

**ESTUDIO DE LAS REGIONES RELACIONADAS CON RESISTENCIA DE LOS
GENES *rpoβ*, *katG*, *inhA*, REGIÓN REGULADORA DE *inhA* E INTERGÉNICA
oxyR-ahpC, EN AISLAMIENTOS CLÍNICOS DE *Mycobacterium*
tuberculosis DEL DEPARTAMENTO DE SANTANDER, COLOMBIA.**

CLAUDIA XIMENA MONTES RINCÓN



**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA DE BACTERIOLOGÍA Y LABORATORIO CLÍNICO
DEPARTAMENTO CIENCIAS BÁSICAS
MAESTRÍA EN CIENCIAS BÁSICAS BIOMÉDICAS
BUCARAMANGA**

2014

**ESTUDIO DE LAS REGIONES RELACIONADAS CON RESISTENCIA DE LOS
GENES *rpoβ*, *katG*, *inhA*, REGIÓN REGULADORA DE *inhA* E INTERGÉNICA
oxyR-ahpC, EN AISLAMIENTOS CLÍNICOS DE *Mycobacterium tuberculosis*
DEL DEPARTAMENTO DE SANTANDER, COLOMBIA.**

Claudia Ximena Montes Rincón

**Trabajo de grado presentado para optar al título de
M.SC. EN CIENCIAS BÁSICAS BIOMÉDICAS**

Director

Wellman Ribón, MSc

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA DE BACTERIOLOGÍA Y LABORATORIO CLÍNICO
DEPARTAMENTO CIENCIAS BÁSICAS
MAESTRÍA EN CIENCIAS BÁSICAS BIOMÉDICAS
BUCARAMANGA**

2014

AGRADECIMIENTOS

Gracias a Dios por las infinitas oportunidades ofrecidas, la sabiduría para elegir las, la fortaleza para vivirlas y la felicidad de disfrutarlas. A mamá, justamente por eso, por ser mi mamá. A mi familia por el apoyo mil por cien, desde siempre. A mis compañeros del micogrupo por sus enseñanzas y compartir miles de alegrías. Al profesor Fernando Rondón por su disposición constante y sus orientaciones. Finalmente, al “Profe”, mil gracias por permitirme crecer a su lado, por su apoyo y confianza.

TABLA DE CONTENIDO

| | Pág. |
|--|-------------|
| INTRODUCCIÓN | 22 |
| 1. TUBERCULOSIS | 26 |
| 1.1 AGENTE CAUSAL | 26 |
| 1.2 GENOMA DE <i>M. tuberculosis</i> | 27 |
| 2. TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS | 29 |
| 2.1 TRATAMIENTO CATEGORÍA I | 30 |
| 2.2 TRATAMIENTO CATEGORÍA IV | 31 |
| 2.3 ESQUEMA INDIVIDUALIZADO DE TRATAMIENTO | 32 |
| 2.4 ANTIBIÓTICOS DE PRIMERA LÍNEA | 32 |
| 2.4.1 Rifampicina | 32 |
| 2.4.2 Isoniazida | 34 |
| 2.4.3 Pirazinamida | 35 |
| 2.4.4 Etambutol | 35 |
| 2.5 ANTIBIÓTICOS DE SEGUNDA LÍNEA | 36 |
| 3. PRINCIPIOS FÁRMACO BIOLÓGICOS DEL TRATAMIENTO | 38 |
| 3.1 HETERORRESISTENCIA Y MUTANTES PREEXISTENTES | 38 |
| 3.2 TASA DE MUTACIÓN | 38 |
| 3.3 COMPARTIMENTALIZACIÓN | 39 |
| 4. RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS | 41 |
| 4.1 MECANISMO DE RESISTENCIA A RIFAMPICINA | 43 |
| 4.2 MECANISMO DE RESISTENCIA A ISONIAZIDA | 44 |
| 4.2.1 Gen katG | 44 |

| | |
|--|----|
| 4.2.2 Gen <i>inhA</i> | 49 |
| 4.2.2.1 En la región codificante para <i>InhA</i> (ORF) | 50 |
| 4.2.2.2 Región reguladora de <i>inhA</i> | 50 |
| 4.2.3 Región intergénica <i>oxyR- ahpC</i> | 51 |
| 4.3 RESISTENCIA A LOS FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS Y <i>FITNESS</i> BACTERIANO | 53 |
| 5. DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA DE LAS MUTACIONES RELACIONADAS CON TUBERCULOSIS MULTIFÁRMACO RESISTENTES | 55 |
| 6. ESTRATEGIA: TRATAMIENTO ACORTADO DIRECTAMENTE SUPERVISADO | 58 |
| 7. MÉTODOS DE IDENTIFICACIÓN DE RESISTENCIA EN <i>M. tuberculosis</i> | 59 |
| 7.1 MÉTODOS FENOTÍPICOS | 59 |
| 7.1.1 Método de las proporciones | 59 |
| 7.1.2 MGIT (tubo indicador de crecimiento bacteriano) | 59 |
| 7.1.3 Método de MTT (Metil Tiazol Tetrazolium) | 60 |
| 7.1.4 Método MODS (<i>Microscopic Observation Drug Susceptibility</i>) | 60 |
| 7.1.5 Método Griess | 61 |
| 7.2 MÉTODOS GENOTÍPICOS | 61 |
| 7.2.1 RCP-SSCP (RCP-polimorfismo conformacional de cadena simple) | 61 |
| 7.2.2 RCP-HDF (RCP-formación de heterodúplex) | 62 |
| 7.2.3 Hibridación en fase sólida | 62 |
| 7.2.3.1 INNOLipa_Rif.TB (innogenetics NV, Bélgica) | 62 |
| 7.2.3.2 GenoType® MTDR _{plus} | 63 |
| 7.2.4 Xpert MTB/RIF | 65 |
| 7.2.5 Secuenciación de ADN | 66 |

| | |
|--|----|
| 8. EPIDEMIOLOGÍA DE LA TUBERCULOSIS Y LA TUBERCULOSIS FARMACORRESISTENTE | 67 |
| 8.1 A NIVEL MUNDIAL | 67 |
| 8.2 EN COLOMBIA | 68 |
| 8.3 EN SANTANDER | 70 |
| 9. LINEAMIENTOS Y POLÍTICAS PÚBLICAS PARA EL MANEJO DE LA TUBERCULOSIS FARMACORESISTENTE | 71 |
| 10. OBJETIVOS | 75 |
| 10.1 OBJETIVO GENERAL | 75 |
| 10.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS | 75 |
| 11. MATERIALES Y MÉTODOS | 76 |
| 11.1 ESTANDARIZACIÓN DE LAS PRUEBAS DE RCP | 76 |
| 11.2 DETERMINACIÓN DEL LÍMITE DE DETECCIÓN DE LAS PRUEBAS ESTANDARIZADAS | 81 |
| 11.3 CONFIRMACIÓN DE LA UBICACIÓN EN EL GENOMA DE <i>M. tuberculosis</i> DE LOS AMPLIFICADOS OBTENIDOS POR LAS PRUEBAS DE RCP ESTANDARIZADAS | 82 |
| 11.4 AISLAMIENTOS DE <i>M. tuberculosis</i> INCLUIDOS EN EL ESTUDIO | 83 |
| 11.5 RECUPERACIÓN DE LOS AISLAMIENTOS DE <i>M. tuberculosis</i> | 84 |
| 11.6 EXTRACCIÓN DE ADN DE LAS MICOBACTERIAS | 86 |
| 11.7 TIPIFICACIÓN DE LA ESPECIE DE <i>Mycobacterium</i> | 88 |
| 11.8 CONCENTRACIÓN DE ADN DE LOS AISLAMIENTOS EN ESTUDIO | 88 |
| 11.9 SECUENCIACIÓN DE LOS AMPLIFICADOS | 89 |
| 11.10 DETERMINACIÓN DE HAPLOTIPOS | 90 |
| 11.11 ANÁLISIS DE RESULTADOS | 90 |
| 12. RESULTADOS | 91 |

| | |
|--|-----|
| 12.1 DETERMINACIÓN DE LAS REGIONES RELACIONADAS CON RESISTENCIA EN LOS GENES <i>rpoβ</i> , <i>katG</i> , <i>inhA</i> , REGIÓN REGULADORA DE <i>inhA</i> E INTERGÉNICA <i>oxyR-ahpC</i> EN <i>M. tuberculosis</i> | 91 |
| 12.2 IMPLEMENTACIÓN DE UN PROTOCOLO DE SECUENCIACIÓN DE LAS REGIONES RELACIONADAS CON RESISTENCIA EN LOS GENES <i>rpoB</i> , <i>katG</i> , <i>inhA</i> , REGIÓN REGULADORA DE INHAE INTERGÉNICA <i>oxyR-ahpC</i> EN <i>M. tuberculosis</i> | 91 |
| 12.2.1 Iniciadores utilizados para las RCP | 91 |
| 12.2.2 Estandarización de las pruebas de RCP | 92 |
| 12.2.3 Condiciones de Pre-RCP estandarizadas en este estudio | 98 |
| 12.2.4 Resultados de los controles de amplificación | 100 |
| 12.2.5 Límites de detección de las pruebas de RCP | 103 |
| 12.2.6 Confirmación de la ubicación en el genoma de <i>M. tuberculosis</i> de los amplificados obtenidos por las pruebas de RCP estandarizadas | 109 |
| 12.3 RESULTADOS DE LA PRUEBA DE <i>Spoligotyping</i> | 109 |
| 12.4 RESULTADOS DE LA SECUENCIACIÓN DE LAS REGIONES RELACIONADAS CON RESISTENCIA EN LOS GENES <i>rpoβ</i> , <i>katG</i> , <i>inhA</i> , REGIÓN REGULADORA DE <i>inhA</i> E INTERGÉNICA <i>oxyR-ahpC</i> EN AISLAMIENTOS CLÍNICOS DE <i>M. tuberculosis</i> DEL DEPARTAMENTO DE SANTANDER | 110 |
| 12.5 HAPLOTIPOS DE <i>M. tuberculosis</i> RESULTANTES DE LA SECUENCIACIÓN DE LOS BLANCOS <i>rpoB</i> , <i>katG</i> , <i>inhA</i> ORF, <i>inhA</i> REG Y <i>oxyR-ahpC</i> | 117 |
| 13. ANÁLISIS DE RESULTADOS | 121 |
| 14. CONCLUSIONES | 131 |
| 15. RECOMENDACIONES | 134 |

| | |
|---|-----|
| 16. PRODUCCIÓN INTELECTUAL | 135 |
| 16.1 PARTICIPACIÓN EN EVENTOS | 135 |
| 16.1.1 Curso precongreso | 135 |
| 16.1.2 Curso precongreso | 135 |
| 16.1.3 International congress tuberculosis, leprosy and mycobacteriosis | 135 |
| 16.1.4 International congress tuberculosis, leprosy and mycobacteriosis | 136 |
| 16.2 PUBLICACIONES | 136 |
| 16.2.1 MONTES-RINCÓN, X. y RIBÓN, W | 136 |
| 16.2.2 GUZMÁN, J, MONTES-RINCÓN, X y RIBÓN, W | 136 |
| | |
| 17. ASPECTOS ÉTICOS | 137 |
| | |
| BIBLIOGRAFÍA | 139 |
| | |
| ANEXOS | 154 |

LISTA DE TABLAS

| | Pág. |
|---|------|
| Tabla No. 1. Agrupación de los antibióticos propuesta por la OMS para el tratamiento de la TB (WHO, 2006). | 29 |
| Tabla No. 2. Esquema categoría I para Colombia (MinSalud 2011) | 31 |
| Tabla No. 3. Esquema categoría IV estandarizado | 32 |
| Tabla No. 4. Listado de antibióticos de segunda línea y sus características generales (Cardona, 2012). | 36 |
| Tabla No. 5. Tipo y frecuencia de mutaciones reportadas en aislamientos clínicos Colombianos. | 55 |
| Tabla No. 6. Tipo y frecuencia de las mutaciones reportadas en aislamientos clínicos de países de América Latina y Brasil. | 56 |
| Tabla No. 7. Marco legal y planes estratégicos para la prevención y control de la TB y TB-FR en Colombia (MinSalud 2009). | 72 |
| Tabla No. 8. Condiciones del protocolo de RCP para los blancos <i>katG</i> , <i>inhA</i> ORF, <i>inhA</i> REG y <i>oxyR-ahpC</i> . | 77 |
| Tabla No. 9. Condiciones del protocolo de RCP para el blanco <i>rpoB</i> . | 78 |
| Tabla No. 10. Condiciones del protocolo de RCP para el blanco <i>inhA</i> ORF. | 79 |
| Tabla No. 11. Listado de aislamientos clínicos incluidos en el estudio. Relación de aislamientos incluidos en este estudio, código, clasificación (grupo asignado), concentración y pureza del ADN amplificado por RCP. | 88 |
| Tabla No. 12. Listado de iniciadores utilizados en el trabajo y su localización en el genoma de <i>M. tuberculosis</i> . | 91 |
| Tabla No. 13. Condiciones de Pre-RCP utilizadas para la amplificación de los cinco blancos en los aislamientos incluidos en este trabajo. | 99 |
| Tabla No. 14. Límite de detección de las pruebas de RCP. | 109 |

| | |
|--|-----|
| Tabla No. 15. Tipo y frecuencia de mutaciones encontradas mediante la amplificación del blanco <i>rpoβ</i> en aislamientos del Departamento de Santander. | 112 |
| Tabla No. 16. Resultados de la comparación de las secuencias obtenidas para los blancos amplificados en aislamientos de Santander con la secuencia referencia de <i>M. tuberculosis</i> AL. 123456.3 | 114 |
| Tabla No. 17. Característica de los haplotipos encontrados en los aislamientos incluidos en el estudio y frecuencia de aparición. | 118 |

LISTA DE FIGURAS

| | Pág. |
|---|-------------|
| Figura No. 1. RNA polimerasa de <i>M. tuberculosis</i> | 33 |
| Figura No. 2. Representación esquemática de las mutaciones en la RRDR en aislamientos resistentes a R en <i>M. tuberculosis</i> | 45 |
| Figura No. 3. Grupos genéticos del complejo <i>M. tuberculosis</i> con base en KatGL463 y GyrA T95 | 48 |
| Figura No. 4. Representación esquemática de las mutaciones de la enzima KatG presentes en aislamientos resistentes a H en <i>M. tuberculosis</i> | 49 |
| Figura No. 5. Representación esquemática de las mutaciones relacionadas con el gen <i>inhA</i> en aislamientos de <i>M. tuberculosis</i> resistentes a H | 51 |
| Figura No. 6. Representación esquemática de las mutaciones reportadas en la región intergénica <i>oxyR-ahpC</i> en aislamientos resistentes a H de <i>M. tuberculosis</i> | 53 |
| Figura No. 7. Posiciones de las sondas de oligonucleóticos en las tiras de INNO-LiPA Rif. TB (Innogenetics, 2006) | 63 |
| Figura No. 8. Tira GenoType® MTDR _{plus} plus mostrando las sondas utilizadas (Hain LifeScience, 2011) | 64 |
| Figura No. 9. Frecuencia de casos de TB-MDR y XDR en Colombia durante el año 2012 (INS, 2013). | 69 |
| Figura No. 10. Número de casos TB-MDR reportados en Santander durante los años 2009 a 2012 (Secretaría de Salud de Santander, 2012). | 70 |
| Figura No. 11. Frecuencia de haplotipos en la población incluida en este estudio. | 117 |

LISTA DE FOTOS

| | Pág. |
|--|------|
| Foto No. 1. Electroforesis de amplificadores obtenidos con el protocolo de RCP para <i>katG</i> | 93 |
| Foto No. 2. Electroforesis de amplificadores obtenidos con el protocolo de RCP para la región intergénica <i>oxyR-ahpC</i> | 94 |
| Foto No. 3. Electroforesis de amplificadores obtenidos con el protocolo de RCP para el blanco <i>inhA</i> región reguladora (<i>inhA</i> REG) | 95 |
| Foto No. 4. Electroforesis de amplificadores obtenidos con el protocolo de RCP para el ORF del gen <i>inhA</i> (<i>inhA</i> ORF) | 96 |
| Foto No. 5. Electroforesis de amplificadores obtenidos con el protocolo de RCP modificado para el gen <i>inhA</i> | 97 |
| Foto No. 6. Electroforesis de amplificadores obtenidos con el protocolo de RCP para el gen <i>rpoβ</i> | 98 |
| Foto No. 7. Resultados de los controles de amplificación realizados a los protocolos de RCP para <i>katG</i> y región intergénica <i>oxyR-ahpC</i> | 101 |
| Foto No. 8. Resultados de los controles de amplificación realizados a los protocolos de RCP para los blancos del gen <i>inhA</i> REG y ORF | 102 |
| Foto No. 9. Resultados de los controles de amplificación realizado al protocolo de RCP para el blanco <i>rpoB</i> | 103 |
| Foto No. 10. Electroforesis para establecer el límite de detección de la prueba de RCP para el blanco <i>katG</i> (233 pb) | 104 |
| Foto No. 11. Electroforesis para establecer límite de detección de la prueba de RCP para el blanco <i>oxyR-ahpC</i> (358 pb) | 105 |
| Foto No. 12. Electroforesis para establecer límite de detección de la prueba de RCP para el blanco <i>inhA</i> REG (248 pb) | 106 |
| Foto No. 13. Electroforesis para establecer límite de detección de la prueba de RCP para el blanco ORF del gen <i>inhA</i> (207 pb) | 107 |

Foto No. 14. Electroforesis para establecer límite de detección de la prueba de RCP para el blanco RRDR del gen *rpoβ* (438 pb)

108

LISTA DE ANEXOS

| | Pág. |
|--|-------------|
| Anexo A. Representación esquemática de los alineamientos hechos a los iniciadores utilizados en las RCPs con el genoma de <i>M. tuberculosis</i> | 154 |
| Anexo A.1. Representación gráfica de la secuencia amplificada (233 pb) en el estudio del gen <i>katG</i> (2.223 pb) de <i>M. tuberculosis</i> | 154 |
| Anexo A.2. Representación gráfica de la secuencia amplificada (358 pb) en el estudio la región intergénica <i>oxyR-ahpC</i> (105 pb) de <i>M. tuberculosis</i> | 155 |
| Anexo A.3. Representación gráfica de la secuencia amplificada (248 pb) en el estudio de la región reguladora de <i>inhA</i> (141 pb) de <i>M. tuberculosis</i> | 155 |
| Anexo A.4. Representación gráfica de la secuencia amplificada (207 pb) en el estudio del gen <i>inhA</i> (810 pb) de <i>M. tuberculosis</i> | 156 |
| Anexo A.5. Representación gráfica de la secuencia amplificada (438 pb) en el estudio del gen <i>rpoβ</i> (3.519 pb) de <i>M. tuberculosis</i> | 156 |
| Anexo B. BLAST de las secuencias obtenidas para los amplificados de la cepa <i>M. tuberculosis</i> H37Rv ATCC 27294 | 157 |
| Anexo B.1. BLAST de la secuencia obtenida para los amplificados de la RCP para <i>katG</i> . | 157 |
| Anexo B.2. BLAST de la secuencia obtenida para los amplificados de la RCP para la región intergénica <i>oxyR-ahpC</i> . | 158 |
| Anexo B.3. BLAST de la secuencia obtenida para los amplificados de la RCP para <i>inhA</i> REG. | 158 |
| Anexo B.4. BLAST de la secuencia obtenida para los amplificados de la RCP para <i>inhA</i> REG. | 159 |

| | |
|---|-----|
| Anexo B.5. BLAST de la secuencia obtenida para los amplificadores de la RCP para <i>rpoβ</i> . | 159 |
| Anexo C. Gráficas de alineamientos y electroferogramas de las secuencias con las mutaciones más frecuentes de este trabajo | 160 |
| Anexo C.1. Alineamiento de las secuencias en aminoácidos obtenidas para el amplificador del gen <i>rpoβ</i> en el aislamiento01 | 160 |
| Anexo C.2. Alineamiento de las secuencias en aminoácidos obtenidas para el amplificador del gen <i>katG</i> en el aislamiento01 | 161 |
| Anexo C.3. Alineamiento de las secuencias en aminoácidos obtenidas para el amplificador de <i>inhA</i> ORF en el aislamiento07 | 161 |
| Anexo C.4. Alineamiento de las secuencias obtenidas para el amplificador de <i>inhA</i> REG en la cepa 03 | 162 |
| Anexo C.5. Resultados de la secuenciación en ambos sentidos de <i>inhA</i> REG para el aislamiento 03 | 163 |
| Anexo C.6. Alineamiento de las secuencias obtenidas para el amplificador de <i>oxyR-ahpC</i> en el aislamiento08 | 165 |
| Anexo C.7. Resultados de la secuenciación en ambos sentidos de la región intergénica en el aislamiento 08 | 166 |
| Anexo C.8. Alineamiento de las secuencias en aminoácidos obtenidas para el amplificador del gen <i>rpoβ</i> en el aislamiento05 | 168 |
| Anexo C.9. Resultados de la secuenciación en ambos sentidos de la región amplificada de <i>rpoB</i> en el aislamiento 05 | 169 |
| Anexo D. Resultados de secuenciación de los blancos <i>rpoβ</i> , <i>katG</i> , <i>inhA</i> , región reguladora de <i>inhA</i> e intergénica <i>oxyR-ahpC</i> , enaislamientos clínicos de <i>M. tuberculosis</i> del Departamento deSantander. | 171 |
| Anexo E. Certificados de producción intelectual. | 270 |
| Anexo F. Certificado de aprobación por parte del Comité de Etica para la investigación Científica de la UIS | 278 |

RESUMEN

Título: Estudio de las regiones relacionadas con resistencia de los genes *rpoB*, *katG*, *inhA*, región reguladora de *inhA* e intergénica *oxyR-ahpC*, en aislamientos clínicos de *Mycobacterium tuberculosis* del Departamento de Santander, Colombia.*

Autora: Montes Rincón, Claudia Ximena**

Palabras clave: *Mycobacterium*, mutaciones, resistencia antibiótica, isoniazida, rifampicina.

Descripción:

La emergencia de aislamientos de *Mycobacterium tuberculosis* resistente a los fármacos es un problema de salud pública. En Colombia, se estimaron 110 casos de tuberculosis multirresistente a los fármacos en el año 2012. El objetivo de este trabajo fue estudiar las regiones relacionadas con resistencia en los genes *rpoB*, *katG*, *inhA*, región reguladora de *inhA* e intergénica *oxyR-ahpC*, en aislamientos clínicos de *M. tuberculosis* del Departamento de Santander, Colombia. Se estudiaron los genes relacionados con resistencia a rifampicina (R) e isoniazida (H) en 50 aislamientos de *M. tuberculosis* aisladas en Santander. El ADN fue amplificado por RCP y los productos de RCP fueron secuenciados. Los datos obtenidos en la secuenciación fueron comparados con las secuencias reportadas en el Genbank para la cepa de referencia de *M. tuberculosis* H37Rv y las secuencias previamente reportadas en otros estudios. Se encontraron 21 aislamientos resistentes a H; los cambios encontrados fueron KatG S315T (95%), InhA S94A (9,5%), región reguladora de *inhA* -15C→T (23,85%) y región intergénica *oxyR-ahpC* -10C→T (4,8%). Hubo 9 aislamientos resistentes a R, la mutación con mayor frecuencia en *rpoB* se relacionó con H526L (28%), además, no se encontró la mutación S531L considerada la de mayor frecuencia de aparición en aislamientos clínicos resistentes a R. Este es el primer estudio que aborda este tema en Santander, la metodología de secuenciación de ADN implementada permite la detección temprana de farmacoresistencia en *M. tuberculosis*, cortando la cadena de transmisión de la enfermedad, Sin embargo, es necesario un análisis genotípico más a fondo de los aislamientos de *Mycobacterium tuberculosis* aisladas en esta región.

* Proyecto de grado

** Departamento de Ciencias Básicas. Maestría en Ciencias Básicas Biomédicas. Director: Wellman Ribón. MSc.

SUMMARY

Title: Study of the regions related to resistance in *rpoB*, *katG*, *inhA* genes, regulatory region of *inhA* and *oxyR-ahpC* intergenic region in *M. tuberculosis* clinical isolates from Santander, Colombia.*

Author: Montes Rincón, Claudia Ximena**

Key words: *Mycobacterium*, mutations, drug resistance, isoniazid, rifampicin.

Description:

The emergence of strains of *Mycobacterium tuberculosis* resistant to drugs is a public health problem. In Colombia, there were an estimated of 110 multidrug resistant tuberculosis cases in 2012. The aim of this work was to study the regions associated with resistance in *rpoB*, *katG*, *inhA* genes, regulatory region of *inhA* and *oxyR-ahpC* intergenic region in *M. tuberculosis* clinical isolates from Santander, Colombia. In 50 *M. tuberculosis* strains isolated in Santander, genes leading to drug resistance to rifampicin and isoniazid were studied. DNA was amplified by Polymerase Chain Reaction and PCR products were sequenced. DNA sequencing data obtained was compared with the sequences reported to the *M. tuberculosis* reference strain H37Rv to the GenBank database and the sequences previously reported in other studies. We find 21 isoniazid resistant strains; the identified changes were *KatG* S315T (95%), *InhA* S94A (9,5%), *inhA* regulatory region -15C→T (23,85%) and *oxyR-ahpC* intergenic region -10C→T (4,8%). There were 9 rifampicin resistant strains, the most frequent mutation in *rpoB* gene was related to H526L (28%), in addition, mutation *rpoB* S531L, reported as the most frequent observed in rifampicin resistant clinical isolates, was not found. This is the first study that addresses this issue in Santander, the standardized DNA sequencing method allows for early detection of drug resistant *M. tuberculosis* and interruption of the TB transmission chain. Nevertheless, it is necessary further genotypic analysis of *M. tuberculosis* isolates in this region.

* Graduation project

** Departamento de Ciencias Básicas. Maestrías en Ciencias Básicas Biomédicas. Director: Wellman Ribón, MSc.

GLOSARIO

Caso crónico: paciente que continúa o vuelve a presentar baciloscopia o cultivo positivo después de completar un retratamiento supervisado.

Caso curado: caso con baciloscopia inicial positiva que terminó el tratamiento y tuvo baciloscopias negativas en por lo menos dos ocasiones, una de ellas al concluir el tratamiento. El tratamiento concluye al cumplir el número de dosis establecidas.

Caso de abandono: todo paciente que complete treinta o más días sin ingerir los medicamentos, en cualquier esquema de tratamiento y en cualquier fase del mismo, aun cuando la unidad de salud no ha perdido contacto con el paciente.

Caso de fracaso: se considera fracaso a todo paciente con baciloscopia de esputo positiva al quinto mes o más durante el tratamiento. Se debe sospechar el fracaso cuando las baciloscopias siguen siendo positivas al cuarto mes de tratamiento, caso en el cual se solicitará baciloscopia al quinto mes; si ésta es positiva se deberá realizar cultivo y pruebas de sensibilidad de la muestra que no logra negativizar.

Caso de recaída: paciente previamente tratado para tuberculosis quien ha sido declarado curado o con tratamiento completo y es diagnosticado nuevamente con tuberculosis bacteriológicamente positiva (baciloscopia o cultivo).

Caso de tuberculosis multirresistente a los fármacos (TB-MDR): paciente con tuberculosis activa en el que se aíslan bacilos resistentes al menos a isoniazida y rifampicina.

Caso nuevo: paciente que nunca recibió tratamiento antituberculoso o sólo lo recibió por menos de cuatro semanas.

Categorías de tratamiento: agrupaciones diagnósticas definidas para seleccionar esquemas de tratamiento basados en una clasificación de ingreso (entrada) de los pacientes. Son recomendadas por la Organización Mundial de la Salud, sin embargo, cada país puede adoptar esta categorización acorde con su situación.

Contacto: toda persona que comparta el mismo hábitat con un paciente tuberculoso y por tanto, amerita descartarle infección o enfermedad tuberculosa.

Fallecido: paciente que falleció por cualquier causa durante el tratamiento de tuberculosis.

TB-MDR (tuberculosis multirresistente a los fármacos): tuberculosis causada por un aislamiento clínico de *M. tuberculosis* resistente simultáneamente a rifampicina e isoniazida.

TB-XDR (tuberculosis extensivamente farmacoresistente): es una TB-MDR con resistencia bacilar adicional a las fluoroquinolonas y al menos uno de los antibióticos inyectables de segunda línea.

INTRODUCCIÓN

Aproximadamente un tercio de la población mundial está infectada con *Mycobacterium tuberculosis* y de estos, cerca de 1.3 millones de personas mueren cada año de tuberculosis (TB) (WHO, 2013), convirtiendo la enfermedad en la principal causa de muerte infecciosa bacteriana en adolescentes y adultos en todo el mundo. En el 2012, se estimaron 8.6 millones de casos incidentes y 12.0 millones de casos prevalentes de TB a nivel mundial. Para esta misma época, se esperaron que del total de casos incidentes, 1.1 millones (13%) ocurrieron en personas coinfectadas con el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH). Además, en el 2012, la Organización Mundial de la Salud (OMS) fue notificada de la existencia de 83.715 casos de TB multirresistentes (TB-MDR) en todo el mundo.

En la Región de las Américas para el año 2012, se estimaron 280.000 casos incidentes y 390.000 casos prevalentes de TB; de igual manera, se estimó que 19.000 muertes se presentaron por esta causa. Así mismo, fueron notificados 2.967 casos de TB-MDR en esta región, cifra que representa el 42% de los casos estimados de TB-MDR para esta fecha (WHO, 2013).

En Colombia la brecha entre la incidencia estimada y la notificada es cada vez menor, esto podría ser un reflejo de los esfuerzos del Programa Nacional de Control de la Tuberculosis (PNT) por mejorar la detección, sin embargo en los últimos años la incidencia de la enfermedad ha permanecido constante. En el año 2012, se notificaron en el País 12.600 casos de TB; de éstos, se estimó que se presentaron 110 casos de TB-MDR y 200 casos de otros tipos de resistencia (INS, 2013). Estos datos reafirman la pertenencia de Colombia al grupo de países de alta carga de TB en la región de las Américas (OPS, 2011). En el Departamento de Santander el número de casos nuevos de TB durante el 2012 fue de 561 (Secretaría de Salud de Santander, 2012); además, entre los años 2009 a 2012 se presentaron 13 casos de TB-MDR y ninguno de TB-XDR (INS, 2013).

A pesar de las anteriores cifras, la TB es en la mayoría de los casos, una enfermedad curable. Mediante la estrategia de la OMS conocida como Tratamiento Acortado Directamente Supervisado (TAES), la cual contempla dentro de sus principios la administración de una quimioterapia eficaz y fácil para el paciente, se alcanzó durante el 2012 un éxito de 87% en los casos de TB pulmonar con baciloscopia positiva en todo el mundo (WHO, 2013). Sin embargo, a pesar de los esfuerzos por controlar la enfermedad, el *M. tuberculosis* puede desarrollar resistencia a los medicamentos antituberculosos dando origen a aislamientos TB-MDR y TB-XDR.

El tratamiento de los pacientes con TB causada por el *M. tuberculosis* resistente a los fármacos es un gran reto; requiere el uso de medicamentos menos efectivas, más costosas, con un tiempo más prolongado de aplicación y con efectos secundarios más severos. Además, se han publicado reportes de pacientes coinfectados con TB-MDR o TBXDR y VIH en los cuales se reduce el tiempo de vida, aumentado las tasas de mortalidad y facilitando la diseminación de este grupo de microorganismos (Gandhi, 2010). Es por esto que los aislamientos TB-MDR y TB-XDR son una gran amenaza para el control de la TB en el mundo.

Con el fin de evaluar la susceptibilidad a los antibióticos en *M. tuberculosis* y hacer vigilancia de los aislamientos resistentes, se han estandarizado pruebas fenotípicas que tienen como desventaja el requerir varios meses para generar un resultado definitivo, con el consecuente retraso en el tratamiento de los pacientes infectados y el sostenimiento de la transmisión de este grupo de microorganismos resistentes a los fármacos. En la actualidad, existen métodos moleculares para identificar la resistencia a los fármacos en micobacterias los cuales permiten un análisis rápido con una alta sensibilidad y especificidad; en ese sentido, la secuenciación de ácido desoxirribonucleico (ADN) del microorganismo es el más directo y confiable para la detección de las mutaciones, tanto nuevas como conocidas. Las técnicas de secuenciación utilizadas para identificar los

aislamientos causantes de TB-MDR se basan en el análisis de las regiones relacionadas con resistencia a rifampicina (R) e isoniazida (H) en los genes *rpoB*, *katG*, *oxyR-ahpC* e *inhA* que previamente han sido descritas en la literatura. A pesar de que estas últimas son muy útiles en la detección preliminar de las resistencias, las técnicas de susceptibilidad fenotípicas continúan siendo la prueba de oro para determinar la verdadera resistencia a los fármacos en los aislamientos clínicos (WHO, 2010).

Con base en esto, la OMS a través del Plan Global Alto a la Tuberculosis 2011-2015 (WHO, 2011) en su apartado sobre la TB resistente a los fármacos, describe los lineamientos establecidos con el fin de alcanzar el objetivo principal: reducir la carga global de la TB causada por este grupo de micobacterias para el año 2015. Para esto, la OMS cataloga como fundamental aumentar las pruebas de susceptibilidad a los medicamentos de primera y segunda línea e invita a reforzar la capacidad de los laboratorios, incluyendo el uso de las nuevas metodologías moleculares, para la detección de la resistencia a los fármacos en *M. tuberculosis*. En consonancia, el Ministerio de la Salud y la Protección Social de Colombia a través del Plan Estratégico Colombia Libre de Tuberculosis 2010-2015 para la expansión y fortalecimiento de la Estrategia Alto a la Tuberculosis, incluye entre sus líneas estratégicas de trabajo y actividades generales, el refuerzo en la capacidad de la red de laboratorios en los departamentos y distritos para el diagnóstico y control bacteriológico de la TB-MDR y la TB-XDR (Ministerio de Salud y Protección Social, 2009).

En Colombia, los centros que trabajan alrededor de la TB son el Ministerio de Salud y de la Protección Social, Instituto Nacional de Salud (INS), la Red Nacional de Laboratorios (RNL), Universidad Nacional sede Bogotá, Universidad de Antioquia, Universidad del Cauca, Universidad del Quindío, Centro Internacional de Entrenamiento e Investigaciones Médicas CIDEIM y la Corporación para Investigaciones Biológicas CIB. En Santander, el Grupo de Inmunología y

Epidemiología Molecular (GIEM) de la Universidad Industrial de Santander realiza investigaciones relacionadas con el campo de la susceptibilidad a los fármacos en *M. tuberculosis*, con el fin estandarizar una prueba que permita identificar de forma oportuna los aislamientos de *M. tuberculosis* resistentes a los fármacos en esta región y cortar de manera rápida la cadena de transmisión de esta enfermedad. De igual manera, se pretende conocer los patrones genéticos relacionados con resistencia a R y H de los aislamientos de *M. tuberculosis* aislados en esta zona del País para monitorear el ingreso de nuevos perfiles de resistencia en el microorganismo y orientar el tratamiento adecuado en todos los casos.

1. TUBERCULOSIS

La TB es una infección bacteriana crónica reconocida como la principal causa de muerte infecciosa en adolescentes y adultos en todo el mundo.

1.1 AGENTE CAUSAL

La familia *Mycobacteriaceae* incluye aproximadamente 150 especies, las cuales son encontradas principalmente en el ambiente (Dai, 2011). Estos microorganismos tienen poca patogenicidad, sin embargo, algunas especies son causantes de enfermedades, especialmente en casos de inmunodeficiencia del hospedero.

La TB es producida por las especies pertenecientes al complejo *M. tuberculosis*. La clasificación taxonómica del microorganismo es la siguiente:

- Dominio: *Bacteria*
- Phylum: *BXIV actinobacteria*
- Clase: *Actinobacteria*
- Subclase: *Actinobacteridae*
- Orden: *Actinomycetales*
- Suborden: *Corynebacterineae*
- Familia: *Mycobacteriaceae*
- Género: *Mycobacterium*
- Especie: *tuberculosis*

Las especies que conforman el Complejo *M. tuberculosis* son: *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. bovis BCG*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. caprae*, *M. canetti*, *M. pinnipedii*, *M. mungii* y *M. orygis* (Van Soolingen, 1997; Alexander, 2010; Van Ingen, 2012). Desde el punto de vista clínico, el agente etiológico

más común en humanos es *M. tuberculosis*. La TB causada por *M. bovis* es menos frecuente en países industrializados, debido al control de la TB en el ganado y a la práctica extendida de la pasteurización de la leche; sin embargo, *M. bovis* continúa siendo un problema importante en países en desarrollo. *M. africanum* ha sido el causante de TB en pocos casos en África, probablemente debido a su poca virulencia (Assam, 2013). La infección debido a *M. microti* (el agente causal de TB en roedores) ha sido recientemente descrita en humanos, principalmente en personas inmunocomprometidas (Panteix, 2010).

1.2 GENOMA DE *M. tuberculosis*

La cepa de *M. tuberculosis* H37Rv fue aislada en 1905, y desde entonces ha sido ampliamente utilizada en estudios médicos y en investigación, debido a que conserva la virulencia a nivel de los distintos modelos animales utilizados, característica que no se observa con aislamientos clínicos; además, es sensible a los distintos fármacos y susceptible de ser modificada genéticamente con relativa facilidad; por esto se considera la cepa de referencia de los laboratorios de micobacterias. La secuenciación completa del genoma de *M. tuberculosis* H37Rv se ha realizado y analizado con el fin de incrementar el conocimiento de la biología de este microorganismo y mejorar las intervenciones profilácticas y terapéuticas. Como resultado de este estudio, se conoce que el genoma del microorganismo está compuesto por 4.411.529 pares de bases (pb), con un contenido G+C de 65,6% constante en toda su extensión. El genoma contiene abundantes regiones repetitivas de DNA (particularmente secuencias de inserción) y familias nuevas de multigenes y genes domésticos por duplicado (Cole, 1998). A pesar de que este microorganismo es resistente a la mayoría de los antibióticos como consecuencia de su envoltura altamente hidrofóbica, muchos determinantes potenciales de resistencia se encuentran codificados en su genoma. Por tal motivo, el conocimiento de los mecanismos de resistencia generados por mutaciones

puntuales en sus genes, mejorará el uso de los fármacos que existen actualmente y orientará la generación de nuevos fármacos.

2. TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS

La terapia actual para el tratamiento de la TB categoriza los fármacos utilizados en antibióticos de primera y segunda línea. Los antibióticos de primera línea se utilizan en casos de TB causada por microorganismos sin resistencia a los fármacos, mientras que los de segunda línea se administran en casos de resistencia múltiple a los antibióticos de primera línea. Los antibióticos utilizados para el tratamiento de la TB se agrupan como se listan en la tabla 1.

Tabla No. 1. Agrupación de los antibióticos propuesta por la OMS para el tratamiento de la TB (WHO, 2006).

| Grupo | Descripción | Fármaco | Abreviatura |
|-------|---|--|------------------------------|
| 1 | Orales de primera línea | Rifampicina Isoniazida Pirazinamida Etambutol Rifabutina | R H Z E Rtb |
| 2 | Inyectables (Agentes inyectables) | Estreptomina Kanamicina Capreomicina Amikacina | S Km Cm Am |
| 3 | Fluoroquinolonas (FQ) | Levofloxacina Ofloxacina Moxifloxacina | Lfx Ofx Mfx |
| 4 | Orales de segunda línea (Bacteriostáticos) | Cicloserina Ácido p-aminosalicílico Etionamida Protionamida | Cs PAS Eto Pto |
| 5 | Fármaco de eficacia incierta | Clofazimine Linezolid Amoxicilina/clavulanato Tioacetazona | Cfz Lzd Amx/Clv Thz |

| Grupo | Descripción | Fármaco | Abreviatura |
|-------|-------------|----------------|-------------|
| | | Claritromicina | Clr |
| | | Imipenem | Ipm |
| | | Meropenem | Mpm |
| | | Metronidazol | Mtz |

Para garantizar la cura de cualquiera de las formas de TB, los tratamientos deben seguir las siguientes cuatro condiciones: ser asociados, prolongados, supervisados y facilitados.

Los objetivos del tratamiento de la TB son:

- Curar los pacientes y restaurar su calidad de vida y productividad.
- Prevenir la muerte por TB activa o sus efectos colaterales.
- Prevenir las recaídas por TB.
- Reducir la transmisión de TB a otras personas.
- Prevenir el desarrollo y la transmisión de la resistencia a los fármacos (WHO, 2009).

En Colombia, desde un punto de vista práctico, los casos de TB se clasifican en dos categorías con el fin de definir el tratamiento a seguir (INS, 2013).

2.1 TRATAMIENTO CATEGORÍA I

Los casos de TB ubicados en la categoría I corresponden a casos nuevos, interrupciones del tratamiento o abandono, recaídas o fracasos operativos. El esquema de tratamiento consta de dos fases:

- Fase intensiva. Se caracteriza por:
 - Tener cuatro fármacos asociados.
 - Tener actividad bactericida.

- El tiempo de duración depende de los fármacos asociados.
- Fase de continuación. Tiene las siguientes características:
 - Al menos 2 o 3 fármacos asociados.
 - Actividad esterilizante.
 - La duración depende de los antibióticos que se asocian.

La tabla 2 resume los antibióticos utilizados en Colombia y el tiempo de duración del tratamiento de la categoría I.

Tabla No. 2. Esquema categoría I para Colombia (MinSalud 2011)

| Fase Intensiva | Fase de continuación |
|-----------------|----------------------|
| 2 meses de HRZE | 4 meses de HR |

Por otro parte, teniendo en cuenta que hay disponibilidad de las pruebas de susceptibilidad a fármacos (PSF) en Colombia y que su realización es obligatoria en pacientes que fracasan al esquema de categoría I, el Ministerio de la Salud y la Protección Social recomienda que los pacientes resistentes a antibióticos del esquema I sean tratados bajo los esquemas estandarizados categoría IV o un esquema individualizado de acuerdo con los resultados de la PSF.

2.2 TRATAMIENTO CATEGORÍA IV

En esta categoría se clasifican los casos de TB-MDR y TB-XDR. La tabla 3 se resume el esquema estandarizado categoría IV, al cual podrán efectuarse ajustes una vez conocidas las PSF (individualizarlo) (INS, 2013).

Tabla No. 3. Esquema categoría IV estandarizado

| Fase inicial | Fase de continuación |
|-------------------------------|---------------------------|
| 6-8 meses con Km-Lfx-Cs-Eto-Z | 18 meses con Lfx-Cs-Eto-Z |

2.3 ESQUEMA INDIVIDUALIZADO DE TRATAMIENTO

Se aplica en pacientes que cuentan con PSF al inicio del tratamiento y el antecedente de fármacos de segunda línea previamente suministrados por más de un mes que permiten el diseño de un esquema apropiado. En este grupo se incluyen los pacientes con monorresistencia, polirresistencia y TB-XDR.

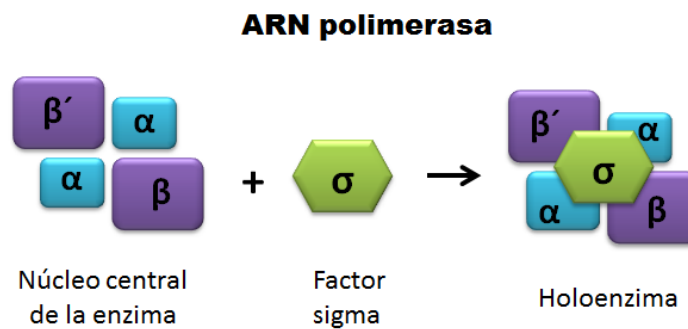
2.4 ANTIBIÓTICOS DE PRIMERA LÍNEA

2.4.1 Rifampicina. Uno de los antibióticos más potentes en el tratamiento de la TB, pertenece al grupo de las rifamicinas los cuales son derivados de la rifamicina B. La introducción de la R en el año 1968 redujo drásticamente la duración de la quimioterapia contra la TB. La R se difunde libremente en los tejidos, células vivas y bacterias, convirtiéndose en un antibiótico extremadamente efectivo contra patógenos intracelulares como *M. tuberculosis*. La R está incluida en los esquemas de tratamiento no sólo de la TB, sino también de lepra y las micobacteriosis. En general, el mecanismo de acción del antibiótico consiste en unirse a la subunidad β de la polimerasa de Ácido Ribonucléico (ARNP) dependiente de ADN en la micobacteria, previniendo la iniciación de la transcripción (Chopray Brennan, 1997).

ARNP de los procariontes. Desde una perspectiva bioquímica, la ARNP de los procariontes ha sido caracterizada utilizando la ARNP de *Escherichia coli*, debido a la semejanza que hay entre ellas; en ese sentido, la comparación de las secuencias en cuatro regiones distintas del gen que codifica para la subunidad

β de esta enzima en *E. coli* y *M. tuberculosis*, muestra un 91% de similitud (Campbell, 2001). La ARNP de las bacterias está formada por varios polipéptidos: el núcleo central del enzima tiene dos cadenas de tipo α (peso molecular de 40.000 Da), una β (peso molecular de 155.000 Da) y otra β' (peso molecular de 165.000 Da). Además, la enzima completa u holoenzima tiene la subunidad σ o factor σ (peso molecular de 95.000 Da) que es necesario para iniciar la transcripción. La subunidad σ una vez iniciada la transcripción se libera y el núcleo central prosigue con la elongación del ARN (Ver figura 1).

Figura No. 1. RNA polimerasa de *M. tuberculosis*



Mecanismo de acción. El antibiótico R hace contacto cercano sólo con la subunidad β de ARNP de una forma complementaria al bolsillo interno formado por el canal de enlace entre el ADN de la bacteria y su ARNP; está confirmado que el antibiótico no se une al sitio activo de la enzima. Los efectos de la unión de la R a la ARNP se observan como un bloqueo total de la síntesis del segundo (cuando la transcripción es iniciada con un nucleósido trifosfato) o tercer (cuando la transcripción es iniciada con un nucleósido di- o monofosfato) enlace fosfodiéster durante la transcripción. La caracterización del bolsillo interno formado en la ARNP, ha permitido identificar 23 aminoácidos cuyas mutaciones confieren resistencia al antibiótico (Campbell, 2001).

Efectos adversos. Con frecuencia se reporta en pacientes en tratamiento la presencia de hepatitis, púrpuras trombocitopénicas y síndromes tipo viral.

2.4.2 Isoniazida. Es la droga sintética antituberculosa más antigua prescrita para el tratamiento de la infección activa, posee la acción bactericida precoz más potente de todos los medicamentos conocidos. La H es una prodroga, y su acción antituberculosa requiere activación *in vivo* por la enzima KatG para formar ácido isonicotínico (Metcalfe, 2008). A pesar de que fue descubierta en 1952, el mecanismo de acción y de resistencia ha sido descrito recientemente.

Enzima KatG. KatG es una enzima hemo-dependiente de 740 aminoácidos clasificada como peroxidasa de la superfamilia Clase I que tienen alta actividad catalasa y también actividad peroxidasa de amplio espectro (Suárez, 2009). En general, esta enzima es capaz de utilizar el peróxido de hidrógeno (o alquil hidroxiperóxido) para catalizar la oxidación de varios sustratos mediante dos pasos consecutivos de oxidación de electrones, esto significa que es un mecanismo importante de virulencia en *M. tuberculosis* debido a su papel en el manejo del estrés oxidativo en los sitios de infección; de igual manera, este mecanismo de oxidación ha sido propuesto como activador de la H (Metcalfe, 2008).

Mecanismo de acción. La activación de la H por parte de KatG forma radicales acilo nicotínicos que luego se combinan con NAD⁺/NADH para formar lo que se ha llamado el adducto H-NADH (Cade, 2010). La enzima InhA presente en las micobacterias, es una 3-enoil-acil reductasa que utiliza NADH como cofactor para la producción de ácidos micólicos; esta enzima es inactivada por el adducto H-NADH que compite por el cofactor NADH, de esta manera la H interfiere en la síntesis de pared micobacteriana (Iglesia, 2006).

Efectos adversos. Oscilan entre la polineuritis por interacción con la vitamina B₆ hasta la hepatitis, la cual es menos frecuente pero más peligrosa lo que la mayoría de veces obliga a suspender la medicación de forma transitoria (MinSalud, 2009).

2.4.3 Pirazinamida. La Z tiene un lugar especial en la terapia moderna contra la TB. La administración de Z junto con H y R redujo considerablemente el tiempo de tratamiento de 12 o 18 meses a 6 meses en el esquema antibiótico actual; estos tres fármacos forman la base del tratamiento avalado por la OMS.

Mecanismo de acción. La Z, una pro-droga, entra por difusión pasiva al interior de *M. tuberculosis* y es convertida a su forma activa ácido pirazinóico (APO) por la enzima micobacteriana pirazinamidasasa; debido a un sistema de expulsión ineficiente del fármaco, éste se acumula en grandes cantidades en el citoplasma de la bacteria (Zhang, 1999). La acumulación de APO reduce el pH intracelular a niveles subóptimos capaces de inactivar enzimas vitales para el microorganismo como la sintasa I de ácidos grasos (Zimhony, 2000), causando la muerte del microorganismo. Recientemente, se ha descrito que sumado a las propiedades antimicobacterianas, la Z modula la respuesta inmune del hospedero durante la infección por *M. tuberculosis*, reduciendo la producción de citoquinas proinflamatorias y alterando la respuesta celular en los focos de infección, procesos que contribuyen a las concentraciones de citoquinas/quimiocinas observadas en el suero de los paciente en respuesta al tratamiento (Manca, 2013).

Efectos adversos. Produce ocasionalmente hepatitis y artralgias por aumento del ácido úrico.

2.4.4 Etambutol. El antibiótico E fue sintetizado por primera vez en 1961. El objetivo principal de su uso es el de reducir el riesgo de emergencia de resistencia del microorganismo a H.

Mecanismo de acción. El etambutol interactúa con los arabinanos en una ruta común durante la síntesis de arabinogalactanos y lipoarabinomananos, inhibiendo de esta manera la polimerización de la pared bacteriana de la micobacteria.

Efectos adversos. El más conocido es la neuritis óptica retrobulbar, con disminución de la agudeza visual hasta la pérdida total de la visión, por lo tanto su uso está restringido para niños (Chopray Brennan, 1997)

2.5 ANTIBIÓTICOS DE SEGUNDA LÍNEA

La tabla 4 resume las características generales de los antibióticos de segunda línea utilizados en el tratamiento de la TB.

Tabla No. 4. Listado de antibióticos de segunda línea y sus características generales (Cardona, 2012).

| Principio activo (año de descubrimiento) | Mecanismo de acción | Blanco del principio activo | Genes involucrados en la resistencia | Efectos secundarios |
|--|---|-----------------------------------|--------------------------------------|---|
| Estreptomina (1944) | Inhibición de la síntesis de proteínas | Proteína ribosomal S12 y 16S rRNA | <i>rpsL</i> , <i>rrs</i> (operón) | Su principal toxicidad está nivel del nervio acústico con sordera o vértigos y también sobre el riñón cuando hay enfermedad renal previa. |
| Kanamicina (1957) | Inhibición de la síntesis de proteínas | Proteína ribosomal S12 y 16S rRNA | <i>rpsL</i> , <i>rrs</i> (operón) | Es potencialmente tóxica para los oídos y los riñones |
| Quinolonas (1963) | Inhibición de la replicación del ADN y la transcripción | Girasa de ADN | <i>gyrA</i> , <i>gyrB</i> | Náuseas, cefaleas, temblor y dermatitis. |
| Etionamida (1956) | Inhibición de la síntesis de ácidos micólicos | Enoil reductasa (InhA) | <i>inhA</i> , <i>etaA/ethA</i> | Los efectos tóxicos se sienten a nivel digestivo, con náuseas, vómitos e igualmente la hepatitis y alteraciones síquicas, todo esto hace que su empleo se haya limitado |

| Principio activo (año de descubrimiento) | Mecanismo de acción | Blanco del principio activo | Genes involucrados en la resistencia | Efectos secundarios |
|---|--|-----------------------------|--------------------------------------|--|
| Acido p-aminosalicílico (1946) | Inhibición de la timidilato sintasa y la adquisición del hierro en el microorganismo | Timidilato sintasa | <i>thyA</i> | Presenta molestos efectos secundarios digestivos, con vómitos, diarreas y dolor abdominal. |
| Cicloserina (1952) | Inhibición de la síntesis del peptidoglicano | Racemasa de D-alanina | <i>alrA, Ddl</i> | Es altamente tóxica para el sistema nervioso central, con estados sicóticos, intentos de suicidio, convulsiones, delirios y estados depresivos |

3. PRINCIPIOS FÁRMACO BIOLÓGICOS DEL TRATAMIENTO

3.1 HETERORRESISTENCIA Y MUTANTES PREEXISTENTES

Para los años 40 cuando iniciaba el tratamiento de la TB con S, se evidenciaron dos situaciones: la S era un antibiótico que favorecía la recuperación de los enfermos hasta la curación total; sin embargo, una vez recuperados, un porcentaje de esos pacientes curados recaía nuevamente en la enfermedad. Esta situación fue investigada en su momento y se encontraron microorganismos resistentes naturales a S en una gran cantidad de cultivos de la cepa de *M. tuberculosis* H37Rv. Otro estudio demostró que antes de iniciar el tratamiento con S, siete de ocho aislamientos de *M. tuberculosis* provenientes de aislamientos clínicos tenían colonias de microorganismos que ya eran resistentes a este antibiótico y que luego de 4 a 5 meses de monoterapia con S (mutantes preexistentes), los microorganismos sensibles eran reemplazados completamente por aislamientos resistentes a este fármaco (Gillespie, 2002). A partir de estas observaciones se concluyó que al administrar un solo fármaco se seleccionan los microorganismos naturalmente resistentes a este antibiótico, el cual no continúa siendo útil para el tratamiento del paciente. De igual manera, en los aislamientos clínicos de *M. tuberculosis* es posible encontrar heterorresistencia que puede ser el resultado de una proporción creciente de variantes resistentes a los fármacos que surgen a partir de una población bacteriana susceptible o una mezcla de dos genotipos diferentes de *M. tuberculosis* causantes de la enfermedad (Folkvardsen, 2013).

3.2 TASA DE MUTACIÓN

La tasa con la cual emergen las mutaciones naturales en *M. tuberculosis* a los fármacos antituberculosos es diferente, siendo la más alta para E y la más baja para R y las quinolonas. El riesgo de mutación es de 2.25×10^{-10} para R, 2.56×10^{-8} para H, 2.95×10^{-8} para S y 1.0×10^{-7} mutaciones por bacteria por

división celular para E; teniendo en cuenta estos datos, es infrecuente observar aislamientos del microorganismo monorresistentes a R pero es común identificar aislamientos monorresistentes a H; cuando el microorganismo adquiere la resistencia a R, muy probablemente ya ha desarrollado resistencia a otro antibiótico. La tasa de mutación registra el riesgo de que una bacteria sufra una mutación por división celular, no tiene en cuenta la proporción de microorganismos mutantes presentes en una cepa. Por lo tanto, el riesgo de que un microorganismo desarrolle resistencia a dos fármacos administrados simultáneamente resulta del producto del riesgo de desarrollar resistencia a cada antibiótico de forma independiente. Por ejemplo el riesgo de adquirir resistencia a un esquema farmacológico en el que se incluya R, S e H es aproximadamente 1×10^{-26} /bacteria/generación (David, 1970).

3.3 COMPARTIMENTALIZACIÓN

La compartimentalización de la infección en los tejidos hace que probablemente los microorganismos no se expongan de manera apropiada a los fármacos antituberculosos, esta situación se agrava en el caso de presentarse la administración de dosis incorrectas de los fármacos por prescripciones inadecuadas de los médicos o no adherencia de los pacientes al tratamiento. A ese respecto, se conoce que existen cuatro subpoblaciones de *M. tuberculosis* dentro del mismo hospedero con variaciones en la velocidad de sus multiplicaciones y que son interferidas en formas diferentes por los distintos fármacos. Una población de crecimiento continuo, localizada en las paredes de las cavernas, en contacto con el medio ambiente, que es la causal de las baciloscopias positivas y trasmisión de la enfermedad, es destruida muy rápidamente por H (actividad bactericida) y en menor velocidad por R y S, disminuyendo en forma veloz la infecciosidad; otra población de bacilos se encuentra en medio ácido al interior de los macrófagos, son los bacilos persistentes, causantes de las recaídas y sobre los cuales actúa eficazmente la

Z(actividad esterilizante), además una población pequeña, incluida en el caseum sólido a pH neutro, con crecimiento esporádico, y por lo tanto, la R administrada durante todo el tratamiento, cubriendo esos crecimiento casuales, la elimina. Por último, hay una población sin actividad metabólica, durmiente totalmente, y al parecer sólo las defensas propias del hospedero puede controlarla (MinSalud, 2011).

Por lo tanto, se hace necesario que el tratamiento para la TB incluya la combinación de antibióticos durante un largo tiempo y que reduzcan rápidamente el crecimiento bacteriano en todos los focos de infección con el fin de evitar la generación de resistencia en los aislamientos problema.

4. RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS

El sitio de la infección (los macrófagos) y la ausencia de un estadio de vida libre en *M. tuberculosis* que permita la trasmisión de la resistencia por elementos genéticos trasmisibles como trasposones, integrones y plásmidos como sucede en otros microorganismos, indican que la resistencia a los fármacos en el microorganismo sólo puede ocurrir por mutaciones cromosómicas y rara vez por elementos genéticos móviles. Este último mecanismo ha sido descrito con la inserción de la secuencia IS6110, la cual ha sido asociada con resistencia emergente por inactivación de genes críticos (Gillespie, 2002; Lemaitre, 1999). En ese sentido, la resistencia genética a los fármacos antituberculosos es debido a mutaciones cromosómicas espontáneas que ocurren cada cierto número de generaciones del bacilo tuberculoso (ver tasas de mutación, numeral 3.2.) en los genes que codifican blancos de acción de los antibióticos o en regiones reguladoras de la transcripción genética.

Según el perfil de susceptibilidad las TB farmacoresistentes (TB-FR) son:

- **TB monorresistente:** es la enfermedad provocada por *M. tuberculosis* resistente a un solo fármaco. Las monorresistencias a H y a S son las más frecuentes. Es particularmente peligrosa la monorresistencia a R dado que luego de un tratamiento estándar (Categoría I de la OMS), tiene altas posibilidades de evolucionar a multirresistencia, con el consecuente fracaso terapéutico.
- **TB polirresistente:** es la enfermedad provocada por *M. tuberculosis* resistente a un mínimo de dos fármacos, pero sin comprender simultáneamente R y H.
- **TB multirresistente a los fármacos (TB-MDR).** La alta acción bactericida de R y H ha hecho que estos dos antibióticos sean el pilar fundamental de la terapia antibiótica de primera línea para el tratamiento de la TB, razón por la cual durante los 6 meses del tratamiento acortado supervisado se administran

estos dos antibióticos para asegurar la curación del paciente. Sin embargo, cuando *M. tuberculosis* se hace resistente a los dos antibióticos al mismo tiempo, se declara como un aislamiento MDR (multirresistente a los fármacos). Los inconvenientes en el tratamiento de los casos de TB-MDR se exponen a continuación:

- Se requiere la aplicación de antibióticos inyectables, con la consecuente molestia para los pacientes.
 - Los fármacos tienen mayores efectos secundarios generando menor adherencia a la terapia en los pacientes.
 - Los antibióticos son menos efectivos contra *M. tuberculosis*.
 - Los esquemas de tratamiento son más prolongados, el tiempo de duración mínimo es de 18 meses (ver tratamiento de la TB, numeral 2).
 - Los antibióticos son más costosos con la consecuente afectación al Sistema de Salud Nacional.
- **TB extensivamente farmacorresistente (TB-XDR):** es una TB-MDR con resistencia adicional del bacilo tuberculoso a las fluoroquinolonas y al menos uno de los antibióticos inyectables de segunda línea.
- **TB con resistencia total a los fármacos (TB TDR):** corresponde a la TB causada por aislamientos resistentes a los fármacos de primera y segunda línea. También se utiliza el término TB extremadamente resistente a los fármacos (TB XXDR). El primer caso con estas características fue documentado en Italia (Migliori, 2007), sin embargo, se han reportado otros casos principalmente en India. En la actualidad, la OMS no recomienda el uso de este término debido a las dificultades técnicas para la identificación de estos aislamientos con resistencia a todos los fármacos antituberculosos lo que hace difícil su clasificación (Raviglione, 2012).

Con respecto a los mecanismos relacionados con la resistencia de *M. tuberculosis* a los fármacos se ha tenido grandes progresos; a continuación se hará una revisión sobre los mecanismos de resistencia a R e H.

4.1 MECANISMO DE RESISTENCIA A RIFAMPICINA

La subunidad β de la RNAP de *M. tuberculosis*, blanco de acción de la R, es codificada por el gen *rpo β* . Este gen se encuentra entre los nucleótidos 759.807 a 763.325 (+) del genoma de la micobacteria y tiene una extensión de 3.519 pb. Se ha descrito con anterioridad que las mutaciones en la región central del gen *rpo β* hacen que *E. coli* adquiera resistencia a R. Los primeros en describir esta misma asociación en *M. tuberculosis* fueron Telenti et al. (Telenti, 1993), quienes extrapolaron los hallazgos hechos en *E. coli* y caracterizaron el gen *rpo β* en *M. tuberculosis*, identificando una amplia variedad de mutaciones. En su momento, utilizaron el sistema de numeración de codones derivado del gen homólogo en *E. coli*; en la actualidad este sistema de numeración es el más utilizado en la literatura, razón por la cual se utilizará en este texto. En *E. coli* se han identificado cuatro clusters en el gen *rpo β* donde ocurren las mutaciones que confieren resistencia al antibiótico; a diferencia de esto, el 96% de las mutaciones en *rpo β* de *M. tuberculosis* ocurren en el cluster I de su similar en *E. coli* recibiendo el nombre de Región Determinante de Resistencia a Rifampicina (RRDR), la cual consta de 81 pb y codifica para los aminoácidos 507 a 533 de la subunidad B de la RNA polimerasa (ver figura 2). En esta región se han reportado a nivel mundial con diferentes frecuencias, mutaciones de un aminoácido, mutaciones múltiples, inserciones y deleciones; más del 70% de las mutaciones generan los cambios en D516V, H526Y y S531L, siendo H526Y y S531L reconocidos como polimorfismos de un solo nucleótico (SNP) (Feuerriegel, 2012; Engström, 2012; Yuan, 2012; Bolotin, 2009; Khosravi, 2012). Por otro lado, con respecto al grado de resistencia a R y los sitios de mutación se ha identificado que las sustituciones en los aminoácidos 513, 526 y 531 confieren alto grado de resistencia a R con Concentraciones Mínimas Inhibitorias del antibiótico (CMI) ≥ 50 $\mu\text{g/mL}$, mientras que las localizadas en las posiciones 511, 514, 518, 521, 522 o 533 resultan en bajos niveles de resistencia al antibiótico (CMI $\leq 12,5$ $\mu\text{g/mL}$) D516V (Ramaswamy, 1998) y cambios en la posición 516 confieren alto o bajo

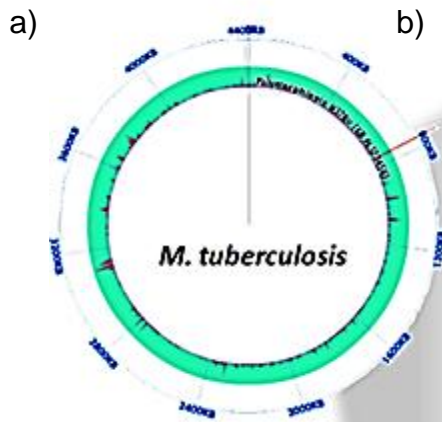
nivel de resistencia dependiendo del aminoácido generado (Feuerriegel, 2012; Van Deun, 2009). Además, se ha informado mutaciones silentes relacionadas con los aminoácidos F514 (TTC→TTT) (Alonso, 2011), T525 (ACC→ACG) (Madania, 2012) y G536 (GGC→GGT) (Engström, 2012). Un pequeño porcentaje de mutaciones (4%) se ubican fuera de la RRDR, como lo han reportado Heep, M. *et al*, quien encontró en su trabajo una mutación al comienzo del gen *rpoβ* (que codifica para el cambio V251F) (Heep, 2001) y Madania A. *et al* quien informó la mutación relacionada con I572F (Madania, 2012). En la actualidad, se considera que la detección de resistencia a R en *M. tuberculosis* es un marcador para la detección de TB-MDR, debido a que el 90% de los aislamientos resistentes a R son también resistentes a H (Sagar, 2013).

4.2 MECANISMO DE RESISTENCIA A ISONIAZIDA

A diferencia de lo que se ha descrito para R, la resistencia a H puede darse en diferentes enzimas o regiones reguladoras de la expresión genética de ellas.

4.2.1 Gen *katG*. El gen que codifica para la enzima KatG, encargada de activar la prodroga H, se encuentra ubicado entre los nucleótidos 2.153.889 -2.156.111 (-) del genoma de la micobacteria. La asociación del gen *katG* con la resistencia a H en *M. tuberculosis*, fue hecho por Zhang et al, quienes experimentalmente restauraron la sensibilidad a H en una cepa de *M. tuberculosis* resistente al antibiótico (deficiente en *katG*) introduciéndole el gen *katG* proveniente de *E. coli* (Zhang, 1993). Por otro lado, las mutaciones observadas en el mismo gen de *E. coli* han demostrado que la enzima mutada reduce su actividad catalasa a la sexta parte mientras que la actividad peroxidasa se ve disminuida sólo a la mitad, esto hace que se afecte la capacidad de la enzima para convertir la prodroga H a su forma activa, situación que también ha sido documentada en *M. tuberculosis*.

Figura No. 2. Representación esquemática de las mutaciones en la RRDR en aislamientos resistentes a R en *M. tuberculosis*. a) Ubicación del gen *rpoβ* en el genoma de *M. tuberculosis* (línea roja). b) Ubicación de los sitios relacionados con resistencia a R en la subunidad β de la RNAP de *M. tuberculosis* (RRDR, clusters II y III); secuencia de aminoácidos de la RRDR utilizando dos numeraciones: el sistema de numeración de codones derivado del homólogo en *E. coli* (parte superior) y el sistema de designación a partir del genoma de *M. tuberculosis* (parte inferior). Las mutaciones reportadas con más frecuencia en la literatura se muestran en la figura con los aminoácidos generados en la parte inferior. En verde se resaltan las tres posiciones que son sustituidas con más frecuencia (indicando en % la frecuencia de mutación) en aislamientos clínicos de *M.tuberculosis*. A: alanina, C:cisteína, D: aspártico, E:ácido glutámico, F: fenilalanina, G: glicina, H:histidina, I:isoleucina, L:leucina, M:metionina, N:asparagina, P:prolina, Q:glutamina, R:arginina, S:serina, T:treonina: W:triptófano, V: valina, a.a.: aminoácidos, pb: pares de bases.



1172 a.a.

1100

1000

900

800

700 Clúster III

600 Clúster II

500 Clúster I

400

300

200

100

1 a.a.

| | | | | | | | | |
|-----|-----|---|---|---|---|---|---|-----|
| 533 | 458 | L | P | | | | | |
| 532 | 457 | A | | | | | | |
| 531 | 456 | S | | L | M | C | Q | 41% |
| 530 | 455 | L | | | | | | |
| 529 | 454 | R | | | | | | |
| 528 | 453 | R | | | | | | |
| 527 | 452 | K | | | | | | |
| 526 | 451 | H | | Y | C | D | R | 39% |
| 525 | 450 | T | | | | | | |
| 524 | 449 | L | | | | | | |
| 523 | 448 | G | | | | | | |
| 522 | 447 | S | Q | | | | | |
| 521 | 446 | L | | | | | | |
| 520 | 445 | P | | | | | | |
| 519 | 444 | N | D | | | | | |
| 518 | 443 | N | H | | | | | |
| 517 | 442 | Q | | | | | | |
| 516 | 441 | D | | Y | Y | E | G | 9% |
| 515 | 440 | M | | I | V | | | |
| 514 | 439 | F | L | | | | | |
| 513 | 438 | Q | | L | K | P | | |
| 512 | 437 | S | T | | | | | |
| 511 | 436 | L | | P | R | | | |
| 510 | 435 | Q | M | | | | | |
| 509 | 434 | S | | | | | | |
| 508 | 433 | T | | | | | | |
| 507 | 432 | G | D | | | | | |

A pesar de que en la literatura mundial se ha reportado que aproximadamente el 50% de los aislamientos clínicos de *M. tuberculosis* resistentes a H tiene mutaciones de gran variedad en este gen, la mutación relacionada con S315T es la más detectada, con frecuencias de aparición entre 50 y 80% en diversos estudios (Ramaswamy, 1998; Lorenzo, 2011; Zenteno-Cuevas, 2011; Madania, 2012; Grutzmacher, 2012; Yuan, 2012; Bolotin, 2009; Khosravi, 2012). Esta mutación permite alcanzar un balance entre la necesidad de mantener la actividad catalasa-peroxidasa para detoxificar los radicales antibacterianos del hospedero y la reducción en la conversión de la prodroga a la forma activa de la H; proceso que normalmente podría matar a la bacteria (Morlock, 2003). Por otro lado, se han identificado tres grupos genéticos del complejo *M. tuberculosis* basados en dos polimorfismos que ocurren con alta frecuencia en la posición L463 de KatG y T95 de GyrA (subunidad A de la DNA girasa) (Sreevatsan, 1997) (ver figura 3). Sin embargo, las variaciones presentes en KatG L463 corresponden a un polimorfismo natural y no están relacionadas con resistencia a H, por lo cual no se consideran clínicamente importantes.

De igual manera, diferentes estudios han reportado mutaciones silentes relacionadas con las siguientes posiciones aminoacídicas: A550 (GCC→GCT) (Choi, 2010), A312 (GCG→GCA), I335 (ATC→ATA) (Zenteno-Cuevas, 2009), L327 (AAA→AAG) y V47 (GTA→GTC) (Yuan, 2012). Las mutaciones reportadas en la enzima KatG se observan en la figura 4.

Figura No. 3. Grupos genéticos del complejo *M. tuberculosis* con base en KatGL463 y GyrA T95. La figura muestra los grupos genéticos clasificados teniendo en cuenta los polimorfismos relacionados con KatGL463 y GyrA T95 y las especies del complejo *M.tuberculosis* que los representa (Sreevatsan, 1997).

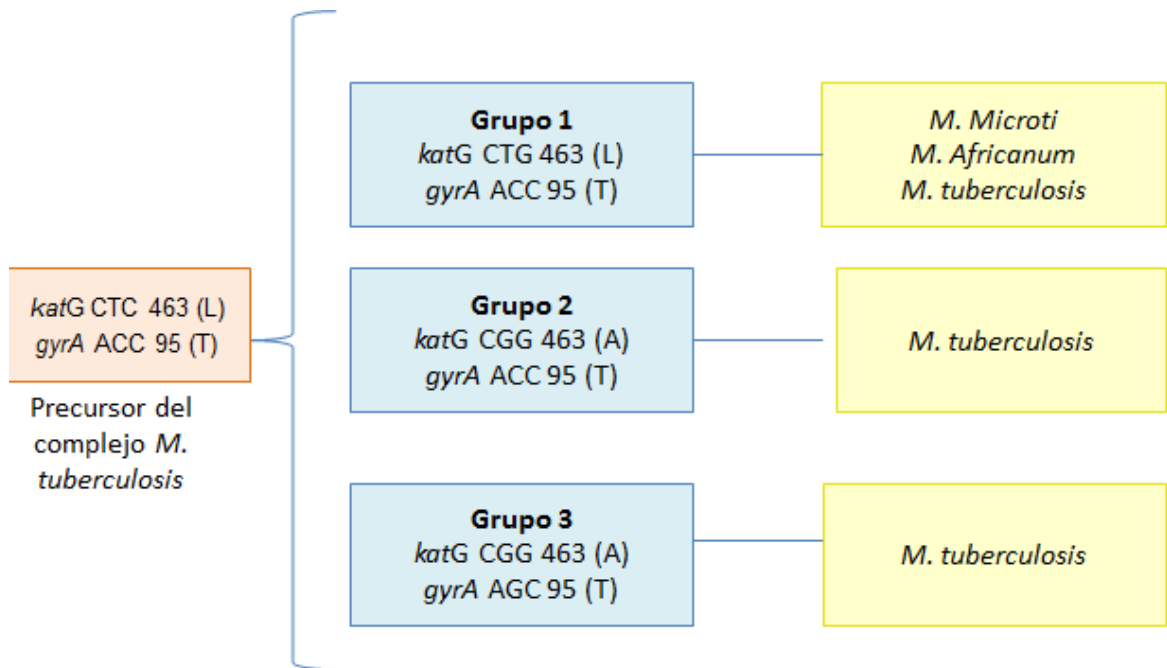
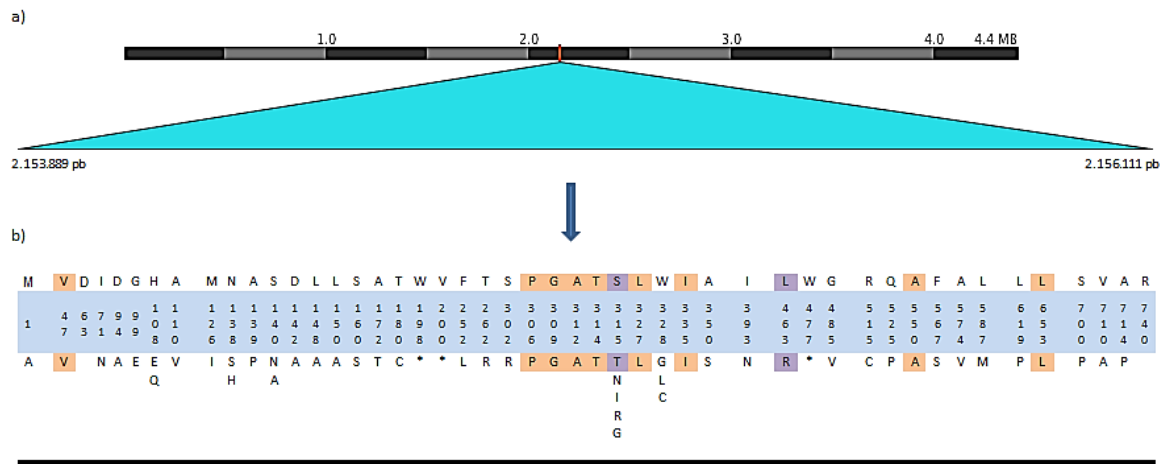


Figura No. 4. Representación esquemática de las mutaciones de la enzima KatG presentes en aislamientos resistentes a H en *M. tuberculosis*. a) ubicación del gen *katG* en el genoma de *M. tuberculosis*. b) Mutaciones frecuentemente reportadas en el gen *katG*. Los datos fueron recopilados de estudios reportados previamente. Se utilizó la nomenclatura de una letra para los aminoácidos. En la parte superior se muestran los aminoácidos en la enzima silvestre y en la parte inferior las mutaciones reportadas por varios autores (Ramaswamy, 1998; Bostanabad, 2011; Sekiguchi, 2007) En color naranja se muestran las mutaciones silentes y en color morado los sitios polimórficos más frecuentemente reportados. A: alanina, C:cisteína, D: aspártico, E:ácido glutámico, F: fenilalanina, G: glicina, H:histidina, I:isoleucina, L:leucicina, M:metionina, N:asparagina, P:prolina, Q:glutamina, R:arginina, S:serina, T:treonina, W:triptófano, V: valina, *:codón de parada, pb: pares de bases.



4.2.2 Gen *inhA*. El gen *inhA* de *M.tuberculosis* tiene un tamaño de 810 nt y se encuentra ubicado en la posición 1.674.202-1.675.011 (+) del genoma del microorganismo; codifica para la enzima InhA compuesta de 269 aminoácidos, la cual es reconocida como el blanco de acción del antibiótico H. El locus *inhA* está compuesto por dos ORFs llamados *mabA* (codifica para una 3-cetoacil-acil reductasa) e *inhA* (codifica para una 3-enoil-acil reductasa) los cuales participan

en la síntesis de ácidos micólicos en *M. tuberculosis*, ambos genes están separados por una región no codificante de 21 nt que no tiene un promotor identificable (ver figura 5). Los sitios de mutación relacionados con resistencia al antibiótico se han encontrado en dos regiones:

4.2.2.1 En la región codificante para *InhA* (ORF): las mutaciones identificadas en ésta zona provocan cambios en aminoácidos ubicados en el sitio de unión de la enzima a NADH; esto se relaciona con resistencia al antibiótico por una baja afinidad también por el adducto H-NADH (Basso, 1998).

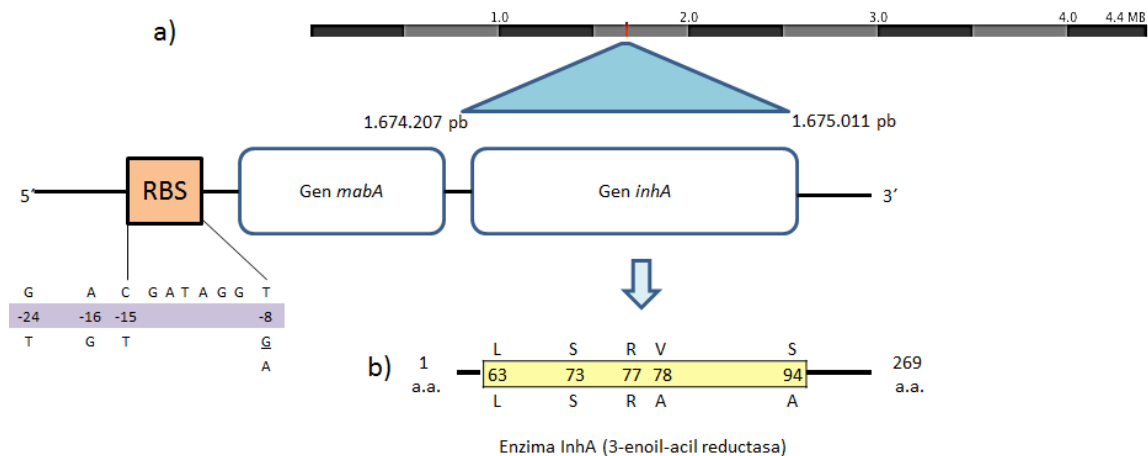
4.2.2.2 Región reguladora de *inhA*: se encuentra ubicada corriente arriba del gen *mabA*, cerca del sitio de unión del ribosoma (RBS). Las mutaciones ubicadas en esta región aumentan la expresión de la enzima *InhA*, elevando los niveles del blanco del fármaco y produciendo resistencia a H por un mecanismo de titulación (Cardoso, 2004).

Con relación a los niveles de resistencia a H que confieren los cambios mutacionales en este gen, estudios de diferentes lugares del mundo coinciden en que se relacionan con moderados niveles de resistencia a H; esto contrasta con la alta resistencia al fármaco observada por mutaciones del gen *katG*. Esta situación se explica por el hecho de que *InhA* es una enzima esencial para el microorganismo y por lo tanto, sólo puede soportar una cierta cantidad de cambios en los aminoácidos sin alterar su función enzimática; por otra parte, *KatG* es una enzima no esencial y su pérdida impide de forma eficiente la activación de H (Iglesia, 2006).

Entre de las mutaciones reportadas en estas regiones se encuentran las sustituciones relacionadas con S94A, I16T, I21V, I47T E195P en *inhA* que confiere resistencia a H y etambutol (Eto), debido a que ambos antibióticos comparten el blanco de acción (Ramaswamy, 1998), además, las mutaciones silentes en

relacionadas con las posiciones L44, G205, L63, E31, S73, R77 (Musser , 1996; Therese, 2012) de la enzima InhA; con respecto a la región reguladora de *inhA*, se han informado mutaciones desde la posición -8 a la -34 (Laurenzo, 2011; Yuan, 2012; Bolotin, 2009).

Figura No. 5. Representación esquemática de las mutaciones relacionadas con el gen *inhA* en aislamientos de *M. tuberculosis* resistentes a H. a) Ubicación del locus *inhA* y el RBS en la región reguladora del gen *inhA*; secuencia de nucleótidos del RBS. b) Representación de la enzima InhA y las mutaciones de aminoácidos frecuentemente reportadas en la literatura; se utilizó la nomenclatura de una sola letra para designar los aminoácidos. En ambos casos se muestran las secuencias de la cepa silvestre en la parte superior y las mutaciones encontradas en la parte inferior. La designación de nucleótidos es la siguiente: G: guanina, A: adenina, T: timina, C: citosina. La nomenclatura de aminoácidos es: A: alanina, I: isoleucina, T: treonina, V: valina, L: leucina, S: serina. pb: pares de bases, a.a.:aminoácido.

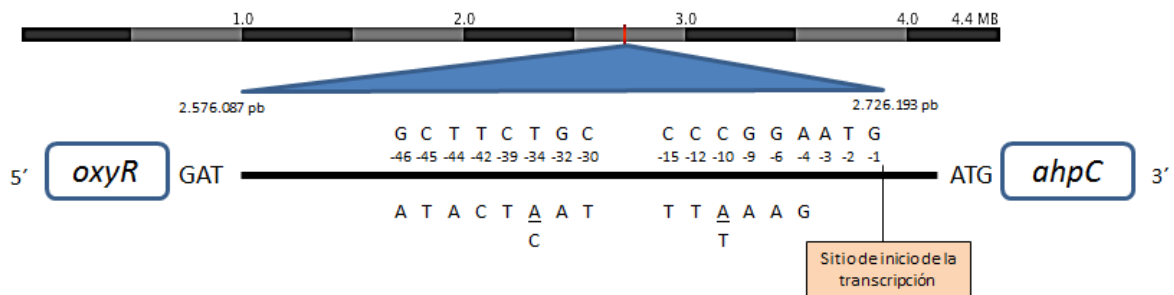


4.2.3 Región intergénica *oxyR- ahpC*. El regulón OxyR es una vía reguladora del estrés oxidativo que se activa en respuesta a los cambios ambientales como por

ejemplo en presencia de peróxido de hidrógeno. En la familia *Enterobacteriaceae* y otros microorganismos, OxyR es una proteína reguladora que funciona como sensor del estrés oxidativo y como activador de la transcripción de otros genes que participan en la detoxificación en los microorganismos; de esta manera, OxyR controla la expresión de los genes que codifican para enzimas como la catalasa hidroxiperoxidasa I y la alquil hidroxiperoxidasa (*katG* y *ahpC*, respectivamente). En *M. tuberculosis*, el gen homólogo *oxyR* se encuentra corriente arriba del gen *ahpC* separado por una región intergénica de 105 pb; *oxyR* ha tenido numerosas mutaciones y deleciones en el marco de lectura lo que hizo que se inactivara naturalmente y por lo tanto, se haya convertido en un pseudogen, hecho que justifica que *M. tuberculosis* tenga una disfunción en la capacidad de respuesta a la presencia de peróxido, situación que algunos autores explican, es la principal causa de la sensibilidad a H observada en el microorganismo (Zhang, 1996). Debido a que la activación de H involucra la producción de intermediarios oxígenos reactivos, es comprensible que AhpC contrarreste sus efectos detoxificando el antibiótico activo. En ese sentido, actualmente se conoce que en la región intergénica *oxyR-ahpC* (2.576.087-2.726.193 pb (+)) se encuentra el promotor de *ahpC* (ver figura 6) y que las mutaciones encontradas en esta región aumentan la expresión de AhpC con el fin de resistir los efectos tóxicos que causaría el antibiótico activo o aumentar la viabilidad de los aislamientos mutantes en *katG*, este último reconocido como el principal sitio de mutación que confiere resistencia a H (Sreevatsan, 1997; Sherman, 1996).

Con respecto a las mutaciones, se han reportado varias en la región intergénica *oxyR-ahpC*; además, se ha demostrado mediante inmunoblott que las mutaciones en las posiciones -6, -9, -10, -12, -30 de la región, aumentan la producción de enzima AhpC y que las mutaciones G(-48)A, G(-51)A, C(-54)T, G(-74)A y C(-81)T, a pesar de que son halladas con poca frecuencia, siempre están acompañadas con mutaciones en *katG* y pérdida de la actividad catalasa peroxidasa.

Figura No. 6. Representación esquemática de las mutaciones reportadas en la región intergénica *oxyR-ahpC* en aislamientos resistentes a H de *M.tuberculosis*. La numeración de los nucleótidos intergénicos está basada en la posición del sitio de inicio del mRNA descrito previamente (Srveevatsan, 1997). La designación de nucleótidos es la siguiente: G: guanina, A: adenina, T: timina, C: citosina. En las secuencias de nucleótidos, se observa en la parte superior la de una cepa silvestre y en la parte inferior los cambios más frecuentemente reportados en la literatura.



4.3 RESISTENCIA A LOS FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS Y FITNESS BACTERIANO

Si bien es cierto que el éxito en el control de los aislamientos causantes de TB-MDR está ligado a la efectividad de los Programas para el Control de la Tuberculosis y la adherencia del paciente al tratamiento, estudios recientes sugieren que existen factores propios del microorganismo que también son importantes, uno de estos es el *fitness* de los aislamientos de *M. tuberculosis* resistentes a los fármacos. El *fitness* bacteriano corresponde a un estado fisiológico óptimo del microorganismo y el tratamiento antimicrobacteriano tiene un costo adverso en la fisiología de la bacteria mutante, traducida en una velocidad de crecimiento reducida comparada con las bacterias salvajes. Mutaciones como *rpoβ* S531L o *katGS*315T tienen el más bajo o ningún costo en el *fitness* de los

aislamientos clínicos de *M. tuberculosis* comparadas con otras mutaciones analizadas en diversos estudios. Las mutaciones localizadas en estas posiciones no interfieren directamente con la actividad de las enzimas que codifican o pueden ser compensadas por otras mutaciones que favorecen la capacidad de crecimiento del microorganismo sin pérdida de la resistencia (Billington, 1999; Gagneux, 2006; Lee, 2012). En este sentido, los aislamientos clínicos de *M. tuberculosis* con mutaciones que impliquen bajo o ningún costo para la fisiología de la bacteria, son más propensas a diseminarse y convertirse en prevalentes en la población humana.

5. DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA DE LAS MUTACIONES RELACIONADAS CON TUBERCULOSIS MULTIFÁRMACO RESISTENTES

Se ha observado diferencias en los tipos y frecuencias de mutación de los genes relacionados con resistencia a los fármacos en *M. tuberculosis*, según las diversas regiones geográficas. Las tablas 5 y 6 presentan los resultados de los estudios realizados en Colombia y algunos en América Latina.

