

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2007.03.15	(73) Titular(es): INSTITUT PASTEUR	
(30) Prioridade(s): 2006.03.15 CA 2538898 2006.04.04 CA 2545597	28, RUE DU DOCTEUR ROUX 75015 PARIS	FR
(43) Data de publicação do pedido: 2008.12.17	(72) Inventor(es): PIERRE CHARNEAU	FR
(45) Data e BPI da concessão: 2015.04.29 180/2015	PHILIPPE DESPRES	FR
	ANNE-CLAIRE BREHIN	FR
	VALÉRIE MARECHAL	FR
	PHILIPPE SOUQUE	FR
	(74) Mandatário: ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS	
	RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA	PT

(54) Epígrafe: **NOVAS ESTIRPES ISOLADAS E PURIFICADAS DO VÍRUS CHIKUNGUNYA E SEQUÊNCIAS POLINUCLEOTÍDICAS E POLIPEPTÍDICAS, SUAS UTILIZAÇÕES DIAGNÓSTICAS E IMUNOGÉNICAS**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO REFERE-SE A ESTIRPES SELVAGENS DO VÍRUS CHIKUNGUNYA ISOLADAS A PARTIR DE DOENTES QUE APRESENTAM FORMAS GRAVES DE INFEÇÃO E QUE PROVÊM DE UMA EPIDEMIA DE ARBOVIROSE HUMANA. A PRESENTE INVENÇÃO REFERE-SE TAMBÉM A SEQUÊNCIAS POLIPEPTÍDICAS E FRAGMENTOS DAS MESMAS DERIVADOS DO SEU GENOMA, AO POLINUCLEÓTIDO QUE CODIFICA AS MESMAS E À SUA UTILIZAÇÃO COMO PRODUTOS DE DIAGNÓSTICO, COMO VACINAS E/OU COMO COMPOSIÇÕES IMUNOGÉNICAS.

RESUMO**"NOVAS ESTIRPES ISOLADAS E PURIFICADAS DO VÍRUS CHIKUNGUNYA
E SEQUÊNCIAS POLINUCLEOTÍDICAS E POLIPEPTÍDICAS, SUAS
UTILIZAÇÕES DIAGNÓSTICAS E IMUNOGÉNICAS"**

A presente invenção refere-se a estirpes selvagens do vírus Chikungunya isoladas a partir de doentes que apresentam formas graves de infecção e que provêm de uma epidemia de arbovirose humana. A presente invenção refere-se também a sequências polipeptídicas e fragmentos das mesmas derivados do seu genoma, ao polinucleótido que codifica as mesmas e à sua utilização como produtos de diagnóstico, como vacinas e/ou como composições imunogénicas.

DESCRIÇÃO

"NOVAS ESTIRPES ISOLADAS E PURIFICADAS DO VÍRUS CHIKUNGUNYA E SEQUÊNCIAS POLINUCLEOTÍDICAS E POLIPEPTÍDICAS, SUAS UTILIZAÇÕES DIAGNÓSTICAS E IMUNOGÉNICAS"

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a estirpes selvagens do vírus Chikungunya isoladas a partir de doentes que apresentam formas graves de infecção e que provêm de uma epidemia de arbovirose humana. A presente invenção refere-se também a sequências polipeptídicas e fragmentos das mesmas derivados do seu genoma, ao polinucleótido que codifica as mesmas e à sua utilização como produtos de diagnóstico, como vacinas e/ou como composições imunogénicas.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

O vírus Chikungunya (CHIKV) é um *Alfavírus* transmitido pelo mosquito que pertence à família *Togaviridae* [1,2]. Foi isolado pela primeira vez a partir de um surto Tanzaniano em 1952 [3]. É responsável por uma infecção aguda de início abrupto, caracterizada por febres altas, artralgia, mialgia, dor de cabeça e erupção cutânea [4,5]. A poliartralgia, o sinal patognomónico da doença, é

muito dolorosa. Os sintomas são geralmente autolimitantes e duram 1 a 10 dias. No entanto, a artralgia ou os sintomas artríticos podem persistir durante meses ou anos. Nalguns doentes, foram também descritos sinais hemorrágicos secundários tais como epistaxe ou gengivorragia.

O CHIKV encontra-se geograficamente distribuído por África, Índia e Sudeste Asiático. Em África, o vírus é mantido através de um ciclo de transmissão selvático entre primatas selvagens e mosquitos tais como *Aedes luteocephalus*, *Ae. furcifer* ou *Ae. taylori* [4]. Na Ásia, o CHIKV é principalmente transmitido de humano para humano pelo *Ae. aegypti* e num menor grau pelo *Ae. albopictus* através de um ciclo de transmissão urbano. Desde o surto na Tanzânia em 1952, o CHIKV tem provocado surtos na África Oriental (Tanzânia, Uganda), na África Austral (Zimbabué, África do Sul), na África Ocidental (Senegal, Nigéria) e na África Central (República Centro-Africana, República Democrática do Congo) [4]. A reemergência epidémica mais recente foi documentada em 1999-2000 em Kinshasa, onde se estima que tenham sido infetadas 50 000 pessoas [6]. Desde o primeiro surto Asiático documentado em 1958 em Bangucoque, Tailândia, foram documentados surtos na Tailândia, Camboja, Vietname, Laos, Mianmar, Malásia, Filipinas e Indonésia [4,5]. A reemergência epidémica mais recente foi documentada em 2001-2003 em Java após 20 anos [7]. Na África ou Ásia, a reemergência foi imprevisível, com intervalos de 7-8 anos a 20 anos entre epidemias consecutivas.

Desde o final de 2004, o vírus Chikungunya (CHIKV) tem emergido nas ilhas do Oceano Índico ocidental austral. Entre janeiro e março de 2005 foram registados mais de 5 000 casos nas Comores. Mais tarde em 2005, o vírus circulou noutras ilhas, i.e. Maiote, Seicheles, Reunião e Maurícia. A partir de dezembro de 2005, a estação das chuvas deu origem a uma circulação epidémica renovada do vírus. Entre 1 de janeiro e 1 de março de 2006, foram registados 2 553, 3 471 e 4 650 casos na Maurícia, Maiote e Seicheles (12 de março de 2006). A ilha mais afetada é a Reunião com uma estimativa de 212 000 casos até 12 de março de 2006 (população total: 770 000). Mais recentemente foi documentada a circulação do vírus em Madagáscar.

Na Ilha da Reunião, os primeiros casos documentados foram doentes que regressaram das Comores em março de 2005. Foram registados mais de 3 000 casos de março a junho. A transmissão foi limitada durante a estação de inverno do hemisfério sul e foi observado um grande aumento desde meados de dezembro, com uma estimativa de 210 000 casos entre janeiro e março de 2006 [8]. Desde março de 2005, 85 doentes com uma infeção por CHIKV confirmada desenvolveram sinais clínicos graves (meningoencefalite ou hepatite fulminante) que justificaram hospitalização numa unidade de cuidados intensivos. Vários casos de meningoencefalite e síndrome algica principal foram associados a transmissão vertical do vírus 9.

Até à data foram determinadas duas sequências de nucleótidos completas para o CHIKV, para as estirpes Ross (n.º de acesso: AF490259) e S27 [9], ambas isoladas a partir de doentes durante o surto da Tanzânia em 1952. Foi determinada outra sequência de nucleótidos completa para uma estirpe isolada de *Ae. furcifer* durante o surto do Senegal em 1983 (n.º de acesso AY726732). Khan e colaboradores [9] mostraram que o genoma S27 era semelhante na sua estrutura ao de outros alfavírus e que o vírus O'nyong-nyong (ONN) era o parente mais próximo do CHIKV. Além disso, análises filogenéticas com base em sequências E1 parciais de isolados Africanos e Asiáticos revelaram a existência de três grupos filogenéticos de CHIKV distintos, um que continha todos os isolados da África Ocidental, um que continha isolados da Ásia, e um que correspondia aos isolados da África Oriental, Central e Austral [10]. As estirpes isoladas em 1999-2000 na República Democrática do Congo pertenciam ao último grupo filogenético [6].

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Um aspeto da invenção como definida pelas reivindicações 1-13 consiste em proporcionar novas ferramentas de diagnóstico e imunológicas contra doenças associadas ao vírus CHIK, tais como a arbovirose.

Um tal aspeto é particularmente conseguido proporcionando uma estirpe selvagem isolada e purificada do vírus Chikungunya (CHIK) capaz de infetar células humanas

in vitro; e a sua utilização para a detecção de um CHIKV associado a um arbovírus, ou para a preparação de uma composição que previne e/ou trata um arbovírus.

Outro aspecto da invenção como definida pelas reivindicações 1-13 refere-se a uma estirpe isolada e purificada de CHIKV compreendendo pelo menos uma mutação na proteína estrutural E1 e/ou proteína estrutural E2; e à sua utilização para a detecção de um CHIKV associado a um arbovírus, ou para a preparação de uma composição que previne e/ou trata um arbovírus.

Outro aspecto da invenção como definida pelas reivindicações 1-13 refere-se a um polinucleótido isolado e purificado que consiste na sequência de SEQ ID NO:1; e à sua utilização para a detecção de um CHIKV associado a um arbovírus, ou para a preparação de uma composição que previne e/ou trata um arbovírus.

Outro aspecto da invenção como definida pelas reivindicações 1-13 refere-se a um fragmento do polinucleótido da invenção que codifica o ectodomínio da glicoproteína E2 ou E1; e à sua utilização para a detecção de um CHIKV associado a um arbovírus, ou para a preparação de uma composição que previne e/ou trata um arbovírus.

Outros aspectos da invenção como definidos pelas reivindicações 1-13 referem-se a um vetor compreendendo um fragmento considerado pela presente invenção, e à célula

hospedeira compreendendo o referido vetor; e à sua utilização para a detecção de um CHIKV associado a um arbovírus, ou para a preparação de uma composição que previne e/ou trata um arbovírus.

Ainda outro aspeto da invenção como definida pelas reivindicações 1-13 refere-se a um polipéptido purificado codificado por um fragmento da invenção; e à sua utilização para a detecção de um CHIKV associado a um arbovírus, ou para a preparação de uma composição que previne e/ou trata um arbovírus.

Um outro aspeto da invenção como definida pelas reivindicações 1-13 refere-se à utilização de um anticorpo monoclonal ou policlonal ou seu fragmento que se liga especificamente a um polipéptido da invenção para a detecção de um CHIKV associado a um arbovírus.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

Figura 1: Localização das alterações de E1 no modelo estrutural 3D da estrutura cristalina de SFV E1 [43] [19].

A) Diagrama de fita de E1, com o domínio I colorido a vermelho, domínio II a amarelo e domínio III a azul. Os tubos verde marcam as ligações dissulfureto. O péptido de fusão, na extremidade da molécula (no domínio II) está colorido de laranja e marcado. A extremidade N-

terminal e a extremidade C-terminal observadas no cristal (a qual está a 30 aa a montante da região transmembranar) estão também marcadas. As 2 únicas alterações observadas nos isolados do Oceano Índico são indicadas por inícios e marcadas: posições 226 (branca) e 284 (magenta).

B) Representação parcial (um oitante, ligeiramente alongado) da armação E1 icosaédrica à superfície do virião, vista ao longo de um eixo de simetria quántuplo. Um promotor E1 encontra-se destacado a cores, como em A); todos os outros são representados a cinzento. A localização de alguns dos eixos de simetria icosaédricos é desenhada como símbolos pretos sólidos: pentágono para eixos quántuplos, triângulo para eixos triplos, elipse para eixos duplos (os quais na rede T=4 do alfavírus são coincidentes com eixos quasi-sextuplos). Os triângulos vazios indicam grosseiramente a localização dos trímeros E2 que interagem fortemente com E1, que cobrem o domínio II e o péptido de fusão, e que apresentam os sítios antigénicos principais. Os triângulos vazios marcam também eixos de simetria quasi-triplos da rede icosaédrica superficial T=4. Uma bola magenta marca a localização da Glu 284, num sítio de contacto do promotor inter-E1. Este contacto propaga-se 240 vezes na rede da superfície (observe-se todas as bolas cor-de-rosa desenhadas nos promotores a cinzento). Refira-se que o péptido de fusão, a laranja, está a apontar para cima e a afastar-se de contactos com outros promotores E1. Isto é mais facilmente observado na periferia do virião, onde um deles se encontra marcado (FP). No virião, esta região de

E1 não está acessível, coberta, por baixo da molécula E2 [19].

Figura 2: Relações filogenéticas entre isolados de chikungunya com base em sequências nucleotídicas parciais de E1. Os isolados do surto do Oceano Índico (Reunião, Seicheles, Maiote, Maurícia, Madagáscar) representam um clado distinto dentro de um grande grupo filogenético da África Oriental, Central e Austral (ECSA). Os valores de reamostragem de iniciação são indicados nos nós principais. O ramo que conduz ao grupo filogenético da África Ocidental (de comprimento aprox. 15%) foi encurtado por conveniência.

Figura 3: Cenário evolutivo proposto dos isolados do vírus Chikungunya a partir do surto 1 do Oceano Índico. O cenário baseia-se em seis sequências de genoma determinadas por sequenciação direta de produtos de RT-PCR obtidos utilizando extratos de ARN como cadeias molde; as sequências correspondem assim às sequências consenso (Seq. Cons.) da possível mistura de genomas coexistentes (quasiespécie). Inserção: número de casos de E1-226A e E1-226V em diferentes intervalos de tempo na Ilha da Reunião, com base em sequências E1 parciais. O E1-226V foi observado nas sequências consenso 2, 3 e 4, e por conseguinte a maioria dos isolados E1-226V genotiparam com base nas sequências E1 parciais estão provavelmente relacionados com estes genótipos. No entanto, o aparecimento independente de E1-226V noutros genótipos não pode ser excluído. Int.:

sequência intermediária. A localização, tamanho e posição relativa das Ilhas e da fronteira Africana são indicativos. A sequência consenso 1 foi obtida a partir de um doente da Reunião que tinha regressado das Comores em março de 2005, e de um doente da Ilha da Reunião. As sequências 2 a 4 foram amostradas na Ilha da Reunião; a sequência 5 foi amostrada na Seicheles.

A **Figura 4** mostra a sequência de nucleótidos do genoma de uma estirpe de vírus CHIK de acordo com uma forma de realização preferida da invenção e mais especificamente para a estirpe preferida denominada 05.115 (SEQ ID NO:1).

A **Figura 5** mostra a sequência de nucleótidos do genoma de uma estirpe de vírus CHIK de acordo com a presente divulgação e mais especificamente para a estirpe preferida denominada 05.209 (SEQ ID NO:2).

A **Figura 6** mostra a sequência de nucleótidos do genoma de uma estirpe de vírus CHIK de acordo com a presente divulgação e mais especificamente para a estirpe preferida denominada 06.21 (SEQ ID NO:3).

A **Figura 7** mostra a sequência de nucleótidos do genoma de uma estirpe de vírus CHIK de acordo com a presente divulgação e mais especificamente para a estirpe preferida denominada 06.27 (SEQ ID NO:4).

A **Figura 8** mostra a sequência de nucleótidos do

genoma de uma estirpe de vírus CHIK de acordo com a presente divulgação e mais especificamente para a estirpe preferida denominada 06.49 (SEQ ID NO:5).

A **Figura 9** mostra a sequência de nucleótidos do genoma de uma estirpe de vírus CHIK de acordo com a presente divulgação e mais especificamente para a estirpe preferida denominada 05.61 (SEQ ID NO:6).

A **Figura 10** mostra uma sequência de nucleótidos de um fragmento de um vírus CHIK de acordo com a presente divulgação e mais especificamente um fragmento que codifica o ectodomínio da glicoproteína E2 da estirpe preferida denominada 06.21 (SEQ ID NO:7).

A **Figura 11** mostra uma sequência de nucleótidos de um fragmento de um vírus CHIK de acordo com a presente divulgação e mais especificamente um fragmento que codifica o ectodomínio da glicoproteína E2 da estirpe preferida denominada 06.27 (SEQ ID NO:8).

A **Figura 12** mostra uma sequência de nucleótidos de um fragmento de um vírus CHIK de acordo com a presente divulgação e mais especificamente um fragmento que codifica o ectodomínio da glicoproteína E2 da estirpe preferida denominada 06.49 (SEQ ID NO:9).

A **Figura 13** mostra uma sequência de nucleótidos de um fragmento de um vírus CHIK de acordo com uma forma de

realização preferida da invenção, e mais especificamente um fragmento que codifica o ectodomínio da glicoproteína E2 da estirpe preferida denominada 05.115 (SEQ ID NO:10).

A **Figura 14** mostra uma sequência de nucleótidos de um fragmento de um vírus CHIK de acordo com a presente divulgação e mais especificamente um fragmento que codifica uma forma solúvel da glicoproteína E2 da estirpe preferida denominada 06.21 (SEQ ID NO:11).

A **Figura 15** mostra uma sequência de nucleótidos de um fragmento de um vírus CHIK de acordo com a presente divulgação e mais especificamente um fragmento que codifica uma forma solúvel da glicoproteína E2 da estirpe preferida denominada 06.27 (SEQ ID NO:12).

A **Figura 16** mostra uma sequência de nucleótidos de um fragmento de um vírus CHIK de acordo com a presente divulgação e mais especificamente um fragmento que codifica uma forma solúvel da glicoproteína E2 da estirpe preferida denominada 06.49 (SEQ ID NO:13).

A **Figura 17** mostra uma sequência de nucleótidos de um fragmento de um vírus CHIK de acordo com uma forma de realização preferida da invenção, e mais especificamente um fragmento que codifica uma forma solúvel da glicoproteína E2 da estirpe preferida denominada 05.115 (SEQ ID NO:14).

A **Figura 18** mostra uma sequência de aminoácidos

de um polipéptido preferido do vírus CHIK de acordo com a presente divulgação e relacionado mais especificamente com o ectodomínio da glicoproteína E2 da estirpe preferida denominada 06.21 (SEQ ID NO:15).

A **Figura 19** mostra uma sequência de aminoácidos de um polipéptido preferido do vírus CHIK de acordo com a presente divulgação e relacionado mais especificamente com o ectodomínio da glicoproteína E2 da estirpe preferida denominada 06.27 (SEQ ID NO:16).

A **Figura 20** mostra uma sequência de aminoácidos de um polipéptido preferido do vírus CHIK de acordo com a presente divulgação e relacionado mais especificamente com o ectodomínio da glicoproteína E2 da estirpe preferida denominada 06.49 (SEQ ID NO:17).

A **Figura 21** mostra uma sequência de aminoácidos de um polipéptido preferido do vírus CHIK de acordo com uma forma de realização preferida da invenção, e relacionado mais especificamente com o ectodomínio da glicoproteína E2 da estirpe preferida denominada 05.115 (SEQ ID NO:18).

A **Figura 22** mostra uma sequência de aminoácidos de um polipéptido preferido do vírus CHIK de acordo com a presente divulgação e relacionado mais especificamente com uma forma solúvel da glicoproteína E2 da estirpe preferida denominada 06.21 (SEQ ID NO: 19).

A **Figura 23** mostra uma sequência de aminoácidos de um polipéptido preferido do vírus CHIK de acordo com a presente divulgação e relacionado mais especificamente com uma forma solúvel da glicoproteína E2 da estirpe preferida denominada 06.27 (SEQ ID NO:20).

A **Figura 24** mostra uma sequência de aminoácidos de um polipéptido preferido do vírus CHIK de acordo com a presente divulgação e relacionado mais especificamente com uma forma solúvel da glicoproteína E2 da estirpe preferida denominada 06.49 (SEQ ID NO:21).

A **Figura 25** mostra uma sequência de aminoácidos de um polipéptido preferido do vírus CHIK de acordo com uma forma de realização preferida da invenção, e relacionado mais especificamente com uma forma solúvel da glicoproteína E2 da estirpe preferida denominada 05.115 (SEQ ID NO:22).

Figura 26: Elementos da Sequência de Repetição presente na região 3'NTR

A. Alinhamento dos Elementos da Sequência de Repetição presentes na região 3'NTR do genoma do vírus Chikungunya. Todas as sequências formam estruturas em ansa conservadas e estáveis nas quais os nucleótidos menos conservados em torno da posição 20 constituem a volta. Em todos os genomas de chikungunya estão presentes três RSE. O primeiro (RSE1) está inserido antes da sequência poli-A interna do genoma S27 [9], enquanto os dois outros encontram-se a jusante deste motivo.

B. Estrutura secundária prevista para o RSE1 do isolado 05-115.

Figura 27: Fenótipo de focos do vírus Chikungunya em células AP61 pelo Imunoensaio de Focos

Células AP61 de mosquito em placas de 24 poços foram infetadas com culturas primárias de vírus CHIK cultivadas em células de mosquito (títulos virais $2-5 \times 10^8$ FFU. mL⁻¹) a uma multiplicidade de infecção de 0,0001 (poço superior) ou 0,00001 (poço inferior). As células infetadas foram cobertas com CMC em meio de crescimento de Leibovitz L15 com 2% de FBS durante 2 dias para permitir o desenvolvimento de focos a 28 °C. As células foram fixadas com 3% de PFA em PBS, permeabilizadas com Triton X-100 em PBS, e os focos de replicação do vírus CHIK foram imunorrevelados com HMAF anti-CHIK de murganho (diluição 1 :2 000) e Ig anti-murganho de cabra conjugada com peroxidase (diluição 1 :100).

Figura 28: Preparação viral contendo pE2. Proteínas pE2 detetadas por anticorpos anti-CHIK.

Figura 29: Alinhamento de sequências de nucleótidos que codificam a forma solúvel da glicoproteína E2 (E2-1 a E2-361) das estirpes de vírus CHIK do Oceano Índico -21, -27, -49 e -115.

Figura 30: Sequências iniciadoras (SEQ ID NO:79 e 80) utilizadas para a amplificação e clonagem da forma solúvel da E2 (E2-1 a E2-364) (fragmento de ácido nucleico N-terminal e C-terminal: SEQ ID NO:81 e 82; fragmento de proteína N-terminal e C-terminal: SEQ ID NO:83 e 84) do vírus CHIK no vetor transportador pMT2/BiP/V5-HisA.

Figura 31: SDS-PAGE que mostra a revelação de CHIK-sE2 por azul de Coomassie.

Figura 32: Análise de imunotransferência da proteína sE2 de CHIK altamente purificada.

Figura 33: Construção do vetor TRIP que expressa a forma solúvel segregada da glicoproteína E2 (sE2) das estirpes 05 de La Reunião do vírus Chikungunya.

A **Figura 34** mostra a sequência de nucleótidos que codifica a forma solúvel segregada da glicoproteína E2 (sE2) no vetor TRIP (SEQ ID NO:85).

Figura 35: ensaio de imunofluorescência (IF) utilizando anticorpos anti-CHIK em células 293 transduzidas com TRIP/CHIK.sE2.

A **Figura 36** mostra um ELISA direto com 10^{-4} mL de proteína pE2 enriquecida por poço. Os antígenos foram testados respectivamente com um anti-DEN1 (diluição 1:1000), anti-WN (diluição 1:1000) e anti-CHIK (diluição 1:10 000) de murganho.

A **Figura 37** mostra uma sequência de aminoácidos da ORF 2 (proteínas estruturais) da estirpe CHIK S27 (GenBank AF339485; SEQ ID NO: 23).

A **Figura 38** mostra uma sequência de aminoácidos da ORF 2 (proteínas estruturais) de um vírus CHIK preferido de acordo com a presente divulgação, nomeadamente a estirpe 05.61 (SEQ ID NO: 24).

A **Figura 39** mostra uma sequência de aminoácidos da ORF 2 (proteínas estruturais) de um vírus CHIK preferido de acordo com a presente divulgação, nomeadamente a estirpe 05.209 (SEQ ID NO: 25).

A **Figura 40** mostra uma sequência de aminoácidos da ORF 2 (proteínas estruturais) de um vírus CHIK preferido de acordo com uma forma de realização preferida da invenção, nomeadamente a estirpe 05.115 (SEQ ID NO: 26).

A **Figura 41** mostra uma sequência de aminoácidos da ORF 2 (proteínas estruturais) de um vírus CHIK preferido de acordo com a presente divulgação, nomeadamente a estirpe 06.49 (SEQ ID NO: 27).

A **Figura 42** mostra uma sequência de aminoácidos da ORF 2 (proteínas estruturais) de um vírus CHIK preferido de acordo com a presente divulgação, nomeadamente a estirpe 06.27 (SEQ ID NO: 28).

A **Figura 43** mostra uma sequência de aminoácidos da ORF 2 (proteínas estruturais) de um vírus CHIK preferido de acordo com a presente divulgação, nomeadamente a estirpe 06.21 (SEQ ID NO: 29).

A **Figura 44** mostra uma sequência de aminoácidos da ORF 1 (proteínas não estruturais) de um vírus CHIK preferido de acordo com a presente divulgação, nomeadamente a estirpe 05.61 (SEQ ID NO: 30).

A **Figura 45** mostra uma sequência de aminoácidos da ORF 1 (proteínas não estruturais) de um vírus CHIK preferido de acordo com a presente divulgação, nomeadamente a estirpe 05.209 (SEQ ID NO: 31).

A **Figura 46** mostra uma sequência de aminoácidos da ORF 1 (proteínas não estruturais) de um vírus CHIK preferido de acordo com uma forma de realização preferida da invenção, nomeadamente a estirpe 05.115 (SEQ ID NO: 32).

A **Figura 47** mostra uma sequência de aminoácidos da ORF 1 (proteínas não estruturais) de um vírus CHIK preferido de acordo com a presente divulgação, nomeadamente a estirpe 06.49 (SEQ ID NO: 33).

A **Figura 48** mostra uma sequência de aminoácidos da ORF 1 (proteínas não estruturais) de um vírus CHIK preferido de acordo com a presente divulgação, nomeadamente a estirpe 06.27 (SEQ ID NO: 34).

A **Figura 49** mostra uma sequência de aminoácidos da ORF 1 (proteínas não estruturais) de um vírus CHIK preferido de acordo com a presente divulgação, nomeadamente a estirpe 06.21 (SEQ ID NO: 78).

Figura 50: Avaliação da reatividade do Mab anti-CHIK E2 por ELISA.

Figura 51: Avaliação da reatividade do Mab anti-CHIK E2 em viriões CHIK por ELISA.

Figura 52: Análise por imunofluorescência (IF) da reatividade do Mab anti-CHIK E2 em células Vero infectadas por CHIKV.

Figura 53: Análise por imunofluorescência (IF) da reatividade do Mab anti-CHIK E2 em células 293A transduzidas com TRIP/CHIK.sE2.

Figura 54: Ligação do Mab anti-CHIK E2 na superfície celular de células Vero infectadas por vírus CHIK através de análise por FACS.

Figura 55: Análise de transferência de Western da expressão de CHIKsE2 em células 293A transduzidas com TRIP/CHIK.sE2.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

No presente estudo, os inventores determinaram as sequências nucleotídicas quase completas de vírus isolados a partir de seis doentes originários das Ilhas da Reunião e Seicheles. A presente divulgação permite determinar a estrutura do genoma bem como as características moleculares únicas dos isolados do surto do Oceano Índico, que os distinguem de outras sequências de CHIKV e alfavírus descritas.

Como um técnico na matéria pode entender, a originalidade da presente divulgação é a identificação de novas estirpes do vírus Chikungunya (CHIK) que se distinguem do vírus CHIK da técnica anterior, e a utilização destas estirpes de CHIK e dos polipéptidos e dos polinucleótidos que os codificam derivados do seu genoma no diagnóstico, prevenção e/ou tratamento de arbovirose.

De acordo com um primeiro aspeto, a presente invenção como definida pelas reivindicações 1-13 refere-se a uma estirpe selvagem isolada e purificada do vírus Chikungunya (CHIKV) capaz de infetar células humanas *in vitro*. Preferencialmente, a presente invenção como definida pelas reivindicações 1-13 refere-se a uma estirpe selvagem do vírus CHIK que apresenta as características do isolado 05.115. De acordo com uma forma de realização preferida, a estirpe que está no âmbito da presente invenção como definida pelas reivindicações 1-13 é caracterizada por o

seu genoma compreender pelo menos uma mutação quando comparada com a sequência do genoma da estirpe de vírus CHIK S-27 (GenBank AF339485). Também no âmbito da invenção como definida pelas reivindicações 1-13, encontra-se qualquer estirpe cultivada ou obtida por cultura de células de uma amostra de uma estirpe CHIK preferida da invenção. O genoma da estirpe preferida de acordo com a presente invenção como definida pelas reivindicações 1-13 consiste na sequência como se mostra na Figura 4 (SEQ ID NO: 1). O genoma das estirpes preferidas de acordo com a presente divulgação compreende uma sequência como se mostra na Figura 5, 6, 7, 8 ou 9 (SEQ ID NO: 2, 3, 4, 5 ou 6).

De acordo com outro aspeto, a presente invenção como definida pelas reivindicações 1-13 proporciona uma estirpe isolada e purificada de vírus Chikungunya (CHIKV) compreendendo pelo menos uma mutação na proteína estrutural E1 e/ou na proteína estrutural E2, e mais particularmente na sua região do ectodomínio. De acordo com uma forma de realização preferida, a estirpe da invenção como definida pelas reivindicações 1-13 é caracterizada pelo facto de o seu genoma compreender pelo menos uma mutação na proteína E2 numa posição homóloga à posição de aminoácido 382, 399, 404, 485, 489, 506, 536, 624, 637, 669, 700 ou 711 de SEQ ID NO: 23 (Fig. 37). Mais particularmente, a mutação é preferencialmente selecionada do grupo que consiste em G382K, I399M, G404E, N485T, A489T, L506M, I536T, S624N, T637M, A669T, S700T e V711A como se mostra na Tabela 6. De acordo com outra forma de realização preferida, a estirpe

da invenção como definida pelas reivindicações 1-13 é caracterizada pelo facto de o seu genoma compreender pelo menos uma mutação na E1 proteína numa posição homóloga à posição de aminoácido 1035, 1078, 1093 ou 1131 de SEQ ID NO: 23. Mais particularmente, a mutação é preferencialmente selecionada do grupo que consiste em A1035V, M1078V, D1093E e V1131A como se mostra na Tabela 6.

Como aqui utilizada, a expressão "numa posição homóloga a uma posição de aminoácido" de uma proteína, refere-se às posições de aminoácidos que são determinadas como correspondendo uma à outra com base em alinhamentos de sequência e/ou estruturais com uma proteína de referência especificada. Por exemplo, uma posição correspondente a uma posição de aminoácido de uma proteína estrutural do vírus CHIK estabelecida como SEQ ID NO: 1 pode ser determinada empiricamente alinhando as sequências de aminoácidos estabelecidas na SEQ ID NO: 1 com uma proteína estrutural particular do vírus CHIK. As posições homólogas ou correspondentes podem ser determinadas através desse alinhamento por um especialista na técnica utilizando alinhamentos manuais ou utilizando os numerosos programas de alinhamento disponíveis (por exemplo, BLASTP). As posições homólogas ou correspondentes pode ser também com base em alinhamentos estruturais, por exemplo utilizando alinhamentos simulados por computadores da estrutura da proteína. A indicação de que os aminoácidos de um polipéptido correspondem aos aminoácidos numa sequência divulgada refere-se aos aminoácidos identificados após alinhamento do polipéptido com a sequência divulgada para maximizar a identidade ou

homologia (onde os aminoácidos conservados são alinhados) utilizando um algoritmo padrão, tal como o algoritmo GAP. Como aqui utilizado, "numa posição homóloga a" refere-se a uma posição de interesse (*i.e.*, número de base ou número de resíduo) numa molécula de ácido nucleico ou proteína relativamente à posição noutra molécula de ácido nucleico ou proteína de referência. A posição de interesse relativamente à posição noutra proteína de referência pode ser, por exemplo, numa sequência de aminoácidos da mesma proteína de outra estirpe de CHIK. As posições homólogas podem ser determinadas comparando e alinhando as sequências para maximizar o número de nucleótidos ou resíduos condizentes, por exemplo, de tal forma que a identidade entre as sequências seja maior do que 95%, preferencialmente maior do que 96%, mais preferencialmente maior do que 97%, ainda mais preferencialmente maior do que 98% e muito preferencialmente maior do que 99%. À posição de interesse é então dado o número atribuído na molécula de ácido nucleico de referência.

Outro aspeto da invenção como definida pelas reivindicações 1-13 refere-se a um polinucleótido isolado e purificado que consiste na sequência como se mostra na Figura 4 (SEQ ID NO: 1).

Outro aspeto da divulgação refere-se a um polinucleótido isolado e purificado compreendendo a totalidade ou parte da sequência como se mostra nas Figuras 5, 6, 7, 8 ou 9 (SEQ ID NO: 2, 3, 4, 5 ou 6).

Outro aspeto da invenção como definida pelas reivindicações 1-13 refere-se a um fragmento do polinucleótido da invenção caracterizado pelo facto de codificar a região de ectodomínio da glicoproteína E1 ou E2. Vantajosamente, o fragmento da invenção como definida pelas reivindicações 1-13 quando codifica o ectodomínio de E2, compreende, ou mais preferencialmente, consiste em uma sequência de nucleótidos como se mostra na Figura 13 (SEQ ID NO: 10).

Outro aspeto da divulgação refere-se a um fragmento do polinucleótido caracterizado pelo facto de codificar a glicoproteína E1 ou E2, e mais preferencialmente a sua região de ectodomínio. Vantajosamente, o fragmento da divulgação quando codifica o ectodomínio de E2 compreende, ou mais preferencialmente, consiste em uma sequência de nucleótidos como se mostra nas Figuras 10, 11 ou 12 (SEQ ID NO: 7, 8 ou 9).

Ainda outro aspeto da invenção como definida pelas reivindicações 1-13 refere-se a um fragmento do polinucleótido da invenção caracterizado pelo facto de codificar uma forma solúvel da glicoproteína E2. De acordo com uma forma de realização preferida, o referido fragmento do polinucleótido da invenção que codifica um fragmento solúvel da glicoproteína E2 como definida pelas reivindicações 1-13, consiste em uma sequência de nucleótidos como se mostra na Figura 17 (SEQ ID NO. 14).

Ainda outro aspeto da divulgação refere-se a um fragmento do polinucleótido caracterizado pelo facto de codificar uma forma solúvel da glicoproteína E2. De acordo com uma forma de realização preferida, o fragmento do polinucleótido que codifica um fragmento solúvel da glicoproteína E2 compreende ou, mais preferencialmente, consiste em uma sequência de nucleótidos como se mostra nas Figuras 14, 15 ou 16 (SEQ ID NO. 11, 12 ou 13).

Como um especialista na técnica pode entender, um fragmento como considerado pela presente invenção pode ser obtido por:

- utilização de enzimas de restrição em que os seus sítios de dissociação estão presentes no polinucleótido que compreende o referido fragmento;
- amplificação com iniciadores específicos para o referido fragmento;
- transcrição *in vitro*; ou
- síntese química.

De acordo com outro aspeto, a presente invenção como definida pelas reivindicações 1-13 refere-se a um polipéptido isolado e purificado codificado por um fragmento da invenção. Como aqui utilizado, os termos "polipéptido" e "proteína" são utilizados indistintamente para denotar um polímero de aminoácidos ou um conjunto de dois ou mais polímeros de aminoácidos interatuantes ou ligados.

Por "isolado" entende-se, quando se refere a um polipéptido, que a molécula indicada é separada e discreta do organismo inteiro com o qual a molécula se encontra presente na natureza ou está presente na ausência substancial de outras macromoléculas biológicas do mesmo tipo. O termo "isolado" em relação a um polinucleótido é uma molécula de ácido nucleico desprovida, na totalidade ou parte, de sequências normalmente associadas ao mesmo na natureza; ou uma sequência, como existe na natureza, mas possuindo sequências heterólogas em associação com aquela; ou uma molécula dissociada do cromossoma.

Amplamente definidos, os termos "polipéptido purificado" ou "polinucleótido purificado" referem-se a polipéptidos ou polinucleótidos que estão suficientemente isentos de outras proteínas ou polinucleótidos, ou hidratos de carbono, e lípidos com os quais estão naturalmente associados. O polipéptido ou polinucleótido pode ser purificado através de qualquer processo pelo qual a proteína ou polinucleótido é separado de outro elementos ou compostos com base, por exemplo, na carga, tamanho molecular ou afinidade de ligação.

Os péptidos preferidos da invenção como definidos pelas reivindicações 1-13 compreendem pelo menos uma substituição de aminoácidos em comparação com a sequência de aminoácidos da estirpe S-27 (GenBank AF339485) e são derivados da sequência de uma proteína codificada por um fragmento da invenção como definida pelas reivindicações 1-

13. Preferencialmente, um polipéptido purificado da invenção como definida pelas reivindicações 1-13 consiste na sequência como definida na Figura 40 (sequência de aminoácidos da ORF2 (SEQ ID NO: 26) da estirpe de vírus CHIK 05.115).

Um polipéptido purificado da divulgação compreende a totalidade ou parte da sequência de aminoácidos de uma ORF 1 ou 2 do vírus CHIK considerada pela presente divulgação tal como uma definida em qualquer uma das SEQ ID NOS 24 a 25 e 27 a 29 (ORF 2) ou da SEQ ID NOS 30 a 34 e 78 (ORF 1). Mais preferencialmente, um polipéptido purificado da divulgação compreende a totalidade ou parte da sequência de aminoácidos de uma glicoproteína E2 considerada pela presente divulgação tal como uma definida em qualquer uma das SEQ ID NOS 15 a 18 (Figuras 18 a 21). Ainda mais preferencialmente, um polipéptido purificado da divulgação compreende a totalidade ou parte da sequência de aminoácidos de uma forma solúvel da glicoproteína E2 considerada pela presente divulgação tal como uma definida em qualquer uma das SEQ ID NOS 19 a 22 (Figuras 22 a 25).

A presente invenção como definida pelas reivindicações 1-13 refere-se também a um vetor compreendendo um fragmento de um polinucleótido da invenção como definida pelas reivindicações 1-13. Como aqui utilizado, o termo "vetor" refere-se a uma construção polinucleotídica concebida para transdução/transfecção de um ou mais tipos de

células. Os vetores podem ser, por exemplo, "vetores de clonagem" que são concebidos para o isolamento, propagação e replicação de nucleótidos inseridos, "vetores de expressão" que são concebidos para expressão de uma sequência de nucleótidos numa célula hospedeira, ou um "vetor viral" que é concebido para resultar na produção de um vírus recombinante ou partícula semelhante a vírus, ou "vetores transportadores", os quais compreendem os atributos de mais do que um tipo de vetor. Os vetores preferidos são aqueles depositados na CNCM (Collection Nationale de Cultures de Microorganismes), 28 rue du Docteur Roux, 75724 PARIS Cedex 15, França, em 15 de março de 2006 sob os números de acesso I-3587, I-3588, I-3589 e I-3590. Outro vetor preferido considerado pela presente divulgação é o plasmídeo denominado TRIP-CHIK.sE2 que foi depositado na CNCM (Collection Nationale de Cultures de Microorganismes), 28 rue du Docteur Roux, 75724 PARIS Cedex 15, França, em 14 de março de 2007, sob número de acesso I-3733. Um tal vetor compreende um fragmento que codifica uma forma solúvel da glicoproteína E2 da invenção. Este vetor preferido foi otimizado para produção eficiente da proteína E2 recombinante em células de mamíferos. Como aqui utilizado, o termo "otimizado" significa que o vetor incorpora sequências de regulação, tal como uma sequência peptídica sinal, para proporcionar expressão adequada da proteína codificada desejada.

Num aspeto relacionado, a presente invenção como definida pelas reivindicações 1-13 proporciona uma célula

hospedeira compreendendo um vetor como definido acima. O termo "célula hospedeira" refere-se a uma célula que tem uma nova combinação de segmentos de ácido nucleico que não estão ligados covalentemente entre si na natureza. Uma nova combinação de segmentos de ácido nucleico pode ser introduzida num organismo utilizando uma grande matriz de técnicas de manipulação de ácido nucleico disponíveis para os especialistas na técnica. Uma célula hospedeira pode ser uma célula eucariótica única, ou uma célula procariótica única ou uma célula de mamífero. A célula hospedeira pode alojar um vetor que é extragenómico. Um vetor de ácido nucleico extragenómico não se insere no genoma da célula. Uma célula hospedeira pode alojar ainda um vetor ou uma porção do mesmo que é intragenómico. O termo intragenómico define uma construção de ácido nucleico incorporada dentro de um genoma da célula hospedeira. Uma célula hospedeira preferida de *E. coli* tal como uma que contém um vetor como definido pelas reivindicações 1-13 encontra-se depositada na CNCM (Collection Nationale de Cultures de Microorganismes), 28 rue du Docteur Roux, 75724 PARIS Cedex 15, França, em 15 de março de 2006 sob os números de acesso I-3587, I-3588, I-3589 e I-3590 e em 14 de março de 2007 sob número de acesso I-3733.

A presente invenção como definida pelas reivindicações 1-13 refere-se ainda à utilização de um anticorpo monoclonal ou anticorpos policlonais, ou seus fragmentos, que se ligam especificamente a um polipéptido da invenção para a deteção *in vitro* de um CHIKV associado a uma

arbovirose como definida pelas reivindicações 1-13. Como aqui utilizado, o termo "liga-se especificamente a" refere-se a anticorpos que se ligam com uma afinidade relativamente alta a um ou mais epítomos de uma proteína da invenção, mas que não reconhecem substancialmente nem se ligam a moléculas diferente(s) daquela(s) de interesse. Como aqui utilizado, o termo "afinidade relativamente alta" significa uma afinidade de ligação entre o anticorpo e a proteína de interesse de pelo menos 10^{-6} M, e preferencialmente de pelo menos cerca de 10^{-7} M e ainda mais preferencialmente 10^{-8} M a 10^{-10} M. A determinação dessa afinidade é preferencialmente realizada sob condições de imunoensaio de ligação competitiva convencional que é do conhecimento comum para um especialista na técnica.

Como aqui utilizado, o termo "anticorpo" refere-se a uma glicoproteína produzida por células linfoides em resposta a uma estimulação com um imunogénio. Os anticorpos possuem a aptidão para reagir *in vitro* e *in vivo* específica e seletivamente com um determinante antigénico ou epítopo desencadeando a sua produção ou com um determinante antigénico estreitamente relacionado com o antigénio homólogo. O termo "anticorpo" entende-se como abrangendo construções que utilizam a região (variável) de ligação de um tal anticorpo, e outras modificações de anticorpo. Assim, um anticorpo útil na utilização da invenção pode compreender um anticorpo inteiro, um fragmento de anticorpo, um agregado de anticorpos polifuncional, ou em geral uma substância compreendendo um ou mais sítios de ligação

específicos de um anticorpo. O fragmento de anticorpo pode ser um fragmento tal como um fragmento Fv, Fab ou F(ab')₂ ou um seu derivado, tal como um fragmento Fv de cadeia simples. O anticorpo ou fragmento de anticorpo pode ser não recombinante, recombinante ou humanizado. O anticorpo pode ser de um isotipo de imunoglobulina, e.g., IgG, IgM, e assim por diante. Além disso, pode utilizar-se um agregado, polímero, derivado e conjugado de uma imunoglobulina ou um seu fragmento, quando apropriado.

Outro aspeto da invenção como definida pelas reivindicações 1-13 é a utilização de um elemento selecionado do grupo que consiste em uma estirpe, um polinucleótido, um fragmento, um vetor, uma célula hospedeira, um polipéptido da invenção para a deteção de um CHIKV associado a uma arbovirose, ou para a preparação de uma composição que previne e/ou trata uma arbovirose.

Outro aspeto da invenção como definida pelas reivindicações 1-13 é um anticorpo monoclonal ou policlonal ou seu fragmento que se liga especificamente a um polipéptido da invenção como definida pelas reivindicações 1-13 para a deteção de um CHIKV associado a uma arbovirose.

Outro aspeto da presente invenção como definida pelas reivindicações 1-13 refere-se a uma composição para tratar e/ou prevenir uma arbovirose. A composição da presente invenção como definida pelas reivindicações 1-13 compreende vantajosamente pelo menos um elemento seleciona-

do do grupo que consiste em uma estirpe, um polinucleótido, um fragmento, um vetor, uma célula hospedeira e um polipéptido da invenção como definida pelas reivindicações 1-13. A composição da invenção como definida pelas reivindicações 1-13 pode compreender ainda um transportador aceitável. Num aspeto relacionado, a divulgação proporciona um método de tratamento e/ou prevenção de uma arbovirose. O método compreende o passo de administração de uma composição da invenção a um indivíduo necessitado da mesma.

Como aqui utilizado, o termo "tratar" refere-se a um processo pelo qual o desenvolvimento de uma infeção por um CHIKV é afetado ou completamente eliminado. Como aqui utilizado, o termo "prevenção" refere-se a um processo pelo qual a infeção por CHIKV é obstruída ou retardada.

Como aqui utilizada, a expressão "um transportador aceitável" significa um veículo para conter os componentes (ou elementos) da composição da invenção como definida pelas reivindicações 1-13 que pode ser administrado a um animal hospedeiro sem efeitos adversos. Os transportadores adequados conhecidos na técnica incluem, mas não se limitam a, partículas de ouro, água estéril, soro fisiológico, glucose, dextrose ou soluções tamponadas. Os transportadores podem incluir agentes auxiliares incluindo, mas não se limitando a, diluentes, estabilizantes (*i.e.*, açúcares e aminoácidos), conservantes, humectantes, emulsionantes, agentes tampão de pH, aditivos de melhoria da viscosidade, cores e semelhantes.

A quantidade de componentes da composição da invenção como definida pelas reivindicações 1-13 é preferencialmente uma quantidade terapeuticamente eficaz. Uma quantidade terapeuticamente eficaz dos componentes da composição é a quantidade necessária para permitir que a mesma realize o seu papel de prevenção e/ou tratamento contra uma infecção por CHIKV sem originar efeitos excessivamente negativos no hospedeiro ao qual a composição é administrada. A quantidade exata de componentes a ser utilizada e a composição a ser administrada variará de acordo com fatores tais como o modo de administração, bem como os outros ingredientes na composição.

A composição da invenção como definida pelas reivindicações 1-13 pode ser administrada a um hospedeiro (tal como um humano) através de várias vias de administração. Por exemplo, a composição pode ser administrada na forma de preparações injetáveis estéreis, tais como suspensões aquosas ou oleaginosas injetáveis estéreis. Estas suspensões podem ser formuladas de acordo com técnicas conhecidas na matéria utilizando dispersantes ou humectantes e agentes de suspensão adequados. As preparações injetáveis estéreis podem ser também soluções ou suspensões injetáveis estéreis em diluentes ou solventes parentericamente aceitáveis, não tóxicos. Estas podem ser administradas por via parentérica, por exemplo por via intravenosa, intramuscular ou subcutânea por injeção, por infusão ou *per os*. As dosagens adequadas variarão, dependendo de

fatores tais como a quantidade de cada um dos componentes na composição, o efeito desejado (curto ou longo prazo), a via de administração, a idade e o peso do hospedeiro a ser tratado. Quaisquer outros métodos bem conhecidos na técnica podem ser utilizados para administrar a composição da invenção.

Ainda outro aspeto da invenção como definida pelas reivindicações 1-13 é a utilização de uma composição como definida como definida pelas reivindicações 1-13 para a preparação de um medicamento para tratar e/ou prevenir uma arbovirose num indivíduo necessitado do mesmo.

Ainda outro aspeto da invenção como definida pelas reivindicações 1-13 consiste em proporcionar um kit para a deteção de um CHIKV associado a uma arbovirose, compreendendo pelo menos um elemento selecionado do grupo que consiste em uma estirpe, um polinucleótido, um fragmento, um vetor, uma célula hospedeira, um polipéptido da invenção como definida pelas reivindicações 1-13 e anticorpos monoclonais ou policlonais ou seu fragmento que se ligam especificamente a um polipéptido da invenção como definida pelas reivindicações 1-13. Os kits de acordo com esta forma de realização da invenção podem compreender embalagens, contendo, cada, um ou mais dos elementos supramencionados (tipicamente na forma concentrada) que são necessários para realizar os respetivos testes diagnósticos.

EXEMPLOS

Os exemplos aqui a seguir destacarão outras características e vantagens da presente invenção como definida pelas reivindicações 1-13, e servirão para ilustrar o âmbito de utilização da presente invenção e não para limitar o seu âmbito. Pode utilizar-se outros métodos ou produtos equivalente àqueles que se encontram a seguir para testar ou realizar a presente invenção como definida pelas reivindicações 1-13; são descritos os materiais e métodos preferidos.

