9900
tgcaaaacag	aatttgcac	agcatacagg	gctcataccg	catctgcatc	agctaagctc	9960
cgcgtccttt	accaaggaaa	taacatcact	gtaactgcct	atgcaaaccg	cgaccatgcc	10020
gtcacagtta	aggacgcca	attcattgtg	gggccaatgt	cttcagcctg	gacacctttc	10080
gacaacaaaa	ttgtgggtgta	caaaggtgac	gtctataaca	tggactaccc	gccctttggc	10140
gcaggaagac	caggacaatt	tggcgatata	caaagtgcga	cacctgagag	taaagacgtc	10200
tatgctaata	cacaactgg	actgcagaga	ccggctgcgg	gtacgggtaca	cgtgccatac	10260
tctcaggcac	catctggcct	taagtattgg	ctaaaagaac	gcggggcgctc	gctgcagcac	10320
acagcaccat	ttggctgcc	aatagcaaca	aaccgggtaa	gagcggtgaa	ctgcgccgta	10380
gggaacatgc	ccatctccat	cgacataccg	gaagcggcct	tcactagggg	cgtcgacggg	10440
ccctctttaa	cggacatgtc	gtgcgaggta	ccagcctgca	cccattcctc	agactttggg	10500
ggcgtcgcca	ttattaaata	tgagccagc	aagaaaaggca	agtgtgcggg	gcattcgatg	10560
actaacgcgc	tcactattcg	ggaagctgag	atagaagttg	aagggaattc	tcagctgcaa	10620
atctctttct	cgacggcctt	agccagcgcc	gaattccgcg	tacaagtctg	ttctacacaa	10680
gtacactgtg	cagccgagtg	ccaccccccg	aaggaccaca	tagtcaacta	ccggcggtca	10740
cataccaccc	tcgggggtcca	ggacatctcc	gctacggcga	tgtcatgggt	gcagaagatc	10800
acgggaggtg	tgggactgg	tgttgctgtt	gccgcactga	ttctaactcg	ggtgctatgc	10860
gtgtcgttca	gcaggcacta	acttgacaat	taagtatgaa	ggtatatgtg	tcccctaaga	10920
gacacactgt	acatagcaaa	taatctatag	atcaaagggc	tacgcaaccc	ctgaatagta	10980
acaaaataca	aaatcactaa	aaattataaa	aacagaaaaa	tacataaata	ggtatacgtg	11040
tcccctaaga	gacacattgt	atgtagggtga	taagtataga	tcaaagggcc	gaataacccc	11100
tgaatagtaa	caaaatatga	aaatcaataa	aaatcataaa	atagaaaaac	cataaacaga	11160
agtagttcaa	agggctataa	aaccctgaa	tagtaacaaa	acataaaatt	aataaaaaatc	11220
aaatgaatac	catatgg					11237

FIGURA 10

atacccggtgc	acatgaagtc	cgacgcttcg	aagttcaccc	atgagaaacc	ggaggggtac	60
tacaactggc	accacggagc	agtacagtac	tcaggaggcc	ggttcaccat	ccctacaggt	120
gctggcaaac	caggggacag	cggcagaccg	atcttcgaca	acaagggacg	cgtgggtggc	180
atagtcttag	gaggagctaa	tgaaggagcc	cgtacagccc	tctcgggtgt	gacctggaat	240
aaagacattg	tcactaaaat	cacccccgag	ggggccgaag	agtggagtct	tgccatccca	300
ggtatgtgcc	tggtggcaaa	caccacgttc	ccctgctccc	agcccccttg	cacgccctgc	360
tgctacgaaa	aggaaccgga	ggaaacccta	cgcattgcttg	aggacaacgt	catgagacct	420
gggtactatc	agctgttaca	agcatcctta	acatgttctc	cccaccgcca	gcgacgcagc	480
accaaggaca	acttcaatgt	ctataaagcc	acaagaccat	acttagctca	ctgtcccagc	540
tgtggagaag	ggcactcgtg	ccatagtccc	gtagcactag	aacgcacag	aatgaagcg	600
acagacggga	cgtgaaaaat	ccaggtctcc	ttgcaaatcg	gaataaagac	ggatgacagc	660
cacgattgga	ccaagctgcg	ttatatggac	aaccacatgc	cagcagacgc	agagaggcg	720
gggctatttg	taagaacatc	agcaccgtgt	acgattactg	gaacaatggg	acacttcac	780
ctggcccgat	gtccaaaagg	ggaaactctg	acgggtgggt	tactgacag	taggaagatt	840
agtcactcat	gtacgcacc	atctcaccac	gaccctcctg	tgataggctg	ggaaaaattc	900
cattcccgac	cgcagcacgg	taaagagcta	ccttgacgca	cgtacgtgca	gagcaccgcc	960
gcaactaccg	aggagataga	ggtacacatg	ccccagaca	ccctgatcg	cacattaatg	1020
tcacaacagt	ccggcaacgt	aaagatcaca	gtcaatggcc	agacggtgcg	gtacaagtgt	1080
aattgcgggtg	gctcaaatga	aggactaaca	actacagaca	aagtgatata	taactgcaag	1140
ggtgatcaat	gtcatgcgc	ggtcaccaat	cacaaaaagt	ggcagtataa	ctcccctctg	1200
gtcccgcgta	atgctgaact	tggggaccga	aaaggaaaaa	ttcacatccc	gtttccgctg	1260
gcaaatgtaa	catgcagggt	gcctaaagca	aggaacccca	ccgtgacgta	cgggaaaaaac	1320
caagtcatca	tgctactgta	tcctgaccac	ccaacactcc	tgtcctaccg	gaatatggga	1380
gaagaaccaa	actatcaaga	agagtgggtg	atgcataaga	aggaagtctg	gctaaccgtg	1440
ccgactgaag	ggctcgaggt	cacgtggggc	aacaacgagc	cgtataagta	ttggccgcag	1500
ttatctacaa	acggtacagc	ccatggccac	ccgcatgaga	taattctgta	ttattatgag	1560
ctgtacccca	ctatgactgt	agtagttgtg	tcagtggcca	cgttcatact	cctgtcgatg	1620
gtgggtatgg	cagcggggat	gtgcatgcgt	gcacgacgca	gatgcatcac	accgtatgaa	1680
ctgacaccag	gagctaccgt	ccctttcctg	cttagcctaa	tatgctgcat	cagaacagct	1740
aaagcggcca	cataccaaga	ggctgcgata	tacctgtgga	acgagcagca	accttta	1797

FIGURA 11

ataccctgtgc	acatgaagtc	cgacgcttcg	aagttcaccc	atgagaaacc	ggaggggtac	60
tacaactggc	accacggagc	agtacagtac	tcaggaggcc	ggttcaccat	ccctacaggt	120
gctggcaaac	caggggacag	cggcagaccg	atcttcgaca	acaagggacg	cgtggtggcc	180
atagtcttag	gaggagctaa	tgaaggagcc	cgtacagccc	tctcgggtgt	gacctggaat	240
aaagacattg	tcactaaaa	cacccccgag	ggggccgaag	agtggagtct	tgccatccca	300
gttatgtgcc	tggtggcaaa	caccacgttc	ccctgctccc	agcccccttg	cacgccctgc	360
tgctacgaaa	aggaaccgga	ggaaacccta	cgcagtcttg	aggacaacgt	catgagacct	420
gggtactatc	agctgtetaca	agcatcctta	acatgttctc	cccaccgcca	gcgacgcagc	480
accaaggaca	acttcaatgt	ctataaagcc	acaagaccat	acttagctca	ctgtcccgc	540
tgtggagaag	ggcactcgtg	ccatagctcc	gtagcactag	aacgcatacag	aaatgaagcg	600
acagacggga	cgtgaaaaat	ccaggtctcc	ttgcaaatcg	gaataaagac	ggatgacagc	660
cacgattgga	ccaagctgcg	ttatatggac	aaccacatgc	cagcagacgc	agagagggcg	720
gggctatttg	taagaacatc	agcacctgtg	acgattactg	gaacaatggg	acacttcac	780
ctggcccgat	gtccaaaagg	ggaaactctg	acggtgggat	tactgacag	taggaagatt	840
agtcactcat	gtacgcaccc	atttcaccac	gacctcctg	tgataggtcg	ggaaaaattc	900
cattcccgc	cgcagcacgg	taaagagcta	ccttgcagca	cgtacgtgca	gagcaccgcc	960
gcaactaccg	aggagataga	ggtacacatg	ccccagaca	cccctgatcg	cacattaatg	1020
tcacaacagt	cgggcaacgt	aaagatcaca	gtcaatggcc	agacgggtcg	gtacaagtgt	1080
aattgcggtg	gctcaaatga	aggactaaca	actacagaca	aagtgattaa	taactgcaag	1140
gttgatcaat	gtcatgcgcg	ggtcaccaat	cacaaaaagt	ggcagtataa	ctcccctctg	1200
gtcccgcgta	atgctgaact	tggggaccga	aaaggaaaaa	ttcacatccc	gtttccgctg	1260
gcaaatgtaa	catgcagggt	gcctaaagca	aggaaaccca	ccgtgacgta	cgggaaaaac	1320
caagtcatca	tgtactgta	tcctgaccac	ccaacactcc	tgtcctaccg	gaatatggga	1380
gaagaaccaa	actatcaaga	agagtgggtg	atgcataaga	aggaagtctg	gctaaccgtg	1440
ccgactgaag	ggctcgaggt	cacgtggggc	aacaacgagc	cgtataagta	ttggccgcag	1500
ttatctacaa	acggtacagc	ccatggccac	ccgcatgaga	taattctgta	ttattatgag	1560
ctgtacccca	ctatgactgt	agtagttgtg	tcagtggcca	cgttcatact	cctgtcgatg	1620
gtgggtatgg	cagcggggat	gtgcatgtgt	gcacgacgca	gatgcatcac	accgtatgaa	1680
ctgacaccag	gagctaccgt	ccctttcctg	cttagcctaa	tatgctgcat	cagaacagct	1740
aaagcggcca	cataccaaga	ggctgcgata	tacctgtgga	acgagcagca	accttta	1797

FIGURA 12

ataccctgtgc	acatgaagtc	cgacgcttcg	aagttcaccc	atgagaaacc	ggaggggtac	60
tacaactggc	accacggagc	agtacagtac	tcaggaggcc	ggttcacccat	ccctacaggt	120
gctggcaaac	caggggacag	cggcagaccg	atcttcgaca	acaagggacg	cgtgggtggcc	180
atagtcttag	gaggagctaa	tgaaggagcc	cgtacagccc	tctcgggtggt	gacctggaat	240
aaagacattg	tcactaaaat	cacccccgag	ggggccgaag	agtggagtct	tgccatccca	300
gttatgtgcc	tggtggcaaa	caccacgttc	ccctgctccc	agcccccttg	cacgcccctgc	360
tgctacgaaa	aggaaccgga	ggaaacccta	cgcattgctg	aggacaacgt	catgagacct	420
gggtactatc	agctgctaca	agcatcctta	acatgttctc	cccaccgcca	gcgacgcagc	480
accaaggaca	acttcaatgt	ctataaagcc	acaagaccat	acttagctca	ctgtcccgac	540
tgtggagaag	ggcactcgtg	ccatagtccc	gtagcactag	aacgcatacag	aaatgaagcg	600
acagacggga	cgtgaaaaat	ccaggtctcc	ttgcaaatcg	gaataaagac	ggatgacagc	660
cagatttgga	ccaagctgcg	ttatatggac	aaccacatgc	cagcagacgc	agagagggcg	720
gggctatctg	taagaacatc	agcacctgtg	acgattactg	gaacaatggg	acacttcac	780
ctggcccgat	gtccaaaagg	ggaaactctg	acgggtgggat	tcactgacag	taggaagatt	840
agtcactcat	gtacgcaccc	atttcaccac	gacctcctg	tgataggctcg	ggaaaaattc	900
cattcccgcg	cgcagcacgg	taaagagcta	ccttgacgca	cgtacgtgca	gagcaccgcc	960
gcaactaccg	aggagataga	ggtacacatg	ccccagaca	cccctgatcg	cacattaatg	1020
tcacaacagt	ccggcaacgt	aaagatcaca	gtcaatggcc	agacgggtgcg	gtacaagtgt	1080
aattgcggtg	gctcaaatga	aggactaaca	actacagaca	aagtgattaa	taactgcaag	1140
gttgatcaat	gtcatgccgc	ggtcaccaat	cacaaaaagt	ggcagtataa	ctccccctctg	1200
gtcccgcgta	atgctgaact	tggggaccga	aaaggaaaaa	ttcacatccc	gtttccgctg	1260
gcaaatgtaa	catgcagggg	gcctaaagca	aggaacccca	ccgtgacgta	cgggaaaaaac	1320
caagtcacat	tgctactgta	tcctgaccac	ccaacactcc	tgctcctaccg	gaatatggga	1380
gaagaaccaa	actatcaaga	agagtgggtg	atgcataaga	aggaagtctg	gctaaccgtg	1440
ccgactgaag	ggctcgaggt	cacgtggggc	aacaacgagc	cgtataagta	ttggccgcag	1500
ttatctacaa	acggtacagc	ccatggccac	ccgcacgaga	taattctgta	ttattatgag	1560
ctgtacccca	ctatgactgt	agtagttgtg	tcagtggcca	cgttcatact	cctgtcgatg	1620
gtgggtatgg	cagcggggat	gtgcatgtgt	gcacgacgca	gatgcatac	accgtatgaa	1680
ctgacaccag	gagctaccgt	ccctttcctg	cttagcctaa	tatgctgcat	cagaacagct	1740
aaagcggcca	cataccaaga	ggctgcgata	tacctgtgga	acgagcagca	accttta	1797

FIGURA 13

ataccctgtgc	acatgaagtc	cgacgcttcg	aagttcaccc	atgagaaacc	ggaggggtac	60
tacaactggc	accacggagc	agtacagtac	tcaggaggcc	gggtcaccat	ccctacaggt	120
gctggcaaac	caggggacag	cggcagaccg	atcttcgaca	acaagggacg	cgtgggtggc	180
atagtcttag	gaggagctaa	tgaaggagcc	cgtacagccc	tctcgggtgt	gacctggaat	240
aaagacattg	tcactaaaaat	cacccccgag	ggggccgaag	agtggagtct	tgccatccca	300
gttatgtgcc	tgttggcaaa	caccacgttc	ccctgctccc	agcccccttg	cacgccctgc	360
tgctacgaaa	aggaaccgga	ggaaacccta	cgcattgctg	aggacaacgt	catgagacct	420
gggtactatc	agctgctaca	agcatcctta	acatgtttct	cccaccgcca	gcgacgcagc	480
accaaggaca	acttcaatgt	ctataaaagcc	acaagaccat	acttagctca	ctgtcccgcg	540
tgtggagaag	ggcactcgtg	ccatagtccc	gtagcactag	aacgcattcag	aatgaagcg	600
acagacggga	cgtgaaaaat	ccaggtctcc	ttgcaaatcg	gaataaagac	ggatgacagc	660
cacgattgga	ccaagctgcg	ttatatggac	aaccacatgc	cagcagacgc	agagagggcg	720
gggctatttg	taagaacatc	agcacogtgt	acgattactg	gaacaatggg	acacttcctc	780
ctggccccgat	gtccaaaagg	ggaaaactctg	acggtgggat	tcaactgacag	taggaagatt	840
agtcactcat	gtacgcaccc	atctcaccac	gacctcctg	tgataggtcg	ggaaaaattc	900
cattcccgcg	cgcagcacgg	taaagagata	ccttgacgca	cgtacgtgca	gagcaccgcc	960
gcaactaccg	aggagataga	ggtacacatg	ccccagaca	cccctgatcg	cacattaatg	1020
tcacaacagt	ccggcaacgt	aaagatcaca	gtcaatggcc	agacgggtcg	gtacaagtgt	1080
aattgcgggtg	gctcaaatga	aggactaaca	actacagaca	aagtgattaa	taactgcaag	1140
gttgatcaat	gtcatgccgc	ggtcaccaat	cacaaaaagt	ggcagtataa	ctccccctcg	1200
gtcccgcgta	atgctgaact	tggggaccga	aaaggaaaaa	ttcacatccc	gtttccgctg	1260
gcaaatgtaa	catgcagggt	gcctaaagca	aggaacccca	ccgtgacgta	cgggaaaaac	1320
caagtcatca	tgctactgta	tcctgaccac	ccaacactcc	tgctctaccg	gaatatggga	1380
gaagaaccaa	actatcaaga	agagtgggtg	atgcataaga	aggaagtctg	gctaaccgtg	1440
ccgactgaag	ggctcgagggt	cacgtggggc	aacaacgagc	cgtataagta	ttggccgcag	1500
ttatctacaa	acggtacagc	ccatggccac	ccgcatgaga	taattctgta	ttattatgag	1560
ctgtacccca	ctatgactgt	agtagttgtg	tcagtggcca	cgttcatact	cctgtcgatg	1620
gtgggtatgg	cagcggggat	gtgcatgtgt	gcacgacgca	gatgcatcac	accgtatgaa	1680
ctgacaccag	gagctaccgt	ccctttcctg	cttagcctaa	tatgctgcat	cagaacagct	1740
aaagcggcca	cataccaaga	ggctgcgata	tacctgtgga	acgagcagca	accttta	1797