Tabla No. 5. Tipo y frecuencia de mutaciones reportadas en aislamientos clínicos Colombianos.

| Autor | Lugar | Aislamientos resistentes a los fármacos | | Período | Blancos | Frecuencia de mutaciones (%) | | | | |
|--------------|---------------------|---|-----|-----------|---|---|-----------------------------|-----------------|----------------------------|------------------|
| | | R | H | | | <i>rpoβ</i> | <i>katG</i> | <i>inhA</i> ORF | <i>inhA</i> REG | <i>oxyR-ahpC</i> |
| Nieto (2012) | Valle del Cauca | 10 | 10 | 2001-2009 | Mutaciones detectadas por GenoType MTBDRplus (Hain LifeScience) | S531L(70%) | S315T1 (80%) | NR | NR | NR |
| Ferro (2013) | Valle del Cauca | 119 | 125 | 2001-2011 | Mutaciones detectadas por GenoType MTBDRplus (Hain LifeScience) | S531L(64%) H526Y(9%) H526V(4%) D516V(8%) | S315T1 (88%) S315T2(10%) | NR | C(-15)T (5%) T(-8)C(2%) | NR |
| Gómez (2010) | Medellín, Antioquia | 30 | 0 | 1997-2006 | <i>rpoB</i> | S531L(52%) S531W(2%) H526Y (5%) H526D(5%) H526N(2%) S522T(5%) S522F(5%) D516V(9%) D516Y(3%) L511M(3%) S428R(8%) | NR | NR | NR | NR |

| Autor | Lugar | Aislamientos resistentes a los fármacos | | Período | Blancos | Frecuencia de mutaciones (%) | | | | |
|---------------|--------|---|---|---------------|-------------|------------------------------|-------------|-----------------|-----------------|------------------|
| | | R | H | | | <i>rpoβ</i> | <i>katG</i> | <i>inhA</i> ORF | <i>inhA</i> REG | <i>oxyR-ahpC</i> |
| Porras (2005) | Bogotá | 20 | 0 | Indeterminado | <i>rpoB</i> | S531T H526T H526D | NR | NR | NR | NR |

NR: no realizado, SM: sin mutación.

Tabla No. 6. Tipo y frecuencia de las mutaciones reportadas en aislamientos clínicos de países de América Latina y Brasil.

| Autor | País | Aislamientos resistentes a los fármacos | | Período | Blancos | Mutaciones encontradas (Frecuencia) | | | | |
|--------------|-----------|---|-----|-----------|---|--|---|------------------------|------------------------|---|
| | | R | H | | | <i>rpoβ</i> | <i>katG</i> | <i>inhA</i> ORF | <i>inhA</i> REG | <i>oxyR-ahpC</i> |
| Dalla(2009) | Perú | 0 | 34 | 2003-2004 | <i>katG</i> <i>inhA</i> ORF <i>inhA</i> REG <i>oxyR-ahpC</i> | NR | S315T(62%) S315N(15%) SM23% | S94R(3%) SM(97%) | C(-15)T(12%) SM 88% | C(-10)T(3%) C(-10)A(8,8%) C(-15)T(3%) SM 85,2% |
| | Argentina | 0 | 14 | | | NR | S315T(71%) SM 29% | S93A(7%) SM (93%) | C(-15)T(7%) SM 93% | C(-15)T(7%) C(-10)T(7%) SM 86% |
| | Brasil | 0 | 176 | | | NR | S315T (74%) S315N(3,5%) S315I(1,8%) G258(0,6%) W300R(0,6) G299S(0,6%) SM 18,9% | G82R(0,6%) SM 99,4% | C(-15)T(9%) SM 91% | C(-39)T(1,7%) C(-15)T(0,6%) G(-6)A(1,1%) I20I(0,6%) C(-30)T(0,6%) G(-32)A(0,6%) G(-48)A(0,6%) SM 94,2% |
| Romay(2012) | Venezuela | 0 | 17 | 2008-2011 | Codón 315 de <i>katG</i> | NR | S315T(88%) SM 12% | NR | NR | NR |
| Araya (2011) | Chile | 25 | 26 | Sin dato | <i>rpoB</i> <i>katG</i> <i>inhA</i> REG | S531W(32%) S531L(28%) H526Y(20%) D516V(16%) SM (12%) | S315T(73%) D381Y(4%) T344P(4%) A463L(4%) Delección 450 (4%) Delección 485(4%) SM 7% | C59T(8%) SM 92% | NR | NR |

| Autor | País | Aislamientos resistentes a los fármacos | | Período | Blancos | Mutaciones encontradas (Frecuencia) | | | | |
|-------------------------|-----------|---|----|-----------|---|--|---|---|---------------------------------------|---|
| | | R | H | | | <i>rpoβ</i> | <i>katG</i> | <i>inhAORF</i> | <i>inhAREG</i> | <i>oxyR-ahpC</i> |
| Imperiale (2011) | Argentina | 42 | 62 | Sin dato | Mutaciones detectadas por GenoType MTBDRplus (Hain LifeScience) | S531L (27%) D216V (19%) S531W (5%) D526Y (5%) S522L (2%) SM 2% | S315T (60%) SM (40%) | NR | C(-15)T(26%) SM 74% | NR |
| Bolado-Martínez, (2012) | México | 8 | 13 | 2006-2009 | <i>rpoB</i> <i>katG</i> <i>inhA</i> REG <i>oxyR-ahpC</i> | S531L (50%) H526Y(25%) SM 25% | S315T (23%) S315R(8%) SM 69% | NR | C(-15)T (38%) SM 62% | G(-74)A (8%) Inserciones (8%) +A(-17) + CCA(de-12 a -14) SM 84% |
| Silva (2003) | Brasil | 0 | 69 | 1996-1999 | <i>katG</i> <i>inhA</i> REG <i>oxyR-ahpC</i> | NR | S315T(70%) S315N(6%) S315I(1%) SM 23% | S94A (1%) SM 99% | NR | G(-6)A (6%) C(-30)T (3%) T(-40)C (3%) F10I(3%) G(-9)A (1%) C(-39)I (1%) C(-15)T(1%) C(-39)T (1%) SM 81% |
| Zenteno-Cuevas (2009) | México | 15 | 17 | 2007 | <i>rpoB</i> <i>katG</i> | S531L(24%) H526D(14%) S531W(9%) S510K(9%) S522(5%) L521P(5%) Q517L(5%) L524S(5%) D516V(5%) D516Y(5%) D528P(5%) S509Q(5%) SM 4% | S315T(20%) D311E(8%) A312R(4%) I335I(4%) S331C (4%) W328C(4%) G316G(4%) A312A(4%) E318V(4%) SM 44% | NR | NR | NR |
| Cardoso (2004) | Brasil | 0 | 97 | 1997-2001 | <i>katG</i> <i>inhA</i> ORF <i>inhA</i> REG <i>oxyR-ahpC</i> | NR | S316T(50%) S315N(7%) K200E(2%) D419Y(2%) R463L(2%) Otras (24%) SM 13% | I21V (1%) I21T(4%) L44L(1%) SM 94% | C(-15)T(23%) G(-17)T(2%) SM 76% | G(-19)A (2%) C(-39)T(4%) C(-10T)(1%) C(-12)T(1%) C(-15)T(1%) G(-48)A(1%) I(-30)I(1%) SM 89% |
| Chia (2012) | Panamá | 67 | 67 | 2002-2011 | <i>rpoB</i> <i>katG</i> <i>oxyR-ahpC</i> | S531L(80%) H526D/Y (13%) D516F/V(5,5%) SM 1,5% | S315G(1,5%) S315T(69%) SM 29,5 | NR | C(-15)T(19%) SM 81% | NR |

NR: no realizado, SM: sin mutación, REG: región reguladora de *inhA*.

6. ESTRATEGIA: TRATAMIENTO ACORTADO DIRECTAMENTE SUPERVISADO

Los antibióticos para tratar la TB tienen efectos adversos, situación que reduce la adherencia de los pacientes al tratamiento y por lo tanto, disminuyen la posibilidad de que éste sea exitoso. En algunos casos, los pacientes abandonan el tratamiento generando las siguientes consecuencias: primero, el paciente tendrá poca oportunidad de curarse si el tratamiento no es el adecuado, segundo el paciente permanecerá infeccioso y podrá transmitir la enfermedad a otras personas vulnerables y tercero, lo más importante, el paciente desarrollará TB resistente a los fármacos, restringiendo los antibióticos adecuados para su curación. Desde los inicios de la quimioterapia se identificaron estas dificultades y se relacionaron con las siguientes razones: primero, los efectos colaterales indeseables de los medicamentos son comunes y segundo, los pacientes bajo tratamiento experimentan una rápida mejoría de sus síntomas debido a la eficacia de los antibióticos y por lo tanto, desconocen la importancia de continuar tomando la medicación hasta completar el esquema.

Por lo anterior, se hizo necesario que durante el tratamiento de la TB, principalmente la pulmonar, se instauraran medidas que permitieran la terminación del esquema de tratamiento con el fin de cortar la cadena de transmisión de la TB y favorecer la salud pública; de esta manera, a principios de los años noventa la OMS promulgó una estrategia conocida actualmente con el nombre de TAES; esta estrategia se ha extendido y es obligatoria en la mayor parte del mundo y consiste, entre otros componentes, en que los pacientes deben recibir los medicamentos antituberculosos, en cualquier sitio (centros de salud, lugar de trabajo o casa) bajo la observación de una persona que asegure su ingesta (OMS, 2002). El éxito de esta estrategia es altamente reconocido y en la actualidad se asegura que la mejor intervención para la prevención de casos de TB-FR es la aplicación de TAES de alta calidad con todos sus componentes.

7. MÉTODOS DE IDENTIFICACIÓN DE RESISTENCIA EN *M. tuberculosis*

A continuación se describirán los métodos de detección fenotípica y genotípica de la resistencia en *M. tuberculosis*.

7.1 MÉTODOS FENOTÍPICOS

En general, estos métodos necesitan el crecimiento del microorganismo por lo que la generación de resultados es tardía, además son métodos laboriosos y se necesita mucha experiencia debido a que el crecimiento de *M. tuberculosis* en los medios de cultivo no es uniforme.

7.1.1 Método de las proporciones. Determina el número de bacilos de *M. tuberculosis* resistentes a un fármaco en una población de microorganismos, mediante la comparación (proporción) entre el número de bacilos que crecen en medio sólido con antibiótico y el número de bacilos que crece en medio sin antibiótico. Este método es considerado de referencia para las pruebas de susceptibilidad en *M. tuberculosis* debido a la alta reproducibilidad, elevada correlación clínica y bajo costo. Sin embargo, tiene como desventaja la demora de los resultados: 60 a 90 días a partir de aislamientos primarios (Ugarte-Gil, 2008).

7.1.2 MGIT (tubo indicador de crecimiento bacteriano). Este método se basa en la utilización de tubos con caldo middlebrook 7H9 que contienen el antibiótico en suspensión y un sistema de detección de crecimiento mediante un compuesto fluorescente contenido en los tubos, en los cuales se inocula el microorganismo. La lectura de la prueba puede ser automatizada o manual, lo cual la convierte en una alternativa para países en desarrollo; además, la generación de resultados se hace en menos tiempo y aun menor costo que por el método de las proporciones. La desventaja de este medio es que requiere una mayor manipulación, ya que se le debe añadir los antibióticos y otros nutrientes para luego inocular la bacteria

(Siddiqui, 2006). La metodología automatizada se realiza en el equipo BACTEC MGIT 960 de la casa comercial Becton Dickinson.

Actualmente los métodos de proporciones múltiples y BACTEC MGIT960 son considerados como “Pruebas de oro o *Gold Standard*” para identificar la susceptibilidad de *M. tuberculosis* a los antibióticos de primera y segunda línea (Said, 2012). Sin embargo, A. van Deun *et al*, encontraron que mutaciones que confieren bajos niveles de resistencia a R, pueden no ser detectadas por estas metodologías pero no dejan de ser clínicamente relevantes debido a que bajo tratamiento antibiótico, estos aislamientos pueden ser seleccionados y causar fracasos o recaídas de TB (Van Deun, 2009).

7.1.3 Método de MTT (Metil Tiazol Tetrazolium). Este ensayo se basa en la reducción del bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-ilo)-2,5-difeniltetrazol (MTT), realizada por las células metabólicamente activas, en un compuesto coloreado de color azul (formazán), permitiendo determinar la actividad metabólica bacteriana. Las micobacterias sensibles a los fármacos y las no viables no producirán el viraje del indicador. Las ventajas de esta técnica son, por lo tanto, permitir la lectura visual de la reacción, lo que facilita la determinación de la concentración del antibiótico a la cual se inhibe el crecimiento bacteriano, es fácil de efectuar y proporciona resultados rápidos y consistentes. La sensibilidad de este método comparada con la del método de las proporciones se ha reportado en 90% para R y 100% para H; además, la especificidad del MTT se ha calculado en 100% para ambos casos (Ferrari, 2010).

7.1.4 Método MODS (*Microscopic Observation Drug Susceptibility*). Se basa en el principio que el *M. tuberculosis* crece más rápido en medios líquidos en comparación con medios sólidos. La muestra decontaminada se siembra en caldo Middlebrook 7H9 con el antibiótico y la valoración del crecimiento se hace utilizando microscopio de luz invertida, en el que se observa la morfología

característica del crecimiento de *M.tuberculosis* en medio líquido en forma de cordones, antes que sea visible macroscópicamente. Las ventajas de este método son su bajo costo y su rapidez para detectar micobacterias resistentes (7 días) y sus desventajas son la necesidad de contar con un microscopio invertido y el entrenamiento que hay que tener para reconocer la formación de cordones (Ugarte-gil, 2008).

7.1.5 Método Griess. Este método utiliza la determinación de la actividad de la enzima nitrato reductasa de la bacteria que en cultivos de crecimiento activo de *M. tuberculosis* reduce el nitrato a nitrito y que se puede evidenciar por la formación de un color púrpura con el reactivo de Griess. Este cambio de color permite la detección temprana del crecimiento de *M. tuberculosis* al comparar los tubos controles sin fármacos con tubos que contienen fármacos antituberculosos. Los organismos sensibles crecerán y de esta manera, desarrollarán un cambio de color en el medio sin fármaco, pero no crecerán en el medio con fármacos y por lo tanto, no producirán un cambio de color. Los aislamientos resistentes crecerán y cambiarán de color en tubos “control” sin fármacos y en tubos que contienen fármacos (Ugarte-gil, 2008).

7.2 MÉTODOS GENOTÍPICOS

El conocimiento de las bases moleculares de la resistencia en *M. tuberculosis* y el avance en la biología molecular, han permitido la estandarización de métodos genotípicos para la detección de la resistencia a los fármacos. En general, se caracterizan por la detección rápida de la resistencia (3 a 6 h) y la utilización de la Reacción en Cadena de la Polimerasa (RCP) para amplificación de ADN.

7.2.1 RCP-SSCP (RCP-polimorfismo conformacional de cadena simple). Se fundamenta en la propiedad del ADN de cadena simple en doblarse y formar una estructura terciaria cuya forma depende de su secuencia de nucleótidos. En

resumen, se amplifica la región de interés del ADN mediante RCP, las cadenas amplificadas se separan y se doblan adoptando una conformación característica, que las hace diferir en su movilidad electroforética. Con esta técnica se han detectado mutaciones en los genes *rpoβ*, *ahpC*, *embB*, *katG*, *inhA*, and *pncA*, entre otros (Tahmasebi, 2012; Grutzmacher, 2012).

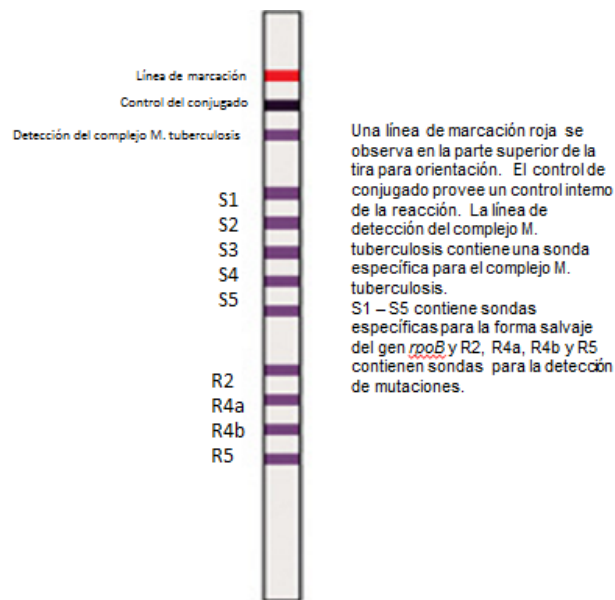
7.2.2 RCP-HDF (RCP-formación de heterodúplex). En esta metodología, se obtiene un ADN complementario híbrido entre el ADN amplificado de la cepa en estudio y el ADN de una cepa control susceptible; si la cepa en estudio es resistente, la mutación produce un heterodúplex que tiene una movilidad en el gel de electroforesis diferente al homodúplex que no tiene mutación. Cordova J. *et al* utilizaron este método para la detección de aislamientos resistente a R (Cordova, 2010).

7.2.3 Hibridación en fase sólida. En la actualidad se encuentran disponibles dos estuches de hibridación en fase sólida. Estos métodos han sido recientemente aprobados por la OMS como una herramienta para el diagnóstico de TB-MDR. Los ensayos están basados en la detección de una serie de mutaciones en algunos genes asociados con resistente a R e H; sin embargo, no son capaces de detectar todas las mutaciones que confieren resistencia a estos antibióticos y no detectan resistencia a otros fármacos de primera o segunda línea.

7.2.3.1 INNOLipa_Rif.TB (innogenetics NV, Bélgica). Es un ensayo que utiliza la amplificación del ADN por RCP multiplex y la hibridación reversa para identificar el complejo *M. tuberculosis* y mutaciones en el gen *rpoβ* en microorganismos obtenidos a partir de cultivos. El estuche de INNOLipa_Rif.TB contiene diez sondas de oligonucleótidos adheridas a una tira de nitrocelulosa: una específica para detectar el complejo *M. tuberculosis*, 5 sondas que se superponen para detectar perfiles genéticos susceptibles en el gen *rpoβ*(que cubren desde el codón 509 al codón 534) y cuatro sondas para detectar mutaciones específicas (D516V,

H526Y, H526D y S531L) asociadas con resistencia a R (ver figura 7) (INNOGENETICS, 2006). La mayoría de los estudios le dan una sensibilidad de más del 95% y casi todos le dan una especificidad del 100%. Sin embargo, los resultados son menos exactos cuando la prueba se realiza directamente en muestras clínicas (Ling, 2008).

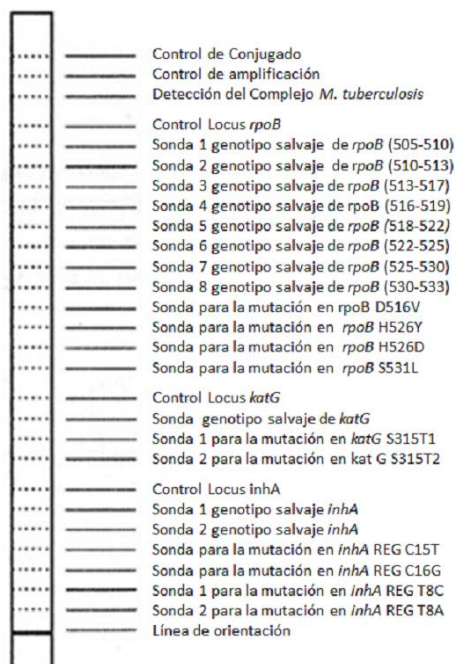
Figura No. 7. Posiciones de las sondas de oligonucleóticos en las tiras de INNO-LiPA Rif. TB (Innogenetics, 2006)



7.2.3.2 GenoType® MTDRplus. La prueba Geno Type MTBDR plus (Hain Lifscience, Nehren, Germany) es un método comercial que combina la detección del complejo *M. tuberculosis* con la predicción de la resistencia a R e H en *rpoB* y *katG*. Geno Type MTBDR plus, en su segunda versión, además detecta mutaciones en el gen *inhA*. En el ensayo, una RCP multiplex continúa con la hibridación de los amplicones de ADN en una membrana que contiene las sondas. Las mutaciones detectadas en *rpoB* son D516V, H526Y, H526D y S531L; además, ocho sondas con el genotipo salvaje desde los codones 505 a 533 también están presentes. Para la resistencia a H, en el gen *katG* se detectan la mutación

S315Ty en la región promotora de *inhA* las mutaciones C-15T, A-16G, T-8C y T-8A (ver figura 8). Esta metodología ha sido validada para el uso directo en muestras pulmonares baciloscopia positiva, al igual que en aislamientos de *M. tuberculosis* crecidos en medio sólido o líquido (Hain Life Science, 2011)

Figura No. 8. Tira GenoType® MTDR*plus* plus mostrando las sondas utilizadas (Hain LifeScience, 2011)



En Junio de 2008, la OMS aprobó el uso de métodos de hibridación en fase sólida para la detección de TB-MDR (WHO, 2008), a partir de este momento, el GenoType® MTDR*plus* ha sido utilizado como prueba de rutina en varios países; sin embargo, la OMS recomienda que antes de implementarlo para el tratamiento y el control de la TB, validar el desempeño de la prueba en relación con los genotipos circulantes de *M. tuberculosis* resistentes en cada región. En un trabajo de meta-análisis publicado recientemente se informó una sensibilidad de 96,8% y una especificidad de 96,4%% de la prueba para determinar la resistencia a R

cuando es realizada directamente de la muestra y una sensibilidad de 95,5% y especificidad de 98% cuando se realiza a partir de cultivo (Arentz, 2013). Sin embargo, otros autores encontraron que para evaluar la resistencia a H, la prueba tiene un comportamiento diferente, con una alta especificidad (99.5%) pero una baja y más variable sensibilidad (84.3%). Esto se explica porque existen diferentes sitios de mutación en la micobacteria que confieren resistencia a esta droga. Por esta razón, hasta que los métodos de detección molecular se desarrollen al punto que incorporen múltiples sitios de mutación que confieran resistencia a los fármacos, deben ser utilizados como referencia los métodos de diagnóstico fenotípicos como los cultivos convencionales de micobacterias. (Ling, 2008).

La desventaja de las metodologías que utilizan sondas para la detección de susceptibilidad por valoración de secuencias silvestres en el genoma del microorganismo, radica en que aquellas sondas que detectan la presencia de genotipo silvestre, no hibridizan con secuencias de nucleótidos con mutaciones silentes en el genoma de *M. tuberculosis*, generando mala interpretación de los resultados (falsos positivos) y la consecuente clasificación de la cepa como resistente a los fármacos. Esta observación ha sido reportada con anterioridad por otros autores (Alonso, 2011).

7.2.4 Xpert MTB/RIF. Las anteriores pruebas son complejas de desarrollar y requieren personal entrenado para su montaje haciendo difícil su descentralización de los laboratorios de referencia en los países del tercer mundo. Cepheid ha producido en conjunto con la Fundación para la Producción de Nuevos Diagnósticos (FIND) una prueba conocida con el nombre de Xpert MTB/RIF que utiliza la muestra del paciente para la detección de *M. tuberculosis* y la resistencia a R, debido a que es considerada como un marcador para la detección de aislamientos TB-MDR. Este sistema contiene una plataforma totalmente integrada y automatizada que combina en su interior la preparación de la muestra con amplificación por RCP en tiempo real y la detección del microorganismo y su perfil

de susceptibilidad. Además, el sistema está diseñado para purificar, concentrar, detectar e identificar las secuencias de ácidos nucleicos blancos, entregando resultados en menos de 2 h a partir de muestras sin tratamiento previo. Debido a que el mismo sistema contiene todos los aditamentos, no es necesaria una cabina de bioseguridad y el entrenamiento técnico es mínimo. Utilizando datos recientes, se ha podido estimar que Xpert MTB/Rif tiene una sensibilidad de 94% y una especificidad de 98% (Arentz, 2013). Debido a las anteriores ventajas, la OMS avaló el uso de este sistema en diciembre de 2010 (WHO, 2011).

7.2.5 Secuenciación de ADN. La secuenciación del ADN amplificado mediante RCP es actualmente considerada la Prueba de Oro para la determinación molecular de la susceptibilidad a los fármacos en *M. tuberculosis* (Telenti, 1997). Su aplicación abarca la caracterización de genes involucrados en la susceptibilidad a los fármacos de primera línea hasta los de segunda línea. Esta metodología tiene las ventajas de ser más rápida, más versátil y exacta que las pruebas convencionales, además permite la detección de mutaciones nuevas o previamente reportadas en la literatura; sin embargo, su valor diagnóstico dependerá de los sitios secuenciados para determinar la resistencia a los fármacos (Ugarte-Gil, 2008).

8. EPIDEMIOLOGÍA DE LA TUBERCULOSIS Y LA TUBERCULOSIS FARMACORRESISTENTE

8.1 A NIVEL MUNDIAL

En el 2012, se esperaron en todo el mundo 8.6 millones de casos incidentes de TB (rangos entre 8.3 a 9.0 millones), sin embargo, 6.1 millones fueron diagnosticados y notificados a los programas para el control de la TB nacionales. La mayoría de los casos estimados para el 2012 ocurrieron en Asia (55%) y África (27%), un porcentaje menor de casos ocurrió en la Región Oriental del Mediterráneo (8%), la Región Europea (4%) y la Región de las Américas (3%). La prevalencia estimada de la enfermedad fue de 12.0 millones (rango entre 11.0 y 13.0 millones) en este período de tiempo. Del total de casos incidentes estimados, 1.1 millones (13%) ocurrieron en personas coinfectadas con el VIH. En este mismo período, 1.3 millones de personas murieron por la enfermedad (incluyendo 320.000 pacientes que estaban coinfectados con VIH). Entre los años 1995 y 2012, 56 millones de personas han sido tratadas exitosamente para la TB en los países que adoptaron la estrategia TAES (WHO, 2013). Sin embargo, con relación al número de casos de TB-MDR y TB-XDR en el 2012, se estimó que del total de casos nuevos de TB ocurridos a nivel mundial, 3,6% fueron TB-MDR, esto corresponde a 450.000 casos de TB-MDR y que del total de casos con TB en retratamiento, el 20% fueron TB-MDR. De igual manera, se estimó que ocurrieron 170.000 muertes por esta misma causa en este periodo de tiempo. Los niveles más altos de presencia de TB-MDR se presentaron en Europa del este y la región central de Asia. En esta misma época, un promedio estimado de 9,6% de casos TB-MDR fueron también TB-XDR; éstos últimos fueron reportados en 92 países (WHO report 2013). Por otro lado, en el 2012, sólo el 5% de los casos nuevos de TB y 9% de los casos previamente tratados fueron analizados con pruebas para detección de multirresistencia a los fármacos a nivel mundial, esto permitió la notificación de 83.714 casos de TB-MDR a la OMS. De los casos notificados con TB-MDR,

77.000 pacientes fueron tratados adecuadamente según los lineamientos indicados para cada caso [WHO report 2013]. En ese sentido, los Programas para el Control de la TB en todo el mundo se ven fortalecidos por el aumento en el uso de las metodologías moleculares, las cuales simplifican la logística y reducen la carga laboral en los laboratorios.

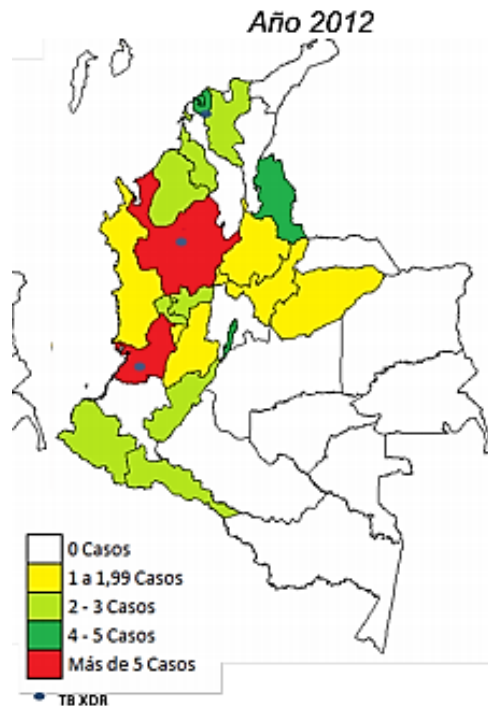
8.2 EN COLOMBIA

Para el año 2012 se reportaron en el País 12.600 casos de TB de todas las formas. Del total de casos reportados anualmente, se estima que se presentaron 110 casos de TB-MDR y 200 casos de otros tipos de resistencia (INS, 2013). Reportes de años anteriores publicados por la Organización Panamericana de la Salud que clasifica a los países de la Región de las Américas según los eventos de TB, se ratifica a Colombia como uno de los doce países catalogados como de alta carga de TB y TB-MDR (OPS,2011).

Con relación a TB-XDR, se debe tener en cuenta que las pruebas de susceptibilidad a varios de los fármacos de segunda línea han sido implementadas paulatinamente en nuestro País y fueron estandarizadas en el año 2010 por el Laboratorio Nacional de Referencia (LNR) del Instituto Nacional de Salud. Como resultado, para el año 2012, a través de la Red Nacional de Laboratorios y el LNR, se confirmaron 32 casos de TB- XDR, situación que indicó la necesidad de incrementar la realización de pruebas de sensibilidad a fármacos de segunda línea(INS,2013).

La figura 9 presenta la distribución de casos de TB-MDR y XDR de acuerdo a los datos obtenidos durante el año 2012 por el sistema de vigilancia implementado por los Programas de Control de TB en cada una de las entidades territoriales del País y los laboratorios que conforman la Red Nacional (INS, 2013).

Figura No. 9. Frecuencia de casos de TB-MDR y XDR en Colombia durante el año 2012 (INS, 2013).

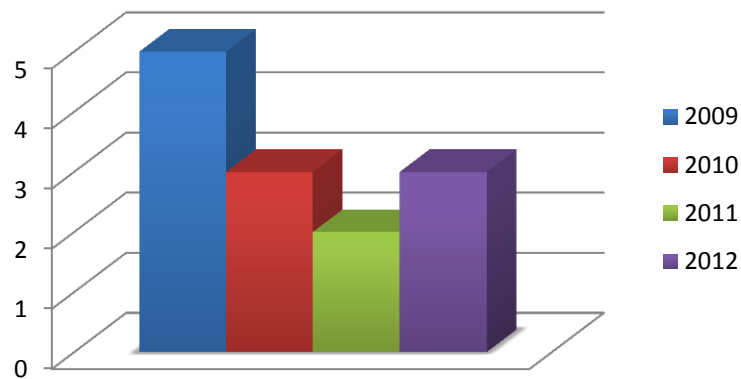


Durante el periodo epidemiológico 1-9 de 2013, se notificaron 147 casos de TB-FR; de éstos, el 90% se ha presentado en casos de TB pulmonar y 60,5% corresponde a casos previamente tratados. La distribución de casos TB-FR de acuerdo al sexo muestra una mayor frecuencia en hombres (64,6 %) que en mujeres con una razón 2:1. No se presentaron casos de TB-MDR en menores de un año, si bien la proporción de casos de TB en niños de 1 a 4 años es del 2,7 % durante de este periodo. Del total de casos de TB-MDR presentados en el País, el 5% falleció (INS, 2013)

8.3 EN SANTANDER

Según reportes del Programa de Control de la Tuberculosis Departamental, en el 2012 se identificaron 561 casos nuevos de TB todas las formas. La figura 10 detalla el número de casos TB-MDR ocurridos entre el periodo 2009 y 2012, los cuales oscilan entre 5 y 2 casos. Por otro lado, durante el periodo epidemiológico 1-9 del año 2013 se identificaron 3 casos de TB-MDR en pacientes con TB pulmonar, de los cuales uno correspondió a un caso nuevo, uno a un fracaso al tratamiento categoría I y uno a un reingreso después de abandono al tratamiento categoría IV.

Figura No. 10. Número de casos TB-MDR reportados en Santander durante los años 2009 a 2012 (Secretaría de Salud de Santander, 2012).



Además, del total de casos TB-MDR en la región durante el 2013, un caso falleció por esta causa (INS, 2013).

9. LINEAMIENTOS Y POLÍTICAS PÚBLICAS PARA EL MANEJO DE LA TUBERCULOSIS FARMACORESISTENTE

Desde la implementación de la Estrategia TAES se reconoció a la TB-FR como uno de los desafíos a enfrentar por los Programas Nacionales de Control de la TB (PNT); en ese sentido, se identificó la necesidad de incluir su manejo programático dentro de las estrategias de control de la enfermedad.

Consciente de esto, la OMS lanzó en el año 2000 la iniciativa *Comité Luz Verde* (WHO, 2012) para permitir que los pacientes con TB-FR recibieran tratamiento adecuado con fármacos de óptima calidad y a precios bajos. En el 2006, la OMS lanzó la *Estrategia Alto a la Tuberculosis* (WHO, 2006) con el fin de alcanzar las metas propuestas en los Objetivos de Desarrollo del Milenio (ODM) relacionadas con la TB, aprovechando el éxito del enfoque TAES e incluyendo dentro de su segundo componente el manejo programático integral de la TB-FR por parte de los PNT. Las metas establecidas en la estrategia incluyen reducir para el 2015 la prevalencia y muertes debido a TB en un 50% respecto al año 1990 y eliminar en el 2050 la TB como un problema de salud pública (definido como menos de 1 caso por 1 millón de habitantes por año). Para alcanzar estas metas, se invitó a todos los países a aumentar las pruebas de susceptibilidad a los medicamentos de primera y segunda línea y a reforzar la capacidad de los laboratorios, incluyendo el uso de las nuevas tecnologías moleculares, para la detección de la resistencia a los fármacos en *M. tuberculosis*.

En abril de 2009, se realizó el Llamado Comunitario para la Acción de la Reunión Ministerial de los Países con altas cargas de TB-MDR y TB-XDR que es conocido como *Llamado a la acción desde Pekín*, en el cual se solicita a los participantes de la reunión a dar un mayor impulso por mejorar el compromiso para el desarrollo de actividades destinadas a enfrentar la TB-MDR y TB-XDR.

En mayo de 2009, en la 62^a Asamblea Mundial de Salud, los ministros de salud firmaron la Resolución Mundial WHA62.15, dirigida a la prevención y control de la TB-MDR y TB-XDR de la siguiente manera (WHO, 2009):

- Implantar el acceso universal al diagnóstico y el tratamiento de la TB-MDR y TB-XDR.
- Mejorar la calidad y cobertura de la Estrategia TAES para lograr una tasa de detección del 70% y una tasa de éxito terapéutico del 85% previniendo así la TB-MDR.
- Aumentar sustancialmente las inversiones de los países y todos los asociados en investigación operacional y en la investigación y el desarrollo de nuevos medios diagnósticos, medicamentos y vacunas para prevenir y tratar la TB, en particular los casos de TB-MDR y TB-XDR.

Colombia ha adoptado planes estratégicos para contribuir con las metas propuestas a nivel mundial para la disminución de casos de TB y TB-FR (MinSalud, 2009). La tabla 7 describe las políticas y lineamientos adoptados en Colombia:

Tabla No. 7. Marco legal y planes estratégicos para la prevención y control de la TB y TB-FR en Colombia (MinSalud 2009).

| Política | Lineamiento |
|--|---|
| Ley 100 de 1993 del Ministerio de Seguridad Social | Garantiza los servicios de salud a la totalidad de la población, optando por una forma más racional de financiación de los servicios. |
| Decreto 272 de 2004 del Ministerio de la Protección Social | Reestructura el INS y se le asignan funciones de nivel nacional para la vigilancia y control de la TB. |

| Política | Lineamiento |
|---|---|
| Circular externa 018 de 2004 del Ministerio de la protección Social | Establece la TB como enfermedad prioritaria de interés en salud pública. |
| Decreto 2323 de 2006 del Ministerio de la Protección Social | Establece las funciones de los LNR, Laboratorios de Salud Pública Departamental y Distrital (LSPD) y de los laboratorios en el nivel municipal. |
| Decreto 3518 de 2006 del Ministerio de la Protección Social | Crea y reglamenta el sistema de Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA) y establece las competencias y procesos para la vigilancia de eventos de interés en salud pública, dentro de los cuales se encuentra la TB. |
| CONPES 91 de 2005 | Establece los planes de trabajo interinstitucional que incluyen acciones conjuntas para reducir la incidencia de la TB en el País con el fin de lograr los ODM. |
| Decreto 3039 de 2007 del Ministerio de la Protección Social | Establece el Plan Nacional de Salud Pública. Para el caso de la TB se incluyen los objetivos, metas y estrategias para su control en concordancia con la estrategia mundial Alto a la Tuberculosis y las metas planteadas en los ODM. |
| Circular 0058 de 2009 del Ministerio de la Protección Social | Establece los lineamientos para el manejo programático de la TB y Lepra en Colombia. Se hacen ajustes al esquema de tratamiento de los casos de TB en el País e indicaciones para realizar cultivo y pruebas de susceptibilidad en los siguientes casos: dos los casos sospechosos de ser resistentes a los fármacos anti TB. s muestras de pacientes con diagnóstico de VIH. ntactos de un caso índice de TB resistente o multirresistente. cientes en tratamiento cuya baciloscopia de control de segundo mes sea positiva. cientes de reingreso por abandono, recaída y |

| Política | Lineamiento |
|---|--|
| <p>Plan Estratégico Colombia libre de TB 2010-2015 del Ministerio de Salud y Protección Social</p> | <p>fracaso.</p> <p>En el objetivo específico 7 contempla alcanzar las siguientes metas:</p> <p>Para el 2015, el 100% de las entidades territoriales, mantendrán la vigilancia epidemiológica de TB-MDR.</p> <p>100% de las entidades territoriales y de las Entidades Prestadoras de Servicios en Salud (EPS) realizarán manejo programático de TB-MDR para el 2015.</p> <p>Fortalecer la capacidad de la red de laboratorios en los departamentos y distritos, para el diagnóstico y control bacteriológico de TB-MDR y TB-XDR por cultivo y pruebas de susceptibilidad de <i>M.tuberculosis</i> a los fármacos antituberculosos.</p> |

10. OBJETIVOS

10.1 OBJETIVO GENERAL

Estudiar las regiones relacionadas con resistencia en los genes *rpoβ*, *katG*, *inhA*, región reguladora de *inhA* e intergénica *oxyR-ahpC*, en aislamientos clínicos de *M. tuberculosis* del Departamento de Santander, Colombia.

10.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar las regiones consenso relacionadas con resistencia en los genes objeto de este estudio, *rpoβ*, *katG*, *inhA*, región reguladora de *inhA* e intergénica *oxyR-ahpC*, en *M. tuberculosis*.
- Implementar un protocolo de secuenciación de las regiones relacionadas con resistencia en los genes *rpoβ*, *katG*, *inhA*, región reguladora de *inhA* e intergénica *oxyR-ahpC* en *M. tuberculosis*.
- Secuenciar las regiones relacionadas con resistencia en los genes *rpoβ*, *katG*, *inhA*, región reguladora de *inhA* e intergénica *oxyR-ahpC* en aislamientos clínicos de *M. tuberculosis* del Departamento de Santander, Colombia.
- Comparar las secuencias obtenidas para las regiones relacionadas con resistencia en los genes *rpoβ*, *katG*, *inhA*, región reguladora de *inhA* e intergénica *oxyR-ahpC* de los aislamientos clínicos, con las secuencias almacenadas en la base datos del GenBank para la cepa de *M. tuberculosis* H37Rv y las secuencias reportadas en la literatura por otros autores.

11. MATERIALES Y MÉTODOS

11.1 ESTANDARIZACIÓN DE LAS PRUEBAS DE RCP

- Iniciadores utilizados en las pruebas de RCP. Los iniciadores utilizados para amplificar las regiones del genoma de *M. tuberculosis* relacionadas con resistencia a R y H se listan en la tabla 12. Se estimó que con estos marcadores seleccionados se pueden identificar en una colección de aislamientos clínicos, el 95% de los microorganismos resistentes a R y del 80-90% de los resistentes a H (Ramaswamy, 1998; Dalla, 2009).

- Condiciones de las pruebas de RCP.

- RCP para los blancos *katG*, *inhA* ORF, *inhA* REG y *oxyR-ahpC*. Con el fin de estandarizar las condiciones de amplificación se tuvieron en cuenta las recomendaciones sugeridas en la guía de uso del estuche de la ADN polimerasa Platinum[®]Taq de marca Invitrogen[™] para un volumen final por reacción de 50 µL. Las condiciones se describen a continuación (ver tabla 8):

- Reactivos. Para realizar este procedimiento fue necesario: DNA polimerasa Taq Platinum[®] invitrogen (contiene amortiguador de CRP 10X sin Mg y MgCl₂ 50 Mm), DNTP 100-KT SIGMA, iniciadores corriente arriba 25 µM, iniciadores corriente abajo 25 µM y agua ultrapura.

Tabla No. 8. Condiciones del protocolo de RCP para los blancos *katG*, *inhA* ORF, *inhA* REG y *oxyR-ahpC*.

| Reactivo | Volumen por reacción | Concentración final por reacción |
|---|----------------------|----------------------------------|
| Amortiguador de RCP 10X sin Mg | 5 µL | 1X |
| dNTP 2,5 mM cada uno | 4 µL | 0,2 mM de cada uno |
| MgCl ₂ 50 mM | 1,5 µL | 1,5 Mm |
| Iniciador corriente arriba 25 µM | 0,4 µL | 0,2 µM |
| Iniciador corriente abajo 25 µM | 0,4 µL | 0,2 µM |
| DNA polimerasa Taq [®] Platinum 5 U* | 0,2 µL | 1 U ¹ |
| ADN molde | 2 µL | Según lo requerido ² |
| Agua ultra pura | Hasta 50 µL | No aplicable |

¹U: unidades

²La concentración de ADN utilizada fue de 100 ng/ µL.

Tomado de Guía de Uso de la ADN polimerasa Platinum[®]Taq de invitrogen.

- RCP para el blanco *rpoβ*. Con base en el trabajo publicado por Whelen, A. *et al* (Whelen, 1995) se realizaron ensayos para establecer las condiciones de pre-RCP que permitían la amplificación del blanco propuesto. A continuación se describen los reactivos y metodología utilizados (ver tabla 9).
- Reactivos. Se utilizó DNA polimerasa Taq Platinum[®] invitrogen (contiene amortiguador de CRP 10X sin Mg y MgCl₂ 50 Mm), DNTP 100-KT SIGMA, iniciadores corriente arriba 25 µM, iniciadores corriente abajo 25 µM y agua ultrapura. Las concentraciones y volúmenes utilizados se detallan en la tabla 9.

Tabla No. 9. Condiciones del protocolo de RCP para el blanco *rpoβ*.

| Reactivo | Volumen por reacción | Concentración final por reacción |
|---|----------------------|----------------------------------|
| Amortiguador de CRP 10X sin Mg | 5 µL | 1X |
| dNTP 2,5 mM cada uno | 4 µL | 0,2 mM de cada uno |
| MgCl ₂ 50 mM | 1,5 µL | 1,5 Mm |
| Iniciador corriente arriba 25 µM | 2 µL | 1 µM |
| Iniciador corriente abajo 25 µM | 2 µL | 1 µM |
| DNA polimerasa Taq [®] Platinum 5 U* | 0,1 µL | 0,5 U ¹ |
| ADN molde | 2 µL | Según lo requerido ² |
| Agua ultra pura | Hasta 50 µL | No aplicable |

¹U: unidades

²La concentración de ADN utilizada fue de 100 ng/µL.

- Programación de la RCP. Las amplificaciones de los cinco blancos fueron realizadas utilizando el termociclador BIO-RAD C1000 Toch™. Las temperaturas y tiempos de RCP utilizados son los descritos en la guía de uso del estuche de la ADN polimerasa Platinum[®]Taq de marca Invitrogen™; se probaron diferentes temperaturas de anillamiento para identificar las mejores condiciones de amplificación para los blancos *rpoβ*, *katG*, *oxyR-ahpC*, *inhA* REG e *inhA* ORF. Estas condiciones se describen a continuación:

- Denaturación inicial: 94°C X 5 m
- Denaturación: 94°C X 30 s
- Anillamiento: 54, 54.4, 55.4, 56.8, 58.5, 59.9, 60.6, 61 °C X 30 s
- Extensión: 72°C X 1 m
- Número de ciclos: 38
- Extensión final: 72 °C X 7 m

Durante el proceso de estandarización de las pruebas (5) se utilizó como control positivo ADN de *M. tuberculosis* H37Rv ATCC 27294 y como control negativo agua ultra pura.

- Ensayo de optimización de la RCP para el blanco *inhA* ORF. Con el fin de aumentar la cantidad de amplificado para el blanco *inhA* ORF se hizo una modificación a la concentración de MgCl₂ en el anterior protocolo de RCP. Las condiciones para el blanco *inhA* ORF se relacionan en la tabla 10.

Tabla No. 10. Condiciones del protocolo de RCP para el blanco *inhA* ORF.

| Reactivo | Volumen por reacción | Concentración final por reacción |
|---|----------------------|----------------------------------|
| Amortiguador de RCP 10X sin Mg | 5 µL | 1X |
| dNTP 2,5 mM cada uno | 4 µL | 0,2 mM de cada uno |
| MgCl ₂ 50 Mm | 2,3 µL | 2,3 Mm |
| Iniciador corriente arriba 25 µM | 0,4 µL | 0,2 µM |
| Iniciador corriente abajo 25 µM | 0,4 µL | 0,2 µM |
| DNA polimerasa Taq [®] Platinum 5 U* | 0,2 µL | 1 U ¹ |
| ADN molde | 2 µL | Según lo requerido ² |
| Agua ultra pura | Hasta 50 µL | No aplicable |

¹U: unidades

²La concentración de ADN utilizada fue de 100 ng/ µL.

- Programa

Denaturación inicial: 94°C X 5 m

Denaturación: 94°C X 30 s

Anillamiento: 54, 54.4, 55.4, 56.8, 58.5, 59.9, 60.6, 61 °C X 30 s

Extensión: 72°C X 1 m

Número de ciclos: 38

Extensión final: 72 °C X 7 m

- Controles de amplificación. En este trabajo se incluyeron los siguientes controles de amplificación con el fin de validar la estandarización de las pruebas para todos los blancos:
 - Control positivo. ADN de *M. tuberculosis* H37Rv ATCC 27294.
 - Controles negativos. Las metodologías estandarizadas se probaron utilizando el ADN de *Staphylococcus aureus* cepa NR4220/p601 y de genoma humano pertenecientes a la colección de ADN del Grupo de Inmunología y Epidemiología Molecular (GIEM) de la Facultad de Salud de la UIS.
- Electroforesis de los amplificados

Las electroforesis de los amplificados se realizaron teniendo en cuenta lo siguiente:

- Materiales y reactivos. Agarosa marca SIGMA. Amortiguador Tris-Borato-EDTA 5X (TBE 5X) SIGMA, bromuro de Etidio 25 mg/mL SIGMA, marcador de peso molecular 50 pb Invitrogen, amortiguador de carga 10X BlueJuice™ Invitrogen, cámara de electroforesis Thermo EC MIDICELL® PRIMO™ EC 330 y transiluminador Labnet.
- Procedimiento.

Se preparó el gel de agarosa al 2% utilizando amortiguador TBE 1X con una concentración de Bromuro de Etidio de 2,5 mg/mL. Se agregó amortiguador de carga a los amplificados en una proporción de 1:6 (amortiguador de carga: volumen final). La electroforesis se realizó a 100 V durante 1 h; después se hizo lectura de las pruebas utilizando el transiluminador.

- Lectura de la electroforesis.

Un resultado fue identificado como satisfactorio si en el corrido electroforético, el carril del control negativo no se observaban bandas y en el carril del control positivo se observaba una banda de tamaño aproximado al esperado para cada blanco.

11.2 DETERMINACIÓN DEL LÍMITE DE DETECCIÓN DE LAS PRUEBAS ESTANDARIZADAS

Con el fin de identificar la mínima cantidad de copias de ADN genómico de *M. tuberculosis* detectado por las pruebas estandarizadas en este trabajo y establecer la sensibilidad de las pruebas, se realizó la siguiente prueba para cada RCP:

- o Método de dilución del ADN.

El ADN de *M. tuberculosis* H37Rv ATCC 27294 fue diluido utilizando el siguiente protocolo.

- Equipos y reactivos. Agua ultra pura, ADN de la cepa H37Rv ATCC 27294, bloque seco, pipetas automáticas 1-10 μL y 10-100 μL y NanoDrop 2000C UV-Vis spectrophotometer Thermo Scientific.

- Procedimiento.

Se incubó el ADN de *M. tuberculosis* cepa H37Rv ATCC 27294 durante 20 m a 65°C utilizando el bloque seco. Se hizo lectura en el NanoDrop 2000C de la concentración de ADN en 2 μL de muestra. Se calculó la dilución necesaria para tener una concentración final de ADN de 100 $\text{ng}/\mu\text{L}$; a partir de esta dilución se realizaron diluciones seriadas a la décima parte para obtener las siguientes concentraciones finales de ADN: 10 $\text{ng}/\mu\text{L}$, 1 $\text{ng}/\mu\text{L}$, 1×10^{-1} $\text{ng}/\mu\text{L}$, 1×10^{-2} $\text{ng}/\mu\text{L}$, 1×10^{-3} $\text{ng}/\mu\text{L}$, 1×10^{-4} $\text{ng}/\mu\text{L}$, 1×10^{-5} $\text{ng}/\mu\text{L}$. Debido a la alta

sensibilidad de la RCP estandarizada para el blanco *oxyR-ahpC*, el ADN para esta prueba se diluyó hasta una concentración de 1×10^{-7} ng/ μ L.

○ Realización de pruebas de RCP.

Se realizaron las pruebas de RCP para los blancos *rpo β* , *katG*, *oxyR-ahpC*, *inhA* REG e *inhA* ORF bajo las condiciones estandarizadas en este trabajo con el objetivo de amplificar el ADN de las anteriores diluciones.

○ Lectura de las pruebas.

La amplificación se consideró satisfactoria si en el corrido electroforético el carril del control negativo no presentó bandas y en el carril de la concentración de 100 ng/ μ L se observó una banda de tamaño aproximado al esperado para cada blanco. Posteriormente, se observaron los carriles de todas las concentraciones de ADN para identificar la menor concentración en la que se percibía la banda del tamaño esperado según el blanco y que correspondía a la menor concentración de ADN a la cual la metodología estandarizada amplificó el blanco.

11.3 CONFIRMACIÓN DE LA UBICACIÓN EN EL GENOMA DE *M. tuberculosis* DE LOS AMPLIFICADOS OBTENIDOS POR LAS PRUEBAS DE RCP ESTANDARIZADAS

Con el fin de confirmar que los productos de RCP obtenidos para la cepa de *M. tuberculosis* H37Rv ATCC 27294 con las pruebas estandarizadas en este trabajo correspondían a los blancos objeto del estudio, éstos fueron secuenciados de forma bidireccional utilizando el servicio de secuenciación ofrecido por Corpogen con el analizador genético 3130xl y el kit de reactivos BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing (Applied Biosystems, CA, US). El análisis de las secuencias obtenidas para la cepa control fue realizado por comparación con la secuencia referencia del genoma completo de *M. tuberculosis* con ID: AL123456.3 en el

GenBank, utilizando el algoritmo BLAST (Basic Local Alignment Search Tool), disponible en la página del NCBI (National Center for Biotechnology Information): <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST/>).

11.4 AISLAMIENTOS DE *M. tuberculosis* INCLUIDOS EN EL ESTUDIO

- **Número de aislamientos.** En este trabajo se incluyeron 50 aislamientos clínicos de *M. tuberculosis* captados desde enero de 2009 a junio de 2013 y que forman parte de la colección biológica de *Mycobacterium*: Laboratorio de Investigación y Extensión de la Universidad Industrial de Santander. Teniendo en cuenta la información almacenada para cada aislamiento en la base de datos de *Mycobacterium*: Laboratorio de Investigación y Extensión, los 50 aislamientos se clasificaron en los siguientes grupos según los lineamientos del Programa Nacional de Tuberculosis del INS:
 - 10 aislamientos de *M. tuberculosis* provenientes de pacientes con fracaso al tratamiento en condiciones programáticas.
 - 10 aislamientos de *M. tuberculosis* provenientes de pacientes con recaída en condiciones programáticas.
 - 10 aislamientos de *M. tuberculosis* provenientes de pacientes remitidos al Laboratorio con información de ser MDR.
 - 10 aislamientos de *M. tuberculosis* provenientes de pacientes sensibles a los fármacos del tratamiento.
 - 5 aislamientos de *M. tuberculosis* provenientes de niños.
 - 5 aislamientos de *M. tuberculosis* provenientes de población privada de la libertad.
- **Criterios de inclusión.** Los aislamientos clínicos debían reunir los siguientes criterios de inclusión:
 - El caso de TB a partir del cual fue aislado el microorganismo debía ser procedente del Departamento de Santander.

- La clasificación de los aislamientos se hizo con base en la definición de casos de TB hecha por la OMS (WHO,2009) como se explica a continuación:
 - Fracaso: paciente que continúa con esputo positivo luego de cinco meses o más de estar en tratamiento antituberculoso.
 - Recaída: paciente que egresa del programa como “curado” o con “tratamiento completado” y quien es diagnosticado posteriormente con TB por baciloscopia o cultivo.
 - TB-MDR: caso de TB que es resistente a dos medicamentos antituberculosas de primera línea: R e H.
 - Casos sensibles: pacientes que no habían recibido ni estaban recibiendo tratamiento antituberculoso en el momento de recolectar la muestra. En este estudio se tuvo en cuenta que a este grupo se asignaran aislamientos provenientes de pacientes que tuvieran más de 14 años de edad.

Además, como niños se incluyeron aislamientos provenientes de menores de 14 años de edad con TB y las personas privadas de la libertad correspondieron a individuos en condición de detención o encarcelamiento que padecían la enfermedad.

- **Tipo de muestreo.** El muestreo se hizo por conveniencia con el fin de tener representada la población de Santander en que se handetectado casos de TB. Teniendo en cuenta la información almacenada en la base de datos de *Mycobacterium*, Laboratorio de Investigación y Extensión, se escogieron los aislamientos que participaron en el estudio y se asignaron a uno de los grupos poblacionales listados en la sección Número de aislamientos.

11.5 RECUPERACIÓN DE LOS AISLAMIENTOS DE *M. tuberculosis*

- **Método de conservación de los aislamientos de *M. tuberculosis*.** Los aislamientos de *M. tuberculosis* obtenidos a partir de las muestras recolectadas

de los pacientesse conservaron criopreservadas a – 70°C en glicerol en el banco de aislamientos de *Mycobacterium*, Laboratorio de Investigación y Extensión.

- **Proceso de descongelamiento.** Con el fin de tener el microorganismo en condiciones aptas para el crecimiento, los viales con los aislamientos almacenados a -70°C, fueron sometidos a reducción escalonada de la temperatura de almacenamiento hasta alcanzar la temperatura ambiente.
- **Repique de los aislamientos de *M. tuberculosis*.**

Repique en medio de cultivo sólido. La metodología realizada se describe a continuación:

- Materiales y reactivos. Pipetas estériles de 1 mL, pipeteador, agitador mecánico y medios de cultivo Lowestein-Jensen marcaBBL™ L-J de Becton Dickinson.
 - Procedimiento. Los viales que contenían los microorganismos a temperatura ambiente se agitaron mecánicamente y se agregaron 200 µL de la suspensión al medio de cultivo BBL™ L-J de Becton Dickinson (Lowestein-Jensen). Se dejaron incubando a 37°C durante 8 semanas,
- Repiques en medio de cultivo líquido. Los aislamientos que no fueron recuperados en medio sólido, fueron repicados a partir de un nuevo vial que contenía el microorganismo en medio de cultivo líquido utilizando el sistema automatizado BD BACTEC™ MGIT™ 320 según el Manual de Procedimientos (MGIT™ Procedure Manual). La metodología se describe a continuación:

- Materiales y reactivos. Agitador mecánico, pipetas estériles de 1 mL, tubos MGIT, mezcla de antimicrobianos MGIT PANTA TM(polymixina B, anfotericina B, ácido nalidíxico, Trimetoprim y azlocilina) y suplemento enriquecido para crecimiento BBLTM MGIT TM OADC (ácido oleico, albúmina, dextrosa y catalasa).
- Procedimiento. Los tubos MGIT fueron enriquecidos agregándoles 800 µL de PANTA y OADC. Luego, se agregó a los tubos MGIT 200 µL de suspensión bacteriana a partir de los viales de conservación del microorganismo previo proceso de descongelamiento. Los tubos inoculados fueron dejados en reposo durante 30 m a temperatura ambiente y posteriormente fueron introducidos en el equipo BACTEC MGIT 320 para incubación a 37°C durante 6 semanas.

11.6 EXTRACCIÓN DE ADN DE LAS MICOBACTERIAS

Una vez se obtuvo el crecimiento del microorganismo en medio L-J o el sistema BD BACTEC™ MGIT™ 320 identificó un tubo MGIT positivo, se realizó la extracción de ADN según la metodología estandarizada por van Soolingen (van Soolingen, 1991) y descrita a continuación:

- Materiales y reactivos. Espátulas de madera estériles, pipetas 1 y 10 mL estériles, frascos de vidrio de 50 mL con perlas estériles, pipeteador, agitador mecánico, viales de 1,5 mL estériles, agua destilada estéril, papel parafinado, bloque seco, lisozima SIGMA, SDS 10%, proteinasa K SIGMA, NaCl 5M Merck, bromuro de cetiltrimetil amonio (CTAB), cloroformo: alcohol isoamílico (24:1), isopropanol, etanol 70% y agua ultrapura.

- Procedimiento. Si el ADN era obtenido a partir de aislamientos en medios de cultivo BBL™ L-J, el primer día del proceso de extracción se raspó las colonias de micobacterias y se homogenizaron en 2,3 mL de agua destilada estéril utilizando frascos de vidrio con perlas estériles y la ayuda de agitador mecánico. El volumen de homogenizado se separó en 4 viales de 1,5 mL estériles, agregando 500 µL a cada vial. Si el ADN era obtenido a partir de tubos MGIT (líquido), 2 mL de medio de cultivo con crecimiento se separaron en 4 viales de 500 µL cada uno. El siguiente proceso es igual para el ADN obtenido a partir de aislamientos en medio sólido o líquido. Los viales se sellaron utilizando papel parafinado y se llevaron a ebullición durante 20 m. Luego se agregó 50µL de lisozima 10 mg/mL y se homogenizó con agitador mecánico. Se incubó durante toda la noche a 37°C en agitación constante. El segundo día se agregó a cada vial 70 µL de SDS 10% y 10 µL de proteinasa K 10 mg/mL, la mezcla se incubó durante 10 m a 37°C en bloque seco; pasado este tiempo, se agregaron 100 µL de NaCl 5 M y 100 µL de CTAB, se incubó 10 m a 37°C en bloque seco. Luego se agregó 750 µL de cloroformo: isoamílico en proporción 24:1 mezclando por inversión de 10 a 15 veces y se centrifugó a 12.000 g por 45 m. Se separaron los sobrenadantes en viales estériles de 1,5 mL, se les agregó 450 mL de isopropanol y se almacenaron durante toda la noche a -20 °C. El tercer día se centrifugaron los viales a 12.000 g por 45 m; luego se descartó el sobrenadante y se hicieron tres lavados del sedimento con etanol al 70% frío. Después del último lavado se descartó el sobrenadante y se dejaron secando los viales sobre papel absorbente y cubiertos por una toalla del mismo material, durante toda la noche. Finalmente, los sedimentos se resuspendieron en 50 µL de agua ultrapura, se conservaron 1 h a temperatura ambiente y luego se almacenaron congelados a -20 °C hasta su procesamiento.

11.7 TIPIFICACIÓN DE LA ESPECIE DE *Mycobacterium*

Con el fin de diferenciar entre los miembros del complejo *M. tuberculosis*, se realizó a los 50 aislamientos incluidos en este estudio, la técnica molecular *Spoligotyping* (*spacer oligonucleotide typing*) previamente reportada en la literatura (Kamerbeek, 1997).

11.8 CONCENTRACIÓN DE ADN DE LOS AISLAMIENTOS EN ESTUDIO

Para medir la concentración y pureza del ADN de los aislamientos se utilizó el equipo NanoDrop 2000C UV-Vis Spectrophotometer Thermo Scientific. Con el fin de amplificar los blancos de los aislamientos, se tuvieron en cuenta las alícuotas con una concentración de ADN entre los límites de detección de cada prueba, los cuales fueron previamente determinados en este estudio. Los casos en los cuales la concentración de ADN fue mayor al límite de detección superior, se realizó una dilución con agua ultrapura. La pureza del ADN utilizado debía estar entre 1,65 y 1,9. En la tabla 11 se observa la concentración y pureza del ADN de los aislamientos clínicos incluidos en el estudio.

Tabla No. 11. Listado de aislamientos clínicos incluidos en el estudio. Relación de aislamientos incluidos en este estudio, código, clasificación (grupo asignado), concentración y pureza del ADN amplificado por RCP.

| Cepa | Clasificación | Concentración ng/ μ L | Pureza | Cepa | Clasificación | Concentración ng/ μ L | Pureza |
|------|---------------|------------------------------|--------|------|---------------|------------------------------|--------|
| 01 | MDR-TB | 74 | 1,89 | 26 | Fracaso | 48,3 | 1,74 |
| 02 | MDR-TB | 27,4 | 1,78 | 27 | Fracaso | 60,7 | 1,74 |
| 03 | MDR-TB | 100,9 | 1,6 | 28 | Fracaso | 48,8 | 1,66 |
| 04 | MDR-TB | 95,2 | 1,65 | 29 | Fracaso | 70,1 | 1,63 |
| 05 | MDR-TB | 95,2 | 1,67 | 30 | Fracaso | 50,5 | 1,75 |
| 06 | MDR-TB | 97,4 | 1,65 | 31 | Fracaso | 19,3 | 1,65 |
| 07 | MDR-TB | 82,5 | 1,62 | 32 | Fracaso | 93 | 1,86 |

| Cepa | Clasificación | Concentración ng/μL | Pureza |
|------|----------------------|------------------------|--------|
| 08 | MDR-TB | 80,6 | 1,86 |
| 09 | MDR-TB | 103 | 1,66 |
| 10 | MDR-TB | 94,8 | 1,79 |
| 11 | Recaída | 65,9 | 1,74 |
| 12 | Recaída | 51,4 | 1,68 |
| 13 | Recaída | 70,9 | 1,84 |
| 14 | Recaída | 59,7 | 1,86 |
| 15 | Recaída | 93,5 | 1,79 |
| 16 | Recaída | 98 | 1,77 |
| 17 | Recaída | 97,7 | 1,73 |
| 18 | Recaída | 85,6 | 1,61 |
| 19 | Recaída | 49,7 | 1,64 |
| 20 | Recaída | 65,1 | 1,88 |
| 21 | Privados de libertad | 98,7 | 1,64 |
| 22 | Privados de libertad | 85,5 | 1,67 |
| 23 | Privados de libertad | 60,5 | 1,75 |
| 24 | Privados de libertad | 64 | 1,63 |
| 25 | Privados de libertad | 73,5 | 1,83 |

| Cepa | Clasificación | Concentración ng/μL | Pureza |
|------|---------------|------------------------|--------|
| 33 | Fracaso | 51,9 | 1,78 |
| 34 | Fracaso | 78 | 1,77 |
| 35 | Fracaso | 97,7 | 1,61 |
| 36 | Sensibles | 58 | 1,65 |
| 37 | Sensibles | 63,9 | 1,81 |
| 38 | Sensibles | 50,6 | 1,8 |
| 39 | Sensibles | 75,4 | 1,63 |
| 40 | Sensibles | 38,8 | 1,79 |
| 41 | Sensibles | 68 | 1,76 |
| 42 | Sensibles | 71,7 | 1,9 |
| 43 | Sensibles | 98,4 | 1,73 |
| 44 | Sensibles | 58,7 | 1,78 |
| 45 | Sensibles | 28,6 | 1,63 |
| 46 | Niños | 30,7 | 1,71 |
| 47 | Niños | 18,5 | 1,74 |
| 48 | Niños | 66,5 | 1,90 |
| 49 | Niños | 66,7 | 1,64 |
| 50 | Niños | 79,9 | 1,77 |

11.9 SECUENCIACIÓN DE LOS AMPLIFICADOS

Los productos de RCP fueron secuenciados utilizando el servicio de secuenciación de Corpogen con el analizador genético 3130xl y el estuche de reactivos Big Dye Terminator v3.1 Cycle Sequencing (Applied Biosystems, CA, US). La concentración y pureza de amplificadas, la concentración de iniciadores y el proceso de envío, se hizo de acuerdo al protocolo de Servicio de Secuenciación de Ácidos Nucléicos publicado por Corpogen en la página <http://www.corpogen.org/web/CorpoGen-Servicios-SecuenciacionADN.pdf>.

11.10 DETERMINACIÓN DE HAPLOTIPOS

Con el fin de agrupar los hallazgos obtenidos en las secuencias de los cinco blancos analizados para clasificar los aislamientos según sus características individuales y establecer posibles relaciones entre las variaciones genéticas encontradas y la clasificación de los aislamientos, se propuso el método de comparación por haplotipos. Esta metodología ha sido utilizada con anterioridad para evaluar la resistencia a penicilina en *Moraxella catarrhalis* (Walker, 2001); sin embargo, en la bibliografía revisada para *M. tuberculosis* no se encontraron reportes de su uso.

11.11 ANÁLISIS DE RESULTADOS

Las secuencias obtenidas para los diferentes blancos en cada aislamiento fueron comparadas con la secuencia referencia de la cepa *M. tuberculosis* H37Rv AL123456.3, almacenada en la base de datos de secuencias genéticas Genbank, utilizando los programas BioEdit Sequence Alignment Editor 7.1.9 (Hall, 2007) y MEGA 5.01 (Tamura, 2011), con el fin de identificar la presencia de mutaciones en la población incluida en el estudio. El análisis de los haplotipos descrito en este trabajo se realizó utilizando el Programa Arlequín 3.1 (Excoffier, 2005).

12. RESULTADOS

12.1 DETERMINACIÓN DE LAS REGIONES RELACIONADAS CON RESISTENCIA EN LOS GENES *rpoβ*, *katG*, *inhA*, REGIÓN REGULADORA DE *inhA* E INTERGÉNICA *oxyR-ahpC* EN *M. tuberculosis*

Con base en lo descrito en la literatura, se identificaron las zonas calientes de tres genes (*rpoβ*, *katG* e *inhA*) y las regiones reguladoras relacionadas con resistencia a R y H, las cuales fueron amplificadas por RCP utilizando los iniciadores listados en la tabla No. 12. En ese sentido, las pruebas que se estandarizaron en este trabajo permiten amplificar completamente las regiones reguladoras de *inhA*, intergénica *oxyR-ahpC*, una región de 438 pb en el gen *rpoβ* que incluye la RRDR (81 pb), las regiones calientes de *katG* y el ORF de *inhA*.

12.2 IMPLEMENTACIÓN DE UN PROTOCOLO DE SECUENCIACIÓN DE LAS REGIONES RELACIONADAS CON RESISTENCIA EN LOS GENES *rpoB*, *katG*, *inhA*, REGIÓN REGULADORA DE *INHAE* INTERGÉNICA *oxyR-ahpC* EN *M. tuberculosis*

12.2.1 Iniciadores utilizados para las RCP. La tabla 12 resume la información de los iniciadores seleccionados a partir de los trabajos publicados por otros autores y que permitieron identificar las mutaciones relacionadas con TB-FR.

Tabla No. 12. Listado de iniciadores utilizados en el trabajo y su localización en el genoma de *M. tuberculosis*.

| Iniciador | Secuencia (5' a 3') | Locus | Localización en el genoma (pb) | Tamaño del amplificado |
|------------------------------|-----------------------------------|-------------|--------------------------------|------------------------|
| <i>katG</i> corriente arriba | CATGAACGACGTCGAAACAG ² | <i>katG</i> | 2.155.112- 2.155.344 | 233 pb |
| <i>katG</i> corriente | CGAGGAAACTGTTGTCCCAT ² | | | |

| Iniciador | Secuencia (5´ a 3´) | Locus | Localización en el genoma (pb) | Tamaño del amplificado |
|---------------------------------------|------------------------------------|--------------------|--------------------------------|------------------------|
| abajo | | | | |
| <i>oxyR-ahpC</i> corriente arriba | CGCAACGTCGACTGGCTCATA ² | <i>oxyR – ahpC</i> | 2.725.970- 2.726.327 | 358 pb |
| <i>oxyR-ahpC</i> corriente abajo | GCCTGGGTGTTTCGTCCTGGT ² | | | |
| <i>inhA</i> (ORF) corriente arriba | GAACTCGACGTGCAAAAC ² | <i>inhA</i> ORF | 1.674.385- 1.674.591 | 207 pb |
| <i>inhA</i> (ORF) corriente abajo | CATCGAAGCATACGAATA ² | | | |
| <i>inhA</i> (REG) corriente arriba | CCTCGCTGCCCAGAAGGGA ² | <i>inhA</i> REG | 1.673.272- 1.673.519 | 248 pb |
| <i>inhA</i> (REG) corriente abajo | ATCCCCGGTTTCCTCCGGT ² | | | |
| <i>rpoB</i> corriente arriba | CGACCACTTCGGCAACCG ¹ | <i>Rpoβ</i> | 760.898-761.335 | 438 pb |
| <i>rpoB</i> corriente abajo | TACGGCGTTTCGATGAACC ¹ | | | |

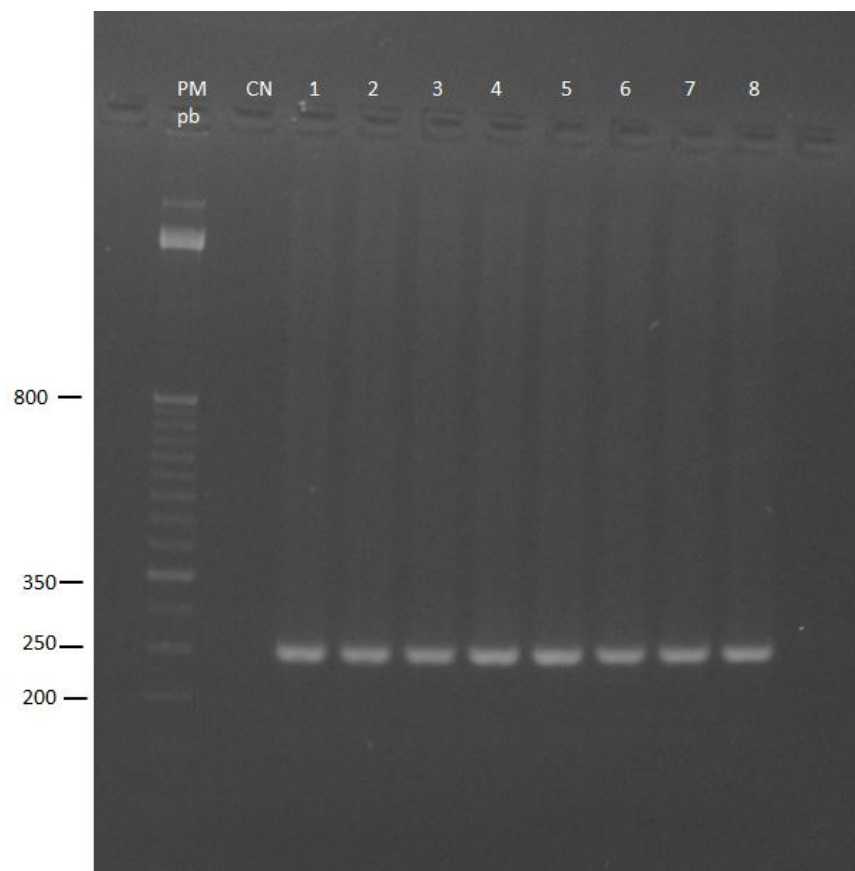
¹Iniciadores previamente reportados en el trabajo (Cohen, 2002).

²Iniciadores previamente reportados en la literatura (Dalla, 2009).

En el anexo A se hace la representación esquemática de la ubicación de los iniciadores y las zonas calientes de los genes y regiones reguladoras caracterizadas en este trabajo.

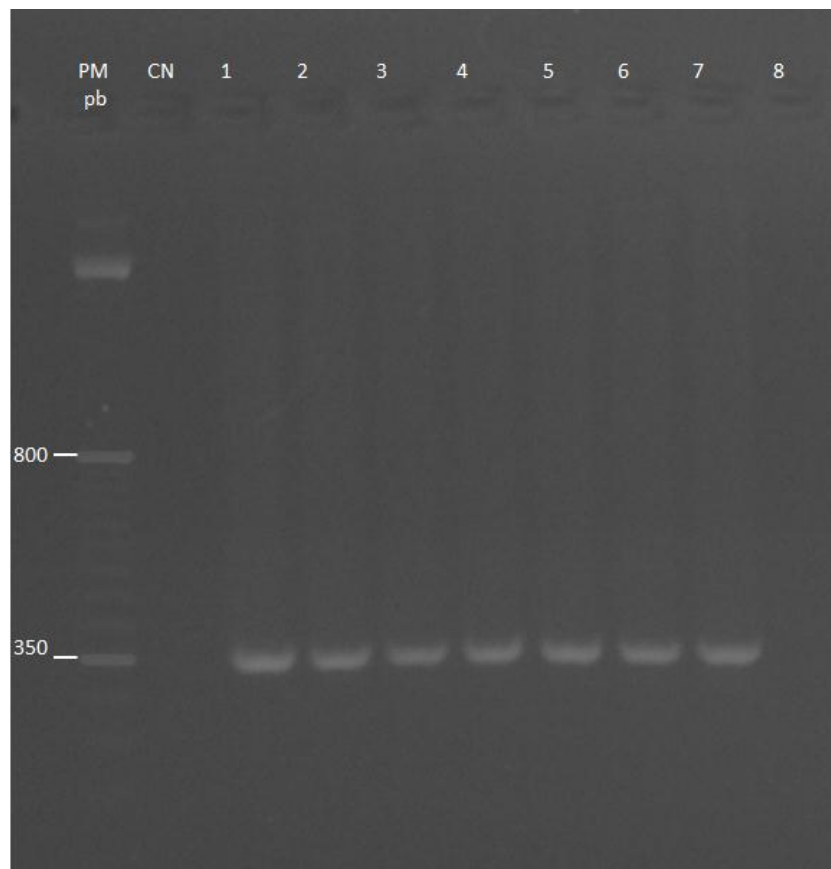
12.2.2 Estandarización de las pruebas de RCP. Los resultados obtenidos en las electroforesis después de las RCP que se realizaron durante el proceso de estandarización de las pruebas para cada blanco se describen a continuación (Fotos 1-8):

Foto No. 1. Electroforesis de amplificados obtenidos con el protocolo de RCP para *katG*. PM: patrón de peso molecular de 50 pb marca Invitrogen, CN: control negativo, carriles 1 a 8: ADN de *M.tuberculosis* H37Rv ATCC 27294 100 ng/ μ L a diferentes temperaturas de anillamiento: carril 1 a 54°C; carril 2 a 54,4°C; carril 3 a 55,4°C; carril 4 a 56,8°C; carril 5 a 58,5°C; carril 6 a 59,9°C, carril 7 a 60,6°C; carril 8 a 61°C.



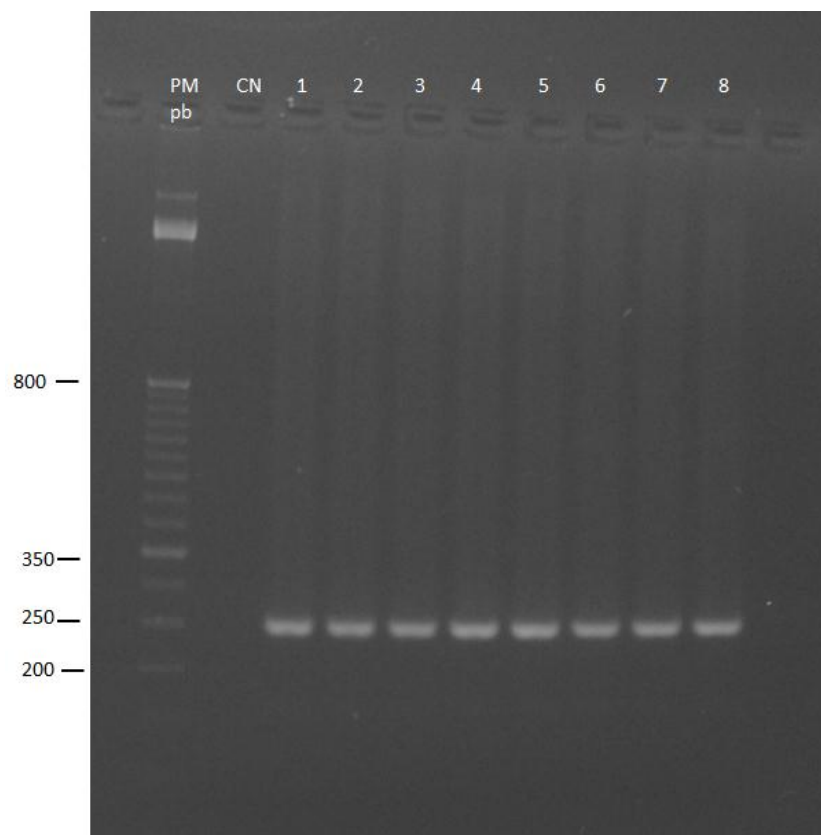
En la foto1 no se observaron bandas en el carril del control negativo. En los carriles del control positivo se observaron bandas específicas a 233 pb correspondiente al tamaño de los amplificados que se esperaban obtener por esta metodología en todas las temperaturas de anillamiento probadas.

Foto No. 2. Electroforesis de amplificados obtenidos con el protocolo de RCP para la región intergénica *oxyR-ahpC*. PM: patrón de peso molecular de 50 pb marca Invitrogen, CN: control negativo, carriles 1 a 8: ADN de *M.tuberculosis* H37Rv ATCC 27294 100 ng/ μ L a diferentes temperaturas de anillamiento: carril 1 a 54°C; carril 2 a 54,4°C; carril 3 a 55,4°C; carril 4 a 56,8°C; carril 5 a 58,5°C; carril 6 a 59,9°C, carril 7 a 60,6°C; carril 8 a 61°C.



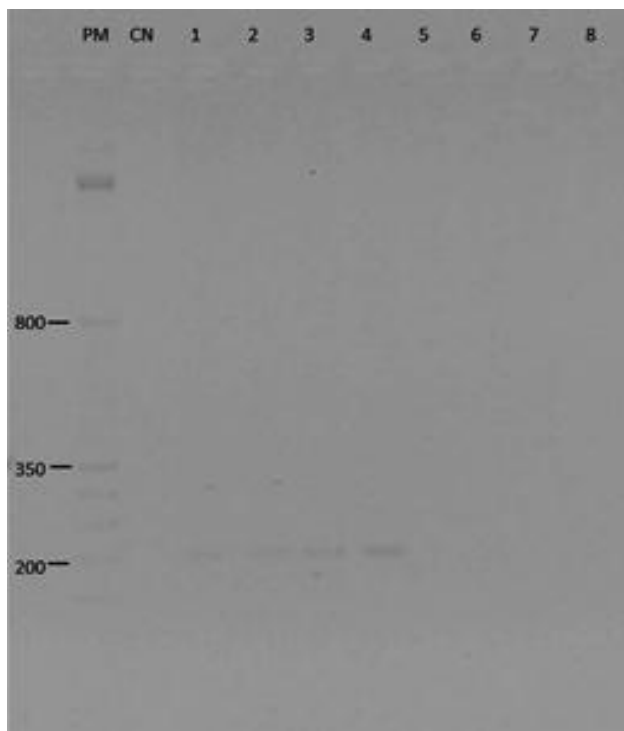
En la foto 2 En esta imagen se observa una banda de amplificación a 358 pb en todas las temperaturas de anillamiento como resultado del protocolo de amplificación descrito para la región intergénica *oxyR-ahpC*. Además, el carril del control negativo no presentóbanda de amplificados.

Foto No. 3. Electroforesis de amplificados obtenidos con el protocolo de RCP para el blanco *inhA* región reguladora (*inhA* REG). PM: patrón de peso molecular de 50 pb marca Invitrogen, CN: control negativo, carriles 1 a 8: ADN de *M.tuberculosis* H37Rv ATCC 27294 100 ng/ μ L a diferentes temperaturas de anillamiento: carril 1 a 54°C; carril 2 a 54,4°C; carril 3 a 55,4°C; carril 4 a 56,8°C; carril 5 a 58,5°C; carril 6 a 59,9°C, carril 7 a 60,6°C; carril 8 a 61°C.



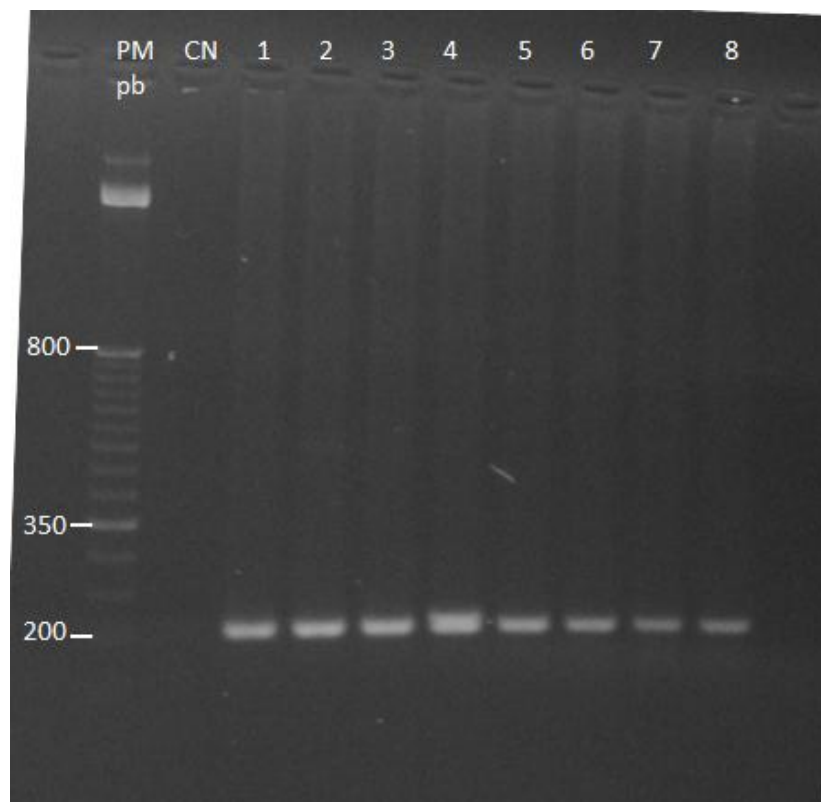
Como resultado del protocolo de RCP propuesto para la región reguladora del gen *inhA* en la que se esperaban obtener amplificados de 248 pb, se observó en la foto 3 la presencia de amplificados cercanos a 250 pb en todas las temperaturas de anillamiento probadas. En el carril del control negativo no se observó la presencia de amplificados.

Foto No. 4. Electroforesis de amplificados obtenidos con el protocolo de RCP para el ORF del gen *inhA* (*inhA* ORF). PM: patrón de peso molecular de 50 pb marca Invitrogen, CN: control negativo, carriles 1 a 8: ADN de *M.tuberculosis* H37Rv ATCC 27294 100 ng/ μ L a diferentes temperaturas de anillamiento: carril 1 a 54°C; carril 2 a 54,4°C; carril 3 a 55,4°C; carril 4 a 56,8°C; carril 5 a 58,5°C; carril 6 a 59,9°C, carril 7 a 60,6°C; carril 8 a 61°C.



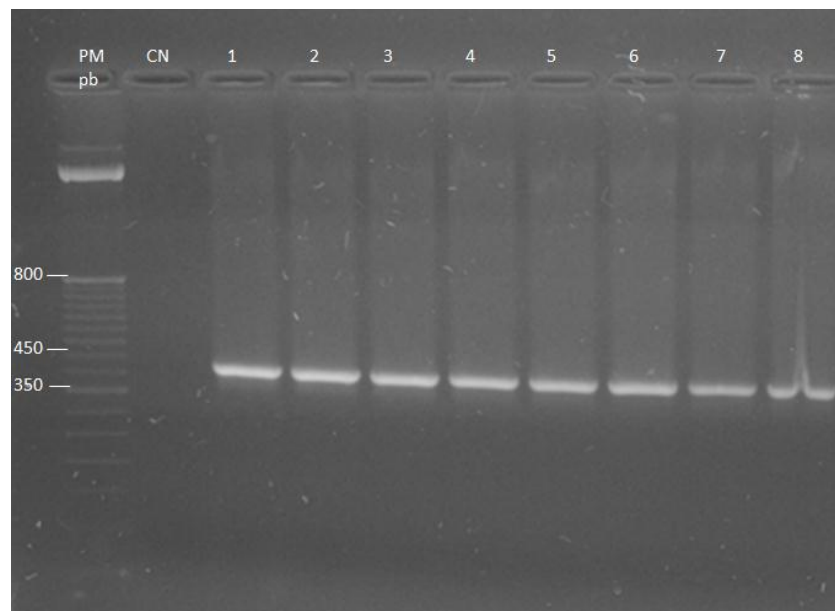
En la foto 4 se observa que el carril del control negativo no presentó banda de amplificación. Además, se identificaron bandas de amplificación muy tenues cerca a los 200 pb (amplificados esperados a 207 pb) a temperaturas de 54°C, 54,4°C, 55,4°C y 56,8°C, siendo la banda del carril 4 (56,8°C) la que se visualizó con mayor intensidad; por este motivo, se hizo un segundo protocolo de RCP en el que se aumentó la concentración de $MgCl_2$ con un gradiente de temperaturas de anillamiento de 54°C a 61°C, los resultados se muestran en la foto 5.

Foto No. 5. Electroforesis de amplificados obtenidos con el protocolo de RCP modificado para el gen *inhA*. RCP con modificación en la concentración de $MgCl_2$ a 2,3 Mm y según las condiciones descritas la tabla 10. PM: patrón de peso molecular de 50 pb marca Invitrogen, CN: control negativo, carriles 1 a 8: ADN de *M.tuberculosis* H37Rv ATCC 27294 100 ng/ μL a diferentes temperaturas de anillamiento: carril 1 a 54°C; carril 2 a 54,4°C; carril 3 a 55,4°C; carril 4 a 56,8°C; carril 5 a 58,5°C; carril 6 a 59,9°C, carril 7 a 60,6°C; carril 8 a 61°C.



Con el aumento de la concentración de $MgCl_2$ a 2,3 Mm se observó un mejor rendimiento de la prueba de RCP a todas las temperaturas de anillamiento; sin embargo, en el carril 4 (temperatura de anillamiento de 56,8°C) se obtuvo una banda más amplia e intensa, indicando mayor concentración de los amplificados (foto 5).

Foto No. 6. Electroforesis de amplificados obtenidos con el protocolo de RCP para el gen *rpoβ*. PM: patrón de peso molecular de 50 pb marca Invitrogen, CN: control negativo, carriles 1 a 8: ADN de *M. tuberculosis* H37Rv ATCC 27294 100 ng/ μL a diferentes temperaturas de anillamiento: carril 1 a 54°C; carril 2 a 54,4°C; carril 3 a 55,4°C; carril 4 a 56,8°C; carril 5 a 58,5°C; carril 6 a 59,9°C, carril 7 a 60,6°C; carril 8 a 61°C.



Con el protocolo propuesto en este trabajo para amplificar una región de 438 pb del gen *rpoβ*, en el control negativo no se observó bandas y se obtuvo la amplificación del blanco (438 pb) en todas las temperaturas de anillamiento esperadas, como se observa en la foto 6.

12.2.3 Condiciones de Pre-RCP estandarizadas en este estudio. La tabla 13 describe las condiciones de RCP que se seleccionaron en este trabajo para amplificar los blancos en *M. tuberculosis*. La temperatura de anillamiento de 57°C escogida para realizar simultáneamente las RCP se hizo con base en que la prueba de *inhA* ORF tiene mejor rendimiento a esta temperatura.

