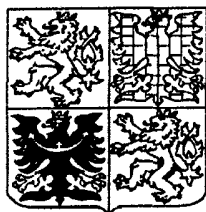


ČESKÁ  
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

# ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(22) 08.05.92  
(32) 08.05.91  
(31) 91/697326  
(33) US  
(40) 14.08.96

(21) 1210-96

(13) A3

6(51)

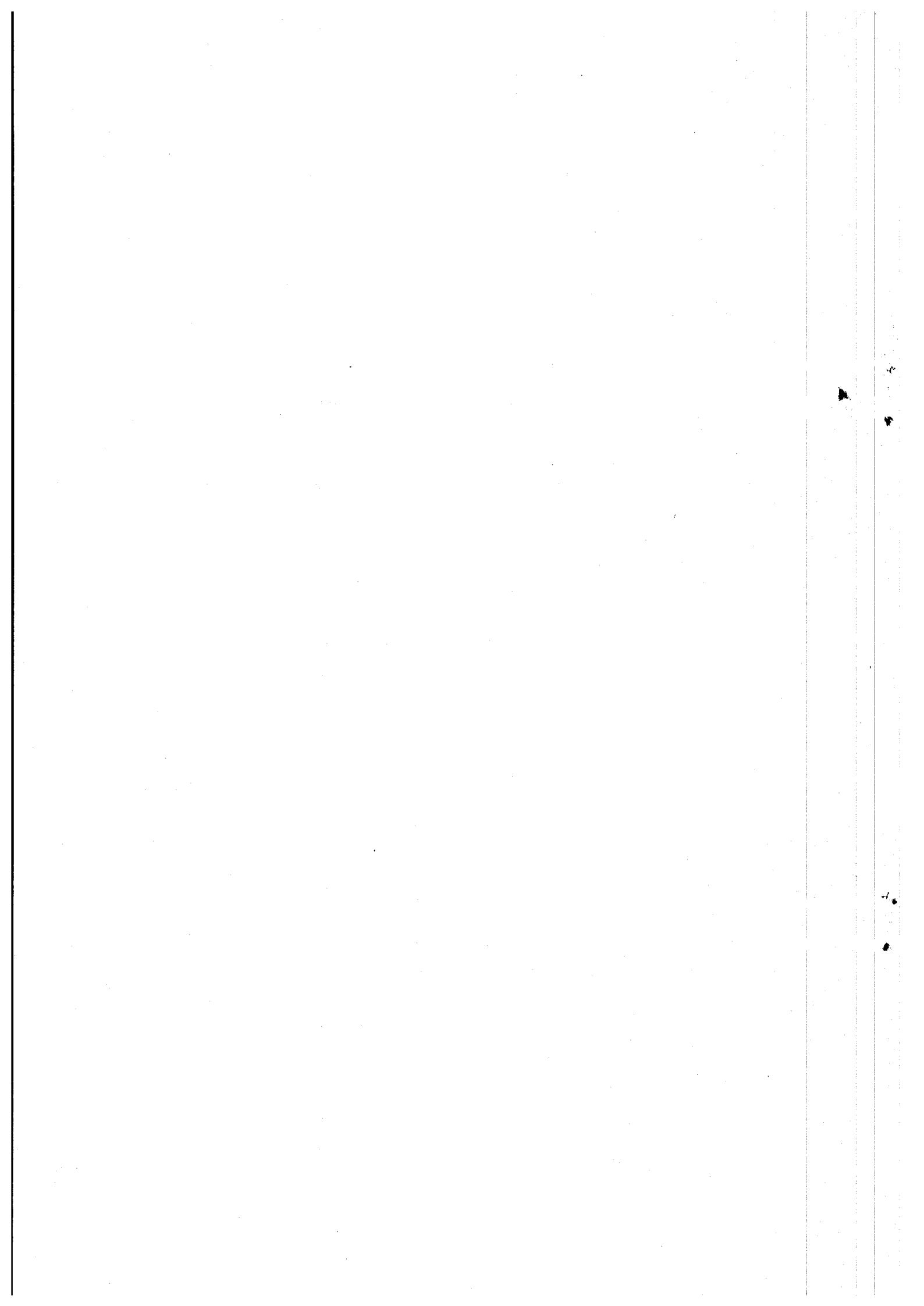
C 12 N 15/51  
C 12 N 15/40  
C 12 Q 1/68  
C 12 Q 1/70  
C 07 K 14/00  
A 61 K 39/29  
G 01 N 33/576

(71) CHIRON CORPORATION, Emeryville, CA, US;

(72) Cha Tai-An, San Ramon, CA, US;  
Beall Eileen, Walnut Creek, CA, US;  
Irvine Bruce, Concord, CA, US;  
Kolberg Janice, Hercules, CA, US;  
Urdea Michael S., Alamo, CA, US;

(54) HCV genomické sekvence pro diagnostiku  
a terapii

(57) Jsou navrženy kompozice, obsahující nukleovou kyselinu,  
peptid a protilátku, ve vztahu ke genotypům viru hepatidy C  
a způsob použití těchto kompozic pro diagnostické a terape-  
utické účely.



PŘÍL.	URAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ	25. IV. 96	030750	č.j.
		DOŠLO		

1210-96

Dr. Otakar ŠVORČÍK  
advokát

HCV genomické sekvence pro diagnostiku a terapii

### Oblast techniky

Vynález se týká kompozic a metod detekce a léčení infekce virové hepatitidy c (HCV), dříve označované jako non A non B krví přenosná virová hepatitida (NANBV). Přesněji se vynález týká využití vlastností kompozic a metod pro detekci HCV a pro vývoj vakcín pro profylaktickou léčbu infekcí HCV a vývoj protilátkových produktů pro navození pasivní imunity vůči HCV.

### Dosavadní stav techniky

Prototypový izolát HCV byl charakterizován v uS patentové přihlášce č. 122714 (viz také EPO publikace č. 318216). Používaný výraz "HCV" zde zahrnuje nové izoláty stejného virového druhu. Výraz "HCV-1" se vztahuje k US patentové přihlášce č. 122714.

HCV je přenosná choroba odlišná od jiných forem viry způsobených jaterních chorob, včetně těch, které způsobují známé viry hepatitidy, tj. hepatitida A virus (HAV), hepatitida B virus (HBV) a delta hepatitida virus (HDV), jakož i hepatitidy způsobené cytomegalovirem (CMV) nebo virem Epstein-Barrové (EBV). HCV byl poprvé identifikován u jednotlivců, kteří obdrželi krevní transfuzi.

Požadavky pro senzitivitu, specifické metody pro screening a identifikaci nosičů HCV a HCV kontaminované krve nebo krevních produktů jsou podstatné. Posttransfuzní hepatitida (PTH) se vyskytuje přibližně u 10 % transformovaných pacientů a HCV se přičítá více než 90 % těchto případů. Nemoc často progreduje do chronického

jaterního poškození (25 až 55 %).

Péče o pacienta jakož i prevence přenosu HCV krví nebo krevními produkty nebo těsným osobním kontaktem, vyžaduje spolehlivý screening, diagnostické a prognostické prostředky pro detekci nukleových kyselin, antigenů a protilátek, týkajících se HCV.

Informace v této přihlášce napovídají, že HCV má několik genotypů. To znamená, že genetická informace HCV viru nemusí být zcela identická pro všechny HCV, ale obsahuje skupiny s různou genetickou informací.

Genetická informace je uchovávána v závitových molekulách DNA a RNA. DNA se sestává z kovalentně navázaných řetězců deoxyribonukleotidů a RNA se sestává z kovalentně navázaných řetězců ribonukleotidů. Každý nukleotid je charakterizován jednou ze čtyř bází: adenin (A), guanin (G), thymin (T) a cytosin (C). Báze jsou komplementární v tom smyslu, že podle orientace funkčních skupin se určité páry bází přitahují a vážou jedna na druhou vodíkovými můstky a interakcemi  $\pi$ -vrstev. Adenin v jednom řetězci DNA se páruje s thyminem v protilehlém komplementárním řetězci. Guanin v jednom řetězci DNA se páruje s cytosinem v protilehlém komplementárním řetězci, v RNA je thyminová báze nahrazena uracilem (U), který se páruje s adeninem v protilehlém komplementárním řetězci. Genetický kod živých organismů je nesen v sekvenci párů bází. Živé organismy interpretují, transkribují a translatují informaci nukleových kyselin k vytvoření proteinů a peptidů.

HCV genom je obsažen v jednom pozitivním řetězci RNA. HCV genom má pokračování, translaci obsahující čtecí rámeček (ORF), který koduje polyprotein o asi 3000 aminokyselinách. V

ORF se strukturální protein(y) zdají být kodovány v přibližně první čtvrtině N-koncové oblasti, s převahou polyproteinu odpovědných za nestrukturální proteiny.

HCV polyprotein obsahuje, od aminokonce po karboxykonec, nukleokapsidový protein (C), obalový protein (E) a nestrukturální proteiny (NS) 1, 2(b), 3, 4(b) a 5.

HCV odlišných genotypů mohou kodovat proteiny, které dávají změněnou odpověď imunitního systému hostitele. Může být obtížné detegovat HCV odlišných genotypů imunodiagnostickými technikami, které nejsou specifické pro tento genotyp.

Definice vybraných termínů použitých v přihlášce, jsou uvedeny dále pro usnadnění pochopení vynálezu. Termín "korespondující" znamená homologní nebo komplementární k části sekvence nukleové kyseliny. Tak mezi nukleovými kyselinami a peptidy označuje - korespondující - aminokyseliny peptidu tak, aby byly odvozeny ze sekvencí nukleových kyselin nebo jejich komplementu.

Termín "nepřirozeně se vyskytující nukleová kyselina" označuje část genomové nukleové kyseliny, cDNA, semisyntetickou nukleovou kyselinu nebo nukleovou kyselinu syntetického původu, která díky výhodně svého původu nebo zpracování: 1) není spojena s celou nukleovou kyselinou, se kterou je spojena přirozeně, 2) je navázána na nukleovou kyselinu nebo jiné chemické agens odlišné od toho, které je přirozené, nebo 3) se přirozeně nevyskytuje.

Podobný termín "přirozeně se nevyskytující peptid" označuje část v širokém rozsahu se vyskytujících peptidů nebo proteinů, nebo semisyntetických nebo syntetických peptidů,

které díky svému původu nebo zpracování: 1) nejsou spojeny s celým peptidem, se kterým jsou spojeny přirozeně, 2) jsou navázány na peptidy, funkční skupiny nebo chemická agens jiná, než na která je navázán přirozeně nebo 3) se přirozeně nevyskytují.

Výraz "primer" označuje nukleovou kyselinu, která je schopna iniciace syntézy větší nukleové kyseliny, je-li umístěna do vhodných podmínek. Primer bude plně nebo částečně komplementární k oblasti nukleové kyseliny, která má být kopírována. Tak za podmínek, vedoucích k hybridizaci bude primer anelovat komplementární oblast větší nukleové kyseliny. Při přidání vhodných reaktantů je primer prodloužen polymeračním činidlem pro vytvoření kopie větší nukleové kyseliny. Tak za podmínek, vedoucích k hybridizaci bude primer anelovat komplementární oblast větší nukleové kyseliny. Při přidání vhodných reaktantů je primer prodloužen polymeračním činidlem pro vytvoření kopie větší nukleové kyseliny.

Výraz "vazebné páry" označuje jakýkoliv pár molekul, který vykazuje vzájemnou afinitu nebo vazebnou kapacitu. Pro účely předloženého popisu označuje výraz "Ligand" jednu molekulu vazebného páru a termín "antiligand" nebo "receptor" nebo "cíl" bude označovat opačnou molekulu vazebného páru. Například u nukleových kyselin může vazebný pár zahrnovat dvě komplementární nukleové kyseliny. Jedna nukleová kyselina může být označena jako ligand a druhý řetězec je označen jako antiligandový receptor nebo cíl. Označení ligand nebo antiligand je věcí dohodnuté konvence. Jiný vazebný pár obsahuje například antigen a protilátku, léčiva a místa pro léčiva a enzym a enzymový substrát, které jsou zde uvedeny jako příklady.

Výraz "značení" označuje molekulovou skupinu schopnou detekce, která zahrnuje, ale není tím omezena, radioaktivní isotopy, enzymy, luminiscenční činidla, srážecí činidla a barviva.

Výraz "nosič" zahrnuje konvenční nosiče jako jsou filtry membrány jakož i znovuzískatelné nosiče, které mohou být částečně rozpuštěny v mediu a odstraněny nebo odděleny z media imobilizací, filtrací, rozdělením a pod. Výraz "nosné prostředky" označuje nosiče schopné spojení s nukleovými kyselinami, peptidy nebo protilátkami prostřednictvím vazebných partnerů nebo kovalentními nebo nekovalentními vazbami.

Bylo identifikováno mnoho HCV kmenů a izolátů. Při porovnání se sekvencí originálního izolátu získaného z USA ("HCV-1", viz Q.L.Choo a spol. (1989) Science 244:359-362; Q.L.Choo a spol. (1990) Brit.Med.Bull. 46:423-441; Q.L. Choo a spol., Proc.Natl.Acad.Sci. 88:2451-2455 (1991) a EP-patentová publikace č. 318216 citovaná výše) bylo zjištěno, že japonský izolát ("HCV J1") se významně lišil ve dvou nukleotidových a polypeptidových sekvencích uvnitř oblasti NS3 a NS4. Tento závěr byl dále rozšířen na NS5 a obalové (E1/S a E2/NS1) oblasti (viz K.Takeuchi a spol., J.Gen.Virol.(1990) 71:3027-3033, Y.Kubo, Nucl.Acids.Res. (1989) 17:10367-10372 a K.Takeuchi a spol., Gene (1990) 91:287-291). První skupina izolátů, originálně identifikovaná v USA je nazvána "genotyp I" podle uvedeného vysvětlení a pozdější skupina izolátů, prvně identifikovaná v Japonsku, je nazvána "genotyp II".

#### Podstata vynálezu

Předložený vynález poskytuje kompozice, které obsahují

nukleové kyseliny a peptidy, odpovídající HCV virovému genomu, který definuje různé genotypy. Předkládaný vynález také poskytuje metody použití kompozic, odpovídajících sekvencím HCV virového genomu, které definují různé zde popsané genotypy.

#### A. Kompozice nukleových kyselin

Nukleová kyselina podle předloženého vynálezu, odpovídající HCV virovému genomu, který definuje různé genotypy, má využití jako sonda ve zkouškách hybridizace nukleových kyselin, jako primer pro reakce, využívající syntézy nukleových kyselin, jako vazebný partner pro separaci HCV virové nukleové kyseliny z jiných složek, které mohou být přítomny a jako pozitivní nukleová kyselina pro zabránění transkripce nebo translace virové nukleové kyseliny.

Při jednom využitím vlastností kompozice podle předkládaného vynálezu tato zahrnuje přirozeně se nevyskytující nukleovou kyselinu, mající sekvenci alespoň osmi nukleotidů z jaderné oblasti, vybranou ze sekvenci sekv.ID číslo 52-57 a 58-66.

Výhodně je sekvence vybrána ze sekvencí číselovaných 53 až 66. Sekvence č. 52 odpovídá HCV-1. Sekvence 52-66 jsou uvedeny v seznamu sekvencí, který je součástí popisu.

Kompozice podle předkládaného vynálezu tvoří hybridizační produkty s nukleovou kyselinou, odpovídající odlišným genotypům HCV.

HCV má nejméně pět genotypů, které budou v této přihlášce označena GI-GV. První genotyp- GI- je doložen příkladem



sekvencí označených 1-6, 23-25, 33-38 a 52-57. Druhý genotyp - GII - je doložen příkladem sekvencí označených 7-12, 26-28, 39-45 a 58-64. Genotyp GIII je doložen příkladem sekvencí označených 13-17, 32, 46-47 a 65-66. Čtvrtý genotyp GIV je doložen příkladem sekvencí označených 20-22 a 29-31 a 48-49. Pátý genotyp - GV - je doložen příkladem sekvencí označených 18, 19, 50 a 51.

Jedno provedení kompozic podle předkládaného vynálezu zahrnuje nukleovou kyselinu, mající sekvenci, odpovídající jedné nebo více sekvencím, které dokládají genotyp HCV.

#### B. Metody formování hybridizačních produktů

Provedení předkládaného vynálezu také poskytuje metody pro formování hybridizačních produktů s nukleovými kyselinami, majícími sekvenci, odpovídající HCV nukleové kyselině. Jedna metoda zahrnuje kroky umístění přirozeně se nevyskytující nukleové kyseliny, mající non HCV-1 sekvenci, odpovídající HCV nukleové kyselině v podmínkách, ve kterých může docházet k hybridizaci. Přirozeně se nevyskytující nukleová kyselina je schopna formování hybridizačních produktů s HCV nukleovou kyselinou za hybridizačních podmínek. Metoda dále zahrnuje kroky vytvoření hybridizačních podmínek k formování hybridizačních produktů za přítomnosti nukleové kyseliny, odpovídající oblasti HCV genomu.

Tvorba hybridizačního produktu má využití pro detekci přítomnosti jednoho nebo více genotypů HCV. Výhodněji přirozeně se nevyskytující nukleová kyselina formuje hybridizační produkty s nukleovou kyselinou HCV v jaderném regionu. K detekci hybridizačních produktů je výhodné spojit nepřirozeně se vyskytující nukleovou kyselinu se značením.

Tvorba hybridizačního produktu je detegována oddělením hybridizačního produktu od značení přirozeně se nevyskytující nukleové kyseliny, která nevytvořila hybridizační produkt.

Tvorba hybridizačního produktu má využití ve způsobu separace jednoho nebo více genotypů HCV nukleové kyseliny od jiných potenciálně přítomných složek. Pro takovou aplikaci je vhodné spojit přirozeně se nevyskytující nukleovou kyselinu s nosičem pro separaci konečného hybridizačního produktu od jiných složek.

"sandwich assays" nukleové kyseliny využívají jedné nukleové kyseliny spojené se značením a druhé nukleové kyseliny spojené s nosičem. Provedení "sandwich assays" podle vynálezu zahrnuje dvě nukleové kyseliny, obě mající sekvenci, která koresponduje s HCV nukleovou kyselinou; nicméně alespoň jedna přirozeně se nevyskytující nukleová kyselina má sekvenci, korespondující s non-HCV-1 HCV nukleovou kyselinou. Alespoň jedna nukleová kyselina je schopná spojení se značením a jiná je schopna asociace s nosičem. S nosičem spojená, přirozeně se nevyskytující nukleová kyselina je použita pro separaci hybridizačních produktů, které zahrnují HCV nukleovou kyselinu a přirozeně se nevyskytující nukleovou kyselinu, mající non-HCV-1 sekvenci.

Jedno provedení předloženého vynálezu je způsob detegování jednoho nebo více genotypů HCV. Způsob zahrnuje kroky umístění přirozeně se nevyskytující nukleové kyseliny do podmínek, ve kterých může docházet k hybridizaci.

Přirozeně se nevyskytující nukleová kyselina je schopná tvorby hybridizačních produktů s nukleovou kyselinou z jednoho nebo více genotypů HCV. První genotyp - GI - je doložen

sekvencemi, označenými 1-6, 23-25, 33-38 a 52-57. Druhý genotyp - GII - je doložen sekvencemi označenými 7-12, 26-28, 39-45 a 58-64. Třetí genotyp - GIII - je doložen sekvencemi označenými 13-17, 32, 46-47 a 65-66. Čtvrtý genotyp - GIV - je doložen sekvencemi 20-22 a 29-31. Pátý genotyp - GV - je doložen sekvencemi označenými 18, 19, 50 a 51.

Hybridizační produkt HCV nukleové kyseliny s přirozeně se nevyskytující nukleovou kyselinou, mající non-HCV-1 sekvenci, korespondující sekvencím v HCV genomu, je využitelný pro priming reakci pro syntézu nukleové kyseliny.

Hybridizační produkt HCV nukleové kyseliny s přirozeně se nevyskytující nukleovou kyselinou, mající sekvenci, korespondující k jednotlivým genotypům HCV, je využitelný pro priming reakci pro syntézu nukleové kyseliny takového genotypu. V jednom provedení je syntetizována nukleová kyselina indikativní pro přítomnost jednoho nebo více genotypů HCV.

Syntéza nukleové kyseliny může také usnadňovat klonování nukleové kyseliny do expresních vektorů, které syntetizují virové proteiny.

Provedení předkládaných metod mají použití jako "antisense" agens pro zabránění transkripci nebo translaci virové nukleové kyseliny. Tvorba hybridizačních produktů přirozeně se nevyskytující nukleové kyseliny, mající sekvence, které korespondují s jednotlivými genotypy HCV genomického sekvenování s HCV nukleovou kyselinou, může blokovat translaci nebo transkripci takového genotypu. Terapeutické agens může být konstruováno tak, aby zahrnovalo všech pět genotypů.

### C. Peptidová a protilátková kompozice

Další provedení vynálezu zahrnuje kompozici, obsahující přirozeně se nevyskytující peptid o třech nebo více aminokyselinách, odpovídajících nukleové kyselině, mající non-HCV-1 sekvenci. Výhodněji, non-HCV-1 sekvence, odpovídající sekvenci v jednom nebo více regionech z NS5 regionu, obalového 1 regionu, 5'UT regionu a jaderného regionu

Výhodně s ohledem na peptidy, korespondující s nukleovou kyselinou, mající non-HCV-1 sekvenci NS5 regionu, je sekvence uvnitř oblasti označena 2-22. Sekvence označená 1 odpovídá HCV-1- Sekvence číselované 1-22 jsou uvedeny v seznamu sekvencí.

Výhodně s ohledem na peptidy, odpovídající nukleové kyselině, mající non-HCV-1 sekvenci obalového 1 regionu, je sekvence mezi sekvencemi označenými 24-32. Sekvence označená 23 odpovídá HCV-1- Sekvence označené 23-32 jsou uvedeny v seznamu sekvencí.

Podle tohoto předloženého vynálezu, s ohledem na peptidy, odpovídající nukleové kyselině, mající non-HCV-1 sekvenci řízenou jaderným regionem, je sekvence mezi sekvencemi, označenými 53-66. Sekvence označená 52 odpovídá HCV-1 Sekvence označené 52-66 jsou uvedeny v seznamu sekvencí.