FIGURA 14

gacaacttca	atgtctataa	agccacaaga	ccatacttag	ctcactgtcc	cgactgtgga	60
gaagggcact	cgtgccatag	tcccgtagca	ctagaacgca	tcagaaatga	agcgacagac	120
gggacgctga	aaatccagggt	ctccttgcaa	atcggaataa	agacggatga	cagccacgat	180
tggaccaagc	tgcgttatat	ggacaaccac	atgccagcag	acgcagagag	ggcggggcta	240
tttghtaagaa	catcagcacc	gtgtacgatt	actggaacaa	tgggacactt	catcctggcc	300
cgatgtccaa	aaggggaaac	tctgacggtg	ggattcactg	acagtaggaa	gattagtcac	360
tcatgtacgc	acccatttca	ccacgaccct	cctgtgatag	gtcgggaaaa	attccattcc	420
cgaccgcagc	acggtaaaga	gctaccttgc	agcacgtacg	tgcagagcac	cgccgcaact	480
accgaggaga	tagaggtaca	catgccccca	gacacccctg	atcgcacatt	aatgtcacia	540
cagtccggca	acgtaaagat	cacagtcaat	ggccagacgg	tgcggtacaa	gtgtaattgc	600
ggtggctcaa	atgaaggact	aacaactaca	gacaaagtga	ttaataactg	caaggttgat	660
caatgtcatg	ccgcggtcac	caatcacaaa	aagtggcagt	ataactcccc	tctggtcccg	720
cgtaatgctg	aacttgggga	ccgaaaagga	aaaattcaca	tcccgtttcc	gctggcaaat	780
gtaacatgca	gggtgcctaa	agcaaggaac	cccaccgtga	cgtacgggaa	aaaccaagtc	840
atcatgtcac	tgtatcctga	ccacccaaca	ctcctgtcct	accggaatat	gggagaagaa	900
ccaaactatc	aagaagagtg	ggtgatgcat	aagaaggaaag	tcgtgctaac	cgtgccgact	960
gaagggctcg	aggtcacgtg	gggcaacaac	gagccgtata	agtattggcc	gcagttatct	1020
acaaacggta	cagcccatgg	ccaccgcgat	gagataattc	tgtattatta	tgagctgtac	1080
cccactatga	ct					1092

FIGURA 15

gacaacttca	atgtctataa	agccacaaga	ccatacttag	ctcactgtcc	cgactgtgga	60
gaagggcact	cgtgccatag	tcccgtagca	ctagaacgca	tcagaaatga	agcgacagac	120
gggacgctga	aaatccagggt	ctccttgcaa	atcggaataa	agacggatga	cagccacgat	180
tggaccaagc	tgcgttatat	ggacaaccac	atgccagcag	acgcagagag	ggcggggcta	240
tttghtaagaa	catcagcacc	gtgtacgatt	actggaacaa	tgggacactt	catcctggcc	300
cgatgtccaa	aaggggaaac	tctgacggtg	ggattcactg	acagtaggaa	gattagtcac	360
tcatgtacgc	acccatttca	ccacgaccct	cctgtgatag	gtcgggaaaa	attccattcc	420
cgaccgcagc	acggtaaaga	gctaccttgc	agcacgtacg	tgcagagcac	cgccgcaact	480
accgaggaga	tagaggtaca	catgccccca	gacacccctg	atcgcacatt	aatgtcacia	540
cagtccggca	acgtaaagat	cacagtcaat	ggccagacgg	tgcggtacaa	gtgtaattgc	600
ggtggctcaa	atgaaggact	aacaactaca	gacaaagtga	ttaataactg	caaggttgat	660
caatgtcatg	ccgcggtcac	caatcacaaa	aagtggcagt	ataactcccc	tctggtcccg	720
cgtaatgctg	aacttgggga	ccgaaaagga	aaaattcaca	tcccgtttcc	gctggcaaat	780
gtaacatgca	gggtgcctaa	agcaaggaac	cccaccgtga	cgtacgggaa	aaaccaagtc	840
atcatgtcac	tgtatcctga	ccacccaaca	ctcctgtcct	accggaatat	gggagaagaa	900
ccaaactatc	aagaagagtg	ggtgatgcat	aagaaggaaag	tcgtgctaac	cgtgccgact	960
gaagggctcg	aggtcacgtg	gggcaacaac	gagccgtata	agtattggcc	gcagttatct	1020
acaaacggta	cagcccatgg	ccaccgcgat	gagataattc	tgtattatta	tgagctgtac	1080
cccactatga	ct					1092



FIGURA 16

gacaacttca	atgtctataa	agccacaaga	ccatacttag	ctcactgtcc	cgactgtgga	60
gaagggcact	cgtgccatag	tcccgtagca	ctagaacgca	tcagaaatga	agcgacagac	120
gggacgctga	aaatccagggt	ctccttgcaa	atcggaataa	agacggatga	cagccacgat	180
tggaccaagc	tgcgttatat	ggacaaccac	atgccagcag	acgcagagag	ggcggggcta	240
tttghtaagaa	catcagcacc	gtgtacgatt	actggaacaa	tgggacactt	catcctggcc	300
cgatgtccaa	aaggggaaac	tctgacgggtg	ggattcactg	acagtaggaa	gattagtcac	360
tcatgtacgc	acccattttca	ccacgaccct	cctgtgatag	gtcgggaaaa	attccattcc	420
cgaccgcagc	acggtaaaga	gctaccttgc	agcacgtacg	tgcagagcac	cgccgcaact	480
accgaggaga	tagagggtaca	catgccccca	gacaccctg	atcgacacatt	aatgtcacia	540
cagtccggca	acgtaaaagat	cacagtcaat	ggccagacgg	tgcgggtacaa	gtgtaattgc	600
ggtgggtctca	atgaaggact	aacaactaca	gacaaagtga	ttaataactg	caaggttgat	660
caatgtcatg	ccgcgggtcac	caatcacaaa	aagtggcagt	ataactcccc	tctgggtccc	720
cgtaatgctg	aacttggggga	ccgaaaagga	aaaattcaca	tcccgtttcc	gctgggcaaat	780
gtaacatgca	gggtgcctaa	agcaaggaac	cccaccgtga	cgtacgggaa	aaaccaagtc	840
atcatgtctac	tgtatcctga	ccaccaaca	ctcctgtcct	accggaatat	gggagaagaa	900
ccaaactatc	aagaagagtg	ggtgatgcat	aagaagggaag	tcgtgctaac	cgtgccgact	960
gaagggctcg	aggtcacgtg	gggcaacaac	gagccgtata	agtattggcc	gcagttatct	1020
acaaacggta	cagcccatgg	ccaccgcac	gagataattc	tgtattatta	tgagctgtac	1080
cccactatga	ct					1092

FIGURA 17

gacaacttca	atgtctataa	agccacaaga	ccatacttag	ctcactgtcc	cgactgtgga	60
gaagggcact	cgtgccatag	tcccgtagca	ctagaacgca	tcagaaatga	agcgacagac	120
gggacgctga	aaatccagggt	ctccttgcaa	atcggaataa	agacggatga	cagccacgat	180
tggaccaagc	tgcgttatat	ggacaaccac	atgccagcag	acgcagagag	ggcggggcta	240
tttghtaagaa	catcagcacc	gtgtacgatt	actggaacaa	tgggacactt	catcctggcc	300
cgatgtccaa	aaggggaaac	tctgacgggtg	ggattcactg	acagtaggaa	gattagtcac	360
tcatgtacgc	acccattttca	ccacgaccct	cctgtgatag	gtcgggaaaa	attccattcc	420
cgaccgcagc	acggtaaaga	gataccttgc	agcacgtacg	tgcagagcac	cgccgcaact	480
accgaggaga	tagagggtaca	catgccccca	gacaccctg	atcgacacatt	aatgtcacia	540
cagtccggca	acgtaaaagat	cacagtcaat	ggccagacgg	tgcgggtacaa	gtgtaattgc	600
ggtgggtctca	atgaaggact	aacaactaca	gacaaagtga	ttaataactg	caaggttgat	660
caatgtcatg	ccgcgggtcac	caatcacaaa	aagtggcagt	ataactcccc	tctgggtccc	720
cgtaatgctg	aacttggggga	ccgaaaagga	aaaattcaca	tcccgtttcc	gctgggcaaat	780
gtaacatgca	gggtgcctaa	agcaaggaac	cccaccgtga	cgtacgggaa	aaaccaagtc	840
atcatgtctac	tgtatcctga	ccaccaaca	ctcctgtcct	accggaatat	gggagaagaa	900
ccaaactatc	aagaagagtg	ggtgatgcat	aagaagggaag	tcgtgctaac	cgtgccgact	960
gaagggctcg	aggtcacgtg	gggcaacaac	gagccgtata	agtattggcc	gcagttatct	1020
acaaacggta	cagcccatgg	ccaccgcac	gagataattc	tgtattatta	tgagctgtac	1080
cccactatga	ct					1092

FIGURA 18

IPVHMKSDAS	KFTHEKPEGY	YNWHHGAVQY	SGGRFTIPTG	AGKPGDSGRP	IFDNKGRVVA	60
IVLGGANEGA	RTALSVVTWN	KDIVTKITPE	GAEWLSLAIP	VMCLLANTTF	PCSQPPCTPC	120
CYEKEPEETL	RMLEDNVMRP	GYVQLLQASL	TCSPHRQRRS	TKDNFNVYKA	TRPYLAHCPD	180
CGEGHSCHSP	VALERIRNEA	TDGTLKIQVS	LQIGIKTDDS	HDWTKLRYMD	NHMPADAERA	240
GLFVRTSAPC	TITGTMGHFI	LARCPKGETL	TVGFTDSRKI	SHSCTHPFHH	DPPVIGREKF	300
HSRPQH GKEL	PCSTYVQSTA	ATTEEIEVHM	PPDTPDRTLM	SQQSGNVKIT	VNGQTVRYKC	360
NCGGSNEGLT	TTDKVINNCK	VDQCHAAVTN	HKKWQYNSPL	VPRNAELGDR	KGKIHIPFPL	420
ANVTCRVPKA	RNPTVTYGKN	QVIMLLYPDH	PTLLSYRNMG	EEPNYQEEWV	MHKKEVVLTV	480
PTEGLEVTWG	NNEPYKYWPQ	LSTNGTAHGH	PHEIILYFFE	LYPTMTVVVV	SVATFILLSM	540
VGMAAGMCMR	ARRRCITPYE	LTPGATVPFL	LSLICCIRTA	KAATYQEAAL	YLWNEQQPL	599

FIGURA 19

IPVHMKSDAS	KFTHEKPEGY	YNWHHGAVQY	SGGRFTIPTG	AGKPGDSGRP	IFDNKGRVVA	60
IVLGGANEGA	RTALSVVTWN	KDIVTKITPE	GAEWLSLAIP	VMCLLANTTF	PCSQPPCTPC	120
CYEKEPEETL	RMLEDNVMRP	GYVQLLQASL	TCSPHRQRRS	TKDNFNVYKA	TRPYLAHCPD	180
CGEGHSCHSP	VALERIRNEA	TDGTLKIQVS	LQIGIKTDDS	HDWTKLRYMD	NHMPADAERA	240
GLFVRTSAPC	TITGTMGHFI	LARCPKGETL	TVGFTDSRKI	SHSCTHPFHH	DPPVIGREKF	300
HSRPQH GKEL	PCSTYVQSTA	ATTEEIEVHM	PPDTPDRTLM	SQQSGNVKIT	VNGQTVRYKC	360
NCGGSNEGLT	TTDKVINNCK	VDQCHAAVTN	HKKWQYNSPL	VPRNAELGDR	KGKIHIPFPL	420
ANVTCRVPKA	RNPTVTYGKN	QVIMLLYPDH	PTLLSYRNMG	EEPNYQEEWV	MHKKEVVLTV	480
PTEGLEVTWG	NNEPYKYWPQ	LSTNGTAHGH	PHEIILYFFE	LYPTMTVVVV	SVATFILLSM	540
VGMAAGMCMC	ARRRCITPYE	LTPGATVPFL	LSLICCIRTA	KAATYQEAAL	YLWNEQQPL	599

FIGURA 20

IPVHMKSDAS	KFTHEKPEGY	YNWHHGAVQY	SGGRFTIPTG	AGKPGDSGRP	IFDNKGRVVA	60
IVLGGANEGA	RTALSVVTWN	KDIVTKITPE	GAEWLSLAIP	VMCLLANTTF	PCSQPPCTPC	120
CYEKEPEETL	RMLEDNVMRP	GYVQLLQASL	TCSPHRQRRS	TKDNFNVYKA	TRPYLAHCPD	180
CGEGHSCHSP	VALERIRNEA	TDGTLKIQVS	LQIGIKTDDS	HDWTKLRYMD	NHMPADAERA	240
GLFVRTSAPC	TITGTMGHFI	LARCPKGETL	TVGFTDSRKI	SHSCTHPFHH	DPPVIGREKF	300
HSRPQH GKEL	PCSTYVQSTA	ATTEEIEVHM	PPDTPDRTLM	SQQSGNVKIT	VNGQTVRYKC	360
NCGGSNEGLT	TTDKVINNCK	VDQCHAAVTN	HKKWQYNSPL	VPRNAELGDR	KGKIHIPFPL	420
ANVTCRVPKA	RNPTVTYGKN	QVIMLLYPDH	PTLLSYRNMG	EEPNYQEEWV	MHKKEVVLTV	480
PTEGLEVTWG	NNEPYKYWPQ	LSTNGTAHGH	PHEIILYFFE	LYPTMTVVVV	SVATFILLSM	540
VGMAAGMCMC	ARRRCITPYE	LTPGATVPFL	LSLICCIRTA	KAATYQEAAL	YLWNEQQPL	599

**FIGURA 21**

IPVHMKS	DAS	KFTHEK	PEGY	YNWHHG	AVQY	SGGRFT	TIPTG	AGKPGD	SGRP	IFDNKGR	VVA	60
IVLGGAN	EGA	RTALSV	VTWN	KDIVTK	ITPE	GAEW	SLAIP	VMCLLAN	TTF	PCSQPP	CCTPC	120
CYEKEPE	EETL	RMLEDN	VMRP	GYQLLQ	ASL	TCS	PHRQRRS	TKDNFNV	YKA	TRPYLAH	CPD	180
CGEGH	SCHSP	VALERIR	NEA	TDGTLK	IQVS	LQIGIK	TDDS	HDWTKLR	YMD	NHMPADA	AERA	240
GLFVRTS	SAPC	TITGTM	GHFI	LARCPK	GETL	TVGF	TDSRKI	SHSCTH	PFHH	DPPVIGR	EKF	300
HSRPOHG	KEI	PCSTYV	QSTA	ATTEEIE	VHM	PPDTPD	RTL	SQQSGN	VKIT	VNGQTV	RYKC	360
NCGGS	NEGLT	TTDKVIN	NCK	VDQCHAA	AVTN	HKKWQY	NSPL	VPRNAEL	GDR	KGKIHIP	FFPL	420
ANVTCRV	PKA	RNPTVT	YGN	QVIMLL	YPDH	PTLLSYR	NMG	EEPNYQE	EEV	MHKKEV	VLT	480
PTEGLEV	TWG	NNEPYK	YWPQ	LSTNGTA	HGH	PHEIILY	YYYE	LYPTMT	VVVV	SVATFILL	SM	540
VGMAAGM	CMC	ARRRCIT	PYE	LTPGATV	PFL	LSLICCI	RTA	KAATYQE	AAI	YLWNEQ	QPL	599

**FIGURA 22**

DNFNVYK	ATR	PYLAHCP	DCG	EGHSCH	SVA	LERIRNE	ATD	GTLKIQV	SLQ	IGIKTDD	SHD	60
WTKLR	YMDNH	MPADAER	AGL	FVRTS	APCTI	TGTMGH	FILA	RCPKGET	TLTV	GFTDSR	KISH	120
SCTHP	PFHDP	PVIGREK	FHS	RPQHGK	ELPC	STYVQ	STAAT	TEEIEV	HMP	DTPTDR	TLMSQ	180
QSGNVK	ITVN	GQTVRYK	CNC	GGSNEL	TTT	DKVIN	NCKVD	QCHAAV	TNKH	KWQYNS	PLVP	240
RNAELG	DRKG	KIHIPF	PLAN	VTCRV	PKARN	PTVTY	GKNQV	IMLLYP	DHPT	LLSYRNM	GEE	300
PNYQE	EWVMH	KKEVVLT	VP	EGLEV	TWGN	EPYKYW	PQLS	TNGTAH	GHPH	EIILY	YELY	360
PTMT												364