Tabla No. 13. Condiciones de Pre-RCP utilizadas para la amplificación de los cinco blancos en los aislamientos incluidos en este trabajo.

| Reactivo | <i>katG, oxyR-ahpC, inhA</i> REG | | <i>inhA</i> ORF | | <i>Rpoβ</i> | |
|---|----------------------------------|-------------------------------------|----------------------|-------------------------------------|----------------------|-------------------------------------|
| | Volumen por reacción | Concentración final por reacción | Volumen por reacción | Concentración final por reacción | Volumen por reacción | Concentración final por reacción |
| Amortiguador de RCP 10X sin Mg | 5 µL | 1X | 5 µL | 1X | 5 µL | 1X |
| dNTP's 2,5 mM cada uno | 4 µL | 0,2 mM de cada uno | 4 µL | 0,2 mM de cada uno | 4 µL | 0,2 mM de cada uno |
| MgCl ₂ 50 mM | 1,5 µL | 1,5 Mm | 2,3 µL | 2,3 Mm | 1,5 µL | 1,5 Mm |
| Iniciador corriente arriba 25 µM | 0,4 µL | 0,2 µM | 0,4 µL | 0,2 µM | 2 µL | 1 µM |
| Iniciador corriente abajo 25 µM | 0,4 µL | 0,2 µM | 0,4 µL | 0,2 µM | 2 µL | 1 µM |
| DNA polimerasa Taq [®] Platinum 5 U* | 0,2 µL | 1 U ¹ | 0,2 µL | 1 U ¹ | 0,1 µL | 0,5 U ¹ |
| ADN molde | 2 µL | Según cada aislamiento ² | 2 µL | Según cada aislamiento ² | 2 µL | Según cada aislamiento ² |
| Agua ultra pura | Hasta 50 µL | No aplicable | Hasta 50 µL | No aplicable | Hasta 50 µL | No aplicable |

¹U: unidades

² Ver Tabla 11. Concentración y pureza de ADN utilizado para cada aislamiento clínico incluido en el estudio.

El programa que se utilizó para amplificar los cinco blancos en los aislamientos clínicos de *M. tuberculosis* fue:

Denaturación inicial: 94°C X 5 m

Denaturación: 94°C X 30 s

Anillamiento: 57 °C X 30 s

Extensión: 72°C X 1 m

Número de ciclos: 38

Extensión final: 72 °C X 7 m

12.2.4 Resultados de los controles de amplificación. A continuación se presentan los resultados de los controles de amplificación realizados a los protocolos de RCP para los 5 blancos propuestos.

Foto No. 7. Resultados de los controles de amplificación realizados a los protocolos de RCP para *katG* y región intergénica *oxyR-ahpC*. Carriles 1 a 4 controles de validación de la RCP para el gen *katG* (233 pb). Carril 1: control negativo, carril 2: cepa *M. tuberculosis* H37Rv ATCC 27294, carril 3: cepa *S. aureus* NR4220/p601, carril 4: ADN humano. Carriles 5 a 8 controles de validación de la RCP para la región intergénica *oxyR-ahpC* (358 pb). Carril 5: control negativo, carril 6: cepa *M. tuberculosis* H37Rv ATCC 27294, carril 7: cepa *S. aureus* NR4220/p601, carril 8: ADN humano. PM: peso molecular HyperLadder 50 pb.

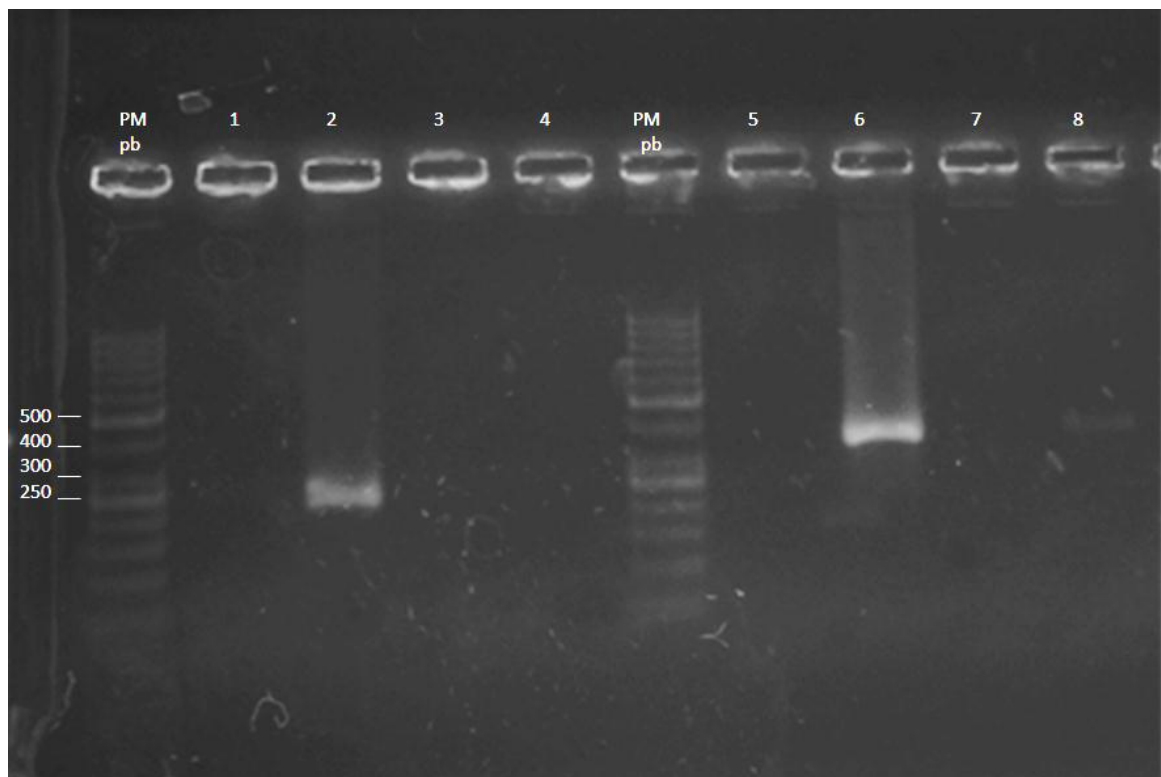


Foto No. 8. Resultados de los controles de amplificación realizados a los protocolos de RCP para los blancos del gen *inhA* REG y ORF. Carriles 1 a 4 controles para la región reguladora del gen (248 pb) según se describe a continuación: carril 1: control negativo, carril 2: cepa *M. tuberculosis* H37Rv ATCC 27294, carril 3: cepa *S. aureus* NR4220/p601, carril 4: ADN humano. Carriles 5 a 8 controles de la RCP para el ORF del gen *inhA* (207 pb). Carril 5: control negativo, carril 6: cepa *M. tuberculosis* H37Rv ATCC 27294, carril 7: cepa *S. aureus* NR4220/p601, carril 8: ADN humano. PM: peso molecular HyperLadder 50 pb.

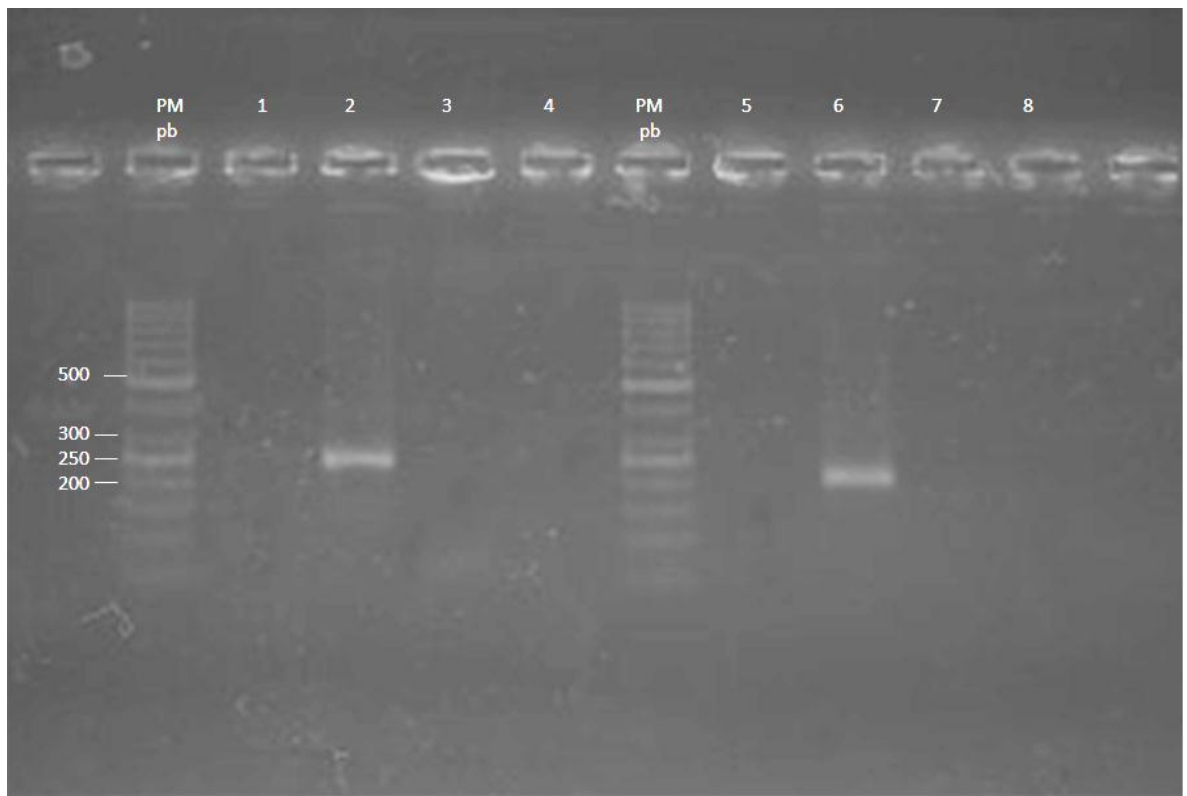
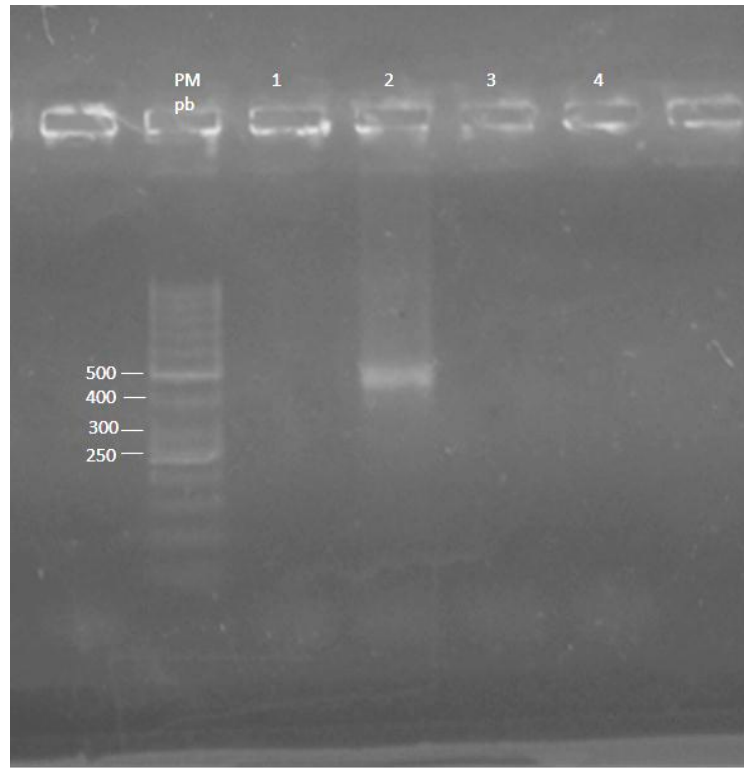


Foto No. 9. Resultados de los controles de amplificación realizado al protocolo de RCP para el blanco *rpoB*. Carriles 1 a 4 controles de validación de la RCP para la RRDR del gen *rpoβ* (438 pb). Carril 1: control negativo, carril 2: cepa *M. tuberculosis* H37Rv ATCC 27294, carril 3: cepa *S. aureus* NR4220/p601, carril 4: ADN humano. PM: peso molecular HyperLadder 50 pb.



Los resultados obtenidos en las electroforesis de los controles utilizados permiten observar que las pruebas estandarizadas no amplifican con ADN diferente al de *M. tuberculosis* debido a que no hay bandas en los carriles de los controles negativos (agua ultra pura y ADN de *S. aureus* y humano) y se observan las bandas específicas de amplificados en los carriles del control positivo en todos los blancos ensayados en este trabajo (fotos 7,8 y 9).

12.2.5 Límites de detección de las pruebas de RCP. A continuación se muestran las electroforesis (fotos 10 a 14) de amplificados obtenidos con las

pruebas de RCP estandarizadas para los diferentes blancos y realizadas con el objetivo de establecer el límite de detección de las mismas.

Foto No. 10. Electroforesis para establecer el límite de detección de la prueba de RCP para el blanco *katG* (233 pb). Carril 1: 100 ng/μL, carril 2: 10 ng/μL, carril 3: 1 ng/μL, carril 4: 1×10^{-1} ng/μL, carril 5: 1×10^{-2} ng/μL, carril 6: 1×10^{-3} ng/μL, carril 7: 1×10^{-4} ng/μL, carril 8: 1×10^{-5} ng/μL. PM: peso molecular de 50 pb marca Invitrogen. CN: control negativo. La flecha indica el carril de menor concentración de ADN en el que se observa presencia de amplificado.

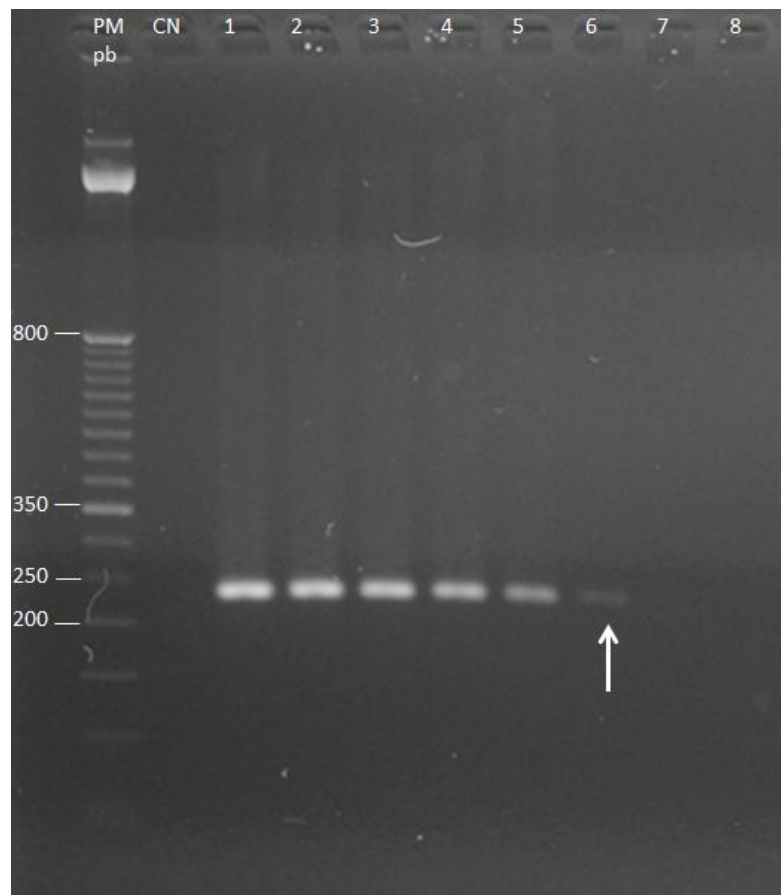


Foto No. 11. Electroforesis para establecer límite de detección de la prueba de RCP para el blanco *oxyR-ahpC* (358 pb). Carril 1: 100 ng/μL, carril 2: 10 ng/μL, carril 3: 1 ng/μL, carril 4: 1×10^{-1} ng/μL, carril 5: 1×10^{-2} ng/μL, carril 6: 1×10^{-3} ng/μL, carril 7: 1×10^{-4} ng/μL, carril 8: 1×10^{-5} ng/μL, carril 9: 1×10^{-6} , carril 10: 1×10^{-7} . PM: peso molecular de 50 pb marca Invitrogen. CN: control negativo. La flecha indica el carril de menor concentración de ADN en el que se observa presencia de amplificado.

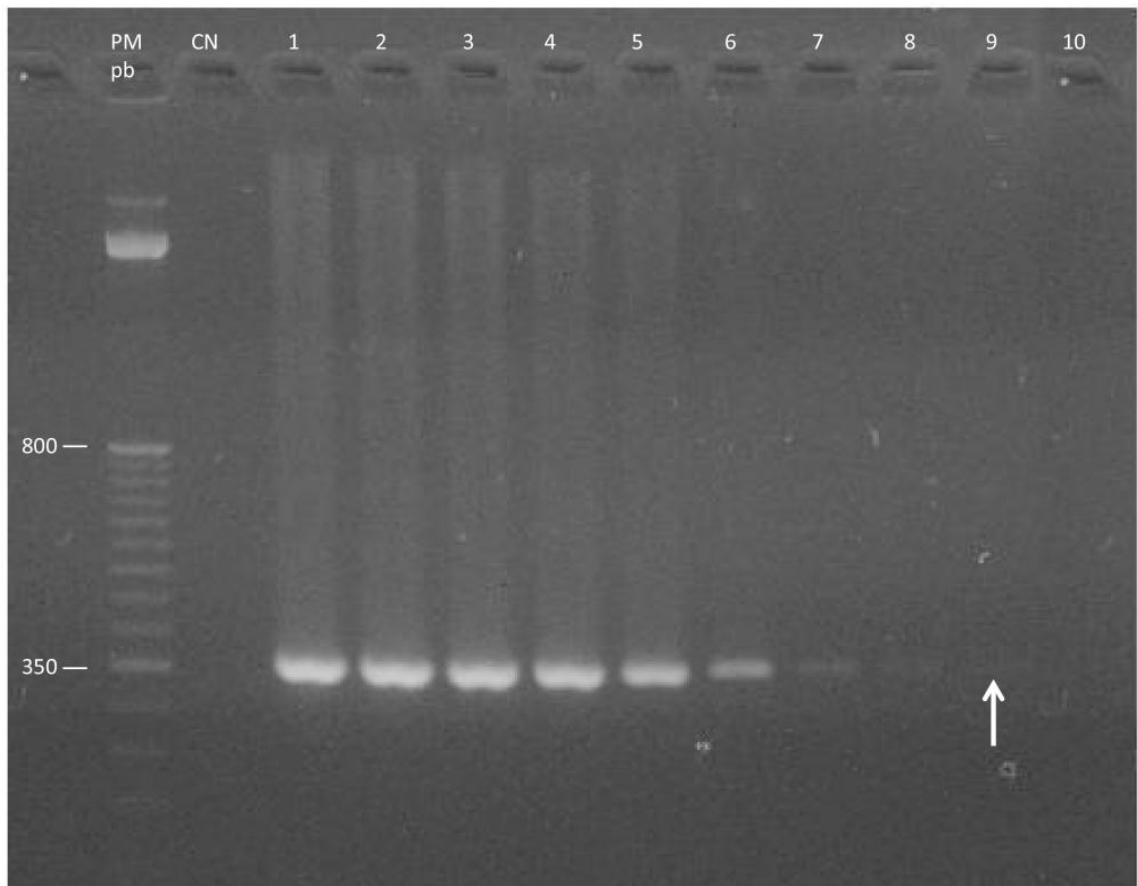


Foto No. 12. Electroforesis para establecer límite de detección de la prueba de RCP para el blanco *inhA* REG (248 pb). Carril 1: 100 ng/μL, carril 2: 10 ng/μL, carril 3: 1 ng/μL, carril 4: 1×10^{-1} ng/μL, carril 5: 1×10^{-2} ng/μL, carril 6: 1×10^{-3} ng/μL, carril 7: 1×10^{-4} ng/μL, carril 8: 1×10^{-5} ng/μL. PM: peso molecular de 50 pb marca Invitrogen. CN: control negativo. La flecha indica el carril de menor concentración de ADN en el que se observa presencia de amplificado.

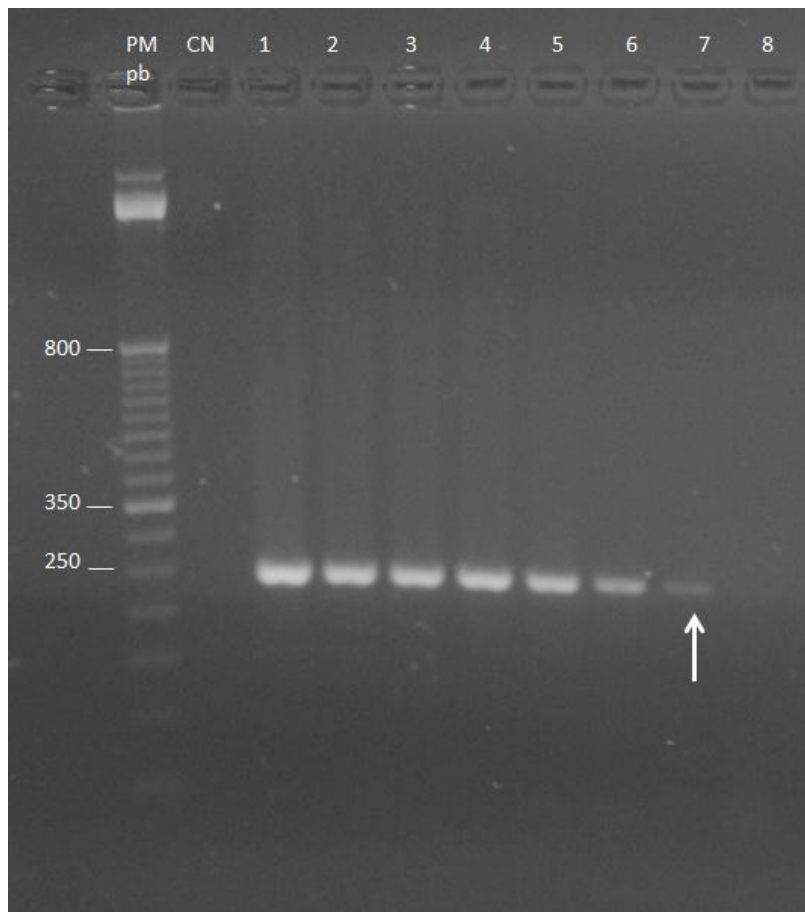


Foto No. 13. Electroforesis para establecer límite de detección de la prueba de RCP para el blanco ORF del gen *inhA* (207 pb). Carril 1: 100 ng/μL, carril 2: 10 ng/μL, carril 3: 1 ng/μL, carril 4: 1×10^{-1} ng/μL, carril 5: 1×10^{-2} ng/μL, carril 6: 1×10^{-3} ng/μL, carril 7: 1×10^{-4} ng/μL, carril 8: 1×10^{-5} ng/μL. PM: peso molecular de 50 pb marca Invitrogen. CN: control negativo. La flecha indica el carril de menor concentración de ADN en el que se observa presencia de amplificado.

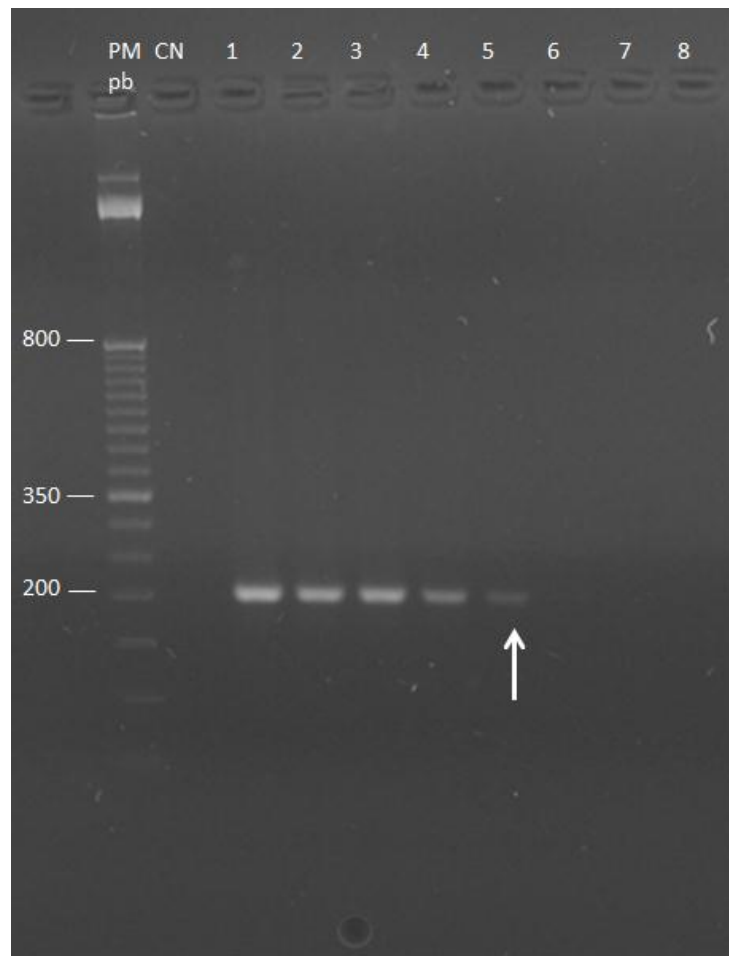
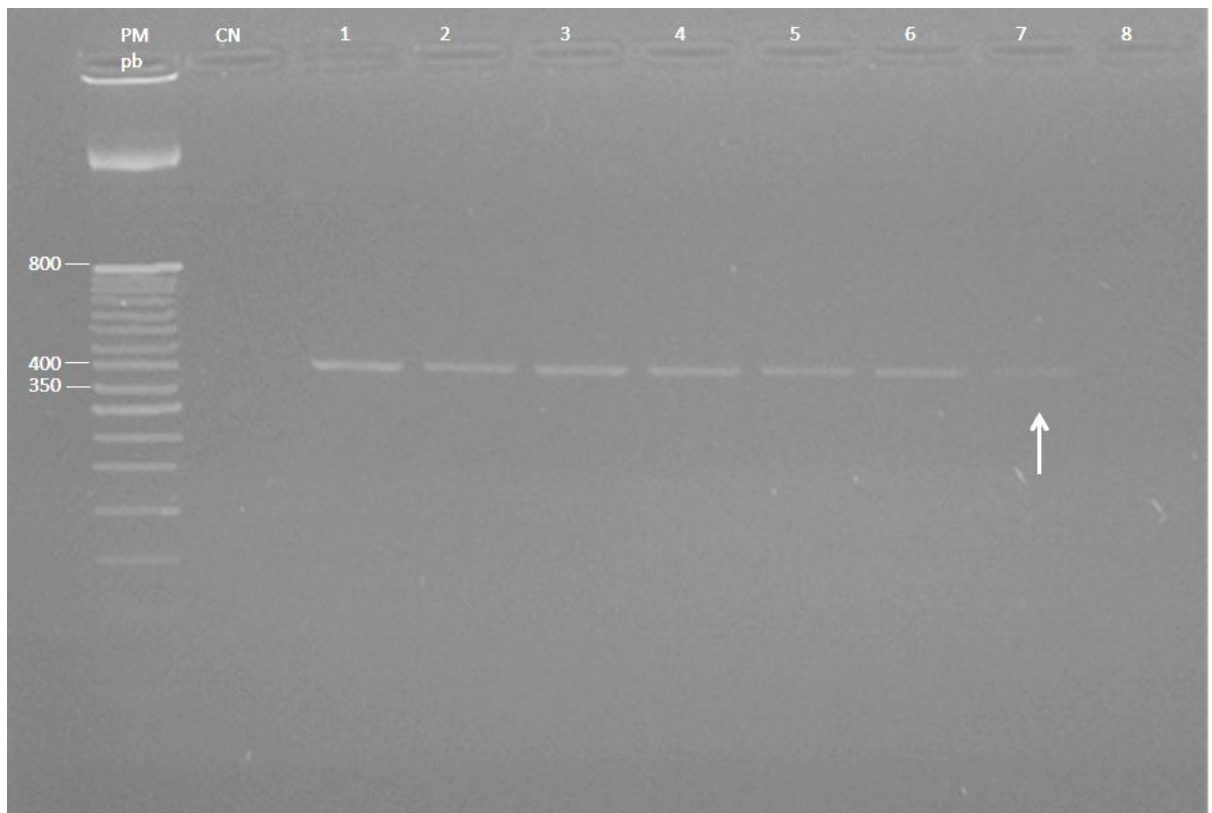


Foto No. 14. Electroforesis para establecer límite de detección de la prueba de RCP para el blanco RRDR del gen *rpoβ* (438 pb). Carril 1: 100 ng/μL, carril 2: 10 ng/μL, carril 3: 1 ng/μL, carril 4: 1 X 10⁻¹ ng/μL, carril 5: 1 X 10⁻² ng/μL, carril 6: 1 X 10⁻³ ng/μL, carril 7: 1 X 10⁻⁴ ng/μL, carril 8: 1 X 10⁻⁵ ng/μL. PM: peso molecular de 50 pb marca Invitrogen. CN: control negativo. La flecha indica el carril de menor concentración de ADN en el que se observa presencia de amplificado.



La sensibilidad de los métodos estandarizados permite detectar las copias de ADN genómico de *M. tuberculosis* listados en la tabla 14.

Tabla No. 14. Límite de detección de las pruebas de RCP.

| Blanco amplificado | Límite de detección pg/ μ L | Número mínimo de copias de ADN detectado por prueba |
|------------------------------|------------------------------------|---|
| <i>katG</i> | 1 | 224 |
| <i>oxyR-ahpC</i> | 1×10^{-3} | Menos de 1 |
| <i>inhA</i> ORF | 10 | 2.247 |
| <i>inhA</i> REG | 1×10^{-1} | 22 |
| <i>Rpoβ</i> | 1×10^{-1} | 22 |

12.2.6 Confirmación de la ubicación en el genoma de *M. tuberculosis* de los amplificados obtenidos por las pruebas de RCP estandarizadas. En el anexo B se presentan los alineamientos mediante el algoritmo BLAST, de las secuencias obtenidas para los amplificados conseguidos con las pruebas de RCP estandarizadas en este trabajo, utilizando la cepa *M. tuberculosis* H37Rv ATCC 27294. Los datos observados permitieron confirmar que los amplificados correspondían a las regiones del genoma para las cuales fueron estandarizadas las pruebas. Con base en estos resultados satisfactorios se procedió a amplificar y secuenciar el ADN de los aislamientos objeto de este estudio.

12.3 RESULTADOS DE LA PRUEBA DE *Spoligotyping*

Los 50 aislamientos incluidos en este estudio fueron identificados como *M. tuberculosis* utilizando la metodología *Spoligotyping*.

12.4 RESULTADOS DE LA SECUENCIACIÓN DE LAS REGIONES RELACIONADAS CON RESISTENCIA EN LOS GENES *rpoβ*, *katG*, *inhA*, REGIÓN REGULADORA DE *inhA* E INTERGÉNICA *oxyR-ahpC* EN AISLAMIENTOS CLÍNICOS DE *M. tuberculosis* DEL DEPARTAMENTO DE SANTANDER

Los resultados de secuenciación de los cinco blancos amplificados por las metodologías de RCP estandarizadas en este estudio se encuentran en el Anexo D. Como resultado de la comparación de las secuencias de cada aislamiento con la secuencia referencia de *M. tuberculosis* AL.123456.3 almacenada en el GenBank, se observó el estado de las regiones relacionadas con resistencia a R y H en los aislamientos; los resultados de la comparación se listan en la tabla 16.

Resultados de secuenciación de *katG*. De 50 aislamientos analizados en este estudio, 20 presentaron la mutación transversional de guanina por citosina en la posición 944 de *katG*, haciendo el cambio de serina por treonina en la posición 315 de la enzima codificada por este gen; por otro lado, del total de mutaciones que se relacionan con resistencia a H, la frecuencia de presentación de la mutación S315T fue de 95% (20/21) y no se observó otro tipo de mutación presente en este gen en los aislamientos incluidos en este estudio. Con relación a los 20 aislamientos con mutación en *katG*, 11 no presentaron resistencia simultánea a R (55%, 11/20), significando la presencia de monorresistencia a H en la mayoría de los aislamientos FR; de éstos, 10 aislamientos monorresistentes a H corresponden a casos de fracaso al tratamiento antituberculoso y un aislamiento a un caso de recaída. Ninguno de los casos previamente clasificados como sensibles al tratamiento, niños o personas privadas de la libertad, presentó patrón de resistencia por la metodología de secuenciación del blanco *katG*.

Resultados de secuenciación de *inhA* ORF. Del total de aislamientos analizados, dos mostraron mutación en la región amplificada por la metodología

implementada en este estudio. Con respecto al total de aislamientos resistentes a H, esta mutación tiene una frecuencia de presentación de 9,5% (2/21); además, estos aislamientos pertenecen a casos previamente identificados como TB-MDR. La mutación hallada es una transversión de timina a guanina en la posición 280 del gen, esto se traduce en el reemplazo de una serina por una adenina en la posición 94 de la enzima (S94A). No se identificó otra mutación en los aislamientos incluidos en este trabajo.

Resultados de la secuenciación de *inhA* REG. La secuenciación de este blanco mostró la presencia de mutaciones en cinco aislamientos; la frecuencia de aparición entre los aislamientos resistentes a H fue de 23,8% (5/21). Todas las mutaciones corresponden al cambio transicional de una citosina por una timina en la posición -15 de la región reguladora del gen (-15C→T). De los cinco aislamientos con esta mutación, tres fueron MDR (60%, 3/5) y dos fueron casos de fracaso al tratamiento anti tuberculoso (40%, 2/5).

Resultados de la secuenciación de la región intergénica *oxyR-ahpC*. Se identificó el cambio de citosina por timina en la posición -10 de la región intergénica *oxyR-ahpC* en un solo aislamiento resistente a H (4,8%, 1/21), el cual simultáneamente presentó la mutación H526R en el gen *rpoβ*, confirmando la clasificación de este aislamiento clínico como MDR.

Resultados de secuenciación de *rpoβ*. Se identificaron en total, 9 aislamientos con mutaciones relacionadas con resistencia a R, todos previamente clasificados como causantes de TB-MDR. Entre las mutaciones en el gen *rpoβ* encontradas, la que tuvo mayor frecuencia de aparición (28%, 3/11) fue una transversión ubicada en la posición 1.352 del gen, donde una adenina fue cambiada por una timina, esto provoca el cambio de aminoácido histidina por leucina en la posición 526 de la RNAP. El tipo y frecuencia de los cambios hallados en la RNAP con respecto al total de mutaciones encontradas en este blanco, se listan en la tabla 15.

Tabla No. 15. Tipo y frecuencia de mutaciones encontradas mediante la amplificación del blanco *rpoβ* en aislamientos del Departamento de Santander.

| Mutación | Frecuencia |
|--------------|------------|
| | % |
| H526L | 28 |
| S531W | 18 |
| H526N | 18 |
| D516V | 18 |
| H526Y | 9 |
| H526R | 9 |

En dos aislamientos se identificó la presencia de doble mutación (transversiones) en la región amplificada de *rpoβ* (A1351C / G1367C), esto genera los cambios aminoacídicos H526N /S531W en la enzima como se observa en el anexo C.8 para el aislamiento clínico 05. En ese sentido, el anexo C.9 permite confirmar que se trata de dos mutaciones que ocurren de manera conjunta en el gen *rpoβ*, debido a que en los sitios nucleotídicos mutados se observan picos únicos en los electroferogramas de las secuencias corriente arriba y corriente abajo, descartando la posibilidad de que estos aislamientos (05 y 07) tengan heteroresistencia a R. Además, los datos que se obtuvieron para los genes relacionados con resistencia a H y secuenciados en este trabajo, confirmaron que los aislamientos 05 y 07 eran causantes de TB-MDR. Ninguno de los aislamientos analizados presentó la mutación S531L, reportada como la de mayor frecuencia de aparición en los estudios hechos en todo el mundo. Además, un aislamiento clasificado previamente como causante de TB-MDR no presentó mutaciones en la región del gen *rpoβ* amplificada por la metodología propuesta en este estudio.

La observación conjunta de los resultados mostró que en total, de 50 aislamientos analizados por la metodología de secuenciación, 21 fueron resistentes a H, 9 fueron resistentes a R y 9 aislamientos tuvieron características de TB-MDR.

Tabla No. 16. Resultados de la comparación de las secuencias obtenidas para los blancos amplificados en aislamientos de Santander con la secuencia referencia de *M. tuberculosis* AL. 123456.3

| Aislamiento | Clasificación | Resultado de secuenciación de los amplificados | | | | | | | |
|-------------|---------------|--|--------------|-----------------------|-------------|----------------------|-------------|-----------------|------------------|
| | | <i>Rpoβ</i> | | <i>katG</i> | | <i>inhA</i> ORF | | <i>inhA</i> REG | <i>oxyR-ahpC</i> |
| | | Codones | Aminoácidos | Codones | Aminoácidos | codones | Aminoácidos | | |
| 01 | TB-MDR | CAC→CTC (1351-1353) | H526L | AGC→ACC (943-945) | S315T | S | S | S | S |
| 02 | TB-MDR | CAC→CTC (1351-1353) | H526L | AGC→ACC (943-945) | S315T | S | S | S | S |
| 03 | TB-MDR | CAC→TAC (1351-1353) | H526Y | AGC→ACC (943-945)) | S315T | S | S | -15C→T | S |
| 04 | TB-MDR | S | S | AGC→ACC (943-945) | S315T | S | S | -15C→T | S |
| 05 | TB-MDR | CAC→AAC (1351-1353) / TCG→TGG (1366-1368) | H526N/S531W | AGC→ACC (943-945) | S315T | TCG→GCG (280-282) | S94A | S | S |
| 06 | TB-MDR | CAC→CTC (1351-1353) | H526L | AGC→ACC (943-945) | S315T | S | S | -15C→T | S |
| 07 | TB-MDR | CAC→AAC (1351-1353) / TCG→TGG (1366-1368) | H526N /S531W | AGC→ACC (943-945) | S315T | TCG→GCG (280-282) | S94A | S | S |
| 08 | TB-MDR | CAC→CGC (1351-1353) | H526R | S | S | S | S | S | -10C→T |
| 09 | TB-MDR | GAC→GTC (1321-1323) | D516V | AGC→ACC (943-945) | S315T | S | S | S | S |
| 10 | TB-MDR | GAC→GTC (1321-1323) | D516V | AGC→ACC (943-945) | S315T | S | S | S | S |
| 11 | Recaída | S | S | S | S | S | S | S | S |
| 12 | Recaída | S | S | S | S | S | S | S | S |
| 13 | Recaída | S | S | S | S | S | S | S | S |
| 14 | Recaída | S | S | S | S | S | S | S | S |
| 15 | Recaída | S | S | AGC→ACC (943-945) | S315T | S | S | S | S |
| 16 | Recaída | S | S | S | S | S | S | S | S |
| 17 | Recaída | S | S | S | S | S | S | S | S |
| 18 | Recaída | S | S | S | S | S | S | S | S |

| Aislamiento | Clasificación | Resultado de secuenciación de los amplificados | | | | | | | |
|-------------|----------------------|--|-------------|----------------------|-------------|-----------------|-------------|-----------------|------------------|
| | | <i>RpoB</i> | | <i>katG</i> | | <i>inhA</i> ORF | | <i>inhA</i> REG | <i>oxyR-ahpC</i> |
| | | Codones | Aminoácidos | Codones | Aminoácidos | codones | Aminoácidos | | |
| 19 | Recaída | S | S | S | S | S | S | S | S |
| 20 | Recaída | S | S | S | S | S | S | S | S |
| 21 | Privados de libertad | S | S | S | S | S | S | S | S |
| 22 | Privados de libertad | S | S | S | S | S | S | S | S |
| 23 | Privados de libertad | S | S | S | S | S | S | S | S |
| 24 | Privados de libertad | S | S | S | S | S | S | S | S |
| 25 | Privados de libertad | S | S | S | S | S | S | S | S |
| 26 | Fracaso | S | S | AGC→ACC (943-945) | S315T | S | S | S | S |
| 27 | Fracaso | S | S | AGC→ACC (943-945) | S315T | S | S | S | S |
| 28 | Fracaso | S | S | AGC→ACC (943-945) | S315T | S | S | S | S |
| 29 | Fracaso | S | S | AGC→ACC (943-945) | S315T | S | S | S | S |
| 30 | Fracaso | S | S | AGC→ACC (943-945) | S315T | S | S | S | S |
| 31 | Fracaso | S | S | AGC→ACC (943-945) | S315T | S | S | S | S |
| 32 | Fracaso | S | S | AGC→ACC (943-945) | S315T | S | S | S | S |
| 33 | Fracaso | S | S | AGC→ACC (943-945) | S315T | S | S | S | S |
| 34 | Fracaso | S | S | AGC→ACC (943-945) | S315T | S | S | -15C→T | S |
| 35 | Fracaso | S | S | AGC→ACC (943-945) | S315T | S | S | -15C→T | S |
| 36 | Sensible | S | S | S | S | S | S | S | S |
| 37 | Sensible | S | S | S | S | S | S | S | S |
| 38 | Sensible | S | S | S | S | S | S | S | S |
| 39 | Sensible | S | S | S | S | S | S | S | S |
| 40 | Sensible | S | S | S | S | S | S | S | S |
| 41 | Sensible | S | S | S | S | S | S | S | S |

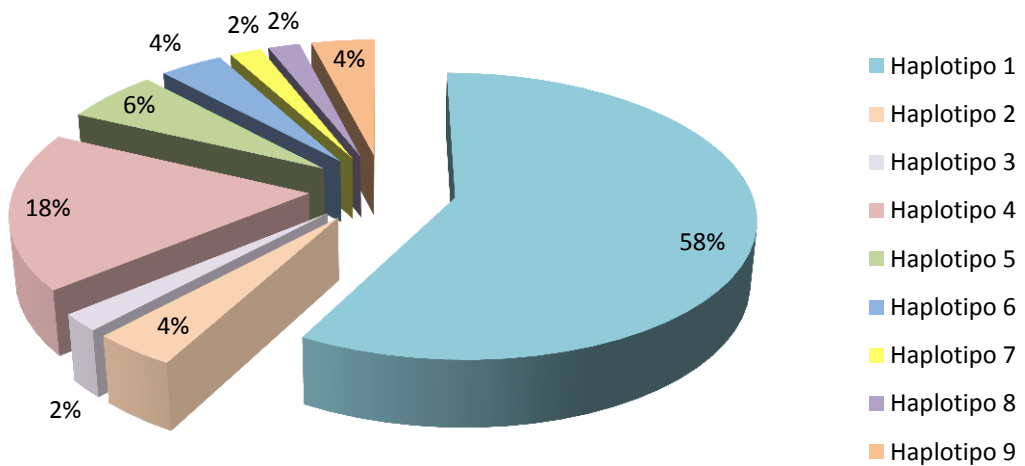
| Aislamiento | Clasificación | Resultado de secuenciación de los amplificadores | | | | | | | |
|-------------|---------------|--|-------------|-------------|-------------|-----------------|-------------|-----------------|------------------|
| | | <i>Rpoβ</i> | | <i>katG</i> | | <i>inhA</i> ORF | | <i>inhA</i> REG | <i>oxyR-ahpC</i> |
| | | Codones | Aminoácidos | Codones | Aminoácidos | codones | Aminoácidos | | |
| 42 | Sensible | S | S | S | S | S | S | S | S |
| 43 | Sensible | S | S | S | S | S | S | S | S |
| 44 | Sensible | S | S | S | S | S | S | S | S |
| 45 | Sensible | S | S | S | S | S | S | S | S |
| 46 | Niños | S | S | S | S | S | S | S | S |
| 47 | Niños | S | S | S | S | S | S | S | S |
| 48 | Niños | S | S | S | S | S | S | S | S |
| 49 | Niños | S | S | S | S | S | S | S | S |
| 50 | Niños | S | S | S | S | S | S | S | S |

La tabla relaciona los cambios encontrados en los blancos amplificados y la clasificación a la cual pertenece el aislamiento. En la columna de codones se reporta la secuencia silvestre, la secuencia de la mutación encontrada y entre paréntesis su posición en el gen. S:silvestre.

12.5 HAPLOTIPOS DE *M. tuberculosis* RESULTANTES DE LA SECUENCIACIÓN DE LOS BLANCOS *rpoB*, *katG*, *inhA* ORF, *inhA* REG Y *oxyR-ahpC*

En general, en los aislamientos clínicos del Departamento de Santander se encontraron 9 haplotipos. La frecuencia de aparición de los haplotipos se observa en la figura 11.

Figura No. 11. Frecuencia de haplotipos en la población incluida en este estudio.



En la población de este estudio se observa que el haplotipo 1 es el más frecuente con un 58% (29/50), seguido del haplotipo 4 con una frecuencia de 18% (9/50) y el haplotipo 5 con frecuencia de 6% (3/50). El resto de haplotipos se presentaron con frecuencias de 2% a 4% en los aislamientos de *M. tuberculosis* de la región. La distribución de los haplotipos según los aislamientos incluidos en este estudio se detalla en la tabla 17.

Tabla No. 17. Característica de los haplotipos encontrados en los aislamientos incluidos en el estudio y frecuencia de aparición.

| Aislam. | Grupo poblacional | Haplotipo | <i>rpoβ</i> | <i>katG</i> | <i>inhA</i> ORF | <i>inhA</i> REG | <i>oxyR-ahpC</i> | Frecuencia % |
|---------|----------------------|-----------|-------------|-------------|--------------------|--------------------|------------------|-----------------|
| 36 | Sensible | 1 | S | S | S | S | S | 100 |
| 37 | Sensible | | S | S | S | S | S | |
| 38 | Sensible | | S | S | S | S | S | |
| 39 | Sensible | | S | S | S | S | S | |
| 40 | Sensible | | S | S | S | S | S | |
| 41 | Sensible | | S | S | S | S | S | |
| 42 | Sensible | | S | S | S | S | S | |
| 43 | Sensible | | S | S | S | S | S | |
| 44 | Sensible | | S | S | S | S | S | |
| 45 | Sensible | | S | S | S | S | S | |
| 21 | Privados de libertad | | 1 | S | S | S | S | |
| 22 | Privados de libertad | S | | S | S | S | S | |
| 23 | Privados de libertad | S | | S | S | S | S | |
| 24 | Privados de libertad | S | | S | S | S | S | |
| 25 | Privados de libertad | S | | S | S | S | S | |
| 46 | Niños | 1 | S | S | S | S | S | 100 |
| 47 | Niños | | S | S | S | S | S | |
| 48 | Niños | | S | S | S | S | S | |
| 49 | Niños | | S | S | S | S | S | |
| 50 | Niños | | S | S | S | S | S | |
| 11 | Recaída | 1 | S | S | S | S | S | 90 |
| 12 | Recaída | | S | S | S | S | S | |
| 13 | Recaída | | S | S | S | S | S | |
| 14 | Recaída | | S | S | S | S | S | |
| 15 | Recaída | | S | S | S | S | S | |
| 17 | Recaída | | S | S | S | S | S | |
| 18 | Recaída | | S | S | S | S | S | |
| 19 | Recaída | | S | S | S | S | S | |
| 20 | Recaída | S | S | S | S | S | | |
| 16 | Recaída | 4 | S | C944G | S | S | S | 10 |
| 26 | Fracaso | 4 | S | C944G | S | S | S | 80 |
| 27 | Fracaso | | S | C944G | S | S | S | |

| Aislam. | Grupo poblacional | Haplotipo | <i>rpoβ</i> | <i>katG</i> | <i>inhA</i> ORF | <i>inhA</i> REG | <i>oxyR-ahpC</i> | Frecuencia % |
|---------|-------------------|-----------|----------------------------|-------------|--------------------|--------------------|------------------|-----------------|
| 28 | Fracaso | | S | C944G | S | S | S | |
| 29 | Fracaso | | S | C944G | S | S | S | |
| 30 | Fracaso | | S | C944G | S | S | S | |
| 31 | Fracaso | | S | C944G | S | S | S | |
| 32 | Fracaso | | S | C944G | S | S | S | |
| 33 | Fracaso | | S | C944G | S | S | S | |
| 34 | Fracaso | 5 | S | C944G | S | - 15C →T | S | 20 |
| 35 | Fracaso | | S | C944G | S | - 15C →T | S | |
| 01 | TB-MDR | 2 | T135 2A | C944G | S | S | S | 20 |
| 02 | TB-MDR | | T135 2A | C944G | S | S | S | |
| 03 | TB-MDR | 3 | T135 1C | C944G | S | - 15C →T | S | 10 |
| 04 | TB-MDR | 5 | S | C944G | S | - 15C →T | S | 10 |
| 06 | TB-MDR | 7 | T135 2A | C944G | S | - 15C →T | S | 10 |
| 05 | TB-MDR | 6 | A135 1C / G136 7C | C944G | G280 T | S | S | 20 |
| 07 | TB-MDR | | A135 1C / G136 7C | C944G | G280 T | S | S | |
| 08 | TB-MDR | 8 | G135 2A | S | S | S | -10C→T | 10 |
| 09 | TB-MDR | 9 | T132 2A | C944G | S | S | S | 20 |

| Aislam. | Grupo poblacional | Haplotipo | <i>rpoβ</i> | <i>katG</i> | <i>inhA</i> ORF | <i>inhA</i> REG | <i>oxyR-ahpC</i> | Frecuencia % |
|---------|-------------------|-----------|-------------|-------------|--------------------|--------------------|------------------|-----------------|
| 10 | TB-MDR | | T132 2A | C944G | S | S | S | |

En los haplotipos relacionados con mutaciones se registra la secuencia de la mutación y la ubicación en el gen. S:silvestre.

El haplotipo 1 relacionado con susceptibilidad a R y H se presentó en los grupos poblaciones: niños (100%, 5/5), personas privadas de la libertad (100%, 5/5), casos sensibles al tratamiento anti tuberculoso (100%, 10/10) y recaídas (90%, 9/10). El haplotipo 4, vinculado con mono resistencia a H por presencia de la mutación en S315T de la enzima KatG, se encuentra presente en el 80% (8/10) de los casos de fracaso al tratamiento anti tuberculoso y en el 10 % (1/10) de las recaídas. Los haplotipos 1, 4 y 5 no están relacionados con TB-MDR; sin embargo, un aislamiento clínico de *M. tuberculosis* con haplotipo 5 fue previamente clasificada como MDR según los datos registrados en la base de datos del Laboratorio. La mutación -15C→T en *inhA* REG se ubicó en los haplotipos 3,5 y 7, los cuales simultáneamente tienen la mutación C944G en *katG*. El haplotipo 8 se observó en un caso de TB-MDR, que de manera característica fue el único que no presentó la mutación C944G en *katG* y cuya resistencia a H es debido a la mutación -10C→T en la región intergénica *oxyR-ahpC*. El haplotipo 6 tiene de manera diferencial dos mutaciones simultáneas en la región amplificada de *rpoβ*, este dato se confirmó con el análisis de los electroferogramas de los aislamientos 05 y 07 (anexo C.9); además, es el único que tiene la mutación G280T en *inhA* ORF.

13. ANÁLISIS DE RESULTADOS

En el 2012, aproximadamente 84.000 casos de TB-MDR fueron diagnosticados en el mundo (WHO, 2013); en este periodo, en Colombia se estimó que se presentaron 110 casos de TB-MDR (INS, 2013) y en Santander se identificaron 3 casos con iguales características (Secretaría de Salud de Santander, 2012). Sin embargo, la verdadera magnitud del problema se desconoce debido a que las metodologías de laboratorio para el diagnóstico de este tipo de TB no se encuentran disponibles a nivel mundial. Con el fin de estandarizar una prueba que permitiera secuenciar las regiones calientes de los genes *rpoβ*, *katG*, *inhA* y la región intergénica *oxyR-ahpC*, los cuales están asociados con resistencia a R y H en *M. tuberculosis* y hacer el primer estudio que caracterice aislamientos propios del Departamento de Santander, se propuso este estudio. De esta manera, se favorece la detección rápida de TB-FR en la región con la posibilidad de una intervención farmacológica oportuna según cada caso, evitando la generación de eventos de TB con limitadas posibilidades de tratamiento e impactando positivamente la salud pública del Departamento.

Estandarización de un protocolo de secuenciación para los genes *rpoβ*, *katG*, *inhA* y región intergénica *oxyR-ahpC* en *M.tuberculosis*. Se utilizó la estrategia de amplificación simultánea de estos blancos por RCP, mediante la estandarización de un solo programa de amplificación que hizo posible lograr este objetivo. La metodología propuesta tiene varias ventajas:

- Permite la detección de mutaciones en las regiones calientes de cinco blancos asociados con resistencia a R e H, antibióticos considerados los pilares fundamentales en el tratamiento de la TB. Se estima que con los marcadores seleccionados se identificarán en un grupo de aislamientos clínicos, el 95% de los aislamientos resistentes a R y del 80-90% de los aislamientos resistentes a H (Ramaswamy, 1998; Dalla, 2009); esto es posible porque la metodología

permite la secuenciación de un amplio segmento del gen *rpoβ* en el que se incluye la RRDR y la secuenciación completa de la región reguladora de *inhA* y la región intergénica *oxyR-ahpC*; además, incluye la secuenciación de las zonas que concentran la mayor frecuencia de mutaciones en los genes *katG* e *inhA*.

- Reducir el tiempo de generación de resultados a partir de cultivos el cual es de 15 días, en comparación con las pruebas fenotípicas que tienen un tiempo de informe de resultados de aproximadamente 2 a 3 meses. Esto favorece el diagnóstico oportuno de las TB-FR, con el propósito de disminuir la carga de la enfermedad al acortar rápidamente la cadena de transmisión de esta clase de microorganismos. Además, pruebas paralelas aplicando la metodología implementada por este estudio y realizadas directamente en muestras de esputo, arrojaron como resultado la secuenciación de los cinco blancos sin esperar el crecimiento del microorganismo en medios de cultivo; sin embargo, estos resultados no se muestran en este trabajo.
- Debido a que las metodologías implementadas están basadas en amplificación por RCP, la cantidad de bacterias necesarias para realizarlas es baja. La sensibilidad de las pruebas permite la amplificación de los blancos a partir de las siguientes concentraciones de ADN de *M. tuberculosis*: 1pg/ μL para la prueba de *katG*, 1×10^{-3} pg/ μL para la prueba de *oxyR-ahpC*, 10 pg/ μL para *inhA* ORF, 1×10^{-1} pg/ μL *inhA* REG, 1×10^{-1} pg/ μL para *rpoβ*. Esta característica es importante debido a que el *fitness* disminuido de las bacterias resistentes a los fármacos, hace que la cantidad de microorganismos que se recuperan en los cultivos sea baja, situación que no afecta el rendimiento de las pruebas de secuenciación.
- Permiten la detección de mutaciones conocidas y nuevas en los sitios blancos del genoma del microorganismo, para los cuales fueron estandarizadas.
- Estas pruebas de secuenciación no tienen la limitante de las metodologías de marcación por sondas como Geno Type MTBDR plus (Hain Lifscience, Nehren, Germany) o INNOLipa_Rif.TB (innogenetics NV, Bélgica), para las cuales hay

reportes en la literatura que han clasificado como resistentes a los fármacos a aislamientos de *M. tuberculosis* sensibles que tienen mutaciones silentes presentes en las regiones del genoma analizadas (Alonso, 2011).

- Detecta mutaciones que confieren bajos niveles de resistencia a R e H, siendo superior en este sentido a las pruebas fenotípicas, como lo reporta A. van Deun (Van Deun, 2009).

Sin embargo, a pesar que las pruebas estandarizadas en este trabajo permiten una alta detección de aislamientos FR como se mencionó con anterioridad, es necesario tener en cuenta que no se conocen todos los mecanismos de resistencia a los fármacos en *M.tuberculosis*, especialmente en H. Es por esto que ante la sospecha clínica de resistencia a los fármacos en un caso de TB y un resultado de secuenciación sin mutaciones en los genes analizados, se necesita recurrir a pruebas fenotípicas para valorar el estado de resistencia o susceptibilidad al tratamiento en el microorganismo.

Caracterización de las regiones relacionadas con resistencia en los genes *rpoβ*, *katG*, *oxyR-ahpC* e *inhA* en aislamientos clínicos de *M. tuberculosis* del Departamento de Santander, Colombia. En general, los genes para los cuales se estandarizaron las pruebas aportan de manera diferente a la resistencia a medicamentos en *M.tuberculosis*; en ese sentido, los genes *rpoβ* y *katG* contribuyen extensamente con la resistencia, el gen *inhA* y su región reguladora, lo hace de forma moderada y la región intergénica *oxyR-ahpC* aporta en menor medida a la resistencia a los fármacos observada en este microorganismo (Laurenzo, 2011). El análisis de estas cinco regiones en los aislamientos del Departamento de Santander, está acorde con lo anterior debido a que en los aislamientos causantes de TB-MDR, en los cuales se esperaba encontrar mutaciones relacionadas con resistencia a R y H, se encontraron mutaciones en los genes *rpoβ* y *katG* con una frecuencia de 90% en ambos casos.

Todas las mutaciones encontradas en los aislamientos incluidos en este estudio, han sido previamente descritas por otros autores, razón por la cual ya se encuentran reportadas en las bases de datos diseñadas para este fin (Sandgren, 2009; Reddy, 2009) y son reconocidas como generadoras de resistencia fenotípica a R y H en *M.tuberculosis* (Ramaswamy, 1998; Lorenzo, 2011). Sin embargo, las mutaciones observadas en los aislamientos de la región se relacionan con altos niveles de resistencia a R y H (H526L y S315T, respectivamente); este dato es fundamental para el personal asistencial que tiene a cargo casos de TB-FR con el fin de hacer ajustes apropiados a los esquemas de tratamiento instaurados.

Con respecto a las mutaciones relacionadas con resistencia a H, el gen con mayor frecuencia de mutaciones fue *katG* (71,6%, 20/28), seguido de la región reguladora de *inhA* (17,8%, 5/28), el ORF de *inhA* (7,1%, 2/28) y la región intergénica *oxyR-ahpC* (3,5%, 1/28); estos datos concuerdan con los reportes de distintos autores que indican que las mutaciones en *katG* causan la mayor cantidad de resistencias de *M.tuberculosis* a H (Ramaswamy, 1998; Lorenzo, 2011). La explicación a este hecho reside en que *katG* está localizado en una región genéticamente inestable del genoma de *M.tuberculosis*, lo que implica la alta tendencia a las mutaciones observada en este gen (Bergval 2009).

Con relación a *katG*, la mutación S315T fue la única encontrada en los aislamientos del Departamento de Santander (100%, 20/20). Debido a la alta tasa de mutación que tiene *katG* se esperaría un amplio espectro de mutaciones en esta región, sin embargo, la mayoría de aislamientos clínicos analizados por otros autores tienen la misma mutación detectada en este estudio; no obstante, la forma en que la bacteria selecciona esta mutación se desconoce (Bergval 2009). Un dato característico es que todas los aislamientos clínicos causantes de fracaso al tratamiento antituberculoso (100%, 10/10) y el 90% de los aislamientos causantes de TB-MDR (9/10) tienen la mutación S315T; sin embargo, debido a que este

estudio es de tipo descriptivo se necesitan trabajos posteriores que documenten una posible relación entre estos hallazgos preliminares. Estudios hechos por Ahmed, M *et al*, indican que la mutación en KatG S315T observada en los aislamientos clínicos de *M.tuberculosis* tiene un valor pronóstico alto para la respuesta al tratamiento con aminoglicósidos, debido a que éstos activan los mecanismos de estrés oxidativo en los macrófagos infectados por el microorganismo, situación que no logra ser evadida por la mayoría de los aislamientos de *M.tuberculosis* que portan la mutación S315T, causando la muerte bacteriana (Ahmed, 2013). Teniendo en cuenta lo anterior, el informe de los hallazgos obtenidos en este estudio al sistema Departamental de vigilancia de resistencia a fármacos en *M. tuberculosis*, permitirá la administración temprana de regímenes de tratamiento acorde con las mutaciones encontradas en esta zona del País; de esa manera, cuando un aislamiento sea identificado como portador de la mutación S315T, se deberá incluir de manera rápida un aminoglicósido al esquema farmacológico instaurado con el fin de favorecer el éxito del tratamiento.

La mutación S94A encontrada en el gen *inhA* de dos aislamientos causantes de TB-MDR en este estudio, fue reportada por primera vez en aislamientos de *M. smegmatis* y *M. bovis* causando resistencia no sólo a H, sino también a Eto; sin embargo, este hallazgo no se encontró en ese momento en aislamientos de *M. tuberculosis* (Bostanabad, 2011). En la actualidad, esta mutación se ha reportado con baja frecuencia; Silva *et al* la encontraron en aislamientos clínicos de pacientes en Brasil (Silva, 2003). Además, en la región reguladora de *inhA*, la única mutación detectada fue -15C→T, presente en tres aislamientos MDR (60%, 3/5) y dos en casos de fracaso al tratamiento anti tuberculoso (40%, 2/5).

Se observó una baja frecuencia de mutaciones en la región intergénica *oxyR-ahpC*. Sólo un aislamiento presentó la mutación (-10C→T); este aislamiento no tuvo mutaciones en otras regiones amplificadas y relacionadas con resistencia a H, situación que es acorde con lo planteado por Zhang, Y., quien defiende la

posición de que las mutaciones en la región intergénica *oxyR-ahpC*, confieren resistencia a H por sí solas, a diferencia de lo planteado por otros autores que sostienen que las mutaciones en esta región se presentan como un mecanismo compensatorio que favorece la viabilidad de los aislamientos mutantes en *katG* (Zhang, 1996).

En términos generales, los tipos y frecuencias de las mutaciones encontradas en la región amplificada de *rpoβ* difieren con los datos publicados a nivel mundial y nacional. Un hallazgo novedoso e importante en este trabajo, es que no se encontró la mutación S531L en el gen *rpoβ* de los aislamientos clínicos; esta mutación es reconocida en la literatura mundial como la de mayor frecuencia de aparición en aislamientos resistentes a R en *M. tuberculosis* (40-50%) (Ramaswamy, 1998). La posición 526 de la enzima RNAP, fue la que registró la mayor cantidad de mutaciones en todos los aislamientos de Santander; sin embargo, entre las mutaciones halladas en este blanco la que se presentó mayor frecuencia fue H526L (28%, 3/11), a diferencia de lo reportado por otros autores, quienes han documentado que la mutación H526Y es la de mayor frecuencia de aparición en esta posición (Ramaswamy, 1998; Said, 2012; Engström, 2012; Yuan, 2012; Bolotin, 2009; Khrosravi, 2012). Otras mutaciones encontradas con menor frecuencia fueron H526Y (9%, 1/11), H526N (18%, 2/11), H526R (9%, 1/11), D516V (18%, 2/11) y S531W (18%, 2/11). En ese sentido, la metodología propuesta en este trabajo permitirá identificar mutaciones nuevas que ingresen al Departamento, con el fin de intervenirlas de manera rápida y evitar su propagación en la región. Por otro lado, todos los aislamientos con mutaciones en *rpoβ* presentaron simultáneamente mutaciones en los otros genes analizados en este estudio; esto indica que en Santander no se presentan aislamientos con monorresistencia a R.

Respecto a la presencia de las mutaciones detectadas en aislamientos de Santander en otros países de América central y del sur, la mutación *KatG* S315T

se encuentra reportada en Perú, Argentina, Brasil, Venezuela, Chile, México y Panamá con frecuencias de 62-88% (Dalla, 2009; Romay, 2012; Araya, 2011; Imperiale, 2011; Bolado-Martínez, 2012; Silva, 2003; Chía, 2012); la mutación S94A en *InhA* se ha reportado en un estudio hecho en Brasil con una frecuencia de 1% (Silva, 2003), la mutación -15C→T en *inhA* REG, se ha reportado en Perú, Argentina, Brasil, México y Panamá (7-38%) y la mutación -10C→T de la región intergénica *oxyR-ahpC*, ha sido descrita en Perú y Argentina (3-7%). Sin embargo, con relación a *rpoβ*, los estudios en estos países han encontrado con mayor frecuencia de aparición la mutación S531L (24-80%), y no la mutación H526L, como es el caso de nuestra región. Los datos publicados en otras regiones de Colombia, muestran que las mutaciones más frecuentes son *rpoβ* S531L (52-70%), *katG* S315T (80-90%) e *inhA* REG -15C→T (5%), datos obtenidos utilizando la metodología GenoType® MTDR*plus* (Hain Lifescience, Nehren, Germany) en el caso de los trabajos del Valle del Cauca (Nieto, 2012; Ferro, 2013) o por secuenciación en el trabajo con aislamientos de Antioquia (Nieto, 2012); además, no se reportan estudios que evalúen el ORF del gen *inhA*, ni la región intergénica *oxyR-ahpC* en el País. En ese sentido, los datos obtenidos en este estudio para las mutaciones relacionadas con resistencia a H, son similares a lo observado en otras regiones de Colombia y países de centro y sur América, pero difieren con lo reportado para las mutaciones que confieren resistencia R, debido a que no se halló la mutación *rpoβ* S531L en los aislamientos de esta región.

El panel de pruebas para secuenciar cinco blancos relacionados con resistencia a R y H, permite la identificación de haplotipos en los aislamientos analizados y como resultado, el análisis conjunto de las secuencias amplificadas por la metodologías implementadas en este estudio; la observación del estado de los genes de forma simultánea ha sido reconocida por Madania, A. *et al* (Madania, 2012), especialmente en aquellos relacionados con resistencia a H. En total, se identificaron en el Departamento de Santander 9 haplotipos. Los grupos poblacionales: niños, personas privadas de la libertad y casos sensibles al

tratamiento anti tuberculoso, presentaron en un 100% el haplotipo 1, el cual se relaciona con aislamientos sensibles al tratamiento con R e H.

Con respecto al grupo de recaídas al tratamiento, un caso presentó el haplotipo 4, relacionado con monorresistencia a H y 9 casos presentaron el haplotipo 1 (aislamientos sensibles a R e H); esto puede estar relacionado con reinfecciones de los pacientes con aislamientos susceptibles al tratamiento y no por fracasos al esquema farmacológico categoría I durante el primer evento de TB, que generen la reincidencia de la enfermedad (verdaderas recaídas); sin embargo, con el fin de esclarecer la verdadera dinámica de los aislamientos causantes de recaídas de TB en la región, un aporte importante sería conocer en estos casos, los genotipos de *M.tuberculosis* que causan el primero y segundo evento de TB, con el fin de establecer las diferencias.

El 80% de los casos de fracaso al tratamiento anti-TB, presentaron el haplotipo 4 que tiene sólo la mutación C944G en *katG*.

Según lo esperado, todos los casos de TB-MDR tuvieron haplotipos relacionados con resistencia a H (haplotipos 2,3,5,6,7,8,y 9); sin embargo, el 90% (9/10) de estos aislamientos presentaron resistencia a R, debido a que el aislamiento 04, previamente clasificada como MDR, se ubicó en el haplotipo 5 asociado con sensibilidad a este antibiótico. Esto puede deberse a que el aislamiento 04 tiene mutaciones fuera de la región amplificada por la metodología estandarizada en este estudio, situación descrita previamente en otros trabajos (Siu, 2011; Heep, 2001). Con el fin de confirmar la susceptibilidad en este caso sería necesario hacer pruebas fenotípicas.

Para los clínicos deben tener una alta relevancia los haplotipos 3, 5, 6 y 7 (presentes en los aislamientos 03, 04, 05, 06, 07, 34, 35), los cuales se encuentran relacionados con mutaciones en el gen *inhA* o su región reguladora;

esto debido a que los aislamientos portadores de alguno de estos haplotipos, cursan con resistencia no sólo a H sino también a Eto, antibiótico usado en el tratamiento de los casos de FR o TB-MDR. La razón de esta resistencia antibiótica doble radica en que ambos fármacos comparten el mismo blanco de acción, la enzima InhA (Wang, 2007; Lorenzo, 2011; Ramanswamy, 1998).

Un hallazgo significativo en los aislamientos de nuestra región, fue que los haplotipos 4 y 5, asociados con mutaciones en genes que confieren resistencia a H y sin presencia de mutaciones en *rpoβ*, se presentaron en 12 del total de aislamientos con resistencia a los antibióticos (57%, 12/21), este hecho sería una contraindicación para la adquisición de metodologías comerciales que sólo evalúen el gen *rpoβ* para el diagnóstico de aislamientos FR, debido a que en el momento en que se encuentre un aislamiento resistente a R, existe una alta probabilidad que ya sea resistente a H, retardando la implementación de un esquema antibiótico adecuado para su condición.

El uso de los patrones de resistencia por haplotipos para caracterizar los aislamientos de *M. tuberculosis* en Santander, permitirá instaurar tratamientos acorde con lo observado en los aislamientos propios de la región y proveerá información crucial para el Programa de TB del Departamento que podrá tener acceso al perfil de resistencia en situaciones de especial interés como son los pacientes con fracasos, recaídas o TB-MDR, debido a que evalúa simultáneamente el estado de cinco regiones del genoma relacionados con resistencia a R e H en el microorganismo. De igual manera, sería oportuno establecer en nuestro País la frecuencia y distribución de los haplotipos relacionados con resistencia a estos fármacos, para determinar si existen diferencias a nivel genético en los aislamientos de *M. tuberculosis* presentes en Colombia.

Como consecuencia del conocimiento meticuloso aportado por este estudio de la diversidad de mutaciones genéticas en los blancos relacionados con resistencia a R e H en *M.tuberculosis*, se generan las bases para la adquisición de nuevas herramientas que permitan el diagnóstico de aislamientos FR en la región. En ese sentido, la prueba comercial GenoType® MTDR_{plus} (Hain Lifscience, Nehren, Germany), reúne las características apropiadas para ser utilizada en aislamientos hechos en Santander, debido a que por esta metodología se puede hacer el tamizaje de los genes *rpoβ*, *katG* e *inhA* REG con mayor frecuencia de mutación encontrados en nuestra región.

Por otro lado, estudios posteriores a éste deben ir encaminados a relacionar el perfil de resistencia de acuerdo al genotipo identificado en cada aislamiento de *M. tuberculosis*, debido a que en la literatura se ha encontrado relación entre éstos; como es el caso del linaje indo-oceánico que se ha asociado con resistencia a H por presencia de mutación en KatG S315T y -15C→T de la región reguladora de *inhA* (Fenner, 2012).

14. CONCLUSIONES

Como resultado de este trabajo, se logró estandarizar de manera exitosa una metodología de secuenciación de cinco blancos genéticos en *M. tuberculosis* relacionados con resistencia a R e H (*rpoβ*, *katG*, *inhA*, región reguladora de *inhA* y región intergénica *oxyR-ahpC*), lo cual permite en corto tiempo identificar aislamientos FR del microorganismo con el fin de favorecer la salud individual y pública en el Departamento de Santander y contribuir con el logro del Objetivo de Desarrollo del Milenio relacionado con detener y comenzar a reducir la incidencia de la TB para el 2015.

En Colombia existe un vacío en el conocimiento de las características genotípicas de los aislamientos FR de *M. tuberculosis*; en ese sentido, este trabajo intenta cerrar la brecha relacionada con este tema en Santander, al abordar por primera vez en la región, la caracterización genotípica de los blancos relacionados con resistencia a R y H en aislamientos de *M. tuberculosis* y explorar por primera vez en el País el gen *inhA* y la región intergénica *oxyR-ahpC*, relacionados con resistencia a H, utilizando la metodología de secuenciación.

Los resultados de este trabajo relacionados con la caracterización de los genes en aislamientos de la región de Santander, permiten documentar que el tipo y frecuencia de mutaciones encontradas en los genes *katG*, *inhA*, región reguladora de *inhA* y región intergénica *oxyR-ahpC* de los aislamientos incluidos en este estudio son similares a las reportadas por otros autores a nivel nacional e internacional; en ese sentido, los cambios aminoacídicos más frecuentes en los aislamientos resistentes a H fueron: KatG S315T (95%) e InhA S94A (9,5%) y los cambios nucleotídicos más frecuentes fueron: región reguladora de *inhA* -15 C → T (23,8%) y región intergénica *oxyR-ahpC* -10 C → T (4,8%). Los datos obtenidos para el gen *rpoβ* muestran que las mutaciones encontradas en los aislamientos resistentes a R en este trabajo ya se encuentran publicados por otros

autores; sin embargo, de manera característica, no se encontró la mutación S531L, informada en la literatura mundial como la de mayor frecuencia de aparición en aislamientos de *M. tuberculosis* resistentes a este antibiótico.

Debido a que los aislamientos de *M. tuberculosis* resistentes a H, comparten en su mayoría la mutación KatG S315T (frecuencia de 95%), la valoración oportuna de este blanco puede ser útil para intervenir los aislamientos del Departamento, debido a que permite la detección rápida de resistencia a H, evitando que el microorganismo alcance resistencia a R.

Con relación a las características de los genes estudiados en este trabajo según los diferentes grupos poblacionales, los aislamientos sensibles al tratamiento, causantes de TB infantil y provenientes de población privada de la libertad no presentaron cambios nucleotídicos. El 90% de los aislamientos provenientes de recaídas de la enfermedad son sensibles a H y R. El 100% de los aislamientos provenientes de pacientes con fracaso al tratamiento son resistentes a H y expresan el cambio aminoacídico en KatG S315T. Finalmente, con relación a los aislamientos causantes de TB-MDR, el 100% presentaron mutaciones relacionadas con resistencia a H y el 90% mutaciones relacionadas con resistencia a R; este último hecho se puede explicar porque posiblemente el aislamiento sin mutaciones en la región secuenciada de *rpoB*, tenga mutaciones en otro lugar del mismo gen.

El uso de haplotipos para caracterizar la resistencia de *M. tuberculosis* a R e H, permite el monitoreo riguroso requerido para la identificación de perfiles de resistencia en aislamientos de Santander y en consecuencia, la selección adecuada del panel de antibióticos conveniente en cada caso de TB y de metodologías comerciales para la rápida identificación de aislamientos resistentes a los antibióticos. En ese sentido, entre los aislamientos FR, los haplotipos con monorresistencia a H son los que se presentan con mayor frecuencia en la región

y existen aislamientos con haplotipos que confieren resistencia simultánea a los antibióticos H y Eto.

15. RECOMENDACIONES

Estudios posteriores a éste deben ir orientados a relacionar los datos obtenidos mediante la metodología implementada, con los resultados de genotipificación de los aislamientos de *M. tuberculosis* incluidas en este estudio, para responder a los interrogantes planteados durante el análisis de resultados hecho en este trabajo.

Con el fin de reducir el tiempo de generación de resultados y ser oportunos en el diagnóstico de aislamientos FR, se deben hacer ensayos para estandarizar la metodología propuesta en este trabajo con ADN de *M. tuberculosis* obtenido a partir de láminas baciloscopia positiva.

Se propone continuar con el análisis de los genes *rpoβ*, *katG*, *inhA*, región reguladora de *inhA* y región intergénica *oxyR-ahpC* en aislamientos de *M. tuberculosis* del País, con el fin de llenar el vacío de conocimiento que existe en Colombia relacionado con este tema, favorecer el diagnóstico y control de TB-FR y fortalecer la vigilancia epidemiológica de TB-MDR.

16. PRODUCCIÓN INTELECTUAL

16.1 PARTICIPACIÓN EN EVENTOS

16.1.1 Curso precongreso: “Colorimetric methods for drug resistance detection in *Mycobacteriyum tuberculosis*”.

- Modalidad de participación: coordinadora del curso.
- Evento: International congress tuberculosis, leprosy and mycobacterioris: back to the biblical times, today solutions. VI meeting of the SLAMTB 2012.
- Fecha: 25 de septiembre de 2012

16.1.2 Curso precongreso: “Colorimetric methods for drug resistance detection in *Mycobacteriyum tuberculosis*”.

- Modalidad de participación: conferencista:
- Conferencia: Biosafety applied to the mycobacteria Laboratory
- Evento: International congress tuberculosis, leprosy and mycobacterioris: back to the biblical times, today solutions. VI meeting of the SLAMTB 2012.
- Fecha: 25 de septiembre de 2012.

16.1.3 International congress tuberculosis, leprosy and mycobacterioris: back to the biblical times, today solutions. VI meeting of the SLAMTB 2012.

- Modalidad de participación: moderadora.
- Sesión: bioactividad.
- Fecha: 28 de septiembre de 2012.

16.1.4 International congress tuberculosis, leprosy and mycobacteriosis: back to the biblical times, today solutions. VI meeting of the SLAMTB 2012.

- Modalidad de participación: expositora de cartel “Study of the regions associated with resistance of the *rpoB*, *katG*, *oxyR-ahpC* and *inhA* genes in clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* conducted in the department of Santander, Colombia”.
- Fecha: 26-28 de septiembre de 2012.

16.2 PUBLICACIONES

16.2.1 MONTES-RINCÓN, X. y RIBÓN, W. Study of the regions associated with resistance of the *rpoB*, *katG*, *oxyR-ahpC* and *inhA* genes in clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* conducted in the department of Santander, Colombia. En: MED. UIS. Septiembre, 2012. Supl. p. 158.

16.2.2 GUZMÁN, J, MONTES-RINCÓN, X y RIBÓN, W. Research and development of new drugs against tuberculosis. En: Mahboub, H and Mayank G. Tuberculosis: Current Issues in Diagnosis and Management. Croatia. Marzo, 2013. p. 363-380.

17. ASPECTOS ÉTICOS

De acuerdo con los principios establecidos en la Resolución 008430 de octubre 4 de 1993 del Ministerio de Salud de la República de Colombia y debido a que esta se consideró una investigación sin riesgo, este estudio se desarrolló conforme a los siguientes criterios:

- Para la ejecución de actividades correspondientes al logro de objetivos, no fue necesaria la interacción con pacientes, por lo cual ésta investigación no requirió de la aplicación del consentimiento informado.
- El conocimiento que se pretendió producir a partir de éste estudio no se pudo obtener por otro medio idóneo y fue necesaria la aplicación de pruebas in vitro sobre los microorganismos de prueba.
- Para la correcta manipulación de los microorganismos aislados y la cepa ATCC de *M. tuberculosis*, incluidos como microorganismos pertenecientes al grupo de riesgo III, las actividades se llevaron a cabo en el laboratorio de *Mycobacterium*: Laboratorio de Investigación y Extensión de la Facultad de Salud de la Universidad Industrial de Santander, siguiendo los reglamentos específicos para el manejo de este tipo de microorganismos emanados de la Organización Mundial de la Salud, el CDC de Atlanta y el Ministerio de Salud y la Protección Social.
- El personal investigador contó con el equipo básico de protección personal que incluyó bata de laboratorio desechable en material antifluido, máscara respiratoria N-95, guantes, cofia y polainas, así como con una póliza de accidentes juveniles (en el caso de ser estudiante) o afiliación a una aseguradora de riesgos profesionales (ARP) y en todos los casos con el cubrimiento en salud por parte de una Entidad Promotora de Salud (EPS).
- La escuela de Bacteriología de la Universidad Industrial de Santander, lugar en el que se realizaron los procedimientos respectivos, contó con la infraestructura requerida para garantizar la bioseguridad y biocontención del microorganismo.

- Los profesionales participantes en este estudio tenían la experiencia en las actividades propias de los laboratorios de investigación y recibieron el acompañamiento y asesoría del director del proyecto quien contaba con experiencia en la conducción de estudios relacionados con el *M. tuberculosis*.
- La investigación se llevó a cabo previa autorización del Comité de Etica para la Investigación Científica de la Facultad de Salud de la Universidad Industrial de Santander (anexo F).

BIBLIOGRAFÍA

AHMED, MM, MOHAMMED, SH and NASURALLAH, HA. Mutation in katG315 is, possibly, a good prognostic marker for treatment with second-line drugs in multi-drug resistant tuberculosis: a preliminary study. En: Indian J Med Microbiol. October, 2013. vol. 31, no. 4, p. 395-400.

ALEXANDER, KA, et al. Novel Mycobacterium tuberculosis complex pathogen, M. mungi. En: Emerg Infect Dis. August, 2010. Vol. 16, no. 8, p. 296-299.

ALONSO, M, et al. Isolation of Mycobacterium tuberculosis strains with a silent mutation in rpoB leading to potential misassignment of resistance category. En: J. Clin. Microbiol. July, 2011. vol. 49, p. 2688–2690.

ARAYA, P, et al. Detection of genes associated with drug resistance in Mycobacterium tuberculosis strains isolated in Chile. En: Rev Med Chil. April, 2011. vol. 139, no. 4, p. 467-473.

ARENTZ, M, et al. Systematic review of the performance of rapid rifampicin resistance testing for drug-resistant tuberculosis. En: PLoS One. October, 2013. vol. 3, no. 8, p.10.

ASSAM, JP, et al. Mycobacterium tuberculosis is the causative agent of tuberculosis in the southern ecological zones of Cameroon, as shown by genetic analysis. En: BMC Infect Dis. September, 2013. vol 13, no, 1, p. 431-443.

BASSO, LA, et al. Mechanisms of isoniazid resistance in Mycobacterium tuberculosis: enzymatic characterization of enoyl reductase mutants identified in isoniazid-resistant clinical isolates. En: J Infect Dis. September, 1998. vol. 178, no. 3, p. 769–775.

BERGVAL, IL, et al. Resistant mutants of *Mycobacterium tuberculosis* selected in vitro do not reflect the in vivo mechanism of isoniazid resistance. En: *J Antimicrob Chemother.* September, 2009. vol. 64, no. 3, p. 515-23.

BILLINGTON, OJ, MCHUGH, TD and GILLESPIE SH. Physiological cost of rifampin resistance induced in vitro in *Mycobacterium tuberculosis*. En: *Antimicrob Agents Chemother.* August, 1999. vol. 43, no. 8, p. 1866-1869.

BOLADO-MARTÍNEZ, E, et al. DNA mutations associated to rifampicin or isoniazid resistance in *M. tuberculosis* clinical isolates from Sonora, Mexico. *Salud Pública Mex.* En: March, 2012. vol. 54, no. 2, p. 167-170.

BOLOTIN, S, et al. Molecular characterization of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates from Ontario, Canada. En: *J Antimicrob Chemother.* August, 2009. vol. 64, no. 2, p. 263-266.

BOSTANABAD, SZ, et al. High level isoniazid resistance correlates with multiple mutation in the *katG* encoding catalase peroxidase of pulmonary tuberculosis isolates from the frontier localities of Iran. En: *Tuberk Toraks.* 2011. vol. 59, no. 1, p. 27-35.

CADE, CE, et al. Isoniazid-resistance conferring mutations in *Mycobacterium tuberculosis* *KatG*: catalase, peroxidase, and INH-NADH adduct formation activities. En: *Protein Sci.* March, 2010. vol. 19, no. 3, p. 458-74.

CAMPBELL, EA, et al. Structural mechanism for rifampicin inhibition of bacterial rna polymerase. En: *Cell.* March, 2001. vol. 104, no. 6, p. 901-9112.

CARDONA, P, ed. *Understanding Tuberculosis –New Approaches to Fighting Against Drug Resistance.* Croatia. Rijeka: InTech; 2012. ISBN 978-953-307-948-6.

CARDOSO, RF, et al. Screening and characterization of mutations in isoniazid-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates obtained in Brazil. En: *Antimicrob Agents Chemother*. September, 2004. vol. 48, no. 9, p. 3373-3381.

CHIA, BS, et al. Use of multiplex allele-specific polymerase chain reaction (MAS-PCR) to detect multidrug-resistant tuberculosis in Panama. En: *PLoS One*. July, 2012. vol.7, no. 7.

CHOI, JH, et al. Clinical efficacy of direct DNA sequencing analysis on sputum specimens for early detection of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in a clinical setting. En: *Chest*. February, 2010. vol. 137, no. 2, p. 393-400.

CHOPRA, I y BRENNAN, P. Molecular action of anti-mycobacterial agents. En: *Tuber Lung Dis*. 1997. vol. 78, no. 2, p. 89-98.

COHEN, I. Caracterización molecular de eventos involucrados en la resistencia a rifampicina de cepas colombianas de *Mycobacterium tuberculosis*. Trabajo de grado para optar al título de Maestra en Ciencias. Bogotá. Universidad Nacional de Colombia. 2002. p. 73.

COLE, ST, et al. Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence. En: *Nature*. June, 1998. vol. 393, no. 6685, p. 537-544.

CORDOVA, J, et al. Evaluation of molecular tools for detection and drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* in stool specimens from patients with pulmonary tuberculosis. En: *J Clin Microbiol*. May, 2010. vol. 48, no. 5, p. 1820-1826.

DAI, J., CHEN, Y. y LAUZARDO, M. Web-accessible database of hsp65 sequences from Mycobacterium reference strains. En: Clin Microbiol. June, 2011. vol.49, no. 6, p. 2296-2303.

DALLA, E, et al. Correlations of mutations in katG, oxyR-ahpC and inhA genes and in vitro susceptibility in Mycobacterium tuberculosis clinical strains segregated by spoligotype families from tuberculosis prevalent countries in South America. En: BMC Microbiol. February, 2009. vol. 19, no.9, p. 39.

DAVID, HL. Probability distribution of drug-resistant mutants in unselected populations of Mycobacterium tuberculosis. En: Appl Microbiol. November, 1970. vol. 20, no. 5, p. 810-814.

ENGSTRÖM, A, et al. Detection of first- and second-line drug resistance in Mycobacterium tuberculosis clinical isolates by pyrosequencing. En: J Clin Microbiol. June, 2012. vol. 50, no. 6, p. 2026-2033.

EXCOFFIER, L, G. LAVAL, and SCHNEIDER, S. Arlequin ver. 3.0: An integrated software package for population genetics data analysis. En: Evolutionary Bioinformatics Online. 2005. vol. 1, p. 47-50.

FENNER, L, et al. Effect of mutation and genetic background on drug resistance in Mycobacterium tuberculosis. En: Antimicrob Agents Chemother. June, 2012. Vol. 56, no. 6, p. 3047-3053.

FERRARI, M, et al. Susceptibility of Mycobacterium tuberculosis to first-line antimycobacterial agents in a Brazilian hospital: assessing the utility of the tetrazolium (MTT) microplate assay. En: Mem Inst Oswaldo Cruz. August, 2010. vol. 105, no. 5, p. 661-664.

FERRO, BE, et al. Predictive value of molecular drug resistance testing of Mycobacterium tuberculosis isolates in Valle del Cauca, Colombia. En: J Clin Microbiol. July, 2013. vol. 51, no. 7, p. 2220-2224.

FEUERRIEGEL, S, et al. Sequence analysis for detection of first-line drug resistance in Mycobacterium tuberculosis strains from a high-incidence setting. En: BMC Microbiol. May, 2012. vol.12, p. 90-100.

FOLKVARDBSEN, DB. Can molecular methods detect 1% isoniazid resistance in Mycobacterium tuberculosis? En: J Clin Microbiol. May, 2013. vol. 51, no. 5, pag.1596-1599.

GAGNEUX, S, et al. The competitive cost of antibiotic resistance in Mycobacterium tuberculosis. En: Science. June, 2006. vol. 312, no. 5782, p. 1944-1946.

GANDHI, NR, et al. HIV coinfection in multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis results in high early mortality. En: Am J Respir Crit Care Med. January, 2010; vol. 181, no.1, p. 80–86.

GILLESPIE, SH. Evolution of drug resistance in Mycobacterium tuberculosis: clinical and molecular perspective. En: Antimicrob Agents Chemother. February, 2002. vol. 46, no. 2, p. 267-274.

GOMEZ, DI, et al. Systematic interpretation of molecular beacon polymerase chain reaction for identifying rpoB mutations in Mycobacterium tuberculosis isolates with mixed resistant and susceptible bacteria. En: Diagn Microbiol Infect Dis. May, 2010. vol. 67, no. 1, p. 37-46.

GRUTZMACHER, LK, et al. Drug resistance of Mycobacterium tuberculosis strains in southern Brazil. En: Rev Soc Bras Med Trop. February, 2012. vol. 45, no. 1, p. 95-99.

HAIN LIFESCIENCE. GenoTypeMTBDRplus Ver. 2. October, 2011. En: <http://www.hain-lifescience.de/en/products/microbiology/mycobacteria/genotype-mtbdplus.html>.

