

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 702 903**

51 Int. Cl.:

C12N 15/82 (2006.01)

C12N 15/113 (2010.01)

C07K 14/415 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA MODIFICADA
TRAS OPOSICIÓN

T5

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.06.2014 PCT/DE2014/000310**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.12.2014 WO14202044**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.06.2014 E 14750139 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea modificada tras oposición: **26.06.2024 EP 3011037**

54 Título: **Gen de resistencia frente a rizomanía**

30 Prioridad:
17.06.2013 DE 102013010026

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente modificada:
20.11.2024

73 Titular/es:
**KWS SAAT SE & CO. KGAA (100.0%)
Grimsehlstraße 31
37574 Einbeck, DE**

72 Inventor/es:
**TÖRJÈK, OTTO;
BORCHARDT, DIETRICH;
MEHELKE, WOLFGANG y
LEIN, JENS CHRISTOPH**

74 Agente/Representante:
ISERN JARA, Jorge

ES 2 702 903 T5

DESCRIPCIÓN

Gen de resistencia frente a rizomanía

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a una molécula de ácido nucleico, que codifica un polipéptido, que está en disposición de otorgar una resistencia frente a un patógeno, en particular frente al "Beet Necrotic Yellow Vein Virus" (virus de las nervaduras amarillas y necróticas) en una planta, en particular del género *Beta*, en la que se expresa el polipéptido. Además, la invención se refiere a un polipéptido, que está en disposición de otorgar una resistencia frente a un patógeno en una planta, en particular una resistencia frente BNYVV en una planta del género *Beta*, en la que se expresa el polipéptido y que es codificado por la molécula de ácido nucleico de acuerdo con la invención. Además, la invención se refiere a una planta, célula vegetal, órgano vegetal, tejido vegetal, parte vegetal transgénica o a una semilla de una planta, que comprenden la molécula de ácido nucleico o partes de la misma así como a procedimientos para la producción de una planta o célula vegetal transgénica de este tipo. Además, la invención también incluye procedimientos para la detección de la molécula de ácido nucleico que otorga la resistencia así como procedimientos para la selección de plantas o células vegetales que presentan la molécula de ácido nucleico que otorga la resistencia.

Antecedentes de la invención

20 La rizomanía es la enfermedad económicamente de mayor importancia a nivel mundial de la remolacha azucarera, que puede causar pérdidas del 50 % y más en la cosecha. La enfermedad, que se denomina también "enfermedad de las nervaduras amarillas y necróticas", es causada por el "virus de las nervaduras amarillas y necróticas" (BNYVV, por sus siglas en inglés) y es transmitida por el protozoo con origen en el suelo *Polymyxa betae*. Una infección por BNYVV se manifiesta en una proliferación aumentada de las raíces delgadas y las raíces secundarias y en la configuración de un cuerpo radicular de un tamaño muy disminuido con un contenido reducido en azúcar. Las plantas infectadas muestran una menor absorción de agua y, por tanto, son más sensibles frente a estrés por sequía. Cuando la infección se propaga a la totalidad de la planta se produce la coloración amarilla de las venas de la hoja, lesiones necróticas y manchas amarillas sobre las hojas. Ya que no es posible combatir curativamente la enfermedad, como en otras enfermedades víricas, el daño se puede evitar únicamente mediante el cultivo de variedades resistentes. Actualmente se han examinado en esencia tres genes principales contra la rizomanía: RZ-1 (denominado también "Holly"), RZ-2 y RZ-3. Además, en la bibliografía se describen otros genes de resistencia frente a la rizomanía, pero son de importancia menor. A este respecto, el gen de resistencia RZ-1 ya está incorporado en la mayoría de las líneas de cultivo (semilla parental y/o polinizador componentes parentales). Sin embargo, se ha mostrado que en regiones muy infectadas o en regiones con diversos patotipos de BNYVV (por ejemplo, Sohi & Maleki, 2004) la resistencia que es otorgada por RZ-1 no es suficiente. Por este motivo se ha propuesto, ya desde hace bastante tiempo, combinar RZ-1 con, por ejemplo, RZ-2 o RZ-3. RZ-2 y RZ-3 proceden de fuentes de *Beta vulgaris* subsp. *maritima* (WB42, WB41) y se mapean genéticamente en la misma región en el cromosoma 3 del genoma de la remolacha azucarera, mientras que RZ-1 se mapea al sur de RZ-2 y RZ-3, pero también en el cromosoma 3. Scholten et al. (1999) determinaron una distancia de 20-25 cM entre los genes principales RZ-1 y RZ-2. Gidner et al. (2005) encuentran una menor distancia de 5 cM entre RZ-1 y RZ-2 y no descartan que RZ-2 y RZ-3 se mapeen en el mismo locus. Schmidlin et al. (2008) habían identificado mediante análisis de expresión en remolachas infectadas diferentes genes inducidos, pero que no se correspondían con RZ-2 o RZ-3. En el estudio de Larson et al. (2008) se detectaron con el método de MALDI-TOF-MS algunas proteínas inducidas por BNYVV en la remolacha azucarera, sin embargo, los investigadores no pudieron identificar las proteínas que son codificadas por RZ-1, RZ-2 o RZ-3. Además, la región de la secuencia, en particular alrededor de estos genes de resistencia, es repetitiva, lo que hace particularmente difícil el desarrollo de marcadores de diagnóstico. Así, hasta ahora no están disponibles públicamente ni mapas de marcadores de alta resolución ni genes candidato verificados para los genes mencionados de resistencia frente a la rizomanía. Además, hasta la fecha sigue siendo completamente desconocido el trasfondo funcional de estos genes de resistencia RZ, es decir, la estructura genética.

Para un cultivo sostenible frente a rizomanía, que debe contrarrestar el riesgo de aislados de BNYVV que rompan la resistencia, es necesario identificar constantemente nuevos genes de resistencia e integrar los mismos en el acervo genético de las plantas de cultivo tales como remolachas azucareras.

55 Resumen de la invención

La presente invención se efectuó ante el trasfondo del estado de la técnica que se ha descrito anteriormente, siendo el objetivo de la presente invención facilitar una molécula de ácido nucleico y/o un polipéptido que esté en disposición de otorgar resistencia frente a rizomanía en una planta. Además, es objetivo facilitar una planta transgénica resistente a rizomanía así como un método para su producción. Además, es objetivo de la presente invención facilitar métodos para el aprovechamiento y el desarrollo de marcadores moleculares que posibiliten un cultivo eficiente frente a rizomanía y el desarrollo de nuevas líneas de plantas resistentes.

65 Las configuraciones de la presente invención que resuelven el objetivo se basan en el mapeo fino genético, la identificación, el aislamiento y la caracterización de un gen que procede del donador *Beta vulgaris* subsp. *maritima* y

que codifica un polipéptido o una proteína que está en disposición de otorgar resistencia frente a un patógeno en una planta en la que se expresa el polipéptido.

5 A continuación, en primer lugar se explican con mayor detalle algunas de las expresiones usadas en la presente solicitud: el término “aproximadamente” en relación con la indicación de una longitud de una secuencia de nucleótidos significa una desviación de +/- 200 pares de bases, preferentemente de +/- 100 pares de bases y de forma particularmente preferente de +/- 50 pares de bases.

10 Una “planta del género *Beta*” pertenece a la familia de las amarantáceas (*Amaranthaceae*). Entre estas plantas se encuentran plantas de las especies *Beta macrocarpa*, *Beta vulgaris*, *Beta lomatogona*, *Beta macrorrhiza*, *Beta corolliflora*, *Beta trigyna* y *Beta nana*. Una planta de la especie *Beta vulgaris* es en particular una planta de la subespecie *Beta vulgaris* subsp. *maritima* (acelga silvestre) o *Beta vulgaris* subsp. *vulgaris*. Entre estas se encuentran por ejemplo *Beta vulgaris* subsp. *vulgaris* var. *altissima* (remolacha azucarera en el sentido estricto), *Beta vulgaris* ssp. *vulgaris* var. *vulgaris* (acelga), *Beta vulgaris* ssp. *vulgaris* var. *conditiva* (remolacha roja), *Beta vulgaris* ssp. *vulgaris* var. *crassa/alba* (remolacha forrajera).

15 Por “hibridar” o “hibridación” se entiende un proceso en el que una molécula de ácido nucleico monocatenaria se adosa a una cadena sustancialmente complementaria de ácido nucleico, es decir, establece con la misma emparejamiento de bases. Están descritos procedimientos convencionales para la hibridación, por ejemplo, en Sambrook et al. 2001. Preferentemente, por ello se entiende que al menos el 60 %, más preferentemente al menos el 65 %, el 70 %, el 75 %, el 80 % o el 85 %, de forma particularmente preferente el 90 %, el 91 %, el 92 %, el 93 %, el 94 %, el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 % o el 99 % de las bases de la molécula de ácido nucleico establece un emparejamiento de bases con la cadena sustancialmente complementaria de ácido nucleico. La posibilidad de un adosamiento de este tipo depende de la rigurosidad de las condiciones de hibridación. El término “rigurosidad” se refiere a las condiciones de hibridación. Se da una alta rigurosidad cuando el emparejamiento de bases está dificultado, una baja rigurosidad, cuando está facilitado el emparejamiento de bases. La rigurosidad de las condiciones de hibridación depende, por ejemplo, de la concentración de sal o de la fuerza iónica y la temperatura. En general se puede aumentar la rigurosidad por un aumento de la temperatura y/o una reducción del contenido de sal. Se ha de entender por “condiciones de hibridación rigurosas” aquellas condiciones en las que una hibridación tiene lugar sobre todo solo entre moléculas homólogas de ácido nucleico. A este respecto, la expresión “condiciones de hibridación” no se refiere solo a las condiciones existentes durante el adosamiento en sí de los ácidos nucleicos, sino también a las condiciones existentes en las posteriores etapas de lavado. Son condiciones de hibridación rigurosas, por ejemplo, condiciones en las que hibridan sobre todo solo aquellas moléculas de ácido nucleico que presentan una identidad de secuencia de al menos el 70 %, preferentemente de al menos el 75 %, al menos el 80 %, al menos el 85 %, al menos el 90 % o al menos el 95 %. Son condiciones de hibridación rigurosas por ejemplo: hibridación en 4 x SSC a 65 °C y posterior lavado múltiple en 0,1 x SSC a 65 °C durante en total aproximadamente 1 hora. La expresión usada en el presente documento “condiciones de hibridación rigurosas” también puede significar: hibridación a 68 °C en fosfato sódico 0,25 M, pH 7,2, el 7 % de SDS, EDTA 1 mM y el 1 % de BSA durante 16 horas y posterior lavado de dos veces con 2 x SSC y el 0,1 % de SDS a 68 °C. Preferentemente, una hibridación tiene lugar en condiciones rigurosas.

20 Por una “molécula de ácido nucleico aislada” se entiende una molécula de ácido nucleico separada de su entorno natural u original. La expresión comprende también una molécula de ácido nucleico producida sintéticamente. Por un “polipéptido aislado” se entiende un polipéptido separado de su entorno natural u original. La expresión comprende también un polipéptido producido sintéticamente.

25 Un “marcador molecular” es un ácido nucleico que es polimorfo en una población vegetal. Por ello, un marcador de este tipo está en disposición de detectar y de diferenciar distintos estados alélicos (alelos). Para ello se emplean procedimientos analíticos conocidos, tales como por ejemplo RFLP, AFLP, SNP, SSR o KASP. El término “marcador molecular” se refiere también a secuencias de nucleótidos que son complementarias o al menos en esencia complementarias u homólogas con respecto a secuencias genómicas, por ejemplo, ácidos nucleicos que se emplean como sondas o cebadores. Los marcadores que describen polimorfismos genéticos se pueden detectar mediante el uso de métodos bien establecidos. Estos son, por ejemplo, una amplificación específica de secuencia basada en PCR, una detección de ‘Restriction Fragment Length Polymorphisms’ (RFLP, polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción), una detección de polimorfismos de polinucleótidos mediante ‘Allele Specific Hybridization’ (ASH, hibridación con especificidad de alelos), una detección secuencias variables amplificadas del genoma vegetal, una detección de una ‘Self-Sustained Sequence Replication’ (replicación de secuencia autosostenida), una detección de ‘Simple Sequence Repeats’ (SSR, repeticiones de secuencias simples), una detección de ‘Single Nucleotide Polymorphisms’ (SNP, polimorfismo de un solo nucleótido), o una detección de ‘Amplified Fragment Length Polymorphisms’ (AFLP, polimorfismos en la longitud de fragmentos amplificados). Además, también se conocen los métodos para la detección de ‘Expressed Sequence Tags’ (EST, marcadores de secuencia expresada) y marcadores de SSR derivados de secuencias de EST y ‘Randomly Amplified Polymorphic DNA’ (RAPD, ADN polimórfico amplificado de forma aleatoria).

30 Un “promotor” quiere decir una secuencia de ADN reguladora no traducida, típicamente cadena arriba de una región codificante, que incluye el sitio de unión para la ARN-polimerasa y que inicia la transcripción del ADN.

Un "patógeno" quiere decir un organismo que, en interacciones con una planta, conduce a síntomas de enfermedad en uno o varios órganos de la planta. Entre estos patógenos se encuentran, por ejemplo, organismos animales, fúngicos, bacterianos o víricos u oomicetos.

5 Por una "infección por patógeno" se ha de entender el momento más temprano en el que un patógeno interacciona con un tejido hospedador vegetal. Por ejemplo, en el caso de patógeno vírico BNYVV, el mismo se transmite por el protozoo *Polymyxa betae*. *Polymyxa* forma esporas que pueden perdurar en la tierra a lo largo de décadas. En estas esporas perdura también el virus. Cuando estas esporas latentes germinan hasta dar zoosporas móviles, el virus a través de las mismas puede llegar a células del tejido hospedador vegetal e interactuar allí con el hospedador (Esser 2000).

15 Los "órganos" vegetales significan por ejemplo hojas, tallo, tronco, raíces, hipocótilo, brotes vegetativos, meristemos, embriones, anteras, óvulos o frutos. "Partes" vegetales quiere decir una agrupación de varios órganos, por ejemplo una flor o una semilla, o una parte de un órgano, por ejemplo, un corte transversal a través del brote. Los "tejidos" vegetales son, por ejemplo, tejido calloso, tejido de almacenamiento, tejido meristemático, tejido foliar, tejido de tallo, tejido radicular, tejido tumoral de planta o tejido reproductor. Por "células" vegetales se ha de entender, por ejemplo, células aisladas con una pared celular o agregados de las mismas o protoplastos.

20 El término "resistencia" se ha de entender de forma amplia y abarca el intervalo de la protección desde un retardo hasta la completa inhibición del desarrollo de la enfermedad. Un ejemplo de un patógeno de importancia es el virus de las nevaduras amarillas y necróticas (BNYVV). Preferentemente, una célula vegetal resistente de la invención o una planta resistente de la invención consigue una resistencia frente a BNYVV. Una resistencia frente a un patógeno es equivalente a una resistencia frente a la enfermedad que causa este patógeno, por ejemplo, una resistencia frente a BNYVV es también una resistencia frente a rizomanía.

25 Una "planta transgénica" se refiere a una planta en cuyo genoma se ha integrado al menos un ácido nucleico. A este respecto se puede tratar de un ácido nucleico heterólogo. Preferentemente, el ácido nucleico está integrado de forma estable, lo que significa que el ácido nucleico integrado permanece estable en la planta, se puede expresar y también se puede transmitir hereditariamente a los descendientes de manera estable.

30 La presente solicitud desvela una molécula de ácido nucleico, que codifica un polipéptido, que está en disposición de otorgar una resistencia frente a un patógeno en una planta, en la que se expresa el polipéptido. La molécula de ácido nucleico comprende una secuencia de nucleótidos que está seleccionada de

35 a) una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido con una secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 2 o la SEQ ID NO: 3,

40 b) una secuencia de nucleótidos que comprende la secuencia codificante de la secuencia de ADN de acuerdo con la SEQ ID NO: 1,

c) una secuencia de nucleótidos que hibrida con la secuencia complementaria a la secuencia de nucleótidos de acuerdo con a) o b) en condiciones rigurosas,

45 d) una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido que se deriva por sustitución, delección y/o adición de uno o varios aminoácidos de la secuencia de aminoácidos que se codifica por la secuencia de nucleótidos de acuerdo con a) o b), de un polipéptido que se codifica por la secuencia de nucleótidos de acuerdo con a) o b),

50 e) una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido que presenta una secuencia de aminoácidos que tiene una identidad de al menos el 60 % con una secuencia de aminoácidos que se codifica por la secuencia de nucleótidos de acuerdo con a) o b) o

55 f) una secuencia de nucleótidos que codifica al menos un dominio de unión a nucleótidos (NSB o NB-ARC) correspondiente a las posiciones de aminoácidos 168-227 de la SEQ ID NO: 2 o correspondiente a las posiciones de aminoácidos 182-241 de la SEQ ID NO: 3, al menos un dominio rico en leucina (LRR) correspondiente a las posiciones de aminoácidos 591-613 de la SEQ ID NO: 2 o correspondiente a las posiciones de aminoácidos 605-627 de la SEQ ID NO: 3 y/o al menos un dominio de repetición interna (IR) correspondiente a las posiciones de aminoácidos 1013-1072 de la SEQ ID NO: 2 o correspondiente a las posiciones de aminoácidos 1027-1086 de la SEQ ID NO: 3.

60 En el caso de la molécula de ácido nucleico se puede tratar de una molécula de ácido nucleico aislada. Preferentemente se trata de ADN y de forma particularmente preferente de ADNc (ADN codificante). Preferentemente, el polipéptido que se codifica por la molécula de ácido nucleico de acuerdo con la invención otorga una resistencia frente al patógeno vírico "virus de las nevaduras amarillas y necróticas" (BNYVV), que causa la enfermedad de las plantas rizomanía. Además, el polipéptido que se codifica por la molécula de ácido nucleico de acuerdo con la invención otorga en particular en una planta del género *Beta* una resistencia frente a un patógeno. Preferentemente, en el caso de la planta se trata de una planta de la especie *Beta vulgaris*, de forma particularmente preferente de una

planta de subespecie *Beta vulgaris* subsp. *maritima* o *Beta vulgaris* subsp. *vulgaris*; entre estas se encuentran por ejemplo los tipos de cultivo remolacha azucarera, remolacha roja, remolacha forrajera, acelga y acelga amarilla.

5 En una forma de realización de la molécula de ácido nucleico de acuerdo con la invención, la molécula de ácido nucleico comprende la secuencia de nucleótidos de acuerdo con a). La secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 2 del polipéptido codificado y/o de acuerdo con la SEQ ID NO: 3 del polipéptido codificado representa la proteína de resistencia del gen RZ-3. En este caso se trata de un gen/proteína de resistencia de tipo NBS-LRR, que está caracterizado por determinados motivos estructurales. La estructura general de tales proteínas de resistencia en plantas ya se ha examinado bien (Martin et al. 2003). Sin embargo, el principio de la configuración estructural en particular del denominado dominio LRR, que se considera el dominio de detección potencial de efectores patógenos la mayoría de las veces desconocidos, no es predecible. Por consiguiente, es imposible la identificación de un gen o proteína que otorga resistencia a BNYVV únicamente basándose en los motivos estructurales conocidos. La identificación del gen de resistencia RZ-3 tuvo lugar en el transcurso de un procedimiento de map-based-cloning (clonación basada en mapa) que requirió un mapeo y un mapeo fino genéticos intensivos de la región diana en la que se presupuso en primer lugar el gen de resistencia RZ-3. Los trabajos desarrollados se describen con más detalle más adelante.

20 La proteína de resistencia identificada pertenece al tipo NBS-LRR y presenta un dominio de unión a nucleótidos (NBS, conocido también por NB-ARC (*nucleotide-binding adaptor shared by APAF-1, R proteins, and CED-4*)) correspondiente a las posiciones de aminoácidos 168-227 de la SEQ ID NO: 2 o correspondiente a las posiciones de aminoácidos 182-241 de la SEQ ID NO: 3, un dominio rico en leucina (LRR) correspondiente a las posiciones de aminoácidos 591-613 de la SEQ ID NO: 2 o correspondiente a las posiciones de aminoácidos 605-627 de la SEQ ID NO: 3 y al menos un dominio de repetición interna (IR; dominio de *Internal Repeat*) correspondiente a las posiciones de aminoácidos 1013-1072 de la SEQ ID NO: 2 o correspondiente a las posiciones de aminoácidos 1027-1086 de la SEQ ID NO: 3. El dominio NBS es codificado por los nucleótidos 2019-2882 de la SEQ ID NO: 1, el dominio LRR, por los nucleótidos 3288-3356 de la SEQ ID NO: 1 y el dominio de IR, por los nucleótidos 4554-4871 de la SEQ ID NO: 1. El dominio NB-ARC es un dominio de unión a nucleótido central. Probablemente es un dominio ATPasa funcional, que probablemente regula la actividad de una proteína de resistencia. El dominio NB-ARC se compone de tres subdominios: NB, ARC1 y ARC2. Son motivos característicos del dominio NB-ARC APAF-1 (*apoptotic protease activating factor-1*), que es responsable probablemente de la reacción de hipersensibilidad, hhGRExe, Walker-A o P-loop, Walker-B, GxP, RNBS-A a D y MHD (Ooijen et al., 2008). Algunos de los motivos mencionados ya se han podido identificar. En otra forma de realización de la molécula de ácido nucleico de acuerdo con la invención, la molécula de ácido nucleico comprende la secuencia de nucleótidos de acuerdo con b). La secuencia de nucleótidos comprende las secuencias codificantes de la secuencia de ADN de acuerdo con la SEQ ID NO: 1, que codifican las secuencias de aminoácidos de acuerdo con las SEQ ID NO: 2 y 3.

40 En otra forma de realización de la molécula de ácido nucleico de acuerdo con la invención, la molécula de ácido nucleico comprende la secuencia de nucleótidos de acuerdo con d). Esta secuencia de nucleótidos codifica un polipéptido que representa un derivado del polipéptido que se codifica por la secuencia de nucleótidos de acuerdo con a) o b). Un derivado del polipéptido representa una secuencia de aminoácidos derivada, que presenta al menos una sustitución, delección o adición de uno o varios aminoácidos, conservándose la funcionalidad del polipéptido/proteína codificado. En el caso de la sustitución de un aminoácido por otro aminoácido con propiedades físico-químicas iguales o equivalentes o similares, se habla de una "sustitución conservadora" o "sustitución semiconservadora". Son ejemplos de propiedades físico-químicas de un aminoácido por ejemplo la hidrofobia o la carga. El experto en la materia sabe qué sustitución de aminoácidos representa una sustitución conservadora o semiconservadora. El conocimiento general además permite que el experto en la materia pueda detectar, identificar y comprobar qué delecciones y adiciones de aminoácidos son inocuas para la funcionalidad de la proteína de resistencia RZ-3 y en qué posiciones son posibles las mismas. El experto en la materia es consciente de que en el caso de la presente proteína NBS-LRR para modificaciones de la secuencia de aminoácidos (sustituciones, delecciones o adiciones de uno o varios aminoácidos) se debe conservar en particular la funcionalidad de los dominios conservados que se han definido anteriormente y que, por lo tanto, en esos dominios son posibles solo de forma limitada las anteriores modificaciones. La secuencia de nucleótidos de esta forma de realización codifica entonces un derivado o una secuencia de aminoácidos derivada cuando la secuencia de nucleótidos tiene una homología o una identidad al menos el 80 %, el 85 %, el 90 %, el 92 %, el 94 %, el 96 %, el 97 %, el 98 %, el 99 %, con la secuencia de nucleótidos de acuerdo con a) o b). Preferentemente, tales secuencias de nucleótidos que codifican un derivado o una secuencia de aminoácidos derivada se pueden generar directa o indirectamente (por ejemplo, a través de etapas de amplificación o replicación) a partir de una secuencia de nucleótidos de partida, que se corresponde a lo largo de toda la longitud o al menos en parte con la SEQ ID NO: 1 o con otra secuencia desvelada en el presente documento.

60 En otra forma de realización de la molécula de ácido nucleico de acuerdo con la invención, la molécula de ácido nucleico comprende la secuencia de nucleótidos de acuerdo con e). Esta secuencia de nucleótidos codifica un polipéptido que presenta una secuencia de aminoácidos que tiene una identidad de al menos el 80 %, el 85 %, el 90 %, el 92 %, el 94 %, el 96 %, el 97 %, el 98 %, el 99 %, con una secuencia de aminoácidos que se codifica por la secuencia de nucleótidos de acuerdo con a) o b).

En otra forma de realización de la molécula de ácido nucleico de acuerdo con la invención, la molécula de ácido nucleico comprende la secuencia de nucleótidos de acuerdo con f). La secuencia de nucleótidos codifica un polipéptido que comprende al menos un dominio de unión a nucleótidos (NBS) correspondiente a las posiciones de aminoácidos 168-227 de la SEQ ID NO: 2 o correspondiente a las posiciones de aminoácidos 182-241 de la SEQ ID NO: 3, al menos un dominio rico en leucina (LRR) correspondiente a las posiciones de aminoácidos 591-613 de la SEQ ID NO: 2 o correspondiente a las posiciones de aminoácidos 605-627 de la SEQ ID NO: 3 y al menos un dominio de repetición interna (IR) correspondiente a las posiciones de aminoácidos 1013-1072 de la SEQ ID NO: 2 o correspondiente a las posiciones de aminoácidos 1027-1086 de la SEQ ID NO: 3. De forma particularmente preferente, estos dominios están presentes en el polipéptido de forma secuencial del extremo N al C en el orden NBS - LRR - IR, pudiendo estar presentes entre dominios en cada caso uno o varios aminoácidos adicionales.

La presente invención se refiere también a un polipéptido que esta disposición de otorgar una resistencia frente a un patógeno en una planta en la que se expresa el polipéptido y que se codifica por la molécula de ácido nucleico de acuerdo con la invención, siendo el patógeno preferentemente BNYVV y/o siendo la planta preferentemente una planta del género *Beta*, en particular una planta de la especie *Beta vulgaris*. De forma particularmente preferente, el polipéptido presenta una secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 2 o de acuerdo con la SEQ ID NO: 3. En el caso del polipéptido se puede tratar de un polipéptido aislado.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un vector que comprende la molécula de ácido nucleico de acuerdo con la invención. En el caso del vector se puede tratar de un plásmido, un cósmido, un fago o un vector de expresión, un vector de transformación, un vector lanzadera o un vector de clonación, puede ser bi- o monocatenario, lineal o circular o puede transformar un hospedador procariota o eucariota mediante integración en su genoma o de forma extra cromosómica. Preferentemente, la molécula de ácido nucleico de acuerdo con la invención está enlazada operativamente en un vector de expresión con una o varias secuencias reguladoras que permiten la transcripción y, opcionalmente, la expresión en una célula hospedadora procariota o eucariota. Por ejemplo, la molécula de ácido nucleico se encuentra bajo el control de un promotor adecuado o un terminador. Los promotores adecuados pueden ser promotores que se inducen de forma constitutiva (ejemplo: promotor 35S del "Cauliflower mosaic virus" (virus del mosaico de la coliflor) (Odell et al. 1985), son particularmente adecuados aquellos promotores que se pueden inducir por patógenos (ejemplo: promotor PR1 de perejil (Rushton et al., 1996)). Son promotores inducibles por patógenos particularmente adecuados los promotores sintéticos o quiméricos que no se presentan en la naturaleza, están compuestos por varios elementos e incluyen un promotor mínimo y presentan, cadena arriba del promotor mínimo, al menos un elemento regulador en cis que sirve de sitio de unión para factores de transcripción especiales. Los promotores quiméricos se conciben según las exigencias deseadas y se inducen o reprimen mediante diferentes factores. Se encuentran ejemplos de tales promotores en los documentos WO 00/29592, WO 2007/147395 y WO 2013/091612. Un terminador adecuado es, por ejemplo, el terminador nos (Depicker et al., 1982).