**FIGURA 23**

DNFNVYK	ATR	PYLAHCP	DCG	EGHSCH	SVA	LERIRNE	ATD	GTLKIQV	SLQ	IGIKTDD	SHD	60
WTKLR	YMDNH	MPADAER	AGL	FVRTS	APCTI	TGTMGH	FILA	RCPKGET	TLTV	GFTDSR	KISH	120
SCTHP	PFHDP	PVIGREK	FHS	RPQHGK	ELPC	STYVQ	STAAT	TEEIEV	HMP	DTPTDR	TLMSQ	180
QSGNVK	ITVN	GQTVRYK	CNC	GGSNEL	TTT	DKVIN	NCKVD	QCHAAV	TNKH	KWQYNS	PLVP	240
RNAELG	DRKG	KIHIPF	PLAN	VTCRV	PKARN	PTVTY	GKNQV	IMLLYP	DHPT	LLSYRNM	GEE	300
PNYQE	EWVMH	KKEVVLT	VP	EGLEV	TWGN	EPYKYW	PQLS	TNGTAH	GHPH	EIILY	YELY	360
PTMT												364

FIGURA 24

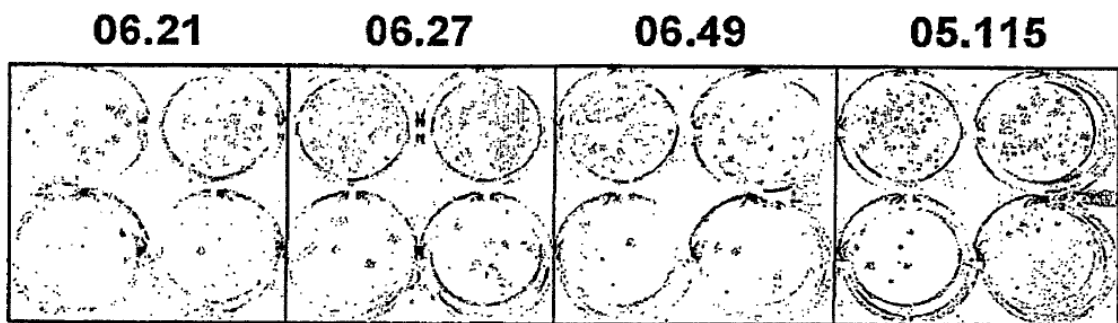
DNFNVYKATR	PYLAHCPDCG	EGHSCHSPVA	LERIRNEATD	GTLKIQVSLQ	IGIKTDDSHD	60
WTKLRYMDNH	MPADAERAGL	FVRTSAPCTI	TGTMGHFILA	RCPKGETLTV	GFTDSRKISH	120
SCTHPFHHDP	PVIGREKFHS	RPQHGKELPC	STYVQSTAAT	TEEIEVHMPP	DTPDRTLMSQ	180
QSGNVKITVN	GQTVRYKCNC	GGsNEGLTTT	DKVINNCKVD	QCHAAVTNHK	KWQYNSPLVP	240
RNAELGDRKG	KIHIPFPLAN	VTCRVPKARN	PTVTYGKNQV	IMLLYPDHPT	LLSYRNMGEE	300
PNYQEEWVMH	KKEVVLTVPT	EGLEVWGN	EPYKYWPQLS	TNGTAHGHPH	EIILYYYELY	360
PTMT						364

FIGURA 25

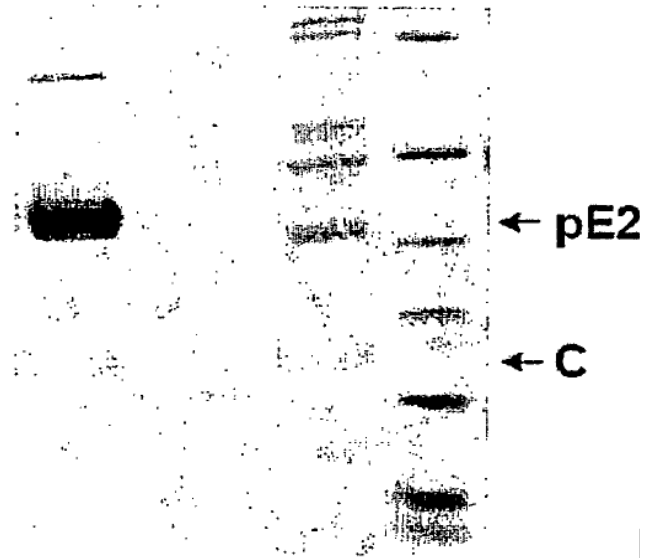
DNFNVYKATR	PYLAHCPDCG	EGHSCHSPVA	LERIRNEATD	GTLKIQVSLQ	IGIKTDDSHD	60
WTKLRYMDNH	MPADAERAGL	FVRTSAPCTI	TGTMGHFILA	RCPKGETLTV	GFTDSRKISH	120
SCTHPFHHDP	PVIGREKFHS	RPQHGKEIPC	STYVQSTAAT	TEEIEVHMPP	DTPDRTLMSQ	180
QSGNVKITVN	GQTVRYKCNC	GGsNEGLTTT	DKVINNCKVD	QCHAAVTNHK	KWQYNSPLVP	240
RNAELGDRKG	KIHIPFPLAN	VTCRVPKARN	PTVTYGKNQV	IMLLYPDHPT	LLSYRNMGEE	300
PNYQEEWVMH	KKEVVLTVPT	EGLEVWGN	EPYKYWPQLS	TNGTAHGHPH	EIILYYYELY	360
PTMT						364



FIGURA 27



**FIGURA 28**



**FIGURA 29**

**Cepas de CHIKV**

06-27	GACAACTTCAATGTCTATAGCCACAAGACCATACTTAGCTCAGTGTCCCG
06-49	GACAACTTCAATGTCTATAGCCACAAGACCATACTTAGCTCAGTGTCCCG
05-115	GACAACTTCAATGTCTATAGCCACAAGACCATACTTAGCTCAGTGTCCCG
06-21	GACAACTTCAATGTCTATAGCCACAAGACCATACTTAGCTCAGTGTCCCG
06-27	ACTGTGGAGAAAGGGCACTCGTGCCTAGTCCCGTAGCACTAGAACGCATCAGAAATGAAG
06-49	ACTGTGGAGAAAGGGCACTCGTGCCTAGTCCCGTAGCACTAGAACGCATCAGAAATGAAG
05-115	ACTGTGGAGAAAGGGCACTCGTGCCTAGTCCCGTAGCACTAGAACGCATCAGAAATGAAG
06-21	ACTGTGGAGAAAGGGCACTCGTGCCTAGTCCCGTAGCACTAGAACGCATCAGAAATGAAG
06-27	CGACAGACGGGACGCTGAAAATCCAGGTCTCCTTGCAAATCGGAATAAAGACGGATGACA
06-49	CGACAGACGGGACGCTGAAAATCCAGGTCTCCTTGCAAATCGGAATAAAGACGGATGACA
05-115	CGACAGACGGGACGCTGAAAATCCAGGTCTCCTTGCAAATCGGAATAAAGACGGATGACA
06-21	CGACAGACGGGACGCTGAAAATCCAGGTCTCCTTGCAAATCGGAATAAAGACGGATGACA
06-27	GCCACGATTGACCAAGCTGCGTTATATGACAAACCAATGCCAGCAGACGCAGAGAGGG
06-49	GCCACGATTGACCAAGCTGCGTTATATGACAAACCAATGCCAGCAGACGCAGAGAGGG
05-115	GCCACGATTGACCAAGCTGCGTTATATGACAAACCAATGCCAGCAGACGCAGAGAGGG
06-21	GCCACGATTGACCAAGCTGCGTTATATGACAAACCAATGCCAGCAGACGCAGAGAGGG
06-27	CGGGGCTATTGTAAAGAACATCAGCACCGGTGTACGATTACTGGAACAATGGGACACTTCA
06-49	CGGGGCTATTGTAAAGAACATCAGCACCGGTGTACGATTACTGGAACAATGGGACACTTCA
05-115	CGGGGCTATTGTAAAGAACATCAGCACCGGTGTACGATTACTGGAACAATGGGACACTTCA
06-21	CGGGGCTATTGTAAAGAACATCAGCACCGGTGTACGATTACTGGAACAATGGGACACTTCA
06-27	TCCTGGCCCGATGTCCAAAAGGGGAACTCTGACGGTGGGATTCACTGACAGTAGGAAGA
06-49	TCCTGGCCCGATGTCCAAAAGGGGAACTCTGACGGTGGGATTCACTGACAGTAGGAAGA
05-115	TCCTGGCCCGATGTCCAAAAGGGGAACTCTGACGGTGGGATTCACTGACAGTAGGAAGA
06-21	TCCTGGCCCGATGTCCAAAAGGGGAACTCTGACGGTGGGATTCACTGACAGTAGGAAGA
06-27	TTAGTCACTCATGTACGACCCATTTCACCAACACCCCTCCTGTGATAGGTCCGGAAAAAT
06-49	TTAGTCACTCATGTACGACCCATTTCACCAACACCCCTCCTGTGATAGGTCCGGAAAAAT
05-115	TTAGTCACTCATGTACGACCCATTTCACCAACACCCCTCCTGTGATAGGTCCGGAAAAAT
06-21	TTAGTCACTCATGTACGACCCATTTCACCAACACCCCTCCTGTGATAGGTCCGGAAAAAT
06-27	TCCATTCGCCGACCGCAGCAGGTAAAGAGCTACCTTGCAGCACGTACGTGCRAGACACCG
06-49	TCCATTCGCCGACCGCAGCAGGTAAAGAGCTACCTTGCAGCACGTACGTGCRAGACACCG
05-115	TCCATTCGCCGACCGCAGCAGGTAAAGAGCTACCTTGCAGCACGTACGTGCRAGACACCG
06-21	TCCATTCGCCGACCGCAGCAGGTAAAGAGCTACCTTGCAGCACGTACGTGCRAGACACCG
06-27	CCGCAACTACCGAGGAGATAGAGGTACACATGCCCGGACACCCCTGATCGCAGATTAA
06-49	CCGCAACTACCGAGGAGATAGAGGTACACATGCCCGGACACCCCTGATCGCAGATTAA
05-115	CCGCAACTACCGAGGAGATAGAGGTACACATGCCCGGACACCCCTGATCGCAGATTAA
06-21	CCGCAACTACCGAGGAGATAGAGGTACACATGCCCGGACACCCCTGATCGCAGATTAA
06-27	TGTCAACAAGTCCGSCAACGTAAAGATCACAGTCAATGGCCAGACGGTGCCTGACAGT
06-49	TGTCAACAAGTCCGSCAACGTAAAGATCACAGTCAATGGCCAGACGGTGCCTGACAGT
05-115	TGTCAACAAGTCCGSCAACGTAAAGATCACAGTCAATGGCCAGACGGTGCCTGACAGT
06-21	TGTCAACAAGTCCGSCAACGTAAAGATCACAGTCAATGGCCAGACGGTGCCTGACAGT



**FIGURA 29 (continuación)**

06-27 GTAAATTGCGSTGGCTCAATGAAGGACTAACAACCTACAGACAAAGTGATTAATACTGCA  
 06-49 GTAAATTGCGSTGGCTCAATGAAGGACTAACAACCTACAGACAAAGTGATTAATACTGCA  
 05-115 GTAAATTGCGSTGGCTCAATGAAGGACTAACAACCTACAGACAAAGTGATTAATACTGCA  
 06-21 GTAAATTGCGSTGGCTCAATGAAGGACTAACAACCTACAGACAAAGTGATTAATACTGCA  
  
 06-27 AGGTTGATCAATGTGATGCCGCGGTCAACCAATCACAAAAGTGSCAGTATAACTCCCCCTC  
 06-49 AGGTTGATCAATGTGATGCCGCGGTCAACCAATCACAAAAGTGSCAGTATAACTCCCCCTC  
 05-115 AGGTTGATCAATGTGATGCCGCGGTCAACCAATCACAAAAGTGSCAGTATAACTCCCCCTC  
 06-21 AGGTTGATCAATGTGATGCCGCGGTCAACCAATCACAAAAGTGSCAGTATAACTCCCCCTC  
  
 06-27 TGGTCCCGCGTAATGCTGAACCTGCGGACCGAAAAGGAAAAATTTCATCCTCCCGTTCCGC  
 06-49 TGGTCCCGCGTAATGCTGAACCTGCGGACCGAAAAGGAAAAATTTCATCCTCCCGTTCCGC  
 05-115 TGGTCCCGCGTAATGCTGAACCTGCGGACCGAAAAGGAAAAATTTCATCCTCCCGTTCCGC  
 06-21 TGGTCCCGCGTAATGCTGAACCTGCGGACCGAAAAGGAAAAATTTCATCCTCCCGTTCCGC  
  
 06-27 TGGCAATGTATCATGTCAGGGTGCCTAAAGCAAGGAACCCACCGTGACGTACGGGAPAA  
 06-49 TGGCAATGTATCATGTCAGGGTGCCTAAAGCAAGGAACCCACCGTGACGTACGGGAPAA  
 05-115 TGGCAATGTATCATGTCAGGGTGCCTAAAGCAAGGAACCCACCGTGACGTACGGGAPAA  
 06-21 TGGCAATGTATCATGTCAGGGTGCCTAAAGCAAGGAACCCACCGTGACGTACGGGAPAA  
  
 06-27 ACCAAGTCATCATGCTACTGTATCCTGACCACCCAACTCCTGTCCTACCGGAATATGG  
 06-49 ACCAAGTCATCATGCTACTGTATCCTGACCACCCAACTCCTGTCCTACCGGAATATGG  
 05-115 ACCAAGTCATCATGCTACTGTATCCTGACCACCCAACTCCTGTCCTACCGGAATATGG  
 06-21 ACCAAGTCATCATGCTACTGTATCCTGACCACCCAACTCCTGTCCTACCGGAATATGG  
  
 06-27 GAGAAGAACCAACTATCAAGAACAGTGGGTGATGCATAAGAAAGGAAGTCGTGCTAACCG  
 06-49 GAGAAGAACCAACTATCAAGAACAGTGGGTGATGCATAAGAAAGGAAGTCGTGCTAACCG  
 05-115 GAGAAGAACCAACTATCAAGAACAGTGGGTGATGCATAAGAAAGGAAGTCGTGCTAACCG  
 06-21 GAGAAGAACCAACTATCAAGAACAGTGGGTGATGCATAAGAAAGGAAGTCGTGCTAACCG  
  
 06-27 TCCCGACTGAAGGGCTCGAGGTACGTTGGGGCAACACAGAGCCGTATAGTATTGGCCGC  
 06-49 TCCCGACTGAAGGGCTCGAGGTACGTTGGGGCAACACAGAGCCGTATAGTATTGGCCGC  
 05-115 TCCCGACTGAAGGGCTCGAGGTACGTTGGGGCAACACAGAGCCGTATAGTATTGGCCGC  
 06-21 TCCCGACTGAAGGGCTCGAGGTACGTTGGGGCAACACAGAGCCGTATAGTATTGGCCGC  
  
 06-27 AGTTATCTACAAACGCTACAGCCCATGGCCACCCGCATGAGATAATTCTGTATTATTATG  
 06-49 AGTTATCTACAAACGCTACAGCCCATGGCCACCCGCATGAGATAATTCTGTATTATTATG  
 05-115 AGTTATCTACAAACGCTACAGCCCATGGCCACCCGCATGAGATAATTCTGTATTATTATG  
 06-21 AGTTATCTACAAACGCTACAGCCCATGGCCACCCGCATGAGATAATTCTGTATTATTATG  
  
