

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA
FACULTAD DE MEDICINA Y PSICOLOGÍA
PROGRAMA DE MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA SALUD**



TÍTULO.

**“EVOLUCIÓN MOLECULAR Y
ANÁLISIS DEL DESARROLLO DE UNA VACUNA BASADA
EN CÁPSIDES VIRALES VACÍAS CONTRA EL VIRUS DEL
DENGUE”**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA SALUD**

PRESENTA:

Andrea Sánchez Morales

DIRECTOR DE TESIS:

Dr. Horacio Almanza Reyes

CO-DIRECTOR:

MSP José Román Chávez Méndez

TIJUANA, B.C., MÉXICO

MAYO, 2017

Tijuana Baja California, a 19 de abril del 2017.

**COMITÉ DE ESTUDIOS DE POSGRADO
MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA SALUD
FACULTAD DE MEDICINA Y PSICOLOGÍA**

ASUNTO: Voto Aprobatorio

Habiendo fungido como Presidente en el examen de la Tesis titulada "EVOLUCIÓN MOLECULAR Y ANÁLISIS DEL DESARROLLO DE UNA VACUNA BASADA EN CÁPSIDES VIRALES VACÍAS CONTRA EL VIRUS DEL DENGUE" elaborada por la C. **Andrea Sánchez Morales**, manifiesto a ustedes que reúne los requisitos académicos establecidos para ser considerada por el jurado de examen.

ATENTAMENTE

HAReyes

Dr. Horacio Eusebio Almanza Reyes
Director de Tesis

C.c.p. Archivo

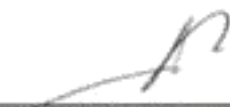
Tijuana Baja California, a 19 de abril del 2017.

**COMITÉ DE ESTUDIOS DE POSGRADO
MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA SALUD
FACULTAD DE MEDICINA Y PSICOLOGÍA**

ASUNTO: Voto Aprobatorio

Habiendo fungido como Presidente en el examen de la Tesis titulada "EVOLUCIÓN MOLECULAR Y ANÁLISIS DEL DESARROLLO DE UNA VACUNA BASADA EN CÁPSIDES VIRALES VACÍAS CONTRA EL VIRUS DEL DENGUE" elaborada por la C. **Andrea Sánchez Morales**, manifiesto a ustedes que reúne los requisitos académicos establecidos para ser considerada por el jurado de examen.

ATENTAMENTE



Mtro. José Román Chávez Méndez
Sinodal

C.c.p. Archivo

Tijuana Baja California, a 19 de abril del 2017.

**COMITÉ DE ESTUDIOS DE POSGRADO
MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA SALUD
FACULTAD DE MEDICINA Y PSICOLOGÍA**

ASUNTO: Voto Aprobatorio

Habiendo fungido como Presidente en el examen de la Tesis titulada "EVOLUCIÓN MOLECULAR Y ANÁLISIS DEL DESARROLLO DE UNA VACUNA BASADA EN CÁPSIDAS VIRALES VACÍAS CONTRA EL VIRUS DEL DENGUE" elaborada por la C. **Andrea Sánchez Morales**, manifiesto a ustedes que reúne los requisitos académicos establecidos para ser considerada por el jurado de examen.

ATENTAMENTE



Dra. Mirna del Carmen Brito Perea
Sinodal

C.c.p. Archivo

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA
FACULTAD DE MEDICINA Y PSICOLOGÍA
PROGRAMA DE MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA SALUD**



TÍTULO.

**“EVOLUCIÓN MOLECULAR Y
ANÁLISIS DEL DESARROLLO DE UNA VACUNA BASADA
EN CÁPSIDES VIRALES VACÍAS CONTRA EL VIRUS DEL
DENGUE”**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA SALUD**

PRESENTA:

Andrea Sánchez Morales

DIRECTOR DE TESIS:

Dr. Horacio Almanza Reyes

CO-DIRECTOR:

MSP José Román Chávez Méndez

TIJUANA, B.C., MÉXICO

MAYO, 2017

I. DEDICATORIA

Este trabajo está dedicado a mis padres porque sin su amor y cariño no me hubiera sido posible llegar hasta aquí, a mis hermanos quienes me han acompañado en las diferentes etapas de mi vida, ellos han sido parte importante en el logro de mis objetivos, así como a Dios ya que sin él nada es posible.

II. AGRADECIMIENTOS

A mi director de tesis el Dr. Horacio Almanza Reyes por su apoyo y por compartir conmigo su conocimiento en este proyecto, por su paciencia y motivación para seguir adelante en esta travesía.

A mi co-director de tesis MSP José Román Chávez M., por siempre estar pendiente de mis avances así como apoyándome en la realización de este proyecto.

A mis padres por siempre apoyarme y aconsejarme en este largo recorrido que es la vida, gracias a su ejemplo y esfuerzo sé que es posible lograr cualquier cosa que uno se proponga; a mis hermanos porque son parte importante en mi vida, a ellos porque son ese pilar que me sostiene en momentos difíciles.

A mi familia en general porque siempre son esa pieza fundamental que te da aliento y confianza para que logres tus metas.

A mis amigos y a todas aquellas personas quienes de una u otra manera han contribuido para hacer más llevadero este recorrido.

III. ABREVIATURAS

AND	Ácido Desoxirribonucleico
ARN	Ácido Ribonucleico
ARNm	Ácido Ribonucleico mensajero
BamHI	Enzima de restricción
C	Proteína de Cápside
CD4	Respuesta <i>T helper</i>
CPA	Células profesionales presentadoras de antígenos
CTL	Respuesta T citotóxica
DI	Dominio central
DII	Dominio de dimerización alargado
DIII	Dominio tipo inmunoglobulina
DENCO	Dengue Control
DENV-1	Dengue serotipo 1
DENV-2	Dengue serotipo 2
DENV-3	Dengue serotipo 3
DENV-4	Dengue serotipo 4
DH	Dengue hemorrágico
E	Proteínas de envoltura
FA	Fiebre aftosa
FD	Fiebre de dengue
FHD/SCD	Fiebre hemorrágica del dengue/síndrome de choque por dengue
HbsAg	Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B
IP	Investigador Principal
M	Membrana
NCBI	Centro Nacional de Información Biotecnológica
Nm	Nanómetros
NS	Proteínas no estructurales
NVh	<i>Norovirus</i> humano
NVp	<i>Norovirus</i> porcino
OMS	Organización Mundial de la Salud
pH	Potencial de hidrogeno
PT	Prueba del Torniquete
prM	Proteína precursora M
RHDV	Enfermedad Hemorrágica del Conejo
SNC	Sistema Nervioso Central
SSD	Síndrome de Choque por Dengue
TBEV	Encefalitis transmitida por garrapatas
UE	Unión Europea
VLPs	Cápsides virales vacías

CÓDIGOS DE UNA Y TRES LETRAS PARA LOS AMINOÁCIDOS

Alanina	Ala, A	Leucina	Leu, L
Arginina	Arg, R	Lisina	Lys, K
Ácido aspártico	Asp, D	Metionina	Met, M
Asparagina	Asn, N	Fenilalanina	Phe, F
Cisteína	Cys, C	Prolina	Pro, P
Ácido glutámico	Glu, E	Serina	Ser, S
Glicina	Gly, G	Tirosina	Tyr, Y
Glutamina	Gln, Q	Treonina	Thr, T
Histidina	His, H	Triptófano	Trp, W
Isoleucina	Ile, I	Valina	Val, V

IV. RESUMEN

El Dengue es el *arbovirosis* humano más importante desde el punto de vista de la mortalidad y morbilidad, con más de la mitad de la población mundial en riesgo de contagio, y entre 50 y 100 millones de personas afectadas en el mundo. El dengue causa una enfermedad febril aguda viral causada por la infección con uno de los cuatro serotipos del virus del dengue (DENV-1, 2, 3 y 4), clasificados en la familia *Flaviviridae*, género *Flavivirus*, que se trasmite al hombre a través del mosquito del género *Aedes aegypti*. La infección por cualquiera de estos serotipos puede originar desde un cuadro subclínico, hasta síndromes severos con una elevada letalidad. Las manifestaciones usuales son la fiebre del Dengue o Dengue clásico, y la fiebre hemorrágica del Dengue o Dengue hemorrágico, que termina en ocasiones como síndrome de choque por dengue, y es la principal causa de hospitalización y muerte entre los niños en lugares endémicos. En las últimas décadas las investigaciones en el área de vacunas se han centrado en la identificación y caracterización de antígenos (péptidos sintéticos, proteínas recombinantes, vacunas DNA) con potencial para evocar una respuesta inmune protectora frente a distintas enfermedades relevantes en sanidad humana¹. Sin embargo, aunque en ciertos casos estas aproximaciones han demostrado una eficacia razonable, es conocido que por lo general este tipo de antígenos son débilmente inmunogénicos por sí mismos. Por lo tanto, los abordajes que incrementen la eficacia de las vacunas basadas en dichos antígenos resultan muy relevantes de cara a hacer viable la generalización de su uso en humanos. En el presente estudio se identificaron los genotipos y linajes de los cuatro serotipos del virus dengue a partir de los aislamientos obtenidos en muestras procedentes de diferentes regiones geográficas donde se obtuvieron secuencias de nucleótidos de los diferentes subtipos del virus dengue del Centro Nacional de Información Biotecnológica (NCBI) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov.html>), estas secuencias fueron alineadas utilizando los programas ClustalW que utiliza el programa MEGA (<http://www.megasoftware.net/>). La determinación de genotipos y el análisis comparativo de las secuencias se realizó mediante arboles filogenéticos usando el

método comparativo de *Neibor Joining* entre las secuencias consenso de los 4 serotipos del DENV y aislados mexicanos parciales de diferentes regiones del virus, incluyendo la proteína de la envoltura y la poliproteína NS5. La detección de haplotipos de la proteína de la envoltura de los cuatro serotipos del DENV para la selección de los loci propuestos como blanco para la vacuna la realizamos mediante una alineación en el programa MEGA y en análisis de las variaciones en los aminoácidos de la proteína. Para el análisis del desarrollo de una vacuna basada en cápsides virales vacías (VLPs) contra los diferentes subtipos del virus dengue se realizó la evaluación molecular por estudios de bioinformática en donde se obtuvieron alineamiento de secuencias de los cuatro subtipos en donde fueron caracterizados diferentes epitopos y se realizó un análisis para la introducción de estos péptidos en las VLPs en sitios antigénicos en donde queden expuestos los diferentes péptidos. En conclusión, el presente trabajo determino la variabilidad genética de los cuatro serotipos del virus del dengue, comparándolos con aislados del virus en México y Latino América, para evaluar la dinámicas de propagación nuestro país, así como analizar las regiones del DENV que pueden ser dianas para la generación de vacunas usando VLPs. Se identificaron 8 péptidos que pueden ser buenos candidatos como presentadores antigénicos para el desarrollo de las VLPs quiméricas.

ÍNDICE

I. DEDICATORIA.....	6
II. AGRADECIMIENTOS.....	7
III. ABREVIATURAS.....	8
IV. RESUMEN.....	10

CAPITULO I 15

1.1 ANTECEDENTES.....	15
1.1.1 Enfermedad producida por el dengue.....	15
1.1.2. Emergencia y re emergencia del dengue.....	15
1.1.3. Situación en las Américas.....	16
1.1.4. Clasificación de la familia <i>Flaviviridae</i>	17
1.1.5. Estructura del virión.....	18
1.1.6. Subtipos genéticos del virus dengue.....	20
1.1.7. Ciclo viral del virus dengue.....	21
1.1.8.La glicoproteína de envoltura viral.....	24
1.1.9. Manifestaciones clínicas del dengue.....	25
1.1.10. Epidemiología del virus Dengue.....	27
1.1.11. Epidemiología del virus Dengue en México.....	30
1.1.12. Vacunas.....	33
1.1.13. Cápsides virales vacías o VLPs.....	35
1.1.14. VLPs como vectores vacunales para epítomos B y/o T.....	36
1.1.15. VLPs y células dendríticas.....	37
1.1.16. Calicivirus.....	38
1.1.17. VLPs de calicivirus.....	39
1.2 Justificación.....	41
1.3 Planteamiento del problema.....	42
1.4 Hipótesis.....	42
1.5 Objetivos.....	43
1.5.1. Objetivo General.....	43
1.5.2. Objetivos específicos.....	43

CAPITULO II 44

2.1. Metodología.....	44
2.1.1 Bases de datos.....	44
2.1.2 Analisis filogenetico.....	44
2.1.3. Identificación de genotipos y linajes del virus dengue.....	45
2.1.4. Análisis de sustituciones aminoacídicas.....	45
2.1.5. Clonaje en la proteína VP60 con epítomos del virus del dengue.....	45

CAPITULO III 46

3.1. Resultados.....	46
3.1.1. Variabilidad genética de las cepas de los virus dengue incluidas en los análisis filogenéticos.....	46
3.1.2. Resultado del análisis de sustituciones aminoacídicas.....	51
3.1.3. Clonaje en la proteína VP60 con epítomos del virus del dengue.....	53
3.1.4. Resultado para del análisis y desarrollo de una vacuna basada en capsida viral vacía contra los cuatro subtipos del virus dengue.....	54

CAPITULO IV 55

4.1. Discusión.....	55
----------------------------	-----------

CAPITULO V 57

5.1. Conclusiones.....	57
-------------------------------	-----------

CAPITULO VI 58

6.1. Bibliografía.....	58
-------------------------------	-----------

CAPITULO VII 66

Anexos.....	66
Anexo I Se muestra la secuencia complete del plasmido pMVP60GS.....	66
Anexo II Secuencias de nucleótidos y aminoácidos del Virus Dengue Serotipo.....	68

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Viriones con envoltura, con 3 proteínas estructurales.....	19
Figura 2. El genoma es de una hebra, el RNA con polaridad positiva, con un marco único de lectura 5 y 3'- regiones no traducidas (UTR).	19
Figura 3. El ciclo viral del dengue.....	24
Figura 4. Distribución mundial del dengue y áreas de riesgo. Tomado del Manual de la OMS 2010.....	28
Figura 5. Municipios con casos confirmados de dengue en México en el 2012. Tomando del Programa de Acción Específico, Prevención y Control de Dengue 2013-2018 de la secretaria de salud.....	32
Figura 6. Incidencia por dengue y serotipos identificados por entidad federativa en México hasta el 2012.	33
Figura 7. Estructuras tridimensionales de calicivirus.	40
Figura 8. Análisis filogenético comparativo entre los 4 subtipos consenso del DENV y las secuencias parciales de la proteína de la Envoltura de los DENV que se han encontrado en México.....	47
Figura 9. Análisis filogenético comparativo entre los 4 subtipos consenso del DENV y las secuencias mexicanas de la poliproteína del DENV aislados en territorio nacional.....	49
Figura 10. Análisis filogenético comparativo entre los 4 subtipos consenso del DENV y las secuencias mexicanas de la proteína NS5 del DENV aislados en territorio nacional.....	50
Figura 11. Se muestra el alineamiento completamente de regiones conservadas de la proteína E de diferentes virus del dengue.....	52

TABLAS.

Tabla 1. Cepas del virus dengue incluidas en los análisis del gen de la glicoproteína de la envoltura.....	47
Tabla 2. Orígenes de las cepas del virus dengue incluidas en los análisis del gen de la poliproteína.....	48
Tabla 3. Aislados del virus dengue incluidas en los análisis del Gen de la proteína NS5	49

CAPITULO I

1.1 ANTECEDENTES

1.1.1 La enfermedad producida por el dengue

La fiebre del dengue (FD) y la fiebre hemorrágica del dengue/síndrome de choque por dengue (FHD/SCD) constituyen hoy la enfermedad viral transmitida por artrópodos de mayor importancia en humanos. Dicha enfermedad afecta a más de 100 países, fundamentalmente a los localizados en las regiones tropicales y subtropicales del mundo. Se estima que anualmente ocurren entre 50-100 millones de infecciones. Esta enfermedad es la causa de 300,000 a 500,000 hospitalizaciones anuales con una tasa de mortalidad del 1-5%. El dengue era considerado una enfermedad esporádica, que causaba brotes epidémicos separados por largos intervalos de tiempo. Sin embargo, han ocurrido dramáticos cambios en ese patrón, y hoy en día el dengue se ha convertido en la enfermedad viral transmitida por artrópodos más importante del mundo. Los agentes etiológicos son cuatro virus que definen cuatro serotipos virales: dengue 1, 2, 3 y 4 (DENV-1, DENV-2, DENV-3 y DENV-4), los cuales son transmitidos a los humanos a través de la picadura de los mosquitos del género *Aedes*^{1,2}.

En humanos, la infección con cualquiera de estos virus puede ser asintomática, provocar una enfermedad febril moderada conocida como fiebre de dengue (FD), o evolucionar a formas más severas y potencialmente fatales, tradicionalmente denominadas dengue hemorrágico (DH) y síndrome de choque por dengue (SSD). La infección con un serotipo viral confiere protección inmunológica contra ese serotipo pero no contra los otros. Varios estudios han revelado que la infección secundaria con un serotipo heterólogo es un factor de riesgo para la progresión a dengue hemorrágico³.

1.1.2. Emergencia y re emergencia del dengue

Los primeros informes de la gravedad de una enfermedad con características compatibles con FD se remontan a los años 1779 y 1780, cuando se produjeron grandes epidemias en diferentes países de Asia, África y América

del Norte. Desde entonces y hasta alrededor de 1940, las manifestaciones de la enfermedad eran esporádicas, debido principalmente a que tanto los mosquitos como los virus eran transportados de un punto geográfico a otro a través de barcos⁴. Con el advenimiento de la Segunda Guerra Mundial, la epidemiología y dinámica de transmisión del virus cambió drásticamente en el sudeste asiático. La irrupción y movimientos de las tropas expandieron la distribución geográfica de virus y vectores, lo que se incrementó aún más luego de la guerra por el rápido crecimiento de la población, la urbanización desmedida y las condiciones sanitarias deficientes⁵. Este conjunto de factores condujo al establecimiento de un estado hiperendémico de infección por dengue, con brotes anuales causados por la cocirculación de los cuatro serotipos virales. Fue así que en 1954 emergió en Filipinas una nueva forma de enfermedad, el DH. En las décadas siguientes aumentó la incidencia de DH epidémico, principalmente en Asia y el Pacífico, convirtiéndose en una de las principales causas de hospitalización y muerte en muchos países de la región^{6,7}.

1.1.3. Situación en las Américas

Durante el siglo XIX los brotes de dengue eran frecuentes en la zona portuaria de varios países de América Central. En el año 1947, la Organización Panamericana de la Salud junto con las autoridades sanitarias de los países de América iniciaron una campaña masiva de erradicación de *Aedes aegypti*. Posiblemente, como resultado de estos esfuerzos, para mediados del siglo XX sólo un serotipo de dengue permanecía en circulación en el continente: el serotipo dengue-2 genotipo americano⁸. Desafortunadamente, debido a la falta de financiamiento se discontinuó el programa de erradicación y en poco más de 10 años el mosquito logró reinfestar la mayoría de los países del Centro y Sudamérica⁹.

En estas condiciones, en la primavera de 1963 se produjo en Jamaica la importación de DENV-3 genotipo asiático, el que se expandió muy rápidamente hacia Puerto Rico, Venezuela y varias islas del Caribe ¹⁰. Durante los siguientes 15 años, DENV-2 y DENV-3 continuaron circulando en la región de América Central, provocando grandes brotes epidémicos de FD. En 1977, durante una gran epidemia ocurrida en Puerto Rico se detectó la introducción de DENV-1 genotipo asiático, y posteriormente en 1981 se produjo la entrada al continente de DENV-4 y DENV-2 genotipo asiático ⁸. La introducción de estos nuevos virus, sumados a la actividad epidémica que venían sufriendo los habitantes de la región, condujo a la emergencia de DH tal como había ocurrido en el sudeste asiático. En América el DH se registró por primera vez en Cuba, en 1981¹¹, y posteriormente se reportó en muchos otros países. Desde 1981 hasta 2005, 28 países de América han informado casos confirmados de DH, entre ellos Brasil, Colombia, Ecuador, Honduras, México y Venezuela ^{7,12}.

1.1.4. Clasificación de la familia *Flaviviridae*

Los virus del dengue pertenecen a la familia *Flaviviridae*, una familia constituida por tres géneros: *Flavivirus*, *Pestivirus* y *Hepacivirus*. Los miembros de esta familia exhiben propiedades biológicas diversas aunque comparten muchas similitudes en lo que respecta a la morfología del virión, organización genómica y estrategia de replicación del genoma viral¹³. Entre los miembros más representativos de esta familia se encuentran el flavivirus virus de la fiebre amarilla, el pestivirus virus de la diarrea viral bovina, y el hepacivirus hepatitis C. El género *Flavivirus* está compuesto por casi 80 virus, muchos de los cuales son patógenos humanos transmitidos por artrópodos que causan fiebres hemorrágicas y encefalitis. Los miembros de este género que producen mayor preocupación sanitaria a nivel mundial como el virus del dengue, que como se mencionó anteriormente provocan FD, DH y SSD¹⁴, el virus de la encefalitis japonesa¹⁵ y el virus de la fiebre amarilla¹⁶.

Otros flavivirus de importancia regional o endémica incluyen al virus del Nilo Occidental, el virus de Kunjin, el virus de la encefalitis de Murray Valley, el virus de la encefalitis de Saint Louis, y el virus de la encefalitis transmitida por garrapatas (TBEV)¹³. Los flavivirus se categorizan en complejos antigénicos y subcomplejos basándose en criterios serológicos clásicos^{17,18} o en *clusters*, clados y especies de acuerdo a la filogenética molecular. Los cuatro serotipos de DENV se ubican dentro del clado IX perteneciente al *cluster* de flavivirus transmitidos por mosquitos. Debido a la alta tasa de mutación de los virus con genoma de ARN, los flavivirus existen como una población cercanamente relacionada de secuencias conocida como cuasiespecies¹⁹.

1.1.5. Estructura del virión

Los viriones de dengue son partículas pequeñas, esféricas, de 40 a 50 nm de diámetro, compuestos por un núcleo electrodensito rodeado de una bicapa lipídica. Tres proteínas virales están asociadas al virión: la proteína de envoltura (E), la proteína de Cápside (C) y la proteína de membrana (M), la cual es un fragmento proteolítico derivado de su proteína precursora prM. La superficie de los viriones está conformada por 180 copias de la proteína M y 180 copias de la proteína E, cada una insertada en la envoltura viral a través de dos dominios transmembrana antiparalelos²⁰. La proteína E se dispone formando homodímeros orientados “cabeza con cola” que yacen paralelos a la envoltura viral, por lo que la superficie de los viriones es lisa y carente de espículas. Por debajo de la envoltura lipídica se encuentra el núcleo cápside que consiste en múltiples copias de la proteína C unidas al ARN genómico de polaridad positiva. Los viriones presentan una simetría icosaédrica que estaría impuesta por las interacciones entre las proteínas de superficie más que por el núcleo cápside, la que se presenta de manera desordenada y orientada al azar con respecto a la disposición de la envoltura²¹.

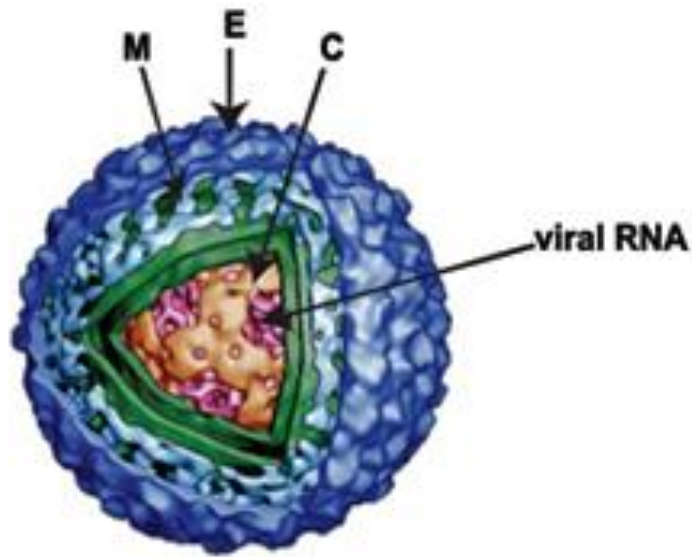


Figura 1. Viriones con envoltura, con 3 proteínas estructurales; las proteínas de envoltura (E) y membrana (M) - azul oscuro y claro, respectivamente están ancladas a la membrana viral (verde), y la proteína de la cápside (C) (naranja) cubre el genoma viral (rojo). Tomada de: <http://www.facmed.unam.mx/deptos/microbiologia/virologia/dengue.html>

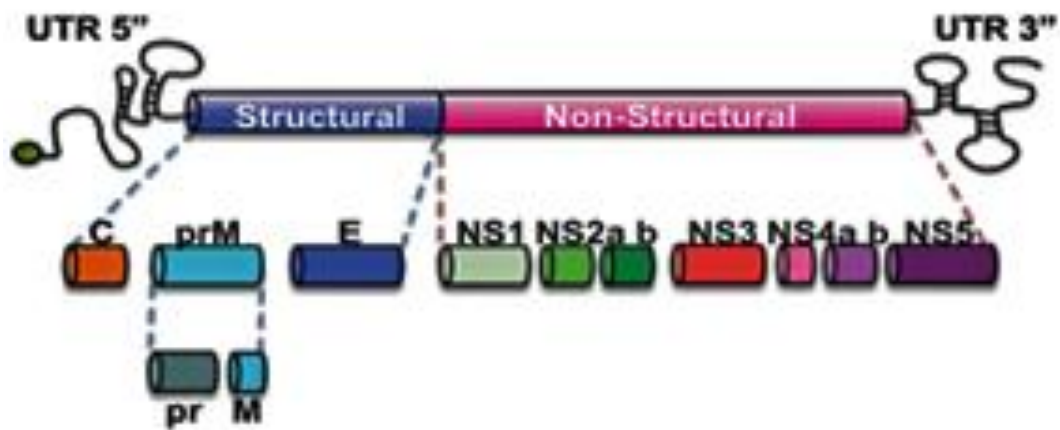


Figura 2. El genoma es de una hebra, el RNA con polaridad positiva, con un marco único de lectura 5 y 3'- regiones no traducidas (UTR). Codifica para 3 proteínas estructurales y 7 no estructurales, representadas por las cajas de color. Tomada de: <http://www.facmed.unam.mx/deptos/microbiologia/virologia/dengue.html>

1.1.6. Subtipos genéticos del virus dengue

Los virus que conforman el complejo dengue existen como cuatro serotipos diferentes que están antigénicamente relacionados y que muestran una identidad de secuencia de un 70% aproximadamente. A través de los estudios genómicos se identificaron varios genotipos dentro de un mismo serotipo viral. Laille y cols (2004) estudiaron la secuencia del gen que codifica para la proteína E de 31 cepas de DEN 1 y demostraron la existencia de cinco genotipos para este serotipo con una diferencia del 6% en la secuencia estudiada. El genotipo I está asociado a cepas aisladas en Japón, Hawai y Asia, el genotipo II a cepas aisladas en Tailandia, el genotipo III a cepas selváticas de Malasia, el genotipo IV a cepas aisladas en el Sudeste de Asia, Pacífico Sur y Australia, y el genotipo V a cepas aisladas en América, África y el Sudeste de Asia²². Del virus DEN 2 se identificaron cuatro genotipos con un 6% de diferencia en la secuencia del genoma viral que codifica para la proteína E (1 485 nucleótidos).

Estos se clasificaron como genotipo asiático (cepas aisladas en Tailandia, Nueva Guinea, Bolivia, Brasil, Colombia, México y Venezuela), americano (cepas aisladas en México, Venezuela, Trinidad y Perú), Malasia-India (cepas aisladas en Sri Lanka) y oeste africano (cepas aisladas en Guinea y Senegal)²³. Para este mismo serotipo, describieron otra clasificación basada también en el análisis de la región del genoma viral que codifica para la glicoproteína E de la envoltura viral, que divide a las cepas de DEN 2 estudiadas en cinco genotipos con una diferencia promedio entre ellas de 7,3%. En este caso los genotipos se denominaron como selvático (cepas aisladas en África y Asia), asiático 1 (cepas aisladas en Tailandia y Malasia), asiático 2 (cepas aisladas en Filipinas, Taiwán, Vietnam, China y en Sri Lanka), americano (cepas aisladas en Perú, Venezuela, en el Caribe y en el Pacífico Sur), asiático americano (cepas aisladas en China, Tailandia, Vietnam, Brasil, Venezuela y en el Caribe), y cosmopolita (cepas aisladas en África, Australia, en la India y en el Sudeste Asiático)²⁴.

Del virus DEN 3 se reconocen cuatro genotipos de acuerdo al análisis de la región que codifica para las proteínas estructurales prM/M-E, con una diferencia en la secuencia nucleotídica de 6,5%. El genotipo I se corresponde con cepas aisladas en Indonesia, Malasia, Filipinas y en las Islas del Pacífico Sur, el genotipo II con cepas aisladas en Tailandia, el genotipo III con cepas aisladas en la India, Sri Lanka, África y con la cepa aislada en Somoa en 1986 y el genotipo IV con cepas aisladas en Puerto Rico y con la cepa aislada en Tahití en 1965²⁵. Para el virus DEN 4 se identificaron sólo dos genotipos y las diferencias entre ellos en la secuencia que codifica para la proteína E son menores del 8%: el genotipo I para cepas aisladas en Filipinas, Tailandia y en Sri Lanka, y el genotipo II para cepas aisladas en Indonesia, en América Central y del Sur, en el Caribe y en el Pacífico Sur.²⁶

1.1.7. Ciclo viral del virus dengue

Los primeros pasos del ciclo de multiplicación de DENV aún se encuentran en activa investigación, y como se mencionará más adelante algunos resultados parecen ser contradictorios. Sin embargo, muchos investigadores coinciden en que el ciclo comenzaría con la unión del virus a su receptor celular, seguido de la internalización de las partículas virales hasta un compartimento endocítico en donde ocurriría la fusión de membranas (Figura 4, puntos 1, 2 y 3). Una vez liberado en el citoplasma celular, el genoma viral da inicio a los procesos de traducción y replicación. El genoma de DENV consiste en una molécula de ARN de simple cadena de polaridad positiva de aproximadamente 11 kb, que codifica para 3 proteínas estructurales y 7 proteínas no estructurales (NS) en el orden 5'-C-prM-E-NS1-NS2A-NS2B-NS3-NS4A-NS4B-NS5-3'.²⁷ Por fuera del marco de lectura del ARN genómico se encuentran las regiones 5' y 3' no codificantes. Posee en su extremo 5' una estructura de cap tipo I (m7GpppAmpN2) y carece de cola poliadenilada en su extremo 3'.²⁸ Este genoma se utiliza directamente como ARNm, el cual posee un único marco de lectura abierto que es traducido dando una poliproteína.

Tanto la traducción como la replicación del genoma de los virus ARN positivos ocurren asociadas a estructuras membranosas ²⁹ y en particular en el caso de DENV estos procesos ocurren en estrecha asociación a membranas y vesículas derivadas del retículo endoplasmático ³⁷(Figura 3). Durante el proceso de traducción, las secuencias de translocación y de detenimiento de la translocación de la poliproteína determinan su topología en la membrana del retículo (Figura 4 inserto A) ^{30,29}. Esta poliproteína es clivada y post-traduccionalmente por proteasas virales y celulares dando las 10 proteínas del virus ^{31,27}. Luego de la traducción y del correcto plegamiento de las proteínas individuales, las proteínas NS dan inicio a la replicación del genoma viral ³³ (Figura 4, paso 5). Se ha observado que la replicación del genoma de DENV depende de su habilidad para circularizarse mediante interacciones entre regiones específicas en sus extremos 5' y 3' no codificantes ^{34,35,36}. La replicación comienza con la síntesis de una cadena de ARN de polaridad negativa, y ésta a su vez sirve como molde para la síntesis de moléculas de ARN de polaridad positiva que constituyen el genoma viral. La síntesis de ARN es asimétrica ya que se produce un exceso de moléculas de ARN de polaridad positiva sobre las de polaridad negativa ²⁸.

Como se mencionó anteriormente, se ha propuesto que la replicación del genoma ocurriría en vesículas derivadas de membranas del retículo. Las moléculas de ARN recién sintetizadas saldrían al citoplasma a través de un poro y serían empaquetadas por la proteína C formando las nucleocápsides virales ³⁷. Muy recientemente se ha demostrado que la proteína C se acumula en organelos citoplasmáticos denominados lipiddroplets. Estas organelas podrían servir para secuestrar a la proteína C en los pasos tempranos de la replicación viral, evitando un efecto inhibitorio sobre la replicación del genoma, y a su vez podrían servir de andamio para el ensamblado de las nucleocápsides virales ³⁸. Por su parte, las proteínas prM y E que se encuentran en el retículo endoplasmático formando heterodímeros, se asocian formando trímeros, que se cree inducen una curvatura en la membrana que guiaría la brotación del virión hacia el lumen del retículo ^{39,40}.

Las partículas virales no infectivas formadas en el retículo maduran a lo largo de su viaje por la vía secretoria. El pH moderadamente ácido (5.8-6) del trans-Golgi dispara la disociación de los 60 heterodímeros de prM/E, permitiendo la formación de 90 homodímeros. Esta reorganización estructural de la partícula permite a una furina celular realizar el clivaje proteolítico de prM generando la proteína M y el péptido pr^{41,42}. Un estudio reciente sugiere que el péptido pr permanecería asociado a los viriones hasta el momento de su secreción ⁴¹. Luego de la disociación de pr, los nuevos viriones maduros están en condiciones de infectar otras células. Las proteínas NS juegan distintos roles a lo largo del ciclo de replicación viral. Las más extensamente caracterizadas son NS3, su cofactor NS2B, NS5 y NS1. La proteína NS3 presenta las funciones de nucleósidotrifosfatasa y NTPasa/helicasa, requeridas para la síntesis de ARN genómico ⁴³, además de poseer actividad de 5' trifosfatasa utilizada en el proceso de adquisición de cap⁴⁴. La región N-terminal de esta proteína contiene homología de secuencias con proteasas de serina tipo tripsina, encargada del procesamiento parcial de la poliproteína, para lo que requiere del cofactor NS2B ⁴⁵.

La proteína NS5 actúa como una ARN polimerasa dependiente de ARN, y presenta actividad de metil-transferasa, otra enzima indispensable para la formación del cap⁴⁶. NS1 es una proteína glicosilada que se expresa en tres formas distintas: una forma anclada a membrana plasmática, una forma secretada, y una residente en retículo que colocaliza con los complejos de replicación ⁴⁷. Se ha demostrado que la glicosilación de esta proteína es imprescindible para la replicación viral en células de mosquito ⁴⁸. Las proteínas NS4A y NS4B son pequeñas e hidrofóbicas y se encuentran ancladas en la membrana del retículo. Se ha demostrado que estas proteínas colocalizan con los complejos de replicación viral, por lo que cumplirían un rol en la síntesis de ARN. Por otra parte se demostró que NS4A posee la capacidad de inducir curvaturas y rearrreglos de membrana.

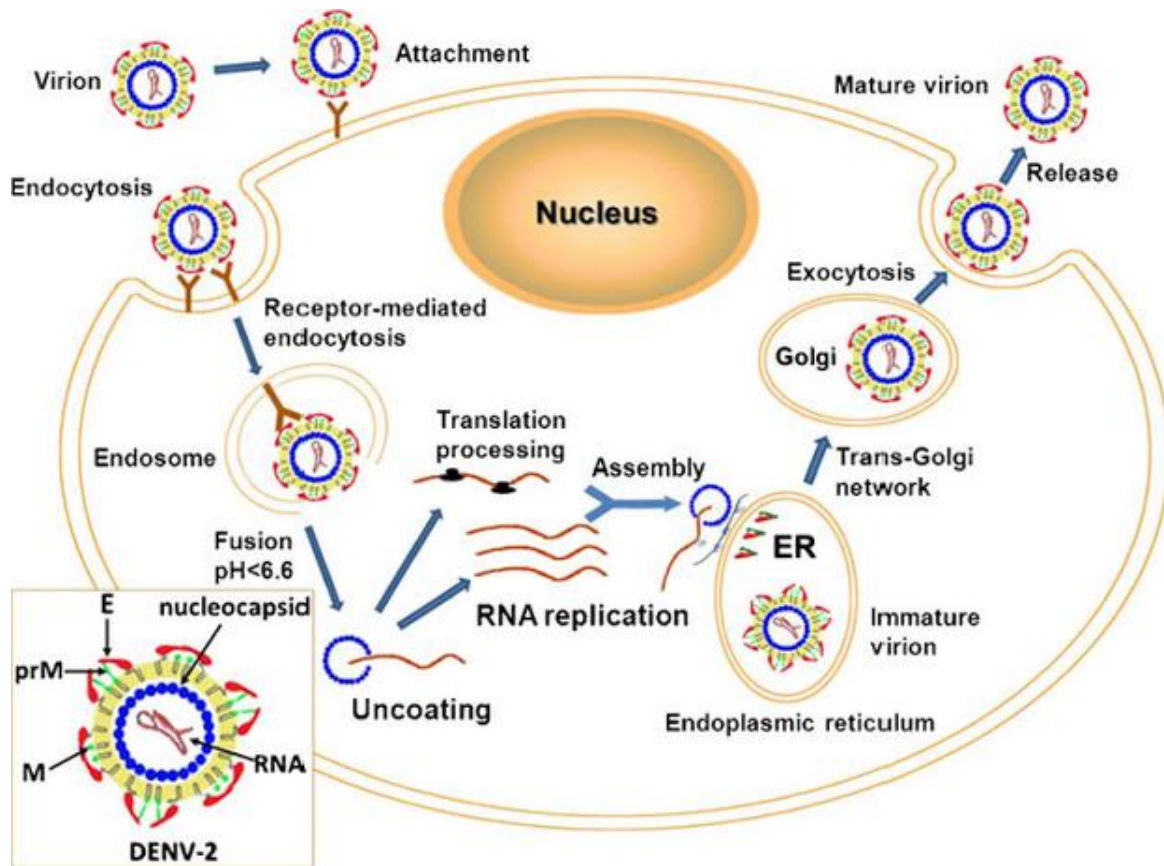


Figura 3. El ciclo viral del dengue. Tomado de: <http://eldengueunaepidemiaindustrial.blogspot.mx/2013/05/ciclo-viral.html>

1.1.8. La glicoproteína de envoltura viral

La glicoproteína E es la encargada de mediar la unión con los receptores celulares y de llevar a cabo la fusión de membranas durante el proceso de entrada del virus³. Esta proteína posee dos sitios de glicosilación, Asn 67 y Asn 153, los cuales han sido implicados en la unión a receptores celulares^{53,54,55}, la fusión viral⁵⁶ y en la replicación y morfogénesis de DENV^{57,58}. Se ha demostrado que esta glicoproteína responde a la reducción del pH con un importante cambio conformacional, lo que permitiría que ocurra la fusión de membranas⁵⁹. Las estructuras cristalinas del ectodominio de la glicoproteína E de DENV-2 y TBEV han sido determinadas por cristalografía de rayos X en su conformación pre y postfusión.

En su forma pre-fusión estas proteínas se encuentran formando un dímero, en el que cada monómero tiene tres dominios de barril- β . El dominio central (DI), contiene el extremo amino-terminal de la proteína, y se encuentra flanqueado por un lado por un dominio de dimerización alargado (DII), el cual posee el péptido de fusión en su extremo distal. Al otro lado de DI se encuentra el dominio III (DIII), que consiste en un dominio tipo inmunoglobulina que se cree contiene los sitios de interacción con los receptores celulares^{59,60,61}. En esta conformación el péptido de fusión de un monómero queda oculto entre los dominios DI y DIII del otro monómero que compone el dímero, por lo que a pH neutro el péptido de fusión queda inaccesible para la interacción con membranas^{59,60}. En este proyecto se pretende desarrollar vacunas basadas en VLPs de calicivirus que contengan el dominio III de la proteína de la envoltura (E) de los virus del dengue y evaluar la respuesta humoral y celular.

1.1.9. Manifestaciones clínicas del dengue

El DEN tiene un amplio espectro de presentaciones clínicas, a menudo evoluciona con resultados impredecibles. Aunque la mayoría de los pacientes se recupera después de un curso clínico benigno y resolución espontánea, una pequeña proporción progresa a enfermedad grave, caracterizada principalmente por aumento de la permeabilidad vascular, con hemorragia o sin ella. Los cambios actualmente observados en la epidemiología del dengue, conducen a problemas en la utilización de los actuales criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS), para realizar la clasificación de los pacientes (OMS, 2009). La infección por DENV es una enfermedad a la que se le reconoce que varía desde una forma asintomática a una sintomática, ésta se inicia con un estadio febril agudo inespecífico (fiebre indiferenciada), la cual clínicamente es indistinguible de otras infecciones virales, la Fiebre por dengue (FD) y la Fiebre Hemorrágica por Dengue (FHD). Para considerar que el paciente es un caso de FD debe presentar fiebre y dos síntomas de los siguientes: cefalea, dolor retro-ocular, dolores osteomioarticulares, exantema, leucopenia y algún sangrado.