EXEMPLO 1: Identificação e caracterização dos vírus CHIK que originam o surto do Oceano Índico

Os inventores (como por vezes aqui referidos por "nós") descrevem a sequência quase completa do genoma de seis isolados clínicos selecionados, juntamente com as sequências parciais da glicoproteína E1 de um total de 60 doentes das Ilhas Reunião, Seicheles, Maurícia, Madagáscar e Maiote. Os atuais resultados indicam que o surto foi iniciado por uma estirpe relacionada com isolados da África Oriental, a partir dos quais se desenvolveram variantes virais após uma história de microevolução rastreável. Foram identificadas características moleculares únicas dos isolados do surto. De maneira assinalável, na região que codifica as proteínas não estruturais foram encontradas dez alterações de aminoácidos, estando três delas localizadas em posições conservadas em alfavírus da nsP2 (a qual contém

atividades helicase, protéase e ARN-trifosfatase) e da polimerase nsP4. O único isolado obtido a partir do líquido cefalorraquidiano de um doente mostrou alterações únicas nas nsP1 (T301I), nsP2 (Y642N) e nsP3 (supressão de E460). Na região da proteína estrutural foram observadas duas alterações dignas de nota (A226V e D284E) na glicoproteína de fusão da membrana E1. A modelação 3D por homologia permitiu o mapeamento destas duas alterações em regiões que são importantes para a formação do virião e para fusão da membrana. A alteração E1-A226V estava ausente nas estirpes iniciais, mas foi observada em >85% das sequências virais posteriores da Reunião, denotando um sucesso evolutivo possivelmente devido à adaptação ao vetor mosquito.

MATERIAL E MÉTODOS

Doentes. Os 60 doentes para os quais foram determinadas as sequências nucleotídicas parciais ou completas do CHIKV eram originários da Reunião (N=43), Seicheles (N=3), Madagáscar (N=7), Maiote (N=4) e Maurícia (N=3). As características dos doentes e amostras biológicas são listados na Tabela 1.

Isolamento do vírus e extração do ARN. Os vírus foram isolados de soro ou líquido cefalorraquidiano (CSF) (Tabela 1). Resumidamente, células de *Aedes albopictus* C6-36 foram inoculadas com 1 mL de soro ou CSF diluído a 1:10 em meio L15 (Gibco). As células foram cultivadas a 28 °C em L15 suplementado com 5% de soro fetal bovino e 10% de

fosfato de triptose. As células e sobrenadantes foram colhidos após a primeira passagem (5 dias) e a segunda passagem (7 dias). Os vírus isolados foram identificados como CHIKV por imunofluorescência indireta, utilizando líquido ascítico hiperimune de CHIKV. No caso dos isolados 05.115, 06.21, 06.27 e 06.49 cujos genomas foram sequenciados, foi confirmada a ausência de febre-amarela, dengue e vírus do Nilo Ocidental por imunofluorescência indireta utilizando soros específicos. O ARN foi extraído utilizando o Minikit Viral QIAAmp (Qiagen, França).

Sequenciação de nucleótidos. Os iniciadores (Tabela 4) foram concebidos com base na sequência de nucleótidos 20 da estirpe S27. A RT-PCR foi realizada utilizando o kit Titan One Tube RT-PCR (Roche, França). Os fragmentos de RT-PCR foram purificados por ultrafiltração antes da sequenciação (Millipore, França). As reações de sequenciação foram realizadas utilizando o kit de sequenciação BigDye Terminator v1.1 cycle (Applied Biosystems, EUA) e purificadas por precipitação com etanol. Os cromatogramas das sequências foram obtidos nos analisadores de sequência automáticos ABI3100 ou ABI3700 (Applied Biosystems). Todos os produtos de amplificação foram sequenciados em ambas as cadeias.

Montagem das sequências do genoma e análise das sequências. A montagem de sequências contíguas foi realizada independentemente por operadores e softwares distintos, utilizando BioNumerics versão 4.5 (Applied-Maths, Sint-

Martens-Latem, Bélgica) ou PhredPhrap/Consed [11]. Ambas as análises produziram exatamente a mesma sequência consenso para todas as estirpes. Foi obtida uma única sequência contígua de 11 601 nt para cinco isolados, enquanto para a estirpe 05.61, faltava uma porção da sequência, entre as posições 5 246 a 5 649 da S27 (posições 390 a 524 da nsP3). Os alinhamentos de sequências e o cálculo das tabelas de substituição foram realizados utilizando os programas BioNumerics, DNASP versão 4.10 [12] e DAMBE versão 4.2.13 [13]. Os alinhamentos das sequências de nucleótidos e aminoácidos contra sequências de alfavírus selecionados foram realizados com o software ClustalW1.7 [14]. As identidades de sequência foram calculadas com o pacote Phylip [15]. A estrutura secundária do ARN foi prevista com o servidor de estruturas secundárias de ARN Vienna [16]. As árvores de junção de vizinhos foram construídas utilizando MEGA versão 3.1 [17] com as correções de parâmetros Kimura-2 de substituições múltiplas. A fiabilidade dos nós foi avaliada por reamostragem de iniciação com 1 000 replicados. As quantidades de substituições sinónimas por sítio sinónimo (Ks) e de substituições não sinónimas por sítio não sinónimo (Ka) foram estimadas utilizando DNASP. A RDP2 [18] foi utilizada para detetar sequências mosaico putativas.

Modelação da estrutura 3D. A estrutura cristalo-gráfica do ectodomínio da glicoproteína E1 do Vírus da Floresta de Semliki (SFV) a pH neutro [19]; o código 2ALA) do Banco de Dados de Proteínas foi utilizado como uma

cadeia molde para modelar e analisar as duas mutações de aminoácidos dos isolados do Oceano Índico. A Figura 2 foi preparada utilizando o programa RIBBONS [20].

Deteção dos focos viral por revelação imuno-lógica. Células *Aedes pseudoscutellaris* AP61 foram cultivadas em placas de cultura de tecidos de 24 poços em meio de crescimento Leibovitz L-15 com 10% de soro fetal de vitelo inativado termicamente (FCS) durante 24 h. As monocamadas de células de mosquito foram lavadas uma vez com Leibovitz L-15 e foram adicionados 0,2 mL de Leibovitz L-15/2% de FCS. As células foram infectadas com vírus CHIK em 0,2 mL de Leibovitz L-15/2% de FCS e incubadas a 28 °C durante 1 h. Foi então adicionado meio de cobertura consistindo em 0,4 mL de Leibovitz L-15/2% de FBS e carboximetilcelulose (CMC) (1,6%) e as placas de cultura de tecidos foram incubadas a 28 °C durante 2 dias. Os focos de células infectadas foram visualizados pelo Imunoensaio de Focos (FIA). As células foram lavadas com PBS, fixadas com 3% de paraformaldeído (PFA) em PBS durante 20 min, e permeabilizadas com 0,5% de Triton X-100 em PBS durante 4 min à temperatura ambiente. As células fixas foram incubadas durante 20 min a 37 °C com diluição a 1:2 000 de líquido ascítico hiperimune de murganho (HMAF) dirigido contra CHIKV. A IgG de cabra anti-murganho, conjugada com peroxidase de rábano-silvestre foi utilizada como o segundo anticorpo (diluição a 1:100) a 37 °C durante 20 min. Os focos foram visualizados com Substrato de Peroxidase DAB (Sigma).

1. Estrutura do genoma e assinaturas moleculares dos vírus Chikungunya do surto do Oceano Índico

Organização do genoma. Nós determinámos as sequências quase completas dos genomas de seis isolados de CHIKV (05.115, 05.61, 05.209, 06.21, 06.27 e 06.49) que representam origens geográficas, pontos no tempo e formas clínicas distintas (Tabela 1) do surto do Oceano Índico do vírus Chikungunya. Foram determinados 11 601 nucleótidos, correspondentes às posições 52 (5'NTR) a 11 667 (3'NTR, extremidade do terceiro Elemento de Sequência de Repetição) na sequência de nucleótidos do isolado Tanzaniano de 1952 S27 (comprimento total 11 826 nt). Existiam três eventos de inserção/supressão entre os isolados de S27 e Reunião, dois dos quais foram observados na 3'NTR. Primeiro, o segmento poli-A interno de 14 nucleótidos observado na S27 (11 440-11 443) e que corresponde a um possível sítio poli-A interno [9] foi substituído por um segmento de apenas 5 A nos isolados do Oceano Índico, semelhante ao que foi observado noutro vírus Chikungunya, e.g. a estirpe Ross (n.º de acesso: AF490259). Segundo, faltava um A nos isolados do Oceano Índico num segmento de 5 A na posição 11 625 da S27. Finalmente, faltava um codão no isolado 06.27, correspondente ao codão 460 da nsP3, onde todos os outros isolados do Oceano Índico analisados e sequências alfavírus disponíveis são GAA, que codifica uma Glu.

As sequências dos genomas dos seis isolados ali

apresentados foram semelhantes às anteriormente descritas para o alfavírus [9, 21, 22]. As sequências codificantes consistiam em duas grelhas de leitura aberta (ORF) grandes de 7 422 nt e 3 744 nt que codificam a poliproteína não estrutural (2 474 aminoácidos) e a poliproteína estrutural (1 248 aminoácidos), respetivamente. A poliproteína não estrutural é o precursor das proteínas nsP1 (535 aa), nsP2 (798 aa), nsP3 (530 aa) e nsP4 (611 aa), e a poliproteína estrutural é o precursor das proteínas C (261 aa), p62 (487 aa, precursor para E3 - 64 aa - e E2 - 423 aa), 6K (61 aa), e E1 (439 aa). Os sítios de dissociação característicos da família de alfavírus nas poliproteínas não estruturais e estruturais foram conservados. Os sítios de glicosilação em E3, E2 e E1 foram também conservados. Foi identificada uma sequência junção de 65 nt entre o codão de terminação (TAG, 7499-7501) da ORF não estrutural e o codão de iniciação (7567-7569) da ORF estrutural. A região não traduzida 5' (5'NTR) terminava na posição 76. A região 3'NTR começava na posição 11 314 e continha três elementos da sequência de repetição (RSE) com estruturas secundárias previstas (Fig. 26) que eram coerentes com um trabalho anterior [9].

Diferenças entre os isolados do surto do Oceano Índico e a estirpe S27. Em comparação com a estirpe S27, o isolado 05.115 da Reunião apresentou 28 alterações de aa (1,13%) nas proteínas não estruturais (Tabela 5, com a proporção mais alta na nsP3 (2,26%) e a mais baixa na nsP2 (0,6%). Dez das 12 alterações de aminoácidos na nsP3 estavam concentradas entre as posições 326 e 524 (5,0% de

variação), semelhante às observações no vírus ONN [23]. Uma diferença importante com a S27 foi que os isolados do Oceano Índico apresentavam um codão de terminação opal (UGA) no codão 524 da nsP3, em vez da Arg (CGA) em S27. Este codão opal foi observado em alfavírus relacionados [9, 22, 23] e julga-se que regule a expressão de nsP4, a ARN-polimerase putativa, por um mecanismo de leitura [21, 24].

Em comparação com a S27, as proteínas estruturais apresentavam 21 (1,68%, para 05.115) a 22 (1,76%, para outros isolados) substituições de aminoácidos em isolados do Oceano Índico (Tabela 6). De forma assinalável, a proteína E2 do envelope apresentava a variação mais alta, com 14 (3,3%) alterações de aa, superior à proteína E1 do envelope (0,68%) e à proteína do capsídeo (0,38%). A relação das taxas de evolução de sítios sinónimos e não sinónimos (Ks/Ka) entre a S27 e os isolados 05.115 foi de 11,0 para a poliproteína inteira, enquanto foi apenas de 6,12 para a proteína E2, provavelmente indicativo de uma seleção positiva em favor das alterações de aminoácidos nesta proteína imunogénica. Por comparação, a Ks/Ka foi de 18,75 para a poliproteína não estrutural.

Assinaturas moleculares do surto do Oceano Índico em proteínas não estruturais e variação fenotípica. Dez posições (excluindo as posições polimórficas) tinham aa que eram únicos para as proteínas não estruturais dos isolados do surto, quando comparadas com outras sequências de CHIKV (Tabela 2). Primeiro, a nsP2-54 era Asn em isolados do

Oceano Índico e no SFV, mas era Ser em todas as outras sequências. Segundo, a nsP2-374 era Tyr em isolados do Oceano Índico, mas era His ou Asn noutras sequências de alfavírus (Tabela 2). Terceiro, a posição 500 na nsP4 era Leu nas sequências do Oceano Índico em vez de Gln nas outras quatro sequências de CHIKV descritas. Curiosamente, esta posição, o qual está a cerca de 30 aa do motivo catalítico "GDD", é um Glu rigorosamente conservado em todos os outros alfavírus. As restantes sete alterações ocorreram em regiões relativamente variáveis.

Foram observadas alterações específicas adicionais nos isolados 05.209 (S358P) e 06.27 (nsP1-T301I, nsP2-Y642N e nsP3-460del). De forma assinalável, os nossos ensaios fenotípicos realizados em paralelo mostraram diferenças para a estirpe 06.27. O imunoensaio de Focos mostrou que as culturas-mãe de 05.115, 06.21, 06.27 e 06.49 do CHIKV formavam misturas de focos com diferentes tamanhos em células de *Ae. Albopictus* C6/36 (dados não apresentados) e *Ae. pseudoscuterallis* AP61 (Fig. 27). Curiosamente, apenas o isolado 06-27 formou focos médios, enquanto os outros formaram focos minúsculos e pequenos. O fenótipo particular da 06-27 podia ser relacionado com as diferenças de aa observadas nas proteínas não estruturais, as quais estão envolvidas na replicação viral [21].

Assinaturas moleculares do Oceano Índico em proteínas estruturais e modelação 3D. Quando se analisa as sequências de aa das proteínas estruturais, verificou-se

que sete posições (quatro na E2, uma na 6K e duas na E1) são únicas para os isolados do surto do Oceano Índico (Tabela 2). Duas destas estavam localizadas no ectodomínio de E2, com a Thr 164 e a Met 312 a serem identificadas nos nossos isolados em vez das Ala e Thr, respetivamente, em todas as outras sequências de CHIKV disponíveis (Tabela 2). A primeira destas duas posições é variável nos alfavírus; ela situa-se numa região anteriormente definida como contendo epítomos neutralizantes [5, 25]. Na posição 312, a Thr está presente noutros CHIKV, no ONNV e no SFV, mas varia noutros alfavírus; situa-se numa região identificada como importante para a oligomerização E1-E2 [5, 25].

Na E1, foram observadas duas substituições cruciais, uma no resíduo 284, específica para isolados do Oceano Índico, e uma no resíduo 226, presente em 3 dos 6 isolados do Índico (06.21, 06.27 e 06.49). Ambas as mutações foram mapeadas na estrutura 3D (modelada a partir da estrutura cristalina da E1 do SFV) na Fig. 1. Curiosamente, o resíduo 226 é Ala em todas as sequências de CHIKV descritas (Tabela 2) e era também Ala no primeiro dos nossos isolados do Oceano Índico aqui sequenciados (05.61 e 05.115, obtidos no início do surto). Todos os isolados posteriores (obtidos de doentes recolhidos em novembro e dezembro de 2005) apresentaram um resíduo Val nesta posição. Embora a posição 226 seja relativamente variável entre alfavírus, observou-se que uma única mutação nesta posição (Pro para Ser) permitia o SFV adaptar-se ao

crescimento em células de insetos deprimidas de colesterol [26, 27].

O outro aa único observado na E1 de isolados do Oceano Índico era o Glu 284. Esta é uma posição altamente conservada na E1, a qual apresenta uma Asp na maioria dos alfavírus ou uma Asn no SIN (Tabela 2). Este aminoácido está localizado na interface entre os promotores de E1 na superfície do virião, participando em contactos que constituem a armação icosaédrica de E1 (Fig. 1).

2. Análise filogenética

Trabalho anterior com base em sequências da proteína E1 mostrou uma estrutura filogeográfica forte das espécies do vírus Chikungunya [6, 10]. A fim de determinar o grupo filogenético progenitor a partir do qual surgiram os isolados do surto do Oceano Índico, nós comparámos uma região de 1 044 nt dentro da sequência codificante de E1 (posições 271 a 1314, *i.e.*, codões 91 a 438) de 63 espécimes biológicos de 60 doentes das Reunião, Seicheles, Madagáscar, Maiote e Comores (Tabela 1) com outras 29 sequências de chikungunya disponíveis (Tabela 7). A análise filogenética (Fig. 2) demonstrou claramente que os atuais isolados do Oceano Índico representam um clado homogéneo dentro de um grupo lato (grupo ECSA) que compreende isolados da África Oriental, Central e Austral (ECSA, Fig. 2). Os isolados de um surto na República Democrática do Congo [6] formaram também um clado homogéneo dentro do

grupo ECSA. Não houve nenhum membro do grupo ECSA que apresentasse uma relação significativamente mais próxima com os isolados do Oceano Índico. Os isolados Asiáticos estavam menos relacionados com os isolados do Oceano Índico e constituíam o grupo irmão de grupo ECSA, enquanto os isolados da África Ocidental eram ainda mais divergentes. A inclusão de outros alfavírus, incluindo o parente mais próximo ONN, colocou a raiz dos isolados de chikungunya no ramo que conduz ao grupo filogenético da África Ocidental (dados não apresentados).

A comparação das sequências dos isolados do surto do Oceano Índico com a sequência de S27 revelou 316 (2,7%) substituições de nucleótidos no isolado 05.115 (Tabela 8). A estirpe Nagpur do clado Asiático mostrou 5,1% de divergência média dos nucleótidos com a 05.115, enquanto a estirpe Senegal 37997 do clado da África Ocidental apresentou 15% de diferença (Tabela 8). Curiosamente, a última estirpe apresentou conservação total de uma porção de 87 nucleótidos (9 958 - 10 045, na junção entre as proteínas estruturais 6K e E1) com os isolados do surto da África Oriental e do Oceano Índico. A identidade de sequência nesta porção pode espelhar um evento passado de recombinação genética entre as estirpes da África Ocidental e da África Oriental/Central. De forma distinta, nós não encontramos suporte estatístico ($P > 7E-2$) para mosaicismos de sequência ou recombinação devido à divisão entre a S27 e os isolados da Reunião, embora algumas regiões genômicas difiram na sua densidade de polimorfismos de nucleótidos.

3. Variação genotípica e fenotípica entre isolados do surto do Oceano Índico e cenário microevolutivo

Foram observadas alterações de aa específicos nas proteínas não estruturais nos isolados 05.209 (S358P) e 06.27 (nsP1-T3011, nsP2-Y642N e nsP3-460del). Nas proteínas estruturais, a alteração E1-A226V foi observada nos isolados 06.21, 06.27 e 06.49, e a alteração E2-Q146R no isolado 05.209 das Seicheles. Além destas alterações não sinónimas, existiam 8 substituições silenciosas, observadas em 05.209, 06.27 e 06.49 (Tabela 3).

Uma história de provável evolução da sequência que ocorreu durante o surto (Fig. 3) foi deduzida das 14 variações de aminoácidos observadas entre os seis genomas completos (Tabela 3). O isolado 05.61 foi inicialmente selecionado para análise do genoma porque tinha sido isolado em março de 2005, no início do surto, de um doente da Reunião que regressava das Ilhas Comores, onde o surto estava em curso desde janeiro de 2005. Notavelmente, os isolados 05.61 e 05.115 (que foi o segundo isolado mais antigo analisado), o isolado S27 Africano e isolados de chikungunya anteriores não relacionados de África e Ásia foram idênticos em todos os 14 sítios polimórficos. Por conseguinte, a sequência consenso dos isolados 05.61 e 05.115 (sequência consenso 1) representa provavelmente o genótipo ancestral do surto da Reunião. A distribuição dos 14 polimorfismos sugeriu que este fundador deu origem a

três sequências consenso que provavelmente evoluíram em quatro passos. Primeiro, a substituição na posição 10 670 do genoma (que originou a alteração A226V da E1) deu origem à sequência consenso 2, representada pelo isolado 06.21 do final de novembro de 2005. Segundo, uma substituição sinónima de G para A na posição 6 547 (nsP4) levou a uma sequência intermediária, que deu ela mesmo origem a duas sequências posteriores: sequência consenso 3 (isolado 06.27), após quatro substituições adicionais e supressão de um codão (Tabela 3), e sequência consenso 4 (06.49), a qual surgiu após três substituições sinónimas distintas (Tabela 3). Uma quinta sequência consenso foi representada pelo isolado 05.209 das Seicheles sozinho, o qual apresentava quatro substituições (duas delas originando alterações de aa na nsP3 - S358P e na E2 - Q146R) em comparação com a sequência consenso 1 (Fig. 3).

Uma vez que os isolados da Reunião tinham E1-226A no início do surto e E1-266V A no início do surto e E1-266V mais tarde durante a epidemia, nós comparámos o resíduo 226 em 57 sequências adicionais (57 sequências a partir de 54 soros e 3 CSF) da epidemia do Oceano Índico. Notavelmente, a natureza da E1-226 diferia completamente na Ilha da Reunião antes e após a estação de inverno. Cinco sequências de doentes amostrados entre março a junho de 2005 (incluindo a sequência originária de um viajante que regressava das Comores) tinham E1-226A. Entre setembro e finais de dezembro de 2005, 21 sequências apresentavam E1-226V. Entre as 17 sequências da Reunião de 2006, a E1-226V

foi observada 12 vezes e a E1-226A 5 vezes (Tabela 1). Nas sequências de Madagascar e Seicheles, para as quais foram recolhidas amostras quando se suspeitou dos primeiros casos clínicos (i.e provavelmente no início dos surtos), apenas foi observada a E1-226 Ala. Nas sequências de 2006 da Maiote, apenas foi observada a E1-226 V. Nas sequências de 2006 da Maurícia foram observadas tanto a E1-226 Ala como a Val.

Até à data tinha sido completamente sequenciadas apenas estirpes laboratoriais de CHIKV, passadas muitas vezes em células de mosquitos ou mamíferos, [9]. Nós proporcionámos pela primeira vez sequências nucleotídicas quase completas de seis isolados clínicos passados *in-vitro* apenas uma vez ou duas vezes (ver secção M&M). A presença em doentes infetados de uma população viral mista, denominada quasiespécie [31-33], com genótipos coexistentes num equilíbrio governado por um balanço entre mutação e seleção natural. A presença na S27 de um codão de Arg em vez do codão de terminação opal nos isolados do Oceano Índico é provavelmente explicada pelas numerosas passagens *in-vitro* da S27, já que foi experimentalmente observada uma evolução de opal para Arg nos vírus ONN [23]. Embora possa ser vantajoso para as quasiespécies virais manter o codão opal *in-vivo*, um codão de Arg confere, provavelmente, uma vantagem seletiva *in-vitro*, como se observa para o Vírus da Floresta de Semliki estreitamente relacionado [34]. A situação das quasiespécies do vírus Chikungunya *in-vivo* pode explicar também o polimorfismo nsP1-T301I observado

para o isolado 06.27 de LCR. De facto, é provável que a seleção de um subconjunto de genótipos que tenha esta alteração possa estar associada à invasão de LCR [33]. Estes resultados sublinham que a sequência do genoma de estirpes laboratoriais de "referência" pode não espelhar com exatidão a situação natural, já que a complexidade genotípica das quasiespécies *in-vivo* é sujeita a erosão pela seleção *in-vitro*. Uma vez que os isolados do Oceano Índico aqui sequenciados foram submetidos a seleção *in-vitro* durante apenas algumas gerações, eles correspondem provavelmente mais de perto aos genótipos *in-vivo* do que as estirpes de chikungunya anteriormente sequenciadas.

As diferenças de aminoácidos (aa) detetadas entre os isolados do surto 1 podem estar relacionadas com características biológicas ou patogénicas do vírus. Embora os nossos resultados da cultura viral sejam preliminares, eles mostram claramente diferenças fenotípicas entre o isolado único de CSF (06.27), o isolado a partir de um caso de encefalopatia neonatal, e três outros isolados, associados à forma clássica da doença ou a encefalopatia. Os focos maiores observados na cultura com a 06.27 poderiam espelhar uma taxa de replicação mais alta do vírus e estar ligados a alterações específicas de aminoácidos identificadas nas nsP1, nsP2 e nsP3. Foi anteriormente demonstrado que as alterações de aminoácidos únicos na nsP1, incluindo uma alteração Thr/Ile (resíduo 538 do vírus Sindbis) [35,36] e uma supressão de 18 nt na nsP3, afetam a neurovirulência noutros alfavírus [35-37]. No entanto, na

ausência de dados estruturais da nsP1, é difícil prever o impacto estrutural ou funcional da alteração I301T observada no isolado 06.27. Deve referir-se também que todas as sequências virais determinadas a partir do soro ou dos isolados de três casos de encefalopatia neonatal e um caso de meningoencefalite adulta tinham E1-226 Val. No entanto, uma vez que este genótipo é observado também nas formas clássicas da doença, uma ligação potencial de E1-226 Val com a neuropatogénese necessita de estudos adicionais. Fatores do hospedeiro têm de ser considerados na ocorrência das formas neurológicas da doença. Por exemplo, a travessia hematoencefálica pode ser facilitada por idade jovem ou hipertensão.

As assinaturas moleculares únicas dos genomas do surto do Oceano Índico foram identificadas quando foram comparadas com todas as outras sequências de alfavírus descritas. Estas características representam alvos interessantes para futuros estudos funcionais, bem como para seguimento epidemiológico. Uma característica particularmente interessante foi o resíduo E1-226 Val (ver acima). Outra assinatura molecular interessante dos genomas do surto do Oceano Índico foi o E1-284 Asp. Embora o modelo pseudo-atómico da armação utilizado seja de resolução modesta (a resolução da estrutura cristalina é limitada - cerca de 3Å - e o modelo resulta do ajuste desta estrutura numa reconstrução de microscopia crio-eletrónica com resolução de 9Å), parece que a cadeia lateral do Asp 284 interage com a cadeia principal de um polipéptido de E1 adjacente no

virião. De facto, encontra-se numa posição compatível com a aceitação de uma ligação de hidrogénio da amida 379 da cadeia principal do promotor de E1 vizinho. Uma vez que o empacotamento é muito apertado (ver Fig. 1 B), é possível que a cadeia lateral mais comprida do ácido glutâmico (que tem um grupo CH₂ extra em comparação com Asp ou Asn) possa introduzir uma ligeira distorção nos sítios de contacto, um efeito que se propaga pela simetria T=4 icosaédrica do virião. Assim, um efeito cooperativo devido a esta alteração na posição Asp 284 pode desempenhar um papel quer permitindo uma formação menos eficiente de novas partículas nas células infetadas, ou um processo de desagregação mais eficiente da partícula durante a invasão de uma nova célula, ou uma combinação de ambos. Esta informação pode orientar novos estudos de mutagénese específica de um locus, utilizando genética inversa, para testar o efeito da substituição Asp/Glu no ciclo do vírus.

Exemplo 2: Identificação e caracterização de uma forma solúvel de E2 (sE2) do vírus CHIK.

O plasmídeo TOPO/CHIK-21.pE2 (CNCM I-3587) contendo o ADNc que codifica a glicoproteína pE2 (E3+E2) da estirpe de vírus CHIK 21 (Schuffenecker *et al.*, *Plos Med.*, 3:1058, 2006) foi utilizado como uma cadeia molde para amplificação por PCR da sequência do ectodomínio da glicoproteína de envelope E2 (Fig. 29). O ectodomínio de gp-E2 (E2-1 a E2-364; 85% de E2) é rigorosamente conservado entre as linhas de células CHIK-21, -27, 49 e 115 isoladas

no Oceano Índico durante o surto epidêmico de 2005-06 (ver Fig. 29). A forma solúvel do sE2 corresponde ao ectodomínio de gp-E2 que está suprimido na extremidade carboxílico da sua região âncora transmembranar. É interessante notar que a forma solúvel tem os epítomos principais que desencadeiam anticorpos neutralizantes do vírus. Os iniciadores de PCR são descritos na Figura 30 (SEQ ID NO:79 e 80): eles permitem, por um lado, a clonagem da sequência sE2 entre os sítios únicos *BglIII* e *NotI* do vetor pMT/BiP/V5-HisA (Invitrogen), numa fase dependente do péptido sinal BiP na extremidade N-terminal, e por outro lado a junção sucessiva de marcadores V5 (His)₆ na sua extremidade carboxílica.

Células de drosophila S2 foram transfetadas com o plasmídeo pMT/BiP/CHIK-sE2 recombinante na presença do plasmídeo que codifica o gene de resistência à blastidina. A linha de células S2/CHIK-sE2 estável foi obtida por passagens sucessivas na presença de blastidina. A linha de células foi selecionada quanto à sua capacidade para promover a secreção eficiente do vírus CHIK- sE2 após ativação do promotor metalotioneína.

As células S2/CHIK-sE2 em suspensão foram induzidas para a secreção de sE2 durante 21 dias na presença de Cu₂₊. O sobrenadante celular é filtrado a 0,22 µm e concentrado durante 16 horas numa coluna de afinidade de 5 mL de HiTrap Chelating HP (Amersham Biosciences) com a ajuda de uma bomba peristáltica. A proteína sE2 do CHIK é eluída da coluna de afinidade na

presença de concentrações crescentes de imidazole (50, 100 e 500 mM, pH 8). A proteína sE2 do CHIK é especificamente eluída a uma concentração de imidazole 500 mM (eluição E₃) da fração E₃7 (Fig. 31). A proteína sE2 é detetada como sendo altamente purificada por PAGE SDS após revelação com Azul de Coomassie. A proteína sE2 eluída na fração E₃9 é imunodetetada especificamente por uma ascite (HMAF) de um murganho hiperimunizado contra o vírus CHIK que foi produzida na unidade IMFH (Fig. 32). Não foi observada reatividade cruzada com o HMAHF anti-dengue (DEN) ou anti-Nilo Ocidental (WN) e o anticorpo monoclonal 9D12 anti-DEN E. As proteínas DEN sE solúveis (DEN-3 e DEN-4) e WN sE purificadas dos sobrenadantes dos clones celulares S2 induzidos de acordo com o protocolo descrito acima são utilizadas como antígenos virais de controlo para a especificidade dos anticorpos murídeos anti-CHIK.

Exemplo 3: Construção do vetor TRIP que expressa a forma solúvel de E2 (sE2) do vírus CHIK de acordo com a presente invenção.

O gene que codifica a proteína sE2 de CHIK foi otimizado pela firma Genecust de forma a proporcionar um ADN sintético com um teor G+C enriquecido em comparação com o ADNc obtido a partir do ARN genómico viral. Os códons ricos em G+C (aminoácidos E2-1 a E2-364, ectodomínio de gp-E2 solúvel, sE2) foram fundidos com a sequência peptídica sinal da calreticulina humana (ssCRT) MLLSVPLLLLGLLGLAA (SEQ ID NO: 77) para translocação da proteína viral para a

via de secreção. Foram adicionados sítios de restrição de enzima *BamHI* em 5' e *XhoI* em 3' nas respectivas extremidades das sequências que codificam a fusão ssCRT+proteína sE2.

O gene sintético foi clonado no vetor TRIP entre os sítios *BamHI* e *XhoI* sob a transcrição do promotor ieCMV. O plasmídeo TRIP/CHIK.sE2 não replicativo e integrativo assim produzido foi validado quanto à expressão da proteína sE2 após transdução de células 293.

Como se mostra na figura 33, os inventores construíram um vetor que expressa a CHIK sE2. Como mencionado acima, a sequência CHIK sE2 original clonado no vetor TRIP foi modificada para melhorar a expressão em células de mamíferos (fig. 34).

A Figura 35 mostra células de mamíferos, tais como as células 293, transduzidas com o vetor TRIP-CHIK.sE2. A proteína sE2 expressada foi revelada por IF com anticorpos anti-CHIK.

Exemplo 4: Produção de proteína recombinante sE2 e anticorpos monoclonais específicos.

Os inventores geraram a linha de células S2/CHIK.sE2 induzível estável que liberta a forma solúvel da glicoproteína E2 do envelope (sE2) das estirpes de vírus CHIK da Reunião. Os inventores geraram também uma linha de

células estável 293A/CHIK.sE2 que foi transduzida pelo vetor lentiviral recombinante TRIP/CHIK.sE2. Um gene sE2 sintético que foi modificado para utilização de codão ótima nas células de mamíferos teve de ser utilizado para se obter expressão eficiente da sE2 de vírus CHIK em células fibroblásticas 293A humanas. O vetor TRIP/CHIK.sE2 é atualmente aferido pela sua capacidade para induzir imunidade protetora num modelo murídeo de infecção experimental. A suspensão viral principalmente enriquecida em CHIK pE2 (E2 precursora ou E3E2) foi obtida solubilizando viriões CHIK cultivados em células de mosquito com Triton X-100. Murganhos adultos foram hiperimunizados com CHIK pE2 na presença de adjuvante para gerar um hibridoma dirigido contra proteínas estruturais do CHIK. Os anticorpos monoclonais anti-CHIK E2 produzidos pelo hibridoma de murganho foram caracterizados através de um ensaio ELISA em viriões CHIK altamente purificado e transferência de Western em sE2 segregada a partir da linha de células estável S2/CHIK.sE2. (Figs 50, 51 e Tabela 9). Foram também estabelecidos ensaios de imunodeteção de fluorescência de antígenos virais intracelulares ou da superfície em células Vero infetadas por vírus CHIK e na linha de células transduzida com 293A/CHIK.sE2 estável (Figs 52-55). Os MAbs anti-CHIK.sE2 dos inventores têm utilização potencial no desenvolvimento diagnóstico viral inicial da doença de CHIK com base na imunocaptura de viriões CHIK no sangue virémico de doentes, e como ferramentas para estudos imunológicos e virológicos.

Tabela 1. Características dos dentes

N.º Dentes	Ilha	Região ou Ilha	Cidade ou Localidade	Amostra (b)	Data de Amostragem	Sinais clínicos (c)	N.º do Isolado Viral (d)	El-226 (e)
1	Reunião (Comores) (a)	-	-	S	16-mar-05	Clássicos	05.61 (g)	A (*)
2	Reunião	Ocidental	St Gilles les Bains	S	11-abr-05	Clássicos	05.55	A (*)
3	Reunião	Sul	Saint Pierre	S	2-mai-05	Clássicos	05.107	A (*)
4	Reunião	Ocidental	Mare Sèche Cilaos	S	4-mai-05	Clássicos	05.111	A (*)
5	Reunião	Sul	La Rivière St Louis	S	6-mai-05	Clássicos	05.115 (g)	A (*)
6	Reunião	Sul	St Louis	CSF	7-set-05	Encefalopatia neonatal	05.223	V (**)
7	Reunião	Sul	La Rivière St Louis	S	11-out-05	Clássicos	06.55	V (**)
8	Reunião	Sul	St Louis	S	21-out-05	Clássicos	06.59	V (**)
9	Reunião	Sul	La Rivière St Louis	S	21-out-05	Clássicos	06.53	V (**)
10	Reunião	Sul	La Rivière St Louis	P	26-out-05	Clássicos	n.i.	V (**)

(continuação)

N.º Dentes	Ilha	Região ou Ilha	Cidade ou Localidade	Amostra (b)	Data de Amostragem	Sinais clínicos (c)	N.º do Isolado Viral (d)	El-2/6 (e)
11	Reunião	Sul	St Joseph	P	9-nov-05	Clássicos	n.i.	V (**)
12	Reunião	Sul	La Rivière St Louis	P	10-nov-05	Clássicos	n.i.	V (**)
13	Reunião	Sul	St Louis	P	20-nov-05	Clássicos	n.i.	V (**)
14	Reunião	Sul	La Rivière St Louis	P	21-nov-05	Clássicos	n.i.	V (**)
15	Reunião	Sul	La Rivière St Louis	S	23-nov-05	Clássicos	06.45	V (**)
16	Reunião	Sul	La Rivière St Louis (pais)	S	28-nov-05	ME Neonatal	06.21 (G)	V (***)
17	Reunião	Sul	St Joseph	S	23-nov-05	Clássicos	06.47	V (**)
18	Reunião	Sul	La Rivière St Louis	P	24-nov-05	Clássicos	n.i.	V (**)
19	Reunião	Sul	Le Tampon	P	26-nov-05	Clássicos	n.i.	V (**)
20	Reunião	Sul	Ravine des Cabris	P	25-nov-05	Clássicos	n.i.	V (**)
21	Reunião	Sul	St Joseph (pais)	S	29-nov-05	ME Neonatal	06.25	V (**)
21	Reunião	Sul	St Joseph (pais)	CSF	29-nov-05	ME Neonatal	06.27 (G)	V (***)
22	Reunião	Sul	St Louis	S	2-dez-05	Clássicos	06.49 (G)	V (***)

(continuação)

N.º Dentes	Ilha	Região ou Ilha	Cidade ou Localidade	Amostra (b)	Data de Amostragem	Sinais clínicos (c)	N.º do Isolado Viral (d)	El-226 (e)
23	Reunião	Sul	St Louis	P	8-dez-05	Clássicos	n.i.	V (**)
24	Reunião	Sul	Ravine des Gabris	S	9-dez-05	ME	06.17	V (**)
25	Reunião	Sul	St Louis	P	13-dez-05	Clássicos	n.i.	V (**)
26	Reunião	Sul	St Pierre	P	2-jan-06	Clássicos	n.i.	A (**)
27	Reunião	Sul	St Pierre	P	4-jan-06	Síndrome algica	n.i.	A (**)
28	Reunião	Oriental	St André	S	4-jan-06	Clássicos	n.i.	A (**)
29	Reunião	Sul	St Louis	P	29-dez-05	Síndrome algica	n.i.	V (**)
29	Reunião	Sul	St Louis	CSF	29-dez-05	Síndrome algica	n.i.	V (**)
30	Reunião	Sul	La Rivière St Louis	P	29-dez-05	Clássicos	n.i.	V (**)
31	Reunião	Sul	La Rivière St Louis	P	27-dez-05	Clássicos	n.i.	V (**)
32	Reunião	Sul	St Pierre	P	27-dez-05	Erupção cutânea vesicular grave dos membros inferiores	n.i.	V (**)
32	Reunião	Sul	St Pierre	L	28-dez-05	Erupção cutânea vesicular grave dos membros inferiores	n.i.	V (**)

(continuação)

N.º Dentes	Ilha	Região ou Ilha	Cidade ou Localidade	Amostra (b)	Data de Amostragem	Sinais clínicos (c)	N.º do Isolado	El-226 (e)
							Viral (d)	
33	Reunião	Sul	Ravine des Caboris	P	4-jan-06	n.d.	n.i.	A (**)
34	Reunião	Sul	St Joseph	P	3-jan-06	Síndrome algica	n.i.	V (**)
35	Reunião	Sul	St Louis	P	2-jan-06	Síndrome algica	n.i.	V (**)
36	Reunião	Sul	St Joseph	P	5-jan-06	Síndrome algica	n.i.	A ser determinada
37	Reunião	Sul	Ravine des Caboris	P	6-jan-06	Clássicos	n.i.	V (**)
38	Reunião	Sul	St Louis	P	6-jan-06	Síndrome algica	n.i.	V (**)
39	Reunião	Occidental	Hospital de Saint-Paul	S	5-jan-06	n.d.	n.i.	A (**)
40	Reunião	Occidental	St Ieu	S	19-jan-06	Clássicos	n.i.	V (**)
41	Reunião	Sul	Les Avirons	S	30-jan-06	Clássicos	06.97	V (**)
42	Reunião	Oriental	St Benoît	S	3-fev-06	Hepatite	n.i.	V (**)
43	Reunião	n.d.	n.d.	S	22-fev-06	Clássicos	n.i.	V (**)
44	Seicheles	Ilha Mahe	Anse aux Pins	S	9-ago-05	Clássicos	05.209 (G)	A (*)
45	Seicheles	Ilha Mahe	Anse aux Pins	S	10-ago-05	Clássicos	negativo	A (**)
46	Seicheles	Ilha Mahe	Anse aux Pins	S	10-ago-05	Clássicos	negativo	A (**)
47	Madagáscar	Oriental	Toamasina	S	1-fev-06	Clássicos	06.103	A (**)
48	Madagáscar	Oriental	Toamasina	S	8-fev-06	Clássicos	06.99	A (**)
49	Madagáscar	Oriental	Toamasina	S	9-fev-06	Clássicos	06.101	A (**)

Tabela 2. Alterações relevantes de aminoácidos identificados entre isolados do Oceano Índico versus uma seleção de sequências de *Alfavírus*.

Proteínas não estruturais												Proteínas estruturais											
Proteína	nsP 1	nsP 1	nsP 2	nsP 2	nsP 2	nsP 3	nsP 3	nsP 3	nsP 3	nsP 4	nsP 4		E2	E2	E2	E2	6K	E1	E1	E1			
Posição no polipeptídeo (a)	301	488	589	909	117	132	155	167	169	179	180	193	211	236	47	48	63	70	71	75	103	107	109
Posição na proteína (a)	301	488	54	374	642	793	217	337	358	460	471	75	254	500	14	16	31	37	38	8	226	269	284
05.115 (Genótipo 1)	T	R	N	Y	Y	V	H	I	S	E	S	A	A	L	Q	T	M	T	A	I	A	V	E
06.21 (Genótipo 2)	T	R	N	Y	Y	V	H	I	S	Nd	nd	A	A	L	Q	T	M	T	A	I	V	V	E
06.27 (Genótipo 3)	I	R	N	Y	N	V	H	I	S	Del	S	A	A	L	Q	T	M	T	A	I	V	V	E
06.49 (Genótipo 4)	T	R	N	Y	Y	V	H	I	S	E	S	A	A	L	Q	T	M	T	A	I	V	V	E
05.209 (Genótipo 5)	T	R	N	Y	Y	V	H	I	P	E	S	A	A	L	R	T	M	T	A	I	A	V	E
S27	T	Q	S	H	C	A	Y	T	S	L	P	T	T	Q	Q	A	T	S	V	I	A	M	D
Ross	T	Q	S	H	C	A	Y	T	S	L	P	T	T	Q	Q	A	T	S	V	V	A	M	D

	Proteínas não estruturais										Proteínas estruturais													
	T	K	S	H	Y	A	Y	T	S	P	P	T	T	Q	Q	A	T	S	V	A	A	V	D	
37997	T	K	S	H	Y	A	Y	T	S	P	P	T	T	Q		Q								
(Grupo filogenético da África Oriental)																								
Maipur (Grupo filogenético Asiático)	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	Nd	nd	nd	nd	nd	Q	A	T	S	G	V	A	M	D	
ONV	S	Q	S	N	H	A	Y	**	S	**	**	T	T	E		H	A*	T	S	L*	T*	A	V	D
EEV	S	Q	S	N	E	R	N	**	**	**	**	I	V	E		E	G*	S	A	T*	D*	A	E	D
SEV	V	S	M	H	Y	A	L	**	S	**	**	T	T	E		H	V*	T	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) numeração de referência do S27

* Posição variável,

** Posição hipervariável

OMV: vírus o'nyong-nyong; SEV: Vírus da Floresta de Semliki; RRV: vírus de Ross River; SINW: vírus Sindbis; EEV: vírus da Encefalite Equina Oriental.

nd: não determinado. Assinala-se que o código de terminação opal observado na nsP3-524 de isolados do surto do Oceano Índico, mas não no S27, não é representado na tabela.

Tabela 4. Iniciadores utilizados para RT-PCR e sequenciação

Fragmento	Gene	Iniciador	Sequência (5' para 3')	SEQ ID
		(a)		NO.
FG1	5'NC	18F	CACGTAGCCTACCAGTTTCTTA	35
	nsP1	871R	ATGGAACACCGATGGTAGGTG	36
FG2	nsP1	616F	AACCCCGTTCATGTACAATGC	37
	nsP1	1435R	CGGTACCACAAAGCTGTCAAAC	38
FG3	nsP1	1317F	CACTGACCTGCTGCTGTCTATG	39
	nsP2	2130R	AGTCCTGCAGCTTCTTCCTTC	40
FG4	nsP1	1412F	CGAGTTTGACAGCTTTGTGGTA	41
	nsP2	2227R	ATGACTGCAATTTTGTATGGGC	42
FG5	nsP2	1908F	CAATCTCGCCTGAAGACTTCC	43
	nsP2	2709R	TCCACTACAATCGGCTTGTTG	44
FG6	nsP2	2530F	GTGCGGCTTCTTCAATATGATG	45
	nsP2	3343R	TCCAGGCCTATTATCCCAGTG	46
FG7	nsP2	2577F	AACATCTGCACCCAAGTGTACC	47
	nsP2	3504R	GTCTCCTGTTGGCCGGTATAAT	48
FG8	nsP2	3332F	TAATAGGCCTGGAGGGAAGATG	49
	nsP3	4134R	CTACGCACTCTTCATCGTTCTT	50
FG9	nsP2	3885F	GAACGAGTCATCTGCGTATTGG	51
	nsP3	4725R	ATATCTCTGCCATATCCACTGC	52
FG10	nsP3	4458F	TCTTTACAGCCATGGACTCGAC	53
	nsP3	5273R	CGACAGGTACGGTGCTCATTAC	54
FG11	nsP3	5065F	TGTACAGGAAGCGAGTACGACC	55
	nsP4	5874R	TCTACTTTGCGCGACTGATACC	56
FG12	nsP4	5630F	ACGGACGACGAGTTACGACTAG	57
	nsP4	6380R	CCCAGTATTCTTGGTTGCATG	58

(continuação)

Fragmento	Gene	Iniciador (a)	Sequência (5' para 3')	SEQ ID NO.
FG13	nsP4	6184F	AAAACAGCACGCTTACCACG	59
	nsP4	6936R	AACTTGAAGCGCGTACCTGTC	60
FG14	nsP4	6732F	TCATAGCCGCACACTTTAAGC	61
	nsP4	7495R	AGGACCGCCGTACAAAGTTAC	62
FG15	nsP4	7278F	GCAGGTGACGAACAAGATGAG	63
	C	8034R	CCGCTTAAAGGCCAATTTG	64
FG16	C	7910F	TCGAAGTCAAGCACGAAGG	65
	E2	8670R	GTCTGTCGCTTCATTTCTGATG	66
FG17	E3	8459F	TGCTTGAGGACAACGTCATGAG	67
	E2	9240R	TTTGTGATTGGTGACCGCG	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	TGACTATGTGGTCCTTCGGAGG	74
FG21	E1	10959F	CAGCAAGAAAGGCAAGTGTGC	75
	3'NC	11770R	TTTGCCAATTATGGTATTCA	76

(a) O nome do iniciador indica a sua posição e direção na sequência de nucleótidos do genoma de S27.

Tabela 5. Alterações de aminoácidos observadas entre a estirpe S27 e estirpes do surto do Oceano Índico nas proteínas não estruturais NSP1 e NSP2

Proteína	nsP1	nsP2	nsP3	nsP4	nsP5	nsP6	nsP7	nsP8	nsP9	nsP10	nsP11	nsP12	nsP13	nsP14
Posição na proteína	172	234	301	383	384	481	482	507	54	374	642	643	793	
Posição no peptídeo	172	234	301	383	384	481	482	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	

香港商務印書館

Proteína	nsP3	nsP3	nsP3	nsP2	nsP2	nsP2	nsP3	nsP3	nsP3	nsP3	nsP3	nsP3	nsP3	nsP3	nsP3	nsP4	nsP4	nsP4	nsP4
Posição na proteína	175	217	226	331	337	352	358	376	382	460	461	462	471	524	75	254	500	514	555
Posição no polipeptídeo	1508	1550	1659	1664	1670	1685	1691	1709	1715	1793	1794	1795	1804	1857	1938	2117	2363	2377	2418
527	Y	Y	P	V	T	K	S	I	A	L	L	S	P	R	T	T	Q	I	V
05.115	I	H	S	A	I	E	S	T	T	E	P	N	S	Termin	A	A	L	T	I
05.61	I	H	S	A	I	E	S	T	T	nd	nd	nd	nd	nd	A	A	L	T	I
06.21	I	H	S	A	I	E	S	T	T	E	P	N	S	Termin	A	A	L	T	I
06.27	I	H	S	A	I	E	S	T	T	del	P	N	S	Termin	A	A	L	T	I
06.43	I	H	S	A	I	E	S	T	T	E	P	N	S	Termin	A	A	L	T	I
05.209	I	H	S	A	I	E	P	T	T	E	P	N	S	Termin	A	A	L	T	I

As relações e cálculos correspondentes a ele que foram realizadas entre indivíduos do mesmo sub-grupo indicaram

Proteína	C	E3	E2	E2	E2	E2	E2	E2	E2	E2	E2	E2	E2	E2	E2	E2	E2	E2	E2	E2	E2	E2	E2	E2	E2	E2
Posição de AA na proteína dissociada	B3	23	57	74	79	144	180	184	181	194	195	211	267	299	312	344	375	386	8	54	226	289	284	322		
Posição de AA na poliproteína	B3	294	382	399	404	471	485	489	506	519	520	535	576	592	634	637	669	711	758	802	103	107	109	113		
Posição de nt no genoma (a)	A	7	0	3	7	8	0	1	2	1	5	3	3	1	7	6	1	6	2	0	70	99	45	59		
527	K	I	G	I	G	Q	N	A	L	S	Q	I	R	M	S	T	A	S	V	I	A	M	D	V		
Ross	R	I	G	I	G	Q	N	A	L	G	R	I	P	R	S	T	A	S	V	I	A	M	D	V		
95-115	R	T	K	M	E	Q	T	T	M	G	Q	T	R	R	N	M	T	A	I	V	A	V	E	A		
95-61	R	T	K	M	E	Q	T	T	M	G	Q	T	R	R	N	M	T	A	I	V	A	V	E	A		
95-21	R	T	K	M	E	Q	T	T	M	G	Q	T	R	R	N	M	T	A	I	V	A	V	E	A		
95-27	R	T	K	M	E	Q	T	T	M	G	Q	T	R	R	N	M	T	A	I	V	A	V	E	A		
95-45	R	T	K	M	E	Q	T	T	M	G	Q	T	R	R	N	M	T	A	I	V	A	V	E	A		
95-209	R	T	K	M	E	Q	T	T	M	G	Q	T	R	R	N	M	T	A	I	V	A	V	E	A		

(a). Quando existem duas posições variáveis no mesmo codão, é indicada apenas a posição do nt a montante. As células a cinzento correspondem a alterações de aminoácidos entre isolados do surto de Ozeana Indico.

