

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Facultad de Medicina

Licenciatura en Investigación Biomédica Básica

Evolución de la Triosafosfato Isomerasa

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE : LICENCIADA EN INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA BASICA

P R E S E N T A: FÁTIMA ALEJANDRA PARDO ÁVILA

Director de tesis: Dr. Daniel Alejandro Fernández Velasco

Junio 2011

Facultad de Medicina





Universidad Nacional Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor. Este trabajo se realizó con el apoyo económico de:

CONACYT 102182 Beca PAPIIT IN206510

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional Autónoma de México

Agradezco a todos los miembros actuales y pasados del Laboratorio de Fisicoquímica e Ingeniería de Proteínas, que con su trabajo diario ayudaron a que esta tesis se llevara a cabo.

Agradezco a la Dra. Alejandra Vázquez Lobo y al Dr. León Patricio Martínez Castilla por su ayuda en el análisis filogenético de la TIM.

Se agradece la ayuda técnica de: M. en C. Laura lleana Álvarez Añorve y Dra. Isabel Velázquez

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, a mi tía, mi hermana y Erik, por su apoyo durante todos estos años.

A Román, porque sin tu apoyo gran parte de este trabajo no hubiera sido posible.

A Diego y Carlos, por estar conmigo en buenos y malos momentos, es un honor ser amiga de personas como ustedes.

A mis compañeros de la LIBB, aprendí mucho de ustedes.

A mis pasados tutores, la Dra Georgina Garza Ramos y el Dr. Luis Mendoza Sierra. Este trabajo también es resultado de lo que ustedes me han enseñado.

Al Dr Alejandro Fernández, por estar siempre dispuesto a enseñar, porque juntos logramos hacer esta tesis y nos divertimos mucho en el proceso.

A Haven, por la terapia, las discusiones y las clases de Biología.

A Mariana Schulte-Sasse, por tu valiosa ayuda en el laboratorio, tu entusiasmo y especialmente por tu amistad.

A Renan, por ser un gran compañero de laboratorio, dispuesto siempre a ayudar.

A Olivia y Andrea I.

A Luis B, por las asesorías constantes, apoyo incondicional y ayuda, me siento muy contenta y agradecida de que seas parte de mi vida.

INDICE

Resumen	2
Introducción	3
Plegamiento de Proteínas	3
La triosafosfato isomerasa	6
Reconstrucción de Proteínas Ancestrales	13
Hipótesis	16
Objetivos	16
Metodología y resultados	16
Esquema general de la reconstrucción de proteínas ancestrales	16
Trabajo Teórico	17
Obtención de secuencias	17
Alineamiento Múltiple de Secuencias	17
Obtención del mejor modelo de sustitución	19
Obtención de árbol filogenético	22
Reconstrucción de Estados Ancestrales	27
Trabajo Experimental	32
Síntesis y clonación de genes	32
Expresión y Purificación de Tim's ancestrales	33
Expresión de TIM63, TIM55 y TIM52	33
Montaje de protocolo de purificación de TIM63	33
Actividad de Triosafosfato Isomerasa	34
Propiedades espectroscópicas de TIM63	35
Fluorescencia intrínseca	35
Dicroísmo Circular	36
Desnaturalización por temperatura	37
Resultados Experimentales	
Expresión de TIM63, TIM55 y TIM52	38
Montaje de protocolo de purificación de TIM63	39
Propiedades espectroscópicas de TIM63	39
Fluorescencia intrínseca	39
Dicroísmo Circular	40
Desnaturalización por temperatura	41
Discusión	42
Bibliografía	47

Resumen

La triosafosfato isomerasa (TIM) es una enzima glucolítica. Presenta una estructura de barril (β/α)8 oligomérico obligado, es considerada un catalizador perfecto ya que la catálisis está limitada solamente por difusión. La estructura tridimensional de la TIM está muy conservada en los tres dominios de la vida, sin embargo las vías de plegamiento varían entre especies, desde procesos de dos estados hasta procesos con intermediarios monoméricos y/o diméricos. Para elucidar cómo apareció esta variedad de comportamientos, proponemos examinar la evolución de la TIM mediante la inferencia de proteínas ancestrales. La reconstrucción de proteínas ancestrales consiste en inferir, a partir de las secuencias de proteínas que se conocen actualmente, cuál era la secuencia de la proteína que tenían los organismos (ahora extintos) que dieron origen a los que existen actualmente. Utilizando métodos de máxima verosimilitud y el árbol filogenético propuesto por Cicarelli inferimos secuencias de las TIMs ancestrales de eucariontes, procariontes y argueas. Para los eucariontes se obtuvo una alta probabilidad de reconstrucción (>0.8) para un alto porcentaje (>70%) de aminoácidos. Los sitios con baja probabilidad se localizan en las hélices, en el exterior del barril; en el núcleo del barril y en el sitio catalítico se observó lo opuesto. Resultados similares se obtuvieron para los procariontes, mientras que para argueas se obtuvieron pocos sitios con alta probabilidad de reconstrucción. Por lo anterior, elegimos tres secuencias de proteínas ancestrales de eucariontes a diferentes profundidades del árbol para hacer reconstrucciones experimentales. Se sintetizaron los genes que codifican estas proteínas en un vector de clonación y los subclonamos en un vector de expresión pET28b(+). Sobreexpresamos de manera soluble las proteínas ancestrales. Iniciamos la caracterización de una de las proteínas ancestrales, la TIM63, una proteína de hace 1.37 billones de años. Esta proteína fue activa, tiene estructura terciaria de barril (β/α)₈ y tiene una Tm aparente de 64.6 °C. A partir de estos datos y de una caracterización más detallada que se realizará posteriormente, queremos dar una explicación de los componentes fisicoquímicos que han moldeado la evolución de la TIM.

Introducción

Plegamiento de Proteínas

El plegamiento de las proteínas es el proceso por el cual una cadena polipeptídica sin estructura específica altera su conformación para alcanzar su estado nativo. Las proteínas son sintetizadas en los ribosomas como cadenas lineales típicamente de unos cientos de aminoácidos, en un orden específico, a partir de información codificada dentro del DNA celular. Para que funcionen, es necesario que estas cadenas se plieguen en una estructura tridimensional nativa única que es característica para cada proteína. El proceso de plegamiento puede ocurrir rápidamente y es un proceso específico. Un polipéptido recién formado debe ser capaz de encontrar su camino al plegamiento correcto rápidamente en vez del gran número de estructuras alternativas. Descubrir cómo ocurre esto es uno de los mayores retos en la biología estructural. (Pain 2000)

La pregunta principal es ¿Cómo encuentra una proteína el estado de menor energía en un tiempo razonable? El número de posibles conformaciones de una cadena polipeptídica es muy grande. Por ejemplo, para una cadena de 100 aminoácidos, si asumimos que cualquier residuo puede adoptar sólo uno de dos posibles confórmeros, existirían 1.26x10³⁰ conformaciones distintas . Si sólo 10⁻¹¹ s fueran requeridos para convertir una conformación en otra (el mínimo tiempo compatible con los movimientos de átomos requeridos de acuerdo a las leyes físicas), una búsqueda sistemática de todas las posibles conformaciones para encontrar la que tiene la menor energía tomaría más de 10¹⁹ años. La mayoría de las proteínas pueden encontrar su estado nativo en un segundo. Esta aparente incompatibilidad se conoce como la paradoja de Levinthal. (Pain 2000)

Se ha descrito una correlación entre las constantes de plegamiento de proteínas, obtenidas al estudiar la velocidad de renaturalización de proteínas previamente desnaturalizadas en urea o guanidinio, y su orden de contacto relativo (OCR), definido como la suma de la distancia que existe entre pares de residuos que interactúan dividido entre el número de residuos. El OCR es una propiedad de la topología del estado nativo(Plaxco, Simons et al. 1998). Esta correlación predice que las proteínas que tienen un plegamiento que contiene relativamente muchos contactos entre regiones cercanas entre sí en la cadena

polipeptídica tenderán a plegarse más rápido que aquellas que tienen plegamientos más complejos, involucrando en promedio, interacciones entre regiones más distantes dentro de la secuencia(Pain 2000). La correlación entre el OCR y la velocidad de plegamiento llevó a la hipótesis de que la topología de las proteínas, no sólo su secuencia específica de aminoácidos, puede ser el factor más importante para determinar su vía de plegamiento. Para comprobar esta hipótesis, se han llevado a cabo estudios encaminados a dilucidar las vías de plegamiento de proteínas con estructuras similares pero con secuencias diversas. (Zarrine-Afsar, Larson et al. 2005).

También hay que recordar que las proteínas son parte de organismos que están sujetos a fuerzas evolutivas y por lo tanto, las proteínas son el resultado de un proceso evolutivo natural. Al estudiar una proteína es difícil separar las propiedades que son una consecuencia general de la fisicoquímica de la cadena polipeptídica de aquello que refleja el efecto de la selección natural. (Scalley-Kim and Baker 2004)

Para saber si existe un efecto de la selección natural sobre el plegamiento, el grupo de Baker estudió cinco proteínas que habían sido diseñadas *in silico* y que por lo tanto, nunca habían estado sometidas a la selección natural. Cuatro de éstas proteínas eran optimizaciones computacionales de plegamientos observados en la naturaleza, la quinta proteína era Top7 una proteína diseñada para tener un tipo de plegamiento no encontrado aún en la naturaleza. Encontraron que en general, las proteínas rediseñadas se pliegan y se despliegan más rápido que sus contrapartes naturales. El que las proteínas optimizadas presenten una energía de activación pequeña, a diferencia de las naturales, sugiere que la selección natural pudo haber actuado sobre las últimas con una presión de selección sobre alguna característica que llevara a una alta barrera de energía de desplegamiento, . (Scalley-Kim and Baker 2004)

Por lo tanto, en un estudio comparativo es importante tomar en cuenta cuál es la naturaleza de la similitud estructural de las proteínas que se comparan, es decir, si comparten un origen evolutivo común. Para estudiar el papel de la topología, independiente de los detalles de la secuencia, se puede optar por comparar proteínas que tengan una estructura terciaria muy similar, pero que no estén relacionadas evolutivamente. Las proteínas que son homólogas, aunque tengan baja identidad en la secuencia, podrían aún tener interacciones terciarias conservadas debido a la ancestría común. (Zarrine-Afsar, Larson et al. 2005) A continuación se presentan dos estudios comparativos de plegamiento.

El primer estudio se realizó con dos tipos de proteínas que pertenecen a la familia de las globinas que unen grupos hemo , las leghemoglobinas¹ y las mioglobinas. A pesar de tener una baja identidad en la secuencia presentan una estructura terciaria muy parecida. Se estudió la vía de plegamiento para estas proteínas y se observó que en ambos casos, las proteínas formaban intermediarios con hélices en etapas tempranas del plegamiento, sin embargo, los detalles de la vía fueron diferentes y parecen ser altamente dependientes de los detalles de la secuencia. (Nishimura, Prytulla et al. 2000)

El otro estudio se llevó a cabo con dos proteínas que presentan el tipo de plegamiento barril (β/α)₈, también conocido como barril TIM. Los barriles TIM, consisten en una hoja β cerrada elíptica formada por ocho hebras β paralelas, la cual está rodeada por ocho ahélices. Las hélices y las hebras están conectadas entre sí por medio de asas, de tal manera que se tiene 8 asas ($\beta\alpha$), que conectan el extremo carboxilo de las hebras β con las hélices α , y 8 asas ($\alpha\beta$) que conectan el extremo carboxilo de las hélices α con el extremo amino de las hebras β (figura 1). (Reardon 1995)

El barril TIM es una estructura ubicua que se encuentra en arqueas, procariontes y eucariontes. Este patrón de plegamiento está altamente representado, aproximadamente el 10% de las enzimas con estructuras cristalográficas reportadas lo presentan. Actualmente la base de datos SCOP, que clasifica a las proteínas en función de su estructura, distingue 26 superfamilias de barriles TIM. Los barriles TIM son funcionalmente versátiles ya que pueden catalizar cinco de los seis tipos de reacciones enzimáticas conocidas. (Murzin 2005)

A pesar de que este tipo de plegamiento está muy conservado, las proteínas que lo presentan no tienen alto grado de identidad en la secuencia. Sin embargo, alineamientos de secuencias basados en estructura revela la presencia de grupos de residuos fisicoquímicamente similares en posiciones estructuralmente similares. Por lo tanto, el plegamiento parece no estar determinado por los detalles de la secuencia sino por características generales como la distribución de los residuos polares y no polares.(Wallace 2002)

Las características comunes de los barriles TIM hacen pensar en un origen evolutivo común. Para este patrón de plegamiento, por ejemplo, el sitio activo está localizado en la cara C-terminal del barril- β central (la región formada por las asas $\beta\alpha$ figura 1), a pesar de no haber una preferencia estructural evidente en favor de la cara C-terminal sobre la N-

¹ Hemoglobinas de los nódulos de las raíces de plantas leguminosas fijadoras de nitrógeno

terminal. Además, aproximadamente dos tercios de las familias de enzimas barril (β/α)₈ utilizan sustratos o cofactores que contienen al menos un grupo fosfato; de hecho, el sitio de unión a fosfato, que consiste en las asas $\beta\alpha$ 7 y $\beta\alpha$ 8, es considerado el motivo estructural más conservado entre las enzimas barril (β/α)₈ (Vega 2003). Sin embargo, existen ciertas familias de barriles (β/α)₈ que no se pueden agrupar, lo que sugiere que pudo haber convergencia evolutiva (Nagano 2002).

Las vías de plegamiento de la indol-3-glicerol fosfato sintasa de *Sulfolobus solfataricus* y la subunidad alfa de la triptófano sintasa de *Escherichia coli*, han sido comparadas para probar la hipótesis de que los mecanismos de plegamiento están más conservados que las secuencias. Estas proteínas presentan una identidad de sólo el 13%, sin embargo, se encontró que existe un intermediario estable en la vía, parecido en propiedades termodinámicas y estructura secundaria para ambas proteínas. La comparación mostró que los pasos finales en la reacción de plegamiento están mejor conservados que los eventos tempranos. Los primeros pasos del plegamiento parecen ser más sensibles a las diferencias de las secuencias en este par de barriles TIM (Wallace 2002).

Los estudios presentados en esta sección muestran dos puntos de vista que se deben tomar en cuenta al estudiar el plegamiento de proteínas. Si bien las propiedades fisicoquímicas de los aminoácidos que conforman una proteína determinan sus propiedades, hay que recordar que las proteínas se encuentran en un medio sujeto a la selección natural. Las fuerzas evolutivas y las determinantes fisicoquímicas deben ser tomadas en cuenta si se quiere entender el problema del plegamiento de proteínas.

La triosafosfato isomerasa

Este trabajo se centra en la proteína que da nombre al tipo de plegamiento de barril (β/α)₈, la triosafosfato isomerasa, también llamada TIM. Las triosafosfato isomerasas de diferentes especies presentan un alto grado de similitud estructural, sin embargo el grado de identidad en la secuencia no es particularmente alto, lo cual la hace un modelo interesante para un estudio comparativo de plegamiento (figura 2).



Figura 1. Estructura de un barril (β/α)₈. A) Esquema de la estructura secundaria de un barril (β/α)₈, como flechas se señalas las hebras β y como cilindros las hélices α . B) Estructura tericiaria de un barril (β/α)₈, en rojo se muestran las hebras β , en azul las hélices α , en gris las asas $\alpha\beta$ y en verde las asas $\beta\alpha$. Entrada de PDB 1TRE



Figura 2. Triosafosfato isomerasa. Código de colores igual a la figura 1, en naranja se muestran los residuos catáliticos y se señalan las asas en las que se encuentran. También se señala el asa 3, componente principal en la dimerización.



Figura 3. Mecanismos catalíticos propuestos para TIM (modificado de (Peimbert 2008)). Para todas las vías el Glu165 actúa como la base catalítica. La transferencia del protón del O1 al O2 se lleva a cabo por la His95 en la vía A, directamente sin enzima en la vía B y por el Glu165 en la vía C.

La TIM es una enzima ubicua, se ha encontrado en todos los organismos en los que se ha buscado, participa en la glucólisis, la gluconeogénesis, la síntesis de triglicéridos y el ciclo de Calvin, llevando a cabo la interconversión entre dihidroxiacetona fosfato y gliceraldehído-3-fosfato mediante la formación de un cis-enediol(ato) (figura 3). La isomerización ocurre sin cofactores y la enzima aumenta la reacción en una tasa de 10⁹ en relación a la reacción no enzimática.

Los residuos que forman la triada catalítica son Lys12, His95 y Glu165 (según la numeración de la TIM de <u>Saccharomyces cerevisiae</u>) los cuales se encuentran localizados en las asas $\beta \alpha$ 1, 4 y 6, respectivamente (Figura 2) (Peimbert 2008).

Estudios estructurales muestran que el carboxilato del Glu165 está posicionado precisamente para actuar como la base catalítica en la abstracción de protones de la dihidroxiacetona fosfato (DHAP) o del gliceraldehído-3-fosfato (G3P). La His95 parece tener varios papeles catalíticos. Estudios de resonancia magnética nuclear (NMR) indican que el imidazol neutro de His95 actúa como un electrófilo, polarizando el grupo carbonilo del sustrato. Después de que el protón es abstraído del sustrato, la "naciente" carga negativa en el carbonilo del sustrato es estabilizada por un puente de hidrógeno con la His95. Además,

se ha propuesto que la His95 puede actuar como ácido (la sustitución H95Q disminuye el paso de la enolización y fuerza un cambio en el mecanismo catalítico)(Peimbert 2008).

Se han propuesto tres vías por las cuales se puede llevar a cabo la reacción, en todas ellas la primer transferencia involucra la abstracción de un protón del C-1 de DHAP al Glu165 para formar un enediolato. El mecanismo clásico, propuesto por Albery y Knowles propone que un enediol se forma posteriormente por la transferencia de un protón de la His95 al oxígeno O2 del sustrato, este enediol es después transformado al enediolato por la transferencia de un protón del O1 del sustrato a la His95. En la vía "B", propuesta por Alagona, Ghio y Kollman, el enediolato es formado por la transferencia directa de O1 A O2. Esta vía no ha recibido soporte por estudios experimentales. La vía "criss-cross", originalmente propuesta para la mutante H95Q y tratada teóricamente por Perakyla y Pakkanen propone que el Glu165 lleva a cabo todas las transferencias de protones, i.e. de la posición C1 de DHAP al O2 del enediolato y después del O1 al C2 (Figura 3)(Peimbert 2008).

El asa βα 6 puede moverse aproximadamente 7 Å y de esta manera, encontrarse en dos conformaciones llamadas "abierta" y "cerrada". Cuando se une ligante, se favorece la conformación "cerrada"; en esta conformación el asa 6 cubre el sitio activo, lo que hace que el ligante sea inaccesible al solvente, además de llevar al Glu165 a la posición catalítica. En solución el intermediario enediol se convierte fácilmente a metilglioxal y fosfatos. Los aminoácidos del asa 6 estabilizan al enediol y lo mantienen deshidratado, favoreciendo la catálisis de la enzima. Como evidencia, en una mutante sin asa 6 que tiene como sustrato G3P, el intermediario enediol sale del sitio activo y se descompone en metilglioxal 5.5 veces más rápido que lo que tarda la reacción de isomerización (Pompliano, Peyman et al. 1990; Knowles 1991).

El factor limitante de la reacción catalizada por la TIM es el tiempo que tarda el sustrato en llegar al sitio activo de la enzima, es decir, la catálisis está limitada por difusión, por esta razón es considerada un catalizador perfecto.(Albery and Knowles 1976)

Las TIMs de diferentes especies presentan actividades catalíticas similares, sin embargo, se han encontrado grandes diferencias en la afinidad que tienen por el ácido 2-fosfoglicólico (PGA), análogo del estado de transición (Tabla 1).

Especie	PGA Ki mM	Km (G3P) (mM)	kcat (min ⁻¹)
<i>Vibrio marinus</i> (Alvarez, Zeelen et al. 1998)	89	1.9 ± 0.2	$4.2 \pm 0.1 \ge 10^5$
Escherichia coli(Alvarez, Zeelen et al. 1998)	6	1.03 ±0.1	$5.4 \pm 0.1 \ge 10^5$
Giardia lamblia(López-Velázquez, Molina-Ortiz et al. 2004)	0.043	0.53 ± 0.03	$2.9 \pm 0.2 \ge 10^5$
Saccharomyces cerevisiae(Ĺópez- Velázquez, Molina-Ortiz et al. 2004)	0.03	1.27	$2.6 \ge 10^5$
Tripanosoma <i>brucei(López-</i> <i>Velázquez, Molina-Ortiz et al. 2004)</i>	0.024	0.35	1x 10 ⁶
Homo sapiens(Mainfroid, Terpstra et al. 1996)	0.0074	0.49	2.7 x 10 ⁵

Tabla 1. Parámetros cinéticos para la TIM de diferentes organismos.

PGA Ki (constante de inhibición para el PGA), Km (constante de Michaelis-Menten), kcat (constante catalítica, kcat = Vmax/[E]).

A la fecha (mayo 2011) se han resuelto 109 estructuras cristalográficas de TIM, pertenecientes a 23 organismos diferentes. Se ha observado que en su forma silvestre la TIM es un oligómero (un dímero en organismos mesófilos y tetrámero en arqueas y algunos hipertermófilos) formado por monómeros plegados como barriles (β/α)₈ de aproximadamente 250 residuos. Aunque cada subunidad cuenta con un sitio activo, la enzima presenta actividad sólamente cuando se encuentra como oligómero, por lo que se dice que es un oligómero obligado (Mainfroid, Terpstra et al. 1996). La interfase está formada principalmente por residuos de las asas $\beta\alpha$ 1, 2 y 3. El asa $\beta\alpha$ 3, generalmente la más larga de la TIM, contribuye mayoritariamente a la interacción entre subunidades (Lolis, Alber et al. 1990).

Se ha estudiado la vía de plegamiento para TIMs de diferentes organismos y se han encontrado comportamientos diversos. Las transiciones de desplegamiento han sido descritas por modelos que aumentan en complejidad, desde equilibrio hasta desplegamiento cinéticamente controlado; y desde reacciones de dos estados hasta reacciones multi-estado que involucran intermediarios monoméricos y/o diméricos (tabla 2). Los intermediarios más comunes son monómeros, que han sido observados cuando las proteínas son desnaturalizadas químicamente. La caracterización del desplegamiento de TIM de diversos organismos muestra que el paso de disociación contribuye con ~75% de la estabilidad conformacional del dímero.(Tellez, Blancas-Mejia et al. 2008)

Así mismo, estudios realizados a partir de monómeros de TIM obtenidos por derivatización química, el análisis de intermediarios en la vía de plegamiento y el estudio de mutaciones que impiden la dimerización, han mostrado que los monómeros son marginalmente estables y que aproximadamente el 70% del Δ G de plegamiento está dado por la asociación de los monómeros, como se puede observar en la figura 4, donde se compara la contribución de la asociación en el plegamiento de TIMs de diferentes especies(Peimbert 2008). Las razones de que la TIM sea un oligómero obligado no están totalmente entendidas.

Enzima	Vía de desnaturalización	Agente desnaturalizante	Referencia	Técnicas
BsTIM	$N_2 \Rightarrow 2D$	GdnHCl	(Mainfroid, Mande et al. 1996)	IF
ScTIM	$N_2 \Leftrightarrow 2D$	Temperatura	(Benítez- Cardoza, Rojo- Domínguez et al. 2001)	IF, DC, DSC
OcTIM	$N_2 \Leftrightarrow 2D$	GdnHCI	(Rietveld and Ferreira 1998)	IF
GgTIM	$N_2 \Rightarrow 2D$	Temperatura	(Shi 2008)	IF, DC, DSC
LmTIM	$N_2 \Leftrightarrow 2D$	GdnHCl	(Lambeir, Backmann et al. 2000)	IF, DC
HsTIM	$N_2 \Leftrightarrow 2D$	Urea	(Mainfroid, Terpstra et al. 1996)	IF, DC
ScTIM	$N_2 \Leftrightarrow 2M \Leftrightarrow 2D$	GdnHCl	(Nájera, Costas et al. 2003) (Morgan, Wilkins et al. 2000)	IF, DC
EhTIM	$N_2 \Leftrightarrow 2M \Leftrightarrow 2D$	GdnHCl	(Vázquez-Pérez and Fernández- Velasco 2007)	IF
TmTIM	$N_2 \Rightarrow A \Rightarrow 2D$	GdnHCl	(Beaucamp, Hofmann et al. 1997)	IF
PfTIM	$N_2 \Rightarrow N_2^* \Rightarrow A \Rightarrow 2D$	GdnHCl	(Gokhale, Ray et al. 1999)	IF,CD
TbTIM	$\begin{matrix} A & A \\ \stackrel{\uparrow}{}{}{}{}{}{}{}{$	GdnHCl	(Chánez- Cárdenas, Fernández- Velasco et al. 2002)	IF,CD
TcTIM	$N_2 \Leftrightarrow N_2{}^* \Leftrightarrow 2M \Leftrightarrow 2D$	GdnHCl	(Chánez- Cárdenas, Pérez- Hernández et al. 2005)	IF, DC

Tabla 2. Vías de plegamiento reportadas para la TIM de diferentes especies.

N2 es el dímero nativo, N2* intermediario dimérico, M intermediario monomérico, D el estado desnaturalizado y A estados agregados. (Sc: Sacharomyces cerivisiae, Gg: Gallus gallus, Lm: Leishmania mexicana, Hs: Homo sapiens, Tb: Trypanosoma brucei, Tm: Thermotoga maritima, Pf: Plasmodium Falciparum, Tc: Trypanosoma cruzi, Sp: Schizosacharomyces Pombe). IF: intensidad de fluorescencia, DSC: calorimetría diferencial de barrido, DC: dicroismo circular.



Figura 4. Comparación de energías libres determinadas experimentalmente para diferentes pasos de la vía de plegamiento. $DG = \Delta G$, $D^* <-> D =$ intermediario dimérico a nativo, $2M <-> D^*$ intermediario monomérico a dimérico (asociación), 2U <-> 2M intermediario monomérico a desnaturalizado. Tomado de .

Hacer una comparación de los resultados que se observan en la tabla 2 es difícil, ya que no es posible determinar si las diferencias observadas en los mecanismos de plegamiento se deben a propiedades particulares de las TIM estudiadas o a las diferentes técnicas y condiciones experimentales empleadas. Un estudio comparativo de TIMs estudiadas bajo las mismas condiciones descartaría la variación debido a la metodología, y podría revelarnos patrones entre especies así como interacciones terciarias conservadas.

Para estudiar la contribución evolutiva en el plegamiento de la TIM proponemos estudiar no sólo las proteínas extantes (las que se encuentran en taxa con organismos que están vivos, lo contrario a organismos extintos), sino también los estados evolutivos intermedios, es decir, las proteínas ancestrales a partir de las cuales se generaron las que conocemos actualmente. Estudiar los ancestros nos permitirá ver cómo se fueron seleccionando determinadas regiones y el efecto que tenían sobre el plegamiento. Incluso poner a prueba si hay correlaciones en las regiones que estabilizan diferentes intermediarios en la vía.

Estudiar ancestros nos permitirá contestar preguntas relacionadas no sólo con el plegamiento, sino también preguntas inaccesibles por otros medios, como la antigüedad de la perfección catalítica o del estado oligomérico obligado. Un estudio bioquímico riguroso de proteínas ancestrales promete nuevas visiones de las determinantes fisicoquímicas que han moldeado la evolución de esta proteína.

Reconstrucción de Proteínas Ancestrales

La causa principal de la evolución son los cambios en los genes debido a las mutaciones. Un gen o secuencia de DNA con una mutación causada por sustituciones de nucleótidos, inserciones, deleciones o recombinaciones, puede esparcirse dentro de una población por deriva génica y/o selección natural y eventualmente puede ser fijada en una especie. Si este gen mutante produce un caracter morfológico o fisiológico nuevo, este caracter será heredado a todos los individuos descendientes a menos que el gen vuelva a mutar y se produzca otro caracter.

Si se establece un árbol filogenético para un grupo de especies, es posible rastrear el origen de los caracteres específicos que observamos, además de ayudar a entender el mecanismo evolutivo por el que se originaron (Nei 2000).

Conociendo la relación filogenética y comparando las secuencias de proteínas actuales (extantes) es posible inferir la secuencia de aminoácidos de proteínas ancestrales. Esto fue planteado por primera vez por Emile Zuckerkandl y Linus Pauling en 1963, a pesar de que en ese tiempo, llevar a cabo una reconstrucción no era metodológicamente posible. Este artículo reconoció la importancia de reunir los conocimientos obtenidos con la química estructural, la biología molecular y la evolución (Zuckerkandl and Pauling 1965).

Con los avances en secuenciación masiva, biología molecular, teoría evolutiva y el aumento en el poder de cómputo, se ha hecho posible el estudio de proteínas ancestrales en el laboratorio. Esto permite poner a prueba hipótesis acerca de la secuencias, afinidades o interacciones de las proteínas reconstruídas, así como del ambiente en que estas se encontraban; y de esta manera, entender los orígenes, evolución y distribución de la vida y las biomoléculas que la constituyen (Cole and Gaucher 2010).

La reconstrucción de proteínas ancestrales ha permitido responder preguntas a diferentes niveles. Desde el fenotipo de la proteína, como descubrir cuál era el color del ancestro de proteínas similares a la proteína verde fluorescente (GFP)(Ugalde, Chang et al. 2004), hasta hacer una aproximación de la temperatura de la tierra en el precámbrico por medio de la determinación de la temperatura media de desnaturalización (Tm) de factores de elongación (EF-TU) ancestrales (Gaucher, Govindarajan et al. 2008).

Comparar proteínas extantes ayuda a identificar los aminoácidos importantes para cumplir una determinada función, sin embargo, la reconstrucción de proteínas da información no accesible de otra manera. Por ejemplo, este tipo de trabajos han ayudado a explicar por qué intentar cambiar la función de una proteína (o el sustrato que reconoce) haciendo mutaciones puntuales no siempre es suficiente (Ortlund, Bridgham et al. 2007), una reconstrucción de receptores de corticoides que reconocían diferentes ligantes permitió identificar los aminoácidos que permitían reconocer diferencialmente los ligantes y el orden en que se debían realizar mutaciones para poder pasar de una función a otra. Por otro lado, al hacer una reconstrucción se pueden rastrear los cambios necesarios para obtener la nueva función, incluso identificar aminoácidos implicados que no podrían ser reconocidos de otra manera, esto permitió en el caso de las proteínas similares a GFP reconocer qué aminoácidos eran los implicados en que la fluorescencia fuese roja o verde (Field and Matz 2010).

La tabla 3 muestra la variedad de trabajos realizados con esta aproximación. De particular interés es la reconstrucción de un ancestro de la enzima imidazol glicerol fosfato sintasa (HisF), un barril (β/α)₈. HisF presenta una simetría de orden cuatro, lo que sugiere que el barril se pudo haber formado a partir de duplicaciones de fragmentos ($\beta\alpha$)₂. La inferencia de los estados ancestrales de HisF realizada por Richter y cols. apoya esta hipótesis, ya que mostró que los fragmentos ($\beta\alpha$)₂ del barril eran más parecidos entre sí en las proteínas ancestrales que en las proteinas HisF extantes. Se generó una proteína ($\beta\alpha$)₄, que corresponde a la mitad de un barril, a partir de la expresión de fragmentos ($\beta\alpha$)₂. La proteína fue estable, lo que demostró que era factible el origen de HisF por duplicaciones de los fragmentos ($\beta\alpha$)₂ (Richter, Bosnali et al. 2010).

Genes extantes	Molécula reconstruída	Edad aproximada (millones de años)	Referencia
Proteínas verde fluorescentes	Proteínas fluorescentes ancestrales	20	(Ugalde, Chang et al. 2004)
Ribonucleasa digestivas	RNasa digestivas en los primeros rumiantes	40	(Jermann 1995)
Alcohol deshidrogenasas de levadura	Enzima al origen de la fermentación	80	(Thomson, Gaucher et al. 2005)
Receptores de glucocorticoides	Receptor corticoide ancestral	450	(Ortlund, Bridgham et al. 2007)
Galectinas: Congerina I y II	Ancestro común de congerinas I y II	?	(Konno, Kitagawa et al. 2011)
Factores de Elongación	Último ancestro común de eubacteria	3500	(Gaucher, Govindarajan et al. 2008)
Proteínas HisF	Fragmento (βα)2	~ 4200 a 3500	(Richter, Bosnali et al. 2010)
Tiorredoxinas	Tiorredoxinas del último ancestro co- mún de bacterias, de arqueas y de eu- cariontes	~ 4200 a 3500	(Perez-Jimenez, Fer- nandez et al. 2011)

Tabla 3. Ejemplos de proteínas ancestrales reconstruídas.

En algunos estudios se reconstruyeron varias proteínas ancestrales, en la tabla se colocan las proteínas más ancestrales para cada estudio.

Hipótesis

Se puede inferir la secuencia de una TIM ancestral soluble, estable y activa, utilizando información evolutiva.

Objetivos

Inferir las secuencias de TIM ancestrales. Expresar TIM ancestrales en el laboratorio. Iniciar la caracterización de una TIM ancestral.

Metodología y resultados

Esquema general de la reconstrucción de proteínas ancestrales

Los pasos necesarios para reconstruir una proteína ancestral se pueden observar en el esquema 1. Cada uno de los pasos se explicarán a continuación.



Esquema 1. Pasos a seguir en la reconstrucción de proteínas ancestrales

Debido a la naturaleza de los resultados, para la parte teórica se presenta la explicación de la metodología junto a los resultados que se obtuvieron. Para la parte experimental, se presenta primero la metodología y posteriormente los resultados.

Trabajo Teórico

Obtención de secuencias.

Las secuencias de nucleótidos que codifican TIM se obtuvieron de la base de datos del NCBI. Se obtuvieron 95 secuencias de procariontes, 44 de eucariontes y 17 de arqueas. El número de secuencias de TIM en el NCBI es mucho mayor, sin embargo sólo se seleccionaron las secuencias de organismos que habían sido parte de los estudios filogenéticos de Cicarelli y Lutzoni, por razones que se explicarán más adelante. Para esto, buscamos en el NCBI la secuencia anotada como codificante para la TIM de los organismos que se utilizaron en los estudios antes mencionados. El nombre de los organismos, la clave que se les asignó en este trabajo, así como el código de acceso de las secuencias se encuentran en el anexo 1.

Alineamiento Múltiple de Secuencias

El alineamiento de secuencias es el procedimiento por el cual se compararan dos o más secuencias de DNA o proteínas, buscando patrones que estén en el mismo orden en las secuencias. Caracteres idénticos o similares se localizan en la misma columna, mientras que los caracteres que no lo son se observan como espacios. En un alineamiento óptimo, los caracteres no idénticos alineados así como los espacios se colocan de tal manera que la mayor cantidad de caracteres idénticos o similares se encuentren alineados. Las secuencias obtenidas fueron traducidas a proteína utilizando el código genético universal utilizando el programa SE-AL. La secuencia de TIM de diferentes especies es en general de aproximadamente 250 aminoácidos, sin embargo las secuencias de argueas tienden a ser menores(~200 aminoácidos). Al hacer un alineamiento preliminar con los organismos de los 3 dominios, no obtuvimos resultados satisfactorios ya que se observó un número grande de espacios, por lo que dividimos la secuencias en 3 subgrupos: arqueas, procariontes y eucariontes. Para cada dominio se realizó un alineamiento inicial utilizando el programa Clustal-X, posteriormente el alineamiento fue refinado manualmente utilizando el programa SE-AL, este programa permitió realizar el alineamiento para la secuencia de nucleótidos y de los aminoácidos que codifican. Los alineamientos obtenidos se muestran en el anexo 2.



Figura 5 (bis). Conservación de residuos en alineamientos de TIM. A) eucariontes; b) procariontes; c) arqueas. Se grafica la conservación para cada una de las posiciones dentro de las secuencias de TIM de los diferentes dominios, el valor de conservación se calcula en base al alineamiento, con el programa AMAS de Jalview, los valores van de 0 (no conservado) a 11 (muy conservado). Se muestran las regiones donde se encuentran los residuos catalíticos K, H, E; se puede observar que los residuos adyacentes tienen un índice de conservación elevado.

Se calculó un índice de conservación para cada residuo de la proteína, a partir de los alineamientos y con el algoritmo AMAS de Jalview. (Waterhouse, Procter et al. 2009), este índice de conservación tiene una escala que va de 0 (no conservado) a 11 (muy conservado, se encuentra el mismo aminoácido en todas las secuencias).

En la figura 5 se grafica el índice de conservación para cada una de las posiciones dentro de las secuencias, se señalan las posiciones de los aminoácidos catalíticos. Se puede observar que para los tres dominios, la región con los menores índices es la que se encuentra entre los residuos 25 y 75. Esta región coincide con la zona que tiene más espacios dentro del alineamiento. Se observa también que las regiones cercanas a los aminoácidos catalíticos tienen mayores índices de conservación.

Obtención del mejor modelo de sustitución.

Al comparar dos secuencias de nucleótidos podemos preguntarnos cómo surgieron las diferencias entre ellas. Las secuencias que observamos actualmente son resultado de las sustituciones que sufrió la secuencia ancestral común.

Las sustituciones pueden clasificarse mediante diferentes criterios. Aquellas que involucran el cambio de purinas por purinas o pirimidinas por pirimidinas se llaman transiciones y las sustituciones que van de purina a pirimidina (o viceversa) se llaman transversiones (Page and Holmes 1998).

Las sustituciones en regiones codificantes también pueden clasificarse según el efecto que tienen sobre la proteína que codifican. Por la degeneración del código genético, hay sustituciones que no cambian el aminoácido codificado, este tipo se conoce como sustituciones sinónimas, mientras que las que sí lo cambian se llaman no-sinónimas (Page and Holmes 1998).

También se pueden obtener seis tipos de sustituciones al analizar la relación entre los tipos/números de cambios y el efecto que producen . En algunos casos, al comparar las secuencias veríamos una sola diferencia aunque realmente hubo dos cambios, o en otros es posible que no veamos diferencia aunque sí haya habido cambios. Por lo tanto, contar sólo el número de diferencias entre dos secuencias subestima la magnitud real de cambio evolutivo (Page and Holmes 1998)(figura 6).



Figura 6. Tipos de sustituciones de nucleótidos. En cada caso el nucleótido ancestral era A. En todos los casos, excepto el caso de la sustitución simple, el número de sustituciones que ocurrieron realmente es mayor que lo que se habría contado al comparar las dos secuencias descendientes. En los tres casos inferiores, los nucleótidos son idénticos en las secuencias descendientes, pero la similitud no ha sido heredada directamente de la secuencia ancestral. Dicha similitud es llamada "homoplasia"



Figura 7. Matriz de sustitución PAM250. Para cada par de aminoácidos la matriz da una proporción de frecuencia en que el par es observado en una comparación de secuencia de proteínas con relación a la frecuencia en que serían observados juntos de manera aleatoria. Los aminoácidos que regularmente se reemplazan entre sí tienen un valor positivo, los que rara vez lo hacen tienen un valor negativo. Se nota en esta matriz que los reemplazos que ocurren con mayor frecuencia son entre aminoácidos relacionados químicamente. Para lidiar con esto, se han desarrollado una gran variedad de métodos para medir la distancia evolutiva, todos con varias suposiciones sobre la naturaleza del proceso evolutivo.

Cuando se trabaja con aminoácidos, en vez de usar un modelo de sustitución, se utiliza una matriz de sustitución, que indica con qué frecuencia se observan cambios entre pares de aminoácidos. Hay una gran variedad de matrices, la decisión sobre qué matriz particular usar depende del tipo de reconstrucción que se quiera hacer y la naturaleza de las secuencias. (figura 8)

Para saber cuál es la matriz que se ajusta mejor a nuestros alineamientos de aminoácidos, usamos el programa Prottest. Este programa selecciona el modelo de evolución de proteínas que mejor se ajusta a un grupo de secuencias alineadas. Los modelos que evalúa son matrices de sustitución empíricas (como WAG, LG, mtREV, Dayhoff, DCMut, JTT, VT, Blosum62, CpREV, RtREV, MtMam, MtArt, HIVb, and HIVw) que indican las tasas relativas de cambio entre pares de aminoácidos y modelos que toman en cuenta otras características, como si hay sitios invariables (posiciones en el alineamiento que permanecen siempre iguales), si hay heterogeneidad en la tasa de sitos (que no todas las posiciones dentro de la secuencia tengan la misma tasa de cambio) o si hay algún efecto por la frecuencia observada de los aminoácidos dentro de las secuencias. Estas consideraciones toman en cuenta las limitaciones evolutivas impuestas por la conservación de la estructura y función de Prottest usa el criterio de información de Akaike (AIC=-2(In verosimilitud la proteína. #parámetros)) y el criterio de información bayesiano (BIC=G-gl InN, donde G es el cociente de verosimilitud, gl los grados de libertad y N el tamaño de la muestra) para determinar cuál modelo ajusta mejor los datos, se usan este tipo de estadísticos ya que al buscar cuál es el mejor modelo, es importante comparar no sólamente la verosimilitud que se obtiene, sino también tomar en cuenta cómo afecta a la verosimilitud el número de parámetros que se utilizan en el modelo.

Para los tres dominios obtuvimos que la mejor matriz de sustitución era la matriz LG, una matriz creada con el software XRATE a partir de 3912 alineamientos de la base de datos Pfam, consistiendo de ~50,000 secuencias y ~6.5 millones de residuos. Esta matriz, además, muestra una clara mejora en verosimilutd en comparación con las matrices WAG y JTT, cuando se hacen pruebas con otros alineamientos de proteínas. (Le and Gascuel 2008)

Por otro lado, se utilizó el programa ModelTest para saber cuál era el modelo que mejor se ajustaba a nuestro alineamiento de nucleótidos, se obtuvo que el mejor modelo (según el criterio de selección de Akaike) era el GTR+G (modelo general de tiempo reversible), donde se asume que cada una de las sustituciones(A<->T, A<->C, A<->G, T<->C, T<->G, G<->C) tiene una tasa de cambio diferente y que la probabilidad de sustitución no es la misma para todos los sitios.

Obtención de árbol filogenético

El análisis filogenético de un grupo de secuencias de ácidos nucleicos o de proteínas relacionadas consiste en determinar cómo los miembros del grupo pudieron haber divergido durante la evolución. Las relaciones evolutivas son representadas usando un grafo llamado árbol. Las secuencias extantes son localizadas en los extremos de las ramas, la manera en que se unen las ramas refleja el grado en que las diferentes secuencias se relacionan. Por ejemplo, dos secuencias que son similares se localizarán en ramas adyacentes y se unirán en un rama común debajo de ellas. Por otro lado, secuencias poco relacionadas estarán más alejadas en el árbol. El objetivo del análisis filogenético es descubrir el arreglo de las ramas, así como la longitud de estas, que mejor represente la relación entre las secuencias (Page and Holmes 1998).

Hay diferentes metodologías por las que se pueden obtener árboles: máxima verosimilitud, máxima parsimonia y métodos bayesianos. Intentamos hacer una reconstrucción por máxima verosimilitud y por métodos bayesianos.

La reconstrucción por métodos bayesianos fue realizada con el programa MrBayes, siguiendo el modelo de sustitución de nucleótidos que habíamos elegido por los resultados del programa Modeltest, el modelo GTR 4x4. Obtuvimos un árbol, sin embargo no era convincente por no presentar al grupo de insectos como monofilético. Este problema también lo observó el grupo de Höhne (Knobeloch, Schmidt et al. 2010), al hacer la inferencia del árbol filogenético para TIMs de insectos, también observaron que los insectos no aparecían como monofiléticos y notaron que esto se debía a que había una saturación en la tercera posición de los codones. Para tomar esto en cuenta, en vez de usar un modelo de sustitución de nucleótidos, hicimos una prueba preliminar con un modelo de sustitución de codones y obtuvimos resultados preliminares que mostraban una buena reconstrucción filogenética, aunque es necesario hacer un análisis más cuidadoso al respecto, que por dificultades metodológicas (como el tiempo que toma el proceso) no hemos podido llevar a cabo.

Hicimos una reconstrucción por máxima verosimilitud, utilizando el programa RaxML, sin embargo tampoco obtuvimos filogenias confiables, pues presentaban problemas similares a los de las filogenias obtenidas con MrBayes.

Los resultados anteriores sugieren que la TIM no es un buen marcador filogenético. Sin embargo, por ser parte del metabolismo central, supusimos que la historia evolutiva de la TIM era la misma que la historia de los organismos que la contienen. Decidimos trabajar con el árbol propuesto por Cicarelli (Ciccarelli, Doerks et al. 2006), este árbol se reconstruyó a partir de 191 organismos y utilizando 36 genes que no presentan transferencia horizontal. En el caso de eucariontes, incluimos secuencias de hongos y utilizamos la filogenia reportada por Lutzoni, para añadir las secuencias al grupo de los eucariontes (Lutzoni, Kauff et al. 2004). En todos los casos, copiamos la topología de los árboles reportados y los acoplamos a los alineamientos que hicimos, con ayuda del programa MacClade. (Figura 8)

Figura 8. Árboles utilizados para la reconstrucción, adaptado de Cicarelli et al y Lutzoni et al. A) eucariontes, b) procariontes, c) arqueas. Los número señalan los nombres de los nodos que se analizaron. Los organismos rodeados de verde representan los organismos de los cuáles se ha estudiado la TIM, rodeados en rojo se encuentran los ancestros hipotéticos de los cuáles se reconstruyó experimentalmente la secuencia en este trabajo.



b)



C)



Reconstrucción de Estados Ancestrales.

La reconstrucción de estados ancestrales puede realizarse también por diferentes metodologías: máxima parsimonia, máxima verosimilitud y métodos bayesianos.

El primer concepto para entender la teoría detrás de las reconstrucciones es el de una **secuencia ancestral probabilística**. Cada sitio en una secuencia en cada punto a lo largo de las ramas del árbol (en cada intermediario evolutivo) puede ser representada como una matriz de probabilidad de 20x1, donde cada elemento de la matriz es la probabilidad de que cada uno de los 20 aminoácidos se encuentre en el sitio en la secuencia ancestral representada por el punto. Estas probabilidades suman la unidad (Benner, Sassi et al. 2007).