La FHD requiere la presencia de los cuatro criterios siguientes: a) fiebre o historia de fiebre aguda, b) algún sangrado espontáneo: petequias, Prueba del Torniquete (PT) positiva, sangrado de mucosas o hematemesis, c) trombocitopenia menor o igual de 100.000 células por mm cúbico, y d) extravasación de plasma, evidenciada por elevación del 20% del hematocrito, o por la disminución del 20% del hematocrito después de la etapa crítica, o por la demostración de derrame pleural, ascitis o derrame pericardio mediante estudios de imágenes. Además, la FHD se clasificó en cuatro grados según su gravedad, grado I donde la fiebre podría estar acompañada de síntomas generales no específicos y una PT positiva como única manifestación hemorrágica; grado II caracterizado por las mismas manifestaciones del grado I más hemorragia espontánea de cualquier localización; grado III con insuficiencia circulatoria que se manifiesta por pulso rápido y débil, tensión diferencial disminuida (20 mmHg o menos) o hipotensión con piel fría y húmeda, y agitación; y grado IV choque profundo con presión arterial y pulso imperceptible en donde los grados III y IV corresponden al Síndrome de choque por dengue (SCD) ⁴⁹.

En los últimos años se han publicado diversos artículos que cuestionan la utilidad de esta clasificación, por considerarla rígida, demasiado dependiente de resultados de laboratorio y no inclusiva de enfermos de dengue con otras formas de gravedad, tales como la afectación particular del SNC (encefalitis), del corazón (miocarditis) o del hígado (hepatitis grave). Tampoco era útil para el manejo clínico de los enfermos. Por tal razón, el Programa de Adiestramiento e Investigación en Enfermedades Transmisibles de la Organización Mundial de la Salud (TDR/OMS) auspició un estudio internacional, llamado Dengue Control (DENCO), uno de sus componentes es de clínica y su objetivo principal era obtener información de un número elevado de enfermos con dengue confirmado, y encontrar una mejor forma de clasificarlos, así como identificar cuáles serían los signos de alarma útiles para mejorar el protocolo de manejo de casos de dengue.

La OMS realizó dicho estudio clínico prospectivo en regiones endémicas determinando evidencias acerca de los criterios para la clasificación de dengue dentro de niveles de severidad. Se obtuvo información clínica de casi 2.000 enfermos con dengue confirmado, procedentes de siete países de dos continentes. El estudio concluyó que del 18 a 40% de los casos no podían ser clasificados mediante la clasificación actual y más de 15% de casos con choque tampoco podían ser clasificados como casos graves de dengue, porque no cumplían con alguno de los criterios para ser considerado FHD/SCD. Los resultados del estudio confirmaron que, mediante el uso de un conjunto de datos clínicos, parámetros de laboratorio, o ambos, se puede observar una clara diferencia entre pacientes con dengue grave (DG) y dengue no grave. Sin embargo, por razones prácticas fue conveniente dividir el gran grupo de pacientes con dengue no-grave en dos subgrupos: pacientes con signos de alarma y aquellos sin éstos; teniendo muy en cuenta que los pacientes con dengue sin signos de alarma pueden desarrollar DG^{50,51}.

1.1.10. Epidemiología del virus Dengue

En las últimas décadas ha aumentado enormemente la incidencia de dengue en el mundo. El número real de casos de dengue está insuficientemente notificado y muchos casos están mal clasificados. Según una estimación reciente, se producen 390 millones de infecciones por dengue cada año (intervalo creíble del 95%: 284 a 528 millones), de los cuales 96 millones (67 a 136 millones) se manifiestan clínicamente (cualquiera que sea la gravedad de la enfermedad). En otro estudio sobre la prevalencia del dengue se estima que 3900 millones de personas, de 128 países, están en riesgo de infección por los virus del dengue. Los Estados Miembros de tres regiones de la OMS notifican sistemáticamente el número anual de casos. El número de casos notificados pasó de 2,2 millones en 2010 a 3,2 millones en 2015. Aunque la carga total de la enfermedad a nivel mundial es incierta, el comienzo de las actividades para registrar todos los casos de dengue explica en parte el pronunciado aumento del número de casos notificados en los últimos años.



Figura 4. Distribución mundial del dengue y áreas de riesgo. Tomado del Manual de la OMS 2010.

Otra característica de la enfermedad son sus modalidades epidemiológicas, en particular la hiperendemicidad de los múltiples serotipos del virus del dengue en muchos países y la alarmante repercusión en la salud humana y en las economías nacionales y mundiales. Antes de 1970, solo nueve países habían sufrido epidemias de dengue grave. Ahora, la enfermedad es endémica en más de 100 países de las regiones de África, las Américas, el Mediterráneo Oriental, Asia Sudoriental y el Pacífico Occidental.

Las regiones más gravemente afectadas son las Américas, Asia Sudoriental y el Pacífico Occidental. En 2008, en las regiones de las Américas, Asia Sudoriental y Pacífico Occidental se registraron en conjunto más de 1,2 millones de casos, y en 2015, más de 3,2 millones (según datos oficiales presentados por los Estados Miembros a la OMS). En fecha reciente el número de casos notificados ha seguido aumentando.

En 2015, se notificaron 2,35 millones de casos tan solo en la Región de las Américas, de los cuales más de 10 200 casos fueron diagnosticados como dengue grave y provocaron 1181 defunciones. Además de que el número de casos aumenta a medida que la enfermedad se propaga a nuevas zonas, se están produciendo brotes epidémicos de carácter explosivo. Europa ya se enfrenta con la posibilidad de brotes de dengue ya que la transmisión local se notificó por vez primera en Francia y Croacia en 2010, y se detectaron casos importados en otros tres países europeos.

En 2012, un brote de dengue en el archipiélago de Madeira (Portugal) ocasionó más 2000 casos, y se registraron casos importados en otros 10 países europeos, además de Portugal continental. Entre los viajeros que regresan de países de ingresos bajos y medianos, el dengue constituye la segunda causa de fiebre diagnosticada tras el paludismo. En 2013 ha habido casos en Florida (Estados Unidos de América) y la provincia de Yunnan (China). Además, el dengue sigue afectando a varios países de América Latina, especialmente Costa Rica, Honduras y México.

En Asia se ha notificado un aumento del número de casos al cabo de varios años en Singapur, y también se han notificado casos en Laos. Las tendencias observadas en 2014 indican un aumento del número de casos en China, Fiji, las Islas Cook, Malasia y Vanuatu, y que el virus del dengue de tipo 3 (DEN 3) está afectando a los países insulares del Pacífico tras un periodo de 10 años. El dengue se ha notificado también en el Japón tras un lapso de más de 70 años. En 2015, en Delhi (India) se registró el peor brote desde 2006, con más de 15 000 casos.

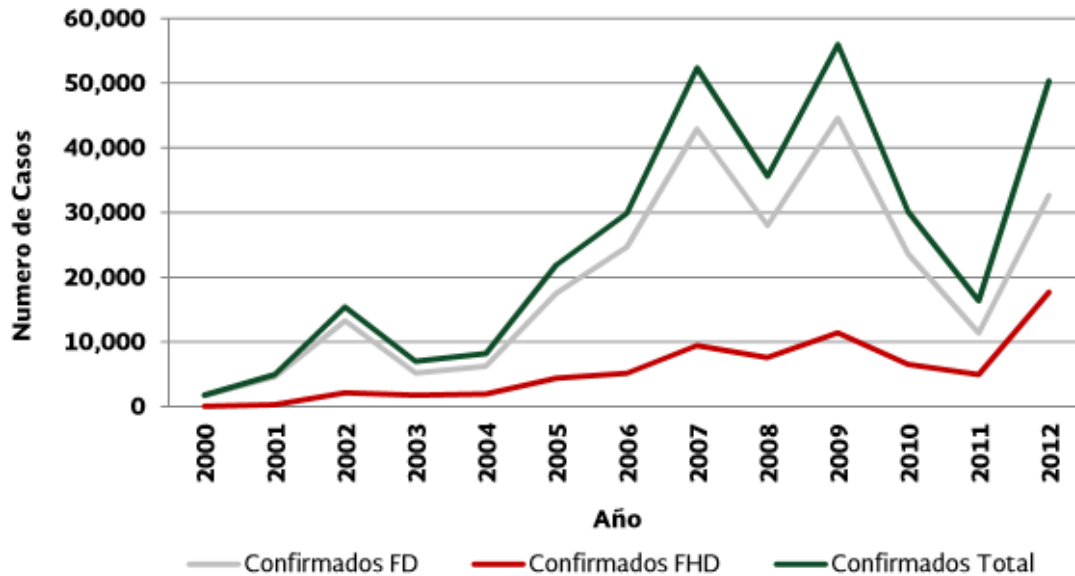
La isla de Hawai, en el estado homónimo de los Estados Unidos de América, se vio afectada en 2015 por un brote con 181 casos, y la transmisión continúa en 2016. Se han seguido registrando casos en estados insulares del Pacífico: Fiji, Tonga y Polinesia francesa.

El año 2016 se caracterizó por grandes brotes de dengue en todo el mundo. La Región de las Américas notificó más de 2 380 000 casos ese año, y solo en Brasil hubo poco menos de 1 500 000 casos, es decir, cerca de tres veces más que en 2014. En la región se notificaron asimismo 1032 muertes por dengue. En la Región del Pacífico Occidental, en 2016 se notificaron más de 375 000 casos, 176 411 de ellos en Filipinas y 100 028 en Malasia, cifras que representan una carga similar a la de años anteriores en ambos países. Las Islas Salomón declararon un brote con más de 7000 casos sospechosos. En la Región de África, Burkina Faso notificó un brote localizado con 1061 casos probables. Hasta la semana epidemiológica 11 de 2017, la Región de las Américas había notificado 50 172 casos, cifra inferior a la registrada en el mismo periodo en años anteriores. En la Región del Pacífico Occidental se han notificado brotes de dengue en varios Estados Miembros, y la circulación de los serotipos DENV-1 y DENV-2.

1.1.11. Epidemiología del virus Dengue en México

En México se tiene reportado que la transmisión del virus dengue se incrementa hasta alcanzar durante 2009 un total de 55 mil 961 casos confirmados, de los cuales el 20% correspondían a fiebre hemorrágica por dengue. Para 2012, el total de casos confirmados fue de 52 mil 128, incrementándose la proporción de casos con fiebre hemorrágica por dengue a un 36%. La letalidad de casos graves se ha mantenido en 1% o menor desde el año 2000. De acuerdo con el informe anual 2012 de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), México ocupó el segundo lugar en casos confirmados en la región de las Américas, sólo superado por Brasil⁵².

Grafica I. Casos confirmados de dengue en México del 2000-2012.



Tomando del Programa de Acción Específico, Prevención y Control de Dengue 2013-2018 de la secretaria de salud.

Durante 2012, el dengue afectó a 29 estados, 928 municipios y 4,489 localidades de la república mexicana. La mitad de los casos fue registrada en 37 municipios. Solo los estados de Tlaxcala, Baja California y el Distrito Federal quedaron exentos de transmisión. De los estados endémicos, el 80% del total de casos se presentó en la región sur-sureste en los estados de Veracruz, Yucatán, Morelos, Guerrero, Chiapas, Tabasco, Oaxaca⁵².



Figura 5. Municipios con casos confirmados de dengue en México en el 2012. Tomando del Programa de Acción Específico, Prevención y Control de Dengue 2013-2018 de la secretaria de salud.

De 2007 a 2010, el dengue virus predominante fue el DVI. En 2012 circulan los cuatro serotipos, DV-I y DV-II en proporciones semejantes comparten el 98.5% del total de los aislamientos, seguidos de DV-IV con el 1.3% y el DV-III con el 0.2%. El diagnóstico clínico y la atención médica de casos de fiebre hemorrágica por dengue han permitido que aun cuando la proporción de casos graves va a la alza, la letalidad se mantuvo en menos del 1% durante 2012. Esto se ha visto apoyado por el diagnóstico de laboratorio, donde el 44% de los casos fueron confirmados en los primeros cuatro días de inicio clínico mediante la prueba de Ns1 y el 48% antes de una semana por IgM⁵².

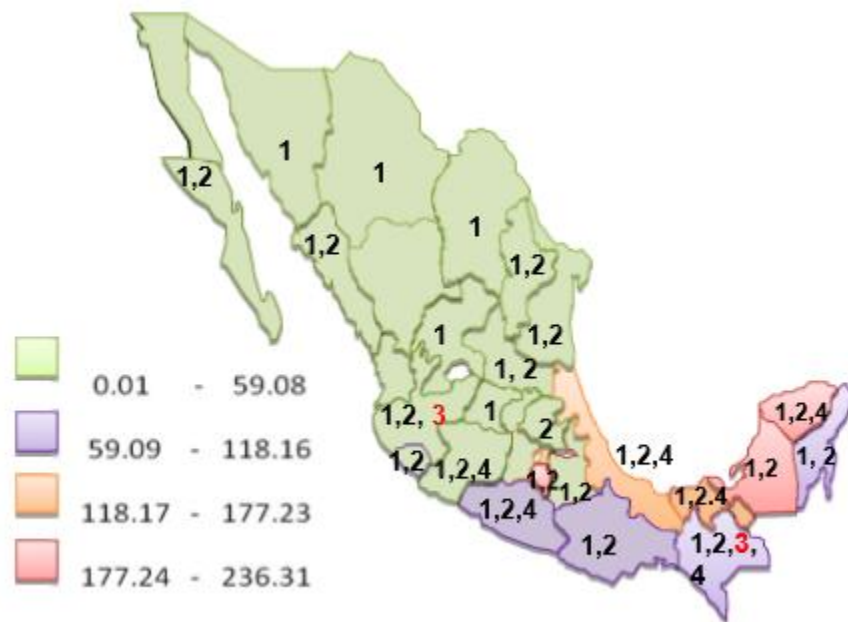


Figura 6. Incidencia por dengue y serotipos identificados por entidad federativa en México hasta el 2012. Tomando del Programa de Acción Específico, Prevención y Control de Dengue 2013-2018 de la secretaria de salud.

1.1.12. Vacunas

La vacunación es uno de los métodos más eficaces para prevenir las enfermedades infecciosas. Buena parte de las vacunas empleadas en la actualidad se basan en formas atenuadas o inactivadas del patógeno original, tal como las vacunas Sabin o Salk contra la poliomielitis⁶⁵, o la vacuna contra la fiebre aftosa (FA)⁶⁶. Muchas de estas vacunas clásicas, en particular las atenuadas, inducen una potente respuesta de células B o respuesta humoral, y de células T o respuesta celular, lo que se traduce en una eficaz protección frente a la infección. Sin embargo, un inconveniente importante de dichas vacunas es que existe un riesgo, limitado aunque presente, de reversión a un fenotipo virulento o bien de inactivación incompleta o de escape viral en el proceso de producción de vacunas, que puede provocar el desencadenamiento de la infección a partir del empleo de la vacuna.

Así por ejemplo, la poliomielitis se considera esencialmente erradicada en los países occidentales y los últimos casos reportados suelen estar ligados a la vacunación⁶⁷. De forma similar, buena parte de los brotes de FA registrados en países de la actual Unión Europea (UE) durante los años 80 resultaron ser de origen vacunal⁶⁸. Esta observación, junto con el elevado coste de las campañas de vacunación, y la dificultad para la discriminación serológica entre animales vacunados y animales infectados, llevó a la aplicación de la política de no vacunación frente a la FA vigente actualmente en la UE.

Una alternativa considerada más segura es el desarrollo de vacunas sintéticas o de subunidad, basadas en la utilización de componentes aislados y solubles de los virus y otros patógenos, como proteínas recombinantes o péptidos sintéticos. Aunque en ciertos casos este abordaje ha demostrado ser una alternativa eficaz a las vacunas clásicas, es conocido que por lo general este tipo de antígenos son débilmente inmunogénicos⁶⁹, por lo que se suele requerir un mayor número de dosis y más cantidad de antígeno para alcanzar la misma eficacia de protección que con las vacunas inactivadas o atenuadas.

Esto puede suponer que el empleo de algunas vacunas de subunidad en programas de vacunación presente costes considerablemente más elevados que el de las correspondientes vacunas clásicas. Esta consideración, que indudablemente tiene repercusiones en el contexto de la salud pública, es de especial relevancia en el caso de las vacunas de uso humano. Por lo tanto, los abordajes que incrementen la eficacia de las vacunas sintéticas o de subunidad resultan muy relevantes de cara a hacer viable la generalización de su uso. Una de las razones por la que las infecciones virales evocan por lo general una fuerte respuesta humoral se debe a la particular estructura de la superficie de los virus, que pueden ser considerados como cristales de dos dimensiones^{70,71}.

La disposición altamente repetitiva y estructurada de los epítomos en la superficie viral propicia un *cross-linking* de las inmunoglobulinas antígeno-específicas en la superficie de las células B⁷², promoviendo la proliferación de dichas células B y la producción de anticuerpos. Por lo tanto, una alternativa plausible para tratar de potenciar la inmunogenicidad de un antígeno de interés es presentarlo al sistema inmune en una forma altamente repetitiva y estructurada, de modo similar a como son presentados los antígenos en la superficie de los virus⁷³.

1.1.13. Cápsides virales vacías o VLPs

Las proteínas de la cápside de muchos virus presentan la capacidad de auto ensamblarse espontáneamente dando lugar a la formación de partículas similares a virus (*virus-like particles* o VLPs), que resultan altamente inmunogénicas en ausencia de adyuvantes⁷⁴. Por otro lado, epítomos foráneos insertados en estas VLPs pueden inducir una respuesta B de similar magnitud, lo que sugiere que cualquier epítomo presentado en una disposición altamente repetitiva, estructurada y en un contexto adecuado puede en principio inducir una respuesta humoral eficiente^{75,76}. Las VLPs representan un tipo particularmente efectivo de vacunas de subunidad que mimetizan la estructura general de las partículas virales y no contienen material genético infeccioso, excluyendo así el riesgo de reversión o recombinación.

En términos prácticos, el hecho de que las VLPs mimeticen la estructura de los viriones implica que dosis menores de antígeno (en comparación con el mismo antígeno suministrado en forma soluble) son suficientes para inducir una respuesta inmune protectora. Además de su capacidad para inducir una respuesta inmune mediada por células B, las VLPs han demostrado ser eficaces en la inducción de la proliferación de linfocitos CD4 (respuesta *T helper*), la inducción de respuesta T citotóxica (respuesta CTL), así como la activación de las células presentadoras de antígeno como las células dendríticas y macrófagos^{77,78,79}.

Dichas características de las vacunas basadas en VLPs aportan probablemente una contribución destacada a su efectividad.

Las VLPs derivadas de proteínas virales expuestas hacia la superficie en los viriones, especialmente cuando dichas proteínas virales son capaces de inducir anticuerpos neutralizantes. Ejemplos de estas VLPs incluyen: las derivadas del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HbsAg), el virus del papiloma, virus de la hepatitis C, el virus del SIDA (la proteína gp120), virus Norwalk, rotavirus y parvovirus. Muchas de estas VLPs inducen anticuerpos neutralizantes y una inmunidad protectora en modelos animales^{80,81,82}. De hecho, vacunas basadas en VLPs derivadas del virus del papiloma, virus Norwalk y hepatitis B están en fase de pruebas clínicas o se encuentran ya en el mercado⁸³. En el campo veterinario se han obtenido resultados prometedores con VLPs derivadas del virus de la lengua azul, virus de la enfermedad hemorrágica del conejo, rotavirus y parvovirus^{74,76}. Las VLPs de parvovirus porcino, obtenidas a partir de la expresión de la proteína VP2 en el sistema de baculovirus, se han empleado con éxito para inducir protección frente a un desafío viral en cerdos⁸⁴.

1.1.14. VLPs como vectores vacunales para epítomos B y/o T

La utilización de VLPs como vectores vacunales ha cobrado gran interés en la última década. Los resultados obtenidos en los últimos años empleando VLPs quiméricas (VLPs formadas por proteínas virales que contienen epítomos heterólogos) derivadas de diversos sistemas: hepatitis B, papilomavirus y parvovirus entre otros, han demostrado la utilidad de este abordaje para inducir una respuesta inmune (inmunidad sistémica y/o en mucosas en función de la ruta de administración) frente a epítomos B y T heterólogos^{85,86}. La eficacia de las VLPs en la inducción de una potente respuesta humoral frente a un epítomo heterólogo queda ilustrada por el hecho de que se han empleado con éxito para la obtención de anticuerpos autoinmunes, sobrepasando el mecanismo de tolerancia de las células B a los antígenos propios^{87,88,89,90}.

Por lo tanto, las VLPs pueden actuar no sólo como vectores de epítomos inmunológicos derivados de patógenos infecciosos microbianos (vacunas profilácticas), sino también como presentadoras de antígenos propios (vacunas terapéuticas), en aplicaciones dirigidas al tratamiento de: enfermedades crónicas (Alzheimer, artritis), tumores, alergia o adicción al tabaco^{76,91,92,93}. Básicamente existen dos abordajes para incorporar epítomos heterólogos a las VLPs: la inserción genética de los epítomos en las proteínas que dan lugar a las VLPs, o bien la conjugación química de los epítomos a la superficie de las VLPs, por uniones de tipo covalente o no covalente.

1.1.15. VLPs y células dendríticas

Como ya se comentó más arriba, una de las características importantes de las VLPs de cara al desarrollo de nuevas estrategias vacunales es su capacidad para interactuar con las células dendríticas (CDs) y modular los mecanismos de respuesta inmune que desencadenan^{94,95}. Las células monocíticas, que incluyen los monocitos, macrófagos y CDs constituyen importantes reguladores de la respuesta inmune tanto innata como específica. Ejercen sus funciones mediante la secreción de factores reguladores (citoquinas), así como mediante la interacción con otras células del sistema inmune.

Este último mecanismo es particularmente importante para su función como células profesionales presentadoras de antígenos (CPA). A este respecto es importante señalar que aunque los antígenos pueden ser presentados al sistema inmune por muchos tipos de células, incluidas las tumorales, únicamente las CPA pueden activar a las células T, puesto que su activación requiere la presentación simultánea del antígeno con moléculas coestimuladoras sólo presentes en las CPA (MHCI y MHCII). Es decir, para inducir una buena respuesta inmune celular es crucial la activación de las CDs. Por lo tanto, el desarrollo de nuevas estrategias vacunales pasa por aproximaciones que dirijan los antígenos a las CDs, con lo que las VLPs pueden jugar un papel relevante en este aspecto⁷⁷.

1.1.16. Calicivirus

Los virus de la familia *Caliciviridae* son agentes causales de un amplio espectro de enfermedades en animales y son la principal causa de gastroenteritis no bacterianas en humanos. Los calicivirus son virus sin envuelta, con una cápside proteica de simetría icosaédrica, que contienen un genoma constituido por RNA monocatenario, de polaridad positiva y poliadenilado, de aproximadamente 7.5 Kb⁹⁶. Actualmente la familia *Caliciviridae* contiene cuatro géneros: *Vesivirus*, *Lagovirus*, *Norovirus* y *Sapovirus*. Una característica distintiva de los calicivirus es que la cápside viral está constituida por una única proteína estructural, lo cual es relativamente común entre los virus de plantas, pero infrecuente en virus animales.

El virus de la enfermedad hemorrágica del conejo (RHDV), virus prototípico del género *Lagovirus*, es el agente causal de una enfermedad altamente contagiosa y de elevada mortalidad que afecta a las poblaciones de conejos domésticos y silvestres⁹⁷. Los virus del género *Norovirus* se dividen en dos genogrupos (GI y GII). Representan la causa más importante de brotes de gastroenteritis en países industrializados⁹⁸. Aunque hasta hace muy poco tiempo se consideraba que los *Norovirus* eran exclusivamente virus humanos, en los últimos años se han detectado Calicivirus pertenecientes a este género en ratones⁹⁹, cerdos¹⁰⁰ y vacas^{101,102}, lo que ha planteado interrogantes sobre el posible carácter zoonótico de estos virus⁹⁸. Una característica común a la mayor parte de los calicivirus (exceptuando a los encuadrados en el género *Vesivirus*, como el calicivirus felino), es su falta de propagación en cultivos celulares, a pesar de los esfuerzos que diversos grupos han dedicado a conseguirlo¹⁰

Esto supone un importante obstáculo para el estudio de la biología de los calicivirus, cuya caracterización se halla comparativamente retrasada respecto a otros virus RNA. Sin embargo, en diciembre de 2004 se ha descrito por primera vez la propagación de un Norovirus, el norovirus murino MNV-1, en cultivos celulares. Dicho norovirus muestra un tropismo *in vivo* por células de la línea de los macrófagos, y puede propagarse en cultivos primarios de células dendríticas y

macrófagos de ratón. Este descubrimiento plantea la posibilidad de que otros norovirus, y aun otros calicivirus como el RHDV, exhiban también un tropismo por las células dendríticas. De hecho, Kimura y colaboradores (2001)¹⁰⁴ detectaron RNA viral de RHDV en macrófagos alveolares y de bazo, mediante ensayos de hibridación *in situ* en conejos infectados. Por el momento no existen estudios sobre interacciones entre VLPs de calicivirus y células dendríticas o macrófagos.

1.1.17. VLPs de calicivirus.

Las VLPs del virus NV (Norovirus del genogrupo I) administradas tanto por vía oral como intranasal, son capaces de inducir una respuesta inmune sistémica y en mucosas en ratones^{105,106}, y están siendo utilizadas en ensayos clínicos para inmunización oral en humanos¹⁰⁷. Por otra parte, aunque las VLPs de calicivirus no tienen capacidad de unión a DNA, Touzé y colaboradores (2000) construyeron VLPs de RHDV quiméricas, mediante fusión de una secuencia de unión a DNA derivada de la proteína L1 del virus del papiloma humano tipo 16¹⁰⁸, y demostraron que dichas VLPs quiméricas podían actuar como vectores de transferencia génica a ciertas líneas celulares de conejo, abriendo la posibilidad de emplear VLPs de calicivirus en este tipo de aplicaciones. Nuestro grupo viene trabajando desde hace unos años en la expresión de proteínas de la cápside de calicivirus en diferentes sistemas, orientada al desarrollo de vacunas de interés en sanidad humana.

El Investigador Principal (IP) participó en el desarrollo de un sistema de producción de VLPs de calicivirus basado en la expresión de la proteína de la cápside viral en el sistema de baculovirus, poniendo a punto la producción de VLPs derivadas de tres calicivirus: el virus RHDV que pertenece al género *Lagovirus*⁶², un aislado de *Norovirus* humano (NVh) perteneciente al genogrupo II¹⁰⁹ (a partir del gen de la proteína de la cápside), y un aislado de *Norovirus* porcino (NVp) perteneciente también al genogrupo II¹¹⁰.

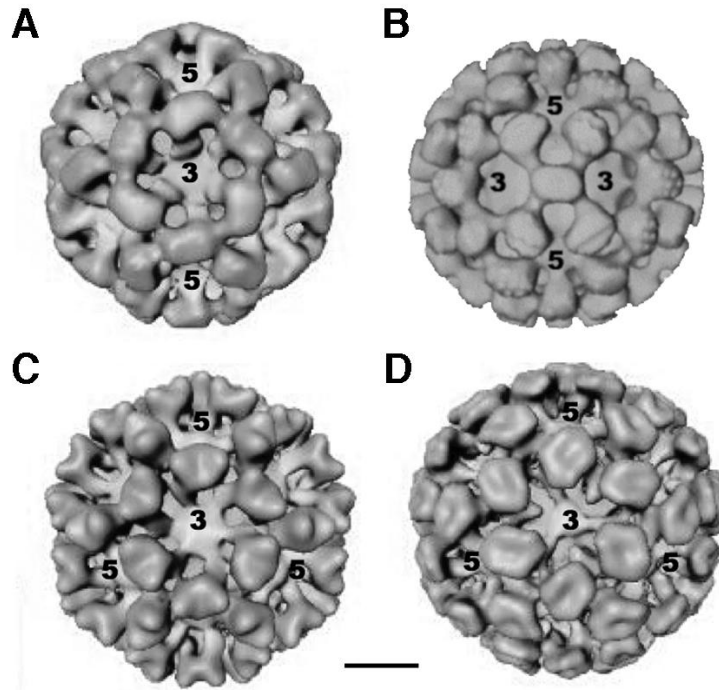


Figura 7. Estructuras tridimensionales de calicivirus. Mapas tridimensionales de un miembro de cada género de la familia Caliciviridae a una resolución de ~ 22 Å: (A) norovirus, rNV; (B) lagovirus, rRHDV acoplejado con anticuerpo monoclonal (que ha sido computacionalmente eliminado); (C) sapovirus, rPV y (D) vesivirus, SMSV nativo. Se indican los ejes de simetría de orden 5, 3 y 2. La barra representa 100 Å.

1.2 JUSTIFICACIÓN

En la última década en México han sido reportados más de 5,000 casos de dengue y alrededor de 200 defunciones a causa de la enfermedad. En las epidemias ocurridas en el país, los estudios filogenéticos del dengue aislados han demostrado la circulación de subtipos de diferentes grupos, clasificados como genotipos específicos y de diferentes patrones de severidad de la enfermedad. Así también, se ha descrito que aislados de diferentes epidemias, leves o graves, formaron grupos genéticamente distintos, sugiriendo un rol de la genética viral en el desarrollo de casos graves. Los estudios filogenéticos pueden constituir una herramienta importante para realizar el monitoreo de la introducción y dispersión de los virus, además de predecir las posibles consecuencias epidemiológicas potenciales de este tipo de eventos. Dichos estudios permiten determinar la variabilidad genética de los virus y establecer relaciones filogenéticas entre virus aislados en diferentes regiones de México con cepas consenso de los cuatro subtipos de diferentes países, estableciendo posibles patrones de migración y evolución de los virus. Por lo citado anteriormente, destacando el impacto del dengue para la salud pública de México y considerando la existencia de datos de variabilidad genética del virus dengue en el país, en el presente estudio se analizará la epidemiología molecular del virus dengue de cepas aisladas y reportadas en México para aportar datos acerca de los tipos circulantes en la población Mexicana y caracterizar la variabilidad genética de las cepas virales aisladas y su relación filogenética con aislados a nivel mundial. Con estos datos se podrá predecir el desarrollo de una vacuna basada en capsido viral vacía para el virus dengue.

1.3 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La alta tasa de morbilidad por el virus dengue, así como el incremento en el número de casos de dengue hemorrágico en México durante la última década han generado un problema de salud pública de las diferentes regiones del país. Los esfuerzos para mitigar la transmisión del virus dengue dependen de la dinámica de transmisión y de la virulencia de los virus. Una alternativa para el estudio de la transmisión es la realización de análisis epidemiológicos moleculares que asocien cierto tipo genético de virus, con la presencia de brotes epidémicos para detectar aquellas cepas que muestren un incremento en su virulencia. De esta manera se realizarán análisis filogenéticos para comparar las secuencias de nucleótidos entre cepas virales circulantes en México, para demostrar los determinantes moleculares de la transmisión, el análisis filogenético de las variantes genéticas del dengue en México y ofrecerá una visión más clara de la relación entre las variantes existentes y la asociación en la introducción de nuevos subtipos del dengue, con las cuales se puede predecir una vacuna de VLPs quimérica contra los diferentes subtipos.

1.4 HIPÓTESIS

Hipótesis 1

El análisis filogenéticos de los virus dengue estudiados que circulan en México presentan relación directa con el áreas geográficas, los genotipos y linaje circulantes en otras regiones del mundo.

Hipótesis 2

Mediante el estudio genético de los cuatro subtipos de virus dengue es posible desarrollar el análisis de una vacuna basada en cápsides virales vacías contra el virus del dengue.

1.5 OBJETIVOS

1.5.1. Objetivo General

Determinar las relaciones filogenéticas entre las diferentes variantes del virus dengue aisladas en México, con respecto a otras estirpes aisladas a nivel mundial.

1.5.2. Objetivos Específicos

- Analizar el relacionamiento filogenético y evolutivo de los virus dengue que circulan en México.
- Estudiar los cambios aminoaciditos en la proteína E de los cuatro subtipos del virus dengue aisladas en diferentes regiones a nivel mundial.
- Realizar un análisis para el desarrollo de una vacuna basada en cápsides virales vacías contra los cuatro subtipos del virus dengue.

CAPITULO II

2.1 METODOLOGÍA

2.1.1. Bases de datos

Con el objetivo de estudiar el grado de variabilidad genética de las cepas de los cuatro subtipos del virus dengue, se creó una base de datos conteniendo información de las secuencias del genoma completo y secuencias solo del gen de la proteína E correspondientes a aislados de diferentes países, que fueron colectadas de la página de internet del National Center for Biotechnology Information (NCBI) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov.html>) que tiene disponible la base de datos del GenBank. La base de datos incluyó el código de acceso al GenBank, nombre de la cepa, país y año de aislamiento. Para cada cepa se creó una codificación compuesta por las iniciales del país de aislamiento seguido por el código de acceso y el año de aislamiento de la misma. Las secuencias fueron alineadas utilizando los programas ClustalW (disponible en el programa MEGA) y los árboles filogenéticos se realizaron usando el método Neighbor Joining usado por el mismo programa MEGA.

2.1.2 Análisis filogenético

Se descargaron las secuencias nucleotídicas del genoma completo de los cuatro genotipos del virus dengue (DENV) y los aislados mexicanos del gen de la proteína E. Las secuencias de los aislados mexicanos se alinearon en BLASTN para seleccionar las secuencias consenso que tuvieran similitudes por encima al 99% en las pares de bases. Las secuencias que se obtuvieron se alinearon usando el programa CLUSTALW en MEGA (<http://www.megasoftware.net/>). El análisis comparativo de las secuencias nucleotídicas se realizó utilizando el método de distancias o agrupamiento de vecinos, *Neighbor-Joining* (NJ). Los árboles filogenéticos fueron construidos con el programa MEGA y soportados estadísticamente por el método de bootstrap utilizando 1000 réplicas. Las estimaciones de la divergencia evolutiva entre las cepas virales fueron calculadas utilizando el modelo de “p-distance” con 1000 réplicas con el programa MEGA, los valores fueron posteriormente convertidos a porcentajes.

2.1.3. Identificación de genotipos y linajes del virus dengue

Para la identificación de genotipos y linajes del DENV se consideró las secuencias consenso de los 4 serotipos del virus obtenidas del Center for Biotechnology Information (NCBI) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov.html>) y la formulación de los árboles filogenéticos y la asociación en la comparación de ramas del mismo, se determinó el genotipo de acuerdo a los agrupamientos de las secuencias mexicanas con las secuencias consenso del virus.

2.1.4. Análisis de sustituciones aminoacídicas.

Para el análisis de sustituciones de aminoácidos en la proteína E de los diferentes subtipos del virus dengue, se realizó un alineamiento de las secuencias nucleotídicas correspondientes a la región E de las variantes de los cuatro genotipos usando el algoritmo que aplica el programa CLUSTALW en MEGA (<http://www.megasoftware.net/>), traduciendo dichas secuencias a aminoácidos en el mismo programa. El análisis de los diferentes aplotipos fue analizado aminoácido por aminoácido. El objetivo de analizar el fragmento E de la proteína, es porque esta proteína ya se tiene caracterizada a través de cristalografía de rayos X y se tiene la región que se une al receptor celular.

2.1.5. Clonaje en la proteína VP60 con epítomos del virus del dengue

Se realiza el análisis informático para la inserción de secuencias conteniendo epítomos de los cuatro serotipos del virus dengue en el extremo carboxi terminal del gen de la proteína VP60 se realizará mediante el método, empleando diferentes péptidos de la proteína de la envoltura E. Las secuencias insertadas en el extremo final del gen de la proteína VP60 quedan flanqueadas por un sitio *BamHI*(GS). Para insertar dichas secuencias al final del gen de la proteína VP60, los respectivos plásmidos serán digeridos con *BamHI* y las secuencias conteniendo los epítomos se insertarán en el plásmido pMVP60GS (la secuencia completa del plásmido se encuentra en el apartado de ANEXOS) que contenía el gen completo de la proteína VP60 con la secuencia del sitio *BamHI* al final del gen.

CAPITULO III

3.1. RESULTADOS

3.1.1. Variabilidad genética de las cepas de los virus dengue incluidas en los análisis filogenéticos

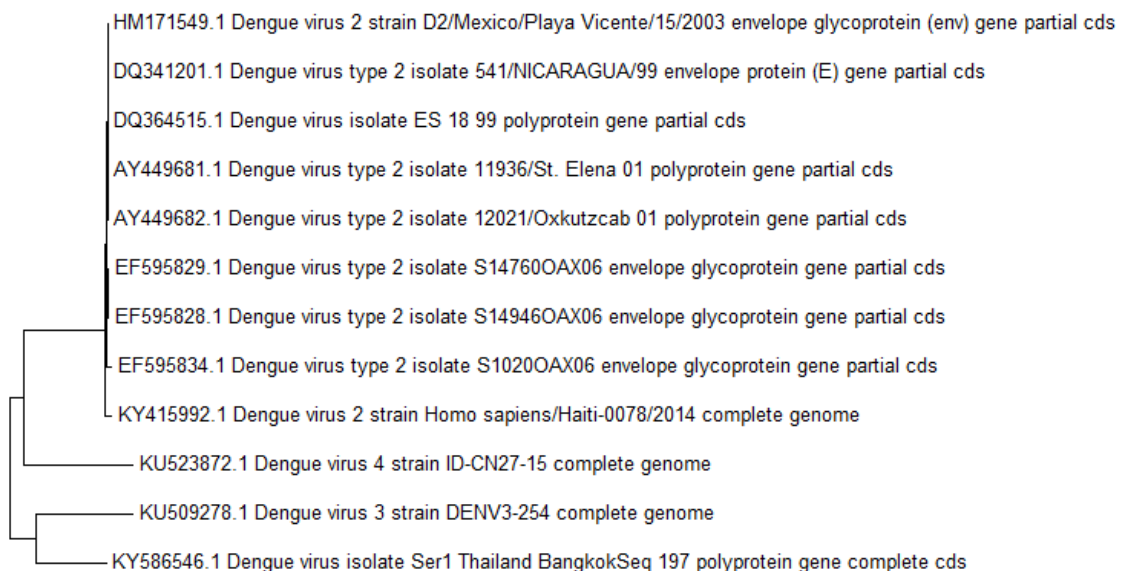
Todas las cepas del virus dengue incluidas en este análisis se agrupan de acuerdo a su genotipo. Cada cepa está respaldada por la secuencia de aminoácidos, secuencia de nucleótidos, el número de Acceso GeneBank, el código de la secuencia y los autores que citan el artículo de donde se publicó la variante (apartado de ANEXOS). Todas las cepas Mexicanas analizadas en este estudio pertenecen al genotipo II de virus dengue, incluyendo los aislados de la proteína E de la envoltura.

En el análisis comparativo de las secuencias de los aislados mexicanos de la proteína de la envoltura en el BLASTN se obtiene que las secuencias consenso mexicanas contienen una similitud marcada con aislados obtenidos en Puerto Rico y Nicaragua. Para realizar los árboles filogenéticos se utilizaron las cepas previamente descritas en cada tabla, indicando la nomenclatura estandarizada que indica el organismo, país de aislamiento, nombre de la cepa y año de aislamiento, respectivamente. Como ejemplo las cepas de Tailandia y Haití reportadas en este estudio se muestran por su nombre y resaltadas en celeste y gris, respectivamente. Realizamos árboles filogenéticos para analizar estas y otras similitudes y se obtuvieron como resultado árboles comparativos de los aislados mexicanos contra las secuencias consenso de los cuatro serotipos del virus por cada uno de los *loci* disponibles para los aislados. Los números en los nodos indican los valores de aLRT. La barra en la parte inferior de la figura indica la distancia.

Tabla 1. Cepas del virus dengue incluidas en los análisis del gen de la glicoproteína de la envoltura.

No.	Serotipo	Secuencia	No. GeneBank	Aislado
1	Dengue 1	Genoma completo	KY586546	Tailandia
2	Dengue 2	Genoma completo	KY415992	Haití
3	Dengue 3	Genoma completo	KU509278	Alemania
4	Dengue 4	Genoma completo	KU523872	-----
5	Dengue 2	Gen de la glicoproteína de la envoltura	EF595828	México, (Oaxaca y Veracruz)
6	Dengue 2	Gen de la glicoproteína de la envoltura	EF595829	México, (Oaxaca y Veracruz)
7	Dengue 2	Gen de la glicoproteína de la envoltura	EF595834	México, (Oaxaca y Veracruz)
8	Dengue 2	Gen de la glicoproteína de la envoltura	HM171549.	Mexico, Veracruz
9	Dengue 2	Gen de la glicoproteína de la envoltura	AY449682	Mexico, Yucatan
	Dengue 2	Gen de la glicoproteína de la envoltura	AY449681	Mexico, Yucatan
10	Dengue 2	Gen de la glicoproteína de la envoltura	DQ341201	Nicaragua
11	Dengue 2	Gen de la glicoproteína de la envoltura	DQ364515	Puerto Rico

Se presentan los diferentes aislados usados para el análisis comparativo de las secuencias mexicanas de la proteína de la envoltura del DENV.