Tabela 7. Sequência utilizada para a análise filogenética de sequências parciais de E1

N.º de acesso	Estirpe	Domínio genômico	Origem da Estirpe	Datas de Isolamento	Grupo Filogenético	Referência
AF192906	CAR 256	E1 parcial	Região Africana Central	Desconhecida	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 da África do Sul	1976	África Central-Oriental/Austral	1
AF192904	SA H2123	E1 parcial	República da África do Sul	1976	África Central-Oriental/Austral	1
AF192905	Ross	E1 parcial	Tanzânia	1953	África Central-Oriental/Austral	1
AF490259	Ross	Genoma completo	Tanzânia	1953	África Central-Oriental/Austral	na
AF369024	S27	Genoma completo	Tanzânia	1952	África Central-Oriental/Austral	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

Tabela 8. Percentagem de semelhança da sequência com base em aminoácidos e nucleótidos (entre parênteses) para as proteínas estruturais (SP) e não estruturais (NSP) de Alfavírus selecionados.

Vírus	Estirpe	N.º de Acesso	05.115/06.49	05.115	06.49
			NSP	SP	SP
CHIKV	05.115	A ser submetida	100 (100)	100 (100)	-
	06.49	A ser submetida	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)
	Vacina	L37661	NA	98,92 (94,24)	96,83 (94,19)
ONNV	Gulu	M20303	85,90	87,30	87,22
SFV	genoma de	X04129	70,55	65,20	65,20
	ARN de 42S				
RRV	NB5092	M20162	69,66	64,40	64,40
SINV	HRSP	J02363	59,25	47,40	47,31

CHIKV: vírus Chikungunya; ONNV: vírus o'nyong-nyong; SFV: Vírus da Floresta de Semliki;

RRV: vírus Ross River; SINV: vírus Sindbis NA: Não Disponível.

Tabela 9: Lista de ensaios biológicos realizados para validar a reatividade de MAbs anti-CHIK E2

ENSAIOS BIOLÓGICOS
ELISA em antígenos solubilizados de viriões CHIK
ELISA em viriões CHIK purificados (Ilha da Reunião)
ELISA em viriões CHIK purificados (+ TX-100)

(continuação)

ENSAIOS BIOLÓGICOS
ELISA em viriões CHIK purificados (+ NP-40)
Ensaio de IF em células VERO infectadas com CHIKV
Análise FACS na superfície celular de células VERO infectadas com CHIKV
Transferência de Western em CHIK sE2 recombinante de células S2
Ensaio de IF de um clone estável de células 293A transduzidas com TRIP/CHIK.sE2
Transferência de Western em CHIK sE2 recombinante do clone de células 293A transduzidas com TRIP/CHIK.sE2

REFERÊNCIAS

1. Strauss EG, Strauss JH (1986) Structure and replication of the alphavirus genome. In Schlesinger S, Schlesinger MJ, editors. The Togaviridae and Flaviviridae. New York: Plenum Press. pp. 35-90.
2. Porterfield JH (1980) Antigenic characteristics and classification of the Togaviridae. In: Schlesinger R, editor. The Togaviruses. New York: Academic Press. pp. 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. In: editors MTP, editor. The Arboviruses: epidemiology and ecology. Boca Raton, Florida: CRC Press. pp. 137-13 157.
5. Johnston RE, Peters CJ (1996) Alphaviruses associated primarily with fever and polyarthrititis. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, editors. Fields Virology. pp. 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. In: Knipe DM, Howley PM, editors. *Fields Virology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. pp. 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.

Lisboa, 27 de julho de 2015

REIVINDICAÇÕES

1. Estirpe selvagem 05.115 isolada e purificada do vírus Chikungunya (CHIKV) capaz de infectar células humanas *in vitro* e em que o seu genoma consiste na sequência mostrada na Figura 4.

2. Polinucleótido isolado e purificado que consiste na sequência como se mostra na Figura 4.

3. Fragmento do polinucleótido de acordo com a reivindicação 2, em que codifica o ectodomínio da glicoproteína E2.

4. Fragmento do polinucleótido de acordo com a reivindicação 2, em que codifica uma forma solúvel da glicoproteína E2.

5. Fragmento do polinucleótido de acordo com a reivindicação 2, em que codifica o ectodomínio da glicoproteína E1.

6. Vetor compreendendo um fragmento como definido em qualquer uma das reivindicações 3 a 5.

7. Célula hospedeira compreendendo um vetor como definido na reivindicação 6.

8. Polipéptido purificado codificado por um fragmento de polinucleótido como definido em qualquer uma das reivindicações 3 a 5.

9. Polipéptido purificado consistindo na sequência como definida na Figura 40.

10. Utilização de um elemento selecionado do grupo que consiste em:

- uma estirpe 05.115 do vírus Chikungunya que consiste no genoma definido na Figura 4;
 - um polinucleótido que consiste na sequência que se mostra na Figura 4;
 - um fragmento como definido em qualquer uma das reivindicações 3 a 5;
 - um vetor como definido na reivindicação 6;
 - uma célula hospedeira como definida na reivindicação 7;
 - um polipéptido como definido em qualquer uma das reivindicações 8 ou 9; e
 - anticorpos monoclonais ou policlonais, ou fragmento dos mesmos, que se ligam especificamente a um polipéptido como definido em qualquer uma das reivindicações 8 e 9;
- para a detecção *in vitro* de um CHIKV associado a uma arbovirose.

11. Utilização de um elemento selecionado do grupo que consiste em:

- uma estirpe 05.115 do vírus Chikungunya que compreende um genoma como definido na Figura 4;
 - um polinucleótido que consiste na sequência que se mostra na Figura 4;
 - um fragmento como definido em qualquer uma das reivindicações 3 a 5;
 - um vetor como definido na reivindicação 6;
 - uma célula hospedeira como definida na reivindicação 7; e
 - um polipéptido como definido em qualquer uma das reivindicações 8 ou 9;
- para a preparação de uma composição que previne e/ou trata uma arbovirose.

12. Composição compreendendo pelo menos um elemento selecionado do grupo que consiste em:

- uma estirpe 05.115 do vírus Chikungunya que compreende um genoma como definido na figura 4;
- um polinucleótido que consiste na sequência que se mostra na Figura 4;
- um fragmento como definido em qualquer uma das reivindicações 3 a 5;
- um vetor como definido na reivindicação 6;
- uma célula hospedeira como definida na reivindicação 7; e
- um polipéptido como definido em qualquer uma das reivindicações 8 ou 9, e que compreende ainda um transportador aceitável.

13. Kit para a detecção de um CHIKV associado a

uma arbovirose, que compreende pelo menos uma embalagem compreendendo pelo menos um elemento selecionado do grupo que consiste em:

- uma estirpe 05.115 do vírus Chikungunya que consiste no genoma como definido na figura 4;
- um polinucleótido que consiste na sequência que se mostra na Figura 4;
- um fragmento como definido em qualquer uma das reivindicações 3 a 5;
- um vetor como definido na reivindicação 6;
- uma célula hospedeira como definida na reivindicação 7;
- um polipéptido como definido em qualquer uma das reivindicações 8 ou 9; e anticorpos monoclonais ou policlonais, ou fragmento dos mesmos, que se ligam especificamente a um polipéptido como definido em qualquer uma das reivindicações 8 e 9.

Lisboa, 27 de julho de 2015

FIGURA 1

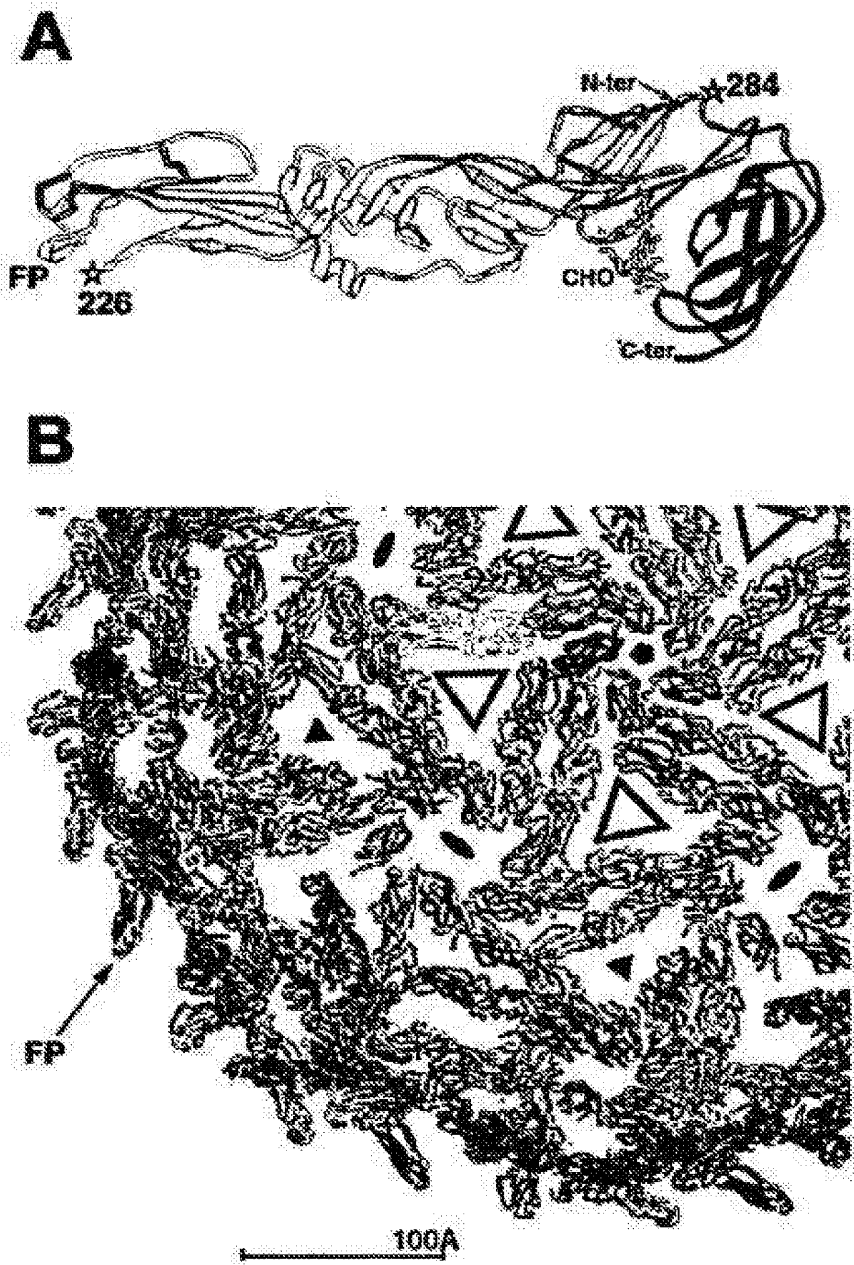


FIGURA 2

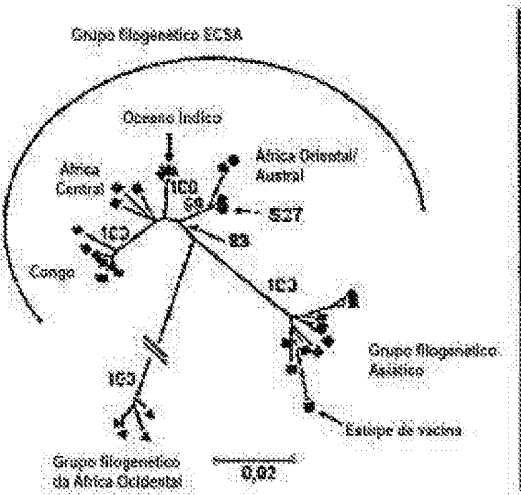


FIGURA 3

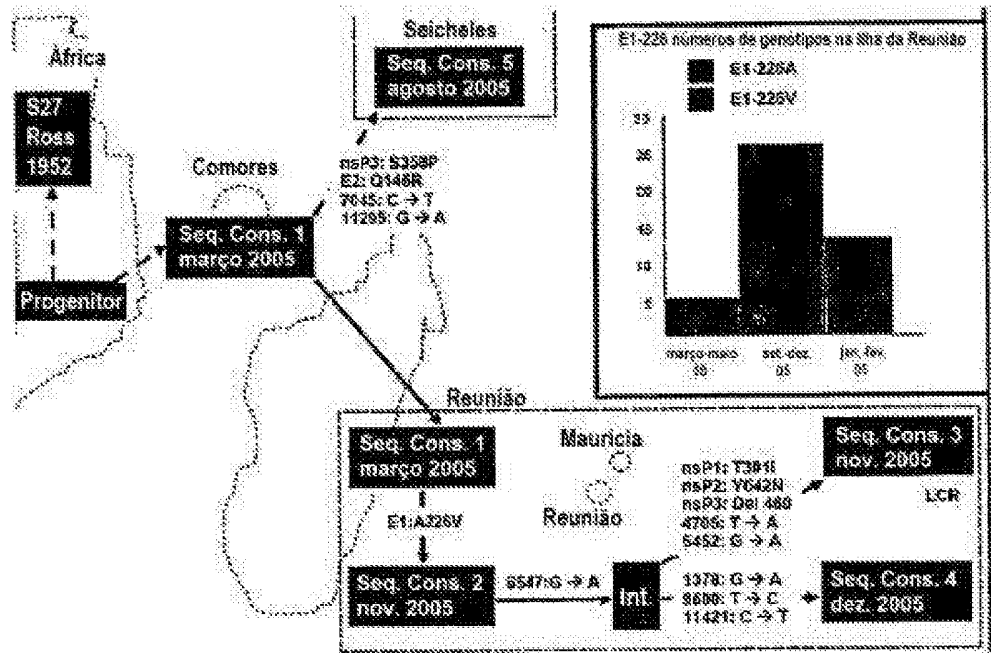


FIGURA 4

caaaagcaaga	gatttaataac	ccatcatgga	tcctgtgtac	gtggacatag	acgctgacag	68
cgccctttttg	aaggccctgc	aaagtgcgtg	ccccatgttt	gaggtgggac	caaggcagggt	120
cacacogaat	gaccatgcta	atgctagagc	gttctcgcat	ctagctataa	aaactaataga	160
gcaggaaatt	gacccgaact	caacccatct	ggatatcggu	agtgcgccag	caagggaaggt	240
gatgtccggac	aggaagttac	actgcgtctg	cccgatgcgc	agtgcgggag	atcccgagag	300
actcgccaat	tatgggggaa	agctagcatc	tgcgcaggga	aaagtccctg	acagaaacat	360
ctctgggaag	atcggggact	tacaagcagt	aatggccgtg	cccgacacgg	agagcccaac	420
attctgctta	cacacagacg	tctcatgtag	acagagagca	gacgtcgcta	tataccaaga	480
cgtctatgct	gtacacggac	ccabgtcgct	ataccaccag	gcgatttaag	gggtccaggt	540
ggcgtaactgg	gttgggttgc	acacaaaccc	gttcattgtac	aatgccatgg	cgggtgccta	600
ccctcatatc	tgcacaaact	gggcagatga	gcaggtaact	aaggctaaag	acataggatt	660
atgttcaaca	gacctgacgg	aaagttagag	aggcaagttg	tctattatga	gagggaaaaa	720
gctaaaaacg	tgcgacggcg	tgctgttctc	agtaggggtc	acgtctacc	cggaaagccg	780
caagctactt	aagagctggc	acctgcacac	gggtgtccat	ttaaaaggga	aaactcagctt	840
caaatgcccc	tgtgatacag	tgggtttcgt	tgagggttac	gtcgttaaga	gaataacgat	900
gagccccagg	ctttatggga	aaacccacag	gtatggggta	acccaccacg	cagacggatt	960
actgatgtgc	aagacbaccg	acacgggtga	cggcgaaga	gtgtcaattc	cgggtgtcac	1020
atcgtgccc	ggcacaattt	gtgatcaaat	gacccggcat	cttgcctacg	aagtcagccc	1080
ggaggatgca	cagaaagctg	tgggtggggt	gaaccagaga	atagtgttta	acggcagaa	1140
gcacccgaat	acgaacaccc	tgaaaaaat	tctgtctccc	gtggttcgcc	aaaccttcag	1200
taagtgggca	aaggagtgcc	ggaaagacat	ggaagatgaa	aaactcctgg	gggtcagaga	1260
aaqaacactg	acctgctgct	gtctatgggc	altcaagaag	cagaaaaaac	acacggtcta	1320
caagaggccct	gataccacgt	caattccaga	gggttcaggc	gagtttgaca	gctttgtggt	1380
accgagctcg	tgggtgttcg	gggtgtcaat	cccttctgag	actagaatca	aatgggttgt	1440
aagcaagggtg	ccaaaaaccc	acctgatccc	atacagcggg	gacgcccgag	aagcccgggg	1500
cccaaaaaaa	gaagcagaggg	aagaaacgga	agcaagactg	actcgccag	ccctaaccac	1560
tctacacggc	gcacaggaag	atgttcagg	cgaatctgac	gtggaaacag	tggaggacag	1620
agcggggccg	ggaataatag	agactccgag	aggagctatc	aaagttactg	cccaaccac	1680
agacccagtc	gtgggagag	acctggtaac	ctcccgccag	acctactaac	gtagccagaa	1740
gctcagttct	attccagctt	tggcggagca	agtgaagacg	tgcacgcaca	acgggacgag	1800
agggaggtat	gctgttcga	cgtaacggcg	cccggtctca	gtgcctcag	gctatgcaat	1860
ctgcgctgaa	gacttccaga	gtctaagcga	aagcgcacag	atggtgtata	acgaagagga	1920
gttctgtaac	agaaagctac	acatatattg	gatgcacgga	ccagccctga	acacccagca	1980
agagtcgtat	gagctggtga	gggcagagag	gcaggaacac	gagtaagctc	acgaagtgga	2040
tcagagagaga	tgcgtgaaga	aggaagagag	cgcaaggactg	gtactggtgg	gggacttgac	2100
taatccgcgc	taccacgaat	tgcctataga	agggctaaaa	atccgccttg	ctgcccata	2160
caaaattgca	gtcataggag	tcttcggagt	acggggatct	ggcaagtcag	ctattatcaa	2220
gaacctagtt	accaggcagg	acctggtgac	tggcggaaag	aaagaaaact	gcacagaaat	2280
caacacccag	gtgatgagac	agagagctct	agagatatct	gcacgtacgg	ttagactcgt	2340
gctcttgaa	ggatgcacaa	gacccagtcg	cggtgtgtac	gtagacggag	cgtttgcgtg	2400
caactctgga	acgtcaettg	ctttgatcgc	cttgggtgga	ccaaaggcaga	aagttgtact	2460
ttgtgggtgac	cggagcaggt	gcggctcttt	caatatgatg	cagatgaag	tcaactataa	2520
tacaaacatc	tgcacccag	tgtacaccaa	aagtatctcc	aggcggtgta	cactgcctgt	2580
gacccgcaat	gtgtcatcgt	tgtattacga	aggaaaaaat	cgcactacga	atgagtacaa	2640
caagccgctt	gtagtggaca	ctacaggctc	aacaaaaact	gacccggag	acctcgtgtt	2700
aaagtgtctc	agagggctgg	ttaaacacac	gcacattgac	tatcgtggat	acgaggtcat	2760

FIGURA 4 (cont.)

gaacagcagcc	gcaccccaag	ggttaaccag	aaaaggagtt	tacgcagtta	gacacaaagt	2820
taattgaaac	ccgctctatg	catacaagtc	agagcagtc	aacgtactcc	taacgcgtac	2880
ggaaggtaaa	ctggctatga	agacacttcc	cggcgaaccc	tggataaaga	cgtctcagaa	2940
ccacacgaaa	ggaaacttca	aagcaactat	taagggagtgg	gaggtggagc	atgcataaat	3000
aattggcgggc	atctgcagtc	accaaattgac	cttcgatata	ttccaaaata	aagccaaagt	3060
ttgtttgggt	aagagcttgg	tccccatcct	cgaacacagc	gggataaaac	taaatgatat	3120
gcagtggtct	cagataactc	aagccttcaa	agaagacaaa	gcatactcac	ctgaagtagc	3180
cctgaatgaa	atatgtacgc	gcattgtatg	ggtggatctc	gacagcgggc	tattttctaa	3240
acogttgggt	tctgtgtatt	acggcgataa	ccactgggat	aataggcctg	gagggaaaaa	3300
gttcggattt	aagcccgagg	cagcatccat	tctagaaaga	aagtatccat	tcacaaaagg	3360
gaagtgggac	atcaacacgc	agatctcgct	gactaccagg	aggatagag	acttttaacc	3420
taccacaaac	atcataccgg	cacaacaggag	actaccacac	tcattagtgg	ccgaacaccc	3480
ccagctaaaa	ggggaaagaa	tggaaatggc	agtttaacaa	ataaacggcc	accacgtgct	3540
crtggtcagt	ggctataaac	ttggaactgc	tactaaagaa	gtcacttggg	tagcgcggtt	3600
aggtgtccgc	ggagcgggac	acacatacaa	cctagagttg	ggtctgcacg	caacgcctgg	3660
taggttatga	ctagtggcca	taaacatcca	cacaccttct	cgcatacccc	attaccaaca	3720
gtgcgtogac	cacgcacatga	aactgcacat	ggtcgggggt	gactcattga	gactgtctca	3780
acggggcggc	tctctattga	tccagacata	tggttaccca	gatagaacca	gtgaacgagt	3840
catctcgyta	tgggagcgca	agtttagatc	gtctagagcg	ttgaaacac	catgtgtcac	3900
cagcaacac	gagatgtttt	tctatttcag	caactttgac	aatggcagaa	ggaaattcac	3960
aactcatgtc	atgaacacac	aactgaatgc	agccttcgta	ggacaggtca	cccgagcagg	4020
atgtgacccc	togtaacggg	taaaacgcac	ggacatcgcc	agaaacgatg	aagagtgcgt	4080
agtcacccgc	gctaacccctc	gcgggttacc	gggtgacggt	gtttgcagg	cagtatacaa	4140
aaaatggccg	gagtccttta	agaaacagtg	aacacccagc	ggaaacccaa	aaacagttat	4200
gtgoggtacg	tatccagtaa	tccacgcgtg	tggacacaa	tctctcaatt	attcggagtc	4260
tgaaggggac	cgggaatttg	cagctgccta	tccgaagtc	gcaaaaggaa	taactaggct	4320
gggagtaaat	agtgtagcta	tacctctcct	ctccacaggt	gtatactcag	gagggaaaga	4380
caggctgcac	cagtcactga	acacactctt	tacagccatg	gactcgacgg	atgcacagct	4440
ggcctatcac	tgcgcgcaca	aagaatggga	gaagaaaata	tctgaggcca	tacagatggc	4500
gaaccaaagta	gagctgctgg	atgagcacat	ctccatagac	tggatatttg	ttcgcgtgca	4560
ccctgaacgc	agcttgggcag	gcagaaaagg	atacagccac	acggaaaggcg	cactgtactc	4620
atatctagaa	gggaacccgt	ttcatcagac	ggctgtggat	atggccggaga	tacatctcat	4680
gtggccaaag	caaacagagg	ccaatggaca	agttctgcta	tatgccttgg	gggaaagtat	4740
tgaatcgatc	agggcagaaat	gcocggtgga	tgaatgcagac	gcatactctc	cccccaaaac	4800
tgtcccgctg	ctttgcggtt	acgctatgac	tccagaaacgc	gtcacccggc	ttcgcctgaa	4860
ccacgtcaca	agcataattg	tgtgtctttc	gtttcccttc	ccaaagtaca	aaatagaagg	4920
agtcacaaaz	gtcaaatgct	ctaaagtaat	gctattttgac	cacaacgtgc	categccgct	4980
aagtcacagg	gaatatagat	cttcccagga	gtctgcacag	gagggcagta	caatcacgtc	5040
actgacgcac	agtcacattcg	acntaagcgt	tgaatggcgag	atactggccg	tcccgtoaga	5100
cctggatgct	gacgcccacg	ccctagaaac	agcactagac	gacggggcga	cacacacgct	5160
gccxtccaca	acgggaaccc	ttgcggccgt	gtctgatttg	gtaatgagca	ccgtacctgt	5220
cgcgcgcgcc	agaagcaggc	gagggagaaa	cctgactgtg	acatgtgacg	agagagcagg	5280
gaatatcaaca	cccatggcta	gcgtccgatt	ctttagggca	gagctgtgtc	cggctcgtaca	5340
agaaacagcg	gagacgcgtg	accacagcaat	gtctcttcac	gcaacaccca	gtacccgcac	5400
ggaaacggat	catecccgga	tctccttcgg	agcatcaagc	gagaagttcc	ccattacatt	5460
tggggacttc	aacgaaggag	aaatcgaaag	cttgccttct	gagctactaa	ctttcggaga	5520

FIGURA 4 (cont.)

ctcttacc	ggagaggtgg	atgacttgac	agacagagac	tggtccacgt	gctcagacac	5580
ggacgacgag	ctatgactag	acagggcagg	tgggtatata	ttctcgtcgg	acacgggtcc	5580
aggtcattta	cacacagaag	cagtagccca	gtcagtgctg	ccggtggaac	ccctggaggga	5700
agttccacgag	gagaagtggt	acccacccaa	gctggatgaa	gcaaaggagc	aactattact	5760
taagaaactc	caggagagtg	cattccatggc	caacagaaagc	aggtatcagt	cggcgaaagt	5820
agaaaaaatg	aaagcagcaa	tcattccagag	actaaagaga	ggctgtagac	tatacttaac	5880
gtcagagagc	ccaaaagtcc	ctacttaacg	gactacatat	ccggcgccctg	tgtactccgc	5940
tcggatcaac	gtccgattgt	ccaatcccca	gtccgcagtg	gcagcatgca	atgagttctt	6000
agctagaaac	tatccacttg	ctctactata	ccaaattaac	gacgagtatg	atgcatactt	6060
agacatggtg	gaggggtcgg	agagttgcct	ggacggagcg	acattcaatc	cgtcaaaact	6120
caggagctac	cogaaacagc	acgcttacca	cggccctccc	atcagaagcg	ctgtaccgtc	6180
ccatttcacg	aaacacactac	agaaatgtact	ggcagcagcc	acgaaaagaa	actgcacagt	6240
cacacagatg	aggggaattac	ccactctgga	ctcagcagta	ttcaaaagtgg	agtggtttcaa	6300
aaatctcgca	tcgaaccag	aaactctggga	agaatttgct	gccagcccta	ttaggataaac	6360
aactgagaa	ttagcaacct	atgttactaa	actaaaaggg	ccaaaagcag	cagcgctatt	6420
cgcaaaaacc	cataatctac	tgccactca	ggaaagtcca	atggataggt	tcacagtaga	6480
tatgaaaggg	gacgtgaagg	tgaactcctgg	tacaaagcat	acagaggaaa	gacctaaagg	6540
gcaggttata	cagggcgctg	aaaccttggc	gacagcatac	ctatgtggga	ttcacagaga	6600
gctgggttagg	aggttgaaag	cggctcctct	acccaatgta	catacaactat	ttgacatgct	6660
tgccgaggat	ttcgatgcca	tcatagcgcg	acacttiaag	ccaggagaca	ctggtttgga	6720
aaaggagata	gacctcctttg	ataaggacca	agatgattca	cttgcgctta	ctgctttgat	6780
gctggttagag	gatttagggg	tggtatcaatc	cctgctggag	ttgataaggg	ctgctttcgg	6840
agagatttcc	agctgtcaac	taccgacagg	taacgccttc	aaagtccggc	ccatgatgaa	6900
atcagggtatg	ttcctaactc	tgttcgtcaa	caaatgttta	aaatnaccca	tgcctcagcc	6960
agtgtctggaa	gattggtctga	caaaaatccg	gtgcgcggcc	ttcatcggcg	acgacaacat	7020
aatcacatgga	gtcgtctccg	atgaattgat	ggcagccaga	tgtgcactt	ggatgaaat	7080
ggaagtgaag	atcatagatg	cagttgtatc	cttgaaagcc	ccttactttt	gtggaggggt	7140
tactactgac	gatactgtga	caggaacagc	ttgcagagtg	gcagaccocy	taaaaaggct	7200
ttttaaactg	ggcaaacccg	taggggcagg	tgacgaacaa	gatgaagata	gaagacgagc	7260
gttgggtgac	gaagtgaaca	gatggcaacg	aacagggtta	attgatgagc	tggagaaagc	7320
ggtatactct	aggtacgaag	tgcaggggat	atcagttgtg	gtaatgtcca	tggccacctt	7380
tgcagcctcc	agatccaaat	tggagaaagt	cagaggaacc	gtcataactt	tgtacggcgg	7440
tcctaataag	gtacgcacta	cagctaccta	ttttgcagaa	gocgaacgca	agtatctaaa	7500
cactaatccg	ctacaatgga	gttcatacca	acccaacctt	tttacaatag	gaggtaccag	7560
cctcgacccct	ggactccggc	ccctactatc	caagtcatca	ggccacagcc	gcgcctccag	7620
agggaaagctg	ggcaacttgc	ccagctgata	tcagcagtta	ataaactgac	aatgcgcgcg	7680
gtaccccacac	agaaagccag	cagggaatcgg	aagaaataga	agcaaaagca	aaaaacacag	7740
gcgcacacaa	aaaacacaga	taaaaagag	cagccacctt	aaaagaaacc	ggctcaaaag	7800
aaaaagaaagc	cgggcccag	agagagggatg	tgcatgaaaa	tggaaactga	ctgtattttc	7860
gaagtcaagc	acgaaggtaa	ggtaaacaggt	tacgcgtgac	tgggtggggg	caaaagtaatg	7920
aaaccagcac	aegtaaaagg	gaccatcgat	aacggggacc	tggccaaact	ggcctttaag	7980
cygtcatata	agtatgaact	tgaatgcggc	cagataccgc	tgcacatgaa	gtccgacgct	8040
togaagttca	cccatgagaa	acgggagggg	tactacaact	ggcaaccagc	agcagtacag	8100
taotcaggag	gcgggttcaa	cattccctaca	ggtgtctggca	aacaggggga	cagcggcaga	8160
ccgatattcg	acaaacaggg	acggctgggtg	gccatagcct	taggaggagc	taatgaagga	8220
gpcggtacag	ccctctcggg	ggtgacctgg	aataaagaca	ttgtcaactaa	aatcaacccc	8280
gagggggccg	aagagtgga	ctttgcctac	ccagttatgt	gcctgttggc	aaacacccag	8340
ttccctgct	ccagccccc	ttgcaagccc	tgtgtctacg	aaaaggaaac	ggaggaacac	8400

FIGURA 4 (cont.)

ctacgcctgc	tttagggaca	cgtcatgaga	cctgggtact	atcagctgct	acaagcatcc	8460
taaactatgt	ctcccaacg	ccagcgaagc	agcaccgaag	adaacttcaa	tgtctataaa	8520
gccaacagac	catacttagc	taactgtccc	gactgtggag	aagggcactc	gtgccatagt	8580
cccgtagcac	tggaaacgat	cagaaatgaa	gcgacagacg	ggaagctgaa	aatccaggtc	8640
tocttgcaaa	tgggaataaa	gagggatgac	agccacgatt	ggaccagctc	gcgttatatg	8700
gcacacccca	tgcacagaga	cgcagagagc	gcggggctat	ttgtaagaa	atcagcaccg	8760
tgtacgatta	ctggaaacaa	gggacacttc	atcctggccc	gatgtccaaa	aggggaaact	8820
ctgacgggtg	gattcaactg	cagtaggaa	attagtcact	catgtacgca	cccatctcac	8880
ccggaacccc	ctgtgatagg	tggggaaaaa	ttccattccc	gaccgcagca	cggtaaaagc	8940
ctaccttgca	gcacgtacgt	gcagagcacc	gcgcgaacta	cggagggagc	agaggtacac	9000
atgcaccccg	acacccctga	tggacacatta	atgtcccaac	agtcgggcaa	cgtaaagatc	9060
acagtcacat	gcacagacgg	gggggtacac	tgtaatkgcg	gtggctcaaa	tgaaggacta	9120
adaactacag	acaaagtgat	taataactgc	aaggttgatc	aatgtcagtc	cgcggtcacc	9180
aetccacaaa	agtgagcagta	taactccccc	ctggtccccc	gtaatgctga	acttggggac	9240
cggaaagggaa	aaattcccat	cccgcttcgc	ctggcaaatg	taacatgcag	gggtgctaaa	9300
gcagaggaaac	ccacccgtga	gtacgggaaa	aaacaaagtc	tcactgctact	gtatcctgac	9360
caacccaacac	tcctgtccca	cgggaatctg	ggagagggaa	caaaactatc	agaagagctg	9420
gtgatgcata	agaaaggagc	cgtgctcaac	gtcccgactg	aagggtccga	gggtcacgtg	9480
ggcaacaaag	agccgtataa	gtattggccg	cagttatctc	caaaaggta	agcccatggc	9540
caacccgcat	agataaattct	gtattattat	gagctgtacc	ccactatgac	tgtagttagt	9600
gtgtcagctg	ccacgctcat	actcctgtcg	atggtgggta	tggcagcggg	gactgtgcat	9660
tgtgtcaoyac	gcagatgcat	cacacccgtat	gaactgacac	caggagctac	cgtccctctc	9720
ctgcttgcgc	tcattatgctg	cattcagaaca	gtcaagccgg	ccacatacca	agagggctcg	9780
atataccctgt	gggaacgagca	gcacaccttg	ttttgggtac	aagcccttat	tcgcctggga	9840
ggccttgattg	ttctatgcaa	ctgtctgaga	ctcttacaat	gctgctgtaa	aaagttggct	9900
tttttagccg	tcattgacgt	cgggtcccac	actgtgagcg	cgtacgaaca	cgtaaacagt	9960
atcccgaaac	cgggtggagc	accgtataag	actctagtca	atagacctgg	ctacagcccc	10020
atggtattgg	agatggaaat	actgtcagtc	actctggagc	caacacatcc	gcttgattac	10080
atcacgtggg	agtaacaaac	cgtcatcccg	tcctccgtag	tgaagtgctg	cggtaacagca	10140
gagtgcaagg	acaaaaacct	acctgaactac	agctgtcaag	tcttcacccg	cgtctaccca	10200
tttatgtggg	gcggcgccca	ctgctctctg	gagctgaaa	acacccagct	gagcggaagca	10260
cacgtggaga	agtcggaatc	atgcaaaaca	gaatttgcat	cagcatcacg	ggctcatacc	10320
gcctctgcac	cagctaaagc	cgcgctcctt	taacaaaggaa	ataacatcac	tgttaactgc	10380
tatgcacaa	gcgaacatgc	cgtcacagtc	aaggacgcca	aattcattgt	ggggccaatg	10440
tccttcagcc	ggacaccttt	cgacaacaaa	attgtgggtg	acaaagggtg	cgtctataac	10500
atggactaac	cgcctcttgg	cgcgggaaga	ccaggacaat	ttggcgatat	ccaaagtcgc	10560
acacctgaga	gtaaagacgt	ctatgctaat	aaacaaactg	tactgcagag	accggctgag	10620
ggtaacggta	acgtgcacata	ctctcaggca	ccatctggct	ttaggtattg	gctaaagaaa	10680
cggggggcgt	cgtgcacgca	caagacacca	tttggctgac	aaatagcaac	aaaccggtta	10740
agagcggctga	actgcgcgtg	agggaaacat	ccatctccca	tgcacatacc	ggaaagcggc	10800
ttcactaggg	tgcgcagcgc	gcccctctta	acggacatgt	cgtgcgaggt	accagcctgc	10860
acccattctc	cagactttgg	gggcgtcgcc	attattaaat	atgcagccag	caagaaaggc	10920
aagtgctcgg	tgcactcgat	gactaacgac	gtcactatcc	gggaagctga	gataagagtt	10980
gaagggaatt	ctcagctgca	aactctcttc	tgcacggctt	tgcacagcgc	cgaattccgc	11040
gtacaaagt	gttctacaca	agtaacatgt	gcagccaggt	gcccaccccc	gaaggacccc	11100
atagtcacac	accggcgctc	acataccacc	ctcggggctc	aggaacatct	cgtcacggcg	11160
atgtcatggg	tgcagaagat	caaggagagt	gtgggactcg	ttgttgctgt	tgcgcgactg	11220
attctaatcg	tgggtgctat	cgtgtcgttc	agcaggcact	aacttgacaa	ttaagtatga	11280

FIGURA 4 (cont.)

aggatatgt	gtccctaa	agacacactg	tacatagca	ataatctata	gacaaaggg	11340
ctacgcacc	ctgaatagt	acaaaatac	aaaatcacta	aaaattataa	aaacagaaa	11400
atcacataa	aggataagt	gtccctaa	agacacattg	tatgtaggtg	ataagtata	11460
atcaaaggg	cgataaacc	ctgaatagta	acaaaatag	aaaatcaata	aaaatcataa	11520
aaatgaaaa	ccataaacg	aagtagtcca	aagggtata	aaacccctga	atagtaacca	11580
aacataaat	tataaaaat	c				11601

FIGURA 5

caaaagcaaga	gattaaacaa	ccatcatgga	ccctgtgtac	gcggacatag	acgctgacag	60
cgccctttttg	aaggccctgc	aacgttggta	ccccatgttt	gaggtggaa	caaggcaggt	120
caacacgaat	gaccatgcta	atgctagagg	gtctctcgcat	ctagctataa	saactaataga	180
gcagggaatt	gacccongact	caaacctect	ggatataeggc	agtgcgccag	caaggaggat	240
gatgtcggac	aggaaagtacc	actgggtctg	cccgatggcg	agtgcggaa	atcccgagg	300
actcgcccat	tatggagaga	agctagctatc	tgccgcaagg	aaagtccctgg	acagaaacat	360
ctctggaaag	atcggggact	tacaagcagt	aattggcctg	ccagacacgg	agacggcaac	420
attctcttta	caacaagacg	tctcatgtag	acagagagca	gacgtcgtta	tataccaaag	480
cgtctatgct	gtacaagca	ccacgtcgtc	ataccaccag	gogattaaag	gggtccgagt	540
ggcgtactgg	gttgggttgc	acacaaaccc	gttcatgtac	aatgcccattg	ccggtgccta	600
ccctcacaac	cggacaaact	gggcaagatga	gcaggctactg	aaaggttaaga	acataggatt	660
atgttcaaca	gacctgacgg	aaagttagacg	aggaaggttg	tctattatga	gagggaaaaa	720
gctaaaaacg	tgccagcgtg	tgctgtttctc	agtagggtta	acgctctacc	cggaaggccg	780
caaggtactt	aagagctggc	acctgcaatc	gggtgtccat	ttaaagggca	saactcagctt	840
caatgacccg	tgtgatacag	tggtttcgtg	tgagggtctac	gtcgttaaga	gaataacgat	900
gagccacagg	ctttatggaa	aaacccacagg	gtatggcgtta	acccacacag	cagacggatt	960
ctgtatgtgc	aagactacgg	acacggttga	cgccgaaaga	gtgtcattct	cggtgtgcac	1020
atacgtgcgg	ggagacattt	gtgatcaaat	gacccggctc	cttgcctacg	aagtcacgac	1080
ggaggatgca	cagaagctgt	tgggtgggctc	gaacccagaga	atagtgggtta	acggccagac	1140
gcaacggaa	acgaacaccca	tgaataatta	tctgtttccc	gtggctgcgc	aagcctccag	1200
taagtgaggca	aaggagtgcc	ggaaagacat	ggaaagtga	aaactcctgg	gggtcagaga	1260
aagaaacactg	acctgctgct	gtctatgggc	attcaagaa	cagaaaaaac	acacggctcta	1320
caagaggccct	tgatcccgat	aaattcaaaa	ggttccaggcc	gagtttgaca	gctttgtggt	1380
accgagctcg	tggtgtctgc	ggttgtcaat	cccttggagg	actagactca	aattggttgtt	1440
aagcaagggtg	cccaaaaacg	acctgatccc	atacagccgga	gacgcccagg	aagcccgagg	1500
cgccagaaaa	gaagccaggag	aagaaacgaga	agcagaactg	actcgcgaag	ccctacccac	1560
tctacagggca	gccacaggag	atgttcagggt	cgaaatcgac	gtggaaacagc	ttgaggacag	1620
agccggcgcca	ggaaataatag	agactccgag	aggagctatc	aaagttactg	cccaaccaac	1680
agacccacgtc	gtggggagagt	acctggtact	ctcccccag	acngtaactac	gtagccagaa	1740
gctcagctcg	attcacgctt	tggcggagca	agtgaagacg	tgcacgcaca	acggagcagc	1800
agggaggttat	gcggttcgaag	cgtacgacgg	ccgagttcta	gtgcccctcag	gctatgcaat	1860
ctcgcctgaa	gacttcacga	gtctaaagcga	aagcccaacg	atgggtgtata	acgaagagaga	1920
gttcgttaaac	agaaagctac	acactatttc	gatgcacgga	ccagccctga	acacccagaga	1980
agagttcgtat	gagctggtag	gggcaagagag	gacagaaacac	gagttacgtct	acgaagtgga	2040
tcagagaaaga	tgctgttaaga	aggaagaaagc	cgcaggactg	gtactggttg	ggacattgac	2100
taattccgcct	taccacgaat	tgcctataga	agggctaaaa	atccgcctcg	cttgcccata	2160
caaaatttgca	gtcataggag	tcttcggagt	acgggatctt	ggcaagtcag	ctattatcna	2220
gaacctagtt	aaccaggcagg	acctggtgac	tagcgggaag	aaagaaact	gccaaagaaat	2280
caaccacggac	gtgatgagac	agagagggtct	agagatatct	gcacgtacgg	ttgactcgct	2340
gctcttgaa	ggatgcaaca	gacacgtcga	cggtttgtac	gtagacgagg	cgttttcgctg	2400
ccacctctgga	acgctacttg	ctttgatcgc	cttggtgaga	ccaaaggcaga	aagttgtact	2460
ttgtgtgtgac	ccgaagcagt	gctggcttctt	caatatgatg	cagatgaag	tcaactataa	2520
tcacaaacac	tgcaccccaag	tgtacaccaa	aagttatctc	agggcgtgta	caactgctgt	2580
gacccgcatt	gtgtcatcgt	cgaattacga	aggcaaaatg	cgtactacga	atgagttacaa	2640
caagccgact	gtagtggaca	ctacaggctc	acaaaaacct	gacccctggag	acctcgtgtt	2700
aaagtgcttc	agagggctggg	ttaaacact	gcacattgac	tatcgtggat	acgaggtcat	2760
gacagcagcc	gcattcccaag	ggttaaccag	aaaaggagtt	tacycagtta	gacaaaaagt	2820

FIGURA 5 (cont.)

taatgaaaac	ccgctctacg	catcaacgct	agagcaagtc	aacgtactcc	taacgggtac	2880
ggaaggtaaa	ctggtatgga	agacaatttc	cggcgacccg	tggataaaga	cgctgcagaa	2890
cccacggaaa	ggaaacttcx	aagcaactat	taaggagtgg	gagggtggagc	atgcataaat	3000
aatggcgggc	atctgtagtc	cccgaatgac	cttcgataca	ttccaaaata	aagccaaegt	3050
ttgttgggct	aagagcttgg	tccctatcct	cgaaacagcg	gggtataaac	taaatgtag	3120
gcagtggtct	cagataattc	aagccttcxa	agaagaaaaa	gcatactcac	ctgaaagtag	3180
cctgaatgaa	atctgtacgc	gcctgtatgg	ggtggatcta	gacagcgggc	tattttctaa	3240
acogtgggtg	tctgtgtatt	acggggataa	ccactgggat	aataggccctg	gagggtaaaat	3300
gttcggattt	aaocccggag	cagcatccat	tctagaaaga	aagtatccat	tcacaaaagg	3350
gaagtggaac	atcaacaaag	agatctgcgt	gactaccagg	aggatagaag	acottaaacc	3420
tacccccaac	atcataccgg	ccacacggag	actaccacac	tcaattagtgg	ccgaacaccc	3480
cccagtaaaa	ggggaaagaa	tggaaatggct	ggttaacaag	ataaacggcc	acacagtgct	3540
ccctggtagt	ggtatataac	ttgcactgac	tactaagaga	gtcaacttgg	tagcgcctgt	3600
aggtgtccgc	ggagcggact	acacatacaa	cctagagttg	ggtctgcacc	caacgcttgg	3660
taggttatgac	ctagtgtgta	taaacatcca	catccctttt	cgcatacacc	attaccaaca	3720
gtgcgtcgac	caagcaatga	aactgcgaat	gctcgggggt	gactcattga	gactgtctaa	3780
acccggcgcc	tctctattga	tcagagcata	tggthacgca	gatagaacca	gtgaacgagt	3840
catctgggtg	tggggacgca	agtttagatc	gtctagagcg	ttgaaacacc	catgtgtcac	3900
cagcaacaat	gagatgtttt	tccatttcag	caactctgac	aatgggagaa	ggaatttcac	3960
aactcatgtc	atgaacaattc	aactgaatgc	agccttcgta	ggacaggtca	cccgaagcgg	4020
atgtgcaccc	tgttacccgg	taaaaagcat	ggacatcccg	aagaaacgatg	aagagtgccgt	4080
agtcacacgc	gttacccttc	gggggttacc	gggtgaaggt	gtttgaaagg	cagtatacaa	4140
aaaatcggcc	gagtccttta	agaaacagtg	aacacacagt	ggaaacggcaa	aaacagttat	4200
gtgcggtaag	tatccagtaa	tccacgctgt	tggaaacaaac	ttctctaatt	attcggagtc	4260
tgaaggggac	cgggaattgg	cagctgccta	tccagaaagtc	gcnaaaggaa	taactaggct	4320
gggagtaaat	agtgtagcta	tacctctcct	ctccacaggt	gtatactcag	gagggaagaa	4380
cagggtgaa	cagtcactga	accaaactct	tacagccatg	gaatcgaagg	atgcagagct	4440
ggctcatctac	tgcgcggaca	aagaaatggga	gaagaaataa	tctgagggca	tacagatcgg	4500
gaacccaagta	gagctgtctgg	atgagcactc	ctccatagac	tgcgatatctg	ttcgcgtgca	4560
ccctgaacag	agcttgccag	gcagaaaagg	atacagcacc	acggaaggcg	cactgtactc	4620
atattctagaa	gggaacccgtt	ttcatcagac	ggctgtggat	atggcggaga	tacatactat	4680
gtggccaaag	caaacagagg	ccaatgagca	agttctgcta	tatgcccctgg	gggaaggtat	4740
tgaatcgatc	aggcagaaat	gcccgggtgga	tgatgcagac	gcattcatctc	cccccaaac	4800
tgtcccggtc	ctttgcggtt	acgctatgac	tccagaacgc	gtcacccggc	ttcgcattgaa	4860
ccacgtcaca	agcataaattg	tgtgttcttc	gtttcccttc	ccaaagtaca	aaataggaag	4920
agtgcacaaa	gtcaaatgct	ctaaagtaat	gctatttgac	caaaacgtgc	catcgcgcgt	4980
aagcccaagg	gaatatagat	cttcccaggga	gtctgcacag	gaggcagagta	caatcacgtc	5040
actgaagcat	agtcacttcg	acctaagcgt	tgatggcggg	atactgcagg	tcccgccaga	5100
ccctggatgct	gacgcgccag	ccctagaacc	agcaactagac	gacggggoga	caacacagct	5160
gcccaccaca	acgggaaccc	ttgcggccgt	gtctgatttg	gtaatgagca	ccgtacctgt	5220
cggcgccgcc	agaagaaaggc	gaggggagaa	cccgactgtg	acatgtgagc	agagagaagg	5280
gaatataaca	cccatggcta	gcgtccgatt	ctttagggga	gagctagtgtc	cggtcgtaca	5340
agaacacagc	gagacgggtg	acacagcaat	gtctcttcag	gcacacccga	gtacccgcac	5400
ggaaacgaat	catccgcoga	tctccttcgg	agcatcaagc	gagacgttcc	ccattacatt	5460
tggggacttc	aacgaaggag	aaatcgaaag	cttgtcttct	gagctactaa	ctttcggaga	5520
cttcttacca	ggagaagtg	atgacttgac	agacagcgac	tggctccagc	gctcagacac	5580
ggacgaagag	ttaagactag	acagggcagg	tgggtatata	ttctcgtcgg	acacgggtcc	5640

FIGURA 5 (cont.)