 06-27 AGCTGTACCCCACTATGACT  
 06-49 AGCTGTACCCCACTATGACT  
 05-115 AGCTGTACCCCACTATGACT  
 05-21 AGCTGTACCCCACTATGACT

**Cebador para la secuencia N-terminal de CHIK E2 sp:**

5'-aaagagatcgacaaacttcaatgctatataaagccacaagacc-3'  
 2511

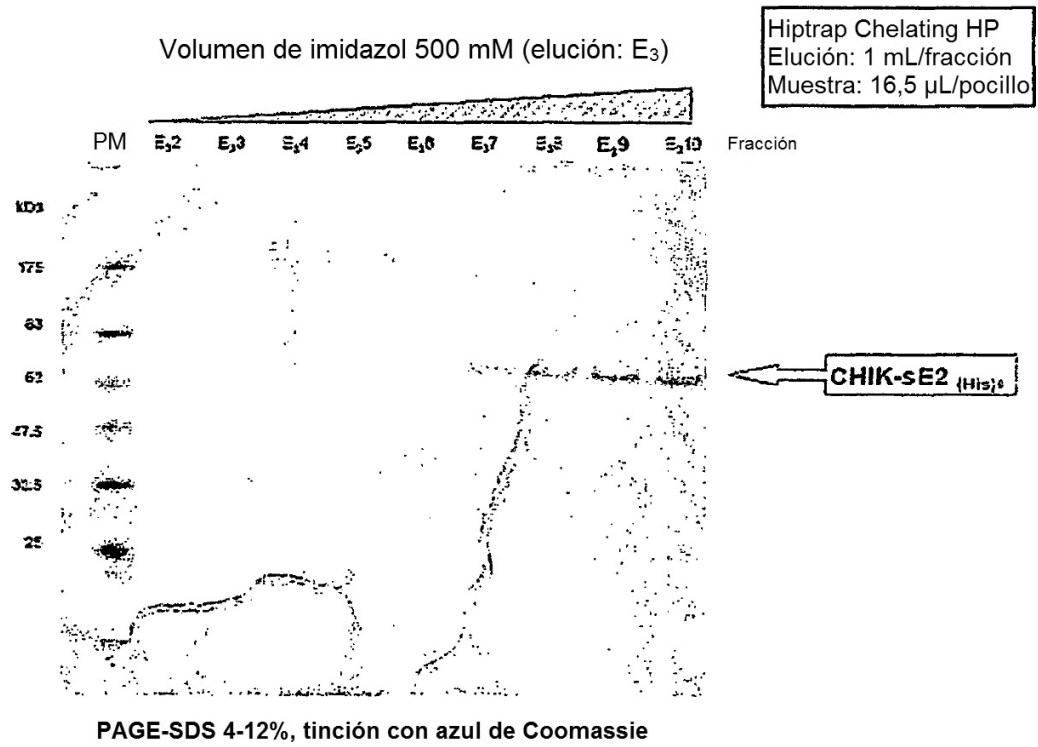
**Cebador para la secuencia C-terminal del ectodominio de CHIK E2:**

3'- ccg cat gag ata atg tac tat tat gag ctg tac cct act atg acg cgg cgg caa aaa-3'

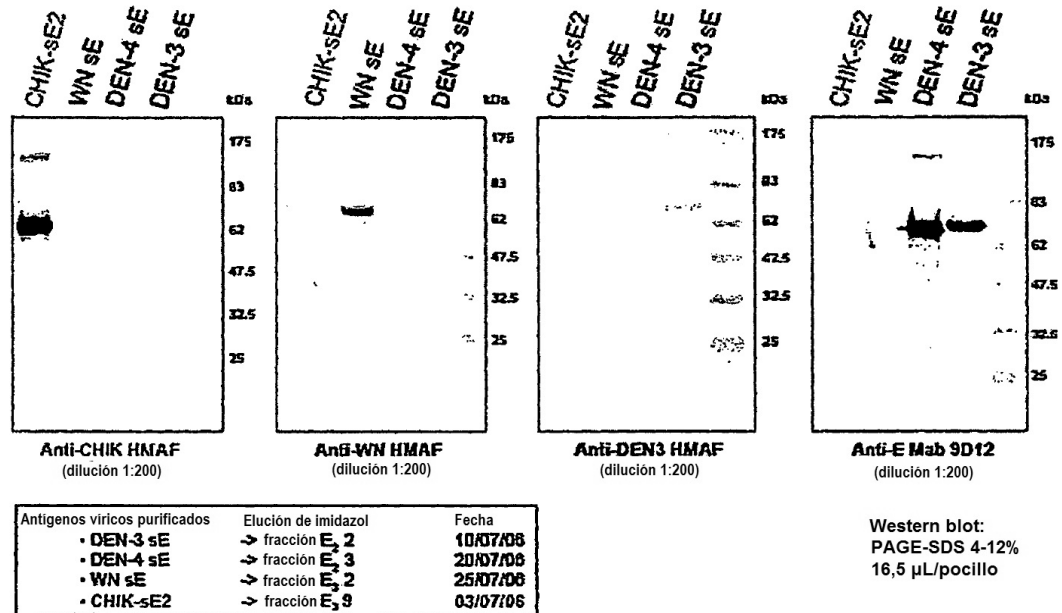
NotI

5'-tttttggggccggtcattagtagggtacagctcatatagtagcaag-3'  
 -NCE II  
 cebador 45-meros 247 : 25 G+C : 21

**FIGURA 31**



**FIGURA 32**



**FIGURA 33**

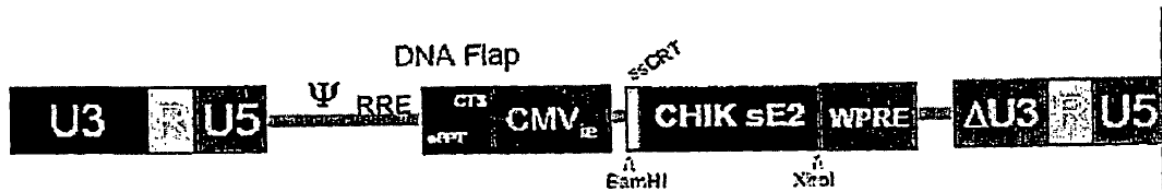
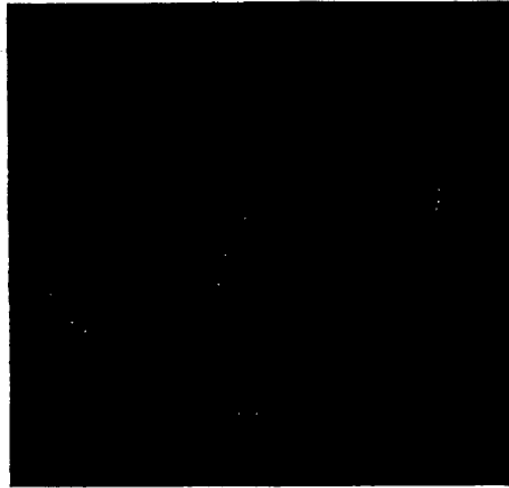






FIGURA 35





**FIGURA 36**

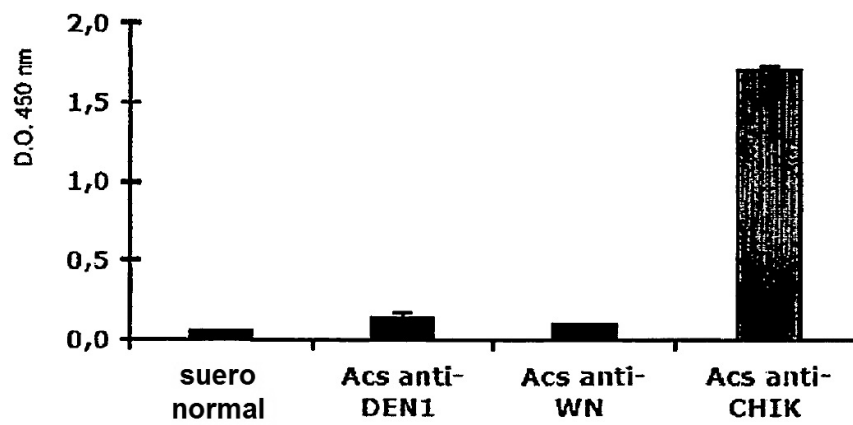


FIGURA 37

MEFIPTQTFY	NRRYQPRPWT	PRPTIQVIRP	RPRPQRQAGQ	LAQLISAVNK	LTMRAVPQOK	60
PRNRKKNKKQ	KQKQAPQNN	TNQKKQPPKK	KPAQKKKKPG	RRERMCMKIE	NDCIFEVKHE	120
GKVTGYACLV	GDKVMKPAHV	KGTIDNADLA	KLAFKRSSKY	DLECAQIPVH	MKSDASKFTH	180
EKPEGYYNWH	HGAVQYSGGR	FTIPTGAGKP	GDSGRPIFDN	KGRVVAIVLG	GANEGARTAL	240
SVVTWNKDIV	TKITPEGAE	WSLAIPVMCL	LANTTFPCSQ	PPCIPCCYEK	EPEETLRMLE	300
DNVMRPGYYQ	LLQASLTCSP	HRQRRSTKDN	FNVYKATRPY	LAHCPDCGEG	HSCHSPVALE	360
RIRNEATDGT	LKIQVSLQIG	IGTDDSHDWT	KLRYMDNHIP	ADAGRAGLFV	RTSAPCTITG	420
TMGHFILARC	PKGETLTVGF	TDSRKISHSC	THPFHHDPPV	IGREKFHSRP	QH GKELPCST	480
YVQSNAATAE	EIEVHMPDDT	PDRTLSSQOS	GNVKITVNGR	TVRYKCNCGG	SNEGLITTDK	540
VINCKVDQC	HAAVTNHKKW	QYNSPLVPRN	AELGDRKGKI	HIPFFPLANVT	CMVPKARNPT	600
VTYGNQVIM	LLYPDHPDLL	SYRSMGEEPN	YQEEWVTHKK	EVVLTVPTEG	LEVTWGNNEP	660
YKYWPQLSAN	GTAHGHPEI	ILYYYELYPT	MTVVVVSVAS	FILLSMVGMA	VGMCMCARRR	720
CITPYELTPG	ATVPFLLSLI	CCIRTAKAAT	YQEAAYVLWN	EQQPLEFWLQA	LIPLAALIVL	780
CNCLRLLPCC	CKTLAFLAVM	SIGAHTVSAY	EHVTVIPNTV	GVPYKTLVNR	PGYSPMVLEM	840
ELLSVTLEPT	LSLDYITCEY	KTVIPSPYVK	CCGTAECKDK	NLPDYSCKVF	TGVYPFMWGG	900
AYCFDAENT	QLSEAHVEKS	ESCKTEFASA	YRAHTASASA	KLRVLYQGNN	ITVTAYANGD	960
HAVTVKDAKF	IVGPMSSAWT	PFDNKIVVYK	GDVYNMDYPP	FGAGRPGQFG	DIQSRTPESE	1020
DVYANTQLVL	QRPAAGTVHV	PYSQAPSGFK	YWLKERGASL	QHTAPFGCQI	ATNPVRAMNC	1080
AVGNMPISID	IPDAAFTRVV	DAPSLTDMSC	EVPACTHSSD	FGGVAIKYA	VSKKGKCAVH	1140
SMTNAVITIRE	AEIEVEGNSQ	LQISFSTALA	SAEFRVQVCS	TQVHCAAEC	PPKDHIVNYP	1200
ASHTTLGVQD	ISATAMSWVQ	KITGGVGLVV	AVAALILIVV	LCVSFSRH		1248

FIGURA 38

MEFIPTQTFY	NRRYQPRFWT	PRPTIQVIRP	RPRPQRQAGQ	LAQLISAVNK	LTMRAPQOQK	60
PRNRKKNKKQ	KOKQQAPQNN	TNQQKQPPKK	KPAQKKKKPG	RRERMCMKIE	NDCIFEVKHE	120
GKVTGYACLV	GDKVMKPAHV	KGTDNADLA	KLAFKRSSKY	DLECAQIPVH	MKSDASKFTH	180
EKPEGYYNWH	HGAVQYSGGR	FTIPTGAGKP	GDSGRPIFDN	KGRVVAIVLG	GANEGARTAL	240
SVVTWNKDIV	TKITPEGAE	WSLAIPVMCL	LANTTFPCSQ	PPCTPCCYEK	EPEETLRMLE	300
DNVMPRGYYQ	LLQASLTCS	HRQRRSTKDN	FNVPKATRPY	LAHCPDCGEG	HSCHSPVALE	360
RIRNEATDGT	LKIQVSLQIG	IKTDDSHDWT	KLRYMDNHMP	ADAERAGLFV	RTSAPCTITG	420
TMGHFILARC	PKGETLTVGF	TDSRKISHSC	THPFHHDPPV	IGREKFHSRP	QHKGELPCST	480
YVQSTAATTE	EIEVHMPPDT	PDRTLMSQQS	GNVKITVNGQ	TVRYKCNCGG	SNEGLTTTDTK	540
VINNCKVDQC	HAAVTNHKKW	QYNSPLVPRN	AELGDRKGKI	HIPFPLANVT	CRVPKARNPT	600
VTYGKNQVIM	LLYPDHTLL	SYRNMGEEN	YQEEWVMHKK	EVVLTVPTEG	LEVTWGNNEP	660
YKYWPQLSTN	GTAHGHPEI	ILYYYELYPT	MTVVVSVAT	FILLSMVGMA	AGMCMCARRR	720
CITPYELTPG	ATVPFLLSLI	CCIRTAKAAT	YQEAATYLWN	EQQPLFWLQA	LIPLAALIVL	780
CNCLRLLPCC	CKTLAFLAVM	SVGAHTVSAY	EHVTIPIPTV	GVVPYKTLVNR	PGYSPMVLEM	840
ELLSVTLEPT	LSLDYITCEY	KTVIPSPYVK	CCGTAECKDK	NLPDYSCKVF	TGVYPPFMWGG	900
AYCFDAENT	QLSEAHVEKS	ESCKTEFASA	YRAHTASASA	KLRVLYQGN	ITVTAYANGD	960
HAVTVKDAKF	IVGPMSSAWT	PFDNKIVVYK	GDVYNMDYPP	FGAGRPGQFG	DIQSRTPESE	1020
DVYANTQLVL	QRPAAGTVHV	PYSQAPSGFK	YWLKERGASL	QHTAPFGCQI	ATNPVRAVNC	1080
AVGNMPSID	IPEAAFTRVV	DAPSLTDMSC	EVPACTHSSD	FGGVAIIKYA	ASKKGKCAVH	1140
SMTNAVITRE	AEIEVEGNSQ	LQISFSTALA	SAEFRVQVCS	TQVHCAAEC	PPKDHIVNYP	1200
ASHTTLGVQD	ISATAMSWVQ	KITGGVGLV	AVAAALILIV	LCVSFSRH		1248

FIGURA 39

MEFIPTQTFY	NRRYQPRFWT	PRPTIQVIRP	RPRPQRQAGQ	LAQLISAVNK	LTMRAPQOQK	60
PRNRKKNKKQ	KOKQQAPQNN	TNQQKQPPKK	KPAQKKKKPG	RRERMCMKIE	NDCIFEVKHE	120
GKVTGYACLV	GDKVMKPAHV	KGTDNADLA	KLAFKRSSKY	DLECAQIPVH	MKSDASKFTH	180
EKPEGYYNWH	HGAVQYSGGR	FTIPTGAGKP	GDSGRPIFDN	KGRVVAIVLG	GANEGARTAL	240
SVVTWNKDIV	TKITPEGAE	WSLAIPVMCL	LANTTFPCSQ	PPCTPCCYEK	EPEETLRMLE	300
DNVMPRGYYQ	LLQASLTCS	HRQRRSTKDN	FNVPKATRPY	LAHCPDCGEG	HSCHSPVALE	360
RIRNEATDGT	LKIQVSLQIG	IKTDDSHDWT	KLRYMDNHMP	ADAERAGLFV	RTSAPCTITG	420
TMGHFILARC	PKGETLTVGF	TDSRKISHSC	THPFHHDPPV	IGREKFHSRP	RHKGELPCST	480
YVQSTAATTE	EIEVHMPPDT	PDRTLMSQQS	GNVKITVNGQ	TVRYKCNCGG	SNEGLTTTDTK	540
VINNCKVDQC	HAAVTNHKKW	QYNSPLVPRN	AELGDRKGKI	HIPFPLANVT	CRVPKARNPT	600
VTYGKNQVIM	LLYPDHTLL	SYRNMGEEN	YQEEWVMHKK	EVVLTVPTEG	LEVTWGNNEP	660
YKYWPQLSTN	GTAHGHPEI	ILYYYELYPT	MTVVVSVAT	FILLSMVGMA	AGMCMCARRR	720
CITPYELTPG	ATVPFLLSLI	CCIRTAKAAT	YQEAATYLWN	EQQPLFWLQA	LIPLAALIVL	780
CNCLRLLPCC	CKTLAFLAVM	SVGAHTVSAY	EHVTIPIPTV	GVVPYKTLVNR	PGYSPMVLEM	840
ELLSVTLEPT	LSLDYITCEY	KTVIPSPYVK	CCGTAECKDK	NLPDYSCKVF	TGVYPPFMWGG	900
AYCFDAENT	QLSEAHVEKS	ESCKTEFASA	YRAHTASASA	KLRVLYQGN	ITVTAYANGD	960
HAVTVKDAKF	IVGPMSSAWT	PFDNKIVVYK	GDVYNMDYPP	FGAGRPGQFG	DIQSRTPESE	1020
DVYANTQLVL	QRPAAGTVHV	PYSQAPSGFK	YWLKERGASL	QHTAPFGCQI	ATNPVRAVNC	1080
AVGNMPSID	IPEAAFTRVV	DAPSLTDMSC	EVPACTHSSD	FGGVAIIKYA	ASKKGKCAVH	1140
SMTNAVITRE	AEIEVEGNSQ	LQISFSTALA	SAEFRVQVCS	TQVHCAAEC	PPKDHIVNYP	1200
ASHTTLGVQD	ISATAMSWVQ	KITGGVGLV	AVAAALILIV	LCVSFSRH		1248

