



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

ANÁLISIS Y CARACTERÍSTICAS DE LA ESTRUCTURA QUÍMICA DE
LA TRANSCRIPTASA REVERSA DE LOS RETROVIRUS EN LOS
ANIMALES DOMÉSTICOS (REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA)

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

PRESENTA:
CHRISTIAN CHÁVEZ PORTUGUEZ

ASESOR: Dr. HUMBERTO ALEJANDRO MARTÍNEZ RODRIGUEZ
Co-ASESOR: Dr. HUGO RAMÍREZ ALVAREZ

CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO, 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES**

U. N. A. M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLÁN
ASUNTO: VOTO APROBATORIO



**M. en C. JORGE ALFREDO CUÉLLAR ORDAZ
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE**

**ATN: M. EN A. ISMAEL HERNÁNDEZ MAURICIO
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán.**

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos a comunicar a usted que revisamos **La Tesis:**

ANÁLISIS Y CARACTERÍSTICAS DE LA ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA TRANSCRIPTASA REVERSA DE LOS RETROVIRUS EN LOS ANIMALES DOMÉSTICOS (REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA).

Que presenta el pasante: **CHRISTIAN CHAVEZ PORTUGUEZ**

Con número de cuenta: **303271990** para obtener el Título de: **Médico Veterinario Zootecnista**

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO**.

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 12 de Septiembre de 2014.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dr. Juan Antonio Montaraz Crespo	
VOCAL	Dr. Humberto Alejandro Martínez Rodríguez	
SECRETARIO	Dr. Misael Rubén Oliver González	
1er. SUPLENTE	M.V.Z. María de Lourdes Jara Ramírez	
2do. SUPLENTE	M.V.Z. Edna Maribel Legaspi Nuevo	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 127).

IHM/mmgm

Agradecimientos:

Agradezco a mis padres y a toda persona que directamente o indirectamente han tenido a bien ayudarme en forma moral o económica para mi formación como ser humano y profesional.

Gracias a mis asesores Dr. Humberto Alejandro Martínez Rodríguez y al Dr. Hugo Ramírez Álvarez por todo el apoyo que me brindaron para la realización de este trabajo, así como por su amistad.

1.- Índice general	4
2.- Abreviaturas	8
3.- Antecedentes	9
4.- Objetivo:	9
4.1.- General	9
4.2.- Particulares	9
5.- Metodología	10
6.- Introducción	10
6.1.- Familia <i>Retroviridae</i>	10
6.2.- Organización de los retrovirus	13
6.3.- Replicación de los retrovirus	15
6.4.- Importancia de la RT	16
7.- Especies retrovirales	18
7.1.- HIV (Virus de la Inmunodeficiencia Humana)	18
7.2.- FIV (Virus de la Inmunodeficiencia Felina)	21
7.3.- FeLV (Virus de la Leucemia Felina)	23
7.4.- MLV (Virus de la Leucemia Murina)	25
7.5.- EIAV (Virus de la Anemia Infecciosa Equina)	27
7.6.- ALV (Virus de la Leucosis Aviar)	29
7.7.- BLV (Virus de la Leucosis Bovina)	31
7.8.- BIV (Virus de la Inmunodeficiencia Bovina)	33
7.9.- CAEV (Virus de la Artritis Encefalitis Caprina)	35
7.10.- VMV (Virus de Maedi-Visna)	37
7.11.- JSRV (Virus de Jaagsiekte)	39
7.12.- WSDV (Virus del Sarcoma Dérmico del Walleye)	41
7.13.- Código genético, proporción G-C y aminoácidos	43
8.- Análisis filogenético	55
9.- Conclusiones	58
10.- Anexo 1: Secuencias nucleotídicas de la RT de los retrovirus	61
11.- Anexo 2: Estructura primaria de la RT de los retrovirus	73
12.- Bibliografía	80

Índice de figuras:

• Figura 1: Filogenia de los retrovirus basada en el gen pol	11
• Figura 2: Organización de los retrovirus: simples y complejo	13
• Figura 3: Estructura de un retrovirus (Lentivirus de pequeños rumiantes)	14
• Figura 4: Ciclo de replicación de los retrovirus	16
• Figura 5: Heterodímero de la RT del HIV (Proteínas p51 y p66)	19
• Figura 6: Composición nucleotídica de la RT del HIV-1	20
• Figura 7: Estructura tridimensional de la RT de HIV-1	20
• Figura 8: Composición nucleotídica de la RT del FIV	22
• Figura 9: Estructura tridimensional de la RT de FIV	22
• Figura 10: Composición nucleotídica de la RT del FeLV	24
• Figura 11: Estructura tridimensional de la RT de FeLV	24
• Figura 12: Composición nucleotídica de la RT del MLV	26
• Figura 13: Estructura tridimensional de la RT de MLV	26
• Figura 14: Composición nucleotídica de la RT del EIAV	28
• Figura 15: Estructura tridimensional de la RT de EIAV	28
• Figura 16: Composición nucleotídica de la RT del ALV	30
• Figura 17: Estructura tridimensional de la RT de ALV	30
• Figura 18: Composición nucleotídica de la RT del BLV	32
• Figura 19: Estructura tridimensional de la RT de BLV	32
• Figura 20: Composición nucleotídica de la RT del BIV	34
• Figura 21: Estructura tridimensional de la RT de BIV	34
• Figura 22: Composición nucleotídica de la RT del CAEV	36
• Figura 23: Estructura tridimensional de la RT de CAEV	36
• Figura 24: Composición nucleotídica de la RT del VMV	38
• Figura 25: Estructura tridimensional de la RT de VMV	38
• Figura 26: Composición nucleotídica de la RT del JSRV	40
• Figura 27: Estructura tridimensional de la RT de JSRV	40
• Figura 28: Composición nucleotídica de la RT del WDSV	42

• Figura 29: Estructura tridimensional de la RT de WDSV	42
• Figura 30: Composición de aminoácidos de la RT del VIH-1	45
• Figura 31: Composición de aminoácidos de la RT del FIV	45
• Figura 32: Composición de aminoácidos de la RT del FeLV	46
• Figura 33: Composición de aminoácidos de la RT del MMLV	46
• Figura 34: Composición de aminoácidos de la RT del EIAV	47
• Figura 35: Composición de aminoácidos de la RT del ALV	47
• Figura 36: Composición de aminoácidos de la RT del BLV	48
• Figura 37: Composición de aminoácidos de la RT del BIV	48
• Figura 38: Composición de aminoácidos de la RT del CAEV	49
• Figura 39: Composición de aminoácidos de la RT del VMV	49
• Figura 40: Composición de aminoácidos de la RT del JSRV	50
• Figura 41: Composición de aminoácidos de la RT del WDSV	50
• Figura 42: Árbol filogenético de la RT en base a su secuencia de aa	55
• Figura 43: Árbol filogenético de la RT en base a su secuencia de DNA	56
• Figura 45: Árbol filogenético de la RT realizado por Olmsted, R.A. et al. 1989	59

Índice de tablas:

• Tabla 1.- Principales funciones de las proteínas de los retrovirus	15
• Tabla 2.- Alineamiento de aa de la RT de los retrovirus analizados	51
• Tabla 3.- Matriz de identidad de aa y nucleótidos	54
• Tabla 4.- Cuadro comparativo de las características más importantes de la RT en diferentes retrovirus	57

Anexo 1:

• 10.1.- Secuencia genética de la RT del VIH	61
• 10.2.- Secuencia genética de la RT del FIV	62
• 10.3.- Secuencia genética de la RT del FeLV	63
• 10.4.- Secuencia genética de la RT del MMLV	64
• 10.5.- Secuencia genética de la RT del EIAV	65
• 10.6.- Secuencia genética de la RT del ALV	66

- 10.7.- Secuencia genética de la RT del BLV 67
- 10.8.- Secuencia genética de la RT del BIV 68
- 10.9.- Secuencia genética de la RT del CAEV 69
- 10.10.- Secuencia genética de la RT del VMV 70
- 10.11.- Secuencia genética de la RT del JSRV 71
- 10.12.- Secuencia genética de la RT del WDSV 72

Anexo 2:

- 11.1.- Código de aminoácidos 73
- 11.2.- Estructura primaria de la RT del VIH 74
- 11.3.- Estructura primaria de la RT del FIV 74
- 11.4.- Estructura primaria de la RT del FeLV 75
- 11.5.- Estructura primaria de la RT del MMLV 75
- 11.6.- Estructura primaria de la RT del EIAV 76
- 11.7.- Estructura primaria de la RT del ALV 76
- 11.8.- Estructura primaria de la RT del BLV 77
- 11.9.- Estructura primaria de la RT del BIV 77
- 11.10.- Estructura primaria de la RT del CAEV 78
- 11.11.- Estructura primaria de la RT del VMV 78
- 11.12.- Estructura primaria de la RT del JSRV 79
- 11.13.- Estructura primaria de la RT del WDSV 79

2.- Abreviaturas

- aa: aminoácidos
- ALV: Virus de la Leucosis Aviar
- BIV: Virus de Inmunodeficiencia Bovina
- BLV: Virus de la Leucosis Bovina
- CAEV: Virus de la Artritis Encefalitis Caprina
- Clustal X: Software de alineamiento múltiple de ácidos nucleicos y secuencias proteicas
- EIAV: Virus de la Anemia Infecciosa Equina
- FeLV: Virus de la Leucemia Felina
- FIV: Virus de Inmunodeficiencia Felina
- HIV: Virus de Inmunodeficiencia Humana
- JSRV: Virus de Jaagsiekte
- MEGA 5: Software de Análisis Molecular de Genética Evolutiva
- MLV: Virus de la Leucemia Murina
- RT: Transcriptasa reversa
- VMV: Virus Maedi-Visna
- WDSV: Virus del Sarcoma Dérmico del Walleye

3.- Antecedentes

Los retrovirus son agentes causales de diferentes enfermedades en los animales domésticos, provocando diferentes tipos oncogénicos, así como inmunodeficiencias en diferentes especies. La enzima transcriptasa reversa es clave en la replicación de algunos virus como son: *Retrovirus*, *Hepadnavirus* y *Caulimavirus* (presente en plantas) ya que realiza la transcripción de ARN a ADN, para posteriormente ser integrado al genoma del hospedador y así poder expresar sus genes y sintetizar las estructuras necesarias para generar un nuevo virión.

4.- Objetivos

4.1.- General:

- Analizar con programas bioinformáticos las propiedades químicas y estructurales de la enzima transcriptasa reversa.

4.2.- Particulares:

- Conocer las características genéticas de la transcriptasa reversa de los diferentes retrovirus que afectan a los animales: Virus de la Leucemia Murina (MLV), Virus de la Leucemia Felina (FeLV), Virus de la Inmunodeficiencia Bovina (BIV), Virus de la Inmunodeficiencia Felina (FIV), Virus de Maedi-Visna (VMV), Virus de la Artritis Encefalitis Caprina (CAEV), Virus de la Leucosis Bovina (BLV), Virus de la Leucosis Aviar (ALV), Virus de la Anemia Infecciosa Equina (EIAV), Virus de la Inmunodeficiencia Humana (HIV), Virus de Jaagsiekte (JSRV), Virus del Sarcoma Dérmico del Walleye (WSDV).
- Conocer y describir la secuencia de aminoácidos y nucleótidos de la transcriptasa reversa de los diferentes retrovirus.
- Conocer y describir la estructura cuaternaria de la transcriptasa reversa.
- Identificar la similitud y/o divergencia entre cada una de las transcriptasas reversas retrovirales.
- Describir la relación filogenética de la transcriptasa reversa en las diferentes especies.

5.- Metodología

Se realizó una búsqueda en bases de datos científicos a través de internet (PubMed, ScienceDirect y GenBank) consultando literatura especializada sobre secuencias genómicas o proteicas de la enzima transcriptasa reversa de diferentes retrovirus que infectan animales domésticos. Las secuencias nucleotídicas y de aminoácidos (aa) se analizaron para determinar el porcentaje de divergencia, el porcentaje de similitud, longitud, presencia de deleciones, y presencia de inserciones, con apoyo de programas bioinformáticos como BLAST, BioEdit y ClustalX. Adicionalmente se modelaron todas las estructuras cuaternarias de las diferentes transcriptasas reversas analizadas utilizando el programa Phyre2 (<http://www.sbg.bio.ic.ac.uk/phyre2/html/page.cgi?id=index>). Con el fin de analizar la relación filogenética entre las transcriptasas reversas de los diferentes retrovirus y se construyeron árboles filogenéticos utilizando programas bioinformáticos como ClustalX, NJplot, Treview y MEGA5, apoyados con la página web www.phylogeny.fr. Todos los programas fueron ejecutados en un equipo de cómputo con sistema operativo Windows 7.

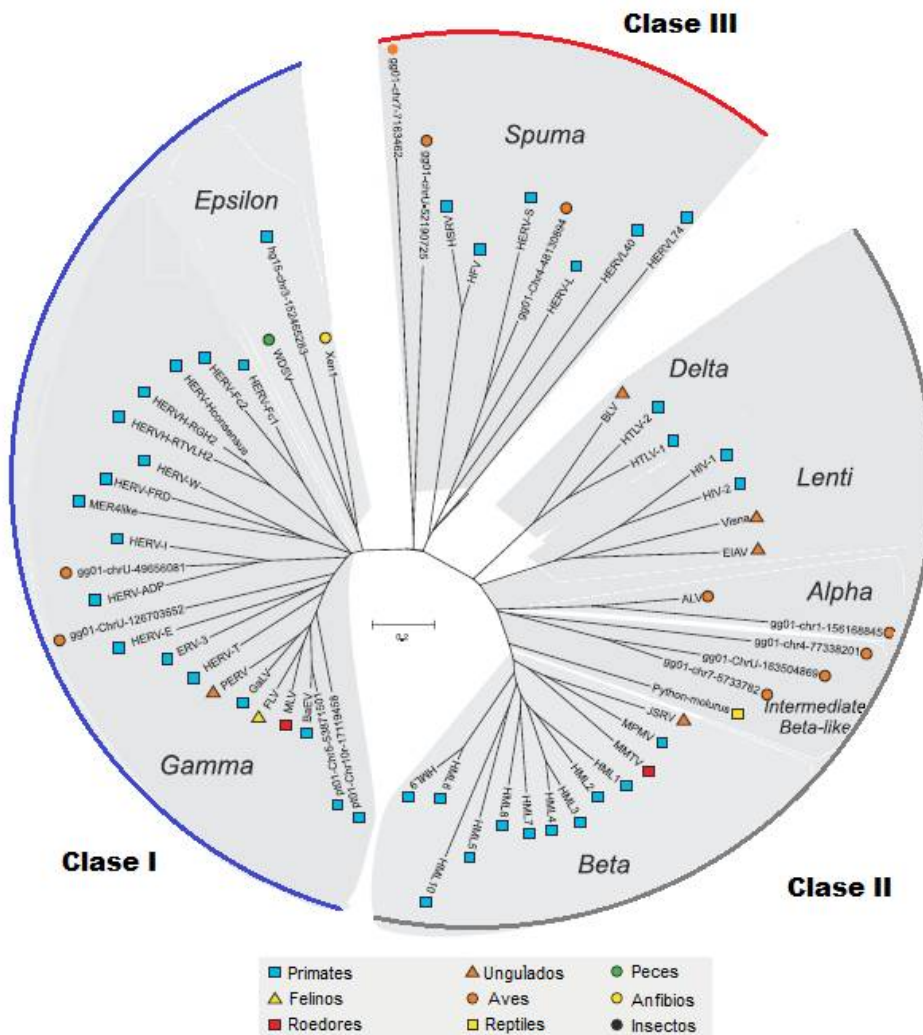
Para la realización de los alineamientos, estructuras cuaternarias y árboles filogenéticos, primero se analizaron las secuencias de aa y nucleótidos de la enzima, buscándolas en bases de datos científicos, para posteriormente aplicarlas en los programas bioinformáticos.

6.- Introducción

6.1.- Familia *retroviridae*

La familia *retroviridae* está constituida por un grupo de virus envueltos que pueden infectar a un amplio tipo de células eucariotas, además, se ha encontrado evidencia de elementos genéticos derivados de infecciones antiguas en la línea germinal de diferentes hospederos por retrovirus exógenos, que han colonizado el genoma celular de algunas especies animales (retrovirus endógenos: ERVs). La existencia de infecciones por retrovirus también se ha documentado en bacterias [1-4].

Figura 1.- Árbol filogenético de los retrovirus basado en el gen *pol* (Clase I, II y III). Modificado de Jern, P. et al, 2005. Se pueden observar los géneros de retrovirus y sus hospedadores [5].



La familia *Retroviridae* está dividida en siete géneros, de acuerdo a su morfología y a su relación genética (Figura 1). Los géneros son *Alpharetrovirus*, *Betaretrovirus*, *Gammaretrovirus*, *Deltaretrovirus*, *Épsilonretrovirus*, *Lentivirus* y *Spumavirus*. Los lentivirus son llamados así por el curso lento que presentan las enfermedades. Los spumavirus se denominan así por la apariencia vacuolar (espumosa) que presentan las células infectadas, no se conoce que sean patógenos y solo han sido detectados en cultivos celulares [2, 6, 7].

Estos virus son causantes de varias enfermedades entre las que encontramos diferentes tipos oncogénicos y síndromes de inmunodeficiencia en diferentes especies [7].

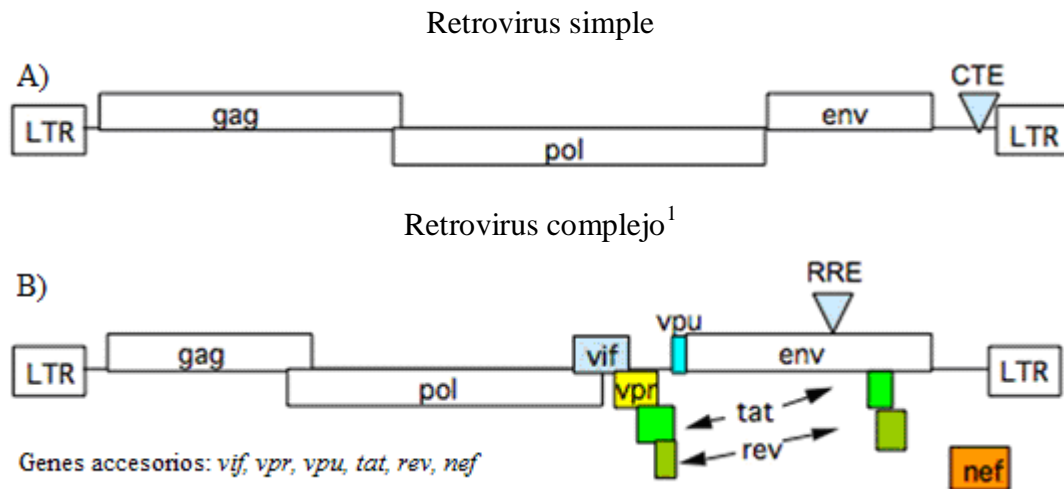
La transcripción inversa y la integración son las características que definen a la familia *Retroviridae*: el nombre común de “retrovirus” deriva del uso de la enzima transcriptasa reversa (RT) que genera a partir de su genoma ARN cadenas dobles de ADN. La transcripción inversa, es un paso esencial en la replicación retroviral [7-9].

6.2.- Organización de los retrovirus

Basados en la organización del genoma, los retrovirus se encuentran agrupados dentro de 2 categorías: simples (Figura 2A) y complejos (Figura 2B). Los retrovirus simples se caracterizan por solo poseer los genes principales *gag*, *pol* y *env*, por el contrario, los retrovirus complejos codifican estos genes y un grupo de genes accesorios adicionales [8].

Figura 2.- Organización del genoma de los retrovirus: simple (genes *gag*, *pol* y *env*) y complejo (genes *gag*, *pol*, *env* y otros accesorios que participan en la replicación e infección).

Tomado de: Shida, H. 2012 [10]



El gen *gag* codifica las proteínas estructurales de matriz (MA), cápside (CA) y la nucleocápside (NC). El gen *pol* codifica diferentes enzimas como la proteasa (PR), la transcriptasa reversa (RT), la dUTPasa (DU) y la integrasa (IN). El gen *env* codifica las proteínas de superficie (SU) y de transmembrana (TM) (Figura 3 y Tabla 1) [8, 11-13]

¹ LTR: Repetición Terminal Larga del inglés Long Terminal Repeat

CTE: Elemento de Transporte Constitutivo del inglés Constitutive Transport Element

RRE: Elemento de respuesta de *rev* del inglés *Rev* Response Element

Figura 3.- Representación esquemática de la estructura de un retrovirus (Lentivirus de Pequeños Rumiantes). Se puede observar el sitio de acción de los genes *gag*, *pol* y *env*.

Tomado de Ramírez, A.H. 2002 [14]

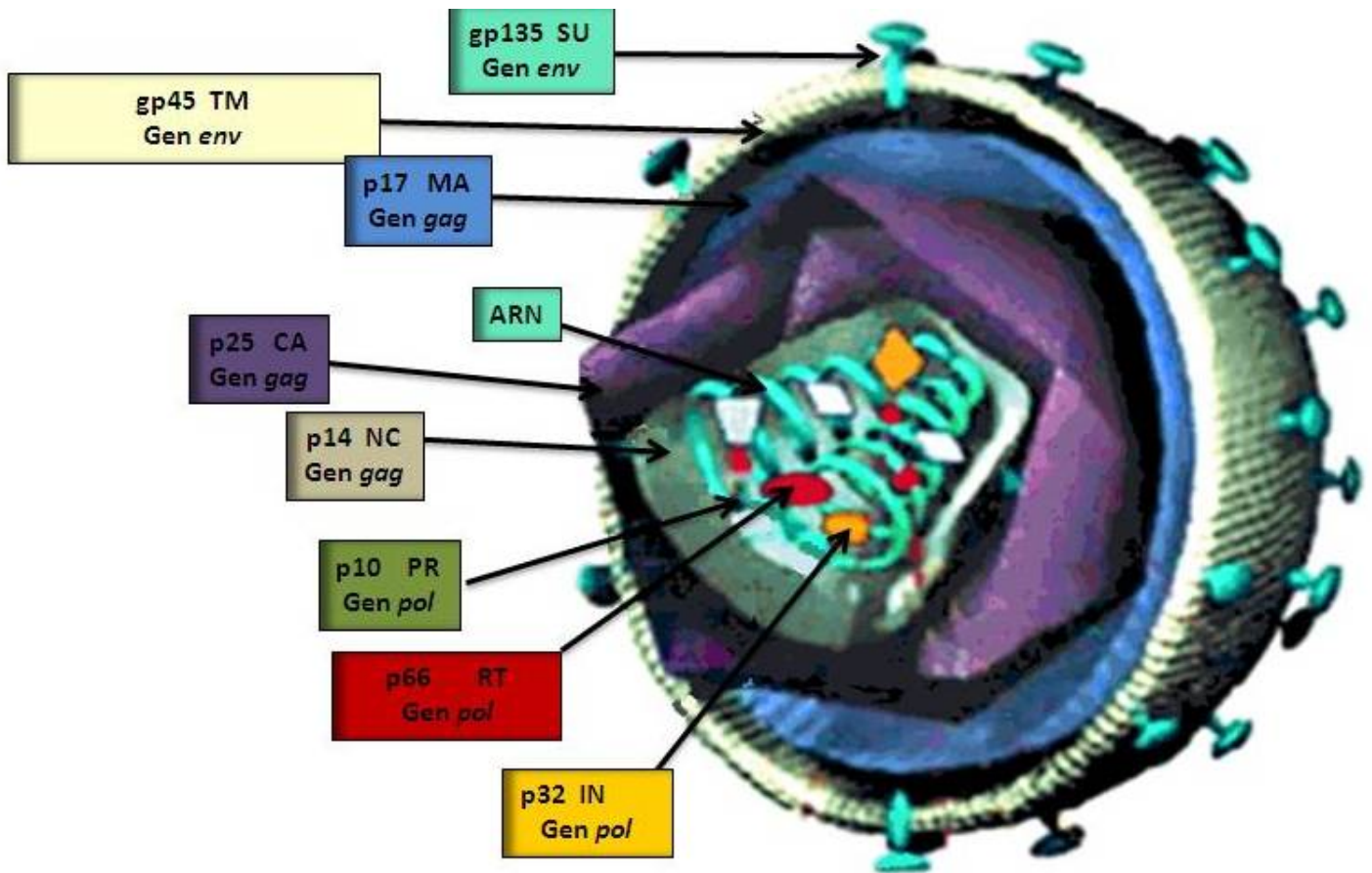


Tabla 1.- Principales funciones de las proteínas de los retrovirus. Modificado de Kenyon, J.C. 2011. [15]

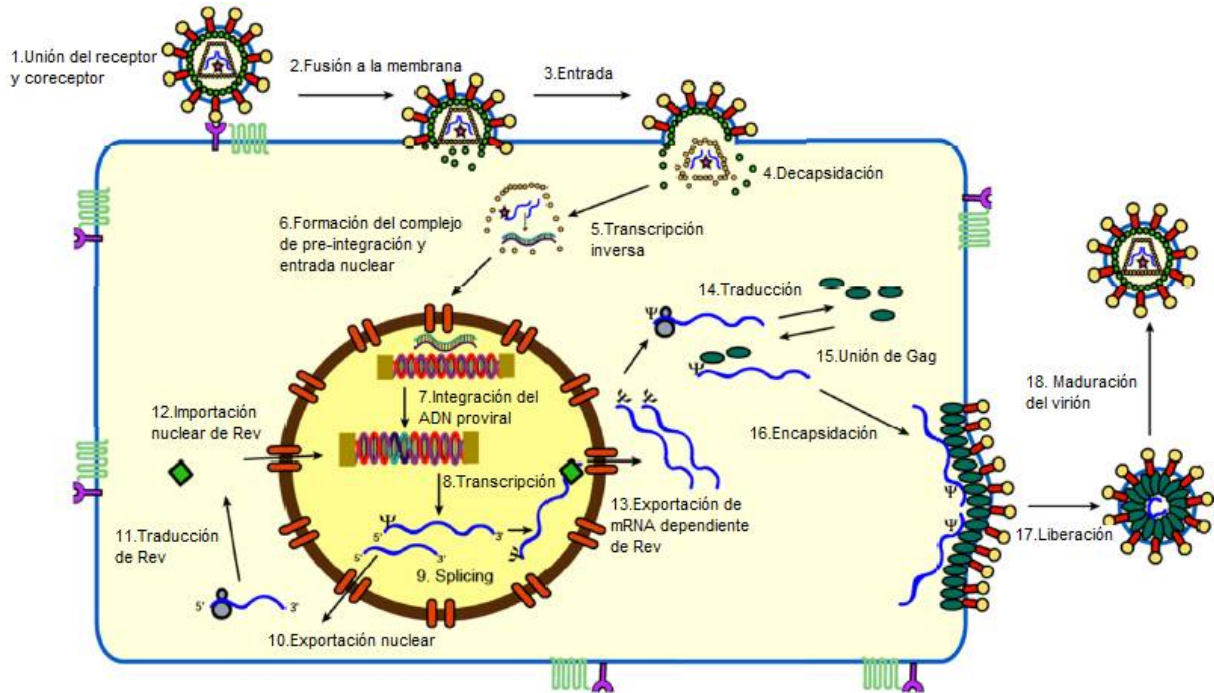
Proteína precursora	Productos de las proteínas precursoras	Principales funciones atribuidas
<i>Gag</i>	Matriz	Proteína estructural del virus
	Cápside	Proteína estructural del virus
	Nucleocápside	Unión con el genoma viral
<i>Pol</i>	Proteasa	Escisión de los precursores de las proteínas. Participa en la maduración del virión.
	Transcriptasa reversa	Transcripción reversa del RNA en DNA proviral
	Integrasa	Integración del ADN proviral en el genoma de la célula hospedadora
<i>Env</i>	Subunidades de superficie y transmembrana	Adhesión y entrada a la célula blanco

6.3.- Replicación de los retrovirus

La replicación de los retrovirus se inicia con la interacción entre los receptores de la célula blanco y las proteínas de superficie (SU) del virus. La unión a los receptores induce cambios conformacionales en el complejo de glicoproteínas de *env*, lo cual trae como consecuencia la exposición del péptido de transmembrana (TM) y su inserción en la célula blanco. En el citoplasma, el ARN viral lleva a cabo la transcripción inversa con ayuda de la enzima transcriptasa reversa (RT), lo cual produce un ADN de doble cadena. Después de esto el ADN es protegido y trasladado al núcleo, una vez dentro, la enzima integrasa (IN) es la encargada de insertar este ADN en el genoma de la célula, a lo que se le denomina: provirus. Este es transcrito y traducido por el mecanismo normal de la célula hospedadora en el núcleo.

El ARNm se traslada al citoplasma donde se traduce a proteínas virales. El virión inmaduro se traslada a la membrana celular donde adquiere su envoltura y las glicoproteínas de superficie, finalmente es liberado de la célula por gemación (Figura 4) [8, 12, 13, 15-17].

Figura 4.- ciclo de replicación de los retrovirus. Modificado de Kenyon, , J.C. 2011. La transcripción inversa se realiza en el citoplasma de la célula infectada. [15]



6.4.- Importancia de la transcriptasa reversa

El gen *pol* codifica la transcriptasa reversa entre otras enzimas virales, la cual está altamente conservada con respecto a cualquier otro elemento retroviral. La RT es la enzima clave de la replicación viral. El gen *pol* no solo es conservado en la familia *Retroviridae*, sino también en otros elementos retrovirales, que incluyen los retrovirus endógenos (ERVs), los retrotransposones, el grupo II de los intrones y algunos elementos plasmídicos de las células procariotas [4]

La transcriptasa reversa es la responsable de la replicación del genoma viral, convirtiendo una cadena simple de ARN viral en una cadena doble de ADN. Cumple con 2 funciones principales: a) una función de polimerización del ADN, donde es capaz de usar ya sea ARN o ADN como molde y b) una función de RNasa H, que sirve para hidrolizar la cadena de ARN dentro de un híbrido ARN/ADN. Una de las consecuencias de estos procesos resulta en la creación de un virus funcionalmente alterado para mejorar sus características de supervivencia. Estas características incluyen mayor habilidad para evadir las defensas del hospedador y una resistencia más efectiva a los fármacos antivirales. Algunas de las terapias contra los retrovirus están enfocadas en la enzima RT, los fármacos actúan para inhibir las funciones normales de la RT. Estas drogas anti-virales incluyen inhibidores de la entrada o de la fusión del virus, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (NRTI) e inhibidores de RT no nucleósidos (NNRTI). Los NRTI y NNRTI se incorporan al ADN recién sintetizado por la RT, que resulta en la terminación de la cadena y en la inhibición del gen del ADN. Aunque estos no han sido muy estudiados en animales [12, 16, 18-22]

Otros aspectos importantes sobre la enzima RT son: a) se utiliza en el diagnóstico para detectar infecciones por retrovirus y b) de igual manera en biología molecular se utiliza para obtener cDNA (ADN complementario) a partir de mRNA (ARN mensajero) el cual posteriormente se utiliza en la prueba de Reacción en Cadena de la Polimerasa con transcripción Reversa (RT-PCR) [8, 20]

Cerca de 100 moléculas de RT son incorporadas a cada progenie por virión. La concentración de la actividad de la RT se utiliza como un sustituto para determinar la cantidad relativa de viriones y se puede estimar midiendo la síntesis del nuevo ADN. El PCR basado en un paso previo de retrotranscripción (RT-PCR) es capaz de mejorar en gran medida la sensibilidad de los ensayos. Sin el ensayo mejorado con RT se requiere entre 10^4 y 10^6 partículas para producir una señal positiva, mientras que con RT-PCR se puede producir una respuesta positiva con muy pocas partículas, de 1 a 10.

En algunos tejidos se ha descrito que es posible identificar la presencia de la transcriptasa reversa, sin evidencia de lesiones o inflamación, como es el caso de los endotelios vasculares que irrigan al cerebro, zonas perifoliculares del bazo, en las criptas epiteliales del intestino delgado, en los túbulos renales y en glándula mamaria [23, 24]

7.- Especies retrovirales

La familia *Retroviridae* incluye 7 géneros, cuya denominación y ejemplo representativo se incluye a continuación: *Alpharetrovirus* (virus de la Leucosis Aviar), *Betaretrovirus* (retrovirus ovino Jaagsiekte), *Gammaretrovirus* (Virus de la Leucemia Murina), *Deltaretrovirus* (virus de la Leucosis Bovina), *Epsilonretrovirus* (virus del Sarcoma Dérmico del Walleye), *Lentivirus* (virus de la Inmunodeficiencia Humana) y *Spumavirus* (virus Espumoso del Chimpancé).