0.050

Figura 8. Análisis filogenético comparativo entre los 4 subtipos consenso del DENV y las secuencias parciales de la proteína de la Envoltura de los DENV que se han encontrado en México. Se incluyó en el análisis los aislados de Puerto Rico y Nicaragua que expulso la alineación en BLASTN del NCBI. Todas las secuencias mexicanas se alinean en grupo con el DENV-2. La comparación de nucleótidos se realizó mediante el método Neighbor-Joining¹¹¹. Se seleccionó el árbol con la suma de longitud de rama de 0.99450518. El árbol está realizado a escala usando las mismas unidades que se usó para calcular las distancias genéticas sobre las ramas del mismo. Las distancias genéticas se calcularon usando el método Maximum Composite Likelihood¹¹² y se encuentran en las unidades del número de bases sustituidas por sitio. El análisis incluyó 7 secuencias: los DENV 1, 2, 3, 4 y las secuencias mexicanas de la proteína de la Envoltura de DENV aislados en México y las secuencias de Nicaragua y Puerto Rico. Todos los gaps y sitios sin datos fueron eliminados. Se obtuvieron 480 posiciones para el análisis final. El análisis evolutivo se realizó usando el programa MEGA¹¹³.

Tabla 2. Orígenes de las cepas del virus dengue incluidas en los análisis del gen de la poliproteína.

No.	Serotipo	Secuencia	No. GeneBank	Aislado
1	Dengue 2	Gen de la poliproteína	EU552536	México, (Oaxaca y Veracruz)
2	Dengue 2	Gen de la poliproteína	EU552535	México, (Oaxaca y Veracruz)
3	Dengue 3	Gen de la poliproteína	EU552539	México, (Oaxaca y Veracruz)
4	Dengue 4	Gen de la poliproteína	EU552537	México, (Oaxaca y Veracruz)
5	Dengue 2	Gen de la poliproteína	EU552534	México, (Oaxaca y Veracruz)
6	Dengue 2	Gen de la poliproteína	EU552538	México, (Oaxaca y Veracruz)
7	Dengue 1	Genoma completo	KY586546	Tailandia
8	Dengue 2	Genoma completo	KY415992	Haití
9	Dengue 3	Genoma completo	KU509278	Alemania
10	Dengue 4	Genoma completo	KU523872	-----

Se presentan los diferentes aislados utilizados para realizar el análisis de los arboles filogenéticos de la poliproteína y la asignación del genotipo a las cepas mexicanas.



Figura 9. Análisis filogenético comparativo entre los 4 subtipos consenso del DENV y las secuencias mexicanas de la poliproteína del DENV aislados en territorio nacional. Todas las cepas mexicanas se alinean al DENV-2. La comparación de nucleótidos se realizó mediante el método Neighbor-Joining¹¹¹. Se seleccionó el árbol con la suma de longitud de rama de 0.95432626. El árbol está a escala usando las unidades que se usó para calcular las distancias genéticas sobre las ramas del mismo. Las distancias genéticas se calcularon usando el método Maximum Composite Likelihood¹¹² y se encuentran en las unidades del número de bases substituidas por sitio. El análisis incluyó 10 secuencias: los DENV 1, 2, 3, 4 y las secuencias mexicanas de la poliproteína de DENV aislados en México. Todos los gaps y sitios sin datos fueron eliminados. Se obtuvieron 480 posiciones para el análisis final. El análisis evolutivo se realizó usando el programa MEGA¹¹³.

Tabla 3. Aislados del virus dengue incluidas en los análisis del Gen de la proteínaNS5.

No.	Serotipo	Secuencia	No. GeneBank	Aislado
1	Dengue 2	Gen de la proteínaNS5	EU570980	México, (Oaxaca y Veracruz)
2	Dengue 2	Gen de la proteínaNS5	EF595821	México, (Oaxaca y Veracruz)
3	Dengue 2	Gen de la proteínaNS5	EF595825	México, (Oaxaca y Veracruz)
4	Dengue 4	Gen de la proteínaNS5	EU570975	México, (Oaxaca y Veracruz)
5	Dengue 2	Gen de la proteínaNS5	EF595824	México, (Oaxaca y Veracruz)
6	Dengue 2	Gen de la proteínaNS5	EF595822	México, (Oaxaca y Veracruz)

7	Dengue 2	Gen de la proteínaNS5	EF595820	México, (Oaxaca y Veracruz)
8	Dengue 1	Genoma completo	KY586546	Tailandia
9	Dengue 2	Genoma completo	KY415992	Haití
10	Dengue 3	Genoma completo	KU509278	Alemania
11	Dengue 4	Genoma completo	KU523872	-----

Se presentan los diferentes cepas que fueron utilizadas para realizar el análisis de los árboles filogenéticos de la proteína NS5.



Figura 10. Análisis filogenético comparativo entre los 4 subtipos consenso del DENV y las secuencias mexicanas de la proteína NS5 del DENV aislados en territorio nacional. Todas las cepas mexicanas se alinean al DENV-2. La comparación de nucleótidos se realizó mediante el método Neighbor-Joining¹¹¹. Se seleccionó el árbol con la suma de longitud de rama de 0.72913645. El árbol está a escala usando las unidades que se usó para calcular las distancias genéticas sobre las ramas del mismo. Las distancias genéticas se calcularon usando el método Maximum Composite Likelihood¹¹² y se encuentran en las unidades del número de bases substituidas por sitio. El análisis incluyó 10 secuencias: los DENV 1, 2, 3, 4 y las secuencias mexicanas de la poliproteína de DENV aislados en México. Todos los gaps y sitios sin datos fueron eliminados. Se obtuvieron 480 posiciones para el análisis final. El análisis evolutivo se realizó usando el programa MEGA

3.1.2. Resultado del análisis de sustituciones aminoacídicas.

DI DII

POLG_DEN1S: MRCVIGSRDFFVGLSGATVIVVLEHGSCVITMAKNKPTLDIEILKTEVINPVLRLKCIIEAKISNITTDSCRCPQTQGEATLVEEQANFVCRRTFV : 97
 POLG_DEN3: MRCVGVGNRDFVGLSGATVIVVLEHGSCVITMAKNKPTLDIEILKTEATQLATLRKLCIEGKISNITTDSCRCPQTQGEAILPEEQONFVCKHTYV : 97
 POLG_DEN2P: MRCVIGSRDFFVGLSGATVIVVLEHGSCVITMAKNKPTLDIEILKTEAKQPATLRKLCIEAKLINTTDDSCRCPQTQGEPTLNEEQKRFVCKHSMV : 97
 POLG_DEN4: MRCVGVGNRDFVGLSGATVIVVLEHGSCVITMAKNKPTLDIEILKTTAKEVALLRTYCIEASISNITTATRCPQTQGEPTLNEEQOQYICRRDQV : 97
 POLG_STEVM: FNCLGTSNRDFVGLSGATVIVVLEHGSCVITMAKNKPTLDIEILKDFKVMKMEATELATVRKYCYEATLDTLSTVARCPQTQGEAHTKRSPTFVCKRDV : 97
 POLG_WNV: FNCLGMSNRDFVGLSGATVIVVLEHGSCVITMAKNKPTLDIEILKDFKVMKMEATELATVRKYCYEATLDTLSTVARCPQTQGEAHTKRSPTFVCKRDV : 97
 POLG_YEFV1: AHCICITDRDFVGLVGHGTVSATLQDKCVTMAPKPSLDISLETVAIDRPAEVRKVCYNVLTHTVKINDKCPSTGEAHLAEENEGDNACKRTYS : 97
 POLG_TBEVW: SRCITHLNDRDFVGTQGTTRVTLVLELGGCVTITAEKPSMDVWDAIQENPAKTREYCLHAKLSDTKVAARCPMTGPATLAEHOGGTIVCKRDQS : 97
 POLG_LIV: SRCITHLNDRDFVGTQGTTRVTLVLELGGCVTITAEKPSMDVWDAIQENPAKTREYCLHAKLSDTKVAARCPMTGPATLAEHOGGTIVCKRDQS : 97
 Q7T6D2_9FLAV: SRCITHLNDRDFVGTQGTTRVTLVLELGGCVTITAEKPSMDVWDAIQENPAKTREYCLHAKLSDTKVAARCPMTGPATLAEHOGGTIVCKRDQS : 97
 Q9JAD5_9FLAV: TQCVNIQKRIIRGASDVSIFVLEKGAQVITSAQDKPSVDLWDDVIEQSLIEGRHYCTKASITDLKADARCPQTQGEATMRLEHLDGYVCKRSPFS : 97
 Q9J9C2_9FLAV: STCVSVAKRDMIRGDLGTTVAFLEKGSCTLMVEDKPAVDVWDEVSQSSVIAASHEVYMEVAGSNVKSQSGSCPQTQGEAHLAEEANSDYVCKRSPFS : 97

DII DI DII

POLG_DEN1S: DRGWGNCGLPFGKGSLLTCAKFKCV--TKLEGKIVQENLKYSVIVTHTGQHQV-GNEITHEIT---IATITPQAPTSEIQITDYGALILDSPRTLDNFEMVLLTMKE-----KSWLVHQRWFDLPLPWTSGASTSQETWNR : 233
 POLG_DEN3: DRGWGNCGLPFGKGSLLTCAKFKCV--ESIEGKVVQHENLKYIIVTHTGQHQV-GNEIT---TAEITISQASTAEALPEYGTGLGLECSPRTLDNFEMILLTMKN-----KAWVHQRWF-DLPLPWTSGATTKTPTWNR : 231
 POLG_DEN2P: DRGWGNCGLPFGKGSLLTCAKFKCV--KNMEGKIVQENLKYIIVTHTGQHQV-GNEIT---EVKITPQAPTSEIQITDYGALILDSPRTLDNFEMVLLQMKD-----KAWLVHQRWF-DLPLPWTSGADTQGSNIQ : 233
 POLG_DEN4: DRGWGNCGLPFGKGSLLTCAKFKCV--GKITGNLVQIENLKYIIVTHTGQHQV-GNEIT---TAMITPQAPTSEIQITDYGALILDSPRTLDNFEMILLTMKN-----KAWLVHQRWF-DLPLPWTSGADTSEVHWNY : 233
 POLG_STEVM: DRGWGNCGLPFGKGSLLTCAKFKCV--NKATGKTIILRENKYEIAIFVHGSTDSTSHGNYSQIKNQAARFTISPOAPSFTANMGEYGTVIDCEARSINTEYVYVFTVKE-----KSWLVHQRWF-DLPLPWTSPAT---TDWNR : 235
 POLG_WNV: DRGWGNCGLPFGKGSLLTCAKFKCV--TKATGWIQKENKYEIAIFVHGPTTVESHGIGATQAG---RFSITPQAPTSEIQITDYGALILDSPRTLDNFEMVMSVGE-----KSWLVHQRWF-DLPLPWTSSAGS---TDWNR : 231
 POLG_YEFV1: DRGWGNCGLPFGKGSLLTCAKFKCV--KSMFLFEVDQTKIIVIRAQLVGAQKQEN-WNTDIK-----TLKFDALVGSQVEFVIGYKALEQVQVAVDFGNSYIAEMET-----ESWIVDRWQAQDLPLPWTSSGSG---GVWRE : 227
 POLG_TBEVW: DRGWGNHCGLPFGKGSLLTCAKFKCV--KATGKTIILRENKYEIAIFVHGSTDSTSHGNYSQIKNQAARFTISPOAPSFTANMGEYGTVIDCEARSINTEYVYVFTVKE-----KSWLVHQRWF-DLPLPWTSPAT---TDWNR : 237
 POLG_LIV: DRGWGNHCGLPFGKGSLLTCAKFKCV--KATGKTIILRENKYEIAIFVHGSTDSTSHGNYSQIKNQAARFTISPOAPSFTANMGEYGTVIDCEARSINTEYVYVFTVKE-----KSWLVHQRWF-DLPLPWTSPAT---TDWNR : 237
 Q7T6D2_9FLAV: DRGWGNHCGLPFGKGSLLTCAKFKCV--KATGKTIILRENKYEIAIFVHGSTDSTSHGNYSQIKNQAARFTISPOAPSFTANMGEYGTVIDCEARSINTEYVYVFTVKE-----KSWLVHQRWF-DLPLPWTSPAT---TDWNR : 237
 Q9JAD5_9FLAV: DRGWGNHCGLPFGKGSLLTCAKFKCV--KATGKTIILRENKYEIAIFVHGSTDSTSHGNYSQIKNQAARFTISPOAPSFTANMGEYGTVIDCEARSINTEYVYVFTVKE-----KSWLVHQRWF-DLPLPWTSPAT---TDWNR : 229
 Q9J9C2_9FLAV: DRGWGNHCGLPFGKGSLLTCAKFKCV--KATGKTIILRENKYEIAIFVHGSTDSTSHGNYSQIKNQAARFTISPOAPSFTANMGEYGTVIDCEARSINTEYVYVFTVKE-----KSWLVHQRWF-DLPLPWTSPAT---TDWNR : 230

DII DIDIII

POLG_DEN1S : QDLVTFKNAHAKKQEVVVLGSGEGMHTALTGATEIQTSG---TTTIFAGHLKCRKMKDKLTKGMSYVLCG-SFKLEKVAETQEGTTLVQVKYEGTDAFCCKIP--FSTQDEKG-VTQNGRLITANPIVTDK--EKPNIIBTEPPF : 373
 POLG_DEN3 : KELLVTFKNAHAKKQEVVVLGSGEGMHTALTGATEIQTSG---GTSIFAGHLKCRKMKDKLTKGMSYANCLN-TFVLKKEVSETOEGTTLIKVEYKGEDAPCKIP--FSTEDGQG-KAHNRLITANPVVTK--EEPNIIBAEPPF : 371
 POLG_DEN2P : KETLVTFKNAHAKKQEVVVLGSGEGMHTALTGATEIQMS---GNLLFTGHLKCRKMKDKLTKGMSYVLCG-SFKKVVKEIAETQEGTTLVIRVQYEGDGSPPCKIP--FEIMDLEK-RHVLRLITVNPVTEK--DSPNIIBAEPPF : 373
 POLG_DEN4 : KERMLVTFKNAHAKKQEVVVLGSGEGMHTALAGATEVDSGD---GNHMFAGHLKCRKVRMEKLRKMGSYTLCG-SFKSIDKEMAEETQEGTTLVVKYEGAGAPCKVP--IEIRDVNK-EKVVGRISSTPLAENT--NSVTNIIBLEPPF : 373
 POLG_STEVM : RETLVVEEPPHATKQTVVALGSGEGALHTALAGAPATVSSS---TLTQSGHLKCRKAKLDKVKIKGTTVYGCDS-AFTFSKNTDTGEGTTLVLEQYTGSGNGPCRPV--ISVTANLMDLTPVRLVTVNPFISTGGANKMIIBVEPPF : 379
 POLG_WNV : RETLMEPEEPHATKQSVVALGSGEGALHQAALAGAPVEFSSN---TVKLTSGHLKCRKVRMEKLRKMGTTVYGVCSK-AFKFARTADTGHGTVVLEQYTGTDGPKVP--ISSVASLNDLTPVRLVTVNPFVSVATANSKMIIBLEPPF : 375
 POLG_YEFPV1 : MHLVVEEPPHATIRVVALGSGEGALHTALAGAPRVTKDNTDNNLYKHGHVSCRVKLSALTLKGTYSKICTD-KMFFVKNLTDGEGTVMQVKVSKG-APCKIP--IVADDLTAAINKILVTVNPIASTN--DDEILIBVNPFP : 371
 POLG_TBEVW : AERLVVEGAPHAVKMDVYNLGDQTVLLKALAGVPVAHIEGT---KYHLKSGHVTCEVGLEKLMKGLTYTMC DKKTFTWKRAITDSGDTVMEVTFSGT-KPCRPV--YRAVAHGSPDVNVAMLITPNPTIEN--NGGGFIBMQLP : 378
 POLG_LIV : AERLVVEGAPHAVKMDVYNLGDQTVLLRALAGVPVAHIEGN---KYHLKSGHVTCEVGLEKLMKGLTYTMC DKSKFAWKRTITDSGDTVMEVTFSGS-KPCRPV--YRAVAHGSPDVNVAMLITPNPTIEN--DGGGFIBMQLP : 378
 Q7T6D2_9FLAV : AERLVVEGAPHAVKMDVYNLGDQTVLLKALAGAPLAHIEGT---KYHLKSGHVTCEVGLEKLMKGLTYTMC DKKFTWKRAITDSGDTVMEVTFSGT-KPCRPV--YRAVAHGSPDVNVAMLITPNPTIEN--NGGGFIBMQLP : 378
 Q9JAD5_9FLAV : MDRLVVEEPPHAKMEIQEGDQRPVFKSLVKAEVTKTSN---SYHLTGGHVDRCVSTLNLRMKGLTYTMCSS-SFVWHKRVATQEGTVMVEVAFSGT-KPCRPV--YVEKEGYNGKNFNLITANPFAANN--EAVFLELEAPL : 371
 Q9J9C2_9FLAV : MERMLVVEKDPHAVKMTVQTYGNQRTIFKALVKANEISKSN---KYILDGSHLSCRGVNGLMVGTATYSOCTK-PFEWIKKIVLTOEGTVMVEVAFSGT-KPCRPV--YRAVAHGSPDVNVAMLITPNPTIEN--DDEILIBVNPFP : 372

DIII

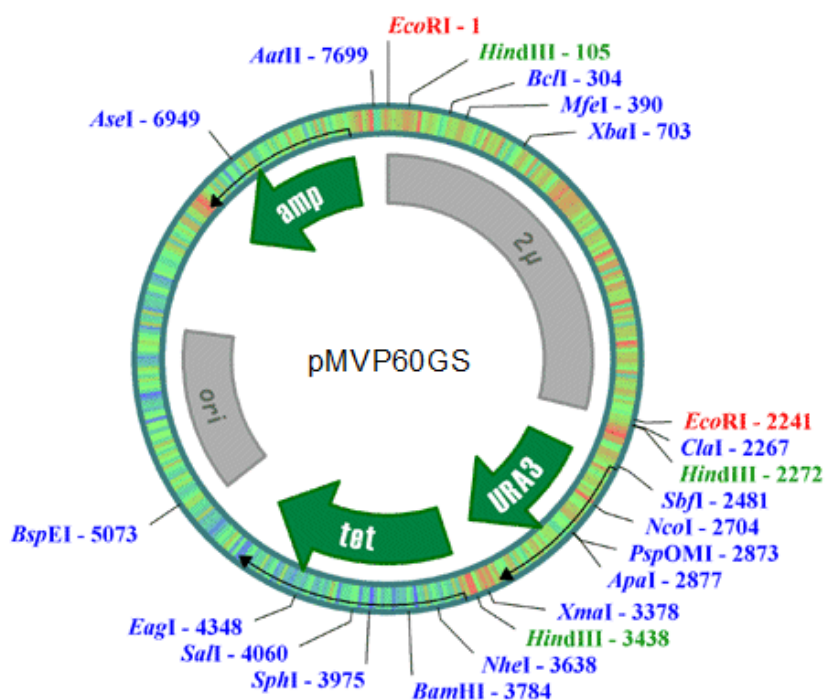
POLG_DEN1S : GDSYIIVGAGEKALKQCFWFKGSSIGKMEFATARGARRMILGDTAWDFGSI GGVTSSVGLVHQQVGTIVGVVFSGVSWTMKIGIGILLTWGLNSRSTLSMTICIAVGMVTLYLGVMVQA : 495
 POLG_DEN3 : GDSNIIVGIGDKALKINWYRKGSSIGKMEFATARGARRMILGDTAWDFGSSVGLVNSLGMVHQVQISYVTAIFSGVSWTMKIGIGILLTWGLNSKNTSMISFCIAIGITLYLGVVVQA : 493
 POLG_DEN2P : GDSYIIVGVEPGQLKDWFKGSSIGKMEFATMRGAKRMILGDTAWDFGSLGGVTSIGKALHQQVGAIVGAAPSGVSWTMKILIGVITWIGMNSRSTLSVSLVGVVITLYLGVMVQA : 495
 POLG_DEN4 : GDSYIIVGVNSALTLHWFRKSSIGKMEFATYRGAKRMILGDTAWDFGSSVGLTSLGKAVHQQVGSVTTIFGGVSWMIRILIGFVLVWIGTNSRNTSMAMTICIAVGGITLFLGFTVQA : 495
 POLG_STEVM : GDSYIIVGRGTTQINWYHKEGSSIGKALATTWKGARLAVLGDWDFGSI GGVTSSVGLVHQQVGGVFTFSGVSWITQGLLGAILLWMLQARDSTLSLTLAVGGILIFLATSVOA : 501
 POLG_WNV : GDSYIIVGRGEQQINWYHKEGSSIGKALATTLRGALALALCDWDFGSSVGGVTSVGGKIHQQVGGVFRSIFGGVSWITQGLLGAILLWMLNARDRSIAMTFLAVGGVLLFLSVNVHA : 497
 POLG_YEFPV1 : GDSYIIVGRGDSRLTYQWHEGSSIGKLTQIMKGVRLAVMGDVAWDFSSAGGFTSVGGKIHQQVGGVFRSIFGGVSWITQGLLGAILLWMLNARDRSIAMTFLAVGGVLLFLSLGVGA : 493
 POLG_TBEVW : GDSNIIVVGE---LSHOWFQKSSIGRVTQKTKGIERLTVIGEHAWDFGSSAGGFLSSIGKAVHTVLCGFENSIFGGVGLPKLLGLWALAWGLNMRNPTMSMSFLAGGLVLAAMLGVGA : 496
 POLG_LIV : GDSNIIVVGE---LSHOWFQKSSIGRVTTRKGIERLTVIGEHAWDFGSSAGGFLSSIGKAVHTVLCGFENSIFGGVGLPKLLGLWALAWGLNMRNPTMSMSFLAGGLVLAAMLGVGA : 496
 Q7T6D2_9FLAV : GDSNIIVVGE---LSHOWFQKSSIGRVTQKTKGIERLTVIGEHAWDFGSSAGGFLSSIGKALHTVLCGFENSIFGGVGLPKLLGLWALAWGLNMRNPTMSMSFLAGGLVLAAMLGVGA : 496
 Q9JAD5_9FLAV : GDSYIIVVGG---AVFQKQEGSSIGKAVTLMKRNIEKTLTSSAYVSSSEPFTSAGIMRILRMPFDMIF----CGVGLKMLISGLIWLVCYNQNSTLSVSVSGVIFGMLLGFTTGVGM : 484
 Q9J9C2_9FLAV : GDSYIIVVGD---LDVQWNPQGMVGTTLVVKRGLERTLSSSAFVNSDEPFHFSNLSIKIIPDFVDF----SLSEITRLILSVLIIWICLNTRNGTMAAATGVVGTLLALTGVVG : 485

Figura11. En la figura se muestra el alineamiento completamente de regiones conservadas de la proteína E de diferentes virus del dengue.

En la figura se muestra el alineamiento de colores de fondo para el color amarillo se representa el 100% de similitud, el azul representa el 80% de similitud y el verde representa un 60% de similitud entre las diferentes variantes, también se muestran por encima del alineamiento los tres dominios de estructura de la proteína E, basadas en la estructura del virus dengue 2.

3.1.3. Clonaje en la proteína VP60 con epítomos del virus del dengue

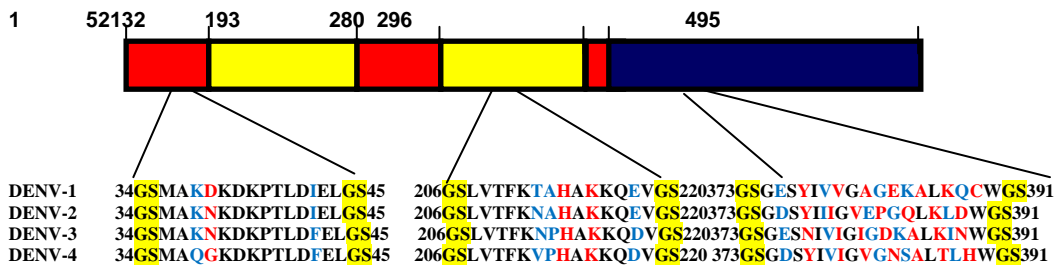
El diseño de la inserción de secuencias conteniendo epítomos de los cuatro serotipos del virus dengue en el extremo carboxi terminal del gen de la proteína VP60 se diseñó mediante el método de las PCRs recombinantes, analizando el empleo de diferentes péptidos de la proteína de la envoltura E que se detallan en el **esquema 1**. De esta manera se diseñó que las secuencias quedarán insertadas en el extremo final del gen de la proteína VP60 quedan flanqueadas por un sitio *BamHI*(GS). Para el análisis e insertar dichas secuencias al final del gen de la proteína VP60, el plásmido será digerido con *BamHI* y las secuencias conteniendo los epítomos se insertarán en el plásmido pMVP60GS, que contenía el gen completo de la proteína VP60 con la secuencia del sitio *BamHI* al final del gen.



3.1.4. Resultado para del análisis y desarrollo de una vacuna basada en capsida viral vacía contra los cuatro subtipos del virus dengue.

Se realizó un diseño para realizar la inserción de secuencias conteniendo epítomos de los cuatro serotipos del virus dengue en el extremo carboxi terminal del gen de la proteína VP60 se realizará mediante el método moleculares recombinantes, empleando diferentes péptidos de la proteína de la envoltura E que se detallan en el esquema 1. El análisis se realizó tratando de insertar las secuencias en el extremo final del gen de la proteína VP60 quedan flanqueadas por un sitio *BamHI*(GS). Para insertar dichas secuencias al final del gen de la proteína VP60, el plasmido pMVP60GS será digerido con *BamHI* las secuencias conteniendo los epítomos se insertarán en la región GS, que contenía el gen completo de la proteína VP60 con la secuencia del sitio *BamHI* al final del gen.

Regiones seleccionadas de la proteína E para la construcción de las diferentes VLPs quiméricas.



Regiones seleccionadas del dominio de la glicoproteína E de la envoltura de los diferentes subtipos del virus dengue. El dominio I es de color rojo, dominio II es amarillo y el dominio III es azul.

CAPITULO IV

4.1 DISCUSIÓN

Los primeros casos de DENV en México fueron reportados en la región central sureste del país. Estudios previos han propuesto que una característica del DENV en México es que los brotes se reportaron por primera vez en países vecinos, específicamente en Centro América y las islas del Caribe, desde donde se expanden hacia el Norte de México y Sur de Estados Unidos, y al Sur hacia Sudamérica. Por consiguiente, la introducción de estas variantes de DENV a México ocurrió seguramente a consecuencia de la propagación de cepas circulantes en América Central y el Caribe, y no directamente por importación de cepas Asiáticas. Esto comprueba porque se han aislado de muestras provenientes de 22 diferentes estados de la República Mexicana. Sin embargo, debido a la baja disponibilidad de secuencias de las variantes DENV que circulan en México, es imposible determinar si los aislados que se encuentran entre nosotros corresponden a casos importados del virus o a variantes genéticas que circulan minoritariamente entre nuestra población y que permanecen indetectables debido al bajo número de aislados estudiados en nuestro país. La caracterización genética de los aislados mexicanos, a pesar de que los aislados fueron tomados con años de diferencia, no mostró una variabilidad molecular significativa, lo cual se contrapone con las teorías respecto a que los virus ARN muestran una gran variabilidad genética en sus distribuciones e inclusive dentro del mismo huésped. Las secuencias mexicanas analizadas demuestran, en el análisis comparativo de los árboles filogenéticos, que las distancias genéticas entre ellas son reducidas formando agrupamientos cercanos con poca variabilidad. Una vez más, esto podría ser un artefacto no verdadero propiciado por la baja disponibilidad de aislamientos del DENV en territorio nacional.

Los aislados mexicanos de la proteína de la envoltura del DENV son variantes que concuerdan con el serotipo DENV2 que al parecer pertenece a la variante circulante original que fue introducida a México desde ya más de dos décadas. Las similitudes en las alineaciones de las bases entre las cepas mexicanas aisladas a diferentes tiempos indican que la probabilidad de que existen nuevos serotipos introducidos a nuestro país podría ser baja. Sin embargo esta conclusión no es definitiva debido al número tan bajo de aislados de esta región del DENV que se encuentra disponible en nuestro país. La concordancia de los aislados mexicanos con aislados obtenidos en Nicaragua y Puerto Rico nos indica que la sub epidemia mexicana no se encuentra aislada de la epidemia que se ha dado del Dengue en la región de las Américas y que los panoramas epidemiológicos de la enfermedad tendrán igualmente similitudes en torno a las diferentes regiones geográficas. Esto se convierte en algo muy importante para la aparición y distribución de variantes con capacidad de causar la fiebre hemorrágica debido al incremento de la variabilidad genética.

Las sustituciones encontradas en el dominio III de la proteína E, son muy específicas, ya que este dominio está involucrado en el reconocimiento de los receptores celulares, sino que también posee múltiples epítopes neutralizantes específicos para cada serotipo. En este estudio pudimos identificar que la mayoría de las sustituciones aminoácidos que suceden en cepas Mexicanas del genotipo II, ocurren efectivamente en este dominio, o en residuos expuestos al receptor celular. Estos sitios han sido previamente reportados como involucrados en epítopes de neutralización, por lo anterior identificamos 8 péptidos capaces de ser introducidos a las VLPs de calicivirus para ser buenas candidatas con vectores vacúnales contra los cuatro serotipos del virus dengue.

CAPITULO V

5.1 CONCLUSIONES

La epidemiología molecular del virus dengue es una medida de gran importancia para entender la dinámica de evolución y los patrones epidémicos de la propagación de los diferentes serotipos en México.

La relación filogenética de las 8 cepas basadas en la secuencia del gen de la glicoproteína de la envoltura los virus analizados mostró que son específicos para el subtipo del DENV2 genotipo Americano.

La relación filogenética de las 6 cepas basadas en la secuencia del gen de la poliproteína de los virus analizados mostró que son específicos para el subtipo del DENV2 genotipo Americano.

La relación filogenética de las 7 cepas basadas en la secuencia del gen de la proteína NS5 de los virus analizados mostró que son específicos para el subtipo del DENV2 al genotipo Americano.

El análisis por alineamiento de secuencias presento diferentes sustituciones de aminoácidos en regiones de la proteína E, particularmente en su dominio III o en residuos expuestos a la receptor celular, estas mutaciones puntuales pueden conferir a las diferentes cepas ventajas evolutivas que les permiten escapar a la neutralización.

Se identificaron 8 péptidos en el dominio III de la proteína E capaces de ser introducidos a las VLPs de calicivirus para ser buenas candidatas con vectores vacúnales contra los cuatro serotipos del virus dengue.

CAPITULO VI

6.1 BIBLIOGRAFIA

- 1.- Gubler DJ, Clark GG. Dengue/dengue hemorrhagic fever: the emergence of a global health problem. *Emerg Infect Dis* 1995;1(2):55-7.
- 2.- Guzman MG, Kouri G. Dengue and dengue hemorrhagic fever in the Americas: lessons and challenges. *J Clin Virol* 2003;27(1):1-13.
- 3.-Thein, S.; Aung, M. M.; Shwe, T. N.; Aye, M.; Zaw, A.; Aye, K.; Aye, K. M.; Aaskov, J. (1997) Risk factors in dengue shock syndrome. *Am J Trop Med Hyg.* 56: 566.
- 4.-Gubler, D. J. (2006) Dengue/dengue haemorrhagic fever: history and current status. *Novartis Found Symp.* 277: 3-16; discussion 16-22, 71-3, 251-253.
- 5.-Gubler, D. J. y Meltzer, M. (1999) Impact of dengue/dengue hemorrhagic fever on the developing world. *Adv Virus Res.* 53: 35-70.
- 6.-Monath, T. P. (1994) Dengue: the risk to developed and developing countries. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 91: 2395-2400.
- 7.-Gubler, D. J. (2006) Dengue/dengue haemorrhagic fever: history and current status. *Novartis Found Symp.* 277: 3-16; discussion 16-22, 71-3, 251-253.
- 8.-Halstead, S. B. (2006) Dengue in the Americas and Southeast Asia: do they differ? *Rev Panam Salud Publica.* 20: 407-415.
- 9.-Monath, T. P. (1994) Dengue: the risk to developed and developing countries. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 91: 2395-2400.
- 10.-Neff, J. M.; Morris, L.; Gonzalez-Alcover, R.; Coleman, P. H.; Lyss, S. B.; Negron, H. (1967) Dengue fever in a Puerto Rican community. *Am J Epidemiol.* 86: 162-184. Ng
- 11.-Kourí, G.; Guzmán, M. G.; Bravo, J. (1986) Hemorrhagic dengue in Cuba: history of an epidemic. *Bull Pan Am Health Organ.* 20: 24-30.
- 12.-Torres, J. R. y Castro, J. (2007) The health and economic impact of dengue in Latin America. *Cad Saude Publica.* 23: 23-31.
- 13.-Lindenbach, B. D. y Rice, C. M. (2001) Flaviviridae: the viruses and their replication. En: Knipe, D. M.; Howley, P. M. (Eds.), *Fundamental Virology.* Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, pp 589-639.
- 14.-Gubler, D. J. (2006) Dengue/dengue haemorrhagic fever: history and current status. *Novartis Found Symp.* 277: 3-16; discussion 16-22, 71-3, 251-253.
- 15.-Monath, T. P. (1988) Japanese encephalitis--a plague of the Orient. *N Engl J Med.* 641-643.
- 16.-Tomori, O. (1999) Impact of yellow fever on the developing world. *Adv Virus Res.*
- 17.-Calisher, C. H. (1988) Antigenic classification and taxonomy of flaviviruses (family Flaviviridae) emphasizing a universal system for the taxonomy of viruses causing tick-borne encephalitis. *Acta Virol.* 32: 469-478.
- 18.-Calisher, C. H.; Karabatsos, N.; Dalrymple, J. M.; Shope, R. E.; Porterfield, J. S.; Westaway, E. G.; Brandt, W. E. (1989) Antigenic relationships between flaviviruses as determined by cross-neutralization tests with polyclonal antisera. *J Gen Virol.* 70: 37-43.

- 19.-Wang, W. K.; Lin, S. R.; Lee, C. M.; King, C. C.; Chang, S. C. (2002a) Dengue type 3 virus in plasma is a population of closely related genomes: quasispecies. *J Virol.* 76: 4662-4665.
- 20.-Zhang, W.; Chipman, P. R.; Corver, J.; Johnson, P. R.; Zhang, Y.; Mukhopadhyay, S.; Baker, T. S.; Strauss, J. H.; Rossmann, M. G.; Kuhn, R. J. (2003) Visualization of membrane protein domains by cryo-electron microscopy of dengue virus. *Nat Struct Biol.* 10: 907- 912.
- 21.-Hermida, L., Rodriguez, R., Lazo, L., Bernardo, L., Silva, R., Zulueta, A., Lopez, C., Martin, J., Valdes, I., del Rosario, D., Guillen, G. y Guzman, M. G. (2004a). A fragment of the envelope protein from dengue-1 virus, fused in two different sites of the meningococcal P64k protein carrier, induces a functional immune response in mice. *BiotechnolApplBiochem* 39(Pt 1): 107-114.
- 22.-Laille, M. y Roche, C. (2004). Comparison of dengue-1 virus envelope glycoprotein gene sequences from French Polynesia. *Am J Trop Med Hyg* 71(4): 478-484.
- 23.-Rico-Hesse, R. (2007). Dengue virus evolution and virulence models. *Clin Infect Dis* 44(11): 1462-1466.
- 24.-Twiddy, S. S., Farrar, J. J., VinhChau, N., Wills, B., Gould, E. A., Gritsun, T., Lloyd, G. y Holmes, E. C. (2002). Phylogenetic relationships and differential selection pressures among genotypes of dengue-2 virus. *Virology* 298(1): 63-72.
- 25.-Lanciotti, R. S., Lewis, J. G., Gubler, D. J. y Trent, D. W. (1994). Molecular evolution and epidemiology of dengue-3 viruses. *J Gen Virol* 75 (Pt 1): 65-75.
- 26.-Lanciotti, R. S., Gubler, D. J. y Trent, D. W. (1997). Molecular evolution and phylogeny of dengue-4 viruses. *J Gen Virol* 78 (Pt 9): 2279-2284.
- 27.-Lindenbach, B. D. y Rice, C. M. (2001) *Flaviviridae: the viruses and their replication*. En: Knipe, D. M.; Howley, P. M. (Eds.), *Fundamental Virology*. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, pp 589-639.
- 28.-Clyde, K.; Kyle, J. L.; Harris, E. (2006) Recent advances in deciphering viral and host determinants of dengue virus replication and pathogenesis.
- 29.-Miller, S. y Krijnse-Locker, J. (2008) Modification of intracellular membrane structures for virus replication. *Nat Rev Microbiol.* 6: 363-374.
- 30.-Cauchi, M. R.; Henchal, E. A.; Wright, P. J. (1991) The sensitivity of cell-associated dengue virus proteins to trypsin and the detection of trypsin-resistant fragments of the nonstructural glycoprotein NS1. *Virology* 180: 659-667.
- 31.-Falgout, B. y Markoff, L. (1995) Evidence that flavivirus NS1-NS2A cleavage is mediated by a membrane-bound host protease in the endoplasmic reticulum. *J Virol.* 69: 7232-7243.
- 32.-Lindenbach, B. D. y Rice, C. M. (2001) *Flaviviridae: the viruses and their replication*. En: Knipe, D. M.; Howley, P. M. (Eds.), *Fundamental Virology*. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, pp 589-639.
- 33.-Rodenhuis-Zybert, I. A.; Wilschut, J.; Smit, J. M. (2010) Dengue virus life cycle: viral and host factors modulating infectivity. *Cell Mol Life Sci.* 67: 2773-2786.
- 34.-Álvarez, D. E.; De LellaEzcurra, A. L.; Fucito, S.; Gamarnik, A. V. (2005a) Role of RNA structures present at the 3'UTR of dengue virus on translation, RNA synthesis, and viral replication. *Virology* 339: 200-212.

- 35.-Álvarez, D. E.; Lodeiro, M. F.; Ludueña, S. J.; Pietrasanta, L. I.; Gamarnik, A. V. (2005b) Longrange RNA-RNA interactions circularize the dengue virus genome. *J Virol.* 79: 66316643.
- 36.-You, S.; Falgout, B.; Markoff, L.; Padmanabhan, R. (2001) In vitro RNA synthesis from exogenous dengue viral RNA templates requires long range interactions between 5'- and 3'-terminal regions that influence RNA structure. *J Biol Chem.* 276: 15581-15591.
- 37.-Welsch, S.; Miller, S.; Romero-Brey, I.; Merz, A.; Bleck, C. K. E.; Walther, P.; Fuller, S. D.; Antony, C.; Krijnse-Locker, J.; Bartenschlager, R. (2009) Composition and ThreeDimensional Architecture of the Dengue Virus Replication and Assembly Sites. *Cell Host Microb* 5: 365-375.
- 38.-Samsa, M. M.; Mondotte, J. A.; Iglesias, N. G.; Assunção-Miranda, I.; Barbosa-Lima, G.; Da Poian, A. T.; Bozza, P. T.; Gamarnik, A. V. (2009) Dengue virus capsid protein usurps lipid droplets for viral particle formation. *PLoSPathog.* 5: e1000632.
- 39.-Kuhn, R. J.; Zhang, W.; Rossmann, M. G.; Pletnev, S. V.; Corver, J.; Lenches, E.; Jones, C. T.; Mukhopadhyay, S.; Chipman, P. R.; Strauss, E. G.; Baker, T. S.; Strauss, J. H. (2002) Structure of dengue virus: implications for flavivirus organization, maturation, and fusion. *Cell* 108: 717-725.
- 40.-Zhang, Y.; Zhang, W.; Ogata, S.; Clements, D.; Strauss, J. H.; Baker, T. S.; Kuhn, R. J.; Rossmann, M. G. (2004) Conformational changes of the flavivirus E glycoprotein. *Structure* 12: 1607-1618.
- 41.-Yu, I. M.; Zhang, W.; Holdaway, H. A.; Li, L.; Kostyuchenko, V. A.; Chipman, P. R.; Kuhn, R. J.; Rossmann, M. G.; Chen, J. (2008) Structure of the immature dengue virus at low pH primes proteolytic maturation. *Science* 319: 1834-1837.
- 42.-Zybert, I. A.; van der Ende-Metselaar, H.; Wilschut, J.; Smit, J. M. (2008) Functional importance of dengue virus maturation: infectious properties of immature virions. *J Gen Virol.* 89: 3047-3051.
- 43.-Li, H.; Clum, S.; You, S.; Ebner, K. E.; Padmanabhan, R. (1999) The serine protease and RNAsstimulated nucleoside triphosphatase and RNA helicase functional domains of dengue virus type 2 NS3 converge within a region of 20 amino acids.
- 44.-Bartelma, G. y Padmanabhan, R. (2002) Expression, purification, and characterization of the RNA 5'-triphosphatase activity of dengue virus type 2 nonstructural protein 3. *Virology* 299: 122-132.
- 45.-Valle, R. P. y Falgout, B. (1998) Mutagenesis of the NS3 protease of dengue virus type 2. *J Virol.* 72: 624-632.
- 46.-Egloff, M. P.; Benarroch, D.; Selisko, B.; Romette, J. L.; Canard, B. (2002) An RNA cap (nucleoside-2'-O-)-methyltransferase in the flavivirus RNA polymerase NS5: crystal structure and functional characterization. *EMBO J.* 21: 2757-2768.
- 47.-Lindenbach, B. D. y Rice, C. M. (2001) Flaiviridae: the viruses and their replication. En: Knipe, D. M.; Howley, P. M. (Eds.), *Fundamental Virology*. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, pp 589-639.
- 48.-Crabtree, M. B.; Kinney, R. M.; Miller, B. R. (2005) Deglycosylation of the NS1 protein of dengue 2 virus, strain 16681: construction and characterization of mutant viruses. *Arch Virol.* 150: 771-786.