aggteatttta	caacagaaagt	cagtaacgcca	gtcagtgctg	cgggtgaaca	ccttggagga	5700
agtcacagag	gagagagtgtt	acccaccta	gttggtatgaa	gcaagggagc	aactattacc	5750
taagaaactc	caggagagtg	cateratggc	caacagaagc	aggtatcagt	cggcgaagt	5800
agaaaaatg	aaagaaagaa	ccatccagag	actaaagaga	ggctgtagac	tatacttaac	5850
gtcagagacc	ccaaaagtcc	ctacttaccc	gactacatat	cgggcgctg	tgtactcgc	5900
tccgatcaac	gtccgattgt	ccaatccaga	gtccgcagt	gcagcatgca	atgagttctt	5950
agtcagaaac	tatccaaatg	tctcatcata	ccaaattacc	gacgagtatg	atgcatact	6000
agacatgggt	gacgggtccg	agagttgct	ggaccgagcg	acattcaatc	cgtcaaaact	6120
caggagctac	cggaaacagc	acgcttacca	cggccctcc	atcagaagcg	ctgtaccgtc	6180
ccatttccag	aacacactac	agaaatgtact	ggcagctagcc	acgaaaaaga	actgcacagt	6240
cacacagatg	agggaaattac	ccactttgga	ctcagcagta	ttcaacgtgg	agtgtttcaa	6300
aaaatttcga	tgcacccaag	aatactggga	agaatttgct	gcccagcccta	ttaggataac	6350
aatcgagagt	ttagcaacct	atgttactaa	actaaaaggg	ccaaaagcag	cagcgctatt	6420
cgcaaaaacc	cataatctac	tgcaactaca	ggaagtacca	atggataggt	tcacagtaga	6480
tatgaaaagg	gaagtgaagg	tgaactcctg	tacaaagcat	acagaggaaa	gacctaaagt	6540
gcagggtata	caggcggctg	aaacctttgg	gacagctaac	ctatgtggga	ttcacagaga	6600
gctggttagg	agggctgaag	cggctcctct	acccaatgta	catacactat	ttgacatgtc	6660
tgcggagagt	ttcgatgcca	tcatagccgc	aaacttttag	caggagagaa	ctgttttggg	6720
aaaggacata	gcttctcttg	atagagacca	agatgattca	cttgccctta	ctgctttgat	6780
gtgtgttagg	gatttagggg	tggatcaatc	cctgctggac	ttgataaggg	ctgctttcgg	6840
agagatttcc	agctgtcacc	tacgaaaggg	tacgcgcttc	aagttcggcg	ccatgatgaa	6900
atcaggctatg	ttcttaactc	tgttcgtcaa	caatttgtta	aacatcaaca	tcgccagccg	6960
agtgtctggaa	gategtctga	caaaatccgc	gtgtgagggc	ttcatccggc	acgcaaacac	7020
aatacatgga	gtcgtctccg	atgaattgat	ggcagccaga	tgtgccactt	ggatgaacat	7080
ggaagtgaag	atcatagatg	cagttgtctc	cttgaagacc	ccttactttt	gtggaggggt	7140
tatactgcac	gatactgtga	caggaaacag	ttgcagagtg	gcagaccgcg	taaaaaggct	7200
tttcaaaatg	ggcaaaacgc	tgcggcagg	tgaagaaaca	gatgaagata	gaagacgagc	7260
gctggctgac	gaagtgtatc	gatggcaacg	aacagggtca	attgatgagc	tggagaaagc	7320
ggtatattct	aggtacgaag	tgcaggggat	atcagttgtg	gtaatgtcca	tggccacttc	7380
tgaaggtcc	agatccaaat	tcgagaagct	cagaggaccc	gtcataactt	tgtacggggg	7440
tcctaaatag	gtacgcacta	cagctaccta	ttttgcagaa	gcagacagca	agtatctaaa	7500
caataatcag	ctacaatgga	gttcatccca	acccaaaact	tttacaatag	gaggtaacag	7560
cctcgaccc	ggactccgcg	ccctaactat	caagtcatca	ggccacagac	gcgcctccag	7620
aggcaagctg	ggcaacttgc	ccagctgac	tcagcagtta	ataaaactgac	aatgcgcgcg	7680
gtaccccaac	agaagccacg	caggaaatcg	aaagataaga	agcaaaaagca	aaacacacag	7740
gcgcacaaa	acaaacacaa	tcaaaagaa	cagccaccta	aaaagaaacc	ggctcaaaag	7800
aaaaagaagc	cgggccgcag	agagagagtg	tgcattgaaa	tggaaaatga	tcgtattttc	7860
gaagtcaagc	acgaaggtaa	ggttaacaggt	tacgcgtgac	tggctggggga	caagtaatg	7920
aaacccagcc	acgtaaaagg	gaacatcgat	aacgcggacc	tggccaaact	ggcctttaag	7980
cggtcactca	agtatgacct	tgaatgcgcg	cagatccccc	tgcacatgaa	gtccgagcct	8040
togaagttca	cccatgagaa	acccggaggg	tactacaact	ggcaccacgg	agcagtatag	8100
tactcaggag	gcccgttccc	catccctaca	ggtgctggca	aaacaggggg	cagcggcaga	8160
ccgatcttcg	acaaacaagg	acgcgtggtg	gccatagtct	taggagggagc	taatgaaggg	8220
gcgcgtacag	ccctctcggt	ggtgacatgg	ataaaagaca	tgttcaactaa	aatcaacccc	8280
gagggggccg	aagagtggag	tcttgcacac	ccagtttatgt	gcctgttggc	aaacacccacg	8340
ttcccctgct	cccagccccc	ttgcacgccc	tgttgtatag	aaaagggaacc	ggagggaaacc	8400
ctacagcatgc	ttggaggaac	cgtcatgaga	cctgggtact	atcagctgct	acaaagatcc	8460
ttaaatgttt	ctcccccacg	ccagcagcgc	agcactaaag	acaaattcaa	tgtctataaa	8520

FIGURA 5 (cont.)

gccacaagac	catacttagc	tcactgtccc	gactgtggag	aagggcactc	gtgccatagt	8560
cccgtagcac	tagaacycat	cagaatagaa	gcgacagacg	ggacgctgaa	aatccaggtc	8565
tccttgcaaa	tcggantaaa	gacggatgac	agccacgatt	ggaccaaagt	gcgttatatg	8700
gacaaacaca	tgcagacaga	cgcagagagg	gcggggctat	tcgttagaac	atcagcaccc	8760
tgtacgatta	ctggaaacat	gggacacttc	atcctggccc	gatgtccaaa	aggggaaact	8820
ctgacgggtg	gattcactga	cagttaggaag	attagtcact	cattgtacga	cccatttcac	8880
cacgacccct	cgtgtgatag	tcgggaaaaa	ttccattccc	gacgcgggca	cggtaaaagag	8940
ctacctttga	gcacgtacgt	gcagagccac	gcgcgaacta	cggaggagat	agaagtacac	9000
atgcgccacg	acacccctga	tcggacatta	atgtccaaac	agtccggcaa	cgtaaagatc	9060
acagtcacatg	gcacagacgg	gcggtaacag	tgtaatgtcg	gtggctcaaa	tgaaggacta	9120
acaactacag	acaaagtgat	taataactgc	aaggttgatc	aatgtcatgc	cgcggtcaac	9180
aatcacaaaa	agtggcagta	taactccctc	ctggctccgc	gtaatgtctga	acttggggac	9240
cgaaaaggaa	aaattccatc	cccgcttccg	ctggcgaatg	taacatgcag	ggtgctcaaa	9300
gcacgggaac	ccacccgtgc	gtacgggaaa	aaccaagtca	tcatgtactc	gtatcctgac	9360
caccacaacac	tcctgtccta	cgggaatatg	ggagagagaa	caaaactaca	agaaagagtg	9420
gtgatgcata	agaaagaaat	cgtgtcaaac	gtgcgcactg	aagggctcga	ggtcaacgtg	9480
ggcaacaaac	agccgtataa	gtattggccg	cagttatcta	caaacgggtac	agcccatggc	9540
caacccgaatg	agataattct	gtattattat	gagctgtacc	caactatgac	tgtagttagt	9600
gtgtcagtag	ccacgttcat	actctctctg	atggtgggta	tggcagccgg	gatgtgcatt	9660
tgtgcacgac	gcagatgcac	cacacagtat	gaactgacac	caggagctac	cgttcccttc	9720
ctgcttagcc	taatatgctg	cattcagaaca	gctaaaagcg	ccacatacca	agaggtctgg	9780
atatcaentgt	ggaaacgagca	gcaacatttg	ttttggctac	aagcccttat	tcogctggca	9840
gcccctgattg	ttctatgcac	ctgtctggga	ctcttcccat	gctgtctgaa	aacgttcggct	9900
tttttagcccg	taattgaggt	cgggtgccac	actgtgagcg	cgtacgaaca	cgttaacagt	9960
atccgaacac	cggtagggagt	accgtataag	actctagtca	atagacctgg	ctacagcccc	10020
atggtatttgg	agatgggaact	actgtcagtc	acttttggag	caacactatc	gcttgattac	10080
atcaggtgcg	agtacaaaac	cgtcatcccg	tctccgtacg	tgaagtgtct	cgttacagca	10140
gagtgcaagg	acaaaaaccc	acctgactac	agctgtaaag	tcttcacccg	cgtctaccca	10200
tttatgttgg	gcggcgccca	ctgcttctgc	gacgctgaaa	acacgcagtt	gagcgaaagca	10260
cacgtggaga	agtcgaatc	atgcaaaaac	gaatttgcat	cagcatacag	ggctcatacc	10320
gcattctgcac	cagctaaagt	ccgcgtccct	taccaaggaa	ataacatcac	tgttaactgc	10380
catgcaaaac	gcgaacatgc	cgtccagagt	aaggacgcga	aattccattgt	ggggcccaatg	10440
tcttcagcct	ggacaccttt	cgcacacaaa	attgttggtg	acaaaggtga	cgtctataac	10500
atggactaac	cgcctcttgg	cgcgggaaga	ccaggacaaat	ttggcgatat	ccaaagtccg	10560
acaccttgga	gtaaagacgt	ctatgctaat	acacaaactg	tactgcagag	accggctgcg	10620
ggtagggtaac	acgtgcacata	ctctcaggca	ccatctggct	ctaaagtattg	gctaaaagaa	10680
cgcggggcggt	cgtgcagca	caacagacaa	tttggctgac	aaatagcaac	aaacccggtc	10740
agagcggtga	actgcgcctg	agggaaacatg	ccatctccca	tgcacatacc	ggagcgggcc	10800
ttcactaggg	tgttcgaagc	gcccctctta	acggacatgt	cgtgcgaggt	accagccctgc	10860
acccatccct	cagactttgg	gggcgtccgc	attattaaat	atgcagncag	caaggaaaggc	10920
aggtgtgcgg	tgcattcgat	gactaacgac	gtcactattc	gggaagctga	gatagaagtr	10980
gaagggaatt	ctcagctgca	aatctcttta	tccaaaggct	tacgcagcgc	cgaattccgc	11040
gtacaagtct	gtctacaca	agtaacactgt	gcagccgaggt	gccaaccccc	gaaggaccaa	11100
atagtcacat	accggcgctc	acataccaac	ctcggggctc	aggacatctc	cgtacgggcg	11160
atgtcatggg	tgaagaagat	caaggagaggt	gtgggactgg	tgtttgctgt	tgcgcacctg	11220
attctaattcg	tgggtctatg	cgtatcgttc	agcaggcact	aacttgacaa	ttaagtatga	11280
aggttatatgt	gtccctcaag	agacacactg	tacatagcaa	ataatctata	gatcaagggt	11340
ctaogcaacc	cctgaatagt	aacaaatac	aaatcacta	aaatttataa	aaacagaaaa	11400

FIGURA 5 (cont.)

atacataaat	aggtatacgt	gtccctaaag	agacacattg	tatgtaggty	ataagtatag	11460
atcaaaagggc	cgataaaccc	ctgaatagta	acaaatatatg	aaaaccata	aaatcatat	11520
aatagaaaaa	caataaacag	aagtatgtcc	aagggtata	aaacccctga	atagtacaa	11580
aaataaaat	taataaaat	c				11601

FIGURA 6

caaagcaaga	gattaataac	ccatcatgga	tccctgtgtac	gtggacatag	acgctgacag	60
cgccctttttg	aaggccctbge	aacgtgcgta	cccctatgttt	gagggtggaa	caaggcaggt	120
cacacogaat	gaacatgcta	atgctagagc	gttctcgcat	ctagctataa	aactaataga	180
gcaggaaatt	gaacccgact	caacatcct	ggatatcgge	agtgcgcag	caaggaggat	240
gatgtcggac	aggaagtacc	actgcgtctg	ccgatgcgc	agtgcggaag	atcccgagag	300
actcgccat	tatgcgagaa	agctagcctc	tgcgcaggga	aaagtccctgg	acagaaacat	360
ctctggaaag	atcggggact	tacaagcagt	aatggccgtg	ccagacacgg	agacgccaac	420
attctgctta	caacacagag	tctcatgtag	acagagagca	gacgtcgcta	tataccaaga	480
cytctatgct	gtacacgcac	ccacgtcgct	ataccaccag	gcgatttaag	gggtccgagt	540
ggcgtactgg	gttgggttcg	acscaccccc	gttcattgtac	aatgccatgg	cggtgccta	600
ccctcatatc	togacaaact	gggcagatga	gcaggtaactg	aaggctaaga	acataggatt	660
atgttcaaca	gaactgacgg	aaggtagacg	aggcaagtgg	tctattatga	gagggaaaaa	720
gctaaaaacg	tgcgaccgtg	tgctgttctc	agttagggta	acgtctctacc	cggaaagccg	780
caagctactt	aagagctggc	acctgcctac	ggtgttccat	ttaaagggca	aactcagctt	840
ccatgcgcgc	tgtgatacag	tgggttcgtg	tgagggctac	gtcgttaaga	gaataacgat	900
gagccacggc	cttttatggaa	aaaccacagg	gtatgcggtg	accaccacg	cagacggatt	960
cctgatgtgc	aagactaccg	acacgggtga	cygcgaaaga	gtgtcattct	cgtgtgcac	1020
atcgttcgag	gcgacatttt	gtgatcaaat	gacgggcctc	cttgctacag	aagtcaagcc	1080
ggaggatgca	cagaagctgt	tgggtgggct	gaaccagaga	atagtgggtt	acggcagaac	1140
gcacccgga	acgaacaoca	tgaaaaatta	tctgtctccc	gtggtcggcc	aagccttcag	1200
taagtgggca	aaggagtgc	ggaaagacat	ggaaagtga	aaactcctgg	gggtcagaga	1260
aagaaacactg	acctgctgct	gtctatgggc	attcaagaa	cagaaaaaac	acacgggtct	1320
caagagggct	gatacccgat	caattcagaa	ggttcaggcc	gagtttgaca	gctttgtggt	1380
accgagcttg	tgtgttcgg	ggttgtcaat	ccctttgagg	actagaaaca	aatggtttgt	1440
aagcaagggtg	ccaaaaaccg	acctgatccc	atacagcgga	gaagcccgag	aagcccgagg	1500
cyacagaaaa	gaagcagagg	aagaacagaga	agcagaacctg	actcgcgga	ccctaccacc	1560
tctacaggca	gcacaggga	atgttcaggt	ogaattogac	gtggaaacag	ttgaggacag	1620
agcggggcgca	ggaataatag	agactcggag	aggagctatc	aaagttaactg	cccaaccaac	1680
agacacagtc	gtgggagagt	acctggtaet	ctcccgcag	accgtactac	gtagccagaa	1740
gctcagctctg	attcacgctt	tggcgaggca	agtgaagacg	tgacgcaca	acggacgagc	1800
agggaggtat	gcggtcgaag	cgtaacaggg	ccagctccta	gtgcctcag	gctatgcaat	1860
ctcgcccgaa	gacttcacga	gtctaagcga	aagcgcaacg	atggtgtata	acgaaagaga	1920
gttcgtaaac	agaagctac	acctatattg	gatgcacgga	ccagccctga	acaccgacga	1980
agagtcgtat	gagctgggtg	gggcagagag	gacagaacac	gagtagctct	acgacgtgga	2040
tcagagaaga	tgtgtgaaga	aggaagaagc	cycaaggactg	gtactggtgg	gcgacttgac	2100
taattccgcc	taccacgaat	tgcctatga	agggctaata	atccgcccgtg	cctgcccata	2160
caaatattgca	gtcataggag	tcttcggagt	acggggatct	ggcaagtccg	ctattatcaa	2220
gaacatagtt	accaggcagg	acctggtgac	tagcggaaag	aaagaaaact	gccaaagaa	2280
caccaccgac	gtgatgagac	agagaggtct	agagatatct	gcacgtacgg	ttgactcgct	2340
gctcttgaat	ggatgcacaa	gaccagtoga	ogtgttgtac	gtagacgagg	cgtttgogtg	2400
ccactctgga	acgctacttg	ctttgatcgc	cttggtgaga	ccaaggcaga	aagttgtact	2460
ttgtggtgac	cogaagcagt	gcggctctct	caatatgatg	cagatgaaag	tcaactataa	2520
tcacacacac	tgcacccaa	tgtacacaa	aagtatctcc	agggcgtgta	cattgcctgt	2580
gacccgcaat	gtgtcatcgt	tgcattacga	aggcaaaatg	cgcactacga	atgagtacaa	2640
caagccgatt	gtagtggaca	ctacaggctc	aaacaaaact	gacctgggag	acctcgtgtt	2700
aacgtgcttc	agaggggtggg	ttaaacaaact	gcaaatggac	tatcgtggat	acgaggtcat	2760
gadagcagcc	gcattccaa	ggttaaccag	aaaaggaggt	tacgcagtta	gacaaaaagt	2820

FIGURA 6 (cont.)

taatgaaaac	ccgctctatg	catcaacgtc	agagcacgtc	aacgtactcc	taacgcgtac	2880
ggaaaggtaaa	ctgggtatgga	agacactttc	cggcgaccog	tggataaaga	cgctgcagaa	2940
cccaccgaaa	ggaaacttca	aagcaactat	taaggagtgg	gaggtggagc	atgcatcaat	3000
aatggcgggc	atctgcagtc	accaaatgac	cttogataca	ttccaaaata	aagccaacgt	3060
ttgtttgggt	aagagcttgg	tccttatcct	cgaacacagc	gggataaaac	taaatgtag	3120
gcagtggtct	cagataatbc	aagccttcaa	agaaagacaa	gcatactcac	ctgaagtgc	3180
cctgaatgaa	atatgtacgc	gcattgtatg	ggtagateta	gacagcgggc	tattttctaa	3240
accgttgggt	tctgtgtatt	acggcgataa	ccactgggat	aataggccct	gagggaaaat	3300
gttcggattt	aaccocgagg	cagcatccat	tctagaaaga	aagtatccat	tcacaaagg	3360
gaagtggaac	atcaacaagc	agatctgcgt	gactaccagg	aggtatagag	actttaaccc	3420
taccaccaac	atcataccgg	ccaacaggag	actaccacac	tatttagtgg	ccgaacaccg	3480
ccagtaaaa	ggggaagaa	tygaaatggc	ggttaaacag	ataaacggcc	accagtgct	3540
cctggtcagt	ggctataacc	ttgcactgcc	tactaagaga	gtcacttggg	tagcgcctgt	3600
aggtgtccgc	ggagcggact	acacatacaa	cctagagtgg	ggtctgccag	caacgcttgg	3660
taggtatgac	ctagtggtea	taaacatcca	cacacctttt	cgcatacacc	attaccacaa	3720
gtcgttcgac	cacgcaatga	aactgcaaat	gctcgggggt	gactcattga	gactgctcaa	3780
acgggggggc	tctctattga	tcagagcata	tygttaegca	gatagaacca	gtgaacgagt	3840
catctgcgta	ttgggacgca	agtttagatc	gtctagagcg	ttgaaaccac	catgtgtcac	3900
cagcaacact	gagatgtttt	tctatttcag	caactttgac	aatggcagaa	ggaatttcac	3960
aactcatgtc	atgaacaatc	aactgaatgc	agccttcgta	ggacaggtca	cccgagcagg	4020
atgtgcacgc	tctgaccggg	taaaacgcac	ggacatcgcg	aagaacgatg	aagagtgcgt	4080
agtcacacgc	gctaaccctc	gcggggttaac	gggtgacggg	gtttgcgaag	cagtatacaa	4140
aaaatggcgc	gagtccctta	agaacagtgc	aacaccagtg	ggaaaccgaa	aaacagttat	4200
gtcgggtacg	tatccagtaa	tccacgctgt	tggaccaaac	ttctctaat	atkcggagtc	4260
tgaaggggac	egggaaattg	cagctgccta	tccggaagtc	gcgaagggaag	taactaggtc	4320
ggaggttaaat	agtgtagcta	taoctctcct	ctcacaggt	gtatactcag	gagggaaaga	4380
cagggtgacc	cagtcactga	accacctctt	tacagccatg	gactcgacgg	atgcagacgt	4440
ggtcatctac	tgcccgagca	aagaatggga	gaagaaaata	tctgaaggca	tacagatcgc	4500
gacccaagta	gagctgctgg	atgagcacat	ctccatagac	tgcatatttg	ttcgcgtgca	4560
ccctgacagc	agcttggcag	gcagaaaagg	atacagcacc	acggaaggcg	cactgtactc	4620
atatctagaa	gggacccgtt	ttcatcagac	ggctgtggat	atggcggaga	tacatactat	4680
gtggccaaag	caaacagagg	ccaatgagca	agtctgccta	tatgcctctg	gggaaagtat	4740
tgaatcgatc	aggcagaaat	gccccgttga	tgatgcagac	gcatcatctc	cccccaaac	4800
tgtcccgctc	ctttgcctgt	acgctatgac	tccgaacgc	gtcacccggc	ttcgcacgaa	4860
ccacgtcaca	agcataattg	tygtttcttc	gtttcccttc	ccaaagtaca	aaatagaggg	4920
agtgcacaaa	gtcaaatgct	ctaaggtaat	gctatttgac	cacaacgtgc	catcgccgct	4980
aagtccaaag	gaatatagat	cttcccagga	gtctgcacag	gagggcagta	caatcacgtc	5040
actgacgcat	agtcaattcg	acctaaagct	tyatggcgag	atactgccc	tcocgtcaga	5100
cctygatgct	gacgccccag	ccctagaacc	agcactagac	gacggggcga	cacacacgct	5160
gccatccaca	accggaaacc	ttcggcgctg	gtctgatttg	gtaattgagc	ccgtacctgt	5220
cggcgcgcgc	agaagaaagg	gagggagaaa	cctgactgtg	acatgtgacg	agagagaagg	5280
gaatataaca	cccatggcta	gcgtccgatt	ctttagggca	gagctgtgtc	cgtcgttaca	5340
agaaacagcg	gagacgctg	acacagcaat	gtctcttcag	gcaccaccga	gtaccgccac	5400
ggaaaccgaat	catccgccga	tctccttcgg	agcatcgaag	gagacgttcc	ccattacatt	5460
tggggacttc	aacgaaggag	aaatcgaaag	cttgtcttct	gagctactaa	ctttcggaga	5520
cttcttacc	ggagaagtgg	atgacttgac	agacagcgac	tgggtccagt	gctcagacac	5580
ggaacagcag	ttatgactag	acagggcagg	tgggtatata	ttctcgtcgg	acaccggtcc	5640
aggtcattta	caacagaagt	cagtacgcca	gtcagtgtcg	cgggtgaaca	ccctggagga	5700

FIGURA 6 (cont.)

agtccacgag	gagaagtgtt	accacacctaa	gctggatgaa	gcaaggagag	aactattact	5760
taagaaactc	caggagagtg	catccatggc	caacagaagc	aggtatcagt	cgcgcaagt	5820
agaaacatg	aaagcagcaa	tcacccagag	actaaagaga	ggctgtagac	tatacttaat	5880
gtcagagacc	ccaaaagtcc	ctacttaccg	gactacatat	ccggcgccctg	tgtactcgcc	5940
tcgatcaac	gtccgattgt	ccaatccga	gtccgagtg	gcagcatgca	atgagttctt	6000
agctagaaac	tatccaactg	tctcatcata	ccaaatlacc	gacgagtatg	atgcatactt	6060
agacatggtg	gaagggtcgg	agagttgcct	ggacccagcg	acattcaatc	cgtaaaaact	6120
caggagctac	ccgaaacagc	acgcttacca	cgccgcctcc	atcagaagcg	ctgtaccgtc	6180
ccatttccag	aacacactac	agaatgtact	ggcagcagcc	acgaaaagaa	actgcacgt	6240
cacacagatg	agggaattac	ccactttgga	ctcagcagta	ttcaacgtgg	agtgtttcaa	6300
aaaattcgca	tgaaccaag	aatactggga	agaatttgc	gccagcccta	ttaggataac	6360
aactgagaa	ttagcaacct	atgttactaa	actaaaaggg	ccaaaagcag	cagcgctatt	6420
cgcaaaaacc	cataatctac	tgcacttaca	ggaagtacca	atggataggt	tcacagtaga	6480
tatgaaaagg	gaagtgaagg	tgactcctgg	tacaaagcat	acagaggaaa	gaactaaggt	6540
gcaggttata	caggcggtcg	aacccttggc	gacagcatac	ctatgtggga	ttcacagaga	6600
gctgggttagg	aggtgaacg	cgttccctct	acccaatgta	catacactat	ttgacatgtc	6660
tgcgaggat	ttcgatgcca	tcatagccgc	acacttlaag	ccaggagaca	ctgttttggg	6720
aacggacata	gcctccttgg	ataagagcca	agatgattca	cttgccgtta	ctgctttgat	6780
gctgttagag	gatttagggg	tggatcactc	cctgctggac	ttgatagagg	ctgctttcgg	6840
agagatttcc	agctgtcacc	taccgacagg	tacgcgcttc	aagttcggcg	ccatgatgaa	6900
atcaggtatg	ttcctaactc	tgttcgtcaa	cacatttgta	aacatcacca	tcgccagccg	6960
agtgcctggaa	gatcgtctga	caaaatccgc	gtgcgcggcc	ttcatcgccg	acgacaaact	7020
aatacatgga	gtcgtctccg	atgaattgat	ggcagccaga	tgtgccactt	ggatgaaact	7080
ggaagtgaag	atcatagatg	cagtttgtatc	cttgaagacc	ccttactttt	gtggaggggt	7140
tatactgcac	gatactgtga	caggaaacgc	ttgcagagtg	gcagaccgcc	caaaaaggct	7200
ttttaaactg	ggcaaaacgc	tageggccgg	tgacgaaaca	gatgaagata	gaagacgagc	7260
gctgggtgac	gaagtgatea	gatggcaacg	aacagggtta	attgatgagc	tggagaaagc	7320
ggtatactct	aggtacgaag	tgcagggtat	atcagttgtg	gtaatgtcca	tggccacctt	7380
tgcagactcc	agatccaact	tcgagaagct	cagaggaccc	gtcataactt	tgtacggcgg	7440
tctaaatag	gtacgcacta	cagctaccta	ttttgcagaa	gccgacagca	agtatctaa	7500
cactaatcag	ctacaatgga	gttcattcca	acccaactt	tttacaatag	gaggtaccag	7560
cctcgacctt	ggacttcggc	ccctaactatc	caagtcatca	ggcccagacc	gcgccctcag	7620
aggcaagctg	ggcaacttgc	ccagctgac	tcagcagtta	ataaactgac	aatgcgcgcg	7680
gtaccccac	agaagccacg	caggaaatcg	aagaataaga	agcaaaagca	aaaacaaacg	7740
gcgccacaaa	acaaacacaaa	tcaaaagaa	cagccacctt	aaaagaaacc	ggctcaaaag	7800
aaaaagaagc	cgggccgcag	agagaggatg	tgcattgaaa	togaataatg	ttgtattttc	7860
gaagtcaagc	acgaaggtaa	ggtaacaggt	tacgcgtgcc	tggtyggggg	caaagttaatg	7920
aaacagacac	acgttaaagg	gaacatcgat	aacgcggacc	tggccaaact	ggcctttaag	7980
cggtcatata	agtatgaact	tgaatgcggc	cagatacccg	tgcacatgaa	gtccgacgct	8040
tccaaagtta	cccatgagaa	accggagggg	tactacaact	ggcaccacgg	agcagtacag	8100
tactcaggag	gcgggttca	catccctaca	ggtgctggca	aaccagggga	cagcggcaga	8160
ccgatcttcg	acaaacaagg	acgcgttggt	gccatagtct	tayyaggagc	taatyaaagg	8220
cccggtacag	ccctctcggt	ggtgaactgg	aataaagaca	ttgtcaacta	aatcaccccc	8280
gagggggccg	aagagtggag	tcttgccatc	ccagttatgt	gcctgttggc	aaacaccaag	8340
ttccctctgt	ccagccccc	ttgcacgcgc	tgtgtctacg	aaaagggaac	ggaggaaaac	8400
ctacgcacgc	ttgaggacaa	cgtcatgaga	cctgggtact	atcagctgct	acaagcatcc	8460
ttaacatgtt	ctcccccacg	ccagcgacgc	agcactcaag	acaaettcaa	tgtctataaa	8520
gacacaagac	catacttagc	tcactgtccc	gactgtggag	aagggcactc	gtgccatagt	8580

FIGURA 6 (cont.)

cccgtagcac	tagaacgcat	cagaaatgaa	ggacagagcg	ggacgctgaa	aatccaggtc	8640
tccttgcaaa	toggaaataa	gaaggatgac	agccacgatt	ggaccaagct	gcgttatatg	8700
gacaaaccaca	tgcagacaga	cgcagagagg	goggggctat	ttgtaaagaa	atcagcacog	8760
tgtacgatta	ctggaaacaat	gggacacttc	atcctggccc	gatgtccaaa	aggggaaact	8820
ctgacgggtgg	gattcaactga	cagtaggaag	attagtcact	catgtacgca	cccatttcac	8880
cacgaaocctc	ctgtgatagg	tgggaaaaaa	ttccattccc	gaccgcagca	cggtaaaagag	8940
ctacettgca	gcacgtacgt	gcagagcacc	gcggcaacta	cogaggagat	agagggtacac	9000
atgccccag	acacocctga	tgcacattta	atgtcacaa	agtccggcaa	cgtaaagatc	9060
acagtcactg	gccagacggg	gggtacaaag	tgtaatggcg	gtggctcaaa	tgaaggacta	9120
acaaactacag	acaaagtgat	taataactgc	aaggttgatc	aatgtcatgc	cgggtccacc	9180
aatcacaaaa	agtggcagta	taactccctc	ctggctccgc	gtaatgctga	acttggggac	9240
cgaaaggaa	aaattcacat	cccgtttccg	ctggcaaatg	taacatgcag	ggtgcctaaa	9300
gcaaggaaac	ccacogtgac	gtacgggaaa	aaccaagtca	tcatgtact	gtatcctgac	9360
caaccaaacac	tcctgtccta	cgggaatatg	ggagaagaa	caaaactatca	agaaagagtg	9420
gtgatgcata	agaaggaaat	cgtgtcaaac	gtgcgactg	aagggctcga	ggtcacgtgg	9480
ggcaaccaacg	agccgtataa	gtattggcgg	cagttatcta	caaacggtag	agcccatggc	9540
caaccgcctg	agataattct	gtattattat	gagctgtacc	ccactatgac	tgtagttagt	9600
gtgtcagtg	ccacgttcat	actcctgtcg	atggtgggta	tggcagcggg	gatgtgcatg	9660
tgtgcacgac	gcagatgcat	cacacogtat	gaactgacac	caggagctac	cgtccctttc	9720
ctgcttagcc	taatatgctg	catcagaaca	gctaaagcgg	ccacalacca	agaggctggc	9780
atatacctgt	ggaacgagca	gcaacotttg	ttttggctac	aagccdttat	tccgctggca	9840
gcctcgattg	ttctatgcaa	ctgtctgaga	ctcttaacct	gctgctgtaa	aacgtttggt	9900
tttttagccg	taattgagct	cgggtgcccac	actgtgagcg	cgtacgaaca	cgtaacagtg	9960
atcccgaaaca	cgggtggaggt	accgtataag	actctagtca	atagacctgg	ctacagcccc	10020
atggttattgg	agatggaaat	actgtcagtc	actttggagc	caacactatc	gcttgattac	10080
atcagctggg	agtacaaaac	cgtcatcccg	tctccgtacg	tgaagtgtcg	cggtagagca	10140
gagtgcaagg	acaaaaacct	acctgactac	agctgttaagg	tcttcaacgg	cgtctaccca	10200
tttatgtggg	ggggcgctca	ctgctctctg	gaegctgaaa	acacgcagtt	gagcgaagca	10260
cacgtggaga	agtccgaatc	atgcaaaaaca	gaatttgcac	cagcatcacg	ggctcatacc	10320
gcactctgcat	cagctaagct	cggcgtccct	taccaaggaa	ataacatcac	tgtaaactgc	10380
latgcaaacg	gcgaccatgc	cgtcacagtt	aaggacgcca	aattcattgt	ggggccaatg	10440
tcttcagcct	ggacaccttt	cgacaacaaa	atttgtgtgt	acaaagggtg	cgtctataac	10500
atggactacc	cgcctcttgg	cgcaggaaga	ccaggacaat	ttggcgatat	ccaaagtcgc	10560
acacctgaga	gtaaagaagt	ctatgtcaat	acacaaactg	tactgcagag	accggctgtg	10620
ggtagggtag	acgtgcoata	ctctcaggtc	ccatctggct	ttaagtattg	gctaaaagaa	10680
cgtggggcgt	cgtgcagca	cacagcacca	tttggctgcc	aaatagcaac	aaacccggta	10740
agagcgggtga	actgocgcgt	agggaaacatg	cccatctcca	tgcacatacc	ggaagcggcc	10800
ttcaactagg	togtgcagcc	gcctctttta	aaggacatgt	cgtgcgaggt	accagcctgc	10860
acccattcct	cagactttgg	gggcgtcgcc	attattaaat	atgcagccag	caagaaagge	10920
aagtgtggcg	tgcattcgat	gactaaagcc	gtcactatte	gggaagctga	gatagaagtt	10980
gaagggaatt	ctcagctgca	aattctcttc	tgcacggcct	tgcacagcgc	cgaattccgc	11040
gtacaaagct	gttctacaca	agtacactgt	gcagccgagt	gccacccccc	gaaggaccac	11100
atagtcaact	accggcgtc	acataccacc	ctcggggctc	aggacatctc	cgttacggcg	11160
atgtcatggg	tgcagaagat	caaggagagt	gtgggactgg	ttgttgcctg	tgcgcactg	11220
attctaactg	tgtgtctatg	cgtgtcgttc	agcaggcaat	aacttgacaa	ttaagtatga	11280
aggtatatgt	gtcccttaag	agacacactg	tacatagcaa	ataatctata	gatcaaaagg	11340
ctacgcaacc	cctgaatagt	aaacaaatac	aaatcacta	aaaattataa	aaacagaaaa	11400
atacataaat	aggtatacgt	gtcccttaag	agacacattg	tatgtaggtg	ataagtatag	11460

FIGURA 6 (cont.)

atcaaaagggc	cgataaaccc	ctgaatagta	acaaaatctg	aaatcaata	aaatcataa	11520
aatagaaaaa	ccataaacag	aagtatgtca	aagggtata	aaaccctga	atagtaaaa	11580
ascataaat	taataaat	c				11601

FIGURA 7

caaagcaaga	gattataaac	ccatcxtgga	tccrctgtac	gtggacatag	acgctgacag	60
cgcctttttg	aaggccctgc	aaagtgcgta	ccccatggtt	gagggtggaac	caaggcaggt	120
cacacogaat	gaccatgcta	atgctagagc	gttctcgcat	ctagctataa	aactaataga	180
gcaggaaatt	gaccccgact	caaccatcct	ggatatcggc	agtgcccgag	caaggaggat	240
gatgtcggac	aggaagtacc	actgcgtctg	cccgatgcgc	agtgcggag	atcccgagag	300
aotcgcaaat	tatcgogaaa	agctagcatt	tgccgcagg	aaagtctctg	acagaaacat	360
cbctggaaag	atcggggact	tacaagcagt	aatggcgtg	ccagacacgg	agacgccaac	420
attctgctta	cacacagacg	tctcatgtag	acagagagca	gacgtcgtta	tataccaaga	480
cgtctatgct	gtacacgcac	ccacgtcgct	ataccaccag	gogattaaag	gggtccgagt	540
ggcgtactgg	gttgggttgc	acacaacccc	gttcatgtac	aatgccatgg	cgggtgccta	600
ccccctaac	tgcacaaact	gggcagatga	gcaggtactg	aaggctaaag	acataggatt	660
atgttcaaca	gacctgacgg	aaggtagacg	aggcaagttg	tctattatga	gagggaaaaa	720
gctaaaaacg	tgcgaccgtg	tgtgtttctc	agttagggtca	acgctctacc	cggaaagccg	780
caagctactt	aagagctggc	acctgccatc	ggtgttccat	ttaaaggggca	aactcagott	840
cacatgcgcg	tgtgatacag	tgggttcgtg	tgagggctac	gtcgttaaga	gaataacgat	900
gagccacagg	ctttatggaa	aaaccatagg	gtatgcggta	accaccacog	cagacgggatt	960
cctgatgtgc	aagactaccg	acacggttga	cggcgaaaga	gtgtcattct	cgggtgtcac	1020
atacgtgccc	gcgacatttt	gtgatcaaat	gaocggcctc	cttgctacag	aagtcaogcc	1080
ggggggtgca	cagaagctgt	tggtygggct	gaaccagaga	atagtggtta	acggcagcac	1140
gcaacgggaat	acgaacaccca	tgaanaatta	tctgcttccc	gtggttcgcg	aagccttcag	1200
taagtgggca	aaggagtgcc	ggaaagacat	ggaagatgaa	aaactcctgg	gggtcagaga	1260
aagaacactg	acctgctgct	gtctatgggc	attcaagaag	cagaaacac	acacgggtcta	1320
caagagggcct	gtatcccgat	caattcagaa	ggttcaggcc	gagtttgaca	gctttgtggt	1380
accaggtctg	tggctgtccg	ggttgtcaat	ccctttgagg	actagaatca	aatggttgtt	1440
aagcaagggtg	ccaaaaacgg	acctgatccc	atadagcgga	gacgcocgag	aagcccgggg	1500
cgcagaaaaa	gaagcagagg	aagaacgaga	agcagaactg	actcgcgaag	cctaccacc	1560
tctacaggca	gcacagggaag	atgttcaggt	cgaatatcgac	gtggaacagc	ttgaggacag	1620
agcggggcgca	ggaataatag	agactccgag	aggagctatc	aaagtacttg	cccaaccac	1680
agaccacgtc	gtgggagagt	acctggtaet	ctcccgcgag	acctacttac	gtagccagaa	1740
gctcagttct	attcacgctt	tggcggagca	agtgaagacg	tgcacgcaca	acggacggagc	1800
agggaggttat	gggttcgaag	cgtacgaog	cggagtccta	gtgccctcag	gctatgcaat	1860
ctcgcctgaa	gacttcacga	gtctaagcga	aagcgcaacg	atgggtgtata	acgaaagaga	1920
gttcgttaaac	agaaagctac	acctatattg	gatgcaacga	ccagccctga	acacgcacga	1980
agagtcgtat	gagctggtga	gggcagagag	gacagaacac	gagtagctct	acgacgtgga	2040
tcagagaaga	tgtgttaaga	aggaagaaag	cgcaggactg	gtactggtgg	gcgacttgac	2100
taatccgcgc	taccacgaat	tgcrtatga	agggtctaaa	atccgccttg	cctgccuata	2160
caaaatttga	gtcataggag	tcttcggagt	accgggatct	ggcaagtcag	ctattatcaa	2220
gaacctagtt	accaggcagg	acctggtgac	tagcggaaag	aaagaaaact	gcnaagaaat	2280
caccacogac	gtgatgagac	agagagttct	agagatatct	gcacgtacgg	ttgactcgct	2340
gctcttgaat	ggatgcaaca	gaacagtcga	cgtgttgtac	gtagacgagg	cgtttgcgtg	2400
ccactctgga	acgctacttg	ctttgatogc	cttggtgaga	ccagggcaga	aagttgtact	2460
ttgtggtgac	cogaagcagt	gcggcttctt	caatatgatg	cagatgaaag	tcaactataa	2520
tcacaaacatc	tgcacccaag	tgtaccacaa	aagtatctcc	agggcgtgta	cactgctctg	2580
gacggccatt	gtgtcatcgt	tgcattacga	aggcaaaatg	cgcactacga	atgagtacaa	2640
caagccgatt	gtagtggaac	ctacaggctc	aacaaaacct	gacccctggag	acctcgtgtt	2700
aacgtgcttc	agaggggtgg	ttaaacacct	gcnaattgac	tatcgtggat	acgaggtcat	2760

FIGURA 7 (cont.)

gacagcagcc	gcaccccaag	ggtttaaccag	aaaaggagtt	tacgcagtta	gacaaaaagt	2820
taatgaaaac	ccgctctatg	catcaacgtc	agagcaagtc	aacgtactcc	taacgggtac	2880
ggaaggtaaa	ctggtatgga	agacactttc	cggcgacccg	tggataaaga	cgtcgagaa	2940
cccaccgaaa	ggaacttca	aagcaactat	taaggagtgg	gaggtggagc	atgcacaaat	3000
aatggcgggc	atctgcagtc	accasatgac	cttcgataca	ttccaaaata	aagccaacgt	3060
ttgttggggt	aagagcttgg	tcctatccct	cgaacacggc	gggtataaac	taaatgatag	3120
gcagtggtct	cagataattc	aagccttcaa	agaaagacaa	gcatactcac	ctgaagtagr	3180
cctgaatgaa	atatgtacgc	gcctgtatgg	ggtggatcta	gacagcgggc	tattttctaa	3240
acogttggtg	tctgtgtatt	acgcggtata	ccactgggat	aataggcctg	gaggggaaat	3300
gttcggtatt	aaccccgagg	cagcatccat	tctagaaaga	aagtatccat	tcacaaaagg	3360
gaagtggaac	atcaacaagc	agatctgcgt	gactaccagg	aggatagaa	actttaacc	3420
taccaccaac	atcataccgg	ccaacaggag	actaccacac	tcattagtgg	ccgaacaccc	3480
cccagtaaaa	ggggaaagaa	tggaaatggt	ggttaacaa	ataaacgggc	accacgtgct	3540
cctggtcagt	ggcaataacc	ttgcactgcc	tactaaagga	gtcacttggg	tagcgccgtt	3600
aggtgtccgc	ggagcggact	acacatacaa	cctagagttg	ggtctgcacg	caacgcttgg	3660
taggtatgac	ctagtgggtc	taaacatcca	caacaccttt	cgcatacacc	attaccaaca	3720
gtgcgtcgac	cacgcaatga	aactgcacaa	gctcgggggt	gactcattga	gactgctcaa	3780
acccgggggc	tctctattga	tcagagcata	tggttacgca	gatagaacca	gtgaacaggt	3840
catctcggtc	ttgggacgca	agtttagatc	gtctagagcg	ttgaaccac	catgtgtcac	3900
cagcaacact	gagatgtttt	tccatttcag	caactttgac	aatggcagaa	ggaatttcac	3960
aactcactgc	atgaaccaatc	aactgaatgc	agccttcgta	ggacaggtca	cccgagcagg	4020
atgtgcacgc	tcgtacccgg	taaaacgcac	ggacatccgc	aagaacgatg	aagagtgcgt	4080
agtcacaccc	gctaacccctc	gcgggttacc	gggtgcacgt	gtttgcacag	cagtatacaa	4140
aaaatggccg	gagtccttta	agaaacgtgc	aacacccagt	ggaaacgcac	aaacagttat	4200
gtgcggtacg	tatccagtaa	tccacgctgt	tggaccacaa	ttctctaat	attccggagt	4260
tgaaggggac	cggaatttgg	cagctgccta	tcgagaagtc	gcacaggga	taactaggct	4320
gggagtaaat	agtgtagcta	tacctctcct	ctccacaggt	gtatactcag	gagggaaaga	4380
caggctgacc	cagtcactga	accacctctt	tacagccatg	gactcgacgg	atgcagagct	4440
gggtcatctac	tgcgcgacac	aagaatggga	gaagaaaata	tctgaggcca	tacagatgcg	4500
gaaccaagta	gagctgctgg	atgagccat	ctccatagac	tgcgatattg	ttcgcgtgca	4560
ccctgacagc	agcttggcag	gcagaaaagg	atcacagacc	acggaaaggc	cactgtactc	4620
atatctagaa	gggaaccggt	ttcatcagac	ggcagtggt	atggcgagaa	tacatactat	4680
gtggcccaag	caaacagagg	ccaatgagca	agctctgcta	tatgccttgg	gggaaggtat	4740
tgaatcgatc	aggcagaaat	gcccgggtga	tgatgcagac	gcatactctc	cccccaaac	4800
tgtcccgctc	ctttgcggtt	acgctatgac	tcacagaacc	gtcacccggc	ttcgcatgaa	4860
ccacgtcaca	agcataattg	tgtgtcttcc	gtttccctcc	ccaaagtaca	aaatagaagg	4920
agtgcaaaaa	gtcaaatgct	ctaaggtaat	gctatttgac	cacaacgtgc	cctcggcggt	4980
aagtcacagg	gaatatagat	cttcccaagg	gtctgcacag	gagggcagta	caatcacgtc	5040
actgacgcac	agtcaattcg	acctaagcgt	tgatggcgag	atactgcocg	tcocgtcaga	5100
cctggatgct	gacgcccacg	ccctaggaac	agcactagac	gacggggcga	cacacacgct	5160
gccatccaca	accggaaacc	ttgcggccgt	gtctgattgg	gtaatgagca	ccttacctgt	5220
cgcgcgcgcc	agaaagaggc	gagggagaaa	cctgactgtg	acatgtgacg	agagagaagg	5280
gaatataaac	cccatggcta	gcgtccgatt	ctttagggca	gagctgtgtc	cggtcgtaca	5340
agaaacagcg	gagacgcgtg	acacagcaat	gtctcttcag	gcaccaccca	gtaccgcac	5400
accgaatcat	ccgcgcgtct	ccttcggagc	atcaagcgag	acgttcccca	ttacatttgg	5460
ggacttcaac	gaaggagaaa	tccaaagctt	gtcttctgag	ctactaactt	tcggagactt	5520
cttaccagga	gaagtggatg	acttgacaga	cagcgaactg	tcacagtgct	cagacacgga	5580
cgacaggtta	tgactagaca	gggcaggtgg	gtatatattc	togtcggaca	ccggtccagg	5640

FIGURA 7 (cont.)