Adicionalmente a los vectores que se han descrito anteriormente, la presente invención facilita también un procedimiento que comprende la incorporación de un vector descrito en una célula hospedadora. El vector se puede introducir por ejemplo mediante conjugación, movilización, transformación biolística, transformación mediada por *Agrobacterium*, transfección, transducción, infiltración al vacío o electroporación. Tales procedimientos, al igual que procedimientos para la preparación de los vectores descritos, son habituales para el experto en la materia (Sambrook et al. 2001).

En otro aspecto, la presente invención se refiere a una célula hospedadora que comprende la molécula de ácido nucleico de acuerdo con la invención o el vector de la presente invención. Una célula hospedadora en el sentido de la invención puede ser una célula procariota (por ejemplo, bacteriana) o una célula de levadura. Preferentemente, la célula hospedadora es un *Agrobacterium*, tal como *Agrobacterium tumefaciens* o *Agrobacterium rhizogenes*, que comprende la molécula de ácido nucleico de acuerdo con la invención o del vector de la presente invención. El experto en la materia conoce numerosos métodos, tales como conjugación o electroporación, con los que puede introducir la molécula de ácido nucleico de acuerdo con la invención o el vector de la presente invención en un *Agrobacterium* al igual que métodos, tales como diversos procedimientos de transformación (transformación biolística, transformación mediada por *Agrobacterium*), con los que puede introducir la molécula de ácido nucleico de acuerdo con la invención o el vector de la presente invención en una célula vegetal (Sambrook et al. 2001).

En otro aspecto, la presente invención se refiere a una célula vegetal transgénica, que comprende la molécula de ácido nucleico de acuerdo con la invención como transgén o el vector de la presente invención. Una célula vegetal transgénica de este tipo es por ejemplo una célula vegetal que se ha transformado con la molécula de ácido nucleico de acuerdo con la invención o con el vector de la presente invención, preferentemente de forma estable. En una configuración preferente de la célula vegetal transgénica, la molécula de ácido nucleico está enlazada operativamente con una o varias secuencias reguladoras que permiten la transcripción y, opcionalmente, la expresión en la célula vegetal. La construcción total de la molécula de ácido nucleico de acuerdo con la invención y la/las secuencias reguladoras representa entonces el transgén. Tales secuencias reguladoras son por ejemplo un promotor o un terminador. El experto en la materia conoce numerosos promotores y terminadores funcionales que se pueden aplicar en plantas. Preferentemente, una célula vegetal transgénica de la presente invención, en particular una célula de una planta del género *Beta*, con respecto a un patógeno, en particular BNYVV, presenta una mayor resistencia que una célula vegetal no transformada correspondiente (la célula vegetal sin el transgén). El nivel de la resistencia por ejemplo

frente a BNYVV se puede establecer en plantas del género *Beta* cualitativamente mediante determinación de notas de valoración (se conocen esquemas de notas de valoración para la planta del género *Beta* por el estado de la técnica, por ejemplo para remolachas azucareras Mechelke (1997)). Una mayor resistencia se muestra en una mejora de la resistencia en al menos una nota de valoración, en al menos dos notas de valoración, en al menos tres o más notas de valoración. Además, la presente invención se refiere también a un procedimiento para la producción de una célula vegetal transgénica de la presente invención que comprende una etapa de la introducción de la molécula de ácido nucleico de acuerdo con la invención o del vector de la presente invención en una célula vegetal. Por ejemplo, la introducción puede tener lugar mediante transformación, preferentemente mediante transformación estable. Las técnicas adecuadas para la introducción, tales como transformación biolística, transformación mediada por *Agrobacterium* o electroporación, son conocidas por el experto en la materia (Sambrook et al. 2001).

En otro aspecto, la presente invención se refiere a una planta transgénica o una parte de la misma, que comprende una célula vegetal transgénica que se ha descrito anteriormente. Una parte puede ser a este respecto una célula, un tejido, un órgano o una agrupación de varias células, tejidos u órganos. Una agrupación de varios órganos es por ejemplo una flor o una semilla. En una configuración particular, la invención se refiere a una semilla de la planta transgénica, comprendiendo la semilla la molécula de ácido nucleico de acuerdo con la invención como transgén. Preferentemente, una planta transgénica de la presente invención, en particular una planta del género *Beta*, muestra frente a un patógeno, en particular BNYVV, una mayor resistencia que una planta no transformada correspondiente (planta sin el transgén). Se puede establecer el nivel de la resistencia por ejemplo frente a BNYVV en plantas del género *Beta* cualitativamente mediante la determinación de notas de valoración (se conocen esquemas de notas de valoración para la planta del género *Beta* por el estado de la técnica, por ejemplo para remolachas azucareras Mechelke (1997)). Una mayor resistencia se muestra en una mejora de la resistencia en al menos una nota de valoración, en al menos dos notas de valoración, en al menos tres o más notas de valoración. Además, la invención facilita un procedimiento para la producción de una planta transgénica, que comprende una etapa de la introducción de la molécula de ácido nucleico de acuerdo con la invención o del vector de la presente invención en una célula vegetal y opcionalmente una etapa de la selección de una célula vegetal transgénica. Además, un procedimiento de este tipo para la producción de una planta transgénica está caracterizado por una etapa posterior, que incluye la regeneración de la planta transgénica a partir de la célula vegetal transgénica generada en la primera etapa. El experto en la materia conoce métodos para la regeneración por el estado de la técnica.

En otro aspecto, la presente invención se refiere también a un procedimiento para otorgar o aumentar una resistencia frente a un patógeno, en particular BNYVV, en una planta, preferentemente una planta del género *Beta*, que comprende una etapa de la transformación de una célula vegetal con la molécula de ácido nucleico de acuerdo con la invención o el vector de la presente invención. Preferentemente, este procedimiento conduce a una mejora de la resistencia en al menos una nota de valoración, de forma particularmente preferente a una mejora de la resistencia en al menos dos, tres o más notas de valoración. Se conocen esquemas de notas de valoración para la planta del género *Beta* por el estado de la técnica, por ejemplo para remolachas azucareras Mechelke (1977).

En otro aspecto, la presente invención se refiere a una secuencia reguladora de un promotor que controla la expresión de un gen, que comprende la molécula de ácido nucleico de acuerdo con la invención, caracterizada por que la secuencia reguladora está en disposición de mediar en o modular la expresión de una secuencia de ADN heteróloga como consecuencia de una infección por patógeno y la secuencia reguladora comprende una molécula de ácido nucleico con una secuencia de nucleótidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 1 de los nucleótidos 1-1403. Preferentemente, la secuencia de ADN heteróloga es una secuencia de nucleótidos que codifica un componente de la defensa vegetal frente a patógenos (ejemplo: genes de resistencia (genes R) o genes que codifican enzimas que intervienen en la transferencia de señales, tales como cinasas o fosfatasa, así como proteína G) o que codifica un efecto patógeno (denominados genes de avirulencia (avr)). Además, la presente invención abarca una molécula de ADN recombinante que comprende la secuencia reguladora que se ha descrito anteriormente. Preferentemente, la molécula de ADN recombinante está enlazada operativamente con una secuencia de ADN heteróloga.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a una célula hospedadora que está transformada con la secuencia reguladora que se ha descrito anteriormente o con la molécula de ADN recombinante mencionada, así como a una planta transgénica, tejido vegetal o célula vegetal que comprende la secuencia reguladora o la molécula de ADN recombinante como transgén. Además, la invención facilita un procedimiento para la producción de una célula vegetal transgénica, que comprende una etapa de la introducción de la secuencia reguladora de la invención o de la molécula de ADN recombinante y opcionalmente una etapa de la selección de una célula vegetal transgénica. Además, la invención facilita un procedimiento para la producción de una planta transgénica, que comprende una etapa de la introducción de la secuencia reguladora de la invención o de la molécula de ADN recombinante en una célula vegetal y opcionalmente una etapa de la selección de una célula vegetal transgénica. Además, un procedimiento de este tipo para la producción de una planta transgénica está caracterizado por una etapa posterior, que incluye la regeneración de la planta transgénica a partir de la célula vegetal transgénica generada en la primera etapa.

Como ya se ha indicado anteriormente, la identificación del gen de resistencia RZ-3 tuvo lugar en el transcurso de un proceso de clonación basada en mapa. El proceso realizado comprendía por ejemplo las etapas: mapeo fino genético, mapeo físico, generación de una población de escisión muy grande de más de 8000 descendientes de escisión F2, detección de recombinantes, desarrollo de marcadores en la región diana, secuenciación BAC comparativa en los

genotipos resistentes y sensibles, análisis bioinformáticos, predicciones de proteínas y comparaciones de las proteínas. Tales tediosos trabajos de desarrollo siempre son muy caros y es incierto si realmente se consigue identificar el gen. Después de la integración del locus de RZ-3 de *Beta vulgaris* subsp. *maritima* en una planta del género *Beta*, en concreto en la remolacha azucarera (*Beta vulgaris* subsp. *vulgaris* var. *altissima*), para realizar el seguimiento del segmento genómico RZ-3 en el mapeo fino se desarrollaron marcadores con un buen valor de diagnóstico, lo que resultó particularmente difícil, ya que la región diana es repetitiva a lo largo de amplias regiones. A pesar de esto se consiguió sorprendentemente el desarrollo de algunos pocos marcadores de diagnóstico, que en parte también funcionaban solo con una determinada técnica de marcador, tal como pirosecuencias, es decir, como un marcador PSQ o eran de alelos cero.

A pesar de estas dificultades técnicas, a través de un exhaustivo análisis mediante el uso de estos marcadores se pudo conseguir la limitación del locus de RZ-3 a una región genómica de 0,67 cM. Esto se corresponde con una longitud física de aproximadamente 340.000 pb. A pesar de intensos perfeccionamientos ya solo fue posible de forma limitada reducir adicionalmente la introgresión de *Beta vulgaris* subsp. *maritima* alrededor del gen con respaldo de marcador e identificar genes candidatos para el gen RZ-3. Sin embargo, en cualquier caso es deseable un acortamiento adicional de la introgresión desde el punto de vista de la cría para eliminar el "arrastré de ligamiento" (*Linkage Drag*) potencialmente presente, estrechamente acoplado con el gen RZ-3. En varias etapas mediante mapeo fino y con inclusión de información de secuencia de mapas físicos se pudo estrechar finalmente hasta una región diana de ya solo aproximadamente 0,07 cM. Sin embargo, esto solo fue posible al examinarse en total 8004 plantas, entre ellas plantas recombinantes informativas BC2S1 o BC2S2 que se analizaron de forma intensa con en cada caso 90-180 descendientes. Esto fue necesario debido a que la intensidad de la resistencia por motivos desconocidos no siempre fue inequívoca. Estos descendientes se genotiparon por plantas individuales y en paralelo se fenotiparon. Mediante procedimientos estadísticos (prueba t, análisis de potencia) se comprobaron los fenotipos de los recombinantes informativos (homocigotos resistentes – RR; heterocigotos resistentes - Rs; homocigotos sensibles - ss) y por tanto se realizaron deducciones con respecto al genotipo de los recombinantes informativos.

En la región diana relativamente pequeña de aproximadamente 38.000 pb se pudieron anotar en el genotipo sensible diez genes. Para esta región diana, de una biblioteca BAC resistente se identificaron clones solapantes con ayuda de nuevos marcadores que describen específicamente la región diana y finalmente se secuenciaron. Debido a la repetitividad de la región diana, la secuencia del genotipo sensible mostró numerosas secciones pequeñas con un contenido de secuencia desconocido. Por este motivo, el ensamblaje de las secuencias RR y ss fue particularmente exigente. A pesar de esto se pudo identificar un supuesto gen de resistencia. Este contenía en prácticamente todos los genotipos ss un retrotransposón con una longitud de aproximadamente 8000 pb entre el dominio LRR y el dominio IR, lo que no se pudo detectar en genotipos RR. Una secuencia de aminoácidos, predicha a partir de una supuesta secuencia de gen de resistencia muestra que el gen codifica probablemente una proteína NB-ARC-LRR. Se puede suponer que esta inserción del retrotransposón destruye la función del gen en genotipos ss sensibles, ya que separa el dominio de repetición interna (IR) de los otros dos dominios (NB-ARC y LRR).

La comparación del gen NBS-LRR en genotipos ss con aquel de genotipos RR mostró además polimorfismos de diagnóstico que se pueden obtener de las Figuras 1, 2 y 3. Basándose en estos polimorfismos en el gen NBS-LRR se desarrollaron marcadores y se ensayaron en un conjunto amplio de prácticamente 100 genotipos ss y RR. El patrón de marcadores, pero también la secuenciación comparativa en el gen diana han confirmado que la inserción está acoplada prácticamente siempre a la sensibilidad. Sin embargo, se encontraron pocos genotipos ss que no presentaban la inserción de retrotransposón y a pesar de ello eran sensibles. Estos genotipos ss se pudieron diferenciar sin embargo inequívocamente, mediante marcadores que describen los polimorfismos de diagnóstico de acuerdo con las Figuras 1, 2 y/o 3, de los genotipos RR.

En la población analizada se identificaron recombinantes en la región diana que muestran una recombinación entre el gen NBS-LRR y el supuesto gen anotado adyacente, situado cadena arriba, que podría codificar una proteína de repetición de anquirina. En el caso de dos plantas, las recombinaciones se pueden encontrar entre el gen NBS-LRR y el supuesto gen anotado adyacente, situado cadena arriba, que podría codificar una proteína DUF565 (proteína con función desconocida). Mediante el análisis de resistencia de la descendencia de todas estas plantas recombinantes (eliminación de un gen cadena arriba y cadena abajo del gen NBS-LRR) se pudo demostrar de forma muy inequívoca que el gen entre el gen de repetición de anquirina y el gen DUF565, en concreto el gen NBS-LRR caracterizado en este documento, es responsable de la resistencia en el genotipo RR. La Figura 4 muestra el mapa físico de la región diana RZ-3 con los marcadores desarrollados. Los datos de genotipos de ocho líneas recombinantes estrechas así como el análisis estadístico de su descendencia están representados en la Figura 5.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento para la identificación de una molécula de ácido nucleico, que codifica una proteína, que está en disposición de otorgar una resistencia frente al patógeno BNYYV en una planta del género *Beta*, en la que se expresa la proteína. El procedimiento comprende la detección de la ausencia de una inserción en la secuencia de nucleótidos codificante de la molécula de ácido nucleico. Preferentemente, el procedimiento comprende la detección de la ausencia de una inserción, en particular de un retrotransposón, en la secuencia de nucleótidos codificante de la molécula de ácido nucleico. El retrotransposón puede tener la longitud por ejemplo de aproximadamente 500 pb, de aproximadamente 1000 pb, de aproximadamente 2000 pb, aproximadamente 4000 pb, aproximadamente 8000 pb o más de aproximadamente 8000 pb. En una configuración

particular del procedimiento, la molécula de ácido nucleico es la molécula de ácido nucleico de acuerdo con la invención tal como se ha descrito anteriormente y codifica en gen RZ-3 que otorga resistencia o un homólogo funcional de RZ-3. Preferentemente, en el caso de la planta del género *Beta* se trata *Beta vulgaris* subsp. *maritima* o *Beta vulgaris* subsp. *vulgaris* var. *altissima* (remolacha azucarera). El experto en la materia sabe los métodos que son adecuados para detectar la ausencia de la inserción. Por ejemplo, el experto en la materia, conociendo las moléculas de ácido nucleico de acuerdo con la invención desveladas en el presente documento, puede desarrollar marcadores moleculares que detecten la presencia o la ausencia de una inserción en la región que se ha descrito anteriormente en el gen NBS-LRR (procedimiento ilustrativo véase ejemplos). La presente invención incluye marcadores así como su uso para la detección de la presencia o ausencia de la inserción para la selección de plantas resistentes, particularmente resistentes a BNYVV, en particular *Beta vulgaris* subsp. *maritima* o *Beta vulgaris* subsp. *vulgaris* var. *altissima* (remolacha azucarera). Preferentemente, tales marcadores describen loci en los puntos de inserción del retrotransposón. Puntos de inserción quiere decir puntos de transición entre el ADN genómico y el retrotransposón en el lado 5' y/o 3' de la inserción. Los puntos de transición se tienen que definir ampliamente y los loci de marcador se pueden encontrar alejados menos de 1000 nucleótidos, preferentemente menos de 800 o 600 nucleótidos, de forma particularmente preferente menos de 400, 200, 150, 100, 50, 40, 30, 20 o 10 nucleótidos cadena arriba o cadena abajo de un punto de inserción en el ADN. Como alternativa o de forma complementaria a la etapa de la detección de la presencia o ausencia de una inserción en la secuencia de nucleótidos codificante de la molécula de ácido nucleico, el procedimiento puede comprender también la detección de al menos un polimorfismo de acuerdo con la Figura 1, 2 y/o 3, preferentemente de al menos dos o tres polimorfismos de acuerdo con la Figura 1, 2 y/o 3, de forma particularmente preferente de al menos cuatro o cinco o más polimorfismos de acuerdo con la Figura 1, 2 y/o 3 en la secuencia de nucleótidos codificante de la molécula de ácido nucleico de acuerdo con la invención mediante el uso de marcadores moleculares que detectan polimorfismos, en particular polimorfismos de diagnóstico. Preferentemente, esta detección tiene lugar mediante el uso de al menos un marcador molecular por polimorfismo, en particular por polimorfismo de diagnóstico. El experto en la materia sabe qué técnicas de marcador se deben aplicar para la detección de un correspondiente polimorfismo y cómo se construyen marcadores moleculares para ello (bibliografía). Además, la presente invención abarca marcadores moleculares que describen o detectan un polimorfismo de acuerdo con la Figura 1, 2 y/o 3 al igual que el uso de un marcador molecular para la detección de un polimorfismo de acuerdo con la Figura 1, 2 y/o 3. Además, los procedimientos de identificación anteriores representan también procedimientos para la selección de una planta que presenta una resistencia frente a BNYVV. El procedimiento para la selección comprende en una etapa final de la selección de una planta resistente.

Además, también se ha podido mostrar que el genotipo RR examinado, cadena arriba con respecto a RZ-3 (SEQ ID NO: 1), un segmento de secuencia de ADN genómico limitante de acuerdo con la SEQ ID NO: 4 y, cadena abajo con respecto a RZ-3 (SEQ ID NO: 1), un segmento de secuencia de ADN genómico limitante de acuerdo con la SEQ ID NO: 5, que están estrechamente acoplados al gen RZ-3 y, por tanto, son excelentemente adecuados como regiones de ADN para desarrollar marcadores de diagnóstico para RZ-3. Por lo tanto, la presente invención se refiere a un procedimiento para la selección de una planta que presenta una resistencia frente a BNYVV. El procedimiento para la selección comprende el uso de un marcador molecular en una secuencia de ADN de acuerdo con la SEQ ID NO: 4 y/o en una secuencia de ADN de acuerdo con la SEQ ID NO: 5 y una etapa final de la selección de una planta resistente. El experto en la materia sabe cómo, basándose en las informaciones de secuencia desveladas, desarrolla y emplea marcadores.

Mediante la presente invención se pueden conseguir además las siguientes ventajas para el cultivo y el desarrollo de nuevas líneas de plantas resistentes del género *Beta*: las informaciones de secuencias así como los polimorfismos identificados, que permiten una diferenciación entre alelos RR resistentes y SS sensibles del gen desvelado, hacen posible el desarrollo del marcador directamente en el gen, lo que, en particular en vista del desarrollo de líneas de élite optimizadas sin "arrastré de ligamiento", representa una facilitación significativa para el cultivador de plantas. Además, se puede usar el conocimiento acerca de la estructura secuencial para la identificación de otros genes de resistencia, en particular frente a rizomanía, que por ejemplo, en parte son homólogos.

El empleo desvelado en el presente documento del alelo génico resistente en enfoques genéticos cis o trans establece la posibilidad de desarrollar nuevas variedades resistentes del género *Beta*, que presentan mediante el efecto de dosis una mayor resistencia o en las que, mediante el apilamiento del gen desvelado con otros genes de resistencia, evitan una rotura de la resistencia y se puede optimizar la intensidad de la resistencia. Además son concebibles modificaciones del gen mediante *tilling* (lesiones locales inducidas de forma específica en genomas) o ingeniería genética dirigida para desarrollar nuevos alelos de resistencia.

Además, la presente invención se refiere al uso del alelo génico RZ-3 resistente identificado en una pila genética o molecular con otros elementos genéticos que pueden otorgar propiedades agrónomicamente ventajosas en una planta. Por ello se puede aumentar claramente el valor económico de plantas de cultivo, al aumentarse por ejemplo el rendimiento de la cosecha o al generarse nuevas superficies de cultivo para una planta que previamente, entre otras cosas debido a factores bióticos tales como intensa presión por patógenos o factores abióticos tales como sequía, no quedaban disponibles para el cultivo de esta planta. Una propiedad agrónomicamente ventajosa es por ejemplo una tolerancia frente a un herbicida tal como glifosato, glufosinato o inhibidores de ALS. El experto en la materia conoce por el estado de la técnica numerosos herbicidas adicionales y su aplicabilidad. Puede recurrir al estado de la técnica para obtener conocimiento acerca de los elementos genéticos que se deben usar y de qué forma para implementar

una correspondiente tolerancia a las plantas. Otro ejemplo de una propiedad agrónomicamente ventajosa es una resistencia a patógenos adicional, pudiendo ser los patógenos por ejemplo insectos, virus, nematodos, bacterias u hongos. Mediante la combinación de diferentes resistencias/tolerancias a patógenos se puede conseguir por ejemplo una amplia defensa frente a patógenos para una planta, ya que los elementos genéticos pueden presentar efectos complementarios entre sí. Para esto, el experto en la materia conoce como elementos genéticos, por ejemplo, numerosos genes de resistencia. Otro ejemplo de una propiedad agrónomicamente ventajosa es una tolerancia a frío o heladas. Las plantas que presentan esta propiedad se pueden sembrar ya antes en el año o podrían permanecer por ejemplo también durante más tiempo incluso a lo largo de periodos de heladas en el campo, lo que puede conducir por ejemplo a rendimientos aumentados. También en este caso el experto en la materia puede recurrir al estado de la técnica para encontrar elementos genéticos adecuados. Otros ejemplos de propiedades agrónomicamente ventajosas son la eficiencia del uso de agua, eficiencia del uso de nitrógeno así como rendimiento. En el estado de la técnica se pueden encontrar elementos genéticos que se pueden emplear para otorgar tales propiedades.

El experto en la materia conoce además numerosas modificaciones para la defensa frente a patógenos. Aparte de las familias descritas con frecuencia con los genes R se podrían emplear ventajosamente el enfoque Avr/R, la complementación de gen Avr (documento WO 2013/127379), la autoactivación de un gen R (documento WO 2006/128444), el enfoque HIGS (*host induced gene silencing*, silenciamiento génico inducido por hospedador) (por ejemplo documento WO 2013/050024) o el enfoque VIGS (*virus induced gene silencing*, silenciamiento génico inducido por virus). En particular la autoactivación de un gen R podría ser de importancia para la presente invención. Para esto se debe crear un ácido nucleico que codifique una proteína de resistencia autoactivada para la generación de una resistencia frente a patógenos en plantas. Entonces, este ácido nucleico presenta solo una parte limitada de un gen de resistencia NBS-LRR como el gen RZ3, que se extiende desde el extremo 5' de la región codificante del gen de resistencia NBS-LRR cadena abajo hasta el comienzo del dominio NBS del gen de resistencia NBS-LRR, no siendo el gen de resistencia NBS-LRR ningún gen de resistencia TIR-NBS-LRR.

Además, la invención incluye también el uso del alelo génico RZ3 resistente, identificado con un procedimiento que se ha descrito anteriormente, para la combinación con una modificación anterior o con un elemento genético que se ha descrito anteriormente, que puede otorgar en una planta una o varias propiedades agrónomicamente ventajosas.

Las configuraciones y formas de realización de la presente invención se describen a modo de ejemplo en referencia a las figuras y secuencias adjuntas:

Secuencias:

SEQ ID NO: 1 secuencia de ADN genómico del gen de resistencia RZ-3. La secuencia comprende del nucleótido 1 a 1403 la región reguladora del promotor

SEQ ID NO: 2 secuencia proteica predicha de la proteína de resistencia RZ-3_1

SEQ ID NO: 3 secuencia proteica predicha de la proteína de resistencia RZ-3_2

SEQ ID NO: 4 región cromosómica limitante con RZ-3 (SEQ ID NO: 1) cadena arriba

SEQ ID NO: 5 región cromosómica limitante con RZ-3 (SEQ ID NO: 1) cadena abajo

SEQ ID NO: 6 secuencia consenso de la secuencia genómica del gen RZ-3 en genotipos ss

SEQ ID NO: 7 secuencia diana en el gen RZ-3 de la construcción ARNi en el vector pZFN-C48-ARNi.

Figuras:

Fig. 1 A-I: comparación de secuencias de nucleótidos entre la secuencia consenso de la secuencia genómica del gen RZ-3 en genotipos ss (SEQ ID NO: 6) y el gen RZ-3 de los genotipos RR (SEQ ID NO: 1). Los polimorfismos de diagnóstico están aplicados en gris y resaltados en negrita. Están subrayados los polimorfismos que no son de diagnóstico. Los potenciales puntos de inicio de la transcripción en el gen están indicados con flechas. Conducen a dos variantes de polipéptidos RZ-3_1 y RZ-3_2. El punto del retrotransposón está indicado con un triángulo negro en la punta.

Fig. 2 A-L: comparación de secuencias de aminoácidos del polipéptido predicho de los genotipos RR (RZ-3_1; SEQ ID NO: 2) y polipéptidos de 22 genotipos ss diferentes. Los polimorfismos de diagnóstico están aplicados en gris y resaltados en negrita. Están subrayados los polimorfismos que no son de diagnóstico.

Fig. 3 A-L: comparación de secuencias de aminoácidos del polipéptido predicho de los genotipos RR (RZ-3_2; SEQ ID NO: 3) y polipéptidos de 22 genotipos ss diferentes. Los polimorfismos de diagnóstico están aplicados en gris y resaltados en negrita. Están subrayados los polimorfismos que no son de diagnóstico.

Fig. 4: Mapa físico de la región diana RZ-3. En la región diana representada del genotipo de referencia sensible se anotaron cinco genes ("2" (DUF565), "3" (proteína hipotética), "4" (gen candidato NBS-LRR), "5" (retrotransposón) y "6" (repetición de anquirina)). El gen candidato NBS-LRR ("4") incluye en la secuencia de referencia sensible una inserción de retrotransposón ("5"). Este retrotransposón está completamente ausente en la secuencia resistente, de tal manera que en el genotipo resistente ya solo se pueden anotar cuatro genes ("2", "3", "4" y "6"). Las posiciones de las recombinaciones más estrechas (recombinantes: 111T_3515/Z11007_03075 con cifra "7" y 111PB3645/ZR08093_05621 con cifra "8") están representadas por encima. Con su ayuda se pudo delimitar la región diana más corta "1". Los marcadores desarrollados para ello del análisis de recombinantes están reproducidos como rayas negras en la parte inferior de la figura. Para la validación del gen el enfoque de ARNi se seleccionó para el silenciamiento génico del alelo génico RZ-3 resistente un segmento génico ("9") en parte de la región de dominio "10" como secuencia diana.