Další provedení předloženého vynálezu zahrnuje peptidové kompozice, odpovídající sekvencím nukleové kyseliny genotypu HCV. První genotyp, GI, představují příklady sekvencí číselovaných 1-6, 23-25, 33-38 a 52-57. Druhý genotyp, GII, je představen sekvencemi číselovanými 7-12, 26-28, 39-45 a 58-64. Třetí genotyp, GIII, je představen sekvencemi číselovanými

13-17, 32, 46-47 a 65-66. Čtvrtý genotyp, GIV, je představen sekvencemi číslovanými 20-22, 29-31, 48 a 49. Pátý genotyp, GV, je představen příklady sekvencí číslovaných 18, 19, 50 a 51.

Přirozeně se nevyskytující peptidy podle předloženého vynálezu jsou užitečné jako komponenty vakciny. Informace o sekvenci v předkládaném vynálezu umožňují tvorbu vakcin, které zahrnují všechny nebo některé z různých genotypů HCV. Namíření vakciny proti jednotlivým genotypům dovoluje profylaktickou léčbu směřovanou k maximalizaci ochrany vůči těmto předpokládaným agens. Namíření vakciny k více než jednomu genotypu dovoluje větší rozsah účinnosti vakciny.

Peptidové kompozice jsou také užitečné pro tvorbu specifických protilátek pro HCV proteiny. V jednom provedení kompozice podle předloženého vynálezu, tato obsahuje protilátku proti peptidům, odpovídajícím non-HCV-1 sekvenci HCV genomu. Výhodněji non-HCV-1 sekvence je vybrána ze sekvence v regionu, obsahujícím NS5 region, obalový 1 region a jaderný region. Podle předloženého vynálezu je sekvence vybrána ze sekvence jaderného regionu. Nejsou zde žádné peptidy spojené s netranslatovanou 5'UT oblastí.

Výhodně s ohledem na protilátky proti peptidům NS5 regionu odpovídá peptid sekvenci ze sekvencí číslovaných 2-22. S ohledem na protilátky proti peptidům, odpovídajícím obalové 1 oblasti, odpovídá peptid výhodně sekvenci ze sekvencí číslovaných 24-32. Vzhledem k protilátkám proti peptidům, odpovídajícím jádrovému regionu, odpovídá peptid podle předloženého vynálezu sekvenci ze sekvencí číslovaných 53-66.

~~Protilátky proti peptidům, které reflektují jednotlivý genotyp, jsou využitelné pro detekci takových genotypů HCV a jako terapeutická agens.~~

Jedním aspektem předloženého vynálezu je protilátka proti peptidu, odpovídajícímu nukleové kyselině, mající sekvence jednotlivého genotypu. Prvý genotyp, GI, je představen příklady sekvencí číselovaných 1-6, 23-25, 33-38 a 52-57. Druhý genotyp, GII, je představen příklady sekvencí číselovaných 7-2, 26-28, 39-45 a 58-64. Třetí genotyp, GIII, je představen sekvencemi číselovanými 13-17, 32, 46-47 a 65-66. Čtvrtý genotyp, GIV, je představen příklady sekvencí číselovaných 20-22, 29-31, 48 a 49. Pátý genotyp, GV, je představen příklady sekvencí číselovaných 18, 19, 50 a 51.

Odborníkům v oboru bude zřejmé, že kompozice podle předloženého vynálezu mohou být zabaleny s instrukcemi pro použití ve formě kitů pro provedení hybridizace nukleových kyselin nebo imunochemické reakce.

Vynález je dále popsán následujícími obrázky, které ilustrují sekvence, demonstrující genotypy HCV. Sekvence jsou číselovány 1-145, kde číselování a sekvence jsou shodné s číselováním a sekvencemi v seznamu sekvencí. Sekvence 146 a 147 umožňují diskusi o zkoušce, že číselování a sekvence jsou v souladu s číselováním a sekvencemi uvedenými v Seznamu sekvencí.

#### Popis obrázků na připojených výkresech

Obr. představuje schematicky genetické uspořádání HCV,

Obr.2 představuje sekvence nukleových kyselin číselované

1-22, které jsou získány z NS5 regionu HCV virového genomu,

obr.3 představuje sekvence nukleové kyseliny číslované 23-32, které jsou odvozeny od obalového 1 regionu HCV virového genomu,

obr.4 představuje sekvence nukleové kyseliny číslované 33-51, které jsou odvozeny od 5'UT regionu HCV virového genomu a

obr.5 představuje sekvence nukleové kyseliny číslované 52-66, odvozené od jádrového regionu HCV virového genomu.

Seznam sekvencí zahrnuje sekvence číslované 1-147.

Předložený vynález bude detailněji popsán jako nukleová kyselina, mající sekvence, odpovídající HCV genomu a jí se týkajících peptidů a vazebných partnerů, pro diagnostické a terapeutické aplikace.

Provedení předkládaného vynálezu využívá, pokud není uvedeno jinak, konvenčních technik chemie, molekulární biologie, mikrobiologie, rekombinantní DNA a imunologie, které jsou známé v oboru. Takové techniky jsou plně vysvětleny v literatuře. Viz: např. Maniatis, Fitch and Sambrook, Molecular Cloning; A Laboratory Manual (1982); DNA Cloning Vol.I a II (D.N.Clover vyd.1985), Oligonucleotide Synthesis (M.J.Gait vyd., 1984), Nucleic Acid Hybridization (B.D.Hames a S.J.Higgins vyd., 1984), serie, Methods in Enzymology (Academic Press, Inc.), zejména Vol.154 a Vol.155 (Wu a Grossman, vyd.).

cDNA knihovny jsou odvozeny ze sekvencí nukleové kyseliny přítomné v plasmě HCV-infikovaných šimpanzů. Vytvoření těchto knihoven, konstrukce jedné z nich, "c" knihovna (ATCC č. 40394), je popsáno v PCT pub.č. WO90/14436. Sekven-

ce knihovny relevantní k předkládanému vynálezu jsou zde uvedeny pod sekvencemi číslo 1,23,33 a 52.

Nukleové kyseliny izolované nebo syntetizované v souladu s rysy předkládaného vynálezu jsou využitelné například, ale neznamená to omezení, jako sondy, primery, "anti-sense" geny a pro vývoj expresních systémů pro syntézu peptidů, odpovídajících takovým sekvencím.

Popsané sekvence nukleové kyseliny definují genotypy HCV s ohledem na čtyři oblasti virového genomu. Obr. 1 znázorňuje schematicky uspořádání HCV. Čtyři jednotlivé regiony jsou NS5 region, obalový 1 region, 5'UT region a jaderný region.

Sekvencemi danými v předložené přihlášce jsou sekvence označené 1-22, potvrzujícími alespoň pět genotypů v NS5 regionu. Sekvence, označené 1-22 jsou zobrazeny na obr.2 jakož i v seznamu sekvencí. Každá ze sekvencí, označených 1-22 je odvozena z nukleové kyseliny, mající 340 nukleotidů z NS5 regionu.

Pět genotypů je definováno seskupeními sekvencí definovaných sekvencemi číslovanými 1-22. Podle dohody budou v této přihlášce různé genotypy označovány římskými číslicemi a písmenem "G".

První genotyp (GI) je exemplifikován sekvencemi v sekvencích číslovaných 1-6. Druhý genotyp (GII) je exemplifikován v sekvencích číslovaných 7-12. Třetí genotyp (GIII) je exemplifikován sekvencemi v sekvencích číslovaných 13-17. Čtvrtý genotyp (GIV) je exemplifikován sekvencemi v sekvencích číslovaných 20-22. Pátý genotyp (GV) je exemplifikován sekvencemi v sekvencích číslovaných 18 a 19.



Sekvence uvedené v předkládané přihlášce jako sekvence číslované 23-32 napovídají o alespoň čtyřech genotypech v obalovém 1 regionu HCV. Sekvence označené 23-32 jsou znázorněny na obr.3 jakož i v seznamu sekvencí. Každá ze sekvencí číslovaných 23-32 je odvozena od nukleové kyseliny, mající 100 nukleotidů z obalového 1 regionu.

První skupina obalového 1 genotypu (GI) je exemplifikována sekvencemi ze sekvencí číslovaných 23-25. Druhý obalový 1 genotypový (GII) region je exemplifikován sekvencemi ze sekvencí označených 26-28. Třetí obalový 1 genotyp (GIII) je doložen příkladem sekvencí ze sekvencí označených 32. Čtvrtý obalový 1 genotyp (GIV) je doložen příklady sekvencí ze sekvencí označených 29-31.

Sekvence uvedené v předkládaném vynálezu jako sekvence označené 33-51 vypovídají o alespoň třech genotypech v 5'UT oblasti HCV. Sekvence označené 33-51 jsou zobrazeny na obr.4 jakož i v seznamu sekvencí. Každá sekvence označená 33-51 je odvozena z nukleové kyseliny, mající 252 nukleotidů z 5'UT oblasti, i když sekvence 50 a 51 jsou o něco kratší- přibližně 180 nukleotidů.

První 5'UT genotyp (GI) je doložen sekvencemi ze sekvencí označených 33-38. Druhý genotyp (GII) je doložen sekvencemi ze sekvencí označených 39-45. Třetí 5'UT genotyp (GIII) je doložen sekvencemi ze sekvencí označených 46-47. Čtvrtý 5'UT genotyp je doložen sekvencemi ze sekvencí označených 48 a 49. Pátý 5'UT genotyp (GV) je doložen sekvencemi ze sekvencí označených 50-51.

Sekvence označené 48-62 vypovídají o alespoň třech jaderných genotypech v oblasti HCV. Sekvence označené 52-66 jsou znázorněny na obr. 5 jakož jsou i uvedeny v seznamu sekvencí.

První genotyp jaderné oblasti (GI) je exemplifikován sekvencemi ze sekvencí, označených 52-57. Druhý genotyp jaderné oblasti (GII) je exemplifikován sekvencemi ze sekvencí označených 58-64. Třetí genotyp jaderné oblasti (GIII) je doložen sekvencemi ze sekvencí označených 65-66. Sekvence 52-65 jsou složeny z 549 nukleotidů. Sekvence 66 je složena z 510 nukleotidů.

Různé genotypy popsané s ohledem na každou oblast, jsou shodné. Tak HCV, mající vlastnosti prvního genotypu s ohledem na oblast NS5, bude důsledně vyhovovat vlastnostem prvního genotypu v obalovém 1 regionu, 5'UT regionu a jaderném regionu.

Nukleová kyselina izolovaná nebo syntetizovaná v souladu se sekvencemi danými v sekvencích 1-66, jsou vhodné jako primery, záchytné ligandy a "anti-sense" agens. Jako proby, primery, záchytné ligandy nebo anti-sense agens, bude nukleová kyselina normálně zahrnovat přibližně osm nebo více nukleotidů pro specifiku i pro schopnost formace stabilních hybridizačních produktů.

#### Sondy (proby)

Nukleová kyselina izolovaná nebo syntetizovaná v souladu se sekvencí, definující jednotlivý genotyp oblasti HCV genomu, může být využita jako sonda pro detekci takového genotypu, nebo užitá v kombinaci s jinými sondami z nukleových kyselin k detekci v podstatě všech genotypů HCV.

Pomocí informací o sekvencích uvedených v tomto popise, jsou identifikovány sekvence osmi nebo více nukleotidů, které poskytují požadovanou vlastnost a výlučnost vzhledem k různým genotypům v HCV a nepatřičným sekvencím nukleových kyselin, vznikajících pravděpodobně během hybridizačních podmínek.

Odborníkům bude zřejmé, že sekvence nukleové kyseliny mohou být - při jejich využití jako sond - opatřeny značením pro usnadnění detekce hybridizačních produktů.

#### Záchytné ligandy

Pro použití jako záchytný ligand mohou nukleové kyseliny vybrané způsobem popsaným výše u sond, snadno asociovat s nosičem. Způsob, kterým je nukleová kyselina asociována s nosiči je dobře znám. Nukleová kyselina, mající sekvenci, odpovídající sekvenci ze sekvencí označených 1-66, je využitelná k separaci virové nukleové kyseliny jednoho genotypu z nukleové kyseliny HCV různých genotypů. Nukleová kyselina izolovaná nebo syntetizovaná v souladu se sekvencemi ze sekvencí, označených 1-66, použitá v kombinacích, má schopnost vychytat v podstatě všechnu nukleovou kyselinu všech HCV genotypů.

#### Primery

Nukleová kyselina izolovaná nebo syntetizovaná v souladu se sekvencemi zde popsanými, je využitelná jako primer pro amplifikaci HCV sekvencí. S ohledem na techniky polymerázové řetězové reakce (PCR), sekvence nukleové kyseliny o osmi nebo více nukleotidech, odpovídající jedné nebo více sekvencím ze sekvencí, označených 1-66 mají využití ve spojení se vhodnými enzymy a činidly, pro vytvoření kopií virové nukleové kyseliny. Pro vytvoření kopií virové nukleové kyseliny takových genotypů může být použito mnoho primerů, majících různé sekvence, odpovídající více než jednomu genotypu.

Kopie mohou být použity v diagnostických zkouškách detekce HCV viru. Kopie mohou být také zabudovány do vektorů pro klonování a expresi pro získání polypeptidů, odpovídajících nukleové kyselině syntetizované pomocí PCR, jak bude dále podrobněji popsáno.

#### Anti-sense

Nukleová kyselina izolovaná nebo syntetizovaná v souladu se sekvencemi, které jsou zde popsány, má využitelnost jako "anti-sense"-geny pro prevenci exprese HCV.

Nukleová kyselina, odpovídající genotypu HCV je vložena do vhodného nosiče jako je liposom pro zavedení do buňky infikované HCV. Nukleová kyselina, mající osm nebo více nukleotidů je schopna vazby k virové nukleové kyselině nebo virové messenger-RNA. Výhodně je anti-sense nukleová kyselina tvořena 30 nebo více nukleotidy pro poskytnutí nezbytné stability hybridizačního produktu virové nukleové kyseliny nebo virové messenger-kyseliny. Způsoby vložení anti-sense nukleové kyseliny jsou v oboru známé - např. US patent 4241046 vydaný 23.prosince 1980, Papahadjopoulos a spol.

#### Syntéza peptidů

Nukleová kyselina izolovaná nebo syntetizovaná v souladu s výše popsány sekvencemi je vhodná pro generování peptidů. Sekvence exemplifikované sekvencemi číslovanými 1-32 a 52-66 mohou být klonovány do vhodných vektorů nebo použity pro izolaci nukleové kyseliny. Izolovaná nukleová kyselina se spojí se vhodnými DNA linkery a klonuje se do vhodného vektoru. Vektor může být použit pro transformaci vhodného hostitelského organismu jako je E.coli a pep-

tid, kodovaný sekvencemi může být izolován.

Techniky molekulového klonování jsou popsány v textu *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Maniatis a spol., Coldspring Harbor Laboratory (1982).

Izolovaný peptid má použití jako antigenní substance pro přípravu vakcín a protilátek řízených k jednotlivému genotypu HCV.

### Vakcíny a protilátky

Peptidové materiály podle předloženého vynálezu mají použití při vývoji protilátek a vakcín.

Dostupnost cDNA sekvencí nebo nukleotidových sekvencí z nich získaných (zahrnujících segmenty a modifikaci sekvence), umožňuje konstrukci expresních vektorů, kodujících antigenně aktivní oblasti peptidu kodovaného v jednom ze dvou řetězců. Antigenně aktivní regiony mohou být odvozeny z NS5 regionu, obalového 1 regionu a jaderného regionu.

Fragmenty kodující požadované peptidy jsou získány z cDNA klonů za použití běžných restričních štěpení nebo syntetickými metodami a jsou ligovány do vektorů, které mohou, například, obsahovat části fuzních sekvencí jako je beta-galaktosidáza nebo superoxid-dismutáza (SOD), výhodně SOD. Způsoby a vektory, které jsou vhodné pro přípravu polypeptidů, které obsahují fuzní sekvence SOD jsou popsány v evropské patentové publikaci číslo 0196056, publikované 1.října 1986.

Jakékoliv požadovaná část HCV cDNA, obsahující otevřený čtecí rámeček, v jednom nebo druhém negativním DNA řetězci, může být získána jako rekombinantní peptid, jako je zralý nebo fuzní protein; alternativně, peptid kodovaný v cDNA může být získán chemickými syntézami.

DNA kodující požadovaný peptid, ať ve fuzované nebo zralé formě a ať obsahující nebo neobsahující signální sekvenci pro umožnění sekrece, může být ligován do vektorů pro expresi, vhodných pro jakéhokoliv obvyklého hostitele. Jak eukaryotické tak prokaryotické hostitelské systémy se v současnosti používají při tvorbě rekombinantních peptidů. Peptid se potom izoluje z lyzovaných buněk nebo z kultivačního media a čistí se podle toho, jak to vyžaduje jeho zamýšlené použití. Čištění může být prováděno technikami známými v oboru, například diferenciální extrakcí, solnou frakcionací, chromatografií na iontovýměnných pryskyřicích, afinitní chromatografií, a podobně. Viz např. *Methods in Enzymology for a variety of methods for purifying proteins*. Takové peptidy mohou být použity jako diagnostika, nebo ty, které poskytují zvýšení neutralizace protilátek, mohou být formulovány do vakcín. Protilátky zvýšené proti těmto peptidům mohou být také použity jako diagnostika, nebo pro pasivní imunoterapii nebo pro izolaci nebo pro izolaci a identifikaci HCV.

Antigenní region peptidu je obecně relativně malý - typicky 8 až 10 aminokyselin nebo méně. Tak malé fragmenty jako 5 aminokyselin mohou charakterizovat antigenní region. Tyto segmenty mohou odpovídat NS5 regionu, obalo-

vému 1 regionu a jádrovému regionu HCV genomu. 5'UT region není ještě známo translatovat. V souladu s tím, použitím cDNA takových regionů, DNA kodující krátké segmenty HCV peptidů, odpovídajících takovým regionům, mohou být rekombinantně exprimovány buď jako fuzní proteiny, nebo jako izolované peptidy. Dále krátké aminokyselinové sekvence mohou být obvykle získány chemickou syntézou. V případech, kde syntetizovaný peptid je správně konfigurován, takže poskytuje správný epitop, ale je příliš malý, aby byl imunogenní, může být peptid připojen ke vhodnému nosiči.

Pro získání takového spojení je známo mnoho technik v oboru, zahrnujících tvorbu disulfidového spojení za použití N-sukcinimidyl-3-(2-pyridylthio)propionátu (SPDP) a sukcinimidyl-4-(N-maleimido-methyl)cyklohexan-1-karboxylátu (SMCC), získaného od Pierce Company, Rockford, Illinois (jestliže peptidu chybí sulfhydrylová skupina, může tato být poskytnuta přídavkem cysteinového zbytku). Tato činidla vytvořejí disulfidové spojení mezi sebou a peptidovými cysteinovými zbytky na jednom proteinu a amidové spojení přes epsilon-amino na lysinu, nebo jiné volné aminoskupině jinde. Je známo mnoho činidel, tvořících disulfid/amid. Viz například Immun Rev. (1982)62:185. Jiná bifunkční kopulační činidla tvoří thioether spíše než disulfidové spojení. Mnoho z těchto thioether tvořících činidel je komerčně dostupných a zahrnuje reaktivní estery kyseliny 6-maleimidokapronové, 2-bromooctové, 2-jodoctové, 4-N-maleimido-methyl)cyklohexan-1-karboxylové a podobně. Karboxylové skupiny mohou být aktivovány kombinací se sukcinimidem nebo sodnou solí kyseliny 1-hydroxyl-2-nitro-4-sulfonové. Další metody kopulace antigenů využívají systém rotavirus/"vazebný peptid" popsany v EPO pub.č. 259149, který je zde uváděn jako odkaz. Předcházející seznam není míněn jako omezující a zcela zřejmě mohou být použity modifikace uvedených sloučenin.

Může být použit jakýkoliv nosič, který sám neindukuje produkci protilátek, které jsou škodlivé hostiteli. Vhodnými nosiči jsou typicky velké, pomalu metabolizující makromolekuly jako jsou proteiny; polysacharidy jako je latexem funkcionalizovaná Sepharose, agarosa, celuloza, celulozové perličky a podobně; polymerní aminokyseliny jako je polyglutamová kyselina, polylysin a podobně; aminokyselinové kopolymery a inaktivní virové částice. Zvláště vhodnými proteinovými substráty jsou serové albuminy, "klíčovou dírkou procházející" hemocyanin, imunoglobulinové molekuly, thyroglobulin, ovalbumin, tetanový toxoid a jiné proteiny dobře známé v oboru odborníkům.

Peptidy, obsahující HCV aminokyselinové sekvence, kodující alespoň jeden virový epitop získaný z NS5, obalové 1 a jaderné oblasti, jsou vhodné jako imunologická činidla. 5'UT region, pokud je známo, nebyl translatován. Například, peptidy, obsahující takové zkrácené sekvence, mohou být použity jako činidla v imunozkouškách. Tyto peptidy jsou také kandidáty podjednotek antigenů v přípravcích pro přípravu antiséra nebo vakcín. I když zkrácené sekvence mohou být produkovány mnoha různými známými zpracováními nativního virového proteinu, je obecně preferováno připravení syntetických nebo rekombinantních peptidů, obsahujících HCV sekvence. Peptidy, obsahující tyto zkrácené sekvence mohou být připraveny z celých HCV sekvencí (jeden nebo více epitopů, buď sousedících nebo nesousedících), nebo HCV sekvencí a heterologních sekvencí ve fuzním proteinu. Vhodné heterologní sekvence zahrnují sekvence, které poskytují sekreci u rekombinantního hostitele, zvyšují imunologickou reaktivitu HCV epitopu(ů), nebo usnadňují kopulaci polypeptidu na podklad pro imunozkoušku nebo vakcinový nosič. Viz např. EPO pub.č. 116201, US patent č. 4722840, EPO pub.č. 259149, US patent č. 4629783.