El modelo de reconstrucción por máxima parsimonia o del mínimo cambio se centra en que ningún cambio por un aminoácido es más probable que otro cambio (todos los aminoácidos tienen la misma probabilidad de cambio) y que un cambio es más probable que dos cambios. Por lo tanto, si podemos suponer que la secuencia contemporánea surgió sin que la ancestral sufriera ningún cambio, entonces ningún cambio es inferido. Si para explicar la diferencia entre la secuencia ancestral y la extante es suficiente suponer un cambio, se infiere 1 cambio (y se desechan todas las soluciones que impliquen 2 cambios)(Benner, Sassi et al. 2007). Por seguir un modelo evolutivo tan simplificado, la máxima parsimonia tiene varias desventajas, como la imposibilidad de resolver posiciones ambiguas y la inhabilidad de proveer medidas de confiabilidad estadísticamente robustas.

Sin embargo, como mencionamos en el apartado anterior, tener en cuenta un modelo o matriz de sustitución puede acercarse más a lo que sucede en la naturaleza. Pensemos en dos secuencias de proteínas homólogas, y que las dos presenten (por ejemplo) una metionina en la posición 39. Aunque ambas secuencias tengan el mismo aminoácido en la misma posición, es posible que otro aminoácido (por ejemplo Isoleucina) haya ocupado la posición 39 en el último ancestro común. Si este hubiera sido el caso, al menos dos cambios independientes serían requeridos para que la metionina ocupara el lugar 39 en las dos proteínas extantes. La probabilidad de un cambio se supone que es pequeña en comparación con la probabilidad de ningún cambio, la verosimilitud de que este ancestro hubiera tenido una lle en la posición 39 es considerablemente menor a la verosimilitud de que el ancestro hubiera tenido una Met en ese sitio, pero la verosimilitud no es cero.

Puede construirse una teoría que asigne una verosimilitud numérica basada en este modelo. Se pueden considerar datos empíricos o teoría para darle un peso a las probabilidades que varios otros aminoácidos hayan estado en la posición 39 durante la historia de la secuencia. Por ejemplo, Lys es (en varias situaciones) químicamente más diferente (comparada con Met) que lle. Por lo tanto la historia podría dar una menor probabilidad a un cambio Lys-a-Met que un cambio lle-a-Met. De esta manera, la probabilidad de que el sitio 39 haya sufrido 2 cambios Lys-a-Met es mucho menor que la probabilidad de que haya sufrido 2 cambios lle-a-Met. Esto significa que la probabilidad de que haya sufrido una Lys es menor que la probabilidad de que haya tenido una Lys es menor que la probabilidad de que haya tenido una lle, dado que las 2 secuencias extantes tienen Met en el sitio 39. En este caso, el ancestro probabilístico podría tener valores diferentes a cero para todos los aminoácidos en la posición 39 (Benner, Sassi et al. 2007).

Este análisis es llamado de máxima verosimilitud, porque integra características, incluyendo la distancia del nodo a las hojas (secuencias extantes), en un modelo probabilístico. Por lo tanto, la probabilidad de que dos cambios ocurran a lo largo de una rama del árbol es menor si la línea es corta y más alta si la longitud de la rama es mayor. Esto surge directamente del hecho de que la longitud de la rama está determinada por el número de cambios por sitio (Benner, Sassi et al. 2007).

La proteína se reconstruye a partir de los aminoácidos que tienen una mayor probabilidad para cada sitio. No hay un consenso para decir cuándo un aminoácido pasa el límite a partir del cual se puede decir que es el único aminoácido probable, pero es claro, que si la probabilidad de que el sitio 39 tenga una Met es mayor a 0.81 mientras la probabilidad de cualquier otro aminoácido es menor a 0.01, se puede argumentar que sólo es necesario reconstruir la proteína que tiene Met en el sitio 39. (Benner, Sassi et al. 2007)

En inferencias bayesianas, la cantidad de interés es una distribución de probabilidad posterior, en vez de un punto o un mejor estimado, como en MP y ML, y donde un sumatoria explícita de las diferentes probabilidades para los parámetros no esenciales es llevada a cabo(Williams, Pollock et al. 2006). Este tipo de análisis se implementa con programas como MRBAYES, el cual hace la reconstrucción de estados ancestrales para ciertos nodos preseleccionados al mismo tiempo que hace la reconstrucción filogenética.

Hicimos reconstrucciones de las secuencias de eucariontes por el método de parsimonia, sin embargo para el caso del nodo más antiguo hubo 50 posiciones que no se pudieron resolver, mientras que para el nodo más cercano al presente hubo 2 posiciones sin resolver. Si pensamos que para cada posición puede haber como mínimo 2 aminoácidos posibles, eso nos daría que para el nodo más antiguo tendríamos 2⁵⁰ posibles secuencias, lo que haría imposible estudiarlas en el laboratorio, por lo que decidimos explorar otros métodos de reconstrucción.

No pudimos llevar a cabo la reconstrucción por métodos bayesianos porque para ello es necesario hacer la reconstrucción del árbol filogenético a la vez que se reconstruyen los estados ancestrales.

Por estas razones, decidimos hacer la reconstrucción por máxima verosimilitud. Para lo cual se utilizó el programa PAML version 3.2(Yang, Kumar et al. 1995). Se corrió el programa codeml, utilizando la matriz de sustitución LG y la opción de reconstrucción marginal. Para cada uno de los nodos del árbol se infirió la secuencia respectiva, aunque para el análisis mostrado a continuación sólo se utilizaron los nodos que se encuentran señalados en la figura 8, ya que estos nos permiten conocer las características de los ancestros a diferentes profundidades de los árboles.

Para cada una de las posiciones de las secuencias reconstruidas se obtuvo una probabilidad de reconstrucción. En la figura 9 se observa un histograma del número de posiciones con una determinada probabilidad. Observamos que en el caso de los eucariontes, los nodos más recientes tienen un mayor número de sitios que se reconstruyen con una alta probabilidad. Para los procariontes se observa que esto no se cumple, sino que los nodos con una mayor probabilidad son los de una profundidad intermedia. Para las arqueas se observan en general bajas probabilidades, posiblemente porque se usaron pocas secuencias, aunque un estudio más detallado se llevará a cabo en trabajos posteriores.

El alineamiento de las secuencias ancestrales probabilísticas de las TIM de eucariontes que se encuentran señaladas en la figura 8, comparadas con secuencias de TIM de eucariontes extantes se muestran en el anexo 3.



Figura 9. Distribución de las probabilidades por sitio. A) eucariontes, b) procariontes, c) arqueas. Los números representan los nombres de los nodos señalados en la figura 9 para cada uno de los árboles.



Figura 10. Probabilidad posterior por sitio de las secuencias reconstruidas. A) TIM52, B) TIM55, C) TIM63. Se puede observar que la región que tenía una baja conservación (entre los residuos 25 y 75) es la que se reconstruye con una menor probabilidad posterior. D) Los residuos que se reconstruyeron con una probabilidad posterior <0.8 para TIM63 se marcan en azul en una estructura representativa de TIM (PDB: 1YPI) . Los residuos catalíticos están en rojo. Se muestra que la mayoría de estos residuos se encuentran en las hélices-a.

Trabajo Experimental

Síntesis y clonación de genes

Decidimos empezar por la expresión de las proteínas ancestrales de eucariontes ya que las TIMs ancestrales inferidas para este domino fueron las que mostraron una mayor proporción de sitios reconstruidos con una alta probabilidad, y los sitios con baja probabilidad se encontraban en la parte externa del barril; además, la mayoría de las TIMs caracterizadas pertenecen al domino de los eucariontes. Para tener una idea completa de la evolución de la proteína se eligieron tres proteínas ancestrales a diferentes profundidades del árbol (nodos 52, 55 y 63 que se señaladas en la Figura 9). En la figura 11 se observa la probabilidad posterior asociada a cada sitio de la secuencia reconstruida para las tres TIMs ancestrales que escogimos, tal como se obtiene del programa PAML, en esta figura se pueden observar las regiones donde se localizan los sitios reconstruidos con una baja probabilida.

Los genes se mandaron sintetizar con la compañía Epoch, las secuencias se flanquearon por los sitios de corte de Ndel y BamHI y la secuencia fue optimizada por la compañía para su expresión en E. *coli*. Los genes fueron clonados en el plásmido pBluescript II SK(-), un esquema de las construcciones se observa en el anexo 4.

Las secuencias fueron subclonadas en el vector de expresión pet28b(+). Este plásmido fue elegido porque coloca una etiqueta de Histidinas en el amino terminal de la proteína y tiene un sitio de corte por trombina, lo que permitirá quitar las colas de histidina.

Al digerir el plásmido pet28b(+) con la enzima BamHI se observó actividad estrella, es decir, la enzima cortaba inespecíficamente. Como se puede observar en el anexo 3, los genes de TIM63 y TIM52 resultaron también estar flanqueados por el sitio de corte que reconoce la enzima Xhol, del lado donde se encontraba el sitio de BamHI, por lo que decidimos usar Xhol. Para el caso de TIM55, tuvimos que usar los sitios Ndel y BamHI como se había planeado originalmente.

Para todas las condiciones, se digirió pet28b(+) durante 2.5 horas en una reacción de 50 ul (20 ul de plásmido purificado por columna de Qiagen, Buffer (4) 5 ul, BSA 10x 5 ul, Ndel 2 ul, Xhol ó BamHI 2 ul y agua 16 ul). Las secuencias que codifican para TIM se digirieron por 6 horas en una reacción de 50 ul (10 ul de plásmido purificado por lisis alcalina, Buffer (4) 5 ul, BSA 10x 5 ul, Ndel 3 ul, Xhol ó BamHI 3 ul y agua 24 ul). Los productos de las digestiones fueron cortados de gel y purificados por kit de Qiagen.

La reacción de ligación se llevó a cabo para TIM63 y TIM55 con una relación inserto:pet28 de 5:1, en un volumen de 10 ul, para TIM52 se usó una relación inserto:pet28 de 15:1 y las reacciones se incubaron por 2 días a 16°C. Se transformaron células quimiocompetentes DH5a con 10 ul de la reacción de ligación, plaqueamos y obtuvimos células resistentes. Purificamos DNA y mandamos secuenciar a la compañía Laragen para verificar las secuencias deseadas.

Expresión y Purificación de Tim's ancestrales

Expresión de TIM63, TIM55 y TIM52

A partir de una colonia aislada de cada una de las TIMs ancestrales se inocularon 10 ml de medio LB+Kanamicina y se incubaron toda la noche a 37°C, 250 rpm. Con los 10 ml se inocularon matraces con 100 ml de medio LB+Kanamicina y se crecieron a 37°C y 250 rpm hasta alcanzar una DO₆₀₀ ~0.6-0.8, las células se indujeron con 1mM de IPTG y se incubaron durante 13 hrs a 37°C y 250 rpm. Las células se cosecharon por centrifugación a 5000 rpm por 20 minutos, las células fueron resuspendidas en amortiguador de fosfatos (NaH₂PO₄ 35 mM, NaCl 300 mM, pH 6.3) con imidazol 5 mM y fueron lisadas por sonicación. Se centrifugaron durante 15 minutos a 15000 rpm y se recuperó el sobrenadante, el cual fue pasado por una columna de Níquel equilibrada previamente con buffer de fosfatos con imidazol 5 mM. La columna se lavó con amortiguador con imidazol 15 mM, y las proteínas se eluyeron con 25 ml de amortiguador con imidazol 75 mM, 15 ml de amortiguador con imidazol 130 mM y 15 ml de amortiguador con imidazol 275 mM y 15 ml de amortiguador con imidazol 500 mM.

Montaje de protocolo de purificación de TIM63

A partir de una colonia aislada de TIM63 se inocularon 10 ml de medio LB+Kanamicina y se incubaron toda la noche a 37°C, 250 rpm. Con los 10 ml se inoculó un matraz con 250 ml de medio LB+Kanamicina y se crecieron a 37°C y 250 rpm hasta alcanzar una DO₆₀₀ ~0.6-0.8, las células se indujeron con 0.8 mM de IPTG y se incubaron durante 13 hrs a 37°C y 250 rpm. Las células se cosecharon por centrifugación a 5000 rpm por 20 minutos, las células fueron resuspendidas en amortiguador de fosfatos (NaH₂PO₄ 35 mM, NaCl 300 mM,

pH 6.3) con imidazol 5 mM y fueron lisadas por sonicación. Se centrifugaron durante 15 minutos a 15000 rpm y se recuperó el sobrenadante, el cual fue pasado por una columna de Níquel equilibrada previamente con buffer de fosfatos con imidazol 5 mM. La columna se lavó con amortiguador con imidazol 15 mM, y las proteínas se eluyeron con 40 ml de amortiguador con imidazol 75 mM, 15 ml de amortiguador con imidazol 130 mM y 15 ml de amortiguador con imidazol 500 mM. Las fracciones que eluyeron a 75, 130 y 275 mM de imidazol se concentraron y posteriormente se dializaron contra amortiguador de Trietanolamina 10 mM, EDTA 1mM, DTT 1 mM, pH 7.6. Los pasos de la purificación se siguieron midiendo concentración de proteína y actividad.

Actividad de Triosafosfato Isomerasa

La TIM cataliza la reacción de isomerización de gliceraldehído 3-fosfato (G3P) a dihidroxiacetona fosfato (DHAP). Se puede medir la cantidad de G3P que se convierte a DHAP mediante un ensayo acoplado a otra reacción enzimática que permite monitorear un cambio de absorbancia contra tiempo:

 $G3P \leftrightarrow DHAP \rightarrow \alpha$ -GDH + NADH \rightarrow Glicerol 3-P + NAD+

α-GDH= glicerol fosfato deshidrogenasa

El NADH tiene una absorbancia específica de 340 nm. Cada molécula de DHAP que se forma a partir del G3P, es transformado por la α -GDH a glicerol 3-P y se libera un NAD+. Se mide la disminución de la absorbancia del NADH en el tiempo.

La reacción se llevó a cabo en un amortiguador de Trietanolamina 100 mM, EDTA 10 mM, pH 7.4. La reacción se midió en un volumen final de 1 ml de mezcla de reacción que contenía G3P 1 mM(final), 2 ul de NADH 1mM, 50 ul de α-GDH 0.14 mg/gl y 50 ng/ml de proteína (final).

Propiedades espectroscópicas de TIM63

Fluorescencia intrínseca

La absorción de luz por una molécula causa la excitación de un electrón, lo que ocasiona que el electrón pase de un estado basal a un estado excitado. Aunque el proceso de absorción es extremadamente rápido, tomando cerca de 10⁻¹⁵ s, la secuencia de eventos que regresan la molécula en el estado excitado al estado basal es considerablemente más lenta, tomando de 10⁻¹⁴ s a varios segundos. El regreso al estado basal por medio de la luminiscencia molecular es uno de los procesos más lentos en estados electrónicamente excitados. (Sharma 1999)

Al llegar al estado excitado , la molécula puede estar vibracionalmente excitada. La molécula entonces comenzará a vibrar con una frecuencia característica del estado excitado, liberando el exceso de su energía vibracional en la forma de radiación en el infrarrojo o en la forma de energía cinética impartida a otras moléculas con las que colisiona. La molécula desciende al estado vibracional más bajo del estado electrónicamente excitado, un proceso llamado relajación vibracional. Una vez que esto ha pasado, la molécula puede perder energía sólamente al ir a un nivel de energía electrónica más bajo. Esto puede ocurrir de varias maneras. En el caso de que el estado vibracional más bajo de un estado electrónico menor sobrelape con el nivel vibracional más bajo de un estado electrónico mayor, entonces la molécula sigue perdiendo energía por medio de relajación vibracional, en un proceso que se conoce como conversión interna. (Sharma 1999)

Por otro lado, si la diferencia en energía entre los estados electrónicos mayores y menores es relativamente grande, puede ocurrir otro proceso que consiste en el descenso molecular del estado vibracional más bajo del estado electrónico mayor a cualquiera de los niveles vibracionales del estado electrónico menor. El exceso de energía, en este caso, es liberado como una onda de luz visible o ultravioleta cuya frecuencia depende de la diferencia en energía entre los estados vibracionales. Siguiendo la transición radiativa, la molécula sufre relajación vibracional hacia el estado vibracional más bajo del estado electrónico más bajo. La deactivación radiativa del estado electrónicamente excitado se conoce como fluorescencia. (Sharma 1999)

De los grupos químicos más comunes encontrados en macromoléculas biológicas, sólo los triptofanos, tirosinas, NADH y FAD fluorescen significativamente para ser usados en espectroscopía de fluorescencia. Todas estas moléculas consisten de anillos aromáticos planos. (Guzmán-Luna 2006)

Los espectros de fluorescencia son extremadamente sensibles a la polaridad del solvente y a las propiedades relacionadas con la facilidad para hacer puentes de hidrógeno. Por lo que los espectros de fluorescencia de una molécula nos permiten conocer el ambiente de grupos individuales en las estructuras macromoleculares. (Sharma 1999) Y en el caso de las proteínas, nos permite obtener información acerca de su estructura terciaria. Por ejemplo, un triptófano que está expuesto al agua tiene un máximo de fluorescencia a una longitud de onda de 350 nm, mientras que un triptófano totalmente oculto emite a cerca de 330 nm(Creighton 1997)

La fluorescencia intrínseca de las proteínas es usada para seguir la exposición de los residuos aromáticos que ocurre por desnaturalización o disociación generada por agentes químicos, temperatura, presión, etc. (Guzmán-Luna 2006)

La TIM63 tiene 5 triptófanos, que se localizan en las posiciones 11, 91, 159, 170, 193 y 5 tirosinas que se encuentran en las posiciones 46, 68, 116, 166 y 210.

Las mediciones de fluorescencia fueron realizadas en un espectrofluorómetro ISS PCI excitando a longitudes de onda de 280 o 295 nm y midiendo la emisión en el rango de 310 a 400 nm, la concentración de proteína fue de 50 ug/ml. A 280 nm esperamos ver la contribución de todos los residuos aromáticos de la proteína, mientras que a 295 esperamos ver sólo la contribución de los triptófanos.

Dicroísmo Circular

La base del dicroísmo circular es que la luz polarizada circularmente a la izquierda y a la derecha es absorbida de manera diferente por moléculas quirales. Los L-aminoácidos en polipéptidos y proteínas interactúan diferencialmente con rayos de luz polarizada a la izquierda o a la derecha, lo que causa que estos dos rayos viajen a diferentes velocidades a través de estas moléculas, rotando la luz polarizada.

Los cromóforos proteícos pueden dividirse en tres clases: el enlace peptídico, aminoácidos con cadenas laterales aromáticas y grupos prostéticos. En el UV-lejano (debajo de 250 nm) las características espectrales están determinadas primordialmente por la conformación de la

cadena principal (esqueleto polipeptídico), especialmente su estructura secundaria. Las hélices-α exhiben dos mínimos característicos a 208 y 222 nm, un máximo menos intenso centrado en 215 nm es típico de las hebras-β. Debido a que las señales de los cromóforos individuales es aditiva, los espectros de DC en la región de 190-240 nm representan una combinación de los espectros de los distintos elementos de estructura secundaria y por tanto arrojan información importante respecto al contenido total de estructura secundaria de una proteína(Creighton 1997; Guzmán-Luna 2006).

El DC es una técnica particularmente útil para monitorear cambios conformacionales en las proteínas, por ejemplo, en el desplegamiento térmico o en el inducido por un desnaturalizante.

La medición de DC se realizó en un equipo Chirascan. A una concentración de 0.250 mg/ ml, en amortiguador Trietanolamina 10 mM, pH 7.6, y se hicieron dos barridos.

Desnaturalización por temperatura

La desnaturalización por temperatura de la TIM63 fue determinada siguiendo la disminución en la señal de DC a 222 nm. Se elevó la temperatura en una tasa de 1°C /min, de 20°C a 90°C. Los experimentos se realizaron a una concentración de proteína de 0.250 mg/mL, en amortiguador Trietanolamina 10 mM (pH 7.6).

Para ver la transición de desplegamiento térmico, se graficó el cambio de elipticidad a 222 nm (Figura 15). El trazo fue ajustado a una sigmoide con pendiente para obtener la temperatura media de desnaturalización aparante (Tm_{app}). El cambio de señal también se monitoreó al enfriar de 90 a 20 °C.

Resultados Experimentales

Expresión de TIM63, TIM55 y TIM52

Las tres proteínas se encontraron de manera soluble y fue posible purificarlas usando la columna de níquel (Figura 12).



Figura 11. TIM52, TIM55 y TIM63 purificadas por columna de afinidad. A) TIM52: carril 1: scTIM, carril 2: extracto total, carril 3: sobrenadante, carriles 4-12: fracciones que eluyen a concentraciones crecientes de imidazol B)TIM55 C)TIM63, para B y C: carril 1: ScTIM, carril 2-10: fracciones que eluyen a concentraciones crecientes de imidazol.



Figura 12. Purificación TIM 63. Izquierda, carril 1: TIM63, carril 2: medio donde crecieron las células, carril 3: células resuspendidas, carril 4: extracto crudo, carril 5: sobreanadante después de sonicar, carril 6: pellet. Carriles 7-8: fracciones eluidas de la columna de níquel a 500 mM imidazol. Derecha, carril 1: TIM63, carriles 2-6: fracciones que eluyeron a 75 mM de imidazol, carriles 7-8: fracciones que eluyeron a 130 mm imidazol, carriles 9-10: fracciones que eluyeron a 275 mM imidazol

Montaje de protocolo de purificación de TIM63

Los pasos de la purificación se siguieron por geles de SDS-acrilamida, midiendo concentración de proteína y actividad (como se describe en la metodología). Los resultados se muestran en la tabla 4 y en la figura 13. Se observa que la actividad específica no aumenta significativamente en los pasos finales de la purificación, lo que sugiere que la enzima se está inactivando en el proceso o que al medir la actividad en las primeras fracciones, hay una contribución de la TIM endógena.

Paso	Volumen (ml)	Proteína total (mg)	Actividad total (umol/min)	Actividad específica (umol/min/mg)
Células resuspendidas	10	83.75	7540.19	90.03
Extracto crudo	10	80.03	6691.03	83.6
sobrenadante	10	73.15	6821.45	93.25
Elución a 75 mM	5.5	9.30	597.90	64.31
Elución a 130 mM	10	21.21	2046.46	96.46
Elución a 275 mM	10	19.26	1981.55	102.89
Proteína final		49.77	4625.91	

Tabla 4. Tabla de purificación de TIM63

Propiedades espectroscópicas de TIM63

Fluorescencia intrínseca

Se tomaron espectros de emisión, excitando a 280 y 295 nm, en ambos casos observamos que los espectros presentan un máximo de emisión (λ max) en 328.5 nm (Figura 14). Observamos también, que la intensidad obtenida excitando a 280 o a 295 nm es similar, como a 295 nm se excitan preferencialmente triptófanos, podemos afirmar que la mayor contribución en el espectro observado al excitar a 280 nm, proviene de la contribución de los triptófanos.



Figura 13. Espectros de fluorescencia de TIM63. En morado se observa el espectro de emisión de fluorescencia al excitar a 295 nm y en azul al excitar a 280 nm. La λ max para ambos espectros es de 328.5 nm.

Dicroísmo Circular

El espectro de DC en el UV lejano mostrado en la figura 15 es el promedio de 2 barridos continuos y se corrigió restándole la señal del amortiguador. El espectro tiene los mínimos característicos cerca de 210 y 220 nm observados en proteínas que contienen hebras β y hélices α .



Figura 14. Espectro de dicroismo circular de TIM63.

Desnaturalización por temperatura

Para analizar la transición de desplegamiento térmico, se graficó el cambio de elipticidad a 222 nm (Figura 16). El trazo se ajustó a una sigmoide con pendiente y se obtuvo un temperatura media de desnaturalización aparante (Tm_{app}) de 64.6 °C. Posteriormente se siguió el cambio de señal al enfríar de 90 a 20 °C, no se recuperó la señal original, indicando que la desnaturalización fue irreversible.



Figura 15. Transición térmica de TIM63. Se grafica el cambio de señal a 222 nm en un intervalo de temperatura de 20 a 90 °C. La concentración de proteína fue de 0.250 mg/ml en amortiguador Trietanolamina 10 mM.

Discusión

El tipo de plegamiento de los barriles TIM puede, en general, tolerar un considerable grado de diversidad en las secuencias, sin embargo varias posiciones de aminoácidos dentro de la secuencia de los barriles se encuentran conservadas. En el caso de la TIM varias regiones están bajo una presión selectiva significativa. Esto no aplica sólo a los residuos del sitio activo sino a regiones que estabilizan al barril o contribuyen a la dimerización. Esta presión se hace evidente con la saturación de transiciones y transversiones en la tercera posición de los codones, fenómeno observado en el artículo de Höhne donde concluyen que la saturación lleva a que al hacer reconstrucciones filogenéticas, los nodos tengan un menor soporte que aquellos que son reconstruídos a partir de RNA 18S(Knobeloch, Schmidt et al. 2010). Nuestros resultados son consistentes con los resultados de Höhne y muestran que la TIM por sí sola no es un buen marcador filogenético.

Se hacen varias suposiciones al hacer una reconstrucción ancestral, una muy importante es la del modelo o matriz de sustitución que se utiliza para inferir los estados ancestrales. La habilidad de modelar la evolución se ha mejorado sustancialmente durante la última década, aunque es aceptado que los modelos no son perfectos y falta mucho para que los modelos capturen exactamente todos los procesos evolutivos(Gaucher, Kratzer et al. 2010). Sin embargo, esto no debe verse como un paso limitante, una manera de afrontar el problema es mediante la prueba de diferentes modelos para ver los que mejor se ajusten a los datos que se tienen, como lo que hace el programa Prottest. De esta manera, aunque no se tengan modelos perfectos, al menos sabemos que estamos usando el modelo que mejor se ajusta a los datos experimentales.

Realizamos la inferencia de los estados ancestrales para eucariontes, procariontes y arqueas a diferentes profundidades de los árboles. En general se obtuvo que una gran proporción (>60%) de sitios se reconstruyen con una alta probabilidad posterior, sin embargo es necesario recordar que la probabilidad posterior de que una secuencia completa sea inferida correctamente es el producto de las probabilidades para cada uno de los sitios. Por ejemplo, para una proteína de 500 aminoácidos, si cada sitio se reconstruye con una probabilidad de 0.95, la probabilidad de que la secuencia sea correcta es ~7.27x 10⁻¹² (0.95⁵⁰⁰). Por lo tanto, las secuencias ancestrales que obtenemos no son el verdadero ancestro, pero son nuestra mejor aproximación y asumimos que a pesar de que la secuencia

no sea exactamente la del ancestro, dará un buen acercamiento al fenotipo ancestral. (Thornton 2004)

Para conocer el fenotipo (propiedades fisicoquímicas y cinéticas) de las proteínas inferidas es necesario realizar la reconstrucción experimental en el laboratorio. Iniciamos la reconstrucción de los ancestros de los eucariontes porque eran secuencias con una alta proporción de sitios reconstruidos con una alta probabilidad, de igual forma observamos que los sitios que tenían una baja probabilidad se encontraban en la parte externa del barril, alejados del sitio catalítico y de la región relacionada con la dimerización. La importancia de que regiones como la relacionada con la dimerización tengan una alta probabilidad de reconstrucción, radica en que si observamos un efecto (en este caso en la asociación) podamos concluir que es una característica de la proteína ancestral y no un artefacto de la metodología. Las proteínas que se eligieron corresponden al último ancestro común de los eucariontes (TIM52), que vivió en el proterozoico hace cerca de 1.60 Giga años (Gyr), el último ancestro común de animales y hongos (TIM63), que vivió hace cerca de 1.37 Gyr, y un ancestro intermedio entre estos dos sucesos (TIM55)(Perez-Jimenez, Inglés-Prieto et al. 2011). De esta manera queremos observar los cambios de fenotipo que fue sufriendo la proteína en el tiempo, hasta ser la proteína que se conoce actualmente.

Las tres proteínas ancestrales pueden sobreexpresarse en E. coli y se encuentran de manera soluble. Las proteínas fueron subclonadas en Pet28b(+) para añadir una etiqueta de histidinas que facilitara su purificación, esta etiqueta consta de 20 aminoácidos dentro de los cuales, aparte de la etiqueta de histidinas se encuentra un sitio de corte por trombina, lo que permitirá posteriormente retirar la etiqueta.

En la purificación se obtuvo un buen rendimiento en la cantidad total de proteína, sin embargo la actividad específica no aumentó con la purificación, esto indica que la enzima se está inactivando, por lo que es necesario mejorar el proceso de purificación. Sin embargo, la actividad específica, obtenida hasta el momento, de TIM63, si bien no es tan alta como la de las TIM silvestres, sí es mayor que para otras TIMs diseñadas.

La tabla 5 muestra la kcat de TIMs mutantes. Peimbert y cols, reportan TIMs de levadura en las que fue modificada la interfase, las DesTim fueron diseñadas por medio de Rosetta y las EvoTIM fueron modificadas mediante evolución dirigida. MonoTIM y RE-TIM son proteínas que se originaron por mutaciones a la TIM deT.*brucei*, con el fin de hacer una TIM monomérica. Podemos ver en la tabla que las actividades (kcat) que se obtuvieron fueron significativamente menores a las de las TIMs silvestres. Aunque no hemos encontrado aún las condiciones adecuadas para medir los parámetros cinéticos de TIM63, realizamos mediciones de actividad con 150 ng/ml de TIM en la celda de reacción y 4mM de G3P y obtuvimos valores de 1700 umolas/min/mg, estos valores de actividad nos hacen suponer que los valores de kcat que se obtendrán podrían caer dentro del rango de las otras TIMs, lo que nos dice que pudimos inferir la secuencia de una TIM ancestral funcional.

Proteína	<i>kcat</i> (s-1)	referencia
Wild type levadura	6.4 x 10 ³	(Peimbert, Domínguez-Ramírez et al. 2008)
Wild type humano	3.7 x 10 ⁵	(Schliebs, Thanki et al. 1997)
LFYAA (DesTIM)	1.04 ± 0.04	(Peimbert, Domínguez-Ramírez et al. 2008)
LFFFL (DesTIM)	0.69 ± 0.05	(Peimbert, Domínguez-Ramírez et al. 2008)
PLATA (EvoTIM)	4.16 x 10 ³ ± 2.2 x 10 ²	(Peimbert, Domínguez-Ramírez et al. 2008)
AFAAS (EvoTIM)	$7.02 \times 10^3 \pm 2.1 \times 10^2$	(Peimbert, Domínguez-Ramírez et al. 2008)
monoTIM	3.1 x 10 ²	(Schliebs, Thanki et al. 1997)
RE-TIM	1.3 x 10 ²	(Schliebs, Thanki et al. 1997)

Tabla 5. kcat de TIMs diseñadas comparadas con TIMs silvestres.

Por otro lado, los espectros de fluorescencia y de dicroísmo circular se observan similares a los de otras TIM silvestres. Señal de que TIM63 está plegada y tiene estructura terciaria comparable con la de otros barriles.

Estos resultados deben leerse con precaución. La TIM63 que obtuvimos tiene aún la etiqueta de histidina, queda la duda de si ésta podría estar interfiriendo con la actividad de la enzima, por lo tanto es necesario repetir las mediciones con una TIM63 sin etiqueta, además de estandarizar mejor el protocolo de purificación.

Es difícil dar un significado evolutivo a los resultados obtenidos, si bien se podría decir que la perfección catalítica de TIM (como se definió en la introducción) se obtuvo después de la divergencia de animales y hongos, hace 1.37 Gyr, no es fácil distinguir entre un resultado negativo (baja actividad) y una mala reconstrucción, por la cantidad de supuestos que se han realizado. Para aclarar esto, es necesario también realizar las mediciones para las demás TIM ancestrales, de tal manera que se pueda tener una comparación que sugiera cómo fueron cambiando las propiedades de la enzima.

La actividad de la TIM es importante, sin embargo también hay otras propiedades que es necesario explorar. La estructura secundaria y terciaria de la TIM63 es característica de los barriles TIM y los espectros son comparables con los de otras TIM, sin embargo falta estudiar la estructura cuaternaria (el estado de oligomerización) de la proteína al igual que su resistencia a la dilución. De esta manera tendremos información tanto de la estructura como de la función.

La desnaturalización térmica mostró que la proteína tenía una Tm_{app} de 64.6°C, casi 10 °C más que la TbTIM y EhTIM, y cercana a yTIM. TIM63 tiene una Tm_{app} en el mismo rango que las TIM diseñadas que se estabilizaron en el estudio de Peimbert et al. (Tabla 5). El aumento en la Tm_{app} de TIM63, podría deberse a su naturaleza ancestral. El aumento en la Tm, es una característica que se ha observado en otras reconstrucciones ancestrales.(EF-TU, Tiorredoxinas) y se ha relacionado con un ambiente ancestral termofílico.

Proteína	Tm (°C)	Referencia
TIM63	64.6	-
EhTIM	40 (diss) 55 (U)	(Tellez, 2008)
ScTIM	65.8	(Peimbert, 2008)
TbTIM	53.6	(Guzmán-Luna, 2006)
LFFYA	69.8	(Peimbert, 2008)
LFFFL	69.9	(Peimbert, 2008)

Tabla 5. Tm par diferentes TIM

Se incluyen en la tabla TIMs silvestres y TIMs diseñadas (para estabilizar la interfase). Diss: disociación y U: desplegamiento.

El aumento en la estabilidad térmica parece ser una característica de las reconstrucciones ancestrales. Esto muestra un acercamiento en el que se llevan a cabo múltiples cambios en una proteína, en un sólo paso, y se obtienen enzimas más estables. Resultados similares se obtienen al hacer proteínas consenso (se hace un alineamiento y se coloca en cada sitio de la secuencia consenso, el residuo que se encuentra más veces en esa posición dentro del alineamiento). No se ha dado una explicación convincente para este fenómeno, sin embargo, se podría pensar que las secuencias consenso se parecen más a las proteínas ancestrales

que a las extantes, ya que se toman los aminoácidos que tienen en común un mayor número de secuencias en los alineamientos, aminoácidos que posiblemente estaban presentes en al ancestro común. (Lehmann, Pasamontes et al. 2000; Lehmann and Wyss 2001)

Como conclusión, en esta tesis mostramos que es posible inferir la secuencia de TIM ancestrales que se pueden expresar experimentalmente de manera soluble. Iniciamos la caracterización de TIM63, perteneciente al ancestro de animales y hongos. Esta proteína es activa, tiene estructura terciaria de barril (β/α)₈ y tiene una Tm aparente de 64.6 °C.

Es necesario continuar con la caracterización de TIM63, al igual que de TIM55 y TIM52, para poder compararlas y conocer los cambios que fue sufriendo la TIM de los eucariontes. Por otro lado, para entender la evolución de la TIM se debe estudiar el pasado, pero también el presente. El árbol de los eucariontes en la figura 9, muestra en óvalos verdes se señalan los organismos de los cuales se ha estudiado la TIM. Se puede ver que hay regiones que todavía no han sido estudiadas. Por esta razón, proponemos estudiar las tres proteínas extantes de los organismos señalados en rojo (*C. Elegans, Z. Mays y B. Moril*), trabajo que será llevado a cabo posteriormente en el laboratorio. De igual manera, un estudio similar será realizado para el grupo de procariontes y eventualmente con arqueas, de tal manera que se podrá contar la historia evolutiva de la triosafosfato isomerasa, y en el camino, conocer a fondo las propiedades fisicoquímicas de esta enzima.

Bibliografía

- Albery, W. J. and J. R. Knowles (1976). "Evolution of enzyme function and the development of catalytic efficiency." <u>Biochemistry</u> **15**: 5631-40.
- Alvarez, M., J. P. Zeelen, et al. (1998). "Triose-phosphate isomerase (TIM) of the psychrophilic bacterium Vibrio marinus. Kinetic and structural properties." <u>The Journal of biological chemistry</u> 273: 2199-206.
- Beaucamp, N., a. Hofmann, et al. (1997). "Dissection of the gene of the bifunctional PGK-TIM fusion protein from the hyperthermophilic bacterium Thermotoga maritima: design and characterization of the separate triosephosphate isomerase." <u>Protein science : a publication of the Protein Society</u> 6: 2159-65.
- Benítez-Cardoza, C. G., a. Rojo-Domínguez, et al. (2001). "Temperature-induced denaturation and renaturation of triosephosphate isomerase from Saccharomyces cerevisiae: evidence of dimerization coupled to refolding of the thermally unfolded protein." <u>Biochemistry</u> **40**: 9049-58.
- Benner, S. a., S. O. Sassi, et al. (2007). "Molecular paleoscience: systems biology from the past." <u>Advances in enzymology and related areas of molecular biology</u> **75**: 1-132, xi.
- Chánez-Cárdenas, M. E., D. A. Fernández-Velasco, et al. (2002). "Unfolding of triosephosphate isomerase from Trypanosoma brucei: identification of intermediates and insight into the denaturation pathway using tryptophan mutants." <u>Archives of biochemistry and biophysics</u> **399**: 117-29.
- Chánez-Cárdenas, M. E., G. Pérez-Hernández, et al. (2005). "Reversible equilibrium unfolding of triosephosphate isomerase from Trypanosoma cruzi in guanidinium hydrochloride involves stable dimeric and monomeric intermediates." <u>Biochemistry</u> **44**: 10883-92.
- Ciccarelli, F. D., T. Doerks, et al. (2006). "Toward automatic reconstruction of a highly resolved tree of life." <u>Science</u> **311**: 1283.
- Cole, M. F. and E. a. Gaucher (2010). "Exploiting Models of Molecular Evolution to Efficiently Direct Protein Engineering." Journal of molecular evolution.
- Creighton, T. E. (1997). Proteins, W. H. Freeman and Company.
- Field, S. F. and M. V. Matz (2010). "Retracing Evolution of Red Fluorescence in GFP-Like Proteins from Faviina Corals Research article." <u>Molecular Biology</u> **27**: 225-233.
- Gaucher, E. a., S. Govindarajan, et al. (2008). "Palaeotemperature trend for Precambrian life inferred from resurrected proteins." <u>Nature</u> **451**: 704-7.
- Gaucher, E. a., J. T. Kratzer, et al. (2010). "Deep phylogeny--how a tree can help characterize early life on Earth." <u>Cold Spring Harbor perspectives in biology</u> **2**: a002238.
- Gokhale, R. S., S. S. Ray, et al. (1999). "Unfolding of Plasmodium falciparum triosephosphate isomerase in urea and guanidinium chloride: evidence for a novel disulfide exchange reaction in a covalently cross-linked mutant." <u>Biochemistry</u> **38**: 423-31.
- Guzmán-Luna, V. (2006). Participación de las cisteíinas en la estabilidad y estructura de la triosafosfato isomerasa de Trypanosoma Brucei.
- Jermann, T. M. O., J.G.; Stackhouse, J.; Benner, S.A. (1995). "Reconstructing the evolutionary history of the artiodactyl ribonuclease superfamily." <u>Nature</u> **374**: 57-59.
- Knobeloch, D., a. Schmidt, et al. (2010). "A coleopteran triosephosphate isomerase: X-ray structure and phylogenetic impact of insect sequences." Insect molecular biology **19**: 35-48.

Knowles, J. (1991). "Enzyme catalysis: not different, just better." Nature 350: 121-4.

Konno, A., A. Kitagawa, et al. (2011). "Tracing Protein Evolution through Ancestral Structures of Fish Galectin." <u>Structure (London, England : 1993)</u> **19**: 711-21.

- Lambeir, a. M., J. Backmann, et al. (2000). "The ionization of a buried glutamic acid is thermodynamically linked to the stability of Leishmania mexicana triose phosphate isomerase." <u>European journal of biochemistry / FEBS</u> **267**: 2516-24.
- Le, S. Q. and O. Gascuel (2008). "An improved general amino acid replacement matrix." <u>Mo-lecular biology and evolution</u> **25**: 1307-20.
- Lehmann, M., L. Pasamontes, et al. (2000). "The consensus concept for thermostability engineering of proteins." <u>Nature</u> **1543**: 408-415.
- Lehmann, M. and M. Wyss (2001). "Engineering proteins for thermostability : the use of sequence alignments versus rational design and directed evolution." <u>Current Opinion in</u> <u>Biotechnology</u>: 371-375.
- Lolis, E., T. Alber, et al. (1990). "Structure of yeast triosephosphate isomerase at 1.9-A resolution." <u>Biochemistry</u> **29**: 6609-18.
- López-Velázquez, G., D. Molina-Ortiz, et al. (2004). "An unusual triosephosphate isomerase from the early divergent eukaryote Giardia lamblia." Proteins **55**: 824-34.
- Lutzoni, F., F. Kauff, et al. (2004). "Assembling the fungal tree of life: progress, classification, and evolution of subcellular traits." <u>American Journal of Botany</u> **91**: 1446-1480.
- Mainfroid, V., S. C. Mande, et al. (1996). "Stabilization of human triosephosphate isomerase by improvement of the stability of individual alpha-helices in dimeric as well as monomeric forms of the protein." <u>Biochemistry</u> **35**: 4110-7.
- Mainfroid, V., P. Terpstra, et al. (1996). "Three hTIM mutants that provide new insights on why TIM is a dimer." Journal of molecular biology **257**: 441-56.
- Morgan, C. J., D. K. Wilkins, et al. (2000). "A compact monomeric intermediate identified by NMR in the denaturation of dimeric triose phosphate isomerase." <u>Journal of molecular</u> <u>biology</u> **300**: 11-6.
- Nagano, N. (2002). "One Fold with Many Functions: The Evolutionary Relationships between TIM Barrel Families Based on their Sequences, Structures and Functions." <u>Journal of</u> <u>Molecular Biology</u> **321**: 741-765.
- Nájera, H., M. Costas, et al. (2003). "Thermodynamic characterization of yeast triosephosphate isomerase refolding: insights into the interplay between function and stability as reasons for the oligomeric nature of the enzyme." <u>The Biochemical journal</u> **370**: 785-92.
- Nei, M. K., Sudhir (2000). Molecular Evolution and Phylogenetics, Oxford University Press.
- Ortlund, E. a., J. T. Bridgham, et al. (2007). "Crystal structure of an ancient protein: evolution by conformational epistasis." <u>Science (New York, N.Y.)</u> **317**: 1544-8.
- Page, R. D. and E. Holmes (1998). Molecular Evolution. A Phylogenetic Approach, Blackwell Science.
- Peimbert, M., L. Domínguez-Ramírez, et al. (2008). "Hydrophobic repacking of the dimer interface of triosephosphate isomerase by in silico design and directed evolution." <u>Biochemistry</u> 47: 5556-64.
- Peimbert, M. e. a. (2008). Triosephosphate Isomerase en Advances in Protein Physical Chemistry, Transworld Research Network.
- Perez-Jimenez, R., A. Inglés-Prieto, et al. (2011). "Single-molecule paleoenzymology probes the chemistry of resurrected enzymes." <u>Nature Structural & Molecular Biology</u>: 1-6.
- Pompliano, D. L., a. Peyman, et al. (1990). "Stabilization of a reaction intermediate as a catalytic device: definition of the functional role of the flexible loop in triosephosphate isomerase." <u>Biochemistry</u> **29**: 3186-94.
- Reardon, D. F., Gregory (1995). "The structure and evolution of a/b barrel proteins." <u>The FA-SEB Journal</u>: 497-503.

- Richter, M., M. Bosnali, et al. (2010). "Computational and experimental evidence for the evolution of a (beta alpha)8-barrel protein from an ancestral quarter-barrel stabilised by disulfide bonds." Journal of molecular biology **398**: 763-73.
- Rietveld, A. W. and S. T. Ferreira (1998). "Kinetics and energetics of subunit dissociation/unfolding of TIM: the importance of oligomerization for conformational persistence and chemical stability of proteins." <u>Biochemistry</u> **37**: 933-7.
- Schliebs, W., N. Thanki, et al. (1997). "A double mutation at the tip of the dimer interface loop of triosephosphate isomerase generates active monomers with reduced stability." <u>Bio-chemistry</u> **36**: 9655-62.
- Sharma, A. S., Stephen G. (1999). Introduction to Fluorescence Spectroscopy, Wiley-Interscience.
- Shi , Y. L., JH; Zhang, HJ; Ding, Y (2008). "Equilibrium unfolding mechanism of chicken muscle triose phosphate isomerase." <u>Protein Pept Lett.</u> **15**: 365-70.
- Tellez, L. a., L. M. Blancas-Mejia, et al. (2008). "Thermal unfolding of triosephosphate isomerase from Entamoeba histolytica: dimer dissociation leads to extensive unfolding." <u>Biochemistry</u> **47**: 11665-73.
- Thomson, J. M., E. a. Gaucher, et al. (2005). "Resurrecting ancestral alcohol dehydrogenases from yeast." <u>Nature genetics</u> **37**: 630-5.
- Thornton, J. W. (2004). "Resurrecting ancient genes: experimental analysis of extinct molecules." <u>Nature reviews. Genetics</u> **5**: 366-75.
- Ugalde, J. a., B. S. W. Chang, et al. (2004). "Evolution of coral pigments recreated." <u>Science</u> (New York, N.Y.) **305**: 1433.
- Vázquez-Pérez, A. R. and D. A. Fernández-Velasco (2007). "Pressure and denaturants in the unfolding of triosephosphate isomerase: the monomeric intermediates of the enzymes from Saccharomyces cerevisiae and Entamoeba histolytica." <u>Biochemistry</u> **46**: 8624-33.
- Vega, C. L., Esben; Linden, Anni; Wilmanns, Matthias (2003). "Evolutionary markers in the (β/ α)8-barrel fold." <u>Current Opinion in Chemical Biology</u> **7**: 694-701.
- Wallace, L. a. M., Robert (2002). "Highly divergent dihydrofolate reductases conserve complex folding mechanisms." Journal of molecular biology **315**: 193-211.
- Waterhouse, A. M., J. B. Procter, et al. (2009). "Jalview Version 2--a multiple sequence alignment editor and analysis workbench." <u>Bioinformatics (Oxford, England)</u> 25: 1189-91.
- Williams, P. D., D. D. Pollock, et al. (2006). "Assessing the accuracy of ancestral protein reconstruction methods." <u>PLoS computational biology</u> **2**: e69.
- Yang, Z., S. Kumar, et al. (1995). "A new method of inference of ancestral nucleotide and amino acid sequences." <u>Genetics</u> **141**: 1641-50.
- Zuckerkandl, E. and L. Pauling (1965). "Molecules as documents of evolutionary history." Journal of theoretical biology **8**: 357-66.
- Murzin, A.G., Brenner, S.E., et al.(1995). "SCOP: a structural classification of proteins database for the investigation of sequences and structures." <u>Journal of molecular biology</u> **247**, 536-540

ANEXO 1. Números de acceso y claves de las secuencias utilizadas para las reconstrucciones ancestrales. Como número de acceso se muestra la clave GI de la base de datos del NCBI y después de los dos puntos, la región que corresponde al cDNA de la TIM. La secuencia de *Escherichia coli* fue retirada de NCBI, pero aún es posible acceder con el número de acceso de esta tabla.