7.1.- Virus de la inmunodeficiencia humana

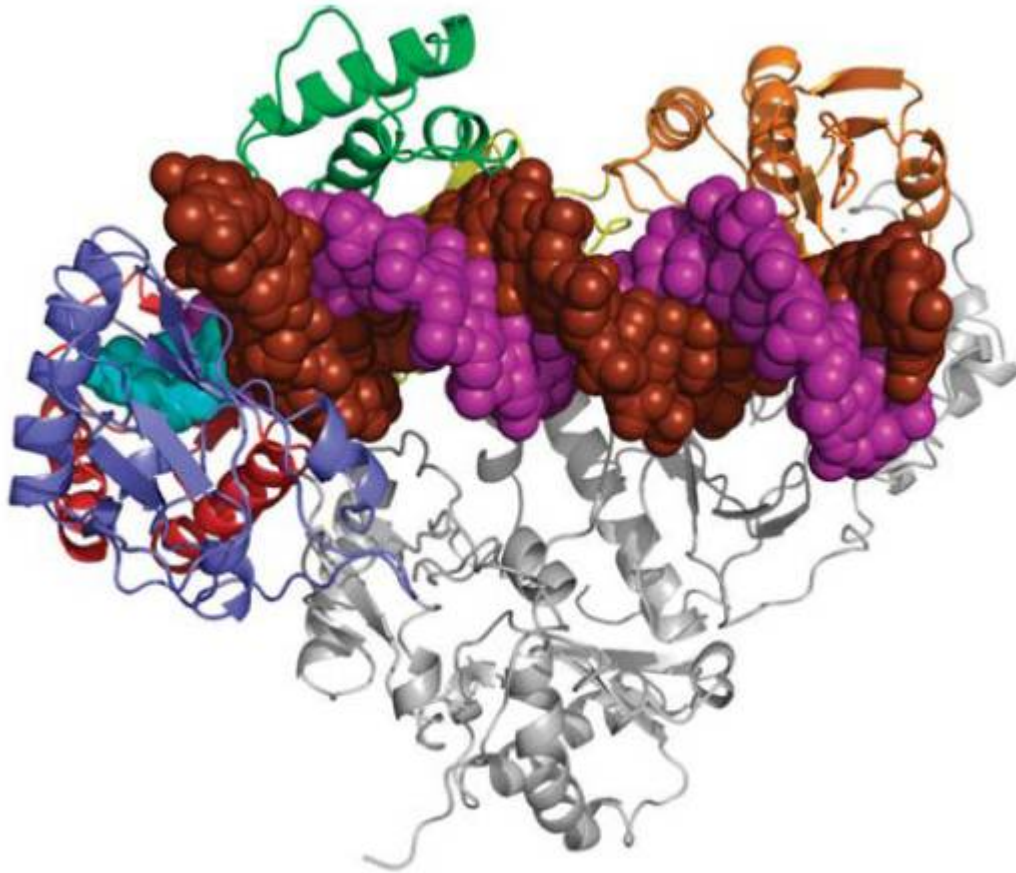
El virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) es el retrovirus causal del síndrome de inmunodeficiencia adquirida perteneciente al género lentivirus, una condición en humanos en donde el sistema inmune esta alterado y falla, dando lugar a infecciones oportunistas mortales. La infección por HIV ocurre por la transferencia de sangre, semen, fluidos vaginales, líquidos seminales y leche materna. Dentro de estos fluidos corporales, el HIV puede estar presente, tanto como partículas virales libres, así como dentro de células inmunes infectadas [25]. El HIV-1 y el HIV-2 son genéticamente similares, pero tienen una epidemiología muy distinta. El HIV-1 es responsable de la mayoría de las infecciones del mundo. El HIV-2 es endémico de África Occidental y se encuentra extendido limitadamente fuera de esta región [25-27].

La RT del HIV-1 (aislamiento PHI354, GenBank) es un heterodímero (Figura 5) que consiste de una subunidad de 51 KDa (p51) y otra subunidad de 66 KDa (p66), con una longitud de 578 aminoácidos (Figura 30) y un peso molecular de 66,911.33 Daltons. La subunidad p66 consiste de 2 dominios: RT y RNasa H; la p66 contiene los sitios activos para las dos funciones enzimáticas de la RT. Los dominios de la p66 juegan un papel catalizador, mientras que la subunidad p51 juega un papel estructural [9, 16, 28-30].

El péptido más hidrofílico se localiza de la posición 470 a la 476 (anexo 10.1 y 11.2) con un valor de 7.014 y la secuencia de aminoácidos (aa) es DDTTNQK² (Ac. Aspártico-Ac. Aspártico-Treonina-Treonina-Asparagina-Glutamina-Lisina) [31].

² Los péptidos hidrofílicos son las zonas más expuestas en la superficie de la proteína, interactúan con el medio acuoso y se encuentran en los sitios reactivos de las enzimas.

Figura 5.- Heterodímero de la RT del HIV (Proteínas p51 y p66). La p51 es gris y la p66 corresponde a los colores restantes, indicando sus diferentes dominios. La Rnasa H es de color dorado. Tomado de Hu, W.S. 2012. [9]



- Longitud: 1734 bases nucleotídicas
- Peso molecular: 527623.00 Daltons; cadena simple
- Peso molecular: 1050616.00 Daltons; cadena doble
- Proporción G + C: 38.06 % (Figura 6)
- Proporción A+ T: 61.94% (Figura 6) [32]

Figura 6: Composición nucleotídica de la RT del HIV³

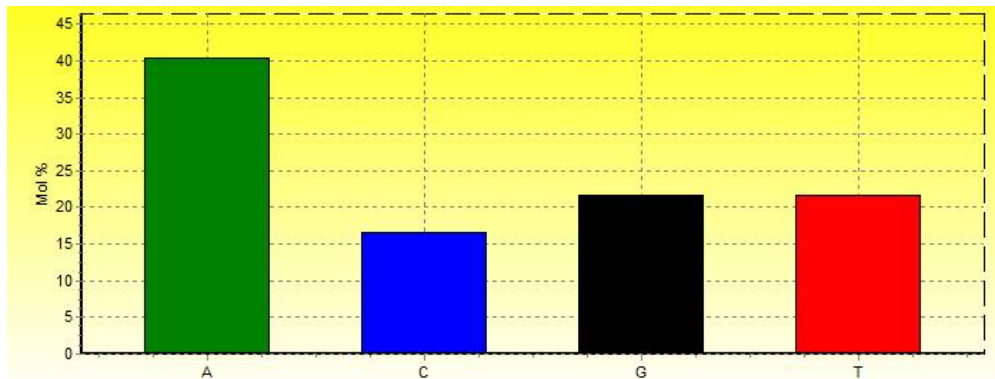
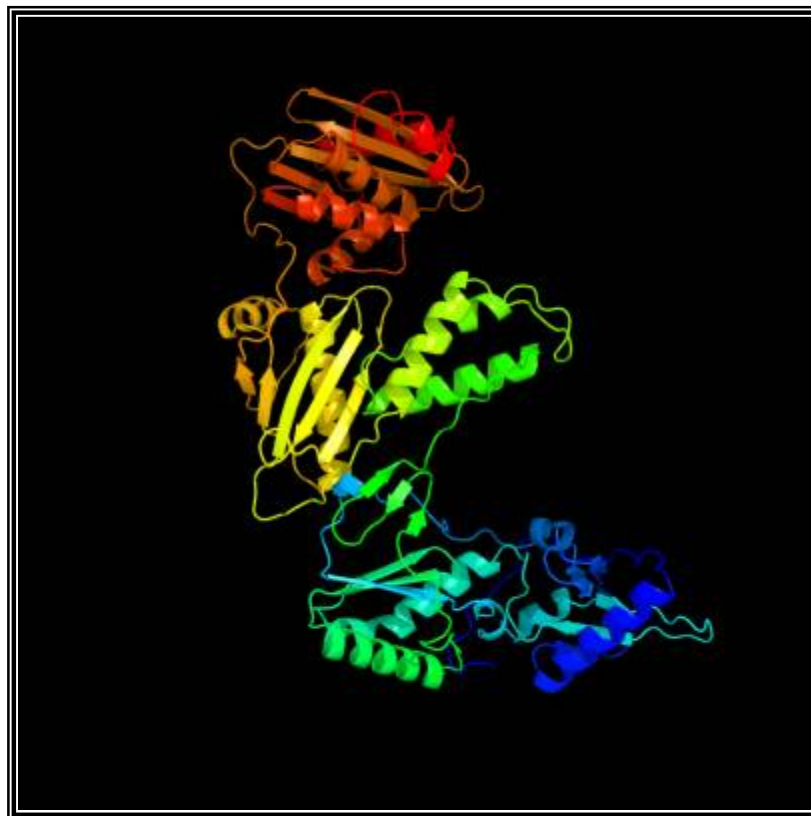


Figura 7: Estructura tridimensional de la RT del HIV-1. La estructura se modeló con el 100% de la cadena de aa (anexo 11.2) y posee una confiabilidad >90%⁴ [32, 33].



³ La composición nucleotídica se obtuvo con el programa BioEdit

⁴ Las estructuras tridimensionales se modelaron con el programa Phyre 2 y están graduadas a lo largo del espectro visible desde azul (N- terminal) hasta anaranjado (C- terminal).

7.2.- Virus de la Inmunodeficiencia Felina

El virus de la Inmunodeficiencia Felina (FIV) está estrechamente relacionado con el HIV. El FIV puede ser transmitido vía exposición de mucosas, transfusión sanguínea y verticalmente (prenatal o posparto). El FIV es un importante patógeno a nivel mundial para el gato doméstico (*Felis catus*), provoca una degeneración lenta y progresiva de las funciones inmunes; caracterizado por un agotamiento progresivo de los linfocitos CD4+. La infección por el FIV en gatos domésticos causa un síndrome de inmunodeficiencia variable, caracterizado por gingivitis-estomatitis recurrente, caquexia, desórdenes neurológicos y un aumento en la incidencia de tumores [15, 34-36].

La RT del FIV (aislamiento JM01, GenBank) es un heterodímero conformado por una subunidad de 51 KDa (p51) y la subunidad de 66 KDa (p66), correspondiente esta última a los dominios de la RT y la RNasaH. Posee una longitud de 540 aa (Figura 31) y un peso de 62914.02 Daltons [15, 35, 37, 38].

El péptido más hidrofílico se localiza de la posición 423 a la 429 (anexo 10.2 y 11.3) con un valor de 6.671 y la secuencia de aa es QDEEAET⁵ (Glutamina-Ac. Aspártico-Ac. Glutámico-Ac. Glutámico-Alanina-Ac. Glutámico-Treonina)[31].

- Longitud: 1620 bases nucleotídicas
- Peso molecular: 490976.00 Daltons; cadena simple
- Peso molecular: 980312.00 Daltons; cadena doble
- Proporción G + C: 33.58 % (Figura 8)
- Proporción A+ T: 66.42 % (Figura 8) [37, 38]

⁵ Los péptidos hidrofílicos son las zonas más expuestas en la superficie de la proteína, interactúan con el medio acuoso y se encuentran en los sitios reactivos de las enzimas.

Figura 8: Composición nucleotídica de la RT del FIV.

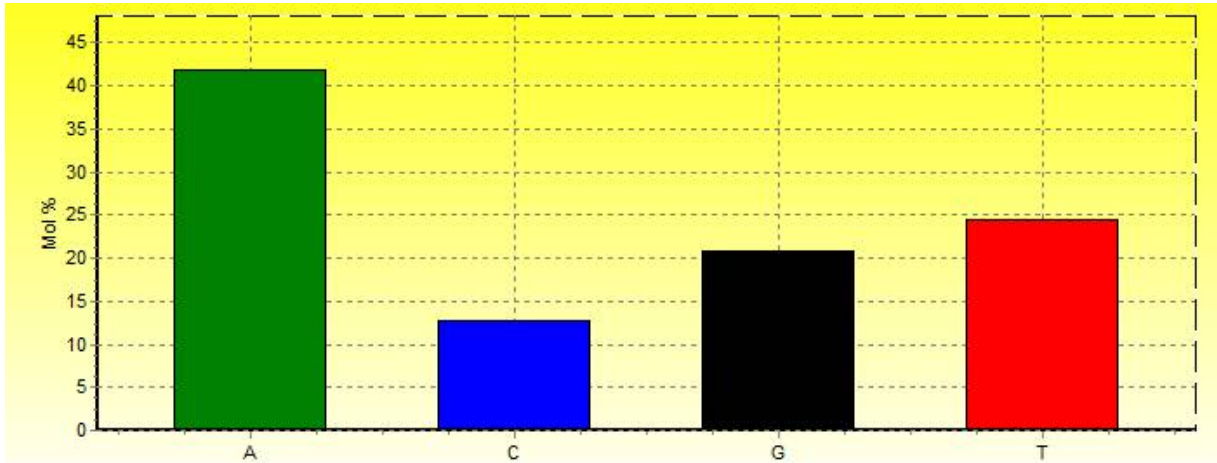
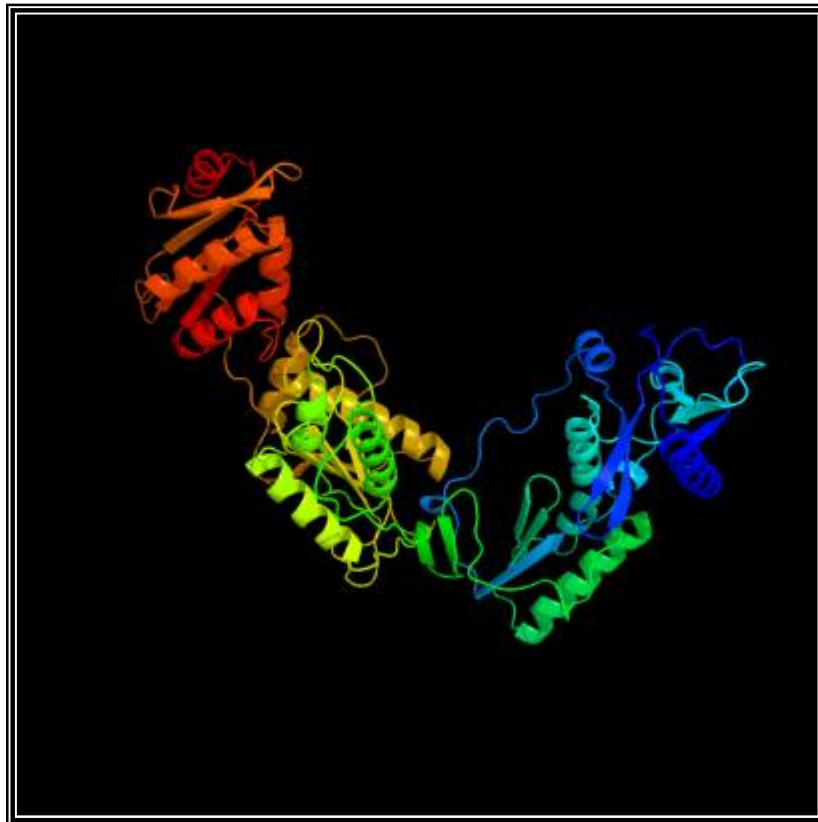


Figura 9: Estructura tridimensional de la RT de FIV. La estructura se modeló con el 100% de la cadena de aa (anexo 11.3) y posee una confiabilidad >90% [33, 37, 38]⁶



⁶ Las estructuras tridimensionales se modelaron con el programa Phyre 2 y están graduadas a lo largo del espectro visible desde azul (N- terminal) hasta anaranjado (C- terminal).

7.3.- Virus de la Leucemia Felina

El virus de la Leucemia Felina (FeLV) fue aislado por primera vez en 1964 ubicándose actualmente en el género *gammaretrovirus*. Varios estudios acerca de este retrovirus han conducido a una mejor comprensión de la transmisión de enfermedades retrovirales en ambientes naturales. Se han identificado diferentes subgrupos de FeLV, que han sido definidos por ensayos de interferencia viral. El FeLV-A es ecotrópico y se encuentra presente en todos los aislamientos naturales; el FeLV-B es politrópico y se tiene una alta incidencia en gatos con linfosarcomas, en comparación con gatos infectados pero clínicamente sanos; el FeLV-C también es politrópico y se encuentra con poca frecuencia pero en asociación con el FeLV-A ó el FeLV-A más el FeLV-B y se sabe que se asocia con anemia aplásica fatal en gatos; el FeLV-D fue descubierto recientemente y es endógeno; el FeLV-T es el primer ejemplo natural de retrovirus tipo C (este tipo posee un nucleóide en posición central y espículas de menor tamaño) que requiere 2 proteínas para entrar a la célula huésped [39-42].

La RT del FeLV (aislamiento Rickard –FRA, GenBank) posee una longitud de 669 aa (Figura 32) y un peso molecular de 74596.72 Daltons, conformada por los dominios RT y RNasaH [39].

El péptido más hidrofílico se localiza de la posición 14 a la 20 (anexo 10.3 y 11.4) con un valor de 6.429 y la secuencia de aa es ESTQKQE⁷ (Ac. Glutámico-Serina-Treonina-Glutamina-Lisina-Glutamina-Ac. Glutámico) [31].

- Longitud: 2007 bases nucleotídicas
- Peso molecular: 613863.00 Daltons; cadena simple
- Peso molecular: 1220201 Daltons; cadena doble
- Proporción G + C: 50.32 % (Figura 10)
- Proporción A+ T: 49.68 % (Figura 10) [39].

⁷ Los péptidos hidrofílicos son las zonas más expuestas en la superficie de la proteína, interactúan con el medio acuoso y se encuentran en los sitios reactivos de las enzimas.

Figura 10: Composición nucleotídica de la RT del FeLV.

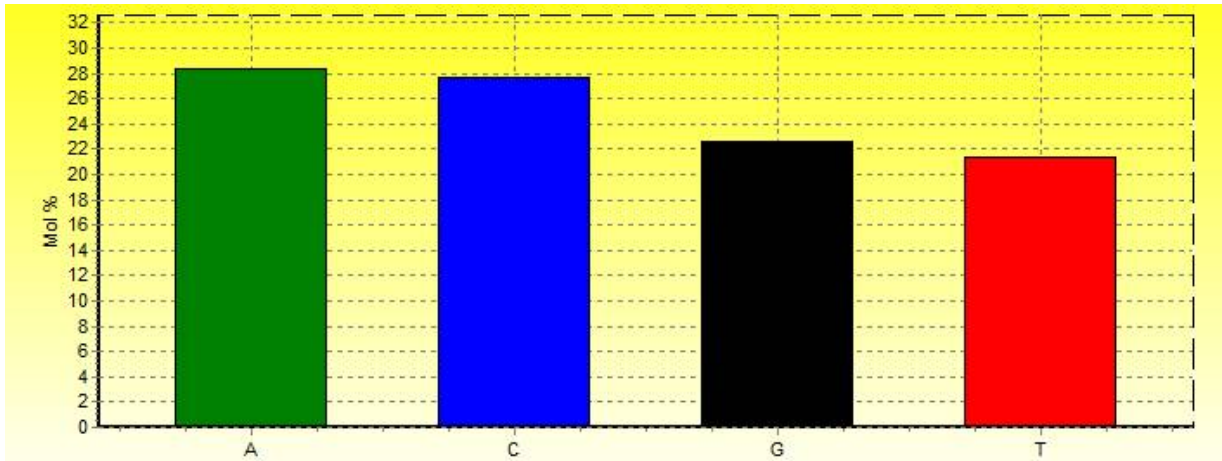
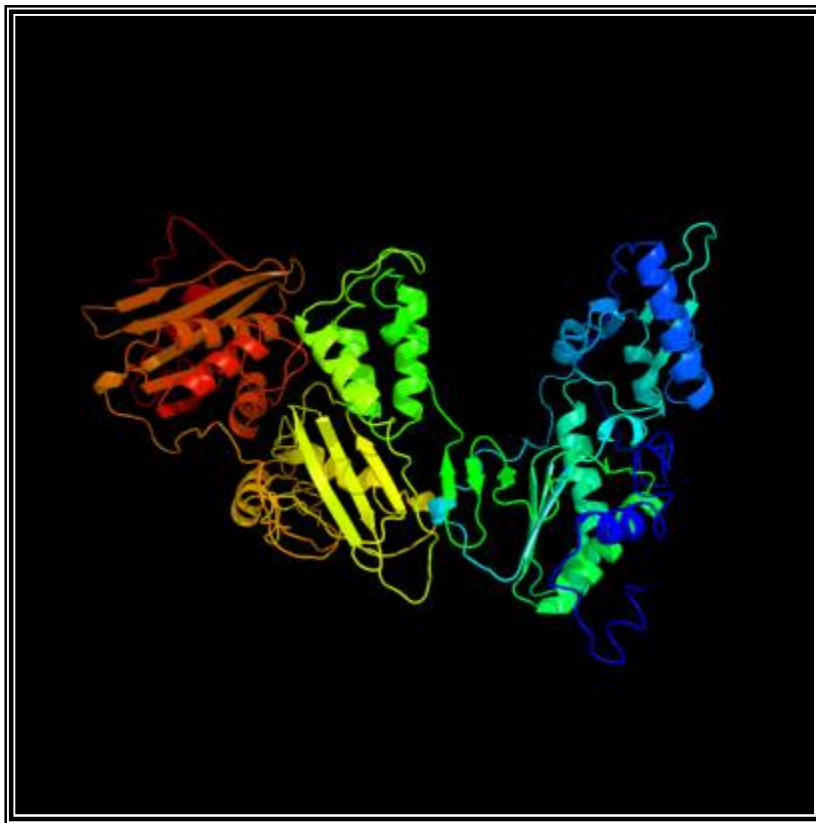


Figura 11: Estructura tridimensional de la RT de FeLV. La estructura se modelo con el 94% de la cadena de aa (anexo 11.4) y posee una confiabilidad > 90%⁸ [33, 39]



⁸ Las estructuras tridimensionales se modelaron con el programa Phyre 2 y están graduadas a lo largo del espectro visible desde azul (N- terminal) hasta anaranjado (C- terminal).

7.4.- Virus de la Leucemia Murina⁹

El virus de la Leucemia Murina (MLV) al igual que el FeLV pertenece a los *Gammaretrovirus* y ha sido estudiado desde 1950, cuando se descubrió que la leucemia era transmitida a los ratones recién nacidos. Los estudios en MLV han aportado muchos conocimientos sobre el desarrollo de la leucemia. Adicionalmente, este conocimiento en los genes ha permitido el desarrollo, construcción y utilización de vectores como material para las terapias retrovirales y como modelo retroviral [13].

La RT del MLV (aislamiento Shinnick, GenBank) es un monómero de 75 KDa, con una longitud de 671 aa (Figura 33) y un peso de 74650.95 Daltons que contiene los dominios de la RT y la RNasa H [18-20, 43, 44]

El péptido más hidrofílico se localiza de la posición 11 a la 17 (anexo 10.4 y 11.5) con un valor de 6.443 y la secuencia de aa es ETSKEPD¹⁰ (Ac. Glutámico-Treonina-Serina-Lisina-Ac.Glutámico-Prolina-Ac. Aspártico) [31].

- Longitud: 2013 bases nucleotídicas
- Peso molecular: 616400.00 Daltons; cadena simple
- Peso molecular: 1225380.00 Daltons; cadena doble
- Proporción G + C: 54.79 % (Figura 12)
- Proporción A+ T: 45.21 % (Figura 12) [43].

⁹ Murino: subfamilia de roedores de la familia *Muridae*, donde se incluyen a los ratones y ratas.

¹⁰ Los péptidos hidrofílicos son las zonas más expuestas en la superficie de la proteína, interactúan con el medio acuoso y se encuentran en los sitios reactivos de las enzimas.

Figura 12: Composición nucleotídica de la RT del MLV.

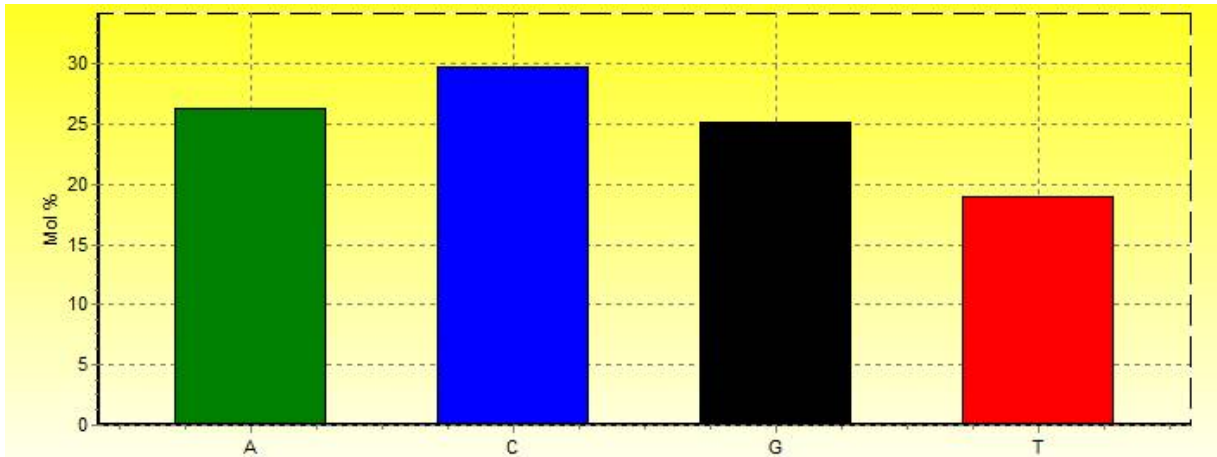
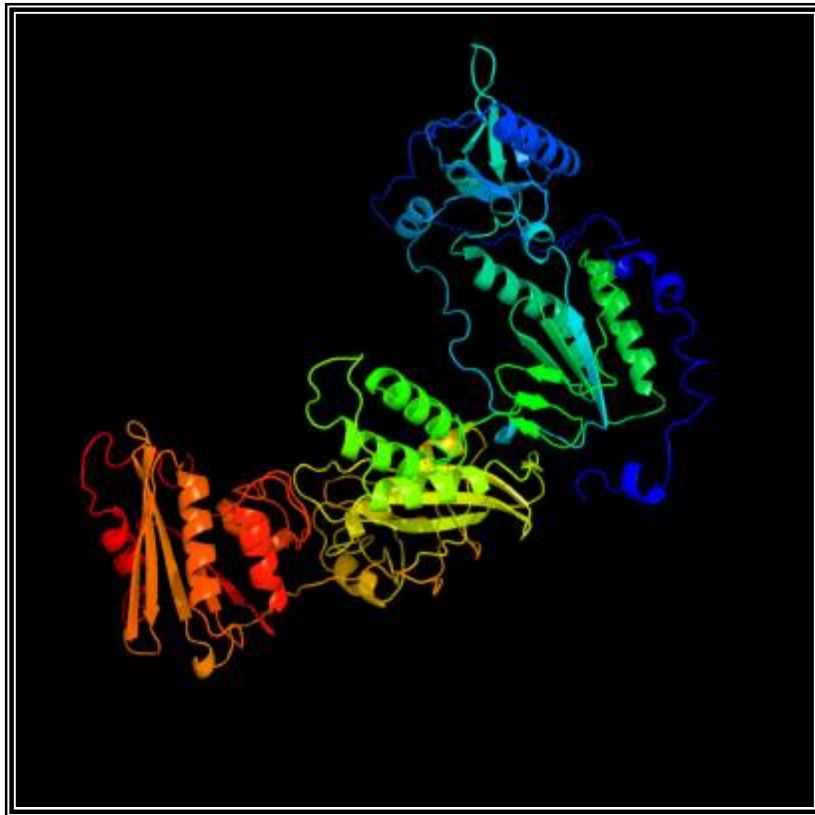


Figura 13: Estructura tridimensional de la RT del MLV. La estructura se modeló con el 92% de la cadena de aa (anexo 11.5) y posee una confiabilidad > 90% ¹¹ [33, 43].



¹¹ Las estructuras tridimensionales se modelaron con el programa Phyre 2 y están graduadas a lo largo del espectro visible desde azul (N- terminal) hasta anaranjado (C- terminal).

7.5.- Virus de la Anemia Infecciosa Equina

El virus de la Anemia Infecciosa Equina (EIAV) es un *lentivirus* causante de una enfermedad distribuida ampliamente a nivel mundial y se describió clínicamente 1843. Es una infección persistente en caballos, que se caracteriza por episodios de fiebre, trombocitopenia y viremia [45, 46].

La RT de la EIAV (clon CL22, GenBank) es un heterodímero compuesto por una subunidad de 66 KDa (p66) y otra subunidad de 51 KDa (p51). La RT del EIAV tiene una longitud de 543 aa (Figura 34) y un peso molecular de 62522.95 Daltons, con 2 dominios: el de la RT y de la RNasaH [45, 47, 48].

El péptido más hidrofílico se localiza de la posición 475 a la 481 (anexo 10.5 y 11.6) con un valor de 6.986 y la secuencia de aa es EDTRDKQ¹² (Ac. Glutámico-Ac. Aspártico-Treonina-Arginina-Ac. Aspártico-Lisina-Glutamina) [31].

- Longitud: 1629 bases nucleotídicas
- Peso molecular: 493701.00 Daltons; cadena simple
- Peso molecular: 986217.00 Daltons; cadena doble
- Proporción G + C: 35.24 % (Figura 14)
- Proporción A+ T: 64.76 % (Figura 14) [45].

¹² Los péptidos hidrofílicos son las zonas más expuestas en la superficie de la proteína, interactúan con el medio acuoso y se encuentran en los sitios reactivos de las enzimas.

Figura 14: Composición nucleotídica de la RT del EIAV.

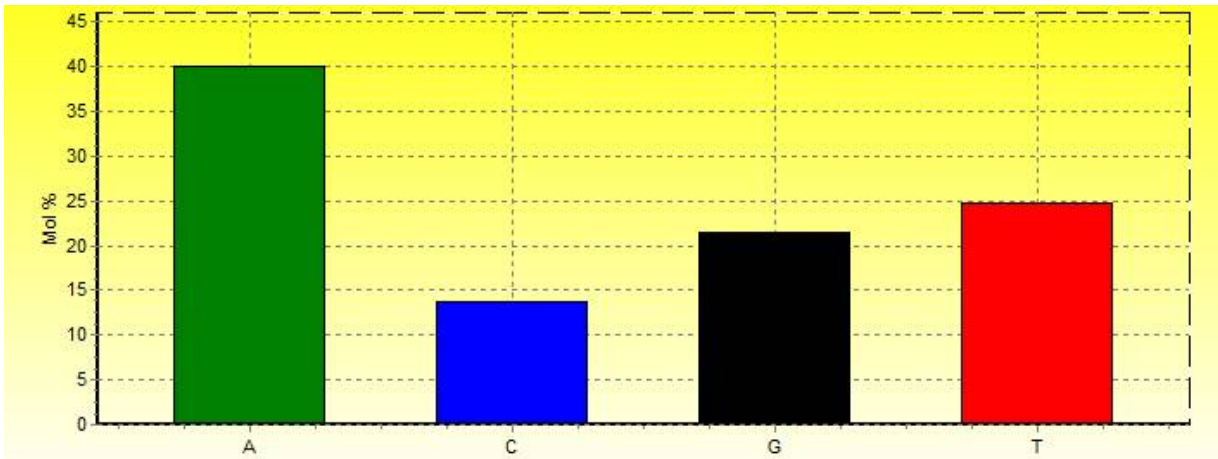
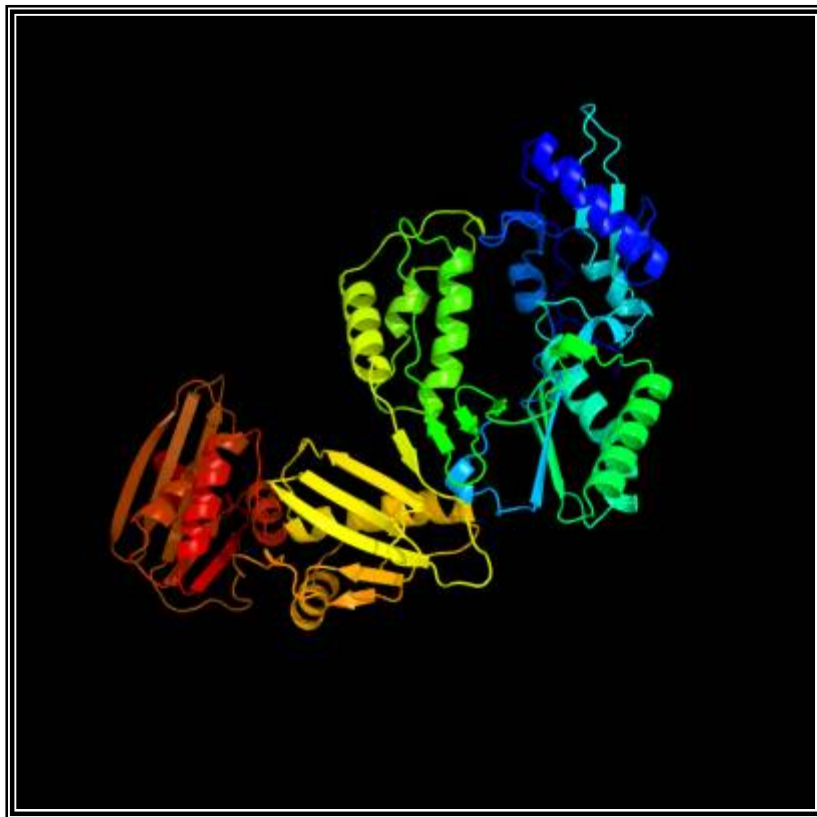


Figura 15: Estructura tridimensional de la RT del EIAV. La estructura se modeló con el 100% de la cadena de aa (anexo 11.6) y posee una confiabilidad >90% ¹³ [33, 45]



¹³ Las estructuras tridimensionales se modelaron con el programa Phyre 2 y están graduadas a lo largo del espectro visible desde azul (N- terminal) hasta anaranjado (C- terminal).