Velikost peptidů, obsahujících zeslabené HCV sekvence se může měnit v širokém rozsahu s tím, že minimální velikost sekvence je velikost dostačující pro poskytnutí HCV epitopu, přičemž maximální velikost není podstatná. Obvykle není maximální velikost podstatně větší než velikost požadovaná pro poskytnutí žádoucího HCV epitopu a funkce(i) heterologní sekvence, jsou-li nějaké. Typicky budou mít zkrácené HCV aminokyselinové sekvence délku v rozmezí od asi 5 do asi 100 aminokyselin. Typičtěji bude HCV aminokyselinová sekvence mít maximální délku asi 50 aminokyselin, výhodně maximálně asi 30 aminokyselin. Je obvykle žádoucí zvolit HCV sekvence o alespoň asi 10, 12 nebo 15 aminokyselinách, až do maxima asi 20 nebo 25 aminokyselin.

HCV aminokyselinové sekvence, obsahující epitopy, mohou být identifikovány mnoha způsoby. Například celá proteinová sekvence, odpovídající každému z NS5, obalovému 1 a jadernému regionu, může být screenována přípravou serie krátkých peptidů, které spolu překlenují celou proteinovou sekvenci takových regionů. Jestliže se vychází například z peptidů o přibližně 100 aminokyselinách, mělo by být rutinou testovat každý peptid na přítomnost epitopu(ů), vykazujících požadovanou reaktivitu a potom postupně testovat menší a přesahující fragmenty z identifikovaných peptidů o 100 aminokyselinách pro zmapování epitopu, který je středem zájmu. Screening takových peptidů v imuno zkoušce je odborníkovi zřejmý. Rovněž je známé provádění počítačové analýzy proteinové sekvence pro identifikaci potenciálních epitopů a potom příprava peptidů, obsahujících identifikované regiony pro screening.

Imunogenicita epitopů HCV může být také zvýšena jejich přípravou v savčích nebo kvasinkových systémech fuzovaných nebo uspořádaných s proteiny tvořícími částice jako jsou například ty, které jsou spojeny s povrchovým antigenem

hepatitidy B. Viz např. US 4722840. Konstrukty, kde HCV epitop je připojen přímo k sekvencím, kodujícím protein, tvoří částice, produkují hybridy, které jsou imunogenní vzhledem k HCV epitopu. Dále všechny připravené vektory zahrnují epitopy specifické k HBV, mající různé stupně imunogenicity, jako je například pre-S peptid. Částice konstruované z proteínu, tvořícího částice, které zahrnují HCV sekvence, jsou imunogenní vzhledem k HCV a HBV.

Povrchový antigen hepatitidy (HBSAg) byl vytvořen a uspořádán do částic v *S.cerevisiae* (P.Valenzuela a spol., (1982)) jakož i například, savčích buněk (P.Valenzuela a spol., 1984)). Tvorba takových částic byla shledána jako zvyšující imunogenicitu monomerové podjednotky. Konstrukty mohou také obsahovat imunodominantní epitop HBSAg, obsahující 55 aminokyselin z prepovrchové oblasti (pre-S). Neurath a spol. (1984). Konstrukty pre-S-HBSAg částice exprimující v kvasince jsou popsány v EPO 174444, publikované 19.března 1986; hybridy, obsahující heterologní virové sekvence pro kvasinkovou expresi jsou popsány v EPO 175261, publikované 26.března 1986. Tyto konstrukty mohou být také exprimovány v savčích buňkách jako jsou buňky vaječníků čínské křečka (CHO) za použití vektoru SV40-dihydrofolát reduktáza (Michelle a spol.(1984)).

Dále, části sekvence kodující částice tvořící protein mohou být nahrazeny kodony, kodujícími HCV epitop. V tomto nahrazení regiony, které nejsou vyžadovány pro zprostředkování agregace jednotek pro tvorbu imunogenních částic v kvasinkách savců mohou být vypuštěny. Takto se eliminují další HBV antigenní místa z soupeření s HCV epitopem.

#### Vakciny

Vakciny mohou být připraveny z jednoho nebo více imu-

nogenních peptidů získaných z HCV. Pozorovaná homologie mezi HCV a Flaviviry poskytuje informaci o peptidech, které jsou pravděpodobně nejučinnější jako vakcíny, jakož i regiony genomu, ve kterém jsou kodovány.

Multivalentní vakcíny proti HCV mohou obsahovat jeden nebo více epitopů z jednoho nebo více proteinů získaných z NS5, obalového 1 a jádrového regionu. Výhodně jsou vakcíny zamýšleny tak, že obsahují jeden nebo více HCV proteinů nebo podjednotek antigenů získaných z NS5, obalového 1 a jádrového regionu. 5'UT region, pokud je známo, nebyl translatován.

Příprava vakcín, které obsahují imunogenní peptid jako aktivní složku, je známá odborníkům v oboru. Typicky se takové vakcíny připraví jako injektovatelné přípravky, buď jako kapalné roztoky nebo suspenze; pevné formy vhodné pro rozpuštění nebo suspendaci v kapalině pro přípravu injekce, mohou být rovněž připraveny. Přípravky mohou být také emulgovány nebo protein může být enkapsulován v liposomech. Aktivní imunogenní ingredience se často smísí s přísadami, které jsou farmaceuticky přijatelné a kompatibilní s aktivní složkou. Vhodnými přísadami jsou například voda, salinický roztok, dextroza, glycerol, ethanol a podobně a jejich kombinace. Dále, je-li to žádoucí, může vakcína obsahovat malá množství pomocných látek jako jsou smáčecí nebo emulgační činidla, pH pufrující činidla a/nebo přísady, které zvyšují účinnost vakcíny. Příklady přísad, které mohou být účinné zahrnují, ale nejsou na ně omezeny: hydroxid hlinitý, N-acetyl-muramyl-L-theronyl-D-isoglutamin (thr-MDP), N-acetyl-nor-muramyl-L-alanyl-D-isoglutamin (CGP 11637, označený jako nor-MDP), N-acetyl-muramyl-L-alanyl-D-isoglutaminyl-L-alanin-2-(1-2-dipalmitoyl-sn-glycero-3-hydroxyfosforyloxy)-ethylamin (CGP. 19835A, označený jako MTP-PE) a RIBI, který obsahuje tři složky extrahované z bakterií, monofosforyl lipid A, trehalose dimykolát a skelet buněčné stěny (MPL+TD<sub>2</sub>+CWS) ve

2% squalen/Tween 80 emulzi. Účinnost přísady může být stanovena měřením množství protilátek řízených proti imunogennímu peptidu, obsahujícímu HCV antigenní sekvenci, vzniklých z podání takového peptidu ve vakcínách, které také obsahují různé přísady.

Vakcíny se obvykle podávají parenterálně, injekcemi, například buď subkutánně nebo intramuskulárně. Další přípravky, které jsou vhodné pro jiný způsob podání zahrnují čípky a v některých případech, orální přípravky. Pro čípky mohou být použity tradiční pojiva a nosiče, například polyalkylenglykoly nebo triglyceridy; takové čípky mohou být vytvořeny ze směsí, obsahujících aktivní složku v rozmezí 0/5 % až 10 %, výhodně 1 % až 2 %. Orální přípravky zahrnují takové normálně používané přísady jako jsou například farmaceuticky čistý mannitol, laktoza, škrob, stearat hořečnatý, sodná sůl sacharinu, celuloza, uhličitan hořečnatý a podobně.

Dále uvedené příklady jsou uvedeny pro ilustraci a v žádném případě nejsou míněny jako omezující rozsah předloženého vynálezu.

### Příklady provedení vynálezu

#### I. Detekce HCV RNA ze séra

RNA byla extrahována ze séra za použití guanidiniové soli, fenolu a chloroformu podle instrukcí výrobce, připojených ke kitu (RNAzol<sup>TM</sup> B kit, Cinna/Biotech). Extrahovaná RNA byla srážena isopropanolem a promyta ethanolem. Pro izolaci RNA bylo zpracováno celkem 25  $\mu$ l séra a purifikovaná RNA byla resuspendována v 5  $\mu$ l diethylpyrokarbonátu zpracovaného vodou pro následující syntézu cDNA.

II. cDNA syntéza a amplifikace polymerázovou řetězco-  
vou reakcí (PCR)

Tabulka 1 uvádí sekvence a polohy (s odkazem k HCV1) všech PCR práměrů a sond, použitých v těchto příkladech. Písmena, označující nukleotidy, jsou v souladu s 37 C.F.R. par.1.821-1.825. Písmena A,C,G,T a U jsou použita řádně pro adenin, cytosin, guanin, thymin a uracil. Písmeno M znamená A nebo C, R znamená A nebo G, W znamená A nebo T/U, S znamená C nebo G, Y znamená C nebo T/U, K znamená G nebo T/U, V znamená A nebo C nebo G, ne T/U, H znamená A nebo C nebo T/U, ne G, D znamená A nebo G nebo T/U, ne C, B znamená C nebo G nebo T/U, ne A, N znamená (A nebo C nebo G nebo T/U) nebo (neznámé nebo jiné). Tabulka 1 je uvedena dále.

Tabulka 1

Sekv.č.	sekvence (5' - 3')	poloha nukleotidu
67	CAAACGTAACACCAACCGRCGCCACAGG	374-402
68	ACAGAYCCGCAKAGRTCCCCCAGG	1192-1169
69	GCAACCTCGAGGTAGACGTCAGCCTATCCC	509-538
70	GCAACCTCGTGGAAGGCGACAACCTATCCC	509-538
71	GTCACCAATGATTGCCCTAACTCGAGTATT	948-977
72	GTCACGAACGACTGCTCCTCAACTCAAG	948-973
73	TGGACATGATCGCTGGWGCYCACTGGGG	1375-1402
74	TGGAYATGGTGGYGGGGGCYCACTGGGG	1375-1402
75	ATGATGAACTGGTCVCCYAC	1308-1327
76	ACCTTVGCCAGTTSCCCRCCATGGA	1453-1428
77	AACCCACTCTATGYCCGGYCAT	205-226
78	GAATCGCTGGGGTGACCG	171-188
79	CCATGAATCACTCCCCTGTGAGGAACTA	30-57
80	TTGCGGGGGCAGCCCAA	244-227

Pro cDNA syntézu a PCR amplifikaci byl použit protokol vyvinutý u Perkin-Elmer/Cetus (GeneAmp<sup>R</sup> RNA PCR kit). Jak náhodný hexamer tak primery se specifickými komplementárními sekvencemi k HCV byly použity pro podnícení reakce reverzní transkripce (RT). Všechny procesy, s výjimkou přidání a smísení reakčních složek, byly prováděny v termální cyklovači (MJ Research, Inc.). Reakce syntézy prvního řetězce cDNA byla inaktivována 5 minut při 99 °C a pak ochlazena na 50 °C na 5 minut před přidávkem složek pro následující amplifikaci. Po počátečních 3 cyklech při 97 °C po 1 minutu, následuje 50 °C po 2 min, a 72 °C po 3 min, 30 cyklech při 94 °C po 1 min, 55 °C po 2 min a 72 °C po 3 min a pak konečných 7 minut prodlužování při 72 °C.

Pro genotypovou analýzu byly použity sekvence 67 a 68 jako primery v PCR reakci. Tyto primery amplifikují segment, odpovídající jadernému a obalovému regionu. Po amplifikaci se reakční produkty oddělí na agarosovém gelu a pak se přenesou na nylonovou membránu. Imobilizované reakční produkty se ponechají hybridizovat se <sup>32</sup>P-značenou nukleovou kyselinou, odpovídající buď genotypu I (jádro nebo obal 1) nebo genotypu II (jádro nebo obal 1). Nukleová kyselina, odpovídající genotypu I obsahuje sekvence číslované 69 (jádro), 71 (obal) a 73 (obal). Nukleová kyselina, odpovídající genotypu II obsahují sekvence číslované 70 (jádro), 72 (obal) a 74 (obal).

Sondy genotypu I pouze hybridizují k produktu amplifikovanému z izolátů, které měly sekvence genotypu I. Podobně sondy genotypu II pouze hybridizují k produktu amplifikovanému z izolátů, které měly sekvence genotypu II.

V dalším pokuse byly PCR produkty generovány za použití sekvencí 79 a 80. Produkty byly analyzovány jak je popsáno výše s tím rozdílem, že sekvence č. 73 byla použita pro detegování genotypu I, sekvence č. 74 byla použita pro detegování genotypu II, sekvence č. 77 (5'UT) byla použita pro detegování genotypu III a sekvence č. 78 (5'UT) byla použita pro detegování genotypu IV. Každá sekvence hybridizuje v genotypu specifickým způsobem.

### III. Detekce HCV GI-GIV za použití sendvičové hybridizační zkoušky pro HCV RNA

V tomto příkladu je popsáno provedení sendvičové hybridizační zkoušky amplifikované roztokové fáze nukleové kyseliny. Provedení zkoušky využívá několika sond nukleové kyseliny pro uskutečnění zachacení a detekce. Záchytná sonda nukleové kyseliny je schopna spojení komplementární sondy navázané na pevný nosič a HCV nukleové kyseliny pro uskutečnění zachycení. Detekční sonda nukleové kyseliny má první segment (A), který se váže k HCV nukleové kyselině a druhý segment (B), který hybridizuje ke druhé amplifikované nukleové kyselině. Amplifikovaná nukleová kyselina má první segment (B<sup>X</sup>), který hybridizuje k segmentu (B) sondy nukleové kyseliny a také obsahuje patnáct opakování segmentu (C). Segment C amplifikované nukleové kyseliny je schopen hybridizovat ke třem značeným nukleovým kyselinám.

Sekvence nukleové kyseliny, které odpovídají nukleotidovým sekvencím obalového 1 genu skupiny 1 HCV izolátů jsou uvedeny v sekvencích číselovaných 81-99. Tabulka 2 uvádě plochu HCV genomu, které odpovídají sekvence nukleové kyseliny a výhodné užití sekvencí.

Tabulka 2

Typ sondy	sekvence č.	komplement nukleotidů č.
značená	81	879-911
značená	82	912-944
záchytná	83	945-977
značená	84	978-1010
značená	85	1011-1043
značená	86	1044-1076
značená	87	1077-1109
záchytná	88	1110-1142
značená	89	1143-1175
značená	90	1176-1208
značená	91	1209-1241
značená	92	1242-1274
záchytná	93	1275-1307
značená	94	1308-1340
značená	95	1341-1373
značená	96	1374-1406
značená	97	1407-1439
záchytná	98	1440-1472
značená	99	1473-1505

Sekvence nukleové kyseliny, které odpovídají nukleotidovým sekvencím obalového 1 genu skupiny II HCV izolátů jsou uvedeny v sekvencích 100-118. Tabulka 3 uvádí oblasti HCV genomu, kterým odpovídá nukleové kyselina a výhodné použití sekvencí.



Tabulka 3

Typ sondy	sekvence č.	komplement nukleotidů č.
značená	100	879-911
značená	101	912-944
záchytná	102	945-977
značená	103	978-1010
značená	104	1011-1043
značená	105	1044-1076
značená	106	1077-1109
záchytná	107	1110-1142
značená	108	1143-1175
značená	109	1176-1208
značená	110	1209-1241
značená	111	1242-1274
záchytná	112	1275-1307
značená	113	1308-1340
značená	114	1341-1373
značená	115	1374-1406
značená	116	1407-1439
záchytná	117	1440-1472
značená	118	1473-1505

Sekvence nukleové kyseliny, které odpovídají nukleotidovým sekvencím v C genu a 5'UT regionu jsou uvedeny v sekvencích 119-145. Tabulka 4 identifikuje sekvence s preferovaným užitím.

Tabulka 4

Typ sondy	sekvence č.
záchytná	119
značená	120
značená	121
značená	122
záchytná	123
značená	124
značená	125
značená	126
záchytná	127
značená	128
značená	129
značená	130
záchytná	131
značená	132
značená	133
značená	134
značená	135
záchytná	136
značená	137
značená	138
značená	139
záchytná	140
značená	141
značená	142
značená	143
záchytná	144
značená	145

Detekční a záchytné sondy HCV-specifických segmentů a jejich názvy použité v této zkoušce byly následující.

Záchytné sekvence jsou sekvence číslované 119-122 a 141-144.

Detekční sekvence jsou sekvence číslované 119-140.

Každá detekční sekvence obsahuje, navíc k sekvencím v podstatě komplementárních k HCV sekvencím, 5' prodloužení (B), kde toto prodloužení (B) je komplementární k segmentu druhé amplifikované nukleové kyseliny. Prodloužovací (B) sekvence je identifikována v seznamu sekvencí jako sekvence č. 146 a je reprodukována dále.

AGGCATAGGACCCGTGTCTT

Každá záchytná sekvence obsahuje, navíc k sekvencím v podstatě komplementárním k HCV sekvencím, sekvence komplementární k DNA navázané k pevné fázi. Sekvence komplementární k DNA navázané k pevnému nosiči byla provedena po směru od záchytné sekvence. Sekvence komplementární k DNA navázané k nosiči je označena jako sekvence č. 147 a je reprodukována dále.

CTTCTTTGGAGAAAGTGGTG

Mikrotitrační plotny byly připraveny následovně. Bílé microlite 1 Removawell pásy (polystyrenové mikrotitrační plotny, 96 jamek/plotnu) byly získány od Dynatech Inc.

Každá jamka byla naplněna 200  $\mu$ l 1N HCl a inkubována při teplotě místnosti 15-20 minut. Plotny pak byly promyty 4krát 1X PBS a jamky byly odsáty pro odstranění kapaliny. Jamky pak byly naplněny 200  $\mu$ l 1N NaOH a inkubovány při teplotě místnosti 15 až 20 minut. Plotny byly opět promyty 4krát 1X PBS a jamky byly odsáty pro odstranění kapaliny.

Poly(phe-lys) byl získán od Sigma Chemicals, Inc. Tento polypeptid má 1:1 molární poměr phe:lys a průměrnou molekulovou hmotnost 47900 gm/mol. Má průměrnou délku 309 aminokyselin a obsahuje 155 aminů/mol. 1 mg/ml roztoku polypeptidu byl smísen se 2M NaCl/1X PBS na konečnou koncentraci 0,1 mg/ml (pH 6,0). Do každé jamky byl vložen objem 200  $\mu$ l tohoto roztoku. Plotna byla zabalena do plas-

tiku pro zabránění vysušení a inkubována při 30 °C přes noc. Plotna pak byla promyta 4krát 1X PBS a jamky byly odsáty pro odstranění kapaliny.

Následující postup byl použit pro kopulaci nukleové kyseliny, komplementární sekvence č. 147, k plotnám, označované zde jako imobilizovaná nukleová kyselina. Syntéza imobilizované nukleové kyseliny, mající sekvenci komplementární k sekvenci č. 133 byla popsána v EPA 883096976. 20 mg disukcinimidyl-suberátu bylo rozpuštěno ve 300  $\mu$ l dimethylformamidu (DMF). 26 OD<sub>260</sub> jednotek imobilizované nukleové kyseliny bylo přidáno ke 100  $\mu$ l kopulačního pufru (50 mM fosforečnan sodný, pH 7,8). Kopulační směs pak byla přidána k DSS-DMF roztoku a míchána magnetickým míchadlem 30 minut. NAP-25 kolona byla ekvilibrována s 10 mM fosforečnanu sodného, pH 6,5. Roztok kopulační směsi DSS-DMF byl přidán ke 2 ml 10 mM fosforečnanu sodného, pH 6,5 při 4 °C. Směs byla míchána a nanášena na ekvilibrovanou NAP-25 kolonu. DSS-aktivovaná imobilizovaná nukleová kyselina DNA byla eluována z kolony 3,5 ml 10 mM fosforečnanu sodného, pH 6,5. 5,6 OD<sub>260</sub> jednotek eluované DSS-aktivované imobilizované nukleové kyseliny DNA bylo přidáno ke 1500 ml 50 mM fosforečnanu sodného, pH 7,8. Objem 50  $\mu$ l tohoto roztoku byl přidán do každé jamky a plotny byly inkubovány přes noc. Plotna pak byla promyta 4krát 1X PBS a jamky byly odsáty pro odstranění kapaliny.

Konečné uvolnění ploten bylo provedeno následovně. Objem 200  $\mu$ l 0,2N NaOH, obsahujícího 0,5 % (hmotn./obj.) SDS byl přidán do každé jamky. Plotna pak byla zabalena do plastiku a inkubována při 65 °C 60 minut. Plotna pak byla promyta 4krát 1X PBS a jamky byly odsáty pro odstranění kapaliny. Uvolněné plotny byla skladovány se sikativovými kuličkami při 2-8 °C.

Vzorky séra, které jsou zkoumány, byly analyzovány za použití PCR a následující sekvenční analýzou pro stanovení genotypu.

Vzorek přípravku obsahuje 50  $\mu$ l vzorku séra a 150  $\mu$ l P-K pufru (2 mg/ml proteináza K ve 53 mM Tris-HCl, pH 8,0/0,6 M NaCl/0,06 M citrát sodný/8 mM EDTA, pH 8,0/1,3% SDS/16  $\mu$ g/ml sonifikované DNA lososího sperma/7% formamid/50 fmol záchytných sond/160 fmol detekčních sond) na každou jamku. Plotny byly třepány pro promíchání obsahu jamky, přikryty a inkubovány 16 hodin při 62 °C.

Po další 10minutové periodě při teplotě místnosti byly obsahy každé z jamek odsáty pro odstranění všech kapalin a jamky byly promyty 2X promývacím pufrům (0,1% SDS/0,015 M NaCl/0,0015 M citrát sodný). Amplifikovaná nukleová kyselina pak byla přidána ke každé jamce (50  $\mu$ l 0,7 fmol/ $\mu$ l roztoku v 0,048M NaCl/0,048 citrát sodný/0,1% SDS/0,5% "blokující činidlo" (Boehringer Mannheim, katalogové číslo 1096 176)). Po pokrytí ploten a protřepání pro promísení obsahů v jamkách, byly plotny inkubovány 30 minut při 52 °C.

Po další 10minutové periodě při teplotě místnosti, byly jamky promyty jak je popsáno výše.

Alkalickou fosfatázou značená nukleová kyselina, popsaná v EP 883096976 pak byla přidána do každé jamky (50  $\mu$ l/jamku 2,66 fmol/ $\mu$ l). Po inkubaci při 52 °C po 15 minut, a 10 min při teplotě místnosti, byly jamky promyty dvakrát jako výše a pak 3X 0,015 M NaCl/0,0015 citrát sodný.