tcattttacaa	cagaagtcag	tacgccagtc	agtgtctgccc	gtgaacacccc	tggagggaagt	5700
ccacgaggag	aagtgttacc	cacctaaagct	ggatgaagca	aaggagcaac	tattacttaa	5760
gaaactccag	gagagtgcat	ccatggccaa	cagaagcagg	tatcagtcgc	gcasaagtaga	5820
aaacatgaaa	gcagcnaatca	tccagagact	aaagagaggc	tgtagactat	acttaattgtc	5880
agagacccca	aaagtcccta	cttaccggac	tacatatccg	gcccctgtgt	actcgcctcc	5940
gatcaacgyc	cgattgtcca	atcccagtc	cgagtgcca	gcattgcaatg	agttctttagc	6000
tagaaactat	ccaaatgtct	cataatacca	aattaccgac	gagtatgatg	catatctaga	6060
catggctggac	gggtcggaga	gttgccctaga	ccgagcgaca	ttcaatccgt	caaaactcag	6120
gagctacccg	aaacagccag	cttaccacgc	gccctccatc	agaagcgctg	tacogtcccc	6180
attccagAAC	acactacaga	atgtactggc	agcagccacg	aaaagaaact	gcacgcctac	6240
acagatgagg	gaattaccca	ctttggactc	agcagtattc	aacgtggagt	gtttcnaaaa	6300
attcgcctgc	aaccaagaat	actgggaaga	atttgcctgc	agccctatta	ggataacaa	6360
tgagaattta	gcacactatg	ttactaaact	aaaagggcca	aaagcagcag	cgctattcgc	6420
aaaaaacccat	aatctactgc	cactacagga	agtaccaatg	gataaggtca	cagtagatat	6480
gaaaaggggac	gtaaagggtg	ctcctgggtac	aaagcataca	gaggaaagac	ctaagggtgca	6540
gggttatccag	gcggctgaac	ccttggcgac	agcataccta	tgtgggattc	acagagagct	6600
ggtttagggag	ctgaacggccg	tccttcttacc	caatgtacat	acactatttg	acatgtctgc	6660
cgaggatttc	gatgccatca	tagctgcaca	ctttaagcca	ggagacactg	ttttggaaac	6720
ggacatagcc	tcctttgata	agagccaaga	tgattcaact	gcgcttaactg	ctttgatgct	6780
gttagaggat	ttaggggtgg	atcactccct	gctggacttg	atagaggctg	ctttcggaga	6840
gattttcagc	tgtcacctac	cgacaggtac	gcgcttcaag	ttcggcgcca	tgatgaaatc	6900
aggttatgttc	ctaactctgt	tcgtcaacac	attgttaaac	atcccatcgc	ccagccgagt	6960
cgtgggaagat	cgtctgacaa	aatccgcgtg	cgcgcccttc	atcggcgagc	acaaataaat	7020
acatggagtc	gtctccgatg	aattgatggc	agccagatgt	gccacttggg	tgaaatggga	7080
agtgaagatc	atagatgcag	ttgtatccct	gaaagccccc	tacttttggg	gaggggtttat	7140
actgcacgat	acrgtgcacg	gaacagcttg	cagagtgcca	gacccgctaa	aaaggctttt	7200
taaacctgggc	aaacgcctag	cgccaggtga	cgaaacaagt	gaagatagaa	gcagagcgct	7260
ggctgacgaa	gtgatcagat	ggcaacgaa	agggctaat	gatgagctgg	agaagcggt	7320
atactctagg	tacgaagtgc	aggttatatc	agtltgtgta	atgtccatgg	ccacctttgc	7380
aagetccaga	tccaaacttcg	agaagctcag	aggaccogtc	ataactttgt	acggcggtcc	7440
taaataggta	cgcaetacag	ctacctattt	tgacagaagc	gacagcaagt	atctaaacac	7500
taatcagcta	caatggagtt	catcccaccc	caaaactttt	acaaataggag	gtaccagcct	7560
cgacctggga	ctccgcgcct	tactatccaa	gtcatcaggc	ccagacgcgc	ccctcagagg	7620
caagctgggc	aacttgccca	gctgatchca	gcagttanta	aaatgacaa	gcgcgcggta	7680
ccccacaga	agccacgcag	gaatcggaag	aataagaaag	aaaagcaaaa	acaaacaggcg	7740
ccacaaaaca	acacaaatca	aaagaagcag	ccacctaaaa	agaaaccggc	tcaaaaagaaa	7800
aaagaagccg	gcgcagagaa	gaggtatgtc	atgaaaatcg	aaaatgattg	tattttogaa	7860
gtcaagcacg	aaggtaagg	aacaggttac	gcgtgcctgg	tgggggacaa	agtaattgaaa	7920
ccagtcacag	taaaagggac	catcgataac	goggacctgg	ccaaactggc	cttttagcgg	7980
tcacttaagt	atgaccttga	atgcgcgcag	atacccgctg	acatgaagtc	cgacgcttcg	8040
aagttcacc	atgagaaac	ggagggttac	tacaaactgg	accacggagc	agtaacgtac	8100
tcaggaggcc	ggttcaccat	ccctacaggt	gctggcaaac	caggggacag	cggaagacgc	8160
atcttcagaca	acaaagggacg	cgttggtggc	atagtcttag	gaggagctaa	tgaaggagcc	8220
cgtacagccc	tctcgggtgt	gacctgggaat	aaagacattg	tcactaaaa	caaccccgag	8280
ggggccgaag	agtggagtct	tgcctaccca	gttatgtgac	tgttggcaaa	caacacgttc	8340
ccctgtctcc	agcccccttg	cacgccttgc	tgctacgaaa	aggaaccgga	ggaaacccca	8400
cgcctgcttg	aggacaacgt	catgagacct	ggtactatc	agctgctaca	agcatcctta	8460
acatgttctc	cccacgcgca	gcgacgcagc	accaaggaca	acttcaatgt	ctataaagcc	8520

FIGURA 7 (cont.)

acaagaccat	acttagetca	ctgtcccgac	tgtggagaag	ggcactcgtg	ccatagtcoc	8580
gtagcactag	aacgcacag	aaatgaagcg	acagacggga	cgctgaaaat	ccagggtctcc	8640
ttgcaaatcg	gaataaagac	ggatgacagc	caagattgga	ccaagctgog	ttatatggac	8700
aaccacatgc	cagcagacgc	agagagggcg	gggctatttg	taagaacatc	agcaccgtgt	8760
acgattactg	gaacaattggg	acacttcac	ctggcccggt	gtccaaaggg	ggaaactctg	8820
acggtgggat	tcactgacag	tgggaagatt	agtcactcat	gtacgcaccc	atttcaccac	8880
gacccctctg	tgataggctcg	ggaaaaatc	cattcccgac	cgcagcagcg	taaagagcta	8940
ecttgcagca	cgtacgtgca	gagcacogcc	gcaactandg	aggagataga	ggtagacatg	9000
ccccagaca	ccctgctcg	cacattaatg	tcacaaacgt	coggcaacgt	aaagctcaca	9060
gtcaatggcc	agacgggtcg	gtacaaagt	aattgcccgtg	gctcaaatga	aggactaaca	9120
actacagaca	aagtgattaa	taactgcaag	gttgatcaat	gtcatgcgcg	ggtaaccaat	9180
cacaaaaagt	ggtagtatata	ctccctcttg	gtcccgcgta	atgctgaact	tggggaccca	9240
aaaggaaaaa	ttcacatccc	gtttcccgctg	gcaaatgtaa	catgcagggt	gctaaagaca	9300
aggaacccca	cogtgacgta	cgggaaaaa	caagtcacna	tgctactgta	tcctgacac	9360
ccaacactcc	tgtccctccg	gaatatggga	gaagaaccaa	actatcaaga	agagtgggtg	9420
atgcataaga	aggaagtctg	gctaaacgtg	cgaactgaag	ggctcgagggt	cacgtggggc	9480
aaacacgagc	cgtataagta	ttggcccgag	ttatctacaa	aoggtacagc	ccatggccac	9540
ccgcatgaga	taattctgtg	ttattatgag	ctgtacccca	ctatgactgt	agtgtttgtg	9600
tragtggcca	cgttcactact	cctgtcgatg	gtgggtatgg	cagcggggat	gtgcatgtgt	9660
gcacgaagca	gatgcacac	acogtatgaa	ctgacacccg	gagctacgt	cccttccctg	9720
cttagcctaa	tatgctgcat	cagaacagct	aaagcggcca	cataccaaag	ggctgcgata	9780
tacctgtgga	cagagcagca	acctttgttt	tgctacaaag	cccttatccc	gctggcagcc	9840
ctgattgttc	tatgcaactg	cttgagactc	ttaccatgct	gctgtaaaa	gthggctttt	9900
ttagcctgaa	ttagcgtcgg	tgcccacact	gtgagcgcgt	acgaacacgt	aacagtgcac	9960
cggaaacagg	tgggagtacc	gtataagact	ctagtcacaa	gacctggcta	cagccccatg	10020
gtattggaga	tggaaactact	gtcagtcact	ctggagccaa	cactatcgct	tgattacatg	10080
acgtgcgagt	acaaaaacgt	cctcccgctt	cogtacgtga	agtgtcggg	tacagcagag	10140
tgcaagggaca	aaaaacctacc	tgaactacagc	tgtaaaggtct	tcaccggcgt	ctaccatttt	10200
atgtggggcg	ggccctactg	cttctgggac	gtgaaaaaca	cgcagttgag	cgsagcacac	10260
gtggagaagt	cogaatcatg	caaaaacagaa	tttgcacacg	catacagggc	tcataccgca	10320
cttgcacacg	ctaagctccg	cgtccctttac	caaggaaata	acatcacctg	aactgcctat	10380
gcaaacggcg	acatgacctg	cacagttaag	gacgcacaa	tcattgtggg	gcacatgtct	10440
tcagcctgga	cacctcttga	caacaaaatt	gttgtgtaca	aaggtgacgt	ctataacatg	10500
gactacccgc	cccttggcgc	aggaagacca	ggacaatttg	gcgatatcca	aagtccgaca	10560
cctgagagta	aagacgtcta	tgctaataca	caactgggtac	tgagagagcc	ggctgtgggt	10620
acggtacacg	tgcatactc	tcaggacaca	cttggccttta	agtattggct	aaaagaaagc	10680
ggggcgctgc	tgcagcacac	agcaccattt	ggctgcacaa	tagcaacaaa	cccggttaaga	10740
goggtgaact	gcgcogtagg	gaacctgccc	atctccatcg	acataccgga	agcggccttc	10800
actagggtcg	tgcacgcgc	ctctttaacg	gacatgtcgt	gcgaggtacc	agcctgcacc	10860
cattcctcag	actttggggg	cgtccgcatt	attaaatatg	cagccagcaa	gaaaggcaag	10920
tgtgcggtgc	attcgatgac	taacgcgcgt	actattcggg	aagctgagat	agaagtrgaa	10980
gggaattctc	agctgcnaat	ctctttctcg	acggccttag	ccagcgcgca	attcccgcta	11040
caagtcgttt	ctacacaagt	acactgtgca	gcgagtgcc	acccccgaa	ggaccacata	11100
gtcaactaac	cggcgtcaca	taccacccctc	ggggtccagg	acatctccgc	tacggogatg	11160
tcattgggtgc	agaagatcac	gggaggtgtg	ggactgggtg	ttgctgttgc	cgcactgatt	11220
ctaactcgtg	tgcatacgct	gtcgttcagc	aggaactaac	ttgacaatta	agtatgaagg	11280
tatatgtgtc	ccttaagaga	cacactgtac	atagcaata	atctatagat	caaagggcta	11340
cgaacccct	gaatagtaac	aaaatacaaa	atcactaaaa	attataaaaa	cagaaaaata	11400

FIGURA 7 (cont.)

cataaatagg	tatacgtgtc	cctaagaga	cacattgtat	gtaggtgata	agtatagatc	11460
aaagggcoga	ataacccctg	aatagtaaca	aatatgaaa	atcaataaaa	atcatanaat	11520
agaanaacca	taaaacagaag	tagttcaag	ggctataaaa	ccctgaata	gtacaaaaac	11580
atanaattaa	tanaaatc					11598

FIGURA 8

caasgcaga	gattaataac	ccatcatgga	tccctgtgtac	gtggacatag	acgctgacag	60
cgcctttttg	aaggccctgc	aacgttggta	ccccatgttt	gaggttggaa	caaggcaggt	120
cacacccgaat	gaccatgcta	atgctagagc	gttctcgcat	ctagctataa	aactaataga	180
gcaggaaatt	gaccccgact	caaccatcct	ggatatcggc	agtgcgccag	caaggaggat	240
gatgtcggac	aggaagtacc	actgcgtctg	cccgatgogc	agtgcggaag	atcccagagag	300
actcgccaat	tatgcgagaa	agctagcacc	tgcgcgagga	aaagtccctgg	acagaaacat	360
ctctggaaag	atcggggact	tacaagcagt	aatggccgtg	ccagacacgg	agacgccaac	420
attctgctta	cacacagacg	tctcatgtag	acagagagca	gacgtcgcta	tataccaaga	480
cgtctatgct	gtacacggac	ccacgtcgct	ataccaccag	gcgattaaag	gggtccgagt	540
ggcgtactgg	gttgggttcg	acacaaaccc	gttcatgtac	aatgccatgg	cgggtgccta	600
ccctccatac	tgcacaaact	gggcagatga	gcaggtaactg	aaggctaaga	acataggatt	660
atgttcaaca	gacctgacgg	aaggtagacg	aggcaagtgt	tctattatga	gagggaaaaa	720
gctaaaaacg	tgcgaccgtg	tgctgttctc	agtagggtca	acgctctacc	cggaaagccg	780
caagctactt	aagagctggc	acctgccatc	ggtgttccat	ttaaagggca	aactcagctt	840
cacatgcggc	tgtgatacag	tgggttcgtg	tgagggtcac	gtcgttaaga	gaataacgat	900
gagcccaggc	ctttatggaa	aaaccacagg	gtatgcggta	accacccacg	cagacggatt	960
cctgatgtgc	aagactacgg	acacgggtga	cggcgaaaaga	gtgtcatbet	cgggtgtgcac	1020
atagctgccc	gogaccattt	gtgatcaaat	gaccggcacc	cttgctacag	aagtcacgcc	1080
ggaggatgca	cagaagctgt	tgggtggggt	gaaccagaga	atagtgggta	acggcagaac	1140
gcaaccggaat	acgaacacca	tgaasaatta	tctgcttccc	gtggteggcc	aagccttcag	1200
taagtgggca	aaggagtggc	ggaaaagacat	ggaagatgaa	aaactccctgg	gggtcagaga	1260
aagaacactg	acctgctgct	gtctatgggc	attcaagaag	cagaaaaaac	acacgggtcta	1320
caagagacct	gatacccggt	caattcagaa	ggttcaggcc	gagtttgaca	gctttgtggg	1380
accgagtctg	tggtegtccg	gggttgtcaat	ccctttgagg	actagaatca	aatggttgtt	1440
aagcaagggtg	ccaaaaacgg	acctgatccc	atcacagcgg	gacgcocgag	aagcccgggg	1500
cgcagaaaaa	gaagcagagg	aagaacgaga	agcagaaactg	actcgcgaag	ccctaccacc	1560
tctacaggca	gcacaggaag	atgttcagg	cgaatcgac	gtggaaacag	ttgaggacag	1620
agcgggcyca	ggaataatag	agactccgag	aggagctatc	aaagttaactg	cccaaccaac	1680
agaccacgtc	gtgggagagt	acctggtact	ctccoccgag	accgtactac	gtagccagaa	1740
gctcagcttg	attcacgctt	tggcggagca	agtgaagacg	tgcacgcaca	acggacagagc	1800
agggaggtat	gcggtcgaag	cgtacgacgg	ccgagtccta	gtgcctccag	gctatgcaat	1860
ctcgctgaa	gacttcaga	gtctaagcga	aagcgcaacg	atgggtgtata	acgaagaga	1920
gttcgtaaac	agaaagctac	accatattgc	gatgcacgga	ccagccctga	acaccgacga	1980
agagtctgat	gagctgttga	gggcagagag	gacagaacac	gagtacgtct	acgacgtggg	2040
tcagagaaga	tgtctgaaga	aggaagaagc	cgcaggactg	gtactggtgg	gcgacttgac	2100
taatccgccc	taccacgaat	tgcctatga	agggctaaaa	atccgcccctg	cctgcccata	2160
caaaattgca	gtcataggag	tcttgggagt	accggtatct	ggcaagtcag	ctattatcaa	2220
gaacctagtt	accaggcagg	acctggtgac	tagcggaaag	aaagaaaaact	gccagaaat	2280
caccacggac	gtgatggac	agagaggtct	agagatatct	gcacgtacgg	ttgactcgct	2340
gctcttgaat	ggatgcaaca	gaccagtcga	cgtgttgtac	gtagacgagg	cgtttgcgtg	2400
ccactctgga	acgctacttg	ctttgatcgc	cttgggtgaga	ccaaggcaga	aagttgtact	2460
ttgtgggtgac	ccgaagcagt	gogggttctt	caatatgatg	cagatgaag	tcaactataa	2520
tcacaacatc	tgcacccaag	tgtaccacaa	aagtatctcc	aggcpgtgta	cactgcctgt	2580
cacogccatt	gtgtcatcgt	tgcattacga	aggcaaaatg	cgcactacga	atgagtacaa	2640
caagccgatt	gtagtggaca	ctacaggtct	aacaaaaact	gaccctggag	acctcgtggt	2700
aacgtgcttc	agaggggtgg	ttaacaacat	gcaaatggac	tatcgtggat	acgaggtcat	2760
gacagcagcc	gcaccccaag	ggtttaaccag	aaaaggagtt	tacgcagtta	gacaaaaagt	2820

FIGURA 8 (cont.)

taatgaaaaac	ccgctctatg	catacaagtc	agagcaagtc	aacgtactcc	taacgcgtac	2880
ggaaaggtaaa	ctggtatgga	agacacttcc	cggcgacccg	tggataaaga	cgctgcagaa	2940
cccacccgaaa	ggaaacttca	aagcaactat	taaggagtgg	gaggtggagc	atgcataaat	3000
aatggcgggc	atctgcagtc	accaaagac	cttcgataca	ttccaaaata	aagccaacgt	3060
ttgttgggct	aagagcttgg	tcctctctct	cgaacacagc	gggataaaac	taaatgatag	3120
gcagtggctc	cagataattc	aagccttcaa	agaagacaaa	gcatactcac	ctgaagtagc	3180
cctgaatgaa	atatgtacgc	gcattgtatg	gggtggatct	gacagcgggc	tatttttetaa	3240
accgttgggtg	tctgtgtatt	acgcggataa	ccactgggat	aataggcctg	gaggggaaat	3300
gttcggatctt	aaccccgagg	cagcatccat	tctagaaaag	aagtatccat	tcacaaaagg	3360
gaagtggaaac	atcaacaagc	agatctgcgt	gactaccagg	aggatagaag	actttaacc	3420
taccaccaac	atcataccgg	ccaacaggag	actaccacac	tcattagtgg	ccgaacaccc	3480
cccagtaaaa	ggggaasgaa	tggaaatggc	ggttaacaag	ataaacggcc	accacgtgct	3540
cctggtcagt	ggctataacc	ttgcactgcc	tactaagaga	gtcacttggg	tagcgcggct	3600
aggtgtccgc	ggagcggact	acacatacaa	cttagagttg	ggctctgccag	caacgcttgg	3660
taggtatgac	ctagtgttca	taaacctcca	ccaccttttt	cgcatacacc	attaccaaca	3720
gtgcgtogac	caagcaatga	aactgcaaat	gctcgggggt	gactcattga	gactgctcaa	3780
accggggcggc	tctctattga	tcagagcata	tggttacgca	gatagaacca	gtgaacgagt	3840
catctgcgta	ttgggacgca	agtttagatc	gtctagagcg	ttgaaaccac	catgtgtcac	3900
cagcaacact	gagatgtttt	tctctattcag	caactcttgac	aatggcagaa	ggaatttcac	3960
aactcatgtc	atgaacaatc	aactgaaatg	agccttcgta	ggacaggtca	cccagacagg	4020
atgtgcaccg	tcttacccgg	taaaacgcac	ggacatcccg	aagaacgatg	aagagtgcgt	4080
agtcacaccc	gctaaacccc	gcgggtttacc	gggtgcaogt	gtttgcaagg	cagtatacaa	4140
aaaatggccg	gagtccttta	agaacagtg	aacaccagtg	ggaaaccgaa	aaacagttat	4200
gtgcggtacg	tatccagtaa	tcacagctgt	tggaccaaaac	ttctctaatt	attcggagtc	4260
tgaaggggac	cgggaattgg	cagctgccta	togagaagtc	gcaaaaggag	taactaggct	4320
gggagtaaat	agtgtagcta	tacctctcct	ctccacaggt	gtataactcag	gaggggaaaga	4380
caggctgacc	cagtcactga	accacctctt	tacagccatg	gactcgaagg	atgcagacgt	4440
ggtcatctac	tgcgcgcaca	aagaatggga	gaagaaaata	tctgaggcca	tacagatgog	4500
gacccaagta	gagctgctgg	atgagcacat	ctccatagac	tgcgatattg	ttcgcgtgca	4560
ccctgacagc	agcttggcag	gcagaaaagg	atacagccac	acggaaggcg	cactgtactc	4620
atatctagaa	gggaaccggt	ttcatcagac	ggctgtggat	atggcgggag	tacatactat	4680
gtggccaaag	caaacagagg	ccaatgagca	agtcctgcta	tatgccctgg	gggaaagtat	4740
tgaatcgatc	aggcagaaat	gcccggtgga	tgatgcagac	gcacatcttc	ccccaaaaac	4800
tgtcccgctg	ctttgcccgt	acgctatgac	tccagaacgc	gtcaccgggc	ttcycatgaa	4860
ccacgtcaca	agcataattg	tgtgttcttc	gthtcccttc	ccaaagtaca	aaatagaagg	4920
agtgcaaaaa	gtcaaatgct	ctaaggtaat	gctatttgac	cacaacgtgc	catcgcgctg	4980
aagtccaaag	gaatatagat	cttcccagga	gtctgcacag	gaggcgagta	caatcacgtc	5040
actgacgcat	agteaattcg	acctaaagct	tgatggcgag	atactgcccg	tcccgtcaga	5100
cctggatgct	gacgccccag	ccctagaacc	agcactagac	gacggggcga	cacacacgct	5160
gccatccaca	accggaacc	ttgcggccgt	ccttgattgg	gtaatgagca	cogtacctgt	5220
cgcgcgcgcc	agaagaaggc	gagggagaaa	gctgactgtg	acatgtgacg	agagagaagg	5280
gaatataaca	cccatggcta	gggtccgatt	ctttagggca	gagctgtgtc	cggtcgtaca	5340
agaaacagcg	gagacgcgtg	acacagcaat	gtctcttcag	gcaccaccca	gtaccgccac	5400
ggaaacgaat	catccgcgca	tctccttcgg	agcatcaagc	gagacgttcc	ccattacatt	5460
ttggggacttc	aacgaaggag	aaatcgaaag	cttgtcttct	gagctactaa	ctttcggaga	5520
cttcttacca	ggagaagtgg	atgacttgac	agacagcgac	tgggtccagt	gtccagacac	5580
ggacgacgag	ttatgactag	acagggcagg	tgggtatata	ttctcgtcgg	acaccgggtc	5640

FIGURA 8 (cont.)

aggcatttta	caacagaagt	cagtagccca	gtcagtgctg	ccggtgaaca	ccctggagga	5700
agtccacgag	gagaagtgtt	acccacctaa	gctggatgaa	gcaaaggagc	aactattact	5750
taagaacctc	caggagagtg	catccatggc	caacagaagc	aggatatcagt	cgcgcgaagt	5820
agaaaacatg	aaagcagcaa	tcatccagag	actaaagaga	ggctgtagac	tatacttaac	5880
gtcagagacc	ccaaaagtcc	ctacttaccc	gactacatat	ccggcgectg	tgtactcgcc	5940
tcogataaac	gtccgattgt	ccaatccoga	gtccgcagtg	gcagcatgca	atgagttctt	6000
agctagaaac	tatccaaatg	tctcatcata	ccaaattacc	gaagagtatg	atgcatact	6050
agacatgggtg	gacgggtcgg	agagtgtgct	ggaccgagcg	acattcaatc	cgtcamaact	6120
caggagctac	cogaaacagc	acgcttacca	cgcgcctctc	atcagaagcg	ctgtaccgtc	6180
ccattccag	aacacactac	agaatgtact	ggcagcagcc	acgaaaagaa	actgcnaact	6240
cacacagatg	aggggaattac	ccacttttga	ctcagcagta	ttcaacgttg	agtgtttcaa	6300
aaaattcgca	tgcacccaag	aatactggga	agaatttgct	gccagcccta	ttaggataac	6360
aactgagaat	ttagcaacct	atgttactaa	actaaaaggg	ccaaaagcag	cagcgctatt	6420
cgcacaaaac	cataatctac	tgcactaca	ggaagtacca	atggataggt	tcacagtaga	6480
tatgaaaagg	gacgtaaaag	tgaactcctg	tacaaaagcat	acagaggaaa	gacctaaagt	6540
gcaggttata	caggcggtcg	aacccttggc	gacagcatac	ctatgtggga	ttcacagaga	6600
gctggttagg	aggctgaacg	ccgtcctcct	acccaatgta	catacactat	ttgacatgct	6660
tgcogaggat	ttogatgcca	tcatagccgc	acactttaag	ccaggagaca	ctgtttttga	6720
aacggacata	gectcctttg	ataagagcca	agatgattca	cttgogctta	ctgctttgat	6780
gctgttagag	gatttagggg	tggatcactc	cctgctggac	ttgatagagg	ctgctttcgg	6840
agagatttcc	agctgtcacc	taccgacagg	tacgcgcttc	aagttcggcg	ccatgatgaa	6900
atcaggtatg	ttcctaactc	tgttcgtcaa	cacattgtta	aacataacca	tcgcacgccc	6960
agtgcctgga	gatcgtctga	caaaatccgc	gtgcgcggcc	ttcatcgggc	acgacaacat	7020
aatacatgga	gtcgtctcgg	atgaattgat	ggcagccaga	tgtgccactt	ggatgaacat	7080
ggaagtgaag	atcatagatg	cagttgtatc	cttgaaagcc	ccttactttt	gtggagggtt	7140
tatactgcac	gatactgtga	caggaaacgc	ttgcagagtg	gcagacccgc	taaaaaggct	7200
ttttaaacctg	ggcaaacccg	tgcgggcagg	tgcgaaccaa	gatgaagata	gaagacgagc	7260
gctggctgac	gaagtgatca	gatggcaacg	aacagggtca	attgatgagc	tggagaaagc	7320
ggtatactct	aggtacgaag	tgcaggggtat	atcagttgtg	gtaatgtcca	tggccacctt	7380
tgcagctcc	agatccaact	tgcagaagct	cagaggaccc	gtcataactt	tgtacggcgg	7440
tctaaatag	gtacgcacta	cagctaccta	ttttgcagaa	gccgacagca	agtatctaaa	7500
cactaatcag	ctacaatgga	gttcatccca	acccaaactt	tttacaatag	gaggtaccag	7560
cctcgacccct	ggactccggc	ccctactatc	caagtcatac	ggcccagacc	gcgcctcag	7620
aggcaagctg	ggcaacttgc	ccagctgata	tcagcagtta	ataaaactgac	aatgcgcgog	7680
gtaccccaac	agaagccacg	caggaaatcgg	aagaataaga	agcaaaaagca	aaaacaacag	7740
gcgccacaaa	acaacacaaa	tcaaaagaag	cagccaacta	aaaagaaacc	ggctcaaaag	7800
aaaaagaagc	cgggcgcgag	agagaggatg	tgcataaaaa	tcgaaaaatga	ttgtattttc	7860
gaagtcgaagc	acgaaggtaa	ggtaacaggt	taogcgtgcc	tgggtggggga	caaagtaatg	7920
aaaccagcac	acgtaaaagg	gacctatgat	aacgcggacc	tggccaaaact	ggccttttaag	7980
cggtcattcta	agtatgacct	tgaatgcggc	cagatacccg	tgacacatgaa	gtccgacgct	8040
tcgaagttca	cccatgagaa	accggagggg	tactacaact	ggcaccacgg	agcagtacag	8100
tactcaggag	gocggttcac	catccctaca	ggtgctggca	aaccagggga	cagcggcaga	8160
ccgatcttcc	acaacaaagg	acgcgtgggtg	gcacatagct	taggaggagc	taatgaaggga	8220
gcgcgtacag	ccctctcggg	ggtgacctgg	aataaagaca	ttgtcactaa	aatcaacccc	8280
gagggggccg	aagagtggag	tcttgccatc	ccagttatgt	gcctgtttggc	aaacacccag	8340
ttccctgct	cccagccccc	ttgcacggcc	tgcgtctacg	aaaaggaaacc	ggaggaaaac	8400
ctaogcatgc	ttgaggacaa	cgtcatgaga	cctgggtact	atcagctgct	acaagcatcc	8460

FIGURA 8 (cont.)

ttaacatggt	ctccccacog	ccagcgagcg	agcaccgaag	acaacttcas	tgtctataaa	8520
gccacaagac	catacttagc	tcactgtccc	gactgtggag	aagggcactc	gtgccatagt	8530
cccgtagcac	tagaagcgat	cagaatgaa	ggacagacog	ggaegctgaa	aatccaggto	8540
tccttgcaaa	tcygaataaa	gacygatgac	agccacgatt	ggaccgaagct	gcgttatatg	8700
gacaaccaca	tgccagcaga	cgccagagagg	gcggggctat	ttgtaagaa	atcagcaccg	8750
tgtacgatta	ctggaacaa	gggacacttc	atcctggccc	gatgtccaaa	aggggaaact	8820
ctgacgggtg	gattcactga	cagtaggaag	attagtcaact	catgtacgca	cccatctcac	8830
cacgacccct	ctgtgatagg	togggaaaaa	ttccattccc	gaccgcagca	cggtaaagag	8940
ctaccttgc	gcacgtaogt	gcagagcacc	gcgcgaacta	ccgaggagat	agaggtacac	9000
atgccccoag	acacccctga	togtacatta	atgtcacaac	agtccggcaa	cgtaaagatc	9060
scagtcgaat	gccagacggg	gcgggtacaag	tgttaattgcg	gtggctcaaa	tgaaggacta	9120
acaactacag	acaaagtgat	taataaactgc	aaggttgatc	aatgtcatgc	cgcggtcacc	9180
aatcacaaaa	agtggcagta	taactccct	ctggtcccgc	gtaatgctga	acttggggac	9240
rgaaagggaa	aaatttracat	cccggttccg	ctggcaaatg	taacatgcag	ggtgcctaaa	9300
gcaagggaac	ccacogtgac	gtacgggaaa	aaccaagtca	tcattgctact	gtatccctgac	9360
cacccsacac	tcctgtccta	ccggaaatag	ggagaggaac	caaaactatca	agaagagtg	9420
gtgatgcata	agaagggaagt	cgtgtcaacc	gtgcccactg	aagggctcga	ggtcacgtgg	9480
gggaaccaacg	agccgtataa	gtattggcog	cagttateta	caaacgggtac	agcccatggc	9540
cacccgcacg	agataattct	gtattattat	gagctgtacc	ccactatgac	tgtagtgttt	9600
gtgtcagtg	ccacgttcat	actcctgtcg	atgggtgggt	tggcagcggg	gatgtgcatg	9660
tgtgcacgac	gcagatgcac	cacacogtat	gaactgacac	caggagctac	cgtccctttc	9720
ctgcttagcc	taatatgtcg	catcagaaca	gttaaagcgg	ccacatacca	agaggtctcg	9780
atataccctgt	ggaaacgagca	gcaacctttg	ttttggctac	aagcccttat	tcogctggca	9840
gccttgattg	ttctatgcaa	ctgtctgaga	ctcttaccat	gctgctgtaa	aacgttggct	9900
tttttagccg	taatgagcgt	cgggtgcacc	actgtgagcg	cgtacgaaca	cgtaacagtg	9960
atcccgaaaca	cgggtgggagt	accgtataag	actctagtca	atagacctgg	ctacagcccc	10020
atgggtattgg	agatggaaet	actgtcagtc	actttggagc	caaacactatc	gcttgattac	10080
atcacgtgcg	agtacaaaa	cgtcaccog	ctccgtacg	tgaagtgtcg	cggtaacagca	10140
gagtgcaagg	acaaaaacot	acctgactac	agctgtaagg	tcttcacogg	cgtctacca	10200
tttatgtggg	goggcgctca	ctgcttctgc	gaogctgaaa	acaogcagtt	gagcgaagca	10260
cacgtggaga	agtccgaatc	atgcaaaaca	gaatttgcac	cagcatacag	ggctcatacc	10320
gcattctgcac	cagctaagct	cgcgctcttt	taaccaaggaa	ataacatcac	tgttaactgcc	10380
tatgcaaacg	ggacccatgc	cgtcacagtt	aaggacgcga	aattcattgt	ggggcdaatg	10440
tcttcagcct	ggacaccttt	cgacaacaaa	attgtggtgt	acaaaggtga	cgtctataac	10500
atggactacc	cgccttttgg	cgcagggaaga	ccaggacaat	ttggcgatac	ccaaagtctc	10560
acaccttgaga	gtaaagagct	ctatgctaat	acacaaactgg	tactgcagag	acoggetgtg	10620
ggtacgggtac	aogtgccata	ctctcaggca	ccatctggct	ttaagtattg	gctaaaagaa	10680
cgcggggcgt	cgtgtgagca	cacagcaaca	tttggctgcc	aaatagcaac	aaaccoggtg	10740
agagcgggtga	actgocogt	agggaaacatg	cccatcteca	tgcacatacc	ggaagcggcc	10800
ttcactaggg	togtgcagcg	gcctcttta	acggacatgt	cgtgogaggt	accagcctgc	10860
accattctct	cagactttgg	gggcgtcgcc	attattaaat	atgcagccag	caagaaggcc	10920
aagtggtcgg	tgcattcgat	gactaacgcc	gtcactatto	gggaagctga	gatagaagtt	10980
gaagggaatt	ctcagctgca	aattctcttc	tgcagggcct	tagccagcgc	cgaattccgc	11040
gtacaagttc	gttctacaca	agtacactgt	gcagccaggt	gccacccccc	gaaggaccac	11100
atagtcacac	acccggcgtc	acataccacc	ctcggggctcc	aggacatctc	cgtacogggc	11160
atgtcatggg	tgcagaagat	cacgggaggt	gtgggactgg	ttgtttgctgt	tgcgcgactg	11220
attctaatcg	tgggtgctatg	cgtgtcgttc	agcaggcact	aacttgacaa	ttaagtatga	11280

FIGURA 8 (cont.)

aggtatatgt	gtccoctaag	agacacactg	tacatagcaa	ataatctata	gatcaaaggg	11340
ctacgeaacc	cctgaatagt	aacaaaatat	aaaatcacta	aaaattataa	aaacagaaaa	11400
atacataaat	aggtatacgt	gtccoctaag	agacacattg	tatgtagggtg	ataagtatag	11460
atcaaagggc	cgaataaacc	ctgaatagta	acaaaatatg	aaaatcaata	aaatcctaa	11520
aatagaaaaa	ccataaacag	aagtagttca	aagggctata	aaaccctga	atagtaacaa	11580
aacataaaat	taataaaaat	c				11601

FIGURA 9

cagtttctta	ctgctotact	ctgcaaaaga	agagattaat	aaccatcat	ggatcctgtg	60
tacgtggaca	tagacgctga	cagcgccctt	ttgaaggccc	tgcaacgtgc	gtaccccatg	120
tttgagggtg	aaaccaaggca	ggtcacactg	aatgaccatg	ctaagtctag	agcgttctcg	180
catctagcta	taaaactaat	agagcaggaa	attgaccccg	actcaaccat	cctggatata	240
ggcagtgccg	cagcaaggag	gatgatgtcg	gacagggaat	accactcggt	ctgcccgatg	300
cgcagtgccg	aagatcccg	gagactcgcc	aattatgcga	gnaagctagc	atctgcccga	360
ggaaagtgcc	tggacagaaa	catctctgga	aagatcgggg	acttacaagc	agtaatggcc	420
gtgccagaca	cggaagagcc	aacattctgc	ttacacacag	acgtctcatg	tagacagaga	480
gcagacgtcg	ctatatacca	agacgtctat	gctgtacacg	cacccacgtc	gctataccac	540
caggcgatta	aaggggtccg	agtggcgta	tgggttgggt	togacacaa	ccggttcata	600
tacaatgcc	tggcgggtgc	ctacccctca	tactcgacaa	actgggcaga	tgagcaggta	660
ctgaaggcta	agaaataggy	attatgttca	acagacctga	cgggaaggtag	acgaggcaag	720
ttgtctatta	tgaaggggaa	aaagctaaaa	ccgtgcgacc	gtgtgctgtt	ctcagtaggg	780
tcaacgctct	acccggaaaag	cgcgaagcta	cttaagagct	ggcactgtgc	atcgggtgtc	840
catttaagg	gcaaacctcag	cttcacatgc	cgtctgtgata	cagtggtttc	gtgtgagggc	900
tacgtcgtta	agagaaatca	gatgagccca	ggcctttatg	gaaaaaacac	agggatatgc	960
gtaaccaccc	acgcagacgg	atctctgatg	tgaagacta	cgcacacggg	tgacggcgaa	1020
agagtgctat	tctcgtgtgt	cacatacgtg	ccggcgacaa	tttgtgatca	aatgacccgg	1080
atccttgcta	cagaagtca	gcggagggat	gcacagaaag	tgttgggtgg	gctgaaccag	1140
agaatagtgg	ttaacggcag	aaogcaacgg	aatacgaaca	ccatgaaaaa	ttatctgctt	1200
cccggtgtcg	cccaagcctt	cagtaagtgg	gcaaaaggag	gcccgaagga	catggagat	1260
gaaaaactcc	tgggggtccg	agaaagaa	ctgacctgct	gctgtctatg	ggcaattcaag	1320
aagcagaaaa	cacacacggg	ctacaagag	cctgatcccc	agtcaattca	gaaggttcag	1380
gccgagtttg	acagctttgt	ggtacagagt	ctgtgtctgt	ccgggtgtgc	aatccctttg	1440
aggactagaa	tcaaatgggt	gttaagcaag	gtgccaaaaa	cgcacctgat	cccatadagc	1500
ggagacgccc	ggaagcccg	ggacgcagaa	aaagaagcag	aggaagaacg	agaagcagaa	1560
ctgactcgcg	asgcctacc	acctctacag	gcagcacagg	aagatgttca	ggtcgaaatc	1620
gacgtggaac	agcttgagga	cagagcgggc	gcaggaaata	tagagactcc	gagaggagct	1680
atcaaaagta	ctgcccaccc	aacagaccac	gtcgtgggag	agtaoctggt	actctccccg	1740
cagacogtac	tacgtagcca	gaagctcagt	ctgattcacg	ctttggcgga	gcaagtgaag	1800
acgtgcacgc	acaaacggag	agcagggagg	tatgcggtcg	aagcgtacga	cggccgagtc	1860
ctagtgcctt	cagcctatgc	aatctcgctt	gaagacttcc	agagtctaa	cgaaagcgca	1920
acgatgggtg	ataacgaag	agagttctga	aacagaagc	tacaccatat	tgcgatgcac	1980
ggaccagccc	tgaacacga	cgaagagtcg	tatgagctgg	tgagggcaga	gaggacagaa	2040
cacgagtagc	tctacagagt	ggatcagaga	agatgctgta	agaagggaag	agccgcagga	2100
ctggtaactg	tgggcagact	gactaatccg	ccctacacag	aattcgcata	tgaagggcta	2160
aaaatccgcc	ctgcctgccc	atacaaaatt	gcagtcabag	gagtcttcgg	agtaacggga	2220
tctggcaagt	cagctattat	caagaacct	gttaccaggc	aggacctggt	gactagcgga	2280
aagaaagaaa	actgccaaga	aatcaaccac	gacgtgatga	gacagagagg	tctagagata	2340
tctgcacgta	eggttgactc	gctgctcttg	aatggatgca	acagaccagt	cgacgtgttg	2400
tacgtagaag	aggcgtttgc	gtgccactct	ggaacgctac	ttgctttgat	cgccttggtg	2460
agaaccaagg	agaaagttgt	actttgtggt	gaccggaagc	agtgcgggctt	cttcaatatg	2520
atgcagatga	aagtcaacta	taatacaaac	atctgcaccc	aagtgtacca	caaaagtata	2580
tccaggcggt	gtacactgcc	tgtgaccgcc	attgtgtcat	cgttgcatca	cgaaaggcaa	2640
atgocacta	cgaatgagta	caacaagccg	attgtagtgg	acactacagg	ctcaacaaaa	2700
cctgaccccg	gagacctcgt	gttaacgtgc	ttcagagggg	gggttaaaaa	actgcaaaat	2760
gactatcgtg	gatacagagt	catgacagca	gcgcacatcc	aagggttaac	cagaaaggga	2820

FIGURA 9 (cont.)

gtttacgcag	ttagacaaaa	agttaatgaa	aaccogctct	atgcacaaac	gtcagagcac	2880
gtcaacgtac	tactaacgcy	taoggaaagt	aaactgggat	ggaagacact	ttcggcgac	2940
cctgggataa	agacgctgca	gaaccacacg	aaaggaaact	tcaaagcaac	tattaaggag	3000
tggggggtgg	agcatgcate	aataatggcg	ggcatctgca	gtcaccasat	gacnttcgat	3060
acattccaaa	ataaagccaa	cgtttgttgg	gctaagagct	tggctccctat	cctcgaaaca	3120
gcggggataa	aactaaatga	taggcagtag	tctcagataa	ttcaagcctt	caaaagaagac	3180
aaagcatact	cacctgaagt	agccctgaat	gaatatatga	cgcgcatgta	tgggggtggat	3240
ctagacagcg	ggctattttc	taaaccgctg	gtgtctgtgt	attacgcgga	taaccactgg	3300
gataataggc	ctggagggaa	aatgttcggg	tttaaccccg	aggcagcatc	cattctagaa	3360
agaaagtatc	cattcacaaa	agggaaagtg	aactcaaca	agcagatctg	cgtgactacc	3420
aggaggatag	aagactttaa	cctaccaccc	aacatcatac	cggccaacag	gagactacca	3480
cactcattag	tggcogaaca	ccgcccagta	aaaggggaaa	gaatgggaatg	gctggttaac	3540
aagataaacy	gccaccacgt	gctcctggtc	agtggctata	accttgcact	gcctactaag	3600
agagtcactt	gggtagcgcc	gttaggtgtc	cgcgagogg	actacacata	caacctagag	3660
ttgggtctgc	cagcaacgct	tggtaggtat	gacctagtgg	tcataaacat	ccacacacct	3720
tttcgcatac	accattacca	acagtgcgte	gaccacgcaa	tgaactgca	aatgctcggg	3780
ggtagactcat	tgagactgct	caaacccggc	ggctctctat	tgatcagagc	atatggttac	3840
gcagatagaa	ccagtgaaag	agtcactctg	gtattggggac	gcaagtttag	atcgctaga	3900
gcgttgaaac	ccccatgtgt	caccagcaac	actgagatgt	tttctctatt	cagcaacttt	3960
gacaaatgga	gaaggaattt	cacaactcat	gtcatgaaca	atcaactgaa	tgagccttc	4020
gtaggacagg	tcacccgagc	aggatgtgca	cctgtgtacc	gggtaaaacy	catggcaatc	4080
gcgaagaacy	atgaagagtg	cgtagtcaac	gccgtcaacc	ctcgggggtt	accgggtgac	4140
gggtgttgca	aggcagtata	caaaaaatgg	ccggagtcct	ttaagaacag	tgcacaccca	4200
gtgggaacgg	caaaaaacgt	tatgtgcggt	acgtatccag	taatccacyc	tgttggacca	4260
aacttctcota	attattcgga	gtctgaaggg	gacggggaat	tggcagctgc	ctatcgagaa	4320
gtcgcaaaag	aagtaactag	gctggggagta	aatagtgtag	ctataacctct	cctctccaca	4380
gggtgtatact	caggagggaa	agacagggtg	accagtcac	tgaaccacct	ctttacagcc	4440
atggactoga	cggtatgcaga	cgttggtcatc	tactgcgcgc	acaaagaatg	ggagaagaaa	4500
atatctgagg	ccatacagat	gcggacccaa	gtagagctgc	tggatgagca	catctccata	4560
gactcgogata	ttgttcgcgt	gcaccctgac	agcagcttgg	caggcagaaa	aggatacagc	4620
accacgggaag	gcgcactgta	ctcatatcta	gaagggaacc	gttttcatca	gacggctgtg	4680
gataatggcgg	agatacacatc	tatgtggcca	aagcaaacag	aggccaatga	gcaagtctgc	4740
ctatatgccc	tgggggaaag	tattgaatcg	atcaggcaga	aatgcccggg	ggatgatgca	4800
gaagcactcat	ctccccccaa	aaetgtcccg	tgccctttgac	gttangetat	gactccagaa	4860
cgcgtcaccc	ggcttcgcat	gaaccacgtc	acaagcataa	ttgtgtgttc	ttcgtttccc	4920
ctcccaaagt	acaaaataga	aggagtgcac	aaagtcaaat	gctctaaggt	aatgctatct	4980
gaccacaaag	tggcatcgcg	cgttaagtcca	agggaaatata	gatcttccca	ggagtctgca	5040
caggaggcga	gtacaaatcac	gtcactgacg	catagtcaat	tgcacctaaag	cgttgatggc	5100
gagatactgc	ccgtcccgte	agacctggat	gctgaacgcc	cagccctaga	accagcacta	5160
gacgacgggg	cgacacacac	gctgccatcc	acaaccggaa	accttgccgc	cgtgtctaga	5220
cagggcaggt	gggtatatat	tctcgtcgga	cacoggtcca	ggtcatttac	aacagaagtc	5280
agtaogccag	tcaagtgtgc	cggtgaacac	cctggaggaa	gtccacgagg	agaagtgtta	5340
cccacctaag	ctggatgaag	caaaggagca	actattactt	aagaaactcc	aggagagtg	5400
atccatggcc	aacagaagca	ggtatcagtc	gcgcaagta	gaaaacatga	aagcagcaat	5460
catccagaga	ctaaagagag	gctgtagact	atacttaatg	tcagagaccc	caaaagtccc	5520
taettacngg	actacatata	cggcgccgtg	gtactcgcc	cggatcaacg	tcogattgtc	5580
caatcccgag	tcggcagtg	cagcctgcaa	tgagttctta	gctagaaact	atccaaactgt	5640

FIGURA 9 (cont.)

ctcatcatac	caaattaccg	acgagtatga	tgcataatcta	gacatgggtgg	acgggttcgga	5700
gagttgcctg	gacogagcga	cattcaatcc	gtcaaaaactc	aggagctacc	cgaaaacagca	5760
cgcttaaccac	ggccctcca	tcagaagcgc	tgtaccgtcc	ccattccaga	acacactaca	5820
gaatgtactg	gcagcagcca	cgaaaagaaa	ctgcaacgtc	acacagatga	gggaattacc	5880
cactttggac	tcagcagtat	tcacgttggg	gtgtttcaaa	aaattcgcat	gcacccaaga	5940
atactgggaa	gaatttgcg	ccagccctat	taggataaca	actgagaatt	tagcaacctc	6000
tgttactaaa	ctaaaagggc	caaaagcagc	agcgttatcc	gcaaaaaccc	ataatctact	6060
gccactacag	gaagtacaa	tggataggtt	cacagtagat	atgaaaaggg	acgtgaaggt	6120
gactcctggt	acaaagcata	cagaggaaaag	acctaaggtg	cagggttatac	aggcggctga	6180
acccttggcg	acagcatacc	tatgtgggat	tcacagagag	ctggtttagga	ggctgaacgc	6240
cgtcctccta	cccattgtac	atacactatt	tgacatgtct	gccgaggatt	tcgatgccat	6300
catagccgca	cactttaagc	caggagacac	tgttttggaa	acggacatag	cctcctttga	6360
taagagccaa	gatgatccac	ttggccttac	tgctttgatg	ctggttagagg	atttaggggt	6420
ggatcactnc	ctgctggact	tgatagaggc	tgcttcggga	gagatttcca	gctgtcacct	6480
acogacaggt	acgcgctcca	agttcggcgc	catgatgaaa	tcaggatatgt	tcctaactct	6540
gttcgtcaac	acattgttaa	acatcaccat	cgccagccga	gtgctgggaag	atcgtctgac	6600
aaaatccgcy	tggcgggcct	tcctcggcga	cgacaacata	atacatggag	tcgtctccga	6660
tgaattgatg	gcagccagat	gtgcaccttg	gatgaacatg	gaagtgaaga	tcatagatgc	6720
agttgtatcc	ttgaaaagcc	cttacttttg	tgaggggttt	atactgcacg	atactgtgac	6780
aggaaacagc	tcagagtggt	cagaccogct	aaaaaggctt	tttaaaactgg	gcacacccct	6840
agcggcaggt	gacgaacaag	atgaagatag	aagacgagcg	ctggctgacg	aagtgatcag	6900
atggcaacga	acagggctaa	ttgatgagct	ggagaaagcg	gtatactcta	ggtaacgaag	6960
gcaggggtata	tcagtttggg	taatgtccat	ggccaccttt	gcaagctcca	gatccaactt	7020
cgagaagctc	agaggaoccg	tcataacttt	gtacggcggt	cctaataagg	tacgcactac	7080
agctacctat	tttgagaaag	cgcacagcaa	gtatctaaac	actaatcagc	tacaattggag	7140
ttcatcccaa	cccaaaacttt	ttacaatagg	aggtaccagc	ctcgaccttg	gactccgggc	7200
cctactatcc	aagtcacacg	gcccagaccg	cgccctcaga	ggcaagctgg	gcaacttggc	7260
cagctgatct	cagcagttaa	taaaactgaca	atgcgcggcg	taccccaaca	gaagccacgc	7320
aggastcggg	agataagaa	gcacaaagcaa	aaacaaacagg	cgccacaaaa	caacacaaat	7380
caaaagaagc	agccacctaa	aaagaacccg	gctcaaaaga	aaaagaagcc	gggcccgcga	7440
gagaggatgt	gcatgaatat	cgaaaatgat	tgtattttcg	aagtcaagca	cgaaggtaag	7500
gtaacagggt	acgcgtgcct	ggtgggggac	aaagtaatga	aaccagcaca	cgtaaagggg	7560
accatcgata	acgcggacct	ggccaaactg	gccttttaagc	ggtcatctaa	gtatgacctt	7620
gaatgcgcgc	agataccogt	gcacatgaag	tcogacgctt	cgaagttcac	ccatgagaaa	7680
ccggaggggt	actacaactg	gcaccacggg	gcagtacagt	actcaggagg	ccggttcac	7740
atccctacag	gtgctggcaa	accaggggac	agcggcagac	cgatcttcga	caacaaggga	7800
cgcggtggtg	ccatagctct	aggaggagct	aatgaaggag	cccgtaacgc	cctctcgggt	7860
gtgaacctga	ataaagacat	tytcaactaaa	atcacccccc	agggggccga	agagtgaggt	7920
cttgccatcc	cagttatgtg	cctgttggca	aacaccaagt	tcccctgctc	ccagccccc	7980
tgacgcctct	gctgctacga	aaaggaaacg	gaggaaaccc	tacgcattgct	tgaggacaac	8040
gtcatgagac	ctgggtacta	tcagctgcta	caagcactct	taacatgttc	tccccacccg	8100
cagcgacgca	gcacaaagga	caacttcaat	gtctataaag	ccacaagacc	atacttagct	8160
cactgtcccg	actgtggaga	agggcactcg	tgccatagtc	cogtagcact	agaaocgcac	8220
agaaatgaag	cgacagacgg	gacgtgaaa	atccaggtct	ccttgcaaat	cggatataag	8280
acggatgaca	gccacgattg	gaccaagctg	cgttatatgg	acaaccacat	gccagcagac	8340
gcagagaggg	cggggctatt	tgtaaagaca	tcagcaecgt	gtacgattac	tggaaacaatg	8400
ggacacttca	tcctggcccg	atgtccaaaa	ggggaaaactc	tgacggtggg	attcactgac	8460