7.6.- Virus de la Leucosis Aviar

El virus de la Leucosis Aviar (ALV) es un retrovirus perteneciente al género *Alfaretrovirus*, causa enfermedades neoplásicas y problemas reproductivos en la industria de pollos de engorda a nivel mundial. También causa hemangiomas en la piel de la cavidad torácica, conjuntiva, alas y órganos internos [49, 50].

La RT del ALV puede estar presente en tres formas: homodímero RT α -RT α ; homodímero RT β -RT β ; y el heterodímero predominante: RT α y RT β . Está compuesta por dos subunidades la α (63 KDa) y β (94 KDa); la α está contenida dentro de la β . La RT del ALV (aislamiento SCDY1, GenBank) tiene una longitud de 555 aa (Figura 35) y tiene un peso de 60992.38 Daltons que contiene los dominios de la RT y la RNasaH [50-55].

El péptido más hidrofílico se localiza de la posición 264 a la 270 (anexo 10.6 y 11.7) con un valor de 6.186 y es la secuencia de aa RGSDPNE¹⁴ (Argina-Glicina-Serina-Ac. Aspártico-Prolina-Asparigina-Ac. Glutámico) [31].

- Longitud: 1665 bases nucleotídicas
- Peso molecular: 505070.00 Daltons; cadena simple
- Peso molecular: 1013065.00 Daltons; cadena doble
- Proporción G + C: 53.09 % (Figura 16)
- Proporción A+ T: 46.91 % (Figura 16) [50].

¹⁴ Los péptidos hidrofílicos son las zonas más expuestas en la superficie de la proteína, interactúan con el medio acuoso y se encuentran en los sitios reactivos de las enzimas.

Figura 16: Composición nucleotídica de la RT del ALV.

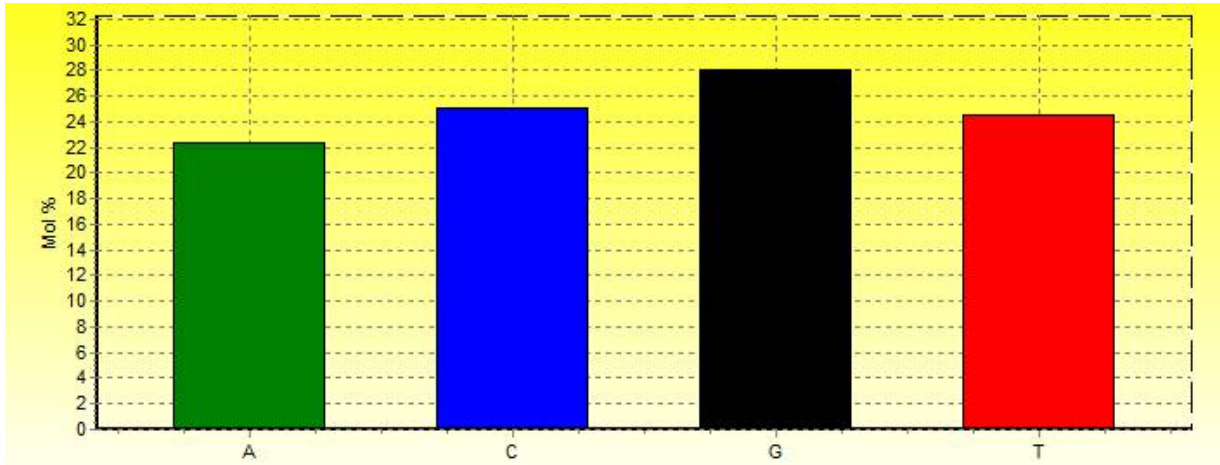
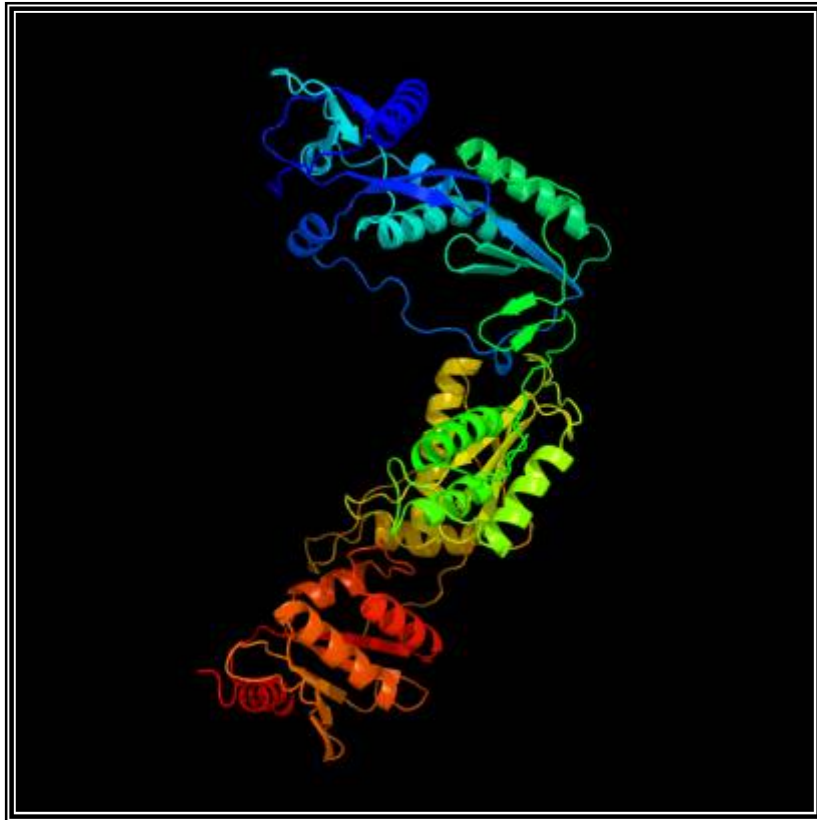


Figura 17: Estructura tridimensional de la RT del ALV. La estructura se modeló con el 100% de la cadena de aa (anexo 11.7) y posee una confiabilidad $> 90\%$ ¹⁵ [33, 50].



¹⁵ Las estructuras tridimensionales se modelaron con el programa Phyre 2 y están graduadas a lo largo del espectro visible desde azul (N- terminal) hasta anaranjado (C- terminal).

7.7.- Virus de la Leucosis Bovina

El virus de la Leucosis Bovina (BLV) es un retrovirus linfotrópico, estructuralmente relacionado con el virus linfotrópico humano T (HTLV-1) perteneciente al género *Deltaretrovirus*. Causa linfocitosis B persistente y/o una proliferación neoplásica de linfocitos B y comúnmente se presenta subclínicamente [56, 57].

La RT del BLV (aislado Arg41, GenBank) es un monómero y está compuesta por 559 aa (Figura 36) y tiene un peso de 62322.01 Daltons que corresponde a los dominios de la RT y la RNasaH [58, 59].

El péptido más hidrofílico se localiza de la posición 174 a la 180 (anexo 10.7 y 11.8) con un valor de 6.214 y la secuencia de aa es TEEQRSQ¹⁶ (Treonina-Ac. Glutámico-Ac. Glutámico-Glutamina-Arginina-Serina-Glutamina) [31].

- Longitud: 1677 bases nucleotídicas
- Peso molecular: 514322.00 Daltons; cadena simple
- Peso molecular: 1020529.00 Daltons; cadena doble
- Proporción G + C: 53.67 % (Figura 18)
- Proporción A+ T: 46.33 % (Figura 18) [58].

¹⁶ Los péptidos hidrofílicos son las zonas más expuestas en la superficie de la proteína, interactúan con el medio acuoso y se encuentran en los sitios reactivos de las enzimas.

Figura 18: Composición nucleotídica de la RT del BLV.

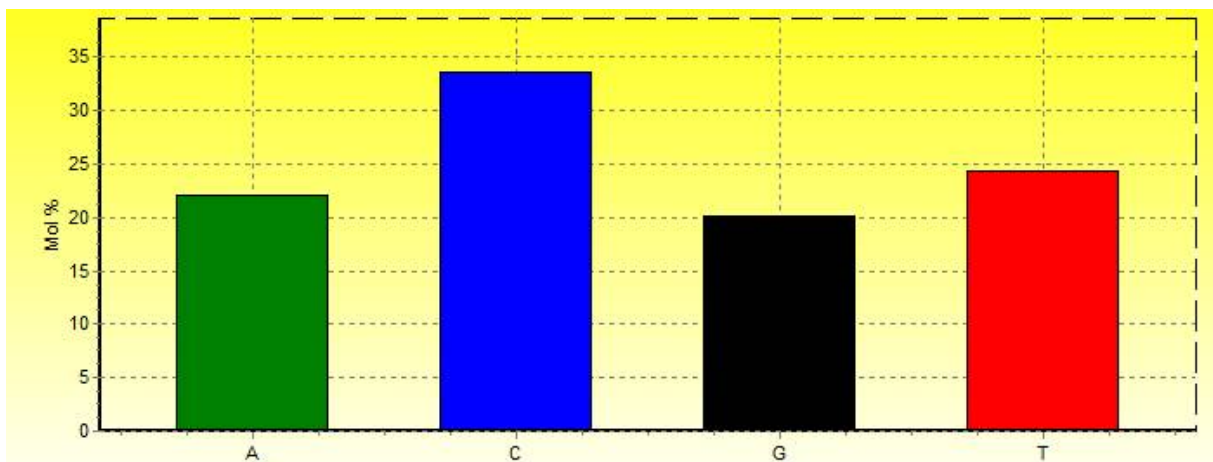
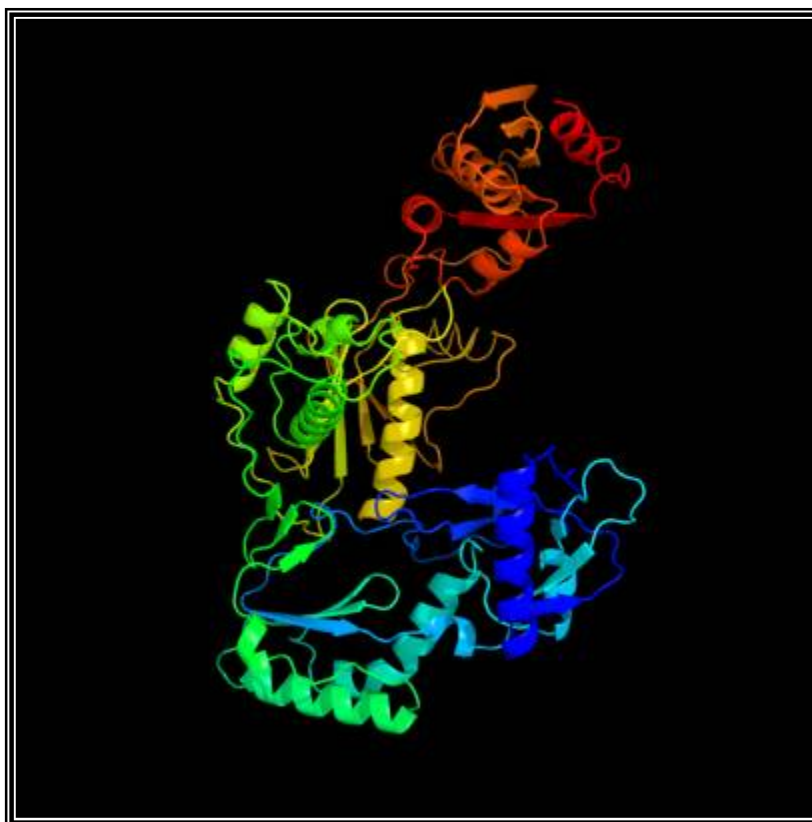


Figura 19: Estructura tridimensional de la RT del BLV. La estructura se modeló con el 100% de la cadena de aa (anexo 11.8) y posee una confiabilidad $> 90\%$ ¹⁷ [33, 58].



¹⁷ Las estructuras tridimensionales se modelaron con el programa Phyre 2 y están graduadas a lo largo del espectro visible desde azul (N- terminal) hasta anaranjado (C- terminal).

7.8.- Virus de la Inmunodeficiencia Bovina

El virus de la Inmunodeficiencia Bovina (BIV) es un *Lentivirus* que ocasiona infecciones crónicas y por lo general subclínicas. Sin embargo, las infecciones pueden ser importantes económicamente en las vacas infectadas, ya que disminuye su producción de leche [57].

La RT del BIV (clon 106 y 127, GenBank) es un heterodímero compuesto por dos subunidades de aproximadamente de 64 KDa y 51 KDa. La RT está compuesta por 522 aa (Figura 37) y tiene un peso de 60099.35 Daltons, conformada por los dominios de la RT y la RNasaH [60].

El péptido más hidrofílico se localiza de la posición 510 a la 515 (anexo 10.8 y 11.9) con un valor de 6.514 y la secuencia de aa es NTEADEG¹⁸ (Asparagina-Treonina-Ac. Glutámico-Alanina-Ac. Aspártico-Ac. Glutámico-Glicina) [31].

- Longitud: 1566 bases nucleotídicas
- Peso molecular: 475324.00 Daltons; cadena simple
- Peso molecular: 949508.00 Daltons; cadena doble
- Proporción G + C: 40.61 % (Figura 20)
- Proporción A+ T: 59.39 % (Figura 20) [60].

¹⁸ Los péptidos hidrofílicos son las zonas más expuestas en la superficie de la proteína, interactúan con el medio acuoso y se encuentran en los sitios reactivos de las enzimas.

Figura 20: Composición nucleotídica de la RT del BIV.

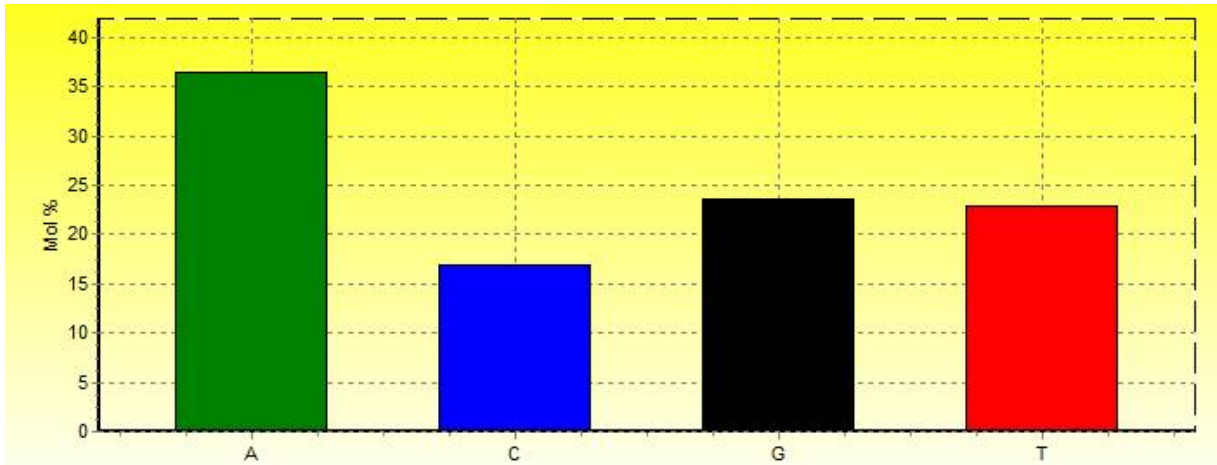
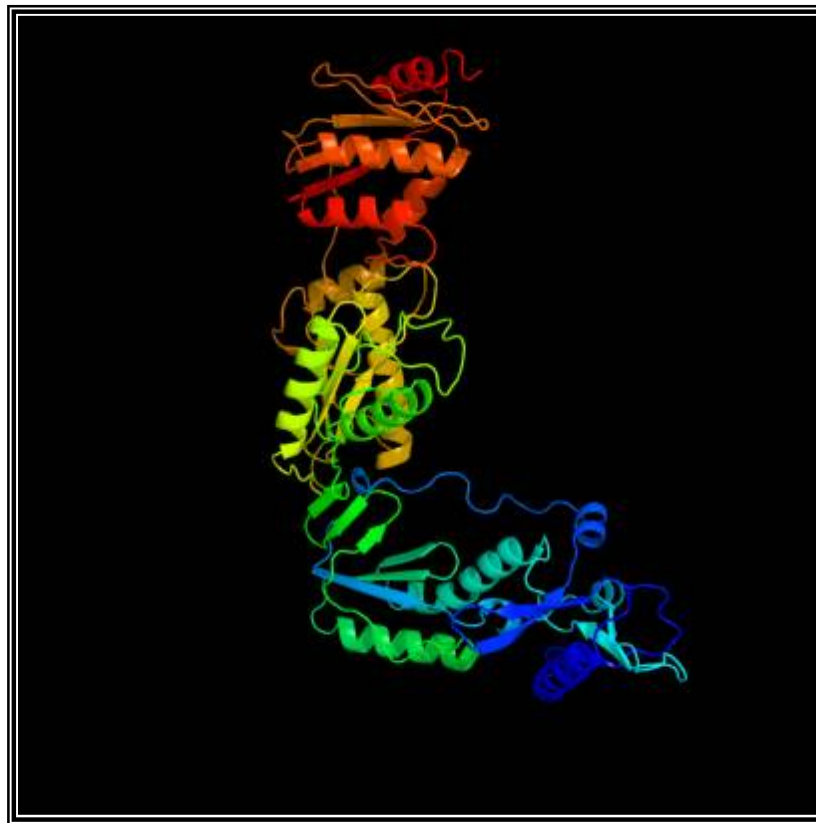


Figura 21: Estructura tridimensional de la RT del BIV. La estructura se modeló con el 100% de la cadena de aa (anexo 11.9) y posee una confiabilidad $>90\%$ ¹⁹ [33, 60].



¹⁹ Las estructuras tridimensionales se modelaron con el programa Phyre 2 y están graduadas a lo largo del espectro visible desde azul (N- terminal) hasta anaranjado (C- terminal).

7.9.- Virus de la Artritis Encefalitis Caprina

El virus de la Artritis Encefalitis Caprina (CAEV) es una infección viral perteneciente al género *Lentivirus*. Esta infección se caracteriza por generar poliartritis, mastitis, neumonías y leucoencefalomielitis en animales jóvenes. La forma de infección más común es a través de la ingestión de calostro y leche por parte de las crías a partir de madres infectadas. Tiene gran importancia económica, debido a la disminución en la producción de leche y por los signos clínicos que se presentan y eventualmente conllevan a la muerte [61].

La RT del CAEV (virus 1GA, GenBank) está conformada por 537 aa (Figura 38) y tiene un peso de 62739.12 Daltons, que contiene los dominios de la RT y la RNasaH [62].

El péptido más hidrofílico se localiza de la posición 443 a la 449 (anexo 10.9 y 11.10) con un valor de 6.814 y la secuencia de aa es EDGTNQQ²⁰ (Ac. Glutámico-Ac. Aspártico-Glicina-Treonina-Asparagina-Glutamina-Glutamina). [31]

- Longitud: 1611 bases nucleotídicas
- Peso molecular: 489830.00 Daltons; cadena simple
- Peso molecular: 976600.00 Daltons; cadena doble
- Proporción G + C: 39.91 % (Figura 22)
- Proporción A+ T: 60.09 % (Figura 22) [62].

²⁰ Los péptidos hidrofílicos son las zonas más expuestas en la superficie de la proteína, interactúan con el medio acuoso y se encuentran en los sitios reactivos de las enzimas.

Figura 22: Composición nucleotídica de la RT del CAEV.

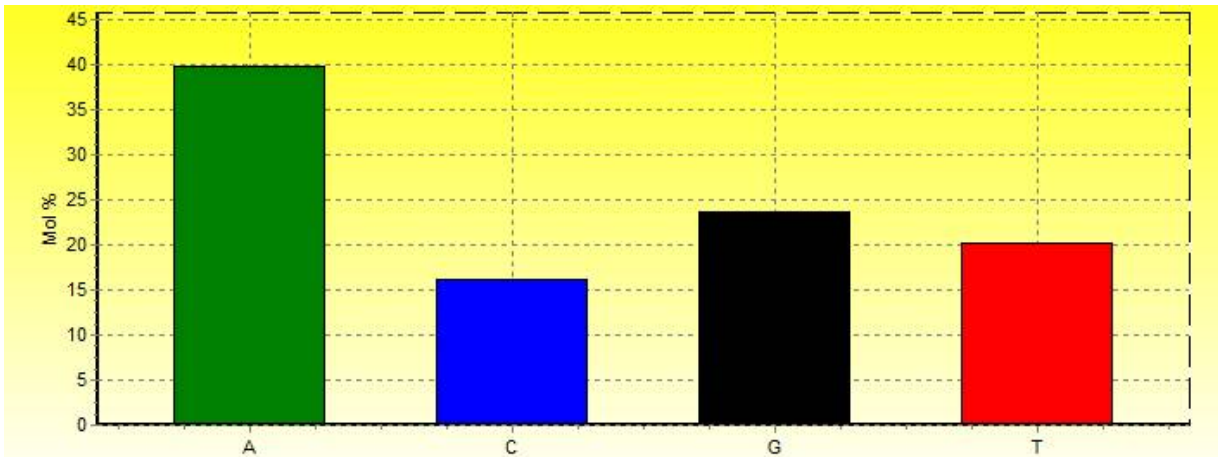
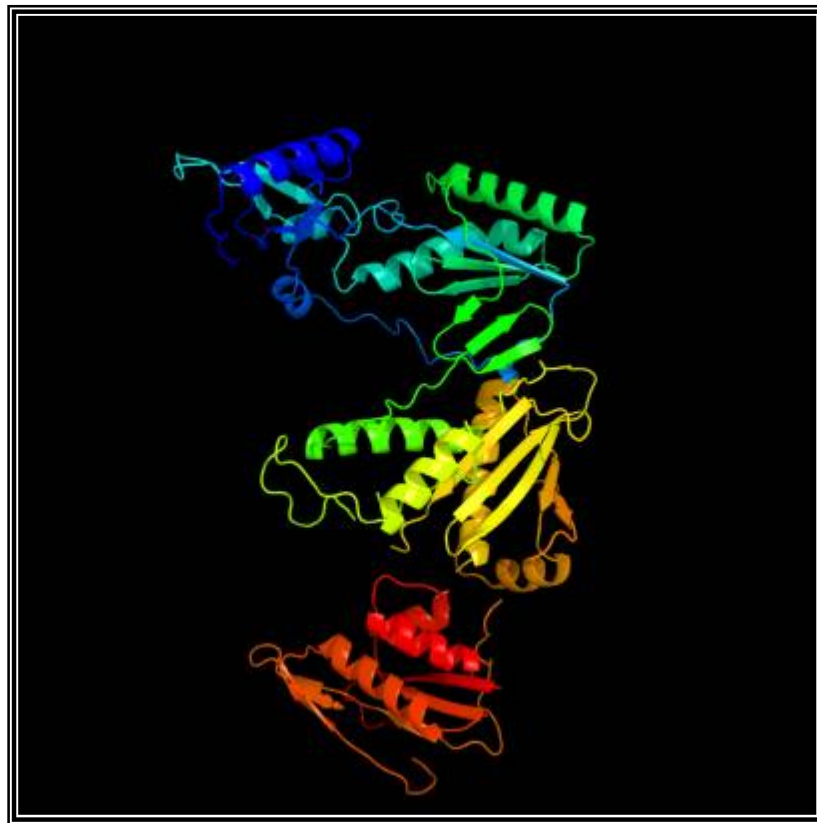


Figura 23: Estructura tridimensional de la RT del CAEV. La estructura se modelo con el 96% de la cadena de aa (anexo 11.10) y posee una confiabilidad del 100%²¹ [33, 62]



²¹ Las estructuras tridimensionales se modelaron con el programa Phyre 2 y están graduadas a lo largo del espectro visible desde azul (N- terminal) hasta anaranjado (C- terminal).

7.10.- Virus Maedi-Visna

El virus Maedi-Visna (VMV) es un retrovirus perteneciente a un subgrupo llamado Lentivirus de Pequeños Rumiantes (SRLV) junto con CAEV. Presenta una distribución mundial, con un periodo de incubación de meses a años que finaliza con la muerte del animal y con la consecuente pérdida económica. Esta enfermedad tiene 2 presentaciones clínicas principales: Maedi, que causa una neumonía intersticial progresiva y Visna que provoca una desmielinización progresiva del sistema nervioso central, sin embargo, también se presentan problemas artríticos y de mastitis [63, 64].

La RT del VMV (virus OvLV 85/34, GenBank) está conformada por 537 aa (Figura 39) y tiene un peso molecular de 62685.19 Daltons que contiene los dominios de la RT y la RNasaH [65].

El péptido más hidrofílico se localiza de la posición 200 a la 206 (anexo 10.10 y 11.11) con un valor de 6.743 y la secuencia de aa es EDKRQEG²² (Ac. Glutámico- Ac. Aspártico- Lisina-Arginina-Glutamina-Ac. Glutámico-Glicina) [31].

- Longitud: 1611 bases nucleotídicas
- Peso molecular: 487959.00 Daltons; cadena simple
- Peso molecular: 975733.00 Daltons; cadena doble
- Proporción G + C: 36.75 % (Figura 24)
- Proporción A+ T: 63.25 % (Figura 24) [65].

²² Los péptidos hidrofílicos son las zonas más expuestas en la superficie de la proteína, interactúan con el medio acuoso y se encuentran en los sitios reactivos de las enzimas.

Figura 24: Composición nucleotídica de la RT del VMV.

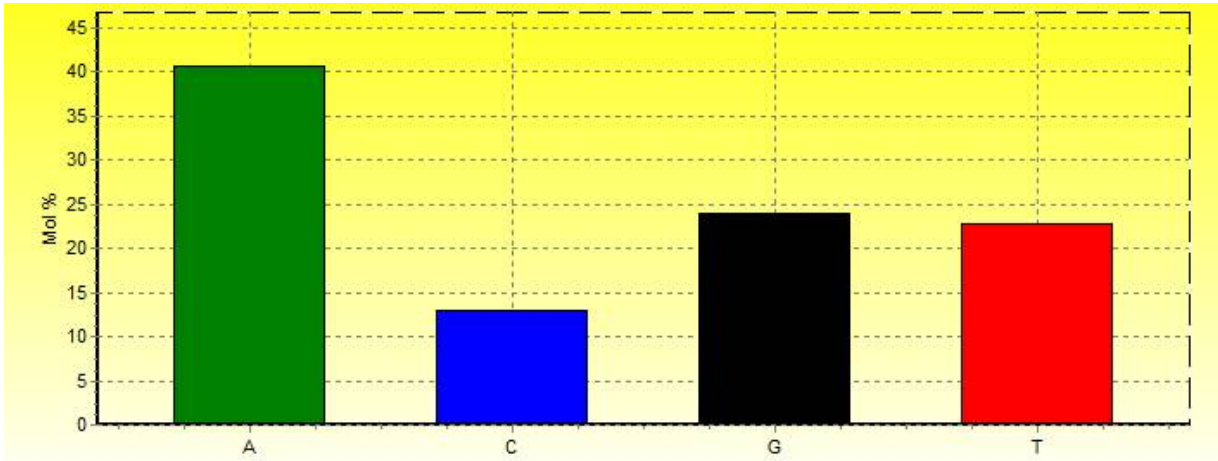
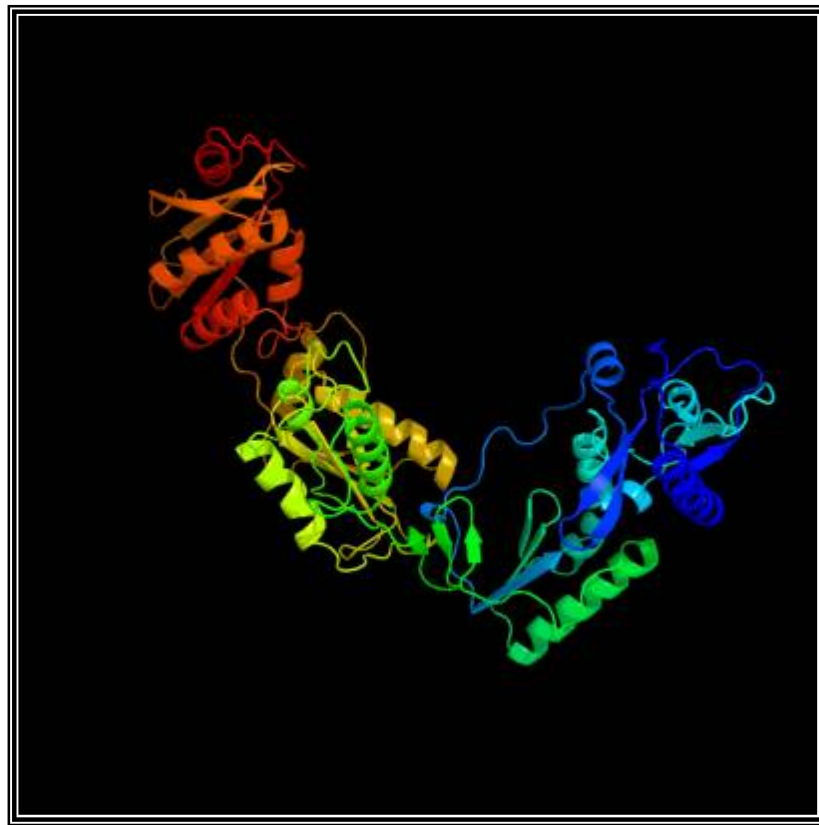


Figura 25: Estructura tridimensional de la RT del VMV. La estructura se modeló con el 99% de la cadena de aa (anexo 11.11) y posee una confiabilidad >90% ²³ [33, 65]



²³ Las estructuras tridimensionales se modelaron con el programa Phyre 2 y están graduadas a lo largo del espectro visible desde azul (N- terminal) hasta anaranjado (C- terminal).

7.11.- Virus ovino de Jaagsiekte

El adenocarcinoma pulmonar ovino (OPA) es un tumor de pulmón en los borregos causado por un *betaretrovirus* Jaagsiekte (JSRV). Esta enfermedad se ha identificado en varias razas de ovejas y cabras. Además los estudios sobre el OPA son un excelente modelo de carcinogénesis de pulmón para el caso de los humanos. Se han identificado dos presentaciones de OPA, la clásica y la típica; estas se pueden distinguir clínica y patológicamente. La forma más común de OPA es la clásica, que es un proceso progresivo mortal, mientras que la forma típica tiene una presentación subclínica [66-68].

La RT del JSRV (clon pJSRV21, GenBank) está conformada por 594 aa (Figura 40) y tiene un peso molecular de 67650.24 Daltons y está conformado por dos dominios: la RT y la RNasa H [69].

El péptido más hidrofílico se localiza de la posición 465 a la 471 (anexo 10.11 y 11.12) con un valor de 6.657 y la secuencia de aa es TDGSSNG²⁴ (Treonina-Ac. Aspártico-Glicina-Serina-Serina-Asparagina-Glicina) [31].

- Longitud: 1782 bases nucleotídicas
- Peso molecular: 541263.00 Daltons; cadena simple
- Peso molecular: 1080236.00 Daltons; cadena doble
- Proporción G + C: 39.84 % (Figura 26)
- Proporción A+ T: 60.16 % (Figura 26) [69].