Número de acceso	Organismo	Dominio	Clave
226529872:39-788	Homo sapiens	eucarionte	HomoSapie
93117368:555724-556470	Saccharomyces cerevisiae	eucarionte	saccharom
212771:118-864	Gallus gallus	eucarionte	chicken
226958348:25-924	Mus musculus	eucarionte	musmuscul
28572003:67-1113	Drosphila melanogaster	eucarionte	drosophil
63054406:939945-940694	Schizosaccharomyces pombe	eucarionte	schozosac
68472495:64914-65660	Candida albicans	eucarionte	candidaal
212645598:10-753	Caenorhabditis elegans	eucarionte	caenorhab
187281707:1-747	Bombyx mori	eucarionte	bombyxmor
169856983:1-756	Coprinopsis cinerea okayama	eucarionte	coprinops
156690:1-744	Culex tarsalis	eucarionte	culextars
67541459:1-750	Aspergillus nidulans	eucarionte	aspergill
109133020:45-791	Macaca mulatta	eucarionte	macacamul
115392090:1-750	Pan troglodytes	eucarionte	pantroglo
24475833:78-824	Danio rerio	eucarionte	Danioreri
47075137:1-747	Ashbya gossypii	eucarionte	ashbyagos
75832099:39-788	Bos taurus	eucarionte	bostaurus
73997308:90-839	Canis familiaris	eucarionte	canisfamis
50289458:1-747	Candida glabrata	eucarionte	candidagl
202952834:597317-598063	Debaryomyces hansenii	eucarionte	Debaryomy
66821310:1-774	Dictyostelium discoideum	eucarionte	dyctioste
50313011:1729736-1730482	Kluyveromyces lactis	eucarionte	kluyverom
80971509:42-792	Sus scrofa	eucarionte	susscrofa
117935063:25-774	Rattus norvegicus	eucarionte	rattusnor
4965073:247294-248133	Yarrowia lipolytica	eucarionte	yarrowial
164423940:154-900	Neurospora crassa	eucarionte	neurospor
40805817:100-849	Paracoccidioides brasiliensis	eucarionte	paracocci
46849382:1-631	Oryzias latipes	eucarionte	oryziasla
197097647:41-790	Pongo abelii	eucarionte	pongoabel
148236350:40-768	Xenopus laevis	eucarionte	xenopusla
258597794:318-1064	Plasmodium falciparum	eucarionte	plasmodiu
471325:590-1345	Leishmania mexicana	eucarionte	Imexicana
164451110:136381-137136	Trypanosoma cruzi	eucarionte	tripanoso
256071062:1-762	Schistosoma mansoni	eucarionte	schistos1
183233902:24-809	Entamoeba histolytica	eucarionte	entamoeba
237688746:1-774	Giardia lamblia	eucarionte	giardiala
226471579:32-790	Schistosoma japonicum	eucarionte	schistos2
10644116:22-774	Taenia solium	eucarionte	taeniasol
115480366:54-968	Oryza sativa	eucarionte	oryzasativa
340520:1-762	Coptis japonica	eucarionte	coptisjap

Número de acceso	Organismo	Dominio	Clave
226495390:260-1030	Zea mays	eucarionte	zmays
602589:1-765	P.hybrida	eucarionte	phybrida
609261:64-960	Secale cereale	eucarionte	scereale
1785947:61-822	Hordeum vulgare	eucarionte	hordeumvu
254000649:191092-191796	Helicobacter pylori	procarionte	Helicob1
47118316:5326376-5327131	Bradyrhizobium japonicum	procarionte	Bradyrhi
47118328:6013696-6014460	Mesorhizobium loti	procarionte	Mesorhiz
254667570:297132-297905	Neisseria meningitidis	procarionte	Neisseri
156617157:752410-753201	Haemophilus influenzae	procarionte	Haemoph1
33149228:598103-598873	Haemophilus ducreyi	procarionte	Haemoph2
12057206:369332-370156	Chlamydia trachomatis	procarionte	Chlamytr
41584206:300711-301436	Bdellovibrio bacteriovorus	procarionte	Bdellovi
33862273:894457-895188	Prochlorococcus marinus	procarionte	Prochlorm
57636010:448998-449759	Staphylococcus epidermidis	procarionte	Staphyep
83316099:2483944-2484699	Listeria monocytogenes	procarionte	Listemon
16414852:214432-215187	Listeria innocua	, procarionte	Listeinn
	Corynebacterium diphtheriae	•	-
38199912:281324-282106	gravia	procarionte	Corynedi
17096242-442060 442920	yravis Prugollo molitonoio	proporionto	Prucolmo
17900243.443009-443039	Diucella mellensis	procarionte	Diuceime
01167600·1004000 1005014		procarionte	Synoobol
01107092.1204223-1203014		procarionte	Synechel
37500091.1114900-1115700	Gibeobacter violaceus	procarionte	Eibrobao
600010.291020-2910207	Aquifax apolique	procarionte	Aquifox
0020240.237559-256502	Aquilex aeolicus	procanonie	Aquilex
46911657:241320-242108	Photobacterium profundum	procarionte	Photobap
20095250:2016853-2017608	Fusobacterium nucleatum	procarionte	Fusobanu
148503909.1616874-1617659	Mvcobacterium tuberculosis	procarionte	Mycobtub
		p	,
29251571:723587-724399	Chlamvdia muridarum Nigo	procarionte	Chlamvmu
	,		,
10176182:3659870-3660625	Bacillus halodurans	procarionte	Bacilhal
162809319:200974-201798	Onion yellows phytoplasma	procarionte	Onionyel
140843962 1818516-1819295	Corvnebacterium alutamicum	procarionte	Corynegl
		procentine	
	Staphylococcus aureus		
49240382:875019-875780	subsp. aureus cepa	procarionte	Staphyau
	MRSA252		
159139455 1604904-1605674	Aarobacterium tumefaciens	procarionte	Agrobacte
33236960 1215655-1216419	Chlamvdophila pneumoniae	procarionte	Chlamvdp
		P	

Número de acceso	Organismo	Dominio	Clave
42632302:2491393-2492151	Oceanobacillus iheyensis	procarionte	Oceanobih
167964044:313011-313760	Xylella fastidiosa M12	procarionte	Xylellafa
229264291:4861262-4862017	Bacillus anthracis str. A0248	procarionte	Bacilant
33518905:669260-670048	Blochmannia floridanus	procarionte	Blochflo
116619145:c8151196-8150447	Solibacter usitatus Ellin6076	procarionte	Solibaus
225791207:721488-722237	Acidobacterium capsulatum	procarionte	Acidobca
42516522:1269926-1270378	Treponema denticola	procarionte	Treponem1
189025236:580487-581236	Treponema pallidum	procarionte	Treponem2
66043271:4976938-4977693	Pseudomonas syringae	procarionte	Pseudomo2
110645304:5332746-5333501	Pseudomonas aeruginosa	procarionte	Pseudomo3
206588805:313633-314379	Ralstonia solanacearum	procarionte	Ralstoni2
21240774:3166135-3166890	Xanthomonas axonopodis	, procarionte	Xanthomo2
188989396:1878463-1879263	Xanthomonas campestris	, procarionte	xanthomo3
33594723:221899-222645	Bordetella parapertussis	, procarionte	Bordetel1
16120353:96170-96937	Yersinia pestis	, procarionte	Yersinia1
28896774:253572-254342	Vibrio parahaemolyticus	, procarionte	Vibriopar
117956319:1327349-1328119	Vibrio vulnificus	, procarionte	Vibriovul
147673035:2391102-2391899	Vibrio cholerae	, procarionte	Vibriocho
29345410:5102705-5103463	Bacteroides thetaiotaomicron	, procarionte	Bacteroi2
30248031:1922996-1923754	Nitrosomonas europaea	, procarionte	Nitrosom2
15805042:1346447-1347181	Deinococcus radiodurans	, procarionte	Deinococ1
24378532:674360-675118	Streptococcus mutans	, procarionte	Streptoc1
94991497:495522-496280	Streptococcus pyogenes	, procarionte	Streptoc2
116515308:1423585-1424343	Streptococcus pneumoniae	, procarionte	Streptoc5
	Lactococcus lactis subsp		
15671982:1148515-1149273	lactis	procarionte	Lactococl
15893298 823748-824494	Clostridium acetobutylicum	procarionte	clostrid3
28209834.369920-370687	Clostridium tetani	procarionte	clostrid5
18308082.15/1381-15/2127	Clostridium perfringens	procarionte	clostrid6
10000002.1041001-1042127	Lactobacillus iobneonii	procarionte	lactobac5
42516064.779506-760521	Lactobacillus plantarum	procarionto	lactobace
1804030821721400-1722155	Coobactor lovlovi	procarionto	aciobaco
109423082.1721400-1722133	Wolbachia endosymbiont of	procanome	geobacter
42519920:83976-84704		procarionte	wolbachi1
	Drosophila melanogaster	-	
24371600:1244412-1245194	Shewanella oneidensis	procarionte	shewanel1
20806542:1707322-1708068	Thermoanaerobacter	procarionte	thermoan3
16124256:2088540-2089301	Caulobacter crescentus	procarionte	caulobact
189438863 518425-519224	Bifidobacterium Iongum	procarionte	Bifidoba1
	Dehalococcoides	Produiting	Billaobal
57233530:683187-683942	ethenogenes	procarionte	dehaloco1
32490749:324239-325009	Wigglesworthia glossinidia	procarionte	wiggleswo
254286927:4017217-4017984	Escherichia coli	procarionte	ecoli
218547440:3948347-3949114	Escherichia fergusonii	procarionte	eferguson

Número de acceso	Organismo	Dominio	Clave
110804074:3654885-3655652	Shigella flexneri	procarionte	shigellaf
16763390:4290265-4291032	Salmonella typhimurium	procarionte	salmonelt
29140506:3640059-3640826	Salmonella enterica	procarionte	salmonele
37524032:338493-339260	Photorhabdus luminescens	procarionte	photorhab
15601865:1505418-1506203	Pasteurella multocida	procarionte	pasteurel
148545259:5125580-5126335	Pseudomonas putida	procarionte	pseudomo6
212217688:530991-531806	Coxiella burnetii	procarionte	coxiellab
34495455:974488-975234	Chromobacterium violaceum	procarionte	chromobac
39649689:124989-125825	Rhodopseudomonas palustris	procarionte	rhodopseu
34556458:71183-71881	Wolinella succinogenes	procarionte	wolinella
157163852:1523241-1523924	Campylobacter concisus	procarionte	campylob1
46562128:1756281-1757036	Desulfovibrio vulgaris	procarionte	desulfovi
46198308:564035-564787	Thermus thermophilus	procarionte	thermusth
16329170:2423621-2424349	Synechocystis	procarionte	synechocy
186680550:5410307-5411038	Nostoc punctiforme	procarionte	Nostocpun
162960844:7562063-7562839	Streptomyces avermitilis	procarionte	streptom1
32141095:259065-259841	Streptomyces coelicolor	procarionte	Streptom2
119025018:1041321-1042115	Bifidobacterium adolescentis	procarionte	bifidoba2
218249165:50442-51203	Borrelia burgdorferi	procarionte	borreliab
167777849:2177053-2177802	Leptospira biflexa	procarionte	leptospir
116329799:1449242-1449994	Leptospira borgpetersenii	procarionte	Leptospi1
45655914:2533875-2534627	Leptospira interrogans	procarionte	Leptospi2
21672841:1356164-1356901	Chlorobium tepidum	procarionte	chlorobi1
119355857:2147117-2147866	Chlorobium phaeobacteroides	procarionte	chlorobi2
34539880: 677401-678156	Porphyromonas gingivalis	procarionte	Porphyrom
29374661:1899386-1900141	Enterococcus faecalis	, procarionte	Enterococ
	Methanocaldococcus	•	
15668172:1505740-1506399	iannaschii	Arquea	Metjanna
21226102:1513886-1514554	Methanosarcina mazei	Arquea	Metmazei
20088899:5683577-5684245	Methanosarcina acetivorans	Arquea	Metacet
11497621 1163419-1164090	Archaeoolobus fulgidus	Arquea	Araloful
18976372:1771227-1771913	Pyrococcus furiosus	Arquea	Pyrfurio
15896971 2358713-2359396	Sulfolobus solfataricus	Arquea	Sulfsolf
16081186 334841-335491	Thermoplasma acidophilum	Arquea	Theracid
20093440 1666501-1667181	Methanonvrus kandleri	Arquea	Metkand
18311643 879522-880205	Pyrobaculum aerophilum	Arquea	Pyroaero
14518450.1712660-1713346	Pyrococcus abyesi	Arquea	Pyroahye
150401930 1655748-1656401	Methanococcus marinaludis	Arquea	Metmarin
13540831 1351870-1352511	Thermonlasma volcanium	Arauea	Thevolcan
14580963.1638174-1638860	Pyrococcus borikoshii		Pyrohori
118/30835.070/02-07116/	Aeronyrum perniv		Δοτορτην
15780340.786520-797174	Halobastarium		Halobao
10705040.700000-707174 04472550-0045405-0046444	i iaiuuauteilulli Sulfolohuo tokodoji	Arguea	Culttoko
244/300.2040420-2040114	Sulloiopus lokouall Mothersthermeheeter	Arquea	SUITOKO
15678031 951977-952666	weinanoinermodacier	Arquea	Metther
	thermautotrophicus		methor

Eucariontes

HomoSapie
Macacamul
bostaurus
canisfami
Danioreri
pantroglo
Pongoabel
chicken
Oryziasla
Rattusnor
musmuscul
Xenopusla
Susscrofa
Bombyxmor
drosophil
Culextars
Taeniasol
Schistos1
Schistos2
Candidaal
Debaryomy
Coprinops
Caenorhab
Plasmodiu
Dictvoste
Neurospor
Aspergill
Yarrowial
Paracocci
Kluvverom
Schizosac
Candidagl
Saccharom
Ashbyagos
Giardiala
Entamoeba
Imexicana
Trypanoso
7eamays
Orvzasati
Scereale
Contisian
Phybrida
Hordeumyu
Streptoc1
Suchtori

	1	10	20	30	40 50
HomoSapie	MAPSRKFFV	GGNWKMNGR-	KQSLGELIGT	L N A A K V P A -	D T E V V C A P P T
Macacamul	MAPSRKFFV	V G N W K M N G Q -	KQNLGELIGT	LNTAKVPA-	D TEVVRAPPT
bostaurus	MAPSRKFFV	GGNWKMNGR-	K N N L G E L I N T	L N A A K V P A -	D <mark>ΤΕ V V C A P P T</mark>
canisfami	MAPSRKFFV	GGNWKMNGR-	K K N L G E L I T T	L NAAKVPA-	D T E V V C A P P T
Danioreri	M-SSRKFFV	GGNWKMNGD-	K E S L G E L I M T		K T D V V C G A P S
pantroglo	MAPSRKFFV	GGNWKMNGR-	KOSLGELIGT	LNAAKVPA-	D ΤΕVVCAPPT
Pongoabel	MAPSRKFFV	GGNWKMNGR-	KOSLGELIGT	LNAAKVPA-	D ΤΕVVCAPPT
chicken	MAP-RKFFV	GGNWKMNGD-	K K S L G E L I H T	LNGAKLSA-	D TEVVCGAPS
Orvziasla		? D -	K K S L G E L I O T	LNAGKVDP-	N VEVVCGAPS
Rattusnor	MAPSRKFFV	GGNWKMNGR-	KKCLGELICT	LNAAKLPA-	D TEVVCAPPT
musmuscul	MAPTRKFFV	GGNWKMNGR-	K K C L G E L I C T	LNAANVPA-	G – – TEVVCAPPT
Xenopusla	MSP-RKFFV	GGNWKMNGD-	K K S L G E L I N T	LNSGKMNA-	D ΤΕVVCGAPA
Susscrofa	MAPARKFFV	GGNWKMNGR-	KNNLGELINT	LNAAKLPA-	D ΤΕVVCAPPT
Bombyxmor	MGRKFVV	GGNWKMNGD-	KNOINEIVNN	LKKGPLDP-	N VEVIVGVPA
drosophil	MSRKFCV	GGNWKMNGD-	QKSIAEIAKT	LSSAALDP-	ΝΤΕΥΥΙ Ο Ο ΡΑ
Culextars	MGRKFCV	GGNWKMNGD-	KASIADICKV	LTTGPLNA-	D – – ΤΕVVVGCPA
Taeniasol		GGNWKMNGS-	YSHINTFFDT	LQKADTDP-	N A D I V I G V P A
Schistos1	MSGSRKFFV	GGNWKMNGS-	RDDNDKLLKL	LSEAHEDD-	
Schistos2	MSGSRKFFV	GGNWKMNGS-	RADNKVLIHS	LSEAHFCG-	D TEILIAAPF
Candidaal	MARQFFV	GGNFKANGT-	KQQITSIIDN	LNKADLPK-	D VEVVICPPA
Debaryomy	MA RQFFV	GGNFKMNGT-	RESVSKIVDG	LNKAELPS-	Ν VΕVVΙΑΡΡΑ
Coprinops	MT RSFFV	G G N W K L N P T S	LSAAKALVEA	LNKADLDP-	S – – T E V V V A P P A
Caenorhab	MTRKFFV	GGNWKMNGD-	YASVDGIVTF		S – – V D V V V A P P A
Plasmodiu	MA RKYFV	AANWKCNGT-	LESIKSLTNS	FNNLDFDPS	K L D V V V F P V S
Dictyoste	MTGTRTFFV	GGNHKMNGS-	KSMLESLSKG	MNESVENKE	N V D I F I A P S Y
Neurospor	MARKFFV	GGNFKMNGT-	RKDLKAIVDN	L N N A Q L D P -	ΝΑΕΥΥΙΑΡΡΑ
Aspergill	MP RKFFV	GGNFKMNGN-	AESTTSIIKN	LNSANLDK-	S – – V E V V V S P P A
Yarrowial	LTQSRTFFV	GGNFKMNGS-	LESIKAIVER	LNASELDP-	K T E V V I S P P F
Paracocci	MP RKFFV	GGNFKMNGT-	AKSITHIITN	LNSAKLDP-	<mark>S – – ТЕІ VІ</mark> АРРА
Kluyverom	MARTFFI	GGNFKMNGS-	KASIKEIVDR	LNGASIPS-	ΝVEVVΙΑΡΡΑ
Schizosac	MA RKFFV	GGNFKMNGS-	LESMKTIIEG	LNTTKLNVG	D VETVIFPQN
Candidagl	MARTFFV	GGNFKLNGT-	K K S I K E I V D R	LNTASLPE-	ΝVEVVICPPA
Saccharom	MARTFFV	GGNFKLNGS-	K Q S I K E I V E R	LNTASIPE-	N V E V V I C P P A
Ashbyagos	MARTFFV	GGNFKLNGS-	KQSIKEIVER	LNTADLAD-	ΝVEVVICPPA
Giardiala	MPA-RRPFI	G G N F K C N G S -	L D F I K S H V A A	I A A <mark>H K I P D -</mark>	S – – V D V V I A P S A
Entamoeba	MSA-RKFVV	GGNWKCNGT-	LASIETLTKG	VAASVDAEL	AKKVEVIVGVPF
Lmexicana	MSAKPQPIA	AANWKCNGT-	ΤΑ <mark>SΙΕΚΙ</mark> VΟV	FNEHTISH-	D V Q C V V A P T F
Trypanoso	MASKPQPIA	A A N W K C N G S -	ESLLVPLIET	LNAATFDH-	D V Q C V V A P T F
Zeamays	MGRKFFV	GGNWKCNGT-	ΤΟΟΥΕΚΙΥΚΤ	LNEGQVPPS	D – V V E V V V <mark>S</mark> P P Y
Oryzasati	MAGSGKFFV	GGNWKCNGT-	K D S V S K L V T E	LNAATLEP-	D V D V V V A P P F
Scereale	MAGSGKFFV	GGNWKCNGT-	K E S I S K L V S D	LNAATLES-	D V D V V V A P P F
Coptisjap	M G R K F F V	GGNWKCNGT-	S E E V K K I V T L	LNEAEVPSE	D - V V E V V V <mark>S</mark> P P Y
Phybrida	MG RKFFV	GGNWKCNGT-	AEEVKKILAT	LNAADVPSQ	D - V V E V V V <mark>S</mark> P P Y
Hordeumvu	MG RKFFV	GGNWKCNGT-	VEQVEALVQT	LNAGQIVSP	D - V V E <u>V V V S P</u> P Y
Streptoc1	MSRKPII	AGNWKMNKTA	AEAREFIDAV	KNNIPSNNL	V D T V I G S P A
Enterococ	M R K P I I	AGNWKMNKTL	SEAQSFAEAV	KNAVPSNDV	<mark>V</mark> D A V I <mark>G S</mark> P A
Clostrid1	MSRKVIA	AGNWKMNKTP	KEAVEFVQAL	KGRVADAD-	T E V V V <mark>G</mark> V P F

	51	60		70	80	90	100
HomoSapie	AYID	- FAROK-	L D - P K -	I A V	AAONCYKVT	GAFTGEISPG	MIKDC
Macacamul	AYID	- FAOOK-	L D - P K -	T A V	AAONCYKVT	GDETGELSPG	MIKDC
bostaurus	AYLD	- FAROK -	L D - P K -	L A V	AAONCYKVAI	GAETGELSPG	
canisfami	AYLD	- FAROK -	L D - A K -	I A V	AAONCYKVT	GAETGELSPG	MIKDC
Danioreri					AAONCYKVPI		MIKDC
pantroglo		EAROK			AAONCYKYT		MIKDC
Pandoglo					AAONCYKYT		MIKDY
rongoaber					AAONCYKVDI		
chicken			L D - A K -		AAQNCYKVPI	GAFTGETSPA	MIKUI
Oryziasla	I Y L D	- FVRSK-	L D - P K -	F G V	AAQNCYKVPI	C G A F I G E I S P A	MIKDC
Rattusnor	AYID	- FARQK-	L D - P K -	I A V	AAQNCYKVTI	I G A F T G E I S P G	
musmuscul	AYID	- FARQK-	<mark>L</mark> D - <u>P</u> K -	I A V	AAQNCYKVTI	GAFTGEISPG	
Xenopusla		- F A R Q K -	<mark>L</mark> D - <mark>A</mark> K -	I A L	SAQNCYKVA	CGAFTGEI <mark>S</mark> PA	MIKDC
Susscrofa	AYID	- FARQK-	<mark>L</mark> D - P <u>K</u> -	I A V	AAQNCYKVAI	G A F T G E I G P G	
Bombyxmor	IYLS	- Y V K T I -	<mark>I</mark> P D N	V E V	AAQNCWKSP	(G A F T G E I S P A	MIKDV
drosophil	IYLM	- YARNL-	L P C E	L G L	AGQNAYKVA	(G A F T G E I <mark>S</mark> P A	MLKDI
Culextars	PYLT	- LARSQ-	L P D S	V C V	AAQNCYKVPI	(G A F T G E I <mark>S P</mark> A	MLKDL
Taeniasol	CYLK	- Y A Q D K -	<mark>A</mark> P K G	I <mark>K</mark> I	AAENCYKVGS	GAFTGEISTE	MIKDC
Schistos1	VFLH	- EIRKS-	<mark>L K K</mark> E	I H V	AAQNCYKVSI	G A F T G E I S P A	MIKDI
Schistos2	VYLN	- EVROS-	L A K E	I H V	AAQNCYKVP	GAFTGEISPS	MIKDV
Candidaal	LYLG	LAVEON-	K O P T	V A I	GAONVEDKS	GAFTGETCAS	OILDV
Debaryomy	PYLA		K O K T	I E V	SAONCEDKAS	GAYTGELSPE	
Conrinons	I Y I I	- PLOFL-	A C K A	VK V	AAONAYEKE	GAETGELSPK	OLSDA
Caenorhab	PYLA	- YAKSK-	I K A G	VI V	AAONCYKVP	CAFTCELSPA	MIKDI
Plasmodiu	V Н Y D		I 0 S K	F S T	CLONVSKEC	CSYTCEVSAE	
Dictyoste	PYF	- FISNK-		F K V	CSONCYSVA		
Neurospor		EVKON					
Acporaill							
Aspergin					ACONSEDICI		
Tarrowiai				v s v			QURDE
Paracocci				VAV	SAUNVFDKPT	CAPTCE SVE	QLKDE
Kluyverom	TTLD		<mark>N K K - K E</mark>	V K I	SAQNAYSKAS	GATIGENSVE	
Schizosac	MYLI	- T T R Q Q -	V - К - К D	IGV	GAQNVFDKK	GAYTGENSAQ	S L I D A
Candidagl	TYLD	- Y 🗖 V S L -	<mark>V S K - K Q</mark>	V T V	GGQNTYTKAS	G A Y T G E N S V D	QLKDV
Saccharom	TYLD	- Y S V S L -	V K K - P Q	V T V	GAQNAYLKAS	GAFTGENSVD	QIKDV
Ashbyagos	TYLD	- H A V S L -	<mark>V S H</mark> - P Q	V T V	GAQNAYTKAS	G A Y T G E N S V D	QIKDV
Giardiala	VHLS	- TALAA-	<mark>N T S</mark> - <mark>K Q</mark>	L R I	AAQNVYLEGI	G A W T G E T S V E	MLQDM
Entamoeba	IYIP	KVQQILA	GEANGAN-	1 L V	SAENAWTKS-	GAYTGEVHVG	MLVDC
Lmexicana	V HI P	- L <mark>V Q</mark> A K L	<mark>R N</mark> - <mark>P K</mark> -	Y V I	SAENAIAK-S	G A F T G E V S M P	ILKDI
Trypanoso	L H I P	- MTKARL	<mark>T N</mark> - <mark>P K</mark> -	F Q I	AAQNAITR-S	5 G A F T G E V S L Q	ILKDY
Zeamays	VFLP	- <u>v</u> v K S Q -	<mark>L R</mark> - <mark>Q</mark> E -	F H V	AAQNCWVKK	G A F T G E V S A E	MLVNL
Oryzasati	IYID	- QVKNS-	L T - D R -	I E V	SAQNVWIGKO	GAYTGEISAE	QLVDI
Scereale	IYID	- Q V K S S -	L T - D R -	I E V	SAQNTWIGKO	GAFTGEISAE	QLVDI
Coptisjap	VFLP	- FVKNL -	L R - A D -	F H V	AAQNCWVKK	GAFTGEVSAE	MLVNL
Phybrida	VELP	- LVKNE -	L R - P D -	F H V	AAONCWVKK	GAFTGEVSAE	MLVNI
Hordeumvu	VELP		L R - P E -	1 0 V	AAONCWVKK	GAFTGEVSAF	MLANI
Streptoc1	LELE	GMKKG		10 v	AAONCYWEDE	GAETGETSPA	
Enterococ	L E L A	PLAWN		V K	AAONCYWEN	GAETGENSPA	ALAD
Clostrid1	VCLP	CVVEA	AK - CSN	K V	AAONMHWEE	CAFTCEVSCP	MLAF

	101	110	120	130	140	150
HomoSapie	GATWVV	LGHSERRHV		K V A H A L A E G I	GVI ACI GEKL	DEREA
Macacamul	GATWVV	LGHSERRHVI	FEESDELIGH	IKVAHALSEGI	GVIACIGEKL	DEREA
bostaurus	GATWVV	L G H S E R R H V I	FGESDELIGO	K V A H A L A E G I	GVIACIGEKL	DEREA
canisfami	GATWVV	L G H S E R R H V I	FGESDELIGO	K V A H A L A E G I	GVIACIGEKL	DEREA
Danioreri	GIDWVI	L G H S E R R H V F	FGESDELIGO	K V A H C L E S D I	GVIACIGEKL	EEREA
pantroglo	GATWVV	GHSERRHVI	FGESDELLGO		GVIACIGEKI	DEREA
Pongoabel	GATWVV	I G H S F R R H V F	FGESDELLGO	K V A H A L A F G	GVIACIGEKI	DEREA
chicken	GAAWVI	GHSERRHVE	FGESDELLGO	K V A H A L A F G	GVIACIGEKI	DEREA
Orvziasla	GVNWVI	L C H S E R R H V I	FGESDELLGO	KTAHALES CI	GVI A CL GEKL	DEREC
Rattusnor	GATWVV		FGESDELLGO	KVNHALSEG	GVIACIGEKI	DEREA
musmuscul	GATWVV		FGESDELLGO	K V S H A L A E G I	GVI A CL GEKL	DEREA
Xenonusla	GATWYI		FGECDELLG		GVI ACI GEKI	DORFA
Susscrofa	GATWVV		ECESDELLCO	куднагаес		DEREA
Bombyymor	GVNWVI		ECEKDELVAE	KVAHALESC	KVLACLCET	FFRFS
drosophil	GADWY		ECESDALLAE	KAEHALAEC	KVLACLCET	FFRFA
Culexters	NLCWY				KYLACI CETT	OFPEA
Taeniasol	CCEWV			KVKHALDSC	NVIPCICE	SEREA
Cabiata a 1	CCEWVI					SEREA
Schistos1	CCDWVI				S VI ACI GETE	SERES
Schistosz						SERES
Candidaal		TCHEEDDTL				
Debaryomy						EERKA
Coprinops	GIPYVI	CHSERRICH	FHEISEVVAL			KEREE
Caenorhab	GLEWVI	GHSERRHVI		KIVHALEAGI	KVVFCIGEKL	EEREA
Plasmodiu	NIEYVI	I GHFERRKYI			KAVVCFGESL	
Dictyoste	GIPYVI	GHSERRNVI	F S E S S E E I E K	KIKYAI SIGI		ADRKS
Neurospor	GVKWVI	L G H S E R R N E I	G E S D E F I A S	K T K Y A L D N G I	S VI WCCGESK	
Aspergill		GHSERRVI	K E T D E F I A R	I K T K A A I E G G I	QVIFCIGETL	EEREA
Yarrowial	GAKWVI	GHSERR	NKESSEWIAD	OKTKYALDNG		DEKKA
Paracocci		AGHSERRV	REDDEFVAR	K T K A A I N G G I	NVILCIGESL	EEREA
Kluyverom	GAEWVI	CHSERRTY	FNETDELVAE	K T K F A L D S G V		EEKQQ
Schizosac	GITYTL	T G H S E R R T I F	F K E S D E F V A D	OKTKFALEQGI	TVVACIGETL	AEREA
Candidagl	GAKWVI	L G H S E R R T Y F	F H E D D K I V A E	K T K F A L D Q G L	GVILCIGETL	EEKKA
Saccharom	GAKWVI	L G H S E R R S Y I	F H E D D K F I A D	OKTKFALGQG		EEKKA
Ashbyagos	GAKWVI	C G H S E R R T Y F	F <mark>N</mark> EDDE <mark>QV</mark> AE	KTAFALERG		DEKKA
Giardiala	GLKHVI	VGHSERRRII	M G E T D E Q S A K	K A K R A L E K G I	4 T V I F C V G E T L	DERKA
Entamoeba	QVPYVI	L G H S E R R Q I I	F H E S N E Q V A E	K V K V A I D A G I	K V I A C I G E T E	AQRIA
Lmexicana	GVHWVI	<mark>L G H S</mark> E R R <mark>T</mark> Y Y	Y G E T D E I V A C	2 K V S E A C K Q G F	MVIACIGETL	QQREA
Trypanoso	GIKWVV	L G H S E R R L Y Y	Y G E T N E I V A E	K V A Q A C A A G F	HVIVCVGETN	EEREA
Zeamays	GVPWVI		GESNEFVGD	K V A Y A L S Q G I	K V I A C V G E T L	EQREA
Oryzasati	GCQWVI	L G H S E R R H V I	G E D D Q F I G K	K A A Y A L S Q N V	KVIACI <mark>G</mark> ELL	EEREA
Scereale	GCQWVI	L G H S E R R H V I	G E D D E F I G K	K A A Y A L S Q N I	K V M A C I G E L L	EEREA
Coptisjap	GIPWVI	L G H S E R R A L I	E S N E F V G D	K T A Y A L S Q G I	K V I A C V G E T L	EQREA
Phybrida	S I P W V I	LGHSERRALI	GESNEFVGD	K V A Y A L S Q G I	K V I A C V G E T L	EERES
Hordeumvu	GVPWVI	L G H S E R R S L I	G E <mark>S S E F V G</mark> E	K V A Y A L A Q G I	K V I A C V G E T L	EQREA
Streptoc1	GVDYVI	I G H S E R R D Y F	F H E T D Q E I N K	KAHAI F <mark>KHK</mark>	и <mark>ТРІ L</mark> С С <mark>G E <u>S</u> L</mark>	ETYEA
Enterococ	GVDYVI	I GHSERR <u>E</u> Y	F H E T D E D I N K	KAKAI FANGI	M T P I F C C G E T L	ETYEA
Clostrid1	GVDYVI	IGHSERRQY	FGETDETVNK	K V H A A F K Y G I	K P I I C V G E S L	TQREQ

	151		160	170	0	180		190	200
HomoSapie	GIT	EKVVFE	0 - ткуг	ADN-V	<mark>K</mark> D	WSKVVLA	YEPVWA	IGTGKTA	TPOO
Macacamul	GII	EKVVFO	ο-τκνι	ADN-V	K D	WSKAVLA	YEPMWA	LGTGKTA	TPOO
bostaurus	GIT	FKVVFF		ADN-V	K D	WSKVVIA	YEPVWA	LGTGKTA	TPOO
canisfami	GIT	FKVVFF		A D N - V	K D	WSKVVIA	YEPVWA	LGTGKTA	TPOO
Danioreri	C T T	EDVVEE		A D N - V	K D		YEPVWA	LCTCKTA	SPEO
pantroglo	C I I	EKVVEE				WSKVVIA	YEPVWA	LCTCKTA	TPOO
Pandoghal	C I I					WSKVVIA	VEPVWA	LCTCKTA	TROO
chickon							VEPVWA	I CTCKTA	TPOO
Omericala	G							I CTCKTA	
Oryziasia					K D		TEFVWA	I GIGKIA	
Kattusnor					K D		TE FVWA	I GIGKIA	TROOP
musmuscul	C I I	EKVVFE			K D		YEPVWA	I GIGKIA	
Xenopusla	GII	EKVVFE			K D		YEPVWA	I GIGKIA	TPEQ
Susscrofa	CI I	EKVVFE		A D N - V	K D		YEPVWA	I G I G K I A	IPQQ
Bombyxmor	GKT	EEVVFR	Q - K A L	V S A - 1	G D K -	WENIVLA	YEPVWA	IGTGKTA	TPQQ
drosophil	GKT	NEVVAR	Q - MCAY		<mark>K</mark> D	WKNVVVA	YEPVWA	IGTGQTA	
Culextars	GQT	EAVCFR		A D K - V	<mark>K D</mark>	W S N V V I A	YEPVWA	IGTGKTA	S P E Q
Taeniasol	GKT	NDVCFA	Q - MDAI		PSKEA-	WDKVVIA	YEPVWA	IGTGKTA	ΤΡΑΟ
Schistos1	NKT	EEVCVR	Q - <mark>L K</mark> A I	A N K - I I	KSADE-	W K R V V V A	YEPVWA	IGTGKVA	TPQQ
Schistos2	GKT	EEVCVR	Q - L N A I	A N K - I I	KSIDE-	WKRVVVA	YEPVWA	IGTGKVA	S P G Q
Candidaal	GVT	LDVCAR	Q - L D A V	<u>SKI-V</u>	<mark>S</mark> D	W S N I V V A	YEPVWA	IGTGLAA	TPED
Debaryomy	NVT	LDVCAR	Q - L D A V	A R V - V	<mark>S</mark> D	- W <mark>S K I V V</mark> A	YEPVWA	IGTGLAA	TPED
Coprinops	GRT	AAVCEE	Q - L <u>S</u> A V	V K Q - L	<mark>K</mark> E E E	OWSNIVIA	YEPVWA	IGTGKVA	T T S Q
Caenorhab	GHT	KDVNFR	Q - L Q A I	VDKGV	<mark>s -</mark>	WENIVIA	YEP <u>V</u> WA	IGTGKTA	S G E Q
Plasmodiu	NKT	ΙΕνΙΤΚ	Q - V K A F	VDL-1	D N	FDNVILA	YEPLWA	IGTGKTA	T P E Q
Dictyoste	NNT	EHILSE		A S F - T	<mark>P</mark> E E -	• W <mark>S K I V I</mark> A	YEPVWA	IGTGAVA	TPQE
Neurospor	GET	IKFVEN		A K E - I	N D	WKNVVIA	YEPIWA	IGTGLVA	TKEQ
Aspergill	N K T	IDVVTR		A K E - L	S - K E Q -	WAKVVIA	YEPVWA	IGTGKVA	TTEQ
Yarrowial	GKT	LDVVRS	Q - L D P V	I A <mark>K</mark> - I	<mark>K</mark> D	WSNVVIA	YEPVWA	IGTGLAA	TAED
Paracocci	GKT	IDVVTR	Q - L D A V	AEE-V	S P A E	WNKVVIA	YEPIWA	ІСТСКVА	TTEQ
Kluyverom	NIT	LQVVQR	Q - L Q A V	LEK-V	<mark>Q</mark> D	WTNVVVA	YEPVWA	IGTGLAA	TAED
Schizosac	NET	INVVVR		ADK-V	Q N	- W S K I V I A	YEPVWA	IGTGKTA	TPEQ
Candidagl	GVT	LKVVER		IAE-V	<mark>K D</mark>	WTNVVIA	YEPVWA	IGTGLAA	TAED
Saccharom	GKT	LDVVER		LEE-V	<mark>K D</mark>	WTNVVVA	YEPVWA	IGTGLAA	TPED
Ashbyagos	G V T			LEK-V	<mark>K D</mark>	WTNVVIA	YEPVWA	IGTGLAA	TAED
Giardiala	NRT	MEVNIA		GKELG	ESKML-	WKEVVIA	YEPVWS	Ι G T G V V A	TPFO
Entamoeba	NOT	FFVVAA		NNA-L	S-KEA-	WKNLLA	YEPVWA	LGTGKTA	TPDO
Imexicana	NOT	AKVVIS			T - K D - A	WNOVVIA	YEPVWA	LGTGKVA	TPFO
Trypanoso	GRT	AAVVIT			S-KEA-	WAHVVIA	YEPVWA	LGTGKVA	TPOO
Zeamays	0 5 7	MDVVAA				WSNVVVA	YEPVWA	LCTCKVA	TPAO
Orvzasati	CKI	EDVCEK				WADVVIA	YEPVWA	LCTCKVA	TPEO
Scoroalo	CK	EDVCEV	- MKAF		T D -	WINVVIA	YEPVWA	LCTCKYA	SPEO
Contisian	C S T	ISVVAA			<u>s</u> n	WINLVVA	YEPVWA	LCTCKYA	S P A O
Phybrida	000	MDVVAA				WINYYYY	VERVWA		
Handaum	031	MENNAA			K U		VE B VWA	L C T C K V A	
nordeumvu	G S I	AFWLE		A G K - 1			YE DI WA	I GI GKVA	
Streptoci	GKI	AEWIEC		K G L S A		VSSMVTA	YEPT WA	I GTGKSA	DANI
Enterococ	GKI	AEWIEG		GLSN		VASMVIA	YEPTWA	GIGKSA	
Clostrid1	GVI	AELVRY		LGLSA	E Q	VKEAVIA	YEPIWA	GGGKGA	INEQ

	201 210	220	230	240 250
HomoSanie		SNVSDAVAOSTRI I	YCCSVICATCKE	
Macacamul	ADEVHEKERCWL		YCCSYTCATYKE	
hostaurus			YCCSYTCATCKE	
canisfami			Y C C S Y T C A T C K E	
Daniarari			Y C C S Y T C C N C K E	
Danioren		CANVS DAVADS VRIT	Y C C C Y T C A T C Y F	
pantrogio	AQEVHERLRGWL	CSNVSDAVAQSTRIT	YGGSVIGATCKE	
Pongoabel	AGEVHERERGWE	CSNVSDAVAQSTRIT	YGGSVIGAICKE	LAS OF DVDGFL
chicken	AQEVHEKLRGWL	CSHVSDAVAQS RTT	YGGSVIGGNCKE	CASQHDVDGFL
Oryziasla	AQEVHEKLREWL	CSNVSEAVANSVRI I	YGGSVIGGICKE	
Rattusnor	AQEVHEKLRGWL	C N V S E G V A Q C T R I I	YGGSVTGATCKE	
musmuscul	AQEVHEKLRGWL	CSNVNDGVAQSTRII	YGGSVTGATCKE	
Xenopusla	AQEVHKKLREWV	CTNVSEGVAQSVRII	YGGSVTGGTCRE	
Susscrofa	AQEVHEKLRGWL	THVPEAVAHST RII	YGGSVTGATCKE	
Bombyxmor	AQDVHHALRNWL	ANVSGSVSDAVRI Q	Y G G S V T A A N A K E	LASCKDIDGFL
drosophil	AQEVHAFLRQWL	DNISKEVSASLRIQ	Y G G S V T A A N A K E	LAKKPDIDGFL
Culextars	AQEVHAALRKWF	ENVSADVSAAI RIQ	Y G G S V T A A N C R E	LAAKPDIDGFL
Taeniasol	AQEVHKVVRDWI	R K H V D A G I A D K V R I L	Y G G S V T A S N A K D	
Schistos1	AQEVHNFLRKWF	TNAPNGVD<u>EK</u>IRII	YGGSVTAANCKE	LAQQHDVDGFL
Schistos2	AQEVHNFLRKWF	(TNTPSGVDQQI RI <u>I</u>	Y G G S V T A A N C K E	LAQQHDVDGFL
Candidaal	AEETHKGIRAHL	AKSIGAEQAEKTRIL	Y G G S V N G K N A K D	FKDKANVDGFL
Debaryomy	AQETHKAIREHL	K S I G A D A A E K T R I L	Y G G S V N G K N A P E	FKDKADVDGFL
Coprinops	AQETHVDVRKYL	A T A V S P K V A S E T R V I	YGGSVNAANSKD	
Caenorhab	AQEVHEWIRAFL	KEKVSPAVADATRII	YGGSVTADNAAE	LGKKPDIDGFL
Plasmodiu	AQLVHKEIRKIV	C D T C G E K Q A N Q I R I L	YGGSVNTENCSS	
Dictyoste	AQDTHVFIRKWI	EKVSEDVAKKTSI M	YGGSVNADNCHN	
Neurospor	AGEVHAALRSWL	ONVSDKVAFETRI	YGGSVNAKNCKD	
Aspergill	AOEVHSALRKW	CDAL SAEAAENTRI L	YGGSVSEKNCKD	
Yarrowial	AOOLHHELRAYL	DKIGAO-ADKVRLL	YGGSVNGKNSGT	EKDKSDVDGEL
Paracocci	AOEVHASLBKW	NEKLSPEAAENTRVI	YGGSVTESNCRD	
Kluvverom	AODIHHSLREEL	EKLSRDVADSVEL	YGGSANGKNAVT	EKDKADYDCE
Schizosac	ADEVHAELPKWA	NKI GASVAFCI PVI	YCCSVNCCNCVE	ELKEHDLDCE
Candidad	AODIHHSIDSY	EKICKDTAEKTRI	YCCSANCANACT	EKDKADYDCE
Saccharom		SKI CDKAASE DI	Y C C S A N C S N A V T	EKDKADVDCF
Achbuagos				E B D K A D V D C F
Ciandiala				
Giardiala	A E E V H V G E R K W F		TGGSANGSNCEK	
Entamoeba	AGEVHOYTRKWM	ENISKEVAEATRIQ	YGGSVNPANCNE	
Lmexicana	AUEVHLLLRKWV		YGGSVNAANAAT	TAKP DINGFL
Trypanoso	AUEVHELLRRWV		YGGSVTAKNART	LYQMRDINGFL
Zeamays	AQEVHASLRDWL	CINASPEVAESTRII	YGGSVTAANCKE	
Oryzasati	AQEVHAAVRDWL	CINVSPEVASGIRII	YGGSVNAANCAE	
Scereale	AQEVHAAVRDWL	V S A D V A S T V R I I	YGGSVNAANCAE	
Coptisjap	AQEVHFELRKWI	CENVGADVAGSVRII	YGGSVNGANSKE	LAGQPDIDGFL
Phybrida	AQEVHAELRKWL	A A N V S P E V A A S T R I I	Y G G S V N G A N C K E	
Hordeumvu	AQEVHANLRDWL	CTNVSPEVAESTRII	Y G G S V T G A <mark>S</mark> C K E	LAAQADVDGFL
Streptoc1	A D D I C G V V R A T V	K L Y G K E V A Q A V R I Q	Y G G S V K P E N V A E	YMAKENVDGAL
Enterococ	ADEICGVVRSTV	K L Y G K E V S E A V R I Q	YGGSVKPENIAE	YMAKENVDGAL
Clostrid1	AEEVCGIIRECI	ELYCODYAEALDLO	YCCSVNAANAAF	L F N M P N I D G G L

HomoSapie
Macacamul
bostaurus
canisfami
Danioreri
pantroglo
Pongoabel
chicken
Oryziasla
Rattusnor
musmuscul
Xenopusla
Susscrofa
Bombyxmor
drosophil
Culextars
Taeniasol
Schistos1
Schistos2
Candidaal
Debaryomy
Coprinops
Caenorhab
Plasmodiu
Dictyoste
Neurospor
Aspergill
Yarrowial
Paracocci
Kluyverom
Schizosac
Candidagl
Saccharom
Ashbyagos
Giardiala
Entamoeba
Lmexicana
Trypanoso
Zeamavs
Oryzasati
Scereale
Coptisian
Phybrida
Hordeumvu
Streptoc1
Enterococ
Clostrid1