FIGURA 9 (cont.)

agtaggaaga	ttagtcactc	atgtacgcac	ccatttcacc	acgaacctcc	tgtgataggt	8520
cgggaaaat	tccattcccg	accgcagcac	gytaagagac	taccttgccg	cacgtacgtg	8580
cagagcaccg	cgcgaactac	cgaggagata	gaggtacaca	tgcctccaga	cacccctgat	8640
cgcacattaa	tgtcacaaca	gtccggcaac	gtaaagatca	cagtcacatg	ccagacgggtg	8700
cggcacaggt	gtaattgcgg	tgggtcaaat	gaaggactaa	caactacaga	caaaagtgact	8760
aataactgca	aggttgatca	atgtcatgcc	gcggtcacca	atcacaaaaa	gtggcagtat	8820
aactcccctc	tgggtcccg	taatgctgaa	cttggggacc	gaaaaggaaa	aattccacatc	8880
cggtttccgc	tggcaaatgt	aacatgcagg	gtgcctaaag	caaggaaacc	cacccgtgacg	8940
tacgggaaaa	accaagtcac	catgctactg	tatcctgacc	acccaacact	cctgtectac	9000
cggcaatatg	gagsagaacc	aaactatcaa	gaagagtggg	tgatgcataa	gaagggaagtc	9060
gtgctaaccg	tgcgcactga	agggctcgag	gtcacgtggg	gcaacaaoga	gcggtataag	9120
tattggccgc	agttatctac	aaacgggtaca	gcccattggc	acccgcacga	gataattctg	9180
tattattatg	agctgtaccc	cactatgact	gtagttagttg	tgtcagtgag	cacgttcata	9240
ctccgttoga	tgggtgggtat	ggcagcgggg	atgtgcatgt	gtgcacgacg	cagatgcac	9300
acacgctatg	aactgacacc	aggagctacc	gtccctttcc	tgccttagcct	aatatgctgc	9360
atcagaacag	ctaaagcggc	cacataccaa	gaggctgcga	tatacctgtg	gaacgagcag	9420
caacacttgt	tttgggtaca	agcccttatt	ccgctggcag	ccctgattgt	tctatgcac	9480
tgtctgagac	tcttaccatg	ctgctgtaaa	acgttgggtt	ttttagccgt	aatgagcgtc	9540
ggtagccaca	ctgtgagcgc	gtacgaacac	gtaacagtga	tcccgaaac	ggtgggagta	9600
cgtataaga	ctctagtcac	tagacctggc	tacagcccca	tggatttggg	gatgggaacta	9660
ctgtcagtc	ctttggagcc	aacactatcg	cttgattaca	tcacgtgcga	gtacasaacc	9720
gtcatcccg	ctccgtacgt	gaagtgcctg	ggtagcagag	agtgcaggga	caaaaaccta	9780
cctgaactaca	gctgttaagt	cttccaccgg	gtctacccat	ttatgtgggg	cggcgccac	9840
tgcctctg	acgttgaaaa	cacgcagttg	agcgaagcac	acgtggagaa	gtccgaatca	9900
tgcacacag	aatttgcac	agcatcacgg	gctcataccg	catctgcac	agctaagctc	9960
cgggtccctt	accaaaggaaa	taacatcact	gtaacctgct	atgcaaacgg	cgaccatgcc	10020
gtcacagtta	aggaagccaa	attcattgtg	gggccaatgt	cttcagccctg	gacacctttc	10080
gacaacaaaa	ttgtgggtga	caaagggtac	gtctataaca	tggactaccc	gccctttggc	10140
gcaggagag	caggacaatt	tggcgatata	caaagtcgca	cacctgagag	taaagacgtc	10200
tatgctaata	cacaactggt	actgcagaga	ccggctgggg	gtacgggtaca	cgtgccatac	10260
tctcaggcac	catctggcct	taagtattgg	ctaaaagaa	gcgggggcgt	gctgcagcac	10320
acagcaccat	ttggctgcca	aatagcaaca	aaocccgtta	gagcgggtgaa	ctgcgccgta	10380
gggaacatgc	ccatctccat	cgacataccg	gaagcggcct	tcactagggg	cgtcgacgcy	10440
ccctctttta	cggacatgct	gtgcgaggtg	ccagcctgca	cccattcctc	agactttggg	10500
ggcgtcgcca	ttattaaata	tgcagccagc	aagaaaggca	agtgtgcggg	gcattcgatg	10560
actaacgcgc	tcactattcg	ggaagctgag	atagaagtgg	aagggaattc	tcagctgcac	10620
atctctttct	cgaaggccct	agccagcgcc	gaattccgcg	tacaagtctg	ttctacacaa	10680
gtacactgtg	cagccagagt	ccaccccccg	aaggacacac	tagtcaacta	cccggcgctca	10740
cataccaccc	tgggggtcca	ggacatctcc	gctacggcga	tgtcatgggt	gcagaagatc	10800
acgggaggtg	tgggaactgt	tgttgcctgt	gcgcgactga	ttctaatcgt	ggtgctatgc	10860
gtgtcgttca	gcaggacta	acttgacaat	taagtatgaa	ggtatatgtg	tcccttaaga	10920
gacacactgt	acatagcaaa	taatctatag	atcaaggggc	tacgcaaccc	ctgaatagta	10980
acaaaataca	aatcacttaa	aaattataaa	aacagaaaaa	tacataaata	ggtatacgtg	11040
tcccttaaga	gacacattgt	atgtagggtga	taagtataga	tcaaaggggc	gaataacccc	11100
tgaatagtaa	caaaatatga	aaatcaataa	aaatcataaa	atagaaaaac	cataaacaga	11160
agtagttcaa	agggctataa	aacccctgaa	tagtaacaaa	scatasaatt	aataaaaaac	11220
aatgaatac	catatgg					11237

FIGURA 10

ataccogtgc	acatgaagtc	cgacgccttcg	aagttcacc	atgagaaacc	ggaggggtac	60
tacaactggc	accacggagc	agtacagtac	tcaggaggcc	ggttcaccat	ccctacaggt	120
gctggcaaac	caggggacag	cggcgagccg	atcttcgaca	acaagggacg	cgtgggtggc	180
atagtcttag	gaggagctaa	tgaaggagcc	cgtacagccc	tctcgggtgt	gaactgggaat	240
aaagacattg	tactaaaaat	caccccgag	ggggccgaag	agtggagtct	tgcattccca	300
gttatgtgcc	tgttggcaaa	caccacgttc	ccctgctccc	agcccccctg	caogccctgc	360
tgctacgaaa	aggaacogga	ggaaaacctt	cgcatgcttg	aggacaaagt	catgagacct	420
gggtactatc	agctgctaca	agcatccctt	acatgttttc	ccacccgcca	gcgacgcagc	480
accaaggaca	acttcaatgt	ctataaagcc	acaagaccat	acttagctca	ctgtcccagc	540
tgtggagaag	ggcactcgtg	ccatagtccc	gtagcactag	aaagcatcag	aaatgaagcg	600
acagacggga	cgctgaaaat	ccaggtctcc	ttgcaaatcg	gaataaagac	ggatgacagc	660
cacgattgga	ccaagctgcg	ttatatggac	aaccacatgc	cagcagaogc	agagagggcg	720
gggtattttg	taagaacatc	agcaccgtgt	acgattactg	gaacaatggg	acacttcctc	780
ctggcccgat	gtccaaaagg	ggaaaactct	acggtgggat	tcactgacag	taggaagatt	840
agtcactcat	gtacgcaccc	atttcaccac	gacccctcctg	tgataggctg	ggaaaaatcc	900
catcccgac	cgcagcagcg	taaagagcta	ccttgccgca	cgtacgtgca	gagcaccgcr	960
gcaactaccg	aggagataga	ggtacacatg	ccccagaca	cccttgatcg	cacattaatg	1020
tcacaacagt	cgggcaacgt	aaagatcaca	gtcaatggcc	agacgggtcg	gtacaagtgt	1080
aattgcggtg	gctcaaatga	aggactaaca	actacagaca	aagtgattaa	taactgcaag	1140
gttgatcaat	gtcatgcgcg	ggtcaccaat	cacaaaaagt	ggcagtataa	ctccccctcg	1200
gtcccgcgta	atgctgaact	tggggaccga	aaaggaaaaa	ttcacatccc	gtttccgctg	1260
gcaaatgtaa	catgcagggt	gocctsaagca	aggaaacccc	cogtgacgta	cgggaaaaac	1320
caagtcacra	tgtactgta	tectgaccac	ccaaactccc	tgtcctaaccg	gaatatggga	1380
gaagaaccna	actatcaaga	agagtgggtg	atgcataaga	aggaagtogt	gctaaccgtg	1440
cogactgaag	ggctogaggt	caogtggggc	aacaaagagc	cgtataagta	ttggccgcag	1500
ttatctacaa	acggctacagc	ccatggccac	ccgcatgaga	taattctgta	ttatttatgag	1560
ctgtacccca	ctatgactgt	agtagttgtg	tcagtggcca	cgttcatact	ccgtctcgatg	1620
gtgggtatgg	cagcggggat	gtgcctgcgt	gcacgacgca	gatgcataac	acggtatgaa	1680
ctgacaccag	gagctaccgt	ccctttccctg	cttagcctaa	tatgctgcac	cagaaacgct	1740
aaagoggcca	cataccaaga	ggctgcgata	tacctgtgga	acgagcagca	accttta	1797

FIGURA 11

ataccggtgc	acatgaagtc	cgacgcttcg	aagttcacc	atgagaacc	ggaggggtac	60
tacaactggc	accacggagc	agtacagtac	tcaggaggcc	ggttcaccat	ccctacaggt	120
gctggcaaac	caggggacag	cggcagaccc	atcttcgaca	acaagggacg	cgtgggtggc	180
atagtcttag	gaggagctaa	tgaaggagcc	cgtacagccc	tctcggttgt	gaacctggaat	240
aaagcatttg	tcaactaaaat	caaccccgag	ggggccgaag	agtggagtct	tgccatccca	300
gttatgtggc	tggtggcaaa	caaccggttc	ccctgtctcc	agcccccttg	caagccctgc	360
tgctacgaaa	aggaaccgga	ggaaacccta	cgcabgcttg	aggacaaagt	catgagacct	420
gggtactatc	agctgctaca	agcatcctta	acatgtttct	cccacggcca	gcagcgcagc	480
accaaggaca	acttcantgt	ctataaagcc	acaagaacct	acttagctca	ctgtcccgac	540
tgtggagaag	ggcactcgtg	ccatagtcct	gtagcactag	aacgontcag	aatgaagcg	600
acagacggga	cgtgaaaaat	ccaggtctcc	ttgcaaatcg	gaataaagac	ggatgacagc	660
cacgattgga	ccaagctggg	ttatatggac	aaccacatgc	cagcagacgc	agagagggcg	720
gggctatttg	taagaacatc	agcacctgtg	acgattactg	gaacaatggg	acacttcctc	780
ctggcccgat	gtccaaaagg	ggaaactctg	acgggtggat	tcactgacag	taggaagatt	840
agtcactcat	gtacgcaccc	atctcaccac	gacccctctg	tgataggctc	ggaaaaattc	900
caatcccgac	cgcagcacgg	taaagagcta	ccttgccagca	cgtacgtgca	gagcacccgc	960
gcaactaccg	aggagataga	ggtacacatg	ccccagacaa	ccctgatccg	cacattaatg	1020
tcacaacagt	cgggcaacgt	aaagatcaca	gtcaatggcc	agacggtggc	gtacaagtgt	1080
aattgcggty	gtccaaatga	aggactaaca	actacagaca	aagtgtatga	taactgcaag	1140
gttgatcaat	gtcatgcggc	ggtcaccaat	cacaaaaagt	ggcagtataa	ctcccctctg	1200
gtcccggyta	atgctgaact	tggggaccga	aaaggaaaaa	ttcacatccc	gtttccgctg	1260
gcaaatgtaa	catgcagggt	gcctaaagca	aggaaaccca	ccgtgacgta	cgggaaaaac	1320
caagtcacaa	tgctactgta	tcctgaccac	ccaaactctc	tgtcctaccg	gaatatggga	1380
gaagaaccaa	actatcaaga	agagtgggtg	atgcataaga	aggaagtcgt	gctaaccgtg	1440
ccgactgaag	ggctcgagggt	cacgtggggc	aacaacgagc	cgtataagta	ttggccgctg	1500
ttatctacaa	aaggtaacgc	ccatggccac	ccgcattgaga	taattctgta	ttatttatgag	1560
ctgtacocca	ctatgactgt	agtagttgtg	tcagtgycca	cgttcatact	cctgtcgatg	1620
gtgggtatgg	cagcggggat	gtgcatgtgt	gcacgaagca	gatgcatacc	accgtatgaa	1680
ctgacaccag	gagctaccgt	ccctttcctg	cttagcctaa	tatgetgcct	cagaacagct	1740
aaagcggcca	cataccaaga	ggctgcgata	tacctgtgga	acgagcagca	accttta	1797

FIGURA 12

ataccctgtc	acatgaagtc	cgacgcttcg	aagttcacc	atgagaaacc	ggaggggtac	60
tacaactggc	accacggagc	agtacagtac	tcaggaggcc	ggttcaccat	ccctacaggt	120
gctggdaaac	caggggacag	cggcagaccg	atcttgcaca	acaagggaacg	cgtgggtggcc	180
atagtccttag	gaggagctaa	tgaaggagcc	cgtacagccc	tctcgggtggt	gaacttgaat	240
aaagacattg	tcaactaaaat	caccccagag	ggggccgag	agtggagttc	tgccatccca	300
gttatgtgcc	tgttgycaaa	caccacgttc	ccctgctccc	agccccttg	caagccctgc	360
tgtacgaaa	aggaaccgga	ggaaacccta	cgcattgctt	aggacaacgt	catgagacct	420
gggtactatc	agctgttaca	agcatcctta	acatgtttct	cccacggcca	gcgacgcagc	480
accaaggaca	acttcaatgt	ctataaagcc	acaagaccat	acttagctca	ctgtcccgac	540
tgtggagaag	ggcactcgtg	ccatagtcct	gtagcactag	aacgcattcag	aaatgaagcg	600
acagacggga	cgtgaaaat	ccaggtctcc	ttgcaaatcg	gaataaagac	ggatgacagc	660
cacgattgga	ccaagctgcy	ttatatggac	aaccacatgc	caggcagccg	agagagggcg	720
gggctatttg	taagaacatc	agcacccgtg	acgattactg	gaacaatggg	acacttcctc	780
ctggcccgat	gtccaaaagg	ggaaactctg	acggtgggat	tcactgacag	taggaagatt	840
agtcaactcat	gtacgcaccc	atttcaccac	gacccctctg	tgataggctg	ggaaaaattc	900
cattcccgac	cgcagcacgg	taagagctta	ccttgccagca	cgtacgtgca	gagcaccgcc	960
gcaactacgy	aggagataga	ggtacacatg	ccccagaca	cccctgatcg	cacattaatg	1020
tcacaacagt	cgggcaacgt	aaagatcaaa	gtcaatggcc	agacggtgcy	gtacaagtgt	1080
aattgcggtg	gctcaaatga	aggactaaca	actacagaca	aagtgattaa	taactgcaag	1140
gttgatcaat	gtcatgcgcg	ggtcaccaat	cacaaaaagt	ggcagtataa	ctcccctctg	1200
gtccccgcta	atgctgaact	tggggaccga	aaaggaaaaa	ttcacatccc	gtttccgctg	1260
gcacatgtaa	catgcagggg	gcctaaagca	aggaacccca	ccgtgaccta	cgggaaaaac	1320
caagtcatca	tgtactgtta	tectgaccac	ccaacactcc	tgtctaccg	gaatatggga	1380
gaagaaccaa	actatcaaga	agagtgggtg	atgcataaga	aggaagtngt	gctaaccgtg	1440
ccgactgaag	ggctcgaggt	cacgtggggc	aacaacgagc	cgtataagta	ttggccgcag	1500
ttatctacaa	acgttacagc	ccatggccac	ccgcacgaga	taattctgta	ttattatgag	1560
ctgtacccca	ctatgactgt	agtgtttgtg	tcagtggcca	cgttcatact	cctgtcgatg	1620
gtgggtatgg	cagcggggat	gtgatgtgtg	gcacgaagca	gatgcataac	acgttatgaa	1680
ctgacaccag	gagctaccgt	ccctttctct	cttagcctaa	tatgctgcac	cagaacagct	1740
aaagcggcca	cataccaaga	ggctgcgata	tacctgtgga	acgagcagca	accttta	1797

FIGURA 13

atacccggtgc	acatgaagtc	cgacgcttgc	aagttcaccc	atgagaaaac	ggaggggtac	60
tacaactggc	accacggagc	agtacagtac	tcaggaggcc	ggttcaccat	cactacaggt	120
gctggcacaac	caggggacag	cggcagaccg	atcttcgaca	acaagggacg	cgtgggtggc	180
atagtctttag	gaggagctaa	tgaaggagcc	cgtacagccc	tctcgggtggt	gacctggaat	240
aaagacattg	tcaactaaaat	caaccccgag	ggggccgaag	agtggagctc	tgcctatccca	300
gttatgtgccc	tgttggcaca	caaccagctc	ccctgctccc	agcccccctg	caogccctgc	360
tgctacgaaa	aggaaccgga	ggaaacccta	cgcctgcttg	aggacaacgt	catgagacct	420
gggtactatc	agctgctaca	agcatcccta	acatgtcttc	cccacggcca	gcgacgcagc	480
accaaggaca	acttcaatgt	ctataaagcc	acaagaacct	acttagctca	ctgtcccgac	540
tgtggagaag	ggcactcgtg	ccatagtccc	gtagcactag	aacgcctcag	aaatgaagcg	600
acagacggga	cgtgaaaaat	ccaggtctcc	ttgcacaatcg	gaataaagac	ggatgacagc	660
cacgatttga	ccagctgctg	ttatatggac	aaccacatgc	cagcagacgc	agagagggcg	720
gggctatttg	taagaacatc	agcacctgtg	acgattactg	gaacaatggg	acacttcate	780
ctggcccgat	gtccaaaagg	ggaaaactctg	acgggtgggt	tcactgacag	taggaagatt	840
agtcactcat	gtacgcaccc	atttcaccac	gacccctctg	tgatagggtg	ggaaaaatcc	900
cattcccgac	cgcagcacgg	taaagagata	ccctgcagca	cgtacgtgca	gagcaaccgc	960
gcaactaccg	aggagctaga	ggtacacatg	ccccacagca	ccctgatcgc	cacatataatg	1020
tcacaacagt	cgggcaacgt	aaagatcaca	gtcaatggcc	agacgggtgcg	gtacaagtgt	1080
aattgcgggtg	gctcaaatga	aggactaaca	actacagaca	aagtgtattaa	taactgcaag	1140
gttgatcaat	gtcatgccgc	ggtcaccaat	cacaaaaagt	ggcagtataa	ctcccctctg	1200
gtcccgcgta	atgctgaact	tggggaccga	aaagyaaaaa	ttcacatccc	gtttccgctg	1260
gcaaatgtaa	catgcagggt	gcctaaagca	aggaacccca	ccgtgacgta	cgggaaaaac	1320
caagtcacat	tgtactgtta	tcctgaccac	ccaacactcc	tgtcctaccg	gaatatggga	1380
gaagaaccaa	actatcaaga	agagtgggtg	atgcataaga	aggaagtcgt	gctaaccgtg	1440
ccgactgaag	ggctcgaggt	cacgtggggc	aacaacgagc	cgtataagta	ttggccgcag	1500
ttatctacaa	acggtacagc	ccatggccac	cgcctgagga	taattctgtta	ttattatgag	1560
ctgtacccca	ctatgactgt	agtagttgtg	tcagtggcca	cgttcatact	cctgtcgatg	1620
gtgggtatgg	cagcggggat	gtgcattgtg	gcacgacgca	gatgcatacc	accgtatgaa	1680
ctgacaccag	gagctaccgt	ccctttccctg	cttagcctaa	tatgctgcat	cagaacagct	1740
aaagcggcca	cataccaaga	ggctgcgata	tacctgttga	acgagcagca	accttta	1797

FIGURA 14

gacaacttca	atgtctataa	agccacaaga	ccatacttag	ctcactgtcc	cgactgtgga	60
gaagggcact	cgtgccatag	tcccgtagca	ctagaacgca	tcagaaatga	agcgacagac	120
gggacgctga	aaatccaggt	ctccttgcaa	atcggaataa	agacggatga	cagccacgat	180
tggaccaagc	tgcgttatat	ggacaaccac	atgccagcag	acgcagagag	ggcggggcta	240
tttctaagaa	catcagcacc	gtgtacgatt	actggaaaca	tgggacactt	catcctggcc	300
cgatgtccaa	aaggggaaac	tctgacggtg	ggattcactg	acagtaggaa	gattagtcac	360
tcattgtacgc	accattttca	ccacgacctt	cctgtgatag	gtcgggaaaa	attccattcc	420
cgaccgcagc	acggtaaaga	gtacaccttc	agcacgtacg	tgcagagcac	cgccgcaact	480
accgaggaga	tagaggtaca	catgccccca	gacacccttg	atcgacattt	aatgtcacia	540
cagtcocggca	acgtaaagat	cacagtcaat	ggccagacgg	tgcggtacaa	gtgtaattgc	600
ggtggctcaa	atgaaggact	aacaactaca	gacaaagtga	ttataaactg	caaggttgat	660
caatgtcatg	cgcgggtcac	caatcacaaa	aagtggcagt	ataactcccc	tctgggtccg	720
cgtatgtctg	aacttgggga	cggaaaagga	aaaatttaca	tcccggttcc	gctggcaaat	780
gtaacatgca	gggtgcctaa	agcaagggaac	cccaccgtga	cgtacgggaa	aaaccaagtc	840
atcatgtctac	tgtatcctga	ccacccaaca	ctcctgtcct	accggaatat	gggagaagaa	900
ccaaactatc	aagaagagtg	ggtgatgcac	aagaagggaag	togtgctaac	cgtgcagact	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	aaatccaggt	ctccttgcaa	atcggaataa	agacggatga	cagccacgat	180
tggaccaagc	tgcgttatat	ggacaaccac	atgccagcag	acgcagagag	ggcggggcta	240
tttctaagaa	catcagcacc	gtgtacgatt	actggaaaca	tgggacactt	catcctggcc	300
cgatgtccaa	aaggggaaac	tctgacggtg	ggattcactg	acagtaggaa	gattagtcac	360
tcattgtacgc	accattttca	ccacgacctt	cctgtgatag	gtcgggaaaa	attccattcc	420
cgaccgcagc	acggtaaaga	gtacaccttc	agcacgtacg	tgcagagcac	cgccgcaact	480
accgaggaga	tagaggtaca	catgccccca	gacacccttg	atcgacattt	aatgtcacia	540
cagtcocggca	acgtaaagat	cacagtcaat	ggccagacgg	tgcggtacaa	gtgtaattgc	600
ggtggctcaa	atgaaggact	aacaactaca	gacaaagtga	ttataaactg	caaggttgat	660
caatgtcatg	cgcgggtcac	caatcacaaa	aagtggcagt	ataactcccc	tctgggtccg	720
cgtatgtctg	aacttgggga	cggaaaagga	aaaatttaca	tcccggttcc	gctggcaaat	780
gtaacatgca	gggtgcctaa	agcaagggaac	cccaccgtga	cgtacgggaa	aaaccaagtc	840
atcatgtctac	tgtatcctga	ccacccaaca	ctcctgtcct	accggaatat	gggagaagaa	900
ccaaactatc	aagaagagtg	ggtgatgcac	aagaagggaag	togtgctaac	cgtgcagact	960
gaagggctcg	aggtcacgtg	gggcaacaac	gagccgtata	agtattggcc	gcagttatct	1020
acaaacggta	cagcccatgg	ccaccgcgat	gagataattc	tgtattatta	tgagctgtac	1080
cccactatga	ct					1092

FIGURA 16

gacaaacttca	atgtctataa	agccacaaga	ccatacttag	ctcactgtcc	cgactgtgga	60
gaagggcact	cgtgccatag	tcccgtagca	ctagaacgca	tcagaaatga	agcgacagac	120
gggacgctga	aaatccaggt	ctccttgcaa	atcggaataa	agacggatga	cagccacgat	180
tggaccaagc	tgcgttatat	ggacaaccac	atgccagcag	acgcagagag	ggcggggcta	240
tttctaagaa	catcagcacc	gtgtacgatt	actggaaaca	tgggacactt	catcctggcc	300
cgatgtccaa	aaggggaaac	tctgacggtg	ggattcactg	acagtaggaa	gattagtcac	360
tcattgtacg	acccatttca	ccacgaacct	octgtgatag	gtcgggaaaa	attccattcc	420
cgaccgcagc	acggttaaga	gctaccttgc	agcacgtacg	tgcagagcac	cgccgcaact	480
accgaggaga	tagaggtaca	catgccccca	gacacccctg	atcgacattt	aatgtcaca	540
cagtccggca	acgtaaagat	cacagtcgat	ggccagacgg	tgcggtaaca	gtgtaattgc	600
ggtggctcaa	atgaaggact	aacaactaca	gacaaagtga	ttaataactg	caaggttgat	660
caatgtcatg	cgcgggtcac	caatcacaaa	aagtggcagt	ataactcccc	tctggtcccg	720
cgtaatgctg	aaattgggga	ccgaaaagga	aaaattcaca	tcccggttcc	gctggcaaat	780
gtaacatgca	gggtgcctaa	agcaaggaa	cccacccgtg	cgtacgggaa	aaaccaagtc	840
atcatgctac	tgtatcttga	ccacccaaca	ctcctgtcct	accgggaatat	gggagaagaa	900
ccaaactatc	aagaagagtg	ggtgatgcac	aagaaggaa	tctgtgtaac	cgtgccgact	960
gaagggctcg	aggtcacgtg	gggcaacaac	gagccgtata	agtattggcc	gcagttatct	1020
acaaacggta	cagcccatgg	ccacccgcac	gagataatcc	tgtattatta	tgagctgtac	1080
cccactatga	ct					1092

FIGURA 17

gacaaacttca	atgtctataa	agccacaaga	ccatacttag	ctcactgtcc	cgactgtgga	60
gaagggcact	cgtgccatag	tcccgtagca	ctagaacgca	tcagaaatga	agcgacagac	120
gggacgctga	aaatccaggt	ctccttgcaa	atcggaataa	agacggatga	cagccacgat	180
tggaccaagc	tgcgttatat	ggacaaccac	atgccagcag	acgcagagag	ggcggggcta	240
tttctaagaa	catcagcacc	gtgtacgatt	actggaaaca	tgggacactt	catcctggcc	300
cgatgtccaa	aaggggaaac	tctgacggtg	ggattcactg	acagtaggaa	gattagtcac	360
tcattgtacg	acccatttca	ccacgaacct	octgtgatag	gtcgggaaaa	attccattcc	420
cgaccgcagc	acggttaaga	gataccttgc	agcacgtacg	tgcagagcac	cgccgcaact	480
accgaggaga	tagaggtaca	catgccccca	gacacccctg	atcgacattt	aatgtcaca	540
cagtccggca	acgtaaagat	cacagtcgat	ggccagacgg	tgcggtaaca	gtgtaattgc	600
ggtggctcaa	atgaaggact	aacaactaca	gacaaagtga	ttaataactg	caaggttgat	660
caatgtcatg	cgcgggtcac	caatcacaaa	aagtggcagt	ataactcccc	tctggtcccg	720
cgtaatgctg	aaattgggga	ccgaaaagga	aaaattcaca	tcccggttcc	gctggcaaat	780
gtaacatgca	gggtgcctaa	agcaaggaa	cccacccgtg	cgtacgggaa	aaaccaagtc	840
atcatgctac	tgtatcttga	ccacccaaca	ctcctgtcct	accgggaatat	gggagaagaa	900
ccaaactatc	aagaagagtg	ggtgatgcac	aagaaggaa	tctgtgtaac	cgtgccgact	960
gaagggctcg	aggtcacgtg	gggcaacaac	gagccgtata	agtattggcc	gcagttatct	1020
acaaacggta	cagcccatgg	ccacccgcac	gagataatcc	tgtattatta	tgagctgtac	1080
cccactatga	ct					1092

FIGURA 18

IPVHMKSDAS	KPTHEKPEGY	YNWHHGAVQY	SGGRFTIPTG	AGKPGDSGRP	IFINKGRVVA	60
IVLGGANEGA	RTALSVVTWN	KDIVTKITPE	GAEWSLAIP	VMCLLANTTF	PCSQPPCTPC	120
CYKEPEETL	RMLEDNVMRP	GYYQLIQASL	TCSPHRQRS	TKDNPNVYKA	TRPYLAHCPD	180
CGEGHSCHSP	VALERIRNEA	TGGTLKIQVS	LQIGIKTDDS	HDWTKLRYMD	NHMPADAERA	240
GLFVRTSAPC	TITGTMGHFI	LARCPKGETL	TVGFDSRKI	SHSCTHPPFH	DPPVIGREKF	300
HSRPOHGKEL	PCSTYVQSTA	ATTEKISVHM	PPDTPDKTLM	SQQSGNVKIT	UNGQTVRYKC	360
NCGGSNEGLT	TIDEVINNCK	VDQCHAAVTN	HKKQYNSPL	VPRNAELGDR	KGKIHIPFPL	420
ANVTCRVFKA	RNPTVTYGKH	QVIMLLYPDH	PTLLSYRNMG	EEPNYQEEWV	MHKKEVVLTV	480
PTEGLEVTWG	NNEFYKYWPQ	LSTNGTANGH	PHEIILYYYE	LYPTMTVVVV	SVATFILLSM	540
VGMAAGMCMC	ARRRCITPYE	LTPGATVPFL	LSLICCIITA	KAATYQRAAI	YLNNEQQPL	599

FIGURA 19

IPVHMKSDAS	KPTHEKPEGY	YNWHHGAVQY	SGGRFTIPTG	AGKPGDSGRP	IFINKGRVVA	60
IVLGGANEGA	RTALSVVTWN	KDIVTKITPE	GAEWSLAIP	VMCLLANTTF	PCSQPPCTPC	120
CYKEPEETL	RMLEDNVMRP	GYYQLIQASL	TCSPHRQRS	TKDNPNVYKA	TRPYLAHCPD	180
CGEGHSCHSP	VALERIRNEA	TGGTLKIQVS	LQIGIKTDDS	HDWTKLRYMD	NHMPADAERA	240
GLFVRTSAPC	TITGTMGHFI	LARCPKGETL	TVGFDSRKI	SHSCTHPPFH	DPPVIGREKF	300
HSRPOHGKEL	PCSTYVQSTA	ATTEKISVHM	PPDTPDKTLM	SQQSGNVKIT	UNGQTVRYKC	360
NCGGSNEGLT	TIDEVINNCK	VDQCHAAVTN	HKKQYNSPL	VPRNAELGDR	KGKIHIPFPL	420
ANVTCRVFKA	RNPTVTYGKH	QVIMLLYPDH	PTLLSYRNMG	EEPNYQEEWV	MHKKEVVLTV	480
PTEGLEVTWG	NNEFYKYWPQ	LSTNGTANGH	PHEIILYYYE	LYPTMTVVVV	SVATFILLSM	540
VGMAAGMCMC	ARRRCITPYE	LTPGATVPFL	LSLICCIITA	KAATYQRAAI	YLNNEQQPL	599

FIGURA 20

IPVHMKSDAS	KPTHEKPEGY	YNWHHGAVQY	SGGRFTIPTG	AGKPGDSGRP	IFINKGRVVA	60
IVLGGANEGA	RTALSVVTWN	KDIVTKITPE	GAEWSLAIP	VMCLLANTTF	PCSQPPCTPC	120
CYKEPEETL	RMLEDNVMRP	GYYQLIQASL	TCSPHRQRS	TKDNPNVYKA	TRPYLAHCPD	180
CGEGHSCHSP	VALERIRNEA	TGGTLKIQVS	LQIGIKTDDS	HDWTKLRYMD	NHMPADAERA	240
GLFVRTSAPC	TITGTMGHFI	LARCPKGETL	TVGFDSRKI	SHSCTHPPFH	DPPVIGREKF	300
HSRPOHGKEL	PCSTYVQSTA	ATTEKISVHM	PPDTPDKTLM	SQQSGNVKIT	UNGQTVRYKC	360
NCGGSNEGLT	TIDEVINNCK	VDQCHAAVTN	HKKQYNSPL	VPRNAELGDR	KGKIHIPFPL	420
ANVTCRVFKA	RNPTVTYGKH	QVIMLLYPDH	PTLLSYRNMG	EEPNYQEEWV	MHKKEVVLTV	480
PTEGLEVTWG	NNEFYKYWPQ	LSTNGTANGH	PHEIILYYYE	LYPTMTVVVV	SVATFILLSM	540
VGMAAGMCMC	ARRRCITPYE	LTPGATVPFL	LSLICCIITA	KAATYQRAAI	YLNNEQQPL	599

FIGURA 21

IPVHMKSAS	KPTREKPEGY	YNWHNGAVQY	SGGRPTIFTG	AGKPGDSGRF	IFDNKGRVVA	60
IVLOGANEGA	RTALSVVTWN	KDIVTKITPE	GAENSLAIF	VMCLLANTTF	PCSQPPCTPC	120
CYEKEPEKTL	RMLEINVMRP	OYYQLLQASL	TCSPHQRRS	TKDNFNVYKA	TRPYLAHCPD	180
CGEGHSCHSP	VALERIRNEA	TDGTLKIQVS	LQIGIKTDDS	HDWTKLRVMD	NHMPADAERA	240
GLFVRTSAPC	TITGTMGHFI	LARCPKGETL	TVGFTDSKKI	SHSCTHPPHH	DPFVIGREKF	300
HSRPQNGKEI	PCSTYVQSTA	ATTEELVHM	EPDTPORTLM	SQSGNFVKIT	VNGQTVRYKC	360
NCGGSEGLT	TTDKVINMCK	VDQCHAAVTN	HKKMQYNEPL	VFRNAELGDR	KGKIHFPPFL	420
ANVTCRVPKA	RNPVTYGKN	QVIMLLYPDH	FTLLSYRMNG	EEPNYQSERV	MEKKEVVLTV	480
PTEGLEVTWG	NNFPYKYWPQ	LSNNGTANGH	EHEILYYE	LYPTMTVVVV	SVATPILLSM	540
VGMAAGMCMC	ARRRCITFYE	LTPGATVPFL	LSLICCIITA	KAATYQEAAT	YLNNEQQPL	599

FIGURA 22

DNFNVYKATR	PYLAHCPDCG	EGHSCHSPVA	LERIRNEATD	GTLKIQVSLQ	IGIKTDDSHD	60
WTKLRVMDNH	MPADAERAGL	FVRTSAPCTI	TGTMGHFILA	RCPKGETLTV	GFTDSKKISH	120
SCTHPPHNDP	PVIGREKPHS	RPQHGKELPC	STYVQSTAAT	TEELVHMPP	DTPORTLMSQ	180
QSGNVKITVN	GQTVRYKCNC	GGSEGLTTI	DKVINMCKVD	QCHAAVTNKK	KWQYNSFLVP	240
RNAELGDRKG	KIHIPFPLAN	VTCRVPKARN	PTVTYGNQV	IMLLYPDHPT	LLSYRMNGEE	300
PNYQSEWVMH	KKEVVLTVPT	EGLEVTWGNH	EPYKYWPQLS	TNGTANGKPH	SIILYYVELY	360
PTMT						364

FIGURA 23

DNFNVYKATR	PYLAHCPDCG	EGHSCHSPVA	LERIRNEATD	GTLKIQVSLQ	IGIKTDDSHD	60
WTKLRVMDNH	MPADAERAGL	FVRTSAPCTI	TGTMGHFILA	RCPKGETLTV	GFTDSKKISH	120
SCTHPPHNDP	PVIGREKPHS	RPQHGKELPC	STYVQSTAAT	TEELVHMPP	DTPORTLMSQ	180
QSGNVKITVN	GQTVRYKCNC	GGSEGLTTI	DKVINMCKVD	QCHAAVTNKK	KWQYNSFLVP	240
RNAELGDRKG	KIHIPFPLAN	VTCRVPKARN	PTVTYGNQV	IMLLYPDHPT	LLSYRMNGEE	300
PNYQSEWVMH	KKEVVLTVPT	EGLEVTWGNH	EPYKYWPQLS	TNGTANGKPH	SIILYYVELY	360
PTMT						364

FIGURA 24

DNFNVYKATR	PYLACPCDCG	BGHSCHSPVA	LERIRNEATD	GTLKIQVSLQ	IGIKTDQSHD	60
WTKLRVMDNH	MPADAERAGL	FVRTSAPCTI	TGTMGRFILA	RCPEGETLTV	GFTDSRKISH	120
SCTHPPHHDP	PVIGREKFHS	RPQHGKELPC	STYVQSTAA	TEEIEVHMPP	DTPORTLMSQ	180
QSGNVKITVN	GQTVRYKCNC	GGSEGLTIT	DKVINCKVD	QCHAAVTNHK	KWQVNSPLVP	240
RNAELGDRKG	KIHIPFELAN	VTCRVFKARN	PTVTYGNQV	INLLYPDHPT	LLSYRNMSEE	300
PNYQEEWVMH	KKEVVLTVPT	EGLEVTWGNH	EPYKYNPQLS	TNGTANGHPH	EIILYYEELY	360
PTMT						364

FIGURA 25

DNFNVYKATR	PYLACPCDCG	BGHSCHSPVA	LERIRNEATD	GTLKIQVSLQ	IGIKTDQSHD	60
WTKLRVMDNH	MPADAERAGL	FVRTSAPCTI	TGTMGRFILA	RCPEGETLTV	GFTDSRKISH	120
SCTHPPHHDP	PVIGREKFHS	RPQHGKEIPC	STYVQSTAA	TEEIEVHMPP	DTPORTLMSQ	180
QSGNVKITVN	GQTVRYKCNC	GGSEGLTIT	DKVINCKVD	QCHAAVTNHK	KWQVNSPLVP	240
RNAELGDRKG	KIHIPFELAN	VTCRVFKARN	PTVTYGNQV	INLLYPDHPT	LLSYRNMSEE	300
PNYQEEWVMH	KKEVVLTVPT	EGLEVTWGNH	EPYKYWPQLS	TNGTANGHPH	EIILYYEELY	360
PTMT						364

FIGURA 26

A

			10	20	30	40	50	60
Re95115_R1B1	11357	TATAGETCAAGG-GGCTACGTC-CACTCCCTGAACTACTACAAATATACAAATC-ACATAAAT						
Re95115_R1B2	11426CGGAT.....TC.....						
Re95115_R1B3	11542	AG...T.....TAA.....C.T.....T.A.....						
Re95115_R1B4	11598	.C.....TAT.....						
Re95115_R1B5	11571CGGAT.....T.....ATT.A.....						
Re95115_R1B6	11607	AG...T.....TAA.....C.T.....C.T.A.....						
Re95115_R1B7	11625	AT.....TA.....C.....A.C.A.....						
Re95115_R1B8	11541TATT.....C.....A.....C.....						
Re95115_R1B9	11638	AG...T.....AA.....C.T.....G.T.A.....						
Re95115_R1B10	4657	AG...T.....TAA.....C.T.....C.T.A.....						
Re95115_R1B11	4602CT.GAT.....A.....T.....T.....ATA.....G.....						
Re95115_R1B12	4606	ACAT.T.....T.....TAA.....T.....C.T.....T.A.....G.....						

B

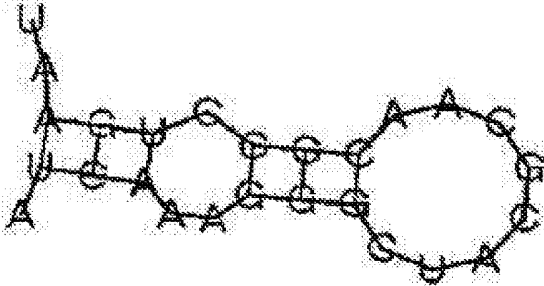


FIGURA 27

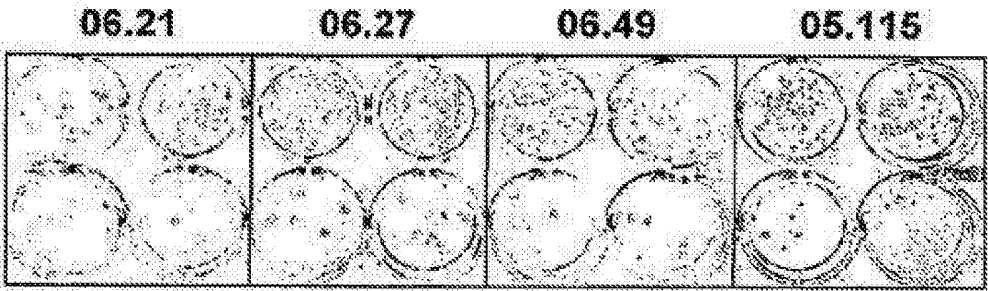


FIGURA 28

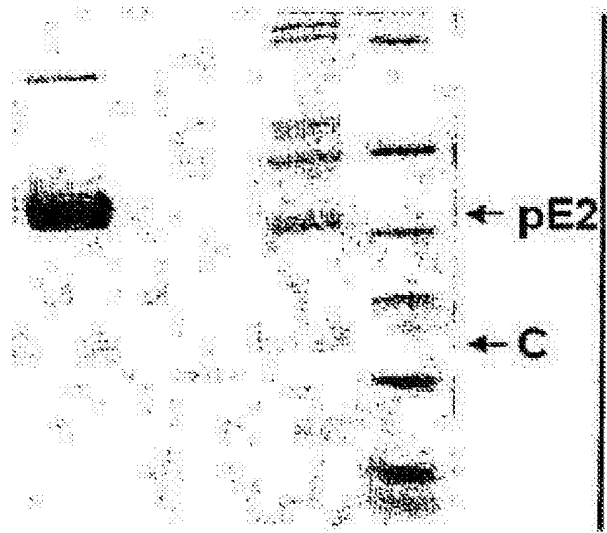


FIGURA 29

Estirpes de CHIKV

06-27	GACACCTTCGAATGTCCTATAAAGCCCAAGACCAATCTTAACTCTCTCTGTCGGC
06-49	GACACCTTCGAATGTCCTATAAAGCCCAAGACCAATCTTAACTCTCTCTGTCGGC
05-115	GACACCTTCGAATGTCCTATAAAGCCCAAGACCAATCTTAACTCTCTCTGTCGGC
06-21	GACACCTTCGAATGTCCTATAAAGCCCAAGACCAATCTTAACTCTCTCTGTCGGC
06-27	ACTGTGGGAAAGGGGCTGCTGCTGCTAGTCCGGTAGGCTAGACGCGATCAGAAATGAAG
06-49	ACTGTGGGAAAGGGGCTGCTGCTGCTAGTCCGGTAGGCTAGACGCGATCAGAAATGAAG
05-115	ACTGTGGGAAAGGGGCTGCTGCTGCTAGTCCGGTAGGCTAGACGCGATCAGAAATGAAG
06-21	ACTGTGGGAAAGGGGCTGCTGCTGCTAGTCCGGTAGGCTAGACGCGATCAGAAATGAAG
06-27	CGACAGACGGGACCGTGAATAATCCAGGCTCTCCTTCGAATCGAAATGAAGCGGATGACA
06-49	CGACAGACGGGACCGTGAATAATCCAGGCTCTCCTTCGAATCGAAATGAAGCGGATGACA
05-115	CGACAGACGGGACCGTGAATAATCCAGGCTCTCCTTCGAATCGAAATGAAGCGGATGACA
06-21	CGACAGACGGGACCGTGAATAATCCAGGCTCTCCTTCGAATCGAAATGAAGCGGATGACA
06-27	GCCACGATTCGACCAAGCTGCTGCTTATATGACACACCAAGGCGACGACGCGAGGAGGG
06-49	GCCACGATTCGACCAAGCTGCTGCTTATATGACACACCAAGGCGACGACGCGAGGAGGG
05-115	GCCACGATTCGACCAAGCTGCTGCTTATATGACACACCAAGGCGACGACGCGAGGAGGG
06-21	GCCACGATTCGACCAAGCTGCTGCTTATATGACACACCAAGGCGACGACGCGAGGAGGG
06-27	CGGCGCTATTTGTAAAGACATCGACACCTGTTACGATTAAGTACGACCAATGCGACACTTCA
06-49	CGGCGCTATTTGTAAAGACATCGACACCTGTTACGATTAAGTACGACCAATGCGACACTTCA
05-115	CGGCGCTATTTGTAAAGACATCGACACCTGTTACGATTAAGTACGACCAATGCGACACTTCA
06-21	CGGCGCTATTTGTAAAGACATCGACACCTGTTACGATTAAGTACGACCAATGCGACACTTCA
06-27	TCCTGGCCCGATTTTCAAAAGGGGAACTCTGACGGTGGATTCACGACACTAGGAGAA
06-49	TCCTGGCCCGATTTTCAAAAGGGGAACTCTGACGGTGGATTCACGACACTAGGAGAA
05-115	TCCTGGCCCGATTTTCAAAAGGGGAACTCTGACGGTGGATTCACGACACTAGGAGAA
06-21	TCCTGGCCCGATTTTCAAAAGGGGAACTCTGACGGTGGATTCACGACACTAGGAGAA
06-27	TTAATCACTCATTTGACGACCTCATTTACACAGGACCTTCCCTGTAATGGTGGGAAAT
06-49	TTAATCACTCATTTGACGACCTCATTTACACAGGACCTTCCCTGTAATGGTGGGAAAT
05-115	TTAATCACTCATTTGACGACCTCATTTACACAGGACCTTCCCTGTAATGGTGGGAAAT
06-21	TTAATCACTCATTTGACGACCTCATTTACACAGGACCTTCCCTGTAATGGTGGGAAAT
06-27	TCCATTCCTCAACCGGACGACCTTAAGAGCTACCTTCAGACACTACCTGCGAGGACCG
06-49	TCCATTCCTCAACCGGACGACCTTAAGAGCTACCTTCAGACACTACCTGCGAGGACCG
05-115	TCCATTCCTCAACCGGACGACCTTAAGAGCTACCTTCAGACACTACCTGCGAGGACCG
06-21	TCCATTCCTCAACCGGACGACCTTAAGAGCTACCTTCAGACACTACCTGCGAGGACCG
06-27	CCGCAACCTACCGAGGAGATAGAGGTACACATGCCCCAGACACCTGATTCACATTTAA
06-49	CCGCAACCTACCGAGGAGATAGAGGTACACATGCCCCAGACACCTGATTCACATTTAA
05-115	CCGCAACCTACCGAGGAGATAGAGGTACACATGCCCCAGACACCTGATTCACATTTAA
06-21	CCGCAACCTACCGAGGAGATAGAGGTACACATGCCCCAGACACCTGATTCACATTTAA
06-27	TGTACACACACTCCGCGACGCTAAGATCACACTCAATGGCCAGACGGTTCGGTACAGT
06-49	TGTACACACACTCCGCGACGCTAAGATCACACTCAATGGCCAGACGGTTCGGTACAGT
05-115	TGTACACACACTCCGCGACGCTAAGATCACACTCAATGGCCAGACGGTTCGGTACAGT
06-21	TGTACACACACTCCGCGACGCTAAGATCACACTCAATGGCCAGACGGTTCGGTACAGT