Fig. 5: análisis de marcador de los recombinantes más estrechos en la región diana RZ-3 (las letras minúsculas con región enmarcada en negrita son datos de marcador generados por ordenador). Las ocho líneas recombinantes se fenotiparon y genotiparon con en total 1051 descendientes. Los descendientes se clasificaron mediante los datos de marcador en el gen candidato NBS-LRR o la región flanqueante de escisión en el caso de que el gen candidato NBS-RR fuese homocigoto RR o ss en 3 grupos (resistente homocigoto RR, heterocigoto Rs, sensible homocigoto ss). Al lado están reproducidos los correspondientes valores de ELISA. Una escisión o no escisión de los descendientes se comprobó con la prueba de T y la estadística de Wilcoxon según significancia. Mediante los resultados se pudo delimitar el gen candidato de forma muy inequívoca entre los marcadores s3e5800s01 y s3e5873s01.

Fig. 6: vector de transformación pZFN-C48-ARNi: promotor d35S; C48 s: orientación codificante de la secuencia C48; AtAAP6 intron2: intrón de aminoácido permeasa 6 de *Arabidopsis thaliana*; C48 as: orientación antisentido de la secuencia C48; Nos-T: terminador nos; sitio flanqueante LB: sitio flanqueante del borde izquierdo; sitio ZFN: sitio de reconocimiento de nucleasa con dedos de zinc (complementario); Pnos: promotor Nos; NPT: secuencia codificante; gen de neomicina fosfotransferasa (npt); pAG7: terminador pAG7; Bvpal3'UTR: región no traducida 3' del gen de *Beta vulgaris* Pal; LB: borde izquierdo; aadA: secuencia codificante; aminoglicósido-3'-adenililtransferasas (AAD); pVS1-REP: origen de replicación pVS1; ColE1 ori: origen de replicación ColE1; RB: borde derecho.

Ejemplos

Mapeo y mapeo fino del gen RZ-3 / mapa genético-físico La resistencia RZ-3 (denominada también resistencia C48 o C48) se mapeó en varias etapas mediante mapeo y mapeo fino en el cromosoma 3 entre 57,1 y 57,8 cM (mapa de referencia interna), es decir, a una distancia genética entre dos marcadores flanqueantes de 0,0741 cM en el mapa genético. Para el mapeo se examinaron en total 8004 plantas del cruce S504 (genotipo sensible) x T74 (genotipo resistente). En paralelo al mapeo QTL de C48 se desarrollaron, después de cada etapa de mapeo, de forma específica al objetivo nuevos marcadores informativos y se emplearon para limitar la región diana de C48.

Las coordenadas de mapeo fino se confirmaron adicionalmente con el análisis de los descendientes de los recombinantes informativos. Para esto se analizaron de forma intensiva plantas BC2S1 o BCS2S recombinantes informativas con, en cada caso, 90-180 descendientes. Estos descendientes se genotiparon por plantas individuales y se fenotiparon en paralelo. Mediante procedimientos estadísticos (prueba de t, análisis de potencia) se comprobaron los fenotipos de los recombinantes informativos (homocigoto resistente RR/heterocigoto Rs/homocigoto sensible ss) y, con ello, se realizaron deducciones con respecto al genotipo de los recombinantes informativos. Siempre que las clases de homocigotos de los descendientes (RR frente a ss) se diferencian en la resistencia, el gen se encuentra en la región heterocigota (Rs) de la planta parental; en caso contrario, en la región homocigota (RR o ss) de la planta parental.

Se generó un mapa físico para un genotipo sensible a rizomanía al proyectarse marcadores y sus posiciones genéticas en las secuencias de cromosomas. Con la limitación de la región QTL de C48, mediante la secuencia de referencia y secuenciaciones comparativas adicionales en genotipos resistentes (secuenciación de nueva generación y secuenciación de Sanger) se desarrollaron nuevos marcadores informativos.

La región identificada mediante el mapeo fino comprende una longitud de secuencia de 37996 pares de bases (posiciones de marcadores SNP flanqueantes) en la secuencia de referencia sensible. La colinealidad entre el mapa genético y el físico en la región diana no tiene contradicciones (secuencia de 12 marcadores en la región diana).

Identificación y secuenciación de clones BAC resistentes

Se ha desarrollado una genoteca BAC para un genotipo resistente RZ-3 (C48) seleccionado. Este banco BAC se muestreó con los marcadores aplicados en la región QTL de C48. Se encontraron varios clones BAC para la región diana que se ha identificado anteriormente. De los mismos se seleccionaron tres clones BAC de diferente longitud para la secuenciación, que abarcaron por completo la región diana. Los clones BAC se secuenciaron y mediante las lecturas de secuencia producidas se realizó un ensamblaje "de novo". Entre los cóntigos de secuencia resistentes

producidos, la mayor secuencia tenía una longitud de 110909 pb (34537 lecturas) y comprendía por completo la región diana.

5 Comparación de las secuencias sensibles y resistentes – evaluación de secuencia

La colinealidad de las dos secuencias ss y RR se comparó con la aplicación de diferentes herramientas de software. Para las dos secuencias resistentes y sensibles se llevó a cabo una anotación génica con los softwares Maker y Pedant. La anotación génica en las dos secuencias mostró el mismo orden de genes supuestos. Sin embargo, sorprendentemente se pudo detectar una marcada diferencia en uno de estos genes, en concreto en el gen de la presente invención (RZ-3). En el genotipo sensible, en este gen NBS-LRR identificado se pudo anotar un retrotransposón. La inserción del retrotransposón ocurrió en el gen entre los dos dominios del dominio LRR y el dominio IR. El genotipo resistente no presenta esta inserción y se reproduce en la SEQ ID NO: 1. Además, a continuación las secuencias polipeptídicas predichas se compararon y se valoraron (representadas en parte en, véase, las Fig. 2 y 3).

15 Secuenciación comparativa del gen candidato NB-ARC-LRR

El gen candidato NB-ARC-LRR se secuenció de forma comparativa en dos etapas. El punto de inserción de retrotransposón se verificó en un conjunto de genotipado con en total 92 genotipos resistentes y sensibles. Este análisis mostró que la totalidad de los genotipos resistentes no tenían inserción alguna de retrotransposón. De los genotipos sensibles se pudo detectar la inserción en más del 90 % de los casos. Con ello, la detección de la inserción parece estar acoplada al genotipo sensible. A causa de las contradicciones halladas (aproximadamente el 10 % de los genotipos sensibles remanentes sin inserción), sin embargo, la secuenciación en la segunda etapa se amplió para todo el gen delante del punto de inserción con región de promotor (SEQ ID NO: 1). En total se secuenciaron y compararon 31 genotipos resistentes y sensibles seleccionados, inclusive los genotipos contradictorios. Como resultado, todos los genotipos resistentes, que se debían a siete fuentes de resistencia diferentes, tenían una identidad del 100 % para los aproximadamente 4100 pares de bases comparados. Además se hallaron polimorfismos por completo de diagnóstico en la secuencia de nucleótidos, de los cuales varios conducen a sustituciones de aminoácidos en la secuencia de la proteína (véase las Figuras 1, 2 y 3). Algunas de estas sustituciones, particularmente en las regiones de dominio, podrían causar la pérdida de función de la proteína de resistencia identificada en los genotipos ss. Además se hallaron, asimismo en la región promotora, tres INDEL acoplados por completo con la resistencia (desequilibrio de ligamiento = 1) (Fig. 1). Estos INDEL se han de considerar también potenciales candidatos de la pérdida de función.

35 Verificación del gen mediante recombinantes estrechos

En la población analizada con 8004 plantas se identificaron 16 recombinantes en la región diana (región de mapeo fino con 37996 pares de bases). De estos 16 genotipos, 9 plantas contenían la recombinación entre la proteína NB-ARC-LRR y la proteína de repetición de anquirina adyacente en el lado derecho. En el caso de dos plantas, las recombinaciones son entre la proteína NB-ARC-LRR y la proteína DUF565 adyacente a la izquierda (proteína con función desconocida). Mediante el análisis de la descendencia de todas estas plantas recombinantes (distancia de un gen a la izquierda y a la derecha) se pudo demostrar de forma muy inequívoca que el gen se encuentra entre DUF565 y la proteína de repetición de anquirina, en concreto que solo es responsable de la resistencia la proteína NB-ARC.

45 Detección ilustrativa de la ausencia de la inserción de transposón

Para la detección de la inserción de retrotransposón se desarrollaron 3 combinaciones de cebador dominantes especiales. La primera y la segunda combinación de cebador están en disposición de detectar la inserción, ya que en cada caso un cebador de los dos pares de cebadores se encuentra en el retrotransposón (flanco izquierdo o derecho del retrotransposón) y el segundo cebador se une directamente delante o detrás del retrotransposón. Un tercer par de cebadores detecta la ausencia del retrotransposón al encontrar los cebadores delante y detrás del retrotransposón un sitio de unión. Un producto de PCR en condiciones convencionales solo se puede producir cuando falta el retrotransposón, de lo contrario con el retrotransposón el producto de PCR un tamaño demasiado grande y, de este modo, no se produciría ningún amplicón.

55 Verificación del gen mediante el enfoque de ARNi

Aparte de la verificación que se ha descrito anteriormente del gen mediante recombinantes estrechos se produjo también una detección adicional del efecto de resistencia del gen mediante ARN de interferencia. Para esto se transformó un genotipo de remolacha azucarera convencional resistente con una construcción de ADN que codifica un ARN en horquilla bicatenario. Este ARN_{bc} estaba en disposición de causar después de la transcripción un silenciamiento génico que reduciría en su acción o inactivaría el alelo génico RZ-3 resistente, por lo que el genotipo de remolacha azucarera previamente resistente se haría sensible frente a rizomanía.

Para facilitar una construcción de ADN adecuada se seleccionó una región de secuencia diana definida del alelo génico RZ-3 resistente de 434 pares de bases de longitud (SEQ ID NO: 7; Figura 4), se amplificó mediante PCR y se clonó tanto en dirección codificante como antisentido en el vector pZFN, que es adecuado para la síntesis de

estructuras en horquilla (Fig. 6). Este vector presenta una promotor 35S de CaMV, un sitio de clonación múltiple, un intrón del gen AtAAP6, que codifica en *Arabidopsis thaliana* una aminoácido permeasa, otro sitio de clonación múltiple así como un terminador nos. La transformación de las remolachas azucareras con el vector facilitado se produjo según el protocolo de Lindsey y Gallois (1990) mediante el uso del antibiótico kanamicina como marcador de selección. Después de varias etapas de selección se comprobó la transformación exitosa en el brote transgénico a través de PCR mediante la detección de la presencia del gen nptII, del intrón AAP6 y las dos secuencias de borde de ADN-t (LB/RB) y la ausencia de *vir*. Los brotes positivos se multiplicaron de forma clonal *in vitro* hasta en cada caso 30 brotes, se arraigaron y se traspasaron en el invernadero a tierra. Aproximadamente 2 semanas después se trasplantaron las plantas transgénicas de remolacha azucarera a tierra contaminada con rizomanía, en la que se cultivaron durante 8 a 10 semanas. Como control en las mismas condiciones se cultivaron plantas no transformadas con el mismo trasfondo de transformación convencional genético resistente. Para la detección de la manifestación de rizomanía se cosecharon las raíces de las plantas de remolacha azucarera y se cuantificó mediante el ensayo de ELISA la infestación por BNYVV, indicando un bajo valor de ELISA una resistencia y un valor alto una sensibilidad (Mechelke 1997, Clark & Adams 1977). El valor de ELISA de las remolachas azucareras transformadas con un valor medio de 3,55 era significativamente mayor que el valor de ELISA del control que seguía siendo resistente con un valor medio de 1,27 y comparable al patrón sensible D108_ss (Tabla 1). Después, los resultados de los ensayos ELISA mostraron que mediante el silenciamiento génico específico del alelo RZ-3 resistente en el fondo de transformación, una planta previamente resistente se hizo sensible frente a BNYVV. Por consiguiente, el gen de la presente invención se pudo verificar inequívocamente como el gen de resistencia RZ3.

Tabla 1: Resultados del ensayo ELISA después análisis estadísticos (D108_ss = patrón sensible; 6921_RR = trasfondo de transformación resistente; 6921_ARNi = trasfondo de transformación resistente con ARNbc dirigido contra el gen RZ3).

	D108_ss	6921_RR	6921_ARNi
n	6	25	64
valor medio	3,98	1,27	3,55
error típico	0,02	0,25	0,11
desviación típica	0,06	1,24	0,87
<i>Prueba-T (nivel de significancia): p < 0,0001</i>			

Referencias

- Clark, M. F.; Adams, A. N. (1977): Characteristics of the microplate method of enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of plant viruses. *J. Gen. Virol.* 34, 475-483
- Depicker A, Stachel S, Dhaese P, Zambryski P, Goodman HM (1982) Nopaline synthase: transcript mapping and DNA sequence. *J Mol Appl Genet.* 1(6): 561-73.
- Esser K (2000) *Kryptogamen 1: Cyanobakterien Algen Pilze Flechten Praktikum und Lehrbuch.* Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 3ª ed. 2000.
- Gidner S, Lennefors BL, Nilsson NO, Bensefelt J, Johansson E, Gyllenspetz U, Kraft T (2005) QTL mapping of BNYVV resistance from the WB41 source in sugar beet. *Genome* 48: 279-285.
- Larson RL, Wintermantel WM, Hill A, Fortis L, Nunez A (2008) Proteome changes in sugar beet in response to Beet necrotic yellow vein virus. *Physiological and Mol. Pl. Pathol.* 72: 62-72.
- Lindsey, K. y P. Gallois (1990) "Transformation of sugarbeet (*Beta vulgaris*) by *Agrobacterium tumefaciens*." *Journal of experimental botany* 41.5: 529-536.
- Martin GB, Bogdanove AJ; Sessa G (2003) Understanding the functions of plant disease resistance proteins. *Annual Review of Plant Biology* 54: 23-61.
- Mechelke W (1997) Probleme in der Rizomaniarresistenzzüchtung, Vorträge für Pflanzenzüchtung, Resistenzzüchtung bei Zuckerrüben, Gesellschaft für Pflanzenzüchtung e.V., 113-123.
- Odell JT, Nagy F, Chua N-H (1985) Identification of DNA sequences required for activity of the cauliflower mosaic virus 35S promoter. *Nature* 313, 810-812
- Rushton PJ, Torres JT, Parniske M, Wernert P, Hahlbrock K y Somssich IE (1996) Interaction of elicitor-induced DNA-binding proteins with elicitor response elements in the promoters of parsley PR1 genes. *EMBO J.* 15(20): 5690-5700.
- Sambrook J, Russell DW (2001) *Molecular Cloning. A laboratory manual,* Cold Spring Harbor Laboratory Press, 3ª ed. 2001.

ES 2 702 903 T5

- Schmidlin LEDEB, Weyens G, Lefebvre M, Gilmer D (2008) Identification of differentially expressed root genes upon rhizomania disease. *Mol. Plant Pathol.* 9(6): 741 -51.
- 5 Scholten OE, Bock TSMD, Klein-Lankhorst RM, Lange W (1999) Inheritance of resistance to Beet necrotic yellow vein virus in *Beta vulgaris* conferred by a second gene for resistance. *Theor. Appl. Genet.* 99: 740-746.
- Sohi HH, Maleki M (2004) Evidence for presence of types A and B of beet necrotic yellow vein virus (BNYVV) in Iran. *Virus Genes* 29(3): 353-8.
- 10 Van Ooijen G, Mayr G, Kasiem MMA, Albrecht M, Cornelissen BJC, Takken FLW (2008) Structure-function analysis of the NB-ARC domain of plant disease resistance proteins. *Journal of Experimental Botany*, 59(6): 1383-1397
- WO/2000/29592 (Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften e.V.). Chimeric promoters capable of mediating gene expression in plants upon pathogen infection and uses thereof.
- 15 WO/2006/128444 (KWS SAAT AG). AUTOACTIVATED RESISTANCE PROTEIN.
- WO/2007/147395 (KWS SAAT AG). Pathogen induzierbarer synthetischer Promotor.
- 20 WO/2013/127379 (KWS SAAT AG). PATHOGEN-RESISTANT TRANSGENIC PLANT.
- WO/2013/050024 (KWS SAAT AG). TRANSGENIC PLANT OF THE SPECIES *BETA VULGARIS* HAVING ENHANCED RESISTANCE TO *CERCOSPORA*.
- 25 WO/2013/091612 (KWS SAAT AG). NOVEL PLANT-DERIVED CIS-REGULATORY ELEMENTS FOR THE DEVELOPMENT OF PATHOGEN-RESPONSIVE CHIMERIC PROMOTORS.

LISTADO DE SECUENCIAS

- 30 <110> KWS SAAT AG
- <120> Gen de resistencia frente a rizomanía.
- <130> KWS 0209 PCT
- 35 <150> DE102013010026.7
- <151> 17-06-2013
- <160> 7
- 40 <170> Patentin versión 3.5
- <210> 1
- <211> 5009
- 45 <212> ADN
- <213> *Beta vulgaris*
- <400> 1

ES 2 702 903 T5

caaatcttct ggcacatg gcggtgttgc cgttcatcaa tttaacatca atggaggtaa	60
gagtcagtgt ttttcaacaa tataaaactt atacttcctc tgttctgttt taaatgaaac	120
gtttgttttc tcacgcaacc caaccactt ttttaataat aaatattttt agttgtgtgc	180
acgtaaaaaa tataaaaaag ttataatttg atagtatctt gtttgagatt gtgattatta	240
agagagtcaa gtctcacaat attcgaaagt ctacgtaac cacctcaaat tgacgaagaa	300
aacaagcagg aaaggattaa gtaagttcgt ggaaccacta gaattgattt tcaaatatag	360
ctctacctaa tatatggcct acttttaatt ttaaataagg agaaggtaat gtgattagaa	420
acaaattggg cttaaattat tcattaagct taataatgta taaacataat caagtgctat	480
cttcttttca gggccgtctt gaagattttg gggcccgggt ctattatgaa aattgggcc	540
ctaaatttat agaaaataaa gatggaagggt tagagttcta aagatagaaa gttgaaaatc	600
taaatataaa tcattgacaa atttattaag ggtgagaaac aagggtgttt tcttcaaata	660
tgaagcaaaa ttttcaaaat aatacttctc ccgtttctaa ataagtcaa cattgcata	720
atgtttacta ttcacagttt aaactttaat tagctttggt gatttacatt ttaggaaaaa	780
acatagtcac gtgggatctt gtttagattcg tctgaatgtg aattttttta atatcaactt	840
tttataattt ttactttatg ataattgaag atattaatgg ttaaaataat gcattggcaa	900
acgtgaaaac aagaagtgtt gcacttattt agaaacggag gaagtatatt ttgggccttt	960
ataattttgg agaccctgcg ctgttgggct ccttgcacac cttcatctac ccctctgctt	1020
cttttgatac aatttttcag cgacatgatt gtcgattgat gcatatatta ttgtatactc	1080
gatccatatt gttaagatg aattgtttgt ctttgatggt ctccaatgca tattttgtat	1140
acttaggaat tctaattatg tactattagt agacattgag atgaatacat aattgccata	1200
atgaagtatg attattttag ttatatactt tctccattcc aaatatataa atgtaacact	1260
tgtgtacttt atgcgacta atgcataaca acgtgcactc tcatgtgttt aattatatac	1320
tttttgagag aagtgttaca ttggggacca tgggactgtg tataatttga ccgcaaaatc	1380

ES 2 702 903 T5

gaagtgtcgc	at ttgattga	aaatggagag	agtagtatat	agatggaaca	cagcagagac	1440
tgctggcat	ctttggccaa	caaaccctaaa	attgatatta	atcccttatt	caggtcattt	1500
catctttttg	acacaaaatg	gatgtttag	gcaactgcgt	atctgctgcc	caatctctgt	1560
ttgcagccct	gcaaagttct	gagctcaaag	agatcctctc	gatctttggc	tacaaatccc	1620
gacttgatga	cctccaacgc	actgtctcta	ccatcaacgc	tgtattccgt	gatgctgaga	1680
ccaaacagga	gctcactcat	gaagcacagc	attggctcga	ggaactcaag	gatgctgtct	1740
ttgaagcaga	tgatctgttc	gacgagtttg	tcactcttgc	cgagcagaag	caacttgtag	1800
aggctggtgg	cagtctttcc	aaaaagatgc	gccaatctt	ttctgattcc	aacccccttg	1860
gcattgctta	taggatgtca	cgaggggtta	agaagatcaa	gaagaagttg	gatgctatcg	1920
cttacaatca	tcaatttagc	tttaagattg	atcttgagcc	tatgaaagag	agaaggctag	1980
agactggttc	tgctgtgaac	gcaggtgata	tcattggaag	agaggacgac	ttggagaaga	2040
ttgtaggttt	gttgcttgat	tctaacatcc	aacgtgatgt	gtctttcctt	actattgtgg	2100
gaatgggagg	gttgggtaaa	actgtctctg	cccaactcgt	gtacaatgat	ccaagggctca	2160
gaactgcttt	tccattgaga	tgttggaatt	gtgtgtctga	tcaagatcaa	aagcaactag	2220
atgtgaaaga	aattttgggt	aagattctgg	ctacagctac	tggtagaagt	catgagggtt	2280
caaccatgga	tcaggtgcaa	acccaactac	gagaacaact	atgtggcaag	agatacttgc	2340
ttgttttggg	tgatgtatgg	aatgagaatc	ctaatcaatt	gcgtgatctg	gtagaattct	2400
tcatgggagg	tcgaagcaga	aattggattg	tggtaaactac	gcgttcgcac	gagacagcga	2460
gaattataag	agatggtcca	ttgcacaagc	tccaaggttt	gtctgaggaa	aactcttggc	2520
gtttatattgt	caggtggacc	ttcggatcag	tgcaagcaaa	attccctaat	gactttatca	2580
tgattgcacg	agatatagtt	gacaaatgtg	ctcgaaaccc	tctggctata	agagtggtag	2640
gaagtccttt	gtgtgggtcaa	gacaagagta	agtggtcttc	atctcatgag	atcgatttag	2700
gcaacattag	aaagagccat	aatgatatca	tgccaatact	gaacctaagt	taccatcatc	2760
ttgaacctcc	aattaagaga	tgcttttagtt	attgtgcagt	gtttccaaag	gatttcctta	2820
tagggaagca	gacgctgata	aacctctgga	tgccacaagg	ttatattggt	ccgttagaca	2880
aagatcaaag	catagatgat	gctagtgagg	aatacatatc	aattttgttg	cggagatggt	2940
ttttcgaaaa	tgctggagca	gaaaaagatg	gtgttattaa	gatccatgat	ctcatgcatg	3000
atattgctca	aaatgtcatg	gggaaggagc	tttgtacgac	taaaaacatt	agtggcagct	3060
tgataaaaag	tgctcgccat	ctatctcttg	ccagaactag	ttttgcaaga	tactctttca	3120
atgcaactca	tattcgctcc	tatttctgtg	ctggctactg	gtgtcaggat	gctgagataa	3180
accagttttc	agttgaggca	ttagtaccaa	actgtttgta	cctaagggca	atggacctcg	3240
cttggctcga	gataaaaagt	ttaccagact	cgattgggtg	attgttgcatt	ttgagggtact	3300
tagatctttc	gtataacgaa	gatctggaag	tacttccaaa	ctcaattgct	aaactatata	3360
atctacaaac	cttacaattg	aagggttgca	agagattgga	agggttacca	aaacatttga	3420

ES 2 702 903 T5

gcaggctggt taagcttcaa accttgata tacatggtt caacaatgta acctatatgc 3480
 ccaaggcat gggtaagttg acttgccctc acactctcag taagttata gtgggtggag 3540
 aaggagttg ttcaagttgg aagcaatggt ttgatgggtt ggaagatcta aaggctctca 3600
 ataacctaaa gggcatctg gaaatccaaa tcaggtggcc caaaaatact acagatgctg 3660
 tcaagaaga tgttacgagg gaaggattat acctgaatca taaggaacat ctcaatcaca 3720
 ttgtggttga ttttagatgt gaggagggtg gtggaagaat ggatgatgag gaagcaagaa 3780
 gattgatgga agagttgcgg ccacatcctt atcttgaaaa tttggctgtg aaagcatatt 3840
 atggtgtgaa aatgcctggt tgggcaaccc ttctcccaa tcttacagag cttttcttt 3900
 ctgattgttg ggaactggag aaccttccat gcctgggaaa cttggatcat ctaaaagtcc 3960
 tccgactttc gcatttggca aaattggagt acattgaaga agatagctca tcagctaatt 4020
 tcaggtgtag gcctggacca gaaagtgcag gactatcatt atacttcccc tcccttgaac 4080
 gccttgagtt gaagcgtttg tgtaagttaa aaggatggag gagaggggaa gggttaggag 4140
 atgatcacca gccttttaat gaaagcagca gcaatacaca agtccaatta caattatgtc 4200
 ttctcaatt gaagtcattg agaatagaaa gatgccatt gctgacattt atgccgctgt 4260
 gtccaagac agaaaaactg catttagttg tatttaatga acgactccgg atagtgcag 4320
 ctaagagaga tgagaatttc tatgtccat tacattcatt atcatctgat cctgaaaacc 4380
 cgaggaacac tattccatt cccatgttta gagaggtata cataaacaat gtggcgtggc 4440
 taaattcgct gcctatggag gcttttaggt gtctcactca tatgacaata aaaaacgacg 4500
 aggtagagag tttgggagaa gttggagagg tgtttcggag ctgctcatct tctttgcat 4560
 cctgaaatata cacaggttgc tccaacttaa gaagtgttc tggagggtg gagcatctca 4620
 ctgctttgga gatgttagaa atatacgaca cccataagct gagtctatca gaagaccag 4680
 aagggtttg gccatggaaa tcccttcatt actccctcag ctacttgcaa ctgatgaatc 4740
 tcccacagct ggtaacctg cctgattcga tgcagttctt ggctgccctc cgaactcttt 4800
 caatagtgca ttgcactaaa ctgcaatcag tgccagattg gatgccaga ctcaattctc 4860
 tcaggaagct tatggtttca ttctgttccg cacatctgga gagaagatgc caaatccaa 4920
 ctgggtgga ctggcctaac attcaacaca tcccctccat tgatgtcacc tctagccttc 4980
 ctaagttttt agtgttgccg tatgaatag 5009