- 49.-World Health Organization. Dengue, dengue haemorrhagic fever and dengue shock syndrome in the context of the integrated management of childhood illness. 13, 2005.
- 50.-Balmaseda A, Hammond SN, Pérez AA, Cuadra R, Solano S, Rocha J, Idiaquez W, Harris E. Shot report: assessment of the world health organization scheme for classification of dengue severity in Nicaragua. *Am J Trop Med Hyg.* 73(6):1059-1062, 2005.
- 51.-Bandyopadhyay S, Lum LC, Kroeger A. Classifying dengue: a review of the difficulties in using the WHO case classification for dengue haemorrhagic fever. *Trop Med Inter Health.* 11(8):1238--1255. 2006.
- 52.-Programa de Acción Específico, Prevención y Control de Dengue 2013-2018 de la secretaria de salud. http://www.cenaprece.salud.gob.mx/descargas/pdf/PAE_PrevencionControlDengue2013_2018.pdf
- 53.-Navarro-Sanchez, E.; Altmeyer, R.; Amara, A.; Schwartz, O.; Fieschi, F.; Virelizier, J. L.; Arenzana-Seisdedos, F.; Desprès, P. (2003) Dendritic-cell-specific ICAM3-grabbing nonintegrins essential for the productive infection of human dendritic cells by mosquito-cell-derived dengue viruses. *EMBO Rep.* 4: 723-728.
- 54.-Pokidysheva, E.; Zhang, Y.; Battisti, A. J.; Bator-Kelly, C. M.; Chipman, P. R.; Xiao, C.; Gregorio, G. G.; Hendrickson, W. A.; Kuhn, R. J.; Rossmann, M. G. (2006) Cryo-EM reconstruction of dengue virus in complex with the carbohydrate recognition domain of DC-SIGN. *Cell* 124: 485-493.
- 55.-Tassaneetrithep, B.; Burgess, T. H.; Granelli-Piperno, A.; Trumfheller, C.; Finke, J.; Sun, W.; Eller, M. A.; Pattanapanyasat, K.; Sarasombath, S.; Birx, D. L.; Steinman, R. M.; Schlesinger, S.; Marovich, M. A. (2003) DC-SIGN (CD209) mediates dengue virus infection of human dendritic cells. *J Exp Med.* 197: 823-829.
- 56 Lee, E.; Weir, R. C.; Dalgarno, L. (1997) Changes in the dengue virus major envelope protein on passaging and their localization on the three-dimensional structure of the protein. *Virology* 232: 281-290.
- 57.- Bryant, J. E.; Calvert, A. E.; Mesesan, K.; Crabtree, M. B.; Volpe, K. E.; Silengo, S.; Kinney, R. M.; Huang, C. Y.; Miller, B. R.; Roehrig, J. T. (2007) Glycosylation of the dengue 2 virus E protein at N67 is critical for virus growth in vitro but not for growth in intrathoracically inoculated *Aedes aegypti* mosquitoes. *Virology* 366: 415-423.
- 58.- Lee, E.; Leang, S. K.; Davidson, A.; Lobigs, M. (2010) Both E protein glycans adversely affect dengue virus infectivity but are beneficial for virion release. *J Virol.* 84: 5171-5180.
- 59.-Modis, Y.; Ogata, S., Clements, D.; Harrison, S.C. (2004) Structure of the dengue virus envelope protein after membrane fusion. *Nature* 427: 313-319.
- 60.-Modis, Y.; Ogata, S.; Clements, D.; Harrison, S. C. (2003) A ligand-binding pocket in the dengue virus envelope glycoprotein. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 100: 6986-6991.
- 61.-Mukhopadhyay, S.; Kuhn, R. J.; Rossmann, M. G. (2005) A structural perspective of the flavivirus life cycle. *Nat Rev Microbiol.* 3: 13-22.

- 62.- Crisci E, Almanza H, Mena I, Córdoba L, Gómez-Casado E, Castón JR, Fraile L, Bárcena J, Montoya M. Chimeric calicivirus-like particles elicit protective antiviral cytotoxic responses without adjuvant. *Virology*. 2009 May, 10;387(2):303-12.
- 63.- Durbin, A. P., McArthur, J., Marron, J. A., Blaney, J. E., Jr., Thumar, B., Wanionek, K., Murphy, B. R. y Whitehead, S. S. (2006a). The live attenuated dengue serotype 1 vaccine rDEN1Delta30 is safe and highly immunogenic in healthy adult volunteers. *Hum Vaccin* 2(4): 167-173.
- 64.-Hombach, J. (2007). Vaccines against dengue: a review of current candidate vaccines at advanced development stages. *Rev PanamSaludPublica* 21(4): 254-260.
- 65.- Sabin, A.B (1985). Oral poliovirus vaccine: history of its development and use and current challenge to eliminate poliomyelitis from the world. *J. Infect. Dis.* 15: 420-436.
- 66.-Barteling, S.J. and Vreeswijk, J. (1991). Development in foot-and-mouth disease vaccines. *Vaccine* 9: 75-88.
- 67.-Murdin, A.D. Barreto, L., Plotkin, S. (1996). Inactivated poliovirus vaccine: past and present experience. *Vaccine* 14: 735-746.
- 68.-Beck, E and Strohmaier, K. (1987). Subtyping of European foot-and-mouth disease virus strains by nucleotide sequence determination. *J. Virol.* 61: 1621-1629.
- 69.-Liljeqvist, S. and Stahl, S. (1999). Production of recombinant subunit vaccines: protein immunogens, live delivery systems and nucleic acid vaccines. *J. Biotechnol.*
- 70.- Bachmann, M.F and Zinkernagel, R.M. (1996). The influence of virus structure on antibody responses and virus serotype formation. *Immunol Today* 17: 553-558.
- 71.- Bachmann, M.F and Zinkernagel, R.M. (1997). Neutralizing antiviral B cell responses. *Annu Rev Immunol* 15: 235-270.
- 72.- Fehr, T., Skrastina D., Pumpens P. and Zinkernagel R.M. (1998). T cell-independent type I antibody response against B cell epitopes expressed repetitively on recombinant viral particles. *ProcNatlAcadSci USA*, 95: 9477-9481.
- 73.- Liu, W. and Chen, Y.H. (2005). High epitope density in a single protein molecule significantly enhances antigenicity as well as immunogenicity: a novel strategy for modern vaccine development and a preliminary investigation about B cell discrimination of monomeric proteins. *Eur J Immunol.* 35: 505-514.
- 74.-Noad, R. and Roy, P. (2003). Virus-like particles as immunogens. *Trends in Microbiology* 11: 438-444.
- 75.- Lechner, F., Jegerlehner, A., Tissot, A.C., Maurer, P., Sebbel, P., Renner, W.A., Jennings, G.T. and Bachmann, M.F. (2002) Virus-like particles as a modular system for novel vaccines. *Intervirology* 45:212-217.
- 76.- Bachmann, M.F. and Jennings, G.T. (2004). Virus-like particles: Combining innate and adaptive immunity for effective vaccination. p 411-428 In: Stefan H. E. Kaufmann (ed.) "Novel vaccination strategies".Weinheim 2004.
- 77.-Gamvrellis, A., Leong, D., S.D., Mottram, P. and Plebanski, M. (2004). Vaccines that facilitate antigen entry into dendritic cells. *Immunol Cell Biol.* 82: 506-516.

- 78.- Yan M, Peng J, Jabbar IA, Frazer IH, Thomas R. (2004). Despite differences between dendritic cells and Langerhans cells in the mechanism of papillomavirus-like particle antigen uptake, both cells cross-prime T cells. *Virology* 324: 297-310.
- 79.-Ruedl, C., Schwarz, K., Jegerlehner, A., Storni, T., Manolova, V. and Bachmann, M.F. (2005). Virus-like particles as carriers for T-cell epitopes: limited inhibition of T-cell priming by carrier-specific antibodies. *J. Virol.* 79: 717-724.
- 80.- Buonaguro L, Racioppi L, Tornesello ML, Arra C, Visciano ML, Biryahwaho B, Sempala SD, Giraldo G, Buonaguro FM. (2002). Induction of neutralizing antibodies and cytotoxic T lymphocytes in Balb/c mice immunized with virus-like particles presenting a gp120 molecule from a HIV-1 isolate of clade A. *Antiviral Res* 54: 189-201.
- 81.- Berry, J.M. and Palefsky, J.M. (2003). A review of human papillomavirus vaccines: from basic science to clinical trials. *Front Biosci.* 8: s333-345.
- 82.- Murata K, Lechmann M, Qiao M, Gunji T, Alter HJ, Liang TJ. (2003). Immunization with hepatitis C virus-like particles protects mice from recombinant hepatitis C virus-vaccinia infection. *ProcNatlAcadSci U S A.* 100: 6753-6758.
- 83.- Martínez, C., Dalsgaard, K., Lopez de Turiso, J.A., Cortes, E., Vela, C. and Casal, J.I. (1992). Production of porcine parvovirus empty capsids with high immunogenic activity. *Vaccine* 10, 684-6890.
- 84.- Rueda, P., Fominaya, J., Langeveld, J.P., Brusckhe, C., Vela, C., Casal, J.I. (2000). Effect of different baculovirus inactivation procedures on the integrity and immunogenicity of porcine parvovirus-like particles. *Vaccine* 19: 726-734.
- 85.- Netter, H.J., Macnaughton, T.B., Woo, W.P., Tindle, R. and Gowans, E.J. (2001). Antigenicity and immunogenicity of novel chimeric hepatitis B surface antigen particles with exposed hepatitis C virus epitopes. *J Virol.* 75: 2130-2141.
- 86.- Rudolf, M., Fausch, S.C., Da Silva, D.M. and Kast, W.M. (2001). Human dendritic cells are activated by chimeric human papillomavirus type-16 virus-like particles and induce epitope-specific human T cell responses in vitro. *J Immunol.* 166, 5917-5924.
- 87.-Chackerian B, Lowy DR, Schiller JT. (1999). Induction of autoantibodies to mouse CCR5 with recombinant papillomavirus particles. *ProcNatlAcad Sci.* 2373-2378.
- 88.-Chackerian, B., Lowy, D.R. and Schiller, J.T. (2001). Conjugation of a self-antigen to papillomavirus-like particles allows for efficient induction of protective autoantibodies. *J.Clin. Invest.* 108: 415-423.
- 89.-Chackerian, B., Lenz, P., Lowy, D.R. and Schiller, J.T. (2002). Determinants of autoantibody induction by conjugated papillomavirus virus-like particles. *J Immunol.* 169: 6120-6126.
- 90.-Chackerian, B., Briglio, L., Albert, P.S., Lowy, D.R. and Schiller JT. (2004). Induction of autoantibodies to CCR5 in macaques and subsequent effects upon challenge with an R5-tropic simian/human immunodeficiency virus. *J Virol.* 78: 4037-4047.
- 91.-Jegerlehner, A., Tissot, A., Lechner, F., Sebbel, P., Erdmann, I., Kundig, T., Bachi, T., Storni, T., Jennings, G., Pumpens, P., Renner, W.A. and Bachmann, M.F. (2002). A molecular assembly system that renders antigens of choice highly repetitive for induction of protective B cell responses. *Vaccine.* 20: 3104-3112.

- 92.- Li Q, Cao C, Chackerian B, Schiller J, Gordon M, Ugen KE, Morgan (2004). Overcoming antigen masking of anti-amyloidbeta antibodies reveals breaking of B cell tolerance by virus-like particles in amyloidbeta immunized amyloid precursor protein transgenic mice. *BMC Neurosci.* 5: 21-27
- 93.-Spohn G, Bachmann MF. (2003). Therapeutic vaccination to block receptor-ligand interactions. *Expert OpinBiolTher.* 3: 469-476.
- 94.- Moron G, Rueda P, Casal I, Leclerc C. (2002). CD8alpha- CD11b+ dendritic cells present exogenous virus-like particles to CD8+ T cells and subsequently express CD8alpha and CD205 molecules. *J. Exp. Med.* 195: 1233-1245.
- 95.-Ruedl C, Storni T, Lechner F, Bachi T, Bachmann MF. (2002). Cross-presentation of virus-like particles by skin-derived CD8(-) dendritic cells: a dispensable role for TAP. *Eur J Immunol.* 32: 818-825.
- 96.- Clarke IN, Lambden PR (1997). The molecular biology of caliciviruses. *J Gen Virol.* 78: 291-301.
- 97.- Cooke, B. D. (2002). Rabbit haemorrhagic disease: field epidemiology and the management of wild rabbit populations. *Rev. Sci. Tech.* 21(2), 347-58.
- 98.-Lopman BA, Brown DW, Koopmans M. (2002). Human caliciviruses in Europe. *J ClinVirol.* 24: 137-160.
99. - Karst; S.M., Wobus, C.E., Lay, M., Davidson, J., Virgin, H.W. (2003). STAT1-dependent innate immunity to a Norwalk-like virus. *Science* 299: 1575–1578.
- 100.- van Der Poel WH, Vinje J, van Der Heide R, Herrera MI, Vivo A, Koopmans MP. (2000). Norwalk-Like Calicivirus Genes in Farm Animals..*Emerg. Infect. Dis.* 6: 36-41.
101. - Oliver SL, Dastjerdi AM, Wong S, El-Attar L, Gallimore C, Brown DW, Green J, Bridger JC. (2003). Molecular characterization of bovine enteric caliciviruses: a distinct third genogroup of noroviruses (Norwalk-like viruses) unlikely to be of risk to humans. *J Virol.* 77: 2789-2798.
- 102.- van der Poel WH, van der Heide R, Verschoor F, Gelderblom H, Vinje J, Koopmans MP. (2003). Epidemiology of Norwalk-like virus infections in cattle in the Netherlands. *Vet Microbiol.* 92: 297-309.
- 103.-Duizer, E., Schwab, K.J., Neill, F.H., Atmar, R.L., Koopmans, M.P. et al. (2004). Laboratory efforts to cultivate noroviruses. *J Gen Virol* 85: 79–87.
- 104.- Kimura, T., Mitsui, I., T., Ochiai, K. et al. (2001). Distribution of rabbit haemorrhagic disease virus RNA in experimentally infected rabbits. *J.CompPathol:* 134.
- 105.- Guerrero, R.A, Ball, J.M, Cráter, S.S., Pacheco, S.E., Clements, J.D. and Estes, M.K. (2001). Recombinant Norwalk virus-like particles administered intranasally to mice induce systemic and mucosal (fecal and vaginal) immune responses. *J Virol.* 75: 9713.
- 106.- Periwal SB, Kourie KR, Ramachandaran N, Blakeney SJ, DeBruin S, Zhu D, Zamb TJ, Smith L, Udem S, Eldridge JH, Shroff KE, Reilly PA. (2003). A modified cholera holotoxin CT-E29H enhances systemic and mucosal immune responses to recombinant Norwalk virus-virus like particle vaccine. *Vaccine* 21: 376-385.
- 107.-Tacket CO, Sztein MB, Losonsky GA, Wasserman SS, Estes MK. (2003). Humoral, mucosal, and cellular immune responses to oral Norwalk virus-like particles in volunteers. *ClinImmunol* 108: 241-247.

- 108.- Touze A, Mahe D, El Mehdaoui S, Dupuy C, Combata-Rojas AL, Bousarghin L, Sizaret PY, Coursaget P. (2000) The nine C-terminal amino acids of the major capsid protein of the human papillomavirus type 16 are essential for DNA binding and gene transfer capacity. *FEMS MicrobiolLett.* 189:121-127.
- 109.- Bárcena, J., Verdaguer, N. Roca, R., Morales, M., Angulo, I., Risco, C., Carrascosa, J.L., Torres J.M., and CastónJ.R..(2004). The coat protein of Rabbit Hemorrhagic Disease Virus contains a molecular switch at the N-terminal region facing the inner surface of the capsid. *Virology* 322:118-134.
- 110.- Almanza H, Cubillos C, Angulo I, Mateos F, Castón JR, van der Poel WH, Vinje J, Bárcena J, Mena I. Self-assembly of the recombinant capsid protein of a swine norovirus into virus-like particles and evaluation of monoclonal antibodies cross-reactive with a human strain from genogroup II. *J ClinMicrobiol.* 2008.
- 111.- Saitou N. and Nei M. (1987). The neighbor-joining method: A new method for reconstructing phylogenetic trees. *Molecular Biology and Evolution* 4:406-425.
112. Tamura K., Nei M., and Kumar S. (2004). Prospects for inferring very large phylogenies by using the neighbor-joining method. *Proceedings of the National Academy of Sciences (USA)* 101:11030-11035.
113. Kumar S., Stecher G., and Tamura K. (2016). MEGA7: Molecular Evolutionary Genetics Analysis version 7.0 for bigger datasets. *Molecular Biology and Evolution* 33:1870-1874.

ANEXO I

Se muestra la secuencia completa del plasmido pMVP60GS

aacggctccgcccactattaatgaaattaaaaattccaatTTTTAAAAAACGCAGCAAGAGAAACATTTGTATG
aaagaatgcgtagaaggaaagaaaaatgtcgtcgacatgctgaacaacaagattaatatgcctccgtgtataa
aaaaaatattgaaacgatttgaaagaaaaacaatgtaccgcgcgggcggatgtacaggaagaggTTTATACTAAA
ctgttacattgcaaacgtggTTTTcgtgtgccaagtgtgaaaaccgatgtttaatcaaggctctgacgcatttc
tacaaccacgactccaagtgtgtgggtgaagtcagtcattTTTTaatcaaatccaagatgtgtataaaccac
caaactgccaaaaaatgaaaactgtcgacaagctctgtccgTTTTgtggcaactgcaagggtctcaatcctat
ttgtaattattgaaataaaaaacaattataaatgctaaatTTGTTTTTattaacgatacaaaaccaaacgcaa
caagaacatTTGtagtattatctataattgaaaacgcgtagttataatcgctgaggtaatatTTAAAAATcatt
ttcaaatgattcacagttaatTTGcgacaatataatTTTTTttttcacataaactagacgccttTgtcgtcttct
tcttcgtattccttctctTTTTcattTTTTctcctataaaaaattaacatagttattatcgtatccatataatgt
atctatcgtatagagtaaTTTTTgttTgcataaatatataatgtctTTTTTaatggggTgtatagtaccgct
gcgcatagTTTTctgtaatttacaacagtgctatTTTTctggtagttcttcggagtggtttgctttaaattatt
aaTTTTatataatcaatgaatTTgggatcgtcggTTTTgtacaatatgttgccggcatagtagcagccttctt
ctagttcaattacaccatTTTTtagcagcaccggattaacataactTTccaaaatgttTgtacgaaccgTtaaa
caaaaacagttcacctcctTTTTctatactattgtctgcgagcagttgtttgttTgttaaaaaaacagccatt
gtaatgagacgcacaaaactaatatcacaactggaaatgtctatcaatataatagttgtctgatcatggagat
aattaaaatgataaccatctcgaaaataaataagtaTTTTactgtTTTTcgtaacagttTgttaaaaaaac
ctataaatacggatcgatcctagaAGATCTATAAATATGGAGGGCAAAGCCCGCACAGCGCCGCAAGGCGAAG
CAGCAGGCACTGCCACCACAGCATCAGTCCCTGGAACCACAACCGATGGCATGGACCCCGGCGTTGTGGCCAC
TACCAGCGTGGTCACTGCAGAGAATTCATCCGCATCGATTGCAACGGCAGGGATTGGCGGACCACCCCAACAG
GTGGACCAACAAGAGACATGGAGAACGAACTTTTATTATAATGACGTTTTCACTTGGTCAGTCGCGGATGCCC
CTGGCAGCATACTTTACACCGTTCAACATTTCTCCACAGAACAACCCATTACAGCCGTGCTGAGCCAGATGTA
TGCTGGCTGGGCTGGTGGCAGTTTCGCTTCATAGTTGCCGGATCGGGTGTGTTTTGGTGGGCGGTTGGTT
GCGGCCGTGATACCACCGGCATCGAGATTGGACCAGGGCTGGAGGTCAGGCAATTCGCCATGTTGTCATCG
ACGCTCGTTCACTTGAACCTGTCAACATCAACATGCCAGACTTGCCTCCCAACATGTACCATCCAACCTGGTGA
CCCTGGCCTTGTTCACACTAGTCCTTAGTGTTTATAACAACCTCATCAACCCGTTTTGGTGGGTCCACCAGC
GCAATCCAGGTGACAGTGGAACAAGGCCAAGTGAAGATTTTTGAGTTTCGTGATGATTTCGAGCCCCCTCCAGCA
AGACTGTTGACTCAATTTACCCCGCAGGCCTCCTCACGACCCAGTCTCACTGGGGTTGGCAATGACAACAG
GTGGAATGGCCAAATAGTGGGACTGCAACCAGTACCTGGAGGGTTCTCTACGTGCAACAGGCATTGGAACCTG
AATGGCAGCACATATGGCTGGTCAAGCCCCGGTTTTGCCGACATTGACCATCGAAGAGGCAGTGCAAGTTACC
CTGGATCCAACGCAACCAACGTGCTTCAGTTTTGGTATGCCAATGCTGGGTCTGCAATCGACAATCCCATCTC
CCAGTTGCACCAGACGGCTTTCTGATATGTCGTTTCGTGCCCTTTAACGGCCCTGGCATTCCAGCCGCGGGG
TGGGTCCGATTTGGTGCAATCTGGAACAGTAACAGCGGTGCCCCCAACGTTACGACTGTGCAGGCTTATGAGT
TAGGTTTTGCCACTGGGGCACCAGGCAACCTCCAGCCCACCACCAACACTTCAGGTTCCAGACTGTGCGCCAA
GTCCATATATGCCGTGGTAACTGGCACAGCCCAAAACCCCGCGGATTGTTTTGTGATGGCCTCGGGTGTATC
TCCACCCCAAGTGCCAACGCCATCACATACACGCCCCAACCAGACAGAATTGTAACCACACCCGGCACTCCTG
CCGCTGCACCTGTGGGTAAGAACACACCCATCATGTTTCGCTCTGTCTCAGGCGCACCCGGTGCAGTCAACGC
CACAGCTGGGTGAGCTAACGGGACCCAGTACGGCACAGGCTCTCAACCACTGCCAGTAACAATTTGGACTTTTCG
CTCAACAACACTACTCGTCAGCACTTATGCCCGGACAGTTTTTTCGTTTTGGCAGTTAACCTTTGCATCTGGTTTCA
TGGAGATTGGTTTTAAGTGTGGACGGGTATTTTTTATGCAGGAACAGGAGCCTCAACCACACTCATTGACTTGAC
TGAACTCATTGACGTACGCCCTGTGGGACCCAGGCCATCCAAGAGCACACTCGTGTTCAACCTGGGGGGCACA
GCCAATGGCTTTTTCTTATGTCTGAATTCATCGGACTGGGACTTGCAGGTGCCAGCGTTTTGAGCAATGCATTG
CTCCGCAAGGCAAGAGCTGCAACTACAAAGACAAGCTTTGGAGAATGGGTTGGTTTTGAAAGCCGACCAATTAG
GTAGGTTAGGTTTTAATCCAAATGAAGTTAAGAATGTGATTGTAGGTAATAGTTTTAGTAGTAATGTTAGATT
AAGTAATATGCATAATGATGCTAGTGTAGTTAATGCTTATAATGTGTATAATCCTGCCAGCAATGGCATCAGA
AAGAAAATTAAGAGTTTGAATAATAGTGTAAAGATTTATAACCACTGGGGAGTCCAGTGTTTAATTTGATT
TTATTGGTTTTGAAATTTGGTTTTAATTTGGGTTTTATAGTTTTAAAGTAAGCTATGGTACCgttattagtagcattt
attaagcgttagattctgtgctgttTgatttacagacaattgttTgtacgtatTTtaataattcattaaatTT
ataatcttttagggTggtatgttagagcgaatcaaatgattttcagcgtctttatctgaatttaaatatt
aaatcctcaatagattttgtaaaataggTTTTcgattagtttcaacaagggtTgtTTTTccgaaccgatggctg
gactatctaattggattttcgtcacaacgccacaaaacttgccaaatcttTgtagcagcaatctagctttTgtcgtat
attcgtttTgtTTTTgtTTTTgtaataaaggTtcgacgctcgttcaaaaatattatgcgctTTTTgtatttcttca

tcaactgtcgttagtgtacaattgactcgacgtaaacacggttaaataaagcttggacatatttaacatcgggocg
tgtagctttattagggccgattatcgctcgctcccaaccctcgctcgttagaagttgcttccgaagacgattt
tgccatagccacacgacgcctattaattgtgctcgggtaaacacgctccgcgatcaaatttgtagttgagctttt
ggaattatttctgattgccccggttttggggcgggttcaatctaactgtgcccgatatttaattcagacaaca
cgtagaaaagcgatggtgacggcggtggtaacatttcagacggcaaatctactaatggcgggcggtgggtagc
tgatgataaaatctaccatcgggtggaggcgcaggcggggctggcgggcgaggcggaggcggagggtgggtagc
gatgcagacggcggttaggctcaaagtctctttagggcaacacagtcggcacctcaactattgtaactggtt
cgggcgcccgttttgggttgaccggctcgagacgagtgcgatttttttcttaatagcttccaacaattg
ttgtctgctcgtctaaaggtgcagcgggttgagggtccgctcggcattgggtggagcggggcggaattcagacatc
gatgggtgggtgggtgggtggaggcgcctggaaatggttaggcacgggagaaggtgggtggcgggcggtgcccggta
taatttggttctgggttagtttggctcgcgcacgattggtgggcacggcgaggcgcggctggctgcacaacgga
aggctcgtcgtcctcagggcagcgccttgggggtgggcaattcaatattataaattggaatacaaatcgtaaaaa
tctgctataagcattgtaatttctgctatcgtttaccgctgcccgatatttaacaaccgctcaatgtaagcaattg
tattgtaaagagattgtctcaagctcggatcgatcccgcacgcggataacaagccttttcttttactacag
cattgtagtgggcagacacttccgctgctcgcctgatgcggtattttctccttacgcactctgtgcggtattt
cacaccgcatacgtcaaagcaaccatagtaacgcgcctgtagcggcgcattaaagcgcggcggtggtggtggt
acgcgcagcgtgaccgctacacttgcacgcgccttagcgcgcctcctttcgttttcttcccttcccttctcgc
ccacggttcgcccgttttcccgcctcaagctctaaatcgggggctccttttaggggttcgatttagtgctttacg
gcacctcgacccccaaaaaacttgatttgggtgatgggttcacgtagtgggcatcgcctgatagacgggtttt
cgcccttgacggttgagtcacagcttcttaatagtgactcttggtccaaactggaacaacactcaacccta
tctcgggctattcttttgatttataagggattttgcgatttcggcctattgggtaaaaaatgagctgattta
acaaaaatttaacgcgaatttttaacaaaatattaacggtttacaattttatgggtgcaactctcagtaacaatctgc
tctgatgcccgatagttaagccagccccgcaccccgcacaaccccgcctgacgcgcctgacgggcttgtctgc
tcccggcatccgcttacagacaagctgtgaccgctctccgggagctgcatgtgtcagagggttttaccgctc
accgaaaacgcgcgagacgaaaagggcctcgtgatagcctattttataggttaatgtcatgataataatgggt
tcttagacgctcaggtggcacttttccgggaaatgtgcgcggaaccctatttggttatttttctaaatacatt
caaataatgtatccgctcatgagacaataaccctgataaatgcttcaataatattgaaaaaggaagagtatgag
tattcaacatttccggtgctgccttatttcccttttttgcggcatttttgccttccgttttgcctcaccagaa
acgctgggtgaaagtaaaagatgctgaagatcagttgggtgacagagtggttacatcgaactggatctcaaca
gcggtaaagatccttgagagtttccgccccgaagaacggttttccaatgatgagcacttttaagttctgctatg
tggcgcggtattatcccgatttgacgcgggcaagagcaactcggctcgcgcatacactattctcagaatgac
ttggttgagtactcaccagtcacagaaaagcattctacggatggcatgacagtaagagaattatgcagtgctg
ccataaccatgagtgataaactgcgcccaacttacttctgacaacgatcggaggaccgaaggagctaaaccgc
tttttgcacaacatgggggatcatgtaactcgccttgatcgttgggaaccggagctgaaatgaagccatacca
aacgacgagcgtgacaccacgatgctgtagcaatggcaacaacggttgcgcaactattaactggcgaactac
ttactctagcttcccggaacaattaatagactggatggaggcggataaaagttgcaggaccacttctgcgctc
ggccttccggctggctgggttattgctgataaatctggagccgggtgagcgtgggtctcgcgggtatcattgca
gactggggccagatggtaagccctcccgatcgtagttatctacacgacggggagtcaggcaactatggatg
aacgaaatagacagatcgcctgagataggtgctcactgattaagcattggtaactgtcagaccaagttactc
atatatacttttagattgattttaaacttcaatttttaattttaaaggatctaggtgaagatcctttttgataat
ctcatgacaaaaatcccttaacgtgagttttcgttccactgagcgtcagaccccgtagaaaagatcaaaggat
cttcttgagatccttttttctgcgcgtaatctgctgcttgcacaacaaaaaaaccaccgctaccagcgggtgg
ttggttgcgggatcaagagctaccaactccttttccgaaggtaactggctcagcagagcgcagataccaaat
actgtccttctagtgtagccgtagttaggccaccacttcaagaactctgtagcaccgcctacatacctcgtc
tgctaactcctgttaccagtggtgctgcccagtgggcgataaagtctgtgcttaccgggttggactcaagacgata
ggtaccggataaaggcgcagcggctcgggctgaacgggggggttcgctgcacacagcccagcttggagcgaacgacc
tacaccgaactgagatacctacagcgtgagctatgagaagcgcacgccttccgaaggagaaaggcggaca
ggatccggtaagcggcagggtcggaaacaggagagcgcagagggagcttccagggggaaacgcctggatct
ttatagtoctgctgggttccgcaactctgacttgagcgtcgatttttgtgatgctcgtcagggggcgggagc
ctatggaaaaacgccagcaacgcggccttttacggttccctggccttttgccttttgcctcacatgttct
ttcctgcttatccctgattctgtggataaccgtattaccgcctttgagtgagctgataccgctcgcgcgag
ccgaacgacccgagcgcagcagtcagtgagcgggaagcgggaagagcgcaccaatacgcacaaccgcctctccc
gcgcttggccgattcattaatgcag

ANEXO II

Secuencias de nucleótidos y aminoácidos del Virus Dengue Serotipo 1 aislado en Thailandia, Bangkok, genoma completo.			
No. de Acceso GeneBank	KY586546	pubMed	
Autores	Salje,H., Lessler,J., Berry,I., Melendrez,M., Endy,T.,Kalanarooj,S., A-Nuegoonpipat,A., Chanama,S.,Sangkijporn,S.,Klungthong,C.,Thai somboonsuk,B., Nisalak,A., Gibbons,R., Iamsirithaworn,S., Macareo,L.,Yoon,I.-K.,Sangarsang,A., Jarman,R. and Cummings,D.	Título	Diversidad del dengue a través de escalas espaciales y temporales: estructura local y el impacto del tamaño de la población de acogida.
Journal	Unpublished	Institución	Epidemiology, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health
Sec. Aminoácidos	<p style="text-align: center;">MNNQRKKTARPSFNMLKRARNRVSTVSQLAKRFSKGLLSGGQPM</p> <p> KLVMAFIAFLRFLAIPPTAGILARWGSFKKNGAIKVLRGFKKEISNMLNIMNRRKRSV TMLLMLLPTALAFHLTTTRGGEPHMIIVSKQERGKSLLFKTSAGVNMCTLIAMDGLGELCE DTMTYKCPRI TEAEPDDVDCWCNATDTWVTYGTCSQTGEHRRDKRSVALAPHVGLGLE TRTETWMSSEGAWKQIQRVETWALRHPGFTVMALFLAHAIGTSITQKGIIFILLMLVT PSMAMRCVIGISRDFVEGLSGATWVDVVLEHGSCVTTMAKDKPTLDIELLKTEVTNPA VLRKLCIEAKISNTTDSRCPTQGEATLVEEQDANFVCRRTFVDRGWGNGCGLFGKGS LITCAKFKCVTKLEGKIVQYENLKYSVIVTVHTGDQHQVGNESTEHEGTTATITPQAPT SEIQLTDYGALTLDCSPRTGLDFNEMVLLTMKEKSWLVHKQWFLDPLPWTSGASTSQ ETWNRQDLLVTFKTAHAKKQEVVVLGSQEGAMHTALTGATEIQTSGTTTIFAGHLKCR LKMDKLTLLKGMSYVMCTGSFKLEKEVAETQHGTVLVQIKYEGTDAPCKIPFSTQDERG VTQNGRLITANPIVTDKEKPVNIEAEPFPGESYIVIGAGEKALKLSWFKKGSIGKMF EATARGARRMAILGDTAWDFGSIIGVFTSVGKLVHQIFGTAYGVLFSGVSWTMKIGIG VLLTWLGLNSRSTSLSMTCIAVGLVTLTLGVMVQADSGCVINWKGRELKCGSGIFVTN EVHTWTEQYKFQADSPKRLSAAIGKAWEEGVCGIRSATRLENIMWKQISNELNHILLE NDMKFTVVVGDVVGI LAQGGKMI RQPMEHKYSWKS WGKAKIIGADVQNTTFIIDGPN TPECPDDQRAWNIWEVEDYGFGITTTNIWLKLRDSYTVQCDHRLMSAAIKDSKAVHAD MGYWIESEKNETWKLARASFIEVKTCVWPKSHTLWSNGVLESEMIIPKIYGGPISQHN YRPGYFTQTAGPWHLGKLELDFDLCEGTTVVVDEHCGNRGPSLRTTTTVTGKIIHEWCC RSCTLPPLRFKGEDGCWYGMEIRPVKEKEENLVKSMVSAGSGEVDSFSLGLLCSIMI EEVMRSRWSRKMMLMTGLAVFLLLIMGQLTWNDLIRLCIMVGANASDRMGMTTYLAL MATFKMRPMPFAVGLLFRRLTSREVL LLTIGLSLVASVELPNSLEELGDGLAMGIMILK LLTDFQLHQLWATLLSLTFIKTTFSLHYAWKTMAMVLSIVSLFPLCLSTTSQKTTWLP VLLGSLGCKPLTMFLIAENKIWGRKSWPLNEGIMAVGIVSILLSSLLKNDVPLAGPLI AGGMLIACYVISGSSADLSLEKAAEVSWEEEAHSGASHNILVEVQDDGTMKIKDEER DDTLTILLKATLLAVSGVYPLSIPATLFWVYFWQKKKQRSGLWDT P SPPEVERAVLD DGIYRIMQRGLLGRSQVGVGFQENVFHTMWHVTRGAVLMYQGRLEPSWASVKKDLI SYGGWRQLGQSWNTGEEVQVIAVEPGKNPKNVQTAPGTFKTPEGEVAIALDFKPGTS GSPIVNREGKIVGLYGNVVTTSPTYVSAIAQAKASQEGPLPEIEDEVAIFRKNLIMD LHPGSGKTRRYLPAIVREAIKRKLRLTILAPTRVVAEMAEALKGMPIRYQTTAVKSE HTGKEIVDLMCHATFTMRLSPVRVPNYNMIIMDEAHFTDPSSIAARGYISTRVGMGE AAAIFMTATPPGSVEAFPQSNVIAQDEERDIPERSWNSGYEWITDFPGKTVWFVPSIK SGNDIANCLRKNGKRVIQLSRKTFDTEYQKTKNNDWDYVVTTDISEMGANFRADRVID PRRCLKPVILKDGPERVILAGPMPVTVASAAQRRGRIGRNHNKEGDQYIYMGQPLNND EDHAWTEAKMLLDNINTPEGIIPALFEPEREKSAIDGEYRLRGEARKTFVELMRRG </p>		

DLPVWLSYKVASEGFQYSRRWCFDGERNNQVLEENMDVEIWTKEGERKCLRPRWLDARTYS
 DPLALREFKEFAAGRRSVSGDLILEIGKLPQHILTQRAQNALDNLVMLHNSEQGG
 RAYRHAMEELPDTIETLMLLALIAVLTGGVTLFFLSGKGLGKTSIGLLCVMASVLLW
 MASVEPHWIAASILEFFLMVLLIPEPDRQRTPODNQLAYVVIIGLLFMIITVAANEMG
 LLETTKKDLGIGHVAVENHHHATMLDVLHPASAWTLYAVATTIITPMMRHTIENTTA
 NISLTAIANQAAI LMGLDKGWPI SKMDIGVPLLALGCYSQVNPLTLTAAVLMLVAHYA
 IIGPGLQAKATREAQKRRTAAGIMKNPTVDGIVAIDLDPVVYDAKFEKQLGQIMLLILC
 TSQILLMRTTWALCESITLATGPLTTLWEGSPGKFWNTTIAVSMANIFRGSYLAGAGL
 AFSLMKSLGGRRGTGAQGETLGEKWKRLNQLSKSEFNTYKRSGIMEVDRSEAKEGL
 KRGETTKHAVSRGTAKLRWFVERNLVKPEGKVIDLGCGRGGWSYICAGLKKVTEVKGY
 TKGGPGHEEPI PMATYGNWLVKLYSGKDVFFTPPEKCDTLLCDIGESSPNPTIEEGRT
 LRVLKMVEPWLGRNQFCIKILNYPMPVSVVETLEQMQRKHGGMLVRNPLSRNSTHEMYW
 VSCGTGNIVSAVNMTSRMLLNRFMTMAHRKPTYERDVLGAGTRHVAVEPEVANLDIIG
 QRIENIKHEHKSTWHYDEDNPKYKTWAYHGSYEVKPSGSASSMVNGVVKLLTKPWDVIP
 MVTQIAMTDTTPFGQQRVFKEKVDTRTPKAKRGTAQIMEVTARWLWGFLSRNKKPRIC
 TREEFTRKVRSNAAIGAVFVDENQWNSAKEAVEDERFWDLVHRERELHKQKCATCVY
 NMMGKREKLGFEFGKAKGSRAIWYMWLGARFLEFEALGFMNEDHWF SRENSLSGVEGE
 GLHKLGYILRDISKIPXGNMYADDTAGWDTRITEDDLQNEAKITDIMEPEHALLATSI
 FKLTYQNKVVRVQRPAKNGTVMDVISRDRQSGSQVGTYGLNTFTNMEAQLIRQMESE
 GIFSPSELETPNLAERVLDWLEKYGVERLKRMAISGDDCVVKPIDDRFATALTALNDM
 GKVRKDI PQWEP SKGWNDWQQVPFC SHHFHQLIMKDGREIVVPCRNQDELVGRARVSQ
 GAGWSLRETACLKSYAQMWQLMYFHRRDLRLAANAICSAVPVDWVPTSRTTWSIHAH
 HQWMTTEDMLSVWNRVWIEENPW MEDKTYVSSWEDVPYLGKREDQWCGSLIGLTARAT
 WATNIQVAINQVRRLIGNENYLDYMTSMKRFFKNESDPEGALW