251	260	270	280
VCCAS			
VGGAS			
VGGAS	LK-PEFVDI	INAKQ	
VGGAS	LK-PEFVDI	I N A K Q	
V G G A S	L K - P E F V D I	I N A R S	
V G G A S	L	I N A K Q	
V G G A S	L K – P E F V D I	I N A K Q	
V G G A S	L K – P E F V D I	INAKH	
VGGAS	L K – P E F V D I	I N A K Q	
VGGAS	LK-PEFVDI	I N A K Q	
VGGAS		NAKH	
VSGAS			
VGGAS			
VCCAS			
VCCAS			
VCCAS			
VGGAS		C K A R O	
VGGAS			
VGGAS	LK-PEFVDI	IKSRL	
VGGAS	LK-PEFVDI	INARKA -	
VGGAS		INARS	
VGNAS	LK-ESFVDI	I K S A M	- <u>-</u>
VGGAS	L V A S D F I A I	I K S A V P K K	Y
V G G A S	L K – P E F V D I	INANL	
V G G A S	L K – P A F V D I	V N A R L	
V G G A S	L	INSRL	
V G G A S	L	I N A R L	
V G G A S	LK-PEFVDI	I N S R V	
VGGAS	LK-PEF <u>HN</u> I		
VGGAS	LK-PEFVDI	INSRN	
VGGAS			
VCCAS			
VCCAS			
VGCAS			
VGGAS			
VGGAS		INAATVKS	A
VGGAS	KGPDEATI	INSVISKK	V A A
VGGAS	LKGPDFATI	CNSVTSKK	V T A
VGGAS	LK-PEFVDI	IKSATVKS	s
VGGAS	LK-PEFIDI	IKAAEVKR	N A
VGGAS	LK-PEFIDI	INAAAVKS	A – – – – – – – –
VGGAS	L Q - A D S F L A	LLDFVK	
VGGAS	LE-ADSFLA	L L D A V K	
VGGAS	LK-LDDFEK	IAKYNK	