<210> 2
 <211> 1163
 <212> PRT
 <213> *Beta vulgaris*
 <400> 2

5

Met Asp Val Val Gly Thr Ala Leu Ser Ala Ala Gln Ser Leu Phe Ala
 1 5 10 15

10

ES 2 702 903 T5

Ala Leu Gln Ser Ser Glu Leu Lys Glu Ile Leu Ser Ile Phe Gly Tyr
 20 25 30

Lys Ser Arg Leu Asp Asp Leu Gln Arg Thr Val Ser Thr Ile Asn Ala
 35 40 45

Val Phe Arg Asp Ala Glu Thr Lys Gln Glu Leu Thr His Glu Ala Gln
 50 55 60

His Trp Leu Glu Glu Leu Lys Asp Ala Val Phe Glu Ala Asp Asp Leu
 65 70 75 80

Phe Asp Glu Phe Val Thr Leu Ala Glu Gln Lys Gln Leu Val Glu Ala
 85 90 95

Gly Gly Ser Leu Ser Lys Lys Met Arg Gln Phe Phe Ser Asp Ser Asn
 100 105 110

Pro Leu Gly Ile Ala Tyr Arg Met Ser Arg Gly Val Lys Lys Ile Lys
 115 120 125

Lys Lys Leu Asp Ala Ile Ala Tyr Asn His Gln Phe Ser Phe Lys Ile
 130 135 140

Asp Leu Glu Pro Met Lys Glu Arg Arg Leu Glu Thr Gly Ser Val Val
 145 150 155 160

Asn Ala Gly Asp Ile Ile Gly Arg Glu Asp Asp Leu Glu Lys Ile Val
 165 170 175

Gly Leu Leu Leu Asp Ser Asn Ile Gln Arg Asp Val Ser Phe Leu Thr
 180 185 190

Ile Val Gly Met Gly Gly Leu Gly Lys Thr Ala Leu Ala Gln Leu Val
 195 200 205

Tyr Asn Asp Pro Arg Val Arg Thr Ala Phe Pro Leu Arg Cys Trp Asn
 210 215 220

Cys Val Ser Asp Gln Asp Gln Lys Gln Leu Asp Val Lys Glu Ile Leu
 225 230 235 240

Gly Lys Ile Leu Ala Thr Ala Thr Gly Lys Asn His Glu Gly Ser Thr
 245 250 255

Met Asp Gln Val Gln Thr Gln Leu Arg Glu Gln Leu Cys Gly Lys Arg
 260 265 270

Tyr Leu Leu Val Leu Asp Asp Val Trp Asn Glu Asn Pro Asn Gln Leu
 275 280 285

ES 2 702 903 T5

Arg Asp Leu Val Glu Phe Phe Met Gly Gly Arg Ser Arg Asn Trp Ile
 290 295 300
 Val Val Thr Thr Arg Ser His Glu Thr Ala Arg Ile Ile Arg Asp Gly
 305 310 315 320
 Pro Leu His Lys Leu Gln Gly Leu Ser Glu Glu Asn Ser Trp Arg Leu
 325 330 335
 Phe Val Arg Trp Thr Phe Gly Ser Val Gln Ala Lys Phe Pro Asn Asp
 340 345 350
 Phe Ile Met Ile Ala Arg Asp Ile Val Asp Lys Cys Ala Arg Asn Pro
 355 360 365
 Leu Ala Ile Arg Val Val Gly Ser Leu Leu Cys Gly Gln Asp Lys Ser
 370 375 380
 Lys Trp Leu Ser Phe His Glu Ile Asp Leu Gly Asn Ile Arg Lys Ser
 385 390 395 400
 His Asn Asp Ile Met Pro Ile Leu Asn Leu Ser Tyr His His Leu Glu
 405 410 415
 Pro Pro Ile Lys Arg Cys Phe Ser Tyr Cys Ala Val Phe Pro Lys Asp
 420 425 430
 Phe Leu Ile Gly Lys Gln Thr Leu Ile Asn Leu Trp Met Ala Gln Gly
 435 440 445
 Tyr Ile Val Pro Leu Asp Lys Asp Gln Ser Ile Asp Asp Ala Ser Glu
 450 455 460
 Glu Tyr Ile Ser Ile Leu Leu Arg Arg Cys Phe Phe Glu Asn Val Gly
 465 470 475 480
 Ala Glu Lys Asp Gly Val Ile Lys Ile His Asp Leu Met His Asp Ile
 485 490 495
 Ala Gln Asn Val Met Gly Lys Glu Leu Cys Thr Thr Lys Asn Ile Ser
 500 505 510
 Gly Ser Leu Asp Lys Ser Val Arg His Leu Ser Leu Ala Arg Thr Ser
 515 520 525
 Phe Ala Arg Tyr Ser Phe Asn Ala Thr His Ile Arg Ser Tyr Phe Cys
 530 535 540
 Ala Gly Tyr Trp Cys Gln Asp Ala Glu Ile Asn Gln Phe Ser Val Glu
 545 550 555 560

ES 2 702 903 T5

Ala Leu Val Pro Asn Cys Leu Tyr Leu Arg Ala Met Asp Leu Ala Trp
565 570 575

Ser Lys Ile Lys Ser Leu Pro Asp Ser Ile Gly Gly Leu Leu His Leu
580 585 590

Arg Tyr Leu Asp Leu Ser Tyr Asn Glu Asp Leu Glu Val Leu Pro Asn
595 600 605

Ser Ile Ala Lys Leu Tyr Asn Leu Gln Thr Leu Gln Leu Lys Gly Cys
610 615 620

Lys Arg Leu Glu Gly Leu Pro Lys His Leu Ser Arg Leu Val Lys Leu
625 630 635 640

Gln Thr Leu Asp Ile His Gly Cys Asn Asn Val Thr Tyr Met Pro Lys
645 650 655

Gly Met Gly Lys Leu Thr Cys Leu His Thr Leu Ser Lys Phe Ile Val
660 665 670

Gly Gly Glu Gly Ser Cys Ser Ser Trp Lys Gln Cys Phe Asp Gly Leu
675 680 685

Glu Asp Leu Lys Ala Leu Asn Asn Leu Lys Gly His Leu Glu Ile Gln
690 695 700

Ile Arg Trp Pro Lys Asn Thr Thr Asp Ala Val Lys Glu Asp Val Thr
705 710 715 720

Arg Glu Gly Leu Tyr Leu Asn His Lys Glu His Leu Asn His Ile Val
725 730 735

Val Asp Phe Arg Cys Glu Glu Gly Gly Arg Met Asp Asp Glu Glu
740 745 750

Ala Arg Arg Leu Met Glu Glu Leu Arg Pro His Pro Tyr Leu Glu Asn
755 760 765

Leu Ala Val Lys Ala Tyr Tyr Gly Val Lys Met Pro Gly Trp Ala Thr
770 775 780

Leu Leu Pro Asn Leu Thr Glu Leu Phe Leu Ser Asp Cys Gly Glu Leu
785 790 795 800

Glu Asn Leu Pro Cys Leu Gly Asn Leu Asp His Leu Lys Val Leu Arg
805 810 815

Leu Ser His Leu Ala Lys Leu Glu Tyr Ile Glu Glu Asp Ser Ser Ser

ES 2 702 903 T5

			820					825						830	
Ala	Asn	Phe	Arg	Cys	Arg	Pro	Gly	Pro	Glu	Ser	Ala	Gly	Leu	Ser	Leu
		835					840					845			
Tyr	Phe	Pro	Ser	Leu	Glu	Arg	Leu	Glu	Leu	Lys	Arg	Leu	Cys	Lys	Leu
	850					855					860				
Lys	Gly	Trp	Arg	Arg	Gly	Glu	Gly	Leu	Gly	Asp	Asp	His	Gln	Pro	Phe
865					870					875					880
Asn	Glu	Ser	Ser	Ser	Asn	Thr	Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Leu	Cys	Leu	Pro
				885					890					895	
Gln	Leu	Lys	Ser	Leu	Arg	Ile	Glu	Arg	Cys	Pro	Leu	Leu	Thr	Phe	Met
			900					905					910		
Pro	Leu	Cys	Pro	Lys	Thr	Glu	Lys	Leu	His	Leu	Val	Val	Phe	Asn	Glu
		915					920					925			
Arg	Leu	Arg	Ile	Val	His	Ala	Lys	Arg	Asp	Glu	Asn	Phe	Tyr	Ala	Pro
	930					935					940				
Leu	His	Ser	Ser	Ser	Ser	Asp	Pro	Glu	Asn	Pro	Arg	Asn	Thr	Ile	Pro
945					950					955					960
Ile	Pro	Met	Phe	Arg	Glu	Val	Tyr	Ile	Asn	Asn	Val	Ala	Trp	Leu	Asn
				965					970					975	
Ser	Leu	Pro	Met	Glu	Ala	Phe	Arg	Cys	Leu	Thr	His	Met	Thr	Ile	Lys
			980					985					990		
Asn	Asp	Glu	Val	Glu	Ser	Leu	Gly	Glu	Val	Gly	Glu	Val	Phe	Arg	Ser
		995					1000					1005			
Cys	Ser	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Leu	Asn	Ile	Thr	Gly	Cys	Ser	Asn	
	1010					1015					1020				
Leu	Arg	Ser	Val	Ser	Gly	Gly	Leu	Glu	His	Leu	Thr	Ala	Leu	Glu	
	1025					1030					1035				
Met	Leu	Glu	Ile	Tyr	Asp	Thr	His	Lys	Leu	Ser	Leu	Ser	Glu	Asp	
	1040					1045					1050				
Pro	Glu	Gly	Val	Val	Pro	Trp	Lys	Ser	Leu	His	His	Ser	Leu	Ser	
	1055					1060					1065				
Tyr	Leu	Gln	Leu	Met	Asn	Leu	Pro	Gln	Leu	Val	Asn	Leu	Pro	Asp	
	1070					1075					1080				

ES 2 702 903 T5

Ser Met Gln Phe Leu Ala Ala Leu Arg Thr Leu Ser Ile Val His
 1085 1090 1095
 Cys Thr Lys Leu Gln Ser Val Pro Asp Trp Met Pro Arg Leu Thr
 1100 1105 1110
 Ser Leu Arg Lys Leu Met Val Ser Phe Cys Ser Ala His Leu Glu
 1115 1120 1125
 Arg Arg Cys Gln Asn Pro Thr Gly Val Asp Trp Pro Asn Ile Gln
 1130 1135 1140
 His Ile Pro Ser Ile Asp Val Thr Ser Ser Leu Pro Lys Phe Leu
 1145 1150 1155
 Val Leu Pro Tyr Glu
 1160

5
 <210> 3
 <211> 1177
 <212> PRT
 <213> *Beta vulgaris*
 <400> 3

Met Glu Arg Val Val Tyr Arg Trp Asn Thr Ala Glu Thr Ala Gly His
 1 5 10
 Leu Trp Pro Thr Asn Pro Lys Leu Ile Leu Ile Pro Tyr Ser Ala Leu
 20 25 30
 Gln Ser Ser Glu Leu Lys Glu Ile Leu Ser Ile Phe Gly Tyr Lys Ser
 35 40 45
 Arg Leu Asp Asp Leu Gln Arg Thr Val Ser Thr Ile Asn Ala Val Phe
 50 55 60
 Arg Asp Ala Glu Thr Lys Gln Glu Leu Thr His Glu Ala Gln His Trp
 65 70 75 80
 Leu Glu Glu Leu Lys Asp Ala Val Phe Glu Ala Asp Asp Leu Phe Asp
 85 90 95
 Glu Phe Val Thr Leu Ala Glu Gln Lys Gln Leu Val Glu Ala Gly Gly
 100 105 110
 Ser Leu Ser Lys Lys Met Arg Gln Phe Phe Ser Asp Ser Asn Pro Leu
 115 120 125
 Gly Ile Ala Tyr Arg Met Ser Arg Gly Val Lys Lys Ile Lys Lys Lys
 130 135 140

10

ES 2 702 903 T5

Leu Asp Ala Ile Ala Tyr Asn His Gln Phe Ser Phe Lys Ile Asp Leu
 145 150 155 160
 Glu Pro Met Lys Glu Arg Arg Leu Glu Thr Gly Ser Val Val Asn Ala
 165 170 175
 Gly Asp Ile Ile Gly Arg Glu Asp Asp Leu Glu Lys Ile Val Gly Leu
 180 185 190
 Leu Leu Asp Ser Asn Ile Gln Arg Asp Val Ser Phe Leu Thr Ile Val
 195 200 205
 Gly Met Gly Gly Leu Gly Lys Thr Ala Leu Ala Gln Leu Val Tyr Asn
 210 215 220
 Asp Pro Arg Val Arg Thr Ala Phe Pro Leu Arg Cys Trp Asn Cys Val
 225 230 235 240
 Ser Asp Gln Asp Gln Lys Gln Leu Asp Val Lys Glu Ile Leu Gly Lys
 245 250 255
 Ile Leu Ala Thr Ala Thr Gly Lys Asn His Glu Gly Ser Thr Met Asp
 260 265 270
 Gln Val Gln Thr Gln Leu Arg Glu Gln Leu Cys Gly Lys Arg Tyr Leu
 275 280 285
 Leu Val Leu Asp Asp Val Trp Asn Glu Asn Pro Asn Gln Leu Arg Asp
 290 295 300
 Leu Val Glu Phe Phe Met Gly Gly Arg Ser Arg Asn Trp Ile Val Val
 305 310 315 320
 Thr Thr Arg Ser His Glu Thr Ala Arg Ile Ile Arg Asp Gly Pro Leu
 325 330 335
 His Lys Leu Gln Gly Leu Ser Glu Glu Asn Ser Trp Arg Leu Phe Val
 340 345 350
 Arg Trp Thr Phe Gly Ser Val Gln Ala Lys Phe Pro Asn Asp Phe Ile
 355 360 365
 Met Ile Ala Arg Asp Ile Val Asp Lys Cys Ala Arg Asn Pro Leu Ala
 370 375 380
 Ile Arg Val Val Gly Ser Leu Leu Cys Gly Gln Asp Lys Ser Lys Trp
 385 390 395 400
 Leu Ser Phe His Glu Ile Asp Leu Gly Asn Ile Arg Lys Ser His Asn
 405 410 415

ES 2 702 903 T5

Asp Ile Met Pro Ile Leu Asn Leu Ser Tyr His His Leu Glu Pro Pro
 420 425 430

Ile Lys Arg Cys Phe Ser Tyr Cys Ala Val Phe Pro Lys Asp Phe Leu
 435 440 445

Ile Gly Lys Gln Thr Leu Ile Asn Leu Trp Met Ala Gln Gly Tyr Ile
 450 455 460

Val Pro Leu Asp Lys Asp Gln Ser Ile Asp Asp Ala Ser Glu Glu Tyr
 465 470 475 480

Ile Ser Ile Leu Leu Arg Arg Cys Phe Phe Glu Asn Val Gly Ala Glu
 485 490 495

Lys Asp Gly Val Ile Lys Ile His Asp Leu Met His Asp Ile Ala Gln
 500 505 510

Asn Val Met Gly Lys Glu Leu Cys Thr Thr Lys Asn Ile Ser Gly Ser
 515 520 525

Leu Asp Lys Ser Val Arg His Leu Ser Leu Ala Arg Thr Ser Phe Ala
 530 535 540

Arg Tyr Ser Phe Asn Ala Thr His Ile Arg Ser Tyr Phe Cys Ala Gly
 545 550 555 560

Tyr Trp Cys Gln Asp Ala Glu Ile Asn Gln Phe Ser Val Glu Ala Leu
 565 570 575

Val Pro Asn Cys Leu Tyr Leu Arg Ala Met Asp Leu Ala Trp Ser Lys
 580 585 590

Ile Lys Ser Leu Pro Asp Ser Ile Gly Gly Leu Leu His Leu Arg Tyr
 595 600 605

Leu Asp Leu Ser Tyr Asn Glu Asp Leu Glu Val Leu Pro Asn Ser Ile
 610 615 620

Ala Lys Leu Tyr Asn Leu Gln Thr Leu Gln Leu Lys Gly Cys Lys Arg
 625 630 635 640

Leu Glu Gly Leu Pro Lys His Leu Ser Arg Leu Val Lys Leu Gln Thr
 645 650 655

Leu Asp Ile His Gly Cys Asn Asn Val Thr Tyr Met Pro Lys Gly Met
 660 665 670

Gly Lys Leu Thr Cys Leu His Thr Leu Ser Lys Phe Ile Val Gly Gly
 675 680 685

ES 2 702 903 T5

Glu Gly Ser Cys Ser Ser Trp Lys Gln Cys Phe Asp Gly Leu Glu Asp
 690 700
 Leu Lys Ala Leu Asn Asn Leu Lys Gly His Leu Glu Ile Gln Ile Arg
 705 710 715 720
 Trp Pro Lys Asn Thr Thr Asp Ala Val Lys Glu Asp Val Thr Arg Glu
 725 730 735
 Gly Leu Tyr Leu Asn His Lys Glu His Leu Asn His Ile Val Val Asp
 740 745 750
 Phe Arg Cys Glu Glu Gly Gly Gly Arg Met Asp Asp Glu Glu Ala Arg
 755 760 765
 Arg Leu Met Glu Glu Leu Arg Pro His Pro Tyr Leu Glu Asn Leu Ala
 770 775 780
 Val Lys Ala Tyr Tyr Gly Val Lys Met Pro Gly Trp Ala Thr Leu Leu
 785 790 795 800
 Pro Asn Leu Thr Glu Leu Phe Leu Ser Asp Cys Gly Glu Leu Glu Asn
 805 810 815
 Leu Pro Cys Leu Gly Asn Leu Asp His Leu Lys Val Leu Arg Leu Ser
 820 825 830
 His Leu Ala Lys Leu Glu Tyr Ile Glu Glu Asp Ser Ser Ser Ala Asn
 835 840 845
 Phe Arg Cys Arg Pro Gly Pro Glu Ser Ala Gly Leu Ser Leu Tyr Phe
 850 855 860
 Pro Ser Leu Glu Arg Leu Glu Leu Lys Arg Leu Cys Lys Leu Lys Gly
 865 870 875 880
 Trp Arg Arg Gly Glu Gly Leu Gly Asp Asp His Gln Pro Phe Asn Glu
 885 890 895
 Ser Ser Ser Asn Thr Gln Val Gln Leu Gln Leu Cys Leu Pro Gln Leu
 900 905 910
 Lys Ser Leu Arg Ile Glu Arg Cys Pro Leu Leu Thr Phe Met Pro Leu
 915 920 925
 Cys Pro Lys Thr Glu Lys Leu His Leu Val Val Phe Asn Glu Arg Leu
 930 935 940
 Arg Ile Val His Ala Lys Arg Asp Glu Asn Phe Tyr Ala Pro Leu His

ES 2 702 903 T5

ttctcttta gatttcata gatttgaaca aattggggtg attttcatag attattcata 60
 attctctctc cataattctt ctctctcttt ctccatacat ttttcattcg caatactcag 120
 gaactgagta ttgggaattg tccccagttg tcaggttgat gtgcagtaac ttttaagagaa 180
 gactttcctc tcatgcaaca tgtccctgat ctgttgcttg atggtcgtca tctcactatt 240
 ctctaataag ctcgatttgt atgaaacaga tgatactata ttccgtttcg tgcaattgtgc 300
 acgaaacgga atatagtatt ttgtgcaagg tgcacgaaac ggattcgatt gtttcgtgca 360
 cattgcacga aacggaatca actgtttcat gtagtctaca cgaaacggaa tcaattgttt 420
 cgtgtagtct acacgaaaca gactaatcat gcattacgaa tcataattac gaaaaaaaaat 480
 taacaacttg aatcacaatg acgaaaaaaaa attcagaaat tataatcagat tgaattcga 540
 ttgggtcaaa attatggtec attaaatc aaattaaat ttgtagatct tcaatgaagt 600
 tttttatc taaccgtag agaggaggag agaataat ttagagagaga aagggttttt 660
 tagaaagaat gtgataataa gggttttttg ggtttttttt aggctgcgtt agtaaagtga 720
 ggctgcattt agcaaccttt ttttttgggt aaatttcatt tcctcgatga acaaggaaac 780
 gaaacggcga gatggcggcg ttggtggaat ttcccggcga aacgcagctt ctttcgatt 840
 catagttgcc ataaatttgc attttaccca gatttcaaat aatttttact aattcgtca 900
 aattgctcat gaaattgttt atttccgcaa attttttgat taaccctcc agaatttgat 960
 tcgcaaatat ggcgaagcta ttgagta 987

<210> 5
 <211> 12364
 <212> ADN
 <213> *Beta vulgaris*
 <400> 5

5

ttctgttccg cacatctgga gagaagatgc caaaatccaa ctggggtgga ctggcctaac 60
 attcaacaca tcccctccat tgatgtcacc tctagccttc ctaagttttt agtgttgccg 120
 tatgaatagg tatatacttc tttggttttg gttcgtgctt ccatttagct caaatggaa 180
 atgagcgtat ggcgtcagat ggtgaccaat ctgcagttat tgcgctacgt gtatgttctg 240
 gtttatattg atggcaatgt tcaatagttc attataatcc caatcaaatt tctttgtcca 300
 ttgtttataa tcccaaacc aatttctttg gaagattgtg ctgaggagag cttgatgaag 360
 gaacttgttt aaggttttt ctctataga ttatctttct accattgttt ataatcccaa 420
 ctgcatcttg gtctgagaag gaattcaata tttttctag ttttacttga ggtaaggct 480
 gtttataatc acaggcttg ccaatagtat aatttttata aagtactact gtacagatta 540
 tgtgaatctt caaaggtttg agagaatcgt cctaaattca tgtaaaactg gagttaagga 600
 gcaggaaatg gagttacttc aagtgttaat gcaatcagct caaaaaatta ctaatacaga 660
 acttattcgt gtcacaactc agaagccttt ataaattata aaagtagtaa agatttcggt 720

10

ES 2 702 903 T5

tcgaaagtat tattcatatt agagtacaat gaataatttg ctttggcaaa gccatctgaa	780
ggtccttaag aaatgtttag tgcaggtgat ttaacttgct gtgattatgt caccaggaga	840
acttgcttat caaagaattc agtagcaagt tggctgatac tcgacagaac atccttatca	900
aacatgttag tgcagaggtc agagcatgat accctttcat tagtattata ttttacatta	960
ttaagaaata tatttacatc tgaattata tatgctgata caataatctt atgcattttg	1020
agttatacat taaacacggt gaaaaacatt atttcgagca tctgcatttg tgcttctggt	1080
tgtgtaatgg taaattggca attgcttgac ctttgtttaa ggctgggtaa gctttcaaaa	1140
agttgaattg ttttagcagta gatcagtaac tatccaaaca aagaccaagc tatacgccaa	1200
ctgtttcttc acgttccactg tacaagtgtt aaagtatctt caatgggaat accgaaatct	1260
aaagtcaatt atccaattaa tagtagtcaa aagtcaaaca tctctgtatg aatatgtaga	1320
ttgaagagtt tctgtatgca ttcaattcaa tgcaacaagt tgtattcgtt cacaccttat	1380
tacttggctca aaagttgact aattttacac aaggaacttt agcatcaatc atcatcctac	1440
tatctacgag ttgaaagaaa cttgtacaaa aacttgTTTT aacctgata cagttcagtt	1500
aagcctgttt gttgatcagt ctgcaatttg aatcactcgt ccaactcgcac gacttagtgt	1560
gcgatcttgt gtctagtttt ctcgagacc cgcctctga ccggtgccag cccaccccaa	1620
ccattcccag ctctactagc tagtatcagc atacatggga agagccagga ctgtaagcat	1680
gtcgtttacc gagtcacagc tgctgtcagc agcaggagat ggagatgagg aattccta	1740
acaagctctt gctactcaac ctattgatta cttcctaacg cggagcaaaa acaaaaatgg	1800
tgaagaacat tgcaatatta tccacattgc agtggttaa	1860
gaacaagcaa agttcctcaa	1920
tcgagcattg agtatattac ccatctcaac tctgcatctc cttctctgtc agcaagattt	1980
ttcctacttt agctacaacc ctcttccactg tgcatcttta cgaggtaact ttgctattgt	2040
caagctcctc gtcgagtttt acgaatcacc atcatcttct tcttcgtcat tggttgatcc	2100
aagctgtaag ccatggttag ccaaggatgt gaacgggaag acgcctttac aggtggcttt	2160
ggataggggt agaggtgaat gtgcattaaa aataatggga ttagatgaag aattgctttg	2220
taatatggtt gataataaag gtaacagccc gctatttcaa gctgtacaaa gaggtagtga	2280
acaaattgct atgaagatct tggcatcagg gcattcttat agtactgggtg gcgagtatga	2340
gttgactccc ctccatgttc taccaaattg ctccaggtgtg tagtattgat ttgtttttca	2400
atttgttaaa atttcttacg ctttctgtcc cttaattttt ctccacatgtg ggtttgacac	2460
agacatttag tgtaagagc aacttcaatg gtcagctatg cactcttcta acttagcttt	2520
ccactcaac tacattcaag taacattagt ttcaggctac aacgtccttt tgggtgcatt	2580
tcttcaactg aacttatatc aaaaccgagc ttattactct tgattggacc taatcaacca	2640
tgatacgtgt tttcggaag ttaacagttt cctaatttag ttttcttctg tacaatttca	2700
agataactaa taaagtatta gcaatcttaa ctataaaaa agaagaaaac actagcctaa	2760
tatcatctga tctgcagagg aagtttgca acttctactt gacaagcacc cagaaatgat	

ES 2 702 903 T5

aaaagcagtc gacaaaaatg gacttacaat cctacacaaa tgggcaatga tgggtaaact	2820
atggccattt caatttcttt taaagcaaga aaaaagttct aggttgagga aggacttcat	2880
caacctttta tgtgcaactg agaagtcgac aggcaacaat cctttacaca cagcagctta	2940
ttaccacaat gaagaaactg cgcaggttgt gcagcttctt gtagaagctt atatagatgc	3000
taaggaacaa ggagtggagc ttcagccgag cccttggaaca tgtgagaata tagaaggaga	3060
tacacctttg atggtatcct taatcaacaa acatgaaaaa ttggcactgt atttcatgtc	3120
tgtggatatg gagaattcag ttgtatatgc aaccaagagt gtactatatt gtgctgtact	3180
gcgtggatgt gatgaagttg cagaagaaac agtggcttca gttgatcctg cctgcttcag	3240
cttcatgcag cttaaagacg atggtgggagc aaatgtcttg catggttgcac caaattgcac	3300
aggtgaggtg agagtacctt attgcttcta tatctttctt cttattttaa aaatcttga	3360
ggaactaagc acaagcaagg ccaaggcttc gtcgtgctgt ggtgggctca aagaaggcct	3420
atgcacagcc tggcccacat ggggtgcaggc ggcctcttta agaaattgag gaggccgaaa	3480
cacggctggc tttttgggct tgtgctcatt ttcaaaattg atgccatta cagcccacgg	3540
agcactgctg tgatcttctg tcgtgagtca tgacaggcca gtaacgggct tgtgctgggc	3600
aagtaatatg gcataactat ccttatcatt atttataacc ggaacatctc atatatgcaa	3660
acctttaatt ctgactttga tcagtttatt atagaacatg gaaatcgaac atatctcagc	3720
agcatattca agctatttga aacttcttta aataattaag gtggtagacg tatatgcctt	3780
gtattatttc tggcmetaat gagtatcagg gaaatctaataaaaacaattt aatctttacc	3840
tatatagcaa gaaaacagtt gggattttga aaacgggaaa atcttgagtc ccatccattt	3900
atctgcttca ttaccacgga actggggaaa ttacacatac ttgaagtctt ggtgcttcat	3960
agattctaac attgaagtgt ttatacagag agaacaggca ccttgttggt ggaaaagcta	4020
gcttggttga tcaacgagcc agatgatgat ggaagagac cccttgatat agcttcagaa	4080
gttggtaacg catggcttat aaaattactg ctgacaaaag acccttcttc aaacacaagt	4140
gcgccatttg cttggattga agcatgtaaa aaaggctact tatcagcaat acatgctttc	4200
atagaccatt cccctgattt tagaacattt tgtctccaaa gaaaagactc tcctttacat	4260
cacatacaac tgagaagtta caaagaatac caagaatttc ttgctattcc gttgattcaa	4320
gagatgaaaa atatgctcga tttcagtggt tcaacgcctt tgcacgagc attagaacgt	4380
aaggatatcc tccttgctga agcactgctc tctggcgatg gggttcatag aagcatcaaa	4440
gataaaaatg gtaaaaactg taccgacctg ctagtaaagc tgtgacgacca agagtatgaa	4500
tgggtatgtg tctccagtct ccacctaatt ctccaatct agaaaactat gattgcatta	4560
ggaaatactt ctatgtcagt tgtcactatc atcccttgct tgctataagt ctacattgtc	4620
ttggcaaaaa cataaaatga gcataaatat aaaggttaat ttttctagg gaaattgtac	4680
tgcgtatacc ctaaactaga atttgcaaaa taaccttaga gattcaaaaat atatccataa	4740