Byl použit enzym aktivovaný dioxetanem (Schaap a spol., Tet.Lett.(1987) 28:1159-1162 a EPA pub.č. 0254051), získaný od Lumigen, Inc.. Do každé jamky bylo vloženo 50  $\mu$ l Lumiphosu 530 (Lumigen). Jamky byly slabě poklepány tak,

aby činidlo spadlo na dno a opatrně otáčeny pro rozdělení činidla po celém dně. Jamky byly pokryty a inkubovány při 37 °C 20-40 min.

Plotny pak byly čteny na Dynatech ML 1000 luminometru. Výstup byl udán jako celý intergrál světla produkovaného během reakce.

Zkouška pozitivně deteguje každý ze sérových vzorků bez ohledu na genotyp.

#### IV. Exprese polypeptidu kodovaného v sekvencích definovaných různými genotypy

HCV polypeptidy kodované sekvencí ze sekvencí 1-56 jsou exprimovány jako fuzní polypeptid se superoxid dismutásou (SOD). cDNA nesoucí takové sekvence je subklonována do expresního vektoru pSODcfl (Steimer a spol., 1986)).

Nejprve se DNA izolovaná z pSODcfl zpracuje s BamHI a EcoRI a následující linker se liguje do lineární DNA vytvořené restrikčními enzymy:

```
5   GAT CCT GGA ATT CTG ATA AGA
      CCT TAA GAC TAT TTT AA    3
```

Po klonování se izoluje plasmid, obsahující inzert.

Plasmid, obsahující inzert je štěpen pomocí EcoRI. HCV cDNA se liguje do takto EcoRI linearizované plasmidové DNA. DNA směs se použije pro transformování E.coli kmene D1210 (Sadler a spol. (1980)). Polypeptidy se izolují na gelech.

## V. Antigenicita polypeptidů

Antigenicita polypeptidů vytvořených v sekci IV se hodnotí následujícím způsobem. Polyethylenové roubíky uspořádané na bloku v 8 12 řadách (Coselco Mimetopes, Victoria, Austrálie) se připraví umístěním roubíků v lázni (20 % obj./obj. piperidinu v dimethylformamidu (DMF)) na 30 minut při teplotě místnosti. Roubíky se odstraní, promyjí se v DMF po 5 minut, potom se čtyřikrát promývají v methanolu (2 min/promývání). Roubíky se ponechají vyschnout na vzduchu po alespoň 10 minut, potom se nakonec promyjí v DMF (5 min). 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt, 367 mg) se rozpustí v DMF (80  $\mu$ l) pro použití v kopulaci Fmoc-chráněných polypeptidů připravených v sekci IV.

Chráněné aminokyseliny se umístí do jamek mikrotitrační plotny s HOBt a nad plotnu se umístí roubíkový blok, a roubíky se ponoří do jamek. Uspořádání se pak uzavře do plastického pytle a ponechá reagovat při 25 °C 18 hodin pro kopulaci prvních aminokyselin k roubíkům. Blok se pak odstraní a roubíky se promyjí DMF (2 min), MeOH (4 x, 2 min) a opět DMF (2 min) pro čištění a deprotekcí navázaných aminokyselin. Postup se opakuje pro každou další kopulovanou aminokyselinu, až jsou připraveny všechny oktamerly.

Volné N-konce se pak acylují pro kompenzaci volných aminů, protože většina epitopů se nenachází na N-konci a tento by neměl mít připojen pozitivní náboj. Acetylace se provede naplněním jamek mikrotitrační plotny DMF/acetanhydrid(triethylamin (5:2:1 obj./obj./obj.)) a roubíky se ponechají reagovat v jamkách po 90 minut při 20 °C. Roubíky se pak promyjí DMF (2 min) a MeOH (4x, 2 min) a suší vzduchem alespoň 10 minut.

Chránicí skupiny vedlejšího řetězce se odstraní zpracováním roubíků s kyselinou trifluorooctovou/fenolem/dithio-

ethanem (95:2,5:1,5 obj./obj./obj.) v polypropylenových pytlích po 4 hodiny při teplotě místnosti. Roubíky se pak promyjí v dichlormethanu (2x, 2 min), 5% diisopropyl-ethylaminu/dichlormethanu (2x, 5 min), dichlormethanu (5 min) a suší se na vzduchu po alespoň 10 minut. Roubíky se pak promývají ve vodě (2 min), MeOH (18 hodin), suší se ve vakuu a uchovávají v zatavených plastických pytlích nad silikagelem.

#### IV.B.15.b Zkouška peptidů

Oktamer nesoucí roubíky se zpracují sonifikací 30 minut v rozrušovací pufru (1 % dodecylsulfát sodný, 0,1 % 2-merkapt ethanol, 0,1M  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ ) při 60 °C. Roubíky se pak ponoří několikrát do vody (60 °C), potom do vroucího MeOH (2 min) a nechají schnout na vzduchu.

Roubíky se pak předem obalují po 1 hodinu při 25 °C v mikrotitračních jankách, obsahujících 200  $\mu\text{l}$  blokovačícího činidla (1 % ovalbumin, 1 % BSA, 0,1 % Tween a 0,05 %  $\text{NaN}_3$  v PBS) za míchání. Roubíky se pak ponoří do mikrotitračních jamek, obsahujících 175  $\mu\text{l}$  antiséra získaného od lidských pacientů, diagnostikovaných jako mající HCV a ponechá se inkubovat při 4 °C přes noc. Formace komplexu mezi polyklonálními protilátkami séra a polypeptidem předznamenává, že peptidy poskytují zvýšení k imunní odezvě in vivo. Takové peptidy jsou kandidáty pro vývoj vakcín.

Předložený vynález byl popsán a ilustrován. Odborníkům bude zřejmé, že je možno provést mnoho variací a modifikací bez porušení rozsahu připojených nároků a bez vybočení z poznatki a rozsahu předloženého vynálezu.



Seznam sekvencí

1) Obecné informace:

i) přihlašovatel: Tai-An Uha

ii) název vynálezu: HCV genomické sekvence pro diagnostiku a terapii

iii) počet sekvencí: 147

iv) adresa pro korespondenci:

A) adresát: Wolf, Greenfield and Sack, P.C.

B) ulice: 600 Atlantic Avenue

C) město: Boston

D) stát: Massachusetts

E) země: USA

F) ZIP: 02210

v) počítačová čtecí forma:

A) typ media: disketa, 5,25 inch

B) počítač: IBM kompatibilní

C) operační systém: MS-DOS Version 3.3

D) software: WordPerfect 5.1

vi) údaje o přihlášce:

A) číslo přihlášky: nedostupné

B) datum podání: nedostupné

C) klasifikace: nedostupná

vii) data prioritní přihlášky:

- A) číslo přihlášky: 07/697,326
- B) datum podání: 8. května 1991

viii) zástupce/agent:

- A) jméno: Janiuk Anthony J.
- B) číslo registrace: 29,809
- C) číslo spisu: C0772/7000

ix) telefonní spojení:

- A) telefon: (617) 720-3500
- B) telefax: (617) 720-2441
- C) telex: EZEKIEL

2) informace o sekvenci SEQ ID NO: 1:

i) charakteristiky sekvence:

- A) délka: 340 nukleotidů
- B) typ: nukleová kyselina
- c) počet řetězců: jeden
- D) topologie: lineární

(ii) Typ molekuly: DNA

(vi) Originální zdroj: (ATCC # 40394)

(C) individuální izolát: ns5hcvi

(xi) Popis sekvence : SEQ ID NO: 1

CTCCACAGTC	ACTGAGAGCG	ACATCCGTAC	GGAGGAGGCA	40
ATCTACCAAT	GTTGTGACCT	CGACCCCCAA	GCCCGCGTGG	80
CCATCAAGTC	CCTCACCGAG	AGGCTTTATG	TTGGGGGCCC	120
TCTTACCAAT	TCAAGGGGGG	AGAAGTGGCG	CTATCGCAGG	160
TGCCGCGCGA	GCGGCGTACT	GACAAGTAGC	TGTGGTAACA	200
CCCTCACTTG	CTACATCAAG	GCCCGGGCAG	CCTGTCGAGC	240
CGCAGGGCTC	CAGGACTGCA	CCATGCTCGT	GTGTGGCGAC	280
GACTTAGTCG	TTATCTGTGA	AAGCGCGGGG	GTCCAGGAGG	320
ACGCGGCGAG	CCTGAGAGCC			340

(2) Informace o SEQ ID NO: 2:

(i) Charakteristiky sekvence:

(A) délka : 340 nukleotidů

(B) TYP : nukleová kyselina

(C) počet řetězců: jeden

(D) topologie: lineární

35 (ii) Typ molekuly : DNA

(vi) originální zdroj:

(C) individuální izolát: ns5i21

(xi) Popis sekvence: SEQ ID NO: 2

CTCCACAGTC ACTGAGAGCG ACATCCGTAC GGAGGAGGCA	40
ATTTACCAAT GTTGTGACCT GGACCCCAA GCCCGCATGG	80
CCATCAAGTC CCTCACTGAG AGGCTTTATG TCGGGGGCCC	120
TCTTACCAAT TCAAGGGGGG AGAACTGCGG CTACCGCAGG	160
TGCCGCGCGA GCGGCGTACT GACAAC TAGC TGTGGTAACA	200
CCCTCACTTG CTACATCAAG GCCCGGGCAG CCTGTCGAGC	240
CGCAGGGCTC CAGGACTGCA CCATGCTTGT GTGTGGCGAC	280
GACTTAGTCG TTATCTGTGA AAGTGGGGG GTCCAGGAGG	320
ACGCGGCGAG CCTGAGAGCC	340

(2) Informace o SEQ ID NO: 3:

(i) Charakteristiky sekvence:

- (A) délka: 340 nukleotidů
- (B) TYP: nukleová kyselina
- (C) Počet řetězců: jeden
- (D) Topologie: lineární

(ii) Typ molekuly: DNA

(vi) Originální zdroj:

(C) individuální izolát: ns5pt1

(xi) Popis sekvence: ... SEQ ID NO: 3

CTCCACAGTC	ACTGAGAGCG	ACATCCGTAC	GGAGGAGGCA	40
ATCTACCAAT	GTTGTGATCT	GGACCCCCAA	GCCCCGCTGG	80
CCATCAAGTC	CCTCACTGAG	AGGCTTTACG	TGGGGGGCCC	120
TCTTACCAAT	TCAAGGGGGG	AGAAGTGGCG	CTACCGCAGG	160
TGCCGGGGCGA	GCGGCGTACT	GACAAGTAGC	TGTGGTAATA	200
CCCTCACTTG	CTACATCAAG	GCCCCGGCAG	CCTGTCGAGC	240
CGCAGGGCTC	CGGGACTGCA	CCATGCTCGT	GTGTGGTGAC	280
GACTTGGTCG	TTATCTGTGA	GAGTGCGGGG	GTCCAGGAGG	320
ACGCGGCGAG	CCTGAGAGCC			340

(2) Informace o ... SEQ ID NO: 4

(i) Charakteristiky sekvence:  
(A) délka: 340 nukleotidů  
(B) typ: nukleová kyselina  
(C) počet řetězců: jeden  
(D) topologie: lineární

(ii) Typ molekuly: ... DNA

(vi) originální zdroj:  
(C) individuální izolát: ns5gm2

(xi) Popis sekvence: ... SEQ ID NO: 4

CTCTACAGTC	ACTGAGAACG	ACATCCGTAC	GGAGGAGGCA	40
ATTACCAAT	GTTGTGACCT	GGACCCCCAA	GCCCCGCTGG	80

CCATCAAGTC CCTCACTGAG AGGCTTTATG TTGGGGGCCC	120
CCTTACCAAT TCAAGGGGGG AAAACTGCGG CTATCGCAGG	160
TGCCGCGCGA GCGGCGTACT GACAACTAGC TGTGGTAACA	200
CCCTCACTTG CTACATTAAG GCCCGGGCAG CCTGTCGAGC	240
CGCAGGGCTC CAGGACTGCA CCATGCTCGT GTGTGGCGAC	280
GACTTAGTCG TTATCTGTGA GAGTGCGGGA GTCCAGGAGG	320
ACGCGGCGAA CTTGAGAGCC	340

(2) Informace o SEQ ID NO: 5

(i) charakteristiky sekvence:

- (A) délka: 340 nukleotidů
- (B) typ: nukleová kyselina
- (C) počet řetězců: jeden
- (D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(vi) originální zdroj:

- (C) individuální izolát: ns5us17

(xi) Popis sekvence: SEQ ID NO: 5

CTCCACAGTC ACTGAGAGCG ATATCCGTAC GGAGGAGGCA	40
ATCTACCAGT GTTGTGACCT GGACCCCAA GCCCGCGTGG	80
CCATCAAGTC CCTCACCGAG AGGCTTTATG TCGGGGGCCC	120
TCTTACCAAT TCAAGGGGGG AAAACTGCGG CTATCGCAGG	160
TGCCGCGCAA GCGGCGTACT GACAACTAGC TGTGGTAACA	200

CCCTCACTTG TTACATCAAG GCCCAAGCAG CCTGTCGAGC	240
CGCAGGGCTC CGGGACTGCA CCATGCTCGT GTGTGGCGAC	280
GACTTAGTCG TTATCTGTGA AAGTCAGGGA GTCCAGGAGG	320
ATGCAGCGAA CCTGAGAGCC	340

(2) Informace o SEQ ID NO: 6

(i) charakteristiky sekvence:

- (A) délka: 340 nukleotidů
- (B) tap: nukleová kyselina
- (C) počet řetězců: jeden
- (D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(vi) originální zdroj:

(C) individuální izolát: ns5sp2

(xi) popis sekvence:	SEQ ID NO: 6
CTCTACAGTC ACTGAGAGCG ATATCCGTAC GGAGGAGGCA	40
ATCTACCAAT GTTGTGACCT GGACCCCGAA GCCCGTGTGG	80
CCATCAAGTC CCTCACTGAG AGGCTTTATG TTGGGGGCCC	120
TCTTACCAAT TCAAGGGGGG AGAACTGCGG CTACCCGAGG	160
TGCCGCGCAA GCGGCGTACT GACGACTAGC TGTGGTAATA	200
CCCTCACTTG TTACATCAAG GCCCGGGCAG CCTGTCGAGC	240
CGCAGGGCTC CAGGACTGCA CCATGCTCGT GTGTGGCGAC	280

GACCTAGTCG TTATCTGCCA AAGTGCGGGG GTCCAGGAGG 320  
ACGCGGCGAG CCTGAGAGCC 340

(2) Informace o SEQ ID NO: 7

(i) charakteristiky sekvence:

- (A) délka : 340 nukleotidů
- (B) typ: nukleová kyselina
- (C) počet řetězců: jeden
- (D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(vi) originální zdroj:

(C) individuální izolát: ns5j1

(xi) popis sekvence SEQ ID NO: 7

CTCCACAGTC	ACTGAGAATG	ACACCCGTGT	TGAGGAGTCA	40
ATTTACCAAT	GTGTGACTT	GGCCCCGAA	GCCAGACAGG	80
CCATAAGGTC	GCTCACAGAG	CGGCTCTATG	TCGGGGGTCC	120
TATGACTAAC	TCCAAAGGGC	AGAACTGCGG	CTATCGCCGG	160
TGCCGCGCGA	GCGGCGTGCT	GACGACTAGC	TGCGGTAATA	200
CCCTCACATG	CTACCTGAAG	GCCACAGCGG	CCTGTCCGAGC	240
TGCCAAGCTC	CAGGACTGCA	CGATGCTCGT	GAACGGAGAC	280
GACCTTGTCG	TTATCTGTGA	AAGCGCGGGG	AACCAAGAGG	320
ACGCGGCAAG	CCTACGAGCC			340



(2) Informace o SEQ ID NO: 8

(i) charakteristiky sekvence:

- (A) délka: 340 nukleotidů
- (B) typ: nukleová kyselina
- (C) počet řetězců: jeden
- (D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(vi) originální zdroj:

(C) individuální izolát: ns5k1

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 8

CTCAACGGTC ACTGAGAATG ACATCCGTGT TGAGGAGTCA	40
ATTTACCAAA GTTGTGACTT GGCCCCGAG GCCAGACAAG	80
CCATAAGGTC GCTCACAGAG CGGCTTTACA TCGGGGGCCC	120
CCTGACTAAT TCAAAGGGC AGAACTGCGG CTATCGCCGA	160
TGCCGCGCCA GCGGTGTGCT GACGACTAGC TCGGGTAATA	200
CCCTCACATG TTA CTTGAAG GCCACTGCGG CCTGTAGAGC	240
TGCGAAGCTC CAGGACTGCA CGATGCTCGT GTGCGGAGAC	280
GACCTTGTCG TTATCTGTGA AAGCGCGGGA ACCCAGGAGG	320
ATGCGGCGAG CCTACGAGTC	340

(2) Informace o SEQ ID NO: 9

- (i) charakteristiky sekvence:  
(A) délka: 340 nukleotidů  
(B) typ: nukleová kyselina  
(C) počet řetězců: jeden  
(D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(vi) originální zdroj:

(C) individuální izolát: ns5kl.1

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 9

CTCAACGGTC ACCGAGAATG ACATCCGTGT TGAGGAGTCA	40
ATTTATCAAT GTTGTGCCTT GGCCCCGAG GCTAGACAGG	80
CCATAAGGTC GCTCACAGAG CGGCTTTATA TCGGGGGCCC	120
CCTGACCAAT TCAAAGGGGC AGAACTGCGG TTATCGCCGG	160
TGCCGCGCCA GCGGCCTACT GACGACCAGC TGCGGTAATA	200
CCCTTACATG TTA CTTGAAG GCCTCTGCAG CCTGTGAGC	240
CGCGAAGCTC CAGGACTGCA CGATGCTCGT GTGTGGGGAC	280
GACCTTGTCG TTATCTGTGA AAGCGCGGGA ACCCAGGAGG	320
ACGCGGCGAA CCTACGAGTC	340

(2) Informace o SEQ ID NO: 10

- (i) charakteristiky sekvence:  
(A) délka: 340 nukleotidů  
(B) typ: nukleová kyselina

- (C) počet řetězců: jeden
- (D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(vi) originální zdroj:

(c) individuální izolát: ns5gh6

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 10

CTCAACGGTC ACTGAGAGTG ACATCCGTGT CGAGGAGTCG	40
ATTTACCAAT GTTGTGACTT GGCCCCGAA GCCAGGCAGG	80
CCATAAGGTC GCTCACCGAG CGACTTTATA TCGGGGGCCC	120
CCTGACTAAT TCAAAAGGGC AGAACTGCGG TTATCGCCGG	160
TGCCGCGCGA GCGGCGTGCT GACGACTAGC TCGGTAATA	200
CCCTCACATG TTA CTTGAAG GCCTCTGCAG CCTGTCGAGC	240
TGCAAAGCTC CAGGACTGCA CGATGCTCGT GAACGGGGAC	280
GACCTTGTCG TTATCTGCCA GAGCGCGGGA ACCCAAGAGG	320
ACGCGGCGAG CCTACGAGTC	340

(2) informace o SEQ ID NO: 11

(i) charakteristiky sekvence

- (A) délka : 340 nukleotidů
- (B) typ: nukleová kyselina
- (C) počet řetězců: jeden
- (D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: . . DNA

(vi) originální zdroj:

(c) individuální izolát: ns5spl

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 11

CTCCACAGTC ACTGAGAGTG ACATCCGTGT TGAGGAGTCA	40
ATTTACCAAT GTTGTGACTT GGCCCCCGAA GCCAGACAGG	80
CTATAAGGTC GCTCACAGAG CGGCTGTACA TCGGGGGTCC	120
CCTGACTAAT TCAAAAGGGC AGAACTGCGG CTATCGCCGG	160
TGCCGCGCAA GCGGCGTGCT GACGACTAGC TGCGGTAACA	200
CCCTCACATG TTAAGTGAAG GCCTCTGCGG CCTGTGAGC	240
TGCGAAGCTC CAGGACTGCA CGATGCTCGT GTGCGGTGAC	280
GACCTTGTCG TTATCTGTGA GAGCGCGGGA ACCCAAGAGG	320
ACGCGGCGAG CCTACGAGTC	340

(2) informace o - SEQ ID NO: 12

(i) charakteristiky sekvence:  
(A) délka: 340 nukleotidů  
(B) typ: nukleové kyselina  
(C) počet řetězců: jeden  
(D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: . DNA

(vi) originální zdroj:

(c) individuální izolát: ns5sp3

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 12

CTCAACAGTC	ACTGAGAGTG	ACATCCGTGT	TGAGGAGTCA	40
ATCTACCAAT	GTTGTGACTT	GGCCCCCGAA	GCCAGACAGG	80
CTATAAGGTC	GCTCACAGAG	CGGCTTTACA	TCGGGGGTCC	120
CCTGACTAAT	TCAAAGGGC	AGAAGTGGG	CTATCGCCGG	160
TGCCGCGCAA	GCGGCGTGCT	GACGACTAGC	TGCGGTAATA	200
CCCTCACATG	TTACCTGAAG	GCCAGTGGG	CCTGTGAGC	240
TGCGAAGCTC	CAGGACTGCA	CAATGCTCGT	GTGCGGTGAC	280
GACCTTGTCG	TTATCTGTGA	GAGCGGGGG	ACCCAAGAGG	320
ACGCGGCGAG	CCTACGAGTC			340

(2) informace: SEQ ID NO: 13

(i) charakteristiky sekvence:

(A) délka: .. 340 nukleotidů

(B) typ: nukleová kyselina

(C) počet řetězců: jeden

(D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(vi) originální zdroj:

(C) individuální izolát: ns5k2

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 13

CTCAACCGTC	ACTGAGAGAG	ACATCAGAAC	TGAGGAGTCC	40
ATATACCGAG	CCTGCTCCCT	GCCTGAGGAG	GCTCACATTG	80
CCATACACTC	GCTGACTGAG	AGGCTCTACG	TGGGAGGGCC	120
CATGTTCAAC	AGCAAGGGCC	AGACCTGCGG	GTACAGGCGT	160
TGCCGCGCCA	GSGGGGTGCT	CACCACTAGC	ATGGGGAACA	200
CCATCACATG	CTATGTAAA	GCCCTAGCGG	CTTGCAAGGC	240
TGCAGGGATA	GTTGCACCCT	CAATGCTGGT	ATGCGGCGAC	280
GACTTAGTTG	TCATCTCAGA	AAGCCAGGGG	ACTGAGGAGG	320
ACGAGCGGAA	CCTGAGAGCT			340