HALL, T. BioEdit v7.1.9 [Online]. June, 2007. En: <http://www.mbio.ncsu.edu/BioEdit/page2.html>.

HEEP, M, et al. Frequency of rpoB mutations inside and outside the cluster I region in rifampin-resistant clinical Mycobacterium tuberculosis isolates. En: J Clin Microbiol. January, 2001. vol. 39, no. 1, p. 107-110.

IGLESIA, AI y MORBIDONI, HR. Mechanisms of action of and resistance to rifampicin and isoniazid in Mycobacterium tuberculosis: new information on old friends. En: Rev Argent Microbiol. April, 2006. vol. 38, no.2, p. 97-109.

IMPERIALE, BR, et al. First evaluation in Argentina of the GenoType® MTBDRplus assay for multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis detection from clinical isolates and specimens. En: Rev Argent Microbiol. October, 2012. vol. 44, no. 4, p. 283-289.

INNOGENETICS. INNO-LiPA Rif.TB. October. 2006. En: <http://www.fujirebio-europe.com/products-services/product-browser/inno-lipa-riftb>.

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD. Informe del evento tuberculosis farmacorresistente. 9 periodo epidemiológico 2013. Proceso Vigilancia y control

en Salud Pública. Septiembre, 2013. En:<http://www.ins.gov.co:81/lineas-de-accion/Subdireccion-Vigilancia/Informe>.

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD. Lineamientos para el manejo programático de pacientes con tuberculosis farmacorresistente. Colombia. 2013.

KAMERBEEK, J, et al. Simultaneous detection and strain differentiation of *Mycobacterium tuberculosis* for diagnosis and epidemiology. En: *J. Clin. Microbiol.* April, 1997. vol.35, no. 4, p. 907– 914.

KHOSRAVI, AD, GOODARZI H y ALAVI, SM. Detection of genomic mutations in *katG*, *inhA* and *rpoB* genes of *Mycobacterium tuberculosis* isolates using polymerase chain reaction and multiplex allele-specific polymerase chain reaction. En: *Braz J Infect Dis.* January, 2012. vol. 16, no.1, p. 57-62.

LAURENZO, D y MOUSA, SA. Mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* and current status of rapid molecular diagnostic testing. En: *Acta Trop.* July, 2011. Vol. 119, no. 1, p. 5-10.

LEE, JH, et al. Isoniazid resistance without a loss of fitness in *Mycobacterium tuberculosis*. En: *Nat Commun.* March, 2012. vol. 3, p. 753.

LEMAITRE, N, et al. Characterization of new mutations in pyrazinamide-resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis* and identification of conserved regions important for the catalytic activity of the pyrazinamidase *PncA*. En: *Antimicrob. Agents Chemother.* 1999. vol. 43, p. 1761–1763.

LING, DI, ZWERLING, AA y PAI, M. GenoType MTBDR assays for the diagnosis of multidrug-resistant tuberculosis: a meta-analysis. En: *Eur Respir J.* November, 2008. vol. 32, no. 5, p. 1165-1174.

Madania A, Habous M, Zarzour H, Ghoury I, Hebbo B. Characterization of mutations causing rifampicin and isoniazid resistance of Mycobacterium tuberculosis in Syria. En: Pol J Microbiol. 2012; 61(1):23-32.

MANCA, C, et al. Host Targeted Activity of Pyrazinamide in Mycobacterium tuberculosis Infection. En: PLoS One. August, 2013. vol 8, no. 8.

METCALFE, C, et al. The tuberculosis prodrug isoniazid bound to activating peroxidases. En: J Biol Chem. March, 2008. vol. 283, no. 10, p. 6193-200.

MIGLIORI, GB, et al. First tuberculosis cases in Italy resistant to all tested drugs. En: Euro Surveill. May, 2007. v ol. 12, no. 5.

MINISTERIO DE SALUD Y LA PROTECCIÓN SOCIAL. Guía de Atención de la Tuberculosis Pulmonar y Extrapulmonar. En: Medicina y Laboratorio. 2011. vol. 17, no. 3-4, p. 145-194.

MINISTERIO DE SALUD Y LA PROTECCIÓN SOCIAL. Plan Estratégico Colombia Libre de Tuberculosis 2010-2015 para la expansión y fortalecimiento de la Estrategia Alto a la TB. 3 Ed. Bogotá. 2009. ISBN 978-958-8472-09-6.

MORLOCK, GP, et al. Eth A, inhA, and katG loci of ethionamide-resistant clinical Mycobacterium tuberculosis isolates. En: Antimicrob Agents Chemother. December, 2003. vol. 47, no. 12, p. 3799-3805.

MUSSER, J, et al. Characterization of the Catalase-Peroxidase Gene (katG) and inhA Locus in Isoniazid-Resistant and – susceptible Strains of Mycobacterium tuberculosis by Automated DNA sequencing: Restricted Array of Mutations Associated with Drug Resistance. En: JID. January, 1996. vol. 173, no. 1, p. 196-202

NIETO, LM, et al. Characterization of extensively drug-resistant tuberculosis cases from Valle del Cauca, Colombia. En: J Clin Microbiol. Diciembre, 2012. vol. 50, no. 12, p. 4185-4187.

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE SALUD. Un marco ampliado de DOTS para el control eficaz de la tuberculosis. Ginebra: OMS. 2002.

ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. Plan de expansión del manejo programático de la tuberculosis resistente a medicamentos. Hacia el acceso universal de la TB-D/M/XDR en Las Américas 2010 -2015. Washintong: OPS; 2011.

PANTEIX. G, et al. Pulmonary tuberculosis due to *Mycobacterium microti*: a study of six recent cases in France. En: J Med Microbiol. August, 2010. vol 59, no. 8, p. 984-989.

PORRAS TB, et al. Phenotypic and genotypic methods for detecting multidrug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. En: Biomedica. March, 2005. vol. 25, no. 1, p. 22-33.

RAMASWAMY, S y MUSSER, JM. Molecular genetic basis of antimicrobial agent resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: 1998 update. En: Tuber Lung Dis. 1998. vol. 79, no. 1, p. 3-29.

RAVIGLIONE, M. "Totally Drug-Resistant" tuberculosis: a WHO consultation on the diagnostic definition and treatment options. Technical consultation report. WHO/HQ Geneva, Switzerland. 2012.

REDDY, TB, et al. TB database: an integrated platform for tuberculosis research. En: Nucleic Acids Res. January, 2009. p. 499-508.

ROMAY, Z, et al. Detection of S315T mutation in the katG gene as a strategy for identification of isoniazid-resistant Mycobacterium tuberculosis in a reference laboratory. En: Rev Chilena Infectol. December, 2012. vol. 29, no. 6, p. 607-613.

ROZO-ANAYA, JC, et al. Molecular tools for Mycobacterium tuberculosis genotyping. En: Rev Salud Pública. June, 2010. vol. 12, no. 3, p. 510-521.

SAGAR, T, et. al. Current status of multidrug resistant tuberculosis in a tertiary care hospital of East Delhi. En: J Postgrad Med. July, 2013. vol. 59, no. 3, p. 173-176.

SAID, HM, et al. Comparison between the BACTEC MGIT 960 system and the agar proportion method for susceptibility testing of multidrug resistant tuberculosis strains in a high burden setting of South Africa. En: BMC Infect Dis. December, 2012. vol. 22, no. 12, p. 369.

SANDGREN, A, et al. Tuberculosis Drug Resistance Mutation Database. En: PLoS Med. February, 2009. vol. 6, no. 2e.

SECRETARÍA DE SALUD DE SANTANDER. Plan Estratégico Santander Libre de Tuberculosis 2010-2015. Bucaramanga: SSS; 2012.

SEKIGUCHI, J, et al. Detection of Multidrug Resistance in Mycobacterium tuberculosis. En: J. Clin. Microbiol. January, 2007. vol. 45, no. 1, p. 179–192.

SHERMAN, DR, et al. Compensatory ahpC gene expression in isoniazid-resistant Mycobacterium tuberculosis. En: Science. June, 1996. vol. 272, no. 5268, p. 1641-1643.

SIDDIQUI, S. and RÜSCH-GERDES, S. MGIT procedure manual. Becton Dickinson. July 2006.

SILVA, MS, et al. Mutations in katG, inhA, and ahpC genes of Brazilian isoniazid-resistant isolates of Mycobacterium tuberculosis. En: J Clin Microbiol. September, 2003. vol. 41, no. 9, p.4471-4474.

SIU, GK, et al. Mutations outside the rifampicin resistance-determining region associated with rifampicin resistance in Mycobacterium tuberculosis. En: J Antimicrob Chemother. April, 2011. vol. 66, no. 4, p. 730-733.

SREEVATSAN, S, et al. Restricted structural gene polymorphism in the Mycobacterium tuberculosis complex indicates evolutionarily recent global dissemination. En: Proc Natl Acad Sci U S A. September, 1997. vol. 94, no. 18, p. 9869-9874.

SREEVATSAN, S, et. al. Analysis of the oxyR-ahpC region in isoniazid-resistant and -susceptible Mycobacterium tuberculosis complex organisms recovered from diseased humans and animals in diverse localities. En: Antimicrob Agents Chemother. March, 1997. vol. 41, no. 3, p. 600-606.

SUAREZ, J, et al. Antibiotic resistance in Mycobacterium tuberculosis: peroxidase intermediate bypass causes poor isoniazid activation by the S315G mutant of M. tuberculosis catalase-peroxidase (KatG). En: J Biol Chem. June, 2009. vol. 284, no.24. p. 16146-16155.

TAHMASEBI, P, et al. Rapid identification of extensively and extremely drug resistant tuberculosis from multidrug resistant strains; using PCR-RFLP and PCR-SSCP. En: Iran J Microbiol. December, 2012. vol. 4, no. 4, p. 165-170.

TAMURA, K, et al. MEGA5: Molecular Evolutionary Genetics Analysis using Maximum Likelihood, Evolutionary Distance, and Maximum Parsimony Methods. En: *Molecular Biology and Evolution*. 2011. vol. 28, p. 2731-2739.

TELENTI, A, et al. Genotypic assessment of isoniazid and rifampin resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: a blind study at reference laboratory level. En: *J Clin Microbiol*. March, 1997. vol. 35, no. 3, p. 719-723.

TELENTI, A, et al. Detection of rifampicin-resistance mutations in *Mycobacterium tuberculosis*. En: *Lancet*. March, 1993. vol. 341, no. 8846, p. 647–650.

THERESE, KL, et al. Phenotypic and genotypic characteristics of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* isolates from pediatric population of Chennai, India. En: *Indian J Med Microbiol*. October, 2012. vol. 30, no.4, p. 411.

UGARTE-GIL, C., et al. Pruebas de sensibilidad para *Mycobacterium tuberculosis*. En: *Acta Med Per*. 2008. vol.25. no.3. pag.171-175.

VAN DEUN, A, et al. *Mycobacterium tuberculosis* strains with highly discordant rifampin susceptibility test results. En: *J Clin Microbiol*. November, 2009. vol. 47, p. 3501–3506.

VAN INGEN, J, et al. Characterization of *Mycobacterium orygis* as *M. tuberculosis* complex subspecies. En: *Emerg Infect Dis*. April, 2012. vol. 18, no. 4, p.653-655.

VAN SOOLINGEN, D, et al. A novel pathogenic taxon of the *Mycobacterium tuberculosis* complex, *Canetti*: characterization of an exceptional isolate from Africa. En: *Int J Syst Bacteriol*. October, 1997. vol. 47, no. 4, p.1236-1245.

VAN SOOLINGEN, D, et al. Occurrence and stability of insertion sequences in Mycobacterium tuberculosis complex strains: evaluation of an insertion sequence-dependent DNA polymorphism as a tool in the epidemiology of tuberculosis. En: J Clin Microbiol. November, 1991. vol. 29, no. 11, p. 2578-2586.

WALKER, ES and LEVY, F. Genetic trends in a population evolving antibiotic resistance. En: Evolution. June, 2001. vol. 55, no. 6, p. 1110-1122.

WANG, F, et al. Mechanism of thioamide drug action against tuberculosis and leprosy. En: J Exp Med. January, 2007. vol. 204, no. 1, p. 73-78.

WHELEN, AC, et al. Direct genotypic detection of Mycobacterium tuberculosis rifampin resistance in clinical specimens by using single-tube heminested PCR. En: J Clin Microbiol. March, 1995. vol. 33, no. 3, p. 556-561.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Automated Real-time Nucleic Acid Amplification Technology for Rapid and Simultaneous Detection of Tuberculosis and Rifampicin Resistance: Xpert MTB/RIF System. Geneve; WHO; 2011. ISBN 978-92-4-150154-5.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global Tuberculosis Control 2013. WHO Report. Geneva: WHO; 2013. ISBN 978-92-4-156465-6 Disponible en: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/index.html.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Guidelines for the programmatic management of multidrug-resistant tuberculosis. Geneve: WHO; 2006. ISBN 978-92-4-154695-9.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Guidelines for the surveillance of drug resistance in tuberculosis. 4th Ed. Geneve: WHO; 2009. ISBN 978-92-4-159867-5

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Molecular line probe assays for rapid screening of patients at risk of multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB). Geneva: WHO. 2008.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB). 2010 Global report on surveillance and response. Geneva: WHO; 2010. ISBN 978-92-4-159919-1 Disponible en:
http://www.who.int/tb/publications/mdr_surveillance/en/index.html

WORLD HEALTH ORGANIZATION. 62^a Asamblea mundial de la salud. Resolución WHA62.15, Mayo 22 de 2009.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Stop TB Strategy. Building on and enhancing DOTS to meet the TB-related Millennium Development Goals. Geneva; WHO. 2006.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. The Global Plan to Stop TB 2011-2015. Transforming the Fight. Towards Elimination of Tuberculosis. Geneva: WHO. 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. 3rd Global GLC Meeting. Meeting Report. Geneva; WHO; October, 2012. Disponible en:
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/77948/1/WHO_HTM_TB_2012.13_eng.pdf.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Treatment of tuberculosis guidelines - 4th ed. Geneva: WHO; 2009. ISBN 978-92-4-154783-3.

YUAN, X, et al. Molecular characterization of multidrug- and extensively drug-resistant Mycobacterium tuberculosis strains in Jiangxi, China. En: J Clin Microbiol. July, 2012. vol. 50, no. 7, p. 2404-2413.

ZENTENO-CUEVAS, R, et al. Mutations in rpoB and katG genes in Mycobacterium isolates from the Southeast of Mexico. En: Mem Inst Oswaldo Cruz. May, 2009. vol. 104, no. 3, p. 468-472.

ZHANG, Y, DHANDAYUTHAPANI, S y DERETIC, V. Molecular basis for the exquisite sensitivity of Mycobacterium tuberculosis to isoniazid. En: Proc Natl Acad Sci U S A. November, 1996. vol. 93, no. 23, p. 13212-6.

ZHANG, Y, et al. Role of acid pH and deficient efflux of pyrazinoic acid in unique susceptibility of Mycobacterium tuberculosis to pyrazinamide. En: J Bacteriol. April, 1999. vol. 181, no. 7, p. 2044-2049.

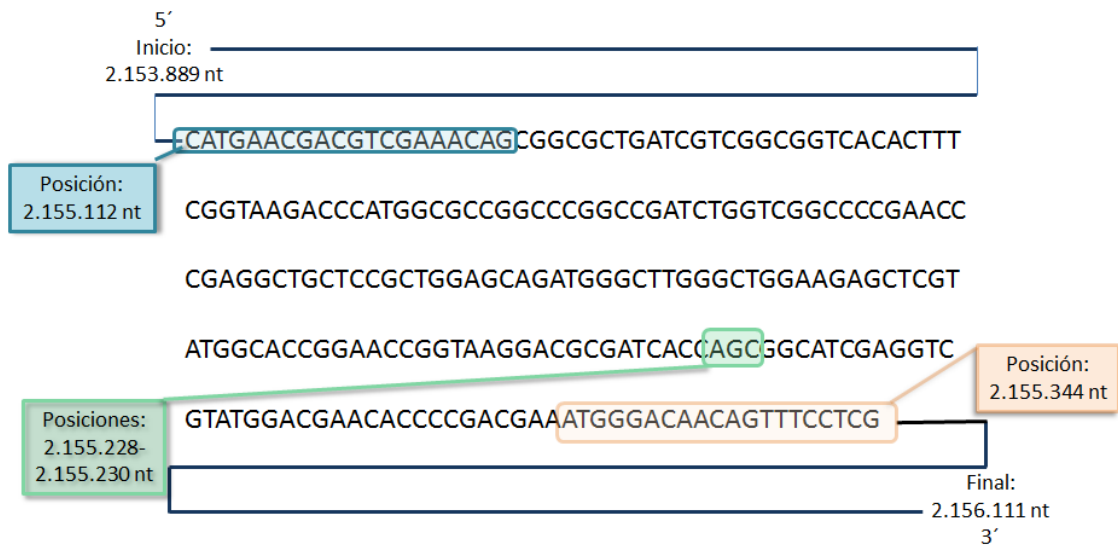
ZHANG, Y, GARBE, T y YOUNG, D. Transformation with katG restores isoniazid-sensitivity in Mycobacterium tuberculosis isolates resistant to a range of drug concentrations. En: Mol Microbiol. May, 1993. vol. 8, no. 3, p.521-524.

ZIMHONY, O, et al. Pyrazinamide inhibits the eukaryotic-like fatty acid synthetase I (FASI) of Mycobacterium tuberculosis. En: Nat Med. September, 2000. vol. 6, no. 9, p. 1043-1047.

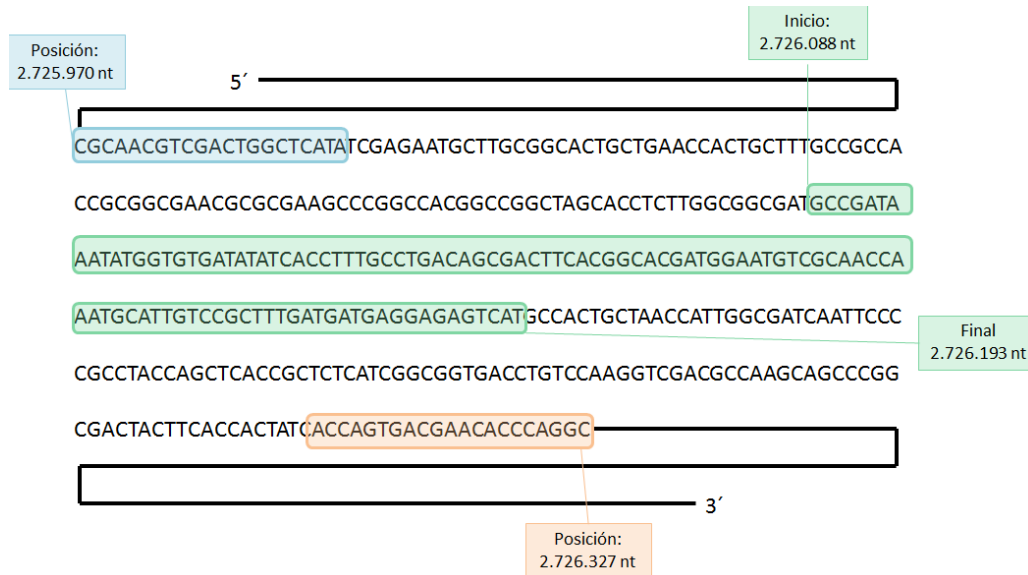
ANEXOS

Anexo A. Representación esquemática de los alineamientos hechos a los iniciadores utilizados en las RCPs con el genoma de *M. tuberculosis*. Representación gráfica de los iniciadores utilizados en el trabajo y las regiones relacionadas con resistencia en los genes *rpoβ*, *katG*, e *inhA*, región reguladora de *inhA* y la región intergénica *oxyR-ahpC*.

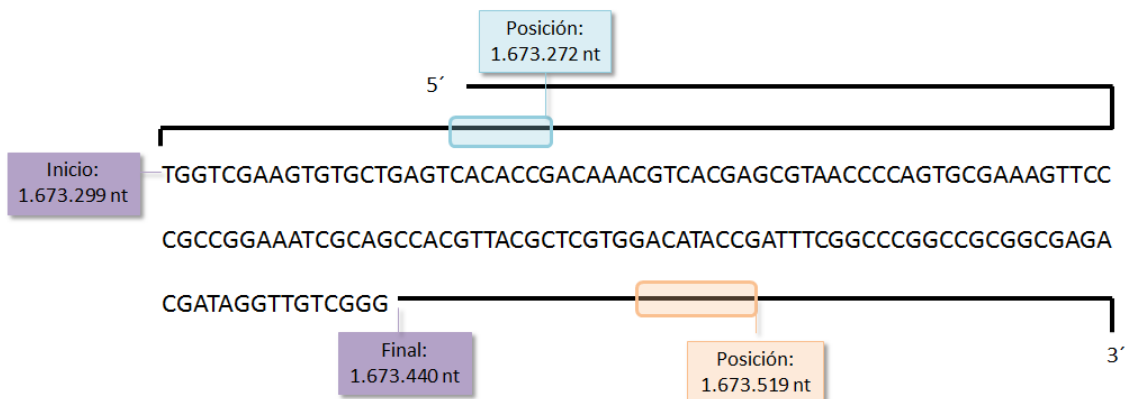
Anexo A.1. Representación gráfica de la secuencia amplificada (233 pb) en el estudio del gen *katG* (2.223 pb) de *M. tuberculosis*. Se resaltan las secuencias y posiciones de los iniciadores corriente arriba (azul), corriente abajo (rosado) y el codón reportado con mayor mutación en la literatura (verde).



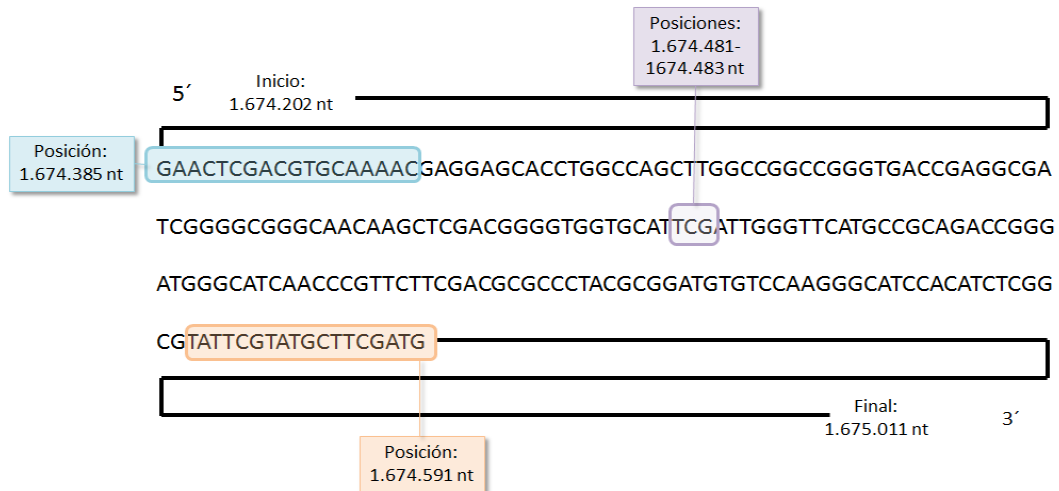
Anexo A.2. Representación gráfica de la secuencia amplificada (358 pb) en el estudio la región intergénica *oxyR-ahpC* (105 pb) de *M. tuberculosis*. Se resaltan las secuencias y posiciones de los iniciadores corriente arriba (azul), corriente abajo (rosado) y la región intergénica *oxyR-ahpC* (verde).



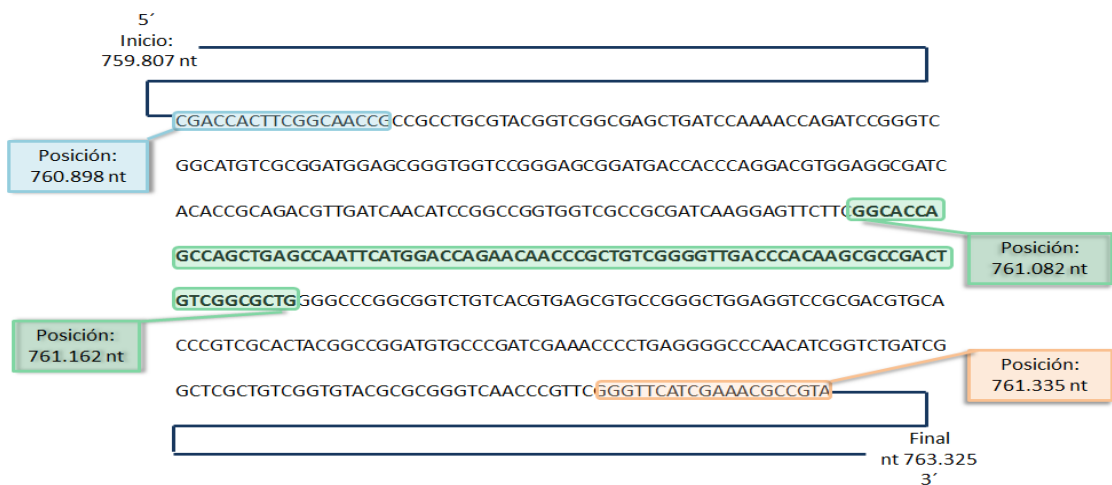
Anexo A.3. Representación gráfica de la secuencia amplificada (248 pb) en el estudio de la región reguladora de *inhA* (141 pb) de *M. tuberculosis*. Se resaltan las secuencias y posiciones de los iniciadores corriente arriba (azul), corriente abajo (rosado) y región promotora de *inhA* (morado).



Anexo A.4. Representación gráfica de la secuencia amplificada (207 pb) en el estudio del gen *inhA* (810 pb) de *M. tuberculosis*. Se resaltan las secuencias y posiciones de los iniciadores corriente arriba (azul), corriente abajo (rosado) y el codón reportado con mayor mutación en la literatura (morado).



Anexo A.5. Representación gráfica de la secuencia amplificada (438 pb) en el estudio del gen *rpoβ* (3.519 pb) de *M. tuberculosis*. Se resaltan las secuencias y posiciones de los iniciadores corriente arriba (azul), corriente abajo (rosado) y RRDR (verde).



Anexo B. BLAST de las secuencias obtenidas para los amplificadores de la cepa *M. tuberculosis* H37Rv ATCC 27294. Alineamientos mediante el algoritmo BLAST de las secuencias obtenidas por las pruebas estandarizadas en este estudio, utilizando la cepa control *M. tuberculosis* H37Rv ATCC 27294.

Anexo B.1. BLAST de la secuencia obtenida para los amplificadores de la RCP para *katG*.

Download ▾ GenBank Graphics ▾ Next ▲ Previous ▲ Descriptions

Mycobacterium tuberculosis H37Rv complete genome
 Sequence ID: [emb|AI_123456.3|](#) Length: 4411532 Number of Matches: 1

Range 1: 2155112 to 2155344 [GenBank](#) [Graphics](#) ▾ Next Match ▲ Previous Match

| Score | Expect | Identities | Gaps | Strand |
|---------------|--------|---------------|-----------|-----------|
| 431 bits(233) | 1e-117 | 233/233(100%) | 0/233(0%) | Plus/Plus |

Features: [Catalase-peroxidase-peroxynitrate T KatG](#)

```

Query 1      CGAGGAACTGTTGTCCCAITTCGTCGGGGTGTTCGTCATACGACCTCGATGCCGCTGG 60
            |||
Sbjct 2155112 CGAGGAACTGTTGTCCCAITTCGTCGGGGTGTTCGTCATACGACCTCGATGCCGCTGG 2155171

Query 61     TGATCGCGTCCTTACCGGTTCCGGTGCCATACGAGCTCTTCCAGCCCAAGCCCATCTGCT 120
            |||
Sbjct 2155172 TGATCGCGTCCTTACCGGTTCCGGTGCCATACGAGCTCTTCCAGCCCAAGCCCATCTGCT 2155231

Query 121    CCAGCGGAGCAGCCTCGGGTTCGGGGCCGACAGATCGGCCGGGCCGGCCATGGGTCT 180
            |||
Sbjct 2155232 CCAGCGGAGCAGCCTCGGGTTCGGGGCCGACAGATCGGCCGGGCCGGCCATGGGTCT 2155291

Query 181    TACCGAAAGTGTGACCGCCGACGATCAGCGCCGCTGTTTCGACGTCGTTTCATG 233
            |||
Sbjct 2155292 TACCGAAAGTGTGACCGCCGACGATCAGCGCCGCTGTTTCGACGTCGTTTCATG 2155344
  
```

Download ▾ GenBank Graphics ▾ Next ▲ Previous ▲ Descriptions

Anexo B.2. BLAST de la secuencia obtenida para los amplificadores de la RCP para la región intergénica *oxyR-ahpC*.

Mycobacterium tuberculosis H37Rv complete genome
 Sequence ID: [emb|AL123456.3|](#) Length: 4411532 Number of Matches: 1

Range 1: 2725970 to 2726327 [GenBank](#) [Graphics](#) [Next Match](#) [Previous Match](#) **Related Information**

| Score | Expect | Identities | Gaps | Strand |
|---------------|--------|---------------|-----------|-----------|
| 662 bits(358) | 0.0 | 358/358(100%) | 0/358(0%) | Plus/Plus |

Features: [Transcriptional regulator OxyR, pseudogene](#)
[Alkyl hydroperoxide reductase C protein AhpC \(alkyl hydro...](#)

```

Query 1 GCAACGTCGACTGGCTCATATCGAGAATGCTTGCGGCACTGCTGAACCACTGCTTTGCCG 60
      |||
Sbjct 2725970 GCAACGTCGACTGGCTCATATCGAGAATGCTTGCGGCACTGCTGAACCACTGCTTTGCCG 2726029

Query 61 CCACCGCGGCGAACGCGGAAAGCCCGGCCACGGCCGGCTAGCACCTCTTGGCGGCGATGC 120
      |||
Sbjct 2726030 CCACCGCGGCGAACGCGGAAAGCCCGGCCACGGCCGGCTAGCACCTCTTGGCGGCGATGC 2726089

Query 121 CGATAAATATGGTGTGATATATCACCTTTGCGCTGACAGCGACTTCACGGCACGATGGAAT 180
      |||
Sbjct 2726090 CGATAAATATGGTGTGATATATCACCTTTGCGCTGACAGCGACTTCACGGCACGATGGAAT 2726149

Query 181 GTCGCAACCAAATGCATTGTCCGCTTTGATGATGAGGAGAGTCATGCCACTGCTAACCAT 240
      |||
Sbjct 2726150 GTCGCAACCAAATGCATTGTCCGCTTTGATGATGAGGAGAGTCATGCCACTGCTAACCAT 2726209

Query 241 TGGCGATCAATTCGCCGCTACCAGCTCACCGCTCTCATCGGCGGTGACCTGTCCAAGGT 300
      |||
Sbjct 2726210 TGGCGATCAATTCGCCGCTACCAGCTCACCGCTCTCATCGGCGGTGACCTGTCCAAGGT 2726269

Query 301 CGACGCCAAGCAGCCCGGCGACTACTTCACCACATATCACCAAGTACGACGAACACCCAGGC 358
      |||
Sbjct 2726270 CGACGCCAAGCAGCCCGGCGACTACTTCACCACATATCACCAAGTACGACGAACACCCAGGC 2726327
  
```

Anexo B.3. BLAST de la secuencia obtenida para los amplificadores de la RCP para *inhA* REG.

Download [GenBank](#) [Graphics](#) [Next](#) [Previous](#) [Descriptions](#)

Mycobacterium tuberculosis H37Rv complete genome
 Sequence ID: [emb|AL123456.3|](#) Length: 4411532 Number of Matches: 1

Range 1: 1673272 to 1673519 [GenBank](#) [Graphics](#) [Next Match](#) [Previous Match](#) **Related Information**

| Score | Expect | Identities | Gaps | Strand |
|---------------|--------|---------------|-----------|------------|
| 459 bits(248) | 7e-126 | 248/248(100%) | 0/248(0%) | Plus/Minus |

Features: [Conserved hypothetical protein](#)
[3-oxoacyl-\(acyl-carrier protein\) reductase FabG1 \(3-keoa...](#)

```

Query 1 ATCCCCCGGTTTCCTCCGGTAACAGGACTGAACGGGATACGAATGGGGTTTGGCCCT 60
      |||
Sbjct 1673519 ATCCCCCGGTTTCCTCCGGTAACAGGACTGAACGGGATACGAATGGGGTTTGGCCCT 1673460

Query 61 TCAGTGGCTGTGGCAGTCACCCGACAACTATCGTCTCGCCGCGGCCGGGCGAAATCG 120
      |||
Sbjct 1673459 TCAGTGGCTGTGGCAGTCACCCGACAACTATCGTCTCGCCGCGGCCGGGCGAAATCG 1673400

Query 121 GTATGTCCACGAGCGTAACGTGGCTGCGATTTCCGGCGGGAACITTCGCACTGGGGTTAC 180
      |||
Sbjct 1673399 GTATGTCCACGAGCGTAACGTGGCTGCGATTTCCGGCGGGAACITTCGCACTGGGGTTAC 1673340

Query 181 GCTCGTGACGTTTGTCCGGTGTGACTCAGCACACTTCGACCATGACGGATCCCTTTCTGGG 240
      |||
Sbjct 1673339 GCTCGTGACGTTTGTCCGGTGTGACTCAGCACACTTCGACCATGACGGATCCCTTTCTGGG 1673280

Query 241 CAGCGAGG 248
      |||
Sbjct 1673279 CAGCGAGG 1673272
  
```

Anexo B.4. BLAST de la secuencia obtenida para los amplificadores de la RCP para *inhA* REG.

Mycobacterium tuberculosis H37Rv complete genome
 Sequence ID: [emb|AL123456.3|](#) Length: 4411532 Number of Matches: 1

[Related Information](#)

Range 1: 1674385 to 1674591 [GenBank](#) [Graphics](#) ▼ Next Match ▲ Previous Match

| Score | Expect | Identities | Gaps | Strand |
|---------------|--------|---------------|-----------|-----------|
| 383 bits(207) | 3e-103 | 207/207(100%) | 0/207(0%) | Plus/Plus |

Features: [NADH-dependent enoyl-\[acyl-carrier-protein\] reductase Inh...](#)

| | | | |
|-------|---------|---|---------|
| Query | 1 | GAACTCGACGTGCAAAACGAGGAGCACCTGGCCAGCTTGGCCGGCCGGGTGACCGAGGCG | 60 |
| Sbjct | 1674385 | GAACTCGACGTGCAAAACGAGGAGCACCTGGCCAGCTTGGCCGGCCGGGTGACCGAGGCG | 1674444 |
| Query | 61 | ATCGGGGCGGGCAACAAGCTCGACGGGTGGTGCATTTCGATTGGGTTTCATGCCGCAGACC | 120 |
| Sbjct | 1674445 | ATCGGGGCGGGCAACAAGCTCGACGGGTGGTGCATTTCGATTGGGTTTCATGCCGCAGACC | 1674504 |
| Query | 121 | GGGATGGGCATCAACCCGTTCTTCGACGCGCCCTACGCGGATGTGTCCAAGGGCATCCAC | 180 |
| Sbjct | 1674505 | GGGATGGGCATCAACCCGTTCTTCGACGCGCCCTACGCGGATGTGTCCAAGGGCATCCAC | 1674564 |
| Query | 181 | ATCTCGGCGTATTTCGTATGCTTCGATG | 207 |
| Sbjct | 1674565 | ATCTCGGCGTATTTCGTATGCTTCGATG | 1674591 |

Anexo B.5. BLAST de la secuencia obtenida para los amplificadores de la RCP para *rpoβ*.

Mycobacterium tuberculosis H37Rv complete genome
 Sequence ID: [emb|AL123456.3|](#) Length: 4411532 Number of Matches: 1

[Related Information](#)

Range 1: 760898 to 761335 [GenBank](#) [Graphics](#) ▼ Next Match ▲ Previous Match

| Score | Expect | Identities | Gaps | Strand |
|---------------|--------|---------------|-----------|-----------|
| 809 bits(438) | 0.0 | 438/438(100%) | 0/438(0%) | Plus/Plus |

| | | | |
|-------|--------|---|--------|
| Query | 1 | CGACCACITCGGCAACCGCCGCTGCGTACGGTCGGCGAGCTGATCCAAAACAGATCCG | 60 |
| Sbjct | 760898 | CGACCACITCGGCAACCGCCGCTGCGTACGGTCGGCGAGCTGATCCAAAACAGATCCG | 760957 |
| Query | 61 | GGTCGGCAITGTCGGGATGGAGCGGGTGGTCCGGGAGCGGATGACCACCCAGGACGTGGA | 120 |
| Sbjct | 760958 | GGTCGGCAITGTCGGGATGGAGCGGGTGGTCCGGGAGCGGATGACCACCCAGGACGTGGA | 761017 |
| Query | 121 | GGCGATCACACCCGACAGCTTGATCAACATCCGGCCGGTGGTCCGCCGATCAAGGAGTT | 180 |
| Sbjct | 761018 | GGCGATCACACCCGACAGCTTGATCAACATCCGGCCGGTGGTCCGCCGATCAAGGAGTT | 761077 |
| Query | 181 | CITCGGCACCAAGCCAGCTGAGCCAAITCATGGACCAGAACAACCCGCTGTCGGGGTTGAC | 240 |
| Sbjct | 761078 | CITCGGCACCAAGCCAGCTGAGCCAAITCATGGACCAGAACAACCCGCTGTCGGGGTTGAC | 761137 |
| Query | 241 | CCACAAGCGCCGACTGTCGGCGCTGGGGCCCGCGGTCTGTACGTCAGCGTGCCGGGCT | 300 |
| Sbjct | 761138 | CCACAAGCGCCGACTGTCGGCGCTGGGGCCCGCGGTCTGTACGTCAGCGTGCCGGGCT | 761197 |
| Query | 301 | GGAGGTCGGCGAGTGCACCCGTCGCACTACGGCCGGATGTGCCGATCGAAAACCCCTGA | 360 |
| Sbjct | 761198 | GGAGGTCGGCGAGTGCACCCGTCGCACTACGGCCGGATGTGCCGATCGAAAACCCCTGA | 761257 |
| Query | 361 | GGGGCCCAACATCGGTCTGATCGGCTCGCTGTCGGTGTACGCGCGGGTCAACCCGTTCCG | 420 |
| Sbjct | 761258 | GGGGCCCAACATCGGTCTGATCGGCTCGCTGTCGGTGTACGCGCGGGTCAACCCGTTCCG | 761317 |
| Query | 421 | GTTCATCGAAACGCCGTA | 438 |
| Sbjct | 761318 | GTTCATCGAAACGCCGTA | 761335 |

Anexo C.2. Alineamiento de las secuencias en aminoácidos obtenidas para el amplificado del gen *katG* en el aislamiento01. Se observa el cambio del aminoácido serina (S) por treonina (T) en la posición 315 (círculo naranjado) del gen, en ambos sentidos de secuenciación.

| | G | W | K | S | S | Y | G | T | G | T | G | K | D | A | I | T | S | G | I | E | V | V | W | T | N | T | P | |
|-----------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ✓ 1. AL123456.3 | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . |
| ✓ 2. 30_katG1 | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | S | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . |
| ✓ 3. 30_katG2 | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | T | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . |

943,944,945 [315/711] Highlighted: None Data

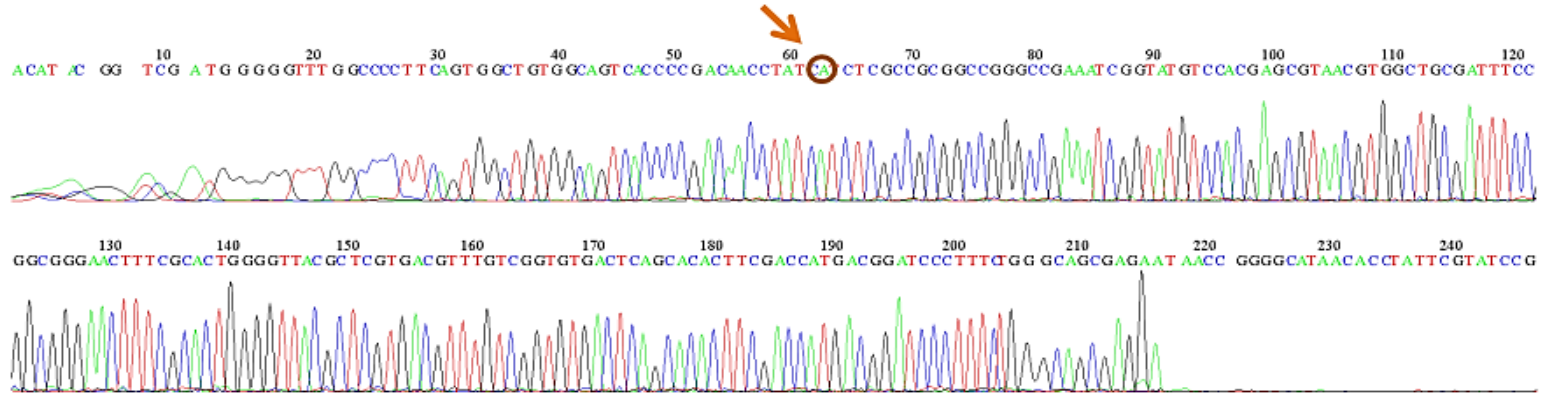
Anexo C.3. Alineamiento de las secuencias en aminoácidos obtenidas para el amplificado de *inhA* ORF en el aislamiento07. Se observa el cambio del aminoácido serina (S) por alanina (A) en la posición 94 (círculo naranjado) del gen, en ambos sentidos de secuenciación.

| | D | G | V | V | H | S | I | G | F | M | P | Q | T | G | M | G | I | N | P | F | F | D | A | P | Y | A | D | V | |
|----------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ✓ 1. AL123456. | . | . | . | . | . | S | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . |
| ✓ 2. 60_ORF_1 | . | . | . | . | . | A | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . |
| ✓ 3. 60_ORF_2 | . | . | . | . | . | A | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . |

280,281,282 [94/270] Highlighted: None

B)

File: R32_REG_2.ab1 Run Ended: 2013/9/27 16:41:26 Signal G:3518 A:2924 C:4840 T:3277
Sample: R32_REG_2 Lane: 58 Base spacing: -16.163063 439 bases in 16227 scans Page 1 of 2

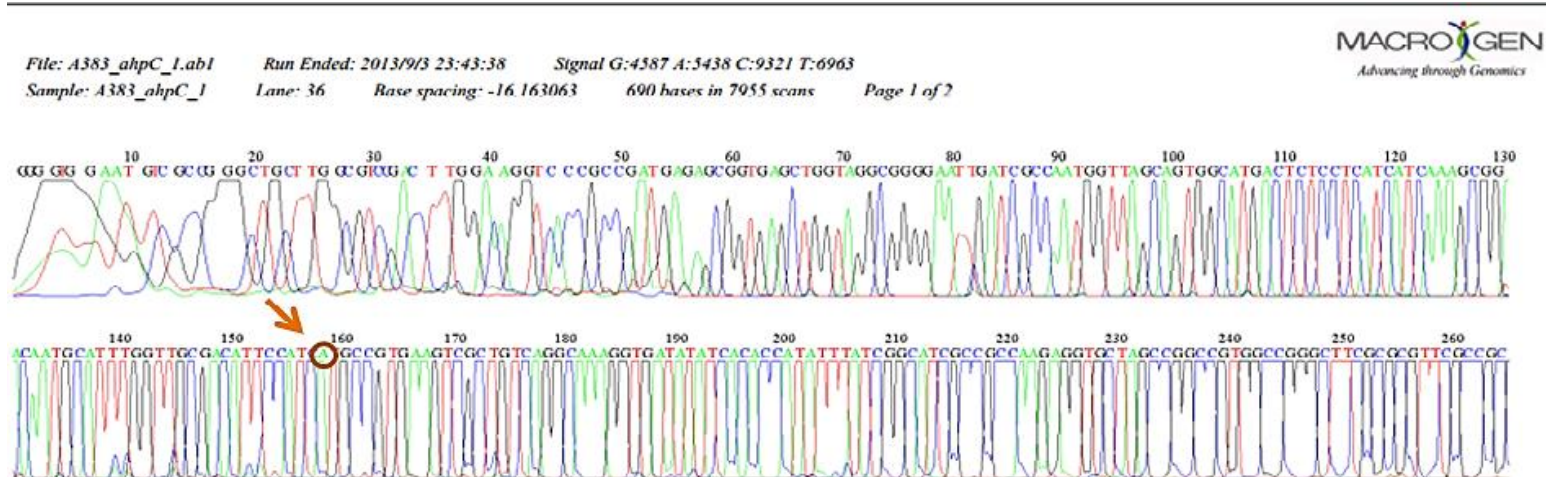


Anexo C.6. Alineamiento de las secuencias obtenidas para el amplificado de *oxyR-ahpC* en el aislamiento08. Se observa el cambio de una citosina (C) por una timina (T) en la posición -10 de la región intergénica, en ambos sentidos de secuenciación. El círculo naranjado denota la posición -1 de la región reguladora.

| | A | C | G | G | C | A | C | G | A | T | G | G | A | A | T | G | C | G | C | A | A | C | C | A | A | A | T |
|----------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1. AL123456.3 | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . |
| 2. 383_ahpC_1d | . | . | . | . | . | . | T | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . |
| 3. 383_ahpC_2 | . | . | . | . | . | . | T | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . |

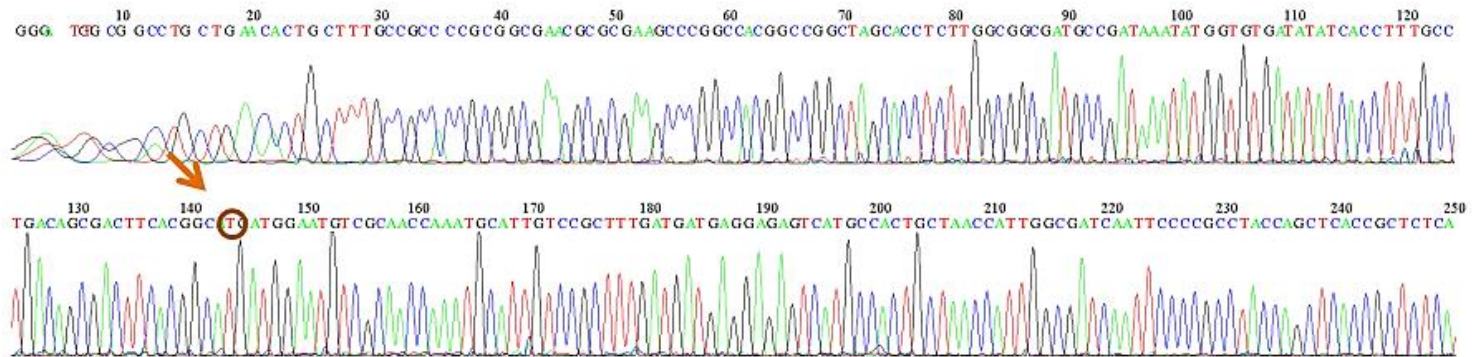
Anexo C.7. Resultados de la secuenciación en ambos sentidos de la región intergénica en el aislamiento 08. A) corriente arriba, B) corriente abajo. La fecha indica la posición de la mutación y el círculo el nucleótido exacto mutado con respecto a la secuencia referencia.

A)



B)

File: A383_ahpC_2.ab1 Run Ended: 2013/9/3 19:48:10 Signal G:9334 A:10757 C:19773 T:11429
Sample: A383_ahpC_2 Lane: 34 Base spacing: -16.163063 1435 bases in 16106 scans Page 1 of 2



Anexo C.8. Alineamiento de las secuencias en aminoácidos obtenidas para el amplificado del gen *rpoβ* en el aislamiento05. Se observa el cambio del aminoácido histidina (H) por lisina (L) en la posición 526 del gen y de una serina (S) por un triptófano (W) en la posición 531, en ambos sentidos de secuenciación, indicando la presencia de doble mutación en el gen *rpoβ* del aislamiento.

M5: Sequence Data Explorer

Data Display Search Highlight Statistics Help

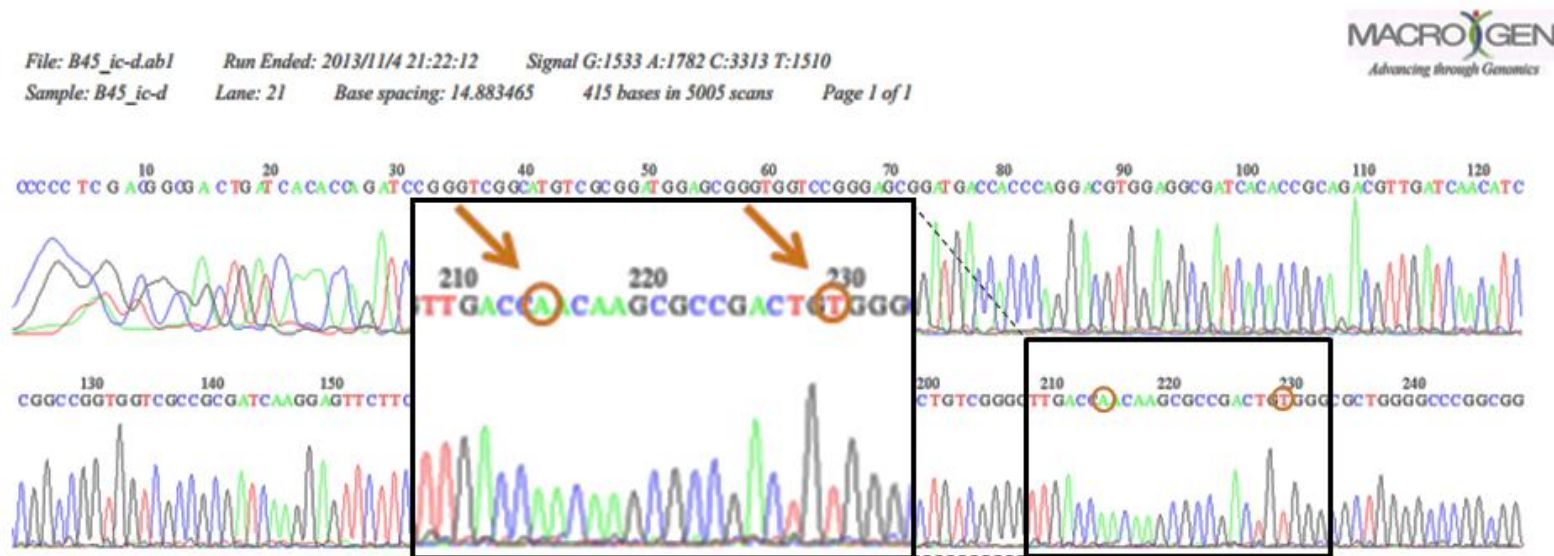
MEGA XL CSV TA Phe UUC C V Pi S 0 2 4 Special NAME MOTIF

| | N | N | P | L | S | G | L | T | H | K | R | R | L | S | A | L | G | P | G | G | L | S | R | E | R | A | G | L |
|----------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ✓ 1. AL123456. | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . |
| ✓ 2. 45_ic-d | . | . | . | . | . | . | . | . | N | . | . | . | . | W | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . |
| ✓ 3. 45_ic-r | . | . | . | . | . | . | . | . | N | . | . | . | . | W | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . |

1576,1577,1578 [526/1179] Highlighted: None

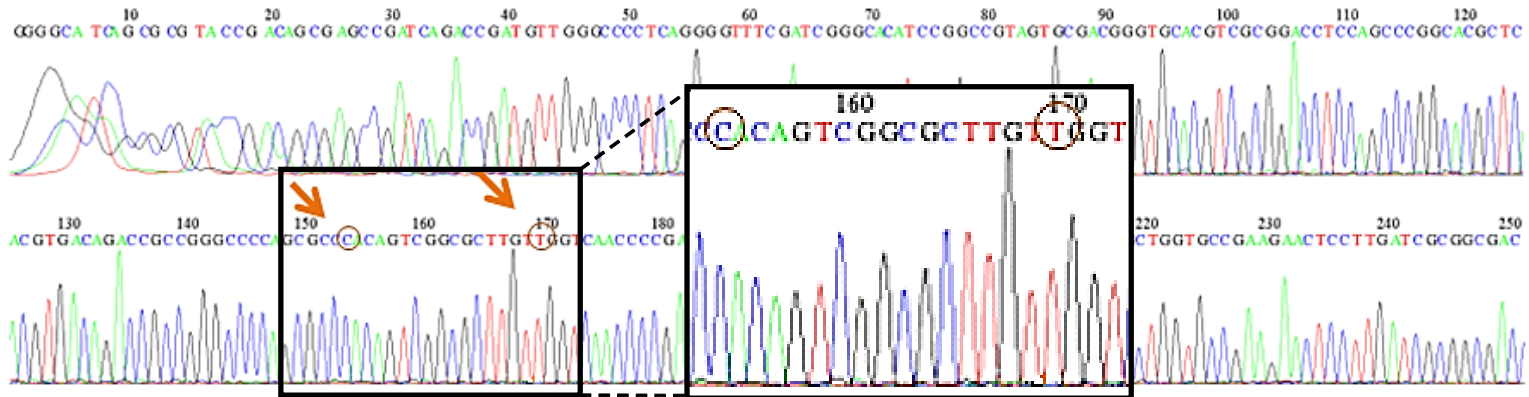
Anexo C.9. Resultados de la secuenciación en ambos sentidos de la región amplificada de *rpoB* en el aislamiento 05. A) corriente arriba y B) corriente abajo. La fecha indica la posición de las mutaciones y los círculos los nucleótidos exactos mutados con respecto a la secuencia referencia. En ambos electroferogramas se observa un pico único correspondiente al nucleótido mutado, indicando la presencia conjunta de las dos mutaciones en el gen *rpoB* en este aislamiento y por lo tanto la ausencia de heteroresistencia.

A)



B)

File: B45_ic-r.ab1 Run Ended: 2013/11/5 1:17:15 Signal G:3202 A:3089 C:7882 T:3467
Sample: B45_ic-r Lane: 21 Base spacing: 14.73261 414 bases in 4977 scans Page 1 of 1



Anexo D. Resultados de secuenciación de los blancos *rpoβ*, *katG*, *inhA*, región reguladora de *inhA* e intergénica *oxyR-ahpC*, enaislamientos clínicos de *M. tuberculosis* del Departamento de Santander.

Secuencias para el blanco *katG*

>130902-06_N17_k01_katG1.ab1 197

```
GGCGTACGCGGCGGTCACTTTTCGGTAGACCATGGCGCCGGCCCGGCCGAT
CTGGTCGGCCCCGAACCCGAGGCTGCTCCGCTGGAGCAGATGGGCTTGGG
CTGGAAGAGCTCGTATGGCACCCGAACCGGTAAGGACGCGATCACCACCG
GCATCGAGGTCGTATGGACGAACACCCCGACGAAATGGGACACAAGT
```

>130902-06_O17_k01_katG2.ab1 201

```
CGTGGGGTTTCGTCTACGACCTCGATGCCGGTGGTGATCGCGTCCTTACCG
GTTCCGGTGCCATACGAGCTCTTCCAGCCCAAGCCCATCTGCTCCAGCGG
AGCAGCCTCGGGTTCGGGGCCGACCAGATCGGCCGGGCGGCCGATGGG
TCTTACCGAAAGTGTGACCGCCGACGATCAGCGCCGCTGTTTCACGNTCG
T
```

>130902-06_P17_k02_katG1.ab1 1000

```
GCGTTACACGGCGGTCACTTTTCGGTAGACCATGGCGCCGGCCCGGCCGAT
CTGGTCGGCCCCGAACCCGAGGCTGCTCCGCTGGAGCAGATGGGCTTGGG
CTGGAAGAGCTCGTATGGCACCCGAACCGGTAAGGACGCGATCACCACCG
GCATCGAGGTCGTATGGACGAACACCCCGACGAAATGGGACACAAGTTTC
CTCGAA
```

>130902-06_I18_k02_katG2.ab1 964

```
GCTGGGGTTTCGTCTACGACCTCGATGCCGGTGGTGATCGCGTCCTTACCG
GTTCCGGTGCCATACGAGCTCTTCCAGCCCAAGCCCATCTGCTCCAGCGG
AGCAGCCTCGGGTTCGGGGCCGACCAGATCGGCCGGGCGGCCGATGGG
TCTTACCGAAAGTGTGACCGCCGACGATCAGCGCCGCTGTTTCACGNTCG
TTCATGA
```

>130902-06_N07_k03_katG1.ab1 1000

```
GTCGCNTTNCGGCGGTCACTTTTCGGTAGACCATGGCGCCGGCCCGGCCGA
TCTGGTCGGCCCCGAACCCGAGGCTGCTCCGCTGGAGCAGATGGGCTTGG
GCTGGAAGAGCTCGTATGGCACCCGAACCGGTAAGGACGCGATCACCACC
GGCATCGAGGTCGTATGGACGAACACCCCGACGAAATGGGACAACAGTTT
CCTCGAA
```

>130902-06_O07_k03_katG2.ab1 201

```
GCCGGGCGACTTCANACGAACCTCGATGCCGGTGGTGATCGCGTCCTTAC
CGGTTCCGGTGCCATACGAGCTCTTCCAGCCCAAGCCCATCTGCTCCAGC
```

GGAGCAGCCTCGGGTTCGGGGCCGACCAGATCGGCGGGGCCGGCGCCATG
GGTCTTACCGAAAGTGTGACCGCCGACGATCAGCGCCGCTGTTTCACTCT
C

>131008-02_H18_K04_katG1.ab1 196
GGCGGTACCCGGCGGTCACTTTTCGGTAGACCCATGGCGCCGGCCCGGCCG
ATCTGGTTCGGCCCCGAACCCGAGGCTGCTCCGCTGGAGCAGATGGGCTTG
GGCTGGAAGAGCTCGTATGGCACCGGAACCGGTAAGGACGCGATCACCAC
CGGCATCGAGGTCGTATGGACGAACACCCCGACGAAATGGGACAAG

>131008-02_A19_K04_katG2.ab1 541
GGCGGAGGTTGTCCTACGACCTCGATGCCGGTGGTGATCGCGTCCTTACC
GGTTCCGGTGCCATACGAGCTCTTCCAGCCCAAGCCCATCTGCTCCAGCG
GAGCAGCCTCGGGTTCGGGGCCGACCAGATCGGCGGGGCCGGCGCCATGG
GTCTTACCGAAAGTGTGACCGCCGACGATCAGCGCCGCTGTTTACCCTG
GTTTCCAGGAGGTTGATTTTCTTCCCTTTTTTTTTTCTATCTGCTTACC
AGCATATTTCCCTTTTTCCCTAATCGTTTACATTGTTTAAATTTCTGT
GCTTGTCTTTCATCCCCTTACCTTTACGTCCTTCAACAATGATTGAATA
CTTACCTTTTCACTTGTCCCAGGATTAATTAATTCTTTTAAATAACA
ATATCCATTTTTTCCCTTTTAAATTAACCTTATTCTCATCACCTAACAC
CATTTTTTTTTTCTTATTCTTTTCCCTTTTTTTTTTTTTTCCCTTTTTAAC
CTTCTCTCCCTCTTTGTTTTTTAATAATTTTTTTTTTTTTT

>130902-06_P07_k05_katG1.ab1 703
GCGCGAATGCTCGCGGTCACCTTTTCGGTAAGAACCATGGCGCCGGCCCG
GCCGAATCTGGTCGGCCCCGAACCCGAGGCTGCTCCGCTGGAGCAGAAGG
GCTTGGGCTGGAAGAGCTCGTATGGCACCGGAACCGGTAAGGACGCGATC
ACCACCGGCATCGAGGTCGTATGGACGAACACCCCGACGAAATGGGACAC
AAGTTTTCTCGAGAAATTTTCGCCACATTGATGATTGTAGCACGCCACC
CCCCAACGCCTACAACCACTTCTGAACACCTCCTCCCCCCCAGGATGGC
CCTCCTTCTTCAAACAATGGTTGGATTATCCCCCCCCCAAGGCCCCATT
ACAATATTTGTGAATAATGACCAACCTCCCTACCCACCCCTTCCGGGGT
GCAACTACCTCCTCCCTGCCTGCCTCCCTCAAGAAGAAGCCAGTCCGGGA
GGTACGCATTCCCGTACGAGTCCTTCCCGTTCAGCAAGCTCCGCCCTAAC
AATTTTGTTCGTCTTAAACAAGGCCGGAATCAAAGCATGCGCCCGTAA
CAATAACATTCATATAAATGATCATCCCCTCAATAATCTTTCCACCTGA
CCCAATTTCTTCTCAAATAATAACTCCTCCTCTGTACCAACTATAATA
TAATCCTCCTCCTAATATTAATTATACACTTCTAATATTCTTATATTTCA
TTT

>130902-06_I08_k05_katG2.ab1 216
CCCGGTGTGTCTTACACAGAACCTAGATGGCCGGGGCGTGGAGCGCGTC
CTTAACCGGTTTCCGGGGGTATAACGAGCTATTTTAGCTTAAGCTTATAC
AGCTTTCAGCGGTGCAGCTCTCGGGTTTCGGGGCCGACCAGAAACGGCCG
GGCTCGGCGCCACGGGTTCTCCCGAAAGCGAGACCGCCGACGATTACGGC

CTCGCCGTATACCCTC

>130902-06_J08_k06_katG1.ab1 562

GGGCGGTACGTCGCGGTCACTTTTCGGTAAAACCATGGCGCCGGCCCGGC
CGATCTGGTCGGCCCCGAACCCGAGGCTGCTCCGCTGGAGCAGATGGGCT
TGGGCTGGAAGAGCTCGTATGGCACCGGAACCGGTAAGGACGCGATCACC
ACCGGCATCGAGGCGTATGGACGAACACCCCGACGAATGGGACAACAGTT
TCCTCGAAAAGCCGGGGCCGGGGGGGGGAATGGGTAGCCGCCCCCGGCCG
GCCTACAAACGTGCGCCACAGTTCAGCCCCCGAGAGGCCCTCCAAGGG
AATTTAAGGGCGTATAAATCCCCATCCCGCCCCCCCCCTTTTTTCGGAT
AAAGAAAAAACTCCAAAAAAGGGTGGGGGGGGGGG

>130902-06_K08_k06_katG2.ab1 518

GTTGTTTCCTCACCTCATGCCGTTGGTGATCGCGTCCTTTACCGGTTCCG
GTGCCTACGAGCTTTTCAGCCCAAGCCCATCTGCTCCAGCGGAGCAGCC
TCGGGTTTCGGGGCCGACCAGATCGGCCGGGCGGCGCCATGGGTCTTACC
GAAAGTGTGACCGCCGACGATCAGCGCCGCTGTTACCGTCGTTACAGAGG
TTTTCTTCCCTTTTTTTTTCTCTTCTTCCCTTTTTCCGGCCCTTTT
TCTCCTCTTGGGCCTTCTCTCTTTTTTCCCTTTTTTTTTCTTTTTCCC
CCATTTACCATAACTTTTTGCGATTCTGTCTTCTCCTCCCCTGTTCC
GGCACAGTTCTTGCCCTTCTCCTCTTCTTTTTTCCCGTTCTTTGTCT
CCGGTCCTTCCGTCCT

>130902-06_L08_k07_katG1.ab1 570

GGGGCGCACAGCCTGCGGTCAACTTTACCGGTAAGAACCATGGGGCGCCCG
GCCCGGCCGAATCTGGTCGGCCCCGAAACCCCGAGGCTGCTCCGCTGGAG
CAGAATGGGCTTGGGCTGGAAGAGCTCGTATGGCACCGGAACCGGTAAGG
ACGCGATCACCACCGGCATCGAGGTCGTATGGACGAACACCCCGACGAAT
GGGACAACAGTTTCTCGAGGCGACGGTGTGCCTTCCCCGTGGGCGGGTC
GCCTGTCCTGCCAGAGGTGCAACGGCCCTCCCCAGCTCCCGCCCCCGCGC
GGCCCTCCACCTCAACCGAGGGCGGATCCTCCTCCCCCCCCGCCCCCCCC
CCCCTATTGGCGAAGGCGGACCTTCCCACCAACCGGGGGGGGGGGCAAG
CCGCCCCCCCCCCCGCCGTCCTCGGCGACGTGCAGCCCGGTGGGTGCCCGCC
GGCCCGGGGGGTCCCTTTGGCCCCCCCCCCCCCCCCACACCGTGGCTCCC
CTTCGGGCGGGCCCTTTCGGGGGGGGGCCCG

>130902-06_M08_k07_katG2.ab1 199

GCTGGGTTTCGTCATACGACCTCGATGCCGGTGGTGATCGCGTCCTTACCG
GTTCCGGTGCCATACGAGCTCTTCCAGCCCAAGCCCATCTGCTCCAGCGG
AGCAGCCTCGGGTTCGGGGCCGACCAGATCGGCCGGGCGGCGCCATGGG
TCTTACCGAAAGTGTGACCGCCGACGATCAGCGCCGCTGTTTCACGGTC

>130902-06_P06_k08_katG1.ab1 1000

GGCGTATGTCGCGGTCACTTTTCGGTAGACCATGGCGCCGGCCCGGCCGAT
CTGGTCGGCCCCGAACCCGAGGCTGCTCCGCTGGAGCAGATGGGCTTGGG

CTGGAAGAGCTCGTATGGCACCGGAACCGGTAAGGACGCGATCACCAGCG
GCATCGAGGTCGTATGGACGAACACCCCGACGAAATGGGACACAAGTTTC
CTCGAG

>130902-06_I07_k08_katG2.ab1 558

CGCTGGGTTTTGCATACGACCTCGATGCCGCTGGTGATCGCGTCCTTACC
GGTTCCGGTGCCATACGAGCTCTTCCAGCCCAAGCCCATCTGCTCCAGCG
GAGCAGCCTCGGGTTCGGGGCCGACCAGATCGGCCGGGCGGCCATGG
GTCTTACCGAAAGTGTGACCGCCGACGATCAGCGCCGCTGTTACCGTCCG
TTCAGGAGGCCCGCCCCCGTGGGGCCCCCTCCTCCATGGACCACCCCCAC
CCCAGCGCCACCCCTCCGCTCACCCCCCACCACCCCCCACCTCCAATT
CACCCCCTAAGTTACCCCCCCCCAACC CAAGAATGACCAACA ACTGACCA
GGACCCCTGCCCCCCCCCCAGCCGGCTTCCGCCCATGCCCCCCCCCCCCC
TCCCCCCCCACCACCTGGAGCCCGGACCACGCCCGCCCCCGCCCCCTTCC
TCCCCCCCCCTCCCGCCCCAACTTCCCCTCTTTTTTTCCGGTTTTTTTT
TTTTTTTTTTTTTCCGGGCCCCCCCGCCCCGCCGGCCGCGCGCTCCGCCGC
CCTTCCCT

>130902-06_N11_k09_katG1.ab1 198

GGCGTAACCTCGGCGGTCAATTTTCGGTAAGAACCAGGCGCCGGCCCGGC
CGATCTGGTCGGCCCCGAACCCGAGGCTGCTCCGCTGGAGCAGATGGGCT
TGGGCTGGAAGAGCTCGTATGGCACCGGAACCGGTAAGGACGCGATCACC
ACCGGCATCGAGGTCGTATGGACGAACACCCCGACGAAATGGGACACA

>130902-06_O11_k09_katG2.ab1 212

CCTTGGTGTCTCACACGAACCTAGTTGCCGGGGGGTAACCGCGTTTAAC
CGGTTCCGGTGTATACGAAGCTTTTCAGTCCAGCTCATCCGTTCCAGCGGT
GCAGTTTCGGGTTTGGGGTCGACAGATCGGCTCGGGCTCGGCGCTCACGG
GTCTCCTCGAAAGCGCGACCGTCGACGATCAGCGCTCGCCGTAACCTTCC
TTTACTA

>131224-40_L21_K10_katG1.ab1 196

GGGGTGTCTTGGTCTGTCTGTACACTTTCGGTAGACCATGGCGCCGGCCG
GCGAATCTGGTCGGCCCCGAACCCGAGGCTCCTTTGTGGAGAAATGGGCT
TGGCATGGAAGAGCTCGTATGGCATCGGAACCGGTAAGGACGCGATCACC
AGCGGCATCGAGGTCGTATGGACGAACACCCCGACGAAATGGGACA

>131224-40_M21_K10_katG2.ab1 203

GGGACGTTGGGACAGCGATGTACTTCGATCGCCGTGACACTCTTCGCCTT
GACCGATGCCGTGCATACGAGCTCTTCCCGTTGAAGACCATCTGCTCTA
GTCGAGTGGAGCGGGGGCGGGTGCGCTACGAAGAGCTCGTATGGCACCA
AACCGTTAAGAACGAGATCACCAGCAGCATCGAGGTCTTATGGACGAACA
CCA

>130902-06_P18_k11_katG1.ab1 1000
GGCGTATGTGGCGGTCACTTTTCGGTAGACCATGGCGCCGGCCCGGCCGAT
CTGGTCGGCCCCGAACCCGAGGCTGCTCCGCTGGAGCAGATGGGCTTGGG
CTGGAAGAGCTCGTATGGCACCGGAACCGGTAAGGACGCGATCACCAGCG
GCATCGAGGTCGTATGGACGAACACCCCGACGAAATGGGACACAAGTTTC
CTCGAA

>130902-06_I19_k11_katG2.ab1 199
CCTGGAGTCATCTACGACCTCGATGCCGCTGGTGATCGCGTCCTTACCGG
TTCCGGTGCCATACGAGCTCTTCCAGCCCAAGCCCATCTGCTCCAGCGGA
GCAGCCTCGGGTTCGGGGCCGACCAGATCGGCCGGGCCGGCCGATGGGT
CTTACCGAAAGTGTGACCGCCGACGATCAGCGCCGCTGTTTCACGNTCG

>131008-02_B19_K12_katG1.ab1 197
GCGCGAATATCGCGGTCACTTTTCGGTAAGAACCATGGCGCCGGCCCGGC
CGATCTGGTCGGCCCCGAACCCGAGGCTGCTCCGCTGGAGCAGATGGGCT
TGGGCTGGAAGAGCTCGTATGGCACCGGAACCGGTAAGGACGCGATCACC
AGCGGCATCGAGGTCGTATGGACGAACACCCCGACGAAATGGGACAC

>131008-02_C19_K12_katG2.ab1 579
CGCTGTGGTCTCTCATAACGACCTCGATGCCGCTGGTGATCGCGTCCTTAC
CGGTTCCGGTGCCATACGAGCTCTTCCAGCCCAAGCCCATCTGCTCCAGC
GGAGCAGCCTCGGGTTCGGGGCCGACCAGATCGGCCGGGCCGGCCGATG
GGTCTTACCGAAAGTGTGACCGCCGACGATCAGCGCCGCTGTTCACTCGT
CGTTCAGGAAGCCCCCCTCCCGCCCCCCTGCCTCCCCCCTCTGCTTCC
CCACCACAAACCAGCTTTTTTACCCAATTAGTTCACCTTGTTTAATAATT
TCTTGCTTGTCTTCCGTCGCCTTACCCCTTCTTCTTTCAACAAATG
ATTGAAGTACTGTTCTGTTTTCAATCACTTGTGCGCAGGATTAATTAATTT
CATTTTTAAAAATATCATAATCAATTTTTTTCCCTTAATATTTAAACCTT
ATTCTCATCACCTAATCCAATTGG

>131101-43_A21_k13_katG1.ab1 206
CINNCCGGGTGNGTTCGGTCACTTTTCGGTTCGGACCCATGGCGCCGGCCCGG
CCGATCTGGTCGGCCCCGAACCCGAGGCTGCTCCGCTGGATAAATGGGCT
TGGGCTGTAAAAGCTTGATGGCACCGGAACCGGGGGGACGCAATCACCAT
CGTATTCAAGTGTGTTTGAACCAACCCCCCAACTATTGTTACAACAGTTT
GCTCGA

>131101-43_C21_k13_katG2.ab1 206
NGGGGGTGCNCATACGACCTCGATGCCGCTGGTGATCGCGTCCTTACCGG
TTCCGGTGCCATACGAGCTCTTCCAGCCCAAGCCCATCTGCTCCAGCGGA
GCAGCCTCGGGTTCGGGGCCGACCAGATCGGCCGGGCCGGCCGATGGGT
CTTACCGAAAGTGTGACCGCCGACGATCAGCGCCGCTGTTTCACGTCGTT
CAGGAT

>131008-02_F19_K14_katG1.ab1 195
GGCCTACCCGGCGGTCACTTTTCGGTAGACCCATGGCGCCGGCCCGGCCGA
TCTGGTTCGGCCCCGAACCCGAGGCTGCTCCGCTGGAGCAGATGGGCTTGG
GCTGGAAGAGCTCGTATGGCACCGGAACCGGTAAGGACGCGATCACCAGC
GGCATCGAGGTCGTATGGACGAACACCCCGACGAAATGGGACACG

>131008-02_G19_K14_katG2.ab1 199
GGCTGGGGTTCATCATAACGACCTCGATGCCGCTGGTGATCGCGTCCTTAC
CGGTTCCGGTGCCATAACGAGCTCTTCCAGCCCAAGCCCATCTGCTCCAGC
GGAGCAGCCTCGGGTTCGGGGCCGACCAGATCGGCCGGGCGGCCCATG
GGTCTTACCGAAAGTGTGACCGCCGACGATCAGCGCCGCTGTTTCACGA

>131008-02_H19_K15_katG1.ab1 195
GCGGTACCCGGCGGTCACTTTTCGGTAGACCATGGCGCCGGCCCGGCCGAT
CTGGTTCGGCCCCGAACCCGAGGCTGCTCCGCTGGAGCAGATGGGCTTGGG
CTGGAAGAGCTCGTATGGCACCGGAACCGGTAAGGACGCGATCACCAGCG
GCATCGAGGTCGTATGGACGAACACCCCGACGAAATGGGACACGA

>131008-02_A20_K15_katG2.ab1 198
CCTGGGGTTCATCCTACGACCTCGATGCCGCTGGTGATCGCGTCCTTACC
GGTTCCGGTGCCATAACGAGCTCTTCCAGCCCAAGCCCATCTGCTCCAGCG
GAGCAGCCTCGGGTTCGGGGCCGACCAGATCGGCCGGGCGGCCCATGG
GTCTTACCGAAAGTGTGACCGCCGACGATCAGCGCCGCTGTTTCACGG

>131101-43_A23_k16_katG1.ab1 206
GNNNNACNTCGCGGTNNCTTTTCGGTAGACCCATGGCGCCGGCCCGGCCGA
TCTGGTTCGGCCCCGAACCCGAGGCTGCTCCGCTGGAGCAGATGGGCTTGG
GCTGGAAGAGCTCGTATGGCACCGGAACCGGTAAGGACGCGATCACCACC
GGCATCGAGGTCGTATGGACGAACACCCCGACGAAATGGGACAACAGTTT
CCTCGA

>131101-43_C23_k16_katG2.ab1 206
CCCTGGGTCGTCNTACGACCTCNATGCCGGTGGTGATCGCGTCCTTTACC
GGTTCCGGTGCCATAACGAGCTCCTTCCAGCCCAAGCCCATCTGCTCCAGC
GGAGCAGCCTCGGGTTCGGGGCCGACCAGATCGGCCGGGCGGCCCATG
GGTCTTACCGAAAGTGTGACCGCCGACGATCAGCGCCGCTGTTTCACGTC
GTTACG

>130902-06_N06_k17_katG1.ab1 1000
GGGCGTAGNCNGCGGTCACTTATCGGTAGACCATGGCGCCGGCCCGGCCG
ATCTGGTTCGGCCCCGAACCCGAGGCTGCTCCGCTGGAGCAGATGGGCTTGG
GGCTGGAAGAGCTCGTATGGCACCGGAACCGGTAAGGACGCGATCACCAG
CGGCATCGAGGTCGTATGGACGAACACCCCGACGAAATGGGACACAAGTT
TCCTCGAG

>130902-06_O06_k17_katG2.ab1 1000
GCCTGAGTTTCATCATACGACCTCGATGCCGCTGGTGATCGCGTCCTTACC
GGTTCCGGTGCCATACGAGCTCTTCCAGCCCAAGCCCATCTGCTCCAGCG
GAGCAGCCTCGGGTTCGGGGCCGACCAGATCGGCCGGGCGGGCGCCATGG
GTCTTACCGAAAGTGTGACCGCCGACGATCAGCGCCGCTGTTTCGACGTC
GTTTCATGA

>130902-06_L10_k19_katG1.ab1 549
GCCGTTACCTCGGCGGTCAACTTTTCGGTAAAACCATGGCGCCGGCCCGG
CCGATCTGGTCGGCCCCGAACCCGAGGCTGCTCCGCTGGAGCAGATGGGC
TTGGGCTGGAAGAGCTCGTATGGCACCGGAACCGGTAAGGACGCGATCAC
CAGCGGCATCGAGGTCGTATGGACGAACACCCCGACGAATGGGAACACAG
TTTCTCGAAAGGCATCTCCCCCCAGGAGCTGGCCGGCCGTGCCCGGGC
TTCTTCCGTCCCCCGGTGGTGGCAACCAGTGGTTGTTCTCCCTCCCG
CATTCTTCTCTGATCATCCTCCCTTTCTTGCGGGCACCCTTCTTTGGTAA
GACCCCATTAATCGGTGGCGGGGGGGGGGGGCTGTCCCTTTTTCTTTTT
TTTTTATTCGAGGTCTTCTTTTTGCGGACCTCCCCCGGGGGGGTCCCTT
CCCTTCCCCCGCCCCGTGGGGGTTGTCTTTTCGGTCGGTCTTCTCCG
CGGGGCGGGCGCTCAATTTTTCTTTGGTGTGTTGTCTTTCCCTTTTTT

>130902-06_M10_k19_katG2.ab1 219
CCTGGGGTTCGTCACACCGACCTCGATTGCCGCTGGTGATCGCGTCCTCA
CCGGTTCCGGTGCATACGAAGCTTTTTTCAGCCCAAGCCCATCTGCTCC
AGCGGAGCAGCCTCGGGTTTCGGGGCCGACCAGATCGGCCGGGCGGGCGC
CAAGGGTCTTACCGAAAGTGAGACCGCCGACGATCAGCGCCGCTGTTTCAG
CCTTCGTTTCAGA

>130902-06_J12_k20_katG1.ab1 1000
GGGGGGCAAGCGCGCGGTCAACTTTTCGGTAAAGACCATGGGCGCCGGCCC
GGCCGAATCTGGTCGGCCCCGAACCCGAGGCTGCTCCGCTGGAGCAGATG
GGCTTGGGCTGGAAGAGCTCGTATGGCACCGGAACCGGTAAGGACGCGAT
CACCAGCGGCATCGAGGTCGTATGGACGAACACCCCGACGAAATGGGAGC
ACAAGTTTCCTCGGA

>130902-06_K12_k20_katG2.ab1 200
CCCTGGTGTTCACACGAACCTCGTGGCCGCTGGTGAACGCGTCTAACC
GGTTCCGGTGCATACGAGCTTTTTTCAGCCAAGCCCATCCGTTTCGCGGAG
CAGCCTCGGGTTCGGGGTGACAGATTCGGCGGGCGGCGTCAGGGTTCTCC
CGAAGCGGAACGTGACGATCAGCGTGCCGTTACGCTCCTTTAGGAA

>130902-06_N09_k21_katG1.ab1 204
GTCGGCACGCCTGCGGTCAACTTTTCGGTAAAGACCATGGGCGCCGGCCCG
GCCGAATCTGGTCGGCCCCGAACCCGAGGCTGCTCCGCTGGAGCAGATGG
GCTTGGGCTGGAAGAGCTCGTATGGCACCGGAACCGGTAAGGACGCGATC
ACCAGCGGCATCGAGGTCGTATGGACGAACACCCCGACGAAATGGGACAC

AAGT

>130902-06_O09_k21_katG2.ab1 201

CCCTTGGGTATCGTCANACGACCCTCGATGCCGCTTGGTGACCGCGTCCT
TACCGGTTTCCGGTGCCATACGAGCTTTTTTCAGCCCAAGCCCATTCTGCT
CCAGCGGAGCAGCCTCGGGTTTTCGGGGCCGACCAGATCGGCCGGGCGGGC
GCCATGGGTCTTACCGAAAGTGTGACCGCCGACGATCAGCGCCGCTGTTT
C

>130902-06_P09_k22_katG1.ab1 1000

CGCGTTACCCGGCGGTCACCTTTCGGTAGACCATGGCGCCGGCCCGGCCGA
TCTGGTCCGGCCCCGAACCCGAGGCTGCTCCGCTGGAGCAGATGGGCTTGG
GCTGGAAGAGCTCGTATGGCACCGGAACCGGTAAGGACGCGATCACCAGC
GGCATCGAGGTCGTATGGACGAACACCCCGACGAAATGGGACACAAGTTT
CCTCGAG

>130902-06_I10_k22_katG2.ab1 227

CCTTGAAGTACGTCACACGAACCTCGATTGCCGCTTGGTGACCGCGTCCT
TAACCGGTTCCGGTGTATACGAAGCTTTTTTCAGCCCAAGCCCCATTCTGC
TCCAGCGGAGCAGCTCTCGGGTTTTCGGGGCTCGACCAGATTCCGGCCGGGC
CGGCGCTCACGGGTCTTACCGAAAGTCGTCGACCGCCGACGATCAGCGCC
GCTGTACACCCTCCTTTCAGGA

>130902-06_J10_k23_katG1.ab1 1000

GGCGCCNATCGCGGCGGTCAACTTATCGGTAACCATGGCGCCGGCCCG
GCCGATCTGGTCCGCCCGAACCCGAGGCTGCTCCGCTGGAGCAGATGGG
CTTGGGCTGGAAGAGCTCGTATGGCACCGGAACCGGTAAGGACGCGATCA
CCAGCGGCATCGAGGTCGTATGGACGAACACCCCGACGAAATGGGACACA
AGTTTCCTCGA

>130902-06_K10_k23_katG2.ab1 217

GCTGGGGTTCGTCATACGACCTCGATTGCCGCTGGTGACCGCGTCCTTAC
CGGTTTCCGGTGCCATACGAGCTTCTTCAGCCCAAGCCCATTCTGCTCCA
GCGGAGCAGCCTCGGGTTCGGGGGCCGACCAGATCGGCCGGGCGGGCGCCT
GGGTTCTACCGAAAGCGTGACCGCCGACGATCAGCGCCGCGTTTCACGG
TTCTTTCAGGANNNNNN

>130902-06_P10_k24_katG1.ab1 1000

GGGGGGACGTCGCGGTCACCTTTTCGGTAAGACCATGGCGCCGGCCCGGCC
GATCTGGTCCGCCCGAACCCGAGGCTGCTCCGCTGGAGCAGATGGGCTT
GGGCTGGAAGAGCTCGTATGGCACCGGAACCGGTAAGGACGCGATCACCA
GCGGCATCGAGGTCGTATGGACGAACACCCCGACGAAATGGGACACAAGT
TTCCTCGA

>130902-06_I11_k24_katG2.ab1 213
CCTGGGTTTCGTCATACGACCTCCATGCCGCTGGTGATCGCGTCCTTACCG
GTTCCGGTGCCATACGAGCTCTTCCAGCCCAAGCCCATCTGCTCCAGCGG
AGCAGCCTCGGGTTCGGGGCCGACCCAGATCGGCCGGGGCCGGCGCCATGGG
TCTTACCGAAAGTGTGACCGCCGACGATCAGCGCCGCTGTTTCACCGTCG
TT

>130902-06_P10_k25_katG1.ab1 1002
GGGGGACGTCGCGGTCACTTTTCGGTAAGACCATGGCGCCGGCCCGGCC
GATCTGGTCGGCCCCGAACCCGAGGCTGCTCCGCTGGAGCAGATGGGCTT
GGCTGGAAGAGCTCGTATGGCACCCGGAACCGGTAAGGACGCGATCACCA
GCGGCATCGAGGTCGTATGGACGAACACCCCGACGAAATGGGACACAAGT
TTCCTCGA

>130902-06_I11_k25_katG2.ab 1216
CCTGGGTTTCGTCATACGACCTCCATGCCGCTGGTGATCGCGTCCTTACCG
GTTCCGGTGCCATACGAGCTCTTCCAGCCCAAGCCCATCTGCTCCAGCGG
AGCAGCCTCGGGTTCGGGGCCGACCCAGATCGGCCGGGGCCGGCGCCATGGG
TCTTACCGAAAGTGTGACCGCCGACGATCAGCGCCGCTGTTTCACCGTCG
TT

>130902-06_L18_k26_katG1.ab1 196
GCGGTACGTCGGGTCACTTTTCGGTAGACCATGGCGCCGGCCCGGCCGATC
TGGTCGGCCCCGAACCCGAGGCTGCTCCGCTGGAGCAGATGGGCTTGGGC
TGGAAGAGCTCGTATGGCACCCGGAACCGGTAAGGACGCGATCACCACCG
CATCGAGGTCGTATGGACGAACACCCCGACGAAATGGGACAACAGT

>130902-06_M18_k26_katG2.ab1 210
CGCTGAGTTCGTCTACGACCTCGATGCCGGTGGTGATCGCGTCCTTACCG
GTTCCGGTGCCATACGAGCTCTTCCAGCCCAAGCCCATCTGCTCCAGCGG
AGCAGCCTCGGGTTCGGGGCCGACCCAGATCGGCCGGGGCCGGCGCCATGGG
TCTTACCGAAAGTGTGACCGCCGACGATCAGCGCCGCTGTTTCACGTCGT
TCATGA

>130902-06_N18_k27_katG1.ab1 1000
GGCGGTATTCGCGGTCACTTTTCGGTAGACCATGGCGCCGGCCCGGCCGAT
CTGGTCGGCCCCGAACCCGAGGCTGCTCCGCTGGAGCAGATGGGCTTGGG
CTGGAAGAGCTCGTATGGCACCCGGAACCGGTAAGGACGCGATCACCACCG
GCATCGAGGTCGTATGGACGAACACCCCGACGAAATGGGACAACAGTTTC
CTCGAA

>130902-06_O18_k27_katG2.ab1 211
GCTGGGTTTCGTCATACGACCTCGATGCCGGTGGTGATCGCGTCCTTACCG
GTTCCGGTGCCATACGAGCTCTTCCAGCCCAAGCCCATCTGCTCCAGCGG
AGCAGCCTCGGGTTCGGGGCCGACCCAGATCGGCCGGGGCCGGCGCCATGGG

TCTTACCGAAAGTGTGACCGCCGACGATCAGCGCCGCTGTTTCACGGTCG
TTCATGA

>131101-43_E21_k28_katG1.ab1 209
GGCCNNNTCGCGGTCAACTTTTCGGTAAGACCCATGGCGCCGGCCCGGC
CGAATCTGGTTCGGCCCCGAACCCGAGGCTGCTCCGCTGGAGCAGATGGGC
TTGGGCTGGAAGAGCTCGTATGGCACCGGAACCGGTAAGGACGCGATCAC
CACCGGCATCGAGGTCGTATGGACGAACACCCCGACGAAATGGGACACAG
TTTCCTCGA

>131101-43_G21_k28_katG2.ab1 201
NNNNCNNTNTCCTNCANCNCGATGCCGGTGGTGATCGCGTCTTCCCGGTT
CCGGTGCCTCCGAGCTCTTTCAGCCAAGCCCATCTGCTCCAGCGGAGCAG
CCTCGGGTTCGGGGCCGACCAGATCGGCCGGGCCGGCGCCATGGGTCTTA
CCGAAAGTGTGACCGCCGACGATCAGCGCCGCTGTTTCGCGTCGTTACG
A