FIGURA 40

MEFIPTQTFY	NRRYQPREWT	PRETIQVIRP	RPRPQRQAGQ	LAQLISAVNK	LTMRAVPQOK	60
PRRNRKNKKQ	KQKQQAPQNN	TNQKKQPPKK	KPAQKKKKPG	RRERMCMKIE	NDCIFEVKHE	120
GKVTGYACLV	GDKVMKPAHV	KGTDNADLA	KLAFKRSSKY	DLECAQIPVH	MKSDASKPTH	180
EKPEGYYNWH	HGAVQYSGGR	FTIPTGAGKP	GDSGRPIFDN	KGRVVAIVLG	GANEGARTAL	240
SVVTWNKDIV	TKITPEGAE	WSLAIPVMCL	LANTTFPCSQ	PPCTPCCYEK	EPEETLRMLE	300
DNVMRPGYYQ	LLQASLTCSP	HRQRRSTKDN	FNVIKATRPY	LAHCPDCGEG	HSCHSPVALE	360
RIRNEATDGT	LKIQVSLQIG	IKTDDSHDWT	KLRYMDNHMP	ADAERAGLFV	RTSAPCTITG	420
TMGHFILARC	PKGETLTVGF	TDSRKISHSC	THPFHHDPPV	IGREKFHSRP	QHGKELPCST	480
YVQSTAATTE	EIEVHMPPDT	PDRTLMSQQS	GNVKITVNGQ	TVRYKNCNCG	SNEGLTTTDC	540
VINNCKVDQC	HAAVTNHKKW	QYNSPLVPRN	AELGDRKGKI	HIPFPLANVT	CRVPKARNPT	600
VTYGNQVIM	LLYPDHPPTLL	SYRNMGEEN	YQEEWVMHKK	EVVLTVPTEG	LEVTWGNNEP	660
YKYWPQLSTN	GTAHGHPEI	ILYYYELYPT	MTVVVVSVAT	FILLSMVGMA	AGMCMCARRR	720
CITPYELTPG	ATVPFLLSLI	CCIRTAKAAT	YQEAAYLWN	EQQPLFWLQA	LIPLAALIVL	780
CNCLRLLPCC	CKTLAFLAVM	SVGAHTVSAY	EHVTVIPNTV	GVPYKTLVNR	PGYSPMVLEM	840
ELLSVTLEPT	LSLDYITCEY	KTVIPSPYVK	CCGTAECKDK	NLPDYSCKVF	TGVYPFMWGG	900
AYCFDAENT	QLSEAHVEKS	ESCKTEFASA	YRAHTASASA	KLRVLYQGN	ITVTAYANGD	960
HAVTVKDAKF	IVGPMSSAWT	PFDNKIVVYK	GDVYNMDYPP	FGAGRPGQFG	DIQSRTPESE	1020
DVYANTQLVL	QRPAGTVHV	PYSQAPSGFK	YWLKERGASL	QHTAPFGCQI	ATNPVRAVNC	1080
AVGNMPSID	IPEAAFTRVV	DAPSLTDMSC	EVPACTHSSD	FGGVAIIKYA	ASKKGKCAVH	1140
SMTNAVITRE	AEIEVEGNSQ	LQISFSTALA	SAEFRVQVCS	TQVHCAAEC	PPKDHIVNYP	1200
ASHTTLGVQD	ISATAMSWVQ	KITGGVGLVV	AVAALILIVV	LCVSFSRH		1248

FIGURA 41

MEFIPTQTFY	NRRYQPREWT	PRETIQVIRP	RPRPQRQAGQ	LAQLISAVNK	LTMRAVPQOK	60
PRRNRKNKKQ	KQKQQAPQNN	TNQKKQPPKK	KPAQKKKKPG	RRERMCMKIE	NDCIFEVKHE	120
GKVTGYACLV	GDKVMKPAHV	KGTDNADLA	KLAFKRSSKY	DLECAQIPVH	MKSDASKPTH	180
EKPEGYYNWH	HGAVQYSGGR	FTIPTGAGKP	GDSGRPIFDN	KGRVVAIVLG	GANEGARTAL	240
SVVTWNKDIV	TKITPEGAE	WSLAIPVMCL	LANTTFPCSQ	PPCTPCCYEK	EPEETLRMLE	300
DNVMRPGYYQ	LLQASLTCSP	HRQRRSTKDN	FNVIKATRPY	LAHCPDCGEG	HSCHSPVALE	360
RIRNEATDGT	LKIQVSLQIG	IKTDDSHDWT	KLRYMDNHMP	ADAERAGLFV	RTSAPCTITG	420
TMGHFILARC	PKGETLTVGF	TDSRKISHSC	THPFHHDPPV	IGREKFHSRP	QHGKELPCST	480
YVQSTAATTE	EIEVHMPPDT	PDRTLMSQQS	GNVKITVNGQ	TVRYKNCNCG	SNEGLTTTDC	540
VINNCKVDQC	HAAVTNHKKW	QYNSPLVPRN	AELGDRKGKI	HIPFPLANVT	CRVPKARNPT	600
VTYGNQVIM	LLYPDHPPTLL	SYRNMGEEN	YQEEWVMHKK	EVVLTVPTEG	LEVTWGNNEP	660
YKYWPQLSTN	GTAHGHPEI	ILYYYELYPT	MTVVVVSVAT	FILLSMVGMA	AGMCMCARRR	720
CITPYELTPG	ATVPFLLSLI	CCIRTAKAAT	YQEAAYLWN	EQQPLFWLQA	LIPLAALIVL	780
CNCLRLLPCC	CKTLAFLAVM	SVGAHTVSAY	EHVTVIPNTV	GVPYKTLVNR	PGYSPMVLEM	840
ELLSVTLEPT	LSLDYITCEY	KTVIPSPYVK	CCGTAECKDK	NLPDYSCKVF	TGVYPFMWGG	900
AYCFDAENT	QLSEAHVEKS	ESCKTEFASA	YRAHTASASA	KLRVLYQGN	ITVTAYANGD	960
HAVTVKDAKF	IVGPMSSAWT	PFDNKIVVYK	GDVYNMDYPP	FGAGRPGQFG	DIQSRTPESE	1020
DVYANTQLVL	QRPAGTVHV	PYSQAPSGFK	YWLKERGASL	QHTAPFGCQI	ATNPVRAVNC	1080
AVGNMPSID	IPEAAFTRVV	DAPSLTDMSC	EVPACTHSSD	FGGVAIIKYA	ASKKGKCAVH	1140
SMTNAVITRE	AEIEVEGNSQ	LQISFSTALA	SAEFRVQVCS	TQVHCAAEC	PPKDHIVNYP	1200
ASHTTLGVQD	ISATAMSWVQ	KITGGVGLVV	AVAALILIVV	LCVSFSRH		1248

FIGURA 42

MEFIPTQTFY	NRRYQPRPWT	PRPTIQVIRP	RPRPQRQAGQ	LAQLISAVNK	LTMRAVPQOK	60
PRRNRKNKKQ	KQKQQAQNN	TNQKKQPPKK	KPAQKKKKPG	RRERMCMKIE	NDCIFEVKHE	120
GKVTGYACLV	GDKVMKPAHV	KGTIDNADLA	KLAFKRSSKY	DLECAQIPVH	MKSDASKFTH	180
EKPEGYYNWH	HGAVQYSGGR	FTIPTGAGKP	GDSGRPIFDN	KGRVVAIVLG	GANEGARTAL	240
SVVTWNKDIV	TKITPEGAE	WSLAIPVMCL	LANTTFPCSQ	PPCTPCCYEK	EPEETLRMLE	300
DNVMPGYQ	LLQASLTCSP	HRQRRSTKDN	FNVKATRPY	LAHCPDCGEG	HSCHSPVALE	360
RIRNEATDGT	LKIQVSLQIG	IKTDDSHDWT	KLRYMDNHMP	ADAERAGLFV	RTSAPCTITG	420
TMGHFILARC	PKGETLTVGF	TDSRKISHSC	THPFHHDPPV	IGREKFHSRP	QHGKELPCST	480
YVQSTAATTE	EIEVHMPDPT	PDRTLMSQQS	GNVKITVNGQ	TVRYKCNCGG	SNEGLTTTDDK	540
VINNCKVDQC	HAAVTNHKKW	QYNSPLVPRN	AELGDRKGKI	HIPFPLANVT	CRVPKARNPT	600
VTYGKNQVIM	LLYPDHPPTLL	SYRNMGEEN	YQEEWVMHKK	EVVLTVPTEG	LEVTVGNNEP	660
YKYWPQLSTN	GTAHGHPHEI	ILYYYELYPT	MTVVVSVSAT	FILLSMVGMA	AGMCMCARRR	720
CITPYELTPG	ATVPFLLSLI	CCIRTAKAAT	YQEAAYLWN	EQQPLFWLQA	LIPLAALIVL	780
CNCLRLPCC	CKTLAFLAVM	SVGAHTVSAY	EHVTVPNTV	GVPYKTLVNR	PGYSPMVLEM	840
ELLSVTLEPT	LSLDYITCEY	KTVIPSPYVK	CCGTAECKDK	NLPDYSCVKF	TGVYPFMWGG	900
AYCFDAENT	QLSEAHVEKS	ESCKTEFASA	YRAHTASASA	KLRVLYQGN	ITVTAYANGD	960
HAVTVKDAKF	IVGPMSSAWT	PFDNKIVVYK	GDVYNDYPP	FGAGRPGQFG	DIQSRTPEK	1020
DVYANTQLVL	QRPVAGTVHV	PYSQAPSGFK	YWLKERGASL	QHTAPFGCQI	ATNPVRAVNC	1080
AVGNMPSID	IPEAAFTRVV	DAPSLTDMSC	EVPACTHSSD	FGGVAIKYA	ASKKGKCAVH	1140
SMTNAVITRE	AEIEVEGNSQ	LQISFSTALA	SAEFRVQVCS	TQVHCAAEC	PPKDHIVNYP	1200
ASHTTLGVQD	ISATAMSWVQ	KITGGVGLV	AVAALILIVV	LCVSFSRH		1248

FIGURA 43

MEFIPTQTFY	NRRYQPRPWT	PRPTIQVIRP	RPRPQRQAGQ	LAQLISAVNK	LTMRAVPQOK	60
PRRNRKNKKQ	KQKQQAQNN	TNQKKQPPKK	KPAQKKKKPG	RRERMCMKIE	NDCIFEVKHE	120
GKVTGYACLV	GDKVMKPAHV	KGTIDNADLA	KLAFKRSSKY	DLECAQIPVH	MKSDASKFTH	180
EKPEGYYNWH	HGAVQYSGGR	FTIPTGAGKP	GDSGRPIFDN	KGRVVAIVLG	GANEGARTAL	240
SVVTWNKDIV	TKITPEGAE	WSLAIPVMCL	LANTTFPCSQ	PPCTPCCYEK	EPEETLRMLE	300
DNVMPGYQ	LLQASLTCSP	HRQRRSTKDN	FNVKATRPY	LAHCPDCGEG	HSCHSPVALE	360
RIRNEATDGT	LKIQVSLQIG	IKTDDSHDWT	KLRYMDNHMP	ADAERAGLFV	RTSAPCTITG	420
TMGHFILARC	PKGETLTVGF	TDSRKISHSC	THPFHHDPPV	IGREKFHSRP	QHGKELPCST	480
YVQSTAATTE	EIEVHMPDPT	PDRTLMSQQS	GNVKITVNGQ	TVRYKCNCGG	SNEGLTTTDDK	540
VINNCKVDQC	HAAVTNHKKW	QYNSPLVPRN	AELGDRKGKI	HIPFPLANVT	CRVPKARNPT	600
VTYGKNQVIM	LLYPDHPPTLL	SYRNMGEEN	YQEEWVMHKK	EVVLTVPTEG	LEVTVGNNEP	660
YKYWPQLSTN	GTAHGHPHEI	ILYYYELYPT	MTVVVSVSAT	FILLSMVGMA	AGMCMCARRR	720
CITPYELTPG	ATVPFLLSLI	CCIRTAKAAT	YQEAAYLWN	EQQPLFWLQA	LIPLAALIVL	780
CNCLRLPCC	CKTLAFLAVM	SVGAHTVSAY	EHVTVPNTV	GVPYKTLVNR	PGYSPMVLEM	840
ELLSVTLEPT	LSLDYITCEY	KTVIPSPYVK	CCGTAECKDK	NLPDYSCVKF	TGVYPFMWGG	900
AYCFDAENT	QLSEAHVEKS	ESCKTEFASA	YRAHTASASA	KLRVLYQGN	ITVTAYANGD	960
HAVTVKDAKF	IVGPMSSAWT	PFDNKIVVYK	GDVYNDYPP	FGAGRPGQFG	DIQSRTPEK	1020
DVYANTQLVL	QRPVAGTVHV	PYSQAPSGFK	YWLKERGASL	QHTAPFGCQI	ATNPVRAVNC	1080
AVGNMPSID	IPEAAFTRVV	DAPSLTDMSC	EVPACTHSSD	FGGVAIKYA	ASKKGKCAVH	1140
SMTNAVITRE	AEIEVEGNSQ	LQISFSTALA	SAEFRVQVCS	TQVHCAAEC	PPKDHIVNYP	1200
ASHTTLGVQD	ISATAMSWVQ	KITGGVGLV	AVAALILIVV	LCVSFSRH		1248

FIGURA 44

MDPVYVDIDA	DSAFKLALQR	AYPMFEVEPR	QVTENDHANA	RAFSLAIAKL	IEQEIDPDST	60
ILDIGSAPAR	RMMSDRKYHC	VCPMRSAEDP	ERLANYARKL	ASAAGKVLDR	NISGKIGDLQ	120
AVMAVPDTET	PTFCLHTDVS	CRQRADVAIY	QDVYAVHAPT	SLYHQAIKGV	RVAYWVGFDI	180
TPFMYNAMAG	AYPSYSTNWA	DEQVLKAKNI	GLCSTDLTG	RRGKLSIMRG	KKLKPCDRVL	240
FSVGSTLYPE	SRKLLKSWHL	PSVFHLKGKL	SFTCRCDTVV	SCEGYVVKRI	TMSPGLYGKT	300
TGYAVTHHAD	GFLMCKTTDT	VDGERVSFSV	CTYVPATICD	QMTGILATEV	TPEDAQKLLV	360
GLNQIRIVNG	RTQRNNTMK	NYLLPVVAQA	FSKWAKECRK	DMEDEKLLGV	RERTLTCCCL	420
WAFKKQKTHY	VYKRPDTQSI	QKVQAEFDSF	VVPSLWSSGL	SIPLRTRIKW	LLSKVPKTDL	480
IPYSGDAREA	RDAEKEAEEE	REAELTREAL	PPLQAAQEDV	QVEIDVEQLE	DRAGAGIET	540
PRGAIKVTAQ	PTDHVVGEYL	VLSPQTVLRS	QKLSLIHALA	EQVKTC'THNG	RAGRYAVEAY	600
DGRVLVPSGY	AISPEDFQSL	SESATMVYNE	REFVNRKLHH	IAMHGPAINT	DEESYELVRA	660
ERTEHEYVYD	VDQRRCKCKE	EAAGLVLVGD	LTNPYPYHEFA	YEGLKIRPAC	PYKIAVIGVF	720
GVPGSGKSAI	IKNLVTRQDL	VTSGKKENCQ	BITTDVMRQR	GLEISARTVD	SLLLNGCNRP	780
VDVLYVDEAF	ACHSGTLLAL	IALVRPRQKV	VLCGDPKQCG	FFNMMQMKVN	YNHNICTQVY	840
HKSISRCTL	PVTAIVSSLH	YEGKMRTTNE	YNKPIVVDTT	GSTKPDPGDL	VLTCFRGWVK	900
QLQIDYRGYB	VMTAAASQGL	TRKGVYAVRQ	KVNENPLYAS	TSEHVNVLLT	RTEGKLVWKT	960
LSGDPWIKTL	QNPCKGNFKA	TIKEWEVEHA	SIMAGICSHQ	MTFDTFQNK	NVCWAKSLVP	1020
INLETAGIKLN	DRQWSQIIQA	FKEDKAYSPE	VALNEICTRM	YGVLDLDSGLF	SKPLVSVVYA	1080
DLHWDRPBG	KMFGFNPEAA	SILERKYPFT	KGKWNINKQI	CVTTRRIEDF	NPTTNIIIPAN	1140
RRLPHSLVAE	HRPVKGERME	WLVNKGHH	VLLVSGYNLA	LPTKRVTWVA	PLGVRGADYT	1200
YNLELGLPAT	LGRYDLVVIN	IHTPFRIHHY	QQCVDHAMKL	QMLGGDSLRL	LKPGGSLLR	1260
AYGYADRTSE	RVICVLGRKF	RSSRALKPPC	VTSTNTMFFL	FSNFDNGRRN	FTTHVMNNQL	1320
NAAFVGVQVTR	AGCAPSYRVK	RMDIAKNDEE	CVVNAANPRG	LPGDGVCKAV	YKKWPESFKN	1380
SATPVGTAKT	VMCGTYPVIH	AVGPNFSNYS	ESEGDRELAA	AYREVAKVT	RLGVNSVAIP	1440
LLSTGVYSGG	KDRLTQSLNH	LFTAMDSTDA	DVVIYCRDKE	WEKKISEAIQ	MRTQVELLDE	1500
HISIDCDIVR	VHPDSSLAGR	KGYSTTEGAL	YSYLEGTRFH	QTAVDMAEIH	TMWPKQTEAN	1560
EQVCLYALGE	SIESIRQKCP	VDDADASSPP	KTVPCLCRYA	MTPERVTRLR	MNHVTSIIVC	1620
SSFPLPKYKI	EGVQVKKCSK	VMLFDHNVPS	RVSPPREYRS	QESAQEAETI	TSLTHSQFDL	1680
SVDGEILFVP	SDLDADAPAL	EPALDDGATH	TLPSTTGNLA	AVSDWVMSTV	PVAPPRRRRG	1740
RNLTVTCDER	EGNITPMASV	RFFRAELCPV	VQETAETRTD	AMSLQAPPST	ATEPNHPPIS	1800
FGASSETFPI	TFGDFNEGEI	ESLSSELLTF	GDFLPGEVDD	LTDSDWSTCS	DTDELLELDR	1860
GGYIFSSDTG	PGHLQOKSVR	QSVLPVNTLE	EVHEEKCYPP	KLDEAKEQLL	LKKLQESASM	1920
ANRSRYQSRK	VENMKAAIIQ	RLKRGCRLLY	MSETPKVPTY	RTTYPAPVYS	PPINVLRSNP	1980
ESAVAACNEF	LARNYPTVSS	YQITDEYDAY	LDMVDGSESC	LDRATFNPSK	LRSPKQHAY	2040
HAPSIRSAVP	SPFQNTLQNV	LAAATKRNCN	VTQMRLEPTL	DSAVFNVECF	KKFACNQEW	2100
EEFAASPIRI	TTENLATYVT	KLKGPKAAL	FAKTHNLLPL	QEVPMDRFTV	DMKRDVKVTP	2160
GTHKTEERPK	VQVIQAAEPL	ATAYLCGIHR	ELVRRNLNAV	LPNVHTLFDM	SAEDFDALIA	2220
AHFKPGDTVL	ETDIASFDKS	QDDSLALTAL	MLLEDLGVDH	SLLDLIEAAF	GEISSCHLPT	2280
GTRFKFGAMM	KSGMFLTLFV	NTLLNITIAS	RVLEDRLTKS	ACAAFIGDDN	IIHGVSDEL	2340
MAARCATWMN	MEVKIIDAVV	SLKAPYFCGG	FILHDTVGTG	ACRVADPLKR	LFKLKGPLAA	2400
GDEQDEDRR	ALADEVIRWQ	RTGLIDELEK	AVYSRYEVQG	ISVVVMSMAT	FASSRSNFEK	2460
LRGPVITLYG	GPK					2473