06-27	GTATTTCGGGTGGCTCAATGAAAGGACTACAACTACAGCAAGTGAATTAATCTACTGCA
06-49	GTAAATTCGGGTGGCTCAATGAAAGGACTACAACTACAGCAAGTGAATTAATCTACTGCA
05-115	GTAAATTCGGGTGGCTCAATGAAAGGACTACAACTACAGCAAGTGAATTAATCTACTGCA
06-21	GTAAATTCGGGTGGCTCAATGAAAGGACTACAACTACAGCAAGTGAATTAATCTACTGCA
06-27	AGGTTGAGCAATGTCCTTCGCGCGGTGACCAATGCAAAAGTGTGCAATTAATCTACTGCA
06-49	AGGTTGAGCAATGTCCTTCGCGCGGTGACCAATGCAAAAGTGTGCAATTAATCTACTGCA
05-115	AGGTTGAGCAATGTCCTTCGCGCGGTGACCAATGCAAAAGTGTGCAATTAATCTACTGCA
06-21	AGGTTGAGCAATGTCCTTCGCGCGGTGACCAATGCAAAAGTGTGCAATTAATCTACTGCA
06-27	TGCTCCCGGCTTAAGGCTGAACTTGGGGAACGAAAGGAAATTTGACATCCCGGTTTCGGG
06-49	TGCTCCCGGCTTAAGGCTGAACTTGGGGAACGAAAGGAAATTTGACATCCCGGTTTCGGG
05-115	TGCTCCCGGCTTAAGGCTGAACTTGGGGAACGAAAGGAAATTTGACATCCCGGTTTCGGG
06-21	TGCTCCCGGCTTAAGGCTGAACTTGGGGAACGAAAGGAAATTTGACATCCCGGTTTCGGG
06-27	TGGCAATGTTAACTGTCAGGCTGCTTAAACCAAGGAACCCGACCGTATCGTACCGGAAAG
06-49	TGGCAATGTTAACTGTCAGGCTGCTTAAACCAAGGAACCCGACCGTATCGTACCGGAAAG
05-115	TGGCAATGTTAACTGTCAGGCTGCTTAAACCAAGGAACCCGACCGTATCGTACCGGAAAG
06-21	TGGCAATGTTAACTGTCAGGCTGCTTAAACCAAGGAACCCGACCGTATCGTACCGGAAAG
06-27	ACCAAGTTCATCTACTGCTATCTATCTTACCCACCAAGCACTGCTGCTGCTACCGGAAATG
06-49	ACCAAGTTCATCTACTGCTATCTATCTTACCCACCAAGCACTGCTGCTGCTACCGGAAATG
05-115	ACCAAGTTCATCTACTGCTATCTATCTTACCCACCAAGCACTGCTGCTGCTACCGGAAATG
06-21	ACCAAGTTCATCTACTGCTATCTATCTTACCCACCAAGCACTGCTGCTGCTACCGGAAATG
06-27	GGAAGGAACCAACATACCAAGGAGCTGCTGCTGCTGCTATGAAAGGAGTGGTGGTATCCG
06-49	GGAAGGAACCAACATACCAAGGAGCTGCTGCTGCTGCTATGAAAGGAGTGGTGGTATCCG
05-115	GGAAGGAACCAACATACCAAGGAGCTGCTGCTGCTGCTATGAAAGGAGTGGTGGTATCCG
06-21	GGAAGGAACCAACATACCAAGGAGCTGCTGCTGCTGCTATGAAAGGAGTGGTGGTATCCG
06-27	TGCGGCTGTAAGGCTGCGAGCTACCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTG
06-49	TGCGGCTGTAAGGCTGCGAGCTACCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTG
05-115	TGCGGCTGTAAGGCTGCGAGCTACCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTG
06-21	TGCGGCTGTAAGGCTGCGAGCTACCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTG
06-27	AGTTATGCTAAGGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTG
06-49	AGTTATGCTAAGGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTG
05-115	AGTTATGCTAAGGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTG
06-21	AGTTATGCTAAGGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTG
06-27	AGCTTATGCTAAGGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTG
06-49	AGCTTATGCTAAGGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTG
05-115	AGCTTATGCTAAGGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTG
06-21	AGCTTATGCTAAGGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTG

FIGURA 31

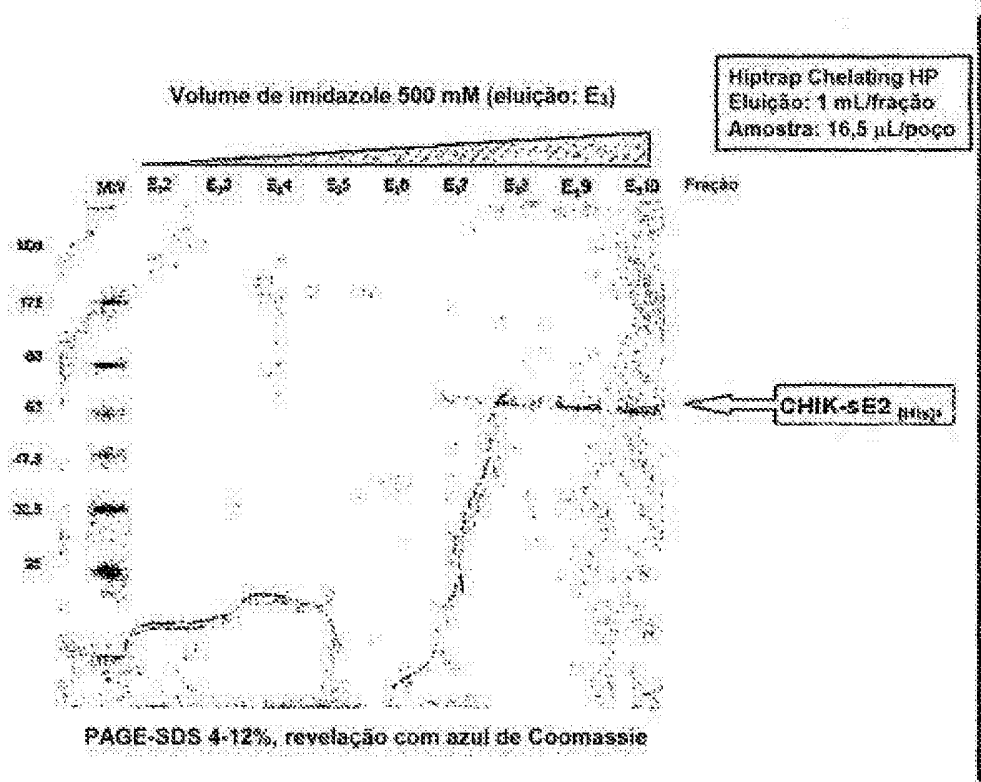


FIGURA 32

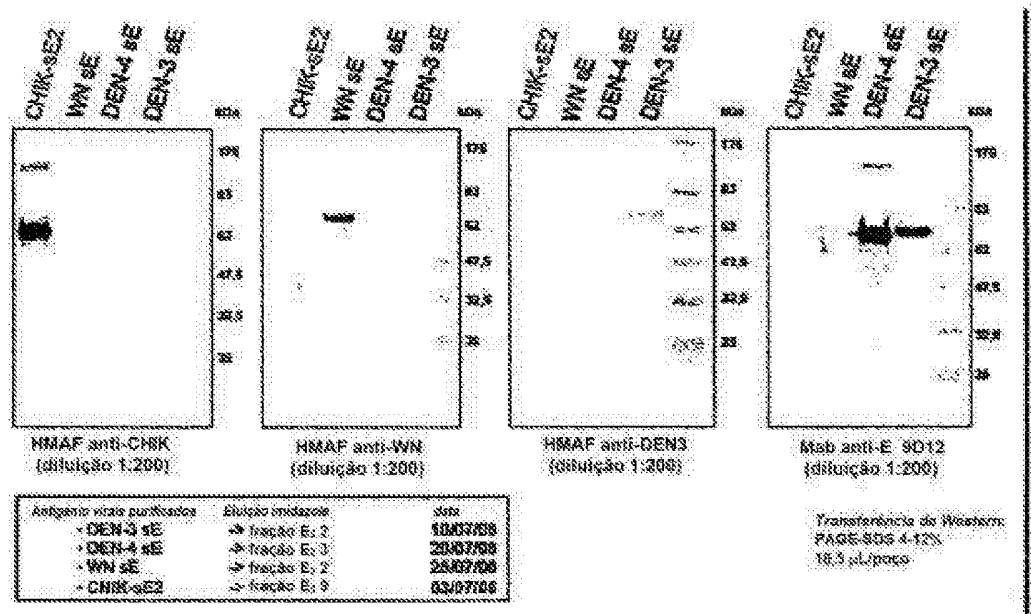


FIGURA 33

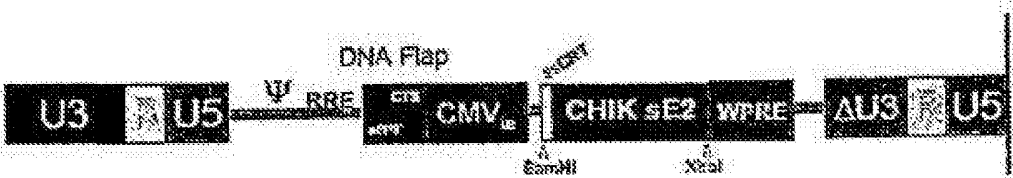


FIGURA 35

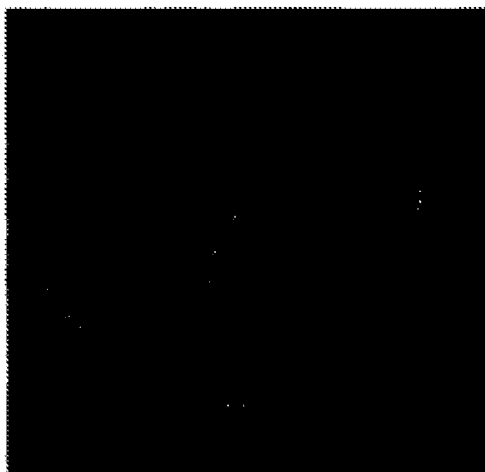


FIGURA 36

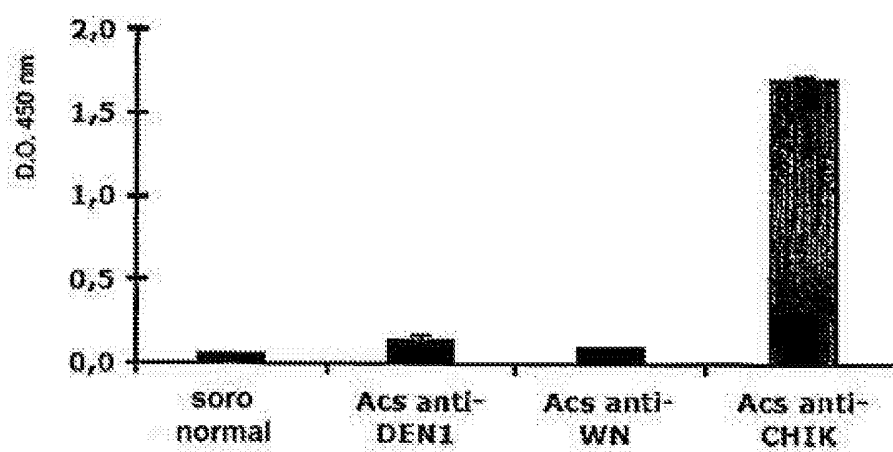


FIGURA 37

MEFIPTQTFY	NHRYQSRPWT	PRPTICVIRP	RPRPQRQAGQ	LAQLISAVNK	LTMRAVPQOK	60
FRNRKKNKKQ	KQKQOAPQNN	YNQKKQPPPK	KPAQKKKKPG	RRERMCMKIE	NQCIFEVKHE	120
GKVTGYACLV	GCKVMKPAHV	KSTIDNRDIA	KLAFKRSSEKY	DLECAQIPVH	MKSDASKFTH	180
EEPEGYVNWK	HGAVQVSGGR	FTIPTGAGKP	GDSGRPIFDN	KGRVVAIVLG	GANEQARTAL	240
SVVTWNKDIV	TKITPEGAEK	WSLAIPVMCL	LANTTFPCSQ	PFCIPCCYEK	EPEETLRMLE	300
DNVMRPGYYQ	LLQASLTCSP	HRQSRSTKEN	ENVYKATRPY	LAHCPDCCEG	HSCHSPVALE	360
RIRNEATDGT	LKIQVSLQIG	IGTDDSHDWT	KLRVMDNHIP	ADAGRAGLEV	RTSAPCTITO	420
TMGHFILARC	PRGETLTVGF	TDSRKISHSC	THPFHNSPVV	IGREKPHSRP	QHGKELPCST	480
YVQENRATAE	EIEVHKPPDT	PRTLLSQQS	SNVKITVNGR	TVRYKNCQGG	SNEGLITIDE	540
VINNCKVDQC	HAAVINHKKN	QYNSFLVPRN	AELGDEKSKI	HIFFPLANVT	CMVFKARNPT	600
VTYGNQOVIM	LLYPDNPTLL	SYRSMGSEPN	YQENWVINKK	EVVLTVPTEG	LEVTVGNNEP	660
YKYWPQLSAN	GTANGHPHEI	ILYYELYPT	MTVVVVEVAS	FILLSMVGMA	VGMCMCARRE	720
CITPYELTPG	ATVPFLLSLI	CCIRTAKAAT	VQEAADVLRN	EQQELFWLQA	LIPLAALIVL	780
CNCLRLLPCC	CKTLAFLAVM	SIGANTVSAY	ENVTVIPNTV	GVPYKTLNRR	PGYSPMVLEN	840
ELLSVILEPT	LSLDVITCEY	KTVIEPFPYK	CCGTAECKDE	NLPDYSCKVF	TGVYFFMNGG	900
AYCFDAENT	QLSEARVEKS	ESCKTEFASA	YRANTASASA	KLRVLYQGNV	ITVTAYANGD	960
KAVTVKDAKF	IVGPMESAWT	PFDNKIVVYK	GDVYNMDYFP	FGAGRPGQFG	DIGSRTPEEK	1020
DVYANTQLVL	QRPAAGTVHV	PYSQAPSGFK	YWLKERGASL	QHTAPFGCOI	ATNPVRAMNC	1080
AVGNMPSID	IEDAATRVV	DAPSLTDMSC	EVPACTHSSD	FGGVATIKYA	VSKXGKCAVH	1140
SKYNAVTIKK	ARIEVEGNSQ	LQISFSTALA	SAEPRVQVCS	TQVHCAARCH	PPEDHIVNYP	1200
ASHTTLGVQD	ISATAMSWVQ	KITGGVGLVW	AVAALILIVV	LCVSPSRH		1248

FIGURA 38

MEFIPTQTFY	NRRYQPRPWT	PRPTIQVIRP	RPRPQRQAGQ	LAQLISAVNK	LTMRAVPQQK	60
PRNRNRKQKQ	KQKQCAPQNN	TNQRKQFPKX	KPAQKKEKPG	RRERMCMKIE	NDCIFEVKHE	120
GKVTGYACL	GDKVMKPAHV	KGTIDNADLA	KLAPKRSSKY	DLECAQIPVH	MKSDASKPTH	180
EKPEGYNNH	HGAVQYSQGE	FTIPTGACKP	GDSGRPIFDN	KGRVVAIVLG	GANEQARTAL	240
GVVTWKKIV	TKITPEGASE	WSLAIPVMCL	LANTTFPCSQ	PFCTPCCYEK	EFERTLEMLE	300
DNVNRPGYYQ	LLQASLTCSP	HRQRSTKIN	FNVIKATRPY	LAHCPDCGEG	HSCHSPVALE	360
RIRNEATDGT	LKIQVSLQIG	IKTDDSHDWT	KLRIMDNHMP	ADAERAGLFV	RTSAPCTITG	420
TMGHFIARC	PRGETLTGCF	TDSRKISHSC	TNPFHHDDPV	IGREKPHSRP	QHGKELPCST	480
YVQSTAAITE	EIEVHMPPDT	PORTLMSQQS	GNVKITVNGQ	TVRYKCNCGG	SNBSLTITDK	540
VINNCKVDQC	HAAVTNHKKW	QYNEPLVPHN	AELEGDRKGI	HIPFPLANVT	CRVPKARNPT	600
VTYGNQVIM	LLYEDHFTLL	SYENMGSEPN	YQEWVMHKK	EVVLTVPTEG	LEVTVGNNEP	660
YKYWPQLSTN	GTANGHPHEI	ILYYVELYPT	MTVVVVSVAI	FILLSMVOMA	AGMCMCARRR	720
CITPYELTFG	ATVEFLLSLI	CCIRTAKAAT	YQEAATYLWN	EQQPLFWLQA	LIPLAALIVL	780
CNCLRLPCC	CKTLAPLAVN	SVGAHTVSAY	ERVTVIENTV	GVFYKTLVNR	PGYSPMWLEM	840
ELLSVTLEPT	LSLDYITCEY	KTVIPSPYVK	CCGTABCKDK	NLPDYSCKVF	TGVYPFMWGG	900
AYCFCDABNT	QLSEAHVEKS	ESCKTEPASA	YRANTASASA	KLRVLYQGMN	ITVTAYANGD	960
HAVTVKDAKF	IVGEMSSANT	PFINKIVVYK	GDVYNMIDYP	PGAGRPGQFG	DIQSRTPESK	1020
DVYANTQJVL	QRPAAGTVHV	PYSQAPSGFK	YWLKRGASL	QHTAPFGCQI	ATNPVRAVNC	1080
AVGNMPSID	IPRAAPTRVV	DAPSLTDMSC	EVFACHTSSD	PGGVATIKYA	ASKKGCACVH	1140
SMINAVTIRE	AKIEVEGNSQ	LQISFSTALA	SABTRVQVCS	TQVHCAAECH	PPKDHIVNYP	1200
ASNTTLGVQD	ISATAMSWVQ	KITGGVGLVV	AVAAALILIV	LCVSFSRH		1248

FIGURA 39

MEFIPTQTFY	NRRYQPRPWT	PRPTIQVIRP	RPRPQRQAGQ	LAQLISAVNK	LTMRAVPQQK	60
PRNRNRKQKQ	KQKQCAPQNN	TNQRKQFPKX	KPAQKKEKPG	RRERMCMKIE	NDCIFEVKHE	120
GKVTGYACL	GDKVMKPAHV	KGTIDNADLA	KLAPKRSSKY	DLECAQIPVH	MESDASKPTH	180
EKPEGYNNH	HGAVQYSQGE	FTIPTGACKP	GDSGRPIFDN	KGRVVAIVLG	GANEQARTAL	240
GVVTWKKIV	TKITPEGASE	WSLAIPVMCL	LANTTFPCSQ	PFCTPCCYEK	EFERTLEMLE	300
DNVNRPGYYQ	LLQASLTCSP	HRQRSTKIN	FNVIKATRPY	LAHCPDCGEG	HSCHSPVALE	360
RIRNEATDGT	LKIQVSLQIG	IKTDDSHDWT	KLRIMDNHMP	ADAERAGLFV	RTSAPCTITG	420
TMGHFIARC	PRGETLTGCF	TDSRKISHSC	TNPFHHDDPV	IGREKPHSRP	RHGKELPCST	480
YVQSTAAITE	EIEVHMPPDT	PORTLMSQQS	GNVKITVNGQ	TVRYKCNCGG	SNBSLTITDK	540
VINNCKVDQC	HAAVTNHKKW	QYNEPLVPHN	AELEGDRKGI	HIPFPLANVT	CRVPKARNPT	600
VTYGNQVIM	LLYEDHFTLL	SYENMGSEPN	YQEWVMHKK	EVVLTVPTEG	LEVTVGNNEP	660
YKYWPQLSTN	GTANGHPHEI	ILYYVELYPT	MTVVVVSVAI	FILLSMVOMA	AGMCMCARRR	720
CITPYELTFG	ATVEFLLSLI	CCIRTAKAAT	YQEAATYLWN	EQQPLFWLQA	LIPLAALIVL	780
CNCLRLPCC	CKTLAPLAVN	SVGAHTVSAY	ERVTVIENTV	GVFYKTLVNR	PGYSPMWLEM	840
ELLSVTLEPT	LSLDYITCEY	KTVIPSPYVK	CCGTABCKDK	NLPDYSCKVF	TGVYPFMWGG	900
AYCFCDABNT	QLSEAHVEKS	ESCKTEPASA	YRANTASASA	KLRVLYQGMN	ITVTAYANGD	960
HAVTVKDAKF	IVGEMSSANT	PFINKIVVYK	GDVYNMIDYP	PGAGRPGQFG	DIQSRTPESK	1020
DVYANTQJVL	QRPAAGTVHV	PYSQAPSGFK	YWLKRGASL	QHTAPFGCQI	ATNPVRAVNC	1080
AVGNMPSID	IPRAAPTRVV	DAPSLTDMSC	EVFACHTSSD	PGGVATIKYA	ASKKGCACVH	1140
SMINAVTIRE	AKIEVEGNSQ	LQISFSTALA	SABTRVQVCS	TQVHCAAECH	PPKDHIVNYP	1200
ASNTTLGVQD	ISATAMSWVQ	KITGGVGLVV	AVAAALILIV	LCVSFSRH		1248

FIGURA 40

MEPIPTQTTFY	NRRYQPRPWT	PEPTIQVIRP	RERPDQRQAGQ	LAQLISAVNK	LITRAVPQOK	60
PRRRNRKMKKQ	KKQQAAPQNN	TRCKKQPPPK	KPAQKKKKPG	RRERMCMKIE	NDCIFEVWHE	120
GRVTGYACLV	GDKVMKPAHV	KGTIDNADLA	KLAFKRSSKY	DLECAQIPVH	MKSDASKPTH	180
EKPEGYNNWH	HGAVQYSQGR	FTIPTGAGKF	GDSGRPIFDN	KGRVVAIVLG	GANEGARTAL	240
SVVTWNRDIV	TKITPEGARE	WSLAIPVMCL	LANTTFPCSQ	PFCTPCCYK	EPRETLRMLE	300
DNVSRPGVYQ	LLQASLTCSP	HRQRRTKIN	FNVVKATRPY	LAHCFDCGEG	HSCHSPVALE	360
RIRNEATDGT	LKIQVSLQIG	IKTDDSHDWT	KLRYMDNRMF	ADAERAGLFV	RTSAPCTITG	420
TNGHFIARC	PRGETLTVGF	TDSRKLSHSC	THPFHHPFV	IGREKPHSRP	QHGKELPCST	480
YVQSTAATTE	EIEVHMPPDT	PDRILMSQGS	GNVKITVNGQ	TVRYKCNCGG	SNEGTLTTDK	540
VINNCKVDQC	HAAVTNHKKW	QYNSPLVFRN	AELEGDRKKI	HIPFFLANVT	CRVPKARNPT	600
VTYGKNQVIM	LLYFDHPTLL	SYRNMGEEN	YQREWVMHKK	EVVLTVPTEG	LEVTVGNMNEP	660
YKYNFQLSTN	GTANGHPHEI	ILYYYELYPT	MTVVVSVSAT	FILLEVMGMA	AGNMCARRR	720
CITPYELTFG	ATVPFLLSLI	CCIRTAKAAT	YQRAAIYLNW	EQQPLFWLQA	LIPLAALIVL	780
CNCLRLPPCC	CKTLAFLAVM	SVGAHTVSAY	EHVTIPINTV	GVPYKTLVNR	PGYSPMVLN	840
ELLSVTLEPT	LSLDYITCEY	KTVIFSPYVK	CCGTAECKDK	NLEFDYCKVF	TGVYPMWGG	900
AYCFCDASNT	QLSEAHVEKS	ESCKTEFASA	YRAHTASASA	KLRVLYQGNW	ITVTAYANGD	960
HAVTVKDAKF	IVGPMSSANT	PFINKIIVYK	GDVYMDYPP	PGAGRPGQFG	DIQSRTPESK	1020
DVYANTQLVL	QRPAAGTVHV	PYSQAPSGFK	YWLKRGASL	QHTAPFGCQI	ATNPFVAVNC	1080
AVGNMPLSID	IPEAFTRVV	DAPSLTDMSC	EVPACTHSSD	PGGVAITKYA	ASKKRGCAVH	1140
SMTNAVITRE	AEIEVEGNSQ	LQISFSTALA	SAEPRVQVCS	TQVHCAABCH	PFKDHIVNYP	1200
ASHTTLGVQD	ISATAMSWVQ	KITGGVGLVW	AVAALILIVV	LCVSFSRH		1248

FIGURA 41

MEPIPTQTTFY	NRRYQPRPWT	PEPTIQVIRP	RERPDQRQAGQ	LAQLISAVNK	LITRAVPQOK	60
PRRRNRKMKKQ	KKQQAAPQNN	TRCKKQPPPK	KPAQKKKKPG	RRERMCMKIE	NDCIFEVWHE	120
GRVTGYACLV	GDKVMKPAHV	KGTIDNADLA	KLAFKRSSKY	DLECAQIPVH	MKSDASKPTH	180
EKPEGYNNWH	HGAVQYSQGR	FTIPTGAGKF	GDSGRPIFDN	KGRVVAIVLG	GANEGARTAL	240
SVVTWNRDIV	TKITPEGARE	WSLAIPVMCL	LANTTFPCSQ	PFCTPCCYK	EPRETLRMLE	300
DNVSRPGVYQ	LLQASLTCSP	HRQRRTKIN	FNVVKATRPY	LAHCFDCGEG	HSCHSPVALE	360
RIRNEATDGT	LKIQVSLQIG	IKTDDSHDWT	KLRYMDNRMF	ADAERAGLFV	RTSAPCTITG	420
TNGHFIARC	PRGETLTVGF	TDSRKLSHSC	THPFHHPFV	IGREKPHSRP	QHGKELPCST	480
YVQSTAATTE	EIEVHMPPDT	PDRILMSQGS	GNVKITVNGQ	TVRYKCNCGG	SNEGTLTTDK	540
VINNCKVDQC	HAAVTNHKKW	QYNSPLVFRN	AELEGDRKKI	HIPFFLANVT	CRVPKARNPT	600
VTYGKNQVIM	LLYFDHPTLL	SYRNMGEEN	YQREWVMHKK	EVVLTVPTEG	LEVTVGNMNEP	660
YKYNFQLSTN	GTANGHPHEI	ILYYYELYPT	MTVVVSVSAT	FILLEVMGMA	AGNMCARRR	720
CITPYELTFG	ATVPFLLSLI	CCIRTAKAAT	YQRAAIYLNW	EQQPLFWLQA	LIPLAALIVL	780
CNCLRLPPCC	CKTLAFLAVM	SVGAHTVSAY	EHVTIPINTV	GVPYKTLVNR	PGYSPMVLN	840
ELLSVTLEPT	LSLDYITCEY	KTVIFSPYVK	CCGTAECKDK	NLEFDYCKVF	TGVYPMWGG	900
AYCFCDASNT	QLSEAHVEKS	ESCKTEFASA	YRAHTASASA	KLRVLYQGNW	ITVTAYANGD	960
HAVTVKDAKF	IVGPMSSANT	PFINKIIVYK	GDVYMDYPP	PGAGRPGQFG	DIQSRTPESK	1020
DVYANTQLVL	QRPAAGTVHV	PYSQAPSGFK	YWLKRGASL	QHTAPFGCQI	ATNPFVAVNC	1080
AVGNMPLSID	IPEAFTRVV	DAPSLTDMSC	EVPACTHSSD	PGGVAITKYA	ASKKRGCAVH	1140
SMTNAVITRE	AEIEVEGNSQ	LQISFSTALA	SAEPRVQVCS	TQVHCAABCH	PFKDHIVNYP	1200
ASHTTLGVQD	ISATAMSWVQ	KITGGVGLVW	AVAALILIVV	LCVSFSRH		1248

FIGURA 42

MEFIPTQTFY	NRRYQPRFWT	PRPTIQVIRP	RPRPQRQAGQ	LAQLISAVNK	LTMRAVPQQK	60
PRRNRKNNKKQ	KQKQCAPQNN	TNQKKQPPFK	KPAQKKKKPG	RREZMCMKIE	NDCIFEVKHE	120
GKVTGYACLV	GDKVMKPAHV	KGTIDNADLA	KLAFKRSSKY	DLECAQIPVH	MKSDASKFTH	180
EKPEGYNNWH	HGAVQYSGGR	FTIFTGAGKP	GDSGRPIFDN	KGRVVAIVLG	GANEGARTAL	240
SVVTWNKDIV	TKITPEGAEK	WSLAIPVMCL	LANTIFPCSQ	PFCTPCCYEK	EPSTLRMLE	300
DNVMEPGYYQ	LIQASLTCSF	HRQRSTKDN	FNVYKATRPY	LAHCPCCGEG	HSCHSPVALE	360
RIRNEATDGT	LKIQVSLQIG	IKTDDSHDWT	KLRVMDNMMP	ADAERAGLPV	RTSAPCTING	420
TNGHFILARC	PKGETLTGOF	TDSRKISHSC	THPPHHDPPV	IGREKPHSER	QHKGELPCST	480
YVQSTAAATTE	EIEVHMPPDT	PDRTILMSQOS	GNVKITVNGQ	TVRYKCNCGG	SNBGLTTTDE	540
VINNCKVDQC	HAAVINHKW	QYNSPLVFRN	AKLGDRKGKI	HIPFPLANVT	CRVFKARNET	600
VTYGRNQVIM	LLYPTDHPILL	SYRNMGEERN	YQSEWVMHKK	EVVLTVPTEG	LEVWGNNEP	660
YKYWPQLSTN	GTANGHPHEI	ILYVVELYFT	MTVVVVSAT	FILLSMVGMA	AGMCMCARRR	720
CITPYELTPG	ATVPFLLSLI	CCIRTAKAAT	YQEAATYLNW	EQQPLFWLQA	LIFLAALIVL	780
CNCLRLLECC	CKTLAFLAVM	SVGANTVSAY	EHVTVIENTV	GVFYKTLVNR	PGYSPMVLEN	840
ELLSVTLRPT	LSLDYITCEY	KTVIPSPYVK	CCGTAECKDK	NLPDYSCKVF	TGVYFPWWGG	900
AYCPCDAENT	QISEAHVEKS	ESCKTEFASA	YRAHTASASA	KLEVLYQGNH	ITVTAYANGD	960
HAVTVKDAKF	IVGFMSSANT	PFDNKIVVYK	GDVYMDYPP	PGAGRPQQFG	DIQSRTPESK	1020
DVYANTQLVL	QRPVAGTVHV	FYSQAPSGFK	YWLKRGASL	QHTAPFGCQI	ATNPVRAVNC	1080
AVGNMPSID	IPERAFTRVV	DAPSLTMSK	EVPACTHSSD	FGGVAIKTYA	ASKKQKCAVH	1140
SNVNAVIRE	AEIEVEGNSQ	LQISFSTALA	SAEPRVQVCS	TQVHCAAECH	PPKDHIVNYP	1200
ASHTTLGVQD	ISATAMSWVQ	KITGGVGLVW	AVAALILIVV	LCVSFSRH		1248

FIGURA 43

MEFIPTQTFY	NRRYQPRFWT	PRPTIQVIRP	RPRPQRQAGQ	LAQLISAVNK	LTMRAVPQQK	60
PRRNRKNNKKQ	KQKQCAPQNN	TNQKKQPPFK	KPAQKKKKPG	RREZMCMKIE	NDCIFEVKHE	120
GKVTGYACLV	GDKVMKPAHV	KGTIDNADLA	KLAFKRSSKY	DLECAQIPVH	MKSDASKFTH	180
EKPEGYNNWH	HGAVQYSGGR	FTIFTGAGKP	GDSGRPIFDN	KGRVVAIVLG	GANEGARTAL	240
SVVTWNKDIV	TKITPEGAEK	WSLAIPVMCL	LANTIFPCSQ	PFCTPCCYEK	EPSTLRMLE	300
DNVMEPGYYQ	LIQASLTCSF	HRQRSTKDN	FNVYKATRPY	LAHCPCCGEG	HSCHSPVALE	360
RIRNEATDGT	LKIQVSLQIG	IKTDDSHDWT	KLRVMDNMMP	ADAERAGLPV	RTSAPCTING	420
TNGHFILARC	PKGETLTGOF	TDSRKISHSC	THPPHHDPPV	IGREKPHSER	QHKGELPCST	480
YVQSTAAATTE	EIEVHMPPDT	PDRTILMSQOS	GNVKITVNGQ	TVRYKCNCGG	SNBGLTTTDE	540
VINNCKVDQC	HAAVINHKW	QYNSPLVFRN	AKLGDRKGKI	HIPFPLANVT	CRVFKARNET	600
VTYGRNQVIM	LLYPTDHPILL	SYRNMGEERN	YQSEWVMHKK	EVVLTVPTEG	LEVWGNNEP	660
YKYWPQLSTN	GTANGHPHEI	ILYVVELYFT	MTVVVVSAT	FILLSMVGMA	AGMCMCARRR	720
CITPYELTPG	ATVPFLLSLI	CCIRTAKAAT	YQEAATYLNW	EQQPLFWLQA	LIFLAALIVL	780
CNCLRLLECC	CKTLAFLAVM	SVGANTVSAY	EHVTVIENTV	GVFYKTLVNR	PGYSPMVLEN	840
ELLSVTLRPT	LSLDYITCEY	KTVIPSPYVK	CCGTAECKDK	NLPDYSCKVF	TGVYFPWWGG	900
AYCPCDAENT	QISEAHVEKS	ESCKTEFASA	YRAHTASASA	KLEVLYQGNH	ITVTAYANGD	960
HAVTVKDAKF	IVGFMSSANT	PFDNKIVVYK	GDVYMDYPP	PGAGRPQQFG	DIQSRTPESK	1020
DVYANTQLVL	QRPVAGTVHV	FYSQAPSGFK	YWLKRGASL	QHTAPFGCQI	ATNPVRAVNC	1080
AVGNMPSID	IPERAFTRVV	DAPSLTMSK	EVPACTHSSD	FGGVAIKTYA	ASKKQKCAVH	1140
SNVNAVIRE	AEIEVEGNSQ	LQISFSTALA	SAEPRVQVCS	TQVHCAAECH	PPKDHIVNYP	1200
ASHTTLGVQD	ISATAMSWVQ	KITGGVGLVW	AVAALILIVV	LCVSFSRH		1248

FIGURA 44

MEPVYVEIDA	DSAFKLALQR	AYPMFEVEPR	QVTPNDRANA	RAFSLALAKL	IEQSIDPDST	60
ILDIGSAPAR	RMSDRKYNC	VCMRSADDP	ERLANYARKL	ASAAGKVLDR	NISGKIGDLQ	120
AMMAVPTTET	PTFCLHTDVS	CKQRADVAIY	QGVYAVHAPT	SLYHQAIKGV	RVAYWVGFDT	180
TPPMYNAMAG	AYPSYSTNWA	DEQVLKAYNI	GLCSTDLTSG	RRKLSIMRG	KRLKPCDRVL	240
PSVGSTLYPE	SRKLLKSWHL	PSVFHLKGL	SPTCRCDTVV	SCBGYVVKRI	TMSFGLYGKT	300
TSYAVTHHAD	GFLMCKYTDI	VDGERVSPSV	CTYVPATICD	QMTGILATEV	TPEDAQKLLV	360
GLNQRIYVNG	KTQRNINTMK	NYLLPVVACA	FKMAKBCRK	DNEDKLLGV	RERTLTCCCL	420
NAFKKQKTHI	VYKRPETQSI	QKVQAEFDSF	WVPSLWESGL	SIPLRTRIKW	LLSKVPKTEL	480
IPYSGDAREA	RDAEKEAEEE	REASLTREAL	PPLQAQEDV	QVEIDVEGLE	DRAGAGIET	540
PRGALKVIAQ	PTDHVVGEYL	VLSFQIVLRS	QKLSLIHALA	EQVKTCFHNG	RAGRYAVEAY	600
DGRVLVPSGY	ATSPEDFQSL	SSSATWVYNE	REPVRKRLHH	LAMHGPAINT	DEESVELVRA	660
ERTHEHYVD	VQRRCKCKE	EAAGLVLVGD	LTNPPYHEFA	YEGLKIRPAC	FYKIAVIGVF	720
GVPGSGKSAI	IRNLVTRQDL	VTSGKKENCQ	RITTDVMSQR	GLEISARTVD	SLILNGCNRP	780
VDLVLYDEAF	ACHSGTLAL	LALVRFQKQV	VLCGDFKQCG	PFNMQMKNV	YNNICTQVY	840
HKSISRCTL	PVTAIVSSHL	YEGIMRTINE	YMKPIVVDIT	GSTKRDPGDL	VLTCFRGWVK	900
QLQIDYRGYS	VMTAASQGL	TRKGVIAVRQ	KVNNFLYAS	TSENVVLLT	RTEGKLWNET	960
LSGDPNKTIL	QNPFGNFKA	TIKENEVEHA	SIMAGICSHQ	MTTDTFQWKA	NVCWAKSLVF	1020
ILETAGIKLN	DRQWSQIIQA	FREDKAYSE	VALNEICTEM	YGVDLDSGLE	SEPLVSVYYA	1080
DNHWENRPGG	KMGFNFEAA	SILERKYPFT	SGKWNIMQI	CVTTREIEDF	NPTTNIIPAN	1140
RRLPHSLVAE	HRPVKGERME	WLVNKINGSH	VLVSGGYNLA	LPTKRVTWVA	PLGVRGADYT	1200
YSLRLGLPAT	IGRYELVVIN	IHTPPRIHHY	QQCVDHAKKL	QMLGDSILKL	LKPGGSLILR	1260
AVGYADERTSE	KVICVLGRKF	RSSRALEKPC	VTSTNEMFEL	PSNPDNGRRN	PTTHVMENQL	1320
NAAFVGVQTR	AGCAPSYRVK	RMDIAKNDEE	CVVMAATRG	LEGDGVCKAV	YKWPESFKN	1380
SATPVGTAKT	VMEQYTPVIH	AVGPNYSNYS	ESGEGRELA	AYREVAKET	RLGVNSVATP	1440
LLSTGVYSGG	KDRLTQSLNH	LPTAMOSTIA	DVVTYCRDKE	WEKKISEAIO	MRTQVELLDE	1500
NISIDCQIVR	VHFDSSLAGR	KGYSTTEGAL	YSYLEGTRFH	QTAVDMARIN	TMWFQKTEAN	1560
EQVCLYALGE	SIESIROKCP	VDDADASSPP	KTVPCLCRYA	MTPERVITLR	MNHVTSIIVC	1620
SSPFLPKYKI	EGVQKVKCSK	VMLFDHNVPS	RVSFREYRSG	QSSAGEASTI	TSLTHSQFEL	1680
SVDGEILFVF	SULDADAPAL	SPALDDGATH	TLPSTTGNLA	AVSDWVMSTV	PVAPFRRRRG	1740
RNLTVICDER	EGNITPMASV	RFFRAELCPV	VQRTAETRET	AMSLQAFEST	ATEPNHFFIS	1800
PGASSEYPTPI	TFGDFNEGEI	ESLSSELLTF	GDFLGEVDD	LTDSDWSTCS	DTDELLDRA	1860
GGYIFSSDTG	PGNLQOKSVR	QSVLFVNILE	EVHEEKCYFP	KLDEAKEQLL	LKKLQESASM	1920
AMRSRYQGRK	VENMKAAITQ	RLKRGCRLYL	MSETPKVPTY	RTTYEAPVYS	PPINVLSPNF	1980
ESAVAACNEF	LARNYPTVSS	YQITDEYDAY	LDWVDSGESC	LDRATFNESK	LRSPKOHAY	2040
HAFSIRSAVF	SPFQNTLQNV	LAAATKRNCH	VTQMRELPTL	DSAVFWVECF	EKFACNQETW	2100
REFAASPIKI	TENLATYVT	KLKGFKAAL	FARTHNLLEL	QEVPMOREFTV	DMGRDVKYTF	2160
GTKNTEREPK	VQVIOAAEPL	ATAYLCSIHR	ELVERLNAV	LENVHTLFDM	SARDFDALIA	2220
AHPKPGDTVL	ETDIASFQXS	QDESLALTAL	MLLEDLVCH	SLLDLIEAEP	GEISSCHLPT	2280
GTRFXFGAMM	KSGMFLTLFV	NTLLNTTAS	RVLEDRLTKS	ACAAFIGEDN	IINGVVSDEL	2340
MRARCATWMM	MEVKTIIDAVV	SLKAPYFCGG	FTLHETVTGT	ACRVAOFLEK	LFKLKPLAA	2400
GDEQDEDRR	ALADEVIRMG	RTGLIDELEK	AVYSRYEVQG	ISVVVMSMAT	FASSRSNFEK	2460
LRFVITILYG	GPK					2473

FIGURA 45

MDPVYVOIDA	DSKFLKALQR	AYPMFEVEFR	CVTPMDHANA	RAFSLHLAIKL	IEQEIQPDST	60
ILDIGSAPAR	RMMSDKKYHC	VCMRSASDDP	ERLANYARKL	ASAAGKVLDK	NISGKIGDLQ	120
AYMAVVDDET	FTPCILHTDVS	CBQKADVAIV	QGVYAVHAPT	SLYHQAIKGV	RVAYWVGFDY	180
TPPMYNAMAC	AYPSYSTNWA	DEQVLKAKNI	CLCSTDLTES	RRGKLSIMEG	KKLAPCDRVL	240
PSVGSSTLYE	SRKLLKSWHL	PSVPHIKGKL	SFTCRCDTVV	SCRGYVVRRI	TNSPGLYKGT	300
TQYAVTHHAD	GFLMCKTTET	VDGERVSPSV	CTYVPATICD	QMTGILATEV	TPEDAQKLLV	360
GLNQRIVVNG	ETQKNTNTMK	NYLLFPVVAQ	FHKWAKBCEK	DMEDKILGV	RERTLTCCCL	420
WAPKQKTHY	VYKRBDTQSI	QKVAEPDSF	VVPSLWSSGL	SIPLRTRIKW	LLEKVPKTDL	480
TPYSGDAREE	RDAREKAESE	REASLTREAL	PFLQAQSDV	QVEIDVEGLE	DRAGAGLIET	540
PRGAIKVTAQ	PTDHVVGEYL	VLSFQTVLRS	QKLSLIHALA	EQVKTCTHNG	RAGRYAVEAY	600
DGRVLVPSGY	AISPEDFQSL	SESATMVYNE	REFWNPKLHH	IASHGPAINT	DEESYELVRA	660
ERTHEHYVD	VDQRACCKKE	EAAGLVLVGD	LTNPPYHEFA	YEGLKIRBAC	PYKIAVIGVF	720
GVPGSGKSAI	IKNLVTRQDL	VTSGKKNCCQ	EITTDVMSQR	GLEISARTVD	SILLNGCNRK	780
VDVLXVDEAF	ACHSGYLLAL	IALVRPQKQV	VLCGDPKQCG	PFMMSQMEVN	YNNICTQVY	840
HKSISRECTL	PVTAIVSSLI	YEGKMTTINE	YMKPIVDTT	GSTKPDPGDL	VLTCPFGWVK	900
QLQIDYRGYE	VMTAAASQGL	TRKSVYAVRQ	KVNNENPLYAS	TSEHVNVLIT	RTEGKLVWKT	960
LSGDFWIKTL	QNPFRGNFKA	TIKGEVEVHA	SIMAGICSHQ	MTPTDFQNK	NVCMAESLVP	1020
ILRTAGIKIL	DRQNSQIIQA	PKEDKAYSPE	VALNRICTRM	YGVLDLSSGL	SEPLVSVYYA	1080
DNRWDRPQG	KMFGFNPBAA	SILERKYPPT	KSKMNINKQI	CVTIRRIEDF	NPTTNIIPAN	1140
ERLEHSLVAE	HSPVGEGRME	WLVNKINGHH	VLLVSGYNLA	LPTKRVTVWA	PLGVRGADYT	1200
YNLKLGLPAT	LGRYDLVVIN	INTPFRINHY	QQCVDMAMKL	QMLGGDSLRL	LKPGGSELLR	1260
AYGYADRTSE	RVICVLGRKF	RSSRALKPFC	VTSTNEMFPL	FSMFDNGREN	PTTHVMNNQL	1320
NRAVVGQVTR	AGCAPSYRVK	RMDIARNDDE	CVVWAMNFRG	LPQDGVCKAV	YKKNFESPRN	1380
SATPVGTAKT	VMCGTYPVTH	AVGNTFSNYS	ESEGDRELA	AYREVAKEVT	RLGVNSVAIP	1440
ILSTGVYSGG	KDRLTQSLNH	LPTAMDSTDA	DVVIYCRDKE	WEKKISEATQ	MRTQVELLOR	1500
HISIDCDIVK	VHPDSSLAGE	KGYSTTEGAL	YSYLGSTRFH	QTAVIDMAEIH	TMWPKQTEAN	1560
EQVCLYALGE	SIESIRQKCP	VDDADASSPP	KTVPCLCRYA	MTPERVTRLR	MNHVTSIIVC	1620
SEPTLFPKYI	EGVQKVKCSK	VMLFTDINVS	HVSPREYRES	QESAQEAETI	TSLTHSQFEL	1680
SVDGEILPVP	PDLADADAPAL	EPALDDGATH	TLPSTTGRILA	AVSDWVMSTV	PVAPPRRRRG	1740
RNLTVTCDER	EGNITPMASV	RFPRALCPV	VQETAETROT	AMSLQAFST	ATEPNHFPIS	1800
PGASSETPEI	TPGDNEGRI	ESLSSELLTP	GDPLDGEVDD	LTDSDWSTCS	DTIDRELLDRA	1860
GGYIPSSDTG	PGHLQKESVR	QSVLPVNTLE	EVHBEKCYFP	KLDEAKEQLL	LKKLQESAGN	1920
NRSRYQSRK	VENMKAAITQ	RLKRGCRILY	MSSEPKVPTY	RTTYPAPVYS	PFIVVRLSHD	1980
ESAVAACNEF	LARNYPTVSS	YQITDEYDAY	LEMVDGSESC	LDRATFNPSK	LRSPYKCHAY	2040
HAPSTRSAVP	SPFQNTLQNV	LAAATKRNCH	VTQWRELPTL	DSAVFNVECF	KKFCACNQEW	2100
ERFAASPIRI	TTENLATYVT	KLKSPKAAAL	FAKHNNLLFL	QWVFNDRFTV	DMKREVKVTF	2160
GTNTEERPK	VQVIQAAEPL	ATAYLOGIHR	ELVRLNNAVL	LRNVHTLFDM	SAEDFDALIA	2220
AHFKPGDTVL	ETDIASFDSK	QDDSLALTAL	MELEDLGVNH	SILDLTEAAP	SEISSCHLPT	2280
GTRFKFGAMM	KSGMFLTLEV	NTLLNITIAS	RVLEDRILTKS	ACAAFTIGDN	ITHGVVBDEL	2340
NBARCATWEN	MEVKIIDAVV	SLKAFYFCGG	FTLHDTVTGT	ACKVADFLER	LFKLGEPLAA	2400
GDSQDEDRRR	ALADEVIRWQ	RTGLIDELER	AVYSRYEVQG	ISVVVMSMAT	FASSRSNFEK	2460
LRGPVITLYG	GPK					2473