>130902-06_L07_k28_katG1.ab1 559
GGGGGCATCGTCTGCCGGCACATTTTCGGTAAGACCATGGGCGCCGGCCC
GGCCGATCTGGTTCGGCCCCGAACCCGAGGCTGCTCCGCTGGAGCAGATGG
GCTTGGGCTGGAAGAGCTCGTATGGCACCGGAACCGGTAAGGACGCGATC
ACCAGCGGCATCGAGGTCGTATGGACGAACACCCCGACGAAATGGGACAC
AAGTTTCCTCGAAAAAATGTCCTAATCAGGGCAAATGATAAACGACACTG
CAACCAAACTCCACGCTCATCTCAACCCAGCGCAAGCTCCTCAACT
AAATTGAAAGAGTTAGTTCCCTCATCCCCATCAATAAATAATATTTATG
AACTTGACCGTCCCTCGCCCCAGGCGGCGGCAAGTCCACGTGCTGCCTCG
TTCTTCGTAAGTAGTAGTTGGAGGTACATGGACGGGTGAGTGGGCCTCTT
TCCGGCTCTATTCTTCGCTAGACTTTTTTCGGCCAATCCGGGCAAATCAC
TGTCTTAAAAAACATTTTCAATTGACACCCCTAATAA

>130902-06_M07_k28_katG2.ab1 1000
GCTGAGGATCGTCATACGACCTCGATGCCGCTGGTGATCGCGTCCTTACC
GGTTCCGGTGCCATACGAGCTCTTCCAGCCCAAGCCCATCTGCTCCAGCG
GAGCAGCCTCGGGTTCGGGGCCGACCAGATCGGCCGGGCCGGCGCCATGG
GTCTTACCGAAAGTGTGACCGCCGACGATCAGCGCCGCTGTTTCACGGTC
GTTTCATGA

>131101-43_I23_k29_katG1.ab1 205
NNNNNTANNCGCGGTCACTTTTCGGTAGACCCATGGCGCCGGCCCGGCCGA
TCTGGTTCGGCCCCGAACCCGAGGCTGCTCCGCTGGAGCAGATGGGCTTGG
GCTGGAAGAGCTCGTATGGCACCGGAACCGGTAAGGACGCGATCACCACC
GGCATCGAGGTCGTATGGACGAACACCCCGACGAAATGGGACACAGTTTC
CTCGA

>131101-43_K23_k29_katG2.ab1 285
NNNNGGNNNTNCANTCGACCTTCNATGCCGGTGGTGATTGCGGTTCCCTT
TACCGGTTCCGGTGCCATACGAGCTCTTCCAGCCCAAGCCCATCTGCTCC
AGCGGAGCAGCCTCGGGTTCGGGGCCGACCAGATCGGCCGGGCGGCGCC
ATGGGTCTTACCGAAAGTGTGACCGCCGACGATCAGCGCCGCTGTTTCAC
GTCGTTACAGGAACCGTAAGACGACAGGCCTGTGGTGATGGGGGTGTTCAA
AGACTTTTCTTATTTTTCGCCCCCTGGTATGGGT

>131101-43_A02_k30_katG1.ab1 206
NNGGTTNNNNGCGGTCACTTTCGGTAGACCCATGGCGCCGGCCCGGCCGA
TCTGGTTCGGCCCCGAACCCGAGGCTGCTCCGCTGGAGCAGATGGGCTTGG
GCTGGAAGAGCTCGTATGGCACCGGAACCGGTAAGGACGCGATCACCACC
GGCATCGAGGTCGTATGGACGAACACCCCGACGAAATGGGACACAGTTTC
CTCGTG

>131101-43_C02_k30_katG2.ab1 209
NCTGGGTTCGTCCTACGACCTCGATGCCGGTGGTGATCGCGTCCTTTACCG
GTTCCGGTGCCATACGAGCTCCTTCCAGCCCAAGCCCATCTGCTCCAGCG
GAGCAGCCTCGGGTTCGGGGCCGACCAGATCGGCCGGGCGGCGCCATGG
GTCTTACCGAAAGTGTGACCGCCGACGATCAGCGCCGCTGTTTCGCGGTC
GTTTCATGGA

>131101-43_E02_k31_katG1.ab1 205
NGCCNTCNNGCGCGGTCCCTTTCGGTAGACCCATGGCGCCGGCCCGGCCGA
TCTGGTTCGGCCCCGAACCCGAGGCTGCTCCGCTGGAGCAGATGGGCTTGG
GCTGGAAGAGCTCGTATGGCACCGGAACCGGTAAGGACGCGATCACCACC
GGCATCGAGGTCGTATGGACGAACACCCCGACGAAATGGGACACAGTTTC
CTCGA

>131101-43_G02_k31_katG2.ab1 208
NNNTTGGGTTCGTCNTACGACCTCGATGCCGGTGGTGATCGCGTCCTTACC
GGTTCCGGTGCCATACGAGCTCTTCCAGCCCAAGCCCATCTGCTCCAGCG
GAGCAGCCTCGGGTTCGGGGCCGACCAGATCGGCCGGGCGGCGCCATGG
GTCTTACCGAAAGTGTGACCGCCGACGATCAGCGCCGCTGTTTCGCGGTC
GTTTCATGA

>131008-02_D19_K32_katG1.ab1 196
GGCGGTACNCGGCGGTCACTTTCGGTAGACCCATGGCGCCGGCCCGGCCG
ATCTGGTTCGGCCCCGAACCCGAGGCTGCTCCGCTGGAGCAGATGGGCTTG
GGCTGGAAGAGCTCGTATGGCACCGGAACCGGTAAGGACGCGATCACCAC
CGGCATCGAGGTCGTATGGACGAACACCCCGACGAAATGGGACACG

>131008-02_E19_K32_katG2.ab1 200
GGGCGGGGGTTCGTCCTACGACCTCGATGCCGGTGGTGATCGCGTCCTTA
CCGGTTCGGTGCCATACGAGCTCTTCCAGCCCAAGCCCATCTGCTCCAG

CGGAGCAGCCTCGGGTTCGGGGCCGACCAGATCGGCCGGGCGGCCAT
GGGTCTTACCGAAAGTGTGACCGCCGACGATCAGCGCCGCTGTTTCACGA

>131008-02_D19_K33_katG1.ab1 196
GGCGGTACNCGGCGGTCACTTTCGGTAGACCCATGGCGCCGGCCCGGCCG
ATCTGGTTCGGCCCCGAACCCGAGGCTGCTCCGCTGGAGCAGATGGGCTTG
GGCTGGAAGAGCTCGTATGGCACCGGAACCGGTAAGGACGCGATCACCAC
CGGCATCGAGGTCGTATGGACGAACACCCCGACGAAATGGGACACG

>131008-02_E19_K33_katG2.ab1 200
GGGCGGGGGTTCGTCCTACGACCTCGATGCCGGTGGTGATCGCGTCCTTA
CCGGTTCGGGTGCCATACGAGCTCTTCCAGCCCAAGCCCATCTGCTCCAG
CGGAGCAGCCTCGGGTTCGGGGCCGACCAGATCGGCCGGGCGGCCAT
GGGTCTTACCGAAAGTGTGACCGCCGACGATCAGCGCCGCTGTTTCACGA

>130902-06_J09_k34_katG1.ab1 200
GGCGGTAACGCCNGCGGTCAACTTTTCGGTAAAACCATGGGCGCCGGCCC
GGCCGATCTGGTCGGCCCCGAACCCGAGGCTGCTCCGCTGGAGCAGATGG
GCTTGGGCTGGAAGAGCTCGTATGGCACCGGAACCGGTAAGGACGCGATC
ACCACCGGCATCGAGGTCGTATGGACGAACACCCCGACGAAATGGGACAC

>130902-06_K09_k34_katG2.ab1 223
TTCTGGGTTTTCGTCATACGACCTTCGATGCCGGTTGGTGACCGCGTCCTT
TACCGTTTTCCGGTGCCATACGAAGCTCTTTCAGCCCAAGCCCATTCTG
CTCCAGCGGAGCAGCCTCGGGTTTTCGGGGCCGACCAGATCGGCCGGGCCG
GCGCCACGGGTCTTACCGAAAGTGTGACCGCCGACGATCAGCGCCGCTGT
TTCACCCTTCTTTCAGGNNNNNN

>130902-06_J11_k35_katG1.ab1 1000
GGGCGTTAGTCNGCGGTCAACTTTTCGGTAAAACCATGGCGCCGGCCCGG
CCGATCTGGTCGGCCCCGAACCCGAGGCTGCTCCGCTGGAGCAGATGGGC
TTGGGCTGGAAGAGCTCGTATGGCACCGGAACCGGTAAGGACGCGATCAC
CACCGGCATCGAGGTCGTATGGACGAACACCCCGACGAAATGGGACACAA
GTTTCCTCGAA

>130902-06_K11_k35_katG2.ab1 191
GGCTGAGTTTGTACATACGACCTCGATGCCGGTGGTGATCGCGTCCTTACC
GGTTCCGGTGCCATACGAGCTCTTTCAGCCCAAGCCCATCTGCTCCAGCG
GAGCAGCTCGGGTTCGGGGCCGACCAGATCGGCCGGGCGGCCATGG
GTCTTACCGAAAGTGTGACCGCCGACGATCAGCGCCGCTGT

>130902-06_J18_k36_katG1.ab1 1259
GGCGTAGCCGGCGGTCACTTTCGGTAGACCATGGCGCCGGCCCGGCCGAT
CTGGTCGGCCCCGAACCCGAGGCTGCTCCGCTGGAGCAGATGGGCTTGGG
CTGGAAGAGCTCGTATGGCACCGGAACCGGTAAGGACGCGATCACCAGCG
GCATCGAGGTCGTATGGACGAACACCCCGACGAAATGGGACAACAGTTTC

CTCGA

>130902-06_K18_k36_katG2.ab1 201

GGCTGGGTTCGTCATACGACCTCGATGCCGCTGGTGATCGCGTCCTTACC
GGTTCCGGTGCCATACGAGCTCTTCCAGCCCAAGCCCATCTGCTCCAGCG
GAGCAGCCTCGGGTTCGGGGCCGACCAGATCGGCCGGGGCCGGCGCCATGG
GTCTTACCGAAAGTGTGACCGCCGACGATCAGCGCCGCTGTTTCGACGTC
G

>131101-43_I21_k37_katG1.ab1 206

NNNNTANNCGCGGTACCTTTTCGGTAGACCCATGGCGCCGGCCCGGCCG
ATCTGGTTCGGCCCCGAACCCGAGGCTGCTCCGCTGGAGCAGATGGGCTTG
GGCTGGAAGAGCTCGTATGGCACCGGAACCGGTAAGGACGCGATCACCAG
CGGCATCGAGGTCGTATGGACGAACACCCCGACGAAATGGGACACAGTTT
CCTCGA

>131101-43_K21_k37_katG2.ab1 274

NNNGNNGCTTCCCTCCAACCTCGATGCCGCTTGGTGATGCGTCTTACCGTT
CCGGTGCCTACGAGCTCTTCCAGCCCAAGCCATCTGCTCAGCGGAGCAGC
CTCGGGTTCGGGGCCGACAGATCGGCCGGGGCCGGCGCCATGGGTCTTACCG
AAAGTGTGACCGCCGACGATCAGCGCCGCTGTTTCACGTCGTTTCAGGAAG
ACTGCTTCGTCGATTCGCTGCCTTGAGTGATCCAAGAGATTTTTTTTTTT
TTGTCCCCATTGGTTTTGTTATAT

>131101-43_M21_k38_katG1.ab1 340

NNGNTTTTNNCGCGGTCAACTTTTTCGGTNNGACCCATGGCGCCCGGCCCGG
CCGAATCCTGGTCCGGCCCCGAACCCGAAGGCTGCTCCGCTGGAGCAGAT
GGGCTTGGGCTGGAAGAGCTCGTATGGCACCGGAACCGGTAAGGACGCGA
TCACCAGCGGCATCGAGGTCGTATGGACGAACACCCCGACGAAATGGGAC
ACAGTTTCCTCGAGAGAAGACGGAAAGTTGAAAATTCATCTGTTCTCTGA
GGTTTTAAAGGAGATTTTTTTATTTTGCCCCTCCCTGTTTTTGTTATTTT
TATGACTCCCCAAAATATAGGGGGGGTTGGCGCAAGAAAG

>131101-43_O21_k38_katG2.ab1 358

NNANNTGGGTTCGTCATACGACCTCGATGCCGCTGGTGATCGCGTCCTTA
CCGGTTCCGGTGCCATACGAGCTCTTCCAGCCCAAGCCCATCTGCTCCAG
CGGAGCAGCCTCGGGTTCGGGGCCGACCAGATCGGCCGGGGCCGGCGCCAT
GGGTCTTACCGAAAGTGTGACCGCCGACGATCAGCGCCGCTGTTTCGACG
TCGTTTCATGAGGCAAACTATATCACACCCACATCTCTGAGAGTTTAAAC
AGAGATATTTTTATATTGTGTCCCCCGTTTTTATTTATAAATATATTAC
CCCCACAAAATTGGGGGGTGGTGGGGAGAGAAAGGTTTTTTTAAATGAA
GAGGGGGG

>131008-02_B20_K39_katG1.ab1 197

CGCGGTACCCTCGCGGTAACCTTATCGGTAAGACCATGGCGCCGGCCCGGC

CGATCTGGTCGGCCCCGAACCCGAGGCTGCTCCGCTGGAGCAGATGGGCT
TGGGCTGGAAGAGCTCGTATGGCACCCGAACCGGTAAGGACGCGATCACC
AGCGGCATCGAGGTCGTATGGACGAACACCCCGACGAAATGGGAACN

>131008-02_C20_K39_katG2.ab1 200
GGGCGGAGGTTTCATCATAACGACCTCGATGCCGCTGGTGATCGCGTCCTTA
CCGGTTCCGGTGCCATAACGAGCTCTTCCAGCCCAAGCCCATCTGCTCCAG
CGGAGCAGCCTCGGGTTCGGGGCCGACCAGATCGGCCGGGCGGCGCCAT
GGGTCTTACCGAAAGTGTGACCGCCGACGATCAGCGCCGCTGTTTCACGG

>131101-43_E23_k40_katG1.ab1 208
AGCGCNNCNC CGCGGTCACTTTTCGGTAAGACCCATGGCGCCGGCCCCGGC
CGATCTGGTCGGCCCCGAACCCGAGGCTGCTCCGCTGGAGCAGATGGGCT
TGGGCTGGAAGAGCTCGTATGGCACCCGAACCGGTAAGGACGCGATCACC
AGCGGCATCGAGGTCGTATGGACGAACACCCCGACGAAATGGGACACAGT
TTCCTCGA

>131101-43_G23_k40_katG2.ab1 206
NNNNTGGGTCGTCATAACGACCTCGATGCCGCTGGTGATCGCGTCCTTACC
GGTTCCGGTGCCATAACGAGCTCTTCCAGCCCAAGCCCATCTGCTCCAGCG
GAGCAGCCTCGGGTTCGGGGCCGACCAGATCGGCCGGGCGGCGCCATGG
GTCTTACCGAAAGTGTGACCGCCGACGATCAGCGCCGCTGTTTCACGTCTG
TTCATG

>131101-43_M23_k41_katG1.ab1 289
NANCCNANNCGCGGTCACTTTTCGGTAAGAACCATGGCGCCGGCCCCGGCC
GAATCTGGTCGGCCCCGAACCCGAGGCTGCTCCGCTGGAGCAGATGGGCT
TGGGCTGGAAGAGCTCGTATGGCACCCGAACCGGTAAGGACGCGATCACC
AGCGGCATCGAGGTCGTATGGACGAACACCCCGACGAAATGGGACACAGT
TTCCTCGAGCTAACTTTATATCTCACATCATTCTCTGTGGTTTTAAAGA
GA

>131101-43_O23_k41_katG2.ab1 324
NNCNGNTNCCCTCCGACCTCGATGCCGCTGGTGATCGCGTCCTTTACCG
GTTCCGGTGCCATAACGAGCTTCTTCCAGCCCAAGCCCATCTGCTCCAGCG
GAGCAGCCTCGGGTTCGGGGCCGACCAGATCGGCCGGGCGGCGCCATGG
GTCTTACCGAAAGTGTGACCGCCGACGATCAGCGCCGCTGTTTCACCGGT
CGTTCATGGAATTAAGTTTACCTCGCGGCTGGGTCTCTGGGGGTTTTAA
AGAGATTTTTATTTTATTGCCTCCTCCTATTATTTGATATATAAATCCCC
CCCCCAATAAACAGGTAGGGTGG

>131101-43_I02_k42_katG1.ab1 208
NNNGNANANCCGCGGTCNCTTGTCCGTNAGANCCATGGCGCCGGCCCCGGC
CGATCTGGTCGGCCCCGAACCCGAGGCTGCTCCGCTGGAGCAGATGGGCT
TGGGCTGGAAGAGCTCGTATGGCACCCGAACCGGTAAGGACGCGATCACC

AGCGGCATCGAGGTCGTATGGACGAACACCCCGACGAAATGGGACACAGT
TTCCTCGA

>131101-43_K02_k42_katG2.ab1 204
NCNNGNNNNNCNNCTCCAACCTCGATGCCGCTTGGTGTGCGGTTCTTCCCG
GTTCCGGTGCCTACGAGCTCTTCAGCCCAAGCCCATCTGCTCCAGCGGAG
CAGCCTCGGGTTCGGGGCCGACCAGATCGGCCGGGCGGCCATGGGTC
TTACCGAAAGTGTGACCGCCGACGATCAGCGCCGCTGTTTACCTCGTTCA
TGGA

>130902-06_P08_k43_katG1.ab1 535
GGCCGTAICTCGGCGGCACTTTTCGTTAAGAACCATGGCGCCCGGCCCGGC
CGATCTGGTCGGCCCCGAACCCGAGGCTGCTCCGCTGGAGCAGATGGGCT
TGGGCTGGAAGTGCTCGTATGGCACCGBAACC GGTAAGGACGCGATCACC
AGCGGCATCGAGGTCGTATGGACGAACACCCCGACGAAATGGGCACAAGTT
TCCTCGAAACTTTTCTCTTCCCGTGGTCTTGAAGCTCGAGCCAAAGCGG
AGAAACGTAGCGAGACCTCCCCCCCCCGAGGGCCGCCTAATGAAGAAAG
GGCGGATTTTCTCCCTCCTGCCCCCCCTCTATTGGTAAAGAAGACAACC
CATAATCAGGGGGGGGGGGCAACCCAAACCCCATTTTTCTCCCGAGGA
ACCCTATTTGGGGGGCCCCCCCCCGAGGGATCCCTCTCTCCCTTTCCCCC
ACTAATAAGTGTCTCTCTTTAATTCGTCTTCCCCGGGGTGGTGCCCTCT
TATCCTTTCTTGAGCGTTCCTCCCCCAAATTTTA

>130902-06_I09_k43_katG2.ab1 212
GTGGGTTTGTCTACGACCTCCATGCCGCTGGTGTGATCGCGTCCTTACCGG
TTCCGGTGCCATACGAGCTTTTCCAGCCCAAGCCCATCCTGCTCCAGCGG
AGCAGCCTCGGGTTCGGGGCCGACCAGATCGGCCGGGCGGCGCCTGGGT
CTTACCGAAAGTGTGACCGCCGACGATCAGCGCCGCTGTTACGGTTCTT
TCAGGAGNNNNN

>130902-06_J07_k44_katG1.ab1 564
GGCGGCTAACCCGGCGGTCACTTTTCGGTAAGACCATGGGCGCCGGCCCG
GCCGAATCTGGTCGGCCCCGAACCCGAGGCTGCTCCGCTGGAGCAGATGG
GCTTGGGCTGGAAGAGCTCGTATGGCACCGBAACC GGTAAGGACGCGATC
ACCAGCGGCATCGAGGTCGTATGGACGAACACCCCGACGAAATGGGACAC
AGTTTCCTCGAAGAATTCCCGTCCCAGGGGGGTTGATGGACGCCCTAAA
CTCAAAGCTACTCGGCACCCCTCCCCCCCCCTTGGCCCCTACGCCACAA
TTCAGGGTGGATGTTCCCCCCCCCCCCCCCCACTCCATATTGGTTATTGAC
AACTCCTCCCCTCCCTCCTGGGCGGGCTCCAGCCCTAGTCTGTGCCTCCT
TCCTCCTCGGCAACTTAACCCCGGTACATGGACGCCGGCGTCCCTGTCT
TTCTCCCCCTCTTACCCCGAGTCTCCTTCTGGGCCAGTCCCGGCAAAGC
CCGGGCGGAATAGTATTTTCTACAAACGCCCCCCCTCCTCCCTCCCCC
CCGGTCCTTTCCGT

>130902-06_K07_k544_katG2.ab1 571
GCCGTGTGTCGTCAAACGAACCTCGATGCCGCTGGTGACCGCGTCCTTAC
CGGTTCCGGTGCCATACGAGCTTCTTTTCAGCCCAAGCCCATTCTGCTCCA
GCGGAGCAGCCTCGGGTTCGGGGCCGACCAGATCGGCCGGGCGGCGCCA
TGGGTCTTACCGAAAGTGTGACCGCCGACGATCAGCGCCGCTGTTACGT
TCGTTACAGGATGTTCTGGTCTTTTGTGTTTTATTTTTGATTAGCATTTC
TTCACGGCACGCTACGCTCCGCTCAAGCCATGAGCGCAACTTCACTTTAT
TTGTTCCTTTTGTTCCCACTTGCAAGTGAACATATGACAATTATGACCTT
TATCCTACTCCTTCTCCGGCTCCAGTACTGCCCCGTGCTTCCTCGTCCAT
TTTCGCCCGGTGCATGGACGCTTCCGTGCCCCCTTTTCGCCTTTCTTCAC
CCCTCCACTCGTCTGCTCATTTTCCGGACACTCGGGA

>130902-06_L09_k45_katG1.ab1 199
GGCGGTTACCCGGCGGTCACTTTTCGGAAGACCATGGCGCCGGCCCGGCC
GATCTGGTCGGCCCCGAACCCGAGGCTGCTCCGCTGGAGCAGATGGGCTT
GGGCTGGAAGAGCTCGTATGGCACCGGAACCGGTAAGGACGCGATCACCA
GCGGCATCGAGGTCGTATGGACGAACACCCCGACGAAATGGGACACAAG

>130902-06_M09_k45_katG2.ab1 224
CCTGGGGTTCGTCAGACGAACCTCGATTGCCGCTTGGTGAACCGCGTCCT
TAACCGGTTTCCGGTGCCATACGAGCTTTTTTCAGCTCAAGCTCATTCTGT
TCAGCGGAGCAGCTCTCGGGTTCGGGGTTCGAACAGATTGGGCTCGGGCTC
GGCGCTCACGGGTCTCCCGAAAGCGAGACCGTCGACGTCAGCGCTCGCCG
TAGACCGTTGTTTATCGAGGNNNN

>130902-06_P11_k46_katG1.ab1 199
GGCGGTACNTCGGCGGTCAACTTTTCGGTAAAACCATGGCGCCGGCCCGG
CCGATCTGGTCGGCCCCGAACCCGAGGCTGCTCCGCTGGAGCAGATGGGC
TTGGGCTGGAAGAGCTCGTATGGCACCGGAACCGGTAAGGACGCGATCAC
CAGCGGCATCGAGGTCGTATGGACGAACACCCCGACGAAATGGGACACA

>130902-06_I12_k46_katG2.ab1 214
CGTGAGTTCGTCATACGACCTCGATGCCGCTGGTGATCGCGTCCTCACCG
GTTCCGGTGCATACGAGCTTTTTTCAGCCCAAGCCCATTCTGCTCCAGCGG
AGCAGCCTCGGGTTTTCGGGGCCGACCAGATCGGCCGGGCGGCGTATGGG
TTTTACCGAAAGTGTGACCGCCGACGATCAGCGCCGCTGTTACCTTTTCG
TTCAGGAG

>130902-06_N10_k47_katG1.ab1 203
GGGCGTTAGCCGGCGGTCACTTNTCGGTAAGACCATGGCGCCGGCCCGG
CCGATCTGGTCGGCCCCGAACCCGAGGCTGCTCCGCTGGAGCAGATGGGC
TTGGGCTGGAAGAGCTCGTATGGCACCGGAACCGGTAAGGACGCGATCAC
CAGCGGCATCGAGGTCGTATGGACGAACACCCCGACGAAATGGGACACAA
GTT

>130902-06_O10_k47_katG2.ab1 1000
CCTGGAGTTCGTCTACGACCTCGATGCCGCTGGTGATCGCGTCCTTACCG
GTTCCGGTGCCATACGAGCTCTTCCAGCCCAAGCCCATCTGCTCCAGCGG
AGCAGCCTCGGGTTCGGGGCCGACCAGATCGGCCGGGGCCGGCGCCATGGG
TCTTACCGAAAGTGTGACCGCCGACGATCAGCGCCGCTGTTTCACGNTCG
TTCATGA

>130902-06_L11_k48_katG1.ab1 208
GCGGGTTAGCCAGCGGGCACATTAACGGTAGAACCATGGGCGCCGGGGCCG
GCCGAACCAGGCCGGCCCGAAACCCGAGGGCAGTACCGCAGGAGCAGAAT
GGGCTAGGGCAGGAAGAGCTACGTAAGGCACCGGAACCGGTAAGGACGCG
ATCACCAGCGGCATCGAGGTCGTAAGGACGAACACCCCGACGAAATAGGA
CACAAGTT

>130902-06_M11_k48_katG2.ab1 216
CCTGGGGAATCTCAACGAACCTTGATTGCCGTGCGTGACCGCGTTCTTAAC
CGGTTCCGGTGTAACGAGCTTTTTTCAGCCAAGCTCAACCGTTCAGCGGT
GAGCCTCGGGTTCGGGGTCGACAGATCGGCTCGGGCTCGGCGCTACGGGT
TTTACCGAAAGCGAGACTCGCCGACGATTCAGCGCTCGCTGTTTACCGGT
TCGTTTAAGGA

>131101-43_I19_k49_katG1.ab1 392
NNNGCCTTAANNTCGCGGTCAACTTTTTCGGTNAGANCCATGGCGCCGGCC
CGGCCGAATCCTGGTCCGGCCCCGAACCCGAGGCTGCTCCGCTGGAGCAG
ATGGGCTTGGGCTGGAAGAGCTCGTATGGCACCGGAACCGGTAAGGACGC
GATCACCAGCGGCATCGAGGTCGTATGGACGAACACCCCGACGAAATGGG
ACACAGTTTTCTCGTGGTCGTTACCTGGCAAAAAAAAAAAAAACAAATGTTT
GTTGATTGATCTTAGAAGATATAAGTTTTATTTTACGTCCCTGCCATTTAA
CATTAAAATATCTCCTCTAAAATCAAGGGGGGGGTGGGGTGGAAGATAATG
AGTTTTTTAAATTGAAGGGGGGGGGGGGGCGGTAAAGAAAAAA

>131101-43_K19_k49_katG2.ab1 371
CCNGNNNTCTNCCTCCAACCTCGATGCCGCTTGGTGATGCGTCCTTACCG
GTTCCGGTGCCATACGAGCTCTTCCAGCCCAAGCCCATCTGCTCCAGCGG
AGCACCTCGGGTTCGGGGCCGACCAGATCGGCCGGGGCCGGCGCCATGGGT
CTTACCGAAAGTGTGACCGCCGACGATCAGCGCCGCTGTTTCACGTCGTT
CATGAAAAAGACGACCAAGATAACAAAAACAATGCCCGGGGATTTATAA
AAAAAGTTTTTATTTTTTATCCCCCTTATTGGTTTTTAATATTATTTCC
CTATCCTTTTATGGGGTGTTGGGGAGTGGAAGAGAATTATAAAACCCCGG
GGGGGGGGGATATGCAGAAT

>131101-43_M19_k50_katG1.ab1 376
NNNNTACNNNGCGGTANCTTTCCGGTAGACCCATGGCGCCGGCCCGGCCGA
TCTGGTCCGGCCCCGAACCCGAGGCTGCTCCGCTGGAGCAGATGGGCTTGG
GCTGGAAGAGCTCGTATGGCACCGGAACCGGTAAGGACGCGATCACCAGC

GGCATCGAGGTCGTATGGACGAACACCCCGACGAAATGGGACACAGTTTC
CTCGAAAGGACCTAACCATAAAAAACCCCAAATCCCCGAGCCCTGAGCAG
ATAAGATTTTATTTTATTTTACGTCCCTACCATTTAACATATAACTCTCT
CCCTTATCATCTGGGGTGTGGCGCGAAAAGTTACAGACTTTTAAAAATAA
GGGGGGGAGGTGGGGGTGAAGAAAAT

>131101-43_O19_k50_katG2.ab1 385

NNNTNNGTCGTCCTNCGACCTCNATGCCGCTGGTGATCGCGTCCCTTTAC
CGGTTCCCGGTGCCATACGAAGCTTCTTCCAGCCCAAGCCCATCTGCTCC
AGCGGAAGCAGCCTCGGGTTCGGGGCCGACCAGATCGGCCGGGCCGGCGC
CATGGGTCTTACCGAAAGTGTGACCGCCGACGATCAGCGCCGCTGTTTCA
CGTCGTTTATGGAATTTCCGTTACACGAACAAACCACAACCTCCGTGAGCT
TATCAGAGAAGAGTTTAGATTATGTTCCCACCCTATAACTTTAAATTATT
TTATCTCCCAACATTTTCTGGGGAGGTGCGGCGTGTATTACAACCTTTTAA
AAATTGCGGGGGGGGTGGTGGTTAAGTAAAACGTC

Secuencias para el blanco *oxyR-ahpC*

>130902-06_J19_A01_ahpC_1.ab1 1326

GGGGTGGTATGTCGCCGNGGCTGCTTGGCGTCGACCTTGGACAGGTCACC
GCCGATGAGAGCGGTGAGCTGGTAGGCGGGGAATTGATCGCCAATGGTTA
GCAGTGGCATGACTCTCCTCATCATCAAAGCGGACAATGCATTTGGTTGC
GACATTCCATCGTGCCGTGAAGTCGCTGTCAGGCAAAGGTGATATATCAC
ACCATATTTATCGGCATCGCCGCCAAGAGGTGCTAGCCGGCCGTGGCCGG
GCTTCGCGCGTTTCGCCGCGGTGGCGGCAAAGCAGTGGTTCAGCAGTGCCG
CAAGCATTCTCGATATGAGCAGTCGGACGTTGCGA

>130902-06_K19_A01_ahpC_2.ab1 218

GGAGACTGCGGCATGCCTGAACACTGGTTTTGCCGCACCGCGGCGAACGC
GCGAAGCCCCGGCCACGGCCGGCTAGCACCTTCTTGCGGGCGATGCTCGA
TAAATATTGGTGTGATATATCACCTTTTGCCTGACAGCGACTTCACGGCA
CGATGGAATGTCGCAACCAAATGCATCGTCCGCTTTGATGATGAGGAGAG
TCATGCCACTGCTAACCT

>130902-06_L19_A02_ahpC_1.ab1 1334

GGGTAGTAATGTCGCCGGGCTGCTTGGCGTCGACCTTGGACAGGTCACCG
CCGATGAGAGCGGTGAGCTGGTAGGCGGGGAATTGATCGCCAATGGTTAG
CAGTGGCATGACTCTCCTCATCATCAAAGCGGACAATGCATTTGGTTGCG
ACATTCCATCGTGCCGTGAAGTCGCTGTCAGGCAAAGGTGATATATCACA
CCATATTTATCGGCATCGCCGCCAAGAGGTGCTAGCCGGCCGTGGCCGGG
CTTCGCGCGTTTCGCCGCGGTGGCGGCAAAGCAGTGGTTCAGCAGTGCCGC
AAGCATTCTCGATATGAGCCGTCGAACGTTGCGA

>130902-06_M19_A02_ahpC_2.ab1 610

GGGATTTGCGGCCTGCCTGAACACTGCTTTGCCGCCACCGCGGCGAACGC
GCGAAGCCCCGGCCACGGCCGGCTAGCACCTTCTTGCGGGCGATGCCGATAA
ATATGGTGTGATATATCACCTTTGCCTGACAGCGACTTCACGGCACGATG
GAATGTCGCAACCAAATGCATTGTCCGCTTTGATGATGAGGAGAGTCATG
CCACTGCTAACCATTGGCGATCAATTCCCCGCCTACCAGCTCACCGCTCT
CATCGGCGGTGACCTGTCCAAGGTGACGCCAAGCAGCCCGGCGACTACT
TCACCACTATCACCAAGTGACACAACCCAGGCAACCCCCCCCCCCCCCGCC
CCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCTTTTCGGCCACCTTCCCAGAAGC
CAATTGGAAGTTGGCGGCGCCCCACCTTCTTCTTTGGTCCAATTACCTT
ATTCTTAACCTTTACACAATTTCTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTACACCATT
CCCCTTAATTCTTTTTTTTTTTCCCCCGGGGGGCGGACCCGCCCCAAAG
AACCAAATCAAAAACCCCCATAACAAATAAAACAATATAAAATTTTCAA
ATTAATAATT

>130902-06_D13_A03_ahpC_1.ab1 791

GAGGAGTAATGTCGCCGGGCTGCTTGGCGTCGACCTTGGACAGGTCACCG
CCGATGAGAGCGGTGAGCTGGTAGGCGGGGAATTGATCGCCAATGGTTAG

CAGTGGCATGACTCTCCTCATCATCAAAGCGGACAATGCATTTGGTTGCG
ACATTCATCGTGCCGTGAAGTCGCTGTCAGGCAAAGGTGATATATCACA
CCATATTTATCGGCATCGCCGCCAAGAGGTGCTAGCCGGCCGTGGCCGGG
CTTCGCGCGTTCGCCGCGGTGGCGGCAAAGCAGTGGTTCAGCAGTGCCGC
AAGCATTCTCGATATGAGCAGTCGGAACGTTGCGAACGGCCCAACCCCG
GCCGTGCCGCCCCCGCGCCAAAGGCCGAAGGCCGGCCCCGGCGGCCAGCC
CCCTGGGGCGGCCAATCCCAATAAATATTGGTTTGGATATATCACCCCTT
CCCGGACCGCCACCTCCCGCCCGATTGGAATGTCCCCCCCAATGCACTG
GTCGCTCTGAATCAATAAGAAAGAGTCCAGGCCCTGCCAACATTGGGC
CATTAAATTTCCCCCACCAACTACCCTTTTAACCGGCCGGTAACCTTGTC
CCAAGGTGACCCCCAACCCCGGGCCACCAACCTCCCCCCTTCTTA
CCCCCTTAACAAAACCCCCCGGCAAAAACCTTGACAGCTGTCACACT
CTCTACTCCTGCAGACTCTTCAGTTCCTCAGCGCACCGAACCCCTTCGTC
TCGCTCCACTCCCTTCATGACCCACCTCTCGCTGACGCTCT

>130902-06_E13_A03_ahpC_2.ab1 989
CGTACTGGCGGCTGCTGAACACTGCTTTGCCGCCACCGCGGCGAACGCGC
GAAGCCCGGCCACGGCCGGCTAGCACCTTTGGCGGCGATGCCGATAAAT
ATGGTGTGATATATCACCTTTGCCTGACAGCGACTTCACGGCACGATGGA
ATGTCGCAACCAAATGCATTGTCCGCTTTGATGATGAGGAGAGTCATGCC
ACTGCTAACCATTTGGCGATCAATTCCCCGCCTACCAGCTCACCGCTCTCA
TCGGCGGTGACCTGTCCAAGGTGACGCCAAGCAGCCCGGCGACTACTTC
ACCACTATCACCAAGTGACGACAACCCAGGCAAA

>131008-02_D20_A04_ahpC_1.ab1 804
GGGGTGGAGTATCGCCGGGCTGCTTGGCGTCGACCTTGGACAGGTACCGC
CGATGAGAGCGGTGAGCTGGTAGGCGGGGAATTGATCGCCAATGGTTAGC
AGTGGCATGACTCTCCTCATCATCAAAGCGGACAATGCATTTGGTTGCGA
CATTCCATCGTGCCGTGAAGTCGCTGTCAGGCAAAGGTGATATATCACAC
CATATTTATCGGCATCGCCGCCAAGAGGTGCTAGCCGGCCGTGGCCGGGC
TTCGCGCGTTCGCCGCGGTGGCGGCAAAGCAGTGGTTCAGCAGTGCCGCA
AGCATTCTCGATATGAGCCATCCGAACGTTGCGGATGCCTGAACCACTGC
CTTTGCCCCCCGCGGCAAAAGCGCAAAGCCGGCCAGGCCGGCTAGCACCT
CTGGGCGGCCAATCCCATAAAATATGGGTGGTGAATATATTCACCTTTGC
CCGGACAGCGACTTTCCGGCAGAATTGGAAATGGTCCCAACAAATGGCAT
TGGTCCTTTTGAATGAATTAAGGGAGGAGTTCATGCCCTGCCTAAACA
TTTGGGCGAATCAATTCCCCTAACCAACCGGTTAACCTGTCCCAAGG
GTCGAACCCCAACAACCCCGGGCAAAAAAATTTCCCCCTTTTTTCCCC
GGGAACAAAAAACCCCGGGAAAAAAAACAAGTAATAAGGAGAGAGAG
GGGAGTAGGAGGGGACAAATGATTAGTTCAGTAGATACTTATGAAGACTG
ACAGGCATTTCTTAGAAAAAGTCATAGTTGACCGGGATTAGTTGATGGTA
CGTA

>131008-02_E20_A04_ahpC_2.ab1 335
GGGACTTGCGGGCATGCTGAACACTGCTTTGCCGCCCGCGGCGAACGCG

CGAAGCCC GGCCACGGCCGGCTAGCACCTCTTGGCGGGCGATGCCGATAAA
TATGGTGTGATATATCACCTTTGCCTGACAGCGACTTCACGGCACGATGG
AATGTCGCAACCAAATGCATTGTCCGCTTTGATGATGAGGAGAGTCATGC
CACTGCTAACCATTGGCGATCAATTCCCCGCCTACCAGCTCACCGCTCTC
ATCGGCGGTGACCTGTCCAAGGTCGACGCCAAGCAGCCCCGGCGACTACTT
CACC ACTATCACCAGTGACAACAACCCAGGCAAAA

>130902-06_F13_A05_ahpC_1.ab1 695
GGGGTAGATAGTCGCCGGGCTGCTTGGCGTCCACCTTGGACAGGTCACCG
CCGATGAGAGCGGTGAGCTGGTAGGCGGGGAATTGATCGCCAATGGTTAG
CAGTGGCATGACTCTCCTCATCATCAAAGCGGACAATGCATTTGGTTGCG
ACATTCATCGTGCCGTGAAGTCGCTGTCAGGCAAAGGTGATATATCACA
CCATATTTATCGGCATCGCCGCCAAGAGGTGCTAGCCGGCCGTGGCCGGG
CTTCGCGCGTTCCGCCGGTGGCGGCAAAGCAGTGGTTCAGCAGTGCCGC
AAGCATTCTCGATATGAGCCACCCACCGTTGCGAACGCCTGACCACTGCT
TTGCGCCCCCGGCCAAGCGCGAACCCGGCCCGGCGGCTGCCCCCTGGGCC
CCAATCCCATTAAATATTGTTTTGATTTCCCCCTTTCCCGAACGCCACCT
CCGCCATTGGAATGTCCACCAATGCATTGTCGCTTGATTATTAGGAAAG
TCATGCCCTGCTTACATTGGCCATCATTTCACCCCACTCCCTTTTACCG
CCGTACCTGTCCAGGTCCACCCACCACCCCGCCACACCTCCCCCTTTTC
CCCTTACCAAACCCCCCAAAAACCCCCCAACCCTCCTCTTTTTTTCCCT
AATCACCTATTATTTCTTATTCTCCCTTATTTGCGGTCTGCCTTG

>130902-06_G13_A05_ahpC_2.ab1 1381
CAGAATGCGGCCTGCTGAACACTGCTTTGCCGCCACCGCGGCGAACGCGC
GAAGCCC GGCCACGGCCGGCTAGCACCTCTTGGCGGCGATGCCGATAAAT
ATGGTGTGATATATCACCTTTGCCTGACAGCGACTTCACGGCACGATGGA
ATGTCGCAACCAAATGCATTGTCCGCTTTGATGATGAGGAGAGTCATGCC
ACTGCTAACCATTGGCGATCAATTCCCCGCCTACCAGCTCACCGCTCTCA
TCGGCGGTGACCTGTCCAAGGTCGACGCCAAGCAGCCCCGGCGACTACTTC
ACCACTATCACCAGTGACACAACCCAGGAAA

>130902-06_H13_A06_ahpC_1.ab1 674
GGAGAAGAATGTCGCCGGGCTGCTTGGCGTCCGACTTGGACGGTCACCGCC
GATGAGAGCGGTGAGCTGGTAGGCGGGGAATTGATCGCCAATGGTTAGCA
GTGGCATGACTCTCCTCATCATCAAAGCGGACAATGCATTTGGTTGCGAC
ATTCCATCGTGCCGTGAAGTCGCTGTCAGGCAAAGGTGATATATCACACC
ATATTTATCGGCATCGCCGCCAAGAGGTGCTAGCCGGCCGTGGCCGGGCT
TCGCGCGTTCCGCCGGTGGCGGCAAAGCAGTGGTTCAGCAGTGCCGCAA
GCATTCTCGATATGAGCCATCCACGTTGCGAACGCTTAACCACTGTTTTTC
CGCCCCCGGCAAAGCGCAAGCCGGCCCGCGGCTGCCCCCTGGCGCCAATC
CAATAAAATGGTGTGATAATCACCTTTGCCTGACCCCCCTCCGCCGATTG
AACGTCCACCAATGCATGTCCCTCTGATAATAAGAAAGTCAGCCCTGCCA
CCTTGGCAATAATCCCCCCCCACCCCTTTATCCCCGTTACTGTCCAGGT
CACCCACCAACCCGGCACCACTCCCCCTTACCCTACAAAACCCCGCAA

AAAAACCAAGGCGGCCATCCCATCATCATCGGGTCGGCTAATGCTAGTGT
CATCTCCGCATTGTTAGCGTCGGA

>130902-06_A14_A06_ahpC_2.ab1 1434
GGTACTGCCGGCCTGCTGAACACTGCTTTGCCGCCCCGCGGCGAACGCG
CGAAGCCCGGCCACGGCCGGCTAGCACCTCTTGGCGGCGATGCCGATAAA
TATGGTGTGATATATCACCTTTGCCTGACAGCGACTTCACGGCACGATGG
AATGTCGCAACCAAATGCATTGTCCGCTTTGATGATGAGGAGAGTCATGC
CACTGCTAACCAATTGGCGATCAATCCCCGCCTACCAGCTCACCGCTCTC
ATCGGCGGTGACCTGTCCAAGGTCGACGCCAAGCAGCCCGGCGACTACTT
CACCCTATCACCAGTGACGACCAACCCAGGCAA

>130902-06_B14_A07_ahpC_1.ab1 702
GGGTGGGACAGTTCGCCGGGCTGCTTGGCGTCCACCTTGGACGGTCACCG
CCGATGAGAGCGGTGAGCTGGTAGGCGGGGAATTGATCGCCAATGGTTAG
CAGTGGCATGACTCTCCTCATCATCAAAGCGGACAATGCATTTGGTTGCG
ACATTCATCGTGCCGTGAAGTCGCTGTCAGGCAAAGGTGATATATCACA
CCATATTTATCGGCATCGCCGCCAAGAGGTGCTAGCCGGCCGTGGCCGGG
CTTCGCGCGTTCGCCGCGGTGGCGGCAAAGCAGTGGTTCAGCAGTGCCGC
AAGCATTCTCGATATGAGCCACCCAACGTTGCGAAAAGCTAAACCCTTCA
TTTCCCCCCCCCGCCAAAGCGCGAACCCGGCCCGGCGGCCAGCACTCTGG
GCGGCAATCCCAAAAATATGGTGTGATATATCACCTTTGCCTGACAGCCC
CTCGGCCCAATGGAATGTCCACCAATGCATTGTGCTTTGATAATAAGAA
AATCATGCCCTGCTACATTGGCGATAATTCCGCCACAACCTTTAACG
GCCGTAAGTGTCCAGGTCAAACCCAGAACCCGGCACAACCTCACCCTTTTA
CCATTACAAAACCCCGCAAAAATCACCCACAAAACGAGGGCGGTCCAAG
ACATAGTAGTCAACGTCCATAGTCCTAGTTACGTAAAATCGTACAGCCAG
CC

>130902-06_C14_A07_ahpC_2.ab1 1085
GGTACTTGCGGGCCTGGCTGAACCACTGGCTTTTTGCCGCCACCGCGGCGA
ACGCGCGAAGCCCGGCCACGGCCGGCTAGCACCTCTTGGCGGCGATGCCG
ATAAATATGGTGTGATATATCACCTTTGCCTGACAGCGACTTCACGGCAC
GATGGAATGTGCAACCAAATGCATTGTCCGCTTTGATGATGAGGAGAGT
CATGCCACTGCTAACCAATTGGCGATCAATCCCCGCCTACCAGCTCACCG
CTCTCATCGGCGGTGACCTGTCCAAGGTCGACGCCAAGCAGCCCGGCGAC
TACTTCACCACTATCACCAGTGACAAAACCCAGGAAA

>130902-06_N12_A08_ahpC_1.ab1 690
GGGGTGGAAATGTCGCCGGGCTGCTTGGCGTCCGACTTGAAGGTCCCGCC
GATGAGAGCGGTGAGCTGGTAGGCGGGGAATTGATCGCCAATGGTTAGCA
GTGGCATGACTCTCCTCATCATCAAAGCGGACAATGCATTTGGTTGCGAC
ATTCCATCATGCCGTGAAGTCGCTGTCAGGCAAAGGTGATATATCACACC
ATATTTATCGGCATCGCCGCCAAGAGGTGCTAGCCGGCCGTGGCCGGGCT
TCGCGCGTTCGCCGCGGTGGCGGCAAAGCAGTGGTTCAGCAGTGCCGCAA

GCATTCTCGATATGAGCCACGAAACGTTGCGAAAGCTTAAACACTGCCTT
GCCGCCCCCGGCCAAGGCCGGAGCCGGCCCCGGCGGCCGCCCTCTGGGCC
G
CAATCCCAAAAATATTGGTTTGATATTCACCCTTGCCTGACGCCACCTCG
GCCGGATGGAAGGTCCACCAATGCATTGTCTTTGATAATAAGAAAGTCA
TGCCCTGCTACCTTGGCCATAATTCCCCACCCCTCCCTTTACCGCGTTA
CTGTCCAGGTCACCCAGCACCCGCCACACCTCCCACCTTTACCCTTACAA
AACCCCGCAAAAATACGTCCTTAAATTTGAGGGACTATAACAATTTTT
TGTCTCAAATAAATTTTCACTAGACTCTCTATCCTACTC

>130902-06_O12_A08_ahpC_2.ab1 1435
GGGATGTGCGGCCTGCTGAACACTGCTTTGCCGCCCCGCGGGCGAACGCGC
GAAGCCCGGCCACGGCCGGCTAGCACCTCTTGCGGCGGATGCCGATAAAT
ATGGTGTGATATATCACCTTTGCCTGACAGCGACTTCACGGCATGATGGA
ATGTCGCAACCAAATGCATTGTCCGCTTTGATGATGAGGAGAGTCATGCC
ACTGCTAACCATTGGCGATCAATTCCCCGCCTACCAGCTCACCGCTCTCA
TCGGCGGTGACCTGTCCAAGGTGACGCCAAGCAGCCCGGCGACTACTTC
ACCACTATCACCAAGTGACACCAAACCCAGGCAA

>130902-06_D17_A09_ahpC_1.ab1 689
GGGAGTGAAGTAGTCGCCGGGCTGCTTGCGCGCCGACCTTGGACAGGTCACC
GCCGATGAGAGCGGTGAGCTGGTAGGCGGGGAATTGATCGCCAATGGTTA
GCAGTGGCATGACTCTCCTCATCATCAAAGCGGACAATGCATTTGGTTGC
GACATTCCATCGTGCCGTGAAGTCGCTGTCAGGCAAAGGTGATATATCAC
ACCATATTTATCGGCATCGCCGCCAAGAGGTGCTAGCCGGCCGTGGCCGG
GCTTCGCGCGTTCCGCCCGGTGGCGGCAAAGCAGTGGTTCAGCAGTGCCG
CAAGCATTCTCGATATGAGCCATCCACGTTGCGAATGCTAAACACTGCTT
TGCCCCCGGGCCAAGCGCGAGCCGGCCCCGCCAGCCCTGGGCGGCA
ATCCATAAATATGGTGTGATATTCCACTTTGCCTGACGCCACTCCGGCCG
ATGGAATGTCCACCAAAGCATTGTCTTTGATGATAAGGAGAGTCATGCC
CTGCTACCTTGCCGATAATTCCGCCACACCCCTTTAACGCCGGTAACTG
TCCAGGTACCCAGCACCCGGCAACACCTCCCACCTTTACCCTTACCAA
CCCCGGAAAAAATTAAGGTGGTGTGTTTTTTGGTGGACCATTGTTTTGT
AGCTGATCCATTTTTTTGTGGGGAGGTTAGTAGGTAAG

>130902-06_E17_A09_ahpC_2.ab1 1478
GTGACTTGCGGCATGCCTGAACACTGCTTTTGCCGCACCGCGGGCGAACGC
GCGAAGCCCGGCCACGGCCGGCTAGCACCTCTTGCGGCGGATGCCGATAA
ATATGGTGTGATATATCACCTTTGCCTGACAGCGACTTCACGGCACGATG
GAATGTGCAACCAAATGCATTGTCCGCTTTGATGATGAGGAGAGTCATG
CCACTGCTAACCATTGGCGATCAATTCCCCGCCTACCAGCTCACCGCTCT
CATCGGCGGTGACCTGTCCAAGGTGACGCCAAGCAGCCCGGCGACTACT
TCACCACTATCACCAAGTGACAACACCCAGGAAA

>131101-41_K01_A10_ahpC_1.ab1 728
GGAGGTAGTGTGCGCCGCGGCTGCTTGGCGTCGACCTTGGACAGGTCACCG
CCGATGAGAGCGGTGAGCTGGTAGGCGGGGAATTGATCGCCAATGGTTAG
CAGTGGCATGACTCTCCTCATCATCAAAGCGGACAATGCATTTGGTTGCG
ACATTCATCGTGCCGTGAAGTCGCTGTCAGGCAAAGGTGATATATCACA
CCATATTTATCGGCATCGCCGCCAAGAGGTGCTAGCCGGCCGTGGCCGGG
CTTCGCGCGTTTCGCCGCGGTGGCGGCAAAGCAGTGGTTCAGCAGTGCCGC
AAGCATTCTCGATATGAGCCATCCAAACGTTGCGAAAGTTAAAAAATGGG
TTGGGGCCCCGGGGAAAAGGGGGGAAGGAGGGGAAGGCGGCCGGGACTCTAG
GCGGCCATGCCAATAAAAATGGGTGTGGATATAGGACCGGGGCGGAAAGG

>131101-41_L01_A10_ahpC_2.ab1 331
GGGATATGCGGGATGCTGAACACTGCTTTGCCGCCACCGCGGCGAACGCG
CGAAGCCCCGGCCACGGCCGGCTAGCACCTCTTGGCGGCGATGCCGATAAA
TATGGTGTGATATATCACCTTTGCCTGACAGCGACTTCACGGCACGATGG
AATGTCGCAACCAAATGCATTGTCCGCTTTGATGATGAGGAGAGTCATGC
CACTGCTAACCATTGGCGATCAATCCCCGCCTACCAGCTCACCGCTCTC
ATCGGCGGTGACCTGTCCAAGGTCGACGCCAAGCAGCCCCGGCGACTACT
CACCCTATCACCAGTGACGACCACCCAGGCAAAA

>130902-06_L20_A11_ahpC_1.ab1 710
GGGGGTGAAAATCGCCGGGCTGCTTGGCGTCCACCTTGGACAGGTCACCG
CCGATGAGAGCGGTGAGCTGGTAGGCGGGGAATTGATCGCCAATGGTTAG
CAGTGGCATGACTCTCCTCATCATCAAAGCGGACAATGCATTTGGTTGCG
ACATTCATCGTGCCGTGAAGTCGCTGTCAGGCAAAGGTGATATATCACA
CCATATTTATCGGCATCGCCGCCAAGAGGTGCTAGCCGGCCGTGGCCGGG
CTTCGCGCGTTTCGCCGCGGTGGCGGCAAAGCAGTGGTTCAGCAGTGCCGC
AAGCATTCTCGATATGAGCCTCGCAAACGTTGCGAGGGGGGGGGGGGGGG
GGGGGGCCCCCGCGGCCAAGGCGGGAAGCCGGCCCGGCGGCGGCGGCACT
T
TGGGCGGCCATTCCAATAAATATGGTGTGATATATCACCTTTGCCTGACC
GCCACTTCGGGAGATTGGAATGTCCACCAATGCATTGTCGCTTTGATAAT
AGGAGAGTCAGGGCCTGCTACATTGGCGATAATTCCCCTACACCTCGTTT
TACGGCGGTGACTGTCCGGGGGGCCCCAGCACCGGGCACACCTCCCCTT
TACCCTTACAAAACCCCGGAAAAATTCCCTTTACATAAAATAAATTCCCA
ACCCATAGTTTAGGCTTTTCTCACGTTATCAAATTTCTCATTATTTATCT
CGCCCCATC

>130902-06_M20_A11_ahpC_2.ab1 1433
CAGATTGCGGCCTGCTGACCCTGCTTTGCCGCCCGCGGGCGAACGCGCGCA
AGCCCGGCCACGGCCGGCTAGCACCTCTTGGCGGCGATGCCGATAAATAT
GGTGTGATATATCACCTTTGCCTGACAGCGACTTCACGGCACGATGGAAT
GTCGCAACCAAATGCATTGTCCGCTTTGATGATGAGGAGAGTCATGCCAC
TGCTAACCATTGGCGATCAATCCCCGCCTACCAGCTCACCGCTCTCATC
GGCGGTGACCTGTCCAAGGTCGACGCCAAGCAGCCCCGGCGACTACTTCAC

CACTATCACCAGTGACAACGAACCCAGGCAAA

>131008-02_F20_A12_ahpC_1.ab1 869

GGGGAAGGAAAGTCGCCGGGGCTGCTTGGCGTCGACCTTGGACAGGTAC
CGCCGATGAGAGCGGTGAGCTGGTAGGCGGGGAATTGATCGCCAATGGTT
AGCAGTGGCATGACTCTCCTCATCATCAAAGCGGACAATGCATTTGGTTG
CGACATTCCATCGTGCCGTGAAGTCGCTGTCAGGCAAAGGTGATATATCA
CACCATATTTATCGGCATCGCCGCCAAGAGGTGCTAGCCGGCCGTGGCCG
GGCTTCGCGCGTTTCGCCGCGGTGGCGGCAAAGCAGTGGTTCAGCAGTGCC
GCAAGCATTCTCGATATGAGCCATCCGACGTTGCGAAGGCTTAACCACTG
CTTTGCGCCCGCGGCAAAGCGGGAAACCGGCCCGGCCGAGCACTCTGG
GCGGCGATTCCAATGAAATATGGTTGTGATATGATCACCTTTGCCGGACA
GCGACTTCAGGGCAGAATGGGAAAGGTCGCAACAAAGGGCATTGCCGCTT
TTGAATGAATAAAGGAAGGAGTTCATGCCACTGCCTAACCATTTGGGCAA
ATCAATTTCCCCCAACCCCCGGGTTAACCCGGGCCAAAACCCGACAC
CAAAGAAACCCCGGGCAAAAAACCTTCCCCCCCCAATTTACCCCGGGT
GAAAAAAAAAACCCCCCCCCAAAAAAAAAAGAAAGGGGGAAAGAGGAAA
AGAAAAACAAAAAAACAATAGAAGATATAGGAGAGATAATGAAAAAG
AAGAAAAGATAATGAGTGTGAAAAAGAGAGAAAATAGAGTAATAAGAAA
AAAAAGTAGAGAAAACGGTGCCGACGGACAGAAAAATGAAATGAAGAAA
AAGGGAAGGGATAGGATAT

>131008-02_G20_A12_ahpC_2.ab1 334

GGGATATGGCGGCTGCTGAACACTGCTTTGCCGCCCGCGGGCGAACGCGC
GAAGCCCGGCCACGGCCGGCTAGCACCTCTTGGCGGCGATGCCGATAAAT
ATGGTGTGATATATCACCTTTGCCTGACAGCGACTTCACGGCACGATGGA
ATGTCACAACCAAATGCATTGTCCGCTTTGATGATGAGGAGAGTCATGCC
ACTGCTAACCATTTGGCGATCAATTCCCCGCCTACCAGCTCACCGCTCTCA
TCGGCGGTGAGCTGTCCTAGGTGACGCGGAGCAGCCCGGCGACTACTTC
GCCACTATCACCAGTGACAAACACCCGCACAGNC

>131101-41_O01_A13_ahpC_1.ab1 1528

GGAGTGGTAATTTTCGCCGGGCTGCTTGGCGTCGACCTTGGACAGGTACCC
GCCGATGAGAGCGGTGAGCTGGTAGGCGGGGAATTGATCGCCAATGGTTA
GCAGTGGCATGACTCTCCTCATCATCAAAGCGGACAATGCATTTGGTTGC
GACATTCCATCGTGCCGTGAAGTCGCTGTCAGGCAAAGGTGATATATCAC
ACCATATTTATCGGCATCGCCGCCAAGAGGTGCTAGCCGGCCGTGGCCGG
GCTTCGCGCGTTTCGCCGCGGTGGCGGCAAAGCAGTGGTTCAGCAGTGCCG
CAAGCATTCTCGATATGAGCCATCCAACGTTGCGAAGCTTAACCCTGCTT
TGCCCCCGCGACAAAGCGCGAAACCCGGCCGGCCGGCTAGCACTCTTG
GGCGGCGAATCCAATAAAATATGGGTGGTGAATATAATCACCTTTTGCC
TGGACAGCGCACCTTCACGGGCACGAATTGGGAAATGTTCCCCAACCCAA
AATGCCATTTGGTCCCCCTTTTTGGAATGAAATGGAAGGGAAGAAAGTTC

>131101-41_P01_A13_ahpC_2.ab1 337
GGGAACTTGC GGCTGNCTGAACACTGCTTTGCCGCCACCGCGGGCGAACGC
GCGAAGCCCGGCCACGGCCGGCTAGCACCTCTTGCGGGCGATGCCGATAA
ATATGGTGTGATATATCACCTTTGCCTGACAGCGACTTCACGGCACGATG
GAATGTGCGCAACCAAATGCATTGTCCGCTTTGATGATGAGGAGAGTCATG
CCACTGCTAACCATTGGCGATCAATTCCCCGCCTACCAGCTCACCGCTCT
CATCGGCGGTGACCTGTCCAAGGTCGACGCCAAGCAGCCCGGGCGACTACT
TCACCACTATCACCAAGTGACACANAACCCAGGCAAA

>131008-02_B21_A14_ahpC_1.ab1 335
AGGGGTGTAATGTGCGCCGGGCTGCTTGGCGTTCGACTTGGACGGTCACCGC
CGATGAGAGCGGTGAGCTGGTAGGCGGGGAATTGATCGCCAATGGTTAGC
AGTGGCATGACTCTCCTCATCATCAAAGCGGACAATGCATTTGGTTGCGA
CATTCCATCGTGCCGTGAAGTCGCTGTCAGGCAAAGGTGATATATCACAC
CATATTTATCGGCATCGCCGCCAAGAGGTGCTAGCCGGCCGTGGCCGGGC
TTCGCGCGTTTCGCCGCGGTGGCGGCAAAGCAGTGGTTCAGCAGTGCCGCA
AGCATTCTCGATATGAGCCAGTCGACGTTGCGANN

>131008-02_C21_A14_ahpC_2.ab1 336
GCGGAAATGCGGCCTGCTGAACACTGCTTTGCCGCCACCGCGGGCGAACGC
GCGAAGCCCGGCCACGGCCGGCTAGCACCTCTTGCGGGCGATGCCGATAA
ATATGGTGTGATATATCACCTTTGCCTGACAGCGACTTCACGGCACGATG
GAATGTGCGCAACCAAATGCATTGTCCGCTTTGATGATGAGGAGAGTCATG
CCACTGCTAACCATTGGCGATCAATTCCCCGCCTACCAGCTCACCGCTCT
CATCGGCGGTGACCTGTCCAAGGTCGACGCCAAGCAGCCCGGGCGACTACT
TCACCACTATCACCAAGTGACGAACACCCGGGCAAAA

>131008-02_D21_A15_ahpC_1.ab1 1252
GGGGGGTAGAGTCGCCGGGCTGCTTGGCGTTCGACCTTGGACAGGTCACCG
CCGATGAGAGCGGTGAGCTGGTAGGCGGGGAATTGATCGCCAATGGTTAG
CAGTGGCATGACTCTCCTCATCATCAAAGCGGACAATGCATTTGGTTGCG
ACATTCCATCGTGCCGTGAAGTCGCTGTCAGGCAAAGGTGATATATCACA
CCATATTTATCGGCATCGCCGCCAAGAGGTGCTAGCCGGCCGTGGCCGGG
CTTCGCGCGTTTCGCCGCGGTGGCGGCAAAGCAGTGGTTCAGCAGTGCCGC
AAGCATTCTCGATATGAGCCATCCGAACGTTGCGAATGCTGAACCACTGC
TTTGCCCCCCCCGGCCAAAGCCCAAAGCCGGCCCGGGCTAGCACTCCT
GGGCGGCCAATCCAATTAATAATGGGTGTGGATTATAATCACCTTTTGC
CTGGACAGCGAACTTCCGGCCCGAATTGGAAAATGTTCCAACAAAATGCC

>131008-02_E21_A15_ahpC_2.ab1 336
GCGGACTGTGCGGATGCTGAACACTGCTTTGCCGCCACCGCGGGCGAACGC
GCGAAGCCCGGCCACGGCCGGCTAGCACCTCTTGCGGGCGATGCCGATAA
ATATGGTGTGATATATCACCTTTGCCTGACAGCGACTTCACGGCACGATG
GAATGTGCGCAACCAAATGCATTGTCCGCTTTGATGATGAGGAGAGTCATG
CCACTGCTAACCATTGGCGATCAATTCCCCGCCTACCAGCTCACCGCTCT

CATCGGCGGTGACCTGTCCAAGGTCGACGCCAAGCAGCCCGGCGACTACT
TCACCACTATCACCAGTGACGAACACCCAGGCAAAA

>131101-41_O02_A16_ahpC_1.ab1 844

GGGTGGTAGTGTGCGCCGGGCTGCTTGGCGTCGACCTTGGACAGGTCACCG
CCGATGAGAGCGGTGAGCTGGTAGGCGGGGAATTGATCGCCAATGGTTAG
CAGTGGCATGACTCTCCTCATCATCAAAGCGGACAATGCATTTGGTTGCG
ACATTCCATCGTGCCGTGAAGTCGCTGTCAGGCAAAGGTGATATATCACA
CCATATTTATCGGCATCGCCGCCAAGAGGTGCTAGCCGGCCGTGGCCGGG
CTTCGCGCGTTTCGCCGCGGTGGCGGCCAAAGCAGTGGTTCAGCAGTGCCGC
AAGCATTCTCGATATGAGCCATCGAAACGTTGCGAACTGACAAAAACCC
CGCACAACCCGGGGCAAAGCGCCAACCCGGCCGGCCGGCCGCACTCTTGG
CGGCCATCCCATCACAAATGGTGTGGATATATCACCCCTTGCCGGAGGCCA

>131101-41_P02_A16_ahpC_2.ab1 335

GCTGAATGCGGGCTGCTGAACACTGCTTTGCCGCCACCGCGGCGAACGCG
CGAAGCCCGGCCACGGCCGGCTAGCACCTCTTGGCGGCGATGCCGATAAA
TATGGTGTGATATATCACCTTTGCCTGACAGCGACTTCACGGCACGATGG
AATGTCGCAACCAATGCATTGTCCGCTTTGATGATGAGGAGAGTCATGC
CACTGCTAACCATTGGCGATCAATTCCCCGCCTACCAGCTCACCGCTCTC
ATCGGCGGTGACCTGTCCAAGGTCGACGCCAAGCAGCCCGGCGACTACTT
CACC ACTATCACCAGTGACAAAAACCCAGGCAAAA

>130902-06_L12_A17_ahpC_1.ab1 635

GGGGTGGGTAGTCGCCGGGCTGCTTGGCGTCCACCTTGGACAGGTCACCG
CCGAATGAGAGCGGTGAGCTGGTAGGCGGGGAATTGATCGCCAATGGTTA
GCAGTGGCATGACTCTCCTCATCATCAAAGCGGACAATGCATTTGGTTGC
GACATTCCATCGTGCCGTGAAGTCGCTGTCAGGCAAAGGTGATATATCAC
ACCATATTTATCGGCATCGCCGCCAGAGGTGCTAGCCGGCCGTGGCCGGG
CTTCGCGCGTTTCGCCGCGGTGGCGGCCAAAGCAGTGGTTCAGCAGTGCCGC
AAGCATTCTCGATATGAGCCTCCAACGTTGCGAACTACTGAACCACTGC
TTTGCCGCCCGCGTCCAAGGCCGGAGCCCGGCCCGGCGGCCAGCACTCT

>130902-06_M12_A17_ahpC_2.ab1 1429

CGGACTTGCGGGCACTGCTGACCACTGGCTTTTGCCGCCACCGCGGGCGAA
CGCGCGAAGCCCGGCCACGGCCGGCTAGCACCTCTTGGCGGCGATGCCGA
TAAATATGGTGTGATATATCACCTTTGCCTGACAGCGACTTCACGGCACG
ATGGAATGTCGCAACCAATGCATTGTCCGCTTTGATGATGAGGAGAGTC
ATGCCACTGCTAACCATTGGCGATCAATTCCCCGCCTACCAGCTCACCGC
TCTCATCGGCGGTGACCTGTCCAAGGTCGACGCCAAGCAGCCCGGCGACT
ACTTCACCACTATCACCAGTGACACAAACCCCAAGCAAA

>130902-06_B13_A18_ahpC_1.ab1 674

GGGGGGGAATGTCGCCGGGCTGCTTGGCGTCGACCTTGGAAAGGTCACCGC
CGATGAGAGCGGTGAGCTGGTAGGCGGGGAATTGATCGCCAATGGTTAGC

AGTGGCATGACTCTCCTCATCATCAAAGCGGACAATGCATTTGGTTGCGA
CATTCCATCGTGCCGTGAAGTCGCTGTCAGGCAAAGGTGATATATCACAC
CATATTTATCGGCATCGCCGCCAAGAGGTGCTAGCCGGCCGTGGCCGGGC
TTCGCGCGTTTCGCCGCGGTGGCGGCAAAGCAGTGGTTCAGCAGTGCCGCA
AGCATTCTCGATATGAGCCACGAACGTTGCGAAAAAAAAAAAAATTTTTTT

>130902-06_C13_A018_ahpC_2.ab1 1479
GAGACTTGCGGGCACTGCTGAACACTGGCTTTGCCGCCACCGCGGCGAAC
GCGCGAAGCCCGGCCACGGCCGGCTAGCACCTCTTGCGGCGATGCCGAT
AAATATGGTGTGATATATCACCTTTGCCTGACAGCGACTTCACGGCACGA
TGGAATGTCGCAACCAAATGCATTGTCCGCTTTGATGATGAGGAGAGTCA
TGCCACTGCTAACCATTGGCGATCAATTCGCCCTACCAGCTCACCGCT
CTCATCGGCGGTGACCTGTCCAAGGTCGACGCCAAGCAGCCCGGCGACTA
CTTCACCACTATCACCAGTGACACAACCCAGGCAAAA

>130902-06_B16_A19_ahpC_1.ab1 1049
GAAGAGTAGTGTGCGCCGGGCTGCTTGGCGTCGACCTTGGACAGGTCACCG
CCGATGAGAGCGGTGAGCTGGTAGGCGGGGAATTGATCGCCAATGGTTAG
CAGTGGCATGACTCTCCTCATCATCAAAGCGGACAATGCATTTGGTTGCG
ACATTCCATCGTGCCGTGAAGTCGCTGTCAGGCAAAGGTGATATATCACA
CCATATTTATCGGCATCGCCGCCAAGAGGTGCTAGCCGGCCGTGGCCGGG
CTTCGCGCGTTTCGCCGCGGTGGCGGCAAAGCAGTGGTTCAGCAGTGCCGC
AAGCATTCTCGATATGAGCCATCGCAACGTTGCGAG

>130902-06_C16_A19_ahpC_2.ab1 1041
GGGACTTGCGGNCACTGCTGAACACTGCTTTGCCGCCACCGCGGCGAACG
CGCGAAGCCCGGCCACGGCCGGCTAGCACCTCTTGCGGCGATGCCGATA
AATATGGTGTGATATATCACCTTTGCCTGACAGCGACTTCACGGCACGAT
GGAATGTCGCAACCAAATGCATTGTCCGCTTTGATGATGAGGAGAGTCAT
GCCACTGCTAACCATTGGCGATCAATTCGCCCTACCAGCTCACCGCTC
TCATCGGCGGTGACCTGTCCAAGGTCGANCCAAGCAGCCCGGCGACTACT
TCACCACTATCACCAGTGACACACCCAGGAAA

>130902-06_H17_A20_ahpC_1.ab1 682
GGGGTGGTATTTTCGCCGGGCTGCTTGGCGTCCACCTTGGACAGGTCACCG
CCGATGAGAGCGGTGAGCTGGTAGGCGGGGAATTGATCGCCAATGGTTAG
CAGTGGCATGACTCTCCTCATCATCAAAGCGGACAATGCATTTGGTTGCG
ACATTCCATCGTGCCGTGAAGTCGCTGTCAGGCAAAGGTGATATATCACA
CCATATTTATCGGCATCGCCGCCAAGAGGTGCTAGCCGGCCGTGGCCGGG
CTTCGCGCGTTTCGCCGCGGTGGCGGCAAAGCAGTGGTTCAGCAGTGCCGC
AAGCATTCTCGATATGAGCCGTCCGACGTTGCGAACGGCTGAACCCTGCT
TTCCCCCCCCGGCCAAGCGCGAACCCGGCCCGGCGGCTAGCCCCTGGGCG
GCAATCCCAATAAATATGGTGTGATATATCACCTTTGCCGAAACCACCT
CGGCACCATGGAATGTCCACCAATGCATTGTCGCTTTGATTAATAAGAAG
AGTCATGCCCTGCTACATTGGCGATAATCCCCACACTCCCTTTATCGCC

GTTACTGTCCAGGTCACCCCAGCACCCGGCACCCTCACCATTTACCCTT

>130902-06_A18_A20_ahpC_2.ab1 1082

GGGACTTGCGGGCACTGCTGAAACCCTGGCTTTTGCCGCCACCGCGGGC
AACGCGCGAAGCCCGGCCACGGCCGGCTAGCACCTCTTGGCGGCGATGCC
GATAAATATGGTGTGATATATCACCTTTGCCTGACAGCGACTTCACGGCA
CGATGGAATGTCGCAACCAAATGCATTGTCCGCTTTGATGATGAGGAGAG
TCATGCCACTGCTAACCATTGGCGATCAATCCCCGCCTACCAGCTCACC
GCTCTCATCGGCGGTGACCTGTCCAAGGTGACGCCAAGCAGCCCGGCGA
CTACTTCACCACTATCACCAGTGACAAAACCCAGGAAA

>130902-06_D15_A21_ahpC_1.ab1 1042

GGGTAGAATGTCGCCGGGCTGCTTGGCGTTCGACCTTGGAAGGTCCCGCCG
ATGAGAGCGGTGAGCTGGTAGGCGGGGAATTGATCGCCAATGGTTAGCAG
TGGCATGACTCTCCTCATCATCAAAGCGGACAATGCATTTGGTTGCGACA
TTCCATCGTGCCGTGAAGTCGCTGTCAGGCAAAGGTGATATATCACACCA
TATTTATCGGCATCGCCGCCAAGAGGTGCTAGCCGGCCGTGGCCGGGCTT
CGCGCGTTCGCCGCGGTGGCGGCAAAGCAGTGGTTCAGCAGTGCCGCAAG
CATTCTCGATATGAGCCATCGGAACGTTGCGA

>130902-06_E15_A21_ahpC_2.ab1 1482

GGGACCTGTGCGGCCTGCCTGAACCACTGGCTTTTGCCGCCACCGCGGGC
AACGCGCGAAGCCCGGCCACGGCCGGCTAGCACCTCTTGGCGGCGATGCC
GATAAATATGGTGTGATATATCACCTTTGCCTGACAGCGACTTCACGGCA
CGATGGAATGTCGCAACCAAATGCATTGTCCGCTTTGATGATGAGGAGAG
TCATGCCACTGCTAACCATTGGCGATCAATCCCCGCCTACCAGCTCACC
GCTCTCATCGGCGGTGACCTGTCCAAGGTGACCCAAGCAGCCCGGCGAC
TACTTCACCACTATCACCAGTGACACAACCCAGGAAA

>130902-06_F15_A22_ahpC_1.ab1 674

GGGAGGACAGTTCGCCGGGCTGCTTGGCGTCCACCTTGACAGGTCACCG
CCGATGAGAGCGGTGAGCTGGTAGGCGGGGAATTGATCGCCAATGGTTAG
CAGTGGCATGACTCTCCTCATCATCAAAGCGGACAATGCATTTGGTTGCG
ACATTCCATCGTGCCGTGAAGTCGCTGTCAGGCAAAGGTGATATATCACA
CCATATTTATCGGCATCGCCGCCAAGAGGTGCTAGCCGGCCGTGGCCGGG
CTTCGCGCGTTCGCCGCGGTGGCGGCAAAGCAGTGGTTCAGCAGTGCCGC
AAGCATTCTCGATATGAGCCTCGAAACGTTGCGAAAAGCTAACCACGCTT
TGCCCCCCCCGCCAAGCGCGAACCCGGCCCGGCGGCCAGCCCTTGGGCGC
CATTCCAATAAATATGGTTTGGATTTACCTTTGCCTGACGCCACCTCCG
CCAATGGATTGTCCACCAATGCATTTTCGCTTTGATTAATAAGGAAAGTC
ATGCCCTGCTACCTTGGCAATAATCCCCACACCTCCTTTAACCCCTTAC

>130902-06_G15_A22_ahpC_2.ab1 1081

GGAATTGCGGCCTGCTGAACACTGCTTTGCCGCCACCGCGGCGAACGCGC
GAAGCCCGGCCACGGCCGGCTAGCACCTCTTGGCGGCGATGCCGATAAAT

ATGGTGTGATATATCACCTTTGCCTGACAGCGACTTCACGGCACGATGGA
ATGTCGCAACCAAATGCATTGTCCGCTTTGATGATGAGGAGAGTCATGCC
ACTGCTAACCATTGGCGATCAATTCCCCGCCTACCAGCTCACCGCTCTCA
TCGGCGGTGACCTGTCCAAGGTCGACGCCAAGCAGCCCCGGCGACTACTTC
ACCACTATCACCAGTGACACAACCCCAGGAAANNNNNNNNNNNNNNNN

>130902-06_H15_A23_ahpC_1.ab1 677

GGGGATGAATGTCGCCGCGGCTGCTTGGCGTCGACCTTGGACAGGTCACC
GCCGATGAGAGCGGTGAGCTGGTAGGCGGGGAATTGATCGCCAATGGTTA
GCAGTGGCATGACTCTCCTCATCATCAAAGCGGACAATGCATTTGGTTGC
GACATTCCATCGTGCCGTGAAGTCGCTGTCAGGCAAAGGTGATATATCAC
ACCATATTTATCGGCATCGCCGCCAAGAGGTGCTAGCCGGCCGTGGCCGG
GCTTCGCGCGTTCGCCGCGGTGGCGGCAAAGCAGTGGTTCAGCAGTGCCG
CAAGCATTCTCAAATGAGCCATCCACGTTGCGAAAGCTGAACCACTCTTT
TCCGCCCCCGGCAAAGCGCAAAGCCGGCCCGGCGGCTACCCTCCGGCCGCC
ATCCATAAATATGGTGTAAATTTTACCTTTCCCTGACGCCCTTCCGCC
ATTTAATTCGCCCAAATGCTTGTCCCTTTAATAAAAAAAAAATCATGCC
TGCTACCTTGGCAATAATTCGCCCACTCTTTAACCCCTTACTTTCC
CGGTACCCACCACCCCAACACTTCCCTTTACCCTTAAAAAACCCCC
CAAAAACCCAGCCAACAATTTATGTTTTTTCATGTGAGCAGCTCATTAGG
TCGGATCGCGAACTTGTGCGCAGCTTAA

>130902-06_A16_A23_ahpC_2.ab1 1020

GGAGATTGCGGGACTGCTGAACACTGCTTTGCCGCCCGCGGCGAACGCG
CGAAGCCCGGCCACGGCCGGCTAGCACCTCTTGGCGGGCGATGCCGATAAA
TATGGTGTGATATATCACCTTTGCCTGACAGCGACTTCACGGCACGATGG
AATGTCGCAACCAAATGCATTGTCCGCTTTGATGATGAGGAGAGTCATGC
CACTGCTAACCATTGGCGATCAATTCCCCGCCTACCAGCTCACCGCTCTC
ATCGGCGGTGACCTGTCCAAGGTCGACGCCAAGCAGCCCCGGCGACTACTT
CACCACTATCACCAGTGACGAACACCCAGGCAAAA

>130902-06_F16_A24_ahpC_1.ab1 1045

GGTGGTAGTGTGCGCCGGGCTGCTTGGCGTCCACTTGGAAAGGTCCCGCCGA
TGAGAGCGGTGAGCTGGTAGGCGGGGAATTGATCGCCAATGGTTAGCAGT
GGCATGACTCTCCTCATCATCAAAGCGGACAATGCATTTGGTTGCGACAT
TCCATCGTGCCGTGAAGTCGCTGTCAGGCAAAGGTGATATATCACACCAT
ATTTATCGGCATCGCCGCCAAGAGGTGCTAGCCGGCCGTGGCCGGGCTTC
GCGCGTTGCGCCGCGGTGGCGGCAAAGCAGTGGTTCAGCAGTGCCGCAAGC
ATTCTCGATATGAGCCATCGCAACGTTGCGA

>130902-06_G16_A24_ahpC_2.ab1 1598

GGACTTGGCGGGCCTGCTGAACCCTGCTTTGCCGCCACCGCGGCGAACGC
GCGAAGCCCGGCCACGGCCGGCTAGCACCTCTTGGCGGGCGATGCCGATAA
ATATGGTGTGATATATCACCTTTGCCTGACAGCGACTTCACGGCACGATG

GAATGTCGCAACCAAATGCATTGTCCGCTTTGATGATGAGGAGAGTCATG
CCTACTGCTAACCATTGGCGATCAATTCCCCGCCTACCAGCTCACCGCTCT
CATCGGCGGTGACCTGTCCAAGGTGACGCCAAGCAGCCCCGGCGACTACT
TCACCACTATCACCAGTGACACCAGACCCAGGCAAAA

>130902-06_G16_A25_ahpC_1.ab1 1467
GGGGATGAATGTCGCCGCGGCTGCTTGGCGTCCGACCTTGGACAGGTCACC
GCCGATGAGAGCGGTGAGCTGGTAGGCGGGGAATTGATCGCCAATGGTTA
GCAGTGGCATGACTCTCCTCATCATCAAAGCGGACAATGCATTTGGTTGC
GACATTCCATCGTGCCGTGAAGTCGCTGTCAGGCAAAGGTGATATATCAC
ACCATATTTATCGGCATCGCCGCCAAGAGGTGCTAGCCGGCCGTGGCCGG
GCTTCGCGCGTTCGCCGCGGTGGCGGCAAAGCAGTGGTTCAGCAGTGCCG
CAAGCATTCTCAAATGAGCCATCCACGTTGCGAAAGCTGAACCACTCTTT
TCCGCCCCCGGCAAAGCGCAAGCCGGCCCGGCGGCTACCCTCCGGCCGCC
ATCCATAAATATGGTGTAAATTTTACCTTTCCCTGACGCCCTTCCGCCC
ATTTAATTCCCCCAAATGCTTGTCCCTTTAATAAAAAAAAAAATCATGCC

>130902-06_G16_A25_ahpC_2.ab1 1598
GGACTTGGCGGGCCTGCTGAACCCTGCTTTGCCGCCACCGCGGGCGAACGC
GCGAAGCCCGGCCACGGCCGGCTAGCACCTCTTGGCGGCGATGCCGATAA
ATATGGTGTGATATATCACCTTTGCCTGACAGCGACTTCACGGCACGATG
GAATGTCGCAACCAAATGCATTGTCCGCTTTGATGATGAGGAGAGTCATG
CCTACTGCTAACCATTGGCGATCAATTCCCCGCCTACCAGCTCACCGCTCT
CATCGGCGGTGACCTGTCCAAGGTGACGCCAAGCAGCCCCGGCGACTACT
TCACCACTATCACCAGTGACACCAGACCCAGGCAAAA

>130902-06_P19_A26_ahpC_1.ab1 730
GGGTGGTAGTGTGCGCCGGGCTGCTTGGCGTCCACTTGGAAAGGTCCCGCCG
ATGAGAGCGGTGAGCTGGTAGGCGGGGAATTGATCGCCAATGGTTAGCAG
TGGCATGACTCTCCTCATCATCAAAGCGGACAATGCATTTGGTTGCGACA
TTCCATCGTGCCGTGAAGTCGCTGTCAGGCAAAGGTGATATATCACACCA
TATTTATCGGCATCGCCGCCAAGAGGTGCTAGCCGGCCGTGGCCGGGCTT
CGCGCGTTCGCCGCGGTGGCGGCAAAGCAGTGGTTCAGCAGTGCCGCAAG
CATTCTCGATATGAGCCATCCGAACGTTGCGAAATGCTGAACCACTGCTT
TTCCCCCCCCGCGGCAAAGCCCGGAACCCGGCCCGGCGGGGCCCTTTGG
GCGGCAATTCCAATAAAAAAATGGTTTGGATATATCACCTTTGCCCGAACG
CCACCTCGGCCCGATTGAATGGTCCACCCAATGCATTGTTGCTTTGATT
AATAAGGAAGAGTCATGCCCTGCTTACATTGGCCAATAATTCCGCCAACA
CTTCCCTTTAACGGCCGTTACTTTTCCAGGTCAACCCCAACAACCCGGCAA
CAACTTCACCCCTTTACCCTTTACAAAACCCCGCAAAAAAAAAATTTAGG
GGGAGGGTTATCTTTTGTCTCCGCTTCGTGCCTCGTCCCTCACGGCGTA
TTGCTATATACTGCGATCGTCGCCGTA

>130902-06_I20_A26_ahpC_2.ab1 1430
GGGACTTTGCGGCCTGCCTGACCACTGCTTTGCCGCCCGCGGGCGAACGC

GCGAAGCCCGGCCACGGCCGGCTAGCACCTCTTGGCGGCGATGCCGATAA
ATATGGTGTGATATATCACCTTTGCCTGACAGCGACTTCACGGCACGATG
GAATGTGCGCAACCAAATGCATTGTCCGCTTTGATGATGAGGAGAGTCATG
CCACTGCTAACCATTGGCGATCAATTCCCCGCCTACCAGCTCACCGCTCT
CATCGGCGGTGACCTGTCCAAGGTGACGCCAAGCAGCCCGGCGACTACT
TCACCACTATCACCAGTGACAACAACCCAGGCAA

>130902-06_J20_A27_ahpC_1.ab1 1335
GGGGAGGAATGTCGCCGGGCTGCTTGGCGTCGACCTTGGACAGGTCACCG
CCGATGAGAGCGGTGAGCTGGTAGGCGGGGAATTGATCGCCAATGGTTAG
CAGTGGCATGACTCTCCTCATCATCAAAGCGGACAATGCATTTGGTTGCG
ACATTCATCGTGCCGTGAAGTCGCTGTCAGGCAAAGGTGATATATCACA
CCATATTTATCGGCATCGCCGCCAAGAGGTGCTAGCCGGCCGTGGCCGGG
CTTCGCGCGTTGCGCCGGTGGCGGCAAAGCAGTGGTTCAGCAGTGCCGC
AAGCATTCTCGATATGAGCCGTGCGACGTTGCGA

>130902-06_K20_A27_ahpC_2.ab1 216
GAGAATTGCGGCATGCCTGAACACTGCTTTTGCCGCACCGCGGCGAACGC
CGCGAAGCCCCGGCCACGGCCGGCTAGCACCTCTTGGCGGCGATGCCGAT
AAATATGGTGTGATATATCACCTTTTGCCTGACAGCGACTTCACGGCACG
ATGGAATGTCGCAACCAAATGCATCGTCCGCTTTGATGATGAGGAGAGTC
ATGCCACTGCTAACCT

>131101-41_I02_A28_ahpC_1.ab1 1443
GGGGTAGGTATGTCGCCGGGCTGCTTGGCGTCGACCTTGGACAGGTCACC
GCCGATGAGAGCGGTGAGCTGGTAGGCGGGGAATTGATCGCCAATGGTTA
GCAGTGGCATGACTCTCCTCATCATCAAAGCGGACAATGCATTTGGTTGC
GACATTCCATCGTGCCGTGAAGTCGCTGTCAGGCAAAGGTGATATATCAC
ACCATATTTATCGGCATCGCCGCCAAGAGGTGCTAGCCGGCCGTGGCCGG
GCTTCGCGCGTTGCGCCGGTGGCGGCAAAGCAGTGGTTCAGCAGTGCCG
CAAGCATTCTCGATATGAGCCATCCGACGTTGCGAATGCTAAACCACTGC

>131101-41_J02_A28_ahpC_2.ab1 336
GCGGACTGTGCGGCTGCTGAACACTGCTTTGCCGCCACCGCGGCGAACGC
GCGAAGCCCGGCCACGGCCGGCTAGCACCTCTTGGCGGCGATGCCGATAA
ATATGGTGTGATATATCACCTTTGCCTGACAGCGACTTCACGGCACGATG
GAATGTGCGCAACCAAATGCATTGTCCGCTTTGATGATGAGGAGAGTCATG
CCACTGCTAACCATTGGCGATCAATTCCCCGCCTACCAGCTCACCGCTCT
CATCGGCGGTGACCTGTCCAAGGTGACGCCAAGCAGCCCGGCGACTACT
TCACCACTATCACCAGTGACGACNACCCAGGCAAAA

>131101-41_K03_A29_ahpC_1.ab1 1100
GGGTAGGTAATCTCGCCGGGGCTGCTTGGCGTCGACCTTGGACAGGTCAC
CGCCGATGAGAGCGGTGAGCTGGTAGGCGGGGAATTGATCGCCAATGGTT
AGCAGTGGCATGACTCTCCTCATCATCAAAGCGGACAATGCATTTGGTTG

CGACATTCCATCGTGCCGTGAAGTCGCTGTCAGGCAAAGGTGATATATCA
CACCATATTTATCGGCATCGCCGCCAAGAGGTGCTAGCCGGCCGTGGCCG
GGCTTCGCGCGTTTCGCCGCGGTGGCGGCAAAGCAGTGGTTCAGCAGTGCC
GCAAGCATTCTCGATATGAGCCACGAAACGTTGCGAAGGCTGAACCACTG
CTTTTGCGCCCCGCGGCAAAGGGGGAAGCGGGCCCGGCCGAGCAACTC
TGGGCGGCCAATCCCGATCAGGTATGGTGGTATATAATAACTTTGCCTG
GACAGCGACCCTCCCGGCCCGGATGGGAATGGTCCCACCCAATGCGGTG