FIGURA 45

MDPVYVDIDA	DSAFKALQOR	AYPMFEVEPR	QVTPNDHANA	RAFSHLAIKL	IEQEIDPDST	60
ILDIGSAPAR	RMMSDRKYHC	VCPMRS AEDP	ERLANYARKL	ASAAGKVLDR	NISGKIGDLQ	120
AVMAVPDTET	PTFCLHTDVS	CRQRADVAIY	QDVYAVHAPT	SLYHQAIKGV	RVAYWVGFDI	180
TPFMYNAMAG	AYPSYSTNWA	DEQVLKAKNI	GLCSTDLTEG	RRGKLSIMRG	KKLKPCDRVL	240
FSVGSTLYPE	SRKLLKSWHL	PSVFHLKGKL	SFTCRCDTVV	SCEGYVVKRI	TMSPGLYGKT	300
TGYAVTHHAD	GFLMCKTTDT	VDGERVSFSV	CTYVPATICD	QMTGILATEV	TPEDAQKLLV	360
GLNQRIVVNG	RTQRNTNTMK	NYLLPVVAQA	FSKWAKECRK	DMEDEKLLGV	RERTLTCCCL	420
WAFKKQKTHT	VYKRPDTQSI	QKVQAEFDSF	VVPSLWSSGL	SIPLRTRIKW	LLSKVPKTDL	480
IPYSGDAREA	RD AEKEAEEE	REAELTREAL	PPLQAAQEDV	QVEIDVEQLE	DRAGAGI IET	540
PRGAIKVTAQ	PTDHVVGEYL	VLSPQTVLRS	QKLSLIHALA	EQVKTCTHNG	RAGRYAVEAY	600
DGRVLVPSGY	AISPEDFQSL	SESATMVYNE	REFVNRKLHH	IAMHGPAINT	DEESYELVRA	660
ERTEHEYVYD	VDQRCKCKE	EAAGLVLVGD	LTNPPYHEFA	YEGLKIRPAC	PYKIAVIGVF	720
GVPGSGKSAI	IKNLVTRQDL	VTSGKKENCQ	EITTDVMRQR	GLEISARTVD	SLLLNGCNRP	780
VDVLVDEAF	ACHSGTLLAL	IALVRPRQKV	VLCGDPKQCG	FFNMQMKNV	YNHNICTQVY	840
HKSISRCTL	PVTATVSSLH	YEGKMRITNE	YNKPIVVDTT	GSTKPDPGDL	VLTCFRGWVK	900
QLQIDYRGYE	VMTAAASQGL	TRKGVYAVRQ	KVNENPLYAS	TSEHVNVLIT	RTEGKLVWKT	960
LSGDEWIKTL	QNPPKGNFKA	TIKEWEVEHA	SIMAGICSHQ	MTFDTFQNK	NVCWAKSLVP	1020
ILETAGIKLN	DRQWSQIIQA	FKEDKAYSPE	VALNEICTRM	YGVLDLSGLF	SKPLVSVVYA	1080
DNHWDNRPGG	KMFGFNPEAA	SILERKYPFT	KGKWNINKQI	CVTRRIEDF	NPTTNIIPAN	1140
RRLPHSLVAE	HRPVKGERME	WLVNKGHH	VLLVSGYNLA	LPTKRVTWVA	PLGVRGADYT	1200
YNLELGLPAT	LGRYDLVVIN	IHTPFRIHHY	QQCVDHAMKL	QMLGGDSLRL	LKPGGSLIIR	1260
AYGYADRTSE	RVICVLGRKF	RSSRALKPPC	VTSNTEMFFL	FSNFDNGRRN	FTTHVMNNQL	1320
NAAFVGQVTR	AGCAPSYRVK	RMDIAKNDEE	CVVNAANPRG	LPGDGVCKAV	YKKWPESFKN	1380
SATPVGTAKT	VMCGTYPVIH	AVGPNFSNYS	ESEGDR ELAA	AYREVAKVET	RLGVNSVAIP	1440
LLSTGVYSGG	KDRLTQSLNH	LFTAMDSTDA	DVVIYCRDKE	WEKKISEAIQ	MRTQVELLDE	1500
HISIDCDIVR	VHPDSSLAGR	KGYSTTEGAL	YSYLEGTRFH	QTAVDMAEIH	TMWPKQTEAN	1560
EQVCLYALGE	SIESIRQKCP	VDDADASSPP	KTVPCLCRYA	MTPERVTRLR	MNHVTSIIVC	1620
SSFPLEPKYKI	EGVQKVKCSK	VMLFDHNVPS	RVSPREYRSS	QESAQEAESTI	TSLTHSQFDL	1680
SVDGEILPVP	PDLADADAPAL	EPALDDGATH	TLPSTTG NLA	AVSDWVMSTV	PVAPPRRRRG	1740
RNLTVTCDER	EGNITPMASV	RFFRAELCPV	VQETAETRD	AMSLQAPPST	ATEPNHPPIS	1800
FGASSETFPI	TFGDFNEGEI	ESLSSELLTF	GDFLPGEVDD	LTDSDWSTCS	DTDELLDRA	1860
GGYIFSSDTG	PGHLQKQSVR	QSVLPVNTLE	EVHEEKCYPP	KLDEAKEQLL	LKKLQESASM	1920
ANRSRYQSRK	VENMKAAIIQ	RLKRGCRLLY	MSETPKVPTY	RTTYPAPVYS	PPINVRLSNP	1980
ESAVAACNEF	LARNYPTVSS	YQITDEYDAY	LDMVDGSESC	LDRAFTNPSK	LRSYPKQHAY	2040
HAPSIRSAVP	SPFQNTLQNV	LAAATKRNCN	VTQMRELPTL	DSAVFNVECF	KKFACNQEYW	2100
EEFAASPIRI	TTENLATYVT	KLKGPKAAAL	FAKTHNLLPL	QEVPMDRFTV	DMKRDVKVTP	2160
GTKHTEERPK	VQVIOAAEPL	ATAYLCGIHR	ELVRRNLNAV	LPNVHTLFDM	SAEDFDAIIA	2220
AHFKPGDTVL	ETDIASF DKS	QDDSLALTAL	MLLEDLGVDH	SLLDLIEAAF	GEISSCHLPT	2280
GTRFKFGAMM	KSGMFLTLFV	NTLLNITIAS	RVLEDRLTKS	ACAAFIGDDN	IIHGVVSDEL	2340
MAARCATWMN	MEVKIIDAVV	SLKAPYFCGG	FILHDTVTGT	ACRVADPLKR	LFKLKGKPLAA	2400
GDEQDEDRRR	ALADEVIRWQ	RTGLIDELEK	AVYSRYEVQG	ISVVVMSMAT	FASSRSNF EK	2460
LRGPVITLYG	GPK					2473

FIGURA 46

MDPVYVDIDA	DSAFKLALQR	AYPMFEVEPR	QVTPNDHANA	RAFSLAIKL	IEQEIDPDST	60
ILDIGSAPAR	RMMSDRKYHC	VCPMRSAEDP	ERLANYARKL	ASAAGKVLDR	NISGKIGDLQ	120
AVMAVPDETET	PTFCLHTDVS	CRQRADVAIY	QDVYAVHAPT	SLYHQAIKGV	RVAYWVGFD	180
TPPFMYNAMAG	AYPSYSTNWA	DEQVLKAKNI	GLCSTDLTG	RRGKLSIMRG	KKLKPCDRVL	240
FSVGSTLYPE	SRKLLKSWHL	PSVFHLKGL	SFTCRCDTVV	SCEGYVVKRI	TMSPGLYGKT	300
TGYAVTHHAD	GFLMCKTTDT	VDGERVSFSV	CTYVPATICD	QMTGILATEV	TPEDAQKLLV	360
GLNQRIVVNG	RTQRNTNTMK	NYLLPVVAQA	FSKWAKECRK	DMEDEKLLGV	RERTLTCCCL	420
WAFKKQKTHT	VYKRPDTQSI	QKVQAEFDSF	VVPSLWSSGL	SIPLRTRIKW	LLSKVPKTDL	480
IPYSGDAREA	RDAEKEAEEE	REAELTREAL	PPLQAAQEDV	QVEIDVEQLE	DRAGAGIET	540
PRGAIKVTAQ	PTDHVVGEYL	VLSPTVLR	QKLSLIHALA	EQVKTCTHNG	RAGRYAVEAY	600
DGRVLVPSGY	AISPEDFQSL	SESATMVYNE	REFVNRKLHH	IAMHGPALNT	DEESYELVRA	660
ERTEHEYVD	VDQRRCCCKE	EAAGLVLVGD	LTPPYHEFA	YEGKIRPAC	PYKIAVIGVF	720
GVPGSGKSAI	IKNLVTRQDL	VTSGKKENCQ	EITTDVMRQR	GLEISARTVD	SLLNGCNRP	780
VDVLYVDEAF	ACHSGTLAL	IALLVRPRQKV	VLCGDPKQCG	FFNMMQMKVN	YNHNICTQVY	840
HKSISRCTL	PVTATVSSLH	YEGKMRTTNE	YNKPIVVDTT	GSTKPDPGDL	VLTCFRGWVK	900
QLQIDYRGYE	VMTAAASQGL	TRKGVYAVRQ	KVNENPLYAS	TSEHVNVLTT	RTEGKLWVKT	960
LSGDPWIKTL	QNPPKGNFKA	TIKEWEVEHA	SIMAGICSHQ	MTFDTFQNK	NVCWAKSLVP	1020
ILETAGIKLN	DRQWSQIIQA	FKEDKAYSPE	VALNEICTRM	YGVLDLSGLF	SKPLVSVYYA	1080
DNHWDNRPGG	KMFGFNPEAA	SILERKYPFT	KGKWNINKQI	CVTTTRRIEDF	NPTNIIIPAN	1140
RRLPHSLVAE	HRPVKGERME	WLVNKINGHH	VLLVSGYNLA	LPTKRVTWVA	PLGVRGADYT	1200
YNLELGLPAT	LGRYDLVVIN	IHTPFRIHHY	QQCVDHAMKL	QMLGGDSLRL	LKPGGSLILR	1260
AYGYADRTSE	RVICVLGRKF	RSSRALKPPC	VTSTNEMFFL	FSNFDNGRRN	FTTHVMNNQL	1320
NAAFVGQVTR	AGCAPSYRVK	RMDIAKNDEE	CVVNAANPRG	LPGDGVCKAV	YKKWPESFKN	1380
SATFVGTAKT	VMCGTYPVIH	AVGPNFSNYS	ESEGDRELAA	AYREVAKVET	RLGVNSVAIP	1440
LLSTGVYSGG	KDRLTQSLNH	LFTAMDSTDA	DVVIYCRDKE	WEKKISEAIQ	MRTQVELLDE	1500
HISIDCDIVR	VHPDSSLAGR	KGYSTTEGAL	YSYLEGTRFH	QTAVDMAEIH	TMWPKQTEAN	1560
EQVCLYALGE	SIESIRQKCP	VDDADASSPP	KTVPCLCRYA	MTPERVTRLR	MNHVTSIIVC	1620
SSFPLPKYKI	EGVQKVKCSK	VMLFDHNVPS	RVSPEYRSS	QESAQEASTI	TSLTHSQFDL	1680
SVDGEILPVP	SDLDADAPAL	EPALDDGATH	TLPSTGNLA	AVSDWVMSTV	PVAPRRRRRG	1740
RNLTVTCDER	EGNITPMASV	RFRAELCPV	VQETAETRD	AMSLQAPPST	ATEPNHPPIS	1800
FGASSETFPI	TFGDFNEGEI	ESLSSELLTF	GDFLPGEVDD	LTDSDWSTCS	DTDELLELDR	1860
GGYIFSSDTG	PGHLQKQSVR	QSVLPVNTLE	EVHEEKCYPP	KLDEAKEQLL	LKKLQESASM	1920
ANRSRYQSRK	VENMKAAIIQ	RLKRGCRLLY	MSETPKVPTY	RTTYPAPVYS	PPINVRLSNP	1980
ESAVAACNEF	LARNYPTVSS	YQITDEYDAY	LDMVDGSESC	LDRATFNPSK	LSRYPKQHAY	2040
HAPSIRSAVP	SPFQNTLQNV	LAAATKRNCN	VTQMRELP	DSAVFNVECF	KKFACNQEYW	2100
EEFAASPIRI	TTENLATYVT	KLKGPKAAAL	FAKTHNLLPL	QEVPMDFRTV	DMKRDVKVTP	2160
GTHKTEERP	VQVIQAAEPL	ATAYLCGIHR	ELVRRINAVL	LPNVHTLFDM	SAEDFDAIIA	2220
AHFKPGDVL	ETDIASFDKS	QDDSLALTAL	MLLEDLGVDH	SLLDLIEAAF	GEISSCHLPT	2280
GTRFKFGAMM	KSGMFLTLFV	NTLLNITIAS	RVLEDRLTKS	ACAAFIGDDN	IIHGVSDEL	2340
MAARCATWMN	MEVKIIDAVV	SLKAPYFCGG	FILHDTVGT	ACRVADPLKR	LFKLKGPLAA	2400
GDEQDEDRR	ALADEVIRWQ	RTGLIDELEK	AVYSRYEVQG	ISVVVMSMAT	FASSRSNFEK	2460
LRGPVITLYG	GPK					2473