(2) informace o SEQ ID NO: 14

- (i) charakteristiky sekvence:
  - (A) délka: 340 nukleotidů
  - (B) typ: nukleová kyselina
  - (C) počet řetězců: jeden
  - (D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(vi) originální zdroj:

(C) individuální izolát: ns5arg8

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 14

CTCTACAGTC	ACGTAAAAGG	ACATCACATC	CTAGGAGTCC	40
ATCTACCAGT	CCTGTTCACT	GCCCGAGGAG	GCTCGAACTG	80
CTATACACTC	ACTGACTGAG	AGACTATACG	TAGGGGGGCC	120

CATGACAAAC AGCAAGGGCC AATCCTGCGG GTACAGGCGT	160
TGCCGCGCGA GCGCAGTGCT CACCACCAGC ATGGGCAACA	200
CACTCACGTG CTACGTAAAA GCCAGGGCGG CGTGTAACGC	240
CGCGGGGATT GTTGTCTCCA CCATGCTGGT GTGCGGTGAC	280
GACCTGGTCCG TCATCTCAGA GAGTCAAGGG GCTGAGGAGG	320
ACGAGCAGAA CCTGAGAGTC	340

(2) informace o ? SEQ ID NO: 15

- (i) charakteristiky sekvence:
  - (A) délka: : 340 nukleotidů
  - (B) typ: nukleová kyselina
  - (C) počet řetězců: jeden
  - (D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(vi) originální zdroj:

(C) individuální izolát: ns5i10

(xi) ppis sekvence: : SEQ ID NO: 15

CTCTACAGTC ACAGAGAGGG ACATCAGAAC CGAGGAGTCC	40
ATCTATCTGT CCTGCTCACT GCCTGAGGAG GCCCGAACTG	80
CTATACACTC ACTGACTGAG AGACTGTACG TAGGGGGGCC	120
CATGACAAAC AGCAAGGGGC AATCCTGCGG GTACAGGCGT	160
TGCCGCGCGA GCGGAGTGCT CACCACCAGC ATGGGCAACA	200
CGCTCACGTG CTACGTGAAA GCCAGAGCGG CGTGTAACGC	240

CGCGGGCATT GTTGCTCCCA CCATGTTGGT GTGCGGCGAC	280
GACCTGGTTG TCATCTCAGA GAGTCAGGGG GTCGAGGAAG	320
ATGAGCGGAA CCTGAGAGTC	340

(2) informace o .... SEQ ID NO: 16

(i) charakteristiky sekvence:

- (A) délka: :: 340 nukleotidů
- (B) typ: nukleová kyselina
- (C) počet řetězců: jeden
- (D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: ... DNA

(vi) originální zdroj:

(C) individuální izolát: ns5arg6

(xi) popis sekvence: ..... SEQ ID NO: 16

CTCTACAGTC ACGGAGAGGG ACATCAGAAC CGAGGAGTCC	40
ATCTATCTGT CCTGTTCACT GCCTGAGGAG GCTCGAACTG	80
CCATACACTC ACTGACTGAG AGGCTGTACG TAGGGGGGCC	120
CATGACAAAC AGCAAAGGGC AATCCTGCGG GTACAGGCGT	160
TGCCGCGCGA GCGGAGTGCT CACCACCAGC ATGGGTAACA	200
CACTCACGTG CTACGTGAAA GCTAAAGCGG CATGTAACGC	240
CGCGGGCATT GTTGCCCCCA CCATGTTGGT GTGCGGCGAC	280
GACCTAGTCG TCATCTCAGA GAGTCAAGGG GTCGAGGAGG	320
ATGAGCGAAA CCTGAGAGCT	340



(2) informace o SEQ ID NO: 17

- (i) charakteristiky sekvence:  
(A) délka: 340 nukleotidů  
(B) typ: nukleová kyselina  
(C) počet řetězců: jeden  
(D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(vi) originální zdroj:

(C) individuální izolát: ns5k2b

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 17

CTCAACCGTC	ACGGAGAGGG	ACATAAGAAC	AGAAGAATCC	40
ATATATCAGG	GTTGTTCCCT	GCCTCAGGAG	GCTAGAACTG	80
CTATCCACTC	GCTCACTGAG	AGACTCTACG	TAGGAGGGCC	120
CATGACAAAC	AGCAAGGGAC	AATCCTGCGG	TTACAGGCGT	160
TGCCGCGCCA	GCGGGGTCTT	CACCACCAGC	ATGGGGAATA	200
CCATGACATG	CTACATCAAA	GCCCTTGCGG	CGTGCAAAGC	240
TGCAGGGATC	GTGGACCCTA	TCATGCTGGT	GTGTGGAGAC	280
GACCTGGTCG	TCATCTCGGA	GAGCGAAGGT	AACGAGGAGG	320
ACGAGCGAAA	CCTGAGAGCT			340

(2) informace o SEQ ID NO: 18

(i) charakteristiky sekvence;

- (A) délka: 340 nukleotidů
- (B) typ: nukleová kyselina
- (C) počet řetězců: jeden
- (D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(vi) originální zdroj:

(C) individuální izolát: ns5sa283

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 18

CTCGACCGTT ACCGAACATG ACATAATGAC TGAAGAGTCT	40
ATTTACCAAT CATTGTA CTT GCAGCCTGAG GCGCGTGTGG	80
CAATACGGTC ACTCACCCAA CGCCTGTACT GTGGAGGCCC	120
CATGTATAAC AGCAAGGGGC AACAAATGTGG TTATCGTAGA	160
TGCCGCGCCA GCGGCGTCTT CACCACTAGT ATGGGCAACA	200
CCATGACGTG CTACATTAAG GCTTTAGCCT CCTGTAGAGC	240
CGCAAAGCTC CAGGACTGCA CGCTCCTGGT GTGTGGTGAT	320
GATAAAGCGA CCTGAGAGCC	340

(2) informace o SEQ ID NO: 19

(i) charakteristiky sekvence:

- (A) délka: 340 nukleotidů
- (B) typ: nukleová kyselina
- (C) počet řetězců: jeden
- (D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(vi) originální zdroj:

(C) individuální izolát: ns5sa156

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 19

CTCGACCGTT ACCGAACATG ACATAATGAC TGAAGAGTCC	40
ATTTACCAAT CATTGTACTT GCAGCCTGAG GCACGCGCGG	80
CAATACGGTC ACTCACCCAA CGCCTGTACT GTGGAGGCC	120
CATGTATAAC AGCAAGGGGC AACAAATGTGG TTACCGTAGA	160
TGCCGCGCCA GCGGCGTCTT CACCACCAGT ATGGGCAACA	200
CCATGACGTG CTACATCAAG GCTTCAGCCG CCTGTAGAGC	240
TGCAAAGCTC CAGGACTGCA CGCTCCTGGT GTGTGGTGTG	280
ACCTTGGTGG CCATTGCGA GAGCCAAGGG ACGCACGAGG	320
ATGAAGCGTG CCTGAGAGTC	340

(2) informace o SEQ ID NO: 20

(i) charakteristiky sekvence:

- (A) délka : 340 nukleotidů ;
- (B) typ: nukleová kyselina
- (C) počet řetězců: jeden
- (D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(vi) originální zdroj:

(C) individuální izolát: ns5i11

(xi) popis sekvence: . . . SEQ ID NO: 20

CTCTACTGTC ACTGAACAGG ACATCAGGGT GGAAGAGGAG	40
ATATAACAGT GCTGTAACCT TGAACCGGAG GCCAGGAAAG	80
TGATCTCCTC CCTCACGGAG CGGCTTACT GCGGGGGCCC	120
TATGTTCAAC AGCAAGGGGG CCCAGTGTGG TTATCGCCGT	160
TGCCGTGCTA GTGGAGTCCT GCCTACCAGC TTCGGCAACA	200
CAATCACTTG TTACATCAAG GCTAGAGCGG CTTCGAAGGC	240
CGCAGGCCTC CGGAACCCGG ACTTCTTGT CTGCGGAGAT	280
GATCTGGTCG TGGTGGCTGA GAGTGATGGC GTCGACGAGG	320
ATAGAGCAGC CCTGAGAGCC	340

(2) informace o . . . SEQ ID NO: 21

- (i) charakteristiky sekvence:
- (A) délka: 340 nukleotidů
  - (B) typ: nukleová kyselina
  - (C) počet řetězců: jeden
  - (D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(vi) originální zdroj:  
(C) individuální izolát: ns5i4

(xi) popis sekvence: . . . SEQ ID NO: 21

CTCGACTGTC	ACTGAACAGG	ACATCAGGGT	GGAAGAGGAG	40
ATATACCAAT	GCTGTAACCT	TGAACCGGAG	GCCAGGAAAG	80
TGATCTCCTC	CCTCACGGAG	CGGCTTTACT	GCGGGGGCCC	120
TATGTTCAAT	AGCAAGGGGG	CCCAGTGTGG	TTATCGCCGT	160
TGCCGTGCTA	GTGGAGTTCT	GCCTACCAGC	TTCGGCAACA	200
CAATCACTTG	TTACATCAAG	GCTAGAGCGG	CTGCGAAGGC	240
CGCAGGGCTC	CGGACCCCGG	ACTTTCTCGT	CTGCGGAGAT	280
GATCTGGTTG	TGGTGGCTGA	GAGTGATGGC	GTCGACGAGG	320
ATAGAACAGC	CCTGCGAGCC			340

(2) informace o . SEQ ID NO: 22

(i) charakteristiky sekvence:

(A) délka: 340 nukleotidů

(B) typ: nukleová kyselina

(C) počet řetězců: jeden

(D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(vi) originální zdroj:

(C) individuální izolát: ns5gh8

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 22

CTCAACTGTC	ACTGAACAGG	ACATCAGGGT	GGAAGAGGAG	40
ATATACCAAT	GCTGTAACCT	TGAACCGGAG	GCCAGGAAAG	80
TGATCTCCTC	CCTCACGGAA	CGGCTTTACT	GCGGGGGCCC	120

TATGTTCAAC AGCAAGGGGG CCCAGTGTGG TTATCGCCGT	160
TGCCGTGCCA GTGGAGTTCT GCCTACCAGC TTCGGCAACA	200
CAATCACTTG TTACATCAA GCTAGAGCGG CTGCCGAAGC	240
CGCAGGCCTC CGGAACCCGG ACTTTCTTGT CTGCGGAGAT	280
GATCTGGTTG TGGTGGCTGA GAGTGATGGC GTCAATGAGG	320
ATAGAGCAGC CCTGGGAGCC	340

(2) informace o SEQ ID NO: 23

(i) charakteristiky sekvence:

- (A) délka: 100 nukleotidů
- (B) typ: nukleová kyselina
- (C) počet řetězců: jeden
- (D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(vi) originální zdroj: (ATCC # 40394)

(C) individuální izolát: hcvi

(xi) popis sekvence:	SEQ ID NO: 23	
GACGGCGTTG GTAATGGCTC AGCTGCTCCG GATCCCACAA		40
GCCATCTTGG ACATGATCGC TGGTGCTCAC TGGGGAGTCC		80
TGGCGGGCAT AGCGTATTTTC		100

(2) informace o SEQ ID NO: 24

- (i) charakteristiky-sequence:  
(A) délka: 100 nukleotidů  
(B) typ: nukleová kyselina  
(C) počet řetězců: jeden  
(D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(vi) originální zdroj:  
(C) individuální izolát: US5

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 24  
GACGGCGTTG GTGGTAGCTC AGGTACTCCG GATCCCACAA 40  
GCCATCATGG ACATGATCGC TGGAGCCAC TGGGGAGTCC 80  
TGGCGGGCAT AGCGTATTTTC 100

(2) informace o SEQ ID NO: 25

- (i) charakteristiky sekvence:  
(A) délka: 100 nukleotidů  
(B) typ: nukleová kyselina  
(C) počet řetězců: jeden  
(D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(vi) originální zdroj:

(c) individuální izolát: AUS5

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 25  
AACGGCGCTG GTAGTAGCTC AGCTGCTCAG GGTCCCGCAA 40  
GCCATCGTGG ACATGATCGC TGGTGCCAC TGGGGAGTCC 80  
TAGCGGGCAT AGCGTATTTT 100

(2) informace o SEQ ID NO: 26

(i) charakteristiky sekvence:  
(A) délka: 100 nukleotidů  
(B) typ: nukleová kyselina  
(C) počet řetězců: jeden  
(D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(vi) originální zdroj:

(C) individuální izolát: US4

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 26  
GACAGCCCTA GTGGTATCGC AGTTACTCCG GATCCACAA 40  
GCCGTCATGG ATATGGTGGC GGGGGCCAC TGGGGAGTCC 80  
TGGCGGGCCT TGCCTACTAT 100

(2) informace o SEQ ID NO: 27



(i) charakteristiky sekvence:

- (A) délka: 100 nukleotidů
- (B) typ: nukleová kyselina
- (C) počet řetězců: jeden
- (D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(vi) originální zdroj:

- (C) individuální izolát: ARG2

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 27

AGCAGCCCTA GTGGTGTCCG AGTACTCCG GATCCCACAA	40
AGCATCGTGG ACATGGTGGC GGGGGCCCAC TGGGGAGTCC	80
TGGCGGGCCT TGCTTACTAT	100

(2) informace o: SEQ ID NO: 28

(i) charakteristiky sekvence:

- (A) délka: 100 nukleotidů
- (B) typ: nukleová kyselina
- (C) počet řetězců: jeden
- (D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(vi) originální zdroj:

(C) individuální izolát: I15

(xi) popis sekvence: : SEQ ID NO: 28  
GGCAGCCCTA GTGGTGTGCG AGTTACTCCG GATCCCGCAA 40  
GCTGTCGTGG ACATGGTGGC GGGGGCCAC TGGGGAATCC 80  
TAGCGGGTCT TGCCTACTAT 100

(2) informace o SEQ ID NO: 29

(i) charakteristiky sekvence:  
(A) délka: 100 nukleotidů  
(B) typ: nukleová kyselina  
(C) počet řetězců: jeden  
(D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(vi) originální zdroj:  
(C) individuální izolát: GH8

(xi) popis sekvence: : SEQ ID NO: 29  
TGTGGGTATG GTGGTGGCGC ACGTCCTGCG TTTGCCCCAG 40  
ACCTTGTTTCG ACATAATAGC CGGGGCCCAT TGGGGCATCT 80  
TGGCGGGCTT GGCCTATTAC 100

(2) informace o SEQ ID NO: 30

- (i) charakteristiky sekvence:
  - (A) délka: 100 nukleotidů
  - (B) typ: nukleová kyselina
  - (C) počet řetězců: jeden
  - (D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

- (vi) originální zdroj:
  - (C) individuální izolát: I4

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 30

TGTGGGTATG GTGGTAGCAC ACGTCCTGCG TCTGCCCCAG	40
ACCTTGTTTCG ACATAATAGC CGGGGCCCAT TGGGGCATCT	80
TGGCAGGCCT AGCCTATTAC	100

(2) informace o SEQ ID NO: 31

- (i) charakteristiky sekvence:
  - (A) délka: 100 nukleotidů
  - (B) typ: nukleová kyselina
  - (C) počet řetězců: jeden
  - (D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(vi) originální zdroj:

(C) individuální izolát: I11

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 31  
TGTGGGTATG GTGGTGGCGC AAGTCCTGCG TTTGCCCCAG 40  
ACCTTGTTTCG ACGTGCTAGC CGGGGCCCAT TGGGGCATCT 80  
TGGCGGGCCT GGCCTATTAC 100

(2) informace o SEQ ID NO: 32

(i) charakteristiky sekvence: ;  
(A) délka: 100 nukleotidů  
(B) typ: nukleová kyselina  
(C) počet řetězců: jeden  
(D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(vi) originální zdroj:  
(C) individuální izolát: I10

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 32  
TACCACTATG CTCCTGGCAT ACTTGGTGCG CATCCCGGAG 40  
GTCATCCTGG ACATTATCAC GGGAGGACAC TGGGGCGTGA 80  
TGTTTGGCCT GGCTTATTTC 100

(2) informace o SEQ ID NO: 33

(i). charakteristiky sekvence:

- (A) délka: 252 nukleotidů
- (B) typ: nukleová kyselina
- (C) počet řetězců: jeden
- (D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(vi) originální zdroj: (ATCC # 40394)

(C) individuální izolát: hcv1

(xi) popis sekvence : SEQ ID NO: 33

GTTAGTATGA GTGTCGTGCA GCCTCCAGGA CCCCCCTCC	40
CGGGAGAGCC ATAGTGGTCT GCGGAACCGG TGAGTACACC	80
GGAATTGCCA GGACGACCGG GTCCTTTCTT GGATCAACCC	120
GCTCAATGCC TGGAGATTG GCGGTGCCCC CGCAAGACTG	160
CTAGCCGAGT AGTGTGGGT CCGGAAAGGC CTTGTGGTAC	200
TGCCTGATAG GGTGCTTGCG AGTGCCCCGG GAGGTCTCGT	240
AGACCGTGCA CC	252

(2) informace o : SEQ ID NO: 34

(i) charakteristiky sekvence:

- (A) délka: 252 nukleotidů
- (B) typ: nukleová kyselina
- (C) počet řetězců: jeden
- (D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(vi) originální zdroj:

(c) individuální izolát: us5

(xi) popis sekvence                      SEQ ID NO: 34

GTTAGTATGA GTGTCGTGCA GCCTCCAGGA CCCCCCTCC	40
CGGGAGAGCC ATAGTGGTCT GCGGAACCGG TGAGTACACC	80
GGAAATTGCCA GGACGACCGG GTCCTTTCTT GGATCAACCC	120
GCTCAATGCC TGGAGATTG GCGGTGCCCC CGCAAGACTG	160
CTAGCCGAGT AGTGTTGGGT CGCGAAAGGC CTTGTGGTAC	200
TGCCTGATAG GGTGCTTGCG AGTGCCCCGG GAGGTCTCGT	240
AGACCGTGCA CC	252

(2) informace o                      SEQ ID NO: 35

(i) charakteristiky sekvence:

- (A) délka: 252 nukleotidů
- (B) typ: nukleová kyselina
- (C) počet řetězců: jeden
- (D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(vi) originální zdroj:

(c) individuální izolát: aus1

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 35

GTTAGTATGA GTGTCGTGCA GCCTCCAGGA CCCCCCTCC	40
CGGGAGAGCC ATAGTGGTCT GCGGAACCGG TGAGTACACC	80
GGAATTGCCA GGACGACCGG GTCCTTTCTT GGATCAACCC	120
GCTCAATGCC TGGAGATTG GGCACGCCCC CGCAAGATCA	160
CTAGCCGAGT AGTGTGGGT CGCGAAAGGC CTTGTGGTAC	200
TGCCTGATAG GGTGCTTGGC AGTGCCCCGG GAGGTCTCGT	240
AGACCGTGCA CC	252

(2) informace o SEQ ID NO: 36

(i) charakteristiky sekvence:

- (A) délka: 252 nukleotidů
- (B) typ: nukleová kyselina
- (C) počet řetězců: jeden
- (D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(vi) originální zdroj:

- (C) individuální izolát: sp2

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 36

GTTAGTATGA GTGTCGTGCA GCCTCCAGGA CCCCCCTCC	40
CGGGAGAGCC ATAGTGGTCT GCGGAACCGG TGAGTACACC	80
GGAATTGCCA GGACGACCGG GTCCTTTCTT GGATAAACCC	120
GCTCAATGCC TGGAGATTG GCGTGCCCC CGCGAGACTG	160

CTAGCCGAGT AGTGTGGGT CGCGAAAGGC CTTGTGGTAC	200
TGCCTGATAG GGTGCTTGCG AGTGCCCCGG GAGGTCTCGT	240
AGACCGTGCA CC	252

(2) informace o . SEQ ID NO: 37

(i) charakteristiky sekvence:

- (A) délka: 252 nukleotidů
- (B) typ: nukleová kyselina
- (C) počet řetězců: jeden
- (D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(vi) originální zdroj:

(c) individuální izolát: gm2

(xi) popis sekvence: . SEQ ID NO: 37

GTTAGTATGA GTGTCGTGCA GCCTCCAGGA CCCCCCTCC	40
CGGGAGAGCC ATAGTGGTCT GCGGAACCGG TGAGTACACC	80
GGAATTGCCA GGACGACCGG GTCCTTTCTT GGATCAACCC	120
GCTCAATGCC TGGAGATTG GGCCTGCCCC CGCAAGACTG	160
CTAGCCGAGT AGTGTGGGT CGCGAAAGGC CTTGTGGTAC	200
TGCCTGATAG GGTGCTTGCG AGTGCCCCGG GAGGTCTCGT	240
AGACCGTGCA CC	252

(2) informace o SEQ ID NO: 38



(i) charakteristiky sekvence:

- (A) délka: 252 nukleotidů
- (B) typ: nukleová kyselina
- (C) počet řetězců: jeden
- (D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(vi) originální zdroj:

(C) individuální izolát: i21

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 38

GTTAGTATGA GTGTCGTGCA GCCTCCAGGA CCCCCCTCC	40
CGGGAGAGCC ATAGTGGTCT GCGGAACCGG TGAGTACACC	80
GGAATTGCCA GGACGACCGG GTCCTTTCTT GGATAAACCC	120
GCTCAATGCC TGGAGATTG GCGGTGCCCC CGCAAGACTG	160
CTAGCCGAGT AGTGTTGGGT CGCGAAAGGC CTTGTGGTAC	200
TGCCTGATAG GGTGCTTGCG AGTGCCCCGG GAGGTCTCGT	240
AGACCGTGCA CC	252

(2) informace o SEQ ID NO: 39

(i) charakteristiky sekvence:

- (A) délka: 252 nukleotidů
- (B) typ: nukleová kyselina
- (C) počet řetězců: jeden
- (D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(vi) originální zdroj:

(C) individuální izolát: us4

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 39

GTTAGTATGA .GTGTCGTGCA GCCTCCAGGA CCCCCCTCC	40
CGGGAGAGCC ATAGTGGTCT GCGGAACCGG TGAGTACACC	80
GGAATTGCCA GGACGACCGG GTCCTTTCTT GGATCAACCC	120
GCTCAATGCC TGGAGATTG GCGGTGCCCC CGCGAGACTG	160
CTAGCCGAGT AGTGTTGGGT CGCGAAAGGC CTTGTGGTAC	200
TGCCTGATAG GGTGCTTGCG AGTGCCCCGG GAGGTCTCGT	240
AGACCGTGCA CC	252

(2) informace o SEQ ID NO: 40

(i) charakteristiky sekvence:

(A) délka: ; 252 nukleotidů

(B) typ: nukleová kyselina

(C) počet řetězců: jeden

(D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: ; DNA

(vi) originální zdroj:

(C) individuální izolát: jh1

(xi) popis sekvence:

SEQ ID NO: 40

GTTAGTATGA GTGTCGTGCA GCCTCCAGGA CCCCCCTCC	40
CGGGAGAGCC ATAGTGGTCT GCGGAACCGG TGAGTACACC	80
GGAATTGCCA GGACGACCGG GTCCTTTCTT GGATCAACCC	120
GCTCAATGCC TGGAGATTG GCGTGCCCC CGCGAGACTG	160
CTAGCCGAGT AGTGTGGGT GCGAAAGGC CTTGTGGTAC	200
TGCCTGATAG GGTGCTTGG AGTGCCCCG GAGGTCTCGT	240
AGACCGTGCA TC	252

(2) informace o SEQ ID NO: 41

(i) charakteristiky sekvence:

- (A) délka: 252 nukleotidů
- (B) typ: nukleová kyselina
- (C) počet řetězců: jeden
- (D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(vi) originální zdroj:

(c) individuální izolát: nac5

(xi) popis sekvence:

SEQ ID NO: 41

GTTAGTATGA GTGTCGTGCA GCCTCCAGGA CCCCCCTCC	40
CGGGAGAGCC ATAGTGGTCT GCGGAACCGG TGAGTACACC	80
GGAATTGCCA GGACGACCGG GTCCTTTCTT GGATCAACCC	120
GCTCAATGCC TGGAGATTG GCGTGCCCC CGCGAGACTG	160

CTAGCCGAGT AGTGTTGGGT CGCGAAAGGC CTTGTGGTAC	200
TGCCTGATAG GGTGCTTGCG AGTGCCCCGG GAGGTCTCGT	240
AGACCGTGCA CC	252

(2) informace o SEQ ID NO: 42

(i) charakteristiky sekvence:

- (A) délka: 252 nukleotidů
- (B) typ: nukleová kyselina
- (C) počet řetězců: jeden
- (D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(vi) originální zdroj:

(c) individuální izolát: arg2

(xi) popis sekvence:	SEQ ID NO: 42	
GTTAGTATGA GTGTCGTGCA GCCTCCAGGA CCCCCCTCC		40
CGGGAGAGCC ATAGTGGTCT GCGGAACCGG TGAGTACACC		80
GGAATTGCCA GGACGACCGG GTCCTTTCTT GGATCAACCC		120
GCTCAATGCC TGGAGATTG GCGTGCCCC CGCGAGACTG		160
CTAGCCGAGT AGTGTTGGGT CGCGAAAGGC CTTGTGGTAC		200
TGCCTGATAG GGTGCTTGCG AGTGCCCCGG GAGGTCTCGT		240
AGACCGTGCA CC		252

(2) informace o SEQ ID NO: 43

(i) charakteristiky sekvence:

- (A) délka : 252 nukleotidů
- (B) typ: nukleová kyselina
- (C) počet řetězců: jeden
- (D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(vi) originální zdroj:

- (C) individuální izolát: spl

(xi) popis sekvence: : SEQ ID NO: 43

GTTAGTATGA GTGTCGTGCA GCCTCCAGGA CCCCCCTCC	40
CGGGAGAGCC ATAGTGGTCT GCGGAACCGG TGAGTACACC	80
GGAATGCCA GGACGACCGG GTCCTTTCTT GGATCAACCC	120
GCTCAATGCC TGGAGATTTG GGC GTGCCCC CGCGAGACTG	160
CTAGCCGAGT AGTGTGGGT CGCGAAAGGC CTTGTGGTAC	200
TGCCTGATAG GGTGCTTGCG AGTGCCCCGG GAGGTCTCGT	240
AGACCGTGCA CC	252

(2) informace o : SEQ ID NO: 44

(i) charakteristiky sekvence:

- (A) délka: 252 nukleotidů
- (B) typ: nukleová kyselina
- (C) počet řetězců: jeden
- (D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(vi) originální zdroj:

(C) individuální izolát: ghl

(xi) popis sekvence: . SEQ ID NO: 44

GTTAGTATGA GTGTCGTGCA GCCTCCAGGA CCCCCCTCC	40
CGGGAGAGCC ATAGTGGTCT GCGGAACCGG TGAGTACACC	80
GGAATTGCCA GGACGACCGG GTCCTTTCTT GGATCAACCC	120
GCTCAATGCC TGGAGATTG GGCGTGCCCC CGCGAGACTG	160
CTAGCCGAGT AGTGTTGGGT CCGGAAAGGC CTTGTGGTAC	200
TGCCTGATAG GGTGCTTGCG AGTGCCCCCG GAGGTCTCGT	240
AGACCGTGCA CC	252

(2) informace o . SEQ ID NO: 45

(i) charakteristiky sekvence:

- (A) délka: .. 252 nukleotidů
- (B) typ: nukleová kyselina
- (C) počet řetězců: jeden
- (D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(vi) originální zdroj:

(C) individuální izolát: i15

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 45

GTTAGTATGA GTGTCGTGCA GCCTCCAGGA CCCCCCTCC	40
CGGGAGAGCC ATAGTGGTCT GCGGAACCGG TGAGTACACC	80
GGAATTGCCA GGACGACCGG GTCCTTTCTT GGATCAACCC	120
GCTCAATGCC TGGAGATTG GCGGTGCCCC CGCGAGACTG	160
CTAGCCGAGT AGTGTGGGT CGCGAAAGGC CTTGTGGTAC	200
TGCCTGATAG GGTGCTTGG AGTGCCCCGG GAGGTCTCGT	240
AGACCGTGCA CC	252

(2) informace o SEQ ID NO: 46

(i) charakteristiky sekvence:

- (A) délka: 252 nukleotidů
- (B) typ: nukleová kyselina
- (C) počet řetězců: jeden
- (D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(vi) originální zdroj:

- (C) individuální izolát: i10

(xi) : SEQ ID NO: 46

GCTAGTATCA	GTGTCGTACA	GCCTCCAGGC	CCCCCCTCC	40
CGGGAGAGCC	ATAGTGGTCT	GCGGAACCGG	TGAGTACACC	80
GGAATTGCCG	GGAAGACTGG	GTCCTTTCTT	GGATAAACCC	120
ACTCTATGCC	CGGCCATTTG	GGCGTGCCCC	CGCAAGACTG	160
CTAGCCGAGT	AGCGTTGGGT	TGCGAAAGGC	CTGTGTTTAC	200
TGCCTGATAG	GGTGCTTGCG	AGTGCCCCCG	GAGGTCTCGT	240
AGACCGTGCA	TC			252

(2) . SEQ ID NO: 47

(i)

(A)	252
(B)	
(C)	
(D)	

(ii) : DNA

(vi)

(C)	arg6
-----	------

(xi) : SEQ ID NO: 47

GTTAGTATGA	GTCTCGTACA	GCCTCCAGGC	CCCCCCTCC	40
CGGGAGAGCC	ATAGTGGTCT	GCGGAACCGG	TGAGTACACC	80
GGAATTGCTG	GGAAGACTGG	GTCCTTTCTT	GGATAAACCC	120
ACTCTATGCC	CAGCCATTTG	GGCGTGCCCC	CGCAAGACTG	160



CTAGCCGAGT AGCGTTGGGT TCGGAAAGGC CTTGTGGTAC	200
TGCCTGATAG GGTGCTTGCG AGTGCCCCGG GAGGTCTCGT	240
AGACCGTGCA TC	252

(2) informace o : SEQ ID NO: 48

(i) charakteristiky sekvence:

- (A) délka: 252 nukleotidů
- (B) typ: nukleová kyselina
- (C) počet řetězců: jeden
- (D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(vi) originální zdroj:

(C) individuální izolát: s21

(xi) popis sekvence: : SEQ ID NO: 48

GTTAGTACGA GTGTCGTGCA GCCTCCAGGA CTCCCCCTCC	40
CGGGAGAGCC ATAGTGGTCT GCGGAACCGG TGAGTACACC	80
GGAATCGCTG GGGTGACCGG GTCCTTTCTT GGAGCAACCC	120
GCTCAATACC CAGAAATTG GGCCTGCCCC CGCGAGATCA	160
CTAGCCGAGT AGTGTTGGGT CCGGAAAGGC CTTGTGGTAC	200
TGCCTGATAG GGTGCTTGCG AGTGCCCCGG GAGGTCTCGT	240
AGACCGTGCA AC	252

(2) informace o : SEQ ID NO: 49

- (i) charakteristiky sekvence:
  - (A) délka: : 252 nukleotidů
  - (B) typ: nukleová kyselina
  - (C) počet řetězců: jeden
  - (D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

- (vi) originální zdroj:
  - (c) individuální izolát: gj61329

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 49

```
GTTAGTACGA GTGTCGTGCA GCCTCCAGGA CCCCCCTCC      40
CGGGAGAGCC ATAGTGGTCT GCGGAACCGG TGAGTACACC      80
GGAATCGCTG GGGTGACCGG GTCCTTTCTT GGAGTAACCC     120
GCTCAATACC CAGAAATTTG GGCGTGCCCC CGCGAGATCA     160
CTAGCCGAGT AGTGTGGGGT CGCGAAAGGC CTTGTGGTAC     200
TGCCTGATAG GGTGCTTGCG AGTGCCCCGG GAGGTCTCGT     240
AGACCGTGCA AC                                     252
```

(2) informace o SEQ ID NO: 50

- (i) charakteristiky sekvence:
  - (A) délka: 180 nukleotidů

- (B) typ: nukleová kyselina
- (C) počet řetězců: jeden
- (D) topologie: lineární

- (ii) typ molekuly: DNA
- (vi) originální zdroj:
  - (c) individuální izolát: sa3

(xi) popis sekvence : SEQ ID NO: 50

```
GTTAGTATGA GTGTCGAACA GCCTCCAGGA CCCCCCTCC      40
CGGGAGAGCC ATAGTGGTCT GCGGAACCGG TGAGTACACC      80
GGAATTGCCG GGATGACCGG GTCCTTTCTT GGATAAACCC     120
GCTCAATGCC CGGAGATTG  GCGGTGCCCC CGCGAGACTG     160
CTAGCCGAGT AGTGTTGGGT                               180
```

(2) informace o SEQ ID NO: 51

- (i) charakteristiky sekvence:
  - (A) délka: 180 nukleotidů
  - (B) typ: nukleová kyselina
  - (C) počet řetězců: jeden
  - (D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(vi) originální zdroj:

(C) individuální izolát: sa4

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 51  
GTTAGTATGA GTGTCGAACA GCCTCCAGGA CCCCCCTCC 40  
CGGGAGAGCC ATAGTGGTCT GCGGAACCGG TGAGTACACC 80  
  
GGAATTGCCG GGATGACCGG GTCCTTTCTT GGATAAACCC 120  
GCTCAATGCC CGGAGATTG GCGGTGCCCC CGCGAGACTG 160  
CTAGCCGAGT AGTGTGGGT 180

(2) informace o SEQ ID NO: 52

- (i) charakteristiky sekvence:  
(A) délka: 549 nukleotidů  
(B) typ: nukleová kyselina  
(C) počet řetězců: jeden  
(D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(vi) originální zdroj: (ATCC # 40394)  
(C) individuální izolát: hcvl

(xi) popis sekvence:                    SEQ ID NO: 52

ATGAGCACGA ATCCTAAACC TCAAAAAAAAA AACAAACGTA	40
ACACCAACCG TCGCCCACAG GACGTCAAGT TCCCGGGTGG	80
CGGTCAGATC GTTGGTGGAG TTTACTTGTG GCCGCGCAGG	120
GGCCCTAGAT TGGGTGTGCG CGCGACGAGA AAGACTTCCG	160
AGCGGTCGCA ACCTCGAGGT AGACGTCAGC CTATCCCCAA	200
GGCTCGTCCG CCCGAGGGCA GGACCTGGGC TCAGCCCCGG	240
TACCCTTGGC CCCTCTATGG CAATGAGGGC TGCGGGTGGG	280
CGGGATGGCT CCTGTCTCCC CGTGGCTCTC GGCCTAGCTG	320
GGGCCCCACA GACCCCGGC GTAGGTCGCG CAATTTGGGT	360
AAGGTCATCG ATACCCTTAC GTGCGGCTTC GCCGACCTCA	400
TGGGGTACAT ACCGCTCGTC GCGCCCCCTC TTGGAGGCGC	440
TGCCAGGGCC CTGGCGCATG GCGTCCGGGT TCTGGAAGAC	480
GGCGTGA ACT ATGCAACAGG GAACCTTCCT GGTGCTCTT	520
TCTCTATCTT CCTTCTGGCC CTGCTCTCT	549

(2) informace o                    SEQ ID NO: 53

- (i) charakteristiky sekvence:
- (A) délka: 549 nukleotidů
  - (B) typ: nukleová kyselina
  - (C) počet řetězců: jeden
  - (D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(vi) originální zdroj:

(c) individuální izolát: us5

(xi) popis sekvence: : SEQ ID NO: 53

ATGAGCACGA ATACTAAACC TCAAAGAAAA ACCAAACGTA	40
ACACCAACCG TCGCCACAG GACGTCAAGT TCCCGGGTGG	80
CGGTCAGATC GTTGGTGGAG TTTACTTGTT GCCGCGCAGG	120
GGCCCTAGAT TGGGTGTGCG CGCGACGAGG AAGACTTCCG	160
AGCGGTCGCA ACCTCGAGGT AGACGTCAGC CTATCCCCAA	200
GGCGCGTCGG CCCGAGGGCA GGACCTGGGC TCAGCCCGGG	240
TACCCTTGGC CCTCTATGG CAATGAGGGT TGCGGGTGGG	280
CGGGATGGCT CCTGTCTCCC CGTGGCTCTC GGCCTAGTTG	320
GGGCCCCACA GACCCCGGC GTAGGTCGCG CAATTTGGGT	360
AAGGTCATCG ATACCCTTAC GTGCGGCTTC GCCGACCACA	400
TGGGGTACAT ACCGCTCGTC GCGGCCCTC TTGGAGGCGC	440
TGCCAGGGCT CTGGCGCATG GCGTCCGGGT TCTGGAAGAC	480
GGCGTGAACT ATGCAACAGG GAACCTTCCT GGTGCTCTT	520
TCTCTATCTT CCTTCTGGCC CTGCTCTCT	549

(2) informace o SEQ ID NO: 54

(i) charakteristiky sekvence:

- (A) délka: 549 nukleotidů
- (B) typ: nukleová kyselina
- (C) počet řetězců: jeden
- (D) topologie: lineární

(ii) : typ molekuly: DNA

(vi) originální zdroj:

(c) individuální izolát: aus1

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 54

ATGAGCACGA ATCCTAAACC TCAAAGAAAA ACCAAACGTA	40
ACACCAACCG TCGCCACAG GACGTTAAGT TCCCGGGTGG	80
CGGTCAGATC GTTGGTGGAG TTTACTTGTT GCCGCGCAGG	120
GGCCCTAGAT TGGGTGTGCG CGCGACGAGG AAGACTTCCG	160
AGCGGTGCGA ACCTCGAGGT AGACGTCAGC CTATCCCTAA	200
GGCGCGTCGG CCCGAGGGCA GGACCTGGGC TCAGCCCGGG	240
TACCCCTGGC CCCTCTATGG TAATGAGGGT TCGGGATGGG	280
CGGGATGGCT CCTGTCCCCC CGTGGCTCTC GGCCTAGTTG	320
GGGCCCTACA GACCCCGGC GTAGGTCGCG CAATTGGGT	360
AAGGTCATCG ATACCCTCAC GTGCGGCTTC GCCGACCACA	400
TGGGGTACAT TCCGCTCGTT GCGCCCCCTC TTGGGGGCGC	440
TGCCAGGGCC CTGGCGCATG GCGTCCGGGT TCTGGAAGAC	480
GGCGTGAACT ATGCAACAGG GAATCTTCCT GGTGCTCTT	520
TCTCTATCTT CCTTCTGGCC CTTCTCTCT	549

(2) informace o SEQ ID NO: 55

(i) charakteristiky-sekvence:

- (A) délka: 549 nukleotidů
- (B) typ: nukleová kyselina
- (C) počet řetězců: jeden

(D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(vi) originální zdroj:

(c) individuální izolát: sp2

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 55

ATGAGCACGA ATCCTAAACC TCAAAGAAAA ACCAAACGTA	40
ACACCAACCG TCGCCCACAG GACGTCAAGT TCCCGGGTGG	80
CGGTCAAGTC GTTGGTGGAG TTTACTTGTT GCCGCGCAGG	120
GGCCCTAGAT TGGGTGTGCG CACGACGAGG AAGACTTCCG	160
AGCGGTGCGA ACCTCGAGGT AGACGTCAGC CCATCCCCAA	200
GGCTCGTCGA CCCGAGGGCA GGACCTGGGC TCAGCCCCGG	240
TACCCTTGCC CCCTCTATGG CAATGAGGGC TCGGGGTGGG	280
CGGGATGGCT CCTGTCTCCC CGTGGCTCTC GGCCTAGCTG	320
GGGCCCCACA GACCCCCGGC GTAGGTGCGG CAATTTGGGT	360
AAGGTCATCG ATACCCTTAC GTGCGGCTTC GCCGACCTCA	400
TGGGGTACAT ACCGCTCGTC GCGCCCCCTC TTGGAGGCCG	440
TGCCAGAGCC CTGGCGCATG GCGTCCGGGT TCTGGAAGAC	480
GGCGTGA ACT ATGCAACAGG GAACCTTCCC GGTGCTCTT	520
TCTCTATCTT CCTTCTGGCC CTGCTCTCT	549

(2) informace o SEQ ID NO: 56

(i) charakteristiky sekvence:

(A) délka: 549 nukleotidů

(B) typ: nukleová kyselina



- (C) počet řetězců: jeden
- (D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: : DNA

(vi) originální zdroj:  
(c) individuální izolát: gm2

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 56

ATGAGCACGA ATCCTAAACC TCAAAGAAGA ACCAAACGTA	40
ACACCAACCG TCGCCACAG GACGTCAAGT TCCCGGGTGG	80
CGGTCAGATC GTTGGTGGAG TTTACTTGTT GCCGCGCAGG	120
GGCCCTAGAT TGGGTGTGCG CGCGACGAGG AAGACTTCCG	160
AGCGGTTCGCA ACCTCGAGGT AGACGTCAGC CTATCCCCAA	200
GGCAGTTCGG CCCGAGGGTA GGACCTGGGC TCAGCCCGGG	240
TACCCTTGGC CCTCTATGG CAATGAGGGT TCGGGGTGGG	280
CGGGATGGCT CCTGTCTCCC CGCGGCTCTC GGCCTAACTG	320
GGGCCCCACA GACCCCGGC GTAGGTCGCG CAATTTGGGT	360
AAGGTCATCG ATACCCTTAC GTGCGGCTTC GCCGACCTCA	400
TGGGGTACAT ACCGCTCGTC GCGCCCCCTC TTGGAGGCGC	440
TGCCAGGGCC CTGGCGCATG GCGTCCGGGT TCTGGAAGAC	480
GGCGTGA ACT ATGCAACAGG GAACCTTCCT GGTGCTCTT	520
TCTCTATCTT CCTTCTGGCC CTGCTCTCT	549

(2) informace o SEQ ID NO: 57

(i) charakteristiky sekvence:

- (A) délka: 549 nukleotidů
- (B) typ: nukleová kyselina
- (C) počet řetězců: jeden
- (D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(vi) originální zdroj:

(C) individuální izolát: 121

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 57

ATGAGCACGA ATCCTAAACC TCAAAGAAAA ACCAAACGTA	40
ACACCAACCG TCGCCACAG GACGTCAAGT TCCCGGGTGG	80
CGGTCAGATC GTTGGTGGAG TTTACTTGTT GCCGCGCAGG	120
GGCCCTAGAT TGGGTGTGCG CGCGACGAGG AAGACTTCCG	160
AGCGGTGCGA ACCTCGTGGT AGACGCCAGC CTATCCCCAA	200
GGCGCGTCCG CCCGAGGGCA GGACCTGGGC TCAGCCCGGG	240
TACCCTTGGC CCCTCTATGG CAATGAGGGT TGCGGGTGGG	280
CGGGATGGCT CCTGTCTCCC CGTGGCTCTC GGCCTAGCTG	320
GGGCCCCACA GACCCCCGGC GTAGGTCGCG CAATTGGGT	360
AAGGTCATCG ATACCCTTAC GTGCGGCTTC GCCGACCTCA	400
TGGGGTACAT ACCGCTCGTC GCGCCCCCTC TTGGAGGCGC	440
TGCCAGGGCC CTGGCGCATG GCGTCCGGGT TCTGGAAGAC	480
GGCGTGAACT ATGCAACAGG GAACCTTCCT GGTGCTCTT	520
TTTCTATTTT CCTTCTGGCC CTGCTCTCT	549

(2) informace o SEQ ID NO: 58

- (i) charakteristiky sekvence:  
(A) délka: 549 nukleotidů  
(B) typ: nukleová kyselina  
(C) počet řetězců: jeden  
(D) topologie: lineární  
(ii) typ molekuly: DNA