Sec.
 Nucleótidos

1 atgaacaacc aacgaaaaaa gacggctcga ccgtctttca atatgctgaa acgcgcgaga
 61 aaccgcgtgt caactgtttc acagttggcg aagagattct caaaaggatt gctctcaggc
 121 caaggaccca tgaatttggc gatggctttc atagcattcc taagatttct agccataccc
 181 ccaacggcag gaattttggc tagatggggc tcattcaaga agaattggag gatcaaagtg
 241 ctacgggggt tcaagaaaaga aatctcaaac atggtgaata taatgaatag aaggaaaaga
 301 tctgtgacca tgctccttat gctgctgccc acagccttgg cgttccatct gactacacga
 361 gggggagagc cgcacatgat agttagcaag caggaagagag gaaagtcact tttgtttaag
 421 acctcagcag gtgtcaacat gtgcaccctt atagcagatg atttgggaga gttatgtgag
 481 gacacaatga cttacaaatg ccctcgaatt actgaggcgg aaccagatga cgttgactgt
 541 tgggtcaatg ctacagacac atgggtgacc tatggaacat gttcccaaac tggcgagcac
 601 cgacgrgaca aacgttccgt cgcactggcc ccacacgtgg gacttggttt ggaacaaga
 661 accgaaactg ggatgtcctc cgaaggcgtc tggaaacaga tacaagaagt ggagacttgg
 721 gccctgagac acccagggtt cacggtgatg gcccttttcc tagcacatgc cataggaaca
 781 tccatcacc araagggat tattttcata ttgtaatgc tggtaacacc atccatggcc
 841 atgcgatgcg tgggaatagg cagcagggac ttcgtggaag gactgtcagg agcaacttgg
 901 gtatagtggt tactggaaca tggaaagtgc gtcaccacca tggcaaaaga caaaccaaca
 961 ttggacattg aacttttgaa gacggaagtc acaaacctcg ccgtcctgcg caaactgtgc
 1021 attgaagcca aaatatcaaa caccaccacc gattcaagat gtccaacaca aggagaagcc
 1081 aactgtgtgg aagaacaaga cgcgaacttt gtgtgtcgac gaactgttgg ggacagaggc
 1141 tggggcaatg gctgtgggct cttcgaaaaa ggtagcctaa taactgtgtc taagtcaag
 1201 tgtgtaacaa aactggaagg aaagatagtt caatatgaaa acttgaataa ttcagtaata
 1261 gtcaccgtcc aactgtgaga ccagcaccag gtggggaatg aaagcacaga acatggaaca
 1321 actgcaacta taacacctca agctcctacg tccgaaatac agctgaccga ctacggagct
 1381 cttactactg attgtcacc tagaacagga ctggacttta atgaaatggt gttgttgaca
 1441 atgaaagaaa aatcatggct agtcacaaaa caatggtttc tagacctacc actgccttgg
 1501 acctcgggag cttcaacatc acaagagact tggaaacagac aagatttctg ggtaacattt
 1561 aagacagccc atgcaaaaga gcaggaagta gtcgtactag gatcacaaga aggagcaatg
 1621 cacactgctg tgaccggagc gacagaaaac caaacgtctg gaacgacaac aatttttgca
 1681 ggacacctga aatgtagact aaaaatggac aaactgactc taaaagggat gtcatagtt
 1741 atgtgcacag gctcattcaa gctagagaaa gaagtggctg agaccagca tggaaaccgtt
 1801 ctagtgcaga ttaaatacga agaacagat gcaccatgca agatcccttt ttcgacccaa
 1861 gatgaaagag gagtaacca gaacgggaga ttaataacag ccaaccccat agttactgac
 1921 aaagaaaaac cagtcaacat tgaggcagaa ccgccttttg gtgagagtta catcgtgata
 1981 ggagcaggtg aaaaagcttt gaaactaagt tggttcaaga aaggaagcag catagggaaa
 2041 atgtttgagg caactgccag aggagcacga aggatggcca tactgggaga caccgcatgg
 2101 gactttgggt ctataggagg agtgttcaca tctgttgga aactagtaca ccagattttt
 2161 ggaactgcat atggagtttt gttcagcggg gttccttgg ccatgaaaat aggaataggg
 2221 gttctgctga catggctagg attaaactca aggagcacgt ccctttcgat gacgtgcatt
 2281 gcagttggcc tagtaacact atacctagga gtcatggctc aggcggattc aggatgtgta

2341	attaattgga	aaggtagaga	actcaaatgt	ggaagtggca	ttttgtcac	caatgaagt
2401	cacacttggg	cagagcaata	caaatttcaa	gctgactccc	caagagact	atcagcagcc
2461	attgggaagg	catgggagga	gggtgtgtgt	ggaattcogat	cagccactct	tcttgagaac
2521	atcatgtgga	agcaaatatc	aaatgaactg	aaccacatct	tacttgaaaa	tgacatgaaa
2581	ttcacagtgg	ttgtaggaga	tgttgttggg	atcttggccc	aagggaaaaa	aatgatcagg
2641	ccacaaccca	tggaacacaa	atactcgtgg	aaaagctggg	gaaaagctaa	aatcataggg
2701	gcagatgtac	agaacaccac	cttcacatc	gacggcccaa	acactccaga	atgtcctgat
2761	gatcaaagag	catggaacat	ctgggaagtt	gaggactatg	gatttggaa	tttcacgaca
2821	aacatatggt	tgaaattgcg	tgactcctac	actcaagtgt	gtgaccacog	gctaattgca
2881	gctgccatca	aggacagcaa	ggcagttcat	gctgacatgg	ggtactggat	agaaagtgaa
2941	aagaacgaga	cctggaagct	ggcaagagcc	tcttcatag	aagttaaac	atgtgtctgg
3001	ccaaaatccc	acactctatg	gagcaatgga	gttctggaaa	gtgaaatgat	aattccaaag
3061	atctatggag	gaccaatc	tcagcacaac	tacagaccag	gatatttcac	acaaacggca
3121	gggccgtggc	acctaggcaa	gttggaactg	gattttgatt	tgtgtgaggg	taccacagtt
3181	gttgtggatg	aacattgtgg	aaatcgagga	ccatctctta	gaaccacaac	agtccacgga
3241	aagataattc	atgaatgggt	ttgcagatct	tgtacgctac	cacccttacc	tttcaagga
3301	gaagatggat	gttggtagcg	tatggaaatc	agaccagtca	agggaaagga	agagaatcta
3361	gtcaaatcga	tggtctctgc	agggtcaggg	gaagtggaca	gcttttact	aggactgcta
3421	tgcatatcaa	taatgatcga	agaggtgatg	agatccagat	ggagcagaaa	aatgtgatg
3481	actggaacac	tggtctgtgt	cctccttctc	ataatgggac	aattgacatg	aatgatctg
3541	atcaggttat	gcacatgggt	tggagccaat	gcttcagaca	ggatggggat	gggaacaacg
3601	tacctagctc	tgatggccac	ttttaaaatg	agaccaatgt	ttgctgtcgg	gctgtgttcc
3661	gcagactaa	catctagaga	agttcttctt	cttacaattg	gattgagctt	agtggcatct
3721	gtggagttac	caaatccoct	ggagagagctn	ggggatggac	ttgcaatggg	cattatgac
3781	ttaaaattgt	tgactgactt	tcagttacat	cagctgtggg	ctacctgtct	gtccttgaca
3841	tttatcaaaa	caacgttttc	cttgcaactat	gcacggaaga	caatggctat	ggtactgtca
3901	attgtatctc	tcttcccctt	atgcctgtcc	acgacctccc	aaaaaacac	atggcttccg
3961	gtgctattgg	gatctcttgg	atgcaaacca	ctaactatgt	ttcttatagc	agaaaacaaa
4021	atctggggaa	ggaaaagtgt	gccccctcaat	gaaggaatca	tggtgttgg	aatagtcagc
4081	atcctactaa	gttccactcct	caaaaatgat	gtgccactag	ctgggccaact	aatagctgga
4141	ggcatgctaa	tagcatgtta	tgttatctct	ggaagctcag	ccgactttac	actagagaaa
4201	gcggtgagg	tctcctggga	agaagaagca	gaacactctg	ttgcttcaac	caatatatta
4261	gtggaggtcc	aagatgatgg	aaccatgaag	ataaaagatg	aagagagaga	tgacacgcta
4321	accattctcc	ttaaagcaac	cctgctagca	gttccagggg	tgtaccatt	atcaatacca
4381	gcaacccttt	ttgtgtggta	cttttggcag	aaaaagaaac	aaagatctgt	agtgttatgg
4441	gacacaccta	gccctccaga	agtggaaaaga	gcagtccttg	atgatggtat	ctatagaatt
4501	atgcagagag	gactgttggg	caggtcccaa	gtaggggtgg	gagttttcca	agaaaacgtg
4561	ttccacacaa	tgtggcatgt	caccagggga	gctgtactca	tgtaccaagg	gaagagacta
4621	gaaccgagct	gggccagttg	caaaaaagac	ctgatctcat	atggaggagg	ttggaggctt
4681	caaggatcct	ggaacacggt	agaagaagtg	caggtgatgt	ctgttgacc	aggaaaaaac
4741	cccaaaaatg	tacagacagc	gccgggtacc	ttcaagacct	ctgaaggatg	agttggagct
4801	attgccctag	attttaaac	cggcacatct	ggatctcca	tcgtgaatag	agaagaaaaa
4861	atagtaggtc	tttatggtaa	tggagtagtg	acaacaagtg	gaacctacgt	cagtgccata
4921	gcccaagcca	aagcatcaca	agaagggccc	ctaccagaga	ttgagtgagg	ggtgttagg
4981	aaaagaaact	taacaataat	ggacctacat	ccaggatcgg	ggaaaacaag	aagatatctt
5041	ccagctatag	tccgtgaggc	cataaaaagg	aagctgcgca	cactaatttt	ggctcccaca
5101	agggttgtcg	cttccgaaat	ggcagagggc	ctcaagggaa	tgccaataag	tgaccaaaaa
5161	acagcagtga	agagtgcaca	cacaggaaaa	gagatagttg	acctcatgtg	ctacgccact
5221	ttcaccatgc	gtctcctgtc	tccgtgaga	gttcccaatt	acaacatgtg	tatcatggat
5281	gaagcacatt	tcaccgatcc	atctagcata	gcggccagag	ggtacatttc	aaccgagtg
5341	ggcatgggtg	aagcagctgc	gatcttcatg	acagccactc	ccccaggatc	agtggaggcc
5401	tttccacaga	gcaatgcagt	catccaagat	gaggaagag	acattccatg	gagatcatgg
5461	aactcaggct	atgagtggat	caccgacttc	ccaggtaaaa	cagtctggtt	gtttccaagc
5521	atcaaatcag	gaaatgacat	tgccaactgc	ttaagaaaga	atgggaaacg	ggtgattcaa
5581	ttgagcagga	aaacctttgc	tacagagtac	caaaaaacaa	aaaayaacga	ctgggactat
5641	gtcgtcacia	cagatatctc	cgaaatggga	gcaacttcc	gagccgacag	ggtgatagac
5701	ccaagacggt	gtctgaaacc	ggtaataacta	aaagatggtc	cagaacgtgt	cattctagca
5761	ggaccgatgc	cagtgactgt	ggccagtgcc	gccagagga	gaggaagaat	tggaaaggac
5821	cacaataagg	aaggtgatca	gtacatttac	atgggacagc	ctttaaaca	cgatgaagat
5881	cacgctcact	ggacagaagc	aaaaatgctc	cttgacaata	taaacacacc	agaagggatt
5941	atcccagccc	tcttcgagcc	ggagagagaa	aagagtgcag	caatagacgg	ggaatataga
6001	ctgctgggtg	aagcaaggaa	aacgtttgtg	gagctcatga	gaagaggaga	tctacctgtc
6061	tggctatcct	acaaagtgtc	ctcagaagcc	ttccagtact	ctgacagaag	atgggtcctt
6121	gacggggaaa	ggaacaacca	ggtgttggag	gagaacatgg	acgtggagat	ctggacaaaa
6181	gaaggagaac	gaaagaaact	acgacccccc	tggtctgatg	ccagaacata	ctcagaccca
6241	ctggccctgc	gogagttaa	agagtttgca	gcaggaagaa	gaagtgtctc	aggtgatcta
6301	atattagaaa	tagggaaact	tccacaacac	ttgacgcaaa	gggcccagaa	tgccctggac
6361	aacctggtta	tgttgcacaa	ttccgaacaa	ggaggaagag	cctacagaca	tgcaatggaa
6421	gaacttccag	acaccataga	aacgttgatg	ctcctagctt	tgatagctgt	gttaactggg
6481	ggagtgaocg	tgttcttctc	atcaggaaag	ggcctagggg	aaacatctat	cggcctactc
6541	tgcgtgatgg	cttcaagcgt	actgctatgg	atggccagtg	tggagcctca	ttggatagca

6601	gcctccatca	tactggagtt	tttctgatg	gtgctgctta	ttccagagcc	agacagacaa
6661	cgcaactccg	aggacaacca	gctggcatat	gtggtgatag	gtttgttatt	catgatactg
6721	acagtagcag	ccaatgagat	gggattactg	gaaaccacaa	agaagactt	aggattggc
6781	catgtggctg	ttgaaatca	ccaccatgcc	acaatgctgg	acgtagactt	acatccagct
6841	tcagcttggg	ccctctatgc	agtggccaca	acaattatca	ctcccatgat	gaggcacaca
6901	atcgaaaaca	caacggcaaa	catttccctg	acagctattg	caaacaggc	agctatattg
6961	atgggacttg	ataaaggatg	gccaatatcg	aagatggaca	taggagttcc	acttctcgcc
7021	ttgggggtgct	attcccagggt	gaatccactg	acgctgacag	cggcggtatt	gatgctagtg
7081	gctcattacg	ccataattgg	acctggactg	caagcaaaaag	cgactagaga	agctcaaaaa
7141	aggacagcgg	ccggaataat	gaaaaatcca	accgttgatg	gaattgttgc	aatagatttg
7201	gaccctgtgg	tttatgatgc	aaaatttgag	aaacaactag	gccaaataat	gttgtgata
7261	ctatgcacat	cacagatcct	cttgatgcgg	actacatggg	ccttgtygga	atccatcaca
7321	ctggccactg	gacctctgac	cacgcttttg	gagggatctc	caggaaaatt	ttggaacacc
7381	acgatagcgg	tttccatggc	aaacattttc	aggggaagtt	atctagcagg	agcaggcctg
7441	gccttctcat	taatgaaatc	tctaggagga	ggtaggagag	gtacgggag	ccaaggggaa
7501	acactgggag	agaaaatggaa	aagacagctg	aaccaactga	gcaagtacag	attcaact
7561	tacaaaagga	gtgggattat	ggaagtggac	agatccgaag	caaagaggg	actgaaaaga
7621	ggagaaaaca	ccaaacatgc	agtgtcgaga	ggaaccgcca	aattgaggtg	gttcgtggag
7681	aggaaccttg	tgaaccaga	agggaaagtc	atagacctcg	gttgtggaag	aggtggctgg
7741	tcatactatt	cgcgctgggct	gaagaaagtc	acagaagtaa	agggataac	aaaaggagga
7801	cctggacatg	aggaaccaat	cccaatggcg	acctatggat	ggaacctagt	aaagctatac
7861	tccgggaaag	acgtattcct	tacaccacct	gagaatgtg	acaccctttt	gtgtgatatt
7921	ggtgagctct	ctccaaaccc	aactatagaa	gaaggaagaa	cgttacgcgt	cctaaagatg
7981	gtggaaccat	ggctcagagg	gaaccagttt	tgcataaaaa	ttctaactcc	ctacatgcca
8041	agtgtggtgg	aaactctgga	gcaaatgcaa	agaaaacatg	gaggaatgct	agtgcggaat
8101	ccactttcaa	gaaattctac	tcatgaaatg	tactgggttt	catgtggaac	aggaaacatt
8161	gtgtcagccg	taaacaatgc	atctagaatg	ttgctaaatc	gattcacaat	ggctcacagg
8221	aaaccaacat	atgaaaggaga	cgctggactta	ggcgttgtaa	caagatacgt	aaaagtgaa
8281	ccagaggtag	ccaacctaga	tatcattggc	cagaggatag	agaacataaa	acatgaacat
8341	aagtcaacat	ggcattatga	tgaggacaat	ccatataaaa	catgggccta	tcatggatca
8401	tatgaggtca	agccatcagg	atcagcctca	tccatggtca	atggcgtggt	gaaactgctc
8461	accaaaacct	gggatgtcat	ccccatggtc	acacaaatag	ccatgactag	caccacacc
8521	tttgacaac	agaggggtgt	taaagagaaa	gttgacacgc	gcacaccaa	agcaaaaacga
8581	ggcacagcac	aaatcatgga	ggtgacagcc	aggtgggtat	ggggttttct	ctctagaaac
8641	aaraaaccaa	gaatttgtac	aagagaggag	ttcacaagaa	aagttaggtc	aaacgcagcc
8701	attggagcag	tgttcgttga	tgaaaatcaa	tggaaactcag	caaaagaagc	agtggaagat
8761	gagcggttct	gggaccttgt	gcacagagag	agggagcttc	acaaacaggg	aaaatgtgcc
8821	acgtgtgttt	acaacatgat	ggggaagaga	gagaaaaaac	taggagagtt	cggaaaagca
8881	aaaggaagtc	gtgcaatag	gtacatgtgg	ttgggagcac	gctttctaga	gttcgaggt
8941	cttggtttca	tgaacgaaaga	tactgggttc	agtagagaga	attcactcag	tggagtggaa
9001	ggagaaggac	tccacaaact	cggatatata	cttagagaca	tatcaaatag	tccangggga
9061	aatatgtatg	cagatgacac	agccggatgg	gatacaagga	taacagagga	tgatcttcag
9121	aatgaggcca	aaattactga	catcatggag	cccgaacatg	ccctactggc	tacgtcaatc
9181	ttcaagctga	cctaccaaaa	caaggtggta	agggtaacaga	gaccagcgaa	aaatggaacc
9241	gtgatggatg	tcatatccag	acgtgaccag	agaggaagtg	gccaggtcgg	aacttatggc
9301	ttaaactctt	tcaccaacat	ggaagcccag	ctaataagac	aatggagtc	tgagggaatc
9361	ttttcaccca	gcgaattgga	gaccccaaat	ttagccgaga	gagttctcga	ctggctggaa
9421	aaatattgag	tcgaaaggct	gaaaagaatg	gcaatcagcg	gagatgactg	cgtggtgaaa
9481	ccaattgatg	acaggttcgc	aacagcctta	acagctctga	atgatatggg	aaaagtgaga
9541	aaagatatac	cacaatggga	accctcaaaa	ggatggaatg	attggcaaca	ggtgcctttt
9601	tgttcacacc	atttccacca	gctgattatg	aagatgggga	gggaaatagt	ggtgccatgc
9661	cgcaaccaag	atgaacttgt	gggtagggct	agagtatcac	aaggtgctgg	atggagcctg
9721	agagaaactg	catgcctagg	caagtcatat	gcacaaatgt	ggcagctgat	gtacttccac
9781	aggagagacc	tgagactagc	tgctaatgcc	atctgttcag	ccgttccagt	tgattgggtc
9841	ccaaccagcc	gcaccaactg	gtcgatccat	gcccatcacc	aatggatgac	aacagaagac
9901	atgtttgcag	tgtggaatag	ggtttggata	gaggaaaacc	catggatgga	ggataaaacc
9961	tatgtatcca	gttgggagga	tgttccatat	tttrggaaaa	gggaagatca	gtgggtgga
10021	tcctgatag	gcttaacagc	aagggctacc	tgggcccacca	acatacaagt	ggccataaac
10081	caagtgagaa	gactaatcgg	gaatgagaat	tatctagatt	acatgacatc	aatgaagaga
10141	ttcaagaacg	agagtgatcc	cgaaggggca	ctctggtga		

Secuencias de nucleótidos y aminoácidos del Virus Dengue Serotipo 1

Virus Dengue Serotipo 2 aislado en Haití, genoma completo

No. de Acceso GeneBank	KY415992	pubMed	
Autores	White,S.K., Morris,J.G. Jr., Elbadry,M.A., Beau De Rochars,M.V. and Lednicky,J.A.	Título	Infección mixta de Chikungunya y Dengue 2 en un niño haitiano en 2014.
Journal	Unpublished	Institución	Environmental and Global Health, University of Florida.
Sec. Aminoácidos	<p>MNNQRKKARSTPFNMLKRERNRVSTVQQLTKRFSLGMLQGRGPKLKFMALVAFLRFLTIPPTAGIL KRWGTIKKSAINVLRGFRKEIGRMLNILNRRRRTA</p> <p>GVIVMLIPTAMAFHLTTRNGEPHMIVGRQEKGKSLLFKTEDGVNMCTLMAIDLGELCE DTITYKCPLLRQNEPEDIDWCNSTSTWVTYGTCTTTGEHRREKRSVALVPHVGMGLE TRTETWMSSEGAWKHVQRIETWILRHPGFTIMAAILAYTIGTTHFQRALILILLTAVA PSMTMRCIGISNRDFVEGVSGGSWVDIVLEHGSCVTTMAKNKPTLDFELIKTEAKQPA TLRKYCIEAKLTNTTTSRCPQTQGEPSLNEEQDKRFICKHSMVDRGWNGCGLFGKGG IVTCAMFTCKKNMEGKIVQPENLEYTIVITPHSGEEHAVGNDTGKHGKEIKITPQSST TEAELTGYGTVTMECSPTGLDFNEMVLLQMEDKAWLVHRQWFLDPLPWLPGADTQG SNWIQKETLVTFKNPHAKKQDVVVLGSGQEGAMHTALTGATEIQMSSGNLLFTGHLKCR LRMDKLQLKGMSYSMCTGKFKIVKEIAETQHGTIVIRVQYEGDGSCKIPFEITDLEK RHVLGRLITVNPVTEKDSPVNIEAEPPFGDSYIIVGVPEPQLKLNWFKKGSSIGQMF ETTMRGAKRMAILGDTAWDFGSLGGVFTSIGKALHQVFGAIFYGAAFSGVSWTMKILIG VIITWIGMNSRSTLSVSLVVLVGVVTLYLGMVQADSGCIVSWKNKELKCGSGIFITD NVHTWTEQYKQPEPSPKSLASAIQKAHEEGICGIRSVTRLENLMWKQITPELNHILSE NEVKLTIMTGDIKGIMQAGKRSRQPTELKYSWKTWGKAKMLSTESHNQTFIDGPE TAECPNTNRAWNSLEVEDYGFVFTTNIWLKLRKQDVFCDSKLMASAIKDNRAVHAD MGYWIESALNDTWKMEKASFIEVKSCHWPKSHTLWSNGVLESEMIIPKNFAGPVSQHN YRPGYHTQTAGPWHLGKLEMDFDFCEGTTVVVTEDECEKRGPSLRTTTTASGKLITWCC RSCTLPPLRYRGEDGCWYGMEIRPLKEKEENLVNSLVTAGHGQIDNFSLGVLMALFL EEMLRTRVGTKHAILLVALSFVTLITGNMSFRDLGRVMVMVGATMTDDIGMGVTYLAL LAAFKVRPTFAAGLLRKLTSKELMMATIGIALLSQSTLPETILELTDALALGMMALK IVRNMEKYQLAVTIMAISCVPNAVILQNAWKVSCITLAAVSVSPLLLTSSQKADWIP LALTIKGLNPTAIFLTTLSRSTSKKRSWPLNEAIMAVGMVSVILASSLLKNDIPMTGPLV AGGLLTVCYVLTGRSADLELERAADVWEDQAEISGSSPILSITISEDGSMSEKNEEE EQTLTILIRTGLLVISGVFPVSIPIATAAWYLWEVKKQRAGVLWDVPSPPPVGKAELE DGAYRIKQQRGILGYSQIGAGVYKEGTFHTMWHVTRGAVLMHRGEPVSWADVKKDLI SYGGGWKLEGEWKEGEEVQVLALEPGKNPRAVQTKPGIFKTNKTIGAVSLDFSPGTS GSPIVDRKGVVGLYGNVTRSGAYVSAIAQTEKSIEDNPEIEDDIFRKKRLTIMDL HPGAGKTKRYLPAIVREAIKRLTLILAPTRVVAEMEEALRGLPIRYQTPAIRAEH TGREIVDLMCHATFTMRLLSVVRVFNYNLIIMDEAHFTDPASIAARGYISTRVEMGEA AGIFMTATPPGSRDPPQSNAPIMDEEREIPERSWNSGHEWVDFDKGKTVMFVPSIKA GNDIAACLKNGKQVQLSRKTFDSEYVKTRANDWDFVVTDDISEMGANFKAERVIDP RRCMKPVILTDGEERVILAGPMPVTHSSAAQRRGRIGRNPKNENDQYIYMGEPLNDE DCAHWKEAKMLLDNINTPEGIIPSMFEPEREKVD AIDGEYRLRGEARKTFVDLMRRGD</p>		

LPVWLAYKVAEAGINYADRKWCFDGIKNNQILEENVEVEIWTKEGERKKLKPRLDAR
 IYSDPLALKEFKFAAGRKSLTLNLIITEMGRPTFMTQKARNALDNLAVLHTAEVGGK
 AYTHALSELPETLETLTLLTLLAAVTGGIFLFLMSGKIGKMTLGMCCIIITASILLWY
 AQIQPHWIAASIILEFFLIVLLIPEPEKQRTPODNQLTYVVIAILTVVAATMANEMGF
 LEKTKKDLGFGSITTTQESESNILDIDLRPASAWTLYAVATTFVTPMLRHSIENSSVNV
 SLTAIANQATVLMGLGKGWPLSKMDIGVPLLAIGCYSQVNPITLTAALLLVAHYAII
 GPGLQAKATREAQKRAAAGIMKNPTVDGITVIDLEPIPHDPKFEKQLGQVMLLILCVT
 QVLMRRTTWALCEALTLATGPISTLWEGNPGRFWNTTIAVSMANIFRGSYLAGAGLLF
 SIMKNTTNTRRGTGNVGETLGEKWKSRNLALGKSEFQIYKKSIGQEVDRTLAKEGIKR
 GETDHHAVSRGSAKLRWFVERNMTPEGKVVLDGCGRGGWSYCCGGLKNVREVKGLTK
 GGPGEHEPIPMSTYGNLVRQLQSGVDVFFTPPEKCDTLLCDIGESSNPNTIEAGRTL
 VLNLVENWLNNTQFCIKVLNPMPSVIEKMETLQRKYGGALVRNPLSRNSTHEMYWV
 SNATGNIVSSVNMISRMLINRFTMKHKATYEPDVDLGSGRNIGIESETPNLDIIGK
 RIEKIQEHETSWHYDQDHPYKTWAYHGSYETKQTSASSMVNGVVRLLTKPVDVPM
 VTQMAMTDTTTFFGQQRVFKEKVDTRTQEPKEGTTKLMKIATAEWLWKELGKEKTPRMCT
 REEFTRKVRNSAALGAVFTDENKWSAREAVEDGRFWELVDRENLHLEGEKCECTCVYN
 MMGKREKKGFEFGKAKGSRAIWMWLGARFLEFEALGFLNEDHWFSRGNSLSGVEGEG
 LHRLGYILREVGGKEGGAMYADDTAGWDTRITLEDLKNEEMVTNHMKGEHKKLAEAIF
 KLTYQNKVVRVQRPTPRGTVMDDIISRKQDQSGQVGTYGLNTFTNMEAQLIRQMEGEG
 IFKSIQHLTATEETAVQNWLARVGRERLSRMAISGDDCVVKPIDDRFASALTALNDMG
 KVRKDIQQWEP SRGWNDWTQVPFC SHHFELVMKDGRVLLVPCRNQDELIGRARI SQG
 AGWSLKETACLKSYAQMWTLMYFHRDLRLAANAICSAVPSHWVPTSRTTWSIHAKH
 EWMTTEDMLAVWNRVWIQENPW MEDKTPVESWEEV PYL GKREDQWCGSLIGLTSRATW
 AKNIQTAINQVRS LIGNEGYTDYMP SMKRFREEEEEAGVLW

Sec.
Nucleótidos

1 agttgttagt ctacgtggac cgacaaagac agattctttg agggagctaa gctcaacgta
 61 gttctaacag ttttttaatt agagagcaga tctctgatga ataaccaacg aaaaaaggcg
 121 agaagtacgc ctttcaatat gctgaaacgc gagagaaacc gcgtgtcaac tgtgcaacag
 181 ctgacaaaga gattctcact tggaaatgctg caaggacgcg gaccattaaa actgttcatg
 241 gcccttgtgg cgttccttcg tttcctaaca atcccaccaa cagcagggat actaaaaaga
 301 tggggaacga tcaagaaatc aaaagctatc aatgttctga gagggttcag gaagagatt
 361 ggaaggatgc tgaacatctt gaacaggaga cgtaggacag caggcgtgat tgttatgttg
 421 attccaacag cgatggcggt ccatttaacc acacgcaatg gagaaccaca catgctggt
 481 ggtaggcagg agaaagggaa aagtcttctg ttcaaacacg aggatgggtg taacatgtgt
 541 accctcatgg ccatagacct tggtaggtg tgtgaagata caatcacgta caagtgtccc
 601 ctctcagac aaaatgaacc agaagacata gattgttggg gcaactctac gtccacatgg
 661 gtaacttatg ggacatgtac caccacagga gaacacagaa gaaaaaaag acagtgggcg
 721 ctcgttccac atgtgggtat gggactggag acacgaactg aaacatggat gtcacagaa
 781 ggggcctgga agcatgttca gagaattgaa acctggatct tgagacatcc aggttttacc
 841 ataattggcag cgatcctggc atacaccata ggaacgacac acttccaaag gccttgatt
 901 ttgatcttac tgacagctgt tgctccttca atgacaatgc gctgcatagg aatatcaaat
 961 agagacttcg tagaaggggt ttcaggagga agctggggtg acatcgtttt agaatcagga
 1021 agttgtgtga cgacgatggc aaaaaacaaa ccaacattgg attttgaact gataaaaaa
 1081 gaagccaaac aacctgccac tctaaggaag tactgtatag aagcaaaagt gaccaacaca
 1141 acaacagaat cgcgttgccc aacacaaggg gaaccagtc taaatgaaga gcaggacaaa
 1201 aggttcatct gcaaacactc catggtagac agaggatggg gaaatggatg tggattattt
 1261 ggaagggag gcattgtgac ctgtgctatg tttacatgta aaaagaacat ggaagaaaa
 1321 atcgtaacag cagaaaatth ggaatacacc atcgtgataa cacctcactc aggagaagag
 1381 cacgctgtag gcaatgacac aggaagcat ggaagggaaa tcaaaataac accacagatg
 1441 tccaccacag aagcagaact ccaaggctat ggcactgtca cgtggatgag tccccgaga
 1501 acgggcctcg acttcaatga gatgtgctg ctgcagatgg aagacaaaagc ttggctgggtg
 1561 cacaggcaat ggttcctaga cctgcccgtg ccatggctac ccggagcggg tacacaagga
 1621 tcaaattgga tacagaaga gacattggtc actttcaaaa atccccacgc caagaacacg
 1681 gatgtcgttg tcttagggtc tcaagaaggg gccatgcaca cgcactcaca ggggctaca
 1741 gaaatccaga tgtcatcagg aaacttactg ttcacgggac atctcaagtg caggctgaga
 1801 atggacaaac tacagctcaa aggaatgtca tactctatgt gtacagggaaa gtttaaaatc
 1861 gtgaaggaaa tagcagaac ccaacatgga acaatagtta tcagagtaca atatgaaggg
 1921 gacggttctc catgcaagat acccttttgag ataacagatt tggaaaaaag acagctcta
 1981 ggacgcctga ttacagttaa cccaatcgta acagaaaaag atagcccagt caacatagaa
 2041 gcagaacccc cattcggaga cagttacatc atcgtaggag tagagccggg acaactgaaa
 2101 ctcaattggt ttaagaaggg aggttccatc ggccaaatgt ttgagacaa aatgagagga
 2161 gcaaaagaaa tggccatttt aggtgacaca gcctgggatt ttggatccct gggaggatg
 2221 tttacatcta taggaaaggc tctccaccaa gttttcggag caatctatgg ggctgctttt
 2281 agtggggtct catggactat gaaaaatcct ataggagtca tcatcacatg gataggaatg

2341	aattcacgta	gcacctcact	gtctgtgtcg	ctagtattgg	tgggagtcgt	gacactgtac
2401	ctgggagcta	tgggtgcaggc	tgatagtggt	tgcattgtga	gctggaaaaa	taagaactg
2461	aaatgtggca	gcgggatcct	cattacagat	aacgtacaca	catggacaga	gcaatataag
2521	ttccaaccag	aatccccttc	aaaactagct	tcagctatcc	aaaaagctca	tgaagaaggc
2581	atthgtggaa	tccgctcagt	aacaagattg	gagaatctga	tgtggaaaca	aataacacca
2641	gaattgaatc	atattctatc	agaaaatgag	gtaaagttga	ccattatgac	aggagacatt
2701	aaaggaatca	tgcaggcagg	aaaacgatcc	ttgctggcctc	agcccactga	gctgaagtac
2761	tcatggaaaa	catggggaaa	ggcgaaaaatg	ctctctacag	agtctcacia	tcagaccttt
2821	cttattgatg	gccctgaaac	agcagaatgc	cccaacacaa	acagagcttg	gaactcactg
2881	gaagttgaag	actatggttt	tggagttttt	accaccaata	tatggctaaa	attgagagaa
2941	aaacaggatg	tattttgtga	ctcaaaactc	atgtcagcgg	ccattaaaag	caacagagcc
3001	gtccatgccc	atatgggtta	ttggatagaa	agtgcaactca	atgacacatg	gaagatggag
3061	aaagcctcct	tcattgaagt	taaaagtgtc	cactggccaa	agtcaacac	cctatggagc
3121	aatggagtat	tagaaaagtga	gatgataatt	ccaaaaaatt	ttgcccggcc	agtgtcacia
3181	cacaactaca	gaccaggcta	ccatacacia	acagcaggac	cttggcatct	aggtaagctt
3241	gagatggact	ttgatttctg	cgaaaggaact	acagtggtgg	tgactgaaaa	ctgtgaaaaa
3301	agaggacctt	ctttaagaac	gaccactgcc	tctggaaagc	tcataacaga	atggtgctgc
3361	cgatcctgca	cactaccacc	tctaagatac	agaggtgagg	atggatgctg	gtacgggatg
3421	gaaatcagac	ctttgaaaga	gaaagaagag	aacttggcca	actccttgg	cacagccgga
3481	catgggcaga	ttgacaactt	gtcactagga	gtcttgggaa	tggcactggt	tgggaaagaa
3541	atgcttagga	cccagtagg	aacgaaacat	gcaactactgc	tagttgcact	atctttctgtg
3601	acattgatta	ctgggaacat	gtcttttaga	gacctgggaa	gagtgatggt	catgggtggc
3661	gctaccatga	cggatgacat	aggatgggga	gtgacttatc	ttgcccact	agcagctttc
3721	aaagttagac	caacttttgc	agctggacta	ctcttgagaa	aaactgacac	caaggaaattg
3781	atgatggcca	ccataggaat	cgcactcctt	tcccaaagca	ccttgccaga	gaccattcta
3841	gaaactgactg	acgcgttagc	cttgggtatg	atggccctca	aaatagtgag	aaatattgaa
3901	aaataccaat	tggcagtgc	tatcatggct	atctcgtgtg	tcccaaatg	agtgatattg
3961	caaaacgcat	ggaaggtgag	ttgcacaata	ttggcagcgg	tgtccgcttc	tcactgctc
4021	ctaaccatcct	cacagcagaa	agcggattgg	ataccactgg	cactgacgat	aaaaggcttc
4081	aacccaacag	ccatttttct	aacaactcct	tcgagaacca	gcaagaaaag	gagctggccg
4141	ctaaatgaag	ctatcatggc	agtcgggatg	gtgagcattt	tagccagttc	tctcctaaag
4201	aatgatatctc	ctatgacagg	tccatttagt	gctggagggc	tcctcaccgt	atggtacgtg
4261	ctcactggac	gatcggccga	tttggaaactg	gagagagctg	ccgatgtaaa	atgggaagat
4321	caggcagaaa	tatcaggaag	cagcccaatt	ctgtcaataa	caatatcaga	agatggcagc
4381	atgtcgataa	aaaatgaaga	ggaagaacaa	acactgacca	tactcattag	aacgggattg
4441	ttgggtgatct	caggagtctt	tcagtatctg	ataccaatta	cggcagcaga	ctgttaccctg
4501	tgggaagtga	agaaacaacg	ggctggagta	ttgtgggacg	tccttccacc	cccaccagtg
4561	ggaaaagccg	aactggaaga	tggagcctat	agaatcaagc	aaagagggat	tcttgatgat
4621	tctcagatcg	gagccggagt	ttacaagaa	ggaacattcc	atacaatgtg	gcacgtcaca
4681	cgtggctgctg	ttctgtgca	tagagggaag	aggattgaac	catcatgcaag	agcgtcaag
4741	aaagatctaa	tatcatatgg	aggaggctgg	aagctagaag	gagaatggaa	ggaaggagag
4801	gaagttcaag	tcctggcatt	ggaacctgga	aaaaatccca	gagctgtcca	aacgaaacct
4861	ggaatthtca	aaaccaacac	cggaaccata	ggcgtgtgat	ctctggactt	ttcccctgga
4921	acgtcaggat	ctccaattgt	cgacagaaaa	ggaaaagtgt	tgggtcttta	tggtaatggt
4981	gttgtcacia	ggagtggagc	atacgtaatg	gccatagccc	agacagaaaa	aagcattgaa
5041	gacaatccag	agatcgaaga	tgacattttc	cgaagaaaa	gattgaccat	catggacctc
5101	catccagggg	caggaaagac	aaaaagatac	cttccagcca	tagttagaga	agccataaaa
5161	cgtggcttga	gaacattaat	ctcgctccc	actagagctg	tggcagctga	aatggaggaa
5221	gctcttagag	gactcccaat	aagataccaa	accccagcca	tcagagccga	gcacaccggg
5281	cgagagatcg	tggacctaata	gtgtcatgcc	acatttacta	tgaggctgct	atcaccagtc
5341	agagtgccaa	attacaacct	gattatcatg	gacgaagccc	acttcacaga	cccagcaagc
5401	atagcagcta	gaggatacat	ttcaactcga	gtagagatgg	gtgaagcagc	gggattttt
5461	atgacagcca	ctcctccggg	aagcagagac	ccatttcctc	agagcaatgc	accaatcatg
5521	gatgaggaaa	gagaaatccc	tgagcgttca	tggaattcag	gacatgaatg	ggtcacggat
5581	tttaaaggga	agactgtttg	gtttgttcca	agtataaaaag	caggaaatga	catagcagct
5641	tgtcttagga	aaaatggaaa	gaaagtgata	caactcagta	ggaagacttt	tacactgag
5701	tatgttaaga	ctagagccaa	tgtatgggac	tttgtgtgca	caactgacat	ttcagaatg
5761	ggtgccaaact	tcaaggtgca	gagggttata	gaccctagac	gctgcatgaa	accagttata
5821	ctaacagatg	gcgaagagcg	ggtgatcttg	gcaggaccta	tggcagtgac	ccactctagt
5881	gcagcgcaaa	gaagagggag	aataggaaga	aatccaaaaa	atgagaatga	ccagtaacata
5941	tacatggggg	aacctctcga	aaatgatgaa	gactgtgcac	gactggaaatg	agcctaaaatg
6001	ctcctagata	acatcaacac	acccgaagga	attattccta	gtatgttctga	accagagcgt
6061	gaaaaagtgg	atgccattga	tggtgaatac	cgtttgagag	gagaagcaag	gaaaaccttt
6121	gtggacctaa	tgagaagag	ggacttacca	gtctggttgg	cctacaaaatg	ggcagctgaa
6181	ggcatcaact	acgcagacag	aaagtgggtg	ttttagtgaa	ttaaagacaa	ccaataactg
6241	gaagaaaatg	tggaagtgga	aatctggaca	aaagaagggg	aaaggaaaaa	attaaaacc
6301	agatggttgg	atgctaggat	ctattctgac	ccactggcac	taaaagaatt	caaggaaatt
6361	gcagctggaa	gaaaatcttt	gacctgaaac	ctaatacacag	aaatgggtg	gcttccaact
6421	ttcatgactc	agaagcgaag	aaacgcactg	gacaacttgg	ctgtgctgca	tcaggctgag
6481	gtaggtggaa	agcgttacac	tcacgctctc	agtgaattgc	cggagactct	ggagacactg
6541	cttctactga	cactcctggc	agcagtcaca	ggaggaatct	tcttattcct	aatgagcggg