ES 2 702 903 T5

ctattaactt tggctaattt gtaatggttc tctcttatac aattttattga ttcaaacctta	4800
tttctgctga ttaaacttga tcattggtaa tattgaagaa aaattctcat ggcccttgcaa	4860
gacagtgaag ttccatgaa tctcggaaaa atgacagcca caggataaaa taagactgct	4920
ttagacagca tagtagctct tatgttttac tatatacaag aatatgtaa agccttgatc	4980
tatgaaatga attgttctat atatattatt atgggtgatat gcaagctcct tctttgaatt	5040
caatttcaaa caaaatgcag gatactatgt gcaaacgtac acaaattagt ccgtggctaa	5100
cgacaaacta tatcggact tcccttgcta ataaggcctt tagatacaca ggcagtacaa	5160
gacttggtag aacaccatca gcaggagaaa tgcgtagcac actttcagtc gtagcagccc	5220
ttctagcaac ccttacattt gcagctgggt ttacacttcc tggaggcctt aacgaagata	5280
ctggcgaagc catcttagca aagaaggttt catttctagt gtttatacta gcagacacat	5340
acgcgatgtg ttgtccatg ttggtgctgt tctgcctcat atggcttatg gtttagcgaca	5400
gagataagtc acttctactg attgatcgaa gtgttgatgat actcgtccaa tcactttatg	5460
gaacgttaat agcatttatg gctggagttt aactgctat atcacacaag tctttgtggg	5520
cagctattat agtcattgtt atgtgctctt tcgttgcgat ttcagctaac agagctattc	5580
tggataaagt gcttgataag ttgatccctt cggctgatag taagagaaga aattaaacc	5640
agacactgga tggatgtctg gatgatgtag gctctcctat aatctttcac tatcttatga	5700
ttttggatat tactgtctgc aaatgttaa ctcacacatt gctattatag ttctttgtta	5760
tgcaagatg gattcaactc tggactttgg tcagtctggt aactagttgc agcccatgac	5820
cccaactttt agttattctt atactacctc tgttttgttt ataatacatt ggtacaaatc	5880
ttattcatgt tactagatga acatgctaata gactagtttt ataatcggct tgttagatgg	5940
agctctgagt acacatttga aaaatatatc taattaaata tattaaaccg actttaaact	6000
tgtacgatac atgagattat aggaaataaa gaatataagt tttctaatta ttatacgggt	6060
ttagggaaaat ttagcaatta gtttagttat tatattaatt tgatacttag attttcaatt	6120
agattatact agagtatata aaatttccta attatatgta ttcggttttc aatcagaaaa	6180
taatgattta gttttattat aaaattaaat tacttttttt agacggtgct tttctctcca	6240
aagtttcctc ctttattcac acatgctaaa catggaagaa tatatgtagc attattgttt	6300
tcacacatca ttttctaaag gttgtatgat tcttattcca aagcaaatta ccttcgataa	6360
tgttgttact cgatatctaa taaaaaactt ttccatagat gatatcaaga ccttaatgat	6420
tttaataatt atccaaataa tcgccagagc aactagtact ttttaacaa taatatattt	6480
tttttgacaa tggggtaac aataatattt cttacataaa cattttcata ttcttagggg	6540
gaaaaaccat taagaaaaat gcatgtatct attggatctc tacaagaatt tattttgata	6600
gttcgagccc taaattttgt cagcaagtca tatgtaagat ttgtgtataa actataaagt	6660
gaactattgt ttatttatta gctatgaatt aggtttcaca aaatattata taaagttgaa	6720
tgatgattaa cggaaactat actgatatta tcatttgaga ttttctcttc atgtaaaaga	6780

ES 2 702 903 T5

ccatttatct tatcccttat ctctactagt ctactttaag ttcttggtt atgtttaatt 6840
 ttgtcatgt atttacctaa atgctagttt tacattcaca actccttttc ttcactagag 6900
 ctatttaaca tttcaaaata cgctataatt ttatattagc aaatataaac gtaatgatcg 6960
 ggattcctta tttttttca caaattatta gaataggcgg tctaattttt acataaatta 7020
 gatgaactta gaagtgaatt tttcaaaca acccattcca tttcactcta acccaact 7080
 atcttagtca tcccttatct ttgcttcct ttgttttctt gattctcgaa ctacaacaga 7140
 caattttaag aaataactcg gtatttttat cgaacggatt aaactagtca ctaaattgat 7200
 aaacaagtca ctgaatgggt tagtgaatgt cattcacgaa atagattaaa ttggtcacga 7260
 aatagagtca ctatatttaa aaaggtggca tgttctctgc tgaatattag acttgcaccg 7320
 tgcctaattt taaaagtagg cgatatctta caagacaact gtcatttttc cacttcccta 7380
 ataatgagta atcatgttca tgtatcatac tccttgaaca tgacatatat atttttctag 7440
 aatgaaaaat cacctaacac aaaaagggga accaattaga aagagagaaa gaaaagtaac 7500
 acaacaaca atcaaacat gaaaacaact agcaaaattt attaagtact aattaataca 7560
 tctagttacc taaaatgcac tctaattact ttaaaaagtt caaactcca caatagtgc 7620
 aattagcata aacacttggt acagcaagtt gtgcaaactc agacacacag accacagaag 7680
 gcggagtccc cacaccagag gggcaactct aatttctcca acgtctcctt tttctttctc 7740
 ttcttctcct ttcattctt ttgctttctc cctccagaat ctttctctct cttccatttc 7800
 caggtttctc tctcctcttc tctgcttctt attttttgaa agatgcaaac ttttactgaa 7860
 atttatgttt tgaatagtgt tacttattgt tatgctttaa attctgagtt gggtcacttt 7920
 catttttggt tgaattaat gggtttttgc tgaattatgc tctttttact ccagtgaacg 7980
 gtttttcagt ttctgggtgt taactgtatt tagttaatta agattgggtt gaattcaaaa 8040
 aaaacttagg gtttactatt ttccatgctt aatctttatt ttttaatgct tgaatatgta 8100
 aaaatgtaa aattctatgt tgaaaaactg agtaaaatag tatcaaatca aagttttgaa 8160
 gctttgaatt actgatatgt tgtagtttgg tacttgggtt gatctgtgag attattcata 8220
 agatgctatc tttatttctt gttttctttt tagtgcaaat attctgaata aaatatgcat 8280
 tagtttactt ttatatagaa tataagtatt tgggattcta agttatggga cactcaattt 8340
 tatatgcaga tccagctggt ccagactaga ctaacttgggt agcttgagct tcacttggtg 8400
 tgcctggatc tgtaagctt ggaagttttg ctgatttagc gccataggtt ctagatgat 8460
 tgtattagtc aagtaaagtt ttgatatcga aatttggacc ttttagtgca taagagtgg 8520
 ttattcttca tttagaattt tgaccttgag cttagttttg gaattgagtg gttgagaac 8580
 ttcaaacact ttggcttttc agtttattat acccgggttt ttattgagga aggtagtgag 8640
 aaagctccag gaaaatttga ctcttggtc tacagaaaag tcacttagtc ttctcctata 8700
 attttgctgt aatcctgggt ctggacctct aggcctctgga atggcagttg gcaaaaacag 8760

ES 2 702 903 T5

cagtaacgct ggatcattaa ctcggccatg tcattgtttc aaggtaggcaa acttgaagga 8820
 aactatthttg gatgctagcg agacatccga gttaaaagat cgttatgttt tgggagatca 8880
 actaggtttg gggcagtttg gtgtgatccg ggcattgtgct gataagttta ctggagaact 8940
 actggcgtgc aagtccattg ccaaagatag acttgtaaca caagatgatg ttcgaagtgt 9000
 gaagctcgaa atcgagatta tgagcaagtt gtccggatcat cctcatgttg tcgatctcaa 9060
 agctgtttat gaggaagaag attatgtcca cttggtgatg gagctttgtg ccggtgggga 9120
 gttgtttcac cgattagaga aacaaggaag gtattgagag tctcaagcca aagtcattct 9180
 caggcatcta atgcaagtag tcttgtattg tcattgataat ggtgttggtc atagagattt 9240
 gaagcctgaa aatgttcttt tggcaaccaa gtcttcttct tcgccaatta aattagccga 9300
 ttttggcttt gctacatata tcaaaccagg tagaacactc ttcttcatct agttttgtgat 9360
 tttagctgtg ttactcggtc tctttcaatt cacctcaata gctgtccatg ttgaatthttg 9420
 gataatthga tcaagtcagt ctggccccta aacatgttcc tgcgcccac actaacagtg 9480
 tcttaagcct ttggttactg gtcaagcagg ggagagthttg catgggacag tggggagtcc 9540
 thttctatata gctcctgaag ttctgtcagg aggttacacc caggctgtg atgtatggag 9600
 tgctggcgta attctctaca ttctcttgag ttctatgccca ccattthggg ggaagacaaa 9660
 gtcaaggata thtgatgcag ttcgagcagc tgatctgcgc ttcccttctg aactthggga 9720
 tcggatatca gaacctgcca aggagctgat caggaaaatg cthttgtgtag atcctthgaa 9780
 gcgcttgaca gctgagcaag thtttaggtat atthtttaatt thttgcctct ttgctgaatt 9840
 cagatgacag thtatgaca cagtatacat thgtagaacc caagtgtctg aatagccaat 9900
 caccaatgtc tgacaagthtt thttthggctt tcgattacaa aatcatttht tacatathttg 9960
 cattaactgt gthattthttg acacattaca tgaaatcttc atthgcttht thgtgattctt 10020
 thgtgaattgc thtacattgg aagctgtctc cthtttaacat thgagatgtc cgtaagtggth 10080
 gagtgtaaact catctgtccc cacggagaca aagctthttg atgaththttg gacaaatgca 10140
 thttaacgttc tcagcttht c tgacaatgtt atccatggth tccgtggaca catgtaccaa 10200
 cactaaacat ctagtaththt thgtthggtht thtagththttg ctggatatac thtaagggcta 10260
 aggcctthatt thgtthctg cagctcactc atggatggaa gaggtthctg thagctacgga 10320
 agaatcacat gaacatgatt thggctgtctc thgaacathta aaaacccgag atagctcatt 10380
 thcagcgtca thgtatthcca gggatcacga tataagcttht ggcactggat ctgcggthaaa 10440
 thgtgaacct caatctcaa cthttacgtg cagatctthca thctcggcat thtatggcgga 10500
 accatccacc cctaccctta thctgtctg atththcttht cgtagcagcg thgtatthcac 10560
 thgtctthgag thgtthctc caathcttht cthgcctagc thcacaththt thcagccctag 10620
 gtcagtagat gagcatggaa accaaaataa gththththtca agcaacaggg agaactgta 10680
 cgaaatthcat acaggtthact cctththctta ththgthataa ththgtthattg thcactgattc 10740
 thctaatgtca thththgcatc thtaggtctt thaacaththt aaacgtcata thaacatcca 10800

ES 2 702 903 T5

tgacatttta tgtatTTTgc tcaactttca agtatTTTtg tatgactTTT aaactTTTcaa 10860
 gTTTTatctg cgtataactt tTcatagcct aaccgTTTct ctgTTgtata agtatatgcg 10920
 aaaaatcatt catcacatga attgTTTgaa tctaattgTTg gattgTgcag cctaaccaac 10980
 tcgagTTTct taaaaaaaaat tgtTctgtaa tTcaattatg tCctccatat cttatctTtc 11040
 tttactTTTta aagcactatt gagaaacaga agaaaacccc agtgtgacga ctgtcagatg 11100
 tggTTtgatt gagattagac tattttatca gtgTTgtgTT attgagattc cagtgcTgTT 11160
 aatatcatta gttccatcgt aagctTTTta agttatcaat tcataaaaact agatctaattg 11220
 cccatcgtat tTTtagaagg ggccgactTg gagaagcgat ttgaatcacc tcattcatcg 11280
 ctgtgctcag gaattgatgc tagggacctg aaagagaagt cagcagactc taagaggagt 11340
 ggaggaacag gggTgaggat tTTTgggatc cataacaaga gaaataggac gattgggctt 11400
 ggcgaattca accagcttga tattgtggtc actgaatctg tcatccgatg ggcgtcatgc 11460
 acccacttac ctaccgcctc atcactcagg tcttctcttg tatgctgata atcatgggcc 11520
 gaccacaatg tatcaaatTA acatcataaa tcatgatata aagtTgggca acacgcaaac 11580
 gtgtgaattc tactgctctg ctacaagatt gaagatataa tgggTTTgag tcgCGTgtac 11640
 tgtTggtgat gatcatccca tattagagag cTaaatgTTa gtaactacat tgtaattggat 11700
 ctgcagaata agcagattct tcttcaaaag gtgTaaagca tggattTTTga aagcaatggt 11760
 tttctcaacc tTTTtgatca tgatttagta gatatatata gggggctTTt tgttcttatt 11820
 agatgtgatt gTTaagcctt ctTcatgaac aaacataagc actggtgact tgtgggatgg 11880
 tacatagaaa gagttccgTT tcatcgattt tgattTTTgtc cagatcctcc ttttctTtcg 11940
 aaaaaagga aggagagtat ccgaaagatt acccattTTg tattttcggt tgtctTTaaa 12000
 agattgatcc attacctTtc ggacaattTg attcctataa tactcctatt tctctactTc 12060
 atttctgTcc atatactact aactaaaga caaaattact taatacgaac tTaaaattaa 12120
 gaggagaaac aaggTaaaat ttggTgagga tgatggagga atcatatgaa agcttacgca 12180
 cattatatat ttgggagtat gatgtacact agTTaatgaa gatcagacac ttttctatat 12240
 cttttgattc gtatgttctt taataaatga agatggtata tTaaaattt cgtgtgtatt 12300
 tgaaaatatic atgcacatta gacatccaag tctaagatta attcacaact atctattTTTt 12360
 tttt 12364

- 5 <210> 6
- <211> 4659
- <212> ADN
- <213> *Beta vulgaris*

- 10 <220>
- <221> misc_feature
- <222> (461)..(485)
- <223> n es a, c, g, o t

- 15 <220>
- <221> misc_feature
- <222> (621)..(696)
- <223> n es a, c, g, o t

- 20 <220>
- <221> misc_feature
- <222> (704)..(707)
- <223> n es a, c, g, o t

ES 2 702 903 T5

5
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1115)..(1123)
 <223> n es a, c, g, o t

10
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1169)..(1170)
 <223> n es a, c, g, o t

15
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1879)..(1880)
 <223> n es a, c, g, o t

20
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2194)..(2194)
 <223> n es a, c, g, o t

<400> 6

caaatcttct ggcataatg gcggtgttgc cgttcatcaw tttaacatca atggaggtaa	60
gagtcattgt ttttcaaca tataaaactt atatgatttt tctgtttttc cccgtatctt	120
gtttgagatt gtgattatta agagagtcaa gtctcacaat attcgaaagt ctacgtaatc	180
cacctcaaat tgacgaagaa aacaagcagg aaaggattaa gtaagttcgt ggaaccayta	240
gaattaatth tcaaatatag ctctacctaa tatatggcct acttttaatt ttaaataaga	300
agaaggtaat gtgattagaa acaaattggt cttaaattat tcattaagct taataatgca	360
taaaactttat caagtgtctat cttcttttca gggccgtctt gaagattttk ggkcccrgtt	420
ctattatgaa aattgrgcc ctaaatttat asaaaataaa nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	480
nnnnngatgg aaggttagag yyctaaagat agaaagttga aaatctaaat ataatcatt	540
gacaaaattta ttaagggtga gaaacaaggg tgttttcttc aaatatgaag caaaattttc	600
aaaataatat awtttkggsc nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	660
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnncttc tttnnntga tacaattttt	720
sagcgacatg attgtcgatt gatgcttata ttattgtata ctcgatccat attgtttaag	780
atgaattggt tgtctttgat ggtctccaat gcatattttg tatwmtagg aattytaatt	840
atgtactatt agtasayaty gagaygaata caraatygcc ataataagat atgattatth	900
tarttatata ctttctccgt tccaaatata taartgtaac acttggttac tttatgcgta	960
ctaatacata ayaacgtgca ctctccygtg ttttaattata tactttttga gagaagtgwt	1020
acattgggga ccatgggact gtgtataatt tgaccgcaa atygaagtgt ygcatttgat	1080

ES 2 702 903 T5

tgaaaaygga	garrgtagta	tatagrtgga	acacnnnnnn	nnntgctgrt	catctttggc	1140
caacaaacm	aaaattgata	ttaatccynn	twwtymrgkw	yttttcatct	ttttgacaca	1200
aatggatgt	tgtaggcwct	gcgctatctg	ctgcccacac	tctgtttgca	gccctgcaaa	1260
gttctgagct	caaagagatc	ctctcgatct	ttggctacaa	atcccactt	gatgacctcc	1320
aacgcaytgt	mtctaccatc	aaygctgtat	tccgtgatgc	tgagaccaa	caggagctca	1380
ctcatgaagc	acarcattgg	ctcgaggaac	tcaaggatgc	tgtctttgaa	gcagatgatc	1440
tgttcgacga	gtttgtcact	cttgccgagc	agaagcaact	tgtagaggct	ggtggcagtc	1500
tttccaaaa	gatgcgcaa	ttcttttctg	attccaacc	ccttggcaty	gcttatarga	1560
tgtcacragg	ggtaagaag	atcaagaaga	agttggatgy	tatygcttac	aatcatcaat	1620
ttagctttaa	gattgatctt	gagcctataa	aagagagaag	gctcgagact	ggttctgtcg	1680
tgaacgcagg	tgatatcatt	ggaagagagg	atgacttggg	gaagatcgta	ggtttgttkc	1740
ttgattctaa	catccagcgt	gatgtgtctt	tccttackat	wgtgggaatg	ggagggttgg	1800
gtaaaactgc	tcttgcccaa	ctcgtgtaca	atgatccaag	ggtcagaact	gcttttccat	1860
tgagatggtg	gaattgtsnn	tctgatcaag	atcaaaakma	actagatgtg	aaagaaatth	1920
tgggtaagat	tctgtctaca	gctactggta	agaatcayra	gggttcaacc	atggatcakg	1980
tgcaaacyya	actacrrgaa	caactatgtg	gcaagagata	cttgcttggt	ttggatgatg	2040
tatggaatga	gaatccta	caattgcgtr	wyytkgwra	attcttcatg	ggagggtcaa	2100
ggggaaattg	gattstggta	actacgcgtt	cgaygagac	arcgagaatt	ataagagatg	2160
gtccattgca	caagctscaa	ggtttgtctg	arrnaaaact	yttggcgttt	atytgtaagg	2220
tggaccttgc	gatcagtgca	accaaattc	cctaataact	ttgtcatgat	tgacagagat	2280
atagtygaca	aatgtgctcg	aaaccctytg	gctataagag	tggtaggaag	tcttttgtgt	2340
ggtcaagaca	agagtaagtg	gctttcattt	catgagatmt	gtttagccaa	cattagaaag	2400
agycataatg	atatcatgcy	aatactgaac	ctaagtacc	atcatcttga	acctccaatc	2460
akgagatgct	ttagttattg	tgcartgttt	caaaggatt	tccttatagg	gaagaagacg	2520
ttgataaacc	tttggatggc	acaaggttat	attgttccat	tagacaaaga	tcaaagcata	2580
gatgaygcta	gtgaggaata	catatcaatt	ttgytgcaga	gatgtttttt	cgaaaacatc	2640
ggaacagaaa	aagatkatgt	tattaagata	catgatctca	tgcatgatat	tgctcaaaat	2700
gcatgggga	aggagctttg	tacgacaaaa	aacattagtg	gcagcttggg	taaaaatggt	2760
cgccatctat	ctcttgccag	aactagtttt	gcaagatact	ctttaaagtc	aactcatatt	2820
cgctccyatt	tctrtgctgg	ctactggtgt	caggawketg	agataamcca	gtytcagtt	2880
gaggcattag	taccaaytg	tttgtgccta	agggcattgk	acctsgcttg	gtcgaagata	2940
aaaagktac	cagactcrat	tgggtgattg	ttgcatttga	ggtacttaga	tctttcrtat	3000
aasgaagaty	tggaagtact	tccgaactca	attgcyaaac	tatataatct	rcaaacctta	3060
caattgaagg	gttgcaagag	attggaaggg	ttaycaaaac	atgtgagcag	gctgggttaag	3120

ES 2 702 903 T5

cttcaaactt trgatatata tggttgcaay aatgtaactt atatgccc aa aggcattgggt 3180
aagatgactt gccttcacac tctcagtaag tttatagtggt gtggagaagg garttgttca 3240
agttggaagm aayggtttga tgggcwggaa gatctaaagg ctctcaacaa cctaaagggt 3300
catctggraa tccaaatcag gtggcccga aatactacag atgctgtcaa ggaagatggt 3360
aagagggaag gattatacyt gaatcataag gaacatctca atcacattgt ggttgatttc 3420
agatgtgagg aggggtggtg aagaatggat gatgaggaag caagaagatt gatggaagag 3480
ytgcggccac atccttatct tgaaaaattg gctgtgaaag cataytatgg tgygaaaayg 3540
cctgrttggg yaacccttct yccaaatctt acagagcttt wtcttlytga ttgtggggaa 3600
yyggagwrcc ttccatgcm tgggaaacttg gwttydctra amgtyctccg rctttcgcat 3660
ttggcraaat tggagtayat tgragaagat agcwcacag ctmwtttcag ktktaggcct 3720
ggaccrgaaa gtgcaggact atcattatac tccccctccc ttgaackcct tgagttgaag 3780
crtttgyrya agttaaagg atggaggaga rgggaagggt taggagatga tcaccagcct 3840
tttaatgaaa gcagcagcaa taagtcatg agaatagaaa gatgccatt gctgacattt 3900
atgccgctgt gtcccaagac agaaaaacd gatttagttg tatttaatga aygactccgg 3960
atagtcata ctaaaggaga tgagaatttc tatgctccat tacattcatc atcatctgat 4020
cctgaaaacc cgaggagcac tattcccatt cccatgttaa gagaggata cataaacaat 4080
gtggcatggc taaattcgct gcctatggag gcttttaggt gtctcactca tatgacaata 4140
aaaaacgaca aggtagagag tttgggagaa gttggggagg tgtttcggag ctrctcatct 4200
tctttcgat cttgaaat caccaggttc tccaactta gaagtgttc tggagggtg 4260
gagcatctca ctrctttgga gatkttagaa atatacgaca cccataagct gactctwtca 4320
gaagaccag aagggtgtgt gccatggaaa tcccttcac actccctcag ctacttgmaa 4380
ttgatgaatc tcccwcagct ggtcaacctg cctgattcga tgcagttctt ggycctctc 4440
caaaccctt caatggtgca ttgcagtaa ctggaatcag tgccagattg gatgcccnga 4500
ctcacttcyc tcaggaagct tatggtttca ttctgttccg cacatctgga gagaagatgy 4560
caaatccaa ctggggtgga ctggcctaac attcaacaca tcccctscat tgatgtcacc 4620
tctagccgct ctaagttttt agtgttgccg tatgaatag 4659

<210> 7
<211> 434
<212> ADN
<213> *Beta vulgaris*

<400> 7

gaactcaagg atgctgtctt tgaagcagat gatctgttcg acgagtttgt cactcttgcc 60
gagcagaagc aactttaga ggctgggtggc agtctttcca aaaagatgcg ccaattcttt 120
tctgattcca acccccttgg cattgcttat aggatgtcac gaggggttaa gaagatcaag 180
aagaagttgg atgctatcgc ttacaatcat caatttagct ttaagattga tcttgagcct 240

atgaaagaga gaaggctaga gactggttct gtcgtgaacg caggatgatatt cattggaaga 300
gaggacgact tggagaagat ttaggtttg ttgcttgatt ctaacatcca acgtgatgtg 360
tctttcctta ctattgtggg aatgggaggg ttgggtaaaa ctgctcttgc ccaactcgtg 420
tacaatgatc caag 434

5

10

REIVINDICACIONES

- 5 1. Molécula de ácido nucleico, que codifica un polipéptido, que está en disposición de otorgar una resistencia frente a un patógeno en una planta en la que se expresa el polipéptido, caracterizada por que la molécula de ácido nucleico comprende una secuencia de nucleótidos que está seleccionada de
- a) una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido con una secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 2 o la SEQ ID NO: 3,
 - 10 b) una secuencia de nucleótidos que comprende la secuencia codificante de la secuencia de ADN de acuerdo con la SEQ ID NO: 1,
 - c) una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido que se deriva por sustitución, delección y/o adición de un aminoácido de la secuencia de aminoácidos que se codifica por la secuencia de nucleótidos de acuerdo con a) o b), de un polipéptido que se codifica por la secuencia de nucleótidos de acuerdo con a) o b),
 - 15 d) una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido que presenta una secuencia de aminoácidos que tiene una identidad de al menos el 80 % con una secuencia de aminoácidos que se codifica por la secuencia de nucleótidos de acuerdo con a) o b) o
 - 20 e) una secuencia de nucleótidos que codifica al menos las posiciones de aminoácidos 168-227 de la SEQ ID NO: 2 y al menos las posiciones de aminoácidos 591-613 de la SEQ ID NO: 2 y al menos las posiciones de aminoácidos 1013-1072 de la SEQ ID NO: 2 o que codifica al menos las posiciones de aminoácidos 182-241 de la SEQ ID NO: 3, al menos las posiciones de aminoácidos 605-627 de la SEQ ID NO: 3 y al menos las posiciones de aminoácidos 1027-1086 de la SEQ ID NO: 3.
2. Vector que comprende la molécula de ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 1.
- 25 3. Célula procariota o célula de levadura que comprende la molécula de ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 1 o el vector de acuerdo con la reivindicación 2.
4. Polipéptido que está en disposición de otorgar una resistencia frente a un patógeno en una planta en la que se expresa el polipéptido y que es codificado por la molécula de ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 1.
- 30 5. Célula vegetal transgénica que comprende la molécula de ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 1 como transgén o el vector de acuerdo con la reivindicación 2.
6. Planta transgénica o una parte de la misma que comprende una célula vegetal de acuerdo con la reivindicación 5.
- 35 7. Semilla de la planta de acuerdo con la reivindicación 6, comprendiendo la semilla la molécula de ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 1 como transgén.
8. Procedimiento para la producción de una célula vegetal transgénica, caracterizado por que el procedimiento comprende una etapa de la introducción de la molécula de ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 1 o del vector de acuerdo con la reivindicación 2 en la célula vegetal.
- 40 9. Procedimiento para la producción de una planta transgénica, caracterizado por que el procedimiento comprende las siguientes etapas
- a) introducción de la molécula de ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 1 o del vector de acuerdo con la reivindicación 2 en una célula vegetal y
 - b) regeneración de la planta transgénica a partir de la célula vegetal transgénica de la etapa a).
- 45 10. Procedimiento para la identificación de una molécula de ácido nucleico, que codifica una proteína, que está en disposición de otorgar una resistencia frente al patógeno BNYVV en una planta del género *Beta* en la que se expresa la proteína, caracterizado por que el procedimiento comprende la siguiente etapa
- i. detección de la ausencia de una inserción en la secuencia de nucleótidos codificante de la molécula de ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 1 o
 - 55 ii. detección de al menos un polimorfismo de acuerdo con la Figura 1, 2 y/o 3 en la secuencia de nucleótidos codificante de la molécula de ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 1 mediante el uso de marcadores moleculares que detectan el polimorfismo.
- 60 11. Marcador molecular para la selección de plantas resistentes a BNYVV que detecta un polimorfismo de acuerdo con la Figura 1, 2 o 3.
12. Uso de un marcador molecular de acuerdo con la reivindicación 11 para la selección de plantas resistentes a BNYVV que comprende
- 65 i) la detección de un polimorfismo de acuerdo con la Figura 1, 2 o 3