FIGURA 47

MDPVYVDIDA	DSAFKALQR	AYPMFEVEPR	QVTPNDHANA	RAFSHLAIKL	IEQEIDPDST	60
ILDIGSAPAR	RMMSDRKYHC	VCPMRSADDP	ERLANYARKL	ASAAGKVLDR	NISGKIGDLQ	120
AVMAVPDTET	PTFCLHTDVS	CRQRADVAIY	QDVYAVHAPT	SLYHQAIKGV	RVAYWVGFD	180
TPFMYNAMAG	AYPSYSTNWA	DEQVLKAKNI	GLCSTDLETEG	RRGKLSIMRG	KKLKPCDRVL	240
FSVGSTLYPE	SRKLLKSWHL	PSVFHLKGGK	SFTCRCDTVV	SCEGYVVKRI	TMSPGLYGKT	300
TGYAVTHHAD	GFLMCKTDDT	VDGERVSFSV	CTYVPATICD	QMTGILATEV	TPEDAQKLLV	360
GLNQRIVVNG	RTQRNTNTMK	NYLLPVVAQA	FSKWAKECRK	DMEDEKLLGV	RERTLTCCCL	420
WAFKKQKTHT	VYKRPDTQSI	QKVQAEFDSF	VVPSLWSSGL	SIPLRTRIKW	LLSKVPKTDL	480
IPYSGDAREA	RDAEKEAEEE	REAELTREAL	PPLQAAQEDV	QVEIDVEQLE	DRAGAGIET	540
PRGAIKVTAQ	PTDHVVGEYL	VLSPQTVLRS	QKLSLTHALA	EQVKTCTHNG	RAGRYAVEAY	600
DGRVLVPSGY	AISPEDFQSL	SESATMVYNE	REFVNRKLHH	IAMHGPAINT	DEESYELVRA	660
ERTEHEYVYD	VDQRRCKCKE	EAAGLVLVGD	LITNPPYHEFA	YEGLKIRPAC	PYKIAVIGVF	720
GVPGSCKSAI	IKNLVTRQDL	VTSGKKENCQ	EITTDVMRQR	GLEISARTVD	SLLNGCNRP	780
VDVLYVDEAF	ACHSGTLLAL	IALVRPRQKV	VLCGDPKQCG	FFNMQMKNV	YNHNICTQVY	840
HKSISRCTL	PVTAIVSSLH	YEGKMRTTNE	YNKPIVVDTT	GSTKPDPGDL	VLTCFRGWVK	900
QLQIDYRGYE	VMTAAASQGL	TRKGVYAVRQ	KVNENPLYAS	TSEHVNVLTT	RTEGKLVWKT	960
LSGDPWIKTL	QNPPKGNFKA	TIKEWEVEHA	SIMAGICSHQ	MTFDTFQNK	NVCWAKSLVP	1020
ILETAGIKLN	DRQWSQIIQA	FKEDKAYSPE	VALNEICTRM	YGVLDLDSGLF	SKPLVSVYYA	1080
DNHWDNRPGG	KMFGFNPEAA	SILERKYPFT	KGKWNINKQI	CVTTRRIEDF	NPTTNIIIPAN	1140
RRLPKSLVAE	HRPVKGERME	WLVNKINGHH	VLLVSGYNLA	LPTKRVTWVA	PLGVRGADYT	1200
YNLELGLPAT	LGRYDLVVIN	IHTPFRIHHY	QQCVDHAMKL	QMLGGDSLRL	LKPGGSLLR	1260
AYGYADRTSE	RVICVLGRKF	RSSRALKPPC	VTSTNTMFFL	FSNFDNGRRN	FTTHVMNNQL	1320
NAAFVGQVTR	AGCAPSYRVK	RMDIAKNDEE	CVVNAANPRG	LPGDGVCKAV	YKKWPESFKN	1380
SATPVGTAKT	VMCGTYPVIH	AVGPNFSNYS	ESEGDRELAA	AYREVAKVET	RLGVNSVAIP	1440
LLSTGVYSGG	KDRLTQSLNH	LFTAMDSTDA	DVVTYCRDKE	WEKKISEAIQ	MRTQVELLDE	1500
HISIDCDIVR	VHPDSSLAGR	KGYSTTEGAL	YSYLEGTRFH	QTAVDMAEIH	TMWPKQTEAN	1560
EQVCLYALGE	SIESIRQKCP	VDDADASSPP	KTVPCLCRYA	MTPERVTRLR	MNHVTSIIVC	1620
SSFPLPKYKI	EGVQVKVCSK	VMLFDHNVPS	RVSPREYRSS	QESAQEAETI	TSLTHSQFDL	1680
SVDGEILPVP	SDLDADAPAL	EPALDDGATH	TLPSTTGNL	AVSDWVMSTV	PVAPPRRRRG	1740
RNLTVTCDER	EGNITPMASV	RFFRAELCFV	VQETAETRD	AMSLQAPPST	ATEPNHPPIS	1800
FGASSETFPI	TFGDFNEGEI	ESLSSELLTF	GDFLPGEVDD	LTDSDWSTCS	DTDELLDRA	1860
GGYIFSSDTG	PGHLQKQSVR	QSVLPVNTLE	EVHEEKCYPP	KLDEAKEQLL	LKKLQESASM	1920
ANRSRYQSRK	VENMKAAIIQ	RLKRGCRLLY	MSETPKVPTY	RTTYPAPVYS	PPINVRLSNP	1980
ESAVAACNEF	LARNYPTVSS	YQITDEYDAY	LDMVDGSESC	LDRATFNPSK	LRSPKQHAY	2040
HAPSIRSAVP	SPFQNTLQNV	LAAATKRNCN	VTQMRELPTL	DSAVFNVECF	KKFACNQEYW	2100
EEFAASPIRI	TTENLATYVT	KLKGPKAAAL	FAKTHNLPL	QEVPMDFRTV	DMKRDVKVTP	2160
GTKHTEERPK	VQVIQAAEPL	ATAYLCGIHR	ELVRRLNAV	LENVHTLFDM	SAEDFDAIIA	2220
AHFKPGDVL	ETDIASFDEK	QDDSLALTAL	MLLEDLGVHD	SLLDLIEAAF	GEISSCHLPT	2280
GTRFKFGAMM	KSGMFLTLFV	NTLLNITIAS	RVLEDRLTKS	ACAAFIGDDN	IITHGVVSD	2340
MAARCATWMN	MEVKIIDAVV	SLKAPYFCGG	FILHDTVGT	ACRVADPLKR	LFKLGKPLAA	2400
GDEQDEDRRR	ALADEVIRWQ	RTGLIDELEK	AVYSRYEVQ	ISVVVMSMAT	FASSRSNFKE	2460
LRGPVITLYG	GPK					2473

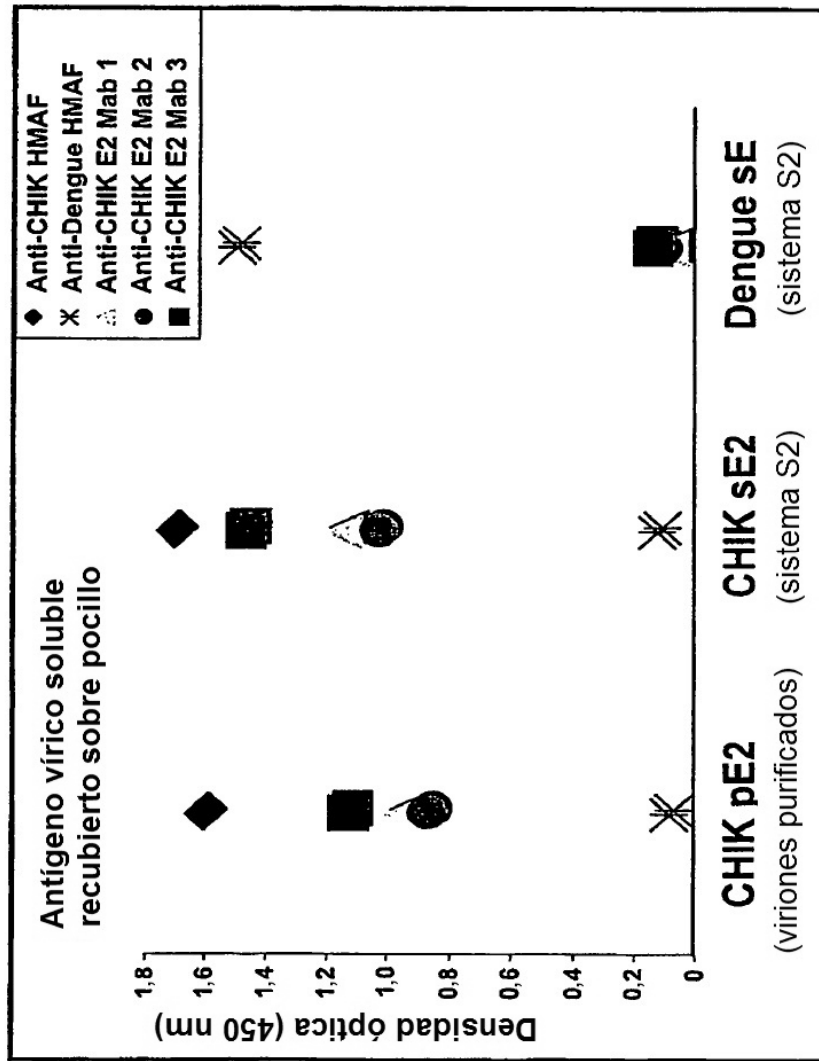
FIGURA 48

MDPVYVDIDA	DSAFKLALQR	AYPMFEVEPR	QVTPNDHANA	RAFSHLAIKL	IEQEIDPDST	60
ILDIGSAPAR	RMMSDRKYHC	VCEMRSAEDP	ERLANYARKL	ASAAGKVLDR	NISGKIGDLQ	120
AVMAVPDTET	PTFCLHTDVS	CRQRADVAIY	QDVYAVHAPT	SLYHQAIGKV	RVAYWVGFDI	180
TPFMYNAMAG	AYPSYSTNWA	DEQVLKAKNI	GLCSTDLTG	RRGKLSIMRG	KKLKPCDRVL	240
FSVGSSTLYPE	SRKLLKSWHL	PSVFHLKGGK	SFTCRCDTVV	SCEGYVVKRI	TMSPGLYGKT	300
IGYAVTHHAD	GFLMCKTTDT	VDGERVSFSV	CTYVPATICD	QMTGILATEV	TPEDAQKLLV	360
GLNQRIVVNG	RTQRNTNTMK	NYLLPVVAQA	FSKWAKECRK	DMEDEKLLGV	RERTLTCCCL	420
WAFKKQKTHT	VYKRPDTQSI	QKVQAEFDSF	VVPSLWSSGL	SIPLRTRIKW	LLSKVPKTDL	480
IPYSGDAREA	RDAEKEAEEE	REAELTREAL	PPLQAAQEDV	QVEIDVEQLE	DRAGAGI IET	540
PRGAIKVTAQ	PTDHVVGEYL	VLSPQTVLRS	QKLSLIHALA	EQVKTCTHNG	RAGRYAVEAY	600
DGRVLVPSGY	AISPEDFQSL	SESATMVYNE	REFVNRKLHH	IAMHGPAINT	DEESYELVRA	660
ERTEHEYVDY	VDQRCCCKE	EAAGLVLVGD	LTNPPYHEFA	YEGLKIRPAC	PYKIAVIGVF	720
GVPGSQKSAI	IKNLVTRQDL	VTSGKKENCQ	BITTDVMRQR	GLEISARTVD	SLLLLGNCNRP	780
VDVLYVDEAF	ACHSGTLLAL	IALVRPRQKV	VLCGDPKQCG	FFNMQMKNV	YNHNICTQVY	840
HKSISRCTL	PVTAIVSSLH	YEGKMRITNE	YNKPIVDDTT	GSTKPDGDL	VLTCFRGWVK	900
QLQIDYRGYE	VMTAAASQGL	TRKGVYAVRQ	KVNENPLYAS	TSEHVNVLIT	RTEGKLVWKT	960
LSGDPWIKTL	QNPPKGNFKA	TIKEWEVEHA	SIMAGICSHQ	MTFDTFQNK	NVCWAKSLVP	1020
ILETAGIKLN	DRQWSQIIQA	FKEDKAYSPE	VALNEICTRM	YGVLDLDSGLF	SKPLVSVYYA	1080
DNHWDNRPGG	KMFGFNPEAA	SILERKYPFT	KGKWNINKQI	CVTTRRIEDF	NPTTNIIPAN	1140
RRLPHSLVAE	HRPVKGERME	WLVNKNINGH	VLLVSGNNLA	LPTKRVTVWA	PLGVRGADYT	1200
YNLELGLPAT	LGRYDLVVIN	IHTPFRIHHY	QQCVDHAMKL	QMLGGDSLRL	LKPGGSLLIR	1260
AYGYADRTSE	RVICVLGRKF	RSSRALKPPC	VTSNTEMFEL	FSNFDNGRRN	FTTHVMNNQL	1320
NAAPVGVQVTR	AGCAPSYRVK	RMDIAKNDEE	CVVNAANPRG	LPGDGVCKAV	YKWPESFKN	1380
SATPVGTAKT	VMCGTYPVIH	AVGPNFSNYS	ESEGDRELAA	AYREVAKVET	RLGVNSVAIP	1440
LLSTGVVYSGG	KDRLTQSLNH	LFTAMDSTDA	DVVIYCRDKE	WEKKISEAIQ	MRTQVELLDE	1500
HISIDCDIVR	VHPDSSLAGR	KGYSTTEGAL	YSYLEGTRFH	QTAVDMAEIH	TMWPKQTEAN	1560
EQVCLYALGE	SIESIRQKCP	VDDADASSPP	KTVPCLCRYA	MTPERVTRLR	MNHVTSIIVC	1620
SSFPLPKYKI	EGVQVKVCSK	VMLFDHNVPS	RVSPREYRSS	QESAQEASTI	TSLTHSQFDL	1680
SVDGEILPVP	SDLDADAPAL	EPALDDGATH	TLPSTTGMLA	AVSDWVMSTV	PVAPPRRRRRG	1740
RNLTVTCDER	EGNITPMASV	RFFRAELCPV	VQETAETRD	AMSLQAPPST	ATPNHPPISF	1800
GASSETFPIT	FGDFNEGEIE	SLSSELLTFG	DPLPGEVDDL	TDSDWSTCSD	TDELLDRAG	1860
GYIFSSDTGP	GHLQKQSVRQ	SVLPVNTLEE	VHEEKCYPPK	LDEAKEQLLL	KKLQESASMA	1920
NRSRYQSRKV	ENMKAAI IQR	LKRGCRLYLM	SETPKVPTYR	TTYPAVYVSP	PINVRLSNPE	1980
SAVAACNEFL	ARNYPTVSSY	QITDEYDAYL	DMVDGSESL	DRATFNPSKL	RSYPKQHAYH	2040
APSIRSAVPS	PFQNTLQNVL	AAATKRNCNV	TQMRELPTLD	SAVFNVECFK	KFACNQEYWE	2100
EFAASPIRIT	TENLATYVTK	LKGPKAAALF	AKTHNLLPLQ	EVPMDFRTVD	MKRDVKVTPG	2160
TKHTEERPKV	QVIQAAEPLA	TAYLCGIHRE	LVRRLNAVLL	PNVHTLFDMS	AEDFDAI IAA	2220
HFKPGDVTLE	TDIASFDKSQ	DDSLALTALM	LLEDLGVDHS	LLDLIEAAGF	EISSCHLPTG	2280
TRFKFGAMMK	SGMFLTLFVN	TLLNITIASR	VLEDRLTKSA	CAAFIGDDNI	IHGVSDELM	2340
AARCATWMNM	EVKI IDAVVS	LKAPYFCGGF	ILHDTVTGTA	CRVADPLKRL	FKLGKPLAAG	2400
DEQDEDRRA	LADEVIRWQR	TGLIDELEKA	VYSRYEVQGI	SVVMSMATF	ASSRSNFEKL	2460
RGPVITLYGG	PK					2472