6601	aaaggtatag	ggaagatgac	tctgggaatg	tggtgcataa	tcacagctag	cattctccta
6661	tggtatgcac	agatacaacc	acactggata	gcagcttcaa	taatactgga	gttttttctc
6721	atagttttgc	tcattccaga	accagaaaaa	cagagaacac	ccaagacaa	ccaattgacc
6781	tacgtttgtca	tagccatcct	cacagtggtg	gccgcaacca	tggcaaacga	gatgggtttc
6841	ctggaaaaaa	ccaagaaaga	cctcggattt	ggaagcatta	caaccagga	atctgagagc
6901	aacatcctgg	acatagatct	acgtcctgca	tcagcatgga	cgctgatgca	cgtaggtaca
6961	acatttgtca	caccaatggt	gcgacatagc	attgaaaatt	cctcagtaaa	tgtctcccta
7021	acagccattg	ctaaccaagc	tacagtgcga	atgggtcttg	ggaaaggatg	gccattgtca
7081	aagatggaca	tcggagttcc	cctccttgcc	attggatgct	attcacaagt	caaccctata
7141	accctcacag	cagctcttct	tttattggta	gcacattatg	ccattatagg	gccaggactt
7201	caagcaaaa	caaccagaga	agctcagaaa	agagcagcag	caggcatcat	gaaaaacca
7261	acagtcgatg	gaataacagt	gattgacctc	gaaccaatac	ccatgatccc	aaaaattgaa
7321	aagcagttag	gacaagtaat	gctcctaata	ctctgcgtga	ctcaagtatt	aatgatgagg
7381	actacatggg	ctttgtgtga	ggctctaacc	ctggcgaccg	ggcccatctc	cacactgtgg
7441	gaaggaaatc	cagggaggtt	ttggaacacc	accattgcag	tgtcaatgga	taacatcttt
7501	agggggagct	acttggccgg	agctggactt	ctcttttcca	tcattgaaac	caacaacaac
7561	acaagaagag	gaactggcaa	tgtgggagag	acgcttggag	aaaaatggaa	aagccgatta
7621	aatgcactgg	gaaaaagtga	atctcagatc	tacaagaaaa	gtggaatcca	ggaagtggat
7681	agaactctag	caaaaagaag	catcaaaaaga	ggagaaacgg	accaccatgc	tgtgtcacga
7741	ggatcagcaa	aactgagtag	gttcgtcagag	agaacaatgg	tcaccaccga	agggaaagtg
7801	gtggatcttg	gttgccggcag	agggggctgg	tcatactatt	gtgggggact	aaagaatgta
7861	agagaagtca	aaggcctaac	aaaaggagga	ccaggacacg	aagaaccatc	ccccatgtca
7921	acatatgggt	ggaatctagt	gcgtctgcaa	agtggggtcg	acgttttctt	caccccgcca
7981	gaaaagtgtg	atacattggt	gtgtgacata	ggggagtcgt	caccaaatcc	cacagatgaa
8041	gcaggacgaa	caactcagagt	cctcaactta	gtggaaaatt	ggctgaacaa	taacacccaa
8101	ttttgcataa	aggtcctcaa	tccatatatg	ccctcagtcg	tagaaaaaat	ggaacaccta
8161	caaaggaatc	atggagagcg	cttagtgagg	aatccactct	cacgaaactc	cacgcatgaa
8221	atgtactggg	tatctaattg	taccgggaac	atagtgatct	cagtgaaact	gatttcaagg
8281	atggttgata	acagattcac	aatgaaacat	aagaagcca	cctacgagcc	agatggtgac
8341	ctaggaagtg	gaaccctgaa	cattggaatt	gaaagtgaga	caccaaatct	agacataata
8401	ggaaagagaa	tagagaaaaa	aaaacaagag	catgaaacat	catggcatta	tgaccaagac
8461	caccatatac	aaactggggc	gttaccatggc	agctatgaaa	caaaaacaaa	tggtcagaca
8521	tcattctatg	tgaacggagt	ggtcagactg	ctgacaaaac	cttgggacgt	cgttccaatg
8581	gtgacacaga	tggcaatgac	agacacgact	ccatttggac	aacagcgcgt	ttcaaaagag
8641	aaagtggaca	cgagaactca	agaaccgaag	gaaggcaca	agaaactgat	gaaaattacg
8701	gcagagtggc	tttggaaga	actaggaaga	gaaaagacac	ctagaatgtg	tacagagaa
8761	gaattcacaa	gaaaagtggg	aagcaatgca	gccttggggg	ccgtattcac	tgatgagaac
8821	aaatggaatc	cggcacgtga	ggctgttgaa	gatggtaggt	ttggggagct	ggttgatagg
8881	gaaagaaatc	tccatcttga	aggaagtgtg	gaaacatgtg	tgtacaacat	gatgggaaaa
8941	agagagaaga	aactagggga	gttcggcaag	gcaaaaggtg	gcagagcat	atggtcatag
9001	tggcttggag	cacgcttttt	agagtttgaa	gccctaggat	ttctgaatga	agatcactgg
9061	ttctccagag	ggaactccct	gagtgagtg	gaaggagaag	ggctgcacag	gctaggctac
9121	atthtaagag	aggtgggcaa	gaaggaagga	ggagcaatgt	acgccgatga	tacagcagga
9181	tgggacacaa	gaatcacact	agaagactta	aaaaatgaa	aaatggtaac	aaaccatag
9241	aaaggagaac	acaagaaact	agccgaggcc	atattcaaat	taacgtacca	aaacaaggtg
9301	gtgcgtgtgc	aaagaccaac	accaagaggc	acagtaatgg	atattcatatc	gagaaaagac
9361	caaagaggca	gtgggcaagt	cggtacctat	ggccttaaca	ctttcaccaa	tatggaagcc
9421	caattaatta	gacagatgga	aggagaagga	atcttcaaaa	gcattcagca	ctgaccgcc
9481	acagaagaaa	ccgctgtaca	gaactgggta	gcaagagtgg	ggcgtgaaag	gctatcaaga
9541	atggccatca	gtggagatga	ctgtgttgta	aaacctatag	atgacagatt	tgcaagtgtc
9601	ttaacagctc	taaattgacat	gggaaaagtt	aggaaagata	tacaacaatg	ggaaccttca
9661	agaggatgga	acgattggac	acaggtgcct	ttctgttcac	accattttca	tgagttagtc
9721	atgaaaagatg	gtcgcgtgct	cgtagtccca	tgacagaaatc	aagatgaact	gattggcaga
9781	gcccgaattt	cccaggagc	cggtgggtct	ttgaaggaga	cggtctgctt	ggggaagtct
9841	tacgcccata	tgtggaccct	gatgtacttc	cacagacgtg	acctcagatt	ggcggcaaat
9901	gccatttctg	cggcagtccc	gtcacattgg	gttccaacaa	gtcgaacaca	ctggtccata
9961	cacgccaagc	atgaaatggc	gacgacggaa	gacatgctgg	cagtctgaa	caggggtggtg
10021	attcaagaaa	accatgggat	ggaagacaaa	actccagtgg	aatcatggga	agaagtccca
10081	tacctgggga	aaaggggaaga	ccaatgggtg	ggctcattga	ttgggctaac	aagcagggct
10141	acctgggcaa	agaatatcca	gacagcaata	aatcaagtca	gatcccttat	aggcaatgag
10201	ggatacacag	actacatgcc	atcaatgaa	agattcagaa	gggaagagga	agaggcaggt
10261	gtcctgtggt	agaaggcgag	actaacatga	acaaggctg	aaagttaggt	cggtattaagc
10321	catagtcagg	gaaaaactat	gctacctgtg	agccccgtcc	aaggacgtaa	aaagaagtca
10381	ggccatcaca	aaatgccaca	gcttagttaa	actgtgcagc	ctgtagctcc	acctgaggag
10441	gtgtaaaaaa	cccgggaggc	cacaacacct	ggaagctgta	cgcatggcgt	ctgtgactag
10501	cggttagagg	agaccctcc	cttacaatc	gcagcaacaa	cgggggccca	aggtgagatg
10561	aagctgtagt	ctcactggaa	ggactagagg	ttagaggaga	ccccccgcaa	acaaaaaaca
10621	gcatattgac	gctgggaaag	accagagatc	ctgctgtctc	ctcagcatca	ttccaggcac
10681	agaacgcag	aaaatggaat	ggtgctggtg	aatcaacag	ttct	

Secuencias de nucleótidos y aminoácidos del Virus Dengue Serotipo 2

Virus Dengue Serotipo 3 cepa DENV3-254, genoma completo.

No. de Acceso GeneBank	KU509278	pubMed	
Autores	Shihada,S., Emmerich,P., Thome Bolduan,C., Jansen,S., Gunther,S., Frank,C., Schmidt-Chanasit,J. and Cadar,D.	Título	Diversidad genética y nuevos linajes de los serotipos 3 y 4 del virus del dengue en viajeros que regresan de Alemania, 2006-2015
Journal	Emerging Infect. Dis. (2017) In press	Institución	Arbovirology, Bernhard Nocht Institute for Tropical Medicine
Sec. Aminoácidos	<p align="center">MNNQRKKTGKPSINMLKRVNRVSTGSQLAKRFKGLLNGQGPM</p> <p>KLVMAFIAFLRFLAIPPTAGVLARWGTFFKKS GAIKVLKGFKKEISNMLS IINKRKKTS FCLMMILPAALAFHLTSRDGEP RMI V GKNERGKSLLFKTTSGINMCTLIAMDLGEMCD DTVTYKCPHITEVEPEDIDCWCNLTSTWVTYGTCNQAGEHRRDKRSVALAPHVGMGLD TRTQ TWMSAEGAWRQVERVETWALRHPGFTILALFLAHYIGTSLTQKVVFIFILLMLVT PSMTMRCVGVGNRDFVEGLSGATWVDVVLEHGGCVTTMAKNKPTLDIELQKTEATQLA TLRKLCEIGKITNITTD SRCPTQGEAVLPEEQDQNYVCKHTYVDRGWNGCGLFGKGS LVTCAKFQCLEPIEGKV VQYENLKYTVIITVHTGDQH QVGNETQGVTAETPQASTTE AILPEYGT LGLECS PR TGLDFNEMILLTMKNKAWMVHRQWFFDLPLPWTSGATTEPT WNRKELLVTFKNAHAKKQEVVVLGSGQEGAMHTALTGATEIQNSGGT SIFAGHLKCR LK MDKLELKGMSYAMCTNTFVLKKEVSETQHGTILIKVEYKGEDAPCKIPFSTEDGQGA HNGRLITANPVVTKKEEPVNI EAEPFGE SNI VIGIGDNALKINWYKKGSSIGKMF EA TARGARRMAILGDTAWDFG SVGGV LNSL GKMVHQIFGSAYTALFSGVSWVMKIGIGVL LTWIGLNSKNTS MSFSCIAIGIITLYLGAVVQADMGCVINWKGKELKCGSGIFVTNEV HTWTEQYKFQADSPKRLATAIAGAWENGVC GIRSTTRMENLLWKQIANELNYILWENN IKLTVVVDIIGVLEQ GKRTLTPQPMELKYSWKTWGKAKIVTAETQNSSFIIDGPNTP ECPSASRAWNVVEVEDYGFVFTNIWLK LREVYTQLCDHRLMSAAVKDERAVHADMG YWIESQKNGSWKLEKASLIEVKTC TWPKSHTLWSNGVLESDMIIPKSLAGPISQHNHR PGYHTQTAGPWHLGKLELDFNYCEGTTVVITENCGTRAPSLRTTTVSGKLIYEWCCRS CTLPLRLRYMGEDGCWYGMERPISEKEENMVKSLVSAGSGKVDNFTMGVLC LAILFEE VMRGKFGKKHMIAGVFFTFVLLLSGQITWRDMAHTLIMIGSNASDRMG MVTYLALIA TFKIQPFLALGFFLRKLT SRENNLLGVGLAMATTLQLPEDIEQMANGIALGLMALKLI TQFETYQLWTALISLTC SNMTMFTLTVAWRTATLILAGVSLLPVCQSSSMRKTDWLPMA VAAMGVPLPLFIFSLKDTLKR RSWPLNEGVM AVGLVSI LASSLLRNDVPMAGPLVAG GLLIACYVITGTSADLTVEKAADITWEEEAETGVSHNLTITVDDDGMTRIKDE TEN ILTVLLKTALLIVSGVFPYSIPATLLVWHTWQKQTRSGVLWDVPSPPETQKAELEEG VYRIKQQGIFGKTQVGVGVQKEGVFHTMWHVTRGAVLTYNGKRLEPNWASVKKDLISY GGWRLSAQWQKGEVQVIAVEPGKNPKNFQTMPGTFQTTTGEIGAIALDFKPGTSGS PIINREGKV VGLYNGVVTKNNGYVSGIAQTNAEPDGPTEPELEEEEMFKKRNLTIMDLH PGSGKTRKYLPAIVREAIKRRLRTLILAPTRVVAEMEEALKGLPIRYQTATKSEHT GREIVDLMCHATFTMRLLS PVRVPNYNLIIMDEAHFTDPASIAARGYISTRVGMGEAA AIFMTATPPGTADAF PQSNAPIQDEERDIPERSWNSGNEWITDFAGKT VWFVPSIKAG NDIANCLRKN GK KVIQLSRKTFDTEYQKTKLNDWDFVVTDDISEMGANFKADRVIDPR RCLKPVILT DGP ERVILAGPMPVPAASAAQRRGRVGRNPQKENDQYIFTGQPLNDED HAHWTEAKMLLDNINTPEGIIPALFEPEREKSAAIDGEYRLKGESRKT FVELMRRGDL PVWLAHKVASEGIKYTDRKWCFDGQRNNQILEENMDVEIWTKEGEKKKLRPRWLDART</p>		

YSDPLALKEFKDFAAGRKSIALDLVTEIGRVPShLAHRTRNALDNLVMLHTSEHGGR
 YKHAVEELPETMETLLLLGLMILLTGGAMLF LISGKIGKTSIGLICV IASSGMLWMA
 EIPLQWIASAIVLEFFMMVLLIPEPEKQRTPODNQLAYVVIGILTAAI IANEMGLL
 ETTKRDLGMSKEPGVVSPTS YLDVDLHPASAWTLYAVATTVITPMLRHTIENSTANVS
 LAAIANQAVVLMGLDKGWPI SKMDLGVPLLALGCYSQVNP LTLTAAVLLLITHYAIIG
 PGLQAKATREAQKR TAAGIMKNPTVDGIMTIDLDPVIYDSKFEKQLGQVMLLVLCVQ
 LLLMRTSWALCEALTLATGPITTLWEGSPGKFWNTTIAVSMANIFRGSYLAGAGLAFS
 IMKSVGTGKRGTGSQGETLGEKWKKLNQLSRKEFDLYKKS GITEVNRTEAKEGLKRG
 ETTHHAVSRGSAKLQWFVERNMIPEGRVIDLGCGRGWSY CAGLKKVTEVRGYTKG
 GPGHEEPVPMSTYGNIVKLM SGRDVFYLPPEKCDTLLCAIGESSPSPTVEESRTIRV
 LKMVDPWLKNNQFCIKVLN PYMPTVIEHLERLQRKHGMLVRNPLSRNSTHEMYWISN
 GTGNIVASVNTVSRLLLNRFMT HRRPTIEKDVDLGAGTRHVNAEPETPNM DVI GERI
 KRIKEEHNSTWHYDDENPYKTWAYHGSYEVKATGSASSMINGVVKLLTKPVDVPMVT
 QMAMTDTPFGQQRVFEKEVDTRTPRSM PGTRRVMGITAEWLWRTLGRNKKPRLCTRE
 EFTKKVRTNAAMGAVFTEENQWDSAKAAVEDEDFWKLVDRERELHKLKGCSCVYNMM
 GKREKKLGEFGKAKGSRAIWYMWLGARYLEFEALGFLNEDHWFSRENSYSGVEGEG LH
 KLG YILRDISKIPGGTIRKDDTAGWDTRITEDDLHNEEKITQQMDPEHRQLASAI FKL
 TYQNKVVKVQRPTPTGTVM DIISRKDQRGSGQEETYGLNTFTNMEAQLIRQMEGEGVL
 SKADLENPHLPEKKITQWLETGVERLKRMAISGDDCVVKPIDDRFANALLALNDMGK
 VRKDI PQWQPSKGWHDWQQV PFCSHHFHELIMKDGRKLVVPCR PQDELIGRARISQGA
 GWSLRETACLKAYAQMWSLMYFHRDLRLASNAICSAVPVHWVPTSR TTWISHAHHQ
 WMTTEDMLTVWNRVWIEDNPW MEDKTPVTTWENI PYLGKREDQWCGSLIGLTSRATWA
 QNIPTAIQQVRS LIGNEEFLDYMP SMKRFRKEEESEGAIW

Sec.
 Nucleótidos

1 attcgactcg gaagcttgc taa cgtagtg ctaacagttt tttattagag agcagatctc
 61 t gatgaacaa ccaacggaag aagacgggaa aaccgtctat caatatgctg aaacgcgtga
 121 gaaaccgtgt gtcaactgga tcacagtttg cgaagagatt ctcaaaaagga ctgctgaacg
 181 gccaggacc aatgaaattg gttatggcgt tcatagcttt cctcagattt ctagcattc
 241 caccaacagc aggagttttg gctagatggg gaaccttcaa gaagtcgggg gccattaagg
 301 tcctgaaagg tttcaagaag gagatctcaa acatgctgag cataatcaac aaacggaaaa
 361 agacatcggt ctgtctcatg atgatattgc cagcagcact tgccttccac ttgacttcac
 421 gagatggaga gccacgcatg atgtgggga agaataaaag aggaaaatcc ctactttta
 481 agacaacctc tggaaataac atgtgcacac tcatagccat ggacttggga gagatgtgtg
 541 atgacacggt tacttataaa tgccccaca ttaccgaagt ggacctgaa gacattgact
 601 gctggtgcaa ccttcatca acatgggtga cttatggaac gtgcaatcaa gccggagagc
 661 atagacgga caagagatca gtggcgttag ctccccatgt cggactggga ctagacacac
 721 gacccaaac ctggatgctg gctgaaggag cttggaggca agtcgagagg gtagagacat
 781 gggcccttag gcaccaggg ttcaccatac tagccctatt tcttgccat tatataggca
 841 catcctgac ccagaagga gttattttta tactactaat gctggtcacc ccatcatga
 901 caatgagatg tgtgggagta ggaaacagag attttgtgga aggtctatca ggagctacgt
 961 gggttgacgt ggtgctcag caccgggggt gtgtgactac catggtaag aacaagccaa
 1021 cgttgatat agagcttcag aagaccgagg ccaccaatt ggcgacctta aggaagctat
 1081 gcattgagg gaaaattacc aacataaaa ctgactcaag atgtcctacc caaggggaag
 1141 cggttttgc tgaggagcag gaccagaact acgtgtgtaa gcatacatg ttagacagag
 1201 gctgggggaa cggatgtggt ttgtttgca agggaagctt ggtaaacatg cgcgaaattc
 1261 aatgcttga accaatagag ggaaaagtgg tgcaatatga gaaacctcaa tacaccgtca
 1321 tcatcacagt gcatacagga gatcaacacc agtggggaaa tgaacgcag ggagtcacgg
 1381 ctgaaataac acctcaggca tcaaccactg aagccatctt gcctgaataa ggaaccttg
 1441 ggctagaatg ctaccaccgg acaggtttgg atttcaatga aatgatcttg ctaacaatga
 1501 agaacaaagc atggatgga catagacaat ggttttttga cctacctcta ccatggacat
 1561 caggagctac aacggaacaa ccaacctgga acaggaagga gcttctgtg acatataaaa
 1621 atgcacatgc gaagaacaa gaagtagttg tccttgatc gcaagagga gcaatgcata
 1681 ccgcatgac aggtgccaca gaaatccaaa actcaggagg cacaagtatt tttcggggc
 1741 acttaaaatg tagacttaag atggacaaat tggaaactca ggggatgagc tatgcaatgt
 1801 gcacgaatac ctttgtgtg aagaagaag tctcagaac gcagcatggg acaactca
 1861 ttaaggtcga gtacaaggg gaagatgcac cttgcaagat tcctttctct acagagatg
 1921 gacaagggaa agctcacaat ggcagactga ttacagcaa cccagtggtg actaagaag
 1981 aggagcctgt caatattgag gctgaacctc ctttgggga aagtaatata gtgattgga
 2041 ttggagacaa cgccttaaaa atcaactggt ataagaaagg aagctctatt gggagatgt
 2101 tcgaggccac tgccagaggt gcaaggcgca tggccatctt gggagacaca gcttgggact
 2161 ttggatcagt ggggtgtgtt ctgaactcat taggcataat ggtgcacaa atattcggaa
 2221 gtgcttacac agccctattc agtggagtct cttgggtaat gaaaatcgga ataggagttc
 2281 tcttgacttg gataggggtt aattcaaaaa acacatccat gtcatttca tgcattgca
 2341 taggaatcat tacactctat ctgggagctg tggtgcaagc tgacatggga tgtgttataa

2401	actggaagg	caaagaactc	aaatgtgga	gtggaatctt	cgtcaccaac	gaggtccata
2461	cctggacaga	gcaatacaaa	ttccaagcag	actcccaaaa	aagattggcg	acagccattg
2521	caggcgcttg	ggagaatgga	gtgtgcegaa	ttagggtcaac	aaccagaatg	gagaatctcc
2581	tgtggaagca	aatagccaat	gaactgaact	acatattgtg	ggaaaacaat	atcaaatata
2641	cggtagtgtg	ggcgatata	attgggtct	tagagcaagg	aaaaagaaca	ctaaccacc
2701	aacctatgga	gctaaaatac	tcatggaaga	cgtagggaaa	ggcaaaaata	gtgacagctg
2761	aaacacaaaa	ctcttctttc	ataatagacg	ggccaacaac	accggagtgt	ccaagtgcct
2821	caagagcatg	gaatgtgtgg	gaggtggaag	attacgggtt	cgtaggtttc	acaaccaaca
2881	tatggctgaa	actccgagag	gtgtacacc	aactatgtga	ccataggcta	atgtcggcag
2941	ctgtcaagga	tgagagggcc	gtacatgccg	acatgggcta	ttggatagaa	agccaaaaga
3001	atggaagtgt	gaagctagaa	aaagcatccc	tcatagaggt	gaaaacctgc	acaatggcaa
3061	aatcacatac	cccttggagt	aatggtgtgc	tagagagtga	catgatcatc	ccaaagagtc
3121	tagctggtcc	tatttcgcaa	cacaaccaca	ggccgggta	ccacaccag	acggccggac
3181	cctggcattt	aggaaaatta	gagctggact	tcaactattg	tgaaggaaca	acagttgtca
3241	tcacagaaaa	ctgtgggaca	agagccccat	cattgagaac	aaacacagt	tcagggaggt
3301	taataacaga	atggtgtgac	cgctcgtgca	cacttctccc	ctggcgatac	ctgggagaag
3361	acggttgctg	gtatggcatg	gaaatcagac	ccattagtga	gaaagaagag	aacatggtaa
3421	agtctttagt	ctcagcggga	agtggaaaag	tggacaactt	cacaatgggt	gtcttgtgtt
3481	tggcaatcct	ctttgaagag	gtgatgagag	gaaaatttgg	gaagaaacac	atgattggcg
3541	gggttttctt	cacgtttgtg	ctccttctct	cagggcaaat	aaatgggaca	gacatggcgc
3601	acacactaat	aatgattggg	tccaacgcat	ctgataggat	gggaatggcg	gttacctacc
3661	tagctttaat	tgcaacattt	aaaaaccagc	cattcctggc	ttggggattt	ttcctaagaa
3721	aactgacatc	cagagaaaaa	ttattgttag	gagttgggct	ggctatggca	acaacgttac
3781	aactgccaga	ggacattgaa	caaatggcaa	atggaatcgc	ctgggctctc	atggctctca
3841	aattgataac	acaatttgaa	acataccaat	tatggacagc	attaatctcc	ttaacgtggt
3901	caaatacaat	gtttacgttg	actgttgcc	ggagaacagc	caccctgatt	ttggccggag
3961	tttcgctttt	accagtgtgc	cagtcttcga	gcacgaggaa	aacagactgg	cttccaatgg
4021	cagtggcagc	tatgggagtt	ccacctctac	cactttttat	ttttagcttg	aaagacacac
4081	ttaaaaggag	aagctggcca	ctgaatgaag	gggtgatggc	tgttgggctt	gtgagcattc
4141	tggccagttc	tctccttaga	aatgatgtac	ccatggctgg	accattagt	gcccggggct
4201	tgctgatagc	gtgctacgtc	ataactggca	cgctcagcaga	cctcaccgta	gaaaaggcag
4261	cagatataac	atgggaggaa	gagcctgagc	aaacaggagt	gtcccacaac	ttaacgatca
4321	cagttgatga	tgatggaaca	atgagaataa	aagatgatga	gaccgagaa	atcctaacag
4381	tgctttttaa	aacagcattg	ctaatagtat	caggagtctt	tcatactccc	ataccgcaa
4441	cattgctggt	ctggcatact	tggcaaaaag	aaacccaaag	atccggcggt	ctatgggacg
4501	taccagccc	cccagagaca	cagaagcag	aaactggagg	aggggtctat	aggatcaaac
4561	agcaaggaat	ttttgggaaa	acccaagtag	gggttggagt	acagaaagaa	ggagtcttcc
4621	ataccatgtg	gcacgttaca	agaggggagg	tgttgacata	taatgggaaa	agactggaac
4681	caaactgggc	tagcgtgaaa	aaagatctga	ttcatacagg	aggaggatgg	agattgagcg
4741	cacaatggca	aaagggggag	gaggtgcagg	ttattgcccgt	agaccctggg	aaagacccaa
4801	agaactttca	aacctggcca	ggcactttcc	agactacaac	aggggaaata	ggagcaattg
4861	caactgattt	caagcctgga	acttcaggat	ctcctatcat	aaacagagag	ggaaaggtag
4921	tgggactgta	tggcaatgga	gtggttaca	agaatggtgg	ctacgtcagc	ggaatagcgc
4981	aaacgaatgc	agaaccagat	ggaccgacac	cagaattgga	agaagagatg	ttcaaaaagc
5041	gaaatctaac	cataatggat	cttcatcctg	ggtcaggaaa	gacacggaaa	taccttccag
5101	ctattgttag	agagcgaatc	aagagacgct	taagaactct	aattttggca	ccgacaaggg
5161	tggttgcagc	tgagatggaa	gaagcattga	aagggctccc	aataaggtac	caaacaacag
5221	caacaaaatc	tgaacacaca	ggaagagaga	ttgttgatct	aatgtgccc	gcaactgtca
5281	caatgcgtct	gctgtcaccg	ggttagggttc	caactataa	cttgataata	atggatgaag
5341	cccatttcac	agaccagacc	agcatagcgg	ctagagggta	catatcgact	cggttgggaa
5401	tgggagaggc	agccgcaatt	ttcatgacag	cgacgcccc	tggaaacagc	gatgcctttc
5461	ctcagagcaa	cgctccaatt	caagatgaag	aaagggacat	accagaacgc	tcattggaatt
5521	caggcaatga	atggataacc	gacttcgctg	ggaaaacggt	gtggtttgtc	cccagatta
5581	aagccgaaa	tgacatagca	aactgcttgc	gaaaaaacg	gaaaagggtg	attcaactta
5641	gtaggaagac	ttttgacaca	gaatatcaga	aaactaaact	gaatgattgg	gacttcgtgg
5701	tgacaactga	catttcagaa	atgggggcca	atttcaaagc	agatagagtg	atcgacccaa
5761	gaagatgtct	caaacagtg	atcctgacag	atggaccaga	gcgggtgatc	ctggctggac
5821	cgatgccagt	cccccgggcg	agtgtgctgc	aaaggagagg	gagagtggc	aggaaccacc
5881	aaaaagaaaa	cgaccagtac	atattcacgg	gccagcctct	caacaatgat	gaagaccatg
5941	ctcactggac	agaagcaaaa	atgctgctgg	acaacattaa	tacaccagaa	gggatcatac
6001	cagctctctt	ttagccagaa	agggagaagt	cagccgcat	agacggtgag	tatccttga
6061	aaggtgagtc	taggaagacc	ttcgtggaac	tcatgaggag	gggtgacctt	ccagtttggg
6121	tagccataaa	agtagcatca	gaagggatca	aatatacaga	tagaaaaatg	tgctttgatg
6181	gacaacgtaa	taatcaaat	ttagaggaga	acatggatgt	ggaaatctgg	acaaggaag
6241	gagaaaagaa	aaaattgaga	cctaggtggc	ttgatgccc	cacttttca	gatcccttag
6301	caactcaagga	attcaaggac	tttgcggctg	gcagaaagtc	aatcgccctt	gaccttgtga
6361	cagaaatagg	aagagtgcct	tcacacctag	ccatagaaac	gagaaacgct	ctggacaatc
6421	tggatgatgt	gcatacgtca	gaacatggcg	gtagggccta	caagcatggc	gtggaggaac
6481	taccagagac	aatggaacaa	ctcctactct	tgggactcat	gatcttgggt	acaggtggag
6541	caatgctttt	cttaatatct	ggtaaaggga	ttgaaagac	ctcaatagga	ctcatttggg
6601	taattgcttc	cagcggcatg	ttgtggatgg	ccgagatccc	actccaatgg	atcgctcgg

6661	ctatagtact	ggagtttttt	atgatgggtg	tgcttatacc	agaaccagaa	aagcagagaa
6721	cccccaaga	caaccaactc	gcatatgtcg	tgatagggat	acttacattg	gctgcaataa
6781	tagcagccaa	tgaaatggga	ttgttggaaa	ctacaaagag	agattttgga	atgtctaagg
6841	agccaggtgt	tgtctctcca	accagctatt	tagatgtgga	cttgaccaca	gcatcagcct
6901	ggacattgta	cgccgtggcc	actacagtaa	taaccaccaat	gttaagacac	accatagaga
6961	attctacagc	aaatgtgtct	ctggcagcta	tagccaacca	ggcagtggtc	ctgatggggt
7021	tggacaagg	atggccaata	tcaaaaatgg	acttaggagt	accctactg	gcattggggt
7081	gctattcaca	agtgaacca	ctgactctaa	cagcggcagt	actccttgctg	atcacacatt
7141	atgctattat	aggctcagga	ttgcaggcaa	aagccactcg	tgagctcag	aaaaggacag
7201	ctgctggaat	aatgaagaat	ccaacgggtg	atgggataat	gacaatagac	ctagatcctg
7261	taatatatga	ttcaaaattt	gaaaagcaac	tgggacaggt	catgctcctg	gttttggctg
7321	cagttcaact	tttgttaatg	agaacatcat	gggccttgctg	tgaagcttta	actctagcta
7381	caggaccaat	aacaacactc	tgggaaggat	cacctgggaa	gttctggaac	accacgatag
7441	ctgtttccat	ggcgaacatt	tttagaggga	gctattttagc	aggagctggg	cttgcttttt
7501	ctattatgaa	atcagttgga	acaggaaaaa	gaggaacagg	ctcacaaggt	gaaactttag
7561	gagaaaaatg	gaaaaagaaa	ttaaatcaat	tatcccggaa	agagtttgac	ctttacaaga
7621	aatctggaat	cactgaagtg	aacagaacag	aagccaaaga	agggttgaaa	agaggagaaa
7681	caacacatca	tgccgtgtcc	agaggttagcg	caaaacttca	atggtttctg	gagagaaaca
7741	tggtcattcc	cgaaggaaga	gtcatagact	tgggctgtgg	acgaggaggc	tggctatatt
7801	actgtgcagg	actgaaaaaa	gtcacagaag	tgagaggata	cacaaaagtc	ggctcaggac
7861	acgaagaacc	agtacctatg	tccacatatg	gatggaacat	agtcaagtta	atgagtggaa
7921	gggatgtggt	ttatcttcca	cctgaaaaatg	gtgacaccc	gttgtgtgcc	attggagaat
7981	cttcaccaag	ccccacagtg	gaagaaagca	gaactataag	agttttgag	atggttgacc
8041	catggtctaa	aaacaaccaa	ttttgcatta	aagtattgaa	cccttatatg	ccaactgtga
8101	ttgagcacct	agaaagacta	caaaggaaac	atggaggaat	gcttgtgaga	aatccacttt
8161	cacgaaactc	cacgcacgaa	atgtactgga	tatctaattgg	cacaggtaac	attgtcgctt
8221	cagtcaacac	ggtatctaga	ctgtactgga	acaggttcac	gatgacacac	agaagaccca
8281	ccattgagaa	agatgtggat	ttaggagcag	gaactcgaca	tgttaatgcg	ggaccagaaa
8341	caccaacat	ggatgtcatt	gggaaagaa	taaaaaggat	caaggaggag	cataattcaa
8401	catggcacta	tgatgacgaa	aacccttaca	aaactgtggc	ttaccatgga	tcttatgaag
8461	tcaaagccac	aggctcagcc	tctctcatga	taaatggagt	cgtgaaactc	cttactaaac
8521	catgggatgt	gggtcccctg	gtgacacaga	tggcaatgac	agatacaact	ccatttggcc
8581	agcagagagt	ctttaaagag	aaagtggaca	ccaggacacc	caggtccatg	ccaggaacaa
8641	gaaggtcat	gggatcaca	gcgagtggtc	tctgggagac	cttgggagag	aacaaaaaac
8701	ccaggttatg	cacaagggaa	gagtttaca	aaaaggtcag	aactaacgca	gccatgggctg
8761	ccgttttcac	agaggagaac	caatggggaca	gcgcgaaagc	tgctgttgag	gatgaggatt
8821	tttggaaact	tgtggacaga	gaactggaac	tccacaaatt	gggcaagtgt	ggaagctgtg
8881	tttacaacat	gatgggcaag	agagagaaga	aaacttgaga	gtttggcaaa	gcaaaaaggta
8941	gtagagctat	atggtacatg	tggttgggag	ccaggtacct	tgagtttgaa	gcccttggat
9001	tcttaaatga	agaccactgg	ttctcgctg	agaactctta	cagtgagagt	gaaggagaag
9061	gactgcacaa	gctaggtctat	atattaaggg	acatttccaa	gatacccgga	ggaactatta
9121	ggaagatga	cacagctggt	tgggacacaa	gaataacaga	ggatgacctg	cacaatgagg
9181	aaaagatcac	acagcaaagt	gaccctgaac	acaggcagtt	agcagagcgt	atatttaagc
9241	tcacatacca	aaacaagtg	gtcaaagttc	aacgaccgac	tccaacaggc	acggtaattg
9301	acatcatatc	taggaaagac	caaagaggca	gtggacagga	agaaacttat	ggctctgaata
9361	cattcaccaa	catggaagcc	cagttaatca	gacaaatgga	aggagaaggt	gtgctgtcaa
9421	agcgagacct	cgagaaccct	catctgccag	agaagaaaat	tacacaatgg	ttggaaacca
9481	aaggagtgga	gaggttaaaa	agaatggcca	ttagcgggga	tgattgtgta	gtgaaaccaa
9541	tcgatgacag	gttcgctaat	gccctactcg	ccctgaacga	tatgggaaag	gttcggaaag
9601	acatacctca	atggcagcca	tcaaagggat	ggcatgatgt	gcaacaggtt	cctttctgct
9661	cccaccactt	tcatgaattg	atcatgaaa	atggaagaaa	gttgggtggt	ccctgcagac
9721	cccagacga	actaatagga	agagcaagaa	tctctcaagg	agcgggatgg	agccttagag
9781	aaaccgcatg	tctggggaaa	gcctacgctc	aaatgtggag	tctcatgtat	tttcacagaa
9841	gagacctcag	actagcatcc	aatgccat	gttcagcagt	accagtcac	tgggtcccca
9901	caagtagaac	gacatggtct	attcatgctc	atcatcagt	gatgaccaca	gaagacatgc
9961	ttactgtctg	gaacaggggt	tggatcgagg	acaatccatg	gatggaagac	aaaactccag
10021	tcacaacctg	ggaaaatatt	ccatattctg	ggaagagaga	agaccaatgg	tgcggatcac
10081	ttattggtct	cacttccaga	gcaacctggg	cccagaacat	accacagca	attcaacagg
10141	tgagaagcct	tataggcaat	gaagagtttc	tggactacat	gccttcaatg	aagagattta
10201	ggaaggagga	ggagtcggag	ggagccattt	ggtaaacgta	ggaagtgaaa	aagaggttaa
10261	ctgtcaggcc					

Secuencias de nucleótidos y aminoácidos del Virus Dengue Serotipo 3

Secuencias de nucleótidos y aminoácidos del Virus Dengue Serotipo 4

Virus Dengue Serotipo 4 cepa strain ID-CN27-15, genoma completo.			
No. de Acceso GeneBank	KU523872	pubMed	
Autores	Wang, Y., Zhang, J., Huang, Y. and Gao, B.	Título	Secuenciación completa del genoma del virus del dengue tipo 4
Journal	Unpublished	Institución	AQSIQ Key Laboratory of Pathogen Testing, Fujian International Travel Healthcare Center
Sec. Aminoácidos	<p>MNQRRKKVVRPPFNMLKREERNRVSTPQGLVKRFSTGLFSGKGPLR</p> <p>MVLAFITFLRVLSIPPTAGILKRWGQLKKNKAIKILIGFRKEIGRMLNINLNRRRRSTM</p> <p>TLCLIP TVMAFHLSTRDGEPLMIVAKHERGRPLLFKTTTEGINKCTLIAMDLGEMCED</p> <p>TVTYKCP LLVNTEPEDIDCWCNLTSTWVMYGTCTQSGERRREKRSVALTPHSGMGLET</p> <p>RAETWMSSEGAWKHAQRVESWILRNPGFALLAGFMAHMI GQTGIQRTVFFVLMMLVAP</p> <p>SYGMRCVGVGNRDFVEGVSGGAWVDLVLEHGGCVTTMAQGKPTLDFELTKTTAKEVAL</p> <p>LRTYCI EASISNIT TATRCPTQGE PYLKEEQDQQYICRRDVVDRGWNGCGLFGKGGV</p> <p>VTCAKFSCSGKITGNLVQIENLEYTVVVTVHNGDTHAVGNDTSNHGVTATITPRSPSV</p> <p>EVKLPDYGELTLDCEPRSGIDFNEMILMKMKKKTWLVHKQWFLDPLPWTAGADTSEV</p> <p>HWNYKERMVTFKVP HAKRQDVTVLGSQEGAMHSALAGATEVDSGDGNHMFAGHLKCKV</p> <p>RMEKLR IKGMSYTMCSGKFSIDKEMAETQHGT TVVKVYEGAGAPCKVPIEIRDVNKE</p> <p>KVVGR IISSTPFAENTNSVTNIELEPPFGDSYIVIGVGD SALT LHWFRKGS SIGMFE</p> <p>STYRGAKRMA ILGETAWDFGSGVGLFTSLGKAVHQVFGSVYTTMFGGVSWMIRILIGF</p> <p>LVLWIGTNSRNTSMAMTCIAVGGITLFLGFTVQADMGCVVSWNGKELKCGNGIFVVDN</p> <p>VHTWTEQYKFPESPARLASAILNAHKDGVCGIRSTTRLENVMWKQITNELNYVLWEG</p> <p>GHDLT VVAGDVKGVLTKGKRALTPPVNDLKYSWKTWGKAKIFTPEARNSTFLIDGPDT</p> <p>SECPNERRAWNFFEVEDYGFGMFTTNIWMKFREGSSEVCDHRLMSAAIKDQKAVHADM</p> <p>GYWIESSKNQ TWQIEKASLIEVKTC LWPKTH TLWSNGVLESQMLIPRSYAGPFSQHNY</p> <p>RQGYATQTAGPWHLGKLEIDFGCEPGT TVTIQEDCDHRGPSLR TTTASGKLVTQWCCR</p> <p>SCTMPPLRFLGEDGCWYGM EIRPLSEKEENMVKSQVTAGQGTSETFSMGLLCLTLFVE</p> <p>ECLRRRVTRKHMI LVVVITFCAI ILGGLTWVDLLRALIMLGD TMSGRI GGQIHLAIMA</p> <p>VFKMSPGYVLGVFLRKLTSRETALM VIGMAMTTFVSI PHDLMELIDGISLGLILLKIV</p> <p>THFDNTQVGT LALS LTFIRSTT PLVMAWRTIMAVFFVVT LLIPLCRTSCLQKQSHWVEI</p> <p>TALILGAQALPVYLM TLMKGASRRSWPLNEGIMAVGLVSL LGSALLKNDVPLAGPMVA</p> <p>GGLLLAAYVMSGSSADLSLEKAANVQWDEMADITGSSPVIEVKQDE DGSFSIRDVEET</p> <p>NMITLLVKLALITVSGLYPLAIPVTMAIWIWQVKTQRSGALWDVPSPAATQKATLSE</p> <p>GVYRIMQRGLFGKTQVGVGIHMEGVFHTMWHVTRGSVICHETGRLEPSWADVRNDMIS</p> <p>YGGGWKLGDKWDKEEDVQVLAIEPGKNPKHVQTKPGLFKTLTGEIGAVTLD FKPGTSG</p> <p>SPI INKKGKVI GLYGNVVTKSGDYVSAITQAERIGEPDYEVEDEDI FRKKRLTIMDLH</p> <p>PGAGKTKRILPSIVREALKRRLRTLILAPTRVVAEMEALRGLPIRYQTPAVKSEHT</p> <p>GREIVDLMCHATFTTRLLSSTRV PNYNLIVMDEAHFTDPCSV AARGYISTRVEMGEAA</p> <p>AIFMTATPPG SIDPPFPQSNSPIEDIEREIPERSWNTGFDWITDYQ GKTVVWFVPSIKAG</p>		