>131101-41_L03_A29_ahpC_2.ab1 336
GCGACTTGCGGGCTGCTGAACACTGCTTTGCCGCCCGCGGGCGAACGCGC
GAAGCCCGGCCACGGCCGGCTAGCACCTCTTGGCGGCGATGCCGATAAAT
ATGGTGTGATATATCACCTTTGCCTGACAGCGACTTCACGGCACGATGGA
ATGTCGCAACCAAATGCATTGTCCGCTTTGATGATGAGGAGAGTCATGCC
ACTGCTAACCAATTGGCGATCAATTCCCCGCCTACCAGCTCACCGCTCTCA
TCGGCGGTGACCTGTCCAAGGTGACGCCAAGCAGCCCGGGCGACTACTTC
ACCACTATCACCAAGTGACAACGCACCCAGGCAA

>131101-41_O03_A30_ahpC_1.ab1 798
GGGGTAATGTGCGCCGGGCTGCTTGGCGTGCACCTTGGACAGGTCACCGC
CGATGAGAGCGGTGAGCTGGTAGGCGGGGAATTGATCGCCAATGGTTAGC
AGTGGCATGACTCTCCTCATCATCAAAGCGGACAATGCATTTGGTTGCGA
CATTCCATCGTGCCGTGAAGTCGCTGTCAGGCAAAGGTGATATATCACAC
CATATTTATCGGCATCGCCGCCAAGAGGTGCTAGCCGGCCGTGGCCGGGC
TTCGCGCGTTTCGCCGCGGTGGCGGCAAAGCAGTGGTTCAGCAGTGCCGCA
AGCATTCTCGATATGAGCCACGCAAACGTTGCGAAAGCTGAACCATGCCT
TGACGCCCCGCGGCAAAGGGGGGAAGCCGGGCCGGCGGGCTGGCACTCTGG
GGCGGCCATCCCATTAAATATGGGTGTGATATTATCACTTTGCCTGACAG
CGACCTTCCGGCCCGAATGGAATGTCCCAACCCAATGCATTGGCCGCTTT
GGATAATTAAGGAAGAGTTATGCCCTGCTAACCAATTGGGCCATAAATTC
CCCGCCACAACTTACGCTTTTAACGGGCGGTTACCTTGTCCCAGGGTC
GACACCAAGCAACCCCGGGCAACAACCCTTACCCTTTTACCAGTT
AACCAAAAACCCCGGCAAAAAGAGTTTTTTGGGGTGTGTGGGGGG
TGCGGGGGCGTACTGTGGTGTACGACGGTCGCTGCATAGAGAAATAGCT
GCTGGTGTGACGAAGGCGCCCGAGTGCGCCAGGTAGATGTGGAAGTG

>131101-41_P03_A30_ahpC_2.ab1 334
CGACCTGCGGCCTGCTGAACACTGCTTTGCCGCCACCGCGGCGAACGCGC
GAAGCCCGGCCACGGCCGGCTAGCACCTCTTGGCGGCGATGCCGATAAAT
ATGGTGTGATATATCACCTTTGCCTGACAGCGACTTCACGGCACGATGGA
ATGTCGCAACCAAATGCATTGTCCGCTTTGATGATGAGGAGAGTCATGCC
ACTGCTAACCAATTGGCGATCAATTCCCCGCCTACCAGCTCACCGCTCTCA
TCGGCGGTGACCTGTCCAAGGTGACGCCAAGCAGCCCGGGCGACTACTTC
ACCACTATCACCAAGTGACACCAACCCAGGCAA

>131101-41_I04_A31_ahpC_1.ab1 339
GGGGTGGTAGTGTGCGCCGGGCTGCTTGGCGTCGACCTTGGACAGGTCACC
GCCGATGAGAGCGGTGAGCTGGTAGGCGGGGAATTGATCGCCAATGGTTA
GCAGTGGCATGACTCTCCTCATCATCAAAGCGGACAATGCATTTGGTTGC
GACATTCCATCGTGCCGTGAAGTCGCTGTCAGGCAAAGGTGATATATCAC
ACCATATTTATCGGCATCGCCGCCAAGAGGTGCTAGCCGGCCGTGGCCGG
GCTTCGCGCGTTCGCCGCGGTGGCGGCAAAGCAGTGGTTCAGCAGTGCCG
CAAGCATTCTCGATATGAGCCATCCAAACGTTGCGANN

>131101-41_J04_A31_ahpC_2.ab1 1414
GCGGTCTGGCGGCATGCCTGAACACTGCTTTTGCCGCCACCGCGGCGAAC
GCGCGAAGCCCGGCCACGGCCGGCTAGCACCTCTTGGCGGCGATGCCGAT
AAATATGGTGTGATATATCACCTTTGCCTGACAGCGACTTCACGGCACGA
TGGAATGTCGCAACCAAATGCATTGTCCGCTTTGATGATGAGGAGAGTCA
TGCCACTGCTAACCATTGGCGATCAATTCGCCGCTACCAGCTCACCGCT
CTCATCGGCGGTGACCTGTCCAAGGTCGACGCCAAGCAGCCCGGCGACTA
CTTACC ACTATCACCAGTGACAGAAACCCAGGCAAAGCCCCCCCCAAA

>131008-02_H20_A32_ahpC_1.ab1 1278
GGGGTGGAAATGTCGCCGGGGCTGCTTGGCGTCGACCTTGGACAGGTCACC
GCCGATGAGAGCGGTGAGCTGGTAGGCGGGGAATTGATCGCCAATGGTTA
GCAGTGGCATGACTCTCCTCATCATCAAAGCGGACAATGCATTTGGTTGC
GACATTCCATCGTGCCGTGAAGTCGCTGTCAGGCAAAGGTGATATATCAC

>131008-02_A21_A32_ahpC_2.ab1 337
GGGGA ACTGGCGGCATGCCTGAACACTGCTTTGCCGCACCGCGGCGAACG
CGCGAAGCCCGGCCACGGCCGGCTAGCACCTCTTGGCGGCGATGCCGATA
AATATGGTGTGATATATCACCTTTGCCTGACAGCGACTTCACGGCACGAT
GGAATGTCGCAACCAAATGCATTGTCCGCTTTGATGATGAGGAGAGTCAT
GCCACTGCTAACCATTGGCGATCAATTCGCCGCTACCAGCTCACCGCTC
TCATCGGCGGTGACCTGTCCAAGGTCGACGCCAAGCAGCCCGGCGACTAC
TTCACC ACTATCACCAGTGACGAACACCCAGGCAAAA

>131008-02_H20_A33_ahpC_1.ab1 1278
GGGGTGGAAATGTCGCCGGGGCTGCTTGGCGTCGACCTTGGACAGGTCACC
GCCGATGAGAGCGGTGAGCTGGTAGGCGGGGAATTGATCGCCAATGGTTA
GCAGTGGCATGACTCTCCTCATCATCAAAGCGGACAATGCATTTGGTTGC
GACATTCCATCGTGCCGTGAAGTCGCTGTCAGGCAAAGGTGATATATCAC
ACCATATTTATCGGCATCGCCGCCAAGAGGTGCTAGCCGGCCGTGGCCGG
GCTTCGCGCGTTCGCCGCGGTGGCGGCAAAGCAGTGGTTCAGCAGTGCCG
CAAGCATTCTCGATATGAGCCATCCGACGTTGCGAATGCTGAACCACTGC
TTTGCCCCCGCGCGAAGCGGAAACCCGGCCCGGCGGCTAGCACTCTTG

>131008-02_A21_A33_ahpC_2.ab1 337
GGGGA ACTGGCGGCATGCCTGAACACTGCTTTGCCGCACCGCGGCGAACG

CGCGAAGCCCGGCCACGGCCGGCTAGCACCTCTTGGCGGGCGATGCCGATA
AATATGGTGTGATATATCACCTTTGCCTGACAGCGACTTCACGGCACGAT
GGAATGTGCGCAACCAAATGCATTGTCCGCTTTGATGATGAGGAGAGTCAT
GCCACTGCTAACCATTGGCGATCAATTCCCCGCCTACCAGCTCACCGCTC
TCATCGGCGGTGACCTGTCCAAGGTGACGCCAAGCAGCCCGGGCGACTAC
TTCACCACTATCACCAGTGACGAACACCCAGGCAAAA

>130902-06_H14_A34_ahpC_1.ab1 1343
GGGTGGTAGTGTGCGCCNGGGCTGCTTGGCGTTCGACCTTGGACAGGTCACC
GCCGATGAGAGCGGTGAGCTGGTAGGCGGGGAATTGATCGCCAATGGTTA
GCAGTGGCATGACTCTCCTCATCATCAAAGCGGACAATGCATTTGGTTGC
GACATTCCATCGTGCCGTGAAGTCGCTGTCAGGCCAAAGGTGATATATCAC
ACCATATTTATCGGCATCGCCGCCAAGAGGTGCTAGCCGGCCGTGGCCGG
GCTTCGCGCGTTCGCCGCGGTGGCGGCAAAGCAGTGGTTCAGCAGTGCCG
CAAGCATTCTCGATATGAGCCATCGGACGTTGCGA

>130902-06_A15_A34_ahpC_2.ab1 1433
CGGACTTGCGGGCCTGGCTGAACACTGCTTTTGCCGCCCGCGGCGAACG
CGCGAAGCCCGGCCACGGCCGGCTAGCACCTCTTGGCGGGCGATGCCGATA
AATATGGTGTGATATATCACCTTTGCCTGACAGCGACTTCACGGCACGAT
GGAATGTGCGCAACCAAATGCATTGTCCGCTTTGATGATGAGGAGAGTCAT
GCCACTGCTAACCATTGGCGATCAATTCCCCGCCTACCAGCTCACCGCTC
TCATCGGCGGTGACCTGTCCAAGGTGACGCCAAGCAGCCCGGGCGACTAC
TTCACCACTATCACCAGTGACAACACACCCAGGCAAAA

>130902-06_H16_A35_ahpC_1.ab1 1331
GGGGGGTAATGTGCGCCGNGGCTGCTTGGCGTTCGACCTTGGACAGGTCACC
GCCGATGAGAGCGGTGAGCTGGTAGGCGGGGAATTGATCGCCAATGGTTA
GCAGTGGCATGACTCTCCTCATCATCAAAGCGGACAATGCATTTGGTTGC
GACATTCCATCGTGCCGTGAAGTCGCTGTCAGGCCAAAGGTGATATATCAC
ACCATATTTATCGGCATCGCCGCCAAGAGGTGCTAGCCGGCCGTGGCCGG
GCTTCGCGCGTTCGCCGCGGTGGCGGCAAAGCAGTGGTTCAGCAGTGCCG
CAAGCATTCTCGATATGAGCANTCGGACGTTGCGA

>130902-06_A17_A35_ahpC_2.ab1 1078
GCTACTTGCGGCCTGCTGAACCCTGCTTTGCCGCCACCGCGGGCGAACGCG
CGAAGCCCGGCCACGGCCGGCTAGCACCTCTTGGCGGGCGATGCCGATAAA
TATGGTGTGATATATCACCTTTGCCTGACAGCGACTTCACGGCACGATGG
AATGTCGCAACCAAATGCATTGTCCGCTTTGATGATGAGGAGAGTCATGC
CACTGCTAACCATTGGCGATCAATTCCCCGCCTACCAGCTCACCGCTCTC
ATCGGCGGTGACCTGTCCAAGGTGACGCCAAGCAGCCCGGGCGACTACTT
CACC ACTATCACCAGTGACACAACCCAGGAAA

>130902-06_N19_A36_ahpC_1.ab1 1427
GGGGTTGAATGTGCGCCGGGCTGCTTGGCGTCCACTTGAAGGTCCCGCCG
ATGAGAGCGGTGAGCTGGTAGGCGGGGAATTGATCGCCAATGGTTAGCAG

TGGCATGACTCTCCTCATCATCAAAGCGGACAATGCATTTGGTTGCGACA
TTCCATCGTGCCGTGAAGTCGCTGTCAGGCAAAGGTGATATATCACACCA
TATTTATCGGCATCGCCGCCAAGAGGTGCTAGCCGGCCGTGGCCGGGCTT
CGCGCGTTTCGCCGCGGTGGCGGCAAAGCAGTGGTTCAGCAGTGCCGCAAG
CATTCTCGATATGAGCCATCGNAACGTTGCGA

>130902-06_O19_A36_ahpC_2.ab1 660

GAGACTGCGGCCTGCTGAACACTGCTTTGCCGCCCGCGGCGAACGCGCG
AAGCCCGGCCACGGCCGGCTAGCACCTCTTGGCGGCGATGCCGATAAATA
TGGTGTGATATATCACCTTTGCCTGACAGCGACTTCACGGCACGATGGAA
TGTCGCAACCAAATGCATTGTCCGCTTTGATGATGAGGAGAGTCATGCCA
CTGCTAACCAATTGGCGATCAATTCCCCGCCTACCAGCTCACCGCTCTCAT
CGGCGGTGACCTGTCCAAGGTGCACGCCAAGCAGCCCGGCGACTACTTCA
CCACTATCACAGTGACAACAACCCAGGCCAAAAACCGCCCCCCCAAAG
GGAAGGCCCGGCCCGCCCGAAACCCCAAACCCCTTTGGGGGCCCGCC
CCCCCGCGAAGCCTAACCCGAAAAAGGGACCCCGCCCCCGGGGGCCC
GGAGGCGGGGGGCGGGGGGGGGCCGGGGCGGAGGGGGGCCAGGGGGGGG
GG
GGGGGGGCGGACAACGGGGGCGGCAACCACCCCCCCCCCACCAGCCCCC
GCCCCACCCCGGGCGGCCCCACGGCCGGCCCCCACCCCCACCACCAACC
CCAACCCCAACCCAGGCCAACTAATAAAGGAATTAATTTAAGGAATAAT
TAAAAAGGAT

>131101-41_K02_A37_ahpC_1.ab1 1017

GGGGTGTAAATGTCGCCGGGCTGCTTGGCGTCGACCTTGGACAGGTCACCG
CCGATGAGAGCGGTGAGCTGGTAGGCGGGGAATTGATCGCCAATGGTTAG
CAGTGGCATGACTCTCCTCATCATCAAAGCGGACAATGCATTTGGTTGCG
ACATTCATCGTGCCGTGAAGTCGCTGTCAGGCAAAGGTGATATATCACA
CCATATTTATCGGCATCGCCGCCAAGAGGTGCTAGCCGGCCGTGGCCGGG
CTTCGCGCGTTTCGCCGCGGTGGCGGCAAAGCAGTGGTTCAGCAGTGCCGC
AAGCATTCTCGATATGAGCCATCGAAACGTTGCGAATGCTTGAACCACTG
CTTTGCCCGCCGCGACAAAGCGCGAAGCCCGGCCCGGCGGCTAGCACCT
CTGGGCGGCCAATCCCAATAAAATATGGGTTGTGAATATTATCAACCTTT
GCCTGGACAGCCACCGTCACGGCACGAATGGGAATGGTCCCAACCCAAAT
GCCATTGGTCCGCTTTTGGATGGAATGAAGGGAAGAGGTCATTGCCCTG

>131101-41_L02_A37_ahpC_2.ab1 337

GCGGGACTTGCGGCNTGCTGAACACTGCTTTGCCGCCACCGCGGCGAACG
CGCGAAGCCCGGCCACGGCCGGCTAGCACCTCTTGGCGGCGATGCCGATA
AATATGGTGTGATATATCACCTTTGCCTGACAGCGACTTCACGGCACGAT
GGAATGTCGCAACCAAATGCATTGTCCGCTTTGATGATGAGGAGAGTCAT
GCCACTGCTAACCAATTGGCGATCAATTCCCCGCCTACCAGCTCACCGCTC
TCATCGGCGGTGACCTGTCCAAGGTGCACGCCAAGCAGCCCGGCGACTAC
TTCACCACTATCACCAAGTACGACACCACCCAGGCCAAAA

>131101-41_M02_A38_ahpC_1.ab1 924
GTGGTAAAATCGCCGGGCTGCTTGGCGTCGACCTTGGACAGGTCACCGCC
GATGAGAGCGGTGAGCTGGTAGGCGGGGAATTGATCGCCAATGGTTAGCA
GTGGCATGACTCTCCTCATCATCAAAGCGGACAATGCATTTGGTTGCGAC
ATTCCATCGTGCCGTGAAGTCGCTGTCAGGCAAAGGTGATATATCACACC
ATATTTATCGGCATCGCCGCCAAGAGGTGCTAGCCGGCCGTGGCCGGGCT
TCGCGCGTTTCGCCGCGGTGGCGGCAAAGCAGTGGTTCAGCAGTGCCGCAA
GCATTCTCGATATGAGCCATCGAAACGTTGCGAATGCTTAAACCACGGCT

>131101-41_N02_A38_ahpC_2.ab1 334
AGATGTGCGGCCTGCTGAACACTGCTTTGCCGCCCGCGGCGAACGCGCG
AAGCCCGGCCACGGCCGGCTAGCACCTCTTGGCGGCGATGCCGATAAATA
TGGTGTGATATATCACCTTTGCCTGACAGCGACTTCACGGCACGATGGAA
TGTCGCAACCAAATGCATTGTCCGCTTTGATGATGAGGAGAGTCATGCCA
CTGCTAACCAATTGGCGATCAATTCCCCGCCTACCAGCTCACCGCTCTCAT
CGGCGGTGACCTGTCCAAGGTGACGCCAAGCAGCCCGGCGACTACTTCA
CCTACTATCACCAGTGACAACCAACCCAGGCAAA

>131008-02_F21_A39_ahpC_1.ab1 1397
GGGTAGGTATGTCGCCGGGCTGCTTGGCGTCGACCTTGGACAGGTCACCG
CCGATGAGAGCGGTGAGCTGGTAGGCGGGGAATTGATCGCCAATGGTTAG
CAGTGGCATGACTCTCCTCATCATCAAAGCGGACAATGCATTTGGTTGCG
ACATTCCATCGTGCCGTGAAGTCGCTGTCAGGCAAAGGTGATATATCACA
CCATATTTATCGGCATCGCCGCCAAGAGGTGCTAGCCGGCCGTGGCCGGG
CTTCGCGCGTTTCGCCGCGGTGGCGGCAAAGCAGTGGTTCAGCAGTGCCGC

>131008-02_G21_A39_ahpC_2.ab1 335
GGTGACTIONTGTGCGGCTGCTGAACACTGCTTTGCCGCCCGCGGCGAACGCG
CGAAGCCCGGCCACGGCCGGCTAGCACCTCTTGGCGGCGATGCCGATAAA
TATGGTGTGATATATCACCTTTGCCTGACAGCGACTTCACGGCACGATGG
AATGTCGCAACCAAATGCATTGTCCGCTTTGATGATGAGGAGAGTCATGC
CACTGCTAACCAATTGGCGATCAATTCCCCGCCTACCAGCTCACCGCTCTC
ATCGGCGGTGACCTGTCCAAGGTGACGCCAAGCAGCCCGGCGACTACTT
CACCCTATCACCAGTGACGAACACCCGGACAAAA

>131101-41_I03_A40_ahpC_1.ab1 1286
GGGTGGTAATGTCGCCGGGCTGCTTGGCGTCGACCTTGGACAGGTCACCG
CCGATGAGAGCGGTGAGCTGGTAGGCGGGGAATTGATCGCCAATGGTTAG
CAGTGGCATGACTCTCCTCATCATCAAAGCGGACAATGCATTTGGTTGCG
ACATTCCATCGTGCCGTGAAGTCGCTGTCAGGCAAAGGTGATATATCACA
CCATATTTATCGGCATCGCCGCCAAGAGGTGCTAGCCGGCCGTGGCCGGG
CTTCGCGCGTTTCGCCGCGGTGGCGGCAAAGCAGTGGTTCAGCAGTGCCGC
AAGCATTCTCGATATGAGCCATCAAACGTTGCGAATGCTGAAACCCTGC
TTTGCCGCCCGCGGCTAAGGGGGGAAGGCGGGCCGGCGGCTTGGAACTC
TGGGGCCGCCATGCCATTAATAATATGGGTGTGGATAATATCAACTTTTG

CCTGGACAGCGGACCTCACGGCCCCGGATGGGAATGGTCCCAACCCAAATG
GCATTGGTCCGCTCTTGGATTGAATAAAGGGAGGAGTTCATGGCCCCCTGC

>131101-41_J03_A40_ahpC_2.ab1 2068

GCTGAATGCGGCCTGCTGAACACTGCTTTGCCGCCACCGCGGGCGAACGCG
CGAAGCCCCGGCCACGGCCGGCTAGCACCTCTTGGCGGGCGATGCCGATAAA
TATGGTGTGATATATCACCTTTGCCTGACAGCGACTTCACGGCACGATGG
AATGTCGCAACCAAATGCATTGTCCGCTTTGATGATGAGGAGAGTCATGC
CACTGCTAACCAATTGGCGATCAATCCCCGCCTACCAGCTCACCGCTCTC
ATCGGCGGTGACCTGTCCAAGGTCGACGCCAAGCAGCCCCGGCGACTACTT
CACCCTATCACCAGTGACGACAACCCAGGCCAAAAAACTTCCAACTTTT
TTGTAAACGAAGGATAAAGGGAAAACGCTCAGCTCCAAGGACTCGAGCCC
ATACCTTTCACAGACACGCAGACAGACAGACTGACCAAGGCCGCCACCGC
GGCCTCCAGGATGTTCCCCAAAAGGGCCACCAAAAAGCCCCCCTCTG

>131101-41_M03_A41_ahpC_1.ab1 1359

GGGTGGTAATGTCGCCGGGGCTGCTTGGCGTCGACCTTGGACAGGTCACC
GCCGATGAGAGCGGTGAGCTGGTAGGCCGGGAATTGATCGCCAATGGTTA
GCAGTGGCATGACTCTCCTCATCATCAAAGCGGACAATGCATTTGGTTGC
GACATTCCATCGTGCCGTGAAGTCGCTGTCAGGCCAAAGGTGATATATCAC
ACCATATTTATCGGCATCGCCGCCAAGAGGTGCTAGCCGGCCGTGGCCGG
GCTTCGCGCGTTCCGCCGCGGTGGCGGCCAAAGCAGTGGTTCAGCAGTGCCG
CAAGCATTCTCGATATGAGCCATCGGAACGTTGCGAAAGCTGAACCATGC
CTTTGCCGCCCCCGCGGCCAAAGGCCGGGGAGCCGGGCCGGGCCAGCAAC
TCTGGGGCCGCCAATGCCATAAAATATTGGTGTGGATATTATCAACTTT
TGCCGGGACAGCGAACCTCCCGGCACGGATTGGAAATGTTCCCAACCCAA
ATGGCAGTTGTCCCGCTCCTGGAATGAATTAAGGGAGAAGGTGATGGCC
CCTGGCCTAAACCCTTTGGGGCGCAATAAAATTTCCCCCGCCCCTAACAA

>131101-41_N03_A41_ahpC_2.ab1 333

GACTTGCGGCCTGCTGAACACTGCTTTGCCGCCACCGCGGGCGAACGCGCG
AAGCCCCGGCCACGGCCGGCTAGCACCTCTTGGCGGGCGATGCCGATAAATA
TGGTGTGATATATCACCTTTGCCTGACAGCGACTTCACGGCACGATGGAA
TGTCGCAACCAAATGCATTGTCCGCTTTGATGATGAGGAGAGTCATGCCA
CTGCTAACCAATTGGCGATCAATCCCCGCCTACCAGCTCACCGCTCTCAT
CGGCGGTGACCTGTCCAAGGTCGACGCCAAGCAGCCCCGGCGACTACTTCA
CCTACTATCACCAGTGACAACAACCCAGGCAG

>131101-41_K04_A42_ahpC_1.ab1 764

GGGAGTGTACAGTCGCCGCGGCTGCTTGGCGTCGACCTTGGACAGGTCAC
CGCCGATGAGAGCGGTGAGCTGGTAGGCCGGGAATTGATCGCCAATGGTT
AGCAGTGGCATGACTCTCCTCATCATCAAAGCGGACAATGCATTTGGTTG
CGACATTCCATCGTGCCGTGAAGTCGCTGTCAGGCCAAAGGTGATATATCA
CACCATATTTATCGGCATCGCCGCCAAGAGGTGCTAGCCGGCCGTGGCCG
GGCTTCGCGCGTTCCGCCGCGGTGGCGGCCAAAGCAGTGGTTCGGCACTGCC

CCACGCATTCTCGATATGAGCCAATCCACGGAAAGAGGGGGCCAAAGACCG
ACCTGAACGCGGCGTGTGAGGGGGAAGCGCGGACGTCAACCCGTTCCGGGT
TCTTCAAAGCCCTAGAACAACGGATCGAAAAAACGAGTCTGCGGCTC
CGGAGGTACGAGTGGTCATCCACCGAAGACACCTCGAGTGGAGGGCGACAC
CCGCAACGCTGATCAAATCGGCGGAGGTGCGCCCTATCACGAATTGTCGCG
CAGCCGTTAATACTTTGGGGAAAAAACCCCTCCGGGGGTGATCCATAGC
AATCGTGCATCTGGAGCCGGCGATAATACTTGAGGAGGCGCGCGGGATGT
CCCCCACACTGGGAGTAGAACGAATGCCCAACCAACCTTTAGGTTCAA
ACGGCCGAATAGACATGAGCGGTGACGCAGAGGAGACCATCGATTTCTTC
ACCCCCAAACAAAA

>131101-41_L04_A42_ahpC_2.ab1 900
GCGAGAAATGCGGCTGCTGAACACTGCTTTGCCGCCCGCGGCGAACGCG
CGAAGCCCGGCCACGGCCGGCTAGCACCTCTTGGCGGCGATGCCGATAAA
TATGGTGTGATATATCACCTTTGCCTGACAGCGACTTCACGGCACGATGG
AATGTCGCAACCAAATGCATTGTCCGCTTTGATGATGAGGAGAGTCATGC
CACTGCTAACCATTGGCGATCAATCCCCGCCTACCAGCTCACCGCTCTC
ATCGGCGGTGACCTGTCCAAGGTCGACGCCAAGCAGCCCGGCGACTACTT
CACC ACTATCACCAGTGACGAACACCCAGGCAGACAGCCAAATGCCGACC
CGGATCTGGTTTTGGATCATCTCCCCAACCGAACCCAGGCCGGCTCCT
GCCCAACCTGCCTAGACGCGACTGCATCCGCCACCTGCATCCCGGGTTC

>130902-06_F14_A43_ahpC_1.ab1 723
GAGAGTATATCGCCGGGCTGCTTGGCGTCCACTTGGAAGGTCACCGCCGA
TGAGAGCGGTGAGCTGGTAGGCGGGGAATTGATCGCCAATGGTTAGCAGT
GGCATGACTCTCCTCATCATCAAAGCGGACAATGCATTTGGTTGCGACAT
TCCATCGTGCCGTGAAGTCGCTGTCAGGCAAAGGTGATATATCACACCAT
ATTTATCGGCATCGCCCCAAGAGGTGCTAGCCGGCCGTGGCCGGGCTTC
GCGCGTTGCGCCGCGGTGGCGGCAAAGCAGTGGTTCAGCAGTGCCGCAAGC
ATTCTCGATATGAGCCACCCAAACGTTGCGAACTGCTGAAACCACTGCGG
TGCCGCCCGCGGCAAAGCGCGGAGCCCGGCCCGGCCAGCCCCCTGG
GCCGCCAATCCCAATAAATATGGTGTGAATATATCACCTTTTCCCGAACG

>130902-06_G14_A43_ahpC_2.ab1 1479
ATCTTTGCGGCACTGCATGAACACTGGCTTTGCCGCCACCGCGGCGAACG
CGCGAAGCCCGGCCACGGCCGGCTAGCACCTCTTGGCGGCGATGCCGATA
AATATGGTGTGATATATCACCTTTGCCTGACAGCGACTTCACGGCACGAT
GGAATGTCGCAACCAAATGCATTGTCCGCTTTGATGATGAGGAGAGTCAT
GCCACTGCTAACCATTGGCGATCAATCCCCGCCTACCAGCTCACCGCTC
TCATCGGCGGTGACCTGTCCAAGGTCGACGCCAAGCAGCCCGGCGACTAC
TTCACCACTATCACCAGTGACAACACCCAGGCAAAA

>130902-06_P12_A44_ahpC_1.ab1 1000
GAGATTGACTGCTCGCCGGGCTTGGTGGCGTCAACTTTGGACAGGTCAC
CGCCCAATGAAGAAGCGGTGAGCCTGGTAGGCGGGGATTTGATCGCCAAT

GGTTAGCAGTGGCATGACTTCCCCTCATCATCAAAGCGGACAATTGCATT
TCGGTTCGCGACATTTCCATCGTGCCGTGAAGTCGCTGTCAGGCAAAGGT
GATATATCACACCATATTTATCGGCATCGCCGCCAAGAGGTGCTAGCCGG
CCGTGGCCGGGCTTCGCGCGTTCGCCGCGGTGGCACAAAGCAGTGGTTCA
GCAGTGCCGCAAGCATTCTCGATATGACCTCTCCACACTTTGCGA

>130902-06_A13_A44_ahpC_2.ab1 1017
GCGATATTGCGTGCCTGCTGAACACTGCTTTTGCCGCCCGCGGGCGAAC
GCGCGAAGCCCGGCCACGGCCGGCTAGCACCTCTTGCGCGCGATGCCGAT
AAATATGGTGTGATATATCACCTTTGCCTGACAGCGACTTCACGGCACGA
TGGAATGTCGCAACCAAATGCATTGTCCGCTTTGATGATGAGGAGAGTCA
TGCCACTGCTAACCATTGGCGATCAATTCGCCGCTACCAGCTCACCGCT
CTCATCGGCGGTGACCTGTCCAAGGTCGACGCCAAGCAGCCCGGGCGACTA
CTTCACCACTATCACCAGTGACAAGAACCCAGGCAAA

>130902-06_B15_A45_ahpC_1.ab1 1049
GGGTGGGAATGTCGCCGGGCTGCTTGGCGTCNACTTGGAAGGTCACCGCC
GATGAGAGCGGTGAGCTGGTAGGCGGGGAATTGATCGCCAATGGTTAGCA
GTGGCATGACTCTCCTCATCATCAAAGCGGACAATGCATTTGGTTGCGAC
ATTCCATCGTGCCGTGAAGTCGCTGTCAGGCAAAGGTGATATATCACACC
ATATTTATCGGCATCGCCGCCAAGAGGTGCTAGCCGGCCGTGGCCGGGCT
TCGCGCGTTCGCCGCGGTGGCGGCAAAGCAGTGGTTCAGCAGTGCCGCAA
GCATTCTCGATATGAGCCATCCCGACGTTGCGAG

>130902-06_C15_A45_ahpC_2.ab1 1187
GGACATTGGCGGCCTGGCTGACCACTGGCTTTGCCGCCACCGCGGGCGAAC
GCGCGAAGCCCGGCCACGGCCGGCTAGCACCTCTTGCGCGCGATGCCGAT
AAATATGGTGTGATATATCACCTTTGCCTGACAGCGACTTCACGGCACGA
TGGAATGTCGCAACCAAATGCATTGTCCGCTTTGATGATGAGGAGAGTCA
TGCCACTGCTAACCATTGGCGATCAATTCGCCGCTACCAGCTCACCGCT
CTCATCGGCGGTGACCTGTCCAAGGTCGACGCCAAGCAGCCCGGGCGACTA
CTTCACCACTATCACCAGTGACACCAACCCAGGCAAANANNNNNNNNNN

>130902-06_F17_A46_ahpC_1.ab1 716
GGAGGAGACTAGTCGCCGGGCTGCTTGGCGTCGACCTTGACAGGTCACC
GCCGATGAGAGCGGTGAGCTGGTAGGCGGGGAATTGATCGCCAATGGTTA
GCAGTGGCATGACTCTCCTCATCATCAAAGCGGACAATGCATTTGGTTGC
GACATTCCATCGTGCCGTGAAGTCGCTGTCAGGCAAAGGTGATATATCAC
ACCATATTTATCGGCATCGCCGCCAGAGGTGCTAGCCGGCCGTGGCCGGG
CTTCGCGCGTTCGCCGCGGTGGCGGCAAAGCAGTGGTTCAGCAGTGCCGC
AAGCATTCTCGATATGAGCCTCCCAACGTTGCGAAAAGCTAAACCACTCC
TTTCCCCCGCGGCAAAGCCGAAACCGGGCCGGCGGCTAGCACCTTGG
GCGGCAATCCCAATAAATATGGTGTGATATATCACCTTTGCCTGAAAGCC

>130902-06_G17_A46_ahpC_2.ab1 202
GGGATCTGCGGCATGCCTGAACACTGGTTTTGCCGCACCGCGGGCGAACGC

GCGAGCCCGGCACGGCCGGCTAGCACCCCTTGGCGGCGATGCCGATAAAAC
GGTGTGAATATCACCTTGCCCGACGCGACTTTCCGGCACGATGGAAGTCG
CAACCAAATGCATGTCCGCTTTGAGATGAGGAGAGTCTGCCACTGCTACC
TC

>130902-06_D16_A47_ahpC_1.ab1 1040
GGGTAGTAGTGTGCGCCGGGCTGCTTGGCGTCCACTTGAAGGTCCCGCCG
ATGAGAGCGGTGAGCTGGTAGGCGGGGAATTGATCGCCAATGGTTAGCAG
TGGCATGACTCTCCTCATCATCAAAGCGGACAATGCATTTGTTGCGACA
TTCCATCGTGCCGTGAAGTCGCTGTCAGGCAAAGGTGATATATCACACCA
TATTTATCGGCATCGCCGCCAAGAGGTGCTAGCCGGCCGTGGCCGGGCTT
CGCGCGTTCCGGCGGTGGCGGCAAAGCAGTGGTTCAGCAGTGCCGCAAG
CATTCTCGATATGAGCCATCGGAACGTTGCGA

>130902-06_E16_A47_ahpC_2.ab1 1081
GGGACTTGCGGCACTGCTGAACACTGCTTTGCCGCCACCGCGGCGAACGC
GCGAAGCCCGGCCACGGCCGGCTAGCACCTCTTGGCGGCGATGCCGATAA
ATATGGTGTGATATATCACCTTTGCCTGACAGCGACTTCACGGCACGATG
GAATGTCGCAACCAAATGCATTGTCCGCTTTGATGATGAGGAGAGTCATG
CCACTGCTAACCATTGGCGATCAATTCCCCGCCTACCAGCTCACCGCTCT
CATCGGCGGTGACCTGTCCAAGGTGACGCCAAGCAGCCCGGCGACTACT
TCACCACTATCACCAAGTGACACAACCCAGGAAA

>130902-06_B17_A48_ahpC_1.ab1 1336
GGGGGGGAATATCGCCGGGCTGCTTGGCGTCCACCTTGGACAGGTCACCG
CCGATGAGAGCGGTGAGCTGGTAGGCGGGGAATTGATCGCCAATGGTTAG
CAGTGGCATGACTCTCCTCATCATCAAAGCGGACAATGCATTTGTTGCG
ACATTCATCGTGCCGTGAAGTCGCTGTCAGGCAAAGGTGATATATCACA
CCATATTTATCGGCATCGCCGCCAAGAGGTGCTAGCCGGCCGTGGCCGGG
CTTCGCGCGTTCCGGCGGTGGCGGCAAAGCAGTGGTTCAGCAGTGCCGC
AAGCATTCTCGATATGAGCCATCGGACGTTGCGA

>130902-06_C17_A48_ahpC_2.ab1 1130
GGGATAATTGCGGCCTGGCTGAACCACTGCTTTTGCCGCCCGCGGCGAA
CGCGCGAAGCCCGGCCACGGCCGGCTAGCACCTCTTGGCGGCGATGCCGA
TAAATATGGTGTGATATATCACCTTTGCCTGACAGCGACTTCACGGCACG
ATGGAATGTCGCAACCAAATGCATTGTCCGCTTTGATGATGAGGAGAGTC
ATGCCACTGCTAACCATTGGCGATCAATTCCCCGCCTACCAGCTCACCGC
TCTCATCGGCGGTGACCTGTCCAAGGTGACGCCAAGCAGCCCGGCGACT
ACTTCACCACTATCACCAAGTGACACCACACCAGGCAA

>131101-41_K01_A49_ahpC_1.ab1 727
GGAGGTAGTGTGCGCCGCGGCTGCTTGGCGTCGACCTTGGACAGGTCACCG
CCGATGAGAGCGGTGAGCTGGTAGGCGGGGAATTGATCGCCAATGGTTAG
CAGTGGCATGACTCTCCTCATCATCAAAGCGGACAATGCATTTGTTGCG

ACATTCCATCGTGCCGTGAAGTCGCTGTCAGGCAAAGGTGATATATCACA
CCATATTTATCGGCATCGCCGCCAAGAGGTGCTAGCCGGCCGTGGCCGGG
CTTCGCGCGTTTCGCCGCGGTGGCGGCAAAGCAGTGGTTCAGCAGTGCCGC
AAGCATTCTCGATATGAGCCATCCAACGTTGCGAAAGTTAAAAAATGGG
TTGGGGCCCCGGGGAAAAGGGGGAAGGAGGGAAGGCGGCCGGGACTCTAG

>131101-41_L01_A49_ahpC_2.ab1 335
GGGATATGCGGGATGCTGAACACTGCTTTGCCGCCACCGCGGCGAACGCG
CGAAGCCCCGGCCACGGCCGGCTAGCACCTCTTGGCGGCGATGCCGATAAA
TATGGTGTGATATATCACCTTTGCCTGACAGCGACTTCACGGCACGATGG
AATGTCGCAACCAAATGCATTGTCCGCTTTGATGATGAGGAGAGTCATGC
CACTGCTAACCATTGGCGATCAATCCCCGCCTACCAGCTCACCGCTCTC
ATCGGCGGTGACCTGTCCAAGGTCGACGCCAAGCAGCCCCGGCGACTACTT
CACC ACTATCACCAGTGACGACCACCCAGGCCAAAA

>131101-41_M01_A50_ahpC_1.ab1 1411
GGGGGTAGTGTGCGCCGGGCTGCTTGGCGTGCACCTTGGACAGGTCACCGC
CGATGAGAGCGGTGAGCTGGTAGGCCGGGGAATTGATCGCCAATGGTTAGC
AGTGGCATGACTCTCCTCATCATCAAAGCGGACAATGCATTTGGTTGCGA
CATTCCATCGTGCCGTGAAGTCGCTGTCAGGCAAAGGTGATATATCACAC
CATATTTATCGGCATCGCCGCCAAGAGGTGCTAGCCGGCCGTGGCCGGGC
TTCGCGCGTTTCGCCGCGGTGGCGGCAAAGCAGTGGTTCAGCAGTGCCGCA
AGCATTCTCGATATGAGCCACCAAACGTTGCGAAGCTGAACACGCTTTGC
GCCCCGGGGCAAAGGGGGGAAGCGGGCCGGCGGCTAGA ACTCTGGGCGGCC
ATGCCAATTTGAATATGGTTTTGATATTACCACTTTGGCTGGACGGCAAC

>131101-41_N01_A50_ahpC_2.ab1 334
GTGATTGCGGCCTGCTGAACACTGCTTTGCCGCCACCGCGGCGAACGCGC
GAAGCCCCGGCCACGGCCGGCTAGCACCTCTTGGCGGCGATGCCGATAAAT
ATGGTGTGATATATCACCTTTGCCTGACAGCGACTTCACGGCACGATGGA
ATGTCGCAACCAAATGCATTGTCCGCTTTGATGATGAGGAGAGTCATGCC
ACTGCTAACCATTGGCGATCAATCCCCGCCTACCAGCTCACCGCTCTCA
TCGGCGGTGACCTGTCCAAGGTCGACGCCAAGCAGCCCCGGCGACTACTTC
ACCACTATCACCAGTGACACCAACCCAGGCCAA

Secuencias para el blanco *inhA* ORF

>130902-06_N20_O01_ORF_1.ab1 211
CCGGGGCGCCTTGGGCGGCCGGGTGACGAGGCGATCGGGGCGGGCAACAAG
CTCGACGGGGTGGTGCATTTCGATTGGGTTTCATGCCGCAGACCGGGATGGG
CATCAACCCGTTCTTCGACGCGCCCTACGCGGATGTGTCCAAGGGCATCC
ACATCTCGGCGTATTCGTATGCTTCGATGA

>130902-06_O20_01_ORF_2.ab1 208
GGGGTGCAGCCCTNTGGACCTCCGCGTAGGGCGCGTCAAGAACGGGTTG
ATGCCCATCCCGGTCTGCGGCATGAACCCAATCGAATGCACCACCCCGTC
GAGCTTGTTGCCCGCCCCGATCGCCTCGGTCACCCGGCCGGCCAAGCTGG
CCAGGTGCTCCTCGTTTTGCGTCA

>130902-06_P20_O02_ORF_1.ab1 210
CGCGAGTCGCTTGGGCGGCCGGGTGACGAGGCGATCGGGGCGGGCAACAA
GCTCGACGGGGTGGTGCATTTCGATTGGGTTTCATGCCGCAGACCGGGATGG
GCATCAACCCGTTCTTCGACGCGCCCTACGCGGATGTGTCCAAGGGCATC
CACATCTCGGCGTATTCGTATGCTTCGATGA

>130902-06_I21_O02_ORF_2.ab1 210
GGCATGGAAGCCCTTGGACATCCGCGTAGGGCGCGTCAAGAACGGGTTG
ATGCCCATCCCGGTCTGCGGCATGAACCCAATCGAATGCACCACCCCGTC
GAGCTTGTTGCCCGCCCCGATCGCCTCGGTCACCCGGCCGGCCAAGCTGG
CCAGGTGCTCCTCGTTTTGACGTGAGTTAAA

>130902-06_B19_O03_ORF_1.ab1 209
CCGGGNTCAGCTGGCCGGCCGGGTGACGAGGCGATCGGGGCGGGCACAAG
CTCGACGGGGTGGTGCATTTCGATTGGGTTTCATGCCGCAGACCGGGATGGG
CATCAACCCGTTCTTCGACGCGCCCTACGCGGATGTGTCCAAGGGCATCC
ACATCTCGGCGTATTCGTATGCTTCGATGGA

>130902-06_C19_O03_ORF_2.ab1 214
GGATGGAAGGNCCTTGGACATCCGCGTAGGGCGCGTCAAGAACGGGTTG
ATGCCCATCCCGGTCTGCGGCATGAACCCAATCGAATGCACCACCCCGTC
GAGCTTGTTGCCCGCCCCGATCGCCTCGGTCACCCGGCCGGCCAAGCTGG
CCAGGTGCTCCTCGTTTTGAACGTCA

>131008-02_D23_O04_ORF1.ab1 181
CCGGGGCGCATGGGCGGCCGGGTGACGAGGCGATCGGGGCGGGCACAAG
C
TCGACGGGGTGGTGCATTTCGATTGGGTTTCATGCCGCAGACCGGGATGGGC
ATCAACCCGTTCTTCGACGCGCCCTACGCGGATGTGTCCAAGGGCATCCA
CATCTCGGCGTATTCGTATGCTTCGATGG

>131008-02_E23_O04_ORF2.ab1 187
GGCGATGGAGGCCTTGNGACATCCGCGTAGGGCGCGTCAAGAACGGGTT
GATGCCCATCCCGGTCTGCGGCATGAACCCAATCGAATGCACCACCCCGT
CGAGCTTGTTGCCCGCCCCGATCGCCTCGGTCACCCGGCCGGCCAAGCTG
GCCAGGTGCTCCTCGTTTTGCACGTCGAGTTCAGA

>130902-06_D19_O05_ORF_1.ab1 209
CCCGTAGCGCTAGTGCCGGCCGGGTGAACGAGGCGAACGGGGCGGGCAAC
AAGCTCGACGGGGTGGTGCATGCGATTGGGTTTCATGCCGCAGACCCGGAT
GGGCATCAACCCGTTCTTCGACGCGCCTACGCGGAGGTGCCAAGGGCATC
CACATCTCGGCGTATTCGTATGCTTCGAGGGA

>130902-06_E19_O05_ORF_2.ab1 211
GCGATGGAGCCCTTGGAACATCCGCGTAGGGCGCGTCAAGAACGGGTTG
ATGCCCATCCCGGTCTGCGGCATGAACCCAATCGCATGCACCACCCCGTC
GAGCTTGTTGCCCGCCCCGATCGCCTCGGTCACCCGGCCGGCCAAGCTGG
CCAGGTGCTCCTCGTTTTGCACGTCGAGTTCAAAAAN

>130902-06_F19_O06_ORF_1.ab1 210
CGGATGCAGCTTGCCCGGCCGGGTGACGAGGCGATCGGGGCGGGCAACAA
GCTCGACGGGGTGGTGCATTTCGATTGGGTTTCATGCCGCAGACCCGGGATGG
GCACAACCCGTTCTTCGACGCGCCCTACGCGGATGTGTCCAAGGGCATCC
ACATCTCGGCGTATTCGTATGCTTCGACGGA

>130902-06_G19_O06_ORF_2.ab1 1000
GCCGATGGATCNCCTTTCGAACATCCGCGTAGGGCGCGTCAAGAACGGGT
TGATGCCCATCCCGGTCTGCGGCATGAACCCAATCGAATGCACCACCCCG
TCGAGCTTGTTGCCCGCCCCGATCGCCTCGGTCACCCGGCCGGCCAAGCT
GGCCAGGTGCTCCTCGTTTTGAACGTCGAGTTCA

>130902-06_H19_O07_ORF_1.ab1 1000
CCGTGGCGCATGGCCGGCCGGGTGACGAGGCGATCGGGGCGGGCAACAAG
CTCGACGGGGTGGTGCATGCGATTGGGTTTCATGCCGCAGACCCGGGATGGG
CATCAACCCGTTCTTCGACGCGCCCTACGCGGATGTGTCCAAGGGCATCC
ACATCTCGGCGTATTCGTATGCTTCGATGGA

>130902-06_A20_O07_ORF_2.ab1 210
GCCATTGCATCCCCTTGGAATTCCGCGTACGGGCGCGCCGAAGAACGGG
TTGATGCCCATCCCGGTCTGCGGCATGAACCCAATCGCATGCACCACCC
GTCGAGCTTGTTGCCCGCCCCGATCGCCTCGGTCACCCGGCCGGCCAAGCT
GGCCAGGTGCTCCTCGTTTTGACCGTCGAGTCAGAA

>130902-06_D18_O08_ORF_1.ab1 209
CCGGAGGCGCTTGCCGGCCGGGTGACCGAGGCGATCGGGGCGGGCAACA
AGCTCGACGGGGTGGTGCATTTCGATTGGGTTTCATGCCGCAGACCCGGATG

GGCATCAACCCGTTCTTCGACGCGCCCTACGCGGATGTGTCCAGGGCATC
CACATCTCGGCGTATTCGTATGCTTCGACGAA

>130902-06_E18_O08_ORF_2.ab1 210
GCATGGGAGCCCTTGGACCTCCGCGTAGGGCGCGTCAAGAACGGGTTGA
TGCCCATCCCGGTCTGCGGCATGAACCCAATCGAATGCACCACCCCGTCG
AGCTTGTGGCCCGCCCGATCGCCTCGGTACCCGGCCGGCCAAGCTGGC
CAGGTGCTCCTCGTTTTGCCGTCGAGTTCAGAA

>130902-06_B23_O09_ORF_1.ab1 208
CCGGAGCCGCTTGGCCGGCCGGGTGACGAGGCGATCGGGGCGGGCAACAA
GCTCCGACGGGGTGGTGCATTTCGATTGGGTTTCATGCCGCAGACCGGGATG
GGCATCAACCCGTTCTTCGACGCGCCCTACGCGGATGTGTCCAAGGGCAT
CCACATCTCGGCGTATTCGTATGCTTCGACGGA

>130902-06_C23_O09_ORF_2.ab1 209
GCGCAGGGAGCCCTTGGAACTTCCGCGTAGGGCGCGTCAAGAACGGGTT
GATGCCCATCCCGGTCTGCGGCATGAACCCAATCGAATGCACCACCCCGT
CGAGCTTGTGGCCCGCCCGATCGCCTCGGTACCCGGCCGGCCAAGCTG
GCCAGGTGCTCCTCGTTTTGACGTCGAGTTAAAA

>130902-06_D20_O10_ORF_1.ab1 207
CGAGGCGCTTGGCCGGCCGGGTGACGAGGCGATCGGGGCGGGCAACAAGC
TCGACGGGGTGGTGCATTTCGATTGGGTTTCATGCCGCAGACCGGGATGGGC
ATCAACCCGTTCTTCGACGCGCCCTACGCGGATGTGTCCAAGGGCATCCA
CATCTCGGCGTATTCGTATGCTTCGACGGA

>130924-R1_K11_10_ORF_2.ab1 333
GGATGGGAGCCTTGGACATCCGCGTAGGGCGCGTCAAGAACGGGTTGAT
GCCCATCCCGGTCTGCGGCATGAACCCAATCGAATGCACCACCCCGTCGA
GCTTGTGGCCCGCCCGATCGCCTCGGTACCCGGCCGGCCAAGCTGGCC
AGGTGCTCCTCGTTTTGCACGTCGAGTTCCGAGTTACATTATTCTCCTGT
TCTTGTGACGATTGAATTGGTGAATCCCCACCTACCAGGTCCCGCTCTC
ATCGGCGGTGACCTGTCCGATGTCAACGCCGAGCAGCCCGGCCACTACTT
CACC ACTATCACC ACTGACATTACGCTGGCATT

>130902-06_P21_O11_ORF_1.ab1 209
CCGAGGCAGCTGGGCGGCCGGGTGACGAGGCGATCGGGGCGGGCAACAAG
CTCGACGGGGTGGTGCATTTCGATTGGGTTTCATGCCGCAGACCGGGATGGG
CATCAACCCGTTCTTCGACGCGCCCTACGCGGATGTGTCCAAGGGCATCC
ACATCTCGGCGTATTCGTATGCTTCGATGGA

>130902-06_I22_O11_ORF_2.ab1 211
GGCAGTGGTGCNCTTGGGACCTCCGCGTAGGGCGCGTCAAGAACGGGTT
GATGCCCATCCCGGTCTGCGGCATGAACCCAATCGAATGCACCACCCCGT
CGAGCTTGTTGCCCGCCCCGATCGCCTCGGTACCCGGCCGGCCAAGCTG
GCCAGGTGCTCCTCGTTTTGCACGTCGAGTTCAA

>131008-02_F23_O12_ORF1.ab1 182
GCGGAGACAGCTTTGGCGGGCGGGTGACGAGGCGATCGGGGCGGGCACAAG
CTCGACGGGGTGGTGCATTGATTGGGTTTCATGCCGCAGACCGGGATGGG
CATCAACCCGTTCTTCGACGCGCCCTACGCGGATGTGTCCAAGGGCATCC
ACATCTCGGCGTATTCGTATGCTTCGATGAA

>131008-02_G23_O12_ORF2.ab1 186
GGCCGTGATCNCCTTGGACATCCGCGTAGGGCGCGTCAAGAACGGGTTG
ATGCCCATCCCGGTCTGCGGCATGAACCCAATCGAATGCACCACCCCGTC
GAGCTTGTTGCCCGCCCCGATCGCCTCGGTACCCGGCCGGCCAAGCTGG
CCAGGTGCTCCTCGTTTTGCCCGTCGAGTTCAANN

>131101-43_E04_O13_ORF_1.ab1 207
NNNNNGCCTCATGGCGGGCGGGTGACGAGGCGATCGGGGCGGGCACAAGCT
CGACGGGGGGGTGCATTGATTGGGGCATGCGGCAGACCGGGATGGGCGT
CAACCCGTTCTTCGACCCGCCCTACGCGGATGTGTCCAAGGGCATCCACA
TCTCGGCGTATTCATATGCTTCGAAGAGACACAAAATGCGACACCTTTTT
GTGGAGA

>131101-43_G04_O13_ORF_2.ab1 202
NGANAGCTTGGACNTCCGCGTAGGGCGCGTCAAGAACGGGTTGATGCC
ATCCCGGTCTGCGGCATGAACCCAATCGAATGCACCACCCCGTCGAGCTT
GTTGCCCGCCCCGATCGCCTCGGTACCCGGCCGGCCAAGCTGGCCAGGT
GCTCCTCGTTTTGCACGTCGAGTTCCACAGTAACTACAATCTTTNAGGTT

>131008-02_B24_O14_ORF1.ab1 184
CCGGGGCCGCTTGGCCGGCCGGGTGACGAGGCGATCGGGGCGGGCAACAA
GCTCGACGGGGTGGTGCATTGATTGGGTTTCATGCCGCAGACCGGGATGG
GCATCAACCCGTTCTTCGACGCGCCCTACGCGGATGTGTCCAAGGGCATC
CACATCTCGGCGTATTCTAATGCTTCGATGAA

>131008-02_C24_O14_ORF2.ab1 186
GGCGTGGAGCCTTTGNGACATCCGCGTAGGGCGCGTCAAGAACGGGTTG
ATGCCCATCCCGGTCTGCGGCATGAACCCAATCGAATGCACCACCCCGTC
GAGCTTGTTGCCCGCCCCGATCGCCTCGGTACCCGGCCGGCCAAGCTGG
CCAGGTGCTCCTCGTTTTGCACGTCGAGTTCA

>131008-02_D24_O15_ORF1.ab1 182
GCGGTGGCGCATGGGCGGGCCGGGTGACGAGGCGATCGGGGCGGGCACAAG

CTCGACGGGGTGGTGCATTCGATTGGGTTCATGCCGCAGACCGGGATGGG
CATCAACCCGTTCTTCGACGCGCCCTACGCGGATGTGTCCAAGGGCATCC
ACATCTCGGCGTATTCGTATGCTTCGATGA

>131008-02_E24_O15_ORF2.ab1 187
GCGGATGGTGCCACTTGGACATCCGCGTAGGGGCGCGTCAAGAACGGGTT
GATGCCCATCCCGGTCTGCGGCATGAACCCAATCGAATGCACCACCCCGT
CGAGCTTGTTGCCCGCCCCGATCGCCTCGGTACCCGGCCGGCCAAGCTG
GCCAGGTGCTCCTCGTTTTGCACGTGAGTTCAG

>131101-43_E06_O16_ORF_1.ab1 179
ANNCNNCNCNTTGNCCGGCCGGGTGCCGAGGCGATCGGGGCGGGCAACAAG
CTCGAGGGGGTGGTGATTTCGATTGGGTTCATGCCGCATGCGGGATGGGCAT
CAACCCGTTCTTCGACGCGCCCTACGCGGAGGTGTCCAAGGGCATCCACA
TCTCGGCGTATTCGATGCTTCGATGATTT

>131101-43_G06_O16_ORF_2.ab1 182
NNAGNAGCCTTGGACTCCGCGTAGGGGCGCGTCAAGA AACGGGTTGATGC
CCATCCCGGTCTGCGGCATGAACCCAATCGAATGCACCACCCCGTTCGAGC
TTGTTGCCCGCCCCGATCGCCTCGGTACCCGGCCGGCCAAGCTGGCCAG
GTGCTCCTCGTTTTGACGTGAGTTAGATTTG

>130902-06_B18_O17_ORF_1.ab1 208
CGGAGACGCTTGGGCGGCCGGGTGACGAGGCGATCGGGGCGGGCAACAAG
CTCGACGGGGTGGTGCATTCGATTGGGTTCATGCCGCAGACCGGGATGGG
CATCAACCCGTTCTTCGACGCGCCCTACGCGGATGTGTCCAAGGGCATCC
ACATCTCGGCGTATCGTATGCTTCGATGAA

>130902-06_C18_O17_ORF_2.ab1 1000
GCGATGGAGGCCTTGNACATCCGCGTAGGGGCGCGTCAAGA AACGGGTTG
ATGCCCATCCCGGTCTGCGGCATGAACCCAATCGAATGCACCACCCCGTC
GAGCTTGTTGCCCGCCCCGATCGCCTCGGTACCCGGCCGGCCAAGCTGG
CCAGGTGCTCCTCGTTTTGCACGTGAGTTCAGA

>130902-06_H18_O18_ORF_1.ab1 212
CCGGGACCGCTTGGCCGGCCGGGTGACCGAGGCGATCGGGGCGGGCAACA
AGCTCGACGGGGTGGTGCATTCGATTGGGTTCATGCCGCAGACCGGGATG
GGCATCAACCCGTTCTTCGACGCGCCCTACGCGGATGTGTCCAAGGGCAT
CCACATCTCGGCGTATCGTATGCTTCGAAGGA

>130902-06_A19_O18_ORF_2.ab1 210
GGCGGTGGCATCCCTTGGGAAATCCCGCGTACGGCGCGTCAAGA AACGGG
TTGATGCCCATCCCGGTCTGCGGCATGAACCCAATCGAATGCACCACCC
GTCGAGCTTGTTGCCCGCCCCGATCGCCTCGGTACCCGGCCGGCCAAGC

TGGCCAGGTGCTCCTCGTTTTGANCGTCGAGTTCAGA

>130902-06_H21_O19_ORF_1.ab1 210
GCGAGGCAGCTGGCCGGCCGGGTGACGAGGCGATCGGGGCGGGCAACAAG
CTCGACGGGGTGGTGCATTTCGATTGGGTTTCATGCCGCAGACCGGGATGGG
CATCAACCCGTTCTTCGACGCGCCCTACGCGGATGTGTCCAAGGGCATCC
ACATCTCGGCGTATTCGTATGCTTCGATGGA

>130902-06_A22_O19_ORF_2.ab1 216
GCCATGGTGCCCTGGAACCTTCGCGTACGGCGCGTCCAAGAACGGGTTG
ATGCCCATCCCGGTCTGCGGCATGAACCCAATCGAATGCACCACCCCGT
CGAGCTTTGTTGCCCGCCCCGATCGCCTCGGTACCCCGGCCGGCCAAGC
CGGCCAGGCGCTCCTCGTTTTGACCGTCGAGTTCGGA

>130902-06_F23_O20_ORF_1.ab1 208
CCGTAGCATCTTGGCCGGCCGGGTGACGAGGCGATCGGGGCGGGCAACAA
GCTCGACGGGGTGGTGCATTTCGATTGGGTTTCATGCCGCAGACCGGGATGG
GCATCAACCCGTTCTTCGACGCGCCCTACGCGGATGTGTCCAAGGGCATC
CACATCTCGGCGTATTCGTATGCTTCGAAGGA

>130902-06_G23_O20_ORF_2.ab1 204
GGGATGGAGCCCTNTGGACATCCGCGTAGGGCGCGTCAAGAACGGGTTG
ATGCCCATCCCGGTCTGCGGCATGAACCCAATCGAATGCACCACCCCGTC
GAGCTTGTTGCCCGCCCCGATCGCCTCGGTACCCCGGCCGGCCAAGCTGG
CCAGGTGCTCCTCGTTTTGCACGTGAGTT

>130902-06_B21_O21_ORF_1.ab1 213
CCCGAGGCACCTTGGCCGGCCGGGTGAACGAGGCGAACGGGGCGGGCACA
AGCTCGACGGGGTGGTGCATTTTCGATTGGGTTTCATGTTCGCAGACCGGGAT
GGGCATCAACCCGTTTCTTTTCGACGCGCCCTACGCGGAAGTGTCCAAGGG
CATCCACATCTCGGCGTATTCGTATGCTTTTCGAGGAA

>130902-06_C21_O21_ORF_2.ab1 209
GGCATGGAGCNCTTGGAACATCCGCGTAGGGCGCGTCAAGAACGGGTTG
ATGCCCATCCCGGTCTGCGGCATGAACCCAATCGAATGCACCACCCCGTC
GAGCTTGTTGCCCGCCCCGATCGCCTCGGTACCCCGGCCGGCCAAGCTGG
CCAGGTGCTCCTCGTTTTGACGTGAGTTAAA

>130902-06_D21_O22_ORF_1.ab1 208
CCGTGGCCCTTGGCCGGCCGGGTGACGAGGCGATCGGGGCGGGCAACAA
GCTCGACGGGGTGGTGCATTTCGATTGGGTTTCATGCCGCAGACCGGGATGG
GCATCAACCCGTTCTTCGACGCGCCCTACGCGGATGTGTCCAAGGGCATC
CACATCTCGGCGTATTCGTATGCTTCGAAGGA

>130902-06_E21_O22_ORF_2.ab1 210
GCGATGAAGCNCCTTGACATCCGCGTAGGGCGCGTTCGAAGAACGGGTTG
ATGCCCATCCCGGTCTGCGGCATGAACCCAATCGAATGCACCACCCCGTC
GAGCTTGTTGCCCGCCCCGATCGCCTCGGTCACCCGGCCGGCCAAGCTGG
CCAGGTGCTCCTCGTTTGCACGTTCGAGTTCGAAA

>130902-06_F21_O23_ORF_1.ab1 210
CCCGAGTCGCTTGCCCGGCCGGGTGACCGAGGCGATCGGGGCGGGCAACA
AGCTCGACGGGGTGGTGCATTTCGATTGGGTTTCATGCCGCAGACCGGGATG
GGCATCAACCCGTTCTTCGACGCGCCCTACGCGGATGTGTCCAAGGGCAT
CCACATCTCGGCGTATTCGTATGCTTCGAAGAA

>130902-06_G21_O23_ORF_2.ab1 203
GCGATGGATGCCTTGGAACATCCGCGTAGGGCGCGTTCGAAGAACGGGTTG
ATGCCCATCCCGGTCTGCGGCATGAACCCAATCGAATGCACCACCCCGTC
GAGCTTGTTGCCCGCCCCGATCGCCTCGGTCACCCGGCCGGCCAAGCTGG
CCAGGTGCTCCTCGTTTTGCACGTTCGAGTTC

>130902-06_D22_O24_ORF_1.ab1 209
CCGGTAGCGCTTGCCCGGCCGGGTGACGAGGCGATCGGGGCGGGCAACAA
GCTCGACGGGGTGGTGCATTTCGATTGGGTTTCATGCCGCAGACCGGGATGG
GCATCAACCCGTTCTTCGACGCGCCCTACGCGGATGTGTCCAAGGGCATC

>130902-06_E22_O24_ORF_2.ab1 208
GGCGTGGTTGCCTTGGAACTCCGCGTAGGGCGCGTTCGAAGAACGGGTTGA
TGCCCATCCCGGTCTGCGGCATGAACCCAATCGAATGCACCACCCCGTCG
AGCTTGTTGCCCGCCCCGATCGCCTCGGTCACCCGGCCGGCCAAGCTGGC
CAGGTGCTCCTCGTTTGCACGTTCGAGTTCAA

>130902-06_D22_O25_ORF_1.ab1 209
CCGGTAGCGCTTGCCCGGCCGGGTGACGAGGCGATCGGGGCGGGCAACAA
GCTCGACGGGGTGGTGCATTTCGATTGGGTTTCATGCCGCAGACCGGGATGG
GCATCAACCCGTTCTTCGACGCGCCCTACGCGGATGTGTCCAAGGGCATC

>130902-06_E22_O25_ORF_2.ab1 208
GGCGTGGTTGCCTTGGAACTCCGCGTAGGGCGCGTTCGAAGAACGGGTTGA
TGCCCATCCCGGTCTGCGGCATGAACCCAATCGAATGCACCACCCCGTCG
AGCTTGTTGCCCGCCCCGATCGCCTCGGTCACCCGGCCGGCCAAGCTGGC
CAGGTGCTCCTCGTTTGCACGTTCGAGTTCAA

>130902-06_L21_O26_ORF_1.ab1 210
CCGTAGCAGCATGGGCCGGCCGGGTGACGAGGCGATCGGGGCGGGCAACA
AGCTCGACGGGGTGGTGCATTTCGATTGGGTTTCATGCCGCAGACCGGGATG
GGCATCAACCCGTTCTTCGACGCGCCCTACGCGGATGTGTCCAAGGGCAT

CCACATCTCGGCGTATCGTATGCTTCGATGAA

>130902-06_M21_O26_ORF_2.ab1 204
GCCATGGAAGCCCTTGGACCTCCGCGTAGGGCGCGTCAAGAACGGGTTG
ATGCCCATCCCGGTCTGCGGCATGAACCCAATCGAATGCACCACCCCGTC
GAGCTTGTTGCCCGCCCCGATCGCCTCGGTACCCGGCCGGCCAAGCTGG
CCAGGTGCTCCTCGTTTTGCACGTGAGTTCAA

>130902-06_N21_O27_ORF_1.ab1 210
CCCGGAGCAGCTGGCGCCGGCCGGGTGACCGAGGCGATCGGGGCGGGCAC
AAGCTCGACGGGGTGGTGCATTTCGATTGGGTTTCATGCCGCAGACCGGGAT
GGGCATCAACCCGTTCTTCGACGCGCCCTACGCGGATGTGTCCAAGGGCA
TCCACATCTCGGCGTATTCGTATGCTTCGAAGAA

>130902-06_O21_O27_ORF_2.ab1 204
GGCGATGAATGCCTTGGAACTCCGCGTAGGGCGCGTCAAGAACGGGTT
GATGCCCATCCCGGTCTGCGGCATGAACCCAATCGAATGCACCACCCCGT
CGAGCTTGTTGCCCGCCCCGATCGCCTCGGTACCCGGCCGGCCAAGCTG

>131101-43_I04_O28_ORF_1.ab1 184
CCNGTACCNCTTGNCCGGCCGGGTGACGAGGCGATCGGGGCGGGCAACAA
GCTCGACGGGGTGGTGCATTTCGATTGGGTTTCATGCCGCAACCGGGATGGG
CATCAACCCGTTCTTCGACGCGCCCTACGCGGATGTGTCCAAGGGCATCC
ACATCTCGGCGTATTCGTATGCTTCGATGAAGGC

>131101-43_K04_O28_ORF_2.ab1 263
NNNAGTTNAGCCTTGGACNTCCGCGTAGGGCGCGTCCGAAGAACGGGTTG
ATGCCCATCCCGGTCTGCGGCATGAACCCAATCGAATGCACCACCCCGTC
GAGCTTGTTGCCCGCCCCGATCGCCTCGGTACCCGGCCGGCCAAGCTGG
CCAGGTGCTCCTCGTTTTGACGTGAGTTTAGAAGCCGCTGTGAGCATCT
GCAATCTACGACGAAAAGTCTCATCTTCTTCGGTGAGGTAGTTACGTG
AGCGTTGGCCGGC

>131101-43_M06_O29_ORF_1.ab1 173
CNNNNNNNCTTGNCCGGCCGGGTGACGAGGCGATCGGGGGGGCAACAAGC
TCGAGGGGTGGTGATTTCGATTGGGTTTCATGCCGCAAGCGGGATGGGCATC
AACCCGTTCTTCGACGCGCCTACGCGGATGTGTCCAAGGGCATCCACATC
TCGGCGTATTCGATGCTTCGACG

>131101-43_O06_O29_ORF_2.ab1 177
TCANANNATNNTNGGAACTTCCGCGTTAGGGCGCGTCCAAAACGGGTTGA
TGCCCATCCGGTCTGCGGCATGAACCCAATCGAATGCACCACCCCGTCAG
CTTGTTGCCGCTCGATCGCCTCGGTACCCGGCCGGCCAAGCTGGCCAGG
TGCTCCTCGTTTTGACGTGAGTTAAG

>131101-43_E08_O30_ORF_1.ab1 181
NNNNNNNCNCTGGCGGCGGGTGACCGAGGCGATCGGGGCGGGCAACAAGCT
CGACGGGGTGGTGCATTTCGATTGGGTTTCATGCCGCAGACCGGGATGGGCA
TCAACCCGTTCTTCGACGCGCCCTACGCGGATGTGTCCAAGGGCATCCAC
ATCTCGGCGTATTTCGATGCTTCGATGGCTT

>131101-43_G08_O30_ORF_2.ab1 179
NNATGNGCCTTGGACATCCGCGTAGGGCGCGTTCGAAGAACGGGTTGATGC
CCATCCCGGTCTGCGGCATGAACCCAATCGAATGCACCACCCCGTCGAGC
TTGTTGCCCGCCCCGATCGCCTCGGTCACCCGGCCGCAAGCTGGCCAG
GTGCTCCTCGTTTTGACGTCGAGTTCCAT

>131101-43_I08_O31_ORF_1.ab1 178
GCGTNNCNCTTGGCGGCGGGTGACCGAGGCGATCGGGGCGGGCAACAAGC
TCGACGGGGTGGTGCATTTCGATTGGGTTTCATGCCGCATACCGGGATGGGC
ATCAACCCGTTCTTCGACGCGCCCTACGCGGATGTGTCCAAGGGCATCCA
CATCTCGGCGTATTCTATGCTTCGATGG

>131101-43_K08_O31_ORF_2.ab1 182
CNNGNTGAGCCTTGGACATCCGCGTAGGGCGCGTTCGAAGAACGGGTTGAT
GCCCATCCCGGTCTGCGGCATGAACCCAATCGAATGCACCACCCCGTCGA
GCTTGTTGCCCGCCCCGATCGCCTCGGTCACCCGGCCGCAAGCTGGCC
AGGTGCTCCTCGTTTTGACGTCGAGTTCAGCT

>131008-02_H23_O32_ORF1.ab1 184
CCGGAGCCGCTTGGCCGGCCGGGTGACGAGGCGATCGGGGCGGGCAACAA
GCTCGACGGGGTGGTGCATTTCGATTGGGTTTCATGCCGCAGACCGGGATGG
GCATCAACCCGTTCTTCGACGCGCCCTACGCGGATGTGTCCAAGGGCATC
CACATCTCGGCGTATTCTAATGCTTCGATGGA

>131008-02_A24_O32_ORF2.ab1 187
GGGCGATGAAGCCTTGGNACATCCGCGTAGGGCGCGTTCGAAGAACGGGTT
GATGCCCATCCCGGTCTGCGGCATGAACCCAATCGAATGCACCACCCCGT
CGAGCTTGTTGCCCGCCCCGATCGCCTCGGTCACCCGGCCGCAAGCTG
GCCAGGTGCTCCTCGTTTTGAACGTCGAGTTCANA

>131098-02_H23_O33_ORF1.ab1 183
CCGGAGCCGCTTGGCCGGCCGGGTGACGAGGCGATCGGGGCGGGCAACAA
GCTCGACGGGGTGGTGCATTTCGATTGGGTTTCATGCCGCAGACCGGGATGG
GCATCAACCCGTTCTTCGACGCGCCCTACGCGGATGTGTCCAAGGGCATC
CACATCTCGGCGTATTCTAATGCTTCGATGGA

>131098-02_A24_O33_ORF2.ab1 183
GGGCGATGAAGCCTTGGNACATCCGCGTAGGGCGCGTTCGAAGAACGGGTT

GATGCCCATCCCGGTCTGCGGCATGAACCCAATCGAATGCACCACCCCGT
CGAGCTTGTGGCCCGCCCGATCGCCTCGGTACCCCGGCCGCAAGCTG
GCCAGGTGCTCCTCGTTTTGAACGTCGAGTTCANA

>130902-06_F20_O34_ORF_1.ab1 214
CCCGAGCCGCTTGGCCGGCCGGGTGACCGAGGCGATCGGGGCGGGCAACA
AGCTCGACGGGGTGGTGCATTTCGATTGGGTTTCATGTCGCAGAACCGGGAT
GGGCATCAACCCGTTCTTCGACGCGCCCTACGCGGATGTGTCCAAGGGCA
TCCACATCTCGGCGTATTCGTATGCTTCGACGGG

>130902-06_G20_O34_ORF_2.ab1 213
GGATGGTAGCCCTTGGGACCTCCGCGTAGGGCGCGTCAAGAACGGGTTG
ATGCCCATCCCGGTCTGCGGCATGAACCCAATCGAATGCACCACCCCGTC
GAGCTTGTGGCCCGCCCGATCGCCTCGGTACCCCGGCCGCAAGCTGG
CCAGGTGCTCCTCGTTTTGCACGTCGAGTTCAAAA

>130902-06_F22_O35_ORF_1.ab1 210
CCGGAGGCGCATGGGCGGCCGGGTGACGAGGCGATCGGGGCGGGCAACAA
GCTCGACGGGGTGGTGCATTTCGATTGGGTTTCATGCCGCAGACCGGGATGG
GCATCAACCCGTTCTTCGACGCGCCCTACGCGGATGTGTCCAAGGGCATC
CACATCTCGGCGTATTCGTATGCTTCGATGA

>130902-06_G22_O35_ORF_2.ab1 208
CCGATGATGCCTTGAGACCTCCGCGTAGGGCGCGTCAAGAACGGGTTGA
TGCCCATCCCGGTCTGCGGCATGAACCCAATCGAATGCACCACCCCGTCG
AGCTTGTGGCCCGCCCGATCGCCTCGGTACCCCGGCCGCAAGCTGGC
CAGGTGCTCCTCGTTTTGACGTCGAGTTCAA

>130902-06_J21_O36_ORF_1.ab1 211
GCGAGGCAGCTTGGCCGGCCGGGTGACGAGGCGATCGGGGCGGGCAACAA
GCTCGACGGGGTGGTGCATTTCGATTGGGTTTCATGCCGCAGACCGGGATGG
GCATCAACCCGTTCTTCGACGCGCCCTACGCGGATGTGTCCAAGGGCATC
CACATCTCGGCGTATTCGTATGCTTCGATGA

>130902-06_K21_O36_ORF_2.ab1 203
GGCAGTGAGCNCTTGAAACTCCGCGTAGGGCGCGTCAAGAACGGGTTG
ATGCCCATCCCGGTCTGCGGCATGAACCCAATCGAATGCACCACCCCGTC
GAGCTTGTGGCCCGCCCGATCGCCTCGGTACCCCGGCCGCAAGCTGG
CCAGGTGCTCCTCGTTTTGAACGTCGAGTTCAA

>131101-43_M04_O37_ORF_1.ab1 187
TNNTNNNNCTTGTCCGGCCGGGTGANCGAGGCGATCGGGGCGGGCAACAA
GCTTCGACGGGGTGGTGCATTTCGATTGGGTTTCATGCCGCATACCGGGATG
GGCATCAACCCGTTCTTCGACGCGCCCTACGCGGATGTGTCCAAGGGCAT

CCACATCTCGGCGTATTCGTATGCTTCGATGGAGAAG

>131101-43_O04_O37_ORF_2.ab1 181
NNNCTNNAGCCTTGNNCTCCGCGTTAGGGCGCGTCCGAAGAACGGGTTGA
TGCCCATCCCCGGTCTGCGGCATGAACCCAATCGAATGCACCACCCCGT
CGAGCTTGTTGCCCGCCCCGATCGCCTCGGTACCCCGGCCGGCCAAGCTG
GCCAGGTGCTCCTCGTTTTGACGTCGAGTTC

>131101-43_A06_O38_ORF_1.ab1 181
GCGCNCCNCTTGTCGGCCGGGTGCCGAAGGCGATCGGGGCGGGCAACAA
GTCGACGGGGTGGTGCATTCGATTGGGTTTCATGCCGCAAGCGGGATGGGC
ATCAACCCGTTCTTCGACGCGCCCTACGCGGATGTGTCCAAGGGCATCCA
CATCTCGGCGTATTCGTATGCTTCGATGGTT

>131101-43_C06_O38_ORF_2.ab1 185
GNNNNNCNGNCTTGGAACCTCCGCGTAGGGCGCGTCCGAAGAACGGGTTGA
TGCCCATCCCCGGTCTGCGGCATGAACCCAATCGAATGCACCACCCCGTC
GAGCTTGTTGCCCGCCCCGATCGCCTCGGTACCCCGGCCGGCCAAGCTGG
CCAGGTGCTCCTCGTTTTGACGTCGAGTTCGNTGT

>131008-02_F24_O39_ORF1.ab1 182
GCCGGGTAGCAGTTGGGCGATCGGCATACGGCGCGACGAGAGCGGGTTGA
AGCTCTACCGGTCTGTGATTCGATTGAATTTATGGCGCCAACCCGTCTAG
GTTGCTGCCCGCCCCTATAGGCTCGCTAACCCGATGTGTCAAACCTGGTCC
GGTTCTCCTCGTTTTGCAAGTCTACTAAGATT

>131008-02_G24_O39_ORF2.ab1 184
GCCAGGAGCCGTTGAGACATCGGCATACGGCGCGACGCAGAACGGGTTGA
TGCCATCCCGGTCTGCGGCATGAATCAATCGAATGCACCAACCCGTCTAG
CTTGTTGCCCGCCCCGATAGCCTCGGTAACCCGACCTGCCAAGCTGGATC
ACGTGCTCCTCGTTTTGCCAGTCGAGTTCAGATT

>131101-43_I06_O40_ORF_1.ab1 178
TNGNCCCTTGTCGGCCGGGTGACGAGGCGATCGGGGCGGGCAACAAGC
TCGACGGGGTGGTGCATTCGATTGGGTTTCATGCCGCAACCGGGATGGGCA
TCAACCCGTTCTTCGACGCGCCCTACGCGGATGTGTCCAAGGGCATCCAC
ATCTCGGCGTATTCGTATGCTTCGATGA

>131101-43_K06_O40_ORF_2.ab1 179
NNNCANNAGCCTTGACTCCGCGTAGGGCGCGTCCGAAAACGGGTTGATGC
CCATCCGGTCTGCGGCATGAACCCAATCGAATGCACCACCCCGTTCGAGCT
TGTTGCCCGCCCCGATCGCCTCGGTACCCCGGCCGGCCAAGCTGGCCAGG
TGCTCCTCGTTTTGACGTCGAGTTC

>131101-43_A08_O41_ORF_1.ab1 178
 CCCGTNNGCTTGTCCGGCCGGGTGACGAGGCGATCGGGGCGGGCAACAAG
 CTCGACGGGGTGGTGCATTCGATTGGGTTTCATGCCGCATGCGGGATGGGC
 ATCAACCCGTTCTTCGACGCGCCCTACGCGGAGGTGTCCAAGGGCATCCA
 CATCTCGGCGTATTCTATGCTTCGATGA

>131101-43_C08_O41_ORF_2.ab1 179
 NNNACANNNGCCTTGNACNTCCGCGTAGGGCGCGTTCGAAGAACGGGTTGA
 TGCCCATCCCGGTCTGCGGCATGAACCCAATCGAATGCACCACCCCGTCCG
 AGCTTGTTGCCCGCCCCGATCGCCTCGGTACCCCGGCCGGCCAAGCTGGC
 CAGGTGCTCCTCGTTTTGACGTCGAGTTC

>131101-43_M08_O42_ORF_1.ab1 181
 TCNGNCNNCTTGGCCGGCCGGGTGACGAGGCGATCGGGGCGGGCAACAAG
 CTCCGACGGGGTGGTGCATTCGATTGGGTTTCATGCCGCATACCGGGATGG
 GCATCAACCCGTTCTTCGACGCGCCCTACGCGGATGTGTCCAAGGGCATC
 CACATCTCGGCGTATTCTGATGCTTCGATGA

>131101-43_O08_O42_ORF_2.ab1 179
 NNGATGNGCCTTGGACATCCGCGTAGGGCGCGTTCGAAGAACGGGTTGAT
 GCCCATCCCGGTCTGCGGCATGAACCCAATCGAATGCACCACCCCGTCCGA
 GCTTGTTGCCCGCCCCGATCGCCTCGGTACCCCGGCCGGCCAAGCTGGCC
 AGGTGCTCCTCGTTTTGACGTCGAGTTCA

>130902-06_D20_O43_ORF_1.ab1 207
 CGAGGCGCTTGGCCGGCCGGGTGACGAGGCGATCGGGGCGGGCAACAAGC
 TCGACGGGGTGGTGCATTCGATTGGGTTTCATGCCGCAGACCCGGGATGGGC
 ATCAACCCGTTCTTCGACGCGCCCTACGCGGATGTGTCCAAGGGCATCCA
 CATCTCGGCGTATCGTATGCTTCGACGGA

>130902-06_E20_O43_ORF_2.ab1 211
 GGGATGGTGGCCTTGGAACTCCGCGTAGGGCGCGTCCGAAGAACGGGTTG
 ATGCCCATCCCGGTCTGCGGCATGAACCCAATCGAATGCACCACCCCGTC
 GAGCTTGTTGCCCGCCCCGATCGCCTCGGTACCCCGGCCGGCCAAGCTGG
 CCAGGTGCTCCTCGTTTTACGTCGAGTTCAGAA

>130902-06_F18_O44_ORF_1.ab1 212
 CCGTAGCCGCTTGGCCGGCCGGGTGACCGAGGCGATCGGGGCGGGCAACA
 AGCTCGACGGGGTGGTGCATTTTCGATTGGGTTTCATGCCGCAGACCCGGGAT
 GGGCATCAACCCGTTCTTCGACGCGCCCTACGCGGATGTGTCCAAGGGCA
 TCCACATCTCGGCGTATTCTGATGCTTCGAAGGA

>130902-06_G18_O44_ORF_2.ab1 209
 GGCGGATGTACACAGGGAAATTCCGCCGAGGGGCGCGCCACGAACGGGTT
 GATGCCATTCGCGTCTGCGGCATGAACCAATCGAAGCACCACCCCGTC

GAGCTTCGTGCCCCGCCCGATCGCCTCGGTTACCCGGCCGGTAAGCCGGC
CAGTGCTCCTCGTTTGACCGTCGAGTTCAGAA

>130902-06_H20_O45_ORF_1.ab1 213
CCGAGGCAGCTTGNCGCCGGCCGGGTGACCGAGGCGATCGGGGCGGGCAAC
AAGCTCGACGGGGTGGTGCATTTCGATTGGGTTTCATGCCGCAGACCGGGAT
GGGCATCAACCCGTTCTTCGACGCGCCCTACGCGGATGTGTCCAAGGGCA
TCCACATCTCGGCGTATTCGTATGCTTCGAAGGA

>130902-06_A21_O45_ORF_2.ab1 213
GGCATGGAGCCCTTGAAATTCCGCGTAGGGCGCGTCAAGAACGGGTTG
ATGCCACCCCGGTCTGCGGCATGAACCCAATCGAATGCACCACCCCGTC
GAGCTTGTTGCCCGCCCCGATCGCCTCGGTCACCCGGCCGGCCAAGCTGG
CCAGGTGCTCCTCGTTTTGAACGTTCGAGTTCAGAA

>130902-06_D23_O46_ORF_1.ab1 210
CCGAGCAGCTGGNGCCGGCCGGGTGAACGAGGCGAACGGGGCGGGCAAC
AAGCTCGACGGGGTGGTGCATTTCGATTGGGTTTCATGCCGCAGACCGGGAT
GGGCATCAACCCGTTCTTTTCGACGCGCCCTACGCGGATGTGTCCAAGGGC
ATCACATCTCGGCGTATTCGTATGCTTCGAAGAA

>130902-06_E23_O46_ORF_2.ab1 203
NGCAATGCAGCCCTTGGGACATCCGCGTAGGGCGCGTCAAGAACGGGTT
GATGCCCATCCCGGTCTGCGGCATGAACCCAATCGAATGCACCACCCCGT
CGAGCTTGTTGCCCGCCCCGATCGCCTCGGTCACCCGGCCGGCCAAGCTG
GCCAGGTGCTCCTCGTTTTGCACGTTCGAGTTCAGA

>130902-06_B22_O47_ORF_1.ab1 209
CCGAGAGCGCTTGGCCGGCCGGGTGACGAGGCGATCGGGGCGGGCAACAA
GCTCGACGGGGTGGTGCATTTCGATTGGGTTTCATGCCGCAGACCGGGATGG
GCATCAACCCGTTCTTCGACGCGCCCTACGCGGATGTGTCCAAGGGCATC

>130902-06_C22_O047_ORF_2.ab1 208
GGCATGGATGGCCTTGACATCCGCGTAGGGCGCGTCAAGAACGGGTTG
ATGCCATCCCGGTCTGCGGCATGAACCCAATCGAATGCACCACCCCGTC
GAGCTTGTTGCCCGCCCCGATCGCCTCGGTCACCCGGCCGGCCAAGCTGG
CCAGGTGCTCCTCGTTTTGCCGTTCGAGTTCAA

>130902-06_H22_O48_ORF_1.ab1 212
CCGGGAGAGCTTGTGCCGGCCGGGTGACCGAGGCGATCGGGGCGGGCAAC
AAGCTCGACGGGGTGGTGCATTTCGATTGGGTTTCATGCCGCAGACCGGGAT
GGGCATCAACCCGTTCTTCGACGCGCCCTACGCGGATGTGTCCAAGGGCA
TCCACATCTCGGCGTATTCGTATGCTTCGACGAA

>130902-06_A23_O48_ORF_2.ab1 207
GGCATGGATCCCTTGC GACTTCCGCGTAGGGCGCGT CGAAGAACGGGTTG
ATGCCCATCCCGGTCTGCGGCATGAACCCAATCGAATGCACCACCCCGTC
GAGCTTGTTGCCCGCCCCGATCGCCTCGGTCACCCGGCCGGCCAAGCTGG
CCAGGTGCTCCTCGTTTGCACGTCGAGTTCGAA

>131101-43_M02_O49_ORF_1.ab1 183
ANCGTACNNCTTNNCGGCCGGGTGAACGAAGGCGATCGGGGCGGGCAACA
AGCTCGACGGGGTGGTGCATTTCGATTGGGTTATGCCGCAACCGGGATGGG
CATCAACCCGTTCTTCGACGCGCCCTACGCGGATGTGTCCAAGGGCATCC
ACATCTCGGCGTATTCGATGCTTCGACGGCTTA

>131101-43_O02_O49_ORF_2.ab1 265
NNNNNNCAGNCCTNGGAACTTCCGCGTTAGGGCGCGTCCGAAGAACGGGT
TGATGCCCATCCCGGTCTGCGGCATGAACCCAATCGAATGCACCACCCCG
TCGAGCTTGTTGCCCGCCCCGATCGCCTCGGTCACCCGGCCGGCCAAGCT
GGCCAGGTGCTCCTCGTTTTGACCGTCGAGTTCGATCTGTTTCACATTCT
TTCTGAAGATTTGATTTCTGCCGCAGACCGGGATGGGAATCAGCTCGTTC
GTCGACTCGCTTTTT

>131101-43_A04_O50_ORF_1.ab1 179
NNNGTNNCGCTGGCGGCGGGTGACCGAGGCGATCGGGGCGGGCAACAAGC
TCGACGGGGTGGTGCATTTCGATTGGGTTTCATGCCGCAGACCGGGATGGGC
ATCAACCCGTTCTTCGACGCGCCCTACGCGGATGTGTCCAAGGGCATCCA
CATCTCGGCGTATTCGTATGCTTCGATGA

>131101-43_C04_O50_ORF_2.ab1 180
NNGAANNAGCTTGGACATCCGCGTAGGGCGCGT CGAAGAACGGGTTGATG
CCCATCCCGGTCTGCGGCATGAACCCAATCGAATGCACCACCCCGTCGAG
CTTGTTGCCCGCCCCGATCGCCTCGGTCACCCGGCCGGCCAAGCTGGCCA
GGTGCTCCTCGTTTTGCACGTCGAGTTCAG

Seuencias para el blanco *inhA* REG

>130902-06_J22_R01_REG_1.ab1 1000
CCGTGTCTCAATGTGCTGAGTCCACCGACAACGTCACGAGCGTAACCCCA
GTGCGAAAGTTCCCGCCGGAATCGCAGCCACGTTACGCTCGTGGACATA
CCGATTTTCGGCCCGGCCGCGGCGAGACGATAGGTTGTCGGGGTGACTGCC
ACAGCCACTGAAGGGGCAAACCCCCATTCGTATCCCGTTCAGTCCTGGT
TACCGGAGGAACCGGGGGATAAA