Arqueas

	1	10	20	30	40	50 60
thevolcan	M	ETVIV-NIK	NYAFANCKN	FVFFVSKIP-K	Y DS - VRL	
motionno	M		TYNESLOND		VSEESCITI	CVAPOEV DUP
ineganna						
halobac	M		AYPCDPVAL	A - E - A A A D -	VAED PATI-	- AVAPQPADIG
pyroaero	M K F	FPILII - NFK	AYYEASGRR	A VHI A - KAAER	VAKEGVNI -	- A V A P N H L E L A
aeroprnx	L K -	- P V L A V - N M K	TYSSAFGEG	ARR A - RDAAR	VAREVDVRVI	
metmarip	V	<mark> - N Y K</mark>	TYTESIGKS	GLVIA-KAAEK	VSDESGVTI -	GVAPQFLDLR
theracid	M	YTALV-NLK	TYREATGAN	FTRFMEKFEPV	OCKFELIFS -	PSLLDLE
nyroabys		PLIAL-NEK	TYLEATCKR		VWKDTCVTL	VVAPOLVDIR
metther			TYLESTCER	ALELASICODY		AVAPOHMDIH
metule						
argiorui	V K		ATKEGFGKK		VASKCDETV-	
metmazei	L (SPEILLNYK	TYIQGTGKG	A V D I A - K A C K	VSEESGIEI -	- AVAPQLPDIY
metacet	(S P F I L L N Y K	TYNQGTGQG	AVEIA-RACRA	VSEESGIEI -	- AVAPQLPDIY
pyrfurio	M A K L K E	EPIIAI – NFK	TYIEATGKR	A L E I A - K A A E K	VYKETGVTI -	- V V A P Q L V D L R
pyrohori	V - V P M K L D E	EPIIAI – NFK	TYLEATGKR	ALEIA-KAAER	VYKETGVTI -	V V A P Q L V D L R
metkand	M L R V	/ P P V I V - N F K	AYSEAVGEN	ALRLA-RVAAE	VSEETGVEV-	- GICPPHVDLRDV
sulfsolf	V	PPIIIN FK	AYENSFGDK	AVNIG-KKIEK	ISKEYSVEI -	I S T P A T MI Y
sulftoko	V		AYENSYGEK	GVELS-KKLEK	VSKDYGVPL	IISVPATMIY
Juntono	-					
		70				
	61	70	80	90	100	110 120
thevolcan	NAHEFRNVE	E F F S Q H V D D V	GYGPYTGHI	AIESLM-NYGI	IGSCLNHSEF	R R E G E D K I I S T V K
metjanna	MIVENVNI	Y Y A Q H I D N I	NPGSHTGHI	A E A I K - D C C C	KGTLINHSE	CRMLLADIEAVIN
halobac	- R V A D T G A 1	T Y A Q H V S P T	EHGSHTGSV	A E S V A - D N G A	VGTLLNHSEI	IRRRLADIDGSVA
pyroaero		VYAQGADVE	SPGAHTAHV	AVDNIK-EAGA	SGLILNHSE	A P L R L N E I A K L T A
aeroprnx	- SLAGVYCI	OVYIOHADPV	DLGAHTGYT	VEAAAE-CI	RGVMVNHSF	KVTYRHLOAVVS
metmarin	MILEEVNIE	VYAOHMDAV	NPCSSTCH	PEVIK-DACY	TOTLENHSE	
thoracid	KAAKCEKE	EEAOUVDAT	PYCAYTCHY	PMDMML	TCSLENUCCI	
meracia	MIAEWE	VEAGUEDE			VCTUUN	
pyroabys	MIAENVEIH	AGHTOPT	KP CS HT CH V	FLAVK-LAGA	N G T C C N H S E I	K MILADLEAATS
metther	RVSDAVEI		DACCHTCSI	A E C A R - D A G A	ACTUINHSEI	K MOLADIEWVIS
argloful	VIAREVSII	D V Y A Q H V D A V	GFGSHTGRI	NADMIA-EYGA	KGSLVNHSEF	R R L K L A D I E F <mark>N V S</mark>
metmazei	RVASEVELS	V F S Q H M D G L	GAGSFTGHV	F G K C I K – E A G A	FGTLINHSEF	R R L T L A E I E A S L K
metacet	RVASEVELF	PIFSQHMDGV	GAGSFTGHV	F G K C I K – E A G A	VGTLINHSEF	R R L T L A E I E A S L K
pyrfurio	MIAESVEIF	V F A O H I D P I	K P G S H T G H V	ΡΕΑΥΚ-ΕΑΟΑ	VGTLLNHSE	RMILADLEAAIR
pyrohori	MIAENVELE		KPGSHTGHV	PEAVK-EAGA	VGTLLNHSE	RMILADLEAALS
metkand	VREVCDEV		EPCCRTCHV	TPEMVV-EACA		RMLEDIKDVCR
sulfcolf			PLCAETCAL	PENVE DACA		
sulfactor						
SUITOKO			KNCANICAI			
	121	130	140	150	160	170 180
thevolcan						170 180
thevolcan metjanna	121 K A Q M L G F E I K C K N L G L E	130 ACVESMEE IVCTNNINT	140 AKRYSALKP SKAVAALSP	150 SFIAYEPKELI DYIAVEPPELI	160 G G N V S V S T A G T G I P V S K A	170 180 CPEIISEIVDICG PEVVEGTVRAVK
thevolcan metjanna halobac	121 K A Q M L G F E I K C K N L G L E A A E R A G L D	130 A C V E S M E E I V C T N N I N T V V C A N N P A O	140 A K R Y S A K P S S K A V A A S P V A A A A A A G P	150 SFIAYEPKELI DYIAVEPPELI DAVAVEPPALI	160 G G N V S V S T A J G T G I P V S K A J G T G T P V S O A I	170 180 CPELISELVDICC PEVVECTVRAVK DPDLVSDAVAAAE
thevolcan metjanna halobac pyroaero	121 K A Q M L G F E I K C K N L G L E A A E R A G L D R A K A A G L D	130 A C V E S M E E I V C T N N I N T V V C A N N P A Q V V C A P D P R T	140 A K R Y S A K P S K A V A A S P V A A A A A G P S A A A A A S P	150 SFIAYEPKELI DYIAVEPPELI DAVAVEPPALI	160 G G N V S V S T A I G T G I P V S K A G T G T P V S Q A I G T G R A V S V X	170 180 C P E I I S E I V D I C G P E V V E G V R A V K P D I V S D A V A A A E C P E I V V F I V D I V C I V C
thevolcan metjanna halobac pyroaero	121 K A O M L G F E I K C K N L G L E A A E R A G L D R A K A A G L D	130 A C V E S M E E I V C T N N I N T V V C A N N P A Q V I C A P D P R T	140 A K R Y S A K P S S K A V A A S P V A A A A A A C P S A A A A A C P	150 S F I A Y E P K E I I D Y I A V E P P E I I D A V A V E P P A I I H A V A V E P P E I I	160 G G N V S V S T A G T G I P V S K A G T G T P V S O A G T G R A V S K Y	170 180 C P E L I S E I V D I C G V P E V V E G I V R A V K O P D I V S D A V A A A E C P E V V E G V V G V G V G
thevolcan metjanna halobac pyroaero aeroprnx	121 K C K NL G F E K A A E R A G L D R A K A A G L D K A R S L G L K	130 A C V E S M E E I V C T N N I N T V V C A N N P A Q V I C A P D P R T A C A D T P E E	140 A K R Y S A K K P S K A V A A S P V A A A A A A G P S A A A A A A S P A A A A A A C S P	150 S F I A Y E P K E I I D Y I A V E P P E I I D A V A V E P P E I I H A V A V E P P E I I S M V A E F P P E I I	160 G G N V S V S T A G T G I P V S K A G T G T P V S Q A G T G I P V S Q A G T G I P V S Q A	170 180 C P E I I S E I V D I C G Y P E V V E G T V R A V K D P D I V S D A V A A A E C P E V V E T V Q I V G C P E V V E T V Q I V G C P E V I R A V A A A A E
thevolcan metjanna halobac pyroaero aeroprnx metmarip	121 K A Q M L G F E I K C K N L G L E A A E R A G L D R A K A A G L D K A R S L G L E I S I K L G L K	130 A C V E S M E E I V C T N N I N T V V C A N N P A Q V I C A P D P R T A C A D T P E E V V C T N N I T V	140 A K R Y S A K P S K A V A A S P V A A A A C P S A A A A C P S A A A C P S A A A C P S K A V S N P	150 S F I A Y E P K E I I D Y I A V E P P E I I D A V A V E P P E I I H A V A V E P P E I I S M V A E E P P E I I S I A V E P P E I I	160 G G N V S V S T A G T G I P V S K A G T G T P V S Q A G T G I P V S Q A	170 180 Q P E I I I S E I V D I C G V P E V V E G T V R A V K D P D I V S D A V A A A E C P E V I T R G V E A V A V P E V V S G T V R E V R
thevolcan metjanna halobac pyroaero aeroprnx metmarip theracid	121 K A Q M L G F E K C K N G C E A A E R A G L D K A R S L G L D K A R S L G L C K C C C C C C C C C C C C C C C C C C	130 A C V E S M E E I V C T N N I N T V V C A N N P A Q V I C A P D P R A C A D T P E E V V C T N N I T V V C T N N I E E	140 A K R Y S A K P S K A V A A S P V A A A A C S P S A A A A C S P A A A A C S P A A A A C S P S K A V S A N P A K Y F R Y P	150 S F I A Y E P K E I Y I A Y E P P E I A V E P P E I I A V A V E P P A I A V A V E P P A I S M V A V E P P E I S I A V E P P E I S I A V E P P E I D F I A Y E P R I I	160 G C N V S V S T A G T G I P V S K A G T G T P V S Q A G T G R A V S V S V G T G I P V S Q A G G D V S V S T A	170 180 C P I I S E V V C G V V E G V V E G V V C G V V E G V V E G V V K C G G C G G V K E C G G C F G T V S C F G T V C F G T V C F C F C T C F C T C F C T C F C T C F C T C T C T C T C T C T C T C T C T C T C T C T T C T T T T T T <td< td=""></td<>
thevolcan metjanna halobac pyroaero aeroprnx metmarip theracid pyroabys	121 K A Q M L G F E K C K N L G C E A A E R A G L D R A K A A G L D K A S L G K E K A S K L G L F R A K E V G L I R A K E V C K E V C K E V C K E V C K	130 A C V S M E E I V C T N I N T V V C A N N P A Q V V C A P D R T V C C A D T T T V V C T N N I T V V V C V N N I T V V V C V N N I T V V C V N N A E E M V C S N N P A V	140 A K R Y S A K P S K A V A A S P V A A A A C C P S A A A C C P A A A A C C P S K A V S A N P A A A A C P P S K Y F R Y P A V A A V P P	150 S F I A Y E P K E I D Y I A V E P P E I A V A V E P P E I H A V A V E P P E I S M V A E P P E I I S N V A E P P E I I S I A V E P P E I I D F I A V E P P E I D Y V A V E P P E I I	160 G N V S V S T A G T G P V S K A G T G P V S K A G T G P V S Q A G T G P V S Q A G T G P V S Q A G S G M V S K A G C D V S V S A G T G I P V S A	I > 0 I > 0 <td< td=""></td<>
thevolcan metjanna halobac pyroaero aeroprnx metmarip theracid pyroabys metther	121 K A O M L G F E K C K M L G F E A C K N L G E E A A R A G L D E R A R S L G L E E K A S K G D F T T K A S K G D F T T R A S K G G L T T R M S K C G L T T R M E V G L T T T	130 A C V S M E E I V C T N I N T V V C A N N P A V V C A D T P R V I C A D T P E V I C V D T N I V I C V D T V E V V C V N N I N V V C V N N N N V V C V N N N N V V C S N N N N	140 A K R Y S A K P S K A V A A S P V A A A A C S P A A A A C S P A A A A C S P A A A A C S P A A A A C R P S K A V S A N P S K Y F R E P P S A V A A C D P S A V A A C D P S A V A A C D P T A A A A C C P	150 S F I A Y E P K I I D Y I A V E P P E I I D A V A V E P P E I I S M V A V E P P E I I S M V A V E P P E I I D F I A V E P F E I I D T Y A V E P F E I I D Y V A V E P F E I I S M V A V E P F E I I D F I A V E P F E I I D F V A V E P P E I I D F V A V E P P E I I D F V A V E P P E I I	160 G N V S V S T A G T G P V S K A G T G P V S K A G T G P V S K A G T G P V S K A G T G P V S K A G G D V S K A G G D V S K A G G I P V S K A G T G I P V S K A G S G I P V S K A	170 180 C P E I I S E V V C G V V E G V V E G V V E G V V E G V V E G V V E G V V E G V V E G V V E G V V E G V V E G V V G C V G C P C I C V V C C V C C C C C C F C <td< td=""></td<>
thevolcan metjanna halobac pyroaero aeroprnx metmarip theracid pyroabys metther argloful	121 K A O M L G F E K C K N L G L E A A F R A G L D N R A K A A G L D N K A R S L G L L N K A S L G L K N L N N K A S L G L L N	130 A C V S M E E I V C N N I N T V V C N N I N T V V C N N I N T V C A N P D P R V I C A D T P E V V C T N N E E M V C S N N P A V C S N N A E M V C T N N M T S V V C T N V M T	140 A K R Y S A K P S K A V A A S P V A A A A C P S K A A A C P A A A A L R P S K A V A L R P S K V S A L R P S K V S A L R P S K V S A L R P S A V S A L D P S A V A A A D P S A A A A A D P A A A A A N N P	150 S F I A Y E P K E I D Y I A V E P P E I I A V A V E P P E I I A V A V E P P E I I A V A V E P P E I I S M V A E P P E I I S I A V E P P E I I D F I A Y E P R I I D F V A V E P P E I I D F V A V E P P E I I D F V A V E P P E I I D F V A V E P P E I I	160 G N V S V S I A G T G P V S K A G T G T P V S A A G T G T P V S A A G T G T P V S A A G T G T P V S A A G G G P V S K A G G D V S K A G T G P V S K A G S G P V S K A G S G P V S K A G S G P V S K A G S G P <t< td=""><td>170 180 180 1</td></t<>	170 180 180 1
thevolcan metjanna halobac pyroaero aeroprnx metmarip theracid pyroabys metther argloful metmazei	121 K A C M C F E K C K G F E I K C K G F E I A A C K G G I I R A A C L D I <	130 A C V S M E E I V C T N I N T V V C A N P A Q V V C A N N P A V V C A D T P E V V C C N N T V V C C N N T V V V C C N N T V V V C C N N T V V V C C N N N V V V V C T N N N V V V C T N N N V V V C T N N N V <td>140 A K R Y S A K P S K A V A A S P V A A A A C P S A A A A C P S A A A A C P S A A A A C P S A A A A C P S A V S A C P S A V S A D P S A A A A C D P S A A A A A C D P A A A A A A C D P A A A A A A A V P A A</td> <td>150 S F I A Y E P K E I I D Y I A V E P P E I I D Y I A V E P P E I I H A V A V E P P E I I S M V A V E P P E I I S I A V E P P E I I D F I A V E P P E I I D F I A V E P P E I I D F V A V E P P E I I D F V A V E P P E<td>160 G N V S V S T A G T G P V S K A G T G P V S K A G T G P V S K A G T G P V S K A G T G P V S K A G G D V S V S K A G G D V S V S K A G G C I P V S K A G G I P V S K A G S G I P V S K A G S G I P V S K A G S <t< td=""><td>170 V 180 V<!--</td--></td></t<></td></td>	140 A K R Y S A K P S K A V A A S P V A A A A C P S A A A A C P S A A A A C P S A A A A C P S A A A A C P S A V S A C P S A V S A D P S A A A A C D P S A A A A A C D P A A A A A A C D P A A A A A A A V P A A	150 S F I A Y E P K E I I D Y I A V E P P E I I D Y I A V E P P E I I H A V A V E P P E I I S M V A V E P P E I I S I A V E P P E I I D F I A V E P P E I I D F I A V E P P E I I D F V A V E P P E I I D F V A V E P P E <td>160 G N V S V S T A G T G P V S K A G T G P V S K A G T G P V S K A G T G P V S K A G T G P V S K A G G D V S V S K A G G D V S V S K A G G C I P V S K A G G I P V S K A G S G I P V S K A G S G I P V S K A G S <t< td=""><td>170 V 180 V<!--</td--></td></t<></td>	160 G N V S V S T A G T G P V S K A G T G P V S K A G T G P V S K A G T G P V S K A G T G P V S K A G G D V S V S K A G G D V S V S K A G G C I P V S K A G G I P V S K A G S G I P V S K A G S G I P V S K A G S <t< td=""><td>170 V 180 V<!--</td--></td></t<>	170 V 180 V </td
thevolcan metjanna halobac pyroaero aeroprnx metmarip theracid pyroabys metther argloful metmazei metazei	121 K A C M L G F E K C K M L G F E A A C K A G L D A A C K A G L D K A R S L G L D K A R S L G L D K A S K L D F T I R A S K L D F T I R A S K L D F T I R A S K L D F T I R A K E C E M S I S R R E L E M S C T S	130 A C V S M E E I V C T N I N T V V C A N P A Q V V C A P D P R V V C A D T P E V V C T N N T V V C C T N N T V V C C T N N T V V C C T N N T V V C C T N V T V S V C T N N V T S V C T N N V T V V C T N N V T <td>140 A K R Y S A K P S K A V A L S P V A A A L C P I S L A A A L C P I S L A A A L C P I S L A A A L C P I S L A A A L L P I S L A A A L L P P S A A A A L L P P S A A A A A L L P P S A A A A A L P P T A A A A L P</td> <td>150 S F I A Y E P K E I I D Y A Y E P P E I I D Y A Y E P P E I I A Y A Y E P P E I I S V A Y E P P E I I S I A Y E P P E I I D F I A Y E P P E I D F V A Y E P P E I D F V A Y E P P E I D T V A Y E P P E I D F V A Y<</td> <td>160 G G N V S V S T A G T G T P V S A A G T G T P V S A A G T G T P V S A A G T G R A V S K A G G D V S V S A A G G D V S V S A A G G D V S V S A A G G G I P V S A A G S G I P V S K A B G S G I P V S K A B G S G I P</td> <td>IV V V IV V</td>	140 A K R Y S A K P S K A V A L S P V A A A L C P I S L A A A L C P I S L A A A L C P I S L A A A L C P I S L A A A L L P I S L A A A L L P P S A A A A L L P P S A A A A A L L P P S A A A A A L P P T A A A A L P	150 S F I A Y E P K E I I D Y A Y E P P E I I D Y A Y E P P E I I A Y A Y E P P E I I S V A Y E P P E I I S I A Y E P P E I I D F I A Y E P P E I D F V A Y E P P E I D F V A Y E P P E I D T V A Y E P P E I D F V A Y<	160 G G N V S V S T A G T G T P V S A A G T G T P V S A A G T G T P V S A A G T G R A V S K A G G D V S V S A A G G D V S V S A A G G D V S V S A A G G G I P V S A A G S G I P V S K A B G S G I P V S K A B G S G I P	IV V V IV V
thevolcan metjanna halobac pyroaero aeroprnx metmarip theracid pyroabys metther argloful metmazei metacet pyrfurio	121 K A Q M L G F E K C K N L G F E A A C K N L G F E A A C K N L G L D R A K A A C L D N K A S K L G L D N K A S K L G L D N K A S K L G L D N R A K E L E M M S A A S C L D N S R A K E F G R R A K E F G R A A K E F G <td>130 A C V S M E E I V C T N I N T V V C A N P P A Q V V C A P D P R T V V C A P D P R T V V C A N N T T V V V C T N N T V V V V C T N N T V V V V C T N N P A V V V C T N N V T T V V C T N N V T V V C T N N V T <t< td=""><td>140 A K R Y S A K P S K A V A A L S P V A A A A L G P S L A A A L G P S L A A A L C P P S K A A A L C P P S K A V S A K P P P S A A A A L C P P S A A A A L C P P S A A A A A L C P P T A A A A A L C P P T A A A A</td><td>150 S F I A Y E P K E I Y I A Y E P P E I A Y A Y E P P E I A Y A Y E P P E I A Y A Y E P P E I S I A Y E P P E I S I A Y E P P E I D F I A Y E P P E I D F V A Y E P P E I D F V A Y E P P E I D F V A Y E P P E I D Y V A I E P P E I D Y V A I E P P E I D Y V A I E P P E I D Y V A V E P P E I</td><td>160 G N V S V S T A G T G P V S K A G T G P V S K A G T G R V S K A G T G P V S A A G T G P V S A A G C P V S A A G T G P V S A A G T G P V S A A G T G P V S A A G S G P V S K A G S G P V S K A G S G P V S K A <td>I I</td></td></t<></td>	130 A C V S M E E I V C T N I N T V V C A N P P A Q V V C A P D P R T V V C A P D P R T V V C A N N T T V V V C T N N T V V V V C T N N T V V V V C T N N P A V V V C T N N V T T V V C T N N V T V V C T N N V T <t< td=""><td>140 A K R Y S A K P S K A V A A L S P V A A A A L G P S L A A A L G P S L A A A L C P P S K A A A L C P P S K A V S A K P P P S A A A A L C P P S A A A A L C P P S A A A A A L C P P T A A A A A L C P P T A A A A</td><td>150 S F I A Y E P K E I Y I A Y E P P E I A Y A Y E P P E I A Y A Y E P P E I A Y A Y E P P E I S I A Y E P P E I S I A Y E P P E I D F I A Y E P P E I D F V A Y E P P E I D F V A Y E P P E I D F V A Y E P P E I D Y V A I E P P E I D Y V A I E P P E I D Y V A I E P P E I D Y V A V E P P E I</td><td>160 G N V S V S T A G T G P V S K A G T G P V S K A G T G R V S K A G T G P V S A A G T G P V S A A G C P V S A A G T G P V S A A G T G P V S A A G T G P V S A A G S G P V S K A G S G P V S K A G S G P V S K A <td>I I</td></td></t<>	140 A K R Y S A K P S K A V A A L S P V A A A A L G P S L A A A L G P S L A A A L C P P S K A A A L C P P S K A V S A K P P P S A A A A L C P P S A A A A L C P P S A A A A A L C P P T A A A A A L C P P T A A A A	150 S F I A Y E P K E I Y I A Y E P P E I A Y A Y E P P E I A Y A Y E P P E I A Y A Y E P P E I S I A Y E P P E I S I A Y E P P E I D F I A Y E P P E I D F V A Y E P P E I D F V A Y E P P E I D F V A Y E P P E I D Y V A I E P P E I D Y V A I E P P E I D Y V A I E P P E I D Y V A V E P P E I	160 G N V S V S T A G T G P V S K A G T G P V S K A G T G R V S K A G T G P V S A A G T G P V S A A G C P V S A A G T G P V S A A G T G P V S A A G T G P V S A A G S G P V S K A G S G P V S K A G S G P V S K A <td>I I</td>	I I
thevolcan metjanna halobac pyroaero aeroprnx metmarip theracid pyroabys metther argloful metmazei metacet pyrfurio pyropri	121 K A Q M L G F E K C K N L G F E A A C K N L G L D A A C K N L G L D R A C K A G L D F T K A S K G L D F T T K A S K L G L N N S K A S K L G L N N S R A K E L E M N S R M E L E M M S A R N E F G L R A A K E F	130 A C V S M E E I V C T N I N T V V C A N N P A T V V C A N N P A T V V C A N N P A T V V C A D T N T V V V C T N N P E E V V C T N N P A V V V C T N N P A V V V C T N N V T V V C T N N V T V V C T N N V T V <t< td=""><td>140 A K R Y S A K P S K A V A A L S P V A A A A L C P S K A A A L C P A A A A L C P P A A A A L R P P S K A V S A N P P A A A A A L D P P S A V A A A L D P P S A V A A A L D P P T A A A A A L D P P T A A A A A L</td><td>150 S F I A Y E P K E I D Y I A V E P P E I D A V A V E P P E I A V A V E P P E I A V A V E P P E I S I A V E P P E I S I A V E P P E I S I A V E P P E I D F I A V E P P E I D F V A V E P P E I D F V A V E P P E I D Y V A V E P P E I D Y V A I E P P E I D Y V A V E P P E I D Y V A V E P P E I D Y V A V E P P E I</td><td>160 G N V S V S T A G T G P V S K A G T G P V S K A G T G P V S K A G T G P V S K A G T G P V S K A G T G P V S K A G G D V S K A G G D V S K A G G I P V S K A G S G I P V S K A G S G I P V S K A G S G I P V S <t< td=""><td>I I</td></t<></td></t<>	140 A K R Y S A K P S K A V A A L S P V A A A A L C P S K A A A L C P A A A A L C P P A A A A L R P P S K A V S A N P P A A A A A L D P P S A V A A A L D P P S A V A A A L D P P T A A A A A L D P P T A A A A A L	150 S F I A Y E P K E I D Y I A V E P P E I D A V A V E P P E I A V A V E P P E I A V A V E P P E I S I A V E P P E I S I A V E P P E I S I A V E P P E I D F I A V E P P E I D F V A V E P P E I D F V A V E P P E I D Y V A V E P P E I D Y V A I E P P E I D Y V A V E P P E I D Y V A V E P P E I D Y V A V E P P E I	160 G N V S V S T A G T G P V S K A G T G P V S K A G T G P V S K A G T G P V S K A G T G P V S K A G T G P V S K A G G D V S K A G G D V S K A G G I P V S K A G S G I P V S K A G S G I P V S K A G S G I P V S <t< td=""><td>I I</td></t<>	I I
thevolcan metjanna halobac pyroaero aeroprnx metmarip theracid pyroabys metther argloful metmazei metacet pyrfurio pyrohori metkand	121 K A O M L G F E K C K M L G F E A C K M L G F E I A A E R A G L D I R A E C L D I I I K A S K L O I I I R A S K L O I I I R A S K L O I I I R M E E E M I I I I R M E E E M I I I R M E E G I I I I A K E F G I	130 A C V S M E E I V C I N I N T V V C A N N I N T V V C A N P P R T V V C A D T P E E V V C C N N N T V V V C C N N N T V V V C T N N P E E M V C T N N P T T N V T T N T T V N T N V T N N T N N T N N T N N N N N N N N	140 A K R Y S A K F S K A V A A S F V A A A A C S F S K A A A C S F A A A A C S F A A A A C R P A A A C R P I A A A A C R P S A A A C R P A A A A C R P A A A A A C R P A A A A A C R P A A A A A C R P A A A A	150 S F I A Y E P F E I I Q Y I A Y E P P E I I Q Y A Y E P P E I I A Y A Y E P P E I I A Y A Y E P P E I I A Y E P P E I I A Y E P P E I I A Y E P P E I I D Y I A Y E P R I I D Y Y A Y E P R I I D F I A Y E P P E I I D F Y A Y E P P E I I D F Y A Y E P P E I I D Y Y A I E P P E I I D Y Y A I E P P E I I D Y Y A I E P P E I I D Y Y A Y E P P E I I D Y Y A Y E P P E I I D Y Y A Y E P P E I I D Y Y A Y E P P E I I D Y Y A Y E P P E I I D Y Y A Y E P P E I I D Y Y A Y E P P E I I D Y Y A Y E P P E I I D Y Y A Y E P P E I I D Y Y A Y E P P E I I D Y Y A Y E P P E I I D Y Y A Y E P P E I I	160 G N V S V S I A G T G P V S K A G T G T P V S K A G T G T P V S K A G T G T P V S K A G T G T P V S K A G G D V S K A K A G G D V S K A K A G S G I P V S K A G S G I P V S K A G S G I P V S K A G S G I P V S	170 180 C P F I I S F V V C G V V E G V V R A V K P D I V S D V V R A V K P D I V S D V V R V V R A
thevolcan metjanna halobac pyroaero aeroprnx metmarip theracid pyroabys metther argloful metmazei metacet pyrfurio pyrohori metkand	121 K A C M C F E K C K G F E I K C K G F E I K C K G F E I R A F R G G I I R A R S L G L D I R A R E V G L I I R A K E V G L I I R A K E V G L I I R R E L G L I <td>130 A C V E N N T I V C T N N T N T V V C C N N N T N T V V C C N N N T N T V V C C A D T P A Q V V C C N N N T V Q V V C C N N N N Q Q V V C C N N N Q Q V V C C N N N N Q Q V V C T N N N N Q Q V V C T N N N N Q Q Q<</td> <td>140 A K R Y S A K F S K A V A A S F V A A A A C C F S K A A A A C C F S K A A A C R F F S K A V S A C R F S K V S A A C R F S A V S A C R F F S A V S A C D P F T A A A A A C P F T A A A A C P F T A A A A C P F <t< td=""><td>150 S F I A Y E P K E I I D Y I A V E P P I I D Y I A V E P P I I A V A V E P P I I A V A V E P P I I S M V A V E P P I I S M V A V E P P I I S I A V E P P I I I D Y A V E P P I I I D Y A V E P P I I I D Y V A I E P<</td><td>160 G N V S V S I A G T G P V S K A G T G T P V S K A G T G T P V S K A G T G T P V S K A G G G P V S K A G G D V S K A G G D V S K A G G D V S K A G S G I P V S K A G S G I P V S K A G S G I P V S K A G S G I <t< td=""><td>170 180 2 P 1 I 1 S 2 I V 0 I C 0 2 P 2 V V E 1 V V 2 I V V 0 I I 0 I V 0 I V 0 I V 0 I V 0 I V 0 I V 0 I V 0 I</td></t<></td></t<></td>	130 A C V E N N T I V C T N N T N T V V C C N N N T N T V V C C N N N T N T V V C C A D T P A Q V V C C N N N T V Q V V C C N N N N Q Q V V C C N N N Q Q V V C C N N N N Q Q V V C T N N N N Q Q V V C T N N N N Q Q Q<	140 A K R Y S A K F S K A V A A S F V A A A A C C F S K A A A A C C F S K A A A C R F F S K A V S A C R F S K V S A A C R F S A V S A C R F F S A V S A C D P F T A A A A A C P F T A A A A C P F T A A A A C P F <t< td=""><td>150 S F I A Y E P K E I I D Y I A V E P P I I D Y I A V E P P I I A V A V E P P I I A V A V E P P I I S M V A V E P P I I S M V A V E P P I I S I A V E P P I I I D Y A V E P P I I I D Y A V E P P I I I D Y V A I E P<</td><td>160 G N V S V S I A G T G P V S K A G T G T P V S K A G T G T P V S K A G T G T P V S K A G G G P V S K A G G D V S K A G G D V S K A G G D V S K A G S G I P V S K A G S G I P V S K A G S G I P V S K A G S G I <t< td=""><td>170 180 2 P 1 I 1 S 2 I V 0 I C 0 2 P 2 V V E 1 V V 2 I V V 0 I I 0 I V 0 I V 0 I V 0 I V 0 I V 0 I V 0 I V 0 I</td></t<></td></t<>	150 S F I A Y E P K E I I D Y I A V E P P I I D Y I A V E P P I I A V A V E P P I I A V A V E P P I I S M V A V E P P I I S M V A V E P P I I S I A V E P P I I I D Y A V E P P I I I D Y A V E P P I I I D Y V A I E P<	160 G N V S V S I A G T G P V S K A G T G T P V S K A G T G T P V S K A G T G T P V S K A G G G P V S K A G G D V S K A G G D V S K A G G D V S K A G S G I P V S K A G S G I P V S K A G S G I P V S K A G S G I <t< td=""><td>170 180 2 P 1 I 1 S 2 I V 0 I C 0 2 P 2 V V E 1 V V 2 I V V 0 I I 0 I V 0 I V 0 I V 0 I V 0 I V 0 I V 0 I V 0 I</td></t<>	170 180 2 P 1 I 1 S 2 I V 0 I C 0 2 P 2 V V E 1 V V 2 I V V 0 I I 0 I V 0 I V 0 I V 0 I V 0 I V 0 I V 0 I V 0 I
thevolcan metjanna halobac pyroaero aeroprnx metmarip theracid pyroabys metther argloful metmazei metazei pyrfurio pyrohori metkand sulfsolf	121 K A C M L G F E A C K G K C K C K A A C K A G L D K A A C K A G L D K K A R S L G L L K K A R S L G L L K R A K E V G L K K R A K E V G L R K R A K E F G L R K K K M K	130 A C V S M E E I V C T N I N T V V C A N P A Q V V C A N P A Q V V C A D P P R V V C A D T P E V V C T N N T V V V C T N N T V V V C T N N T V V V C T N N T T V V C T N N N T V V C T N N P T V V C T N N P N <td>140 A K R Y S A K P S K A V A K S P V A A A K S P V A A A K S P V A A A K C P S K A A A K P S K A A A K P S A A A K P P A A A A K P P A A A A K P P A A A A A K P P T A A A A K P P T A A A A K P P T A A A A K</td> <td>150 S F I A Y E P K E I I Q Y A Y E P P E I I Q Y A Y E P P E I I Q Y A Y E P P I I I A Y V E P P E I I S I A Y E P P E I I D F I A Y E P P E I I D F V A Y E P P E I I D F V A Y E P P E I I D Y V A Y E P P E I I D Y<</td> <td>160 G N V S V S T A G T G T P V S A A G T G T P V S A A G T G T P V S A A G T G R A V S K A G T G P V S K A G G D V S V S K A G G G P V S K A G S G P V S K A G S G P V S K A G S G P V S K A G S G P V S K A G T <t< td=""><td>Image: 1 minimized in the sector of the s</td></t<></td>	140 A K R Y S A K P S K A V A K S P V A A A K S P V A A A K S P V A A A K C P S K A A A K P S K A A A K P S A A A K P P A A A A K P P A A A A K P P A A A A A K P P T A A A A K P P T A A A A K P P T A A A A K	150 S F I A Y E P K E I I Q Y A Y E P P E I I Q Y A Y E P P E I I Q Y A Y E P P I I I A Y V E P P E I I S I A Y E P P E I I D F I A Y E P P E I I D F V A Y E P P E I I D F V A Y E P P E I I D Y V A Y E P P E I I D Y<	160 G N V S V S T A G T G T P V S A A G T G T P V S A A G T G T P V S A A G T G R A V S K A G T G P V S K A G G D V S V S K A G G G P V S K A G S G P V S K A G S G P V S K A G S G P V S K A G S G P V S K A G T <t< td=""><td>Image: 1 minimized in the sector of the s</td></t<>	Image: 1 minimized in the sector of the s
thevolcan metjanna halobac pyroaero aeroprnx metmarip theracid pyroabys metther argloful metmazei metacet pyrfurio pyrohori metkand sulfsolf sulftoko	121 K A Q M L G F E K C K N L G F E I A A C K N L G F E I A A C K N L G L D N K A S K A G L D N N I <	130 A C V S M E E I V C T N N N T N T V V C A N N P A Q V V C A P D P R T V V C A D T N T T V V C A D T N T T V V C T N N T T V V V C T N N T T V V V C T N N N T T V V C T N N N T T V V C T N N N N T V V C T N N	140 A K R Y S A K F S S K A V A A L C P V A A A A L C P I S K A V A A L C P I S K A V A A L C P I A A A A A L C P I A A A A A A L C P I A A A A A A L C P I A A A A A A L C P I A A A A A A L N P T A A A A A N N P	150 S F I A Y E P K E I I Q Y I A Y E P P I I I Q Y I A Y E P P I I I Q Y A V E P P I I I M Y A V E P P I I I S I A V E P P I I I D F I A V E P P I I D F V A V E P P I I D F V A V E P P I I D Y V A V E P P I I D Y V<	160 G N V S V S T A G T G P V S K A G T G T P V S K A G T G T P V S K A G T G N P V S A A G T G N P V S A A G T G N P V S A A G T G N P V S A A G S G N P V S A A G S G I P V S K A G S G I P V S K A G S G I P V S	I I
thevolcan metjanna halobac pyroaero aeroprnx metmarip theracid pyroabys metther argloful metmazei metacet pyrfurio pyrohori metkand sulfsolf sulftoko	121 K A Q M L G F E K C K N L G F E I A A C K N L G L D I R A A R L G L D I K A S L G L E I I K A S L G L I I I R A S K L G L I I R A S K L G L I I R A K E F G L I I R A K E V G L I I A A E V G L I I I A A E V G	130 A C V S M E E I V C T N I N T V V C A N N P A T V V C A N N P A T V V C A D T N N T T V V C A D T N N T V V V C T N N P E E V V C T N N P A V V V C T N N V T T V V C T N N V T T V V C T N N V T T V V C T N N	140 A K R Y S A K F S K A V A A K F V A A A A K C F S K A V A A K C F A A A A K Y F R P Y A A A A K Y F R P Y A A A A A K Y F R P Y A A A A A A K Y P A A A A A A K Y P T A A A A K Y P T A A A A K Y P T A A A A K	150 S F I A Y E P K E I I D Y I A V E P P E I I D Y I A V E P P E I I D Y I A V E P P E I I D Y I A V E P P E I I A V A V E P P E I I S I A V E P P E I I I S I A V E P P E I I I D F A V E P P E I I D Y V A V E P P E I I I D Y V A I E P P E I I I D Y V A V E P P E I I I D Y V A V E P P E I I I D Y V A V E P P E I I I D Y V A V E P P E I I I D Y V A V E P P E I	160 G N V S V S T A G T G P V S K A G T G P V S K A G T G P V S K A G T G P V S C A G T G P V S A A G T G P V S A A G T G P V S A A G G D V S K A A G S G P V S K A A G S G P V S K A A G S G P V S K A B G T G P <t< td=""><td>170 180 C P I I S E V V C G V V E G V V R V V C G V V E G V V R A V K V V E G V V A A A A V V E G V V A</td></t<>	170 180 C P I I S E V V C G V V E G V V R V V C G V V E G V V R A V K V V E G V V A A A A V V E G V V A
thevolcan metjanna halobac pyroaero aeroprnx metmarip theracid pyroabys metther argloful metmazei metacet pyrfurio pyrohori metkand sulfsolf sulftoko	121 K A Q M L G F E K C K M L G F E I A C K N L G L D I A A R A G L D I I R A S L G L D I I R A S L G L I I I I R A S L G L I I I I R A K E V G L I I R R E L E M M I I I R R E E G L I I I I R A K E V G L I I I I I I<	130 A C V S M E E I V C T N I N T V V C A N N P A V V C A N N P A V V C A D T P E V V C A D T V E V V C V N N P E V V C V N N N P E V V C T N N P A V V V C T N N V T V V C T N N V T V V C T N N V T V V C T N N <t< td=""><td>140 A K R Y S A K P S K A V A A S P V A A A A C P S K A A A C P A A A A C P A A A A C P A A A A C P A A V S A N P A A A A C D P A A A A C D P A A A A A C D P T A A A A C D P T A A A A C D P T A A A A C N P</td><td>150 S F I A Y E P F E I I D Y I A V E P P E I I D Y I A V E P P E I I A V A V E P P E I I A V A V E P P E I I S I A V E P P E I I S I A V E P P E I I S I A V E P P E I I S I A V E P P E I I S I A V E P P E I I D F I A V E P P E I I D F V A V E P P E I I D F V A V E P P E I I D Y V A I E P P E I I D Y V A I E P P E I I D Y V A I E P P E I I D Y V A I E P P E I I D Y V A I E P P E I I D Y V A I E P P E I I D Y V A I E P P E I I D Y V A I E P P E I I D Y V A I E P P E I I D Y V A I E P P E I I D Y V A I E P P E I I D A I I I E P P E I I A I I I E P P E I I A I I I I E P P E I I A I I I I I I I I I I I I I I I I I I I</td><td>160 G N V S V S I A G T G P V S K A G T G P V S K A G T G P V S K A G T G P V S K A G T G P V S K A G G D V S K A G G D V S K A G G I P V S K A G G I P V S K A G S G I P V S K A G S G I P V S K A G T G T P V S <t< td=""><td>170 180 C P E I I S E V V C G V P V V E G V N A A K V P E G V V E G V A A A P P V V E C V A A A P P V V E C V A A A P P V V E C V A A A P P V V S G V A A A P P V V S G V V A A A P P V V S G V A A A A C P E V I G S V A A A A A</td></t<></td></t<>	140 A K R Y S A K P S K A V A A S P V A A A A C P S K A A A C P A A A A C P A A A A C P A A A A C P A A V S A N P A A A A C D P A A A A C D P A A A A A C D P T A A A A C D P T A A A A C D P T A A A A C N P	150 S F I A Y E P F E I I D Y I A V E P P E I I D Y I A V E P P E I I A V A V E P P E I I A V A V E P P E I I S I A V E P P E I I S I A V E P P E I I S I A V E P P E I I S I A V E P P E I I S I A V E P P E I I D F I A V E P P E I I D F V A V E P P E I I D F V A V E P P E I I D Y V A I E P P E I I D Y V A I E P P E I I D Y V A I E P P E I I D Y V A I E P P E I I D Y V A I E P P E I I D Y V A I E P P E I I D Y V A I E P P E I I D Y V A I E P P E I I D Y V A I E P P E I I D Y V A I E P P E I I D Y V A I E P P E I I D A I I I E P P E I I A I I I E P P E I I A I I I I E P P E I I A I I I I I I I I I I I I I I I I I I I	160 G N V S V S I A G T G P V S K A G T G P V S K A G T G P V S K A G T G P V S K A G T G P V S K A G G D V S K A G G D V S K A G G I P V S K A G G I P V S K A G S G I P V S K A G S G I P V S K A G T G T P V S <t< td=""><td>170 180 C P E I I S E V V C G V P V V E G V N A A K V P E G V V E G V A A A P P V V E C V A A A P P V V E C V A A A P P V V E C V A A A P P V V S G V A A A P P V V S G V V A A A P P V V S G V A A A A C P E V I G S V A A A A A</td></t<>	170 180 C P E I I S E V V C G V P V V E G V N A A K V P E G V V E G V A A A P P V V E C V A A A P P V V E C V A A A P P V V E C V A A A P P V V S G V A A A P P V V S G V V A A A P P V V S G V A A A A C P E V I G S V A A A A A
thevolcan metjanna halobac pyroaero aeroprnx metmarip theracid pyroabys metther argloful metmazei metacet pyrfurio pyrohori metkand sulfsolf sulftoko	121 K A C M L G F E A A C K G F E I A A C K G F E I R A K R A G L D I K A R K L G L L I K A K K K G L K I R A K E V G L I I R A K E V G L I I A K E F G L I	130 A C V E N N T N T I V C T N I N T N N T N N N T N </td <td>140 A K R Y S A K F S K A V A A S F V A A A A C F F S K A V A A C F F S K A V S A D F <</td> <td>150 S F I A Y E P K E I Q Y I A V E P P E I A V A V E P P E I A V A V E P P E I S M V A E P P E I S I A V E P P E I S I A V E P P E I D F I A V E P P E I D Y V A V E P P E I D Y V A I E P P E I D Y V A I E P P E I D Y V A I E P P E I D Y V A V E P P E I D Y V A V E P P E I D Y V A V E P P E I D Y V A V E P P E I D Y V A V E P P E I I D Y V A V E P P E I I D Y V A V E P P E I I A I E I E P P E</td> <td>160 G N V S V S I A G T G P V S K A G T G P V S K A G T G T P V S K A G T G T P V S K A G T G P V S K A G G D V S K A G G I P V S K A G G I P V S K A G S G I P V S K A G S G I P V S K A G S G I P V S K A G T G <t< td=""><td>170 180 C P E I I S E V V C C V V E G V V R V V C C V V E G V V R C V V C C V V E T V Q V V C C V V C V V C V V C V V C V V C V V C V V C V V C V V C V V C V V C V V C V V C V V C C V V C C V V C C V V C C V V C C V V C C V V C C V V</td></t<></td>	140 A K R Y S A K F S K A V A A S F V A A A A C F F S K A V A A C F F S K A V S A D F <	150 S F I A Y E P K E I Q Y I A V E P P E I A V A V E P P E I A V A V E P P E I S M V A E P P E I S I A V E P P E I S I A V E P P E I D F I A V E P P E I D Y V A V E P P E I D Y V A I E P P E I D Y V A I E P P E I D Y V A I E P P E I D Y V A V E P P E I D Y V A V E P P E I D Y V A V E P P E I D Y V A V E P P E I D Y V A V E P P E I I D Y V A V E P P E I I D Y V A V E P P E I I A I E I E P P E	160 G N V S V S I A G T G P V S K A G T G P V S K A G T G T P V S K A G T G T P V S K A G T G P V S K A G G D V S K A G G I P V S K A G G I P V S K A G S G I P V S K A G S G I P V S K A G S G I P V S K A G T G <t< td=""><td>170 180 C P E I I S E V V C C V V E G V V R V V C C V V E G V V R C V V C C V V E T V Q V V C C V V C V V C V V C V V C V V C V V C V V C V V C V V C V V C V V C V V C V V C V V C C V V C C V V C C V V C C V V C C V V C C V V C C V V</td></t<>	170 180 C P E I I S E V V C C V V E G V V R V V C C V V E G V V R C V V C C V V E T V Q V V C C V V C V V C V V C V V C V V C V V C V V C V V C V V C V V C V V C V V C V V C V V C C V V C C V V C C V V C C V V C C V V C C V V C C V V
thevolcan metjanna halobac pyroaero aeroprnx metmarip theracid pyroabys metther argloful metmazei metazei pyrfurio pyrohori metkand sulfsolf sulftoko	121 K A C M L G F E A A C K A G L C K A A C K A G L D N K C K A C L D N K A R C L D N <	130 A C V S M E E I V C T N I N T V V C A N P A Q V V C A N P P Q Q V V C A D T P E E V V C T N N T V Q V C T N N T T V Q V C C T N N T T Q V C C T N N P A Q V C C T N N V P T V V C T N N V P T V V C S N N P A <t< td=""><td>140 A K R Y S A K P S K A V A A K P Y A A A A K F P S K A V A A K F P S K A A A A K P P S K A V A A K P P S A A A A K P P P A A A A A K P P A A A A A K P P A A A A A K P P T A A A A K P P S A V A A K P P S A V <t< td=""><td>150 S F I A Y E P K E I Q Y A V E P P E I A V A V E P P E I A V A V E P P E I S I A V E P P E I S I A V E P P E I S I A V E P P E I D F I A Y E P P E I D F V A V E P P E I D F V A V E P P E I D Y V A V E P P E I D Y V A V E P P E I D Y V A V E P P E I D Y V A V E P P E I D Y V A V E P P E I D Y V A V E P P E I I D Y V A V E P P E I I D Y V A V E P P E I I D A I I I E P P E I I D A I I I<</td><td>160 G G N V S V S T A G T G T P V S K A G T G T P V S K A G T G R A V S K A G T G R V S K A G G D V S V S K A G D V S V S K A G G D V S K A G G D V S K A G S G I P V S K A G S G I P V S K A G S G I P V S K A G <t< td=""><td>170 180 C P F I I S E I V D I C G V V E G V V E G V V E G V V E G V V E G V V E I V V E I V V E I V V E I V V I V <td< td=""></td<></td></t<></td></t<></td></t<>	140 A K R Y S A K P S K A V A A K P Y A A A A K F P S K A V A A K F P S K A A A A K P P S K A V A A K P P S A A A A K P P P A A A A A K P P A A A A A K P P A A A A A K P P T A A A A K P P S A V A A K P P S A V <t< td=""><td>150 S F I A Y E P K E I Q Y A V E P P E I A V A V E P P E I A V A V E P P E I S I A V E P P E I S I A V E P P E I S I A V E P P E I D F I A Y E P P E I D F V A V E P P E I D F V A V E P P E I D Y V A V E P P E I D Y V A V E P P E I D Y V A V E P P E I D Y V A V E P P E I D Y V A V E P P E I D Y V A V E P P E I I D Y V A V E P P E I I D Y V A V E P P E I I D A I I I E P P E I I D A I I I<</td><td>160 G G N V S V S T A G T G T P V S K A G T G T P V S K A G T G R A V S K A G T G R V S K A G G D V S V S K A G D V S V S K A G G D V S K A G G D V S K A G S G I P V S K A G S G I P V S K A G S G I P V S K A G <t< td=""><td>170 180 C P F I I S E I V D I C G V V E G V V E G V V E G V V E G V V E G V V E I V V E I V V E I V V E I V V I V <td< td=""></td<></td></t<></td></t<>	150 S F I A Y E P K E I Q Y A V E P P E I A V A V E P P E I A V A V E P P E I S I A V E P P E I S I A V E P P E I S I A V E P P E I D F I A Y E P P E I D F V A V E P P E I D F V A V E P P E I D Y V A V E P P E I D Y V A V E P P E I D Y V A V E P P E I D Y V A V E P P E I D Y V A V E P P E I D Y V A V E P P E I I D Y V A V E P P E I I D Y V A V E P P E I I D A I I I E P P E I I D A I I I<	160 G G N V S V S T A G T G T P V S K A G T G T P V S K A G T G R A V S K A G T G R V S K A G G D V S V S K A G D V S V S K A G G D V S K A G G D V S K A G S G I P V S K A G S G I P V S K A G S G I P V S K A G <t< td=""><td>170 180 C P F I I S E I V D I C G V V E G V V E G V V E G V V E G V V E G V V E I V V E I V V E I V V E I V V I V <td< td=""></td<></td></t<>	170 180 C P F I I S E I V D I C G V V E G V V E G V V E G V V E G V V E G V V E I V V E I V V E I V V E I V V I V <td< td=""></td<>
thevolcan metjanna halobac pyroaero aeroprnx metmarip theracid pyroabys metther argloful metmazei metacet pyrfurio pyrohori metkand sulfsolf sulftoko thevolcan metjanna halobac	121 K A Q M L G F E A A C K M L G F E A A C K M L G F E I A A C K M K G L D I R A K A G L D I I R A K E V G L I I R A K E V G L I I R A K E F G R I I I A A E F G C I	130 A C V S M E E I V C T N I N T V V C A N P P A Q V V C A N P P R T V V C A D T R Q V V C A D T R Q V V C T N N T V V V C T N N T V V V C T N N P A V V V C T N N V T V V V C T N N V T V V V C S N N N V T V V <t< td=""><td>140 A K R Y S A K F S S K A V A A L C P S K A V A A L C P S K A V A A L C P S K A V A A C C P S K A V A A C C P A A A A A C C P A A A A A C P P A A A A A C P P A A A A A A N P P A A A A A A N P P A A A A A A N P</td><td>150 S F I A Y E P K E I I D Y I A Y E P P I I I D Y I A Y E P P I I I D Y V A V E P P I I I S V A V E P P I I I S V A V E P P E I I D F I A V E P P E I I D F V A V E P P E I I D Y V A V E P P E I I D Y V A V E P P E I</td></t<> <td>160 G N V S V S T A G T G P V S K A G T G P V S K A G T G P V S K A G T G P V S A A G T G P V S A A G T G P V S A A G T G P V S A A G S G P V S A A G S G P V S K A B G S G P V S K A B G S G P V S K A B G T G P <t< td=""><td>170 200 2</td></t<></td>	140 A K R Y S A K F S S K A V A A L C P S K A V A A L C P S K A V A A L C P S K A V A A C C P S K A V A A C C P A A A A A C C P A A A A A C P P A A A A A C P P A A A A A A N P P A A A A A A N P P A A A A A A N P	150 S F I A Y E P K E I I D Y I A Y E P P I I I D Y I A Y E P P I I I D Y V A V E P P I I I S V A V E P P I I I S V A V E P P E I I D F I A V E P P E I I D F V A V E P P E I I D Y V A V E P P E I I D Y V A V E P P E I	160 G N V S V S T A G T G P V S K A G T G P V S K A G T G P V S K A G T G P V S A A G T G P V S A A G T G P V S A A G T G P V S A A G S G P V S A A G S G P V S K A B G S G P V S K A B G S G P V S K A B G T G P <t< td=""><td>170 200 2</td></t<>	170 200 2
thevolcan metjanna halobac pyroaero aeroprnx metmarip theracid pyroabys metther argloful metmazei metacet pyrfurio pyrohori metkand sulfsolf sulftoko thevolcan metjanna halobac pyroaero	121 K A Q M L G F E K C K N L G F E I A A C K N L G L D I R A A R A G L D I K A S K L G L E I K A S K L G L K I I R A S K L G L I	130 A C V S M E E I V C T N I N T V V C A N N P A T V V C A N N P A T V V C A D T N T V V V C A D T N T V V V C T N N P E E V V C T N N P A V V V C T N N P A V V V C T N N V T T V V C T N N V T T V V C T N N V T	140 A K R Y S A K F S S K A V A A L C P S K A V A A L C P S K A V A A L C P A A A A A L C P P A A A A A L C P P A A A A A L D P P A A A A A L D P P A A A A A L D P P A A A A A A L D P A A A A A A L D P A A A A A	150 S F I A Y E P K E I D Y I A V E P P E I D Y I A V E P P E I D Y I A V E P P E I A V A V E P P E I A V A V E P P E I S I A V E P P E I I D F A V E P P E I I D F A V E P P E I I D F V A V E P P E I I D Y V A V E P P E I I D Y V A V E P P E I I D Y V A V E P P E I I D Y V A V E P P E I I D Y V A V E P P E I I D Y V A V E P P E I I D Y V A V E P P E	160 G N V S V S I A G T G P V S K A G T G P V S K A G T G P V S K A G T G P V S G A G T G P V S A A G T G P V S A A G G D P V S A A G G I P V S A A G S G I P V S K A G S G I P V S K A G S G I P V S K A G S G I <t< td=""><td>170 180 C P I I S E V V C C V V E G V V R A V K V V E G V V R A V K V V E G V V R A V K V V E G V V R A V K C V V C C V V C C V V C C V V C C V V C C V V C C V V C C V V C C V V C C V V C C V V C C C V C C C V V C C C V C C C C C</td></t<>	170 180 C P I I S E V V C C V V E G V V R A V K V V E G V V R A V K V V E G V V R A V K V V E G V V R A V K C V V C C V V C C V V C C V V C C V V C C V V C C V V C C V V C C V V C C V V C C V V C C C V C C C V V C C C V C C C C C
thevolcan metjanna halobac pyroaero aeroprnx metmarip theracid pyroabys metther argloful metmazei metacet pyrfurio pyrohori metkand sulfsolf sulftoko thevolcan metjanna halobac pyroaero aeroprnx	121 K A C M L G F E K C K L G F E I K C K M L G F E I R A A R R G L D I K A R S L G L D I K A R S L G L I I R A K E V G L I I R A K E V G L I I R A K E F G L I I A K E V G L I I I A K E V G L I I I A K E V G L I	130 A C V S M E E V V C N N N T T V V C A N N P A T V V C A N N P A T V V C A D T P E E V V C T N N P E E V V C T N N P E E V V C T N N P A V V V C T N N V T V V V C T N N V T V V V C T N N V T V V V C T N N V V	140 A K R Y S A K F S S K A V A A L C P S K A A A L C P S K A A A L C P A A A A L C P P A A A A L C P P A A A A A L C P P A A A A A L C P P A A A A A L C P P A A A A A L C P P A A A A A L C P P A A A A A L C P <t< td=""><td>150 S F I A Y E P K E I I D Y I A V E P P I I D Y I A V E P P I I D A V A V E P P I I A V A V E P P I I I S M V A V E P P I I I D F I A Y E P P I I I D F V A Y E P P I I I D F V A V E P P I I D Y V A V E P P I I D Y<</td><td>160 G N V S V S I A G T G P V S K A G T G P V S K A G T G P V S C A G T G P V S C A G T G P V S C A G T G P V S K A G G D V S K A G G I P V S K A G S G I P V S K A G S G I P V S K A G S G I P V S K A G T G T P <t< td=""><td>170 180 C P 1 1 S E V V C C V V E C V V R V V C C V V E C V V R C V V C C V V E C V V E C V V C C V V C C V V C C V C C C V V C C V V C C V V C C V C C V C C V C C V C C V C C V C C V C C V C C V C C V C C V C C V C C C V C C C C C C</td></t<></td></t<>	150 S F I A Y E P K E I I D Y I A V E P P I I D Y I A V E P P I I D A V A V E P P I I A V A V E P P I I I S M V A V E P P I I I D F I A Y E P P I I I D F V A Y E P P I I I D F V A V E P P I I D Y V A V E P P I I D Y<	160 G N V S V S I A G T G P V S K A G T G P V S K A G T G P V S C A G T G P V S C A G T G P V S C A G T G P V S K A G G D V S K A G G I P V S K A G S G I P V S K A G S G I P V S K A G S G I P V S K A G T G T P <t< td=""><td>170 180 C P 1 1 S E V V C C V V E C V V R V V C C V V E C V V R C V V C C V V E C V V E C V V C C V V C C V V C C V C C C V V C C V V C C V V C C V C C V C C V C C V C C V C C V C C V C C V C C V C C V C C V C C V C C C V C C C C C C</td></t<>	170 180 C P 1 1 S E V V C C V V E C V V R V V C C V V E C V V R C V V C C V V E C V V E C V V C C V V C C V V C C V C C C V V C C V V C C V V C C V C C V C C V C C V C C V C C V C C V C C V C C V C C V C C V C C V C C C V C C C C C C
thevolcan metjanna halobac pyroaero aeroprnx metmarip theracid pyroabys metther argloful metmazei metacet pyrfurio pyrohori metkand sulfsolf sulftoko thevolcan metjanna halobac pyroaero aeroprnx metmarip	121 K A C M L G F E A A C K A G L D A A F K A G L D K C K A A C D V K A R K A G L D K A R K L G L L K A K E V G L L K R A K E V G L L K R R E F G L R K K G L L A A K E V G L <td>130 A C V S M E E I V C T N I N T V V C A N P A Q V V C A N P P A V V C A D T P E V V C C N N T P E V V C T N N T P E V V C T N N T T V V C T N N T T V V V C T N N V T T T V T V V C T N N V T T T T T T T T T T T T T<</td> <td>140 A K R Y S A K P S K A V A A K P Y A A A A K P Y A A A K P P S K A A A K P S K A V A A K P S K A V S A A K P S A A A A K P P A A A A A K P P A A A A A K P P T A A A A A K P T A A A A K P P A A A A A K P A</td> <td>150 S F I A Y E P K E I I D Y I A Y E P P E I I D Y I A Y E P P E I I D Y V V E P P I I I A V V E P P E I I S I A V E P P E I I D Y V A V E P P E I I D Y V A V E P P E I I D Y V A V E P P E I I D Y V A V E P P E I I</td> <td>160 G G N V S V S T A G T G T P V S C A G T G T P V S C A G T G T P V S C A G T G T P V S C A G T G T P V S K A G G D V S V S T A G G I P V S K A G S G I P V S K A G S G I P V S K A G S G I P V S K A G S G I P V</td> <td>170 200 2</td>	130 A C V S M E E I V C T N I N T V V C A N P A Q V V C A N P P A V V C A D T P E V V C C N N T P E V V C T N N T P E V V C T N N T T V V C T N N T T V V V C T N N V T T T V T V V C T N N V T T T T T T T T T T T T T<	140 A K R Y S A K P S K A V A A K P Y A A A A K P Y A A A K P P S K A A A K P S K A V A A K P S K A V S A A K P S A A A A K P P A A A A A K P P A A A A A K P P T A A A A A K P T A A A A K P P A A A A A K P A	150 S F I A Y E P K E I I D Y I A Y E P P E I I D Y I A Y E P P E I I D Y V V E P P I I I A V V E P P E I I S I A V E P P E I I D Y V A V E P P E I I D Y V A V E P P E I I D Y V A V E P P E I I D Y V A V E P P E I I	160 G G N V S V S T A G T G T P V S C A G T G T P V S C A G T G T P V S C A G T G T P V S C A G T G T P V S K A G G D V S V S T A G G I P V S K A G S G I P V S K A G S G I P V S K A G S G I P V S K A G S G I P V	170 200 2
thevolcan metjanna halobac pyroaero aeroprnx metmarip theracid pyroabys metther argloful metmazei metazei metacet pyrfurio pyrohori metkand sulfsolf sulftoko thevolcan metjanna halobac pyroaero aeroprnx metmarip theracid	121 K A C M L G F E A A C K A C L C E A A A C K A C L D X K A R R A C L D X K A R C L C L L X K A R E L C L X X R A K E V G L I X R A K E C E M M S X I	130 A C V S M E E I V C T N I N T V V C A N P A Q V V C A N P A Q V V C A D T R Q V V C A D T R Q V V C T N N T V V V C T N N T V V V C T N N T V V V C T N N N T V V V C T N N N V T V V C S N N N V T V V C S N <t< td=""><td>140 A K R Y S A K F S S K A V A A L C P S K A V A A L C P S K A V A A L C P S K A A A A K P P S K A V S A A C P P S A A A A A C P P A A A A A C P P A A A A A C P P T A A A A A C P T A A A A A C P S A V A A A C P</td><td>150 S F I A Y E P K E I I Q Y A Y E P P E I I Q Y A Y E P P E I I Q Y A Y E P P E I I A Y A Y E P P E I I S M Y V E P P E I I D F I A Y E P P E I I D F V A Y E P P E I I D F V A Y E P P E I I D F V A Y E P P E I I D<</td><td>160 G N V S V S T A G T G P V S C A G T G P V S C A G T G P V S C A G T G P V S C A G T G P V S C A G G D V S V S K A G G D V S V S K A G G G P V S K A C G G I P V S K A C G G I P V S K A C G G I P V S K A C G <t< td=""><td>170 180 C P E I I S E I V C G V V E G V V E G V V E G V V E G V V E G V V E G V V E C V V E C V V E V</td></t<></td></t<>	140 A K R Y S A K F S S K A V A A L C P S K A V A A L C P S K A V A A L C P S K A A A A K P P S K A V S A A C P P S A A A A A C P P A A A A A C P P A A A A A C P P T A A A A A C P T A A A A A C P S A V A A A C P	150 S F I A Y E P K E I I Q Y A Y E P P E I I Q Y A Y E P P E I I Q Y A Y E P P E I I A Y A Y E P P E I I S M Y V E P P E I I D F I A Y E P P E I I D F V A Y E P P E I I D F V A Y E P P E I I D F V A Y E P P E I I D<	160 G N V S V S T A G T G P V S C A G T G P V S C A G T G P V S C A G T G P V S C A G T G P V S C A G G D V S V S K A G G D V S V S K A G G G P V S K A C G G I P V S K A C G G I P V S K A C G G I P V S K A C G <t< td=""><td>170 180 C P E I I S E I V C G V V E G V V E G V V E G V V E G V V E G V V E G V V E C V V E C V V E V</td></t<>	170 180 C P E I I S E I V C G V V E G V V E G V V E G V V E G V V E G V V E G V V E C V V E C V V E V
thevolcan metjanna halobac pyroaero aeroprnx metmarip theracid pyroabys metther argloful metmazei metacet pyrfurio pyrohori metkand sulfsolf sulftoko thevolcan metjanna halobac pyroaero aeroprnx metmarip theracid pyroabys	121 K A C M L G F E A A C K N L G F E A A C K N L G F E I A A C K A G L D N K A S K L G L L N K A S K L G L K N R A S K L G L K N S R A K E F G L R N S A A K E F G R M N N N N R A K E F G R M N N N N N N N N N N N N N <td>130 A C V S M E E I V C T N I N T V V C A N P P A Q V V C A N N P P R T V V C A N N P P R T V V C A D T N V T V V V C T N N T V V V V C T N N P A V S V C T N N V T T M V C T N N V T T M V C T N N V T T M V C S N</td> <td>140 A K R Y S A K F S S K A V A A L C P S K A V A A L C P S K A V A A L C P S K A V A A C C P S K A V A A C C P A A A A A C D P A A A A A A C D P A A A A A A A C D P T A A A A A A D P A A A A A A D P P A A A A A</td> <td>150 S F I A Y E P K E I I Q Y A Y E P P E I I Q Y A Y E P P E I I Q Y A Y E P P E I I Q Y A Y E P P E I I S I A Y E P P E I I D F I A Y E P P E I I D F V A Y E P P E I I D F V A Y E P P E I I D Y V A Y E P P E I I D<</td> <td>160 G N V S V S T A G T G P V S K A G T G P V S K A G T G P V S K A G T G P V S G A G T G P V S A A G T G P V S A A G T G P V S A A G T G P V S A A G S G P V S K A C G S G P V S K A C G S G P V S K A C G T G P <t< td=""><td>170 180 C P I I S E V V C G V V E G V V R A V K V V E G V V R A V K V V E G V V R A V K V V E G V V R C V C G V K A</td></t<></td>	130 A C V S M E E I V C T N I N T V V C A N P P A Q V V C A N N P P R T V V C A N N P P R T V V C A D T N V T V V V C T N N T V V V V C T N N P A V S V C T N N V T T M V C T N N V T T M V C T N N V T T M V C S N	140 A K R Y S A K F S S K A V A A L C P S K A V A A L C P S K A V A A L C P S K A V A A C C P S K A V A A C C P A A A A A C D P A A A A A A C D P A A A A A A A C D P T A A A A A A D P A A A A A A D P P A A A A A	150 S F I A Y E P K E I I Q Y A Y E P P E I I Q Y A Y E P P E I I Q Y A Y E P P E I I Q Y A Y E P P E I I S I A Y E P P E I I D F I A Y E P P E I I D F V A Y E P P E I I D F V A Y E P P E I I D Y V A Y E P P E I I D<	160 G N V S V S T A G T G P V S K A G T G P V S K A G T G P V S K A G T G P V S G A G T G P V S A A G T G P V S A A G T G P V S A A G T G P V S A A G S G P V S K A C G S G P V S K A C G S G P V S K A C G T G P <t< td=""><td>170 180 C P I I S E V V C G V V E G V V R A V K V V E G V V R A V K V V E G V V R A V K V V E G V V R C V C G V K A</td></t<>	170 180 C P I I S E V V C G V V E G V V R A V K V V E G V V R A V K V V E G V V R A V K V V E G V V R C V C G V K A
thevolcan metjanna halobac pyroaero aeroprnx metmarip theracid pyroabys metther argloful metmazei metacet pyrfurio pyrohori metkand sulfsolf sulftoko thevolcan metjanna halobac pyroaero aeroprnx metmarip theracid pyroabys metther	121 K A Q M L G F E K C K N L G F E I A A C K N L G F E I A A C K A G L D I R A S K L G L E I R A S K L G L K I I I R A S K L G L K I	130 A C V S M E E I V C T N I N T V V C A N N P A T V V C A N N P A T V V C A D T N I T V V V C A D T N I T V V V C T N N I T V V V C T N N P A V V V C T N N V T V V V C T N N V T T V V C T N N V T T V V C T N N	140 A K R Y S A K F S K A V A A S F <td>150 S F I A Y E P K E I I D Y I A Y E P P I I D Y I A Y E P P I I D Y I A Y E P P I I A V A V E P P E I I S I A V E P P E I I D F I A Y E P P E I I D F V A Y E P P E I I D F V A Y E P P E I I D Y V A Y E P P E I I D<</td> <td>160 G N V S V S I A G T G P V S K A G T G P V S K A G T G P V S K A G T G P V S G A G T G P V S G A G T G P V S A A G G D P V S A A G G I P V S A A G S G I P V S K A G S G I P V S K A G S G I P V S K A G S G I <t< td=""><td>170 180 C P I I S E V V C C C V V E G V V R A V V V V E G V V R A V V V V E G V V R A V C V V E G V V R A V C C V V S G V V C C V C C V C C V C</td></t<></td>	150 S F I A Y E P K E I I D Y I A Y E P P I I D Y I A Y E P P I I D Y I A Y E P P I I A V A V E P P E I I S I A V E P P E I I D F I A Y E P P E I I D F V A Y E P P E I I D F V A Y E P P E I I D Y V A Y E P P E I I D<	160 G N V S V S I A G T G P V S K A G T G P V S K A G T G P V S K A G T G P V S G A G T G P V S G A G T G P V S A A G G D P V S A A G G I P V S A A G S G I P V S K A G S G I P V S K A G S G I P V S K A G S G I <t< td=""><td>170 180 C P I I S E V V C C C V V E G V V R A V V V V E G V V R A V V V V E G V V R A V C V V E G V V R A V C C V V S G V V C C V C C V C C V C</td></t<>	170 180 C P I I S E V V C C C V V E G V V R A V V V V E G V V R A V V V V E G V V R A V C V V E G V V R A V C C V V S G V V C C V C C V C C V C
thevolcan metjanna halobac pyroaero aeroprnx metmarip theracid pyroabys metther argloful metmazei metacet pyrfurio pyrohori metkand sulfsolf sulftoko thevolcan metjanna halobac pyroaero aeroprnx metmarip theracid pyroabys metther argloful	121 K A C M L G F E A A C K A G L D A A F R A G L D K C K A G L D N K A R S L G L L N K A R S L G L N N K A K E V G L T I R A K E V G L I I R R E L G L I	130 A C V S M E E I V C T N I N T V V C A N N P A Q V V C A N N N N T N T V V C A D T P E E V V C C N N P A Q V C C V N N N P A Q V C C N N P A Q Q V C C N N P A Q	140 A K R Y S A K F S S K A V A A L C P S K A A A L C P S K A A A L C P A A A A L C P P A A A A L C P P A A A A A L C P P A A A A A L C P P A A A A A L C P P A A A A A L C P P A A A A A L C P P A A A A A L C P <t< td=""><td>150 S F I A Y E P K E I I D Y I A Y E P P E I I D Y I A Y E P P E I I D Y V V E P P I I I A V V E P P E I I S I A V E P P E I I D Y V A V E P P E I I D Y V A V E P P E I I D Y V A V E P P E I I D Y V A V E P P E I I</td><td>160 G N V S V S I A G T G P V S K A G T G P V S K A G T G P V S K A G T G P V S K A G T G P V S K A G T G P V S K A G G D V S K A G G I P V S K A G S G I P V S K A G S G I P V S K A G S G I P V S K A G T G T P <t< td=""><td>170 180 C P I I S E V V C G V V E G V V E G V V C G V V E G V V E G V V C G P D I V V E V V C C V V C V <</td></t<></td></t<>	150 S F I A Y E P K E I I D Y I A Y E P P E I I D Y I A Y E P P E I I D Y V V E P P I I I A V V E P P E I I S I A V E P P E I I D Y V A V E P P E I I D Y V A V E P P E I I D Y V A V E P P E I I D Y V A V E P P E I I	160 G N V S V S I A G T G P V S K A G T G P V S K A G T G P V S K A G T G P V S K A G T G P V S K A G T G P V S K A G G D V S K A G G I P V S K A G S G I P V S K A G S G I P V S K A G S G I P V S K A G T G T P <t< td=""><td>170 180 C P I I S E V V C G V V E G V V E G V V C G V V E G V V E G V V C G P D I V V E V V C C V V C V <</td></t<>	170 180 C P I I S E V V C G V V E G V V E G V V C G V V E G V V E G V V C G P D I V V E V V C C V V C V <
thevolcan metjanna halobac pyroaero aeroprnx metmarip theracid pyroabys metther argloful metmazei metacet pyrfurio pyrohori metkand sulfsolf sulftoko thevolcan metjanna halobac pyroaero aeroprnx metmarip theracid pyroabys metther argloful metmazei	121 K A C M L G F E A A C K A G L G F E A A C K A G L C L C K C K A G L D V K A R S L G L L V K A R E V G L L C R A K E V G L C R A R A K E C E M M S A K K C L C R A A K K C R A A K K K C R A A K K C R A A K K C R A K K K	130 A C V S M E E I V C T N N T N T V V C A N P A Q Q N N P A Q V V C A P D P R Q Q Q Q D T P E E Q V C C N N T V Q <td< td=""><td>140 A K R Y S A K F S S K A V A A K F S V A A A A A K F S F F S K A V A A A K F F S K A V A A K F <</td><td>150 S F I A Y E P K E I I Q Y A Y E P P E I I Q Y A Y E P P E I I A Y A Y E P P E I I A Y A Y E P P E I I S I A Y E P P E I I D F I A Y E P P E I I D F V A Y E P P E I I D F V A Y E P P E I I D Y V A Y E P P E I I D<</td><td>160 G G N V S V S T A G T G T P V S C A G T G T P V S C A G T G R A V S K A G T G R P V S A A G T G P V S K A G G D V S V S K A G G D V S K A C G G I P V S K A C G G I P V S K A C G G I P V S K A C G G I P V S K</td><td>170 180 C P I I S E V V C G V V E G V V E G V V E G V V E G V V E G V V E G V V E C C G C G V V E D V V E C V V C C V V C C V V C C V V C C V V C C V V C C V V C C V V C C V C C V C C V C C V C C C C V C C C C C C C C C C C C C C C C C C</td></td<>	140 A K R Y S A K F S S K A V A A K F S V A A A A A K F S F F S K A V A A A K F F S K A V A A K F <	150 S F I A Y E P K E I I Q Y A Y E P P E I I Q Y A Y E P P E I I A Y A Y E P P E I I A Y A Y E P P E I I S I A Y E P P E I I D F I A Y E P P E I I D F V A Y E P P E I I D F V A Y E P P E I I D Y V A Y E P P E I I D<	160 G G N V S V S T A G T G T P V S C A G T G T P V S C A G T G R A V S K A G T G R P V S A A G T G P V S K A G G D V S V S K A G G D V S K A C G G I P V S K A C G G I P V S K A C G G I P V S K A C G G I P V S K	170 180 C P I I S E V V C G V V E G V V E G V V E G V V E G V V E G V V E G V V E C C G C G V V E D V V E C V V C C V V C C V V C C V V C C V V C C V V C C V V C C V V C C V C C V C C V C C V C C C C V C C C C C C C C C C C C C C C C C C
thevolcan metjanna halobac pyroaero aeroprnx metmarip theracid pyroabys metther argloful metmazei metacet pyrfurio pyrohori metkand sulfsolf sulftoko thevolcan metjanna halobac pyroaero aeroprnx metmarip theracid pyroabys metther argloful metmazei	121 K A C M L G F E A A C K A C L G L C A A C K A C L L C L C L C L C L C L L L C	130 A C V S M E E I V C T N N T N T V V C A N P A Q Q A N N T N T V V C A N P D R Q <td< td=""><td>140 A K R Y S A K F S S K A V A A L C P S K A V A A L C P S K A V A A L C P S K A A A A L C P S K A A A A L C P A A A A A A L C P A A A A A A L C P T A A A A A L C P T A A A A A L C P T A A A A A L C P T A A A A</td><td>150 S F I A Y E P K E I I D Y I A Y E P F I I D Y I A Y E P P E I I D Y V A Y E P P I I I S V A V E P P E I I S I A V E P P E I I D F I A V E P P E I I D F V A V E P P E I I D F V A V E P P E I I D Y V A V E P P E I I<td>160 G N V S V S T A G T G P V S C A G T G P V S C A G T G P V S C A G T G P V S C A G T G P V S C A G T G P V S A A G T G P V S A A G T G P V S A A G S G P V S K A G S G P V S K A G S G P V S K A G S G P P S K <t< td=""><td>170 180 C P E I I S E I V D I C G V V E G V V E G V V E G V V E G V V E G V V E G V V E G V V E G V V E C V</td></t<></td></td></td<>	140 A K R Y S A K F S S K A V A A L C P S K A V A A L C P S K A V A A L C P S K A A A A L C P S K A A A A L C P A A A A A A L C P A A A A A A L C P T A A A A A L C P T A A A A A L C P T A A A A A L C P T A A A A	150 S F I A Y E P K E I I D Y I A Y E P F I I D Y I A Y E P P E I I D Y V A Y E P P I I I S V A V E P P E I I S I A V E P P E I I D F I A V E P P E I I D F V A V E P P E I I D F V A V E P P E I I D Y V A V E P P E I I <td>160 G N V S V S T A G T G P V S C A G T G P V S C A G T G P V S C A G T G P V S C A G T G P V S C A G T G P V S A A G T G P V S A A G T G P V S A A G S G P V S K A G S G P V S K A G S G P V S K A G S G P P S K <t< td=""><td>170 180 C P E I I S E I V D I C G V V E G V V E G V V E G V V E G V V E G V V E G V V E G V V E G V V E C V</td></t<></td>	160 G N V S V S T A G T G P V S C A G T G P V S C A G T G P V S C A G T G P V S C A G T G P V S C A G T G P V S A A G T G P V S A A G T G P V S A A G S G P V S K A G S G P V S K A G S G P V S K A G S G P P S K <t< td=""><td>170 180 C P E I I S E I V D I C G V V E G V V E G V V E G V V E G V V E G V V E G V V E G V V E G V V E C V</td></t<>	170 180 C P E I I S E I V D I C G V V E G V V E G V V E G V V E G V V E G V V E G V V E G V V E G V V E C V
thevolcan metjanna halobac pyroaero aeroprnx metmarip theracid pyroabys metther argloful metmazei metacet pyrfurio pyrohori metkand sulfsolf sulftoko thevolcan metjanna halobac pyroaero aeroprnx metmarip theracid pyroabys metther argloful metmazei metacet	121 K A Q M L G F E A A C K M L G F E A A C K N L G L D R A C K A G L D N K A S L G L D N K A S L G L L N K A S K L G L L N R A S K L G L L N R A K E F G L R A R A K E F G L R A R A K E F G L R A R A K E T G L K	130 A C V S M E E I V C T N N P A T V V C A N N P A T V V C A N N P A T V V C A N N P A T V V C A N N P A T V V C T N N P A V V V C T N N P A V V V C T N N V T V V V C T N N V T V V V C T N N V T V V V C S N N N	140 A K R Y A L K P S K A V A L S P S K A V A L C P S K A V A A L C P S K A V A A C C P S K A V A A C C P A A A A A A C P P A A A A A A C P P A A A A A A C P P A A A A A A A P P A A A A A A A P P A A A A A A A P	150 S F I A Y E P K E I I D Y I A Y E P F I I D Y I A Y E P P I I I D Y V A Y E P P I I I A Y A Y E P P E I I S I A Y E P P E I I D F I A Y E P P E I I D F V A Y E P P E I I D Y V A Y E P P E I I D Y V A Y E P P E I I <td>160 G N V S V S I A G T G P V S K A G T G P V S K A G T G P V S K A G T G P V S G A G T G P V S A A G T G P V S A A G T G P V S A A G G G P V S A A G S G P V S K A A G T G P V S K A A G S G P V S K A A G T G P <t< td=""><td>170 180 C P I I S E I V C G V V E G V V R A V K V V E G V V R A V K V V E G V V R A V K V V E G V V R C V C G V V C G V V C G V V C G V V C G V V C G V V C G V V C G V V C G V V C G V V C C C V V C G V V C C C V C C C C C C C C C C</td></t<></td>	160 G N V S V S I A G T G P V S K A G T G P V S K A G T G P V S K A G T G P V S G A G T G P V S A A G T G P V S A A G T G P V S A A G G G P V S A A G S G P V S K A A G T G P V S K A A G S G P V S K A A G T G P <t< td=""><td>170 180 C P I I S E I V C G V V E G V V R A V K V V E G V V R A V K V V E G V V R A V K V V E G V V R C V C G V V C G V V C G V V C G V V C G V V C G V V C G V V C G V V C G V V C G V V C C C V V C G V V C C C V C C C C C C C C C C</td></t<>	170 180 C P I I S E I V C G V V E G V V R A V K V V E G V V R A V K V V E G V V R A V K V V E G V V R C V C G V V C G V V C G V V C G V V C G V V C G V V C G V V C G V V C G V V C G V V C C C V V C G V V C C C V C C C C C C C C C C
thevolcan metjanna halobac pyroaero aeroprnx metmarip theracid pyroabys metther argloful metmazei metacet pyrfurio pyrohori metkand sulfsolf sulftoko thevolcan metjanna halobac pyroaero aeroprnx metmarip theracid pyroabys metther argloful metmazei metacet pyrfurio	121 K A C M L G F E A A C K A G L D R A A R A G L D D K A R R A G L D D K A R S L G L D D K A R S L G L D T R A K E V G L T T R A K E V E M A K C T A A K E V E M A K K A K K K A K K K A K K K K A K K K A K K K K K K K K	130 A C V S M E E I V C T N N N T N V V C A N N N N T N T V V C A N N N N T N T V V C A D T P E E V V C N N N N V V V C N N N N V V V C N N N N V V V C N N N N V V V V C N N N N V N V N V N V N N N N N N N N N N N N N N N N N N <	140 A K R Y S A K F S K A V A A S F <td>150 S F I A Y E P K E I I D Y I A Y E P R I I D Y I A Y E P P I I D Y I A Y E P P I I A V A V E P P I I S I A V E P P E I I D F V A Y E P P E I I D F V A Y E P P E I I D Y V A Y E P P E I I D Y V A Y E P P E I I D Y<</td> <td>160 G N V S V S I A G T G P V S K A G T G P V S K A G T G P V S K A G T G P V S G A G T G P V S G A G T G P V S K A G G D P V S K A G S G P V S K A G S G P V S K A G S G P V S K A G S G P V S K A G S G P V S K <t< td=""><td>170 180 S P I I S I V V C G V V E G V V R V V C G V V E G V V R A V K V V E G V V R A V K V V E G V V A</td></t<></td>	150 S F I A Y E P K E I I D Y I A Y E P R I I D Y I A Y E P P I I D Y I A Y E P P I I A V A V E P P I I S I A V E P P E I I D F V A Y E P P E I I D F V A Y E P P E I I D Y V A Y E P P E I I D Y V A Y E P P E I I D Y<	160 G N V S V S I A G T G P V S K A G T G P V S K A G T G P V S K A G T G P V S G A G T G P V S G A G T G P V S K A G G D P V S K A G S G P V S K A G S G P V S K A G S G P V S K A G S G P V S K A G S G P V S K <t< td=""><td>170 180 S P I I S I V V C G V V E G V V R V V C G V V E G V V R A V K V V E G V V R A V K V V E G V V A</td></t<>	170 180 S P I I S I V V C G V V E G V V R V V C G V V E G V V R A V K V V E G V V R A V K V V E G V V A
thevolcan metjanna halobac pyroaero aeroprnx metmarip theracid pyroabys metther argloful metmazei metacet pyrfurio pyrohori metkand sulfsolf sulftoko thevolcan metjanna halobac pyroaero aeroprnx metmarip theracid pyroabys metther argloful metmazei metazei metazei metazei metazei pyrfurio pyrohori	121 K A C M L G F E A A C K A G L C K A A F R A G L C K A A F K A G L D V K A R K A G L D V K A R K L G L L K R A K E V G L L K K R A K E V G L L K A K E F G L M K	130 A C V S M E E I V C T N N N N N V V C A N N N N N N N V V C A D T P A Q V V C A D T P E E V V C C V N N N N N N V V C V N N N N N N N V V C T N	140 A K R Y A K K P S K A V A A K S P V A A A A K S P S K A V A A K S P S K A V A A K P P S K A V S A A K P P S A A A A K P P P P A A A A A K P P P A A A A A A K P P A A A A A A K P P A A A A A A K P P A A A A A	150 S F A Y E P K E I I Q Y A Y E P P E I I Q Y A Y E P P E I I Q Y A Y E P P E I I A Y A Y E P P E I I S I A Y E P P E I I D Y V A Y E P P E I I D Y V A Y E P P E I I D Y V A Y E P P E I I D Y V A Y E P P E I I D Y<	160 G G V S V S T A G T G T P V S G A G T G T P V S G A G T G T P V S G A G T G T P V S G A G T G T P V S K A G G D V S V S K A G G I P V S K A G G I P V S K A G G I P V S K A G G I P V S K A G T G T P V S K A <t< td=""><td>170 180 C P I I S E V V C G V V E G V V E G V V C G V V V E G V V E G V V C G V <</td></t<>	170 180 C P I I S E V V C G V V E G V V E G V V C G V V V E G V V E G V V C G V <
thevolcan metjanna halobac pyroaero aeroprnx metmarip theracid pyroabys metther argloful metmazei metacet pyrfurio pyrohori metkand sulfsolf sulftoko thevolcan metjanna halobac pyroaero aeroprnx metmarip theracid pyroabys metther argloful metmazei metacet pyrfurio pyrohori metacet pyrfurio pyrohori metacet pyrfurio pyrohori	121 K A C M L G F E A A C K A G L C K A A C K A G L C K A A C K A G L D K K A R S L G L L K K A R S L G L L K R A K E V G L L K R A K E V G L R K R A K E C E M K K K K K A A K E V G L K K K K K K K K K K K K K K K K K <td>130 A C V S M E E I V C T N N I N V V C A N P P A Q V V C A P D P A Q V V C A D T P A Q V V C A D T P A Q V V C T N N P A Q V C C N N P A Q V C C N N V P T V C C N N V P T V V C S N N P A V C S N N P A Q V C S <t< td=""><td>140 A K R Y S A K F S K A V A A K F S K A V A A K F F S K A V A A K F F S K A A A A K F F F F F S A A A A A K F</td><td>150 S F I A Y E P K E I I Q Y A Y E P F I I I Q Y A Y E P P E I I A Y A Y E P P E I I A Y A Y E P P E I I A Y A Y E P P E I I D F I A Y E P P E I I D F V A Y E P P E I I D F V A Y E P P E I I D Y V A Y E P P E I I D<</td><td>160 G G V S V S T A G T G T P V S C A G T G T P V S C A G T G T P V S C A G T G T P V S C A G T G P V S K A G G D V S V S K A G G D V S K A C G G I P V S K A C G G I P V S K A I A G T G P V S K A I A G T G T P V</td><td>170 180 C P I I S E V V C G V V E G V V E G V V E G V V E G V V E G V V E G V V E C C G C C G V V E V V V C C V</td></t<></td>	130 A C V S M E E I V C T N N I N V V C A N P P A Q V V C A P D P A Q V V C A D T P A Q V V C A D T P A Q V V C T N N P A Q V C C N N P A Q V C C N N V P T V C C N N V P T V V C S N N P A V C S N N P A Q V C S <t< td=""><td>140 A K R Y S A K F S K A V A A K F S K A V A A K F F S K A V A A K F F S K A A A A K F F F F F S A A A A A K F</td><td>150 S F I A Y E P K E I I Q Y A Y E P F I I I Q Y A Y E P P E I I A Y A Y E P P E I I A Y A Y E P P E I I A Y A Y E P P E I I D F I A Y E P P E I I D F V A Y E P P E I I D F V A Y E P P E I I D Y V A Y E P P E I I D<</td><td>160 G G V S V S T A G T G T P V S C A G T G T P V S C A G T G T P V S C A G T G T P V S C A G T G P V S K A G G D V S V S K A G G D V S K A C G G I P V S K A C G G I P V S K A I A G T G P V S K A I A G T G T P V</td><td>170 180 C P I I S E V V C G V V E G V V E G V V E G V V E G V V E G V V E G V V E C C G C C G V V E V V V C C V</td></t<>	140 A K R Y S A K F S K A V A A K F S K A V A A K F F S K A V A A K F F S K A A A A K F F F F F S A A A A A K F	150 S F I A Y E P K E I I Q Y A Y E P F I I I Q Y A Y E P P E I I A Y A Y E P P E I I A Y A Y E P P E I I A Y A Y E P P E I I D F I A Y E P P E I I D F V A Y E P P E I I D F V A Y E P P E I I D Y V A Y E P P E I I D<	160 G G V S V S T A G T G T P V S C A G T G T P V S C A G T G T P V S C A G T G T P V S C A G T G P V S K A G G D V S V S K A G G D V S K A C G G I P V S K A C G G I P V S K A I A G T G P V S K A I A G T G T P V	170 180 C P I I S E V V C G V V E G V V E G V V E G V V E G V V E G V V E G V V E C C G C C G V V E V V V C C V
thevolcan metjanna halobac pyroaero aeroprnx metmarip theracid pyroabys metther argloful metmazei metacet pyrfurio pyrohori metkand sulfsolf sulftoko thevolcan metjanna halobac pyroaero aeroprnx metmarip theracid pyroabys metther argloful metmazei metacet pyrfurio pyrohori metacet pyrfurio pyrohori metacet pyrfurio pyrohori metkand sulfsolf	121 K A C M L G F E A A C K A G L C K A A C K A G L C K A A C K A G L C K K A R S L G L L C K K A R E L G L L K R A K E V G L R K R A K E C E M K C R K R A K E C E R K	130 A C V S M E E I V C A N N P A N T V V C A N N P A I N T V V C A N N P P R I V V C A D T N V I I V V V C A D T N V I V V V C C N N N P A V V V C S N N P A V V V C S N N P A V V V C S N N P A V V V C S N N P A V	140 A K R Y S A K F S K A V A L K P S S K A V A A A L G P I S K A V A A A G P I S K A A A A A C C P I A A A A A A A C P I A A A A A A A I P I A A A A A A I I P I A A A A A A I I P I A A A A A A I I P I A A A A A A I I <td>150 S F I A Y E P K E I I Q Y A Y E P P E I I Q Y A Y E P P E I I Q Y A Y E P P E I I Q Y A Y E P P E I I S I A Y E P P E I I D F I A Y E P P E I I D F V A Y E P P E I I D F V A Y E P P E I I D Y V A Y E P P E I I D<</td> <td>160 G N V S V S T A G T G P V S C A G T G P V S C A G T G P V S C A G T G P V S C A G T G P V S C A G T G P V S A A G T G P V S A A G G I P V S A A G G I P V S A A G G I P V S A A G G I P V S A A G G I P V S K <t< td=""><td>170 180 C P I I S E I V C G V V E G V V E G V V E G V V E G V V E G V V E G V V E G V V E G V V E C V V V E C V V E C V V E C V V E C V V E C V V E C V V E C V V E C V V E C V V E C V V E C V V E C V V C C C V V C C V V C C C V C C C V C</td></t<></td>	150 S F I A Y E P K E I I Q Y A Y E P P E I I Q Y A Y E P P E I I Q Y A Y E P P E I I Q Y A Y E P P E I I S I A Y E P P E I I D F I A Y E P P E I I D F V A Y E P P E I I D F V A Y E P P E I I D Y V A Y E P P E I I D<	160 G N V S V S T A G T G P V S C A G T G P V S C A G T G P V S C A G T G P V S C A G T G P V S C A G T G P V S A A G T G P V S A A G G I P V S A A G G I P V S A A G G I P V S A A G G I P V S A A G G I P V S K <t< td=""><td>170 180 C P I I S E I V C G V V E G V V E G V V E G V V E G V V E G V V E G V V E G V V E G V V E C V V V E C V V E C V V E C V V E C V V E C V V E C V V E C V V E C V V E C V V E C V V E C V V E C V V C C C V V C C V V C C C V C C C V C</td></t<>	170 180 C P I I S E I V C G V V E G V V E G V V E G V V E G V V E G V V E G V V E G V V E G V V E C V V V E C V V E C V V E C V V E C V V E C V V E C V V E C V V E C V V E C V V E C V V E C V V E C V V C C C V V C C V V C C C V C C C V C