NDIANCLRKSGKRVIQLSRKTFDTEYPKTKLTDWDFVVTDDISEMGANFRAGRVIDPR
RCLKPVILTDGPERVILAGPIPVTPASAAQRRGRIGRNPAQEDDQYVFSGDPLRNDED
HAHWTEAKMLLDNIYTPEGIIPTLFGPEREKTQAIDGEFRLRGEQRKTFVELMRRGDL
PVWLSYKVASAGISYKDREWCFTEGERNNQILEENMEVEIWTREGEKKKLRPKWLDARV
YADPMALKDFKEFASGRKSITLDILTEIATLPTYLSSKAKLALDNIVMLHTTEKGGRA
YQHALNELPESLETMLMLVALLGAMTAGIFLFFMQGKGIGKLSMGLIAIAVASGLLWVA
EIQPQWIAASIILEFFLMVLLIPEPEKQRTPDNQLIYVILTILTIIGLVAANEMGLI
EKTKTDFGFYQVKTEETTILDVDLRPASAWTLYAVATTILTPMLRHTIENTSANSLSAA
IANQAAVLMGLGKGWPLHRMDLGVPLLAIGCYSQVNPTTLTASLVMMLLVHYAIIIGPGL
QAKATREAQKRTAAGIMKNPTVDGITVIDLEPISYDPKFEKQLGQVMLLVLCVQQLL
MRTTWALCEVLTATGPIMTLWEGNPGRFWNTTIAVSTANIFRGSYLAGAGLAFSLIK
NAQTPRRGTGTGETLGEKWKRLQNSLDRKEFEYKRSGLLEVDRTEAKSALRDGSKT
KHAVSRGSSKIRWIIVERGMIKPKGKVVLDLGCGRGGWSYMATLKNVTEVKGYTKGGPG
HEEPIPMATYGNLVLKLSHSGVDVFKPTEQVDTLLCDIGESSNPTIEEGKTLRVLKM
VEPWLSSKPEFCIKVLNPMPTVIEELEKLRHGGSLVRCPLSRNSTHEMYWVSGAS
GNIVSSVNTISKMLLNRFTRYRKYKDYKDVLDGAGTRSVSTETEKPDMTIIGRRLQR
LREEHKETWHYDQENPYRTWAYHGSYEAPSTGSASSMNVGVKLLTKPVDVPMVTQL
AMTDTTPFGQQRVFKKVDTRTPQPKPGRKIMTTANWLWALLGKKKSPRLCTREEF
ISKVRSNAAIGAVFQEEQGWTSASEAVNDSRFWELVDKERALHQEGRCESCVYNNMGK
REKKLGEFGRAKGSRAIWMWLGARFLEFEALGLNEDHWFSRENSWSGVEGEGHLRL
GYILEDIDKKDGLIYADDTAGWDTRI TEDDLLNEELITEQMAPHHKTAKAIFKLT
QNKVVKVLRPTPKGAVMDIISRKDQGRSGQVGTGLNTFTNMEVQLIRQMEAEQVITQ
DDMQNPEGLKERVEKWLKECGVDRLLKRMASGDDCVVKPLDERFSTSLFLNDMGKVR
KDIPQWEPSKGWKNWQEVFCSHHFHKIFMKDGRSLVVPQRNDELIGRARISQAGAW
SLRETACLKAYAQMWSLMYFHRDLRLASMAICSAVPTWFPPTSRTTWSIHAAHQWM
TTEDMLKVWNRVWIEDNPMTDKTPVHSWEDIPYLGKREDLWCGSLIGLSSRATWAKN
IHTAITQVRNLIGKEEYVDYMPAMKRYSAFSEGV

Sec. Nucleótidos	1 agttgttagt ctgtgtggac cgacaaggac agttccaaat cggaagcttg ctaaacacag
	61 ttctaacagt ttgttttaaa tagagagcag atctctggaa aaatgaacca acgaaaaaag
	121 gtggttagac cacctttaa tatgctgaaa cgcgagagaa accgcgatc aaccctcaa
	181 ggggttgatga agagattctc aaccggactg ttctccggga aaggacctt acggatgggtg
	241 ctgacattca tcacgttttt gcgagttctt tccatcccgc caacagcagg gattctgaaa
	301 agatggggac agttgaaaaa gaataaggcc atcaagatac tgattggatt caggaaggag
	361 ataggccgca tgttaaacat cttgaatagg agaagaagg caacaatgac attgctgtgt
	421 ttgattccca ccgtaatggc gtttcacctg tcaacaagag acggcgaaac cctcatgata
	481 gtggcaaac acgaaaggg gagacctctc ttgtttaaga caacagaagg aatcaacaaa
	541 tgcacctca ttgccatgga cctgggtgaa atgtgtgaa acactgtcac gtataaatgt
	601 cctctactgg ttaacaccga acctgaagac attgattgct ggtgtaatc cacgtccacc
	661 tgggtcatgt acgggacatg caccagagc ggagaacgga ggcgagagaa gcgctcagta
	721 gctttaacac cacattcagg aatgggattg gaaacaagag ctgagacatg gatgtcatcg
	781 gaaggggctt ggaaacatgc tcagagagtg gaaagctgga tactcagaaa cccaggattc
	841 gcgctcctgg caggatttat ggctcacatg attgggcaa caggaatcca gcgaactgtt
	901 ttctttgtcc taatgatgct agtcgcccc tctacaggaa tgcgatcggt aggggtaggg
	961 aacagagact ttgtggaagg agtctcagg ggagcgtgg tgcacttgg gctagaacat
	1021 ggaggatgct ttacaactat ggcccaggga aaaccacact tggatttga actgaccaag
	1081 acaacagcta aggaagtggc tctgttaaga acctattgca ttgaagctc gatatacaac
	1141 ataaccacgg caacaagatg tccaacgcaa ggagagcctt atctcaaaga ggaacaagac
1201 caacagtaca tttgccggag agatgtggta gatagagggt ggggcaatg ctgtggcttg	
1261 tttgaaaaag gaggagtgtg gacatgtgcy aagttttcat gttcggggaa gataacaggc	
1321 aatctggtcc aaattgaaaa ccttgaatat acggtagtgtg tgacagtcca caatggagac	
1381 acccatgcag taggaaatga cacatccaat catggagtga cagccacgat aactccagg	
1441 tcaccatcgg tagaagtcaa attgccggac tatggagaa taacactcga ttgtgaacc	
1501 aggtccggaa ttgacttcaa tgagatgac ctgatgaaaa tgaaaaagaa acgtggctt	
1561 gtgcacaagc aatggttttt ggacctacct ctaccatgga cagcaggagc agacacatca	
1621 gaagttcatt ggaattataa agagagaatg gtgacattca aagttcctca cgccaagaga	
1681 caggatgtga cagtgtcagg atctcaggag ggagctatgc attctgcctt cgccggagcc	
1741 acagaagtgg attctggtga tggaaatcac atgttttcag gacatctcaa gtgcaagtc	
1801 cgtatggaga aattgagaat taagggatg tcatacacga tgtgttcagg aaagttctca	
1861 attgacaaag agatggcaga aacacagcat gggacaacag tggtgaaagt caaatacga	
1921 ggcgctggag ctccgtgtaa agtccccata gagataagag atgtgacaa gaaaaagta	
1981 gttggcgca teatctcatc taccocctt gctgagaata ccaacagtgt aaccaacata	
2041 gaattggaac ccccttttgg ggacagctac atagtgatag gtgttgaga tagtgcatta	
2101 acactccatt ggttcaggaa agggagctcc attggtaaga tgtttgagtc cacatacaga	
2161 ggtgcaaac gaatggccat tttaggtgaa acagcttggg attttggctt tgttggtgga	

2221	ctgttcacat	cactgggaaa	ggctgtacac	caagtttttg	gaagtgtgta	tacaacctag
2281	tttggagggg	tctcatggat	gattagaatc	ctaattgggt	tcttagtact	gtggattggc
2341	acgaatcaa	gaaatacttc	aatggcaatg	acgtgcatag	ctggtggagg	gatcactctg
2401	tttctaggtt	tcacagttca	agcagacatg	ggttgtgtgg	tgtcatggaa	tgggaaggaa
2461	ctaaaaatgtg	gaaatggaat	ctttgtgggt	gacaacgtgc	acacttggac	agaacagtac
2521	aaattccaac	cagagtcccc	agcgaggcta	gctgtcgtca	tattgaatgc	ccacaagaat
2581	ggggctctgtg	gaatcagatc	aaccacgagg	ctggaaaaatg	ttatgtggaa	gcaataaacc
2641	aacgagctaa	actatgttct	ctgggaaggga	ggacacgacc	tcactgtagt	ggctggggac
2701	gtgaaagggg	tgttgaccaa	aggcaagaga	gcactcacac	ctccagttaa	tgatctgaaa
2761	tattcatgga	agacatgggg	aaaagcaaaa	atctttaccc	cagaagcaag	aaatagcacg
2821	tttttaatag	acggaccaga	cacctccgaa	tgcccaatg	aacgaagagc	atggaacttt
2881	tttgaggtag	aagactatgg	atltggcatg	tttacgacca	acatgtggt	gaaattccga
2941	gaaggaagtt	cagaagtgtg	tgaccatagg	ttaatgtcag	cggaatcaa	agatcagaaa
3001	gctgtgcatg	ctgacatggg	ttattggata	gagagctcaa	aaaaccgac	ctggcaataa
3061	gagaaagcat	cccttattga	agtgaaaaca	tgtctgtggc	ccaaaacca	cacgctgtgg
3121	agcaatggag	tgctggaagg	tcagatgtct	attccaagat	catacgagg	cccttttca
3181	cagcacaatt	accgccaggg	ctatgccacg	caaaccgagg	gcccattgga	cttgggcaag
3241	ttggagatag	actttggaga	atgtcccggg	acaacagtca	caattcagga	ggattgtgac
3301	catagaggcc	catctctgag	gaccaccact	gcactctgaa	aactggctac	cgagtgggtc
3361	tgccgctcct	gcacgatgcc	tcccttaagg	ttcttgggag	aagatggatg	ctggtacggg
3421	atggagatta	ggcccttgag	tgaaaaagaa	gagaacatgg	tcaaatcaca	ggtaacagcc
3481	ggacagggta	catcagagac	tttttctatg	gggctgctat	gctgacctt	gttcctggaa
3541	gaatgcttaa	ggagaagagt	cactaggaaa	cacatgatat	tggttgtggt	aatcaccttt
3601	tgtgctatca	tccatggagg	tctcacatgg	gtggatttac	tacgagcctt	ctcatgttta
3661	ggggacacca	tgtctggtag	aataggagga	cagattcacc	tagccatcat	ggcagtgttc
3721	aagatgtcac	caggatatgt	gctgggtgtg	tttttaagga	aactcacttc	aagagagaca
3781	gcgctgatgg	taataggaat	ggccatgaca	acggtgtttt	caattccaca	tgacctcatg
3841	gaactcattg	atggaatatc	atltggattg	atattactaa	aaatagtaac	acactttgat
3901	aacaccaag	tgggaacctt	agccctttcc	ttgactttca	taagatcaac	aacaccatta
3961	gtcatggctt	ggaggacctt	catggctgtg	ttctttgtgg	tcacactcat	tcctttgtgc
4021	aggacaagct	gtcttcaaaa	acagtcccat	tgggtagaaa	taacagcact	tatcttagga
4081	gccagggctt	tgccaagtga	cctaatgact	ctcatgaaag	gagcctcgag	agcactttgg
4141	cctcttaatg	agggcataat	ggctgtgggt	ttggtgagcc	tcttgggaa	gcgaccttta
4201	aagaatgatg	ttcctttagc	tggcccaatg	gtggcaggag	gcttacttct	agcggcttac
4261	gtaatgagtg	gtagctcagc	agacctgtca	ctagagaagg	ctgctaattg	gcaatgggat
4321	gaaatggcag	acataactgg	ctcaagccca	gtcatagaa	gtcaagagga	tgaagatggc
4381	tctttctcca	tacgagacgt	cgaggaaacc	aacatgataa	ccctcttggg	gaaactggcg
4441	ctgataacag	tatcaggtct	ttaccocctg	gcaattccag	tcacaatggc	aatatgggat
4501	atltggcaag	tgaaaacaca	aagatcagga	gctctgtggg	acgtcccctc	accgctgccc
4561	actcagaaag	ccacactgtc	tgaaggggtg	tataggatca	tgcaagagg	gttgttcggg
4621	aaaactcagg	ttggagtagg	gatacacatg	gaaggtgtgt	tccacacaa	gtggcacgta
4681	acaagaggat	cagtgatctg	ccatgagaca	gggagattag	agccatcttg	ggctgacgtc
4741	aggaatgaca	tgatatcata	cggtggggga	tggaaagctc	gagacaaatg	ggacaaaaga
4801	gaagatgttc	aggtcctagc	catagaacca	ggaaaaaatc	caaaaacatg	ccaaaacgaaa
4861	ccaggccttt	tcaagaccct	aactggagaa	atltggagcag	taactctgga	tttcaaaccc
4921	ggaacatctg	gctctcctat	cataaacaag	aaagggaaag	ttattggact	ctatggaaat
4981	ggagtagtta	ccaaatcagg	tgattacgtc	agtgccataa	cgcaagccga	aagaattggg
5041	gagccagatt	atgaaagtga	tgaggacatt	tttcgaaaaga	aaagattgac	tataatggac
5101	ttacaccccg	gagccggaaa	gacaaaaaga	attctcccgt	caatagttag	agaagctttg
5161	aaaagagggc	tgcgaaacct	gattctggcc	cccacgagag	tggtggcggc	cgagatggaa
5221	gaggccttac	gcggaactgc	aatccgttat	cagaccccag	ctgtgaaatc	agagcacaca
5281	ggaagagaga	ttgtagacct	catgtgtcat	gcaaccttca	caacgagact	tttgtcatca
5341	accagggttc	caaattataa	cctcatagtg	atggatgaag	cacatlttac	tgaccttgtt
5401	agtgtcgcag	ctagaggata	catttcaacc	agggtggaaa	tgggagaggc	agcagctatc
5461	ttcatgactg	caaccocctc	tggatcgata	gatcccctcc	cccagagcaa	cagccaataa
5521	gaagacatcg	agagggaaat	cccagaaagg	tcattgaaaca	cagggttcga	ctggataaca
5581	gactaccaag	ggaaaactgt	gtggtttgtt	cccagcataa	aagctggaaa	tgacattgca
5641	aattgtttga	gaaagtccgg	aaagagagta	atccagttga	gcagaaaaac	ctttgacaca
5701	gagtatccaa	agacgaaact	cacggactgg	gattttgtgg	tcaccacaga	catatctgaa
5761	atgggagcca	atltcagagc	tgggagagtg	atagacccta	ggagatgcct	caagccagtt
5821	atcctaacag	atgggccaga	gagagttatt	ctagcaggtc	caattccagt	aactccagca
5881	agtgccgctc	agagaagagg	gcgaataggt	aggatccag	cacaagaaga	tgatcaatat
5941	gttttctccg	gagacccact	aaggaaatgat	gaagatcatg	ctcactggac	agaagcaaa
6001	atgctgcttg	acaatatcta	cactcctgaa	ggaataatc	caacatgttt	tggtccggaa
6061	agggaaaaaaa	cccaagccat	tgatggagag	tttcgacctca	gaggggaaaca	aaggaaagact
6121	tttgtggaat	tgatgaggag	aggagacctt	ccggtgtggc	tgagctacaa	ggtagcttct
6181	gccggtatat	cttataaaga	ccgagaatgg	tgcttcacag	gggaaaaggaa	taaccaaat
6241	ttagaagaaa	acatggaggt	tgaatctgg	actagagagg	gagaaaaaga	aaagctaagg
6301	ccaaaatggg	atgatgcacg	tgtgtacgct	gacctatgg	ctttgaaagg	tttcaaggag
6361	tttgccagtg	gaagaagag	cataactctt	gacatcctaa	cagagattgc	cactttgcca
6421	acttaacctt	cctctaaggg	caagctagcc	cttgacaaca	tagtcatgct	ccacacaaca

6481	gaaaaagggg	ggagggccta	ccaacacgcc	ctgaacgaac	tccgggagtc	actggaaca
6541	ctcatgcttg	tagccctact	aggtgctatg	acagccggta	tcttcctggt	tttcatgcag
6601	gggaaaagga	taggaaaatt	gtcaatgggt	ctgatagcca	tagtggcttg	tagtggcttg
6661	ctctgggtag	cagaaattca	gccccagtg	atagcagctt	caatcatact	ggagtttttt
6721	cttatggtgc	tgttgatacc	agaaccagaa	aaacagagga	ccccacaaga	caatcaattg
6781	atctacgtta	tattgaccat	tctcaccatt	attggtcttg	tagcagccaa	tgagatgggg
6841	ctgattgaaa	aaacaaaaac	ggactttggg	ttctaccagg	taaaaacaga	aaccaccatt
6901	ctggatgtgg	atthgagacc	agcctcagcg	tggacactct	atgcagtggt	caccactatt
6961	ctgactccta	tgctgagaca	caccatagag	aacacgtcag	ccaacctgtc	tctagcagcc
7021	attgccaacc	aagcagctgt	cctaattgga	cttggaaaag	gatggccgct	ccacagaatg
7081	gacctcggtg	tgccgctgct	agcaatagga	tggtattctc	aagtgaacc	aacacacttg
7141	acagcatccc	tagtcatgct	tttagttcat	tatgccataa	taggtccagg	attgcaggca
7201	aaagccacaa	gagaggccca	gaaaaggaca	gccgctggga	tcatgaaaaa	ccccactgtg
7261	gacgggataa	cagtaataga	tctagaacca	atactctatg	acccaaaatt	tgaaaaagca
7321	ttagggcaag	tcattgctact	agtcctgtgt	gttgacaat	tacttttgat	gagaacaaca
7381	tgggctctct	cggaagtatt	catctgggcc	acaggaccaa	tcatgacctt	gtgggagggc
7441	aaccagga	ggttttggaa	tacaaccata	gctgtatcca	cagccaacat	ttttagagga
7501	agctacttgg	cgggagctgg	actagctttt	tcgctcataa	agaatgcaca	aactcctagg
7561	aggggaactg	ggaccacagg	agagacactg	ggagagaagt	ggaagagaca	gctaaactct
7621	ttagacagaa	aggagtttga	agagtacaaa	agaagtggaa	tactagaagt	ggataggact
7681	gaagccaagt	ctgccttaag	agatggatcc	aaaaccaagc	atgcggtgtc	cagagggtca
7741	agtaaaatca	gatggattgt	tgaaagagga	atgataaaac	caaaaggaaa	ggctcgtagt
7801	cttgggtgcg	ggaggggagg	atggctctat	tatatggcga	cactcaagaa	cggtactgaa
7861	gtgaaaagga	ataactaaagg	aggtccagga	catgaagaa	caatccccat	ggtactctat
7921	ggctggaact	tggtcaaact	ccattcaggg	gttgatgtgt	tctacaaacc	cactgagcag
7981	gtggacaccc	tgctctgtga	cattggggag	tcactctcta	atccgacaat	agaggaaggg
8041	aaaacattga	gagcttgtaa	gatgggtggg	ccatggctct	cttcaaaacc	tgagttttgc
8101	atcaaaagtc	tcaaccoccta	catgcccaga	gtaatagaag	agctggagaa	actgcagaga
8161	agacatggtg	gaagcctcgt	cagatgcccg	ctatccagga	attctaccca	tgagatgtat
8221	tgggtgtcag	gtgctgctgg	aaacatcctg	agttctgtaa	acacaatatc	aaagatggtg
8281	ttgaacaggt	tcacaacaag	gtatagaaaa	cccacttatg	agaaggacgt	agatcttggg
8341	gcggaacga	gaagtgtctc	cactgaaaaca	gaaaaaccag	acatgacaat	catgtggaga
8401	aggcttcaga	gattgcgaga	agagcataaa	gaaacctggc	actatgacca	ggaaaaccca
8461	tacagaacct	gggcttatca	tggaaagctat	gaagctcctt	cgacaggttc	agcatcctcc
8521	atggtgaacg	gggtagtaaa	actgctgaca	aaaccttggg	atgtggttcc	aatggtgacc
8581	cagttggcca	tgacagacac	aaacctttt	gggcaacaaa	gagtgttcaa	ggagaaggtg
8641	gataccagaa	caccacaacc	aaaacctggc	acacgaaaga	ttatgaccac	gacagccaat
8701	tgggtgtggg	ccctcctcgg	gaagaagaaa	agtcaccagc	tatgcacaag	ggaagagttc
8761	atctcaaaa	ttagggtcaa	tgacagccata	ggcgcagctc	ttcaggaaga	acagggatgg
8821	acatcagcca	gtgaagctgc	gaatgacagc	cggttctggg	aactggttga	caaagaaggg
8881	gctctgcctc	aggaaggaag	atgtgaatcg	tgtgtctaca	acatgatggg	aaaacgtgag
8941	aaaaaattag	gagagtgttg	tagggccaag	ggaagccgag	caatctggta	catgtggctg
9001	ggggcgcggt	tcctggaatt	tgaagccctg	ggttttttga	atgaagacca	ttggttttag
9061	agagaaaact	catggagttg	agtggaaggg	gaaggtctgc	acagatggg	atacatcttg
9121	gaggacatag	acaagaagga	tggagacctg	atatatgctg	acgacacagc	aggctgggac
9181	acgagaatca	ctgaagatga	tcttttaaat	gaagaactga	tcacagaaca	gatggcccct
9241	caccacaaga	ctctagccaa	agccattttc	aaactaacct	atcaaaaaca	agtggtgaaa
9301	gttctcagac	ccacaccgaa	aggagcggta	atggacatca	tatccagaaa	agaccaagaa
9361	ggtagtggac	agggttgaac	atatggttta	aacacattca	ctaactgga	agtccaactc
9421	atccgcaaaa	tggaaagctga	aggagctatc	acacaagacg	acatgcagaa	cccagaaggg
9481	ttgaaagaaa	gagttgagaa	atggctgaaa	gagtggtggc	tcgacaggtt	gaagaggatg
9541	gcaatcagtg	gagatgattg	cgtggtgaag	cccctagatg	agaggtttag	cacctccctc
9601	ctcttcttga	atgacatggg	aaagtgaggg	aaagacatcc	cgcagtggtg	accatccaag
9661	ggatgaaaa	actggcaaga	ggttcccttt	tgctcccacc	atctccacaa	gatcttcatg
9721	aaagatggcc	gctcactggt	tgttccatgc	agaaaccagg	atgaactgat	aggaagagcc
9781	agaatctcgc	agggggcttg	atggagcttg	agagaaacag	cctgtctggg	caaagcttac
9841	gcccagatgt	ggtcgtttat	gtatttccat	agaagggacc	tgccctagc	ctccatggcc
9901	atatgctcag	cagttccaac	agaatgggtt	ccaacaagca	gaacaacatg	gtcaatccac
9961	gcccatacacc	agtggatgac	cactgaagat	atgcttaaag	tgtggaacag	agtgtggata
10021	gaagataaac	ccaatatgac	tgacaagact	ccagtcatt	cgtgggaaga	cataccttac
10081	ctagggaaaa	gagaggatth	gtggtgtgga	tcctcgattg	gactttcttc	cagagccacc
10141	tgggcaaga	acattcacac	ggccataacc	caggtcagaa	atthgatcgg	aaaagaggaa
10201	tacgtggatt	acatgccagc	catgaaaaaga	tacagtgtc	cttttgagag	tgaaggagtt
10261	ttgtaattat	taacaacaaa	caccaaagag	accattgaag	tcaggccact	tgtgccacgg
10321	cttgagcaaaa	ccgtgctcgc	tgtagctccg	ccaataatgg	gagggctaaa	attcccaggg
10381	aggccatgcg	ccacggaagc	tgtacgcgtg	gcatattgga	ctagcgggta	gaggagaccc
10441	ctcccacat	tgacaaaacg	cagcaaaaaa	gggggcccga	agccagaggg	aagctgtact
10501	tttgggtgaa	ggactagagc	ttagaggaga	cccccccaac	acaaaaacag	catattgcag
10561	ctgggaaaga	ccagagatcc	tgctgtctct	gcaacatcaa	tccaggcaca	gagcgcgcga
10621	agatggattg	gtgttgttga	tccaacaggt	tct		

Secuencias de nucleótidos y aminoácidos del Virus Dengue Serotipo 2 del gen de la glicoproteína de la envoltura.

Virus Dengue Serotipo 2 cepa S14946OAX06 gen de la glicoproteína de la envoltura.			
No. de Acceso GeneBank	EF595828	pubMed	18625078
Autores	Gardella-Garcia,C.E., Perez-Ramirez,G., Navarrete-Espinosa,J., Cisneros,A., Jimenez-Rojas,F., Ramirez-Palacios,L.R.,Rosado-Leon,R., Camacho-Nuez,M. and Munoz Mde,L.	Título	Marcadores genéticos específicos para detectar subtipos del virus del dengue serotipo 2 en aislamientos de los estados de Oaxaca y Veracruz, México.
Journal	BMC Microbiol. 8, 117 (2008)	Institución	Centro De Investigación Y De Estudios Avanzados Del IPN
Sec. Aminoácidos	TIVIRVQYEGDGSPPCKIPFEITDLEKRHVLGRLITVNPVIVTEKDSVNIIEAEPFPGDSYIIIGVEPGQLKLNWFKKGSSIGQMF ET TMRGAKRMAILGDTAWDFGSLGGVFTSIGKALHQVFGAIYGAAFSGVSWTMKILIGVIITWIGMNSRSTLSVSVS		
Sec. Nucleótidos	<pre> 1 accatagtta tcagagtcca atatgaaggg gacggttctc catgtaagat ccttttgag 61 ataacagatt tggaaaaaag acacgtctta ggtcgcttga ttacagtaa cccaattgta 121 acagaaaaag atagcccagt caacatagaa gcagaacctc cattcggaga cagctacatc 181 atcataggag tagagccggg acaattgaaa ctcaattggt ttaagaaggg aagttccatc 241 ggccaaatgt ttgagacaac aatgagagga gcaaagagaa tggccatttt aggtgacaca 301 gcctgggact ttgatccct gggaggagtg ttacatcta taggaaaggc tctccaccaa 361 gttttcggag caatctatgg ggctgctttt agtgggtct catggactat gaaaatcctc 421 ataggagtca tcatcacatg gataggaatg aatcacgta gcacctcact gtctgtgtcg </pre>		

Secuencias de nucleótidos y aminoácidos del Virus Dengue Serotipo 2 del gen de la glicoproteína de la envoltura.

Virus Dengue Serotipo 2 cepa S14760OAX06 gen de la glicoproteína de la envoltura.			
No. de Acceso GeneBank	EF595829	pubMed	18625078
Autores	Gardella-Garcia,C.E., Perez-Ramirez,G., Navarrete-Espinosa,J., Cisneros,A., Jimenez-Rojas,F., Ramirez-Palacios,L.R.,Rosado-Leon,R., Camacho-Nuez,M. and Munoz Mde,L.	Título	Marcadores genéticos específicos para detectar subtipos del virus del dengue serotipo 2 en aislamientos de los estados de Oaxaca y Veracruz, México.
Journal	BMC Microbiol. 8, 117 (2008)	Institución	Centro De Investigación Y De Estudios Avanzados Del IPN
Aminoácidos	TIVIRVQYEGDGSPPCKIPFEITDLEKRHVLGRLITVNPVIVTEKDSFVNIEAEPFPGDSYIIIGVPEPQLKLNWFKKGSSIGQMF ETTMRGAKRMAILGDTAWDFGSLGGVFTSIGKALHQVFGAIYGAAFSGVSWTMKILIGVIIITWIGMNSRSTSLSVS		
Sec. Nucleótidos	<pre> 1 accatagtta tcagagtcca atatgaaggg gacggttctc catgtaagat cccttttgag 61 ataacagatt tggaaaaaag acacgtctta ggtcgcttga ttacagttaa cccaattgta 121 acagaaaaag atagcccagt caacatagaa gcagaacctc cattcggaga cagctacatc 181 atcataggag tagagccggg acaattgaaa ctcaattggt ttaagaaggg aagttccatc 241 ggccaaatgt ttgagacaac aatgagagga gcaaagagaa tggccatfff aggtgacaca 301 gcttgggact ttggatccct gggaggagtg tttacatcta taggaaaggc tctccaccaa 361 gttttcggag caatctatgg ggctgctttt agtgggtctc catggactat gaaaatcctc 421 ataggagtca tcatcacatg gataggaatg aattcacgta gcacctcact gtctgtgtcg </pre>		

Secuencias de nucleótidos y aminoácidos del Virus Dengue Serotipo 2 del gen de la glicoproteína de la envoltura

Virus Dengue Serotipo 2 cepa S1020OAX06 gen de la glicoproteína de la envoltura			
No. de Acceso GeneBank	EF595834	pubMed	18625078
Autores	Gardella-Garcia,C.E., Perez-Ramirez,G., Navarrete-Espinosa,J., Cisneros,A., Jimenez-Rojas,F., Ramirez-Palacios,L.R.,Rosado-Leon,R., Camacho-Nuez,M. and Munoz Mde,L.	Título	Marcadores genéticos específicos para detectar subtipos del virus del dengue serotipo 2 en aislamientos de los estados de Oaxaca y Veracruz, México.
Journal	BMC Microbiol. 8, 117 (2008)	Institución	Centro De Investigación Y De Estudios Avanzados Del IPN
Sec. Aminoácidos	TIVIRVQYEGDGSPCKIPFEITDLEKRHVLGRLITVNPVIVTEKDSVNIIEKPPFGDSYIIIGVEPGQLKLNWFKKGSIGKMF ETTMRGAKRMAILGDTAWDFGSLGGVFTSIGKALHQVFGAIYGAAFSGVSWTMKILIGVITWIGMNSRSTSQSVS		
Sec. Nucleótidos	<pre> 1 acaatagtta tcagagtaca atatgaagg gacggttctc catgtaagat cccttttgag 61 ataacagatt tggaaaaaag acacgtctta ggtcgcttga ttacagttaa cccaattgta 121 acagaaaaag atagcccagt caacatagaa gaaaaacctc cattcggaga cagctacatc 181 atcataggag tagagccggg acaattgaaa ctcaattggt ttaagaaggg aagttccatc 241 ggaaaaatgt ttgagacaac aatgagagga gcaaagagaa tggccathtt aggtgacaca 301 gcctgggact ttggatccct gggaggagtg tttacatcta taggaaaggc tctccaccaa 361 gttttcggag caatctatgg ggctgctttt agtggggtct catggactat gaaaatcctc 421 ataggagtca tcatcacatg gataggaatg aattcacgta gcacctcaca gtctgtgtcg </pre>		

Secuencias de nucleótidos y aminoácidos del Virus Dengue Serotipo 2 del gen de la poliproteína

Virus Dengue serotipo 2 aislado Veracruz/Mex/S011A/06 gen de la poliproteína			
No. de Acceso GeneBank	EU552536	pubMed	18625078
Autores	Gardella-Garcia,C.E., Perez-Ramirez,G., Navarrete-Espinosa,J., Cisneros,A., Jimenez-Rojas,F., Ramirez-Palacios,L.R., Rosado-Leon,R., Camacho-Nuez,M. and Munoz Mde,L.	Título	Marcadores genéticos específicos para detectar subtipos del virus del dengue serotipo 2 en aislamientos de los estados de Oaxaca y Veracruz, México
Journal	BMC Microbiol. 8, 117 (2008)	Institución	Genética y Biología Molecular , Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional
Sec. Aminoácidos	KRFSLGMLQGPGLKLFMALVAFLRFLTIPTAGILKRWGTIKKSKAINVLRGFRKEIGRMLNILNRRRRRTAGVIVMLIPKAMAFHL TTRNGEPHMIVGRQEKGSLLFKTEDGVNMCTLMAIDLGEL		
Sec. Nucleótidos	1 aagagattct cacttggaat gctgcaagga ccggaccat taaaactggt catggccctt 61 gtggcgttcc ttcgtttcct aacaatcca ccaacagcag ggatactaaa aagatgggga 121 acgatcaaaa aatcaaaagc tatcaatgtc ttgagagggg tcaggaaaga gattggaagg 181 atgctgaaca tcttgaacag gagacgcagg acagcagggg tgattgttat gttgattcca 241 aaagcgatgg cgttccattt aaccacacgc aatggagaac cacacatgat cgttggtagg 301 caggagaaag ggaaaagtct tctgttcaaa acagaggatg gtgttaacat gtgtaccctc 361 atggccatag accttggtga attgtg		

Secuencias de nucleótidos y aminoácidos del Virus Dengue Serotipo 2 del gen de la poliproteína

Virus Dengue serotipo 2 aislado Veracruz/Mex/S013A/06 gen de la poliproteína			
No. de Acceso GeneBank	EU552535	pubMed	18625078
Autores	Gardella-Garcia,C.E., Perez-Ramirez,G., Navarrete-Espinosa,J., Cisneros,A., Jimenez-Rojas,F., Ramirez-Palacios,L.R., Rosado-Leon,R., Camacho-Nuez,M. and Munoz Mde,L.	Título	Marcadores genéticos específicos para detectar subtipos del virus del dengue serotipo 2 en aislamientos de los estados de Oaxaca y Veracruz, México
Journal	BMC Microbiol. 8, 117 (2008)	Institución	Genética y Biología Molecular , Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional
Sec. Aminoácidos	KRFSLGMLQGRGPKLFMALVAFRLFLTIPTAGILKRWGTIKKSKAINVLRGFRKEIGRMLNILNRRRRRTAGVIVMLIPTAMAFHL TTRNGEPHMIVGRQEKGSLLFKTEDGVNMCTLMAIDLGEL		
Sec. Nucleótidos	<pre> 1 aagagattct cacttgggat gctgcaagga cgoggacat taaaactggt catggccctt 61 gtggcgttcc ttcgtttctt aacaatccca ccaacagcag ggatactaaa aagatgggga 121 acgatcaaaa aatcaaaaagc tatcaatgtc ttgagagggt tcaggaaaga gattggaagg 181 atgctgaaca tcttgaacag gagacgcagg acagcaggcg tgattggtat gttgattcca 241 acagcgatgg cgttccattt aaccacacgc aatggagaac cacacatgat cgttggtagg 301 caggagaaag gaaaagtct tctgttcaa acagaggatg gtgtaacat gtgtaccctc 361 atggccatag accttgggtg attgtg </pre>		

Secuencias de nucleótidos y aminoácidos del Virus Dengue Serotipo 2 del gen de la poliproteína

Dengue virus 2 isolate Veracruz/Mex/S020A/06 gen de poliproteína			
No. de Acceso GeneBank	EU552539	pubMed	18625078
Autores	Gardella-Garcia,C.E., Perez-Ramirez,G., Navarrete-Espinosa,J., Cisneros,A., Jimenez-Rojas,F., Ramirez-Palacios,L.R., Rosado-Leon,R., Camacho-Nuez,M. and Munoz Mde,L.	Título	Marcadores genéticos específicos para detectar subtipos del virus del dengue serotipo 2 en aislamientos de los estados de Oaxaca y Veracruz, México
Journal	BMC Microbiol. 8, 117 (2008)	Institución	Genética y Biología Molecular, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional
Sec. Aminoácidos	KRFSLGMLQGRGPLKLFMALVAFLRFLTI PPTAGILKRWGTIKKSKAINVLRGFRKEIGRMLNINLNRRTAGVIVMLIPTAMAFHL TTRNGEPHMIVGRQEKGSLLFKTEDGVNMCTLMIDLGEL		
Sec. Nucleótidos	1 aagagattct cacttgaat gctgcaagga cgcggacat taaaactggt catggcctt 61 gtggcgttcc ttcgtttcct aacaatcca ccaacagcag ggatactaaa aagatgggga 121 acgatcaaaa aatcaaaagc tatcaatgtc ttgagagggt tcaggaaaga gattggaagg 181 atgctgaaca tcttgaacag gagacgcagg acagcaggcg tgattgttat gttgattcca 241 acagcgatgg cgttccattt aaccacacgc aatggagaac cacacatgat cgttggtagg 301 caggagaaaag gaaaagtct tctgttcaaa acagaggatg gtgttaacat gtgtaccctc 361 atggccatag accttggtga attgtg		

Secuencias de nucleótidos y aminoácidos del Virus Dengue Serotipo 2 del gen de la poliproteína

Virus Dengue serotipo 2 aislado Veracruz/Mex/S033A/06 gen de la poliproteína			
No. de Acceso GeneBank	EU552537	pubMed	18625078
Autores	Gardella-Garcia,C.E., Perez-Ramirez,G., Navarrete-Espinosa,J., Cisneros,A., Jimenez-Rojas,F., Ramirez-Palacios,L.R., Rosado-Leon,R., Camacho-Nuez,M. and Munoz Mde,L.	Título	Marcadores genéticos específicos para detectar subtipos del virus del dengue serotipo 2 en aislamientos de los estados de Oaxaca y Veracruz, México
Journal	BMC Microbiol. 8, 117 (2008)	Institución	Genetics and Molecular Biology, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional
Sec. Aminoácidos	KRFSLGMLQGRGPLKLFMALVAFLRFLTIPTAGILKRWGTIKKSKAINVLRGFRKEIGRMLNINLNRRTAGVIVMLIPTAMAFHL TTRNGEPHMIVGRQEKGSLLFKTEDGVNMCTLMAIDLGEL		
Sec. Nucleótidos	1 aagagattct cacttggaaat gctgcaagga cgcgaccat taaaactggt catggccctt 61 gtggcgttcc ttcgtttctt aacaatcca ccaacagcag ggatactaaa aagatgggga 121 acgatcaaaa aatcaaaaagc tatcaatgtc ttgagagggt tcaggaaaga gattggaagg 181 atgctgaaca tcttgaacag gagacgcagg acagcaggcg tgattggtat gttgattcca 241 acagcgatgg cgttccattt aaccacacgc aatggagaac cacacatgat cgttggtagg 301 caggagaaaag gaaaagtct tctgttcaaa acagaggatg gtgtaacat gtgtaccctc 361 atggccatag accttgggtga attgtg		

Secuencias de nucleótidos y aminoácidos del Virus Dengue Serotipo 2 del gen de la poliproteína

Virus del dengue serotipo 2 aislado Veracruz/Mex/S015A/06 gen de la poliproteína			
No. de Acceso GeneBank	EU552534	pubMed	18625078
Autores	Gardella-Garcia,C.E., Perez-Ramirez,G., Navarrete-Espinosa,J., Cisneros,A., Jimenez-Rojas,F., Ramirez-Palacios,L.R., Rosado-Leon,R., Camacho-Nuez,M. and Munoz Mde,L.	Título	Marcadores genéticos específicos para detectar subtipos del virus del dengue serotipo 2 en aislamientos de los estados de Oaxaca y Veracruz, México
Journal	BMC Microbiol. 8, 117 (2008)	Institución	Genetics and Molecular Biology, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional
Sec. Aminoácidos	KRFSLGMLQGRGPLKLFMALVAFRLRFLTI PPTAGILKRWGTIKKSKAINVLRGFRKEIGRMLNINLNRRTAGVIVMLIPTAMAFHL TTRNGEPHMIVGRQEKGSLLFKTEDGVNMCTLMAIDLGEL		
Sec. Nucleótidos	1 aagagattct cacttggaaat gctgcaagga cgcgaccat taaaactggt catggccctt 61 gtggcgttcc ttcgtttctt aacaatcca ccaacagcag ggatactaaa aagatgggga 121 acgatcaaaa aatcaaaagc tatcaatgtc ttgagagggt tcaggaaaga gattggaagg 181 atgctgaaca tcttgaacag gagacgcagg acagcaggcg tgattggtat gttgattcca 241 acagcgatgg cgttccattt aaccacacgc aatggagaac cacacatgat cgttggttagg 301 caggagaaaag gaaaagtct tctgttcaaa acagaggatg gtgtaacat ggtaccctc 361 atggccatag accttggtga attgtg		

Secuencias de nucleótidos y aminoácidos del Virus Dengue Serotipo 2 del gen de la poliproteína

Virus del dengue serotipo 2 aislado Veracruz/Mex/S008A/06 gen de la poliproteína			
No. de Acceso GeneBank	EU552538	pubMed	18625078
Autores	Gardella-Garcia,C.E., Perez-Ramirez,G., Navarrete-Espinosa,J., Cisneros,A., Jimenez-Rojas,F., Ramirez-Palacios,L.R., Rosado-Leon,R., Camacho-Nuez,M. and Munoz Mde,L.	Título	Marcadores genéticos específicos para detectar subtipos del virus del dengue serotipo 2 en aislamientos de los estados de Oaxaca y Veracruz, México
Journal	BMC Microbiol. 8, 117 (2008)	Institución	Genética y Biología Molecular , Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional
Sec. Aminoácidos	KRFSLGMLQGRGPLKLFMALVAFLRFLTIPTAGILKRWGTIKKSKAIMFLRGFRKEIGRMLNINLNRRTAGVIVMLIPTAMAFHL TTRNGEPHMIVGRQEKGSLLFKTEDGVNMCTLMAIDLGEL		
Sec. Nucleótidos	1 aagagattct cacttggat gctgcaagga cgcggacat taaaactggt catggccctt 61 gtggcgttcc ttcgtttcct aacaatcca ccaacagcag ggatactaaa aagatgggga 121 acgatcaaaa aatcaaaagc tatcatgttc ttgagagggg tcaggaaaga gattggaagg 181 atgctgaaca tcttgaacag gagacgcagg acggcaggcg tgattgttat gttgattcca 241 acagcgatgg cgttccattt aaccacacgc aatggagaac cacacatgat cgttggtagg 301 caggagaaag gaaaagtct tctgttcaaa acagaggatg gtgttaacat gtgtaccctc 361 atggccatag accttgggtga attgtg		