²⁴ Los péptidos hidrofílicos son las zonas más expuestas en la superficie de la proteína, interactúan con el medio acuoso y se encuentran en los sitios reactivos de las enzimas.

Figura 26: Composición nucleotídica de la RT del JSRV.

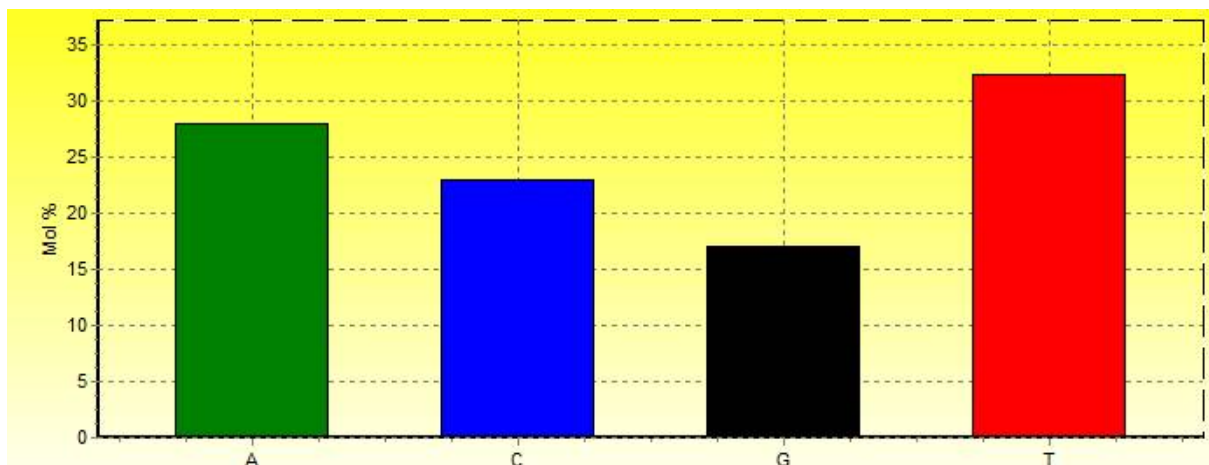
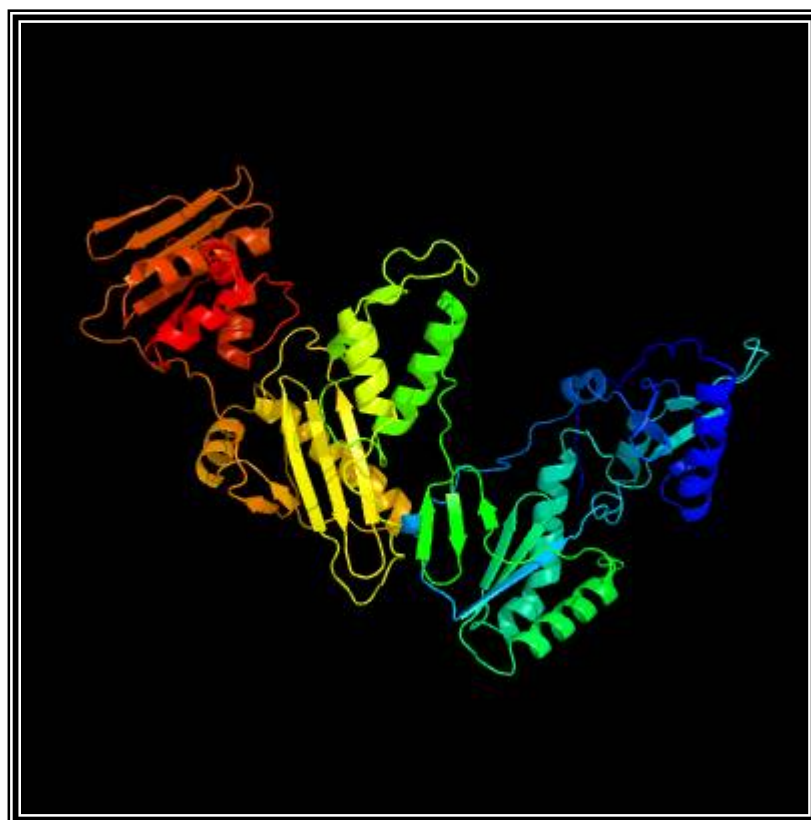


Figura 27: Estructura tridimensional de la RT del JSRV. La estructura se modeló con el 88% de la cadena de aa (anexo 11.12) y posee una confiabilidad del 100% ²⁵ [69]



²⁵ Las estructuras tridimensionales se modelaron con el programa Phyre 2 y están graduadas a lo largo del espectro visible desde azul (N- terminal) hasta anaranjado (C- terminal).

7.12.- Virus del Sarcoma Dérmico del Walleye²⁶

El virus del sarcoma dérmico del Walleye (WDSV - *Sander vitreus*) pertenece al género de los *Epsilonretrovirus*, esta es una enfermedad proliferativa que provoca lesiones en la piel. Esta enfermedad se caracteriza por presentar un ciclo estacional ya que tiene mayor incidencia en otoño y hacia la primavera, las lesiones sufren una regresión natural, por lo cual, en los meses de verano es muy raro poder observar las lesiones, que son neoplasias cutáneas distribuidas aleatoriamente [70].

La RT del WDSV es un monómero (aislamiento NY 2003, GenBank) y está compuesta por 588 aa (Figura 41) y tiene un peso molecular de 65694.40 Daltons; este monómero incluye dos dominios para la RT y la RNasa H [71, 72].

El péptido más hidrofílico se localiza de la posición 166 a la 172 (anexo 10.12 y 11.13) con un valor de 6.943 y la secuencia de aa es SKDRDTN²⁷ (Serina-Lisina-Ac. Aspártico-Arginina-Ac. Aspártico-Treonina-Asparigina) [31].

- Longitud: 1764 bases nucleotídicas
- Peso molecular: 537159.00 Daltons; cadena simple
- Peso molecular: 1070298.00 Daltons; cadena doble
- Proporción G + C: 43.08 % (Figura 28)
- Proporción A+ T: 56.92 % (Figura 28) [72].

²⁶ Walleye: pez de aguas dulce que se localiza en Canadá y norte de los Estados Unidos.

²⁷ Los péptidos hidrofílicos son las zonas más expuestas en la superficie de la proteína, interactúan con el medio acuoso y se encuentran en los sitios reactivos de las enzimas.

Figura 28: Composición nucleotídica de la RT del WDSV

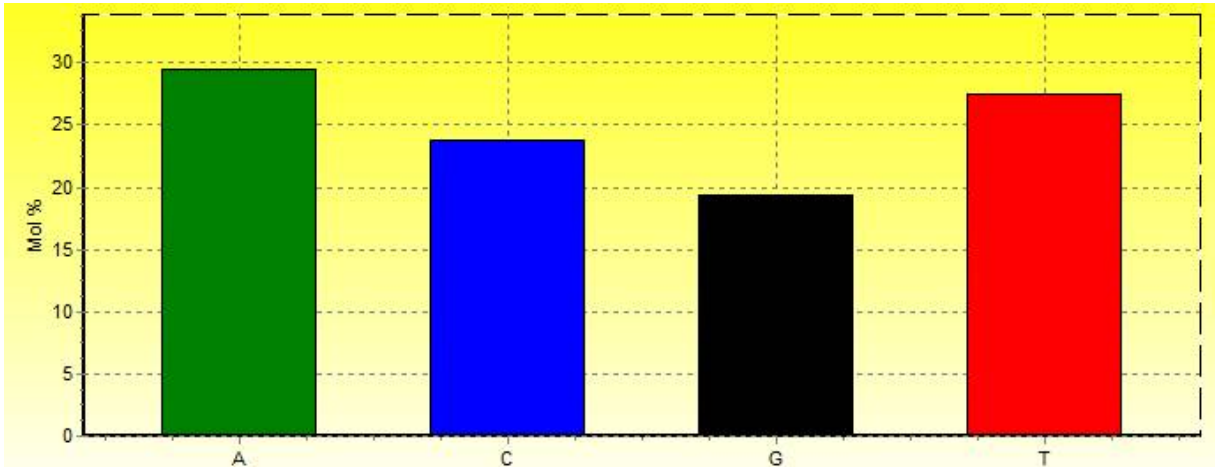
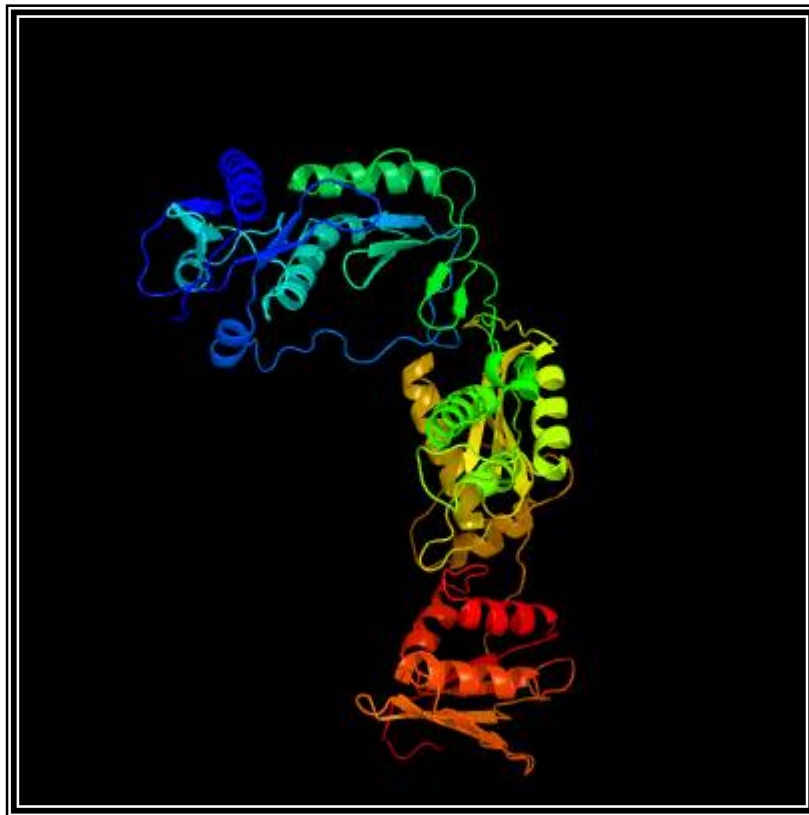


Figura 29: Estructura tridimensional de la RT del WDSV. La estructura se modeló con el 87% de la cadena de aa (anexo 11.13) y posee una confiabilidad del 100%²⁸ [72]



²⁸ Las estructuras tridimensionales se modelaron con el programa Phyre 2 y están graduadas a lo largo del espectro visible desde azul (N- terminal) hasta anaranjado (C- terminal).

7.13.- Código genético, proporción G-C y aminoácidos

El código genético es como un diccionario que establece una equivalencia entre las bases nitrogenadas del ARN y el lenguaje de las proteínas, establecido por los aminoácidos. Después de muchos estudios se comprobó que a cada aminoácido la corresponden tres bases nitrogenadas o tripletes. Si cada grupo de tres nucleótidos determina un aminoácido, teniendo en cuenta que existen cuatro nucleótidos diferentes (A, G, T y C), el número de grupos de tres nucleótidos distintos que se pueden obtener son variaciones con repetición de cuatro elementos (los cuatro nucleótidos) tomados de tres en tres: $4^3 = 64$ (61 tripletes codifican aminoácidos y tres tripletes carecen de sentido e indican terminación de mensaje). Por consiguiente, existe un total de 64 tripletes diferentes, cifra más que suficiente para codificar los 20 aminoácidos distintos. No obstante, el código genético es redundante, es decir, que un aminoácido puede ser codificado por más de un codón.

Al realizar el cambio de aa a nucleótidos o viceversa con los programas bioinformáticos existen alteraciones denominadas sustituciones. Estas se clasifican en a) transiciones, cuando se sustituye una purina por purina (A \leftrightarrow G) o una pirimidina por pirimidina (C \leftrightarrow T); b) transversiones, cuando se sustituye una pirimidina por una purina o viceversa (T o C \leftrightarrow G o A). Las transiciones son mucho más frecuentes que las transversiones, aparentemente porque provocan una menor desorganización del ADN. Las sustituciones nucleotídicas que cambian un aminoácido por otro se denominan mutaciones no sinónimas. En otras ocasiones, la mutación altera la base situada en la tercer posición del codón pero no causa sustitución aminoacídica; en este caso se denominan mutaciones sinónimas (silenciosas).

El contenido o porcentaje de GC es una característica del genoma de un organismo o de cualquier fracción de ácido nucleico. El porcentaje de GC representa la cantidad de pares de Guanina-Citocina en la molécula de ADN o genoma que está siendo investigado, la fracción restante de cualquier molécula de ADN contendrá Adeninas-Timinas (AT), de tal forma que el contenido de GC también permite deducir el contenido de AT. Los pares GC en el ADN están unidos por tres enlaces de hidrógeno en vez de dos como en los pares de AT. Esto hace el enlace GC más fuerte y más resistente a la desnaturalización por efecto de la temperatura, por tal razón el contenido de GC se puede utilizar para la clasificación taxonómica de los organismos. Debido a la naturaleza del código genético, es virtualmente

imposible que un organismo tenga un genoma con un contenido de GC que se acerque al 0% o al 100%. Por otro lado, en una sección de la secuencia genómica, los genes que están relacionados con la expresión de proteínas se caracterizan a menudo por un contenido de GC más alto, comparado con el genoma completo del mismo organismo. Particularmente, los exones son regiones del genoma con GC altos, mientras que los intrones tienen generalmente contenidos de AT altos.

La composición de aminoácidos varía según el género viral, al igual que la longitud de la secuencia de aa para cada enzima. La composición de aa permite entender las características que le confieren a la proteína como son las zonas expuestas y el pH. Los aminoácidos que se encuentran en mayor proporción son: lisina, glutamina y leucina, estos son importantes ya que por ejemplo la lisina inhibe la formación de hélices α , es hidrofílica y favorece la glucosilación; la glutamina es de los aa con mejor capacidad para formar puentes de hidrógeno, lo que le da estabilidad a la proteína; la leucina es hidrofóbica, por lo cual interviene en la conformación de la proteína; la alanina, isoleucina, glicina y valina son hidrofóbicas por lo que contribuyen a formar un núcleo hidrofóbico; la treonina se localiza en el exterior de la proteína y participa en la formación de enlaces glicosídicos; la prolina tiene un carácter hidrofílico, participa en los giros de la proteínas y tiene un alto grado de conservación filogenético [73].

Figura 30.- Composición de aminoácidos de la RT del HIV-1. Los aa presentes en mayor proporción son: lisina, ac. glutámico y leucina [32, 33].

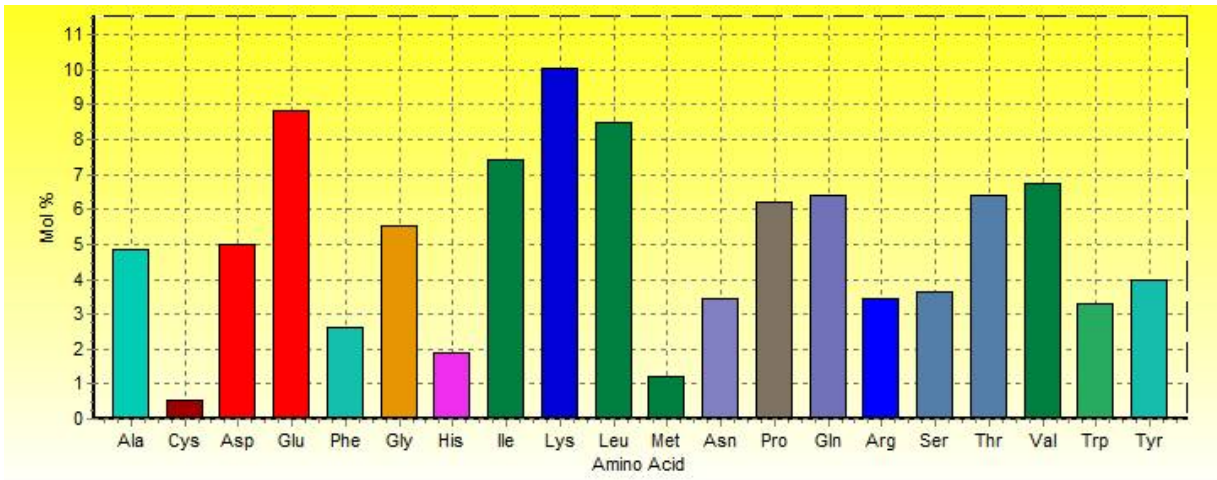


Figura 31.- Composición de aminoácidos de la RT del FIV. Los aa presentes en mayor proporción son: isoleucina, ac. glutámico y lisina [37, 38].

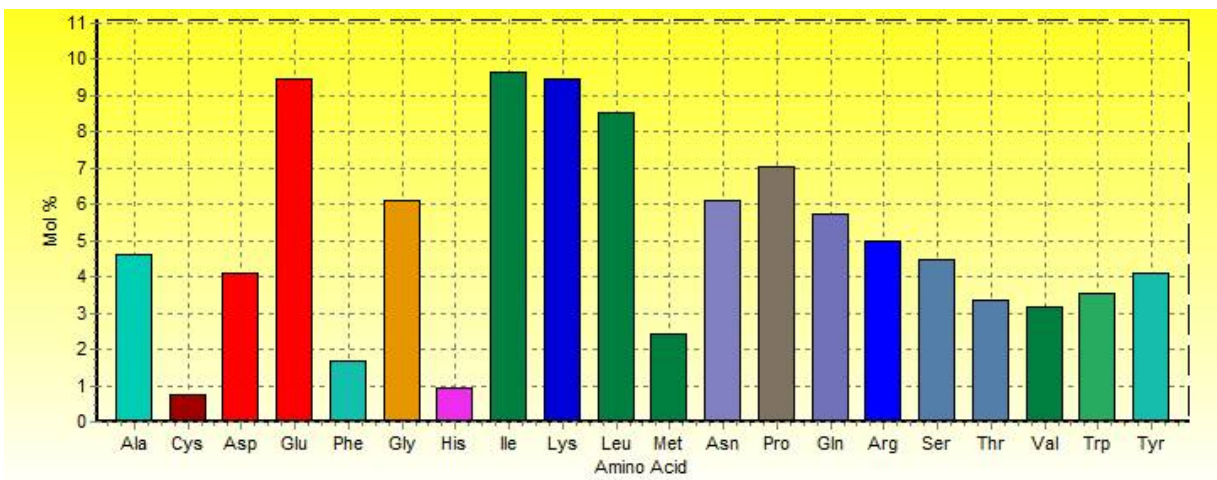


Figura 32.- Composición de aminoácidos de la RT del FeLV. Los aa presentes en mayor proporción son: leucina, alanina y prolina [39].

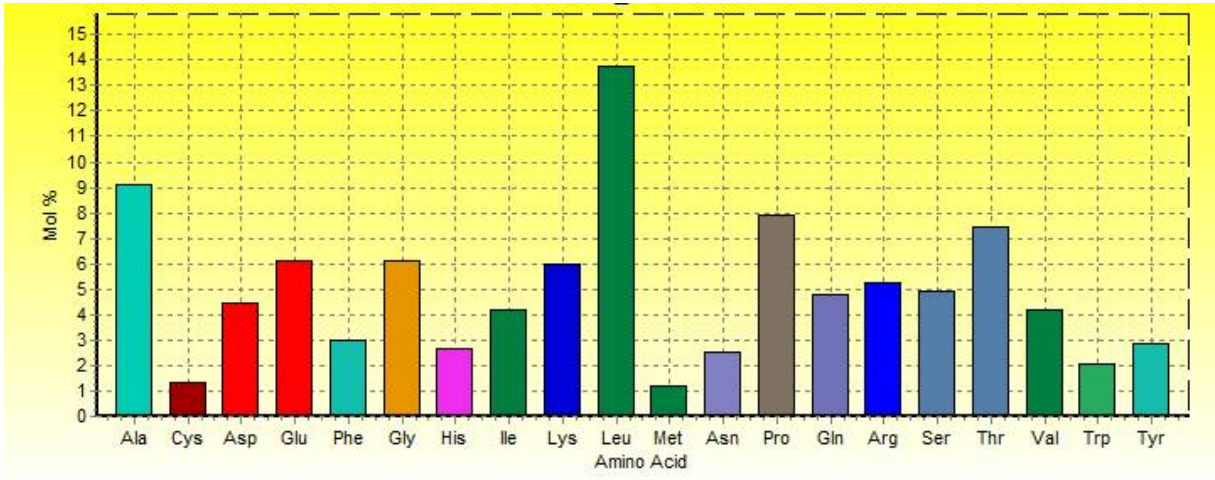


Figura 33.- Composición de aminoácidos de la RT del MLV. Los aa presentes en mayor proporción son: leucina, alanina y prolina [43].

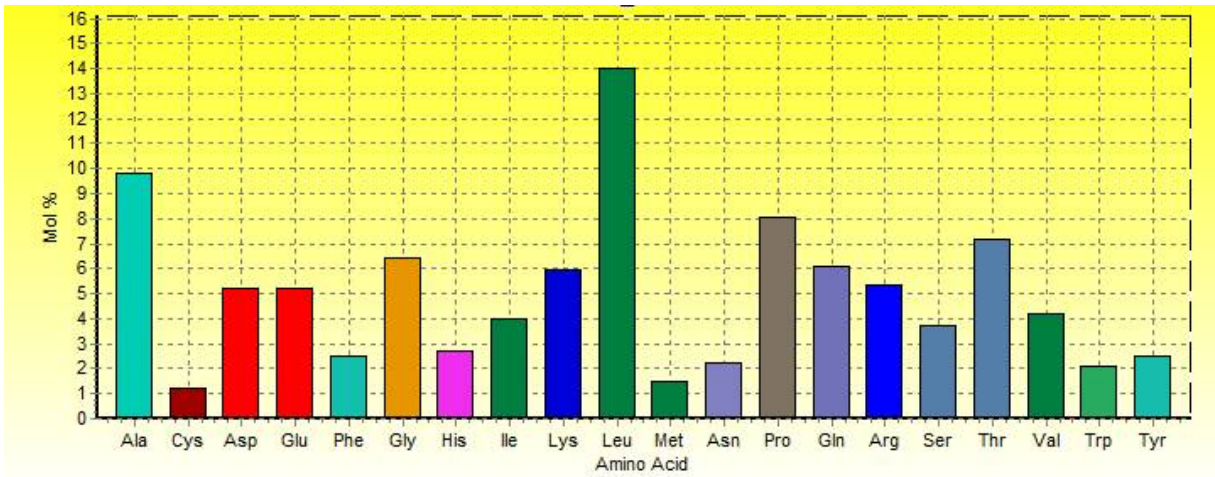


Figura 34.- Composición de aminoácidos de la RT del EIAV. Los aa presentes en mayor proporción son: lisina, leucina y ac. glutámico [45].

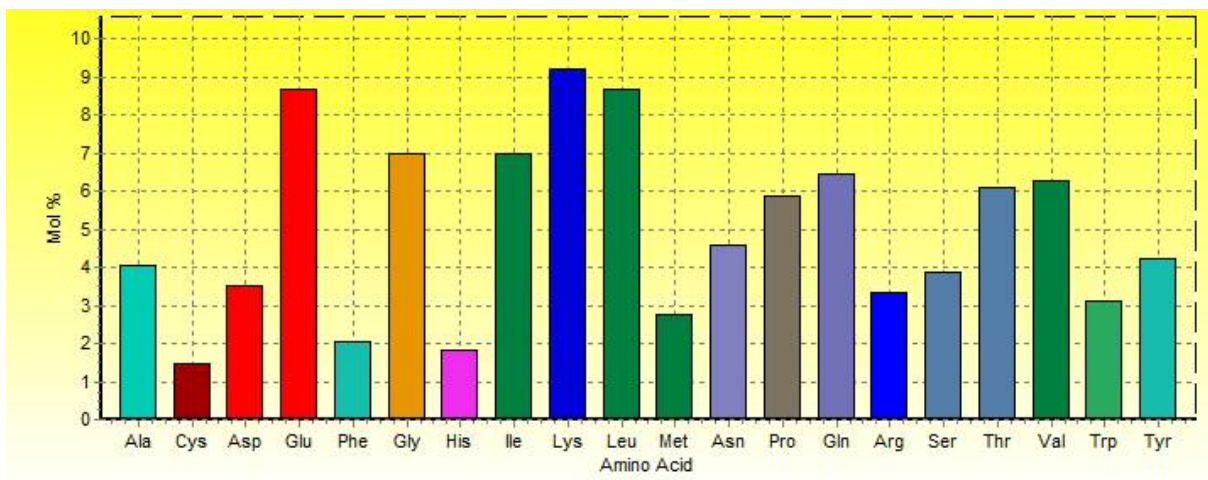


Figura 35.- Composición de aminoácidos de la RT del ALV. Los aa presentes en mayor proporción son: leucina, alanina y valina [50].

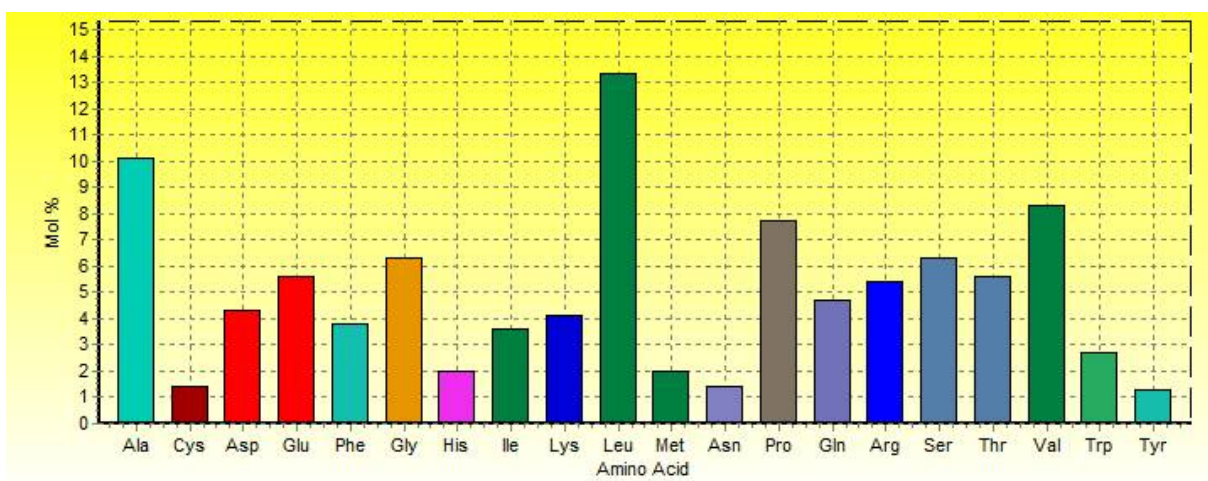


Figura 36.- Composición de aminoácidos de la RT del BLV. Los aa presentes en mayor proporción son: leucina, prolina y alanina [58].

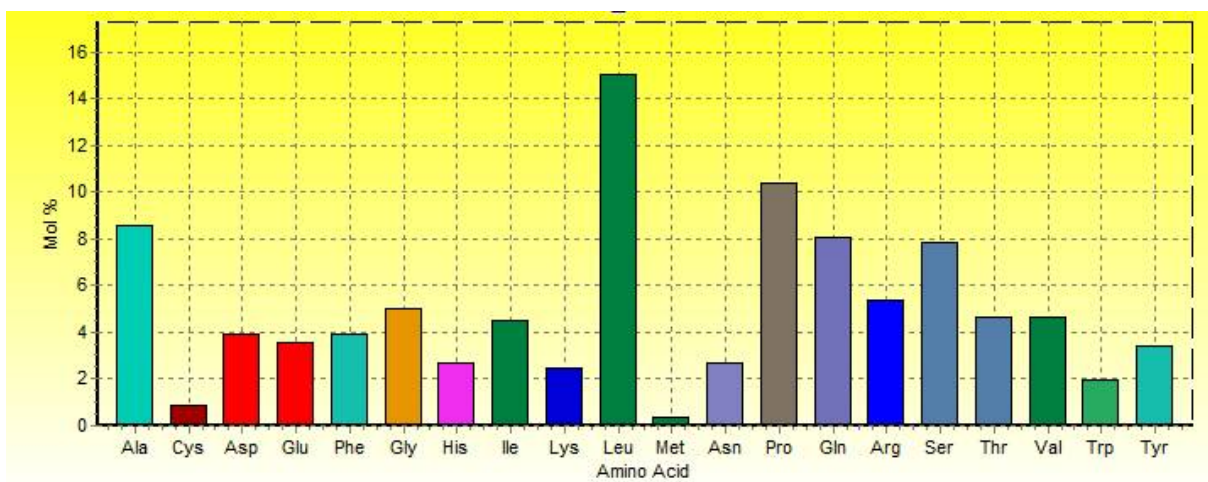


Figura 37.- Composición de aminoácidos de la RT del BIV. Los aa presentes en mayor proporción son: lisina, leucina y ac. glutámico [60].

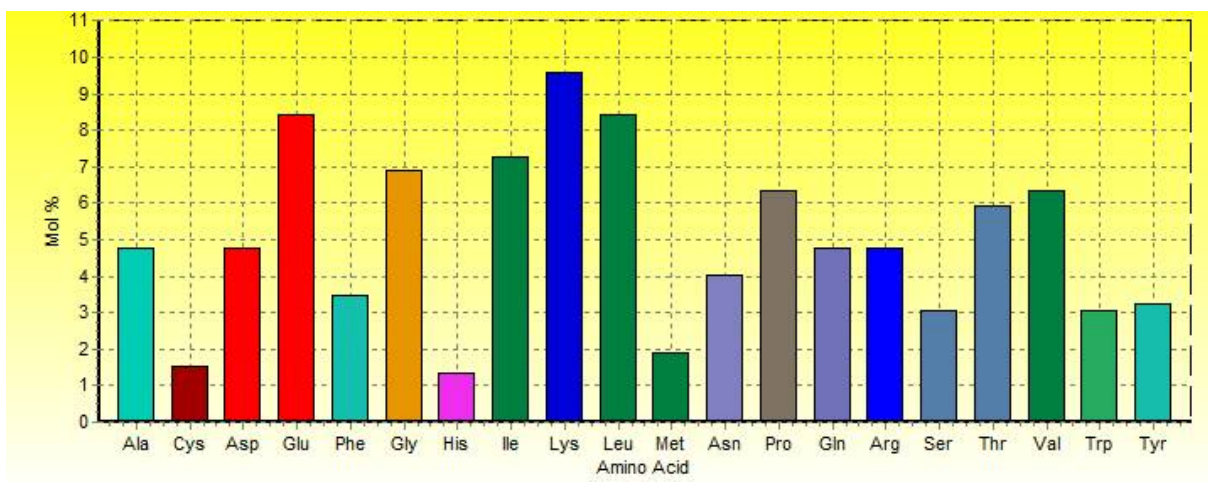


Figura 38.- Composición de aminoácidos de la RT del CAEV. Los aa presentes en mayor proporción son: lisina, leucina y ac. glutámico [62].

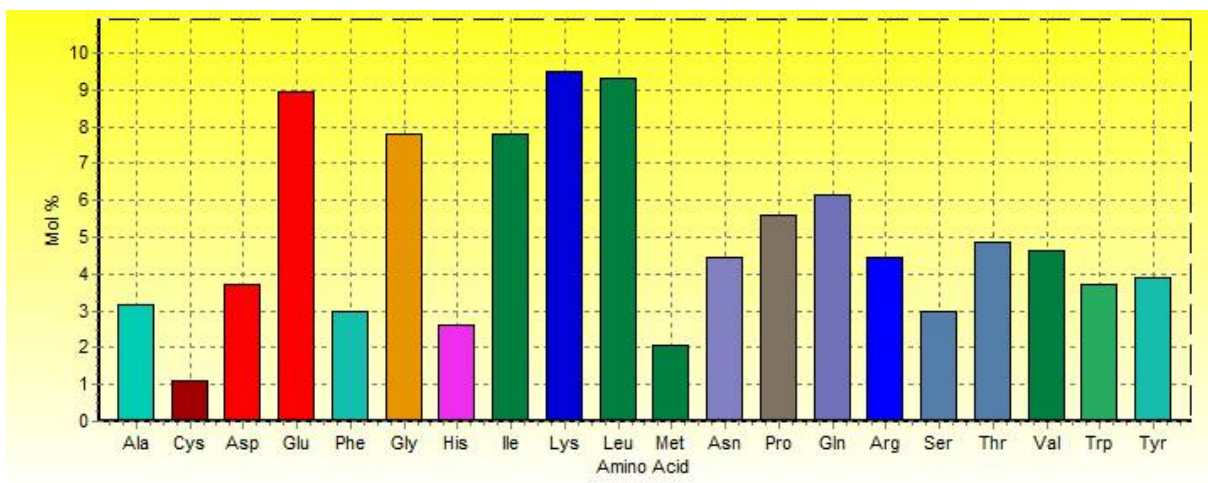


Figura 39.- Composición de aminoácidos de la RT del VMV. Los aa presentes en mayor proporción son: ac. glutámico, isoleucina y lisina [65].