Procariontes

			C C HALL HALL C C
Nitrosom2			
Chlorohit			
Chlorobil	M KKKI VV-G		
Ecoli	M		
Eferguson	MPHPLVM-G		
Haemonh2	MARPLVM-G	- NWELNGS KAFTOOLLAFLETELAFLTGCDVALAPP-VMYLSFAFLAMAG	
Pasteurel	MARRPLVM-G	- NWKL NGS KAFTKALLEDLKTELAGYEGCDVALAPP-VMYLAEAEAALK-C	SCSCG-GKALALGA
Haemoph1	M A R R P L V M - G	- NWKLNGSKAFTKELIEGLKAELHDVIG CDVAIAPP - VMYLGTAEAALSGC	C G C S C G G K S V I OL G A
Photorhab	M R H P L V M - G	- NWKLNGSTHMVNELITGLROELSSVTG CDVALAPP - ALYLSQAKQALA	GSRIALGA
Ralstoni2	V <mark>S A R P K L</mark> V V - G	- N W K L H G S L N G N A E L L E K I K A A G Q T R A A L A V C A P - F P Y L A Q C Q S L L A	<mark>G S V V A W G</mark> A
Salmonele	M R H P L V M - G	- N W K L N G S R H M V N E L V A N L R K E L T G V A G C D V A I A P P - E M Y I D A K R A A A	<mark>G S H I M L G</mark> A
Shigellaf	M R H P L V M - G	- <mark>N</mark> W K L N G S R H M V H E L V S N L R K E L A G V A G C A V A I A P P - E M Y I D M A K R E A E	<mark>G S H I M L G</mark> A
Salmonelt	M R H P L V M - G	- NWKENGSRHMVNEVANTRKETGVAG CDVAIAPP - EMYIDLAKRAAA	<mark>GSHIMLG</mark> A
Pseudomo3	M R R P L V A - G	- N WK M H G T H S S V A E L I K G L A QL A L P S G V D V A V M P P - C L F I S Q V I Q G L A	GKAIDVGA
Pseudomo6	M R R P M V A - G	- NWKMHGTRASVAELTKGISNIALPSGVEVAVFPP-ALFINOVIDGIA	<mark>G K</mark> E I I V G A
Pseudomo2	M R R P M V A - G	- NWKMHGTRASVAELIEGECKOSPGSVDIAVMPA-SLFTCOVVDGLK	
Xanthomo2	M R R K I V A - G	- NWKT HGSRAFATELVAKVAAHMPTEGVEVVITPP-TPYTGDTTEDFE	AHHLSFGA
Xanthomo3		- WKK HGERAFATEL VAQVAAHMPLAGVDVVTPP-PT GDTEDFE-	
Snewaneii	MAKREMVA-G	- WKMNUGSAA AUEL FKKFASKEUNDSAEVVECFF-STTEESVKULEA	KEALD-GSOVEMGA
Aylelidid Versinia1			CS PLATCA
Rordetel1	MTTAFNRARLYL-G		
Coviellab	M	- NWEMHGSRESVGOLERALEHGCEREFTAFLAVEPP-EVELOOCEFALM	RTOLSWGA
Streptoc1	MSRKPIIA-G	- NWKMNKTAAEAREFI DAVKNNI PSNNE VDTVI GSP - ALFLEGMKKGVK	GTELQVAA
bacilant	MRKPIIA-G	- N WK M N K T S E A V S F V E E V K G Q I P A A S A V D A V V C S P - A L F L E R V A A T E	GTDLQVGA
bacilhal	M R K P I I A - G	- N WK MN K T V G E A K A F V E E V K G A I P S S D K V D S V V C S P - A I F I E G I V O K A E	GTELRIGA
Porphyrom	M R K NI V A - G	- NWKMNKTLOEGLALAKELDAALKGRTIN CDVIIGTP - FIHLASIAAAID	TTRIGVAA
Streptoc2	M <mark>S R K</mark> P I I A - G	- N WK MN K N P Q E A K A F V E A V A S K L P S L D V D V A V A A P - A V D V V I T I E A A K	D <u>S V I K V A</u> A
Staphyau	M R T P I I A - G	- NWKMNKTVQEAKDFVNALPT-LPDSKEVESVICAP-AIQLDALTTAVKEC	GKAQGLEIGA
Staphyep	M R II <u>P</u> I I A - G	- NWKMNKTVOEAKDFVNELPT-LPDPKEVESVICAP-TIOLDALVTAVKDC	K A K G K I G A
aquifex	M R R - I A - A	- NWKMNKTVKETEEYINTFLKFVEHPESRELLICPP-FTSLYVAGKMLO	G T G V K G A
listeinn	MRKPIIA-G	- NWKMNKTAAKAGOFAEDVKNNVPSSDAVESVVAAP-ATFTOETVRTTE	GTNIRVAA
listemon	M R K P L I A - G	- NWAMAATAAKAGOFAEDVKNNVPSSDAVESVVAAP-ALFLOEVVRLTE	GINCRVAA
Vibriocha	MSRKPFIA-G	- WWWWWWWWELEAKAPVEAVASKEPSDDVEAGIAAP-ADDEDTVAVAK	
vibrionar	Manager And		G A A A A A A A A A A A A A A A A A A A
Vibrioval	Manager and the second se		
Enterococ	M	NWKMNKTESFADSFAFAVKNAVPSNDVVDAVLCSP-AFFAPEAVE	
bradyrhi	MTDAL RPILLA-G		GKKVAVGA
Agrobacte		A WE MNGT PASE DOLL FAMAE GVE GALSEFE VDALL CPPS THE VVATAL CD	
Rhodonseu	MPVPAVRPLIA-G	- NWK MNGL K DS VAFL DAML K GAAFL PDG I DL VCPPATL VAS FAAR VAFAC	AGKALPESIGG
photobap	MIWRKIM-RHPVVM-G	- NWKENGSKEMVVNEENGENAEEEGVIGVDVAVAPP-AEFIDEAEHTETEA	A G S A I I L G A
neisseri	MYHQIGMWDQKWVI - G	- NWKMNGRONNNS MHRFRIDPTAER VIIGLAAP - TVYLIGE HNAMOIV	
Caulobact	MTLS-STTPRPLIA-G	- NWK MNGL SVAL DEARAVAAAL EAKPPA ARVAL FPPATL HRLSDAVE	GAHLLTGG
deinococ1	M OTLLA - L	- N W K M N K T P T E A R S W A E E E T T K Y A P A E G V D A V A A P - A E D E S A E A A N E	PAGIAFGG
Lactobac5	M R T P I I A - G	- <mark>N WK _ H M N</mark> P E Q T I _ E F V N A V K G K L P D P S K V E S V I A A P - A <u>V</u> D L <u>Y</u> V <u>K K K T A E</u>	<mark>G S NL H T G</mark> A
Lactobac8	V R <mark>T P I I</mark> A - G	- <mark>N</mark> WK M N K T A S E A L A F V N A V K <mark>D Q L P D P S K -</mark> V E S V V A A P - A L F L Q E M V E A A K	<mark>G S <u>D</u> L K I A</mark> A
Borreliab	M R K T F L A - G	- N WK MH Y T S A E A S I V A K K I A T E V K T E K D D V V I M I T P P - F T A K S K V S E C I K	GSNILLGA
bifidoba1	M <mark>A S K R I P L</mark> V A - G	- N W K M N F D H L E A T Y F V Q K L V W L L R D A H F D F K R C E V A L F P S - F T S L R S V Q V L V E A C	D <mark>K L H V A Y G</mark> A
bifidoba1 bifidoba2	M <mark>A S K R I P L V A - G</mark> M <mark>G P K R I P L V A - G</mark>	- N WK M N F D H E E A T Y F V Q K E V W E E R D A H F D F K R C E V A E F P S - F T S E R S V Q V E A C - N WK M N F D H E E A T Y F V Q O F A W N E R A E H F D Y K R C E I A E M P S - F T S E R S V Q V A V E S C	D <mark>K L H V A Y G A</mark> D <mark>N L K I R Y</mark> G A
bifidoba1 bifidoba2 Dehaloco1	M A <mark>S</mark> K R I P L V A - G M G P K R I P L V A - G M R <mark>G</mark> I I I A - G	- N WK M N F D H L E A T Y F V Q K L V W L L R D A H F D F K R C E V A L F P S - F T S L R S V Q V L V E A L - N WK M N F D H L E A T Y F V Q Q L A W L R A L H F D Y K R C E I A L M P S - F T S L R S V Q V A V E S C - N WK M N T T L S E A C T L V Q G M K Y E L D Q L S G L Q K L V C P P - F L S L A P V K T L D	D <mark>K L H V A Y G A</mark> D <mark>N L K I R Y G A</mark> <mark>G S S I H L</mark> G A
bifidoba1 bifidoba2 Dehaloco1 desulfovi	M A S K R I P L V A - G M G P K R I P L V A - G M R G I I I A - G M	- N WK M N F D H E A T Y F Y Q K Y W C R D A H F D F K R C E V A F F P S - F T S K R S V Q V V E A D - N WK M N F D H E A Y F Y Q Q A W R R A T H F D Y K R C E I A M M S - F T S K R S V Q V A Y E S D - N WK M N T T S E A C T L Y Q Q M Y E A D D S G I Q K K Y C F P - F T S K R V Q Y A Y E S D - N WK M Y K T I D E A R A T G R E Y S A Y - A G S P A D - R E Y K Y C P P - F T A H A T H D T F K D - N WK M Y K T I D E A R A T G R E Y S A Y - A G S P A D - R E Y K Y C P P - F T A H A T H D T F K D - N WK M Y K T I D E A R A T G R E Y S A Y - A G S P A D - R E Y K Y C P P - F T A H A T H D T F K D - N WK M Y K T I D E A R A T G R E Y S A Y - A G S P A D - R E Y K Y C P P - F T A H A T H D T F K D	D K L H V A Y G A D N L K I R Y G A
bifidoba1 bifidoba2 Dehaloco1 desulfovi oceanobih	M A S K R I P V V A - G M G P K R I P V A - G M R G I I I A - A M R K V I A - G	- N WK M N F D H E A T Y F V QK V WE T R D A H F D F K R C E V A L F P S - F T S L R S V Q V V E A C - N WK M N F D H E A T Y F V Q Q A W L R A L H F D Y K R C E L AL M P S - F T S L R S V Q V A V E S C - N WK M N T T S E A C T L V Q G M K Y E D L D L S G L Q K V V P P - F I S L A V V T L D D - N WK M N K V I D E A R A T G R E V S A V - A G S P A D - R V V V C P P - F I S L H A H D T F K D - N WK M N K V S E A G E F M N S V V P K A P K G N D V E A I V C A P - F P F I S K I V E Q A K N WK M N K V S E A G E F M N S V V P K A P K G N D V E A I V C A P - F P F I S K I V E Q A K N WK M N K V S E A G E F M N S V V P K A P K G N D V E A I V C A P - F P F I S K I V E Q A K N WK M N K V S E A G E F M N S V V P K A P K G N D V E A I V C A P - F P F I S K I V E Q A K N WK M N K V S E A G E F M N S V V P K A P K G N D V E A I V C A P - F P F I S K I V E Q A K N WK M N K V S E A G E F M N S V V P K A P K G N D V E A I V C A P - F P F I S K I V E Q A K N WK M N K V S E A G E F M N S V P R A P K G N D V E A I V C A P - F P F I S K I V E Q A K N WK M N K V S E A G E F M N S V P R A P K G N D V E A I V C A P - F P F I S K I V E Q A K N WK M N K V S E A G E F M N S V P R A P K G N D V E A I V C A P - F P F I S K I V E Q A K N WK M N K V S E A G E F M N S V P R A P K G N D V E A I V C A P - F P F I S K I V E Q A K N K M N K V S E A G E F M N S V P R A P K G N D V E A I V C A P - F P F I S K I V E Q A K N K M N K V S E A C E F M N S V P R A P K G N D V E A I V C A P - F P F I S K I V E Q A K N K M N K V S E A C E F M N S V P R A P K G N D V E A I V C A P - F P F I S K I V E Q A K N K M N K V S E A C E F M N S V P R A P K G N D V E A I V C A P - F P F I S S K I V E Q A K	0 K L H V A Y G A 0 N L K I R Y G A G S S I H G A G S S I H G G G S E V K V A A
bifidoba1 bifidoba2 Dehaloco1 desulfovi oceanobih prochlorm curechel	M A S K R I P K V A - G M G P K R I P V V A - G M R G I I I A - G M R K V I A - G M R K V I A - G V R K V I A - G	- N WK M N F D H L E A T Y F V OK E V W L R D A H F D F K R C E V A L F P S - F T S L R S V O V A V E A C - N WK M N F D H L E A T Y F V O OL A W K R A L H F D Y K R C E L A L M P S - F T S L R S V O V A V E S C - N WK M N T T L S E A C L L V O G M K Y E L D OL S G I O K L V C P P - F T S L A P V K T L D D - - N WK M YK T L D E A R A T G R E V S A V - A G S P A D - R E V V C P P - F T A L H A L H D T F K D - - N WK M N K V S E A G E F M N S V V P K A P K G N D V E A L V C A P - F T A L H A L H D T F K D - - N WK M M K V S E A G E F M N S V V P K A P K G N D V E A L V C A P - F T A L S S M A E S V G A K - - N WK M M M T C A O A R E Y T A M F L P L E A P N D R H V V I A P P - F T A I S S M A E S V G - N WK M M M T C A O A R E Y T A M F L P L E A C P N D R H V V I A P - F T A I S S M A E S V G - N WK M M T C A O A R E Y T A M F L P L E A C P N D R H V V I A P - F T A I S S M A E S V G - N WK M M T C A O A R E Y T A M F L P L E A C P N D R H V V I A P - F T A I S S M A E S V G - N WK M M T C A D A R E Y T A M F L P L E A C P N D R H V V I A P - F T A I S S M A E S V G - N WK M M T C A D A R E Y T A M F L P L E A C P N D R H V V I A P - F T A I S S M A E S V G - N WK M M T C A D A R E Y T A M F L P L E A C P N D R H V V I A P - F T A I S S M A E S V G N WK M M T C A D A R E Y T A M F L P L E A C P N D N H V V A P - F T A I S S M A E S V G N WK M H M T C A D A R E Y T A M F L P L E A C P N D N H V V A P - F T A I S S M A E S V G N WK M M T C A D A R E Y T A M T C A C A C A C N M V V A A P - F T A M C N W K M H M T C A D A R E Y M D N M S M V V A A P	D
bifidoba1 bifidoba2 Dehaloco1 desulfovi oceanobih prochlorm synechel Nastronun	M A S K R I N A G M G G K R I P V A G M G R I I A G M R R I I A A M R K K I A A M R K K V I A G V R R V I A G V V R R I I A G V I A G V	- N WK M N F D H E A T Y F V O K V W R D A H F D F K R C E V A F F F S F T S K R S V O V E A C - N WK M N F D H E A T Y F V O K V W R R A T H F D Y K R C E I A M M F S - F T S K R S V O V A V E A C - N WK M N T T S E A C T V V O C A W R R A T H F D Y K R C E I A M M F S - F T S K R S V O V A V E A C - N WK M N T T S E A C T V V O K M Y E A D I S G I O K K V C P - F T S K A P V K T I D - - N WK M Y K T I D E A R A T G R E V S A V - A G S P A D - R E V V V C P - F T S K A P V K T I D - - N WK M N K V S E A G E F M S V V P K A P K G N D V E A T V C A P - F T A H A K H D T F K D - N WK M M K T O E A R A T G R E V S A V - A G S P A D V E A T V C A P - F T A T S K A S S V O A V E A C - N WK M M M T C A D A R E Y T A M F D P K E P A D R H V V I A P - F T A T S S K S S V T A E A S V O C - N WK M M M T C A E A R E Y T A M F D P O S S E P E S R K V V I A P - F T A T S S K S K T H H - - N WK M Y K T O A E A T E F L O A F L P O S S E F P E S R K V V I C P - F T T S S S S K T T H -	0
bifidoba1 bifidoba2 Dehaloco1 desulfovi occanobih prochlorm synechel Nostocpun Synechocy	M	- N WK M N F D H L E A T Y F V QK V WW R D A H F D F K R C E V A L F P S - F T S L R S V Q V A V E A D - N WK M N F D H L E A Y F V Q Q L A WL R A L H F D Y K R C E I A L M S - F T S L R S V Q V A V E S D - N WK M Y T J S E A C T L V Q Q M Y E L D J S G L Q K L V C P P - F I S L A P V K I L D - - N WK M Y K T I D E A R A L G R E V S A V - A G S P A D - R E V V V C P P - F I S L A P V K I L D - - N WK M Y K T I D E A R A L G R E V S A V - A G S P A D - R E V V V C P P - F T A L H A C H D T F K D - N WK M M K V S E A G E F M S V V F A P K G N D V E A I V C A P - F F F S K V V E Q A K - - N WK M M K V S E A G E F M S V V F A P K G N D N E A I V C A P - F F I S K V E Q A K - - N WK M M T C A Q A E A E F L Q A F L P Q L S E T P E S R K V V L C A P - F T L S S K S K T L H - - N WK M K K T Q A E A E F L Q A F L P Q L S E T P E S R K V V L C A P - F T L S S K S K T L H - - N WK M K K T Q A E A A E F L Q A F L P Q L S E T P E S R K V V L C A P - F T L S S K S K T L H - - N WK M K T Q A E A A E F L Q A F L P Q L S E T P E S R K V V L C A P - F T L S S K S K T L H - - N WK M K T A A A A A A A F D G F K P H L E E T P Q G R E V L C V P - F T L S S K S K T L H - - N WK M K T A A A A A F D G F K P H L E D A A F R V V L C Y P - F T L S S K S K T L H - - N WK M K T A A A A A A F D G F K P H L E D A A F R V V L C Y P - F T L S S K S K T L H - - N WK M K T A A A A A A F D G F K P H L E D A A F R V V L C Y P - F T L S S K S K T L H - - N WK M K T A A F A A A F D G F K P H L E D A A F R V V L C Y P - F T L S S K S K T L H - - N WK M K T A A A A A A A F D A A F D G F K P L N K V V L C Y P - F T L S S K S K T L H - - N WK M K T A A A A A A A F D A A F D G F K P L N K V V L C Y P - F T L S S K S K T L H - - N WK M F K T A A A A A A A F D A A F D G F K P L	0
bifidoba1 bifidoba2 Dehaloco1 desulfovi occanobih prochlorm synechel Nostocpun Synechocy Gloeobact	M A S K R I P K V A - G M G P K R I P K V A - G M R G I I I A - A M R K K I A - G M R K K I A - G M R K K I A - G V R K K I A - G V R K K I A - G V R K K I A - G V R K K I A - G V R K K I A - G V R K K I A - G V R K K I A - G V R K K I A - G V R K K I A - G	- N WK M N F D H L E A T Y F V QK V V V F R D A H F D F K R C E V A L F P S - F T S L R S V Q V A V E A C - N WK M N F D H L E A T Y F V Q Q L A W L RAI H F D Y K R C E I AL M P S - F T S L R S V Q V A V E S C - N WK M N T J S E A C T L V Q Q M K Y E L D L S G L Q K L V C P P - F I S L R S V Q V A V E S C - N WK M Y K T I D E A R A T G R E V S A V - A G S P A D - R E V V V C P P - F I A L H A L H D T F K D - N WK M N K V S E A G E F M N S V V P K A P K G N D V E A I V C P P - F I S L R S V V V E Q A K - N WK M M K V S E A G E F M N S V V P K A P K G N D R E V V V C P P - F I A I S M A E S V G - - N WK M M K V S E A G E F M N S V V P K A P K G N D R K V V I A P P - F F I S K K V E Q A K - N WK M M K T Q A E A E F I Q A F I P Q I E A T P N D R K V V I A P P - F T A I S S M A E S V G - - N WK M K K T Q A E I E F I Q G F I P H E E I P G G R K V V I C A P - F T I S S K T K H - - N WK M K K T Q A E A G A F Y Q I F P H E E D A A E S R K V V I C A P - F T D I S V S K T K H - - N WK M K K T Q A E A G A F Y G F K P H E E D A A E S R K V V I C P P - F T D I S V S K T K H - - N WK M K K T Q A E A G A F Y G F K P H I E D A A E S R K V V I C P P - F T D I S V S K T K H - - N WK M K K T Q A E A A A F Y G F K P H I S D A A E S R K V V I C P P - F T D I S V S K T K H - - N WK M K K T Q A E A A A F Y G F K P H I S D A A E S R K V V I C P P - F T D I S V S K T A H - - N WK M K K T Q A E A A A F Y G F K P H I S P G A E R E V V I C P P - F T D I S V S K T A H - - N WK M K T R G E A A F F G F Y P I I S F G A E R E V V I C P P - F T C D L S S A G A - N WK M K T R G E A A F Y G A F Y P I S P G A E R E V V I C C P - F T C D L S A A A -	0
bifidoba1 bifidoba2 Dehaloco1 desulfovi oceanobih prochlorm synechel Nostocpun Synechocy Gloeobact Campylob1	M A S K R I K K A - G M G G K R I P V A - G M R R I I A - G M R K K I I A - G M	- N WK M N F D H L E A T Y F V QK L VWL R D A H F D F K R C E V A L F P S - F T S L R S V Q V A V E A C - N WK M N F D H L E A T Y F V Q Q A W L R A L H F D Y K R C E I A L M P S - F T S L R S V Q V A V E S C - N WK M N T D H E A T Y F V Q Q A W L R A L H F D Y K R C E I A L M P S - F T S L R S V Q V A V E S C - N WK M N T L D E A R A T G R E V S A V - A G S P A D - R E V L V C P P - F T A L H A L H D T F K D - - N WK M N K V S E A G E F M N S V V P K A P K G N D V E A L V C A P - F P F L S K L V E Q A K - - N WK M M T C A Q A R E Y T A M F L P L I E A P N D R H V V I A P - F T A I S M A E S V G - - N WK M M K V A S E A G E F M N S V V P K A P K G N D V E A L V C A P - F T A I S M A E S V G - - N WK M K K T Q A E A E F L Q A F L P O L S E P P S R K V V A C A P - F T A I S M A E S V G - - N WK M K K T Q A E A E F L Q A F L P O L S E P P S R K V V A C A P - F T A I S S M A E S V G - - N WK M K K T Q A E A E F L Q A F L P O L S E P P S R K V V C C P - F T D L S V S K T L H - - N WK M K K T Q A E A Q A F L Q G F L P H L E D A A E S R E V I L C P P - F T D L S G M S O O L H - - N WK M K K T Q A E A Q A F L Q G F L P H S F Q A E S R E V I L C P P - F T D L S M S K T L H - - N WK M K K T Q A E A Q A F L Q G F L P H S F Q A E S R E V I L C P P - F T D L S M S K T L H - - N WK M K K T R G E A R A F L Q G F L P H S P G A E S R E V I L C Q P - F T D L S M S O O L H - - N WK M K T R G E A R A F L A F L A F L M K M M K G V C D D L V F P P S A F L D - N WK M K T R A S K I Y A - I L N K M M K W M G V C D D L V F P P S A F L E - N WK M K T R A S A R A F L A A F L A N T M M G V C D D L V F P P S A F L E	0 - - K K K X Y G A 0 - - G S I H G A - - G S I H G A - - - G S I H G A - - - G S I I G S S - - - G S I I G S S S - - - G S I I G A - - - G S V A A G A - - - G S V R A V G A - - - - G R V R A V G A - - - - - - V A V
bifidoba1 bifidoba2 Dehaloco1 desuffovi oceanobih prochlorm synechel Nostocpun Synechecy Gleeobact Campylob1 Wolinella	M A S K I P V A - G M G G K I P V A - G M G R I I A - G M R K I I A - G M R K K I I A - G V R R I I A - G V R R I I A - G V R R I I A - G V R R I I A - G V R R I I A - G V R R I I A - G V R R I I A - G M R R I I A - G M	- N WK M N F D H E A T Y F V O K V WW F R D A H F D F K R C E V A F F P S F T S K R S V O V V E A C - N WK M N F D H E A Y F V O C L A W F R A T H F D Y K R C E I A M M P S - F T S K R S V O V A V E A C - N WK M N F D H E A C L V V O C K W F R A F H F D Y K R C E I A M M P S - F T S K R S V O V A V E A C - N WK M Y K T I D E A R A T G R E V S A V - A G S P A D I O K K V V C P P - F I S K A P V K I L D - - N WK M N K V S E A G E F M S V V P K A P K G N D V E A I V C A P - F T A K A A H D T F K D - N WK M M K T I D E A R A T G R E V S A V - A G S P A D R E V V V C A P - F T A K A A H D T F K D - N WK M M K T V S E A G E F M S V V P K A P K G N D R K V V C A P - F T A K S K A S E S V G A K - - N WK M M K T Q A E A R E Y T A M F P P L E A P P D R K V V C A P - F T A S S M S S V S K T K H - - N WK M M K T Q A E A E F M O A F P P D S S E T P E S R K V V C A P - F T T S S S S K T K H - - N WK M H K T Q A E A A E F T Q A F N P D S S E T P E S R K V V C A P - F T T S S S S S K T K H - - N WK M H K T Q A E A A F L G F F V I S P G A A S R K V V C C P - F T D S S S S S S S S T K H A - - N WK M Y K T Q A E A A F L G F F V I S P G A A S R E V I C C P - F T D S S S S S S T I H - - N WK M Y K T Q A E A F L G F F V I S P G A A S R E V I C C P - F T D S S M S O G H - - N WK M Y K T G A A F L G A F L G F K P I I S P G A E S R E V I C C P - F T D S S M S O G H - - N WK M Y K T R G E A R A F L E A F V P I S P G A E S R E V I C V P - F T D S S M S O G H - - N WK M Y K T R G E A R A F L E A F V P I S P G A E S R E V I C V P - F T D S S A S O G H - - N K M Y K T R G E A R A F L E A F V P I S P G A E S C E H U F P P - S I A F H E A - - N K M M K T T A S F K I Y A K - I N K T M C V C C D D I I V F P - S I A F H E N - - N K M M K T R A S F K I Y A K - I N K T M C V C D D I I V F P P - S I A F H E N - - N F K T N H T R K S T K Y S S S S S S S S S S S S S S S S S S	0 - - K
bifidoba1 bifidoba2 Dehaloco1 desulfovi occanobih prochlorm synechel Nostocpun Synechocy Gloeobact Campylob1 Wolinella helicob2	M A S K I P V A - G M G G K I I A - G G M G R I I I A - G M R K K I I A - G M R K K I I A - G V R R I I A - G V R R I I A - G V R R I I A - G V R R I I A - G V R R I I A - G V R R I I A - G V R R I I A - G M R R K V A - G M R R I I A - G M	- N WK M N F D H E A T Y F V Q K V WW R D A H F D F K R C E V A F F P S - F T S K R S V Q V A V E A T - N WK M N F D H E A Y F V Q Q A W R A H F D Y K R C E I A M M P S - F T S K R S V Q V A V E A T - N WK M N F D H E A Y F V Q Q A W R A H H F D Y K R C E I A M M P S - F T S K R S V Q V A V E S T - N WK M Y K T I D E A R A T G R E V S A V - A G S P A D - R E V V V C P P - F I S A P V K I I D F - - N WK M Y K T I D E A R A T G R E V S A V - A G S P A D - R E V V V C P P - F T S K M V E G A K - N WK M Y K T I D E A R A T G R E V S A V - A G S P A D - R E V V V C P P - F T S K M V E G A K - N WK M M K V S E A G E F M S V V F A P K G N D V E A I V C A P - F F F S K V V E G A K - - N WK M M T C A Q A E A F E T G A F L P Q I S E T P E S R K V V I A P P - F T I S S K S V S K T I H - - N WK M K K T Q A E A F E G G F I P H E E M P Q I - R H V V I A P P - F T I S S K S V S K T I H - - N WK M K T Q A E A F I G G F I P H E E M P Q I - R H V V I C A P - F T I I S S K S V S K T I H - - N WK M K T Q A E A A F I G F I P Q I S E T P E S R E V I I C P - F T I I S S K S V S K T I H - - N WK M K T Q A E A A F I G F I P N I S P G A E N R E V I I C P - F T I I S S A S A A - N WK M Y K T Q A E A F I G G F I P H I E S M F A F C A E S R E V I I C G P - F I C I S G M A - N WK M Y K T A G E A R A F I E A F V P I I S P G A E N R E V I I C G P - F I C I S G M A - N WK M Y K T R G E A R A F I E A F V P I I S P G A E N R E V I I C G P - F I C I D S G M A - N WK M Y K T R G E A R A F I E A F V P I I S P G A E N R E V I I V F P - F I A I S A A A - N WK M Y K T R G E A R A F I E A F V P I I S P G A E N R E V I I C G P - F I C I D S G M A A - N WK M Y K T R G E A R A F I E A F V P I I S P G A E N C D I I V F P - F I A I D F F D D - N K K M Y K T R G V A I F A F I E N F - F E S C C I D I I V F P - F N A F I O F F D D - N K K M Y K T R G V A I F A F I E N F - F E S C C I D I I V F P - F N A A I D F F D D - N F K A N T T R I Q V A I F A	D
bifidoba1 bifidoba2 Dehaloco1 desulfovi occanobih prochlorm synechel Nostocpun Synechel Gloeobact Campylob1 Wolinella helicob2 Helicob1	M - - A S K R I P K R I P K V A - G M V	- N WK M N F D H E A T Y F V QK V WW R D A H F D F K R C E V A L F P S - F T S L R S V Q V A V E A D - N WK M N F D H E A Y F V Q Q A W R A H H F D Y K R C E I A M M F S - F T S L R S V Q V A V E S D - N WK M N F D H E A Y F V Q Q A W R A H H F D Y K R C E I A M M F S - F T S L R S V Q V A V E S D - N WK M Y T S E A C T L V Q Q M Y E A D I S G L Q K L V C P - F T S L R S V Q V A V E S D - N WK M Y K T I D E A R A T G R E V S A V - A G S P A D - R E V V V C P - F T A L H A L H D T F K D - N WK M N K V S E A G E F M N S V V P K A P K G N D V E A I V C A P - F F T S L S S V S A V - A G S V P A D - R E V V V C P P - F T A I S S M A E S V G - - N WK M M K V T Q A A A F E Y T A M F P I I A T P N D R H V V I A P P - F T A I S S M A E S V G - - N WK M T C A Q A R E Y T A M F P I I E A T P N D R K V V C C A P - F T T I S S N A E S V G - - N WK M T C A A A E T E E Q A F L P Q I S E T P E S R K V V C C A P - F T T I S S N A E S V G C - - N WK M T K T Q A E A C A F L Q G F K P I I E D A A E S R E V I C C P - F T D I S V S K T I H - - N WK M Y K T Q A E A A A F L Q G F K P I I E D A A E S R E V I C C P - F T D I S V S K T I H - - N WK M Y K T R G E A A F L Q G F K P I I E D A A E S R E V I C C P - F T D I S V S K A A A - - N WK M Y K T R G E A A F L Q G F K P I I E D A A E S R E V I C C P - F T D I S O A A - - N WK M Y K T R G E A A F L G G F V P I I S P G A E N R E V I C C P - F T D I S O A A - - N WK M Y K T R G E A A F L G G F V P I I S P G A E N R E V I C C P - F T D I S O A A -<	0 - - K K V X Y G 0 - - - S I K I K Y G - - - G S I K I K I G - - G S V K V A - - G S V K K K K - - - G S V K <td< td=""></td<>
bifidoba1 bifidoba2 Dehaloco1 desulfovi occanobih prochlorm synechel Nostocpun Synechecy Gleeobact Campylob1 Wolinella helicob2 Helicob1 Leptospi1	M	- N WK M N F D H E A T Y F V O K V W V R D A H F D F K R C E V A F F P F T S K R S V O V V E A C - N WK M N F D H E A C T V V O O L A W R R A T H F D Y K R C E I A M M P S - F T S K R S V O V A V E A C - N WK M N T T S E A C T V V O O L A W R R A T H F D Y K R C E I A M M P S - F T S K R S V O V A V E A C - N WK M Y T I D E A R T G R E V S A V - A G S P A D I D O K V V V C P P - F I S K A P V K T I D D - - N WK M N K V S E A G E F M S V V P K A P K G N D V A V V A P P - F T A K H A K H D T F K D - N WK M M K V S E A G E F M S V V P K A P K G N D V E A V V C A P - F T A K H A K H D T F K D - N WK M M K T O A E A E F K O A F P P K S E V P E S R K V V C A P - F T A S S M A E S V G A K - - N WK M M K T O A E A E F K O A F P P K S E I P E S R K V V C A P - F T A S S M S S S S K T K H - - N WK M M K T O A E A E F C G F F P C S E I P E S R K V V C A P - F T D S S S S S K T K H - - N WK M K K T O A E A G E F K O A F P P K S E I P C G R K V V C C V P - F T D S S S S S S S S S S S S S S S S S S	0 - - K K K V X Y G A 0 - - C S S K K V Y G A - - C S S K K V G A - - - C S K K V A - - - C S K K K S S - - - C S K K K K S <td< td=""></td<>
bifidoba1 bifidoba2 Dehaloco1 desulfovi occanobih prochlorm synechel Nostocpun Synechecy Gloeobact Campylob1 Wolinella helicob2 Helicob1 Leptospi1 Leptospi2	M	- N WK M N F D H E A T Y F V O K V WW R D A H F D F K R C E V A F F P S F T S K R S V O V A V E A T - N WK M N F D H E A Y F V O C L A W R R A T H F D Y K R C E I A M M P S - F T S K R S V O V A V E S T - N WK M N F D H E A Y F V O C L A W R R A T H F D Y K R C E I A M M P S - F T S K R S V O V A V E S T - N WK M Y K T I D E A R A T G R E V S A V - A G S P A D I O V K V V C P P - F I S K A P V K I L D - - N WK M Y K T I D E A R A T G R E V S A V - A G S P A D - VE A I V C P P - F T S K A P V K I V C P A F - N WK M M K V S E A G E F M S V V P K A P K G N D VE A I V C P P - F T S K K V V C A A F S V O V A V E A K - - N WK M M K T G A E A R E Y T A M F P L L E A P P N D R E V V V C A P - F F T S K K V V C A A F S V O V A V E A A F - N WK M M K T G A E A E A F F G G F F P H E E F P G G R E V I C A P - F T I S S K S K T I H - - N WK M K T G A E A F I G A F I P O S S E T P S R K V V C A P - F T I S S V S K T I H - - N WK M K T A G A E A F I G A F I P O S S E T P S R E V I C C P - F T I S S G S K T I H - - N WK M Y K T G A E A F I G F F V I I S P G A E M R E V I C C P - F T I S S G S K T I H - - N WK M Y K T A G A A T G E A F I G F F V I I S P G A E M R E V I C C P - F T I S S G S A G A - N WK M Y K T R G E A R A F I G S K S T I H F I S P G A E M R E V I C C P - F T I S S G S A G A - N WK M Y K T R G E A R A F I F A F V P I I S P G A E M R E V I C C P - F I D I S G M S O U H - - N K K M N K T R G E A R A F I Y A K - I N K T M O V C C D D I I V F P - S I A F I E M - N F K T M T R K Y S T K S N F I - I N K T M O V C C S S M O V I I - F P S H A I T N M - N F K N M T R K S A M Y I F A K E N S K I - I N F O M O T S S M O V J I - F P S H A A I T N M - N F K S A M P I F K S H A Y K E E K K K K K P O H F D R V F V F P S - T H H E N Y S K I I E - - N WK M N S E K E A V F A A S I R E K I P S S S S K D K V S M V F P S - T H H E N Y S K I I E - - N WK M N S E K E A V F A A S I R E K I P S S S S S K D K V S M V	0 - - K K K Y Y G 0 - - G S I K K K Y G - - G S I K K K Y G - - G S V K K K V G - - G S K V K
bifidoba1 bifidoba2 Dehaloco1 desulfovi occanobih prochlorm synechel Nostocpun Synechocy Gloeobact Campylob1 Wolinella helicob2 Helicob1 Leptospi1 Leptospi2 Leptospi2	M A S K K I P K A - G M G G P K I P K A - G M G P K I P K G M G R K K I I A - G M R R K K I I A - G V R R K I I A - G V R R K I I A - G V R R K I I A - G V R R K I I A - G V R R K I I A - G V R R K V I A - G M R R K V I A - G M	- N WK M N F D H I E A T Y F V Q Q A W V V Q R D A H F D F K R C E V A I F P S - F T S I R S V Q V A V E A D - N WK M N F D H E A Y F V Q Q A W V R A I H F D Y R R C E I A M M P S - F T S I R S V Q V A V E S D - N WK M N F D H E A Y F V Q Q A W V R A I H F D Y R R C E I A M M P S - F T S I R S V Q V A V E S D - N WK M Y T S E A C T V Q Q M Y E A D A F G N D - S I Q V V V V P - F I S I A P V K I I D - - N WK M Y K T I D E A R A T G R E V S A V - A G S P A D - R E V V V C P P - F I S I A P V K I A D T F K D - N WK M M K V I S E A G E F M S V V P K A P K G N D V E A I V C A P - F F I S I K I V E G A K - - N WK M M K V I O A E A R E Y T A M F P L I A A P P F F I S I A V V I A P P - F T I I S S K S V S V S K T I H - - N WK M M K T Q A E A R E F I Q A F I P Q I S E T P E S R K V V I A P P - F T I I S S K S V S V S K T I H - - N WK M K K T Q A E A A F I G F I P N I E D A A E S R E V I I C G P - F T I I S S M S V S V S K T I H - - N WK M Y K T Q A E A A F I G F I P N I S P G A E N R E V I I C G P - F T I I S S M S A A - N WK M Y K T R G E A R A F I E A F V P I I S P G A E N R E V I I C G P - F I C I S G M A A - N WK M Y K T R G E A R A F I E A F V P I I S P G A E N R E V I I C G P - F I C I S G M A A - N K K M Y K T R G E A R A F I E A F V P I I S P G A E N C E D I I V F P - S I A F I E N - N K K M Y K T R G E A R A F I E A F V P I I S P G A E N C D I I V F P - F I A I D F F D D N K M M K T A A S T R H Y A K - I K N K M G V C D	D - - K H V A Y G D - - G S I H X I R Y G - - G S I H X I R Y G - - G S I K I R K I K I I G I I G I I I G I G I I I G I I I I I I I I I I I I I </td
bifidoba1 bifidoba2 Dehaloco1 desulfovi oceanobih prochlorm synechel Nostocpun Synechocy Gloeobact Campylob1 Wolinella helicob2 Helicob1 Leptospi1 Leptospi2 Leptospi7 thermusth	M A S K I P V A - G M G G K I P V A - G M G R I P V A - G M R R V I A - G M R R V I A - G V R R V I A - G V R R V I A - G V R R V I A - G V R R I I A - G V R R I I A - G V R R I I A - G V R R I I A - G M R I I A - G G M	- N WK M N F D H E A T Y F V O K V W V R D A H F D F K R C E V A F F P S F T S R R S V O V V E A C - N WK M N F D H E A T Y F V O K V W V R A T H F D Y K R C E V A F F S - F T S R R S V O V A V E A C - N WK M N T T S E A C T V V O O A W R Y E A D I S G I G K V V V P P - F S R A H A C H D T F K D - N WK M Y K T I D E A R A T G R E V S A V - A G S P A D - R E V V V C A P - F T S R A R A C H D T F K D - N WK M M K T U S E A G E F M S V V P K A P K G H D V E A I V C A P - F T A R A C H D T F K D - N WK M M K T V S E A G E F M S V V P K A P K G H D V E A I V C A P - F T A R A C H D T F K D - N WK M M K T O A E A R A T G R E V S A V - A G S P A D R K V V C A P - F T A R A C H D T F K D - N WK M M K T O A E A C A F L O A F L P O I S E T P E S R K V V C A P - F T A I S S M S C V E O A K - N WK M M K T O A E A C A F L O A F L P O I S E T P E S R K V V C A P - F T I S S S S S K T I H - - N WK M H K T O A E A C A F L O G F K P I I E D A A E S R E V V C C V P - F T D I S V S S C S K T I H - - N WK M H K T O A E A C A F L O G F K P I I E D A A E S R E V V C C V P - F T D I S V S S C S K T I H - - N WK M H K T O A E A C A F L O G F K P I I E D A A E S R E V V C C V P - F T D I S V S S C S A T H - - N WK M H K T O A E A C A F L O G F K P I I S P G A E M C L I V F P P - S I A C A F L O F N K K M H K T O A E A C A F L O G F K P I I S P G A E M C C H D I V F P P - S H A C T N - N K K M M K T S E K H Y A E R E S F L O A F L O F N C C H D I F F F - F P P S H A A D F F D D - N K K M M K S S K R A M S I K E K I P A I S K G R I S M I F P S - T I H A A G V A K I H O - - N K K M M S S K E A V F A A M S I K E K I P A I S K G R I S M I F P S - T I H A A G V A K I N O - - N WK M M S S K E A V F A A M S I K E K I P A I S K G R I S M I F P S - T I H A A G V A K I N O - - N WK M M S S K E A V F A A M S I K E K I P A I S K G R I S M I F P S - T I H A A G V A K I N O F S S I A R - - N WK M M S S K E A V F A A S I K E K I P A I S K	0 - - K
bifidoba1 bifidoba2 Dehaloco1 desuffovi occanobih prochlorm synechel Nostocpun Synechecy Gleeobact Campylob1 Wolinella helicob2 Helicob1 Leptospi1 Leptospi2 Leptospi7 thermusth Lactococl	M A S K K I P V A - G M G G P K I P V A - G M G P K I I A - G M R R I I A - G M R R V I A - G V R R V I A - G V R R I I A - G V R R I I A - G V R R I I A - G V R R I I A - G V R R I I A - G M R R I I A - G M	- N WK M N F D H E A T Y F V O K V WW R D A H F D F K R C E V A F F P - F T S K R S V O V V E A C - N WK M N F D H E A Y F V O C L A W R R A T H F D Y K R C E V A F F S - F T S K R S V O V A V E A C - N WK M N F D H E A Y F V O C L A W R R A T H F D Y K R C E V A F F S - F T S K R S V O V A V E A C - N WK M Y K T L S E A C L V V O C K V E M V E A D L S G I G M V V V C P P - F I S K A P V K T L D - - N WK M Y K T L D E A R A T G R E V S A V - A G S P A D - R E V V V C A P - F T A K H A K H D T F K D - N WK M N K V S E A G E F M S V V P K A P K G N D V E A V V C A P - F T A K H A K H D T F K D - N WK M M K T V S E A G E F M S V V P K A P K G N D R K V V V C A P - F T A K H A K H D T F K D - N WK M M K T V S E A G E F M S V V P K A P K G N D R K V V C A P - F T A K S M S E S V G A K - N WK M M K T O A E A E Y T A M F P P L E A P P D R K V V C A P - F T T L S S K S K T L H - - N WK M M K T O A E A E Y T A G F F P D L S E T P E S R K V V C C P - F T D L S V S S K T L H - - N WK M Y K T O A E A A E G F K O A F K P O L S E T P E S R K V V C C V P - F T D L S G K S O G H - - N WK M Y K T O A E A A F L G A F L O A F L O A A E S R E V L C C P - F T D L S G K S O G H - - N WK M Y K T O A E A F L G A F L O A F L O N K T M G V K C D D L I V F P P - S I A F L E A - N WK M Y K T R A S F K I Y A K - I N K T M G V K C D D L I V F P P - S I A F L E N - N F K T N T R K S F K I Y A K - I N K T M G V K C D L I V F P P - S I A F L E N - N F K A N T R I O V A T F A K E I S N F I F N D H F S S H C O V I - F P S H T A L I T N N - - N WK M N S S K K E A V F I A H S I K E K I P A I S K G R V Y F P D - F I C L D L A V A K I T R N - - N WK M N S S K K E A V F I A H S I K E K I P A I S K G S S H C O V F I D - F P S H T A L I T N N - - N WK M N S S K K E A V F I A H S I K E K I P A I S K G K V S M V F P S - T L H A G V A K I U C - - N WK M N S S K K E A V F A A H S I K E K I P S I S K O K V S M V F P S - T L H A G V	0 - - K
bifidoba1 bifidoba2 Dehaloco1 desulfovi occanobih prochlorm synechel Nostocpun Synechocy Gloeobact Campylob1 Wolinella helicob2 Helicob1 Leptospi1 Leptospi2 Leptospi2 Leptospi7 Leptospi4 Lactococl fusobanu	M A S K I P V A - G M G G K I P V A - G M G G K I I A - G M G R I I A - G M R K I I A - G M R R I I A - G V R R I I A - G V R R I I A - G V R R I I A - G V R R I I A - G M R R I I A - G M R I I A - G A M	- N WK M N F D H E A T Y F V O K V WW P R D A H F D F K R C E V A F F P S - F T S R R S V O V A V E A T - N WK M N F D H E A Y F V O O L A W R R A T H F D Y R R C E I A M M P S - F T S R R S V O V A V E S T - N WK M Y T S E A C T V V O O K Y E A D O I S G I O V R R C E I A M M P S - F I S R A P V K I U D - - N WK M Y K T I D E A R A T G R E V S A V - A G S P A D - R E V V V C P P - F I S A A P V K I U D - - N WK M Y K T I D E A R A T G R E V S A V - A G S P A D - R E V V V C P P - F T A A H A T H D T F K D - N WK M Y K T I D E A R A T G R E V S A V - A G S P A D - R E V V V C P P - F T A A H A T H D T F K D - N WK M M K V S E A G E F M S V V P K A P K G N D V E A I V C A P - F F T A I S M A C H D T F K D - N WK M M K T O A E A F E T O A F A P O I S E P E S R K V V C A P - F T I I S S K S K T E H - - N WK M K T O A E A F I G F F P I E E D A S S - R E V I C O P - F T I I S S I S K T E H - - N WK M K T O A E A F I G F F P I E E D A S S - R E V I C O P - F T I I S S O O H - - N WK M Y K T O A E A F I G F F V F I S P G A E M R E V I C O P - F I O I S G M S O O H - - N WK M Y K T R G E A R A F I E A F V P I I S P G A E M R E V I C O P - F I O I S G M S O O H - - N WK M Y K T R G E A R A F I E A F V P I I S P G A E M R E V I C O P - F I O I S G M S O O H - - N WK M Y K T R G E A R A F I E A F V P I I S P G A E M S S H O V I C V P - F I O I S G M S O O H - - N K K M N K T A A S F K I Y A K - I M K T M O V C O D I I V F P - S I A F E D - N F K T N H T R A S F K I Y A K - I M K T M O V C S S H O V I U O I - F P S H A O T F N - - N F K T N H T R A S F K I Y A H - I M K T M O V C S S H O V I I - F P S H A O T F N - - N F K N M N K S K K A S A A F I K E K I P O F A S A O S S H O V I I - F P S H A O T F N - - N K M M N S S K K A V F A A F I K E K I P O F A S S N S S H O V V I A P P F I A O O F A - - N W K M N S S K K A V F A A F I K E K I P O F A S S N S S H O V V I V P S - T H A O V S S I A F E - - N W K M N S S K K A V F A A F	0 - - K H V A Y G 0 - - G S I H X Y G - - G S I H K V I - - G S I H K V A - - G S I I H K V A - - G S I I H K V A - - G S I I I G I <
bifidoba1 bifidoba2 Dehaloco1 desulfovi occanobih prochlorm synechel Nostocpun Synechocy Gloeobact Campylob1 Wolinella helicob2 Helicob1 Leptospi1 Leptospi1 Leptospi2 Leptospi7 thermusth Lactococl fusobanu Streptom1	M - A S K I P V A - G M - - G P K I P V A - G M - - - R V I A G M - - - R V I A G M - - - R V I A G V - - - R K V I A G V - - - R K V I A G V - - - R K I I A G V - - - R K I I A G V - - - R K I I A G V - - - R K I I	- N WK M N F D H L E A Y F V Q X K V W Z R A H F D F K R C E V A L F P S - F T S K R S V Q V A V E A T - N WK M N F D H L E A Y F V Q Q A W V R A T H F D Y R R C E I A M M F S - F T S K R S V Q V A V E S T - N WK M N F D H L E A Y F V Q Q A W V R A T H F D Y R R C E I A M M F S - F T S K R S V Q V A V E S T - N WK M Y T S E A C T V Q Q R K Y E L D I S G I L Q K V V V C P P - F T S K R S V Q V A V E S T - N WK M Y K T I D E A R A T G R E V S A V - A G S P A D - R E V V V C P P - F T S K R S V Q V A V E A K - - N WK M M K V S E A G E F M S V V F A P K G N D V E A I V C A P - F F T S K R S V Q V A V E A K - - N WK M M K V S E A G E F M S V V F A P K G N D V E A I V C A P - F T L I S S K S V S V S K T L H - - N WK M M K T Q A E A F E T Q A F L P Q I S E T P E S R K V V L A P - F T L I S S K S K T L H - - N WK M K K T Q A E A A F M G F K P I I E D A A F S R E V I L C P - F T L I S S K S K T L H - - N WK M K K T Q A E A A A F M G F K P I I E D A A F S R E V I L C P - F T L I S S G S K T L H - - N WK M K K T Q A E A A A F M G F K P I I E D A A F S R E V I L C P - F T L I S S G A A - N WK M K K T R G E A A F M E A F V P L F S C E H D I I V F P - S I A F E N - N WK M K T R A S F R H Y A K - I L N K T M G V C D D I I V F P - F I C I O J S G N A - N K K N M K S T R W Y A K E A E S K F I F A I S S A C D C E H D I F F F - F S H A I T N - N K K M N K T R G E A A F I E A S N A S I K E K I P A I S K G C E H D I F F S - I A H Q F P D -	0 - - K
bifidoba1 bifidoba2 Dehaloco1 desulfovi oceanobih prochlorm synechel Nostocpun Synechecy Gleeobact Campylob1 Woinella helicob2 Helicob1 Leptospi2 Leptospi2 Leptospi7 thermusth Lactococl fusobanu Streptom1 Streptom2 conynedi	M	- N WK M N F D H E A T Y F V O K V WW R D A H F D F K R C E V A F F P F T S I R S V O V V E A C F N WK M N F D H E A T Y F V O K V W R R A I H F D Y K R C E V A F F F S I R S V O V A V E A C F N WK M N F D H E A C F V O O L A W R R A I H F D Y K R C E V A F F F S I R S V O V A V E A C F N WK M N F T S A C F V O O L A W R R A I H F D Y K R C E V A M F S - F T S I R S V O V A V E A C F N WK M N K T S S A C F V O O L A W R R A I H F D Y K R C E V A M F S - F T S I R S V O V A V E A C F N WK M Y K T I D E A C F V O O L A W V R A V A V A A G S P A D - F V I V C A P - F T S I A H A K H D T F K D - N WK M N K V S E A G E F M S V V P A A V A O F A O F N O O V E A V V C A P - F T A I H A H A H D T F K D A WK M N K V S E A G E F M S V V P A A F A G N D R K V V C A P - F T T I S S M S E V E O A K N WK M M K T O A E A E F I O A F I P O I S E I P E S R K V V C A P - F T T I S S I S K T I H N WK M Y K T O A E A E E F I O A F I P O I S E I P E S R K V V C A P - F T T I S S I S K T I H N WK M Y K T O A E A F I G F A F I O G F I P H I E E A P O G R K V V C C V P - F T D I S V S S I S K T I H N WK M Y K T O A E A F I G F A F I O G F I P H I E E A P O G R E V I C C P - F T D I S V S S I S I I I H N WK M Y K T O A E A F I E A F V F I I I S P G A E N R E V I C C P - F T D I S G M S I O H N WK M Y K T R A F K I P A F I E A F V P I I S P G A E N S S H L O V I C V P - F T D I S O M S I O H N K K O M K Y K T R A F K I P A I E A F V P I I S P G A E N S S H L O V I C P P - F T D I S O M S I O H N K K M M K T R A S F K I Y A F I E A S M F I P F I S O N K M M K T R A S F K I Y A F I E R S N F I O F F I S S S H L O V I I F P P - S H A A L T R I O V A I F A K E I D S I I T D MOT S S H L O V V I - F P S H A A L T R I O V A I F A K E I D S I I T D MOT S S H L O V V I - F P S H A A L T R I O V A K I I O O N K K M M N S S K K A K I Y S A A S I R R S S H L O V V I - F P S H A A L T R I O Y A K I I O O N	0 - - K
bifidoba1 bifidoba2 Dehaloco1 desulfovi occanobih prochlorm synechel Nostocpun Synechecy Gloeobact Campylob1 Wolinella helicob2 Helicob1 Leptospi1 Leptospi2 Leptospi7 thermusth Lactococl fusobanu Streptom1 Streptom2 conynegl	M - A S K I P V A - G M - - G P K I I A G M - - G P K I I A G M - - R I I A A M - - R K I I A A M - - R K I I A G V - - R K I I A G V - - R K I I A G V - - R K I I A G V - - R K I I A G M - - - T K K I A G M - - R <td>- N W</td> <td>D - - K K K Z Y G D - - G S I K K I K Y G - - G S I K K I K Y G - - G S I K<!--</td--></td>	- N W	D - - K K K Z Y G D - - G S I K K I K Y G - - G S I K K I K Y G - - G S I K </td
bifidoba1 bifidoba2 Dehaloco1 desulfovi occanobih prochlorm synechel Nostocpun Synechocy Gioeobact Campylob1 Wolinella helicob2 Helicob1 Leptospi1 Leptospi2 Leptospi2 Leptospi4 thermusth Lactococl fusobanu Streptom1 Streptom1 Streptom1 Streptom2 corynedi corynegl	M - A S K I P L V A G M - - G P K I I A G M - - G P K I I A G M - - R I I A A A M - - R K I I A A M - - R K I I A A V - - R K I I A A V - - R K I I A G V - - R K I I A G V - - R K I I A G M - - R K I I A G M - - R <td>- N W</td> <td>0 - - K H V A Y G 0 - - K K I R Y G 0 - - G S I K K V G - - G S V K V A - - G S V K V A - - G S V K V A - - - G S V K V A - - - G S V K V A - - - G S V K A A - - - - G R V K A - - - - G K V K A - - - - G S V V G A</td>	- N W	0 - - K H V A Y G 0 - - K K I R Y G 0 - - G S I K K V G - - G S V K V A - - G S V K V A - - G S V K V A - - - G S V K V A - - - G S V K V A - - - G S V K A A - - - - G R V K A - - - - G K V K A - - - - G S V V G A
bifidoba1 bifidoba2 Dehaloco1 desulfovi oceanobih prochlorm synechel Nostocpun Synechecy Gloeobact Campylob1 Wolinella helicob2 Helicob1 Leptospi1 Leptospi2 Leptospi2 Leptospi7 thermusth Lactococl fusobanu Streptom1 Streptom2 corynedi corynegl Mycobtub	M - A S K I P L V A G M - - G P K I P L V A G M - - G P K K I I A G M - - R K K V I A A M - - R K K V I A A M - - R K I I A A V - - R K I I A A V - - R K I I A A M - - - R K I I A A M - - - R K I I A A M - - - R K I	- N WK M N F D H E A T Y F V O K V W V R D A H F D F K R C E V A V F P - F T S I R S V O V V E A C F N WK M N F D H E A V F V O O I A W V R R A I H F D Y K R C E V A V F P - F I S I R S V O V A V E A C - N WK M N T T S E A C I V V O O I A W V R A R A I H F D Y K R C E V A V F P - F I S I R S V O V A V E A C - N WK M N T T S E A C I V V O O I A W Y E A A V A V F A P - F I S I R S V O V A V E A C - N WK M N K T O A E A R A T G R E V S A V - A G S V P A D - R E V V V C A P - F I S I A H A K H D T F K D - N WK M N K V I D E A R A T G R E V S A V - A G S V P A D - R E V V V C A P - F T A I H A H A D T F K D - N WK M N K V I D E A R A T G R E V S A V - A G S V P A V E A I V C A P - F T I A S S M A E S V O A V E S V O A V E S I S V V P K A P K G N D V E A I V C A P - F T I I S S V V V K A E S V O A V E S I S V V V K A F A P V F A P K G N D R K V V C A P - F T I I S S V S V S K I I H N WK M M K T Q A E A E F M O G F K P H P K E P G S R K V V C A P - F T I I S S V S V S K I I H N WK M Y K T Q A E A Q E F N Q G F K P H F E E P G S R K V V C A P - F T I I S S V S S V S K I I H N WK M Y K T Q A E A A F U G F K P I I S P G A E N R E V I C C P - F T I I S S G S K I I H N WK M Y K T Q A E A A F U G G F K P I I E D A A E S R E V I C C P - F T I I S S G S V S Q H N WK M Y K T R G E A R A F I E A F V P I I S P G A E N D I V F P P - S I I A I D F D D N K V M M K K T Q A E A A A F U E R V N A V F P - F T I I V F P - S - T I A I S N A A V A V A V A V A V A V A V	0 - - K K V X Y G 0 - - K K I R Y G 0 - - C S I R G G - - - C S I R E S S - - - G S I R E I S S - - - G S I R E I S S - - - G S I R E I S S - - - G S I I G A - - - C F K H H I G A - - - - G I I G A I I I I I I I I I I
bifidoba1 bifidoba2 Dehaloco1 desuffovi occanobih prochlorm synechel Nostocpun Synechecy Gleeobact Campylob1 Wolinella helicob2 Helicob1 Leptospi1 Leptospi2 Leptospi2 Leptospi7 thermusth Lactococl fusobanu Streptom1 Streptom2 corynedi corynedi corynedi Costnid3	M - A S K I P V A G M - - G P K I P V A G M - - G P K I I A G M - - R I I A A M - - R I I A A M - - R K I I A G V - - R K I I A G V - - R K I I A G V - - R K I I A G V - - R K I I A G V - - R K I I A G M - - R K I <td>- N WK M N F D H L E A T Y F V O K K V W K R D A H F D F K R C E V A K F P - F T S K R S V O V A V E A C - - N WK M N F D H L E A Y F V O C L A W R R A T H F D Y K R C E V A K F F S - F T S K R S V O V A V E A C - - N WK M Y T L S E A C L V V O C L A W V R A R T H F D Y K R C E V A K P - F T S K R S V O V A V E S C - - N WK M Y K T L D E A R A T O R E V S A V - A G S P A D - - N WK M Y K T L D E A R A T O R E V S A V - A G S P A D - - N WK M Y K T L D E A R A T O R F M S V V A V E A P - - N WK M Y K T L D E A R A T O R E V S A V - A G S P A D - - N WK M Y K T L D E A R A T O R F M S V V A V F A P K O N D - - N WK M Y K T O A E A R A T O R F M S V V A V F A P K O N D - - N WK M Y K T O A E A R A T O F F M S V V A V F A P K O N D - - N WK M Y K T O A E A R A T O F F M S V V S A V - A G S P A D - - N WK M Y K T O A E A A F Y T A M F P K A P K O N D - - N WK M Y K T O A E A A E F T A A F A O F N P H L E E A P N D - - N WK M Y K T O A E A A E F T O A F A P O L S E T P E S - - N WK M Y K T O A E A A E F T O A F A P O L S E T P O G - - N WK M Y K T O A E A A F L O F N P H L E P A A P S - - N WK M Y K T O A E A F L O A F L O F N P H L E P A A P S - - N WK M Y K T O A E A F L O A F L O F N P H L S P G A E N - - N WK M Y K T O A E A F L O A F L O F N P H L S P G A E N - - N WK M Y K T O A E A F L O A F L O F N P H L S P G A E N - - N WK M Y K T O A E A F L O Y A T F A K E N N F O H F - - - N WK M Y K T R A S F K I Y A K - - N WK M N S S K K E A V F A A F L O Y A T F A K E N N F O H F - - - N WK M N S S K K A M Y L R A S S K A T A H Y L F N N - - - N WK M N S S K K A A F L O Y A T F A K E N S F O - - - N WK M N S S K K A A F V A A F A K E N S F O - - - N WK M N S S K K A A F A A S S A A Y S R A Y K E S S F O - - - - N WK M N S S K K A A F A A S S A A Y S S A A Y S S O A - - - - N WK M N S S K K A A F A A S S A A Y S S A A Y S S O A - - - - - - - - - -</td> <td>0 - - K K V X Y G 0 - - K</td>	- N WK M N F D H L E A T Y F V O K K V W K R D A H F D F K R C E V A K F P - F T S K R S V O V A V E A C - - N WK M N F D H L E A Y F V O C L A W R R A T H F D Y K R C E V A K F F S - F T S K R S V O V A V E A C - - N WK M Y T L S E A C L V V O C L A W V R A R T H F D Y K R C E V A K P - F T S K R S V O V A V E S C - - N WK M Y K T L D E A R A T O R E V S A V - A G S P A D - - N WK M Y K T L D E A R A T O R E V S A V - A G S P A D - - N WK M Y K T L D E A R A T O R F M S V V A V E A P - - N WK M Y K T L D E A R A T O R E V S A V - A G S P A D - - N WK M Y K T L D E A R A T O R F M S V V A V F A P K O N D - - N WK M Y K T O A E A R A T O R F M S V V A V F A P K O N D - - N WK M Y K T O A E A R A T O F F M S V V A V F A P K O N D - - N WK M Y K T O A E A R A T O F F M S V V S A V - A G S P A D - - N WK M Y K T O A E A A F Y T A M F P K A P K O N D - - N WK M Y K T O A E A A E F T A A F A O F N P H L E E A P N D - - N WK M Y K T O A E A A E F T O A F A P O L S E T P E S - - N WK M Y K T O A E A A E F T O A F A P O L S E T P O G - - N WK M Y K T O A E A A F L O F N P H L E P A A P S - - N WK M Y K T O A E A F L O A F L O F N P H L E P A A P S - - N WK M Y K T O A E A F L O A F L O F N P H L S P G A E N - - N WK M Y K T O A E A F L O A F L O F N P H L S P G A E N - - N WK M Y K T O A E A F L O A F L O F N P H L S P G A E N - - N WK M Y K T O A E A F L O Y A T F A K E N N F O H F - - - N WK M Y K T R A S F K I Y A K - - N WK M N S S K K E A V F A A F L O Y A T F A K E N N F O H F - - - N WK M N S S K K A M Y L R A S S K A T A H Y L F N N - - - N WK M N S S K K A A F L O Y A T F A K E N S F O - - - N WK M N S S K K A A F V A A F A K E N S F O - - - N WK M N S S K K A A F A A S S A A Y S R A Y K E S S F O - - - - N WK M N S S K K A A F A A S S A A Y S S A A Y S S O A - - - - N WK M N S S K K A A F A A S S A A Y S S A A Y S S O A - - - - - - - - - -	0 - - K K V X Y G 0 - - K
bifidoba1 bifidoba2 Dehaloco1 desulfovi occanobih prochlorm synechel Nostocpun Synechocy Gloeobact Campylob1 Wolinella helicob2 Helicob1 Leptospi1 Leptospi2 Leptospi1 Leptospi2 Leptospi3 Leptospi4 Streptom1 Streptom2 corynedi corynedi Costrid3 Clostrid5	M - A S K I P L V A G M - - G P K I P L V A G M - - G P K K I I A G M - - R I I A A A M - - R K I I A A M - - R K I I A G V - - R K I I A G V - - R K I I A G V - - R K I I A G V - - R K I I A G M - - R K I I A G M <td></td> <td>0 - - K K V X Y G 0 - - K K K K K K Y G - - G S I K V K K V K - - G S I K V A - - G S I K V A - - G S I K V A - - G S I I K I S S - - - G G R I</td>		0 - - K K V X Y G 0 - - K K K K K K Y G - - G S I K V K K V K - - G S I K V A - - G S I K V A - - G S I K V A - - G S I I K I S S - - - G G R I
bifidoba1 bifidoba2 Dehaloco1 desulfovi oceanobih prochlorm synechel Nostocpun Synechecy Gloeobact Campylob1 Wolinella helicob2 Helicob1 Leptospi1 Leptospi2 Leptospi2 Leptospi4 thermusth Lactococl fusobanu Streptom1 Streptom1 Streptom2 corynegl Mycobca Clostrid3 Clostrid3	M - A S K I P L V A G M - - G P K I P L V A G M - - G P K K I P L V A G M - - R K K I I A A M - - R K K I I A A M - - R K I I A A V - - R K I I A A V - - R K I I A A M - - - R K I I A A M - - - R K I I A A M - - - R	- N WK M M M V	0 - - K K V X Y G 0 - - K K I R Y G 0 - - K K I R Y G - - - C S I R V G - - - C S K K X A - - - G S K K X A - - - G S V A X G A - - - G S V X A A - - - G S V X A A - - - F K H H G A - - - - F K H H G A - - - - - -
bifidoba1 bifidoba2 bifidoba2 behaloco1 desuffovi oceanobih prochlorm syneche2 Nostocpun Synechecy Gloeobact Campylob1 Woinnella helicob2 Helicob1 Leptospi1 Leptospi2 Leptospi2 Leptospi2 thermusth Lactococl fusobanu Streptom1 Streptom2 coryneg1 Mycobtub Acidobca Clostrid3 Clostrid5 Clostrid6 Geobacte1	M A S K I P V A - G M G G P K I P V A - G M G G P K I P V A - G M G R I P V A - G M R R I I A - G V R R I I A - G V R R I I A - G V R R I I A - G V R R I I A - G V R R I I A - G V R R I I A - G M R R I I A - G M R R I I A - G M R R I I A - G M R R I I A - G M R R I I A - G M		0 - - K
bifidoba1 bifidoba2 bifidoba2 behaloco1 desuffovi occanobih prochlorm syneche2 Nostocpun Synechecy Gloeobact Campylob1 Wolinella helicob2 Helicob1 Leptospi1 Leptospi2 Leptospi2 Leptospi7 thermusth Lactococ1 fisobanu Streptom1 Streptom1 Streptom2 corynedi corynedi Clostrid3 Clostrid5 Clostrid6 Geobactel Solibaus	M - A S K I P V A G M - - G P K I I A G M - - G P K K I I A G M - - R I I A A M - - R K I I A A M - - R K I I A G V - - R K I I A G V - - R K I I A G V - - R K I I A G V - - R K I I A G V - - R K I I A G M - - R K <td>- N W V</td> <td>0 - - K K V X Y G 0 - - K K K K K K Y G - - C S S K K K K Y G - - - C S K<!--</td--></td>	- N W V	0 - - K K V X Y G 0 - - K K K K K K Y G - - C S S K K K K Y G - - - C S K </td
bifidoba1 bifidoba2 Dehaloco1 desulfovi oceanobih prochlorm synechel Nostocpun Synechocy Gloeobact Campylob1 Wolinella helicob2 Helicob1 Leptospi1 Leptospi2 Leptospi2 Leptospi2 Leptospi4 thermusth LactocoCl fusobanu Streptom1 Streptom1 Streptom2 corynegl Wycobtub Acidobca Clostrid3 Clostrid3 Clostrid5 Clostrid6 Geobactel Solibaus Thermoan3	M - A S K I P V A - G M - - G P K I P V A - G M - - G P K K I P A G M - - R V I A A M - - R V I A A M - - R K V I A G V - - R K I I A A V - - R K I I A A V - - R K I I A A M - - R K I I A A M - - R K I I A G M - - <td>- N WK M V M V A V V A V A V A V A V A V A</td> <td>0 - - K</td>	- N WK M V M V A V V A V A V A V A V A V A	0 - - K
bifidoba1 bifidoba2 behaloco1 desulfovi oceanobih prochlorm synechel Nostocpun Synechecy Gleeobact Campylob1 Woinella helicob2 Helicob1 Leptospi2 Leptospi2 Leptospi2 Leptospi4 thermusth Lactococl fusobanu Streptom2 coryneg1 Mycobtub Acidobca Clostrid3 Clostrid5 Clostrid5 Clostrid5 Clostrid5 Clostrid5 Clostrid6 Geobactel Solibaus Thermoan3 Chlamymu	M - A S K I P L V A G M - - G P K I P L V A G M - - G P K R I P L V A G M - - R I I A A A M - - R K I I A A M - - R K I I A A M - - R K I I A A V - - - R K I I A A V - - - R K I I A A M - - - R K I I A A M - - - R K	- N W	0 - - K K V X Y G 0 - - K K I R Y G - - - K K I R Y G - - - C S I R K G - - - G S V K A - - - G S V K A - - - G S V X A - - - G S V X A - - - - G S V X A - - - - - C S V X A - - - - - - V G A - - - - - - V G X A
bifidoba1 bifidoba2 bifidoba2 behaloco1 desuffovi occanobih prochlorm synechel Nostocpun Synechecy Gloeobact Campylob1 Wolinella helicob2 Helicob1 Leptospi1 Leptospi2 Leptospi2 Leptospir thermusth Lactococl fusobanu Streptom1 Streptom2 corynedi corynedi Costrid3 Clostrid3 Clostrid6 Geobactel Solibus Thermoan3 Chlamymu Chlamymu	M - A S K I P V A - G M - - G P K I P V A - G M - - G P K I I A G M - - R I I A A M - - R I I A A M - - R K I I A G V - - R K I I A G V - - R K I I A G V - - R K I I A G V - - R K I I A G M - - R K I I A G M - - R <td></td> <td>0 - - K</td>		0 - - K
bifidoba1 bifidoba2 Dehaloco1 desulfovi oceanobih prochlorm synechel Nostocpun Synechocy Gloeobact Campylob1 Wolinella helicob2 Helicob1 Leptospi1 Leptospi2 Leptospi2 Leptospi2 Leptospi4 thermusth LactocoC1 fusobanu Streptom1 Streptom1 Streptom2 corynegi Mycobtub Acidobca Clostrid3 Clostrid3 Clostrid3 Clostrid6 Geobactel Solibaus Thermoan3 Chlamytr Treponem1	M - A S K I P V A - G M - - G P K I P V A - G M - - G P K R I P I A G M - - R V I A A A M - - R K V I A G V - - R K V I A G V - - R K I I A A V - - R K I I A A V - - R K I I A A M - - R K I I A A M - - R K I I A G <t< td=""><td></td><td>0 - - K</td></t<>		0 - - K
bifidoba1 bifidoba2 Dehaloco1 desulfovi oceanobih prochlorm synechel Nostocpun Synechecy Gleeobact Campylob1 Woinella helicob1 Leptospi1 Leptospi1 Leptospi2 Leptospi2 Leptospi4 thermusth Lactoco1 fusobanu Streptom1 Streptom2 coryneg1 Mycobtub Acidobca Clostrid3 Clostrid3 Clostrid3 Clostrid5 Clostrid5 Clostrid6 Geobactel Solibaus Thermoan3 Chlamytr Treponem1 Treponem2	M - A S K I P L V A G M - - G P K I P L V A G M - - G P K R I P L V A G M - - R K K I I A A M - - R K I I A A M - - R K I I A A V - - R K I I A A V - - R K I I A A M - - - R K I I A A M - - - R K I I A A M - - - R K		0 - - K
bifidoba1 bifidoba2 bifidoba2 behaloco1 desuffovi occanobih prochlorm syneche2 Nostocpun Synechecy Gloeobact Campylob1 Wolinella helicob2 Helicob1 Leptospi1 Leptospi2 Leptospi2 Leptospi2 Leptospi4 Streptom1 Streptom1 Streptom2 corynedi corynedi Clostrid3 Clostrid3 Glostrid3 Glostrid4 Geobactel Solibus Thermoan3 Chlamytu Treponem1 Treponem2 Wigbleswo Wigbleswo	M - A S K I P V A - G M - - G P K I I A - G M - - G P K I I A G M - - R I I A A M - - R I I A A M - - R K I I A G V - - R K I I A G V - - R K I I A G V - - R K I I A G V - - R K I I A G M - - - R K I I A G M - - R <td></td> <td>0 - - K</td>		0 - - K
bifidoba1 bifidoba2 bifidoba2 behaloco1 desulfovi occanobih prochlorm synechel Nostocpun Synechecy Gloeobact Campylob1 Wolinella helicob2 Helicob1 Leptospi1 Leptospi2 Leptospi2 Leptospi7 thermusth Lactoco1 fusobanu Streptom1 Streptom1 Streptom2 corynedi corynedi Clostrid3 Clostrid3 Clostrid3 Clostrid6 Geobactel Solibaus Thermoan3 Chlamytr Treponem1 Treponem1 Treponem1 Treponem2 Wiglgeswo Wolbachi1 Chromobac	M - A S K I P L V A G M - - G P K I P L V A G M - - G P K K I I A G M - - R K K I I A G M - - R K K V I A G V - - R K I I A G V - - R K I I A G V - - R K I I A G V - - R K I I A A M - - R K I I A A M - - R K I I A G		0 - - - K K V X Y G A 0 - - - K K I R Y G A - - - - C S I R Y G A - - - - C S R V E S S - - - G S R V R G A - - - G S V V A A G A C G S V V A A G A C G C C G A V G A A C G A C G A I I G A A G A C G A A G A I I I A A I I I A A <td< td=""></td<>
bifidoba1 bifidoba2 bifidoba2 behaloco1 desulfovi oceanobih prochlorm synechel Nostocpun Synechecy Gloeobact Campylob1 Wolinella helicob2 Helicob1 Leptospi1 Leptospi2 Leptospi2 Leptospi7 thermusth Lactococ1 fusobanu Streptom1 Streptom1 Streptom2 coryneg1 Mycobtub Acidobca Clostrid3 Clostrid5 Clo	M - A S K I P V A - G M - - G P K I P V A - G M - - G P K K I I A G M - - R I I A G M - - R I I A A M - - R K I I A A M - - R K I I A A V - - R K I I A A V - - R K I I A A M - - R K I I A A M - - R K I I A G M - - <td></td> <td>0 - - K K V X Y G 0 - - K K I R Y G 0 - - - K I R Y G - - - - C F K I R Y G - - - - G S V K K S S - - - G S V R K S S - - - G S V R V G A - - - G S V R V G A - - - F K H H H G A - - - G X V K A A A - - - G X V K A A</td>		0 - - K K V X Y G 0 - - K K I R Y G 0 - - - K I R Y G - - - - C F K I R Y G - - - - G S V K K S S - - - G S V R K S S - - - G S V R V G A - - - G S V R V G A - - - F K H H H G A - - - G X V K A A A - - - G X V K A A
bifdoba1 bifdoba2 bifdoba2 behaloco1 desuffovi occanobih prochlorm syneche2 Nostocpun Synechecy Gloeobact Campylob1 Wolinella helicob2 Helicob1 Leptospi1 Leptospi2 Leptospi2 Leptospi2 Leptospi4 disobanu Streptom1 Streptom2 coryneg1 Mycobtub Acidobca Clostrid3 Clostrid5 Clostrid5 Geobacte1 Solibus Thermoan3 Chlamytr Treponem1 Treponem1 Treponem2 Wigbleswo Wigbleswo Wigbleswo	M - A S K I P L V A G M - - G P K I P L V A G M - - G P K R I P L A A M - - R I I A A A M - - R K I I A A M - - R K I I A A M - - R K I I A G V - - R K I I A G V - - - R K I I A G M - - - R K I I A G M - - - R K I I	- N W M	0 - - - K
bifidoba1 bifidoba2 bifidoba2 behaloco1 desuffovi occanobih prochlorm synechel Nostocpun Synechecy Gloeobact Campylob1 Wolinella helicob2 Helicob1 Leptospi1 Leptospi2 Leptospi7 thermusth Lactococ1 fusobanu Streptom2 corynedi corynedi Costrid3 Clostrid3 Clostrid3 Clostrid3 Clostrid3 Clostrid6 Geobactel Solibaus Thermoan3 Chlamytr Treponem1 Treponem1 Treponem1 Treponem1 Treponem2 Wiggleswo Wolbachi1 Chromobac Mesorhiz brucelme Bdellovi	M - A S K I P V A - G M - - G P K I P V A - G M - - G P K K I I A G M - - R I I A A A M - - R K I I A G V - - R K I I A G V - - R K I I A G V - - R K I I A G V - - R K I I A G V - - R K I I A G M - - R K I I A G M <td>- N W M N M</td> <td>0 - - - K</td>	- N W M N M	0 - - - K
bifidoba1 bifidoba2 bifidoba2 behaloco1 desulfovi oceanobih prochlorm synechel Nostocpun Synechecy Gloeobact Campylob1 Wolinella helicob2 Helicob1 Leptospi1 Leptospi2 Leptospi2 Leptospi7 thermusth Lactococ1 fusobanu Streptom1 Streptom1 Streptom1 Streptom2 coryneg1 Mycobtub Acidobca Clostrid3 Clostrid3 Clostrid3 Clostrid5 Clostrid5 Clostrid5 Clostrid5 Clostrid6 Geobactel Solibaus Thermoan3 Chlamyru Treponem1 Treponem2 Wiggleswo Wolbachi1 Chromobac Chromobac	M - A S K I P V A - G M - - G P K R I P V A - G M - - - R I I A - G M - - R I I A - G M - - R K I I A - G V - - R K I I A - G V - - R K I I A - G V - - R K I I A - G V - - R K I I A - G V - - R K I I A G G G G G G G G	- N M M F P F P F F F F S R V	0 - - - K K V X Y G A 0 - - - N K I R Y G A - - - - C F K I R Y G A - - - C S F K I G A - - - G S R K K A - - - G S V A A G A - - - G S V V A A G A - - - G S V V A A G A - - - F K H H H G A - - - G T K K K A A A - -
bifidoba1 bifidoba2 bifidoba2 behaloco1 desuffovi oceanobih prochlorm syneche2 Nostocpun Synechecy Gleeobact Campylob1 Woinella helicob2 Helicob1 Leptospi1 Leptospi2 Leptospi2 Leptospi2 Leptospi4 thermusth Lactococ1 fusobanu Streptom1 Streptom2 coryneg1 Mycobtub Acidobca Clostrid3 Clostrid5 Clostrid5 Clostrid5 Geobacte1 Solibaus Thermoan3 Chlamytr Treponem1 Treponem1 Treponem1 Treponem1 Treponem1 Treponem1 Treponem1 Treponem1 Treponem2 Wiggleswo Wolbach11 Chromobac Mesorhiz brucelme Bdellovi fibrobas	M - A S K I P L V A G M - - G P K I P L V A G M - - G P K R I P L A A M - - R K I I A A M - - R K I I A A M - - R K I I A A M - - R K I I A G V - - R K I I A G V - - R K I I A G V - - R K I I A G M - - R K I I A G <t< td=""><td>- N W M F D F C C F F F F F S C V</td><td>0 - - K K V X Y G 0 - - K K I R Y G - - - K K I R Y G - - - - C F K I R Y G - - - - G S V K X S S - - - G S V X X G A - - - G S V X X G A - - - G C V X V G A - - - F K H H I G A - - - F H H H I X I X G A I X G A I X I</td></t<>	- N W M F D F C C F F F F F S C V	0 - - K K V X Y G 0 - - K K I R Y G - - - K K I R Y G - - - - C F K I R Y G - - - - G S V K X S S - - - G S V X X G A - - - G S V X X G A - - - G C V X V G A - - - F K H H I G A - - - F H H H I X I X G A I X G A I X I
bifidoba1 bifidoba2 bifidoba2 behaloco1 desuffovi occanobih prochlorm synechel Nostocpun Synechecy Gloeobact Campylob1 Wolinella helicob2 Helicob1 Leptospi1 Leptospi2 Leptospi2 Leptospi2 Leptospi3 Streptom1 Streptom2 Corynedi Corynedi Corynedi Corynedi Costrid3 Clostrid3 Clostrid3 Clostrid5 Clostrid6 Geobactel Solibus Thermoan3 Chlamytr Treponem1 Treponem2 Wigbleswo Wigblachi1 Chromobac Mesorhiz Brucelme Bdellovi fibrobas Onionyel Blachflo	M - A S K I P V A - G M - - G P K I I A - G M - - G P K K I I A G M - - R I I A G M - - R I I A G V - - R K I I A G V - - R K I I A G V - - R K I I A G V - - R K I I A G V - - R K I I A G V - - R K I I A G V - - R <td>- N M M F D F C C N M M F D F F C F S N V</td> <td>0 - - - K K V X Y G A 0 - - - K K K I R Y G A - - - C S F K I R Y G A - - - C S I C S S S S S S S S S S S G A A G A A G A S S S C G A C G A C G A C G A C G A C G A C G A C G A C G A C G A C G A C G A A C G A C G A C C G A A C C G A<!--</td--></td>	- N M M F D F C C N M M F D F F C F S N V	0 - - - K K V X Y G A 0 - - - K K K I R Y G A - - - C S F K I R Y G A - - - C S I C S S S S S S S S S S S G A A G A A G A S S S C G A C G A C G A C G A C G A C G A C G A C G A C G A C G A C G A C G A A C G A C G A C C G A A C C G A </td