>130902-06_K22_R01_REG_2.ab1 213
ACGAGTAAGTGGATAGAATGGGGGTTTGGCCCCTTCAGTGGCTGTGGCAG
TACCCCGACAACCTATCGTCTCGCCGCGGCCGGCCGAAATCGGTATGT
CCACGAGCGTAACGTGGCTGCGATTTCCGGCGGGAACCTTTCGCACTGGGG
TTACGCTCGTGACGTTTGTCTGGTGTGACTCAGCACACTTCGACCATGACG
GATCCCTTTCGGG

>130902-06_L22_R02_REG_1.ab1 1000
CCCCTGTCTCAGATGTGCTGAGTCAACCGACAACGTCACGAGCGTAACCC
CAGTGCGAAAGTTCCCGCCGGAATCGCAGCCACGTTACGCTCGTGGACA
TACCGATTTTCGGCCCGGCCGCGGCGAGACGATAGGTTGTCGGGGTGACTG
CCACAGCCACTGAAGGGGCAAACCCCCATTCGTATCCCGTTCAGTCCTG
GTTACCGGAGAACCCGGGGGACA

>130902-06_M22_R02_REG_2.ab1 1000
CCGGCAGACAGTGAACGAATGGGGGGTTTGGCCCCTTCAGTGGCTGTGGC
AGTACCCCGACAACCTATCGTCTCGCCGCGGCCGGCCGAAATCGGTAT
GTCCACGAGCGTAACGTGGCTGCGATTTCCGGCGGGAACCTTTCGCACTGG
GGTTACGCTCGTGACGTTTGTCTGGTGTGACTCAGCACACTTCGACCATGA
CGGATCCCTTTCTGGGCAGCGAGGA

>130902-06_H24_R03_REG_1.ab1 1000
CCGCTGGCCGAGTGTGCTGAGTCACACCGACAACGTCACGAGCGTAACCC
CAGTGCGAAAGTTCCCGCCGGAATCGCAGCCACGTTACGCTCGTGGACA
TACCGATTTTCGGCCCGGCCGCGGCGAGATGATAGGTTGTCGGGGTGACTG
CCACAGCCACTGAAGGGGCAAACCCCCATTCGTATCCCGTTCAGTCCTG
GTTACCGGAGGAACCGGGGGATAA

>130902-06_I13_R03_REG_2.ab1 223
GGGCAGAACGGGGNAACGTAATGGGGGGTTTTGGCCCCTTCAGTGGGCT
GTAGGCAGTCAACCCCGACAACCTATTATCTTCGCCGCGGCCGGCCGAA
ATCGGTATGTCCACGAGCGTAACGTGGCTGCGATTTCCGGCGGGAACCTT
CGCACTGGGGTTACGCTCGTGACGTTTGTCTGGTGTGACTCAGCACACTTC
GACCATGACGGATCCTTCGGGGC

>131008-02_H21_R04_REG1.ab1 198
CCCCATTTCCAAGGTGCTGAGTCACACCGACAACGTCACGAGCGTAACCC
CAGTGCGAAAGTTCCCGCCGAAATCGCAGCCACGTTACGCTCGTGGACA
TACCGATTTTCGGCCCGGCCGCGGCGAGATGATAGGTTGTCGGGGTGACTG
CCACAGCCACTGAAGGGGCCAAACCCCATTCGTATCCCGTTCAGTCC

>131008-02_A22_R04_REG2.ab1 196
GCGAAGTACGGATACGAATGGGGGGTTTGGCCCCTTCAGTGGCTGTGGCA
GTCACCCCGACAACCTATCATCTCGCCGCGGCCGGGCGAAATCGGTATG
TCCACGAGCGTAACGTGGCTGCGATTTCCGGCGGGAACCTTCGCACTGGG
GTTACGCTCGTGACGTTTGTGCGGTGTGACTCAGCACACTTCGACCA

>130902-06_J13_R05_REG_1.ab1 1000
CGAGTGACGAGTGTGCTGAGTCCACCGACAACGTCACGAGCGTAACCCCA
GTGCGAAAGTTCCCGCCGAAATCGCAGCCACGTTACGCTCGTGGACATA
CCGATTTTCGGCCCGGCCGCGGCGAGACGATAGGTTGTCGGGGTGACTGCC
ACAGCCACTGAAGGGGCCAAACCCCATTCGTATCCCGTTCAGTCCTGGT
TACCGGAGGAACCGGGGGATAA

>130902-06_K13_R05_REG_2.ab1 1000
CCGGAGGACGGGAACGAATGGGGGGTTTGGCCCCTTCAGTGGCTGTGGCA
GTCACCCCGACAACCTATCGTCTCGCCGCGGCCGGGCGAAATCGGTATG
TCCACGAGCGTAACGTGGCTGCGATTTCCGGCGGGAACCTTCGCACTGGG
GTTACGCTCGTGACGTTTGTGCGGTGTGACTCAGCACACTTCGACCATGAC

>130902-06_L13_R06_REG_1.ab1 1000
CGAGTGGTCAATGTGCTGAGTCAACCGACAACGTCACGAGCGTAACCCCA
GTGCGAAAGTTCCCGCCGAAATCGCAGCCACGTTACGCTCGTGGACATA
CCGATTTTCGGCCCGGCCGCGGCGAGATGATAGGTTGTCGGGGTGACTGCC
ACAGCCACTGAAGGGGCCAAACCCCATTCGTATCCCGTTCAGTCCTGGT
TACCGGAGAACCCGGGGGAAA

>130902-06_M13_R06_REG_2.ab1 216
GCGGCATAACGGGATAGAATGGGGGGTTTGGCCCCTTCAGTGGCTGTGGC
AGTCACCCCGACAACCTATCATCTCGCCGCGGCCGGGCGAAATCGGTAT
GTCCACGAGCGTAACGTGGCTGCGATTTCCGGCGGGAACCTTCGCACTGG
GGTTACGCTCGTGACGTTTGTGCGGTGTGACTCAGCACACTTCGACCATGA
CGGATCCCTTCGGGG

>130902-06_N13_R07_REG_1.ab1 1000
CACGTGACGAGTGTGCTGAGTCAACCGACAACGTCACGAGCGTAACCCCA
GTGCGAAAGTTCCCGCCGAAATCGCAGCCACGTTACGCTCGTGGACATA
CCGATTTTCGGCCCGGCCGCGGCGAGACGATAGGTTGTCGGGGTGACTGCC
ACAGCCACTGAAGGGGCCAAACCCCATTCGTATCCCGTTCAGTCCTGGT

>130902-06_O13_R07_REG_2.ab1 1000
GAGTAACGGTAACGAATGGGGGGTTTGGCCCCTTCAGTGGCTGTGGCAGT
CACCCCGACAACCTATCGTCTCGCCGCGGCCGGCCGAAATCGGTATGTC
CACGAGCGTAACGTGGCTGCGATTTCCGGCGGGAACTTTTCGCACTGGGGT
TACGCTCGTGACGTTTGTCTGGTGTGACTCAGCACACTTCGACCATGACGG
ATCCCTTTCGGGGCAGCGAGGA

>130902-06_B24_R08_REG_1.ab1 218
CCCAGGGGCTGAGGTGCGCTGAAGCACACCCGAACAAACGTCACGAAGCG
TAACCCCCAGTGCGAAAGTTCCCGCCGGAAATCGCAGCCACGTTACGCTC
GTGGACTACCGATTTCCGGCCCGGCCGCGGGCAGACGATAGGTTGTCTGGGG
TGACCGCCACAGCCACTGAAGGGGGCCAAACCCCATTCGTATCCCGTTCA
GTCCTGGTTACCGGAGGA

>130902-06_C24_R08_REG_2.ab1 215
CAGCTAGTCGGGAACAGACGGGAGGGTTTGGCCCCTTTCAGTGGCTGTGG
CAGTACCCCGACAACCTATCGTCTCGCCGCGGCCGGCCGAAATCGGT
ATGTCCACGAGCGTAACGTGGCTGCGATTTCCGGCGGGAACTTTTCGCACT
GGGGTTACGCTCGTGACGTTTGTCTGGTGTGACTCAGCACACTTCGACCAT
GACGGATCCCTTCTG

>130902-06_P16_R09_REG_1.ab1 1000
CACTGAATCAATGTGCTGAGTCAACCGACAACGTCACGAGCGTAACCCCA
GTGCGAAAGTTCCCGCCGGAAATCGCAGCCACGTTACGCTCGTGGACATA
CCGATTTCCGGCCCGGCCGCGGGCAGACGATAGGTTGTCTGGGGTACTGCC
ACAGCCACTGAAGGGGGCCAAACCCCATTCGTATCCCGTTCAGTCCTGGT
TACCGGAGAACCCGGGGGAAAA

>130902-06_I17_R09_REG_2.ab1 1000
GGGCGTCACGGGATACGATGGGGGGTTTGGCCCCTTTCAGTGGCTGTGGCA
GTCACCCCGACAACCTATCGTCTCGCCGCGGCCGGCCGAAATCGGTATG
TCCACGAGCGTAACGTGGCTGCGATTTCCGGCGGGAACTTTTCGCACTGGG
GTTACGCTCGTGACGTTTGTCTGGTGTGACTCAGCACACTTCGACCATGAC
GGATCCCTTTCGGGGCAGCGAGGA

>130902-06_J14_R10_REG_1.ab1 1000
CCCTGGCGAGTGTGCTGAGTCACACCGACAACGTCACGAGCGTAACCCC
AGTGCGAAAGTTCCCGCCGGAAATCGCAGCCACGTTACGCTCGTGGACAT
ACCGATTTCCGGCCCGGCCGCGGGCAGACGATAGGTTGTCTGGGGTACTGC
CACAGCCACTGAAGGGGGCCAAACCCCATTCGTATCCCGTTCAGTCCTGG
TTACCGGAGGAACCCGGGGG

>130902-06_K14_R10_REG_2.ab1 216
GAAAGTACGGGGAACGAATGGGGGGTTTGGCCCCTTTCAGTGGCTGTGGCA
GTCACCCCGACAACCTATCGTCTCGCCGCGGCCGGCCGAAATCGGTATG

TCCACGAGCGTAACGTGGCTGCGATTTCCGGCGGGAACTTTTCGCACTGGG
GTTACGCTCGTGACGTTTGTTCGGTGTGACTCAGCACACTTCGACCATGAC
GGATCCCTTTTCGGGGC

>130902-06_L23_R11_REG_1.ab1 1000
CAAGTGCCTAATGTGCTGAGTCCACCGACAACGTCACGAGCGTAACCCCA
GTGCGAAAGTTCCCGCCGGAATCGCAGCCACGTTACGCTCGTGGACATA
CCGATTTTCGGCCCGGCCGCGGCGAGACGATAGGTTGTCGGGGTGACTGCC
ACAGCCACTGAAGGGGCCAAACCCCCATTTCGTATCCCGTTCAGTCCTGGT
TACCGGAGGGACCCGGGGGACA

>130902-06_M23_R11_REG_2.ab1 1000
GCGGAGTAGGGGACGAATGGGGGGTTTGGCCCCTTCAGTGGCTGTGGCAG
TCACCCCGACAACCTATCGTCTCGCCGCGGCCGGGCCGAAATCGGTATGT
CCACGAGCGTAACGTGGCTGCGATTTCCGGCGGGAACTTTTCGCACTGGGG
TTACGCTCGTGACGTTTGTTCGGTGTGACTCAGCACACTTCGACCATGACG
GATCCCTTTCTGGGCAGCGAGGA

>131008-02_B22_R12_REG1.ab1 227
CCCCTGGNCAANGTGCTGAGTCCACCGACAACGTCACGAGCGTAACCC
CAGTGCFAAAGTTCCCGCCGGAATCGCAGCCACGTTACGCTCGTGGACA
TACCGATTTTCGGCCCGGCCGCGGCGAGACGATAGGTTGTCGGGGTGACTG
CCACAGCCACTGAAGGGGCCAAACCCCCATTTCGTATCCCGTTCAGTCCTG
GTTACCGGAGGAAACCGGGGGATAGG

>131008-02_C22_R12_REG2.ab1 225
ACGGCATAACGGGATCGAATGGGGGGTTTGGCCCCTTCAGTGGCTGTGGCAG
TCACCCCGACAACCTATCGTCTCGCCGCGGCCGGGCCGAAATCGGTATGT
CCACGAGCGTAACGTGGCTGCGATTTCCGGCGGGAACTTTTCGCACTGGGG
TTACGCTCGTGACGTTTGTTCGGTGTGACTCAGCACACTTCGACCATGACG
GATCCCTTTCTGGGCAGCGAGGG

>131101-43_I10_R13_REG_1.ab1 416
CNNTTNNCAGNGTGCTGAGTCAACCGACAACGTCACGAAGCGTAACCCAG
TGCGAAAGTTTCCCGCCGGAATCGCAGCCACGTTACGCTCGTGGAGATAC
CGATTTTCGGCCCGGCCGCGGCGAGACGATAGGTTGTCGGGGTGTTGCCAC
AGCCACTGAAGGGGCCAAACCCCCATTTCGTATCCCGTTCAGTCCTGGTTA
CCGGAGAACCCGGGGGAGAGAAAATGGGGGGTTTGGCCCCTTCAGTGGCTG

>131101-43_K10_R13_REG_2.ab1 417
AANANTNAGNATAGANGGGGGGGTTTGGCTCTTCAGTGGCTTGTGGCAGTC
ACTCGAACACCTATCGTCTCGCCGCGGCCGGGCCGAAATCGGTATGTCCA
CGAGCGTAACGTGGCTGCGATTTCCGGCGGGAACTTTTCGCACTGGGGTTA
CGCTCGTGACGTTTGTTCGGTGTGACTCAGCACACTTCGACCATGACGGAT
CCCTTTTCGGGGCAGCGAGGATAGTGTACGGCGCATTTCGTATCCCGTTCAG

TCCTGGTTACCGGAGGAAACCGGGGGATTTCCTCGAATCCACCTGCCCGGG
GGCAACCCATTTGCCGCCCCCAAAAAAGAAAAGTTTTCGGTTTAACGCA
ACCCCTTAAGGGGCAACCACATTTTTCTTTTTTTGGTTCCGGAGGATAAA
CGGATCTAAGAGTTGGG

>131008-02_F22_R14_REG1.ab1 227
CCGAGCGCTCAGTGTGCTGAGTCCACCGACAAACGTCACGAGCGTAACCC
CAGTGCGAAAGTTCCCGCCGGAATCGCAGCCACGTTACGCTCGTGGACA
TACCGATTTCCGGCCCGCCGCGGCGAGACGATAGGTTGTCCGGGGTGA
CTG
CCACAGCCACTGAAGGGGCCAAACCCCATTCGTATCCCGTTCAGTCCTG
GTTACCGGAGGAAACCGGGGGATAG

>131008-02_G22_R14_REG2.ab1 226
GGGAATAAGGGAACGAATGGGGGGTTTGGCCCCTTCAGTGGCTGTGGCA
GTCACCCCGACAACCTATCGTCTCGCCGCGGCCGGGCCGAAATCGGTATG
TCCACGAGCGTAACGTGGCTGCGATTTCCGGCGGGAACTTTGCGACTGGG
GTTACGCTCGTGACGTTTGTCCGGTGTGACTCAGCACACTTCGACCATGAC
GGATCCCTTTCTGGGCAGCGAGGG

>131008-02_H22_R15_REG1.ab1 202
CCGGGGGGGGACGATGCTGCAGTACTCCGCAGAACGTCTCGAGAGTAGCC
CCAGTGCGAAAGTTCCCGCCGGAATCTCACCCACGTTACGCTCGCGGAC
ATACCGATTTTCCGGCCCGCCGCGGCGAGACGATAGGTTGTCCGGGGT
GAC
TGCCGCAACCACTGAAGGGGCCAAACCCCATTCGTAAGCCGTTACGATCC
TG

>131008-02_A23_R15_REG2.ab1 199
GGGGCGTAACGGGATACGATGGGGGGTTTGGCCCCTTCAGTGGCTGTGGC
AGTCACCCCGACAACCTATCGTCTCGCCGCGGCCGGGCCGAAATCGGTAT
GTCCACGAGCGTAACGTGGCTGCGATTTCCGGCGGGAACTTTGCGACTGG
GGTTACGCTCGTGACGTTTGTCCGGTGTGACTCAGCACACTTCGACCATG

>131101-43_I12_R16_REG_1.ab1 424
CNNTNNNNAATGTGCTGAGTCAACCGACAACGTCACGAGCGTAACCCAG
TGCGAAAGTTCCCGCCGGAATCGCAGCCACGTTACGCTCGTGGACATAC
CGATTTCCGGCCCGCCGCGGCGAGACGATAGGTTGTCCGGGGTGA
CTGCCA
CAGCCACTGAAGGGGCCAAACCCCATTCGTATCCCGTTCAGTCCTGGTT
ACCGGAGGAACCCGGGGGAGAGAAAATGGGGGGTTTGGCCCCTTCAGTGGC
TGTGGCAGTCACCCCGACAACCTATCGTCTCCCGCGGCCGGGCCGAAATCG
GTATGTCCCGAGCGTAACGTGGCTGCGATTTCCGGCGGGAACTTTGCGAC
TGGGGTTACGCTGTGACGTTTGTCCGGTGTGACTCAGCACACTTCGACCATG
ACGGATCCCTTTCTGGGCGCGAGG

>131101-43_K12_R16_REG_2.ab1 413
ANNNTCAGGGTTCNANNGGGGGTTTGGCTCTTTCAGTGGCTGTGGCAGT

CCACCCCGACACCTATCGTCTCGCCGCGGCCGGGCCGAAATCGGTATGTC
CACGAGCGTAACGTGGCTGCGATTTCCGGCGGGAACTTTCGCACTGGGGT
TACGCTCGTGACGTTTGTGGTGTGACTCAGCACACTTCGACCATGACGG
ATCCCTTTCGGGGCAGCGAGGAATCTCAACGACGCATTCGTATCCCGTTC
AGTCCTGGTACCGGAGGAAACCTGGGGGAGATCCGCGAATCCACCCTTC
CGGGCACTATTCTTTTCGCCGCCCCCTAAAACCAATGCTACTGGTTAATC
CTCCCCTTAGAGGGGCCACCCCTTCTTTTTTTTCCCCGGTGGGGGGAAAA
ACGGGAAATAACG

>130902-06_H23_R17_REG_1.ab1 1000
CCGGTGGCCGAGTGTGCTGAGTCCACCGACAACGTCACGAGCGTAACCC
AGTGCGAAAGTTCCCGCCGGAATCGCAGCCACGTTACGCTCGTGGACAT
ACCGATTTCCGGCCCGGCCGCGGCGAGACGATAGGTTGTGGGGTACTGC
CACAGCCACTGAAGGGGCCAAACCCCATTCGTATCCCGTTCAGTCCTGG
TTACCGGAGGAAACCGGGGGATAG

>130902-06_A24_R17_REG_2.ab1 211
GCGGATAGCGGGGATCGATTGGGGGGGATTGGCCCTTTCAGTGGCTGTGG
CAGTTACCCCGACACCTATCGTCTCGCCGCGGCCGGGCCGAAATCGGTAT
GTCCACGAGCGTAACGTGGCTGCGATTTCCGGCGGGAACTTTCGCACTGG
GGTTACGCTCGTGACGTTTGTGGTGTGACAAGCACACTTCGACCATGAC
GGATCCCTTTG

>130902-06_F24_R18_REG_1.ab1 990
CCCCTGTCTCAATGTGCTGAGTCACACCGACAACGTCACGAGCGTAACCC
CAGTGCGAAAGTTCCCGCCGGAATCGCAGCCACGTTACGCTCGTGGACA
TACCGATTTCCGGCCCGGCCGCGGCGAGACGATAGGTTGTGGGGTACTG
CCACAGCCACTGAAGGGGCCAAACCCCATTCGTATCCCGTTCAGTCCTG
GTTACCGGAGAACCCGGGGGAAA

>130902-06_G24_R18_REG_2.ab1 1000
CGCGGCATACGGGTATCGATTGCGGGGGTTTGGCCCTTTCAGTGGCTGTG
GCAGTCACCCCGACAACCTATCGTCTCGCCGCGGCCGGGCCGAAATCGGT
ATGTCCACGAGCGTAACGTGGCTGCGATTTCCGGCGGGAACTTTCGCACT
GGGGTTACGCTCGTGACGTTTGTGGTGTGACTCAGCACACTTCGACCAT
GACGGATCCCTTCTGGGCAGCGAGGGGA

>130902-06_N15_R19_REG_1.ab1 1000
CGCTGGACAAGTGTGCTGAGTCCACCGACAACGTCACGAGCGTAACCCCA
GTGCGAAAGTTCCCGCCGGAATCGCAGCCACGTTACGCTCGTGGACATA
CCGATTTCCGGCCCGGCCGCGGCGAGACGATAGGTTGTGGGGTACTGCC
ACAGCCACTGAAGGGGCCAAACCCCATTCGTATCCCGTTCAGTCCTGGT
TACCGGAGAACCCGGGGGACA

>130902-06_O15_R19_REG_2.ab1 1000
GGAAGTACGGGGAACGAATGGGGGGTTTGGCCCCTTCAGTGGCTGTGGCA
GTCACCCCGACAACCTATCGTCTCGCCGCGGCCGGCCGAAATCGGTATG
TCCACGAGCGTAACGTGGCTGCGATTTCCGGCGGGAACTTTTCGCACTGGG
GTTACGCTCGTGACGTTTGTTCGGTGTGACTCAGCACACTTCGACCATGAC
GGATCCCTTTCGGGGCAGCGAGGA

>130902-06_L17_R20_REG_1.ab1 1000
CCAGTGACGAATGTGCTGAGTCAACCGACAACGTCACGAGCGTAACCCCA
GTGCGAAAGTTCCCGCCGGAATCGCAGCCACGTTACGCTCGTGGACATA
CCGATTTTCGGCCCGGCCGCGGCCGAGACGATAGGTTGTCTGGGGTACTGCC
ACAGCCACTGAAGGGGGCCAAACCCCCATTCGTATCCCGTTCAGTCCTGGT
TACCGGAGGAACCCGGGGGATA

>130902-06_M17_R20_REG_2.ab1 218
CGGAAGACAGGTATCGAGTGAGGGGGTTTGGCCCCTTCAGTGGGCTGTGG
CAGTTACCCCGACACCTATTCGTTTCGTTCGCGGCCGGCCGAAATCGGTA
TGTTACGAGCGTAACGTGGCTGCGATTTCCGGCGGGAACTTTTCGACCG
GGTTAACGCTCGTGACGTTTGTTCGGTGTGACTCAGCACACTTTTCGACCA
CGACGGATCCCTTCGGGG

>130902-06_P14_R21_REG_1.ab1 1000
GGCTGTTCAAGTGTGCTGAGTCCACCGACAACGTCACGAGCGTAACCCCA
GTGCGAAAGTTCCCGCCGGAATCGCAGCCACGTTACGCTCGTGGACATA
CCGATTTTCGGCCCGGCCGCGGCCGAGACGATAGGTTGTCTGGGGTACTGCC
ACAGCCACTGAAGGGGGCCAAACCCCCATTCGTATCCCGTTCAGTCCTGGT
TACCGGAGGAACCCGGGGGATAA

>130902-06_I15_R21_REG_2.ab1 213
GGGCGTAGGGAACGATGGGGGGTTTGGCCCCTTTCAGTGGCTGTGGCAGT
CACCCCGACAACCTATCGTCTCGCCGCGGCCGGCCGAAATCGGTATGTC
CACGAGCGTAACGTGGCTGCGATTTCCGGCGGGAACTTTTCGCACTGGGGT
TACGCTCGTGACGTTTGTTCGGTGTGACTCAGCACACTTCGACCATGACGG
ATCCCTTCGGGGC

>130902-06_J15_R22_REG_1.ab1 1000
CCCGTGATCAATGTGCTGAGTCAACCGACAACGTCACGAGCGTAACCCCA
GTGCGAAAGTTCCCGCCGGAATCGCAGCCACGTTACGCTCGTGGACATA
CCGATTTTCGGCCCGGCCGCGGCCGAGACGATAGGTTGTCTGGGGTACTGCC
ACAGCCACTGAAGGGGGCCAAACCCCCATTCGTATCCCGTTCAGTCCTGGT

>130902-06_K15_R22_REG_2.ab1 1000
AATTACGGGAACGAATGGGGGGTTTGGCCCCTTTCAGTGGCTGTGGCAGTC
ACCCCGACAACCTATCGTCTCGCCGCGGCCGGCCGAAATCGGTATGTCC
ACGAGCGTAACGTGGCTGCGATTTCCGGCGGGAACTTTTCGCACTGGGGTT

ACGCTCGTGACGTTTGTCTGGTGTGACTCAGCACACTTCGACCATGACGGA
TCCCTTTCGGGGCAGCGAGGA

>130902-06_L15_R23_REG_1.ab1 1000
CAGTGGTTCGAGTGTGCTGAGTCCACCGACAAACGTCACGAGCGTAACCCC
AGTGCGAAAGTTCCCGCCGAAATCGCAGCCACGTTACGCTCGTGGACAT
ACCGATTTTCGGCCCGGCCGCGGCGAGACGATAGGTTGTCTGGGGTACTGC
CACAGCCACTGAAGGGGCCAAACCCCATTCGTATCCCGTTCAGTCCTGG
TTACCGGAGAACCCGGG

>130902-06_M15_R23_REG_2.ab1 215
AGGCGAGACGGGAACGAATGGGGGGTTTGGCCCCTTCAGTGGCTGTGGCA
GTCACCCCGACAACCTATCGTCTCGCCGCGGCCGGCCGAAATCGGTATG
TCCACGAGCGTAACGTGGCTGCGATTTCCGGCGGGAACCTTCGCACTGGG
GTTACGCTCGTGACGTTTGTCTGGTGTGACTCAGCACACTTCGACCATGAC
GGATCCCTTTCGGG

>123456-03_M14_R689_REG_1.ab 2365
GTCATGGTCGAAGTGTGCTGAGTCACACCGACAAACGTCACGAGCGTAACCC
C
AGTGCGAAAGTTCCCGCCGAAATCGCAGCCACGTTACGCTCGTGGACAT
ACCGATTTTCGGCCCGGCCGCGGCGAGACGATAGGTTGTCTGGG

>123456-03_J14_R689_REG_2.ab 1236
TCCTCGCTGCCAGAAAGGGATCCGTCATGGTCGAAGTGTGCTGAGTCACAC
CGACAAACGTCACGAGCGTAACCCAGTTCGAAAGTTCCCGCCGAAATCGC
AGCCACGTTACGCTCGTGGACATACCGATTTTCGGCCCGGCCGCGGCGAGAC
GATAGGTTGTCTGGG

>130902-06_J16_R25_REG_1.ab1 971
CCCGANTCAAGTGTGCTGAGTCAACCGACNAACGTCACGAGCGTAACCCC
AGTGCGAAAGTTCCCGCCGAAATCGCAGCCACGTTACGCTCGTGGACAT
ACCGATTTTCGGCCCGGCCGCGGCGAGACGATAGGTTGTCTGGGGTACTGC
CACAGCCACTGAAGGGGCCAAACCCCATTCGTATCCCGTTCAGTCCTGG
TTACCGGAGAAACCCGGGGGATA

>130902-06_K16_R25_REG_2.ab1 1000
GGGAGGAAGGGTAACGAATGGGGGGTTTGGCCCCTTCAGTGGCTGTGGCA
GTCACCCCGACAACCTATCGTCTCGCCGCGGCCGGCCGAAATCGGTATG
TCCACGAGCGTAACGTGGCTGCGATTTCCGGCGGGAACCTTCGCACTGGG
GTTACGCTCGTGACGTTTGTCTGGTGTGACTCAGCACACTTCGACCATGAC
GGATCCCTTTCGGGCAGCGAGGA

>130902-06_P22_R26_REG_1.ab1 1000
CCCGTGAACGAGTGTGCTGAGTCCACCGACAAACGTCACGAGCGTAACCCC

AGTGCGAAAGTTCCCGCCGGAATCGCAGCCACGTTACGCTCGTGGACAT
ACCGATTTCCGGCCCGGCCGCGGCGAGACGATAGGTTGTCGGGGTGA CTGC
CACAGCCACTGAAGGGGCCAAACCCCCATTTCGTATCCCGTTCAGTCCTGG
TTACCGGAGGAAACCGGGGGATAG

>130902-06_I23_R26_REG_2.ab1 1000
GCGGAATAAGGGGAACGAATGGGGGGTTTGGCCCCTTCAGTGGCTGTGGC
AGTCACCCCGACAACCTATCGTCTCGCCGCGGCCGGCCGAAATCGGTAT
GTCCACGAGCGTAACGTGGCTGCGATTTCCGGCGGGAAC TTTTCGCACTGG
GGTTACGCTCGTGACGTTTGTTCGGTGTGACTCAGCACACTTCGACCATGA
CGGATCCCTTTCTGGGCAGCGAGGA

>130902-06_J23_R27_REG_1.ab1 1000
CCCGTGTTAAGTGTGCTGAGTCCACCGACAACGTCACGAGCGTAACCCCA
GTGCGAAAGTTCCCGCCGGAATCGCAGCCACGTTACGCTCGTGGACATA
CCGATTTCCGGCCCGGCCGCGGCGAGACGATAGGTTGTCGGGGTGA CTGCC
ACAGCCACTGAAGGGGCCAAACCCCCATTTCGTATCCCGTTCAGTCCTGGT
TACCGGAGGAACCGGGGGAAA

>130902-06_K23_R27_REG_2.ab1 1000
GCGGAGTACGGGACGAAATGGGGGTTTGGCCCCTTCAGTGGCTGTGGCAG
TCACCCCGACAACCTATCGTCTCGCCGCGGCCGGCCGAAATCGGTATGT
CCACGAGCGTAACGTGGCTGCGATTTCCGGCGGGAACTTTTCGCACTGGGG
TTACGCTCGTGACGTTTGTTCGGTGTGACTCAGCACACTTCGACCATGACG
GATCCCTTTCGGGGCAGCGAGGA

>131101-43_M10_R28_REG_1.ab1 428
GNNNNNAGTGTGCTGAGTCCACCGACAACGTCACGAGCGTAACCCCA GTG
CGAAAGTTCCCGCCGGAATCGCAGCCACGTTACGCTCGTGGACATACCG
ATTTCCGGCCCGGCCGCGGCGAGACGATAGGTTGTCGGGGTGA CTGCCACA
GCCACTGAAGGGGCCAAACCCCCATTTCGTATCCCGTTCAGTCCTGGTTAC
CGGAGGAAACCGGGGGATTGAGAGTGGGGGTTTGGCCCCTTCAGTGGCTG
TGGCAGTCACCCCGACGACATCGTCTCGCCGCGGCCGGCCGAAATCGGT
ATGTCCACGAGCGTAACGTGGCTGCGATTTCCGGCGGGAACTTTTCGCACT
GGGGTTACGCTCGTGACGTTTGTTCGGTGTGACTCAGCACACTTCGACCATG
ACGGGATCCCTTTCTGGGCAGCGAGGGA

>131101-43_O10_R28_REG_2.ab1 466
NNNNNTAAGGAACGAATGGGGGTTTGGCCCCTTCAGTGGCTGTGGCAGTCC
ACCCCGACAACCTATCGTCTCCGCCGCGGCCGGCCGAAATCGGTATGTC
CACGAGCGTAACGTGGCTGCGATTTCCGGCGGGAACTTTTCGCACTGGGGT
TACGCTCGTGACGTTTGTTCGGTGTGACTCAGCACACTTCGACCATGACGG
ATCCCTTTTGGGGCAGCGAGGAAAGAAGGGGCCAAACCCCCATTTCGTATC
CCGTTTCAGTCCTGGTTACCGGAGGAAACCGGGGGATACCCGAAAATCACC
TTCTCTCGGTGAAAATTACCATACTCCCCCCCCCGCCCCTACCAAAAAG

GTTTTTTTGGTGGTTTAACCGCCCCCCTCCTCCAGGGAGGTCACACCCC
CCCCTTCTCTCTCTTTTCCCCGGTGTGACTGGGGAGAAAACCCACGGGC
GAAATAAAAAAACTCT

>131101-43_A14_R29_REG_1.ab1 423
CNNTNNNCAATGTGCTGAGTCAACCGACAACGTACGAAGCGTAACTCAG
TGCGAAAGTTCCGCCGGAAATCGCAGCCACGTTACGCTCGTGGAGATACC
GATTCGGCCCCGGCCGCGGCGAGACGATAGGTTGTCGGGGTACTGCCAC
AGCCACTGAAGGGGCCAAACCCCCATTTCGTATCCCGTTCAGTCCTGGTTA
CCGGAGGACCCGGGGGAGAGAGAATGGGGGTTTGGCCCCTTCAGTGGCTG
TGGCAGTCACCCCGACGATATCGTCTCGCCGCGGCCGGGCGAAATCGGT
ATGTCACGAGCGTAACGTGGCTGCGATTTCCGGCGGGAACTTTCGCACTG
GGGTTACGCTCGTGACATTGTCGGTGTGACTCACACACTTCGACCATGAC
GGATCCCTTTCTGGGCAGCGAGG

>131101-43_C14_R29_REG_2.ab1 295
NNNNNNANGNAACGAATGGGGGTTTGGCCCTNTCAGTGGCTGTGGCAGTC
CACCCCGACAACCTATCGTCTCGCCGCGGCCGGCCGAAATCGGTATGTC
CACGAGCGTAACGTGGCTGCGATTTCCGGCGGGAACTTTCGCACTGGGGT
TACGCTCGTGACGTTTGTGCGGTGTGACTCAGCACACTTCGACCATGACGG
ATCCCTTTCGGGGCAGCGAGGAAAGAAGGGGGCCAAACCCCCATTTCGTATC
CCGTTTCAGTCCTGGTTACCGGAGGAAACCGGGGGATACCCCAANN

>131101-43_I14_R30_REG_1.ab1 419
GNNTGNNNAATGTGCTGAGTCAACCGACAACGTACGAGCGTAACCCAG
TGCGAAAGTTTCCCGCCGGAGATCGCAGCCACGTTACGCTCGTGGACATA
CCGATTTTCGGCCCCGGCCGCGGCGAGACGATAGGTTGTCGGGGTACTGCC
ACAGCCACTGAAGGGGCCAAACCCCCATTTCGTATCCCGTTCAGTCCTGGT
TACCGGAGAACCCGGGGGAGAGAGAATGGGGGTTTGGCCCCTTCAGTGGC
TGTGGCAGTCACCCCGACACCTATCGTCTCGCCCCGGGCCGAAATCGGTA
TGTCACGAGCGTAACGTGGCTGCGATTTCCGGCGGGAACTTTCGCACTGG
GGTTACGCTGTGACGTTGTCGGTGTGACTCACAACCTTCACCATGACGGAA
CCCTTTCTGGGCAGCGAGGA

>131101-43_K14_R30_REG_2.ab1 414
NNNNNTNAGNATAGAAGGGGGGTTTGGCTCTTCAGTGGCTTGTGGCAGTC
CACTCGAACACCTATCGTCTCGCCGCGGCCGGCCGAAATCGGTATGTCC
ACGAGGTAACGTGGCTGCGATTTCCGGCGGGAAATTCGCACTGGGGTTAC
GCTCGTGACGTTTGTGCGGTGTGACTCAGCACACTTCGACCATGACGGATC
CCTTCGGGGCAGCGAGGACGTCTGGGCGCATTTCGTATCCCGTTCAGTCCT
GGTTACCGGAGGAAACCTGGGGGAGTTCCCCCGAATCCACTTAGCTTGGA
CCTTCCTTTTCCCCCGCCTCCAACAAAAAATTTGAGGGTGTTCCTCCC

>131101-43_M14_R31_REG_1.ab1 430
CNNNNNNGAANGTGTGAGTCAACCGACAACGTNACGAAGCGTAACTTCA

GTTGCGAAAGTTCTCGCCGGAGATCGCAGCCACGTTACGCTCGTGGAGAT
ACCGATTTCTGGCTCGGCCGCGGCCGAGACGATAGGTTGTGGGGTACTGC
CACAGCCACTGAAGGGGCCAAACCCCCATTTCGTATCCCGTTCAGTCCTGG
TTACCGGAGAACCCGGGGGAGAGAGAATGGGGGTTTGGCCCCTTCAGTGG
CTGTGGCAGTCACCCCGACGATATCGTCTCGCCGCGGCCGGGCCGAAATC
GGTATGTCCACGAGCGTAACGTGGCTGCGATTTCCGGCGGGAACTTTTCGC
ACTGGGGTTACGCTCGTGACGTTTGTGGTGTGACTCACACACTTCGACC
ATGACGGATCCCTTTCTGGGCAGCGAGGGA

>131101-43_O14_R31_REG_2.ab1 411
CANAGNNAGNATAGNNGGGGTTTGGCTCTTCAGTGGCTGTGGCAGTCAC
CCCGACACCTATCGTCTCGCCGCGGCCGGGCCGAAATCGGTATGTCCACG
AGCGTAACGTGGCTGCGATTTCCGGCGGGAACTTTTCGCACTGGGGTTACG
CTCGTGACGTTTGTGGTGTGACTCAGCACACTTCGACCATGACGGATCC
CTTTCGGGGCAGCGAGGACTCACTACGGGCCCATTCGTATCCCGTTCAGT
CCTGGTTACCGGAGGAAACCGGGGGAAACCCCGAATCCGCCTTGCCCTGAT
CCCATCTTCCCGGCCCCCCCAAACAACATGTTGACTAGTTCCCCCATCTC
CAAGGGGCCCAACCCCTTATCTTTTTTCTTGGTTCGGGAGAAAACCCCGG
ATTA AAAAAGC

>131008-02_D22_R32_REG1.ab1 198
CCCGGTGNTCAATGTGCTGAGTCCACCGACAACGTCACGAGCGTAACCCC
AGTGCGAAAGTTCCCGCCGGAATCGCAGCCACGTTACGCTCGTGGACAT
ACCGATTTCTGGCCC GGCCGCGGCCGAGACGATAGGTTGTGGGGTACTGC
CACAGCCACTGAAGGGGCCAAACCCCCATTTCGTATCCCGTTCAGTCCT

>131008-02_E22_R32_REG2.ab1 198
GCGGTAGACGGGNAAGAAGGGGGGTTTGGCCCCTTCAGTGGCTGTGGCAG
TCACCCCGACAACCTATCGTCTCGCCGCGGCCGGGCCGAAATCGGTATGT
CCACGAGCGTAACGTGGCTGCGATTTCCGGCGGGAACTTTTCGCACTGGGG
TTACGCTCGTGACGTTTGTGGTGTGACTCAGCACACTTCGACCATGA

>131008-02_D22_R33_REG1.ab1 198
CCCGGTGNTCAATGTGCTGAGTCCACCGACAACGTCACGAGCGTAACCCC
AGTGCGAAAGTTCCCGCCGGAATCGCAGCCACGTTACGCTCGTGGACAT
ACCGATTTCTGGCCC GGCCGCGGCCGAGACGATAGGTTGTGGGGTACTGC
CACAGCCACTGAAGGGGCCAAACCCCCATTTCGTATCCCGTTCAGTCCT

>131008-02_E22_R33_REG2.ab1 198
GCGGTAGACGGGNAAGAAGGGGGGTTTGGCCCCTTCAGTGGCTGTGGCAG
TCACCCCGACAACCTATCGTCTCGCCGCGGCCGGGCCGAAATCGGTATGT
CCACGAGCGTAACGTGGCTGCGATTTCCGGCGGGAACTTTTCGCACTGGGG
TTACGCTCGTGACGTTTGTGGTGTGACTCAGCACACTTCGACCATGA

>130902-06_L14_R34_REG_1.ab1 1000
CTCGTGTGAGTGTGCTGAGTCAACCGACAACGTCACGAGCGTAACCCCA
GTGCGAAAGTTCCCGCCGGAATCGCAGCCACGTTACGCTCGTGGACATA
CCGATTTCCGCCCCGGCCGCGGCGAGATGATAGGTTGTCGGGGTGACTGCC
ACAGCCACTGAAGGGGGCCAAACCCCCATTCGTATCCCGTTCAGTCCTGGT
TACCGGAGAACCCGGGGGACA

>130902-06_M14_R34_REG_2.ab1 249
TGGGTTAGACCAGGTGTATACGAATTGGGAGGGGTATTGTGCCCCCTTTC
CAGTTGGGCTTGTGTGCAGTTCACCCCCGAACAACCCTAATCATTTTC
GCCCGCCGGCCCGGGCTCGAAATCGGTATGTTCCACGAAGCGTAACGTTG
GCTTGCATTTTCCGGCCGGAACTTTTCGCACCCGGGGTTACGCTCGTGAC
GTTTGTCCGGTGTGACTCAGCACACTTCGACATGACGGATCCCTTCGGGG

>130902-06_L16_R35_REG_1.ab1 1000
CACTGNCCGAGTGTGCTGAGTCCACCGACAACGTCACGAGCGTAACCCCA
GTGCGAAAGTTCCCGCCGGAATCGCAGCCACGTTACGCTCGTGGACATA
CCGATTTCCGCCCCGGCCGCGGCGAGATGATAGGTTGTCGGGGTGACTGCC
ACAGCCACTGAAGGGGGCCAAACCCCCATTCGTATCCCGTTCAGTCCTGGT
TACCGGAGGAAACCGGGGGATAAA

>130902-06_M16_R35_REG_2.ab1 1000
CGACATACGGGATACGATGGGGGGTTTGGCCCCTTCAGTGGCTGTGGCAG
TCACCCCGACAACCTATCATCTCGCCGCGGCCGGGCCGAAATCGGTATGT
CCACGAGCGTAACGTGGCTGCGATTTCCGGCCGGGAACTTTTCGCACTGGGG
TTACGCTCGTGACGTTTGTCCGGTGTGACTCAGCACACTTCGACCATGACG
GATCCCTTTCGGGGCAGCGAGGA

>130902-06_N22_R36_REG_1.ab1 1000
CCGCGATTCGAGTGTGCTGAGTCCACCGACAACGTCACGAGCGTAACCCC
AGTGCGAAAGTTCCCGCCGGAATCGCAGCCACGTTACGCTCGTGGACAT
ACCGATTTCCGGCCCCGGCCGCGGCGAGACGATAGGTTGTCGGGGTGACTGC
CACAGCCACTGAAGGGGGCCAAACCCCCATTCGTATCCCGTTCAGTCCTGG
TTACCGGAGGAACCGGGGGATAA

>130902-06_O22_R36_REG_2.ab1 1000
GGTAAGTACGGAACGAATGGGGGGTTTGGCCCCTTCAGTGGCTGTGGCAG
TCACCCCGACAACCTATCGTCTCGCCGCGGCCGGGCCGAAATCGGTATGT
CCACGAGCGTAACGTGGCTGCGATTTCCGGCCGGGAACTTTTCGCACTGGGG
TTACGCTCGTGACGTTTGTCCGGTGTGACTCAGCACACTTCGACCATGACG
GATCCCTTTCGGGGCAGCGAGGA

>131101-43_A12_R37_REG_1.ab1 426
GNNGNNAANGTGCTGAGTCAACCGACAACGTCACGAGCGTTAACCCCAGT
GCGAAAGTTTCCCGCCGGAAGATCGCAGCCACGTTACGCTCGTGGACATA

CCGATTTTCGGCCCGGCCGCGGGCAGACGATAGGTTGTCGGGGTACTGCC
ACAGCCACTGAAGGGGCCAAACCCCCATTCGTATCCCGTTCAGTCCTGGT
TACCGGAGGGACCCGGGGGAGAGAGAATGGGGGTTTGGCCCCTTCAGTGG
CTGTGGCAGTCAACCCGACGACATCGTCTCGCCGCGGCCGGGCCGAAATC
GGTATGTCACGAGCGTAACGTGGCTGCGATTTCCGGCGGGAACTTTTCGCA
CTGGGGTTACGCTCGTGACGTTGTGCGGTGTGACTCACACTTCGACCAT
GACGGATCCCTTTCTGGGCAGCGAGG

>131101-43_C12_R37_REG_2.ab1 216
NNTANNNCNAGANTNACGATGGTGGTGGTGGCNCCTTCGTGGCTGTGGGGTC
ACCCCCACACCTATCGTCTCGCCGCGGCCGGGCCGAATCGGTATGTCCAC
GAGCGTAACGTGGCTGCCATTTCCGGGGGGAACTTTTCGCACTGGGGTTAC
GGTCGTGACCTTTGTCCCTGTGACTCAGCACACTTCGACCATGACCGGAC
CTTTCTGGGAAACAAG

>131101-43_E12_R38_REG_1.ab1 420
CNNNNNNAANGTGTGAGTCAACCGACAACGTCACGAAGCGTTAACCAG
TTGCGAAAGTTTCCGCCGGAATCGCAGCCACGTTACGCTCGTGGAGATA
CGATTTTCGGCCCGGCCGCGGCGAGACGATAGGTTGTCGGGGTACTGCCA
CAGCCACTGAAGGGGGCCAAACCCCCATTCGTATCCCGTTCAGTCCTGGT
ACCGGAGAACC CGGGGGAGAGAGAATGGGGGTTTGGCCCCTTCAGTGGCT
GTGGCAGTCAACCCGACAGTATAGTCTCGCCGCGGCCGGGCCGAAATCGG
TATGTCCACGAGCGTAACGTGGCTGCGATTTCCGGCGGGAACTTTTCGCACT
GGGGTTACGCTGTGACGTTGTGCGGTGTGACTCACA ACTTCGACCATGACG
GACCCTTTCTGGCGCGAGGA

>131101-43_G12_R38_REG_2.ab1 416
NNNNNNCAGGGTATCGNNNGGGGGTTTGGCTCTTTCAGTGGCTGTGGCAG
TCCACCCCGACAACCTATCGTCTCGCCGCGGCCGGGCCGAAATCGGTATG
TCCACGAGCGTAACGTGGCTGCGATTTCCGGCGGGAACTTTTCGCACTGGG
GTTACGCTCGTGACGTTTGTGCGGTGTGACTCAGCACACTTCGACCATGAC
GGATCCCTTTTCGGGGCAGCGAGGAATCTCGTTCGGCGCATTTCGTATCCCGT
TCAGTCCTGGTTACCGGAGGAAACCTGGCGGGAGTTCCCCCGAATCCACC
CCTTCCCGGGCCCTCCCATTTTCGCCCCCTTCCTCAAAAAGTGTTCGGGG
TACTCCACCCTTAAGGCCACACCGTTTAATCTTTTTTTCTGGTGAGAAA
ACCCCGGGAATTTATG

>131008-02_B23_R39_REG1.ab1 195
GCGGGTGACGAGTGTGCTGAGTCCACCGNACAACGTCACGAGCGTAACCC
CAGTGCGAAAGTTCCCGCCGGAATCGCAGCCACGTTACGCTCGTGGACA
TACCGATTTTCGGCCCGGCCGCGGCGAGACGATAGGTTGTCGGGGTACTG
CCACAGCCACTGAAGGGGCCAAACCCCCATTCGTATCCCGTTCAG

>131008-02_C23_R39_REG2.ab1 225
ACCGAAGTAGGGATACGATGGGGGGTTTGGCCCCTTCAGTGGCTGTGGCA

GTCACCCCGACAACCTATCGTCTCGCCGCGGCCGGGCCGAAATCGGTATG
TCCACGAGCGTAACGTGGCTGCGATTTCCGGCGGGAACCTTTCGCACTGGG
GTTACGCTCGTGACGTTTGTTCGGTGTGACTCAGCACACTTCGACCATGAC
GGATCCCTTTCTGGGCAGCGAGGG

>131101-43_M12_R40_REG_1.ab1 432
CNNGNNGAANGTGCTGAGTCACACCGACAACGTACAGAGCGTTAACCCCA
GTGCGAAAGTTTCCCGCCGAAAATCGCAGCCACGTTACGCTCGTGGACA
TACCGATTTCCGGCCCGGCCGCGGCGAGACGATAGGTTGTTCGGGGTGACTG
CCACAGCCACTGAAGGGGCCAAACCCCATTCGTATCCCGTTTCAGTCCTG
GTTACCGGAGGAACCCGGGGGAGAGAGAATGGGGGTTTGGCCCCTTCAGT
GGCTGTGGCAGTACCCCGACGGTATCTTCTCGCCGCGGCCGGGCCGAAA
TCGGTATGTCCACGAGCGTAACGTGGCTGCGATTTCCGGCGGGAACCTTC
GCACTGGGGTTACGCTCGTGACGTTTGTTCGGTGTGACTCACACACTTCGA
CCATGACGGGATCCCTTTCTGGGCAGCGAGGN

>131101-43_O12_R40_REG_2.ab1 287
NNNNNTAAGAACGAATGGGGGTTTGGCCCTTTCAGTGGCTGTGGCAGTCC
ACCCCGACAACCTATCGTCTCGCCGCGGCCGGGCCGAAATCGGTATGTCC
ACGAGCGTAACGTGGCTGCGATTTCCGGCGGGAACCTTTCGCACTGGGGTT
ACGCTCGTGACGTTTGTTCGGTGTGACTCAGCACACTTCGACCATGACGGA
TCCCTTTTGGGGCAGCGAGAAAAGAAGGGGCCAAACCCCATTCGTATCC
CGTTCAGTCCTGGTTACCGGAGGAAACCGGGGGATAC

>131101-43_E14_R41_REG_1.ab1 426
CNNNNNTTAGTGTGCTGAGTTAACCGACAACGTACAGAGCGTAACCCAG
TGCGAAAGTTCCCGCCGAAAATCGCAGCCACGTTACGCTCGTGGACATAC
CGATTTCCGGCCCGGCCGCGGCGAGACGATAGGTTGTTCGGGGTGACTGCCA
CAGCCACTGAAGGGGCCAAACCCCATTCGTATCCCGTTTCAGTCCTGGTT
ACCGGAGGAACCCGGGGGATAGAGAATGGGGGTTTGGCCCCTTCAGTGGC
TGTGGCAGTACCCCGACAACATATTCTCGCCGCGGCCGGGCCGAAATCG
GTATGTCACGAGCGTAACGTGGCTGCGATTTCCGGCGGGAACCTTTCGCAC
TGGGGTTACGCTCGTGACGTTTGTTCGGTGTGACTCACACACTTCGACCAT
GACGGATCCCTTTCTGGGCAGCGAGG

>131101-43_G14_R41_REG_2.ab1 408
ANNGTAAGNACGAATGGGGGTTTGGCCCTTTCAGTGGCTGTGGCAGTCAC
CCCGACACCTATCGTCTCGCCGCGGCCGGGCCGAAATCGGTATGTCCACG
AGCGTAACGTGGCTGCGATTTCCGGCGGGAACCTTTCGCACTGGGGTTACG
CTCGTGACGTTTGTTCGGTGTGACTCAGCACACTTCGACCATGACGGATCC
CTTTTGGGGGCAGCGAGGACGGCCGACGGCTCATTTCGTATCCCGTTTCAGT
CCTGGTTACCGGAGGAAACCGGGGGAGTTCCCTTAATCCCCCTTTTGTG
CCCCCTACTTCTCCGCCTCCCCTTAACAATTCTGTGTCTGGTGAATGCC
ATCCTTATGGGCCAACCTTCTATCGTTCTTCTGGTTACGGAGGAAACGGG
GGATAAT

>131101-43_A16_R42_REG_1.ab1 425
CNNCGNNTCAGNGNGCTGAGTCAACCGACAACGTCACGAAGCGTAACTCA
GTTGCGAAAGTTCCGCCGGAGATCGCAGCCACGTTACGCTCGTGGACATA
CCGATTTCCGCCCGGCCGCGGCGAGACGATAGGTTGTCGGGGTACTGCC
ACAGCCACTGAAGGGGCCAAACCCCCATTCGTATCCCGTTCAGTCCTGGT
TACCGGAGAACCCGGGGGAGAGATAATGGGGGTTTGGCCCCTTCAGTGGC
TGTGGCAGTACCCCGACCTATCGTCTCGCCGCGGCCGGGCCGAAATCGG
TATGTCACGAGCGTAACTGGCTGCGATTTCCGGCGGGAACCTTCGCACT
GGGGTTACGCTCGTGACGTTTGTCTGGTGTGACTCACACACTTCGACCATG
ACGGATCCCTTTCTGGGCAGCGAGG

>131101-43_C16_R42_REG_2.ab1 419
CNNANANGGNCNAATGGGGGTTTGGCCCCTTTCAGTGGCTGTGGCAGTCC
ACCCCGACACCTATCGTCTCGCCGCGGCCGGGCCGAAATCGGTATGTCCA
CGAGCGTAACTGGCTGCGATTTCCGGCGGGAACCTTCGCACTGGGGTTA
CGCTCGTGACGTTTGTCTGGTGTGACTCAGCACACTTCGACCATGACGGAT
CCCTTTCCGGCAGCGAGGAATCATTCCGGCCATTCGTATCCCGTTCAGTC
CTGGTTACCGGAGGCAAACCGGGGGGATCCGCCGAATCCACCCTTCCCGG
GCACTTCCCTTTCCGCCCCCGAGTAAAAGAGTGGTCCGGGTTACGCC

>130902-06_J14_R43_REG_1.ab1 1000
CCCTGGCGAGTGTGCTGAGTCAACCGACAACGTCACGAGCGTAAACCC
AGTGCAGAAAGTTCCCGCCGAAATCGCAGCCACGTTACGCTCGTGGACAT
ACCGATTTCCGCCCGGCCGCGGCGAGACGATAGGTTGTCGGGGTACTGC
CACAGCCACTGAAGGGGCCAAACCCCCATTCGTATCCCGTTCAGTCCTGG
TTACCGGAGGAACCCGGGGG

>130902-06_K14_R43_REG_2.ab1 216
GAAAGTACGGGGAACGAATGGGGGTTTGGCCCCTTTCAGTGGCTGTGGCA
GTCACCCCGACAACCTATCGTCTCGCCGCGGCCGGGCCGAAATCGGTATG
TCCACGAGCGTAACTGGCTGCGATTTCCGGCGGGAACCTTCGCACTGGG
GTTACGCTCGTGACGTTTGTCTGGTGTGACTCAGCACACTTCGACCATGAC
GGATCCCTTTCCGGGGC

>130902-06_D24_R44_REG_1.ab1 209
CCATGGGTCGCGGGGGCTGAGCAACCGACAACGTCACGAAGCGAACCCCA
GTGCGAAAGTCCCGCCGAAATCGCAGCCACGTTACGCTCGTGGACAACC
GATTTCCGCCCGGCCGCGGCGAGACGATAGGTTGTCGGGGCGATGCCACA
GCCACTGAAGGGGCCAAACCCCCATTCGTATCCCGTTCAGTCCAGGTTAC
CGGAGGGAC

>130902-06_E24_R44_REG_2.ab1 213
GGCGCAAACGGGATCGAAATGGGGGTTTGGCCCCTTTCAGTGGCTGTGGC
AGTCACCCCGACAACCTATCGTCTCGCCGCGGCCGGGCCGAAATCGGTAT
GTCCACGAGCGTAACTGGCTGCGATTTCCGGCGGGAACCTTCGCACTGG

GGTTACGCTCGTGACGTTTGTCTGGTGTGACTCAGCACACTTCGACCATGA
CGGATCCCTTCGG

>130902-06_N14_R45_REG_1.ab1 1000
CAATGTTCAATGTGCTGAGTCAACCGACAACGTCACGAGCGTAACCCCAG
TGCGAAAGTTCCCGCCGGAATCGCAGCCACGTTACGCTCGTGGACATAC
CGATTTTCGGCCCGGCCGCGGCGAGACGATAGGTTGTCTGGGGTACTGCCA
CAGCCACTGAAGGGGCCAAACCCCCATTTCGTATCCCGTTCAGTCCTGGTT
ACCGGAGAACCCGGGGGAAAA

>130902-06_O14_R45_REG_2.ab1 213
GAGGTACGGGGTACGAATGGGGGGTTTGGCCCCTTCAGTGGCTGTGGCAG
TCACCCCGACAACCTATCGTCTCGCCGCGGCCGGGCCGAAATCGGTATGT
CCACGAGCGTAACGTGGCTGCGATTTCCGGCGGGAATTTTCGCACTGGGG
TTACGCTCGTGACGTTTGTCTGGTGTGACTCAGCACACTTCGACCATGACG
GATCCCTTTCGGG

>130902-06_J17_R46_REG_1.ab1 1000
CGGTGTCTGAGTGTGCTGAGTCCACCGACAACGTCACGAGCGTAACCCCAG
TGCGAAAGTTCCCGCCGGAATCGCAGCCACGTTACGCTCGTGGACATAC
CGATTTTCGGCCCGGCCGCGGCGAGACGATAGGTTGTCTGGGGTACTGCCA
CAGCCACTGAAGGGGCCAAACCCCCATTTCGTATCCCGTTCAGTCCTGGTT
ACCGGAGGAACCCGGGGGATAA

>130902-06_K17_R46_REG_2.ab1 224
GCGGAAGTAACGGGGTAACGAATTGAGGGGGTTTTGGCCCCCTTCAGTGG
GCTGTTGGCAGTCACCCCGACAACCTATCCGTCTCGTCGCGGCCGGGCC
GAAATCGGTATGTCCACGAGCGTAACGTGGCCGCGATTTTTCGGCGGGAA
TTTTCGCACCCGGGGTTACGCTCGCGACGTTTGTCTGGTGTGACTCAGCACA
CTCGACATGACGGACCCTCGGGGC

>130902-06_P15_R47_REG_1.ab1 995
CCCTGGTCAAGTGTGCTGAGTCCACCGACAACGTCACGAGCGTAACCCCA
GTGCGAAAGTTCCCGCCGGAATCGCAGCCACGTTACGCTCGTGGACATA
CCGATTTTCGGCCCGGCCGCGGCGAGACGATAGGTTGTCTGGGGTACTGCC
ACAGCCACTGAAGGGGCCAAACCCCCATTTCGTATCCCGTTCAGTCCTGGT
TACCGGAGAAACCCGGGGGAAAA

>130902-06_I16_R47_REG_2.ab1 1000
GGGGAGAAGGGGAACGAATGGGGGGTTTGGCCCCTTCAGTGGCTGTGGCA
GTCACCCCGACAACCTATCGTCTCGCCGCGGCCGGGCCGAAATCGGTATG
TCCACGAGCGTAACGTGGCTGCGATTTCCGGCGGGAATTTTCGCACTGGG
GTTACGCTCGTGACGTTTGTCTGGTGTGACTCAGCACACTTCGACCATGAC
GGATCCCTTTCGGGGCAGCGAGGA

>130902-06_N16_R48_REG_1.ab1 1000
CCGATGGTTCGAGTGTGCTGAGTCCACCGACAACGTCACGAGCGTAACCCC
AGTGCGAAAGTTCCCGCCGAAATCGCAGCCACGTTACGCTCGTGGACAT
ACCGATTTCCGGCCCGGCCGCGGCGAGACGATAGGTTGTCCGGGTGACTGC
CACAGCCACTGAAGGGGCCAAACCCCCATTTCGTATCCCGTTCAGTCCTGG
TTACCGGAGGAAACCGGGAGA

>130902-06_O16_R748_REG_2.ab1 1000
AAACTCAGACAGGAACGAATGNNGGGTTTGGCCCCTTCAGTGGCTGTGGC
AGTCACCCCGACTACCTATCGTCTCGCCGCGGCCGGCCGAAATCGGTAT
GTCCACGAGCGTAACGTGGCTGCGATTTCCGGCGGGAACCTTCGCACTGG
GGTTACGCTCGTGACGTTTGTCCGGTGTGACTCAGCACACTTCGACCATGA
CGGATCCCTTTCTGGGCAGCGAGGG

>131101-43_A10_R49_REG_1.ab1 427
CNNNTNNAAGTGCTGAGTTAACCGACAACGTCACGAGCGTAACCCCAGTG
CGAAAGTTCCCGCCGGAGATCGCAGCCACGTTACGCTCGTGGACATACCG
ATTTCCGGCCCGGCCGCGGCGAGACGATAGGTTGTCCGGGTGACTGCCACA
GCCACTGAAGGGGCCAAACCCCCATTTCGTATCCCGTTCAGTCCTGGTTAC
CGGAGGGACCCGGGGGAGAGGAAATGGGGGTTTGGCCCCTTCAGTGGCTG
TGGCAGTCACCCCGACGCTATCGTCTCGCCGCGGCCGGGCCGAAATCGGT
ATGTCCACGAGCGTAACGTGGCTGCGATTTCCGGCGGGAACCTTCGCACT
GGGGTTACGCTCGTGACATTGTCCGGTGTGACTCACACACTTCGACCATGA
CGGGATCCCTTTCTGGGCAGCGAGGGA

>131101-43_C10_R49_REG_2.ab1 305
NNNGGANNNNAGGATCCGANNGGGGGTTTGGCCCCTTTTCAGTGGCTGTGG
CAGTCCACCCCGACAACCTATCGTCTCCGCCGCGGCCGGGCCGAAATCGG
TATGTCCACGAAGCGTAACGTGGCTGCGATTTCCGGCGGGAACCTTCGCA
CTGGGGTTACGCTCGTGACGTTTGTCCGGTGTGACTCAGCACACTTCGACC
ATGACGGATCCCTTTCCGGGGCAGCGAGGGAAGAAGGGGGCCAAACCCCCAT
TCGTATCCCGTTCAGTCCTGGTTACCGGAGGAAACCGGGGGATATCCCC
ATTCC

>131101-43_E10_R50_REG_1.ab1 429
CNNTANCTAANGTGCTGAGTCACACCGACAAACGTCACGAGCGTAACCCC
AGTGCGAAAGTTCCCGCCGAAATCGCAGCCACGTTACGCTCGTGGACAT
ACCGATTTCCGGCCCGGCCGCGGCGAGACGATAGGTTGTCCGGGTGACTGC
CACAGCCACTGAAGGGGCCAAACCCCCATTTCGTATCCCGTTCAGTCCTGG
TTACCGGAGTGACCCGGGGGAGAGAGAATGGGGGTTTGGCCCCTTCAGTG
GCTGTGGCAGTCACCCCGACGGTATAGTCTCGCCGCGGCCGGGCCGAAAT
CGGTATGTCCACGAGCGTAACGTGGCTGCGATTTCCGGCGGGAACCTTCG
CACTGGGGTTACGCTCGTGACATTGTCCGGTGTGACTCACACACTTCGACC
ATGACGGATCCCTTTCTGGGCAGCGAGGA

>131101-43_G10_R50_REG_2.ab1 418

NNNNNNCAGNAACNAATGGGGGTTTGGCCCCTTCAGTGGCTGTGGCAGTC
ACCCCGACACCTATCGTCTCGCCGCGGCCGGGCCGAAATCGGTATGTCCA
CGAGCGTAACGTGGCTGCGATTTCCGGCGGGAACTTTGCACTGGGGTTA
CGCTCGTGACGTTTGTCCGGTGTGACTCAGCACACTTCGACCATGACGGAT
CCCTTTTGGGGCAGCGAGGAAAGGCGTCGGTGGATTCGTATCCCGTTCAG
TCCTGGTTACCGGAGGAAACCTGGGGGAGTTCCCCCGAATCCACCCTCCC
CGGGCCACCCTTTCTCGGGCGCCCCAGACCATTGGGTGTGCGGGGTGACT
GCCCAGCCCTGATTGGGCCACCCTTTTATCTTTCATCTTGTTTCCGGAGG
GAGACGGGGGGGATTTTAA

Secuencias para el blanco *rpoB*

>131101-41_M04_B01_ic-d.ab1 414

GCGGCGGCCGGCGACTGATCAAACAGATCCGGGTTCGGCATGTTCGCGGATG
GAGCGGGTGGTCCGGGAGCGGATGACCACCCAGGACGTGGAGGGCGATCAC
ACCGCAGACGTTGATCAACATCCGGCCGGTGGTCGCCGCGATCAAGGAGT
TCTTCGGCACCAGCCAGCTGAGCCAATTCATGGACCAGAACAACCCGCTG
TCGGGGTTGACCCTCAAGCGCCGACTGTTCGGCGCTGGGGCCCGGCGGTCT
GTCACGTGAGCGTGCCGGGCTGGAGGTCCGCGACGTGCACCCGTCGCACT
ACGGCCGGATGTGCCCGATCGAAACCCCTGAGGGGGCCCAACATCGGTCTG
ATCGGCTCGCTGTTCGGTGTACGCGCGGGTCAACCCGTTTCGGGTTTCATCAA
ANACGCCGTAAANN

>131101-41_N04_B01_ic-r.ab1 416

AGAGGCAGTACGCGCGCACTCGACAACGAGCCGATCAGACCGATGTTGGG
CCCCTCAGGGGTTTTCGATCGGGCACATCCCCCTTTAATGCGACGGGTGCA
CATCGCGGACCTCCAGCCCGGCACCCTTACGTGACAGACCGCCGGGGCCCC
AGCGCCGACAGTCGGCGCTTGAGGGTTCGACCCCGACAGCGGGTTGTTCTG
GTCCATGAATTGGCTCAGCTGGCTGGTGCCGAAGAACTCCTTGATCGCGG
CGACCACCGGCCGGATGTTGATCAACGTCTGCAGTGTGATCGCCTCCACG
TCCTGGGTGGTCATCCGCTCCCGGACCACCCGCTCCATCAACGACATGCC
GACCCGGATCTGGTTTTGGATCAACTCGCCGACCGTACGCAGGCGGGCGGT
TGCCGAAGTGGTCGAT

>131101-41_O04_B02_ic-d.ab1 415

CGGGCGGGTTCGGCGACTGATCACACCAGATCCGGGTTCGGCATGTTCGCGGA
TGGAGCGGGTGGTCCGGGAGCGGATGACCACCCAGGACGTGGAGGGCGATC
ACACCGCAGACGTTGATCAACATCCGGCCGGTGGTCGCCGCGATCAAGGA
GTTCTTCGGCACCAGCCAGCTGAGCCAATTCATGGACCAGAACAACCCGC
TGTCGGGGTTGACCCTCAAGCGCCGACTGTTCGGCGCTGGGGCCCGGCGGT
CTGTCACGTGAGCGTGCCGGGCTGGAGGTCCGCGACGTGCACCCGTCGCA
CTACGGCCGGATGTGCCCGATCGAAACCCCTGAGGGGGCCCAACATCGGTC
TGATCGGCTCGCTGTTCGGTGTACGCGCGGGTCAACCCGTTTCGGGTTTCATC
AAAACGCCGTAAA

>131101-41_P04_B02_ic-r.ab1 417

GGGCAGTACGCNCGNTACCCGACAGCGAGCCGATCAGACCGATGTTGGGC
CCCTCAGGGGTTTTCGATCGGGCACATCCGGCCGTAGTGCGACGGGTGCAC
GTCGCGGACCTCCAGCCCGGCACGCTCACGTGACAGACCGCCGGGCCCCA
GCGCCGACAGTCGGCGCTTGAGGGTCAACCCCGACAGCGGGTTGTTCTGG
TCCATGAATTGGCTCAGCTGGCTGGTGCCGAAGAACTCCTTGATCGCGGC
GACCACCGGCCGGATGTTGATCAACGTCTGCGGTGTGATCGCCTCCACGT
CCTGGGTGGTCATCCGCTCCCGGACCACCCGCTCCATCCGCGACATGCCG
ACCCGGATCTGGTTTTGGATCAGCTCGCCGACCGTACGCAGGCGGGCGGT

CGANAAAGTGGTCGA

>131101-41_I05_B03_ic-d.ab1 415

CCGGCAGGTCGGCGAGCTGATCAAACCAGATCCGGGTCGGCATGTGCGCGG
ATGGAGCGGGTGGTCCGGGAGCGGATGACCACCCAGGACGTGGAGGCGAT
CACACCGCAGACGTTGATCAACATCCGGCCGGTGGTCGCCGCGATCAAGG
AGTTCTTCGGCACCAAGCCAGCTGAGCCAATTCATGGACCAGAACAACCCG
CTGTCGGGGTTGACCTACAAGCGCCGACTGTGCGGCGCTGGGGCCCCGGCGG
TCTGTCACGTGAGCGTGCCGGGCTGGAGGTCCGCGACGTGCACCCGTGCGC
ACTACGGCCGGATGTGCCCGATCGAAACCCCTGAGGGGCCCAACATCGGT
CTGATCGGCTCGCTGTGCGGTGTACGCGCGGGTCAACCCGTTCCGGGTTCTC
GAAAACGCCGTAA

>131101-41_J05_B03_ic-r.ab1 416

GGGGCATCGNCGCGNTACCCGACAGCGAGCCGATCAGACCGATGTTGGGC
CCCTCAGGGGTTTCGATCGGGCACATCCGGCCGTAGTGCGACGGGTGCAC
GTCGCGGACCTCCAGCCCAGCGCTCACGTGACAGACCGCCGGGCCCA
GCGCCGACAGTCGGCGCTTGTAGGTCAACCCCGACAGCGGGTTGTTCTGG
TCCATGAATTGGCTCAGCTGGCTGGTGCCGAAGAACTCCTTGATCGCGGC
GACCACCGGCCGGATGTTGATCAACGTCTGCGGTGTGATCGCCTCCACGT
CCTGGGTGGTCATCCGCTCCCGGACCACCCGCTCCATCCGCGACATGCCG
ACCCGGATCTGGTTTTGGATCAGCTCGCCGACCGTACGCAGGCGGCGGTT
GCANAAGTGGTCGA

>131008-02_D17_B04_ic-d.ab1 805

CGGCGCAGGCGGCGAGCTGATCAAACAGATCCGGGTCGGCATGTGCGCGGA
TGGAGCGGGTGGTCCGGGAGCGGATGACCACCCAGGACGTGGAGGCGATC
ACACCGCAGACGTTGATCAACATCCGGCCGGTGGTCGCCGCGATCAAGGA
GTTCTTCGGCACCAAGCCAGCTGAGCCAATTCATGGACCAGAACAACCCGC
TGTCGGGGTTGACCCTCAAACGGCTACTGTGCGGCGCTGGGGCCCAGTTGA
CTTGATCTTCGAAGTTGGCCTGCATTCAGGTTTGTGAACTTGCTCCCCTA
CAGCATGGTCAGCTGTGCCCGATTCAAACCCCTCATCGGCCTAACCGCCG
CCTGAAAGTGGGGTTGGTGGTGGTTTGGCGAGTGAACGCGGTCCGGTGT
CGAAACGGCGTGATTTACGGCATCCTTCCGACTTATGTTGGGCCCTAAG
GGTTTCGATGGGCCATCCGCGTAGTGCGAGGGTGCCGTCCGAACCTCGCCG
GCCGCTGTTTGAAGCCGGCCCAGCGCCGACGTCCGGCTTGAGGGTCACCG
ACGCGGGTTGTTCTGGTCAGGAATTGGCTCACTGGCTGGTGCGAAAACT
CTTGATCGCGCAACGGCGCAATGGTTGATCAGTTCGGCGGTGGGGATCCC
TCCTCGGGGGTGGTCATCGCCCCCCCCGAATGCGACCGGAATTGGTTTTG
GATAACTCCCACGTACCAGGCGGCGTTGCCAAATGGTGGATTAATAAAT
TTAATTCGGTCACGTGAGGTGATAAATTTCTAGTGAATATAGTGTGTGC
GCGTC

>131008-02_E17_B04_ic-r.ab1 798

GGGCAATCGCGCGTACCGACAGCGAGCCGATCAGACCGATGTTGGGCCCC

TCAGGGGTTTTGATCGGGCACATCCGGCCGTAGTGCGACGGGTGCACGTC
GCGGACCTCCAGCCCAGGACGCTCACGTGACAGACCGCCGGGCCCCAGCG
CCGACAGTCGGCGCTTGAGGGTCAACCCCGACAGCGGGTTGTTCTGGTCC
ATGAGTTGGCTCAGCTGGCTGGTGCCGAAGAACTCCTTGATCGCGGCGAC
CACCGGCCGGATGTTGATCAACGTCTGCGGTGTGATCGCCTCCACGTCCT
GGGTGGTTCGCTCCGCTCCCGGACCACCCCTCCATCCCCAACATCCCGACC
GGAAGCTGGTTTTCGGTGTAAGTCCGCGGACCGACCCGGTGGGGTTTTGCAA
ACGGCGTGACGAGCTGATCTTACCACATCGGGTCTCATGTCTCTATCGAT
CGCGTGTTCTGAGCGAATAATCCCTTGATTGTAATCAATCCCTCCACGT
TTATAACATCCTCCGTCGTCCCCTATAAGGAGTTCTTCGCCAACATTAA
TCTTTTGTAAAAAATATCAGGTTTGACCTAAACCCACACTCACCTAAAT
CCTCATTCTACCTTCAACTTACATTTTTTAAGTCCTACATCATCCATAGG
CGAATTTTCAATCAAACCTGAGTTCCACACGGTCTAATCGCTCCTTTCA
TGTACCCAGGTCACCTTTCAATTCTCCAACCCTAACTGACCTCCTTTTT
TCTCTTTTTCTTCTTAGAAATTACTTTATTGTATCTTCTCAAACATT

>131101-41_K06_B05_ic-d.ab1 415

CCCCCTCGACGGCGACTGATCACACCAGATCCGGGTCGGCATGTCGCGGA
TGGAGCGGGTGGTCCGGGAGCGGATGACCACCCAGGACGTGGAGGCGATC
ACACCGCAGACGTTGATCAACATCCGGCCGGTGGTCCCGCGATCAAGGA
GTTCTTCGGCACCCAGCCAGCTGAGCCAATTCATGGACCAGAACAACCCGC
TGTCGGGGTTGACCAACAAGCGCCGACTGTGGGCGCTGGGGCCCGGCGGT
CTGTCACGTGAGCGTGCCGGGCTGGAGGTCCGCGACGTGCACCCGTCGCA
CTACGGCCGGATGTGCCCGATCGAAACCCCTGAGGGGCCCAACATCGGTC
TGATCGGCTCGCTGTCGGTGTACGCGCGGGTCAACCCGTTCCGGGTTTCATC
GAAACGCCGTAAGAA

>131101-41_L06_B05_ic-r.ab1 414

GGGGCATCAGCGCGTACCGACAGCGAGCCGATCAGACCGATGTTGGGCC
CTCAGGGGTTTTGATCGGGCACATCCGGCCGTAGTGCGACGGGTGCACGT
CGCGGACCTCCAGCCCAGGACGCTCACGTGACAGACCGCCGGGCCCCAGC
GCCACAGTCGGCGCTTGTGGTCAACCCCGACAGCGGGTTGTTCTGGTC
CATGAATTGGCTCAGCTGGCTGGTGCCGAAGAACTCCTTGATCGCGGCGA
CCACCGGCCGGATGTTGATCAACGTCTGCGGTGTGATCGCCTCCACGTCC
TGGGTGGTCATCCGCTCCCGGACCACCCGCTCCATCCGCGACATGCCGAC
CCGGATCTGGTTTTGGATCAGCTCGCCGACCGTACGCAGGCGGCGGTTGC
GAAAGTGGTCGANN

>131101-41_M07_B06_ic-d.ab1 413

CCGGCCGGCGGCGACTGATCAAACCAGATCCGGGTCCGGCATGTCGCGGAT
GGAGCGGGTGGTCCGGGAGCGGATGACCACCCAGGACGTGGAGGCGATCA
CACCGCAGACGTTGATCAACATCCGGCCGGTGGTCCCGCGATCAAGGAG
TTCTTCGGCACCCAGCCAGCTGAGCCAATTCATGGACCAGAACAACCCGCT
GTCGGGGTTGACCCTCAAGCGCCGACTGTCGGCGCTGGGGCCCGGCGGTC
TGTCACGTGAGCGTGCCGGGCTGGAGGTCCGCGACGTGCACCCGTCGCAC

TACGGCCGGATGTGCCCGATCGAAACCCCTGAGGGGCCCCAACATCGGTCT
GATCGGCTCGCTGTCCGGTGTACGCGCGGGTCAACCCGTTCCGGTTCTCAA
ANCCGCCGTAAA

>131101-41_N07_B06_ic-r.ab1 416

GGGGCAGCCGCGCGNTACCGNACAGCGAGCCGATCAGACCGATGTTGGGC
CCCTCAGGGGTTTCGATCGGGCACATCCGGCCGTAGTGCGACGGGTGCAC
GTCGCGGACCTCCAGCCCAGCACGCTCACGTGACAGACCGCCGGGCCCA
GCGCCGACAGTCGGCGCTTGAGGGTCAACCCCGACAGCGGGTTGTTCTGG
TCCATGAATTGGCTCAGCTGGCTGGTGCCGAAGAACTCCTTGATCGCGGC
GACCACCGGCCGGATGTTGATCAACGTCTGCGGTGTGATCGCCTCCACGT
CCTGGGTGGTCATCCGCTCCCGGACCACCCGCTCCATCCGCGACATGCCG
ACCCGGATCTGGTTTTGGATCAGCTCGCCGACCGTACGCAGGCGGCGGTG
CCAAAAGTGGTCA

>131101-41_I09_B07_ic-d.ab1 202

CCCCCGGGCTTGCGAGTTGATCAAACACAATATGGTTCGCCTTGTCTC
GAATGGAGCGGGTGTCCGGGAGCGGATAACCCCCAGGAGGTGAAGGCA
ATAACACCCCAAACGTTGATCACCATCCGGCCGGGGTCCCGCGATAAA
GGAGTTCTTCGGCACCACCCACTTAAGCCATTTCTTGACCAAAACAACC
CG

>131101-41_J09_B07_ic-r.ab1 202

GGCGGATCCATGGGTTACTGTACTCCGAGCAAATAAAACCGATGTTGTGG
CCCCTCAGGGGTTTCTATCGGGCACATCCGGCCGTATTGCGACGGGTGCA
CTTCGCGAACCTCCACCCCGGCACGCTCACGTGACAAACCGCCGGGCCCC
ACCGCCAACAGTCGGCGCTTGTGGGTCAACCCCAACAGCGGGTTGTTCTG
GT

>131101-41_I10_B08_ic-d.ab1 413

CCGCCAGGCGGCGACTGATCAACCAGATCCGGGTCGGCATGTGCGGGATG
GAGCGGGTGGTCCGGGAGCGGATGACCACCCAGGACGTGGAGGCGATCAC
ACCGCAGACGTTGATCAACATCCGGCCGGTGGTCGCCGCGATCAAGGAGT
TCTTCGGCACCAGCCAGCTGAGCCAATTCATGGACCAGAACAACCCGCTG
TCGGGGTTGACCCGCAAGCGCCGACTGTGCGGCGCTGGGGCCCGGCGGTCT
GTCACGTGAGCGTGCCGGGCTGGAGGTCCGCGACGTGCACCCGTCGCACT
ACGGCCGGATGTGCCCGATCGAAACCCCTGAGGGGCCCAACATCGGTCTG
ATCGGCTCGCTGTCCGGTGTACGCGCGGGTCAACCCGTTCCGGTTCTCGAA
AACGCCGTAAA

>131101-41_J10_B08_ic-r.ab1 416

GGGCAGTACAGCGCGTACCCGACAGCGAGCCGATCAGACCGATGTTGGGC
CCCTCAGGGGTTTCGATCGGGCACATCCGGCCGTAGTGCGACGGGTGCAC
GTCGCGGACCTCCAGCCCAGCACGCTCACGTGACAGACCGCCGGGCCCA
GCGCCGACAGTCGGCGCTTGCGGGTCAACCCCGACAGCGGGTTGTTCTGG

TCCATGAATTGGCTCAGCTGGCTGGTGCCGAAGAACTCCTTGATCGCGGC
GACCACCGGCCGGATGTTGATCAACGTCTGCGGTGTGATCGCCTCCACGT
CCTGGGTGGTCATCCGCTCCCGGACCACCCGCTCCATCCGCGACATGCCG
ACCCGGATCTGGTTTTGGATCAGCTCGCCGACCGTACGCAGGCGGCGGTT
GCGAAAGTGGTCTGA

>131101-41_G13_B09_ic-d.ab1 741

CCCGGCCAGGCGGCGACTGATCAAACAGATCCGGGTTCGGCATGTCGCGGA
TGGAGCGGGTGGTCCGGGAGCGGATGACCACCCAGGACGTGGAGGCGATC
ACACCGCAGACGTTGATCAACATCCGGCCGGTGGTCGCCGCGATCAAGGA
GTTCTTCGGCACCAGCCAGCTGAGCCAATTCATGGTCCAGAACAACCCGC
TGTCGGGGTTGACCCACAAGCGCCGACTGTCGGCGCTGGGGCCCGGCGGT
CTGTCACGTGAGCGTGCCGGGCTGGAGGTCCGCGACGTGCACCCGTCGCA
CTACGGCCGGATGTGCCCGATCGAAACCCCTGAGGGGGCCCAACATCGGTC
TGATCGGCTCGCTGTCGGTGTACGCGCGGGTCAACCCGTTCCGGTTCATC

>131101-41_H13_B09_ic-r.ab1 416

TTTTTGCAATCGCGCGTACCGACTGCGAGCCGATCAGACCGATGTTGGGC
CCCTCAGGGGTTTTCGATCGGGCACATCCCCCTTAGTGCGACGGGTGCAC
GTCGCGGACCTCCAGCCCGGCACGCTCACGTGACAGACCGCCGGGCCCA
GCGCCGACAGTCGGCGCTTGTGGGTCAACCCCGACAGCGGGTTGTTCTGG
ACCATGAATTGGCTCAGCTGGCTGGTGCCGAAGAACTCCTTGATCGCGGC
GACCACCGGCCGGATGTTGATCAACGTCTGCGGTGTGATCGCCTCCACGT
CCTGGGTGGTCATCCGCTCCCGGACCACCCGCTCCATCCGCGACATGCCG
ACCCGGATCTGGTTTTGGATCAGCTCGCCGACCGTACGCAGGCGGCGGTT
GCGAAAGTGGTCTGA

>131101-41_M04_B10_ic-d.ab1 414

GCGGCGGCCGGCGACTGATCAAACAGATCCGGGTTCGGCATGTCGCGGATG
GAGCGGGTGGTCCGGGAGCGGATGACCACCCAGGACGTGGAGGCGATCAC
ACCGCAGACGTTGATCAACATCCGGCCGGTGGTCGCCGCGATCAAGGAGT
TCTTCGGCACCAGCCAGCTGAGCCAATTCATGGACCAGAACAACCCGCTG
TCGGGGTTGACCCTCAAGCGCCGACTGTCGGCGCTGGGGCCCGGCGGTCT
GTCACGTGAGCGTGCCGGGCTGGAGGTCCGCGACGTGCACCCGTCGCACT
ACGGCCGGATGTGCCCGATCGAAACCCCTGAGGGGGCCCAACATCGGTCTG
ATCGGCTCGCTGTCGGTGTACGCGCGGGTCAACCCGTTCCGGTTCATCAA
ANACGCCGTAANN

>131101-41_N04_B10_ic-r.ab1 416

AGAGGCAGTACGCGCGCACTCGACAACGAGCCGATCAGACCGATGTTGGG
CCCCTCAGGGGTTTTCGATCGGGCACATCCCCCTTTAATGCGACGGGTGCA
CATCGCGGACCTCCAGCCCGGCACCCTTACGTGACAGACCGCCGGGCCCA
AGCGCCGACAGTCGGCGCTTGGGGTTCGACCCCGACAGCGGGTTGTTCTG
GTCCATGAATTGGCTCAGCTGGCTGGTGCCGAAGAACTCCTTGATCGCGG
CGACCACCGGCCGGATGTTGATCAACGTCTGCAGTGTGATCGCCTCCACG

TCCTGGGTGGTCATCCGCTCCCGGACCACCCGCTCCATCAACGACATGCC
GACCCGGATCTGGTTTTGGATCAACTCGCCGACCGTACGCAGGCGGCGGT
TGCCGAAGTGGTCGAT

>131101-41_I06_B11_ic-d.ab1 420

GGGGNGCCCTAGGCGGCGACTGATCAAACCAGATCCGGGTTCGGCATGTCCG
CGGATGGAGCGGGTGGTCCGGGAGCGGATGACCACCCAGGACGTGGAGGC
GATCACACCGCAGACGTTGATCAACATCCGGCCGGTGGTCGCCGCGATCA
AGGAGTTCTTCGGCACCCAGCCAGCTGAGCCAATTCATGGACCAGAACAAC
CCGCTGTCCGGGTTGACCCACAAGCGCCGACTGTCCGGCGCTGGGGCCCGG
CGGTCTGTCACGTGAGCGTGCCGGGCTGGAGGTCCGCGACGTGCACCCGT
CGCACTACGGCCGGATGTGCCCGATCGAAACCCCTGAGGGGCCCAACATC
GGTCTGATCGGCTCGCTGTCCGGTGTACGCGCGGGTCAACCCGTTCCGGTT
CATCAGAACGCCGTAATAA

>131101-41_J06_B11_ic-r.ab1 417

GGGGCAGTCGTCGCGCTACCGACAGCGAGCCGATCAGACCGATGTTGGGC
CCCTCAGGGGTTTCGATCGGGCACATCCGGCCGTAGTGCGACGGGTGCAC
GTCGCGGACCTCCAGCCCGGCACGCTCACGTGACAGACCCGCCGGGCCCA
GCGCCGACAGTCGGCGCTTGTGGGTCAACCCCGACAGCGGGTTGTTCTGG
TCCATGAATTGGCTCAGCTGGCTGGTGCCGAAGAACTCCTTGATCGCGGC
GACCACCGGCCGGATGTTGATCAACGTCTGCGGTGTGATCGCCTCCACGT
CCTGGGTGGTCATCCGCTCCCGGACCACCCGCTCCATCCGCGACATGCCG
ACCCGGATCTGGTTTTGGATCAGCTCGCCGACCGTACGCAGGCGGCGGT
GCCGAAAGTGGTCGA

>131008-02_F17_B12_ic-d.ab1 761

CCCGGTCGGCGGCGAGCTGATCATACCAGATCCGGGTTCGGCATGTCCGCGG
ATGGAGCGGGTGGTCCGGGAGCGGATGACCACCCAGGACGTGGAGGCGAT
CACACCGCAGACGTTGATCAACATCCGGCCGGTGGTCGCCGCGATCAAGG
AGTTCTTCGGCACCCAGCCAGCTGAGCCAATTCATGGACCAGAACAACCCG
CTGTCGGGGTTGACCCACAAGCGCCGACTGTCCGGCGCTGGGGCCCGGCGG
TCTGTCACGTGAGCGTGCCGGGCTGGAGGTCCGCGACGTGCACCCGTCCC
ACTACGGGCGGATGTGCCCGAGCGAAACCCCTGAGGGGCCCAACAGCCGA
CTGATCGGCTCGCTGGCGGTGTACGCGCGGGTCAACCCGGTCGGGTTTTG
CAAACGGCGTAGACCGACCGCGAGCCAATTCACCGATCTTGGGCCCTCAA
GGTTTTCGATCGGGCCATCCGGCGTAGTGCGACGGGTGCCATCCGAACTC
GCCGGCCGCTCTTTACTCCCCCCCCGCTCAACGTCCGCCCTTTTGGTCCCC
TCAGCGGTTTTGTTCTGATCTTAAATTTGCTCACTTGCTGGTCCCAAAAAC
TCTTTAATCCGTCCCCGCCGAATGTTTAATCACATCTGCGGTGTAATCCC
CCTCCGGGATAATCATCCCCCCCCAAATTCAACCGAAATGTTTTTCAACA
CTCCAACAACCAACCCCTTTTCAAATTTTAAAGGTAATATGTATTTGA
ATTAGAAAAAT