- (vi) originální zdroj:  
(C) individuální izolát: us4

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 58

ATGAGCACGA ATCCTAAACC TCAAAGAAAA ACCAAACGTA	40
ACACCAACCG CCGCCACAG GACGTTAAGT TCCCGGGCGG	80
TGGCCAGGTC GTTGGTGGAG TTTACCTGTT GCCGCGCAGG	120
GGCCCCAGGT TGGGTGTGCG CGCGACTAGG AAGACTTCCG	160
AGCGGTCGCA ACCTCGTGGA AGGCGACAAC CTATCCCCAA	200
GGCTCGCCAG CCCGAGGGCA GGGCCTGGGC TCAGCCCGGG	240
TACCCTTGGC CCCTCTATGG CAATGAGGGT ATGGGGTGGG	280
CAGGATGGCT CCTGTCACCC CGTGGCTCTC GGCCTAGTTG	320
GGGCCCCACG GACCCCCGGC GTAGGTCGCG TAATTTGGGT	360
AAGGTCATCG ATACCCTCAC ATGCGGCTTC GCCGACCTCA	400
TGGGGTACAT TCCGCTCGTC GCGCCCCCCC TTAGGGGCGC	440
TGCCAGGGCC TTGGCGCATG GCGTCCGGGT TCTGGAGGAC	480
GGCGTGAACT ACGCAACAGG GAATCTGCCC GGTGCTCCT	520
TTTCTATCTT CCTCTGGCT CTGCTGTCC	549

(2) informace o SEQ ID NO: 59

(i) charakteristiky sekvenční:

- (A) délka: 549 nukleotidů
- (B) typ: nukleová kyselina
- (C) počet řetězců: jeden
- (D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(vi) originální zdroj:

(C) individuální izolát: jhl

(xi) popis sekvence .....: SEQ ID NO: 59

ATGAGCACAA ATCCTAAACC TCAAAGAAAA ACCAAACGTA	40
ACACCAACCG CCGCCACAG GACGTCAAGT TCCCGGGCGG	80
TGGTCAGATC GTTGGTGGAG TTTACCTGTT GCCGCGCAGG	120
GGCCCCAGGT TGGGTGTGCG CGCGACTAGG AAGACTTCCG	160
AGCGGTCGCA ACCTCGTGGGA AGGCGACAAC CTATCCCCAA	200
GGCTCGCCAG CCCGAGGGCA GGGCCTGGGC TCAGCCCCGG	240
TACCCMTGGC CCCTCTATGG CAACGAGGGT ATGGGGTGGG	280
CAGGATGGCT CCTGTCACCC CGTGGCTCTC GGCCTAGTTG	320
GGGCCCCACG GACCCCCGGC GTAGGTCGCG TAATTTGGGT	360
AAGGTCATCG ATACCCTCAC ATGCGGCTTC GCCGACCTCA	400
TGGGGTACAT TCCGCTTGTC GCGCCCCC TAGGGGGCGC	440
TGCCAGGGCC CTGGCACATG GTGTCCGGT TCTGGAGGAC	480
GGCGTGAAC ATGCAACAGG GAATTTGCC GGTGCTCTT	520

TCTCTATCTT CCTCTTGGCT CTGCTGTCC

549

(2) informace o SEQ ID NO: 60

(i) charakteristiky sekvence:

(A) délka: 549 nukleotidů

(B) typ: nukleová kyselina

(C) počet řetězců: jeden

(D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(vi) originální zdroj:

(C) individuální izolát: nac5

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 60

ATGAGCACAA ATCCTAAACC CCAAGAAAA ACCAAACGTA	40
ACACCAACCG TCGCCACAG GACGTCAAGT TCCGGGCGG	80
TGGTCAGATC GTTGGTGGAG TTTACCTGTT GCCGCGCAGG	120
GGCCCCAGGT TGGGTGTGCG CGCGACTAGG AAGACTTCCG	160
AGCGGTCGCA ACCTCGTGGA AGGCGACAAC CTATCCCCAA	200
GGCTCGCCGG CCCGAGGGCA GGTCCCTGGGC TCAGCCCCGG	240
TACCCTTGGC CCCTCTATGG CAACGAGGGT ATGGGGTGGG	280
CAGGATGGCT CCTGTACCC CGCGGCTCCC GGCCTAGTTG	320
GGGCCCCACG GACCCCCGGC GTAGGTCGCG TAATTTGGGT	360
AAGGTCATCG ATACCCTCAC ATGCGGCTTC GCCGACCTCA	400

TGGGGTACAT	TCCGCTCGTC	GGCGCCCCC	TAGGGGGCGC	440
TGCCAGGGCC	CTGGCACATG	GTGTCCGGGT	TCTGGAGGAC	480
GGCGTGAACT	ATGCAACAGG	GAATTTGCCT	GGTTGCTCTT	520
TCTCTATCTT	CCTCTTGGCT	CTGCTGTCC		549

(2) Informace o ... SEQ ID NO: 61

(i) charakteristiky sekvence:

- (A) délka: 549 nukleotidů
- (B) typ: nukleová kyselina
- (C) počet řetězců: jeden
- (D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(vi) originální zdroj:

(C) individuální izolát: arg2

(xi) popis sekvence:	SEQ ID NO: 61	
ATGAGCACGA	ATCCTAAACC	TCAAAGAAA ACCAAACGTA 40
ACACCAACCG	CCGCCACAG	GACGTCAAGT TCCCGGGCGG 80
TGGTCAGATC	GTTGGTGGAG	TTACTTGTT GCCGCGCAGG 120
GGCCCCAGGT	TGGGTGTGCG	CGCGACTAGG AAGACTTCCG 160
AGCGGTGCA	ACCTCGTGGA	AGGCGACAAC CTATCCCCAA 200
GGCTCGCCAG	CCCAGGGTA	GGGCCTGGGC TCAGCCCGGG 240
TACCCTTGGC	CCCTCTATGG	CAATGAGGGT ATGGGGTGGG 280
CAGGGTGGCT	CCTGTCCCC	CGCGGCTCCC GGCCTAGTTG 320

GGGCCCCACA GACCCCGGC GTAGGTCGCG TAATTGGGT	360
AAGGTCATCG ATACCTCAC ATGCGGCTTC GCCGACCTCA	400
TGGGTACAT TCCGCTCGTC GCGCCCCCCC TAGGGGGCGC	440
TGCCAGGGCC CTGGCGCATG GCGTCCGGGT TCTGGAGGAC	480
GGCGTGA ACT ATGCAACAGG GAATCTGCC GGTGCTCTT	520
TCTCTATCTT CCTCTGGCT TTGCTGTCC	549

(2) informace o SEQ ID NO: 62

(i) charakteristiky sekvence:

- (A) délka : 549 nukleotidů
- (B) typ: nukleová kyselina
- (C) počet řetězců: jeden
- (D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(vi) originální zdroj:

(C) individuální izolát: spl

(xi) popis sekvence : SEQ ID NO: 62

ATGAGCACGA ATCCTAAACC TCAAGAAAA ACCAAACGTA	40
ACACCAACCG CCGCCACAG GACGTCAAGT TCCCGGGCGG	80
TGGTCAGATC GTTGGTGGAG TTTACCTGTT GCCGCGCAGG	120
GGCCCCAGGT TGGGTGTGCG CGCGACTAGG AAGACTCCG	160
AGCGGTGCA ACCTCGTGGA AGGCGACAAC CTATCCCCAA	200
GGCTCGCCGG CCCGAGGGCA GGGCCTGGGC TCAGCCCGGG	240
TATCCTTGGC CCTCTATGG CAATGAGGGT CTGGGGTGGG	280

CAGGATGGCT CCTGTCACCC CGCGGCTCTC GGCCTAGCTG	320
GGGCCCTACC GACCCCCGGC GTAGGTCGCG CAACTTGGGT	360
AAGGTCATCG ATACCCTTAC GTGCGGCTTC GCCGACCTCA	400
TGGGGTACAT TCCGCTCGTC GCGCCCCCCC TTAGGGGCGC	440
TGCCAGGGCC CTGGCGCATG GCGTCCGGGT TCTGGAGGAC	480
GGCGTGAAC ATGCAACAGG GAATTTGCC GGTGCTCTT	520
TCTCTATCTT CCTCTGGCT TTGCTGTCC	549

(2) informace o SEQ ID NO: 63

(i) charakteristiky sekvence:

- (A) délka: : 549 nukleotidů
- (B) typ: nukleová kyselina
- (C) počet řetězců: jeden
- (D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(vi) originální zdroj:

(C) individuální izolát: ghl

(xi) popis sekvence:	SEQ ID NO: 63	
ATGAGCACGA ATCCTAAACC TCAAAGAAAA ACCAAACGTA		40
ACACCAACCG CCGCCCACAG GACGTCAAGT TCCCGGGCGG		80
TGGTCAGATC GTTGGTGGAG TTTACTTGTT GCCGCGCAGG		120
GGCCCCAGGT TGGGTGTGCG CGCGACTAGG AAGACTTCCG		160
AGCGGTGCGA ACCTCGTGGA AGGCGACAAC CTATCCCCAA		200



GGCTCGCCGG	CCCGAGGGCA	GGGCCTGGGC	TCAGCCCGGG	240
TACCCTTGGC	CCCTCTATGG	CAATGAGGGT	ATGGGGTGGG	280
CAGGATGGCT	CCTGTCACCC	CGTGGTTCTC	GGCCTAGTTG	320
GGGCCCCACG	GACCCCCGGC	GTAGGTCGGG	CAATTTGGGT	360
AAGATCATCG	ATACCCTCAC	GTGCGGCTTC	GCCGACCTCA	400
TGGGGTACAT	TCCGCTCGTC	GGCGCCCCCC	TAGGGGGCGC	440
TGCCAGGGCC	CTGGCGCATG	GCGTCCGGGT	TCTGGAGGAC	480
GGCGTGAAct	ATGCAACAGG	GAATCTGCCC	GGTGTCTCCT	520
TTTCTATCTT	CCTTCTGGCT	TTGCTGTCC		549

(2) informace o . SEQ ID NO: 64

(i) charakteristiky sekvence:

- (A) délka: . 549 nukleotidů
- (B) typ: nukleová kyselina
- (C) počet řetězců: jeden
- (D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(vi) originální zdroj:

(C) individuální izolát: i15

(xi) popis sekvence: : SEQ ID NO: 64

ATGAGCACGA	ATCCTAAACC	TCAAAGAAAA	ACCAAACGTA	40
ACACCAACCG	CCGCCCCACG	GACGTCAAGT	TCCCAGGGCGG	80
TGGTCAGATC	GTTGGTGGAG	TTTACCTGTT	GCCGCGCAGG	120

GGCCCCAGGT	TGGGTGTGCG	CGCGACTAGG	AAGACTTCCG	160
AGCGGTGCGA	ACCTCGTGGA	AGGCGACAAC	CTATCCCCAA	200
GGCTCGCCAG	CCCGAGGGCA	GGGCCTGGGC	TCAGCCCGGG	240
TACCCCTGGC	CCCTCTATGG	CAATGAGGGT	ATGGGGTGGG	280
CAGGATGGCT	CCTGTCACCC	CGCGGCTCCC	GGCCTAGTTG	320
GGGCCCCAAA	GACCCCGGC	GTAGGTCGCG	TAATTTGGGT	360
AAGGTCATCG	ATACCCTCAC	ATGCGGCTTC	GCCGACCTCA	400
TGGGGTACAT	TCCGCTCGTC	GGCGCCCCCT	TAGGGGGCGC	440
TGCCAGGGCC	CTGGCGCATG	GCGTCCGGGT	TCTGGAGGAC	480
GGCGTGAAct	ATGCAACAGG	GAATCTACCC	GGTTGCTCTT	520
TCTCTATCTT	CCTCTTGGCT	TTGCTGTCC		549

(2) informace o SEQ ID NO: 65

- (i) charakteristiky sekvence:
- (A) délka : 549 nukleotidů
  - (B) typ: nukleová kyselina
  - (C) počet řetězců: jeden
  - (D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly : DNA

(vi) originální zdroj:

(C) individuální izolát: i10

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 65

ATGAGCACAA ATCCTAAACC TCAAAGAAAA ACCAAAAGAA 40

ACACTAACCG CCGCCCACAG GACGTCAAGT TCCCGGGCGG	80
TGGCCAGATC GTTGGCGGAG TATACTTGCT GCCCGCAGG	120
GGCCCGAGAT TGGGTGTGCG CGCGACGAGG AAAACTTCCG	160
AACGATCCCA GCCACGCGGA AGGCGTCAGC CCATCCCTAA	200
AGATCGTCGC ACCGCTGGCA AGTCCTGGGG AAGGCCAGGA	240
TATCCTTGGC CCTGTATGG GAATGAGGGT CTCGGCTGGG	280
CAGGGTGGCT CCTGTCCCC CGTGGCTCTC GCCCTTCATG	320
GGGCCCCACT GACCCCCGGC ATAGATCGCG CAACTTGGGT	360
AAGGTCATCG ATACCCTAAC GTGCGGTTTT GCCGACCTCA	400
TGGGGTACAT TCCCGTCATC GCGCCCCCG TTGGAGGCGT	440
TGCCAGAGCT CTCGCCCACG GAGTGAGGGT TCTGGAGGAT	480
GGGGTAAATT ATGCAACAGG GAATTGCCC GGTGCTCTT	520
TCTCTATCTT TCTCTTAGCC CTCTTGTCT	549

(2) informace o . SEQ ID NO: 66

(i) charakteristiky sekvence:

(A) délka : 510 . nukleotidů

(B) typ: nukleová kyselina

(C) Počet řetězců: jeden

(D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: . DNA

(vi) originální zdroj:

(C) individuální izolát: arg6

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 66

ATGAGCACAA ATCCTCAACC TCAAAGAAA ACCAAAAGAA	40
ACACTAACCG CCGCCCACAG GACGTCAAGT TCCCGGGCGG	80
TGGTCAGATC GTTGGCGGAG TATACTTGTT GCCGCGCAGG	120
GGCCCCAGGT TGGGTGTGCG CGCGACGAGG AAAACTTCCG	160
AACGGTCCCA GCCACGTGGG AGGCGCCAGC CCATCCCCAA	200
AGATCGGCGC ACCACTGGCA AGTCCTGGGG GAAGCCAGGA	240
TACCCCTGGC CCCTGTATGG GAATGAGGGT CTCGGCTGGG	280
CAGGGTGGCT CCTGTCCCCC CGCGGTTCTC GCCCTTCATG	320
GGGCCCCACT GACCCCCGGC ATAGATCAGC CAACTTGGGT	360
AAGGTCATCG ATACCCTAAC GTGTGGTTTT GCCGACCTCA	400
TGGGGTACAT TCCCGTCGGT GGTGCCCCCG TTGGTGGTGT	440
CGCCAGAGCC CTTGCCCATG GGGTGAGGGT TCTGGAAGAC	480
GGGATAAATT ATGCAACAGG GAATCTGCCC	510

(2) informace o SEQ ID NO: 67

- (i) charakteristiky sekvence:
- (A) délka: 29 nukleotidů
  - (B) typ: nukleová kyselina
  - (C) počet řetězců: jeden
  - (D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 67

CAAACGTAAC ACCAACCGRC GCCCACAGG	29
---------------------------------	----

(2) informace o SEQ ID NO: 68

(i) charakteristiky sekvence:

(A) délka: 24 nukleotidů

(B) typ: nukleová kyselina

(C) počet řetězců: jeden

(D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence : SEQ ID NO: 68  
ACAGAYCCGC AKAGRTCCCC CACG

24

(2) informace o SEQ ID NO: 69

(i) charakteristiky sekvence:

(A) délka : 30 nukleotidů

(B) typ: nukleová kyselina

(C) počet řetězců: jeden

(D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence : SEQ ID NO: 69  
CGAACCTCGA GGTAGACGTC AGCCTATECC

30

(2) informace o . SEQ ID NO: 70

(i) charakteristiky sekvence:

- (A) délka: 30 nukleotidů
- (B) typ: nukleová kyselina
- (C) počet řetězců: jeden
- (D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence : SEQ ID NO: 70

GCAACCTCGT GGAAGGCGAC AACCTATCCC

30

(2) informace o SEQ ID NO: 71

(i) charakteristiky sekvence:

- (A) délka: 30 nukleotidů
- (B) typ: nukleová kyselina
- (C) počet řetězců: jeden
- (D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly : DNA

(xi) popis sekvence : SEQ ID NO: 71

GTCACCAATG ATTGCCCTAA CTCGAGTATT

30

(2) informace o SEQ ID NO: 72

(i) charakteristiky sekvence:

- (A) délka: 26 nukleotidů
- (B) typ: nukleová kyselina
- (C) počet řetězců: jeden
- (D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 72

GTCACGAACG ACTGCTCCAA CTC AAG 26

(2) informace o SEQ ID NO: 73

(i) charakteristiky sekvence:

- (A) délka: 28 nukleotidů
- (B) typ: nukleová kyselina
- (C) počet řetězců: jeden
- (D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 73

TGGACATGAT CGCTGGWGCY CACTGGGG 28

(2) informace o SEQ ID NO: 74

- (i) charakteristiky sekvence;
  - (A) délka: 28 nukleotidů
  - (B) typ: nukleová kyselina
  - (C) počet řetězců: jeden
  - (D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence : SEQ ID NO: 74

TGGAYATGGT GGYGGGGGCY CACTGGGG 28

(2) informace o SEQ ID NO: 75

- (i) charakteristiky sekvence:
  - (A) délka: 20 nukleotidů
  - (B) typ: nukleová kyselina
  - (C) počet řetězců: jeden
  - (D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly : DNA

(xi) popis sekvence: : SEQ ID NO: 75

ATGATGAACT GGTCVCCYAC 20

(2) informace o SEQ ID NO: 76

- (i) charakteristiky sekvence:



- (A) délka: 26 nukleotidů
- (B) typ: nukleová kyselina
- (C) počet řetězců: jeden
- (D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 76

ACCTTVGCC AGTTSCCCRC CATGGA 26

(2) informace o SEQ ID NO: 77

(i) charakteristiky sekvence:

- (A) délka: 22 nukleotidů
- (B) typ: nukleová kyselina
- (C) počet řetězců: jeden
- (D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 77

AACCCACTCT ATGYCCGGYC AT 22

(2) informace o SEQ ID NO: 78

(i) charakteristiky sekvence:

- (A) délka: 18 nukleotidů
- (B) typ: nukleová kyselina

- (C) počet řetězců: jeden
- (D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence : SEQ ID NO: 78

GAATCGCTGG GGTGACCG

18

(2) informace o SEQ ID NO: 79

(i) charakteristiky sekvence:

- (A) délka: 28 nukleotidů
- (B) typ: nukleová kyselina
- (C) počet řetězců: jeden
- (D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly : DNA

(xi) popis sekvence : SEQ ID NO: 75

CCATGAATCA CTCCCCTGTG AGGAACTA

28

(2) informace o SEQ ID NO: 80

(i) charakteristiky sekvence:

- (A) délka: 18 nukleotidů
- (B) typ: nukleová kyselina
- (C) počet řetězců: jeden

(D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence : SEQ ID NO: 80  
TTGCGGGGGC ACGCCCAA 18

(2) informace o SEQ ID NO: 81

(i) charakteristiky sekvence:

- (A) délka: .. 33 nukleotidů
- (B) typ: nukleová kyselina
- (C) počet řetězců: jeden
- (D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence : SEQ ID NO: 81  
YGAAGCGGGC ACAGTCARRC AAGARAGCAG GGC 33

(2) informace o SEQ ID NO: 82

(i) charakteristiky sekvence:

- (A) délka: . 33 nukleotidů
- (B) typ: nukleová kyselina
- (C) počet řetězců: jeden

(D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence : SEQ ID NO: 82

RTARAGCCCY GWGGAGTTGC GCACTTGGTR GGC

33

(2) informace o . SEQ ID NO: 83

(i) charakteristiky sekvence:

(A) délka: 33 nukleotidů

(B) typ: nukleová kyselina

(C) počet řetězců: jeden

(D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 83

RATACTCGAG TTAGGGCAAT CATTGGTGAC RTG

33

(2) informace o SEQ ID NO: 84

(i) charakteristiky sekvence:

(A) délka: 33 nukleotidů

(B) typ: nukleová kyselina

(C) počet řetězců: jeden

(D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 84  
AGYRTGCAGG ATGGYATCRK BCGYCTCGTA CAC 33

(2) informace o SEQ ID NO: 85

(i) charakteristiky sekvence:

- (A) délka: 33 nukleotidů
- (B) typ: nukleová kyselina
- (C) počet řetězců: jeden
- (D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 85  
GTTRCCCTCR CGAACGCAAG GGACRCACCC CGG 33

(2) informace o SEQ ID NO: 86

(i) charakteristiky sekvence:

- (A) délka: 33 nukleotidů
- (B) typ: nukleová kyselina
- (C) počet řetězců: jeden
- (D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: . SEQ ID NO: 86  
CGTRGGGGTY AYC GCCACCC AACACCTCGA GRC 33

(2) informace o SEQ ID NO: 87

(i) charakteristiky sekvence:

(A) délka : 33 nukleotidů

(B) typ: nukleová kyselina

(C) počet řetězců: jeden

(D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: : SEQ ID NO: 87  
CGTYGYGGGG AGTTTGCCRT CCTGGTGGC YAC 33

(2) informace o . SEQ ID NO: 88

(i) charakteristiky sekvence:

(A) délka : 33 nukleotidů

(B) typ: nukleová kyselina

(C) počet řetězců: jeden

(D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly : DNA

(xi) popis sekvence : SEQ ID NO: 88

CCCGACAAGC AGATCGATGT GACGTCGAAG CTG

33

(2) informace o SEQ ID NO: 89

(i) charakteristiky sekvence:

(A) délka : 33 nukleotidů

(B) typ: nukleová kyselina

(C) počet řetězců: jeden

(D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 89

CCCCACGTAG ARGGCCGARC AGAGRGTGGC GCY

33

(2) informace o SEQ ID NO: 90

(i) charakteristiky sekvence:

(A) délka: : 33 nukleotidů

(B) typ: nukleová kyselina

(C) počet řetězců: jeden

(D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly : DNA

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 90

YTGRCCGACA AGAAAGACAG ACCCGCAYAR GTC

33

(2) informace o SEQ ID NO: 91

(i) charakteristiky sekvence:

(A) délka : 33 nukleotidů

(B) typ: nukleová kyselina

(C) počet řetězců: jeden

(D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly : DNA

(xi) popis sekvence : SEQ ID NO: 91

CGTCCAGTGG YGCCTGGGAG AGAAGGTGAA CAG

33

(2) informace o SEQ ID NO: 92

(i) charakteristiky sekvence:

(A) délka : 33 nukleotidů

(B) typ: nukleová kyselina

(C) počet řetězců: jeden

(D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence : SEQ ID NO: 92

GCCGGGATAG ATRGARCAAT TGCARYCTTG CGT

33



(2) informace o SEQ ID NO: 93

- (i) charakteristiky sekvence:
  - (A) délka: 33 nukleotidů
  - (B) typ: nukleová kyselina
  - (C) počet řetězců: jeden
  - (D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 93  
CATATCCCAT GCCATGCGGT GACCCGTTAY ATG 33

(2) informace o SEQ ID NO: 94

- (i) charakteristiky sekvence:
  - (A) délka : 33 nukleotidů
  - (B) typ: nukleová kyselina
  - (C) počet řetězců: jeden
  - (D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 94  
YACCAAYGCC GTCGTAGGGG ACCARTTCAT CAT 33

(2) informace o SEQ ID NO: 95

(i) charakteristiky sekvence:

(A) délka: 33 nukleotidů

(B) typ: nukleová kyselina

(C) počet řetězců: jeden

(D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence:

SEQ ID NO: 95

GATGGCTTGT GGGATCCGGA GYASCTGAGC YAY

33

(2) informace o SEQ ID NO: 96

(i) charakteristiky sekvence:

(A) délka: 33 nukleotidů

(B) typ: nukleová kyselina

(C) počet řetězců: jeden

(D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence:

SEQ ID NO: 96

GACTCCCCAG TGRGCWCCAG CGATCATRTC CAW

33

(2) informace o SEQ ID NO: 97

(i) charakteristiky sekvence:

- (A) délka : 33 nukleotidů
- (B) typ: nukleová kyselina
- (C) počet řetězců: jeden
- (D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence : SEQ ID NO: 97

CCCCACCATG GAGAAATACG CTATGCCCGC YAG 33

(2) informace o SEQ ID NO: 98

(i) charakteristiky sekvence:

- (A) délka: 33 nukleotidů
- (B) typ: nukleová kyselina
- (C) počet řetězců: jeden
- (D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly : DNA

(xi) popis sekvence : SEQ ID NO: 98

TAGYAGCAGY ACTACYARGA CCTTCGCCCA GTT 33

(2) informace o SEQ ID NO: 99

(i) charakteristiky sekvence:

- (A) délka : 33 nukleotidů
- (B) typ: nukleová kyselina

- (C) počet řetězců: jeden
- (D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 99  
GSTGACGTGR GTKTCYGGT CRACGCCGC RAA 33

(2) informace o SEQ ID NO: 100

(i) charakteristiky sekvence:

- (A) délka: : 33 nukleotidů
- (B) typ: nukleová kyselina
- (C) počet řetězců: jeden
- (D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 100  
GGAAGYTGGG ATGGTYARRC ARGASAGCAR AGC 33

(2) informace o SEQ ID NO: 101

(i) charakteristiky sekvence:

- (A) délka: : 33 nukleotidů
- (B) typ: nukleová kyselina
- (C) počet řetězců: jeden

(D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence : SEQ ID NO: 101  
GTAYAYYCCG GACRCGTTGC GCACTTCRTA AGC 33

(2) informace o SEQ ID NO: 102

(i) charakteristiky sekvence:

- (A) délka: 33 nukleotidů
- (B) typ: nukleová kyselina
- (C) počet řetězců: jeden
- (D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 102  
AATRCTTGMG TTGGAGCART CGTTYGTGAC ATG 33

(2) informace o SEQ ID NO: 103

(i) charakteristiky sekvence:

- (A) délka: 33 nukleotidů
- (B) typ: nukleová kyselina
- (C) počet řetězců: jeden
- (D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: : SEQ ID NO: 103  
.RGYRTGCATG ATCAYGTCCG YYGCTCATA CAC 33

(2) informace o SEQ ID NO: 104

(i) charakteristiky sekvence:

- (A) délka: 33 nukleotidů
- (B) typ: nukleová kyselina
- (C) počet řetězců: jeden
- (D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: : SEQ ID NO: 104  
RTTGTYTCC CGRACGCARG GCACGCACCC RGG 33

(2) informace o SEQ ID NO: 105

(i) charakteristiky sekvence:

- (A) délka : 33 nukleotidů
- (B) typ: nukleová kyselina
- (C) počet řetězců: jeden
- (D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly : DNA

(xi) popis sekvence: : SEQ ID NO: 105  
CGTGGGRGTS AGCGCYACCC AGCARCGGGA GSW 33

(2) informace o SEQ ID NO: 106

(i) charakteristiky sekvence:

(A) délka : 33 nukleotidů

(B) typ: nukleová kyselina

(C) počet řetězců: jeden

(D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence : SEQ ID NO: 106  
YGTRGTGGGG AYGCTGKHRT TCCTGGCCGC VAR 33

(2) informace o SEQ ID NO: 107

(i) charakteristiky sekvence:

(A) délka : 33 nukleotidů

(B) typ: nukleová kyselina

(C) počet řetězců: jeden

(D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 107

CCCRACGAGC AARTCGACRT GRCGTCGTAW TGT

33

(2) informace o SEQ ID NO: 108

(i) charakteristiky sekvence:

(A) délka: 33 nukleotidů

(B) typ: nukleová kyselina

(C) počet řetězců: jeden

(D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence : SEQ ID NO: 108

YCCCACGTAC ATAGCSGAMS AGARRGYAGC CGY

33

(2) informace o : SEQ ID NO: 109

(i) charakteristiky sekvence:

(A) délka: 33 nukleotidů

(B) typ: nukleová kyselina

(C) počet řetězců: jeden

(D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence : SEQ ID NO: 109

CTGGGAGAYR AGRAAAACAG ATCCGCARAG RTC

33



(2) informace o SEQ ID NO: 110

(i) charakteristiky sekvence:

(A) délka: 33 nukleotidů

(B) typ: nukleová kyselina

(C) počet řetězců: jeden

(D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 110

YGTCTCRTGC CGGCCAGSEG AGAAGGTGAA YAG

33

(2) informace o SEQ ID NO: 111

(i) charakteristiky sekvence:

(A) délka: 33 nukleotidů

(B) typ: nukleová kyselina

(C) počet řetězců: jeden

(D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 111

CCCGGGATAG AKKGAGCART TGCAKTCCTG YAC

33

(2) informace o SEQ ID NO: 112

(i) charakteristiky sekvence:

(A) délka: 33 nukleotidů

(B) typ: nukleová kyselina

(C) počet řetězců: jeden

(D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 112

CATATCCCAA GCCATRCGRT GGCCTGAYAC CTG

33

(2) informace o SEQ ID NO: 113

(i) charakteristiky sekvence:

(A) délka: 33 nukleotidů

(B) typ: nukleová kyselina

(C) počet řetězců: jeden

(D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 113

CACTARGGCT GYYGTRGGYG ACCAGTTCAT CAT

33

(2) informace o SEQ ID NO: 114

(i) charakteristiky sekvence:

(A) délka: : 33 nukleotidů

(B) typ: nukleová kyselina

(C) počet řetězců: jeden

(D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: : SEQ ID NO: 114

GACRGCTTGT GGGATCCGGA GTAAC TCGCA YAC 33

(2) informace o SEQ ID NO: 115

(i) charakteristiky sekvence:

(A) délka: 33 nukleotidů

(B) typ: nukleová kyselina

(C) počet řetězců: jeden

(D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence : SEQ ID NO: 115

GACTCCCCAG TGRGCCCCCG CCACCATRTC CAT 33

(2) informace o SEQ ID NO: 116

(i) charakteristiky sekvence:

- (A) délka: 33 nukleotidů
- (B) typ: nukleová kyselina
- (C) počet řetězců: jeden
- (D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 116  
GAGG CAGGGCCCGC YAG ... SCCACCATG GAWWAGTAGG CAAGGCCCGC YAG ... 33

(2) informace o SEQ ID NO: 117

- (i) charakteristiky sekvence:
  - (A) délka: 33 nukleotidů
  - (B) typ: nukleová kyselina
  - (C) počet řetězců: jeden
  - (D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 117  
GAGTAGCATC ACAATCAADA CCTTAGCCCA GTT 33

(2) informace o SEQ ID NO: 118

- (i) charakteristiky sekvence:
  - (A) délka: 33 nukleotidů
  - (B) typ: nukleová kyselina

(C) počet řetězců: jeden

(D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 118

YGWCRYGYRG GTRTKCCCGT CAACGCCGGG AAA 33

(2) informace o SEQ ID NO: 119

(i) charakteristiky sekvence:

(A) délka: 33 nukleotidů

(B) typ: nukleová kyselina

(C) počet řetězců: jeden

(D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 119

TCCTCACAGG GGAGTGATTC ATGGTGGAGT GTC 33

(2) informace o SEQ ID NO: 120

(i) charakteristiky sekvence:

(A) délka: 33 nukleotidů

(B) typ: nukleová kyselina

(C) počet řetězců: jeden

(D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 120

ATGGCTAGAC GCTTTCTGCG TGAAGACAGT AGT 33

(2) INFORMATION FOR SEQ ID NO: 121

(i) charakteristiky sekvence:

(A) délka: 33 nukleotidů

(B) typ: nukleová kyselina

(C) počet řetězců: jeden

(D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: : SEQ ID NO: 121

GCCTGGAGGC TGCACGRCAC TCATACTAAC GCC 33

(2) informace o : SEQ ID NO: 122

(i) charakteristiky sekvence:

(A) délka: 33 nukleotidů

(B) typ: nukleová kyselina

(C) počet řetězců: jeden

(D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 122  
CGCAGACCAC TATGGCTCTY CCGGGAGGGG GGG

33

(2) informace o SEQ ID NO: 123

(i) charakteristiky sekvence:

(A) délka: 33 nukleotidů

(B) typ: nukleová kyselina

(C) počet řetězců: jeden

(D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 123  
TCRTCCYGGC AATCCGGTG TACTCACCGG TTC

33

(2) informace o SEQ ID NO: 124

(i) charakteristiky sekvence:

(A) délka: 33 nukleotidů

(B) typ: nukleová kyselina

(C) počet řetězců: jeden

(D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 124  
GCATIGAGCG GGTTDATCCA AGAAAGGACC CGG 33

(2) informace o SEQ ID NO: 125

(i) charakteristiky sekvence:

- (A) délka: 33 nukleotidů
- (B) typ: nukleová kyselina
- (C) počet řetězců: jeden
- (D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 125  
AGCAGTCTYG CGGGGGCAG CCCAARTCTC CAG 33

(2) informace o : SEQ ID NO: 126

(i) charakteristiky sekvence:

- (A) délka: 33 nukleotidů
- (B) typ: nukleová kyselina
- (C) počet řetězců: jeden
- (D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence : SEQ ID NO: 126



ACAAGGCCTT TCGCGACCCA ACACTACTCG GCT

33

(2) informace o SEQ ID NO: 127

(i) charakteristiky sekvence:

(A) délka: 33 nukleotidů

(B) typ: nukleová kyselina

(C) počet řetězců: jeden

(D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence : SEQ ID NO: 127

GGGGCACTCG CAAGCACCTT ATCAGGCAGT ACC

33

(2) informace o SEQ ID NO: 128

(i) charakteristiky sekvence:

(A) délka: 33 nukleotidů

(B) typ: nukleová kyselina

(C) počet řetězců: jeden

(D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 128

YGTGCTCATG RTGCACGGTC TACGAGACCT CCC

33

(2) informace o: SEQ ID NO: 129

(i) charakteristiky sekvence:

(A) délka: 33 nukleotidů

(B) typ: nukleová kyselina

(C) počet řetězců: jeden

(D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 129

GTTACGTTTG KTTYTTYTTT GRGGTTTRGG AWT

33

(2) informace o: SEQ ID NO: 130

(i) charakteristiky sekvence:

(A) délka: 33 nukleotidů

(B) typ: nukleová kyselina

(C) počet řetězců: jeden

(D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 130

CGGGAACTTR ACGTCCTGTG GCGRCGGTT GGT

33

(2) informace o SEQ ID NO: 131

CHARACTERISTICS:

(i) charakteristiky sekvence:

- (A) délka: 33 nukleotidů  
(B) typ: nukleová kyselina  
(C) počet řetězců: jeden  
(D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 131

CARGTAAACT CCACCRACGA TCTGRCCRCC RCC

33

(2) informace o SEQ ID NO: 132

(i) charakteristiky sekvence:

- (A) délka : 33 nukleotidů  
(B) typ: nukleová kyselina  
(C) počet řetězců: jeden  
(D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: : SEQ ID NO: 132  
RCGCACACCC AAYCTRGGGC CCCTGCGCGG CAA

33

(2) informace o SEQ ID NO: 133

(1) charakteristiky sekvence:

CHARACTERISTICS:

LEN: 33 nucleotides

NUCLEIC ACID:

SEQUENCE:

DESCRIPTION:

(A) délka : 33 nukleotidů

(B) typ: nukleová kyselina

(C) počet řetězců: jeden

(D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence : SEQ ID NO: 133  
AGGTTGCGAC CGCTCGGAAG TCTTYCTRGT CGC

33

(2) informace o SEQ ID NO: 134

(1) charakteristiky sekvence:

(A) délka : 33 nukleotidů

(B) typ: nukleová kyselina

(C) počet řetězců: jeden

(D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: : SEQ ID NO: 134

RCGHRCCTTG GGGATAGGCT GACGTCWACC TCG

33

(2) informace o SEQ ID NO: 135

(i) charakteristiky sekvence:

- (A) délka: 33 nukleotidů
- (B) typ: nukleová kyselina
- (C) počet řetězců: jeden
- (D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 135

RCGHRCCTTG GGGATAGGTT GTCGCCWTCC ACG

33

(2) informace o SEQ ID NO: 136

(i) charakteristiky sekvence:

- (A) délka: 33 nukleotidů
- (B) typ: nukleová kyselina
- (C) počet řetězců: jeden
- (D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 136

YCCRGGCTGR GCCCAGRYCC TRCCCTCGGR YYG

33

(2) informace o SEQ ID NO: 137

(i) charakteristiky sekvence:

- (A) délka: ; 33 : nukleotidů
- (B) typ: nukleová kyselina
- (C) počet řetězců: jeden
- (D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 137  
BSHRCCCTCR TTRCCTAGA GGGGCCADGG RTA 33

(2) informace o SEQ ID NO: 138

(i) charakteristiky sekvence:

- (A) délka: 33 nukleotidů
- (B) typ: nukleová kyselina
- (C) počet řetězců: jeden
- (D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 138  
GCCRCGGGGW GACAGGAGCC ATCCYGCCCA CCC 33

(2) informace o SEQ ID NO: 139

(i) charakteristiky sekvence:

(A) délka: 33 nukleotidů

(B) typ: nukleová kyselina

(C) počet řetězců: jeden

(D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 139

CCGGGGGTCY GTGGGGCCCC AYCTAGGCCG RGA

33

(2) informace o SEQ ID NO: 140

(i) charakteristiky sekvence:

(A) délka: 33 nukleotidů

(B) typ: nukleová kyselina

(C) počet řetězců: jeden

(D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 140

ATCGATGACC TTACCCAART TRCGCGACCT RCG

33

(2) informace o SEQ ID NO: 141

(i) charakteristiky sekvence:

- (A) délka : 33 nukleotidů
- (B) typ: nukleová kyselina
- (C) počet řetězců: jeden
- (D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

DESCRIPTION: SEQ ID NO: 141  
GENE: CCL4ORF1  
(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 141  
CCCCATGAGR TCGGCGARGC CGCAYGTRAG GGT 33

(2) informace o SEQ ID NO: 142

(i) charakteristiky sekvence:

- (A) délka : 33 nukleotidů
- (B) typ: nukleová kyselina
- (C) počet řetězců: jeden
- (D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 142  
GCCYCCWARR GGGCGCCGA CGAGCGGWAT RTA 33

(2) informace o SEQ ID NO: 143

(i) charakteristiky sekvence:

- (A) délka : 33 nukleotidů
- (B) typ: nukleová kyselina



(C) počet řetězců: jeden

(D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 143

AACCCGGACR CCRTGYGCCA RGGCCCTGGC AGC

33

(2) informace o SEQ ID NO: 144

(i) charakteristiky sekvence:

(A) délka : 33 nukleotidů

(B) typ: nukleová kyselina

(C) počet řetězců: jeden

(D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 144

RTTCCCTGTT GCATAGTTCA CGCCGTCYTC CAG

33

(2) informace o SEQ ID NO: 145

(i) charakteristiky sekvence:

(A) délka: 33 nukleotidů

(B) typ: nukleová kyselina

(C) počet řetězců: jeden

(D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 145

CARRAGGAAG AKAGAGAAAG AGCAACCRGG MAR

33

(2) informace o SEQ ID NO: 146

(i) charakteristiky sekvence:

(A) délka: 20 nukleotidů

(B) typ: nukleová kyselina

(C) počet řetězců: jeden

(D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 146

AGGCATAGGA CCCGTGTCTT

20

(2) informace o SEQ ID NO: 147

(i) charakteristiky sekvence:

(A) délka: 20 nukleotidů

(B) typ: nukleová kyselina

(C) počet řetězců: jeden

(D) topologie: lineární

(ii) typ molekuly: DNA

(xi) popis sekvence: SEQ ID NO: 147

CTTCTTTGGA GAAAGTGGTG

20

JUDr. Otakar ČVORČÍK  
advokát

PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ	URAD	030750	E.J.
PŘÍL.		DOŠLO	
		25. IV. 96	

## P A T E N T O V É   N Á R O K Y

1. Kompozice, zahrnující přirozeně se nevyskytující nukleovou kyselinu mající non-HCV-1 nukleotidovou sekvenci vybránou z osmi nebo více nukleotidů z jaderné oblasti vybránou ze sekvencí označených ID čísla 53-66.
2. Kompozice podle nároku 1, kde uvedená non-HCV-1 nukleotidová sekvence představuje jeden nebo více genotypů HCV.
3. Kompozice podle nároku 2, kde uvedená non-HCV-1 sekvence představuje sekvenci prvního genotypu a je definována sekvencemi označenými 53 až 57 v jaderném regionu.
4. Kompozice podle nároku 1, kde uvedená přirozeně se nevyskytující nukleová kyselina má nukleotidovou sekvenci, odpovídající jednomu nebo více genotypům viru hepatitidy C.
5. Kompozice podle nároku 4, kde uvedená přirozeně se nevyskytující nukleová kyselina má nukleotidovou sekvenci, odpovídající sekvenci prvního genotypu viru hepatitidy C, který je definován sekvencemi 53-57 v jaderném regionu.
6. Kompozice podle nároku 4, kde uvedená přirozeně se nevyskytující nukleová kyselina má nukleotidovou sekvenci, odpovídající sekvenci druhého genotypu viru hepatitidy C, který je definován sekvencemi 58-64 v jaderném regionu.
7. Kompozice podle nároku 4, kde uvedená přirozeně se

nevyskytující nukleová kyselina má nukleotidovou sekvenci, odpovídající sekvenci třetího genotypu viru hepatitidy C, který je definován sekvencemi 65-66 v jaderném regionu.

8. Kompozice podle nároku 1, kde uvedená přirozeně se nevyskytující kyselina je schopna nastartování reakce syntézy nukleové kyseliny za vzniku nukleové kyseliny, mající nukleotidovou sekvenci, odpovídající viru hepatitidy C.

9. Kompozice podle nároku 1, kde uvedená přirozeně se nevyskytující nukleová kyselina má značkovací prostředky pro detekci hybridizačního produktu.

10. Kompozice podle nároku 1, kde uvedená přirozeně se nevyskytující nukleová kyselina má nosičové prostředky pro separaci hybridizačního produktu z roztoku.

11. Kompozice podle nároku 1, kde uvedená přirozeně se nevyskytující nukleová kyselina brání transkripci nebo translaci virové nukleové kyseliny.

12. Způsob tvorby hybridizačního produktu s HCV nukleovou kyselinou, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje následující stupně:

a) umístění nukleové kyseliny, mající osm nebo více nukleotidů non-HCV-1 sekvence hepatitis C virálního genomu, v jaderném regionu představovanou sekvencemi označenými jako 53-66 do podmínek, za kterých hybridizační podmínky mohou být využity, uvedená nukleová kyselina vytvoří hybridizační produkt s uvedenou HCV nukleovou kyselinou za hybridizačních podmínek a

b) využití hybridizačních podmínek k vytvoření hybridizačního

produktu za přítomnosti HCV nukleové kyseliny.

13. Způsob podle nároku 12, v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedená nukleotidová sekvence odpovídá non-HCV-1 nukleotidové sekvenci, odpovídající jednomu nebo více genotypům HCV.

14. Způsob podle nároku 12, v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedená nukleotidová sekvence představuje první genotyp, kde první genotyp je definován sekvencemi číslovanými 53-57 v jaderném regionu.

15. Způsob podle nároku 12, v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedený hybridizační produkt je schopen nastartování reakce syntézy nukleové kyseliny.

16. Způsob podle nároku 12, v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedená přirozeně se nevyskytující nukleová kyselina má značkové prostředky pro detekci hybridizačního produktu.

17. Způsob podle nároku 12, v y z n a č u j í c í s e t í m, že přirozeně se nevyskytující nukleová kyselina má nosné prostředky pro separaci hybridizačního produktu z roztoku.

18. Způsob podle nároku 12, v y z n a č u j í c í s e t í m, že přirozeně se nevyskytující nukleová kyselina brání transkripci nebo translaci virové nukleové kyseliny.

19. Způsob detekce jednoho nebo více genotypů HCV, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje  
a) umístění nukleové kyseliny, mající nukleotidovou sekvenci osmi nebo více nukleotidů z jednoho nebo více genotypů HCV genomu z jaderného regionu vybranou ze sekvencí se Seq.ID čísla

S2 až 66, za podmínek, kdy hybridizační podmínky mohou být vyvolány,

b) vyvolání hybridizačních podmínek za vzniku hybridizačního produktu za přítomnosti HCV nukleové kyseliny a

c) sledování, jak nukleová kyselina vytváří hybridizační produkt, kde tento hybridizační produkt indikuje přítomnost genotypu HCV.

JUDr. Otakar ŠVORČÍK  
advokát