Nitrosom2 Bacteroi2 Chlorobi1 Chlorobi2 Ecoli Eferguson Haemoph2 Pasteurel Haemoph1 Photorhab Ralstoni2 Salmonele Shigellaf Salmonelt Pseudomo3 Pseudomo6 Pseudomo6 Pseudomo2 Xanthomo2 Xanthomo3 Shewanel1 Xylellafa Yersinia1 Bordetel1 Coxiellab Streptoc1 bacilant bacilant bacilhal Porphyrom Streptoc2 Staphyau Staphyep aquifex listeinn listemon listemon Streptoc5 Streptoc5 Vibriocho Vibriopar Vibriovul Enterococ bradyrhi Agrobacte Rhodopseu photobap neisseri Caulobact Caulobact deinococ1 Lactobac5 Lactobac8 Borreliab bifidoba1 bifidoba2 Dehaloco1 desulfovi oceanobih prochlorm synechel Nostocpun Synechocy Gloeobact Campylob1 Wolinella helicob2 Helicob1 Leptospi2 Leptospir Leptospir thermusth Lactococl fusobanu Streptom1 Streptom2 corynedi corynegl Mycobtub Acidobca Clostrid3 Clostrid5 Clostrid6 Geobactel Solibaus Thermoan3 Thermoan3 Chlamymu Chlamytr Treponem1 Treponem2 Wiggleswo Wolbachi1 Chromobac Mesorhiz brucelme Bdellovi fibrobas Onionyel Blochflo Chlamydp

86	90	100	110	120	130	140	150	160 170
O N V	- SOYHHGAY	T G E V S A D M	ADCG?RYV	VGHSERRTL	FGEGNOVVAEK	FRAAQERSIT-	PILCVGETLA	ORESDETEQVIAMO
ONC	- ADKASGAY - HFEPDGAF	I G E V S A E M V	REAGCSAV	AGHSERRAY	F G E T NAL V NRK			CREGGVTGDVVTAO
QNC	HYESDGPF	T G E V S T R ML	AAAGCSYV	L G H S E R R QL	FGETNATVNEK	VKKALAEGLS-	VILCVGETLD	ERERGVTGQIVTAQ
QNV	- DLNLSGAF	T G E T S A A ML	K DI GAQYII	GHSERRTY	HKESDELIAKK	FAVLKEQGLT	PVLCIGETEA	ENEAGKTEEVCARQ
ONV	- DLNTOGAF		OF F C A K Y L	GHSERRIY	HAES DELLAKK	FAVEREDGET-		
QNV	- DVNVQGAF	T G D I S T E ML	KDFGAKYI	GHSERRTY	HKESDEFLAKK	FAALKOAGLV-	PVLCIGESEA	ENEAGKTEEVCARO
QNV	- DI N <mark>VKG</mark> AF	T G D I S S E M L	K D F G A K Y I I	I I G H S E R R T Y	H K E S D E F V A K K	FGALKEAGLV-	PVLCIGESEA	E N E A <mark>G K</mark> T E E <mark>V</mark> C A R Q
	- DVNESGAF				HOESDEFIAKK	FAILKOOGLI-		ENEAGOTESVCARO
QNV	- DLNLSGAF	T G E T S A E ML	K DI GAQYI	GHSERRTY	HKESDELIAKK	FAVLKEQGLT	PVLCIGETEA	ENEAGKTEEVCARQ
QNV	- DLNLSGAF	T G E T S A A ML	K D I G A Q Y I I	I I G H S E R R T Y	H K E S D E L I A K K	FAVLKEQGLT-	? LL CI GETEA	E <mark>N E A G K T</mark> E E <mark>V</mark> C A R Q
		I G E T S A E ML		I GHSERRTY		FAVEKEOGLE		ENEAGKTEEVCARO
QNS	AVQPEQGAL	TGEVAPEQU	VEAGCKLV	IGHSERROI		FAAAQAKGLK	PVLCIGETLE	EREAGKTLEVVGRQ
Q D A	A L QAEQGAL	T G E V A S S OL	A D A G C K L V	V G H S E R R OL	I GEODDVLNKK	FAALOAKGLT-	P V L C V G E T L E	E R K A G Q T L E V V G R Q
QDV	- S S N E K G A Y	T G E V S A S ML	VDVGAGYG	VGHSERROY		FAAA HAGLI -	P V L C V G E S L E	QREAGQTEAL RAQ
QNL	- SOHDFGAY	T G E V S G O ML	KDCGCRYV	IGHSERRRM	YGETSNIVAEK	FAAAQKHGLT-	PILCVGESGP	AREARRIFEVIAEE
QNV	- SHHDKGAY	T G E <mark>V S</mark> A A M V	ADVGCHYT	V G H S E R R E Y	H H E D S E L V A R K	FAAALSAGLR-	PILCVGESLP	OREAGOAEVALAMO
			K DI GAQYI	GHSERRTY		F G V L K E I G L I -		
QDV	- SEFERGAY	T G E V S A A ML	RDFHCRYV	VGHSERROR	HGETNEOVAAK	VRAALRCGIR-	PILCVGETEK	Q R N A N Q T S VI K E Q
QNC	- Y WE DF G A F	T G E T S P A A L	AALGVDYV	GHSERRDY	FHETDOELNKK	AHALFKHKMT-	PILCCGESLE	TYEAGKTAE <mark>WIE</mark> GQ
QNM	- HFEKNGAF	I G E I S P V A L	S D K V G Y V	U G H S E R R E M	FAETDESVNKK	TIAAFEHGUT-	PIVCCGETLE	
ENC	- ADKESGAY	T G E V S A A M V	ASTGARYV	GHSERRAY	YHETSPILMEK	VKLALSNGLT	PIFCVGEVLE	EREAGKHFEVVARO
QNC	YFENTGAF	I G E I S P K V L	AEMGADYV	VI GHSERRDY	FHETDEDINKK	AKAIFANGLT-	PIVCCGESLE	I Y E A G K A V E F V G A Q
ONT	- TFEDNGAF	GETS PVAL	S FL GVKYV		FHETDEELNKK	AHALENHOMT-		
QNC	HYEKRGAF	T G E I S I P MI	QEVGCEYV	VGHSERRHI	FGESDELIHKK	I VACIEMGIR-	PILCVGEKKE	EREAGMTEKVIETO
QNC	- Y F E D E <mark>G</mark> A F	T G E I S P F A L	A D L G V S Y V I	I I GH <mark>SERREY</mark>	FHETDEDINKK	AHAIFKHGMT-	PIICCGETUD	Q R E A <mark>G Q T D T W V R G Q</mark>
QNC	- YFEDEGAF			GHSERREY	FHETDEDINKK	AHAIFKHGMT-		OREAGOT DT WVRGO
QNT	- DTHNSGAY	G D M S P A ML	K D F G A S H I	GHSERRDY	HKESDEFVAKK	FAFLKENGLT-	PVFCIGETEA	QNEAGETEAVCARO
QNT	- DENNSGAF	T G D M S P E M L	K D F G A T H I I	I I GHSERREY	H N E S D E F L A K K	FNFLKENGLT	PVFCI GESEA	Q N E A G E T E A V C A R Q
QNT			K D F G A T H I	GHSERREY	HNESDEFVAKK		PVFCLGETEA	
ODC	- HPKASGAH	GDIAAEML	ANAGATAL	VGHSERRAD	HGEGDALVROK	AEAAWRAGVT-	AIVCIGETOA	Q R D A G Q T U DI U R G Q
Q D C	- HONDTGAH	T G D I S A E MI	ADCFGTHV	I V G H S E R R T D	HAETDHEVRAK	ASAAHOVDLI-	AIVCIGETAD	E R K A G Q T L D I L K R Q
QDC			ADAGAAAI	VGHSERRAD				
Q D V	SRFPDNGAY	T G E V S A E M	ADTGTDIV	GHSERSEY	FGEKNEIORRK	MENVENVGLI	PLLCVGESLE	EREAGKEHEVIAHO
QDC	- HGKSSGAH	T G D V S A E M V		C G H S E R R T D	HGETSAOVAGK	AEAAAAGLE-	PIVCVGETLE	T R E A G Q A V S F V V S Q
	- SAHESGAY		K D A G A S C V	VVGHSERREY	HDESDA?VAAK			V R E R G E H V P Q T A Q
ENA	- YFEDAGAF	GEISPAAL	ADEGVDYV	GHSERRGY	FHETDEDINKK	AHAIFKNGMK-	PIICCGESLE	
QNM	- SYMESGAR	T S E I S P S MI	LEFGVEYV	L GHSECR L Y	LAETDELINKK	ILAGLKHPFKY		E R D <mark>S G K T L</mark> E V V L N Q
	- SVITOGAF	I G D V S A D MI	A HL GCSYV	VGHSERRKY	HPEDDANI VDO			ERROGIEDFAVGO
QNL	FYEEKGAY	T G E I S P L ML	QDIC-PYV	IGHSERRAY	FGETGOVVNRK	IKAALQAGIM-	PIVCVGEKLE	ENENGOTROILETO
QDV	- YPATEGAY	T G E I A P G M L		TGHSERRHI	E G E D D E T V A R K	TAFSKAGLR-	VVLCIGEKID	E R E A G R L E D V L A H Q
ONV	- HWEDDGAY		EHOVRYA	VGHSEPRKY		ARSADAHGII -		
QNI	- HWAKEGAF	T G E I S G A ML	TELGVRYV	VVGHSERRQY	FGETDETVNOR	LLAAQSFGLL-	PICVGESKQ	Q R D A G E T E A VI S R Q
QNI	- HWEEFGAY	GEISGPML	TESGVRFV	V G H S E R R Q Y	FGETDATVNLR			
ONV	- HWADHGAY	GEI APOMI	VELGVHYV	VGHSERREY	FNETDSTVNRR		PILCVGETES	RKDGITEAHIRSO
QNF	- Y P C V N G A F	T G E E G K E H I	DEFGIKCV	I GHSERRAL	- G D E E - F I K A K	FDFAKEHGYK-	I V F C I G E NI D	T K N S G K T E F K K Q
QNA	- YPAPSGAF			GHSERRGI			I FYCIGESLE	VRRAG-IEATIRHN
QNA	- YPRDCGAF	GEI TSOHL		GHSERRAL		FDFFKSKNFK-	IVYCIGEELI	REKGFKAVKEFL-
QNV	- Y P S GL A A F	T G E T S P E QL	K E L G V K V V	MI GHSERR <mark>Q</mark> F	L G E T N S F C N E K	I H F L L K N D F I -	VLYCVGETLM	E R E S <mark>G K T F</mark> E V I S S Q
QNC			KEIGVKVV	MVGHSERROF			V Y C V G E T S	E R E S G K T E E V E S S Q
ODV	- SAHKEGAY	T G E V S A R M	S DL G C R Y A	VGHSERRRY	HGETDALVAEK		PILCVGEPLE	REKGEAVPYTERQ
ENS	YFENAGAF	T G E N S P A A I	VDLGVEYI	I GHSERREY	FHETDEDINKK	AKAIFAAGAT-	PILCCGETLE	T F E A G K T A E W V S G Q
	- SAHDSCAY	GEVSPKML	AKKCTYV	GHSERREY AVGHSERREY			PLECVEFFFF	
QDI	SAHDGGAY	TGEISGPML	AKLKCTYV	AVGHSERROY	HAETDELVNAK	V K A A Y K H G L T	PILCVGEELD	V R E A G N H V E H T L A Q
QDV	- SQHEAGAY	GEISAQML	AKEGCTWV	VVGHSERREY	HGESSELVAVK	AKAALNQGIS-	PIVCVGEPLE	REAGTHVEYVEQ
	- SPHDSCAY	G D V S G A F	AK GCSYV	V V G H S E R R E Y		A A TALKHGET	PIVCIGENID	REAGNHVAHNI FO
QNI	HOAEEGAY	T G E T S A Q M	ALKVSHV	GHSERROY	FCETDEIVNOK	VHTALKHGLT	PILCIGELLE	EREAGKTEEVLLKO
QNA	- HFEESGAF	GELSEKAL	EEEGVSYV	GHSERRQY	FNETDCALNKK	VKAAFAHNIT-	PICCGETLEI	EREANVINEVIGKQ
ONM	- HFEEKGAF	GELAPRM	EAMNIDYV	GHSERREY		VKAAFAHNIT	PILCCGETLF	
QDC	- Y WE DE GAF	T G E V S P K L L	KDAGCSHV	I GHSERROY	FGETDGTVNLK	TKAAIRAGLT-	VLLCVGESLA	QRESNDTFKVIETO
QNV	GWAKEGAF	GEVS GPML	NAMGVSHVI	GHSERRQY			PIVCVGELLA	
OT	- HEVDSGAF	GELS AP M	K DI GV DF V	GHSERROY				
QTT	HEADSGAF	T G E L S A P MI	K DI GVDFV	GHSERRHI	FHEQNPVLAEK	AAAAI HSGMI	PVICIGETIE	
QNM	- GEEEKGAH		DVGVQAV	GHSERRHI	YKETDDLINKK	VKLALKHGLE-	VILCVGELLEI	EREAGHAEAVCERQ
ONV		GEISPI M	YEFGVKYV	GHSERR	HNESIEDVIKK	FLILKKFNLI	PVLCIGETKK	
QNC	HHKKFGSY	T G E I S A E MI	K E C C T Y V	MLGHSER-AN	EKDS-EIKL-K	SELAIESGLH-	PIICVGENSE	DYKNEKTKEVIEY Q
QDV	SRFAADGAF	GEVSAAML	ADVGCRYA	VGHSERROY		MRNALAAGVT-	PVLCVGETLA	
O N M		TGELSPEM	KDCNDLV	ELGHSERREH	FGETNETVGEK	VEAAVRHGMI -		
QNC	Y F Q A Q G A F	T G E N S A Q V V	KDLGGSYV	GHSERRAI	FGEGDALVADK	VAFVQGLGLT	PMLCIGETLO	ERESAKTFRVLETO
QDI	HWKDQGAY	GKVSIDMV	KEIGAEYV	GHSEQRQY	FHETEETVNLK	VKKTLEAGLK-	PIICIGETLD	
ONY	- DI HESEGAF	G D I S A S M	K DL S V K Y V		HKENNSLA	FSLIKOTEL		
ONV	HPELSCAF	CELSEP M	KEVGVEEV	VCHSERPHI	EGESDAELASK	VKSVADAG	PVICVCESE	REECKAHOVIER