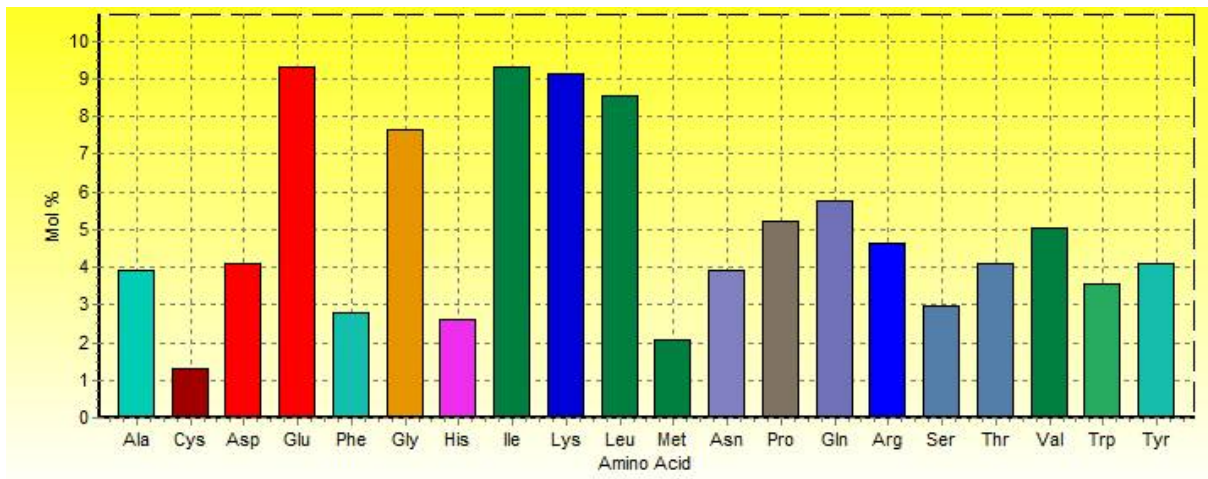


Figura 40.- Composición de aminoácidos de la RT del JSRV. Los aa presentes en mayor proporción son: leucina, glutamina y prolina [69].

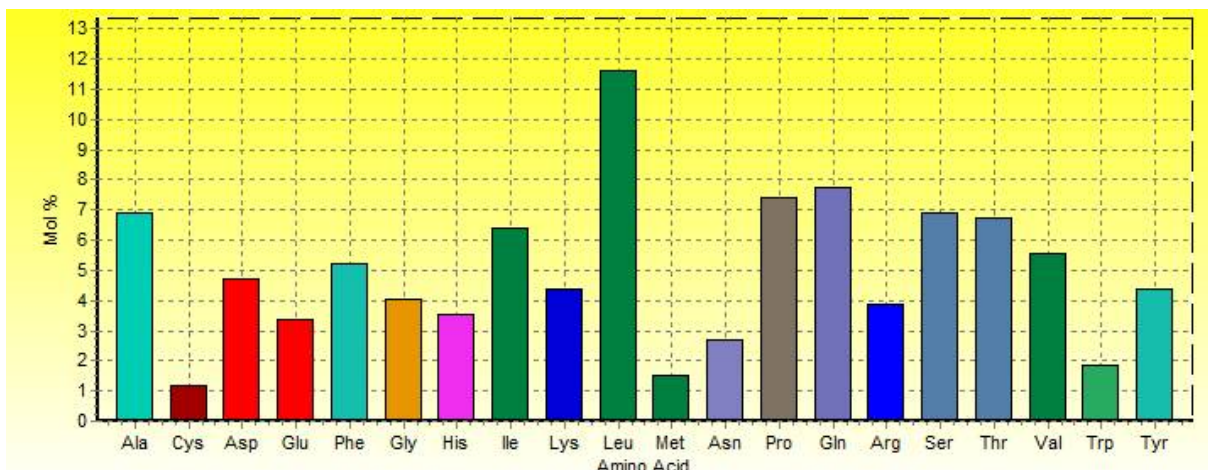


Figura 41.- Composición de aminoácidos de la RT del WDSV. Los aa presentes en mayor proporción son: leucina, alanina y serina [72].

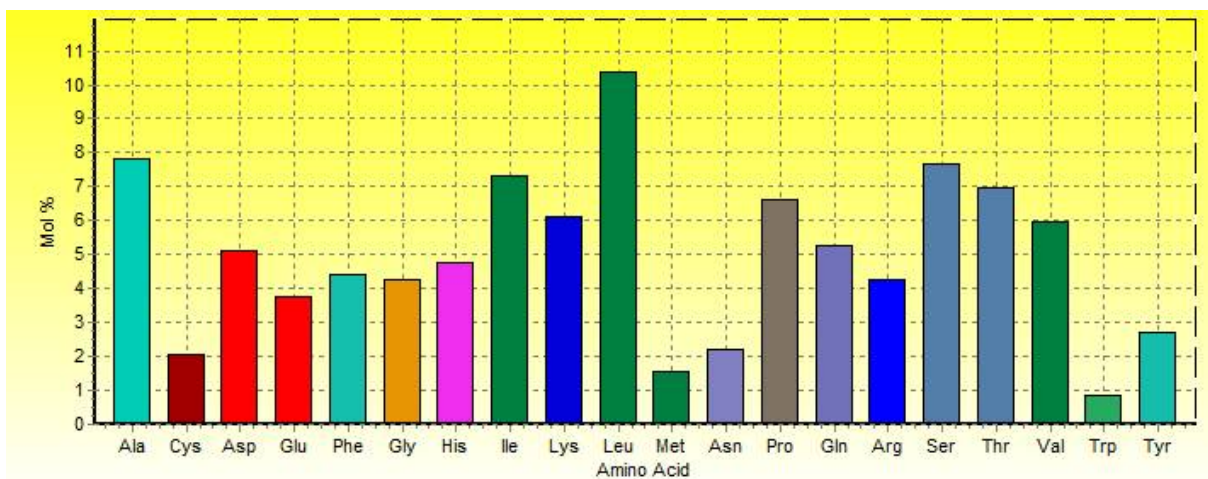


Tabla 2.- Alineamiento de aa de la RT de los retrovirus analizados²⁹ Las zonas del mismo color, son las que se conservan en las diferentes transcriptasas de los virus.

	10	20	30	40	50	60	70
WDSV
BLV	..F..NLERL	QA.QD.VHRS	LEA.YISPWD	G--.G.N.V.	.VR.P-NGTW	.FV.....T	ALTK.IP.LS
FeLV	...M.HEAY	Q.IK.H.RRM	LD...KP.Q	--.W...LL	.V..P.FED.	.PVQ...EV	KR.EDIHPT.
MLV	K...MSQEAR	L.IK.H.QR.	LD...VP.Q	--.W...LL	.V..P.TND.	.PVQ...EV	KR.EDIHPT.
ALV	D.W...EG.L	VA.TQ.VEKE	LQL.HIEPSL	--CW...V.	V.R...SGS.	.LL.....V	AKLV.FG..Q
OPAV	D.W..TQE.L	SAAQQ.VQEQ	LRL.HIEPST	--AW.S...	V...K-SGKW	.LLQ...KV	ETMMHMG.LQ
BIV	..W..T.E.Y	QA.KEIVKD.	LAE.KISEAA	WDN.Y...V.	V...K.TGRW	.LM.F.EL.	K.TVKGQEF.S
EIAV	P.W..T.E.L	.AKEIVQR.	LSE.KISEAS	DNN.Y.S...	V...R-SGKW	.LLQ...EL.	KT.QVG.EIS
VMV	A.W..TRE.L	..KEI.DR.	.KE.K.GRAP	PHWT.....	C...K-SGKW	.LI.F.EL.	KQTED.AEAQ
CAEV	P.W..TAE.L	Q..TGIVEK.	LQE.K.AEAP	EGWTW....	C...K-SGKW	.LI.F.EL.	KQT.D.AEAQ
FIV	K.W..S.E.I	.A.TEIVER.	.KE.KVGRAD	PNN.W....	C...K-SGKW	.LI.F.EL.	AKTEKGAE.Q
HIV	K.W..TEE.I	KA.VEICTEM	.KE.KIS.IG	PEN.Y...V.	A...KDSTKW	.KLV.F.EL.	KRTQDFWE.Q
	80	90	100	110	120	130	140
WDSV
BLV	ASPTTVLSNL	APSLHWFTVI	DLSNAFFSVP	IHKDSQYLFA	FTFEG----	--HQYTWTVL	PQGFIHSPTL
FeLV	PN.YNL..T.	P..HP.Y..L	..KD...CLR	L.SE..L...	.EWRDPE-IG	LSG.L...R.	...KN....
MLV	PN.YNL..G.	P..HQ.Y..L	..KD...CLR	L.PT..P...	.EWRDPE-MG	ISG.L...R.	...KN....
ALV	QGAPVLSA--	L.RGWPLM.L	..KDC...I.	LAEQDREA..	..LPSVNNQA	PARRFQ.K..	...MTC...I
OPAV	PGLP.PSA--	I.DKSYII..	..KDC.YTI.	LAPQDCKR..	..SLPSVNFKE	PMQR.Q.R..	...MTN....
BIV	TGLPYPPG--	IKCEHL.A.	..IKD.Y.TI.	L.E.FRPFT.	..SVVPVNRG	PIERFQ.N..	...WVC...AI
EIAV	RGLPHPGG--	LIKCKHM..L	.IGD.Y.TI.	LDPEFRPYT.	..IPSINHQE	PDKR.V.NC.	...VL..YI
VMV	LGLPHPGG--	LQKKKHV..L	.IGD.Y.TI.	LYEPYRQYTC	..LLSPNNLG	PCVR.Y.R..	...WKL..SV
CAEV	LGLPHPGG--	LQRKKNV..IL	.IGD.Y.TI.	LYEPY.KYTC	..LLSPNNLG	PCKR.Y.K..	...WKL..AV
FIV	LGLPHPSG--	LQKRKNV..L	.IGD.Y.TI.	LDP.Y.PYT.	..LPSKNNQS	PGRR.I.KS.	...W.L..LI
HIV	LGIPHAPG--	LKKKKS.V..L	.VGD.Y....	LYE.FRKYT.	..IPSINNET	PGIR.QYN..	...WKG..AI
	150	160	170	180	190	200	210
WDSV
BLV	FSQALYQSLH	KIKFKIS-SE	ICI-YMDDVL	IASKDRDNTL	KDTAVMLQHL	ASEGHKVSCK	KLQLCQQE.VV
FeLV	.ER..QEP.R	QVSAAF.-QS	LLVS...I.	...PTEEQRS	QCYQALAA.R	RDL.FQ.ASE	.TRQTPSP.P
MLV	.DE..HSD.A	DFRVRYP-AL	VLLQ.V..L.	L.AAT.TEC.	EG.KAL.ET.	GNK.YRA.A.	.A.I.L...T
ALV	.DE..HRD.A	DFRIQHP-DL	.LLQ.V..L.	L.ATSELDCQ	QG.RAL..T.	GNL.YRA.A.	.A.I..KQ.K
OPAV	CQLIVG.V.E	PLRL.HP-.L	CMLH...L.	L-AASSHDR.	EAAGEEVIST	LERAGFTISP	DKVQREPG.Q
BIV	CQKFVATAIA	PVRQRFQ-QL	YLVH...I.	L-AHADEHL.	YQAFSI.KQH	L.LNGL.IAD	EKIQTHTFPYN
EIAV	YQTTTQKIIE	N..KSHP-DV	MLYQ...L.	.G.NRD--DH	.QIVQEIRDK	LGSYGFKTPD	EKVQEE-R.K
VMV	YQKT.QEI.Q	PFRERYP-EV	QLYQ...LF	VG.NGSKKQH	.ELIIE.RAI	LL.KGFETPD	DKLQEVPPYS
CAEV	YQFTMQKI.K	DWIEVHP-MI	QFGI...IY	.G.DLEIAEH	RKIVEE.ANY	IAQFGFMLPE	DKRQEGYPAK
FIV	YQFTMQRL.K	GWIQQHK-NI	QFGI...IY	.G.DLTIAQH	RKIIIE.ASF	IEQFGFTLPE	DKRQEGYPAK
HIV	YQST.DNI.Q	PFRQ.YEKEI	DIYQ...IY	.G.DKEMKVH	RKIVQE.RE.	LLWWGFETPE	DKLQEAAPPYK
	220	230	240	250	260	270	280
WDSV
BLV	YLGQLLTPEG	RKILPDRKVT	VSQFQQPTTI	RQIRAFGLGV	GYCRHWIPEF	SIHSKFLEKQ	LKK--DTAEP
FeLV	...YS.KDGQ	.WLTKA..EA	ILSIPV.KNS	..V.E...TA	...L...G.	AELAAP.YPL	TR----PGTL
MLV	...Y..KEGQ	.WLTEA..E.	.MGQPT.K.P	..L.E...TA	.F..L...G.	AEMAAP.YPL	T----GTL
ALV	...YK.G-ST	YVAPVGLVAE	PRI----A.L	WDVQKLV.SL	QWL.PALGIP	PRLMGPFYE.	.RG-S.PN.A
OPAV	...FS.Y.RV	YNTQLVKLQ.	DHL----K.L	NDFQKL..DI	NWI.PYLKLP	TYTLQP.FDI	..GDS.P.S.
BIV	WI.FE...KK	WRFQ.RQLKI	KNP----L.V	NELQQLV.NC	VWVQPEVK--	-.PLYP.TDL	.RDKTNLQ.K
EIAV	W..YQ.C..N	W.VQKMQLDM	.KN----P.L	NDVQKLM.NI	TWMSSGV.G-	-LTV.HIAAT	T.GCLELNQK
VMV	W..FE.H.DK	W.FQKHTLAD	LKEG--TI.L	NKLQKLV.DL	VWRQSL.G--	-KSIPNIL.L	MEGDRAEQSE
CAEV	W..FE.H..K	W.YQKHKLPE	LQEG--VI.L	NKLQKIV.EL	VWRQSL.G--	-KSIPNII.L	MEGDRAEQSE
FIV	WM.FEPH.N.	W..QTAKLEI	PEN----P.L	NELQKLV.KI	NWATQI.GG-	-LPI.N.TEM	V.GRNL.LNSK
HIV	WM.YE.H.DK	WTVQ.IQLPD	KEN---W.V	ND.QKLV.KL	NWASQIY.G-	-.RV.Q.C.L	.RGAKALTDI

²⁹ El alineamiento fue realizado con el programa BioEdit

	290	300	310	320	330	340	350
WDSV
BLV	FQLDDQQVEA	FNKLNKHAITT	APVLVVPDPA	KPFQLYTSHS	EHASIAVLTQ	KHAGRTRPIA	FLSSKFDAIE
FeLV	I..SPE.LQG	IAE.RQ.LSH	N-ARSRNEQ	E.LLA.VHLT	RAG.TL..F.	.G.QFP---L	AYFQTPPLTDN
MLV	..WGTE.QL.	.EDI.K.LLS	S.A.GL..IT	...E.FIDEN	SGFAKG..V.	.LGPWK..V.	Y..K.L.TVA
ALV	.NWGPD.QK.	YQEI.Q.LL.	..A.GL..LT	...E.FVDEK	QGYAKG....	.LGPWR..V.	Y..K.L.PVA
OPAV	REWNLDMMK.	WREIVQLS..	..A.ERW...	L.LEGAVARC	.QGA.G..G.	GLSTHPK.CL	W.F.-TQPTK
BIV	RT.SLEGRT.	LQSIIE..RQ	Q-QITYC.YQ	RSWG..ILPT	PR.PTG..Y.	-----DK.LR	WIYLSATPTK
EIAV	I..TPEAIKC	VEEFNLKLD	PEWKDRIREG	AELVIKIQM-	VPRG.VFDLL	QDGNP----I	WGGV.GLNVD
VMV	VIWTEEAQKE	LEENNEK.KN	.QG.QYYN.E	EEMLCEVEIT	KNYEATYVIK	QS-QG---L	WAGK.IMKAN
CAEV	R.IEKIH.QE	WETC.RKLAE	M-EGNYY.EE	.DIYGQIDW-	GNKA.EYIVF	QEK.K---PL	WVNVVHNKIN
FIV	RKIERIH.QE	WEACQKKLDE	M-.GNYYREE	EDIYGQITW-	GDKA.KYIVF	QRK.E---PL	WVNVVH.IKN
HIV	RSWTSEARQE	AEQARK..EN	L.NGNYY.KN	.ELYAIL.IN	GPLQ.SYMVY	QLE.IK.LPL	WYGRMNRICK
	VT.TAEAELE	LAENREILKE	PVHG.YY..T	.ELIAEIQKQ	GQDQWTYQIY	QEPFK---NL	KTGKYAKRRA
	360	370	380	390	400	410	420
WDSV
BLV	SGLPPCLKAC	ASIHRSLTQA	DSFILGAPLI	IYTTTHAICTL	LQ--RDRSQL	VTASRFSKWE	ADLLRPE-LT
FeLV	QAS.WG.LLL	LGCQYLQ...	L.SYAKPI.K	Y.HNLP----	---KTSLDNW	IQS.EDPRVQ	EL.QLWPQIS
MLV	..W...RMV	.A.AILVKD.	GKLT..Q..T	.L.S.PVEA.	VR--QPPKW	LSNA.MTHYQ	.M..DA.RVH
ALV	A.W...RMV	.A.AVLTKD.	GKLT.M.Q..V	.LAP..VEA.	VK--QPPDRW	LSNA.MTHYQ	.L..DTDRVQ
OPAV	AFTAWLEVL	LL.TKLRAS.	VRTFGKEVD	LLLPAFCRED	---LPLPEGI	LL.LKGFAKG	IRSSD-TPSI
BIV	HL..YYELVA	KIVAKGRHE.	IQYFGME.PF	.CIPY.LEQG	DWLFQFSDNW	SI.FANYPGQ	ITHHY.SDKL
EIAV	HSN-KIK.IL	RTMNELNRTV	VIMTGREASF	LLP-----	-----GSSEDW	EA.LQ--E.	SLTQIF-PVK
VMV	K.WSTVKNLM	LLLQHVA.ES	ITRVGKC.TF	KVP-----	----FTKE.V	MWEMQ--GW	YYSWL.-EIV
CAEV	LS--PQQVI	KAAQKLTQEV	IIRTGKI.WL	LLP-----	----GKEEDW	ILEVQ--IGN	-ITWM.SFWS
HIV	KIENT.DI.M	RA.NKIREES	IIRLGRE.IY	QIP-----	----GREEDW	RLELQ--VGN	-ITWM.SFWS
	AHTNDVKQLA	EVVQKISMES	IVIWGKT.KF	RLP-----	----IQKETW	E.WWT--DYW	QATWI.-EWE
	430	440	450	460	470	480	490
WDSV
BLV	FVACSAVSPA	HLYMQSCENN	IPPHDCVLLT	HTISRPRPDL	SDLPIPD-D	MTLFSDGSYT	TGRGGAAVVM
FeLV	SQGIQPPG.W	KT-----	-----	-----LITR	AEVFLTPQFS	PEPIPAALCL	FSD.ATGRGA
MLV	.GPTVSLN..	T.LPLPSGG-	-NH...LQIL	AETHGT...	T.Q.L..A-	L.WYT...SF	IRN.EREAGA
ALV	.GPVV.LN..	T.LPLPE.G-	-LQ.N.LDIL	AEAHGT...	T.Q.L..A-	H.WYT...SL	LQE.QRKAGA
OPAV	.DIARPLHVS	LK-----	-----	-----VRV	T.H.V.G--	P.V.T.A--	-SSTH-KG.V
BIV	LQFA.SHAFI	FP-----	-----	-----KVV	RRQ...E--	A..IFTDG--	-SSN.-TAAL
EIAV	.YRH.CRWTS	-----	-----	-----I	CGPVREN--L	T.YYT..G--	-KK.K---TA
VMV	YTHQVVHDDW	R-----	-----	-----MK.	VEE.TSG--I	TIYTDG.K--	-QN.E---GI
CAEV	CFRG.VRWKR	-----	-----	-----RNV	VTEVVEG--	P.YYT..G--	-KKN.-IGN-
FIV	CYRGAPKWR	-----	-----	-----RNI	VAAVVDG--	P.YYT..G--	-KKN.-QGS
HIV	.INS.LMIER	..-----	-----	-----AC.	VGD..Q.EEA	E.WYI..G--	-RKK.-QKAR
	..NTPPLVKL	W-----	-----	-----YQ.	EQE..MG--A	E.FYV..A--	-ANRETKLGK
	500	510	520	530	540	550	560
WDSV
BLV	HRPVTDDFII	IHQPPGGASA	QTAEELLALAA	ACHLATDKTV	NIYTDSRYAY	GVVHDFGLHW	MHRGFVTSAG
FeLV	YCLWK.HLLD	FQAV.APE..	.KG..AG.L.	GLAA.PPEPL	..WV..K.L.	SLLRTLVLGA	WLQDPVPSY
MLV	AVTTESEV.W	AAPL.P.T..	.R...I..TQ	.LKM.EG.KL	TV.....F	ATT.VH.EIY	RR..LL..E.
ALV	AVTTETE.V	AKAL.A.T..	.R...I..TQ	.LKM.EG.KL	.V.....F	ATA.IH.EIY	RR..LL..E.
OPAV	VWREGPRWE.	KEIADL...V	.QL.AR.V.M	.LL.WPTTPT	.VV...AFVA	KMLLKM.QKG	VPSTAAAFIL
BIV	IINHQTYYAQ	TSFS----.	.VV..F.VHQ	.LLTVPTS-F	.LF...S.VV	.ALQMIETVP	VIGTTSPPEVL
EIAV	AAVYWCEGRT	KSKVFP-GTN	.Q...K.ICM	.LLDG-PPKM	..I.....	EGMREE-PET	WA.EGIWLEI
VMV	AAY..SNGRT	KQKRL.PVTH	.V..RM.IQM	.LEDTR..Q.	..V...Y.CW	KNITEGLG.E	G-PQSPWPI
CAEV	LGYIASTG-E	KYRIHEEGTN	.QL..R.IEE	.LQKQ-PSKM	..V.....	EFMLRNWDEE	VIKNPIQARI
FIV	FGFISPTG-E	KFRRHEDGTN	.VL..R.IED	P.QQG-PESM	..V.....	EFMLRNWDEQ	VI.NPIQARI
HIV	AGWWKNNQ-E	WQIMEIEG.N	.V..AQ..NM	.LKSG-PEKM	..I...Q.V.	N-MIRARPEP	--SDPLWKEI
	AGY...RGRQ	KVVTLDDTTN	.KT..Q.IHL	.LQDS-GLE.	..V...Q..L	..IIQAQPK	S-ESELV.QI

	570	580	590	600	610	620
WDSV
BLV	TPIKNHKEIE	YLLKQIMKPK	QVSVIKIEAH	TKGVSMEVRS	N-----	-----
FeLV	-----A	L.Y.SLLRHP	AIF.GHVRV	SSASHPIASL	.NYVDQL---	-----
MLV	KE...KN..L	A..EALFL..	RL.I.HCPG.	Q..D.PQAK.	.RLADDTAKK	AAT-ETHSSL TVL-----
ALV	KE...KD..L	A...ALFL..	RL.I.HCPG.	Q..H.A.A..	.RMADQAARK	AAITETPDTS TLLI-----
OPAV	-----	-EDALSQRSA	MAA.LHVRV	SEVPGFFTE.	.DVADSQATF	QAY-----
BIV	NLFT-----L	IQQVLHCRQH	PCFFGH.R..	STLPGAL.Q.	.HTADVLTQKQ	MFFQSAIDA-----
EIAV	-----	--A.ILPFKQ	Y.G.GWVP..	KGIGGNTTEAD	EGVKKALE--	-----
VMV	-----	--IQN.REKE	I.YFAWVPG.	KGICGNQLAD	EAAK-----	-----
CAEV	-----	--M.I.HEKE	K.G.HWVPG.	RGIPQN.EID	QYISEIFLAK	EG-----
FIV	-----	--MAEVH.K.	..GIHWVPG.	KGIPQN.EID	QYISEVFLAR	EG-----
HIV	-----	--IEELQ.KE	KIFLDWVPG.	KGIPGNKEID	ELIQ-----	-----
	-----	--IEELI.KE	R.YLSWVP..	KGIGGN.QVD	KLVSSGIRKV	LFLDGIKQAQ DEHEKYHSN

Tabla 3.- Matriz de identidad de aa y nucleótidos³⁰

		Aminoácidos										
Seq->	HIV	FeLV	FIV	MLV	BLV	BIV	ALV	EIAV	VMV	CAEV	WDSV	JRSV
HIV	ID	0.055	0.043	0.053	0.070	0.043	0.069	0.064	0.060	0.062	0.059	0.063
FeLV	0.220	ID	0.044	0.760	0.059	0.032	0.070	0.038	0.056	0.047	0.049	0.049
FIV	0.254	0.215	ID	0.037	0.067	0.040	0.059	0.059	0.238	0.250	0.062	0.043
MLV	0.211	0.688	0.205	ID	0.064	0.043	0.070	0.046	0.052	0.049	0.050	0.050
BLV	0.255	0.210	0.224	0.229	ID	0.050	0.128	0.042	0.053	0.064	0.078	0.062
BIV	0.242	0.200	0.264	0.205	0.227	ID	0.045	0.053	0.054	0.054	0.054	0.042
ALV	0.241	0.224	0.255	0.217	0.287	0.226	ID	0.072	0.061	0.061	0.088	0.072
EIAV	0.273	0.199	0.326	0.205	0.211	0.255	0.262	ID	0.051	0.049	0.040	0.043
VMV	0.260	0.198	0.409	0.200	0.231	0.286	0.256	0.290	ID	0.824	0.085	0.043
CAEV	0.272	0.203	0.403	0.200	0.228	0.280	0.259	0.285	0.767	ID	0.066	0.048
WDSV	0.270	0.220	0.241	0.216	0.257	0.243	0.273	0.249	0.247	0.237	ID	0.063
JRSV	0.270	0.235	0.238	0.222	0.246	0.221	0.227	0.246	0.235	0.224	0.276	ID

Nucleótidos

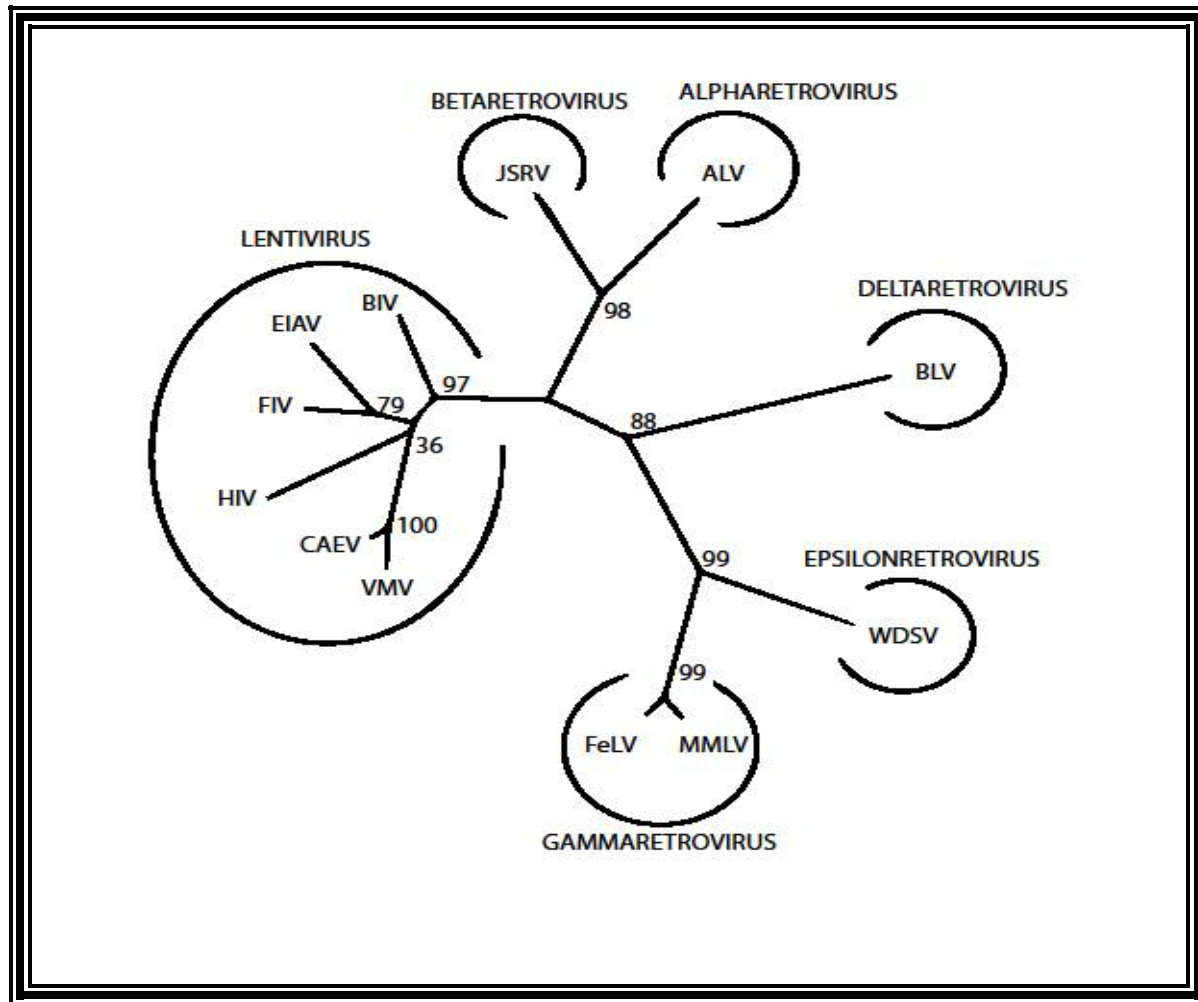
En la tabla 3 se puede observar la similitud entre las enzimas en nucleótidos y aa. De acuerdo a los datos obtenidos en nucleótidos se aprecia que las enzimas con una mayor similitud son las de CAEV y VMV con un valor de 0.767 (76%) y las de menor similitud corresponden a FeLV y VMV con un valor de 0.198 (19%). Se observa que en general la similitud de las enzimas va de un 21-29% inclusive en los mismos grupos. Con respecto a los aa se aprecia que los valores de similitud disminuyen considerablemente, no superando en su mayoría el 10%. Esto se debe a los cambios no sinónimos que ocurren en la traducción, lo cual significa que los nucleótidos codifican diferentes aa. En los valores de aa los que tienen mayor similitud son CAEV y VMV con 0.824 (82%) y los de menor similitud son BIV y FeLV con 0.32 (3%).

Los valores de CAEV y VMV pueden deberse a que son *Lentivirus* que infectan a pequeños rumiantes (comparten hospedador).