FIGURA 46

MDFVYVTHHA	DSAFILKALQR	AYPMFEVEPH	QVTENDHANA	RAFSLHLAIKL	IQEIDDPDST	60
ILDIGSAPAR	RMSDRKXHC	VCPMSAEDP	ERLANYAREL	ASAAGKVLDK	NISGKIGDLO	120
AVMAVPTST	PTFCLHTDVS	CRQRAIVAIY	QDVYAVHAPT	SLYHQAIKGV	EVAYWVGFTT	180
TPPMYNAMAG	AYPSYSTINWA	DEQVLKAKNI	GLCSTDLTBO	RSGKLSIMRG	KKLKPCDRVL	240
FSVGSTLYPE	SRKLLKSNHL	FSVPHLKGGK	SFTCECDTVV	SCBGYVVKRI	TMSPGLYGKT	300
TSYAVTHHAD	GFLMCKTIDT	VDGERVSPSV	CTYVPATICD	QMTGILATEV	TPEDAQKLIV	360
GLNQRIWVNG	RTQRNTNTMK	NYLLPVVAQA	FSKWAKECRK	DMEDEKILGV	RERTLTCCCL	420
WAFKEQKTHT	VYKRPDTQSI	QKVQAEFDSF	VYFELWSSGL	SIPLRTRIKW	LLSKVPKTDL	480
IPYSGDAREA	RDARKEAREE	REARELTREAL	PFLQAQEDV	QVEIDVEGLE	DRAGAGIIST	540
PRGAIKVIAQ	PIDHVVGEYL	VLSFQTVLRS	QKLSLIHALA	EQVKICTHNG	EAGRYAVEAY	600
DGRVLVESSY	AISPEDPQSL	SESATMVVNE	REFVNRKLHN	IAMHGPAJNT	DERSVELVRA	660
ERTHEVYVD	VDQKCKCKE	EAGGLVLVGD	LAMPPYHSPA	YEGLKIRPAC	PYKIAVIGVF	720
GVPGGSGKAI	IKNLVTRQDL	VTSGKENCQ	EITTDVMQR	GLEISARTVD	SLLNGCNRP	780
VDVLYVDEAF	ACHSETLLAL	IALVRPRQEV	VLCGDPKQCG	FFNMHQMKNV	YNNICTQVY	840
HKSISRCTL	PVTAIVSSLH	YEGKMKTNH	YMKPIVVDTT	GSTKDPGDL	VLTCFRGWVK	900
QLQIDYRGYE	VMTAAASQGL	TREGVYAVRQ	KVNENPLVAS	TSEHVNVLIT	KTEGKLWVKT	960
LSGDPNIKTL	QNPFGKNFKA	TIKEWEVEHA	SIMAGICSHQ	MTFDTQNKCA	NVCWAKSLVP	1020
ILETAGIKLN	DRQWSQIIQA	FREDKAYSPE	VALNEICTRM	YGVLDLSEGLF	SKPLVSVVYA	1080
DNHNDNRPGG	KMFGFNPEAA	SILERRYFFT	KGKNNINRQI	CVTTRIEDF	NPTTNILPAN	1140
RRLPHSLVAE	HRPVKGERME	WLVNKLNGHH	VLLVSGYNLA	LPTERVTVYA	PLGVRGADYT	1200
YNLELGLPAT	LGNYDLVFIN	INTFFRIHHY	QQCVDHAKKL	QMLGGDSLRK	LKPGGSLLR	1260
AYGYADTSEE	SVICVLGRKF	RSSRALKPPC	VTSNTEMFPL	FSNFDNGERN	FTTHVMNINQ	1320
NAAFVQGVTR	AGCAFSYRVK	RMDIADNDEE	CVVMAANFRG	LPGDGVCXAV	YKKNPESFKN	1380
SATPVGTAKT	VMCGTYPVIL	AVGNFENYS	ESEGDRELAA	AYREVAKEVT	ELGVNSEVAIP	1440
LLSTGVYSGG	KDLRTQSLNH	LFTANDSTDA	DVVTYCHROE	WEKKLISEATQ	MRTQVELLDE	1500
HISIDCDIVR	VHPDSSLAGR	KGYSTTEGAL	YSYLEGTRFH	QTAVDMAEIH	TMMFKQTEAN	1560
BQVCLYALGE	SIBSIRQKCP	VDADASSPPE	ETVECLCRYA	MTPERVTRLE	MNHVTSTIVC	1620
GSFPLPKYKI	BGVQKVKCSK	VMLEPHNVPS	RVSREYRSS	QESAQEAATI	TSLTHSQFDL	1680
SYDGEILPVP	SOLDADAPAL	EPALDDGATH	TLPSTTGNI	AVSDWVMSTV	PVAPFRRRRG	1740
RNLTYVTCDE	BGNITPMASV	REFRAELCPV	VQSTAEIRDT	AMSLQAPPST	ATEPNHPPIS	1800
FGASSETFPI	TGQDPNEGRI	ESLSSELLTF	GDFLPGEVDD	LTDSEIWSICS	DTDEILLDRA	1860
GGYIFSSDTG	PGHLQOKSVR	QSVLPVNTLE	EVHEEKCYPP	KLDEAKBOLL	LKKLQESASM	1920
ANRSYQSEK	VENMKAATIQ	RLKRGCRLLY	MSETPKVFTY	RTTYPAPVYS	PDINVELSNP	1980
ESAVAACNEP	LARNYFTVSS	YQITDEYDAY	LDMVDGSESC	LDRATFNPSK	LRSYPKHAY	2040
HAPSIRSAVP	SPFQNTLQNV	LAAATKNCN	VTQMBELPTL	DSAVFNVECF	KKFACNQEYV	2100
ERFAASPIRI	TIRNLATVYT	KLKGPKAAAL	FAKTNNILPL	QEVFMDFRTV	DMKRDVKVTP	2160
GTKNTEERFX	VQVIQAAEPL	ATAYLOGIHR	ELVERINAVL	LHWVHTLFDM	SAEDFDAILA	2220
AHFKPGDTVL	ETDIASFQKS	QDQSLALTAL	MLEDLGVDH	SLEDLJEAAF	GEISSCHLPT	2280
GTRFKFGAMM	RSGMFLTLFV	NTLLNNTIAS	EVLDRLTYS	ACAAFIGDON	IINGVVEDEL	2340
MAARCATWMN	MEVKIIDAVV	SLKAPYPCGG	FILHDTVTST	ACRVADPLKE	LFXLGEPLAA	2400
GDEQDEDRR	ALADEVIRWQ	RTGLIDLEK	AVYSREYVQG	ISVVVMSMAT	FASSRSNFEK	2460
LRGFVTILYG	GPK					2673

FIGURA 47

NQSPVYVDIEA	DSAFLEKALQR	AYFNPFEVEPR	QVTTNNHANA	RAFSHLAIKL	IEQEIDPDST	68
ILDIGSAPAR	RMEDERKYHC	VCPMRSAEDP	ERLANYARKL	ASAAGKVLDR	NISCKIGDLQ	120
AVMNVPTET	PTFCLHTDVS	CRQRAQVAIV	QDVYAVHAPT	SLYHQAIKSV	EVAYWVGFD	180
TPFMYNAMAG	AYFSYSTNWA	DEQVLEAKNI	GLCSTDLEEG	RRGKLSIMRG	KKLMPCDRVL	240
PSVGSILYPE	SRKLLKSWHL	PSVFNKLGKL	STPCRCDIVV	SCEGYVVERI	TNSPGLYGET	300
TGYAVTHHAD	GFLMCKTIDT	VDGERVSEFSV	CTYVPATICD	QMIGILATEV	TPEDAQKLLV	360
GLNQRIWVNG	RTQWNTNME	NYLLPVVAQA	PSKMAKECRK	DMEDEKILGV	RERTLTCCCL	420
WAFKKQSTNT	VYKRPDTQSI	OKVQASFDSE	VVPSLWSSGL	SIFLRTRIKW	LLSKVETDL	480
IPYSGDAREA	RDAEKKAERE	REAKLTREAL	PLQAAQRODV	QVEIDVRQLE	DRAGAGIIFT	540
FRGAIKVTAQ	PTDHWVGEYL	VLSPTQVLKS	QKSLIHALLA	EQVKTCTHRG	RAGRYAVEAY	600
DGRVIVESGY	AISFEDFQSL	SESATWVME	REFWFKLHH	IAMHGPAJNT	DEESYELVRA	660
ERTHEHYVVD	VDQRECCCKE	BAAGLVLVGD	LTHFPYHEFA	YEGLEKIRPAC	PYKIAVIGVF	720
GVPGSGESAI	IKMLVTRODL	VTSGKKENCQ	KITTDVNRQR	GLEISARTVD	SLLNGCNRPF	780
VDVLYVBSAF	ACHSGTLIAL	IALVRPROKV	VLCGDPRQCG	FFNPMOMKVN	YNHICTQVY	840
HKSISRRCTL	PVTAIVSSLN	YEGKMTTME	YNKPIVVDTT	GSTKPDPGOL	VLTCFRGWVK	900
QLQIDYRGVE	VMTAAASQGL	TKKGVYAVRQ	KVNRHPLYAS	TSEHNVLLT	RTGKLVWKT	960
LSGDFWIKTL	QNPFGKNFKA	TIKSEVEEHA	SIMAGICSHQ	MTFDTFQNK	NVCMAXSLVF	1020
ILETAGINLN	DRQWSQIIQA	PKEDKAYSSE	VALMEICTRM	YGVLDLGLF	SKPLVSVYYA	1080
DNHWDNRPGG	KMFGFNPEAA	SILRRKYPFT	KGKNINIQI	CVTTRRIEDF	NFTTNIPAN	1140
ERLEPSILVAS	HREVMGERME	WLANKINGHM	VLLVSGYNLA	LPTHRVTNVA	PLGVRGADYT	1200
YNLEGLGPAT	LGRYDLVVIN	THTPFRINHY	QQCVNDHAMKL	OMLGQDSLEL	LKPGSSLLIR	1260
AYGYADRTSE	KVICVLGRKP	RSERALKPFC	VTSTNTFFL	PSNPDNGRNN	FTTHMSNQL	1320
NAAFVGVQTR	AGCAPSYRVK	RMDIAKNDDE	CVVMAANPRG	LPGDGVCXAV	YKWPESFRN	1380
SATFVGTAKT	VMCCTYFVIH	AVGFNPSNYS	ESSEGRRLAA	AYREVAKEVT	RLGVNSVAIP	1440
LLSTGVYSGG	KDRLTQSLNH	LFTAMDSTDA	DVVIYCRDKE	WEKKISEALQ	MRTQVELLDE	1500
HISIDCDIVR	VHPDSSLAGR	KGYSTTEGAL	YSYLEGTRFN	QTAVIMASIH	TMWPKQTEAN	1560
EQVCLYALGE	SIESSIRQKCF	VDDADASSPF	KTVPCLCRYA	MTPERVTRLR	MNHVTSIIVC	1620
SSFFLPKYKI	EGVQKVKCSK	VMLFDHNVFS	KVSPREYRSS	QESAGRASTI	TSLSHSQFDL	1680
SVDGEILFVP	SOLDADAPAL	EPALDDGATH	TLPSTTGMLA	AUSDWVMSTV	FVAPPRRARG	1740
RNLTVICDER	DGNITPMASV	RFFRAELCFV	VQETAETRTD	AMSLQAPPST	ATEPNHPPIS	1800
PGASSETTPI	TGCDPNEGEI	ESLSSELLTF	GDFLPGEVDO	LTDSDWSTCS	DTDSKILLDRA	1860
GGYIFSSDTG	PCHLQKQSVR	QSULPVNTLE	EVHEEKCYPP	KLDEAKBQLL	LKKLQESASM	1920
ANRSRYQSRK	VENMKAAITQ	RLKRGCRILYL	MSETPKVPTY	RTTYRAPVYS	PFINVELSNP	1980
ESAVAACNEF	LARNYPTVSS	YQITDEYDAY	LDMVDSSESC	LDRATFNPSK	LRSTPKQHAY	2040
HAPSIRSAVP	SPFQNTLQNV	LAAATERNCH	VTQMRELPTL	DEAVFNVECF	KKFAQNOEYW	2100
EEFAASPIRI	TRENLATVYT	KLEGPKAAAL	FARTHNLPL	QEVPMORFTV	DMKRDVKVTF	2160
GTHKTEEREK	VQVIQAAREPL	ATAYLCGIER	ELVERLNAVL	LNNVHTLFDN	SARDFDAITA	2220
AKFKPGDTVL	ETDIASFDEK	QDDSLALTAL	MLEDLGVDH	SLLDLIEAAF	GEISSCHLPT	2280
GTRFKPGAMM	KSCMPLTLFV	NTILNITIAS	KVLEDRLTKS	ACRAFIGEDN	TIHGVSDEL	2340
NRARCATWNN	MEVKIICAVV	SLKAPYPCGG	FLHMTVTGT	ACRVADPLKR	LFKLGKPLAA	2400
GDEQDEDRRR	ALADEVIRNQ	RTGLIDSLEK	AVYSRYEVQG	LSVVVMSMAT	PASSRSNPEK	2460
LRGPVITLYG	GPK					2473

FIGURA 48

MDPVYVDIDA	DSAPLKALQR	AYEMFEVEER	QVTENDHANA	RAFSLALAKL	IEQSIDPOST	60
ILDIGSAPAR	RMSORRYHC	VCFMRABDP	ERLANYARKL	ASAAGKVLOR	NISGHIGDLQ	120
AVMAVPDTET	PTFCLHTDVS	CRORADVAIY	QDVYAVHAPT	SLYHOAIKGV	XVAYWVGFIT	180
TPFMYNAMAG	AYPSYSTNWA	DEQVILKAKI	GLCSTDLTEG	ERGKLSIMRG	KKLSKPCDRVL	240
PSVGETLYPE	SRKLLKSWHL	PSVFHLKQKL	SPTCRCDTVV	SCBGYVVKRI	TMSPGLYCKT	300
IGYAVTHHAD	GFLMCKTDT	VDGERVSPSV	CTYVPATICD	QMTGILATEV	TPEDAGKLLV	360
GLNQRIYVNG	RTQRTNTNKE	NYLLPVVAQA	FSGWAKECRK	DMEDEKLLGV	HERTLTCCCL	420
WAFKKQKTHY	VYKREDTQSI	OKVQAEFDSF	VVPSLNSSGL	SIFLRTIKW	LLSSVVKIDL	480
IPYSGDAREA	RDARKEAEEZ	REARLTREAL	PPLQAQEDV	QVEIDVEQLE	DRAGAGIET	540
FRGAIKVTAQ	PTDHVVGTEY	VLEPQTVLRS	QKLSLIHALA	EQVKTCTHNG	RAGRYAVEAY	600
DGRVLVPSGY	AISPSDFQSL	SESATMVYNE	REFVNRKLHH	IAMNGPALAT	DEESYELVKA	660
ENTEREVYVD	VDQRECKKEE	EAAGLVLVGD	LTNFFYHFEA	YEGLKIREAC	PYKIAVIGVF	720
GVPGSGBEAI	IKNLVTRQDL	VTSCKKENCQ	EITTDVNRQE	GLKISAKTVD	SLLLNGCKNP	780
VDVLVDEEAP	ACHSGTILAL	IALVRPRQKV	VLCGDPEQCS	FFNMGMKVN	YSHNICTQVY	840
HKSISRCTL	PVTAIVSSLH	YEGEMRTNKE	YNKPIVVDTT	GSTKPDPGDL	VLTCFRGWVX	900
QLQIDYRGVE	VMTAAASQGL	TRKGVYAVRQ	EYNNELVYAS	TSEHVAVLLT	RTSGKLVWKT	960
LSGDPWIKTL	QNPFGKNFKA	TIKENEVEHA	SIMAGICSHQ	MTFDTFQNK	NYCWAKSLVP	1020
ILETAGIKLN	DRWDSQIICA	FKEDKAYSFE	VALNEICTRM	YGVDLDSGLF	SKPLVSVYYA	1080
INHWDMKPGG	KMGGNPEAA	SILKRYPPFT	KGMWNINKQI	CVTYRRIEDF	NFTTNIPAN	1140
ERLPHSLVAB	HRPVGGERME	WLANKINGHH	VLLVSGNNLA	LPTKEVTWVA	PLGVRCADYT	1200
YNLELGLPAT	LGRYDLVVIN	IHTFPRIHHY	QQCVDMAMKL	QMLGGDSLRL	LKPGGSLLR	1260
AYGYADRTSE	EYICVLGRKF	RSSRAIKFPF	VTSTNTEPFL	FNFVNGRRN	FTTHVMNNQL	1320
KRAFVGQVTR	AGCAPSYRVK	RMDLAENDEE	CVVNAANPRG	LPGDGVCKAV	YKENPESFEN	1380
SATFVGTAKT	VMGTYPVVH	AVGFNFSNYS	ESEGDRELAA	AYREVAKEVT	RLGVNSVALP	1440
LLSTGVYSSG	KDRLTQSLMH	LPTASDSTDA	DVVTYCRDKE	WEKKISEATQ	MRTQVELLDE	1500
HISIDCDIVE	VHDSHLAGR	KGYSTTEGAL	YSYLEGTRFH	QTAVDMAEIH	TMWPKQTEAN	1560
EQVCLYALGE	SIESIRQKCP	VDDADASSPF	KVPCLCRYA	MTFERVTELR	MHRVTSIIVC	1620
SSFFLPKYKI	EGVQNVKCSK	VMLFDHNVPS	RVSFREYESS	QESAGRASTI	TSIHTSQFDL	1680
SVDGEILPVY	SLLADAPAL	EPALDYGATH	TLPSTTGCLA	AVSDWVMSTV	PVAPFRRRRG	1740
RNLVTICDER	BGNITPMASV	RFFRAELCFV	VQETARTDRT	AMSLQAPPST	ATPHHPPISF	1800
GASSETFPIT	FGDFNEGEIE	SLSEELLTFG	DPLPGEVDDL	TDSDWSTCED	TDELLIDRAG	1860
GYIFSSDTGP	GRHQKSVRQ	SVLPVNTLSE	VHREKCYPPK	LQWAKEQLLL	KKIQESASMA	1920
NESRYQSRKV	ENHMAAIQOR	LKRGCRLYLM	SETFEVETFR	TTYFAPVYSP	FINVRLSNPE	1980
SAVAACNEFL	ARNYPTVSSY	QITDEYDAYL	DMVDGSESC	DRATPNPSKL	RSYPKOHAYH	2040
APSIRSAVPS	PFOYTLQWVL	AAATERNCHV	TQMRELFTEL	SAVFNVECFK	KFACNQRYWE	2100
EPAASPIRIT	TENLATYVTK	LKGPKAAALE	AKTHLLSLQ	EVPMDRFTVD	MRRDVKVTFG	2160
TKHTERPKV	QVIQAASPLA	TAYLCGIRRE	LVRRLNAVLL	PNVHTLPIMS	AEDFDALIAA	2220
HFKPGDTYLE	TDIASFDRSQ	DDSLALTALM	LLEDLGVDHS	LLDLIEAAPG	ETSSCHLPTG	2280
TRFKFGAMMK	SCMPLTLFVN	TLNITIASN	VLEIRLTKSA	CRAFIGDORH	INGVVSDELM	2340
AARCAWMMH	EVKITDAVVS	LKAPYFCGGF	ILNHTVTGTA	CRVADPLERL	FKLGKPLAAG	2400
DEQDEDRRA	LDDEVIRMQR	TGLIDELEKA	VYSRYEVQCI	SVVVMEMATF	ASSRSNFEKL	2460
RGPVITLYGG	PK					2472

FIGURA 49

MPEVEPRQVT	PMSHANARAF	SHLAIKLIEQ	EIDPDSTILD	IGSAPARRMM	SDRKYNKVCV	60
MRSADPERL	ANYARKLASA	AGKVLDRNIS	GRIGDLQAVM	AVPDITETPTF	CLHTDVSCRO	120
EADVATYQDV	YAUHAPTSLY	HQAIKGVENA	YVVGFDITPF	MYNAMAGAYP	SYSTNWADEQ	180
VLKAKNIGLC	STULTESRRG	KLSTMRCKIL	KPCDKVLFSV	GSTLYPESRK	LLKSWHLFSV	240
PHLKGKLSFT	CRCDTVVSCS	GYVVKRITMS	PGLYKTTGY	AVTHHADGFL	MCRTTDTVGG	300
ERVVSFVCTY	VPATICDQMT	GILATEVTPE	DAQLLVGLN	QRIVVNGRTQ	RNTNTMKNYL	360
LPVVAQAFSK	NAKCKCKDME	DEKLLGVREN	TECCCLWAF	KKQKINTVYK	RPDTQSIQKV	420
QAEFDSFVVP	SLWSSQLSIF	LETRIKWLLS	KVPETDLIPY	SGIANEARDQ	EKEAREPERA	480
ELTREALPPL	QAQEDVQVE	IDVEQLEDRQ	GAGLIETPRG	AIKVTACPTD	HVVGEYIATLS	540
PQTVLRSQKL	SLIHALAEQV	ETCTHNGRAG	RYAVEAYDGR	VLVPSGYAIS	PEOPQSLSES	600
ATMVYNREBF	VNRKLHILAM	HGBALNTDEE	SYBLVRAERT	EHYVVDVQ	RECCIGGSHAA	660
GLVLVGDLTN	PPYHEFAYEG	LEIRPACPYE	IAVIGVFGVP	GSOKSAIKN	LVTRODLVTS	720
GKKKNCQBIT	TDVMRQGLE	ISARTVDSLL	LAGCNRFVGV	LYVDEAFACH	SGTLLALIAL	780
VRPRQKVILC	GDPKQCGFFN	MOQMKVNYNH	NICTQVYHKS	ISRRCTLPVT	AIVSSLIHYEG	840
MRRTTNEYMK	PIVVETTGST	KPCDGLVLT	CFRQWVQLO	IDVRYEYVMT	ARASQGLTRK	900
GVYAVRQEVN	ENPLYASTSE	HWNVLLTATE	GKLWVKTLSG	DPWIKTLQNP	PKGNFRATIK	960
EWEVERHASIM	AGICSHQMTF	DTFQNKANVC	WAKSLVPTLE	TAGIKLNDRO	WSQIIQAFKE	1020
DEKYSPEVAL	NEICTRMYSV	DLESGLFSKE	LVSYYYADNH	WENRPGGKMF	GFNFERASIL	1080
ERKYPFTKSK	WNINKQICVT	TRIEDFMPT	TNIIPANRRL	PHSLVAERHP	VKGERMENLV	1140
NKINGHHVLL	VSGYNLALPT	KRVTVVAPLS	VREADYTYNL	EIGLEATLGR	YDLVTVNIHT	1200
PFRIHHYQOC	VHAMKLOML	GGSLRLLEK	GGSLITRAGV	YADTEREVT	CVLGRKFRSS	1260
HALKPPCVTS	NTEMFFLFEN	FDNGRRNFTT	HWNNQLNAA	FVGQVTRAGC	APSYRVKRMQ	1320
IADNDEECVV	NAANFRGLPG	DGVEKAVYKK	WPESFKNSAT	PVGTAKTVMC	GTYPVTHAVG	1380
ENFENYSESE	GDRELAAAYR	EVAKEVIRLG	VMSVAIPLLS	TCVYSGGKDR	LTQSLAHLFT	1440
AMDSTDADV	IYCRDKWEWK	KISEAIQMET	QVELLDENIS	IDCDIVRVHP	DSSLAGRFGY	1500
STTEGALYSY	LESTRPHOTA	VIMAEHTM	EKOTEAREOV	CLYALGESIE	SIROKCPVDO	1560
ADASSPPKTV	PCLCRYAMTP	ERVTRIAMNH	VTSIIVCSSF	PLPKYKIEGV	QKVKCSKVML	1620
PDHNVPSRVS	PREYRSSQES	AQEASTITSL	THSQFDLSVD	GEILFVPSOL	DADAPALEDA	1680
LDDGATHILE	STIGHLAAYS	DWVMSTVPA	PPRRRGRNL	TYTCDEREGN	ITPMASVRFY	1740
RAELCPVVQV	TARTEDTAMS	LQAPPSTATE	PNHPPISFGA	SSETFPITPG	DFNEGEIBSL	1800
SSELLTPGDF	LPGEVDDLTQ	SDWSTCSDTQ	DBLLEDRAGY	IFSSDTGFSH	LQKSVRQSV	1860
LPVNTLBEVH	EKCYFPKLD	EAKELILLEK	LQESASMANR	SRYSREKVEN	MKAATIORLK	1920
RGCLLYLMSE	TPKVFTYRTT	YPAFVYSFEI	NVRLSNPESA	VACNEFLAR	NYFTVSSYQI	1980
TDEYDAYLDM	VDGSESCLDR	ATFNPSKLES	YPKONAYHAF	SIRSAVPSPF	QNTLQNVLAA	2040
ATKRNCNVTO	MRELFTLDSA	VFNVECPKKE	ACNQSYWSEF	AASPIRITTE	NLATYVTKLK	2100
GPKAAALFAK	THNLLPLQEV	PMCRFTVDMK	RDVKVTPGTX	NTEEREKVQV	IQAAEPLATA	2160
YLCGTHRELQ	RELNAVLLPN	VHTLFDMSAE	DFDAIIAAHF	KPGDTVLETD	IASFDRSQDN	2220
SLALTALMLL	EDLGVDHSL	DLIENAFGEI	SSCHLPTGTR	FKPGAMMEBS	MFLTLFVNTL	2280
INITIASRVL	EDRLTKSACA	AFIGDNIH	GVVSEELMAA	RCATWNNMSV	KIIDAUVSLK	2340
APYFCGGFIL	HDTYGTACE	VADPLKRLFK	LQKPLANGSE	QEDRRKALA	DEVIRWQRTG	2400
LIDLEKAVY	SRYEVOGISV	VUMSMATFAS	SRSNFEKLRG	PVITLYGGFK		2460

FIGURA 50

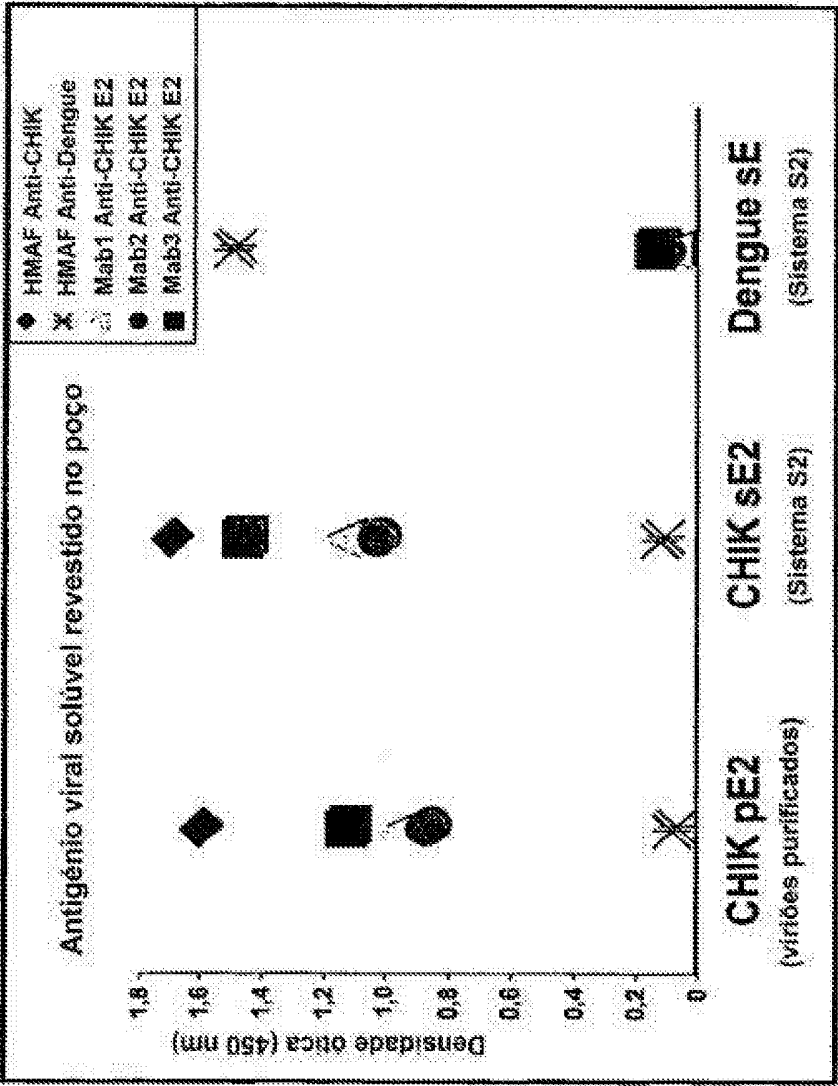


FIGURA 51

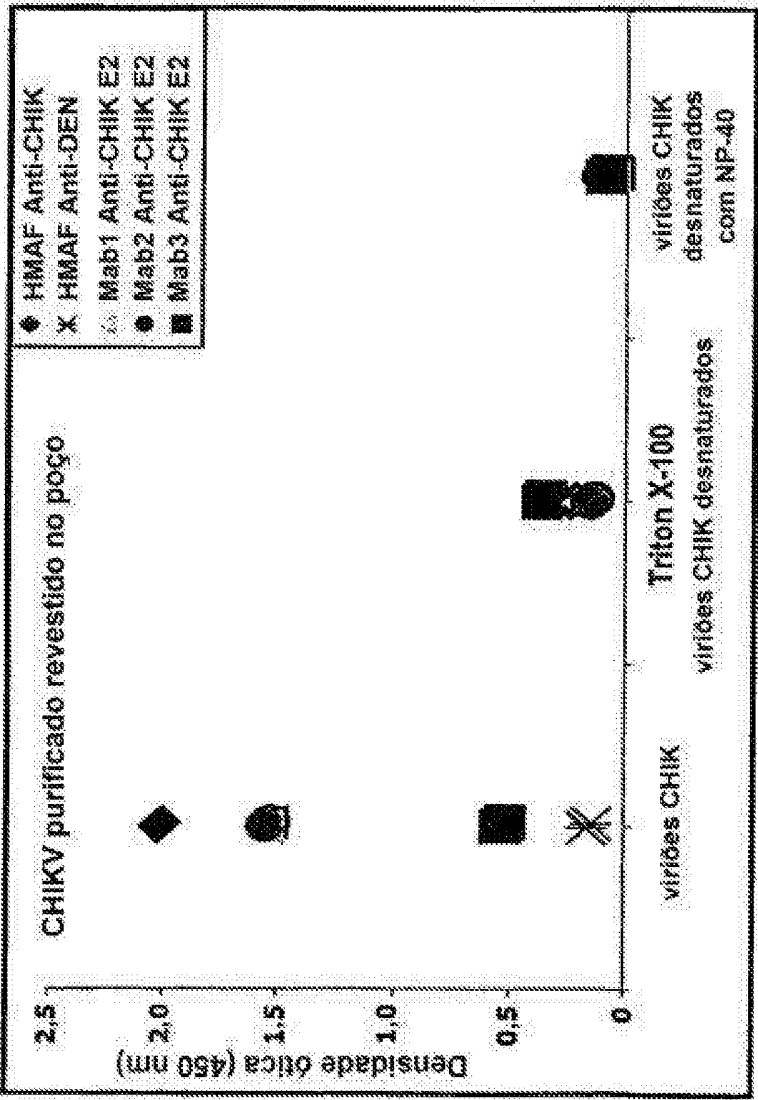


FIGURA 52

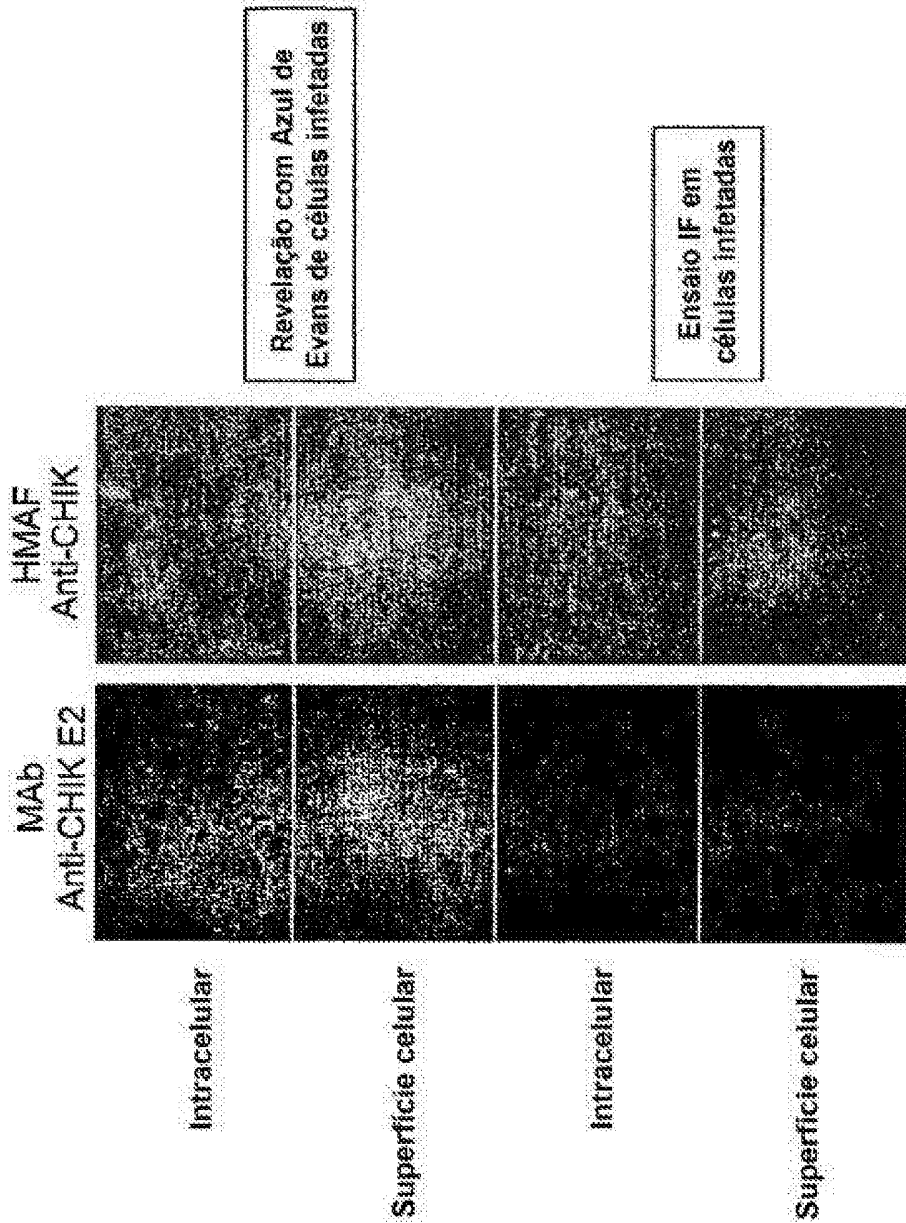


FIGURA 53

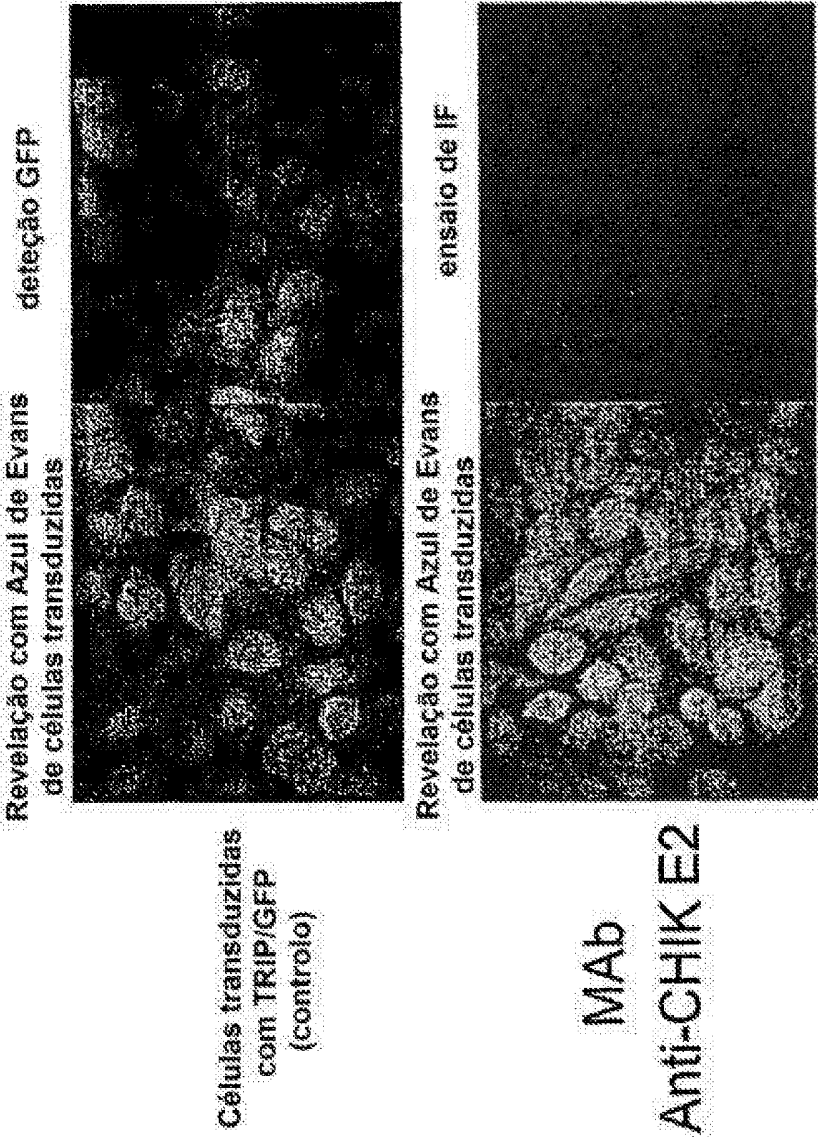


FIGURA 54

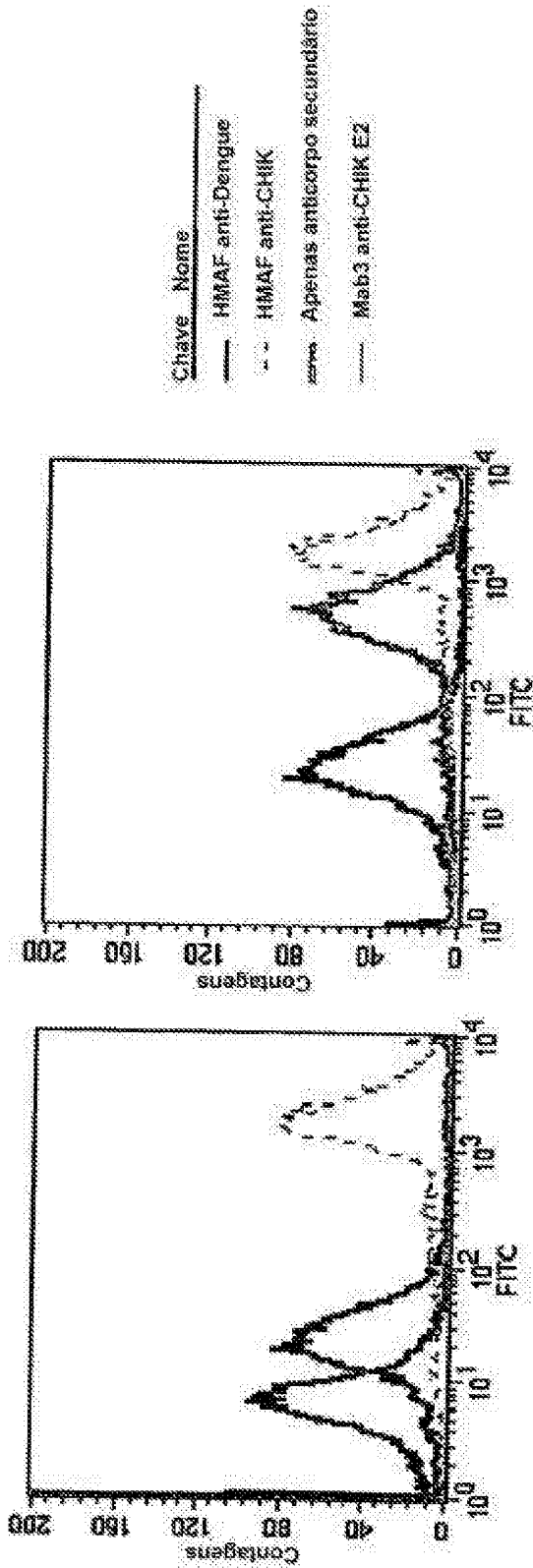
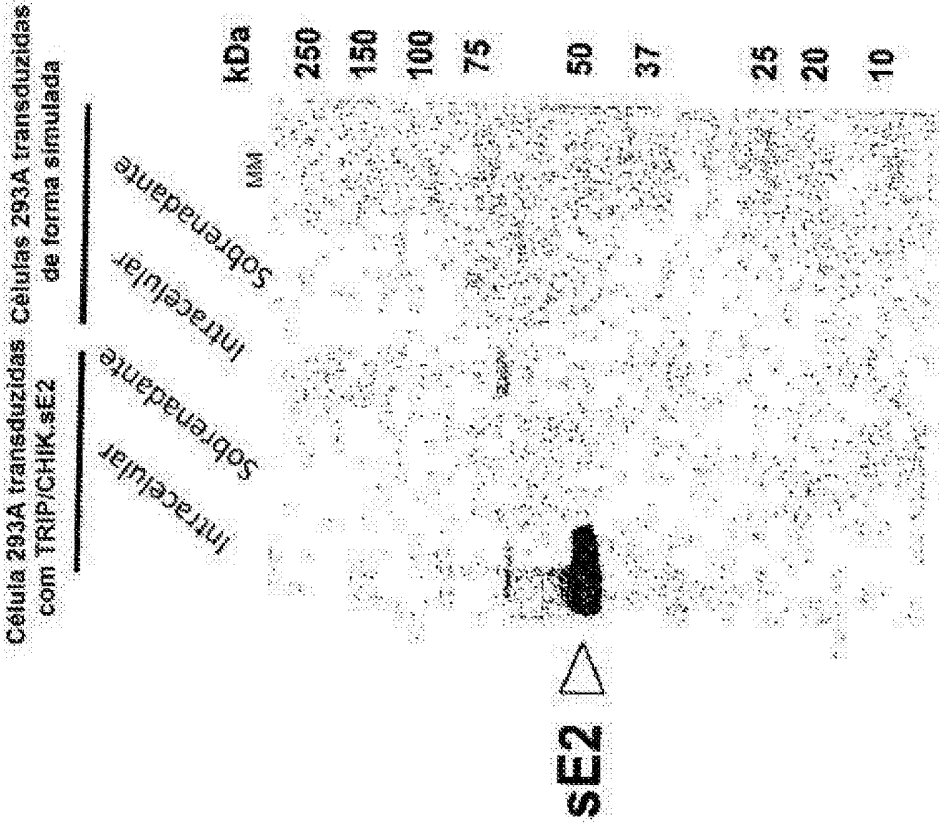


FIGURA 55



REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento da patente europeia. Ainda que tenha sido tomado o devido cuidado ao compilar as referências, podem não estar excluídos erros ou omissões e o IEP declina quaisquer responsabilidades a esse respeito.

Literatura que não é de patentes citada na Descrição

- * Structure and replication of the alphavirus genome. STRAUSS EG ; STRAUSS JH. The Togaviridae and Flaviviridae. Plenum Press, 1986, 35-90
- * Antigenic characteristics and classification of the Togaviridae. PORTERFIELD JH. The Togaviruses. Academic Press, 1980, 13-48
- * ROSS RW. The Newala epidemic. III. The virus: isolation, pathogenic properties and relationship to the epidemic. *J Hyg*, 1956, vol. 54, 177-191
- * Chikungunya disease. JUPP PG ; MCINTOSH BM. The Arboviruses: epidemiology and ecology. CRC Press, 1988, 137-13 157
- * Alphaviruses associated primarily with fever and polyarthritits. JOHNSTON RE ; PETERS CJ. *Fields Virology*, 1996, vol. 16, 843-898
- * PASTORINO B ; MUYEMBE-TAMFUM JJ ; BESAUD M ; TOCK F ; TOLOU H et al. Epidemic resurgence of Chikungunya virus in democratic Republic of the Congo: identification of a new central African strain. *J Med Virol*, 2004, vol. 74, 277-282
- * LARAS K ; SUKRI NC ; LARASATI RP ; BANGS MJ ; KOSIM R et al. Tracking the re-emergence of epidemic chikungunya virus in Indonesia. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2005, vol. 99, 128-141
- * PAQUET C ; QUATRESOUS I ; SOLET JL ; SIS-SOKO D ; RENAULT P. Chikungunya outbreak in Reunion: epidemiology and surveillance, 2005 to early January 2006. *Eurosurveillance weekly*, 2006, vol. 11, 2
- * KHAN AH ; MORITA K ; PARQUET MD MDEL C ; HASEBE F ; MATHENGE EG et al. Complete nucleotide sequence of chikungunya virus and evidence for an internal polyadenylation site. *J Gen Virol*, 2002, vol. 83, 3075-3084
- * POWERS AM ; BRAULT AC ; TESH RB ; WEAVER SC. Re-emergence of Chikungunya and O'nyong-nyong viruses: evidence for distinct geographical lineages and distant evolutionary relationships. *J Gen Virol*, 2000, vol. 81, 471-479
- * GORDON D AC ; GREEN P. Consed: a graphical tool for sequence finishing. *Genome Res*, 1998, vol. 8, 195-202
- * ROZAS J ; SANCHEZ-DELBARRIO JC ; MESSEGUER X ; ROZAS R. DnaSP. DNA 2 polymorphism analyses by the coalescent and other methods. *Bioinformatics*, 2003, vol. 19, 2486-2497
- * XIA X ; XIE Z. DAMBE: software package for data analysis in molecular biology and evolution. *J Hered*, 2001, vol. 92, 371-373
- * THOMPSON JD ; HIGGINS DG ; GIBSON TJ. CLUSTAL W: improving the sensitivity of progressive multiple sequence alignment through sequence weighting, positions-specific gap penalties and weight matrix choice. *Nucleic Acids Research*, 1994, vol. 22, 4673-4680
- * FELSENSTEIN J. PHYLIP - Phylogeny Interfeme Package (version 3.2) *Cladistics*, 1989, vol. 5, 164-166
- * HOFACKER IL. Vienna RNA secondary structure server. *Nucleic Acids Res*, 2003, vol. 31, 3429-3431
- * KUMARS ; TAMURA K ; NEIM. MEGA3: Integrated software for Molecular Evolutionary Genetics Analysis and sequence alignment. *Brief Bioinform*, 2004, vol. 5, 150-163
- * MARTINDP ; WILLIAMSON C ; POSADA D. RDP2: recombination detection and analysis from sequence alignments. *Bioinformatics*, 2005, vol. 21, 280-282
- * ROUSSEL A ; LESCAR J ; VANEY MC ; WENGLER G ; WENGLER G et al. Structure and interactions at the viral surface of the envelope protein E1 of semliki forest virus. *Structure*, 2006, vol. 14, 75-86
- * CARSON M. Ribbon models of macromolecules. *J Mol Graph*, 1987, vol. 5, 103-106
- * STRAUSS JH ; STRAUSS EG. The alphaviruses: gene expression, replication, and evolution. *Microbiol Rev*, 1994, vol. 58, 491-562
- * LAVERGNE A ; THOISY BD ; LACOSTE V ; PAS-CALISH ; POULIQUEN JF et al. Mayaro virus: Complete nucleotide sequence and phylogenetic relationships with other alphaviruses. *Virus Res in press*, 2005
- * LANCIOTTI RS ; LUDWIG ML ; RWAGUMA EB ; LUTWAMA JJ ; KRAM TM et al. Emergence of epidemic O'nyong-nyong fever in Uganda after a 35-year absence: genetic characterization of the virus. *Virology*, 1998, vol. 252, 258-268
- * STRAUSS EG ; LEVINSON R ; RICE CM ; DAL-RYMPLE J ; STRAUSS JH. Nonstructural proteins nsP3 and nsP4 of Ross River and O'Nyong-nyong viruses: sequence and comparison with those of other alphaviruses. *Virology*, 1988, vol. 164, 265-274
- * Alphaviruses. GRIFFIN DE. *Fields Virology*. Lippincott Williams & Wilkins, 2001, 917-962

- VASHISHTHA M ; PHALEN T ; MARQUARDT MT ; RYU JS ; NG AC et al. A single point mutation controls the cholesterol dependence of Semliki Forest virus entry and exit. *J Cell Biol*, 1998, vol. 140, 91-99
- AHNA A ; SCHOEPP RJ ; STERNBERG D ; KIELIAN M. Growth and stability of a cholesterol-independent Semliki Forest virus mutant in mosquitoes. *Virology*, 1999, vol. 262, 452-456
- WILLIAMS MC ; WOODALL JP ; CORBET PS ; GILLET JD. O'nyong-Nyong Fever: An Epidemic Virus Disease In East Africa. 8. Virus Isolations From Anopheles Mosquitoes. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1965, vol. 59, 300-306
- WEAVER SC ; BARRETT AD. Transmission cycles, host range, evolution and emergence of arboviral disease. *Nat Rev Microbiol*, 2004, vol. 2, 789-801
- CASSESE T ; KIELIAN M. The cholesterol requirement for sindbis virus entry and exit and characterization of a spike protein region involved in cholesterol dependence. *J Virol*, 1999, vol. 73, 4272-4278
- HOLLAND J ; SPINDLER K ; HORODYSKI F ; GRABAU E ; NICHOL S et al. Rapid evolution of RNA genomes. *Science*, 1982, vol. 215, 1577-1585
- DOMINGO E ; HOLLAND JJ. RNA virus mutations and fitness for survival. *Annu Rev Microbiol*, 1997, vol. 51, 151-176
- VIGNUZZI M ; STONE JK ; ARNOLD JJ ; CAMERON CE ; ANDINO R. Quasispecies diversity determines pathogenesis through cooperative interactions in a viral population. *Nature*, 2006, vol. 439, 344-348
- KIM KH ; RUMENAPF T ; STRAUSS EG ; STRAUSS JH. Regulation of Semliki Forest virus RNA replication: a model for the control of alphavirus pathogenesis in invertebrate hosts. *Virology*, 2004, vol. 323, 153-163
- HEISE C ; KIRN DH. Replication-selective adenoviruses as oncolytic agents. *J Clin Invest*, 2000, vol. 105, 847-851
- HEISE MT ; WHITE LJ ; SIMPSON DA ; LEONARD C ; BERNARD KA et al. 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*, 2003, vol. 77, 1149-1156
- SUTHAR MS ; SHABMAN R ; MADRIC K ; LAMBETH C ; HEISE MT. Identification of adult mouse neurovirulence determinants of the Sindbis virus strain AR86. *J Virol*, 2005, vol. 79, 4219-4228
- CONDON RJ ; ROUSE IL. Acute symptoms and sequelae of Ross River virus infection in South-Western Australia: a follow-up study. *Clin Diagn Virol*, 1995, vol. 3, 273-284
- SELDEN SM ; CAMERON I RON AS. Changing epidemiology of Ross River virus disease in South Australia. *Med J Aust*, 1996, vol. 165, 313-317
- MAZAUD R ; SALAÜN JJ ; MONTABONE H ; GOUBE P ; BAZILLIO R. Troubles neurologiques et sensoriels aigus dans la dengue et la fièvre à Chikungunya. *Bull Soc Pathol Exot*, 1971, vol. 64, 22-30
- NIMMANITYA S ; HALSTEAD SB ; COHEN SN ; MARGIOTTA MR. Dengue and chikungunya virus infection in man in Thailand, 1962-1964. I. Observations on hospitalized patients with hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg*, 1969, vol. 18, 954-971
- GRATZ NG. Critical review of the vector status of *Aedes albopictus*. *Med Vet Entomol*, 2004, vol. 18, 215-227
- LESCAR J ; ROUSSEL A ; WIEN MW ; NAVAZA J ; FULLER SD et al. The Fusion glycoprotein shell of Semliki Forest virus: an icosahedral assembly primed for fusogenic activation at endosomal pH. *Cell*, 2001, vol. 105, 137-148