FIG 1 A

1 70
 consenso-sensible (1) CAAATCTTCTGGCATCAATGGGGTGTGCGGTTCAATCAWTTTAAACATCAATGGAGGTAAGAGTCATGTT
 secuencia resistente (1) CAAATCTTCTGGCATCAATGGGGTGTGCGGTTCAATCAATTTAAACATCAATGGAGGTAAGAGTCATGTT

71 140
 consenso-sensible (71) TTTTCAACAATATAAAACTTATA-----TGAATTTTGTGTTTTCCTT
 secuencia resistente (71) TTTTCAACAATATAAAACTTATACTTCCCTCTGTTCTGTTTAAAATGAAAGGTTTGTTCACGCAACG

141 210
 consenso-sensible (113) GPRCCACCTTTTAAATAATAATAATTTTGTGTCGACGTAATAATAATAAAGTTATPATTTG
 secuencia resistente (141) GPRCCACCTTTTAAATAATAATAATTTTGTGTCGACGTAATAATAATAAAGTTATPATTTG

211 280
 consenso-sensible (114) GTATCTTGTGAGATTGATTAATAAGAGAGTCAAGTCTCACAAATATTCGAAAGTCTACGTAATC
 secuencia resistente (211) ATAGTATCTTGTGAGATTGATTAATAAGAGAGTCAAGTCTCACAAATATTCGAAAGTCTACGTAATC

281 350
 consenso-sensible (181) CACCTCAAATTCACCGAAGAAACAACAGCAAGAAAGGATTAAGTAAGTTCGTGGAACCAATAGAAATTAATTT
 secuencia resistente (281) CACCTCAAATTCACCGAAGAAACAACAGCAAGAAAGGATTAAGTAAGTTCGTGGAACCAATAGAAATTAATTT

351 420
 consenso-sensible (251) TCAAATATAGCTCTACCTAATAATATGGCCTACTTTTAAATTTTAAAYAAAGAGAGAAGGTAATGTGATTAGAA
 secuencia resistente (351) TCAAATATAGCTCTACCTAATAATATGGCCTACTTTTAAATTTTAAATAAAGGAGAAGGTAATGTGATTAGAA

421 490
 consenso-sensible (321) ACAAAATGGTCTTAAATTAATTCATTAAGCTTAATAATGATATAAACHTTATCAAGTGTCTATCTTCTTTTCA
 secuencia resistente (421) ACAAAATGGTCTTAAATTAATTCATTAAGCTTAATAATGATATAAACHTTATCAAGTGTCTATCTTCTTTTCA

491 560
 consenso-sensible (391) GGGCCGCTTGAAGATTTTKGGKCCCRGTTCTATTAATGAARAAFTTGRGCCCCCTAAATTTATASAAAATAAA
 secuencia resistente (491) GGGCCGCTTGAAGATTTTGGGGCCCGTCTATTAATGAARAAFTTGGGGCCCCCTAAATTTATAGAAAATAAA

FIG 1 C

1121	1190
(779) AGATGCAATGGTTTGGCTCCAAATGCATATTTGTATWMTTAGGAATPYTAATATGFACTA	
(1096) AGATGCAATGGTTTGGCTCCAAATGCATATTTGTATWMTTAGGAATPYTAATATGFACTA	
1191	1260
(849) TTAGTASAYATPYGAGAYGAATACARAATPYGCCAFATGAAGTATGATTTTARTTATATACATTTCTCC	
(1166) TTAGTASAYATPYGAGAYGAATACARAATPYGCCAFATGAAGTATGATTTTARTTATATACATTTCTCC	
1261	1330
(919) GTTCCAAATZAYATAARTGTAAACACTTGGGTACTTATGCGTACTAATGCATAAAYAACGTCACATCTCTG	
(1236) GTTCCAAATZAYATAARTGTAAACACTTGGGTACTTATGCGTACTAATGCATAAAYAACGTCACATCTCTG	
1331	1400
(989) TGTATAATTAATATACATTTTGGAGAGAGTGTACATTTGGGACCATTGGGACTGTGTATAATTTGACCCSCA	
(1306) TGTATAATTAATATACATTTTGGAGAGAGTGTACATTTGGGACCATTGGGACTGTGTATAATTTGACCCSCA	
1401	1470
(1059) AAATYGAAGTGYGCATTTGATTTGAAAAYGGAGARRGTAGTATATAGRTGGAAACACNNNNNNNNNTGCTG	
(1376) AAATYGAAGTGYGCATTTGATTTGAAAAYGGAGARRGTAGTATATAGRTGGAAACACACAGAGACTGCTG	
1471	1540
(1129) RTCATCTTTGGCCCAACAAACCCAAAATTGATATTAATCCYTTWMTYMRGKYWNNTTTCATCTTTTGGACA	
(1446) RTCATCTTTGGCCCAACAAACCCAAAATTGATATTAATCCYTTWMTYMRGKYWNNTTTCATCTTTTGGACA	
1611	1680
(1199) CAAAATGGAATGTTGAGGCWCTGCGCTATCTGCTGCCAAATCTGTTGTCAGCCCTGCCAAAGTTCGAG	
(1514) CAAAATGGAATGTTGAGGCWCTGCGCTATCTGCTGCCAAATCTGTTGTCAGCCCTGCCAAAGTTCGAG	
(1269) CTCAAAAGAGATCCCTCTCGATCTTTGGCTACAAAATCCCTGACTTGGATGACCTCCAACCCAYTGTMTCTACCA	
(1584) CTCAAAAGAGATCCCTCTCGATCTTTGGCTACAAAATCCCTGACTTGGATGACCTCCAACCCAYTGTMTCTACCA	

FIG 1 D

1681	1750
(1339) TCAA <u>Y</u> GCTGTATTCCTGATCTCAGACCCAAACAGGAGCTCACTCAAGACACARCAATTGGCTCGAGGA	
(1654) TCAA <u>C</u> GCTGTATTCCTGATGCTGAGACCCAAACAGGAGCTCACTCAAGACACAGCAATTGGCTCGAGGA	
1751	1820
(1409) ACTCAAGGATGCTGCTTTGAGCAGATGATCTGTTGACGAGTTTGCACCTCTGCGCGAGCAGAAGCAA	
(1724) ACTCAAGGATGCTGCTTTGAGCAGATGATCTGTTGACGAGTTTGCACCTCTGCGCGAGCAGAAGCAA	
1821	1890
(1479) CTTGTAGAGCCTGGTGGCAGTCTTTCCAAAAGATGGCCAAATCTTTTCGTGATTCACACCCCTTGGCA	
(1794) CTTGTAGAGCCTGGTGGCAGTCTTTCCAAAAGATGGCCAAATCTTTTCGTGATTCACACCCCTTGGCA	
1891	1960
(1549) T <u>Y</u> GCTTATAPAGATGTCACRAGGGGTTAAGAAGATCAAGAAGAAGTTGGATGYTATYGCCTTACAATCATCA	
(1864) T <u>I</u> GCTTATAPAGATGTCACGAGGGGTTAAGAAGATCAAGAAGAAGTTGGATGCTATGCTTACAAATCATCA	
1961	2030
(1619) APTTAGCTTTAAGATTGATCTTGAGCCTATTAAGAAGAGAAGCCTGACAGACTGGTTCCTGCTGAACCGCA	
(1934) APTTAGCTTTAAGATTGATCTTGAGCCTATTAAGAAGAGAAGCCTGACAGACTGGTTCCTGCTGAACCGCA	
2031	2100
(1689) GCTGATATCAATTGGAAGAGAGCGAATGACACTTCGAGAAGATCTAGCCTTGTGKCTTGATTCATAACATCCAGC	
(2004) GGTGATATCAATTGGAAGAGAGCGAATGACACTTCGAGAAGATCTAGCCTTGTGKCTTGATTCATAACATCCAGC	
2101	2170
(1759) GTGATGTGCTTTCCCTTACKATWGTGGGAATGGAGGCTTCGGTAAACTGCTCTTGCCCAACTCGTGTA	
(2074) GTGATGTGCTTTCCCTTACATTTGCGGGAATGGAGGCTTCGGTAAACTGCTCTTGCCCAACTCGTGTA	
2171	2240
(1829) CAATGATCCAAGGGTCCAGAACTGCTTTCCCATGAGATGTTGGAATGTPNNMCTCTGATCAAGATCAAAAK	
(2144) CAATGATCCAAGGGTCCAGAACTGCTTTCCCATGAGATGTTGGAATGCTGCTGCTGATCAAGATCAAAAG	

FIG 1 E

2241	2310
(1899) MAAC <u>TAGATGTGA</u> AAAGAAATTTGGGTAAGATTCTG <u>CTACAGCTACTGGTAAGAAATCAYRAGGGTTCAA</u>	
(2214) CAAC <u>TAGATGTGA</u> AAAGAAATTTGGGTAAGATTCTG <u>CTACAGCTACTGGTAAGAAATCAYRAGGGTTCAA</u>	
2311	2380
(1969) CCATGGATCAKGTGCAAAACCYAACTCRRGAACAAC <u>TATGTGGCAAGAGATAC</u> TGCTTGTYYTGGATGA	
(2284) CCATGGATCAGGTGCAAAACCCAACTACCGAGAAACAAC <u>TATGTGGCAAGAGATAC</u> TGCTTGTYYTGGATGA	
2381	2450
(2039) TGTATGGAAATGAGAAATCCTAATCAATTCGGT <u>DWYTKGKWR</u> AAATTC <u>TTCATGGGAGGTC</u> AAAGGGGAAAT	
(2354) TGTATGGAAATGAGAAATCCTAATCAATTCGGT <u>DWYTKGKWR</u> AAATTC <u>TTCATGGGAGGTC</u> AAAGGGGAAAT	
2451	2520
(2109) TCGATTSTGGTAACTACCGGTTCCGAYGACACARCAGAAATTAAGAGATGGTCCATTGCACAAGCTSC	
(2424) TGGATTGGTAACTACCGGTTCCGAYGACACARCAGAAATTAAGAGATGGTCCATTGCACAAGCTSC	
2521	2590
(2179) AAGCTTTGCTCGARRMAAAACYYTTGGCGTTTATYTG <u>TAGGGTGGACCTTCGGATCAGTGC</u> AAAGCAAAT	
(2494) AAGCTTTGCTCGAGG-AAAAC <u>CTTTGGCGTTTATYTG</u> TAGGGTGGACCTTCGGATCAGTGCAAAGCAAAT	
2591	2660
(2249) TCCCTAATGACTTTGTCATGATTCACCGAGATATAGTYGACAAATGCTCGAAACCCCTYTGCGTATAAG	
(2563) TCCCTAATGACTTTGTCATGATTCACCGAGATATAGTYGACAAATGCTCGAAACCCCTYTGCGTATAAG	
2661	2730
(2319) AKTGGTAGGAAGCTTTTGTGTGGTCAAGCAAGAGTAAGTGGCTTTCATTTCAATGAGAT <u>TTGTTTACGC</u>	
(2633) A <u>CTGGTAGGAAGCTTTTGTGTGGTCAAGCAAGAGTAAGTGGCTTTCATTTCAATGAGAT</u> TTGTTTACGC	
2731	2800
(2389) AACATTAGAAAGAGYCAPAAATGATAATCATGCYAACTGAACCTAAGTTACCATCAICTTTGAACCTCCRA	
(2703) AACATTAGAAAGAGYCAPAAATGATAATCATGCYAACTGAACCTAAGTTACCATCAICTTTGAACCTCCRA	

FIG 1 F

	2801		2870
consenso-sensible	(2459)	TCAKAGAGATGCTTTAGTTAATGCGCARIGTTCCAAAAGGATTCCTTATAGGGAAAGAGACGGTTGATATAA	
secuencia resistente	(2773)	TAAAGAGATGCTTTAGTTAATGCGCAGTGTTCCTTCCAAAAGGATTCCTTATAGGGAAAGAGACGGTTGATATAA	
	2871		2940
consenso-sensible	(2529)	CCTTTPGGATGGCACAAAGTTATATATTGTTCCATTTAGACAAAGATCAAAAGCAATAGATGATGCTAGTGGAGAA	
secuencia resistente	(2843)	CCTTTPGGATGGCACAAAGTTATATATTGTTCCATTTAGACAAAGATCAAAAGCAATAGATGATGCTAGTGGAGAA	
	2941		3010
consenso-sensible	(2599)	TACATAATCAATTTTGTGCAAGAGATGTTTTTCGAAAACATCGGACAGAAAAGATATATGTTATTAAAGA	
secuencia resistente	(2913)	TACATAATCAATTTTGTGCAAGAGATGTTTTTCGAAAAGTCCGGACAGAAAAGATATGTTATTAAAGA	
	3011		3080
consenso-sensible	(2669)	TACATGATCTCATGCAATGATATGCTCAAARTGTCATGGGGAAGGACTTTGTACGACAAAAACATTTAG	
secuencia resistente	(2983)	TACATGATCTCATGCAATGATATGCTCAAARTGTCATGGGGAAGGACTTTGTACGACAAAAACATTTAG	
	3081		3150
consenso-sensible	(2739)	TGGCAGCTTGGATAAAAATGCTTCGCCATCTATCTCTTCCAGAATCTAGTTTTCCAAGATACTCPTTTYAAT	
secuencia resistente	(3053)	TGGCAGCTTGGATAAAAATGCTTCGCCATCTATCTCTTCCAGAATCTAGTTTTCCAAGATACTCPTTTYAAT	
	3151		3220
consenso-sensible	(2809)	GCAACTCATATTCGCTCCCYATPFCRTGCTGGCTACTGGTGTGAGGAAKCTGAGATPAMCCAGTTYTCAG	
secuencia resistente	(3123)	GCAACTCATATTCGCTCCCYATPFCRTGCTGGCTACTGGTGTGAGGAAKCTGAGATPAMCCAGTTYTCAG	
	3221		3290
consenso-sensible	(2879)	TTGAGGCATTAGTACCAAAATGTTTTGTCCTAAGGGCAATTKACCTTGGCTGGGAAAGATAAAAAGTKT	
secuencia resistente	(3193)	TTGAGGCATTAGTACCAAAATGTTTTGTCCTAAGGGCAATTKACCTTGGCTGGGAAAGATAAAAAGTKT	
	3291		3360
consenso-sensible	(2949)	ACCAGACTCRATTTGGTGGATTTGGCATTGAGGACTTAGATCTTTCTATATAAAGGAGATYTTGGAAAGTA	
secuencia resistente	(3263)	ACCAGACTCRATTTGGTGGATTTGGCATTGAGGACTTAGATCTTTCTATATAAAGGAGATYTTGGAAAGTA	

FIG 1 G

3361	(3019)	CTTCCGAACTCAATTCGYAAACTATATAATCTKCAAACTTACAACTTGAAGGGTTGCAAGAGATTGGAAG	3430
	(3333)	CTTCCGAACTCAATTCGYAAACTATATAATCTKCAAACTTGAAGGGTTGCAAGAGATTGGAAG	
3431	(3089)	GGTTAYCAAAACAATTTGAGCAGGCTGGTTAAGCTTCAAACTTTTGGATATAATATGGTTGCAAYAATGTAAC	3500
	(3403)	GGTTACCAAAACAATTTGAGCAGGCTGGTTAAGCTTCAAACTTTTGGATATAATATGGTTGCAAYAATGTAAC	
3501	(3159)	TTATATGCCCCAAAGGCATGGGTAAGCTGACTTCCCTTCACACTCTCAGTAAAGTTTATAGTGGGTGGAGAA	3570
	(3473)	TTATATGCCCCAAAGGCATGGGTAAGCTGACTTCCCTTCACACTCTCAGTAAAGTTTATAGTGGGTGGAGAA	
3571	(3229)	GGGANTTGTTCAAAGTTGGAAGMAAYGCTTTTGATGGGTTGGGAAGATCTAAAGGCTCTCAATTAACCTAAAGG	3640
	(3543)	GGGANTTGTTCAAAGTTGGAAGCAATGCTTTTGATGGGTTGGGAAGATCTAAAGGCTCTCAATTAACCTAAAGG	
3641	(3299)	GTCATCTGGRAATCCAAATCAGGTGGCCCGAAAATACTACAGATGCTGTCAAAGGAAGATGTTATAGAGCGGA	3710
	(3613)	GTCATCTGGRAATCCAAATCAGGTGGCCCGAAAATACTACAGATGCTGTCAAAGGAAGATGTTATAGAGCGGA	
3711	(3369)	AGGATTATACYTGAATCATAAGGAACATCTCAATCACATTTGGTGGTTGATTTTGAAGATGTGAGGAGGGTGGT	3780
	(3683)	AGGATTATAPCTGAATCATAAGGAACATCTCAATCACATTTGGTGGTTGATTTTGAAGATGTGAGGAGGGTGGT	
3781	(3439)	GGAAAGAAATGGATGATGAGGAAGCAAGAAGATTGATGGAAGAGYTGCGGCCACATCCTTATCTTTGAAAAAT	3850
	(3753)	GGAAAGAAATGGATGATGAGGAAGCAAGAAGATTGATGGAAGAGYTGCGGCCACATCCTTATCTTTGAAAAAT	
3851	(3509)	TGGCTGTGAAGCATAATATGCTGTGAAAAYGCCTGRTTGGGAAACCCCTTCTYCCAAATCTTACAGAGCT	3920
	(3823)	TGGCTGTGAAGCATAATATGCTGTGAAAAYGCCTGRTTGGGAAACCCCTTCTYCCAAATCTTACAGAGCT	

FIG 1 H

3921
 (3579) TTTWTCCTTPTGTGATGTGGGAAAYGGAGMRCCPTCCATGCMTGGGAAACTTGGWYDTCTRAAMGTYCTC 3990
 (3893) TTTTCTTTCTGATTGTGGGAAACTGGAGAACCTTCCATGCCCTGGGAAACTTGGATCATCTAAAAGTCCTC
 consenso-sensible
 secuencia resistente

3991
 (3649) CGRCTTTCCGCAATTTGGCRAAAPGGAGTAYATTGRAGAAGATAGCWCAATCAGCTMWTTCAGKTKTAGGC 4060
 (3963) CGACTTTCCGCAATTTGCCAAATTSAGTACATTGAAGAAGATAGCTCATCAGCTAATTTTCAGGTGTAGGC
 consenso-sensible
 secuencia resistente

4061
 (3719) CTGGACCRGAAAGTGCAGGACTATCATTATACTTCCCTCCCTTGRACKCCCTTGAGTTGAAGCRTTGYR 4130
 (4033) CTGGACCAGAAAGTGCAGGACTATCATTATYACTTCCCTCCCTTGAACGCCCTTGAGTTGAAGCGTTTGTG
 consenso-sensible
 secuencia resistente

4131
 (3789) YAAGTTAAAGGATGGAGAGARGGGAAGGTTAGGAGATGATCACCAGCCTTTTAAATGAAAGCAGCAGC 4200
 (4103) TAACTTAAARGGATGGAGAGAGGGGAAAGGTTAGGAGATGATCACCAGCCTTTTAAATGAAAGCAGCAGC
 consenso-sensible
 secuencia resistente

▼ Inserción de retrotransposón
 (3859) AAT-----AAGTCATTGAGAAATAGAAAAGATGCCCATTTGC 4270
 (4173) AATACACAAGTCCAATTACAATTATGCTCTTCCCTCAATTGAAGTCATTCAGAATAGAAAAGATGCCCATTTGC
 consenso-sensible
 secuencia resistente

4271
 (3893) TGACATTTATGCCGCTGTGTCCCAAGACAGAAAAACDGCATTTAGTTGTAFTTTAATGAAAGACTCCGGAT 4340
 (4243) TGACATTTATGCCGCTGTGTCCCAAGACAGAAAAACTGCAATTTAGTTGTAFTTTAATGAAAGACTCCGGAT
 consenso-sensible
 secuencia resistente

4341
 (3963) AGTGCATCTAAAGAGATGAGAAATTTCTATGCTCCATTACATTCATCATCATCTGRTCCYGAANAACCCG 4410
 (4313) AGTGCATCTAAAGAGATGAGAAATTTCTATGCTCCATTACATTCATCATCATCTGRTCCYGAANAACCCG
 consenso-sensible
 secuencia resistente

4411
 (4033) AGGACCACTATTCCTCATTCCTCATGTTAGAGAGGTATACATAAACAATGTGGCTGGCTAAATTCGCTGC 4480
 (4383) AGGACCACTATTCCTCATTCCTCATGTTAGAGAGGTATACATAAACAATGTGGCTGGCTAAATTCGCTGC
 consenso-sensible
 secuencia resistente

FIG 1 I

	4481		4550
consenso-sensible	(4103)	CTATGGAGGCTTTTAAAGTGTCTCACTCATATGACAATAAATAAACCGACAAASGFTAGAGAGTTTGGGAGAAGT	
secuencia resistente	(4453)	CTATGGAGGCTTTTAAAGTGTCTCACTCATATGACAATAAATAAACCGACAAASGFTAGAGAGTTTGGGAGAAGT	
	4551		4620
consenso-sensible	(4173)	TGGAGAGGTGTTTCGGAGCTRCTCATCTTCTTTGGGATCCTTGAAATATCACAGGTTGCTCCCAACTTAAGA	
secuencia resistente	(4523)	TGGAGAGGTGTTTCGGAGCTGCTCATCTTCTTTGGGATCCTTGAAATATCACAGGTTGCTCCCAACTTAAGA	
	4621		4690
consenso-sensible	(4243)	AGTGTTCGAGGGCTGGAGCATCTCACTRCTTTGGAGATKTTAGAAATATACGACACCCATAAGCTGA	
secuencia resistente	(4593)	AGTGTTCGAGGGCTGGAGCATCTCACTRCTTTGGAGATGTTAGAAATATACGACACCCATAAGCTGA	
	4691		4760
consenso-sensible	(4313)	GTCWTCAGRAGACCCAGAGGTGTTGGCCATGGAAATCCCTTCATCACCTCCCTCAGCTACTTGMAAAT	
secuencia resistente	(4663)	GTCWTACAGRAGACCCAGAGGTGTTGGCCATGGAAATCCCTTCATCACCTCCCTCAGCTACTTGCAAAT	
	4761		4830
consenso-sensible	(4383)	GATGAATCTCCWCAGCTGGTCAACCTGCCGTGATTCGATCGAGTCTTTGGYATCCCTCCAAACCTTTCA	
secuencia resistente	(4733)	GATGAATCTCCWCAGCTGGTCAACCTGCCGTGATTCGATCGAGTCTTTGGYATCCCTCCAAACCTTTCA	
	4831		4900
consenso-sensible	(4453)	ATGTGCATTTGCATTAACCTGAAATCAGTCCAGATTTGGATGCCCCMGACTCACTTCYCTCAGGAAGCTTA	
secuencia resistente	(4803)	ATGTGCATTTGCATTAACCTGAAATCAGTCCAGATTTGGATGCCCCMGACTCACTTCYCTCAGGAAGCTTA	
	4901		4970
consenso-sensible	(4523)	TGGTTTCATTCGTTCGGCACAFCTGGAGAGAAGATGYCAAAAATCCAAACITGGGGTGGACTGGCCCTAACAT	
secuencia resistente	(4873)	TGGTTTCATTCGTTCGGCACATCTGGAGAGAAGATGCCAAAATCCAAACITGGGGTGGACTGGCCCTAACAT	
	4971		5037
consenso-sensible	(4593)	TCAACACATCCCTSCATTGATGTACCTCTAGCCCTCCCTAAAGTTTTTAGTGTGGCCGTATGAATAG	
secuencia resistente	(4943)	TCAACACATCCCTCCATTGATGTACCTCTAGCCCTCCCTAAAGTTTTTAGTGTGGCCGTATGAATAG	

FIG 2 A

70

1

Secuencia 1es. (1) MDVVGTAALSAAQSLFAALQSSSELKEILSIFGYKSQLDLDLQRTVSTINAVFRDAETKQELTHEAQHWLEEL

Secuencia 2 sen. (1) MDVVGTAALSAAQSLFAALQSSSELKEILSIFGYKSQLDLDLQRTVSTINAVFRDAETKQELTHEAQHWLEEL

Secuencia 3 sen. (1) MDVVGTAALSAAQSLFAALQSSSELKEILSIFGYKSQLDLDLQRTVSTINAVFRDAETKQELTHEAQHWLEEL

Secuencia 4 sen. (1) MDVVGTAALSAAQSLFAALQSSSELKEILSIFGYKSQLDLDLQRTVSTINAVFRDAETKQELTHEAQHWLEEL

Secuencia 5 sen. (1) MDVVGTAALSAAQSLFAALQSSSELKEILSIFGYKSQLDLDLQRTVSTINAVFRDAETKQELTHEAQHWLEEL

Secuencia 6 sen. (1) MDVVGTAALSAAQSLFAALQSSSELKEILSIFGYKSQLDLDLQRTVSTINAVFRDAETKQELTHEAQHWLEEL

Secuencia 7 sen. (1) -----STINAVFRDAETKQELTHEAQHWLEEL

Secuencia 8 sen. (1) MDVVGTAALSAAQSLFAALQSSSELKEILSIFGYKSQLDLDLQRTVSTINAVFRDAETKQELTHEAQHWLEEL

Secuencia 9 sen. (1) MDVVGTAALSAAQSLFAALQSSSELKEILSIFGYKSQLDLDLQRTVSTINAVFRDAETKQELTHEAQHWLEEL

Secuencia 10 sen. (1) MDVVGTAALSAAQSLFAALQSSSELKEILSIFGYKSQLDLDLQRTVSTINAVFRDAETKQELTHEAQHWLEEL

Secuencia 11 sen. (1) MDVVGTAALSAAQSLFAALQSSSELKEILSIFGYKSQLDLDLQRTVSTINAVFRDAETKQELTHEAQHWLEEL

Secuencia 12 sen. (1) MDVVGTAALSAAQSLFAALQSSSELKEILSIFGYKSQLDLDLQRTVSTINAVFRDAETKQELTHEAQHWLEEL

Secuencia 13 sen. (1) -----STINAVFRDAETKQELTHEAQHWLEEL

Secuencia 14 sen. (1) MDVVGTAALSAAQSLFAALQSSSELKEILSIFGYKSQLDLDLQRTVSTINAVFRDAETKQELTHEAQHWLEEL

Secuencia 15 sen. (1) MDVVGTAALSAAQSLFAALQSSSELKEILSIFGYKSQLDLDLQRTVSTINAVFRDAETKQELTHEAQHWLEEL

Secuencia 16 sen. (1) MDVVGTAALSAAQSLFAALQSSSELKEILSIFGYKSQLDLDLQRTVSTINAVFRDAETKQELTHEAQHWLEEL

Secuencia 17 sen. (1) MDVVGTAALSAAQSLFAALQSSSELKEILSIFGYKSQLDLDLQRTVSTINAVFRDAETKQELTHEAQHWLEEL

Secuencia 18 sen. (1) MDVVGTAALSAAQSLFAALQSSSELKEILSIFGYKSQLDLDLQRTVSTINAVFRDAETKQELTHEAQHWLEEL

Secuencia 19 sen. (1) MDVVGTAALSAAQSLFAALQSSSELKEILSIFGYKSQLDLDLQRTVSTINAVFRDAETKQELTHEAQHWLEEL

Secuencia 20 sen. (1) MDVVGTAALSAAQSLFAALQSSSELKEILSIFGYKSQLDLDLQRTVSTINAVFRDAETKQELTHEAQHWLEEL

Secuencia 21 sen. (1) MDVVGTAALSAAQSLFAALQSSSELKEILSIFGYKSQLDLDLQRTVSTINAVFRDAETKQELTHEAQHWLEEL

Secuencia 22 sen. (1) MDVVGTAALSAAQSLFAALQSSSELKEILSIFGYKSQLDLDLQRTVSTINAVFRDAETKQELTHEAQHWLEEL

FIG 2 B

71 140

Secuencia res. (71) KDAVFEADDLFD¹EVTLAEQKQLVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIA¹⁴⁰YRMSRGVKKIKKKLD¹⁴⁰AIAYNHQF