³⁰ Realizado con el programa BioEdit

8.- Análisis filogenético

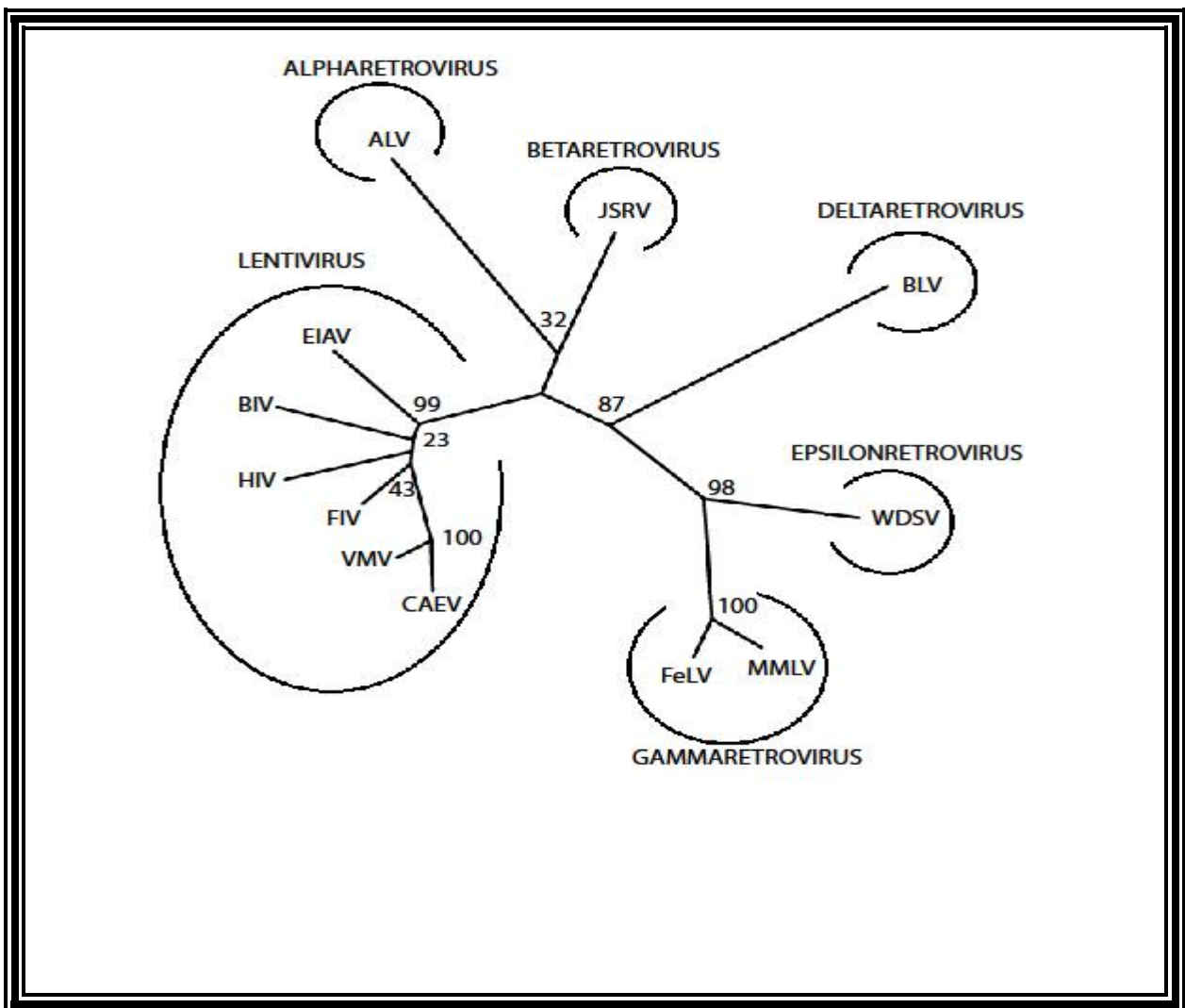
Figura 42.- Árbol filogenético de la RT en base a su secuencia de aa construido con el programa phylogenetic tree^{31,32}. En la figura 42 se observa la relación filogenética que comparte la enzima RT entre los diferentes géneros retrovirales. Se aprecia que se estructuran diferentes ramas en las cuales se asocian las secuencias aminoacídicas de la RT según el género retroviral, soportado por valores altos de Bootstrap entre las ramas. [32, 33, 37-39, 43, 45, 50, 58, 60, 62, 65, 74-80].



³¹ Revisar abreviaturas en la página 8

³² Anexo 2: Secuencias de aa utilizadas para construir el árbol filogenético (Figura 42)

Figura 43.- Árbol filogenético de la RT en base a su secuencia de ADN proviral construido con el programa phylogenetic tree.³³ . Se puede observar que el árbol filogenético construido con las secuencias nucleotídicas de la enzima RT, no difiere en lo general, del realizado con las secuencias de aminoácidos, lo que nos indica el grado de conservación tanto en las bases nitrogenadas como en los aminoácidos entre los diferentes grupos de la RT. [32, 33, 37-39, 43, 45, 50, 58, 60, 62, 65, 74-80]



³³ Revisar abreviaturas en la página 6.8

Anexo 1: secuencias genéticas utilizadas para la realización del árbol filogenético (Figura 43).

Tabla 4.- Cuadro comparativo de las características más importantes de la RT en diferentes retrovirus³⁴

Virus	No. Aa	Peso (Daltons)	Péptido hidrofílico	Localización del péptido mas hidrofílico	% G+C	% A+T
HIV	578	66911.33	DDTTNQK	470 – 476	38.06	61.94
FIV	540	62914.02	QDEEAET	423 – 429	33.58	66.42
FeLV	669	74596.72	ESTQKQE	14 – 20	50.32	49.68
MLV	671	74650.95	ETSKEPD	11 – 17	54.79	45.21
EAIV	543	62522.95	EDTRDKQ	475 – 481	35.24	64.76
ALV	555	60992.38	RGSDPNE	264 – 270	53.09	46.91
BLV	559	62322.01	TEEQRSQ	174 – 180	53.67	46.33
BIV	522	60099.32	NTEADEG	510 – 515	40.61	59.39
CAEV	537	62739.12	EDGTNQQ	443 – 449	39.91	60.09
VMV	537	62685.19	EDKRQEG	200 – 206	36.75	63.25
JSRV	594	67650.24	TDGSSNG	465 – 471	39.84	60.16
WDSV	588	65694.90	SKDRDTN	166 – 172	43.08	56.92

En la tabla 4 se aprecia que las enzimas RT con mayor longitud de aa son las de FeLV y MLV; en contraste, las secuencias más cortas corresponden a BIV, CAEV y VMV. Las enzimas con mayor peso molecular corresponde al MLV y FeLV, y la de menor peso a BIV.

El porcentaje de G-C más alto se encontró en la RT del virus de la Leucemia Murina y por el contrario, el porcentaje más alto de A-T se encontró en la RT del virus de la Inmunodeficiencia Felina. [81, 82]

³⁴ Se uso el programa BioEdit y se apoyo en la página http://tools.immuneepitope.org/tools/bcell/iedb_input para la realización de la Tabla 4

9.- Conclusiones

La enzima transcriptasa reversa juega un papel fundamental en la replicación de los retrovirus, sin la cual no sería posible su persistencia. La RT es la responsable del proceso de transcripción inversa de ARN a ADN, para que posteriormente el genoma viral pueda ser insertado en el genoma de la célula huésped y así sintetizar las estructuras necesarias para su replicación. La RT no solo es de suma importancia en los retrovirus que infectan a los animales, sino además, en otros organismos según lo han demostrado los trabajos realizados por **Xiong, y Eickbush, (1990)**, encontrando la RT en retrovirus de plantas, intrones, retrotransposones, protozoarios y bacterias que necesiten realizar algún proceso de transcripción inversa [83].

Según estudios realizados por **Maudru, et al., 1998; Andre, et al., 2000; García, et al., 2000; Farsang, y Kulcsar, 2012**; uno de los procesos que se realizan para asegurar la bioseguridad en las vacunas es el identificar la posible contaminación de estas, con la presencia de la enzima RT, utilizando la prueba de RT-PCR. Lo cual ha demostrado su alta sensibilidad y especificidad en la PCR donde previamente se retrotranscribe el genoma viral *in vitro* como se ha descrito en los trabajos de **Pyra, et al., 1994; Voisset, et al., 2001; Chang, et al., 1997**. Existen evidencias de la presencia de niveles bajos de actividad de la enzima RT en vacunas producidas en tejidos de ave [84-90].

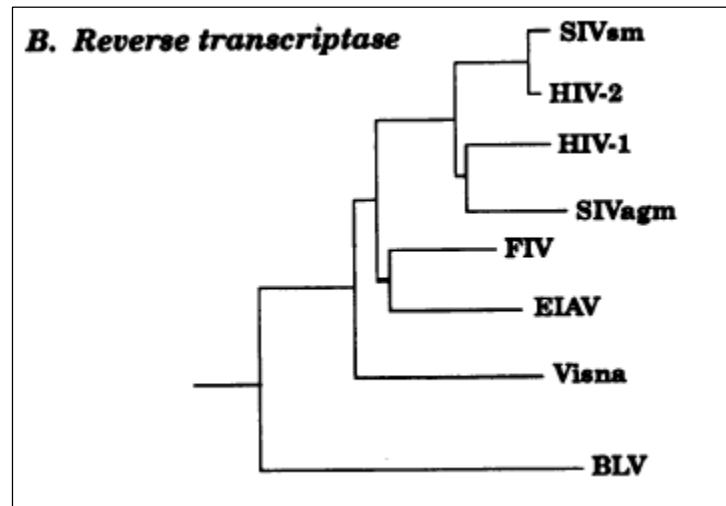
Las enzimas RT más estudiadas y con mayor información disponible corresponden a las del HIV, ALV, MLV y FeLV.

Una de las enzimas RT con mayor variación es la del ALV, ya que de acuerdo a la investigación realizada por **Ueno, y Ishihama, 1982** encontraron que la enzima de este virus se puede presentar en 3 formas: un homodímero α - α ; un homodímero β - β ; y un Heterodímero α - β , siendo el más común el Heterodímero α - β [55].

El virus causal de la enfermedad del sarcoma dérmico del Walleye es uno de los retrovirus con menor información, esto puede deberse a la poca distribución que tiene el Walleye, sin embargo, es de importancia si se considera como modelo del género retroviral los *Epsilonretrovirus*. Según estudios realizados por **Fodor, y Vogt, 2002** este virus tiene una relación filogenética más cercana con los gammaretrovirus (FeLV y MLV) que con otros géneros, lo que concuerda con lo observado en los árboles filogenéticos construidos para este trabajo con las secuencias nucleotídicas y de aminoácidos [71].

Filogenéticamente la enzima RT para el género *Lentivirus* tienen una relación muy estrecha, así como, varias de sus características estudiadas, por lo cual, en general se acepta que la información que se obtiene de la RT de los lentivirus es aplicable para otros virus de este género y las enfermedades que ocasionan. Por otro lado para los demás géneros es importante utilizar la enzima respectiva, ya que existe una importante divergencia en su relación filogenética, así como en sus características. Esta aseveración concuerda con el estudio realizado por **Olmsted, et al., 1989**, donde pudo observar una alta relación filogenética entre lentivirus [91].

Figura 45: Árbol filogenético de la RT realizado por Olmsted, et al., 1989 [91]



Uno de los datos más importantes obtenidos, es la matriz de identidad, ya que nos demuestra la similitud o divergencia que presentan las proteínas y que incluso perteneciendo a un mismo género la similitud es muy baja, por lo cual es importante considerar que para llevar a la práctica el uso de la enzima transcriptasa inversa, lo más adecuado sería usar para cada especie y enfermedad su propia enzima.

Es importante mencionar que las RT que se encuentran disponible comercialmente son obtenidas de los virus de la leucemia murina y aviar manufacturadas por los laboratorios Sigma-Aldrich y las cuales son expresadas en *Escherichia coli*.

A la enzima transcriptasa reversa se le han dado diferentes aplicaciones como son: diagnóstico, ya sea por la búsqueda de la molécula en muestras de tejidos o cultivos celulares infectados (detección de infecciones causadas por retrovirus) o para aumentar la sensibilidad en las pruebas de PCR para retrovirus (RT-PCR) y la generación de ADN complementario (cDNA) a partir de mRNA.

Muchos de los estudios realizados sobre la RT, están enfocados principalmente para su uso en medicina humana, siendo necesario este tipo de desarrollo tecnológico con aplicaciones en el campo de la medicina veterinaria, ya que puede ser útil en investigación, en seguimiento o monitoreo de tratamientos antivirales, así como para el control de enfermedades y/o diagnóstico en los animales domésticos.

10.- Anexo 1: Secuencias nucleotídicas de la RT de los retrovirus

10.1.- Secuencia nucleotídica de la RT del VIH [No. de acceso genbank: AY237814]

CCAATTAGTCCTATTGAAACTGTACCAGTACAATTAAGCCAGGGATGGATGGCC
CAAAGTTAAACAATGGCCATTGACAGAAGAAAAATAAAAGCATTAGTAGAAA
TTTGTACAGAAATGGAAAAGGAAGGAAAGATTTCAAAAATTGGGCCTGAAAATC
CATATAACACTCCAGTGTGGCTATAAAGAAAAAAGACAGTACTAAATGGAGAAA
ATTAGTAGATTTAGAGAACTCAATAAAGAAGTCAAGACTTCTGGGAAGTTCAA
TTAGGAATACCACATCCAGCAGGGTTAAAAAGAAGAAATCAGTAACAGTACTG
GATGTGGGAGATGCATATTTTTCAGTTCCTTTATATGAAGACTTCAGGAAGTACAC
TGCATTCACTATACCTAGTATAACAATGAGACACCAGGGATCAGATATCAGTAC
AACGTGCTACCACAGGGATGGAAAGGATCACCAGCAATATTTTCAGTGTAGCATGA
CAAAAATCTTAGAACCTTTTLAGAACAAAGAAACCCAGAAATAGTTATCTACCAGTA
CATGGATGACTTGTATGTGGGATCTGATTTGGAAATAGAACAGCATAGAATAAAA
ATAGAGGAGCTAAGGAATCATCTATTAAGTGGGGATTCACCACACCAGATAAAA
AACATCAGAAAGAACCTCCATTTCTTTGGATGGGATATGAGCTCCACCCTGATAA
ATGGACAGTACAACCCATACAGCTGCCAGACAAGGAAAAGTGGACTGTCAATGAT
ATACAAAATTAGTAGGAAAAGTAAATTTGGGCAAGCCAGATTTATCCAGGGATTA
GAGTCAAGCAACTATGTAAACTCCTTAGGGGGGCCAAAGCACTAACAGACATAGT
AACATTAAGTGCAGAAGCAGAATTGGAAGTGGCAGAAAACAGGGAAATTCTAAA
AGAACCAGTACATGGGGTATATTATGACCCAACAAAAGAATTAATAGCAGAAAT
ACAGAAACAAGGACAAGATCAATGGACATATCAAATTTATCAAGAGCCATTCAA
AAACCTGAAAACAGGAAAGTATGCAAAAAGGAGGGCTGCCACACAAATGATGT
AAAACAATTAGCAGAAGTGGTGCAAAAATATCCATGGAAAGCATAGTGATATG
GGGAAAAGTCTCTAAATTTAGACTACCTATACAAAAGGAAACATGGGAGACATG
GTGGACAGACTATTGGCAGGCCACCTGGATTCCTGAGTGGGAGTTTGTCAATACC
CCTCCTCTAGTAAAATTATGGTACCAATTAGAACAGGAACCCATAATGGGAGCAG
AAACCTTCTATGTAGATGGGGCAGCTAACAGGGAGACTAACTAGGAAAAGCAG
GGTATGTCACTGACAGAGGAAGACAGAAGGTGGTTACCCTA**GATGACACAACAA**
ATCAGAAA³⁵ACTGAGCTACAAGCCATTCATTTAGCTTTGCAGGATTCAGGGCTAG
AAGTAAATATAGTAACAGATTCACAATATGCATTGGGAATTATTCAAGCACAAACC
AGATAAGAGTGAATCAGAATTAGTCAGTCAGATCATAGAGGAGTTAATAAAAAA
GGAAAGGGTCTACCTGTCATGGGTACCAGCACACAAAGGAATTGGAGGAAATGA
ACAAGTAGATAAATTAGTCAGTTCTGGAATCAGGAAAGTGTGTTTCTAGATGGG
ATAGAGAAAGCTCAAGATGAGCATGAAAAATATCACAGCAAT [32, 33].

³⁵ La secuencia sombreada en amarillo, corresponden a la zona más hidrofílica de la enzima RT de los diferentes virus.

10.2.- Secuencia nucleotídica de la RT del FIV [No. de acceso genbank: EF455609]

GGACCCAGAGTAAAACAATGGCCATTGTCAAAAAGAAAAGATAGAAGCGTAACT
GAAATAGTAGAAAGACTAGAAAAAGAAGGGAAAGTGGGAAGAGCAGATCCCAA
TAATCCTTGGAATACCCCTATATTTTGTATTAAGAAGAAGTCAGGAAAATGGAGG
ATGTTAATAGATTTTAGAGAATTAATGCAAAAACAGAAAAGGGGGCAGAAGTT
CAGTTAGGATTGCCACACCCTTCTGGGTTACAAAAAGAAAAAATGTAACAGTTT
TAGATATTGGAGATGCTTATTTTACCATTTCCTTTGGATCCTGATTATCAACCATAC
ACTGCATTTACTTTACCATCAAAAAATAATCAGAGTCCAGGGAGAAGATATATTT
GGAAATCTCTTCCTCAGGGATGGATATTAAGTCCTTTGATATATCAAAGTACATTG
GATAATATTTTGCAACCTTTTAGACAAAAATATGAAAAGAAATTGATATATATC
AATATATGGATGACATATATATTGGATCAGATAAAGGAAATGAAGGTACATAGAAA
AATAGTTCAAGAATTAAGAGAATTACTTTTATGGTGGGGATTTGAGACACCAGAA
GATAAACTTCAAGAGGCACCACCATATAAATGGATGGGATTTGAACCCCATCCTA
ATGGATGGAAAATTCAAACGGCAAAGTTGGAAATACCTGAAAATCCCCTTTAAA
TGAATTACAAAAGTTAGTAGGAAAGATTAATTGGGCAACTCAAATAATAGGAGG
ATTGCCTATAAAGAATTTGACTGAAATGGTGAAGGAAATCCAGACTTAAATTCA
AAAAGAAGTTGGACATCTGAAGCTAGACAGGAAGCAGAACAAGCGAGGAAAGCA
ATAGAAAATCTGCCTAATGGGAATTATTATGATAAGAATAAAGAATTATATGCTA
TTTTGAGTATCAACGGCCCGTTACAAATCAGTTATATGGTTTATCAATTAGAAGGG
ATCAAAGGCTTCCCTTATGGTATGGAAGAATGAATAGAATTAAGAAAGATAG
AAAATACTTGTGATATAGCAATGAGGGCTATAAATAAGATTAGGGAAGAGTCGAT
AATCAGATTAGGAAGGGAACCAATATATCAAATACCCTGTTCCAAAGAAAATTGG
GAGAGCTATATACAAACAAGTAAATATTTAAAAAATGTTCCCTCCTCAAGTAGAAT
TTATAAATAGCAGTTTAATGATAGAGAGACATTTAGCTTGTCTAGTAGGAGATCC
AATTCAAGATGAAGAGGCAGAGACC³⁶TGGTATATAGATGGAGGAAGAAAAAAGG
GACAAAAGCTAGAGCAGGATGGTGGAAAAATAATCAGGAATGGCAAATAATGG
AAATAGAAGGATCTAATCAAGTGGCAGAAGCACAAGCCTTGAATATGGCATTAA
AATCAGGACCAGAAAAAATGAATATCATAACAGATAGTCAATATGTGTATAATAT
GATAAGAGCAAGACCAGAACCCAGTGATCCCTTATGGAAAGAAATTATAGAAGA
GCTCCAGAAAAAAGAAAAAATCTTTTTAGATTGGGTTCCCTGGACATAAAGGCATC
CCTGGAAATAAGGAAATAGATGAATTAATACAG [37, 38].

³⁶ La secuencia sombreada en amarillo, corresponden a la zona más hidrofílica de la enzima RT de los diferentes virus.

10.3.- Secuencia nucleotídica de la RT del FeLV [No. de acceso genbank: NC_001940]

ACTTTACAATTAGAAGAGGAGTATCGGCTATTTGAGCCCGAAAGTACACAAAAC
AGGAGA³⁷TGGACATTTGGCTTAAAAACTTTCCCCAGGCGTGGGCAGAAACAGGAG
GTATGGGAACGGCTCATTGTCAAGCCCCGTTCTCATTCAACTTAAGGCTACTGCC
ACTCCAATCTCCATCCGACAGTATCCTATGCCCCATGAAGCATAACCAGGGAATTA
AGCCTCATATAAGAAGAATGCTAGATCAAGGCATCCTCAAGCCCTGCCAGTCCCC
ATGGAATACACCCTTATTACCTGTTAAGAAGCCAGGGACCGAGGATTACAGACCA
GTGCAGGACTTAAGAGAAGTAAACAAAAGAGTGGAAAGACATCCATCCTACTGTG
CCAAATCCATATAACCTCCTTAGCACCCCTCCCGCCGTCTCACCTTGGTACACTGT
CCTAGATTTAAAAGACGCTTTTTTCTGCCTGCGACTACACTCTGAGAGTCAATTAC
TTTTTGCATTTGAATGGAGAGATCCAGAAATAGGACTGTCAGGGCAGCTAACCTG
GACACGCCTTCTCAAGGGTTCAAGAATAGCCCCACCCTATTTGATGAGGCCCTG
CACTCAGACCTGGCCGATTTCAAGGTAAAGGTACCCGGCTCTAGTCCTCTACAATA
TGTAGATGACCTCTTGCTGGCTGCGCAACCAGGACTGAATGCCTGGAAGGGACT
AAGGCACTCCTTGAGACTTTGGGCAATAAGGGGTACCGAGCCTCTGCAAAGAAGG
CCCAAATTTGCCTGCAAGAAGTCACATACCTGGGGTACTCTTTAAAAGATGGCCA
AAGGTGGCTTACCAAAGCTCGCAAGGAAGCCATCCTATCCATCCCTGTGCCTAAA
AACTCACGACAAGTAAGAGAGTTCCTTGGAAGTGCAGGTTACTGCCGGCTGTGGA
TTCCCGGTTTTGCCGAGCTCGCAGCCCCGCTATAACCCTCTCACTCGACCAGGA
ACTCTGTTCCAGTGGGGAACAGAGCAACAATTGGCCTTCGAGGACATTA
AAAAAGCCC
TCTTGAGTTCCCCTGCCCTGGGGTTGCCAGATATCACCAAACCCTTTGAATTATTT
ATTGATGAGAACTCAGGATTTGCAAAGGGGGTGTTAGTCCAAAAACTGGGACCCT
GGAAAAGACCAGTTGCCTACCTATCAAAAAAGCTGGATACAGTGGCATCTGGATG
GCCCCCTTGTTACGCATGGTTGCAGCCATCGCCATCCTAGTCAAGGATGCAGGG
AAGCTAACCTAGGACAGCCGCTAACTATCCTGACCTCCCACCAGTTGAGGCAC
TTGTCCGACAGCCTCCAAATAAATGGCTCTCTAATGCTAGAATGACTCATTACAA
GCTATGCTCCTCGATGCAGAGCGAGTCCATTTCCGGCCGACAGTCTCCCTTAACCC
TGCTACCTTGCTCCCCCTCCCCAGCGGGGAAACCACCACGACTGTCTCCAGATTT
TAGCCGAGACCCATGGCACCAGACCCGACTTAACTGACCAGCCGTTGCCGGATGC
AGACCTGACCTGGTACACAGATGGTAGCAGCTTCATCCGTAATGGCGAGAGAGAG
GCCGGAGCCGCAGTAACAACCGAATCTGAGGTAATCTGGGCTGCTCCCCTCCCAC
CCGGAACGTCAGCCCAGCGAGCCGAAGTATTGCCCTGACCCAGGCACTAAAGAT
GGCAGAAGGTAAGAAGCTAACTGTCTATACGGACAGCCGATATGCCTTTGCTACA
ACTCATGTACACGGGGAAATCTACAGGCGGCGGGGCCTACTAACTTCAGAAGGAA
AAGAAATTA
AAAAATA
AAAAATGAAATCCTCGCCCTACTAGAGGCGTTATTCTTACC
CAAAAGACTGAGCATCATCCATTGCCCGGGACACCAAAAAGGTGATAGTCCCCAG
GCAAAGGAAACAGATTAGCTGATGATACAGCAAAGAAAGCCGCCACAGAGACT
CATTCACTAACCCTTA [39].

³⁷ La secuencia sombreada en amarillo, corresponden a la zona más hidrofílica de la enzima RT de los diferentes virus.

10.4.- Secuencia nucleotídica de la RT del MLV [No. de acceso genbank: NC_001501]

CTAAATATAGAAGATGAGCATCGGCTACATGAGACCTCAAAAAGAGCCAGAT³⁸GTT
TCTCTAGGGTCCACATGGCTGTCTGATTTTCCTCAGGCCTGGGCGGAAACCGGGG
GCATGGGACTGGCAGTTCGCCAAGCTCCTCTGATCATACTCTGAAAGCAACCTCT
ACCCCGTGTCCATAAAACAATACCCCATGTCACAAGAAGCCAGACTGGGGATCA
AGCCCCACATACAGAGACTGTTGGACCAGGGAATACTGGTACCCTGCCAGTCCCC
CTGGAACACGCCCTGCTACCCGTTAAGAAACCAGGGACTAATGATTATAGGCCT
GTCCAGGATCTGAGAGAAGTCAACAAGCGGGTGAAGACATCCACCCACCGTG
CCCAACCCTTACAACCTCTTGAGCGGGCTCCACCGTCCCACCAGTGGTACACTGT
GCTTGATTTAAAGGATGCCTTTTTCTGCCTGAGACTCCACCCACCAGTCAGCCTC
TCTTCGCCTTTGAGTGGAGAGATCCAGAGATGGGAATCTCAGGACAATTGACCTG
GACCAGACTCCCACAGGGTTTCAAAAACAGTCCCACCCTGTTTGATGAGGCACTG
CACAGAGACCTAGCAGACTTCCGGATCCAGCACCCAGACTTGATCCTGCTACAGT
ACGTGGATGACTTACTGCTGGCCGCCACTTCTGAGCTAGACTGCCAACAAGGTAC
TCGGGCCCTGTTACAAACCCTAGGGAACCTCGGGTATCGGGCCTCGGCCAAGAAA
GCCCAAATTTGCCAGAAACAGGTCAAGTATCTGGGGTATCTTCTAAAAGAGGGTC
AGAGATGGCTGACTGAGGCCAGAAAAGAGACTGTGATGGGGCAGCCTACTCCGA
AGACCCCTCGACAATAAGGGAGTTCCTAGGGACGGCAGGCTTCTGTGCCTCTG
GATCCCTGGGTTTGCAGAAATGGCAGCCCCCTTGTACCCTCTACCAAACCGGGG
ACTCTGTTTAATTGGGGCCCAGACCAACAAAAGGCCTATCAAGAAATCAAGCAAG
CTCTTCTAACTGCCCCAGCCCTGGGGTTGCCAGATTTGACTAAGCCCTTTGAACTC
TTTGTGCGACGAGAAGCAGGGCTACGCCAAAGGTGTCCTAACGCAAAAACCTGGGAC
CTTGGCGTTCGGCCGGTGGCCTACCTGTCCAAAAGCTAGACCCAGTAGCAGCTGG
GTGGCCCCCTTGCCTACGGATGGTAGCAGCCATTGCCGTACTGACAAAGGATGCA
GGCAAGCTAACCATGGGACAGCCACTAGTCATTCTGGCCCCCATGCAGTAGAGG
CACTAGTCAAACAACCCCCGACCGCTGGCTTTCCAACGCCCGGATGACTACTA
TCAGGCCTTGCTTTTGGACACGGACCGGGTCCAGTTCGGACCGGTGGTAGCCCTG
AACCCGGCTACGCTGCTCCCACTGCCTGAGGAAGGGCTGCAACACAACCTGCCTTG
ATATCCTGGCCGAAGCCCACGGAACCCGACCCGACCTAACGGACCCAGCCGCTCCC
AGACGCCGACCACACCTGGTACACGGATGGAAGCAGTCTCTTACAAGAGGGACA
GCGTAAGGCGGGAGCTGCGGTGACCACCGAGACCGAGGTAATCTGGGCTAAAGC
CCTGCCAGCCGGGACATCCGCTCAGCGGGCTGAACTGATAGCACTCACCCAGGCC
CTAAAGATGGCAGAAGGTAAGAAGCTAAATGTTTATACTGATAGCCGTTATGCTT
TTGCTACTGCCATATCCATGGAGAAATATACAGAAGGCGTGGGTTGCTCACATC
AGAAGGCAAAGAGATCAAAAATAAAGACGAGATCTTGGCCCTACTAAAAGCCCT
CTTTCTGCCAAAAGACTTAGCATAATCCATTGTCCAGGACATCAAAGGGACAC
AGCGCCGAGGCTAGAGGCAACCGGATGGCTGACCAAGCGGCCCGAAAGGCAGCC
ATCACAGAGACTCCAGACACCTCTACCCTCCTCATA [43].

³⁸ La secuencia sombreada en amarillo, corresponden a la zona más hidrofílica de la enzima RT de los diferentes virus.

10.5.- Secuencia nucleotídica de la RT del EIAV [No. de acceso genbank: M87581]

AGAAAAATAGAGTTAAAAGAGGGGCACAATGGGGCCAAAAATTCCTCAATGGCCA
CTCACTAAGGAGAACTAGAAGGGGCTAAAGAGATAGTCCAAAGACTATTGTCA
GAGGGAAAAATATCAGAAGCTAGTGACAATAATCCTTATAATTCACCCATATTTG
TAATAAAAAAGAGGTCTGGCAAATGGAGGTTATTACAAGATCTGAGAGAATTAA
ACAAAACAGTACAAGTAGGAACGGAAATATCCAGAGGATTGCCTCACCCGGGAG
GATTAATTAATGTAAACACATGACTGTATTAGATATTGGAGATGCATATTTCACT
ATACCCTTAGATCCAGAGTTTAGACCATATACAGCTTTCCTACTATTCCTCCATTAA
TCATCAAGAACCAGATAAAAGATATGTGTGGAATTGTTTACCACAAGGATTCGTG
TTGAGCCCATATATATATCAGAAAACATTACAGGAAATTTTACAACCTTTTAGGG
AAAGATATCCTGAAGTACAATTGTATCAATATATGGATGATTTGTTTCGTGGGAAG
TAATGGTTCTAAAAACAACACAAAGAGTTAATCATAGAATTAAGGGCAATCTTA
CTGGAAAAGGGTTTTGAGACACCAGATGATAAATTACAAGAAGTGCCACCTTATA
GCTGGCTAGGTTATCAACTTTGTCCTGAAAATTGGAAAGTACAAAAAATGCAATT
AGACATGGTAAAGAATCCAACCCTTAATGATGTGCAAAAATTAATGGGGAATATA
ACATGGATGAGCTCAGGGGTCCAGGGTTGACAGTAAAACACATAGCAGCTACTA
CTAAGGGATGTTTAGAGTTGAATCAAAAAGTAATTTGGACGGAAGAGGCACAAA
AAGAGTTAGAAGAAAATAATGAGAAGATTA AAAATGCTCAAGGGTTACAATATT
ATAATCCAGAAGAAGAAATGTTATGTGAGGTTGAAATTACAAAAAATTATGAGGC
AACTTATGTTATAAAAACAATCACAAGGAATCCTATGGGCAGGTAAAAAGATTATG
AAGGCTAATAAGGGATGGTCAACAGTAAAAAATTTAATGTTACTGTTGCAACATG
TGGCAACAGAAAGTATTACTAGAGTAGGAAAATGTCCAACGTTTAAGGTACCATT
TACCAAAGAGCAAGTAATGTGGGAAATGCAAAAAGGATGGTATTATTCTTGGCTC
CCAGAAATAGTATATACACATCAAGTAGTTCATGATGATTGGAGAATGAAATTGG
TAGAAGAACCTACATCAGGAATAACAATATACACTGATGGGGGAAAACAAAATG
GAGAAGGAATAGCAGCTTATGTGACCAGTAATGGGAGA ACTAACAGAAAAGGT
TAGGACCTGTCACTCATCAAGTTGCTGAAAGAATGGCAATACAAATGGCATTAG
GGATACCAGAGATAAACA³⁹GTAATATAGTAACTGATAGTTATTATTGTTGGAA
AAATATTACAGAAGGATTAGGTTTAGAAGGACCACAAAGTCCTTGGTGGCCTATA
ATACAAAATATACGAGAAAAGAGATAGTTTATTTGCTTGGGTACCTGGTCACA
AAGGGATATGTGGTAATCAATTGGCAGATGAAGCCGCAAAA [45].

³⁹ La secuencia sombreada en amarillo, corresponden a la zona más hidrofílica de la enzima RT de los diferentes virus.