Secuencias de nucleótidos y aminoácidos del Virus Dengue Serotipo 2 del gen de la proteína estructural NS5

Dengue virus 2 aislamiento VER / MEX013A / 06 gen no estructural de la proteína NS5			
No. de Acceso GeneBank	EU570980	pubMed	18625078
Autores	Gardella-Garcia,C.E., Perez-Ramirez,G., Navarrete-Espinosa,J., Cisneros,A., Jimenez-Rojas,F., Ramirez-Palacios,L.R., Rosado-Leon,R., Camacho-Nuez,M. and Munoz Mde,L.	Título	Marcadores genéticos específicos para detectar subtipos del virus del dengue serotipo 2 en aislamientos de los estados de Oaxaca y Veracruz, México.
Journal	BMC Microbiol. 8, 117 (2008)	Institución	Genética y Biología Molecular , Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional
Sec. Aminoácidos	RARI SQGAGWSLKETA CLGKSYAQMWTLMYFHRRDLRLAANAICSAVPPHVPTSRTTCSIHAKHEWMTTEDMLAVWNRVWIQENPW MEDKTPVESWEEV P YL GKREDQWCGSLIGLTSRATWAKNIQTAINQVRS		
Sec. Nucleótidos	1 agagcccgaa tttcccaggg agctgggtgg tctttgaagg agacggcctg tttggggaag 61 tcttacgccc aaatgtggac cctgatgtac ttccacagac gtgacctcag actggcggca 121 aatgccattt gctcggcagt cccgccacat tgggttccaa caagtccaac aacctgctcc 181 atacacgcta agcatgaatg gatgacgacg gaagacatgc tggcagtctg gaacagggtg 241 tggatccaag aaaaccctg gatggaagat aaaactccag tggaatcatg ggaagaagtc 301 ccatacttgg gaaaaagaga agaccaatgg tgcggctcat tgattggact aacaagcagg 361 gctacctggg caaagaacat ccaaacagca ataaatcaag tcagatcc		

Secuencias de nucleótidos y aminoácidos del Virus Dengue Serotipo 2 del gen de la proteína estructural NS5

Dengue virus de tipo 2 aislado S707OAX05 gen NS5			
No. de Acceso GeneBank	EF595821	pubMed	18625078
Autores	Gardella-Garcia,C.E., Perez-Ramirez,G., Navarrete-Espinosa,J., Cisneros,A., Jimenez-Rojas,F., Ramirez-Palacios,L.R., Rosado-Leon,R., Camacho-Nuez,M. and Munoz Mde,L.	Título	Marcadores genéticos específicos para detectar subtipos del virus del dengue serotipo 2 en aislamientos de los estados de Oaxaca y Veracruz, México
Sec. Aminoácidos	RARI SQGAGWSLKETACLGKSYAQMWTLMYFHRDLRLAANAICSAVPPHWVPTSRTTWSIHAKHEWMTTEDMLAVWNRVWIQENPW MEDKTPVESWEVYPYLGKREDQWCGSLIGLTSRATWAKNIQTAINQVRS		
Sec. Nucleótidos	1 agagcccgga tttcccaggg agctgggtgg tctttgaagg agacggcctg tttggggaag 61 tcttacgccc aaatgtggac cctgatgtac ttccacagac gtgacctcag actggcggca 121 aatgccattt gctcggcagt cccgccacat tggggttcaa caagtcgaac aacctgggtcc 181 atacacgcta agcatgaatg gatgacgacg gaagacatgc tggcagtctg gaacaggggtg 241 tggatccaag aaaaccctg gatggaagat aaaactccag tggaatcatg ggaagaagtc 301 ccatacttgg gaaaaagaga agaccaatgg tgcggctcat tgattggact aacaagcagg 361 gctacctggg caaagaacat ccaaacagca ataatcaag tcagatcc		

Secuencias de nucleótidos y aminoácidos del Virus Dengue Serotipo 2 del gen de la proteína estructural NS5

Dengue virus tipo 2 aislado S1038OAX05 genNS5			
No. de Acceso GeneBank	EF595825	pubMed	18625078
Autores	Gardella-Garcia,C.E., Perez-Ramirez,G., Navarrete-Espinosa,J., Cisneros,A., Jimenez-Rojas,F., Ramirez-Palacios,L.R., Rosado-Leon,R., Camacho-Nuez,M. and Munoz Mde,L.	Título	Marcadores genéticos específicos para detectar subtipos del virus del dengue serotipo 2 en aislamientos de los estados de Oaxaca y Veracruz, México
Journal	BMC Microbiol. 8, 117 (2008)	Institución	Genética y Biología Molecular , Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional
Sec. Aminoácidos	RARI SQGAGWSLKETACLGKSYAQMWTLMYFHRRLRLAANAICSAVPPHWVQTSRTTWSIHAKHEWMTTEDMLAVWNRVWIQENPW MEDKTPVESWEEVPYLGKREDQWCGSLIGLTSRATWAKNIQTAINQVRS		
Sec. Nucleótidos	1 agagcccgaa tttccaggg agctgggtg tctttgaagg agacggcctg tttggggaag 61 tcttacgccc aatgtggac cctgatgtac ttccacagac gtgacctcag actggcggca 121 aatgccattt gctcggcagt ccgcccacat tgggttcaaa caagtcgaac aacctgggtcc 181 atacacgcta agcatgaatg gatgacgacg gaagacatgc tggcagtctg gaacagggtg 241 tggatccaag aaaacccgtg gatggaagat aaaactccag tggaatcatg ggaagaagtc 301 ccatacttgg gaaaaagaga agaccaatgg tgcggctcat tgattggact aacaagcagg 361 gctacctggg caaagaacat ccaaacagca ataaatcaag tcagatcc		

Secuencias de nucleótidos y aminoácidos del Virus Dengue Serotipo 2 del gen de la proteína estructural NS5

Dengue virus 2 aislar VER / MEX024A / 06 no estructural proteína NS5			
No. de Acceso GeneBank	EU570975	pubMed	18625078
Autores	Gardella-Garcia,C.E., Perez-Ramirez,G., Navarrete-Espinosa,J., Cisneros,A., Jimenez-Rojas,F., Ramirez-Palacios,L.R., Rosado-Leon,R., Camacho-Nuez,M. and Munoz Mde,L.	Título	Marcadores genéticos específicos para detectar subtipos del virus del dengue serotipo 2 en aislamientos de los estados de Oaxaca y Veracruz, México.
Journal	BMC Microbiol. 8, 117 (2008)	Institución	Genética y Biología Molecular , Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional
Sec. Aminoácidos	RARI SQGAGWSLKETACLGKSYAQMWTLMYFHRDLRLAANAICSAVPPHWPVTSRTTWSIHAKHEWMTTEDMLAVWNRVWIQENPW MEDKTPVESWEEVPYLGKREDQWCGSLIGLTSRATWAKNIQTAINQVRS		
Sec. Nucleótidos	1 agagcccgaa tttcccaggg agctgggtgg tctttgaagg agacggcctg tttggggaag 61 tcttacgccc aaatgtggac cctgatgtac ttccacagac gtgacctcag actggcggca 121 aatgccattt gctcggcagt cccgccacat tgggttccaa caagtcgaac aacctgggtc 181 atacacgcta agcatgaatg gatgacgacg gaagacatgc tggcagtctg gaacaggggtg 241 tggatccaag aaaacccgtg gatggaagat aaaactccag tggaatcatg ggaagaagtc 301 ccatacttgg gaaaaagaga agaccaatgg tgcggctcat tgattggact aacaagcagg 361 gctacctggg caaagaacat ccaaacagca ataaatcaag tcagatcc		

Secuencias de nucleótidos y aminoácidos del Virus Dengue Serotipo 2 del gen de la proteína estructural NS5

Dengue virus tipo 2 aislado S1020OAX06 genNS5			
No. de Acceso GeneBank	EF595824	pubMed	18625078
Autores	Gardella-Garcia,C.E., Perez-Ramirez,G., Navarrete-Espinosa,J., Cisneros,A., Jimenez-Rojas,F., Ramirez-Palacios,L.R., Rosado-Leon,R., Camacho-Nuez,M. and Munoz Mde,L.	Título	Marcadores genéticos específicos para detectar subtipos del virus del dengue serotipo 2 en aislamientos de los estados de Oaxaca y Veracruz, México
Journal	BMC Microbiol. 8, 117 (2008)	Institución	Genética y Biología Molecular , Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional
Sec. Aminoácidos	RARI SQGAGWSLKETACLGKSYAQMWTLMYFHRRDLRLAANAICSAVPPHWVPTSRTTWSIHAKHEWMTTEDMLAVWNRVWIQENPW MEDKTPVESWEEVPYLGKREDQWCGSLIGLTSRATWAKNIQTAINQVRS		
Sec. Nucleótidos	1 agagcccgaa tttccaggg agctgggtgg tctttgaagg agacggcctg tttggggaag 61 tcttacgccc aaatgtggac cctgatgtac ttccacagac gtgacctcag actggcggca 121 aatgccattt gctcggcagt cccgccacat tgggttccaa caagtcgaac aacctgggtcc 181 atacacgcta agcatgaatg gatgacgacg gaagacatgc tggcagtctg gaacaggggtg 241 tggatccaag aaaaccctg gatggaagat aaaactccag tggaatcatg ggaagaagtc 301 ccatacttgg gaaaaagaga agaccaatgg tgcggctcat tgattggact aacaagcagg 9		

Secuencias de nucleótidos y aminoácidos del Virus Dengue Serotipo 2 del gen de la proteína estructural NS5

Dengue virus de tipo 2 aislado S739OAX05 genNS5			
No. de Acceso GeneBank	EF595822	pubMed	18625078
Autores	Gardella-Garcia,C.E., Perez-Ramirez,G., Navarrete-Espinosa,J., Cisneros,A., Jimenez-Rojas,F., Ramirez-Palacios,L.R., Rosado-Leon,R., Camacho-Nuez,M. and Munoz Mde,L.	Título	Marcadores genéticos específicos para detectar subtipos del virus del dengue serotipo 2 en aislamientos de los estados de Oaxaca y Veracruz, México
Journal	BMC Microbiol. 8, 117 (2008)	Institución	Genética y Biología Molecular , Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional
Sec. Aminoácidos	RARI SQGAGWSLKETACLGKSYAQMWTLMYFHRRLRLAANAICSAVPPHWVPTSRTTWSIHAKHEWMTTEDMLAVWNRVWIQENPW MEDKTPVESWEEVYPYLGKREDQWCGSLIGLTSRATWAKNIQTAINQVRS		
Sec. Nucleótidos	1 agagcccgaa tttccaggg agctgggtgg tctttgaagg agacggcctg tttggggaag 61 tcttacgccc aaatgtggac cctgatgtac ttccacagac gtgacctcag actggcggca 121 aatgccattt gctcggcagt cccgccacat tgggttccaa caagtcgaac aacctggtcc 181 atacacgcta agcatgaatg gatgacgacg gaagacatgc tggcagctcg gaacagggtg 241 tggatccaag aaaaccgctg gatggaagat aaaactccag tggaatcatg ggaagaagtc 301 ccatacttgg gaaaaagaga agaccaatgg tgcggctcat tgattggact aacaagcagg 361 gctacctggg caaagaacat ccaaacagca ataaatcaag tcagatcc		

Secuencias de nucleótidos y aminoácidos del Virus Dengue Serotipo 2 del gen de la proteína estructural NS5

Dengue virus tipo 2 aislamiento S1656OAX05 genNS5			
No. de Acceso GeneBank	EF595820	pubMed	18625078
Autores	Gardella-Garcia,C.E., Perez-Ramirez,G., Navarrete-Espinosa,J., Cisneros,A., Jimenez-Rojas,F., Ramirez-Palacios,L.R., Rosado-Leon,R., Camacho-Nuez,M. and Munoz Mde,L.	Título	Marcadores genéticos específicos para detectar subtipos del virus del dengue serotipo 2 en aislamientos de los estados de Oaxaca y Veracruz, México
Journal	BMC Microbiol. 8, 117 (2008)	Institución	Genética y Biología Molecular , Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional
Sec. Aminoácidos	RARI SQGAGWSLKETACLGKSYAQMWTLMYFHRRLRLAANAICSAVPPHWPTSRRTTWSIHAKHEWMTTEDMLAVWNRVWIQENPW MEDKTPVESWEEV P YL GKREDQWCGSLIGLTSRATWAKIQTA INQVRS		
Sec. Nucleótidos	<pre> 1 agagcccgaa tttcccaggg agctgggtgg tctttgaagg agacggcctg tttggggaag 61 tcttacgccc aaatgtggac cctgatgtac ttccacagac gtgacctcag actggcggca 121 aatgccattt gctcggcagt cccgccacat tgggttccaa caagtcgaac aacctggtcc 181 atacacgcta agcatgaatg gatgacgacg gaagacatgc tggcagtctg gaacagggtg 241 tggatccaag aaaacccgtg gatggaagat aaaactccag tggaatcatg ggaagaagtc 301 ccatacttgg gaaaaagaga agaccaatgg tgcggctcat tgattggact aacaagcagg 361 gctacctggg caaagaacat ccaaacagca ataaatcaag tcagatcc </pre>		

Dengue virus 2 cepa D2 / Mexico / Playa Vicente / 15/2003 gen de la glicoproteína de envoltura

Dengue virus 2 cepa D2 / Mexico / Playa Vicente / 15/2003 gen de la glicoproteína de env (env), cds parcial.			
No. de Acceso GeneBank	HM171549	pubMed	20549264
Autores	Carrillo-Valenzo,E., Danis-Lozano,R., Velasco-Hernandez,J.X., Sanchez-Burgos,G., Alpuche,C., Lopez,I., Rosales,C., Baronti,C., de Lamballerie,X., Holmes,E.C. and Ramos-Castaneda,J.	Titulo	La evolución del virus del dengue en México se caracteriza por Reemplazo de linaje
Journal	Arch. Virol. 155 (9), 1401-1412 (2010)	Institucion	
Sec. Aminoacid	MRCIGISNRDFVEGVSGGSWVDIVLEHGSVTTMAKNKPTLDFE LIKTEAKQPATLRKYCIEAKLTNTTTESRCPTQGEPSLNEEQDKRFICKHSMVDRGWG NGCGLFGKGGIVTCAMFTCKKNMEGKVVQPENLEYTIVITPHSGEEHAVGNDTGKHGK EIKITPQSSITEAELTGYGTVTMECSPTGLDFNEMVLLQMEDKAWLVHRQWFLDLPL PWLPGADTQGSNWIQKETLVTFKNPHAKKQDVVVLSQEGAMHTALTGATEIQMSSGN LLFTGHLKRLRMDKLQLKGMSSYMCTGKFKIVKEIAETQHGTVIRVQYEGDGSFCK IPFEITDLEKRHLVLRGLITVNPVTEKDSVNIIEAEPFPGDSYIIIGVEPGQLKLNWF KKGSSIGQMFEFTMRGAKRMAILGDTAWDFGSLGGVFTSIGKALHQVFGAIFYGAAFSG VSWTMKILIGVIITWIGMNSRSTLSVSLV		
Sec. Nucleotidos	1 atgcgctgca taggaatata aaatagagac ttcgtagaag gggtttcagg aggaagctgg 61 gttgacatag tcttagaaca tggagttgt gtgacgacga tggcaaaaaa caaaccaaca 121 ctggattttg aactgataaa aacagaagcc aaacaacctg ccactctaag gaagtactgt 181 atagaagcaa agctgaccaa cacacaaca gaatcgcggt gcccaacaca aggggaaccc 241 agtctaaatg aagagcagga caaaaggttc atctgcaaac actccatggt agacagagga 301 tggggaaatg gatgtggatt atttgaaaag ggaggcattg tgacctgtgc tatgtttaca 361 tgcaaaaaga acatggaagg aaaagtcgtg cagccagaaa atttggaata caccatcgtg 421 ataacacctc actcaggaga agagcacgct gtaggtaatg acacaggaaa gcatggcaag 481 gaaatcaaaa taacaccaca gagtccatc acagaagcag aactgacagg ctatggcact 541 gtcacgatgg agtgctctcc gagaacgggc ctgcacttca atgagatggt gctgctgcag 601 atggaagaca aagcttggtc ggtgcacagg caatggttcc tagacctgcc gttaccatgg 661 ctaccoggag cggacacaca aggatcaaat tggatacaga aagagacatt ggtcactttc 721 aaaaatcccc acgcgaagaa acaggatgct gtcgttttag ggtctcaaga aggggcatg 781 cacacggcac tcacaggggc cacagaaatc cagatgtcat caggaaactt actgttcaca 841 ggacatctca agtgacaggc gagaatggac aaactacagc tcaaaggaat gtcatactct 901 atgtgtacag gaaagttaa aattgtgaag gaaatagcag aaacacaaca tggacaata 961 gttatcagag tacaatatga aggggacggt tctccatgta agatcccttt tgagataaca 1021 gatttggaaa aaagacacgt cttaggtcgc ttgattacag ttaacccaat cgtaacagaa 1081 aaagatagcc cagtcaacat agaagcagaa cctccattcg gagacagcta catcatcata 1141 ggagtagagc cgggacaatt gaaactcaat tggtttaaga agggagttc catcggccaa 1201 atgtttgaga caacaatgag aggagcaaaag agaatggcca ttttagtgga cacagcctgg 1261 gactttggat cctggggagg agtgtttaca tctataggaa aggctctcca ccaagttttc 1321 ggagcaatct atggggctgc ttttagtggtg gtctcatgga ctatgaaaat cctcatagga 1381 gtcacatca catggatagg aatgaatca cgtagacct cactgtctgt gtcgctagta 1441 t		

Dengue virus tipo 2 aislado 541 / NICARAGUA / 99 gen de la proteína de la envoltura

Dengue virus tipo 2 aislado 541 / NICARAGUA / 99 gen de la proteína de la envoltura (E), cds parcial.			
No. de Acceso GeneBank	DQ341201	pubMed	16824937
Autores	Diaz, F.J., Black, W.C. IV, Farfan-Ale, J.A., Lorono-Pino, M.A., Olson, K.E. and Beaty, B.J.	Titulo	Circulación y evolución del virus del dengue en México: una Perspectiva filogenética.
Journal	Arch. Med. Res. 37 (6), 760-773 (2006)	Institucion	Microbiología, Inmunología y Patología, Universidad Estatal de Colorado
Sec. Aminoacid	MRCIGISNRDFVEGVSGGSWVDIVLEHGSCVTTMAKNKPTLDFE LIKTEAKQPATLRKYCIEAKLNTTTESRCPTQGEPSLNEEQDKRFICKHSMVDRGWG NGCGLFGKGGIVTCAMFTCKKNMEGKVVQPENLEYTIVITPHSGEEHAVGNDTGKHGK EIKITPQSSITEAELTYGTVTMECSPRTGLDFNEMVLLQMEDKAWLVHRQWFLDLPL PWLPGADTQGSNWIKETLVTFKNPHAKKQDVVVLGSEQEGAMHTALTGATEIQMSSGN LLFTGHLKCLRMDKLQLKMSYSMCTGKFKIVKEIAETQHGTIVIRVQYEGDGS PCK IPFEITDLEKRHLVGLRLITVNPVTEKDSPVNIEAEPFPGDSYIIIGVEPQQLKLNWF KKGSSIGQMFFETMRGAKRMAILGDTAWDFGSLGGVFTSIGKALHQVFGAIYGAAFSG VSWTMKILIGVIITWIGMNSRSTLSVSLVVLGVVTLYL GAMVQA		
Sec. Nucleotidos	<pre> 1 atcgctgca taggaatato aaatagagac ttcgtagaag gggtttcagg aggaagctgg 61 gttgacatag tcttagaaca tgggaagttgt gtgacgacga tggcaaaaaa caaaccaaca 121 ttggattttg aactgataaa aacagaagcc aaacaacctg ccaactctaa gaagtactgt 181 atagaagcaa agctgaccaa cacaacaaca gaatcgcggt gcccaacaca aggggaaccc 241 agtctaaatg aagagcagga caaaaggttc atctgcaaac actccatggt agacagagga 301 tggggaaaatg gatgtggatt atttggaaag ggaggcattg tgacctgtgc tatgtttaca 361 tgcaaaaaga acatggaagg aaaagtcgtg cagccagaaa atttggaata caccatcgtg 421 ataacacctc actcaggaga agagcagcgt gtaggtaatg acacagggaa gcatggcaag 481 gaaatcaaaa taacaccaca gagtccatc acagaagcag aactgacagg ctatggcact 541 gtcacgatgg agtgctctcc gagaacgggc ctcgacttca atgagatggt gctgctgcag 601 atggaagaca aagcttggtt ggtgcacagg caatggttcc tagacctgcc gttaccatgg 661 ctacccggag cggacacaca aggatcaaat tggatacaga aagagacatt ggtcactttc 721 aaaaatcccc acgcgaagaa acaggatgtc gttgttttag ggtctcaaga aggggccatg 781 cacacggcac tcacaggggc cacagaaatc cagatgtcat caggaactt actgttcaca 841 ggacatctca agtgcaggct gagaatggac aaactacagc tcaaaggaat gtcatactct 901 atgtgtacag gaaagtttaa aattgtgaa gaaatagcag aaacacaaca tggaaacaata 961 gttatcagag tacaatatga aggggacggt tctccatgta agatcccttt tgagataaca 1021 gatttggaaa aaagacacgt cttaggtcgc ttgattacag ttaaccaat cgtaacagaa 1081 aaagatagcc cagtcaacat agaagcagaa cctccattcg gagacagcta catcatcata 1141 ggagtagagc cgggacaatt gaaactcaat tggtttaaga agggaagttc catcggccaa 1201 atgtttgaga caacaatgag aggagcaaa agaatggcca ttttaggtga cacagcctgg 1261 gactttggat ccctgggagg agtgtttaca tctataggaa aggcctctcca ccaagttttc 1321 ggagcaatct atggggctgc ttttagtggg gtctcatgga ctatgaaaat cctcatagga 1381 gtcacatca catggatagg aatgaattca cgtagacct cactgtctgt gtcgctagta 1441 ttggtgggcg tcgtgacact gtacctggga gctatggtgc aagct </pre>		

Virus del Dengue serotipo 2 de Yucatan

Virus del Dengue serotipo 2 12021 / Oxkutzcab 01 gen poliproteína, Cds parciales YUCATAN			
No. de Acceso GeneBank	AY449682	pubMed	15516647
Autores	Lorono-Pino,M.A., Farfan-Ale,J.A., Zapata-Peraza,A.L., Rosado-Paredes,E.P., Flores-Flores,L.F., Garcia-Rejon,J.E., Diaz,F.J., Blitvich,B.J., Andrade-Narvaez,M., Jimenez-Rios,E., Blair,C.D., Olson,K.E., Black,W. IV and Beaty,B.J.	Titulo	Introducción del genotipo americano / asiático del virus dengue 2 El Estado de Yucatán en México
Journal	Am. J. Trop. Med. Hyg. 71 (4), 485-492 (2004)	Institucion	Centro de Investigaciones Regionales, Laboratorio de Arbovirologia, Universida Autonoma de Yucatan
Sec. Aminoacid	<p>FHLTTRNGEPHMIVGRQEKGKSLFKTEDGVNMCTLMAIDLGEL CEDTITYKCPLLRQNEPEDIDWCNSTSTWVYGTCTTTGHRREKRSVALVPHVGMG LETRTETWMSSEGAWKHVQRIETWILRHPGFTIMAILAYTIGTTHFQRALIFILLTA VAPSMTCRIGISNRDFVEGVSGGSWVDIVLEHGSCVTTMAKNKPTLDFELTKTEAKQ PATLRKYCIEAKLNTTTTESRCPTQGEPSLNEEQDKRFICKHSMVDRGWGNGCGLFGK GGIVTCAMFTCKKNMEGKVVQPENLEYITVITPHSGEEHAVGNDTGKHHGKEIKITPQS SITEAELTYGTVTMECSPRTGLDFNEMVLLQMEDKAWLVHRQWFLDLPLPWLPGADT QGSNWIQKETLVTFKNPHAKKQDVVVLGSQEGAMHTALTGATEIQMSSGNLLFTGHLK CRLRMDKLQKGMSSYMCCTGKFKIVKEIAETQHGTVIRVQYEGDGSPCKIPFEITDL EKRHVLRGLITVNPVTEKDSPVNIEAEPFSDSYIIIGVEPGQLKLNWFKKGSISGQ MFETTRMGAKRMAILGDTAWDFGSLGGVFTSIGKALHQVFGAIFYGAAFGSVSWTMKIL IGVIITWIGMNSRSTLSVSLVVLGVVTVLYLGAMVQA</p>		
Sec. Nucleotidos	<p>1 ttccatttaa ccacacgcaa tggagaacca cacatgatcg ttggtaggca ggagaaaggg 61 aaaagtcttc tgttcaaaac agaggatggt gttaacatgt gtaccctcat ggccatagac 121 cttggtgaat tgtgtgaaga tacaatcacg tacaagtgtc ctctcctcag acaaaatgaa 181 ccagaagaca tagattgttg gtgcaactct acgtccacat gggtaactta cgggacatgt 241 accaccacag gagaacacag aagagaaaaa agatcagtgg cgctcgttcc acatgtgggt 301 atgggactgg agacacgaac tgaaacatgg atgtcatcag aaggggctg gaaacatgtt 361 cagagaattg aaacctggat cttgagacat ccaggcttta ccataatggc agcaatcctg 421 gcatacacca taggaacgac acatttccaa agggccttaa ttttcatcct actgacagct 481 gtcgctcctt caatgacaat gcgctgcata ggaatatcaa atagagactt cgtagaaggg 541 gtttcaggag gaagctgggt tgacatagtc ttagaacatg gaagtgtgtt aacaacgatg 601 gcaaaaaaca aaccaacact ggattttgaa ctgacaaaaa cagaagccaa acaacctgcc 661 actctaagga agtactgtat agaagcaaaag ctgaccaaca caacaacaga atcgcgttgc 721 ccaacacaag gggaaaccag tctaaatgaa gaggaggaca aaaggttcat ctgcaaacac 781 tccatggtag acagaggatg gggaaatgga tgtggattat ttggaaaggg aggcattgtg 841 acctgtgcta tgtttacatg caaaaagaac atggaaggaa aagtcgtgca gccagaaaaa 901 ttggaataca ccatcgtgat aacacctcac tcaggagaag agcacgctgt aggtaatgac 961 acaggaaagc atggcaagga aatcaaaata acaccacaga gttccatcac agaagcagaa 1021 ctgacaggct atggcactgt cacgatggag tgctctccga gaacgggctt cgacttcaat 1081 gagatggtgc tgcctgcagat ggaagacaaa gcttggtctg tgacacagca atggttccta 1141 gacctgccgt taccatggct acccggagcg gacacacaag gatcaaattg gatacagaaa 1201 gagacattgg tcaacttcaa aaatccccac gcgaagaaac aggatgttgt cgttttaggg 1261 tctcaagaag gggccatgca cacggcactc acaggggcca cagaaatcca gatgtcatca 1321 ggaaacttac tgttcacagg acatctcaag tgcaggctga gaatggacaa actacagctc 1381 aaaggaatgt cactacttat gtgtacagga aagtttaaaa ttgtgaagga aatagcagaa 1441 acacaacatg gaacaatagt tatcagagta caatatgaag gggacggttc tccatgtaag 1501 atcccttttg agataacaga ttggaaaaa agacacgtct taggtcgctt gattacagtt 1561 aacccaatcg taacagaaaa agatagccca gtcaacatag aagcagaacc tccattcgga 1621 gacagctaca tcatcatag agtagagccg ggacaattga aactcaattg gtttaagaag 1681 ggaagtcca tcggccaat gtttgagaca acaatgagag gagcaagag aatggccatt 1741 tttagtgaca cagcctggga ctttgatoc ctgggaggag tgtttacatc tataggaaag 1801 gctctccacc aagtttctcg agcaatctat ggggctgctt ttagtggggt ctcatggact 1861 atgaaaatcc tcataggagt catcatcaca tggataggaa tgaattcac tagcaactca 1921 ctgtctgtgt cgctagtatt ggtgggcgtc gtgacactgt acctgggagc tatggtgcaa 1981 gct</p>		

Dengue virus tipo 2 aislamiento Yucatán

Dengue virus tipo 2 aislamiento 11936 / St. Elena 01 gen de la poliproteína, cds parcial. Yucatán			
No. de Acceso GeneBank	AY449681	pubMed	15516647
Autores	Lorono-Pino,M.A., Farfan-Ale,J.A., Zapata-Peraza,A.L., Rosado-Paredes,E.P., Flores-Flores,L.F., Garcia-Rejon,J.E., Diaz,F.J., Blitvich,B.J., Andrade-Narvaez,M., Jimenez-Rios,E., Blair,C.D., Olson,K.E., Black,W. IV and Beaty,B.J.	Titulo	Introducción del genotipo americano / asiático del virus dengue 2 El Estado de Yucatán en México
Journal	Am. J. Trop. Med. Hyg. 71 (4), 485-492 (2004)	Institucion	Centro de Investigaciones Regionales, Laboratorio de Arbovirologia, Universida Autonoma de Yucatan
Sec. Aminoacid	<p>FHLTRRNGEPHMIVGRQEKGKSLFKTEDEGVNMCTLMIDLGEL CEDTITYKCPLLRQNEPEDIDCWCNSTSTWVYGTCTTTGEHRREKRSVALVPHVGMG LETRTETWMSSEGAWKHVQRIETWILRHPGFTIMAAILAYTIGTTHFQRALIFILLTA VAPSMTRCIGISNRDFVEGVSGGSWVDIVLEHGSCVTTMAKNKPTLDFELTKTEAKQ PATLRKYCIEAKLTNTTTSRCPTQGEPSLNEEQDKRFICKHSMVDRGWGNGCGLFGK GGIVTCAMFTCKKNMEGKVVPENLEYTIVITPHSGEEHAVGNDTGKHKGEIKITPQS SITEAELTYGTVTMECSPRTGLDFNEMVLLQMEDKAWLVHRQWFLDLPLPWLPGADT QGSNWIQKETLVTFKNPHAKKQDVVVLGSQEGAMHTALTGATEIQMSSGNLLFTGHLK CRLRMDKLQLKGMSSMCTGKFKIVKEIAETQHGTVIRVQYEGDGSCKIPFEITDL EKRHLVLRGLITVNPVTEKDSPVNIEAEPFPGDSYIIIGVEPGQLKLNWFKKGSISGQ MFETTRMGAKRMAILGDTAWDFGSLGGVFTSIGKALHQVFGAIYGAAFSGVSWTMKIL IGVIITWIGMNSRSTLSVSLVVLGVVVTLYLGAMVQA</p>		
Sec. Nucleotidos	<p>1 ttccatttaa ccacacgcaa tggagaacca cacatgatcg ttggtaggca ggagaaaggg 61 aaaagtcttc tgttcaaac agaggatggt gttaacatgt gtaccctcat ggccatagac 121 cttggtgaat tgtgtgaaga tacaatcacg tacaagtgtc ctctcctcag acaaaatgaa 181 ccagaagaca tagattgttg gtgcaactct acgtccacat gggtaactta cgggacatgt 241 accaccacag gagaacacag aagagaaaaa agatcagtgg cgctcgttcc acatgtgggt 301 atgggactgg agacacgaac tgaaacatgg atgtcatcag aaggggcctg gaaacatggt 361 cagagaattg aaacctggat cttgagacat ccaggcttta ccataatggc agcaatcctg 421 gcatacacca taggaacgac acatttccaa agggccttaa ttttcatcct actgacagct 481 gtcgctcctt caatgacaat gcgctgcata ggaatatcaa atagagactt cgtagaaggg 541 gtttcaggag gaagctgggt tgacatagtc ttagaacatg gaagtgtgtg gacgacgatg 601 gcaaaaaaca aaccaacact ggattttgaa ctgacaaaaa cagaagccaa acaacctgcc 661 actctaagga agtactgtat agaagcaaaag ctgaccaaca caacaacaga atcgcttgc 721 ccaacacaag gggaaaccag tctaaatgaa gagcaggaca aaaggttcat ctgcaaacac 781 tccatggtag acagaggatg gggaaatgga tgtggattat ttggaaggg aggcattgtg 841 acctgtgcta tgtttacatg caaaaagaac atggaaggaa aagtcgtgca gccagaaaaat 901 ttggaataca ccatcgtgat aacacctcac tcaggagaag agcacgctgt aggtaatgac 961 acaggaaagc atggcaagga aatcaaaata acaccacaga gttccatcac agaagcagaa 1021 ctgacaggct atggcactgt cacgatggag tgctctccga gaacgggctc cgatttcaat 1081 gagatggtgc tgctgcagat ggaagacaaa gcttggtctg tgcacagaca atggttccata 1141 gacctgccgt taccatggtc acccggagcg gacacacaag gatcaaattg gatacagaaa 1201 gagacattgg tcactttcaa aaatccccac gcgaagaaac aggatgttgt cgttttaggg 1261 tctcaagaag gggccatgca cacggcactc acaggggcca cagaaatcca gatgtcatca 1321 ggaaacttac tgttcacagg acatctcaag tgcaggctga gaatggacaa actacagctc 1381 aaaggaatgt catactctat gtgtacagga aagtttaaaa ttgtgaagga aatagcagaa 1441 acacaacatg gaacaatagt tatcagagta caaatgaaag gggacggttc tccatgtaag 1501 atcccttttg agataacaga ttggaaaaa agacacgtct taggtcgctt gattacagtt 1561 aaccaaatcg taacagaaaa agatagccca gtcaacatag aagcagaacc tccattcga 1621 gacagctaca tcatcatagg agtagagccg ggacaattga aactcaattg gtttaagaag 1681 ggaagtcca tcggccaat gtttgagaca acaatgagag gagcaaaag aatggccatt 1741 ttaggtgaca cagcctggga ctttgatcc ctgggaggag tgtttacatc tataggaaag 1801 gctctccacc aagttttcgg agcaatctat ggggctgctt ttagtggggt ctcatggact 1861 atgaaaatcc tcataggagt catcatcaca tggataggaa tgaattcacg tagcacctca 1921 ctgtctgtgt cgctagtatt ggtgggcgtc gtgacactgt acctgggagc tatggtgcaa 1981 gct</p>		

Virus del Dengue gen poliproteína

Virus del Dengue aislamiento ES_18_99 gen poliproteína, cds parcial			
No. de Acceso GeneBank	DQ364515	pubMed	
Autores	Bennett, S.N., Holmes, E.C., Chirivella, M., Rodriguez, D.M., Beltran, M., Vorndam, V., Gubler, D.J. and McMillan, W.O.	Titulo	Evolución molecular del virus dengue 2 en Puerto Rico: positivo Selección en la envoltura viral acompaña la reintroducción del clado.
Journal	J. Gen. Virol. 87 (PT 4), 885-893 (2006)	Institucion	Medicina Tropical, Microbiología Médica y Farmacología, Instituto de Medicina Tropical y Enfermedades Infecciosas de Asia y el Pacífico, J.A. Escuela de Medicina de Burns, Universidad de Hawai.
Sec. Aminoacid	<p> NNQRKKARSTPFNMLKRENRNVSTVQQLTKRFSLGMLQGRGPLK LFMALVAFLRFLTIPPTAGILKRWGTIKKSKAINVLRGFRKEIGRMLNILNRRRRTAG VIVMLIPTAMAFHLTTRNGEPHMIVGRQEKGKSLLFKTEDGVNMCTLMAIDLGELCED TITYKCPLLRQNEPEDIDWCNSTSTWVTYGTCTTTGEHRREKRSVALVPHVGMLET RTETWMSSEGAWKHVQRIETWILRHPGFTIMAILAYTIGTTHFQRALIFILLTAVAP SMTMRCIGISNRDFVEGVSGGSWVDIVLEHGSCVTMAKNKPTLDFELIKTEAKQPAT LRKYCIEAKLTNTTRESRPTQGEPSLNEEQDKRFICKHSMVDRGWNGCGLFGKGGI VTCAMFTCKKNMEGKVVQPENLEYTIVITPHSGEEHAVGNDTGKHGKEIKITPQSSIT EAELTYGTVTMECSRPTGLDFNEMVLLQMEDKAWLVHRQWFLDPLPWLPGADTQGS NWIQKETLVTFKNPHAKKQDVVVLGSQEGAMHTALTGATEIQMSSGNLLFTGHLKCRLL RMDKLQKGMYSMCTGKFKIVKEIAETQHGTIVIRVQYEGDGSCKIPFEITDLEKR HVLGRLITVNPVTEKDSVPVNEAEPFGDSYIIIGVEPGQLKLNWFKKGSSIGQMFE TTMRGAKRMAILGDTAWDFGSLGGVFTSIGKALHQVFGAIFYGAAFSVSWTMKILIGV IITWIGMNSRSTSLVSLVVLGVVTLVYLGAMVQA </p>		
Sec. Nucleotidos	<p> 1 aataaccaac ggaaaaagc gagaagtacg cctttcaata tgctgaaacg cgagagaaac 61 cgctgtgtaa ctgtgcaaca gctgacaaag agattctcac ttggaatgct gcaaggacgc 121 ggaccattaa aactgttcat ggcccttgtg gcgttccttc gtttcctaac aatcccacca 181 acagcagga tactaaaaag atggggaacg atcaaaaaat caaaagctat caatgttttg 241 agagggttca ggaagagat tgaagagat ctgaacatct tgaacaggag acgcaggaca 301 gcaggcgtga ttgttatggt gattccaaca gcgatggcgt tccatttaac cacacgcaat 361 ggagaaccac acatgatcgt tggtaggcag gagaaagga aaagtcttct gttcaaaaca 421 gaggatggt ttaacatgtg taacctcatg gccatagacc ttggtgaatt gttggaagt 481 acaatcacgt acaagtgtcc tctcctcaga caaatgaac cagaagacat agattgttgg 541 tgcaactcta cgtccacatg ggtaacttat gggacatgta ccaccacagg agaacacaga 601 agagaaaaaa gatcagtggc gctcgttcca catgtgggta tgggactgga gacacgaact 661 gaaacatgga tgtcatcaga aggggcctgg aaacatgttc agagaattga aacctggatc 721 ttgagacacc caggctttac cataatggca gcaatcctgg catacaccat aggaacgaca 781 catttccaaa gggccttgat ttcatctta ctgacagctg tcgctccttc aatgacaatg 841 cgctgcatag gaatatcaaa tagagacttc gtagaagggg tttcaggagg aagctgggtt 901 gacatagct tagaacatgg aagtgtgtg acgacgatgg caaaaaaaca accaacattg 961 gattttgaac tgataaaaac agaagccaaa caacctgcca ctctaaggaa gtactgtata 1021 gaagcaaagc tgaccaacac aacaacagaa tcgcgttgcc caacacaagg ggaacccagt 1081 ctaaataagc agcaggaca aaggttcatc tgcaaacact ccatggtaga cagaggatgg 1141 ggaatggat gtgattatt tggaaagga ggcattgtga cctgtgctat gttacatgc 1201 aaaaagaaca tggaaagaaa agtcgtgcag ccagaaaatt tggataacac catcgtgata 1261 acacctcact caggagaaga gcacgctgta ggtaatgaca caggaaagca tggcaaggaa 1321 atcaaaaata caccacagag ttccatcaca gaagcagaac tgacaggta tggcactgtc 1381 acgatggagt gctctccgag aacgggcctc gacttcaatg agatggtgct gctgcagatg 1441 gaagacaaag cttggctggt gcacaggcaa tggttcctag acctgctgtt acctggtta 1501 cccggagcgg acacacaagg atcaaatgg atacagaag agacattggt cactttcaaa 1561 aatccccacg cgaagaaaca ggatgtcgtt gttttagggt ctcaagaagg ggccatgac </p>		

1621	acggcactca	caggggccac	agaatccag	atgtcatcag	gaaacttact	gttcacagga
1681	catctcaagt	gcaggctgag	aatggacaaa	ctacagctca	aaggaatgtc	atactctatg
1741	tgtacaggaa	agtttaaaat	tgtgaaggaa	atagcagaaa	cacaacatgg	aacaatagtt
1801	atcagagtac	aatatgaagg	ggacggttct	ccatgtaaga	tcccttttga	gataacagat
1861	ttgaaaaaa	gacacgtctt	aggtcgcttg	attacagtta	acccaatcgt	aacagaaaaa
1921	gatagcccag	tcaacataga	agcagaacct	ccattcggag	acagctacat	catcatagga
1981	gtagagccgg	gacaattgaa	actcaattgg	tttaagaagg	gaagttccat	cggccaaatg
2041	tttgagacia	caatgagagg	agcaaagaga	atggccattt	taggtgacac	agcctgggac
2101	tttggatccc	tgggaggagt	gtttacatct	ataggaagg	ctctccacca	agttttcgga
2161	gcaatctatg	gggctgcttt	tagtggggtc	tcatggacta	tgaaaatcct	cataggagtc
2221	atcatcacat	ggataggaat	gaattcacgt	agcacctcac	tgtctgtgtc	gctagtattg
2281	gtggcgctcg	tgacactgta	tctgggagct	atggtgcaag	ct	