Secuencia1 sen (71) KDAVFEADDLFD¹EVTLAEQKQLVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIA¹⁴⁰YRMSRGVKKIKKKLD¹⁴⁰AIAYNHQF

Secuencia2 sen. (71) KDAVFEADDLFD¹EVTLAEQKQLVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIA¹⁴⁰YRMSRGVKKIKKKLD¹⁴⁰AIAYNHQF

Secuencia3 sen. (71) KDAVFEADDLFD¹EVTLAEQKQLVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIA¹⁴⁰YRMSRGVKKIKKKLD¹⁴⁰AIAYNHQF

Secuencia4 sen. (71) KDAVFEADDLFD¹EVTLAEQKQLVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIA¹⁴⁰YRMSRGVKKIKKKLD¹⁴⁰AIAYNHQF

Secuencia5 sen. (71) KDAVFEADDLFD¹EVTLAEQKQLVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIA¹⁴⁰YRMSRGVKKIKKKLD¹⁴⁰AIAYNHQF

Secuencia6 sen. (71) KDAVFEADDLFD¹EVTLAEQKQLVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIA¹⁴⁰YRMSRGVKKIKKKLD¹⁴⁰AIAYNHQF

Secuencia7 sen. (28) KDAVFEADDLFD¹EVTLAEQKQLVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIA¹⁴⁰YRMSRGVKKIKKKLD¹⁴⁰AIAYNHQF

Secuencia8 sen. (71) KDAVFEADDLFD¹EVTLAEQKQLVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIA¹⁴⁰YRMSRGVKKIKKKLD¹⁴⁰AIAYNHQF

Secuencia9 sen. (71) KDAVFEADDLFD¹EVTLAEQKQLVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIA¹⁴⁰YRMSRGVKKIKKKLD¹⁴⁰AIAYNHQF

Secuencia10 sen. (71) KDAVFEADDLFD¹EVTLAEQKQLVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIA¹⁴⁰YRMSRGVKKIKKKLD¹⁴⁰AIAYNHQF

Secuencia11 sen. (71) KDAVFEADDLFD¹EVTLAEQKQLVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIA¹⁴⁰YRMSRGVKKIKKKLD¹⁴⁰AIAYNHQF

Secuencia12 sen. (71) KDAVFEADDLFD¹EVTLAEQKQLVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIA¹⁴⁰YRMSRGVKKIKKKLD¹⁴⁰AIAYNHQF

Secuencia13 sen. (28) KDAVFEADDLFD¹EVTLAEQKQLVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIA¹⁴⁰YRMSRGVKKIKKKLD¹⁴⁰AIAYNHQF

Secuencia14 sen. (71) KDAVFEADDLFD¹EVTLAEQKQLVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIA¹⁴⁰YRMSRGVKKIKKKLD¹⁴⁰AIAYNHQF

Secuencia15 sen. (71) KDAVFEADDLFD¹EVTLAEQKQLVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIA¹⁴⁰YRMSRGVKKIKKKLD¹⁴⁰AIAYNHQF

Secuencia16 sen. (71) KDAVFEADDLFD¹EVTLAEQKQLVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIA¹⁴⁰YRMSRGVKKIKKKLD¹⁴⁰AIAYNHQF

Secuencia17 sen. (71) KDAVFEADDLFD¹EVTLAEQKQLVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIA¹⁴⁰YRMSRGVKKIKKKLD¹⁴⁰AIAYNHQF

Secuencia18 sen. (71) KDAVFEADDLFD¹EVTLAEQKQLVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIA¹⁴⁰YRMSRGVKKIKKKLD¹⁴⁰AIAYNHQF

Secuencia19 sen. (71) KDAVFEADDLFD¹EVTLAEQKQLVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIA¹⁴⁰YRMSRGVKKIKKKLD¹⁴⁰AIAYNHQF

Secuencia20 sen. (71) KDAVFEADDLFD¹EVTLAEQKQLVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIA¹⁴⁰YRMSRGVKKIKKKLD¹⁴⁰AIAYNHQF

Secuencia21 sen. (71) KDAVFEADDLFD¹EVTLAEQKQLVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIA¹⁴⁰YRMSRGVKKIKKKLD¹⁴⁰AIAYNHQF

Secuencia22 sen. (71) KDAVFEADDLFD¹EVTLAEQKQLVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIA¹⁴⁰YRMSRGVKKIKKKLD¹⁴⁰AIAYNHQF

FIG 2 C

141 SFKIDLEPIKERRLETSVNVNAGDIIGREDDLEKIVGLLLDSNIQRDVSFLTIIVMGGLGK'TALAOQLVYN 210

Secuencia res. (141) SFKIDLEPIKERRLETSVNVNAGDIIGREDDLEKIVGLLLDSNIQRDVSFLTIIVMGGLGK'TALAOQLVYN

Secuencia1 sen. (141) SFKIDLEPIKERRLETSVNVNAGDIIGREDDLEKIVGLLLDSNIQRDVSFLTIIVMGGLGK'TALAOQLVYN

Secuencia2 sen. (141) SFKIDLEPIKERRLETSVNVNAGDIIGREDDLEKIVGLLLDSNIQRDVSFLTIIVMGGLGK'TALAOQLVYN

Secuencia3 sen. (141) SFKIDLEPIKERRLETSVNVNAGDIIGREDDLEKIVGLLLDSNIQRDVSFLTIIVMGGLGK'TALAOQLVYN

Secuencia4 sen. (141) SFKIDLEPIKERRLETSVNVNAGDIIGREDDLEKIVGLLLDSNIQRDVSFLTIIVMGGLGK'TALAOQLVYN

Secuencia5 sen. (141) SFKIDLEPIKERRLETSVNVNAGDIIGREDDLEKIVGLLLDSNIQRDVSFLTIIVMGGLGK'TALAOQLVYN

Secuencia6 sen. (141) SFKIDLEPIKERRLETSVNVNAGDIIGREDDLEKIVGLLLDSNIQRDVSFLTIIVMGGLGK'TALAOQLVYN

Secuencia7 sen. (98) SFKIDLEPIKERRLETSVNVNAGDIIGREDDLEKIVGLLLDSNIQRDVSFLTIIVMGGLGK'TALAOQLVYN

Secuencia8 sen. (141) SFKIDLEPIKERRLETSVNVNAGDIIGREDDLEKIVGLLLDSNIQRDVSFLTIIVMGGLGK'TALAOQLVYN

Secuencia9 sen. (141) SFKIDLEPIKERRLETSVNVNAGDIIGREDDLEKIVGLLLDSNIQRDVSFLTIIVMGGLGK'TALAOQLVYN

Secuencia10 sen. (141) SFKIDLEPIKERRLETSVNVNAGDIIGREDDLEKIVGLLLDSNIQRDVSFLTIIVMGGLGK'TALAOQLVYN

Secuencia11 sen. (141) SFKIDLEPIKERRLETSVNVNAGDIIGREDDLEKIVGLLLDSNIQRDVSFLTIIVMGGLGK'TALAOQLVYN

Secuencia12 sen. (141) SFKIDLEPIKERRLETSVNVNAGDIIGREDDLEKIVGLLLDSNIQRDVSFLTIIVMGGLGK'TALAOQLVYN

Secuencia13 sen. (98) SFKIDLEPIKERRLETSVNVNAGDIIGREDDLEKIVGLLLDSNIQRDVSFLTIIVMGGLGK'TALAOQLVYN

Secuencia14 sen. (141) SFKIDLEPIKERRLETSVNVNAGDIIGREDDLEKIVGLLLDSNIQRDVSFLTIIVMGGLGK'TALAOQLVYN

Secuencia15 sen. (141) SFKIDLEPIKERRLETSVNVNAGDIIGREDDLEKIVGLLLDSNIQRDVSFLTIIVMGGLGK'TALAOQLVYN

Secuencia16 sen. (141) SFKIDLEPIKERRLETSVNVNAGDIIGREDDLEKIVGLLLDSNIQRDVSFLTIIVMGGLGK'TALAOQLVYN

Secuencia17 sen. (141) SFKIDLEPIKERRLETSVNVNAGDIIGREDDLEKIVGLLLDSNIQRDVSFLTIIVMGGLGK'TALAOQLVYN

Secuencia18 sen. (141) SFKIDLEPIKERRLETSVNVNAGDIIGREDDLEKIVGLLLDSNIQRDVSFLTIIVMGGLGK'TALAOQLVYN

Secuencia19 sen. (141) SFKIDLEPIKERRLETSVNVNAGDIIGREDDLEKIVGLLLDSNIQRDVSFLTIIVMGGLGK'TALAOQLVYN

Secuencia20 sen. (141) SFKIDLEPIKERRLETSVNVNAGDIIGREDDLEKIVGLLLDSNIQRDVSFLTIIVMGGLGK'TALAOQLVYN

Secuencia21 sen. (141) SFKIDLEPIKERRLETSVNVNAGDIIGREDDLEKIVGLLLDSNIQRDVSFLTIIVMGGLGK'TALAOQLVYN

Secuencia22 sen. (141) SFKIDLEPIKERRLETSVNVNAGDIIGREDDLEKIVGLLLDSNIQRDVSFLTIIVMGGLGK'TALAOQLVYN

FIG 2 D

	211			280
Secuencia res.	(211)	DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDQKQLDVKEILGKIL	FATGKNHEGSTMDVQVQTLREQLCGKRYLLVLLDDV	
Secuencia1 sen.	(211)	DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDQKQLDVKEILGKIL	STATGKNHEGSTMDHVQTLREQLCGKRYLLVLLDDV	
Secuencia2 sen.	(211)	DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDQKQLDVKEILGKIL	STATGKNHEGSTMDHVQTLREQLCGKRYLLVLLDDV	
Secuencia3 sen.	(211)	DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDQKQLDVKEILGKIL	STATGKNHEGSTMDHVQTLREQLCGKRYLLVLLDDV	
Secuencia4 sen.	(211)	DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDQKQLDVKEILGKIL	STATGKNHEGSTMDHVQTLREQLCGKRYLLVLLDDV	
Secuencia5 sen.	(211)	DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDQKQLDVKEILGKIL	STATGKNHEGSTMDHVQTLREQLCGKRYLLVLLDDV	
Secuencia6 sen.	(211)	DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDQKQLDVKEILGKIL	STATGKNHEGSTMDHVQTLREQLCGKRYLLVLLDDV	
Secuencia7 sen.	(168)	DPRVRTAFPLRCWNCI*-----	-----	
Secuencia8 sen.	(211)	DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDQKQLDVKEILGKIL	STATGKNHEGSTMDHVQTLREQLCGKRYLLVLLDDV	
Secuencia9 sen.	(211)	DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDQKQLDVKEILGKIL	STATGKNHEGSTMDHVQTLREQLCGKRYLLVLLDDV	
Secuencia10 sen.	(211)	DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDQKQLDVKEILGKIL	STATGKNHEGSTMDHVQTLREQLCGKRYLLVLLDDV	
Secuencia11 sen.	(211)	DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDQKQLDVKEILGKIL	STATGKNHEGSTMDHVQTLREQLCGKRYLLVLLDDV	
Secuencia12 sen.	(211)	DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDQKQLDVKEILGKIL	STATGKNHEGSTMDHVQTLREQLCGKRYLLVLLDDV	
Secuencia13 sen.	(168)	DPRVRTAFPLRCWNCI*-----	-----	
Secuencia14 sen.	(211)	DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDQKQLDVKEILGKIL	STATGKNHEGSTMDHVQTLREQLCGKRYLLVLLDDV	
Secuencia15 sen.	(211)	DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDQKQLDVKEILGKIL	STATGKNHEGSTMDHVQTLREQLCGKRYLLVLLDDV	
Secuencia16 sen.	(211)	DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDQKQLDVKEILGKIL	STATGKNHEGSTMDHVQTLREQLCGKRYLLVLLDDV	
Secuencia17 sen.	(211)	DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDQKQLDVKEILGKIL	STATGKNHEGSTMDHVQTLREQLCGKRYLLVLLDDV	
Secuencia18 sen.	(211)	DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDQKQLDVKEILGKIL	STATGKNHEGSTMDVQVQTLREQLCGKRYLLVLLDDV	
Secuencia19 sen.	(211)	DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDQKQLDVKEILGKIL	STATGKNHEGSTMDHVQTLREQLCGKRYLLVLLDDV	
Secuencia20 sen.	(211)	DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDQKQLDVKEILGKIL	STATGKNHEGSTMDHVQTLREQLCGKRYLLVLLDDV	
Secuencia21 sen.	(211)	DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDQKQLDVKEILGKIL	STATGKNHKGSTMDVQVQTLREQLCGKRYLLVLLDDV	
Secuencia22 sen.	(211)	DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDQKQLDVKEILGKIL	STATGKNHKGSTMDVQVQTLREQLCGKRYLLVLLDDV	

FIG 2 F

351 (351) NDFVMIARDIVDKCARNPLAIRVVGSLLCGQDKSKWLSFHEICLANIRKSHNDIMPIILNLSYHHLEPPIR 420

Secuencia 1 res. (351) NDFVMIARDIVDKCARNPLAIRVVGSLLCGQDKSKWLSFHEICLANIRKSHNDIMPIILNLSYHHLEPPIR

Secuencia1 sen (351) NDFVMIARDIVDKCARNPLAIRVVGSLLCGQDKSKWLSFHEICLANIRKSHNDIMPIILNLSYHHLEPPIR

Secuencia2 sen. (351) NDFVMIARDIVDKCARNPLAIRVVGSLLCGQDKSKWLSFHEICLANIRKSHNDIMPIILNLSYHHLEPPIR

Secuencia3 sen. (351) NDFVMIARDIVDKCARNPLAIRVVGSLLCGQDKSKWLSFHEICLANIRKSHNDIMPIILNLSYHHLEPPIR

Secuencia4 sen. (351) NDFVMIARDIVDKCARNPLAIRVVGSLLCGQDKSKWLSFHEICLANIRKSHNDIMPIILNLSYHHLEPPIR

Secuencia5 sen. (351) NDFVMIARDIVDKCARNPLAIRVVGSLLCGQDKSKWLSFHEICLANIRKSHNDIMPIILNLSYHHLEPPIR

Secuencia6 sen. (351) NDFVMIARDIVDKCARNPLAIRVVGSLLCGQDKSKWLSFHEICLANIRKSHNDIMPIILNLSYHHLEPPIR

Secuencia8 sen. (351) NDFVMIARDIVDKCARNPLAIRVVGSLLCGQDKSKWLSFHEICLANIRKSHNDIMPIILNLSYHHLEPPIR

Secuencia9 sen. (351) NDFVMIARDIVDKCARNPLAIRVVGSLLCGQDKSKWLSFHEICLANIRKSHNDIMPIILNLSYHHLEPPIR

Secuencia10 sen. (351) NDFVMIARDIVDKCARNPLAIRVVGSLLCGQDKSKWLSFHEICLANIRKSHNDIMPIILNLSYHHLEPPIR

Secuencia11 sen. (351) NDFVMIARDIVDKCARNPLAIRVVGSLLCGQDKSKWLSFHEICLANIRKSHNDIMPIILNLSYHHLEPPIR

Secuencia12 sen. (351) NDFVMIARDIVDKCARNPLAIRVVGSLLCGQDKSKWLSFHEICLANIRKSHNDIMPIILNLSYHHLEPPIR

Secuencia14 sen. (351) NDFVMIARDIVDKCARNPLAIRVVGSLLCGQDKSKWLSFHEICLANIRKSHNDIMPIILNLSYHHLEPPIR

Secuencia15 sen. (351) NDFVMIARDIVDKCARNPLAIRVVGSLLCGQDKSKWLSFHEICLANIRKSHNDIMPIILNLSYHHLEPPIR

Secuencia16 sen. (351) NDFVMIARDIVDKCARNPLAIRVVGSLLCGQDKSKWLSFHEICLANIRKSHNDIMPIILNLSYHHLEPPIR

Secuencia17 sen. (351) NDFVMIARDIVDKCARNPLAIRVVGSLLCGQDKSKWLSFHEICLANIRKSHNDIMPIILNLSYHHLEPPIR

Secuencia18 sen. (350) NDFVMIARDIVDKCARNPLAIRVVGSLLCGQDKSKWLSFHEICLANIRKSHNDIMPIILNLSYHHLEPPIR

Secuencia19 sen. (351) NDFVMIARDIVDKCARNPLAIRVVGSLLCGQDKSKWLSFHEICLANIRKSHNDIMPIILNLSYHHLEPPIR

Secuencia20 sen. (351) NDFVMIARDIVDKCARNPLAIRVVGSLLCGQDKSKWLSFHEICLANIRKSHNDIMPIILNLSYHHLEPPIR

Secuencia21 sen. (333) XXX

Secuencia22 sen. (351) XXXXXXXXXXXXXDKCARNPLAIRVVGSLLCGQDKSKWLSFHEICLANIRKSHNDIMPIILNLSYHHLEPPIR

FIG 2 H

			491		560
Secuencia res.	(491)	DLMHDI	AQNVMGKELCTTKN	ISGSLDKN	VRHLSLARTSPARYSFNATHIRSYF
Secuencia1 sen.	(491)	DLMHDI	AQNVMGKELCTTKN	ISGSLDKN	VRHLSLARTSPARYSFNATHIRSYFYAGYWCQDAEINQFSVE
Secuencia2 sen.	(491)	DLMHDI	AQNVMGKELCTTKN	ISGSLDKN	VRHLSLARTSPARYSFNATHIRSYFYAGYWCQDAEIXQFSVE
Secuencia3 sen.	(491)	DLMHDI	AQNVMGKELCTTKN	ISGSLDKN	VRHLSLARTSPARYSFNATHIRSYFYAGYWCQDAEINQFSVE
Secuencia4 sen.	(491)	DLMHDI	AQNVMGKELCTTKN	ISGSLDKN	VRHLSLARTSPARYSFNATHIRSYFYAGYWCQDAEINQFSVE
Secuencia5 sen.	(491)	DLMHDI	AQNVMGKELCTTKN	ISGSLDKN	VRHLSLARTSPARYSFNATHIRSYFXAGYWCQDAEINQFSVE
Secuencia6 sen.	(491)	DLMHDI	AQNVMGKELCTTKN	ISGSLDKN	VRHLSLARTSPARYSFNATHIRSYFYAGYWCQDAEINQFSVE
Secuencia8 sen.	(491)	DLMHDI	AQNVMGKELCTTKN	ISGSLDKN	VRHLSLARTSPARYSFNATHIRSYFYAGYWCQDAEINQFSVE
Secuencia9 sen.	(491)	DLMHDI	AQNVMGKELCTTKN	ISGSLDKN	VRHLSLARTSPARYSFNATHIRSYFYAGYWCQDAEINQFSVE
Secuencia10 sen.	(491)	DLMHDI	AQNVMGKELCTTKN	ISGSLDKN	VRHLSLARTSPARYSFNATHIRSYFYAGYWCQDAEINQFSVE
Secuencia11 sen.	(491)	DLMHDI	AQNVMGKELCTTKN	ISGSLDKN	VRHLSLARTSPARYSFNATHIRSYFYAGYWCQDAEINQFSVE
Secuencia12 sen.	(491)	DLMHDI	AQNVMGKELCTTKN	ISGSLDKN	VRHLSLARTSPARYSFNATHIRSYFYAGYWCQDAEINQFSVE
Secuencia14 sen.	(491)	DLMHDI	AQNVMGKELCTTKN	ISGSLDKN	VRHLSLARTSPARYSFNATHIRSYFYAGYWCQDAEINQFSVE
Secuencia15 sen.	(491)	DLMHDI	AQNVMGKELCTTKN	ISGSLDKN	VRHLSLARTSPARYSFNATHIRSYFYAGYWCQDAEINQFSVE
Secuencia16 sen.	(491)	DLMHDI	AQNVMGKELCTTKN	ISGSLDKN	VRHLSLARTSPARYSFNATHIRSYFYAGYWCQDAEINQFSVE
Secuencia17 sen.	(491)	DLMHDI	AQNVMGKELCTTKN	ISGSLDKN	VRHLSLARTSPARYSFNATHIRSYFYAGYWCQDAEINQFSVE
Secuencia18 sen.	(490)	DLMHDI	AQNVMGKELCTTKN	ISGSLDKN	VRHLSLARTSPARYSFNATHIRSYFYAGYWCQDAEINQFSVE
Secuencia19 sen.	(491)	DLMHDI	AQNVMGKELCTTKN	ISGSLDKN	VRHLSLARTSPARYSFNATHIRSYFYAGYWCQDAEINQFSVE
Secuencia20 sen.	(491)	DLMHDI	AQNVMGKELCTTKN	ISGSLDKN	VRHLSLARTSPARYSFNATHIRSYFXAGYWCQDAEINQFSVE
Secuencia21 sen.	(448)	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX
Secuencia22 sen.	(491)	DLMHDI	AQNVMGKELCTTKN	ISGSLDKN	VRHLSLXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

FIG 2 I

Secuencia res.	(561)	ALVPNCICLRALDLRA ⁶³⁰ DLAWSKIKSLPDSIGGLLHLRYLDLSYNEDLEVL	PNSIAKLYNIQTLQLKGCKRLEGL
Secuencia1 sen.	(561)	ALVPNCICLRALDLAWSKIKSVPDSIGGLLHLRYLDLSYNEDLEVL	PNSIAKLYNIQTLQLKGCKRLEGL
Secuencia2 sen.	(561)	ALVPNCICLRALDLAWSKIKSVPDSIGGLLHLRYLDLSYNEDLEVL	PNSIAKLYNIQTLQLKGCKRLEGL
Secuencia3 sen.	(561)	ALVPNCICLRALDLAWSKIKSVPDSIGGLLHLRYLDLSYNEDLEVL	PNSIAKLYNIQTLQLKGCKRLEGL
Secuencia4 sen.	(561)	ALVPNCICLRALDLAWSKIKSVPDSIGGLLHLRYLDLSYNEDLEVL	PNSIAKLYNIQTLQLKGCKRLEGL
Secuencia5 sen.	(561)	ALVPNCICLRALDLAWSKIKSVPDSIGGLLHLRYLDLSYNEDLEVL	PNSIAKLYNIQTLQLKGCKRLEGL
Secuencia6 sen.	(561)	ALVPNCICLRALDLAWSKIKSVPDSIGGLLHLRYLDLSYNEDLEVL	PNSIAKLYNIQTLQLKGCKRLEGL
Secuencia8 sen.	(561)	ALVPNCICLRALDLAWSKIKSVPDSIGGLLHLRYLDLSYNEDLEVL	PNSIAKLYNIQTLQLKGCKRLEGL
Secuencia9 sen.	(561)	ALVPNCICLRALDLAWSKIKSVPDSIGGLLHLRYLDLSYNEDLEVL	PNSIAKLYNIQTLQLKGCKRLEGL
Secuencia10 sen.	(561)	ALVPNCICLRALDLAWSKIKSVPDSIGGLLHLRYLDLSYNEDLEVL	PNSIAKLYNIQTLQLKGCKRLEGL
Secuencia11 sen.	(561)	ALVPNCICLRALDLAWSKIKSVPDSIGGLLHLRYLDLSYNEDLEVL	PNSIAKLYNIQTLQLKGCKRLEGL
Secuencia12 sen.	(561)	ALVPNCICLRALDLAWSKIKSVPDSIGGLLHLRYLDLSYNEDLEVL	PNSIAKLYNIQTLQLKGCKRLEGL
Secuencia14 sen.	(561)	ALVPNCICLRALDLAWSKIKSVPDSIGGLLHLRYLDLSYNEDLEVL	PNSIAKLYNIQTLQLKGCKRLEGL
Secuencia15 sen.	(561)	ALVPNCICLRALDLAWSKIKSVPDSIGGLLHLRYLDLSYNEDLEVL	PNSIAKLYNIQTLQLKGCKRLEGL
Secuencia16 sen.	(561)	ALVPNCICLRALDLAWSKIKSVPDSIGGLLHLRYLDLSYNEDLEVL	PNSIAKLYNIQTLQLKGCKRLEGL
Secuencia17 sen.	(561)	ALVPNCICLRALDLAWSKIKSVPDSIGGLLHLRYLDLSYNEDLEVL	PNSIAKLYNIQTLQLKGCKRLEGL
Secuencia18 sen.	(560)	ALVPNCICLRALDLAWSKIKSVPDSIGGLLHLRYLDLSYNEDLEVL	PNSIAKLYNIQTLQLKGCKRLEGL
Secuencia19 sen.	(561)	ALVPNCICLRALDLAWSKIKSVPDSIGGLLHLRYLDLSYNEDLEVL	PNSIAKLYNIQTLQLKGCKRLEGL
Secuencia20 sen.	(561)	ALVPNCICLRALDLAWSKIKSVPDSIGGLLHLRYLDLSYNEDLEVL	PNSIAKLYNIQTLQLKGCKRLEGL
Secuencia21 sen.	(504)	ALVPNCICLRALDLAWSKIKSLPDSIGGLLHLRYLDLSYNEDLEVL	PNSIAKLYNIQTLQLKGCKRLEGL
Secuencia22 sen.	(533)	XXXXNCICLRALDLAWSKIKSLPDSIGGLLHLRYLDLSYNEDLEVL	PNSIAKLYNIQTLQLKGCKRLEGL