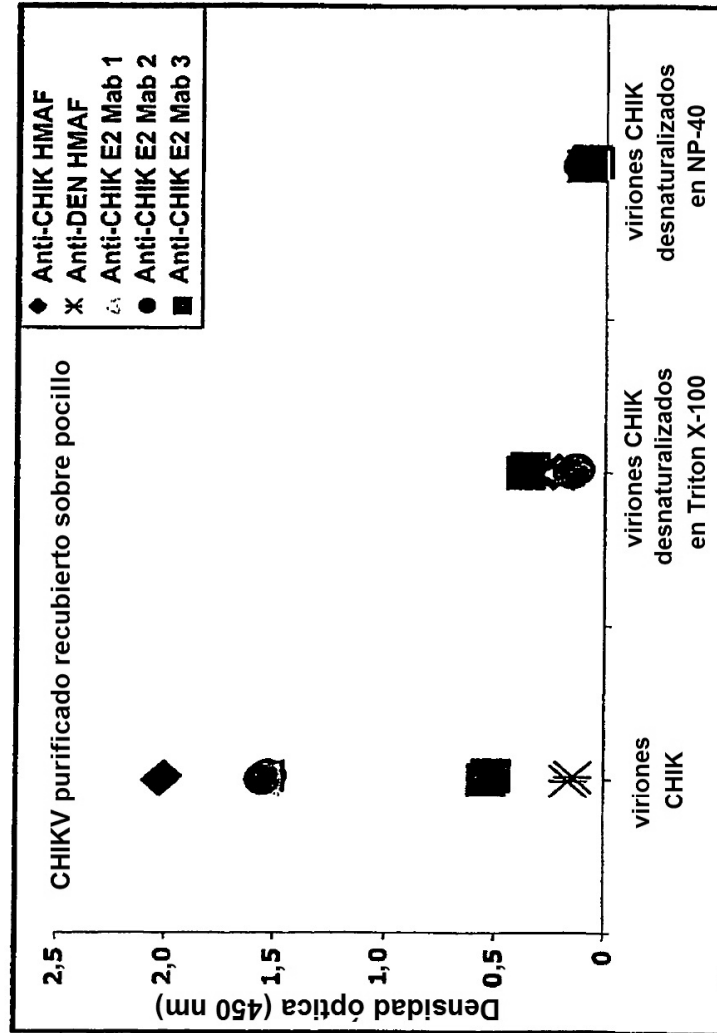
FIGURA 49

MFEVEPRQVT	PNDHANARAF	SHLAIKLIEQ	EIDPDSTILD	IGSAPARRMM	SDRKYHCVC	60
MRSAEDPERL	ANYARKLASA	AGKVLDRNIS	GKIGDLQAVM	AVPDTETPTF	CLHTDVSCRQ	120
RADVAIYQDV	YAVHAPTSLY	HQAIKGVVVA	YVWGFDTTFF	MYNAMAGAYP	SYSTNWADEQ	180
VLKAKNIGLC	STDLTEGRRG	KLSIMRGKKL	KPCDRVLFSV	GSTLYPESRK	LLKSWHLPSV	240
FHLKGKLSFT	CRCDTVVSCE	GYVVKRITMS	PGLYGKTTGY	AVTHHADGFL	MCKTTDTVDG	300
ERVSFSVCTY	VPATICDQMT	GILATEVTPE	DAQKLLVGLN	QRIVVNGRTQ	RNTNTMKQNYL	360
LPVVAQAFSK	WAKECRKDME	DEKLLGVRRR	TLTCCCLWAF	KKQKTHTVYK	RPDTQSIQKV	420
QAEFDSFVVP	SLWSSGLSIP	LRTRIKWLLS	KVPKTDLIPY	SGDAREARDA	EKEAEEREER	480
ELTREALPPL	QAAQEDVQVE	IDVEQLEDRA	GAGIETPRG	AIKVTAPQTD	HVVGEYLVLS	540
PQTVLRSQKL	SLIHALAEQV	KTCETHNGRAG	RYAVEAYDGR	VLVPSGYAIS	PEDFQSLSES	600
ATMVYNEREF	VNRKLHHIAM	HGPALNTDEE	SYELVRAERT	EHEYVYDQDQ	RRCKKKEEAA	660
GLVLVGLDLTN	PPYHEFAYEG	LKIRPACPYK	IYVIGVFGVP	GSGKSAIIKN	LVTQRDLVTS	720
GKKENCQEIT	TDVMRQRGLE	ISARTVDSIL	LNGCNRPVDV	LYVDEAFACH	SGTLALALIAL	780
VRPRQKVVL	GDEPKQCGFFN	MMQMKVNYNH	NICTQVYHKS	ISRRCTLFPV	AIVSSILHYEG	840
KMRTTNEYNK	PIVVDTTGST	KPDPGDLVLT	CFRGWVKQLQ	IDYRGYEVMT	AAASQGLTRK	900
GVYAVRQKVN	ENPLYASTSE	HVNVLTRTE	GKLVWKTLSG	DPWIKTLQNP	PKGNFKATIK	960
EWEVEHASIM	AGICSHQMTF	DTFQNKANVC	WAKSLVPFILE	TAGIKLNDRO	WSQIIQAFKE	1020
DKAYSPEVAL	NEICTRMYGV	DLDSGLFSKP	LVSVYYADNH	WDNRPGGKMF	GFNPEAASIL	1080
ERKYPFTKGK	WNINKQICVT	TRRIEDFNPT	TNIIPANRRL	PHSLVAEHRP	VKGERMEWL	1140
NKINGHHVLL	VSGYNLALPT	KRVTWVAPLG	VRGADYTYNL	ELGLPATLGR	YDLVVINIHT	1200
PFRIHYYQQC	VDHAMKLQML	GGDSLRLKLP	GGSLIRAYG	YADRTSERVI	CVLGRKFRSS	1260
RALKPPCVTS	NTEMFFLFSN	FDNGRRNFTT	HVMNNQLNAA	FVGQVTRAGC	APSYRVKRM	1320
IAKNDEECV	NAANPRGLPG	DGVCKAVYK	WPESFKNSAT	PVGTAKTVMC	GTYPVHIAVG	1380
PNFSNYSESE	GDRELAAYR	EVAKVTRIG	VNSVAIPLLS	TGVYSGGKDR	LTQSLNHLFT	1440
AMDSTDADV	IYCRDKWEK	KISEAIQMRT	QVELLDEHIS	IDCDIVRVHP	DSSLAGRKGY	1500
STTEGALYSY	LEGTRFHQTA	VDMAEHTMW	PKQTEANEQV	CLYALGESIE	SIRQKCPVDD	1560
ADASSPPKTV	PCLCRYAMTP	ERVTRLRMNH	VTSIIVCSSF	PLPKYKIEGV	QKVKCSKVML	1620
FDHNVPSPVS	PREYRSSQES	AQEASTTSL	THSQFDLSVD	GEILFVPSDL	DADAPALEPA	1680
LDDGATHTL	STTGNLAAVS	DWVMSTVPA	PPRRRRGRNL	TVTCDEREGN	ITPMASVRFF	1740
RAELCPVVQE	TAETRDAMS	LQAPPSTATE	PNHPPISFGA	SSETFPITFG	DFNEGEIESL	1800
SSELLTFGDF	LPGEVDDLTD	SDWSTCSDTD	DELLDRAGGY	IFSSDTGPGH	LQOKSVRQSV	1860
LPVNTLEEVH	EEKCYPPKLD	EAKEQLLLKK	LQESASMANR	SRYQSRKVEN	MKAAI IQRLK	1920
RGCRLYLME	TPKVPTYRTT	YPAPVYSPPI	NVRLSNPESA	VAACNEFLAR	NYPTVSSYQI	1980
TDEYDAYLDM	VDGSECLDR	ATFNPSKLS	YPKQHAYHAP	SIRSAVPSPF	QNTLQNVLAA	2040
ATKRCNCVTO	MRELPTLDSA	VFNVECFKKF	ACNQEYWEFF	AASPIRITTE	NLATYVTKLK	2100
GPKAAALFAK	THNLLPLQEV	PMDRFTVDMK	RDVKVTFGTK	HTEERPQVQV	IQAAEPLATA	2160
YLCGIHREL	RRLNAVLLPN	VHTLFDMSAE	DFDAIIAAHF	KPGDTVLETD	IASFDKSDDD	2220
SLALTALMLL	EDLGVDHSL	DLIEAAFGEI	SSCHLPTGTR	FKFGAMMKS	MFLTLFVNLT	2280
LNITIASRVL	EDRLTKSACA	AFIGDDNIH	GVVSELMMA	RCATWMNMEV	KIIDAUVSLK	2340
APYFCGGFIL	HDTVGTACR	VADPLKRLFK	LGKPLAAGDE	QEDRRRALA	DEVIRWQRTG	2400
LIDELEKAVY	SRYEVQGISV	VVMSMATFAS	SRSNFELRG	PVITLYGGPK		2450

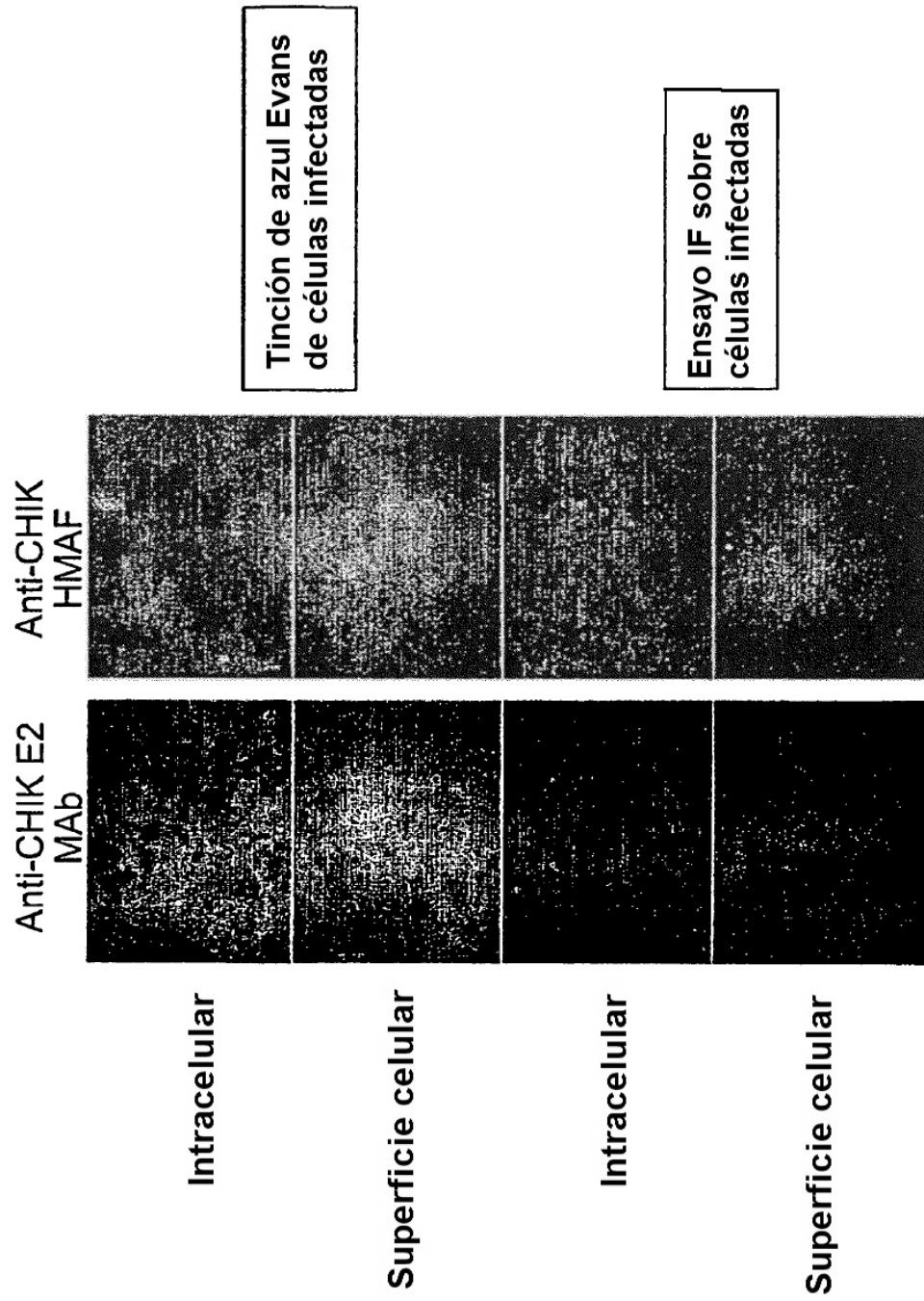
FIGURA 50



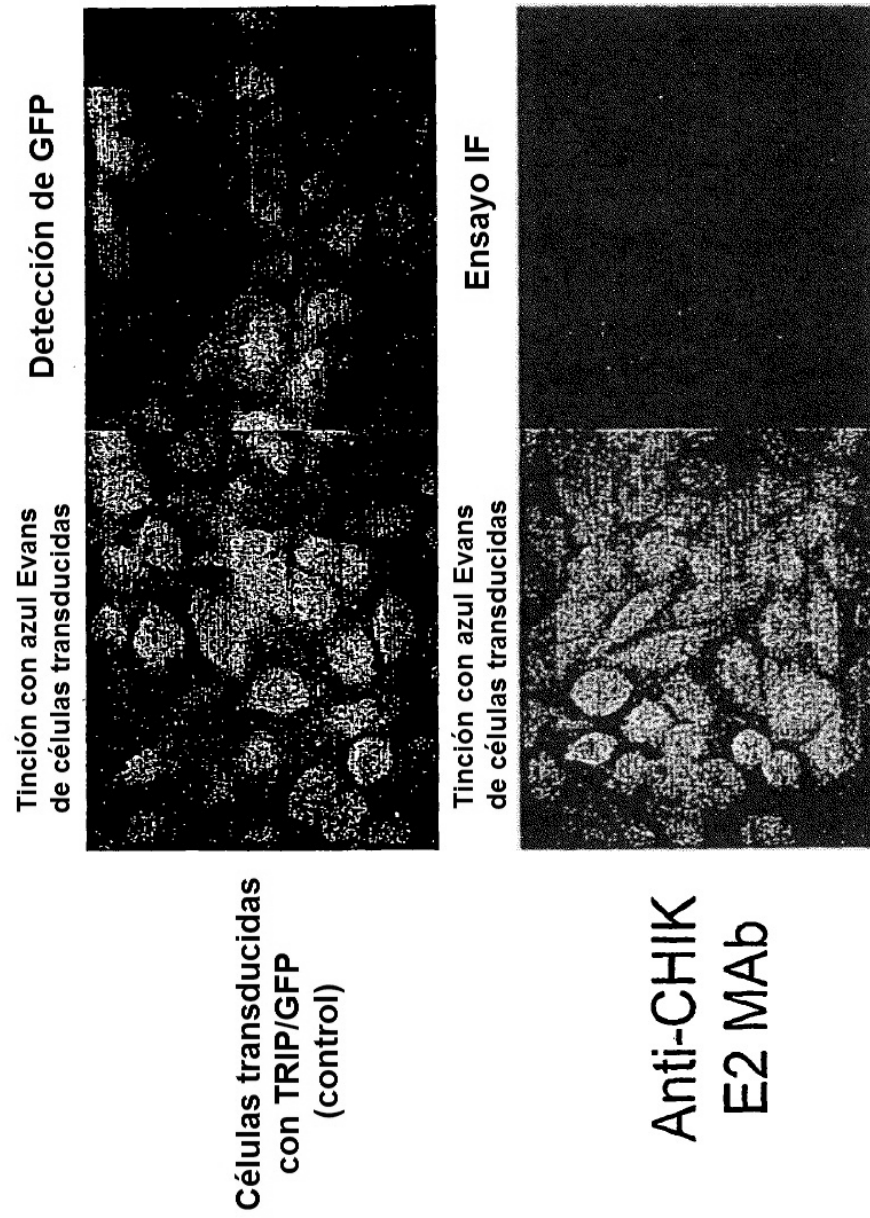
**FIGURA 51**



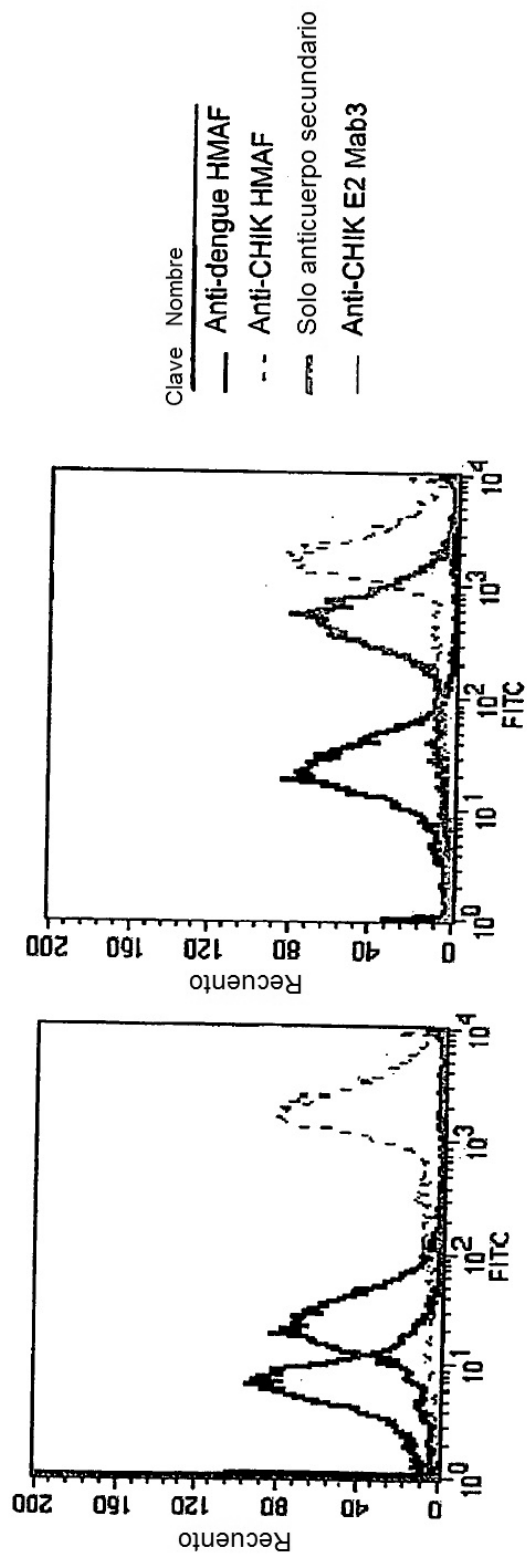
**FIGURA 52**



**FIGURA 53**



**FIGURA 54**





**FIGURA 55**