>131008-02_G17_B312_ic-r.ab1 807

GGGGGAGTCGCGCGTACCGACAGCGAGCCGATCAGACCGATGTTGGGCCC
CTCAGGGGTTTTCGATCGGGCACATCCGGCCGTAGTGCGACGGGTGCACGT
CGCGGACCTCCAGCCCGGCACGCTCACGTGACAGACCGCCGGGCCCCAGC
GCCGACAGTCGGCGCTTGTGGGTCAACCCCGACAGCGGGTTGTTCTGGTC
CATGAATTGGCTCAGCTGGCTGGTGCCGAAGAACTCCTTGATCGCGGCGA
CCACCGGCCGGATGTTGATCAACGTCTGCGGTGTGATCGCCTCCACGTCC
TGGGTGGTCATCCGCTCCGGGACAACCCGCTCCGTCCGCAACATGCGGAC
GAGGAGCTGGTTTTGGATGTACTCGCGGACCGAACCGATGGGGTTGTTGC
AAACGGCGTAAGAGAGCTGATCAAAACAAATCGGGGTGGCATGTCCGGAT
GGAGCGGGTGGTCGGGAGCGGATGACACCGGGAGTGGAGGCGATACCGCA
AAGTTGATAAATCGCGGTGGTCCGCATCAGGAGTTTTCGCCCCACTAAC
AGTTCGGAACACACTATCGGGGTTGACCCAGCGCAACGTGCGCTGGGGCG
GCGTCTGTCGTGAGCTTGCCGGCGGGAGGTCGCAAATCCCTCCATACGCG
GATGTGCGATGAAACCTGAGGGGCCAATCGTTTGATCGCTCTTTCGGTGT
CGCCGGGTCACGTTTCGGTTCTCAACCCTAAATGGCCCCACCGGGAATAA
GACGAAGTTCTCAGAGATAGAGATAATGCCTGTGCGAGAGTTGAGTAGTGG
TGAAGGT

>131101-41_M06_B13_ic-d.ab1 416

CCCCGGCTGACGGCGAGCTGATCAAACAGATCCGGGTCGGCATGTGCGCGG
ATGGAGCGGGTGGTCCGGGAGCGGATGACCACCCAGGACGTGGAGGCGAT
CACACCGCAGACGTTGATCAACATCCGGCCGGTGGTCGCCGCGATCAAGG
AGTTCTTCGGCACCCAGCCAGCTGAGCCAATTCATGGACCAGAACAACCCG
CTGTCGGGGTTGACCCACAAGCGCCGACTGTGCGGCGCTGGGGCCCCGGCGG
TCTGTCACGTGAGCGTGCCGGGCTGGAGGTCCGCGACGTGCACCCGTGCG
ACTACGGCCGGATGTGCCCGATCGAAACCCCTGAGGGGCCCAACATCGGT
CTGATCGGCTCGCTGTGCGGTGTACGCGCGGGTCAACCCGTTCCGGTTTCAT
CAAGACGCCGTAAANN

>131101-41_N06_B13_ic-r.ab1 416

GAGGGCATCAGCGCGGTACCGACAGCGAGCCGATCAGACCGATGTTGGGC
CCCTCAGGGGTTTTCGATCGGGCACATCCGCCTGTAGTGCGACGGGTGCAC
GTCGCGGACCTCCAGCCCGGCACGCTCACGTGACAGACCGCCGGGCCCCA
GCGCCGACAGTCGGCGCTTGTGGGTCAACCCCGACAGCGGGTTGTTCTGG
TCCATGAATTGGCTCAGCTGGCTGGTGCCGAAGAACTCCTTGATCGCGGC
GACCACCGGCCGGATGTTGATCAACGTCTGCGGTGTGATCGCCTCCACGT
CCTGGGTGGTCATCCGCTCCCGGACCACCCGCTCCATCCGCGACATGCCG
ACCCGGATCTGGTTTTGGATCAGCTCGCCGACCGTACGCAGGCGGCGGTT
GCCGAAGTGGTTCGANN

>131008-02_B18_B14_ic-d.ab1 202

GGGGGTAACCCGTAGGCGGCGACTGATCATACCAGATCCGGGTCGGCATG
TCGCGCATATATAGGAGAGTCCAGAACCTGAGACGGCTCCACTGGAGCAC
ATGTGGATTGCACTGGAAAATCTCGTATGCATCCGGAACCGGAAAGGACT

TTTTCACGAGCTGTTTCGACGTCGTGTGGACAAACTCCCCGACGAAATGG
AA

>131008-02_C18_B14_ic-r.ab1 413

GGGAATCGCGCGTACCGACAGCGAGCCGATCAGACCGATGTTGGGCCCC
TCAGGGGTTTCGATCGGGCACATCCGGCCGTAGTGCGACGGGTGCACGTC
GCGGACCTCCAGCCCGGCACGCTCACGTGACAGACCGCCGGGCCCCAGCG
CCGACAGTCGGCGCTTGTGGGTCAACCCCGACAGCGGGTTGTTCTGGTCC
ATGAATTGGCTCAGCTGGCTGGTGCCGAAGAACTCCTTGATCGCGGCGAC
CACCGGCCGGATGTTGATCAACGTCTGCGGTGTGATCGCCTCCACGTCCT
GGGTGGTCATCCGCTCCCGGACCACCCGCTCCATCCGCGACATGCCGACC
CGGATCTGGTTTTGGATCAGCTCGCCGACCGTACGCAGGCGGCGGTTGCC
GAAGTGGTCGANN

>131008-02_D18_B15_ic-d.ab1 769

CCGGCCAGGCGGCGAGCTGATCCAACCAGATCCGGGTCGGCATGTCGCGG
ATGGAGCGGGTGGTCCGGGAGCGGATGACCACCCAGGACGTGGAGGCGAT
CACACCGCAGACGTTGATCAACATCCGGCCGGTGGTCGCCGCGATCAAGG
AGTTCTTCGGCACCAGCCAGCTGAGCCAATTCATGGACCAGAACAACCCG
CTGTGCGGGTTGACCCACAAGCGCCGACTGTCGGCGCTGGGGCCCCGGCGG
TCTGTCACGTGAGCGTGCCGGGCTGGAGGTCCGCGACGTGCACCCGTGCG
ACTACGGCCGGATGTGCCCGATCGAAACCCCTGAGGGGCCCAACATCGGT
CTGATCGGCTCGCTGTCCGTGTACGCGCGGGTCAACCCGTTCCGGTTCAT
CAAACGCCGTAACNNNCNNNCNNNCNNNNNACNNATNTNNNGNCCCTN
NGGGTTTCAATGGGCCCTCCGCCCTNNTGCGCGGGGGGGCGGTCGGGCCTC
CGCGGCCCTTGTGGCCCGCGGGCCCCGCGCCACGTCGGCGCTGTGGGG
TCCCCGCGCGGGGTTGTTCTGGGTCTTGGNNTTTGGCTCCCTGGGCGGGT
GCGNNGAAACTCCGGNTGCGGCCCGGCGGNNTGTTTGGTTCNCCTTCGC
CGTGGTGGTCGCTCCTCCGGGGGTGGGTCTTCCGTTCTCCGACTGCGCC
NCGGGGCTGGTTTTGGATCNNCTGCCCCCTTCCCGGGCCGGGGTTGCCG
NTTGGGTGGGGNCNNNNNN

>131008-02_E18_B15_ic-r.ab1 756

GGGAATCGGCGCGGTACCGACAGCGAGCCGATCAGACCGATGTTGGGCCC
CTCAGGGGTTTCGATCGGGCACATCCGGCCGTAGTGCGACGGGTGCACGT
CGCGGACCTCCAGCCCGGCACGCTCACGTGACAGACCGCCGGGCCCCAGC
GCCGACAGTCGGCGCTTGTGGGTCAACCCCGACAGCGGGTTGTTCTGGTC
CATGAATTGGCTCAGCTGGCTGGTGCCGAAGAACTCCTTGATCGCGGCGA
CCACCGGCCGGATGTTGATCAACGTCTGCGGTGTGATCGCCTCCACGTCC
TGGGTGGTCATCCGCTCCCGGACCACCCGCTCCATCCGCGACATGCCGAC
CCGGATCTGGTTTTGGATCAGCTCGCCGACCGTACGCAGGCGGCGGTTGC
GNAAGTGGTGGANANNTNANNNAANANANNNGNNGNNGNNGNNGNAAG
GAGNNGGGGGNNGGAGNNGAAGAAANNCGGGAGTGGAGGCGATACCCG
AAACATTGATAACCCGCCGGTGGTCCCGGATCAGGAATTCTTCGCACGCC
GCTTAGCTATTCGGGCACAGAACACCCTTTTGGGGTTAAACACGGCGCCA

CTGTGGCGGCGGGCCCTCGGTCTTTCTGCGGTTCGTGCGGGCTGGAAGGTC
CCGCATACGCCGAAGTTCCAATCAAACCGGAGGGGCCCATCGGTCTGAT
GGGCGGTTTCGGTGTAGCGGGGGTCAACCCTTGGGGTTTTCCAAACCCCAA
AATNNN

>131101-41_O07_B16_ic-d.ab1 413

CGGCCAGTCGGCGACTGATCAAACCAGATCCGGGTTCGGCATGTGCGGGAT
GGAGCGGGTGGTCCGGGAGCGGATGACCACCCAGGACGTGGAGGCGATCA
CACCGCAGACGTTGATCAACATCCGGCCGGTGGTTCGCCGCGATCAAGGAG
TTCTTCGGCACCCAGCCAGCTGAGCCAATTCATGGACCAGAACAACCCGCT
GTCGGGGTTGACCCACAAGCGCCGACTGTCGGCGCTGGGGCCCGGCGGTC
TGTCACGTGAGCGTGCCGGGCTGGAGGTCCGCGACGTGCACCCGTCGCAC
TACGGCCGGATGTGCCCGATCGAAACCCCTGAGGGGGCCCAACATCGGTCT
GATCGGCTCGCTGTTCGGTGTACGCGCGGGTCAACCCGTTTCGGGTTCTCAA
AAACGCCGTAAA

>131101-41_P07_B16_ic-r.ab1 812

GGGGCATACGCGCGNTACCGNACAGCGAGCCGATCAGACCGATGTTGGGC
CCCTCAGGGGTTTTCGATCGGGCACATCCGGCCGTAGTGCGACGGGTGCAC
GTCGCGGACCTCCAGCCCGGCACGCTCACGTGACAGACCGCCGGGCCCCA
GCGCCGACAGTCGGCGCTTGTGGGTCAACCCCGACAGCGGGTTGTTCTGG
TCCATGAATTGGCTCAGCTGGCTGGTGCCGAAGA ACTCCTTGATCGCGGC
GACCACCGGCCGGATGTTGATCAACGTCTGCGGTGTGATCGCCTCCACGT
CCTGGGTGGTCATCCGCTCCCGGACCACCCGCTCCATCCGCGACATGCCG
ACCCGGATCTGGTTTTGGATCAGCTCGCCGACCGTACGCAGGCGGCGGTT

>131101-41_O10_B17_ic-d.ab1 415

GCGCCAGGCGGCGAGCTGATCAAACCAGATCCGGGTTCGGCATGTGCGGGA
TGGAGCGGGTGGTCCGGGAGCGGATGACCACCCAGGACGTGGAGGCGATC
ACACCGCAGACGTTGATCAACATCCGGCCGGTGGTTCGCCGCGATCAAGGA
GTTCTTCGGCACCCAGCCAGCTGAGCCAATTCATGGACCAGAACAACCCGC
TGTCGGGGTTGACCCACAAGCGCCGACTGTCGGCGCTGGGGCCCGGCGGT
CTGTCACGTGAGCGTGCCGGGCTGGAGGTCCGCGACGTGCACCCGTCGCA
CTACGGCCGGATGTGCCCGATCGAAACCCCTGAGGGGGCCCAACATCGGT
TGATCGGCTCGCTGTTCGGTGTACGCGCGGGTCAACCCGTTTCGGGTTCTCA
AANACGCCGTAAANN

>131101-41_P10_B17_ic-r.ab1 415

GGGAATACGCGCGTACCCGACAGCGAGCCGATCAGACCGATGTTGGGCC
CCTCAGGGGTTTTCGATCGGGCACATCCGGCCGTAGTGCGACGGGTGCACG
TCGCGGACCTCCAGCCCGGCACGCTCACGTGACAGACCGCCGGGCCCCAG
CGCCGACAGTCGGCGCTTGTGGGTCAACCCCGACAGCGGGTTGTTCTGGT
CCATGAATTGGCTCAGCTGGCTGGTGCCGAAGA ACTCCTTGATCGCGGCG
ACCACCGGCCGGATGTTGATCAACGTCTGCGGTGTGATCGCCTCCACGTC
CTGGGTGGTCATCCGCTCCCGGACCACCCGCTCCATCCGCGACATGCCGA

CCCGGATCTGGTTTTGGATCAGCTCGCCGACCGTACGCAGGCGGCGGTTG
CAAAGTGGTCGA

>131101-41_I11_B18_ic-d.ab1 415

GCGCCCGGCCGCGAGCTGATCACACCAGATCCGGGTCGGCATGTCGCGG
ATGGAGCGGGTGGTCCGGGAGCGGATGACCACCCAGGACGTGGAGGCGAT
CACACCGCAGACGTTGATCAACATCCGGCCGGTGGTCGCCGCGATCAAGG
AGTTCTTCGGCACCAGCCAGCTGAGCCAATTCATGGACCAGAACAACCCG
CTGTCGGGGTTGACCCACAAGCGCCGACTGTCGGCGCTGGGGCCCGGCGG
TCTGTCACGTGAGCGTGCCGGGCTGGAGGTCCGCGACGTGCACCCGTCGC
ACTACGGCCGGATGTGCCCGATCGAAACCCCTGAGGGGCCCAACATCGGT
CTGATCGGCTCGCTGTCGGTGTACGCGCGGGTCAACCCGTTCCGGGTTCTC
ANAACCGCCGTA

>131101-41_J11_B18_ic-r.ab1 413

GGGCATCCGCGCGTACCCGACAGCGAGCCGATCAGACCGATGTTGGGCC
CTCAGGGGTTTCGATCGGGCACATCCGGCCGTAGTGCGACGGGTGCACGT
CGCGGACCTCCAGCCCGGCACGCTCACGTGACAGACCGCCGGGCCCCAGC
GCCGACAGTCGGCGCTTGTGGGTCAACCCCGACAGCGGGTTGTTCTGGTC
CATGAATTGGCTCAGCTGGCTGGTGCCGAAGAACTCCTTGATCGCGGCGA
CCACCGGCCGGATGTTGATCAACGTCTGCGGTGTGATCGCCTCCACGTCC
TGGGTGGTCATCCGCTCCCGGACCACCCGCTCCATCCGCGACATGCCGAC
CCGGATCTGGTTTTGGATCAGCTCGCCGACCGTACGCAGGCGGCGGTGCA
ANAAGTGGTGGA

>131101-41_M12_B19_ic-d.ab1 45

CCCGCGTTGCCGGCGAGCTGATCAAAACCAGATCCGGGTCGGCATGTCGC
GGATGGAGCGGGTGGCCCGGTCGCGACTGTGCTGCTGGAGACACATGATC
GTCGTCTAAAAGATCGTGCTGCACCATGCCCTTATTAACACTACGATCTCAG
GCTACCTCGTGATGTCGATTAAGTATGTTTCCTACGGATGGGGGG

>131101-41_N12_B19_ic-r.ab1 55

GGGGAGTACGCGCGTACCGACAGCGAGCCGATCAGACCGATGTTGGGCC
CTCAGGGGTTTCGATCGGGCACATCCGGCCGTAGTGCGACGGGTGCACGT
CGCGGACCTCCAGCCCGGCACGCTCACGTGACAGACCGCCGGGCCCCAGC
GCCGACAGTCGGCGCTTGTGGGTCAACCCCGACAGCGGGTTGTTCTGGTC
CATGAATTGGCTCAGCTGGCTGGTGCCGAAGAACTCCTTGATCGCGGCGA
CCACCGGCCGGATGTTGATCAACGTCTGCGGTGTGATCGCCTCCACGTCC
TGGGTGGTCATCCGCTCCCGGACCACCCGCTCCATCCGCGACATGCCGAC
CCCGCGTTGCCGGCGAGCTGATCAAAACCAGATCCGGGTCGGCATGTCGC
GGATGGAGCGGGTGGCCCGGTCGCGACTGTGCTGCTGGAGACACATGATC
GTCGTCTAAAAGATCGTGCTGCACCATGCCCTTATTAACACTACGATCTCAG
GCTACCTCGTGATGTCGATTAAGTATGTTTCCTACGGATGGGGGG

>131101-41_C14_B20_ic-d.ab1 414

CCCGCCAGGCGGCGACTGATCAAACCAGATCCGGGTTCGGCATGTCGCGGA
TGGAGCGGGTGGTCCGGGAGCGGATGACCACCAGGACGTGGAGGCGATC
ACACCGCAGACGTTGATCAACATCCGGCCGGTGGTCGCCGCGATCAAGGA
GTTCTTCGGCACCCAGCCAGCTGAGCCAATTCATGGACCAGAACAACCCGC
TGTCGGGGTTGACCCACAAGCGCCGACTGTCGGCGCTGGGGCCCCGGCGGT
CTGTCACGTGAGCGTGCCGGGCTGGAGGTCCGCGACGTGCACCCGTCGCA
CTACGGCCGGATGTGCCCGATCGAAACCCCTGAGGGGGCCCAACATCGGTC
TGATCGGCTCGCTGTCGGTGTACGCGCGGGTCAACCCGTTCCGGTTTCATC
AAAACGCCGTAAA

>131101-41_D14_B20_ic-r.ab1 415

GGGGCATCAGCGCGTACCGACAGCGAGCCGATCAGACCGATGTTGGGCCC
CTCAGGGGTTTCGATCGGGCACATCCGCGCCGTAGTGCGACGGGTGCACG
TCGCGGACCTCCAGCCCGGCACGCTCACGTGACAGACCGCCGGGCCCCAG
CGCCGACAGTCGGCGCTTGTGGGTCAACCCCGACAGCGGGTTGTTCTGGT
CCATGAATTGGCTCAGCTGGCTGGTGCCGAAGAACTCCTTGATCGCGGCG
ACCACCGGCCGGATGTTGATCAACGTCTGCGGTGTGATCGCCTCCACGTC
CTGGGTGGTCATCCGCTCCCGGACCACCCGCTCCATCCGCGACATGCCGA
CCCGGATCTGGTTTTGGATCAGCTCGCCGACCGTACGCAGGCGGCGGTTG
CGAAAGTGGTTCGANN

>131101-41_O11_B21_ic-d.ab1 416

CCGGCATGGCGGCGAGCTGATCAAACCAGATCCGGGTTCGGCATGTCGCGG
ATGGAGCGGGTGGTCCGGGAGCGGATGACCACCAGGACGTGGAGGCGAT
CACACCGCAGACGTTGATCAACATCCGGCCGGTGGTCGCCGCGATCAAGG
AGTTCTTCGGCACCCAGCCAGCTGAGCCAATTCATGGACCAGAACAACCCG
CTGTCGGGGTTGACCCACAAGCGCCGACTGTCGGCGCTGGGGCCCCGGCGG
TCTGTCACGTGAGCGTGCCGGGCTGGAGGTCCGCGACGTGCACCCGTCGC
ACTACGGCCGGATGTGCCCGATCGAAACCCCTGAGGGGGCCCAACATCGGT
CTGATCGGCTCGCTGTCGGTGTACGCGCGGGTCAACCCGTTCCGGTTCTC
AAAACGCCGTAAA

>131101-41_P11_B21_ic-r.ab1 417

GGGGCATACGCGCGTACCCGNACAGCGAGCCGATCAGACCGATGTTGGGC
CCCTCAGGGGTTTCGATCGGGCACATCCGGCCGTAGTGCGACGGGTGCAC
GTCGCGGACCTCCAGCCCGGCACGCTCACGTGACAGACCGCCGGGCCCA
GCGCCGACAGTCGGCGCTTGTGGGTCAACCCCGACAGCGGGTTGTTCTGG
TCCATGAATTGGCTCAGCTGGCTGGTGCCGAAGAACTCCTTGATCGCGGC
GACCACCGGCCGGATGTTGATCAACGTCTGCGGTGTGATCGCCTCCACGT
CCTGGGTGGTCATCCGCTCCCGGACCACCCGCTCCATCCGCGACATGCCG
ACCCGGATCTGGTTTTGGATCAGCTCGCCGACCGTACGCAGGCGGCGGTT
GCGAAAANTGGTCGANA

>131101-41_I12_B22_ic-d.ab1 196

ACCCCCGCTTTTCGGCTACTGATCAAACCAGATCCGGGTCTGGCATGTCTCG
GATGGACCGGGTGGTCCGGGAGCGGATGCCCTTAAGGACGAGGAGGCGAA
ACACNGNAAACGGAGAACACCCCTTTGAAGGAGGACGCCGCGATCAAGGA
GTTCCACGGCACCCAGCGGACCCAAATCAAGGAACAAAACAAC

>131101-41_J12_B22_ic-r.ab1 205

GGGGCATACGCGCGNTACCGCACAGCGAGCCGATCAGACCGATGTTGGGC
CCCTCAGGGGTTTCGATCGGGCACATCCGGCCGTAGTGCGACGGGTGCAC
GTCGCGGACCTCCAGCCCAGCGTACGTGACAGACCGCCGGGCCCCA
GCGCCGACAGTCGGCGCTTGTGGGTCAACCCCGACAGCGGGTTGTTCTGG
TCCATGAATTGGCTCAGCTGGCTGGTGCCGAAGAACTCCTTGATCGCGGC
GACCACCGGCCGGATGTTGATCAACGTCTGCGGTGTGATCGCCTCCACGT
CCTGGGTGGTCATCCGCTCCCGGACCACCCGCTCCATCCGCGACATGCCG
ACCCGGATCTGGTTTTGGATCAGCTCGCCGACCGTACGCAGGCGGCGGTT

>131101-41_K12_B23_ic-d.ab1 418

GGGCTTCCGGCGGTTCGACAGATGATCAAACAGAACCAGGGTCTGGCATGTCCG
GGATGGAGCGGGTGGTCCGGGAGCGGATGACCACCCAGGACGTGGAGGCG
ATCACACCGCAGACGTTGATCAACATCCGGCCGGTGGTTCGCCGCGATCAA
GGAGTTCTTCGGCACCCAGCCAGCTGAGCCAATTCATGGACCAGAACAACC
CGCTGTCGGGGTTGACCCACAAGCGCCGACTGTCGGCGCTGGGGCCCCGGC
GGTCTGTACGTGAGCGTGCCGGGCTGGAGGTCCGCGACGTGCACCCGTC
GCACTACGGCCGGATGTGCCCGATCGAAACCCCTGAGGGGGCCCAACATCG
GTCTGATCGGCTCGCTGTCCGGTGTACGCGCGGGTCAACCCGTTCCGGGTT
TCAAAAACGCCGTAANAAN

>131101-41_L12_B23_ic-r.ab1 778

GGGCGCAGTCGCGCGTACCCGACCGCGAGCCGATCAGACCGATGTTGGGC
CCCTCAGGGGTTTCGATCGGGCACATCCGGCCGTAGTGCGACGGGTGCAC
GTCGCGGACCTCCAGCCCAGCGTACGTGACAGACCGCCGGGCCCCA
GCGCCGACAGTCGGCGCTTGTGGGTCAACCCCGACAGCGGGTTGTTCTGG
TCCATGAATTGGCTCAGCTGGCTGGTGCCGAAGAACTCCTTGATCGCGGC
GACCACCGGCCGGATGTTGATCAACGTCTGCGGTGTGATCGCCTCCACGT
CCTGGGTGGTCATCCGCTCCCGGACCACCCGCTCCATCCGCGACATGCCG
ACCCGGATCTGGTTTTGGATCAGCTCGCCGACCGTACGCAGGCGGCGGTTG

>131101-41_A13_B24_ic-d.ab1 416

CCCGTCAGGCGGCGAGCTGATCAAACCAGATCCGGGTCTGGCATGTTCGCGG
ATGGAGCGGGTGGTCCGGGAGCGGATGACCACCCAGGACGTGGAGGCGAT
CACACCGCAGACGTTGATCAACATCCGGCCGGTGGTCGCCGCGATCAAGG
AGTTCTTCGGCACCCAGCCAGCTGAGCCAATTCATGGACCAGAACAACCCG
CTGTCCGGGTTGACCCACAAGCGCCGACTGTCGGCGCTGGGGCCCCGGCGG
TCTGTACGTGAGCGTGCCGGGCTGGAGGTCCGCGACGTGCACCCGTCGC
ACTACGGCCGGATGTGCCCGATCGAAACCCCTGAGGGGGCCCAACATCGGT

CTGATCGGCTCGCTGTCGGTGTACGCGCGGGTCAACCCGTTCCGGGTTTCAT
CAAACCCGCCGTAAA

>131101-41_B13_B24_ic-r.ab1 416

GGGGCATCCGCGCGNTACCGACAGCGAGCCGATCAGACCGATGTTGGGCC
CCTCAGGGGTTTCGATCGGGCACATCCGGCCGTAGTGCAGACGGGTGCACG
TCGCGGACCTCCAGCCCGGCACGCTCACGTGACAGACCGCCGGGCCCCAG
CGCCGACAGTCGGCGCTTGTGGGTCAACCCCGACAGCGGGTTGTTCTGGT
CCATGAATTGGCTCAGCTGGCTGGTGCCGAAGAAGTCCCTTGATCGCGGCG
ACCACCGGCCGGATGTTGATCAACGTCTGCGGTGTGATCGCCTCCACGTC
CTGGGTGGTCATCCGCTCCCGGACCACCCGCTCCATCCGCGACATGCCGA
CCCGGATCTGGTTTTGGATCAGCTCGCCGACCGTACGCAGGCGGCGGTTG
CGAAAAGTGGTTCG

>131101-41_A13_B25_ic-d.ab1 416

CCCGTCAGGCGGGCAGCTGATCAAACCAGATCCGGGTCCGGCATGTCGCGG
ATGGAGCGGGTGGTCCGGGAGCGGATGACCACCCAGGACGTGGAGGCGAT
CACACCGCAGACGTTGATCAACATCCGGCCGGTGGTCGCCGCGATCAAGG
AGTTCTTCGGCACCAGCCAGCTGAGCCAATTCATGGACCAGAACAACCCG
CTGTCCGGGTTGACCCACAAGCGCCGACTGTCCGGCGCTGGGGCCCGGCGG
TCTGTACGTGAGCGTGCCGGGCTGGAGGTCCGCGACGTGCACCCGTGCG
ACTACGGCCGGATGTGCCCGATCGAAACCCCTGAGGGGGCCCAACATCGGT
CTGATCGGCTCGCTGTCGGTGTACGCGCGGGTCAACCCGTTCCGGGTTTCAT
CAAACCCGCCGTAAA

>131101-41_B13_B25_ic-r.ab1 416

GGGGCATCCGCGCGNTACCGACAGCGAGCCGATCAGACCGATGTTGGGCC
CCTCAGGGGTTTCGATCGGGCACATCCGGCCGTAGTGCAGACGGGTGCACG
TCGCGGACCTCCAGCCCGGCACGCTCACGTGACAGACCGCCGGGCCCCAG
CGCCGACAGTCGGCGCTTGTGGGTCAACCCCGACAGCGGGTTGTTCTGGT
CCATGAATTGGCTCAGCTGGCTGGTGCCGAAGAAGTCCCTTGATCGCGGCG
ACCACCGGCCGGATGTTGATCAACGTCTGCGGTGTGATCGCCTCCACGTC
CTGGGTGGTCATCCGCTCCCGGACCACCCGCTCCATCCGCGACATGCCGA
CCCGGATCTGGTTTTGGATCAGCTCGCCGACCGTACGCAGGCGGCGGTTG
CGAAAAGTGGTTCG

>131101-41_M05_B26_ic-d.ab1 416

CCCCGTCTGACGGCGACTGATCAAACCAGATCCGGGTCCGGCATGTCGCG
GATGGAGCGGGTGGTCCGGGAGCGGATGACCACCCAGGACGTGGAGGCGA
TCACACCGCAGACGTTGATCAACATCCGGCCGGTGGTCGCCGCGATCAAG
GAGTTCTTCGGCACCAGCCAGCTGAGCCAATTCATGGACCAGAACAACCC
GCTGTCCGGGTTGACCCACAAGCGCCGACTGTCCGGCGCTGGGGCCCGGCG
GTCTGTACGTGAGCGTGCCGGGCTGGAGGTCCGCGACGTGCACCCGTGCG
CACTACGGCCGGATGTGCCCGATCGAAACCCCTGAGGGGGCCCAACATCGG
TCTGATCGGCTCGCTGTCGGTGTACGCGCGGGTCAACCCGTTCCGGGTTCA

TCAAAACGCCGTAAA

>131101-41_N05_B26_ic-r.ab1 414

GGGGCATCCGCGCGTACCGACAGCGAGCCGATCAGACCGATGTTGGGCC
CTCAGGGGTTTCGATCGGGCACATCCCGCCGTAGTGCGACGGGTGCACGT
CGCGGACCTCCAGCCCGGCACGCTCACGTGACAGACCGCCGGGCCCCAGC
GCCGACAGTCGGCGCTTGTGGGTCAACCCCGACAGCGGGTTGTTCTGGTC
CATGAATTGGCTCAGCTGGCTGGTGCCGAAGAACTCCTTGATCGCGGCGA
CCACCGGCCGGATGTTGATCAACGTCTGCGGTGTGATCGCCTCCACGTCC
TGGGTGGTCATCCGCTCCCGGACCACCCGCTCCATCCGCGACATGCCGAC
CCGGATCTGGTTTTGGATCAGCTCGCCGACCGTACGCAGGCGGCGGTTGC
ANAAGTGGTCGA

>131101-41_O05_B27_ic-d.ab1 416

CGGGCCAGGCGGCTAGCTGATCAAACCAGATCCGGGTGCGGCATGTCGCGG
ATGGAGCGGGTGGTCCGGGAGCGGATGACCACCCAGGACGTGGAGGCGAT
CACACCGCAGACGTTGATCAACATCCGGCCGGTGGTCGCCGCGATCAAGG
AGTTCTTCGGCACCCAGCCAGCTGAGCCAATTCATGGACCAGAACAACCCG
CTGTCGGGGTTGACCCACAAGCGCCGACTGTGCGGCGCTGGGGCCCGGCGG
TCTGTCACGTGAGCGTGCCGGGCTGGAGGTCCGCGACGTGCACCCGTGCG
ACTACGGCCGGATGTGCCCGATCGAAACCCCTGAGGGGGCCCAACATCGGT
CTGATCGGCTCGCTGTCGGTGTACGCGCGGGTCAACCCGTTCCGGTTTCAT
CAAAACGCCGTAAA

>131101-41_P05_B27_ic-r.ab1 417

GGGCAGTACGCGCGNTCCCGACAGCGAGCCGATCAGACCGATGTTGGGCC
CCTCAGGGGTTTCGATCGGGCACATCCGGCCGTAGTGCGACGGGTGCACG
TCGCGGACCTCCAGCCCGGCACGCTCACGTGACAGACCGCCGGGCCCCAG
CGCCGACAGTCGGCGCTTGTGGGTCAACCCCGACAGCGGGTTGTTCTGGT
CCATGAATTGGCTCAGCTGGCTGGTGCCGAAGAACTCCTTGATCGCGGCG
ACCACCGGCCGGATGTTGATCAACGTCTGCGGTGTGATCGCCTCCACGTC
CTGGGTGGTCATCCGCTCCCGGACCACCCGCTCCATCCGCGACATGCCGA
CCCGGATCTGGTTTTGGATCAGCTCGCCGACCGTACGCAGGCGGCGGTTG
CAAAAATGGTCGANAN

>131101-41_O06_B28_ic-d.ab1 416

CCCGCCCGGTGGCGAGCTGATCAAACCAGATCCGGGTGCGGCATGTCGCGG
ATGGAGCGGGTGGTCCGGGAGCGGATGACCACCCAGGACGTGGAGGCGAT
CACACCGCAGACGTTGATCAACATCCGGCCGGTGGTCGCCGCGATCAAGG
AGTTCTTCGGCACCCAGCCAGCTGAGCCAATTCATGGACCAGAACAACCCG
CTGTCGGGGTTGACCCACAAGCGCCGACTGTGCGGCGCTGGGGCCCGGCGG
TCTGTCACGTGAGCGTGCCGGGCTGGAGGTCCGCGACGTGCACCCGTGCG
ACTACGGCCGGATGTGCCCGATCGAAACCCCTGAGGGGGCCCAACATCGGT
CTGATCGGCTCGCTGTCGGTGTACGCGCGGGTCAACCCGTTCCGGTTTCAT
CAAACCGCCGTAAAAN

>131101-41_P06_B28_ic-r.ab1 845

GGGGCAAGCCGCGCGTACCCGNACAGCGAGCCGATCAGACCGATGTTGGG
CCCCCTCAGGGGTTTCGATCGGGCACATCCGGCCGTAGTGCGACGGGTGC
ACGTCGCGGACCTCCAGCCCGGCACGCTCACGTGACAGACCGCCGGGCC
CAGCGCCGACAGTCGGCGCTTGTGGGTCAACCCCGACAGCGGGTTGTTCT
GGTCCATGAATTGGCTCAGCTGGCTGGTGCCGAAGAACTCCTTGATCGCG
GCGACCACCGGCCGGATGTTGATCAACGTCTGCGGTGTGATCGCCTCCAC
GTCCTGGGTGGTCATCCGCTCCCGGACCACCCGCTCCATCCGCGACATGC
CGACCCGGATCTGGTTTTGGATCAGCTCGCCGACCGTACGCAGGCGGGCGG

>131101-41_K08_B29_ic-d.ab1 412

CCGGCCGTCGGCGACTGATCAAACAGATCCGGGTTCGGCATGTTCGCGGATG
GAGCGGGTGGTCCGGGAGCGGATGACCACCCAGGACGTGGAGGCGATCAC
ACCGCAGACGTTGATCAACATCCGGCCGGTGGTCGCCGCGATCAAGGAGT
TCTTCGGCACCCAGCCAGCTGAGCCAATTCATGGACCAGAACAACCCGCTG
TCGGGGTTGACCCACAAGCGCCGACTGTTCGGCGCTGGGGCCCCGGCGGTCT
GTCACGTGAGCGTGCCGGGCTGGAGGTCCGCGACGTGCACCCGTCGCACT
ACGGCCGGATGTGCCCGATCGAAACCCCTGAGGGGGCCCAACATCGGTCTG
ATCGGCTCGCTGTTCGGTGTACGCGCGGGTCAACCCGTTTCGGGTTTCATCAA
AACGCCGTAAA

>131101-41_L08_B29_ic-r.ab1 417

GGGGGCATCACGCGCGTACCCGNACAGCGAGCCGATCAGACCGATGTTGGG
CCCCTCAGGGGTTTCGATCGGGCACATCCGGCCGTAGTGCGACGGGTGCA
CGTCGCGGACCTCCAGCCCGGCACGCTCACGTGACAGACCGCCGGGCCCC
AGCGCCGACAGTCGGCGCTTGTGGGTCAACCCCGACAGCGGGTTGTTCTG
GTCCATGAATTGGCTCAGCTGGCTGGTGCCGAAGAACTCCTTGATCGCGG
CGACCACCGGCCGGATGTTGATCAACGTCTGCGGTGTGATCGCCTCCACG
TCCTGGGTGGTCATCCGCTCCCGGACCACCCGCTCCATCCGCGACATGCC
GACCCGGATCTGGTTTTGGATCAGCTCGCCGACCGTACGCAGGCGGGCGGT
TGCAAAAGTGGTCGA

>131101-41_O08_B30_ic-d.ab1 415

CGCGCCAGGCGGCGAGCTGATCAAACAGATCCGGGTTCGGCATGTTCGCGGA
TGGAGCGGGTGGTCCGGGAGCGGATGACCACCCAGGACGTGGAGGCGATC
ACACCGCAGACGTTGATCAACATCCGGCCGGTGGTCGCCGCGATCAAGGA
GTTCTTCGGCACCCAGCCAGCTGAGCCAATTCATGGACCAGAACAACCCGC
TGTCGGGGTTGACCCACAAGCGCCGACTGTTCGGCGCTGGGGCCCCGGCGGT
CTGTCACGTGAGCGTGCCGGGCTGGAGGTCCGCGACGTGCACCCGTCGCA
CTACGGCCGGATGTGCCCGATCGAAACCCCTGAGGGGGCCCAACATCGGTG
TGATCGGCTCGCTGTTCGGTGTACGCGCGGGTCAACCCGTTTCGGGTTCTCA
AAAACGCCGTAAA

>131101-41_P08_B30_ic-r.ab1 417

GGGGGAATCACGCGCGTACCGNACAGCGAGCCGATCAGACCGATGTTGGG
CCCCTCAGGGGTTTCGATCGGGCACATCCGGCCGTAGTGCGACGGGTGCA
CGTCGCGGACCTCCAGCCCGGCACGCTCACGTGACAGACCGCCGGGCCCC
AGCGCCGACAGTCGGCGCTTGTGGGTCAACCCCGACAGCGGGTTGTTCTG
GTCCATGAATTGGCTCAGCTGGCTGGTGCCGAAGAACTCCTTGATCGCGG
CGACCACCGGCCGGATGTTGATCAACGTCTGCGGTGTGATCGCCTCCAG
TCCTGGGTGGTCATCCGCTCCCGGACCACCGCTCCATCCGCGACATGCC
GACCCGGATCTGGTTTTGGATCAGCTCGCCGACCGTACGCAGGCGGCGGT
TGCAAAAGTGGTCGA

>131101-41_K09_B31_ic-d.ab1 416

CCGCCCAGGCGGCGAGCTGATCAAACCAGATCCGGGTCGGCATGTGCGCG
ATGGAGCGGGTGGTCCGGGAGCGGATGACCACCCAGGACGTGGAGGCGAT
CACACCGCAGACGTTGATCAACATCCGGCCGGTGGTCGCCGCGATCAAGG
AGTTCTTCGGCACCCAGCCAGCTGAGCCAATTCATGGACCAGAACAACCCG
CTGTGCGGGTTGACCCACAAGCGCCGACTGTGCGCGCTGGGGCCCCGGCG
TCTGTCACGTGAGCGTGCCGGGCTGGAGGTCCGCGACGTGCACCCGTGCG
ACTACGGCCGGATGTGCCCGATCGAAACCCCTGAGGGGCCCAACATCGGT
CTGATCGGCTCGCTGTGCGGTGTACGCGCGGGTCAACCCGTTCCGGTTCTC
AAAACGCCGTAAA

>131101-41_L09_B31_ic-r.ab1 415

GGGCATACGCGCGNTACCGCACAGCGAGCCGATCAGACCGATGTTGGGCC
CCTCAGGGGTTTCGATCGGGCACATCCGGCCGTAGTGCGACGGGTGCACG
TCGCGGACCTCCAGCCCGGCACGCTCACGTGACAGACCGCCGGGCCCCAG
CGCCGACAGTCGGCGCTTGTGGGTCAACCCCGACAGCGGGTTGTTCTGGT
CCATGAATTGGCTCAGCTGGCTGGTGCCGAAGAACTCCTTGATCGCGGCG
ACCACCGGCCGGATGTTGATCAACGTCTGCGGTGTGATCGCCTCCACGTC
CTGGGTGGTCATCCGCTCCCGGACCACCGCTCCATCCGCGACATGCCGA
CCCGGATCTGGTTTTGGATCAGCTCGCCGACCGTACGCAGGCGGCGGTTG
CAAAGTGGTCTGA

>131008-02_H17_B32_ic-d.ab1 195

CCCGCGTTGCCGGCGAGCTGATCAAACCAGATCCGGGTCGGCATGTGCG
GGATGGAGCGGGTGGCCCGGTGCGGACTGTGCTGCTGGAGACACATGATC
GTCGTCTAAAAGATCGTGCTGCACCATGCCCTTATTAACACTACGATCTCAG
GCTACCTCGTGATGTCGATTAAGTATGTTTCTACGGATGGGGGG

>131008-02_A18_B32_ic-r.ab1 2090

GGGGAGTACGCGCGTACCGACAGCGAGCCGATCAGACCGATGTTGGGCC
CTCAGGGGTTTCGATCGGGCACATCCGGCCGTAGTGCGACGGGTGCACGT
CGCGGACCTCCAGCCCGGCACGCTCACGTGACAGACCGCCGGGCCCCAGC
GCCGACAGTCGGCGCTTGTGGGTCAACCCCGACAGCGGGTTGTTCTGGTC
CATGAATTGGCTCAGCTGGCTGGTGCCGAAGAACTCCTTGATCGCGGCGA

CCACCGGCCGGATGTTGATCAACGTCTGCGGTGTGATCGCCTCCACGTCC
TGGGTGGTCATCCGCTCCCGGACCACCCGCTCCATCCGCGACATGCCGAC
CCGGATCTGGTTTTGGATCAGCTCGCCGACCGTACGCAGGCGGCGGTTGC
CGAAAGTGTAGGAGAGCTGATCCAAACCAAATCGGGGTCGGCATGTCCGG
AATGGAGCGGGTTGGTCCGGGAGCGGAATGACACCCGGAACGTGGAAGGC
GAATACACCGCAAACGTTTGAATCAACATCCGCCGGGTGGGTCCCGCGA

>131008-02_H17_B33_ic-d.ab1 195

CCCGCGTTGCCGGCGAGCTGATCAAAACCAGATCCGGGTCCGGCATGTCCG
GGATGGAGCGGGTGGCCCGGTCGCGACTGTGCTGCTGGAGACACATGATC
GTCGTCTAAAAGATCGTGCTGCACCATGCCCTTATTAACACTACGATCTCAG
GCTACCTCGTGATGTCGATTAAGTATGTTTCTACGGATGGGGGG

>131008-02_A18_B33_ic-r.ab1 2090

GGGGAGTACGCGCGTACCGACAGCGAGCCGATCAGACCGATGTTGGGCCC
CTCAGGGGTTTTGATCGGGCACATCCGGCCGTAGTGCGACGGGTGCACGT
CGCGGACCTCCAGCCCGGCACGCTCACGTGACAGACCGCCGGGCCCCAGC
GCCGACAGTCGGCGCTTGTGGGTCAACCCCGACAGCGGGTTGTTCTGGTC
CATGAATTGGCTCAGCTGGCTGGTGCCGAAGAACTCCTTGATCGCGGCGA
CCACCGGCCGGATGTTGATCAACGTCTGCGGTGTGATCGCCTCCACGTCC
TGGGTGGTCATCCGCTCCCGGACCACCCGCTCCATCCGCGACATGCCGAC

>131101-41_K11_B34_ic-d.ab1 416

CCGGCCAGGCGGCGAGCTGATCAAACCAGATCCGGGTCCGGCATGTCCGCG
ATGGAGCGGGTGGTCCGGGAGCGGATGACCACCCAGGACGTGGAGGCGAT
CACACCGCAGACGTTGATCAACATCCGGCCGGTGGTCGCCGCGATCAAGG
AGTTCTTCGGCACCAAGCCAGCTGAGCCAATTCATGGACCAGAACAACCCG
CTGTCGGGGTTGACCCACAAGCGCCGACTGTCGGCGCTGGGGCCCGGCGG
TCTGTCACGTGAGCGTGCCGGGCTGGAGGTCCGCGACGTGCACCCGTCCG
ACTACGGCCGGATGTGCCCGATCGAAACCCCTGAGGGGGCCCAACATCGGT
CTGATCGGCTCGCTGTCGGTGTACGCGCGGGTCAACCCGTTCCGGGTTTCAT
CAAACGCCGTA

>131101-41_L11_B34_ic-r.ab1 789

GGGGCATACGCGCGNTACCGCACAGCGAGCCGATCAGACCGATGTTGGGC
CCCTCAGGGGTTTTGATCGGGCACATCCGGCCGTAGTGCGACGGGTGCAC
GTCGCGGACCTCCAGCCCGGCACGCTCACGTGACAGACCGCCGGGCCCA
GCGCCGACAGTCGGCGCTTGTGGGTCAACCCCGACAGCGGGTTGTTCTGG
TCCATGAATTGGCTCAGCTGGCTGGTGCCGAAGAACTCCTTGATCGCGGC
GACCACCGGCCGGATGTTGATCAACGTCTGCGGTGTGATCGCCTCCACGT
CCTGGGTGGTCATCCGCTCCCGGACCACCCGCTCCATCCGCGACATGCCG
ACCCGGATCTGGTTTTGGATCAGCTCGCCGACCGTACGCAGGCGGCGGTT

>131101-41_C13_B35_ic-d.ab1 416

CCCCCGTTCCGGCGAGCTGATCATACCAGATCCGGGTCCGGCATGTCCGCG

GATGGAGCGGGTGGTCCGGGAGCGGATGCCCTTCAGGACGTGGAGGCGAT
CACACCGCAGACGTTGATCAACCTCTGGCCGGTGGTCGCCGCGATCAAGG
AGTTCTTCGGCACCAGCCAGCTCGAGCCAATTCATGGACCAGAACAACCC
GCTGTCTGGGGTTGACCCACAAGCGCCGACTGTCGGCGCTGGGGCCCCGGCG
GTCTGTACGTGAGCGTGCCGGGCTGGAGGTCCGCGACGTGCACCCGTCG
CACTACGGCCGGATGTGCCCGATCGAAACCCCTGAGGGGGCCCAACATCGG
TCTGATCGGCTCGCTGTCTGGTGTACGCGCGGGTCAACCCGTTCCGGTTCA
TCAAACGCCGTAAA

>131101-41_D13_B35_ic-r.ab1 416

GGGGCAATACGCGCGTACCGACAGCGAGCCGATCAGACCGATGTTGGGCC
CCTCAGGGGTTTCGATCGGGCACATCCCCCTATAATGCGACGGGTGCACG
TCGCGGACCTCCAGCCCGGCACGCTTACGTGACAGACCGCCGGGCCCCAG
CGCCGACAGTCGGCGCTTGTGGGTCAACCCCGACAGCGGGTTGTTCTGGT
CCATGAATTGGCTCAGCTGGCTGGTGCCGAAGAACTCCTTGATCGCGGCG
ACCACCGGCCGGATGTTGATCAACGTCTGCGGTGTGATCGCCTCCACGTC
CTGGGTGGTCATCCGCTCCCGGACCACCCGCTCCATCCGCGACATGCCGA
CCCGGATCTGGTTTTGGATCAGCTCGCCGACCGTACGCAGGCGGGCGGTTG
CCGAAAGTGGTCGA

>131101-41_K05_B36_ic-d.ab1 414

CCCGGCAGGCGGCGACTGATCACACCAGATCCGGGTCCGGCATGTCGCGGA
TGGAGCGGGTGGTCCGGGAGCGGATGACCACCCAGGACGTGGAGGCGATC
ACACCGCAGACGTTGATCAACATCCGGCCGGTGGTCGCCGCGATCAAGGA
GTTCTTCGGCACCAGCCAGCTGAGCCAATTCATGGACCAGAACAACCCGC
TGTCGGGGTTGACCCACAAGCGCCGACTGTCGGCGCTGGGGCCCCGGCGGT
CTGTCACGTGAGCGTGCCGGGCTGGAGGTCCGCGACGTGCACCCGTCGCA
CTACGGCCGGATGTGCCCGATCGAAACCCCTGAGGGGGCCCAACATCGGTC
TGATCGGCTCGCTGTCTGGTGTACGCGCGGGTCAACCCGTTCCGGTTTCATC
AAAACGCCGTAAAA

>131101-41_L05_B36_ic-r.ab1 417

GGGGGCATACGTGCGGTACCGCACAGCGAGCCGATCAGACCGATGTTGGG
CCCCTCAGGGGTTTCGATCGGGCACATCCGGCCGTAGTGCGACGGGTGCA
CGTCGCGGACCTCCAGCCCGGCACGCTCACGTGACAGACCGCCGGGCCCC
AGCGCCGACAGTCGGCGCTTGTGGGTCAACCCCGACAGCGGGTTGTTCTG
GTCCATGAATTGGCTCAGCTGGCTGGTGCCGAAGAACTCCTTGATCGCGG
CGACCACCGGCCGGATGTTGATCAACGTCTGCGGTGTGATCGCCTCCACG
TCCTGGGTGGTCATCCGCTCCCGGACCACCCGCTCCATCCGCGACATGCC
GACCCGGATCTGGTTTTGGATCAGCTCGCCGACCGTACGCAGGCGGGCGGT
TGCGAAAGTGGTCGATA

>131101-41_I07_B37_ic-d.ab1 414

CCGCCAGCCGGCGAGCTGATCAAACAGATCCGGGTCCGGCATGTCGCGGAT
GGAGCGGGTGGTCCGGGAGCGGATGACCACCCAGGACGTGGAGGCGATCA

CACCGCAGACGTTGATCAACATCCGGCCGGTGGTTCGCCGCGATCAAGGAG
TTCTTCGGCACCAGCCAGCTGAGCCAATTCATGGACCAGAACAACCCGCT
GTCGGGGTTGACCCACAAGCGCCGACTGTCGGCGCTGGGGCCCGGCGGTC
TGTCACGTGAGCGTGCCGGGCTGGAGGTCCGCGACGTGCACCCGTCGCAC
TACGGCCGGATGTGCCCGATCGAAACCCCTGAGGGGGCCCAACATCGGTCT
GATCGGCTCGCTGTCCGGTGTACGCGCGGGTCAACCCGTTCCGGGTTCTCAA
AACCGCCGTA

>131101-41_J07_B37_ic-r.ab1 416

GGGGAATACCGCGCGTACCCGACAGCGAGCCGATCAGACCGATGTTGGGC
CCCTCAGGGGTTTCGATCGGGCACATCCGGCCGTAGTGCGACGGGTGCAC
GTCGCGGACCTCCAGCCCAGCGCTCACGTGACAGACCGCCGGGCCCA
GCGCCGACAGTCGGCGCTTGTGGGTCAACCCCGACAGCGGGTTGTTCTGG
TCCATGAATTGGCTCAGCTGGCTGGTGCCGAAGAACTCCTTGATCGCGGC
GACCACCGGCCGGATGTTGATCAACGTCTGCGGTGTGATCGCCTCCACGT
CCTGGGTGGTCATCCGCTCCCGGACCACCCGCTCCATCCGCGACATGCCG
ACCCGGATCTGGTTTTGGATCAGCTCGCCGACCGTACGCAGGCGGCGGTT
GCAAAAGTGGTCTGA

>131101-41_K07_B38_ic-d.ab1 415

CCGGCAGTCGGCGAGCTGATCAAACCAGATCCGGGTCCGGCATGTCGCGGA
TGGAGCGGGTGGTCCGGGAGCGGATGACCACCCAGGACGTGGAGGCGATC
ACACCGCAGACGTTGATCAACATCCGGCCGGTGGTCCGCCGATCAAGGA
GTTCTTCGGCACCAGCCAGCTGAGCCAATTCATGGACCAGAACAACCCGC
TGTCGGGGTTGACCCACAAGCGCCGACTGTCGGCGCTGGGGCCCGGCGGT
CTGTCACGTGAGCGTGCCGGGCTGGAGGTCCGCGACGTGCACCCGTCGCA
CTACGGCCGGATGTGCCCGATCGAAACCCCTGAGGGGGCCCAACATCGGTC
TGATCGGCTCGCTGTCCGGTGTACGCGCGGGTCAACCCGTTCCGGGTTCTCG
AAACCGCCGTA

>131101-41_L07_B38_ic-r.ab1 416

GGGCAGTCACGCGCGTACCCGACAGCGAGCCGATCAGACCGATGTTGGGC
CCCTCAGGGGTTTCGATCGGGCACATCCGGCCGTAGTGCGACGGGTGCAC
GTCGCGGACCTCCAGCCCAGCGCTCACGTGACAGACCGCCGGGCCCA
GCGCCGACAGTCGGCGCTTGTGGGTCAACCCCGACAGCGGGTTGTTCTGG
TCCATGAATTGGCTCAGCTGGCTGGTGCCGAAGAACTCCTTGATCGCGGC
GACCACCGGCCGGATGTTGATCAACGTCTGCGGTGTGATCGCCTCCACGT
CCTGGGTGGTCATCCGCTCCCGGACCACCCGCTCCATCCGCGACATGCCG
ACCCGGATCTGGTTTTGGATCAGCTCGCCGACCGTACGCAGGCGGCGGTT
GCAAAAATGGTCTGA

>131008-02_F18_B39_ic-d.ab1 738

CCCCTCAGGCGGCGAGCTGATCAAACCAGATCCGGGTCCGGCATGTCGCGG
ATGGAGCGGGTGGTCCGGGAGCGGATGACCACCCAGGACGTGGAGGCGAT
CACACCGCAGACGTTGATCAACATCCGGCCGGTGGTCCGCCGATCAAGG

AGTTCTTCGGCACCCAGCCAGCTGAGCCAATTCATGGACCAGAACAACCCG
CTGTCCGGGGTTGACCCACAAGCGCCGACTGTCGGCGCTGGGGCCCGGCGG
TCTGTCACGTGAGCGTGCCGGGCTGGAGGTCCGCGACGTGCACCCGTGCG
ACTACGGCCGGATGTGCCCGATCGAAACCCCTGAGGGGCCCAACATCGGT
CTGATCGGCTCGCTGTCGGTGTACGCGCGGGTCAACCCGTTCCGGGTTATC
GAAAGCCGTGACCGACAGCGACCGATAGACGATCTTGGGCCCTCGGGGTT
TGATGGGCACTCGCGTATTGCACGGTGCAGTCGGACTCTCCGGCAGCTGA
AAACGCGGGCCCGCGCCACGTCGGGCTGTGGGTCAACCGCGCGGGTTGTT
GGATCAGGAATTGGCTCACTGGCTGTTGCGAAGAATCGTGATGGGCGACG
CAGATTTTTTATCAGATCGGGGGGGGAATCCCCTCAGGATGGAGCGCCCC
CCCCGACGGCAAACGAATTGGATTTGAAAACCTCCAAGAAAAGGGCTGGG
GTGGGAATAGTTGGGTTAATTTTTCTATTGTGATCATT

>131008-02_G18_B39_ic-r.ab1 1229

GGGCATTACGCGCGTACCGACAGCGAGCCGATCAGACCGATGTTGGGCC
CTCAGGGGTTTCGATCGGGCACATCCGGCCGTAGTGCGACGGGTGCACGT
CGCGGACCTCCAGCCCGGCACGCTCACGTGACAGACCGCCGGGCCCCAGC
GCCGACAGTCGGCGCTTGTGGGTCAACCCCGACAGCGGGTTGTTCTGGTC
CATGAATTGGCTCAGCTGGCTGGTGCCGAAGAACTCCTTGATCGCGGCGA
CCACCGGCCGGATGTTGATCAACGTCTGCGGTGTGATCGCCTCCACGTCC
TGGGTGGTCATCCGCTCCCGGACCACCGCTCCATCCGCGACATGCCGAC
CCGGATCTGGTTTTGGATCAGCTCGCCGACCGTACGCAGGCGGCGGTTGC
CGAAGTGGTGGCGAGCTGATCAAACCGATCGGGGTGCGATGTCGGGAAA
GGAGCGGGTGGTCCGGGAGCGGAAGACCCCGGGAGTGGAGGCAATCACC
GCAAACCTTTGATCAACATCGCCGGTGGTTCCCATCAAGGGAGTTCTTCG
GCCGCCACCTAACCGTTTTCGGGAACAACAACCTATCGGGGTTTGAACCCA
AGCCCAACGGTCGGCCCTGGGGGCCGGGCGGGTTGTTCAAGTGAAGCCGTG
CCGGGGCTGGGAAGGGTTCGCCACGTGCCATTCCCATTACGGGCCGGGAA
GGGTGGCCGAAATGAAAACCCCGGAAGGGGGGGCCCCACAATCGGGTTT
TTGGAATTCGGGCCTCGCCTTTTTCCGGGTTGGTTAACGCCGGCGGGGG

>131101-41_I08_B40_ic-d.ab1 414

CCGGGCGGCGGGCGAGCTGATCAAACCAGATCCGGGTCCGGCATGTCGCGGA
TGGAGCGGGTGGTCCGGGAGCGGATGACCACCCAGGACGTGGAGGCGATC
ACACCGCAGACGTTGATCAACATCCGGCCGGTGGTCGCCGCGATCAAGGA
GTTCTTCGGCACCCAGCCAGCTGAGCCAATTCATGGACCAGAACAACCCGC
TGTCGGGGTTGACCCACAAGCGCCGACTGTCGGCGCTGGGGCCCGGCGGT
CTGTCACGTGAGCGTGCCGGGCTGGAGGTCCGCGACGTGCACCCGTGCGA
CTACGGCCGGATGTGCCCGATCGAAACCCCTGAGGGGGCCCAACATCGGTC
TGATCGGCTCGCTGTCGGTGTACGCGCGGGTCAACCCGTTCCGGGTTCTCG
AAAACGCCGTAAA

>131101-41_J08_B40_ic-r.ab1 417

GGGGCAGTACGCGCGNTACCGCACAGCGAGCCGATCAGACCGATGTTGGG
CCCCTCAGGGGTTTCGATCGGGCACATCCGGCCGTAGTGCGACGGGTGCA

CGTCGCGGACCTCCAGCCCGGCACGCTCACGTGACAGACCGCCGGGCCCC
AGCGCCGACAGTCGGCGCTTGTGGGTCAACCCCGACAGCGGGTTGTTCTG
GTCCATGAATTGGCTCAGCTGGCTGGTGCCGAAGAACTCCTTGATCGCGG
CGACCACCGGCCGGATGTTGATCAACGTCTGCGGTGTGATCGCCTCCACG
TCCTGGGTGGTCATCCGCTCCCGGACCACCCGCTCCATCCGCGACATGCC
GACCCGGATCTGGTTTTGGATCAGCTCGCCGACCGTACGCAGGCGGCGGT
TGCAAAAGTGGTCGA

>131101-41_M08_B41_ic-d.ab1 414

CCGCCCCGGCGGCGAGCTGATCAAACCAGATCCGGGTCCGGCATGTCGCGGA
TGGAGCGGGTGGTCCGGGAGCGGATGACCACCCAGGACGTGGAGGCGATC
ACACCGCAGACGTTGATCAACATCCGGCCGGTGGTCCGCCGCGATCAAGGA
GTTCTTCGGCACCCAGCCAGCTGAGCCAATTCATGGACCAGAACAACCCGC
TGTCGGGGTTGACCCACAAGCGCCGACTGTCGGCGCTGGGGCCCCGGCGGT
CTGTCACGTGAGCGTGCCGGGCTGGAGGTCCGCGACGTGCACCCGTCGCA
CTACGGCCGGATGTGCCCGATCGAAACCCCTGAGGGGCCCAACATCGGTC
TGATCGGCTCGCTGTCGGTGTACGCGCGGGTCAACCCGTTCCGGGTTTCATC
AAAACGCCGTA

>131101-41_N08_B41_ic-r.ab1 796

GGGCGATCCGCGCGNTACCCGACAGCGAGCCGATCAGACCGATGTTGGGC
CCCTCAGGGGTTTCGATCGGGCACATCCGGCCGTAGTGCGACGGGTGCAC
GTCGCGGACCTCCAGCCCGGCACGCTCACGTGACAGACCGCCGGGCCCA
GCGCCGACAGTCGGCGCTTGTGGGTCAACCCCGACAGCGGGTTGTTCTGG
TCCATGAATTGGCTCAGCTGGCTGGTGCCGAAGAACTCCTTGATCGCGGC
GACCACCGGCCGGATGTTGATCAACGTCTGCGGTGTGATCGCCTCCACGT
CCTGGGTGGTCATCCGCTCCCGGACCACCCGCTCCATCCGCGACATGCCG
ACCCGGATCTGGTTTTGGATCAGCTCGCCGACCGTACGCAGGCGGCGGTT

>131101-41_M09_B42_ic-d.ab1 415

CCCGGCAGGCGGCGACTGATCAAACAGATCCGGGTCCGGCATGTCGCGGAT
GGAGCGGGTGGTCCGGGAGCGGATGACCACCCAGGACGTGGAGGCGATCA
CACCGCAGACGTTGATCAACATCCGGCCGGTGGTCCGCCGCGATCAAGGAG
TTCTTCGGCACCCAGCCAGCTGAGCCAATTCATGGACCAGAACAACCCGCT
GTCGGGGTTGACCCACAAGCGCCGACTGTCGGCGCTGGGGCCCCGGCGGTC
TGTCACGTGAGCGTGCCGGGCTGGAGGTCCGCGACGTGCACCCGTCGCAC
TACGGCCGGATGTGCCCGATCGAAACCCCTGAGGGGCCCAACATCGGTCT
GATCGGCTCGCTGTCCGGTGTACGCGCGGGTCAACCCGTTCCGGGTTTCATCA
AAAACGCCGTA

>131101-41_N09_B42_ic-r.ab1 417

GGGCATGCCNCGCGNTACCCGACAGCGAGCCGATCAGACCGATGTTGGGC
CCCTCAGGGGTTTCGATCGGGCACATCCGGCCGTAGTGCGACGGGTGCAC
GTCGCGGACCTCCAGCCCGGCACGCTCACGTGACAGACCGCCGGGCCCA
GCGCCGACAGTCGGCGCTTGTGGGTCAACCCCGACAGCGGGTTGTTCTGG

TCCATGAATTGGCTCAGCTGGCTGGTGCCGAAGAACTCCTTGATCGCGGC
GACCACCGGCCGGATGTTGATCAACGTCTGCGGTGTGATCGCCTCCACGT
CCTGGGTGGTCATCCGCTCCCGGACCACCCGCTCCATCCGCGACATGCCG
ACCCGGATCTGGTTTTGGATCAGCTCGCCGACCGTACGCAGGCGGCGGTT
GCCAAAAGTGGTCGAA

>131101-41_K10_B43_ic-d.ab1 200

GGGGCCCCGTCGGCGGCGACTGATCAAACCAGATCCGGGTTCGGCATGTGCG
CGGATGGAGCGGGTGGTCCGGGAGCGGATGACCACCCAGGACGTGGAGGC
GATCACACCGCAGACGTTGATCAACATCCGGCCGGTGGTCGCCGCGATCA
AGGAGTTCTTCGGCACCAGCCAGCTGAGCCAATTCATGGACCAGAACAAC

>131101-41_L10_B43_ic-r.ab1 842

GGGGCATCCGCGCGTACCGACAGCGAGCCGATCAGACCGATGTTGGGCCC
CTCAGGGGTTTTCGATCGGGCACATCCGGCCGTAGTGCGACGGGTGCACGT
CGCGGACCTCCAGCCCGGCACGCTCACGTGACAGACCGCCGGGCCCCAGC
GCCGACAGTCGGCGCTTGTGGGTCAACCCCGACAGCGGGTTGTTCTGGTC
CATGAATTGGCTCAGCTGGCTGGTGCCGAAGAACTCCTTGATCGCGGCGA
CCACCGGCCGGATGTTGATCAACGTCTGCGGTGTGATCGCCCCACGTCCT
GGGTGGCGTCCGCTCCCGGACACCCGCTCAGGCGCGACATGCCGACCCGG
AGCTGGTTTTGGATGTACTCGCCGACCGAACCAGTGCGGTTCTTGCAA
AGTGGTAGACGAGCTGATCCAAACAGAATCGGGTCCGCATGGTCCGGATG
GAGCGGGTGGTCCGGGAGCGGATGACACCCGGACGTGGAGGCGATCCCCG

>131101-41_M10_B44_ic-d.ab1 198

CCGCCCCCGTGGGCGAAGATGATCAAACAAATCGGGTTCGCTTTGTCACG
AATGAACCGGTTGTTCCGGCAGGGGAGAACCCCCAGAAGTTGAAGCCAAT
CACACCGCAAAGGTTGCCCCCATCCGGCGGAGGTTCCCGTCAATCAAGA
ATTTCTTCGGAACCACCCACTTGACCTTATTCATGAACAAAAACAACC

>131101-41_N10_B44_ic-r.ab1 716

GGGGGCTACGCCGCGGCATACCGACCCCGGCCACAAAAACAAATTTGGC
CCCCCAGGGTTTTCAATGGGGCAACCCCTTTAGTGCGAGGGGGGCGACT
TCTCGAACCCCGCCCCGCGCCCCCTCGATAACAACACGGCGGGGCCCCC
CGGCGAACAGTCGGCGCTGGTGGGCCAACCCCAAGAGCGGGTTTTTCTGA
TCAATAATTTGCCCTCAGCGTGGGTGGTGCCATAAACCTCCTTATATGCG
CACGACACCACCGCCCGAGATGTTAAAGCACCTGTGCAGTGAGCTCCCC
CCACCTTCGGTGTGGTTATCCATCGCCCGACACCACCCGACTCCTCTCCA
CAACATGCGGACGCAGATAGGGATTGGGGATGCGCTCCGCTACGGGACTC
AAGCCGCGGTCTCACAACACGAGCGGACGACAGCCATGCAGCACCTGTAT
GTAGATTCCCGAAGGCACCAATCCATCTCTGGAAAGTTTCTACTATGTCA
AGGCCAGGTAAGGTTCTTCGCGTTGCATCGAATTAACCACATGCTCCAC
CGCTTGGGCGGGCCCCCGTCAATTCATTTGAGTTTTAGTCTTGCGACCGT
ACTCCCAGGCGGTCTACTTATCGCGTTAGCTGCGCCACTAAAGCCTCAG

>131101-41_M11_B45_ic-d.ab1 415

CCGCGCCTGACGGCGACTGATCAAACAGATCCGGGTTCGGCATGTCGCGGA
TGGAGCGGGTGGTCCGGGAGCGGATGACCACCCAGGACGTGGAGGCGATC
ACACCGCAGACGTTGATCAACATCCGGCCGGTGGTCGCCGCGATCAAGGA
GTTCTTCGGCACCCAGCCAGCTGAGCCAATTCATGGACCAGAACAACCCGC
TGTCGGGGTTGACCCACAAGCGCCGACTGTCGGCGCTGGGGCCCCGGCGGT
CTGTCACGTGAGCGTGCCGGGCTGGAGGTCCGCGACGTGCACCCGTCGCA
CTACGGCCGGATGTGCCCGATCGAAACCCCTGAGGGGGCCCAACATCGGTC
TGATCGGCTCGCTGTCCGGTGTACGCGCGGGTCAACCCGTTCCGGTTCTCA
AACCCGCCGTAAA

>131101-41_N11_B45_ic-r.ab1 416

GGGGCAGACGCGCGNTACCGACAGCGAGCCGATCAGACCGATGTTGGGCC
CCTCAGGGGTTTTGATCGGGCACATCCGGCCGTAGTGCGACGGGTGCACG
TCGCGGACCTCCAGCCCGGCACGCTCACGTGACAGACCGCCGGGCCCCAG
CGCCGACAGTCGGCGCTTGTGGGTCAACCCCGACAGCGGGTTGTTCTGGT
CCATGAATTGGCTCAGCTGGCTGGTGCCGAAGAACTCCTTGATCGCGGCG
ACCACCGGCCGGATGTTGATCAACGTCTGCGGTGTGATCGCCTCCACGTC
CTGGGTGGTCATCCGCTCCCGGACCACCCGCTCCATCCGCGACATGCCGA
CCCGGATCTGGTTTTGGATCAGCTCGCCGACCGTACGCAGGCGGGCGGTTG
CAAAAATTGGTCG

>131101-41_A14_B46_ic-d.ab1 413

CCCGTCGTCGGCGACTGATCAAACAGATCCGGGTTCGGCATGTCGCGGATG
GAGCGGGTGGTCCGGGAGCGGATGACCACCCAGGACGTGGAGGCGATCAC
ACCGCAGACGTTGATCAACATCCGGCCGGTGGTCGCCGCGATCAAGGAGT
TCTTCGGCACCCAGCCAGCTGAGCCAATTCATGGACCAGAACAACCCGCTG
TCGGGGTTGACCCACAAGCGCCGACTGTCGGCGCTGGGGCCCCGGCGGTCT
GTCACGTGAGCGTGCCGGGCTGGAGGTCCGCGACGTGCACCCGTCGCACT
ACGGCCGGATGTGCCCGATCGAAACCCCTGAGGGGGCCCAACATCGGTCTG
ATCGGCTCGCTGTCCGGTGTACGCGCGGGTCAACCCGTTCCGGTTTCATCAA
AACGCCGTAAA

>131101-41_B14_B46_ic-r.ab1 416

GGGGCAGCACGCGCGTACCGACAGCGAGCCGATCAGACCGATGTTGGGCC
CCTCAGGGGTTTTGATCGGGCACATCCGGCCGTAGTGCGACGGGTGCACG
TCGCGGACCTCCAGCCCGGCACGCTCACGTGACAGACCGCCGGGCCCCAG
CGCCGACAGTCGGCGCTTGTGGGTCAACCCCGACAGCGGGTTGTTCTGGT
CCATGAATTGGCTCAGCTGGCTGGTGCCGAAGAACTCCTTGATCGCGGCG
ACCACCGGCCGGATGTTGATCAACGTCTGCGGTGTGATCGCCTCCACGTC
CTGGGTGGTCATCCGCTCCCGGACCACCCGCTCCATCCGCGACATGCCGA
CCCGGATCTGGTTTTGGATCAGCTCGCCGACCGTACGCAGGCGGGCGGTGC
GAAAAATTGG

>131101-41_O12_B47_ic-d.ab1 202

GGGACAGCCCCGCCTGATCGCCACTGATCAAACCTTATCCGGGTCGGCATG
TCGCGGATGGAGCGGGTGGTCCGGGAGCGGATGACCACCCAGGACGTGGA
CGCGATCACACCGCAGACGTTGATCAACATCCGGGCGGTGGTCGCCGCTA
TCGAGGTGTTCTTCGGCCCCCGCCAGCTGAGCCTTTTCGTGGACAAAATC
AC

>131101-41_P12_B47_ic-r.ab1 415

AGGGGCATCACGCGCGTACCGACAGCGAGCCGATCAGACCGATGTTGGGC
CCCTCAGGGGTTTCGATCGGGCACATCCGGCCGTAGTGCGACGGGTGCAC
GTCGCGGACCTCCAGCCCAGGACGCTCACGTGACAGACCGCCGGGCCCA
GCGCCGACAGTCGGCGCTTGTGGGTCAACCCCGACAGCGGGTGTCTGG
TCCATGAATTGGCTCAGCTGGCTGGTGCCGAAGAACTCCTTGATCGCGGC
GACCACCGGCCGGATGTTGATCAACGTCTGCGGTGTGATCGCCTCCACGT
CCTGGGTGGTCATCCGCTCCCGGACCACCGCTCCATCCGCGACATGCCG
ACCCGGATCTGGTTTTGGATCAGCTCGCCGACCGTACGCAGGCGGCGGT
GCGNAAGTGGTCSA

>131101-41_E13_B48_ic-d.ab1 415

CCCGCCAGGTCGCGACTGATCAAACCAGATCCGGGTCGGCATGTCGCGGA
TGGAGCGGGTGGTCCGGGAGCGGATGACCACCCAGGACGTGGAGGCGATC
ACACCGCAGACGTTGATCAACATCCGGCCGGTGGTCGCCGCGATCAAGGA
GTTCTTCGGCACCCAGCCAGCTGAGCCAATTCATGGACCAGAACAACCCGC
TGTCGGGGTTGACCCACAAGCGCCGACTGTCGGCGCTGGGGCCCGGCGGT
CTGTCACGTGAGCGTGCCGGGCTGGAGGTCCGCGACGTGCACCCGTCGCA
CTACGGCCGGATGTGCCCGATCGAAACCCCTGAGGGGGCCCAACATCGGTC
TGATCGGCTCGCTGTCGGTGTACGCGCGGGTCAACCCGTTCCGGGTTTCATC
AAAACGCCGTAAG

>131101-41_F13_B48_ic-r.ab1 418

GGGGCAGCACGCGCGTTACCGTACAGCGAGCCGATCAGACCGATGTTGGG
CCCCTCAGGGGTTTCGATCGGGCACATCCGGCCGTAGTGCGACGGGTGCA
CGTCGCGGACCTCCAGCCCAGGACGCTCACGTGACAGACCGCCGGGCCCC
AGCGCCGACAGTCGGCGCTTGTGGGTCAACCCCGACAGCGGGTGTCTG
GTCCATGAATTGGCTCAGCTGGCTGGTGCCGAAGAACTCCTTGATCGCGG
CGACCACCGGCCGGATGTTGATCAACGTCTGCGGTGTGATCGCCTCCACG
TCCTGGGTGGTCATCCGCTCCCGGACCACCGCTCCATCCGCGACATGCC
GACCCGGATCTGGTTTTGGATCAGCTCGCCGACCGTACGCAGGCGGCGGT
TGCAAAAATTGGTC

>131101-41_E14_B49_ic-d.ab1 414

CCCGCTCGGCGGCGACTGATCAAACAGATCCGGGTCGGCATGTCGCGGAT
GGAGCGGGTGGTCCGGGAGCGGATGACCACCCAGGACGTGGAGGCGATCA
CACCGCAGACGTTGATCAACATCCGGCCGGTGGTCCCGCGATCAAGGAG
TTCTTCGGCACCCAGCCAGCTGAGCCAATTCATGGACCAGAACAACCCGCT

GTCGGGGTTGACCCACAAGCGCCGACTGTCGGCGCTGGGGCCCGGCGGTC
TGTCACGTGAGCGTGCCGGGCTGGAGGTCCGCGACGTGCACCCGTCGCAC
TACGGCCGGATGTGCCCGATCGAAACCCCTGAGGGGCCAACATCGGTCT
GATCGGCTCGCTGTGCGGTGTACGCGCGGGTCAACCCGTTCCGGGTTTCATCA
AAACGCCGTAANN

>131101-41_F14_B49_ic-r.ab1 416

GGGGCATCCNCGCGNTACCGCACAGCGAGCCGATCAGACCGATGTTGGGC
CCCTCAGGGGTTTCGATCGGGCACATCCGGCCGTAGTGCGACGGGTGCAC
GTCGCGGACCTCCAGCCCGGCACGCTCACGTGACAGACCGCCGGGCCCA
GCGCCGACAGTCGGCGCTTGTGGGTCAACCCCGACAGCGGGTTGTTCTGG
TCCATGAATTGGCTCAGCTGGCTGGTGCCGAAGAACTCCTTGATCGCGGC
GACCACCGGCCGGATGTTGATCAACGTCTGCGGTGTGATCGCCTCCACGT
CCTGGGTGGTCATCCGCTCCCGGACCACCCGCTCCATCCGCGACATGCCG
ACCCGGATCTGGTTTTGGATCAGCTCGCCGACCGTACGCAGGCGGCGGTT
GCAAAAGTGGTCTGA

>131101-41_G14_B50_ic-d.ab1 418

CGGCCCGTTCGATTGCGACTGATCACAAACAGATCCGGGTCCGGCATGTCCAG
GATGGAGCGCGTTCGTCGCGAGCGGATGACCACCCAGGACGTTCGAGGCCA
TCACGCCGCATACCCTGATCAACATCCGCCCGGTGGTAGCGGCCATCAAG
GAGTTCTTCGGCACCCAGCCAGCTGTGCGAGTTCATGGACCAGAACAACCC
GCTGTGCGGTCTGACCCACAAGCGCCGCCTGTGCGCGCTGGGCCCGGGCT
GGTCTGTGCGGTGAGCGCGCCGGCCTCGAGGTCCGCGACGTGCACCCGTC
GCACTACGGCCGCATGTGCCCGATCGAGACCCCGGAGGGTCCGAACATCG
GTCTGATCGGCTCGCTTTCGGTGTACGCGCGGGTCAACCCGTTCCGGGTT
ATCGAAACGCCGTAATGA

>131101-41_H14_B50_ic-r.ab1 415

TTTTGGCATCCGTGCGTACCGTACGCGAGCCGATCAGACCGATGTTCCGA
CCCTCCGGGGTCTCGATCGGGCACATGCGCCCTTAGTGCGACGGGTGCAC
GTCGCGGACCTCGAGGCCGGCGCGCTCACGCGACAGACCGCCCGGGCCCA
GCGCCGACAGGCGGGCGCTTGTGGGTGACACCCGACAGCGGGTTGTTCTGG
TCCATGAAGTACCACAGCTGGCTGGTGCCGAAGAACTCCTTGATGGCCGC
TACCACCGGGCGGATGTTGATCAGGGTCTGCGGCGTGATGGCCTCGACGT
CCTGGGTGGTCATCCGCTCGCGGACGACGCGCTCCATCCTGGACATGCCG
ACCCGGATCTGGTTCTGGATCAGCTCGCCACGGTGCGCAACCGGCGGTT
GCCGAAGTGGTCTGAG

Anexo E. Certificados de producción intelectual.





INTERNATIONAL CONGRESS
TUBERCULOSIS, LEPROSY AND MYCOBACTERIOSIS:
BACK TO BIBLICAL TIMES, TODAY SOLUTIONS
VI MEETING OF THE SLAMTB 2012

SLAMTB
Sociedad
Latinoamericana de
Tuberculosis y otras
Micobacteriosis

Bucaramanga 25 of September 2012

To whom it may concern:

This certifies that Ximena Montes of the "Universidad Industrial de Santander" participated as oral speaker in the conference: "Biosafety applied to the Mycobacteria Laboratory" made during the preconference course: "Colorimetric Methods for drug resistance detection in *Mycobacterium Tuberculosis*" at the **INTERNATIONAL CONGRESS TUBERCULOSIS, LEPROSY AND MYCOBACTERIOSIS: BACK TO BIBLICAL TIME, TODAY SOLUTIONS. VI MEETING OF THE SLAMTB 2012.**

Sincerely,

Juan Carlos Palomino
Ghent University - Gent-BELGIUM

Wellman Ribón
Universidad Industrial de Santander
Congress president
VI MEETING OF THE SLAMTB 2012

Anandi Martin
Ghent University - Gent-BELGIUM



Bucaramanga 28 of September 2012

To whom it may concern:

This certifies that Ximena Montes Rincón of the "Universidad Industrial de Santander" participated as chairman in the session: bioactivity of the **INTERNATIONAL CONGRESS TUBERCULOSIS, LEPROSY AND MYCOBACTERIOSIS: BACK TO BIBLICAL TIME, TODAY SOLUTIONS. VI MEETING OF THE SLAMTB 2012.**

Sincerely

Wellman Ribón
Universidad Industrial de Santander
Congress president
VI MEETING OF THE SLAMTB 2012



Bucaramanga 28 of September 2012

To whom it may concern:

This certifies that Ximena Montes of the "Universidad Industrial de Santander" presented a poster titled "Study of the regions associated with resistance of the *rpoB*, *katG*, *oxyR*-*ahpC* and *inhA* genes in clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* conducted in the department of Santander, Colombia" and attended the **INTERNATIONAL CONGRESS TUBERCULOSIS, LEPROSY AND MYCOBACTERIOSIS: BACK TO BIBLICAL TIME, TODAY SOLUTIONS. VI MEETING OF THE SLAMTB 2012.**

Sincerely

Wellman Ribón
Universidad Industrial de Santander
Congress president
VI MEETING OF THE SLAMTB 2012

Revista

MÉDICAS UIS

Revista de los estudiantes de Medicina de la Universidad Industrial de Santander

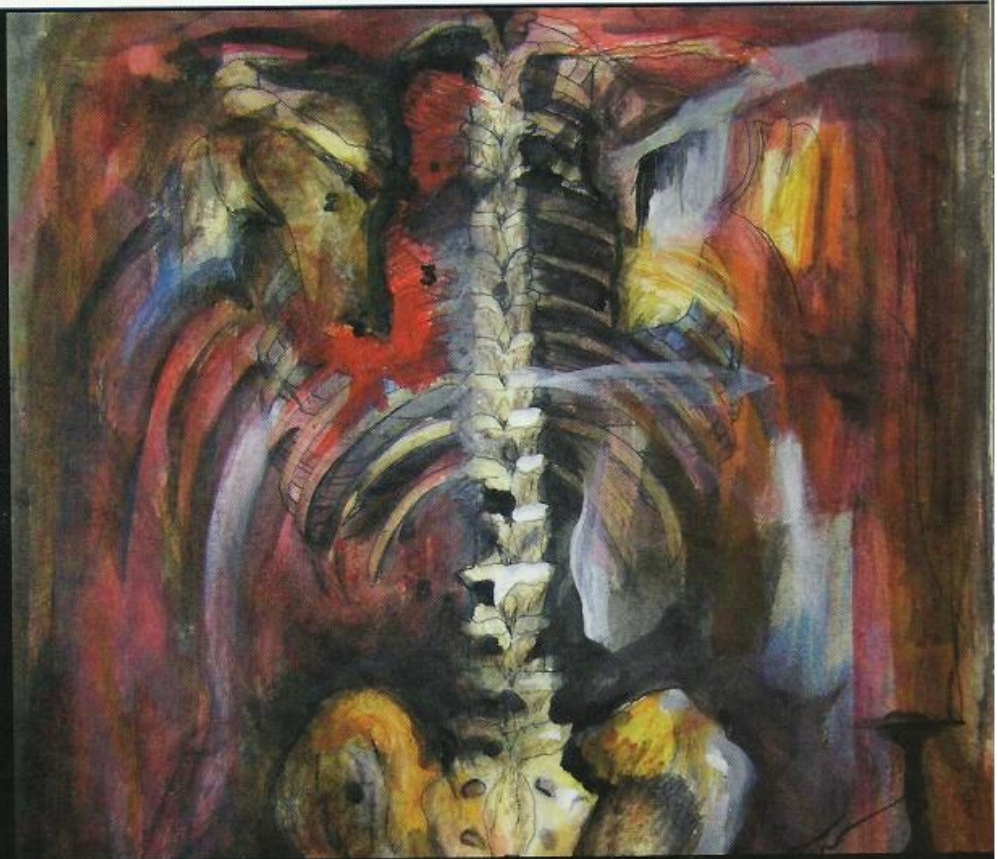


Suplemento

Año 2012

Escuela de Medicina

Congreso Internacional
Tuberculosis Lepra y Micobacteriosis:
regreso de tiempos bíblicos, soluciones actuales
VI reunión de la SLAMTB



ISSN 0121-0319 Impreso

ISSN 1794-5240 Web

Tarifa Postal Reducida No. 2012-612 Servicios Postales Nacionales S.A

Vencé 31 de Diciembre de 2012

Indexada en Latindex, Lilacs, Ulrich's, Imbiomed, Hinari e Index Copernicus, Dialnet

Publindex
Indexación - Homologación

Publicación admitida por Colciencias en el Índice
Nacional de Publicaciones Seriadas. Científicas y
Tecnológicas Colombianas Publindex - Clasificación tipo B



Universidad
Industrial de
Santander



with patients and strains characteristics. **Materials and methods:** We included 115 *Mycobacterium tuberculosis* MDR isolates, obtained from the bio-bank with 16 different spoligotypes at 26 departments diagnoses during years 1998-2009. Conventional drug susceptibility was tested phenotypically by proportional method. The spoligotyping was performed by standard method described by D v Soolingen. A fragment from *rpoB* gene of 420pb was amplified. Sequencing was carried out of purified fragments and sequence analysis was performed by the DnaSP 5.10 and ClustalW2. **Results:** In Colombian MDR isolates we found 18 different types of non-synonymous mutations and 4 deletions/insertions relative to Rv0667 of H37Rv strain. The presence of large variability found genotypic profiles could be grouped into 4 major clusters that were strongly associated with spoligotypes and origin of the isolates. **Conclusion:** The great variability found in the genotypic profiles from MDR isolates shows that there is not a clonal spread but multiple events of acquisition of resistance to rifampicin. **Acknowledgements:** INS, Molecular Physiology Group. **Source of Funding:** TBS, Colciencias, Instituto Oswaldo Cruz.

Keywords: Mutations. MDR TB. *rpoB*.

BGA100

Study of the regions associated with resistance of the *rpoB*, *katG*, *oxyR-ahpC* and *inhA* genes in clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* conducted in the department of Santander, Colombia

Montes-Rincón X^{1,2,3}, *Ribón W*²

¹Universidad Industrial de Santander,

²Grupo de Inmunología y Epidemiología Molecular (GIEM),

³Biomedical Sciences Master Student

email: ximenamontesrin@hotmail.com, wellmanribon@yahoo.es

Introduction: Drug resistant tuberculosis is increasing due to widespread application and results in selection of mutants resistant to components of short course chemotherapy. Detection of mutations in the *rpoB*, *katG*, *oxyR-ahpC* and *inhA* genes regions associated with resistance to rifampicin and isoniazid in *Mycobacterium tuberculosis* using molecular assays can be accomplished with excellent specificity in approximately 2 days. **Objective:** To study the regions associated with resistance in *rpoB*, *katG*, *oxyR-ahpC* and *inhA* genes in *M. tuberculosis* clinical isolates in Santander, Colombia. **Methods:** The *M. tuberculosis* clinical isolates collected from 2011 to 2012 of the biological collection of *Mycobacterium*: Laboratorio de Investigación y Extensión of the Universidad Industrial de Santander will be included in this study. DNA will be amplified by polymerase chain reaction (PCR) and sequenced using automated equipment. DNA sequencing data obtained will be compared with the sequences reported to the *M. tuberculosis* reference strain H37Rv to the GenBank database and to sequences previously reported in other studies. **Results and discussions:** The *rpoB*, *katG*, *oxyR-ahpC* and *inhA* gene regions associated with resistance in *M. tuberculosis* clinical isolates collected in Santander from 2011 to 2012 will be characterized using an automated DNA sequencing protocol. **Conclusions:** The standardized DNA sequencing technique will be a rapid and conclusive method that will permit the identification of new and previously reported mutations associated with rifampicin and isoniazid resistance in *M. tuberculosis* isolates in Santander and is expected to contribute to strengthening public health policies. **Funding resources:** This research project will be financed by Grupo de Inmunología y Epidemiología Molecular (GIEM) of the Universidad Industrial de Santander.

Key words: Drug resistance. *Mycobacterium tuberculosis*. Mutations. MDR-TB.

TUBERCULOSIS

CURRENT ISSUES IN DIAGNOSIS AND MANAGEMENT

Edited by

Bassam H. Mahboub

Mayank G. Vats

Research and Development of New Drugs Against Tuberculosis

Juan D. Guzman, Ximena Montes-Rincón and Wellman Ribón

Additional information is available at the end of the chapter

<http://dx.doi.org/10.5772/54278>

1. Introduction

Tuberculosis (TB) is a contagious infectious disease caused by species belonging to the *Mycobacterium tuberculosis* complex. At present, it is a re-emerging disease, due to co-infection with the Human Immunodeficiency Virus (HIV), but also to global bacterial resistance, and lack of adequate treatment in some places in the world. Approximately one third of the world's population is infected with *M. tuberculosis*, and out of these people, about 1.1 million people die every year of TB [1], making this disease the main cause of bacterial infectious death in adolescents and adults all around the world. In 2010 there was an estimation of 8.8 million incident cases and 12.0 million prevalent cases of TB worldwide. *M. tuberculosis* drug-resistant isolates have appeared giving origin to multidrug-resistant (MDR) and extensively drug-resistant (XDR) strains. XDR-TB has been identified in every continent of the planet. By 2010, the World Health Organization (WHO) was notified of the existence of 53,018 cases of multi-drug resistant TB (MDR-TB) worldwide; figure that only represents 18% of the TB-MDR estimated cases among reported pulmonary TB cases around the world [1]. Currently, there is global alarm since the infection with these strains is cured only in 66% of MDR cases and in 60% of the XDR cases [2].

Anexo F. Certificado de aprobación por parte del Comité de Ética para la investigación Científica de la UIS