FIG 2 J

631

Secuencia res. (631) PKHLSRLVVKLQTLDIYGCNNVTYMPKGMGKMTCLHTLSKFI VGGEGSCSSWKQFDGLEDLKALNNLKGH 700

Secuencia1 sen (631) PKHLSRLVVKLQTLDIYCCNNVTYMPKGMCKMTCLHTLSKFI VCGEGSCSSWKQWFDCCEDLKALNNLKGH

Secuencia2 sen. (631) PKHLSRLVVKLQTLDIYGCNNVTYMPKGMGKMTCLHTLSKFI VGGEGSCSSWKQWFDGQEDLKALNNLKGH

Secuencia3 sen. (631) PKHLSRLVVKLQTLDIYGCNNVTYMPKGMGKMTCLHTLSKFI VGGEGSCSSWKQWFDGQEDLKALNNLKGH

Secuencia4 sen. (631) PKHLSRLVVKLQTLDIYGCNNVTYMPKGMGKMTCLHTLSKFI VGGEGSCSSWKQWFDGQEDLKALNNLKGH

Secuencia5 sen. (631) PKHLSRLVVKLQTLDIYGCNNVTYMPKGMGKMTCLHTLSKFI VGGEGSCSSWKQWFDGQEDLKALNNLKGH

Secuencia6 sen. (631) PKHLSRLVVKLQTLDIYGCNNVTYMPKGMGKMTCLHTLSKFI VCGEGSCSSWKQWFDGQEDLKALNNLKGH

Secuencia8 sen. (631) PKHLSRLVVKLQTLDIYGCNNVTYMPKGMGKMTCLHTLSKFI VGGEGSCSSWKQWFDGQEDLKALNNLKGH

Secuencia9 sen. (631) PKHLSRLVVKLQTLDIYGCNNVTYMPKGMGKMTCLHTLSKFI VGGEGSCSSWKQWFDGQEDLKALNNLKGH

Secuencia10 sen. (631) PKHLSRLVVKLQTLDIYGCNNVTYMPKGMGKMTCLHTLSKFI VGGEGSCSSWKQWFDGQEDLKALNNLKGH

Secuencia11 sen. (631) PKHLSRLVVKLQTLDIYGCNNVTYMPKGMGKMTCLHTLSKFI VGGEGSCSSWKQWFDGQEDLKALNNLKGH

Secuencia12 sen. (631) PKHLSRLVVKLQTLDIYGCNNVTYMPKGMGKMTCLHTLSKFI VGGEGSCSSWKQWFDGQEDLKALNNLKGH

Secuencia14 sen. (631) PKHLSRLVVKLQTLDIYGCNNVTYMPKGMGKMTCLHTLSKFI VGGEGSCSSWKQWFDGQEDLKALNNLKGH

Secuencia15 sen. (631) PKHLSRLVVKLQTLDIYGCNNVTYMPKGMGKMTCLHTLSKFI VGGEGSCSSWKQWFDGQEDLKALNNLKGH

Secuencia16 sen. (631) PKHLSRLVVKLQTLDIYGCNNVTYMPKGMGKMTCLHTLSKFI VGGEGSCSSWKQWFDGQEDLKALNNLKGH

Secuencia17 sen. (631) PKHLSRLVVKLQTLDIYGCNNVTYMPKGMGKMTCLHTLSKFI VGGEGSCSSWKQWFDGQEDLKALNNLKGH

Secuencia18 sen. (630) PKHLSRLVVKLQTLDIYGCNNVTYMPKGMGKMTCLHTLSKFI VGGEGSCSSWKQWFDGLEDLKALNNLKGH

Secuencia19 sen. (631) PKHLSRLVVKLQTLDIYGCNNVTYMPKGMGKMTCLHTLSKFI VCGEGSCSSWKQWFDCCEDLKALNNLKGH

Secuencia20 sen. (631) PKHLSRLVVKLQTLDIYGCNNVTYMPKGMGKMTCLHTLSKFI VGGEGSCSSWKQWFDGQEDLKALNNLKGH

Secuencia21 sen. (574) PKHLSRLVVKLQTLDIYGCNNVTYMPKGMGKMTCLHTLSKFI VGGEGSCSSWKRRFDGLEDLKALNNLKGH

Secuencia22 sen. (599) PKHLSRLVVKLQTLDIYGCNNVTYMPKGMGKMTCLHTLSKFI VGGEGSCSSWKRRFDGLEDLKALNNLKGH

FIG 2 L

	771		840
Secuencia res.	(771)	VKAYYGKMPGWATLLPNLTELFLSDCGELENLPCLGNDHLKVLRLSHLAKLEYIEEDSSANFRCRPG	
Secuencial sen.	(771)	VKAYYGAKMPGWATLLPNLTELFLSDCGESECLPCMGNDCLKVLRLSHLAKLEYIEEDSTSANFSFRPG	
Secuencial0 sen.	(771)	VKAYYGAKMPGWATLLPNLTELFLSDCGESECLPCMGNDCLKVLRLSHLAKLEYIEEDSTSANFSFRPG	
	841		910
Secuencia res.	(841)	PESAGLSLYFPSLELELKRCLKKGRGEGGLGDDHQPFNESS>Ret. Ins<NFQVQLQLCLPQKSLRIERCPLLY	
Secuencial sen.	(841)	PESAGLSLYFPSLELELKRCLKKGRGEGGLGDDHQPFNESS>Ret. Ins<.....	
Secuencial0 sen.	(841)	PESAGLSLYFPSLELELKRCLKKGRGEGGLGDDHQPFNESS>Ret. Ins<.....	
Secuencia res.	(911)	EMPLCPXTEKHLVVFNERLRIVHAKRDENFYAPLHSSSDPENPRNTIPIPMFREVIYINNVAVLNSLPM	980
	981		1050
Secuencia res.	(981)	EAFRCLTHMTIKNDEVESLGEVGEVFRSCSSLRSLNITGCSNLRSVGGLEHLTALEMLEIYDTHKLSL	
	1051		1120
Secuencia res.	(1051)	SEDEGVVWPWKSLLHLSLYQLMNLPLQVNLPSDSMQFLAALRTLIVHCTKLSQVPMMPRLTSLRKLMLV	
	1121		1163
Secuencia res.	(1121)	SFCSAHLERRCONPTGVDFWPNIOHIPSIDVTSLSLKFLLVLPYE	

FIG 3 B

71 140

Secuencia res. (71) KDAVFEADDLFDEFTLAEQKQVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIAYRMSRGVKKIKKKLDALAYNHQF

Secuencia1 sen (71) KDAVFEADDLFDEFTLAEQKQVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIAYRMSRGVKKIKKKLDALAYNHQF

Secuencia2 sen. (71) KDAVFEADDLFDEFTLAEQKQVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIAYRMSRGVKKIKKKLDALAYNHQF

Secuencia3 sen. (71) KDAVFEADDLFDEFTLAEQKQVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIAYRMSRGVKKIKKKLDALAYNHQF

Secuencia4 sen. (71) KDAVFEADDLFDEFTLAEQKQVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIAYRMSRGVKKIKKKLDALAYNHQF

Secuencia5 sen. (71) KDAVFEADDLFDEFTLAEQKQVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIAYRMSRGVKKIKKKLDALAYNHQF

Secuencia6 sen. (71) KDAVFEADDLFDEFTLAEQKQVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIAYRMSRGVKKIKKKLDALAYNHQF

Secuencia7 sen. (28) KDAVFEADDLFDEFTLAEQKQVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIAYRMSRGVKKIKKKLDALAYNHQF

Secuencia8 sen. (71) KDAVFEADDLFDEFTLAEQKQVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIAYRMSRGVKKIKKKLDALAYNHQF

Secuencia9 sen. (71) KDAVFEADDLFDEFTLAEQKQVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIAYRMSRGVKKIKKKLDALAYNHQF

Secuencia10 sen. (71) KDAVFEADDLFDEFTLAEQKQVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIAYRMSRGVKKIKKKLDALAYNHQF

Secuencia11 sen. (71) KDAVFEADDLFDEFTLAEQKQVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIAYRMSRGVKKIKKKLDALAYNHQF

Secuencia12 sen. (71) KDAVFEADDLFDEFTLAEQKQVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIAYRMSRGVKKIKKKLDALAYNHQF

Secuencia13 sen. (28) KDAVFEADDLFDEFTLAEQKQVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIAYRMSRGVKKIKKKLDALAYNHQF

Secuencia14 sen. (71) KDAVFEADDLFDEFTLAEQKQVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIAYRMSRGVKKIKKKLDALAYNHQF

Secuencia15 sen. (71) KDAVFEADDLFDEFTLAEQKQVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIAYRMSRGVKKIKKKLDALAYNHQF

Secuencia16 sen. (71) KDAVFEADDLFDEFTLAEQKQVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIAYRMSRGVKKIKKKLDALAYNHQF

Secuencia17 sen. (71) KDAVFEADDLFDEFTLAEQKQVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIAYRMSRGVKKIKKKLDALAYNHQF

Secuencia18 sen. (71) KDAVFEADDLFDEFTLAEQKQVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIAYRMSRGVKKIKKKLDALAYNHQF

Secuencia19 sen. (71) KDAVFEADDLFDEFTLAEQKQVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIAYRMSRGVKKIKKKLDALAYNHQF

Secuencia20 sen. (71) KDAVFEADDLFDEFTLAEQKQVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIAYRMSRGVKKIKKKLDALAYNHQF

Secuencia21 sen. (71) KDAVFEADDLFDEFTLAEQKQVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIAYRMSRGVKKIKKKLDALAYNHQF

Secuencia22 sen. (71) KDAVFEADDLFDEFTLAEQKQVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIAYRMSRGVKKIKKKLDALAYNHQF

FIG 3 C

Secuencia res.	(141)	SFKIDLEPIKERRLETGSVVNAGDIIGREDDLEKIVGLLLDSNIQRDVSFLTI	210
Secuencia1 sen.	(141)	SFKIDLEPIKERRLETGSVVNAGDIIGREDDLEKIVGLLLDSNIQRDVSFLTI	VGMGGLGKTALAQLVYN
Secuencia2 sen.	(141)	SFKIDLEPIKERRLETGSVVNAGDIIGREDDLEKIVGLLLDSNIQRDVSFLTI	VGMGGLGKTALAQLVYN
Secuencia3 sen.	(141)	SFKIDLEPIKERRLETGSVVNAGDIIGREDDLEKIVGLLLDSNIQRDVSFLTI	VGMGGLGKTALAQLVYN
Secuencia4 sen.	(141)	SFKIDLEPIKERRLETGSVVNAGDIIGREDDLEKIVGLLLDSNIQRDVSFLTI	VGMGGLGKTALAQLVYN
Secuencia5 sen.	(141)	SFKIDLEPIKERRLETGSVVNAGDIIGREDDLEKIVGLLLDSNIQRDVSFLTI	VGMGGLGKTALAQLVYN
Secuencia6 sen.	(141)	SFKIDLEPIKERRLETGSVVNAGDIIGREDDLEKIVGLLLDSNIQRDVSFLTI	VGMGGLGKTALAQLVYN
Secuencia7 sen.	(98)	SFKIDLEPIKERRLETGSVVNAGDIIGREDDLEKIVGLLLDSNIQRDVSFLTI	VGMGGLGKTALAQLVYN
Secuencia8 sen.	(141)	SFKIDLEPIKERRLETGSVVNAGDIIGREDDLEKIVGLLLDSNIQRDVSFLTI	VGMGGLGKTALAQLVYN
Secuencia9 sen.	(141)	SFKIDLEPIKERRLETGSVVNAGDIIGREDDLEKIVGLLLDSNIQRDVSFLTI	VGMGGLGKTALAQLVYN
Secuencia10 sen.	(141)	SFKIDLEPIKERRLETGSVVNAGDIIGREDDLEKIVGLLLDSNIQRDVSFLTI	VGMGGLGKTALAQLVYN
Secuencia11 sen.	(141)	SFKIDLEPIKERRLETGSVVNAGDIIGREDDLEKIVGLLLDSNIQRDVSFLTI	VGMGGLGKTALAQLVYN
Secuencia12 sen.	(141)	SFKIDLEPIKERRLETGSVVNAGDIIGREDDLEKIVGLLLDSNIQRDVSFLTI	VGMGGLGKTALAQLVYN
Secuencia13 sen.	(98)	SFKIDLEPIKERRLETGSVVNAGDIIGREDDLEKIVGLLLDSNIQRDVSFLTI	VGMGGLGKTALAQLVYN
Secuencia14 sen.	(141)	SFKIDLEPIKERRLETGSVVNAGDIIGREDDLEKIVGLLLDSNIQRDVSFLTI	VGMGGLGKTALAQLVYN
Secuencia15 sen.	(141)	SFKIDLEPIKERRLETGSVVNAGDIIGREDDLEKIVGLLLDSNIQRDVSFLTI	VGMGGLGKTALAQLVYN
Secuencia16 sen.	(141)	SFKIDLEPIKERRLETGSVVNAGDIIGREDDLEKIVGLLLDSNIQRDVSFLTI	VGMGGLGKTALAQLVYN
Secuencia17 sen.	(141)	SFKIDLEPIKERRLETGSVVNAGDIIGREDDLEKIVGLLLDSNIQRDVSFLTI	VGMGGLGKTALAQLVYN
Secuencia18 sen.	(141)	SFKIDLEPIKERRLETGSVVNAGDIIGREDDLEKIVGLLLDSNIQRDVSFLTI	VGMGGLGKTALAQLVYN
Secuencia19 sen.	(141)	SFKIDLEPIKERRLETGSVVNAGDIIGREDDLEKIVGLLLDSNIQRDVSFLTI	VGMGGLGKTALAQLVYN
Secuencia20 sen.	(141)	SFKIDLEPIKERRLETGSVVNAGDIIGREDDLEKIVGLLLDSNIQRDVSFLTI	VGMGGLGKTALAQLVYN
Secuencia21 sen.	(141)	SFKIDLEPIKERRLETGSVVNAGDIIGREDDLEKIVGLFELDSNIQRDVSFLTI	VGMGGLGKTALAQLVYN
Secuencia22 sen.	(141)	SFKIDLEPIKERRLETGSVVNAGDIIGREDDLEKIVGLFELDSNIQRDVSFLTI	VGMGGLGKTALAQLVYN

141

FIG 3 D

Secuencia res.	(211)	DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDKQLDVKEILGKIL	STATGKNHEGSTM	DQVOTQLREQLCGKRYLLVLDDV	280
Secuencia1 sen.	(211)	DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDKKLDVKEILGKIL	STATGKNHEGSTM	DHVOTQLREQLCGKRYLLVLDDV	
Secuencia2 sen.	(211)	DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDKKLDVKEILGKIL	STATGKNHEGSTM	DHVOTQLREQLCGKRYLLVLDDV	
Secuencia3 sen.	(211)	DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDKKLDVKEILGKIL	STATGKNHEGSTM	DHVOTQLREQLCGKRYLLVLDDV	
Secuencia4 sen.	(211)	DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDKKLDVKEILGKIL	STATGKNHEGSTM	DHVOTQLREQLCGKRYLLVLDDV	
Secuencia5 sen.	(211)	DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDKKLDVKEILGKIL	STATGKNHEGSTM	DHVOTQLREQLCGKRYLLVLDDV	
Secuencia6 sen.	(211)	DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDKKLDVKEILGKIL	STATGKNHEGSTM	DHVOTQLREQLCGKRYLLVLDDV	
Secuencia7 sen.	(168)	DPRVRTAFPLRCWNCI*-----			
Secuencia8 sen.	(211)	DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDKKLDVKEILGKIL	STATGKNHEGSTM	DHVOTQLREQLCGKRYLLVLDDV	
Secuencia9 sen.	(211)	DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDKKLDVKEILGKIL	STATGKNHEGSTM	DHVOTQLREQLCGKRYLLVLDDV	
Secuencia10 sen.	(211)	DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDKKLDVKEILGKIL	STATGKNHEGSTM	DHVOTQLREQLCGKRYLLVLDDV	
Secuencia11 sen.	(211)	DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDKKLDVKEILGKIL	STATGKNHEGSTM	DHVOTQLREQLCGKRYLLVLDDV	
Secuencia12 sen.	(211)	DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDKKLDVKEILGKIL	STATGKNHEGSTM	DHVOTQLREQLCGKRYLLVLDDV	
Secuencia13 sen.	(168)	DPRVRTAFPLRCWNCI*-----			
Secuencia14 sen.	(211)	DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDKKLDVKEILGKIL	STATGKNHEGSTM	DHVOTQLREQLCGKRYLLVLDDV	
Secuencia15 sen.	(211)	DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDKKLDVKEILGKIL	STATGKNHEGSTM	DHVOTQLREQLCGKRYLLVLDDV	
Secuencia16 sen.	(211)	DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDKKLDVKEILGKIL	STATGKNHEGSTM	DHVOTQLREQLCGKRYLLVLDDV	
Secuencia17 sen.	(211)	DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDKKLDVKEILGKIL	STATGKNHEGSTM	DHVOTQLREQLCGKRYLLVLDDV	
Secuencia18 sen.	(211)	DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDKKLDVKEILGKIL	STATGKNHEGSTM	DHVOTQLREQLCGKRYLLVLDDV	
Secuencia19 sen.	(211)	DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDKKLDVKEILGKIL	STATGKNHEGSTM	DHVOTQLREQLCGKRYLLVLDDV	
Secuencia20 sen.	(211)	DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDKKLDVKEILGKIL	STATGKNHEGSTM	DHVOTQLREQLCGKRYLLVLDDV	
Secuencia21 sen.	(211)	DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDKKLDVKEILGKIL	STATGKNHKGSTM	DQVOTQLREQLCGKRYLLVLDDV	
Secuencia22 sen.	(211)	DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDKKLDVKEILGKIL	STATGKNHKGSTM	DQVOTQLREQLCGKRYLLVLDDV	

FIG 3 G

421

Secuencia res. (421) RCFSYCAVFPKDFLIGKKTLLINLWMAQGYIVPLDKDQSIDDASEEYISILLRCFFENIGTEKDYVIKIH 490

Secuencia1 sen (421) RCFSYCAMFPKDFLIGKKTLLINLWMAQGYIVPLDKDQSIDDASEEYISILLQRCFFENIGTEKDYVIKIH

Secuencia2 sen. (421) RCFSYCAMFPKDFLIGKKTLLINLWMAQGYIVPLDKDQSIDDASEEYISILLQRCFFENIGTEKDYVIKIH

Secuencia3 sen. (421) RCFSYCAMFPKDFLIGKKTLLINLWMAQGYIVPLDKDQSIDDASEEYISILLQRCFFENIGTEKDYVIKIH

Secuencia4 sen. (421) RCFSYCAMFPKDFLIGKKTLLINLWMAQGYIVPLDKDQSIDDASEEYISILLQRCFFENIGTEKDYVIKIH

Secuencia5 sen. (421) RCFSYCAMFPKDFLIGKKTLLINLWMAQGYIVPLDKDQSIDDASEEYISILLQRCFFENIGTEKDYVIKIH

Secuencia6 sen. (421) RCFSYCAMFPKDFLIGKKTLLINLWMAQGYIVPLDKDQSIDDASEEYISILLQRCFFENIGTEKDYVIKIH

Secuencia8 sen. (421) RCFSYCAMFPKDFLIGKKTLLINLWMAQGYIVPLDKDQSIDDASEEYISILLQRCFFENIGTEKDYVIKIH

Secuencia9 sen. (421) RCFSYCAMFPKDFLIGKKTLLINLWMAQGYIVPLDKDQSIDDASEEYISILLQRCFFENIGTEKDYVIKIH

Secuencia10 sen. (421) RCFSYCAMFPKDFLIGKKTLLINLWMAQGYIVPLDKDQSIDDASEEYISILLQRCFFENIGTEKDYVIKIH

Secuencia11 sen. (421) RCFSYCAMFPKDFLIGKKTLLINLWMAQGYIVPLDKDQSIDDASEEYISILLQRCFFENIGTEKDYVIKIH

Secuencia12 sen. (421) RCFSYCAMFPKDFLIGKKTLLINLWMAQGYIVPLDKDQSIDDASEEYISILLQRCFFENIGTEKDYVIKIH

Secuencia14 sen. (421) RCFSYCAMFPKDFLIGKKTLLINLWMAQGYIVPLDKDQSIDDASEEYISILLQRCFFENIGTEKDYVIKIH

Secuencia15 sen. (421) RCFSYCAMFPKDFLIGKKTLLINLWMAQGYIVPLDKDQSIDDASEEYISILLQRCFFENIGTEKDYVIKIH

Secuencia16 sen. (421) RCFSYCAMFPKDFLIGKKTLLINLWMAQGYIVPLDKDQSIDDASEEYISILLQRCFFENIGTEKDYVIKIH

Secuencia17 sen. (421) RCFSYCAMFPKDFLIGKKTLLINLWMAQGYIVPLDKDQSIDDASEEYISILLQRCFFENIGTEKDYVIKIH

Secuencia18 sen. (420) RCFSYCVVFPKDFLIGKKTLLINLWMAQGYIVPLDKDQSIDDASEEYISILLQRCFFENIGTEKDDVIKIH

Secuencia19 sen. (421) RCFSYCAMFPKDFLIGKKTLLINLWMAQGYIVPLDKDQSIDDASEEYISILLQRCFFENIGTEKDYVIKIH

Secuencia20 sen. (421) RCFSYCAMFPKDFLIGKKTLLINLWMAQGYIVPLDKDQSIDDASEEYISILLQRCFFENIGTEKDYVIKIH

Secuencia21 sen. (378) XXX

Secuencia22 sen. (421) RCFSYCAVFPKDFLIGKKTLLINLWMAQGYIVPLDKDQSIDDASEEYISILLQRCFFENIGTEKDDVIKIH

FIG 3 K

Secuencia res.	(701)	LEIQIRWPNNTTDAVKEDVREGLYLNHKEHLNHI VVDFRCEEGGGRMDDEEARRLMEELRPHPYLENLA	770
Secuencia1 sen	(701)	LEIQIRWPENTTDAVKEDVKREGLYLNHKEHLNHI VVDFRCEEGGGRMDDEEARRLMEELRPHPYLENLA	
Secuencia2 sen.	(701)	LEIQIRWPENTTDAVKEDVKREGLYLNHKEHLNHI VVD-----	
Secuencia3 sen.	(701)	LEIQIRWPENTTDAVKEDVKREGLYLNHKEHLNHI VVD-----	
Secuencia4 sen.	(701)	LEIQIRWPENTTDAVKEDVKREGLYLNHKEHLNHI VVD-----	
Secuencia5 sen.	(701)	LEIQIRWPENTTDAVKEDVKREGLYLNH-----	
Secuencia6 sen.	(701)	LEIQIRWPENTTDAVKEDVKREGLYLNH-----	
Secuencia8 sen.	(701)	LEIQIRWPENTTDAVKEDVKREGLYLNH-----	
Secuencia9 sen.	(701)	LEIQIRWPENTTDAVKEDVKREGLYLNH-----	
Secuencia10 sen.	(701)	LEIQIRWPENTTDAVKEDVKREGLYLNHKEHLNHI VVDFRCEEGGGRMDDEEARRLMEELRPHPYLENLA	
Secuencia11 sen.	(701)	LEIQIRWPENTTDAVKEDVKREGLYLNHKEHLNHI VVD-----	
Secuencia12 sen.	(701)	LEIQIRWPENTTDAVKEDVKREGLYLNHKEHLNHI VVD-----	
Secuencia14 sen.	(701)	LEIQIRWPENTTDAVKEDVKREGLYLNHKEHLNHI VVD-----	
Secuencia15 sen.	(701)	LEIQIRWPENTTDAVKEDVKREGLYLNHKEHLNHI VVD-----	
Secuencia16 sen.	(701)	LEIQIRWPENTTDAVKEDVKREGLYLNHKEHLNHI VVD-----	
Secuencia17 sen.	(701)	LEIQIRWPENTTDAVKEDVKREGLYLNHKEHLNHI VVD-----	
Secuencia18 sen.	(700)	LEIQIRWPENTTDAVKEDVKREGLYLNHKEHLNHI VVD-----	
Secuencia19 sen.	(701)	LEIQIRWPENTTDAVKEDVKREGLYLNHKEHLNHI VVD-----	
Secuencia20 sen.	(701)	LEIQIRWPENTTDAVKEDVKREGLYLNHKEHLNHI VVD-----	
Secuencia21 sen.	(644)	LEIQIRWPENTTDAVKEDVKREGLYLNH-----	
Secuencia22 sen.	(669)	LEIQIRWPENTTDAVKEDVKREGLYLNHKEHLNHI VVD-----	

FIG 3 L

```

771 VKAYYGVMKMPGWATLLPNLTLELFLSDCGELENLPCLGNDLHLKVLRLSHLAKLEYIEEDSSSANFRCRPG      840
(771) VKAYYGVMKMPGWATLLPNLTLELFLSDCGELENLPCLGNDLHLKVLRLSHLAKLEYIEEDSSSANFRCRPG
Secuencia res.
(771) VKAYYGAKMPCWATLLPNLTLEYLSDCGESECLPCMGNDLCKVLRLSHLAKLEYIEEDSTSAF2SFRPG
Secuencia1 sen.
(771) VKAYYGAKMPCWATLLPNLTLEYLSDCGESECLPCMGNDLCKVLRLSHLAKLEYIEEDSTSAF2SFRPG
Secuencia10 sen.

841 PESAGLSLYFPSLERLELKR<K>LKGWRRGEGLDGDDHQPFNESS>Ret.Ins<NTOVQLOLCLPOLKSLRIERCPLLT      910
(841) PESAGLSLYFPSLERLELKR<K>LKGWRRGEGLDGDDHQPFNESS>Ret.Ins<NTOVQLOLCLPOLKSLRIERCPLLT
Secuencia res.
(841) PESAGLSLYFPSLELELKR<L>LKHKLKGWRRREGLDGDDHQPFNESS>Ret.Ins<-----
Secuencia10 sen.
(841) PESAGLSLYFPSLELELKR<L>LKHKLKGWRRREGLDGDDHQPFNESS>Ret.Ins<-----

911 EMFLCPKTEKLIHVVFNERLRIVHAKRDENFYAFLHSSSSDPENPNTIPIPMFREVYINNVAWLNSLPM      980
(911) EMFLCPKTEKLIHVVFNERLRIVHAKRDENFYAFLHSSSSDPENPNTIPIPMFREVYINNVAWLNSLPM
Secuencia res.

981 EAFRCUHTMTIKNDEVESLGEVGEVFRSCSSLSRS<NIT>GCSNLSRSVSGGLEHLTALEMLEIYDTHKLSL      1050
(981) EAFRCUHTMTIKNDEVESLGEVGEVFRSCSSLSRS<NIT>GCSNLSRSVSGGLEHLTALEMLEIYDTHKLSL
Secuencia res.

1051 SEDPEGVVPWKS<L>HLSLSYLQLMNLPQLVNLPSMQFLAALRLT<L>IVHCTKLQVDPDMPRLT<L>SLRKL<L>V      1120
(1051) SEDPEGVVPWKS<L>HLSLSYLQLMNLPQLVNLPSMQFLAALRLT<L>IVHCTKLQVDPDMPRLT<L>SLRKL<L>V
Secuencia res.

1121 SFCSAHLERRCQNP<T>GVDWPN<I>QH<I>PSIDVTSS<L>PKFLVLPYE      1163
(1121) SFCSAHLERRCQNP<T>GVDWPN<I>QH<I>PSIDVTSS<L>PKFLVLPYE
Secuencia res.

```


FIG 5

Línea Recombinante	Población	Región diana		Marcador	Piantas			Valores Elisa			Escisión		Afirmación				
		Posición física (pb)	Región diana		Cantidad de RR	Cantidad de RS	Cantidad de SS	Promedio todos	Promedio RR	Promedio RS	Promedio SS	Población se escinde		Diff. RR-SS	Prueba de T		
ZR01007_03075	1111_3515	9354172	335299xxx	H	152	45	61	36	0.161	0.282	0.107	0.117	no	0.165	0.96	0.54	a la derecha de 53e5800501
ZR08093_02718	111PB3553	9405037	335800501	H	177	40	94	43	2.686	2.608	2.736	2.652	no	-0.04	0.39	0.43	a la derecha de 53e5800501
ZR08093_04549	111PB3857	9404779	33m090501	A	50	14	30	7	2.00	1.94	2.09	1.89	no	0.05	0.54	0.51	a la izquierda de 33e5875501
ZR08093_05621	111PB3645	9354296	335299902	H	73	27	28	17	2.334	1.777	2.337	3.091	si	-1.313	0.00	0.00	a la izquierda de 53e58674s01
ZR08093_03547	111PB3579	9404779	33m090501	H	177	41	97	39	1.703	1.121	1.683	2.474	si	-1.35	0.00	0.00	a la izquierda de 53e5834s01
ZR08093_02513	111PB3546	941766	335800501	H	174	45	87	42	1.848	1.146	1.845	2.630	si	-1.48	0.00	0.00	a la izquierda de 53e5834s01
ZR08093_03702	111PB3585	9405037	33m090501	H	79	13	45	20	1.776	0.699	1.455	3.183	si	-2.484	0.00	0.00	a la izquierda de 53e5834s01
ZR08093_01718	111PB3523	941766	335800501	H	169	50	76	43	1.736	1.157	1.786	2.466	si	-1.31	0.00	0.00	a la izquierda de 53e5834s01

1051

FIG 6