	171	180	190	200	210	220	230	240	250 255
Nitrosom2	DAV-	I DLAGIEA	L G O S V I A Y E	PVWAIGTGKT	ATPQQAC	DVHKFIRSRIAVHS-	GG-IAENIQ-I	L Y G G S V K A D	NARELFIM
Bacteroi2	MES	VFS SAED	FSKILLAYE	PVWAI GTGKT	ASPEQAC	E HAFIRSIVADKY-	GREEADNTS-I	TYGGSCKPS	
Chlorobi2	VVEG-		ISKEVIAYE	PVWAL GTGKT	ATKEDA		GOKAADHLR-L	OYGGSVKPS	NAAFLFAM
Ecoli	DAV-	KTQGAAA	FEGAVIAYE	PVWAIGTGKS	ATPAQAO	AVHKFIRDHIAKVD-	AN-IAEQVI-I	QYGGSVNAS	NAAELFAQ
Eferguson	I DAV-	L K T Q G A A A	FEGAVIAYE	P V WAI GTGK S	ATPAQAO	AVHKFIRDHIAKVD-	AN-IAEQVI-I	Q Y G G S V N A S	NAAELFAQ
Haemoph2	IDAL-	1 N S L G V E A	FNQAVIAYE	PI WAI GTGK S	ATPAQA	AVHAFIROHIAEKS-		Q Y G G S V N D T	NAAELFSQ
Pasteurel	I DAV-	L NTL GAEA	FNGAVIAYE	PIWAIGTGKS	ATPAQAO	AVHAFIRGHIAKKD-	NA - VAEQVI - I	Q Y G G S V N D A	NAAELFTQ
Haemoph1	DAV-		FNGAVIAYE	PI WAI GTGKS	ATPAQAC	AVHAFI RGHI AAKS-		QYGGSVNDA	NAAEFTQ
Photornab Ralstoni2			C C L V V A Y E	PVWAL GTGKT	ATSEDA	AVHAF RCHVAACD-	A G - VAOR MP - L		
Salmonele	DTV-	KTOGAAA	FEGAVIAYE	PVWALGTGKS	ATPAGAG	AVHKEL RDHLAKAD-	AK-LAEQVI-L	OYGGSVNAS	NAAELFAO
Shigellaf	IDAV-	L K T Q G A A A	FEGAVIAYE	P V WAI GTGKS	ATPAQAO	AVHKFIRDHIAKVD-	AN-IAEQVI-I	Q Y G G S V N A S	NAAELFAQ
Salmonelt	IDAV-	L K T Q G A A A	FEGAVIAYE	P V WAI GTGKS	ATPAQAO	AVHKFIRDHIAKAD-	AK-IAEQVI-I	Q Y G G S V N A S	NAAELFAQ
Pseudomo3	LGSV-	I DELGVGA	FARAVVAYE	PVWAIGTGLT	ASPAQAO	EVHAAI RAQLAAEN-	AE-VAKGVR-L	LYGGSVKAA	SAAELFGM
Pseudomo6	SSI-	I E A F G V K A	FADAVIAYE	PVWAIGTGLI		DVHAAI RGOLAAED-	AE-VAAKVQ-L	L Y G G S V K A A	NAAEEFGM
Yanthomo2			FAGAVEAYE	PLWAL GTGRT	ATPEDAC	AVHAF RGEVAKAD-			
Xanthomo3	EPV-		FARAVVAYE	PI WALGAGET	ATPDOAC	AVHAFI RGEVAKAD-	AR-LADSLP-L	LYGGSVKPD	NASELFSO
Shewanel1	LDIV-	I OKNGTMA	FDNALIAYE	PEWAVGTGKS	ATPEQAC	EVHAFIRKR SEVS-	PF-IGENIR-I	LYGGSVTPS	NAADLFAQ
Xylellafa	LAPV-	LALVGPOG	VARGLIAYE	P V WAI GTGRH	ADPSQV	AMHAFIRGEIAROD-	AR-IGDSLL-I	L Y G G G I K P C	NAAELFSQ
Yersinia1	LDAV-	LNTLGVKA	FEGAVIAYE	PI WAI GTGKS	ATPAQAO	AVHKFIRDHIAKOD-	A A - V A A Q V I - I	Q Y G G S V N D K	NAAELFIQ
Bordetel1	LEPV-		VRMVLAYE	PVWAIGTGRT	ASPEQAC	EVHSAL RVAL DGLO-		L Y G G S V K G A	NAASLFAM
Streptor 1				PLWALGTCKS					
bacilant	VTKA-	LAGLTEEQ	VKATVIAYE	PIWAIGTGKS	SSSADA	EVCAHI RKVVAEVV-	SPAAAEAVR-I	QYGGSVKPE	NIKEYMAQ
bacilhal	VEKG-		VKVTVLAYE	P V WAI GTGKS	SSAEDA	DVCSYIRKVVTEKF-	SOEAADAVR-I	OYGGSVKPA	NIAEYMAQ
Porphyrom	VEEA-	FTLDQTD	FAKLILAYE	PVWAIGTGKT	ATADQA	EMHAHIRKSIAAKY-	GKEVANGCS-I	L Y G G S C N A A	NAKELFSR
Streptoc2	VSAA-	A GLSAEQ	VASEVEAYE	PI WAI GTGKS	ATODDAO	NMCKAVRDVVAADF-	GOEVADKVR-V	OYGGS VKPE	VKDYMAC
Staphyau	V K K A -	VEGES DDG	KEVVLAYE	PLWALCTCKS	STSEDA	EMCATVROTTADES -	S OF VADATO	OY COS VEP N	NIKEYMAO
aquifex			TOKLOLAYE	PYWALGTGTP	ATPEDAN	EVHTFLRNLING	- PKNEGKTR-	YGGSVNPO	NAKEEMKH
listeinn	IRAA-		VIKSVIAYE	PIWAIGTGKS	STSADA	ETCAVIRAEVADAV	SQKAADAVR-	QYGGSVKPE	NIADYLAE
listemon	IRAA-	L A G L T E E Q	VIKSVIAYE	PIWAIGTGKS	SISADA	E CAVI RAEVADAV-	SOKAADAVR-I	Q Y G G S V K P E	NIADYLAE
Streptoc5	VSAA-		VAASVIAYE	PIWAIGTGKS	ASODA	KMCKVVRDVVAADF-	GOEVADKVR-V	QYGGSVKPE	NVASYMAC
Vibriocho	NAV-	DAYGVEA	NGALLAYE	PI WAI GTGKA	ATADDA	RIHASIRALIAAKD-	AA-VAEQVI-I	QYGGSVKPE	NAASYFAQ
Vibriopar			L N GALLAYE	PI WALGIGKA	ATAEDAG			OYCCSVKPE	NAEATFSU
Enterococ	TKG-		VASMVIAYE	PLWALGTCKS	ADANLAI		GKEVSEAVE-L	OYGGSVKPE	NLAFYMAK
bradyrhi	DGS-	PDGST	AANLVVAYE	PVWAIGTGLT	PTVQDVE	QI HGFI REF LT SRF-	SV-DGAKMR-I	L Y G G S V K P S	NAAELMAV
Agrobacte	LAGS-	L P D E A T	AENTVLAYE	P V WAI GTGLT	PTTODVE	REAHAFMRDELVKRF-	GD-AGKTMR-I	L Y G G S V K P A	NALELMGV
Rhodopseu		PDGAT	AANLVVAYE	P V WAI GTGRT	PTAADVE	EVHGFIRKT SDRF-	GA-AGETMR-I	L Y G G S V K P S	NARELLAV
photobap	DAV-	INTOGVEA	EGALLAYE	PI WAI GTGKA	ATAEDAC	RIHADIRAHIAEKS-	EE-VAKNUV-I	QYGGSVKPE	NAAAYFAQ
neisseri			- KNIAVAYE	P V WALGIGKV	AVEQUA	E MHAFI YKEL - S -	CE CORTY	T G G S V K A D	AADIFAV
deinococ1		E G V G	- ADVVVAYE	P V WAL GT GKT	ATADDAE	ELAAAIRGALREOY-	GA-RAEGIR-V	YGGSVKPE	NLAELCGK
Lactobac5	KAA-	DGLTAEQ	VSKEVIAYE	PIWAIGTGKT	ASADQAE	EMCKTIRETVKDLY-	NEETAENVR-I	QYGGSVKPA	NVKELMSK
Lactobac8	I KAA-		VSSLVIAYE	PI WAI GTGKT	ATSDQAE	ELCAVVRKTVADLY-	SOEVADKVR-I	Q Y G G S V K P A	NVNELMGK
Borreliab	VKKG-	L N C V S ? S D	IORIILAYE	P V WAI GTGKT	ATKEEAE	EVHKAIRELIKLY-	SKSASDNII-I	Q Y G G S V N S N	NVKELMNE
bifidoba1	VRDVT	RDL - NEEQ	AAKLIVAYE	PVWAIGTGMV	ATPOSAC	DAANAI RNDKTTF-	GTKVSDSVR-I	Y G G S V T S K	NAAELISO
Difidoba2				PLWALCTCKA	ATAAFAA				
desulfovi		ADVDATYV	POSLVVAYE	PVWALGTGKV	AGPAEVY	EAHALVRS EARY-	GR - DGAALR - L	YGGSVKPD	NAAELS
oceanobih	VKQA-	VAGLINEQ	VAETIIAYE	PVWAIGTGKT	ATSEQA	EVCTEI RKVVAEVT-	SADVAEKVI-I	QYGGSVKPA	NVDELLAQ
prochlorm	V E Q G -	E D T D	PDKLVVAYE	PI WAI GTGKT	CEASEA	R I C G I I R R <u>W V</u> G A		Q Y G G S V K P G	NIDELMAM
synechel	ERG-	V G A D	QTNEVIAYE	PIWAIGTGDT	CAAEEA	RVIGLIRSOLKD	T D V P - I	QYGGSVKPE	NI DEI MAQ
Nostocpun	DKG-		ONNEVIAYE	PI WAI GTGET	CEAVEA			QYGGSVKPN	NI DEI MAQ
Gloeobact				PLWALGTCKT	CEANEA	RVCAMI PKHVNE	F C V P - I		
Campylob1	E		YEKLILAYE	PIYSIGTGVS	AOSTDIA	KVEFEASETKV	P-	LYGGSVNEN	NIKEILSV
Wolinella	L S Q		YPKLIIAYE	PIWAIGTGVS	ASLEQI	E THAALKAHLSC	P-L	LYGGSVNLS	NIAEILAL
helicob2	- GAQ-	L D G I D I T	YPKLIIAYE	PI WAI GTGES	ATLEQIE	E <mark>STHSMLATFTSA</mark>	P-L	L Y G G S V N P T	NAREILCI
Helicob1	- SEQ-		YPNLVVAYE	PI WAI GTKKS	ASEDIN	THGF KOILNO	K T P - L	L Y G G S V N V Q	NAKEILGI
Leptospil			FSNLILAYE	P V WAL GTGKV	ATPAGAC			Y G G S V K P D	
Leptospir	GKG		EKNEVLAYE	PYWALGTONY	ATPVEAF	EAHAFIRKELGKLEV	GADLVAENI	TGGSVKPD	NIKELAK
thermusth	RGS-	LEGVEPPG	PEALVIAYE	P V WAI GT GK	ATPEDAE	AMHOEI RKALSERY-	GEAFASRVR-I	LYGGSVNPK	NFADLLSM
Lactococl	EAG-	LAGLSAEQ	VSNLVIAYE	PIWAIGTGKT	ATNELAD	D E T C G V V R <mark>S T V</mark> E K I Y -	GKEVSEAVR-I	QYGGSVKPE	TIEGLMAK
fusobanu	KEG-	VDSKED	AEKTIVAYE	PVWAIGTGKT	ATPEMA	E HKEIRNVLAEMF-	GKDVADKML-I	QYGGS MKPE	NAK DEL SQ
Streptom1	VEGGL		AELIVIAYE	P V WAL GTGKV	CGADDAG	EVCAAL RAKLAELY-	SOELADOVR-I	QYGGSVKSG	N V A E I MAK
corynedi	TRAS-		LAKTVIAYE	PVWALGTGKY	ASAADA	EVCAAL RNLILELA-	GKEVAEGER-	LYGGSVKAE	TVAELVGO
corynegl	TRKS-		LANTVIAYE	PVWAIGTGKV	ASAADA	EVCKAIRGLIVELA-	GDEVAEGL R-I	L Y G G S V K A E	TVAEIVGO
Mycobtub	R G S -		IGSVVIAYE	PVWAIGTGRV	ASAADA	EVCAAIRKELASLA-	SPRIADTVR-V	L Y G G S V N A K	NVGDIVAQ
Acidobca	ASIA-		AKQIVVAYE	PVWAIGTGKT	ATPEMAC	EAHFMIRTEIARLO	GREVADAL R-I	L Y G G S V K P D	NAASEENQ
Clostrid3	K D -		AAKVVIAYE	PIWAIGTEKT	ATDEQA	E GAIRKTVEVMF	GKEVAEKVR-I	QYGGSVKPN	KAQMAK
Clostrid6			AFKVVLAYE	PLWALGTONT	ATSDOA		GOEVADEVR-	OYGGSVEPS	TLAFOMAK
Geobactel	VRGG-	ADIPAAE	LIQIVVAYE	PVWALGTGKT	ASDADA	EVHAFIRTIVAOLY-	GPSEADAMR-L	L Y G G S V K P E	NIKGLMSO
Solibaus	FOKG-	I A GL TE QQ	FAKIVIAYE	PVWAIGTGKT	ATPEIAA	DTHRAIR GOVREKF	GKEAADAVR-I	L Y G G S V K P D	NAKVEMGO
Thermoan3	TREA-	KGVSEED	IKVVIAYE	PVWAIGTGK	ATPQDA	EVIKALRNTIAELY-	GKDKAEMVR-I	QYGGSVKPD	NISGFMAE
Chlamymu	G -	SRLPE	HAPFILAYE	PVWAIGTGKV	ANPDEV	EIHAFCRNVVKDLI-	SKDAAERTP-I	YGGSVKAD	N R A L T L C
Chlamytr	G -		- ASEL AYE	P V WALGTGK V	AHPDV		SKDEAER P-I	OY G G S V K A D	ARSESEC
Treponem2	VRAG-		MHNVTVAYE	PYWALGTON	ATPADA		GAALAFALC-	OYGGS MKAF	NARALAF
Wiggleswo	IDFI-	KKIGIEG	FINTVIAYE	PTWALGKKDS	ASPKYI	KIHKFIRNYS-KY-	DNDISKKII-	QYGGSVNSK	NVKKIISO
Wolbachi1	CKNR-	L P T	HGEYTVAYE	PIWAIGTGHV	P N P	DALAKVIEVIK-	С-Т 5 КК-Н-І	I Y G G S V S S E	NIENLLSI
Chromobac	- AI -	SDIA	DGEYVVAYE	PVWAIGTGKV	ASEQIA	AEIHAFIKNWCL-QN-	A - GGSAKIR - V	L Y G G S V K A E	NAEALEAT
Mesorhiz	VEGA-	OFLEGEAK	AKILFAYE	PVWAIGDKGI	PASADYA	DKOOALIKTVAGAL-	PSVPP-V	Y G G S V N P G	NAAEUVGO
Bdellovi	VRGA-	AKADE	TEPVVVAYE	PVWAL GENGI	ABRENY		ARRVP - C	T G G S V N P G	
fibrobas	KGA-	FKDVSAED	AAKCVAYE	PYWALGTON	ATDEDAF	ETOAYVRSVVKELY	GEAVAEGMR-	OYGGS MKGA	NAAGLEAO
Onionyel	TNI	FAGVPEEA	ONILAYE	PVWAIGTGKS	ATPODA	KVIEQIRDKVTALY-	SSOASCAMR-	IYGGSVSVA	NIKTILEO
Blochflo	IDSI-	IKIVGIKA	FENTLIAYE	PVWAIGSGSS	ASPRNV	SIHOFIRNYIA-OY-	DKTIANOIS-I	QYGGSITTD	NVLEFITO
Chlamydp	LLL <mark>G</mark> -	E OM DN	GSEFLIAYE	P V WAI GTGK V	AEASDV	DI HMFCREVVAERF-	SEATAEEIS-I	YGGSVKVD	NAORFGOC

Bacteroi2
Bacteroi2
Chlorobi1
Chlorobi2
Ecoli
Eferguson
Haemoph2
Pasteurel
Haemoph1
Photorhah
Palstoni2
Calmonalo
Saimonele
Shigellaf
Salmonelt
Pseudomo3
Pseudomo6
Pseudomo2
Yanthomo?
Xanthomo2
Aanthomos
Shewanel1
Xylellafa
Yersinia1
Bordetel 1
Coxiellab
Strentor1
bacilant
Dachant
Daciinai
rorphyrom
Streptoc2
Staphyau
Staphyep
aquifex
listeine
listem
ilstemon
Streptoc5
Vibriocho
Vibriopar
Vibriovul
Enterococ
bradyrhi
Drauyrin
Agrobacte
Rhodopseu
photobap
neisseri
Caulobact
deinococ1
Lactobac5
Lactobacs
Lactobaco
Borreliab
bifidoba1
bifidoba2
Dehaloco1
Dehaloco1 desulfovi
Dehaloco1 desulfovi
Dehaloco1 desulfovi oceanobih
Dehaloco1 desulfovi oceanobih prochlorm
Dehaloco1 desulfovi oceanobih prochlorm synechel
Dehaloco1 desulfovi oceanobih prochlorm synechel Nostocpun
Dehaloco1 desulfovi oceanobih prochlorm synechel Nostocpun Synechocy
Dehaloco1 desulfovi oceanobih prochlorm synechel Nostocpun Synechocy Gloeobact
Dehaloco1 desulfovi oceanobih prochlorm synechel Nostocpun Synechocy Gloeobact Campvloh1
Dehaloco1 desulfovi oceanobih prochlorm synechel Nostocpun Synechocy Gloeobact Campylob1 Wolinella
Dehaloco1 desulfovi oceanobih prochlorm synechel Nostocpun Synechocy Gloeobact Campylob1 Wolinella
Dehaloco1 desulfovi occanobih prochlorm synechel Nostocpun Synechocy Gloeobact Campylob1 Wolinella helicob2
Dehaloco1 desulfovi oceanobih prochlorm synechel Nostocpun Synechocy Gloeobact Campylob1 Wolinella helicob2 Helicob1
Dehaloco1 desulfovi occanobih prochlorm synechel Nostocpun Synechocy Gloeobact Campylob1 Wolinella helicob2 Helicob1 Leptospi1
Dehalocol desulfovi occanobih prochlorm synechel Nostocpun Synechocy Gloeobact Campylob1 Wolinella helicob2 Helicob1 Leptospi1 Leptospi2
Dehalocol desulfovi oceanobih prochlorm synechel Nostocpun Synechocy Gloeobact Campylobl Wolinella helicob2 Helicob1 Leptospi1 Leptospi2 Leptospi2
Dehalocol desulfovi occanobih prochlorm synechel Nostocpun Synechocy Gloeobact Campylob1 Wolinella helicob2 Helicob1 Leptospi1 Leptospir Leptospir
Dehalocol desulfovi occanobih prochlorm synechel Nostocpun Synechocy Gloeobact Campylob1 Wolinella helicob2 Helicob1 Leptospi1 Leptospi2 Leptospi2 Leptospi2
Dehalocol desulfovi occanobih prochlorm synechel Nostocpun Synechocy Gloeobact Campylobl Wolinella helicob2 Helicob1 Leptospi1 Leptospi2 Leptospir thermusth Lactococl fuenbar:
Dehalocol desulfovi occanobih prochlorm synechel Nostocpun Synechocy Gloeobact Campylob1 Wolinella helicob2 Helicob1 Leptospi1 Leptospi2 Leptospi2 Leptospi7 thermusth Lactococl fusobanu
Dehalocol desulfovi oceanobih prochlorm synechel Nostocpun Synechocy Gloeobact Campylobl Wolinella helicob2 Helicob1 Leptospi1 Leptospi2 Leptospi2 Leptospir thermusth Lactocol fusobanu Streptom1
Dehalocol desulfovi occanobih prochlorm synechel Nostocpun Synechocy Gloeobact Campylob1 Wolinella helicob2 Helicob1 Leptospi1 Leptospi2 Leptospir thermusth Lactococl fusobanu Streptom1 Streptom1
Dehalocol desulfovi occanobih prochlorm synechel Nostocpun Synechocy Gloeobact Campylob1 Wolinella helicob2 Helicob1 Leptospi1 Leptospi2 Leptospi2 Leptospi2 Leptospi2 thermusth Lactococl fusobanu Streptom1 Streptom2 corynedi
Dehalocol desulfovi occanobih prochlorm synechel Nostocpun Synechocy Gloeobact Campylobl Wolinella helicob2 Helicob1 Leptospi2 Leptospi2 Leptospi7 thermusth Lactococl fusobanu Streptom1 Streptom2 corynedi corynegl
Dehalocol desulfovi occanobih prochlorm synechel Nostocpun Synechocy Gloeobact Campylob1 Wolinella helicob2 Helicob1 Leptospi1 Leptospi2 Leptospir thermusth Lactoccl fusobanu Streptom1 Streptom2 corynegl Mycobub
Dehalocol desulfovi oceanobih prochlorm synechel Nostocpun Synechocy Gloeobact Campylobl Wolinella helicob2 Helicob1 Leptospi1 Leptospi2 Leptospi2 Leptospi2 thermusth Lactoccl fusobanu Streptom1 Streptom2 corynedi corynegl Mycobtub
Dehalocol desulfovi occanobih prochlorm synechel Nostocpun Synechocy Gloeobact Campylobl Wolinella helicob2 Helicob1 Leptospi1 Leptospi2 Leptospir thermusth Lactococl fusobanu Streptom1 Streptom1 Streptom2 corynedi corynegl Mycobtub Acidobca
Dehalocol desulfovi occanobih prochlorm synechel Nostocpun Synechocy Gloeobact Campylob1 Wolinella helicob2 Helicob1 Leptospi1 Leptospi2 Leptospi2 Leptospi2 Leptospi1 Leptospi2 Corynedi corynedi corynedi Acidobca Clostrid3
Dehalocol desulfovi occanobih prochlorm synechel Nostocpun Synechocy Gloeobact Campylob1 Wolinella helicob2 Helicob1 Leptospi1 Leptospi2 Leptospi2 Leptospi2 thermusth Lactococl fusobanu Streptom1 Streptom2 corynedi corynedi Costrid3 Clostrid5
Dehalocol desulfovi occanobih prochlorm synechel Nostocpun Synechocy Gloeobact Campylob1 Wolinella helicob2 Helicob1 Leptospi1 Leptospi2 Leptospir thermusth Lactocol fusobanu Streptom1 Streptom2 corynedi corynegl Mycobtub Acidobca Clostrid3 Clostrid5
Dehalocol desulfovi oceanobih prochlorm synechel Nostocpun Synechocy Gloeobact Campylobl Wolinella helicob2 Helicob1 Leptospi1 Leptospi2 Leptospi2 Leptospi2 Leptospi7 thermusth Lactoccl fusobanu Streptom1 Streptom2 corynedi corynegl Mycobtub Acidobca Clostrid3 Glostrid5 Geobactel
Dehalocol desulfovi occanobih prochlorm synechel Nostocpun Synechocy Gloeobact Campylobl Wolinella helicob2 Helicob1 Leptospi1 Leptospi2 Leptospir thermusth Lactococl fusobanu Streptom1 Streptom1 Streptom2 corynedi Clostrid3 Clostrid5 Clostrid5 Geobactel Solibaus
Dehaloco1 desulfovi occanobih prochlorm synechel Nostocpun Synechocy Gloeobact Campylob1 Wolinella helicob2 Helicob1 Leptospi1 Leptospi2 Leptospir thermusth Lactoccl fusobanu Streptom1 Streptom2 corynedi corynegl Mycobtub Acidobca Clostrid5 Clostrid5 Clostrid6 Geobactel Solibaus Thermoan3
Dehalocol desulfovi occanobih prochlorm synechel Nostocpun Synechocy Gloeobact Campylobl Wolinella helicob2 Helicob1 Leptospi1 Leptospi2 Leptospi2 Leptospi2 thermusth Lactocol fusobanu Streptom1 Streptom2 corynedi corynedi Clostrid5 Clostrid5 Clostrid5 Geobactel Solibaus Thermoan3 Chlamymu
Dehalocol desulfovi occanobih prochlorm synechel Nostocpun Synechocy Gloeobact Campylobl Wolinella helicob2 Helicob1 Leptospi1 Leptospi2 Leptospir thermusth Lactococl fusobanu Streptom1 Streptom1 Streptom1 Streptom2 corynedi Clostrid3 Clostrid3 Clostrid5 Clostrid5 Geobactel Solibaus Thermoan3 Chlamyru
Dehalocol desulfovi occanobih prochlorm synechel Nostocpun Synechocy Gloeobact Campylobl Wolinella helicob2 Helicob1 Leptospi2 Leptospi2 Leptospi2 Leptospi2 Leptospi2 thermusth Lactocol fusobanu Streptom1 Streptom2 corynedi corynegi Mycobtub Acidobca Clostrid3 Clostrid5 Geobactel Solibaus Thermoan3 Chlamyru Chlamyru
Dehalocol desulfovi occanobih prochlorm synechel Nostocpun Synechocy Gloeobact Campylobl Wolinella helicob2 Helicob1 Leptospi2 Leptospi2 Leptospi2 Leptospi2 Leptospir thermusth Lactococl fusobanu Streptom1 Streptom2 corynedi Costrid5 Cl
Dehaloco1 desulfovi occanobih prochlorm synechel Nostocpun Synechocy Gloeobact Campylob1 Wolinella helicob2 Helicob1 Leptospi1 Leptospi2 Leptospir thermusth Lactocol fusobanu Streptom1 Streptom1 Streptom1 Streptom2 corynedi corynedi Clostrid3 Clostrid5 Clo
Dehalocol desulfovi occanobih prochlorm synechel Nostocpun Synechocy Gloeobact Campylobl Wolinella helicob2 Helicob1 Leptospi2 Leptospi2 Leptospi2 Leptospi2 Leptospi2 thermusth Lactocol fusobanu Streptom1 Streptom2 corynedi Costrid5 Clostrid5 Clostrid5 Clostrid5 Gobactel Solibaus Thermoan3 Chlamymu Chlamytr Treponem1
Dehalocol desulfovi occanobih prochlorm synechel Nostocpun Synechocy Gloeobact Campylobl Wolinella helicob2 Helicob1 Leptospi1 Leptospi1 Leptospi2 Leptospir thermusth Lactococl fusobanu Streptom1 Streptom1 Streptom1 Streptom1 Streptom1 Streptom2 corynedi Clostrid3 Clostrid5 C
Dehalocol desulfovi occanobih prochlorm synechel Nostocpun Synechocy Gloeobact Campylobl Wolinella helicob2 Helicob1 Leptospi2 Leptospi2 Leptospi2 Leptospi2 Leptospi2 thermusth Lactocol fusobanu Streptom1 Streptom2 corynedi corynedi corynedi corynedi Clostrid3 Clostrid5 Geobactel Solibaus Thermoan3 Chlamytu Treponem1 Treponem2 Wigbleswo Wolbachi1 Chormobac
Dehalocol desulfovi occanobih prochlorm synechel Nostocpun Synechocy Gloeobact Campylobl Wolinella helicob2 Helicob1 Leptospi2 Leptospi2 Leptospi2 Leptospi7 thermusth Lactocol fusobanu Streptom1 Streptom2 corynedi Costrid5 Clostrid5 Clostrid5 Clostrid5 Clostrid5 Clostrid6 Geobactel Solibaus Thermoan3 Chlamymu Treponem1 Treponem2 Wigbleswo Wolbachi1 Chromobac
Dehalocol desulfovi occanobih prochlorm synechel Nostocpun Synechocy Gloeobact Campylob1 Wolinella helicob2 Helicob1 Leptospi1 Leptospi2 Leptospir thermusth Lactocol fusobanu Streptom1 Streptom1 Streptom1 Streptom1 Streptom2 corynedi Costrid3 Clostrid5 Clo
Dehalocol desulfovi occanobih prochlorm synechel Nostocpun Synechocy Gloeobact Campylobl Wolinella helicob2 Helicob1 Leptospi1 Leptospi2 Leptospi2 Leptospi2 Leptospi2 thermusth Lactocol fusobanu Streptom1 Streptom2 corynedi Colostrid5 C
Dehalocol desulfovi occanobih prochlorm synechel Nostocpun Synechocy Gloeobact Campylobl Wolinella helicob2 Helicob1 Leptospi1 Leptospi2 Leptospir thermusth Lactococl fusobanu Streptom1 Streptom1 Streptom1 Streptom1 Streptom1 Streptom1 Streptom1 Streptom3 Colymedi Costrid5 Clostrid6 Geobactel Solibaus Thermoan3 Chlamytr Treponem2 Wigbleswo Wolbachi1 Chromobac Mesorhiz brucelme
Dehalocol desulfovi occanobih prochlorm synechel Nostocpun Synechel Gloeobact Campylobl Wolmella helicob2 Helicob1 Leptospi2 Leptospi2 Leptospi2 Leptospi2 Leptospi2 Leptospi2 thermusth Lactocol fusobanu Streptom1 Streptom2 corynedi corynedi corynedi corynedi Clostrid3 Clostrid3 Clostrid5 Clostrid6 Geobactel Solibaus Thermoan3 Chlamytu Treponem1 Treponem2 Wigleswo Wolbachi1 Chromobac Mesorhiz brucelme Bdellovi fibrobas
Dehalocol desulfovi occanobih prochlorm synechel Nostocpun Synechocy Gloeobact Campylobl Wolinella helicob2 Helicob1 Leptospi2 Leptospi2 Leptospi2 Leptospi2 Leptospi7 thermusth Lactocol fusobanu Streptom1 Streptom2 corynedi Costrid5 Clostrid5 Clostrid5 Clostrid6 Geobactel Solibaus Thermoan3 Chlamytu Treponem1 Treponem2 Wolbachi1 Chromobac Mesorhiz brucelme Bdellovi fibrobas Onionyel
Dehalocol desulfovi occanobih prochlorm synechel Nostocpun Synechocy Gloeobact Campylobl Wolinella helicob2 Helicob1 Leptospi1 Leptospi2 Leptospir thermusth Lactococl fusobanu Streptom1 Streptom1 Streptom1 Streptom1 Streptom2 corynedi Clostrid3 Clostrid5 C

256 260		270			280			290			3	300	302
P D I D G G L	I GGAS	VAAEF	1510		AQN								-
PDVDGGL	I GGAA	K V S D F	KGII	DA	FNA								-
PNIDGGL	IGGAS	NAADF	VAIN	KA	A - V								-
PDIDGGL	I G G A S	NADDF	MAIN	V E A	A G								-
PDIDGAL	VGGAS	KADAF	AVI	KA	ALAA	KQA							-
PDIDGAL	VGGAS	KADAF	AVII									-	-
	VCCAS												2
	VGGAS	KAPAF				KN							
PDIDGAL	VGGAS	KANAF	AVIN	KA		KKA							-
ADIDGGL	IGGAS	KAEDF		GRA									-
PDIDGAL	VGGAS	KADAF	AVI	KA	AEAA	KQA							-
PDIDGAL	V G G A S	K A D A F	AVI	V K A	AEAA	KQA							-
PDIDGAL	V G G A S	KADAF	AVI	V K A	AEAA	KQA							-
P D I D G G L	VGGAS	NADEF	GAIO		AGS								-
PDIDGGL	I G G A S I	NADEF	GAIO	CRA	AGN								-
PDIDGGL	GGAS	NADEF	GALO	CRA	AGN								-
PDVDGGL	VGGAS	VAEDE		ARA									-
PDVDGGL		NSTEF	s í										2
ODVDGG	I G G A S	VADDE											_
PDIDGAL	VGGAS	KADAF	AVIN	KA	AAKA	KKA							-
PDIDGGL	VGGAS	VAEEF	L R I A	AAA									-
PNIDGAL	VGGAS	EAEQF	LKIC	G Q Q	C - N (SF							-
ENVDGAL	VGGAS	QADS F	LALI	DF	V K -								-
S D I D G A L	VGGAS	EPASF	I G I I	GA	V K -								-
S D L D G A L	V G G A S	DPQSF		EA	V K								-
ADVDGGL	GGAS	SVDKF	PII	EA	F								-
P D V D G A L	VGGAS	EADSE											-
	VCCAS	K V E D E		EC									-
FEINGLI	VGTAS	DPESE	AKLY	YYS	F -								_
S DI DGAL	VGGAS	EPASE		EA	VK								-
S D L D G A L	VGGAS	EPASF	LALI	EA	V K								-
PDVDGAL	VGGAS	EAESF	LALI	DF	V K								-
PDIDGAL	V G G A S	D A <mark>K G</mark> F	AAIA	A K A	AAEA	KKA							-
PDIDGAL	V G G A S	DAKSF	AAIA	4 <mark>K</mark> A /	AAAA	A K A							-
PDIDGAL	VGGAS	DAKSF	AAIA	AKA	AAK	I <mark>K</mark> A							-
ENVDGAL	VGGAS	EADSF		DA									-
K N V N G A L	VGGAS	KAADF										-	-
PHVNCAL						A							2
PDIDGAL	VGGAA	DAKSE	AALA	AKA	AAEA	KA							_
PYVDGAL	VGGAS	SYDSF	TALI	SA	AONA								-
PEVGGAL	VGGAS	KAKDF		QA									-
PNVNGAL	VGGAS	KVPDV	LGM	DA	R -								-
P D I D G G L	V G G A S	DPESF	LAL	V N Y	Q D								-
DDIDGGL	VGGAS	OPDSF	LELN	VNY	QNN								-
PNIDGAL	GGAS	KAESF	SII	NN									-
PDVDGF	GGAA	DVEEL					RN						-
	VCCAS	KAESE	VS										2
DNVDGLL	VGGAS		SRII	A									2
S D L D G A L	VGGAS	DPESF	LOL	VEA	GTK								-
S DI DGVL	VGGAS	DPESF	ARIA	ANY	Q T S								-
PEIDGAL	V G G A S	EAESF	ARI	V N Y	Q S 🔤 -								-
PEIDGVL	V G G A S	EPESF	ARI	VNF	HLV								-
PEIDGAL	VGGAS	EPOSF	ARI	VNF	Q P -								-
SDIDGVI	VGGAS	EAKSF	ARI	V N F	E V								-
PEVDGAL		K V E D E	C O M	O.K									2
PYVNGVI	VGSAS	NI OS F	TDII	RA	5 K -								_
DSVDGLL	IGSAS	WELENF	KTII	SF									-
KDLDGGL	VGGAS	QKIDTY	AGLF	F									-
KDIDGGL	VGGAS		AGLE	-									-
PNIDGGL	VGGAS		I G I I	K -									-
P N V D G G L	VGGAS	EARCE		K								-	-
E DI DCC	VGGAS	KADSE	EE		GN								2
PDIDGAL	VGGAS	DADEE	VK	ARE	RDO								2
PDIDGAL	VGGAS	DSDEF	VKIN	VRF	RDO								-
PDVDGGL	VGGAS	DGEAF	AKLA	AAN	AAT	V D							-
PDVDGGL	V G G A S	DGEAF	AKLA	A A N	A A <mark>S \</mark>	/ A							-
D D V D <mark>G G L</mark>	V G G A S	DGEHF	ATLA	AAL	AAGO	P L P							-
PEIDGAL	V G G A S	V A E S F	AKIN	V K F									-
PEIDGAL	VGGAS	KAADF	AAI	VNF									-
S DI DGAL	VGGAS	KANDE	SAL		K								-
	VGGAS	KAESE		RE	KG								2
PELDGVI	VGGAA	DPVSE	ASIN	NE									-
S D L D G A L	VGGAS	VAEDE	AKI	V N Y							-		-
PDVNGLL	VGGAS	SVESF	LAII	0.0	AVS								-
PDVNGLL	VGGAS	S S E N F	LSII	00									-
HNIDGGL	IGGAG	KTETF	L P I A	A E F	S E								-
EHIDGGL	I GGAS	EAASF	VPIA	ARS	V 🗖								-
KDVNGVL	GRSS	NIEEF	YI	DI	EK	KKS							-
SNESGVL	G S A S	DFDHF	YKI I	00	VEKI	FSL	I N S	KI	5 N .			-	-
PNLDCLE				C P									2
PHIDOLE	LGPCAN	WNVECV		AD			N						-
PHVNGF	VGGAS	EAKSE	SEL	ASV		A							-
KDIDGG	IGGAG	KANTF	KEII	DA	AEA	(-
PAIDGIL	AGKAS	QTEDF	L F F /	A Q I	ASK	ALA	STK	DI	FQK	DCP	FC	c c	
KDIDGVL	VGSAS	DIRNL	KII	NL	S S N	КК	TYC	-					-
SDVDGLL	VGGAS	EGQSF	FEVA	A K N	FNV								-

Anexo 3. Alineamiento de las secuencias ancestrales de TIM de eucariontes inferidas por máxima verosimilitud, comparada con secuencias de TIM extantes.

	1	10	20	30	40	50 55
Giardiala	MPARRP	FIGGNFKCN	GS-LDFIKSH	VAALAAHKI P	D - S - V D V V I A P S	AVHLS-TA
Saccharom	MA-RTF	FVGGNFKLN	GS-KOSIKEI	VERLNTASIP	E - N - VEVVICPF	ATYLD-YS
Zeamays		FVGGNWKCN	GT-TDOVEKI	VKTLNEGOVP	P S D V V E V V V S P F	YVFLP-VV
nodo51	MS-RKP	EVGGNWKCN	GT-LESLKS	VETINAAKID	P NVDVVVAPE	YIHIP-FA
nodo52		EVGGNWKCN	GT-LESLKSL	VETLNAAELD	P NVEVVAPE	
nodo52		EVGGNWKCN		VETLNAAELD	P NVEVVAPE	
nodo55		EVGGNWKCN				
nodo63		EVCCNWKMN		VETLNSAOLD	ΡΝΤΕΥΥΥΑΡΕ	
nodo64		EVCCNWKMN		VKTLNSAKLD		
nodo92						
100085						
	FC 50				100	
	56 60	70	8	90	100	110
Giardiala	IAANTS	- K QL R I A A Q	N V Y L E G N G A W	T G E T S V E ML Q		E R R R I M G E
Saccharom	VSLVKK	-	N A Y L K A S G A F		D V G A K W V I L G H S	E R R S Y F H E
Zeamays	KSQLR-	Q E - F H V A A Q	N C W V K K G G A F	TGEVSAEMLV	N L G V P W V I L G H S	ERRALLGE
nodo51	RAKLNK	PKEFKVAAQ	N C Y T K G N G A F	TGEVSAEMLK	D L G I P W V I L G H S	E R R T Y F G E
nodo52	RSKLNK	PKEFQVAAQ	N C Y T K P N G A F	TGEVSAEMLK	D L G I P W V I L G H S	ERRTYFGE
nodo54	RSKLNK	PKEFQVAAQ	N C Y T K P N G A F	TGEVSAEMLK	D L G I P W V I L G H S	ERRTYFGE
nodo55	R S K L N K	PKEIQVAAQ	N C Y T K P N G A F	TGEVSAEMLK	D L G V P W V I L G H S	ERRTIFGE
nodo63	R	PKEIQVAAQ	NCYTKPNGAF	TGEISAEMLK	D L G V P W V I L G H S	ERRTIFGE
nodo64	R <mark>S</mark> K L K K	P K E I G V A A Q	N C Y <mark>K V P K G</mark> A F	T G E I S P A MI K	D L G V D W V I L G H S	E R R <mark>H I</mark> F <mark>G</mark> E
nodo83	RQKLKK	- K E I G V A A Q	NCYTKPNGAF	T G E I S A E Q L K	DVGIPWVILGHS	ERRTIFKE
	111	120	130	140	150	160 165
Giardiala	T D E Q S A	K K A K R A L E K	GMTVIFCVGE	T L D E R K A N R T	MEVNIAQ-LEAL	G K E L G E S K
Saccharom	DDKFIA	DKTKFALGQ	G V G V I L C I G E	T L E E K K A G K T	L D V V E R Q - L N A V	/ L E E - V K
Zeamays	SNEFVG	DKVAYALSQ	GLKVIACVG E	TLEQREAGST	MDVVAAQ-TKAI	A E K - I K
nodo51	TDELVA	EKVKOALEO	GLKVIFCIGE	TLEEREAGKT	MEVVVAOILKAI	ADK-LESK
nodo52	TDELVA	ΕΚΥΚΟΑΓΕΟ	GLKVIACI GE	TLEEREAGKT	MEVVAROLLKAI	A D K - L - S K
nodo54	TDELVA	FKVKOALFO	GI K VI A CI GE	TLEEREAGKT	MEVVAROLIKAI	A D K - I - K
nodo55	S D F L V A	FKVKYALDO	GI K VI A CI GE	TLEEREAGKT	MEVVAROLLKAI	A D K - I - K
nodo63	SDELLA	FKVKYALDO	GI K VI A CI GE	TLEEREAGKT	MEVVAROLLKAL	A D K - I - K
nodo64	SDELLA	FKVAHALFF	GLKVLACLGE	TLEEREACKT	FEVVERO-LKAI	
nodo83	SDEELA	FKTKYALDN		TLEEREACKT		
nouces						
	166 170	18	10 11	90 20	0 210	220
Ciardiala		V V I A V E P V W	SICTCVVATP		DKWEAEKVCAEC	
Saccharom		VVVVVVEPVW				
Zeemeurs		V V V A V E P V W				
Zealliays		V V V A T E F V W				
nodosi	D = -WSN	V VI ATERVW			RKWLKENVGFEN	
nodo52	D = -WSN	V VI AYEPVW			RKWLKENVGPEN	
nodo54	D WSN	V VI AYEPVW			RKWLKENVGPEN	
nodo55	D WSN	VVIAYEPVW	AIGIGKVAIP	EQAQEVHAAL	RKWLKENVSPEN	AESTRITY
nodo63	D = -WSN	V V I A Y E P V W	AIGIGKVAIP	EQAQEVHAAL	RKWLKENVSPEN	
nodo64	D WSN	VVIAYEPVW	AIGIGKIAIP	EQAQEVHEAL	RKWLKENVSPAN	ADSVRITY
nodo83	$\mathbf{D} = -\mathbf{W}\mathbf{S}\mathbf{N}$	V V I A Y E P V W	A I G T G K V A T P	EQAQEVHAAI	R K W L K E N V S P E V	AENTRIIY
	221	230	240	250	260 266	i
Giardiala	G G S A N G		P NIDGFLVGG			
Saccharom	G G S A N G	SNAVTFKDK	A D V D G F L V G G	ASLK-PEFVD	I I <mark>N S R N</mark>	
Zeamays	GGSVTA	ANCKELAAQ	P D V D G F L V G G	ASLK-PEFID	IINAATVKSA -	
nodo51	G G S V N A	ANCKELAQQ	P N I D G F L V G G	A S L K A P E F V D	I I <mark>N</mark> A A <mark>T</mark>	
nodo52	G G S V N A	ANCKELAQQ	P D I D G F L V G G	A S L K A P E F V D	I I <mark>N</mark> A A <mark>Q</mark>	
nodo54	G G S V N A	ANCKELAKQ	P D I D G F L V G G	A S L K A P E F V D	I I <mark>N</mark> A A <mark>Q</mark>	
nodo55	G G S V N A	ANCKELAKQ	P D I D G F L V G G	A S L K A P E F V D	I I <mark>N</mark> A A Q	
nodo63	G G S V N A	ANCKELAKQ	P D I D G F L V G G	A S L K A P E F V D	I I <mark>N</mark> A R <mark>Q</mark>	
nodo64	GGSVTA	ANCKELAKQ	P D I D G F L V G G	ASLK-PEFVD	I I <mark>N</mark> A R <mark>Q</mark>	
nodo83	GGSVNA	ANCKDLAKO	PDIDGFIVGG	ASLKAPEEVD		

Anexo 4 . Mapas de plásmidos de TIMs ancestrales. A) mapa de TIM63, se muestra el esquema donde se ven los sitios de corte para diferentes enzimas. Se puede ver que Ndel se encuentra del lado 5' mientras que BamHI y Xhol se encuentran del lado 3'. El mapa de TIM52 es análogo. B) Mapa de TIM55. Se puede ver que a diferencia del mapa en A, Xhol se encuentra del lado 5', junto a Ndel y del lado 3' sólo se encuentra BamHI.