10.6.- Secuencia nucleotídica de la RT del ALV [No. de acceso genbank: NC_015116]

CCTGTGTGGATTGACCAGTGGCCCCTTCCCGAGGGTAAACTTGTAGCGCTAACGC
AATTAGTGGAAAAAGAATTACAGTTAGGACACATAGAACCCTCGCTTAGTTGTTG
GAACACGCCTGTTTTTGTGATCCGGAAGGCTTCTGGGTCTTACCGCTTATTGCATG
ATTTGCGCGCTGTTAACGCCAAGCTTGTTCCTTTTGGGGCCGTCCAACAGGGGGCG
CCGGTTCTCTCCGCGCTCCCGCGTGGCTGGCCCCTGATGGTCCTAGACCTCAAGGA
TTGCTTCTTTTCTATTCCTCTTGCGGAACAAGATCGCGAAGCTTTTGCATTTACGCT
CCCCTCTGTGAATAACCAGGCCCCCGCTCGAAGATTTCAATGGAAGGTCTTGCCCC
AAGGGATGACCTGTTCTCCCACTATCTGTCAGTTGATAGTGGGTCAGGTA CTGAG
CCCTTGCGACTCAAGCACCCATCTCTGTGCATGTTGCATTATATGGATGATCTTTT
GCTAGCCGCCTCAAGTCACGACAGGTTGGAAGCGGCAGGGGAGGAGGTTATTAGT
ACATTGGAAGAGCCGGGTTACCATTTTCGCCTGATAAGGTCCAGAGGGAGCCCCG
GAGTACAATATCTTGGGTACAAGTTAGGCAGTACGTATGTAGCACCTGTAGGCCT
GGTAGCAGAACCAGGATAGCCACCTTGTGGGATGTTCAAAGTTGGTGGGGTCA
CTTCAGTGGCTTCGCCCTGCATTAGGAATCCCGCCACGGCTGATGGGCCCTTTTA
TGAGCAGTTA **CGAGGGTCAGATCCCAACGAG**⁴⁰GCGAGGGAATGGAATCTAGACA
TGAAAATGGCCTGGAGAGAGATCGTACAGCTTAGCACCACTGCTGCCTTGGAACG
ATGGGACCCTGCCCTGCCTCTGGAAGGAGCGGTTGCTAGATGTGAACAGGGGGCA
ATAGGGGTCTGGGACAGGGACTGTCCACACACCCAAAGCCATGCTTGTGGTTAT
TCTCCACCCAACCCACCAAGGCGTTTACTGCTTGGTTAGAAGTGCTCACCTTTTG
ATTACTAAGCTACGTGCTTCGGCAGTGCGAACCTTTGGCAAGGAGGTTGATACCC
TCCTGTTGCCTGCATGCTTTCGGGAGGACCTTCCGCTCCCGGAGGGGATCCTGTTA
GCCCTTAAGGGGTTTGCAGGAAAAATCAGGAGTAGTGACACGCCATCTATTTTG
ACATTGCGCGTCCACTGCATGTTTCTCTGAAAGTGAGGGTTACCGACCACCTGTA
CCGGGACCCACTGTCTTTACCGACGCCTCCTCAAGCACCCATAAGGGGGTGGTAG
TCTGGAGGGAGGGCCCAAGGTGGGAGATAAAAGAAATAGCTGATTTGGGAGCAA
GTGTACAACA ACTGGAAGCACGCGCTGTGGCCATGGCACTTCTGCTGTGGCCGAC
AACGCCCACTAATGTAGTGACTGACTCCGCGTTTGTGCGAAAATGTTACTCAAG
ATGGGACAGAAGGGAGTCCCGTCTACAGCGGCGGCTTTTATTTTAGAGGATGCGT
TAAGCCAAAGGTCAGCCATGGCCGCCGTTCTCCACGTGCGGAGTCATTCTGAAGT
GCCAGGGTTTTTCACAGAAGGAAATGACGTGGCAGATAGCCAAGCCACCTTTCAA
GCGTAT [50].

⁴⁰ La secuencia sombreada en amarillo, corresponden a la zona más hidrofílica de la enzima RT de los diferentes virus.

10.7.- Secuencia nucleotídica de la RT del BLV [No. de acceso genbank:NC_001414]

CCACATTGGATTAGAACATTTGCCCGTCCCACCTGAGGTACCTCAATTCCCTTTAA
ACTGGTCCATCGCTCTCTGGAGGCAGGCTATATCTCCCCCTGGGACGGGCCAGGC
AATAATCCAGTATTCCCGGTACGGAAACCAAATGGCACCTGGAGGTTTGTGCATG
ATCTACGAGCTACAAATGCTCTTACAAAGCCATCCCGGCGCTCTCCCCGGACC
GCCAGACCTTACCGCTATCCCTACACACCTTCCACATATCATTTGCCTAGATCTCA
AAGATGCCTTCTTCCAGATTCCAGTCGAAGACCGCTTCCGCTCCTATTTTGCTTTTA
CCCTCCCTACCCCCGGGGACTCCAACCTCACAGACGCTTTGCCTGGCGGGTCTTA
CCTCAAGGCTTCATTAACAGCCCAGCTCTTTTCGAACGGGCACTACAGGAACCCCT
TCGCCAAGTTTCCGCGCCTTCTCCCAGTCTCTTCTGGTGTCTATATGGACGATAT
CCTTATCGCTTCGCCT **ACAGAAGAACAACGGTCAAA**⁴¹TGTTATCAAGCCCTGGCT
GCCCGCCTCCGGGACCTAGGGTTTCAGGTGGCGTCTGAAAAGACTCGCCAGACGC
CTTCGCCCCGTCCCCTTCTTGGGACAAATGGTCCATAACCAGATTGTACCTATCAG
TCCCTACCTACCTTGCAGATCTCATCCCCAATTTCTCTTACCAATTACAGGCGGT
CTTGGGAGACCTCCAGTGGGTCTCTAGGGGCACACCCACTACCCGCCGGCCCCCTG
CAACTTCTCTACTCTTCCCTAAAGGCATCGATGACCCTAGGGCCATCATCCAGCT
TTCCCCGGAACAGCTACAAGGCATTGCAGAGCTTCGACAAGCCCTGTCCCATAAC
GCAAGATCTAGATATAACGAGCAAGAACCCCTGCTGGCCTACGTACACCTAACCC
GGGCAGGGTCCACCCTGGTACTCTTCCAAAAGGGCGCTCAATTTCCCCTGGCCTAC
TTTCAGACCCCCTTGACTGACAACCAAGCCTCACCTTGGGGCCTCCTTCTCCTGCT
GGGATGCCAATACCTGCAGACTCAGGCCTTAAGCTCTTATGCCAAGCCCATACTC
AAATACTATCACAATCTTCTAAAACCTCTCTCGACAATTGGATTCAATCATCTGA
GGACCCTCGAGTTCAGGAGTTGTTGCAATTGTGGCCCCAGATTTCTCTCAGGGAA
TACAGCCCCCGGGCCCCCTGGAAAACCTTGATCACCAGGGCAGAGGTTTTTTTGAC
GCCCCAGTTCTCTCCTGAACCGATTCTGCGGCCCTTTGCCTCTTTAGTGACGGGG
CTACAGGACGAGGAGCATATTGCCTGTGGAAAGACCACCTTTTGGACTTTCAGGC
CGTTCCGGCTCCAGAGTCCGCCAAAAGGGAGAAGTACGAGGTCTCTTGGCGGGC
TTAGCAGCCGCCCCGCCTGAACCTTTAAATATATGGGTAGATTCCAAATACCTATA
CTCCTTGCTCAGAACCTAGTTCTGGGAGCTTGGCTTCAACCTGACCCCGTACCCT
CCTATGCCCTCCTATATAAAAGCCTCCTCCGACATCCAGCAATCTTTGTTGGTCAT
GTCCGGAGCCACTCCTCAGCATCCCACCCTATTGCTTCCCTGAACAATTATGTAGA
TCAACTG [58].

⁴¹ La secuencia sombreada en amarillo, corresponden a la zona más hidrofílica de la enzima RT de los diferentes virus.

10.8.- Secuencia nucleotídica de la RT del BIV [No. de acceso genbank: M32690]

CAGTGGCCCTTGACAAAAGAAAAGTATCAGGCTCTTAAGGAAATTGTGAAAGATC
TTTTAGCAGAAGGAAAAATTTCCGAAGCTGCTTGGGATAACCCATATAATACCCC
AGTTTTTGTATAAAGAAAAAGGGAACGGGAAGATGGAGGATGCTAATGGATTTT
AGGGAATTAATAAGATAACAGTTAAAGGACAAGAATTCTCTACAGGCTTACCTT
ACCCTCCAGGAATTAAGGAATGTGAACACTTAACTGCAATAGATATAAAAGATGC
CTACTTTACTATCCCTTTACATGAGGACTTTAGACCCTTTACAGCCTTCTCTGTAGT
CCCTGTAAATCGAGAAGGACCTATAGAGAGGTTCCAGTGGAAATGTTCTACCACAA
GGATGGGTATGTAGCCCTGCCATTTATCAGACTACCACCCAGAAGATTATAGAAA
ACATTA AAAAGAGTCACCCAGATGTCATGTTGTATCAATATATGGATGATTTGTTG
ATTGGGTCTAATAGGGATGATCATAAGCAAATAGTGCAGGAAATCAGGGATAAGT
TAGGATCATATGGTTTCAAGACTCCAGATGAAAAGGTCCAGGAAGAGAGAGTGA
AATGGATCGGTTTTGAGCTCACACCCAAGAAATGGCGTTTTTCAGCCCAGGCAACT
AAAGATAAAAAACCCACTCACAGTAAATGAATTACAGCAATTAGTAGGTAATTGT
GTTTGGGTACAGCCAGAAGTAAAAATCCCTCTATACCCCTTAACCGATCTACTGA
GGGATAAGACCAATCTCCAAGAAAAGATACAACCTAACACCAGAAGCCATCAAGT
GTGTAGAAGAATTCAATCTAAAACCTAAAAGATCCAGAATGGAAAGATAGAATAA
GAGAAGGAGCAGAATTAGTCATAAAAATACAGATGGTTCCTCGGGGCATAGTATT
TGATCTGTTGCAAGATGGAAATCCCATATGGGGAGGAGTAAAAGGACTAAATTAT
GATCATTCAAACAAAATAAAAAAGATACTTAGAACTATGAATGAGCTGAACAGA
ACAGTGGTAATTATGACAGGAAGAGAAGCTAGTTTCCTGCTTCCTGGGTCTTCTGA
AGATTGGGAAGCGGCACTCCAGAAGGAAGAAAGTCTAACACAAATATTCCCAGT
AAAGTTTTATAGGCACTCCTGCAGATGGACCTCCATATGTGGGCCAGTAAGAGAA
AATCTAACCACCTACTATACTGACGGAGGGAAGAAAGGGAAAACAGCTGCAGCA
GTATATTGGTGTGAAGGAAGGACTAAGTCAAAGGTATTTCCAGGAACCAATCAAC
AGGCGGAATTGAAGGCCATATGCATGGCTCTCTTGGATGGACCACCAAAAATGAA
TATCATAACAGATAGTAGATACGCCTATGAGGGAATGAGAGAAGAACCAGAAAC
GTGGGCCAGGGAAGGAATCTGGCTGGAGATTGCCAAGATATTGCCCTTTAAGCAG
TACGTGGGGGTCGGGTGGGTGCCTGCACATAAAGGGATAGGAGGA **AATACAGAG**
GCAGATGAAGGA⁴²GTAAAGAAAGCCTTAGAA [60].

⁴² La secuencia sombreada en amarillo, corresponden a la zona más hidrofílica de la enzima RT de los diferentes virus.

10.9.- Secuencia nucleotídica de la RT del CAEV [No. de acceso genbank: AF322109]

GGGCCACATGTGCCCCAGTGGCCATTAACAGCAGAGAAATTACAAGGACTAACA
GGAATAGTAGAAAAATTACTACAGGAAGGAAAATTGGCAGAGGCCCCAGAGGGA
TGGACGTGGAACACGCCCATCTTCTGCATAAAAAAGAAGTCAGGAAAATGGAGA
ATGTTAATAGATTTTAGGGAATTAATAAGCAAACAGCAGATTTAGCAGAAGCGC
AGCTAGGACTGCCACACCCAGGAGGGTTGCAAAGGAAAAAGAATGTAACAATTC
TGGACATAGGAGATGCATATTTACAATTCCTTATACGAGCCCTATCAGAAATAT
ACATGCTTCACACTCCTAAGTCCTAACAAATTTGGGACCATGTAAAAGGTATTATTG
GAAAGTATTACCCAGGGATGGAAATTGAGCCCAGCTGTATATCAATTCACCATG
CAAAGGTTGTTAAAAGGATGGATACAACAGCATAAAAAACATACAATTTGGAATAT
ATATGGATGATATCTATATTGGAAGTGATCTAACGATAGCCCAACATAGGAAGAT
AATAGAAGAATTAGCCTCATTATAGAACAATTTGGGTTTACATTACCAGAAGAT
AAGAGACAAGAGGGCTATCCAGCAAAATGGCTAGGATTCGAGCTACATCCAGAA
AAATGGAAATATCAAAGCATAAATTGCCGGAATTACAAGAGGGGGTAATAACC
CTGAACAAATTACAGAAGATAGTAGGGGAATTAGTGTGGAGACAATCCTTGATAG
GAAAGAGCATCCCCAATATCATAAAATTAATGGAAGGAGATCGCGCATTACAAA
GTGAAAGGAAAATAGAAAGAATACATGTACAAGAATGGGAAGCATGTCAAAGA
AATTAGATGAAATGGTAGGAAATTATTACAGAGAAGAAGAAGATATCTATGGAC
AAATAACTTGGGGGGATAAAGGCAATAAAATACATAGTATTCCAAAGGAAAGGGG
AACCCCTATGGGTAAATGTAGTACATGACATAAAAAATTTGAGTCTCCACAGCA
AGTGATAAAAGCAGCACAGAAATTAACCCAGGAAGTAATCATAAGAACAGGAAA
AATCCCATGGCTGCTACTACCAGGAAGAGAAGAAGACTGGAGATTAGAACTGCA
GGTAGGGAACATCACGTGGATGCCATCATTTTGGTCATGTTATCGAGGAGCACCC
AAGTGGAAAAGAAGGAACATAGTGGCAGCAGTGGTAGATGGACCGACATATTAT
ACAGATGGGGGAAAGAAAAACGCACAGGGAAGCTTTGGCTTCATCTCCCAACA
GGAGAAAAGTTCAGAAGG**CATGAAGATGGAACATAATCAG**⁴³GTATTAGAATTAAG
GGCAATAGAAGATCCATGTAAACAAGGACCTGAAAGCATGAACATTGTAAGTGA
CAGCAGGTATGCTTATGAATTCATGCTCCGAAACTGGGATGAACAGGTCATAAGA
AACCCCATTCAGGCAAGAATCATGGCAGAAGTGCACAAGAAAAAGCAGGTAGGA
ATACACTGGGTGCCAGGGCATAAAGGAATACCTCAGAATGAAGAGATAGACCAG
TACATATCAGAAGTATTCTTAGCACGAGAAGGA [62].

⁴³ La secuencia sombreada en amarillo, corresponden a la zona más hidrofílica de la enzima RT de los diferentes virus.

10.10.- Secuencia nucleotídica de la RT del VMV [No. de acceso genbank: AY101611]

GGGCCTCATATAGCTCAGTGGCCGTTAACTCGAGAAAAATTGGAAGGATTAAG
AGATTATAGATAGATTAGAGAAGGAAGGGAACTAGGAAGGGCACCACCACATT
GGACGTGCAATACCCCAATATTTTGCATTAAGAAAAAATCAGGGAAATGGAGAAT
GTTAATAGATTTTAGGGAATTAATAAACAAACAGAAGATTTAGCGGAAGCACAG
TTAGGGCTACCACATCCAGGGGATTACAGAAGAAAAAGCATGTAACAGTATTAG
ATATAGGGGATGCGTACTTCACTATTCCATTGTATGAGCCATATCGGCAATATACG
TGCTTTACATTACTAAGTCCAAATAACCTAGGGCCATGTGTCAGATATTATTGGAG
AGTATTGCCGCAGGGATGGAAATTAAGTCCCTCGGTATATCAGTTTACAATGCAG
AAAATATTAAGATTGGATAGAGGTGCATCCTATGATACAGTTTGGAAATATATA
TGGATGATATCTACATAGGAAGTGACCTAGAGATAGCAGAGCATAGGAAATAG
TAGAAGAATTGGCAAATTACATAGCACAATTTGGCTTCATGTTGCCTGAAGATAA
AAGGCAAGAGGGG⁴⁴TACCCGGCCAAGTGGCTAGGATTTGAGCTACACCCTGACA
AATGGAAGTTTCAAAAACATACATTAGCAGACCTGAAAGAAGGGACAATCACCTT
GAATAAATTGCAAAAATTAGTAGGGGATTTAGTCTGGCGGCAATCATTGATAGGA
AAAAGTATTCCAAATATATTAAGTTAATGGAGGGAGATAGGGCACTTCAAAGTG
AAAGACAAATAGAAAAAATTCATGTGCAGGAGTGGGAGACATGTAAGAGAAAAT
TGGCAGAAATGGAAGGAAATTATTATGATGAAGAAAAGGACATCTATGGACAGA
TAGATTGGGGAAATAAAGCAATTGAATATATAGTGTTCAGGAGAAAGGGAAAC
CTTTATGGGTGAATGTAGTCCATAACATTAAAAACCTTAAGTCAACCACAACAAT
TATTAAGCAGCACAGAACTAACACAGGAAGTGATAGTAAGAACAGGAAAAAT
ACCATGGATACTGCTACCAGGAAAGGAAGAGGATTGGATTTTAGAAGTGCAAATA
GGGAATATAACGTGGATGCCTTCATTTGGTCATGCTTTAGAGGATCAGTAAGAT
GGAAAAGGAGAAATGTAGTAACAGAAGTAGTAGAAGGACCAACATATTATACAG
ATGGAGGGAAAGAAAAATGGGATTGGAAATCTAGGCTACATAGCTTCAACAGGAG
AAAAATATAGGATACATGAGGAAGGAATAATCAACAATTAGAACTAAGAGCAA
TAGAAGAAGCATGTAAACAGGGACCAAGTAAAATGAATATAGTAACAGATAGCA
GATACGCCTATGAATTTATGCTAAGAAATTGGGATGAAGAAGTAATAAAAAATCC
TATACAGGCCAGAATCATGAAAATAATTCATGAAAAGGAAAAGGTAGGAGTGCA
TTGGGTACCAGGACATAGAGGGATCCCTCAAATGAGGAAATAGATCAATATATT
TCAGAAATATTCTTAGCAAAAAGAAGGA [65].

⁴⁴ La secuencia sombreada en amarillo, corresponden a la zona más hidrofílica de la enzima RT de los diferentes virus.

10.11.- Secuencia nucleotídica de la RT del JSRV [No. de acceso genbank: AF105220.1]

TCAAGATCGACAAGGCTTGGGGTGTTCCTTAGGGACCTCTGATTCTCCTGTGAC
ACATGCCGATCCTATTGATTGGAAATCTGAGGAACCGGTATGGGTCGATCAGTGG
CCCCTAACACAGGAAAACTTTCTGCCGCACAACAGCTGGTGCAGGAACAGCTGA
GACTTGGGCATATTGAACCTCTACCTCTGCTTGGGAATCCCCAATTTTTGTTATTA
AAAAGAAGTCTGGGAAATGGAGATTGCTACAAGATCTTCGTAAAGTAAATGAAA
CAATGATGCACATGGGAGCCCTACAACCTGGGTTGCCCACTCCTTCTGCTATACCT
GATAAGTCCTATATCATTGTTATAGATTTAAAAGATTGCTTTTACACTATTCCTCTT
GCACCTCAAGATTGCAAAAGATTTGCTTTCAGTTTACCTTCTGTAAATTTTAAAGA
GCCTATGCAACGCTATCAATGGAGAGTTCTCCCGCAAGGAATGACTAATAGCCCT
ACGCTGTGCCAAAAATTTGTTGCTACAGCAATAGCTCCGGTTCGTCAACGTTTTCC
TCAGCTATACTTGGTTCATTATATGGATGATATATTACTAGCTCATGCTGACGAAC
ATTTGTTGTATCAAGCTTTTTCGATTCTAAAACAACATTTAAGTCTTAATGGTCTTG
TTATTGCCGATGAAAAAATTCAGACTCATTCCCTTATAATTATTGGGTTTCTCCT
TATATCCTCGTGTTTATAATACTCAATTAGTAAAACCTGCAGACTGACCATTTAAA
ACTCTAAATGACTTTCAAAAACCTTTTAGGAGACATTAACCTGGATACGCCCGTATTT
GAAATTACCCACTTATACCTTGCAGCCATTATTTGACATTCTTAAAGGTGACTCTG
ATCCTGCATCACCCCGAACACTTTCTTTAGAAGGACGAACTGCTTTACAATCAATA
GAAGAAGCTATTAGACAACAACAGATTACTTATTGTGATTACCAACGATCATGGG
GTTTGTATATACTTCCTACCCCCCGAGCACCCACAGGGGTTCTCTATCAAGATAAA
CCTTTGCGATGGATATATCTGTCTGCTACTCCAACATAACATCTGCTCCCTTACTAT
GAACTTGTTGCAAAAATTGTAGCAAAGGGACGCCACGAGGCCATCCAATATTTTG
GTATGGAACCCCCCTTTATTTGTATTCCTTATGCTTTAGAACACAAGATTGGCTT
TTCAATTTTCAGACAATTGGTCTATAGCTTTTGCAAATTACCCGGGACAGATTAC
TCATCATTATCCTTCCGATAAATTGTTACAATTTGCTAGCTCTCATGCCTTTATTTT
TCCAAAAGTAGTTCGCCGACAGCCTATTCCCGAAGCGACACTTATATTI **ACAGAT**
GGATCTTCTAATGGA⁴⁵ ACTGCAGCTTTAATCATTAAATCATCAAACCTATTACGCAC
AAACCAGTTTTTCTTCTGCTCAAGTTGTGGAATTATTTGCAGTCCACCAAGCGTTG
CTAACTGTACCTACTTCCTTCAATTTATTTACAGACAGCTCCTATGTGGTCCGGTGC
CTTACAGATGATTGAAACTGTTCCAGTTATCGGCACTACCTCTCCGGAAGTTCTTA
ACTTATTCACATTGATTCAACAGGTTCTCCATTGCCGCCAACACCCCTGTTTTTTTG
GACATATTCGTGCACATTCCACTCTTCCTGGCGCCCTGGTACAAGGCAATCATACT
GCGGATGTTCTTACTAAACAAATGTTTTTTCAATCAGCTATTGATGCA [69].

⁴⁵ La secuencia sombreada en amarillo, corresponden a la zona más hidrofílica de la enzima RT de los diferentes virus.

10.12.- Secuencia nucleotídica de la RT del WDSV [No. de acceso genbank: EF428979]

TTACCATCAATTCGCCAATACCCATTACCTAAAGATAAAAACCGAAGGACTAAGGC
CATTAATTAGTTCCTAGAAAACCAAGGAATATTGATAAAAATGCCATAGCCCATG
TAATACACCAATCTTTCCTATTAAGAAAGCAGGTCGGGATGAGTATCGAATGATA
CATGACTTACGCGCAATAAATAATATAGTTGCCCCCTTACTGCAGTTGTGGCAAG
TCCTACCACTGTATTATCTAACCTCGCTCCGTCCTACATTGGTTTACGGTGATCG
ACCTCTCAAATGCATTCTTTTCAGTACCAATACACAAGGACAGTCAATACCTTTTT
GCCTTCACCTTTGAGGGACATCAATACACATGGACTGTCTTGCCTCAGGGCTTCAT
ACATAGCCCTACCCTGTTTTCTCAGGCTTTGTACCAGAGTCTCCACAAAATTAAT
TCAAAATTTCTCGGAAATCTGCATTTACATGGATGACGTTCTCATTGCC**TCAAAA**
GATAGGGACACTAAT⁴⁶TTAAAAGACACAGCTGTTATGTTGCAACATTTGGCTTCA
GAAGGACATAAAGTGTCTAAAAAGAAATTACAGTTGTGTCAGCAGGAAGTTGTTT
ATCTGGGTCAATTATTGACTCCCGAGGGGGCGTAAAATACTACCAGACAGAAAAGT
AACGGTCTCACAGTTTCAACAACCTACTACGATCCGACAGATTCGTGCCTTTCTAG
GTCTGGTGGGCTACTGCAGGCATTGGATACCGGAATTTTCTATACATAGTAAATTT
TTGGAAAAACAACCTGAAAAAGGACACCGCCGAGCCATTCCAACCTGGACGACCAG
CAGGTAGAGGCTTTTAAACAACCTTAAACATGCGATAACAACAGCACCAGTATTAG
TGGTCCCTGATCCAGCTAAACCTTTTCAACTGTATACGTCACATTCAGAACATGCA
TCCATTGCTGTGTTGACTCAGAAACATGCAGGAAGAACGCGGCCCTATAGCTTTTTT
ATCGTCCAAATTTGACGCTATAGAGTCGGGGCTTCCTCCATGTTTGAAGCTTGTG
CTTCCATACACAGAAGTCTTACGCAGGCGGACTCGTTTATTTTAGGCGCGCCACTG
ATTATCTATACTACGCATGCAATATGTACTCTTTTACAACGCGATCGATCACAGCT
CGTTACCGCTTCCCGCTTCAGCAAATGGGAAGCAGATTTATTACGACCTGAACTA
ACCTTTGTTGCCTGCTCAGCAGTCTCTCCGGCGCACTTATATATGCAGTCTTGTGA
AAATAATATTCCGCCTCATGACTGCGTTTTACTTACCCACACGATCTCCAGGCCCC
GACCTGATTTATCTGATCTCCAATACCTGACCCTGATATGACTCTGTTTTCTGATG
GCTCTTATAACAACCGGCAGAGGAGGAGCGGCAGTAGTGATGCACAGGCCGGTTAC
TGATGATTTTATAATTATCCATCAGCAACCTGGTGGTGCTTACGCACAAACCGCCG
AATTGTTAGCCCTAGCCGCAGCATGCCACTTAGCTACTGATAAACTGTTAATATA
TATACAGACTCCCGTTACGCTTATGGTGTGGTTCATGACTTTGGCCATCTCTGGAT
GCACAGAGGCTTTGTTACGTCCGCTGGAACCTCTATAAAAAATCACAAGGAAATA
GAGTACCTGTTAAAACAAATCATGAAACCCAAACAGGTTTCCGTAATTAATAATAG
AGGCCACACTAAAGGTGTAAGTATGGAGGTGAGGGGTAAC [69].

⁴⁶ La secuencia sombreada en amarillo, corresponden a la zona más hidrofílica de la enzima RT de los diferentes virus.

11.- Anexo 2: Estructura primaria de la RT de los retrovirus

11.1.- Código de aminoácidos

Alanina	A
Arginina	R
Asparagina	N
Ácido aspártico	D
Cisteína	C
Glutamina	Q
Ácido glutámico	E
Glicina	G
Histidina	H
Isoleucina	I
Leucina	L
Lisina	K
Metionina	M
Fenilalanina	F
Prolina	P
Serina	S
Treonina	T
Triptófano	W
Tirosina	Y
Valina	V

11.2.- Secuencia de aa de la estructura primaria de la RT del VIH

PISPIETVPVQLKPGMDGPKVKQWPLTEEKIKALVEICTEMEKEGKISKIGPENPYNTPV
FAIKKKDSTKWRKLVDFRELNKRTQDFWEVQLGIPHPAGLKKKKSVTVLDVGDAYF
SVPLYEDFRKYTAFTIPSINNETPGIRYQYNVLPQGWKGSPAIFQCSMTKILEPFRTRNP
EIVYQYMDDL YVGS DLEIEQHRIKIEELRNHLLK WGFTTPDKKHQKEPPFLWMGYEL
HPDKWTVQPIQLPKENWTVNDIQKLVGKLNWASQIYPGIRVKQLCKLLRGAKALT
DIVTLTAEAELELAENREILKEPVHGVYYDPTKELIAEIQKQGQDQWTYQIYQEPFKN
LKTGKYAKRRAAHTNDVKQLAEVVQKISMESIVIWGKTPKFRLPIQKETWETWWT
YWQATWIPEWEFVNTPLVKLWYQLEQEPIMGAETFYVDGAANRETKLGKAGYVTD
RGRQKVVTL **DDTTNQK**⁴⁷ TELQAIHLALQDSGLEVNIVTDSQYALGIIQAQPKSESEL
VSQIIEELIKKERVYLSWVPAHKGIGGNEQVDKLVSSGIRKVLFLDGIEKAQDEHEKY
HSN [32, 33].

11.3.- Secuencia de aa de la estructura primaria de la RT del FIV

GPRVKQWPLSKEKIEALTEIVERLEKEGKVGRADPNNPWNTPIFCIKKSGKWRMLID
FRELNAKTEKGAEVQLGLPHPSGLQKRKNVTVLDIGDAYFTIPLDPDYQPYTAFTLPS
KNNQSPGRRYIWKSLPQGWILSPLIYQSTLDNILQPFRQKYEKEIDIYQYMDDIYIGSD
KEMKVHRKIVQELRELLWWGFETPEDKLQEAPPYKWMGFEPHPNGWKIQTAKLEIP
ENPTLNELQKLVGKINWATQIIGGLPIKNLTEMVKGNDLNSKRSWTSEARQEAQAR
KAIENLPNGNYDKNKELYAILSINGPLQISYMVYQLEGIKRLPLWYGRMNRIKRIE
NTCDIAMRAINKIREESIIRLGREPIYQIPCSKENWESYIQTSKYLKNVPPQVEFINSSLM
IERHLACLVDPI **QDEEAET** WYIDGGRKKGQKARAGWWKNNQEWQIMEIEGSNQVA
EAQALNMALKSGPEKMNIITDSQYVYNMIRARPEPSDPLWKEIIEELQKKEKIFLDWV
PGHKGIPGNKEIDELIQ [37, 38].

⁴⁷ La secuencia sombreada en verde corresponde al péptido más hidrofílico de la enzima RT .

11.4.- Secuencia de aa de la estructura primaria de la RT del FeLV

TLQLEEEYRLFEP **ESTQKQE**⁴⁸MDIWLKNFPQAWAETGGMGTAHCQAPVLIQLKATAT
PISIRQYMPHEAYQGIKPHIRRMLDQGILKPCQSPWNTPLLPVKKPGTETYRVPVQDLR
EVNKRVEDIHPTVPNPYNLLSTLPPSHPWYTVLDLKDAFFCLRLHSESQLLFAFEWRD
PEIGLSGQLTWTRLPQGFKNSTPLFDEALHSDLADFRVRYPALVLLQYVDDLLLAAT
RTECLEGTKALLETLGNGGYRASAKKAQICLQEVTYLGYSLKDGQRWLTKARKEAIL
SIPVPKNSRQVREFLGTAGYCRLWIPGFAELAAPLYPLTRPGTLFQWGTEQQLAFEDIK
KALLSSPALGLPDITKPFELFIDENSGFAKGVLVQKLGPKRPVAYLSKKLDTVASGW
PPCLRMVAAIAILVKDAGKLTGQPLTILTSHPVEALVRQPPNKWLSNARMTHYQAM
LLDAERVHFGPTVSLNPATLLPLPSGGNHHDCQLAETHGTRPDLTDQPLPDADLTW
YTDGSSFIRNGEREAGAAVTTESEVIWAAPLPPGTSAQRAELIALTQALKMAEGKKL
VYTDSRYAFATTHVHGEIYRRRGLLTSEGKEIKNKNEILALLEALFLPKRLSIIHCPGHQ
KGDSPQAKGNRLADDTAKKAATETHSSLTVL [39].

11.5.- Secuencia de aa de la estructura primaria de la RT del MLV

LNIEDEHRLH **ETSKEPD**VSLGSTWLSDFPQAWAETGGMGLAVRQAPLIPLKATSTPV
SIKQYPMSEARLGKPHIQRLLDQGILVPCQSPWNTPLLPVKKPGTNDYRVPVQDLRE
VNKRVEDIHPTVPNPYNLLSGLPPSHQWYTVLDLKDAFFCLRLHPTSQPLFAFEWRDP
EMGISGQLTWTRLPQGFKNSTPLFDEALHRDLADFRIQHPDLILLQYVDDLLLAATSE
LDCQQGTRALLQTLGNLGYRASAKKAQICQKQVKYLYLLKEGQRWLTEARKETV
MGQPTPKTPRQLREFLGTAGFCRLWIPGFAEMAAPLYPLTKTGTLFNWGPDQKAYQ
EIKQALLTAPALGLPDLTKPFELFVDEKQGYAKGVLTQKLGPKRRPVAYLSKKLDPV
AAGWPPCLRMVAAIAVLTKDAGKLTMGQPLVILAPHAVEALVKQPPDRWLSNARMT
HYQALLLDTDRVQFGPVVALNPATLLPLPEEGLQHNCLDILAEAHGTRPDLTDQPLPD
ADHTWYTDGSSLLQEGQRKAGAAVTTESEVIWAKALPAGTSAQRAELIALTQALKM
AEGKCLNVYTDSRYAFATAHIHGEIYRRRGLLTSEGKEIKNKDEILALLKALFLPKRLS
IIHCPGHQKGHSAEARGNRMADQAARKAAITETPDTSTLLI [43].

⁴⁸ La secuencia sombreada en verde corresponde al péptido más hidrofílico de la enzima RT .

11.6.- Secuencia de aa de la estructura primaria de la RT del EIAV

RKIELKEGTMGPKIPQWPLTKEKLEGAKEIVQRLLESEGKISEASDNNPNYNSPIFVIKKRS
GKWRLQLDLRELNKTQVVGTEISRGLPHPGGLICKHMTVLDIGDAYFTIPLDPEFRP
YTAFTIPSINHQEPDKRYVWNCPLPQGFVLSPIYQKTLQEILQPFRERYPEVQLYQYM
DDLFGSNGSKKQHKELIILRAILLEKGFETPDDKLQEVPPYSWLGYQLCPENWKVQ
KMQLDMVKNPTLNDVQKLMGNITWMSSGVPGLTVKHIAATTKGCLELNQKVIWTEE
AQKELEENNEKIKNAQGLQYYNPEEEMLCVEVEITKNYEATYVIKQSQGILWAGKKIM
KANKGWSTVKNLMLLLQHVATESITRVGKCPTEFKVPFTKEQVMWEMQKGWYYSWL
PEIVYTHQVVHDDWRMKLVEEPTSGITIYTDGGKQNGEGIAAYVTSNGRTKQKRLGP
VTHQVAERMAIQMAL**EDTRDKQ**⁴⁹VNIVTDSYYCWKNITEGLGLEGPQSPWWPIIQNI
REKEIVYFAWVPGHKGICGNQLADEAAK [45].

11.7.- Secuencia de aa de la estructura primaria de la RT del ALV

PVWIDQWPLPEGKLVALTQLVEKELQLGHIEPSLSCWNTVPFVIRKASGSYRLLHDLR
AVNAKLVPGAVQQGAPVLSALPRGWPLMVLDLKDCFFSIPLAEQDREAFATLPSV
NNQAPARRFQWKVLPQGMTCSPTICQLIVGQVLEPLRLKHPSLCMLHYMDDLILLAAS
SHDRLEAAGEEVISTLERAGFTISPDKVQREPGVQYLGYKLGSTYVAPVGLVAEPRIA
TLWDVQKLVGSLQWLRPALGIPPRLMGPFYEQ**RGSDPNE**AREWNLDMKMAWREIV
QLSTTAALERWDPALPLEGAVARCEQGAIGVLGQGLSTHPKPCLWLFSTQPTKAFTA
WLEVLTLITKLRASAVRTFGKEVDTLLLPACFREDLPLPEGILLALKGFAGKIRSSDTP
SIFDIARPLHVSLKVRVTDHPVPGPTVFTDASSSTHKGVVVWREGPRWEIKEIADLGAS
VQQLEARAVAMALLWPTTPTNVVTDSAFVAKMLLKMGGQKGVSTAAAFILEDALS
QRSAMA AVLHVRSHSEVPGFFTEGNDVADSQATFQAY [50].

⁴⁹ La secuencia sombreada en verde corresponde al péptido más hidrofílico de la enzima RT .

11.8.- Secuencia de aa de la estructura primaria de la RT del BLV

PPEVPQFPLNLERLQALQDLVHRSLEAGYISPWDGPGNNPVFPVRKPNGTWRFVHDL
RATNALT KPIPALS PGPDLTAIPHTLPHIICLDLKD AFFQIPVEDRFRSYFAFTLPTPGG
LQPHRRFAWRVLPQGFINS PALFERALQEPLRQVSAAFS QSLLVSYMDDILIASP **TEEQ**
RSQ⁵⁰ CYQALAAARLDLGFQVASEKTRQTPSPVPFLGQMVHNQIVTYQSLPTLQISSPIS
LHQLQAVLGDLQWVSRGTPTRRPLQLLYSSLKGIDDPRAIIQLSPEQLQGIAELRQAL
SHNARSRYNEQEPLLAYVHLTRAGSTLVLFQKGAQFPLAYFQTPLTDNQASPWGLLL
LLGCQYLQTQALSSYAKPILKYYHNLPKTSLDNWIQSSDPRVQELLQLWPQISSQGIQ
PPGPWKTLITRAEVFLTPQFSPEPIPAALCLFSDGATGRGAYCLWKDHLLDFQAVPAPE
SAQKGELAGLLAGLAAAPPEPLNIWVDSKYLYSLLRTLVLGAWLQPDVPVSYALLYK
SLLRHPAIFVGHVRS SHSSASHPIASLNNYVDQL [58].

11.9.- Secuencia de aa de la estructura primaria de la RT del BIV

QWPLTKEKYQALKEIVKDLLAEGKISEAAWDNPYNTPVFVIKKKGTGRWRMLMDFR
ELNKITVKGQEFSTGLPYPPGIKECEHLTAIDIKDAYFTIPLHEDFRPFTAFSVVPVNRE
GPIERFQWNVLPQGWVCS PAIYQTTTQKIIENIKKSHPDVMLYQYMDDLIGSNRDDH
KQIVQEIRDKLSYGFKTPDEKVQEERVKWIGFELTPKKWRFQPRQLKIKNPLTVNEL
QQLVGNCVWVQPEVKIPLYPLTDLLRDKTNLQEKIQLTPEAIKCVVEEFNLKLDPEWK
DRIREGAELVIKIQMVPRGIVFDLLQDGNPIWGGVKGLNYDHSNKIKKILRTMNELNR
TVVIMTGREASFLLP GSSEDWEAALQKEESLTQIFPVK FYRHSCRWTSICGPVRENLT
YYTDGGKKGKTA AVYWCEGRTKSKVFPGTNQQ AELKAICMALLDGP PKMNIITDS
RYAYEGMREEPETWAREGIWLEIAKILPFKQYVGVGWVPAHKGIGG **NTEADEG**VKK
ALE [60].

⁵⁰ La secuencia sombreada en verde corresponde al péptido más hidrofílico de la enzima RT .

11.10.- Secuencia de aa de la estructura primaria de la RT del CAEV

GPHVQQWPLTAEKLQGLTEIVNRLLEEGKIGEAPPHWTWNTPIFCIKKKSGKWRMLID
FRELNKQTEDLTEAQLGLPHPGGLQKKKNVTVLDIGDAYFTIPLYEPYRKYTCFTLLS
PNNLGPCRRYYWKVLPQGWKLSVYQFTMQKILTNWRNEHPEIQFGIYMDDIYLG
DLIKDHRRIVEDLAMQIAKYGFMLPEDKRQEGYPANWLGFEHPNTWKFQKHKLPEL
QKGAITLNKLQKLVGDLVWRQSLIGKGIPNILKLMEGDRDLQSHREITEVHIQEWEEC
RKKLQQMEGSYYQEEKDIYGQLTWGNKVIEYIVFQEKGGKPLWVNVVHQIKNLSLAQ
QIIKAAQKLTQEVIIRTGKVPWVMLPGKEEDWILELQTGNITWMPFFWSCYRGS
KRRNITEEVVEGPTYTYTDGGKKNIGSFGYISSTGEKFRKHEDGTNQQ⁵¹LELRAIEEA
CKNGPEKLNIVTDSRYAFEFMKNRWDEEVIKNPIQARIMKLLHEKKA VGIHWVPGHK
GIPQNEEIDKYISEVFLAKEG [62].

11.11.- Secuencia de aa de la estructura primaria de la RT del VMV

GPHIAQWPLTREKLEGLKEIIDRLEKEGKLGGRAPPHWTCNTPIFCIKKKSGKWRMLIDF
RELNKQTEDLAE AQLGLPHPGGLQKKKHVTVLDIGDAYFTIPLYEPYRQYTCFTLLSP
NNLGPCVRYYYWRVLPQGWKLSVYQFTMQKILKDWIEVHPMIQFGIYMDDIYIGSD
LEIAEHRKIVEELANYIAQFGFMLPEDKROEGYPAKWLGFEHPDKWKFQKHTLADL
KEGTITLNKLQKLVGDLVWRQSLIGKSIPNILKLMEGDRALQSERQIEKIHVQEWETC
KRKLAEMEGNYYDEEKDIYGQIDWGNKAIEYIVFQEKGGKPLWVNVVHNIKNSQPQ
QIIKAAQKLTQEVIIVRTGKIPWILLPGKEEDWILEVQIGNITWMPFSWSCFRGSVRWKR
RNVVTEVVEGPTYTYTDGGKKNIGNLGYIASTGEKYRIHEEGTNQQLELRAIEEACKQ
GPSKMNIIVTDSRYAYEFMLRNWDEEVIKNPIQARIMKIIHEKEKVG VHWVPGHRGIPQ
NEEIDQYISEIFLAKEG [65].

⁵¹ La secuencia sombreada en verde corresponde al péptido más hidrofílico de la enzima RT .

11.12.- Secuencia de aa de la estructura primaria de la RT del JRSV

SRSTR LGV FSLGTSDSPVTHADPIDWKSEEPVWVDQWPLTQEKL SAAQQLVQEQLRL
GHIEPSTSAWNSPIFVIKKKSGKWRL LQDLRKVNETMMHMGALQPGLPTPSAIPDKSY
IIVIDLKDCFYTIPLAPQDCKRFAFSLPSVNFKEPMQRYQWRVLPQGMTNSPTLCQKFV
ATAIAPVRQRFPQLYL VHYMDDILLAHAD EHL LYQA FSILKQHLSL NGLVIADEKIQT
HFPYNYLGFSLYPRVYNTQLV KLQTDHLKTLNDFQKLLGDINWIRPYLKLPTYTLQPL
FDILKGDS DPASPRTLSLEGRTALQSIEE AIRQQQITYCDYQRSWGLYILPTPRAPTGV L
YQDKPLRWIYLSATPTKHL LPYYELVAKIVAKGRHEAIQYFGMEPPFICIPYALEQQD
WLFQFSDNWSIAFANYPGQITHHYP SDKLLQFAS SHAFIFPKV VRRQPIPEATLIF **TDGS**
SNG⁵²TAALIINHQTYYAQTSFSSAQVVELFAVHQALLTVPTSFNLF TDSSYVVGALQM
IETVPVIGTTSPEVLNLF TLIQQVLHCRQHPCFFGHIRAHSTLPGALVQGNHTADV LTK
QMFFQSAIDA [69].

11.13.- Secuencia de aa de la estructura primaria de la RT del WDSV

LPSIRQYPLPKDKTEGLRPLISSLENQGILIKCHSPCNTPIFPIKKAGRDEYRMIHDLRAI
NNIVAPLTA VVASPTTVLSNLAPSLHWFTVIDLSNAFFSVPIHKDSQYLFAFTFEGHQY
TWTVLPQGGFIHSPTLFSQALYQSLHKIKFKISSEICIMDDVLIA **SKDRDTN** LKDTAVM
LQHLASEGHKVS KKKLQLCQQEVVYLGQLLTPEGRKILPDRKVTVSQFQQPTTIRQIR
AFLGLVGYCRHWIPEFSIHSKFLEKQLKKDTAEPFQLDDQQVEAFNKLKHAIT TAPVL
VVPDPAKPFQLYTSHSEHASIAVLTQKHAGRTRPIAFLSSKFDAIESGLPPCLKACASIH
RSLTQADSFILGAPLIYTTTHAICTLLQRDRSQLVTASRFSKWEADLLRPELTFVACSAV
SPAHL YMQSCENNIPPHDCVLLTHTISRPRPDLSDLPIPDPM TLFSDGSYTTGRGGAA
VVMHRPV TDDFIIHQQP GGASAQTAELLALAAACHLATDKTVNIYTD SRYAYGVVH
DFGHLWMHRGFVTSAGTPIKNHKEIEYLLKQIMKPKQVSVIKIEAHTKGVSM EVRGN
[69].

⁵² La secuencia sombreada en verde corresponde al péptido más hidrofílico de la enzima RT .

Bibliografía:

1. Wayengera, M., *On the general theory of the origins of retroviruses*. Theor Biol Med Model, 2010. **7**: p. 5.
2. Norkin, C.L., *Virology: Molecular Biology and Pathogenesis*. 2010, Washington: ASM press.
3. Spencer, T.E. and M. Palmarini, *Endogenous retroviruses of sheep: a model system for understanding physiological adaptation to an evolving ruminant genome*. J Reprod Dev, 2012. **58**(1): p. 33-7.
4. Benit, L., P. Dessen, and T. Heidmann, *Identification, phylogeny, and evolution of retroviral elements based on their envelope genes*. J Virol, 2001. **75**(23): p. 11709-19.
5. Jern, P., G.O. Sperber, and J. Blomberg, *Use of endogenous retroviral sequences (ERVs) and structural markers for retroviral phylogenetic inference and taxonomy*. Retrovirology, 2005. **2**: p. 50.
6. Murphy, F.A., Gibbs, E.P., Horzenik, M.C., Studdert, M.J., *Veterinary Virology*, ed. 3rd. 1999, San Diego: Elsevier Science.
7. Fenner, F., *Virologia Veterinaria*. 1992: Acribia.
8. Waheed, A.A. and E.O. Freed, *The Role of Lipids in Retrovirus Replication*. Viruses, 2010. **2**(5): p. 1146-1180.
9. Hu, W.S. and S.H. Hughes, *HIV-1 reverse transcription*. Cold Spring Harb Perspect Med, 2012. **2**(10).
10. Shida, H., *Role of Nucleocytoplasmic RNA Transport during the Life Cycle of Retroviruses*. Front Microbiol, 2012. **3**: p. 179.
11. Llorens, C., et al., *Network dynamics of eukaryotic LTR retroelements beyond phylogenetic trees*. Biol Direct, 2009. **4**: p. 41.
12. Mohammadi, H. and D. Bienzle, *Pharmacological inhibition of feline immunodeficiency virus (FIV)*. Viruses, 2012. **4**(5): p. 708-24.
13. Rein, A., *Murine leukemia viruses: objects and organisms*. Adv Virol, 2011. **2011**: p. 403419.
14. Ramirez, A.H., *Evaluación In Vitro de proteínas antigenicas de un virus de Artritis Encefalitis Caprina (AEC) Aislado en México, usando las técnicas de ELISA y Western Blott*. 2002, UNAM: México.
15. Kenyon, J.C. and A.M. Lever, *The molecular biology of feline immunodeficiency virus (FIV)*. Viruses, 2011. **3**(11): p. 2192-213.
16. Sarafianos, S.G., et al., *Structure and function of HIV-1 reverse transcriptase: molecular mechanisms of polymerization and inhibition*. J Mol Biol, 2009. **385**(3): p. 693-713.
17. Jonkers, J. and A. Berns, *Retroviral insertional mutagenesis as a strategy to identify cancer genes*. Biochim Biophys Acta, 1996. **1287**(1): p. 29-57.
18. Cote, M.L. and M.J. Roth, *Murine leukemia virus reverse transcriptase: structural comparison with HIV-1 reverse transcriptase*. Virus Res, 2008. **134**(1-2): p. 186-202.
19. Lim, D., et al., *Crystal structure of the moloney murine leukemia virus RNase H domain*. J Virol, 2006. **80**(17): p. 8379-89.
20. Alvarez, M., T. Matamoros, and L. Menendez-Arias, *Increased thermostability and fidelity of DNA synthesis of wild-type and mutant HIV-1 group O reverse transcriptases*. J Mol Biol, 2009. **392**(4): p. 872-84.

21. Arezi, B. and H. Hogrefe, *Novel mutations in Moloney Murine Leukemia Virus reverse transcriptase increase thermostability through tighter binding to template-primer*. Nucleic Acids Res, 2009. **37**(2): p. 473-81.
22. Muchiri, J.M., et al., *HIV-1 reverse transcriptase dissociates during strand transfer*. J Mol Biol, 2011. **412**(3): p. 354-64.
23. Ammersbach, M. and D. Bienzle, *Methods for assessing feline immunodeficiency virus infection, infectivity and purification*. Vet Immunol Immunopathol, 2011. **143**(3-4): p. 202-14.
24. Zink, M.C., J.A. Yager, and J.D. Myers, *Pathogenesis of caprine arthritis encephalitis virus. Cellular localization of viral transcripts in tissues of infected goats*. Am J Pathol, 1990. **136**(4): p. 843-54.
25. Rao, P., Govardhan, A., *Screening ZINC database for novel HIV-1 reverse transcriptase inhibitors*. Journal of Bioinformatics and Research, 2012. **1**(4): p. 50-54.
26. Ren, J., et al., *Structure of HIV-2 reverse transcriptase at 2.35-Å resolution and the mechanism of resistance to non-nucleoside inhibitors*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2002. **99**(22): p. 14410-5.
27. Forbi, J.C., et al., *Absence of routine molecular testing and prevalence of HIV-2 infection in regions hardest-hit by HIV infection*. J Infect Dev Ctries, 2012. **6**(12): p. 854-9.
28. Ravichandran, S., Ravichandran, V., Raman, S., Palamadai, N.K., Ram, K.A., *An overview on HIV-1 reverse transcriptase Inhibitors*. Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures, 2008. **3**: p. 171-187.
29. Le Grice, S.F., *Human immunodeficiency virus reverse transcriptase: 25 years of research, drug discovery, and promise*. J Biol Chem, 2012. **287**(49): p. 40850-7.
30. Hora, B., Berg, A., Cai, F., Kumar, A., Chen, S., Gao, F., *Infectious HIV-1 molecular clones generated for clonally expanded viruses in chronically infected individuals*. Unpublished, 2012.
31. Parker, J.M., D. Guo, and R.S. Hodges, *New hydrophilicity scale derived from high-performance liquid chromatography peptide retention data: correlation of predicted surface residues with antigenicity and X-ray-derived accessible sites*. Biochemistry, 1986. **25**(19): p. 5425-32.
32. Vachot, L., et al., *Short communication: retrospective study to time the introduction of HIV type 1 non-B subtypes in Lyon, France, using env genes obtained from primary infection samples*. AIDS Res Hum Retroviruses, 2004. **20**(7): p. 687-91.
33. Kelley, L.A. and M.J. Sternberg, *Protein structure prediction on the Web: a case study using the Phyre server*. Nat Protoc, 2009. **4**(3): p. 363-71.
34. Teixeira, B.M., et al., *Feline immunodeficiency virus in South America*. Viruses, 2012. **4**(3): p. 383-96.
35. Amacker, M., M. Hottiger, and U. Hubscher, *Feline immunodeficiency virus reverse transcriptase: expression, functional characterization, and reconstitution of the 66- and 51-kilodalton subunits*. J Virol, 1995. **69**(10): p. 6273-9.
36. Hartmann, K., *Clinical aspects of feline retroviruses: a review*. Viruses, 2012. **4**(11): p. 2684-710.
37. Bruen, T.C. and M. Poss, *Recombination in feline immunodeficiency virus genomes from naturally infected cougars*. Virology, 2007. **364**(2): p. 362-70.

38. Poss, M. and H. Ross, *Evolution of the long terminal repeat and accessory genes of feline immunodeficiency virus genomes from naturally infected cougars*. *Virology*, 2008. **370**(1): p. 55-62.
39. Chen, H., et al., *Pathogenicity induced by feline leukemia virus, Rickard strain, subgroup A plasmid DNA (pFRA)*. *J Virol*, 1998. **72**(9): p. 7048-56.
40. Cheng, H.H., M.M. Anderson, and J. Overbaugh, *Feline leukemia virus T entry is dependent on both expression levels and specific interactions between cofactor and receptor*. *Virology*, 2007. **359**(1): p. 170-8.
41. Ito, J., et al., *Refrex-1, a soluble restriction factor against feline endogenous and exogenous retroviruses*. *J Virol*, 2013. **87**(22): p. 12029-40.
42. Anai, Y., et al., *Infectious endogenous retroviruses in cats and emergence of recombinant viruses*. *J Virol*, 2012. **86**(16): p. 8634-44.
43. Shinnick, T.M., R.A. Lerner, and J.G. Sutcliffe, *Nucleotide sequence of Moloney murine leukaemia virus*. *Nature*, 1981. **293**(5833): p. 543-8.
44. Konishi, A., M. Shinomura, and K. Yasukawa, *Enzymatic characterization of human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase for use in cDNA synthesis*. *Appl Biochem Biotechnol*, 2013. **169**(1): p. 77-87.
45. Perry, S.T., et al., *The surface envelope protein gene region of equine infectious anemia virus is not an important determinant of tropism in vitro*. *J Virol*, 1992. **66**(7): p. 4085-97.
46. Craigo, J.K. and R.C. Montelaro, *Equine Infectious Anemia Virus Infection and Immunity: Lessons for Aids Vaccine Development*. *Future Virol*, 2011. **6**(2): p. 139-142.
47. Wohrl, B.M., et al., *Alternative modes of polymerization distinguish the subunits of equine infectious anemia virus reverse transcriptase*. *J Biol Chem*, 1994. **269**(11): p. 8541-8.
48. Le Grice, S.F., et al., *Purification and characterization of recombinant equine infectious anemia virus reverse transcriptase*. *J Virol*, 1991. **65**(12): p. 7004-7.
49. Gao, Y., et al., *Molecular epidemiology of avian leukosis virus subgroup J in layer flocks in China*. *J Clin Microbiol*, 2012. **50**(3): p. 953-60.
50. Shi, M., et al., *Sequence analysis for the complete proviral genome of subgroup J Avian Leukosis virus associated with hemangioma: a special 11 bp deletion was observed in U3 region of 3'UTR*. *Virol J*, 2011. **8**: p. 158.
51. Bieth, E. and J.L. Darlix, *Complete nucleotide sequence of a highly infectious avian leukosis virus*. *Nucleic Acids Res*, 1992. **20**(2): p. 367.
52. Stewart, L. and V.M. Vogt, *Reverse transcriptase and protease activities of avian leukosis virus Gag-Pol fusion proteins expressed in insect cells*. *J Virol*, 1993. **67**(12): p. 7582-96.
53. Soltis, D.A. and A.M. Skalka, *The alpha and beta chains of avian retrovirus reverse transcriptase independently expressed in Escherichia coli: characterization of enzymatic activities*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1988. **85**(10): p. 3372-6.
54. Stewart, L. and V.M. Vogt, *trans-acting viral protease is necessary and sufficient for activation of avian leukosis virus reverse transcriptase*. *J Virol*, 1991. **65**(11): p. 6218-31.
55. Ueno, A. and A. Ishihama, *Reverse transcriptase associated with avian sarcoma-leukosis viruses. II. Comparison of subunit structure and catalytic properties*. *J Biochem*, 1982. **91**(1): p. 323-30.

56. Rovnak, J. and J.W. Casey, *Assessment of bovine leukemia virus transcripts in vivo*. J Virol, 1999. **73**(10): p. 8890-7.
57. Brujeni, G.N., et al., *Bovine immunodeficiency virus and bovine leukemia virus and their mixed infection in Iranian Holstein cattle*. J Infect Dev Ctries, 2010. **4**(9): p. 576-9.
58. Dube, S., et al., *The complete genomic sequence of an in vivo low replicating BLV strain*. Virol J, 2009. **6**: p. 120.
59. Avidan, O., et al., *The processivity and fidelity of DNA synthesis exhibited by the reverse transcriptase of bovine leukemia virus*. Eur J Biochem, 2002. **269**(3): p. 859-67.
60. Garvey, K.J., et al., *Nucleotide sequence and genome organization of biologically active proviruses of the bovine immunodeficiency-like virus*. Virology, 1990. **175**(2): p. 391-409.
61. Brajon, G., et al., *Development and Field Testing of a Real-Time PCR Assay for Caprine Arthritis-Encephalitis-Virus (CAEV)*. Open Virol J, 2012. **6**: p. 82-90.
62. Gjerset, B., A.K. Storset, and E. Rimstad, *Genetic diversity of small-ruminant lentiviruses: characterization of Norwegian isolates of Caprine arthritis encephalitis virus*. J Gen Virol, 2006. **87**(Pt 3): p. 573-80.
63. Larruskain, A. and B.M. Jugo, *Retroviral infections in sheep and goats: small ruminant lentiviruses and host interaction*. Viruses. **5**(8): p. 2043-61.
64. Gudnadottir, M., A. Demosthenous, and T. Hadjisavvas, *Vaccination delays Maedi-Visna lentivirus infection in a naturally-infected sheep flock*. BMC Vet Res, 2013. **9**: p. 16.
65. Hotzel, I., Cheevers, W.P., *Infectious molecular clones of North American maedi-visna strain 85/34*. Unpublished.
66. Summers, C., et al., *The distribution of immune cells in the lungs of classical and atypical ovine pulmonary adenocarcinoma*. Vet Immunol Immunopathol, 2012. **146**(1): p. 1-7.
67. Zhang, K., et al., *Diagnosis and phylogenetic analysis of ovine pulmonary adenocarcinoma in China*. Virus Genes, 2014. **48**: p. 64-73.
68. Hofacre, A. and H. Fan, *Jaagsiekte sheep retrovirus biology and oncogenesis*. Viruses, 2010. **2**(12): p. 2618-48.
69. Palmarini, M., et al., *Jaagsiekte sheep retrovirus is necessary and sufficient to induce a contagious lung cancer in sheep*. J Virol, 1999. **73**(8): p. 6964-72.
70. Rovnak, J. and S.L. Quackenbush, *Walleye dermal sarcoma virus: molecular biology and oncogenesis*. Viruses, 2010. **2**(9): p. 1984-99.
71. Fodor, S.K. and V.M. Vogt, *Walleye dermal sarcoma virus reverse transcriptase is temperature sensitive*. J Gen Virol, 2002. **83**(Pt 6): p. 1361-5.
72. Rovnak, J., et al., *Establishment of productively infected walleye dermal sarcoma explant cells*. J Gen Virol, 2007. **88**(Pt 9): p. 2583-9.
73. Goncarencu, A., B.G. Ma, and I.N. Berezovsky, *Molecular mechanisms of adaptation emerging from the physics and evolution of nucleic acids and proteins*. Nucleic Acids Res, 2013. **42**(5): p. 2879-92.
74. Chevenet, F., et al., *TreeDyn: towards dynamic graphics and annotations for analyses of trees*. BMC Bioinformatics, 2006. **7**: p. 439.
75. Dereeper, A., et al., *BLAST-EXPLORER helps you building datasets for phylogenetic analysis*. BMC Evol Biol. **10**: p. 8.

76. Dereeper, A., et al., *Phylogeny.fr: robust phylogenetic analysis for the non-specialist*. Nucleic Acids Res, 2008. **36**(Web Server issue): p. W465-9.
77. Edgar, R.C., *MUSCLE: multiple sequence alignment with high accuracy and high throughput*. Nucleic Acids Res, 2004. **32**(5): p. 1792-7.
78. Castresana, J., *Selection of conserved blocks from multiple alignments for their use in phylogenetic analysis*. Mol Biol Evol, 2000. **17**(4): p. 540-52.
79. Guindon, S. and O. Gascuel, *A simple, fast, and accurate algorithm to estimate large phylogenies by maximum likelihood*. Syst Biol, 2003. **52**(5): p. 696-704.
80. Anisimova, M. and O. Gascuel, *Approximate likelihood-ratio test for branches: A fast, accurate, and powerful alternative*. Syst Biol, 2006. **55**(4): p. 539-52.
81. Chen, W., Y. Shao, and F. Chen, *Evolution of complete proteomes: guanine-cytosine pressure, phylogeny and environmental influences blend the proteomic architecture*. BMC Evol Biol, 2013. **13**: p. 219.
82. Niiya, T., et al., *Quantum chemical study for radical-induced DNA effects and damage*. Chem Pharm Bull (Tokyo), 2013. **61**(12): p. 1214-9.
83. Xiong, Y. and T.H. Eickbush, *Origin and evolution of retroelements based upon their reverse transcriptase sequences*. EMBO J, 1990. **9**(10): p. 3353-62.
84. Maudru, T. and K.W. Peden, *Analysis of a coded panel of licensed vaccines by polymerase chain reaction-based reverse transcriptase assays: a collaborative study [see comments]*. J Clin Virol, 1998. **11**(1): p. 19-28.
85. Andre, M., S. Morgeaux, and F. Fuchs, *Quantitative detection of RT activity by PERT assay: feasibility and limits to a standardized screening assay for human vaccines*. Biologicals, 2000. **28**(2): p. 67-80.
86. Garcia Lerma, J.G., et al., *Quantitation of human immunodeficiency virus type 1 group O load in plasma by measuring reverse transcriptase activity*. J Clin Microbiol, 2000. **38**(1): p. 402-5.
87. Farsang, A. and G. Kulcsar, *Extraneous agent detection in vaccines--a review of technical aspects*. Biologicals, 2012. **40**(4): p. 225-30.
88. Pyra, H., J. Boni, and J. Schupbach, *Ultrasensitive retrovirus detection by a reverse transcriptase assay based on product enhancement*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1994. **91**(4): p. 1544-8.
89. Voisset, C., et al., *Specific detection of RT activity in culture supernatants of retrovirus-producing cells, using synthetic DNA as competitor in polymerase enhanced reverse transcriptase assay*. J Virol Methods, 2001. **94**(1-2): p. 187-93.
90. Chang, A., J.M. Ostrove, and R.E. Bird, *Development of an improved product enhanced reverse transcriptase assay*. J Virol Methods, 1997. **65**(1): p. 45-54.
91. Olmsted, R.A., et al., *Nucleotide sequence analysis of feline immunodeficiency virus: genome organization and relationship to other lentiviruses*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1989. **86**(20): p. 8088-92.

Programas bioinformáticos utilizados:

- BioEdit
Hall, T.A., 1999. Bioedit: A user-friendly biological sequence alignment editor and analysis program for Windows 95/98/NT. *Nucleic Acids Symposium Ser.* 41, 95-98.
- BLAST:
Dereeper, A., et al., *BLAST-EXPLORER helps you building datasets for phylogenetic analysis.* *BMC Evol Biol*, 2010. **10**: p. 8.
- Clustal X:
Larkin, M.A. et al. *Clustal W and Clustal X versión 2.0.* In: *Bioinformatics.* Bd, 2007. **23**. 2947-2948.
- MEGA 5:
Tamura K, Stecher G, Peterson D, Filipski A, and Kumar. *MEGA6: Molecular Evolutionary Genetics Analysis Version 6.0.* *Molecular Biology and Evolution*, 2013. 30: 2725-2729.
- NJplot:
Perrière, G. and Gouy, M. *WWW-Query: An on-line retrieval system for biological sequence Banks.* *Biochimie*, 1996. **78**, 364-369.
- Phylogenetic tree:
 - a. Dereeper, A., et al., *BLAST-EXPLORER helps you building datasets for phylogenetic analysis.* *BMC Evol Biol*, 2010. **10**: p. 8.
 - b. Dereeper, A., et al., *Phylogeny.fr: robust phylogenetic analysis for the non-specialist.* *Nucleic Acids Res*, 2008. **36**: p. 465-9.
 - c. Edgar, R.C., *MUSCLE: multiple sequence alignment with high accuracy and high throughput.* *Nucleic Acids Res*, 2004. **32**(5): p. 1792-7.
 - d. Castresana, J., *Selection of conserved blocks from multiple alignments for their use in phylogenetic analysis.* *Mol Biol Evol*, 2000. **17**(4): p. 540-52.
 - e. Guindon, S. and O. Gascuel., *A simple, fast, and accurate algorithm to estimate large phylogenies by maximum likelihood.* *Syst Biol*, 2003. **52**(5): p. 696-704.
 - f. Anisimova, M. and O. Gascuel., *Approximate likelihood-ratio test for branches: A fast, accurate, and powerful alternative.* *Syst Biol*, 2006. **55**(4): p. 539-52.
- PHYRE 2:
Kelley, L.A. and M.J. Sternberg., *Protein structure prediction on the Web: a case study using the Phyre server.* *Nat Protoc*, 2009. **4**(3): p. 363-71.
- Treeview:
Page, R. D. M., *TREEVIEW: An application to display phylogenetic trees on personal computers.* *Comput Appl Biosci*, 1996. 12 (4): p. 357-58.